

審議結果報告書

令和 3 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

- [販 売 名] ウパシタ静注透析用25 μ g シリンジ、同静注透析用50 μ g シリンジ、同静注透析用100 μ g シリンジ、同静注透析用150 μ g シリンジ、同静注透析用200 μ g シリンジ、同静注透析用250 μ g シリンジ、同静注透析用300 μ g シリンジ
- [一 般 名] ウパシカルセトナトリウム水和物
- [申 請 者 名] 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 令和 2 年 8 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

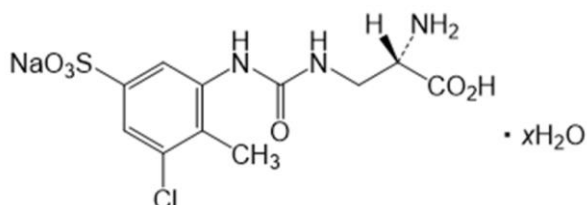
令和3年4月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ、同静注透析用 50 µg シリンジ、同静注透析用 100 µg シリンジ、同静注透析用 150 µg シリンジ、同静注透析用 200 µg シリンジ、同静注透析用 250 µg シリンジ、同静注透析用 300 µg シリンジ
- [一般名] ウパシカルセトナトリウム水和物
- [申請者] 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 令和2年8月25日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にウパシカルセトナトリウムとして 25 µg、50 µg、100 µg、150 µg、200 µg、250 µg 又は 300 µg を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： $C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S \cdot xH_2O$

分子量： 373.75 (水和物を除いたナトリウム塩として)

化学名：

(日本名) 3-([(2S)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル)アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム水和物

(英名) Monosodium 3-([(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzene sulfonate hydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

[用法及び用量]

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして1回25 µgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回50 µgとすることができる。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回25~300 µgの範囲内で適宜用量を調整する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年3月16日

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

申請品目

- [販売名] ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ、同静注透析用 50 µg シリンジ、同静注透析用 100 µg シリンジ、同静注透析用 150 µg シリンジ、同静注透析用 200 µg シリンジ、同静注透析用 250 µg シリンジ、同静注透析用 300 µg シリンジ
- [一般名] ウパシカルセトナトリウム水和物
- [申請者] 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 令和2年8月25日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にウパシカルセトナトリウムとして 25 µg、50 µg、100 µg、150 µg、200 µg、250 µg 又は 300 µg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 µg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。患者の状態に応じて開始用量を 1 回 50 µg とすることができる。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 回 25～300 µg の範囲内で適宜用量を調整し、透析終了時の返血時に投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....45
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価.....46

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）は、慢性腎臓病（CKD）の進行に伴うリン（P）の排泄低下及びビタミンD活性化障害に伴う血中カルシウム（Ca）濃度低下により副甲状腺ホルモン（PTH）の過剰分泌が引き起こされることで生じる（「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」社団法人日本透析医学会編 2012年〈CKD-MBD 診療ガイドライン〉）。SHPT患者におけるPTHの過剰分泌は、骨吸収を亢進させることで骨痛や骨折を生じ、骨から血中へのCaやPの放出を過剰亢進させることで心血管等の石灰化を引き起こし、生命予後にも影響を及ぼす。また、PTHの過剰分泌が持続することにより副甲状腺過形成を生じ、SHPTの病態を更に進行させる。このような背景から、CKD-MBD診療ガイドラインでは、透析患者における血清P、Ca及びPTH濃度の管理目標値が示されており、血清インタクトPTH（iPTH）濃度の管理目標は60～240 pg/mLとされている。

SHPTにおけるPTH管理を目的とした薬物治療としては、Ca感知受容体（CaSR）作動薬のシナカルセト、エボカルセト及びエテルカルセチド、活性型ビタミンD製剤等が患者の状態に応じて用いられている。

ウパシカルセトナトリウム水和物（本薬）は、味の素製薬株式会社（現EAファーマ株式会社）により創製されたCaSR作動薬である。本薬はシナカルセトで課題となっている上部消化管障害の発現頻度を軽減すること、またエテルカルセチドと同様に透析終了時に透析回路より投与される注射剤であるため、水分摂取が制限されかつリン吸着剤等の経口剤の併用が多い透析患者におけるコンプライアンス向上や患者の服薬負担の軽減等を期待して開発された。

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

本薬は、2021年2月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のウパシカルセトナトリウム水和物は、味の素株式会社によりMF登録番号302MF10078としてMFに登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、吸着・脱着等温線、融点、pH、解離定数、分配係数、旋光度、結晶形及び粒子径について検討されている。原薬は、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR（¹H-及び¹³C-NMR）、旋光度及び単結晶X線結晶構造解析により確認されている。また、原薬は不斉炭素を1つ有し、S配位体が製剤の製造に使用される。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS、IR及び炎色反応）、純度試験（類

縁物質〈LC〉、鏡像異性体〈LC〉及び残留溶媒〈GC〉)、水分(容量滴定法)、エンドトキシン及び定量法(LC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	60±5%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)+プラスチックドラム	24カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをプラスチックドラムで室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ(1 mL)あたりウパシカルセトナトリウムとして 25 µg、50 µg、100 µg、150 µg、200 µg、250 µg 又は 300 µg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ポリプロピレン製シリンジに注射液を充填したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入試験、溶解、XXXXXXXXXX、組立・表示・包装、保管・試験工程からなる。重要工程として、XXXXXXXXXX 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(UV/VIS 及び LC)、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質〈LC〉)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法(LC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。長期保存試験及び加速試験では 25 µg 製剤、150 µg 製剤及び 300 µg 製剤を用いたブラケットティング法が適用され、50 µg 製剤、100 µg 製剤、200 µg 製剤及び 250 µg 製剤を用いた試験は省略されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	5±3℃	—	ポリプロピレン製パレル/塩素化ブチルゴム栓/プラスチック包装	24カ月
加速試験		25±2℃	60±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製バレル、塩素化ブチルゴム栓及びブリスター包装を用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、CaSR に対する作用及び作用様式、CaSR に対する代謝物の作用、iPTH 分泌抑制作用、副甲状腺過形成抑制作用並びに異所性石灰化抑制作用が検討された。副次的薬理試験として、CaSR 以外の受容体等に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用が検討された。なお、*in vivo* 試験では生理食塩液が溶媒として用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CaSR に対する作用

3.1.1.1 ヒト CaSR に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca^{2+} 存在下で本薬 0.1～10,000 nmol/L を添加した際の細胞内 Ca^{2+} 濃度が測定された。本薬は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させ、 EC_{50} 値は 10.8 nmol/L であった。

3.1.1.2 ヒト CaSR に対する作用様式 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、0、10 及び 1,000 nmol/L の本薬存在下で 0.1～1.6 mmol/L の Ca^{2+} を添加した際の細胞内 Ca^{2+} 濃度が測定された。本薬は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させるとともに、細胞外 Ca^{2+} 濃度に対する細胞内 Ca^{2+} 濃度反応曲線を細胞外 Ca^{2+} 濃度の低濃度側へ移動させた。

3.1.1.3 ヒト CaSR に対する代謝物の作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca^{2+} 存在下で本薬の代謝物 M1、M2 及び M3 0.01～1,000 $\mu\text{mol/L}$ をそれぞれ添加した際の細胞内 Ca^{2+} 濃度が測定された。M1 及び M2 は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、 EC_{50} 値はそれぞれ 100 及び 1.42 $\mu\text{mol/L}$ であった。M3 は 1,000 $\mu\text{mol/L}$ まで影響しなかった。

3.1.2 iPTH 分泌抑制作用

3.1.2.1 血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 0 (溶媒)、0.03、0.3 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を経時測定した。本薬はいずれの投与群においても血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を一過性に低下させた (表 3)。

表3 血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度

		溶媒群 (8例)	0.03 mg/kg 群 (8例)	0.3 mg/kg 群 (8例)	3 mg/kg 群 (8例)
血清 iPTH 濃度 (pg/mL)	投与前	120.5±23.4	147.6±22.3	154.4±22.9	98.6±13.5
	投与 0.25 時間後	139.8±19.5	32.7±7.1	18.1±2.8	16.5±1.2
	投与 0.5 時間後	162.9±21.7	199.1±28.2	15.4±0.4	16.0±1.0
	投与 1 時間後	97.2±10.4	171.6±12.6	91.6±25.2	24.1±2.1
	投与 3 時間後	103.4±10.8	173.2±9.9	284.7±24.6	206.7±29.2
	投与 6 時間後	145.5±13.9	169.6±14.6	266.7±53.0	316.8±32.5
	投与 12 時間後	163.4±21.4	201.6±23.9	173.3±26.5	171.9±14.8
血清 Ca 濃度 (mg/dL)	投与前	9.4±0.1	9.5±0.1	9.5±0.1	9.4±0.1
	投与 0.25 時間後	9.2±0.1	8.7±0.1	8.7±0.1	8.5±0.1
	投与 0.5 時間後	9.3±0.1	8.6±0.1	8.3±0.1	8.1±0.1
	投与 1 時間後	9.3±0.1	8.6±0.1	7.7±0.1	7.3±0.1
	投与 3 時間後	9.3±0.1	9.4±0.1	8.8±0.1	7.8±0.1
	投与 6 時間後	9.4±0.1	9.6±0.1	9.7±0.1	9.3±0.1
	投与 12 時間後	9.0±0.1	9.3±0.1	9.4±0.1	9.3±0.1

平均値±標準誤差

3.1.2.2 アデニン誘発腎不全ラットにおける血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

正常ラットに溶媒又はアデニン誘発腎不全ラット¹⁾ (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒)、0.1、1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を経時測定した。本薬はいずれの投与群においても血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を対照群 (アデニン誘発腎不全ラットに溶媒投与) と比較して低下させた (表 4)。

表4 血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度

		正常群 (6例)	対照群 (6例)	0.1 mg/kg 群 (6例)	1 mg/kg 群 (6例)	10 mg/kg 群 (6例)
血清 iPTH 濃度 (pg/mL)	投与前	86.6±8.0	733.0±100.0	745.0±81.4	703.7±67.7	836.1±57.8
	投与 0.25 時間後	104.1±12.6	1,135.0±98.3	171.8±16.1	149.0±12.5	180.2±15.2
	投与 3 時間後	97.3±6.7	1,107.7±117.5	201.7±37.2	126.4±6.8	124.8±8.1
	投与 6 時間後	91.8±7.5	1,121.6±81.3	405.3±77.9	157.2±41.7	178.8±39.0
	投与 24 時間後	75.3±12.5	1,153.5±87.4	895.0±98.6	636.5±120.5	421.3±74.3
	投与 48 時間後	96.6±14.2	1,309.3±129.6	1,022.6±170.0	742.7±85.9	447.7±49.4
	投与 72 時間後	87.1±7.3	1,381.4±183.7	1,056.7±128.0	881.1±85.1	753.7±65.2
血清 Ca 濃度 (mg/dL)	投与前	9.5±0.1	9.1±0.2	9.2±0.1	9.0±0.1	9.1±0.2
	投与 0.25 時間後	9.0±0.2	9.2±0.1	9.1±0.1	9.2±0.1	9.0±0.2
	投与 3 時間後	10.3±0.1	9.6±0.2	8.5±0.2	7.9±0.1	8.0±0.1
	投与 6 時間後	9.8±0.1	9.2±0.2	7.9±0.1	7.2±0.1	7.2±0.1
	投与 24 時間後	10.3±0.3	9.6±0.3	9.2±0.2	7.5±0.1	6.7±0.1
	投与 48 時間後	9.9±0.1	9.3±0.2	9.4±0.1	8.0±0.1	6.6±0.1
	投与 72 時間後	9.7±0.1	8.9±0.1	9.4±0.1	8.4±0.1	7.4±0.3

平均値±標準誤差

3.1.3 異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

正常ラットに溶媒又はアデニン誘発腎不全ラット¹⁾ (各群 11~12 例) に本薬 0 (溶媒)、0.2 及び 1 mg/kg を週 3 回 3 週間反復静脈内投与した。異所性石灰化の指標として組織 (胸部大動脈、心臓及び腎臓) 中 Ca 量及び胸部大動脈 von Kossa 陽性面積割合、副甲状腺過形成の指標として副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数をそれぞれ評価した。本薬は、対照群 (アデニン誘発腎不全ラットに溶媒投与) と比較して、いずれの指標も用量依存的に低下させた (表 5)。

¹⁾ 雄性ラットに 0.75% アデニン含有飼料を 4 週間摂取させ、腎不全を誘発した。

表5 アデニン誘発腎不全ラットにおける異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用

	正常群 (14例)	対照群 (12例)	0.2 mg/kg 群 (11例)	1 mg/kg 群 (12例)
胸部大動脈 Ca 量 (mg/g)	0.17±0.01	14.82±1.81	7.90±1.65	0.52±0.16
心臓 Ca 量 (mg/g)	0.09±0.00	0.49±0.07	0.27±0.05	0.12±0.01
腎臓 Ca 量 (mg/g)	0.14±0.01	1.30±0.19	0.53±0.11	0.21±0.04
胸部大動脈 von Kossa 陽性面積割合 (%)	0.0±0.0	24.9±3.5	14.6±2.9	0.2±0.1
副甲状腺重量 (mg/kg)	1.32±0.07 ^{a)}	10.38±0.91	5.84±0.38	4.48±0.31
副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数 (count/mm ²)	286.6±15.3 ^{a)}	1,059.1±91.3 ^{b)}	489.6±99.9	235.3±56.7

平均値±標準誤差

a) 13例

b) 11例

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

60種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用が検討された。本薬 50 µmol/L は、いずれの標的に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表6に示す試験成績が提出された。

表6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢 神経系	ラット (雄各群 6例)	一般症状、行動 (機能観察総合評価法)	10、100、1,000 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293細胞 (各群 5標本)	hERG 電流	100、300、1,000 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-3
	モルモット摘出 乳頭筋標本 (各群 5標本)	静止膜電位、活動電位 (活動電位 振幅、活動電位持続時間等)	100、300、1,000 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	イヌ (雄各群 4例)	血圧 (収縮期、拡張期及び平均血 圧)、心拍数、心電図	10、100、1,000 mg/kg	単回 静脈内	影響なし ^{a)}	4.2.1.3-5
呼吸系	ラット (雄各群 6例)	1回換気量、呼吸数、分時換気量	10、100、1,000 mg/kg	単回 静脈内	影響なし	4.2.1.3-2

a) 100 mg/kg 以上の投与群で投与中及び投与後に嘔吐又は吐気が認められた。当該所見に関する申請者の考察は 5.R.1 参照。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

SHPT 患者における PTH の過剰分泌は、骨吸収の亢進に伴う高骨代謝回転を促すことで、骨中の Ca や P が血中に過剰放出され、血管及び軟組織の石灰化並びに線維性骨炎を引き起こす。また、PTH の過剰分泌の持続は副甲状腺過形成を生じ、SHPT の病態を更に進行させる。

本薬は、PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖等を制御する CaSR 作動薬である。本薬は濃度依存的に細胞外 Ca²⁺濃度に対する細胞内 Ca²⁺濃度反応曲線を低濃度側へ移動させたことから、CaSR に対してアロステリックに作用し CaSR を活性化すると考える (3.1.1 参照)。また、本薬はアデニン誘発腎不全ラットにおいて PTH 分泌を抑制するとともに (3.1.2 参照)、異所性石灰化や副甲状腺過形成を抑制した (3.1.3 参照)。以上から、本薬は SHPT に対し効果を発揮すると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえると、SHPT に対する本薬の効果は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬の非標識体又は [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。

非標識体投与時における本薬未変化体及び代謝物 (M1 (アセチル抱合体)、M2 (グルタミン酸抱合体) 及び M3 (酸化的脱アミノ化体)) の血漿中濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は、いずれの動物種においても未変化体 5 ng/mL、代謝物 (M1 及び M2) 1 ng/mL 及び代謝物 (M3) 2 ng/mL であった。

ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの放射能の測定には液体シンチレーションカウンター、定量的全身オートラジオグラフィ法、HPLC-RAD 又は LC/MS が用いられ、ラットの本薬未変化体及び代謝物 (M1 及び M2) の血漿中濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられた。ラットの血漿中濃度の定量下限値は、未変化体及び各代謝物ともに 2 ng/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性ラットに、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、AUC_{0-∞} は概ね用量に比例して増加した。なお、代謝物 (M1 及び M2) は僅かに検出された。

表 7 雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を単回静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	3	3.6±0.4	1.2±0.1
3	3	9.4±1.2	1.5±0.4
10	3	26.6±1.8	6.5±1.7

平均値±標準偏差

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-6)

ラットに本薬を 26 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。AUC_{0-24h} は概ね用量に比例して増加し、性差は認められなかった。反復投与による明らかな血漿中本薬濃度の蓄積性は認められなかった。なお、代謝物 (M1、M2 及び M3) は僅かに検出された。

表 8 ラットに本薬を 26 週間反復静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
雄	10	1 日目	20	1.6
		13 週目	29	1.8
		26 週目	25	1.0
	100	1 日目	170	1.7
		13 週目	249	7.9
		26 週目	279	6.3
	1,000	1 日目	2,160	3.7
		13 週目	2,840	4.7
		26 週目	3,200	4.1
雌	10	1 日目	14	0.7
		13 週目	21	1.9
		26 週目	22	0.8
	100	1 日目	154	3.4
		13 週目	207	7.9
		26 週目	251	1.6
	1,000	1 日目	2,160	5.6
		13 週目	2,590	5.9
		26 週目	3,180	1.6

各時点 3 例の平均値

4.1.2.2 イヌ反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-10)

イヌに本薬を 39 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、AUC_{0-24h} は概ね用量に比例して増加した。反復投与に伴う明らかな血漿中本薬濃度の蓄積性は認められなかった。また、血漿中薬物動態パラメータに性差は認められなかった。なお、代謝物 (M1、M2 及び M3) は僅かに検出された。

表 9 イヌに本薬を 39 週間反復静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
雄	3	1 日目	3	12±1	1.7±0.0
		26 週目	3	13±1	1.2±0.1
		39 週目	3	16±2	1.9±0.3
	30	1 日目	3	117±4	3.2±1.1
		26 週目	3	129±13	2.5±1.0
		39 週目	3	143±10	3.2±1.1
	300	1 日目	5	1,190±120	3.5±0.3
		26 週目	5	1,260±110	3.1±1.1
		39 週目	5	1,230±50	3.0±0.9
雌	3	1 日目	3	12±1	1.4±0.2
		26 週目	3	16±1	1.4±0.1
		39 週目	3	17±1	1.5±0.2
	30	1 日目	3	130±18	3.3±0.1
		26 週目	3	145±18	3.8±0.2
		39 週目	3	148±23	2.6±0.9
	300	1 日目	5	1,150±60	3.4±0.1
		26 週目	5	1,300±120	3.6±0.1
		39 週目	5	1,300±90	3.7±0.2

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 及び 3)

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 72 時間後までの各組

織中²⁾の放射能濃度推移が検討された。放射能濃度は、殆どの組織において投与5分後に最高値を示し、経時的に減少した。投与5分後の放射能濃度は腎臓、腎皮質及び腎髄質で高く、それぞれ血漿の8.1、9.1及び4.4倍であったが、経時的に減少し、投与72時間後の放射能濃度は投与5分後の放射能濃度の0.5%以下であった。また、雄性有色ラットに本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回静脈内投与し、投与168時間後までの各組織中³⁾の放射能濃度推移が検討された。放射能濃度は投与24時間後には殆どの組織で検出されなかった。眼球等の色素含有組織における集積性は認められなかった。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿を用いて本薬の¹⁴C標識体(0.01~10 µg/mL)のタンパク結合が検討された。タンパク結合率はそれぞれ4.4~10.1%、20.9~24.0%、23.9~26.9%、21.3~22.8%及び44.2~45.6%であり、検討した濃度範囲で明らかな濃度依存性は認められなかった。

40 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液及び0.8 mg/mL ヒト α_1 -酸性糖タンパク溶液に本薬の¹⁴C標識体(0.01~10 µg/mL)を添加したときのタンパク結合率はそれぞれ39.6~41.1%及び0.9~1.6%であり、本薬はヒト血漿において主にヒト血清アルブミンに結合すると考えられた。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液を用いて本薬の¹⁴C標識体(0.01~10 µg/mL)の血球移行性が検討された。血球移行率はそれぞれ6.9~9.8%、6.6~9.9%、6.2~8.7%、7.0~9.3%及び5.5~9.0%であり、検討した濃度範囲で明らかな濃度依存性は認められなかった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過 (CTD 4.2.2.3-5)

妊娠ラットに本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを妊娠18日目に単回静脈内投与したときの、投与24時間後までの母体及び胎児の組織中⁴⁾放射能濃度が測定された。母体及び胎児において、組織中放射能濃度は投与0.5又は6時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。投与6から24時間後の胎児の各組織/母体血漿中濃度比は、1.5~11.8であった。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて本薬の¹⁴C標識体の代謝が検討された。いずれの動物種でも本薬は未変化体として98.8~99.8%存在し、殆ど代謝されなかった。主な代謝物としてラット及びイヌで代謝物M1、イヌ及びヒトで代謝物M2、ラット、イヌ及びヒトで代謝物M3が僅かに検出された。ヒト特異的な代謝物はなかった。

4.3.2 血漿中、肝臓中、腎臓中、尿中、糞中及び胆汁中の代謝物の割合 (CTD 4.2.2.2-2 及び 4.2.2.4-4)

²⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、下垂体、眼球、外涙腺、ハーダー腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、頸部リンパ節、甲状腺、気管、胸腺、心臓、肺、大動脈、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、膵臓、食道、胃、小腸、盲腸、大腸、精巣上体、精巣、精囊、前立腺、膀胱、白色脂肪、褐色脂肪、皮膚、骨格筋、大腿骨及び骨髄

³⁾ 血液、大脳、眼球、脈絡膜、心臓、肺、肝臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、精巣、白色皮膚、有色皮膚、骨格筋及び骨

⁴⁾ 母体では血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、舌下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、大動脈、肝臓、腎臓、子宮、卵巣、胎盤、羊膜及び羊水、胎児では、全身、血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管における放射能濃度が検討された。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与時の血漿中、肝臓中、腎臓中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 1 時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の 68.1%）及び代謝物 M1（血漿中総放射能の 18.3%）が認められた。投与 1 時間後までの肝臓中には主に未変化体（肝臓中総放射能の 64.5%）及び代謝物 M1（肝臓中総放射能の 15.5%）が認められた。投与 1 時間後までの腎臓中には主に未変化体（腎臓中総放射能の 81.3%）が認められた。投与 24 時間までの尿中には主に代謝物 M1（総投与放射能の 98.5%）が認められた。投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体（総投与放射能の 1.6%）及び代謝物 M1（総投与放射能の 2.3%）が認められた。

また、胆管カニューレ処置を施した雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内投与時の胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 4 時間後までの胆汁中には主に未変化体（総投与放射能の 0.8%）及び代謝物 M1（総投与放射能の 1.8%）が認められた。

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 6 時間後までの血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の 73.0%）が認められた。投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体（総投与放射能の 87.5%）が認められた。投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体（総投与放射能の 1.6%）が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5-1 及び 2）

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率、投与 48 時間後までの呼気中放射能排泄率は、それぞれ 89.6%、6.4%及び 0%（検出限界未満）であった。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 96.0%、1.5%及び 3.2%であった。

4.4.2 イヌにおける尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-2）

雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 92.6%及び 2.6%であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁中排泄（CTD 4.2.2.5-3）

分娩後 11 又は 12 日目の雌性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの乳汁中への排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後で最高値（157 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 0.24 倍）を示し、その後、経時的に低下した。乳汁／血漿中放射能濃度の AUC_{0-∞}比は 0.31 であった。以上より、本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用（CTD 4.2.2.6-2）

ヒト肝細胞と本薬（0.1、1 及び 5 µg/mL）をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討され、本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても mRNA の誘導作用を示さなかった。

4.5.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.6-1）

ヒト肝ミクロソームと本薬 (100 µg/mL) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁵⁾ (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、CYP2E1 に対して阻害作用 (IC₅₀: 106 µg/mL) を示したが、その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (100 µg/mL) をインキュベートしたときの、各 UGT 分子種⁶⁾ (1A1 及び 2B7) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、いずれの UGT 分子種に対しても検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター基質性の検討 (CTD 4.2.2.6-3)

MDR1 及び BCRP を発現させた MDCKII 細胞に本薬 1~5 µg/mL を添加したところ、本薬は MDR1 及び BCRP の基質ではないことが示された。

4.5.4 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-3 及び 4)

MDR1 及び BCRP を発現させた MDCKII 細胞に本薬 (0.1~5 µg/mL) を添加したときの、各トランスポーターに対する阻害作用⁷⁾ を検討した結果、本薬は、検討された濃度範囲においていずれの基質の輸送に対しても阻害作用を示さなかった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 (0.1~5 µg/mL) を添加したときの、各トランスポーターに対する阻害作用⁸⁾ を検討した結果、本薬は、検討された濃度範囲においていずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されていると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験 (毒性の発現機序に関する試験) が実施された。なお、*in vivo* 試験において、生理食塩液が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された。また、ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験及びイヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与時の結果

⁵⁾ 以下が基質として評価された。

CYP1A2: フェナセチン、2B6: ププロピオン、2C8: パクリタキセル、2C9: ジクロフェナク、2C19: (S)-メフェニトイン、2D6: プフラロール、2E1: クロルゾキサゾン及び 3A4: ミダゾラム及びテストステロン

⁶⁾ 以下が基質として評価された。

UGT1A1: エストラジオール、2B7: アジドチミジン

⁷⁾ 以下が基質として評価された。

MDR1: ジゴキシシン、BCRP: プラゾシン

⁸⁾ 以下が基質として評価された。

OATP1B1 及び OAT3: エストロン-3-硫酸、OATP1B3: β-エストラジオール 17- (β-D-グルクロニド)、OAT1: *p*-アミノ馬尿酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: メトホルミン

から、本薬の急性毒性が評価された(表 10)。静脈内投与における概略の致死量は、ラットで 1,000 mg/kg、イヌで 1,000 mg/kg 超と判断された。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0、1,000、2,000	≥1,000：半眼、尿量増加 2,000：活動性低下、腹臥	>2,000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	0、10、100、1,000	4 週間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験における初回投与時の結果 死亡又は切迫屠殺：1,000 (雄 1/12 例) 異常行動 (跳躍等)、発声、腹臥、横臥、浅呼吸、自発運動の亢進、自発運動の低下	1,000	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0、1、10、100、1,000	2 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与時の結果 ≥100：嘔吐	>1,000	参考 4.2.3.2-7

5.2 反復投与毒性試験

ラット (最長 26 週間) 及びイヌ (最長 39 週間) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 11)。主な所見として、ラット及びイヌで血中 Ca 及び P 濃度の変化並びに水晶体混濁が認められ、その他、ラットで尿性状の変化、尿中 Ca 及び P 排泄量の変化、心筋症、大腿骨骨梁の増加、胆管上皮の肥大並びに腺胃のびらん、イヌで QT/QTc 間隔の延長が認められた。これらの所見は、いずれも本薬の薬理作用に基づく直接的又は二次的影響に起因すると判断された。なお、ラット 26 週間反復静脈内投与毒性試験及びイヌ 39 週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量 (ラット：10 mg/kg/日、イヌ：3 mg/kg/日) における曝露量 (ラット：C_{max} で 42.6/42.7 µg/mL (雄/雌) 及び AUC_{0-168h} で 177.8/154.0 µg·h/mL (雄/雌)、イヌ：C_{max} で 12.9/11.4 µg/mL (雄/雌) 及び AUC_{0-168h} で 112.0/116.9 µg·h/mL (雄/雌)) は、臨床最高用量 (300 µg、週 3 回) 投与時の推定曝露量 (C_{max} で 42.4 ng/mL 及び AUC_{0-168h} で 3,090 ng·h/mL) と比較して、C_{max} で 1,005 倍/1,007 倍 (雄/雌) 及び 304 倍/269 倍 (雄/雌)、AUC で 58 倍/50 倍 (雄/雌) 及び 36 倍/38 倍 (雄/雌) であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週 (1回/日) +休薬2週	0, 10, 100, 1,000	<p>≥10: 摂水量の高値、尿量の高値、尿比重・尿 pH の低値</p> <p>≥100: 水晶体混濁、血中 Ca・Cl 濃度の低値、血中 P の高値、腺胃粘膜のびらん (雌)、投与部位 (尾) の出血の頻度の高値 (雌)</p> <p>1,000: 網状赤血球数の高値 (雄)、APTT の延長 (雌)、尿中 Na・Cl 排泄量の低値、血中 ALT・AST (雄)・BUN・クレアチニンの高値、投与部位 (尾) の出血・線維化の頻度の高値・程度の増悪 (雌)</p> <p>回復性: あり (水晶体混濁が認められた)</p>	10	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	静脈内	13週 (1回/日) +休薬4週	0, 10, 100, 1,000	<p>死亡又は切迫屠殺: 1,000 (雄 1/15 例)</p> <p>間代性痙攣、腹臥、横臥、大脳・小脳の軽微な出血^{a)}</p> <p>≥10: 摂水量の高値、尿量の高値 (雄)、尿浸透圧の低値 (雄)、尿中 Ca・P 排泄量の高値</p> <p>≥100: 水晶体前皮質の混濁、血中 Ca・Cl 濃度の低値、血中 P 濃度の高値、投与部位 (尾) の血管周囲の出血・線維化の頻度の高値・程度の増悪</p> <p>1,000: 体重増加抑制 (雄)、水晶体変性 (雄)、尿中タンパク質陽性例割合の高値 (雌)、尿潜血陽性例割合の高値、尿沈渣の小円形上皮細胞、尿中 Na・Cl 排泄量の低値、尿中 K 排泄量の高値 (雄)、血中 BUN (雄)・クレアチニンの高値、血中 K 濃度の低値 (雄)、副腎球状帯の肥大 (雄)、腺胃のびらん、胆管上皮の肥大、投与部位 (尾) の血管内膜の肥厚</p> <p>回復性: あり (水晶体前皮質の限局性混濁、肝臓の胆管上皮の肥大が認められた)</p>	10	4.2.3.2-5
雌雄ラット (SD)	静脈内	26週 (1回/日) +休薬8週	0, 10, 100, 1,000	<p>死亡又は切迫屠殺: 1,000 (雄 2/18 例)</p> <p>間代性痙攣、腹臥、横臥^{a)}</p> <p>≥10: 摂水量の高値、尿量の高値、尿浸透圧の低値、尿中 Ca 排泄量の高値</p> <p>≥100: 血中 Ca 濃度の低値、血中 P 濃度・ALP の高値、心筋症 (雄)、胆管上皮の肥大 (雌)</p> <p>10, 100: 尿中 P 排泄量の高値</p> <p>1,000: 摂餌量の低値 (雄)、体重増加抑制 (雄)、尿中タンパク質陽性例割合の高値 (雌)、尿沈渣の赤血球 (雄)、尿中 K 排泄量の高値 (雄)、尿中 Cl 排泄量の低値 (雄)、尿潜血陽性例割合の高値、尿沈渣中の小円形上皮細胞の出現例割合の高値、水晶体変性、血中 BUN・クレアチニンの高値、血中 Cl 濃度の低値、白血球数・リンパ球数の高値 (雄)、フィブリノゲンの高値、γ-GTP の高値 (雌)、腺胃のびらんの増強 (雌)、大腿骨の骨梁の増加 (雌)、投与部位 (尾) への影響 (血管内膜の肥厚、血管周囲の出血・線維化、血管の再疎通、血管・血管周囲の変性・壊死 (雄)、表皮の潰瘍 (雄))</p> <p>回復性: あり (水晶体前皮質の混濁が認められた)</p>	10	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4週 (1回/日) +休薬2週	0, 3, 30, 300	<p>≥3: 血中 Ca 濃度の経時的な低下</p> <p>≥30: 嘔吐、流涎、QTc 間隔の延長、血中 Ca 濃度の低値</p> <p>300: QT 間隔の延長、血中 P 濃度の高値、血中 Cl 濃度の低値</p> <p>回復性: あり</p>	3	4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	13週 (1回/日) +休薬4週	0, 3, 30, 300	<p>≥3: 流涎、血中 Ca 濃度の経時的な低下、血中 PTH 濃度の低値</p> <p>≥30: 嘔吐、QT 間隔・QTc 間隔・ST 間隔の延長、血中 Ca・Cl 濃度の低値、血中 P 濃度の高値</p> <p>300: 水晶体の縫合線混濁</p> <p>回復性: あり (水晶体の縫合線混濁が認められた)</p>	3	4.2.3.2-9
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	39週 (1回/日) +休薬4週	0, 3, 30, 300	<p>≥3: 流涎、血中 Ca 濃度の経時的な低下、血中 PTH 濃度の低値、血中 Cl 濃度の低値</p> <p>≥30: 嘔吐、QT 間隔・QTc 間隔・ST 間隔の延長、血中 Ca 濃度の低値、血中 P 濃度の高値</p> <p>300: 水晶体の縫合線混濁・皮質部混濁</p> <p>回復性: あり (水晶体の縫合線混濁・皮質部混濁が認められた)</p>	3	4.2.3.2-10

a) 生理的変動を超える過度の血中 Ca 濃度の持続的低下及びそれに伴う全身状態の悪化に起因すると判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた小核試験が実施された (表 12)。いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	—/+	0、156、313 ^{a)} 、625、1,250、2,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL/IU 細胞	— (6、24 時間) + (6 時間)	0、93.5、187、374	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	—	0、500、1,000、2,000 (静脈内、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) TA100 を用いた S9 非存在下での検討は 1 プレートのみで実施された。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された (表 13)。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD		
			病変	性	用量 (mg/kg)					
雌雄マウス (B6C3F1)	皮下	104 週 (1 回/日)			腎臓：腺腫	雄	0	15	50	150
			雌	0		0	0	2 ^{a)}		
			腎臓：腺癌	雄	0	0	0	1 ^{a)}		
				雌	0	0	0	0		
			非腫瘍性病変	雄	腎臓 (皮質)・精巣 (血管壁) の鈣質沈着、投与部位への影響 (皮下組織の線維化・細胞浸潤、皮下出血)					
				雌	腎臓 (皮質)・精巣 (血管壁) の鈣質沈着、投与部位への影響 (皮下組織の線維化・細胞浸潤、皮下出血)					
雌雄ラット (F344)	皮下	104 週 (1 回/日)	病変	性	用量 (mg/kg)				150	4.2.3.4.1-7
				匹数	0	15	50	150		
			腫瘍性病変	雄	なし					
				雌	心臓・肺 (いずれも動脈壁)・腎臓 (腎盂・髓質)・精巣 (精細管) の鈣質沈着、尿路上皮の過形成、副甲状腺の肥大・過形成、投与部位への影響 (皮下組織の線維化・細胞浸潤、皮下出血)					

a) B6C3F1 マウスでは稀に腎臓の腺腫及び腺癌が自然発生すること、本試験での発生頻度は報告されている発現頻度の範囲内であること (新毒性病理学 2017; 725-30) 等から、本薬の投与との関連性はないと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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が実施された (表 14)。雌雄受胎能、初期胚発生、母動物の生殖能、胚・胎児に対する影響は認められなかったが、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において、出生児の体重低値、

生後4日生存率の低値、死産児数の高値、水晶体前皮質及び核の限局性混濁、並びにオープンフィールド試験における総行動距離及び立ち上がり回数の高値が認められた。ラット及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量(ラット:1,000 mg/kg/日、ウサギ:100 mg/kg/日)における曝露量(ラット:C_{max}で4,290 µg/mL及びAUC_{0-168h}で20,370 µg・h/mL、ウサギ:C_{max}で534 µg/mL及びAUC_{0-168h}で2,219 µg・h/mL)は、臨床最高用量(300 µg、週3回)投与時の推定曝露量(C_{max}で42.4 ng/mL及びAUC_{0-168h}で3,090 ng・h/mL)と比較して、C_{max}で101,179倍及び12,594倍、AUCで6,592倍及び718倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	静脈内	雄:交配2週間前~交配期間(1回/日) 雌:交配2週間前~妊娠7日(1回/日)	0、100、300、1,000	雌雄受胎能・初期胚発生に影響なし	親動物(一般毒性、受胎能):1,000 初期胚発生:1,000	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠7~17日(1回/日) 帝王切開:妊娠20日	0、100、300、1,000	母動物: ≥300:体重増加抑制、摂餌量の低値 胎児: 影響なし	母動物 一般毒性:100 生殖能:1,000 胚・胎児発生:1,000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠6~18日(1回/日) 帝王切開:妊娠28日	0、10、30、100	母動物: 100:排糞量の減少、体重増加抑制、摂餌量の低値、腎臓の退色、流産 ^{a)} 胎児: 影響なし	母動物(一般毒性、生殖能):30 胚・胎児発生:100	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	静脈内	母動物: 妊娠7日~授乳20日(1回/日)	0、100、300、1,000	母動物: ≥300:摂餌量の低値 1,000:体重増加抑制 F1出生児: ≥100:体重の低値、生後4日生存率の低値、水晶体前皮質・核の限局性混濁 1,000:死産児数の高値、血中Ca濃度の低値、オープンフィールド内での総行動距離・立ち上がり回数の高値	母動物 一般毒性:100 生殖能:1,000 F1出生児の発生:<100	4.2.3.5.3-2

a) 全身状態の悪化による二次的な影響と判断された。

5.6 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験における投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査により本薬の局所刺激性が評価された。ラットにおいて20及び200 mg/mLの濃度で投与部位(尾)に出血及び線維化の頻度の高値及び程度の増悪が認められたものの、これらの変化は限局的なものであり、また、対照群にも同程度に認められた。イヌにおいて最高60 mg/mLの濃度まで局所刺激性は認められなかった。

以上の結果から、本薬が臨床使用において局所刺激性を示す可能性は低いと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 光安全性の評価

本薬の290~700 nmの波長におけるモル吸光係数は $1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を上回らないことから、本薬の光安全性試験は実施されていない。

5.7.2 毒性の発現機序に関する試験

本薬の反復投与毒性試験において認められた水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連性を検討することを目的に、ラットにグルコン酸カルシウム補充下で本薬を 3 週間反復静脈投与する試験が実施された (表 15)。Ca 補充により水晶体混濁の発現が抑制されたことから、本薬投与による水晶体混濁は血中 Ca 濃度の低下による二次的な影響であると判断された。

表 15 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	1,000 mg/kg 1 日 1 回 3 週間反復静脈内投与と同時に 150 mg/kg/h グルコン酸カルシウムを持続静脈内投与し、水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連性を検討	本薬 1,000/グルコン酸カルシウム 0 : 水晶体前皮質の限局性混濁、水晶体の変性 本薬 1,000/グルコン酸カルシウム 150 : 水晶体の所見なし	参考 4.2.3.7.3-2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

ラットにおいて、血中 Ca 濃度の低値、血中 P 濃度の高値、尿量の高値、尿比重及び尿浸透圧の低値、尿 pH の低値並びに尿中 Ca 及び P 排泄量の高値が認められ、これらの所見は、本薬の腎臓における CaSR 作動作用に伴う PTH 分泌抑制、又は血中 P 濃度を正常範囲に維持するための適応性変化と考えられた (Cell Calcium 2004; 35: 229-37, J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1705-13)。ラット及びイヌにおいて水晶体混濁、ラットにおいて大腿骨骨梁増加、胆管上皮肥大、腺胃のびらん及び心筋症、イヌにおいて嘔吐並びに QT/QTc 間隔及び ST 間隔の延長が認められたが、眼、骨及び心電図の所見は他の CaSR 作動薬 (シナカルセト、エテルカルセチド及びエボカルセト) でも認められており、血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた。腺胃の所見及び嘔吐も他の CaSR 作動薬で認められており、消化管にも発現している CaSR に対する影響が関与している可能性が推察された (Am J Physiol 1999; 277: G662-70)。ラットで認められた胆管上皮肥大は、軽微であること、投与期間の長期化に伴う増悪が認められなかったこと、回復性があること、周囲の肝細胞での組織学的変化が認められなかったことから、重篤な所見ではないと考えられた。また、ラットの肝細胞における CaSR 活性化は胆汁流量を増やすことが報告されており (J Biol Chem 2001; 276: 4070-9)、CaSR 活性化による胆汁流量の増加に基づく二次的影響により胆管上皮肥大が生じた可能性が推察された。ラットで認められた心筋症は、加齢に伴い心筋症が発現し、当該所見は雄性動物で顕著であることが知られている試験系であること (Toxicol Pathol 2011; 39: 850-60)、PTH は心臓に対して心筋肥大の直接作用や不整脈の誘発作用が知られている一方で、心保護作用も知られていること (Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H49-55, Horm Res 2004; 61: 234-41 等) から、血中 PTH 濃度の慢性低下により心筋障害に対して脆弱な状態が持続したために発現したのと考えられた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験における各所見に関する無毒性量での曝露量と最大臨床用量 (300 µg を週 3 回投与) における曝露量との間には十分な安全域があり、また本薬の臨床使用時には血中 PTH 及び Ca 濃度を定期的にモニタリングして用量調整を行うことにより、過剰な薬理作用による副作用の発現を管理することが可能であると考えられる。

機構は、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、SHPT 患者に対する本薬の臨床使用において特段の毒性学的懸念はないと判断した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、以下のように説明している。

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において、最低用量である 100 mg/kg 群を含む本薬投与群で分娩直後の出生児の体重低値、出生児の生後 4 日生存率の低値が認められ、これらの所見は、妊娠末期の母動物への影響に起因するものと考えられた。妊娠末期のラットでは胎児の発育に伴う血中 Ca 濃度の低下が報告されており (Endocr Rev 1997; 18: 832-72)、妊娠末期における本薬の投与による母動物の過度な血中 Ca 濃度の低下が、胎児への Ca 供給の減少及びそれに伴う出生直後の胎児の発育抑制に関連する可能性が考えられた。また、胎盤を介した本薬の胎児への移行も認められていることから、本薬が胎児に直接的に影響した可能性もあると考える。

以上より、添付文書において、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に本薬を投与することを禁忌とすることが適切と考える。

また、申請者は、授乳婦への本薬の投与について、以下のように説明している。

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において、上記の所見に加え、最低用量である 100 mg/kg 群を含む本薬投与群で出生児の水晶体混濁、1,000 mg/kg 群で出生児の血中 Ca 濃度の低値並びにオープンフィールド試験での総行動距離及び立ち上がり回数の高値が認められた。本薬の乳汁移行性が認められていることから、出生児への影響は乳汁を介する曝露による CaSR 作動作用に起因するものと考えられる。本薬を最高臨床用量 (300 µg を週 3 回投与) で投与したときに乳汁を介して出生児が本薬に曝露された際の本薬の最大血漿中濃度⁹⁾ は、第 I 相試験 (AJ0001 試験) において本薬の薬理作用が認められた用量での C_{max} (1.08 ng/mL) を上回ると推定された。以上より、本薬が乳汁を介して出生児に曝露された場合、薬理作用に起因する影響が認められることが想定される。

以上より、添付文書において、本薬投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避ける必要がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された第 I 相試験 (AJ0001 試験) 及び第 I/II 相試験 (AJ1001 試験) ではバイアル製剤が用いられ、第 II 相試験 (AJ1002 試験) 及び第 III 相試験 (AJ1003 試験及び AJ1004 試験) では申請製剤 (プレフィルドシリンジ製剤) が用いられた。

⁹⁾ 乳児が 1 日に摂取する体重あたりの哺乳量を 150 mL、体重を 4 kg、授乳婦の平均血漿中濃度を 18.4 ng/mL (SHPT 患者に本薬 300 µg を反復静脈内投与したときの AUC_{0-168h} である 3,090 ng・h/mL を 168 時間で除した濃度)、乳汁/血漿中放射能濃度の AUC_{0-∞} 比を 0.31 (授乳中ラットにおける算出値 (4.43 参照) をヒトの値とした) とし、乳児の乳汁を介する一日摂取量は 3,422 ng/日と算出された。本薬は主に細胞外液に分布すると考えられることを踏まえ、細胞外液量を 1,200 mL、乳汁を介する一日摂取量が瞬時に 100% 吸収されるものとして、乳児における最大血漿中濃度は 2.85 ng/mL と推定された。なお、健康成人と SHPT 患者の単回静脈内投与後の C_{max} は類似していた。

本薬の未変化体及び代謝物（M1～M3）の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。未変化体及び各代謝物の血漿中濃度の定量下限値はいずれも 0.50 ng/mL、尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 1.0、1.0、2.0 及び 5.0 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：試験番号 AJ0001 <20 年 月～20 年 月>）

健康成人に本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、開始当初はプラセボ、又は本薬 1、2.5、5、10、20、30 若しくは 40 mg を低用量から単回静脈内投与することと計画されたが、本薬 1 mg 群及び 2.5 mg 群で嘔吐、悪心及び悪寒の有害事象が認められたことから、5 mg 以上の投与を中止し、新たに本薬 0.01 又は 0.1 mg を単回静脈内投与することと変更された。

無作為に割り付けられた 32 例全例（プラセボ群 8 例、本薬群各 6 例）に治験薬が投与され、薬物動態解析対象集団¹⁰⁾ 及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回静脈内投与したときの未変化体及び代謝物 M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、未変化体及び代謝物 M2 の AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加した。代謝物 M1 及び M3 はいずれの被験者においても定量下限未満であった。また、投与 48 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率は、投与量の 78.9～102.5% であり、代謝物は殆ど検出されなかった。

表 16 健康成人における本薬単回静脈内投与時の未変化体及び代謝物 M2 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	本薬投与量	例数	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	0.01 mg	6	1.5±1.0	1.0±0.9
	0.1 mg	6	15.3±1.5	1.7±0.3
	1 mg	6	145±19.8	1.9±0.4
	2.5 mg	6	384±73.2	2.1±0.2
M2	0.01 mg	6	—	—
	0.1 mg	6	—	—
	1 mg	6	1.8 ^{a)}	1.6 ^{a)}
	2.5 mg	6	3.5±0.4 ^{b)}	1.3±0.1 ^{b)}

平均値±標準偏差

—：いずれの被験者においても定量下限未満であったことから未算出

a) 2 例

b) 4 例

安全性について、有害事象は本薬 0.1 mg 群 1/6 例（血中ビリルビン増加）、1 mg 群 1/6 例（嘔吐）及び 2.5 mg 群 5/6 例（嘔吐 3 例、悪心 2 例及び悪寒 1 例〈重複あり〉）に認められ、1 mg 群の嘔吐 1 例、2.5 mg 群の嘔吐 3 例、悪心 2 例及び悪寒 1 例は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.2-1:試験番号 AJ1001 <20 年 月～20 年 月>）

維持血液透析下の SHPT 患者に本薬を単回又は反復静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 40 施設で実施された。

¹⁰⁾ 尿中パラメータは、採尿が適切に行われなかった 3 例（本薬 1 mg 群 1 例及び 2.5 mg 群 2 例）を除く。

① 単回静脈内投与

用法・用量は、プラセボ、又は本薬0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.6若しくは0.8 mgを、血液透析終了2～4時間後に単回静脈内投与することとされた。

無作為に割り付けられた46例のうち治験薬が投与された44例（プラセボ群15例、本薬0.025～0.6 mg群各4例及び0.8 mg群5例）が安全性解析対象集団、本薬群29例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回静脈内投与したときの未変化体、代謝物 M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、未変化体及び M2 の AUC_{0-∞}は概ね投与量に比例して増加した。代謝物 M1 はいずれの被験者においても定量下限未満であり、M3 は 0.05 mg 以上の群で検出されたが、定量下限付近であった。なお、本薬 0.025～0.8 mg を単回投与したときの4日目の血漿中未変化体、代謝物 M2 及び M3 の透析除去率¹¹⁾ は、それぞれ 78.4～100（定量下限未満）%、100%（定量下限未満）及び 70.5～100（定量下限未満）%であった。また、未変化体、代謝物 M2 及び M3 の総曝露量に占める割合¹²⁾ は、それぞれ 93.8～100%、0（定量下限未満）～0.8%及び 0（定量下限未満）～5.8%であった。

表 17 SHPT 患者における本薬を単回静脈内投与したときの未変化体及び代謝物 M2 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	本薬投与量	例数	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	0.025 mg	4	270±161	122±81
	0.05 mg	4	456±63	78±9
	0.1 mg	4	506±235	65±31
	0.2 mg	4	1,480±257	77±8
	0.4 mg	4	3,150±1,080	68±14
	0.6 mg	4	5,000±1,350	83±7
	0.8 mg	5	6,130±3,530	72±33
M2	0.025 mg	4	—	—
	0.05 mg	4	—	—
	0.1 mg	4	—	—
	0.2 mg	4	—	—
	0.4 mg	4	—	—
	0.6 mg	4	70±16 ^{a)}	54±18 ^{a)}
	0.8 mg	5	111±36 ^{a)}	69±9 ^{a)}

平均値±標準偏差

—：いずれの被験者においても定量下限未満であったことから算出せず

a) 3例

安全性について、有害事象はプラセボ群 1/15 例、本薬 0.025 mg 群 2/4 例、0.05 mg 群 2/4 例、0.1 mg 群 1/4 例、0.2 mg 群 1/4 例、0.4 mg 群 1/4 例、0.6 mg 群 2/4 例及び 0.8 mg 群 2/5 例に認められた。副作用は本薬 0.4 mg 群 1/4 例、0.6 mg 群 2/4 例及び 0.8 mg 群 2/5 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

② 反復静脈内投与

用法・用量は、プラセボ、又は本薬 0.05、0.1 若しくは 0.2 mg を週 3 回、3 週間、血液透析終了直前に反復静脈内投与することとされた。

無作為に割り付けられた 39 例全例（プラセボ群 11 例、本薬 0.05～0.1 mg 群各 9 例及び 0.2 mg 群 10 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、本薬群 26 例が薬物動態解析対象集団とされた。

¹¹⁾ 血液透析除去率 (%) = (血液透析開始前の血漿中濃度 - 血液透析終了後の血漿中濃度) / 血液透析開始前の血漿中濃度 × 100

¹²⁾ SHPT 患者に本薬を単回静脈内投与したときの AUC_{0-66h} をモル換算し、算出された。

薬物動態について、投与開始後22日目までの未変化体の血漿中トラフ濃度は表18のとおりであった。代謝物 M1～M3 の血漿中トラフ濃度は、投与期間を通して定量下限未満又は定量下限付近であった。なお、本薬 0.05、0.1 又は 0.2 mg を週 3 回反復投与したときの 19 日目の未変化体及び代謝物 M3 の透析除去率¹⁾は、80.7～91.1%及び 100%であった。

表 18 SHPT 患者における本薬を反復静脈内投与したときの未変化体の血漿中トラフ濃度^{a)} (ng/mL)

本薬投与量	8 日目	15 日目	22 日目
0.05 mg	2.0±1.2 (8)	2.0±1.4 (7)	1.9±1.2 (7)
0.1 mg	5.5±1.2 (8)	5.4±1.3 (7)	5.7±1.0 (6)
0.2 mg	8.9±2.8 (9)	9.2±3.1 (7)	11.1±2.9 (4)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 透析前の血漿中濃度

安全性について、有害事象はプラセボ群 54.5% (6/11 例)、本薬 0.05 mg 群 44.4% (4/9 例)、0.1 mg 群 55.6% (5/9 例) 及び 0.2 mg 群 50.0% (5/10 例) に認められた。副作用は本薬 0.05 mg 群 22.2% (2/9 例)、0.1 mg 群 33.3% (3/9 例) 及び 0.2 mg 群 30.0% (3/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例 (腰椎骨折)、本薬 0.1 mg 群で 2 例 (シャント閉塞及びシャント狭窄) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本薬 0.05 mg 群及び 0.2 mg 群で各 1 例 (補正カルシウム減少) に認められ、いずれも副作用とされたが、重症度は軽度で、転帰は回復であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態と安全性との関連性について

申請者は、本薬の薬物動態と安全性との関連性について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした第 I 相試験において、本薬の投与量の増加に伴い悪心及び嘔吐が頻発する傾向が認められ、5 mg 以上の投与を中止した。一方、維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相試験において、投与量増加により未変化体及び代謝物の血漿中薬物濃度が増加したものの、本薬 0.025～0.8 mg の範囲で用量依存的に有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。本薬は臨床使用では 0.025～0.3 mg の範囲で用量調整されることを踏まえると、投与量増加による未変化体及び代謝物の血漿中薬物濃度増加に伴って有害事象の発現割合が増加する可能性は低く、臨床的に特段問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内臨床試験 3 試験が提出された (表 19)。

表 19 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象	試験デザイン	投与期間	投与例数
第Ⅱ相	AJ1002 用量設定試験	SHPT 患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬投与例：58 例
第Ⅲ相	AJ1004 比較試験	SHPT 患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	24 週間	プラセボ群：50 例 本薬群：103 例
第Ⅲ相	AJ1003 長期投与試験	SHPT 患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬群：157 例

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 第Ⅱ相用量設定試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 AJ1002 <2017年6月～2018年9月>）

維持血液透析下の SHPT 患者（表 20）（目標症例数 60 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 19 施設で実施された。

表 20 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・週 3 回の血液透析又は血液透析濾過を受け、スクリーニング検査前 12 週間以上の透析歴を有する慢性腎不全患者 ・連続 2 週間の最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度の平均値が 240 pg/mL 超 ・最大透析間隔後の透析前血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・原発性副甲状腺機能亢進症患者 ・24 週間以内の副甲状腺摘出術、経皮的エタノール注入療法等の副甲状腺インターベンション ・2 週間以内にシナカルセトの投与 ・12 週間以内にエテルカルセチドの投与 ・2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法・用量を変更（新規投薬を含む） ・2 週間以内にエストロゲンホルモン剤、合成エストロゲン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン製剤の投与 ・24 週間以内にビスホスホネート製剤、テリパラチド製剤、抗 RANKL モノクローナル抗体の投与 ・ゾレドロン酸水和物注射液の投与歴 ・2 週間以内に透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L 未満の透析液を使用、又は透析条件を変更
--

用法・用量は、血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標として、表 21 に従って用量調整し、本薬を週 3 回、最長 52 週間（治療第Ⅰ期：0～18 週の 18 週間、治療第Ⅱ期：18～52 週の 34 週間）、血液透析終了後の返血時に透析回路静脈側から静脈内投与された。

表 21 本薬の用法・用量

開始用量 (治療第I期開始時)	50 µg							
	段階	1	2	3	4	5	6	7
用量調整範囲		25 µg	50 µg	100 µg	150 µg	200 µg	250 µg	300 µg
用量調整基準	<p>【増量基準】 以下の全ての基準に該当した場合、1段階増量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同一用量を3週間以上維持 ・1週前の血清iPTH濃度が240 pg/mL超かつ血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上 ・治験担当医師が安全性に問題がないと判断 <p>【減量基準】 <治療第I期> 以下のいずれかの基準に該当した場合、原則、1段階減量。25 µg投与中の場合は休薬するが、血清iPTH濃度が60 pg/mL以上かつ安全性に問題がないと判断した後に、25 µgで再開</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清iPTH濃度が2週連続して60 pg/mL未満 ・治験担当医師が減量が必要と判断 <p><治療第II期> 治験担当医師が減量が必要と判断した場合、原則、1段階減量。25 µg投与中の場合は休薬するが、安全性に問題がないと判断した後に、25 µgで再開</p> <p>【休薬基準】 以下のいずれかの基準に該当した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL未満。血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上に回復した後に再開 ・治験担当医師が休薬が必要と判断 再開時の用量は、休薬前と同じ用量又は1段階減量							

組み入れられた 58 例全例に治験薬が投与された。全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

治療第 I 期中止例は 3 例であり、中止理由の内訳は「医師の判断」2 例、「治験薬の休薬が 6 週間を超え継続」1 例であった。治療第 I 期を完了した患者 55 例全例が治療第 II 期に移行した。治療第 II 期中止例は 3 例であり、中止理由の内訳はいずれも「有害事象」であった。

有効性について、主要評価項目である「18 週後の血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合 (目標達成割合)」[95%信頼区間] は、57.9 [44.1, 70.9] % (33/57¹³⁾ 例) であった¹⁴⁾。

安全性について、投与 18 週間 (治療第 I 期) の有害事象は 82.8% (48/58 例) に認められ、10%以上の被験者に認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染 (22.4%、13 例) 及び補正カルシウム減少 (13.8%、8 例) であった。副作用は 13.8% (8/58 例) に認められ、補正カルシウム減少 8 例及び心電図 QT 延長 1 例であった (重複あり)。投与 52 週間 (治療第 I 期及び II 期) の有害事象は 94.8% (55/58 例) に認められ、5%以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであった。副作用は 20.7% (12/58 例) に認められ、補正カルシウム減少 8 例、心電図 QT 延長 2 例、嘔吐、浮動性めまい及びパーキンソン病各 1 例であった (重複あり)。

¹³⁾ FAS から、投与 2 週で中止し有効性データが得られていない 1 例を除外

¹⁴⁾ FAS とされた 58 例における 18 週後の血清 iPTH 濃度の目標達成割合 [95%信頼区間] は、56.9 [43.2, 69.8] % (33/58 例) であった。

表 22 投与 52 週間（治療第 I 期及び II 期）で 5%以上に認められた有害事象
（安全性解析対象集団）

	治療第 I 期 （投与 18 週） （58 例）	治療第 I 期及び II 期 （投与 52 週） （58 例）
全有害事象	82.8 (48)	94.8 (55)
ウイルス性上気道感染	22.4 (13)	50.0 (29)
補正カルシウム減少	13.8 (8)	13.8 (8)
下痢	3.4 (2)	12.1 (7)
季節性アレルギー	0	12.1 (7)
四肢痛	5.2 (3)	10.3 (6)
擦過傷	3.4 (2)	10.3 (6)
関節痛	5.2 (3)	8.6 (5)
上腹部痛	1.7 (1)	8.6 (5)
筋骨格筋痛	1.7 (1)	8.6 (5)
そう痒症	1.7 (1)	8.6 (5)
上気道の炎症	5.2 (3)	6.9 (4)
挫傷	3.4 (2)	6.9 (4)
嘔吐	0	6.9 (4)
胃腸炎	0	6.9 (4)
インフルエンザ	0	6.9 (4)
腹部不快感	3.4 (2)	5.2 (3)
心電図 QT 延長	1.7 (1)	5.2 (3)
内出血	0	5.2 (3)
関節炎	0	5.2 (3)

MedDRA ver. 20.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。投与 52 週間（治療第 I 期及び II 期）の重篤な有害事象は、17.2%（10/58 例：浮動性めまい 2 例、胃腺癌、腺癌、顔面骨骨折、気道感染、脳幹出血、狭心症、関節脱臼、結腸癌及び唾液腺新生物各 1 例〈重複あり〉）に認められ、浮動性めまい 1 例は副作用とされたが、当該副作用の重症度は中等度で、転帰は回復であった。

投与 52 週間（治療第 I 期及び II 期）の中止に至った有害事象は、5.2%（3/58 例：浮動性めまい、嘔吐及び胃腺癌各 1 例）に認められ、浮動性めまい及び嘔吐各 1 例は副作用とされたが、各副作用の重症度は浮動性めまいが中等度、嘔吐が軽度で、転帰はいずれも回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 第 III 相比較試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 AJ1004 <2019 年 1 月～2019 年 12 月>）

維持血液透析下の SHPT 患者（表 23）（目標症例数 150 例¹⁵⁾：プラセボ群 50 例、本薬群 100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 41 施設で実施された。

¹⁵⁾ 血清 iPTH 濃度の目標達成割合を本薬群は 45.1%、プラセボ群は 9.8%と仮定し、両側有意水準 5%、検出力 90%及び被験者数の割合を 1：2（プラセボ群：本薬群）での必要症例数は 84 例であった。第 II 相試験において、上部消化管障害として腹部不快感が 3.4%に認められ、SHPT 患者を対象としたエテルカルセチドの第 III 相試験における悪心の発現率は 3.8%であったことから、上部消化管障害の有害事象が 95%以上の確率で少なくとも 1 例以上検出するために必要な本薬群の被験者数を 100 例と設定した。

表 23 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・週3回の血液透析又は血液透析濾過を受け、12週間以上の透析歴を有する慢性腎不全患者 ・連続2週間の最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度の平均値が 240 pg/mL 超 ・最大透析間隔後の透析前血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・原発性副甲状腺機能亢進症患者 ・24週間以内に副甲状腺摘出術、経皮的エタノール注入療法等の副甲状腺インターベンションの施行 ・2週間以内にシナカルセトの投与 ・8週間以内にエテルカルセチドの投与 ・1週間以内にエボカルセトの投与 ・2週間以内に活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法・用量の変更（新規投薬を含む） ・2週間以内にエストロゲンホルモン剤、合成エストロゲン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン製剤の投与 ・24週間以内にビスホスホネート製剤、テリパラチド製剤、抗 RANKL モノクローナル抗体、抗スクレロステチンモノクローナル抗体の投与 ・52週間以内にゾレドロン酸水和物注射液の投与 ・2週間以内に透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L 未満の透析液の使用、又は透析条件を変更
--

用法・用量は、血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標として、表 24 に従って用量調整し、本薬又はプラセボを週 3 回、24 週間、血液透析終了後の返血時に透析回路静脈側から静脈内投与された。

表 24 本薬の用法・用量

開始用量	治験薬投与開始1週間前の血清補正Ca濃度が 9.0 mg/dL未満の場合：25 µg 9.0 mg/dL以上の場合：50 µg							
用量調整範囲	段階	1	2	3	4	5	6	7
	用量	25 µg	50 µg	100 µg	150 µg	200 µg	250 µg	300 µg
用量調整基準 (投与22週以降は固定)	<p>【増量基準】 以下の全ての基準に該当した場合、1段階増量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同一用量を3週間以上維持 ・直近の血清iPTH濃度が240 pg/mL超かつ血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上 ・治験担当医師が安全性に問題がないと判断 <p>【減量基準】 以下のいずれかの基準に該当した場合、原則、1段階減量。25 µg投与中の場合は休薬するが、血清iPTH濃度が60 pg/mL以上かつ安全性に問題がないと判断した後に、25 µgで再開</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清iPTH濃度が2週連続で60 pg/mL未満 ・治験担当医師が減量が必要と判断 <p>【休薬基準】 以下のいずれかの基準に該当した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL未満。血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上に回復した後に再開 ・治験担当医師が休薬が必要と判断 再開時の用量は、休薬前と同じ用量又は1段階減量。25 µg投与中に休薬基準に該当した場合は、血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上かつ治験担当医師が安全性に問題がないと判断した後に25 µgで再開							

無作為化された 154 例（プラセボ群 51 例、本薬群 103 例）のうち、プラセボ群の 1 例（総胆管結石による AST 及び ALT の高値）を除く 153 例（プラセボ群 50 例、本薬群 103 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 18 例（プラセボ群 11 例、本薬群 7 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」7 例（プラセボ群 5 例、本薬群 2 例）、「医師の判断」5 例（プラセボ群 4 例、本薬群 1 例）、「治験薬の休薬が 4 週間を超え継続（治験薬の休薬が 4 週間を超え継続することが確定した場合も含む）」が 4 例（プラセボ群及び本薬群各 2 例）、「被験者の申し出」2 例（本薬群）であった。

有効性について、主要評価項目である「22～24 週後の平均血清 iPTH 濃度の目標達成割合」は表 25 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 25 22～24 週後の平均血清 iPTH 濃度の目標達成割合 (FAS)

	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)
目標達成割合 [95%信頼区間] (%) (例数)	8.0 [2.2, 19.2] % (4 例)	67.0 [57.0, 75.9] % (69 例)
目標達成割合の群間差 [95%信頼区間] (%)	59.0 [47.2, 70.8] %	
p 値 ^{a)}	p<0.001	

a) Fisher の直接確率検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 72.0% (36/50 例) 及び本薬群 85.4% (88/103 例)、副作用はプラセボ群 8.0% (4/50 例) 及び本薬群 11.7% (12/103 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、補正カルシウム減少であり、本薬群で 8.7% (9/103 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)
全有害事象	72.0 (36)	85.4 (88)
上咽頭炎	24.0 (12)	24.3 (25)
下痢	4.0 (2)	10.7 (11)
挫傷	6.0 (3)	8.7 (9)
咽頭炎	2.0 (1)	8.7 (9)
補正カルシウム減少	0 (0)	8.7 (9)
湿疹	4.0 (2)	6.8 (7)
嘔吐	8.0 (4)	4.9 (5)
上気道の炎症	6.0 (3)	2.9 (3)
腹部不快感	6.0 (3)	1.9 (2)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬群 1 例 (細菌性髄膜炎¹⁶⁾) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 16.0% (8/50 例: 慢性心不全、脳梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、大腿骨頸部骨折、肺炎、背部痛、直腸出血及び過換気各 1 例)、本薬群 11.7% (12/103 例: 細菌性髄膜炎、視床出血、狭心症、脳梗塞、血栓性脳梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、末梢性虚血、腰部脊柱管狭窄症、大腿骨骨折、胆管炎、急性胆嚢炎、肝膿瘍、敗血症、黄斑線維症及び白内障手術各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ群の慢性心不全 1 例は副作用とされ、当該副作用の重症度は高度であったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.0% (5/50 例: 慢性心不全、心窩部不快感、甲状腺機能低下症、腹部不快感、補正カルシウム増加及び血中副甲状腺ホルモン増加各 1 例 (重複あり))、本薬群 1.9% (2/103 例: 細菌性髄膜炎及び脳梗塞各 1 例) に認められ、プラセボ群の慢性心不全、心窩部不快感及び腹部不快感各 1 例は副作用とされたが、これらの副作用の重症度は慢性心不全が高度、心窩部不快感及び腹部不快感が軽度であり、転帰は心窩部不快感が軽快、慢性心不全及び腹部不快感は回復であった。

7.2.2 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 AJ1003 <2018 年 9 月～2020 年 2 月>)

¹⁶⁾ 61 歳男性。特発性門脈圧亢進症により脾臓摘出術施行歴あり。本薬投与後 59 日目に細菌性髄膜炎を発症し、本薬投与を中止し、10 日後に死亡した。治験担当医師により、脾臓摘出術後の日和見感染であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。

維持血液透析下の SHPT 患者（表 27）（目標症例数 160 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 24 施設で実施された。

表 27 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・週 3 回の血液透析又は血液透析濾過を受け、スクリーニング検査前 12 週間以上の透析歴を有する慢性腎不全患者 ・シナカルセト又はエテルカルセチドによる治療を受けている患者：スクリーニング検査時（治験薬投与開始 1 週間前）の最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL 超かつ透析前血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上 ・シナカルセト又はエテルカルセチドによる治療を受けてない患者：スクリーニング検査時（治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前）の最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度がいずれも 240 pg/mL 超かつスクリーニング検査時（治験薬投与開始 1 週間前）の最大透析間隔後の透析前血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・原発性副甲状腺機能亢進症患者 ・シナカルセト又はエテルカルセチドによる治療中であり、シナカルセト又はエテルカルセチドの休業期間が 8 週間経過しても最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL 以下又は血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満 ・24 週間以内に副甲状腺摘出術、経皮的エタノール注入療法等の副甲状腺インターベンションの施行 ・2 週間以内にシナカルセトの用法・用量の変更（新規投薬を含む） ・4 週間以内にエテルカルセチドの用法・用量の変更（新規投薬を含む） ・1 週間以内にエボカルセトの投与 ・2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法・用量の変更（新規投薬を含む） ・2 週間以内にエストロゲンホルモン剤、合成エストロゲン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン製剤の投与 ・24 週間以内にビスホスホネート製剤、テリパラチド製剤、抗 RANKL モノクローナル抗体、抗スクレロステチンモノクローナル抗体の投与 ・52 週間以内にゾレドロン酸水和物注射液の投与 ・2 週間以内に透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L 未満の透析液を使用、又は透析条件を変更 	
--	--

用法・用量は、血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標として、表 28 に従って用量調整し、本薬を週 3 回、52 週間、血液透析終了後の返血時に透析回路静脈側から静脈内投与された。

表 28 本薬の用法・用量

開始用量	治験薬投与開始1週間前の血清補正Ca濃度が 9.0 mg/dL未満の場合：25 µg 9.0 mg/dL以上の場合：50 µg							
用量調整範囲	段階	1	2	3	4	5	6	7
	用量	25 µg	50 µg	100 µg	150 µg	200 µg	250 µg	300 µg
用量調整基準	<p>【増量基準】 以下の全ての基準に該当した場合、1段階増量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同一用量を3週間以上維持 ・直近の血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上 ・治験担当医師が安全性に問題がないと判断 <p>【減量基準】 減量が必要と判断した場合、原則、1段階減量。25 µg投与中の場合は休業するが、治験担当医師が安全性に問題がないと判断した後に、25 µgで再開</p> <p>【休業基準】 以下のいずれかの基準に該当した場合、休業</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL未満。血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上に回復した後に再開 ・治験担当医師が休業が必要と判断 <p>再開時の用量は、休業前と同じ用量又は原則1段階減量。25 µg投与中に休業基準に該当した場合は、血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上かつ治験担当医師が安全性に問題がないと判断した後に25 µgで再開</p>							

組み入れられた 157 例全例に治験薬が投与された。全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 19 例であり、中止理由の内訳は「被験者の申し出」6 例、「医師の判断」5 例、「有害事象」4 例、「効果がない」2 例、「治験薬の休業が 6 週間を超え継続」1 例、「治験依頼者の申し出」1 例であった。

有効性について、主な有効性評価項目である「血清 iPTH 濃度の目標達成割合」、「血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が-30%以下を達成した被験者割合」及び「血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が-50%以下を達成した被験者割合」は、表 29 のとおりであった。

表 29 主な有効性の結果

	24 週後 (146 例)	52 週後 (139 例)
血清 iPTH 濃度の目標達成割合	81.5 [74.2, 87.4] (119)	94.2 [89.0, 97.5] (131)
血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が-30%以下を達成した被験者割合	82.9 [75.8, 88.6] (121)	89.9 [83.7, 94.4] (125)
血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が-50%以下を達成した被験者割合	61.6 [53.2, 69.6] (90)	73.4 [65.2, 80.5] (102)

達成した被験者割合 [95%信頼区間] % (例数)

安全性について、有害事象は 89.8% (141/157 例)、副作用は 6.4% (10/157 例) に認められた。5%以上に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、水晶体混濁及び心電図 QT 延長各 2 例であった。

表 30 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (157 例)
全有害事象	89.8 (141)
上咽頭炎	41.4 (65)
下痢	14.0 (22)
上気道の炎症	11.5 (18)
関節痛	10.2 (16)
嘔吐	7.6 (12)
背部痛	7.6 (12)
挫傷	7.6 (12)
インフルエンザ	7.0 (11)
悪心	5.7 (9)
頭痛	5.7 (9)
創傷	5.1 (8)
皮下出血	5.1 (8)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 15.3% (24/157 例：狭心症 3 例、心筋虚血 2 例、末梢動脈閉塞性疾患、急性心筋梗塞、脳梗塞、視床出血、小脳出血、椎骨動脈解離、高血圧、出血性十二指腸潰瘍、出血性腸憩室、大腸ポリープ、虫垂炎、急性胆嚢炎、肝嚢胞感染、肺炎、結腸癌、腹膜炎、前立腺癌、皮膚潰瘍、背部痛、橈骨骨折、手首関節骨折、腱断裂、損傷、手根管症候群、硝子体出血及び迷路性回転性めまい各 1 例〈重複あり〉) に認められ、急性心筋梗塞及び高血圧各 1 例は副作用と判断されたが、これらの副作用の重症度はいずれも中等度であり、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

中止に至った有害事象は 2.5% (4/157 例：肝機能異常、心電図 QT 延長、前立腺癌及び腹膜炎各 1 例) に認められ、肝機能異常及び心電図 QT 延長各 1 例は副作用と判断されたが、いずれも重症度は軽度であり、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.4 の検討結果から、維持血液透析下の SHPT 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 第 III 相比較試験の実施計画について

申請者は、維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした第 III 相比較試験の試験計画（対照薬、主要評価項目）の設定根拠及び主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

対照薬を既存の CaSR 作動薬とした場合、本薬と剤形が異なること、本薬及び対照薬はいずれも用量調整が必要であることを踏まえると盲検化が困難であることから、対照薬をプラセボとした。

主要評価項目は、CKD-MBD ガイドラインにおいて iPTH 濃度を管理目標値内（60～240 pg/mL）に維持することが推奨されていることから、血清 iPTH 濃度が管理目標値を達成した被験者割合とした。主要評価項目の評価時期は、第 II 相試験の結果を踏まえ、開始用量から最大用量までの増量を要する被験者における有効性及び安全性を安定した状態で評価するためには 21 週間を要し、血清 iPTH の管理目標値からの単回逸脱等の変動の影響を最小限とするべきと考えたことから、22、23 及び 24 週時の 3 回とした。

第 III 相比較試験について、主要評価項目である「22～24 週後の平均血清 iPTH 濃度の目標達成割合」[95%信頼区間]は、プラセボ群 8.0 [2.2, 19.2] % (4/50 例) 及び本薬群 67.0 [57.0, 75.9] % (69/103 例) であった (表 25)。両群間の目標達成割合の群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] は 59.0 [42.7, 70.8] % であり、統計学的な有意差が認められた。以上より、本薬の維持血液透析下の SHPT 患者に対する有効性は示された。

機構は、第 III 相比較試験の対照薬をプラセボとしたことは、やむを得ないと考える。また、第 III 相比較試験の主要評価項目について、申請者の説明に問題はないと考える。第 III 相比較試験の主要評価項目について、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことを確認した。

7.R.1.2 第 III 相比較試験の主な副次評価項目について

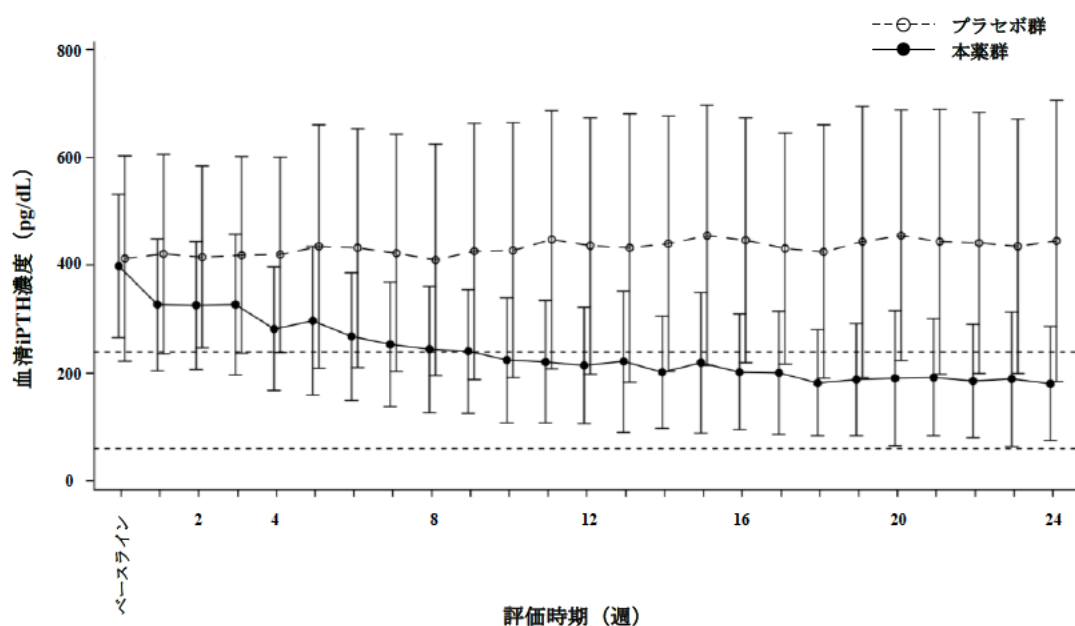
第 III 相比較試験において、24 週後の血清 iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率は表 31 のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較して iPTH 濃度の減少が認められた。

表 31 24 週後の血清 iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率 (第 III 相比較試験、FAS)

	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)
ベースラインの iPTH 濃度 (pg/mL)	412.5±191.1	398.6±113.0
24 週後の iPTH 濃度 (pg/mL)	445.4±260.6	180.8±105.9
24 週後のベースラインからの平均変化率 (%)	7.6±38.3	-53.4±22.7
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] (%)	-61.0 [-74.1, -47.8]	

平均値±標準偏差

第 III 相比較試験における血清 iPTH 濃度の推移は図 1 のとおりであり、プラセボ群はベースラインから低下する傾向は認められなかったが、本薬群は投与開始後、経時的に低下し投与 10 週以降、平均血清 iPTH 濃度は管理目標値内（60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下）で維持された。



評価時点 (週)	ベースライン	1	2	3	4	8	12	16	20	22	23	24
プラセボ群 (例)	50	50	50	49	49	48	45	41	39	39	39	39
本薬群 (例)	103	101	102	102	102	102	99	98	97	97	96	95

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

7.R.1.3 第 III 相比較試験の患者背景別の有効性について

第 III 相比較試験における背景因子別の「22～24 週後の平均血清 iPTH 濃度の目標達成割合」は表 32 のとおりであった。

表 32 背景因子別の 22～24 週後の平均血清 iPTH 濃度の目標達成割合 (第 III 相比較試験、FAS)

背景因子	区分	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)
性	男性	10.3 (4/39)	64.9 (50/77)
	女性	0 (0/11)	73.1 (19/26)
年齢	65 歳未満	10.0 (2/20)	66.7 (32/48)
	65 歳以上	6.7 (2/30)	67.3 (37/55)
ベースラインの血清 iPTH 濃度 (pg/mL)	500 未満	9.5 (4/42)	73.8 (62/84)
	500 以上	0 (0/8)	36.8 (7/19)
ベースラインの血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	9.0 未満	11.8 (2/17)	64.1 (25/39)
	9.0 以上	6.1 (2/33)	68.8 (44/64)
活性型ビタミン D 製剤の併用	なし	0 (0/7)	44.4 (12/27)
	あり	9.3 (4/43)	75.0 (57/76)
リン吸着薬の併用	なし	0 (0/4)	62.5 (5/8)
	あり	8.7 (4/46)	67.4 (64/95)
カルシウム製剤の併用	なし	8.3 (4/48)	66.0 (66/100)
	あり	0 (0/2)	100 (3/3)

達成割合% (達成例数/評価例数)

機構は、症例数が特に限られている部分集団では評価に限界があるものの、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群の有効性が認められていることを確認した。なお、ベースラインの血清 iPTH 濃度が 500 pg/dL 以上の部分集団において、本薬群の有効割合が 500 pg/dL 未満の部分集団よりも低い傾向が認められたが、血清 iPTH 濃度が高く副甲状腺の過形成が進行し、内科的治療に抵抗性を示した可能性があると考えられる。

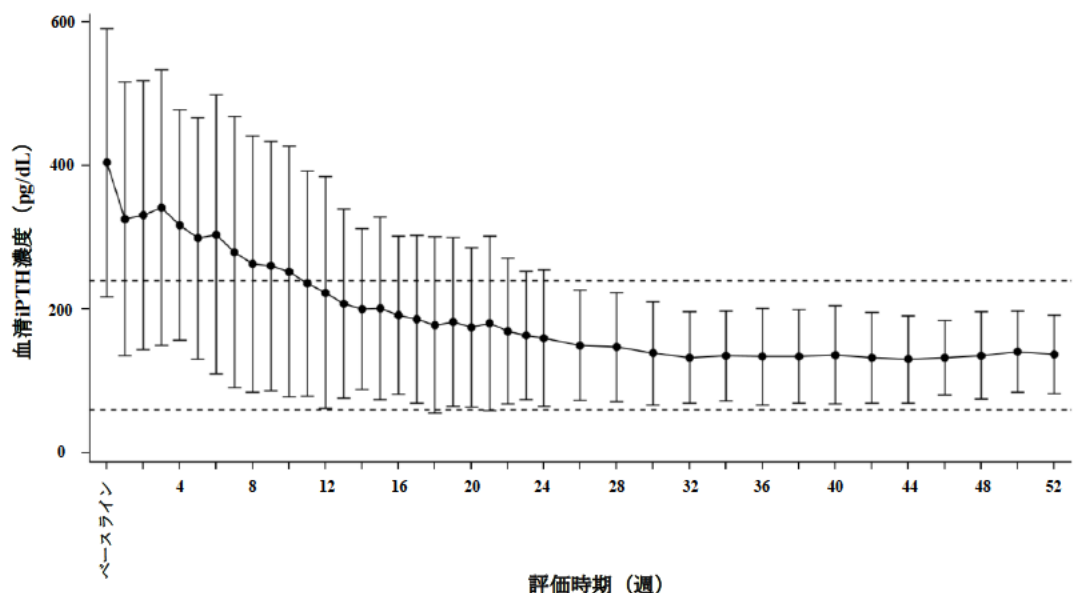
7.R.1.4 長期投与時の有効性について

長期投与試験における各評価時点における血清 iPTH 濃度の目標達成割合は表 33、血清 iPTH 濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 33 各時点における血清 iPTH 濃度の目標達成割合 (長期投与試験、FAS)

評価時点 (週)	ベースライン	4	8	12	24	36	52
目標達成割合 (%)	12.1 (19/157)	31.8 (49/154)	57.4 (89/155)	67.1 (102/152)	81.5 (119/146)	85.1 (120/141)	94.2 (131/139)

達成割合% (達成例数/評価例数)



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬投与例 (例)	157	156	154	155	152	152	150	146	144	143	141	140	140	140	139

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

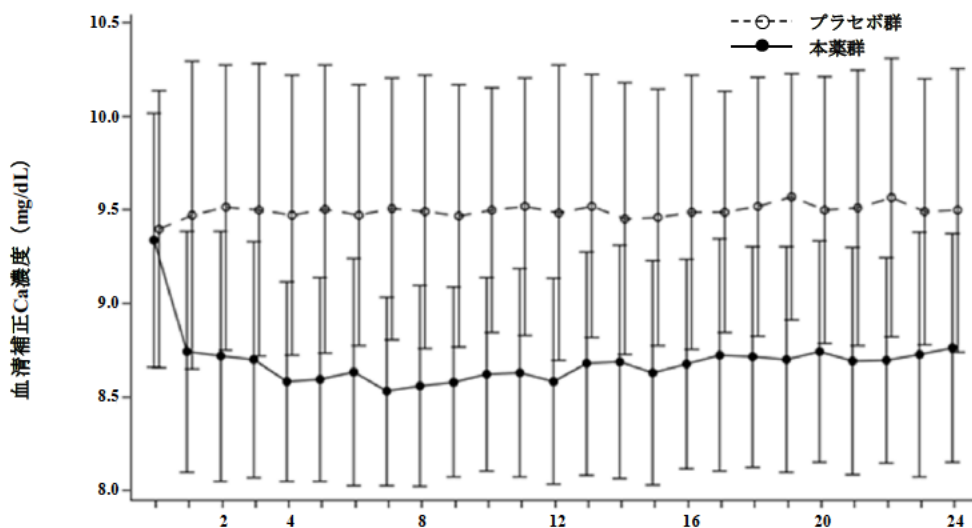
機構は、本薬は用量を調整しながら投与することで、長期投与時も血清 iPTH 濃度は概ね管理目標値の範囲内に維持されたことを確認した。

7.R.2 血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び骨代謝への影響について

SHPT の治療において、血清 iPTH 濃度とともに血清 Ca 及び P 濃度の管理が重要とされていることから、機構は、本薬の血清 Ca 及び P 濃度に及ぼす影響を検討した。7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討結果から、本薬投与により、維持血液透析下の SHPT 患者において血清 Ca 濃度が低下することを踏まえ、機構は、本薬投与時には血清 Ca 濃度の低下に留意する必要があると考える。また、7.R.2.3 の検討結果から、クラス効果として本薬投与によって骨代謝障害関連事象が発現する可能性があることを踏まえ、骨代謝障害関連事象の発現状況については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

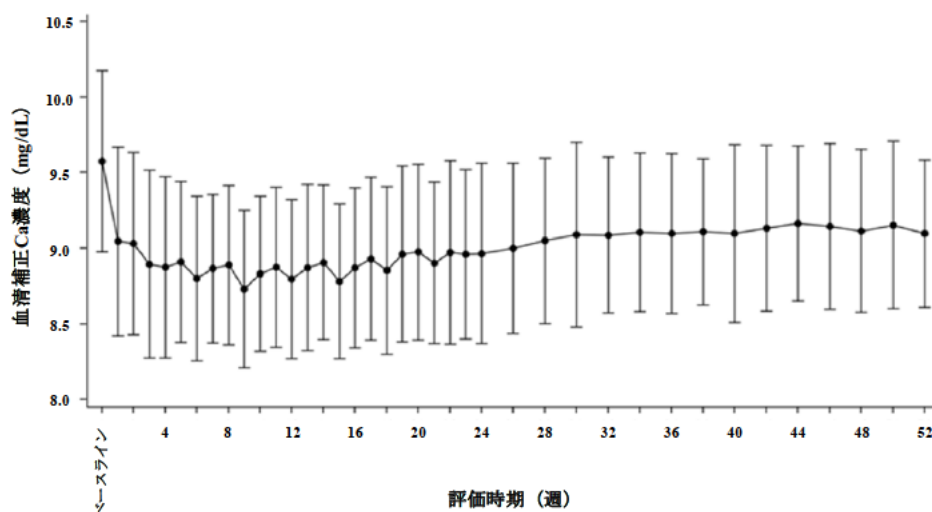
7.R.2.1 血清 Ca 濃度について

第 III 相比較試験及び長期投与試験における血清補正 Ca 濃度の推移は図 3 及び図 4 のとおりであった。



評価時点 (週)	ベースライン	1	2	3	4	8	12	16	20	22	23	24
プラセボ群 (例)	50	50	50	49	49	48	45	41	39	39	39	39
本薬群 (例)	103	101	102	102	102	102	99	98	97	97	96	95

図3 血清補正Ca濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (第III相比較試験、FAS)



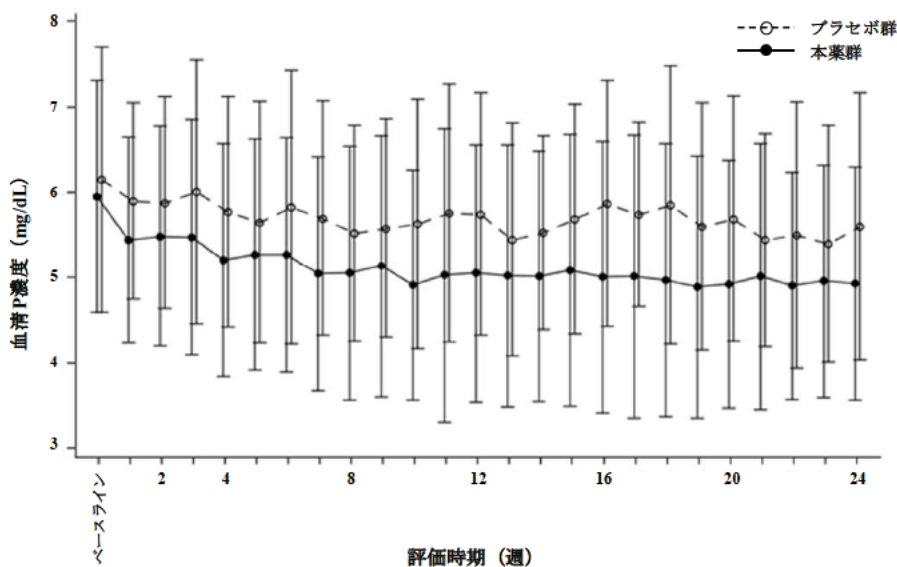
評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬投与例 (例)	157	156	154	155	152	152	150	146	144	143	141	140	140	140	139

図4 血清補正Ca濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (長期投与試験、FAS)

機構は、第III相比較試験において、プラセボ群では血清補正Ca濃度の低下は認められなかったものの、本薬群では投与1週時には低下し、以後は概ね同程度で推移したことを確認した。また、長期投与試験の本薬投与例においても、第III相比較試験と同様の傾向が認められたことを確認した。血清Ca濃度低下については、本薬の添付文書において定期的モニタリングを含めて適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える (7.R.5 参照)。

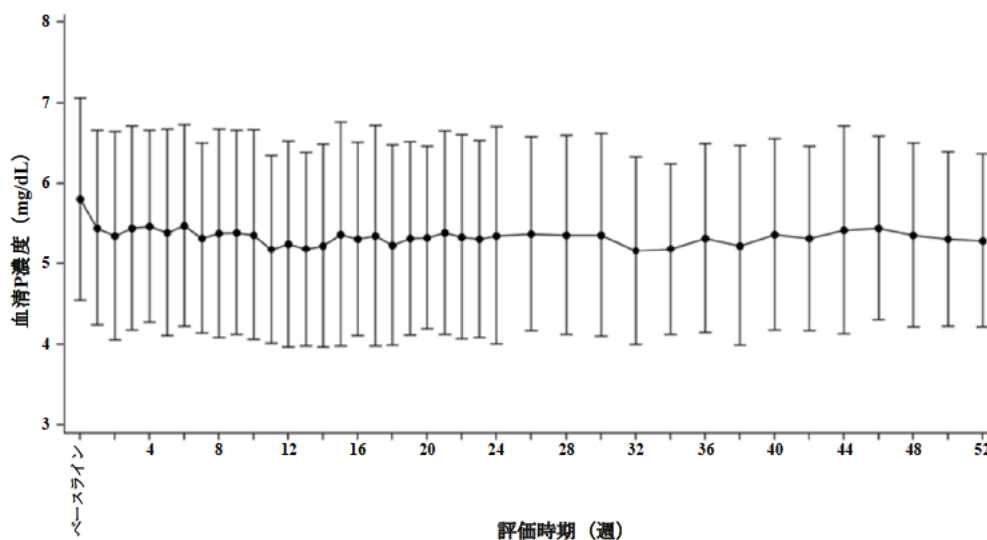
7.R.2.2 血清P濃度について

第III相比較試験及び長期投与試験における血清P濃度の推移は図5及び図6のとおりであった。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24
プラセボ群 (例)	50	50	49	48	45	41	39	39
本薬群 (例)	103	102	102	102	99	98	97	95

図 5 血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (第 III 相比較試験、FAS)



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬投与例 (例)	157	156	154	155	152	152	150	146	144	143	141	140	140	140	139

図 6 血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (長期投与試験、FAS)

機構は、第 III 相比較試験において、プラセボ群では血清 P 濃度の低下は認められなかったものの、本薬群では投与 1 週時には僅かに低下し、以後は概ね同程度で推移したことを確認した。また、長期投与試験の本薬投与例においても、第 III 相比較試験と同様の傾向が認められたことを確認した。本薬投与による血清 P 濃度の低下は僅かであり、臨床的に大きな問題は生じないと考える。

7.R.2.3 骨代謝への影響について

第 III 相比較試験及び長期投与試験における骨代謝マーカーであるインタクト線維芽細胞増殖因子 23 (iFGF23)、骨型アルカリホスファターゼ (BAP)、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (total P1NP) 及び骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRACP-5b) のベースライン及び投与終了時の値は表 34 のと

おりであった。

血清 iFGF23 濃度、血清 BAP 濃度及び血清 total PINP 濃度は、第 III 相比較試験において、プラセボ群ではベースラインから増加したが、本薬群ではベースラインから低下した。長期投与試験の本薬投与例においても、第 III 相比較試験と同様の傾向が認められた。

血清 TRACP-5b 濃度は、第 III 相比較試験において、プラセボ群では、ベースラインからほぼ変化がなかったが、本薬群ではベースラインから低下した。長期投与試験の本薬投与例においても、第 III 相比較試験と同様の傾向が認められた。

表 34 ベースライン及び投与終了時の骨代謝マーカー（第 III 相比較試験及び長期投与試験、FAS）

試験		iFGF23 (pg/mL)		BAP (µg/L)		total PINP (µg/L)		TRACP-5b (mU/dL)	
		ベースライン	投与終了時 ^{a)}	ベースライン	投与終了時 ^{a)}	ベースライン	投与終了時 ^{a)}	ベースライン	投与終了時 ^{a)}
第 III 相比較試験	プラセボ群 (50 例)	17,795±21,256 (50 例)	21,961±25,292 (39 例)	18.6±12.0 (50 例)	21.1±14.7 (39 例)	389±277 (50 例)	429±303 (39 例)	747±381 (50 例)	737±391 (39 例)
	本薬群 (103 例)	14,708±20,551 (103 例)	8,862±13,630 (95 例)	18.2±9.3 (103 例)	14.8±8.9 (95 例)	390±223 (103 例)	230±120 (95 例)	740±340 (103 例)	373±217 (95 例)
長期投与試験	本薬投与例 (157 例)	17,055±31,867 (157 例)	10,875±15,529 (139 例)	16.1±7.3 (157 例)	10.8±3.9 (139 例)	338±241 (157 例)	179±102 (139 例)	699±338 (157 例)	330±172 (139 例)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 第 III 相比較試験は 24 週後、長期投与試験は 52 週後

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

SHPT 患者では PTH の過剰分泌により骨の代謝回転が過剰亢進し、骨折や骨痛の原因となる線維性骨炎を発生させることが知られている。これらの事象の発現を抑制するために PTH は管理目標値内に、また骨代謝マーカーは施設標準値内にそれぞれ維持することが推奨されている (CKD-MBD 診療ガイドライン)。

第 III 相比較試験及び長期投与試験において、本薬投与により各骨代謝マーカーは低下しており (表 34)、本薬は過剰な PTH を抑制し管理目標値内に維持することで SHPT の高代謝回転型骨障害を抑制する可能性が示唆された。

一方、類薬であるシナカルセトでは、海外において急激な PTH 低下による低 Ca 血症及び低 P 血症を伴う飢餓骨症候群、並びに過度の PTH 低下による無形成骨が報告されている (Clin Lab 2006; 52: 583-7)。第 III 相比較試験及び長期投与試験の本薬投与例において、骨代謝障害関連事象 (MedDRA の基本語「飢餓骨症候群」、骨代謝障害) 及び「低回転型骨症」、並びに高位グループ語「骨折」) は、認められなかった。本薬投与による急激又は過度の PTH 低下によって骨代謝異常が発現する可能性は否定できないものの、PTH を適正に管理し、また、過度の低 Ca 血症及び低 P 血症状態を避けることで、本薬による骨代謝異常を防げると考える。

機構は、クラス効果として本薬でも飢餓骨症候群及び無形成骨等の骨代謝障害関連事象が発現する可能性があることから、本薬の添付文書に類薬の情報を記載するとともに、これらの発現状況を製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の 7.R.3.1～7.R.3.4 の検討から、血清 Ca 濃度変動等に留意しつつ、本薬の用量調整を行うことで、維持血液透析下の SHPT 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、低 Ca 血

症、QT/QTc 間隔延長及び骨代謝障害の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 プラセボとの安全性の比較

第 III 相比較試験におけるプラセボ群及び本薬群の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。本薬群とプラセボ群との群間で、有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなかったが、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象のうち「補正カルシウム減少」は本薬群のみで認められた。なお、有害事象の重症度は、いずれの群においても殆どが軽度又は中等度であった。

死亡例は、本薬群 1 例（細菌性髄膜炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で大きな違いはなく、プラセボ群 1 例（慢性心不全）は副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例及び本薬群 2 例に認められ、プラセボ群 3 例（慢性心不全、心窩部不快感及び腹部不快感各 1 例）は副作用とされた。

表 35 有害事象の発現状況（第 III 相比較試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)
全有害事象	72.0 (36)	85.4 (88)
全副作用	8.0 (4)	11.7 (12)
死亡	0	1.0 (1)
重篤な有害事象	16.0 (8)	11.7 (12)
重篤な副作用	2.0 (1)	0
投与中止に至った有害事象	10.0 (5)	1.9 (2)
投与中止に至った副作用	6.0 (3)	0
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
上咽頭炎	24.0 (12)	24.3 (25)
下痢	4.0 (2)	10.7 (11)
挫傷	6.0 (3)	8.7 (9)
咽頭炎	2.0 (1)	8.7 (9)
補正カルシウム減少	0	8.7 (9)
湿疹	4.0 (2)	6.8 (7)
嘔吐	8.0 (4)	4.9 (5)
上気道の炎症	6.0 (3)	2.9 (3)
腹部不快感	6.0 (3)	1.9 (2)
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用		
補正カルシウム減少	0	8.7 (9)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (例数)

機構は、第 III 相比較試験において、本薬群はプラセボ群と比較して、補正カルシウム減少以外の有害事象の発現状況に臨床上大きな違いは認められなかったことを確認した。なお、本薬使用時に特に留意する必要がある低 Ca 血症関連事象については 7.R.3.4 にて検討する。

7.R.3.2 長期投与時の安全性

長期投与試験の投与時期別の有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 投与時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験、安全性解析対象集団）

	1～12週	13～24週	25～38週	39週～52週	53週以上	全期間
	157例	153例	146例	141例	139例	157例
有害事象	61.8 (97)	57.5 (88)	56.2 (82)	53.2 (75)	1.4 (2)	89.8 (141)
副作用	2.5 (4)	1.3 (2)	2.8 (4)	0.7 (1)	0	6.4 (10)
重篤な有害事象	5.7 (9)	3.9 (6)	4.8 (7)	5.0 (7)	0	15.3 (24)
重篤な副作用	1.3 (2)	0	0	0	0	1.3 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0.7 (1)	1.4 (2)	0.7 (1)	0	2.5 (4)
投与中止に至った副作用	0	0.7 (1)	0.7 (1)	0	0	1.3 (2)

発現割合%（例数）

機構は、長期投与試験における投与時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向が認められていないことを確認した。

7.R.3.3 患者背景別の安全性

第 III 相比較試験及び長期投与試験における背景因子別の有害事象の発現割合は表 37 のとおりであった。

表 37 背景因子別の有害事象の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

背景因子	区分	第 III 相比較試験		長期投与試験	合計
		プラセボ群 (50例)	本薬群 (103例)	本薬投与例 (157例)	本薬投与例合計 (318例)
性	男性	69.2 (27/39)	83.1 (64/77)	89.3 (108/121)	86.9 (172/198)
	女性	81.1 (9/11)	92.3 (24/26)	91.7 (33/36)	91.9 (57/62)
年齢	65歳未満	75.0 (15/20)	83.3 (40/48)	92.3 (84/91)	89.2 (124/139)
	65歳以上	70.0 (21/30)	87.3 (48/55)	86.4 (57/66)	86.8 (105/121)
ベースラインの iPTH 濃度 (pg/mL)	500未満	69.0 (29/42)	85.7 (72/84)	88.3 (106/120)	87.3 (178/204)
	500以上	87.5 (7/8)	84.2 (16/19)	94.6 (35/37)	91.1 (51/56)
ベースラインの 血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	9.0未満	88.2 (15/17)	87.2 (34/39)	87.5 (21/24)	87.3 (55/63)
	9.0以上	63.6 (21/33)	84.4 (54/64)	90.2 (120/133)	88.3 (174/197)
スクリーニング前の CaSR 作動薬の使用	なし	73.9 (17/23)	88.9 (40/45)	84.6 (44/52)	86.6 (84/97)
	あり	70.4 (19/27)	82.8 (48/58)	92.4 (97/105)	89.0 (145/163)
活性型ビタミンD 製剤の併用	なし	71.4 (5/7)	92.6 (25/27)	86.4 (19/22)	89.8 (44/49)
	あり	72.1 (31/43)	82.9 (63/76)	90.4 (122/135)	87.7 (185/211)
リン吸着薬の併用	なし	100(4/4)	100 (8/8)	81.8 (9/11)	89.5 (17/19)
	あり	69.6 (32/46)	84.2 (80/95)	90.4 (132/146)	88.0 (212/241)
カルシウム製剤の併用	なし	70.8 (34/48)	85.0 (85/100)	90.1 (128/142)	88.0 (213/242)
	あり	100 (2/2)	100 (3/3)	86.7 (13/15)	88.9 (16/18)
開始用量	25 µg	92.3 (12/13)	96.3 (26/27)	82.6 (19/23)	86.0 (43/50)
	50 µg	64.9 (24/37)	81.6 (62/76)	91.0 (122/134)	87.6 (184/210)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、症例数が限られている部分集団では評価に限界があるものの、特定の集団で有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められないことを確認した。

7.R.3.4 本薬に関連する可能性のある有害事象について

機構は、本薬の作用機序、臨床試験成績、類薬の注意喚起等を踏まえ、低 Ca 血症関連事象、胃腸障害関連事象、骨代謝障害関連事象及び水晶体障害関連事象について、7.R.3.4.1～7.R.3.4.4 のとおり検討を行った。

7.R.3.4.1 低 Ca 血症関連事象

申請者は、低 Ca 血症関連事象について、以下のように説明している。

第 III 相比較試験及び長期投与試験における低 Ca 血症関連事象（MedDRA の基本語「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」）の発現状況は表 38 のとおりであった。低 Ca 血症関連事象は、プラセボ群では認められず、本薬投与例 3.8%（10/260 例）で認められたが、いずれも補正カルシウム減少であり、症候性の低カルシウム血症は認められなかった。いずれの事象も副作用とされたが、軽度であった。本薬投与例で休薬した低 Ca 血症関連事象は、補正カルシウム減少 1.5%（4/260 例）であったが、いずれも休薬後に回復した。中止例はなかった。

低 Ca 血症関連事象の投与時期別の発現割合は、表 39 のとおりであり、投与開始後比較的早期（1～12 週）が高かった。

表 38 低 Ca 血症関連事象の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬投与例 (157 例)	
低 Ca 血症関連事象全体	0	8.7 (9)	0.6 (1)	3.8 (10：軽度 10)
補正カルシウム減少	0	8.7 (9)	0.6 (1)	3.8 (10：軽度 10)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (例数)

表 39 投与時期別の低 Ca 血症関連事象の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬投与例 (157 例)	
1～12 週	0 (0/50)	7.8 (8/103)	0.6 (1/157)	3.5 (9/260)
13～24 週	0 (0/45)	1.0 (1/100)	0 (0/153)	0.4 (1/253)
25～38 週	—	—	0 (0/146)	0 (0/146)
39～52 週	—	—	0 (0/141)	0 (0/141)
53 週以上	—	—	0 (0/139)	0 (0/139)
全期間	0 (0/50)	8.7 (9/103)	0.6 (1/157)	3.8 (10/260)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数/評価例数)

また、血中 Ca 濃度低下が関連する可能性がある「QT 延長に関連する有害事象」についても検討した。第 III 相比較試験及び長期投与試験における QT 延長に関連する有害事象（MedDRA の標準検索式「トルサード ド ポアント/QT 延長」）の有害事象の発現状況は表 40 のとおりであった。QT 延長関連事象は、プラセボ群では認められず、本薬投与例 1.2%（3/260 例）に認められ、心電図 QT 延長 2 例は副作用とされたが、いずれも軽度であった。治験薬の投与を休薬した QT 延長関連事象は、心電図 QT 延長 0.4%（1/260 例）であったが、休薬後に回復した。中止に至った QT 延長関連事象は心電図 QT 延長 0.4%（1/260 例）であり、転帰は回復であった。

表 40 QT 延長関連事象の発現状況（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬投与例 (157 例)	
QT 延長関連事象全体	0	1.0 (1)	1.3 (2)	1.2 (3：軽度 3)
心電図 QT 延長	0	0	1.3 (2)	0.8 (2：軽度 2)
心室性頻脈	0	1.0 (1)	0	0.4 (1：軽度 1)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (例数)

以上の結果から、本薬投与により低 Ca 血症及び QT 延長関連事象が発現する可能性があるが、第 III 相比較試験及び長期投与試験で認められた事象の重症度はいずれも軽度であったことから、現時点では類薬と同様に本薬の添付文書で低 Ca 血症及び QT 延長について注意喚起することで臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。ただし、低 Ca 血症及び QT 延長の発現状況について、製造販売後調査で引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。

第 III 相比較試験及び長期投与試験では、本薬投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 8.4 mg/dL 以上と設定し、血清 Ca 濃度に基づく増量・減量・中止基準が設定されていた（表 24 及び表 28）。その結果、低 Ca 血症関連有害事象について、本薬投与例のみで認められたが、いずれも軽度であり、高度な低 Ca 血症及び低 Ca 血症に起因する重篤な有害事象は認められなかった。また、QT 延長関連有害事象について、本薬投与例で臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

以上より、本薬投与による血中 Ca 濃度低下に起因する重篤な有害事象の発現を防ぐためには、本薬投与開始前及び本薬投与継続中の血清 Ca 濃度に留意するとともに、第 III 相比較試験及び長期投与試験と同様に血清 Ca 濃度に基づき用量調整を行うことが重要と考える（7.R.5.3.2 参照）。また、低 Ca 血症及び QT 延長関連事象の発現状況について、製造販売後調査で引き続き情報収集することが必要と考える。

7.R.3.4.2 胃腸障害関連事象

類薬であるシナカルセトでは、主な副作用として悪心・嘔吐、胃不快感、食欲不振、腹部膨満等の消化器症状が認められている。申請者は、胃腸障害関連事象について、以下のように説明している。

第 III 相比較試験及び長期投与試験における胃腸障害関連事象（MedDRA の器官別大分類「胃腸障害」に分類される事象及び「胃腸障害」に関連すると考えられる食欲減退）の発現状況は表 41 のとおりであった。胃腸障害関連事象は、プラセボ群 26.0%（13/50 例）、本薬投与例 34.6%（90/260 例）に認められたが、殆どが軽度であり、高度な事象はなかった。

表 41 胃腸障害関連事象の有害事象（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬投与例 (157 例)	
胃腸障害関連事象全体	26.0 (13)	31.1 (32)	36.9 (58)	34.6 (90 : 軽度 84、中等度 6)
下痢	4.0 (2)	10.7 (11)	14.0 (22)	12.7 (33 : 軽度 33)
嘔吐	8.0 (4)	4.9 (5)	7.6 (12)	6.5 (17 : 軽度 17)
悪心	2.0 (1)	2.9 (3)	5.7 (9)	4.6 (12 : 軽度 11、中等度 1)
食欲減退	2.0 (1)	2.9 (3)	1.3 (2)	1.9 (5 : 軽度 5)
腹部不快感	6.0 (3)	1.9 (2)	0.6 (1)	1.2 (3 : 軽度 3)
上腹部痛	2.0 (1)	1.9 (2)	1.3 (2)	1.5 (4 : 軽度 4)
腹部膨満	0	1.0 (1)	0	0.4 (1 : 軽度 1)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (例数)

胃腸障害関連事象の投与時期別の発現割合は表 42 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 42 投与時期別の胃腸障害関連事象の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬群 (157 例)	
1~12 週	14.0 (7/50)	18.4 (19/103)	15.9 (25/157)	16.9 (44/260)
13~24 週	13.3 (6/45)	17.0 (17/100)	11.8 (18/153)	13.8 (35/253)
25~38 週	—	—	11.0 (16/146)	11.0 (16/146)
39~52 週	—	—	14.2 (20/141)	14.2 (20/141)
53 週以上	—	—	0 (0/139)	0 (0/139)
全期間	26.0 (13/50)	31.1 (32/103)	36.9 (58/157)	34.6 (90/260)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、第 III 相比較試験及び長期投与試験の本薬投与例で認められた嘔吐、悪心等の胃腸障害関連事象は殆どが軽度であったこと、また本薬投与例とプラセボ群の胃腸障害関連事象の発現割合に大きな違いはないことから、臨床上大きな問題はないと考える。

7.R.3.4.3 骨代謝障害関連事象

類薬であるシナカルセトでは、海外において急激な PTH 低下による低 Ca 血症及び低 P 血症を伴う飢餓骨症候群及び過度の PTH 低下による無形成骨が報告されている (Clin Lab 2006; 52: 583-7)。申請者は、本薬により飢餓骨症候群、無形成骨等の骨代謝障害に関連する事象が発現する可能性について、以下のように説明している。

骨代謝障害関連事象 (MedDRA の基本語「飢餓骨症候群」、「骨代謝障害」及び「低回転型骨症」、並びに高位グループ語「骨折」) は、第 III 相比較試験及び長期投与試験のプラセボ群及び本薬投与例において認められなかった。ただし、本薬と同様の作用機序を有するシナカルセトの報告を考慮し、本薬の添付文書において注意喚起する。

機構は、クラス効果として本薬でも飢餓骨症候群及び無形成骨等の骨代謝障害関連事象が発現する可能性があることから、本薬の添付文書に類薬の情報を記載するとともに、発現状況を製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4.4 水晶体障害

本薬投与後の水晶体混濁と血中 Ca 低下との関連が示唆されている (5.7.2 参照)。申請者は、水晶体混濁等の水晶体障害に関連する事象について、以下のように説明している

水晶体障害関連事象 (MedDRA の標準検索式「水晶体障害」に分類される事象) について、第 III 相比較試験及び長期投与試験の発現状況は表 43 のとおりであった。水晶体障害関連事象は、プラセボ群では認められず、本薬投与例で 2.7% (7/260 例) に認められた。このうち水晶体混濁 2 例は副作用とされたが、血中 Ca 濃度は 7.8~10.0 mg/dL で推移していたことから、これらの症例において、血中 Ca 濃度の低下により水晶体混濁が発現した可能性は低いと考える。水晶体障害関連事象では高度な事象はなく、重篤な事象が白内障手術 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 43 水晶体障害関連の有害事象 (第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団)

	第 III 相比較試験		長期投与試験	本薬投与例合計 (260 例)
	プラセボ群 (50 例)	本薬群 (103 例)	本薬群 (157 例)	
水晶体障害関連事象全体	0	2.9 (3)	2.5 (4)	2.7 (7 : 軽度 6、中等度 1)
白内障	0	1.9 (2)	0	0.8 (2 : 軽度 2)
白内障手術	0	1.0 (1)	1.3 (2)	1.2 (3 : 軽度 2、中等度 1)
水晶体混濁	0	0	1.3 (2)	0.8 (2 : 軽度 2)

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (例数)、

第 III 相比較試験及び長期投与試験で水晶体混濁の副作用が 2 例に認められたが、いずれも軽度であり、低 Ca 血症との関連を強く示唆するものではなかったことから、本薬の臨床使用において臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

第 III 相比較試験及び長期投与試験において、水晶体障害関連事象について、本薬投与例のみで認められたものの発現割合は低く、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

ただし、第 III 相比較試験及び長期投与試験では、本薬の投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 8.4 mg/dL 以上とし、血清 Ca 濃度に基づく増量・減量・中止基準が設定された試験条件での結果(表 24 及び表 28)、本薬投与例で水晶体障害関連事象と関連する可能性がある高度な低 Ca 血症及び低 Ca 血症に起因する重篤な有害事象は認められなかった。したがって、本薬投与開始前及び本薬投与継続中の血清 Ca 濃度に留意するとともに、第 III 相比較試験及び長期投与試験と同様に血清 Ca 濃度に基づき用量調整を行うことが安全管理として重要である(7.R.5.3.2 参照)。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

第 III 相比較試験及び長期投与試験において、本薬の有効性が示され(7.R.1 参照)、本薬の安全性は許容可能であったこと(7.R.3 参照)から、申請効能・効果を「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」とした。

本邦では、CKD-MBD 診療ガイドラインにおいて、血清 P、Ca 及び PTH 濃度の管理目標値が示されており、PTH 濃度が高値で血清 P 又は Ca 濃度が正常又は低値であるときは活性型ビタミン D 製剤、PTH 濃度が高値で血清 P 又は Ca 濃度が正常又は高値の場合は CaSR 作動薬の投与が推奨されている。

本薬は、血液透析回路より投与する CaSR 作動薬の注射剤であり、アドヒアランス等の理由により経口薬では治療が困難な場合においても確実に投与できる。また、薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低い。さらに、第 III 相比較試験において胃腸障害の発現割合はプラセボ群と本薬群で大きな違いはなかったこと、第 III 相比較試験及び長期投与試験における血清補正 Ca 濃度低下の発現割合は低く、発現した場合においても休薬により速やかに回復することが確認された。

したがって、経口 CaSR 作動薬では治療管理が十分にできない場合、既存の CaSR 作動薬では併用薬との相互作用により安全性に懸念がある場合、又は既存の CaSR 作動薬において上部消化管障害や過度な血清 Ca 濃度低下により使用継続が困難である等の場合においても、本薬は効果が期待でき、維持血液透析下の SHPT 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。

第 III 相比較試験及び長期投与試験において、本薬の有効性が示され(7.R.1 参照)、安全性も許容可能であったこと(7.R.3 参照)から、本薬の効能・効果を承認申請どおり「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」と設定することは可能である。また、本薬は、既存の静注 CaSR 作動薬と同様に維持血液透析下の SHPT 患者に対する治療選択肢の一つとなる。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下の 7.R.5.1～7.R.5.3 の検討から、本薬の用法・用量は、第 III 相比較試験及び長期投与試験に準じて、以下のとおり設定することが適切であると考ええる。

【用法・用量】

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして1回 25 µg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回 50 µg とすることができる。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回 25～300 µg の範囲内で適宜用量を調整する。

7.R.5.1 用法について

申請者は、本薬の用法について、以下のように説明している。

血漿中の本薬は、血液透析により生体内から除去されること（6.2.2 参照）から、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験における本薬の用法は、週 3 回、血液透析終了時の返血時に投与することとした。

第 III 相比較試験及び長期投与試験において、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、本薬の安全性は許容可能であったこと（7.R.3 参照）から、本薬の申請用法を「週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する」と設定した。

機構は、本薬の申請用法は受入れ可能と判断した。

7.R.5.2 開始用量及び最高用量について

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

第 II 相試験では、第 I/II 相試験で反復投与が検討された最低用量 50 µg を本薬の開始用量に設定した。主要評価項目である「18 週後の血清 iPTH 濃度の目標達成割合」[95%信頼区間]は、57.9 [44.1, 70.9] % (33/57 例)であった。しかしながら、投与開始から 18 週までに、過度の血清補正 Ca 濃度の低下 (7.5 mg/dL 未満) による休薬が 15.5% (9/58 例) に認められ、特にベースラインの血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 未満の被験者において高頻度に発現する傾向が認められた。したがって、第 III 相比較試験及び長期投与試験の本薬の開始用量は、本薬投与開始 1 週間前の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 未満の場合は 25 µg、9.0 mg/dL 以上の場合は 50 µg と設定した。

第 III 相比較試験において、血清補正 Ca 濃度の低下 (7.5 mg/dL 未満) による休薬が本薬群の 1.9% (2/103 例) に認められたが、いずれも休薬後 1 週間で回復し、再投与後に血清補正 Ca 濃度低下による再休薬はなかった。長期投与試験において、血清補正 Ca 濃度の低下 (7.5 mg/dL 未満) による休薬はなかった。第 III 相比較試験及び長期投与試験における開始用量別の有害事象の発現割合は表 44 のとおりであり、本薬の開始用量 25 µg と 50 µg で大きな違いはなかったが、低 Ca 血症関連事象の発現割合は表 45 のとおりであり、第 III 相比較試験では本薬の開始用量が 50 µg の部分集団と比較して 25 µg の部分集団で低 Ca 血症関連事象の発現割合が高かった。活性型ビタミン D 製剤の用法・用量が、第 III 相比較試験では固定、長期投与試験では変更可能であったことを踏まえると、第 III 相比較試験の開始用量 25 µg の部分集団で低 Ca 血症関連事象の発現割合が高かった原因として、活性型ビタミン D 製剤の用法・用量が固定されていたこと等が考えられた。日常診療では、血清補正 Ca 濃度に応じて活性型ビタミン D 製剤の用法・用量が調整されることから、開始用量による低 Ca 血症関連事象の発現割合が大きく異なることはないと考えられる。

表 44 開始用量別の 12 週までの有害事象の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

	第 III 相比較試験		長期投与試験	
	25 µg (27 例)	50 µg (76 例)	25 µg (23 例)	50 µg (134 例)
1～3 週	22.2 (6/27)	27.6 (21/76)	34.8 (8/23)	17.9 (24/134)
4～6 週	25.9 (7/27)	30.3 (23/76)	22.7 (5/22)	21.6 (29/134)
7～9 週	34.6 (9/26)	21.1 (16/76)	36.4 (8/22)	19.5 (26/133)
10～12 週	30.8 (8/26)	26.7 (20/75)	40.9 (9/22)	27.8 (37/133)
1～12 週の合計	59.3 (16/27)	67.1 (51/76)	69.6 (16/23)	60.4 (81/134)

発現割合%（発現例数/評価例数）

表 45 開始用量別の 12 週までの低 Ca 血症関連事象の発現割合
（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

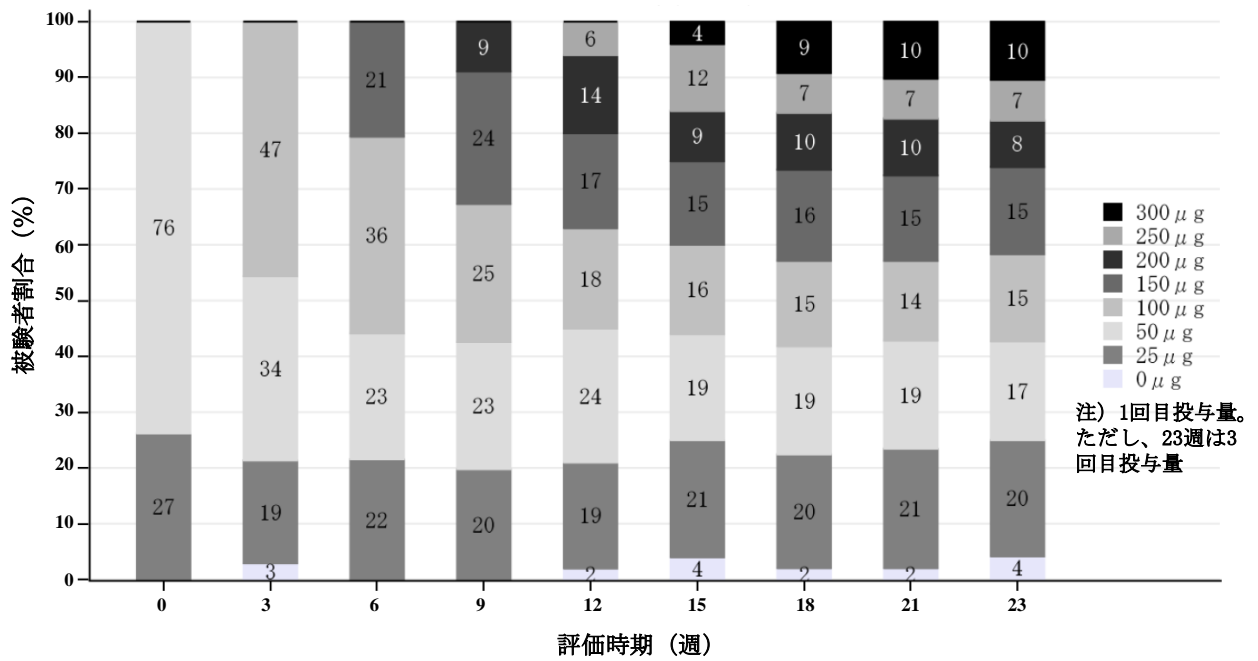
	第 III 相比較試験		長期投与試験	
	25 µg (27 例)	50 µg (76 例)	25 µg (23 例)	50 µg (134 例)
1～3 週	7.4 (2/27)	1.3 (1/76)	0 (0/23)	0 (0/134)
4～6 週	3.7 (1/27)	2.6 (2/76)	0 (0/22)	0.7 (1/134)
7～9 週	3.8 (1/26)	0 (0/76)	0 (0/22)	0 (0/133)
10～12 週	0 (0/26)	1.3 (1/75)	0 (0/22)	0 (0/133)
1～12 週の合計	14.8 (4/27)	5.3 (4/76)	0 (0/23)	0.7 (1/134)

発現割合%（発現例数/評価例数）

以上の結果から、本薬の開始用量について、投与初期における過度の血清 Ca 濃度低下を回避するために、通常 25 µg とするが、投与開始時の血清 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は 50 µg とすることも可能と考える。また、第 III 相比較試験及び長期投与試験では投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 8.4 mg/dL 以上と設定した結果、安全性に大きな問題は認められなかったことを踏まえ、添付文書では投与開始時の血清 Ca 濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上であることを確認してから投与開始するよう注意喚起する。

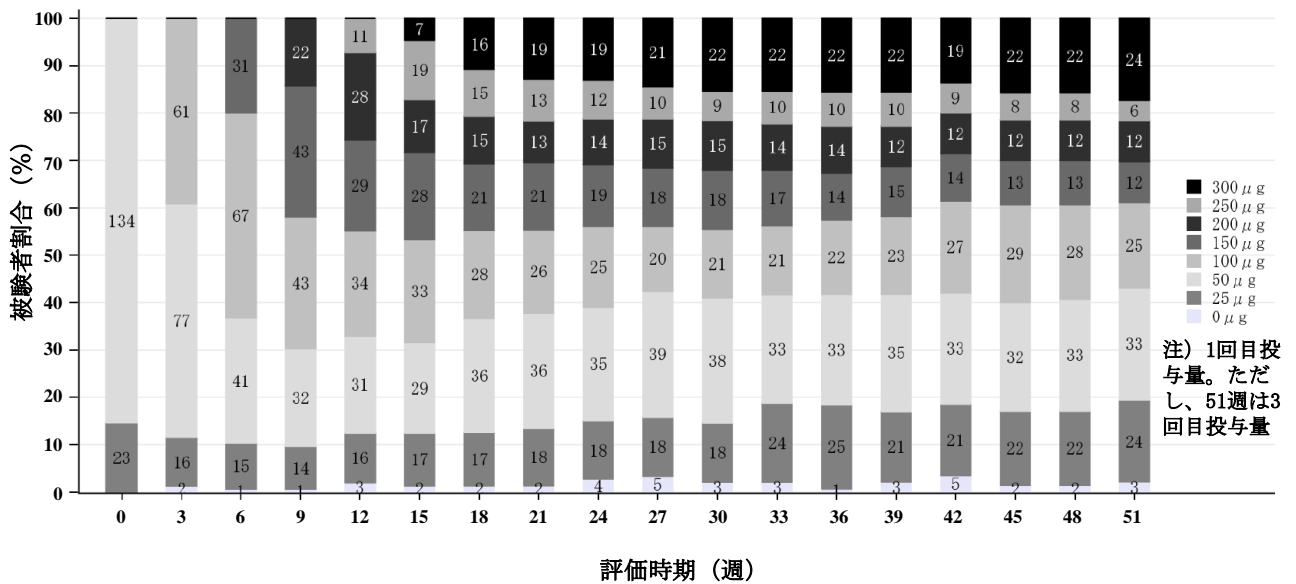
本薬の最高用量について、以下を踏まえ設定した。第 I/II 相試験で 200 µg を 3 週間投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった一方で、血清 iPTH 濃度が目標管理値（60～240 pg/mL）を達成するために更なる増量が必要であることが示唆された。また、第 I/II 相試験で 800 µg までを単回投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったものの、400 µg 以上の投与時に嘔吐の副作用が認められたことを踏まえ、50 µg から 300 µg まで増量し反復投与した時の血漿中本薬濃度をシミュレーションした結果、血漿中本薬濃度は反復投与に伴う増加がないことを確認した。以上を踏まえ、第 II 相試験の最高用量を 300 µg と設定した。第 II 相試験において、300 µg まで増量した被験者割合は 20.7%（12/58 例）であったことから、第 III 相比較試験及び長期投与試験は最大用量を 300 µg と設定し、25～300 µg の範囲で用量調整を行った。その結果、第 III 相比較試験では 9.7%（10/103 例）、長期投与試験では 18.5%（29/157 例）に本薬 300 µg が投与された（図 7 及び図 8）。300 µg を投与した被験者の血清 iPTH 濃度の目標達成割合は、第 III 相比較試験で 50.0%（5/10 例）（24 週）、長期投与試験で 72.4%（21/29 例）（52 週）であった。また、いずれの試験においても、投与量に依存した安全性上の大きな問題は認められなかった（表 46）。

以上の結果から、本薬の最高用量について、300 µg とすることは可能と考える。



評価時点 (週)	0	3	6	9	12	15	18	21	23
本薬群 (例)	103	103	102	101	100	100	98	98	96

図7 本薬投与量の被験者割合の推移 (第III相比較試験)



評価時点 (週)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
本薬投与例 (例)	157	156	155	155	152	152	150	148	146	146	144	144	141	141	140	140	140	139

図8 本薬投与量の被験者割合の推移 (長期投与試験)

表 46 有害事象発現時の用量別の発現割合（第 III 相比較試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

有害事象発現時用量（ μg ）	第 III 相比較試験	長期投与試験
	本薬群 （103 例）	本薬投与例 （157 例）
全体	85.4 (88/103)	89.8 (141/157)
0	22.2 (6/27)	21.4 (9/42)
25	68.6 (24/35)	62.0 (31/50)
50	47.1 (41/87)	40.3 (60/149)
100	45.2 (28/62)	47.4 (55/116)
150	52.4 (22/42)	39.0 (30/77)
200	42.9 (12/28)	44.2 (23/52)
250	23.5 (4/7)	39.5 (15/38)
300	70.0 (7/10)	72.4 (21/29)

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。

第 III 相比較試験及び長期投与試験の結果並びに申請者の説明から、血清 Ca 濃度に応じて、本薬の開始用量を 25 μg 又は 50 μg と設定することは受入れ可能である。また、本薬は血中 Ca 濃度低下作用を有することから、投与開始時には、血清 Ca 濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上であること（本薬を 50 μg で開始する場合には、血清 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上であること）を確認するよう本薬の添付文書で注意喚起することは重要である。

本薬の最高用量について、第 III 相比較試験及び長期投与試験において用量調整基準（表 24 及び表 28）に基づいて本薬を漸増した結果、300 μg が投与された患者が一定割合で認められており、また安全性に特段問題は認められなかったこと、本薬は血清 iPTH 濃度や血清 Ca 濃度等を確認しながら必要に応じて漸増していく薬剤であることから、300 μg と設定することは差し支えない。

7.R.5.3 用量調整について

7.R.5.3.1 増量間隔及び増量幅

申請者は、本薬の増量間隔及び増量幅について、以下のように説明している。

本薬は血中 Ca 濃度を低下させる作用を有することから、血清 Ca 濃度の急激な低下を回避するため増量前に血清 Ca 濃度を測定して増量の適否を判断する必要があると考えた。第 I/II 相試験では、本薬 50、100 又は 200 μg を週 3 回反復投与したときの血清補正 Ca 濃度は投与開始 1~2 週間後で一定となる傾向が認められたことから、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験では、同一用量を 3 週間以上維持し、増量する直前（同一用量を 2 週間以上投与した時点）の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上である場合に増量することとした。また、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験における増量幅を 50 μg 幅（25 μg と 50 μg の間の増減量を除く）として試験を実施した結果、安全性上の大きな問題は認められなかった。なお、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験では中央検査機関で測定された血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度を採血当日に確認することは不可能であったものの、日常診療下では採血日に結果が判明する医療施設も存在するため、投与開始又は同一用量での投与を継続してから 2 週間後に血清 Ca 濃度を測定し、検査結果を当日の透析開始時まで確認できる場合には、同日に増量することは可能と考えた。

以上を踏まえ、本薬の増量間隔を 2 週間以上、増量幅を 50 μg （25 μg と 50 μg の間の増減量を除く）とするよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

増量の要否について、血清補正 Ca 濃度は本薬投与開始 1~2 週間後で一定となる傾向であることから、投与開始又は投与量変更から 2 週間以上経過した後の血清 Ca 濃度を確認して判断するよう注意喚起することが適切である。増量間隔について、血清 Ca 濃度の確認を前提として 2 週間以上とするよう注意喚起することは受入れ可能である。また、本薬の増量幅について、第 III 相比較試験及び長期投与試験の設定に準じて 50 µg 幅 (25 µg と 50 µg の間の増減量を除く) と注意喚起することは適切である。

7.R.5.3.2 血清 Ca 濃度について

申請者は、本薬投与中の血清 Ca 濃度の測定及び血清 Ca 濃度に基づく本薬の用量調整について、以下のように説明している。

本薬の投与開始から投与量が安定するまでは、血清 Ca 濃度を頻回に測定する必要があると考え第 II 相試験では 18 週まで、第 III 相比較試験及び長期投与試験では 24 週まで、週 1 回測定した。また、第 II 相試験では 18 週以降、長期投与試験では 24 週以降は、2 週間に 1 回測定した。これらの臨床試験において、本薬の投与量が安定した後は、血清補正 Ca 濃度の大きな変動はなく、安全性上大きな問題を認めなかった。また、CKD-MBD ガイドラインにおいても、血清 Ca 濃度は月に 1 又は 2 回の測定が妥当である旨記載されていることから、本薬の使用時における血清 Ca 濃度の測定頻度を、投与開始及び用量調整時は週 1 回測定とし、投与量が安定している場合には 2 週に 1 回以上、血清 Ca 濃度が低下した場合には安全性に配慮して週 1 回以上とするよう注意喚起することが適切と考える。

血清 Ca 濃度が過度に低下した状態で本薬を増量又は継続することは、安全性上問題があるため、第 II 相試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験では血清補正 Ca 濃度に関する本薬の増量基準を 8.4 mg/dL 以上であることとし、休薬基準を 7.5 mg/dL 未満とし、投与再開は 8.4 mg/dL 以上になったことを確認して行うよう設定した結果、安全性上大きな問題は生じなかった。以上より、血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合は本薬を休薬し、投与再開並びに増量する場合は血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上であることを確認するよう注意喚起する。また、本薬投与により、血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満の場合は、カルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与、本薬の減量等を考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与中の血清 Ca 濃度に基づく本薬の用量調整について、第 III 相比較試験及び長期投与試験に準じ、増量又は投与再開は血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上であることを確認して行うこと、血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満となった場合にはカルシウム製剤等による Ca 補給又は本薬を減量すること、血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合には本薬を休薬するよう注意喚起することは適切である。また、血清 Ca 濃度は本薬の開始及び用量調整時は週 1 回、投与量が安定している場合には 2 週に 1 回以上測定するよう注意喚起することは適切である。

7.R.5.3.3 PTH 濃度について

申請者は、本薬投与中の血清 PTH 濃度の測定について、以下のように説明している。

第 III 相比較試験では、投与開始から 24 週まで、週 1 回の頻度で血清 iPTH 濃度を測定し、用量調整しながら本薬を投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度の低下が認められた (図 1)。長期投与試験では、投与 24 週までは週 1 回、24 週以降は 2 週に 1 回の頻度で血清 iPTH を測定し、用量調整しながら本薬を投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度は低下した (図 2)。そのため、本薬の効果

を判定し、用量調整が必要な場合は少なくとも2週に1回、月2回程度測定することが望ましいと考えた。一方、用量調整が終了し同一用量で維持する場合には、測定頻度を減らすことが可能であると考えた。以上を踏まえ、本薬投与時のPTH測定頻度を、投与開始から投与量が安定するまで（投与開始から3カ月程度）は月2回、PTH濃度がほぼ安定したことを確認した後は、月1回とすることが望ましいと考える。

機構は、PTH濃度の測定と検査結果に応じた対応について、血清PTH濃度は安定するまで（投与開始から3カ月程度）は月2回程度、安定してからは月1回程度測定することを注意喚起することは妥当と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に血液透析中のSHPT患者を対象とした一般使用成績調査を計画している（表47）。

表 47 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	血液透析中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性等について確認する
調査方法	検討中
対象患者	血液透析中の SHPT 患者
目標症例数	680 例
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、透析導入に至った要因となる疾患、透析導入に至った要因となる疾患以外の病歴、透析の状況〈透析歴、透析方法、透析頻度、透析液 Ca 濃度等〉等） 本薬の投与状況（1回投与量、投与期間、投与中止理由等） 併用療法の状況（併用の有無、併用療法名、治療期間等） 臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、血清 ALP 濃度、血清 BAP 濃度、血清 total PINP 濃度、血清 TRACP-5b 濃度等） 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等）

機構は、低 Ca 血症及び QT 延長関連事象に加え、骨代謝障害関連事象の発現状況についても情報収集する必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液透析下の SHPT に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は血液透析下の SHPT における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年4月28日

申請品目

- [販 売 名] ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ、同静注透析用 50 µg シリンジ、同静注透析用 100 µg シリンジ、同静注透析用 150 µg シリンジ、同静注透析用 200 µg シリンジ、同静注透析用 250 µg シリンジ、同静注透析用 300 µg シリンジ
- [一 般 名] ウパシカルセトナトリウム水和物
- [申 請 者] 株式会社三和化学研究所
- [申請年月日] 令和2年8月25日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を承認申請されたとおりとすることを了承した。また、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

【効能・効果】

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法・用量】

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして1回 25 µg を開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回 50 µg とするこ

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回 25～300 µg の範囲内で適宜用量を調整する。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として 8.4 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること。
2. 血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1回 50 µg を考慮すること。
3. 血清カルシウム濃度は、本剤の投与開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。なお、血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施すること。

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

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

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

4. 増量する場合には増量幅を 50 µg（ただし 25 µg から増量する場合は 50 µg へ増量）とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。
5. PTH が管理目標値の範囲に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の投与開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 カ月程度）は月 2 回とし、PTH がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回とすることが望ましい。PTH が管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。なお、PTH の測定は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 50 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低 Ca 血症 ・QT 延長	・骨代謝障害	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 50 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	血液透析中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性等について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液透析中の SHPT 患者
目標症例数	700 例
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、透析導入に至った要因となる疾患、透析導入に至った要因となる疾患以外の病歴、透析の状況（透析歴、透析方法、透析頻度、透析液 Ca 濃度等）等） ・本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等） ・併用療法の状況（併用の有無、併用療法名、治療期間等） ・臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、血清 ALP 濃度、血清 BAP 濃度、血清 total PINP 濃度、血清 TRACP-5b 濃度等） ・有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

[用法・用量]

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 µg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を 1 回 50 µg とすることができる。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 回 25～300 µg の範囲内で適宜用量を調整する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BAP	Bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
¹⁴ C	Carbon-14	炭素の放射性同位体
Ca	Calcium	カルシウム
CaSR	Calcium-sensing receptor	カルシウム感知受容体
CHL/IU 細胞	Chinese hamster lung cell line	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来細胞株
CKD-MBD 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」 社団法人日本透析医学会編 2012年
Cl	Chloride	塩素
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC-RAD	HPLC-radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
iFGF23	Intact fibroblast growth factor 23	インタクト線維芽細胞増殖因子 23
iPTH	Intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン

IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
M1	—	未変化体のアセチル抱合体
M2	—	未変化体のグルタミン酸抱合体
M3	—	未変化体の酸化的脱アミノ化体
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MDCKII 細胞	Martin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿管上皮由来 MDCK 細胞株 II
MDR	Multidrug resistance	多剤耐性
MF	Master file	原薬等登録原簿
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
Na	Sodium	ナトリウム
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P	Phosphorus	リン
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
SD	Sprague-Dawley	—
SHPT	Secondary hyperparathyroidism	二次性副甲状腺機能亢進症
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
total PINP	Type I procollagen N – propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
エテルカルセチド	—	エテルカルセチド塩酸塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シナカルセト	—	シナカルセト塩酸塩
第 III 相比較試験	—	第 III 相比較試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 AJ1004)
長期投与試験	—	長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 AJ1003)
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ他 6 品目
本薬	—	ウパシカルセトナトリウム水和物
目標達成割合	—	血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合