

審議結果報告書

令和7年8月14日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ヨビパス皮下注168μgペン、同皮下注294μgペン、同皮下注420μgペン
[一般名] パロペグテリパラチド
[申請者名] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年12月13日

[審議結果]

令和7年7月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議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10年、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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 7 年 7 月 22 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] ヨビパス皮下注 168 µg ペン、同皮下注 294 µg ペン、同皮下注 420 µg ペン
 [一 般 名] パロペグテリパラチド
 [申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
 [申請年月日] 令和 6 年 12 月 13 日
 [剤形・含量] 1 筒 (0.56 mL、0.98 mL 又は 1.4 mL) 中にパロペグテリパラチドを PTH (1-34) として 168 µg、294 µg 又は 420 µg 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
 [本 質] パロペグテリパラチドは、ヒト副甲状腺ホルモン類縁体であり、ヒト副甲状腺ホルモンの 1~34 番目のアミノ酸に相当し、メトキシポリエチレングリコール (分子量: 約 43,000) が切断可能なリンカーを介して結合している (PEG 結合部位: S1)。パロペグテリパラチドは、34 個のアミノ酸残基からなる PEG 化合成ペプチド (分子量: 約 48,000) である。
 Palopegeteriparatide is a human parathyroid hormone analogue corresponding to amino acid residues 1-34 of human parathyroid hormone, to which a methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca. 43,000) is bound via a cleavable linker (pegylation site: S1). Palopegeteriparatide is a pegylated synthetic peptide (molecular weight: ca. 48,000) consisting of 34 amino acid residues.

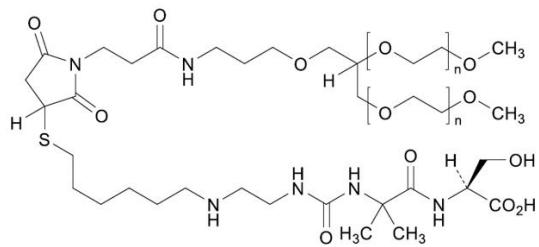
[構 造]

アミノ酸配列 :

SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEQLRKKLQD VHNF

S1 : PEG 化部位

ポリエチレングリコールの結合様式 :



N-((2-[(6-[(1-{3-[3-(2,3-bis[α -methylpoly(oxyethylene)- ω -oxy]propoxy]propyl)amino]-3-oxopropyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]sulfanyl)hexyl]amino)ethyl)carbamoyl)-2-methylAla-Ser

§
1

分子式： $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$ (ペプチド部分)

分子量：約 48,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R3 薬) 第 518 号、令和 3 年 6 月 21 日付け薬生審査発 0621 第 6 号）

[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、本品目の副甲状腺機能低下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、以下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。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、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

副甲状腺機能低下症

[用法及び用量]

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH (1-34) として 1 回 18 μg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6～60 μg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、增量又は減量は 3 μg ずつを行うこと。

[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 7 年 6 月 10 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] ヨビパス皮下注 168 µg ペン、同皮下注 294 µg ペン、同皮下注 420 µg ペン
[一 般 名] パロペグテリパラチド
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 13 日
[剤形・含量] 1 筒 (0.56 mL、0.98 mL 又は 1.4 mL) 中にパロペグテリパラチドを PTH (1-34) として 168 µg、294 µg 又は 420 µg 含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

副甲状腺機能低下症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、PTH (1-34) として 1 日 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。本剤の初回投与後又は投与量を変更した後は、7~14 日を目安に血清カルシウム濃度を測定する。血清カルシウム濃度を正常範囲内に維持することを目標に、3 µg ずつ用量を増減させる。なお、本剤の投与は、1 日 6~60 µg の範囲内で適宜用量を調整すること。

[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	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
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	22
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	35
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	60

[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

副甲状腺機能低下症は、手術時の副甲状腺の損傷等に伴いPTHが欠乏する内分泌疾患である。PTHはカルシウムとリンの代謝の主な調節因子であり、副甲状腺機能低下症患者では、骨代謝回転の低下、腎臓でのカルシウム再吸収及びリン排泄の障害並びに腸管でのカルシウム及びリンの吸収量低下により、血中のカルシウム及びリン濃度の恒常性異常が引き起こされ、慢性的な低カルシウム血症、高リン血症及び高カルシウム尿症が生じ、それに伴い骨代謝異常、テタニーや腎結石等の症状を呈する。

本邦における副甲状腺機能低下症に対する治療としては、顕著な低カルシウム血症に伴うテタニーや全身痙攣が頻発する急性期にはグルコン酸カルシウム製剤が用いられ、慢性期には活性型ビタミンD₃製剤が主に使用される他、カルシウム製剤が併用される場合もある(日本内科学会雑誌 2020; 109: 733-9)。しかしながら、これらは対症療法であり、低カルシウム血症を改善することはできるものの、骨代謝回転の低下や腎臓でのカルシウム再吸収及びリン排泄の障害を改善することはできず、長期的な治療により腎臓でのカルシウム濾過量及び血清カルシウム・リン積が増加し、腎結石症及び腎不全の発症リスクが増加することや異所性石灰化が生じることが報告されている(J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4507-14、J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2313-24等)。

本薬は、デンマーク Ascendis Pharma, A/S社により創製されたPTHアナログであり、ヒトPTHの1～34番目のアミノ酸に相当するPTH(1-34)にリンカーを介してmPEGを結合させた、PTH(1-34)のプロドラッグである。本剤は、皮下投与後にリンカーの開裂に伴って本薬からPTH(1-34)が持続的に遊離することにより、副甲状腺機能低下に伴う諸症状を改善することが期待される。

申請者は、臨床試験成績等により副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、2023年11月に欧州で承認されて以降、2025年5月現在、米国及び英国を含む31カ国で承認されている。

本邦において、手術時の副甲状腺の偶発的な除去又は損傷による術後副甲状腺機能低下症患者は31725人、特発性等の非外科的病因による副甲状腺機能低下症患者は2300人と推計されており(J Epidemiol 2023; 33: 569-73、内分泌甲状腺外会誌 2017; 34: 51-6)、本剤は副甲状腺機能低下症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定(指定番号(R3薬)第518号、令和3年6月21日付け薬生薬審発0621第6号)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～灰白色の塊であり、性状、溶状及びpH、溶解性、吸光係数、吸湿性、旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、ペプチドマップ(LC-MS)、分子量(MALDI-TOF-MS、ESI-TOF-MS)、遠紫外円偏光二色性スペクトル、SE-HPLC、SEC-MALSにより確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]¹⁾、[REDACTED]

1)[REDACTED]

[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]²⁾、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]³⁾、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]

[REDACTED]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED]における[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]における[REDACTED]並びにパロペグテリパラチドの製造における[REDACTED]及び[REDACTED]工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、MALDI-TOF-MS）、純度試験（溶状、パロペグテリパラチドの類縁物質 [HPLC]、Released PTH (1-34)⁴⁾ [HPLC]、[REDACTED] [HPLC]、パロペグテリパラチド純度 [HPLC]、[REDACTED] [HPLC]、高分子量体 [HPLC]、[REDACTED] [IC]、[REDACTED] [IC]、残留溶媒 [GC]）、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 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、原薬は光に不安定であった。

2) [REDACTED]構造

3) [REDACTED]

4) 原薬から化学的に放出させた PTH (1-34)

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	-20±5°C	—	ポリプロピレン製キャップ ^{a)} /褐色ガラス瓶	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	5±3°C	—		12 カ月

a) 1 ロットはポリ塩化ビニル製シール付き

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリ塩化ビニル製シール付きポリプロピレン製キャップ及び褐色ガラス瓶を用いて遮光下、-25～-15°Cで保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、0.56 mL、0.98 mL 又は 1.4 mL 中に本薬を PTH (1-34) として 168 µg、294 µg 又は 420 µg (それぞれ本薬⁵⁾1.935 mg、3.387 mg 又は 4.838 mg に相当) 含有する水性注射剤であり、予め薬液を充填したガラス製カートリッジが専用ペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。製剤には、コハク酸、D-マンニトール、m-クレゾール、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、無菌ろ過・充填、外観検査、ペン型注入器への組込み及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。[] 及び [] 工程が重要工程とされ、薬液調製、無菌ろ過・充填、外観検査、ペン型注入器への組込み及び試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
[]	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
[]	製造方法
[]	製造方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
[]	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、MALDI-TOF-MS）、浸透圧、pH、

5) 本薬 1 g 当たり 86.8 mg の PTH (1-34) を含む場合。

純度試験（類縁物質 [HPLC]、Released PTH (1-34) の [HPLC]）、*m*-クレゾールの確認試験及び含量（HPLC）、エンドトキシン、[]、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、投与量精度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、純度試験（Released PTH (1-34) の []）で規格値を上回る増加が認められた。294 µg 製剤については、ブラケッティング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	製剤規格	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	168 µg	実生産/4 ロット ^{a)}	5±3°C	—	二層ゴム ^{b)} 栓付きアルミニウム製クリンプキャップ及びクロロブチルゴム製プランジャーストップ付きのガラス製カートリッジ	36 カ月	
	294 µg	実生産/1 ロット					
	420 µg	実生産/4 ロット ^{a)}					
加速試験	168 µg	実生産/4 ロット ^{a)}	25±2°C	60±5%RH		6 カ月	
	294 µg	実生産/1 ロット					
	420 µg	実生産/4 ロット ^{a)}					

a) 投与量精度は、基準ロット 4 ロットのうち 3 ロットについて、二層ゴム栓付きアルミニウム製クリンプキャップ及びクロロブチルゴム製プランジャーストップ付きのガラス製カートリッジを専用ペン型注入器に装着したペン製剤が用いられた。

b) プロモブチルゴム（薬液と接触する）と合成ポリイソプレンの 2 層で構成される。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチルゴムを接液面とする二層ゴム栓付きアルミニウム製クリンプキャップ及びクロロブチルゴム製プランジャーストップ付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器に装着して、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 原薬の構造確認について

申請者は、以下のように説明している。原薬及び原薬から化学的に放出させた PTH (1-34) の特性解析結果から、重要中間体である [] 以降の製造工程においてペプチド部分の一次構造は変化しないことを確認している。また、原薬の安定性試験における Released PTH (1-34) の [] の結果からペプチド部分の一次構造が変化しないことが担保される。以上より、原薬のペプチド部分の一次構造は、重要中間体である [] の管理項目及び管理値の確認試験（[]、[]、[]、[]）で管理する戦略とし、原薬の規格及び試験方法としてペプチド部分の構造確認を目的とした試験は設定しないこととした。

機構は、申請者の説明を踏まえると、原薬の規格及び試験方法として、ペプチドマップ等のペプチド部分の一次構造の確認を目的とした試験を設定しないことに問題はないとの判断した。

2.R.2 生物活性について

申請者は、以下のように説明している。本薬の生物活性は、以下に示す理由から、製剤の規格及び試験方法において [REDACTED] を管理することにより担保できると考える。

- 開発段階において、Released PTH (1-34) に対して [REDACTED] による生物活性を評価した結果、機能を有する高次構造であることが確認された。
- 原薬及び製剤各 3 ロット並びに Released PTH (1-34) について、PTH (1-34) の [REDACTED] と [REDACTED] 及び [REDACTED] データを比較した結果、製剤の [REDACTED] 中及び [REDACTED] 中、並びに化学的な放出後も、PTH (1-34) の高次構造が保持されていることが示された。
- 原薬及び製剤の保管期間中に増加する [REDACTED] の [REDACTED] はいずれも [REDACTED] より [REDACTED] ことを確認しており、これらの [REDACTED] は製剤の規格及び試験方法において [REDACTED] として管理される。
- 製剤の安定性試験及び強制分解試験において、[REDACTED] と Released PTH (1-34) の生物活性の間に良好な逆相関関係が示されている。

以上に加え、[REDACTED] の試験方法である HPLC は、[REDACTED] よりも精度が高い試験方法であることから、本薬の生物活性を [REDACTED] により管理することとした。

機構は、以下のように考える。生物活性の評価に用いられた [REDACTED] の精度の影響により、検討には一定の限界があるものの、Released PTH (1-34) の生物活性と HPLC 法で測定された [REDACTED] との間には概ね逆相関関係が示されている。PTH (1-34) の高次構造が製剤の [REDACTED] 中及び [REDACTED] 中、並びに化学的な放出後も保持されることが示されていること、並びに [REDACTED] の [REDACTED] はいずれも [REDACTED] より [REDACTED] ことが確認されても踏まえると、製剤の規格及び試験方法における [REDACTED] を管理することにより本薬の生物活性は担保可能と考える。

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、*in vitro* において PTH (1-34) の PTH1R に対する結合能等が、*in vivo* において正常動物及び副甲状腺機能低下症モデル動物を用いた本薬の血清中カルシウム濃度や骨への影響等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。なお、以降の項では、本薬及び本剤の投与量及び用量は PTH (1-34) としての量で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 PTH (1-34) の PTH1R に対する結合能 (CTD4.2.1.1-1)

遺伝子組換えヒト PTH1R を固定したセンサーチップ上に、本薬、本薬から化学的に放出させた PTH (1-34) 又は PTH (1-34) 標準品を 1~16 μmol/L の濃度範囲で添加し、表面プラズモン共鳴法を用いてヒト PTH1R に対する結合親和性を評価した。その結果、ヒト PTH1R に対する K_D 値は、本薬から化学

的に放出させた PTH (1-34) では $3.85 \mu\text{mol/L}$ 、PTH (1-34) の標準品では $4.17 \mu\text{mol/L}$ であり、本薬では計測不能であった。

3.1.1.2 PTH (1-34) 及び PTH (1-33) の PTH1R 活性化作用 (CTD3.2.P.5.4、4.2.1.1-2)

PTH1R を過剰発現させた HEK293 細胞に、本剤から化学的に放出させた PTH (1-34) 及び PTH (1-34) の主代謝物である PTH (1-33)⁶⁾を処置した際の cAMP 産生量を測定した。PTH (1-34) 標準品を処置した際の cAMP 産生量を 10000 IU/mg としたとき、PTH (1-34) では $9490\sim11211 \text{ IU/mg}$ 、PTH (1-33) では 10372 IU/mg であった。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 血漿中及び尿中のカルシウム及びリン濃度に及ぼす影響 (CTD4.2.1.1-3~4)

雄性 SD ラット（14～15 週齢、各群 3 例/時点）に本薬 10 又は $30 \mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与し、投与後 24 時間までの血漿中カルシウム及びリン濃度を測定した結果、血漿中カルシウム濃度は軽度に増加したものの正常範囲 ($10.1\sim12.1 \text{ mg/dL}$) 内又は正常範囲をわずかに上回る程度であり、明らかな用量依存的な作用は認められず、血漿中リン濃度については明らかな変化は認められなかった。

雄性カニクイザル（2～3 歳齢、3 例）に本薬 1 及び $5 \mu\text{g/kg}$ をそれぞれ単回皮下投与⁷⁾し、血漿中のカルシウム及びリン濃度、並びに尿中のカルシウム/クレアチニン比及びリン排泄量を測定した結果、血漿中カルシウム濃度の平均値は本薬投与後に増加し、 $5 \mu\text{g/kg}$ の投与 8、12 及び 36 時間後に正常範囲 ($8.44\sim11.68 \text{ mg/dL}$) を超え、投与 12 時間後に最高値 ($12.73\pm0.16 \text{ mg/dL}$ (平均値±標準偏差)) を示したもの、それ以外の時点では正常範囲内で推移した。血漿中リン濃度について、本薬投与後に特段の変化は認められなかった。尿中カルシウム/クレアチニン比について用量依存的に上昇する等の特段の傾向は認められず、尿中リン排泄量はいずれの群のいずれの時点でも検出限界 (4.95 mg/dL) 未満であった。

3.1.2.2 副甲状腺機能低下症モデルラットを用いた本薬の作用 (CTD4.2.1.1-5)

副甲状腺機能低下症モデルラットである TPTx ラット⁸⁾ (17～18 週齢、9 例/群) に本薬 (5 、 10 又は $30^9) \mu\text{g/kg}$) 又は溶媒¹⁰⁾が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。また、偽手術群 (17～18 週齢、9 例) に対して溶媒¹⁰⁾が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。

血清中のカルシウム及びリン濃度、並びに尿中のカルシウム/クレアチニン比及びリン/クレアチニン比の結果は表 5 のとおりであり、血清中カルシウム濃度は、溶媒群では試験期間中を通じて正常範囲 ($9.9\sim12.3 \text{ mg/dL}$) の下限未満であり、本薬群では投与後に上昇し投与 6 日目に正常範囲の上限を超えていたが、それ以外は正常範囲内であった。また、血清中リン濃度は、溶媒群では投与 1 日目の投与 12 時間後、投与 6 日目及び投与 12 日目の投与 12 時間後に正常範囲 ($4.25\sim8.65 \text{ mg/dL}$) の上限を超えていたが、本薬群では試験期間を通じて正常範囲内であった。尿中のカルシウム/クレアチニン比は、本薬群で投与 6 日目及び 12 日目には溶媒群と比較して高値を示す傾向が認められたが、投与 27 日目には溶媒群

6) PTH (1-33) のトリフルオロ酢酸塩。

7) 本薬 $1 \mu\text{g/kg}$ を投与し、7 日間のウォッシュアウト期間後、本薬 $5 \mu\text{g/kg}$ を投与した。

8) 雌性 SD ラット (12～13 週齢) に副甲状腺及び甲状腺を摘出し、摘出の約 1 週間後に L-チロキシン徐放ペレットを皮下に埋植して、合計 5 週間機能的に副甲状腺機能低下状態とした。

9) 投与 4 日目に 2 例が死亡し、生存個体においても一般状態の変化 (活動性低下、衰弱等) 及び血清カルシウム濃度の増加が認められたため、投与 7 日目に同群の投与は中止とした。

10) 10 mmol/L コハク酸、 46 g/L マンニトール (pH 4.0)

と同程度となり、尿中のリン/クレアチニン比は、本薬群で投与期間を通じて溶媒群と比較して高値を示す傾向が認められた。

表5 血清中のカルシウム及びリン濃度並びに尿中のカルシウム/クレアチニン比及びリン/クレアチニン比

項目	ラット	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1日目		6日目		12日目		27日目	
			投与前	投与 12時間後	投与前	投与 12時間後	投与前	投与 12時間後	投与前	投与 12時間後
血清中 カルシウム濃度 (mg/dL)	偽手術	0	10.8±0.2	10.4±0.3	11.1±0.4	10.5±0.4	10.7±0.4	10.7±0.3	11.4±0.3	11.1±0.3 ^{a)}
		0	8.4±0.5	6.8±0.6	8.3±1.2	7.4±1.3 ^{b)}	8.4±0.7	8.2±1.0	8.7±0.7	7.9±0.7 ^{c)}
		5	8.3±0.7	8.8±1.0	11.8±1.2	11.8±1.1	10.9±1.1	10.9±1.0	10.4±0.9	10.9±0.5 ^{a)}
		10	8.2±0.3	10.1±0.9	12.4±1.0	13.1±2.0 ^{d)}	11.1±0.7	11.5±1.1	10.6±1.0	11.5±0.6 ^{c)}
血清中 リン濃度 (mg/dL)	偽手術	0	5.9±0.5	7.1±1.2	6.6±0.4	6.6±0.5	6.3±0.9	6.0±0.9	6.1±0.8	6.4±0.9 ^{a)}
		0	8.3±0.5	9.8±1.7	8.7±1.9	9.4±1.7 ^{d)}	8.0±0.8	8.7±1.8	7.0±0.9	8.2±1.2 ^{c)}
		5	8.5±0.9	8.3±0.9	7.0±0.6	6.6±0.7	5.6±1.1	5.6±0.8	5.5±0.8	5.3±0.6 ^{a)}
		10	8.8±0.9	7.9±0.5	7.0±1.4	6.5±0.9 ^{e)}	5.5±0.5	5.7±1.0	5.2±0.5	5.9±1.1 ^{c)}
項目	ラット	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1日目		6日目		12日目		27日目	
尿中 カルシウム/クレ アチニン比 ^{f)}	偽手術	0	0.4±0.2		0.4±0.2 ^{c)}		0.8±0.2		0.5±0.2	
		0	0.3±0.2		0.3±0.3		0.5±0.2		0.5±0.2	
		5	0.1±0.1		1.2±0.3		1.2±0.4		0.7±0.2	
		10	0.2±0.2 ^{b)}		1.1±0.4		0.9±0.3		0.5±0.1	
尿中 リン/クレアチニ ン比 ^{f)}	偽手術	0	0.5±0.6		1.1±0.6 ^{c)}		0.2±0.3		0.5±0.3	
		0	0.1±0.1		0.7±1.0		0.1±0.1		0.1±0.2	
		5	1.0±0.7		2.2±0.4		1.2±0.6		0.8±0.5	
		10	1.4±1.1 ^{b)}		2.2±0.9		1.2±0.3		0.7±0.3	

平均値±標準偏差

a) 4例、b) 8例、c) 5例、d) 7例、e) 6例

f) 投与後0~8時間蓄尿に基づき測定

骨代謝マーカーである血清中 P1NP 濃度及び尿中 CTx 排泄量の結果は表 6 のとおりであり、血清中 P1NP 濃度は本薬群では溶媒群より高値を示す傾向が認められ、投与 29 日目には偽手術群と同程度となり、尿中 CTx 排泄量は投与 6 日目、11 日目及び 29 日目のいずれにおいても本薬群で溶媒群及び偽手術群よりも高値であった。

表6 血清中 P1NP 濃度及び尿中 CTx 排泄量

項目	ラット	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 4日前	6日目	11日目	29日目
血清中 P1NP (ng/mL)	偽手術	0	31.04±9.74	17.65±3.74	19.72±6.51	11.92±2.76
		0	17.30±5.47	11.27±1.79	10.91±1.89	5.90±0.83
		5	16.99±2.85	12.78±1.57	12.96±1.86	10.77±2.30
		10	18.45±4.77	16.88±5.04	16.76±4.64	12.76±3.17
尿中 CTx (ng/mg クレア チニン)	偽手術	0	45.48±25.98	43.87±19.68	35.17±16.74	50.18±30.60
		0	34.11±11.93	35.00±9.78	28.60±15.12	12.68±3.64
		5	32.15±10.73	142.51±54.03	136.93±56.94	80.47±34.06
		10	31.45±16.64	182.00±55.21	372.01±381.70	130.49±45.98

平均値±標準偏差

本薬投与終了時における血清中 1,25(OH)₂ ビタミン D₃ 濃度 (pmol/L) (平均値±標準偏差) は、偽手術群では 104.06±78.95、本薬 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では 32.76±19.37 (9 例中 8 例は定量下限未満) 、溶媒群及び本薬 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では全例で定量下限未満であった。

本薬投与終了時における末梢定量コンピュータ断層撮影法による骨密度検査の結果は表 7、脛骨の骨形態計測の主な結果は表 8 のとおりであった。

表7 末梢定量コンピュータ断層撮影法による骨密度検査

測定部位	測定項目	偽手術	TPTx		
		投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
		0	0	5	10
大腿骨・骨幹端の海綿骨	BMD (mg/cm^3)	397.88±58.98	477.27±93.71	281.33±94.95	362.41±74.89
	BMC (mg/mm)	3.21±0.54	3.76±0.72	1.88±0.63	2.32±0.62
大腿骨・骨幹部の皮質骨	BMD (mg/cm^3)	1311.69±10.68	1307.41±13.40	1307.94±11.18	1300.56±15.46
	BMC (mg/mm)	8.72±0.35	8.90±0.41	8.52±0.44	8.21±0.35
	CSMI (mm^4)	6.03±0.58	6.12±0.50	5.86±0.87	5.41±0.67
腰椎 (L4-L5) の海綿骨	BMD (mg/cm^3)	381.11±38.76	443.23±33.85	339.57±17.81	339.37±27.04
	BMC (mg/mm)	1.39±0.22	1.60±0.21	1.17±0.15	1.10±0.18

平均値±標準偏差

表8 脛骨の骨形態計測の結果

測定部位	測定項目	偽手術	TPTx	
		投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		
		0	0	5
骨幹端の海綿骨	骨量 (%)	24.26±4.42	26.82±7.95	14.62±5.21
	類骨量 (%)	0.04±0.06	0.00±0.00	1.56±1.75
	類骨面 (%)	4.68±3.10	0.14±0.18	23.00±9.31
	破骨細胞面 (%)	0.83±0.35	0.19±0.08	0.68±0.31
	骨芽細胞面 (%)	4.67±3.09	0.14±0.18	22.12±8.59
	線維芽細胞様面 (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.79±1.80
	骨石灰化速度 ($\mu\text{m}/\text{日}$)	1.49±0.21	0.93±0.52	2.33±0.43
	骨形成速度 (%/年)	287.67±121.15	27.81±21.48	793.18±155.36
骨幹部の皮質骨	骨梁幅 (μm)	703.7±46.0	703.9±54.7	666.1±37.0
	浸食面 (%)	3.57±4.75	2.59±2.90	10.20±5.47

平均値±標準偏差

3.2 安全性薬理試験

本薬の中中枢神経系、呼吸系、心血管系に及ぼす影響は、一部は反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価され、結果は表9のとおりであった。

表9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各8例/群)	FOB 法	0 ^{a)} 、10、30、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$	皮下	影響なし	4.2.1.3-1
呼吸系	SD ラット (雄6例/群)	一回換気量、呼吸数、分時換気量 (プレチスマグラフィー)	0 ^{a)} 、10、30、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$	皮下	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	カニクイザル (雌雄各3例 ^{b)})	血圧、脈圧、左室圧、心拍数、心電図 (無麻酔下)	0 ^{a)} 、0.2、0.5、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	皮下	影響なし	4.2.1.3-3
	カニクイザル (雌雄各2~5例/群)	心拍数、心電図 (無麻酔下)	0 ^{a)} 、0.2、0.5、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1回/日、4週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-5
	カニクイザル (雌雄各3~6例/群)	心拍数、心電図 (無麻酔下)	0 ^{a)} 、0.2、0.5、1.5/1.0 ^{c)} $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1回/日、26週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-6

a) 10 mmol/L コハク酸、41.0 mg/mL D-マンニトール、3.0 mg/mL m-クレゾール (pH 4.0)

b) 各個体に本薬0、0.2、0.5又は1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の各用量を、7日間のウォッシュアウト期間を設けてそれぞれ単回投与した。c) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌1例が投与24日目に死亡したことから、投与25日目(雌)及び投与26日目(雄)以降は1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬はPTH (1-34) にリンカーを介してmPEGを結合させたPTH (1-34) のプロドラッグである。本薬を用いて実施した *in vitro* 試験においては、本薬から化学的に放出させたPTH (1-34) 及びその主代謝物であるPTH (1-33) がPTH1Rに結合し、PTH1Rを活性させ

ることが示された（「3.1.1.1 PTH (1-34) の PTH1R に対する結合能」及び「3.1.1.2 PTH (1-34) 及び PTH (1-33) の PTH1R 活性化作用」の項を参照）。*in vivo* 試験においては、正常ラット及び正常サルに本薬を単回皮下投与した結果、血漿中カルシウム濃度の上昇が認められ、また、TPTx ラットに本薬を 4 週間反復皮下投与した結果、溶媒群と比較して血清中カルシウム濃度の高値及び血清中リン濃度の低値が認められた（「3.1.2.1 血漿中及び尿中のカルシウム及びリン濃度に及ぼす影響」及び「3.1.2.2 副甲状腺機能低下症モデルラットを用いた本薬の作用」の項を参照）。なお、TPTx ラットにおいて本薬を 4 週間投与した後に血清中 1,25(OH)₂ ビタミン D₃ 濃度が本薬群の 18 例中 17 例で定量下限未満となつたことは、本薬投与により血清カルシウム濃度が過度に高値となつたことに伴い、フィードバック機構として骨細胞から産生された FGF23 (Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1717-22) 又はカルシウムイオン (Endocrinology 1999; 140: 2027-34) が、1,25(OH)₂ ビタミン D₃ の合成を阻害又は代謝を促進させたためと考える。本薬投与による骨への影響について、TPTx ラットに本薬を 4 週間投与した結果、溶媒群と比較して海綿骨の骨密度及び骨量が低値を示し、骨吸収マーカーである尿中 CTx 排泄量は、溶媒群及び偽手術群と比較して投与 6 日目及び 11 日目に高値を示した一方で、骨吸収のパラメータである破骨細胞面は偽手術群と同程度であった。また、骨形成マーカーである血中 PINP 濃度は投与 29 日目で溶媒群と比較して本薬群で高く、投与終了時点において骨形成及び類骨形成のパラメータである類骨面、骨芽細胞面等は溶媒群と比較して本薬群で高値を示した。以上を踏まえると、本薬の骨代謝に及ぼす影響について、通常の骨リモデリング (Academic Press 2003; 8: 255-89) と同様に、まず骨吸収が亢進して海綿骨の骨密度及び骨量が減少し、続いて骨形成が促進することが示唆され、本薬は副甲状腺機能低下症において低下している骨代謝回転を促進させる可能性があると考えた。また、骨の構造的な剛性の指標とされる CSMI は、溶媒群と比較して本薬群で低値を示したもの、皮質骨における電解質の分布の変動及び骨密度の減少を示した結果の一環であり、骨折リスクの増加を示唆するものではないと考えた。以上より、本薬は副甲状腺機能低下症における血中のカルシウム及びリンの恒常性異常や骨代謝回転低下に対する有効性を示すものと考える。また、安全性薬理試験に関して、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対し、本薬の影響を示唆する結果は認められなかった。

機構は、以下のように考える。正常ラット及び正常サルに本薬を単回皮下投与した際にベースライン時からの血漿中カルシウム濃度の上昇が認められた。また、副甲状腺機能低下症モデルラットである TPTx ラットに本薬を反復皮下投与した際に、血清中のカルシウム及びリン濃度の改善効果が示され、骨代謝回転の促進を示唆する所見も得られた。以上の結果を踏まえると、副甲状腺機能低下症に対する本薬の有効性は期待できるものと考える。ただし、TPTx ラットを用いた検討では血清中 1,25(OH)₂ ビタミン D₃ 濃度に対する本薬の効果は認められなかつたこと等を踏まえ、ヒトにおける有効性や本薬の骨に及ぼす影響については「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項で引き続き検討する。安全性薬理試験の結果については、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対する安全性上の懸念は示されていないものと判断できる。

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

本薬をラット又はサルに単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したと

きの薬物動態が検討された。測定項目、測定対象、測定方法及び定量下限は表 10 のとおりである。血清中の抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体は ECLIA 法で測定された。

表 10 測定項目、測定対象、測定方法及び定量下限

測定項目	測定対象	測定方法	定量下限
総 PTH	本薬中の PTH (1-34) 及び PTH (1-33) を測定 ^{a)} 。	UHPLC-MS/MS	ラット、ウサギ及び サル：1.00 ng/mL
遊離 PTH (1-34)	本薬から遊離した PTH (1-34) を測定。		ラット及びサル： 7.00 pg/mL
遊離 PTH (1-33)	本薬から遊離した PTH (1-33) 及び本薬から遊離した PTH (1-34) から代謝された PTH (1-33) を測定。		ラット及びサル： 4.79 pg/mL
mPEG	本薬中の mPEG 及び本薬から遊離した mPEG を測定。		ラット：100 ng/mL サル：5.00 ng/mL
mPEG-リンカー	本薬中の mPEG-リンカー及び本薬から遊離した mPEG-リンカーを測定。		ラット：100 ng/mL サル：5.00 ng/mL

a) PTH としての濃度で測定され、遊離 PTH (1-34)、遊離 PTH (1-33) 及び内因性 PTH (1-84) についても併せて測定されたが、総 PTH に対してこれらは無視できる程度に少量であった。

以下に、主な試験の成績を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-3、4.2.2.2-5)

雄性ラット又はサルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の薬物動態パラメータ

動物種	投与 経路	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	C_{\max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL 又は $CL/F^a)$ (mL/h/kg)	V_z 又は $V_z/F^b)$ (mL/kg)
総 PTH									
ラット	静脈内	10	3/時点	225	6160	2	26.2	1.61	60.8
		30	3/時点	845	18500	0.25	24.5	1.62	57.1
	皮下	10	3/時点	32.9	1840	24	29.6	5.28	226
		30	3/時点	70.8	4500	24	26.6	6.53	251
サル	静脈内	1	3	23.6±5.27	702±35.2	0.25 [0.25, 0.25]	28.9±2.19	1.35±0.0514	56.4±6.31
		5	3	153±7.00	4130±49.9	0.25 [0.25, 0.25]	34.3±1.93	1.18±0.0195	58.4±2.32
	皮下	1	3	7.85±1.28	505±69.7	24 [8, 36]	33.5±1.58	1.75±0.153	84.5±10.0
		5	3	44.1±3.55	3000±94.1	12 [8, 12]	34.3±2.43	1.60±0.0641	79.1±2.86
遊離 PTH (1-34)									
ラット	静脈内	10	3/時点	0.0828	1.130	2	—	—	—
		30	3/時点	0.351	5.830	0.25	16.9	—	—
	皮下	10	3/時点	0.0434	0.731	2	—	—	—
		30	3/時点	0.133	3.210	4	18.6	—	—
サル	静脈内	5	3 ^{c)}	0.0501	0.524	1	8.52	8170	100000
mPEG									
ラット	静脈内	10	3/時点	2880	120000	4	75.3	—	—
		30	3/時点	9410	336000	4	49.7	—	—
	皮下	10	3/時点	552	51500	48	—	—	—
		30	3/時点	1560	150000	48	—	—	—
サル	静脈内	1	3	294±63.1	23900±2010	0.25 [0.25, 1]	267±34.4	0.369±0.0476	141±11.9
		5	3	1480±166	80000±3470	0.25 [0.25, 0.25]	97.9±6.87	0.648±0.0289	91.5±7.49
	皮下	1	3	170±19.1	20300±1800	36 [24, 36]	104±8.13	0.347±0.0483	51.7±4.72
		5	3	609±39.6	90000±9260	24 [24, 24]	188±21.6	0.531±0.0531	145±26.2

ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕、—：該当なし

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_t ：投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積、

t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：終末相の消失半減期、CL：全身クリアランス、CL/F：見かけの全身クリアランス、

V_z ：分布容積、 V_z/F ：見かけの分布容積

a) 静脈内投与では CL、皮下投与では CL/F、b) 静脈内投与では V_z 、皮下投与では V_z/F 、c) 3 例の血漿プール検体から評価

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.2.2-8、11~12、14)

ラット、サル、妊娠ラット又は妊娠ウサギに本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び遊離 PTH¹¹⁾並びに mPEG の薬物動態パラメータは、表 12、表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 12 本薬を反復皮下投与したときの総 PTH の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	測定時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng·h/mL)	t_{\max} (h)
ラット	2	雄	1 日目	3/時点	4.34	—	24
			182 日目	3/時点	12.4	174	24
		雌	1 日目	3/時点	6.68	79.0	18
			182 日目	3/時点	14.3	282	24
	5	雄	1 日目	3/時点	8.56	88.2	24
			182 日目	3/時点	24.7	424	18
		雌	1 日目	3/時点	14.9	171	24
			182 日目	3/時点	48.2	772	18
	10	雄	1 日目	3/時点	17.1	225	18
			182 日目	3/時点	67.6	932	24
		雌	1 日目	3/時点	25.9	392	24
			182 日目	3/時点	86.3	1450	4
	20	雄	1 日目	3/時点	41.3	442	24
			182 日目	3/時点	117	1470	24
		雌	1 日目	3/時点	59.5	855	18
			182 日目	3/時点	128	2630	18
サル	0.2	雄	1 日目	5	1.78±0.439	34.1±9.91	8 [4, 24]
			182 日目	6	5.06±0.756	104±16.7	4 [2, 8]
		雌	1 日目	6	1.76±0.200	33.1±4.40	13 [4, 24]
			182 日目	6	5.48±0.547	118±10.4	4 [2, 8]
	0.5	雄	1 日目	6	4.51±0.747	89.1±19.2	12 [8, 24]
			182 日目	6	14.4±2.01	315±40.0	8 [4, 18]
		雌	1 日目	6	3.73±0.463	70.7±9.47	18 [4, 24]
			182 日目	6	13.0±1.62	281±27.9	4 [2, 8]
	1.5/1.0 ^{a)}	雄	1 日目	6	11.3±3.11	214±81.1	15 [8, 24]
			182 日目	6	27.3±3.03	603±66.4	8 [2, 8]
		雌	1 日目	6	13.3±2.62	263±48.7	15 [8, 24]
			182 日目	5	31.0±16.3	655±360	4 [4, 8]
妊娠ラット ^{b)}	2	雌	1 日目	3	9.24±2.11	—	24 [12, 24]
			12 日目	3	11.7±0.351	259±17	12 [0, 12]
	10	雌	1 日目	3	56.0±3.20	—	24 [24, 24]
			12 日目	3	59.2±0.808	1310±75.1	8 [8, 12]
	30	雌	1 日目	3	106±15.4	—	24 [24, 24]
			12 日目	3	188±21.7	4070±462	12 [8, 12]
妊娠ウサギ ^{c)}	1	雌	1 日目	18	5.54±1.80	81.7±31.5	24 [24, 24]
			13 日目	20	15.5±3.59	347±82.6	4 [4, 24]
	3	雌	1 日目	20	14.6±2.72	213±45.7	24 [24, 24]
			13 日目	20	37.9±15.1	840±365	4 [4, 24]
	6	雌	1 日目	17	28.9±6.75	412±113	24 [24, 24]
			13 日目	17	74.9±28.5	1660±675	12 [4, 12]

ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル、妊娠ラット及び妊娠ウサギ：平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕
—：該当なし

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間

a) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例が投与 24 日目に死亡したことから、投与 25 日目（雌）及び投与 26 日目（雄）以降は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量した。

b) 妊娠 6 日目から 17 日目まで本薬が投与された。

c) 妊娠 7 日目から 19 日目まで本薬が投与された。

11) 遊離 PTH (1-34) 濃度と遊離 PTH (1-33) 濃度の合算値。

表 13 本薬を反復皮下投与したときの遊離 PTH (1-34) 及び遊離 PTH の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	測定時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng·h/mL)	t_{\max} (h)
遊離 PTH (1-34)							
ラット	5	雄	1 日目	3/時点	0.0146	0.140	4
			182 日目	3/時点	0.0571	0.844	4
		雌	1 日目	3/時点	0.0184	0.282	4
			182 日目	3/時点	0.0757	0.904	2
	10	雄	1 日目	3/時点	0.0307	0.450	4
			182 日目	3/時点	0.114	1.770	2
		雌	1 日目	3/時点	0.0377	0.583	4
			182 日目	3/時点	0.137	1.750	2
サル	20	雄	1 日目	3/時点	0.0663	0.931	4
			182 日目	3/時点	0.221	3.130	2
		雌	1 日目	3/時点	0.0774	1.200	4
			182 日目	3/時点	0.261	3.760	2
	1.5/1.0 ^{a)}	雄	1 日目	4	0.0105 ± 0.000606	—	4 [4, 4]
			182 日目	5	0.0101 ± 0.00220	0.170 ± 0.0307	4 [2, 8]
		雌	1 日目	4 ^{b)}	0.0108 ± 0.00227	0.210 ^{c)}	4 [4, 4]
			182 日目	3 ^{b)}	0.0111 ± 0.00251	0.178 ± 0.026	4 [2, 8]
遊離 PTH ^{d)}							
ラット	5	雄	182 日目	3/時点	0.0847	1.180	2
		雌	182 日目	3/時点	0.107	1.270	2
	10	雄	182 日目	3/時点	0.173	2.390	2
		雌	182 日目	3/時点	0.191	2.350	2
	20	雄	182 日目	3/時点	0.348	4.330	2
		雌	1 日目	3/時点	0.0890	1.400	4
			182 日目	3/時点	0.380	4.980	2
		雄	182 日目	5	0.018 ± 0.00290	0.329 ± 0.0389	4 [2, 4]
サル	1.5/1.0 ^{a)}	雌	182 日目	2 ^{b)}	0.0207, 0.0228	0.366, 0.383	2, 8

ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個別値、—：該当なし

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間

a) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例が投与 24 日目に死亡したことから、投与 25 日目（雌）及び投与 26 日目（雄）以降は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量した。

b) 抗 PTH 抗体が認められた 1 例の薬物動態データは除外された。除外された個体では投与 91 日目から 182 日日にかけて抗体価が上昇し、総 PTH 及び mPEG の曝露量は抗 PTH 抗体が陰性の個体と比較してわずかに高値であったが、遊離 PTH の曝露量は抗 PTH 抗体が陰性の個体と比較して約 170 倍高値であった。

c) 1 例

d) 遊離 PTH (1-33) と遊離 PTH (1-34) の両方が定量下限を上回っていた場合に限り算出された。

表 14 本薬を反復皮下投与したときの mPEG の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	測定時点	例数	C_{\max} (ng/mL)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng·h/mL)	t_{\max} (h)
ラット	2	雄	1 日目	3/時点	—	—	—
			182 日目	3/時点	863	16200	24
		雌	1 日目	3/時点	—	—	—
			182 日目	3/時点	1330	23100	24
	5	雄	1 日目	3/時点	147	—	24
			182 日目	3/時点	2590	44600	8
		雌	1 日目	3/時点	239	—	24
			182 日目	3/時点	2130	46900	4
	10	雄	1 日目	3/時点	299	3430	24
			182 日目	3/時点	4520	81600	24
		雌	1 日目	3/時点	455	5160	24
			182 日目	3/時点	4760	85000	18
サル	20	雄	1 日目	3/時点	598	5910	24
			182 日目	3/時点	7760	151000	8
		雌	1 日目	3/時点	718	8860	24
			182 日目	3/時点	11700	220000	24
	0.2	雄	1 日目	6	20.5±6.12	385±152	21 [12, 24]
			182 日目	6	98.1±13.5	2130±274	4 [2, 8]
		雌	1 日目	6	20.9±1.31	359±16.5	24 [8, 24]
			182 日目	6	116±14.2	2490±325	6 [4, 8]
	0.5	雄	1 日目	6	59.8±7.62	1110±225	24 [12, 24]
			182 日目	6	305±39.5	6580±964	3 [2, 4]
		雌	1 日目	6	53.8±5.49	979±143	24 [18, 24]
			182 日目	6	294±33.0	6380±667	4 [4, 12]
	1.5/1.0 ^{a)}	雄	1 日目	6	154±34.9	2720±1100	24 [12, 24]
			182 日目	6	569±36.8	12400±816	2 [2, 8]
		雌	1 日目	6	168±28.3	3210±670	18 [8, 24]
			182 日目	5	542±186	11200±3500	4 [2, 18]

ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、 t_{\max} は中央値〔範囲〕、—：該当なし

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間

a) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例が投与 24 日目に死亡したことから、投与 25 日目（雌）及び投与 26 日目（雄）以降は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量した。

ラット及びサルにおいて投与 182 日目に測定した mPEG-リンカーの濃度を mPEG の濃度と比較した結果、mPEG に対する mPEG-リンカーの $AUC_{0-24\text{ h}}$ の比はラットで 0.97～1.01、サルで 1.02～1.09 の範囲であった。

抗 PTH 抗体について、ラットでは投与 225 日目には 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で 2/40 例、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で 2/40 例に、サルでは投与 182 日目には 1.5/1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で 1/6 例に認められ、妊娠ウサギでは投与 7 日目には認められなかつたが、投与 19 日目には 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 3/20 例、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 9/20 例、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 8/17 例に認められた。抗 PEG 抗体についてはサルにおいて評価され、陽性例は認められなかつた。

4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-1)

PTH (1-34) を遊離しないパロペグテリパラチド誘導体¹²⁾を、ラット又はサルの血漿中において 37°C

12) PTH (1-34) に本薬とは異なるリンカーを介して mPEG を結合させたもの。

で 72 時間インキュベートし、総 PTH、総 PTH (1-34)¹³⁾及び総 PTH (1-33)¹⁴⁾を測定した。その結果、総 PTH の AUC_{0-72 h}に対する総 PTH (1-34) 及び総 PTH (1-33) の AUC_{0-72 h}の割合は、ラット血漿中で 94.5%及び 6.9%、サル血漿中で 88.2%及び 11.3%であった。

雄性ラットに本薬 30 µg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与後、29 日目の血漿中濃度について、総 PTH に対する総 PTH (1-34)¹³⁾及び総 PTH (1-33)¹⁴⁾の割合は 76.9%及び 19.0%であり、雄性サルに本薬 1 µg/kg を単回皮下投与したときの血漿中の AUC_{0-168 h}について、総 PTH に対する総 PTH (1-34) 及び総 PTH (1-33) の割合は 35.1%及び 64.2%であった。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の薬物動態学的特徴について

申請者は、以下のように説明している。サルに本薬を反復皮下投与したときの投与 182 日目における血漿中総 PTH の濃度推移は図 1、また、投与 182 日目の 1.5/1.0 µg/kg 群における遊離 PTH (1-34)、遊離 PTH (1-33) 及び遊離 PTH¹¹⁾の濃度推移は図 2 のとおりであり、本薬の皮下投与後、本薬から PTH (1-34) 及び PTH (1-33) が持続的に遊離することが確認されたことから、本剤をヒトに皮下投与することにより血漿中の遊離 PTH 濃度が生理的な範囲内に維持されることが期待される。

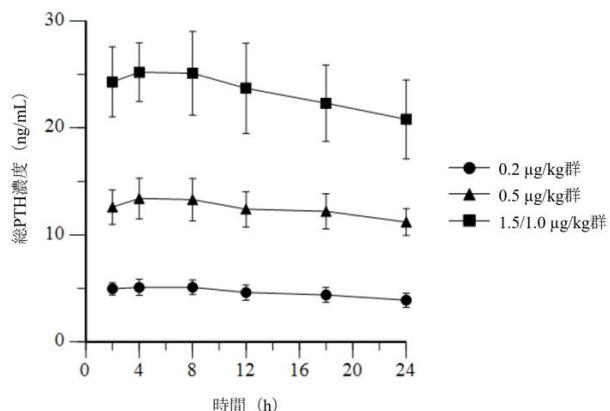


図 1 サルに本薬を反復皮下投与したときの投与 182 日目における各群の血漿中総 PTH 濃度

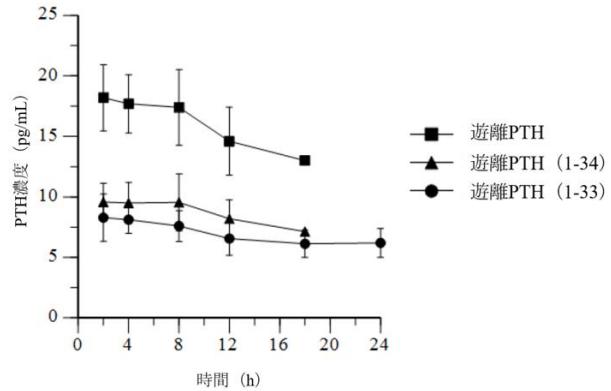


図 2 サルに本薬 1.5/1.0 µg/kg を反復投与皮下投与したときの投与 182 日目における遊離 PTH 濃度、遊離 PTH (1-34) 濃度及び遊離 PTH (1-33) 濃度

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績を踏まえると、本薬投与時の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。本剤投与時の薬物動態の特徴については「6.R.1 本剤投与時の遊離 PTH の薬物動態の特徴について」の項で引き続き検討する。

13) パロペグテリバラチド誘導体又は本薬中の PTH (1-34) を、PTH としての濃度で測定。なお、*in vivo* 試験では遊離 PTH (1-34) 及び内因性 PTH (1-84) についても併せて測定されたが、総 PTH (1-34) に対してこれらは無視できる程度に少量であった。

14) パロペグテリバラチド誘導体又は本薬中の PTH (1-33) を、PTH としての濃度で測定。なお、*in vivo* 試験では遊離 PTH (1-33) 及び内因性 PTH (1-84) についても併せて測定されたが、総 PTH (1-33) に対してこれらは無視できる程度に少量であった。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験及びサルを用いた28日間用量設定試験（CTD4.2.3.2-4）の結果より本薬の急性毒性が評価された。ラットでは、 $60\text{ }\mu\text{g/kg}$ /日投与群の雌15例中1例が投与4日目に死亡し、他の1例が一般状態の悪化のため投与4日目に安楽殺された。サルでは $2.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ /日まで急性毒性は認められなかった。以上より、皮下投与による本薬の概略の致死量は、ラットで $60\text{ }\mu\text{g/kg}$ /日、サルで $2.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ /日超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験（4又は26週間）の結果は表15のとおりであった。主な毒性所見として、ラットでは体重・体重増加量の低値、骨代謝の変化（空隙率の増加、骨増加等）、骨端軟骨異形成及び軟部組織の石灰化、サルでは股関節の変性関節症が認められた。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	4週 (1回/日) + 休薬 2週	0 ^{a)} 、 10、 30、 60	死亡 : 60 (雌 1/15 例) ^{b)} 安楽殺 : 60 (雌 1/15 例) ^{b)} ≥10 : カルシウムの高値、大腿骨・胸骨の骨增加・空隙率增加、腰椎の BMD 低値、脛骨骨端部の BMD 低値・線維芽細胞様面高値 ≥30 : ALP の高値、腎臓の退色・石灰化・尿細管拡張、頭蓋骨の骨增加・空隙率の高値、骨内膜に骨芽細胞の充実性、脛骨骨端部の BMD 高値、脛骨骨幹部の骨体積率高値・皮質骨の BMD 低値、P1NP・オステオカルシン・CTX・尿中 DPD ^{c)} の高値 60 : 体重・体重増加量の低値、腎臓重量の高値、心臓・大動脈・胃の石灰化、腎臓の表面不整・尿細管好塩基球增多・炎症、脛骨骨幹部の皮質肥厚、腰椎の BMD 高値 回復性 : あり (胃の石灰化、腎臓の石灰化・退色・尿細管好塩基球增多を除く)	10	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	皮下	26週 (1回/日) + 休薬 6週	0 ^{a)} 、 2、 5、 10、 20	≥2 : 鼻骨の空隙率增加、CTX ^{c)} の高値、腰椎の BMD 低値 ≥5 : 脛骨骨端部の線維芽細胞様面高値 ≥10 : カルシウムの高値、ALP の高値、大腿骨・胸骨の骨增加、脛骨の骨体積率高値 (雄)、脛骨の骨体積率低値 (雌)、脛骨骨端部の BMD 高値、脛骨骨幹部の皮質骨の BMD 低値・菲薄化 20 : 腎臓の石灰化、大腿骨の骨端軟骨異形成、寛骨臼の骨増加、脛骨の骨体積率高値 (雌) 回復性 : あり (大腿骨の骨增加除く)	10	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	皮下	4週 (1回/日) + 休薬 2週	0 ^{a)} 、 0.2、 0.5、 1.5	毒性変化なし	1.5	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	皮下	26週 (1回/日) + 休薬 13週	0 ^{a)} 、 0.2、 0.5、 1.5/1.0 ^{d)}	死亡 : 1.5 (雌 1/4 例) ^{e)} 1.5/1.0 : カルシウムの高値、股関節の両側変性関節症 (雌 1/4 例) ^{f)} 回復性 : あり	0.5	4.2.3.2-6

a) 10 mmol/L コハク酸、41.0 mg/mL D-マンニトール、3.0 mg/mL *m*-クレゾール (pH 4.0)

b) 投与 4 日目に、1 例が死亡し、一般状態の悪化 (円背位、活動性の低下、呼吸の異常、体温低下、脱水及び削瘦) が認められた他の 1 例が安楽殺された。いずれの個体も病理組織学検査において腎臓及び心筋の石灰化が認められたことから、いずれも本薬の過剰な薬理作用に起因する死亡と判断された。

c) P1NP 及びオステオカルシン : 骨形成マーカー、CTX 及び尿中 DPD : 骨吸収マーカー

d) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例が投与 24 日目に死亡したことから、投与 25 日目 (雌) 及び投与 26 日目 (雄) 以降は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量した。

e) 死亡と関連すると考えられる一般状態の変化、病理肉眼的所見及び病理組織学的所見は認められなかつたが、血清カルシウム濃度が高値を示したため、本薬投与に起因する死亡の可能性は否定できなかつた。

f) 変性関節病変は若齢のサルで自然発生所見として認められるとの報告 (J Orthop Res 1994; 12: 331-339 等) があり、偶発的な変化の可能性はあるものの、本薬投与との関連性は否定できなかつた。

ラット及びサルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量における総 PTH、遊離 PTH¹¹⁾及び mPEG の AUC_{0-24 h}を、臨床最高用量 (60 $\mu\text{g}/\text{日}$) を投与したときの推定 AUC_{tau}¹⁵⁾と比較した結果は表 16 のとおりであった。

15) 母集団薬物動態解析 (「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照) から、定常状態における総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の AUC_{tau}は、それぞれ 401 ng·h/mL、0.502 ng·h/mL 及び 25100 ng·h/mL と推定された。

表 16 ラット及びサルの無毒性量時の曝露量及びヒトの臨床最高用量との曝露量比

動物種	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	総 PTH		遊離 PTH		mPEG	
		AUC _{0-24 h} ($\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	ヒトとの 曝露量比	AUC _{0-24 h} ($\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	ヒトとの 曝露量比	AUC _{0-24 h} ($\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	ヒトとの 曝露量比
ラット	10	雄 : 932 雌 : 1450	雄 : 2.3 倍 雌 : 3.6 倍	雄 : 2.39 雌 : 2.35	雄 : 4.8 倍 雌 : 4.7 倍	雄 : 81600 雌 : 85000	雄 : 3.3 倍 雌 : 3.4 倍
サル	0.5	298	0.7 倍	—	0.3 倍 ^{a)}	6480	0.3 倍

— : 該当なし

a) 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与時の遊離 PTH の AUC_{0-24 h} ($0.342 \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$) から推定して算出された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬及び本薬の皮下投与後の生成物の遺伝毒性を評価するため、本薬を生理的条件下 (37°C 、pH 7.4) であらかじめインキュベートした検体¹⁶⁾を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。結果は表 17 のとおりであり、細菌を用いた復帰突然変異試験において不確かな結果が得られたが、*in vitro* 小核試験は陰性であった。また、ラットを用いた小核試験を実施した結果、陰性であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験において不確かな結果が認められたことに関して、PTH (1-34) のアミノ酸配列にはヒスチジンが含まれており、PTH (1-34) を S9 存在下で代謝させるとヒスチジン周辺の切断部位で切断された断片が生成すると報告されていること (Amino Acids 2010; 38: 1595-605) から、本薬から遊離した PTH (1-34) の代謝後の生成物にはヒスチジン又は末端にヒスチジンを有する断片が含まれている可能性が考えられる。細菌を用いた復帰突然変異試験において、ヒスチジンは偽陽性を示すことが報告されており (Mutation Research 1983; 113: 103-16)、実際に PTH (1-34) は S9 存在下で偽陽性を示すとの報告 (Mutagenesis 2005; 20: 345-50) もあることに加え、リンカーについて *in silico* 評価を実施した結果、変異原性は陰性であると判断された (CTD4.2.3.7.7-1) ことから、細菌を用いた復帰突然変異試験で認められた不確かな結果は偽陽性であり、本薬、本薬の皮下投与後の生成物及びその代謝物が遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は投与量 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2	-/+	0 ^{b)} 、50、158、500、1581、 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	不確か ^{c)}	4.2.3.3.1-1
	ネズミチフス菌： TA98、TA100	+	0 ^{b)} 、889、1581、2812、 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	不確か ^{d)}	
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	- (4 及び 21 時間) + (4 時間)	0 ^{b)} 、125、250、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i> 小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	0 ^{e)} 、10、30、60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	陰性	4.2.3.2-2 ^{f)}

a) 細菌を用いた復帰突然変異試験については、本薬としての量を示す。

b) 6.4 mmol/L コハク酸、26 g/L マンニトール、72 mmol/L リン酸塩、0.2 w% *m*-クレゾール (pH 7.9)c) TA98 及び TA100 の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ では、S9 存在下で復帰変異コロニー数の軽度な増加 (背景データに基づく正常範囲の上限値以上、陰性対照群の 2 倍以下) が認められた。d) TA98 の 2812 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 及び 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 並びに TA100 の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で復帰変異コロニー数の軽度な増加 (背景データに基づく正常範囲の上限値以上、陰性対照群の 2 倍以下) が認められた。e) 10 mmol/L コハク酸、41.0 mg/mL D-マンニトール、3.0 mg/mL *m*-クレゾール (pH 4.0)

f) ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験において実施された。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。

16) 本薬、PTH (1-34) 及び mPEG-リンカーが含まれる。

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 18）。いずれの試験においても、親動物の受胎能、胚・胎児発生及び出生児に対する影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：30 µg/kg/日、ウサギ：6 µg/kg/日）における総 PTH 及び遊離 PTH¹¹⁾の AUC_{0-24 h} (ng·h/mL)（ラットでは 4070 及び 3.95、ウサギでは 2060 及び 3.32）は、臨床最高用量投与時の推定 AUC_{tau}¹⁵⁾と比較して、それぞれ、ラットでは 10.1 倍及び 7.9 倍、ウサギでは 5.1 倍及び 6.6 倍であった。また、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（30 µg/kg/日）における mPEG の AUC_{0-24 h} (184000 ng·h/mL) は、臨床最高用量投与時の推定 AUC_{tau}¹⁵⁾と比較して、7.3 倍であった。

表 18 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	皮下	交配前 4 週間～交配期間終了後 3 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、6、20	毒性変化なし	一般毒性：20 生殖機能：20 初期胚発生：20	4.2.3.5.1-2
	雌ラット (SD)	皮下	交配前 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、6、20	毒性変化なし	一般毒性：20 生殖機能：20 初期胚発生：20	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、8、30	母動物： 30:摂餌量・体重増加量の低値、脱水、円背位、カルシウムの高値 胎児：毒性変化なし	母動物の一般毒性：8 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～19 日 (1 回/日)	0 ^{b)} 、1、3、6	母動物： 6:摂餌量・体重増加量・体重の低値、カルシウムの高値 胎児：毒性変化なし	母動物の一般毒性：3 胚・胎児発生：6	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に関する試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0 ^{b)} 、5、10、20	毒性変化なし	母動物の一般毒性： 20 F ₁ 出生児の発生及び発育：20	4.2.3.5.3-1

a) 10 mmol/L コハク酸、41.0 mg/mL D-マンニトール、3.0 mg/mL m-クレゾール (pH 4.0)

b) 10 mmol/L コハク酸、41.7 mg/mL D-マンニトール、2.5 mg/mL m-クレゾール (pH 4.0)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬のがん原性リスクについて

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

骨粗鬆症治療薬である既承認の PTH アナログ製剤（テリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩）では、ラットを用いたがん原性試験において、骨肉腫、骨芽細胞腫及び骨腫の発現が認められている（フォルテオ皮下注カート 600 µg 他審査報告書（平成 22 年 4 月 6 日付け）及びテリボン皮下注用 56.5 µg 審査報告書（平成 23 年 7 月 6 日付け））ことから、本薬の骨肉腫発現のリスクについて以下のとおり検討した。

既承認の PTH アナログ製剤のラット、サル及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、骨形成作用のみが認められており、骨吸収作用が示唆される所見は認められていない（フルテオ皮下注カート 600 µg 他審査報告書（平成 22 年 4 月 6 日付け）及びテリボン皮下注用 56.5 µg 審査報告書（平成 23 年 7 月 6 日付け））。一方、本薬のラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では、低用量（2 µg/kg）投与時には骨吸収作用を示唆する所見（鼻骨の空隙率の増加等）のみが認められ、高用量（10 µg/kg 以上）投与時には骨吸収作用を示唆する所見に加えて、骨形成作用を示唆する所見（骨内膜表面における骨基質、骨芽細胞及び前骨芽細胞と考えられる紡錘形細胞の増加を特徴とした大腿骨や頭蓋骨等の骨増加、BMD 及び骨体積率の高値等）が認められ、また、2 µg/kg 以上投与時で骨吸収マーカーである CTx の上昇が認められた一方で、20 µg/kg 投与時までに骨形成マーカーである P1NP の変動は認められなかった（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）。

以上の所見の差異に関して、PTH は生理的濃度下では骨形成と骨吸収が共役し、厳密にコントロールされており、生理的濃度を超える PTH アナログ製剤の間歇的な曝露では骨形成が促進される一方で、持続的な曝露では骨吸収が促進されると報告されていること（Bone 1995; 16: 477-84 等）を踏まえ、本薬投与時の骨への影響について以下のとおり考察した。

- PTH は、骨芽細胞の PTH1R を活性化させることで骨形成における主要な転写因子である Runx2 を介して骨芽細胞の分化及び抗アポトーシス作用を誘導して骨形成作用を示す一方で、プロテアソームによる Runx2 の分解に対する調節を行う酵素である Smurf1 の誘導作用も有することから、PTH の生理的濃度下では骨形成作用に対するネガティブフィードバック機構が作用している（J Biol Chem 2003; 278: 50259-72 等）。
- PTH1R の活性化による Runx2 を介した抗アポトーシス作用が発現するまでの時間は、Smurf1 の誘導を介してプロテアソームにより Runx2 が分解されるまでの時間よりも早いと推測されるため、既承認の PTH アナログ製剤の投与時には間歇的な曝露となることでネガティブフィードバック機構を回避して正味の骨形成作用を示すと考えられる。一方、本薬の投与時には PTH（1-34）が本薬から持続的に遊離して PTH1R に作用するため、ネガティブフィードバック機構が作用することにより、正味の骨形成作用は認められないと考える。
- 既承認の PTH アナログ製剤をラットに投与した場合に骨肉腫が生じた正確な分子メカニズムは明らかとなってはいないものの、PTH アナログ製剤投与時の骨形成作用に関連することが報告されている（J Bone Miner Res 2008; 23: 803-11 等）。
- 本薬のラットを用いた反復投与毒性試験では、高用量（10 µg/kg 以上）投与時に骨形成作用を示唆する所見が認められたものの、当該所見は高カルシウム血症状態に伴うカルシウム感受性受容体を介した直接的な骨芽細胞の活性化及び破骨細胞の生存の抑制（J Physiol 1990; 429: 29-45 等）によるものと推測され、PTH1R を介さないカルシウムの恒常性維持のための骨形成作用であると考える。

以上より、本薬投与時には遊離 PTH 濃度が生理的範囲で維持される場合には正味の骨形成作用は誘導されないと考えられ、本薬の非臨床試験で認められた骨形成作用を示唆する所見は既承認の PTH アナログ製剤投与時の骨形成作用とは異なるメカニズムによるものと想定される。以上に加え、本剤は副甲状腺機能低下症患者に対して生理的範囲内で PTH（1-34）を持続的に曝露させることを目的とした製剤であることも踏まえると、既承認の PTH アナログ製剤とは異なり、本薬の骨肉腫リスクは低いと考える。ただし、既承認の PTH アナログ製剤のがん原性試験で認められた骨肉腫の発現に係る結果は重要な情報であることから、本剤の添付文書において情報提供する。

なお、本薬の mPEG 及びリンカー部位のがん原性について、生体内において mPEG とリンカーは結合した状態であり、ヒト及び動物で高分子量の PEG を含む PEG 化タンパク質を長期使用した場合、安全性に関する懸念は示されておらず（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83 等）、PEG には変異原性及びがん原性がないと報告されていること（Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16、Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014; 54: 581-98）、本薬及び mPEG-リンカーを含む本薬の皮下投与後に想定される生成物の遺伝毒性試験は陰性であったこと（「5.3 遺伝毒性試験」の項を参照）、並びに本薬のラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において骨以外の増殖性病変は認められなかつたこと（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）を踏まえると、mPEG 及びリンカー部位に起因するがん原性の懸念は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。本薬と既承認の PTH アナログ製剤は、骨に対する薬理作用が異なる可能性があり、本薬の非臨床試験（表 6 及び表 15）において骨吸収作用を示唆する所見も認められていることも踏まえると、本薬が既承認の PTH アナログ製剤よりもラットの骨形成作用を惹起しにくいとする申請者の説明について一定の理解は可能である。しかしながら、本薬又は PTH アナログ製剤を投与した時の [REDACTED] や [REDACTED] の発現量を比較した結果は得られておらず、本薬も PTH1R に作用する薬剤であるため、本薬をラットに高用量で長期間投与した際に骨肉腫が発生する可能性は低いと判断する根拠は現時点では十分ではないと考える。本薬のラットを用いた反復投与毒性試験において骨形成作用を示唆する所見が認められたことも踏まえると、既承認の PTH アナログ製剤のラットを用いたがん原性試験において骨肉腫等が認められたことを本剤の添付文書で情報提供することは適切である。

本薬のヒトにおける骨肉腫リスクについては、本薬の薬物動態や安全性情報等を踏まえ「7.R.3.1.3 骨に及ぼす影響及び骨肉腫のリスク」の項で引き続き検討する。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

機構は、既承認の PTH アナログ製剤の生殖発生毒性試験において胚・胎児への影響が認められていることから（フォルテオ皮下注カート 600 µg 他審査報告書（平成 22 年 4 月 6 日付け）及びテリボン皮下注用 56.5 µg 審査報告書（平成 23 年 7 月 6 日付け））、本薬の胚・胎児への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認の PTH アナログ製剤の胚・胎児への影響について、テリパラチド（遺伝子組換え）のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、3 µg/kg/日以上の投与により吸收胚数及び胚・胎児死亡率高値並びに骨格異常のわずかな増加が認められた。一方、本薬の胚・胎児発生に関する試験において、最高用量であるラットで 30 µg/kg/日及びウサギで 6 µg/kg/日の投与までに胚・胎児毒性は認められず（表 18）、ウサギにおける遊離 PTH¹¹⁾の安全域は 6.6 倍であった（「5.5 生殖発生毒性試験」の項を参照）。本剤が PTH (1-34) の持続的な曝露を意図した製剤設計であるのに対し、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤は PTH (1-34) の間歇的な曝露を意図した製剤設計であるため、同じ投与量であっても本薬と比較してテリパラチド（遺伝子組換え）では母動物における血清カルシウム濃度の変動幅が大きかったことが、本薬とテリパラチド（遺伝子組換え）との間で胚・胎児毒性に関する所見に差が認められた要因と考える。したがって、本薬の臨床使用において、生殖発生毒性が示される可能性は低いと考える。以上より、本剤の添付文書においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬とテリパラチド（遺伝子組換え）で胚・胎児への影響について差異が認められた理由に係る申請者の説明に加え、本薬の生殖発生毒性試験では胚・胎児への影響は認められていないこと及び本剤は副甲状腺機能低下症患者に対して生理的な範囲内で PTH (1-34) を持続的に曝露させることを目的とした製剤であることも踏まえると、本薬の臨床使用において胚・胎児への影響が示される可能性は低いとの申請者の説明は妥当と考える。ただし、本薬もテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に血清カルシウム濃度に影響を及ぼすため、本剤の添付文書において、テリパラチド（遺伝子組換え）の胚・胎児発生に関する試験成績を情報提供した上で、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することが適切と判断する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床試験で使用された製剤の内訳は表 19 のとおりであった。なお、以降においては、CT-103 試験については「CT-」を、TCP-104、TCP-105、TCP-201、TCP-304 及び TCP-305 試験については「TCP-」を省略して記載する。

表 19 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類 (PTH (1-34) としての濃度)	開発の相（試験名）	
	国内試験	海外試験
バイアル (0.4 mg/mL)	—	第 I 相（103 試験）
カートリッジ (0.3 mg/mL)	—	第 I 相（104 試験、105 試験）
プレフィルドペン ^{a)} (0.3 mg/mL)	第 III 相（305 試験）	第 II 相（201 試験） 第 III 相（304 試験）

—：該当なし

a) 申請製剤

ヒト血漿中の総 PTH、遊離 PTH (1-34)、遊離 PTH (1-33) 及び mPEG の測定対象及び測定方法は表 10 と同一であり、定量下限はそれぞれ、0.100 ng/mL、1.40 pg/mL、0.958 pg/mL 及び 5.00 ng/mL であった。ヒト血清中の抗本薬抗体、抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体は ECLIA 法で、PTH に対する中和抗体はセルベースアッセイ法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験 1 試験（305 試験）及び海外試験 5 試験（103 試験、104 試験、105 試験、201 試験及び 304 試験）の成績並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験（CTD4.2.2.4-1）

ヒト血漿中で PTH (1-34) を遊離しないパロペグテリパラチド誘導体¹²⁾を 37°Cで 72 時間インキュベートし、総 PTH、総 PTH (1-34)¹³⁾及び総 PTH (1-33)¹⁴⁾を測定した。その結果、総 PTH の AUC_{0-72 h}に対する総 PTH (1-34) 及び総 PTH (1-33) の AUC_{0-72 h}の割合は 102.0%及び 2.6%であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第I相試験 (CTD5.3.3.1-2 : 105 試験<20■年■月～■月>)

日本人及び外国人健康成人男性（目標被験者数 48 例：日本人 24 例、外国人 24 例）を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬（50、75 又は 100 µg）を単回皮下投与とされた。

総投与例数 48 例（日本人 24 例、外国人 24 例）全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、本薬が投与された 42 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回皮下投与したときの血漿中の総 PTH、遊離 PTH（1-34）及び mPEG の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬を単回皮下投与したときの血漿中の総 PTH、遊離 PTH（1-34）及び mPEG の薬物動態パラメータ

測定項目	用量 (µg)	対象	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-120 h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
総 PTH	50	日本人	7	3.61 (35.4)	328 (37.3)	48.02 [47.98, 72.00]
		外国人	7	3.58 (50.1)	338 (46.7)	47.98 [36.00, 60.00]
	75	日本人	7	2.86 (116.8)	244 (175.4)	59.93 [48.03, 96.00]
		外国人	7	4.25 (68.4)	382 (66.3)	48.03 [30.07, 71.98]
	100	日本人	7	4.63 (62.4)	400 (79.7)	48.02 [35.68, 120.10]
		外国人	7	4.92 (55.0)	449 (51.6)	48.02 [48.00, 72.03]
遊離 PTH (1-34)	50	日本人	7	0.00719 (10.6)	0.340 (17.8)	8.00 [4.00, 16.17]
		外国人	7	0.00766 (16.9)	0.362 (19.2)	15.97 [4.03, 16.22]
	75	日本人	7	0.0103 (20.6)	0.484 (9.3)	8.00 [1.97, 16.05]
		外国人	7	0.00833 (16.4)	0.436 (22.3)	4.03 [1.98, 15.93]
	100	日本人	7	0.0141 (22.5)	0.621 (19.2)	4.00 [2.00, 7.98]
		外国人	7	0.0143 (15.3)	0.669 (20.3)	7.97 [3.98, 15.92]
mPEG	50	日本人	6	76.5 (29.9)	6760 (34.4)	84.06 [48.00, 120.10]
		外国人	7	81.4 (30.8)	7100 (41.8)	96.00 [60.00, 120.18]
	75	日本人	7	81.7 (82.5)	6000 (134.8)	120.07 [96.0, 120.10]
		外国人	7	97.5 (54.4)	8280 (77.1)	119.92 [60.0, 119.98]
	100	日本人	7	122 (37.0)	9500 (69.1)	119.93 [48.02, 120.10]
		外国人	7	118 (47.7)	9740 (58.1)	96.00 [72.03, 120.00]

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-120 h}：投与後 120 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を単回皮下投与したとき、アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はいずれの用量においても軽度に増加したもの、投与 120 時間後まで基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）を維持していた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本薬投与時では日本人で 4.8%（1/21 例）及び 0%（0/21 例）、外国人で 19.0%（4/21 例）及び 9.5%（2/21 例）、プラセボ投与時では 16.7%（1/6 例）及び 0%（0/6 例）であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験 (CTD5.3.3.1-1 : 103 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康成人男女（目標被験者数 170 例：各パートの各コホート 10 例（プラセボ群 2 例、本薬群 8 例））を対象に、本薬の安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、パート1ではプラセボ又は本薬(3.5、12、32、48、72、100又は124 µg)を単回皮下投与とされ¹⁷⁾、パート2ではプラセボ又は本薬(3.5、7、12、16、20又は24 µg)を1日1回10日間反復皮下投与とされた¹⁸⁾。

総投与例数132例(パート1:69例(プラセボ群13例、本薬群56例)、パート2:63例(プラセボ群13例、本薬群50例¹⁹⁾)全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、本薬が投与された106例のうち事前に計画された投与量と異なる量が投与された2例²⁰⁾を除いた104例(パート1:56例、パート2:48例)が薬物動態解析対象集団とされた。なお、以降はパート2の結果のみ記載する。

薬物動態について、本薬を1日1回反復皮下投与したときの血漿中の総PTH及び遊離PTH(1-34)のトラフ濃度の推移は図3及び図4、血漿中の総PTH、遊離PTH(1-34)及び遊離PTH¹¹⁾、並びにmPEGの薬物動態パラメータはそれぞれ表21、表22及び表23のとおりであった。

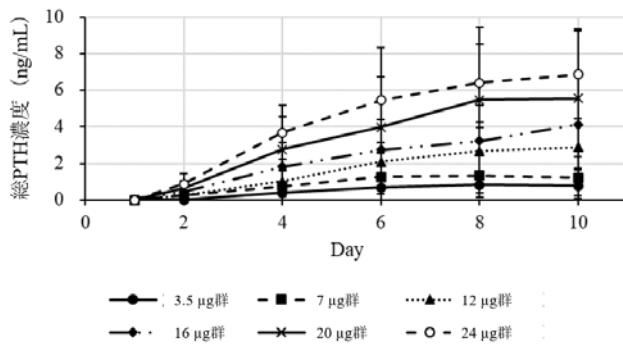


図3 本薬を反復皮下投与したときの
血漿中総PTH濃度の推移(トラフ濃度)

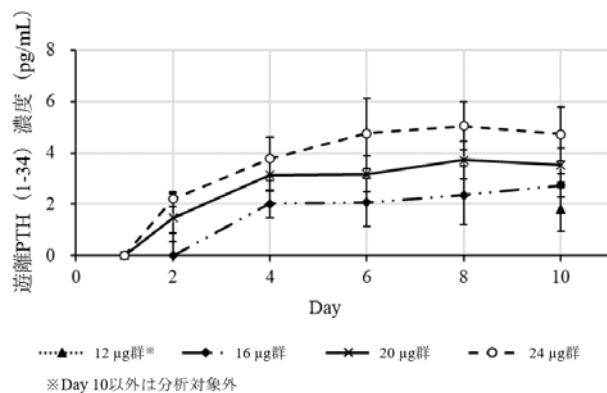


図4 本薬を反復皮下投与したときの
血漿中遊離PTH(1-34)濃度の推移(トラフ濃度)

17) 計画された各コホートにおける本薬の用量は3.5、12、32、48、72、100、124又は152 µgであったが、124 µg群で認められたアルブミン補正血清カルシウム値に基づき、124 µgが健康被験者における最大耐用量と考えられ、152 µgのコホートは実施されなかった。

18) 計画された各コホートにおける本薬の用量は3.5、7、12、16、20、24、32、40又は48 µgであったが、24 µg群で認められた血管拡張症状に基づき、20 µgが健康被験者における最大耐用量と考えられ、32、40及び48 µgのコホートは実施されなかった。

19) 12 µg群は10例。

20) 12 µg群の2例では、調剤過誤により投与1日目に120 µgが投与され、2日目以降は投与されなかった。

表 21 本薬を反復皮下投与したときの血漿中の総 PTH の薬物動態パラメータ

投与群	評価時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
3.5 μg 群	1日目	0.110, 0.156 (2例)	—	23.50, 23.50 (2例)	—
	10日目	1.18 (31.1) (6例)	25.7 (33.1) (6例)	24.00 [12.00, 36.00] (6例)	83.6 (22.0) (6例)
7 μg 群 ^{a)}	1日目	0.490 (30.1) (4例)	6.74 (33.4) (4例)	23.55 [23.25, 23.68] (4例)	—
	10日目	1.35 (144.0) (6例)	29.3 (156.7) (6例)	18.02 [0, 24.03] (6例)	79.7 (37.4) (5例)
12 μg 群	1日目	0.291 (72.9) (6例)	5.85 (64.0) (4例)	23.08 [23.05, 23.48] (6例)	—
	10日目	3.95 (14.9) (7例)	84.9 (14.8) (7例)	8.13 [4.00, 30.02] (7例)	94.4 (44.2) (7例)
16 μg 群	1日目	0.427 (79.0) (6例)	6.50 (89.7) (5例)	23.33 [12.00, 23.33] (6例)	—
	10日目	3.87 (92.0) (6例)	80.2 (80.2) (7例)	24.02 [12.03, 48.00] (6例)	79.7 (73.2) (4例)
20 μg 群	1日目	0.590 (89.3) (7例)	9.44 (54.1) (6例)	23.52 [23.50, 23.60] (7例)	—
	10日目	6.82 (44.5) (6例)	147 (44.1) (6例)	12.02 [0, 24.00] (6例)	100 (39.3) (6例)
24 μg 群	1日目	0.709 (88.3) (8例)	9.87 (94.3) (8例)	23.45 [8.00, 23.50] (8例)	—
	10日目	7.78 (40.2) (3例)	172 (42.9) (3例)	24.00 [12.00, 24.00] (3例)	69.4, 82.3 (2例)

幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）、t_{max}は中央値〔範囲〕（評価例数）、2例以下の場合は個別値、—：該当なし
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{tau}：投与間隔の血漿中濃度一時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期

a) 調剤過誤により投与1日目及び2日目は8.96 μgが投与された。

表 22 本薬を反復皮下投与したときの血漿中の遊離 PTH (1-34) 及び遊離 PTH の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	評価時点	C _{max} (pg/mL)	AUC _{tau} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離 PTH (1-34)	12 μg 群	1日目	—	—	—	—
		10日目	3.78 (18.6) (7例)	68.0 (21.4) (7例)	4.00 [4.00, 16.02] (7例)	63.7 (27.0) (5例)
	16 μg 群	1日目	2.45 (19.3) (8例)	46.2 (14.2) (4例)	8.00 [4.00, 16.00] (8例)	—
		10日目	4.46 (20.3) (7例)	87.7 (23.5) (7例)	4.00 [4.00, 12.00] (7例)	34.8 (40.7) (6例)
	20 μg 群	1日目	3.05 (17.7) (8例)	54.7 (17.4) (6例)	4.00 [3.75, 16.00] (8例)	—
		10日目	5.77 (19.0) (6例)	112 (20.5) (6例)	6.07 [4.03, 16.05] (6例)	51.3 (9.6) (4例)
	24 μg 群	1日目	3.81 (15.4) (8例)	66.8 (15.9) (8例)	8.00 [4.00, 16.00] (8例)	—
		10日目	7.43 (22.6) (3例)	150 (19.1) (3例)	7.88 [4.00, 12.00] (3例)	46.9 (13.2) (3例)
遊離 PTH ^{a)}	12 μg 群	10日目	6.24 (13.1) (6例)	122 (13.4) (5例)	4.00 [4.00, 16.02] (6例)	64.8 (39.2) (4例)
	16 μg 群	10日目	6.87 (16.8) (7例)	152 (9.4) (5例)	8.00 [4.00, 12.00] (7例)	60.0 (20.3) (4例)
	20 μg 群	10日目	8.30 (21.4) (6例)	165 (21.7) (6例)	6.08 [4.03, 16.05] (6例)	51.7 (44.5) (5例)
	24 μg 群	10日目	11.1 (27.6) (3例)	231 (24.2) (3例)	7.88 [4.00, 12.00] (3例)	69.0 (22.3) (3例)

幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）、t_{max}は中央値〔範囲〕（評価例数）、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{tau}：投与間隔の血漿中濃度一時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期

a) 遊離 PTH (1-33) と遊離 PTH (1-34) の両方が定量下限を上回っていた場合に限り算出された。

表 23 本薬を反復皮下投与したときの血漿中の mPEG の薬物動態パラメータ

投与群	評価時点	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
3.5 μg 群	1 日目	—	—	—	—
	10 日目	42.3 (26.6) (6 例)	806 (23.7) (6 例)	36.00 [12.00, 60.00] (6 例)	153, 343 (2 例)
7 μg 群 ^{a)}	1 日目	8.08 (39.2) (4 例)	170 (1 例)	23.55 [23.25, 23.68] (4 例)	—
	10 日目	66.9 (50.0) (5 例)	1400 (48.0) (5 例)	48.00 [8.00, 96.13] (5 例)	166 (1 例)
12 μg 群	1 日目	8.02 (55.6) (3 例)	97.5, 156 (2 例)	23.08 [23.05, 23.08] (3 例)	—
	10 日目	133 (22.3) (7 例)	2540 (29.0) (7 例)	60.00 [12.12, 96.12] (7 例)	154 (1 例)
16 μg 群	1 日目	10.2 (52.4) (4 例)	143, 230 (2 例)	23.33 [23.08, 23.33] (4 例)	—
	10 日目	161 (86.2) (6 例)	3170 (97.0) (7 例)	72.07 [8.00, 96.00] (6 例)	132 (1 例)
20 μg 群	1 日目	9.72 (32.3) (4 例)	—	23.53 [23.50, 23.60] (4 例)	—
	10 日目	183 (42.7) (5 例)	3530 (48.6) (5 例)	95.00 [12.03, 95.10] (5 例)	163 (1 例)
24 μg 群	1 日目	13.0 (34.5) (5 例)	206 (26.6) (3 例)	23.50 [23.40, 23.50] (5 例)	—
	10 日目	230 (22.3) (3 例)	4480 (33.5) (3 例)	72.00 [30.00, 96.02] (3 例)	— (0 例)

幾何平均値（幾何変動係数%）（評価例数）、 t_{\max} は中央値〔範囲〕（評価例数）、2例以下の場合は個別値、—：該当なし
 C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{tau} ：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期

a) 調剤過誤により投与 1 日目及び 2 日目は 8.96 μg が投与された。

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を反復皮下投与したときの、アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移は図 5 のとおりであった。

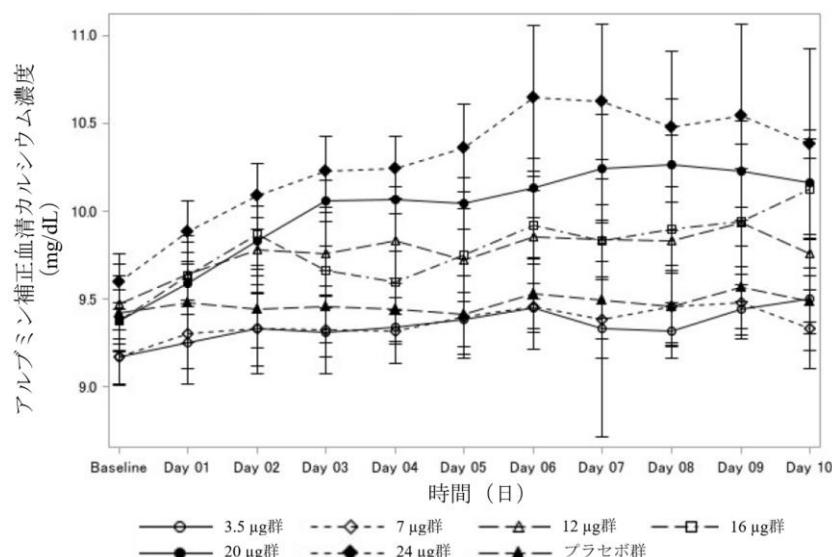


図 5 本薬を反復皮下投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移
(薬物動態解析対象集団)

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、3.5 μg 群で 75.0% (6/8 例) 及び 12.5% (1/8 例)、7 μg 群で 75.0% (6/8 例) 及び 25.0% (2/8 例)、12 μg 群で 70.0% (7/10 例) 及び 30.0% (3/10 例)、16 μg 群で 50.0% (4/8 例) 及び 25.0% (2/8 例)、20 μg 群で 37.5% (3/8 例) 及び 25.0% (2/8 例)、24 μg 群で 87.5% (7/8 例) 及び 75.0% (6/8 例)、プラセボ群で 69.2% (9/13 例) 及び 46.2% (6/13 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 12 µg 群の 1 例（好中球減少症）及びプラセボ群の 1 例（カテーテル留置部位静脈炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った事象は、重篤な有害事象であるプラセボ群の 1 例（カテーテル留置部位静脈炎）であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 201 試験<20■ 年■ 月～継続中 (データカットオフ日 : 20■ 年■ 月■ 日) >)

外国人副甲状腺機能低下症患者（目標被験者数 40 例（各群 10 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1.1 海外第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中の総 PTH 及び遊離 PTH²¹⁾濃度²¹⁾はそれぞれ表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中総 PTH 濃度

投与量 (µg)	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 12 週時	投与 26 週時	投与 58 週時	投与 84 週時
6	—	—	—	—	1.63 ^{a)} , 1.33 ^{b)} (2 例)	—	—
9	—	—	—	1.99, 3.70 (2 例)	2.48 (1 例)	1.80 (1 例)	2.27 (1 例)
12	—	3.28, 4.51 (2 例)	5.71±1.37 (3 例)	3.95, 4.84 (2 例)	3.04±0.94 (3 例)	3.86, 4.03 (2 例)	4.31 (1 例)
15	4.32±1.63 (18 例)	4.79±1.11 (16 例)	4.56±1.39 (9 例)	4.43±1.11 (6 例)	4.05±0.33 (4 例)	3.83±1.95 (6 例)	3.55±0.85 (4 例)
18	5.02±2.37 (17 例)	5.43±2.08 (18 例)	5.79±1.13 (13 例)	5.47±1.30 (7 例)	5.06±1.63 (13 例)	4.79±1.57 (15 例)	6.47±2.20 (9 例)
21	7.10±1.61 (14 例)	6.40±2.12 (14 例)	5.79±1.60 (7 例)	5.37±1.02 (6 例)	5.28±0.83 (8 例)	5.28±1.77 (10 例)	6.04±1.04 (13 例)
24	6.38 (1 例)	—	5.75, 7.59 (2 例)	6.49 (1 例)	3.52, 5.55 (2 例)	3.07, 5.07 (2 例)	6.32±0.64 (4 例)
27	—	—	—	6.55, 10.7 (2 例)	7.79 (1 例)	8.23 (1 例)	5.87±0.79 (3 例)
30	—	—	—	—	9.76±6.52 (3 例)	5.08, 7.16 (2 例)	4.48, 7.58 (2 例)
33	—	—	—	—	13.2 (1 例 ^{b)})	9.54 (1 例 ^{c)})	12.9 (1 例 ^{d)})
39	—	—	—	—	—	5.08 (1 例)	11.2 (1 例)
42	—	—	—	—	—	—	6.17, 7.81 (2 例)
45	—	—	—	—	—	—	5.28 (1 例)
48	—	—	—	—	—	—	10.8 (1 例)

単位 : ng/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個別値、— : 該当なし、

本剤群の結果にプラセボ群に割り付けられた患者の非盲検期の結果を一部含む

a) 投与 22 週時の結果、b) 投与 38 週時の結果、c) 投与 54 週時の結果、d) 投与 80 週時の結果

21) 遊離 PTH 濃度は、一部の被験者（28/59 例）に対して投与 12 週時（28 例のうちプラセボ群の被験者 6 例は非盲検期の開始日を起点として投与 8 週時）まで測定された。

表 25 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中遊離 PTH 濃度

投与量 (μg)	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 12 週時
9	—	—	—	3.14 (1 例)
12	—	3.52 (1 例)	5.82±2.95 (3 例)	4.08, 4.08 (2 例)
15	4.44±1.69 (5 例)	4.74±1.63 (8 例)	5.01±1.65 (4 例)	5.45±0.87 (3 例)
18	4.80±1.05 (6 例)	5.73±1.56 (9 例)	5.07±1.08 (7 例)	5.31±1.72 (6 例)
21	7.22±1.50 (4 例)	6.58±2.46 (3 例)	6.79, 7.50 (2 例)	7.00 (1 例)
24	—	—	3.80 (1 例)	—
27	—	—	—	4.55, 6.75 (2 例)

単位 : pg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別値、— : 該当なし、
本剤群の結果にプラセボ群に割り付けられた患者の非盲検期の結果を一部含む

薬力学的作用について、盲検期にプラセボ又は本剤 (15、18 又は 21 μg) を反復皮下投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移は表 26 のとおりであった。

表 26 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移

群	ベースライン	投与 2 週時	投与 4 週時
本剤 15 μg 群 (14 例)	8.57±0.49 (14 例)	9.05±0.50 (14 例)	9.14±0.78 (14 例)
本剤 18 μg 群 (15 例)	9.14±1.31 (15 例)	8.87±0.65 (15 例)	9.40±0.98 (15 例)
本剤 21 μg 群 (15 例)	8.67±0.62 (15 例)	9.43±0.83 (14 例)	9.21±0.62 (15 例)
プラセボ群 (15 例)	8.89±0.37 (15 例)	8.59±0.46 (15 例)	8.64±0.32 (15 例)

単位 : mg/dL、平均値±標準偏差 (評価例数)

抗体について、抗 PTH 抗体が投与 84 週時までに 1.7% (1/58 例) に認められたが、抗 PTH 抗体を認めた患者の血清サンプルを段階希釈しても抗体価の減弱が認められなかったことから、偽陽性と考えられた。抗 PEG 抗体はベースライン時に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19.0% (8/42 例) 及び 26.7% (4/15 例) が陽性であり、本剤投与開始後 1 回以上陽性となった被験者は 15.5% (9/58 例) であった。なお、本試験では抗本薬抗体は測定しておらず、PTH に対する中和抗体は認められなかった。

6.2.3.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 304 試験<20■ 年 ■ 月～継続中 (データカットオフ日 : 20■ 年 ■ 月 ■ 日) >)

外国人副甲状腺機能低下症患者（目標被験者数 76 例：プラセボ群 19 例、本剤群 57 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.2.1 海外第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中遊離 PTH¹¹⁾濃度は表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中遊離 PTH 濃度

投与量 (μg)	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 26 週時
9	—	4.03, 4.33 (2 例)	4.72±0.53 (3 例)	4.78±0.21 (3 例)
12	4.44, 4.69 (2 例)	5.57±1.64 (7 例)	5.42±0.93 (6 例)	4.35, 4.56 (2 例)
15	6.83±1.15 (4 例)	5.71±1.56 (4 例)	6.72±1.61 (3 例)	5.27±0.86 (7 例)
18	6.92±2.36 (6 例)	6.14±1.39 (4 例)	6.51±2.06 (5 例)	5.69±1.57 (5 例)
21	7.60±1.95 (9 例)	8.15±2.06 (5 例)	7.15±2.64 (7 例)	6.09±1.91 (10 例)
24	8.05±2.35 (10 例)	8.72±2.37 (8 例)	9.20±2.51 (9 例)	7.80±2.21 (10 例)
27	8.24±2.52 (7 例)	12.2±2.24 (8 例)	10.7±2.40 (6 例)	10.2±3.37 (4 例)
30	—	7.85, 13.9 (2 例)	9.11±2.44 (3 例)	9.02±2.77 (3 例)
33	—	—	—	11.0 (1 例)

単位 : pg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個別値、— : 該当なし

薬力学的作用について、盲検期にプラセボ又は本剤を反復皮下投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移は表 28 のとおりであった。

表 28 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移

群	ベースライン	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 26 週時
本剤群 (61 例)	8.80±0.69 (61 例)	9.64±0.88 (59 例)	9.60±0.69 (60 例)	9.48±0.61 (59 例)	8.94±0.67 (60 例)
プラセボ群 (21 例)	8.63±0.64 (21 例)	8.34±0.79 (20 例)	8.31±0.46 (17 例)	8.68±0.76 (18 例)	8.22±0.53 (19 例)

単位 : mg/dL、平均値±標準偏差 (評価例数)

抗体について、抗 PTH 抗体は投与 26 週時までにいずれの群でも認められなかった。抗本薬抗体はベースライン時に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 7.0% (4/57 例) 及び 14.3% (3/21 例) が陽性であり、本剤群で投与開始後 1 回以上陽性となった被験者は 8.2% (5/61 例) であった。抗 PEG 抗体はベースライン時に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 12.3% (7/57 例) 及び 28.6% (6/21 例) が陽性であり、本剤群で投与開始後 1 回以上陽性となった被験者は 16.4% (10/61 例) であった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1:104 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人成人男女（目標被験者数 42 例）を対象に、腎機能障害の程度別 (eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上：正常、60 以上 90 未満：軽度、30 以上 60 未満：中等度、30 未満かつ透析未実施：重度) の本薬投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 µg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 38 例（腎機能正常者 13 例、軽度腎機能障害者 9 例、中等度腎機能障害者 8 例及び重度腎機能障害者 8 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における血漿中の総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

測定項目	腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
総 PTH	正常	1.91 (67.3) (13 例)	316 (37.5) (12 例)	48.18 [24.07, 72.08] (13 例)	68.2 (27.9) (13 例)
	軽度	1.99 (59.1) (9 例)	353 (37.2) (8 例)	60.00 [30.00, 96.00] (9 例)	67.9 (27.6) (8 例)
	中等度	1.51 (62.2) (8 例)	330 (49.1) (5 例)	72.04 [60.00, 143.05] (8 例)	78.6 (12.6) (5 例)
	重度	1.43 (102.2) (8 例)	354 (24.3) (6 例)	60.00 [36.00, 96.03] (8 例)	71.3 (20.4) (7 例)
遊離 PTH (1-34)	正常	0.00618 (24.1) (13 例)	0.305 (43.9) (6 例)	4.10 [2.13, 12.10] (13 例)	39.9 (50.2) (8 例)
	軽度	0.00677 (21.1) (9 例)	0.424 (28.9) (5 例)	4.10 [2.00, 15.67] (9 例)	39.3 (38.7) (7 例)
	中等度	0.00676 (27.2) (8 例)	0.451 (42.5) (5 例)	6.05 [2.00, 16.00] (8 例)	46.3 (24.9) (8 例)
	重度	0.0185 (70.2) (8 例)	2.58 (488.3) (3 例)	12.03 [2.13, 143.83] (8 例)	99.0 (106.6) (3 例)
mPEG	正常	36.8 (63.1) (13 例)	14400 (31.3) (10 例)	96.08 [72.08, 144.00] (13 例)	198 (15.9) (10 例)
	軽度	41.8 (51.1) (9 例)	17400 (46.5) (8 例)	143.92 [60.00, 144.07] (9 例)	216 (21.0) (8 例)
	中等度	40.5 (55.8) (8 例)	20100 (48.1) (6 例)	143.57 [96.00, 216.00] (8 例)	236 (36.0) (7 例)
	重度	39.2 (45.4) (7 例)	20400 (83.1) (3 例)	143.83 [72.05, 144.27] (7 例)	322 (63.1) (6 例)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (評価例数)、t_{max} は中央値 [範囲]C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{inf} : 投与後無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

薬力学的作用について、腎機能正常者及び腎機能障害者におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移は、表 30 のとおりであった。

表 30 腎機能正常者及び腎機能障害者におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移

評価時点	腎機能正常者 (13 例)		軽度腎機能障害者 (9 例)		中等度腎機能障害者 (8 例)		重度腎機能障害者 (8 例)	
	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	9.43±0.24	—	9.51±0.52	—	9.24±0.48	—	9.30±0.24	—
投与 2 日目	10.06±0.36	0.63±0.22	9.91±0.46	0.39±0.36	9.60±0.74	0.35±0.55	9.78±0.33	0.48±0.41
投与 3 日目	9.82±0.29	0.39±0.25	9.88±0.62	0.36±0.41	9.60±0.56	0.36±0.67	9.76±0.25	0.45±0.18
投与 4 日目	9.66±0.33	0.23±0.38	9.53±0.55	0.01±0.34	9.40±0.71	0.15±0.64	9.49±0.25	0.19±0.17
投与 5 日目	9.50±0.31	0.07±0.22	9.40±0.35	-0.12±0.31	9.32±0.53	0.07±0.32	9.69±0.40	0.39±0.24
投与 7 日目	9.41±0.29	-0.02±0.23	9.42±0.39	-0.09±0.39	9.39±0.36	0.14±0.34	9.37±0.25	0.07±0.38
投与 10 日目	9.24±0.42	-0.19±0.33	9.37±0.35	-0.14±0.45	9.24±0.35 ^{a)}	-0.04±0.42 ^{a)}	9.21±0.36	-0.09±0.31
投与 18 日目	9.32±0.33	-0.11±0.25	9.29±0.33	-0.23±0.39	9.02±0.25	-0.23±0.49	9.27±0.33	-0.03±0.18
投与 23 日目	9.18±0.33	-0.25±0.34	9.15±0.49	-0.36±0.40	9.03±0.18	-0.21±0.52	9.43±0.25	0.13±0.16

単位 : mg/dL、平均値±標準偏差、— : 該当なし

a) 7 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腎機能正常者で 0% (0/13 例) 及び 0% (0/13 例)、軽度腎機能障害者で 22.2% (2/9 例) 及び 22.2% (2/9 例)、中等度腎機能障害者で 25.0% (2/8 例) 及び 12.5% (1/8 例)、重度腎機能障害者で 0% (0/8 例) 及び 0% (0/8 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-2)

海外第I相試験（103試験、104試験²²⁾及び105試験）、第II相試験（201試験）及び第III相試験（304試験）の281例（男性134例、女性147例）から得られた9569点の血漿中の総PTH、遊離PTH（1-34）、遊離PTH（1-33）及びmPEGの濃度のデータを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用されたソフトウェア：Monolix Version 2019R2）。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値〔範囲〕）は、年齢が41.1〔19, 76.4〕歳、体重が73.3〔46, 130.2〕kg、クレアチニンクリアランスが109.1〔14.7, 205.6〕mL/minであった。

モデル構築は、海外第I相試験（103試験、104試験及び105試験）及び第II相試験（201試験）で得られたデータを用いて基本モデルが構築され、その後、海外第III相試験（304試験）も含めた全データを用いて最終モデルが構築された。

基本モデルとして、皮下投与部位コンパートメントからの一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。なお、投与後初期に本薬中のPTH（1-34）部分がPTH（1-33）に代謝される可能性を考慮して、本薬及び本薬中のPTH（1-34）部分がPTH（1-33）となった代謝物が皮下投与部位コンパートメントに投与され、本薬及び本薬の代謝物²³⁾がそれぞれ皮下投与部位コンパートメントから中央コンパートメントへ一次吸収されるモデルとされた。基本モデルには、投与後初期にPTH（1-34）部分がPTH（1-33）に代謝されなかった本薬の割合（F_m）、遊離PTH¹¹⁾の吸収速度定数（k_a_{PTH}）並びにmPEG及び総PTHの見かけの分布容積（V/F）に対して性別が、V/F並びに本薬及びmPEGの見かけのクリアランス（CL/F）に対して体重が、遊離PTHの消失速度定数（k_p_{TH}）に対してクレアチニンクリアランスが、k_p_{TH}、本薬又は本薬中のPTH（1-34）部分がPTH（1-33）となった代謝物からのmPEG-リンカーの解離速度定数（k_{diss}）及びV/Fに対して試験の相が共変量として予め組み込まれた。その後、予め組み込まれた共変量のうちF_mに対する性別が除外されたモデルを用いて、すべての薬物動態パラメータに対する共変量として体重、年齢、性別及び試験の相が、CL/Fに対する共変量としてクレアチニンクリアランスがステップワイズ法により検討された。その結果、新たにCL/Fに対する共変量として性別が組み込まれ、最終モデルとされた。

最終モデルに基づき、副甲状腺機能低下症患者に本剤18μgを1日1回皮下投与したときの定常状態における各測定項目（総PTH、遊離PTH及びmPEG）の平均血漿中濃度に対する各共変量の影響を推定した結果は表31のとおりであった。

表31 本剤18μgを1日1回皮下投与したときの定常状態における各測定項目の平均血漿中濃度に対する各共変量の影響

共変量	参照 集団	比較 集団	平均血漿中濃度の比（比較集団／参照集団）		
			総PTH	遊離PTH	mPEG
性別	女性	男性	1.35	0.98	1.24
体重（kg）	74.8	53.9	1.40	1.02	1.55
		107.5	0.68	0.98	0.62
クレアチニンクリアランス (mL/min)	85.3	51.6	1.00	1.27	1.01
		135.5	1.00	0.81	1.01
中央値					

22) 104試験に組み入れられた重度腎機能障害者（8例）では、内因性PTH（1-84）濃度が高く、遊離PTH（1-34）濃度の測定値に干渉した可能性があったため、遊離PTH（1-34）濃度データは母集団薬物動態解析の対象から除外された。

23) 本薬中のPTH（1-34）部分がPTH（1-33）となった代謝物、遊離PTH（1-34）、遊離PTH（1-33）及びmPEG。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された資料及び 6.R.1～6.R.4 での検討結果を踏まえると、本剤投与時の臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。ただし、重度の腎機能障害を有する副甲状腺機能低下症患者に投与する際の対応について添付文書で注意喚起することが適切と考える。

6.R.1 本剤投与時の遊離 PTH の薬物動態の特徴について

申請者は、以下のように説明している。副甲状腺機能低下症は PTH が欠乏する疾患であり、その治療においては血漿中 PTH 濃度を生理的な範囲に維持させることが重要である。本薬は、PTH (1-34) にリンカーを介して mPEG を結合させた PTH (1-34) のプロドラッグであり、本剤を皮下投与すると生理的な pH 及び温度下でリンカーパーティーが加水分解することにより本薬から PTH (1-34) が 24 時間にわたって持続的に遊離して、血漿中遊離 PTH²⁴⁾濃度が生理的な範囲内 (4～26 pg/mL²⁴⁾) に維持されるように設計されている。外国人副甲状腺機能低下症患者を対象とした 201 試験において、本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中遊離 PTH の濃度は表 25 のとおりであった。また、201 試験の被験者 12 例²⁵⁾における投与 58 週目の本剤投与後の血漿中遊離 PTH の濃度推移は図 6 のとおりであり、本剤の皮下投与後 24 時間にわたって血漿中遊離 PTH 濃度は生理的な範囲内に維持された。

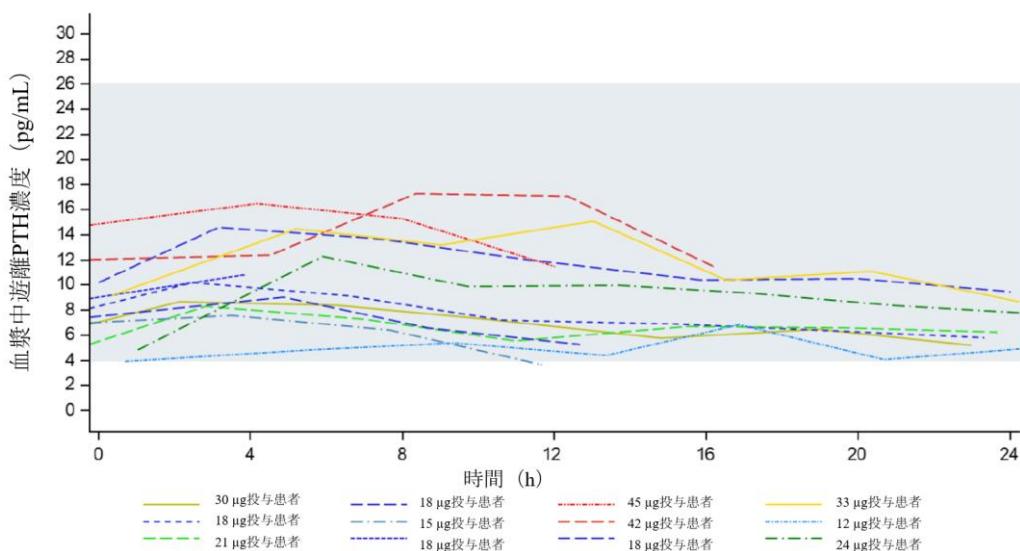


図 6 副甲状腺機能低下症患者における投与 58 週目の本剤投与後の血漿中遊離 PTH の濃度推移（201 試験）

機構は、本剤の皮下投与後 24 時間を通じて血漿中遊離 PTH 濃度が概ね生理的な範囲内で推移することを確認したが、本剤投与時の有効性及び安全性については、第 III 相試験の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照）。

24) 血漿中の内因性 PTH (1-84) 濃度の正常範囲 (10～65 pg/mL) と、PTH (1-84) に対する PTH (1-34) の分子量の比 (40%) から算出された。

25) 非盲検期において、本剤の用量が 7 日以上安定しており、追加のインフォームドコンセントが得られた被験者を対象に、投与 58 週目における本剤投与後の血漿中遊離 PTH 濃度が評価された。

6.R.2 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。日本人及び外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血漿中の総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、遊離 PTH (1-34) の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は日本人と外国人で同様であり、総 PTH 及び mPEG の曝露量 (C_{max} 及び AUC) についても、遊離 PTH (1-34) 濃度と比較してばらつきが大きい傾向が認められたものの、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。したがって、日本人と外国人で本剤投与時の薬物動態に大きな国内外差は認められないと考える。

機構は、日本人副甲状腺機能低下症患者における本剤投与時の薬物動態に関する情報は得られていないものの、健康成人を対象とした試験成績からは、本剤投与時の血漿中の総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の薬物動態に日本人と外国人とで差異があることを示唆する結果は得られていないと判断した。

6.R.3 腎機能障害者における本剤投与時の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。PTH (1-34) 及び PEG は腎から排泄されると考えられ (Am J Physiol Endocrinol Metab 1988; 255: E886-93、Bioconjug Chem 2013; 24: 915-25 等)、本薬も同様に主に腎で排泄されると考えられることから、腎機能障害者における本薬投与時の薬物動態を検討する 104 試験を実施した。軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに腎機能正常者を対象に本薬 50 µg を単回皮下投与した結果、血漿中の総 PTH 及び mPEG の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は腎機能障害の程度によらず同様であった。一方、血漿中の遊離 PTH (1-34) の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、軽度及び中等度腎機能障害者では腎機能正常者と同様であったものの、重度腎機能障害者では腎機能正常者と比較して高値を示した (表 29)。これらの結果が得られた要因として、以下の点が考えられる。

- 内因性 PTH (1-84) 濃度は、一般的に重度腎機能障害者では上昇する傾向が報告されている²⁶⁾。104 試験における腎機能障害の程度別の被験者毎の内因性 PTH (1-84) 濃度の推移は図 7 のとおりであり、軽度及び中等度腎機能障害者では腎機能正常者と概ね同様の推移を示したもの、重度腎機能障害者では 1 例を除いて腎機能正常者より高い傾向を示し、重度腎機能障害者では二次性副甲状腺機能亢進症が生じている可能性が示唆された。
- 内因性 PTH (1-84) は、リソソーム内のタンパク質分解酵素であるカテプシン D により酸性条件下で PTH (1-34) と PTH (35-84) に分解されることが報告されている (Endocrinology 1983; 113: 285-92)。遊離 PTH (1-34) の測定系では、血漿サンプル中の本薬からの遊離 PTH (1-34) の放出を防ぐために前処理としてクエン酸を添加して pH を低下させているため、カテプシン D が活性化して、血漿サンプル中の内因性 PTH (1-84) を分解して PTH (1-34) が生成した可能性がある。
- 遊離 PTH (1-34) の測定系では、本薬から遊離した PTH (1-34) と内因性 PTH (1-84) の分解により生じた PTH (1-34) を区別できないため、遊離 PTH (1-34) の測定値は、サンプル中の内因性 PTH (1-84) 濃度の影響を受ける可能性がある。

26) http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_bone/background.htm (最終確認日：令和 7 年 5 月 30 日)

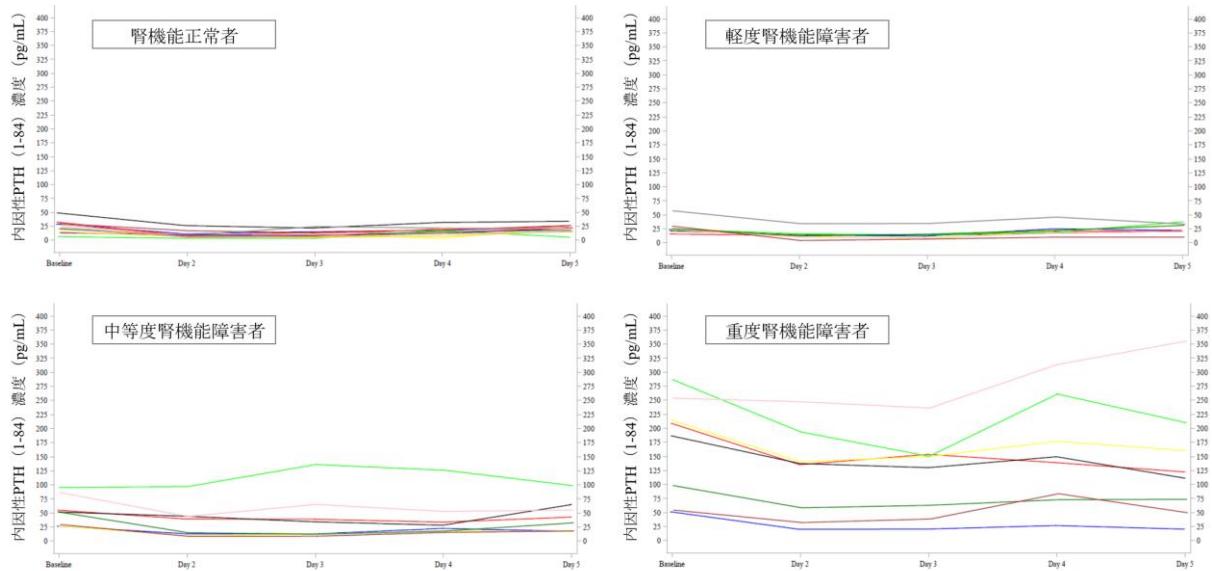


図 7 腎機能障害の程度別の被験者毎の内因性 PTH (1-84) 濃度の推移 (104 試験)

また、腎機能障害の程度別の被験者毎の内因性 PTH (1-84) 濃度と遊離 PTH (1-34) の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の関係を検討した結果、重度腎機能障害者では、内因性 PTH (1-84) 濃度が高いと遊離 PTH (1-34) 濃度も高値を示す傾向が認められたが、それ以外の被験者ではそのような傾向は認められず、内因性 PTH (1-84) の濃度が基準範囲内 (10~65 pg/mL) であった 1 例の重度腎機能障害者における遊離 PTH (1-34) 濃度は腎機能正常者と同程度であった。

以上より、重度腎機能障害者の血漿中遊離 PTH (1-34) 濃度が腎機能正常者と比較して高値を示した要因は、重度腎機能障害者における高い内因性 PTH (1-84) 濃度の影響を受けた可能性がある。また、遊離 PTH (1-34) の測定系におけるサンプル前処理時間も影響した可能性がある。したがって、104 試験の結果から重度腎機能障害者における血漿中遊離 PTH (1-34) 濃度を腎機能正常者等と比較することは困難と考えた。

一方、血漿中総 PTH 及び mPEG の曝露量は腎機能正常者と軽度～重度の腎機能障害者で同程度であった(表 29)。血漿中総 PTH は血漿中の本薬の量を反映しており、mPEG は本薬から遊離する PTH(1-34) と同モル数生じることから、本薬から遊離する PTH (1-34) の量は腎機能障害の程度によらず同程度であると考えられる。また、アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量が腎機能正常者と軽度から重度の腎機能障害者で同程度であったこと(表 30)から、本剤投与後に予想される遊離 PTH (1-34) の曝露量は重度腎機能障害者においても腎機能正常者と同程度になると考察した。

以上を踏まえると、腎機能障害の程度により本剤の用量を調整する必要はなく、軽度及び中等度腎機能障害を有する副甲状腺機能低下症患者に対する特段の注意喚起は不要と考える。一方、重度の腎機能障害 (eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満) を有する副甲状腺機能低下症患者については、本剤を投与した際の遊離 PTH (1-34) の曝露量に対して腎機能障害が及ぼす影響は小さいと考えられるものの、当該患者に本剤を投与した際のデータは限られることから、添付文書において、重度の腎機能障害者に対しては、血清カルシウム濃度を注意深く確認するとともに、患者の状態を十分に観察するよう注意喚起をすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度腎機能障害者では、本薬投与時の血漿中の総 PTH、遊離 PTH (1-34) 及び mPEG の曝露量は腎機能正常者と比較して同程度であったことから、薬物動態の観点から軽度及び中等度腎機能障害を有する患者に対する特段の懸念はない。

重度腎機能障害者では、遊離 PTH (1-34) の曝露量は腎機能正常者よりも高値を示したが、その要因について、重度腎機能障害者では内因性 PTH (1-84) 濃度がその他の集団と比較して高い傾向が認められたことが影響した可能性はあるとの申請者の考察は、本薬から遊離した PTH (1-34) と内因性 PTH (1-84) の分解により生じた PTH (1-34) を区別して測定できなかつたことから、明確にその妥当性を判断することはできないものの、血漿中の総 PTH 及び mPEG の曝露量の結果を踏まえると、一定の理解は可能である。以上に加え、本剤は、投与中に定期的な血清カルシウム濃度のモニタリングが必要であり、血清カルシウム濃度等に基づき一定の幅で用量調整を行う薬剤であることも踏まえると、薬物動態の観点からは、重度腎機能障害者においても腎機能正常者と同様の用法及び用量とすることは可能と考える。また、既承認の PTH アナログ製剤で実施された腎機能障害者を対象とした臨床試験において、重度腎機能障害者では PTH (1-34) の曝露量が増加した結果が得られていること（フォルテオ皮下注入 600 µg 他審査報告書（平成 22 年 4 月 6 日付け））も考慮すると、重度腎機能障害を合併する患者に対しては特に血清カルシウム濃度を注意深く確認するとともに患者の状態を十分に観察することを注意喚起とした申請者の対応も適切と考える。腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症における本剤の安全性については、「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項にて引き続き議論する。

6.R.4 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。304 試験における抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の血漿中遊離 PTH¹¹⁾濃度の推移は表 32 のとおりであり、抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性例と陽性例で遊離 PTH 濃度の推移に大きな違いは認められなかった。

表 32 抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の血漿中遊離 PTH 濃度の推移（304 試験）

抗体 ^{a)}		投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 26 週時
抗本薬抗体	陰性	10.1±8.2 (42 例)	11.5±9.2 (45 例)	9.5±5.8 (46 例)	8.7±5.2 (48 例)
	陽性	8.3±1.9 (5 例)	10.2±5.5 (6 例)	11.7±4.7 (5 例)	8.9±4.9 (7 例)
抗 PEG 抗体	陰性	10.3±8.5 (39 例)	10.9±7.7 (42 例)	9.7±5.9 (42 例)	8.5±4.7 (43 例)
	陽性	8.1±1.5 (8 例)	13.5±13.0 (9 例)	9.9±4.9 (9 例)	9.5±6.5 (12 例)

単位 : pg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

a) ベースラインから盲検期終了までのいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

以上より、抗本薬抗体又は抗 PEG 抗体の産生は、本剤投与時の薬物動態に対して大きな影響は及ぼさないものと考えた。

機構は、以下のように考える。抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体が陽性となった症例数は限られているが、得られている試験成績からは抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体による本剤投与時の薬物動態に対する明らかな懸念は認められていないものと考える。抗本薬抗体又は抗 PEG 抗体の有無が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、「7.R.3.1.4 抗体産生による影響」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 33 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	201	II	副甲状腺機能低下症患者	盲検期：59 非盲検継続投与期：59	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 <盲検期> プラセボ又は本剤 15、18 若しくは 21 μg <非盲検継続投与期> 開始用量：本剤 15 μg 又は盲検期終了時と同一用量 用量調整：本剤 6～60 μg の範囲で 3 μg ずつ増減	有効性 安全性 薬物動態
	海外	304	III	副甲状腺機能低下症患者	82	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 <盲検期> 開始用量：プラセボ又は本剤 18 μg 用量調整：用量調節アルゴリズムに従って、6～60 μg の範囲で 3 μg ずつ増減 <非盲検継続投与期> 開始用量：本剤 18 μg 又は盲検期終了時と同一用量 用量調整：用量調節アルゴリズムに従って、本剤 6～60 μg の範囲で 3 μg ずつ増減	有効性 安全性 薬物動態
	国内	305	III	副甲状腺機能低下症患者	13	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 開始用量：本剤 18 μg 用量調整：用量調節アルゴリズムに従って、本剤 6～60 μg の範囲で 3 μg ずつ増減	有効性 安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 201 試験<20■年■月～継続中 (データカットオフ日 : 20■年■月■日)>)

外国人副甲状腺機能低下症患者（表 34）（目標被験者数 40 例²⁷⁾、各群 10 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態の結果については「6.2.3.1 海外第 II 相試験」の項を参照）。

表 34 主な選択基準及び除外基準

〈主な選択基準〉
・18 歳以上
・術後の副甲状腺機能低下症又は自己免疫性、遺伝性若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する
・スクリーニングの 12 週間以上前から、以下の薬剤をすべて固定用量で投与されている
▶ 活性型ビタミン D ₃ 製剤（カルシトリオール 0.25 μg 以上を 1 日 2 回又はアルファカルシドール 0.5 μg 以上を 1 日 2 回若しくは 1.0 μg 以上を 1 日 1 回）
▶ カルシウム製剤（クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 400 mg 以上を 1 日 2 回）
・治験薬投与開始前までに、副甲状腺機能低下症に対して使用中の薬剤及びサプリメントの使用量を調整して、以下のすべてを満たす
▶ 血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 30～70 ng/mL (75～175 nmol/L)
▶ 血清マグネシウム濃度が基準範囲内
▶ アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清イオン化カルシウム濃度が基準範囲の 50% 下限値内
・スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 超
〈主な除外基準〉
・偽性副甲状腺機能低下症

本試験は、スクリーニング期（最長約 4 週間）、盲検期（4 週間）及び非盲検継続投与期（262 週間）から構成された。

27) レスポンダーの各基準の達成割合について、本剤の投与を受けた被験者では、第 I 相試験の結果等に基づき、「①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）」は 66%、「②FECa が基準範囲内（2% 以下）又はベースラインから 50% 以上の減少」は約 90%、「③活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていない」かつ「④カルシウム製剤の投与量が 1000 mg/日以下」は 70% 以上と推定され、主要評価項目である盲検期終了時のレスポンダーの割合は本剤群全体で 40% 超と推定された。また、臨床経験に基づき、既存治療を受けている被験者で主要評価項目を達成する割合は極めて低いと考え、プラセボ群の盲検期終了時のレスポンダーの割合は 1% と仮定された。プラセボ群及び本剤の各用量群の例数を 10 例とした場合、本剤の各用量群の盲検期終了時のレスポンダー割合を 40%、50%、60%、70% 及び 80% とすると、それぞれ 40.7%、58.8%、74.8%、87.0% 及び 94.7% の検出率（有意水準両側 5.0%）が確保される計算出された。

用法・用量は、盲検期では、プラセボ又は本剤 15、18 若しくは 21 μg を 1 日 1 回、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた²⁸⁾。非盲検継続投与期では、盲検期終了時に活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていた場合は本剤 15 μg、盲検期終了時に活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていなかった場合は盲検期終了時の本剤と同一²⁹⁾の用量が開始用量とされ、その後、アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清イオン化カルシウム濃度に基づき、6~60 μg の範囲で、治験薬投与 14 週時までは 2 週間毎、それ以降は来院毎に 3 μg ずつ増減し、1 日 1 回、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）することとされた³⁰⁾。

本項では、本承認申請時に提出された、治験薬投与 84 週時までの成績を記載する。

無作為割付けされた 59 例（プラセボ群 15 例、本剤 15 μg 群 14 例、本剤 18 μg 群 15 例、本剤 21 μg 群 15 例）全例に治験薬が投与され、盲検期の主たる有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団とされた。盲検期において中止例はなく、59 例全例が非盲検継続投与期へ移行し、非盲検継続投与期の安全性解析対象集団とされた。非盲検継続投与期の試験中止例は盲検期にプラセボ群であった 1 例であり、中止理由は治験実施計画書からの逸脱であった。

有効性について、主要評価項目は盲検期終了時（治験薬投与 4 週時）のレスポンダーの割合とされ、レスポンダーは、①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3~10.6 mg/dL）、②FECa が基準範囲内（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少、③活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていない、④カルシウム製剤の投与量が 1000 mg/日以下、のいずれも満たす場合とされた。FAS における盲検期終了時のレスポンダーの割合は、プラセボ群 26.7%（4/15 例）、本剤 15 μg 群 50.0%（7/14 例）、本剤 18 μg 群 40.0%（6/15 例）、本剤 21 μg 群 60.0%（9/15 例）であり、本剤併合群で 50.0%（22/44 例）であった。また、本剤併合群とプラセボ群を比較した仮説検定で統計学的に有意な結果が認められれば試験成功とみなすとされたが、本剤併合群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった（p=0.1419、Fisher の正確検定、有意水準両側 5%³¹⁾）。レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合は表 35 のとおりであった。

表 35 レスponsaの各基準を達成した被験者の割合（201 試験：FAS）

レスポンダーの各基準	プラセボ群 (15 例)	本剤群			
		本剤 15 μg 群 (14 例)	本剤 18 μg 群 (15 例)	本剤 21 μg 群 (15 例)	本剤併合群 (44 例)
①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内	93.3（14）	85.7（12）	80.0（12）	93.3（14）	86.4（38）
②FECa が基準範囲内又はベースラインから 50%以上の減少	46.7（7）	71.4（10）	53.3（8）	60.0（9）	61.4（27）
③活性型ビタミン D ₃ 製剤が投与されていない	40.0（6）	100.0（14）	93.3（14）	100.0（15）	97.7（43）
④カルシウム製剤の投与量 1000 mg/日以下	53.3（8）	92.9（13）	86.7（13）	100.0（15）	93.2（41）

割合%（例数）

また、非盲検継続投与期（治験薬投与 84 週時）のデータが得られた 42 例におけるレスポンダーの割合は 66.7%（28/42 例）であった。

安全性について、盲検期（治験薬投与 4 週時まで）においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 36 のとおりであった。

28) アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清イオン化カルシウム濃度が基準範囲内となるように、適宜、活性型ビタミン D₃ 製剤及びカルシウム製剤を用量調節又は投与中止することとされた。

29) 盲検期終了時に低カルシウム血症又は高カルシウム血症の症状が認められた場合は、盲検期終了時の本剤の用量から 3 μg の増減が可能とされた。

30) アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内となるように、適宜、活性型ビタミン D₃ 製剤及びカルシウム製剤を用量調節又は投与中止することとされた。

31) 本剤併合群とプラセボ群との比較において有意水準両側 5%の Fisher の正確検定で統計学的有意差が認められた場合にのみ、本剤の各用量群とプラセボ群との間で Fisher の正確検定を実施し、その際は Hochberg 法を用いて第一種の過誤の確率を 5%に制御するとされた。

表 36 盲検期においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（201 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（15 例）		本剤 15 µg 群（14 例）		本剤 18 µg 群（15 例）		本剤 21 µg 群（15 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	40.0 (6)	6.7 (1)	42.9 (6)	14.3 (2)	33.3 (5)	20.0 (3)	46.7 (7)	26.7 (4)
高カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	6.7 (1)	13.3 (2)	13.3 (2)
頭痛	6.7 (1)	0 (0)	21.4 (3)	14.3 (2)	6.7 (1)	0 (0)	6.7 (1)	6.7 (1)
悪心	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	7.1 (1)	6.7 (1)	0 (0)	6.7 (1)	6.7 (1)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	13.3 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver 24.0

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

盲検期及び非盲検継続投与期（治験薬投与 84 週時まで）において 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 盲検期及び非盲検継続投与期（治験薬投与 84 週時まで）において 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（201 試験：安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	86.4 (51)	37.3 (22)
頭痛	22.0 (13)	11.9 (7)
疲労	11.9 (7)	0 (0)
筋痙攣	11.9 (7)	0 (0)
高血圧	10.2 (6)	0 (0)
悪心	10.2 (6)	5.1 (3)
錯覚	10.2 (6)	5.1 (3)
関節痛	8.5 (5)	0 (0)
浮動性めまい	6.8 (4)	3.4 (2)
高カルシウム血症	6.8 (4)	6.8 (4)
上咽頭炎	6.8 (4)	0 (0)
四肢痛	6.8 (4)	0 (0)
副鼻腔炎	6.8 (4)	0 (0)
尿路感染	6.8 (4)	0 (0)
低カルシウム血症	5.1 (3)	5.1 (3)
腎結石症	5.1 (3)	0 (0)
動悸	5.1 (3)	0 (0)
発疹	5.1 (3)	1.7 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver 24.0

盲検期及び非盲検継続投与期（治験薬投与 84 週時まで）において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、8.5%（5/59 例：慢性副鼻腔炎/脊椎骨折/胸椎骨折、乳頭様腎孟腫瘍/腎結石症、浸潤性乳癌、脱水、低カリウム血症/頭痛、各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1-2 : 304 試験<20■ 年 ■ 月～継続中（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）>）

外国人副甲状腺機能低下症患者（表 38）（目標被験者数 76 例³²⁾、プラセボ群と本剤群に 1:3 の比率で割付）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態の結果については「6.2.3.2 海外第 III 相試験」の項を参照）。

32) 主要評価項目である盲検期終了時のレスポンダーの割合について、海外第 II 相試験（201 試験）の結果等に基づき、プラセボ群 15%、本剤群 70% と仮定し、68 例の被験者をプラセボ群と本剤群で 1:3 に割り付けた場合の検出力は有意水準両側 5% で約 99% と算出された。脱落率を約 10% とし、目標症例数は 76 例と設定された。

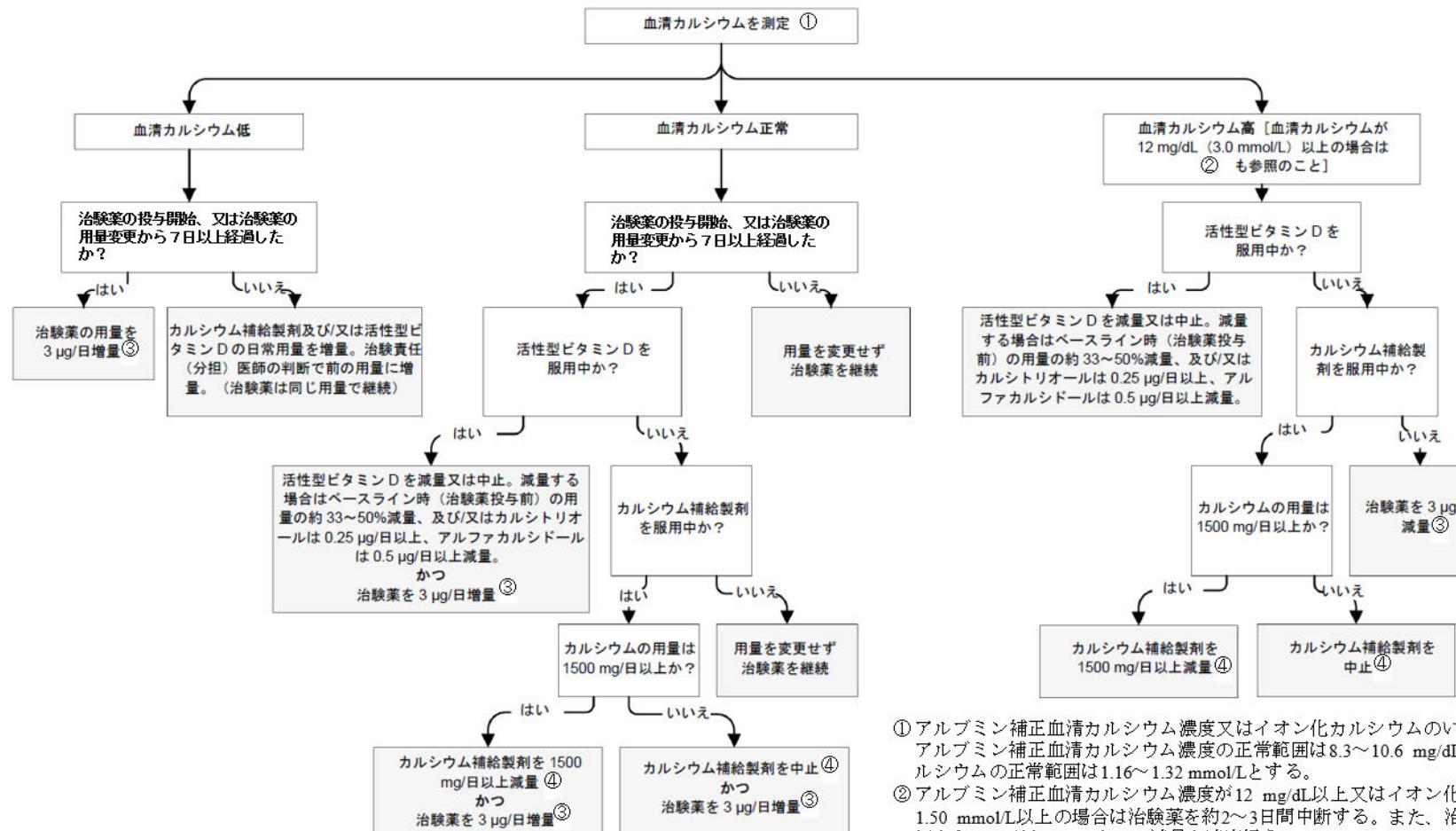
表 38 主な選択基準及び除外基準

〈主な選択基準〉
・18 歳以上
・術後の副甲状腺機能低下症又は自己免疫性、遺伝性若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する
・スクリーニングの 12 週間以上前から、以下の薬剤をすべて固定用量で投与されている
▶ 活性型ビタミン D ₃ 製剤（カルシトリオール 0.5 μg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 μg/日以上）
▶ カルシウム製剤（クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム等 800 mg/日以上）
・治験薬投与開始前までに、副甲状腺機能低下症に対して使用中の薬剤及びサプリメントの使用量を調整して、以下のすべてを満たす
▶ 血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 20~80 ng/mL (49~200 nmol/L)
▶ 血清マグネシウム濃度が 1.3 mg/dL (0.53 mmol/L) 以上
▶ アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.8~10.6 mg/dL (1.95~2.64 mmol/L) 又は血清イオン化カルシウム濃度が 4.40~5.29 mg/dL (1.10~1.32 mmol/L)
・24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上
・スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上
〈主な除外基準〉
・偽性副甲状腺機能低下症

本試験は、スクリーニング期（最長約 4 週）、盲検期（26 週）及び非盲検継続投与期（156 週）から構成された。

用法は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回、腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた。盲検期の開始用量は 18 μg とされ、その後、用量調節アルゴリズム（図 8）に従い、6~60 μg の範囲で、治験薬投与 12 週時までは 2 週間毎、それ以降は来院毎に 3 μg ずつ増減することとされた。非盲検継続投与期の開始用量は、盲検期終了時に活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていた場合及び盲検期終了時において活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されておらず本剤の用量が 30 μg/日以上の場合は本剤 18 μg、盲検期終了時に活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されておらず本剤の用量が 30 μg/日未満の場合は盲検期終了時の本剤の用量と同一³³⁾とされた。その後、用量調節アルゴリズム（図 8）に従い、6~60 μg の範囲で、来院毎に 3 μg ずつ増減することとされた。

33) 盲検期終了時にアルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清イオン化カルシウム濃度が基準範囲外の場合は、盲検期終了時の本剤の用量から 3 μg の増減が可能とされた。



- ①アルブミン補正血清カルシウム濃度又はイオン化カルシウムのいずれかを指す。アルブミン補正血清カルシウム濃度の正常範囲は8.3~10.6 mg/dL、イオン化カルシウムの正常範囲は1.16~1.32 mmol/Lとする。
- ②アルブミン補正血清カルシウム濃度が12 mg/dL以上又はイオン化カルシウムが1.50 mmol/L以上の場合は治験薬を約2~3日間中断する。また、治験薬、活性型ビタミンD又はカルシウムの減量も適宜行う。
- ③治験薬の用量変更後31日以内に血清カルシウム濃度を確認する。
- ④治療用量のカルシウム製剤からの離脱を目標とする。推奨される食事からのカルシウム摂取量を満たす必要がある場合は、栄養補給として600 mg/日のカルシウム補給製剤を服用することも許容される。

図 8 用量調節アルゴリズム

本項では、本承認申請時に提出された、盲検期終了時までの成績を記載する。

無作為割付けされた 84 例（プラセボ群 21 例、本剤群 63 例）のうち、治験薬が投与されなかつた 2 例（本剤群 2 例：同意撤回、甲状腺癌の再発、各 1 例）を除く 82 例（プラセボ群 21 例、本剤群 61 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 3 例であり、その内訳はプラセボ群 2 例（同意撤回 1 例、有害事象 1 例）、本剤群 1 例（死亡）であった。なお、非盲検継続投与期への移行例は 79 例（プラセボ群 19 例、本剤 60 例）であった。

有効性について、主要評価項目は盲検期終了時（治験薬投与 26 週時）のレスポンダーの割合とされ、レスポンダーは、①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）、②活性型ビタミン D₃製剤からの離脱³⁴⁾、③カルシウム製剤からの離脱³⁵⁾、④盲検期終了前 4 週間の治験薬增量なし、のいずれも満たす場合とされた。ITT 集団における盲検期終了時のレスポンダーの割合はプラセボ群 4.8%（1/21 例）、本剤群 78.7%（48/61 例）であり、群間差 [95%CI] は 73.9% [52.8, 85.4] であった³⁶⁾。また、プラセボに対する本剤の優越性が示された（p<0.0001、副甲状腺機能低下症の成因（術後、その他）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%）。レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合は表 39 のとおりであった。

表 39 レスponsender の各基準を達成した被験者の割合（304 試験：ITT 集団）

レスponsender の各基準	プラセボ群（21 例）	本剤群（61 例）
①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内	47.6（10）	80.3（49）
②活性型ビタミン D ₃ 製剤からの離脱	23.8（5）	98.4（60）
③カルシウム製剤からの離脱	4.8（1）	93.4（57）
④盲検期終了前 4 週間の治験薬增量なし	57.1（12）	93.4（57）
割合%（例数）		

安全性について、いずれかの投与群で 5% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの投与群で 5% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（304 試験：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（21 例）		本剤群（61 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100（21）	38.1（8）	82.0（50）	49.2（30）
注射部位反応	0（0）	0（0）	31.1（19）	31.1（19）
頭痛	9.5（2）	4.8（1）	21.3（13）	9.8（6）
錯覚	14.3（3）	0（0）	18.0（11）	0（0）
疲労	23.8（5）	4.8（1）	14.8（9）	1.6（1）
悪心	9.5（2）	9.5（2）	11.5（7）	8.2（5）
筋痙攣	14.3（3）	4.8（1）	11.5（7）	0（0）
高カルシウム血症	0（0）	0（0）	9.8（6）	9.8（6）
下痢	4.8（1）	0（0）	9.8（6）	4.9（3）
低カルシウム血症	42.9（9）	14.3（3）	9.8（6）	1.6（1）
関節痛	14.3（3）	0（0）	9.8（6）	0（0）
便秘	4.8（1）	0（0）	6.6（4）	3.3（2）
不眠症	4.8（1）	0（0）	6.6（4）	0（0）
浮動性めまい	0（0）	0（0）	6.6（4）	1.6（1）
口腔咽頭痛	0（0）	0（0）	6.6（4）	0（0）
高血圧	14.3（3）	0（0）	4.9（3）	0（0）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9.5（2）	0（0）	3.3（2）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.24.1

34) 盲検期終了前 4 週間ににおける活性型ビタミン D₃製剤の 1 日用量が 0 μg かつ活性型ビタミン D₃製剤の頓用での使用が 7 日以下。

35) 盲検期終了前 4 週間ににおけるカルシウム製剤の平均 1 日用量が 600 mg 以下かつカルシウム製剤の頓用での使用が 7 日以下。

36) 欠測はノンレスポンダーとして補完。また、群間差の 95%CI は exact unconditional method により算出された。

死亡例は本剤群 1 例（心停止）に認められたものの、本剤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 14.3% (3/21 例：浸潤性乳癌、双極性障害、子宮内膜障害、各 1 例)、本剤群 8.2% (5/61 例：心停止（死亡）、大腸炎、直腸出血、高カルシウム血症、低カルシウム血症、各 1 例) に認められ、本剤群の 1 例（高カルシウム血症）は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.5% (2/21 例：双極性障害、浸潤性乳癌、各 1 例)、本剤群 1.6% (1/61 例：心停止) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 305 試験<20■ 年■ 月～継続中 (データカットオフ日 : 20■ 年■ 月■ 日) >)

日本人副甲状腺機能低下症患者（表 41）（目標被験者数 12 例³⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

表 41 主な選択基準及び除外基準

〈主な選択基準〉
・18 歳以上
・術後の副甲状腺機能低下症又は自己免疫性、遺伝性若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する
・スクリーニングの 12 週間以上前から、活性化ビタミン D ₃ 製剤（カルシトリオール 1.0 μg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 μg/日以上）を固定用量で投与されている
・治験薬投与開始前までに、副甲状腺機能低下症に対して使用中の薬剤及びサプリメントの使用量を調整して、以下のすべてを満たす
▶ 血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 20～80 ng/mL (49～200 nmol/L)
▶ 血清マグネシウム濃度が 1.3 mg/dL (0.53 mmol/L) 以上
▶ アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.8～10.6 mg/dL (1.95～2.64 mmol/L) 又は血清イオン化カルシウム濃度が 4.40～5.29 mg/dL (1.10～1.32 mmol/L)
・24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上
・スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 以上
〈主な除外基準〉
・偽性副甲状腺機能低下症

本試験は、スクリーニング期（最長約 4 週）、有効性評価期（26 週）及び継続投与期（156 週）から構成された。

用法は、本剤を 1 日 1 回腹部又は大腿部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 18 μg とされ、その後、用量調節アルゴリズム（図 8）に従い、6～60 μg の範囲で治験薬投与 12 週時までは 2 週間毎、それ以降は来院毎に 3 μg ずつ増減することとされた。

本項では、本承認申請時に提出された、治験薬投与 52 週時までの成績を記載する。

組み入れられた 13 例全例に治験薬が投与され、有効性評価期の主たる有効性解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団とされた。有効性評価期終了後の試験中止例 1 例（医師の判断）を除く 12 例が継続投与期に移行し、12 例全例が継続投与期の FAS 及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は有効性評価期終了時（治験薬投与 26 週時）のレスポンダーの割合とされ、レスポンダーは、①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）、②活性型ビタミン D₃ 製剤からの離脱³⁸⁾、③カルシウム製剤からの離脱³⁹⁾、のいずれも満たす場合とされた。FAS における有効性評価期終了時のレスポンダーの割合は、92.3% (12/13 例) であった。

レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合は表 42 のとおりであった。

37) 副甲状腺機能低下症患者を対象とした本剤の海外臨床試験から情報が得られること、及び副甲状腺機能低下症は希少疾患であることから、目標被験者数は 12 例に設定された。

38) 26 週の来院日及びその前日において活性型ビタミン D₃ 製剤（頓用も含む）が投与されていない。

39) 26 週の来院日及びその前日におけるカルシウム製剤（頓用も含む）の投与量が 600 mg/日以下。

表 42 レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合 (305 試験 : FAS)

レスポンダーの各基準	本剤投与例 (13 例)
①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内	92.3 (12)
②活性型ビタミン D ₃ 製剤からの離脱	100.0 (13)
③カルシウム製剤からの離脱	100.0 (13)

割合% (例数)

また、継続投与期（治験薬投与 52 週時）におけるレスポンダーの割合は、91.7% (11/12 例) であった。

安全性について、有効性評価期及び継続投与期（治験薬投与 52 週時まで）のいずれかの期間で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの期間で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(305 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	有効性評価期 (13 例)		有効性評価期 + 継続投与期 (13 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.9 (10)	30.8 (4)	76.9 (10)	30.8 (4)
注射部位紅斑	15.4 (2)	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)
上咽頭炎	15.4 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
起立性低血圧	15.4 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
発疹	7.7 (1)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
COVID-19	7.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA ver.24.1

有効性評価期及び継続投与期において死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、有効性評価期では認められず、継続投与期では 15.4% (2/13 例 : 変形性関節症、再発甲状腺癌、各 1 例) に認められものの、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。

副甲状腺機能低下症は PTH が欠乏する内分泌疾患であり、その長期的な治療目標は、①低カルシウム血症の症状の発症抑制、②血清カルシウム濃度の維持、③カルシウム・リン積の維持、④高カルシウム尿症の回避、⑤高カルシウム血症の回避、⑥腎臓及びその他の骨格外石灰化の回避、とされている (J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2273-83、Nav Rev Dis Primers 2016; 2: 16033)。グルコン酸カルシウム製剤、活性型ビタミン D₃ 製剤及びカルシウム製剤による既存治療は病因に基づく治療ではなく対症療法であるため、①～⑥の治療目標のすべてを達成することは困難であり、副甲状腺機能低下症に対する既存治療には限界がある。

既承認の PTH アナログ（テリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩）は半減期が短く、生理的濃度を超える濃度の間歇的な曝露により骨密度の増加が期待されることから、骨粗鬆症治療薬として承認されている。一方で副甲状腺機能低下症患者に PTH (1-34) を 1 日 2 回又はインフュージョンポンプを用いて持続的に投与した際には 1 日 1 回投与時よりも良好な血清カルシウム濃度のコントロール改善が得られることが報告されており (J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3480-6、J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 391-9 等)、副甲状腺機能低下症患者に対しては PTH 濃度を生理的な範囲内に長期的に維持することのできる新たな治療選択肢が求められている。

本剤は、1 日 1 回の皮下投与により、本薬から PTH (1-34) が持続的に遊離するように設計された PTH (1-34) のプロドラッグ製剤であり、第 I 相試験において本剤の投与後 24 時間にわたって血漿中遊離

PTH⁴⁰⁾濃度が生理的な範囲内に維持されることが示され（「6.R.1 本剤投与時の遊離 PTH の薬物動態の特徴について」の項等を参照）、副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 III 相試験においてレスポンダーの割合についてプラセボに対する本剤の優越性が示され、かつ国内第 III 相試験でも海外第 III 相試験の本剤群と同程度のレスポンダーの割合であった（「7.R.2 有効性について」の項を参照）。また、安全性についても適切な注意喚起及びリスク最小化策を講じることで管理可能と考えた（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤は、副甲状腺機能低下症に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。本邦における副甲状腺機能低下症に対する既存治療は病因に基づく治療ではなく、新たな治療選択肢が求められているものと考えられる。本剤は副甲状腺機能低下症に対する既存治療とは異なり、生体内の遊離 PTH 濃度を生理的な範囲内に維持することで、血中のカルシウム及びリン濃度の恒常性異常や骨代謝回転の低下を改善させることができることから、臨床試験の結果等から本剤の有効性が確認され、安全性は忍容可能と判断できれば、本剤を副甲状腺機能低下症に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はあるものと考える。本剤の有効性及び安全性については以降の項で議論する。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の臨床的に意義のある有効性は期待できると考える。

7.R.2.1 本薬の開発方針について

申請者は、本薬の開発方針について以下のように説明した。

PTH の作用自体に民族差はなく、日本人及び外国人における本薬の薬物動態にも明確な差異は認められておらず（「6.R.2 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、また、副甲状腺機能低下症の診断及び重症度分類の基準に国内外差はない（J Bone Miner Res 2022; 37: 2568-85 等⁴⁰⁾）。したがって、当初は副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 III 相試験（304 試験）に本邦からも参加することを検討したものの、副甲状腺機能低下症に対する第一選択薬として用いる既存治療には国内外で違い⁴¹⁾があったことから、海外と国内で同一の選択基準を設定することが困難と考え、国内第 III 相試験（305 試験）を別途実施することとした。

本邦における副甲状腺機能低下症患者数は少なく（J Epidemiol 2023; 33: 569-73、内分泌甲状腺外会誌 2017; 34: 51-6）、本薬の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れたプラセボ対照比較試験を本邦のみで実施することは困難であることから、国内第 III 相試験（305 試験）として 304 試験の成績と比較可能なデザインの非盲検非対照試験を計画・実施し、304 試験の成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人副甲状腺機能低下症患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

40) https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/235-202404-kijyun.pdf (最終確認日：令和 7 年 6 月 2 日)

41) 欧米では食事に含まれるリンの量が多く、活性型ビタミン D₃ 製剤投与時の高リン血症を避けるためにカルシウム製剤が第一選択薬として用いられており、活性型ビタミン D₃ 製剤の投与量が抑えられている。一方、本邦では、食事に含まれるリンの量が欧米よりも少なく活性型ビタミン D₃ 製剤投与時に高リン血症になる可能性は低いこと等により、活性型ビタミン D₃ 製剤が第一選択薬として用いられ、カルシウム製剤は必要な場合にのみ投与されている（J Bone Miner Res 2022; 37: 2568-85 等）。

機構は、304 試験及び 305 試験に組み入れられた患者の背景因子の分布に関するデータを提示した上で、304 試験と 305 試験の比較に基づいて、日本人副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価を行うことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。304 試験の本剤群の被験者と 305 試験の被験者のベースラインにおける情報を比較した結果は表 44 のとおりであり、ベースラインの活性型ビタミン D₃ 製剤（カルシトリオール又はアルファカルシドール）、ビタミン D₃ 製剤（コレカルシフェロール）及びカルシウム製剤の投与例数や投与量の分布に差異が認められ、カルシウム製剤の使用量に起因すると考えられる 24 時間尿中カルシウム排泄量についても差異が認められた。しかしながら、ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積は両試験の被験者の間で同程度であったことから、患者の重症度について試験間で明確な差異は認められていないものと考えられる。また、副甲状腺機能低下症の成因が頸部手術である患者の割合についても、両試験の被験者の間で差異が認められたものの、本薬の作用機序を踏まえると、副甲状腺機能低下症の成因は本剤の有効性及び安全性に影響は及ぼさないと考えられる。以上を踏まえると、304 試験及び 305 試験の結果から、日本人副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは適切である。

表 44 304 試験の本剤群と 305 試験の主なベースライン特性 (304 試験 : ITT 集団、305 試験 : FAS)

項目		304 試験の本剤群 (61 例)	305 試験 (13 例)
活性型ビタミン D ₃ 製剤	カルシトリオール	投与例数 86.9 (53) 投与量 (μg/日) 0.75 [0.50, 2.00]	7.7 (1) 1.25 [1.25, 1.25]
	アルファカルシドール	投与例数 13.1 (8) 投与量 (μg/日) 2.50 [1.00, 4.00]	92.3 (12) 3.00 [1.00, 4.00]
ビタミン D ₃ 製剤	コレカルシフェロール	投与例数 55.7 (34) 投与量 (μg/日) 55.0 [10.71, 250.00]	84.6 (11) 25.0 [10.0, 100.0]
		投与例数 100.0 (61) 投与量 (mg/日) 1625 [600, 5000]	23.1 (3) 0 [0, 3000]
24 時間尿中カルシウム排泄量 (mg/日)		381.0 [102.0, 924.0]	180.0 [10.0, 320.0]
生化学的検査	アルブミン補正血清カルシウム濃度 (mg/dL)	8.76 [7.00, 10.90]	8.80 [6.90, 11.90]
	血清リン濃度 (mg/dL)	4.21 [2.60, 6.60]	4.50 [3.00, 6.20]
	血清カルシウム・リン積 (mg ² /dL ²)	37.47 [25.50, 62.00]	36.08 [28.80, 59.50]
副甲状腺機能低下症の成因	頸部手術	85.2 (52)	38.5 (5)
	自己免疫性疾患	1.6 (1)	0 (0)
	副甲状腺の内因性遺伝子欠損	4.9 (3)	15.4 (2)
	特発性	6.6 (4)	46.2 (6)
	その他	1.6 (1)	0 (0)

例数 : 割合% (例数)

投与量、24 時間尿中カルシウム排泄量、生化学的検査 : 中央値 [範囲]

機構は、以下のように考える。国内外において、既存治療の内容に差異があることを踏まえると、本邦からは海外第 III 相試験 (304 試験) には参加せず、国内試験を別途実施したことは妥当と考える。実施可能性も考慮して非盲検非対照試験として実施された国内第 III 相試験 (305 試験) と海外第 III 相試験 (304 試験) の結果の比較に基づき日本人副甲状腺機能低下症患者の有効性及び安全性を説明するとの方針については、304 試験と 305 試験では、想定のとおりベースラインにおける既存治療の内容に差異が認められたものの、両試験のベースライン時のアルブミン補正血清カルシウム濃度及び血清リン濃度に明確な差異は認められておらず、本薬の作用機序も考慮すると、上記の方針は妥当と考える。以上より、本剤の有効性については、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験として実施された 304 試験の結果に加え、305 試験の結果と 304 試験の結果の類似性の観点から検討することとする。本剤の有効性については「7.R.2.2 主要評価項目等の結果について」の項で引き続き検討する。

7.R.2.2 主要評価項目等の結果について

申請者は、304 試験及び 305 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

304 試験的主要評価項目について、副甲状腺機能低下症の治療目標は血清カルシウム濃度を基準範囲内に保つことであり、また、既存治療では腎合併症のリスク及び慢性腎臓病の発生率が高いと報告されていること（Rev Endocr Metab Disord 2021; 22: 297-316）等を踏まえ、304 試験におけるレスポンダーの基準として、「①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内」、「②活性型ビタミン D₃製剤からの離脱」、及び「③カルシウム製剤からの離脱」の 3 項目を設定した。また、FDA からの指摘⁴²⁾を踏まえ、「④盲検期終了前 4 週間の治験薬増量なし」をレスポンダーの基準として追加で設定し、上記の①～④のレスポンダーの基準のいずれも満たす被験者をレスポンダーとし、主要評価項目は盲検期終了時におけるレスポンダーの割合とした。

海外第 III 相試験（304 試験）の主要評価項目である盲検期終了時のレスポンダーの割合についてプラセボに対する本剤の優越性が示され、レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合についても、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた（「7.2.1 海外第 III 相試験」の項を参照）。

国内第 III 相試験（305 試験）では、「④盲検期終了前 4 週間の治験薬増量なし」を除き、304 試験と同様のレスポンダーの各基準が設定され、主要評価項目である有効性評価期終了時のレスポンダーの割合は 92.3%（12/13 例）で 304 試験の本剤群（78.7%（48/61 例））と同程度であり、レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合は 304 試験の本剤群と同程度であった（「7.2.2 国内第 III 相試験」の項を参照）。なお、305 試験について、レスポンダー基準に「④盲検期終了前 4 週間の治験薬増量なし」を含めて 304 試験と同一とした場合の有効性評価期終了時のレスポンダーの割合は、84.6%（11/13 例）であった。

304 試験及び 305 試験における主な被験者背景別のレスポンダーの割合は表 45 のとおりであり、特定の集団においてレスポンダーの割合が変化する傾向は認められなかった。なお、304 試験の本剤群と 305 試験との間で副甲状腺機能低下症の成因が頸部手術である患者の割合に差異が認められているものの（表 44）、術後副甲状腺機能低下症患者でのレスポンダーの達成割合は 304 試験の本剤群と 305 試験で同様の傾向が認められた。

表 45 主な被験者背景別のレスポンダーの割合（304 試験： ITT 集団、305 試験：FAS）

項目	304 試験 (盲検期終了時)		305 試験 (有効性評価期終了時)
	プラセボ群（21 例）	本剤群（61 例）	本剤投与例（13 例）
年齢	50 歳未満	7.1（1/14）	82.1（23/28）
	50 歳以上	0.0（0/7）	75.8（25/33）
性	女性	5.6（1/18）	84.8（39/46）
	男性	0.0（0/3）	60.0（9/15）
副甲状腺機能低下症の成因	頸部手術	5.6（1/18）	80.8（42/52）
	その他	0.0（0/3）	66.7（6/9）
副甲状腺機能低下症の罹病期間	5 年未満	0.0（0/2）	59.1（13/22）
	5 年以上 10 年未満	10.0（1/10）	90.9（10/11）
	10 年以上 20 年未満	0.0（0/6）	94.4（17/18）
	20 年以上	0.0（0/3）	80.0（8/10）

割合%（該当例数/評価例数）、－：該当なし、304 試験の欠測をノンレスポンダーとして補完

304 試験及び 305 試験における活性型ビタミン D₃製剤及びカルシウム製剤の投与量の推移は図 9～12 のとおりであり、304 試験ではプラセボ群と比較して本剤群でいずれの時点でも活性型ビタミン D₃製剤

42) 本剤を不必要に增量することで、アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内に收まり、その他のレスポンダー基準も達成されてしまう可能性が考慮された。

及びカルシウム製剤の投与量の減少が認められ、304 試験の本剤群及び 305 試験では本剤投与早期から活性型ビタミン D₃製剤及びカルシウム製剤の投与量が減少し、その持続が認められた。

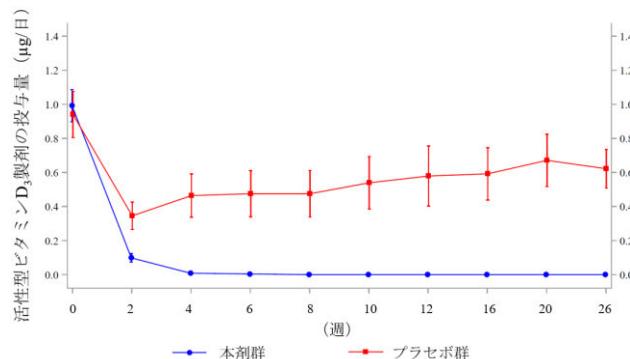


図 9 304 試験における活性型ビタミン D₃製剤の投与量の推移 (ITT 集団、平均値±標準誤差)

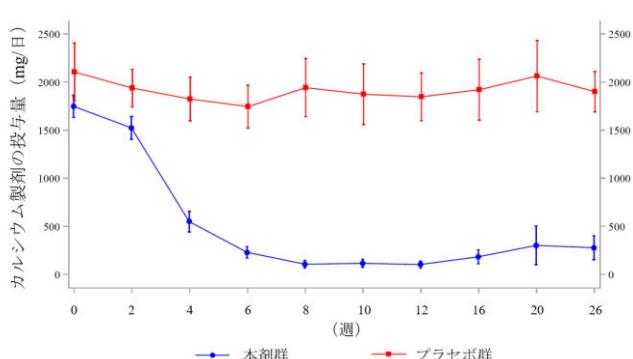


図 10 304 試験におけるカルシウム製剤の投与量の推移 (ITT 集団、平均値±標準誤差)

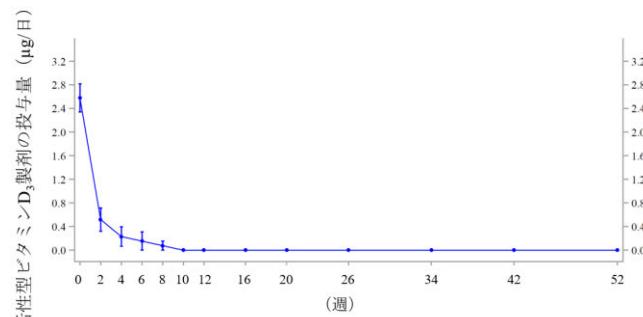


図 11 305 試験における活性型ビタミン D₃製剤の投与量の推移 (FAS、平均値±標準誤差)

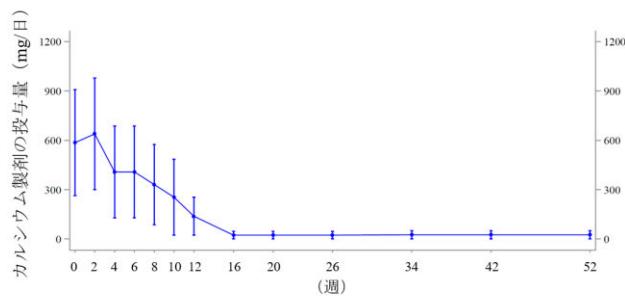


図 12 305 試験におけるカルシウム製剤の投与量の推移 (FAS、平均値±標準誤差)

副甲状腺機能低下症患者では、血中のカルシウム及びリン濃度の恒常性異常が引き起こされることから、304 試験及び 305 試験の治験薬投与 26 週時の 24 時間尿中カルシウム排泄量、血清リン濃度及びアルブミン補正血清カルシウム・リン積について検討した（表 46）。その結果、いずれの試験においても尿中カルシウム排泄量は本剤投与により減少する傾向が認められたものの、治験薬投与 26 週時の尿中カルシウム排泄量のベースラインからの変化量については、304 試験と比較して 305 試験では小さかった。ベースライン時の尿中カルシウム排泄量も 304 試験と比較して 305 試験では小さかったことから、上記の結果は国内外でのカルシウム製剤の使用量の差に起因するともの考えられる。血清リン濃度及びアルブミン補正血清カルシウム・リン積は、304 試験の本剤群と 305 試験で同様に低下する傾向が認められた。

表 46 304 試験及び 305 試験の尿中カルシウム排泄量、血清リン濃度及びアルブミン補正血清カルシウム・リン積
(304 試験 : ITT 集団、305 試験 : FAS)

項目	時点	304 試験		305 試験 (13 例)
		プラセボ群 (21 例)	本剤群 (61 例)	
24 時間尿中カルシウム排泄量 (mg/dL)	ベースライン	328.95±140.04 (21 例)	391.95±175.37 (60 例)	170.8±78.58 (13 例)
	投与 26 週時	292.47±125.48 (17 例)	219.79±122.66 (56 例)	129.2±51.39 (13 例)
	投与 26 週時のベースラインからの変化量	-36.59±124.73 (17 例)	-170.24±184.72 (56 例)	-41.5±57.28 (13 例)
血清リン濃度 (mg/dL)	ベースライン	3.91±0.80 (21 例)	4.22±0.59 (61 例)	4.57±0.77 (13 例)
	投与 26 週時	3.88±0.90 (19 例)	3.80±0.57 (60 例)	3.60±0.59 (13 例)
	投与 26 週時のベースラインからの変化量	-0.08±0.65 (19 例)	-0.41±0.55 (60 例)	-0.97±0.50 (13 例)
アルブミン補正血清カルシウム・リン積 (mg ² /dL ²)	ベースライン	33.67±6.73 (21 例)	37.05±5.68 (61 例)	39.87±9.27 (13 例)
	投与 26 週時	31.66±6.41 (19 例)	33.89±4.76 (60 例)	32.51±5.51 (13 例)
	投与 26 週時のベースラインからの変化量	-2.52±5.39 (19 例)	-3.07±5.77 (60 例)	-7.36±7.85 (13 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

なお、海外第 II 相試験 (201 試験) において、盲検期終了時 (治験薬投与 4 週時) においてプラセボに対する本剤併用の優越性は示されなかつたが、その原因として、評価期間が 4 週間と短く、FECa の変化を検出できるほど十分な評価期間ではなかつたことによりレスポンダーの基準の一つである「FECa が基準範囲内又はベースラインから 50%以上の減少」を満たす患者の割合が本剤群で他の基準と比較して低かつたことが考えられた。201 試験の本剤群の FECA (平均値±標準偏差 (評価例数)、以下同様) は、ベースライン時 2.76±1.39% (44 例)、投与 4 週時 2.10±1.12% (44 例)、投与 26 週時 1.45±1.03% (34 例) であり、投与 4 週時と比較して投与 26 週時では FECA の更なる減少が認められ、非盲検継続投与期 (治験薬投与 84 週時) のデータが得られた 42 例において「24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内又はベースラインから 50%以上の減少」を満たした被験者の割合は 92.9% (39/42 例) であった。また、24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は、201 試験、304 試験及び 305 試験すべてで、治験薬投与 26 週時までに基準範囲 (250 mg/日未満) に減少しており、本剤投与による尿中カルシウム排泄量に対する一定の有効性は認められているものと考える。

長期投与時の有効性について、305 試験の治験薬投与 52 週時におけるレスポンダーの割合は、91.7% (11/12 例) であった。304 試験については治験薬投与 104 週時までのデータが得られており、治験薬投与 52 週時及び 104 週時におけるレスポンダー⁴³⁾の割合は、それぞれ 80.8% (63/78 例) 及び 80.3% (61/76 例) であった。また、201 試験については治験薬投与 162 週までのデータが得られており、治験薬投与 162 週時におけるレスポンダー⁴⁴⁾の割合は、87.5% (49/56 例) であった。以上より、長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかつた。

以上の結果から、副甲状腺機能低下症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。副甲状腺機能低下症の病態、治療目標及び既存治療における課題を考慮すると、アルブミン補正血清カルシウム濃度を基準範囲内に保った上で既存治療から離脱できることに臨床的な意義があると考えられることから、304 試験及び 305 試験におけるレスポンダー基準の設定は適切と考える。304 試験において、本剤のプラセボに対する優越性が示され、また、305 試験でのレスポンダーの割合は 304 試験の本剤群と同程度であったこと等から、副甲状腺機能低下症患者に対する本

43) 304 試験の主要評価項目のレスポンダー基準のうち、「④盲検期終了前 4 週間の治験薬増量なし」以外の 3 つをいずれも満たす場合とされた。

44) 「①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3~10.6 mg/dL)」、「②活性型ビタミン D₃ 製剤が投与されていない」、「③カルシウム製剤の投与量 600 mg/日以下」のいずれも満たす場合とされた。

剤の有効性は示されたものと判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 III 相試験（304 試験）の盲検期（26 週）及び国内第 III 相試験（305 試験）の有効性評価期（26 週）における有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、304 試験の本剤群とプラセボ群、及び 304 試験の本剤群と 305 試験の本剤投与例との間で有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。

死亡例は 304 試験の本剤群 1 例（心停止⁴⁵⁾）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。本剤群で認められた重篤な有害事象は 304 試験の本剤群で 5 例（心停止（死亡）、大腸炎、直腸出血、高カルシウム血症、低カルシウム血症、各 1 例）に認められ、そのうち副作用と判断された事象は 1 例（高カルシウム血症）に認められたが、本剤の投与の中止及び補液等の処置により回復した。

表 47 有害事象の発現状況（304 試験及び 305 試験：安全性解析対象集団）

事象	304 試験 (盲検期)		305 試験 (有効性評価期)
	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (61 例)	本剤投与例 (13 例)
すべての有害事象	100 (21)	82.0 (50)	76.9 (10)
すべての副作用	38.1 (8)	49.2 (30)	30.8 (4)
死亡に至った有害事象	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	14.3 (3)	8.2 (5)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	9.5 (2)	1.6 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

なお、304 試験については治験薬投与 104 週時までのデータが得られており、盲検期以降に新たな死亡例は認められず、重篤な有害事象は 20.0%（16/80 例）に認められ、盲検期以降に新たに認められた事象は低カルシウム血症 4 例、高カルシウム血症、直腸出血、子宮内膜障害、心不全、肺炎、舌の悪性新生物、病期不明、腎孟腎炎、感音性難聴、皮膚感染、感染性腸炎、高血圧クリーゼ及び肛門周囲痛各 1 例であり、そのうち副作用と判断された事象は 1 例（高カルシウム血症）であったが、本剤の投与中断及びカルシウム製剤の投与中止後に回復した。

304 試験、305 試験及び治験薬投与 162 週までのデータが得られている海外第 II 相試験（201 試験）の本剤投与例における投与期別の有害事象の発現割合は表 48 のとおりであり、投与期間が長期化することに伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

45) 高コレステロール血症、高血圧及び肥満の既往歴を有する 71 歳男性患者であり、本剤投与 111 日目に突然死を発症したが、詳細な情報は得られず、死因は心停止とされ、本剤との因果関係は関連なしと判断された。血清カルシウム濃度は正常範囲内であった。

表 48 304 試験、305 試験及び 201 試験の本剤投与例における投与期間別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象	304 試験		305 試験		201 試験	
	盲検期 (0~26 週) (61 例)	盲検期+非盲検 継続投与期 (0~104 週) (80 例)	有効性評価期 (0~26 週) (13 例)	有効性評価期+ 継続投与期 (0~52 週) (13 例)	盲検期+非盲検 継続投与期 (0~84 週) (59 例)	盲検期+非盲検 継続投与期 (0~162 週) (59 例)
すべての有害事象	82.0 (50)	95.0 (76)	76.9 (10)	76.9 (10)	86.4 (51)	96.6 (57)
すべての副作用	49.2 (30)	56.3 (45)	30.8 (4)	30.8 (4)	37.3 (22)	45.8 (27)
死亡に至った有害事象	1.6 (1)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	8.2 (5)	20.0 (16)	0 (0)	15.4 (2)	8.5 (5)	11.9 (7)
重篤な副作用	1.6 (1)	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.6 (1)	3.8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

304 試験と 201 試験の併合及び 305 試験における主な被験者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、一部の集団では症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、臨床的に問題となる有害事象の発現傾向を示した集団は認められなかった。

表 49 主な被験者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

項目	304 試験と 201 試験の併合（盲検期）				305 試験 (有効性評価期+継続投与期)	
	プラセボ群 (36 例)		本剤群 (105 例)		本剤投与例 (13 例)	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	75.0 (27/36)	8.3 (3/36)	64.8 (68/105)	4.8 (5/105)	76.9 (10/13)	15.4 (2/13)
年齢	50 歳未満	85.0 (17/20)	10.0 (2/20)	61.1 (33/54)	1.9 (1/54)	80.0 (4/5)
	50 歳以上	62.5 (10/16)	6.3 (1/16)	68.6 (35/51)	7.8 (4/51)	75.0 (6/8)
性	女性	73.3 (22/30)	6.7 (2/30)	67.1 (55/82)	3.7 (3/82)	66.7 (6/9)
	男性	83.3 (5/6)	16.7 (1/6)	56.5 (13/23)	8.7 (2/23)	100 (4/4)
副甲状腺機能低下症の成因	術後	74.2 (23/31)	6.5 (2/31)	66.3 (57/86)	4.7 (4/86)	60.0 (3/5)
発現割合% (発現例数/評価例数)	術後以外	80.0 (4/5)	20.0 (1/5)	57.9 (11/19)	5.3 (1/19)	87.5 (7/8)
発現割合% (発現例数/評価例数)						12.5 (1/8)

機構は、以下のように考える。304 試験において、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で同程度であった。副作用の発現割合については、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、主に認められた副作用は注射部位反応、高カルシウム血症、頭痛等の本薬の薬理作用や注射手技に起因する事象であった。また、304 試験（盲検期）の本剤群において、治験薬の投与中止に至った副作用は認められておらず、重篤な副作用の発現は 1 例（高カルシウム血症）のみであったことも考慮すると、本剤の容忍性は認められるものと考える。また、日本人の副甲状腺機能低下症患者における有害事象の発現状況について、外国人の副甲状腺機能低下症患者における発現状況と比較して臨床上問題となる傾向は認められず、日本人に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。本剤の長期投与時に際しても投与期間が長期化することに伴って有害事象や副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、305 試験の結果は限られているものの被験者背景別の有害事象について問題となる傾向を示した集団はなかった。以上の検討等に加え、本剤投与時に注目すべき有害事象に関して「7.R.3.1 注目すべき有害事象について」の項で個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は管理可能であり、得られる有効性を踏まえれば臨床的に許容可能と判断した。

7.R.3.1 注目すべき有害事象について

機構は、海外第 III 相試験（304 試験）、海外第 II 相試験（201 試験）、国内第 III 相試験（305 試験）等における安全性の結果を基に、304 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった

有害事象、305 試験において一定の発現が認められた有害事象及び既承認の PTH アナログ製剤でも注意喚起されている事象である高カルシウム血症、起立性低血圧及び骨肉腫について検討を行った。

7.R.3.1.1 高カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。海外第 III 相試験（304 試験）、国内第 III 相試験（305 試験）及び海外第 II 相試験（201 試験）における高カルシウム血症⁴⁶⁾の発現状況は表 50 のとおりであった。重篤な事象は 304 試験の 1 例であり、副作用と判断され、転帰は回復であった。投与中止に至った事象は認められなかった。304 試験で認められた 6 例の高カルシウム血症は、すべて本剤開始後 3 カ月以内に発生し、そのほとんどが最初の 1 カ月間に発現した。

表 50 304 試験、305 試験及び 201 試験における高カルシウム血症の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	304 試験		305 試験		201 試験		
	盲検期 (0~26 週)		有効性評価期 (0~26 週)	有効性評価期 + 継続投与期 (0~52 週)	盲検期 (0~4 週)		
	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (61 例)	本剤投与例 (13 例)	本剤投与例 (13 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤群 (44 例)	本剤投与例 (59 例)
高カルシウム血症	0 (0)	9.8 (6)	7.7 (1)	7.7 (1)	0 (0)	6.8 (3)	6.8 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.26.1

また、上記以外の臨床試験も含めた本剤の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本剤との因果関係が否定できない重篤な高カルシウム血症が 4 例に認められ、転帰は回復 2 例、未回復 1 例、後遺症あり 1 例であった。

本剤は、本薬から遊離した PTH (1-34) が PTH1R に作用することにより血中カルシウム濃度を上昇させるため、高カルシウム血症の発現が想定されること、304 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で高カルシウム血症の発現割合が高かったこと、並びに海外臨床試験及び海外製造販売後の使用において本剤との因果関係が否定できない重篤な高カルシウム血症が複数報告されていることを踏まえると、添付文書において高カルシウム血症について注意喚起する必要がある。

機構は、高カルシウム血症は本薬の薬理作用に起因して生じる可能性があり、本剤の臨床試験及び海外製造販売後の使用において重篤な高カルシウム血症が認められていることを踏まえると、添付文書において、本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定する等、高カルシウム血症の発症を防ぐための適切な注意喚起が必要と考える。

7.R.3.1.2 起立性低血圧

申請者は、以下のように説明している。海外第 III 相試験（304 試験）、国内第 III 相試験（305 試験）及び海外第 II 相試験（201 試験）における起立性低血圧⁴⁷⁾の発現状況は表 51 のとおりであった。重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

46) MedDRA PT の「カルシウムイオン異常」、「カルシウムイオン増加」、「血中カルシウム異常」、「血中カルシウム増加」、「高カルシウム血症」、「高カルシウム血症性腎症」及び「補正カルシウム増加」に該当する事象。

47) MedDRA PT の「外来血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「起立血圧低下」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「起立性低血圧」、「低血圧」、「起立血圧異常」、「起立時心拍数増加」、「意識レベルの低下」、「浮動性めまい」、「回転性めまい」、「霧視」、「転倒」、「失神」、「動悸」、「頻脈」、「意識変容状態」、「嗜眠」、「意識消失」、「傾眠」、「体位性めまい」、「失神寸前の状態」、「歩行障害」、「足のもつれ」、「平衡障害」、「起立障害」、「複視」、「視力障害」、「心不快感」、「頻脈性不整脈」、「洞性頻脈」、「無力症」、「自律神経失调」、「疲労」、「気力低下」、「倦怠感」及び「筋力低下」に該当する事象。

表 51 304 試験、305 試験及び 201 試験における起立性低血圧の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	304 試験		305 試験		201 試験		
	盲検期 (0~26 週)		有効性評価期 (0~26 週)	有効性評価期 + 継続投与期 (0~52 週)		盲検期 (0~4 週)	
	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (61 例)	本剤投与例 (13 例)	本剤投与例 (13 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤群 (44 例)	本剤投与例 (59 例)
起立性低血圧	33.3 (7)	36.1 (22)	15.4 (2)	23.1 (3)	6.7 (1)	13.6 (6)	23.7 (14)
疲労	23.8 (5)	14.8 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2)	11.9 (7)
浮動性めまい	0 (0)	6.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2)	6.8 (4)
無力症	4.8 (1)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (2)
転倒	4.8 (1)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
動悸	0 (0)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)	5.1 (3)
体位性めまい	0 (0)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神	0 (0)	4.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	4.8 (1)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)	1.7 (1)
起立性低血圧	0 (0)	1.6 (1)	15.4 (2)	23.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)
起立血圧低下	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.26.1

また、上記以外の臨床試験も含めた本剤の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、本剤との因果関係が否定できない重篤な起立性低血圧（PT：転倒）が 1 例に認められ、転帰は回復であった。

PTH は PTH1R に作用することにより血管拡張作用を有することが知られている（J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 1722-36 等）。本剤は既承認の PTH アナログ製剤と異なり、PTH (1-34) の持続的な曝露を意図した製剤であるため、PTH1R に急激に作用することにより血管拡張による起立性低血圧を来たす可能性は低いと考える。ただし、304 試験及び 201 試験の本剤群、並びに 305 試験において、起立性低血圧に関連する事象が一定の頻度で認められており、海外臨床試験において因果関係が否定できない重篤な起立性低血圧の報告があることを踏まえると、添付文書において、起立性低血圧やめまい等があらわれる旨を注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。201 試験及び 304 試験において起立性低血圧に関連する事象がプラセボ群よりも本剤群で高い傾向が認められており、海外臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な事象も認められている。また、305 試験においても起立性低血圧が一定の割合で発現が認められている。以上に加え、本薬から遊離した PTH (1-34) が PTH1R を介して血管拡張作用を示すことにより起立性低血圧が発生する可能性があることから、起立性低血圧やめまい等があらわれる旨を添付文書で注意喚起とした申請者の判断は適切である。

7.R.3.1.3 骨に及ぼす影響及び骨肉腫のリスク

申請者は本剤の骨に及ぼす影響について、以下のように説明している。海外第 II 相試験（201 試験）、海外第 III 相試験（304 試験）及び国内第 III 相試験（305 試験）におけるベースライン時及び治験薬投与 26 週時の骨密度は表 52 のとおりであった。304 試験において、プラセボ群ではベースライン時と治験薬投与 26 週時の骨密度は同程度であったが、本剤群ではベースライン時と比較して治験薬投与 26 週時に骨密度が減少する傾向が認められた。なお、201 試験のプラセボ群については、治験薬投与 5 週目以降の非盲検継続投与期では本剤が投与されていた。

表 52 ベースライン時及び治験薬投与 26 週時の骨密度 (201 試験及び 305 試験 : FAS、304 試験 : ITT 集団)

測定部位	試験	ベースライン時	治験薬投与 26 週時
腰椎 (L1-L4) (g/cm ²)	201 試験	本剤群 (44 例)	1.245±0.2255 (42 例)
		プラセボ群 (15 例)	1.240±0.2303 (15 例)
	304 試験	本剤群 (61 例)	1.198±0.1983 (59 例)
		プラセボ群 (21 例)	1.292±0.2011 (20 例)
305 試験 (13 例)		1.256±0.2277 (13 例)	1.191±0.2139 (13 例)
大腿骨頸部 (g/cm ²)	201 試験	本剤群 (44 例)	0.993±0.2077 (43 例)
		プラセボ群 (15 例)	0.993±0.1360 (14 例)
	304 試験	本剤群 (61 例)	0.938±0.2027 (60 例)
		プラセボ群 (21 例)	1.004±0.1827 (20 例)
	305 試験 (13 例)	0.908±0.1437 (13 例)	0.858±0.1285 (13 例)
前腕/橈骨 1/3 遠位部 (g/cm ²)	201 試験	本剤群 (44 例)	0.798±0.1548 (41 例)
		プラセボ群 (15 例)	0.798±0.0839 (14 例)
	304 試験	本剤群 (61 例)	0.763±0.1262 (60 例)
		プラセボ群 (21 例)	0.800±0.1290 (21 例)
	305 試験 (13 例)	0.712±0.0939 (13 例)	0.711±0.0931 (13 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

201 試験における血清 P1NP 及び血清 CTx の推移は図 13 及び図 14 のとおりであった。骨形成マーカーである血清 P1NP について、プラセボ群では治験薬投与 4 週時までベースライン時と同程度であった一方、本剤群では治験薬投与 2 週時に低下したものの治験薬投与 4 週時にはベースライン時と同程度となった。骨吸収マーカーである血清 CTx について、プラセボ群では治験薬投与 4 週時までベースライン時と同程度であった一方、本剤群では治験薬投与 4 週時まで上昇した。非盲検継続投与期では、血清 P1NP は治験薬投与 26 週時に、血清 CTx は治験薬投与 12 週時に最大値となり、その後徐々に低下した。本剤群で認められた推移は、通常の状態の骨代謝回転で認められる傾向と一致していた。

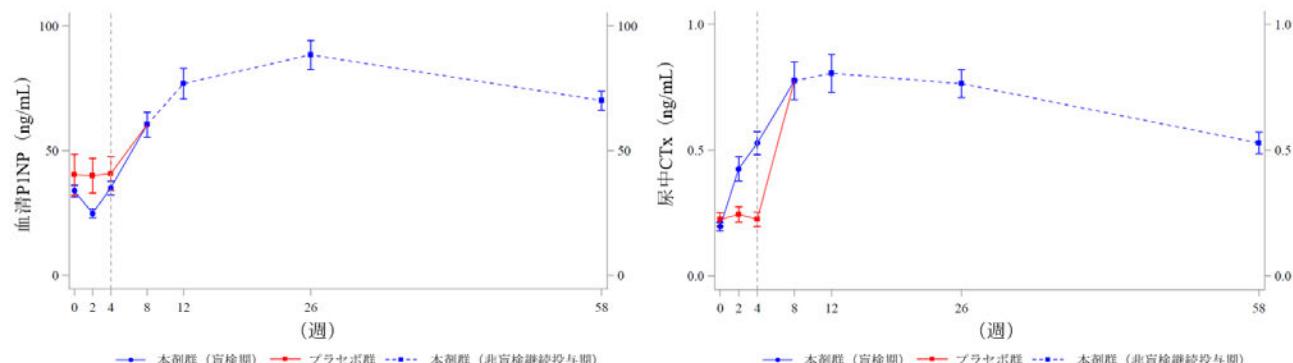


図 13 血清 P1NP の推移 (201 試験 (FAS)、平均値±標準誤差) 図 14 血清 CTx の推移 (201 試験 (FAS)、平均値±標準誤差)

また、申請者は本剤の骨肉腫のリスクについて以下のように説明している。201 試験、304 試験及び 305 試験において、骨肉腫⁴⁸に該当する事象として報告された事象は、304 試験のプラセボ群 1 例 (PT : 骨痛) のみであった。また、上記以外の臨床試験も含めた本剤の臨床試験及び海外製造販売後において、現時点では骨肉腫の発現は認められていない。

既承認の PTH アナログ製剤のラットを用いたがん原性試験では骨肉腫、骨芽細胞腫及び骨腫が認められている。本剤は PTH アナログ製剤と異なり、PTH (1-34) の持続的な曝露を意図した薬剤であり、骨への作用は既承認の PTH アナログ製剤とは異なることから、骨肉腫のリスクは既承認の PTH アナログ製剤よりも低いと考える（「5.R.1 本薬のがん原性リスクについて」の項を参照）。

48) MedDRA HLT の「骨の肉腫」、「軟骨肉腫」、「骨外性ユーディング肉腫」、「骨外性軟骨肉腫」、「骨外性骨肉腫」、「骨新生物、悪性度不明」及び「悪性骨新生物(肉腫を除く)」並びに MedDRA PT の「病的骨折」、「関節の悪性新生物」、「軟骨新生物」、「関節新生物」、「線維肉腫」、「遠隔転移を伴う線維肉腫」及び「骨痛」に該当する事象。

以上より、既承認の PTH アナログ製剤では骨肉腫のリスクの高い患者を禁忌とする等の注意喚起がされているものの、本剤において骨肉腫に関する特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下の点を踏まえると、既承認の PTH アナログ製剤と比較して、本剤の臨床使用時において骨肉腫の発生リスクは低いとする申請者の考察は妥当と考える。

- 既承認の PTH アナログ製剤のラットを用いたがん原性試験で認められた骨肉腫は、PTH アナログ製剤が PTH1R に間歇的に作用することによる骨形成作用に関連することが報告されているが、本薬の非臨床試験においては骨吸収作用を示唆する所見も認められていること（「5.R.1 本薬のがん原性リスクについて」の項を参照）。
- 臨床薬理試験において、本剤の皮下投与後 24 時間にわたって血漿中遊離 PTH¹¹濃度が生理的な範囲内に維持されることが示されたこと（「6.R.1 本剤投与時の遊離 PTH の薬物動態の特徴について」の項を参照）。
- 201 試験における骨密度、血清 P1NP 及び血清 CTx の推移（表 52、図 13 及び図 14）から、本剤は非臨床試験の結果（表 6 及び表 15）と同様に、ヒトにおいても投与後早期に骨吸収が発生し、その後骨形成を示す、通常の骨リモデリング作用が発生して、副甲状腺機能低下症における骨代謝回転の低下に対する改善作用を有することが示唆されたこと。
- 本剤の臨床試験及び海外製造販売後の使用において、骨肉腫の発現は認められていないこと。

以上を踏まえると、既承認の PTH アナログ製剤とは異なり、骨肉腫に関する特段の注意喚起は不要とする申請者の説明は妥当と考えるが、骨肉腫等の注意喚起の要否については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.3.1.4 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。安全性について、304 試験における抗本薬抗体の陰性又は陽性別、並びに 201 試験及び 304 試験における抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合は表 53 及び表 54 のとおりであり、抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性例と陽性例で安全性に大きな違いは認められなかった。

表 53 抗本薬抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合（304 試験：安全性解析対象集団）

抗本薬抗体 ^{a)}	盲検期				本剤投与期 ^{b)}	
	プラセボ群		本剤群			
	陰性 (18 例)	陽性 (3 例)	陰性 (54 例)	陽性 (7 例)	陰性 (70 例)	陽性 (10 例)
すべての有害事象	100.0 (18)	100.0 (3)	83.3 (45)	71.4 (5)	71.4 (50)	60.0 (6)
すべての副作用	38.9 (7)	33.3 (1)	48.1 (26)	57.1 (4)	38.6 (27)	50.0 (5)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	16.7 (3)	0 (0)	9.3 (5)	0 (0)	7.1 (5)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	11.1 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) ベースラインからデータカットオフまでのいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

b) 本剤が投与された期間

表 54 抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合 (201 試験及び 304 試験 : 安全性解析対象集団)

抗 PEG 抗体 ^{a)}	盲検期				本剤投与期 ^{b)}	
	プラセボ群		本剤群			
	陰性 (26 例)	陽性 (10 例)	陰性 (85 例)	陽性 (20 例)	陰性 (109 例)	陽性 (30 例)
すべての有害事象	73.1 (19)	80.0 (8)	65.9 (56)	60.0 (12)	78.0 (85)	73.3 (22)
すべての副作用	30.8 (8)	10.0 (1)	37.6 (32)	35.0 (7)	39.4 (43)	36.7 (11)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	7.7 (2)	10.0 (1)	5.9 (5)	0 (0)	9.2 (10)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	7.7 (2)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) ベースラインからデータカットオフまでのいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

b) 本剤が投与された期間

有効性について、304 試験における抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の主要評価項目であるレスポンダーの割合及びレスポンダーの各基準を達成した被験者の割合は表 55 及び表 56 のとおりであり、抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の陰性例と陽性例で有効性に大きな違いは認められなかった。

表 55 抗本薬抗体の陰性又は陽性別の主な有効性の結果 (304 試験 : ITT 集団)

抗本薬抗体 ^{a)}	プラセボ群 (21 例)		本剤群 (61 例)	
	陰性 (18 例)	陽性 (3 例)	陰性 (54 例)	陽性 (7 例)
レスポンダーの割合	5.6 (1)	0.0 (0)	79.6 (43)	71.4 (5)
レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合				
①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内	44.4 (8)	66.7 (2)	81.5 (44)	71.4 (5)
②活性型ビタミン D ₃ 製剤からの離脱	27.8 (5)	0 (0)	98.1 (53)	100.0 (7)
③カルシウム製剤からの離脱	5.6 (1)	0 (0)	94.4 (51)	85.7 (6)
④盲検期終了前 4 週間の治験薬增量なし	61.1 (11)	33.3 (1)	92.6 (50)	100.0 (7)

割合% (例数)

a) ベースラインから盲検期終了までのいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

表 56 抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の主な有効性の結果 (304 試験 : ITT 集団)

抗 PEG 抗体 ^{a)}	プラセボ群 (21 例)		本剤群 (61 例)	
	陰性 (15 例)	陽性 (6 例)	陰性 (49 例)	陽性 (12 例)
レスポンダーの割合	6.7 (1)	0.0 (0)	77.6 (38)	83.3 (10)
レスポンダーの各基準を達成した被験者の割合				
①アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内	33.3 (5)	83.3 (5)	79.6 (39)	83.3 (10)
②活性型ビタミン D ₃ 製剤からの離脱	33.3 (5)	0 (0)	98.0 (48)	100.0 (12)
③カルシウム製剤からの離脱	6.7 (1)	0 (0)	93.9 (46)	91.7 (11)
④盲検期終了前 4 週間の治験薬增量なし	53.3 (8)	66.7 (4)	91.8 (45)	100.0 (12)

割合% (例数)

a) ベースラインから盲検期終了までのいずれかの時で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

以上より、抗本薬抗体又は抗 PEG 抗体の産生は、本剤投与時の安全性及び有効性に対して大きな影響は及ぼさないものと考えた。

機構は、以下のように考える。抗本薬抗体又は抗 PEG 抗体の陽性例数は限られているが、得られた試験成績からは抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の有無で本剤投与時の安全性及び有効性に対して明らかな懸念は認められていないものと考える。抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体が本薬の薬物動態に大きな影響は及ぼさないとの説明（「6.R.4 抗体産生による薬物動態への影響について」の項を参照）も踏まえると、現時点では添付文書等において抗体産生に関連する注意喚起は不要と判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。304 試験及び 305 試験の結果等から、本剤の副甲状腺機能低下症に対する有効性は示され（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起及びリスク最小化活動

がなされれば、本剤の副甲状腺機能低下症患者に対する安全性も許容可能である（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、承認申請どおり本剤の効能・効果を「副甲状腺機能低下症」と設定することは可能と考える。本剤の効能・効果、効能・効果に関する注意の適切性等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。健康成人を対象とした海外第I相試験（103試験）では本薬が3.5～24μg/日の範囲で1日1回10日間反復投与され、重篤な副作用は認められず忍容性は良好であった（「6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験」の項を参照）。103試験のパート2において本薬24μg/日投与時に血管拡張症状が認められたため、健康成人における本薬の最大耐用量は20μg/日と判断されたものの、PTH濃度が低下している副甲状腺機能低下症患者では本薬20μg/日を超える用量が必要な可能性があると考え、副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第II相試験（201試験）では、盲検期の用量を15、18又は21μg/日と設定し、非盲検継続投与期では血清カルシウム濃度に基づき6～30μg/日の範囲で用量調節する計画とした。しかしながら、201試験の開始後、本剤30μg/日の投与にもかかわらず血清カルシウム濃度が依然として低値であり、30μg/日を超える用量が必要と考えられる被験者が存在したため、治験実施計画書を変更し、201試験の非盲検継続投与期での用量調節範囲を6～60μg/日に変更した。また、103試験において本薬12、16、20又は24μg/日を反復投与した結果、各用量群間でアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移に差異が認められたこと（図5）から、201試験の非盲検継続投与期では血清カルシウム濃度に基づき本剤の用量を3μg/日ずつ増減する計画とした。

201試験の盲検期の結果、本剤15～21μg/日のいずれの用量でも一定の有効性及び良好な忍容性が認められたことから、海外第III相試験（304試験）では、本剤18μg/日を開始用量とし、血清カルシウム濃度に基づき、用量調節アルゴリズム（図8）にしたがって6～60μg/日の範囲で3μg/日ずつ増減することとした。また、304試験におけるレスポンダーの基準として「活性型ビタミンD₃製剤からの離脱」及び「カルシウム製剤からの離脱」が設定されていることも踏まえ、併用する活性型ビタミンD₃製剤及びカルシウム製剤についても、用量調節アルゴリズムにしたがって用量を適宜増減又は中止する計画とした。国内第III相試験（305試験）は304試験と同様の本剤の開始用量及び用量調節アルゴリズムとした。

304試験の本剤群及び305試験の被験者における、本剤の1日投与量の推移は表57のとおりであった。治験薬投与26週時に1日投与量が30μg超の被験者は、304試験では4.9%（3/61例）、305試験では7.7%（1/13例）であり、いずれの被験者も重篤な有害事象は認められなかった。

表 57 304 試験（盲検期）及び 305 試験（有効性評価期+継続投与期）における本剤の 1 日投与量の推移（FAS）

時点	304 試験	305 試験
	本剤群（61 例）	本剤投与例（13 例）
開始時	18.0 [18, 18] (61 例)	18.0 [18, 18] (13 例)
投与 4 週時	21.0 [12, 30] (61 例)	21.0 [12, 27] (13 例)
投与 8 週時	24.0 [9, 33] (60 例)	21.0 [12, 33] (13 例)
投与 12 週時	21.0 [9, 39] (61 例)	21.0 [12, 42] (13 例)
投与 16 週時	21.0 [9, 54] (60 例)	21.0 [12, 42] (13 例)
投与 20 週時	21.0 [9, 39] (60 例)	21.0 [12, 45] (13 例)
投与 26 週時	21.0 [9, 39] (60 例)	21.0 [12, 30] (13 例)
投与 42 週時	—	22.0 [12, 30] (12 例)
投与 52 週時	—	22.5 [12, 33] (12 例)

単位 : μg/日

中央値 [範囲] (評価例数)、— : 該当なし

なお、304 試験の治験薬投与 104 週時における 1 日投与量（中央値 [範囲]）は 27.0 [9.0, 60.0] μg であり、1 日投与量が 30 μg 超の被験者は 17.1% (13/76 例) であった。当該被験者において、重篤な有害事象は 1 例（高血圧クリーゼ）に認められたが、入院処置により回復し、治験薬の投与は継続され、治験薬との因果関係は否定された。また、201 試験の治験薬投与 162 週時における 1 日投与量（中央値 [範囲]）は 27.0 [12.0, 60.0] μg であり、1 日投与量が 30 μg 超の被験者は 26.0% (15/57 例) であった。当該被験者において、重篤な有害事象は 1 例（帶状疱疹）に認められたが、抗ウイルス薬等の処置により回復し、治験薬の投与は継続され、治験薬との因果関係は否定された。

304 試験及び 305 試験の結果、本剤の有効性が示され（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、忍容性に大きな問題は認められなかったこと（「7.R.3 安全性について」の項を参照）から、申請用法・用量は、304 試験及び 305 試験に基づき、本剤 18 μg/日で投与を開始し、本剤の初回投与後又は投与量の変更後は 7~14 日を目安に血清カルシウム濃度を測定し、血清カルシウム濃度を正常範囲内に維持することを目標に 6~60 μg/日の範囲で 3 μg ずつ増減する設定とした。

なお、本剤は血清カルシウム濃度上昇作用を有することから、既存治療等により血清カルシウム濃度が高値となっている状態の患者に投与された場合は高カルシウム血症を生じる可能性がある。選択基準として投与前のアルブミン補正血清カルシウム濃度 7.8~10.6 mg/dL を設定した 304 試験及び 305 試験で安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の投与開始前に、血清カルシウム濃度が既存治療等により基準値範囲内又はわずかに下回る状態（目安として、7.8~10.6 mg/dL）で安定していることを確認することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。304 試験及び 305 試験において本剤の有効性は示され、安全性も許容可能と考えることから、304 試験及び 305 試験での設定に準じて、本剤の開始用量は 18 μg/日とし、3 μg ずつ血清カルシウム濃度等に基づき用量調節を行う設定とすることは適切と考える。用量幅について、304 試験の盲検期及び 305 試験の有効性評価期において、本剤の 1 日投与量が 9 μg 未満及び 54 μg 超の被験者は認められなかったものの、以下の点等を考慮すると、304 試験及び 305 試験の規定に基づき、用量幅の上限を 60 μg/日、下限を 6 μg/日とすることは可能と判断する。

- 304 試験の非盲検期において 60 μg/日の投与を必要とする被験者が認められたこと。
- 本剤は患者の血清カルシウム濃度等に基づき用量調節を行う製剤であること。

用量調節の方法について、304 試験及び 305 試験においては、血清カルシウム濃度に基づき、本剤に加えて活性型ビタミン D₃ 製剤及びカルシウム製剤も含めた用量調節アルゴリズムが設定されていた（図

8)。副甲状腺機能低下症に対する本剤の治療にあたっては、血清カルシウム濃度を一定の範囲に維持することに加え、活性型ビタミンD₃製剤及びカルシウム製剤から離脱することも目的であることから、本剤に加えて活性型ビタミンD₃製剤及びカルシウム製剤も含めた用量調節の方法について、添付文書や資材等で注意喚起することが適切である。また、血清カルシウム濃度の測定のタイミングについて、304試験及び305試験における規定を踏まえ、本剤の初回投与後及び投与量を変更した後は7~14日を目安に測定する旨を注意喚起することが適切である。なお、実施した臨床試験においては、既存治療を行っている患者のみが対象とされ、未治療の患者における臨床推奨用量に関するデータは得られていないことから、本剤の添付文書においては、臨床試験での規定のとおり、既存治療を行い血清カルシウム濃度が正常範囲内又はわずかに下回る状態で安定して管理されている患者に対して投与を検討する旨を注意喚起する必要があると考える。

本剤の具体的な用法・用量、活性型ビタミンD₃製剤及びカルシウム製剤を含めた用量調節アルゴリズム並びに用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.6 特定の背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は以下のように説明している。海外第III相試験（304試験）及び国内第III相試験（305試験）ではスクリーニング時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上の患者が選択基準として設定された。304試験及び305試験におけるベースライン時の腎機能の程度別の有効性及び安全性は表58のとおりであり、いずれの試験においても、腎機能の程度により有効性及び安全性の結果に大きな違いは認められなかつた。

表58 304試験及び305試験のベースライン時の腎機能の程度別の有効性及び安全性（FAS）

	腎機能（eGFR） (mL/min/1.73 m ²)	304試験		305試験（13例）
		本剤群（61例）	プラセボ群（21例）	
例数	60以上	42	17	6
	30以上60未満	19	4	7
投与26週時の投与量	60以上	22.5 [9, 33]	—	22.5 [15, 45]
	30以上60未満	21 [12, 39]	—	21 [12, 27]
レスポンダーの割合	60以上	83.3 (35/42)	5.9 (1/17)	83.3 (5/6)
	30以上60未満	68.4 (13/19)	0.0 (0/4)	100.0 (7/7)
すべての有害事象	60以上	85.7 (36/42)	100.0 (17/17)	66.7 (4/6)
	30以上60未満	73.7 (14/19)	100.0 (4/4)	85.7 (6/7)
すべての副作用	60以上	54.8 (23/42)	29.4 (5/17)	33.3 (2/6)
	30以上60未満	36.8 (7/19)	75.0 (3/4)	28.6 (2/7)
重篤な有害事象	60以上	7.1 (3/42)	17.6 (3/17)	16.7 (1/6)
	30以上60未満	10.5 (2/19)	0.0 (0/4)	14.3 (1/7)

投与26週時の投与量：中央値 [範囲]

レスポンダーの割合、すべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象：割合%（該当例数/評価例数）

海外第II相試験（201試験）ではベースライン時のeGFRが30mL/min/1.73m²未満であった被験者1例に本剤が投与され、投与4週後以降はeGFRが30mL/min/1.73m²超となった。当該被験者において非盲検継続投与期に筋痙攣（非重篤、本剤との関連なし）が認められたが、投薬等の処置により軽快し、本剤の投与は継続された。

腎機能障害者を対象とした104試験の結果から、腎機能は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられたこと（「6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）も踏まえると、腎機能障害が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし、重度腎機能障害を合併する副

甲状腺機能低下症患者への本剤投与時の情報は限られていることから、重度腎機能障害を合併する患者には投与開始後は血清カルシウム濃度を注意深く確認し、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。副甲状腺機能低下症に対する活性型ビタミンD₃製剤及びカルシウム製剤を用いた既存治療では腎機能障害のリスクが報告されていること (Rev Endocr Metab Disord 2021; 22: 297-316) を踏まえると、腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者に対して本剤を投与する意義はあるものと考えられる。軽度及び中等度の腎機能障害を合併する患者については、304 試験及び 305 試験において、腎機能障害の程度により有効性及び安全性の結果に大きな違いは認められず、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、軽度及び中等度腎機能障害者では腎機能正常者と比較して遊離 PTH (1-34) の曝露量に大きな違いは認められていないことから、本剤の投与にあたって特段の懸念はない。重度腎機能障害を合併する患者については、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において遊離 PTH (1-34) の曝露量が腎機能正常者よりも高値を示した。上記の結果は内因性 PTH (1-84) の影響によるとの申請者の説明は一定の理解はできるものの、重度腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者への本剤投与時の情報は限られていることも考慮すると、重度腎機能障害患者に対して血清カルシウム濃度や患者の状態を注意深く観察した上で本剤の投与を可能とする申請者の方針は適切と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の製造販売後において検討が必要な可能性のあるリスクとして「高カルシウム血症」及び「腎機能障害患者への投与」について以下のとおり検討した結果、いずれについても使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような懸念事項はないことから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集することが適切と考える。

- 高カルシウム血症は本剤の薬理作用に伴い発現する可能性のあるリスクであり、本剤の特定されたリスクである。臨床試験において本剤の投与初期に高カルシウム血症が発現する可能性が高いことが既に示唆されており、製造販売後に明らかにすべき懸念はない（「7.R.3.1.1 高カルシウム血症」の項を参照）。
- 腎機能障害患者への投与について、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の重度腎機能障害を合併する患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、腎機能障害が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照）。なお、通常の医薬品安全性監視活動において、腎機能障害を合併する患者の安全性情報を入手した場合は、患者背景、投与量、臨床検査値等についてフォローアップを行う予定である。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序や本剤の臨床試験成績を踏まえると、高カルシウム血症は本剤の特定されたリスクであると考える。また、特定の集団で本剤の安全性プロファイルが異なるような傾向は認められていない(表 49) ことも考慮すると、高カルシウム血症に関するリスクについて、製造販売後に更に明らかにすべき懸念はないと考える。腎機能障害患者への投与については 7.R.6.1 項での検討のとおり、軽度又は中等度の腎機能障害患者に対して特段の安全性及び有効性の懸念はなく、重度腎機能障害患者に対しても、本剤が血中カルシウム濃度等に基づいて用量調節されることを踏まえると、具体的なリスクは示唆されていないものと考える。以上に加え、本剤は内因性の PTH が欠乏してい

る副甲状腺機能低下症患者に対して PTH (1-34) を生理的な範囲内で持続的に曝露させることを目的とした製剤であることも考慮すると、本剤において製造販売後に明らかにすべき懸念事項はなく、追加の安全性監視活動を実施しないとする申請者の説明は妥当と考えるが、製造販売後調査の要否等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.8 小児開発について

申請者は、以下のように説明している。■である■において、■歳以上■歳未満の小児患者を対象とし、■の■及び■による■試験の実施が海外で計画されており、日本でも■歳以上■歳未満の小児患者を対象とした■を計画している。■歳未満の小児患者を対象とした開発について、現時点では■歳以上の患者を対象とした■で臨床試験を実施することを計画しているが、■等、■の詳細は、■歳以上の小児患者を対象とした■を踏まえて検討する予定である。

機構は、副甲状腺機能低下症の発症年齢を踏まえると、小児患者を対象とする本薬の開発は必要と判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」(令和6年1月12日付け医薬薬審発0112第3号)に基づき、申請者から提示された本薬の小児の副甲状腺機能低下症に対する開発計画を確認した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) 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、本品目の副甲状腺機能低下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考える。また、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は副甲状腺機能低下症に対す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7年7月22日

申請品目

[販売名]	ヨビパス皮下注 168 µg ペン、同皮下注 294 µg ペン、同皮下注 420 µg ペン
[一般名]	パロペグテリパラチド
[申請者]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	令和6年12月13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。

専門協議では、審査報告（1）に記載した臨床的位置付け及び有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

また、骨肉腫等の注意喚起の要否について、機構は以下のように考えた。

PTH濃度が低下している状態である副甲状腺機能低下症患者のうち、既承認のPTHアナログ製剤で禁忌に設定されている骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者に本剤を投与した場合の骨肉腫のリスクは、PTH濃度が正常かつ骨肉腫発生のリスクの高いと考えられる患者での骨肉腫のリスクを大きく超えることはないと推定できる。一方で、本薬は骨吸収作用のみならず骨形成作用も有しており、また、本剤は長期に亘る投与が想定されることから、骨肉腫発生のリスクの高い副甲状腺機能低下症患者に本剤を投与した場合に骨肉腫のリスクが上昇する可能性を完全に否定することも困難と考える。したがって、骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者に対しては、既承認のPTHアナログ製剤のように禁忌と設定する必要はないものの、患者のベネフィットとリスクを考慮して本剤の投与の可否を検討することを注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

本剤の効能・効果について、審査報告（1）に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- 日常診療において、偽性副甲状腺機能低下症が広義の副甲状腺機能低下症と捉えられている可能性があり、両疾患に対する現行の治療内容は同様であることから、実際には偽性副甲状腺機能低下症であるにもかかわらず副甲状腺機能低下症の病名で治療されている患者が存在する可能性が否定できない。偽性副甲状腺機能低下症患者では副甲状腺ホルモンに対する反応性が低下しており、本剤の効果が期待できないことから、偽性副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の誤投与を避け、PTHが欠乏している病態である副甲状腺機能低下症患者に対して本剤が適切に投与されるよう、本剤の投与前に血中 PTH 濃度を測定する旨を注意喚起する等の方策を探ることが適切である。

機構は、以上の「7.R.4 効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の効能・効果を「副甲状腺機能低下症」とし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

- 副甲状腺ホルモン分泌不全の患者に対して、本剤の投与を検討すること。偽性副甲状腺機能低下症の患者では、副甲状腺ホルモンに対する反応性が低下しており本剤の効果が期待できないため、本剤の投与前に血中 PTH 濃度を測定する等、適切に鑑別診断を行うこと。

1.3 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持された。他に、以下の意見が出された。

- 本剤は、副甲状腺機能低下症の病因に基づく治療法であること、既存治療は対症療法でありかつ腎機能障害等のリスクがあること、及び本剤は既存治療からの離脱を目標として開発されたことを考慮すると、新規に副甲状腺機能低下症に対する治療を開始する患者において、本剤よりも既存治療を優先することは妥当とは判断できない可能性がある。一方で、医療実態を考慮すると、既存治療から治療を開始し、本剤に切り替えることに大きな懸念はないと考えられ、実施した臨床試験からは未治療の患者に対する臨床推奨用量を設定することは困難であることも理解できることから、本剤の投与対象を活性型ビタミン D₃ 製剤及びカルシウム製剤による治療を行っている副甲状腺機能低下症患者とすることはやむを得ない。

機構は、以上の「7.R.5 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量、用法・用量に関連する注意及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH (1-34) として 1 回 18 μg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 μg の

範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、增量又は減量は3μgずつを行うこと。

[用法・用量に関する注意] (関連する内容のみ抜粋)

活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療により患者の血清カルシウム濃度が基準範囲内又はわずかに下回る状態（目安として7.8～10.6mg/dL）となっていることを確認した上で、本剤を投与すること。

[効能・効果に関する注意] (関連する内容のみ抜粋)

活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療を受けている患者に対して、本剤の投与を検討すること。

1.4 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）に記載した「7.R.6 特定の背景を有する患者集団について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持された。他に、以下の意見が出された。

- 重度腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者に対する本剤の投与経験は限られており、重度腎機能障害者では腎臓でのカルシウム再吸収及びリン排泄並びに活性型ビタミンD₃への代謝等が障害されると、重度腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者に本剤を投与した際に期待する効果が十分に得られない可能性も想定される。したがって、製造販売後において重度腎機能障害を合併する患者に本剤が投与された際の有効性及び安全性に関する情報を適切に収集するための方策を検討することが適切である。

機構は、重度腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者に本剤が投与された際の製造販売後の対応について、以下のように説明した。

PTH1Rは腎臓にも発現しているため、重度腎機能障害を合併する副甲状腺機能低下症患者において、それ以外の患者と比較して本剤投与時の反応性が異なる可能性は否定できない。しかしながら、本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度が測定された上で、患者の血清カルシウム濃度等に基づいて6～60μg/日の範囲で用量調節が行われる製剤であることから、重度腎機能障害を合併する患者においても、本剤により適切に疾患を管理できる可能性は高いと考える。さらに、本剤の用量が不足した場合は低カルシウム血症が、過剰となった場合には高カルシウム血症が発現すると想定されることから、重度腎機能障害を合併する患者における懸念に対しては安全性情報の一環として情報収集可能と考える。以上より、現時点では、申請者が提案するとおり、腎機能障害を合併する患者に本剤を投与した際の安全性情報を通常の医薬品安全性監視活動において情報収集することが適切と考える。

ただし、今後、重度腎機能障害を合併する患者において、高カルシウム血症又は低カルシウム血症が高頻度で発現する等の安全性又は有効性に関する懸念が示唆された場合は、更なる注意喚起の必要性や追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することを申請者と協議する。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.6 特定の背景を有する患者集団について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の検討並びに専門協議での議論を踏まえ、

現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 59 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 59 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
・高カルシウム血症	該当なし	・重度腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 60 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
及び追加の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	・医療従事者向け適正使用資材の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
17	表 15	雌雄ラット（SD）、4週、主な所見 60：体重・体重増加量の低値、腎臓重量の高値、心臓・大動脈・胃の石灰化、腎臓の尿細管好塩基球增多・炎症、脛骨骨幹部の表面不整・皮質肥厚、腰椎の BMD 高値	雌雄ラット（SD）、4週、主な所見 60：体重・体重増加量の低値、腎臓重量の高値、心臓・大動脈・胃の石灰化、腎臓の表面不整・尿細管好塩基球增多・炎症、脛骨骨幹部の皮質肥厚、腰椎の BMD 高値
32	20	血漿中遊離 PTH (1-34) 濃度が	血漿中遊離 PTH 濃度が
45	9	ベースラインの活性型ビタミン D ₃ 製剤（カルシトリオール、アルファカルシドール又はコレカルシフェロール）	ベースラインの活性型ビタミン D ₃ 製剤（カルシトリオール又はアルファカルシドール）、ビタミン D ₃ 製剤（コレカルシフェロール）
45	表 44	活性型ビタミン D ₃ 製剤	活性型ビタミン D ₃ 製剤 ビタミン D ₃ 製剤
50	表 48	304 試験 盲検期（1～26 週） 非盲検継続投与期（1～104 週） 305 試験 継続投与期（0～52 週） 201 試験 非盲検継続投与期（1～84 週） 非盲検継続投与期（1～162 週）	304 試験 盲検期（0～26 週） 盲検期±非盲検継続投与期（0～104 週） 305 試験 有効性評価期±継続投与期（0～52 週） 201 試験 盲検期±非盲検継続投与期（0～84 週） 盲検期±非盲検継続投与期（0～162 週）
51	表 50	201 試験 盲検期（1～4 週） 非盲検継続投与期（1～84 週）	201 試験 盲検期（0～4 週） 盲検期±非盲検継続投与期（0～84 週）
52	表 51	201 試験 盲検期（1～4 週） 非盲検継続投与期（1～84 週）	201 試験 盲検期（0～4 週） 盲検期±非盲検継続投与期（0～84 週）
53	4、7、9、図 14	尿中 CTx	血清 CTx
54	24	安全性について、304 試験における抗本薬抗体の陰性又は陽性別及び抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合は	安全性について、304 試験における抗本薬抗体の陰性又は陽性別、並びに 201 試験及び 304 試験における抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合は
55	表 54	抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合（304 試験：安全性解析対象集団）	抗 PEG 抗体の陰性又は陽性別の有害事象の発現割合（201 試験及び 304 試験：安全性解析対象集団）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

副甲状腺機能低下症

[用法・用量]

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH (1-34) として 1 回 18 μg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 μg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、增量又は減量は 3 μg ずつを行うこと。

[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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMC	Bone mineral content	骨塩量
BMD	Bone mineral density	骨密度
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSMI	Cross Sectional Moment of Inertia	断面 2 次モーメント
CTx	Type I collagen C-telopeptides	I型コラーゲン架橋 C-ペプチド
DPD	Deoxypyridinoline	デオキシピリジノリン
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESI-TOF-MS	Electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FECa	Fractional excretion of calcium	カルシウム分画排泄率
FGF23	Fibroblast growth factor 23	線維芽細胞増殖因子 23
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
IC	Ion chromatography	イオン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
MALDI-TOF-MS	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析
mPEG	Methoxy-polyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色
P1NP	Procollagen type I N-terminal propeptide	I型プロコラーゲン-N-ペプチド
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	ヒト副甲状腺ホルモン
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor	副腎皮質ホルモン 1 受容体
PTH (1-33)	Parathyroid hormone (1-33)	副甲状腺ホルモンの N 末端 1~33 番目のアミノ酸に相当するペプチド
PTH (1-34)	Parathyroid hormone (1-34)	副甲状腺ホルモンの N 末端 1~34 番目のアミノ酸に相当するペプチド
PTH (1-84)	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
SEC-MALS	Size exclusion chromatography with multi-angle light scattering	サイズ排除クロマトグラフィー 多角度光散乱

略語	英語	日本語
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	—
TPTx	Thyroparathyroidectomy	甲状腺副甲状腺摘出
UHPLC-MS/MS	Ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	ヨビパス皮下注 168 µg ペン、同皮下注 294 µg ペン、同皮下注 420 µg ペン
本薬	— (該当なし)	パロペグテリパラチド