ヨビパス皮下注 168μg ペン
ヨビパス皮下注 294μg ペン
ヨビパス皮下注 420μg ペン

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

目次

2.2　緒言 3

2.2 緒言

副甲状腺機能低下症はPTHが欠乏する希少な内分泌疾患であり、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨格リモデリングの抑制による骨異常、並びに生活の質（QOL）の低下を引き起こす。

副甲状腺機能低下症の従来の治療法として、テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸Caの静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中Ca濃度を上昇させるために活性型ビタミンD3製剤が主として使用される。これに加え、Ca製剤が併用される場合がある。これらの従来の治療法は低カルシウム血症により引き起こされる神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある症状の予防効果を期待できる反面、病因に基づく治療法ではなく、対症療法に過ぎないため長期投与によって次に示すような医原性合併症の負担も長期に及ぶ。また、腎臓でのカルシウム濾過量が増加し、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病の発症リスクが4倍超になることが報告されている。さらに、副甲状腺機能低下症に起因する身体及び認知機能に関連する症状のいずれも、従来の治療法では軽減することができないため、結果として全般的なQOLの低下を軽減できていない。さらに従来の治療法により低カルシウム血症を改善することはできるが、副甲状腺機能低下症で特徴的な血清リン濃度の上昇を抑制することはできない。その結果、血清カルシウム・リン積が増加し、腎実質での石灰化に加え、眼球、中枢神経系（特に基底核）、及び血管系での異所性石灰化が生じやすくなる。さらに、従来の治療法の下では、副甲状腺機能低下症において低下した骨代謝回転正常なレベルまで回復させることはできず、年齢に応じた骨リモデリングを得られない。

このような従来の治療法の限界を克服するため、本疾患の病因にアプローチしたPTH補充療法が求められ、副甲状腺機能低下症の治療薬としては、一過的にPTH（1-34）を血中に曝露させることではなくPTHの生理的濃度を長期的に維持させることが特に重要と考えられる。

ACP-014は、Ascendis Pharma, A/S（デンマーク、コペンハーゲン）で創製された副甲状腺ホルモンの補充療法剤であり、副甲状腺機能低下症患者に1日1回皮下投与することによって24時間にわたり生理的範囲のPTH濃度を安定して維持するようにデザインされている。PTH（1-34）と不活性担体であるPEGを自己分解によって開裂可能な独自のリンカー（TransConリンカー）を介して結合させたPTH（1-34）のプロドラッグであり、皮下投与後にリンカーが一次反応速度式に従って開裂することによってACP-014の濃度に比例した速度でPTH（1-34）が放出される。放出されたPTH（1-34）は、PTHの生理的濃度の長期的な維持を達成して副甲状腺ホルモン1受容体（PTH1R）を介してカルシウム及びリン濃度の恒常性を維持し、活性型ビタミンDの合成を促進することによって副甲状腺機能低下によって引き起こされる諸症状を改善する。

本申請には、ACP-014臨床開発プログラムの一部として実施した臨床試験6試験を含め、いずれも評価資料とした。これらの結果に基づき、帝人ファーマは予定する効能又は効果を「副甲状腺機能低下症」として、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.2-1 本申請の内容

販売名	ヨビパス皮下注 168 μg ペン ヨビパス皮下注 294 μg ペン ヨビパス皮下注 420 μg ペン
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
予定する効能又は効果	副甲状腺機能低下症
用法及び用量（案）	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、増量又は減量は 3 μg ずつ行うこと。