

再審査報告書

平成 30 年 2 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レグパラ錠 25mg ② レグパラ錠 75mg ③ レグパラ錠 12.5mg
有 効 成 分 名	シナカルセト塩酸塩
申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 2) 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 開始用量としては、成人には1日1回シナカルセトとして25mgを経口投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回25～75mgの間で適宜用量を調整し、経口投与する。ただし、PTHの改善が認められない場合には、1回100mgを上限として経口投与する。増量を行う場合は増幅幅を25mgとし、3週間以上の間隔をあけて行うこと。 2) 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症 開始用量としては、成人にはシナカルセトとして1回25mgを1日2回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回25～75mgの間で適宜用量を調整し、1日2回経口投与する。増量を行う場合は1回の増幅幅を25mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1回75mgを1日3回又は4回まで経口投与できる。
承 認 年 月 日	①-1)、②-1) 平成 19 年 10 月 19 日、③-1) 平成 27 年 2 月 10 日
再 審 査 期 間	①-1)、②-1) 8 年、③-1) 平成 27 年 2 月 10 日～同年 10 月 18 日
備 考	平成 26 年 2 月 21 日に「副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症」に対する効能・効果等が承認され、当該効能・効果等に対しては再審査期間 10 年が付与されている。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、レグパラ錠 25mg 及びレグパラ錠 75mg（以下、「本剤」）について使用実態下における副作用発生状況の把握などを目的に、血液透析患者の長期使用に関する調査と腹膜透析患者の長期使用に関する調査が実施された。血液透析患者については、目標症例数を 1000 例以上とし、平成 20 年 1 月から平成 21 年 12 月までの 2 年間に中央登録方式にて実施され、国内 413 施設から 1349 例の症例が収集された。腹膜透析患者については、目標症例数を 100 例とし、平成 20 年 1 月から平成 20 年 7 月までの 6 ヶ月間に本剤が投与された腹膜透析患者全例を登録して実施され、国内 137 施設から 327 例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験及び使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

血液透析患者における安全性については、収集された 1349 例から、計 5 例（契約期間外 2 例、本剤未投与 3 例、安全性解析不能 1 例：重複あり）を除外した 1344 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 36.9%（496/1344 例、743 件）であった。投与期間、背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 68.2%（371/544 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 17.9%（241 例）、代謝および栄養障害 13.5%（181 例）、臨床検査 8.9%（119 例）で、発現した主な副作用は、低カルシウム血症 147 件、悪心 104 件、腹部不快感 76 件、血中カルシウム減少 57 件、心電図 QT 延長 49 件、食欲減退 38 件、腹部膨満及び嘔吐各 26 件であった。なお、安全性解析対象除外例には 1 例に 1 件の副作用（倦怠感）が認められたが、非重篤であり、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、ドライウエイト、本剤投与開始前の副甲状腺摘除術（PTx）施行、アレルギー歴、既往歴、合併症（肝機能障害）、透析歴、投与期間、併用薬（CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 基質薬）の有無についてそれぞれ副作用発現率に差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

ドライウエイト別の副作用発現率は、「<40kg」で発現率が高く（48.8%、40/82 例）「60kg ≤ < 70kg」の発現率が低かったが（30.5%、83/272 例）、「70kg ≤ < 80kg」（33.0%、32/97 例）や「80kg ≤」（40.0%、22/55 例）では発現率が増加するなど、重量に対して一貫した傾向は認められず、副作用発現率への影響は不明であった。本剤投与開始前の PTx 施行有で発現率が高かったが（47.7%、42/88 例。無では 36.1%、452/1251 例）、施行の有無について主な副作用の発現傾向に大きな違いはなかった。アレルギー有で発現率が高かったが（42.9%、114/266 例。無では 34.9%、361/1035 例）、アレルギーが起因となるショック、アナフィラキシー等の重大な副作用の発現は見られなかった。既往歴有で発現率が高かったが（41.7%、339/814 例。無では 29.1%、147/505 例）、心・血管系既往歴有無別の副作用発現率には有意差が認められず、それ以外の既往歴有が 42.1%（312/741 例）で無 30.2%（175/579 例）に比して高かったことによるもので、本剤の主な副作用である胃腸障害の既往歴が全体の 12.9%（173/1344 例）含まれていたことが影響したと考えられる。合併症（肝機能障害）有が 50.0%（28/56 例）と無 36.3%（468/1288 例）に比して高かったが、肝機能障害を有する患者についての考察は 2-3 項にて述べる。透析歴では「10 年 ≤ < 20 年」の発現率が高かったが（43.6%、225/516 例）、透析歴の年数に対して一貫した傾向は認められず、透析歴による副作用発現への影響は不明であった。投与期間別では「1~29 日」の発現率が高かったが（79.2%、57/72 例）、副作用が発現した際は処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例においては、結果的に本剤投与日数が短くなったことが影響している可能性が考えられた。併用薬（CYP3A4 阻害剤）有で 45.6%（94/206 例）、無で 35.3%（402/1138 例）、併用薬（CYP2D6 基質薬）有で 50.0%（31/62 例）、無で 36.3%（465/1282 例）といずれも併用有で発現率が高かったが、併用有で高率に発現した「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」は併用無でも高率で発現しており、また、CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 基質薬との併用は、本剤の使用上の注意にて注意喚起を行っているところである。

腹膜透析患者における安全性については、収集された 327 例が解析対象とされた。副作用発現率は 47.4%（155/327 例、235 件）であった。投与期間、背景等が異なるため直接の比較は困難で

あるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 75.9% (22/29 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 25.7% (84 例)、代謝および栄養障害 15.3% (50 例)、臨床検査 11.6% (38 例) で、発現した主な副作用は、悪心 46 件、低カルシウム血症 32 件、食欲減退 18 件、血中カルシウム減少 18 件、腹部不快感 14 件、心電図 QT 延長 14 件、嘔吐 13 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、既往歴 (心・血管系)、投与期間、併用薬 (CYP3A4 阻害剤) の有無についてそれぞれ副作用発現率に差が認められたことについて、申請者は以下のよう

に説明した。

既往歴 (心・血管系) 有無別の副作用発現率は、有で発現率が高かったが (79.2%、19/24 例。無で 44.7%、134/300 例)、有の症例数が少ないため既往歴 (心・血管系) による副作用発現率への影響は不明であった。投与期間別では「1~29 日」の発現率が高かったが (84.2%、16/19 例)、副作用が発現した際は処置の一つとして本剤投与を中止又は休薬するため、副作用が発現した症例においては、結果的に本剤投与日数が短くなったことが影響している可能性が考えられた。併用薬 (CYP3A4 阻害剤) 有で 63.4% (26/41 例)、無で 45.1% (129/286 例) と併用有で発現率が高かったが、併用有で高率に発現した「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」は併用無でも高率で発現しており、また、CYP3A4 阻害剤との併用は、本剤の使用上の注意にて注意喚起を行っているところである。

また、製造販売後調査で収集した安全性解析対象症例 1344 例のうち、本剤の休薬・中止前 21 日以降休薬・中止までの期間、及び休薬・中止後 14 日までの期間のいずれにおいても補正血清カルシウム濃度が得られた 200 例を対象に、本剤の休薬・中止前後の補正血清カルシウム濃度の推移について確認した。本剤休薬・中止前後の差が 1.0mg/dL 以上上昇した症例は 200 例中 52 例 (26.0%) であり、そのうち本剤の休薬・中止後の値が 10.5mg/dL 以上であった症例は 200 例中 18 例 (9.0%) であった。18 例のうち特に 3 例で本剤の休薬・中止前後の差が 3.0mg/dL 以上 (4.5mg/dL が 1 例、4.3mg/dL が 1 例、3.1mg/dL が 1 例) と大きな変動が見られた。同様に、本剤の休薬・中止前 21 日以降休薬・中止までの期間、及び休薬・中止後 14 日までの期間のいずれにおいても血清 intact PTH 濃度が得られた 90 例を対象に、本剤の休薬・中止前後の血清 intact PTH 濃度の推移について確認した。本剤の休薬・中止前後の差が 100pg/mL 以上上昇した症例は 90 例中 35 例 (38.9%) であり、そのうち本剤の休薬・中止後の値が 300pg/mL 以上であった症例は 90 例中 25 例 (27.8%) であった。なお、本剤の休薬・中止に伴う補正血清カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度の上昇による有害事象は確認されなかった。

以上より、現時点では新たな対応は実施せず、今後も引き続き同様の情報収集に努めることとする。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

血液透析患者における有効性については、安全性解析対象症例 1344 例から計 157 例 (有効性解

析不能 156 例、使用理由が不適（二次性副甲状腺機能亢進症以外への使用）1 例、開始時透析方法が異なる 1 例：重複あり）を除外した 1187 例が解析対象とされた。有効性は、PTH 濃度等を勘案し、「有効、無効及び判定不能」の 3 段階で担当医により判定され、「有効」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。その結果、有効率は 94.6%（1123/1187 例）であった。

また、日本透析医学会（JSDT）ガイドライン¹⁾に基づく血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度の管理目標値達成率の推移について、投与開始前、3 ヶ月時及び 12 ヶ月時のすべての時点における検査が行われた 796 例について検討された。投与開始前に血清リン濃度及び補正血清カルシウム濃度の管理目標値を達成した症例は 28.9%（230/796 例）、さらに血清 intact PTH 濃度の管理目標値も達成していた症例は 4.9%（39/796 例）であった。投与 3 ヶ月時にはそれぞれ 48.6%（387/796 例）及び 27.3%（217/796 例）、12 ヶ月時には 46.6%（371/796 例）及び 33.5%（267/796 例）であった。血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度は、いずれも投与開始から 3 ヶ月で管理目標値を達成した症例が増加した。血清リン濃度及び補正血清カルシウム濃度の達成率は 12 ヶ月時も維持しており、血清 intact PTH 濃度を加えた達成率は徐々に増加した。なお、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度の管理目標値達成率について、McNemar 検定を用いて投与開始前と 3 ヶ月後及び 12 ヶ月後を比較した結果、いずれも統計学的な有意差が認められた。

腹膜透析患者における有効性については、安全性解析対象症例 327 例から計 48 例（有効性解析不能 44 例、開始時透析方法が異なる 4 例）を除外した 279 例が解析対象とされた。有効性は、血液透析患者の場合と同様の方法で担当医により判定された。その結果、有効率は 91.8%（256/279 例）であった。

また、日本透析医学会（JSDT）ガイドラインに基づく検討が 200 例について行われ、投与開始前に血清リン濃度及び補正血清カルシウム濃度の管理目標値を達成した症例は 31.5%（63/200 例）、さらに血清 intact PTH 濃度の管理目標値も達成していた症例は 4.0%（8/200 例）であった。投与 3 ヶ月時にはそれぞれ 48.0%（96/200 例）及び 18.0%（36/200 例）、12 ヶ月時には 44.0%（88/200 例）及び 28.0%（56/200 例）であった。血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度は、いずれも投与開始から 3 ヶ月で管理目標値を達成した症例が増加した。血清リン濃度及び補正血清カルシウム濃度の達成率は 12 ヶ月時も維持しており、血清 intact PTH 濃度を加えた達成率は徐々に増加した。なお、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度の管理目標値達成率について、McNemar 検定を用いて投与開始前と 3 ヶ月後及び 12 ヶ月後を比較した結果、いずれも統計学的な有意差が認められた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する者

¹⁾ 日本透析医学会「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン(2012)

特別な背景を有する者（高齢者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われた。なお、本調査において小児症例及び妊産婦・授乳婦の症例はなかった。

高齢者（65歳以上）：血液透析患者における安全性解析対象症例のうち高齢者（65歳以上）への投与例として542例、有効性解析対象症例のうち高齢者（65歳以上）への投与例として480例が収集された。高齢者（65歳以上）における副作用発現率は39.7%（215/542例）であり、非高齢者（65歳未満）の35.0%（281/802例）と比べて差は認められなかった。また、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。有効性について、高齢者における有効率は94.8%（455/480例）であり、非高齢者における有効率94.5%（668/707例）と同程度であった。

腹膜透析患者における安全性解析対象症例のうち高齢者（65歳以上）への投与例として71例、有効性解析対象症例のうち高齢者（65歳以上）への投与例として60例が収集された。高齢者（65歳以上）における副作用発現率は56.3%（40/71例）であり、非高齢者（65歳未満）の44.9%（115/256例）と比べて差は認められなかった。また、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。有効性について、高齢者における有効率は93.3%（56/60例）であり、非高齢者における有効率91.3%（200/219例）と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：血液透析患者における安全性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者への投与例として56例、有効性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者への投与例として48例が収集された。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は50.0%（28/56例）であり、肝機能障害を有しない患者の36.3%（468/1288例）と比較して有意差が認められた。申請者は、肝機能障害を有する患者が56例と少なかつたため、肝機能障害による副作用発現への影響は不明であり、主な副作用の発現状況は、胃腸障害13例、代謝および栄養障害11例、臨床検査3例と説明し、肝機能障害を有する患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかったと説明した。有効性について、肝機能障害を有する患者における有効率は95.8%（46/48例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率94.6%（1077/1139例）と同程度であった。

腹膜透析患者における安全性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者への投与例として5例、有効性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者への投与例として3例が収集された。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は60.0%（3/5例）であり、肝機能障害を有しない患者の47.2%（152/322例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。有効性について、肝機能障害を有する患者における有効率は100.0%（3/3例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率91.7%（253/276例）と同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、特定使用成績調査54例81件、自発報告110例159件、文献・学会報告8例10件の計172例250件であった。このうち、3件以上見られた重篤な副

作用は、低カルシウム血症 11 件、食欲減退 11 件、出血性胃潰瘍 9 件、心電図 QT 延長 5 件、嘔吐 5 件などであったが、いずれの事象についても使用上の注意への記載などすでに必要な対応が行われていることから、新たな対応は必要ないと考える旨、申請者は説明した。

未知の副作用として、血小板減少症、心不全、低血糖症、腸閉塞、腎出血、好酸球増加などが認められたが、他の要因（患者背景、併用薬等）の関連性が考えられ本剤との関連性が低い症例及び情報不足のため評価困難な症例であることから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わないこととした。

なお、再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用と考えられる症例が 11 例（特定使用成績調査 2 例、自発報告 9 例）集積された。

ワルファリンカリウムとの相互作用については、本剤との併用によりプロトロンビン時間短縮が生じた 2 例について検討し、1 例は薬剤の血中濃度値などが得られず情報不足のため評価困難であったが、もう 1 例は本剤の増量によりワルファリンカリウムの血中濃度が増加していることから、本剤との関連性が否定できないため、引き続き情報の収集に努めることとした。

また、他の 9 例については、情報不足で評価困難なもの 8 例（うち 3 成分については、相互作用による血中濃度上昇についてすでに使用上の注意に記載し注意喚起を行っている）、本剤との相互作用が起きた可能性の低いもの 1 例であった。

以上より、いずれの症例も本剤との関連性が明確でないため、特に新たな対応は行わないこととした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 2 月現在、米国など 79 カ国で承認され、市販されている。再審査期間中に提出された外国の措置調査報告は 11 報あった。これらについて申請者は以下のように説明している。外国添付文書改訂等に基づく本剤の新たな副作用情報に関する 6 報は低血圧、不整脈、低カルシウム血症、QT 延長に関するものであり、すでに本邦の添付文書にて注意喚起している内容である。回収情報 2 報は本剤の製造工程とは関連がない情報であった。相互作用情報 1 報は CYP2D6 阻害剤とタモキシフェンの相互作用に関する情報であり、当該情報から本剤とタモキシフェンの効果減弱との関連性を判断することはできない。小児に対する使用上の注意喚起 2 報は、1 報は治験中止に関するもの、もう 1 報は小児患者を含めたシナカルセット塩酸塩投与患者における低カルシウム血症に関する注意喚起に係るものであったが、本剤の国内臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、承認後の自発報告にて小児症例の集積は

3 例のみであり、いずれもすでに添付文書にて注意喚起している内容であることから、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

再審査期間中に安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した安全性及び有効性に関する研究報告は 2 件あった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 件は、シナカルセト長期投与後の中断において、intact PTH の上昇の可能性に関する報告であるが、症例数が 6 例と少ない上、本研究の結果は intact PTH 上昇がベースラインを大幅に超えるものではなく、また、intact PTH 上昇に伴う有害事象の報告はなかった。もう 1 件は、腎移植後の持続性副甲状腺機能亢進症の治療にシナカルセトを用いたところ、投与 1 ヶ月目より eGFR の低下が認められ、移植腎の機能低下が示唆されたとの報告であるが、eGFR の低下については、投与前の eGFR が $43\pm 19\text{mL/min}$ であるのに対して最も低値であった 2 ヶ月目の eGFR が $39\pm 16\text{mL/min}$ と顕著な低下ではなく、さらに 12 ヶ月間継続投与する中でクレアチニンと eGFR の低下は悪化しておらず、特に問題となるレベルではなかった。以上より、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上