

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）



剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	レグパラ錠 12.5mg：1錠中にシナカルセット塩酸塩 13.78 mg （シナカルセットとして 12.5 mg）含有 レグパラ錠 25mg：1錠中にシナカルセット塩酸塩 27.55 mg （シナカルセットとして 25 mg）含有 レグパラ錠 75mg：1錠中にシナカルセット塩酸塩 82.65 mg （シナカルセットとして 75 mg）含有		
一般名	和名：シナカルセット塩酸塩（JAN） 洋名：Cinacalcet Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日		レグパラ錠 12.5 mg	レグパラ錠 25 mg レグパラ錠 75 mg
	製造販売承認年月日	2015年2月10日	2007年10月19日
	薬価基準収載年月日	2015年5月29日	2007年12月14日
	発売年月日	2015年6月16日	2008年1月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>		

本IFは2019年11月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	14
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 一般名	3	2. 薬理作用	31
3. 構造式又は示性式	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	35
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	39
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	40
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	40
		5. 代謝	41
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	43
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 透析等による除去率	44
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	45
		2. 禁忌内容とその理由	45
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
2. 製剤の組成	8	5. 重要な基本的注意とその理由	45
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	48
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	50
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
7. 溶出性	9	10. 過量投与	61
8. 生物学的試験法	10	11. 適用上の注意	61
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. その他の注意	62
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
11. 力価	10	1. 薬理試験	63
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

2. 毒性試験	65
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	69
2. 有効期間又は使用期限	69
3. 貯法・保存条件	69
4. 薬剤取扱い上の注意点	69
5. 承認条件等	69
6. 包装	70
7. 容器の材質	70
8. 同一成分・同効薬	70
9. 国際誕生年月日	70
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	71
11. 薬価基準収載年月日	71
12. 効能又は効果追加, 用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	71
13. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	71
14. 再審査期間	72
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	72
16. 各種コード	72
17. 保険給付上の注意	72
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	75
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	78
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料	81

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

レグパラ®の有効成分であるシナカルセト塩酸塩（Cinacalcet Hydrochloride）は、副甲状腺細胞の膜表面に存在するカルシウム（Ca）受容体にアロステリック※に作用し、血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇した場合と同様に、副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌を抑制する calcimimetics と称される化合物のひとつである。

calcimimetics は、長い間不明であった副甲状腺の有する細胞外 Ca 感知機構の解明と並行して見出された低分子化合物であり、血清 Ca 濃度を上昇させずに PTH 分泌を抑制する性質を有する。

麒麟麦酒株式会社（現 協和キリン株式会社）は、NPS Pharmaceuticals Inc. (USA) よりシナカルセト塩酸塩を導入し、非臨床試験成績および先行する海外臨床試験成績を検討した結果、国内においてもシナカルセト塩酸塩を維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）治療薬として開発することは、従来の 2HPT 治療の課題であった血清 Ca 濃度、血清リン（P）濃度および  $\text{Ca}\times\text{P}$  積のコントロールの観点からも意義深いとの判断に至り、2000 年より国内での臨床試験を開始した。その後、2007 年に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果として承認され、2008 年 1 月に発売に至った。

レグパラ®は、透析患者の 2HPT 治療において、血清 intact PTH（iPTH）濃度のみならず、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度および  $\text{Ca}\times\text{P}$  積を低下させるという特徴を有している。

海外では、1997 年より Amgen Inc. (USA) が主に米国と欧州（EU）で臨床試験を開始した。2013 年 2 月現在、米国および欧州などで「透析患者における 2HPT」に加え、「副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症」および「副甲状腺摘出術が施行不能又は禁忌の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高 Ca 血症」の効能・効果が承認されている。

一方、本邦でも、2009 年 8 月に、日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会および日本内分泌学会より、「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（検討会議）に、「副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症」を効能・効果とする適応追加の要望書が提出され、2010 年 8 月に開催された検討会議において、「医療上の必要性の規準に該当する」と判断され、協和発酵キリン株式会社（現 協和キリン株式会社）は厚生労働省より「副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症」の適応についての開発要請を受けた。さらに、難治性 PHPT の適応取得が望まれていることを踏まえ、副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症および難治性 PHPT に伴う高 Ca 血症患者を対象としたレグパラ®の開発に着手した。その後、副甲状腺癌および難治性 PHPT に伴う高 Ca 血症に対する治療薬として、2012 年 12 月 11 日に希少疾病用医薬品として指定を受け、2014 年 2 月に副甲状腺癌ならびに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 Ca 血症の効能・効果追加が承認された。

さらに、きめ細かな用量調整のために 12.5 mg 錠の開発が進められ、2015 年 2 月 10 日に製造販売が承認されたことにより、12.5 mg 幅での減量が可能となり、2015 年 6 月に 12.5 mg 錠の販売が開始された。

※アロステリック作用：実際の活性部位以外の場所に別のエフェクターが結合することで生じる作用



## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

### ■維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

- ・ Ca 受容体に直接作用する二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）治療薬である\*。（「VI.2.薬理作用」の項参照）
  - ※効能・効果：維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- ・ 透析施行中の 2HPT 患者において、血清 iPTH 濃度が低下した。また、血清 P 濃度・血清 Ca 濃度についても低下が認められた。（「V.3.(5)2 比較試験」の項参照）
- ・ 2HPT に伴う副甲状腺細胞増殖・骨密度低下・骨強度低下の抑制が認められた（ラット）。（「VI.2.(2)4 副甲状腺細胞増殖抑制作用」「VI.2(2)5 骨障害抑制効果」の項参照）

### ■下記疾患における高カルシウム血症

- ・ 副甲状腺癌
- ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
- ・ 副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者において、国内外の臨床試験で、血清 Ca 濃度が低下した。（「V.3.(5)3 <副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症>」の項参照）

### ■副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ・ 重大な副作用
    - 低カルシウム血症・血清カルシウム減少（13.7%）、QT 延長（5.3%）、消化管出血、消化管潰瘍（頻度不明）、意識レベルの低下（0.2%）、一過性意識消失（0.2%）、突然死（0.3%）
  - ・ その他の副作用（5%以上）
    - 悪心・嘔吐（25.1%）、胃不快感（17.1%）、食欲不振、腹部膨満
- （「VIII.8. 副作用」の項参照）

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

レグパラ<sup>®</sup>錠 12.5mg

レグパラ<sup>®</sup>錠 25mg

レグパラ<sup>®</sup>錠 75mg

(2) 洋名：

REGPARA<sup>®</sup> TABLETS 12.5mg

REGPARA<sup>®</sup> TABLETS 25mg

REGPARA<sup>®</sup> TABLETS 75mg

(3) 名称の由来：

Regulator of parathyroid gland

(副甲状腺の制御)

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

シナカルセト塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

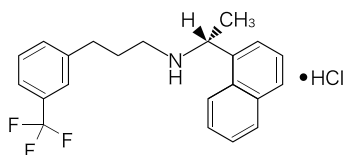
Cinacalcet Hydrochloride（JAN）

cinacalcet（INN）

(3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N・HCl

分子量：393.87



5.化学名 (命名法)

*N*-[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl) phenyl]propan-1-amine monohydrochloride

6.慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発略号 : KRN1493

7.CAS 登録番号

364782-34-3

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～帯微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：約 181℃

(5) 酸塩基解離定数：

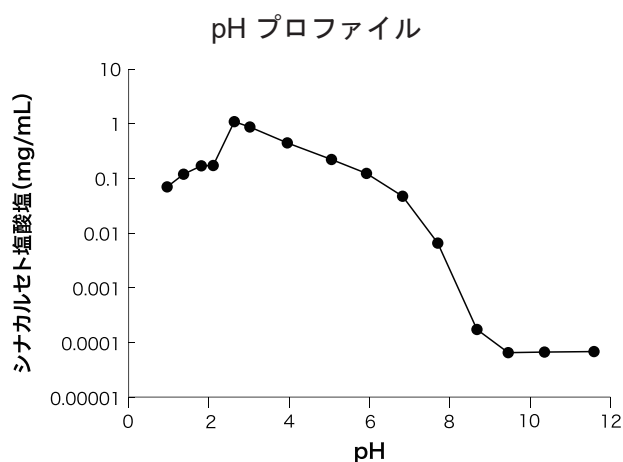
$pK_a$ ：5.75（第二級アミン基に対応する）

(6) 分配係数：

各種溶媒に対する  $K_p$  及び  $\text{LogP}$  を以下に示す。

被検液	$K_p$	$\text{LogP}$
水	14	1.1
pH5 Britton-Robinson の広域緩衝液	410	2.6
pH6 Britton-Robinson の広域緩衝液	1,400	3.1
pH7～10 Britton-Robinson の広域緩衝液	1,800 以上	3.3 以上
日局 崩壊試験法 第 1 液	770	2.9
日局 崩壊試験法 第 2 液	1,800 以上	3.3 以上
リン酸緩衝生理食塩水	1,800 以上	3.3 以上

(7) その他の主な示性値：



旋光度：約-25.0° ( $[\alpha]_D^{20}$ ：1g、エタノール（99.5）、10 mL、100 mm)

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

試験方法		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25±2℃ 60±5%RH 暗所	3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月	低密度ポリエチレン袋二重 小型ファイバードラム	変化なし
加速試験		40±2℃ 75±5%RH 暗所	1、3、6 ヶ月	低密度ポリエチレン袋二重 小型ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	50℃ 暗所 60℃ 暗所	3、6 ヶ月	褐色ガラスバイアル（密栓）	変化なし
	湿度	25℃ 暗所 90%RH	1、3 ヶ月	ガラス製秤量瓶（通気性確保）	変化なし
	光	25℃ 総照射量：121.0 万 lx・hr 205.4 W・h/m <sup>2</sup>	白色蛍光照射 42 日間 近紫外線照射 1 日間	ガラスシャーレ （ポリ塩化ビニリデンフィルム でカバー）	変化なし

## 3.有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 定性反応（塩化物）

## 4.有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー










#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

(1) 剤形の区別，外観及び性状：

剤形：フィルムコーティング錠

性状：

販売名	外形			色
レグパラ錠 12.5 mg	表面	裏面	側面	淡黄赤色
				
直径：6 mm 厚さ：3.4 mm 総重量：約 104 mg				
レグパラ錠 25 mg	表面	裏面	側面	淡緑色～淡黄緑色
				
直径：8 mm 厚さ：4 mm 総重量：約 207 mg				
レグパラ錠 75 mg	表面	裏面	側面	淡黄色
				
直径：8 mm 厚さ：4 mm 総重量：約 207 mg				

(2) 製剤の物性：

該当しない

(3) 識別コード：

レグパラ錠 12.5 mg：KR05（錠剤表、裏面）

レグパラ錠 25 mg：KR02（錠剤表、裏面）

レグパラ錠 75 mg：KR03（錠剤表、裏面）

(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

## 2.製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	レグパラ錠 12.5 mg	レグパラ錠 25 mg	レグパラ錠 75 mg
有効成分	1錠中 シナカルセト塩酸塩 13.78 mg (シナカルセトとして 12.5 mg)	1錠中 シナカルセト塩酸塩 27.55 mg (シナカルセトとして 25 mg)	1錠中 シナカルセト塩酸塩 82.65 mg (シナカルセトとして 75 mg)
添加物	黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール 400	青色 2 号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール 400	黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール 400

### (2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

### (3) その他：

該当しない

## 3.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4.製剤の各種条件下における安定性

### ■レグパラ錠 12.5mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 <sup>a)</sup>	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP	3,6,9,12,18,24,36 ヶ月	36 ヶ月安定	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP	1,3,6 ヶ月	安定	
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	シャーレ（開放）	3,6 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	90%RH	暗所	シャーレ（開放）	1,3 ヶ月	変化なし
	光	25℃	60%RH	白色蛍光ランプ	シャーレ（曝光）	総照度 120 万 lx・h 50 日間	変化なし
					シャーレ（遮光）		変化なし
					PTP（曝光）		変化なし
					PTP（遮光）		変化なし
	光	25℃	60%RH	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	シャーレ（曝光）	総照度 120 万 lx・h 50 日間 + 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 40 時間	変化なし
					シャーレ（遮光）		変化なし
					PTP（曝光）		変化なし
					PTP（遮光）		変化なし

-：制御せず

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、溶出性、含量等

■レグバラ錠 25mg・75mg

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果 <sup>c)</sup>
長期保存試験	25±2℃ 暗所 60±5%RH	3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月	PTP(PP/AL) <sup>a)</sup> /紙箱	水分の増加、25 mg 錠において色調の変化が認められたが、これらは本剤の純度や溶出性に影響を与えない
加速試験	40±2℃ 暗所 75±5%RH	1、3、6 ヶ月		
苛酷試験	温度 50℃ 暗所	3、6 ヶ月	PTP(PP/AL) <sup>a)</sup> /紙箱	25 mg 錠において類縁物質のわずかな増加、溶出速度の低下
	60℃ 暗所			類縁物質のわずかな増加、25 mg 錠において含量のわずかな低下、溶出速度の低下、色調の変化
	湿度 25℃ 暗所 90%RH	1、3 ヶ月	PTP(PP/AL) <sup>a)</sup> /紙箱	変化なし
	光 25℃ 総照射量： 121.0 万 lx・hr 205.4W・h/m <sup>2</sup>	白色蛍光照射 42 日間、 近紫外線照射 1 日間	PTP(PP/AL) <sup>a)</sup> /紙箱 シャーレ（ポリ塩化ビニリデンフィルムでカバーする）	変化なし 性状の変化、水分の増加、25 mg 錠において溶出速度の低下

[レグバラ錠 25 mg・75 mg 承認時データ]

a) 片面ポリプロピレン、片面アルミニウムの PTP 包装。

b) 通気性を確保し、かつ異物の混入を防ぐためにゆるく蓋をした。

c) 試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出性、水分、含量等

〈参考〉

分包包装における経時変化は以下のとおりであった。

保存形態	保存条件	保存期間	結果
グラシン紙分包包装 バックメイト分包紙 120 mm 巾グラシン無地； 高園産業株式会社	25℃ 75%RH	1、2、3 週間、1 ヶ月	3 週目から錠剤表面（側面）の一部に亀裂を認めたが、含量・溶出性・色調の変化は 1 ヶ月まで認められなかった。
	40℃	1 ヶ月	変化なし
セロポリ紙分包包装 バックメイト分包紙 120 mm 巾ダイヤモンド無地 (20μm)；高園産業株式会社	25℃ 75%RH	1、2、3 週間、1 ヶ月	3 週目から錠剤表面（側面）の一部に亀裂を認めたが、含量・溶出性・色調の変化は 1 ヶ月まで認められなかった。
	40℃	1 ヶ月	変化なし

(本試験は 25 mg 錠のみで実施)

## 5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7.溶出性

(方法) 日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50 rpm

試験液 0.01 mol/L 塩酸

(結果) 12.5 mg 錠：溶出率 95～105%

25 mg 錠：溶出率 87～102%

75 mg 錠：溶出率 87～101%

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

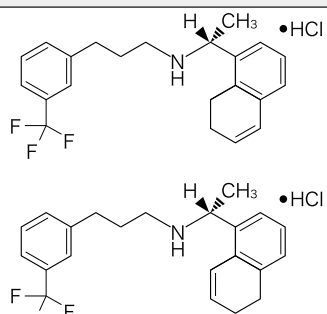
液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある化合物は次の通りである。

	名称 (化学名)	構造式
過還元体	MS360A( <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(7,8-ジヒドロナフタレン-1-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミン・塩酸塩) 又は MS360B( <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5,6-ジヒドロナフタレン-1-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミン・塩酸塩)	

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない



---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- 下記疾患における高カルシウム血症
  - ・副甲状腺癌
  - ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

### 2. 用法及び用量

#### <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25 mg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25～75 mg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100 mgを上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を25 mgとし、3週間以上の間隔をあけて行うこと。

#### <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25 mg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25～75 mg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回の増量幅を25 mg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75 mgを1日3回又は4回まで経口投与できる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

- 7.1. 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として9.0 mg/dL以上）を確認して投与を開始すること。
- 7.2. 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4 mg/dL以下に低下した場合は、下表のように対応すること。血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5 mgとすることを考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

血清カルシウム濃度	対応			
	処置		検査	増量・再開
	本剤の投与			
8.4 mg/dL 以下	原則として本剤の増量は行わない。 (必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。  心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4 mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5 mg/dL 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、8.4 mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0 g/dL未満）の場合には、補正值<sup>注)</sup>を指標に用いることが望ましい。

- 7.3. PTHが管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3ヵ月程度）は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

**<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>**

- 7.4. 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が8.4 mg/dL以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休薬し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が7.5 mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0 g/dL未満）の場合には、補正值<sup>注)</sup>を指標に用いることが望ましい。血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5 mgとすることを考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

注) 補正カルシウム濃度算出方法：

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

**〔解説〕**

**7.1. 投与開始時の血清カルシウム濃度**

本剤は血中カルシウムの低下作用を有するため、血清カルシウム濃度が低値の患者に投与された場合、血清カルシウム濃度が過度に低下し、テタニー、血圧低下及び心電図QT間隔延長などの血清カルシウム濃度低下に関連する事象を生じる可能性がある。したがって、患者の血清カルシウム濃度が低値でないことを確認したうえで、本剤の投与を開始することが必要である。二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験では、投与開始1週間前の補正血清カルシウム濃度が9.0 mg/dL以上という被験者エントリー基準を設定し、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤開始時の血清カルシウム濃度の目安として、9.0 mg/dL以上を設定した。

## 7.2. 血清カルシウム濃度の測定頻度、血清カルシウム濃度が低下した場合の対処及び血清カルシウム濃度の測定タイミング

### ・血清カルシウム濃度の測定頻度

以上より、血清カルシウム濃度の測定頻度は、本剤の開始時及び用量調整時には週1回とし、維持期には2週に1回以上測定することとした。また、血清カルシウム濃度が低下した場合には安全性に配慮し、週1回以上の測定とした。

### ・血清カルシウム濃度が低下した場合の対処

本剤は血中カルシウムを低下させるため、患者の血清カルシウム濃度が過度に低下した状態で本剤を増量又は継続することは、安全性の面で問題がある。したがって、血清カルシウム濃度に関して、本剤を増量を禁止する基準及び休薬すべき基準を設定した。設定にあたり、二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において採用され、安全性の面で血清カルシウム濃度の低下に関連すると考えられる大きな問題を生じなかった 8.4 mg/dL 及び 7.5 mg/dL をそれぞれ増量禁止及び休薬の基準として設定した。

なお、透析患者は低アルブミン血症の場合が多く、低アルブミン血症の場合には、血清アルブミン濃度で血清カルシウム濃度を補正したうえで、患者の血清カルシウム濃度の評価を行うことが適切とされている<sup>1)</sup>。したがって、本剤使用時の血清カルシウム濃度の評価においてもアルブミン補正が望ましいとした。

また、安全性に対する配慮から、本剤により血清カルシウム濃度の低下がみられた場合、更に血清カルシウム濃度が低下するのを防ぐために、カルシウム製剤やビタミンD製剤の投与及び本剤の減量を考慮することとした。

なお、12.5 mg 錠の臨床上的の位置付けを明確にするため、血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合における本剤の減量幅について記載した。

### ・血清カルシウム濃度の測定タイミング

血液透析（HD）及び腹膜透析（PD）施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした本剤の第Ⅱ相以降の試験においては、1日1回ほぼ同時刻の服薬とし、血清カルシウム濃度の検査は服薬前に実施した。これらの試験では、既述したように、補正血清カルシウム濃度が低下した際の増量禁止基準及び休薬基準をあらかじめ設定したうえで、検査直前の服薬からほぼ24時間後の検査結果に基づき、本剤の安全性を評価しながら試験を行ったが、安全性のうえで大きな問題は認められなかった。

一方、HD患者を対象とした臨床薬理試験（A03試験）において、補正血清カルシウム濃度は本剤投与8～12時間後に最低値となり、その後、投与前値に向けて回復することが明らかとなっている。すなわち、本剤投与後の血清カルシウム濃度は、服薬から検査までの時間の影響を受けるため、服薬後に検査を行うと血清カルシウム濃度の低下が過大に評価され、本剤の用量調整が適切に行われず、薬効が十分に得られない可能性がある。

したがって、本剤の臨床使用に際しては、補正血清カルシウム濃度が低下した際の増量禁止基準及び休薬基準を設定したうえで、検査を服薬前に実施することが望ましいとした。

[「Ⅷ.5.、Ⅷ.6.(1)、Ⅷ.8.(1)」の項参照]

### 7.3. PTH 濃度の測定頻度及びタイミング

#### ・ PTH 濃度の測定頻度

A10 試験では、血清 intactPTH 濃度は、本剤開始 1～2 週間後には安定したことより、本剤の効果を判定し、用量を調整するためには月 2 回の検査により評価することが適切であると判断した。また、A05、A07 及び A11 試験の 3 つの長期投与試験では、血清 intactPTH 濃度は、投与開始 3 ヶ月後から一定の値で推移したことより、血清 intactPTH 濃度が安定したことを確認した後は、検査頻度を月 1 回としても効果の判定及び安全性の評価に十分であると判断した。

#### ・ PTH 濃度の測定タイミング

HD 患者を対象とした臨床薬理試験（A03 試験）において、血清 intact PTH 濃度は本剤投与 4～12 時間後に最低値となり、その後、投与前値に向けて回復することが明らかとなっている。すなわち、本剤投与後の血清 intact PTH 濃度は、服薬から検査までの時間の影響を受けるため、服薬後に検査を行うと PTH 濃度の低下が過大に評価され、本剤の用量調整が適切に行われず、薬効が十分に得られない可能性がある。

したがって、本剤の臨床使用に際しては、PTH 濃度測定の検査を服薬前に実施することとした。

### 7.4. 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

二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした国内臨床試験結果に基づき、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おいても同様に、血清カルシウム濃度の測定頻度、血清カルシウム濃度が低下した場合の対処を設定した。

なお、12.5 mg 錠の臨床上の位置付けを明確にするため、血清カルシウム濃度や PTH のコントロールが困難な場合における本剤の減量幅について記載した。[「VIII.5.、VIII.6.(1)、VIII.8.(1)」の項参照]

## 3.臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ：

#### ■＜参考＞維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（国内評価資料）

試験番号	試験の種類	目的	対象（症例数 <sup>a</sup> ）
A14	臨床薬理試験 （食事の影響）	薬物動態	健康成人（16）
A08	臨床薬理試験 （第Ⅱ相）	生物学的同等性	健康成人（48）
A13	臨床薬理試験 （第Ⅲ相）	生物学的同等性	健康成人（48）
A01	臨床薬理試験 （単回投与）	安全性 薬物動態	健康成人（18）
A02	臨床薬理試験 （反復投与）	安全性 薬物動態	健康成人（8）

試験番号	試験の種類	目的	対象（症例数 <sup>a</sup> ）
A03	臨床薬理試験 （単回投与）	安全性 薬物動態	二次性副甲状腺機能亢進症患者（8） （血液透析施行中）
A15	臨床薬理試験 （デキストロメトルフェンの 薬物動態に対する影響）	薬物動態	健康成人（24）
A06	ランダム化二重盲検 群間比較用量反応試験 （第Ⅱ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（90） （血液透析施行中）
A10	プラセボ対照ランダム化 二重盲検比較試験 （第Ⅲ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（72） （血液透析施行中）
A04	用量反応試験 （第Ⅱ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（77） （血液透析施行中）
A05	長期投与試験 （第Ⅱ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（65） （血液透析施行中）
A07	長期投与試験 （第Ⅱ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（105） （血液透析施行中）
A12	一般臨床試験 （第Ⅲ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（29） （腹膜透析施行中）
A11	長期投与試験 （第Ⅲ相）	有効性 安全性	二次性副甲状腺機能亢進症患者（200） （血液透析施行中）

a:シナカルセト投与症例数

■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

試験番号 実施地域	試験の種類	目的	対象（症例数 <sup>a</sup> ）	資料区分
101 国内	第Ⅲ相	有効性 安全性	副甲状腺癌患者（5） 難治性 PHPT*患者（2）	評価
204 海外	第Ⅱ相	有効性 安全性	副甲状腺癌患者（29） 難治性 PHPT 患者（17）	評価
125 海外	第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	PHPT 患者 （QD 期：32、BID 期：16）	参考
120 海外	第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	PHPT 患者（40）	参考
159 海外	第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	120 試験を完了した PHPT 患者（45）	参考
160 海外	第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	PHPT 患者（6）	参考

a:シナカルセト投与症例数

※:PHPT（Primary hyperparathyroidism：原発性副甲状腺機能亢進症）



## (2) 臨床効果：

### 〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

#### 1.国内第Ⅲ相試験(血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 143 例（本剤 72 例、プラセボ 71 例）を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 1 回 25 mg より投与開始し、100 mg までの範囲で用量調整を行い 14 週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清 intactPTH 濃度が目標値（250 pg/mL 以下）に達した被験者の割合は、本剤で 51.4%、プラセボで 2.8% であり、本剤ではプラセボと比較し有意に高かった（ $\chi^2=42.521$ 、 $p<0.001$ ）<sup>2)</sup>。

副作用発現頻度は 73.6%（53/72 例）であった。主な副作用は、悪心 33.3%（24/72 例）、胃不快感 22.2%（16/72 例）、嘔吐 19.4%（14/72 例）、倦怠感 9.7%（7/72 例）及び消化不良 8.3%（6/72 例）であった。

2) Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 23(1) : 328-335, 2008(PMID:17717030)

#### 2.国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 369 例を対象に、本剤を投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果は以下の通りであった。<sup>3~5)</sup>

注 1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する本剤の開始用量は 1 日 1 回 25 mg である。

3) 秋澤忠男 他：腎と透析 63(1) : 119-131, 2007

4) 田原英樹 他：腎と透析 63(2) : 275-288, 2007

5) Shigematsu T. et al. : Am. J. Nephrol. 29(3) : 230-236, 2009(PMID:18797166)

#### 3.国内第Ⅲ相試験(腹膜透析)

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 例を対象に、本剤を 1 日 1 回 25 mg より投与開始し、100 mg までの範囲で用量調整を行い、16 週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清 intact PTH 濃度が目標値（250 pg/mL 以下）に達した被験者の割合は 24.1% であり、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤の血清 intact PTH 濃度低下効果が確認された<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度は 75.9%（22/29 例）であった。主な副作用は、悪心 41.4%（12/29 例）、嘔吐、胃不快感 各 20.7%（6/29 例）、食欲不振 17.2%（5/29 例）、腹部膨満、血中カルシウム減少、血圧低下及び低カルシウム血症 各 6.9%（2/29 例）であった。

6) 窪田実 他：腎と透析 63(3) : 423-435, 2007

### 〈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〉

#### 4.国内第Ⅲ相試験

副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症患者 5 例、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伴う高カルシウム血症患者 2 例を対象に、本剤 1 回 25 mg を 1 日 2 回より投与開始し、1 回 75 mg 1 日 3 回までの範囲で用量調整を行い、経口投与した。用量調整期終了時（投与期間 4~13 週間）には、補正血清カルシウム濃度は 7 例中 5 例でベースライン値から 1.0 mg/dL 以上減少し、5 例で 10.3 mg/dL 以下に低下した<sup>7)</sup>。

副作用の発現頻度は100% (7/7例)であった。主な副作用は、悪心57.1% (4/7例)、嘔吐42.9% (3/7例)、胃食道逆流性疾患28.6% (2/7例)、便秘、胃炎、口腔内不快感、肝障害、血中亜鉛減少、低比重リポ蛋白増加、体重減少、筋痙縮、頭痛及び感覚鈍麻各14.3% (1/7例)であった。

7) 社内資料：副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者を対象とした本剤の効果(2014年2月21日承認、CTD2.7.6.4)

## 5. 海外第Ⅱ相試験

副甲状腺癌患者29例、副甲状腺摘出術が禁忌又は摘出後に再発し、血清カルシウム濃度が12.5 mg/dLを超えた原発性副甲状腺機能亢進症患者17例を対象に、本剤1回30 mgを1日2回より投与開始し、1回90 mg 1日4回までの範囲<sup>注2)</sup>で用量調整を行い、経口投与した。用量調整期終了時(投与期間1~22週間)には、血清カルシウム濃度は46例中33例(71.7%)でベースライン値から1.0 mg/dL以上減少し、14例(30.4%)で10.3 mg/dL以下に低下した<sup>8,9)</sup>。

副作用発現頻度は84.8% (39/46例)であった。主な副作用は、悪心58.7% (27/46例)、嘔吐41.3% (19/46例)、錯感覚15.2% (7/46例)、体重減少及び食欲減退各8.7% (4/46例)、無力症、脱水、筋痙縮及び頭痛各6.5% (3/46例)であった。

注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に対する本剤の開始用法・用量は1回25 mgを1日2回であり、最高用法・用量は1回75 mgを1日4回である。

8) Silverberg S.J et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 (10) : 3803-3808, 2007(PMID:17666472)

9) Marcocci C. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (8) : 2766-2772, 2009(PMID:19470620)

### (3) 臨床薬理試験：

#### 1) 単回投与試験 (A01 試験)<sup>10)</sup>

健康成人男子を対象に、本剤(25、50、100 mg)及びプラセボを空腹時に単回経口投与した(50 mgは食後投与も行い、予備的な食事の影響の検討も行った)[本剤群18例、プラセボ群6例]。

副作用は、100 mg群で6例中3例(50.0%)に、50 mg群では空腹時投与と食後投与の各ステップでそれぞれ6例中2例(33.3%)に、25 mg群で6例中2例(33.3%)に認められたが、プラセボ群では認められなかった。複数例に認められた事象は、100 mg群では嘔気が3例、感覚減退が2例、50 mg群(食後)では血中ガストリン増加が2例であったが、いずれも軽度であった。また、食事の顕著な影響は認められなかった。

10) 東純一 他：薬理と治療 35(9)：941-951, 2007

#### 2) 反復投与試験 (A02 試験)<sup>11)</sup>

健康成人男子を対象に、本剤50 mg及びプラセボを1日1回、7日間反復経口投与した[本剤群8例、プラセボ群6例]。



副作用は、本剤群で 8 例中 4 例 (50.0%) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。複数例に認められた事象は、感覚減退が 3 例 (37.5%)、軟便が 2 例 (25.0%) であったが、いずれも程度は軽度であった。

11) 東純一 他：薬理と治療 35(9)：953-962, 2007

#### (4) 探索的試験：

##### <血液透析>

##### ■個体内漸増法による用量反応試験 (第Ⅱ相) (A04 試験) <sup>12)</sup>

##### 試験デザイン

非盲検、個体内用量調整試験

##### 対 象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

##### 主な登録基準

- ・ 12 週間以上の透析歴を有し、週 3 回の血液透析を施行している満 20 歳以上 75 歳未満の安定期慢性腎不全患者
- ・ 前観察開始 2 週間以上経過した後に、1 週間間隔で測定した 2 回の血清 intactPTH 濃度 (最大透析間隔後の透析開始前に測定) が共に 300 pg/mL 以上の患者
- ・ 本登録前 2 週間以内に測定した最大透析間隔後の補正血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の患者

##### 主な除外基準

- ・ 本登録前 24 週間以内に副甲状腺摘除術 (PTx) が施行されている患者

##### 試験方法

本剤を 1 日 1 回 12.5 mg より投与を開始し、3 週間ごとに 25 mg、50 mg と漸増しながら 9 週間投与した。

##### 主要評価項目

- ・ 各用量投与終了時における血清 intactPTH 濃度 30%以上の低下達成率

##### 主な副次評価項目

- ・ 各用量投与終了時の血清 intact PTH 濃度

症例数 (安全性解析対象被験者、括弧内は有効性解析対象被験者)

77 (72) 例

##### 結 果

##### ●主要評価項目

- ・ 各用量投与終了時における血清 intactPTH 濃度 30%以上の低下達成率  
各用量投与終了時における血清 intactPTH 濃度 30%以上の低下達成率は、12.5、25 及び 50 mg 投与終了時で、それぞれ 11.1% (8/72 例)、31.3% (20/64 例) 及び 64.3% (36/56 例) であり、投与量の増加に伴い達成率が増加した。投与終了時点での 30%以上低下達成率は 58.3% (42/72 例) であった。

##### ●主な副次評価項目

- ・ 各用量投与終了時の血清 intact PTH 濃度  
投与開始日において血清 intactPTH 濃度 (平均値±標準偏差) は 753.4±518.1 pg/mL であったが、12.5 mg 投与終了時には 698.8±477.9 pg/mL、25 mg 投与終了時には

645.7±493.4 pg/mL 及び 50 mg 投与終了時には 535.7±407.6 pg/mL であり、投与量の増加に伴って低下が認められた。

●安全性

副作用は 77 例中 38 例 (49.4%) に認められた。発現時投与量別の副作用は 12.5 mg で 77 例中 10 例 (13.0%)、25 mg で 75 例中 16 例 (21.3%) および 50 mg で 63 例中 21 例 (33.3%) であり、投与量の増加に伴い発現割合の増加が認められた。器官別大分類別の発現割合では、いずれの投与量においても胃腸障害に分類される事象が高く、投与量の増加に従い発現割合の増加が認められた。

死亡に至った副作用は、脳出血が 1 例認められた。本剤との明らかな関連を示唆する所見は認められなかったが、他に明確な原因を特定することができないことから、本剤投与期間中に発現した事象であり、関連性を完全に否定することはできず、因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

12) 秋澤忠男 他：腎と透析 62(6)：1097-1111, 2007

【本剤の承認された用法及び用量】(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 25 mg 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 25～75 mg 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 100 mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25 mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

＜血液透析＞

■ランダム化二重盲検群間比較用量反応試験 (第 II 相) (A06 試験) <sup>13, 14)</sup>

試験デザイン

プラセボ対照、ランダム化二重盲検、並行群間比較試験

対 象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

- ・週 3 回の血液透析を受け、12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・前観察開始 2 週間後及び 3 週間後の最大透析間隔後の透析前に測定した血清 intactPTH 濃度が共に 300 pg/mL 以上の患者
- ・前観察開始 3 週間後の最大透析間隔後の透析前に測定した補正血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上 11.5 mg/dL 以下の患者

主な除外基準

- ・本登録前 24 週間以内に PTx を施行された患者
- ・前観察開始後に副甲状腺インターベンション療法を受けた患者

試験方法

本剤 (12.5、25 及び 50 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回、3 週間連日経口投与した。

主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度変化率

## 主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

120 (109) 例

## 結 果

### ●主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intact PTH 濃度変化率

投与終了時における血清 intact PTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、12.5mg 群、25mg 群及び 50 mg 群で、それぞれ 0.87±22.47%、-6.31±21.57%、-16.34±19.36%及び-26.26±22.51%であり、25 mg 群及び 50 mg 群では、プラセボ群と比較して有意な変化が認められた（ $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、Tukey の多重比較法）。

### ●主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度

投与終了時における血清 intactPTH 濃度（平均値±標準偏差）はプラセボ群、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で、それぞれ 690.7±298.8 pg/mL、666.1±284.8 pg/mL、594.6±324.4pg/mL 及び 523.0±269.7pg/mL であり、プラセボ群に比較して 12.5 mg 群では明らかな差は認められなかったが、25 mg 及び 50 mg 群では用量の増加に伴って低値を示した。

### ●安全性

副作用は、プラセボ群、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群において、それぞれ、30 例中 3 例（10.0%）、29 例中 9 例（31.0%）、30 例中 6 例（20.0%）、31 例中 15 例（48.4%）認められた。本剤群で認められた主な副作用は、低カルシウム血症〔12.5 mg 群 1 例（3.4%）、25 mg 群 2 例（6.7%）、50 mg 群 6 例（19.4%）〕、嘔気〔50 mg 群 7 例（22.6%）〕、嘔吐〔25 mg 群 2 例（6.7%）、50 mg 群 4 例（12.9%）〕であった。

本剤群では、副作用の発生頻度は 12.5 mg 群及び 25 mg 群では同程度であったが、それらに比較し 50 mg 群では上昇した。また、副作用のため試験の中止に至った患者数は、12.5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群において、それぞれ、2 例（6.9%）、1 例（3.3%）、6 例（19.4%）であり、50 mg 群では他の群よりも多かった。なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

13) Akiba T. et al. : Ther. Apher. Dial. 12(2) : 117-125, 2008(PMID: 18387159)

14) 社内資料：二次性副甲状腺機能亢進症を伴う血液透析患者を対象とした KRN1493 ランダム化二重盲検群間比較用量反応試験（第Ⅱ相）（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.8）

【本剤の承認された用法及び用量】（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 25 mg 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 ～75 mg 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 100 mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25 mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。

## 2) 比較試験：

### <血液透析>

#### ■ プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（第Ⅲ相）（A10 試験）<sup>2, 15)</sup>

#### 試験デザイン

プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験

#### 対 象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

#### 主な登録基準

- ・週 3 回の血液透析を受け、登録時までに 16 週間以上の血液透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・前観察開始 2 週後及び 3 週後の最大透析間隔後の透析前に測定した血清 intactPTH 濃度が共に 300 pg/mL 以上の患者
- ・前観察開始 3 週後の最大透析間隔後の透析前に測定した補正血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者

#### 主な除外基準

- ・登録前 24 週間以内に PTx を施行された患者
- ・前観察期間に副甲状腺インターベンション療法を受けた患者

#### 試験方法

本剤又はプラセボを 1 日 1 回 14 週間連日経口投与した（本剤は 25 mg より投与を開始し、血清 intact PTH 濃度 250 pg/mL 以下を目標に 100 mg までの範囲で用量を調整）。

#### 主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率

#### その他の評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度
- ・投与終了時における補正血清カルシウム濃度
- ・投与終了時における血清リン濃度
- ・投与終了時における Ca×P 積
- ・投与終了時における骨代謝パラメータ（骨型 ALP 濃度、TRACP 濃度、オステオカルシン濃度）

#### 症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

143 (143) 例

#### 結 果

##### ●主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率  
投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成有効率は、本剤群で 51.4% (37/72 例)、プラセボ群で 2.8% (2/71 例) であり、本剤群ではプラセボ群と比較し有意に高かった ( $p < 0.001$  ;  $\chi^2$  検定)。

##### ●その他の評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度

投与終了時における血清 intactPTH 濃度の平均値は、本剤群では 311.4 pg/mL (95%CI : 261.6~361.3 pg/mL) であり、プラセボ群では 643.2 pg/mL (95%CI : 562.1~724.3 pg/mL) であった。プラセボ群に対する本剤群の投与終了時の血清 intactPTH 濃度の平均値の差は、-331.7 pg/mL (95%CI : -425.8~-237.7 pg/mL) であった。

・投与終了時における補正血清カルシウム濃度

投与終了時における補正血清カルシウム濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤群では 9.29±0.82 mg/dL、プラセボ群では 10.24±0.64 mg/dL であった。

・投与終了時における血清リン濃度

投与終了時における血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤群では 5.55±1.48 mg/dL、プラセボ群では 6.05±1.49 mg/dL であった。

・投与終了時における Ca×P 積

投与終了時における Ca×P 積 (平均値±標準偏差) は、本剤群では 51.62±14.71(mg/dL)<sup>2</sup>、プラセボ群では 61.83±14.74(mg/dL)<sup>2</sup> であった。

・投与終了時における骨代謝パラメータ (骨型 ALP 濃度、TRACP 濃度、オステオカルシン濃度)

投与終了時における骨型 ALP 濃度、オステオカルシン濃度および TRACP 濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤群では 46.60±51.98 U/L、107.9±66.9 ng/mL および 8.02±2.37 IU/L、プラセボ群では 43.86±25.95 U/L、169.5±90.7 ng/mL および 9.59±2.92 IU/L であった。

●安全性

副作用は、本剤群で 72 例中 53 例 (73.6%)、プラセボ群では 71 例中 34 例 (47.9%) に認められ、主な副作用は両群共に器官別大分類の胃腸障害に分類されるものであった。本剤群の主な副作用は、悪心が 24 例 (33.3%)、胃不快感が 16 例 (22.2%)、嘔吐が 14 例 (19.4%)、倦怠感が 7 例 (9.7%)、消化不良が 6 例、下痢、頭痛及び四肢痛が各 5 例 (6.9%)、低カルシウム血症、腎性貧血、心電図 QT 補正間隔延長、食欲不振及び食欲減退が各 4 例 (5.6%) であった。なお、本剤群で死亡が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。その他の重篤な副作用は認められなかった。

2) Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 23(1) : 328-335, 2008(PMID:17717030)

15) 社内資料 : 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 (第Ⅲ相) (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6.2.9)

3) 安全性試験 :

<血液透析>

■長期投与試験Ⅲ (第Ⅲ相) (A11 試験) <sup>5, 16)</sup>

試験デザイン

非盲検、個体内用量調整試験

対 象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

### 主な登録基準

- ・週3回の血液透析を受け、登録時まで16週間以上の血液透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・前観察開始2週間及び3週間後の最大透析間隔後の透析前に測定した血清 intactPTH 濃度が共に 300 pg/mL 以上の患者
- ・前観察開始3週間後の最大透析間隔後の透析前に測定した補正血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者

### 主な除外基準

- ・登録前24週間以内に PTx を施行された患者
- ・前観察期間に副甲状腺インターベンション療法を受けた患者

### 試験方法

被験者の血清 intact PTH 濃度 250 pg/mL 以下を目標に、本剤の開始用量を 25 mg とし、その後 25~100 mg の範囲で用量を調整しながら、1日1回52週間連日経口投与した。

### 主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率

### 主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

200（199）例

### 結果

#### ●主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率  
投与終了時に血清 intact PTH 濃度が 250 pg/mL 以下の達成率は 57.8%（115/199例）であり、95%CI は 50.6%~64.7%であった。

#### ●主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度  
投与終了時における血清 intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は 294.5±265.8 pg/mL であった。投与開始時の血清 intact PTH 濃度は 640.5±297.2 pg/mL であったが、投与開始24週間後では 285.9±233.4 pg/mL、投与開始52週間後では 278.4±264.6 pg/mL と低下した。血清 intact PTH 濃度の投与開始52週間後における変化率（平均値±標準偏差）は投与開始時の -55.36±28.61%であった。

#### ●安全性

副作用は、200例中145例（72.5%）に発現した。主な副作用は、胃不快感が43例（21.5%）、悪心が28例（14.0%）、嘔吐が19例（9.5%）、低カルシウム血症が18例（9.0%）、食欲不振が15例（7.5%）、腹部膨満が14例（7.0%）、上腹部痛が12例（6.0%）、便秘及び血中カルシウム減少が各11例（5.5%）であった。

器官別大分類別では、胃腸障害に分類されるものが最も多く認められ、112例（56.0%）であった。次いで、代謝及び栄養障害が39例（19.5%）、臨床検査が38例（19.0%）であった。



死亡に至った副作用として、突然死が 2 例に認められた。また、死亡以外の重篤な副作用は 7 例 (3.5%) に 9 件 (倦怠感、肝機能異常、C 型肝炎、食欲不振、脊柱管狭窄症、腎細胞癌、大腸癌、意識レベルの低下及び腎出血) 認められた。

5) Shigematsu T. et al. : Am. J. Nephrol. 29(3) : 230-236, 2009(PMID:18797166)

16) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 長期投与試験Ⅲ (第Ⅲ相) (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6.2.14)

#### <腹膜透析>

#### ■一般臨床試験 (第Ⅲ相) (A12 試験) <sup>6)</sup>

##### 試験デザイン

非盲検、個体内用量調整試験

##### 対 象

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

##### 主な登録基準

- ・登録前 16 週間以上の腹膜透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・前観察開始時及び前観察開始 2 週後に測定した血清 intact PTH 濃度がいずれも 300 pg/mL 以上の患者
- ・前観察開始 2 週後に測定した補正血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者

##### 主な除外基準

- ・登録前 24 週間以内に PTx を施行された患者
- ・前観察開始後に副甲状腺インターベンション療法を受けた患者

##### 試験方法

被験者の血清 intact PTH 濃度 250 pg/mL 以下を目標に、本剤の開始用量を 25 mg とし、その後 25~100 mg の範囲で用量を調整しながら、1 日 1 回 16 週間連日経口投与した。

##### 主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率

##### 主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intact PTH 濃度

症例数 (安全性解析対象被験者、括弧内は有効性解析対象被験者)

29 (29) 例



## 結 果

### ●主要評価項目

- ・投与終了時における血清 intactPTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率  
投与終了時における血清 intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率は、24.1% (7/29 例、95%CI : 10.3~43.5%) であった。

### ●主な副次評価項目

- ・投与終了時における血清 intact PTH 濃度  
血清 intact PTH 濃度 (平均値±標準偏差) は、投与開始時 833.1±846.0 pg/mL であり、本剤投与開始後、徐々に低下し、投与 8 週後には 636.1±996.8 pg/mL、投与終了時には 672.9±1282.1 pg/mL であった。

### ●安全性

副作用は、29 例中 22 例 (75.9%) に発現した。主な副作用は、悪心が 12 例 (41.4%)、嘔吐及び胃不快感が各 6 例 (20.7%)、食欲不振が 5 例 (17.2%) であった。

死亡に至った副作用は認められなかったが、死亡以外の重篤な副作用として、血小板減少症が 1 例 (3.4%) に発現した。

6) 窪田実 他 : 腎と透析 63(3) : 423-435, 2007

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

### ■第 III 相臨床試験 (101 試験)<sup>7)</sup>

#### 試験デザイン

非盲検、個体内用量調整試験

#### 対 象

副甲状腺癌患者、難治性 PHPT 患者に伴う高カルシウム血症患者

#### 主な登録基準

以下のいずれかの患者

- ・副甲状腺癌と診断されており、直近のスクリーニング検査の補正血清カルシウム濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者
- ・難治性 PHPT 患者 (初回手術前・手術後再発にかかわらず、副甲状腺腫の局在診断が不可能な患者、又は合併症等のため PTx が不可能な患者で、スクリーニング検査の補正血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL を超えている PHPT 患者)

#### 主な除外基準

- ・副甲状腺癌、非黒色腫性皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌以外に、登録前 5 年以内に悪性腫瘍と診断された患者
- ・副甲状腺癌治療以外の目的で抗がん剤による化学療法を受けている患者
- ・副甲状腺癌以外の悪性腫瘍による高カルシウム血症と診断された患者

#### 試験方法

用量調整期及び維持期からなり、用量調整期では被験者ごとに本剤の用法・用量を決定し、維持期では決定された用法・用量で本剤を長期間投与した。

・用量調整期

本剤 25 mg を 1 日 2 回より投与を開始し、補正血清カルシウム濃度が 10.0 mg/dL 以下に低下するまで 2 週間以上同一用量（最大 1 回 75 mg 1 日 4 回）を経口投与し、増量の可否を治験責任医師等が判断した。なお、治験責任医師等が増量不要又は不可能と判断した時点で維持期に移行した。ただし、有害事象の発現等により、増量が不可能と治験責任医師等が判断した場合は、その時点の用量又は 1 段階低い用量で維持期に移行することとした。

・維持期

用量調整期に決定された用法・用量で本剤を投与した。なお、補正血清カルシウム濃度が許容できないレベルまで上昇し、かつ本剤の 1 日投与量が 300 mg に到達していない場合、用量調整期と同様の方法で更なる増量を可とした。

主要評価項目

- ・補正血清カルシウム濃度

主な副次評価項目

- ・血清 intact PTH 濃度

症例数（安全性解析対象集団、丸括弧内は有効性解析対象集団）

7 例〔副甲状腺癌患者：5 例、難治性 PHPT 患者：2 例〕（7 例〔副甲状腺癌患者：5 例、難治性 PHPT 患者：2 例〕）

結 果

●主要評価項目

- ・補正血清カルシウム濃度

用量調整期終了時（中止した被験者では最終検査時）では、7 例中 5 例での補正血清カルシウム濃度がベースライン値から 1.0 mg/dL 以上減少し、5 例で 10.3 mg/dL 以下に低下した。原疾患別では、用量調整期終了時の補正血清カルシウム濃度がベースライン値より 1.0 mg/dL 以上減少した被験者数は、副甲状腺癌患者 5 例中 3 例、難治性 PHPT 患者 2 例中 2 例、10.3 mg/dL 以下に低下した被験者数は、副甲状腺癌患者 5 例中 3 例、難治性 PHPT 患者 2 例中 2 例であった。

●主な副次評価項目

- ・血清 intact PTH 濃度

用量調整期終了時（又は中止時）に血清 intact PTH 濃度が低下した被験者数は、7 例中 4 例であり、原疾患別では、副甲状腺癌患者 5 例中 3 例、難治性 PHPT 患者 2 例中 1 例であった。

●安全性

7 例すべての被験者に副作用が発現した。主な副作用は、悪心が 4 例（57%）、嘔吐が 3 例（43%）、胃食道逆流性疾患が 2 例（29%）であった。死亡に至った副作用は認められなかったが、死亡以外の重篤な副作用として、嘔吐が 1 例（14%）認められた。

7) 社内資料：副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者を対象とした本剤の効果(2014 年 2 月 21 日承認、CTD2.7.6.4)

## ■副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (204 試験)

(外国人) <sup>8, 9, 17)</sup>

### 試験デザイン

非盲検試験

### 対 象

副甲状腺癌患者、難治性 PHPT 患者

### 主な登録基準

- ・副甲状腺癌患者、又は難治性 PHPT (PTx が禁忌又は摘出後に再発し、血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L) を超えた場合) の患者
- ・治験期間中は効果の高い方法で避妊することに合意できる患者

### 主な除外基準

- ・副甲状腺癌治療以外の目的で抗悪性腫瘍剤による化学療法を受けている患者
- ・副甲状腺癌、非黒色腫性皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌以外に、5 年以内に悪性腫瘍と診断された患者

### 試験方法

#### ①用量調整期

本剤 30 mg1 日 2 回の経口投与を開始し、血清カルシウム濃度が 10 mg/dL (2.5 mmol/L) 以下へ低下する又は有害事象により増量が不可能になるまで、2 週ごとに増量しながら 2~16 週間経口投与した。

#### ②維持期

用量調整期終了時の用法・用量で本剤の投与を継続するが、最高用量 (90 mg1 日 4 回) が投与されておらず、血清カルシウム濃度が許容できないレベルまで上昇した際には用量調整期と同様の方法で増量してもよいこととした。なお、治験期間は最大 4.5~5 年間とし、維持期では 8 週ごとに来院した。

### 主要評価項目

- ・用量調整期終了時の血清カルシウム濃度がベースライン値から 1 mg/dL 以上低下した被験者の割合

### 主な副次評価項目

- ・用量調整期終了時の血清カルシウム濃度が 10.3 mg/dL 以下に低下した被験者の割合
- ・血漿 intact PTH 濃度

症例数 (安全性解析対象集団、丸括弧内は有効性解析対象集団)

46 例 [副甲状腺癌患者 : 29 例、難治性 PHPT 患者 : 17 例]

(46 例 [副甲状腺癌患者 : 29 例、難治性 PHPT 患者 : 17 例])

### 結 果

#### ●主要評価項目

- ・用量調整期終了時の血清カルシウム濃度がベースライン値から 1 mg/dL 以上低下した被験者の割合

副甲状腺癌では 29 例中 18 例 (62%)、難治性 PHPT では 17 例中 15 例 (88%) の被験者で用量調整期終了時の血清カルシウム濃度がベースライン値から 1 mg/dL 以上低下した。

## ●主な副次評価項目

- ・ 用量調整期終了時の血清カルシウム濃度が 10.3 mg/dL 以下に低下した被験者の割合

副甲状腺癌では 29 例中 5 例 (17%)、難治性 PHPT では 17 例中 9 例 (53%) の被験者数で用量調整期終了時の血清カルシウム濃度が 10.3 mg/dL 以下であった。

- ・ 血漿 intact PTH 濃度

副甲状腺癌患者におけるベースライン時の血漿 intactPTH 濃度 (平均値±標準誤差) は 697.3±93.9 pg/mL であった。用量調整期終了時 (中止した被験者では最終検査時) の血漿 intactPTH 濃度は 592.6±67.7 pg/mL、ベースラインからの変化率は -6.11±7.27% であった。その後、血漿 intactPTH 濃度は維持期 88 週までおおむね 600 pg/mL 前後で推移した。

難治性 PHPT 患者におけるベースライン時の血漿 intactPTH 濃度は 243.4±26.3 pg/mL であった。用量調整期終了時 (中止した被験者では最終検査時) の血漿 intactPTH 濃度は 396.3±158.2 pg/mL、ベースラインからの変化率は -2.60±13.65% であった。その後、血漿 intactPTH 濃度は維持期 32 週目まで 400 pg/mL 前後で推移し、維持期間 40 週以降は 200 pg/mL 前後で推移した。

## ●安全性

副甲状腺癌患者では、29 例中 24 例 (82.8%) に副作用が発現した。事象別では悪心が最も多く 18 例 (62.1%) に発現した。次いで、嘔吐が 15 例 (51.7%)、錯感覚が 4 例 (13.8%)、無力症、体重減少、食欲減退、脱水、頭痛が各 3 例 (10.3%) に発現した。重篤な副作用は 4 例 (13.8%) に発現し、その内訳は脱水が 3 例 (10.3%)、高カルシウム血症が 2 例 (6.9%)、悪心、嘔吐、無力症、低カリウム血症、食欲減退が各 1 例 (3.4%) であった。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

難治性 PHPT 患者では、17 例中 15 例 (88.2%) に副作用が発現した。事象別では悪心が最も多く 9 例 (52.9%) に発現した。次いで、嘔吐が 4 例 (23.5%)、錯感覚が 3 例 (17.6%)、便秘及び低カルシウム血症が各 2 例 (11.8%) に発現した。重篤な副作用は認められなかった。

8) Silverberg S.J. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 (10) : 3803-3808, 2007(PMID:17666472)

9) Marcocci C. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (8) : 2766-2772, 2009(PMID:19470620)

17) 社内資料：副甲状腺癌又は難治性原発性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたカルシウム受容体作動薬の評価 (第 II 相試験) (2014 年 2 月 21 日承認、CTD2.7.6.5)

【本剤の承認された用法及び用量】 (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 25 mg 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 25~75 mg 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 回の増量幅を 25 mg 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 75 mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。

#### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

#### (6) 治療的使用：

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

###### ① 特定使用成績調査（血液透析患者）

2008年1月から2009年12月までの間に中央登録方式にて国内413施設を対象に調査を実施した。

###### 1. 安全性

本調査で収集された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。

本剤の安全性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

###### 2. 有効性

本調査では、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<sup>18)</sup>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intactPTH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intactPTH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intactPTH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



intactPTH 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。

本剤の有効性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

## ②特定使用成績調査（腹膜透析患者）

2008 年 1 月から 2008 年 7 月までの間に本剤が投与された腹膜透析患者全例（国内 137 施設）を対象に調査を実施した。

### 1. 安全性

本調査で収集された 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。

本剤の安全性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

### 2. 有効性

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 intactPTH 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 intactPTH 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 intactPTH 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。

本剤の有効性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

承認条件は、「X.5. 承認条件等」の項参照

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

calcimimetics : カルシウム受容体作動薬

一般名 : エボカルセト、エテルカルセチド塩酸塩

注 意 : 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を確認すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>19~21)</sup> :

本剤は、副甲状腺細胞表面の Ca 受容体を介して作用を発現する。Ca 受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。本剤は、Ca 受容体に作動し、主として PTH 分泌を抑制することで、血清 PTH 値を低下させる。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血清 PTH 濃度低下に寄与すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績 :

##### 1) ヒト Ca 受容体に対する結合性 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

[<sup>3</sup>H] シナカルセトのヒト Ca 受容体発現細胞膜画分に対する結合量は、野生型細胞膜画分に対する結合量より高いことから、シナカルセト塩酸塩は Ca 受容体に特異的に結合すると考えられる。

細胞	総結合量 (dpm)	特異的結合量 (dpm)	特異的結合率 (%) <sup>a</sup>
ヒト Ca 受容体発現細胞 (HEK293 4.0-7)	1,124±110	804±110	71±3
野生型細胞 (HEK293)	630±27	205±27	32±3

Mean±S.D. n=3 a : 総結合量に占める特異的結合量の割合

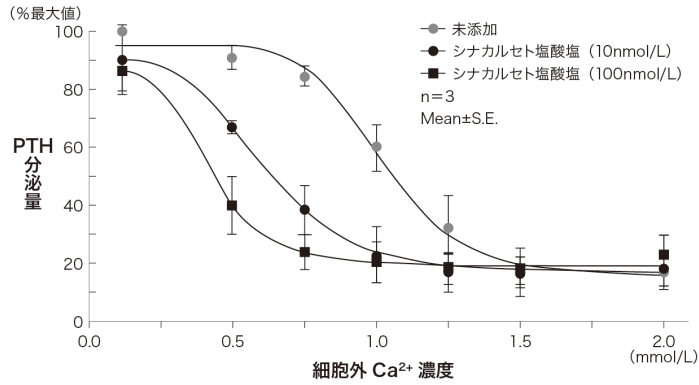
方法 : ヒト Ca 受容体発現細胞 (HEK293 4.0-7) または野生型細胞 (HEK293) を用い、[<sup>3</sup>H] シナカルセト、非標識シナカルセト塩酸塩及び細胞膜をアルブミン非存在下において 25°C で 30 分間反応させ、[<sup>3</sup>H] シナカルセトと膜画分の総結合量及び非特異的結合量を求め、特異的結合量を算出した。

##### 2) PTH 分泌抑制作用 (*in vitro*)

本剤は、ウシ副甲状腺細胞<sup>19)</sup> 及びヒト副甲状腺細胞<sup>20)</sup> からの PTH 分泌を濃度依存的に抑制した。



### ウシ副甲状腺細胞からの PTH 分泌に対する作用<sup>19)</sup>

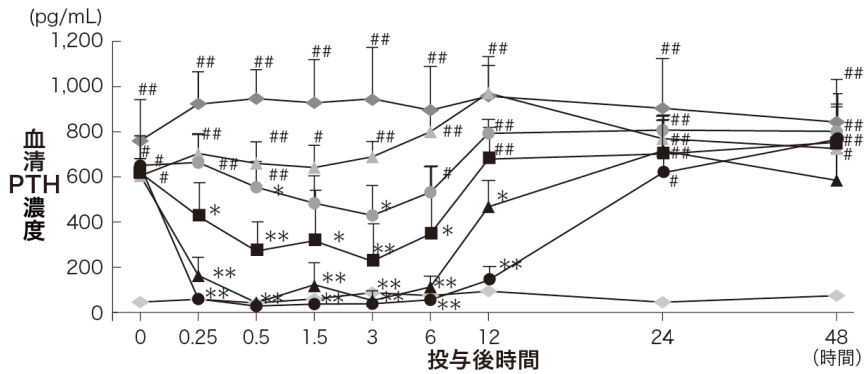


方法：ウシ副甲状腺細胞を、0.1%BSA を含む培養液中で種々の濃度の Ca<sup>2+</sup>（最終濃度 0.1~2.0 mmol/L）存在下、37℃で 20 分間培養後、上清中の PTH 濃度を測定した。  
 同じ操作を各濃度のシナカルセト塩酸塩を添加して行った。

### 3) 血清 PTH 及び Ca 濃度低下効果（正常ラット及び部分腎摘ラット）

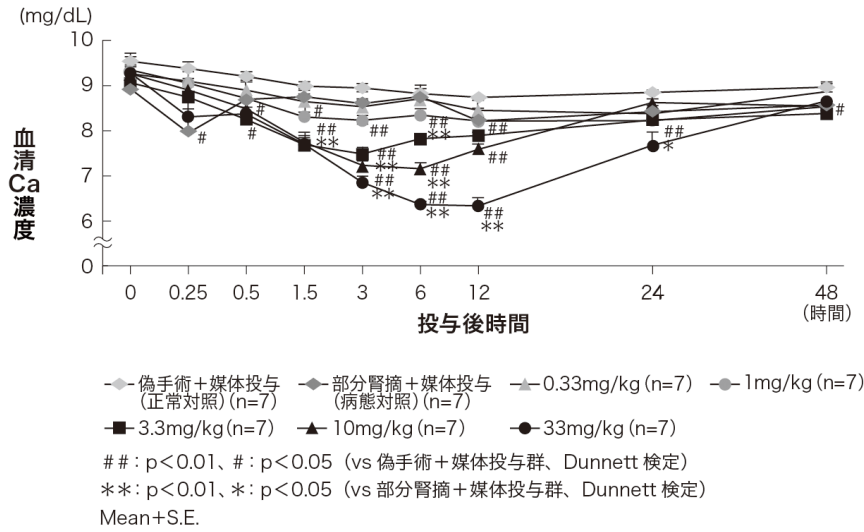
本剤は、正常ラット<sup>19)</sup> 及び部分腎摘ラットへの単回経口投与により血清 PTH 及び Ca 濃度を投与量依存的に低下させた。

#### 血清 PTH 濃度に対する作用（部分腎摘ラット）



[社内資料]

### 血清 Ca 濃度に対する作用（部分腎摘ラット）



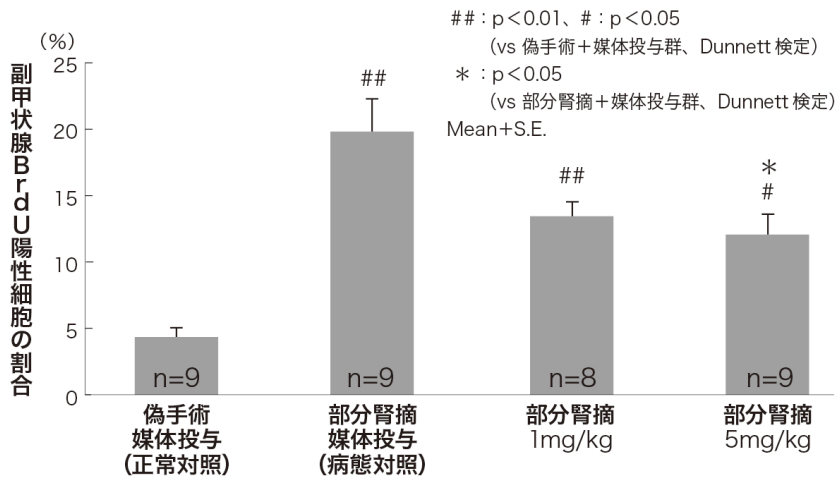
方法：Sprague-Dawley 系雄性ラットに偽手術または部分腎摘術を施して二次性副甲状腺機能亢進症を惹起させ、シナカルセト塩酸塩 0.33、1、3.3、10 および 33 mg/kg を単回投与した。投与前および投与 0.25～48 時間後に経時的に採血し、血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度を測定した。

[社内資料]

#### 4) 副甲状腺細胞増殖抑制作用（部分腎摘ラット）<sup>21, 23)</sup>

本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した。

#### 副甲状腺 BrdU 陽性細胞に対する作用<sup>23)</sup>



方法：Sprague-Dawley 系雄性ラットに偽手術または部分腎摘術を施して、術後 3 日目からシナカルセト塩酸塩 1 または 5 mg/kg/日を 5 日間経口投与した。投与初日から BrdU (プロモデオキシウリジン) を腹腔内に持続注入して増殖期の細胞を標識した。最終投与翌日に副甲状腺を採材して組織切片を作製し、免疫染色法を用いて BrdU が取り込まれた細胞を染色して副甲状腺全細胞数に占める BrdU 陽性細胞の割合 (%) を算出した。

#### 5) 骨障害抑制効果（部分腎摘ラット）

二次性副甲状腺機能亢進症では、血清 PTH 濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により血清 PTH 濃度の上昇による骨障害の症状である骨髄線維化、皮質骨粗鬆化、皮質骨骨密度低下及び骨強度低下を抑制した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>

HD 患者を対象とした臨床薬理試験（A03 試験）において、補正血清カルシウム濃度は本剤投与 8～12 時間後に、血清 intact PTH 濃度は本剤投与 4～12 時間後に最低値となり、その後それぞれ投与前値に向けて回復することが明らかとなっている。

（「V.2.用法及び用量に関連する注意〔解説〕」参照）

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3)2 血液透析施行中の 2HPT 患者」の項参照

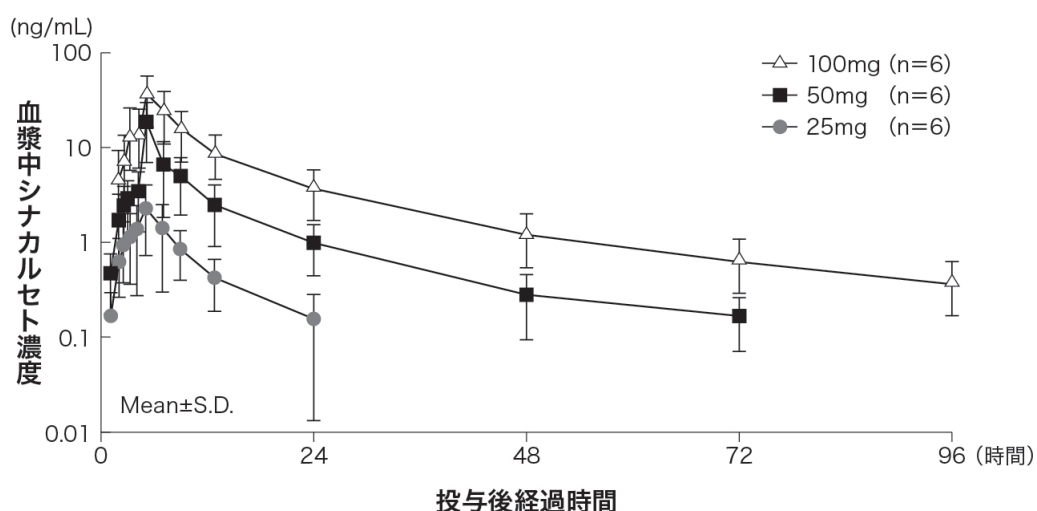
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人

■ 単回経口投与<sup>24, 25)</sup>

健康成人男子 18 例に本剤 25、50 及び 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中シナカルセト濃度を測定した結果、血漿中シナカルセト濃度は投与量の増加に伴って高くなり、投与 3.9～4.0 時間後に最高血漿中薬物濃度 ( $C_{max}$ ) に達した後、50 及び 100 mg 群において血漿中濃度推移は二相性の消失を示した。25 mg 投与時に対する 50 mg 投与時及び 50 mg 投与時に対する 100 mg 投与時における  $C_{max}$  (平均値) の比は、それぞれ 6.7 倍及び 2.4 倍、無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) (平均値) の比はそれぞれ 6.4 倍及び 3.5 倍と投与量の比 (2 倍) より大きい値であった。投与量の増加に伴ってみかけのクリアランス ( $CL/f$ ) は低下する傾向がみられたことから、本剤は非線形な薬物動態を示すことが確認された。

単回経口投与時の血漿中シナカルセト濃度推移 (投与量：25～100 mg)



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

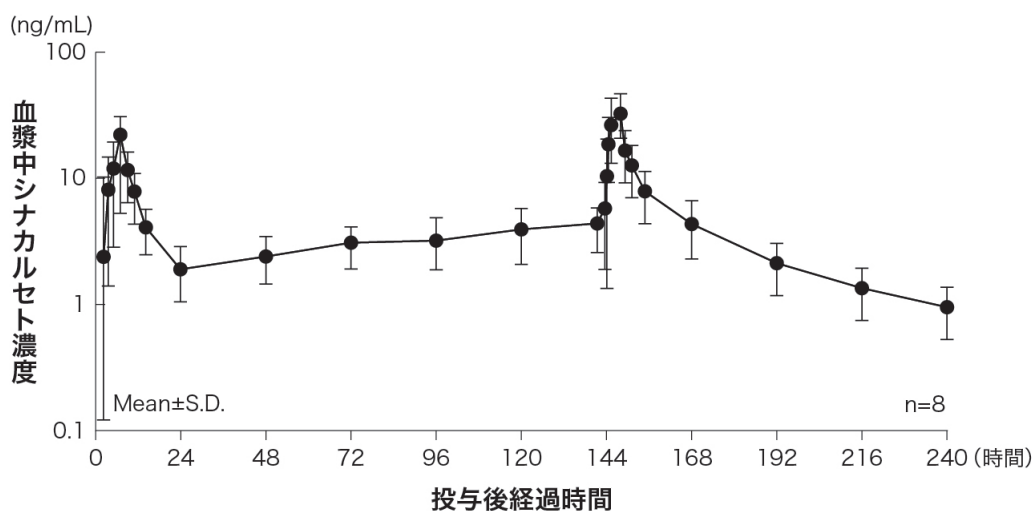
薬物動態パラメータ	投与量 (mg)		
	25 (n=6)	50 (n=6)	100 (n=6)
$C_{max}$ (ng/mL)	2.63±1.23	17.73±10.89	41.88±12.19
$t_{max}$ (hr)	3.9±1.4	4.0±0.0	4.0±1.3
AUC (ng · hr/mL)	18.5±10.5	117.7±65.7	409.8±160.3
$t_{1/2}$ (hr)	7.70±3.54	24.81±9.41	32.22±5.63
CL/f (L/hr)	1,964±1,410	506±191	288±145

Mean±S.D.

■ 反復経口投与<sup>26, 27)</sup>

健康成人男子 8 例に本剤 50 mg を 7 日間反復経口投与したときのトラフ濃度推移より、本剤は 7 日間の投与期間中にほぼ定常状態に達していることが確認された。反復投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の累積係数 (平均値±標準偏差) はそれぞれ  $1.71±0.52$  及び  $1.88±0.38$  であった。また、初回投与時と最終投与時における最高血漿中薬物濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) に顕著な差は認められなかった。薬物動態は初回投与時とほぼ同様であり、反復投与に起因する薬物動態の変動は認められなかった。

反復経口投与時の血漿中シナカルセト濃度推移



反復経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与1日目 (n=8)	投与7日目 (n=8)
$C_{max}$ (ng/mL)	22.49±8.44	36.15±12.64
$t_{max}$ (hr)	3.8±0.7	2.9±1.1
$AUC_{0-t}$ (ng・hr/mL)	143.6±47.6	268.2±111.5
$t_{1/2}$ (hr)	ND	37.91±7.58
$C_{max}$ の累積係数 <sup>a)</sup>	NA	1.71±0.52
$AUC_{0-t}$ の累積係数 <sup>b)</sup>	NA	1.88±0.38

Mean±S.D. ND: not determined (検出せず) NA: not applicable (該当しない)

a) 投与7日目の  $C_{max}$  を投与1日目の  $C_{max}$  で除した値

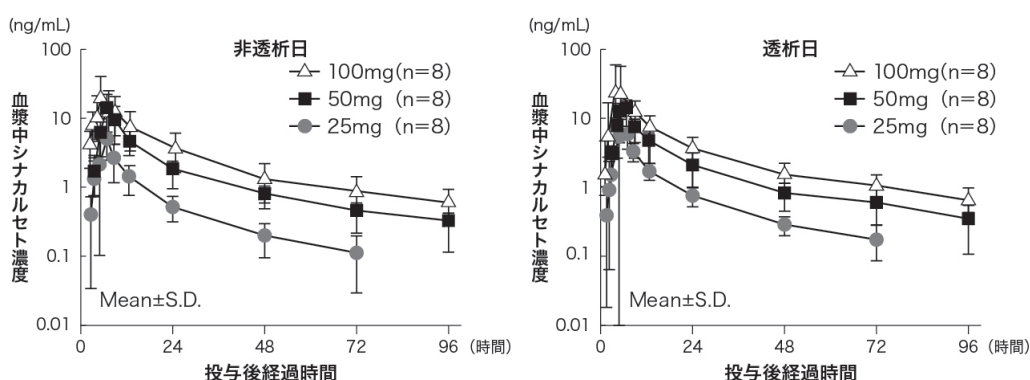
b) 投与7日目の  $AUC_{0-t}$  を投与1日目の  $AUC_{0-t}$  で除した値

## 2) 血液透析施行中の2HPT患者

### ■ 単回経口投与<sup>28~30)</sup>

血液透析施行中の2HPT患者に本剤25、50、100mgを空腹時に単回経口投与したときの非透析日及び透析日における血漿中シナカルセト濃度は、投与量の増加に伴って高くなり、投与4.4~6.0時間後において  $C_{max}$  に達した後、二相性の消失を示した。また、投与量にかかわらず透析の影響は顕著ではなかった。25mg投与時に対する50mg投与時における  $C_{max}$  及び  $AUC$  の平均値の比はそれぞれ非透析日で3.5倍及び3.6倍、透析日で2.1倍及び2.6倍と投与量の比(2倍)より大きい値であった。投与量の増加に伴って  $CL/f$  は低下する傾向がみられていることから、本剤は非線形な薬物動態を示すことが確認された。なお、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  に顕著な投与量依存性はみられなかった。また、非透析日と透析日間における薬物動態パラメータに差異は認められなかった。

単回経口投与時の血漿中シナカルセト濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	薬物動態パラメータ	非透析日	透析日
25	C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.16±2.34	9.92±6.64
	t <sub>max</sub> (hr)	5.6±1.1	4.8±1.4
	AUC (ng・hr/mL)	57.6±25.1	85.4±26.0
	t <sub>1/2</sub> (hr)	28.45±14.24	32.94±14.52
	CL/f (L/hr)	565±336	335±156
50	C <sub>max</sub> (ng/mL)	17.89±10.00	20.71±13.71
	t <sub>max</sub> (hr)	6.0±1.1	4.6±1.6
	AUC (ng・hr/mL)	207.1±91.8	218.6±99.6
	t <sub>1/2</sub> (hr)	38.58±20.19	33.96±10.23
	CL/f (L/hr)	322±210	294±160
100	C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.92±15.80	36.70±26.09
	t <sub>max</sub> (hr)	4.8±1.8	4.4±1.8
	AUC (ng・hr/mL)	383.3±126.5	408.4±125.8
	t <sub>1/2</sub> (hr)	38.47±8.62	40.12±7.50
	CL/f (L/hr)	295±110	274±101

Mean±S.D.

C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> は n=8、それ以外は n=7

### ■反復経口投与

血液透析患者を対象に、反復投与時の血漿中シナカルセトのトラフ濃度推移について最長 53 週間検討しているが、経時的な上昇又は低下傾向は認められず、反復投与により血漿中シナカルセト濃度は定常状態に到達していることが確認された。

### 3) 高齢者<sup>31)</sup>

血液透析施行中の 2HPT 患者を対象に固定用量 (12.5 mg、25 mg、50 mg) で用量反応性を検討した反復投与試験から得られた投与開始 3 週後の血漿中シナカルセト濃度 (トラフ) を、高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) で分類して検討した結果、同じ投与量におけるトラフ濃度はほぼ同様な分布を示し、高齢者と非高齢者の差異は認められなかった。

【9.8 高齢者】：副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。65 歳以上の患者における副作用 (特に QT 延長) の発現頻度は 65 歳未満の患者に比較して高い傾向が認められている。

### 4) 腎機能障害を有する患者<sup>31)</sup>

健康成人と血液透析施行中の 2HPT 患者における薬物動態は、同一投与量において標準的な薬物動態試験法にて国内で実施した 2 試験 (A01 試験及び A03 試験) から得られた薬物動態パラメータを用いて比較した。血液透析施行中の 2HPT 患者における CL/f は健康成人と比べ、25 mg 投与時において小さな値を示した。この差異は、本剤の代謝が末期腎不全患者において低下することに起因するものと考えられた<sup>32)</sup>。



腎機能障害の程度が軽度、中等度、高度並びに血液透析又は腹膜透析施行中の 2HPT 患者における本剤 75 mg 投与時の薬物動態は、腎機能正常者と同様であったことから、腎機能障害の程度は本剤の薬物動態に影響を与えないことが確認された<sup>33)</sup>。

5) 肝機能障害を有する患者（外国人）<sup>34, 31)</sup>

肝機能正常者と肝機能障害患者を対象に、本剤 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した結果、Child-Pugh 分類で中等度及び高度な肝機能障害を有する患者において、肝機能正常者と比べ AUC がそれぞれ 2.4 倍及び 4.2 倍上昇した。なお、Child-Pugh 分類で軽度の肝機能障害を有する患者の AUC は肝機能正常者と同様であった。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響<sup>35)</sup>

健康成人を対象に本剤 50 mg を単回経口投与した時の本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、空腹時及び食後投与時における本剤の薬物動態パラメータはほぼ同様な値を示しており、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因<sup>36)</sup>：

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした試験のうち、A06 試験から得られた血漿中シナカルセト濃度と、本剤の薬物動態に影響を与える可能性があると思定された種々の共変量（性別、喫煙習慣の有無、体重、体格指標（BMI）、年齢、アルブミン、ALT（GPT）及びクレアチニン）を用いて、nonlinear mixed effect model（NONMEM）により PPK 解析を実施した。その結果、検討した共変量では本剤の CL/f に影響を与える因子は認められなかった。

## 2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ<sup>37)</sup>：

健康成人を対象に標準的な薬物動態試験法で実施された国内外の臨床試験及び海外で実施された静脈内投与試験で得られた薬物動態パラメータを用いて、経口投与時のバイオ

アベイラビリティを算出した。バイオアベイラビリティ算出には、本剤 5、10 及び 20 mg を単回静脈内投与（30 分点滴静注）した時の薬物動態は線形であることから、5、10 及び 20 mg 投与時のクリアランス（CL）の平均値（69.3 L/hr）を用いた。本剤（25～100 mg）を経口投与した時のバイオアベイラビリティ（平均値）は、5.1～28.4%（国内）及び 7.9～24.4%（海外）であった。投与量に依存したバイオアベイラビリティの上昇が認められており、低投与量においては初回通過効果の影響を大きく受けるものと考えられた。

(4) 消失速度定数<sup>35)</sup>：

健康成人に対する本剤の 50 mg（25 mg 錠 2 錠）単回投与時  
空腹時：0.03962 ± 0.00919 (hr<sup>-1</sup>)  
食 後：0.04118 ± 0.00992 (hr<sup>-1</sup>)

(5) クリアランス：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積<sup>38)</sup>：

本剤 5、10 及び 20 mg を健康人（外国人）に静脈内投与した時の C<sub>max</sub>（Mean）はそれぞれ 34.6、82.8 及び 104 ng/mL であった。定常状態における分布容積（V<sub>ss</sub>）は、約 1,000L と大きい値を示した。

(7) 血漿蛋白結合率：

健康成人の血漿を使用した *in vitro* 試験でのシナカルセト（25～100 ng/mL）の血漿蛋白結合率は男性で 96.67～97.67%、女性で 94.33～97.67%と高く、男女間に差は認められなかった<sup>39)</sup>。また、本剤を単回経口投与した時のシナカルセトの血漿蛋白結合率は、外国人肝機能正常者及び肝機能障害者を対象とした試験において 94.7～97.1%、外国人腎機能正常者及び腎機能障害者を対象とした試験で 92.7～95.1%とほぼ同じ値を示した<sup>40, 33)</sup>。結合蛋白種としてアルブミンが考えられ、サイト II に対する親和性が高いことが示唆された<sup>39, 41)</sup>。

### 3.吸収

該当資料なし

### 4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>42)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] シナカルセトを 1 mg/kg の投与量で経口投与したとき、脳への放射能分布は低かった。

（「VII.4.(5)その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>43)</sup>

妊娠ラットに [<sup>14</sup>C] シナカルセトを 1 mg/kg の投与量で経口投与した時、卵巣、羊膜、乳腺及び胎盤に、血漿中と比較して高い放射能濃度が認められた。胎児の組織内放射能濃度は母動物の血漿中放射能濃度に比較して低く、母動物の血漿中放射能濃度の低下に伴い減少した。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>44)</sup>

授乳中ラットに [<sup>14</sup>C] シナカルセトを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与 6 時間後までは血漿中放射能濃度に比較して高く推移し、投与 12 時間後以降は血漿中放射能濃度より低く推移した。シナカルセト塩酸塩は投与後早い時点より未変化体又は代謝物として乳汁中へ移行することが確認された。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

＜外国人（放射能濃度での検討）＞<sup>45)</sup>

健康成人（喫煙者及び非喫煙者）に [<sup>14</sup>C] シナカルセトを単回経口投与した時の血液及び血漿中放射能濃度より得られた AUC を比較した結果、放射能の血球への移行は低いことが確認された。

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>42)</sup>

ラットに [<sup>14</sup>C] シナカルセトを 1 mg/kg 経口投与した時の投与 1 時間後の放射能は、消化管内容物を除き、胃で最も高く、次いで小腸、肝臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、褐色脂肪、膀胱、大腸、下垂体、顎下腺、甲状腺等で血漿中放射能濃度より高濃度を示し、広範囲に分布した。下垂体、ハーダー腺及び精巣上体等は投与 6 時間後に最高組織内放射能濃度を示した。また、血漿中放射能濃度の減衰に伴い、いずれの組織、臓器も放射能濃度は経時的に低下した。投与 24 時間後以降において血漿中より高い放射能濃度を示した組織は、ハーダー腺、肝臓及び腎臓であった。なお、脳、眼球、胸部リンパ節、胸腺、前立腺、精巣、精巣上体、皮膚及び骨格筋への放射能分布は全時点を通じて低かった。

投与 1 及び 6 時間後における放射能の血球移行率は、それぞれ 23.0±3.9%及び 17.5±1.7%であった。なお、投与 72 時間後における放射能の血球移行率は 51.7±9.2%に上昇した。

## 5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

1)代謝部位

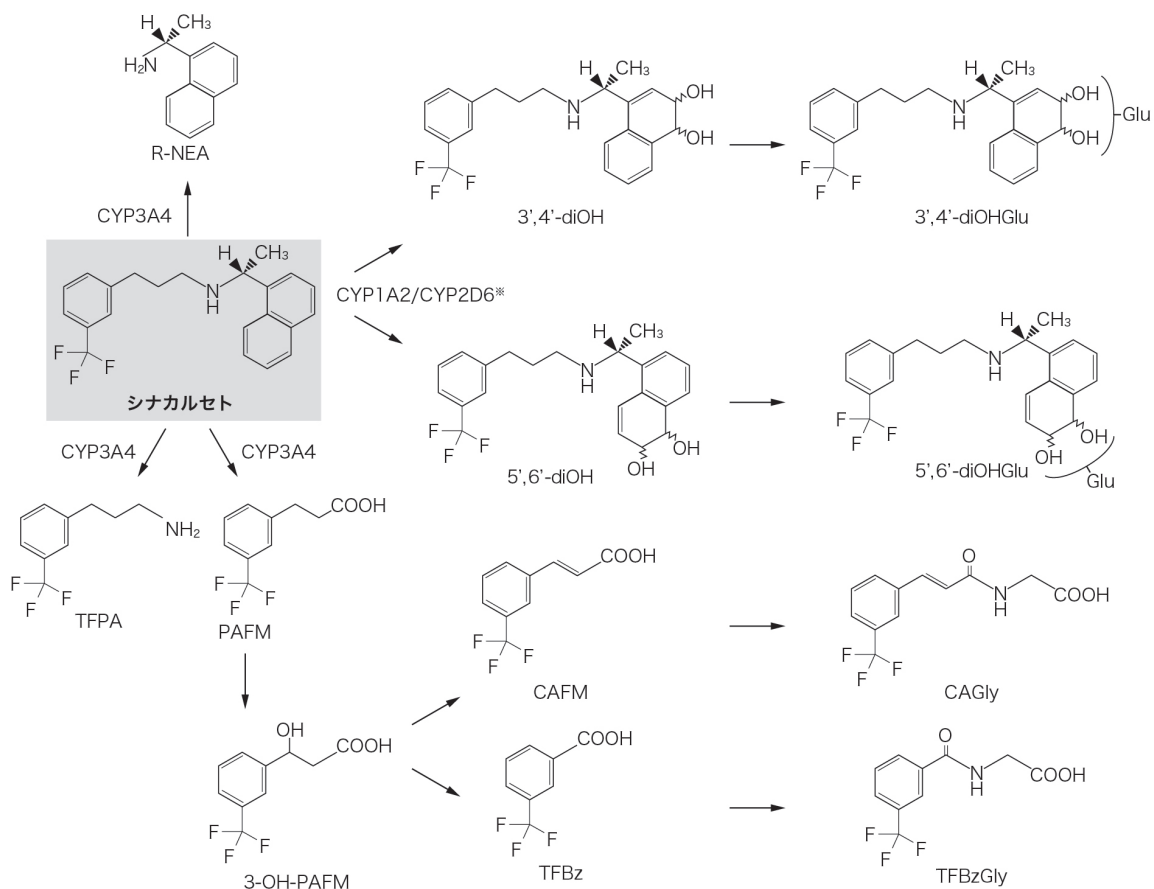
シナカルセトは主に肝代謝によって消失する<sup>46)</sup>。

## 2)代謝経路

外国人健康成人を対象として  $^{14}\text{C}$  標識体 75 mg を単回経口投与した結果、シナカルセトは *N*-脱アルキル化又はナフタレン環の酸化により速やかに代謝されることが確認された<sup>47)</sup>。

シナカルセトの推定代謝経路を以下に示す<sup>46)</sup>。

### シナカルセトの推定代謝経路



※：CYP2D6 及び CYP1A2 により異なるエポキシドが生成される。エポキシドはエポキシドヒドラーゼにより開環してジヒドロジオール体 (diOH) を生成する。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>48)</sup>：

ヒト肝ミクロゾーム及びチトクローム P450 (CYP) 発現系ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験で、シナカルセトの代謝に関与する CYP 分子種を推定した。

その結果、シナカルセトの代謝には複数の CYP 分子種が関与していると推定されたが、臨床での曝露量及び各 CYP 分子種に対する親和性を考慮すると、シナカルセトの代謝に関わる主な CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2D6 及び CYP1A2 であると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

「VII.2. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

<参考：ラット> <sup>49)</sup>

ラットで肝及び消化管における初回通過効果を検討した結果、消化管の寄与は認められず、主に肝で初回通過効果を受けることが示された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 <sup>46)</sup>：

ヒト Ca 受容体に対する *in vitro* 活性及びヒトにおける曝露量の結果を総合すると、3-(トリフルオロメチル) ヒドロ桂皮酸 (PAFM) はヒトにおける主要な代謝物であったが、*in vitro* 活性を示さなかったことから、生体内で活性に寄与しないと考えられた。ジヒドロジオール体は、シナカルセト塩酸塩の 1/32 (3',4'-ジヒドロジオール体) 及び 1/250 (5',6'-ジヒドロジオール体) の活性を示したが、生体内では速やかにグルクロン酸抱合されることで活性が低下すると考えられた。

これらのことから、本剤の代謝物の薬効への寄与は低いものと推察された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

健康成人を対象とした試験における本剤の未変化体の尿中排泄率は非常に低く、反復投与による尿中排泄に対する影響は認められなかった <sup>11)</sup>。外国人健康成人を対象として <sup>14</sup>C 標識体 75 mg を単回経口投与した結果より、本剤は主に代謝物として尿中に排泄されることが確認された <sup>47)</sup>。

(2) 排泄率：

健康成人男子に本剤 25、50 及び 100 mg を単回経口投与したときの投与後 96 時間における本剤の投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても 0.001%未満であった <sup>50)</sup>。

また、健康成人男子に本剤 50 mg を 7 日間反復経口投与した結果、本剤の累積尿中排泄率は非常に低く、投与 240 時間後の累積尿中排泄率は 0.00006±0.00004% (平均値±標準偏差) であり、反復投与による尿中排泄に対する影響は認められなかった <sup>11)</sup>。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8.透析等による除去率

「VII.1.(3)2 血液透析施行中の 2HPT 患者」、「VII.1.(3)4 腎機能障害を有する患者」の項参照  
<参考>血液透析及び腹膜透析施行中の慢性腎不全患者における薬物動態の比較（外国人）<sup>33)</sup>  
血液透析及び腹膜透析施行中の慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 及び AUC）を、同一投与量において比較したところ同様な値を示したことから透析方法の違いは本剤の薬物動態に影響を与えないことが確認された。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 〔解説〕

薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現するおそれがあることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。[7.2、7.4、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

#### 〔解説〕

8.1 本剤が血中カルシウムの低下作用を有するために設定した。[「V.2.、VIII.6.(1)、VIII.8.(1)」の項参照]

8.2 二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（A10 試験）及び第Ⅲ相一般臨床試験（A12 試験）において中止、休薬に至った有害事象のうち、本剤の増量（増量されていない場合は投与開始又は投与再開）から7日以内に発現したものは、A10 試験（HD 患者）では11例16件のうち7例9件、A12 試験（PD 患者）では12例14件のうち7例8件と、HD 又は PD 患者共に、該当する被験者の半数以上を占めた。



したがって、本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意することとした。

なお、投与を中止した場合には PTH 及び血清カルシウム濃度が上昇する可能性があるため、投与中止後はこれらの検査値の推移等に注意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。[7.2、7.4、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 痙攣発作のある患者又はその既往歴のある患者

海外臨床試験において、痙攣発作の既往歴を有する患者等で、痙攣発作が発現したとの報告がある。

##### 9.1.3 消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.3 参照]

#### 〔解説〕

9.1.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するため、低カルシウム血症が助長されるのを防ぐために設定した。なお、国内臨床試験においては、二次性副甲状腺機能亢進症は血清カルシウム濃度 9.0 mg/dL 以上、副甲状腺癌は血清カルシウム濃度 11.3 mg/dL 以上、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は血清カルシウム濃度 12.5 mg/dL 以上の患者を対象としていたため、低カルシウム血症の患者は含まれていない。[「V.2.、VIII.5.、VIII.8.(1)」の項参照]

9.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした海外臨床試験において、痙攣発作の既往歴を有する患者等で痙攣発作が発現したとの報告があるため、安全性に配慮して設定した。

9.1.3 二次性副甲状腺機能亢進症の適応承認後に国内において「消化管出血、消化管潰瘍」の報告が集積されたため、「重大な副作用」の項へ追記した（2010年1月12日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）。その際、消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者は、症状を悪化又は再発させるおそれがあるため「慎重投与」の項に追記した（自主改訂）。[「VIII.8.(1)」の項参照]

### (2) 腎機能障害患者：

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者：

#### 9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓で代謝されるので、曝露量が増加する。 [16.6.1 参照]

〔解説〕

肝機能障害を有する患者においては本剤の血中濃度が上昇し、薬効及び副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。〔VII.1.(3)5〕の項参照

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット及びウサギ）で母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎盤を通過することが報告されている。

〔解説〕

本剤の妊娠中の女性に対する安全性は確立しておらず、動物実験(ラット及びウサギ)では、母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されていること、ラット及びウサギで本剤は胎盤を通過することが報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、授乳期新生児に一過性の体重増加抑制が認められている。

〔解説〕

動物実験（ラット）で本剤は乳汁中に移行することが認められ、授乳期新生児の体重増加抑制も認められていることから設定した。

(7) 小児等：

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

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いことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。65歳以上の患者における副作用（特にQT延長）の発現頻度は65歳未満の患者に比較して高い傾向が認められている。

【解説】

二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において認められた副作用の発現割合に基づき設定した。QT延長については、非高齢者（65歳未満）における発現割合3.5%（17例/484例）に比較して、高齢者（65歳以上）における発現割合は11.2%（10例/89例）と高い傾向が認められた。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール 等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン 等 アミオダロン塩酸塩 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記のような CYP3A4 阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とケトコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が約 2 倍増加した <sup>51)</sup> 。
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等 ブチロフェノン系抗精神病薬 ハロペリドール 等 フレカイニド酢酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により左記のような CYP2D6 基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を併用したとき、デキストロメトルファンの AUC が約 11 倍増加した <sup>52)</sup> 。
カルシトニン ビスホスホン酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸二ナトリウム水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸二ナトリウム水和物 等 副腎皮質ホルモン コルチゾン プレドニゾン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
ジギトキシン ジアゼパム 等 [16.3 参照]	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。

〔解説〕

**CYP3A4 阻害剤**

非臨床試験において、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された。海外臨床試験（健康成人）において、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールと本剤の併用により、本剤の血中濃度の上昇が認められた<sup>51)</sup>。このことから CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、アミオダロン塩酸塩）との併用及びグレープフルーツジュースの摂取により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇し、薬効及び副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

**CYP2D6 基質薬剤**

非臨床試験において、本剤は CYP2D6 に対して強い阻害作用を示した。また、国内臨床試験（健康成人）において、CYP2D6 で代謝されるデキストロメトルファンと本剤の併用により、デキストロメトルファンの血中濃度の上昇が認められた<sup>52)</sup>。更に、海外臨床試験においても、本剤はデシプラミン塩酸塩等の三環系抗うつ薬の薬物動態に影

響を与えることが確認されている<sup>53)</sup>。これらのことから、CYP2D6で代謝される薬剤（三環系抗うつ薬、ブチロフェノン系抗精神病薬及びフレカイニド酢酸塩等）は本剤との併用により、血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

#### Ca 低下作用を有する薬剤

カルシトニン、ビスホスホン酸塩系骨吸収抑制剤、副腎皮質ホルモンは、血清カルシウム濃度を低下させるおそれがあることから、本剤との併用により、本剤の血清カルシウム濃度低下作用が増強される可能性が考えられるため設定した。

#### 蛋白結合率の高い薬剤

本剤は血漿蛋白結合率が高いことから、他剤との併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられるため設定した。[「VII.2.(7)」の項参照]

なお、海外臨床試験（健康成人）において、胃内 pH を変動させる薬剤（炭酸カルシウム）およびリン吸着剤（セベラマー塩酸塩）は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認されている<sup>54,55)</sup>。また、海外臨床試験（健康成人）において、本剤は R-及び S-ワルファリンの薬物動態及びワルファリンの薬力学（プロトンピン時間及び第VII血液凝固因子活性）に影響を与えないことが確認されている（外国人データ<sup>56)</sup>。

## 8.副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 低カルシウム血症・血清カルシウム減少（13.7%）

低カルシウム血症に基づくと考えられる症状（QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等）があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。[7.2、7.4、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2参照]

##### 11.1.2 QT延長（5.3%）

[11.1.1参照]

##### 11.1.3 消化管出血、消化管潰瘍（頻度不明）

[9.1.3参照]

##### 11.1.4 意識レベルの低下（0.2%）、一過性意識消失（0.2%）

##### 11.1.5 突然死（0.3%）

本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

#### 〔解説〕

11.1.1 本剤はPTH分泌抑制作用を介した血清カルシウム濃度低下作用を有するため、注意が必要である。本項では、血清カルシウム濃度の測定頻度及び低カルシウム血症・血清カルシウム減少が発現した場合の対処方法について記載

した。低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈及び血圧低下等が知られている。血清カルシウム濃度の管理については、＜用法及び用量に関連する注意＞の項も併せて参照のこと。[「V.2、VIII.5、VIII.6.(1)、VIII.8.(1)、VIII.10」の項参照]

- 11.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回投与及び反復投与試験のいずれにおいても、本剤の投与により心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) が延長する傾向が認められた。この作用機序について検討した結果、血漿中シナカルセト濃度と QTc との間には明確な関係は認められなかったが、補正血清カルシウム濃度と QTc との間には負の相関性が認められた。非臨床試験の安全性薬理試験の結果より、臨床投与量において本剤が心筋の機能に対して直接影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、本剤による QTc 延長作用は、直接的な心筋に対する作用ではなく、血清カルシウム濃度の低下を介したものであると考えられるため、血清カルシウム濃度を確認の上、必要に応じて本剤の投与等を考慮すること。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 11.1.3 二次性副甲状腺機能亢進症の適応承認後に国内において「消化管出血、消化管潰瘍」の報告が集積されたため、「重大な副作用」の項へ追記した（2010年1月12日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）。[「VIII.6.(1)」の項参照]
- 11.1.4 意識レベルの低下：二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（A11 試験）において、重篤な有害事象として、試験製剤投与後に「意識レベルの低下」が1例に認められ、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定されている。本症例においては、被験者の安全性を考慮し、投与が中止されている。  
意識消失：健康成人を対象とした単回投与試験において、1例に「意識消失」が発現した。「意識消失」は排尿直後に一時的に意識を失ったもので、排尿後の一過性の意識消失（排尿失神）又は精神運動発作（てんかん）の可能性が考えられたが、因果関係を否定できる明確な根拠はないことから、本剤との因果関係は否定されていない。また、副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症を対象とした海外臨床試験において、1例に「失神」が認められた。
- 11.1.5 突然死：二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において、「突然死」の報告が2例あった。1例は気管支喘息、重症高血圧症、狭心症、肥大型心筋症など複数の心肺疾患を合併していた被験者であり、死因の推定が可能な徴候や検査所見を欠き、また、剖検を拒否されたことから突然死の原因を確定することはできなかった。もう1例は、死亡後に発見された被験者であり、同様に特異的な徴候や検査所見を欠いており、剖検も実施されなかったため、死因の推定は不可能だった。本被験者は心臓バイパス手術の既往を持ち、治験薬投与開始以前の心エコー検査で異常（大動脈弁逆流症がみられ心駆出率が33%であった）とされた被験者であり、急性心筋虚血の再発リスクがあり、かつ心機能不全が疑われることから、これらの背景が突然死に関与している可能性が示唆されている。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 (25.1%)、胃 不快感 (17.1%)、食 欲不振、腹部 膨満	上腹部痛、下痢、便秘、 胃・十二指腸炎、消化 不良、腹部不快感、胃 腸障害、逆流性食道炎、 腹痛	胃潰瘍、口内炎、心窩 部不快感、便潜血、胃 腸炎、痔核、裂孔ヘル ニア	
循環器		血圧上昇、不整脈	血圧低下、心筋梗塞、 心室性期外収縮、心房 細動、動悸、心筋虚血、 上室性期外収縮、頻脈	
精神・神経		頭痛、しびれ、めまい、 錯感覚、不眠症		
筋骨格		筋痙攣、四肢痛、関 節痛	筋痛、こわばり	
代謝			CK 上昇、LDH 上昇、 血糖上昇、脱水、高脂 血症、総コレステロー ル上昇	
感覚器		味覚異常		
肝臓		Al-P 上昇	AST・ALT 上昇	ビリルビン上 昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
眼			結膜出血、眼乾燥	
皮膚		そう痒	発疹、脱毛、皮下出血	
内分泌			甲状腺腫	
血液		貧血	血小板減少	
その他		倦怠感、浮腫	気分不良、脱力、胸部 不快感、口渇、体重減 少、シャント閉塞、胸 痛、発熱、勃起不全	

〔解説〕

11.2 二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験、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患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、2例（0.3%）以上に認められた副作用を発現頻度別に記載した。



項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
感染症および寄生虫症	12(2.1)	-	1(2.2)	13(2.1)	2(0.1)	15(0.7)
* 慢性C型肝炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 毛包炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
胃腸炎	4(0.7)	-	-	4(0.6)	1(0.1)	5(0.2)
* 麦粒腫	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 乳腺炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 鼻咽頭炎	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
* 扁桃周囲膿瘍	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
* 鼻炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 敗血症	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* ウイルス性腸炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 結腸癌	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 腎細胞癌	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	15(2.6)	-	-	15(2.4)	8(0.5)	23(1.0)
貧血	13(2.3)	-	-	13(2.1)	5(0.3)	18(0.8)
* 播種性血管内凝固	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
鉄欠乏性貧血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 白血球減少症	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
血小板減少症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
腎性貧血	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 出血性素因	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
免疫系障害	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* アミロイドーシス	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 透析アミロイドーシス	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
内分泌障害	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
甲状腺腫	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
代謝および栄養障害	125(21.8)	-	9(19.6)	134(21.4)	231(13.8)	365(15.9)
脱水	-	-	3(6.5)	3(0.5)	1(0.1)	4(0.2)
* 高カルシウム血症	8(1.4)	-	2(4.3)	10(1.6)	5(0.3)	15(0.7)
高血糖	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
* 高カリウム血症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 高リン酸塩血症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	2(0.1)	3(0.1)
* 低アルブミン血症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
低カルシウム血症	61(10.6)	-	2(4.3)	63(10.1)	179(10.7)	242(10.5)
* 低カリウム血症	-	-	1(2.2)	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 低リン酸血症	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
テタニー	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
食欲減退	56(9.8)	-	4(8.7)	60(9.6)	56(3.4)	116(5.1)
高脂血症	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
精神障害	7(1.2)	-	2(4.3)	9(1.4)	6(0.4)	15(0.7)
* 譫妄	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* うつ病	-	-	1(2.2)	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 幻覚	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
不眠症	6(1.0)	-	1(2.2)	7(1.1)	3(0.2)	10(0.4)

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
中期不眠症	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 気分変化	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
神経系障害	44(7.7)	2(28.6)	10(21.7)	56(8.9)	15(0.9)	71(3.1)
* 自律神経失調	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 脳循環不全	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 脳出血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
意識レベルの低下	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
浮動性めまい	6(1.0)	-	-	6(1.0)	6(0.4)	12(0.5)
体位性めまい	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 構語障害	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
味覚異常	8(1.4)	-	1(2.2)	9(1.4)	-	9(0.4)
頭痛	14(2.4)	1(14.3)	3(6.5)	18(2.9)	1(0.1)	19(0.8)
感覚鈍麻	12(2.1)	1(14.3)	-	13(2.1)	5(0.3)	18(0.8)
* 嗜眠	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
錯感覚	-	-	7(15.2)	7(1.1)	-	7(0.3)
* 嗅覚錯誤	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
痙攣発作	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 傾眠	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
失神	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
* 振戦	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
眼障害	6(1.0)	-	2(4.3)	8(1.3)	1(0.1)	9(0.4)
結膜出血	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
* アレルギー性結膜炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
眼乾燥	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
眼瞼浮腫	-	-	1(2.2)	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 視力障害	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
耳および迷路障害	7(1.2)	-	-	7(1.1)	-	7(0.3)
* 耳鳴	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
回転性めまい	4(0.7)	-	-	4(0.6)	-	4(0.2)
頭位性回転性めまい	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 耳閉	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
心臓障害	23(4.0)	-	1(2.2)	24(3.8)	32(1.9)	56(2.4)
急性心筋梗塞	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 狭心症	-	-	-	-	2(0.1)	2(0.1)
不整脈	7(1.2)	-	-	7(1.1)	3(0.2)	10(0.4)
上室性不整脈	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 心房細動	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
心房細動	3(0.5)	-	-	3(0.5)	3(0.2)	6(0.3)
* 心房頻脈	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 右脚ブロック	-	-	-	-	4(0.2)	4(0.2)
* 心不全	-	-	-	-	4(0.2)	4(0.2)
* うっ血性心不全	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
期外収縮	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
QT延長症候群	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
心筋梗塞	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
心筋虚血	2(0.3)	-	-	2(0.3)	1(0.1)	3(0.1)
動悸	2(0.3)	-	1(2.2)	3(0.5)	2(0.1)	5(0.2)
* 洞性徐脈	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
洞性頻脈	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
上室性期外収縮	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
頻脈	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
心室性期外収縮	3(0.5)	-	-	3(0.5)	7(0.4)	10(0.4)
* ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 徐脈性不整脈	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 心室壁運動低下	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
血管障害	11(1.9)	-	-	11(1.8)	3(0.2)	14(0.6)
* 循環虚脱	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
高血圧	10(1.7)	-	-	10(1.6)	-	10(0.4)
低血圧	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* ショック	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
呼吸器、胸部および縦隔障害	6(1.0)	-	1(2.2)	7(1.1)	2(0.1)	9(0.4)
* 鼻出血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 喀血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* しゃっくり	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 鼻閉	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 肺高血圧症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 気管狭窄	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
* 口腔咽頭不快感	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 口腔咽頭痛	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
胃腸障害	296(51.7)	6(85.7)	33(71.7)	335(53.5)	325(19.4)	660(28.7)
腹部不快感	119(20.8)	-	2(4.3)	121(19.3)	90(5.4)	211(9.2)
腹部膨満	34(5.9)	-	2(4.3)	36(5.8)	33(2.0)	69(3.0)
腹痛	8(1.4)	-	1(2.2)	9(1.4)	9(0.5)	18(0.8)
下腹部痛	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
上腹部痛	27(4.7)	-	2(4.3)	29(4.6)	7(0.4)	36(1.6)
アフタ性口内炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
口唇炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
慢性胃炎	5(0.9)	-	-	5(0.8)	2(0.1)	7(0.3)
便秘	21(3.7)	1(14.3)	2(4.3)	24(3.8)	19(1.1)	43(1.9)
下痢	24(4.2)	-	-	24(3.8)	14(0.8)	38(1.7)
口内乾燥	1(0.2)	-	1(2.2)	2(0.3)	1(0.1)	3(0.1)
十二指腸潰瘍	-	-	-	-	3(0.2)	3(0.1)
十二指腸炎	2(0.3)	-	-	2(0.3)	1(0.1)	3(0.1)
消化不良	17(3.0)	-	2(4.3)	19(3.0)	14(0.8)	33(1.4)
* おくび	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 胃ポリープ	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
胃潰瘍	6(1.0)	-	-	6(1.0)	4(0.2)	10(0.4)
* 出血性胃潰瘍	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
出血性胃潰瘍	-	-	-	-	4(0.2)	4(0.2)
胃炎	10(1.7)	1(14.3)	-	11(1.8)	9(0.5)	20(0.9)
びらん性胃炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
出血性胃炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
胃食道逆流性疾患	8(1.4)	2(28.6)	-	10(1.6)	3(0.2)	13(0.6)
胃十二指腸潰瘍	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
胃腸障害	16(2.8)	-	1(2.2)	17(2.7)	3(0.2)	20(0.9)
胃腸出血	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 消化管壊死	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 消化器痛	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
* 吐血	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
痔核	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
裂孔ヘルニア	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
* 胃酸過多	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 腸閉塞	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 過敏性腸症候群	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
メレナ	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
悪心	100(17.5)	4(57.1)	27(58.7)	131(20.9)	150(9.0)	281(12.2)
* 口腔内不快感	-	1(14.3)	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 耳下腺腫大	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
口内炎	3(0.5)	-	-	3(0.5)	1(0.1)	4(0.2)
* 上部消化管出血	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
嘔吐	60(10.5)	3(42.9)	19(41.3)	82(13.1)	39(2.3)	121(5.3)
胃十二指腸炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 大腸ポリープ	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
心窩部不快感	5(0.9)	-	-	5(0.8)	-	5(0.2)
食道不快感	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 食道静脈瘤	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
糞塊	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
口の感覚鈍麻	-	-	-	-	2(0.1)	2(0.1)
口の錯感覚	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
びらん性十二指腸炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* びらん性食道炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
肝胆道系障害	6(1.0)	1(14.3)	-	7(1.1)	4(0.2)	11(0.5)
* 肝臓うっ血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
肝機能異常	4(0.7)	-	-	4(0.6)	4(0.2)	8(0.3)
* 肝障害	-	1(14.3)	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 胆嚢ポリープ	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
皮膚および皮下組織障害	24(4.2)	-	4(8.7)	28(4.5)	17(1.0)	45(2.0)
* ざ瘡	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
脱毛症	1(0.2)	-	2(4.3)	3(0.5)	-	3(0.1)
円形脱毛症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 水疱	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 冷汗	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 皮膚炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
薬疹	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
湿疹	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
貨幣状湿疹	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
皮下出血	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 毛質異常	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
* 多汗症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 爪変色	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 爪甲離床症	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
そう痒症	5(0.9)	-	1(2.2)	6(1.0)	8(0.5)	14(0.6)
発疹	2(0.3)	-	-	2(0.3)	7(0.4)	9(0.4)
丘疹性皮疹	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 皮膚臭異常	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
顔面腫脹	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
蕁麻疹	1(0.2)	-	1(2.2)	2(0.3)	-	2(0.1)

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
* 皮膚のべとつき感	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
全身性そう痒症	5(0.9)	-	-	5(0.8)	-	5(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	28(4.9)	1(14.3)	6(13.0)	35(5.6)	11(0.7)	46(2.0)
関節痛	5(0.9)	-	2(4.3)	7(1.1)	3(0.2)	10(0.4)
* 背部痛	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 骨痛	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 関節硬直	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
関節腫脹	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
筋痙縮	11(1.9)	1(14.3)	3(6.5)	15(2.4)	6(0.4)	21(0.9)
* 筋力低下	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 筋骨格痛	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
筋肉痛	3(0.5)	-	-	3(0.5)	-	3(0.1)
四肢痛	7(1.2)	-	1(2.2)	8(1.3)	-	8(0.3)
* 脊柱管狭窄症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 弾発指	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
筋骨格硬直	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 四肢不快感	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 軟骨石灰化症	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
腎および尿路障害	2(0.3)	-	1(2.2)	3(0.5)	-	3(0.1)
* 血尿	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 腎出血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 腎臓痛	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
生殖系および乳房障害	4(0.7)	-	-	4(0.6)	-	4(0.2)
* 不規則月経	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 前立腺炎	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
勃起不全	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	41(7.2)	-	6(13.0)	47(7.5)	24(1.4)	71(3.1)
無力症	2(0.3)	-	3(6.5)	5(0.8)	1(0.1)	6(0.3)
胸部不快感	4(0.7)	-	-	4(0.6)	2(0.1)	6(0.3)
胸痛	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 悪寒	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
悪寒	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 嚢胞	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 死亡	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 疲労	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
疲労	-	-	2(4.3)	2(0.3)	-	2(0.1)
異常感	8(1.4)	-	-	8(1.3)	6(0.4)	14(0.6)
倦怠感	17(3.0)	-	-	17(2.7)	9(0.5)	26(1.1)
浮腫	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
末梢性浮腫	-	-	1(2.2)	1(0.2)	-	1(0.0)
発熱	2(0.3)	-	-	2(0.3)	4(0.2)	6(0.3)
突然死	2(0.3)	-	-	2(0.3)	2(0.1)	4(0.2)
口渇	2(0.3)	-	-	2(0.3)	1(0.1)	3(0.1)
末梢腫脹	4(0.7)	-	-	4(0.6)	-	4(0.2)
臨床検査	107(18.7)	2(28.6)	4(8.7)	113(18.1)	157(9.4)	270(11.8)
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 出血時間延長	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 血中カルシウム異常	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)

	承認時迄の 状況	適応追加 (国内)	適応追加 (海外)	臨床試験累計	特定使用成績 調査	合計
調査施設数	91	5	23	119	489	570
調査症例数	573	7	46	626	1671	2297
副作用等の発現症例数	393	7	39	439	651	1090
副作用等の発現件数	1251	24	190	1465	1088	2553
副作用等の発現症例率	68.6%	100.0%	84.8%	70.1%	39.0%	47.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)					
血中カルシウム減少	22(3.8)	-	-	22(3.5)	75(4.5)	97(4.2)
* 血中カルシウム増加	4(0.7)	-	-	4(0.6)	2(0.1)	6(0.3)
血中コレステロール増加	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(0.9)	-	-	5(0.8)	1(0.1)	6(0.3)
* 血中ガストリン増加	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5(0.9)	-	-	5(0.8)	-	5(0.2)
* 血中副甲状腺ホルモン増加	2(0.3)	-	-	2(0.3)	2(0.1)	4(0.2)
血圧低下	3(0.5)	-	-	3(0.5)	3(0.2)	6(0.3)
血圧上昇	9(1.6)	-	-	9(1.4)	2(0.1)	11(0.5)
* 血中亜鉛減少	-	1(14.3)	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* C-反応性蛋白増加	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
心電図QT延長	32(5.6)	-	-	32(5.1)	63(3.8)	95(4.1)
* 心電図ST部分異常	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 心電図T波振幅減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 心電図T波逆転	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 好酸球数増加	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
ヘマトクリット減少	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
ヘモグロビン減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 国際標準比増加	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 低比重リボ蛋白増加	-	1(14.3)	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* リンパ球数減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
血小板数減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
体重減少	-	1(14.3)	4(8.7)	5(0.8)	1(0.1)	6(0.3)
* 白血球数減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 白血球数増加	1(0.2)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
* 骨密度減少	-	-	-	-	4(0.2)	4(0.2)
* 駆出率減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 心電図異常Q波	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 尿中N-テロペプチド増加	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 骨密度増加	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	20(3.5)	-	-	20(3.2)	3(0.2)	23(1.0)
* 血中アルカリホスファターゼ異常	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
* 尿量減少	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
便潜血	4(0.7)	-	-	4(0.6)	-	4(0.2)
便潜血陽性	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	8(1.4)	-	-	8(1.3)	3(0.2)	11(0.5)
* 前腕骨折	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 肋骨骨折	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
* 動静脈瘻部位合併症	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
動静脈瘻部位合併症	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)
動静脈瘻閉塞	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* 下肢骨折	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)
処置による低血圧	2(0.3)	-	-	2(0.3)	-	2(0.1)
* ストーマ部出血	1(0.2)	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用（維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 再審査期間終了時）副作用等の種類は、MedDRA/J バージョン 18.0 で集計した。

## 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

### ①承認時までの国内臨床試験（反復投与試験）における比較的良好とみられる副作用

#### 原疾患別（糖尿病性腎症又は糖尿病性腎症以外）

糖尿病性腎症：71.9%（23/32）

糖尿病性腎症以外：68.4%（370/541）

#### 合併症（虚血性心疾患の有無）別

虚血性心疾患がある：74.6%（94/126）

虚血性心疾患がない：66.9%（299/447）

#### 合併症（高血圧の有無）別

高血圧がある：68.7%（320/466）

高血圧がない：68.2%（73/107）

#### 透析歴別

透析歴 5 年未満：76.6%（36/47）

透析歴 5 年以上 10 年未満：69.4%（125/180）

透析歴 10 年以上 20 年未満：68.6%（166/242）

透析歴 20 年以上：64.1%（66/103）

### ②特定使用成績調査（血液透析患者）

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。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、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。また、特別な背景を有する者（高齢者、肝機能障害を有する患者）は収集された症例より抽出され、副作用発現率について検討が行われた。

- ・ドライウエイト：副作用発現率は、「< 40 kg」で発現率が高く（48.8%、40/82 例）「60 kg ≤ < 70 kg」の発現率が低かったが（30.5%、83/272 例）、「70 kg ≤ < 80 kg」（33.0%、32/97 例）や「80 kg ≤」（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：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。
- ・アレルギー歴：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：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。



- ・透析歴：「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：「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阻害剤又はCYP2D6基質薬）の有無：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いた。

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。

- ・高齢者（65歳以上）：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。
- ・肝機能障害を有する患者：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。肝機能障害を有する患者が56例と少なかったため、肝機能障害による副作用発現への影響は不明であった。また、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例であり、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。

### ③特定使用成績調査（腹膜透析患者）

収集された327例が解析対象とされた。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。また、特別な背景を有する者（高齢者、肝機能障害を有する患者）は収集された症例より抽出され、副作用発現率について検討が行われた。

- ・既往歴（心・血管系）：既往歴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：「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）の有無：併用有で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いた。

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。

- ・高齢者（65歳以上）：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。

- ・肝機能障害を有する患者：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。

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

### 13.過量投与

#### 13.1 症状

低カルシウム血症を発現させると考えられる。

#### 13.2 処置

低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤は血液透析により除去されない。[11.1.1 参照]

#### 【解説】

本剤は血中カルシウムの低下作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する危険性があるため設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 【解説】

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者に本剤を投与した海外臨床試験において、透析施行中の患者に比べて血清カルシウム濃度が正常下限（8.4 mg/dL）未満になりやすいとの報告がある<sup>57)</sup>。なお、透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者への投与は承認外である。
- 15.1.2 海外において、本剤による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。
- 15.1.3 海外において、本剤投与後の急激な PTH の低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

#### 【解説】

本剤の海外臨床試験成績及び海外市販後報告に基づき設定した。

- 15.1.1 透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者に本剤を投与した海外臨床試験において、PTH 低下は認められたものの、透析施行中の患者に比べて血中カルシウム濃度が正常下限（8.4 mg/dL）未満になりやすいことが報告された<sup>57)</sup>。透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症は、海外の一部の国において適応症として承認されていたが、当該海外臨床試験の成績を受け、本剤の透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症に対する承認はそれらの国において削除された。本邦においても本剤の透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症は承認外である。
- 15.1.2 海外において、本剤による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告があるため設定した。
- 15.1.3 海外において、本剤投与後の急激な PTH の低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告<sup>58, 59)</sup>があるため設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験<sup>60)</sup>：

##### 1) Ca 受容体の組織分布

*In situ* ハイブリダイゼーション法を用いて、マウス及びサル組織の Ca 受容体メッセンジャーリボ核酸 (mRNA) 発現を検討した。マウス組織において、副甲状腺に強いシグナルを、腎尿細管ヘンレールの太い上行脚及び膵島細胞に中程度のシグナルを、脳 (視床下部、海馬)、食道、胃腺部、十二指腸陰窩及び卵管上皮細胞に弱いシグナルを認めた。サル組織において、副甲状腺に強いシグナルを、腎尿細管ヘンレールの太い上行脚、視床下部、十二指腸 (Brunner 腺、陰窩、絨毛) 及び膵島細胞に中程度のシグナルを、胃腺部、空腸陰窩基底部、甲状腺傍濾胞細胞 (C 細胞) 及び副腎髄質に弱いシグナルを認めた。

##### 2) 受容体選択性試験

受容体結合プロファイルを 49 種の受容体について検討したところ、500 nmol/L のシナカルセト塩酸塩により 30%以上の結合阻害を受けた受容体は、アドレナリン $\alpha_{2A}$ 、アドレナリン $\beta_2$ 、Ca チャネル L 型フェニルアルキルアミン結合部位、ドパミン $D_3$ 、ナトリウム (Na) チャネル、セロトニン (5-HT) $_{1A}$ 、5-HT $_{2A}$ 、5-HT トランスポーター及びシグマであった。

受容体結合プロファイル試験においてシナカルセト塩酸塩との結合が示唆された受容体の一部及び Ca 受容体と構造的相向性が高い  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) $_B$  受容体について、シナカルセト塩酸塩の受容体選択性を検討した。ヒト Ca 受容体に対する解離定数 ( $K_d$ ) 値はアドレナリン $\alpha_{2A}$ 、アドレナリン $\beta_2$ 、ドパミン $D_3$ 、GABA $_B$ 、5-HT $_{2A}$  受容体及び 5-HT トランスポーターに対する  $K_d$  値より小さく、ヒト Ca 受容体に対する  $K_i$  値はシグマ受容体に対する  $K_i$  値より小さいことから、シナカルセト塩酸塩はこれらの受容体と比較して Ca 受容体に選択的であることが示された。一方、5-HT $_{1A}$  受容体の高親和性部位に対する [ $^3$ H]シナカルセトの  $K_d$  値は、ヒト Ca 受容体に対する  $K_d$  値とほぼ同等であった。シナカルセト塩酸塩は、0.1%アルブミン存在下で 5-HT $_{1A}$  受容体発現細胞にアンタゴニストとして作用したが、アゴニスト作用は示さなかった。

#### (3) 安全性薬理試験<sup>61)</sup>：

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

シナカルセト塩酸塩の経口投与は、マウスの一般症状及び行動、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール並びにストリキニーネで誘発した痙攣及び死亡の有無、フェニル

キノンで誘発した苦悶症状、正常体温、並びにラットの酵母菌体によって惹起された発熱に対して 200 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

マウスのペントバルビタール麻酔時間に対しては 20 mg/kg で影響を及ぼさなかったが、60 及び 200 mg/kg では麻酔時間が延長した。マウス自発運動量に対しては、60 mg/kg まで影響を及ぼさなかったが、200 mg/kg では投与 45～50 分後に自発運動量が低下した。

## 2) 心血管系に及ぼす影響

アルブミン非存在下 *in vitro* のイオンチャンネル電流試験において、500 ng/mL (1,400 nmol/L) のシナカルセト塩酸塩は、ラット心筋型 ATP 感受性カリウム (K) チャンネル ( $rK_{ATP}$ ) 電流、ラット電位依存性 K チャンネル 4.3 ( $rKv4.3$ ) 電流、ヒト心筋型 Na チャンネル (hNaCh) 電流及びヒト電位依存性 K チャンネル 1.5 ( $hKv1.5$ ) 電流を阻害したが、ウサギ心筋 L 型 Ca チャンネル、ヒト内向き整流 K チャンネル 2.2 ( $hKir2.2$ ) 及びヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 電流には影響を及ぼさないと判断された。

イオンチャンネル電流フォローアップ試験において、シナカルセト塩酸塩による hNaCh 電流に対する  $IC_{50}$  は、アルブミン非存在下で 540 nmol/L であった。

モルモット摘出乳頭筋の活動電位試験において、シナカルセト塩酸塩は 122 ng/mL (341 nmol/L) まで活動電位波形に影響を及ぼさなかった。無麻酔下のイヌへの単回経口投与で、シナカルセト塩酸塩は、50 mg/kg まで無麻酔下のイヌの血行動態に投与 24 時間後まで影響を及ぼさなかった。心電図について、シナカルセト塩酸塩は、10 mg/kg 以上で QT 間隔、QTc 間隔及び ST 間隔を投与前値と比較して延長させたが、これは無麻酔イヌの正常範囲内の変化であった。一方、シナカルセト塩酸塩は、PR 間隔、QRS 間隔、P 振幅、P 幅及び QRS 振幅には影響を及ぼさなかった。

## 3) 呼吸器系に及ぼす影響

モルモットへの単回静脈内投与で、シナカルセト塩酸塩は、6 mg/kg までモルモットの気道抵抗及び肺の動的コンプライアンスに対して影響を及ぼさなかったが、20 mg/kg では投与 4 分後に気道抵抗を増加させた。20 mg/kg の投与 6 分後に 4 例中 1 例が死亡した。残り 3 例の気道抵抗の増加は投与 10 分後に回復した。

## 4) その他

モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対する影響をアルブミン非存在下で検討した。シナカルセト塩酸塩は 0.1  $\mu\text{g/mL}$  (280 nmol/L) で、モルモット摘出回腸に単独作用を示さず、各アゴニストによる収縮に対しても影響を及ぼさなかった。なお、10  $\mu\text{g/mL}$  (28,000 nmol/L) ではアセチルコリンによる収縮を抑制し、洗浄後にヒスタミン及び塩化バリウムを添加しても収縮は認められなかった。

シナカルセト塩酸塩は、60 mg/kg までマウスの腸管内輸送能に影響を及ぼさなかったが、200 mg/kg では腸管内輸送を促進した。



シナカルセト塩酸塩は、200 mg/kg までラットの尿量、pH 及び尿中電解質 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>) 排泄量に対して影響を及ぼさなかった。一方、尿中 Ca 排泄量は、シナカルセト塩酸塩の 20、60 及び 200 mg/kg で増加した。

シナカルセト塩酸塩は、ラットへの 1 日 1 回 5 日間反復経口投与により 50 mg/kg まで血糖濃度に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg では、グルコース経口負荷による 0.5、1 及び 1.5 時間後の血糖濃度を上昇させたが、2 時間後では媒体群との間に有意差は認められなかった。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験 <sup>62)</sup>

(1) 単回投与毒性試験：

マウス及びラットでは、500 mg/kg においてシナカルセト塩酸塩投与に起因する死亡が認められた。ラットでは、500 mg/kg の投与により、摂餌量の低下を伴う体重増加抑制傾向が認められた。サルでは、500 mg/kg を投与しても死亡は認められなかったが、100 mg/kg 以上の投与で嘔吐及び下痢が発現した。したがって、マウス及びラットにおける単回投与による最小の致死量は 500 mg/kg であり、サルにおける概略の致死量は 500 mg/kg を超えると考えられた。

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
マウス ラット	経口	0、10、100、500	最小致死量：500 mg/kg
サル	経口	0、100、250、500	概略致死量：500 mg/kg 超

(2) 反復投与毒性試験：

シナカルセト塩酸塩を反復投与することにより、すべての動物種において本薬の主薬効となる PTH 濃度の低下とそれに関連する血漿中のイオン化カルシウム (Ca<sup>2+</sup>) 濃度の低下が認められた。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、2 週間投与試験では 250 mg/kg 以上の群において死亡例が発現し、一般状態、体重及び摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で明らかな異常が認められた。更に、50 mg/kg 群において被毛汚濁、異常呼吸音及び流涎、摂餌量低下を伴う体重増加抑制、赤血球パラメータの低値及び T-Cho の高値 (雌のみ) が認められたことにより、無毒性量は 50 mg/kg 未満であると判断した。4 週間投与試験では、50 mg/kg 以上の群において一般状態、体重及び摂餌量、血液化学的検査、眼科学的検査及び病理組織学的検査において明らかな異常が認められたことにより、5 mg/kg を無毒性量と判断した。26 週間投与試験では、病理学的検査において、盲腸における粘膜の過形成が 5 mg/kg 群においても認められ、長期反復投与試験では、より低用量から発現した。したがって、無毒性量は 5 mg/kg 未満と判断した。

イヌを用いた4週間反復投与毒性試験では、100 mg/kg 群において自発運動量の低下及び振戦、並びに赤血球パラメータの低値が認められた。更に、50 mg/kg 以上の群において嘔吐、尿量の増加及び尿中電解質濃度の変動が認められたことにより、5 mg/kg を無毒性量と判断した。

サルを用いた反復投与毒性試験では、13週間投与試験の100 mg/kg 以上の群において嘔吐及び軟便又は液状便に加えて、摂食低下を伴う体重の低下又は増加抑制、QT及びQTc間隔の延長、血液学的検査値の変動（Hb及びHt値の低値、PT及びAPTTの延長）並びに血液化学的検査値の変動（AST、ALT及びTGの高値）が認められた。更に、50 mg/kg 群においても嘔吐及び軟便又は液状便の発現が認められたことにより、5 mg/kg を無毒性量と判断した。52週間投与試験では、50 mg/kg 群で摂食低下を伴う体重増加抑制、軟便又は液状便の発現、赤血球パラメータの低値、ALT及びASTの高値、TGの高値及びST間隔の延長が認められたことにより、5 mg/kg を無毒性量と判断した。なお、血清中テストステロン濃度の低値が雄のすべてのシナカルセト塩酸塩投与群において認められたが、精巣及び副生殖器においてテストステロン濃度低下に関連していると考えられる変化は病理学的検査では確認されなかったことから、毒性所見とは考えなかった。

動物種	投与期間（経口）	投与量（mg/kg）	無毒性量
ラット	2週間	50、250、500	50 mg/kg 未満
	4週間	5、50、125	5 mg/kg
	26週間	5、25、100	5 mg/kg 未満
イヌ	4週間	5、50、100	5 mg/kg
サル	13週間	5、50、100、150(100) <sup>a)</sup>	5 mg/kg
	52週間	5、50、100	5 mg/kg

a) 第1から15日目までは150 mg/kg/日（75 mg/kg/日2回）投与したが、体重減少及び一般状態悪化のため、第16日の2回目から投与終了時までには100 mg/kg/日（50 mg/kg/日2回）を投与した。

### (3) 生殖発生毒性試験：

シナカルセト塩酸塩の妊娠母動物への経口投与において、ラットでは15 mg/kg 以上、ウサギでは12 mg/kg 以上の投与で体重増加抑制が認められ、ラット及びウサギともに25 mg/kg 以上でラッセル音が認められた。ウサギにおいては、200 mg/kg 投与により死亡が認められ、呼吸困難及びラッセル音並びに糞量減少が認められた。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、シナカルセト塩酸塩は親動物の生殖能力及び初期胚発生については影響を示さなかった。

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、いずれも25 mg/kg 以上の群において胎児体重の低値が認められたが、催奇形性は示さなかった。また、妊娠6～21日にシナカルセト塩酸塩を投与したウサギの胎児の血漿から母体血漿中濃度の約1/10のシナカルセトが検出され、母動物から胎児への移行性が認められた。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、出生児（F<sub>1</sub>）の15 mg/kg 以上の群では授乳期における体重増加抑制が認められた。母動物（F<sub>0</sub>）の機能及び出生児（F<sub>2</sub>）には影響は認められなかった。



動物種	試験種	投与期間（経口）	投与量（mg/kg）	無毒性量
ラット	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄：交配 4 週間前～交配 2 週間後 雌：交配 2 週間前～交配 7 日後	5、25、75	雄 (F <sub>0</sub> ) : 25 mg/kg 雌 (F <sub>0</sub> ) : 25 mg/kg 雌雄の生殖能及び初期胚発生 : 75 mg/kg
	胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6 日～妊娠 17 日	2、25、50	母動物 : 一般毒性 : 2 mg/kg 生殖能 : 50 mg/kg 胎児 : 2 mg/kg
	出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠 6 日～授乳 20 日	5、15、25	母動物 (F <sub>0</sub> ) : 一般毒性 : 5 mg/kg 生殖・母体機能 : 25 mg/kg 出生児 (F <sub>1</sub> ) : 一般毒性 : 5 mg/kg 生殖能 : 25 mg/kg 出生児 (F <sub>2</sub> ) : 25 mg/kg
ウサギ	胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験	妊娠 6 日～妊娠 18 日 妊娠 6 日～妊娠 21 日 : 胎児移行性	1、5、25、100、 200	母動物 : 一般毒性 : 5 mg/kg 生殖能 : 100 mg/kg 胎児 : 5 mg/kg
	胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6 日～妊娠 18 日	2、12、25	母動物 : 一般毒性 : 12 mg/kg 生殖能 : 25 mg/kg 胎児 : 25 mg/kg

#### (4) その他の特殊毒性：

##### 1) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験の結果は、いずれも陰性であり、シナカルセト塩酸塩に遺伝毒性は認められなかった。

##### 2) がん原性

マウス及びラットを用いた混餌投与による 104 週間がん原性試験では、シナカルセト塩酸塩を投与したいずれの動物種においても、腫瘍の種類、発生頻度及び発生部位に関して発がん性を示す変化は認められなかった。したがって、シナカルセト塩酸塩は発がん性を示さないと判断した。

一方、ラットでは、甲状腺傍濾胞細胞（C 細胞）腺腫の頻度の低下がシナカルセト塩酸塩投与群において認められ、雄で顕著であった。

非腫瘍性病変として、マウスでは精巣の血管及び腎臓尿細管への鉍質沈着が、ラットでは、多数の器官（心臓、腎臓、肺、坐骨神経、精巣上体及び精巣）の血管及び脊髄髄膜細胞、胃筋層への鉍質沈着が認められた。

動物種	投与方法・期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
マウス	混餌 104 週間	雄：15、50、125 雌：30、70、200	陰性 非腫瘍性病変：精巣の血管及び腎臓尿管への鉍質沈着
ラット		雄：5、15、35 雌：5、20、50→35 <sup>a)</sup>	陰性 非腫瘍性病変：多数の器官（心臓、腎臓、肺、坐骨神経、精巣上体及び精巣）の血管及び脊髄髄膜細胞、胃筋層への鉍質沈着

a) 雌の 50mg/kg 群において投与 52 週の体重が対照群に比較して 24% 下回っており、最大耐量としての限界を超えていると判断されたため、投与 63 週より投与量を 35 mg/kg に減量した。

### 3) 局所刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では雄ウサギの背部皮膚にシナカルセト塩酸塩 0.5 g/mL を 4 時間塗布曝露した。その結果、3 例中 1 例の塗布部位に軽微な紅斑が認められた。したがって、シナカルセト塩酸塩は軽微な皮膚刺激性を示すと判断した。

ウサギを用いた眼刺激性試験では、雌ウサギの右眼の下眼瞼を外反させた部分にシナカルセト塩酸塩 32 mg を直接曝露した。その結果、3 例中すべての例で角膜混濁、虹彩炎及び重度の結膜炎が認められた。したがって、シナカルセト塩酸塩は眼刺激性を示すと判断した。

### 4) 抗原性

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験、並びにマウス-ラット系を用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であり、シナカルセト塩酸塩は抗原性を示さなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
レグバラ錠 12.5 mg	薄赤
レグバラ錠 25 mg	緑
レグバラ錠 75 mg	茶

（各製品の色調、外形については「IV.1.剤形」の項参照）

### 5. 承認条件等

#### 【承認条件】

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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【希少疾病用医薬品について】

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

本剤は、希少疾病用医薬品として指定されている※（平成 24 年 12 月 11 日付薬食審査発 1211 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

※：ただし、指定された対象疾病は「副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症」であり、承認された効能・効果と異なる。

### 【医薬品リスク管理計画について】

本剤の「医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）」は下記 URL に公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## 6.包装

<レグパラ錠 12.5 mg>

[PTP]100 錠(10 錠×10)

<レグパラ錠 25 mg>

[PTP]100 錠(10 錠×10)

<レグパラ錠 75 mg>

[PTP]100 錠(10 錠×10)

## 7.容器の材質

[PTP] 表面：ポリプロピレン、裏面：アルミ箔、バンド：ポリプロピレン

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬 一般名：エボカルセト

一般名：エテルカルセチド塩酸塩

一般名：カルシトリオール

一般名：マキサカルシトール

一般名：ファレカルシトリオール

効能又は効果、用法及び用量等は添付文書を確認すること

## 9.国際誕生年月日

2004 年 3 月 8 日（米国）

#### 10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
レグバラ錠 12.5 mg	2015年2月10日	22700AMX00169000
レグバラ錠 25 mg	2007年10月19日	21900AMX01750000
レグバラ錠 75 mg		21900AMX01751000

#### 11.薬価基準収載年月日

##### ■レグバラ錠 12.5 mg

2015年5月29日

##### ■レグバラ錠 25 mg・75 mg

2007年12月14日

#### 12.効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	年月日	内容
効能又は効果	2014年2月21日	○下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
用法及び用量	2014年2月21日	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回の増量幅を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。

#### 13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

##### ■維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

再審査結果通知年月日：2018年3月29日

再審査結果：「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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

#### 14.再審査期間

■維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

8年間：2007年10月19日～2015年10月18日

■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

10年間：2014年2月21日～2024年2月20日（希少疾病用医薬品）

#### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

#### 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
レグパラ錠 12.5mg	124193801	3999023F3025	622419301
レグパラ錠 25mg	118199902	3999023F1022	620005895
レグパラ錠 75mg	118200202	3999023F2029	620005896

#### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

- | 1.引用文献   | 文献請求 No |
|--|---------|
| 1)衣笠えり子 他：第3章血液生化学 10. カルシウム(Ca)、補正 Ca、透析患者の検査値の読み方 改訂第2版：深川雅史、山田明、秋澤忠男、鈴木正司編：株式会社 日本メディカルセンター, 68, 2007 |         |
| 2)Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 23(1) : 328-335, 2008(PMID:17717030)                   | 018-122 |
| 3)秋澤忠男 他：腎と透析 63(1) : 119-131, 2007  | 018-125 |
| 4)田原英樹 他：腎と透析 63(2) : 275-288, 2007  | 018-126 |
| 5)Shigematsu T. et al. : Am. J. Nephrol. 29(3) : 230-236, 2009(PMID:18797166)                            | 018-315 |
| 6)窪田実 他：腎と透析 63(3) : 423-435, 2007   | 018-127 |
| 7)社内資料：副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者を対象とした本剤の効果(2014年2月21日承認、CTD2.7.6.4)                           |         |
| 8)Silverberg S.J.et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 (10) : 3803-3808, 2007(PMID:17666472)           | 024-516 |
| 9)Marcocci C.et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (8) : 2766-2772, 2009(PMID:19470620)                | 024-517 |
| 10)東純一 他：薬理と治療 35(9) : 941-951, 2007   | 018-129 |
| 11)東純一 他：薬理と治療 35(9) : 953-962, 2007   | 018-130 |
| 12)秋澤忠男 他：腎と透析 62(6) : 1097-1111, 2007   | 018-124 |
| 13)Akiba T. et al. : Ther. Apher. Dial. 12(2) : 117-125, 2008(PMID:18387159)                             | 018-214 |
| 14)社内資料：二次性副甲状腺機能亢進症を伴う血液透析患者を対象とした KRN1493 ランダム化二重盲検群間比較用量反応試験（第Ⅱ相）（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.8）         |         |
| 15)社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（第Ⅲ相）（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.9）        |         |
| 16)社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 長期投与試験Ⅲ（第Ⅲ相）（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.14）                   |         |
| 17)社内資料：副甲状腺癌又は難治性原発性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたカルシウム受容体作動薬の評価（第Ⅱ相試験）（2014年2月21日承認、CTD2.7.6.5）                     |         |
| 18)社団法人日本透析医学会. 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. 透析会誌. 45(4) : 301-56, 2012                                  | 021-093 |
| 19)Nemeth E.F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 308(2) : 627-635, 2004(PMID:14593085)                   | 018-120 |



- 20) Kawata T. et al. : J. Bone Miner. Metab. 24(4) : 300-306, 2006(PMID: 018-118  
16816924)
- 21) Colloton M. et al. : Kidney Int. 67(2) : 467-476, 2005(PMID:15673294) 018-121
- 22) 社内資料：非臨床試験（ヒト Ca 受容体に対する結合親和性）（2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 23) 社内資料：非臨床試験（副甲状腺細胞増殖に対する作用）（2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 24) 社内資料：健康成人を対象とした本剤の単回経口投与試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 25) 社内資料：薬物動態\_単回経口投与試験（健康成人）（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.1)(1))
- 26) 社内資料：健康成人を対象とした本剤の反復経口投与試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
- 27) 社内資料：薬物動態\_反復経口投与試験（健康成人）（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.1)(2))
- 28) Ohashi N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 57(6), 726-734, 2004(PMID: 018-110  
15151518)
- 29) 社内資料：透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回経口投与試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
- 30) 社内資料：薬物動態\_単回経口投与試験（二次性副甲状腺機能亢進症患者）（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.2)(2))
- 31) 社内資料：特別な患者集団における本剤の薬物動態（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.3.8）
- 32) Dowling TC. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 73(5) : 427-434, 2003(PMID: 018-114  
12732843)
- 33) Padhi D. et al. : Clin. Pharmacokinet. 44(5) : 509-516, 2005(PMID: 018-113  
15871636)
- 34) 社内資料：薬物動態（外国人：肝機能障害を有する患者）（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.8(6)）
- 35) 社内資料：本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する検討（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 36) 社内資料：薬物動態（ポピュレーションファーマコキネティクス解析）（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.3.4）
- 37) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2007年10月19日承認、CTD2.5.2.1）
- 38) 社内資料：健康成人を対象とした本剤の単回静脈内投与試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3.1）
- 39) 社内資料：本剤の血漿蛋白結合に関する検討（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4.3.1）
- 40) Padhi D. et al. : Clin. Drug. Investig. 28(10) : 635-643, 2008(PMID: 018-784  
18783302)
- 41) 社内資料：本剤の血漿蛋白に対する結合部位の検討（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4.3.2）

- 42) 社内資料：非臨床試験（ラットにおける組織分布）（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 43) 社内資料：非臨床試験（薬物動態：分布）（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.1.2）
- 44) 社内資料：非臨床試験（薬物動態：排泄）（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.1.4）
- 45) 社内資料：放射性標識体を用いた薬物動態試験（外国人：健康成人）（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.2）
- 46) 社内資料：薬物動態\_代謝（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.5）
- 47) Kumer G.N. et al. : Drug Metab. Dispos. 32(12) : 1491-1500, 2004(PMID: 15328250) 018-115
- 48) 社内資料：代謝酵素の検討（2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.1.4）
- 49) 社内資料：非臨床試験（薬物動態：吸収）（2007年10月19日承認、CTD2.6.4.1.1）
- 50) 社内資料：薬物動態\_排泄（2007年10月19日承認、CTD2.5.3.6）
- 51) Harris R.Z. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46(6) : 495-501, 2007(PMID: 17518508) 018-112
- 52) Nakashima D. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(10) : 1311-1319, 2007(PMID: 17652181) 018-119
- 53) Harris RZ. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(2) : 159-163, 2007(PMID: 16680561) 018-116
- 54) 社内資料：薬物動態に対する炭酸カルシウムの影響に関する検討（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3.9）
- 55) 社内資料：薬物動態に対するセベラマー塩酸塩の影響に関する検討（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3.10）
- 56) Padhi D. et al. : Drugs RD. 8(2) : 79-87, 2007(PMID:17324005) 018-044
- 57) Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sensipar<sup>®</sup> (cinacalcet hydrochloride). June 19, 2-4, 2007 018-117
- 58) Lazar ES. et al. : Semin. Dial. 20(1) : 83-85, 2007(PMID:17244128) 018-123
- 59) Nowack R. et al. : Clin. Lab. 52(11-12) : 583-587, 2006(PMID:17175888) 018-111
- 60) 社内資料：副次的薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.4.2.2）
- 61) 社内資料：安全性薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.2.1.3）
- 62) 社内資料：毒性試験（2007年10月19日承認、CTD2.6.6.1-2）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

シナカルセト塩酸塩は、米国、欧州（EU）をはじめ、75 カ国で承認されている（2016年2月現在）。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

○下記疾患における高カルシウム血症

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

#### 用法及び用量

##### <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25 mg 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25～75 mg 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100 mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を25 mg とし、3週間以上の間隔をあけて行うこと。

##### <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25 mg 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25～75 mg 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回の増量幅を25 mg 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75 mg を1日3回又は4回まで経口投与できる。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

米国での効能又は効果、用法及び用量

米国添付文書（Sensipar®：2019年12月）	
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Secondary Hyperparathyroidism</b> Sensipar is indicated for the treatment of secondary hyperparathyroidism (HPT) in adult patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. <u>Limitations of Use:</u> Sensipar is not indicated for use in patients with CKD who are not on dialysis because of an increased risk of hypocalcemia [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><b>1.2 Parathyroid Carcinoma</b> Sensipar is indicated for the treatment of hypercalcemia in adult patients with Parathyroid Carcinoma [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p><b>1.3 Primary Hyperparathyroidism</b> Sensipar is indicated for the treatment of hypercalcemia in adult patients with primary HPT for whom parathyroidectomy would be indicated on the basis of serum calcium levels, but who are unable to undergo parathyroidectomy [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Administration</b> Sensipar should be taken with food or shortly after a meal. Sensipar tablets are administered orally and should always be taken whole and not chewed, crushed, or divided.</p> <p><b>2.2 Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis</b> The recommended starting oral dose of Sensipar is 30 mg once daily. Serum calcium and serum phosphorus should be measured within 1 week and intact parathyroid hormone (iPTH) should be measured 1 to 4 weeks after initiation or dose adjustment of Sensipar [see <i>Dosage and Administration (2.3)</i>]. Sensipar should be titrated no more frequently than every 2 to 4 weeks through sequential doses of 30, 60, 90, 120, and 180 mg once daily to target iPTH levels of 150 to 300 pg/mL. Serum iPTH levels should be assessed no earlier than 12 hours after dosing with Sensipar. Sensipar can be used alone or in combination with vitamin D sterols and/or phosphate binders. During dose titration, serum calcium levels should be monitored frequently and if levels decrease below the normal range, appropriate steps should be taken to increase serum calcium levels, such as by providing supplemental calcium, initiating or increasing the dose of calcium-based phosphate binder, initiating or increasing the dose of vitamin D sterols, or temporarily withholding treatment with Sensipar [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i> and <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p>

米国添付文書（Sensipar® : 2019年12月）	
用法及び用量	<p><b>2.3 Patients with Parathyroid Carcinoma and Primary Hyperparathyroidism</b> The recommended starting oral dose of Sensipar is 30 mg twice daily. The dose of Sensipar should be titrated every 2 to 4 weeks through sequential doses of 30 mg twice daily, 60 mg twice daily, and 90 mg twice daily, and 90 mg 3 or 4 times daily as necessary to normalize serum calcium levels. Serum calcium should be measured within 1 week after initiation or dose adjustment of Sensipar [see <i>Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><b>2.4 Switching from Parsabiv (etelcalcetide) to Sensipar</b> Discontinue etelcalcetide for at least 4 weeks prior to starting Sensipar. Ensure corrected serum calcium is at or above the lower limit of normal prior to Sensipar initiation [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. Initiate Sensipar treatment at a starting dose of 30 mg once daily.</p> <p><b>2.5 Monitoring for Hypocalcemia</b> Once the maintenance dose has been established, serum calcium should be measured approximately monthly for patients with secondary hyperparathyroidism with CKD on dialysis, and every 2 months for patients with parathyroid carcinoma or primary hyperparathyroidism [see <i>Dosage and Administration (2.2, 2.3)</i>]. For secondary hyperparathyroidism patients with CKD on dialysis, if serum calcium falls below 8.4 mg/dL but remains above 7.5 mg/dL, or if symptoms of hypocalcemia occur, calcium-containing phosphate binders and/or vitamin D sterols can be used to raise serum calcium. If serum calcium falls below 7.5 mg/dL, or if symptoms of hypocalcemia persist and the dose of vitamin D cannot be increased, withhold administration of Sensipar until serum calcium levels reach 8.0 mg/dL and/or symptoms of hypocalcemia have resolved. Treatment should be reinitiated using the next lowest dose of Sensipar [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>].</p>

米国添付文書（Sensipar® : 2019年12月）の詳細は下記を参照のこと

[http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/sensipar/sensipar\\_pi\\_hcp\\_english.ashx](http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/sensipar/sensipar_pi_hcp_english.ashx)

SPC（Mimpara®）の詳細は下記を参照のこと

<http://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=15432>

（いずれも 2019年12月13日アクセス）

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット及びウサギ）で母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎盤を通過することが報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラ

ット) で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、授乳期新生児に一過性の体重増加抑制が認められている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年12月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Limited case reports of Sensipar use in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, when female rats were exposed to cinacalcet during the period of organogenesis through to weaning at 2-3 times the systemic drug levels (based on AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of 180 mg/day, peripartum and early postnatal pup loss and reduced pup body weight gain were observed in the presence of maternal hypocalcemia [see <i>Data</i>] The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In pregnant female rats given oral gavage doses of 2, 25, 50 mg/kg/day cinacalcet during gestation, no teratogenicity was observed at doses up to 50 mg/kg/day (exposure 4 times those resulting with a human oral dose of 180 mg/day based on AUC comparison). Decreased fetal body weights were observed at all doses (less than 1 to 4 times a human oral dose of 180 mg/day based on AUC comparison) in conjunction with maternal toxicity (decreased food consumption and body weight gain). In pregnant female rabbits given oral gavage doses of 2, 12, 25 mg/kg/day cinacalcet during gestation, no adverse fetal effects were observed (exposures less than with a human oral dose of 180 mg/day based on AUC comparisons). Reductions in maternal food consumption and body weight gain were seen at doses of 12 and 25 mg/kg/day. Cinacalcet has been shown to cross the placental barrier in rabbits. In pregnant rats given oral gavage doses of 5, 15, 25 mg/kg/day cinacalcet during gestation through lactation, no adverse fetal or pup (post-weaning) effects were observed at 5 mg/kg/day (exposures less than with a human therapeutic dose of 180 mg/day based on AUC comparisons). Higher doses of 15 and 25 mg/kg/day cinacalcet (exposures 2 to 3 times a human oral dose of 180 mg/day based on AUC comparisons) were accompanied by maternal signs of hypocalcemia (periparturient mortality and early postnatal pup loss), and reductions in postnatal maternal and pup body weight gain.</p>
	<p>分類</p>
<p>オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>B3* (2019年11月 database)</p>

※：cinacalcet の情報

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：( An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年12月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and efficacy of Sensipar have not been established in pediatric patients. The use of Sensipar for the treatment of secondary HPT in pediatric patients with CKD on dialysis was evaluated in two randomized, controlled studies (Pediatric Study 1 and Study 2) where 47 pediatric patients aged 6 years to less than 18 years received at least one dose of Sensipar and in one single-arm study (Pediatric Study 3) where 17 pediatric patients aged 28 days to less than 6 years received at least one dose of Sensipar. Dosing with Sensipar in Pediatric Study 1 was stopped because of a fatality in a Sensipar-treated individual. The individual was noted to be severely hypocalcemic at the time of death. The cause of death was multifactorial and a contribution of Sensipar to the death could not be excluded [see Warnings and Precautions (5.1)]. Study 1 was terminated and changes to Sensipar dosing after the fatality were implemented in Pediatric Study 2 and Study 3 to minimize the risk of severe hypocalcemia. The data in Pediatric Studies 2 and 3 were insufficient to establish the safety and efficacy of Sensipar for the treatment of secondary HPT in pediatric patients with CKD on dialysis. In aggregate, the pediatric studies did not establish a safe and effective Sensipar dosing regimen for the pediatric population.</p>



---

### XIII. 備考

---

#### その他の関連資料

患者向け資料：「レグパラを服用される患者さんへ」

「副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能または術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症の高カルシウム血症の治療でレグパラ®錠を服用される患者さんへ」

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/>

協和キリン株式会社

REG0050IKA19L