

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	シャイアー・ジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④-21
	成分名 (一般名)	parathyroid hormone for injection (recombinant human parathyroid hormone)
	販売名	NATPARA
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬  <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	副甲状腺機能低下症の根源的治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日1回皮下注射により50 µg から開始し、必要に応じて25 µg ずつ増量して100 µg/day まで使用する。また、25 µg ずつ減量も出来る。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	約 <u>7768人</u> <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>副甲状腺機能低下症の患者数については、近年適切な疫学調査が行われていない。米国での調査結果<sup>企業<sup>1</sup></sup>に基づく、2008年時点での米国における副甲状腺機能低下症の患者数は58,793人と推定され、全人口(304,094,000人)<sup>企業<sup>2</sup></sup>に対する罹患数は10万人当たり19.3人である。副甲状腺機能低下症の患者数の割合について民族間差などがないと仮定し、この罹患数を2015年の日本の総人口(126,597,300人)<sup>企業<sup>2</sup></sup>に当てはめると、日本人の副甲状腺機能低下症の患者数は24,476人と推計される。</p> <p>日本人の臨床試験結果に基づき、NATPARAによる治療が適した患者集団を確認するが、現時点ではEuropean Society of Endocrinology (ESE)による客観的基準に基づき、従来の治療で代謝管理又は症候性の管理が十分に達成できない副甲状腺機能低下症の患者が適していると考えている<sup>要望<sup>25</sup></sup>。</p> <p>海外で行われた主要な第3相試験 (REPLACE)<sup>要望<sup>2</sup></sup>では中等度の副甲状腺機能低下症患者を登録するようにデザインされ、それらは副甲状腺機能低下症全体の患者数の約40%に相当すると推測される<sup>企業<sup>1</sup></sup>。この患者集団について、事後解析を行ったところ、REPLACE試験に無作為に割り付けられた評価対象となった124例中100例(75%)はESEの基準に合致した十分な管理ができない副甲状腺機能低下症であった。ESEのガイドラインに基準に合致している十分な管理ができない副甲状腺機能低下症患者は、全体の約32%(<math>0.4 \times 0.81</math>)と推測される。REPLACE試験に参加した米国及び欧州において、管理が不十分な患者の割合に地理的な差は認められなかった。そのため、上述した日本人の副甲状腺機能低下症患者数の推測と同様に、ESEの基準で定義される管理不十分な患者の割合を日本人に適用し、NATPARAによる補充療法に適格な副甲状腺機能低下症患者は約7768人(24276人の32%)と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中  <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input type="checkbox"/> 国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p>

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり    <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載す</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ウ：慢性副甲状腺機能低下症は生命にかかわる可能性のある低カルシウム血症をもたらす。カルシウム製剤との併用、又は単独での活性型ビタミン D (アルファカルシドール、カルシトリオール等) の投与により、通常高度の低カルシウム血症を予防できるが、この治療は副甲状腺ホルモンのすべての生理機能を代替するものではない。副甲状腺ホルモン (PTH) は本来腎臓におけるカルシウム吸収を促す。そのため副甲状腺機能低下症の患者では、血清カルシウム濃度が正常であっても高カルシウム尿症を生じやすい。従来の治療を受けている副甲状腺機能低下症の患者でみられる、腎機能障害、腎結石症及び腎臓石灰化発現率の 5 倍の増加<sup>企業 3,4</sup>は、この高カルシウム尿症を生じやすいことで説明できると考えられる。高カルシウム尿症のリスクがあるため、医学専門家は一般に高カルシウム尿症の発現を最小限に抑えるべく、正常範囲より低い血清カルシウム濃度範囲 (8.0-8.5 mg/dl) <sup>企業 4</sup> を治療目標にすることを推奨している。血清カルシウム濃度 8.0-8.5 mg/dl の範囲では、ほとんどの患者は低カルシウム血症の症状・兆候を訴えることは無いが、従来の治療により狭い範囲で安定した血清カルシウム濃度を維持することは困難である。さらに、血清カルシウムの 8.0 mg/dl 未満への予測できない低下は多数の患者において回避することが困難であり、発作を含めた低カルシウム血症の症状・兆候のリスクが上昇し<sup>企業 3</sup>、救急搬送及び入院を含む医療機関への過度の受診の主な原因となっている<sup>企業 5</sup>。また、従来の治療を受けている当該患者集団では、腎臓外、特に中枢神経系で病的石灰化がより生じやすいことが明らかになっている<sup>企業 4</sup>。PTH の欠乏が腎臓でのリン再吸収を促進するため、副甲状</p>

る。)

腺機能低下症患者では高リン血症がしばしば認められる。副甲状腺機能低下症患者では、活性型ビタミン D 投与により高リン血症は減少しない。実際、血清リンの低下を伴わない血清カルシウム濃度の上昇により、活性型ビタミン D 療法ではカルシウム・リン積が上昇する傾向にある。この濃度積は、異所性の石灰化の直接的なリスク因子と考えられる。

副甲状腺機能低下症患者は、従来の治療にもかかわらず頻繁に発現する症状・兆候のため QOL の低下があることは非常に重要なことである。米国における 374 例の成人副甲状腺機能低下症患者の調査では、72%の患者が過去 12 カ月の間に 10 以上の症状・兆候を、1 日当たり平均  $13 \pm 9$  時間経験していた<sup>企業 5</sup>。これら患者の 85%は家事の遂行が困難であり、20%は疾患に起因して雇用形態の変更を経験していた。全般的に、副甲状腺機能低下症の従来の治療は、(全体ではなく)一部の患者では重度の低カルシウム血症の症状・兆候の予防のみ有用である。従来の治療である活性ビタミン D 及びカルシウム製剤の併用又は単独のビタミン D は、長期間の腎機能の保全、腎又は CNS における病的石灰化の予防、副甲状腺機能低下症患者でみられる頻繁な生活を妨げる症状の軽減において有用ではないと思われる。副甲状腺機能低下症の PTH そのものによる治療は、従来の治療法で対処できない病的石灰化の対処方法となる可能性がある。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

イ：副甲状腺機能低下症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験において、NATPARA 治療群は従来の治療法と同等以上の血清カルシウム濃度管理に伴う、活性型ビタミン D 及び経口カルシウム製剤の投与量を少なくとも 50%に減量した割合が顕著に増加した。安全性追跡試験では、NATPARA の 1 日 100 $\mu$ g までの皮下注により、血中カルシウム濃度は 3 年以上安定して維持し、安全性プロファイルも良好であることが示された<sup>要望 2-5</sup>。さらに、独立した医師が公表した試験において NATPARA の治療が、より正常な骨の代謝回転を誘導し、治療開始後 1 カ月から 5 年の間に QOL に潜在的なベネフィットをもたらす可能性を示唆している<sup>要望 10-12</sup>。

NATPARA は、副甲状腺機能低下症に対する治療薬として、米国で 2007 年 FDA によって希少疾病用医薬品の指定を受け、2015 年 1 月 23 日承認された<sup>企業 6</sup>。欧州においても、2015 年 6 月 1 日に NATPARA は副甲状腺機能

	<p>低下症に対して希少疾病用医薬品の指定を受け<sup>企業7</sup>、現在承認審査中である。</p> <p>本邦では、副甲状腺機能低下症は難病法により内分泌系疾患の難病に指定されているが（難病指定 235）、現在まで副甲状腺ホルモン製剤がなかったため、欠乏したホルモンそのものの補充療法が行われていない唯一の内分泌疾患となっている。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	<p>販売名（企業名）</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p>	<p>NATPARA (Shire Pharmaceuticals)</p> <p><u>副甲状腺能低下症患者における低カルシウム血症を管理するためにカルシウム及びビタミン D の補助として用いられる副甲状腺ホルモンである。</u></p> <p>使用上の制限</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨肉腫のリスクがあるため、ビタミン D 及びカルシウム補充によっては十分な血清カルシウム濃度のコントロールができない人にも適用される。</li> <li>・ カルシウム感受性受容体の遺伝子異常による副甲状腺機能低下症患者を対象とする試験は実施していない。</li> <li>・ 手術後の急性期副甲状腺機能低下症患者を対象とする試験は実施していない。</li> </ul> <p>2.1 使用量のガイドライン</p> <p>NATPARAの使用量は血清カルシウム濃度（アルブミン補正值）及び24時間尿中カルシウム排泄量によって個々に定める。NATPARAの推奨用量は低カルシウム血症及び高カルシウム尿を抑えるために必要な最少用量である。この用量は、活性型ビタミンDの必要なく、十分なカルシウム補充により総血清カルシウム濃度（アルブミン補正值）を正常</p>

			<p>範囲の低範囲(8 mg/dlから9 mg/dlの間)内に維持する, 患者個々の1日の必要量に合わせた用量である。</p> <p>NATPARA投与の際, 活性型ビタミンD及びカルシウムの補充量を適切に調整することが必要である。</p> <p>2.2 NATPARAの投与前及び投与中</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 25ヒドロキシビタミンDの量が十分であることを確認する。不十分な場合は, 標準的治療により十分なレベルまで戻す。</li> <li>・ NATPARA投与開始前に血清カルシウム濃度が7.5 mg/dl以上であることを確認する。</li> <li>・ 血清カルシウム濃度が正常範囲の低範囲内に達することがNATPARA治療のゴールとなる。</li> </ul> <p>2.3 NATPARA投与開始</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>NATPARA50 µgを一日1回大腿部に皮下注射で開始する(毎日左右交互の大腿部に皮下注射する)。</u></li> <li>2. 活性型ビタミンDを使用している患者で, 血清カルシウム濃度が7.5 mg/dl以上であれば活性型ビタミンDの使用量を50%まで減量する。</li> <li>3. カルシウム補充療法を行っている患者は, カルシウム補充量を維持する。</li> <li>4. 投与後3日から7日の間に血清カルシウム濃度を測定する。</li> <li>5. 血清カルシウム値及び臨床的評価(低カルシウム血症又は高カルシウム血症の兆候と症状)に基づき活性型ビタミンD又はカルシウム補充量, あるいは両方の用量を調整する。血清カルシウム値に基づく活性型ビタミンD及びカルシウム補充への提案する調整は下表のとおり。</li> </ol>
--	--	--	---

	1回目調整	2回目調整
血清カルシウム	活性型VD	Ca補充
正常の上限(10.6 mg/dl)より高値	減量又は中止*	減量
9 mg/dlより高値で正常の上限(10.6 mg/dl)より低値	減量又は中止*	活性型VDを中止した場合、変更なし又は減量
9mg/dl以下で8mg/dlより高値	変更なし	変更なし
8mg/dlより低値	増量	増量

\*最低用量を投与している患者では中止

6. 目標とする血清カルシウム値が正常範囲の低範囲内に達し、活性型ビタミンDは中止し、カルシウム補充は1日の必要量に合わせ十分な量となるまでステップ4及び5を繰り返す。

#### 2.4 NATPARA用量調整

活性型ビタミンD及び/又は経口カルシウム補充なしで血清カルシウムが8 mg/dlより高値で維持することができない場合、NATPARAの用量は、25 mcg/日単位で増量することができる。

活性型ビタミンDを中止し、カルシウム補充を1日必要量に合わせて十分量を減量した後、総血清カルシウムが繰り返し9 mg/dlを超える場合は、NATPARAの用量は25 mcg/日単位で減量することができる。

NATPARAの用量変更後、血清カルシウム濃度及び臨床反応を観察する。必要であれば、上述の4-6ステップごとに活性型ビタミンD及びカルシウム補充を調整する。

#### 2.5 NATPARAの維持用量

NATPARAの維持量は、活性型ビタミンDの必要なしで、1日の必要量に合わせた十分なカルシウム補充を行い、総血清カルシウム(アルブミン補正值)が正常の総血清カルシウム範囲の低範囲(約8及び9 mg/dl)内に達する最低用量である。維持用量に達したら標準療法ごとに血清カルシウム及び24時間尿中カルシウムを観察する。

2.6 NATPARAの投与中断又は中止、NATPARAの突然の中断、又は中止は重大な低カルシウム血

		<p>症を引き起こす。必要に応じて、活性型ビタミンD及びカルシウム補充を再開、又は増量し、低カルシウム血症の徴候・症状並びに血清カルシウム濃度を観察する。</p> <p>薬の飲み忘れの場合には、NATPARAは合理的に可能な限り早急に投与し、低カルシウム血症の事象がある場合は追加の外因性のカルシウムを投与する。</p> <p>2.7 調製と投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>患者及びNATPARAを投与する介護者は、NATPARAを最初の投与前にトレーニングを受けた医療従事者によって適切なトレーニング及び手順説明を受ける。</li> <li>取扱い説明書に従い、調整用の混合器を使用しNATPARAを調整し、ペン型の投与機器(Q-Cliq™ペン)を用いてNATPARAを投与する。</li> <li>投与前には、NATPARAに粒状物又は変色がないか視覚的に確認する。</li> <li>投与後、穿刺抵抗の容器に針を廃棄する。</li> <li>NATPARAの残りの用量を含むQ-Cliq™ penは冷蔵保存する。</li> </ul> <p>14日を過ぎた調整済みのNATPARAカートリッジは廃棄する。</p>
	備考	<p>2.7 調製と投与方法</p> <p>(NATPARAの薬剤カートリッジは再利用可能な混合器で調製し、再利用可能なQ-Cliq™ペン型注入器を用いて投与する。)</p>
英国	販売名(企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名(企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名(企業名)	承認なし
	効能・効果	

		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を</u>  <u>記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
	備考			
独国	ガイドライ ン名			
	効能・効果			

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	仏国		ガイドライン名	
			効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
			用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	
	加国		ガイドライン名	
			効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
			用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	
豪州		ガイドライン名		
		効能・効果 (または効		

	能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

文献検索日：2015年12月26日

データベース：PubMed

検索式：(PTH(1-84) OR natpara) AND clinical trial AND hypoparathyroidism

検索結果：13報

文献選定：13報の文献から主として NATPARA 以外の臨床研究，PK/PD 及び quality of life の文献は除外した。既に学会要望書で選定された臨床試験報告：4報<sup>要望2,12,18,19</sup>，さらに1報の臨床試験報告<sup>企業8</sup>を加え，副甲状腺機能低下症に対する PTH(1-84)治療の有効性と安全性を評価した。

<海外における臨床試験等>

#### 1) 臨床試験

Mannstand M, et al. (2013)の報告<sup>要望2</sup>は，二重盲検無作為化比較対照試験（REPLACE）であった。対象患者は副甲状腺機能低下症，年齢範囲は18から85歳であった。PTH(1-84)の用法・用量は1日1回皮下注射により50 µgから開始し，必要に応じて75 µg, 100 µgと漸増<sup>要望2,企業8</sup>，又は隔日に100 µg/day<sup>要望12,18,19</sup>投与であった。投与期間は24週間<sup>要望2,19,企業8</sup>から4年<sup>要望12</sup>であった。副甲状腺機能低下症の患者における PTH(1-84)の有効性について，血清カルシウム濃度が正常範囲内にあり活性型ビタミン D 及び経口カルシウム製剤使用量が減少したものを「NATPARA の効果が確認された」と判定した<sup>要望2,12,18,19,企業8</sup>。PTH(1-84)の安全性について，Sikjaer T, et al (2011)<sup>要望19</sup>はPTK(1-84)群で悪心が増加（p<0.01）したと述べている。Mannstand M, et al. (2013)<sup>要望2</sup>は，24週間の治療期間中の投与中止例はPTH(1-84)群：6/90例（6.7%），Placebo群；

7/44 例 (15.9%) であり, 重篤な有害事象の発現率は PTH(1-84)群: 11% (10/90 例), Placebo 群: 9% (4/44 例) と両群で同等であったと報告している。

**Table 1. 副甲状腺機能低下症患者における PTH(1-84)の治療**

Ref. 試験, デザイン	対象患者	用法・用量	有効性	安全性
要望 2. REPLACE, 二 重盲検無作為 化比較対照試 験 (第 3 相)	副甲状腺機能低下 症 (罹患期間: 18 カ 月以上, 年齢: 18~ 85 歳). PTH(1-84): 90 例, Placebo: 44 例	• PTH(1-84); 50 µg/日, (必要に 応じて 50 µg→75 µg, 100 µg) • Placebo (カルシウ ム及び活性型ビ タミン D). • 投与期間: 24 週	主要評価項目 <sup>a</sup> : • PTH(1-84)群: 48/90 例 (53%). • Placebo 群; 1/44 例 (2%), p<0.0001 • PTH(1-84)群のカルシ ウム及び活性型ビタミ ン D の必要量は, それぞ れ 52%, 78% 減少した.	• 中止例: PTH(1-84)群: 6/90 例 (6.7%), Placebo 群; 7/44 例 (15.9%). • 有害事象の発現 率: 両群で同等. PTH(1-84)群: 84/90 例 (93%), Placebo 群; 44/44 例 (100%). • 重篤な有害事象 の発現率: 両群で 同等. PTH(1-84) 群: 10/90 例 (11%), Placebo 群; 4/44 例 (9%).
企業 8 REPLACE (REPEAT) Open-label extension study	副甲状腺機能低下 症 (罹患期間: 15.1 ± 12.6 年, 年齢: 29~69 歳). REPLACE 試験を終 了した外来患者. PTH(1-84): 24 例	• PTH(1-84)既治 療 (REPLACE, 16 例), • PTH(1-84) naïve (REPEAT, 8 例), • 投与量; 50 µg/ 日, (必要に応じて 50 µg→75 µg, 100 µg), 24 週間 SC	主要評価項目 <sup>a</sup> : 24 週 目, 75% (95% CI, 53.3%- 90.2%). • 平均血清中骨代謝マ ーカーは増加.	• 中止例: なし. • 有害事象は 22/24 例 (92%) の 患者に発現した が, 重篤な有害 事象は認められ なかった.
要望 12	副甲状腺機能低下 症 (罹患期間: 少なく とも 2 年, 年齢 25~ 68 歳). PTH(1-84): 27 例	• PTH(1-84); 100 µg/日, 隔日, SC. • 投与期間: 4 年	• PTH(1-84)群のカルシ ウム及び活性型ビタミ ン D の必要量は, 37% (p= 0.006), 45% (p=0.008) 減少した.	有害事象は, 4 年 間の治療期間中 に軽度の高カル シウム血症を 27 例中 8 例に 11 件 を認めた.

Ref. 試験, デザイン	対象患者	用法・用量	有効性	安全性
要望 18	副甲状腺機能低下症(罹患期間:少なくとも3年, 25~68歳), 30例	・PTH(1-84); 100 µg/日, 隔日, SC. ・投与期間:24ヵ月	・PTH(1-84)群のカルシウム及び活性型ビタミンDの必要量(mean±SD)は, (3,030 ± 2,325 to 1,661 ± 1,267 mg/day; p<0.05), (0.68 ± 0.5 to 0.40 ± 0.5 µg/day; p<0.05) 減少した.	記載なし
要望 19 RCT.	副甲状腺機能低下症(25~80歳), 62例	・PTH(1-84); 100 µg/日, 隔日 SC ・Placebo (カルシウム及び活性型ビタミン). ・投与期間:24週	・PTH(1-84)群のカルシウム及び活性型ビタミンDの必要量は,それぞれ75%, 73%減少した.	有害事象: PTH(1-84)群では悪心 8/32例(25%)が増加した(p<0.01).

a: PTH(1-84)治療結果を評価するにあたっては, 3つの指標(アルブミン補正血清カルシウム濃度が7.5 mg/dLから10.6 mg/dLにあるかどうか, 活性型ビタミンDの必要量が開始時の50%以下になったかどうか, 経口カルシウム剤の必要量が50%以下になったかどうか)を評価基準とし3基準すべてを満たしたものについて, 「NATPARAの効果があった」と判定。

PTH(1-84)= recombinant human parathyroid hormone (1-84); SC=皮下注射.

## 2) 薬物動態試験

### 2-1) 副甲状腺機能低下症の患者に対して PTH(1-84)を単回皮下注射した場合の薬物動態及び薬力学的パラメータ (第1相試験) 要望3

要旨: 対象患者の年齢範囲は25歳から85歳であり, 12ヵ月以上に副甲状腺機能低下症と診断され, 生化学的検査では血清中インタクトPTHが低下して低カルシウム血症を示し, 経口カルシウム剤1000 mg/日及び活性型ビタミン(カルシトリオール経口剤)0.25 mg/日を服用している患者とした。対象患者に対してPTH(1-84)を50 µg単回投与し, その後少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を経た後, PTH(1-84)を100 µg単回投与した。PTH(1-84)50 µg(n=6), 100 µg(n=7)投与後の薬物動態パラメータをTable 2に示した。概略の消失半減期( $t_{1/2}$ )は2.5から3.0時間であった。血漿中のPTH値は速やかに増加し, その後徐々に低下し12時間後には投与前値に回復した。

**Table 2. Baseline-adjusted pharmacokinetic parameters for parathyroid hormone (1-84). Values are given as median (range).**

Parameter	rhPTH(1-84)	rhPTH(1-84)
	50 µg (n=6)	100 µg (n=7)
AUC <sub>0-last</sub> , pg·h/mL	554 (449-752)	968(647-1087)
AUC <sub>0-∞</sub> , pg·h/mL	618(520-822)	1117(722-1141)
C <sub>max</sub> , pg/mL	175(92-241)	189(139-463)
T <sub>max</sub> , h	0.25(0.17-2.00)	0.17(0.08-1.50)
t <sub>1/2</sub> , h	2.40(2.00-4.70)	2.96(1.80-3.74)
CL/F, L/h	82(61-96)	90(88-139)
V <sub>ss</sub> /F,L	267(221-585)	443(253-722)

Source: Clark BL, et al. Clinical Therapeutics, 2014; 36(5):722-736. Table II.  
rhPTH(1-84) = recombinant human parathyroid hormone 1-84; V<sub>ss</sub>/F = apparent volume of distribution at steady-state.

Table 3 に薬力学的パラメータを示した。副甲状腺機能低下症の患者では、PTH(1-84)の補充療法によってカルシウム/マグネシウム/内因性ビタミンDの動態は活性型ビタミンD群と同じように上昇した。血清カルシウムの上昇は24時間以上持続した。リンの排泄はPTH(1-84)群では活性型ビタミンD群の20倍増加した。ミネラル・ホメオスタシス：カルシウム、マグネシウム、リン酸及びビタミンD代謝は正常化した。

**Table 3. Baseline-adjusted serum pharmacodynamic parameters in each treatment period. Values are given as median (range).**

Parameter	Period 1		Period 2	
	Calcitriol (n=7)	rhPTH(1-84) 50 µg (n=6)	Calcitriol (n=7)	rhPTH(1-84) 100 µg (n=7)
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>				
E <sub>max</sub> , pg/mL	21.0(8.0 to 26.0)	24.0(7.0 to 52.0)	23.0(-12.0 to 38.0)	17.0(8.0 to 40.0)
AUC <sub>above</sub> , pg·h/mL	149(71.5 to 352)	276(14.0 to 458)	227(0 to 388)	120(22.1 to 577)
AUC <sub>below</sub> , pg·h/mL	2.0(0 to 29.5)	1.1(0 to 75.5)	0(0 to 367)	18.3(0 to 58.1)
AUC <sub>net</sub> , pg·h/mL	123(69.5 to 352)	276(-61.5 to 458)	227(-367 to 388)	101(-36.0 to 577)
<b>Total calcium</b>				
E <sub>max</sub> , mg/dL	0.7(0.1 to 0.9)	0.7(0.2 to 1.2)	0.7(0.4 to 1.5)	0.9(0.5 to 1.5)
AUC <sub>above</sub> , mg·h/dL	4.7(1.2 to 15.8)	4.9(1.0 to 12.4)	4.7(1.6 to 22.0)	7.6(4.0 to 19.5)
AUC <sub>below</sub> , mg·h/dL	1.3(0 to 7.2)	2.0(0 to 6.9)	0.9(0 to 2.1)	0(0 to 2.8)
AUC <sub>net</sub> , mg·h/dL	3.3(-5.6 to 15.8)	3.3(-5.4 to 12.4)	3.7(-0.5 to 22.0)	7.6(1.2 to 19.5)
<b>Magnesium</b>				
E <sub>max</sub> , mg/dL	0.1(0 to 0.3)	0.2(0 to 0.2)	0.1(0.1 to 0.2)	0.2(-0.1 to 0.4)
AUC <sub>above</sub> , mg·h/dL	1.0(0 to 3.7)	1.5(0 to 2.9)	1.2(0.2 to 3.6)	2.8(0 to 5.4)

Parameter	Period 1	Period 2	Parameter	Period 1
	Calcitriol (n= 7)	rhPTH(1-84) 50 µg (n=6)		Calcitriol (n= 7)
AUC <sub>below</sub> , mg · h/dL	0.3(0 to 1.5)	0.2(0 to 1.6)	0.1(0 to 1.2)	0.2(0 to 3.8)
AUC <sub>net</sub> , mg · h/dL	0.7(-1.5 to 3.7)	1.3(-1.6 to 2.9)	0.9(-1 to 3.6)	2.8(-3.8 to 5.4)
<b>Phosphate</b>				
E <sub>max</sub> , mg/dL	0.4(0.1 to 1.3)	-0.3 (-0.8 to 0.1)	0.5(0.2 to 1.5)	-0.8 (-1.0 to 0.3)
E <sub>min</sub> , mg/dL	-0.7 (-1.0 to 0.1)	-1.6(-2.0 to -0.6)	-0.7 (-0.8 to 0.3)	-1.5(-1.8 to -1.2)
AUC <sub>above</sub> , mg · h/dL	1.6(0.1 to 16.8)	0(0 to 0.1)	3.2 (0.6 to 20.0)	0(0 to 0.7)
AUC <sub>below</sub> , mg · h/dL	4.7(0 to 8.5)	21.3(7.3 to 35.1)	3.1(0 to 7.7)	26.5(10.7 to 32.9)
AUC <sub>net</sub> , mg · h/dL	-1.0(-8.4 to 16.8)	-21.3(-35.1 to -7.3)	0.8(-6.9 to 20.0)	-26.5(-32.9 to -10.0)

Source:Clark BL, et al. Clinical Therapeutics, 2014;36(5):722-736. Table III.  
rhPTH(1-84)=recombinant human parathyroid hormone 1-84; 1,25(OH)<sub>2</sub>D= 1,25-dihydroxyvitaminD; E<sub>max</sub>=median maximum effect; E<sub>min</sub>=median minimum effect; AUC<sub>above</sub>=AUC that is above the base line value; AUC<sub>below</sub>=AUC that is below the base line value; AUC<sub>net</sub>=difference between AUC<sub>above</sub> and AUC<sub>below</sub>.

2-2) 健康成人（中国人）に対し PTH(1-84)を単回皮下投与及び反復皮下投与した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学的パラメータ<sup>企業<sup>9</sup></sup>

要旨：本試験では健康成人（中国人）に対して PTH(1-84)，又は rhPTH(1-34)を単回皮下投与及び反復皮下投与した場合の最大耐用量（MTD），安全性，薬物動態，血清中カルシウム及びリンに対する影響を調べた。PTH(1-84)を 1.0，2.0，4.0 µg/kg を単回皮下投与した場合の薬物動態のパラメータを Table 4 に示した。

**Table 4. Main pharmacokinetic parameters of rhPTH (1-84) after single dose of rhPTH (1-84) 1.0, 2.0 and 4.0 µg / kg (Mean ± S.D., n = 10)**

Parameter	rhPTH (1-84)		
	1.0 µg/kg	2.0 µg/kg	4.0 µg/kg
C <sub>max</sub> , pg/mL	110.54±59.18	149.70±50.61	372.52±94.96
T <sub>max</sub> , h	0.50±0.43	0.65±0.39	0.70±0.58
t <sub>1/2</sub> , h	2.34±1.93	2.58±1.18	2.74±1.31
CL, L/h	3.46±0.79	3.46±1.09	2.70±0.42
V <sub>d</sub> , L	10.31±5.35	12.07±4.80	10.31±4.10
AUC <sub>0-10</sub> , pg hr/mL	268.87±47.72	538.93±146.89	1364.11±176.82
AUC <sub>0-∞</sub> , pg hr/mL	304.15±77.18	628.70±187.26	1519.19±255.52
MRT <sub>0-10</sub> , hr	2.64±0.35	2.98±0.52	3.46±0.44
MRT <sub>0-∞</sub> , hr	3.86±2.43	3.69±1.18	4.54±1.54

C<sub>max</sub>= maximum plasma concentration; T<sub>max</sub>= time to maximum plasma concentration;  
t<sub>1/2</sub>=elimination half-life; CL= clearance; V<sub>d</sub>=apparent volume of distribution;  
AUC= area under the plasma concentration versus time curve; MRT= mean residence time.

### 3) PTH(1-84)の安全性

前臨床試験（癌原性）：

Fisher 334 系ラットに PTH(1-84)0, 10, 50, 150 µg/kg/day を皮下投与した 2 年間の癌原性試験において、骨肉腫（悪性骨腫瘍）の頻度が増加した<sup>企業<sup>10</sup></sup>。骨肉腫の発現は PTH(1-84)の投与量及び投与期間に依存して観察された。この作用が認められた副甲状腺ホルモンの用量はヒトに NATPARA 100 µg を曝露量した場合の 3 から 71 倍に相当する。4 年間皮下投与した、副甲状腺機能低下症の患者を含む全ての臨床試験（n=27）において、骨肉腫の報告はなかった<sup>要望<sup>5</sup></sup>。また、骨粗しょう症の閉経後の女性における臨床試験又は 6 年以上の市販後経験において骨肉腫の報告はない。しかしながら、これらのデータはヒトに対するリスクを除外するものではない。骨肉腫の潜在的なリスクにより、NATPARA は活性型ビタミン D とカルシウム製剤の補充によって十分なコントロールができない患者、又はこのリスクを上回る有用性が推測される患者に対してのみ使用されるべきである<sup>要望<sup>1</sup></sup>。

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

副甲状腺機能低下症は副甲状腺ホルモンの欠乏によって生じる。従って、副甲状腺ホルモンを補充することが根源的な治療であるが、現在まで副甲状腺ホルモン製剤がなかったため、本邦ではこの治療は行われなかった。

NATPARA の副甲状腺機能低下症に対する使用経験・実態について、海外試験<sup>要望 2-20, 企業 8-10</sup>、教科書<sup>要望 24</sup>、米国 FDA の承認審査資料<sup>企業 6, 11</sup>、EMA の審査状況<sup>企業 7</sup>を調査した。

<要望効能・効果について>

<要望用法・用量について>

要望効能・効果及び要望用法・用量は、米国における製造販売承認時の主要試験<sup>要望 2</sup>を含む、複数の欧米臨床試験結果に基づいている。日本人被験者において、NATPARA の安全性及び有効性が欧米での試験結果と類似しているか評価するために臨床試験の実施を予定する。類似性が確認された場合は、要望効能・効果、要望用法・用量の妥当性が評価可能となる。

<臨床的位置づけについて>

臨床的位置付けの妥当性は、NATPARA をカルシウム製剤及び活性型ビタミン D 療法と併用した欧米の承認申請時の主要試験に基づいている。米国において、NATPARA は、副甲状腺機能低下症患者における低カルシウム血症コントロールのため、カルシウム製剤及び活性型ビタミン D との併用で承認されている。主要試験において NATPARA 投与群ではプラセボ投与群と比較し、より多くの被験者が目標の血清カルシウム範囲を維持するのに必要なカルシウム及び活性型ビタミン D の補充量 50%以上の減量が示され、試験終了時には、活性ビタミン D を投与せず、カルシウム投与量も 500 mg を超えない割合が、プラセボ投与群の 2.5%に比べ NATPARA 投与群では 41.7%であった ( $p < 0.001$ )。これらは患者にとって臨床的に意味のある有用性であり、副甲状腺ホルモンの期待される効果が示されている。

学会によれば、慢性副甲状腺機能低下症の生理学的な治療は、医療上の重要なニーズである。本邦においても、NATPARA は海外と同様の状態の患者にとって、新たな併用療法の可能性を提供し得ると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本人健康被験者における薬物動態試験(第 I 相)及びブリッジング試験としての非盲検試験(第 II 相)からなる臨床開発計画を提案する。

NATPARA (PTH 1-84) は米国において、臨床薬理試験 2 試験及び他施設共同、

24 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照で実施した承認申請のための臨床試験<sup>要望2</sup>を含む副甲状腺機能低下症患者での反復投与試験 3 試験に基づき承認された。日本人被験者における NATPARA の有効性及び安全性の評価の適切な試験に加え、日本における患者数が限定されるため、欧米での試験結果を使用することは適切だと考える。

提案する臨床開発計画は、単回投与時の日本人と白人の健康被験者における NATPARA の薬物動態を比較する第 I 相試験から開始する。この第 I 相試験は米国で実施する予定である。第 I 相試験の薬物動態のデータにより、日本で実施する、非盲検、外来患者による NATPARA の適切な安全性及び有効性評価の試験デザインが可能になると考える。外来患者による臨床試験結果及び第 I 相薬物動態試験結果に基づき、日本人患者における NATPARA の薬物動態、有効性及び安全性のデータが、既存の欧米の臨床試験データと一致することで、米国での NATPARA 承認用量が日本人患者においても適切であることを確認できると考えている。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

要望書に記載されている参考文献

要望1 米国添付文書： Text NATPARA® (parathyroid hormone) for injection. 25・50・75・100 mcg per dose strength. Full Prescribing Information and Medication Guide.

<https://www.natpara.com/professional-medication-guide/PDF>

要望2 Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1(4):275-83

要望3 Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: An open-label, single-dose, phase I study. Clinical Therapeutics 2014; 36(5):722-36.

要望4 Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH (1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: A randomized controlled trial on pharmacokinetic and

dynamic effects after 6 months of treatment. J Bone Miner Res. 2013; 28(10):2232-43.

要望5 Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): A prospective four-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(1):137-44.

#### 一般的総説

要望6 Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. PTH(1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism. Expert Rev Endocrinol Metab 2015; 10(1):5-13.

要望7 Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(1):47-55.

要望8 Cusano NE, Rubin MR, Irani D, et al. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. J Endocrinol Invest 2013; 36(11):1121-7.

要望9 Cusano NE, Rubin MR, Sliney J Jr. et al. Mini-Review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. Endocrine 2012; 41(3):410-4.

#### 骨に対する作用

要望 10 Sikjeer T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): A randomized Controlled study. J Bone Miner Res 2012; 27(4):781-8.

要望 11 Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr et al. PTH (1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 2011; 26(11): 2727-36.

#### QOL に対する効果

要望 12 Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(6): 2356-61.

要望 13 Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH (1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(10):3694-9.

副甲状腺機能低下症と大脳基底核・小脳等の石灰化との関係

- 要望 14 Aggarwal S, Kailashi S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6): 896-903.
- 要望 15 Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 317 (5) : 273-7.
- 要望 16 Goswami R, Sharmat R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2012; 77(2):200-6.
- 要望 17 Zisimopoulou V, Siatouni A, Tsoukalos G, et al. Extensive bilateral intracranial calcifications: A case of iatrogenic hypo –parathyroidism. *Case Rep Med.* 2013; 2013:932184, 3 pages.
- その他
- 要望18 Rubin MR, Sliney Jr J, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010; 21(11):1927-34.
- 要望19 Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Bone Min Res* 2011; 26(10):2358-70.
- 要望20 Vokes T, Shoback D, Clark B, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant human parathyroid hormone (rh PTH (1-84) in hypoparathyroidism. *SSBMR 34th Annual Meeting*, abstract Mo 0133, 2012
- 要望21 日本における副甲状腺機能低下症の主例数の現況調査，術後性副甲状腺機能低下症スタディーグループ、紫芝良昌、今井常夫、神森 真、栗原英夫、鳥 正幸、野口靖志、宮内 昭、吉田 明、吉村 弘、藤原 聡  
投稿準備中
- 要望22 Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Estimated prevalence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database and disease severity from primary market research. *J Bone Min Res* 2015, 28:2570-76
- 要望23 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde et al. The epididemiology of non-surgical hypoparathyroidism in Denmark:a nationwide case-finding study. *J Bone Min Res* 2015,30(9):1738-44

- 要望24 Vokes T. Treatment of Hypoparathyroidism with PTH (1-84). In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcocci C, et al (edited). The Parathyroids, Basic and Clinical Concepts (third edition), Chapter 57 Treatment of Hypoparathyroidism with Parathyroid Hormone. Academic Press, 2015: page 813~8.
- 要望25 Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injection in the treatment of chronic hypoparathyroidism Eur J Endocrinol 2015, 173:G1-G20
- 要望26 Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al., J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:391-9
- 要望27 Fox J, Miller M, Newman M, et al. J Bone Min Res 2007, 22:260-73.

企業見解で追加した参考文献

- 企業 1 Powers J et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database.: J Bone Miner Res. 2013 Dec;28(12):2570-6
- 企業 2 OECD Stat  
[http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=POP\\_FIVE\\_HIST](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=POP_FIVE_HIST)
- 企業 3 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. J B Min Research, 2013, 28(11):2277-2285.
- 企業 4 Shoback D. Hypoparathyroidism. N Eng J Med 2008, 359: 391-403.
- 企業 5 Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness of hypoparathyroidism reported among patients in the Paradox study. Endocrine Practice, 2014, 20(7): 671-79.
- 企業 6 U.S. Food and Drug Administration. Natpara (parathyroid hormone). Summary Review.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125511Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125511Orig1s000MedR.pdf)

- 企業 7 European Medicines Agency. 1 June 2015, EMA/COMP/712586/2013 Rev.1. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human parathyroid hormone for the treatment of hypoparathyroidism.
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2014/01/WC500159905.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/01/WC500159905.pdf)
- 企業 8 Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, et al. An open-label extension study of parathyroid hormone rhPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2015
- 企業 9 Liu Y, Shi S, Wu J, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human parathyroid hormone after single- and multiple-dose subcutaneous administration in healthy Chinese volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(2):154-61.
- 企業 10 Jolette J, Wilker CE, Smith SY, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol.* 2006;34(7):929-40.
- 企業 11 NPS Pharma. NATPARA® (rhPTH[1-84]) for injection: A replacement for endogenous parathyroid hormone (1-84) for the long term treatment of hypoparathyroidism. Briefing document for the endocrinologic and metabolic drugs advisory committee, Meeting date 12 September 2014.
- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM413618.pdf>