

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

|                                 |  |   |
|---------------------------------|--|---|
| <p>要望者<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名 ; 日本内分泌学会<br/>日本甲状腺学会<br/>厚生労働省難治疾患克服研究事業ホルモン受容機構<br/>異常調査研究班 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名 ; )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人<br/>(氏名 )</p> |   |
| <p>優先順位</p>                     | <p>位 (全 要望中)</p>   |   |
| <p>要望する医薬品</p>                  | <p>成分名<br/>(一般名)</p>   | <p>parathyroid hormone for injection<br/>(recombinant human parathyroid hormone)</p>  |
| <p></p>                         | <p>販売名</p>   | <p>NATPARA</p>  |
| <p></p>                         | <p>会社名</p>   | <p>NPS pharmaceuticals (Shire pharmaceuticals)</p>  |
| <p></p>                         | <p>国内関連学会</p>  | <p>(当該学会が連名で要望しており、他に特記すべき関連学会なし)</p>   |
| <p></p>                         | <p>未承認薬・適応外薬の分類<br/>(該当するものにチェックする。)</p>   | <p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬      <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>  |
| <p>要望内容</p>                     | <p>効能・効果<br/>(要望する効能・効果について記載する。)</p>  | <p>副甲状腺機能低下症の根源的治療<br/>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、この治療は行われなかった。現在副甲状腺機能低下症は、ホルモン欠乏症の中でホルモン補充療法という根源的治療が行われていない唯一の疾患である。副甲状腺機能低下症の治療上の問題点と現行の治療対応をまとめると以下のごとくである。<br/>1) 低カルシウム血症に対する対応 ; 現在まで活性型ビタミンDと経口カルシウム製剤による治療が行われ血清カルシウム濃度を正常化してテタニー等の症状を防ぐことには成功している。これに対しては NATPARA</p> |

|               |   |   |
|---------------|---|---|
|               |   | <p>も同等の効果を有するものであることが証明されている（添付文書和訳－巻末、及び文献 1-4）。</p> <p>2) 副甲状腺ホルモン欠乏そのものによる病態への対応：</p> <p>2.1 過剰石灰化に対する対応：副甲状腺機能低下症においては骨代謝の抑制による骨の過剰石灰化、軟組織の異所性石灰化、特に大脳基底核・小脳などに石灰化が起こり、癲癇等の神経症状に発展することが知られているが現行の活性型ビタミンDを主剤とする治療はこの点を是正しないばかりか、増悪させている可能性がある。NATPARA の注射により、骨代謝回転の正常化が得られることが証明されている（文献 10-11）。これは NATPARA 注射によるリン排泄の増加(文献 2-4)と関連すると考えられ、現行治療による過剰石灰化の亢進を防ぐものと期待される。</p> <p>2.2 QOL 低下に対する対応：NATPARA 治療により、体力・精神的集中力が増加し、QOL の上昇が 5 年以上継続し得ることが報告されている(文献 12-13)。内分泌疾患では治療によってはじめて、それ以前の QOL の低下に気づかれることがまれでない（例えば成人成長ホルモン欠乏症に対する治療後などで経験されている）。これには中枢神経系に存在する副甲状腺ホルモン受容体（2 型 PTH 受容体）が関係している可能性が考えられている。</p> <p>以上、NATPARA には過剰石灰化を防止する作用と、QOL を増加する作用など、現行の治療では得られない、本来の「副甲状腺ホルモン」作用によると考えられる点があり、今後の治療への導入が大きく期待されている。</p> |
|               | <p>用法・用量<br/>（要望する用法・用量について記載する。）</p>                               | <p>一日 1 回皮下注射により 50μg から開始し、必要に応じて 25μg ずつ増量して 100μg/day まで使用する。また、25μg ずつ減量も出来る。</p>   |
|               | <p>備 考<br/>（該当する場合はチェックする。）</p>                                     | <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br/>（特記事項等）</p>  |
| <p>希少疾患用医</p> | <p>約 3350~25200 人<br/>&lt;推定方法&gt; 主要甲状腺外科手術施設のアンケート調査から日本の術後性副</p> |   |

|   |  |
|---|--|
| <p>薬品の<br/>該当性</p>  | <p>甲状腺機能低下症の年間発生率を求め、患者の手術時平均年齢とその後の生存期間から全国有病者数を求め、術後性で約 10%の患者が対象となるとした（根拠は本邦の副甲状腺専門家の経験では従来の治療によって血清カルシウムが安定しない患者の割合は約 10%であること、および米国の専門家からの聞き取りでも約 10～15%との回答をえたことによる）。当初は 3350 人程度と推定するが、次第に増加しても全有病者数 25200 人を超えることはないと推測する（文献 21、参考文献 4）。</p>   |
| <p>（推定<br/>対象患<br/>者数、<br/>推定方<br/>法につ<br/>いても<br/>記載す<br/>る）</p>                                 | <p>1)術後性副甲状腺機能低下症については 2014 年 4 月、日本甲状腺外科学会の有志に対してアンケート調査が行われ、甲状腺専門病院 8 病院合計 4663 名の術後性（永続性）副甲状腺機能低下症の頻度が調査された。その結果、甲状腺癌手術では 3.3%に、また副甲状腺手術では 5.4%に永続性副甲状腺機能低下症が発生することがわかり、これを甲状腺がんの年間手術例数に関する全国統計を利用して、日本の 1 年間の永続性副甲状腺機能低下症発生数を見ると年間 540 例になる。患者の手術年齢を 62 歳・術後の存命期間を 10 年と予測して単純モデルで全国の患者数を計算すると 24300 人となる(文献 21)。この患者数は人口 10 万あたり 19.4 で米国の数字 (18.3、文献 22)と、またデンマークの数字(24、文献 23)と比較すると大きな差はないものである。導入の初期には術後性副甲状腺機能低下症の約 10%が PTH(1-84)治療の適応になると思われる。</p> <p>2)特発性副甲状腺機能低下症患者数は正確には調査されていないが「ホルモン受容体機構異常調査研究班 1998」において偽性副甲状腺機能低下症の頻度が問題となった際、これと同程度または全国で 900 名内外との頻度が合意されたと聞いている。</p> <p>3)PTH(1-84)導入初期には <math>900+24300/10=3350</math> 名前後が対象となると思われるが、成人 GH 不全症に対する GH 補充療法がそうであったように次第に増加する可能性があるとしても、全対象者 25200 人を超えることはないと考え(文献 21)。なお文献は現在投稿準備中であるため、申請書の末尾、参考文献欄に全文を添付した。</p> |
| <p>「医療<br/>上の必<br/>要性に<br/>係る基<br/>準」へ<br/>の該当<br/>性<br/>(該当<br/>するも<br/>のにチ<br/>ェック<br/>し、該当</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（致命的な疾患）</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>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>1) 現行の活性型ビタミン D による治療で血清 Ca 濃度を安全域（8～9mg/dl）に維持するのは容易でなく、患者も「調子が悪い」と述べるなどこれに関連あると想像される不安定さを自覚するのでより安定した治療が望まれている。</p> <p>2) 副甲状腺機能低下症の合併症あるいは現行治療の副作用として骨の石灰化</p>  |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <p>すると考えた根拠について記載する。)</p> | <p>過剰、軟組織石灰化特に大脳基底核・小脳の石灰化があり、これは不可逆的に進行して癲癇などの神経症状を呈する。NATPARA は過剰石灰化を防止する作用が報告されている。副甲状腺機能低下症、特に特発性には高頻度で大脳基底核と小脳の石灰化があり、そのためにも副甲状腺ホルモンそのものによる、自然な、安定した治療が要望されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ア) NATPARA は米国 FDA で 2015 年 1 月 23 日承認され、国内には存在しない。一方、副甲状腺機能低下症は小児慢性特定疾患・特定疾患(成人)に認定されているにもかかわらず、副甲状腺機能低下症に対するホルモン補充療法はこれまで存在しなかった。このことは患者に大きな不利益をもたらしている。</p> <p>イ) 副甲状腺機能低下症に対する NATPARA 治療はプラセボ対照二重盲検比較試験において、従来の活性型ビタミン D およびカルシウム製剤と同様に血清カルシウム濃度の上昇をきたし、一日 100µg までの皮下注では従来治療と同様な副作用の発現率で、血中カルシウム濃度を少なくとも年以上に亘って維持することがしめされた(文献 2-5)。</p> <p>更に、NATPARA 治療により、骨の代謝回転を正常化させ活性型ビタミン D を含む従来治療で認められる骨の過剰石灰化を正常化すること(文献 10-11)、QOL が NATPARA 開始後 1 か月から 5 年の長期にわたって改善することが報告されている(文献 12-13)。</p> |
| <p>備考</p>                 |  |

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<br/>(該当国にチ</p> | <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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1989 1380 2033"> <tr> <td data-bbox="405 1989 507 2033"></td> <td data-bbox="507 1989 1380 2033">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table> |  | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線) |
|                                  | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)   |  |                             |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| エックし、該<br>当国の承認内<br>容を記載す<br>る。)  | 米国   | 販売名（企業名）  | NATPARA（Shire Pharmaceuticals）                  |
|   |  | 効能・効果   | 副甲状腺機能低下症の副甲状腺ホルモン欠乏を補充し血清カルシウム濃度を正常化する         |
|   |  | 用法・用量   | 50~100μg までの量を一日 1 回大腿部皮下に専用注射器を用いて注射する         |
|   |  | 備考  | 副甲状腺機能低下症に対してのみ                                 |
|   | 英国   | 販売名（企業名）  | 未承認   |
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  | NATPARA は EMEA（欧州医薬品庁）に対し現在副甲状腺機能低下症の適応を申請中とのこと |
|   | 独国   | 販売名（企業名）  | 未承認   |
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  | 同上  |
|   | 仏国   | 販売名（企業名）  | 未承認   |
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  | 同上  |
|   | 加国   | 販売名（企業名）  | 未承認   |
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  |   |
| 豪国  | 販売名（企業名）   | 未承認   |   |
|   | 効能・効果  |   |   |
|   | 用法・用量  |   |   |
|   | 備考   |   |   |
| 欧米等 6 か<br>国での標準<br>的使用状況<br>（欧米等 6 か<br>国で要望内容<br>に関する承認<br>がない適応外<br>薬についてのみ、<br>該当国に<br>チェックし、<br>該当国の標準<br>的使用内容を<br>記載する。） | <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 |   |   |
|   | [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<br>ン名  | 添付文書（文献）：学会等によるガイドラインは未公表であるため添付文書の邦訳（巻末に掲載）を利用する。（添付文書第 14 章）以下 14 と略                          |   |
|   | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所）  | 14 副甲状腺機能低下症患者での臨床研究<br>NATPARA の臨床的有効性の検定は、副甲状腺機能低下症の患者をランダムに割り付け、プラセボを用いた二重盲検多施設共同治験を 24 週間実施 |   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>することにより行われた。この試験において、患者は副甲状腺機能低下症が確定診断されており、カルシウム製剤と活性型ビタミン D による治療を受けている。この患者についてランダムに振り分けがおこなわれ NATPARA 群は 2 に対して対照群 1 の比で振り分けが行われたものである。</p> <p>NATPARA 群は 84 名で対照群が 40 名であった。平均年齢は 47 歳で 29 歳から 74 歳に亘っている。79%が女性で 96%は白人、0.8%が黒人、1.6%がアジア人であった。患者は平均して 15 年間継続して副甲状腺機能低下症があり、外科手術の後に副甲状腺機能低下症となった者が 71%、特発性副甲状腺機能低下症が 25%、DiGeorge 症候群が 3%、自己免疫性副甲状腺機能低下症が 1%である。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はこの治験からは除外されている。</p> <p>治験開始時における eGFR は 97.4ml/min/1.73 平方メートル（体表面積）であり、軽度の腎障害のある者が 45%、中等度の腎障害あるものが 21%、高度の腎障害のある者は 0%であった。</p> <p>ランダムに割り付けを行う前にすべての被験者（副甲状腺機能低下症の患者で治験参加を希望する者）は 2~16 週間の準備期間（run-in phase）に入る。この期間においては補充療法に使用するカルシウム製剤と活性型ビタミン D の量を調整して、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 8.0~9.0mg/dl の間に入るようにする。そして、25 ハイドロキシビタミン D を測定し、低い患者には、25 ハイドロキシビタミン D アナログ製剤を補充する。割り付け時点においては被験者の中央値で見ると血清カルシウム濃度が 8.6mg/dl で、カルシウム製剤の補充量は 2000mg/day で、1250 から 3000mg/day であった。活性型ビタミン D の量は calcitriol の量に換算して 0.75µg/day (0.5~1) であった。治験開始にあたっては活性型ビタミン D の量は、50%減らすことになっている。そして、NATPARA を毎日 50µg 注射する群とプラセボを注射する群に分けられる。その後治験参加者は、12 週の NATPARA 適量決定期間（NATPARA</p> |
|--|--|---|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>titration phase) に入る。その後、選定された NATPARA 注射量を維持する期間 (NATPARA maintenance phase) に入る。NATPARA 用量選定にさいしては、NATPARA を増量する必要がある場合には 4 週間ごとに 25<math>\mu</math>g ずつ増加し、最終的には 100<math>\mu</math>g までとする。NATPARA の用量選定に際しては、活性型ビタミン D を使用しなくても済むようになり、経口カルシウム補充量を 500mg 以下にできるのが目標である。このような調整を行った結果、56% の患者は NATPARA 100<math>\mu</math>g/day の群に割り付けられた。26% の患者は NATPARA 75<math>\mu</math>g 群に、18% は NATPARA 50<math>\mu</math>g の群に割り付けられた。同時に投与する活性型ビタミン D やカルシウム製剤の量は減少するか或いは中止したりして、アルブミン補正血清カルシウム濃度が望ましい領域 (すなわち正常カルシウム濃度範囲の下半分、8~9mg/dl) になるように調整を行った。結果を評価するにあたっては、三つの指標 (アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dl から正常上限(10.6mg/dl)にあるかどうか、活性型ビタミン D の使用量が開始時の 50% 以下になったかどうか、経口カルシウム製剤の使用量が 50% 以下になったかどうか) を評価基準とし三基準すべてを満たしたものについて、「NATPARA の効果があった」と判定した。</p> <p><u>治験終了時において、NATPARA 治療に反応し効果ありと判定された人数はプラセボ群で 40 人中 1 人 (2.5%) であったが、NATPARA 群では 84 人中 46 人 (54.8%) であり、この差は推計学的に有意 (P&lt;0.001) であった。NATPARA 群 84 人中 35 人 (42%) は活性型ビタミン D や経口カルシウム製剤を必要としなくなった。これを達成したのはプラセボ群 40 名中の 1 名であったから、この差も推計学的に有意 (P&lt;0.001) である。NATPARA 群とプラセボ群でアルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5~10.6mg/dl 範囲にある人数の割合については、差が見られなかった。第 6 表に以上の記述をまとめてある。</u></p> <p>(表は言語化して説明してあることから訳文へ</p> |
|--|--|--|

|  |  |                                       |   |
|--|--|---------------------------------------|---|
|  |  |                                       | <p>の掲載を省略した)</p>  |
|  |  | <p>用法・用量<br/>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>2 用法と用量</p> <p>2.1 <u>使用量のガイドライン：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患者個別に定められるべきものである。NATPARA の適正使用量は血清カルシウムの低下と尿中カルシウム排泄の過剰の双方を防ぐのに必要な最少量を使用すべきである。この量はアルブミン補正の血清カルシウム濃度を正常範囲の下半分の範囲（8mg/dl から 9mg/dl の間）に維持するのに十分な量であり、活性型ビタミン D やカルシウム補充を必要とせず、個々の患者が日常生活の必要を満たすに十分な量である。NATPARA の使用にあたっては、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。</u></p> <p>2.2 <u>NATPARA 導入前・導入中の調整について</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>25OH-Vitamin-D の量が十分であることを確認する。もし、不十分であれば十分なレベルまで天然型ビタミン D を増量して調整すべきである。</u></li> <li>・<u>NATPARA を使用する以前の状態として血清カルシウム濃度が 7.5mg/dl 以上であることが求められる。</u></li> <li>・<u>NATPARA 治療のゴールは血清カルシウム濃度が正常範囲の下半分の範囲内にあるようにすることである。</u></li> </ul> <p>2.3 <u>NATPARA の開始に際しての調整について</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>NATPARA 50µg を一日 1 回皮下注射する。左右の大腿交互に皮下注射する。</u></li> <li>2. <u>活性型ビタミン D を使用している患者にあつては血清カルシウム濃度が 7.5mg/dl 以上であれば活性型ビタミン D の使用量を 2 分の 1 に減らす。</u></li> <li>3. <u>カルシウム補充療法行っている患者に関しては、カルシウム補充量を維持したままとする。</u></li> <li>4. <u>NATPARA 注射開始後 3 日から 4 日の間に血清カルシウム濃度を測定する。</u></li> <li>5. <u>その時の血清カルシウム濃度と理学的所見（すなわち、低カルシウム血症または高カルシウム血</u></li> </ol> |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>症の理学的所見) の双方に基づいて活性型ビタミン D またはカルシウム補充量を調整する。血清カルシウム濃度のどのような値でどのような調整を行うべきであるかは以下のとおりである。すなわち、<u>血清カルシウム濃度が正常値の上限 10.6mg/dl を上回っている場合には活性型ビタミン D 製剤を減量するか中止する。カルシウム補充量も減らす。血清カルシウム濃度が 9mg/dl 以上、10.6mg/dl 以下の場合に活性型ビタミン D を減量するか中止する。カルシウム補充量については活性型ビタミン D を中止している場合には従来通りとするか、或いは減量する。血清カルシウム濃度が 9mg/dl よりも低く 8mg/dl 以上の場合には活性型ビタミン D の量もカルシウム補充量もそのままが良い。血清カルシウム濃度が 8mg/dl 以下の場合には活性型ビタミン D の量を増やし、カルシウム補充量を増やす。</u></p> <p><u>6. ステップ 4、5 を繰り返して血清カルシウム濃度が正常範囲の下半分に到達するように調整する。活性型ビタミン D は、最終的には中止し、カルシウムの補充療法のみがこの目的を達成するために十分である状態に到達することを目的とする。</u></p> <p><u>2.4 NATPARA の用量調整</u></p> <p><u>NATPARA の使用量は、活性型ビタミン D とカルシウム補充のいずれかまたは双方を使用しても血清カルシウム濃度が 8mg/dl に達しない場合、25µg 刻みで 100µg まで増量する。</u></p> <p><u>NATPARA の使用量は活性型ビタミン D を中止し、カルシウム製剤による補充を減量または中止したにも関わらず 9mg/dl 以上になる場合には、一日 25µg まで減量する。</u></p> <p><u>NATPARA の用量を変更したのちは前項 4.5 のステップにしたがって、血清カルシウム濃度と臨床上の変化を観察する。</u></p> <p><u>2.5 NATPARA の維持量</u></p> <p><u>NATPARA の維持量は、活性型ビタミン D を使用することなく、カルシウム製剤を必要量だけ補充されていることを条件に、アルブミン補正の血</u></p> |
|--|--|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>清カルシウム濃度を正常範囲の下 2 分の 1、すなわち、8～9mg/dl の間に維持するに足る最小限の量である。維持量に達したら、これまでに述べた通り血清カルシウム濃度と 24 時間の尿中カルシウム排泄量を検査する。</p> <p><b>2.6 NATPARA の中断または中止について</b><br/>         NATPARA の急激な中断或いは中止は、重篤な低カルシウム血症を招き得る。その際には、活性型ビタミン D を増量し、これを単独またはカルシウム製剤による補充とともに行うことが必要である。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モニターしながら、これらの調整を行う。</p> <p><b>2.7 注射の前処理（注射液調整）と注射法</b></p> <p><u>・患者に NATPARA を注射する役目のある看護師を含む介助者は、NATPARA を最初に使用する前に専門的訓練を受けた医療者から取り扱い手順を聞き、トレーニングを受けなくてはならない。</u></p> <p><u>・NATPARA の薬液を調整するに際しては、取り扱い手順書に従い、混和には攪拌器を使用する。</u><br/> <u>NATPARA を注射するにあたっては、Q-Cliq pen を使用する。</u></p> <p>・注射する前に NATPARA の溶液をよく観察して粒状物が混入していないか、変色がないかを確認する。</p> <p>・注射後には、針をコンテナに捨てる。コンテナは針による穴あきが起こらない丈夫なものである必要がある。</p> <p>・NATPARA の残りの溶液を含む Q-Cliq pen は冷蔵保存する。</p> <p>・調整ずみのカートリッジに NATPARA が残っている場合には 14 日を過ぎたものは廃棄せねばならない。</p> <p><b>3 NATPARA 注射の用量濃度規格</b></p> <p><u>NATPARA は有効成分を含む粉末と希釈液とを区画に区分したガラスカートリッジに格納した状態で提供される。各濃度段階は以下のごとくである。</u></p> <p><u>25µg 注射剤 (0,40mg を 1.13ml の溶液で調整)</u></p> |
|--|--|---|

|    |                               |  |
|----|-------------------------------|--|
|    |                               | <u>50µg 注射剤 (0.80mg を 1.13ml の溶液で調整)</u><br><u>75µg 注射剤 (1.21mg を 1.13ml の溶液で調整)</u><br><u>100µg 注射剤 (1.61mg を 1.13ml の溶液で調整)</u>  |
|    | ガイドラインの根拠論文                   | 1) 添付文書和訳 (巻末にあり)<br>2) Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study, Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1(4):275-83<br>3) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open label, single dose, phase I study, Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, Cyran JA, Lagast H., Clin Ther, 2014, 36(5):722-36 |
|    | 備考                            |  |
|    |                               |  |
|    |                               |  |
|    |                               |  |
|    |                               |  |
| 独国 | ガイドライン名                       | なし   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|    | 用法・用量<br>(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                       | なし   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |

|  |    |   |   |
|--|----|---|---|
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |   |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論文                           |   |
|  |    | 備考  |   |
|  | 加国 | ガイドライ<br>ン名                               | なし  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |   |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |   |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |   |
|  |    | 備考  |   |
|  |    |   |   |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               | なし  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |   |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |   |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |   |
|  |    | 備考  | 欧州内分泌学会ガイドラインについて別記、<br>3.(4)、申請書 23 ページ参照のこと |
|  |    |   |   |

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>

1) Pubmedにおいて臨床における NATPARA(recombinant human parathyroid hormone (1-84) -以下 PTH (1-84)と略す-の文献検索を、検索式を以下のごとく設定して行った。

((Therapy/Broad[filter]) AND (recombinant human parathyroid hormone (1-84) OR natpara) AND (hypoparathyroidism)) AND (clinical trial)。この検索において、以下の5論文が該当した。また、医学中央雑誌において、遺伝子合成副甲状腺ホルモン、臨床試験、治療に関して検索したが該当する項目は皆無であったので次項には海外文献のみ記述する。

<海外における臨床試験等>

1) 添付文書和訳（巻末に記載）および英文（web、URL 巻末文献欄に記載）

2) Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bainok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D. Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1(4):275-83

（第相試験：134人の副甲状腺機能低下症患者でプラセボを利用する二重盲検対照比較多施設共同試験を行った。最終的に84人をNATPARA、40人をプラセボに割り付け、24週の臨床試験を行った。前者の53%が24週で50%以上の活性型VitD減少、経口カルシウム製剤の減少を達成しながら血清Ca濃度8~9mg/dlを達成、対照群は2%しか達成できない。副作用に差がなく、NATPARAは従来の治療と同等の正常血清Ca上昇・維持機能があることが示された。）

3) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, Cyran JA, Lagast H. Clin Ther. 2014 36(5):722-36.

（第1相試験：健常人にNATPARA 50μg(6人)、100μg(7人)注射。血清PTH上昇するが12時間でもとに戻る。Ca/Mg/内因性VitDの動きは活性型ViD群と同じように上昇。血清Caの上昇は24時間以上持続。リンの排泄はPTHでは活性型VitD群の20倍増加する。副作用なく全員に安全に使用できた。）

4) PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, Kjaer SG, Mosekilde L, Rejnmark L. J Bone Miner Res. 2013 Oct;28(10):2232-43.

（従来型治療を受けている副甲状腺機能低下症患者38人を2群に分けNATPARA100μgとプラセボ注射をおこない、薬物動態を調べた。注射後15分でPTH濃度は上昇、16時

間で復旧し半減期 2.2 時間。血清 Ca 濃度は 7 時間で最高となる。尿中 Ca,P はプラセボ群と変わらず。副甲状腺機能低下症でも 6 か月治療後の薬物動態に変化なく、安全性も問題なし。)

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

(前向き試験：27 人の副甲状腺機能低下症患者に 100µg の NATPARA 注射 4 年間追跡し、活性型 Vit D は減量または中止可能となる。血清 Ca 正常域に上昇 P は減少。骨密度は場所によって異なるが骨の代謝回転改善。副作用なく継続可能であった。)

<日本における臨床試験等>

該当なし

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

- 1) 一般的総説

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

(副甲状腺機能低下症の従来型治療は血清 Ca の正常化は達成できても、PTH 欠乏による骨代謝の異常や、QOL の低下に関しては効果がなかった。PTH (1-84) は従来型の治療を受けている患者に使用するとこれらの点を改善出来ることが次第に明らかにされ、今後標準的な治療になると思われる。)

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

(副甲状腺機能低下症は PTH の減少または欠損による疾患で欧米では希少疾患とされてきたが、これまで欠乏したホルモンそのものの補充療法が行われて来なかった唯一の内分泌疾患である。従来治療は血清 Ca 濃度の正常化は達成できたが骨や QOL については顧みられなかったので PTH(1-84)の臨床使用がこれらを是正する鍵となる。)

- 8) Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism, Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J Jr, Bilezikian JP, J Endocrinol Invest 2013,36(11):1121-7

(副甲状腺機能低下症の患者は骨密度と骨の代謝回転に問題が生じているが、PTH(1-34)の使用によっても PTH(1-84)によってもこれが改善に向かうことが明らかにされている。このような治療は長期に亘る可能性があるので長期使用の安全性の確保が大切である。)

- 9) Mini-Review: new therapeutic options in hypoparathyroidism, Cusano NE, Rubin MR, Sliney J Jr, Bilezikian JP, Endocrine 2012, 41(3):410-4

(副甲状腺機能低下症に対して従来型の治療では悪化を防ぎえなかった骨代謝回転の減少と組織学的異常、骨密度の異常があったが PTH(1-84)の使用によってこれらが正常化する道が開かれた。)

2) 骨に対する作用

- 10) Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized trial, Sikjear T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al., J Bone Miner Res 2012, 27(6):781-8

(62 人の副甲状腺機能低下症、骨代謝回転の低下、骨密度の増加を特徴とする。PTH(1-84)によりこれが正常化の方向に変化することを確認した。ただし椎骨の quantitative computed tomography では骨密度が増加しており更に検討の要あり。)

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

(副甲状腺機能低下症の骨は代謝回転が低く BMD が高くなるといわれている、NATPARA 2 年間治療の前後で骨生検し PTH 注射により代謝回転が正常に向かう組織像が得られた。)

3) QOL に対する効果

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

(54 人の副甲状腺機能低下症患者に PTH(1-84)注射の前後で RAND-36 身体的・心理的健康アンケートを実施した。開始後月で心身両面のスコアの改善が見られ始め年後には著明な改善が見られた。)

- 13) PTH (1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al., J Clin Endocrinol Metab 2013, 99(10):3694-9

(69 人の副甲状腺機能低下症患者に open-label 試験。QOL は RAND-36 質問表で調べる。QOL の上昇は 5 年間継続している。)

4) 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

- 14) Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium, Aggarwal S, Kailashi S, Sagar R, et al., Eur J Endocrinol 2013 168(6): 896-903

(特発性副甲状腺機能低下症 70 例について神経症状と認知機能、脳内石灰化病変を調べ、錐体外路症状が 32.3%、小脳症状が 16.1%で対照群より多いが石灰化病変の有無との関連は見られなかった。神経症状は罹病機関の長さ、女性であること、血清カルシウム濃度、血清 Ca と P の濃度積に関係するが、頭蓋内石灰化病変との関係は見られなかった。)

- 15) Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism, Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES, Am J Med Sci 1999, 317 (5) 273-7  
 (11人の副甲状腺機能低下症-9人は術後性,2人は特発性-について年齢・性同一対照群と比較。副甲状腺機能低下症の65%に認知機能障害あり、6名に頭蓋内石灰化あり、石灰化との相関がみられた。運動機能の障害は5人に見られ、頭蓋内石灰化病変とも、また認知機能とも相関がみられた。)
- 16) Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism, Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al., Clin Endocrinol (Oxf) 2012, 77(2):200-6  
 (145人の副甲状腺機能低下症について頭蓋内石灰化病変と、血清Ca, P濃度との関連を調べた。73.8%の患者に基底核石灰化病変有、低Ca血症の持続期間,脈絡叢石灰化,痙攣、白内障などとの関連が見られた。予防には血清P濃度の管理が重要と思われる。)
- 17) Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism, Zisimopoulou V, Siatouni A, Tsoukalos G, et al., Case Rep Med 2013, Epub 2013 Feb 24  
 (副甲状腺機能低下症の頭蓋内石灰化病変は大脳基底核と小脳に限局的に起こることが多く、特発性副甲状腺機能低下症に見られることが多いが、甲状腺手術後の副甲状腺機能低下症で、これらの部位以外に全脳カルチノーシスと言える程広範な石灰化を起こした例が報告されている。)
- 5) その他 (この項に掲載する文献はその内容が海外教科書、およびガイドライン中に言及されているので内容の説明を省略した)。
- 18) Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone, Rubin MR, Sliney Jr J, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Osteoporos Int 2010, 21:1927-34,
- 19) The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study, Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heikendorff L, Mosekilde L, J Bone Min Res 2011, 26:2358-70,
- 20) Efficacy and safety of low dose recombinant human parathyroid hormone (rh PTH (1-84) in hypoparathyroidism, Vokes T, Shoback D, Clark B, Manstadt M, Bilezikian J, Berg J, SSBMR 34<sup>th</sup> Annual Meeting, abstract Mo 0133, 2012
- 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
- 22) Estimated prevalence of hypoparathyroidism in the United States using a large



claims database and disease severity from primary market research, Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H, J Bone Min Res 2015, 28:2570-76

23) The epidemiology of non-surgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case-finding study, Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L, J Bone Min Res 2015,30(9):1738-44

24) The Parathyroids, Basic and Clinical Concepts (third edition) edited by Bilezikian JP Levine MA Marcocci C et al , Academic Press, 2015  
Chapter 57 Treatment of Hypoparathyroidism with Parathyroid Hormone, described by Vokes T, Department of Medicine, University of Chicago、

25) European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults, Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM, Eur J Endocrinol 2015, 173:G1-G20

26) Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injection in the treatment of chronic hypoparathyroidism, Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al., J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:391-9

27) Treatment of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys with PTH(1-84) for 16 months increases bone formation and density and improves trabecular architecture and biomechanical properties at the lumbar spine, J Bone Min Res 2007, 22:260-73

(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>  
教科書の記述  
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>  
The Parathyroids, Basic and Clinical Concepts (third edition) edited by Bilezikian JP Levine MA Marcocci C et al , Academic Press, 2015  
Chapter 57 Treatment of Hypoparathyroidism with Parathyroid Hormone, described by Vokes T, Department of Medicine, University of Chicago、**Treatment of Hyoparathyroidism with PTH (1-84) page 813~8**  
これまでの治験から得られた PTH(1-84)の治療効果

## 1) コロンビア大学における医師主導型オープンラベル第3相試験 (文献 19)

この治験においては副甲状腺機能低下症 30 人が対象とされ、治験に組み入れられるまで 6 ヶ月間カルシウム製剤とカルシトリオールを一定量を安定的に服用していた。すべて患者に PTH (1-84) の 100 $\mu$ g を大腿部皮下に一日おきに注入した。この治験は 24 ヶ月間行われ、最初のベースラインの時期に採血された後、PTH を注射されてから 48 時間後に、その後は定期的に採血・24 時間蓄尿によるカルシウム・リンの測定が行われた。治験のデザインとしてはカルシウムの服用量が必要に応じて 500mg ずつ減量され一日の必要量が 1500mg に達するまで、またカルシトリオールの注射量も 0.25 $\mu$ g になるまで、減量することになった。血清カルシウムの目標値としては正常値の下限付近に維持することにした。この治験の期間中カルシウム製剤の必要量は優位に減少し、1500mg 以上のカルシウム製剤を必要とする人は当初は 73%であったが治験の終了時には 40%に減少した。このうちの 2 例ではカルシウム補充療法をすべて中止することができた。カルシトリオールの必要量も同じように減少した。0.25 $\mu$ g 以上のカルシトリオールを必要とする人は当初の 80%から治験の終了時には 50%に減少した。カルシトリオールを全く必要としない人は当初は 1 例のみであったが治験終了時には 8 例に増加した。血清カルシウム濃度はこれらの補充量の減量にもかかわらずベースラインと同様のレベルを維持していた。高カルシウム血症はまれであり、すべてのカルシウム測定の 4%にしか見られなかった。血清リン濃度は減少し、25 ハイドロキシビタミン D 濃度も減少したが、1,25 ダイハイドロキシビタミン D 濃度は変化しなかった。尿中カルシウムの排泄量は一定の傾向を示さなかった。上記の治験に参加した 30 人の患者のうち 27 人が引き続き 4 年間のフォローアップ試験に参加した(文献 18)。これらの患者では PTH の治療によりカルシウム製剤の補充量と 1・25 ハイドロキシビタミン D の補充量がそれぞれ 37%および 45%減少した。12 人 (44%) の患者では、カルシウム製剤と活性型ビタミン D の補充量を少なくとも 50%以下に減少させることができた。血清カルシウム濃度は終始はベースラインかそれ以上に維持することができ、血清リン濃度と尿中カルシウムの排泄量は経過の途中において明らかに減少することが見られた。全経過を通して高カルシウム血症は稀であり、8 人の 4 年間にわたる経過で、わずか 11 回の高カルシウム血症が認められたに過ぎない。これは、すべての検査の 1.9%においてのみ高カルシウム血症が存在したことになる。高カルシウム血症が出現した患者については、最初の 6 ヶ月間に見られたことが多く、カルシウムと、またはカルシトリオールの使用量を減少させることによって自然に回復している。

## 2) 国際的多施設共同無作為化比較対照第3相試験 (文献 2)

上記の結果を受けて国際的多施設共同無作為化比較対照第3相試験が PTH (1-84) 注射の安全性と効果を確認するために 24 週間に亘って行われた (申請者註: この結果は申請書第3項において文献として引用・記載した)。この治験では 134 人の副甲状腺機能低下症患者が参加した。当初の 2-16 週は適正状態準備期間 (optimization phase) と呼ばれるものであり、カルシウム製剤と活性型ビタミン D の用量が調整され、血清カルシウムの濃度が正常範囲に安定するように調整された。被験者は 2 : 1 の比率で PTH(1-84)注射

群とプラセボ群に分けられる。前者には PTH (1-84) 50 $\mu$ g が、後者にはプラセボが一日 1 回大腿部皮下に注射される。ここから始まる 12 週間は「適量決定期間 (titration phase)」と呼ばれる期間で、ここでカルシウム製剤と活性型ビタミン D の減量と、血清カルシウム濃度を正常域に上昇させるのに必要な場合には、PTH(1-84)の注射量を 75 $\mu$ g から、次いで 100 $\mu$ g への増量が行われる。次いで残りの 12 週間は「維持期間 (maintenance phase)」と呼ばれるもので PTH の注射量は減少させることはあってもこれ以上には増量せず、カルシウム製剤と活性型ビタミン D 量は血清カルシウム濃度を正常に維持するように増減する時期である。この治験の第 1 目標 (primary endpoint) はカルシウム製剤と活性型ビタミン D 補充量が双方とも、少なくとも 50%以下に減量できることである。この目標は PTH 投与群においては、53%の人数で達成され、プラセボ群で達成されたのは 2%に過ぎなかった。第 2 目標 (secondary endpoint) は活性型ビタミン D に関係なく、カルシウム製剤の必要量が一日 500mg 以下 に減少することである。この目標を達成できたのは PTH 治療群で 41%が、プラセボ群では 2%であった。この治験の終了時には PTH 群の 52%すなわち、90 例中 47 人が PTH100 $\mu$ g の注射を受けたのであり、27% (27/90) が PTH75 $\mu$ g 、21%(19/90) が PTH50 $\mu$ g の注射を受けていたものである。PTH を注射された群では血清カルシウムとリンの濃度積はプラセボ群に比べて低い値であった。ベースラインではこの濃度積は 40mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> であったが、試験の終了時においては、PTH 群で 35mg/dl であり、プラセボグループでは 39mg<sup>2</sup>/dl であった。

尿中カルシウムの排泄は両群で減少したが、この現象はそれぞれ異なるメカニズムによってもたらされたものであると思われる。プラセボ群では、血清カルシウムの減少、特に適量決定期間 (titration phase) における血清カルシウムの減少による。ところが PTH 群では、血清カルシウム濃度は正常に維持されているか少し高い濃度であるにもかかわらず、尿中カルシウム濃度はより顕著に減少している。PTH が尿中カルシウムを減らすことはすでによく知られた事実である。この治験の有害事象についてみると、特に「維持期間 (maintenance phase)」において低カルシウム血症の臨床症状に関する訴えはプラセボ群に比べて PTH 群ですくなくかった。治験終了後の 4 週間を「追跡期間 (follow-up phase)」とし、この期間にベースラインのカルシウム補充量と活性型ビタミン D の服用に戻るわけであるが、PTH 群で注射の中止後の低カルシウム血症の頻度が明らかに増加していた。

### 3) デンマークにおける Sikjaer らによる治験

申請書第 3 項において文献(4)として引用したが要点のみ繰り返す。

この治験は、24 週間に及ぶ二重盲検無作為化比較対象試験で 100 $\mu$ g の PTH(1-84) かプラセボが 62 例の副甲状腺機能低下症患者に投与された。治験のデザインは、カルシウム補充と活性型ビタミン D を使用する従来型の治療法の上に、PTH (1-84) を加えるものである。治験のデザインとしては血中カルシウム濃度が 10.8 mg/dl 以上になった時尿中カルシウムの排泄量が 300mg を超えた時には従来型の治療の補充量を減らすというものである。PTH(1-84)投与群では、カルシウム製剤の補充量・活性型ビタミン D の補充量はそれぞれ 75%および 73%減少したが、プラセボ群では、このような変化は見られな

かった。PTH 群のうちの 15 人 (47%) はカルシウム製剤を中止することができた。また 7 例はカルシトリオールを中止することができた。これらのうち 5 人は高カルシウム血症が持続し、PTH の注射量を減少する必要がある、このために毎日の一回の注射から一日おきの注射に変更したものが 1 例、3 日に 1 回の注射に変更したものが例、1 週間に 5 回の注射に減量したものが 3 例認められた。血清カルシウム濃度が正常の上限以上に上昇したものは PTH 群で測定検体の 19% に認められた。高カルシウム血症の臨床症状 (多くは悪心) は PTH 群の 11 例に 27 回にみられ、例は入院治療が必要であった。このようなエピソードはプラセボ群では例のみであった。

Sikjaer らは、この論文で、24 時間における薬物動態に関する検査を 38 例について行っている。この薬物動態の試験は、6 ヶ月間に及ぶ PTH 或いはプラセボによる比較対象試験の後に行われたものである。PTH100 $\mu$ g を注射すると 15 分後に血中濃度は最高値の 26.5pmol/L になる。興味深いことに、多くの患者では PTH 濃度は 2 峰性の経過をとるようで、最初の 15 分後にみられるピークは注射の部位から直接に血流中に吸収されたものを示し、120 分後にみられる 2 番目のピークはリンパ路から輸送されたものであると考えられる。PTH の半減期の中央値は 2.2 時間で 16 時間後には血中濃度は元のレベルに戻る。血中カルシウム濃度のピークは注射後 7 時間で、血中リン濃度の最低値は注射後 3 時間である、このことは PTH の血清リン濃度に対する作用は PTH の腎細尿管からリンの排泄を増加させることによって行われるが、血清カルシウムに対する作用は PTH の腎に対する作用によるみでなく、PTH により増加した 1・25 ダイヒドロキシビタミン D の作用による消化管からのカルシウム吸収の増加や、PTH が骨に作用してカルシウムを動員する作用によってもたらせられたものであることを想像させる

24 時間の尿中カルシウムの排泄量は両群で差が見られなかった。しかるに、尿中カルシウム排泄のパターンには明瞭な差が見られた。PTH を注射された群では注射後 2 から 8 時間後に尿中カルシウムの排泄は明らかに減少するが、コントロール群ではそのような現象は見られなかった。尿中リンの排泄に関しても同じような傾向が見られた。PTH 注射群では注射後最初の 6 時間から 8 時間に尿中リンの排泄の増加が認められた。尿中カルシウム排泄量は血清カルシウム濃度が高い時において、最低になっている。つまり注射後の最初のから 8 時間で最低になっているが、このことは PTH のカルシウム排泄に対する作用は、PTH が血中に存在することに直接関係するものであることを意味する。その後時間がたって血中 PTH 濃度が減少すると、血清カルシウムの上昇からカルシウムの糸球体濾過量が増すために尿中カルシウムの排泄量が増加する。その結果として 24 時間の尿中カルシウムの測定値はプラセボと PTH 注射群で大きな変化が見られない結果となったと思われる。

#### まとめ、残された問題と将来展望

(1) 有効性：これまで述べたところで副甲状腺機能低下症の患者に対しては PTH (1-84) の補充療法について、血清カルシウムを正常域に維持することができ、カルシウム製剤と活性型ビタミン類の必要量を減少させることにおいて有効であった。いくつかの研究では、すでにないし 4 年間の効果が報告されており、長期にわたっても有効性は

維持されていると報告されている。また、長期間の間に有効性が失われたという報告はないし PTH に対する抗体が産生されたという報告もないことから PTH の長期使用は可能であると考えられる。

PTH による補充療法がカルシウム製剤の大量や活性型ビタミン D を用いる従来の治療よりもすぐれている点は尿中カルシウムの排泄量が減少することである。これは PTH の尿中カルシウム低下作用に基づくものである。この作用はある治験では認められるものの、またこれを認めていない治験もあり、治験のデザインによって異なるように見える。薬物動態試験の結果はこの不一致がなぜ起こるかに対して、ある程度の説明を与えるものである。尿中カルシウムの減少は PTH が血中に存在する時のみ発揮されるわけで PTH の血清カルシウムを維持する作用はそれよりも長い時間続いている。その結果、カルシウムの糸球体濾過量は増加しそれによって尿中カルシウム排泄が増加するのである。実際に尿中カルシウムの排泄増加をきたさないようにするには PTH をどのように注入するかデザインにも関係するので今後研究される必要がある。PTH を骨粗鬆症に対して anabolic 効果を期待して使用する場合と副甲状腺機能低下症の治療に使用する場合とでは治療のゴールが全く異なっているのである。骨粗鬆症において anabolic 作用を期待する場合には骨は PTH に短期間作用されればよく、一日一度の注射で十分である。これに対して副甲状腺機能低下症を治療するためには PTH が長期間作用することが必要となる。PTH (1-84) は作用時間が長いので一日 1 回の注射でも良いかもしれないし 2 回の注射で良いかもしれない。一時的な副甲状腺ホルモン濃度の増加を招いたにしてもその方が患者には良いかもしれない。薬物動態学的なデータからは PTH (1-84) は、一日 2 回の注射またはポンプを用いる治療によって血中・尿中のカルシウムをより良くコントロールしうることを示している。この点に関してデポ剤の開発等が待たれる。

カルシウム製剤と活性型ビタミン D で治療を受けている副甲状腺機能低下症患者の多くは、健康感・エネルギー・筋力・認知能力のいずれにおいても、適切であるとは言い難いことから、QOL が PTH(1-84)による補充療法によって、改善されるかどうか PTH の治療のターゲットとして検討される必要がある。経験されているところでは臨床治験において PTH 注射を受けた参加者の多くは、健康感・運動の持久力が改善することを自覚し、毎日 2 回の注射が必要であるとしても、より長期の試験に参加することを積極的に希望する。しかしながら、QOL をはじめ、健康感などのような自覚的感覚を客観的に測定することは治験において容易ではない。なぜならば、このような自覚的な変数を客観的に測定する手段には十分な感度がないし、またこれらの問題はこれまで系統的に調べられてこなかったからである。最近では、SF36 という調査方法が系統的に研究され、Cusano らの論文 (文献 12) に見られるように多くの患者に適用された。この研究は治験参加者が何を投与されているかが明らかな open label の研究で、PTH 注射前の測定を比較対照とする試験ではあるが、PTH が実際に健康感を増進することを報告している。

経験されているところでは、PTH(1-34)に関しても健康感や QOL の改善がみられるが、一日 2 回の注射とポンプによる持続注入を比較した成績では、患者は後者をより

望むようであり、このことは健康感の改善は、血清カルシウム濃度の動揺が少ない事  
 ことによるのか、または PTH の濃度に依存にしているのかもしれない(文献 24)。  
 PTH 治療によって副甲状腺機能低下症の QOL が改善することに関してはさらなる  
 研究が必要であり、その生化学的な根拠が明らかにされる必要がある。

- (2) 骨肉腫の懸念について：PTH(1-84)は、ラットにおいて用量反応性に骨肉腫を発生し  
 たことが臨床使用において、大きな懸念材料になっている。しかしながら、ラットの  
 モデルは人間の骨代謝における状況といろいろな点で異なっている。ラットにおける観  
 察では、人間に使用する期間に比べて遥かに大量を長期間使用されている。ラットに  
 おける 2 年間は人間においては 75 年間に相当する。また、ラットは PTH に対して  
 人や人以外の霊長類よりも激しく反応するようである。霊長類の実験においては、  
 PTH(1-84)を大量に用いても骨肉腫が発生したという報告は見られていない(文献  
 27)。また、臨床治験では 3 年間の間に 16000 人の患者が治療されているが、1 人も  
 骨肉腫の報告はない。PTH (1-84)においては、これまで骨肉腫の発生は報告されて  
 いないが、これは PTH(1-84)の 57000 患者×年の暴露量に相当するという。

<日本における教科書等>

- 1) 日本における教科書などには遺伝子合成 PTH(1-84)、商品名 NATPARA による副甲状  
 腺機能低下症治療に関する記載はない。

(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>

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| ガイドライ<br>ン名                           | European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults, Bollerslav B., Rejmmark L., Marccoci C et al, European J Endocrinology 2015, 173, G1-G20<br>ヨーロッパ各国の内分泌学会が加盟するヨーロッパ内分泌学会で作成され合意を得た副甲状腺機能低下症治療のためのガイドラインである。推奨する項目 (recommendation) について、4 段階の重みづけを試みているが、基礎となるエビデンスの質、特に症例数・観察期間が十分ではないために、多くの推奨項目で、最も低いエビデンスレベルとなっている。治療に関する推奨項目を列記すると以下の如くである。遺伝子合成 PTH(1-84)については自験例が皆無で文献的考察のみをガイドラインの根拠にしている。 |
| 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) | 推奨しないので記載なし。  |
| 用法・用量<br>(または用法・                      | 推奨しないので記載なし。  |

|                      |   |
|----------------------|---|
| <p>用量に関連のある記載箇所)</p> |   |
| <p>ガイドラインの根拠論文</p>   | <p>米国ガイドライン（米国添付文書和訳参照のこと）</p>  |
| <p>備考</p>            | <p>遺伝子合成ヒト PTH(1-84)は現在、欧州医薬品庁において認可審査中である。</p> <p>当ガイドラインの性格及び非推奨の理由は以下のごとくである。</p> <p>1. 当ガイドラインの性格：</p> <p>ヨーロッパ各国の内分秘学会が加盟するヨーロッパ内分秘学会で作成され合意を得た副甲状腺機能低下症治療のためのガイドラインである。推奨する項目（recommendation）について、4段階の重みづけを試みているが、基礎となるエビデンスの質、特に症例数・観察期間が十分ではないために、多くの推奨項目で、最も低いエビデンスレベルとなっている。データが決定的に不足していることから、厳密なエビデンスに基づいてリコメンデーションをくみ上げることはほとんど不可能であった。したがって、成人の慢性副甲状腺機能低下症の治療に関するヨーロッパ内分秘学会のガイドラインなるものは、主として、例数の少ない報告例やガイドラインの執筆者たちの経験等に基づいて、実地臨床において患者がどのように治療されているかに基礎をおいている。</p> <p>2. PTH(1-84)に関しては、現在、欧州医薬品庁に認可を申請しているところであり、臨床医が使用できる薬剤がない。したがってガイドラインの結論としては以下のような推奨になっている。</p> <p>R.3.11 PTH または PTH のアナログを日常的に補充療法として使用することは推奨しない（レベル 1）。</p> <p>これら個々の推奨項目にはその根拠についての説明がなされているが遺伝子合成 PTH に関する R.3.11 に関する説明ないしコメントは以下のごとくである。</p> <p>2015 年 1 月、アメリカ FDA は PTH(1-84)を副甲状腺機能低下症の従来の治療における補助薬として承認した。この薬剤は、リスクを評価しかつ軽減するために、制限付きのプログラムによってのみ供給され、添付文書には囲み記事による注意書きがあり、骨腫瘍すなわち骨肉腫がラットに遺伝子合成ヒト PTH を注射した際に認められたことを述べている。人に長期間使用した場合、骨肉腫を起こすかどうかは明らかでないが、このような重大なリスクがあるために、ヒト遺伝子合成ヒト PTH(1-84)は患者のうち、低カルシウム血症が従来の治療法、すなわちカルシウムの補充と活性型ビタミン</p> |

D によってはコントロールできないか、あるいは、使用による利益がこれらの重大なリスクを上回る患者にのみ使用されるべきことを推奨している。この薬剤は、一日 1 回大腿部に初回量 50 $\mu$ g を皮下注射するとされている。この治療を開始するにあたり、活性型ビタミン D の量は 50% に半減し、血清カルシウム濃度を週間に 1~2 回測定することになっている。最初から取り決められたスケジュールに従って活性型ビタミン D とカルシウムの補充量は血清カルシウム濃度測定の結果に応じて更に減少させることができる。遺伝子合成ヒト PTH(1-84)の注射量も 25 $\mu$ g きざみで減らすこともできるしまた逆に 75 または 100 $\mu$ g に増加することも可能である。この成人副甲状腺機能低下症の治療薬としての遺伝子合成ヒト PTH(1-84)は欧州医薬品庁において審査中である。もしこの治療がヨーロッパにおいても認可されたとしても、その適応は米国における推奨と同様に、従来の治療法によっては十分に治療管理できない患者にのみ使用されるように制限されるであろうと思われる（文献 25、G5-G6 頁）。

しかし、同一論文の後段 G15 頁において、同じ R3.11. 「PTH または PTH のアナログを日常的に補充療法として使用することは推奨しない」に対して、その理由づけに前項とは若干異なる書きぶりがみられる。以下に記述する。

「遺伝子合成ヒト PTH(1-84)またはその N 端 1-34 フラグメントすなわち PTH(1-34)を皮下注射することによって副甲状腺機能低下症の患者に血清カルシウム濃度の正常化が得られている。遺伝子合成 PTH を用いることによって、活性型ビタミン D やカルシウムの補充療法を減少させても、Ca や P などの生化学的な指標を改善することができる。しかしながら、これまでのところ長期間にわたってこのような利益があるかどうかについてランダム化比較対象試験を行って、高カルシウム尿症や腎の合併症や QOL を調べた成績が報告されていない。遺伝子合成 PTH を使用して患者の健康感（well-being）が著しく増加したとの報告がある。このことからすればある患者では PTH の注射療法が大きな利益となる可能性はあるだろう。なお、注記として、ヨーロッパにおいて遺伝子合成ヒト PTH は副甲状腺機能低下症の治療薬としては現在のところ市販されていない。遺伝子合成ヒト PTH(1-84)、商品名 NATPARA（シャイア社）は最近米国において副甲状腺機能低下症の長期治療薬として認可されている。現在、遺伝子合成ヒト PTH(1-84)について承認申請が欧州医薬品庁に提出されている。」と述べている。

そしてガイドラインの最後を以下の文章で結び、PTH(1-84)に対する期待感をにじませている



|   |   |
|---|---|
|   | <p>「注目すべきは、副甲状腺機能低下症は内分泌ホルモン欠乏症の中で補充療法が行われていない最後の疾患である。副甲状腺機能低下症がヨーロッパ及びアメリカにおいて希少疾患と位置付けられ、この疾患の最適な治療法が遺伝子合成ヒト PTH による補充療法も含めて研究され、合併症を防ぐことができるかについてこれから研究が始まろうとしており、この点に希望が持てる。」</p> <p>3. 結論；<br/>当ガイドラインは PTH(1-84)が審査中でまだ認可されていない環境で作成されたもので、その使用基準は NATPARA 添付文書をそのまま引き継ぐものであり、PTH(1-84)の臨床使用に関してはそれ以上の内容を期待することは適切でなく、「PTH(1-84)使用に関するガイドライン」として扱うことは出来ないと考える。</p> |
| <p>&lt;日本におけるガイドライン等&gt;</p> <p>1) なし</p> |   |

(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) なし |
|-------|

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

|  |
|--|
| <p>&lt;要望効能・効果について&gt;</p> <p>要望する薬剤の使用条件：PTH(1-84)の導入を申請するにあたっては、本品がラットにおいて骨肉腫を発生させることが報告されヒトにおいても現状ではその可能性が否定できないことから、骨 Paget 病や原因不明のアルカリホスファターゼの上昇、骨端の閉じていない小児や若年成人、骨肉腫に罹患しやすい遺伝性疾患の患者、あるいは骨への内、あるいは外照射を受けた患者など、骨肉腫に対する危険が高い患者に対しては、NATPARA の使用しないものとする。慢性副甲状腺機能低下症の患者のうち、活性型ビタミン D と経口カルシウム製剤によっては治療が困難で、本品を使用することによる利益が重大なリスクを上回ると考えられる患者にのみ、使用するものとする。</p> <p>要望の妥当性</p> <p>1. 申請者が PTH(1-84) による治療を希望する理由</p> <p>1) 副甲状腺機能低下症治療の現状と問題点</p> <p>副甲状腺機能低下症は、主症状が血清カルシウム濃度の低下によるテタニー等、筋肉の刺激過敏性亢進である。副甲状腺機能低下症が副甲状腺ホルモンの欠乏による症状であるからには、副甲状腺ホルモンを補充する治療が最も根源的な治療であることは明らか</p> |
|--|

である。このホルモンがこれまで得られなかったために、代替治療である活性型ビタミン D と経口カルシウム製剤による治療が広く行われていた。これによって血清カルシウム濃度の正常化が得られ、テタニー等の臨床症状は消失するから、患者も医療者もこれで良し、としてしまい、副甲状腺ホルモン欠乏によるその他の症状に対する対策が等閑に付されることになった。これらの症状の中には骨代謝回転の抑制による骨の過剰石灰化、頭蓋内石灰化による諸症状、その他の組織の石灰化たとえば **bamboo spine disease** など日常生活に大きな影響を及ぼすものも多い。逆説的にもみえるが現行の活性型ビタミン D を主剤とする治療はこれら異所性石灰化を軽減するどころか、かえって増悪させている可能性すら存在する。従って副甲状腺ホルモンによる補充療法のないことが、これまで多くの患者に不利益を強いて来た。これを改善することが今回の申請の最大の目的である。

2) 血清カルシウム濃度を正常化するための治療：これまで活性型ビタミン D による治療が広く行われてきた。しかし、これによりテタニー等の症状の消失は可能であるが、血清カルシウム濃度を安全域 (8~9mg/dl) に維持することは案外容易でない。治療中の血清カルシウムの安定度を調査した報告はないが、ある患者については 9 年間の間に 58 回の外来診療のうち、血清カルシウムが安全域すなわち 8~9.5mg/dl にあったのはそのうちの 57%、8 以下であったのが 15.5%、9.5 以上であったものが 25%という結果で、安定しているとは言えない状態であった。これが PTH(1-84)治療によって安定化するかどうか、文献に示した無作為化二重盲検試験では、プラセボ群では 24 週 12 回の血清カルシウムの測定で 2 回は目標域以下になっているが、PTH 群ではすべてが目標域内にあり、血清カルシウム濃度を正常化し、かつ安定化させる作用も活性型ビタミン D・経口カルシウム製剤よりもすぐれている可能性がある。

3) NATPARA の過剰石灰化抑制作用に対する期待

副甲状腺機能低下症では石灰化病変が見られる。骨の代謝回転の抑制による過剰石灰化・頭蓋内石灰化 (大脳基底核・小脳石灰化等) である。特に特発性副甲状腺機能低下症では、頭蓋内石灰化病変は高頻度 (73.8%) である。そして長期間の後には、てんかん、錐体外路症状などの神経症状が起こる。この原因は、長期間のリンの体内蓄積による細胞外液のカルシウムとリンの濃度積の増加が関係すると推測されている。健常人では血中に常時 PTH が存在するのでこのような石灰化が起こることはなく、その原因は PTH が強力なリン排泄作用を有することで、この石灰化を防いでいると推測される。実際に PTH のリン再吸収抑制作用によるリン排泄の増加は、以前では診断にも利用されていたこと、また PTH (1-84)の皮下注射によりビタミン D アナログ負荷の 20 倍にも排泄の増加が認められること (文献 3)、PTH(1-84) 注射によって骨の過剰石灰化が抑制され、骨代謝の正常化が期待される (文献 10-11) などから PTH (1-84)の治療によって少なくともこれ以上の石灰化が阻止できる可能性があるはずと期待される。現状で PTH (1-84) の長期使用による効果はまだどの国でも知られておらず、また副甲状腺機能低下症による石灰化が実際に変化するかどうかの情報もまだ得られてはいない。しかし、PTH 使用群では血清カルシウムとリンの濃度積が低下する事実が報告されており(文献 2、本申請書 19 頁中央付近の記載参照)、軟組織石灰病変はこの濃度積

に関係するから(文献 15,16)、長期に亘る PTH 治療によってこの発生を阻止するか軽減できる可能性は十分に推測されるのである。実際の有効例が提示されているわけではないが、だからと言って「頭蓋内石灰化を抑制できるという証拠がない」として PTH(1-84)のこのような可能性を排除することは早計であろう。このような臨床的知見を得るには今後何十年という長期にわたる臨床的観察が行われねばならぬことは明白である。しかしこの薬剤が存在する以上、誰かが実際に試みてみなければこの薬剤の臨床効果がわからないままになってしまうこともまた明白である。

#### 4) PTH (1-84)の QOL 改善作用への期待

ホルモン欠乏症状にはしばしば治療後になって初めて自覚できる「治療以前の調子の悪さ」があることが経験される。成人成長ホルモン欠乏症に対して、治療前は深刻な不調の自覚でなかったものが、ホルモン補充療法後、QOL が改善してみると、初めてそのころの調子の悪さが認識されたという例はよく経験される場所である(自験 4 例並びに成長科学協会委員間での認識)。PTH についても QOL スコアの著明な改善が 1 月後に始まり、5 年間以上継続していることが報告され、この作用は脳にある 2 型 PTH の受容体を介するものである可能性が論議されている(文献 12-13)。以上のことから我々は NATPARA の従来の治療にはない特性に大きな期待を寄せている。特に今年、副甲状腺機能低下症が従来の小児慢性特定疾患の認定に加えて、成人においても特定疾患に認定された機会に、NATPARA の導入を申請することが、患者の利益にかなうものであることを確信している。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 治験ではアジア人も含まれていることからごく小規模の bridging study によって安全性は確保できるものと考える。

## 5. 備考

1) 学会等によるガイドラインで具体的に治療法を示したものがない現状なので、添付文書の和訳を参考までに添付する。

### NATPARA 添付文書

訳者註記：NATPARA 添付文書原文には「囲み記事による警告」が文頭にある。申請書の書式内に囲み記事を記載するのは無理なので以下に警告の内容を平文の体裁で記述する。

警告：

●雄、及び雌ラットにおいて、副甲状腺ホルモンは骨肉腫(悪性骨腫瘍)の頻度を増加させた。骨肉腫の頻度は、副甲状腺ホルモンの用量と使用期間に依存した。この効果は、ヒト

が NATPAR 100 $\mu$ g を投与された場合の 3 から 71 倍の量の副甲状腺ホルモンを投与された場合に認められた。ただしこれらの結果は、ヒトにおける危険を除外するものではない。

●骨肉腫の危険が除外できないため、NATPARA の使用は（副甲状腺機能低下症の）低カルシウム血症が従来の治療、すなわち、活性型ビタミン D と経口カルシウム製剤ではコントロールできず、骨肉腫のリスクよりも NATPARA を使用する利益の方が大きいと判断される患者に限って使用されるべきである。

●骨 Paget 病や原因不明のアルカリホスファターゼの上昇、骨端の閉じていない小児や若年成人、骨肉腫に罹患しやすい遺伝性疾患の患者、あるいは骨への内、あるいは外照射を受けた患者など、骨肉腫に対する危険が高い患者に対しては、NATPARA の使用は避けるべきである。

●骨肉腫の危険のため NATPARA は、リスク評価とリスク軽減とを目的として設置された NATPARA REMS Program と呼ばれる限定プログラムを通してのみ供給される（使用する医師と販売する薬局を限定して使用する－訳者註）

### 1 NATPARA の適応と使用法

NATPARA は副甲状腺ホルモンそのものであり、副甲状腺能低下症の低カルシウム血症を改善するために活性型ビタミン D 製剤とカルシウム製剤の補助として用いられるべきものである。

#### 使用上の制限

- ・骨肉腫のリスクがあるため、活性型ビタミン 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べきものである。
- ・NATPARA は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に対しては、適応が調べられていない。
- ・NATPARA の手術後の急性期副甲状腺機能低下症患者に対しては適応が調べられていない。

### 2 用法と用量

2.1 使用量のガイドライン：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患者個別に定められるべきものである。NATPARA の適正使用量は血清カルシウムの低下と尿中カルシウム排泄の過剰の双方を防ぐのに必要な最少量である。この量は、通常活性型ビタミン D を必要とせず、各患者応じた必要量のカルシウム補充と共に用いることにより、通常アルブミン補正の血清カルシウム濃度を正常範囲の下半分の範囲（8mg/dl から 9mg/dl の間）に維持する量である。NATPARA の使用にあたっては、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。

#### 2.2 NATPARA 導入前及び導入中の調整について

- ・25OH-Vitamin-D の量が十分であることを確認すべきである。もし、不十分であれば十分なレベルまで標準的治療により調整すべきである。
- ・NATPARA を使用する以前の状態として血清カルシウム濃度が 7.5mg/dl 以上であることを確認すべきである。

・NATPARA 治療のゴールは血清カルシウム濃度が正常範囲の下半分の範囲以内にあるようにすることである。

### 2.3 NATPARA の開始に際しての調整について

1. NATPARA 50 $\mu$ g を一日 1 回皮下注射する。左右の大腿交互に皮下注射する
2. 活性型ビタミン D を使用している患者にあっては血清カルシウム濃度が 7.5mg/dl 以上であれば活性型ビタミン D の使用量を 2 分の 1 に減らす。
3. カルシウム補充療法を行っている患者に関しては、カルシウム補充量を維持したままとする。
4. NATPARA 注射開始後 3 日から 7 日の間に血清カルシウム濃度を測定する。
5. その時の血清カルシウム濃度と理学的所見（すなわち、低カルシウム血症または高カルシウム血症の理学的所見）の双方に基づいて活性型ビタミン D またはカルシウム補充量、あるいは両者を調整する。血清カルシウム濃度の値でどのような調整を行うべきであるかは次の表に掲げる通りである。すなわち、血清カルシウム濃度が正常値の上限 10.6mg/dl を上回っている場合にはまず活性型ビタミン D 製剤を減量するか中止する。次にカルシウム補充量も減らす。血清カルシウム濃度が 9mg/dl を超え、10.6mg/dl 以下の場合にはまず活性型ビタミン D を減量するか中止する。次にカルシウム補充量については、従来通りとするか、活性型ビタミン D を中止している場合には減量する。血清カルシウム濃度が 9mg/dl 以下 8mg/dl 以上の場合には活性型ビタミン D の量もカルシウム補充量もそのままが良い。血清カルシウム濃度が 8mg/dl 未満の場合にはまず活性型ビタミン D の量を増やし、次いでカルシウム補充量を増やす。
6. ステップ 4、5 を繰り返して、血清カルシウム濃度が正常範囲の下半分に到達するように調整する。活性型ビタミン D は、最終的には中止し、必要量のカルシウムの補充療法のみでこの目標に到達することを目的とする。

### 2.4 NATPARA の用量調整

NATPARA の使用量は、活性型ビタミン D とカルシウム補充のいずれかまたは双方を使用しても血清カルシウム濃度が 8mg/dl に達しない場合、25 $\mu$ g 刻みで 100 $\mu$ g まで増量することができる。NATPARA の使用量は活性型ビタミン D を中止し、カルシウム製剤による補充を必要量にまで減量したにも関わらず血清カルシウムが連続して 9mg/dl を超える場合には、一日 25 $\mu$ g まで減量することができる。NATPARA の用量を変更したのちは、血清カルシウム濃度と臨床上的変化を観察する。さらに必要なら、前項 4-6 のステップにしたがって、活性型ビタミン D とカルシウム補充の量を調整する。

### 2.5 NATPARA の維持量

NATPARA の維持量は、活性型ビタミン D を使用することなく、カルシウム製剤の補充量は必要を満たすだけ行われていることを条件に、アルブミン補正血清カルシウム濃度を正常範囲の下 2 分の 1 の範囲すなわち、8~9mg/dl の間に維持するに足る最小限の量である。維持量に達したら、これまでに述べた通り血清カルシウム濃度と 24 時間の尿中カルシウム排泄量を検査する。

### 2.6 NATPARA の中断または中止について

NATPARA の急激な中断或いは中止は、重篤な低カルシウム血症を招き得る。その際には、活性型ビタミン D やカルシウム補充を開始、また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モニターするべきである。薬の飲み忘れの場合には、NATPARA は可能な限り早急に投与すべきであり、低カルシウム血症が存在する際には追加のカルシウムを服用すべきである。

#### 2.7 注射の前処理（注射液調整）と注射方法

- 患者および患者に NATPARA を注射する役目のある看護師を含む介助者は、NATPARA を最初に使用する前に専門的訓練を受けた医療者から取り扱い手順を聞き、トレーニングを受けなくてはならない。
- NATPARA の薬液を調整するに際しては、取り扱い手順書に従い、混和には攪拌器を使用する。NATPARA を注射するにあたっては、Q-Cliq pen を使用する。
- 注射する前に NATPARA の溶液をよく観察して粒状物が混入していないか、変色がないかを確認する。
- 注射後には、針をコンテナに捨てる。コンテナは針による穴あきが起こらない丈夫なものである必要がある。
- NATPARA の残りの溶液を含む Q-Cliq pen は冷蔵保存する。
- 調整ずみのカートリッジに NATPARA が残っている場合には 14 日を過ぎたものは廃棄せねばならない。

#### 3 NATPARA 注射の用量濃度規格

NATPARA は有効成分を含む無菌の粉末と希釈液とを区画に区分したガラスカートリッジに格納した状態で提供される。各濃度段階は以下のごとくである。

25 $\mu$ g 注射剤 (0.40mg を 1.13ml の溶液で調整)

50 $\mu$ g 注射剤 (0.80mg を 1.13ml の溶液で調整)

75 $\mu$ g 注射剤 (1.21mg を 1.13ml の溶液で調整)

100 $\mu$ g 注射剤 (1.61mg を 1.13ml の溶液で調整)

#### 4 禁忌

なし

#### 5 警告並びに慎重投与

5.1 雌または雄のラットにおいて副甲状腺ホルモン製剤は、骨肉腫（骨悪性腫瘍）の発生頻度を増加させた。この頻度の増加は副甲状腺ホルモンの使用量と使用期間の長さに依存している。骨肉腫の発現は人間が 100 $\mu$ g の NATPARA の注射を受けた際の 3 から 71 倍の濃度範囲でラットにおいて認められるものである。このデータは人間に対するリスクを除外するものでは決してない。

骨肉腫のリスクがあることから、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うまくコントロールできない患者に対して、またこのリスクよりを上回る利益がもたらされると予想される患者に対してのみ使用されるべきものである。

このリスクを更に軽減するために、骨肉腫のリスクのある患者、例えば骨 Paget 病のある患者、原因不明のアルカリホスファターゼの上昇のある患者、骨端線の閉じていない小児または若年成人の患者、骨肉腫に罹患しやすい遺伝性疾患有する患者、骨に対し内部外部からの放射線の照射を受けたことのある患者等に対しては使用を避けるべきである。また NATPARA の使用中に、骨肉腫に合致する臨床症状（骨の痛みがある特定の部位に持続しているなど）や所見（圧痛のある軟部腫瘤など）が生じた場合にはすぐに医師に報告するように指示しておくことが必要である。

これらの観点から NATPARA は REMS プログラムに定めた通りの方法でのみ提供されている。

### 5.2 NATPARA REMS プログラムについて

骨肉腫のリスクが NATPARA 治療にはありうることから、NATPARA は、資格要件を定め、使用を限定する NATPARA REMS プログラムに従ってのみ使用する可能である。このプログラムにおいては、資格要件を満たした医療者のみが NATPARA を処方することができ、かつ資格要件を満たした薬局のみが NATPARA の供給を行うことができる。このプログラムのさらなる情報は、[www.NATPARAREMS.com](http://www.NATPARAREMS.com) によって web から、あるいは電話番号 1-855-NATPARA への電話で得ることができる。

### 5.3 高カルシウム血症

重篤な高カルシウム血症が NATPARA の使用にあたって報告されている。治験においても NATPARA 群に割り当てられた 2 人の患者が高カルシウム血症となり、これを是正するのに輸液管理を必要とした。このようなリスクは NATPARA の開始時に、また NATPARA の用量を増加する際に最も高い。血清カルシウムをモニターするとともに高カルシウム血症の症状・兆候について患者をよく観察する。高カルシウム血症が起こった場合には、標準的な治療手段によってこれを治療し、重度の高カルシウム血症の場合には NATPARA の中断、あるいは使用量の減量を考える。

### 5.4 低カルシウム血症

重篤な低カルシウム血症も NATPARA の治療で報告されている。所定の注射が行なわれなかったり、急に中止された時などに最もリスクが高いが、低カルシウム血症はどのような時にでも起こりうる。血清カルシウム濃度と低カルシウム血症の臨床症状・所見をモニターする。NATPARA の注射を途中でやめたり、全く中止してしまったりするような患者に対しては、重篤な低カルシウム血症を防止するために活性型ビタミン D またはカルシウム製剤の単独・または双方の治療を開始、あるいは用量の増加を行う。

### 5.5 NATPARA と、ジギタリス化合物を同時に用いているときに生ずるジゴキシン中毒のリスク

ジゴキシンの心収縮増強作用  いわゆる強心作用は血中カルシウムレベルの影響を受ける。高カルシウム血症はどのような原因から生ずるものであれ、ジゴキシン中毒を招きやすい。ジギタリス化合物と同時に NATPARA を使用している患者については、血清カルシウム濃度とジゴキシン濃度とをモニターするとともにジギタリス中毒の症状・徴候についても注意深く監視する。NATPARA の使用量あるいはジゴキシン使用量の双方

を調整することが必要な場合もある。NATPARA とジゴキシンの薬剤同士の相互作用についてはこれまで調べられていない。

## 6 副作用

副作用のうち、以下のものについては、この添付文書中の他の章に詳述した。

- ・骨肉腫
- ・高カルシウム血症
- ・低カルシウム血症

### 6.1 副甲状腺機能低下症に対する臨床治験中に見られた副作用

治験は様々な内容の異なる条件の下で行われるため、ある治験における副作用の発現率を他の治験における発現率と比較することは適切でないし、また、実際の臨床における副作用発現率一般を反映するものでもない。

NATPARA の副作用はプラセボとの比較対照試験で検討されている。第 1 表（表は割愛）に 84 人の患者に NATPARA を使用した際の副作用の結果を示した。このうち 78 人は 24 週間 NATPARA を使用した際の結果を示した。この治験の被験者の平均年齢は 47 歳で、19 歳から 74 歳に亘っている。このうち 79% は女性であった。96% が白人で 0.8% が黒人、1.6% がアジア人である。

患者は平均 15 年間にわたって副甲状腺機能低下症を示しており、そのうち 71% は外科手術の合併症による副甲状腺機能低下症である。特発性副甲状腺機能低下症が 25%、DiGeorge 症候群によるものが 3%、自己免疫性副甲状腺機能低下症が % であった。治験に参加するにあたり、カルシウム製剤使用量の中央値(四分位範囲)は 2000mg (1250、3000)、活性型経口ビタミン D の使用量は calcitriol 換算で 0.75 $\mu$ g(0.5、1)であった。開始時の eGFR の平均値は 97.4ml/min/1.73m<sup>2</sup> で、軽度、中等度、高度の腎機能障害を示したものは、それぞれ 45%、10%、0% であった。治験中はほとんどの患者（被験者）が 100 $\mu$ g の NATPARA の注射を大腿部皮下に一日一回行った。使用量の範囲は 50 ~ 100 $\mu$ g であった。

第 1 表は NATPARA 臨床治験中に出現したよくみられた副作用のまとめである。「よくみられる副作用」とは NATPARA 使用中の患者（被験者）の 5% 以上で、対照群の患者より高頻度に見られた副作用を言う（訳者註：表を掲載するのは困難なので表の内容を文中に記した。他の表についても同様である）。

### 高カルシウム血症

基軸となるプラセボ対象試験では、NATPARA 群でより多くの患者が正常範囲(8.4 から 10.6mg/dl)を超えるアルブミン補正カルシウム濃度を示した。全体の治験期間中、NATPARA 群の 3 名、プラセボ群の 1 名が 12mg/dl を超えるカルシウム濃度を示した。第 2 表にアルブミン補正血清カルシウム濃度が正常範囲（8.4 から 10.6mg/dl）を上回った患者の割合を示す。NATPARA 使用中の患者について 0-12 週と、12-24 週と比較したがどちらの時期においても NATPARA 使用中の患者の方に高カルシウム血症発症率が対照群に比して高かった（この治験においては治験の開始にあたり、活性型ビタ



ミン D の使用量を 50%に減らしている)。

#### 低カルシウム血症

第 3 表に治験の期間中アルブミン補正血清カルシウム濃度が 8.4mg/dl 未満になった症例をまとめた。これらは比較対照試験の外來において行われたものである。すべての治験参加者は開始にあたり活性型ビタミン D の使用量を 50%に減少しているのであるが、用量決定までの開始から 12 週までの期間においてはプラセボに割り当てられた患者の方に血清カルシウムが 7mg/dl 未満になる確率が高かった。その後の用量決定後の維持期間 (12~14 週) においては NATPARA に割り当てられた患者群の方が 7mg/dl 未満になる比率が高かった。実際の比率は、対照群 (プラセボの群) では活性型ビタミン D を 50%減少した時期から 7.0mg/dl 以上 8.4mg/dl 未満に低下したものが 98%で、NATPARA 群 79%であった。その後の維持試験においては対照群で 75%、NATPARA 群で 71%であった。また 7mg/dl 以下になったものは対照群では、用量決定期間(0~12 週)において 18%、NATPARA 群 6%であった。維持期間においては、それぞれ対照群 0%、NATPARA 群は 12%であった。

NATPARA を中止した後低カルシウム血症が起こるリスクが増加する。治験終了時には、NATPARA とプラセボを中止し、活性型ビタミン D とカルシウムをベースラインの用量に戻し、患者は 4 週間フォローされた。この移行期間中、NATPARA に割り当てられた患者の方にアルブミン補正カルシウム濃度が 7mg/dl 未満まで低下する例が多かった。対照群では 5%であり、NATPARA 群では 17%であった。NATPARA に割り当てられた 20 人の患者、すなわち 24%が治験終了後の観察期間中に低カルシウム血症の副作用を経験したが、対照群の患者では 8%にであった。NATPARA に割り当てられアルブミン補正カルシウム濃度が 7mg/dl 未満になった 5 人の患者では、カルシウム濃度の補正のためにグルコン酸カルシウム製剤の点滴が必要であった。

#### 高カルシウム尿症

高カルシウム尿症とは 24 時間の全尿中のカルシウム量が 300mg を超えるものを言う。プラセボ対照比較試験において、NATPARA は 24 時間尿中のカルシウム排泄量を低下させなかった。24 時間の尿中カルシウム排泄量は、ベースライン時も治験終了時も、対照群と NATPARA 群で差がなかった。24 時間尿中カルシウム排泄量の中央値(四分位範囲)を治験終了時点で見ると NATPARA 群で 231 (168~351) mg/24 時間であり、対照群ででは 232 (139~342) mg/24 時間であった。治験終了時の血清カルシウム濃度は NATPARA 群と対照群でほぼ同じであった。治験期間を通して、高カルシウム尿症のリスクは血中カルシウム濃度に相関していた。高カルシウム尿症のリスクを最小限にするためにはアルブミン補正血清カルシウム濃度が正常範囲の下分の 1、すなわち 8~9mg/dl の間に入れておく NATPARA の用量を用いることが必要である。

#### 6.2 免疫原性

NATPARA は抗体の発生を誘発することがある。副甲状腺機能低下症の成人を対象としたプラセボ対照比較試験において PTH に対する抗体の出現は、24 週間 50 から 100 $\mu$ g

の NATPARA を投与された群とプラセボ群で、それぞれ 8.6% (3/35 人)、5.9%(1/17 人)であった。

これまでのすべての治験で、2.6 年間までの NATPARA の注射を受けた副甲状腺機能低下症患者においてこのような PTH に対する抗体を生じたのは 16.1% (14/87 人) であった。これら 14 人の患者の PTH 抗体の力価は低く、3 人の患者ではその後抗体が消失した。そのうちの 1 人は中和抗体を発現していたが、免疫異常による副作用なしに、NATPARA 投与に対して臨床的には普通の反応を示した。このことから抗 PTH 抗体は NATPARA の有効性や安全性に影響するものではないことが示されたが、これらの長期の影響はまだ明らかにされてはいない。

免疫原性の測定の結果というものは測定法の感度と特異性に影響されるところが大きい。また以下に述べるような種々の因子の影響を受ける。測定の方法論・サンプルの取扱・同時に与えられた薬物の影響・基礎疾患の種類。これらのことから、PTH 抗原に対する抗体出現の頻度に関して、他の物質に対する抗体の出現の頻度と比較することは誤解を招く恐れがある。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 アレンドロネート

NATPARA とアレンドロネートを一緒に投与すると、NATPARA がカルシウムを保持する作用の減少がみられる。これは血清カルシウムの正常化をアレンドロネートが妨げるためではないかと考えられる。従って NATPARA とアレンドロネートを併用することは推奨できない。

### 7.2 ジゴキシン

NATPARA はカルシウムの一時的上昇を招き、したがって強心配糖体 (例えばジゴキシン) を同時に与えることはジギタリス中毒を招く恐れがある。高カルシウム血症は総じて強心配糖体の中毒を招く恐れがある。ジゴキシンの有効性は、低カルシウム血症において低下する。NATPARA とジゴキシンを同時に使用している患者においては、血清カルシウム濃度とジゴキシン濃度を注意深くモニターしジゴキシン中毒の症状・徴候を注意深く観察する。NATPARA とジゴキシン双方の用量調整が必要になる場合もある。NATPARA とジゴキシンに関して薬物と薬物の直接相互作用は明らかにされていない。

## 8 特別な状況にある人々における影響

### 8.1 妊娠

妊娠においては、カテゴリーC に分類される。妊娠中の患者に対しては適切な対照比較試験は行われていない。ラットにおいて、器官形成期から授乳期まで NATPARA 100、300、1000 $\mu$ g/Kg/day の量を投与した実験では、ヒトで 100 $\mu$ g を使用した場合に換算して 34 倍の量である 300 $\mu$ g/Kg/day 投与群で、死産が認められた。ヒトで 100 $\mu$ g を与えられた場合の 10 倍に相当する量である 100 $\mu$ g/Kg/day の NATPARA を与えられた親からの新生仔には、脱水、切歯の不整合による口蓋損傷、高い死亡率が見られた。これらの動物における生殖試験は必ずしも人間に当てはまるとは限らないが、妊娠時期におけ

る NATPARA の使用は利益が胎児に与えるリスクよりも大きい場合に限り用いられるべきものである。

## 8.2 省略

## 8.3 授乳中の母親

NATPARA が人間の乳汁中に分泌されるかは知られていない。1000 $\mu$ g/Kg/day を投与されたラットの乳汁中の平均副甲状腺ホルモン濃度は約 10ng/ml で、血漿中濃度に比較し 42 分の 1 であった。授乳中の母親に関しては、授乳を中止するか、NATPARA が母親の健康に与える影響の重要性を考えた上で引き続き使用するか、どちらかを選択する必要がある。

## 8.4 小児への使用

18 歳以下の小児・若年成人における安全性と有効性は確立されていない。小児や若年青少年期のように、骨端線が閉鎖しておらず骨肉腫の危険が高い患者には NATPARA の治療を避けるべきである。

## 8.5 高齢者への使用

NATPARA の臨床試験は、高齢者と若年者の反応がどうかを明らかにできるような 65 歳以上の患者数を有していなかった。高齢者に関して一般的に言えば、使用する場合には用量には十分に注意して低用量から開始するべきである。肝臓や腎臓、心臓の機能が低下しているし、同時に存在する疾病や薬剤のために適切とされる用量が異なってくる可能性があるからである。

## 8.6 腎障害の患者の場合

NATPARA の臨床試験において、中等度ないし重度の腎障害のある患者について、十分な人数が調べられていない。したがって、これらの患者たちが軽度の腎症を有する対照者、あるいは腎機能正常な患者と同じように NATPARA に対して反応するかは明らかにされていない。NATPARA の作用機序のいくつかは腎機能に依存している。例えば 25-ヒドロキシ-ビタミン D が活性体である 1,25-ジヒドロキシビタミン D に変換される反応である。また、NATPARA は腎臓から排泄されることから、腎障害では薬剤の最大血中濃度が上昇した。

## 9 省略

## 10 過量投与の影響

副甲状腺機能低下症の患者に対して誤って過量投与が行われた実例が 1 件ある。その例では 150 $\mu$ g の注射を受けて軽度の動悸が生じた。24 時間後のアルブミン補正血清カルシウム濃度は 10.3mg/dl であった。過量投与が行われた場合には患者を注意深く観察し、血清カルシウム濃度を測定し、医療の専門家によって細かく観察されるべきである。

## 11 その他薬剤の詳細に関する記述

NATPARA の有効活性成分は副甲状腺ホルモンそのものであり、リコンビナント DNA 技術により、大腸菌の変種を利用して合成されたものである。副甲状腺ホルモンは 84 個のアミノ酸から構成されており分子量は 9425 ダルトンである。アミノ酸の配列は第一図の

通りである（図は省略した。この図以外の図についても同様である。）。

皮下注射用の副甲状腺ホルモンはガラスカートリッジに収納された形で供給される。前に述べた濃度段階に応じたものが準備されている。カートリッジには二つの内室があり、一つには滅菌した粉末が入っている。粉末は注射薬の各濃度段階に応じて 0.40、0.80、1.21、1.61mg の NATPARA と、4.5mg の NaCl、30mg のマニトール、1.26mg のクエン酸水酸化物を含む。無菌の希釈液は 1.13ml で 3.2mg/ml の m-クレゾールを含む。NATPARA 注射用のカートリッジは、注射液調整に用いる反復使用可能な器具と、これも反復使用可能な Q-Cliq ペンと共に使用するようデザインされている。Q-Cliq ペンは 71.4 $\mu$ l の溶液を注入するようにセットされている。Q-Cliq ペンを使用することにより、カートリッジからは 14 回分の注射液を投与できることになる。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

NATPARA は副甲状腺ホルモンそのものである。副甲状腺ホルモンは血清カルシウム濃度を上昇させるが、これは腎細尿管からのカルシウムの再吸収を高めることにより、また消化管からのカルシウムの吸収を増加させることにより（これは 25-ヒドロキシビタミン D を活性型の 1,25-ダイヒドロキシビタミン D に腎臓で転換し、この活性型ビタミン D が消化管に作用することにより行われるのであるが）及び骨から循環液中にカルシウムを放出することによるものである。

### 12.2 動態薬理

NATPARA 50 $\mu$ g または 100 $\mu$ g を副甲状腺機能低下症患者に一回皮下に注射した場合の動態が調べられている。NATPARA を注射すると血清カルシウムが増加するが（第 2 図）、この増加は用いた NATPARA の量に比例する。カルシウム上昇のピークは 10 ないし 12 時間で現れ、24 時間以上を経てもまだ注射前の濃度よりも高い濃度を維持している。血清カルシウムの増加の程度は、最大の 12 時間後では約 0.5mg/dl、および 0.7mg/dl であった。前者は 50 $\mu$ g を皮下注射した場合、後者は 100 $\mu$ g を注射した場合である。50 ないし 100 $\mu$ g 注射時のカルシウム摂取量は 1700mg であった。

### 12.3 薬物動態

50～100 $\mu$ g の NATPARA 一回の皮下注射によって副甲状腺機能低下症の患者では NATPARA の血中濃度の最高値（平均 T-max）は 5 分から 30 分間に現れる。その後、最初のピークより小さいピークが 1～2 時間後に現れる。血清濃度からの AUC（濃度時間曲線の下面積）は 50～100 $\mu$ g の間で用量依存性に増加する。NATPARA のみかけの終末相半減期（T<sub>1/2</sub>）は 50 $\mu$ g 注射で 3.02 時間、100 $\mu$ g 注射で 2.83 時間であった。100 $\mu$ g の NATPARA を投与した場合の副甲状腺ホルモンの時間濃度曲線は、第 2 図に示した通りである。100 $\mu$ g の NATPARA を副甲状腺機能低下症の患者に注射した場合、24 時間にわたる血清カルシウムの増加反応が見られる。

#### 吸収

NATPASRA を皮下注射すると 53% の生体利用効率を示す。

#### 分布

NATPARA が分布するのは、定常状態で 5.35 リットルである。

#### 代謝

In vitro でも in vivo でも副甲状腺ホルモンのクリアランスは主として肝臓で、部分的には腎臓でおこなわれる。

#### 排泄

肝臓での副甲状腺ホルモンの代謝は主としてカテプシンによる分解により行われる。腎臓ではごく一部は腎細尿管の生理的 1 型 PTH 受容体に結合するが大部分は糸球体から濾過される。副甲状腺ホルモンの C-末端も糸球体から濾過される。

#### 肝障害のある場合

薬物動態の解析が 12 人（6 名の男性・6 名女性）の中等度の肝障害のある被験者（障害の程度はチャイルド-プウの分類で 7~9（グレード B）に相当）と 12 人の肝機能正常者で行われた。NATPARA 100 $\mu$ g 皮下注射後の Cmax の平均値、基準値によって補正した Cmax の平均値は、正常群よりも肝障害群の方が 18 から 20% 高値であった。肝障害のある群、ない群で血清カルシウム濃度や濃度-時間曲線には差が見られなかった。軽度から中等度の肝障害のある患者に対しては NATPARA の使用量に調整を行うことは勧められない。

#### 腎障害のある場合

100 $\mu$ g 皮下注射後の薬物動態を 16 人腎機能が正常な者（クレアチニンクリアランスが 90ml/分以上の者）と 16 人の腎機能障害があるもので比較した。100 $\mu$ g の NATPARA を皮下注射した際の副甲状腺ホルモンの平均最高濃度、Cmax は、軽度腎障害のある者（クレアチニンクリアランスが 60~90ml/分）、および中等度の腎障害のある者（クレアチニンクリアランスが 30~60ml/分）で、約 22% 腎機能正常者より高い値を示した。この際の副甲状腺ホルモンの暴露量は AUC<sub>0-last</sub>（開始から終了までの時間濃度曲線下の面積）あるいは、これを基礎値で補正した数値で表されるが、この値はそれぞれ、3.9% から 2.5% 腎機能正常者より腎機能障害者の方が高かった。高度の腎機能障害のある患者や透析治療中の患者に対するこのような検討は行われていない。

#### 年齢、性別、人種、体重の影響

年齢・性別・人種・体重について NATPARA の薬物動態が観察されたところでは、これらの因子によって薬物動態に変化をきたすことはなかった。

### 13 非臨床中毒学

#### 13.1 癌原性・変異原性・妊孕性

ラットに 10、50、100 $\mu$ g/Kg/day の NATPARA を皮下注射により 104 週連続投与して癌原性を調べた。この量は人間に 100 $\mu$ g を皮下注射した場合の暴露量（AUC から求める）と比較すると 3 から 71 倍に相当する。10 $\mu$ g/Kg/day の注射による暴露は副甲状腺機能低下症に 100 $\mu$ g/day を与えた場合の 3-5 倍に相当する。そしてこの量は、副甲状腺ホルモンに関連する骨腫瘍の増加がみられる最低限の量である。これよりも高い濃度の暴露が行われると暴露量に比例した骨腫瘍の増加が認められる。骨腫・骨芽細胞腫・骨肉腫がいずれの性でも増加する。ラットにおける骨腫瘍は、骨量の著明な増加と局所

的な骨芽細胞の過形成に伴って起こるものである。しかし、ラットの骨代謝は人の骨代謝とかなり違うものであり、これらの動物における所見がそのまま人間に当てはめられるものではない。

副甲状腺ホルモンは以下のような測定系を用いて測定したが変異原性を示さなかった。細菌を使用した復帰突然変異 (Ames) アッセイ、及び哺乳類の細胞培養系で代謝活性化あり、あるいはなしの正突然変異 (AD52/XPRT) アッセイ系で調べた結果である。妊孕性に関しては雌・雄どちらについても 1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  (人間の 100 $\mu\text{g}$  皮下注射に比べて 120 倍の負荷量) までにおいても障害は見いだせなかった。

#### 動物における中毒の検討と薬理学的考察

妊娠ラットで胎仔の器官形成期に 1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  (人間の 100 $\mu\text{g}$  負荷に換算して 123 倍の用量) までを負荷した実験があるが、何らの影響も観察されなかった。妊娠ウサギの胎仔の器官形成期に 5、10、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の注射を行った実験では、骨格形成の異常が発見された。内容は完全な骨化が起こってしまうことで 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の注射を行った群の胎仔 35%未満に見られた。これは人間に 100 $\mu\text{g}$  を皮下注射した時の暴露量に比べると 8 倍に相当する量である。ウサギに 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の注射は人間の 100 $\mu\text{g}/\text{day}$  の暴露量の 72 倍に相当するが、50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  投与の胎仔に分離脊椎が見いだされた。注射を受けた妊娠ウサギは食欲が低下し葉酸欠乏状態になるため神経管形成の異常が起こるものと推測される。

妊娠ラットに 100、300、1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の負荷を与え、器官形成期から授乳期までの成長発達への影響を観察した仕事がある。300 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の負荷は人間の 100 $\mu\text{g}/\text{day}$  の負荷に換算すると 34 倍になるが、この量ではすべての胎仔は死産であった。また、1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の負荷は人間に換算すると 23 倍に当たるが、この量ではすべての胎仔は生後 4 日目までに死亡した。100 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  の負荷は人間に換算して 10 倍の負荷であるが、この量を投与された群で脱水と、切歯の不整配列による口蓋破裂・口蓋損傷が認められた。300 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  投与の場合には、腎盂の拡大が 1 匹、肝臓の過剰分葉が一匹で観察された。1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{day}$  負荷を受けた母からの胎仔一匹において横隔膜ヘルニアが観察されている。

#### 14 副甲状腺機能低下症患者での臨床研究

NATPARA の臨床的有効性の検定は、副甲状腺機能低下症の患者をランダムに割り付け、プラセボを用いた二重盲検多施設共同治験を 24 週間実施することにより行われた。この試験において、患者は副甲状腺機能低下症が確定診断されており、カルシウム製剤と活性型ビタミン D による治療を受けている。この患者についてランダムに振り分けがおこなわれ NATPARA 群 2 に対して対照群 1 の比で振り分けが行われたものである。NATPARA 群は 84 名で対照群が 40 名であった。平均年齢は 47 歳で 29 歳から 74 歳に亘っている。79%が女性で 96%は白人、0.8%が黒人、1.6%がアジア人であった。患者は平均して 15 年間副甲状腺機能低下症に罹患しており、外科手術の後に副甲状腺機能低下症となったものが 71%、特発性副甲状腺機能低下症が 25%、DiGeorge 症候群が 3%、

自己免疫性副甲状腺機能低下症が1%である。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はこの治験からは除外されている。治験開始時における平均 eGFR は 97.4ml/min/1.73 平方メートル（体表面積）であり、軽度の腎障害のあるものが 45%、中等度の腎障害あるものが 21%、高度の腎障害のある者は 0%であった。

ランダムに割り付けを行う前にすべての被験者（副甲状腺機能低下症の患者で治験参加を希望する者）は 2 週間～16 週間の準備期間（run-in phase）に入る。この期間においては補充療法に使用するカルシウム製剤と活性型ビタミン D の量を調整して、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 8.0～9.0mg/dl の間に入るように調整する。そして、25 ハイドロキシビタミン D を測定し、低い患者には、天然型ビタミン D 製剤を補充する。割り付け時点においては被験者の血清カルシウム濃度は 8.6mg/dl で、カルシウム製剤の補充量の中央値(四分位範囲)は 2000mg/day(1250, 3000)であった。活性型ビタミン D の量は calcitriol の量に換算して中央値(四分位範囲)0.75 $\mu$ g (0.5, 1) であった。治験開始にあたっては活性型ビタミン D の量は、50%減らすことになっている。そして、NATPARA を毎日 50 $\mu$ g 注射する群とプラセボを注射する群に分けられる。その後治験参加者は、12 週 of NATPARA 適量決定期間（NATPARA titration phase）に入る。その後、選定された NATPARA 注射量を維持する期間(NATPARA maintenance phase)に入る。NATPARA 用量選定に際しては、NATPARA を増量する必要がある場合には 4 週間ごとに 25 $\mu$ g ずつ増加し、最終的には 100 $\mu$ g までとする。NATPARA の用量選定に際しては、活性型ビタミン D を使用しなくても済むようになり、経口カルシウム補充量を 500mg 以下にできるのが目標である。このような調整を行った結果、最終的に NATPARA 群の 56%の患者は 100 $\mu$ g/day を、26%の患者は 75 $\mu$ g を、18%は 50 $\mu$ g を投与されていた。同時に投与する活性型ビタミン D やカルシウム製剤の量は、アルブミン補正血清カルシウム濃度が A は副甲状腺機能低下症患者において血清カルシウムの濃度を正常に維持する作用については、従来の活性型ビタミン D とカルシウム製剤の補充療法と同等の効果があることがわかる。）

## 2) 副甲状腺機能低下症患者からの要望

患者である私が PTH(1-84)による治療を要望する理由

### 1) 私が PTH(1-84) による治療を強く希望する理由

私は現在 50 歳台の会社員で、従来健康に暮らしておりましたが 39 歳の頃から体動の開始時に痙攣様の違和感を覚え病院を受診し 2006 年に副甲状腺機能低下症と診断されました。副甲状腺ホルモン濃度は測定下限域以下でありました。副甲状腺機能低下症であれば本来は副甲状腺ホルモンを補充することが最も理想的な治療であるはずですが、当時この治療の可能性は存在しませんでした。

2) 血清カルシウム濃度を正常化するための治療：このため活性型ビタミン D 製剤、アルファロールによる治療が行われました。これにより当初の筋肉のこわばり症状は消失したものの、血清カルシウム濃度が通常の人と同じようには安定する状態には至りませんでした。私は最近 9 年間の間に 58 回の外来診療を受けておりますが、血清カルシウム濃度がほぼ正常域すなわち 8～9.5mg/dl にあったのはそのうちの 57%、8mg/dl 以下で

あったのが 15.5%、9.5mg/dl 以上であったものが 25%という結果で安定しているとは言えない状態でありました。

これが NATPARA 治療によって安定化するかどうか、報告では sCa 濃度を正常化する作用は活性型ビタミン D 製剤・経口カルシウム製剤と同等としか書かれていませんのであまり大きな期待は無理かもしれないと承知しています。この血清カルシウム濃度の動揺が直ちに生活上の大きな苦痛に直結するわけではありませんが、私は副甲状腺ホルモン (PTH) の長期間の欠乏そのもの、またはそれ以後の活性型ビタミン D 製剤治療の副作用に関して重大な関心を持ち続けております。

### 3) NATPARA の過剰石灰化抑制作用に対する期待

私は初診時すでに CT スキャンにより大脳基底核と小脳に広範囲に石灰化が存在すると告げられ長期予後に不安を感じています。私の大脳小脳の画像は以下の URL に示します。

(<https://drive.google.com/folderview?id=0B73XAvuQQZ1GbU1ES3dfWWVKZnc&usp=sharing>)

特発性副甲状腺機能低下症ではこれらの神経組織の石灰化はしばしば見られるものとされ、報告ではてんかん、錐体外路症状などの神経症状が知られています。長期間のリンの体内蓄積による、細胞外液のカルシウムとリンの濃度積の増加が原因として関係すると推測されております。PTH が正常に存在する正常人ではこのような石灰化が起こることはなく、その原因は PTH が強力なリン排泄作用を有することで、この石灰化を防いでいると推測されます。実際に PTH のリン再吸収抑制作用によるリン排泄の増加は、以前では診断にも利用されていたこと、また PTH(1-84) の皮下注射により活性型ビタミン D 負荷の 20 倍にも排泄の増加が認められること (文献 3)、PTH(1-84) 注射によって骨の過剰石灰化が抑制され、骨代謝の正常化が期待される (文献 10-11) などから PTH (1-84) の治療によって少なくともこれ以上の石灰化が阻止できる可能性があるはずだと期待しております。もちろん現状で PTH(1-84) の長期使用による効果はまだどの国でも知られておらず、また副甲状腺機能低下症による頭蓋内石灰化病変が実際に変化するかどうかの情報もまだ得られておりません。このような情報が獲得されるためには今後何十年という長期にわたる臨床的観察が行われねばならぬことは明らかであります。しかしこの薬剤が存在する以上、誰かが実際に試みてみなければこの薬剤の臨床効果がわからないままになってしまいます。

### 4) PTH (1-84) の QOL 改善作用への期待

ホルモン欠乏症状にはしばしば治療後になって初めて自覚できる「治療以前の調子の悪さ」があると聞いています。主治医は成人成長ホルモン欠乏症に対して、治療前は深刻な不調の自覚でなかったものがホルモン補充療法後、QOL が改善してみると、初めてそのころの調子の悪さが認識されるといいます。PTH に関しても QOL スコアの著明な改善が 1 月後に始まり、5 年間以上継続していることが報告され、この作用は脳にある PTH の受容体を介するものである可能性があるかと聞いています (文献 12-13)。以上のことから私は NATPARA の従来の治療にはない特性に大きな期待を寄せています。このような理由で私は主治医とともに、みずからの体験が多くの同病の患者さんの治療に役に立つことを期待し、PTH(1-84) の臨床への導入を強く希望するものであります。



<要望用法・用量について>

- 1) 準備：現在活性型ビタミン D のみを使用している患者に対しては、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dl 以上であることを確認する。次に活性型ビタミン D 使用量を半量にする。
- 2) 同時に NATPARA 50 $\mu$ g を一日一回大腿部に皮下注射する。
- 3) 5 日後にアルブミン補正血清カルシウム濃度を測定する。これが 8~9mg/dl の間に有ればこの量の皮下注射を継続する。もし 8 以下であれば 75 $\mu$ g に増量して注射し 5 日後にアルブミン補正血清カルシウム濃度を測定する。最初の濃度が 9mg/dl を上回った場合には 25 $\mu$ g に減量する。
- 4) 上記の操作で得られた至適量を長期間注射継続する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 血清カルシウム濃度の正常化は従来と同様に得られると期待できる。
- 2) 活性型ビタミン D による治療の副作用（骨の過剰石灰化、軟組織の石灰化等の進行）が防止出来ると期待される。骨の過剰石灰化の抑制はすでに証明されている。
- 3) QOL が増加することが期待される。  
これによっではじめて、副甲状腺機能低下症の患者は、本来あるべき治療であるホルモン補充療法を手にすることが出来ると期待される。

## 6. 参考文献

参考文献はすべて 14~16 頁に記載したので、ここには添付文書和訳の根拠文献のみ記載する。

- 1) 添付文書原文, 出典は以下の URL  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125511s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125511s000lbl.pdf)
- 2) Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study, Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1(4):275-83
- 3) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open label, single dose, phase I study, Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, Cyran JA, Lagast H., Clin Ther, 2014, 36(5):722-36
- 4) 参考文献補遺 文献 21 については投稿準備中であるため、全文を以下に掲載する。

## 日本における副甲状腺機能低下症の症例数の現況調査

### 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：ゆうてんじ内科・(元)NPSJ 医学顧問\*

今井常夫：愛知医科大学

神森 眞：金地病院

栗原英夫：栗原甲状腺クリニック

鳥 正幸：大阪警察病院

野口靖志：野口病院

宮内 昭：隈 病院

吉田 明：神奈川県立がんセンター

吉村 弘：伊藤病院

藤原 聰：NPSJ 代表

\*世話人

(本論文の内容は 2014 年 4 月、NPSJ の社内資料として発表されたがその後資料の提供を受けた各施設の共同作業として、日本甲状腺外科学会雑誌に投稿準備中である)

### 抄 録

副甲状腺機能低下症は甲状腺腫瘍の手術にさいして発生する合併症の一つで、副甲状腺機能低下症の原因の多くを占めることが明らかであるが、日本全国にどのくらいの症例数があるかを検討した成績これまで発表されていない。我々は甲状腺手術を専門とする 15 病院に対してアンケート調査を行い 2012 年～2013 例の甲状腺手術について回答の得られた 4663 例について術式別に永続性副甲状腺機能低下症の発生率を求めた。その結果、甲状腺片葉切除で 0.1%、全摘・亜全摘 4.7%、完全切除 7.5%で甲状腺切除術全体を通じて 3.3%に永続性副甲状腺機能低下症が見られた。また、副甲状腺腫瘍手術 265 例について 14 例 (5.3%) の永続性副甲状腺機能低下症例を得た。この数字を厚労省がん統計・および Caloo の病院別甲状腺がん手術統計資料に当てはめて日本全国での甲状腺・副甲状腺手術による永続性副甲状腺機能低下症の頻度を求めると、年間 540 人となる。手術のピーク年齢を 62 歳、手術後の平均存命期間を 10 年として、単純モデルとして、すべての甲状腺・副甲状腺手術患者が上記の条件を満たし、これがあらゆる年で不変であるとする単純モデルに当てはめて計算すると、どの時点でも永続性副甲状腺機能低下症の本邦総数は 24300

人になる。特発性副甲状腺機能低下症患者数は本邦で 900 人と推定されている（1998 年厚労省研究班）から、全体では 25200 となる。米国では医療保険資料の調査でこの数は 58700 人としている。この数字を人口 10 万人あたりで比較すると日本では 19.4 人、米国 18.3 人となり、まったく異なる方法から調査したにも関わらず、両者の数値には大きな差がないように見える。最近デンマークからも数字が発表されたが、人口 10 万あたり 24 であった。さらに患者の性別・手術時の年齢、術後生存期間等を調査し、より正確な人数を確定することが必要と思われる。

#### はじめに

術後性副甲状腺機能低下症は甲状腺手術、特に甲状腺がん手術に際して発生する確率が高いことが知られている。特に最近甲状腺がん手術において放射性ヨウ素による後療法を、より完全を期するために甲状腺全摘それも通常行われる甲状腺全摘術よりもさらに徹底して気管前甲状腺組織など残存甲状腺組織を全部摘出する甲状腺完全摘出手術－complete thyroidectomy－が広く行われるようになり副甲状腺機能低下症の頻度が高くなった。これに対して、副甲状腺の 1 腺以上を確実に温存する、または自家移植を行うなど考えられる限りの対策は施されているのだが、それでもなお防止しえない副甲状腺機能低下症が存在する(1-4)。

ここで問題となる副甲状腺機能低下症は「永続性副甲状腺機能低下症」であり、これは症状・低カルシウム血症・低マグネシウム血症・25(OH)ビタミン D 低下・血中副甲状腺ホルモン低下定義されるものであるが、日常臨床では血清カルシウム濃度の異常な低下（アルブミン補正值で 8.4mg/dl 以下）が手術後 6 ヶ月以上持続するものとして十分と思われる。副甲状腺機能低下状態が術後 6 か月以上継続して存在するものは自然に回復する可能性は實際上非常に少ない (1,2)、という臨床的観察に基づくものである。この項では一過性副甲状腺機能低下症は大きな問題にならないことから、永続性副甲状腺機能低下症を単に「副甲状腺機能低下症」と記述することにする。

これまでは術後性副甲状腺機能低下症について個々の医療施設での経験が散発的に報告されることはあっても(3-5)、本邦全体でどのくらいの術後性副甲状腺機能低下症が存在するかを明らかにした報告はなされなかった。このような現状は副甲状腺機能低下症の治療において根源的な治療であるホルモン補充療法が行われず、活性型ビタミン D 製剤による代替治療に頼らざるを得なかった現状において、代替治療の副作用としての軟組織石灰化 (6-7) やその他、ホルモン補充療法が存在しないことによる QOL 低下等の不利益(8)を患者自身に背負わせ続けるものであり、医療上の対策を講ずる上でも不適切である。そこで日本甲状腺外科学会の会員施設にアンケート調査を行い、本邦における術後性副甲状腺機能低下症の発生頻度 (incidence) ・および日本全国での患者数を調査することを検討し実施した。

#### 方 法

第 1 表に示す内容のアンケートを日本甲状腺外科学会に属する 15 施設に対して送り 8 病院より回答を得た。回収率は 53% であり、甲状腺手術による副甲状腺機能低下症と、副甲状腺手術による副甲状腺機能症の年間発生頻度を明らかにすることを企図した。

甲状腺・副甲状腺外科手術について以下のことを伺います

| A. 甲状腺外科   |   | B. 副甲状腺外科   |   |
|--|---|---|---|
| 1. 貴施設の甲状腺手術数  |   | C. 副甲状腺外科   |   |
| a) 2013 年  | 例 | 1. 貴施設の副甲状腺外科手術例数について伺います。                            |   |
| b) 2012 年  | 例 | a) 2013 年   | 例 |
| c) その他上記の集計ない場合は任意の期間(たとえば 2008 年から 2013 年までの 5 年間など)          | 例 | b) 2012 年   | 例 |
| 2. 甲状腺手術の対応疾患について伺います  |   | c) その他上記の集計ない場合は任意の期間(たとえば 2008 年から 2013 年までの 5 年間など) | 例 |
| a) 甲状腺癌  | % | 2. 上記のうち、副甲状腺機能低下症が出現した症例                             |   |
| b) 甲状腺良性結核   | % | a) 一過性  | 例 |
| c) 腫瘍性甲状腺腫   | % | b) 永続性  | 例 |
| d) 甲状腺機能亢進症  | % | MDN   | 例 |
| e) 腫瘍性結核   | % | その他   | 例 |
| f) その他   | % | 3. 副甲状腺手術に際して機能温存を試みた症例数                              |   |
| 3. 甲状腺手術の術式について伺います  |   | a) 自家移植   | 例 |
| a) 片葉切除  | % | b) その他  | 例 |
| b) 葉全摘(高濃度碘剤して 1g 以内の組織を残す)                                    | % | 副甲状腺機能低下症が出現した症例                                      |   |
| c) 完全全摘(残症できるすべての甲状腺組織を切除)                                     | % | a) 一過性  | 例 |
| C-1) 初回手術  | % | b) 永続性  | 例 |
| C-2) 2 回目以降の手術   | % | MDN   | 例 |
| 4. 上記の手術術式において術後 6 か月以内に副甲状腺機能低下症が出現した頻度(永続性副甲状腺機能低下症の頻度)を伺います |   | その他   | 例 |
| a) 片葉切除  | % | 副甲状腺手術に際して機能温存を試みた症例数                                 |   |
| b) 葉全摘(高濃度碘剤して 1g 以内の組織を残す)                                    | % | a) 自家移植   | 例 |
| c) 完全全摘(残症できるすべての甲状腺組織を切除)                                     | % | b) その他  | 例 |
| C-1) 初回手術  | % | そのうち永続性副甲状腺低下症  |   |
| C-2) 2 回目以降の手術   | % | そのうち永続性副甲状腺低下症  |   |
| 5. 上記の手術術式において術後一過性に副甲状腺機能低下症が出現した頻度を伺います                      |   |   |   |
| a) 片葉切除  | % |   |   |
| b) 葉全摘(高濃度碘剤して 1g 以内の組織を残す)                                    | % |   |   |
| c) 完全全摘(残症できるすべての甲状腺組織を切除)                                     | % |   |   |

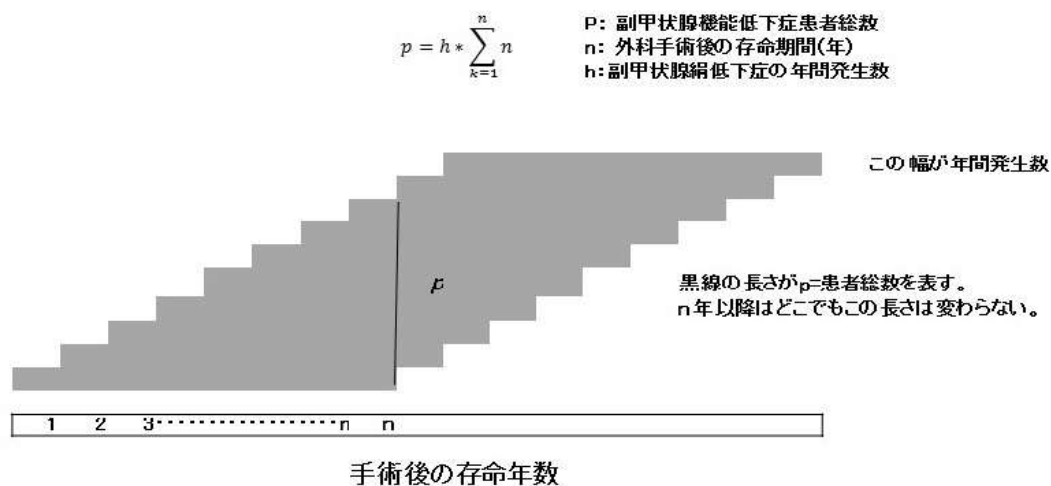
甲状腺手術術式と副甲状腺機能低下症について調査し得た症例は 4663 例である。調査が実施されたのは 2014 年 4 月であり、2013 年と 2012 年の手術症例数についての回答を求めたが、一部には 2012 年あるいは 2013 年の症例のみの記載にとどまるものもあり、その場合にはそのままの数値を採用した。2012 年と 2013 年との双方の症例数が記載されている場合には双方の平均値を症例数とした。全体の症例数以外は % で回答を求めたため、これを実際の症例数に計算し直す必要があった。この症例数から術後性副甲状腺機能低下症の症例数と % を計算した。本邦における発生頻度を計算するにあたっては甲状腺がん手術に関する全国統計資料が必要となる。この目的には厚生労働省におけるがん統計資料—2011(9)を参考にした。また別途、全国主要病院の甲状腺がん手術例を集計した Caloo の統計資料(2012~2013) (文献 10)も参考にして、それぞれ本邦における 1 年間の術後性副甲状腺機能低下症の発生率を求めた。これらの資料からどのようにすれば日本全体の患者総数を求めることが出来るか。類似の試みは、文献 11 において、試みられてはいるが方法の詳細はブラックボックスで明らかにされてはいない。またわれの目的は所謂有病率を算定することではなく当該症例の本邦全数を明らかにしたいのである。そこで誤解と混乱を避けるために、prevalence という言葉を出るだけ使用しないで、「当該疾患(ここでは副甲状腺機能低下症)患者数」との表現を用いることにした。

もっとも単純なモデルで考えると当該患者の年間発生数（incidence）を  $h$ 、患者が手術を受けてからの平均存命期間を  $n$  とし、例えば  $n$  年後の患者数を  $P$  とすると、これらの変動要因がなく平衡関係にあると仮定すると第 1 図に模式的に示すように手術  $n$  年後にこれによる患者数  $P = (h \cdot n) + \{h \cdot (n-1)\} + \{h \cdot (n-2)\} \cdots$  となり、これは  $h \cdot \{n + (n-1) + (n-2) \cdots\}$  となる。カッコ内はから  $n$  までの整数列の和になるから、 $n$  年後の当該患者数は以下の数式、

$$P = h * \sum_{k=1}^n k$$

で与えられる筈である。第 1 図で言えばグラフの灰色塗り部分の高さ（患者総数）は変わらない。

### 第1図 疾患の年間発生率と総患者数推測モデル



本来は各年齢別・性別・平均寿命を得て、年齢層別に上記の計算を行うべきであるが、今回のアンケートにおいては性別・年齢階層別に調査は行わなかったため、最も単純なモデルで検討せざるを得なかった。

### 結 果

第 2 表は各施設で行われた甲状腺手術の対象疾患についての回答をまとめたものである。甲状腺がん・良性結節・及び甲状腺機能亢進症の頻度については各施設で幾らかのばらつきはあるものの約 60%が甲状腺がんに対して行われた手術であり、良性結節は約 16%、甲状腺機能亢進症は約 20%である。

| 施設  | 甲状腺手術総数 | 甲状腺癌 |      | 頭頸部癌で頸部全廓清を要するもの |     | 良性結節 |      | 甲状腺機能亢進症 |      | その他 |      |
|-----|---------|------|------|------------------|-----|------|------|----------|------|-----|------|
|     |         | 人数   | %    | 人数               | %   | 人数   | %    | 人数       | %    | 人数  | %    |
| A   | 100     | 70   | 70   | 0                | 0   | 12   | 12   | 15       | 15   | 3   | 3    |
| B   | 196     | 140  | 71.4 | 1                | 0.5 | 8    | 4.1  | 40       | 20.4 | 7   | 3.6  |
| C   | 58      | 29   | 50   | 0                | 0   | 21   | 36.2 | 8        | 13.8 | 0   | 0    |
| D   | 1764    | 1062 | 60.2 | 0                | 0   | 481  | 27.3 | 221      | 12.6 | 0   | 0    |
| E   | 443     | 177  | 40   | 0                | 0   | 65   | 14.7 | 197      | 44.5 | 4   | 0.9  |
| F   | 911     | 476  | 52.2 | 0                | 0   | 218  | 24   | 132      | 14.5 | 85  | 9.3  |
| G   | 35      | 17   | 48.6 | 0                | 0   | 2    | 5.7  | 4        | 11.4 | 12  | 34.2 |
| H   | 1929    | 1260 | 65.3 | 66               | 3.4 | 66   | 3.4  | 451      | 23.4 | 86  | 4.5  |
| 平均値 |         |      | 59.4 |                  | 1   |      | 15.9 |          | 19.6 |     | 3.6  |

1) 術後性副甲状腺機能低下症の発生率 (incidence)

第3表は甲状腺手術について術式別に副甲状腺機能低下症の発生率をまとめたものである。片葉切除においては、永続的副甲状腺機能低下症の発生率は0.1%に過ぎない。甲状腺亜全摘及び全摘例では4.7%、また、甲状腺完全摘出例では7.9%に副甲状腺機能低下症が発生する。甲状腺腫瘍手術の全体を通じては副甲状腺機能低下症の発生は156例で全体の3.3%であった。表には示さないが、副甲状腺手術はアンケートに回答した施設で年間265例が行われ、このうち14例、すなわち5.3%に(永続性)副甲状腺機能低下症が見られている。大部分は多発性内分泌腺腫瘍I型またはII型の患者である。今回調査の対象とした症例における甲状腺・副甲状腺手術による副甲状腺機能低下症例は156+14=170例で発生率は170/(4663+265)で3.4%になる。

|     | 全例数  | 片葉切除 |      | 永続的副甲状腺機能低下症 |     | 亜全摘・全摘例 |      | 永続的副甲状腺機能低下症 |     | 完全摘除例 |      | 永続的副甲状腺機能低下症 |      | 甲状腺手術全例中永続的副甲状腺機能低下症全症例数 |     |
|-----|------|------|------|--------------|-----|---------|------|--------------|-----|-------|------|--------------|------|--------------------------|-----|
|     |      | 例数   | %    | 例数           | %   | 例数      | %    | 例数           | %   | 例数    | %    | 例数           | %    | 例数                       | %   |
| A   | 100  | 40   | 40.0 | 0            | 0   | 10      | 10.0 | 0            | 0   | 50    | 50.0 | 2            | 4.0  | 2                        | 2.0 |
| B   | 196  | 118  | 60.2 | 0            | 0   | 10      | 5.1  | 0            | 0   | 68    | 34.7 | 9            | 13.2 | 9                        | 4.6 |
| C   | 58   | 4    | 6.9  | -            | -   | 3       | 5.2  | -            | -   | 51    | 87.9 | -            | -    | -                        | -   |
| D   | 1764 | 998  | 56.6 | 0            | 0   | 4       | 0.2  | 0            | 0   | 762   | 43.2 | 66           | 8.7  | 66                       | 3.7 |
| E   | 442  | 164  | 37.1 | 0            | 0   | 18      | 4.1  | 1            | 5.6 | 260   | 58.8 | 8            | 3.1  | 9                        | 2.0 |
| F   | 824  | 406  | 49.3 | 2            | 0.5 | 287     | 34.8 | 15           | 5.2 | 131   | 15.9 | 21           | 16.0 | 38                       | 4.6 |
| G   | 35   | 15   | 42.9 | 0            | 0   | 3       | 8.6  | 0            | 0.0 | 17    | 48.6 | 1            | 5.9  | 1                        | 2.9 |
| H   | 1244 | 824  | 66.2 | 0            | 0   | 44      | 3.5  | 2            | 4.5 | 376   | 30.2 | 29           | 7.7  | 31                       | 2.5 |
| 平均値 |      |      | 44.9 |              | 0.1 |         | 8.9  |              | 4.7 |       | 46.2 |              | 7.9  |                          | 3.3 |

これらの値から日本全国における副甲状腺機能低下症の年間発生率を求めるには全国的な統計調査が必要である。今回の調査と年次は異なるが2011年の甲状腺がん発生率が、がん対策情報センターから発表されている(9)。これによれば2011年の男女計の甲状

腺がん数は13740であるから、この cohort の内容が今回調査の cohort と同様と仮定すると、全国の副甲状腺機能低下症の発生数は  $13740 \times 0.033 = 453$ (人)となる。一方副甲状腺手術に関しては全国統計が存在しないから、今回取り扱った施設における頻度と同頻度で副甲状腺手術が行われたと仮定すると全国の副甲状腺手術数は  $(265/4663) \times 13740$  で与えられ、年間781例となる。これによる副甲状腺機能低下症は年間41例ということになる。すなわち、甲状腺手術・副甲状腺手術によって、一年間に新たに診断される副甲状腺機能低下症の患者数は  $453 + 41 = 494$ (人)となる。

甲状腺がん手術については上記がん情報センターの統計以外に全国主要病院の手術例数を集計した Caloo の統計がある。2012年4月～2013年3月の統計では全国の手術数が14398となっている。しかし、不思議なことに、今回調査対象とした8病院のうちC,E,Hの手術数合計1745例分が含まれていないのでこれを補うと  $14398 + 1745$ 、すなわち16141が甲状腺腫瘍手術数になる。このうちの3.3%が副甲状腺機能低下症であるとすると533人が甲状腺手術により副甲状腺機能低下症となった例数である。副甲状腺機能亢進症等による副甲状腺手術例も我々の調査対象施設と同一の比率で存在したと仮定すると  $(265/4663) \times 16141 = 917$  となり917人が1年間に新たに手術を受けた副甲状腺疾患患者数となる。このうちの5.4%、すなわち50人が(永続性)副甲状腺機能低下症となる。甲状腺・副甲状腺手術による副甲状腺機能低下症は  $533 + 50 = 583$ (人)となる。以上のように用いる全国調査の資料によって違いはあるものの、モデル計算を行う上で494人とするか583人とするかは本質的に大きな問題とは言えない。そこで両者を平均すると539人となり、本邦では1年間に540人の術後性副甲状腺機能低下症患者が発生すると考えることにする。

## 2) 副甲状腺機能低下症の患者総数

術後性副甲状腺機能低下症の年間発生頻度から、患者総数を推定するにあたっては方法の項および第1図に述べたように手術時の年齢と術後から死亡までの平均年数が必要となる。がん統計資料からは、診断のピークは60-64歳とされており、手術のピーク年齢を62歳とした。術後の余命は甲状腺がんの大部分は比較的良性の予後を有することから10年と仮定した。毎年540人の患者が新たに発生し、10年後に死亡してゆくと仮定すると、ある年次での患者総数は方法に述べた数式で与えられる。すなわち、この資料から計算すると  $540 \times 10 \times 9 \times 0.5 = 24300$ (人)となる。このほかに、特発性副甲状腺機能低下症の患者が本邦では900人存在すると厚生労働省班会議の調査1998(文書化された資料なく、このような数字に合意があったと聞いている)とされているから  $24300 + 900 = 25200$ (人)の副甲状腺機能低下症患者が存在すると推定される。

## 考 察

以上是我々がアンケートから出発し、回答資料の中での副甲状腺機能低下症の発生頻度を求め、これを厚生労働省にその他の年間統計資料から、全国での発生頻度に置き換え、発生頻度と手術のピーク年令、術後の存命年数から患者数を計算した結果である。このデ

ータは 2014 年の 4 月に NPS ジャパンにおいて、また、2015 年月にシャイアジャパンにおいてスライドを用いて報告されたものである。その際も問題になったことであるが、日本にもこのような副甲状腺機能低下症の患者数についてその方法から結果までを述べた成績は報告されていないし、その他の外国にもこのような統計はその当時は存在しなかった。ところが最近になって米国において、医療保険の支払いの資料から患者数統計が報告された(11)。その資料は、医療保険の請求書類から算定されたものであるが術後性と特発性とを合わせて 58700 人と報告している。米国の人口は 3.189 億人、日本のそれは 1.273 億人であることを考え、この数値を人口 10 万人あたりに算定すると、米国では 18.3 人となり、日本では 19.4 人である。最近デンマークからの報告では人口 10 万あたり 24 人との数字を報告している(12)。米国と本邦とでは大きく違うことはないように思われる。全く異なるアプローチから出発した患者数推定において、このように大体近い値が得られたことは実際に患者数がこのあたりに存在することを物語るものであろう。

2014 年 1 月、米国 FDA は副甲状腺機能低下症治療として PTH(1-84)を承認した。この治療は、ホルモン補充療法として最も自然な、正常に近い形で副甲状腺機能低下症を治療しうる期待を抱かせるものであるが、ラットにおいて骨肉腫の発生が用量依存性に認められたことから、当面は従来型の活性ビタミン D で治療困難な副甲状腺機能低下症においてのみ、使用が認められることになる。これに従えば、特発性副甲状腺機能低下症の 900 例は、従来型の治療では軟組織石灰化、特に大脳基底核石灰化を防ぐことはできないから、第一に適応とされるべきものである。次に術後性副甲状腺機能低下症で従来型の活性型ビタミン D 治療で治療の困難でかつ患者本人が希望する者は、当初は約 10~15%程度ではないか、とこの治療法について先行している米国の PTH(1-84)治験当事者は述べている。とすると最も少なく見積もった場合、初期には  $900+2450=3350$  例が PTH (1-84)治療の対象となるであろう。しかし成人型視床下部下垂体機能低下症に経験されたように、ホルモン欠乏症においては、ホルモン補充療法こそが最も患者に満足を与える治療であって、初期には対象患者の 10%程度であっても、その効果が喧伝されるにしたがって治療対象は拡大されるものである。そうすると、最大限で約 25200 名の患者がこの治療の対象となりうるが、この数を大きく超えることはないと考えられる。上記の数値は、最も単純なモデル計算から得られたものであり、患者一人一人の性別、手術年齢、術後生存期間等の資料が充実されて、より良い予測が可能になるよう努力する必要がある。

#### 文 献

- 1) Surgery of thyroid gland, Kaplan E, Angelos P, Grogan R, Endotext ed by DeGroot LJ et al, 2012、32-33
- 2) Hypoparathyroidism、Shoback D, The differential diagnosis of hypocalcemia,687-94, in The Parathyroids,, ed by Bilezikian JP et al, Academic Press 2015



- 3) 甲状腺癌手術の合併症の検討、韓 相善、北村溥之、高北晋一、その他、耳鼻臨床 1998, 91(9):933-936
- 4) 甲状腺癌手術の合併症、宮田耕志、北村溥之、金子賢一、その他。耳鼻臨床 1993, 86(3) : 389-395
- 5) 甲状腺全摘術における副甲状腺機能の温存、宮内 昭、松塚文夫、隈 寛二 手術 1989、43(8) : 975-983
- 6) Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium, Aggarwal S, Kailashi S, Sagar R, et al., Eur J Endocrinol 2013 168(6): 896-903
- 7) Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism, Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES, Am J Med Sci 1999, 317 (5) 273-7
- 8) PTH (1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al., J Clin Endocrinol Metab 2013, 99(10):3694-9
- 9) 甲状腺がんの incidence、独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 2011,<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics/html>
- 10) 病院別甲状腺腺がんの治療実績(2012年4月~2013年3月)、Caloo <http://caloo.jp/dpc/disease/1116>
- 11) Estimated prevalence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database and disease severity from primary market research, Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H, J Bone Min Res 2015, 28:2570-76
- 12) The epidemiology of non-surgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study, Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark I, J Bone Min Res 2015,30(9):1738-44