

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

テリパラチド[®]BS皮下注キット600 μ g「モチダ」 Teriparatide BS Subcutaneous Injection Kit 600 μ g MOCHIDA

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	テリパラチドBS皮下注キット600 μ g「モチダ」：1キット中 テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1] 600 μ g含有
一般名	和名：テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]（JAN） 洋名：Teriparatide (Genetical Recombination) [Teriparatide Biosimilar1] (JAN)、teriparatide (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年11月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2022年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987224087396

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 ³⁾	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 血中濃度の推移	32
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 吸収	35
5. 分布	36
6. 代謝	36
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	42
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	45
11. 適用上の注意	45

12. その他の注意	46
IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	47
X. 管理的事項に関する項目	49
1. 規制区分	49
2. 有効期間	49
3. 包装状態での貯法	49
4. 取扱い上の注意	49
5. 患者向け資材	49
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	50
14. 保険給付上の注意	50
XI. 文献	51
1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

略号表

略号	英語表記	日本語表記
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ又は アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	Area under the plasma (serum) concentration time curve	血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC _{%extrap}	Percent of area under the plasma (serum) concentration versus time curve to infinity extrapolated	投与後無限大時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積の外挿部分の割合
AUC _{0-inf}	Area under the plasma (serum) concentration versus time curve from zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma (serum) concentration versus time curve from zero to t time quantifiable drug concentration	投与後薬物濃度の定量が可能なt時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
BMI	Boby mass index	ボディマス指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	The apparent total plasma (serum) clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma (serum) concentration	最高血漿 (血清) 中薬物濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CSMI	Cross-sectional second moment of inertia	慣性断面二次モーメント
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
k _{el}	Apparent terminal elimination rate constant	見かけの消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LHRH	Luteinzing hormone-releasing hormone	黄体化ホルモン放出ホルモン

略号表（続き）

略号	英語表記	日本語表記
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
P1NP	Procollagen type I amino-terminal propeptide	I 型プロコラーゲンN-プロペプチド
SERM	Selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体モジュレーター
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
t_{last}	Time of the last measurable concentration	濃度測定が可能であった最終時点
t_{max}	Time of the maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
V/F	The apparent volume of distribution after extravascular administration	見かけの分布容積
V_z/F	The apparent volume of distribution after extravascular administration	見かけの分布容積
YAM	Young adult mean	若年成人平均値

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

骨粗鬆症の治療の目的は骨折の予防であり、中でも臨床的に重要な椎体及び大腿骨近位部の脆弱性骨折の予防が中心となる¹⁾。現在、国内で承認されている主な骨粗鬆症の治療薬としては骨吸収抑制剤及び骨形成促進剤があり、いずれも骨量を増加させ、骨折を抑制する²⁾。患者の骨粗鬆症の成因が骨吸収亢進型と骨形成低下型のどちらが主体であるかということや、骨密度の低下部位を考慮して治療を選択することが可能となっている³⁾。

本剤は、テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1] を有効成分とする製剤であり、本邦を含む世界各国で既に承認販売されているテリパラチド製剤（本邦での販売名：フォルテオ[®]（以下フォルテオ）、欧州での販売名：Forsteo[®]（以下 Forsteo））を先行バイオ医薬品としたバイオ後続品である。テリパラチドは内因性ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性部分である 1～34 番目のアミノ酸からなるポリペプチドである。テリパラチド（遺伝子組換え）は、国内の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにおいて、他の骨粗鬆症治療薬による治療を行ったにもかかわらず骨折を生じた患者、高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部の骨折を生じた患者及び骨密度低下が著しい患者などに使用が奨められており、骨密度の上昇効果、椎体骨折及び非椎体骨折の抑制効果は、いずれも有効性の評価の基準 A（「上昇効果がある」又は「抑制する」）とされている⁴⁾。

本剤は、ハンガリーの Gedeon Richter 社により欧州において Forsteo のバイオ後続品として開発され、2017 年 1 月に欧州医薬品庁（European Medicines Agency）より承認を取得した。持田製薬株式会社は、2011 年に Gedeon Richter 社から本剤を導入し、開発を開始した。

本剤は、「バイオ後続品の承認申請について」、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」及び「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参考にして、本邦の承認申請に必要な品質試験、非臨床試験及び臨床試験を実施した。品質、非臨床、臨床のそれぞれの試験において、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示されたことから、先行バイオ医薬品で承認されている効能・効果、用法・用量が本剤に外挿可能と考え、本剤をテリパラチドのバイオ後続品として、2018 年 9 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2019 年 9 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 骨形成促進薬であるテリパラチド（遺伝子組換え）製剤として、日本初のバイオ後続品である。
- (2) 並行群間比較臨床試験、臨床薬理試験、非臨床試験及び品質に関する試験において、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示された。
（「V.5.(2)臨床薬理試験」及び「V.5.(4)検証的試験」、「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」、「VII.1.(2)1)生物学的同等性試験」、「IX.2.毒性試験」の項参照）
- (3) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において、骨密度を上昇させる（国内臨床試験）。
（「V.5.(4)検証的試験」の項参照）
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として、アナフィラキシー、ショック、意識消失があらわれることがある。なお、主な副作用は、悪心、上腹部痛、頭痛、血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇、血中クレアチニン上昇、血中尿素上昇である。

3. 製品の製剤学的特性

本剤はペン型注入器に装着された使い捨てのキット製品である。1 キット中にテリパラチド 600µg を含有し 1 日 1 回の皮下投与において 28 日間使用可能である。
（「IV.1.剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

項目	内容
RMP	（「I.6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、意識消失、起立性低血圧 アナフィラキシー	高カルシウム血症 骨肉腫 心臓障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テリパラチド BS 皮下注キット 600µg 「モチダ」

(2) 洋名

Teriparatide BS Subcutaneous Injection Kit 600µg MOCHIDA

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 0214 第 1 号（平成 25 年 2 月 14 日付）に基づき命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続 1] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Teriparatide (Genetical Recombination) [Teriparatide Biosimilar1] (JAN)
teriparatide (INN)

(3) ステム

ペプチド及び糖ペプチド：-tide

3. 構造式又は示性式

Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂

分子量：4117.72

5. 化学名（命名法）又は本質

和名：ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性部分である 1～34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチド

洋名：Recombinant peptide corresponding to human parathyroid hormone at positions 1-34

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：RGB-10

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：8.4（等電点電気泳動法）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-70°C以下	36ヵ月	プラスチックバッグ	変化なし
加速試験	5°C±3°C	6ヵ月		変化なし
苛酷試験（温度）	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	6ヵ月		類縁物質の増加
苛酷試験 （光安定性）	5°C 総照度120万lx・hr以上、 総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² 以上			類縁物質の増加
	室温 総照度120万lx・hr以上、 総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² 以上			類縁物質の増加

測定項目：性状、純度試験、含量、生物活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：等電点電気泳動法、質量分析法及び生物活性による

定量法　　：液体クロマトグラフィーによる

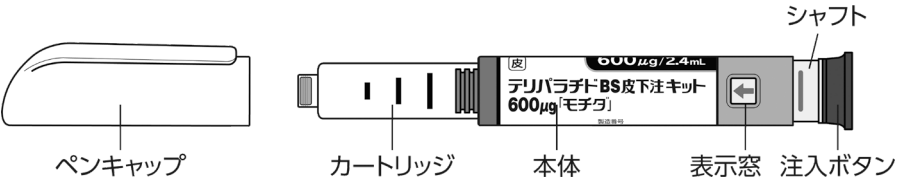
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は薬液をカートリッジに充填した水性注射剤で、使い捨てのペン型コンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	3.8～4.5
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1キット中

有効成分	テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1] 600µg	
添加剤	氷酢酸	0.984mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.40mg
	D-マンニトール	108.96mg
	m-クレゾール	7.2mg
	pH 調節剤	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

切断体や酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

(1) 温度

1) 「5°C、遮光」

製剤	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
テリパラチド BS 皮下注キット 600µg 「モチダ」	5°C	—	遮光	カートリッジ (ガラス)	24 ヶ月	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量、生物活性等

2) 「25°C、遮光」

製剤	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
テリパラチド BS 皮下注キット 600µg 「モチダ」	25°C	60% RH	遮光	カートリッジ (ガラス)	3 ヶ月	類縁物質増加 及びテリパラ チド含量低下

測定項目：性状、純度試験、含量、生物活性等

(2) 光

製剤	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
テリパラチド BS 皮下注キット 600µg 「モチダ」	5°C	—	D65 ランプ	カートリッジ (ガラス)	120 万 lx・hr 200W・hr/m ² 以上	類縁物質増加 及びテリパラ チド含量低下
	25°C			キット		変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

(3) 使用時安定性試験

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
テリパラチドBS 皮下注キット 600 μ g「モチダ」	5°Cで保存、1日1回室温で1時間放置	キット	28日間	変化なし

測定項目：性状、純度試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

キット：2.4mL×1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

注入器部分（ペンキャップ、本体〈カートリッジ部分を除く〉）

：PC/ABS樹脂、PC樹脂、POM樹脂、PBT樹脂

PC樹脂：Poly-Carbonate polymer、ABS樹脂：Acrylonitrile-Butadiene-Styrene copolymer、

POM樹脂：Poly-Oxy-Methylene polymer、PBT樹脂：Poly-Butylene Terephthalate polymer

カートリッジ部分

カートリッジ：ガラス

プランジャー：ハロブチル製ゴム

ゴム栓：ポリイソプレン製ゴムとハロブチル製ゴムの2層

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として20 μ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

（解説）

先行バイオ医薬品であるフォルテオの用法・用量に準じて設定した。なお、先行バイオ医薬品ではラットがん原性試験の結果を踏まえ投与期間の上限が24ヵ月と設定されていることから、フォルテオに合わせて設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、バイオ後続品として開発した製剤であり、品質特性、非臨床試験（薬理試験、毒性試験）において、本剤とフォルテオの同等性/同質性が示されている。

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第I相試験（試験番号 RGB-10-001）において、本剤又は Forsteo を、テリパラチドとして1回20 μ g、単回皮下投与した結果、両製剤投与時の薬物動態パラメータの幾何平均比の両側94.12%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた薬物動態学的同等性の判定基準内（80.00～125.00%）であったことから、本剤と Forsteo の薬物動態の同等性が認められた。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験（試験番号 RGB1023O31）において、本剤又はフォルテオを、テリパラチドとして1回20 μ g、52週間連日皮下投与した。その結果、主要評価項目である「投与期52週時（LOCF）の投与期開始時からの腰椎（L2～L4）骨密度変化率」について、FASの本剤群とフォルテオ群の平均値の差（調整済）[両側95%信頼区間]は、治験実施計画書で定めた同等性許容域（ \pm 2.8%）に含まれており、本剤群とフォルテオ群の有効性における同等性が検証された。

以上、閉経前の健康成人女性において本剤とフォルテオの薬物動態の同等性が認められたこと、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において本剤とフォルテオの有効性の同等性が検証され、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、本剤の用法・用量は、フォルテオと同一とすることが可能と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[15.2、17.1.1-17.1.3 参照]</p> <p>7.2 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24 ヶ月を超えないこと。また、24 ヶ月の投与終了後、再度24 ヶ月の投与を繰り返さないこと。</p> <p>7.3 テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えた臨床経験は実施しておらず、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[15.2 参照]</p> <p>7.4 アバロパラチド製剤から本剤に切り替えた臨床試験は実施しておらず、その安全性は確立していない。</p>

(7.2 の補足)

先行バイオ医薬品を使用したことがある患者の場合、投与日数の合計は、両剤を合わせて24 ヶ月までとしてください。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床試験一覧

試験番号 (実施国) 資料区分	開発の フェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	治験薬 用法・用量 投与期間 投与例数
		薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性			
RGB-10-001 (英国) 評価資料	第 I 相	○	—	○	単一施設、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 2 剤 2 期クロス オーバー試験	閉経前の 健康成人 女性	本剤又は Forsteo、 テリパラチドとして1回 20µg、 単回皮下投与 54 例
RGB1023031 (日本) 評価資料	第 III 相	—	○	○	多施設共同、 ランダム化、 評価者盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	骨折の危 険性の高 い骨粗鬆 症患者	本剤又はフォルテオ、 テリパラチドとして1回 20µg、 1日1回、52週間皮下投与 250 例 (各群 125 例)

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (RGB-10-001) 4 (外国人データ)

表 V-2 海外第 I 相試験 (RGB-10-001) の概要

目的	閉経前の健康成人女性を対象に、本剤及びForsteoを、テリパラチドとして20µg単回皮下投与し、両製剤間の薬物動態及び安全性を比較する。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、2剤2期クロスオーバー
対象	閉経前の健康成人女性 (計画時: 56例 (1群28例))
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、卵胞刺激ホルモン (FSH) が妊娠可能な基準値範囲内である閉経前の健康成人女性。 ・ 以下の条件をいずれも満たす者。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験薬投与前 4 週間以内に、臨床的に問題となる疾患を有していない又は手術を受けていない者 2) 身体所見、検査所見、バイタルサイン、酸素飽和度及び 12 誘導心電図の結果より、健康であると治験責任医師が判断した者 ・ 体重が 50kg 以上で、かつ BMI が 18.5~27.0kg/m² の者。 ・ ヘモグロビン値が 12g/dL 以上、ヘマトクリット値が 0.32 以上であり、かつ活動性出血を有していない者。 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時の血圧が以下のいずれかに該当する者。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 収縮期血圧が 90mmHg 未満又は 140mmHg 超 2) 拡張期血圧が 50mmHg 未満又は 90mmHg 超 ・ 起立性低血圧の既往歴を有する者、又はスクリーニング時に以下のいずれかに該当する者。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 起立試験で収縮期血圧の低下が 20mmHg 以上 2) 起立試験で拡張期血圧の低下が 10mmHg 以上 ・ 心拍数が 50bpm 未満、又は 99bpm を超えた者。 ・ 骨疾患 (以下の 1) ~5) 等) の既往歴を有する者又は合併している者。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 骨ペーজেット病 2) 骨癌 3) 悪性腫瘍の骨転移 4) 骨代謝性疾患 5) 骨粗鬆症 <p style="margin-left: 20px;">ただし、スクリーニング期より 90 日以上前の外傷性骨折歴は不問とする。</p> ・ 放射線治療 (外部照射又は内部照射 (骨部位への照射を含む)) を過去に受けたことがある、現在治療中又は今後治療を受ける予定である者。 ・ 過去 5 年以内に、何らかの重度の内分泌疾患 (甲状腺及び副甲状腺を含む) の既往歴を有する者又は合併している者。 ・ 注射部位の評価に影響しうる皮膚疾患、過去の火傷又は腹部に刺青を有する者。 ・ 過去 5 年以内に、高カルシウム尿症又は腎/尿路結石症の既往歴を有する者又は合併している者。 ・ 血清 ALP が正常上限値を超える者。 ・ Cockcroft Gault 式に基づく推定クレアチニンクリアランス値が 80mL/min 未満である者。 <p style="text-align: right;">等</p>

試験方法	第1期に本剤（テリパラチドとして20 μ g）を単回投与（A）し、第2期にForsteo（テリパラチドとして20 μ g）を単回投与（B）する群（投与順AB群）と、第1期にB、第2期にAを投与する群（投与順BA群）に被験者をランダム割付し、クロスオーバー試験を行った。第1期と第2期の治験薬の投与間隔は24時間とした。
評価項目	<p><薬物動態> AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC%_{extrap}、C_{max}、t_{max}、t_{last}、t_{1/2}、k_{el}、CL/F、V_Z/F</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン（血圧 [収縮期・拡張期]、脈拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度）、12誘導心電図、身体所見、注射部位反応評価、臨床検査</p>
解析計画	<p><薬物動態> 被験者ごとに算出した血漿中薬物濃度の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC%_{extrap}、C_{max}、t_{max}、t_{last}、t_{1/2}、k_{el}、CL/F 及び V_Z/F について、治験薬ごとにその要約統計量を算出した。さらに、血漿中薬物濃度の、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max} 及び t_{1/2} の対数変換した値について、両製剤の幾何平均比の点推定値及び両側 94.12%信頼区間を算出した。幾何平均比の両側 94.12%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合、薬物動態学的に同等と判定することとした。</p> <p><安全性> 第 1 期の治験薬投与後から第 2 期完了までに発現した有害事象及び副作用の発現例数を、治験薬ごとに算出した。治験薬との因果関係は、否定できる、否定できない、の 2 区分で判定し、治験薬との因果関係が「否定できない」と判断された有害事象を副作用とした。有害事象の集計は MedDRA Ver.17.1 の基本語を用いて行った。なお、本 2.7.6 項において、有害事象名の変換（英語から日本語）は MedDRA/J Ver.17.1 を用いた。</p>

①薬物動態

薬物動態の結果は、「VII.1.(2) 1) 生物学的同等性試験」の項参照

②安全性

安全性解析対象集団は、AB 群 28 例、BA 群 26 例であった。AB 群のうち 1 例が第 1 期終了後に被験者都合による同意撤回のため試験を中止した。

有害事象の発現率は、本剤投与時及び Forsteo 投与時で（以下、同順）、それぞれ 54%（29/54 例）及び 62%（33/53 例）であった。

副作用の発現率は、それぞれ 33%（18/54 例）及び 42%（22/53 例）であった。本剤投与時及び Forsteo 投与時のいずれかで 5%以上の発現が認められた副作用（本剤投与時の発現率、Forsteo 投与時の発現率）は、注射部位紅斑（17% [9/54 例]、11% [6/53 例]）、悪心（15% [8/54 例]、23% [12/53 例]）、浮動性めまい（9% [5/54 例]、17% [9/53 例]）、嘔吐（7% [4/54 例]、6% [3/53 例]）、頭痛（6% [3/54 例]、9% [5/53 例]）であった。

死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象又は中止に至った有害事象、及び重度の有害事象は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の各項目において、臨床検査値の平均値は治験期間を通じて臨床的に意義のある変動は認められなかった。

血液生化学的検査における被験者個々の変動について、投与期開始前から第 2 期終了時に、LDH が基準値内から基準値下限未満に変動した被験者が 14 例認められたが、いずれの変動も治験責任医師により臨床的に意義はないと判断された。また、血液生化学的検査のその他の項目においても、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、治験期間を通じて臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ア. 国内第Ⅲ相試験 (RGB1023O31) 5)

表 V-3 国内第Ⅲ相試験 (RGB1023O31) の概要

目的	本邦における骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象に、本剤またはフォルテオ (いずれも、テリパラチドとして 20 μ g) を 1 日 1 回 52 週間連日皮下投与した際の、有効性における同等性を検証し、安全性を比較検討する。											
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験											
対象	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 (計画時: 236 例 (1 群 118 例))											
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者 骨折の危険性の高い患者とは、一次登録時における骨密度の測定結果及び椎体骨折の評価結果が以下のいずれかに該当する場合とする <ol style="list-style-type: none"> 腰椎 (L2~L4) 骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% (-1.7SD) 未満、かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有し、年齢が 55 歳以上 腰椎 (L2~L4) 骨密度が YAM の 70% (-2.6SD) 未満、かつ年齢が 65 歳以上 腰椎 (L2~L4) 骨密度が YAM の 65% (-3.0SD) 未満、かつ年齢が 55 歳以上 <p style="text-align: center;">骨密度測定機種及び基準値</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">骨密度測定機種</th> <th colspan="3">腰椎 (L2~L4) 骨密度基準値 (g/cm²)</th> </tr> <tr> <th>YAM の 80% 値</th> <th>YAM の 70% 値</th> <th>YAM の 65% 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hologic 社製 Explorer、Discovery 又は Horizon</td> <td style="text-align: center;">0.81</td> <td style="text-align: center;">0.71</td> <td style="text-align: center;">0.66</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 歩行可能な外来患者 性別は不問。女性の場合は一次登録時において閉経後 5 年以上経過している患者。なお、閉経前に子宮全摘出を行った患者については、摘出から 5 年以上経過しており、かつホルモン検査を実施し、卵胞刺激ホルモン (FSH) が 40mIU/mL 以上、かつエストロゲン (E2) が 20pg/mL 以下であることを二次登録時まで確認できた場合にのみ、組み入れを許容する。 二次登録時において、自己注射を行うことが可能な身体機能及び認知機能を有すると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 	骨密度測定機種	腰椎 (L2~L4) 骨密度基準値 (g/cm ²)			YAM の 80% 値	YAM の 70% 値	YAM の 65% 値	Hologic 社製 Explorer、Discovery 又は Horizon	0.81	0.71	0.66
骨密度測定機種	腰椎 (L2~L4) 骨密度基準値 (g/cm ²)											
	YAM の 80% 値	YAM の 70% 値	YAM の 65% 値									
Hologic 社製 Explorer、Discovery 又は Horizon	0.81	0.71	0.66									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 続発性骨粗鬆症の患者又は続発性骨粗鬆症が疑われる患者。 骨粗鬆症以外の低骨量を呈する疾患を有する患者。 骨ページェット病など、骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患を有する患者 DXA 法による腰椎骨密度評価に影響を及ぼす所見を有すると、二次登録時まで骨密度の中央判定機関により判断された患者。腰椎骨密度評価に影響を及ぼす所見とは、以下のいずれかに該当する場合とする。 <ol style="list-style-type: none"> 脊椎における強度の側彎 腰椎 (L2~L4) のいずれかにおける骨折又は強度の変形 腰椎 (L2~L4) のいずれかにおける強度の骨硬化 (石灰化) 像 DXA 法による大腿骨骨密度評価に影響を及ぼす所見を有すると、二次登録時まで 											

	<p>に治験責任（分担）医師により判断された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一次登録時から過去 12 週以内又はスクリーニング期間中に、新たな骨折が認められた患者 ・一次登録時から過去 12 週以内又はスクリーニング期間中に、椎体骨折に対して手術を受けた患者 ・過去にデノスマブの投与を受けた患者 ・一次登録時から過去 22 週以内又はスクリーニング期間中に、ビスホスホネート製剤の投与を受けた患者。 ・一次登録時から過去 6 週以内又はスクリーニング期間中に、以下のいずれかの薬剤の投与を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> - カルシトニン製剤 - イプリフラボン製剤 - 性ホルモン製剤 - 蛋白同化ホルモン製剤 - ビタミン K 製剤 - SERM - エルデカルシトール ・一次登録時から過去 2 週以内又はスクリーニング期間中に、アルファカルシドール又はカルシトリオール投与を受けた患者 ・過去に PTH 製剤の投与を受けた患者 ・その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>試験方法</p>	<p><用法・用量> 本剤又はフォルテオ（いずれもテリパラチドとして 20μg）を、1日1回 52 週間、自己注射により皮下投与した。</p> <p><基礎治療薬> 新カルシチュウ D₃（カルシウムとして 610mg、ビタミン D として 400IU）を 1日1回経口投与した。</p> <p><治験参加期間> スクリーニング期：2 週間 投与期：52 週間 後観察期：2 週間</p>
<p>投与スケジュール</p>	<p>The diagram illustrates the trial schedule on a timeline from -2 weeks to 54 weeks. Key events include: <ul style="list-style-type: none"> 一次登録 (Primary Registration) at -2 weeks. スクリーニング期 (2週間) (Screening Period) from -2 weeks to 0 weeks. 二次登録 (Secondary Registration) at 0 weeks. 投与期 (Treatment Period) from 0 weeks to 52 weeks, during which RGB-10 and フォルテオ are administered. 後観察期 (2週間) (Post-treatment Observation Period) from 52 weeks to 54 weeks. 基礎治療薬投与 (Basic treatment drug administration) covers the period from -2 weeks to 52 weeks. </p>

主要評価項目	腰椎（L2～L4）骨密度変化率（投与期 52 週時）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・腰椎（L1～L4）骨密度変化率（投与期 52 週時） ・大腿骨頸部骨密度変化率（投与期 52 週時） ・大腿骨近位部骨密度変化率（投与期 52 週時） ・骨代謝マーカー（血清 P1NP）変化量（投与期 52 週時） ・椎体骨折及び非椎体骨折の有無（投与期） 等
安全性評価項目	有害事象（副作用）、一般臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン、体重、抗テリパラチド抗体検査
解析計画	<p><有効性の解析></p> <p>有効性の主要な解析対象は、FAS とした。</p> <p>主要評価項目に関して共分散分析を行い、本剤群とフォルテオ群の平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。算出された両側 95%信頼区間が同等性許容域（±2.8%）に含まれた場合、同等性が検証されたと判断した。</p> <p><安全性の解析></p> <p>安全性の主要な解析対象は安全性解析対象集団とした。</p> <p>解析方法は別途作成する「解析計画書」に規定した。なお、有害事象の集計は、MedDRA/J の基本語を用いた。</p>

【有効性】

<主要評価項目>

腰椎（L2～L4）骨密度変化率（投与期 52 週時、FAS^{注1)}）

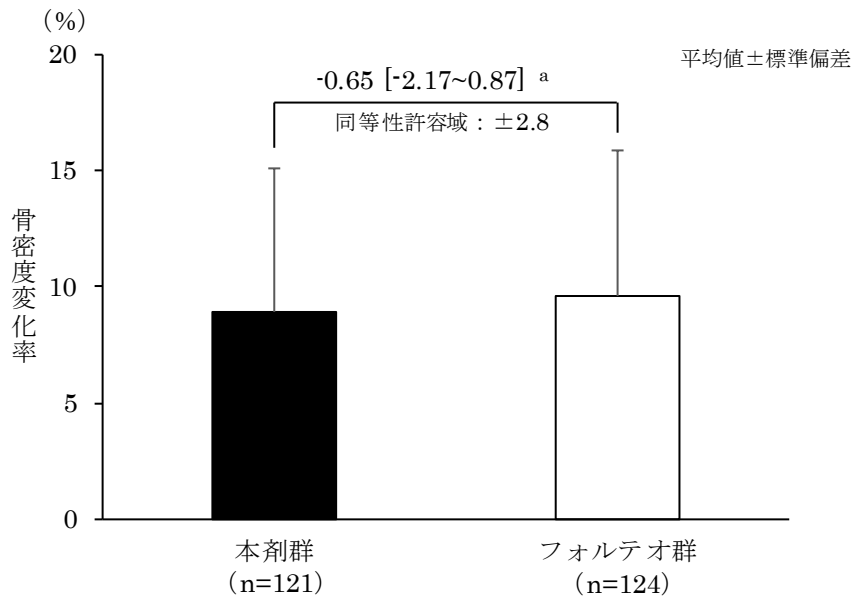
FAS における投与期 52 週時（LOCF）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 8.94±6.19%及び 9.65±6.22%であり、本剤群と先行バイオ医薬品群の平均値の差（調整済）[両側 95%信頼区間]は-0.65% [-2.17～0.87%]であった。この両側 95%信頼区間は、治験実施計画書で定めた同等性許容域（±2.8%）に含まれており、本剤群とフォルテオ群の有効性における同等性が検証された。

注 1) FAS：二次登録例のうち、次の条件をすべて満たす被験者を含む集団

- ・投与期に治験薬を一度でも投与された被験者
- ・投与期開始後に有効性評価が一度でも行われた被験者

FAS 対象集団は 250 例（本剤群 125 例（うち男性 4 例）、フォルテオ群 125 例（うち男性 5 例））であった。

図V-1 腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率 (FAS)



a: 共分散分析による調整済み平均値の差 (本剤群-フォルテオ群、共変量: 腰椎(L2~L4)骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴) [両側95%信頼区間]

表V-4 腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の共分散分析 (投与期 12、24、52 週時) (FAS)

評価時期	投与群	例数	腰椎(L2~L4)骨密度変化率(%)					共分散分析						
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a						
								群間差 ^b 両側95%信頼区間						
					下限					上限				
12 週	本剤群	114	2.77	3.62	-5.1	2.48	11.7	2.07	-0.65	-1.64	0.35			
	フォルテオ群	116	3.46	4.09	-8.6	3.47	16.1	2.72						
24 週	本剤群	106	5.46	4.42	-6.2	5.29	18.1	3.38	-0.34	-1.51	0.83			
	フォルテオ群	115	5.91	4.91	-9.6	5.95	18.0	3.72						
52 週	本剤群	106	9.97	5.82	-6.3	9.73	24.5	7.96	-0.34	-1.83	1.16			
	フォルテオ群	111	10.46	5.90	-3.0	10.22	26.6	8.30						
52 週 (LOCF)	本剤群	121	8.94	6.19	-6.3	9.19	24.5	7.36	-0.65	-2.17	0.87			
	フォルテオ群	124	9.65	6.22	-3.0	9.68	26.6	8.01						

a: 腰椎(L2~L4)骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした腰椎(L2~L4)骨密度変化率の平均値

b: 本剤群-フォルテオ群

PPS における投与期 52 週時 (LOCF) の腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 9.93±5.84%及び 10.41±5.90%であり、本剤群とフォルテオ群の平均値の差 (調整済) [両側 95%信頼区間] は-0.31% [-1.80~1.18%] であった。PPS においても、両側 95%信頼区間は±2.8%の範囲に含まれていた。

表 V-5 腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の共分散分析 (投与期 12、24、52 週時) (PPS)

評価時期	投与群	例数	腰椎(L2~L4)骨密度変化率(%)					共分散分析				
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a				
					群間差 ^b		両側 95%信頼区間		下限	上限		
12 週	本剤群	106	2.88	3.63	-5.1	2.48	11.7	2.20	-0.41	-1.43	0.62	
	フォルテオ群	111	3.35	4.07	-8.6	3.29	16.1	2.60				
24 週	本剤群	103	5.51	4.46	-6.2	5.35	18.1	3.42	-0.39	-1.58	0.81	
	フォルテオ群	110	6.01	4.92	-9.6	5.95	18.0	3.81				
52 週	本剤群	105	9.98	5.85	-6.3	9.75	24.5	7.97	-0.34	-1.83	1.16	
	フォルテオ群	111	10.46	5.90	-3.0	10.22	26.6	8.30				
52 週 (LOCF)	本剤群	106	9.93	5.84	-6.3	9.73	24.5	7.94	-0.31	-1.80	1.18	
	フォルテオ群	112	10.41	5.90	-3.0	10.21	26.6	8.26				

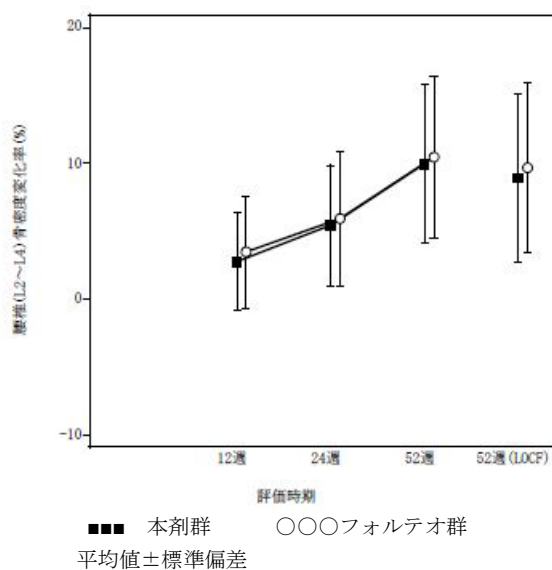
a: 腰椎(L2~L4)骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした腰椎(L2~L4)骨密度変化率の平均値

b: 本剤群-フォルテオ群

腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移 (FAS)

本剤又はフォルテオを 52 週間投与したときの腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移について、52 週間を通じて平均値が経時的に上昇を示した。

図 V-2 腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移 (FAS)



<副次評価項目>

①腰椎（L1～L4）骨密度変化率（投与期 52 週時）

FAS における投与期 52 週時（LOCF）の腰椎（L1～L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 9.04±6.15%及び 9.66±6.13%であり、本剤群とフォルテオ群の平均値の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は-0.56%〔-2.05～0.93%〕であった。また、本剤またはフォルテオを 52 週間投与したときの腰椎（L1～L4）骨密度変化率の推移について、52 週間を通じて平均値が経時的に上昇を示した。

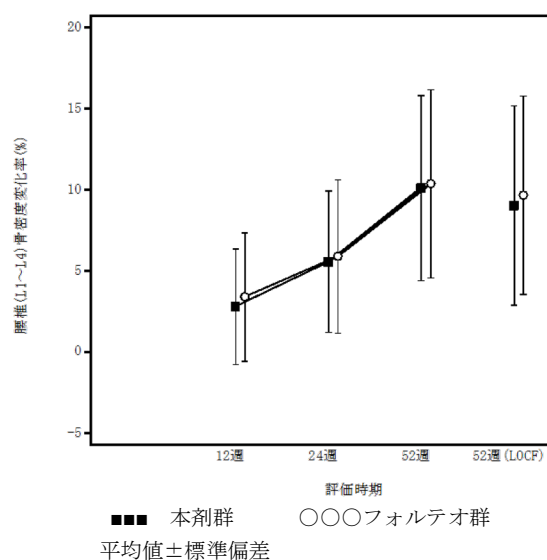
表 V-6 腰椎（L1～L4）骨密度変化率の共分散分析（投与期 12、24、52 週時）（FAS）

評価時期	投与群	例数	腰椎(L2～L4)骨密度変化率(%)					共分散分析				
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a				
								群間差 ^b 両側 95%信頼区間				
					下限					上限		
12 週	本剤群	114	2.79	3.56	-3.9	2.63	12.3	2.07	-0.56	-1.53	0.41	
	フォルテオ群	116	3.39	3.95	-7.1	3.49	13.9	2.63				
24 週	本剤群	106	5.56	4.35	-4.3	5.26	18.6	3.58	-0.23	-1.36	0.90	
	フォルテオ群	115	5.88	4.74	-9.0	5.63	16.3	3.81				
52 週	本剤群	106	10.10	5.72	-5.9	10.13	24.3	8.12	-0.15	-1.61	1.31	
	フォルテオ群	111	10.37	5.81	-3.3	9.76	26.3	8.27				
52 週 (LOCF)	本剤群	121	9.04	6.15	-5.9	9.22	24.3	7.48	-0.56	-2.05	0.93	
	フォルテオ群	124	9.66	6.13	-3.3	9.21	26.3	8.04				

a : 腰椎(L2～L4)骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした腰椎(L2～L4)骨密度変化率の平均値

b : 本剤群－フォルテオ群

図 V-3 腰椎（L1～L4）骨密度変化率の推移（FAS）



②大腿骨頸部骨密度の変化率（投与期 52 週時）

FAS における投与期 52 週時（LOCF）の大腿骨頸部骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 1.48±4.36%及び 1.40±4.54%であり、本剤群とフォルテオ群の平均値の差（調整済）[両側 95%信頼区間] は 0.10% [-0.98~1.19%] であった。

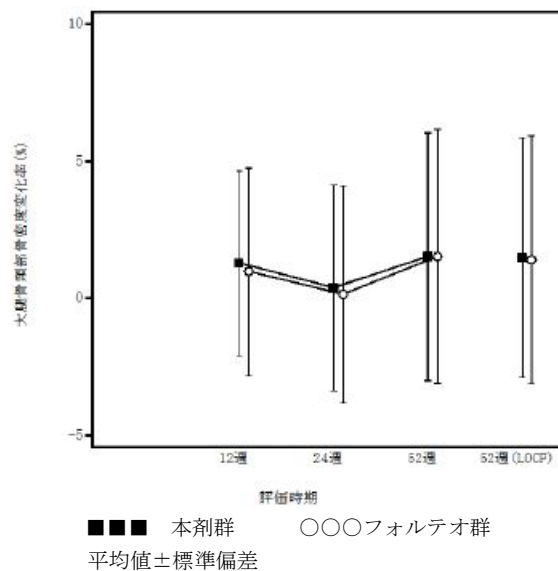
表 V-7 大腿骨頸部骨密度変化率の共分散分析（投与期 12、24、52 週時）（FAS）

評価時期	投与群	大腿骨頸部骨密度変化率(%)						共分散分析			
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a			
								群間差 ^b	両側 95%信頼区間		
								下限	上限		
12 週	本剤群	114	1.27	3.38	-7.7	1.10	9.7	0.23	0.34	-0.58	1.26
	フォルテオ群	116	0.97	3.78	-6.9	0.69	12.2	-0.12			
24 週	本剤群	108	0.37	3.76	-7.8	0.13	10.9	-0.51	0.30	-0.70	1.31
	フォルテオ群	115	0.14	3.96	-11.9	0.19	8.1	-0.81			
52 週	本剤群	107	1.51	4.52	-6.8	0.93	18.2	0.68	0.05	-1.13	1.24
	フォルテオ群	112	1.52	4.63	-10.5	1.84	16.5	0.63			
52 週 (LOCF)	本剤群	121	1.48	4.36	-6.8	0.93	18.2	0.65	0.10	-0.98	1.19
	フォルテオ群	124	1.40	4.54	-10.5	1.45	16.5	0.55			

a : 大腿骨頸部骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした
大腿骨頸部骨密度骨密度変化率の平均値

b : 本剤群－フォルテオ群

図 V-4 大腿骨頸部骨密度変化率の推移（FAS）



③大腿骨近位部骨密度の変化率（投与期 52 週時）

FAS における投与期 52 週時（LOCF）の大腿骨近位部骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ $1.31\pm 3.71\%$ 及び $1.51\pm 3.96\%$ であり、本剤群とフォルテオ群の平均値の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は -0.12% 〔 $-1.01\sim 0.77\%$ 〕であった。

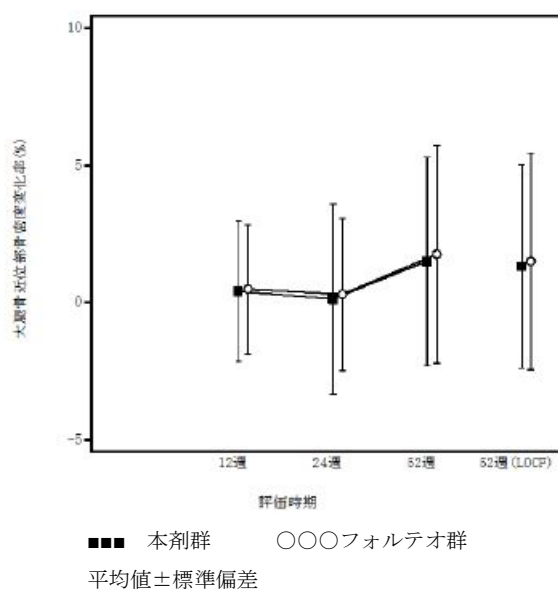
表 V-8 大腿骨近位部骨密度変化率の共分散分析（投与期 12、24、52 週時）（FAS）

評価時期	投与群	例数	大腿骨近位部骨密度変化率(%)					共分散分析			
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a			
										群間差 ^b	
									下限	上限	
12 週	本剤群	114	0.40	2.55	-6.5	0.31	12.8	-0.48	-0.02	-0.65	0.60
	フォルテオ群	116	0.48	2.35	-8.6	0.40	5.9	-0.46			
24 週	本剤群	108	0.12	3.47	-9.4	-0.29	11.0	-1.13	-0.04	-0.82	0.74
	フォルテオ群	115	0.29	2.77	-6.2	0.52	6.3	-1.09			
52 週	本剤群	107	1.50	3.79	-8.8	1.22	15.2	0.55	-0.13	-1.08	0.82
	フォルテオ群	112	1.75	3.96	-7.3	1.44	20.0	0.68			
52 週 (LOCF)	本剤群	121	1.31	3.71	-8.8	0.80	15.2	0.47	-0.12	-1.01	0.77
	フォルテオ群	124	1.51	3.96	-7.3	1.32	20.0	0.59			

a : 大腿骨近位部骨密度(投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした大腿骨近位部骨密度変化率の平均値

b : 本剤群-フォルテオ群

図 V-5 大腿骨近位部骨密度変化率の推移（FAS）



④骨代謝マーカーの評価の変化量（投与期 52 週時）

FAS における投与期 52 週時（LOCF）の P1NP 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 132.92±125.99µg/L 及び 116.87±135.76µg/L であり、本剤群とフォルテオ群の平均値の差（調整済）〔両側 95%信頼区間〕は 16.14µg/L [-16.70~48.99µg/L] であった。

表 V-9 P1NP 変化量の共分散分析（投与期 4、12、24、52 週時）（FAS）

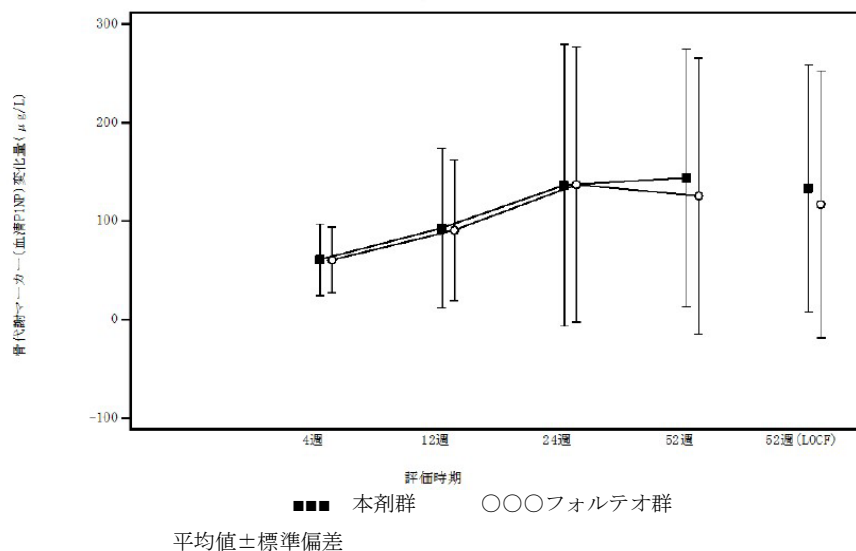
評価時期	投与群	例数	骨代謝マーカー(血清 P1NP)変化量(µg/L)					共分散分析				
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	調整済み平均値 ^a				
								群間差 ^b	両側 95%信頼区間			
							下限	上限				
4 週	本剤群	120	60.47	36.26	6.2	52.80	243.6	59.83	1.07	-7.09	9.22	
	フォルテオ群	120	60.35	33.16	-2.3	56.85	180.5	58.77				
12 週	本剤群	114	92.62	81.17	14.2	71.65	659.6	96.09	3.77	-15.80	23.33	
	フォルテオ群	115	90.67	71.72	3.0	71.40	420.2	92.32				
24 週	本剤群	108	136.37	143.44	10.0	104.30	1143.6	147.54	0.55	-36.75	37.86	
	フォルテオ群	114	136.95	139.93	-2.0	95.60	811.3	146.99				
52 週	本剤群	106	143.66	130.79	-12.7	117.85	813.8	158.13	18.74	-17.66	55.13	
	フォルテオ群	111	125.45	139.93	-25.9	86.5	780.3	139.40				
52 週 (LOCF)	本剤群	123	132.92	125.99	-12.7	109.50	813.8	153.13	16.14	-16.70	48.99	
	フォルテオ群	123	116.87	135.76	-25.9	72.40	780.3	136.99				

a : 骨代謝マーカー(血清 P1NP) (投与前)及びビスホスホネート製剤による前治療歴を共変量とした

骨代謝マーカー(血清 P1NP)変化量の平均値

b : 本剤群-フォルテオ群

図 V-6 P1NP 変化量の推移（FAS）



⑤椎体骨折及び非椎体骨折（投与期）

椎体骨折の発生状況について、FASにおける中央判定機関による判定の新規椎体骨折の発生率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ0.9%（1/117例、1件）及び0.8%（1/124例、1件）であった。なお、既存椎体骨折の悪化は両群ともに認められなかった。

表V-10 椎体骨折（中央判定）の比較（FAS）

事象	投与群	例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 件数	両側95%信頼区間		群間差 ^a (%)	両側95%信頼区間	
						下限	上限		下限	上限
新規椎体骨折	本剤群	117	1	0.9	1	0.0	4.7	0.0	-2.2	2.3
	フォルテオ群	124	1	0.8	1	0.0	4.4			
既存椎体骨折 の悪化	本剤群	117	0	0.0	0	0.0	3.1	-	-	-
	フォルテオ群	124	0	0.0	0	0.0	2.9			

a：本剤群 - フォルテオ群

FASにおける医師による判定の新規椎体骨折の発生率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ0.9%（1/117例、1件）及び1.6%（2/124例、2件）であり、骨折の原因はいずれも脆弱性骨折であった。また、既存椎体骨折の悪化の発生率は、本剤群で0.9%（1/117例、1件）であり、フォルテオ群では認められなかった。本剤群で認められた既存椎体骨折の悪化について、骨折の原因は脆弱性骨折であった。

表V-11 椎体骨折（医師判定）の比較（FAS）

事象	骨折の原因	投与群	例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 件数	両側95%信頼区間		群間差 ^a (%)	両側95%信頼区間	
							下限	上限		下限	上限
新規椎体 骨折	全体	本剤群	117	1	0.9	1	0.0	4.7	-0.8	-3.5	2.0
		フォルテオ群	124	2	1.6	2	0.2	5.7			
	外傷性骨折	本剤群	117	0	0.0	0	0.0	3.1	-	-	-
		フォルテオ群	124	0	0.0	0	0.0	2.9			
	脆弱性骨折	本剤群	117	1	0.9	1	0.0	4.7	-0.8	-3.5	2.0
		フォルテオ群	124	2	1.6	2	0.2	5.7			
既存椎体 骨折の悪 化	全体	本剤群	117	1	0.9	1	0.0	4.7	0.9	-0.8	2.5
		フォルテオ群	124	0	0.0	0	0.0	2.9			
	外傷性骨折	本剤群	117	0	0.0	0	0.0	3.1	-	-	-
		フォルテオ群	124	0	0.0	0	0.0	2.9			
	脆弱性骨折	本剤群	117	1	0.9	1	0.0	4.7	0.9	-0.8	2.5
		フォルテオ群	124	0	0.0	0	0.0	2.9			

a：本剤群 - フォルテオ群

非椎体骨折の発生状況について、FAS における医師による判定の非椎体骨折の発生率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 2.4% (3/125 例、3 件) 及び 1.6% (2/125 例、2 件) であった。

表 V-12 非椎体骨折の比較 (FAS)

事象	骨折の原因	投与群	例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 件数	両側95%信頼区間		群間差 ^a (%)	両側95%信頼区間	
							下限	上限		下限	上限
非椎体骨折	全体	本剤群	125	3	2.4	3	0.5	6.9	0.8	-2.7	4.3
		フォルテオ群	125	2	1.6	2	0.2	5.7			
	外傷性骨折	本剤群	125	2	1.6	2	0.2	5.7	1.6	-0.6	3.8
		フォルテオ群	125	0	0.0	0	0.0	2.9			
	脆弱性骨折	本剤群	125	1	0.8	1	0.0	4.4	-0.8	-3.5	1.9
		フォルテオ群	125	2	1.6	2	0.2	5.7			

a: 本剤群 - フォルテオ群

【安全性】

①副作用

副作用の発現率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 47.2% (59/125 例) 及び 45.6% (57/125 例) であった。発現頻度が 5%以上の副作用は、本剤群で注射部位紅斑 10.4% (13/125 例)、注射部位内出血 8.8% (11/125 例)、悪心 7.2% (9/125 例)、血中尿酸増加 6.4% (8/125 例)、頭痛及び血中 ALP 増加 5.6% (7/125 例) であり、フォルテオ群で血中尿酸増加 8.8% (11/125 例)、注射部位紅斑 7.2% (9/125 例) 及び血中 ALP 増加 7.2% (9/125 例) であった。

死亡に至った有害事象及び死亡を除く重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 9.6% (12/125 例) 及び 4.8% (6/125 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群で悪心 (4 例)、頭痛、発疹 (各 2 例)、感覚鈍麻、動悸、腹部不快感、便秘、注射部位反応、倦怠感、発熱及び血中尿酸増加 (各 1 例) であり、フォルテオ群で悪心、頭痛 (各 2 例)、浮動性めまい、高血圧、ほてり及び筋痙縮 (各 1 例) であった。

②免疫原性 (抗テリパラチド抗体)

投与期開始時及び投与期 52 週時 (又は中止時) の抗テリパラチド抗体の陽性率は、本剤群でいずれも 0% (0/125 例) であった。投与開始後に初めて抗テリパラチド抗体陽性を示した患者の陽性率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 0% (0/125 例) 及び 0.8% (1/125 例) であった。フォルテオ群の陽性例 1 例の中和活性は陰性であった。

なお、投与期開始時も陽性であった被験者を含めた場合の陽性率は、本剤群及びフォルテオ群で、それぞれ 0% (0/125 例) 及び 1.6% (2/125 例) であった。フォルテオ群の陽性例 2 例の中和活性はいずれも陰性であった。

イ. 国内第Ⅲ相試験 (GHDB 試験)

〈フォルテオ皮下注キット 600µg〉

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例 (うち男性 9 例) を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20µg/日を 12 ヶ月間 (52 週間) 投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20µg 群の腰椎 (L2-L4) 骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04%及び 9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (p<0.001、2 標本 t 検定) ⁶⁾。テリパラチド 20µg 群においては 24 ヶ月まで投与を継続し、腰椎 (L2-L4) 骨密度平

均変化率は12ヵ月(52週)時点の10.04%から、18ヵ月(76週)時点では11.93%、24ヵ月(104週)時点では13.42%となった。

安全性評価対象であるテリパラチド20 μ g群136例中23例(16.9%)に副作用が認められた。主な副作用は血中ALP増加5例(3.7%)、血中尿酸増加3例(2.2%)、高尿酸血症3例(2.2%)であった。[V.4.、VIII.12.参照]

ウ. 海外第Ⅲ相試験(GHAC試験)(外国人データ)

〈フォルテオ皮下注キット600 μ g〉

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ、テリパラチド20 μ g/日又はテリパラチド40 μ g/日を19ヵ月間(中央値)投与^{注1)}した。その結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3%及びテリパラチド20 μ g群5.0%で、テリパラチド20 μ g群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。

最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20 μ g群の腰椎(L1-L4)骨密度平均変化率はそれぞれ1.13%及び9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった($p<0.001$ 、分散分析モデルにおける2群比較)⁷⁾。12ヵ月時点のテリパラチド20 μ g群の腰椎(L1-L4)骨密度平均変化率は8.26%、18ヵ月時点では10.31%であった。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド(遺伝子組換え) [テリパラチド後続1]として1日1回20 μ g皮下投与」である。

表V-13 最終観察時における骨折の発生状況

	プラセボ群	テリパラチド 20 μ g群	相対リスク (95%信頼区間)	相対リスク 減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 ^{注1)})	5.0% (22/444 ^{注1)}) $p<0.001$ ^{注2)}	0.347 (0.218~0.553)	65%
2個以上の新規 椎体骨折	4.9% (22/448 ^{注1)})	1.1% (5/444 ^{注1)}) $P=0.001$ ^{注2)}	0.229 (0.088~0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) $p=0.036$ ^{注2)}	0.645 (0.426~0.976)	35%
新規非外傷性 非椎体骨折 ^{注3)}	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) $p=0.015$ ^{注2)}	0.469 (0.252~0.875)	53%

注1) ベースライン及び最終観察時のX線画像が評価可能であった症例

注2) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

注3) 非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

安全性評価対象であるテリパラチド20 μ g群541例中、主な副作用は悪心26例(4.8%)、浮動性めまい18例(3.3%)、関節痛17例(3.1%)、四肢痛15例(2.8%)、頭痛12例(2.2%)であった。

2) 安全性試験

「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

副甲状腺ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) テリパラチドは、副甲状腺ホルモン 1 型受容体 (PTH-1R) の細胞外ドメインに結合することで細胞内シグナルカスケードを活性化し、細胞内の cAMP 量を上昇させることにより骨芽細胞機能を活性化する^{8,9)}。
- 2) テリパラチドは、1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与することで、主に以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が優位に活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨梁、骨内膜及び骨外膜への骨塩の沈着が促進されるとともに骨新生が誘発され、骨量が増加する^{10,11)}。
 - ・前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
 - ・骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PTH-1R に対する結合活性 (*in vitro*)¹²⁾

各 3 ロットの本剤及び Forsteo の PTH-1R 結合活性を評価した結果、本剤 3 ロットの比活性はそれぞれ 107.254、104.135 及び 107.161U/mg、相対値はそれぞれ 106、103 及び 106%であり、いずれも基準範囲内であった。同様に、Forsteo 3 ロットの比活性は、それぞれ 113.146、98.937 及び 100.850U/mg、相対値はそれぞれ 112、98 及び 100%であり、いずれも設定した基準範囲内であり、本剤と Forsteo の PTH-1R 結合活性は類似していた。

表 VI-1 PTH-1R 結合試験：類似性の評価

被験物質		比活性(U/mg)	相対値(%)
類似性評価の基準範囲		80.732~126.144	80~125
実験 1	Forsteo	113.146	112
	本剤	107.254	106
実験 2	Forsteo	98.937	98
	本剤	104.135	103
実験 3	Forsteo	100.850	100
	本剤	107.161	106

2) 細胞内 cAMP 産生試験 (*in vitro*)¹²⁾

① UMR-106 細胞における試験

各 3 ロットの本剤及び Forsteo の UMR-106 細胞 (ラット骨肉腫細胞株) における細胞内 cAMP 産生能を評価した結果、本剤の比活性はそれぞれ 11020.7、10174.8 及び 10458.6IU/mg、相対

値はそれぞれ105、97及び99%であった。Forsteo 3ロットの比活性はそれぞれ10802.7、10659.2及び10264.1IU/mg、相対値はそれぞれ103、101及び98%であり、いずれも設定した基準範囲内であり、本剤とForsteoのUMR-106細胞における細胞内cAMP産生能は類似していた。

表VI-2 細胞内cAMP産生試験(UMR-106細胞)：類似性の評価

被験物質		比活性(IU/mg)	相対値(%)
類似性評価の基準範囲		8409.3~13139.5	80~125
実験1	Forsteo	10802.7	103
	本剤	11020.7	105
実験2	Forsteo	10659.2	101
	本剤	10174.8	97
実験3	Forsteo	10264.1	98
	本剤	10458.6	99

②Saos-2細胞における試験

各3ロットの本剤及びForsteoのSaos-2細胞(ヒト骨肉腫細胞株)における細胞内cAMP産生能を評価した結果、本剤の比活性はそれぞれ9834.9、9864.0及び10659.8IU/mg、相対値はそれぞれ101、101及び109%であった。また、Forsteoの比活性はそれぞれ9371.4、9684.7及び9116.5IU/mg、相対値はそれぞれ96、99及び93%であり、いずれも設定した基準範囲内であり、本剤とForsteoのSaos-2細胞における細胞内cAMP産生能は類似していた。

表VI-3 細胞内cAMP産生試験(Saos-2細胞)：類似性の評価

被験物質		比活性(IU/mg)	相対値(%)
類似性評価の基準範囲		7828.4~12231.9	80~125
実験1	Forsteo	9371.4	96
	本剤	9834.9	101
実験2	Forsteo	9684.7	99
	本剤	9864.0	101
実験3	Forsteo	9116.5	93
	本剤	10659.8	109

3) 骨密度改善作用 (ラット) ¹³⁾

雌性 Sprague-Dawley ラット (10 例/群) の両側卵巣を麻酔下で摘出し、摘出した翌日から溶媒、本剤又はフォルテオを 8 μ g/kg/日及び 40 μ g/kg/日の用量で 1 日 1 回 12 週間、合計 84 回反復皮下投与した。また、開腹手術のみ行い溶媒を投与する偽手術群を設定した。

投与終了時に両側の大腿骨を摘出し、pQCT を用いて大腿骨遠位部骨幹端及び骨幹の骨密度、骨断面積及び骨塩量を測定した。測定にあたっては、右大腿骨の遠位部骨幹端から 1 枚 (骨端部の成長板から近位方向へ 4mm の位置) 並びに骨幹から 1 枚 (計測した骨の長さの中間部分) の合計 2 枚のスライス画像を撮影して評価に用いた。

(a) 大腿骨遠位部骨幹端 (全骨)

対照群 (卵巣摘出) の骨断面積は偽手術群と同程度であったが、骨塩量及び骨密度は偽手術群と比較して低値であった。本剤及びフォルテオの 40 μ g/kg/日投与群の骨密度は、対照群と比較してそれぞれ 50%及び 54%、8 μ g/kg/日投与群ではそれぞれ 25%及び 30%高値であり、同用量で比較すると本剤群とフォルテオ群で同程度であった。本剤及びフォルテオ群の骨断面積は 40 μ g/kg/日投与群でそれぞれ 17%及び 16%、8 μ g/kg/日投与群ではそれぞれ 7%及び 10%高値、骨塩量は 40 μ g/kg/日投与群でそれぞれ 76%及び 78%、8 μ g/kg/日投与群ではそれぞれ 33%及び 43%高値であり、同用量で比較すると本剤群とフォルテオ群で同程度であった。

(b) 大腿骨遠位部骨幹端 (海綿骨)

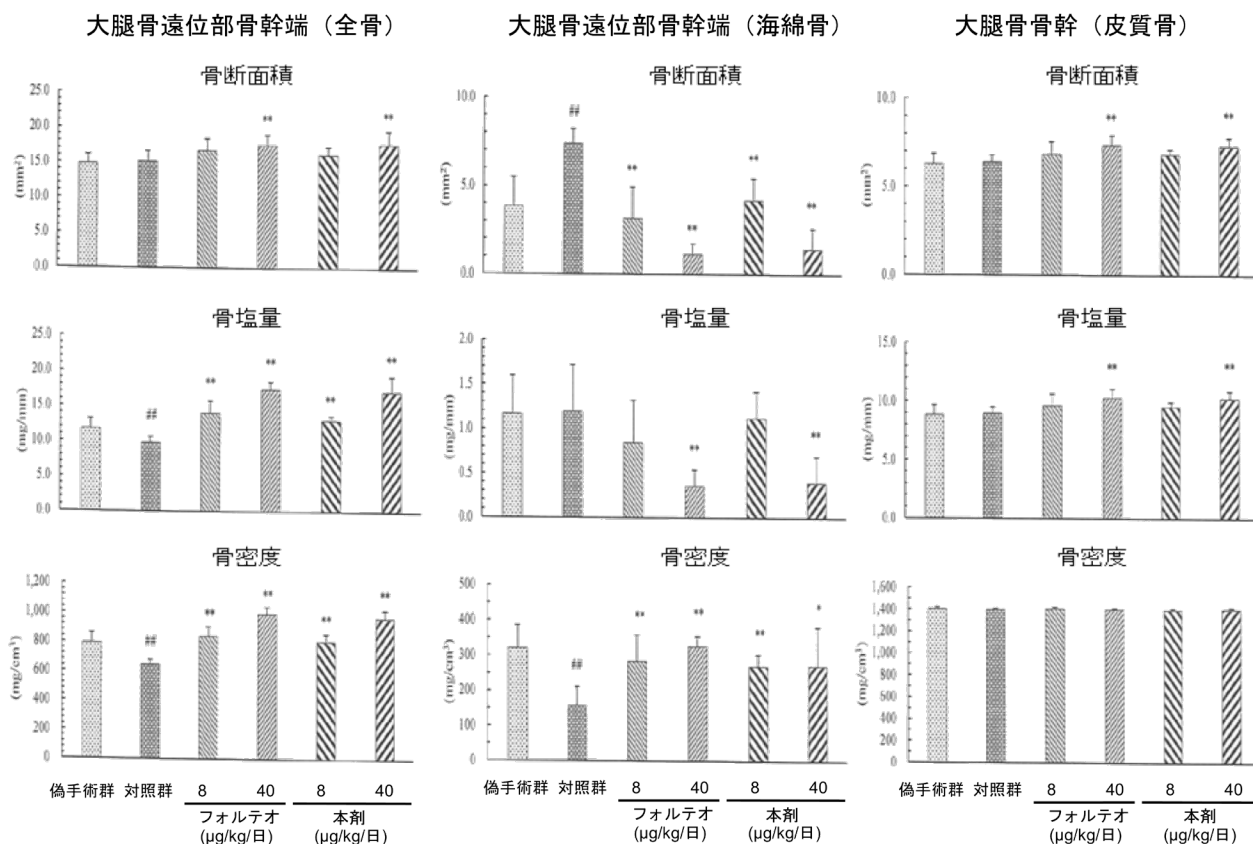
対照群の骨塩量は偽手術群と同程度であったが、骨断面積は偽手術群と比較して高値であり、骨密度は低値であった。本剤及びフォルテオのいずれの投与群においても、骨密度は対照群と比較してほぼ用量に依存して高値であり、同用量では同程度であった。一方で、骨断面積は、本剤及びフォルテオのいずれの投与群においても対照群と比較して用量に依存して低値であり、同用量では同程度であった。また、骨塩量については、本剤及びフォルテオの 40 μ g/kg/日投与群において対照群と比較して低値であり、同用量では同程度であった。

(c) 大腿骨骨幹 (皮質骨)

対照群の骨密度、骨断面積及び骨塩量はいずれも偽手術群と同程度であった。本剤及びフォルテオのいずれの投与群においても、骨密度は対照群と同程度であった。骨断面積及び骨塩量については、本剤及びフォルテオの 40 μ g/kg/日投与群において対照群と比較して高値であり、同用量では同程度であった。

以上の結果から、本剤の反復皮下投与により、卵巣摘出による大腿骨遠位部骨幹端 (全骨) の骨塩量及び骨密度の低下の改善並びに骨断面積の増加が認められ、それらの変化の程度はフォルテオと同様であった。また、本剤による大腿骨遠位部骨幹端 (海綿骨) 及び大腿骨骨幹 (皮質骨) における骨断面積、骨塩量及び骨密度への影響はフォルテオと同程度であった。したがって、卵巣摘出ラットにおいて本剤の骨量に対する効果はフォルテオと同様であると考えられた。

図VI-1 本剤及びフォルテオの骨パラメータに及ぼす影響



1群 9-10 例の平均値及び標準偏差 (本剤 8µg/kg/日投与群のみ 9 例)

##: p<0.01 vs. 偽手術群 (Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定)

*: p<0.05, **: p<0.01 vs. 対照群 (Dunnett の検定もしくは Steel の検定)

同用量の本剤群とフォルテオ群の間に統計学的有意差は認められなかった (Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定)。

4) 骨密度及び骨強度に対する作用 (ラット)

〈フォルテオ皮下注キット 600µg〉

卵巣切除雌ラットにテリパラチド 8 又は 40µg/kg/日を 6 ヶ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位 (腰椎骨等) で骨量及び骨強度が顕著に増加した¹⁴⁾。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルにテリパラチドを 18 ヶ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5µg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5µg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた¹⁵⁾。

5) 骨質に対する作用 (ラット)

〈フォルテオ皮下注キット 600µg〉

卵巣切除雌ラットにテリパラチド 8 又は 40µg/kg/日を 6 ヶ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

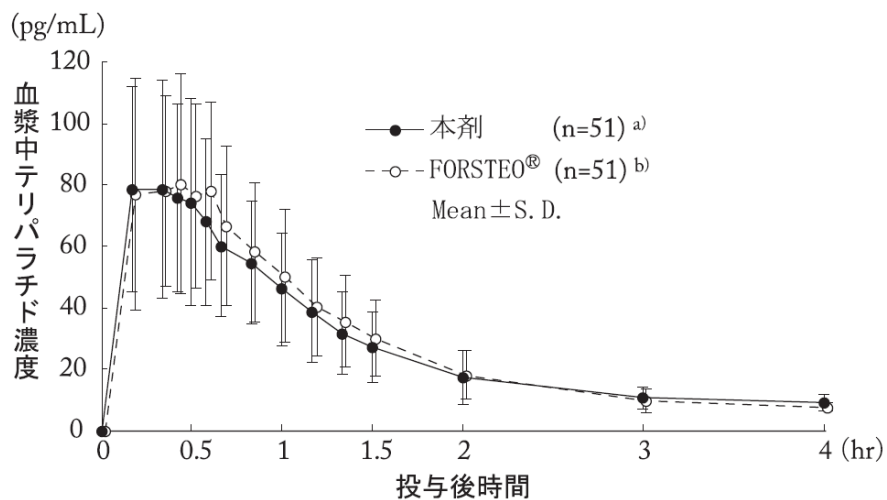
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験（外国人データ）

閉経前の健康成人女性 51 例に、本剤と Forsteo をクロスオーバー法により、それぞれ 20 μ g を単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度を測定した。薬物動態パラメータの幾何平均比（本剤/Forsteo \times 100）の点推定値〔両側 94.12%信頼区間〕は、 C_{max} 及び AUC_{0-t} で、それぞれ 92.25% [85.51~99.52%] 及び 91.66% [85.20~98.60%] であった。これらの幾何平均比の両側 94.12%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた薬物動態学的同等性の判定基準内（80.00~125.00%）であったことから、本剤と Forsteo の薬物動態の同等性が確認された⁴⁾。

図VII-1 閉経前健康成人女性に本剤及びForsteoをそれぞれ20 μ g単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度推移（外国人データ）



a) 0.417hr, 2hr: n=49、1.5hr: n=50、3hr: n=19、4hr: n=6

b) 0.583hr, 0.833hr, 1.17hr, 1.5hr: n=50、3hr: n=23、4hr: n=6

表Ⅶ-1 閉経前健康成人女性に本剤及び Forsteo をそれぞれ 20 μ g 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (外国人データ)

	C _{max} (pg/mL) ^{注5)}	AUC _{0-t} (pg·hr/mL) ^{注5)}	t _{max} (hr) ^{注6)}	t _{1/2} (hr) ^{注7)}
本剤 (n=51) ^{注3)}	82.4 (40.1)	91.8 (40.9)	0.334 (0.166, 0.585)	0.701±0.287
Forsteo (n=51) ^{注4)}	89.2 (37.1)	99.0 (35.0)	0.417 (0.167, 0.667)	0.757±0.285

n=解析対象例数

注3) t_{1/2}の解析対象は、k_{el}が評価できなかった1例を除く50例

注4) t_{1/2}の解析対象は、k_{el}が評価できなかった2例を除く49例

注5) 幾何平均値 (幾何変動係数)

注6) 中央値 (最小値、最大値)

注7) 算術平均値±標準偏差

2) 単回投与

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉

日本人閉経後健康女性18例にテリパラチド10、20、40、60 μ gを単回皮下投与^{注1)}したときの血清中テリパラチド濃度は、投与0.25時間 (t_{max}の中央値) にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった¹⁶⁾。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続1] として1日1回20 μ g皮下投与」である。

表Ⅶ-2 日本人閉経後健康女性にテリパラチド20 μ gを単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ

AUC _{0-t} (pg·hr/mL) ^{注2)}	C _{max} (pg/mL) ^{注2)}	t _{max} (hr) ^{注3)}	t _{1/2} (hr) ^{注4)}
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25-0.75)	0.708 (0.479-1.21)

注2) 幾何平均値 (CV%) : n=18

注3) 中央値 (範囲) : n=18

注4) 幾何平均値 (範囲) : n=17

外国人健康成人22例 (男性11例、女性11例) にテリパラチド20 μ gを単回皮下投与したときのAUC_{0-inf}及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229pg·hr/mL及び112.7pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281pg·hr/mL及び125.7pg/mLであった (外国人データ)¹⁷⁾。

3) 反復投与 (外国人データ)

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉

外国人閉経後健康女性24例にテリパラチド40 μ gを14日間1日1回反復皮下投与^{注1)}したとき、投与1日目 (18例) 及び14日目 (16例) のC_{max}はそれぞれ479pg/mL、438pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802pg·hr/mL、767pg·hr/mLであり、蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続1] として1日1回20 μ g皮下投与」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

(外国人データ)

閉経前の健康成人女性50例に、本剤を、テリパラチドとして1回20 μ g単回皮下投与したとき、 k_{el} (算術平均 \pm 標準偏差) は $1.11 \pm 0.331/hr$ であった⁴⁾。

(4) クリアランス

(外国人データ)

閉経前の健康成人女性50例に、本剤を、テリパラチドとして1回20 μ g単回皮下投与したとき、CL/F (算術平均 \pm 標準偏差) は $207 \pm 83.2L/hr$ であった⁴⁾。

(5) 分布容積

(外国人データ)

閉経前の健康成人女性 50 例に、本剤を、テリパラチドとして 1 回 20 μ g 単回皮下投与したとき、 V_z/F (算術平均 \pm 標準偏差) は $203 \pm 96.1L$ であった ⁴⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉

第 II 相臨床試験でテリパラチド 10、20 又は 40 μ g を投与^{註1)}された日本人閉経後骨粗鬆症患者 94 例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した¹⁹⁾。テリパラチド 20 μ g を皮下投与したときの AUC 及び C_{max} はそれぞれ $373.7pg \cdot hr/mL$ 及び $229.5pg/mL$ と推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従い C_{max} は低下すると予測された。

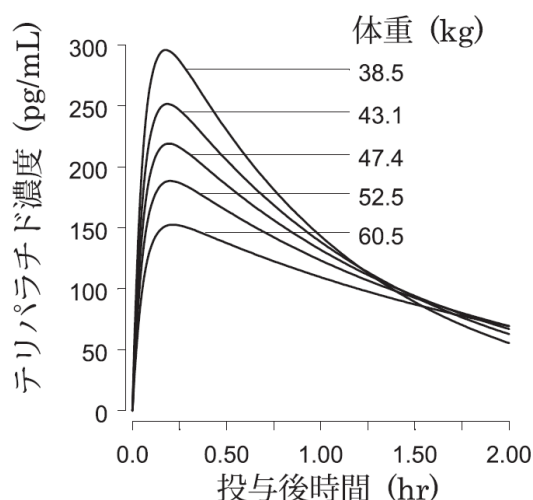
注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]」として1日1回20 μ g皮下投与」である。

表VII-3 日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 K_a (hr^{-1})	17.5	—
見かけのクリアランス CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積 V/F (L)	80.1	36.5%
V/F に対する体重の影響 ^{注2)}	1.62	—
V/F の相互作用の項	—	0.0606
残差変動 (比例誤差)	25.9%	

注 2) $V/F=80.1 \times (\text{体重}/47.4)^{1.62}$ 、47.4は解析対象患者における体重の中央値

図VII-2 日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド20 μ gを皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測



4. 吸収

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉(外国人データ)

外国人健康成人22例(男性11例、女性11例)にテリパラチド20、40及び80 μ gを単回皮下投与^{注1)}、並びに17.54 μ gを単回静脈内投与^{注1)}したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約95%であった¹⁷⁾。また、外国人骨粗鬆症患者360例(女性)及び251例(男性)を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときに C_{max} が約15~20%低下すると推定されたが、 CL/F に投与部位による有意な差は認められず、 AUC に差はないと推測された^{20,21)}。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]」として1日1回20 μ g皮下投与」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 心不全の患者（外国人データ）

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉

軽度及び中等度の心不全^{注1)}を有する外国人患者 13 例（男性 5 例、女性 8 例）にテリパラチド 20 μ g を皮下投与したときの C_{max} は 118.9pg/mL、 AUC_{0-t} は 135.9pg \cdot hr/mL であった²²⁾。

注 1) ニューヨーク心臓協会（NYHA ; New York Heart Association）心機能分類のクラス 1~3

(2) 腎機能障害患者（外国人データ）

〈フォルテオ皮下注キット 600 μ g〉

外国人の軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：31~75mL/min）12 例（男性 7 例、女性 5 例）にテリパラチド 40 μ g を単回皮下投与^{注1)}したときの C_{max} は 228.6pg/mL、 AUC_{0-t} は 326.6pg \cdot hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 1.18hr であり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90mL/min 以上）9 例（男性 5 例、女性 4 例）の C_{max} （222.8pg/mL）、 AUC_{0-t} （321.7pg \cdot hr/mL）及び $t_{1/2}$ （1.14hr）と同様であった。一方、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min 以下）5 例（男性 3 例、女性 2 例）にテリパラチド 40 μ g を単回皮下投与^{注1)}したときの C_{max} は 227.7pg/mL、 AUC_{0-t} は 555.8pg \cdot hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 2.02hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 73%、77%増加した²³⁾。[Ⅷ.6. (2) 参照]

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1] として 1 日 1 回 20 μ g 皮下投与」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高カルシウム血症の患者 [8.2、10.2 参照]

2.2 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [15.2 参照]

- ・骨ペーজেット病の患者
- ・原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
- ・小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [9.7 参照]
- ・過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者

2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等） [症状を悪化させるおそれがある。]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

2.6 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。

- ・投与後 30 分程度はできる限り安静にすること。
- ・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。

[11.1.2 参照]

8.2 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。[2.1、10.2 参照]

8.3 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.4 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオの添付文書に合わせて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 心疾患のある患者

患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。

9.1.3 閉経前の骨粗鬆症患者

ステロイド性骨粗鬆症以外の閉経前骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない²⁴⁾。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオの添付文書に合わせて設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

定期的に腎機能検査を行うこと。

9.2.1 重度の腎機能障害患者

外国の臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。[16.6.2 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオの添付文書に合わせて設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されている。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオの添付文書に合わせて設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオの添付文書に合わせて設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。[2.5、9.4 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.5 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。[2.2 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.2 参照]	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール [8.2参照]	血清カルシウム値が上昇することがある ²⁵⁾ 。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.2 参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第I相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

8. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明） アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）があらわれることがある。
11.1.2 ショック（頻度不明）、意識消失（頻度不明） ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。 [8.1 参照]

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心、上腹部痛	腹部不快感、嘔吐、口渇	食欲不振、胃炎、
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠	痙攣、神経過敏
筋・骨格系		筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、動悸	心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中クレアチニン上昇、血中尿素上昇	腎結石症	頻尿
呼吸器			呼吸困難
眼		結膜出血	
肝臓		肝機能異常 (AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇)	
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応 (紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等)
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		脱力感	胸痛、背部痛、胸部不快感、ほてり、倦怠感、熱感

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験 (RGB-10-001 試験)、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (RGB1023O31 試験) より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第 III 相試験

●副作用発現頻度一覧表（承認時までの集計）

安全性評価対象例数	125 例
副作用発現例数 (%)	59 例 (47.2%)

副作用	発現例数	発現率 (%)
感染症及び寄生虫症	1	0.8
喉頭炎	1	0.8
血液及びリンパ系障害	1	0.8
貧血	1	0.8
代謝及び栄養障害	1	0.8
耐糖能障害	1	0.8
神経系障害	11	8.8
頭痛	7	5.6
浮動性めまい	2	1.6
頭部不快感	2	1.6
感覚鈍麻	1	0.8
心臓障害	1	0.8
動悸	1	0.8
血管障害	2	1.6
ほてり	2	1.6
胃腸障害	14	11.2
悪心	9	7.2
便秘	2	1.6
腹部不快感	1	0.8
嘔吐	1	0.8
消化不良	1	0.8
皮膚及び皮下組織障害	4	3.2
発疹	2	1.6
湿疹	1	0.8
そう痒症	1	0.8
筋骨格系及び結合組織障害	2	1.6
筋肉痛	1	0.8
関節周囲炎	1	0.8
腎及び尿路障害	1	0.8
頻尿	1	0.8

副作用	発現例数	発現率 (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	28	22.4
注射部位紅斑	13	10.4
注射部位内出血	11	8.8
注射部位出血	4	3.2
注射部位反応 ^a	2	1.6
発熱	2	1.6
倦怠感	1	0.8
注射部位腫脹	1	0.8
注射部位腫瘤	1	0.8
臨床検査	18	14.4
血中尿酸増加	8	6.4
血中アルカリホスファターゼ増加	7	5.6
血中クレアチニン増加	2	1.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.8
血中カリウム増加	1	0.8
血中カルシウム増加	1	0.8
血圧低下	1	0.8
尿中血陽症	1	0.8
白血球数減少	1	0.8
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	1	0.8

MedDRA/J Ver.20.1

a : 疼痛の症状が1例、出血の症状が1例

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的解毒剤はない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第I相試験（RGB-10-001試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験（RGB1023O31試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

14.1.2 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードル II で行っている。

14.1.3 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えるなどの処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第I相試験（RGB-10-001試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験（RGB1023O31試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μ g を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。[2.2、7.1、7.3 参照]

（解説）

閉経前の健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RGB-10-001 試験）、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験（RGB1023O31 試験）より、本剤とフォルテオの安全性は大きく異ならないと考えられることから、フォルテオに合わせテリパラチド製剤に共通の注意事項として設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

(ラット) ²⁶⁾

1群あたり雌雄各10例のSprague-Dawleyラットに、本剤及びForsteoを0、30、100、300 μ g/kg、1日1回4週間皮下投与したところ、雌雄ともに死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、凝固系検査及び尿検査において投与による影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、テリパラチドの薬理作用（骨形成促進作用）に起因すると考えられる赤血球系及び白血球系パラメータ並びにALPの軽度な変動が認められたが、本剤群及びForsteo群間に特記すべき差は認められなかった。

本剤群及びForsteo群で、用量依存的な脾臓重量の増加がみられ、300 μ g/kg/日投与群の雌雄で、統計学的有意差が認められた。また、本剤群及びForsteo群のいずれの用量においても、軽度～中等度の脾臓における髄外造血の亢進が認められた。この変化は、骨形成の促進による骨髓腔の縮小に伴う代償性の変化であり、脾臓重量の増加に関連した変化と考えられた。

本剤群及びForsteo群のいずれの用量においても、pQCTで大腿骨の骨化亢進が観察され、変化は両群で同程度であった。大腿骨、脛骨、胸骨等において、肉眼所見では骨の肥厚及び骨髓の硬化が、病理組織学的検査では骨量/骨形成増加、骨端軟骨の肥厚又は菲薄化/閉鎖が、300 μ g/kg/日投与群で局所性の骨吸収（大腿骨、脛骨）が観察され、これらの所見はいずれもテリパラチドの薬理作用によるものと考えられた。

TKでは、曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）に本剤群とForsteo群で明らかな差は認められなかった。抗テリパラチド抗体発現頻度についても、本剤群とForsteo群で大きな違いはなかった。抗テリパラチド抗体陽性と判定された検体についてテリパラチドの生物活性に対する中和活性の有無を検討した結果、中和活性は検出されなかった。

本剤群及びForsteo群のNOAELはいずれも100 μ g/kg/日であると推定され、両者の毒性プロファイルに明らかな差はなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

(ラット)²⁶⁾

本剤及び Forsteo の 4 週間反復投与比較毒性試験で、局所刺激性の評価を行った。

溶媒群、本剤群及び Forsteo 群のいずれにおいても投与部位に軽度な変化（出血、炎症、壊死、線維化）が観察されたが、変化の種類と程度は全群で類似していた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : テリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g 「モチダ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1]

2. 有効期間

有効期間 : 24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2~8 $^{\circ}$ Cで保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 保存時

本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8 $^{\circ}$ Cで遮光保存すること。

20.2 使用日数

本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材 : テリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g 「モチダ」を
お使いの患者さんへ 自己注射ガイドブック

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : フォルテオ[®]皮下注キット 600 μ g

同 効 薬 : テリパラチド酢酸塩、ロモソズマブ (遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2017 年 1 月 (欧州連合)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2019年9月20日	30100AMX00291000	2019年11月27日	2019年11月27日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
2439402G1029	2439402G1029	199032401	629903201

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

- ① 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意に、「本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤の用法・用量に「本剤の投与は24ヵ月間までとすること」とされ、これに関連する使用上の注意に、「本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ③ 本製剤はテリパラチド製剤であり、本製剤を投与した場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ④ 本製剤は注入器一体型キットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

(令和元年11月26日付保医発1126第2号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団）委員長 折茂肇 編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版：ライフサイエンス出版
- 2) 池田恭治：医学のあゆみ. 2007；221(1)：124-127.
- 3) 社内資料：安定性試験
- 4) 社内資料：海外第 I 相試験
- 5) 社内資料：国内第 III 相試験
- 6) Miyauchi, A., et al. : Bone. 2010；47（3）：493-502. (PMID:20580870)
- 7) Neer, R. M., et al. : N. Engl. J. Med. 2001；344（19）：1434-1441. (PMID:11346808)
- 8) Gensure, R. C., et al. : Biochem Biophys Res Commun. 2005；328：666-678. (PMID:15694400)
- 9) Gardella, T. J., et al. : Trends Endocrinol Metab. 2001；12：210-217. (PMID:11397646)
- 10) Hock, J. M. : J. Musculoskel. Neuron. Interact. 2001；2（1）：33-47. (PMID:15758475)
- 11) Jilka, R. L. : Bone. 2007；40（6）：1434-1446. (PMID:17517365)
- 12) 社内資料：薬理試験－*in vitro* 薬理試験－
- 13) 社内資料：薬理試験－ラット卵巢摘出モデルにおける有効性の検討－
- 14) Sato, M., et al. : Endocrinology. 1997；138（10）：4330-4337. (PMID:9322947)
- 15) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：卵巢切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 ヶ月反復投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 16) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：日本人及び外国人における単回投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
- 17) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
- 18) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人における反復投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
- 19) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：日本人女性患者における母集団薬物動態解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
- 20) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
- 21) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人男性患者における母集団薬物動態解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
- 22) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）
- 23) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
- 24) Saag, K. G., et al. : Arthritis. Rheum. 2009；60（11）：3346-3355. (PMID:19877063)
- 25) Nakano, M., et al. : 臨床薬理. 2013；44（5）：395-403.
- 26) 社内資料：毒性試験－ラットにおける4週間反復投与比較毒性試験－

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、Gedeon Richter 社（ハンガリー）により欧州において Forsteo のバイオ後続品として開発され、2017年1月に欧州連合で、2つの販売名で承認された。欧州連合での承認状況を下表に示す。

外国における承認状況

承認国	販売名 (製造販売業者)	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
欧州連合	Terrosa® (Gedeon Richter Plc.)	2017年 1月4日	1カートリッジ (2.4ml) 中、 テリパラチドとして 600µg 含有	成人を対象としたものである。 ・骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療。 閉経後女性において椎体及び非椎体骨折の発生率の有意な減少が認められているが、大腿骨近位部骨折では発生率の有意な減少は認められていない。 ・継続的な全身性グルココルチコイド投与に関連した骨折の危険性の高い女性及び男性における骨粗鬆症の治療。	1日1回 大腿部又は腹部に皮下投与 推奨用量: 20µg/日
	Movymia® (STADA Arzneimittel AG)	2017年 1月11日			

国名	ハンガリー
会社名	Gedeon Richter Plc.
販売名	Terrosa®
剤形・規格	注射剤1回投与量80µLにテリパラチド20µgを含有する*。 注射剤2.4mLのカートリッジ1本にテリパラチド600µg (250µg/mL) を含有する。 *テリパラチド [遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン (1-34) (rhPTH 1-34)] は、遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造されたものであり、内因性のヒト副甲状腺ホルモン (PTH) のN末端34個のアミノ酸配列と同一である。
承認年	2017年
効能・効果	Terrosaは成人を対象としたものである。 骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療。 継続的な全身性グルココルチコイド投与に関連した骨折の危険性の高い女性及び男性における骨粗鬆症の治療
用法・用量	投与方法：大腿部又は腹部に1日1回皮下投与 投与量：Terrosaの推奨用量は1日1回20µgの投与である。 カルシウムやビタミンDの食事からの摂取が不十分な場合は、サプリメントによる補充を行うこと。 テリパラチドの投与期間は計24ヵ月を超えてはならない。患者の生涯にわたってテリパラチドの24ヵ月投与を繰り返してはならない。 テリパラチド投与中止後は、他の骨粗鬆症治療を続けてもよい。

(2018年4月)

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として20μgを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類、欧州連合の添付文書）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類、欧州連合の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.5、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.5 参照]

	分類の概要
オーストラリア分類: B3 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy) (2022年8月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

出典	記載内容
欧州連合の添付文書 (2021年11月改訂)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential / Contraception in females</u> Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during use of teriparatide. If pregnancy occurs, Terrosa

	<p>should be discontinued.</p> <p><u>Pregnancy</u> Terrosa is contraindicated for use during pregnancy. (see section 4.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u> Terrosa is contraindicated for use during breast-feeding. It is not known whether teriparatide is excreted in human milk.</p> <p><u>Fertility</u> Studies in rabbits have shown reproductive toxicity (see section 5.3).The effect of teriparatide on human foetal development has not been studied. The potential risk for humans is unknown.</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、欧州連合の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。

[2.2 参照]

出典	記載内容
欧州連合の添付文書 (2021年11月改訂)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population and young adults with open epiphyses</i></p> <p>The safety and efficacy of teriparatide in children and adolescents less than 18 years have not been established. Teriparatide should not be used in paediatric patients (less than 18 years), or young adults with open epiphyses.</p>

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし