

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

注射用テリパラチド酢酸塩

テリボン[®]皮下注用 56.5 μ g

Teribone[®] Injection

剤形	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	1バイアル中 テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g（テリパラチドとして 63.3 μ g）含有
一般名	和名：テリパラチド酢酸塩（JAN） 洋名：Teriparatide Acetate（JAN） Teriparatide（INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2011年9月26日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2011年11月25日、2013年11月29日（溶解液添付製品） 販売開始年月日：2011年11月25日、2013年12月9日（溶解液添付製品）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口 TEL:0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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）等への情報の追加請求や質疑により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 (<https://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、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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「XII. 参考資料」, 「XIII. 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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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で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I F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、I Fを利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	4. 用法及び用量に関連する注意	12
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	13
2. 製品の治療学的特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	41
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	41
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VII. 薬物動態に関する項目	54
6. RMPの概要	3	1. 血中濃度の推移	54
II. 名称に関する項目	4	2. 薬物速度論的パラメータ	56
1. 販売名	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	56
2. 一般名	4	4. 吸収	57
3. 構造式又は示性式	4	5. 分布	58
4. 分子式及び分子量	4	6. 代謝	58
5. 化学名（命名法）又は本質	4	7. 排泄	59
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	8. トランスポーターに関する情報	59
III. 有効成分に関する項目	6	9. 透析等による除去率	59
1. 物理化学的性質	6	10. 特定の背景を有する患者	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	11. その他	60
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	61
IV. 製剤に関する項目	8	1. 警告内容とその理由	61
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	61
2. 製剤の組成	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	62
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	65
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	69
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	70
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	77
9. 溶出性	10	10. 過量投与	77
10. 容器・包装	10	11. 適用上の注意	78
11. 別途提供される資材類	10	12. その他の注意	78
12. その他	10	IX. 非臨床試験に関する項目	80
V. 治療に関する項目	11	1. 薬理試験	80
1. 効能又は効果	11	2. 毒性試験	82
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		

X. 管理的事項に関する項目	91
1. 規制区分.....	91
2. 有効期間.....	91
3. 包装状態での貯法.....	91
4. 取扱い上の注意.....	91
5. 患者向け資材.....	91
6. 同一成分・同効薬.....	91
7. 国際誕生年月日.....	91
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.....	91
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.....	92
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	92
11. 再審査期間.....	92
12. 投薬期間制限に関する情報.....	92
13. 各種コード.....	92
14. 保険給付上の注意.....	92
X I. 文献	94
1. 引用文献.....	94
2. その他の参考文献.....	98
X II. 参考資料	99
1. 主な外国での発売状況.....	99
2. 海外における臨床支援情報.....	99
X III. 備考	100
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.....	100
2. その他の関連資料.....	100

略語表

略語	略語内容
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity (無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration (最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
C _{max}	Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X線吸収測定)
FAS	Full analysis set (最大解析対象集団)
NTX	Type I collagen cross-linked N-telopeptide (I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)
P1CP	Type I procollagen-C-propeptide (I型プロコラーゲン-C-プロペプチド)
P1NP	Type I procollagen-N-propeptide (I型プロコラーゲン-N-プロペプチド)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
RANKL	Receptor activator of NF kappa B ligand (NF κ B 活性化受容体リガンド)
vBMD	Volumetric bone mineral density (体積あたりの骨密度)
YAM	Young adult mean (骨密度の若年成人平均値)
本剤	テリボン®皮下注用 56.5μg
本薬	テリパラチド酢酸塩

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テリパラチド酢酸塩〔以下、テリパラチド〕は、ヒト副甲状腺ホルモンのN端側の1-34ペプチド断片である。旭化成ファーマ株式会社はテリパラチドを化学合成法により製造し、骨粗鬆症治療薬としてテリボン®皮下注用56.5µgを開発した。

テリパラチドは、既に旭化成ファーマ株式会社により副甲状腺機能低下症の鑑別診断薬として開発され、1987年3月にテリパラチド酢酸塩静注用100「旭化成」として承認され、現在も臨床使用されている。

骨粗鬆症を対象疾患とした研究は、種々の骨粗鬆症モデルを用いた薬理的検討から着手したり。その結果、テリパラチドの間欠投与が骨形成を促進することにより、骨量を増加させると共に骨質を改善することで、骨強度を増加させることを確認した。また、イヌを用いてテリパラチドの用法について検討したところ、テリパラチドは週1回投与により、皮質骨の多孔化を起こさずに骨代謝を亢進させる可能性が示唆された。これらの用法について臨床で検討し、「週1回投与」を臨床用法として開発を進めていた。しかし、第Ⅲ相骨折試験を実施中にラットがん原性試験において骨肉腫の発現が疑われたため、安全性を最優先に考え、直ちに第Ⅲ相骨折試験を中止した。

その後、骨粗鬆症患者を対象とした本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与された患者を対象として、骨肉腫発現の有無を確認する追跡調査を実施した。その結果、骨肉腫発現は認められなかった。またラットにおけるがん原性追加試験の結果からも、ラットの無発がん量を投与した際の1週間当たりの暴露量(AUC)は、ヒトに臨床用量(56.5 µg/週投与)を投与した際の暴露量(AUC)の3.9~11.6倍に相当することが明らかとなり、ラットがん原性試験においては、大量のテリパラチドをラットのほぼ生涯に相当する長期間にわたり投与したために骨肉腫が発現したと考えられた。

それまでは、本剤の臨床的位置づけを「すべての骨粗鬆症患者を対象とした治療薬」として開発を進めてきた。しかし、リスク/ベネフィットの観点から本剤の臨床的位置づけを「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する治療薬」に変更し、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者での本剤56.5 µg週1回、72週間投与の骨折抑制効果を検証することを目的として、第Ⅲ相骨折試験(2)を開始した。その結果、本剤56.5 µg週1回投与の日本人における骨折抑制効果が検証され、また、骨形成促進作用と骨量増加効果及び安全性が確認された。以上のことから、効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とし、また、投与期間についても臨床使用経験のある72週間までと制限を設定し、テリボン®皮下注用56.5µgの製造販売承認申請を行い、2011年9月に承認された。また、2013年5月に一部変更承認され、溶解液添付製品が追加された。

その後、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者での本剤56.5 µg週1回、24ヵ月間投与の第Ⅲ相骨量試験(24ヵ月投与、期間延長試験)を実施し、本剤投与72週後から104週後(24ヵ月後)までの骨量増加効果の持続及び安全性上で新たな懸念が認められないことが確認された。このため、投与期間の上限を24ヵ月までに変更する一部変更申請を行い、2017年5月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ヒト副甲状腺ホルモン (PTH) の活性部分である N 端側 34 残基のペプチドを化学合成法により製造したテリパラチド製剤である。(「II.名称に関する項目」の項参照)
- (2) 日本で創薬された骨形成促進作用を有する週 1 回皮下投与の骨粗鬆症治療剤である。
(「V.1.効能又は効果」、「V.3.用法及び用量」、「V.5.(2)臨床薬理試験」、「V.5.(4)検証的試験」及び「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、新規椎体骨折の発生を 80% (Cox 回帰モデル) 抑制した。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)
- (4) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、投与 24 週目の早期から新規椎体骨折発生を抑制し、投与 49 週目以降 72 週目までの新規椎体骨折発生は認められなかった。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)
- (5) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相骨量試験 (期間延長試験) において、腰椎及び大腿骨、橈骨の骨密度を増加させた。
 - ・ 腰椎骨密度が 104 週後 9.9%増加した。
 - ・ 大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度が 104 週後それぞれ 2.8%、3.3%増加した。
 - ・ 橈骨骨密度は 104 週後に橈骨遠位端 1/3 部位が 2.3%、1/6 部位が 2.6%、1/10 部位が 2.4%と全ての部位で増加した。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)
- (6) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、大腿骨頸部皮質骨厚を増加させた。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)
- (7) 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相試験における安全性評価対象 479 例中 237 例 (49.5%) に副作用が認められた。その主なものは、悪心 117 例 (24.4%)、嘔吐 64 例 (13.4%)、頭痛 53 例 (11.1%)、倦怠感 49 例 (10.2%)、腹部不快感 31 例 (6.5%)、めまい 30 例 (6.3%) 等がであった。(用法・用量の一部変更承認時) また、重大な副作用として、アナフィラキシー (0.4%)、ショック (頻度不明)、意識消失 (0.4%) が認められた。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

室温保存の凍結乾燥バイアル製剤である。(「IV.製剤に関する項目」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

該当しない。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テリボン®皮下注用 56.5µg

(2) 洋名

TERIBONE® Injection

(3) 名称の由来

テリパラチド (Teriparatide) と骨 (Bone) を組み合わせた造語である。

また、骨を新しく生まれ変わらせるという意味の造語、リボーン (Re- + Bone) を含んでいる。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テリパラチド酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Teriparatide Acetate (JAN)

Teriparatide (INN)

(3) ステム (s t e m)

ペプチド・糖ペプチド: -tide

3. 構造式又は示性式

H-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-OH ·
5CH₃COOH

4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂ · 5CH₃COOH

分子量: 4417.97

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(日本名)

ヒト副甲状腺ホルモンの 1~34 番目のアミノ酸に相当する化学合成ペプチド

(英名)

Chemically synthesized peptide corresponding to human parathyroid hormone at positions 1-34

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：MN-10-T (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはないか又は、わずかに酢酸臭があり、味はない。

(2) 溶解性

水又は酢酸（100）に極めて溶けやすい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210℃（分解）

(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

pH : 本品の水溶液（1→1000）の pH は 4.0～6.0 である。

旋光度 : 2%酢酸溶液の $[\alpha]_D^{20}$: -64.8°

吸光度 : 水溶液中の $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (281.5 nm) : 約 12

等電点 (pI) : 8.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験分類	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	—	—	ガラスバイアル ／アルミ袋	36 ヶ月	規格内
苛酷試験	5℃	—	—	ガラスバイアル ／アルミ袋	6 ヶ月	規格内
	25℃	60%RH	—	ガラスバイアル ／アルミ袋	3 ヶ月	3 ヶ月目に含量低下を認めたが、規格内であった。一方、純度試験に変化を認め、規格外となった。
	25℃	—	D65 蛍光ランプ (2,500 lx)	ガラスバイアル	120 万 lx・hr	60 万 lx・hr 以降、含量低下、純度試験に変化を認め、規格外となった。
				ガラスバイアル ／アルミ袋		

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ペプチドマップ法による。

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

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色の固体または粉末

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

バイアル 1 本入り製品：

本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 1 mL を加え溶解したとき

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

溶解液添付製品：

本剤 1 バイアルに生理食塩液 1 mL を加え溶解したとき

pH：5.0～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：

本剤は、1 バイアル中にテリパラチド酢酸塩 67.9 μg （テリパラチドとして 63.3 μg ）を含有する。

添加剤：

精製白糖 11.2 mg

塩化ナトリウム 0.56 mg

(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

生理食塩液 1 mL (溶解液添付製品のみ)

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

酸化体、高分子体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験分類	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ガラスバイアル ／紙箱	36 ヶ月	水分増加を認めたが、 規格内であった。
加速試験	40℃	75%RH	—	ガラスバイアル ／紙箱	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	60℃	—	—	ガラスバイアル ／紙箱	3 ヶ月	含量低下を認めたが、 規格内であった。一方、 純度試験に変化を認め、 3 ヶ月にて規格外となっ た。
	25℃	—	D65 蛍光 ランプ (2,500 lx)	ガラスバイアル ／紙箱	120 万 lx・hr	含量低下を認めたが、 規格内であった。一方、 純度試験に変化を認め、 60 万 lx・hr、120 万 lx・ hr にて規格外となった。
				ガラスバイアル ／紙箱		規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

1) 注射剤の調製法

バイアル 1 本入り製品：1 バイアルを日局生理食塩液 1 mL で用時溶解して用いる。

溶解液添付製品：1 バイアルを添付の生理食塩液 1 mL で用時溶解して用いる。

(溶解操作方法を参照)

2) 溶解後の安定性

本剤 1 バイアルに生理食塩液 1 mL を加え溶解したものについて室温、1,000 lx で保存し、溶解直後及び 24 時間後に溶液の溶状観察及び含量測定を実施した。

その結果、溶解から 24 時間後まで、溶状は無色澄明で異物を認めず、含量の変化も認められず安定であった。

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

テリボン®皮下注用 56.5 μ g（バイアル 1 本入り製品）：

1 バイアル中 テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g（テリパラチドとして 63.3 μ g）：1 バイアル

テリボン®皮下注用 56.5 μ g（溶解液添付製品）：

1 バイアル中 テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g（テリパラチドとして 63.3 μ g）：1 バイアル [生理食塩液 1 mL（シリンジ） 1 本及びバイアルコネクター 1 個添付]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

バイアル：ホウ珪酸ガラス（無色）

ゴム栓：ブチルゴム、テフロンラミネート（接液部及び天面）

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン（外キャップ）

溶解液添付製品のみ

プレフィルドシリンジ：

外筒：ポリプロピレン

ガスケット：熱可塑性エラストマー

バイアルコネクター：ABS

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

本剤の充てん量は、用法に従い日局生理食塩液 1 mL を加え溶解した薬液をシリンジで投与するとき、または添付の生理食塩液 1 mL を加え溶解した薬液をシリンジで投与するとき、表示量（本薬 56.5 μ g）を投与するのに十分な量の薬剤が充てんされている。そのため、表示量よりやや過剰となっている。

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・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。

<解説>

本剤は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」を投与対象としているので、骨粗鬆症と確定診断された患者のうち、骨折の危険因子と患者の状態から骨折リスクが高まっている患者に対して本剤を使用する。骨折の危険因子としては、WHOのメタアナリシスでは低骨密度、既存骨折、喫煙、アルコール多飲、両親の大腿骨骨折の既往、高齢、関節リウマチ、ステロイド剤の使用が確認されており²⁾、国内では低骨密度、既存骨折および高齢のエビデンスがある³⁾。その他、骨吸収マーカー高値、低体重、運動不足も骨密度とは独立して骨折リスクを高めるとの報告もある^{4~7)}。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、テリパラチドとして56.5 µgを1週間に1回皮下注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

<解説>

1バイアルを日局生理食塩液1 mL（溶解液添付製品の場合は1バイアルを添付の生理食塩液1 mL）で用時溶解し、皮下注射する。

溶解液添付製品の溶解方法は、「X III.2.その他関連資料」溶解操作方法を参照する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 投与頻度

動物を用いた検討から、テリパラチドの間欠投与が骨形成を促進することにより、骨量を増加させると共に骨質を改善することで、骨強度を増加させることを確認した。また、イヌを用いて投与頻度を検討したところ、テリパラチドは週1回投与により、皮質骨の多孔化を起こさずに骨量を増加させた。これらを受け臨床用法を臨床試験にて検討した。

前期第II相試験（週1試験、連日試験）において、26週間の腰椎骨密度の平均変化率は、本剤5.6 µg/日で3.6%、28.2 µg/週で2.7%、56.5 µg/週で3.8%であり、5.6 µg連日投与と56.5 µg週1回投与では、ほぼ同程度の骨量増加効果を示した。また、安全性はいずれの投与方法でも差は無く、忍容性は良好であった。以上より、第III相骨折試験(2)の用法を週1回とした。

2) 用量

後期第Ⅱ相試験において、本剤 14.1 µg、28.2 µg、56.5 µg 群で 48 週後の腰椎骨密度の平均変化率は、14.1 µg 群 0.6%、28.2 µg 群 3.6%、56.5 µg 群 8.1%であり、用量依存性が認められた。また、副作用発現率は、14.1 µg 群 19%、28.2 µg 群 19%、56.5 µg 群 42%と 56.5 µg 群で高くなった。しかし、いずれの投与群でも重度の副作用は認められず、56.5 µg までの忍容性が確認された。56.5 µg は忍容性の確認された範囲内で最大の有効性を期待できる用量であった。

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤 56.5 µg 又はプラセボを週 1 回 72 週間皮下投与した第Ⅲ相骨折試験(2)において、56.5 µg 群はプラセボ群に比べ新規椎体骨折発生率が有意に低かった。さらに、72 週後の腰椎骨密度の平均変化率は、56.5 µg 群 6.7%、プラセボ群 0.3%であり、56.5 µg 群の方が高かった (t 検定、 $p < 0.0001$)。また同様に大腿骨頸部、大腿骨近位部 total においても、本剤群ではプラセボ群に比べ骨密度が増加した。安全性において、56.5 µg 群の副作用発現率はプラセボ群に比べて高かった。しかしながら、発現した副作用のほとんどは「軽度」であり、適切な処置あるいは処置を要せずに、「回復」もしくは「軽快」した。以上より、本剤の用法用量は「56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する」と設定した。

3) 投与期間制限

ラットがん原性試験の結果から、本剤は骨肉腫を発現する潜在リスクを有することが明らかになった。その発現リスクは非臨床成績より投与量や投与期間が増加するとともに増大すると推察されていることから、本剤は漫然と投与するのではなく投与期間を制限するべきと考えられている。骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相骨量試験で 24 ヶ月間の本剤投与時の有効性と安全性が確認されたことに基づき、投与期間上限を 24 ヶ月間と規定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

- 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及び有効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、17.1.2 参照]
- 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、投与週数の合計が 24 ヶ月 (104 週) を超えないこと。また、24 ヶ月 (104 週) の投与終了後、再度 24 ヶ月 (104 週) の投与を繰り返さないこと。
- 7.3 テリパラチド (遺伝子組換え) 製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド (遺伝子組換え) 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]
- 7.4 アバロパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。

<解説>

7.1 および7.2. 本剤は、第Ⅲ相試験において、24ヵ月（104週）間投与の使用経験があり、安全性と有効性が確立しているため、24ヵ月間を投与期間の上限としている。そのため、24ヵ月（104週）の投与週数を超えて本剤を投与しないこと、また、一時中断した後に投与する場合であっても、投与週数の合計が24ヵ月（104週）を超えないこととする。

本薬では、ラットがん原性試験において骨肉腫の発現が認められ、その発現は、投与期間と投与量に依存すると推察された（ラットのデータの詳細は、「Ⅷ.12.その他の注意」の項参照）。ヒトとラットでは骨の生理（骨のリモデリングや骨格の成長期間）が異なっていることから、骨肉腫がヒトにおいても発現する可能性は低いと考えられるものの、ヒトにおける骨肉腫の発現リスクを完全に否定することはできない。

7.3 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。また、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときの本剤の投与期間の上限も検討されていない。

7.4 アバロパラチド製剤の承認に伴って、アバロパラチド製剤から本剤に切り替えたときの注意喚起を追記した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<投与期間上限を72週間とした承認取得時>

分類	相	試験略名	試験の内容	試験デザイン	対象
評価資料	第Ⅰ相	健康 PK 試験	健康成人男性での単回投与時の薬物動態および安全性を検討	単盲検 クロスオーバー	健康成人男性
	第Ⅰ相	患者 PK 試験	骨粗鬆症患者での反復投与時の薬物動態、有効性および安全性を検討	非盲検 非対照	骨折リスクの高い 原発性骨粗鬆症
	第Ⅰ相	高齢 PK 試験	健康高齢女性での単回投与時の薬物動態および安全性を検討	単盲検 クロスオーバー	健康高齢女性
	第Ⅰ相	腎障害 PK 試験	腎機能別の安全性および薬物動態を検討	非盲検	腎機能正常者または 腎機能障害患者
	第Ⅰ相	マーカー予備試験	健康高齢女性での単回投与時の骨代謝マーカーおよび安全性を検討（予備）	非盲検 非対照	健康高齢女性
	第Ⅰ相	マーカー試験	健康高齢女性での単回投与時の骨代謝マーカーおよび安全性を検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較	健康高齢女性
	第Ⅰ相	QT 試験	QT/QTc 間隔に及ぼす影響、安全性および薬物動態を検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 クロスオーバー	健康高齢女性
	第Ⅱ相	後期第Ⅱ相試験	本剤3用量で有効性および安全性より至適用量を検討	無作為化 二重盲検 群間比較	退行期骨粗鬆症

分類	相	試験略名	試験の内容	試験デザイン	対象
評価資料	第Ⅲ相	骨量試験	アルファカルシドールを対照に有効性（腰椎骨密度）および安全性を検討	無作為化 二重盲検 群間比較	骨粗鬆症
	第Ⅲ相	骨折試験(2)	プラセボを対照に有効性（椎体骨折抑制効果）および安全性を検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較	骨折リスクの高い 原発性骨粗鬆症
	第Ⅱ相	前期Ⅱ相週 1 試験	本剤週 1 回投与での有効性および安全性を検討	非盲検 群間比較	退行期骨粗鬆症
	第Ⅱ相	前期Ⅱ相連日試験	本剤連日投与での有効性および安全性を検討	非盲検 非対照	退行期骨粗鬆症
	第Ⅲ相	骨質試験	安全性および有効性について、骨組織所見および骨形態計測から検討	非盲検 非対照	骨粗鬆症
参考資料	第Ⅰ相	忍容性試験(1)	21.2, 42.4 µg の忍容性確認	非盲検 非対照	健康成人男性
	第Ⅰ相	忍容性試験(2)	56.5 µg の忍容性確認	非盲検 非対照	健康成人男性
	第Ⅱ相	前期Ⅱ相周期試験	本剤周期投与での有効性および安全性を検討	非盲検 群間比較	閉経後骨粗鬆症
	第Ⅲ相	骨折試験(1)	本剤 1.1 µg 製剤を対照に有効性（椎体骨折発生頻度）および安全性を検討	無作為化 二重盲検 群間比較	骨粗鬆症

<投与期間上限を 24 ヶ月間に変更した承認取得時>

分類	相	試験略名	試験の内容	試験デザイン	対象
評価資料	第Ⅲ相	期間延長試験	24 ヶ月間投与時の有効性（腰椎（L2～4）骨密度）および安全性を検討	非盲検 非対照	骨折の危険性の高い 原発性骨粗鬆症
参考資料	第Ⅲ相	骨折試験(2)	プラセボを対照に有効性（椎体骨折抑制効果）および安全性を検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較	骨折リスクの高い 原発性骨粗鬆症

(2) 臨床薬理試験

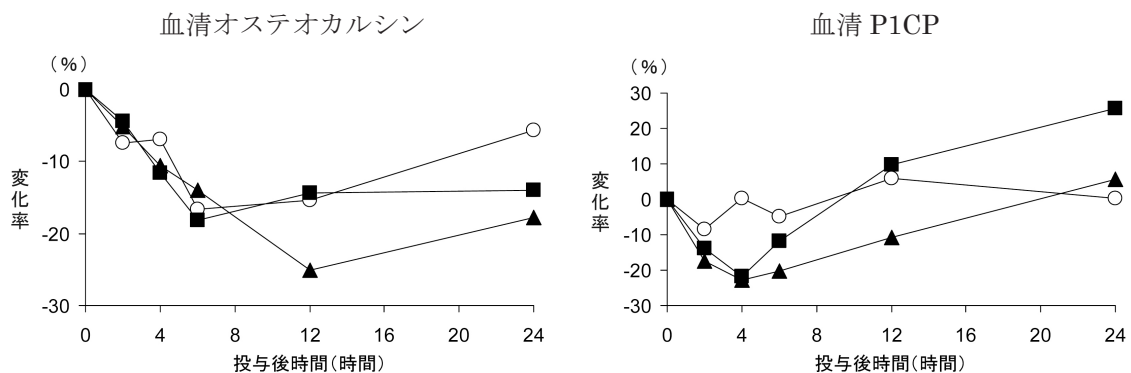
- 1) 健康 PK 試験<健康成人男性を対象とした臨床試験：単盲検、クロスオーバー>⁸⁾
健康成人男性 9 例（20～28 歳）を対象として、本剤 14.1 µg、28.2 µg または 56.5 µg を単回皮下投与したときの薬物動態と安全性をクロスオーバー法により検討した。有害事象の発現例数は、14.1 µg 群で 9 例中 7 例に、28.2 µg 群で 9 例中 8 例に、56.5 µg 群で 9 例中 9 例に認められた。2 例以上認められた有害事象は、14.1 µg 群（9 例）で尿 pH 上昇 7 例、頭痛 2 例、白血球数増加 2 例、28.2 µg 群（9 例）では尿 pH 上昇 7 例、白血球数増加 6 例、56.5 µg 群（9 例）では、尿 pH 上昇 9 例、白血球数増加 7 例、食欲減退 2 例であった。心電図所見、体温、血圧および脈拍数に異常は認められなかった。認められた有害事象は、臨床検査も含め全て本剤との因果関係が否定されなかった。認められた事象は全て一過性で処置は不要であった。

2) 高齢 PK 試験<健康高齢女性を対象とした臨床試験：単盲検、クロスオーバー>⁹⁾
 健康高齢女性 6 例（65～71 歳）を対象として、本剤 14.1 μg または 28.2 μg を単回皮下投与したときの薬物動態と安全性を、クロスオーバー法により検討した。有害事象は、14.1 μg 群（6 例）で悪心、血圧低下が各 1 例に、28.2 μg 群（5 例）で嘔吐が 1 例に認められた。認められた有害事象の治験薬との因果関係は、いずれも否定されなかった。これら副作用の程度は「軽度」で処置を要せず「回復」した。しかしながら、悪心と血圧低下の副作用が認められた 14.1 μg 群の 1 例は、1 週間後の二期目が 28.2 μg 投与であること等を考慮し、二期目の投与が見合わせられた。

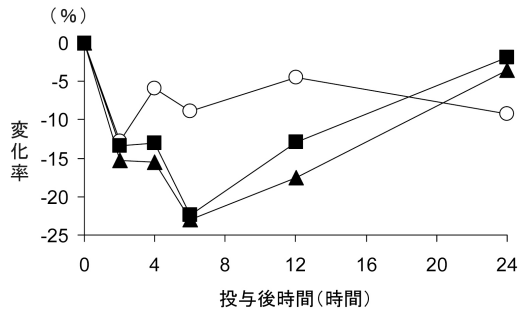
3) マーカー試験¹⁰⁾

プラセボを比較対照とした二重盲検法により、本剤を単回投与した時の骨代謝マーカーの推移、安全性および薬物動態について検討した。健康高齢女性 30 例（65～79 歳）に対して本剤 28.2 μg 、56.5 μg またはプラセボを単回皮下投与し、骨代謝マーカーの推移および安全性を投与 14 日後まで検査および観察した。また、投与当日の薬物動態を測定した。本剤投与群の投与日 24 時間の骨代謝マーカーの推移（投与前値に対する変化率、以下同様）をプラセボ群と比較すると、骨形成マーカー（血清オステオカルシン、血清 P1CP および血清 P1NP）は投与後に低下し、骨吸収マーカー（尿中 NTX、尿中 CTX および尿中デオキシピリジノリン）は投与 24 時間後まで上昇した。その後の推移をプラセボ群と比較すると、本剤投与群の血清オステオカルシンは投与 3 日後以降 14 日後まで、血清 P1CP および血清 P1NP は投与 1 日後以降 14 日後まで、高値傾向が持続した。一方、尿中 NTX および尿中 CTX は投与 1 日後以降 14 日後まで持続的な低下傾向を示した。尿中デオキシピリジノリンは投与 1 日後以降 14 日後までプラセボ群と同程度の推移を示した。有害事象は、プラセボ群で 10 例中 5 例、28.2 μg 群および 56.5 μg 群では共に 10 例中 10 例に認められた。有害事象のうち副作用は、プラセボ群で 2 例、28.2 μg 群および 56.5 μg 群では共に 10 例に認められた。28.2 μg 群あるいは 56.5 μg 群で 2 例以上に認められた副作用は、注射部位紅斑、傾眠、頭痛、ほてりであった。

健康高齢女性に本剤を単回皮下投与した際の骨代謝マーカーの変化率推移
 —投与後 24 時間の推移—

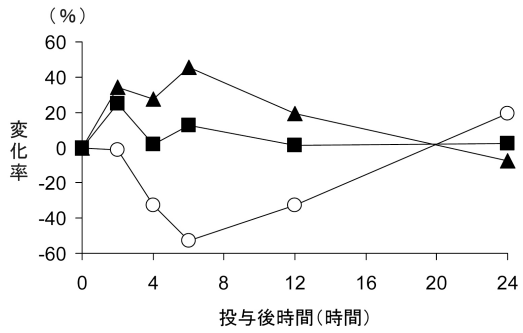


血清 P1NP

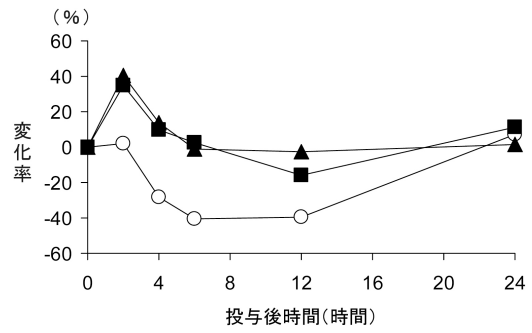


○ プラセボ
■ 28.2 μg
▲ 56.5 μg

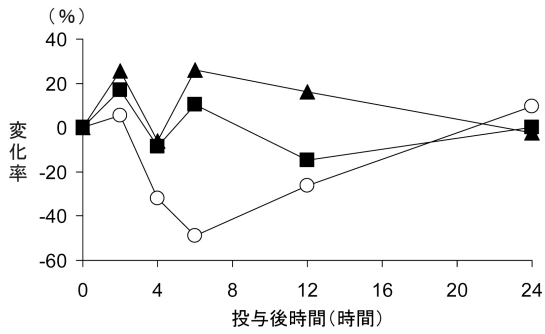
尿中 NTX



尿中デオキシピリジノリン



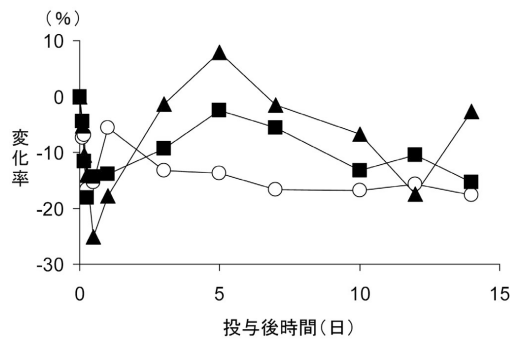
尿中 CTX



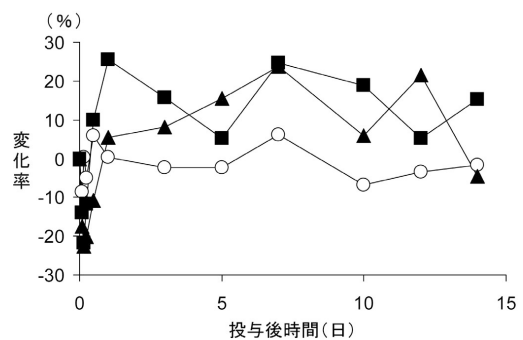
○ プラセボ
■ 28.2 μg
▲ 56.5 μg

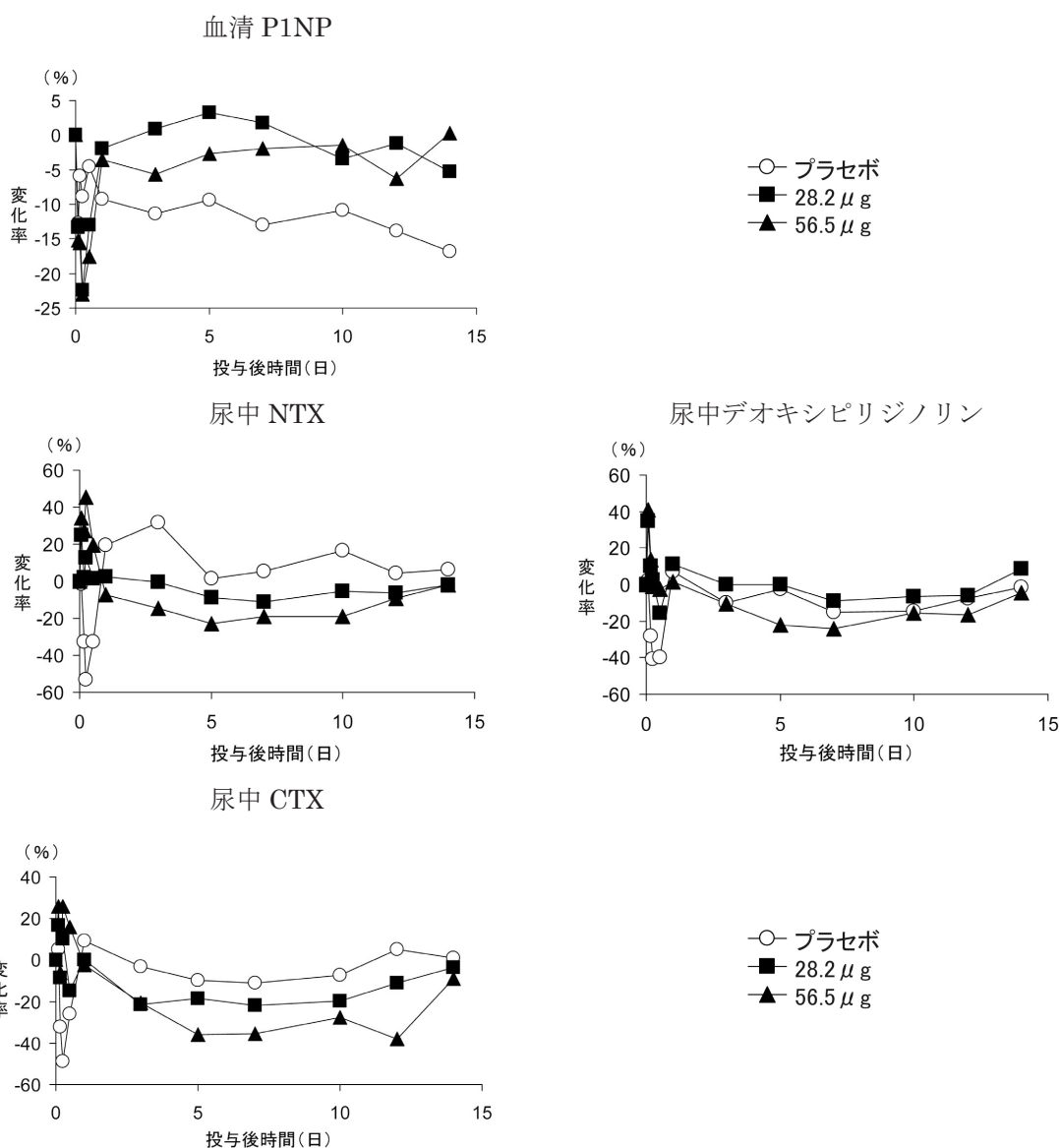
健康高齢女性に本剤を単回皮下投与した際の骨代謝マーカールの変化率推移
—観察期間を通じた推移—

血清オステオカルシン



血清 P1CP





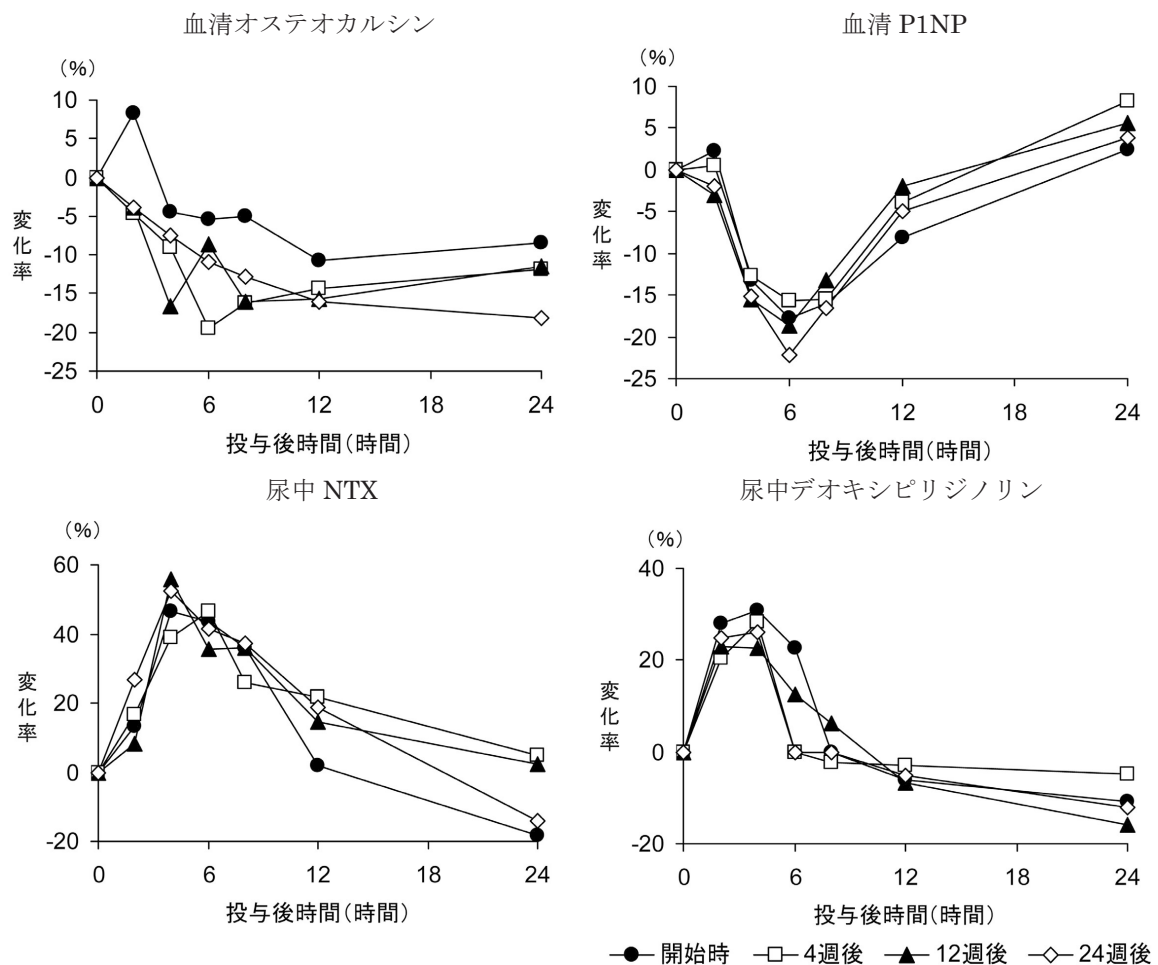
4) 患者 PK 試験¹¹⁾

骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者 28 例（全例女性、66～79 歳）を対象に本剤 56.5 μg を週 1 回 24 週間反復投与した時の薬物動態、有効性および安全性を検討した。骨代謝マーカの各検査時期の投与日 24 時間の推移（投与前値に対する変化率）は、血清オステオカルシンで投与 4～24 時間後を最低値とする低下を示した。血清 P1NP は投与 6 時間後に最低値となる低下を示した後、投与 12～24 時間後には投与前値付近に回復した。一方、尿中 NTX は、投与 4～6 時間後を最高値とする上昇を示した後、投与 12～24 時間後には投与前値付近に回復した。尿中デオキシピリジノリンの変化率は、投与 2～4 時間後を最高値とする上昇を示した後、投与 6～8 時間後には投与前値付近に回復した。これら本剤投与時の骨代謝マーカの推移は 24 週後まで同様な傾向で繰り返されたことから、投与を繰り返しても、投与ごとに骨での反応が同じように繰り返されていると推察された。骨代謝マーカの投与期間（24 週）を通じたトラフ（本剤投与前値）の推移（投与開始前に対する変

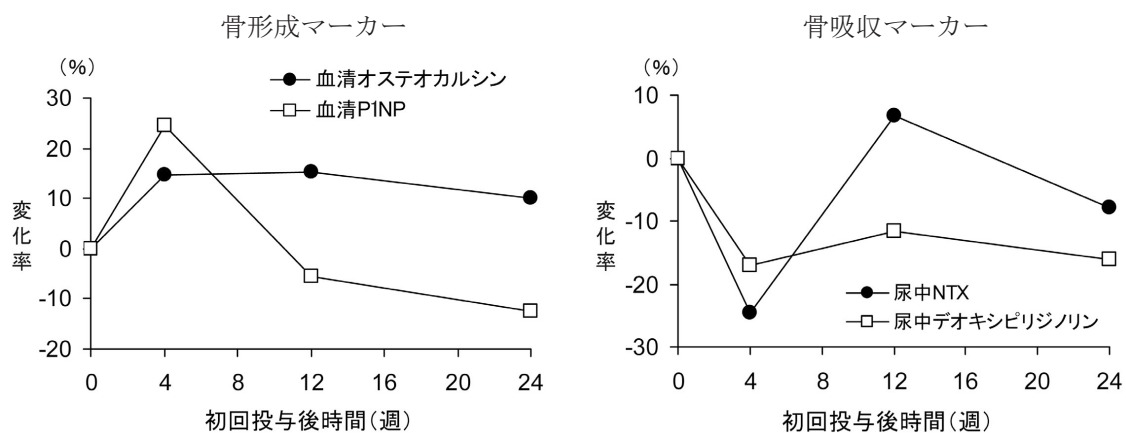
化率)は、血清オステオカルシンで10.04~15.30%と投与期間を通じて上昇した。血清P1NPは4週後に24.46%と最高値となった後減少した。一方、尿中NTXは、4週後に-24.48%と低下を示し、その後投与前値付近に回復した。尿中デオキシピリジノリンは-17.16~-11.58%と投与期間を通じて低下傾向を示した。以上の結果から、本剤の週1回の反復投与によって、投与期間を通して血清オステオカルシンが上昇した。血清P1NPは4週後に最大の上昇を示し、その後減少した。一方、骨吸収マーカーはほとんど上昇しないことが示された。

有害事象は28例中21例、副作用は28例中16例に発現した。主な副作用は悪心(13例)、嘔吐(8例)、血圧低下(4例)であった。血清カルシウム、血圧、脈拍数および心電図は投与日に変動が認められたものの、24時間後には投与前値付近に回復し、反復投与により増悪することはなかった。心電図パラメータでは、心拍数の増加、一過性のQTc間隔の延長、QT間隔の短縮がみられた。一過性のQTc間隔延長は、心拍数増加に遅れてQT間隔が短縮するが、心拍数で補正するQTc間隔の算出に影響したものと考えられた。なお、本薬に対する24週後の抗体価は、測定した27例全例で陰性であった。

骨粗鬆症患者に本剤を週1回反復皮下投与した際の骨代謝マーカーの変化率推移
—各検査時期の投与後24時間の変化率の推移—



骨粗鬆症患者に本剤を週 1 回反復皮下投与した際の骨代謝マーカーの変化率推移
 —投与前値に対する投与期間を通じた変化率の推移—



5) QT 試験¹²⁾

プラセボを比較対照とした二重盲検法により本剤 56.5 μg を単回投与した時の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。健康高齢女性 16 例 (65~75 歳) に対して本剤 56.5 μg およびプラセボをクロスオーバー法により投与し、QT/QTc 間隔の解析、薬物動態 (血漿、尿) および安全性を検討および観察した。

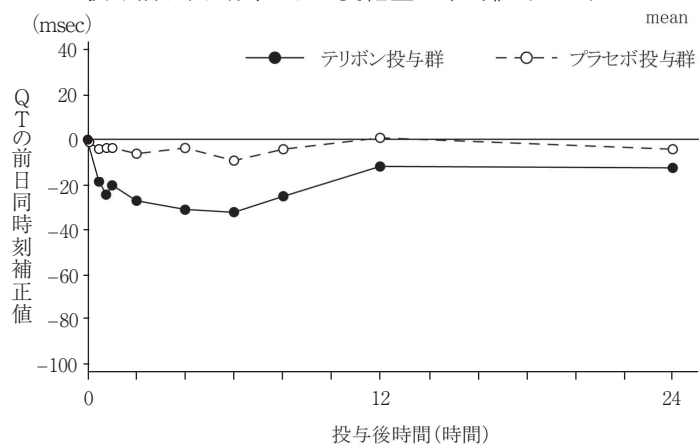
QT 間隔は、プラセボ群ではほとんど変動しなかったのに対して、本剤投与群では前日同時刻と比べて投与 6 時間後に -32.1 msec と最も短縮した後、投与 12 時間後には投与前と同程度まで回復した。一方、QTcF*は、プラセボ群ではほとんど変動しなかったのに対して、本剤投与群では前日同時刻と比べて投与 0.5~2 時間後まで延長した (QTcF ピーク時変化量：投与 1 時間後 6.6 msec の延長)。その後、本剤投与群の QTcF は、投与 4~8 時間後に短縮し、投与 12 時間後にはプラセボ群と同程度まで回復した。また、本剤投与群では、投与 0.5~6 時間後まで心拍数が 10 bpm 以上増加し、RR 間隔は短縮した。なお、カテゴリカル解析にて QTcF が 450 msec を超えた被験者はなかった。

本剤投与群では 16 例中 5 例 (15 件) の有害事象を認め、全ての有害事象が治験薬との因果関係は否定されなかった。主な有害事象は、悪心、嘔吐、食欲不振および注射部位紅斑であった。

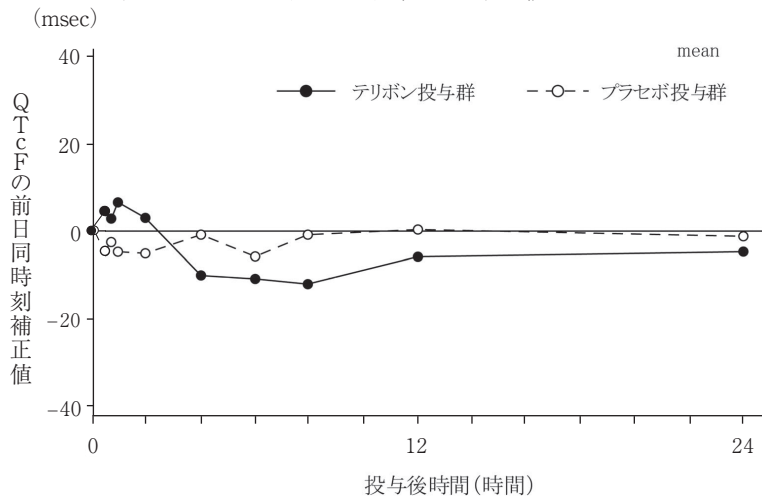
以上の結果より、本剤投与後に QTc 間隔の一過性の延長が認められたものの、QT 間隔の短縮が心拍数の増加に若干遅延して認められたことから、QTc 間隔の一過性の延長は本剤投与後の RR 間隔短縮に伴う補正の影響による可能性が考えられた。さらに、作用機序 (血清カルシウム値を上昇させる) の点からも本薬は QT 間隔を延長させる可能性は低く、本治験で QT 間隔そのものはむしろ短縮していることから、本剤が Torsade de pointes のリスク増大につながる可能性は低いと考えた。

※ Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔

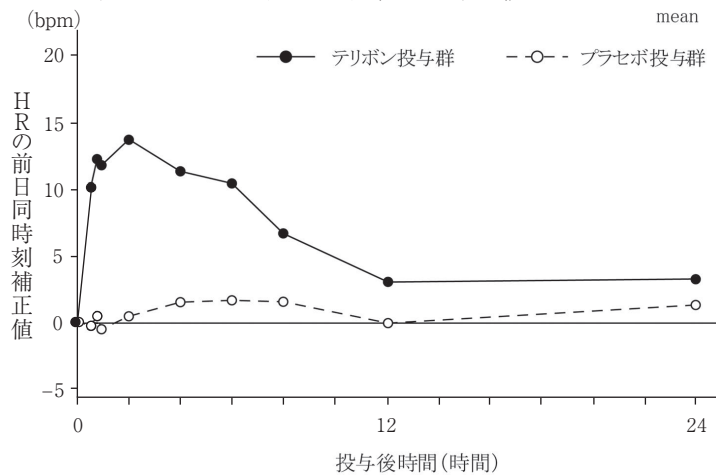
健康高齢女性に本剤を単回皮下投与した際のQT間隔の経時推移
投与前日同時刻からの変化量の平均値 (n=16)



健康高齢女性に本剤を単回皮下投与した際のQTcFの経時推移
投与前日同時刻からの変化量の平均値 (n=16)



健康高齢女性に本剤を単回皮下投与した際の心拍数変化量 (前日同時刻からの変化量) の推移図
投与前日同時刻からの変化量の平均値 (n=16)



(3) 用量反応探索試験

1) 前期Ⅱ相週 1 試験¹³⁾

試験デザイン	用量反応探索試験（非盲検、3 群間比較試験）
対象	退行期骨粗鬆症患者
主な選択基準	厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の「退行期骨粗鬆症の診断基準（1989 年）」で 4 点（ほぼ確実）以上の退行期骨粗鬆症患者
主な除外基準	1) 完全な寝たきりの状態にある患者 2) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 3) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 4) 試験開始前 3 ヶ月以内に骨粗鬆症治療薬の投与歴のある患者
試験方法	本剤 1.4 µg、28.2 µg、56.5 µg のいずれかを週 1 回 26 週間（6 ヶ月）皮下投与して、有効性および安全性を比較した。患者へは来院順に低用量から投与し、基礎治療薬は投与しなかった。
主要評価項目	有効性評価項目は、腰椎骨密度、橈骨骨密度、胸椎・腰椎 X 線所見から得られた骨評価、自覚症状改善度、さらにこれらを総合的に評価する全般改善度とした。
結果	<p>有効性</p> <p>開始時に対する 26 週後の腰椎骨密度の平均変化率は、1.4 µg 群（14 例）で 0.9%、28.2 µg 群（14 例）で 2.7%、56.5 µg 群（11 例）で 3.8%であり、用量依存性の増加傾向が認められた。開始時に対する 26 週後の橈骨骨密度の平均変化率は 1.4 µg 群（9 例）および 28.2 µg 群（9 例）ではそれぞれ -2.1%、-2.5%で若干減少したが、56.5 µg 群（8 例）では 0.5%であった。総合評価指標である最終全般改善度は、1.4 µg、28.2 µg、56.5 µg 群で中等度改善以上がそれぞれ 18%（3/17 例）、29%（5/17 例）、38%（5/13 例）であり、用量に応じて増加する傾向がみられたものの、各群間に差はなかった（U 検定、N.S.）。</p> <p>安全性</p> <p>副作用は、1.4 µg 群では認められなかったが、28.2 µg 群に悪心が 1 例、56.5 µg 群に腹痛・あくびが 1 例および肝機能異常が 1 例認められた。いずれも程度は軽度であった。総合指標である概括安全度は、1.4 µg、28.2 µg、56.5 µg 群で安全と判定された割合がそれぞれ 100%（19/19 例）、95%（18/19 例）、88%（15/17 例）であった。</p>

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヶ月間までとすること。

2) 前期Ⅱ相連日試験¹⁴⁾

試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	退行期骨粗鬆症患者
主な選択基準	厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の「退行期骨粗鬆症の診断基準(1989年)」で4点(ほぼ確実)以上の退行期骨粗鬆症患者
主な除外基準	1) 完全な寝たきりの状態にある患者 2) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 3) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 4) 試験開始前3ヵ月以内に骨粗鬆症治療薬の投与歴のある患者
試験方法	本剤 5.6 µg を1日1回26週間(6ヵ月)皮下投与し、投与39週後(投与終了から13週後)までの有効性および安全性を検討した。基礎治療薬は投与しなかった。
主要評価項目	有効性評価項目は、腰椎骨密度、第二中手骨骨密度、胸椎・腰椎 X 線所見から得られた骨評価、自覚症状改善度、さらにこれらを総合的に評価する全般改善度とした。
結果	有効性 有効性解析対象のうち、腰椎骨密度の解析対象は15例であった。開始時に対する腰椎骨密度の平均変化率は、投与13週後1.5%、投与26週後3.6%と増加した後、投与39週後(投与終了から13週後)には2.8%に減少した。第二中手骨骨密度(ΣGS/D)の平均変化率は、13週後に2.8%、26週後1.6%、39週後3.3%と推移した。総合評価指標である投与26週後の全般改善度では、中等度改善以上が18.8%(3/16例)で悪化例はなかった。 安全性 本試験で副作用は認められず、概括安全度は全例で「安全である」と判定された。

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人には、テリパラチドとして56.5 µgを1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験¹⁵⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、群間比較試験
対象	退行期骨粗鬆症患者
主な選択基準	厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の「退行期骨粗鬆症の診断基準(1989年)」で4点(ほぼ確実)以上の退行期骨粗鬆症患者
主な除外基準	1) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 2) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 3) 試験開始前3ヵ月以内に骨粗鬆症治療薬の投与歴のある患者
試験方法	本剤 14.1 µg、28.2 µg、56.5 µg のいずれかを週1回48週間(12ヵ月)皮下投与した際の有効性および安全性を比較した。基礎治療薬は投与しなかった。
主要評価項目	有効性評価項目は、腰椎骨密度、第二中手骨骨密度、胸椎・腰椎 X 線所見から得られた骨評価、自覚症状改善度、骨代謝マーカー、それらを総合的に評価する全般改善度とした。なお、測定可能な施設でのみ橈骨骨密度を測定した。

結果	<p>有効性</p> <p>有効性解析対象のうち、腰椎骨密度解析対象は115例〔14.1 µg 群：39例、28.2 µg 群：38例、56.5 µg 群：38例〕であった。開始時に対する48週後の腰椎骨密度の平均変化率は、14.1 µg 群 0.6%、28.2 µg 群 3.6%、56.5 µg 群 8.1%であり、28.2 µg および 56.5 µg 群の変化率は14.1 µg 群より大きく（U検定、いずれも p<0.05）、56.5 µg 群の変化率は28.2 µg 群より大きかった（U検定、p<0.05）。このように、腰椎骨密度変化率は用量依存的に増加した。一方、第二中手骨（ΣGS/D）骨密度の平均変化率は、いずれの群でも投与後にほとんど変動しなかった。総合評価指標である最終全般改善度は、14.1 µg、28.2 µg、56.5 µg 群で「中等度改善」以上の被験者割合がそれぞれ29%（18/63例）、36%（23/64例）、67%（35/52例）であり、56.5 µg 群は14.1 および 28.2 µg（50 および 100 単位）群より有意に大きかった（U検定、いずれも p<0.05）。</p> <p style="text-align: center;">腰椎骨密度変化率の推移（後期第Ⅱ相試験）</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">腰椎骨密度変化率(%)</th> </tr> <tr> <th>12 週後</th> <th>24 週後</th> <th>48 週後</th> <th>72 週後</th> <th>最終時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">テリパラチド 14.1 µg 群</td> <td>例数</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>—</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>-0.1±2.7</td> <td>0.6±4.1</td> <td>0.6±4.0</td> <td>—</td> <td>0.8±4.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">テリパラチド 28.2 µg 群</td> <td>例数</td> <td>33</td> <td>29</td> <td>25</td> <td>—</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>0.1±3.0</td> <td>2.8±3.8</td> <td>3.6±3.9</td> <td>—</td> <td>2.7±3.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">テリボン 56.5 µg 群</td> <td>例数</td> <td>35</td> <td>32</td> <td>31</td> <td>—</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>1.9±5.0</td> <td>5.4±6.5</td> <td>8.1±5.7</td> <td>—</td> <td>7.2±5.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は、14.1 µg 群で19%（14/73例）、28.2 µg 群で19%（14/75例）、56.5 µg 群で42%（30/72例）であり、56.5 µg 群が高かった。主な副作用（5件以上）は、悪心、頭痛、嘔吐、全身倦怠感であり、臨床上重大な副作用はみられなかった。総合指標である概括安全度は、14.1 µg、28.2 µg、56.5 µg 群で安全と判定された割合が、それぞれ84%（61/73例）、81%（61/75例）、58%（42/72例）であった。</p>	群		腰椎骨密度変化率(%)					12 週後	24 週後	48 週後	72 週後	最終時	テリパラチド 14.1 µg 群	例数	35	36	37	—	39	平均±SD	-0.1±2.7	0.6±4.1	0.6±4.0	—	0.8±4.1	テリパラチド 28.2 µg 群	例数	33	29	25	—	38	平均±SD	0.1±3.0	2.8±3.8	3.6±3.9	—	2.7±3.7	テリボン 56.5 µg 群	例数	35	32	31	—	38	平均±SD	1.9±5.0	5.4±6.5	8.1±5.7	—	7.2±5.9
	群				腰椎骨密度変化率(%)																																															
12 週後		24 週後	48 週後		72 週後	最終時																																														
テリパラチド 14.1 µg 群	例数	35	36	37	—	39																																														
	平均±SD	-0.1±2.7	0.6±4.1	0.6±4.0	—	0.8±4.1																																														
テリパラチド 28.2 µg 群	例数	33	29	25	—	38																																														
	平均±SD	0.1±3.0	2.8±3.8	3.6±3.9	—	2.7±3.7																																														
テリボン 56.5 µg 群	例数	35	32	31	—	38																																														
	平均±SD	1.9±5.0	5.4±6.5	8.1±5.7	—	7.2±5.9																																														
	<p>注) 本剤の用法及び用量 通常、成人には、テリパラチドとして56.5 µg を1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。</p>																																																			

比較試験

① 対照試験

a) 骨折試験(2)^{16~18)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験
対象	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者
主な選択基準	日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、骨折リスク因子のうち以下3つ（65歳以上、脊椎の既存骨折が1個以上5個以下、骨密度がYAMの80%未満）を全て満たす患者を対象とした。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 2) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 3) 高カルシウム血症の患者 4) 骨肉腫の発現リスクが高い疾患の場合またはその既往のある患者 5) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬*の投与歴のある患者 ※ビスホスホネート製剤の場合は52週以内、その他の製剤は8週以内除外 6) 骨折の評価に支障がある骨所見（著しい架橋、靱帯骨化または脊柱変形、椎体手術歴など）がある患者

試験方法	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤 56.5 µg またはプラセボを週 1 回 72 週間皮下投与し、有効性および安全性を比較した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤を投与した。															
主要評価項目	新規椎体骨折発生率															
副次評価項目	臨床骨折（非椎体骨折、臨床椎体骨折）、腰椎骨密度、大腿骨骨密度とした。さらに、その他評価項目として、骨ジオメトリー、腰背部痛、QOL (EQ-5D)、身長、骨代謝マーカーも評価した。															
結果	<p>有効性 主要評価項目</p> <p>FAS の Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率は、本剤群 3.1%、プラセボ群 14.5%であり、本剤 56.5 µg はプラセボに比べて有意に新規椎体骨折の発生を抑制した (log-rank 検定、$p < 0.0001$)。また、その評価時点ごとの新規椎体骨折発生率（本剤群 261 例うち男性 13 例、プラセボ群 281 例うち男性 10 例）は、本剤群では 24 週後 2.6%、48 週後 3.1%、72 週後 3.1%で、プラセボ群ではそれぞれ 5.3%、10.4%、14.5%であり、投与期間を通じて、本剤群の発生率がプラセボ群より低かった。Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率（点推定値）について、本剤群のプラセボ群に対する Relative risk reduction（以下、RRR）は 78.6%であり、新規椎体骨折発生率の群間差は 11.4%であった。また、Cox 回帰モデルに基づく相対リスク減少率は 80%であった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>新規椎体骨折発生率(%)</p> <table border="1"> <caption>新規椎体骨折発生率の推移 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>投与期間 (週)</th> <th>本剤群 (%)</th> <th>プラセボ群 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>2.6</td> <td>5.3</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>3.1</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>3.1</td> <td>14.5</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>24 週ごとの新規椎体骨折発生率は、プラセボ群では、いずれの区間も約 5% 程度でほぼ一定であった。それに対して、本剤群では、投与期間が長くなるにつれて区間ごとの発生率が低下しており、48 週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかった。群間で比較すると、本剤群の新規椎体骨折発生率はいずれの区間でもプラセボ群より低く、24 週までで既に骨折の発生リスクを 54% 低下させた。また、半年ごとの骨折発生率の RRR は経時的に増加しており、本剤の骨折抑制効果は投与期間が長くなるにつれて増強した。</p>	投与期間 (週)	本剤群 (%)	プラセボ群 (%)	0	0.0	0.0	24	2.6	5.3	48	3.1	10.4	72	3.1	14.5
投与期間 (週)	本剤群 (%)	プラセボ群 (%)														
0	0.0	0.0														
24	2.6	5.3														
48	3.1	10.4														
72	3.1	14.5														

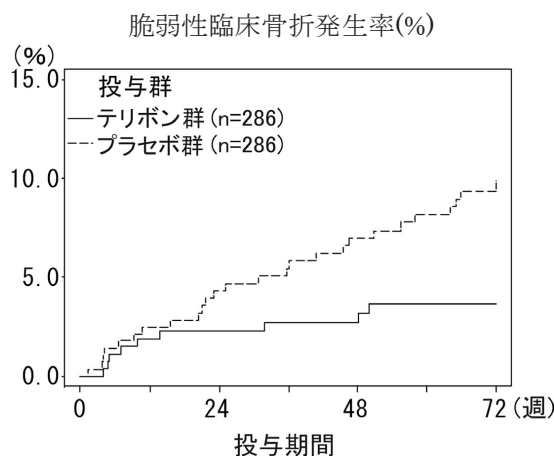
結果

	新規椎体骨折								Fisher's exact test	
	テリボン群				プラセボ群				RR (95%CI) (%)	p 値
	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数		
≤24 週	261	6	2.3	7	281	14	5.0	18	0.46 (0.18-1.18)	0.11
24 週<≤48 週	219	2	0.9	2	257	13	5.1	13	0.18 (0.04-0.79)	0.02
48 週<≤72 週	206	0	0.0	0	245	13	5.3	15	0.00	<0.01

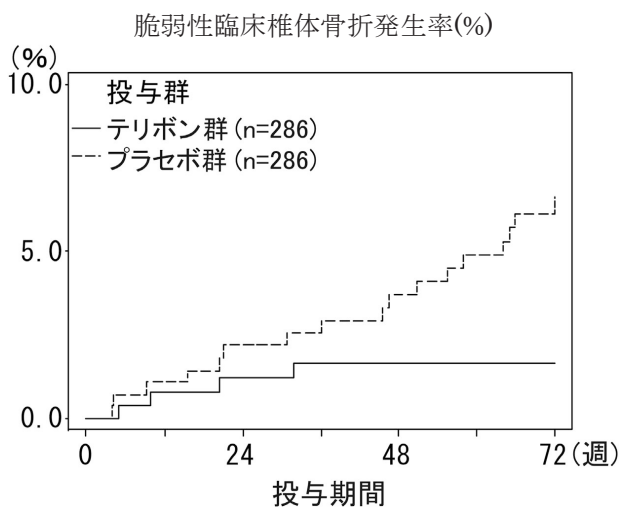
副次評価項目

FAS の Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の臨床骨折（非椎体骨折および臨床椎体骨折）発生率は、本剤群 6.5%、プラセボ群 11.4%であり、本剤群の方がプラセボ群より低かった（log-rank 検定、p=0.0989）。

Kaplan-Meier 推定法による 72 週後の脆弱性臨床骨折発生率は、本剤群が 3.6%、プラセボ群が 9.9%であり、本剤の方が有意に低かった（log-rank 検定、p=0.0107）。また、投与 72 週後における脆弱性臨床骨折のプラセボ群に対する相対リスク減少率（RRR）は、61.4%であった（RR=0.386、95%CI：0.18-0.82、Cox 回帰モデル）。

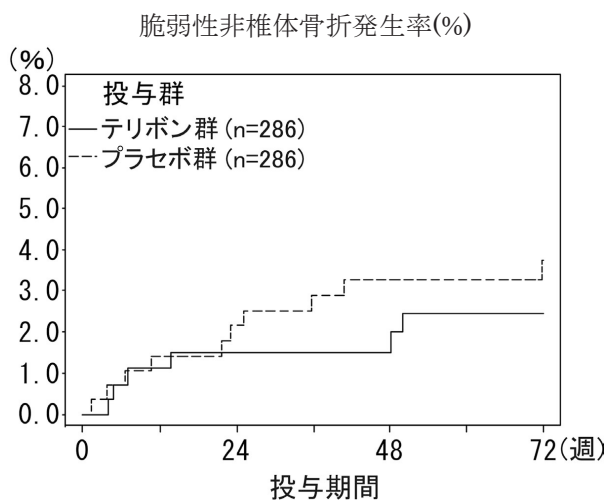


Kaplan-Meier 推定法による 72 週後の脆弱性臨床椎体骨折発生率は本剤群が 1.6%（4 例）、プラセボ群が 6.6%（17 例）であり、本剤群の方が低かった（log-rank 検定、p=0.0108）。



結果

Kaplan-Meier 推定法による 72 週後の脆弱性非椎体骨折発生率は、本剤群が 2.4% (6 例)、プラセボ群 3.8% (10 例) であり、本剤群の方がやや低かった (log-rank 検定、 $p=0.4328$)。



本剤群で 6 例、プラセボ群で 10 例に脆弱性非椎体骨折が発生した。部位別には、3 部位 (鎖骨、膝蓋骨、中足骨) で本剤群のみに各 1 例の骨折を認めたが、その他はいずれの部位でも、本剤群の発生例数はプラセボ群と同程度またはそれより少なかった。患者の QOL および生存率低下への影響が大きい大腿骨 (大腿骨頸部および転子部) の骨折は、プラセボ群では 4 例に発生したのに対して、本剤群は 2 例に発生しており、本剤群の発生が少なかった。

部位別の脆弱性非椎体骨折発生例数

		テリボン群 (n=286)	プラセボ群 (n=286)
		例数	例数
胸骨	胸骨	-	1
肋骨	肋骨	-	4
上肢帯	鎖骨	1	-
上腕の骨	上腕骨	1	1
前腕の骨	橈骨	1	1
手の骨	中手骨	-	1
下肢帯	恥骨	-	1
	坐骨	-	1
	小計	-	1
大腿の骨	大腿骨転子部	1	1
	大腿骨頸部	1	3
	小計	2	4
膝の骨	膝蓋骨	1	-
足の骨	中足骨	1	-
	足根骨	-	1
	小計	1	1
合計		6	10

Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の増悪椎体骨折発生率は、本剤群が 0.4%、プラセボ群が 2.3% であり、本剤群の方が低かった (log-rank 検定、 $p=0.0860$)。増悪椎体骨折は、本剤群の 1 例、プラセボ群の 6 例に認められ、全て投与 24 週以内に発生した。

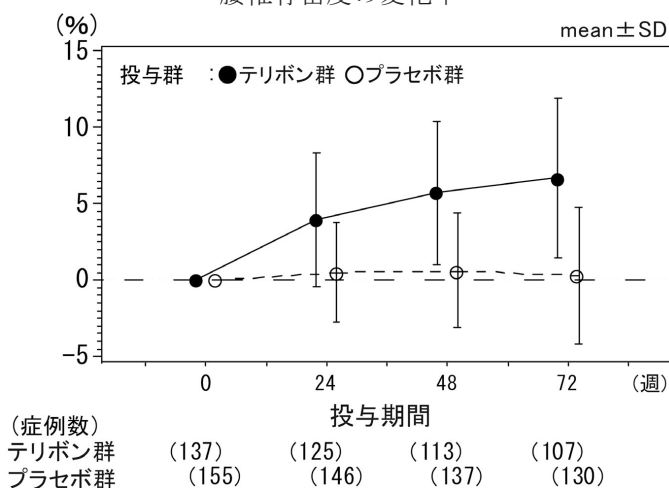
結果

増悪椎体骨折発生率

FAS	評価例数	途中打ち切り例数	骨折発生例数	増悪椎体骨折発生率 (%)			72 週後の推定値の解析				log-rank 検定
				24 週後	48 週後	72 週後	RRR (%)	差 (%)	差の 90%信頼区間		
									下限	上限	
テリボン群	261	60	1	0.4	0.4	0.4	81.7	1.8	0.2	3.5	0.0860
プラセボ群	281	37	6	2.3	2.3	2.3	-	-	-	-	-

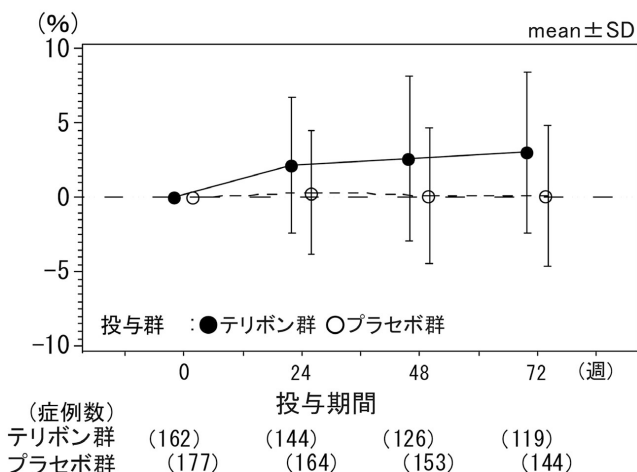
腰椎骨密度は本剤群 137 例、プラセボ群 155 例で評価可能であった。開始時に対する 72 週後の腰椎骨密度の平均変化率は、本剤群 (107 例うち男性 6 例) 6.7%、プラセボ群 (130 例うち男性 4 例) 0.3%であり、本剤群の方が高かった (t 検定、 $p<0.0001$)。

腰椎骨密度の変化率



大腿骨の骨密度は、本剤群 162 例、プラセボ群 178 例で評価可能であった。開始時に対する 72 週後の大腿骨近位部 total 骨密度の平均変化率は、本剤群 3.1%、プラセボ群 0.1%であり、本剤群の方が高かった (t 検定、 $p<0.0001$)。また、開始時に対する 72 週後の大腿骨頸部骨密度の平均変化率は、本剤群 1.8%、プラセボ群 -0.6%であり、本剤群の方が高かった (t 検定、 $p=0.0006$)。

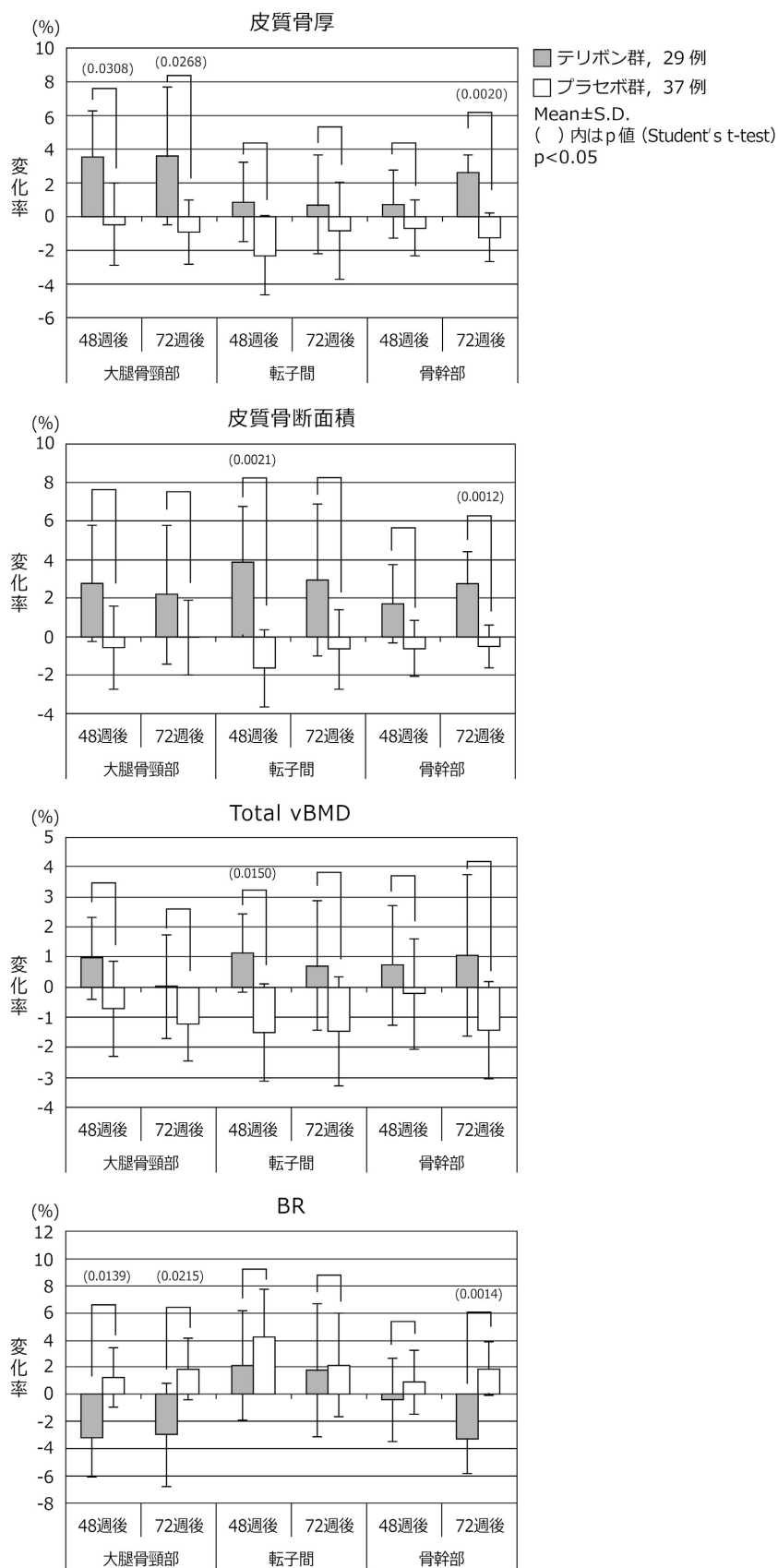
大腿骨近位部 total 骨密度の変化率



骨ジオメトリー (QCT 構造パラメータ) において、本剤 56.5 μg の週 1 回 72 週投与は、大腿骨頸部の骨周囲長を増加させることなく、プラセボに比べて、皮質骨厚および皮質骨面積ならびに体積当たりの総骨密度 (以下、Total vBMD) を増加させ、皮質骨の座屈強度指標 (BR) を改善する傾向が認められた。これらの変化は、大腿骨転子間部および骨幹部でも同様であった。

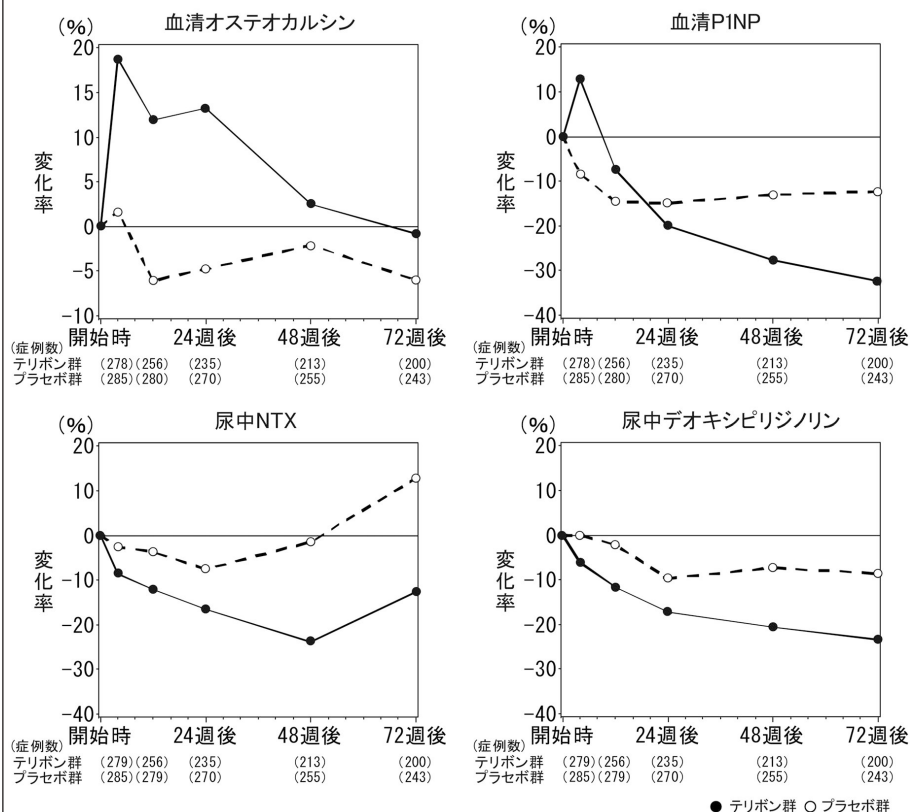
結果

大腿骨（頸部、転子間および骨幹部）のQCT構造パラメータ変化率



結果

本剤 56.5 μg を週 1 回 72 週間投与したところ、骨形成マーカー（血清オステオカルシン）は投与期間を通じてプラセボより高値を推移したのに対して、骨吸収マーカー（尿中 NTX および尿中デオキシピリジノリン）はプラセボより低値を推移した。また、骨形成マーカーのうち血清 P1NP は、本剤を投与してから 12 週後まではプラセボより高値を示したが、24 週以降はプラセボより低値を推移した。



安全性

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群では 93.4%（271/290 例）、プラセボ群では 92.4%（266/288 例）に認められ、両群の発現率は同程度であった。

副作用は、本剤群では 43.8%（127 例/290 例）、プラセボ群では 18.1%（52 例/288 例）に認められ、本剤群の副作用発現率はプラセボ群に比べて高かった（Fisher の直接確率法、 $p < 0.0001$ ）。本剤群で多く発現した副作用は、悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、腹部不快感であった。これらの発現頻度の高い副作用はほとんどが軽度であり、本剤投与後数時間で発現し、また数時間で消失するものが多かった。また、これらの副作用は本剤の休薬、中止、または処置により全て回復した。

死亡例は本剤群 3 例（心不全 2 例、胆嚢癌）、プラセボ群 4 例（小脳出血、胃癌、うっ血性心不全・大動脈弁閉鎖不全症、急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群では 11.7%（34/290 例）、プラセボ群では 15.3%（44/288 例）に認められた。このうち副作用は、本剤群のみに 2 例 3 件（発疹、消化不良・意識消失）に認められ、いずれも適切な処置によって回復した。

結果

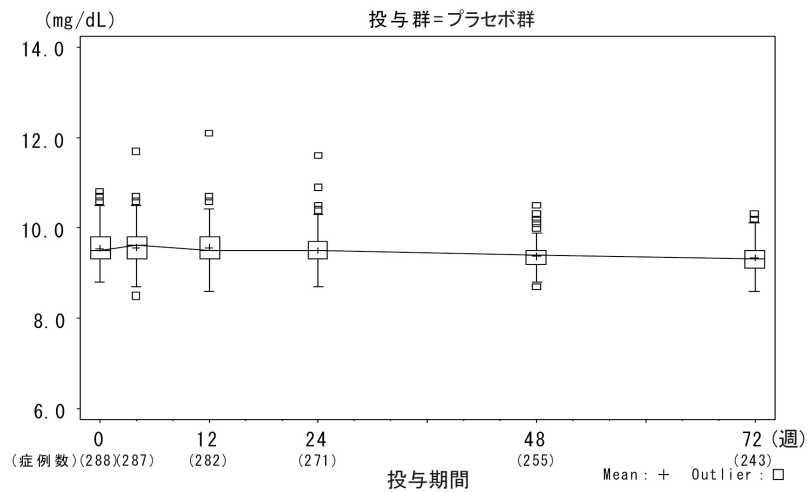
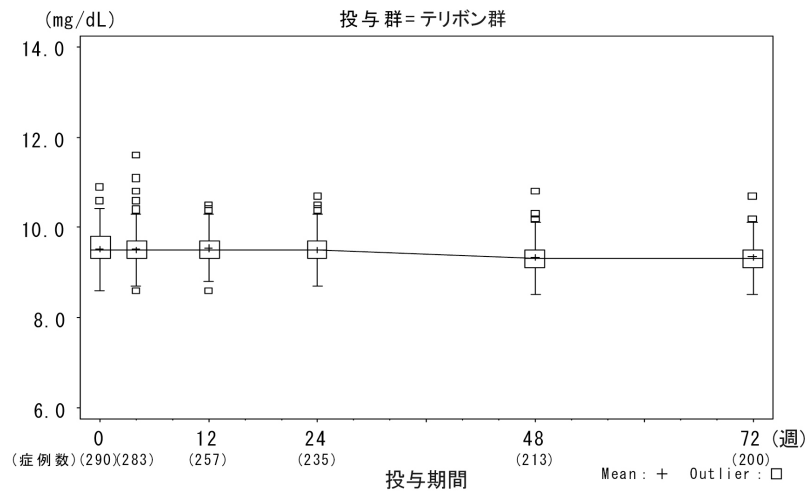
他の重要な有害事象（重篤以外の治験薬の投与中止に至った有害事象）は、本剤群では 14.1%（41/290 例）、プラセボ群では 2.4%（7/288 例）に認められた。このうち副作用は、本剤群で 12.4%（36/290 例）、プラセボ群で 1.4%（4/288 例）であり、他の重要な有害事象および副作用の発現率は、プラセボ群に比べて本剤群の方が高かった。本剤群で多く認められた他の重要な有害事象は、悪心、倦怠感、嘔吐、頭痛、異常感であり、これらはすべて本剤と関連性が否定されなかった。一方、プラセボ群に認められた事象はどの有害事象でも 1～2 件の発現であり、特別な傾向はみられなかった。ほとんどの他の重要な有害事象は、治験薬を中止し適切な処置を行うことにより速やかに回復または軽快した。

臨床検査値の要約値（平均値、中央値）は、治験薬投与前後で若干増加または減少したものの、本剤群およびプラセボ群ともに同程度の変動であり、本剤に特異的な変動ではないと考えられた。また、臨床検査項目のうち、有害事象とされた臨床検査値異常変動はいずれも軽度であった。

本剤に対する抗体陽性例は、本剤群に 3 例、プラセボ群に 7 例に認められたが、本剤に対する中和抗体陽性例は認められなかった。

補正血清カルシウム値は、両群共に平均 9.3～9.6 mg/dL の範囲で推移した。

補正血清カルシウムの要約値の推移



b) 骨折試験(2)の層別解析¹⁹⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対象、二重盲検、群間比較試験																																										
対象	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者																																										
主な選択基準	日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、リスク因子のうち以下3つ（65歳以上、脊椎の既存骨折が1個以上5個以下、骨密度がYAMの80%未満）を全て満たす患者を対象とした。																																										
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 2) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 3) 高カルシウム血症の患者 4) 骨肉腫の発現リスクが高い疾患の場合またはその既往のある患者 5) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬の投与歴のある患者 ※ビスホスホネート製剤の場合は52週以内、その他の製剤は8週以内除外 6) 骨折の評価に支障がある骨所見（著しい架橋、靱帯骨化または脊柱変形、椎体手術歴など）がある患者 																																										
試験方法	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤 56.5 µg またはプラセボを週1回72週間皮下投与し、有効性および安全性を比較した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤（カルシウム 610 mg、ビタミン D 400 IU、マグネシウム 30 mg 含有）を投与した。																																										
主要評価項目	新規椎体骨折発生率 [層のカテゴリーは、年齢の区分として75歳、既存椎体骨折の区分として0個、1個、≥2個、既存椎体骨折の程度としてグレード0（正常）、グレード1（軽度）、グレード2（中等度）、グレード3（重度）、腰椎骨密度として-2.5 SD、≥-2.5 SD、骨代謝マーカーとして<中央値、≥中央値、eGFRの区分として<70 mL/min/1.73 m ² 、≥70 mL/min/1.73 m ² を用いた。]																																										
結果	<p>有効性 新規椎体骨折 新規椎体骨折は、テリパラチド群で2.7%（7/261例）に、プラセボ群で13.2%（37/281例）に認められた。複数の新規椎体骨折として、テリパラチド群で2椎体骨折が2例に認められ、プラセボ群で2椎体骨折が4例、3椎体骨折が1例、4椎体骨折が1例に認められた。テリパラチド群では合計9個の椎体骨折が、プラセボ群では合計46個の椎体骨折が確認された。新規椎体骨折は、低い椎体部位（T11-L4）で多く認められた。もっとも頻度が高かった骨折部位は、プラセボ群におけるT11、L1、L3であった（n=7）。テリパラチド群における新規椎体骨折数は、高い椎体部位でも低い椎体部位でも、プラセボ群に比較して少なかった。</p> <table border="1"> <caption>椎体部位別の新規椎体骨折発生数</caption> <thead> <tr> <th>椎体部位</th> <th>テリボン群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Th4</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>Th5</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr><td>Th6</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>Th7</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>Th8</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>Th9</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>Th10</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>Th11</td><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>Th12</td><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>L1</td><td>1</td><td>7</td></tr> <tr><td>L2</td><td>1</td><td>6</td></tr> <tr><td>L3</td><td>1</td><td>7</td></tr> <tr><td>L4</td><td>1</td><td>6</td></tr> </tbody> </table>	椎体部位	テリボン群	プラセボ群	Th4	0	1	Th5	0	2	Th6	1	1	Th7	1	0	Th8	1	2	Th9	0	3	Th10	1	0	Th11	3	7	Th12	4	0	L1	1	7	L2	1	6	L3	1	7	L4	1	6
椎体部位	テリボン群	プラセボ群																																									
Th4	0	1																																									
Th5	0	2																																									
Th6	1	1																																									
Th7	1	0																																									
Th8	1	2																																									
Th9	0	3																																									
Th10	1	0																																									
Th11	3	7																																									
Th12	4	0																																									
L1	1	7																																									
L2	1	6																																									
L3	1	7																																									
L4	1	6																																									

注) 本剤の用法及び用量
通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

結果

各層における骨折リスク低下

全症例における新規椎体骨折の RR は 0.20 であった。各層における試験開始時のリスクと治療反応性に関して、性別の結果を確認するため全症例と女性とに区分した。全症例において、週 1 回テリパラチド群は、より若い層の患者 (<75 years: RR = 0.06, p = 0.007)、より高齢の層の患者 (≥75 years: RR = 0.32, p = 0.015) の両者において有意な骨折抑制効果が確認された。既存椎体骨折のない層では、テリパラチド群で新規骨折が認められなかったため、RR は 0.00 であった。既存椎体骨折 1 個および 2 個以上の層における RR はそれぞれ 0.08 (p = 0.015) および 0.29 (p = 0.009) であった。既存椎体骨折のグレードが 0, 1, 2 であった層では、新規椎体骨折は認められなかった (RR = 0.00)。週 1 回テリパラチドは、重度の骨折 (グレード 3) を有する層において、有意に新規骨折を抑制した (RR = 0.26, p = 0.003)。低腰椎骨密度 (<-2.5 SD) の層での RR は 0.25 (p = 0.035) であり、高骨密度 (≥-2.5 SD) における RR は 0.00 であった。テリパラチド群は、高骨代謝の層 (≥中央値)、低代謝の層 (<中央値) の両方でプラセボ群に比較して有意な骨折抑制効果を示した (p < 0.05)。e-GFR では、テリパラチド群は、低腎機能の層 (<70 mL/min/1.73 m²)、高腎機能の層 (≥70 mL/min/1.73 m²) のいずれでも有意な骨折抑制効果を示した (RR: 0.31, p = 0.040, RR: 0.13, p = 0.001)。

Mann-Whitney U 検定、Cox 回帰モデル

項目	カテゴリー	n	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	
合計	全症例	542	0.20(0.09-0.45)	<0.001		
	女性	519	0.18(0.08-0.45)	<0.001		
年齢 (歳)	<75	全症例	259	0.06(0.01-0.48)	0.007	
		女性	252	0.06(0.01-0.48)	0.008	
	≥75	全症例	283	0.32(0.13-0.80)	0.015	
		女性	267	0.30(0.11-0.81)	0.018	
既存椎体骨折数	1	全症例	219	0.08(0.01-0.61)	0.015	
		女性	213	0.09(0.01-0.67)	0.019	
	≥2	全症例	260	0.29(0.11-0.73)	0.009	
		女性	244	0.26(0.10-0.71)	0.009	
既存椎体骨折のSQgrade	grade 3	全症例	219	0.26(0.11-0.63)	0.003	
	女性	207	0.25(0.10-0.64)	0.004		
腰椎BMD (T-Score)	<-2.5SD	全症例	167	0.25(0.07-0.91)	0.035	
	女性	163	0.25(0.07-0.92)	0.037		
血清オステオカルシン	<中央値	全症例	265	0.11(0.03-0.49)	0.004	
		女性	254	0.11(0.03-0.50)	0.004	
	≥中央値	全症例	276	0.29(0.11-0.79)	0.015	
		女性	264	0.26(0.09-0.79)	0.017	
血清P1NP	<中央値	全症例	270	0.07(0.01-0.50)	0.009	
		女性	258	0.08(0.01-0.59)	0.013	
	≥中央値	全症例	271	0.30(0.12-0.76)	0.011	
		女性	260	0.25(0.09-0.68)	0.006	
尿中NTX	<中央値	全症例	270	0.08(0.01-0.58)	0.013	
		女性	257	0.08(0.01-0.62)	0.015	
	≥中央値	全症例	271	0.28(0.11-0.69)	0.006	
		女性	261	0.25(0.09-0.67)	0.006	
尿中DPD	<中央値	全症例	266	0.07(0.01-0.53)	0.010	
		女性	252	0.07(0.01-0.55)	0.011	
	≥中央値	全症例	275	0.29(0.11-0.72)	0.008	
		女性	266	0.26(0.10-0.72)	0.009	
eGFR (mL/min/1.73m²)	<70	全症例	279	0.31(0.10-0.96)	0.042	
		女性	272	0.26(0.07-0.92)	0.036	
	≥70	全症例	263	0.13(0.04-0.45)	0.001	
		女性	247	0.14(0.04-0.48)	0.002	

c) 骨折試験(2)の追跡調査²⁰⁾

試験デザイン	多施設共同、群間比較試験（非盲検）									
対象及び主な選択基準	本剤を 72 週間週 1 回投与終了後の原発性骨粗鬆症患者									
試験方法	本剤またはプラセボが 72 週間投与された骨折試験(2)（元試験）の後、非盲検化でビスホスホネートまたはその他の治療が主治医により決定された。その 1 年間の経過を追跡調査し、元試験終了後の本剤の骨折抑制効果と骨密度増加効果を解析した。 なお、元試験時の本剤投与群を前本剤群、プラセボ投与群を前プラセボ群として、解析した。									
主要評価項目	椎体 X 線像、DXA 法で測定した腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部 total 部位の骨密度									
結果	<p>元試験で評価された 572 例のうち 465 例（81%）において、追跡調査がなされ（非盲検化）、そのうち 447 例（96.1%）が調査を完了した。</p> <p>有効性 椎体骨折 1 年間の追跡調査期間中の新規椎体骨折は、前本剤群で 7/205 例（3.4%）、前プラセボ群では 33/242 例（13.7%）に認められ、前プラセボ群に対する相対リスク減少率（RRR）は 77%であった。（RR：0.23,95%CI:0.10-0.52, p<0.05）。元試験開始時から追跡調査終了時まで認められた累積新規椎体骨折発生率は前本剤群で 10/205 例（4.9%）、前プラセボ群では 55/242 例（22.8%）に認められ、前プラセボ群に対する RRR は 82%であった（RR：0.18,95%CI:0.09-0.36, p<0.05）。</p> <p style="text-align: center;">新規椎体骨折の発生状況</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>前本剤群 (n)</th> <th>前プラセボ群 (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>追跡期間中</td> <td>7/203 (3.4%)</td> <td>33/241 (13.7%)</td> </tr> <tr> <td>元試験開始からの累積</td> <td>10/203 (4.9%)</td> <td>55/241 (22.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">a) RR=0.23, 95%CI: 0.10-0.52, p<0.05 b) RR=0.18, 95%CI: 0.09-0.36, p<0.05 Cox 回帰モデル</p>	期間	前本剤群 (n)	前プラセボ群 (n)	追跡期間中	7/203 (3.4%)	33/241 (13.7%)	元試験開始からの累積	10/203 (4.9%)	55/241 (22.8%)
期間	前本剤群 (n)	前プラセボ群 (n)								
追跡期間中	7/203 (3.4%)	33/241 (13.7%)								
元試験開始からの累積	10/203 (4.9%)	55/241 (22.8%)								

結果	<p>なお、追跡調査期間中になされた治療薬別の新規椎体骨折発生状況と骨密度の変化について以下に記す。</p> <p>追跡調査期間の新規椎体骨折発生</p>			
		ビスホスホネート群 (%)	その他の治療群 (%)	t 検定
	前本剤群	2.9	3.7	ns
	前プラセボ群	16.5	12.2	ns
	累積新規椎体骨折発生率			
		ビスホスホネート群 (%)	その他の治療群 (%)	t 検定
	前本剤群	2.9	6.0	ns
	前プラセボ群	28.2	19.9	ns
	骨密度			
	<p>【ビスホスホネートで継続治療された症例】前本剤群においては、追跡調査終了時点の骨密度の平均値は、腰椎 9.6%、大腿骨頸部 2.9%、大腿骨近位部 total 4.1%で、いずれも有意な増加を示した (t 検定、$p<0.05$)。1 年間の追跡調査期間中のみでは、腰椎骨密度は+2.3%有意に増加し (t検定、$p<0.05$)、大腿骨頸部 (+0.9%) 及び近位部 total (+0.0%) では有意な増加は認められなかった。前プラセボ群におけるビスホスホネート投与患者のそれらの値は、3.4%、0.6%、0.1%であった。元試験開始から有意差が認められたのは腰椎のみであった (t 検定、$p<0.05$)。前本剤群と前プラセボ群の群間で有意差が認められた部位は、腰椎と大腿骨近位部totalであった (t検定、$p<0.05$)。</p> <p>【その他の治療レジメが用いられた症例】前本剤群においては、追跡調査終了時点の骨密度は、腰椎 3.8%、大腿骨頸部 0.8%、大腿骨近位部 total 0.2%であった。1 年間の追跡調査期間中のみでは、腰椎で-2.8%、大腿骨近位部 total で-2.0%といずれも有意な低下が認められた。前プラセボ群における、追跡調査終了時点の骨密度は、腰椎 0.4%、大腿骨頸部-3.1%、大腿骨近位部 total -3.2%であった。前本剤群で、元試験の開始から追跡調査終了時点まで、有意な骨密度の増加が認められたのは腰椎のみであった。前本剤群と前プラセボ群の群間差はすべての測定部位で有意であった (t検定、$p<0.05$)。</p> <p>これらの追跡調査から、本剤週 1 回 72 週間投与終了後、1 年間は椎体骨折抑制効果が持続し、この持続効果は継続治療の種類によって影響を受けないことが示唆された。また、追跡期間中の骨密度変化率は治療薬の種類により差が認められた。</p>			

d) 骨量試験²¹⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、群間比較試験																																						
対象	骨粗鬆症患者																																						
主な選択基準	DXA 法による第 2～4 腰椎の平均骨密度が、厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班の「退行期骨粗鬆症の診断基準（1993 年改訂版）」で使われた YAM の-2.5 SD 以下の骨粗鬆症患者																																						
主な除外基準	1) 完全な寝たきり状態にある患者 2) 薬物過敏症の既往または過敏症を起こしやすい体質の患者 3) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 4) 高カルシウム血症の患者 5) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬*の投与歴のある患者 ※ビスホスホネート製剤の場合は 48 週以内、その他の製剤は 8 週以内除外 6) 骨密度の評価に支障がある骨所見（強度の脊椎変形、側弯、骨棘、骨硬化）がある患者																																						
試験方法	本剤 28.2 μg/週（皮下投与）またはアルファカルシドール 1 μg/日（経口投与）をダブルダミー法により 48 週間投与し、有効性および安全性を比較した。基礎治療薬は投与しなかった。																																						
主要評価項目	DXA 法で測定した腰椎骨密度																																						
副次評価項目	第二中手骨骨密度、腰椎・胸椎 X 線所見、自覚症状、骨代謝マーカーとした。																																						
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目 FAS のうち腰椎骨密度解析対象は、本剤群が 47 例、アルファカルシドール群が 61 例であった。開始時に対する最終時の腰椎骨密度の平均変化率は、アルファカルシドール群 0.570%に対して本剤群が 3.213%であり、本剤群はアルファカルシドール群より有意に腰椎骨密度を増加させた（t 検定 p=0.0036、95%信頼区間 0.886%～4.398%）。本剤群の腰椎骨密度の平均変化率は、12 週後、24 週後、48 週後のいずれの時点でも、アルファカルシドール群より高値であった。</p> <table border="1" data-bbox="526 1205 1316 1384"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">腰椎骨密度変化率(%)</th> </tr> <tr> <th>12 週後</th> <th>24 週後</th> <th>48 週後</th> <th>72 週後</th> <th>最終時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">テリパラチド 28.2 μg 群</td> <td>例数</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>42</td> <td>—</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>1.0±3.0</td> <td>2.0±4.9</td> <td>3.5±5.2</td> <td>—</td> <td>3.2±5.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">アルファ群</td> <td>例数</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>54</td> <td>—</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>0.4±3.4</td> <td>0.6±4.4</td> <td>0.7±3.8</td> <td>—</td> <td>0.6±3.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <p>最終時の第二中手骨骨密度（ΣGS/D）の平均変化率は、本剤群が-0.827%、アルファカルシドール群が-0.086%であり、いずれも開始時に対してわずかに減少したが、両群間に差はみられなかった（Wilcoxon 検定、p = 0.5993）。椎体骨折は、投与開始時および終了時ともに 14 椎体全てが観察できた症例に骨折発生例を含めた 120 例で評価した。椎体骨折発生率は、本剤群が 3.51%（2/57 例）、アルファカルシドール群が 9.52%（6/63 例）であり、本剤群がアルファカルシドール群より低かったが、群間差はなかった（Fisher の直接確率法、p=0.277）。</p> <p>安全性</p> <p>副作用（症状）発現率は、本剤群で 30.4%（21/69 例）、アルファカルシドール群で 13.0%（10/77 例）であり、本剤群の方が高かった。本剤群の主な副作用（症状）は、嘔気、吐き気、悪心、嘔吐であり、重度な副作用はなかった。死亡例はなく、死亡以外の重篤な有害事象は本剤群で 5 例、アルファカルシドール群で 2 例に認められた。重篤な有害事象は、すべて治験薬との因果関係は否定された。</p>	群		腰椎骨密度変化率(%)					12 週後	24 週後	48 週後	72 週後	最終時	テリパラチド 28.2 μg 群	例数	42	43	42	—	47	平均±SD	1.0±3.0	2.0±4.9	3.5±5.2	—	3.2±5.0	アルファ群	例数	54	55	54	—	61	平均±SD	0.4±3.4	0.6±4.4	0.7±3.8	—	0.6±3.8
群				腰椎骨密度変化率(%)																																			
		12 週後	24 週後	48 週後	72 週後	最終時																																	
テリパラチド 28.2 μg 群	例数	42	43	42	—	47																																	
	平均±SD	1.0±3.0	2.0±4.9	3.5±5.2	—	3.2±5.0																																	
アルファ群	例数	54	55	54	—	61																																	
	平均±SD	0.4±3.4	0.6±4.4	0.7±3.8	—	0.6±3.8																																	

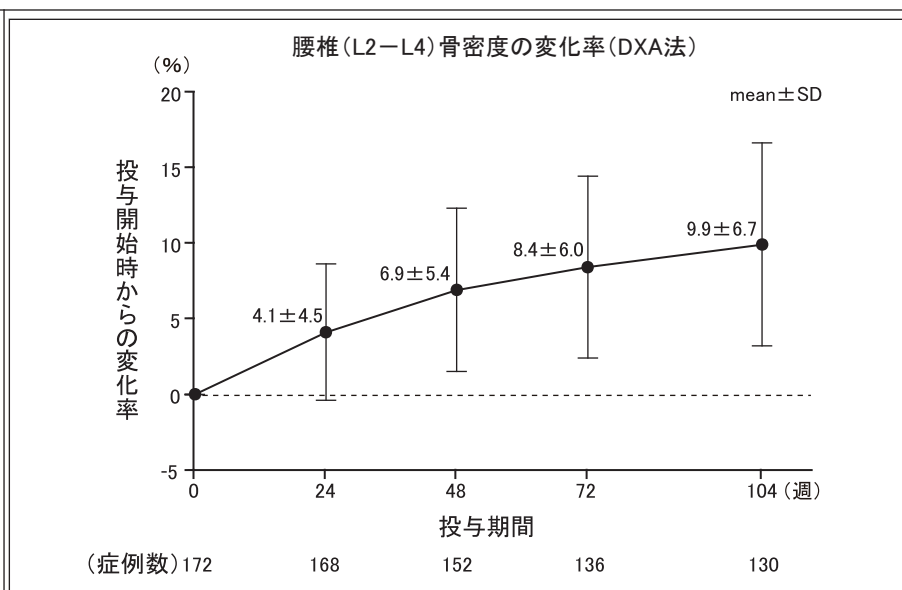
注) 本剤の用法及び用量
 通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 μg を 1 週間に 1 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヶ月間までとすること。

② 非盲検・非対照試験

期間延長試験^{22, 23)}

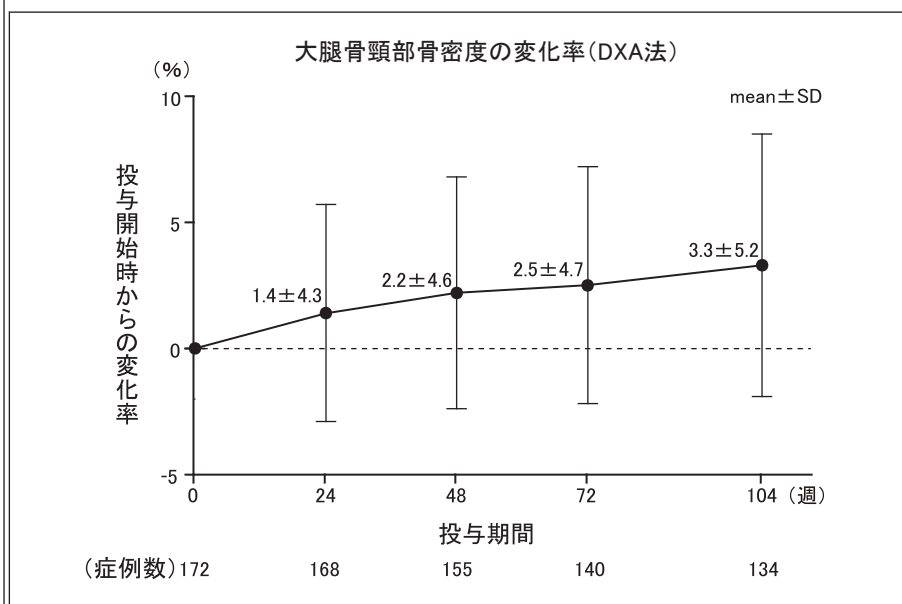
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症
主な選択基準	日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、骨折リスク因子のうち以下3つ（65歳以上、脊椎の既存骨折が1個以上5個以下、腰椎（L2-L4）骨密度がYAMの80%未満）を全て満たす患者を対象とした。
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、対象から除外した。 (1) 続発性骨粗鬆症と診断された患者 (2) 骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有する患者 (3) 腰椎骨密度の評価に影響を及ぼすX線所見を有する患者 (4) 椎体の手術が施行されている患者 (5) 椎体骨折を疑うような急性疼痛を訴えている患者 (6) 重篤な腎疾患、肝疾患または心疾患を有する患者 (7) 過敏症状を起こしやすい体質の患者 (8) 高カルシウム血症の患者 (9) 高アルカリフォスファターゼ血症の患者 (10) 骨ペーজেット病の患者 (11) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍の合併、または既往がある患者 (12) 悪性腫瘍の合併または過去5年以内に既往がある患者 (13) 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 (14) 過去にテリパラチド製剤または抗RANKL (ligand of receptor activator of NFκB)抗体の投与を受けた患者 (15) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬 [*] の投与歴のある患者 [*] ビスホスボネート製剤の場合は52週以内、その他の製剤は8週以内除外
試験方法	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤56.5 μgを週1回104週間（24ヵ月間）皮下投与し、有効性および安全性を検討した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤を投与した。
主要評価項目	腰椎（L2-L4）骨密度
副次評価項目	大腿骨骨密度、橈骨骨密度等を評価した。
結果	有効性 主要評価項目 腰椎（L2-L4）骨密度解析対象は、FASのうち172例であった（各時点の評価に含まれた男性は3例）。腰椎（L2-L4）骨密度の開始時に対する変化率の平均値は、24週後が4.1%、48週後が6.9%、72週後が8.4%、104週後が9.9%であり、いずれの評価時点でも開始時に比べて腰椎（L2-L4）骨密度の平均変化率は上昇していた。

結果

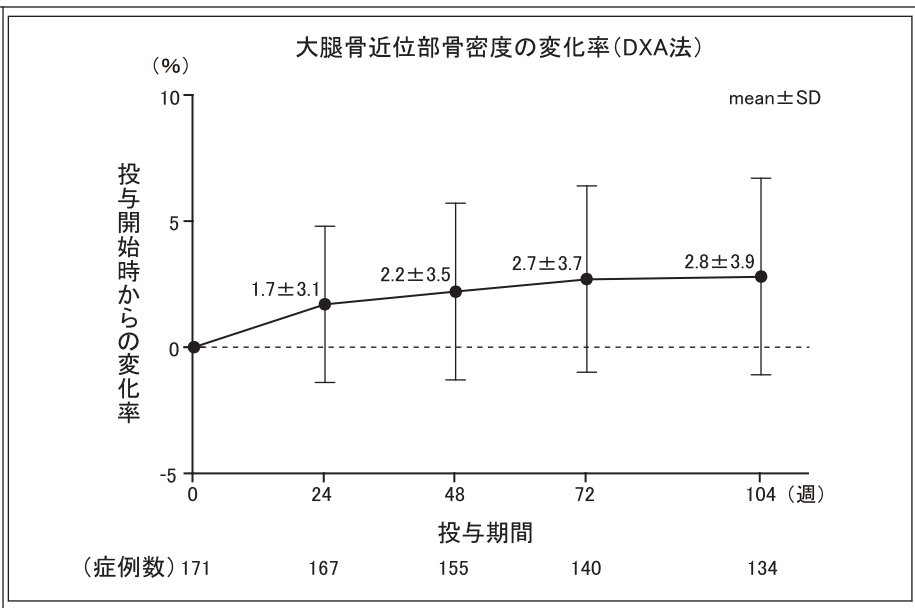


副次評価項目

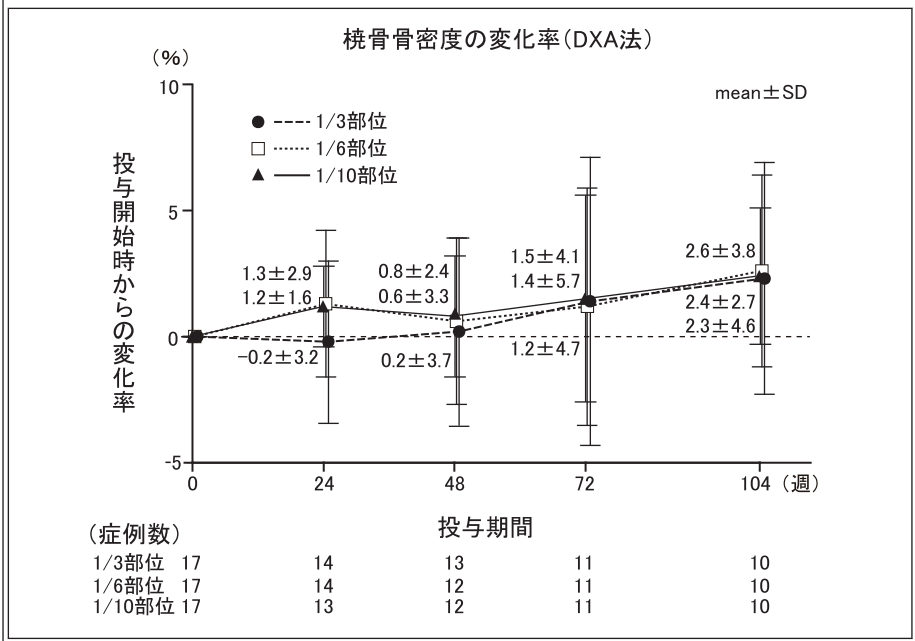
大腿骨頸部および大腿骨近位部 Total 骨密度の解析対象はそれぞれ、FAS のうち 172 例、171 例であった (各時点の評価に含まれた男性は 3 例)。大腿骨頸部骨密度の開始時に対する 72 週後および 104 週後の変化率の平均値はそれぞれ 2.5%、3.3%、大腿骨近位部 Total 骨密度の開始時に対する 72 週後および 104 週後の変化率の平均値はそれぞれ 2.7%、2.8%であり、いずれの評価時点でも大腿骨頸部および大腿骨近位部 Total 骨密度の平均変化率は開始時に比べて上昇していた。



結果



本試験では、橈骨遠位端骨密度の測定可能な施設で橈骨遠位端骨密度を評価した。治療開始時に対する 104 週後の橈骨骨密度の変化率の平均値は橈骨遠位端 1/3 部位が 2.3%、1/6 部位が 2.6%、1/10 部位が 2.4%であり、すべての部位で橈骨骨密度が増加した。



結果	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値およびバイタルサインの異常を含む）の発現率は、58.2%（110/189例）であった。主な副作用は、悪心 63例（33.3%）、嘔吐 39例（20.6%）、頭痛 31例（16.4%）、倦怠感 31例（16.4%）であった。また、重篤な副作用は、アナフィラキシーショックが1例、血圧低下が1例であり、重篤以外の投与中止に至った副作用は27例（14.3%）で、その主なものは悪心 12例、嘔吐 6例、倦怠感 6例、頭痛 6例であった。</p> <p>臨床検査値の要約値（平均値および中央値）は、尿酸値で投与後にわずかな増加が見られたが、投与期間が長くなるに従い経時的に異常値を示した被験者数が増加するといった傾向は認められなかった。</p> <p>本剤に対する抗薬剤抗体陽性は1例に認められたが、当該被験者でアナフィラキシー反応や薬疹などのアレルギー反応は認められず、また、中和抗体も陰性であった。</p> <p>本治験で本剤を投与した被験者で骨肉腫の発現は認められなかった。</p>
----	---

2) 安全性試験

① 骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者

V.5.「臨床成績(4) 検証的試験：1) 有効性検証試験：比較試験：a) 骨折試験(2)」の項参照。

② 骨粗鬆症患者

V.5.「臨床成績(4) 検証的試験：1) 有効性検証試験：比較試験：d) 骨量試験」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害者

腎機能障害者を対象とした臨床試験（腎障害 PK 試験）²⁴⁾

本剤 56.5 µg を腎機能正常～軽度低下者、中等度腎障害者または高度腎障害者に単回皮下投与したところ、有害事象がそれぞれ 8 例中 5 例、5 例中 3 例、5 例中 4 例に認められた。本試験では、死亡、重篤な有害事象は認めなかった。

また、高度腎障害者では $t_{1/2}$ が延長し、二相性で消失した。しかしながら、 C_{max} および AUC は腎機能の影響を大きく受けないことが確認された。1 週間に 1 回の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた。

「VII.10.特定の背景を有する患者」および「VIII.6.(2)腎機能障害患者」の項参照。

(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
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

調査方法	中央登録方式
対象患者	骨粗鬆症患者
目標症例数	3,000 例
観察期間	72 週間
安全性解析対象症例数	3,593 例
有効性解析対象症例数	3,382 例 [上記のうち、これまでに本剤を投与したことのある患者 20 例を除いた、本調査で初めて本剤を投与した患者（初回投与）3,362 例]
結果	<p>【安全性】 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.1%（903/3,593 例）であった。主な副作用は悪心 441 例（12.3%）、頭痛 100 例（2.8%）、嘔吐 99 例（2.8%）、倦怠感 66 例（1.8%）、異常感 66 例（1.8%）であった。 男性における副作用発現割合は 16.4%（48/293 例）であり、女性の 25.9%（850/3,280 例）に比べて高くなかった。</p> <p>【有効性】 有効性解析対象症例（初回投与）3,362 例の Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は、24 週時 1.7%、48 週時 2.5%、72 週時 3.3%であった。腰椎骨密度の変化率の中央値は、時期ごとに増加傾向が認められた [24 週後 2.1%（737 例）、48 週後 3.8%（534 例）、72 週後 5.4%（455 例）]。</p>

- 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

該当しない。

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

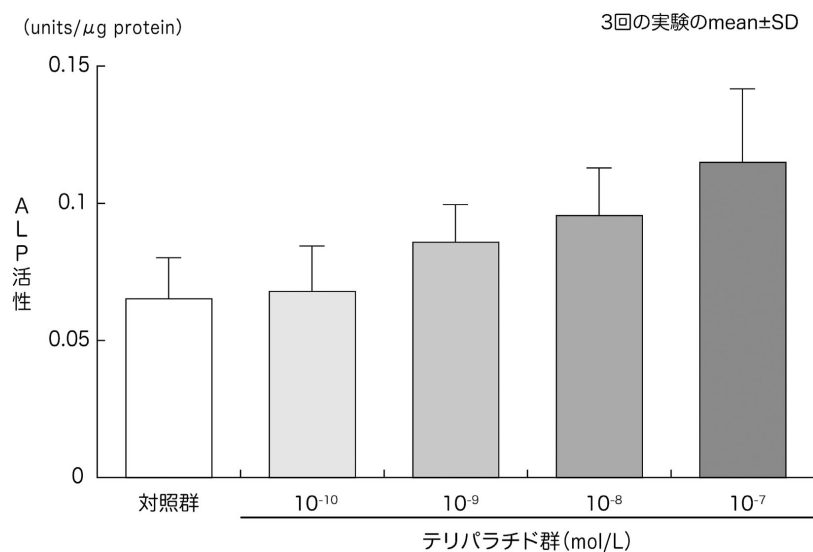
(1) 作用部位・作用機序

テリパラチドは前駆細胞の分化促進作用等により骨芽細胞の数を増加させ、骨形成を促進すると考えられた。

1) 骨芽細胞分化促進作用 (*in vitro*)²⁵⁾

ラットの初代培養骨芽細胞において、本薬は濃度依存的に骨芽細胞の初期分化マーカーである ALP 活性および ALP 陽性の骨芽細胞数を増加させた。

ラット初代培養骨芽細胞の ALP 活性に対するテリパラチドの作用



方法：生後 3~4 日齢の SD 系ラットの頭頂骨から酵素消化法で得た骨芽細胞画分を、溶媒 (0.1%BSA 含有生理食塩液) またはテリパラチド 0.1~100 nmol/L 存在下で 5 日間培養した。細胞に含まれる蛋白質質量当たりの活性として ALP 活性を求めた。

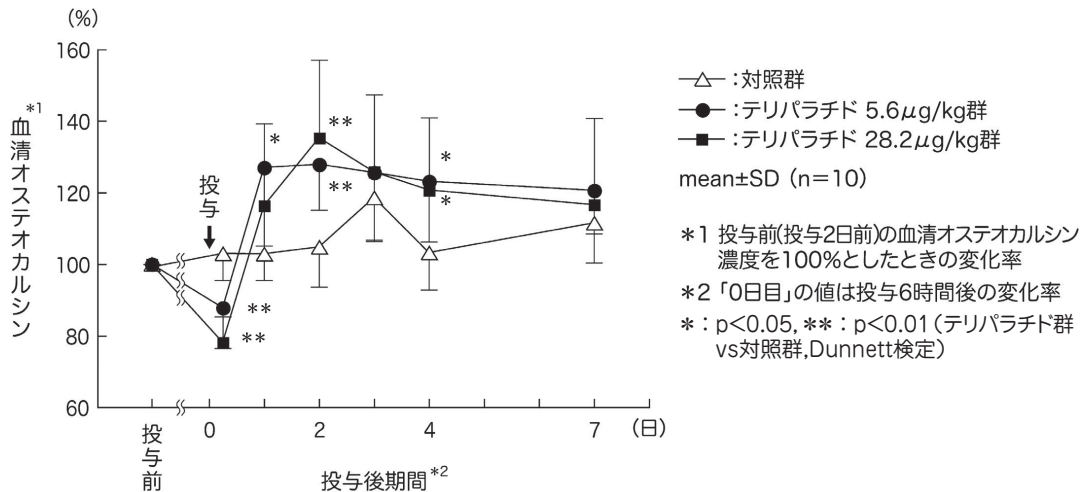
2) 骨代謝への作用 (*in vivo*)

① 閉経後骨粗鬆症モデルでの骨代謝マーカーに対する単回投与の作用 (ラット)²⁶⁾

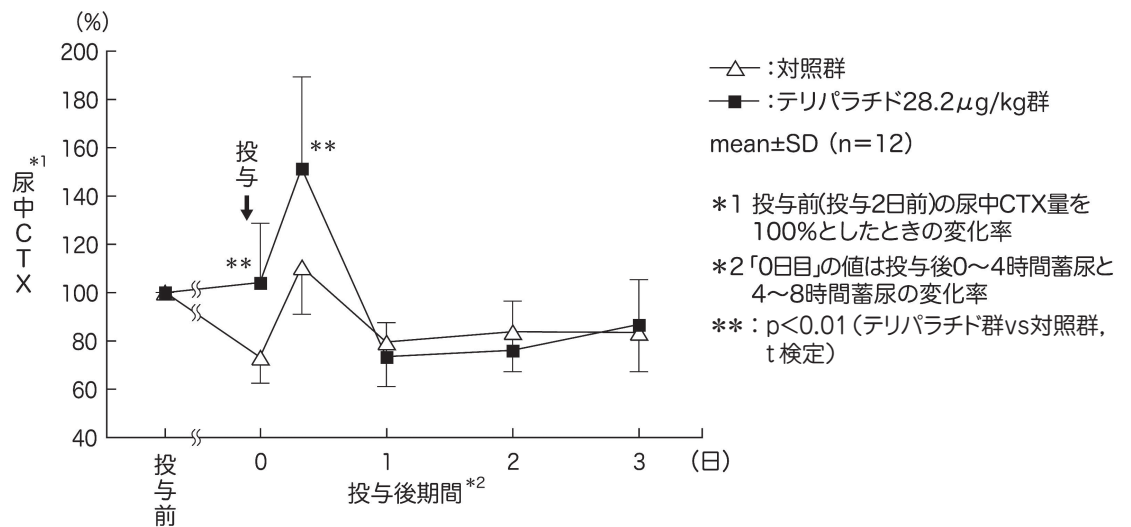
卵巣を摘除して作製したラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を単回投与し、骨代謝マーカーに及ぼす作用を経時的に検討した。本薬投与後、骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度は 6 時間後に一過的に減少した後、1 日以降は増加に転じ対照群よりも高値を示したが、7 日後には対照群と同程度に戻った。

た。一方、骨吸収マーカーである尿中 CTX 量は 8 時間まで一過的に増加したが、1 日以降には対照群と同程度にまで戻り、その後は変化を示さなかった。

血清オステオカルシンの推移



尿中 CTX の推移

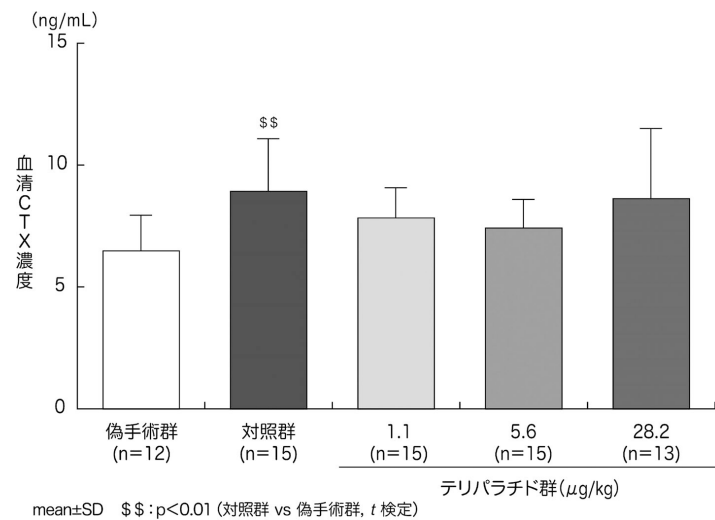
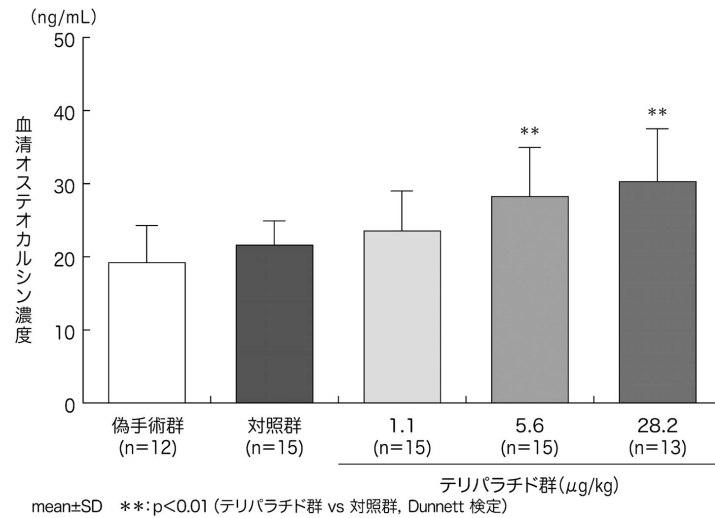


② 閉経後骨粗鬆症モデルでの骨代謝マーカーに対する反復投与の作用 (ラット)^{27, 28)}

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を週 3 回反復投与した時の骨代謝マーカーに及ぼす作用を検討した。血清オステオカルシン濃度は、本薬を卵巣摘除翌日から 4 ヶ月間反復投与したラット予防投与比較試験²⁷⁾ および本薬を卵巣摘除 12 ヶ月後から 4 ヶ月間反復投与したラット治療投与比較試験²⁷⁾、ならびに本薬を卵巣摘除 3 ヶ月後から 12 ヶ月間反復投与したラット 12 ヶ月間投与試験²⁸⁾ のいずれにおいても、対照群と比較して増加が認められた。一方、尿中 CTX 量

は、ラット予防投与比較試験²⁷⁾では対照群と比較して変化が認められず、ラット治療投与比較試験²⁷⁾では減少した。また、血清 CTX 濃度は、ラット 12 ヶ月間投与試験²⁸⁾で対照群と比較して変化は認められなかった。

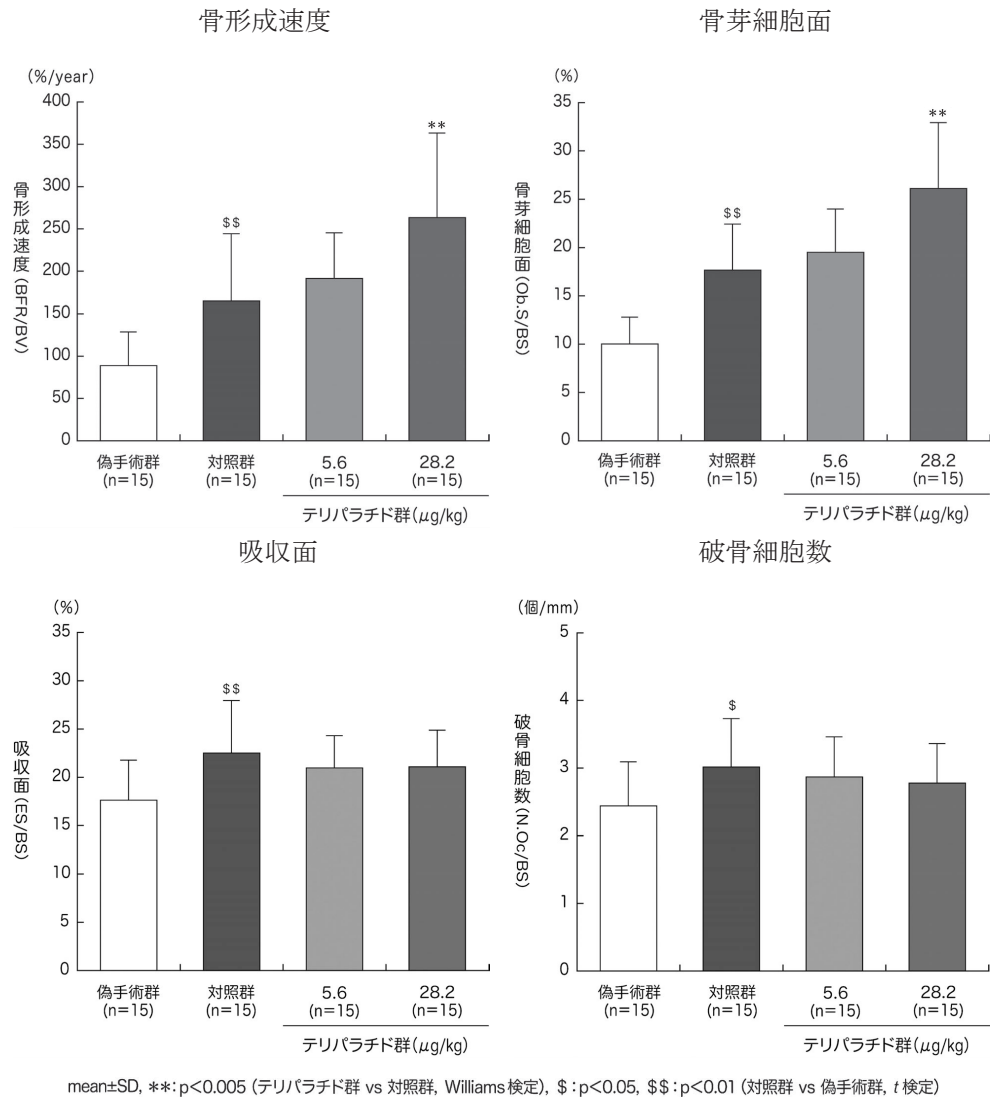
卵巣摘除ラットでの血清オステオカルシン濃度および CTX 濃度に及ぼす
テリパラチド 12 ヶ月間投与の作用



③ 閉経後骨粗鬆症モデルでの骨形態計測パラメータに対する反復投与の作用 (ラット)^{26, 29)}

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を週 3 回 4 週間反復投与し、骨組織での骨代謝に及ぼす作用を検討すると共に、投与前後の血清オステオカルシン濃度を測定した。本薬の投与により、脛骨および腰椎海綿骨の骨形成パラメータ (骨形成速度、類骨面、骨芽細胞面および骨石灰化面) が増加し^{26, 29)}、血清オステオカルシン濃度が増加した²⁹⁾。腰椎海綿骨の骨吸収パラメータ (吸収面および破骨細胞面) は変化しなかった²⁹⁾。また、本薬の投与により形成された海綿骨は正常な層板構造を有していた²⁹⁾。

卵巣摘除ラットでの腰椎海綿骨の骨形態計測学的パラメータに及ぼすテリパラチド4週間投与の作用



(2) 薬効を裏付ける試験成績

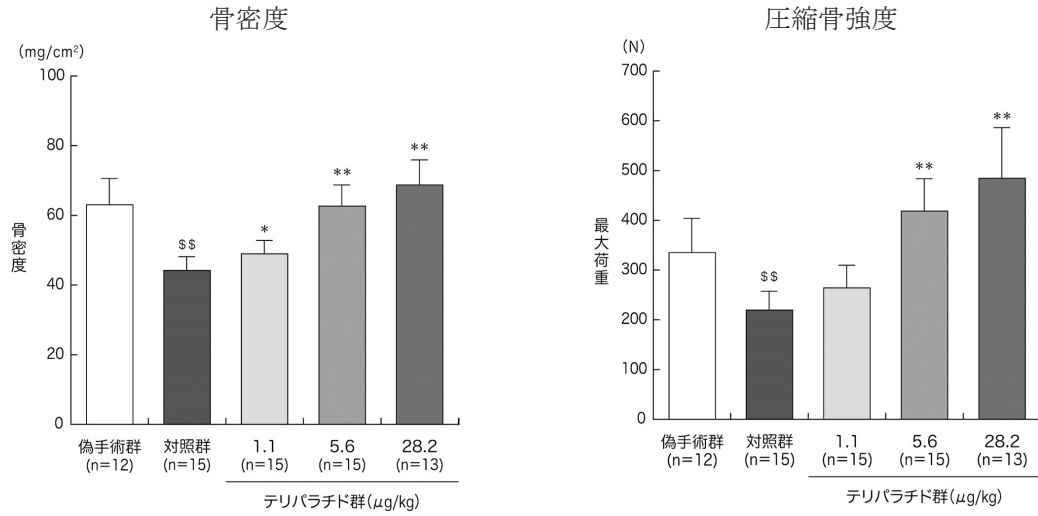
1) 閉経後骨粗鬆症モデルに対する作用 (単剤投与)

① 12 カ月間投与試験 (ラット) ²⁸⁾

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、卵巣摘除3ヵ月後から1.1、5.6および28.2 µg/kgの本薬を週3回12ヵ月間反復投与した。本薬は、腰椎椎体および大腿骨近位部(頸部および転子間部)の海綿骨に対して骨梁数および骨梁幅を増加させ、また大腿骨骨幹部および近位部(頸部および転子間部)の皮質骨に対して皮質骨外周長に影響することなく骨内膜側に皮質骨幅を増加させた。その結果、いずれの部位でも骨量、骨密度および骨強度を増加させた。本薬の骨密度および骨強度パラメータ(最大荷重)に対する作用は用量依存的であった。腰椎椎体の骨密度の増加は1.1 µg/kg以上、骨強度パラメータ(最大荷重)の増加は5.6 µg/kg以上で認められ、5.6 µg/kgでは偽手術群と同程度以上に骨密度および骨強度パラメータ(最大荷重)を増加させた。

閉経後骨粗鬆症モデルでの腰椎椎体および大腿骨近位部（頸部）における骨密度および骨強度パラメータに対するテリパラチド 12 ヶ月投与の作用

腰椎椎体

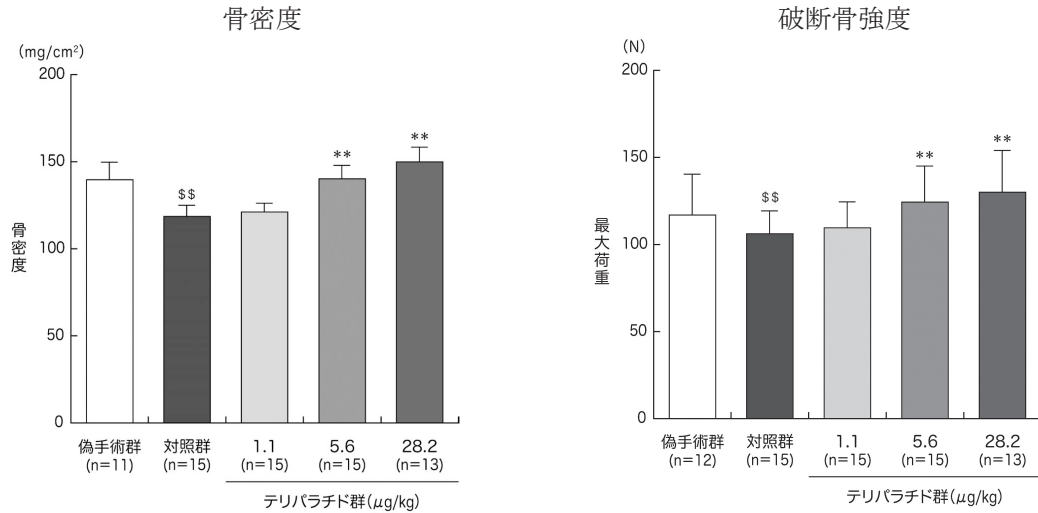


mean±SD, *:p<0.025, **:p<0.005 (テリパラチド群 vs 対照群, Williams検定), \$\$:p<0.01 (対照群 vs 偽手術群, t検定)



海綿骨を白色、皮質骨を灰色で示した。

大腿骨近位部（頸部）



mean±SD, **:p<0.005 (テリパラチド群 vs 対照群, Williams検定), \$\$:p<0.01 (対照群 vs 偽手術群, t検定)



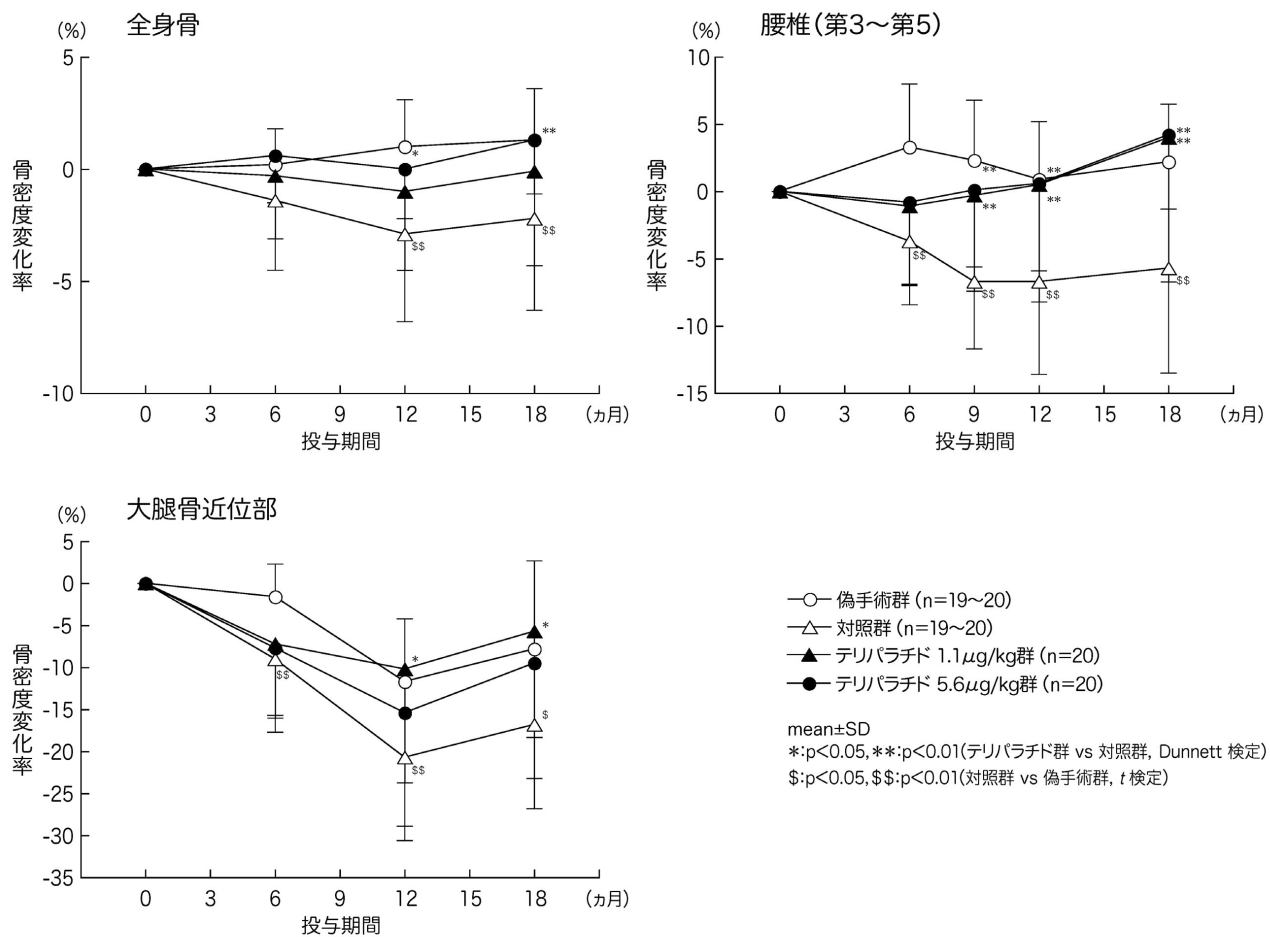
海綿骨を白色、皮質骨を灰色で示した。

② 18 ヶ月間投与試験（サル）^{30, 31)}

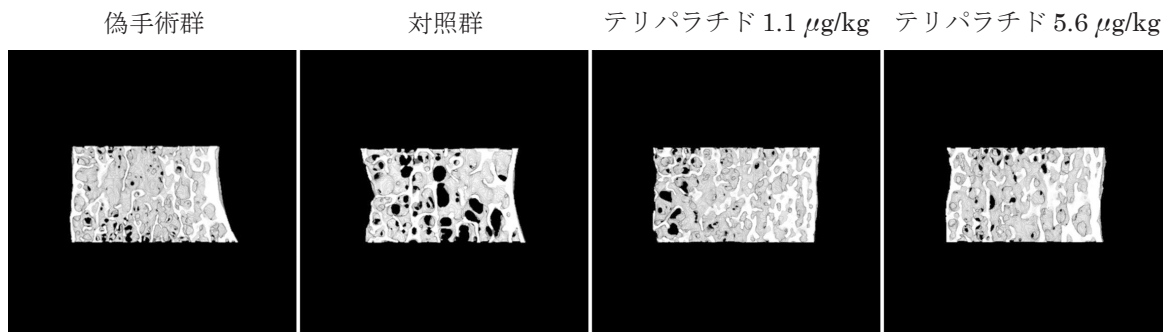
サル閉経後骨粗鬆症モデルを用い、卵巣摘除後から本薬を週 1 回 18 ヶ月間反復投与したところ、全身骨、腰椎および大腿骨近位部の骨密度が増加した。骨強度に対して、本薬は腰椎椎体の骨強度パラメータ（吸収エネルギーおよび靱性）ならびに大腿骨頸部の骨強度パラメータ（最大荷重）を増加させた。さらに投与前の骨密度で個体差を調整した解析結果からは、本薬の投与により、腰椎椎体の骨強度パラメータ（吸収エネルギーおよび靱性）の増加に加え、大腿骨骨幹部の骨強度パラメータ（応力および靱性）ならびに大腿骨頸部の骨強度パラメータ（最大荷重および吸収エネルギー）の増加が示唆された。腰椎椎体、大腿骨骨幹部および大腿骨近位部（頸部）の骨密度と骨強度パラメータ（最大荷重）との間に正の相関が認められたことから、本薬による骨密度の増加は骨強度の増加に寄与すると考えられた³⁰⁾。

腰椎椎体の海綿骨に対する作用を検討したところ、本薬は骨量および骨梁幅を増加させた。また、骨梁構造パラメータの変化から、本薬が骨梁構造を厚い板状で連結性の高い構造に改善したことが示唆された。加えて、本薬はミネラル（Ca および P）含量に影響を及ぼすことなく、コラーゲン含量を増加させ、コラーゲン架橋のうちの総生理的架橋量を増加させ、非生理的架橋であるペントシジン架橋量を減少させた。また、本薬は骨強度パラメータ（最大荷重、剛性および吸収エネルギー）を増加させた³¹⁾。

卵巣摘除サルにおける骨密度変化率

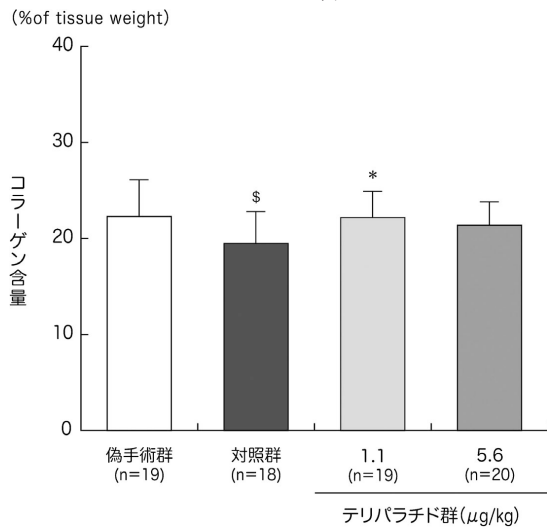


投与後 18 ヶ月における第 3 腰椎椎体のマイクロ CT 画像

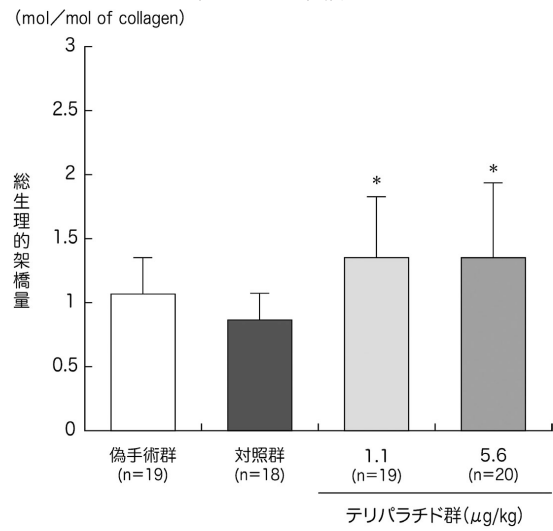


投与後 18 ヶ月における腰椎椎体海綿骨のコラーゲンおよび架橋量

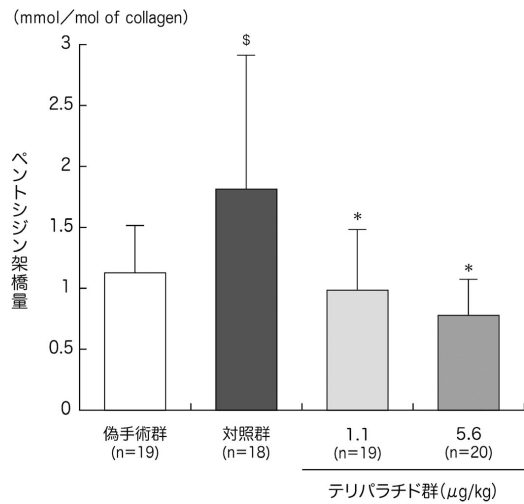
コラーゲン含量



総生理的架橋量

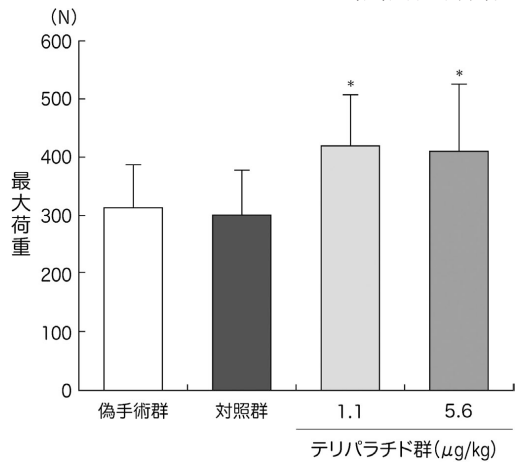


ペントシジン架橋量



mean±SD
 *: p<0.05 (テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定)
 \$: p<0.05 (対照群 vs 偽手術群, t 検定)

腰椎椎体海綿骨(L3)の骨強度パラメータ



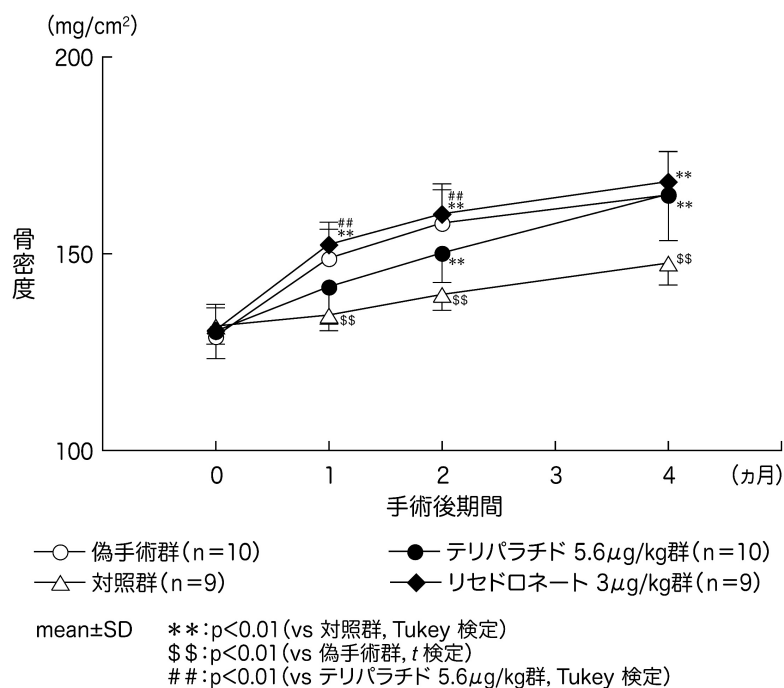
mean±SD (n=18~20)
 *: p<0.05 (テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定)

2) 閉経後骨粗鬆症モデルでの作用（ビスホスホネートとの比較）

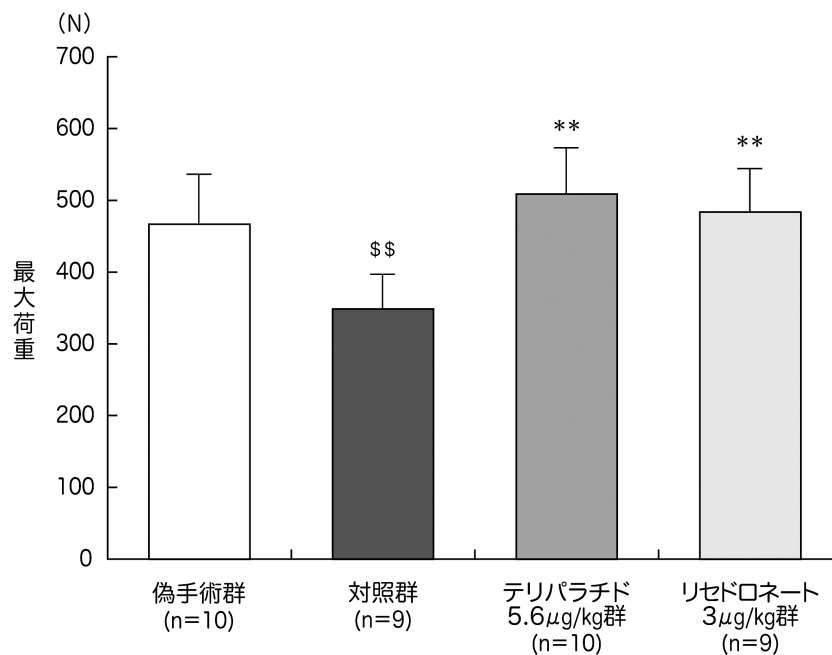
① 予防投与比較試験（ラット）²⁷⁾

ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおいて、5.6 μg/kg の本薬または 3 μg/kg のリセドロネートを卵巣摘除の翌日から週 3 回 4 ヶ月間反復投与した。本薬とリセドロネートは腰椎椎体の骨強度パラメータ（最大荷重）を偽手術群と同程度まで増加させる用量に設定した。本薬は、脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度および骨強度パラメータ（最大荷重および吸収エネルギー）ならびに腰椎椎体海綿骨の骨量を偽手術群と同程度まで増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対して、骨梁数および骨梁幅を増加させた。一方、リセドロネートも本薬と同程度に脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度および骨強度パラメータ（最大荷重および吸収エネルギー）ならびに腰椎椎体海綿骨の骨量を増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対しては、骨梁数を増加させたが骨梁幅は変化させなかった。本薬は血清オステオカルシン濃度を増加させたことから、骨形成を促進したと考えられた。また、尿中 CTX 量および腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面および破骨細胞面）に変化はなかったことから、骨吸収を亢進させていないと考えられた。これに対して、リセドロネートは、尿中 CTX 量および腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面および破骨細胞面）を減少させ、また同時に、腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（類骨面、骨芽細胞面、石灰化面および骨形成速度）も減少させた。このことから、リセドロネートは海綿骨の骨吸収と骨形成のいずれも抑制し、骨代謝を低下させたと考えられた。

脛骨近位部骨密度の推移



投与後 4 ヶ月における腰椎椎体圧縮骨強度パラメータ（最大荷重）



mean±SD, **:p<0.01 (vs 対照群, Tukey 検定), \$\$: p<0.01 (対照群 vs 偽手術群, t 検定)

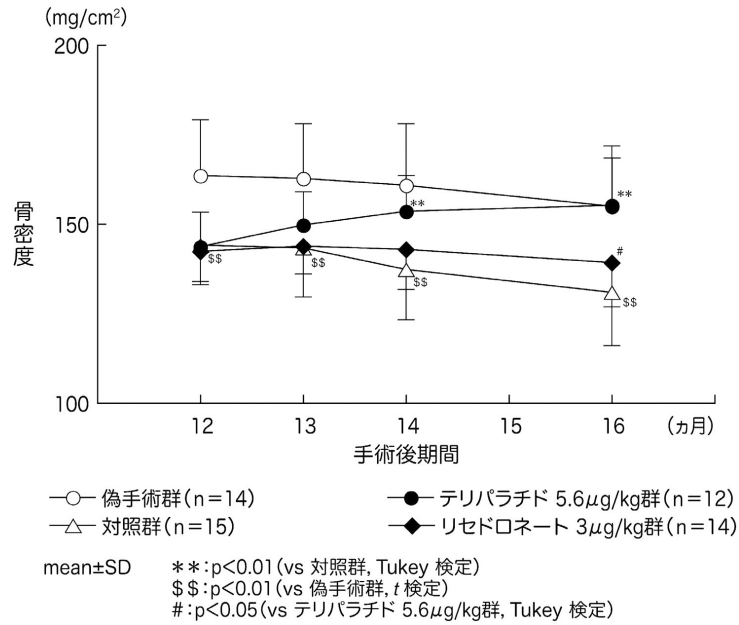
② 治療投与比較試験（ラット）²⁷⁾

ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおいて、5.6 µg/kg の本薬または 3 µg/kg のリセドロネートを卵巣摘除の 12 ヶ月後から週 3 回 4 ヶ月間反復投与し、治療効果を比較検討した。両薬は、予防投与で偽手術群と同程度まで腰椎椎体骨強度パラメータ（最大荷重）の増加作用を示した用量に設定した。

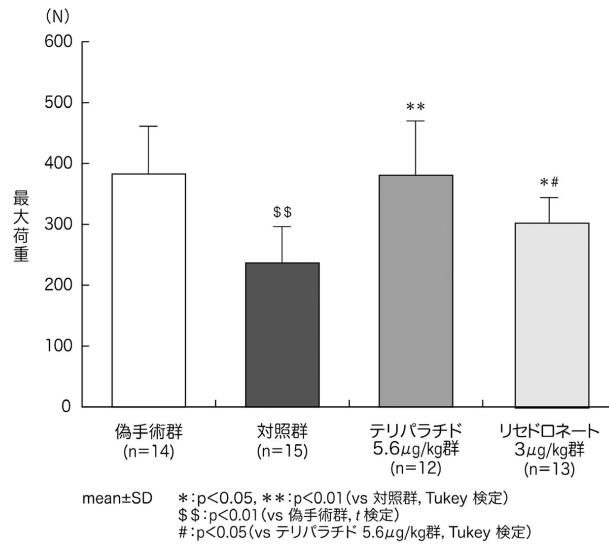
本薬は、卵巣摘除により低下した脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度および骨強度パラメータ（最大荷重、剛性および吸収エネルギー）を偽手術群と同程度まで増加させ、腰椎椎体海綿骨の骨量を対照群よりも増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対し、骨梁数および骨梁幅を増加させた。一方、リセドロネートは、卵巣摘除による脛骨の骨密度のさらなる低下を抑制したが、骨密度増加までには至らなかった。また、腰椎椎体の骨密度の増加は明らかでなく、腰椎椎体の骨強度パラメータ（最大荷重）および海綿骨の骨量を増加させたものの、いずれも本薬に比べて作用が弱かった。さらに、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対して、骨梁数を増加させたが、骨梁幅は変化させなかった。

本薬は血清オステオカルシン濃度および腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（骨芽細胞面）を増加させたことから、骨形成を促進したと考えられた。また、尿中 CTX 量を減少させたことから、少なくとも骨吸収を亢進させていないと考えられた。これに対して、リセドロネートは、尿中 CTX 量および腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面および破骨細胞面）を減少させたが、同時に血清オステオカルシン濃度および腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（骨芽細胞面、類骨面、石灰化面および骨形成速度）も減少させた。これらのことから、リセドロネートは海綿骨の骨吸収と骨形成のいずれも抑制し、骨代謝を低下させたと考えられた。

脛骨近位部骨密度の推移



投与後 4 ヶ月における腰椎椎体圧縮骨強度パラメータ (最大荷重)

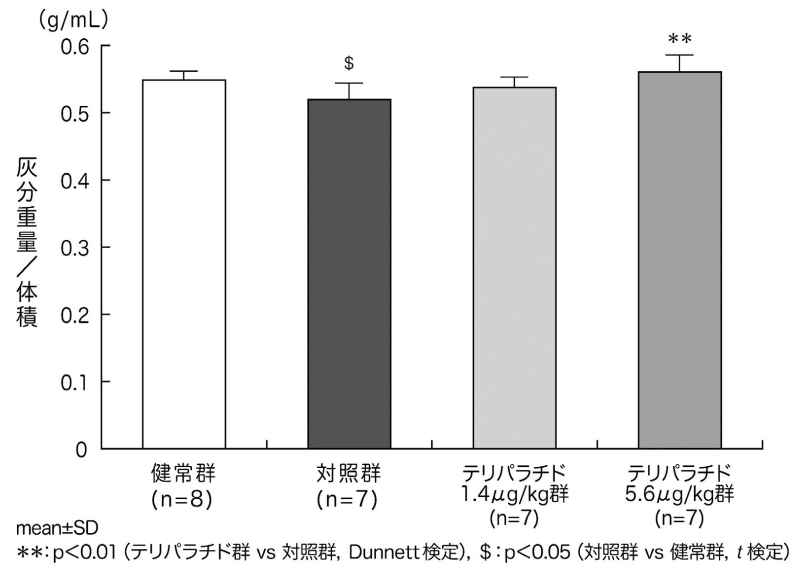


3) 続発性骨粗鬆症モデルに対する作用 (ラット)

① ステロイド性骨粗鬆症モデルに対する作用 (ラット) ³²⁾

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルを用いて、1.4 および 5.6 µg/kg の本薬を週 5 回 4 週間反復投与したところ、本薬は大腿骨の骨量 (乾燥重量/体積および灰分重量/体積) を増加させた。

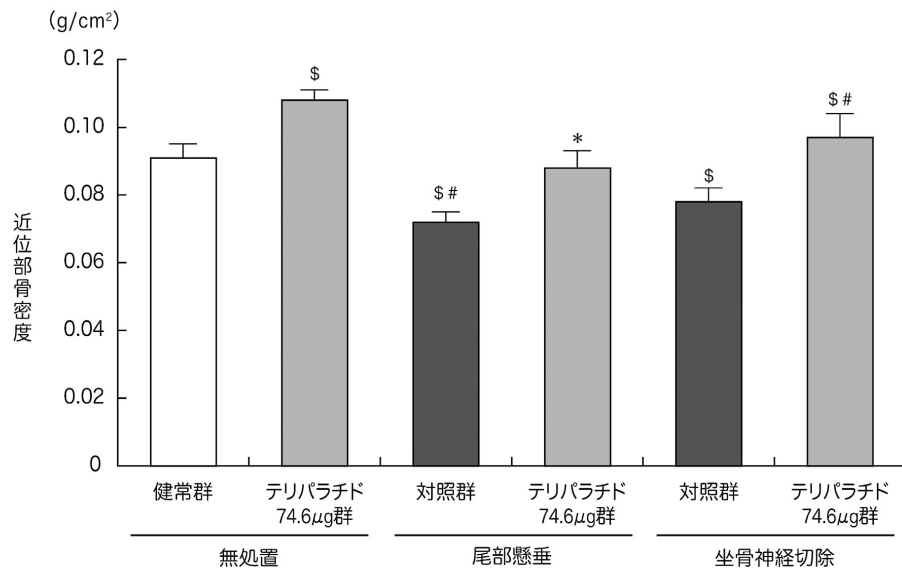
ラットステロイド性骨粗鬆症モデルでの大腿骨の灰分重量/体積に
及ぼすテリパラチドの4週間投与の作用



② 不動性骨粗鬆症モデルに対する作用 (ラット) ³³⁾

尾部懸垂または坐骨神経切除により作製した2種類のラット不動性骨粗鬆症モデルを用いて、74.6 µg/kgの本薬を15日間連日投与したところ、いずれのモデルにおいても、本薬は脛骨近位部の骨密度、海綿骨の骨形成パラメータ（骨石灰化面および骨形成速度）および骨量を増加させた。

ラット不動性骨粗鬆症モデルでの脛骨骨密度に及ぼす
テリパラチドの15日間投与の作用

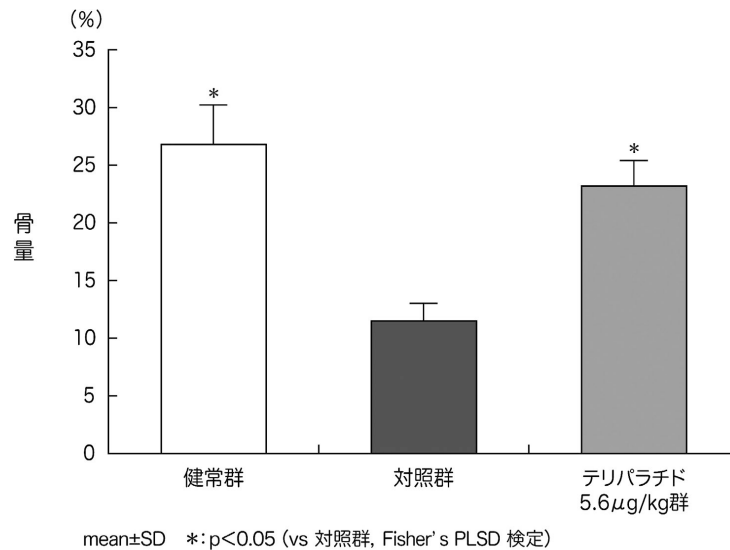


mean±SD \$: p<0.05 (vs 健常群, Fisher's PLSD 検定)
* : p<0.05 (vs 尾部懸垂対照群, Fisher's PLSD 検定)
: p<0.05 (vs 坐骨神経切除対照群, Fisher's PLSD 検定)

③ 糖尿病性骨粗鬆症モデルに対する作用 (ラット) ³⁴⁾

糖尿病患者のうち、I型糖尿病患者は骨粗鬆症による骨折リスクが特に高いことが知られている。ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラットはI型糖尿病モデルとして繁用されており、ヒトのI型糖尿病と同様に骨形成の低下による骨量減少を起こすことが報告されている。STZにより誘発したラット糖尿病性骨粗鬆症モデルにおいて、STZ投与4~8週間後から5.6 µg/kgの本薬を週6回8週間反復投与したところ、本薬は脛骨近位部の海綿骨の骨形成パラメータ(骨形成速度)および骨量を増加させた。

ラット糖尿病性骨粗鬆症モデルでの脛骨近位部の海綿骨形態計測学的パラメータに及ぼすテリパラチドの8週間投与の作用 (STZ4週間投与にテリパラチド投与開始)



(3) 作用発現時間・持続時間

骨形成作用の目安 (「V.5.臨床成績(2)臨床薬理試験:3)マーカー試験」の項参照)

作用発現時間: 3日後より

作用持続時間: 2週間は持続すると考えられる。

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

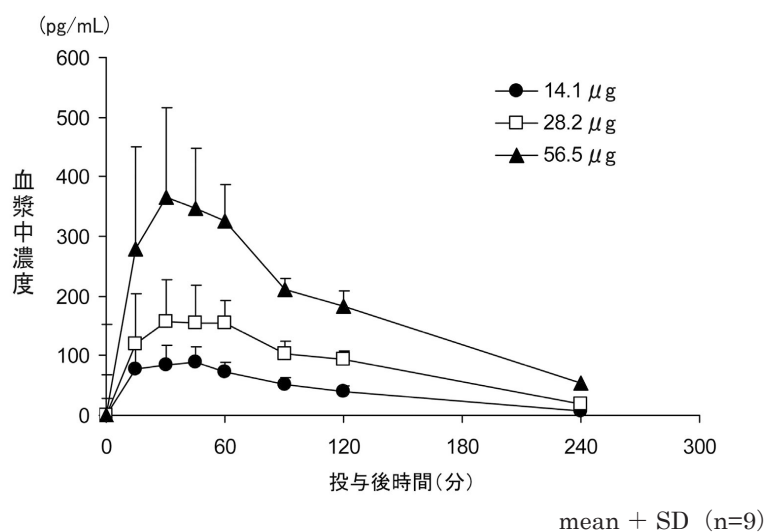
血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は、イムノラジオメトリックアッセイ（IRMA）法により測定した。

1. 単回投与の薬物動態

健康成人男性に本剤 14.1、28.2、56.5 μg を単回皮下投与したとき、血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は図のように推移した。

健康成人男性⁸⁾、健康高齢女性¹²⁾ あるいは骨粗鬆症患者¹¹⁾ に本剤 56.5 μg を単回皮下投与したとき、血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は速やかにピークに達し、また消失も速やかであった（表参照）。

健康成人男性に本剤を単回皮下投与した際の血漿中濃度推移



本剤 56.5 μg を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{\max} (pg/mL)	t_{\max} (min)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{inf} (ng·min/mL)
健康成人男性 (n=9)	405.4 ± 124.5	40 ± 13	66.9 ± 18.4	50.8 ± 10.3
健康高齢女性 (n=16)	339.56 ± 68.44	51.6 ± 7.7	88.85 ± 72.91	43.50 ± 5.97
骨粗鬆症患者 (n=28)	495.92 ± 143.22	36.4 ± 12.5	60.66 ± 23.29	57.49 ± 15.11

2. 反復投与（骨粗鬆症患者）の薬物動態

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤 56.5 μg を週 1 回 24 週間反復投与した結果、4 週、12 週および 24 週間反復投与後の薬物動態パラメータは、初回

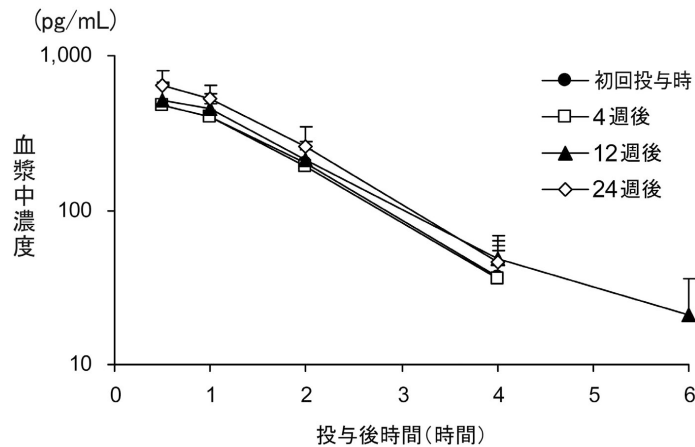
投与時の値と比べ大きな変動は認められなかった（下表、下図）¹¹⁾。このことから薬物動態は、週1回の反復投与によって大きく変動しないと考えられた。

骨粗鬆症患者に本剤を週1回反復皮下投与した際の薬物動態パラメータ

	開始時	4週投与時	12週投与時	24週投与時
C_{max} (pg/mL)	495.92±143.22	499.13±167.96	519.26±159.70	653.93±150.64
t_{max} (min)	36.4±12.5	38.9±14.0	41.1±20.6	34.4±10.9
$t_{1/2}$ (min)	60.66±23.29	57.39±17.82	123.36±233.75	75.38±108.53
AUC_{last} (ng·min/mL)	55.14±15.03	53.00±8.75	63.09±14.60	70.54±15.81
AUC_{inf} (ng·min/mL)	57.49±15.11	55.54±9.36	66.83±16.41	74.05±16.06
CL/F(mL/min/kg)	25.67±20.85	22.67±4.34	19.87±8.52	17.49±4.95

mean±SD (n=27~28)

骨粗鬆症患者に本剤を週1回反復皮下投与した際の血漿中テリパラチド酢酸塩濃度推移



mean + SD (n=27~28)

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし。

2) 併用薬の影響

ヒト肝細胞を用いて検討した結果、テリパラチド酢酸塩は CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害せず³⁵⁾、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった³⁶⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いて、1-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施した。

(2) 吸収速度定数

K_a : 0.551 hr⁻¹ (骨粗鬆症患者)

(本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いた母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータの推定を行った。)

(3) 消失速度定数

K_e : 1.08 hr⁻¹ (骨粗鬆症患者)

(本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いた母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータの推定を行った。)

(4) クリアランス

CL/F : 24.2 L/hr (骨粗鬆症患者)

(本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いた母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータの推定を行った。)

(5) 分布容積

V_d/F : 22.3 L (骨粗鬆症患者)

(本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いた母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータの推定を行った。)

また、30代健康成人男性5例に本剤14.1 µgを静脈内投与^{注)}したときの分布容積は307±78 mL/kg、60代健康成人男性5例に本剤14.1 µgを静脈内投与^{注)}したときの分布容積は426±190 mL/kgであった³⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテリパラチドとして56.5 µgを1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。」である。

(6) その他

該当しない。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルを用いて解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

本剤の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データ(115例、913点)を用いて母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態に影響する背景因子について検討した。なお、本剤の血漿からの消失は一相性であったため、解析には1-コンパートメントモデルを用い

た。ただし、高度腎障害者では本剤の消失が二相性であったことから、母集団薬物動態解析からは除外した。

その結果、本剤の吸収速度定数 (Ka) は骨粗鬆症患者で 1.21 倍になり、本剤の見かけのクリアランス (CL/F) は、Cockcroft-Gault 計算式で算出されたクレアチニンクリアランス (CLcr) の 0.221 乗に比例し、さらに骨粗鬆症患者で 0.885 倍になった。本剤の見かけの分布容積 (Vd/F) は、中等度の腎機能障害者で 0.677 倍になった。臨床検査値は、各薬物動態パラメータと相関がなかったか、有意な変動を与えなかった。年齢、性別および体重も直接の共変量としては有意ではなかった³⁸⁾。

表

パラメータ	意味	推定値	95%信頼区間	
			上限	下限
θ_1	Ka に対する係数	0.455	0.426	0.484
θ_2	CL/F に対する係数	27.3	11.6	43.0
θ_3	Vd/F に対する係数	22.3	17.2	27.4
θ_4	CL/F での CLcr に対する係数	0.221	0.094	0.348
θ_5	Ka での健康/骨粗鬆症(OP)に対する係数	1.21	1.10	1.32
θ_6	CL/F での健康/骨粗鬆症(OP)に対する係数	0.885	0.796	0.974
θ_7	Vd/F での CLcr 腎機能(RNL)に対する係数	0.677	0.512	0.842
ω_{Ka}	Ka の個体間変動	41.8%(CV)	33.7%(CV)	49.9%(CV)
$\omega_{CL/F}$	CL/F の個体間変動	16.3%(CV)	15.4%(CV)	17.2%(CV)
$\omega_{Vd/F}$	Vd/F の個体間変動	82.5%(CV)	37.2%(CV)	127.7%(CV)
σ	個体内変動	21.1%(CV)	20.1%(CV)	22.1%(CV)

$$Ka(\text{hr}) = \theta_1 * \theta_5^{OP}$$

$$CL/F(\text{L/hr}) = \theta_2 * CLcr^{\theta_4} * \theta_6^{OP}$$

$$Vd/F(\text{L}) = \theta_3 * \theta_7^{RNL}$$

CLcr ; クレアチニンクリアランス値、OP ; 健康成人=0、骨粗鬆症患者=1

RNL ; 腎障害正常～軽度=0、中等度=1

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

30代健康成人男性5例に本剤 14.1 μg ^{注)}を静脈内投与したときの $AUC_{inf}^{37)}$ 及び 20代健康成人男性9例に本剤 14.1 μg ^{注)}を皮下投与したときの $AUC_{inf}^{8)}$ の比から求めた絶対的生物学利用率はほぼ 100%であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテリパラチドとして 56.5 μg を1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。」である。

2) 吸収部位

皮下組織

3) 吸収率

30代健康成人男性5例に本剤 14.1 μg を静脈内投与^{注)}したときの $AUC_{inf}^{37)}$ 及び 20代健康成人男性9例に本剤 14.1 μg ^{注)}を皮下投与したときの $AUC_{inf}^{8)}$ の比から求めた絶対的生物学利用率はほぼ 100%であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテリパラチドとして 56.5 μg を1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。」である。

4) 腸肝循環

該当資料なし。

5. 分布

ラットでの検討より、皮下投与されたテリパラチド酢酸塩 (^{125}I -標識体) は肝臓及び腎臓に分布することが示唆された。蓄積性は認められなかった³⁹⁾。

(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

ラット胎盤組織に ^{125}I -標識体を添加したところ、 ^{125}I -標識体は添加した直後にほとんど分解されることが示された。したがって、本薬は胎盤を通過したとしても、そのほとんどが分解物に速やかに代謝されることが示唆された³⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中排泄を検討するため、 ^{125}I -標識体を哺育中ラットに投与した結果、未変化体の乳汁中への移行は認められなかった。この結果から、本薬は、未変化体として乳汁中に移行しないことが示された⁴⁰⁾。

(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

血球移行性

5例の健康なボランティアより採取した血液に本薬を添加し、血球移行率を測定したところ、血球移行率は37.0%、血液／血漿濃度比 (R_B) は1.0であった⁴¹⁾。したがって、本薬は血液中で、血球画分、血漿画分によらず、ほぼ均等に分布すると推察された。

(6) 血漿蛋白結合率

^{125}I -標識体を雄性ラットに単回皮下投与したところ、投与後2時間までの血漿検体のゲルろ過クロマトグラムには、未変化体より大きな分子量画分にピークは認められなかった。この結果から本薬が血漿中でアルブミン等の血漿蛋白と結合していないことが示唆された³⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラットでの検討から、本薬は腎臓および肝臓で速やかに低分子の分解物に代謝されることが示唆された³⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当しない。

(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

1) 排泄部位及び経路

本剤 56.5 µg を健康高齢女性に単回皮下投与した結果、24 時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった¹²⁾。本剤投与後の糞中排泄は検討していないものの、本薬はペプチドであることから、代謝されないまま糞中へ排泄される可能性は小さいと考えた。以上のことから本剤は、代謝臓器における代謝が主たる消失経路であると推察された。

2) 排泄率

本剤 56.5 µg を健康高齢女性に単回皮下投与した結果、24 時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった¹²⁾。

3) 排泄速度

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

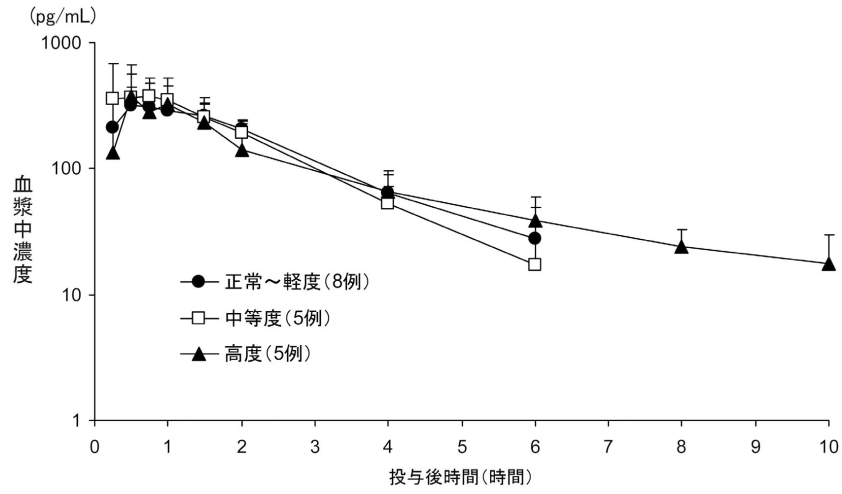
該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害者の薬物動態²⁴⁾

腎機能正常～軽度低下者 (eGFR: 62.3～88.5 mL/min/1.73 m²) 8 例、中等度腎障害者 (eGFR: 35.0～58.5 mL/min/1.73 m²) 5 例、および高度腎障害者 (eGFR: 16.7～28.5 mL/min/1.73 m²) 5 例に本剤 56.5 µg を単回皮下投与し、薬物動態を検討した。その結果、高度腎障害者では $t_{1/2}$ が延長し、二相性で消失した。しかしながら、 C_{max} および AUC は腎機能の影響を大きく受けないことが確認された (下図、下表)。1 週間に 1 回の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた。したがって、腎機能の程度によって用法・用量を変更する必要はないと考えられた。

腎機能障害者に本剤を単回皮下投与した際の血漿中濃度推移



mean + SD (正常～軽度 : n=8、中等度 : n=5、高度 : n=5)

腎機能障害者に本剤 56.5 μg を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ

	正常～軽度	中等度	高度
C_{max} (pg/mL)	361.73 ± 103.44	499.14 ± 259.48	424.68 ± 268.40
t_{max} (min)	50.6 ± 26.5	48.0 ± 19.6	54.0 ± 25.1
$t_{1/2}$ (min)	90.64 ± 29.54	71.76 ± 10.58	297.99 ± 240.38
AUC_{last} (ng·min/mL)	53.64 ± 9.57	53.72 ± 12.91	57.24 ± 22.99
AUC_{inf} (ng·min/mL)	56.54 ± 9.59	56.36 ± 13.31	63.36 ± 22.99
CL/F (mL/min/kg)	17.60 ± 2.63	16.97 ± 2.98	20.79 ± 15.13

mean ± SD (正常～軽度 : n=8、中等度 : n=5、高度 : n=5)

11. その他

該当しない。

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 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]

- ・骨ページェット病
- ・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

2.2 高カルシウム血症の患者 [8.3、10.2 参照]

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 本剤の成分又はテリパラチド（遺伝子組換え）に対し過敏症の既往歴のある患者

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

2.1 ラットがん原性試験において、13.6 µg/kg を 2 年間連日皮下投与した群で骨肉腫の発現が認められた。一方、無発がん量は 4.5 µg/kg であった。ラットのデータの詳細は、「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」参照。

これらの結果およびヒトとラットでは骨の生理（骨のリモデリングや骨格の成長期間）が異なっていることから、本剤の用法・用量（56.5 µg を週 1 回皮下投与、24 カ月間）では、安全域が確保されていると考えられた。

しかしながら、ヒトにおける骨肉腫発現のリスクを完全に否定することはできないため、骨肉腫の発現リスクが高いと考えられる、骨ページェット病を有する患者、原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者、骨端線が閉じていない患者、骨格への放射線照射療法の治療歴のある患者への本剤の投与を避けること。

- ・骨ページェット病は、変形性骨炎とも呼ばれ、骨の破壊と再生の両方が増強されている疾患であり、骨肉腫発生のリスク因子の 1 つと考えられている⁴²⁾。
- ・アルカリフォスファターゼは類骨形成および石灰化作用において重要な役割を果たす酵素である。血清アルカリフォスファターゼ高値は、骨肉腫、広範な癌骨転移、多発性線維性骨異形成症、骨ページェット病等と関連する可能性がある⁴³⁾。
- ・骨肉腫は、10 代または若年成人の様に骨端線が閉じていない成長期に発生することが多く⁴²⁾、骨端線が閉じていない状態はリスク因子の 1 つと考えられている。
- ・放射線による治療の既往も骨肉腫のリスク因子の 1 つとして考えられている⁴²⁾。

2.2 PTH は、生体のカルシウムの調節に重要な役割を果たすホルモンであり、本剤は PTH の生物学的活性部分である N 末端（1-34）を化学的に合成したペプチド製剤である。

本剤投与により一過性の血清カルシウム値上昇がみられることがある。高カルシウム血症の患者では、本剤の投与により高カルシウム血症を悪化させるおそれがあるため、本剤の投与を避けること〔「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」8.3の項参照〕。

- 2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍は、骨での細胞増殖性疾患であり、本剤は骨形成促進に作用する薬剤であるため、本剤の投与を禁忌とした。原発性の悪性骨腫瘍には、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性線維性組織球腫（MFH）、線維肉腫、血管肉腫、脊索腫、アダマンチノーマなどが含まれる。
- 2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患としては、骨軟化症、くる病、軟骨無形成症、骨形成不全症、大理石骨病、原発性副甲状腺機能亢進症、骨ペーজেット病等がある。副甲状腺機能亢進症では、副甲状腺が腫大するなどの原因により、PTH が過剰に分泌されるため、その血液中の値が高値になり、血液中のカルシウム濃度や尿中カルシウム排泄量が高くなる傾向がある。そのような患者に本剤の投与を行うと、症状を悪化させるおそれがあるので本剤の投与を避けること。
- 2.5 本剤はペプチド製剤であり、本剤の成分または他のテリパラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いため本剤の投与を避けること。
- 2.6 本剤の妊婦、産婦に対する使用経験はない。ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験で、胎児毒性（胎児死亡）が認められているため、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること〔「VIII.6.(5)妊婦」の項参照〕。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」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.4.用法及び用量に関連する注意」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こと。〔11.1.2 参照〕
- ・ 投与後 30 分程度はできる限り患者の状態を観察すること。特に、外来患者に投与した場合には、安全を確認して帰宅させることが望ましい。
 - ・ 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ように患者に指導すること。
- 8.2 一過性の血圧低下に基づくめまいや立ちくらみ、意識消失等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。

8.3 本剤の薬理作用により、投与約 4 から 6 時間後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。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。[2.2、10.2 参照]

<解説>

8.1 ,8.2 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 [「VIII. 6.特定の背景を有する患者に関する注意」(1)9.1.1 の項参照] に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。また、本剤投与開始後数ヵ月を経て初めて発現することもある。本剤投与後 30 分程度はできる限り患者の状態を観察し、特に、外来患者に投与した場合には、安全を確認して帰宅させることが望ましい。

本剤投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が発現したときは、症状がおさまるまで座るか横になるよう患者に指導すること。なお、意識消失が発現したときは、意識は回復しても、めまい、立ちくらみ等があらわれるおそれがあるので、しばらく横になるなど安静にし、すぐに立ち上がったたり、歩いたりしないよう患者に指導すること。

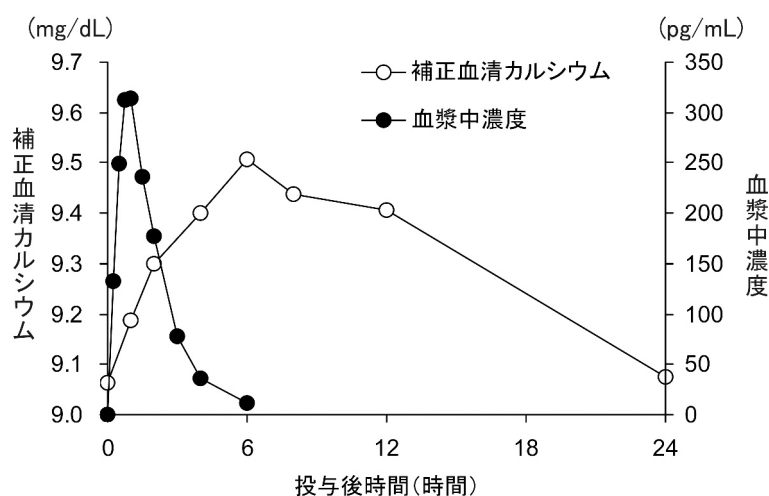
第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）において、血圧低下 0.4% (2/479 例)、浮動性めまい 4.0% (19/479 例)、体位性めまい 0.6% (3/479 例)、回転性めまい 2.1% (10/479 例)、頭位性回転性めまい 2.1% (10/479 例)、動悸 1.5% (7/479 例)、意識消失（失神を含む）0.6% (3/479 例) の有害事象が認められた。

めまい、動悸の発現時期は、投与初期（投与 12 週以内）から認められるものがやや多かったものの、他の事象については一定の傾向は認められなかった。また、本剤投与と事象発現時刻の関係をみたところ、めまい、動悸等の発現日は、本剤投与日のみの発現ではなかったものの、健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験での本剤投与と事象発現時刻の関係や本剤が一過性に血圧を低下させること等から、本剤投与から 4、5 時間程度はこれら事象の発現に注意する必要がある。

8.3 本剤の薬理作用により、一過性の血清カルシウム値上昇がみられることがある [「VIII. 2.禁忌内容とその理由」の項参照]。

健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験（n=16）において、本剤 56.5 μg を単回皮下投与したときの血清カルシウム濃度は、投与約 4 から 6 時間で最高濃度に達し、徐々に低下し、投与 24 時間後に投与前と同程度まで回復した。

本剤の血漿中濃度と血清カルシウム濃度の推移

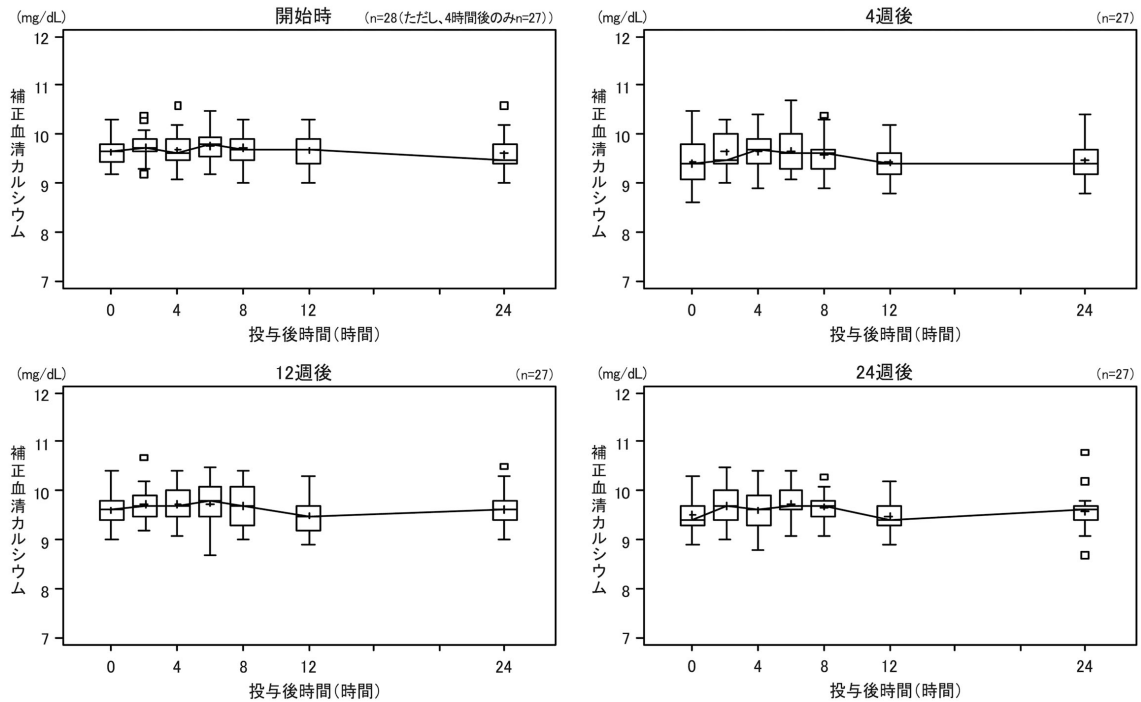


骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、本剤 56.5 $\mu\text{g}/\text{週}$ を 24 週間投与したときの補正血清カルシウム値の経時的な推移は単回投与時と同様で、本剤を繰り返し投与しても 24 時間後には本剤投与開始前のレベルとなり、本剤の反復投与に伴い血清カルシウム値が上昇していく傾向は認められなかった（下図参照）。また、本剤の臨床試験では、高カルシウム血症の副作用は報告されなかった。

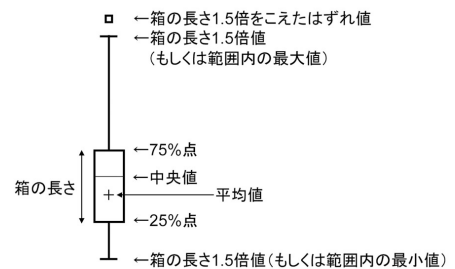
本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。

また、血清カルシウム値上昇によりジギタリス剤の作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する場合は注意すること [「VIII.7.相互作用」の項参照]。

補正血清カルシウムの経時的推移



血清カルシウム基準値：8.4～10.4 mg/dL



6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

一過性の血圧低下があらわれることがある。

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弛緩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。

なお、重篤な心疾患のある患者は臨床試験では除外されている。

9.1.3 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。

9.1.4 閉経前の骨粗鬆症患者

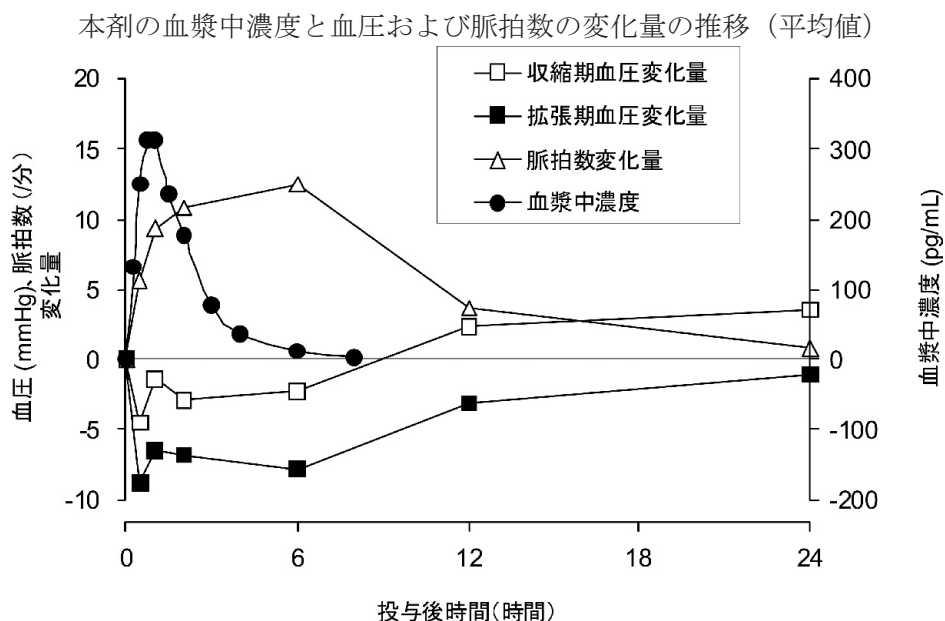
閉経前の骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

9.1.1 本剤投与により、血管平滑筋弛緩作用を介した血管拡張作用に基づくと推察される一過性の血圧低下が発現する可能性があるため、低血圧を有する患者では、慎重に投与すること。

健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験 (n=16) において、本剤 56.5 µg を皮下投与したときの拡張期血圧は、投与 30 分後において最大 8.8 mmHg 低下し、その後 24 時間かけて回復した。また、収縮期血圧は投与 30 分後において最大 4.6 mmHg 低下し、その後 12 時間にかけて回復した (下図参照)。

また、骨粗鬆症患者を対象とした臨床薬理試験において、本剤 56.5 µg を週 1 回 24 週間反復投与したとき、投与後に一過性の血圧低下を示したが、反復投与による増悪は認められなかった。



9.1.2 PTH は、血管平滑筋弛緩作用、陽性変時作用および陽性変力作用が知られている⁴⁴⁾ ことから、心疾患のある患者に投与する場合には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら投与すること。

重篤な心疾患のある患者に対しては本剤の使用経験はないこと、また、本剤投与による一過性の血圧低下と脈拍数増加が認められることから、重篤な心疾患のある患者には、慎重に投与すること。

9.1.3 本剤は、一過性に血清カルシウムおよび尿中カルシウムを変動させるため、尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者では、症状を悪化させるおそれがあることから、慎重に投与すること。

臨床試験において、尿路結石等の合併症を有する患者 5 例に本剤 56.5 µg が投与され、そのうちの 1 例で尿管結石の発現がみられた。なお、この 1 例の発現は、合併症に起因すると判断され、本剤との因果関係は否定された。

9.1.4 本剤を閉経前の骨粗鬆症患者に投与した経験がなく、安全性及び有効性は確立していない。

(2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者 定期的に腎機能検査を行うこと。</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害患者 臨床薬理試験において、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。[16.6.1 参照]</p>

<解説>

腎障害を有する患者での使用経験が少ないこと、また高度の腎障害患者では血中からの本剤の消失に遅延が認められていることから、腎障害のある患者には定期的な腎機能検査を行い、慎重に投与すること。

第Ⅲ相骨折試験において、腎および尿路障害に分類される有害事象の発現頻度は、本剤 56.5 µg 群で 2.8% (8/290 例)、プラセボ群で 4.9% (14/288 例) 認められた。腎機能の重症度別にみると、本剤 56.5 µg 群では「中等度」で腎機能障害が 1.4% (1/73 例) 認められたのみで、他は「正常および軽度」での発現であった。

第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）において、本剤 56.5 µg 投与群における高度腎障害者の例数が少ないため、有害事象および副作用発現状況は明らかではない。なお、重篤な有害事象が多く認められることはなかった。中等度腎障害者では、腎機能正常～軽度低下者と比較して有害事象や副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった。

腎機能重症度*別の有害事象および副作用発現状況（骨折試験(2)）

腎機能の程度（安全性評価例数）		正常及び軽度 (n=213)	中等度(n=73)	高度(n=4)
有害事象	例数(%)	196(92.0)	71(97.3)	4(100.0)
	件数	1071	413	14
副作用	例数(%)	94(44.1)	31(42.5)	2(50.0)
	件数	213	100	6
重篤な有害事象	例数(%)	24(11.3)	9(12.3)	1(25.0)
	うち死亡例数	3	0	0
	件数	27	11	1
重篤な副作用	例数(%)	1(0.5)	1(1.4)	0(0.0)
	件数	2	1	0

腎機能重症度*別の有害事象および副作用発現状況（期間延長試験）

腎機能の程度（安全性評価例数）		正常及び軽度 (n=156)	中等度(n=32)	高度(n=1)
有害事象	例数(%)	150(96.2)	30(93.8)	1(100.0)
副作用	例数(%)	92(59.0)	18(54.5)	
重篤な有害事象	例数(%)	20(12.8)	7(21.9)	0(0.0)
	うち死亡例数	0	0	0

*：投与開始前の腎機能の重症度

- ・正常及び軽度：eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上
- ・中等度：eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満
- ・高 度：eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害を有する患者

臨床試験では重篤な肝機能障害を有する患者は除外されている。

<解説>

本剤の臨床試験では、重篤な肝機能障害を有する患者を試験対象から除外していたため、このような患者での使用経験はない。そのため、重篤な肝機能障害を有する患者には、慎重に投与すること。

(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に指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[9.5 参照]

<解説>

「VIII.6.(5)妊婦」の項参照

(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。ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。[2.6、9.4 参照]

<解説>

本剤の妊婦、産婦に対する投与経験はない。

ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験で、胎児毒性（胎児死亡）が認められているため、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること。妊娠ウサギに本薬 0.6、2.3、11.3、56.5 µg/kg を静脈内投与した試験において、0.6 および 2.3 µg/kg 群で流産、2.3 µg/kg 群で胎児死亡率の増加傾向、11.3 µg/kg 以上の群で胎児死亡率の増加および生存胎児数の減少が観察され、また、本薬 0.1、11.3 µg/kg を静脈内投与した追加試験の 11.3 µg/kg 群で胎児の外形異常が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

本剤の授乳婦に対する使用経験はない。

なお、ラットの動物実験で乳汁中に移行しないことが示唆されている。

(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。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。[2.1 参照]

<解説>

本剤の小児等に対する投与経験はない。

一般に小児および成長期の若年成人では、骨端線が閉じていないため骨肉腫の発現リスクが高いと考えられており、このような患者には本剤の投与を避けること [「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照]。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。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>

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

なお、臨床試験において、本剤 56.5 µg 投与群における年齢別の副作用発現状況で、「65歳未満」に比べ「65歳以上」の層で副作用の発現率が高い傾向はみられなかった。

また第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）において、75歳以上 80歳未満及び80歳以上の年齢層は、65歳以上 75歳未満の年齢層に比べ、副作用発現率が高い傾向はみられなかった。

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
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.2, 8.3 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、ジギタリス剤の作用が増強される。
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール マキサカルシトール ファレカルシトリオール等	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

<解説>

<ジギタリス製剤>

本剤投与では、一過性の血清カルシウム値上昇が認められていることから、併用によりジギタリス製剤の作用が増強され、不整脈があらわれるおそれがある。併用する場合には、血清カルシウム値の上昇に十分注意し、慎重に投与すること。

ジギタリスは、心筋細胞膜の $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ (Na^+ 流出、 K^+ 流入) 活性を阻害し、結果的に細胞内の Ca^{2+} 濃度を高めて、心筋収縮力を増強する。したがって、ジギタリス投与により心筋細胞内は低カリウム、高カルシウム状態となるために、血清カルシウム濃度を増加させる薬剤との併用では、ジギタリス作用が増強して中毒が発生しやすくなる⁴⁵⁾。

<活性型ビタミンD製剤>

本剤投与後に一過性の血清カルシウム値の上昇がみられることがあり、活性型ビタミンD製剤との併用により相加的に血清カルシウム値が上昇するおそれがある。併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合には血清カルシウム値の上昇に十分注意すること。便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等の血清カルシウム値の上昇が疑われる症状が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること [「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」8.3の項参照]。なお、臨床試験において、本剤と活性型ビタミンD製剤との併用例はなかった。

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 (0.4%)

11.1.2 ショック（頻度不明）、意識消失（0.4%）

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>

11.1.1 第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）において、副作用としてアナフィラキシーショックが 479 例中 2 例（0.4%）に認められた。

本剤によると考えられるアナフィラキシーが発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）において、副作用として意識消失が 479 例中 2 例（0.4%）に認められた。なお、ショックについては、自発報告のみで認められている（頻度不明）。

本剤によると考えられるショック、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る。また、心停止、呼吸停止を来した症例も認められている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の本剤の投与中止を考慮すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感	食欲減退、胃炎、消化不良、腹痛、下痢、逆流性食道炎、口渇、便秘、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア、おくび、味覚異常、口内乾燥、心窩部不快感	口腔内不快感、口内炎、口角口唇炎、口唇腫脹、虚血性大腸炎
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症、傾眠、感覚鈍麻（四肢、顔、口のしびれ感等）、振戦、頭部不快感、鎮静、感情不安定、注意力低下	記憶障害、耳鳴、灼熱感、痙攣
眼		眼瞼下垂、視力障害	結膜充血、霧視、眼瞼浮腫、眼痛
腎臓		BUN 上昇、腎機能障害、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、頻尿	慢性腎炎
循環器		血圧上昇、動悸、血圧低下、上室性頻脈、心室性期外収縮、潮紅、起立性低血圧	狭心痛、徐脈、心電図異常、蒼白、心房細動、不整脈、洞結節機能不全
過敏症		発疹、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎	そう痒症、紅斑
肝臓		ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇	肝機能障害

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
代謝異常		CK 上昇、血中リン減少、ALP 低下	アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、高尿酸血症、高カルシウム血症、脱水
血液		好酸球増加、好中球減少、貧血、リンパ球増加	血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少
呼吸器		息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎、咽頭不快感	
筋骨格		筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛、四肢痛、四肢不快感	関節痛、筋緊張、筋力低下、頸部痛、筋肉痛、骨痛、筋痙縮
投与部位		注射部位出血、注射部位紅斑、注射部位腫脹	注射部位疼痛、注射部位血腫、注射部位不快感、注射部位反応
その他	倦怠感	異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、胸部不快感、悪寒、胸痛、多汗症、浮腫、熱感、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、脱力感、リンパ節炎、あくび、末梢冷感、インフルエンザ様疾患	胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリルン陽性、尿中ビリルビン増加、脱毛、疼痛、体重減少、冷感

<解説>

骨粗鬆症患者を対象とした試験において、本剤が投与された症例に発現した副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

副作用の発現頻度は、第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）の結果に基づき集計を行った。

なお、自発報告又は第Ⅲ相試験（骨折試験(2)および期間延長試験）以外の試験でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

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			特定使用成績調査
	72週投与試験	24ヵ月投与試験	合計	
安全性評価対象症例数	290	189	479	3,593
副作用等の発現症例数	127	110	237	903
副作用等の発現症例率	43.8%	58.2%	49.48%	25.13%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(%)			特定使用成績調査
	72週投与試験	24ヵ月投与試験	合計	
感染症および寄生虫症	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
慢性副鼻腔炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
腎盂腎炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
胃癌	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	3 (0.08)
貧血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
鉄欠乏性貧血	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
リンパ節炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
腎性貧血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
免疫系障害	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	0 (0.00)
アナフィラキシーショック	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	0 (0.00)
内分泌障害	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	0 (0.00)
甲状腺腫	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	7 (2.40)	3 (1.60)	10 (2.09)	45 (1.25)
痛風	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
高カルシウム血症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.17)
高尿酸血症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
食欲減退	7 (2.40)	3 (1.60)	10 (2.09)	35 (0.97)
精神障害	3 (1.00)	1 (0.50)	4 (0.84)	4 (0.11)
無感情	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
うつ病	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
不眠症	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	1 (0.03)
易刺激性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
中期不眠症	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
感情不安定	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
神経系障害	34 (11.70)	44 (23.30)	78 (16.28)	222 (6.18)
脳梗塞	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
認知症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
意識レベルの低下	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
注意力障害	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
浮動性めまい	8 (2.80)	11 (5.80)	19 (3.97)	79 (2.20)
体位性めまい	0 (0.00)	3 (1.60)	3 (0.63)	6 (0.17)
味覚異常	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	1 (0.03)
頭部不快感	3 (1.00)	0 (0.00)	3 (0.63)	1 (0.03)
頭痛	20 (6.90)	31 (16.40)	51 (10.65)	100 (2.78)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(%)			
	72 週投与試験	24 ヶ月投与試験	合計	特定使用成績調査
感覚鈍麻	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	8 (0.22)
意識消失	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	5 (0.14)
片頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
錯感覚	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
失神寸前の状態	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
鎮静	0 (0.00)	3 (1.60)	3 (0.63)	1 (0.03)
痙攣発作	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
傾眠	2 (0.70)	4 (2.10)	6 (1.25)	10 (0.28)
失神	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
振戦	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	11 (0.31)
三叉神経痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
中枢痛症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
背部異常感覚	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
眼障害	1 (0.30)	2 (1.10)	3 (0.63)	0 (0.00)
アレルギー性結膜炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
眼瞼下垂	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
視力障害	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
耳および迷路障害	4 (1.40)	6 (3.20)	10 (2.09)	1 (0.03)
耳鳴	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
回転性めまい	4 (1.40)	6 (3.20)	10 (2.09)	0 (0.00)
心臓障害	4 (1.40)	6 (3.20)	10 (2.09)	42 (1.17)
狭心症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
徐脈	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
心不全	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
動悸	2 (0.70)	5 (2.60)	7 (1.46)	33 (0.92)
上室性頻脈	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
頻脈	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	5 (0.14)
心室性期外収縮	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
血管障害	3 (1.00)	10 (5.30)	13 (2.71)	28 (0.78)
潮紅	0 (0.00)	3 (1.60)	3 (0.63)	11 (0.31)
高血圧	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	1 (0.03)
低血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.11)
起立性低血圧	0 (0.00)	3 (1.60)	3 (0.63)	0 (0.00)
蒼白	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
末梢冷感	0 (0.00)	2 (1.10)	2 (0.42)	0 (0.00)
ショック	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
ほてり	1 (0.30)	2 (1.10)	3 (0.63)	11 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.70)	3 (1.60)	8 (1.67)	8 (0.22)
喘息	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
息詰まり感	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	2 (0.06)
咳嗽	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
鼻出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
湿性咳嗽	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
鼻漏	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(%)			
	72 週投与試験	24 ヶ月投与試験	合計	特定使用成績調査
あくび	0 (0.00)	2 (1.10)	2 (0.42)	1 (0.03)
口腔咽頭不快感	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
胃腸障害	79 (27.20)	80 (42.30)	159 (33.19)	509 (14.17)
腹部不快感	12 (4.10)	19 (10.10)	31 (6.47)	14 (0.39)
腹部膨満	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	1 (0.03)
腹痛	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	3 (0.08)
下腹部痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
上腹部痛	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	3 (0.08)
慢性胃炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
便秘	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	3 (0.08)
下痢	3 (1.00)	0 (0.00)	3 (0.63)	11 (0.31)
口内乾燥	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
消化不良	4 (1.40)	4 (2.10)	8 (1.67)	2 (0.06)
おくび	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
胃潰瘍	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
胃炎	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	1 (0.03)
びらん性胃炎	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	1 (0.03)
裂孔ヘルニア	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
口唇腫脹	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
悪心	54 (18.60)	63 (33.30)	117 (24.43)	441 (12.27)
流涎過多	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
口内炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
嘔吐	25 (8.60)	39 (20.60)	64 (13.36)	99 (2.76)
心窩部不快感	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
軟便	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
肝胆道系障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	10 (0.28)
肝機能異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (0.19)
肝障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
皮膚および皮下組織障害	10 (3.40)	4 (2.10)	14 (2.92)	34 (0.95)
脱毛症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
冷汗	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	3 (0.08)
蕁麻疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
湿疹	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	2 (0.06)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (0.19)
多汗症	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
白斑	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
寝汗	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
そう痒症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (0.22)
発疹	2 (0.70)	3 (1.60)	5 (1.04)	9 (0.25)
皮膚臭異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
蕁麻疹	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	2 (0.06)
全身性そう痒症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(%)			
	72 週投与試験	24 ヶ月投与試験	合計	特定使用成績調査
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.40)	4 (2.10)	8 (1.67)	26 (0.72)
関節痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.11)
背部痛	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	11 (0.31)
骨痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
筋痙縮	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
筋力低下	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
四肢痛	0 (0.00)	2 (1.10)	2 (0.42)	4 (0.11)
骨吸収亢進	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
筋骨格硬直	2 (0.70)	1 (0.50)	3 (0.63)	2 (0.06)
筋骨格不快感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
四肢不快感	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (0.70)	3 (1.60)	5 (1.04)	7 (0.19)
ネフローゼ症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
頻尿	0 (0.00)	2 (1.10)	2 (0.42)	1 (0.03)
腎障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
腎機能障害	2 (0.70)	1 (0.50)	3 (0.63)	2 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (14.50)	52 (27.50)	94 (19.62)	223 (6.21)
無力症	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	3 (0.08)
胸部不快感	4 (1.40)	1 (0.50)	5 (1.04)	6 (0.17)
胸痛	3 (1.00)	0 (0.00)	3 (0.63)	5 (0.14)
悪寒	3 (1.00)	10 (5.30)	13 (2.71)	20 (0.56)
死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
不快感	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	3 (0.08)
顔面浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
疲労	0 (0.00)	11 (5.80)	11 (2.30)	3 (0.08)
異常感	10 (3.40)	3 (1.60)	13 (2.71)	66 (1.84)
熱感	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	3 (0.08)
インフルエンザ様疾患	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
注射部位紅斑	0 (0.00)	2 (1.10)	2 (0.42)	2 (0.06)
注射部位出血	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
注射部位疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.14)
注射部位そう痒感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
倦怠感	18 (6.20)	31 (16.40)	49 (10.23)	66 (1.84)
浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
末梢性浮腫	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	3 (0.08)
疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
発熱	7 (2.40)	6 (3.20)	13 (2.71)	52 (1.45)
口渇	2 (0.70)	2 (1.10)	4 (0.84)	3 (0.08)
末梢腫脹	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	2 (0.06)
注射部位腫脹	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	0 (0.00)
異物感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
穿刺部位紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(%)			
	72 週投与試験	24 ヶ月投与試験	合計	特定使用成績調査
臨床検査	16 (5.50)	3 (1.60)	19 (3.97)	40 (1.11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	2 (0.06)
血中カルシウム増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.00)	0 (0.00)	3 (0.63)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.03)
血圧低下	1 (0.30)	1 (0.50)	2 (0.42)	16 (0.45)
血圧上昇	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	9 (0.25)
血中尿素増加	4 (1.40)	0 (0.00)	4 (0.84)	0 (0.00)
血中尿酸増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
C-反応性蛋白増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
好酸球数増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	2 (0.06)
尿中血陽性	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	0 (0.00)
血小板数減少	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
白血球数減少	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中リン減少	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
好中球百分率減少	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
リンパ球百分率増加	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.21)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.42)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ減少	0 (0.00)	1 (0.50)	1 (0.21)	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.70)	1 (0.50)	3 (0.63)	3 (0.08)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
転倒	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
大腿骨頸部骨折	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)

MedDRA ver.20.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血圧、脈拍、血清カルシウム値の測定を行い、適切な措置を行うこと。

<解説>

13.1 本剤の過量投与により、血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

13.2 血圧低下、脈拍数増加があらわれた場合には、症状がおさまるまで座る、横になる等適切な処置を行うこと。

高カルシウム血症があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、生理食塩液の点滴静注、ループ利尿薬の投与、またカルシトニン等の骨吸収抑制剤の投与⁴⁶⁾を血清カルシウム値及び症状に応じて適切に行うこと。

なお、本剤の臨床試験において、誤投与などによって、臨床推奨用量を超えて投与された症例は認められなかった。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルを日局生理食塩液 1mL で用時溶解して用いる。

溶解液添付製品の場合は、1 バイアルを添付の溶解液（生理食塩液）1mL で用時溶解して用いる。

（テリボン皮下注用 56.5μg 溶解液添付製品の場合の操作方法を参照）

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。

<解説>

14.1 本剤は、用時調製する注射剤であり、薬液の汚染等を防止するために、溶解後は速やかに使用すること。

「X III.2.その他関連資料」の項参照

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

雌雄ラットに本薬を皮下投与したがん原性試験において、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。なお、ラットに無発がん量（4.5μg/kg/日）を投与した際の1週間当たりの曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量（56.5μg/週）を投与した際の曝露量（AUC）の3.9～11.6倍に相当する⁴⁷⁾。[2.1、7.1、7.3 参照]

<解説>

15.2 ラットがん原性試験において、本薬 13.6 μg/kg を2年間連日皮下投与した群で骨肉腫の発現が認められた。無発がん量は 4.5 μg/kg/日であり、その時の曝露量

は、臨床用量をヒトに投与した場合の 3.9～11.6 倍であった。なお、連日投与の発がん量である 13.6 µg/kg の 3 倍量 (40.7 µg/kg) を週 1 回 2 年間投与した群においては、骨肉腫は認められなかった。骨肉腫が認められた 13.6 µg/kg 群は、溶媒対照群に比べ大腿骨の骨密度が 72～79%増加するような条件下であった。これに対し、ヒトでの週 1 回 56.5 µg を 24 ヶ月間投与した期間延長試験の腰椎の骨密度増加率は 10%程度であった。本薬のラットがん原性試験でみられた骨肉腫は、投与量や投与期間が増加すると共に発現リスクの増大が認められた。がん原性試験は、ラットの平均寿命の約 80%に相当する 2 年間にわたり本薬が連日投与されたものであり、これに対し、本薬の 13.6 µg/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復皮下投与し、18 ヶ月間休薬後に剖検した試験では、骨肉腫は認められなかった。

このことから、ラットがん原性試験では、大量の本薬をラットのほぼ生涯にわたる長期間投与したため骨肉腫が発現したと考えられた。また、ヒトとラットでは骨の生理 (骨のリモデリングや骨格の成長期間) が異なっていることから、本剤の用法・用量 (56.5 µg を週 1 回皮下投与、24 ヶ月間) では、安全域が確保されていると考えられた。

さらに、ラット以外では、サル 18 ヶ月間週 1 回投与の薬効薬理試験およびイヌの 12 ヶ月間連日投与の毒性試験で得られた骨について X 線写真観察を実施したところ、骨腫瘍は観察されなかった [詳細は、「IX.2.(4)がん原性試験」参照]。過去の臨床試験で本剤が投与された骨粗鬆症患者を対象に、本剤投与後の骨肉腫発現の有無に関する 4 つの追跡調査 (各試験の平均追跡期間 4.7～7.4 年、合計 952 人) を実施した結果、いずれの調査でも骨肉腫発現の報告はなかった。また、期間延長試験でも骨肉腫の発現の報告はなかった。なお、2016 年 3 月末時点で、製造販売後に本剤が投与された推定約 259,000 人の患者においても骨肉腫発現の報告はない。

骨肉腫は、発現初期に局所の疼痛と腫脹、アルカリフォスファターゼ高値などを特徴とする疾患である。骨肉腫の発現が疑われる場合には、レントゲンや骨シンチグラム等による確認および診断を行うとともに、適切な処置を行うこと。

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

<一般薬理試験>

1) 心血管系

① カニクイザル⁴⁸⁾

無麻酔非拘束下雄カニクイザル（3～5歳）に本薬 1.1、5.6 および 16.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与し、血圧、心拍数および心電図についてテレメトリー法により測定した。血圧に対しては、16.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与後 0.5～3 時間に収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧の低下が認められ、投与 6 時間後には投与前値と同程度まで回復した。

心拍数に対しては、1.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与 0.5 時間後、5.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与 0.5 および 1 時間後、16.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与 0.5、1 および 3 時間後に心拍数の増加傾向が認められ、16.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では投与 2 時間後に有意な心拍数の増加が認められた。これら心拍数の増加は、投与 6 時間後には投与前値と同程度にまで回復した。

心電図（PR 間隔、QRS 時間および QT/QTc 間隔）に対しては、いずれの投与量においても影響は認められなかった。

② イヌ⁴⁹⁾

麻酔下イヌに本薬 0.1、0.2、0.4、0.8 および 36.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与し、血圧および心拍数を測定した。

0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で拡張期血圧の低下、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で心拍数の増加、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で収縮期血圧の低下が認められた。

③ ウサギ⁴⁹⁾

無麻酔ウサギに本薬 0.1、0.4、0.8 および 36.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与し、血圧および心拍数を測定した。

0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で拡張期血圧の低下、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で収縮期血圧の低下および心拍数の増加が認められた。

④ ラット⁵⁰⁾

ウレタン麻酔下 Wistar 系雄ラット（13～14 週齢）を用い、本薬の血圧および心拍数に対する作用について、静脈内投与（0.3、2.8 および 28.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）と皮下投与（0.3、2.8、28.2 および 282.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で比較した。

血圧に対しては、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与では、投与直後より血圧低下が認められ、投与 2 分後に最大の降圧作用が認められた。一方、皮下投与では、28.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で投与 2 分後より血圧低下が認められ、30～45 分後に最大の降圧作用が認められた。

心拍数に対しては、2.8 µg/kg 以上の静脈内投与で投与直後より心拍数の増加が認められ、投与 3～5 分後に最大となった。皮下投与では、282.4 µg/kg で投与直後より心拍数の増加が認められ、投与 10～15 分後に最大となった。

⑤ モルモット摘出心房⁴⁹⁾

モルモット摘出心房の自動運動に対する作用について、本薬の適用濃度を 0.003、0.008、0.03、0.1、0.3 および 0.8 µg/mL として検討した。

0.008 µg/mL 以上の濃度で収縮力の増大および律動数の増加が認められた。

⑥ hERG 試験⁵¹⁾

hERG 導入 CHO 細胞のカリウム電流 (hERG 電流) に対する作用を、パッチクランプ法により検討した。本薬の適用濃度を 14.1 および 42.4 µg/mL とし、それぞれの tail peak current を測定した。本薬の 14.1 および 42.4 µg/mL の濃度で、hERG 電流に影響は認められなかった。

2) 中枢神経系⁵²⁾

SD 系雄ラット (8 週齢) に、本薬の 1.7、8.5 および 42.4 µg/kg を単回皮下投与したときの一般症状および神経行動学的機能を、Functional Observational Battery 法の変法により観察し、中枢神経系に対する作用を調べた。

本薬の 1.7 µg/kg の投与では一般症状および神経行動学的機能に影響は認められなかったが、8.5 および 42.4 µg/kg の投与では、投与後 0.5 および 1 時間に一過性の皮膚の発赤がみられ、42.4 µg/kg の投与では投与後 2～4 時間に尿量の一過性の増加がみられた。

3) 呼吸系⁵³⁾

SD 系雄ラット (8 週齢) に、本薬の 1.7、8.5 および 42.4 µg/kg を単回皮下投与したときの呼吸数、1 回換気量および毎分換気量を、ホールボディプレチスモグラフ法により測定し、呼吸系に対する作用を調べた。

本薬の 1.7、8.5 および 42.4 µg/kg では投与後 4 時間まで、呼吸数、1 回換気量および毎分換気量に影響は認められなかった。

4) 自律神経系⁴⁹⁾

ノルアドレナリン、アセチルコリン等により惹起した摘出平滑筋収縮の抑制が認められた (ウサギ大動脈 : 0.1 µg/mL 以上、ラット輸精管 : 0.03 µg/mL 以上、モルモット回腸 : 0.1 µg/mL 以上、ラット胃 : 0.01 µg/mL 以上、全て *in vitro*)。

5) 生殖・泌尿器系⁴⁹⁾

発情期子宮の自動運動 (ウサギ : 0.1 µg/kg 以上)、妊娠子宮の自動運動 (ウサギ : 0.4 µg/kg 以上) および摘出發情期子宮の自動運動 (ラット : 0.1 µg/mL 以上、*in vitro*) の抑制が認められた。

(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

1) マウス、ラット単回投与毒性試験^{54, 55)}

1 群雌雄各 5 匹の ddY 系マウス (5 週齢) および Wistar 系ラット (5 週齢) に本薬の 93.2 および 932.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口、静脈内、皮下あるいは筋肉内に単回投与したところ、雌雄いずれにおいても毒性変化は認められなかった。また、雌雄各 10 匹の ddY 系マウス (5 週齢) に本薬の 93,203.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したところ、毒性変化として雌雄とも投与直後から運動抑制や腹臥位、投与 10 分後頃より鎮静がみられたが、全例とも投与約 1 時間後より回復に転じ、死亡例は認められなかった。

以上の結果から、本薬の急性毒性は弱いものであり、マウスおよびラットにおいて性差はないと考えられた。

2) イヌ単回投与毒性試験⁵⁶⁾

1 群各 2 匹の雄ビーグルイヌ (約 8 ヶ月齢) に本薬の 141.2、282.4 および 564.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与した。

死亡例は認められなかった。投与翌日の検査では、BUN の増加が 141.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で、クレアチニンおよび白血球数の増加が 564.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でみられたが、投与後 13 日目の検査では、回復または回復傾向が認められた。投与後 14 日目の病理組織学的検査では、尿細管の空胞変性および集合管の石灰沈着が 141.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で、尿細管の変性、萎縮、好塩基性化、扁平化および石灰沈着が 564.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で認められた。

以上の結果より、本試験における概略の致死量は 564.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超える量と判断された。本薬の大量投与により腎障害が惹起されると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット反復投与毒性試験

① ラット 3 ヶ月毒性試験⁵⁷⁾

1 群雌雄各 10~16 匹の SD 系ラット (5.5~6 週齢) に本薬の 0.9、4.5、22.6 および 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒 (生理食塩液) を同様に投与した。

本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよび血小板数の減少が 22.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群の雌雄で、白血球数の減少が 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄で認められた。骨髄検査では、赤芽球系細胞合計比の増加 (塩基好性および多染性赤芽球比の増加) およびリンパ球比の減少が 22.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群の雌雄で、骨髄球系細胞総数/赤芽球系細胞総数比の減少が 22.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群の雌で認められた。血液生化学的検査では、アルブミンの減少が 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄で、A/G 比の減少が 22.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群の雄および 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少が 22.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群の雄で、BUN の増加が 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄で、総蛋白の増加が 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄で、総蛋白の減少が 113.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で認められた。

113.0 µg/kg 群の雄で腎臓重量の増加が認められた。剖検および病理組織学的検査では、いずれの投与群においても毒性変化は認められなかった。骨髄検査でみられた変化を除き、上記の変化は4週間の休薬により回復または回復傾向が認められた。本試験でみられた血清アルブミンの減少、血清総蛋白の変動および腎臓重量の増加は、いずれも毒性学的には軽微な変化と考えられた。以上の結果より、本試験における無毒性量は、血液学的検査値の変動を指標として4.5 µg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。

② ラット 12 ヶ月毒性試験⁵⁸⁾

1群雌雄各12匹のSD系ラット(5~5.5週齢)に本薬の0.9、4.5および22.6 µg/kgを1日1回12ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒(生理食塩液)を同様に投与した。

本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。血液学的検査では、赤血球数および白血球数の減少が4.5 µg/kg以上の群の雌雄で、ヘマトクリットならびにヘモグロビンの減少が4.5 µg/kg以上の群の雄および22.6 µg/kg群の雌で、血小板数の減少が22.6 µg/kg群の雌で認められた。骨髄検査では、赤芽球系細胞合計比の増加(多染性赤芽球比の増加)およびリンパ球比の減少が4.5 µg/kg以上の群の雌で、前骨髄球比の増加が22.6 µg/kg群の雌雄で、未熟好酸球比の増加が22.6 µg/kg群の雌で認められた。血液生化学的検査では、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少が4.5 µg/kg以上の群の雄および22.6 µg/kg群の雌で、A/G比の減少が22.6 µg/kg群の雌雄で、総蛋白およびアルブミンの減少が22.6 µg/kg群の雌で認められた。剖検および病理組織学的検査では、いずれの投与群においても毒性変化は認められなかった。本試験でみられた血清アルブミンおよび総蛋白の減少は、毒性学的には軽微な変化と考えられた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、血液学的検査値の変動を指標として0.9 µg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。本試験では程度に若干の差はあるものの、ラット3ヶ月毒性試験とほぼ同様な変化がみられ、投与期間が3ヶ月から12ヶ月に延長されたことによる新たな毒性発現は認められなかった。

③ ラット反復投与毒性試験の総括

ラット3ヶ月毒性試験では22.6 µg/kg群、12ヶ月毒性試験では4.5 µg/kg以上の群で本薬の骨形成作用に伴う骨髄腔減少に起因する二次的な変化である貧血(赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン等の減少)が認められ、無毒性量は、それぞれ4.5 µg/kg/日および0.9 µg/kg/日と判断された。ラット12ヶ月間連日投与における無毒性量(0.9 µg/kg/日)は、臨床推奨用量(1.1 µg/kg/日、体重を50 kgとして換算)を下回った。しかし、ラットでみられた貧血は、骨形成作用の過度な発現に起因するものであり、休薬による回復性が認められた。臨床では週1回の投与であること、連日投与に比べて週1回の投与では毒性発現が軽減することが推定されることを考慮すると、ラットでみられた毒性変化が本薬の臨床使用時に発現する可能性は低いと考えられた。なお、ヒトに臨床推奨用量を投与した際には貧血に至るほどの骨形成は起こりがたいとする推論は、臨床試験における72週間投与後の腰椎骨密度増加率は7%程度であったことに対し、ラットに貧血に至る骨肥厚を誘発する4.5および13.6 µg/kgを2年間連日投与した際の大

腿骨の骨密度増加率は 41 および 76%であったことから支持されたと考えられた。

2) イヌ反復投与毒性試験

① イヌ 3 ヶ月毒性試験⁵⁹⁾

1 群雌雄各 3~5 匹のビーグルイヌ (7.5~8.5 ヶ月齢) に本薬の 0.7、2.8 および 11.3 µg/kg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒 (生理食塩液) を同様に投与した。

本薬投与の影響により、11.3 µg/kg 群では死亡/切迫屠殺例が認められた。すなわち、一般状態の悪化に伴い 11.3 µg/kg 群の雄 1 例が投与 72 日目に死亡し、また、11.3 µg/kg 群の雌 2 例を投与 50 および 72 日目にそれぞれ切迫屠殺した。一般状態の観察において、死亡例では横臥、腹臥、立位不能および不活発が、投与 50 日目切迫屠殺例では不活発、立位不能および呼吸困難が、投与 72 日目切迫屠殺例では不活発が、それぞれ認められた。

11.3 µg/kg 群の雄で体重増加抑制傾向、雌で体重減少傾向が認められた。11.3 µg/kg 群の雌雄で摂餌量の減少が認められた。血液生化学的検査では、BUN の増加が 2.8 µg/kg 以上の群の雄および 11.3 µg/kg 群の雌で、クレアチニンの増加が 11.3 µg/kg 群の雌雄で認められた。11.3 µg/kg 群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。剖検では、甲状腺の白色巣が 2.8 µg/kg 以上の群の雄および 11.3 µg/kg 群の雌で、腎臓の白色巣が 11.3 µg/kg 群の雌雄で、心臓の白色巣が 11.3 µg/kg 群の雄で、消化管の白色巣が 11.3 µg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的検査では、腎臓における炎症性細胞浸潤、尿細管腔の拡張および尿細管の萎縮が 2.8 µg/kg 以上の群の雌雄で、尿細管の変性/壊死、好塩基性化および石灰沈着ならびに心臓、胃および胸腺の石灰沈着が 11.3 µg/kg 群の雌雄で、脾臓の石灰沈着が 11.3 µg/kg 群の雄で、十二指腸、空・回腸、甲状腺、肺、脳脈絡叢および胸大動脈の石灰沈着が 11.3 µg/kg 群の雌で認められた。上記の変化は 4 週間の休薬により回復または回復傾向が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は腎障害が認められない 0.7 µg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。

② イヌ 12 ヶ月毒性試験⁶⁰⁾

1 群雌雄各 4 匹のビーグルイヌ (6~7 ヶ月齢) に本薬の 0.2、0.7 および 2.8 µg/kg を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒 (生理食塩液) を同様に投与した。

死亡例は認められなかった。血液生化学的検査では、BUN およびクレアチニンの増加が 2.8 µg/kg 群の雄で認められた。尿検査では、尿蛋白およびカリウム排泄量の増加が 2.8 µg/kg 群の雌雄で、ナトリウム排泄量の増加が 2.8 µg/kg 群の雌で認められた。剖検では、腎臓の表面多結節状および表面に散在性の嚢胞が 2.8 µg/kg 群の雄で、腎臓表面の不整な陥凹が 2.8 µg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的検査では、腎臓における間質の線維化、尿細管の萎縮、尿細管腔の拡張および炎症性細胞あるいはリンパ球系細胞の間質への浸潤が 2.8 µg/kg 群の雌雄で認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は腎障害が認められない $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。本試験では程度に若干の差はあるものの、イヌ 3 ヶ月毒性試験とほぼ同様な変化がみられ、投与期間が 3 ヶ月から 12 ヶ月に延長されたことによる新たな毒性発現は認められなかった。

③ イヌ 9 ヶ月毒性試験：連日投与時および週 1 回投与時の毒性比較試験⁶¹⁾

連日投与群では、本薬の 0.7 および $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 群雌雄各 3 匹のビーグルイヌ (7~8 ヶ月齢) に 1 日 1 回 9 ヶ月間反復皮下投与した。週 1 回投与群では、本薬の 1.2 、 4.9 および $19.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 群雌雄各 3~5 匹のビーグルイヌに 1 週間に 1 回 9 ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒 (生理食塩液) を 1 日 1 回投与した。TK 試験では、 C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は個体差がみられるものの投与量の増加に伴い増加した。いずれの投与群においても C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ に顕著な雌雄差は認められなかった。抗体価の上昇は認められなかった。

死亡例は認められなかった。 $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雄 3 例中 1 例で体重および摂餌量の減少がみられ、一般状態の観察では排便少量/無便および消瘦が認められたが、これらの変化は投与期間中に回復した。血液生化学的検査では、BUN の増加が $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雄で認められた。尿検査では、ナトリウム排泄量の増加が $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雄および $19.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (週 1 回) 群の雌で認められた。病理組織学的検査では、尿細管腔の拡張が $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雌雄および $19.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (週 1 回) 群の雌で、尿細管の再生が $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雌雄で、腎臓の間質の線維化が $2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (連日) 群の雄で認められた。 $19.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (週 1 回) 群の腎臓でみられた変化は 4 週間の休薬により回復傾向が認められた。週 1 回投与群の雄では腎障害はみられなかったが、連日投与群では雌雄共に腎障害がみられていることから、本薬の毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。以上の結果より、本薬の毒性は連日投与に比べ週 1 回の投与では軽減し、本試験における無毒性量は、連日投与では雌雄とも $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、週 1 回の投与では雄で $19.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、雌で $4.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断された。

④ イヌ反復投与毒性試験の総括

イヌにおける本薬の毒性学的標的器官は腎臓であった。イヌでみられた毒性変化 (腎障害) は休薬による回復性が認められた。イヌ反復投与毒性試験において得られた連日投与による無毒性量 ($0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) は、臨床推奨用量 ($1.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、体重を 50 kg として換算) を下回った。しかし、週 1 回の投与による無毒性量 (雌: $4.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) における曝露量 (C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$) と臨床推奨用量における曝露量 (C_{max} および AUC_{last}) を比較すると、 C_{max} で 2.9~3.6 倍、AUC で 2.3~3.2 倍の安全域が認められた。臨床では週 1 回の投与であることを考慮した場合、イヌでみられた毒性変化が本薬の臨床使用時に発現する可能性は低いと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験⁶²⁾

本薬は復帰突然変異を増加させなかった。

2) ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験⁶³⁾

本薬は染色体の構造異常および数的異常の出現頻度を増加させなかった。

3) ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁶⁴⁾

本薬は遺伝子突然変異頻度を増加させなかった。

4) げっ歯類を用いた小核試験⁶⁵⁾

ラットを用いた皮下投与による小核試験 (141.2、282.4 および 564.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) において、本薬は小核を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

1) ラットがん原性試験

① ラットがん原性本試験⁶⁶⁾

1 群雌雄各 55 匹の SD 系ラット (5 週齢) に本薬の 1.5、4.5 および 13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回、40.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 週間に 1 回、それぞれ 2 年間反復皮下投与した。対照群には溶媒 (生理食塩液) を 1 日 1 回、同様に投与した。

本薬の血漿中濃度 (IRMA 法) は、全ての投与群において雌雄とも投与後 15 分に C_{max} に達した。 C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は、雌雄とも用量の増加に伴い増加した。投与 13 週および 52 週における C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は、初回投与時と比較して増加した。投与 13 週と 52 週の C_{max} および $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は、ほぼ同程度であった。雄の $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は雌よりも高い傾向が認められた。抗体価の上昇は認められなかった。

病理組織学的検査において、骨肉腫が連日投与の 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 1 例、13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 9 例および雌 2 例に、骨芽細胞腫 (良性) が 13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄各 1 例に認められた。骨肉腫の発現部位は、脛骨、大腿骨、頸椎、胸椎、腰椎、肋骨または肩甲骨であり、13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 4 例では複数の骨に認められた。13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 6 例では骨肉腫の浸潤あるいは転移が、骨格筋、脊髄、肺、腎臓、脾臓、副腎、胸腺または膵臓に認められた。雄の 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の 1 例でみられた骨肉腫については、本試験で用いた系統のラットでは骨肉腫の自然発生例が報告されていること、4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では雌雄とも骨肉腫が認められなかったことから自然発生と考えられた。週 1 回投与の 40.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では骨腫瘍は認められなかった。

以上の結果より、本試験における発がん量は雌雄とも 13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (連日投与)、無発がん量は雌雄とも 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (連日投与) と判断された。

② ラットがん原性本試験のレトロ TK 試験⁶⁷⁾

ラットがん原性本試験における TK 試験は IRMA 法にて実施したが、その後、より定量感度の高いラット血漿中本薬濃度測定法 (ELISA 法) が確立されたことから、測定系を ELISA 法に変更してレトロ TK 試験を実施した。雌雄 SD 系ラット (5 週齢) に本薬の 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (無発がん量) および 13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (発がん量) を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復皮下投与した。

本薬の血漿中濃度 (ELISA 法) は、全ての投与群において雌雄とも投与後 15 分に C_{max} に達した。 C_{max} および AUC_{all} は、雌雄とも用量の増加に伴い増加した。投与 13 週における C_{max} および AUC_{all} は、初回投与時と比較して増加した。いずれの投与群においても C_{max} および AUC_{all} に顕著な雌雄差は認められなかった。抗体価の上昇は認められなかった。

2) ラット追加がん原性試験⁴⁷⁾

骨肉腫発現リスクに関してより詳細に検討するために、以下に示すラット追加がん原性試験を実施した。がん原性本試験では雌雄のラットを用いて評価したが、追加がん原性試験-1~3では、がん原性本試験で骨肉腫発現頻度の高かった雄ラットを用いて、① 無発がん量の再確認、② 投与時期（投与開始週齢）と骨肉腫発現リスクの関連および③ 投与期間の短縮と骨肉腫発現リスクの関連について検討した。

① ラット追加がん原性試験-1

本試験は、無発がん量を再確認することを目的として実施した。1群各55匹の雄SD系ラット（4~5週齢）に本薬の1.5、4.5および13.6 µg/kgを1日1回2年間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

1.5 µg/kg群では骨肉腫は認められなかった。4.5 µg/kg群では脛骨において骨肉腫が1例認められた。4.5 µg/kg群の1例にみられた骨肉腫は、本試験で用いた系統のラットでは骨肉腫の自然発症例が報告されていること、同時並行して実施した追加がん原性試験-2および追加がん原性試験-3の溶媒対照群においても骨肉腫が各1例に認められたことから、自然発症と考えられた。13.6 µg/kg群では骨肉腫が9例に認められた。骨肉腫の発現部位は、大腿骨、脛骨、腰椎、寛骨、恥骨/坐骨、肋骨または胸椎であり、13.6 µg/kg群の1例では複数の骨に認められた。

以上の結果より、ラットにおける無発がん量は4.5 µg/kg/日（連日投与）であることが再確認された。

② ラット追加がん原性試験-2

本試験は、投与時期（投与開始週齢）と骨肉腫発現リスクの関連を検討することを目的として実施した。本薬の13.6 µg/kgを55匹の雄SD系ラットに4または5週齢から1日1回18ヵ月間反復皮下投与し、6ヵ月間休薬後に剖検した。また、本薬の13.6 µg/kgを55匹の雄SD系ラットに30または31週齢から1日1回18ヵ月間反復皮下投与後に剖検した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

本薬の13.6 µg/kgを4または5週齢から投与した群では4例で、30または31週齢から投与した群では3例で、それぞれ、脛骨、大腿骨または腰椎において骨肉腫が認められた。上記の2群間で骨肉腫の発現頻度に差は認められなかった。溶媒対照群では、頭蓋骨において骨肉腫が1例認められた。

以上の結果より、投与開始時の週齢が異なっても骨肉腫の発現頻度は同等であった。

③ ラット追加がん原性試験-3

本試験は、本薬の投与期間の短縮が骨肉腫発現リスクを軽減するかどうかを検討することを目的として実施した。本薬の13.6 µg/kgを55匹の雄SD系ラット（4~5週齢）に1日1回6ヵ月間反復皮下投与し、18ヵ月間休薬後に剖検した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

本薬投与群では骨肉腫は認められなかった。なお、溶媒対照群では上腕骨において骨肉腫が1例認められた。

以上のことから、投与期間の短縮により骨肉腫の発現リスクは低下すると判断された。

3) がん原性試験の総括

本薬は、実施した全ての遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性物質ではないことから、本薬投与による骨肉腫発現には閾値（安全域）が存在すると考えられた。安全域の算出に当たっては、骨肉腫が認められたラットの用法（連日投与）と臨床用法（週 1 回投与）が異なることから、1 週間当たりの曝露量を比較した。ラットに無発がん量（4.5 µg/kg/日）を投与した際の 1 週間当たりの AUC_{all}（ELISA 法、1 日当たりの AUC_{all} の 7 倍）は、臨床推奨用量（56.5 µg）投与時のヒト AUC_{last} の 3.9～11.6 倍であった。ラットがん原性試験において 13.6 µg/kg/日では、2 年間（ラットの平均寿命の約 80%）の連日投与で骨肉腫がみられたものの、6 ヶ月間（ラットの平均寿命の約 20%）の連日投与では骨肉腫は認められなかったことから、投与期間の短縮により骨肉腫の発現リスクは低下することが確認された。ラットがん原性試験で骨肉腫が発現した原因は、大量の本薬（13.6 µg/kg/日）を 2 年間にわたり連日投与したためと考えられた。加えて、ラットでは骨の生理（骨のリモデリングおよび骨格の成長期間）がヒトと異なっていることも要因の一つと考えられた。

以上のことから、ラットがん原性試験でみられた骨肉腫は、投与量や投与期間が増加すると共に発現リスクが増大するものの、本薬の臨床推奨用量（56.5 µg、週 1 回、24 ヶ月間）での臨床使用時に骨肉腫が発現する可能性は低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前および妊娠初期投与試験⁶⁸⁾

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 および 56.5 µg/kg を雄は交配前 63 日間および交配期間中、雌は交配前 14 日間および妊娠 7 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

親動物に毒性変化は認められなかった。また、親動物の交配および妊娠ならびに胎児への影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、親動物および次世代ともに 56.5 µg/kg/日と判断された。

2) 器官形成期投与試験

① ラット器官形成期投与試験⁶⁹⁾

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 および 56.5 µg/kg を妊娠 7 日より妊娠 17 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

母動物に毒性変化は認められなかった。胎児および出生児の観察においては、56.5 µg/kg 群で生後 4 週齢の F1 出生児の雄で肝臓重量の増加が、また、F1 の生殖能力検査において、F2 妊娠末期胎児の雌で体重減少が、生後 4 週齢の F2 出生児の雄で精巣上体重量の軽度増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物で 56.5 µg/kg/日、次世代に対しては 11.3 µg/kg/日と判断された。

② ウサギ器官形成期投与試験^{70, 71)}

New Zealand White 種ウサギに本薬の 0.6、2.3、11.3 および 56.5 µg/kg を妊娠 6 日より妊娠 18 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

0.6 および 2.3 µg/kg 群で流産、2.3 µg/kg 群で死胚率の増加傾向、11.3 µg/kg 以上の群で死胚率の増加および生存胎児数の減少が認められた。

追加試験では同種ウサギに本薬の 0.1 および 11.3 µg/kg を同様に投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

11.3 µg/kg 群で流産、死胚率の増加、生存胎児数の減少および胎児の外形異常の増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物および次世代ともに 0.1 µg/kg/日と判断された。

3) 周産期および授乳期投与試験⁷²⁾

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 および 56.5 µg/kg を妊娠 17 日より分娩後 20 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

母動物、胎児および出生児の観察において異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物および次世代ともに 56.5 µg/kg/日と判断された。

4) 生殖発生毒性試験の総括

本薬をラットおよびウサギに皮下投与したときの血漿中濃度は、同一用量を静脈内投与したときの血漿中濃度を超えるものではなく、本薬を皮下投与したときの生殖発生毒性学的影響は、本薬の静脈内投与による生殖発生毒性試験結果から予測可能と考えられた。

本薬を妊娠ウサギに静脈内投与した器官形成期投与試験において流産や胎児死亡等が認められた。これらの生殖発生毒性については、本薬の皮下投与においても同様に認められるものと考えられた。静脈内投与による妊娠前および妊娠初期投与試験ならびに周産期および授乳期投与試験では、特に問題となる毒性変化は認められなかったことから、本薬の皮下投与においても毒性学的に問題はないものと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

反復投与毒性試験において局所刺激性は認められなかったことから、実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 血清カルシウム経時推移の検討試験⁷³⁾

イヌ反復投与毒性試験では腎臓に対する毒性影響が示されており、高カルシウム血症が関連する可能性が示唆されたことから、溶媒（生理食塩液）ならびに本薬 0.7、2.8 および 11.3 µg/kg を雄イヌに 2 週間間隔でラテン方格により単回皮下投与し、経時的に血清カルシウム濃度を測定した。

本薬の薬理作用と考えられる血清カルシウムの増加がいずれの用量でもみられ、増加率および増加時間と用量との関連が確認された。

2) イヌ 12 ヶ月毒性試験における骨の X 線写真観察 ⁷⁴⁾

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、生理食塩液に溶解した本薬の 0.2、0.7 および 2.8 µg/kg を 1 群雌雄各 4 匹のビーグルイヌ（6～7 ヶ月齢）に 1 日 1 回 12 ヶ月間反復皮下投与した毒性試験で得られた全動物の左右大腿骨および腰椎の X 線写真を撮影し、骨腫瘍の有無を確認した。骨腫瘍を疑わせる X 線上の異常像は認められなかった。

3) サル骨粗鬆症モデルを用いた薬効薬理試験における骨の X 線写真観察 ⁷⁵⁾

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、卵巣摘除した骨粗鬆症モデルのカニクイザルに、本薬の 1.1 および 5.6 µg/kg を週 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与した薬効薬理試験で得られた脛骨、腰椎、橈骨および胸骨の X 線写真を撮影し、骨腫瘍の有無を確認した。さらに、X 線写真で骨の肥厚がみられた個体について病理組織学的検査を実施した。

1.1 µg/kg 群では、橈骨において皮質骨肥厚が 3 例認められた。5.6 µg/kg 群では、橈骨において皮質骨肥厚が 3 例、脛骨において皮質骨および骨梁の肥厚が 1 例認められた。その他の動物においては骨腫瘍を疑わせる X 線上の異常像は認められなかった。X 線写真で骨の肥厚がみられた個体の病理組織学的検査では、骨芽細胞および破骨細胞の過形成、線維化を伴った骨膜肥厚等が認められた。このことから、X 線写真でみられた変化は本薬投与による骨形成の亢進によるものと考えられ、骨腫瘍によるものではないと判断された。

4) サル 18 ヶ月間投与および 3 年間休薬試験 ⁷⁶⁾

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、本薬により過剰な骨の増殖性変化が発生する可能性を霊長類（リモデリング動物）で検討する目的で、卵巣摘除した骨粗鬆症モデルのカニクイザル（30 匹/群）に本薬の 11.3 µg/kg を週 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を週 1 回、同様に投与した。投与期間終了時に 1 群当たり 6 匹を剖検し、残りの動物は休薬後 3 年間の経過観察後に剖検し、それぞれ、骨組織の病理組織学的検査を含む各種検査を実施した。本試験の投与量（11.3 µg/kg）は、臨床推奨用量の 56.5 µg（体重を 50 kg として換算した場合 1.13 µg/kg）の 10 倍に相当する。

本薬投与に起因する死亡／切迫屠殺例は認められなかった。投与期間中および休薬期間中ともに、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および剖検において毒性変化は認められなかった。本薬の薬理作用に関連する変化として、投与期間終了時に対照群に比べ骨型 ALP、骨密度および骨塩量の増加が認められた。X 線写真の観察および剖検において、投与期間終了時および休薬期間終了時のいずれにおいても骨腫瘍を示唆する変化は認められなかった。病理組織学的検査において、投与期間終了時および休薬期間終了時のいずれにおいても骨腫瘍や骨の増殖性変化は認められなかった。投与 78 週の C_{max} および AUC_{all} は 5,165.8 pg/mL および 574.0 ng·min/mL であった。抗薬剤抗体は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 11.3 µg/kg と判断された。

無毒性量である 11.3 µg/kg をカニクイザルに投与した際の AUC_{all} （投与 78 週）は、臨床推奨用量投与時のヒト AUC_{last} の 10.4 倍であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：テリボン®皮下注用 56.5µg 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：テリパラチド酢酸塩

2. 有効期間

有効期間：30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分：テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」

テリボン®皮下注 28.2µg オートインジェクター

7. 国際誕生年月日

2011年 9月 26日（国内開発）

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：2011年 9月 26日

承認番号：22300AMX01212000

一部変更承認年月日：2013年 5月 30日（溶解液添付製品追加）

2017年 5月 18日（用法・用量の一部変更）

薬価基準収載年月日：2011年 11月 25日（バイアル1本入り製品）、

2013年 11月 29日（溶解液添付製品）

販売開始年月日：2011年11月25日（バイアル1本入り製品）、
2013年12月9日（溶解液添付製品）

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

2017年5月18日（用法・用量の一部変更：本剤の投与期間の上限が72週間までから24ヵ月間までに延長された。）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年12月20日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

11. 再審査期間

2011年9月26日～2017年9月25日（6年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

13. 各種コード

販売名	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
テリボン®皮下注用 56.5µg	2439401D1028	2439401D1028	121123801	622112301
テリボン®皮下注用 56.5µg （溶解液添付製品）	2439401D2024	2439401D2024	122931801	622293101

14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（保医発0518第1号 平成29年5月18日）

テリボン皮下注用 56.5µg

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、投与週数の合計が24ヵ月（104週）を超えないこと。また、24ヵ月（104週）の投与終了後、再度24ヵ月（104週）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、「揭示事項等告示」の第10第1号に規定する療担規則第20条第2号ト及び療担基準第20条第3号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬である「テリパラチド製剤」に該当するが、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。

本剤は、自己注射はできません

1. 引用文献

- 1) 井上 旬二 他 : 1-34hPTH 少量・長期投与におけるビーグル犬の組織学的骨動態分析. 日本整形外科学会雑誌 59:409-27,1985
- 2) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. : Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16 (6) : 581-9. (PMID: 15616758)
- 3) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18(8): 1547-53. (PMID: 12929946)
- 4) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8): 1526-36. (PMID: 10934651)
- 5) De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. : Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11): 1330-8. (PMID: 15928804)
- 6) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. : Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767-73. (PMID: 7862179)
- 7) Joakimsen RM, Magnus JH, Fønnebø V. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7(6): 503-13. (PMID: 9604045)
- 8) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 健康成人男性におけるテリパラチド酢酸塩の単回投与試験 (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 9) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 健康高齢女性におけるテリパラチド酢酸塩の単回投与試験 (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.3)
- 10) Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. : Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 219-226. (PMID: 23093347)
- 11) Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, Isogai Y, Shiraki M. Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1173-1180. (PMID: 24108429)
- 12) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 健康高齢女性におけるテリパラチド酢酸塩の臨床薬理試験 (QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 13) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 退行期骨粗鬆症患者における臨床試験 (MN-10-T 週1回投与での検討: 前期II相週1試験) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.11)
- 14) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 退行期骨粗鬆症患者における臨床試験 (MN-10-T 1日1回投与での検討: 前期II相連日試験) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.12)
- 15) Fujita T et al. : Effect of an Intermittent Weekly Dose of Human Parathyroid Hormone(1-34) on Osteoporosis : A Randomized Double-Masked Prospective Study Using Three Dose Levels. *Osteoporos Int* 1999;9(4) : 296-306. (PMID: 10550446)

- 16) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症に対する MN-10-T の第Ⅲ相骨折試験（2011年9月26日承認、CTD2.7.6.10）
- 17) Nakamura T et al. : Randomized Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial for Examining the Reduction in New Vertebral Fractures in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3097-3106. (PMID: 22723322)
- 18) Ito M et al.: The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties assessed by CT. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1163-1172. (PMID: 24345886)
- 19) Nakano T et al.: Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks - Subgroup analysis of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial - . *J Bone Miner Metab* 2014; Jul; 32(4): 441-446. (PMID: 24213216)
- 20) Sugimoto T et al. : Vertebral Fracture Risk after Once-Weekly Teriparatide Injection - Follow-up Study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial -. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(3): 195-203. (PMID: 23259702)
- 21) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 骨粗鬆症患者における臨床試験（MN-10-T 週1回投与での検討：骨量試験）（2011年9月26日承認、CTD2.7.6.9）
- 22) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症に対する MN-10-T の第Ⅲ相骨量試験
- 23) Sugimoto T et al.: 24-Month Open-Label Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research Trial Examining Bone Mineral Density in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. *Adv Ther* (2017) 34:1727-1740. DOI 10.1007/s12325-017-0568-x (PMID: 28631217)
- 24) Imai H, Watanabe M, Fujita T, Watanabe H, Harada K, Moritoyo T. : Pharmacokinetics of teriparatide after subcutaneous administration to volunteers with renal failure: a pilot study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014 Feb;52(2): 166-74. (PMID: 24361089)
- 25) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 ラット新生仔頭頂骨由来初代培養骨芽細胞のアルカリフォスファターゼ活性に及ぼすテリパラチド酢酸塩の作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3）
- 26) Isogai Y, Takao-Kawabata R, Takakura A, Sugimoto E, Nakazono O, Ikegaki I, et al. : Early Effects of Single and Low-Frequency Repeated Administration of Teriparatide, hPTH(1-34), on Bone Formation and Resorption in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int* 2015; 97(4): 412-420. (PMID: 26141479)
- 27) Sugie-Oya A, Takakura A, Takao-Kawabata R, Sano H, Shimazu Y, Isogai Y, et al. : Comparison of treatment effects of teriparatide and the bisphosphonate risedronate in an aged, osteopenic, ovariectomized rat model under various clinical conditions. *J Bone Miner Metab* 2016; 34(3): 303-314. (PMID: 26104116)
- 28) Takao-Kawabata R, Isogai Y, Takakura A, Shimazu Y, Sugimoto E, Nakazono O, et al. : Three-Times-Weekly Administration of Teriparatide Improves Vertebral and Peripheral Bone Density, Microarchitecture, and Mechanical Properties Without

- Accelerating Bone Resorption in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int* 2015; 97(2): 156-168. (PMID: 25911187)
- 29) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 卵巣摘除ラットにおけるテリパラチド酢酸塩の骨形成促進作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3)
- 30) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチド (MN-10-T) のサル骨粗鬆症モデルを用いた薬効評価試験 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3)
- 31) Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata R, et al. : Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int* 2011; 22(8): 2373-83. (PMID: 20959962)
- 32) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 プレドニゾロン大量投与ラットの骨代謝におよぼす hPTH(1-34) の効果 (第 2 報) - 雌ラットに対する作用 - (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3)
- 33) Moriyama I, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Comparative effects of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on cancellous and cortical bone loss in tail-suspended and sciatic neurectomized young rats. *J Orthop Sci* 2002; 7(3): 379-85. (PMID: 12077665)
- 34) Tsuchida T, Sato K, Miyakoshi N, Abe T, Kudo T, Tamura Y, et al. : Histomorphometric evaluation of the recovering effect of human parathyroid hormone (1-34) on bone structure and turnover in streptozotocin-induced diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(3): 229-33. (PMID: 10666500)
- 35) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験<酵素阻害 (*in vitro*) > (2011年9月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 36) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験<酵素誘導 (*in vitro*) > (2011年9月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 37) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 健康成人男性におけるテリパラチド酢酸塩の単回静脈内投与試験 (2011年9月26日承認、CTD 2.7.1.2)
- 38) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩の PPK 解析 (2011年9月26日承認、CTD 2.7.2.3)
- 39) Serada M, Sakurai-Tanikawa A, Igarashi M, Mitsugi K, Takano T, Shibusawa K, Kohira T, et al. : The role of the liver and kidneys in the pharmacokinetics of subcutaneously administered teriparatide acetate in rats. *Xenobiotica*. 2012; 42(4): 398-407. (PMID: 22022920)
- 40) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験<乳汁中移行 (ラット) > (2011年9月26日承認、CTD2.6.4.6)
- 41) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験<血球移行性 (*in vitro*) > (2011年9月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 42) 米国国立がん研究所 (NCI, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/osteosarcoma/Patient>)
- 43) 高田 典彦(編)、*図説整形外科診断治療講座 第 11 巻 骨・軟部腫瘍*、株式会社 メジカルビュー社、1990,p.38

- 44) Mok LLS, Nickols GA, Thompson JC, Cooper CW. Parathyroid hormone as a smooth muscle relaxant. *Endocr Rev* 1989; 10(4):420-36. (PMID: 2693082)
- 45) 杉山 正康(編). 第 9 版 薬の相互作用としくみ, 医歯薬出版株式会社, 2010:334-337
- 46) 永田 直一 : *Medical Practice*, 2008; 25(S):810.
- 47) Watanabe A et al. : Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone(1-34)). *J. Toxicol. Sci.* 2012; 37(3): 617-629. (PMID: 22688001)
- 48) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩 (旧名 : 酢酸テリパラチド) の安全性薬理試験ーサル心血管系ー (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5)
- 49) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 ヒト副甲状腺ホルモン(1-34)の一般薬理作用
- 50) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 ラットにおける酢酸テリパラチド血圧・心拍数に及ぼす作用ー静脈内投与と皮下投与の比較ー (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5)
- 51) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩の hERG 導入 CHO 細胞のカリウム電流に対する安全性薬理試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5)
- 52) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5)
- 53) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩のラットにおける呼吸系に対する安全性薬理試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5)
- 54) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 ヒト副甲状腺ホルモンー (1-34) のマウス・ラットにおける急性およびラットにおける亜急性毒性試験
- 55) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチドのマウスにおける急性毒性試験
- 56) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (PTH)の雄イヌにおける皮下投与による単回投与毒性試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.2)
- 57) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (h-PTH(1-34)) のラットにおける皮下投与による 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 58) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (h-PTH(1-34)) のラットにおける皮下投与による 12 ヶ月間反復投与毒性試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 59) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (h-PTH(1-34)) のイヌにおける皮下投与による 3 ヶ月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 60) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチドのビーグル犬を用いた皮下投与による 52 週間反復投与毒性試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 61) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩のイヌにおける 9 ヶ月間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 62) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチドの細菌を用いる復帰変異試験
- 63) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (h-PTH(1-34)) のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4)
- 64) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 酢酸テリパラチド (h-PTH(1-34)) のほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4)
- 65) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 テリパラチド酢酸塩のラットを用いる小核試験 (2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4)

- 66) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドのラットにおける皮下投与によるがん原性試験（2011年9月26日承認、CTD2.6.6.5）
- 67) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 テリパラチド酢酸塩のラットがん原性試験における13週間反復皮下投与レトロトキシコキネティクス試験（2011年9月26日承認、CTD2.6.6.5）
- 68) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドの生殖試験 第1報、妊娠前及び妊娠初期投与試験
- 69) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドの生殖試験 第2報、ラットにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
- 70) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドのウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験
- 71) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドのウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与追加試験
- 72) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 酢酸テリパラチドのラットにおける周産期および授乳期静脈内投与試験
- 73) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 雄性ビーグル犬におけるテリパラチド酢酸塩の血中Ca濃度推移（2011年9月26日承認、CTD2.6.6.8）
- 74) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 「酢酸テリパラチドのビーグル犬を用いた皮下投与による52週間反復投与毒性試験(NW95004)」におけるイヌの骨のX線写真撮影およびX線写真観察（2011年9月26日承認、CTD2.6.6.8）
- 75) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 「酢酸テリパラチド(MN-10-T)のサル骨粗鬆症モデルを用いた薬効評価試験(SBL11-27)」におけるサルの骨のX線写真撮影およびX線写真観察（2011年9月26日承認、CTD2.6.6.8）
- 76) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 MN-10-T: Long term study in ovariectomized female cynomolgus monkeys treated subcutaneously with MN-10-T for 18 months followed by a 3-year observation period.

2. その他の参考文献

該当資料なし。

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の外国での発売状況を表に示す。

外国における発売状況（2022年10月現在）

国名	韓国
会社名	東亜 ST 株式会社
販売名	Teribone [®] Inj. 56.5 μ g（韓国語：테리본 [®] 피하주사56.5 μ g）
剤型・規格	注射剤・テリパラチド酢酸塩 67.9 μ g（テリパラチドとして 63.3 μ g）
発売年月	2016年3月
効能又は効果	骨折の危険が高い閉経後女性の骨粗鬆症治療
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">・テリパラチドとして 56.5 μg を 1 週間に 1 回皮下注射する。・本剤の最大投薬期間は 72 週である。・本剤の最大投薬期間を超過して投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、最大投薬期間を超えないようにする。・本剤の投与をやむを得ず一次中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 72 週を超えないこと。また、72 週間投与終了後、再度 72 週間投与を繰り返さないこと。・他のテリパラチド製剤からこの薬に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。また、他のテリパラチド製剤からこの薬に切り替えたときに最大投薬期間は検討されていない。・もし、飲食摂取が不十分な場合、カルシウムとビタミン D 補助剤を追加で摂取する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

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。

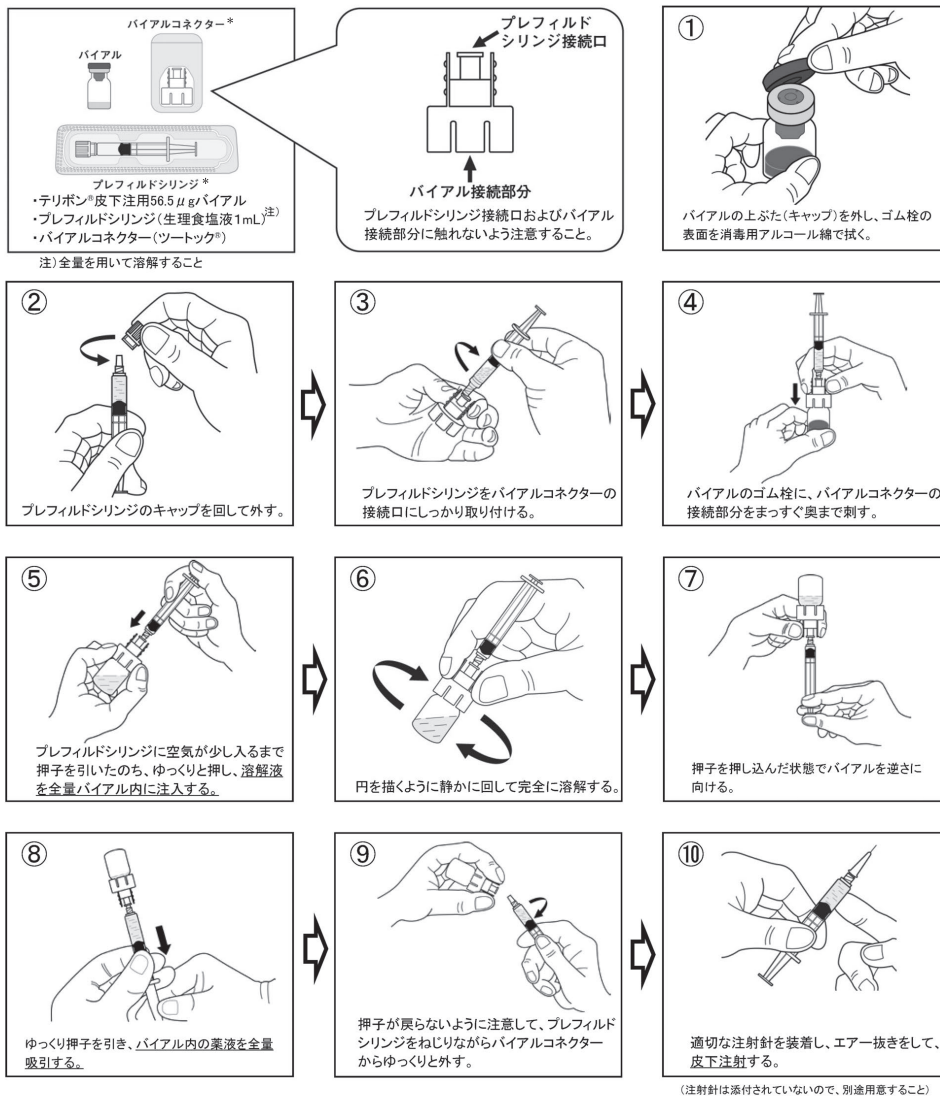
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

テリボン[®]皮下注用56.5 μ g 溶解液添付製品 溶解操作方法

【セット内容物】＜本剤は自己注射はできません＞



* 本品はテリボン[®]皮下注用56.5 μ g 専用品である。
 ・包装が破損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
 ・包装を開封したらすぐに使用し、使用後は速やかに安全な方法で処分すること。

