

## 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

<p>骨粗鬆症治療剤</p> <p>テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤</p> <p><b>フォルテオ<sup>®</sup>皮下注キット 600 <math>\mu</math>g</b></p> <p>Forteo<sup>®</sup> Subcutaneous injection kits</p>
---

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	フォルテオ皮下注キット 600 $\mu$ g: 1キット 2.4mL 中 テリパラチド(遺伝子組換え)として 600 $\mu$ g 含有
一般名	和名: テリパラチド(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Teriparatide (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2010年7月23日 薬価基準収載年月日: 2010年9月17日 販売開始年月日: 2010年10月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: <a href="http://www.lillymedical.jp">www.lillymedical.jp</a>

本IFは2021年1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

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等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(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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て行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	10
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	5. 臨床成績 .....	13
6. RMPの概要 .....	3		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>51</b>
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	51
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	51
3. 構造式又は示性式 .....	4		
4. 分子式及び分子量 .....	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>62</b>
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	4	1. 血中濃度の推移 .....	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	65
		3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	66
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	4. 吸収 .....	66
1. 物理化学的性質 .....	5	5. 分布 .....	67
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	6. 代謝 .....	67
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6	7. 排泄 .....	68
		8. トランスポーターに関する情報 .....	68
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	9. 透析等による除去率 .....	68
1. 剤形 .....	7	10. 特定の背景を有する患者 .....	69
2. 製剤の組成 .....	7	11. その他 .....	69
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8		
4. 力価 .....	8	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	<b>70</b>
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8	1. 警告内容とその理由 .....	70
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	2. 禁忌内容とその理由 .....	70
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	71
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	71
9. 溶出性 .....	9	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	71
10. 容器・包装 .....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	73
11. 別途提供される資材類 .....	9	7. 相互作用 .....	77
12. その他 .....	9	8. 副作用 .....	78
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	84
		10. 過量投与 .....	84

11. 適用上の注意 .....	84
12. その他の注意 .....	85
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>86</b>
1. 薬理試験 .....	86
2. 毒性試験 .....	87
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>90</b>
1. 規制区分 .....	90
2. 有効期間 .....	90
3. 包装状態での貯法 .....	90
4. 取扱い上の注意 .....	90
5. 患者向け資材 .....	90
6. 同一成分・同効薬 .....	90
7. 国際誕生年月日 .....	90
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 .....	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容 .....	91
11. 再審査期間 .....	91
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	91
13. 各種コード .....	91
14. 保険給付上の注意 .....	91
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>92</b>
1. 引用文献 .....	92
2. その他の参考文献 .....	93
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>94</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	94
2. 海外における臨床支援情報 .....	95
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>97</b>
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 .....	97
2. その他の関連資料 .....	97



## 略語表

略語	略語内容
AUC	(血清中濃度-時間)曲線下面積
ALP	アルカリフォスファターゼ
BAP	骨型アルカリフォスファターゼ
BMD	骨密度
CL/F	見かけの全身クリアランス
$C_{max}$	最高血中濃度
DPD	デオキシピリジノリン
DXA法	二重エネルギーX線吸収法
NTX	1型コラーゲン架橋N-テロペプチド
OVX	卵巣切除
P1CP	1型プロコラーゲン架橋C-プロペプチド
PTH	ヒト副甲状腺ホルモン
QCT	定量的コンピュータ断層撮影法
$t_{1/2}$	消失半減期
V/F	見かけの分布容積
YAM	若年成人平均値





## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ヒト副甲状腺ホルモン(PTH)は間欠投与により骨形成促進作用を発揮することが知られている。テリパラチド(遺伝子組換え)は、イーライリリー・アンド・カンパニーが開発した遺伝子組換え PTH(1-34)製剤であり、PTHの活性部分である N 端側 34 個のアミノ酸で構成されている。テリパラチドは、1 日 1 回皮下投与することにより骨形成を促進し、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における骨密度(BMD)を速やかに増加させ、骨微細構造を再構築することにより優れた骨折抑制効果を発揮する。海外では、テリパラチド第Ⅲ相試験の実施中にラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変所見が認められたため、進行中であったすべての臨床試験を自主的に中止した。その後、イーライリリー・アンド・カンパニーは、サルにおける長期投与試験及び中止した臨床試験の追跡調査を実施し、米国食品医薬品局(FDA)との議論を重ねた結果、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいても発症する可能性は低いとされ、中止した臨床試験成績を用いて承認申請を行った。米国では、2002 年 11 月に骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性の治療及び原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加を適応として承認された。なお、米国では、実施された臨床試験のテリパラチドの最大投与期間を考慮し、24 ヶ月を超えるテリパラチドの使用を推奨しないこととされている。また、2007 年 2 月にステロイド性骨粗鬆症の効能追加申請を行い、2009 年 7 月に承認された。

欧州においては、2003 年 6 月に骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性の治療を適応として承認された。承認時の投与期間上限は 18 ヶ月と設定された。その後、2007 年 6 月には骨折の危険性の高い骨粗鬆症男性の治療に対する適応が、2008 年 4 月にはステロイド性骨粗鬆症に対する適応が追加承認された。また、欧州においても、その後に実施された臨床試験のデータを基に、投与期間上限を 24 ヶ月に延長する申請を行い、2009 年 2 月に承認された。

日本におけるテリパラチドの臨床開発においては、第Ⅰ相試験である日本人と外国人の薬物動態試験、第Ⅱ相試験である閉経後骨粗鬆症患者を対象とした用量反応試験、及びブリッジング試験である第Ⅲ相試験を実施した。国内の第Ⅲ相試験は、当初 12 ヶ月間のプラセボ対照二重盲検比較期間である第 1 期と、6 ヶ月間テリパラチドを投与するオープン期間である第 2 期から成る試験デザインであったが、欧州での投与期間上限を 24 ヶ月間に延長する動向を踏まえて、日本人骨粗鬆症患者におけるテリパラチド 24 ヶ月間投与の使用経験を得るため、進行中の第Ⅲ相試験にさらに 6 ヶ月間テリパラチドを投与する長期投与延長期間である第 3 期を追加した。初回承認時においては、国内の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の第 2 期(18 ヶ月間)までの結果、並びに海外のブリッジング対象試験との比較結果から骨折の危険性の高い骨粗鬆症におけるテリパラチドの有効性・安全性が確認され、2010 年 7 月に承認された。このとき、投与期間上限は、国内の第Ⅲ相試験の第 2 期までのデータに基づき、18 ヶ月間と設定された。その後、第Ⅲ相試験の第 3 期までの成績がまとまり、テリパラチドの有効性が 24 ヶ月間にわたり維持され、18 ヶ月投与時と比べて安全性上のリスクの増加が認められなかったため、投与期間上限を 24 ヶ月間までに変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2011 年 5 月に承認された。日常診療下における長期の安全性・有効性に関する特定使用成績調査(安全性解析対象症例:1,847 例、有効性解析対象症例:1,847 例)、骨折発生率等に関する特定使用成績調査(安全性解析対象症例:1,816 例、有効性解析対象症例:1,996 例)及び活性型ビタミン D 併用における血清カルシウム等に関する製造販売後臨床試験(安全性解析対象症例:29 例)を実施し、2018 年 10 月に再審査申請を行った結果、2019 年 12 月 11 日に、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)イからハまでのい  
ずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン(PTH)製剤であり、PTH の活性部分である N 端側 34 個のアミノ酸で構成されている。(「I. 1. 開発の経緯」及び「II. 名称に関する項目」の項参照)
- (2) 1 日 1 回皮下投与により骨形成を促進する骨形成促進剤である。(「I. 1. 開発の経緯」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (3) 骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者<sup>注)</sup>において、骨微細構造を再構築する作用を有する。(「I. 1. 開発の経緯」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者を対象<sup>注)</sup>とした国内臨床試験では、12 ヶ月間、18 ヶ月間及び 24 ヶ月間の治療で腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率は 10.04%、11.93%及び 13.42%であった。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者を対象<sup>注)</sup>とした外国臨床試験では、新規椎体骨折及び非外傷性非椎体骨折の発生に対して、それぞれ 65%及び 53%抑制効果が認められている。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (6) 本剤の骨形成促進作用を反映した骨形成マーカー先行優位の骨代謝マーカー反応が確認されている。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (7) 国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 10~40  $\mu$ g/日を投与した安全性評価対象 252 例中 50 例(19.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 9 例(3.6%)、頭痛 7 例(2.8%)、悪心 7 例(2.8%)、ALP 上昇 5 例(2.0%)、筋痙縮 3 例(1.2%)、高尿酸血症 3 例(1.2%)、食欲不振(食欲減退を含む)3 例(1.2%)、血中尿素上昇 3 例(1.2%)であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例(10.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

注)本邦で承認された本剤の効能又は効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」であり、「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。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は医薬品ペン型注入器に装填された使い捨てのキット製品である。キット製品にはテリパラチドとして、600  $\mu$ g/2.4mL を含有し 1 日 1 回の皮下投与において 28 日間使用可能である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

フォルテオ<sup>®</sup>皮下注キット 600  $\mu$ g

(2) 洋名

FORTEO<sup>®</sup> Subcutaneous injection kits

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

テリパラチド(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Teriparatide (Genetical Recombination)(JAN), teriparatide (INN)

(3) ステム

ペプチド/糖ペプチド: -tide

### 3. 構造式又は示性式

34 個のアミノ酸からなるポリペプチド

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

### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$

分子量: 4117.72

### 5. 化学名(命名法)又は本質

和名: ヒト副甲状腺ホルモンの 1~34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチド

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY333334

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

(室温)

溶媒	溶解性
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
アセトニトリル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：8.3(等電点電気泳動法)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		-10℃	—	暗所	ガラスバイアル (金属製ねじ蓋付)	60ヵ月	規格内
加速試験		5℃	—	暗所	ガラスバイアル (金属製ねじ蓋付)	6ヵ月	規格内
苛酷 試験	光	25℃	—	キセノン ランプ	ガラスバイアル (密栓)	300万lx・hr 1440W・hr/m <sup>2</sup>	類縁物質の増加

測定項目：性状、純度試験、含量等

### (2) 強制分解による生成物

酸化体等の類縁物質

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：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。

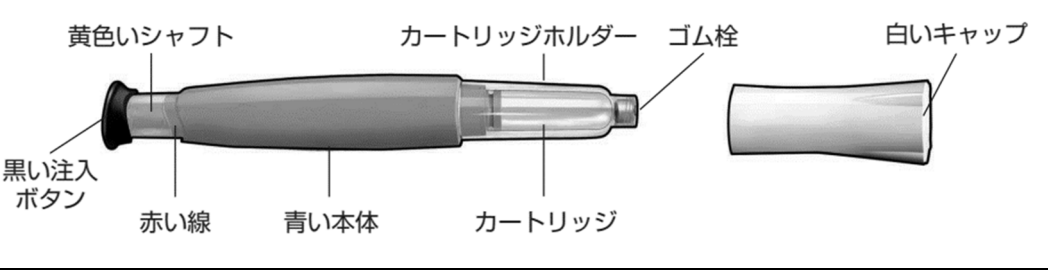
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

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

#### (2) 製剤の外観及び性状

外 観				
性 状	無色透明の液			

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH	3.8～4.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1
粘 度	該当資料なし
比 重	該当資料なし
安定なpH域	該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	フォルテオ皮下注キット600 $\mu$ g	
有効成分	1キット(2.4mL)中 テリパラチド(遺伝子組換え)として600 $\mu$ g 含有	
添加剤	1キット(2.4mL)中 氷酢酸 0.984mg 無水酢酸ナトリウム 0.24mg D-マンニトール 108.96mg m-クレゾール 7.2mg pH調節剤 適量	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

切断体や酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 温度

1) 「5°C、遮光」

製剤は 24 ヶ月間安定であった。

製 剤	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
フォルテオ皮下注キット600 $\mu$ g	5°C	-	暗所	キット	24ヵ月	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量等

2) 「25°C、遮光」

製 剤	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
フォルテオ皮下注キット600 $\mu$ g	25°C	60%RH	暗所	キット	3ヵ月	類縁物質の増加

測定項目：性状、純度試験、含量等

(2) 光

製 剤	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
フォルテオ皮下注キット600 $\mu$ g	25°C	60%RH	キセノンランプ	キット	140万lx・hr 720 W・hr/m <sup>2</sup>	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量等

(3) 使用時安定性試験

製 剤	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
フォルテオ皮下注キット600 $\mu$ g	5°Cで保存、1日1回30°Cで30分放置し、さらになりゆき温度(普通の室内での温度)で30分放置	キット	29日間	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量等



## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2.4mL[1 キット]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キット製品

(本体)

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチル製ゴム

ゴ ム 栓: ポリイソプレン製ゴムとハロブチル製ゴムの 2 層

キ ャ ッ プ: アルミニウム

注入器部分: アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート、熱可塑性エラストマー、ポリブチレン・テレフタレート、ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

骨粗鬆症による骨折の危険因子については、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015 年版」において、女性、高齢、低骨密度、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド薬使用、骨折家族歴、運動、体重、BMI、カルシウム摂取、転倒に関連する因子など多くの危険因子があるとされている。また、米国及び欧州の添付文書においては、臨床試験の結果から、骨折の独立した危険因子は、低骨密度、加齢、既存骨折、家族歴、高骨代謝回転、低 BMI 等であるとし、これらの危険因子を有する患者に対して本剤の治療によるベネフィットが考慮されるとしている。本剤の効能又は効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」としたことから骨折の危険因子を効能又は効果に関連する注意に記載することとした。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

なお、本剤の投与は 24 ヶ月間までとすること。

(解説)

本剤はキット製品であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部又は大腿部)の皮下に投与すること。注射場所は毎回変更すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 1) 用法(投与頻度)

PTH(1-34)の骨形成及び骨吸収作用の発現は投与スケジュールによって左右されることから、ラットを用いて本剤の 1 日あたりの投与間隔の違いと骨量の増減の有無の関係を検討した。その結果、骨量増加を誘導するためには単回又は短期間に速やかに本剤の有効量(総投与量として 80  $\mu$ g/kg/日)を複数回投与する必要がある。一方、6 時間にわたって本剤を多数回皮下投与することによって本剤の曝露を持続させた場合、骨量はむしろ有意に減少した。以上のことから、1 日 1 回の投与スケジュールが本剤の骨量増加作用を誘導する上で重要な因子であることが確認された。外国人健康成人(男女各 11 例)を対象とした臨床薬理試験(GHBI 試験)において、本剤 20、40、80  $\mu$ g を皮下投与又は 17.54  $\mu$ g を静脈内投与したとき、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 95%と推定された。AUC に男女差がみられたことは体重の違いによるものと考えられ、また、 $C_{max}$  及び安全性に男女差は認められなかったこ

とから、AUC の違いは臨床的に問題とはならないと考えられた。外国人閉経後健康女性(24 例)を対象とした臨床薬理試験(GHAD 試験)では、本剤 40  $\mu$ g の 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与において、蓄積しないことが示された。以上より、投与頻度は 1 日 1 回と設定した。

## 2) 用量

国内用量反応試験(GHCS 試験)において、最終観察時のベースラインからの腰椎(L2~L4)BMD 変化率(平均値)は、プラセボ群 0.66%、本剤 10  $\mu$ g 群 5.80%、20  $\mu$ g 群 6.40%、40  $\mu$ g 群 11.47%であり、本剤のいずれの用量もプラセボと比べて有意に高値であった(それぞれ  $p < 0.001$ 、Williams の検定)。また、骨代謝マーカー(血清 PINP、血清 PICP、血清 BAP 及び血清 CTX)については、本剤 20  $\mu$ g 群及び 40  $\mu$ g 群ではいずれの骨形成マーカー及び骨吸収マーカーも上昇したのに対し、10  $\mu$ g 群では骨形成マーカー(血清 BAP)及び骨吸収マーカー(血清 CTX)の上昇は認められなかった。40  $\mu$ g 群では、治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び有害事象による中止例が他の投与群に比べて多く認められた。さらに、国内第Ⅲ相臨床試験(GHDB 試験)の第 1 期(二重盲検比較期間)において、本剤 20  $\mu$ g を 12 カ月間皮下投与した際の有効性(BMD 増加効果)が確認され、かつ忍容性は良好であった。さらに、外国第Ⅲ相比較試験(GHAC 試験)において、プラセボ群に対する本剤 20  $\mu$ g 群の新規椎体骨折発生割合の比は 0.347[95%信頼区間:0.218、0.553]であり、本剤 20  $\mu$ g 群ではプラセボ群よりも新規椎体骨折発生割合が小さかったことが認められた。以上より、本剤の用量は 20  $\mu$ g と設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

## 3) 投与期間の上限

本剤のラットがん原性試験において骨腫瘍性病変(骨肉腫を含む)が認められたが、その後、サルにおける長期投与試験において骨肉腫は認められなかったこと、本剤の臨床試験及び中止した臨床試験の被験者の追跡調査研究においても、本剤投与に起因すると考えられる骨肉腫の発生が認められなかったことから、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいて発生する可能性は小さいと考えられた。しかしながら、ヒトにおける骨肉腫の発生リスクは不明であることから、それまでに実施した臨床試験における投与期間を基に本剤の投与期間の上限を設定することとし、国内第Ⅲ相試験の 24 カ月間投与成績に基づき設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び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、投与日数の合計が 24 ヶ月を超えないこと。また、24 ヶ月の投与終了後、再度 24 ヶ月の投与を繰り返さないこと。

7.3 テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えた臨床試験は実施しておらず、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[15.2 参照]

(解説)

本剤の投与期間上限については、国内第Ⅲ相試験の 24 ヶ月間投与成績に基づき設定した。(「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

テリパラチド酢酸塩が承認されたが、他のテリパラチド製剤から本剤への切り替えを行った経験はなく、切り替え時の安全性は確立していない。また、切り替えたときの投与期間の上限についても検討されていない。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
日本人と外国人を対象とした臨床薬理試験	GHCO	I	閉経後健康女性 (日本人18例/ 外国人15例)	◎	単回投与試験
国内プラセボ対照 二重盲検比較試験	GHCS	II	骨折の危険性の高い 閉経後骨粗鬆症女性 (日本人159例)	◎	用量反応試験
	GHDB	III	骨折の危険性の高い 骨粗鬆症患者 男性/女性 (日本人207例)	◎	第III相比較試験(ブリッジング試験)
外国プラセボ対照 二重盲検比較試験	GHAA	II	閉経後健康女性 (外国人51例)	○	骨代謝マーカーに基づく用量範囲試験
	GHAC	III	椎体骨折を有する 閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人1,637例)	◎	第III相比較試験: Fracture Prevention Trial(FPT試験)(ブリッジング対象試験)
	GHAJ	III	原発性骨粗鬆症 男性患者 (外国人437例)	◎	第III相比較試験
テリパラチド投与中止後の追跡調査研究	GHBJ	III	GHAC、GHAJ、GHAF、 GHAH、GHAL、GHAU、 GHAV試験に参加した 患者 (外国人1,943例)	◎	テリパラチド試験に参加した患者を対象とした追跡調査試験
実薬対照試験	GHAH	III	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人149例)	○	テリパラチドとアレンドロネートの比較試験
	GHBZ	III/ IV	ステロイド性骨粗鬆症 患者 男性/女性 (外国人429例)	○	テリパラチドとアレンドロネートの比較試験
	GIBM	IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人203例)	◎	テリパラチドとアレンドロネートの比較試験: Forteo Alendronate Comparison Trial (FACT試験)
	GHCX	IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人80例)	○	テリパラチドとストロンチウムの比較試験
テリパラチド投与後に ラロキシフェンの 継続投与を検討した 試験	GHCA	III/ IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人868例)	◎	第III/IV相比較試験: EUROpean study of FORSteo (EUROFORS) (3治療法の比較)
	GHBQ	IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人380例)	○	テリパラチド投与後にラロキシフェンの継続投与を検討した試験

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
外国人を対象とした臨床薬理試験	GHBO	I	健康成人男性/女性 (外国人49例)	◎	心筋伝導及び再分極に対する影響
	GHAD	I	閉経後健康女性 (外国人24例)	◎	カルシウム恒常性に対する影響
	GHAE	I	高血圧患者女性 (外国人14例)	◎	薬物動態に対する高血圧の影響並びにカルシウム拮抗薬及びβ遮断薬との薬物相互作用
	GHAW	I	健康成人、腎機能障害を有する患者:男性/女性 (外国人26例)	◎	薬物動態に対する腎機能障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
	GHBA	I	健康成人男性/女性 (外国人20例)	◎	ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用
	GHBC	I	心不全患者 男性/女性 (外国人13例)	◎	薬物動態に対する心不全の影響 テリパラチド20μg、プラセボ(単回投与)
	GHBI	I	健康成人男性/女性 (外国人22例)	◎	絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
	GHBR	I	健康成人男性/女性 (外国人15例)	◎	ジゴキシンとの薬物相互作用
	GHAB	I	健康成人男性/女性 (外国人24例)	○	単回投与試験
	GHAK	I	健康成人男性/女性 (外国人15例)	○	皮下注射及び吸入投与の相対的バイオアベイラビリティ
	GHAM	I	閉経後健康女性 (外国人75例)	○	ホルモン補充療法又はラロキシフェン併用時の腎機能に対する影響
	GHAN	I	健康成人男性/女性 (外国人24例)	○	皮下注射及び経口投与の相対的バイオアベイラビリティ
	GHAS	I	健康成人男性/女性 (外国人21例)	○	皮下注射及び経呼吸器投与の相対的バイオアベイラビリティ
	GHAT	I	健康成人男性/女性 (外国人11例)	○	経鼻吸収の評価と忍容性
	GHBF	I	健康成人男性/女性 (外国人12例)	○	反復皮下注射及び吸入における相対的バイオアベイラビリティ
GHCE	I	健康成人男性/女性 (外国人18例)	○	2種類の注射デバイスの薬物動態比較	
アジアで実施した試験	GHCC	III	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人70例)	○	テリパラチドとカルシトニン治療の比較
	GHCB	IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人63例)	○	テリパラチドとカルシトニン治療の比較
	GHCF	IV	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人104例)	○	テリパラチドとカルシトニン治療の比較

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
骨吸収抑制剤の前治療又は併用を検討した試験	GHCM	Ⅳ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人198例)	○	ラロキシフェン又はアレンドロネートの投与歴のある患者の血清カルシウムに及ぼす影響
	GHCK	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人66例)	○	アレンドロネート投与中止後のテリパラチド皮下投与の骨への効果
	GHCD	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人137例)	○	テリパラチドとラロキシフェンの併用効果
ホルモン補充療法の併用を検討した試験	GHAF	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症/ 骨減少症女性患者 (外国人247例)	○	エストロゲンとプロゲステン治療に及ぼす影響
ペン型注射器のコンプライアンスを検討した試験	GHCP	Ⅲ	骨粗鬆症患者 男性/女性 (外国人116例)	○	ペン型注入器による注射に対する遵守性及び受容性
早期に中止された試験(有効性の解析対象とならなかった試験)	GHAL	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人6例)	○	GHAC試験(FPT試験)において急速な骨量減少又は複数の骨粗鬆症性骨折を認めた患者に対する効果
	GHAV	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人6例)	○	テリパラチド投与患者において骨吸収抑制剤が骨形成に及ぼす影響
	GHAU	Ⅲ	閉経後初期の女性 (外国人13例)	○	閉経後初期の女性の骨密度に対する影響
	GHCU	Ⅲ	閉経後骨粗鬆症 女性患者 (外国人18例)	○	人工股関節置換術を受けた患者に対するテリパラチド使用に関するパイロット試験

(2) 臨床薬理試験

日本人及び外国人における単回投与試験(GHCO 試験)<sup>1)</sup>

目的: プラセボ、又はテリパラチド 10  $\mu$ g、20  $\mu$ g、40  $\mu$ g、60  $\mu$ g を単回皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

試験デザイン	単盲検、プラセボ対照、無作為化、投与量漸増、単回投与試験
対 象	50歳以上の健康女性33例(日本人18例、外国人15例)
試 験 方 法	50歳以上の女性を対象に、単盲検、プラセボ対照、無作為化、投与量漸増の単回皮下投与を行った。 <日本人女性> 各被験者に2~14日間の間隔でプラセボ、テリパラチド10 $\mu$ g、20 $\mu$ g、60 $\mu$ gを各1回、及び40 $\mu$ gを2回、合計6回投与 <外国人女性> 各被験者に2~14日間の間隔でプラセボ、テリパラチド20 $\mu$ g、60 $\mu$ gを各1回、40 $\mu$ gを2回、合計5回投与
結 果	日本人女性及び外国人女性へのテリパラチド60 $\mu$ gまで単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。 テリパラチドと因果関係が否定できない有害事象のうち最も発現頻度が高かったものは頭痛で、次いで悪心、浮動性めまい、嘔吐であった。日本人と外国人女性の有害事象の種類・発現頻度には、臨床的に問題となるような差は認められなかった。テリパラチドと因果関係が否定できない有害事象の大部分は40 $\mu$ g、60 $\mu$ g投与後に発現したものであり、投与量の増加に従って発現頻度が増加した。また、すべての有害事象は軽度から中等度であった。最も重要な有害事象は散発的に発現した一過性の症候性起立性低血圧であった。

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回 20  $\mu$ g 皮下投与である。



(3) 用量反応探索試験

外国人閉経後骨粗鬆症患者における第Ⅱ相試験(GHAA 試験)<sup>2)</sup>

目的: テリパラチドの6週間の閉経後骨粗鬆症治療において、安全性データ及び骨代謝マーカーに基づく安全かつ有効性が期待できるテリパラチドの投与量範囲を検討した。

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験
対 象	大腿骨頸部又は腰椎(L1-L4又はL2-L4)の骨密度測定でTスコアが0未満である42歳以上の閉経後女性51例
試 験 方 法	被験者に対して、テリパラチド6 $\mu$ g(4例)、15 $\mu$ g(8例)、30 $\mu$ g(9例)、40 $\mu$ g(6例)、50 $\mu$ g(8例)、60 $\mu$ g(7例)、及びプラセボ(9例)を1日1回皮下投与した。 被験者には基礎治療としてビタミンDを投与した。 投与期間: 6週間
主要評価項目	有効性の主要評価項目 血清1型プロコラーゲン架橋C-プロペプチド(P1CP)、血清骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、尿中N-テロペプチド(NTX)等
結 果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清P1CPの投与前値からの変化量 テリパラチド15<math>\mu</math>g以上の投与群において、投与開始後3週時点及び6週時点で有意な増加が認められた(<math>p \leq 0.10</math>、1標本t検定)。</li> <li>・血清BAPの投与前値からの変化量 テリパラチド15<math>\mu</math>g、30<math>\mu</math>g、50<math>\mu</math>gの投与群において、投与開始後6週時点で有意な増加が認められた(<math>p \leq 0.10</math>、1標本t検定)。</li> <li>・尿中NTXの投与前値からの変化量 テリパラチド50<math>\mu</math>g以上の投与群において、投与開始後6週時点で有意差が認められた(<math>p \leq 0.10</math>、1標本t検定)。</li> </ul> <p>&lt;安全性を含めた結果の要約&gt; 40<math>\mu</math>gが長期投与に適した最大量であることが示唆された。 (50<math>\mu</math>g、60<math>\mu</math>g: 頭痛、悪心、浮動性めまいなどの発現件数増加/重症度悪化) 6<math>\mu</math>gは無効量であり、骨粗鬆症に対する以降の試験の妥当用量は15~40<math>\mu</math>gの範囲と推察された。</p>

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 $\mu$ g皮下投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 日本人閉経後骨粗鬆症患者における第Ⅱ相臨床試験(GHCS 試験)<sup>3)</sup>

目的:骨折の危険性の高い日本人の閉経後骨粗鬆症を有する女性に、プラセボ、又はテリパラチド 10 $\mu$ g、20 $\mu$ g、40 $\mu$ gを24週間連日皮下投与した際のテリパラチドの用量反応関係を、腰椎の骨密度変化率を指標として検討した。

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、部分的な二重盲検(注射容量に関しては非盲検、注射容量ごとの実薬群とプラセボ群の投与群に関しては二重盲検)、並行群間比較試験
対 象	55歳以上の骨折の危険性が高い日本人の閉経後骨粗鬆症を有する女性患者 159例 (プラセボ群 39例、テリパラチド 10 $\mu$ g群 40例、20 $\mu$ g群 39例、40 $\mu$ g群 41例)
主な選択基準	(1) 同意取得、組み入れ登録時において歩行可能な日本人で、原発性骨粗鬆症の外来患者 (2) 閉経が確認された女性 (3) 年齢が55歳以上の患者 (4) 骨折の危険性の高い患者 骨折の危険性の高い患者とは、次のいずれかに該当する場合とした 1) 腰椎骨密度が若年成人平均値(YAM)の80%未満であり、かつ中等度以上の脆弱性椎体骨折を1個以上又は軽度以上の脆弱性椎体骨折を2個以上有する患者 2) 腰椎骨密度がYAMの70%未満であり、かつ年齢が65歳以上の患者 3) 腰椎骨密度がYAMの60%未満の患者 (5) 二重エネルギーX線吸収法(DXA法)による腰椎骨密度の評価が可能な患者 等
主な除外基準	(1) 骨粗鬆症以外の重度又はコントロール不良の慢性的な疾患を有する患者 (2) 骨粗鬆症以外の疾患による骨折を有する患者(例:悪性腫瘍の骨転移、骨ページェット病) (3) 閉経後骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の既往を有する患者、又は合併している患者 (4) 甲状腺機能異常(慢性甲状腺機能低下症で十分な補充療法を受けている患者は該当しない)を有する患者 (5) スプルー、炎症性腸疾患又は吸収不良症候群の既往を有する患者、又は合併している患者 (6) 過去2年以内に腎結石又は尿路結石の既往を有する患者、又は合併している患者 等
試験方法	プラセボ、テリパラチド 10 $\mu$ g、20 $\mu$ g又は40 $\mu$ gを自己注射により連日皮下投与した。 基礎治療としてカルシウム(610mg/日)及びビタミンD(400IU/日)を補給した。 投与期間:24週間
主要評価項目	腰椎(L2-L4)骨密度変化率
結 果	<有効性> 主要評価項目である最終観察時点における腰椎(L2-L4)骨密度変化率は、プラセボ群では0.66%、テリパラチド 10 $\mu$ g群では5.80%、20 $\mu$ g群では6.40%、40 $\mu$ g群では11.47%であった。 テリパラチド 10 $\mu$ g群、20 $\mu$ g群、40 $\mu$ g群は、プラセボ群に比べ投与量の増加に従って骨密度の変化率の増加が認められ、これらの変化はプラセボ群に対し統計学的に有意であった(すべてのテリパラチド投与群についてp<0.001)。

結果  
(続き)

最終観察時における腰椎 (L2-L4) 骨密度変化率

変数	プラセボ群 (N=38)	10 $\mu$ g群 (N=38)	20 $\mu$ g群 (N=39)	40 $\mu$ g群 (N=39)
ベースライン時点の実測値 (g/cm <sup>2</sup> )				
n	37	38	39	39
平均値 $\pm$ SD	0.6299 $\pm$ 0.0784	0.6202 $\pm$ 0.0607	0.6270 $\pm$ 0.0823	0.6262 $\pm$ 0.0752
中央値(最小値~ 最大値)	0.6441 (0.385~0.755)	0.6153 (0.493~0.764)	0.6423 (0.425~0.767)	0.6312 (0.468~0.764)
最終観察時の変化率 (%)				
n	37	37	39	33
平均値 $\pm$ SD	0.66 $\pm$ 2.5	5.80 $\pm$ 4.50	6.40 $\pm$ 4.76	11.47 $\pm$ 5.45
中央値(最小値~ 最大値)	0.51 (-5.6~5.8)	5.17 (-6.0~16.8)	5.93 (-2.4~23.2)	11.63 (2.7~25.4)
Williams検定*	—	t=4.95, p=0.000	t=5.60, p=0.000	t=10.10, p=0.000

N : 症例数、n : 観察数、SD : 標準偏差

\* : One-sided test、Step-down

<安全性>

・副作用

1件以上のテリパラチド又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者数は、10 $\mu$ g群で5例(13.2%)、20 $\mu$ g群で6例(15.4%)、40 $\mu$ g群で16例(41.0%)、プラセボ群で6例(15.8%)であった。

テリパラチド投与群全体の5%超の被験者に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、悪心(7例)、血中尿酸増加(6例)及び頭痛(6例)であった。

・臨床検査値

すべての投与群において血清カルシウム値及び補正血清カルシウム値のベースライン値からの統計学的に有意な上昇が認められた(下図)。

来院ごとの血清カルシウム値の要約

		プラセボ(N=38)		10 $\mu$ g(N=38)		20 $\mu$ g(N=39)		40 $\mu$ g(N=39)	
		(n)	中央値, p値* 四分位値[Q1-Q3]	(n)	中央値, p値* 四分位値[Q1-Q3]	(n)	中央値, p値* 四分位値[Q1-Q3]	(n)	中央値, p値* 四分位値[Q1-Q3]
カルシウム値 (mg/dL)	Baseline	(38)	9.20, [9.00-9.40]	(38)	9.30, [8.90-9.50]	(39)	9.30, [9.10-9.60]	(39)	9.30, [9.00-9.50]
	Week 4	(38)	9.40, p=0.000 [9.20-9.60]	(37)	9.40, p=0.008 [9.10-9.70]	(39)	9.40, p=0.333 [9.10-9.60]	(35)	9.30, p=0.306 [9.10-9.60]
	Week 12	(37)	9.40, p=0.000 [9.20-9.70]	(37)	9.40, p=0.001 [9.10-9.80]	(39)	9.50, p=0.006 [9.30-9.90]	(32)	9.50, p=0.003 [9.30-9.75]
	Week 24	(33)	9.50, p=0.000 [9.40-9.80]	(36)	9.65, p=0.000 [9.40-10.10]	(37)	9.70, p=0.000 [9.50-9.90]	(28)	9.70, p=0.000 [9.40-10.05]
	Follow up	(37)	9.50, p=0.000 [9.10-9.80]	(36)	9.55, p=0.000 [9.30-9.80]	(38)	9.50, p=0.035 [9.30-9.90]	(39)	9.70, p=0.000 [9.30-9.80]
補正カルシウム値 (mg/dL)	Baseline	(38)	9.20, [9.00-9.40]	(38)	9.30, [9.00-9.50]	(39)	9.30, [9.10-9.60]	(39)	9.40, [9.20-9.50]
	Week 4	(38)	9.40, p=0.000 [9.20-9.60]	(37)	9.50, p=0.016 [9.20-9.70]	(39)	9.40, p=0.494 [9.20-9.60]	(35)	9.40, p=0.614 [9.10-9.70]
	Week 12	(37)	9.40, p=0.000 [9.30-9.70]	(37)	9.40, p=0.001 [9.10-9.80]	(39)	9.50, p=0.007 [9.30-9.90]	(32)	9.60, p=0.014 [9.40-9.85]
	Week 24	(33)	9.50, p=0.000 [9.40-9.80]	(36)	9.65, p=0.000 [9.40-10.10]	(37)	9.70, p=0.000 [9.50-9.90]	(28)	9.75, p=0.000 [9.45-10.05]
	Follow up	(37)	9.50, p=0.000 [9.30-9.90]	(36)	9.55, p=0.000 [9.30-9.80]	(38)	9.50, p=0.036 [9.30-9.90]	(39)	9.70, p=0.000 [9.30-9.80]

a: ベースライン値に対する Wilcoxon's signed rank test

[Q1-Q3] = [第1-第3四分位]

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 $\mu$ g皮下投与である。

② 日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相臨床試験(GHDB 試験、ブリッジング試験)<sup>4), 5)</sup>

目的:骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者において、プラセボ又はテリパラチド 20 μg を1日1回12ヵ月間(52週間)連日皮下投与した際の本剤の有効性及び安全性を検討した(第1期:二重盲検比較期間)。また、第1期の終了後、両群にテリパラチド 20 μg を1日1回連日皮下投与する6ヵ月間(24週間)の投与期間(第2期:オープン期間)、さらに6ヵ月間(28週間)の投与延長期間(第3期:長期投与延長期間)を設けて本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験(第1期) 多施設共同、オープン試験(第2期及び第3期)
対象	自己注射による治験薬投与が可能な55歳以上の骨折の危険性が高い日本人原発性骨粗鬆症患者207例(プラセボ群70例、テリパラチド群137例)
主な選択基準	(1) 歩行可能な日本人で、原発性骨粗鬆症と診断された外来患者 (2) 性別は不問とするが、女性の場合は、閉経後5年以上経過している患者 (3) 年齢が55歳以上の患者 (4) 骨折の危険性の高い患者 骨折の危険性の高い患者とは、次のいずれかに該当する場合とする 1) 腰椎骨密度が若年成人平均値(以下、「YAM」とする)の80%(-1.7SD)未満であり、かつ脆弱性椎体骨折を1個以上有する患者 2) 腰椎骨密度がYAMの70%(-2.6SD)未満であり、かつ年齢が65歳以上の患者 3) 腰椎骨密度がYAMの65%(-3.0SD)未満であり、かつ年齢が55歳以上の患者 (5) 二重エネルギーX線吸収法(DXA法)による腰椎骨密度の評価が可能な患者 等
主な除外基準	(1) 原発性骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の既往を有する患者又は合併している患者 ・ 続発性骨粗鬆症(甲状腺機能亢進症、関節リウマチ、Cushing症候群、壊血病、骨形成不全症、Marfan症候群、肝疾患などによる骨粗鬆症) ・ その他の代謝性骨疾患(骨ペーজেット病、腎性骨異常栄養症、骨軟化症など) (2) 骨粗鬆症以外の疾患による骨折を有する患者(悪性腫瘍の骨転移、骨ペーজেット病など) (3) 甲状腺機能異常を有する患者(慢性甲状腺機能低下症で、十分な補充療法を受けている患者は除く) (4) 副甲状腺機能亢進症又は副甲状腺機能低下症を有する患者 (5) 骨粗鬆症以外の重度又はコントロール不良の慢性的な疾患を有する患者 (6) スプルー、炎症性腸疾患又は吸収不良症候群の既往を有する患者又は合併している患者 (7) 過去2年以内に腎結石又は尿路結石の既往を有する患者又は合併している患者 等
試験方法	<p>テリパラチド20 μg又はプラセボを、自己注射により1日1回皮下投与した。 基礎治療としてカルシウム(610mg/日)及びビタミンD(400IU/日)を補給した。 骨密度は二重エネルギーX線吸収法(DXA法)にて測定した。</p>
主要評価項目	第1期の最終観察時における腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率

副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・腰椎(L2-L4)骨密度変化量及び変化率</li><li>・骨代謝マーカー(血清P1NP、血清BAP、血清CTX)変化量及び変化率</li><li>・大腿骨頸部骨密度変化量及び変化率</li><li>・大腿骨近位部骨密度変化量及び変化率</li><li>・腰椎(L1-L4)骨密度変化量及び変化率</li><li>・新規椎体及び非椎体骨折の発生頻度</li><li>・腰背部痛の程度</li><li>・安全性</li></ul>
---------	---

結 果

<有効性>

主要評価項目

・腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率(第1期最終観察終了時までの結果)

第1期最終観察時における腰椎(L2-L4)骨密度のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群で0.04%、テリパラチド群で9.82%であった。テリパラチド群の腰椎(L2-L4)骨密度の増加は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった(p<0.001)。

・第1期最終観察時における腰椎(L2-L4)骨密度変化率

	プラセボ群 (N=67)	テリパラチド20 $\mu$ g群 (N=136)
ベースライン時点の実測値(g/cm <sup>2</sup> )		
n	63	131
平均値 $\pm$ SD	0.6306 $\pm$ 0.0787	0.6371 $\pm$ 0.0685
中央値(最小値~最大値)	0.6359(0.428~0.769)	0.6404(0.400~0.809)
第1期最終観察時の変化率(%)		
N	63	131
平均値 $\pm$ SD	0.04 $\pm$ 4.34	9.82 $\pm$ 5.36
中央値(最小値~最大値)	-0.08(-14.7~11.0)	9.47(-5.8~33.2)
two-sample t-test*	—	t=-12.63, p<0.001

N: 症例数、n: 観察数、SD: 標準偏差

\* 2標本t検定

副次的評価項目

・腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率及び経時的推移(第3期最終観察終了時までの結果)

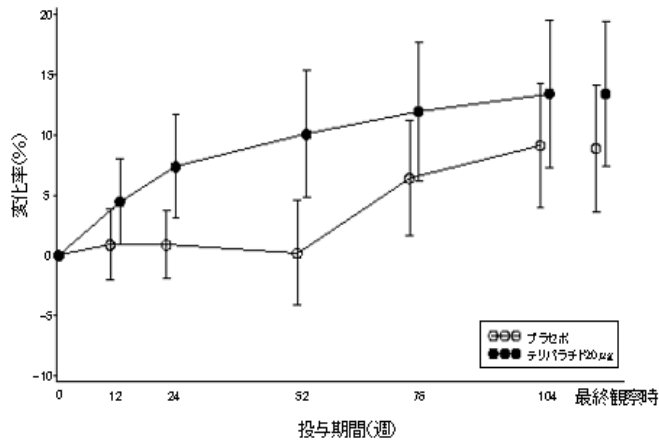
テリパラチド群(20 $\mu$ g $\rightarrow$ 20 $\mu$ g)の腰椎(L2-L4)骨密度は、第1期から第3期の24ヵ月(104週)間の投与期間を通じて増加し、ベースラインから第3期最終観察時までの腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率は13.38%であった。一方、プラセボ群(プラセボ $\rightarrow$ 20 $\mu$ g)では、テリパラチドを投与開始した第2期以降に骨密度が増加し、ベースラインから第3期最終観察時までの腰椎(L2-L4)骨密度平均変化率は8.86%であった。

・第3期最終観察時における腰椎(L2-L4)骨密度変化率

	プラセボ群 (N=67)	テリパラチド20 $\mu$ g群 (N=136)
ベースライン時点の実測値(g/cm <sup>2</sup> )		
n	63	131
平均値 $\pm$ SD	0.6306 $\pm$ 0.0787	0.6371 $\pm$ 0.0685
中央値(最小値~最大値)	0.6359(0.428~0.769)	0.6404(0.400~0.809)
第3期最終観察時の変化率(%)		
n	49	96
平均値 $\pm$ SD	8.86 $\pm$ 5.24	13.38 $\pm$ 6.01
中央値(最小値~最大値)	8.30(-0.8~21.7)	13.53(-0.6~29.9)

N: 症例数、n: 観察数、SD: 標準偏差

結 果  
( 続 き )



プラセボ群: 第1期プラセボ投与、第2期及び第3期テリパラチド20µg投与  
 テリパラチド20µg群: 第1期、第2期及び第3期を通じてテリパラチド20µg投与  
 (第1期: Week0からWeek52、第2期: Week52からWeek76、第3期: Week76からWeek104)  
 腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)の経時的推移(投与24ヵ月)

・腰椎(L2-L4)骨密度の変化量(投与24ヵ月: 各観察時点の結果)

	プラセボ群	テリパラチド20µg群
ベースライン時点の実測値(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	63	131
平均値±SD	0.6306±0.0787	0.6371±0.0685
中央値(最小値～最大値)	0.6359 (0.428～0.769)	0.6404 (0.400～0.809)
投与12週目の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	63	131
平均値±SD	0.0056±0.0179	0.0280±0.0214
中央値(最小値～最大値)	0.0046 (-0.036～0.053)	0.0269 (-0.032～0.114)
投与24週目の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	61	127
平均値±SD	0.0051±0.0175	0.0461±0.0255
中央値(最小値～最大値)	0.0030 (-0.029～0.048)	0.0470 (-0.018～0.139)
投与52週目の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	60	121
平均値±SD	0.0006±0.0262	0.0634±0.0316
中央値(最小値～最大値)	-0.0004 (-0.084～0.073)	0.0612 (-0.021～0.218)
投与76週目の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	55	113
平均値±SD	0.0392±0.0283	0.0756±0.0349
中央値(最小値～最大値)	0.0404 (-0.023～0.132)	0.0748 (-0.019～0.145)
投与104週目の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	47	92
平均値±SD	0.0561±0.0293	0.0851±0.0368
中央値(最小値～最大値)	0.0579 (-0.002～0.147)	0.0867 (-0.003～0.164)
第3期最終観察時の変化量(g/cm <sup>2</sup> )		
例数	49	96
平均値±SD	0.0545±0.0301	0.0852±0.0362
中央値(最小値～最大値)	0.0575 (-0.005～0.147)	0.0868 (-0.003～0.164)

SD: 標準偏差

結 果  
( 続 き )

・腰椎(L1-L4)骨密度の変化量及び変化率

	平均変化量*	平均変化率*
プラセボ群	0.0537g/cm <sup>2</sup>	9.17%
テリパラチド20μg群	0.0850g/cm <sup>2</sup>	13.96%

\* ベースラインから第3期最終観察時点までの平均変化量及び平均変化率

・大腿骨頸部骨密度の変化量及び変化率

	平均変化量*	平均変化率*
プラセボ群	0.0111g/cm <sup>2</sup>	2.43%
テリパラチド20μg群	0.0162g/cm <sup>2</sup>	3.25%

\* ベースラインから第3期最終観察時点までの平均変化量及び平均変化率

・大腿骨近位部骨密度の変化量及び変化率

	平均変化量*	平均変化率*
プラセボ群	0.0149g/cm <sup>2</sup>	2.46%
テリパラチド20μg群	0.0217g/cm <sup>2</sup>	3.69%

\* ベースラインから第3期最終観察時点までの平均変化量及び平均変化率

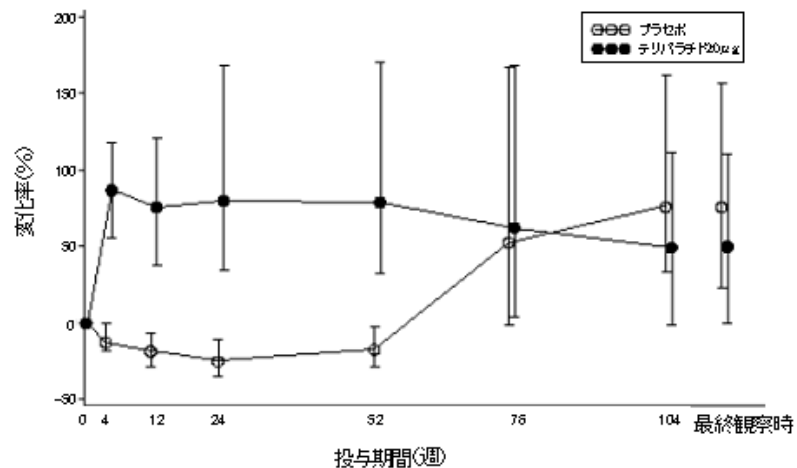
・骨代謝マーカー(血清P1NP、血清BAP、血清CTX)の変化率\*

	P1NP	BAP	CTX
プラセボ群	75.61%	-4.98%	43.27%
テリパラチド20μg群	50.00%	-7.82%	31.61%

\* ベースラインから第3期最終観察時点までの各骨代謝マーカーの変化率(中央値)

・骨代謝マーカー(血清P1NP、血清CTX)の変化率(投与24ヵ月:各観察時点の結果)

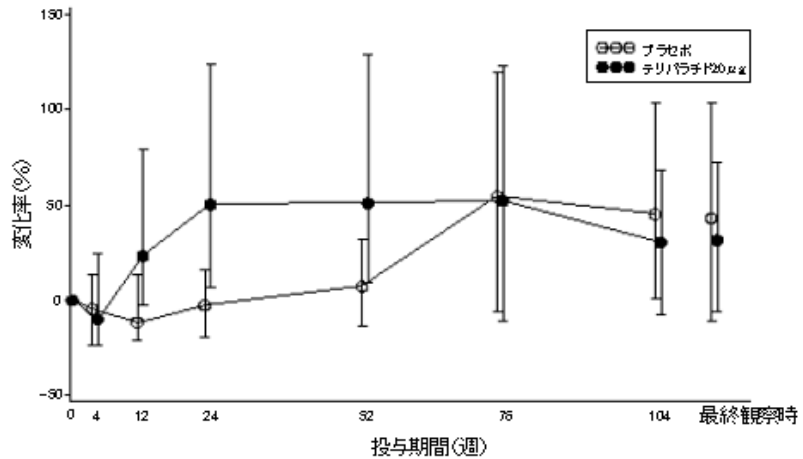
骨形成マーカーである血清P1NPはテリパラチド20μg群において投与開始1ヵ月後に上昇し、その後徐々に低下したが試験期間を通じてベースライン値より高値を維持した。また、骨吸収マーカーである血清CTXはテリパラチド20μg群において投与開始3ヵ月後から6ヵ月後まで徐々に増加し、その後ベースライン値よりも高値を維持した。



プラセボ群: 第1期プラセボ投与、第2期及び第3期テリパラチド20μg投与  
 テリパラチド20μg群: 第1期、第2期及び第3期通じてテリパラチド20μg投与  
 (第1期: Week0からWeek52、第2期: Week52からWeek76、第3期: Week76からWeek104)  
 血清P1NPの変化率(中央値)の経時的推移(投与24ヵ月)



結 果  
( 続 き )



プラセボ群: 第1期プラセボ投与、第2期及び第3期テリパラチド20 $\mu$ g投与  
 テリパラチド20 $\mu$ g群: 第1期、第2期及び第3期通じてテリパラチド20 $\mu$ g投与  
 (第1期: Week0からWeek52、第2期: Week52からWeek76、第3期: Week76からWeek104)  
 血清CTXの変化率(中央値)の経時的推移(投与24ヵ月)

・椎体骨折発生率(第3期最終観察終了時までの結果)

X線撮影の集中判定により新規椎体骨折又は椎体骨折の悪化が認められた被験者の割合は下表の通りであった。

	プラセボ群 (N=67)		テリパラチド20 $\mu$ g群 (N=136)	
	発生例数 (発生率)	発生件数	発生例数 (発生率)	発生件数
新規椎体骨折	6(9.0%)	7	5(3.7%)	7
椎体骨折の悪化	2(3.0%)	3	2(1.5%)	3
合計	8(11.9%)	10	6(4.4%)	10

・椎体又は非椎体の脆弱性骨折又は外傷性骨折発生率(第3期最終観察終了時までの結果)

担当医師の判定による椎体及び非椎体の脆弱性骨折又は外傷性骨折の割合は下表の通りであった。

		プラセボ群 (N=67)		テリパラチド20 $\mu$ g群 (N=136)	
		発生例数 (発生率)	発生件数	発生例数 (発生率)	発生件数
椎体骨折	脆弱性	1(1.5%)	1	0(0.0%)	0
	外傷性	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0
非椎体骨折	脆弱性	1(1.5%)	1	1(0.7%)	1
	外傷性	4(6.0%)	4	3(2.2%)	3

・腰背部痛(第3期最終観察終了時までの結果)

テリパラチド群において腰背部痛の程度が軽減した被験者数にプラセボ群と比較して注目すべき傾向は認められなかった。

結 果  
( 続 き )

<安全性(第1期)>

・副作用(第1期最終観察終了時までの結果)

1件以上の治験薬と因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者数は、テリパラチド群では136例中17例(12.5%)、プラセボ群では67例中5例(7.5%)であった。テリパラチド群において発現した被験者の割合が1.0%以上であった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、血中アルカリホスファターゼ2.9%(4/136例)、高尿酸血症1.5%(2/136例)であった。

・臨床検査値(第1期最終観察終了時までの結果)

プラセボ群及びテリパラチド群において、血清カルシウム及び補正血清カルシウム値の中央値に、ベースラインからの統計学的に有意な上昇が認められたが、その上昇は小さかった。

来院ごとの血清カルシウム値の要約

	(n)	プラセボ (N=67) 中央値, p* 四分位数 [Q1-Q3]	(n)	テリパラチド20 $\mu$ g (N=136) 中央値, p* 四分位数 [Q1-Q3]
<b>血清カルシウム値 (mg/dL)</b>				
ベースライン	(67)	9.10, --- [9.00 - 9.60]	(136)	9.20, --- [9.00 - 9.50]
Week 4	(67)	9.30, p=0.942 [9.00 - 9.40]	(136)	9.25, p=0.190 [9.00 - 9.50]
Week12	(64)	9.20, p=0.979 [9.00 - 9.40]	(131)	9.40, p=0.000 [9.10 - 9.60]
Week24	(61)	9.40, p=0.000 [9.20 - 9.70]	(127)	9.50, p=0.000 [9.20 - 9.70]
Week36	(61)	9.30, p=0.001 [9.10 - 9.60]	(123)	9.50, p=0.000 [9.30 - 9.80]
Week52	(60)	9.20, p=0.655 [9.00 - 9.45]	(120)	9.40, p=0.000 [9.10 - 9.70]
<b>補正血清カルシウム値 (mg/dL)</b>				
ベースライン	(67)	9.00, --- [8.70 - 9.20]	(136)	8.90, --- [8.70 - 9.10]
Week 4	(67)	8.90, p=0.786 [8.80 - 9.10]	(136)	9.00, p=0.032 [8.80 - 9.20]
Week12	(64)	9.00, p=0.826 [8.80 - 9.10]	(131)	9.10, p=0.000 [8.90 - 9.30]
Week24	(61)	9.10, p=0.000 [8.90 - 9.20]	(127)	9.20, p=0.000 [9.00 - 9.40]
Week36	(61)	9.00, p=0.001 [8.90 - 9.20]	(123)	9.20, p=0.000 [9.00 - 9.40]
Week52	(60)	9.00, p=0.017 [8.80 - 9.20]	(120)	9.20, p=0.000 [9.00 - 9.40]

\* :P-value of Wilcoxon's signed rank test compared with Baseline

<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>&lt;安全性(第3期最終観察終了時までの結果)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プラセボ群:プラセボ(12ヵ月)→テリパラチド20<math>\mu</math>g(12ヵ月)        プラセボ12ヵ月及びテリパラチド20<math>\mu</math>g 12ヵ月投与の計24ヵ月の投与期間に1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数は67例中9例(13.4%)であった。</li> <li>・テリパラチド群:テリパラチド20<math>\mu</math>g継続(24ヵ月投与)        計24ヵ月の投与期間に1件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者数は136例中23例(16.9%)であった。</li> </ul> <p>投与24ヵ月間に、テリパラチド群において発現した被験者の割合が1.0%以上であった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は血中アルカリホスファターゼ増加3.7%(5/136例)、血中尿酸増加2.2%(3/136例)、高尿酸血症2.2%(3/136例)、血中クレアチニン増加1.5%(2/136例)及び血中尿素増加1.5%(2/136例)であった。</p>
------------------------	--

③ 外国人閉経後骨粗鬆症女性患者におけるブリッジング対象試験[GHAC 試験、Fracture Prevention Trial(FPT 試験)]<sup>6), 7)</sup>

目的:骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症の外国人女性患者において、カルシウム・ビタミンDを基礎治療とし、テリパラチド 20 $\mu$ g 及び 40 $\mu$ g を長期皮下投与した際の、新規椎体骨折、並びに新規非椎体骨折を発生した患者の割合の減少効果、また腰椎及び大腿骨近位部の骨密度に対する効果、及び安全性について検討した(ブリッジング対象試験)。

試験デザイン	国際共同(17カ国)、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群、プラセボ対照試験
対 象	少なくとも1個の中等度又は2個の軽度の非外傷性椎体骨折を認めた閉経後5年以上経過した30~85歳の骨粗鬆症女性患者 (プラセボ群544例、テリパラチド20 $\mu$ g群541例、テリパラチド40 $\mu$ g群552例)
主な選択基準	(1) 歩行可能な閉経後の女性患者 (2) 30歳から85歳までの患者 (3) 骨粗鬆症以外の重度又は慢性の障害を認めない患者 (4) 少なくとも1個の中等度非外傷性椎体骨折又は2個の軽度非外傷性椎体骨折が認められ、かつ7個以上の評価可能な非骨折椎体を有する患者 (5) 中等度骨折2個未満の患者又は過去に治療用量のビスフォスフォネート又はフッ素化合物の投与を受けた患者に限っては、大腿骨近位部骨密度又は腰椎骨密度の測定値が健康若年成人の平均骨量よりも1.0SD以上下回る患者 等
主な除外基準	(1) 骨粗鬆症以外の疾患による骨折を有する患者(例:癌又は骨ページェット病) (2) X線の集中測定機関の判定時に十分な胸椎及び腰椎のベースラインX線像が得られない患者(例:重度側弯又は後弯) (3) 骨ページェット病、腎性骨異常栄養症、骨軟化症、又は続発性骨粗鬆症のような閉経後骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患に現在罹患している、又は最近罹患した患者 (4) 副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症のような骨代謝に影響を与える疾患に現在罹患している、又は最近罹患した患者 (5) 現在、癌の疑いがある、あるいは無作為割付け前5年間に癌の既往が見られる患者 (6) 無作為割付け前2年間に腎結石又は尿路結石に罹患した患者 等
試験方法	テリパラチド20 $\mu$ g又は40 $\mu$ g、あるいはプラセボを皮下投与した。 全被験者にカルシウム約1000mg/日及びビタミンD約400~1200IU/日を非盲検のサプリメントにより補給した。  投与期間 ・治療期間中央値:19ヵ月 ・任意で行う継続投与期間:約2年間
主要評価項目	新規椎体骨折の発生率及び相対的なリスク
副次的評価項目	・新規非椎体骨折の発生率 ・腰椎(L1-L4)骨密度の平均変化量及び平均変化率 ・骨形成マーカー及び骨吸収マーカーの変化率 ・安全性 ・骨生検による組織形態計測学的評価

結 果	<p>&lt;有効性&gt;  <b>主要評価項目</b>          ・新規椎体骨折発生率          新規椎体骨折、2個以上の新規椎体骨折、中等度又は重度の新規椎体骨折、及び重度の新規椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスクの要約を下表に示す。          新規椎体骨折が認められた被験者の割合は、プラセボ群の14.3%と比較して、テリパラチド20<math>\mu</math>g/日及び40<math>\mu</math>g/日の18~23ヵ月間（観察期間中央値21ヵ月）の投与によりそれぞれ5.0%及び4.4%に低下した。新規椎体が認められるリスク低下は、プラセボ群に対して20<math>\mu</math>g群及び40<math>\mu</math>g群でそれぞれ65%及び69%であった。          2個以上の椎体骨折が認められるリスクの低下は、プラセボ群に対して20<math>\mu</math>g群及び40<math>\mu</math>g群でそれぞれ77%及び86%であった。</p>																																				
	<p>新規椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (448例)</th> <th>20<math>\mu</math>g群 (444例)</th> <th>40<math>\mu</math>g群 (434例)</th> <th>テリパラチド 併合群(878例)</th> <th>合計 (1326例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数(%)</td> <td>64(14.3%)</td> <td>22(5.0%)</td> <td>19(4.4%)</td> <td>41(4.7%)</td> <td>105(7.9%)</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスクの減少</td> <td>—</td> <td>65%</td> <td>69%</td> <td>67%</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)</td> <td>—</td> <td>0.347 (0.218, 0.553)</td> <td>0.306 (0.187, 0.503)</td> <td>0.327 (0.225, 0.476)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの比較</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>全体比較</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)	被験者数(%)	64(14.3%)	22(5.0%)	19(4.4%)	41(4.7%)	105(7.9%)	プラセボに対する 相対リスクの減少	—	65%	69%	67%	—	プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.347 (0.218, 0.553)	0.306 (0.187, 0.503)	0.327 (0.225, 0.476)	—	プラセボとの比較	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001	—	全体比較	—	—	—	—	p<0.001
		プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)																															
	被験者数(%)	64(14.3%)	22(5.0%)	19(4.4%)	41(4.7%)	105(7.9%)																															
	プラセボに対する 相対リスクの減少	—	65%	69%	67%	—																															
	プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.347 (0.218, 0.553)	0.306 (0.187, 0.503)	0.327 (0.225, 0.476)	—																															
	プラセボとの比較	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001	—																															
	全体比較	—	—	—	—	p<0.001																															
	<p>2個以上の新規椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (448例)</th> <th>20<math>\mu</math>g群 (444例)</th> <th>40<math>\mu</math>g群 (434例)</th> <th>テリパラチド 併合群(878例)</th> <th>合計 (1326例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数(%)</td> <td>22(4.9%)</td> <td>5(1.1%)</td> <td>3(0.7%)</td> <td>8(0.9%)</td> <td>30(2.3%)</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスクの減少</td> <td>—</td> <td>77%</td> <td>86%</td> <td>82%</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)</td> <td>—</td> <td>0.229 (0.088, 0.600)</td> <td>0.141 (0.042, 0.467)</td> <td>0.186 (0.083, 0.413)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの比較</td> <td>—</td> <td>p=0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>全体比較</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)	被験者数(%)	22(4.9%)	5(1.1%)	3(0.7%)	8(0.9%)	30(2.3%)	プラセボに対する 相対リスクの減少	—	77%	86%	82%	—	プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.229 (0.088, 0.600)	0.141 (0.042, 0.467)	0.186 (0.083, 0.413)	—	プラセボとの比較	—	p=0.001	p<0.001	p<0.001	—	全体比較	—	—	—	—	p<0.001
		プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)																															
被験者数(%)	22(4.9%)	5(1.1%)	3(0.7%)	8(0.9%)	30(2.3%)																																
プラセボに対する 相対リスクの減少	—	77%	86%	82%	—																																
プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.229 (0.088, 0.600)	0.141 (0.042, 0.467)	0.186 (0.083, 0.413)	—																																
プラセボとの比較	—	p=0.001	p<0.001	p<0.001	—																																
全体比較	—	—	—	—	p<0.001																																
<p>中等度又は重度の新規椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (448例)</th> <th>20<math>\mu</math>g群 (444例)</th> <th>40<math>\mu</math>g群 (434例)</th> <th>テリパラチド 併合群(878例)</th> <th>合計 (1326例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数(%)</td> <td>42(9.4%)</td> <td>4(0.9%)</td> <td>9(2.1%)</td> <td>13(1.5%)</td> <td>55(4.1%)</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスクの減少</td> <td>—</td> <td>90%</td> <td>78%</td> <td>84%</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)</td> <td>—</td> <td>0.096 (0.035, 0.266)</td> <td>0.221 (0.109, 0.449)</td> <td>0.158 (0.086, 0.291)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの比較</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>全体比較</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)	被験者数(%)	42(9.4%)	4(0.9%)	9(2.1%)	13(1.5%)	55(4.1%)	プラセボに対する 相対リスクの減少	—	90%	78%	84%	—	プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.096 (0.035, 0.266)	0.221 (0.109, 0.449)	0.158 (0.086, 0.291)	—	プラセボとの比較	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001	—	全体比較	—	—	—	—	p<0.001	
	プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)																																
被験者数(%)	42(9.4%)	4(0.9%)	9(2.1%)	13(1.5%)	55(4.1%)																																
プラセボに対する 相対リスクの減少	—	90%	78%	84%	—																																
プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.096 (0.035, 0.266)	0.221 (0.109, 0.449)	0.158 (0.086, 0.291)	—																																
プラセボとの比較	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001	—																																
全体比較	—	—	—	—	p<0.001																																

結 果  
( 続 き )

重度の新規椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク

	プラセボ群 (448例)	20 $\mu$ g群 (444例)	40 $\mu$ g群 (434例)	テリパラチド 併合群(878例)	合計 (1326例)
被験者数(%)	14(3.1%)	0(0.0%)	3(0.7%)	3(0.3%)	17(1.3%)
プラセボに対する 相対リスクの減少	—	100%	77%	89%	—
プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	—	0.221 (0.064, 0.764)	0.109 (0.032, 0.378)	—
プラセボとの比較	—	p<0.001	p=0.009	p<0.001	—
全体比較	—	—	—	—	p<0.001

副次的評価項目

・新規非椎体骨折発生率

新規非椎体骨折及び非外傷性非椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスクの要約を下表に示す。

新規非椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク

	プラセボ群 (544例)	20 $\mu$ g群 (541例)	40 $\mu$ g群 (552例)	テリパラチド 併合群(1093例)	合計 (1637例)
被験者数(%)	53(9.7%)	34(6.3%)	32(5.8%)	66(6.0%)	119(7.3%)
プラセボに対する 相対リスクの減少	—	35%	40%	38%	—
プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.645 (0.426, 0.976)	0.595 (0.390, 0.908)	0.620 (0.438, 0.877)	—
プラセボとの比較	—	p=0.036	p=0.015	p=0.007	—
全体比較	—	—	—	—	p=0.024

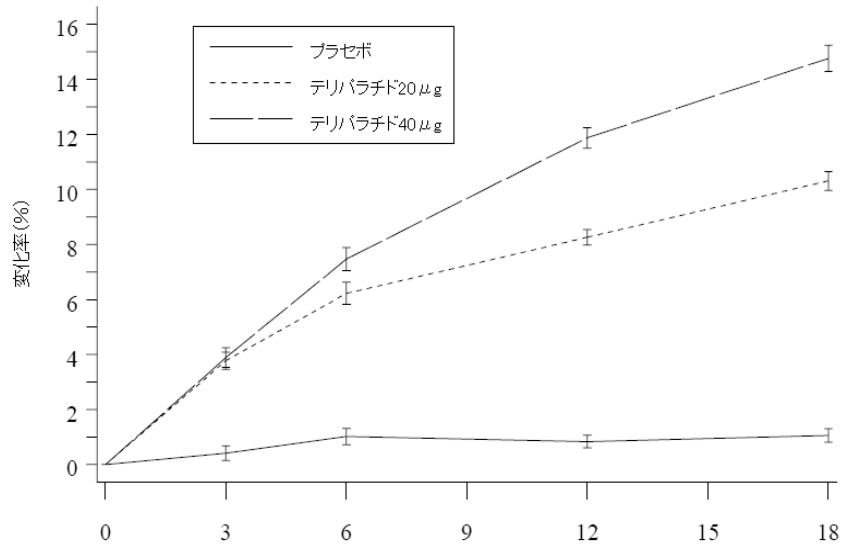
非外傷性非椎体骨折が認められた被験者の割合と相対リスク

	プラセボ群 (544例)	20 $\mu$ g群 (541例)	40 $\mu$ g群 (552例)	テリパラチド 併合群(1093例)	合計 (1637例)
被験者数(%)	30(5.5%)	14(2.6%)	14(2.5%)	28(2.6%)	58(3.5%)
プラセボに対する 相対リスクの減少	—	53%	54%	54%	—
プラセボに対する 相対リスク(%) (95%CI)	—	0.469 (0.252, 0.875)	0.460 (0.247, 0.858)	0.465 (0.280, 0.769)	—
プラセボとの比較	—	p=0.015	p=0.012	p=0.002	—
全体比較	—	—	—	—	p=0.010

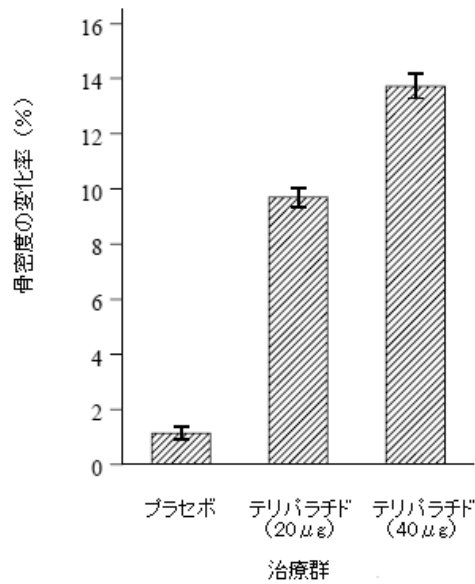
結 果  
( 続 き )

・腰椎骨密度

テリパラチド20 $\mu$ g群及び40 $\mu$ g群では、腰椎(L1-L4)骨密度の平均変化率はベースラインと比べて12カ月で8.26%及び11.87%、18カ月で10.31%及び14.76%、最終観察時点で9.70%及び13.73%増加した(すべて $p < 0.001$ 、分散分析)(下図)。



来院ごとの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)の経時的推移

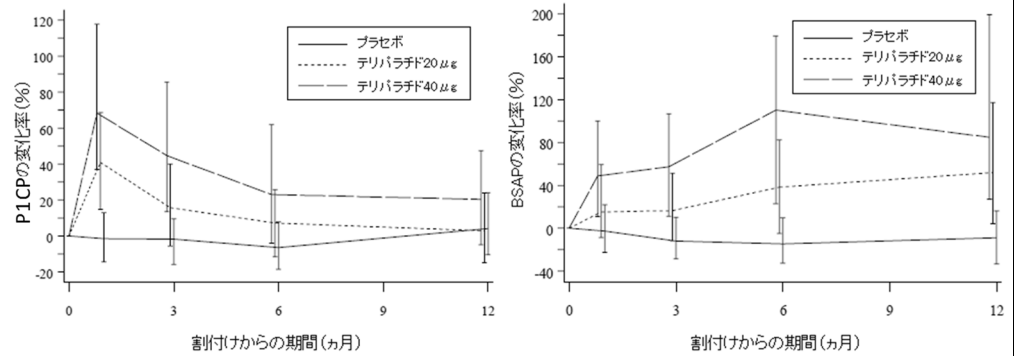


ベースラインから最終観察時の腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)

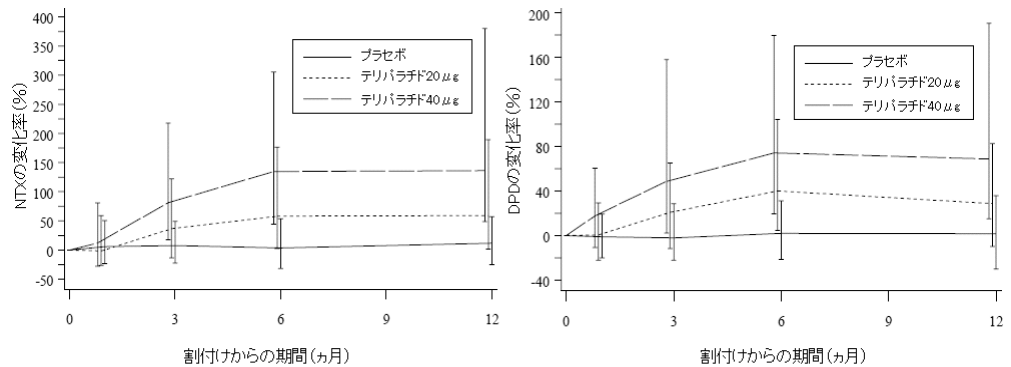
結 果  
( 続 き )

・骨代謝マーカー

骨代謝マーカーについて、テリパラチド投与により骨形成マーカーである血清P1CPの最大の濃度は、テリパラチド投与の1ヵ月後に観察され、引き続いて投与8ヵ月以内に血清BAPが最大の増加を示した。骨吸収マーカーは、投与後8～12ヵ月に最大の反応に達した(下図)。



骨形成マーカー(血清P1CP及び血清BAP)の変化率(平均値)の経時的推移



骨吸収マーカー(尿中NTX及び尿中DPD)の変化率(平均値)の経時的推移

P1CP: 1型プロコラーゲンC-プロペプチド  
 BAP: 骨型アルカリフォスファターゼ  
 NTX: 1型コラーゲン架橋N-テロペプチド  
 DPD: デオキシピリジノリン



<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象            テリパラチド20 <math>\mu</math> g群又は40 <math>\mu</math> g群の発現率が3%以上で、プラセボ群とテリパラチド投与群とのp値が0.1以下でテリパラチド投与群の方が発現頻度の高かった有害事象は、悪心(プラセボ群7.5%、20 <math>\mu</math> g群9.4%、40 <math>\mu</math> g群17.8%、以下同様の順)、頭痛(8.3%、8.1%、13.0%)、下肢痙攣(1.1%、3.1%、2.4%)、嚢胞(0.9%、1.7%、3.1%)、失神(1.7%、3.1%、0.7%)、爪の障害(0.4%、1.3%、3.1%)であった。</li> <li>・組織形態計測学的評価            12カ月目に、テリパラチド40 <math>\mu</math> g群で皮質骨多孔性の増大が認められたが、20 <math>\mu</math> g群では観察されなかった。最終来院時の40 <math>\mu</math> gにおける皮質骨多孔性の増大は明らかではなかった。最終来院時のテリパラチド投与群(20 <math>\mu</math> g群、40 <math>\mu</math> g群)ではプラセボ群と比較して、海綿骨量、直交切片長平均、骨石灰化速度に統計学的な有意差が認められた(<math>p &lt; 0.05</math>)。また、骨単位壁幅及び前駆破骨細胞吸収深度にプラセボ群と比較した増加傾向(<math>p &lt; 0.10</math>)がみられたが、破骨細胞吸収深度は減少する傾向にあった。</li> </ul>
------------------------	--

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20  $\mu$  g皮下投与である。

④ 外国人原発性骨粗鬆症男性患者における臨床試験(GHAJ 試験)<sup>8), 9)</sup>

目的: 原発性骨粗鬆症を有する外国人男性患者において、カルシウム・ビタミンDを基礎治療とし、テリパラチド 20 $\mu$ g 及び 40 $\mu$ g を2年間皮下投与した際の、腰椎の骨密度の変化に対する効果、及び安全性について検討した。

試験デザイン	国際共同(11カ国)、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間試験
対象	性腺機能低下に伴う骨量低下又は特発性の骨量低下のある30歳から85歳までの原発性骨粗鬆症の男性患者 (プラセボ群147例、テリパラチド20 $\mu$ g群151例、テリパラチド40 $\mu$ g群139例)
主な選択基準	(1) 歩行可能な原発性骨粗鬆症男性 (2) 30歳から85歳までの患者 (3) 骨粗鬆症以外の重症又は慢性の障害が認められない患者(例: コントロール不良の糖尿病、又は腎、血管、神経、眼科関連の著明な合併症を認める糖尿病等) (4) 腰椎(L1-L4又はL2-L4)骨密度又は大腿骨近位部骨密度測定で健康若年成人の平均骨量の-2.0SD(標準偏差)(即ち、Tスコアで-2.0)以下である患者 (5) L2-L4腰椎は、外科的処置、圧迫骨折、又はその他の腰椎骨密度の測定値に支障を与えるような異常のない椎体でなくてはならない。 等
主な除外基準	(1) 骨ペーজেット病、腎性骨異常栄養症、骨軟化症、あるいは続発性骨粗鬆症のような骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患に現在罹患している、又は最近(無作為割付前1年以内)罹患した患者 (2) 副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症のような骨代謝に影響を与える疾患に現在罹患している、又は最近(無作為割付前1年以内)罹患した患者 (3) 基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌のような表在性病変を除き、現在癌に罹患している可能性がある、又は無作為割付前5年以内に癌の既往歴がある患者 (4) 無作為割付前2年間に腎結石又は尿路結石の既往歴がある患者 (5) スプルー、炎症性腸疾患、吸収不良症候群、あるいは尿中カルシウム排泄量の低下と血清副甲状腺ホルモン値の上昇が同時に見られるなど、カルシウムの腸吸収不良を示す何らかの徴候が現在認められる、又は最近(無作為割付前1年以内)認められた患者 等
試験方法	テリパラチド20 $\mu$ g又は40 $\mu$ g、あるいはプラセボを1日1回皮下投与した。 カルシウム錠1000mg/日及びビタミンD錠400IUを基礎治療として1日1回補給した。  投与期間: 各投与群の平均投与期間は以下のとおり ・テリパラチド20 $\mu$ g群: 297.75日 ・テリパラチド40 $\mu$ g群: 282.68日 ・プラセボ群: 312.92日
主要評価項目	腰椎(L1-L4又はL2-L4)骨密度の変化量及び変化率
副次的評価項目	・各部位の骨密度の変化量及び変化率 ・骨形成マーカー及び骨吸収マーカーの変化率 ・カルシウム調節ホルモンの変化率

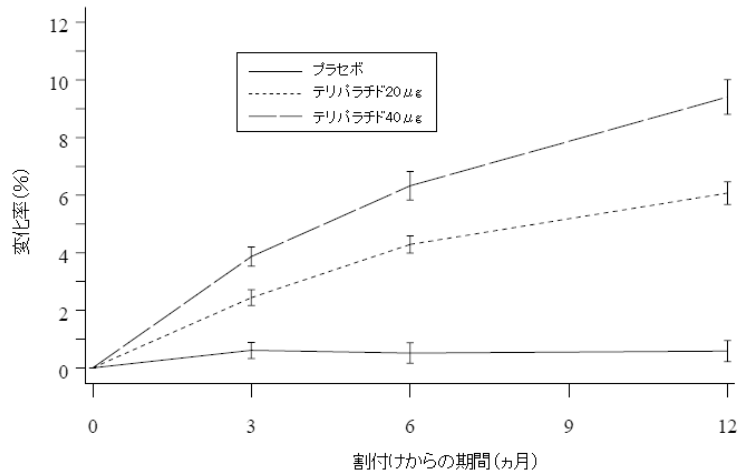
結

果

<有効性>

主要評価項目

テリパラチド20 $\mu$ g又は40 $\mu$ g投与した際の腰椎骨密度のベースラインからの平均変化率は、それぞれ3か月で2.44%、3.87%、6か月で4.29%、6.33%、12か月で6.07%、9.41%であり、すべての時点で用量依存性的かつ統計学的に有意な増加が認められた(p<0.001)。



腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)の経時的推移

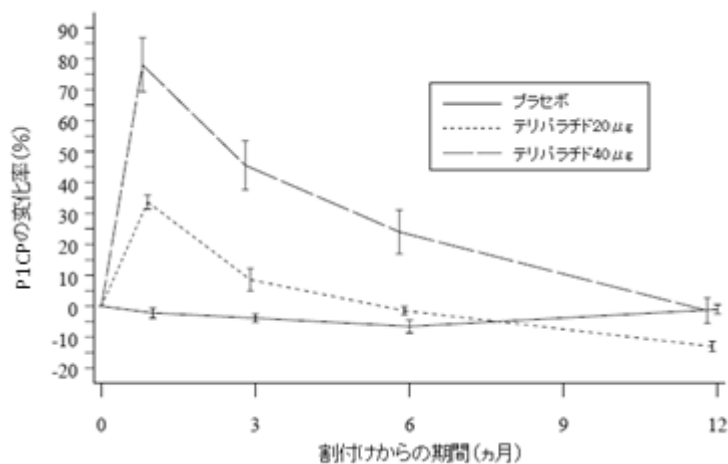
副次的評価項目

・各部位における骨密度の変化量及び変化率

テリパラチド20 $\mu$ g及び40 $\mu$ g群では、プラセボ群と比較して、全身骨密度、大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頸部骨密度のベースラインから最終観察時までの変化率に統計学的に有意な増加が認められた。

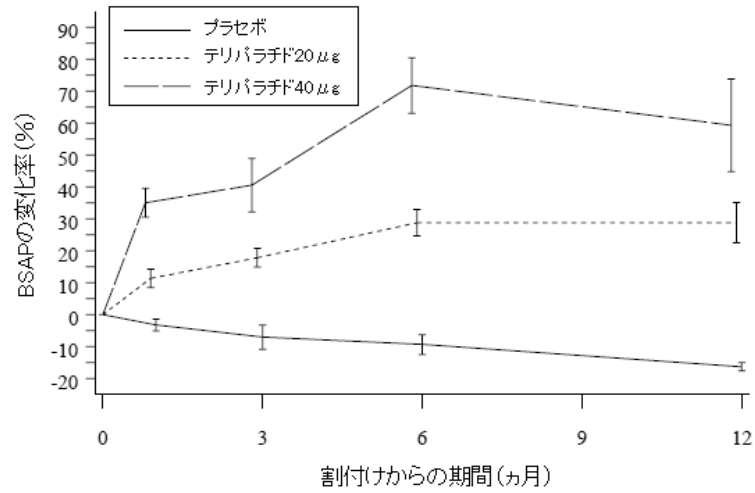
・骨代謝マーカー

テリパラチド投与により骨形成マーカー(血清P1CP及び血清BAP)の有意な上昇が用量依存的に速やかに認められた。血清P1CPの変化率のピークは1か月時点であった。血清BAPの変化率は1か月時点で著しく上昇し、12か月時点まで上昇し続けた。骨形成マーカーに引き続き、骨吸収マーカー(尿中NTX及び尿中DPD)は緩やかに上昇した。尿中NTXの変化率の最大値は12か月時点の約57%であった。

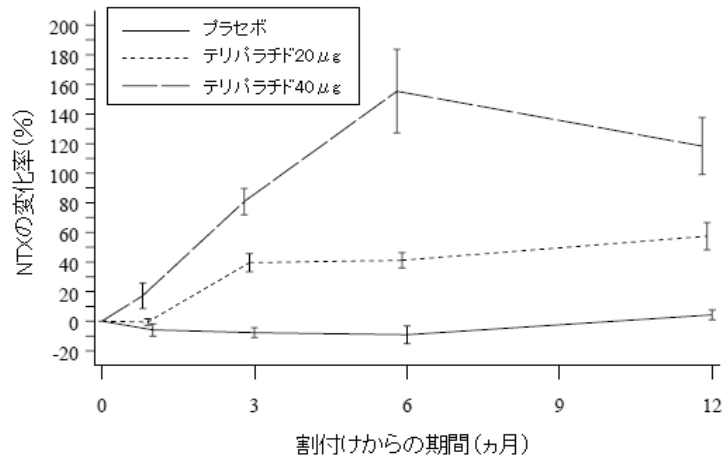


血清P1CPの変化率(中央値)の経時的推移

結 果  
( 続 き )



血清BAPの変化率(中央値)の経時的推移



尿中NTXの変化率(中央値)の経時的推移

P1CP: 1型プロコラーゲンC-プロペプチド  
 BAP: 骨型アルカリフォスファターゼ  
 NTX: 1型コラーゲン架橋N-テロペプチド  
 DPD: デオキシピリジノリン

・カルシウム調節ホルモン

テリパラチド20 µg群では1、3、12ヵ月時点、40 µg群では1、3、6、12ヵ月時点の来院時のベースラインからのカルシウム調節ホルモン(1,25-ジヒドロキシビタミンD)変化率の中央値に有意差が認められた。

<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象            プラセボ、テリパラチド20<math>\mu</math>g又は40<math>\mu</math>gが投与された437例のうち、345例(78.9%)に有害事象が認められ、その内訳は、プラセボ群で112例(76.2%)、テリパラチド20<math>\mu</math>g群で121例(80.1%)及び40<math>\mu</math>g群で112例(80.6%)であり、これらの差に統計学的な有意差は認められなかった。また、20<math>\mu</math>g群に2例の死亡がみられたが、被験薬又は試験手順との因果関係はないと判断された。</li>   <li>因果関係の否定できない有害事象のうち、テリパラチド20<math>\mu</math>g群で1%以上の被験者に認められた有害事象は、関節痛(プラセボ群2.0%、20<math>\mu</math>g群3.3%、40<math>\mu</math>g群3.6%、以下同様の順)、浮動性めまい(1.4%、2.6%、3.6%)、悪心(0.0%、2.0%、12.9%)、不安(0.7%、1.3%、1.4%)、無力症(0.7%、1.3%、2.9%)、便秘(0.7%、1.3%、0.0%)、疲労(1.4%、1.3%、1.4%)、頭痛(0.0%、1.3%、6.5%)であり、悪心の発現率のみが40<math>\mu</math>g群において高かった。</li>   <li>・臨床検査値            投与後4～6時間の血清カルシウム及び尿中カルシウム排泄にわずかながら有意な増加が認められたが、投与後24時間の血清カルシウムの増加は認められなかった。</li> </ul>
------------------------	---

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 $\mu$ g皮下投与である。

⑤ 外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者における臨床試験 [GHCA 試験、EUROpean study of FORSteo (EUROFORS)]<sup>10), 11)</sup>

目的:閉経後骨粗鬆症を有する女性を対象とし、カルシウムとビタミン D を基礎治療として、テリパラチド 20  $\mu$ g の 24 ヶ月間投与の有効性及び安全性を検討した。

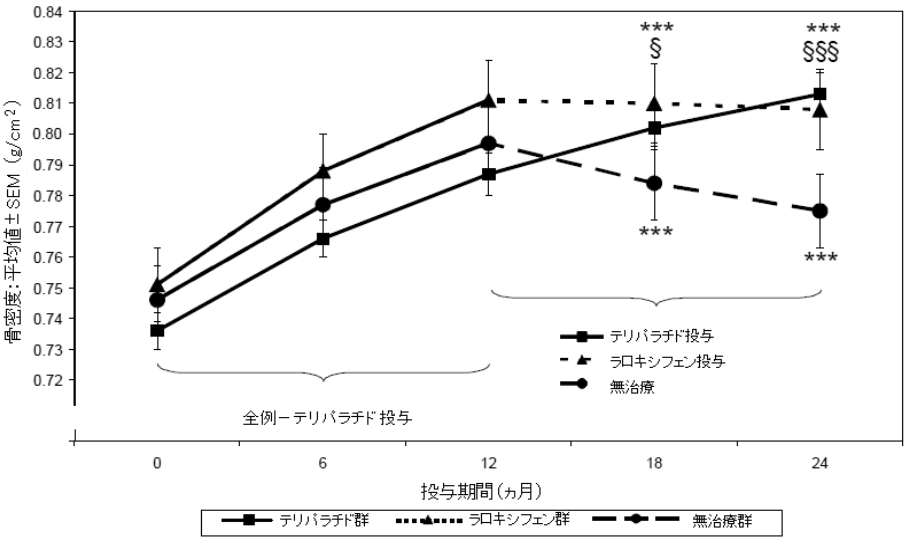
(サブスタディ 1):12 ヶ月間のテリパラチド 20  $\mu$ g 投与後に、12 ヶ月のテリパラチド 20  $\mu$ g 投与(テリパラチド/テリパラチド群)、12 ヶ月のラロキシフェン 60mg 投与(テリパラチド/ラロキシフェン群)、又は 12 ヶ月のカルシウムとビタミン D のみ投与(テリパラチド/無治療群)を行い、テリパラチド/テリパラチド群又はテリパラチド/ラロキシフェン群とテリパラチド/無治療群との比較を行った。

(サブスタディ 2):24 ヶ月間のテリパラチド 20  $\mu$ g 投与の有効性及び安全性を評価した。

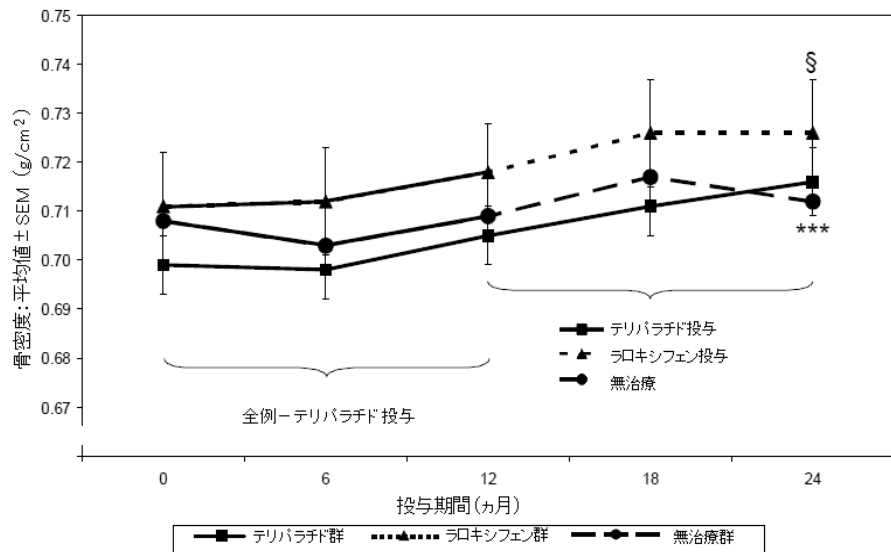
試験デザイン	サブスタディ1:3つの投与群を用いた国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、対照、並行群間比較試験 サブスタディ2:テリパラチド投与のみの国際共同、多施設共同、非対照試験
対象	過去3年間に持続する脆弱性骨折を1個以上有し、骨密度基準により重症閉経後骨粗鬆症と判定される55歳以上の女性患者868例 (サブスタディ1:643例、サブスタディ2:234例)
主な選択基準	(1) 55歳以上の歩行可能な閉経後女性で、試験組み入れ以前の最終月経期間から2年以上経過した患者 (2) 骨粗鬆症以外の重症又は慢性の障害が認められない患者 (3) 腰椎(L1-L4)骨密度又は大腿骨頸部骨密度又は大腿骨近位部骨密度の測定値が若年女性の平均骨量の2.5SD以下(Tスコア-2.5以下)である患者  以下の更なる基準のうち、いずれか一つを満たす場合のみサブスタディ2に登録した。 (4) 最終の新規骨折発生前の12ヶ月間骨吸収抑制剤の処方を受けたにも関わらず、1個以上の新たな臨床上の脆弱性骨折(椎体又は非椎体)を継続して有している患者 (5) 骨吸収抑制剤の治療開始から少なくとも2年以内に、腰椎骨密度、大腿骨頸部骨密度、大腿骨近位部骨密度のいずれかが若年女性平均骨量の3SD以下(Tスコアで-3.0以下)である、あるいはこれらのいずれかの1部位において骨密度が3.5%以上減少した患者
主な除外基準	(1) 骨ペーজেット病、腎性骨異常栄養症、骨軟化症、続発性骨粗鬆症、副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能亢進症のような骨代謝に影響を及ぼす骨粗鬆症以外の既往歴を有する患者 (2) スプルー、炎症性腸疾患、又は吸収不良症候群の既往歴を有する患者 (3) 骨への放射線療法を受けた患者 (4) 甲状腺機能の異常な患者
試験方法	テリパラチド20 $\mu$ gを1年間単独皮下投与後の3治療法を比較した。 基礎治療としてカルシウム500mg/日及びビタミンD400~800IU/日を全例に補給した。 骨密度は二重X線吸収法(DXA法)にて測定した。 投与期間および方法 (サブスタディ1) ・テリパラチド1年間投与+テリパラチド1年間投与(テリパラチド/テリパラチド群) ・テリパラチド1年間投与+塩酸ラロキシフェン1年間投与(テリパラチド/ラロキシフェン群) ・テリパラチド1年間投与+1年間無治療(テリパラチド/無治療群) (サブスタディ2) ・テリパラチド2年間投与

等

等

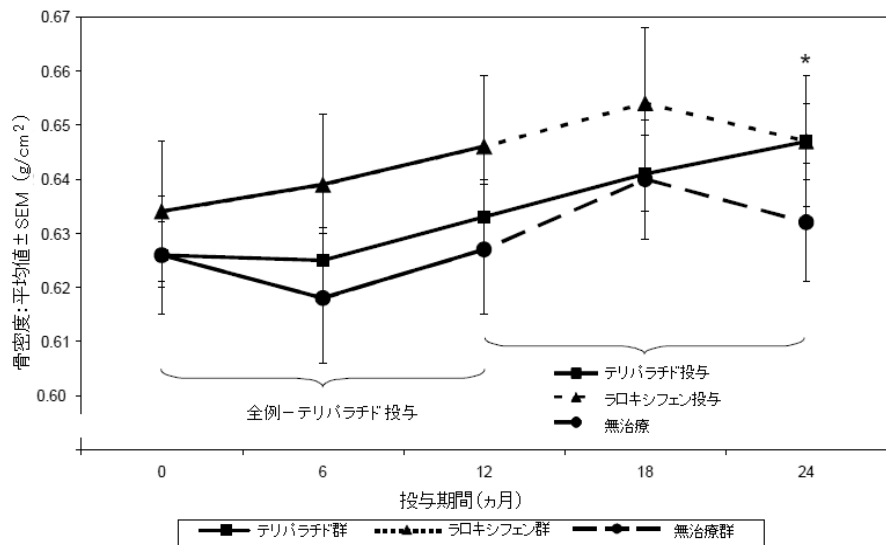
<p>主要評価項目</p>	<p>腰椎骨密度の変化</p>
<p>結 果</p>	<p>&lt;有効性(サブスタディ1)&gt;  <u>主要評価項目</u>          ・腰椎骨密度のベースラインからの変化  <u>テリパラチド/テリパラチド群</u>:各来院時において、ベースラインに対して統計学的に有意に増加した(各来院時において、<math>p&lt;0.001</math>)。  <u>テリパラチド/ラロキシフェン群</u>:各時点において、ベースラインと比較し、統計学的に有意な増加が認められた(<math>p&lt;0.001</math>)。ラロキシフェン投与への変更後、ベースラインからの変化について更なる増加は見られなかった。  <u>テリパラチド/無治療群</u>:各時点において、ベースラインと比較し、統計学的に有意な増加(<math>p&lt;0.001</math>)が認められたが、12か月目にテリパラチド投与を中止した後、骨密度の減少のため、2年目のベースラインからの増加の程度は減少した。  <u>治療群間の比較</u>:テリパラチド/テリパラチド群とテリパラチド/無治療群、テリパラチド/ラロキシフェン群とテリパラチド/無治療群の主要比較では、それぞれ投与24か月目に統計学的有意差が認められた(それぞれ<math>p&lt;0.001</math>)。18か月目におけるテリパラチド/テリパラチド群とテリパラチド/無治療群の間の最小二乗平均値にも統計学的有意差が認められた(<math>p=0.001</math>)。テリパラチド/テリパラチド群とテリパラチド/ラロキシフェン群の比較(副次的比較)では、24か月目においてテリパラチド/テリパラチド群の方が統計学的に有意な増加が認められた(<math>p&lt;0.001</math>)</p>  <p>*** <math>p&lt;0.001</math>:テリパラチド/無治療群とテリパラチド/テリパラチド群の12か月時点からの変化量の差          § <math>p&lt;0.05</math>, § § <math>p&lt;0.001</math>:テリパラチド/無治療群とテリパラチド/ラロキシフェン群の12か月時点からの変化量の差</p> <p>サブスタディ1における腰椎骨密度の平均値の経時的推移</p> <p><u>副次的評価項目</u>          ・大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頸部骨密度の変化  <u>治療群間の比較</u>:24か月時点の大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頸部骨密度の12か月目からの最小二乗平均値について、テリパラチド/テリパラチド群とテリパラチド/無治療群の間に統計学的有意差が認められた。大腿骨近位部骨密度に関しては、テリパラチド/ラロキシフェン群とテリパラチド/無治療群間の比較でも同様に統計学的有意差が認められたが、大腿骨頸部骨密度の12か月目からの変化は統計学的に有意ではなかった。</p>

結 果  
( 続 き )



\*\*\* p<0.001: テリパラチド/無治療群とテリパラチド/テリパラチド群の12ヵ月時点からの変化量の差  
 § p<0.05: テリパラチド/無治療群とテリパラチド/ラロキシフェン群の12ヵ月時点からの変化量の差

サブスタディ1における大腿骨近位部骨密度の平均値の経時的推移



\* p<0.05: テリパラチド/無治療群とテリパラチド/テリパラチド群の12ヵ月時点からの変化量の差

サブスタディ1における大腿骨頸部骨密度の平均値の経時的推移

<有効性(サブスタディ2)>

・腰椎骨密度、大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頸部骨密度の変化

腰椎骨密度は試験期間全体を通して増加し続け、大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頸部骨密度は後半18ヵ月間に増加した。24ヵ月目のそれぞれの部位の骨密度のベースラインからの変化の最小二乗平均値は、腰椎骨密度が $0.067\text{g/cm}^2$ 、大腿骨近位部骨密度が $0.018\text{g/cm}^2$ 、大腿骨頸部骨密度が $0.030\text{g/cm}^2$ の増加を示した。



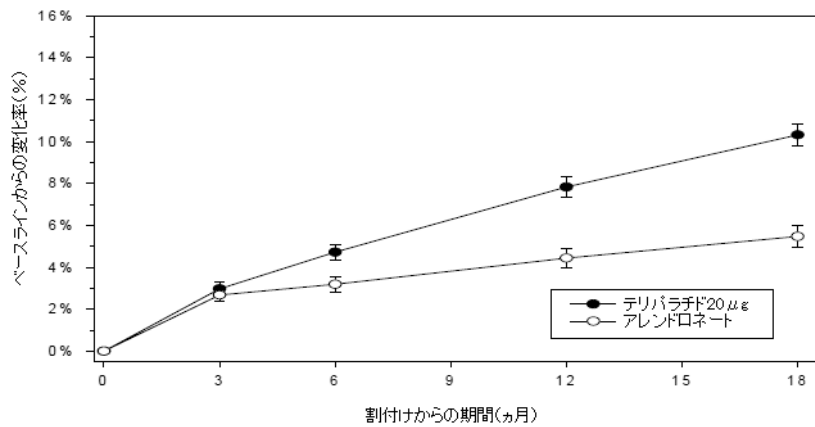
<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>・副作用 24ヵ月の試験期間全体で866例中269例(31.1%)に因果関係の否定できない有害事象が報告された。時期別の初発の発現率は、最初の6ヵ月(0～6ヵ月)が25.8%(223/866例)、6～12ヵ月が7.1%(53/743例)、12～18ヵ月が6.7%(34/504例)、18～24ヵ月が4.7%(23/486例)であった。 24ヵ月間で2%以上の被験者で見られた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、悪心8.0%(69/866例)、頭痛4.4%(38/866例)、筋痙攣4.3%(37/866例)、高カルシウム血症3.1%(27/866例)、浮動性めまい2.9%(25/866例)であった。</p>
------------------------	---

⑥ 外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者におけるアレンドロネートとの比較試験[GHBM 試験、Forteo Alendronate Comparison Trial (FACT 試験)]<sup>12), 13)</sup>

目的:閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とし、カルシウムとビタミン D を基礎治療として、テリパラチド 20 $\mu$ g 又はアレンドロネート 10mg を 1 日 1 回 18 ヶ月間投与したときの腰椎骨密度変化率を比較した。

試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー並行群間比較試験
対象	骨密度の基準により診断された45～85歳の閉経後骨粗鬆症を有する女性203例
主な選択基準	(1) 試験への組入れ時点の年齢が45歳～85歳の歩行可能な閉経後の女性で、試験組入れ前の最終月経から5年以上経過した患者 (2) 骨粗鬆症以外に重度又は慢性的な疾患が認められない患者 (3) 腰椎(L1-L4)骨密度又は大腿骨頸部骨密度の測定値が、若年女性の平均骨密度よりも2.5から4.0SD(標準偏差)下回る(Tスコアで-2.5～-4.0)患者 等
主な除外基準	(1) 骨粗鬆症以外に、骨ペーজেット病、腎性骨異常栄養症、骨軟化症、続発性骨粗鬆症、副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症(未補正)、腸管の吸収不良のような骨代謝に影響を及ぼす疾患の既往を有する患者 (2) 治療の完了した表在型基底細胞癌又は皮膚の扁平上皮癌を除き、Visit 2(0ヵ月目)前の5年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者 (3) Visit 2前2年間に腎結石又は尿路結石の既往歴がある患者 (4) 未治療の甲状腺機能異常を有する患者 (5) 活動性肝疾患又は黄疸が認められる患者 等
試験方法	テリパラチド20 $\mu$ g又はプラセボ:1日1回皮下投与 アレンドロネート10mg又はプラセボ:1日1回経口投与 基礎治療として、カルシウム約1000mg/日及びビタミンD約400～800IU/日を補給した。  投与期間:18ヵ月
主要評価項目	腰椎骨密度の変化
副次的評価項目	・骨代謝マーカーの変化 ・安全性
結果	<有効性> <u>主要評価項目</u> ・腰椎骨密度のベースラインからの変化 18ヵ月時点において、腰椎骨密度のベースラインからの変化量の平均値は、テリパラチド群0.08g/cm <sup>2</sup> 、アレンドロネート群0.04g/cm <sup>2</sup> であり、変化率の平均値は、テリパラチド群10.92%、アレンドロネート群5.51%であった。腰椎骨密度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、アレンドロネート群に比べてテリパラチド群においてより大きな増加が認められ、両投与群間に統計学的な有意差が認められた(それぞれp<0.001)。

結 果  
( 続 き )

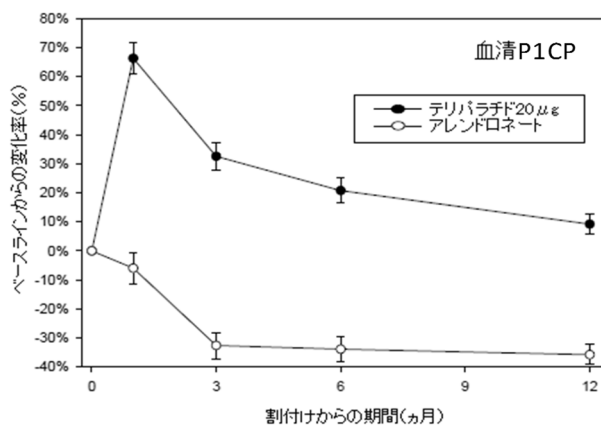
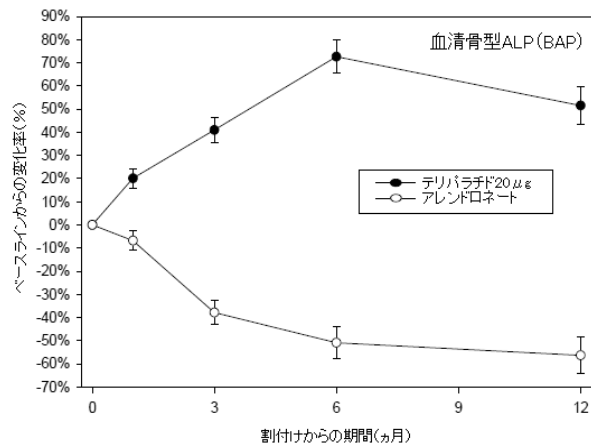


腰椎骨密度 (g/cm<sup>2</sup>) のベースラインからの変化率の経時的推移  
(MMRM解析による最小二乗平均値とその標準誤差)

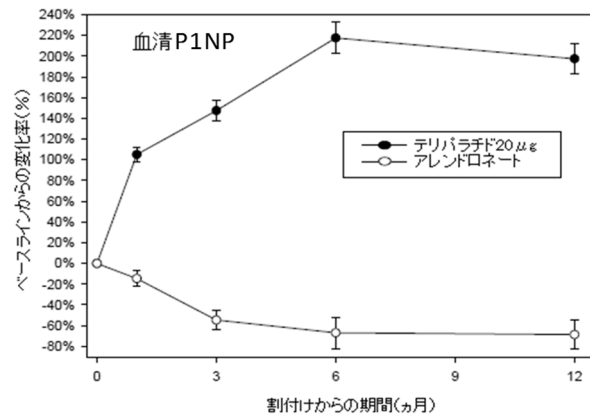
副次的評価項目

・骨代謝マーカー

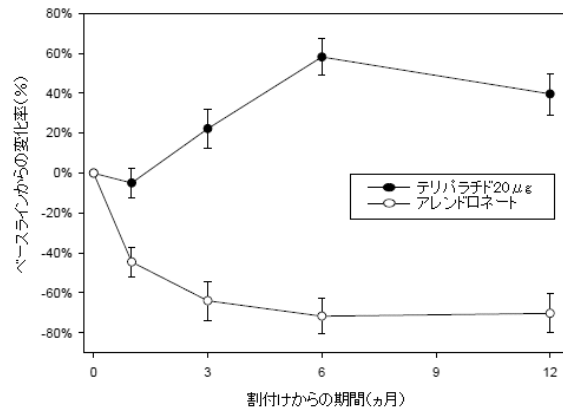
両薬剤投与による骨リモデリング活性の差異を反映し、投与の1ヵ月目～18ヵ月目まで、テリパラチド群において骨形成及び骨吸収マーカーの統計学的に有意な上昇が認められ、アレンドロネート群では骨代謝マーカーの有意な低下が見られた。



結 果  
( 続 き )



骨形成マーカー(血清BAP、血清P1CP、血清P1NP)のベースラインからの  
変化率の経時的推移  
(MMRM解析による最小二乗平均値とその標準誤差)



骨吸収マーカー(尿中NTX)のベースラインからの変化率の経時的推移  
(MMRM解析による最小二乗平均値とその標準誤差)

・有害事象

有害事象が1件以上認められた被験者:

テリパラチド群87例(85.3%)、アレンドロネート群80例(79.2%) (p=0.276)

テリパラチド群で10%を超える発現率で認められた有害事象は、筋骨格系及び結合組織徴候及び症状(39.2%)、上気道感染-病原体クラスの特定なし(16.7%)、頭痛(11.8%)、悪心及び嘔吐症状(10.8%)であった。

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験

- ① 日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相臨床試験(GHDB 試験、ブリッジング試験)  
「V. 5. (4) 1) ②日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相臨床試験(GHDB 試験、ブリッジング試験)」の項参照。
  
- ② 外国人閉経後骨粗鬆症女性患者におけるブリッジング対象試験[GHAC 試験、Fracture Prevention Trial(FPT 試験)]  
「V. 5. (4) 1) ③外国人閉経後骨粗鬆症女性患者におけるブリッジング対象試験[GHAC 試験、Fracture Prevention Trial(FPT 試験)]」の項参照。
  
- ③ 外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者における臨床試験[GHCA 試験、EUROpean study of FORSteo (EUROFORS)]  
「V. 5. (4) 1) ⑤外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者における臨床試験[GHCA 試験、EUROpean study of FORSteo (EUROFORS)]」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害患者(外国人)(GHAW 試験)

重度の腎機能障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

2) 心不全患者(外国人)(GHBC)

試験デザイン	単盲検プラセボ対照臨床試験
試験の目的	心不全患者における安全性及び薬物動態(PK/PD)
対象	NYHA(New York Heart Association)心機能分類でクラス1~3の男性患者5例、女性患者8例の合計13例
試験方法	プラセボ投与後の同一患者に、テリパラチド20 $\mu$ gの皮下投与(各投与の間に最長3日の間隔をおく)
結果	血圧や心拍数について、心不全患者と健康成人では臨床上問題となるような差は認められず、また薬物動態もほぼ同様な結果が得られた。心不全患者での投与量の調整は必要ないと考えられた。

3) 高血圧患者(外国人)(GHAE)

試験デザイン	非盲検、非無作為化臨床試験
試験の目的	高血圧患者における安全性(カルシウム拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬との相互作用)
対象	軽度又は中等度の高血圧を有する女性患者14例(合計14例)
試験方法	テリパラチド40 $\mu$ gを単回皮下投与、アテノロール等の併用薬を1日1回反復経口投与
結果	血圧や心拍数において、心不全患者と健康成人では臨床上問題となるような差は認められず、軽度又は中等度の高血圧患者にテリパラチドを投与する時の投与量の調整は必要ないと考えられた。

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 $\mu$ g皮下投与である。

(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

<テリパラチド(フォルテオ)特定使用成績調査(B3D-JE-TP01)>

目的	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について日常診療下で検討する。 【主要目的】 本調査では、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における長期安全性の検討を主要目的とする。 【副次目的】 本調査の副次目的は以下の通り。 ・自己注射の遵守状況の把握(自己注射の手技及び頻度の遵守) ・有効性の評価(骨密度、骨代謝マーカー、骨折、QOL・痛みに関するアンケート)
対象	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者
調査方式	中央登録方式

症 例 数	目標症例数1800例 調査票回収症例数1860例 安全性解析対象症例数1847例 有効性解析対象症例数1847例
調 査 期 間 等	2010年10月～2014年2月 (症例登録期間:2010年10月～2012年2月)
主 な 評 価 項 目	<p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> <li>・重篤な有害事象</li> <li>・安全性に影響を与えると考えられる要因:腎障害又は肝障害のある患者、男性患者、及び高齢者等の背景因子、併用薬など</li> </ul> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>有効性に影響を与えると考えられる要因(骨所見関連項目、QOLなど)、及びFRAX<sup>®</sup>による骨折リスクの評価</p>
主 な 結 果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>本調査での安全性解析対象症例の副作用発現症例率は7.58%(140/1847例)であった。4例以上に発現した副作用は、高尿酸血症、悪心、浮動性めまい、頭痛、血中アルカリホスファターゼ増加、動悸、高カルシウム血症、発疹、食欲減退及び腎機能障害であった。承認審査時に検討された安全性の懸念点については、骨肉腫の報告はなく、胃腸障害、高カルシウム血症、心血管系障害、高尿酸血症及び腎結石症については、承認時までの臨床試験で得られた知見を超えるものではなかった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>有効性解析対象症例での最終観察時点における患者背景別の腰椎(L2-L4)のBMD変化率を用いて、有効性に影響を及ぼす要因を検討した(N=487例)。その結果、統計学的有意差が認められた要因は、開始時の受診状況(入院・外来)、合併症の有無、YAM (Young Adult Mean)値、既往歴の有無、兄弟(姉妹)での悪性腫瘍の既往歴の有無及び骨粗鬆症に対する薬剤治療歴の有無であった。</p> <p>他の背景因子の交絡は否定できないため解釈は難しいが、本剤投与開始時の受診状況(入院・外来)及び兄弟(姉妹)での悪性腫瘍の既往歴の有無がBMDの変化率に影響を及ぼすとは考え難い。また、YAM値では低値ほどBMDの変化率が高いという予測された結果を示していると考えられる。さらに、合併症なし、既往歴なし及び骨粗鬆症に対する薬物治療歴なしでありと比較して統計学的に有意に改善率が高かったが、その原因は不明であった。</p>

<テリパラチド 20 μg 1日1回投与により治療された骨粗鬆症患者における骨折発生率の評価 —日本の日常診療下における24ヵ月の観察研究—(B3D-JE-B016)><sup>40)</sup>

目 的	<p>【主要目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本でテリパラチド20 μg/日が投与された骨粗鬆症患者を対象として、新規の脆弱性臨床骨折(椎体・非椎体骨折)の発生率を6ヵ月間隔及び観察期間全体(24ヵ月)で評価すること。</li> </ul> <p>【副次目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・European quality of life questionnaire-5 dimensions-5 levels(EQ-5D-5L)を指標として、ヘルスアウトカム[健康関連QOL(Health-related Quality of Life:HRQoL)の変化を評価すること。</li> <li>・背部痛質問票(VAS)を指標として、背部痛の発現を判定すること。</li> <li>・手段的日常生活活動(IADL)尺度を用いたADLを指標として、機能性の変化を評価すること。</li> <li>・骨密度(BMD)の変化率を評価すること。</li> <li>・新規骨折の有無とHRQoLの関連性を検討すること。</li> <li>・骨代謝回転の血清生化学的マーカーである血清1型プロコラーゲン-N-プロペプチド</li> </ul>
-----	--

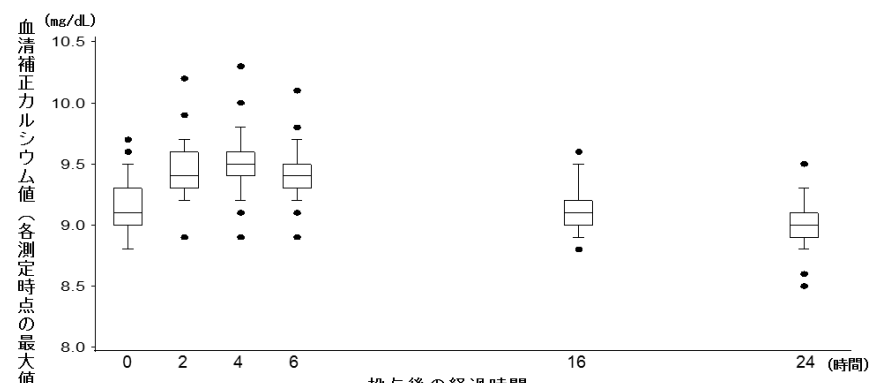
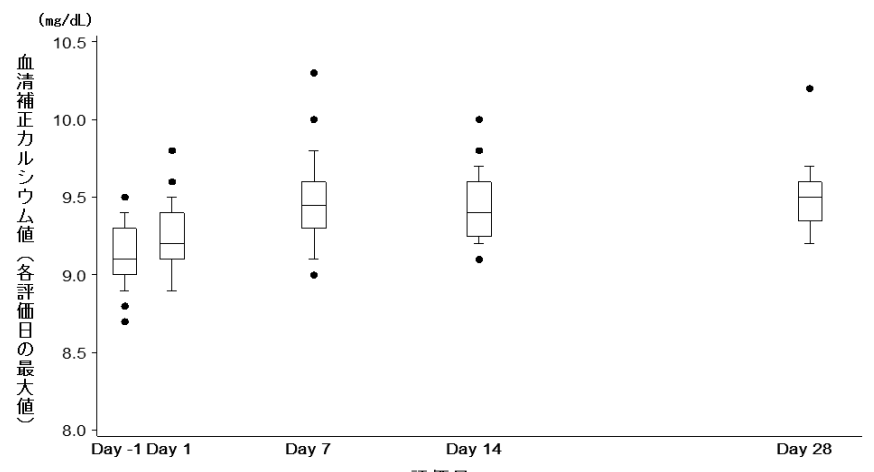
	<p>(P1NP)を投与初期におけるテリパラチドに対する反応の指標として、調査開始時から最終評価時までの変化量を評価すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始以降、生じたあるいは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと (TEAE)の発現率を指標として、規制要件に従って日常診療下でのテリパラチド治療の安全性データを収集すること。</li> <li>・患者サポートプログラムへの参加の有無別の治療遵守率を比較すること。</li> </ul> <p>【探索的目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表(JOQOL)を指標として、HRQoLの変化を評価すること。</li> <li>・テリパラチド20<math>\mu</math>g/日による治療を開始した骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者での治療内容(薬物治療又は非薬物療法)を評価すること。</li> <li>・医療機関への入院、入院期間及び外科的処置を含む主要な医療資源の利用について記述すること。</li> </ul>
対 象	テリパラチド使用経験のない骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者
調 査 方 式	中央登録方式
症 例 数	<p>目標症例数2000例</p> <p>調査票回収症例数1999例</p> <p>安全性解析対象症例数1915例</p> <p>有効性解析対象症例数1996例</p>
調 査 期 間 等	2012年9月～2015年11月
主な評価項目	<p>&lt;安全性&gt; 合併症及び有害事象</p> <p>&lt;有効性&gt; 臨床骨折(椎体・非椎体骨折)、BMD、P1NP</p>
主 な 結 果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>本調査での安全性解析対象症例での副作用発現症例率は、3.7%(71/1915例)であった。3例以上に発現した副作用は、悪心、浮動性めまい、食欲減退、高尿酸血症、倦怠感及び動悸であった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>有効性解析対象症例での最終観察時点における患者背景別の腰椎(L2-L4)のBMD変化率を用いて、有効性に影響を及ぼす要因を検討した(N=1996)。その結果、統計学的有意差が認められた要因は、年齢、閉経後年数、骨粗鬆症に対する薬剤治療歴の有無及び既存椎体骨折の数であった。</p> <p>これら統計学的有意差が認められた要因のいずれの部分集団でも、BMD変化率は約10%もしくはそれ以上の値を示した。本剤の臨床試験におけるBMD変化率は13.96%であり、本調査で同程度のBMD変化率が示された。</p>

#### 製造販売後臨床試験<sup>14)</sup>

<活性型ビタミンD製剤:アルファカルシドールとの併用>

試験デザイン	非盲検、非無作為化臨床試験
試験の目的	テリパラチドと活性型ビタミンD製剤アルファカルシドールの併用時の安全性
対 象	日本骨代謝学会の診断基準で骨粗鬆症と診断された日本人患者30例(女性、年齢の中央値71歳)
試 験 方 法	アルファカルシドール1 $\mu$ g/日及びアスパラギン酸カルシウム600mg/日を投与中の患者に対し、テリパラチド20 $\mu$ g/日を28日間併用投与



<p>結 果</p>	<p>アルファカルシドール1 <math>\mu\text{g}</math>/日及びアスパラギン酸カルシウム600mg/日を投与中の患者に対するテリパラチド20 <math>\mu\text{g}</math>/日の28日間併用投与において、血清補正カルシウム値が11.0mg/dLを超えた患者はいなかった。最高値は投与7日後の投与4時間後に観察された10.3mg/dLであった。また、試験期間中に高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は認められず、テリパラチドの安全性プロファイルから想定されない有害事象も認められなかった。</p>  <p>血清補正カルシウム値 (各測定時点の最大値)</p> <p>投与後の経過時間</p> <p>テリパラチドとアルファカルシドール併用期間中の被験者の評価時間ごとの血清補正カルシウム値の最大値の分布</p>  <p>血清補正カルシウム値 (各評価日の最大値)</p> <p>評価日</p> <p>テリパラチドとアルファカルシドール併用期間中の被験者の評価日ごとの血清補正カルシウム値の最大値の分布</p> <p>※箱形図の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ25パーセンタイル値、中央値、75パーセンタイル値を示す。箱の上下の線は、それぞれ90パーセンタイル値及び10パーセンタイル値を示す。黒丸は、90パーセンタイル値又は10パーセンタイル値からの外れ値を示す。  ※評価日はテリパラチド投与開始日(アルファカルシドールとの併用開始日)をDay 1とした。</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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

テリパラチドはアミノ酸 84 個からなる内因性ヒト副甲状腺ホルモンの活性本体(1-34)である。1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される<sup>15), 16)</sup>。

(i) 前駆細胞から骨芽細胞への分化促進

(ii) 骨芽細胞のアポトーシス抑制

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

#### <参考>

84 個のアミノ酸からなる内因性 PTH は、骨並びに腎におけるカルシウム及びリン酸代謝の主要な調節因子である。PTH の生理的作用としては、骨形成細胞(骨芽細胞)に対する直接作用による骨形成の促進、骨芽細胞を介して間接的に破骨細胞分化・活性化の促進、カルシウムの尿細管再吸収とリン酸排泄の増大、活性型ビタミン D[ $1\alpha, 25-(OH)_2D$ ]産生作用を介したカルシウムの腸管吸収の増大などがあげられる。特に、この骨形成促進作用は間欠的に PTH を投与した場合にのみ観察されると報告されている。PTH(1-34)は、内因性 PTH と同様に特異的 G 蛋白共役 PTH/PTHrP 受容体に結合し、天然型内因性 PTH と同様の骨に対する生体内作用を発揮する<sup>15), 16)</sup>。

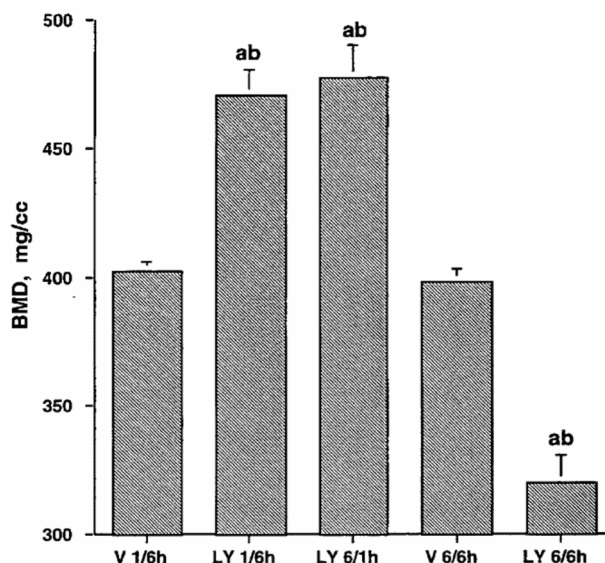
なお、PTH 及び PTH フラグメントの作用機序及び骨形成促進作用に関し既に多くの科学情報が得られているため、テリパラチドに関する骨粗鬆症モデルを用いた薬効薬理試験は行ったが、作用機序に関する試験は実施しなかった。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 1 日複数回間欠皮下投与による骨量への影響(ラット)

PTH(1-34)の骨への作用は投与スケジュールによって左右され、原発性副甲状腺機能亢進症に見られるように、骨吸収が骨形成を上回るおそれもある。そこで、PTH(1-34)の投与スケジュールには注意する必要があることから、テリパラチドの 1 日あたりの投与間隔の違いと骨量の増減の有無の関係を調べた。約 4 週齢の雄性 SD ラット(各群:6 例)に総投与量として  $80\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  のテリパラチドを単回、約 1 時間以内に 6 等分量( $13.3\mu\text{g}/\text{kg}$ )を 6 回投与(約 10 分間に 1 回投与)又は約 6 時間以内に 6 等分量( $13.3\mu\text{g}/\text{kg}$ )を 6 回投与(約 1 時間に 1 回投与)しながら 18 日間にわたって連日皮下投与し、骨量の増減の有無について評価した。単回( $80\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )又は約 1 時間以内に 6 等分量( $13.3\mu\text{g}/\text{kg}$ )6 回投与(約 10 分間に 1 回投与)の投与スケジュールで 18 日間にわたり連日皮下投与すると脛骨近位部で骨密

度(BMD)が増加した。一方、約 1 時間毎に 6 回投与( $13.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ )を 18 日間にわたって投与すると BMD が減少した。



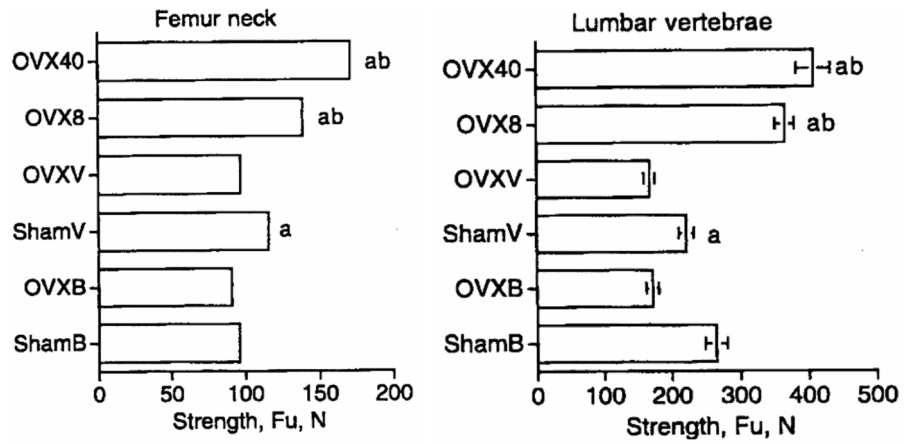
1 日複数回間欠皮下投与時のテリパラチドの脛骨近位部骨密度への影響

LY 1/6h : テリパラチドを  $80 \mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 1 回/日投与  
 LY 6/1h : 10 分間隔でテリパラチドを  $13.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 6 回投与  
 LY 6/6h: 1 時間間隔でテリパラチドを  $13.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  の用量で 6 回投与  
 V 1/6h: 溶媒 1 回/日投与  
 V 6/6h: 1 時間間隔で溶媒を 6 回投与  
 (テリパラチド投与各群の 1 日あたりの総投与量はいずれも  $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ )  
 BMD: 骨密度  
 n=8 例/群  
 データは、各群の平均値±標準誤差(SEM)を示す。  
 a:  $p < 0.05$  (V 1/6h 群に対する Tukey-Kramer の HSD の検定)  
 b:  $p < 0.05$  (V 6/6h 群に対する Tukey-Kramer の HSD の検定)

## 2) 海綿骨に対する作用(ラット骨組織に対する作用)

### <骨量及び骨強度に対する作用①>

無処置の雄性 Fischer 344 ラット(約 6 カ月齢、10 例/群)及び卵巣切除(OVX)雌性 Fischer 344 ラット(約 6 カ月齢、偽手術群含、10 例/群)に 0(溶媒対照)、8 又は  $40 \mu\text{g}/\text{kg}$  のテリパラチドを 1 日 1 回の投与頻度で 1 年間皮下投与し、体軸骨(腰椎骨)及び体肢骨格の骨量及び骨質に対するテリパラチドの作用を二重エネルギー X 線吸収法(DXA)、定量的コンピュータ断層撮影法(QCT)及び骨生体力学的検査で評価した。海綿骨に富む脛骨近位部では、テリパラチド投与によって骨塩量(BMC)及び BMD が投与量に依存して増加し、雄及び OVX 雌性ラットのテリパラチド投与群でのこれらの値はともに溶媒対照群(雌については偽手術溶媒投与群)と比較して最大で約 2 倍になった<sup>17)</sup>。生体力学的検査による評価では、雄及び OVX 雌性ラットともにテリパラチド投与によって腰椎の絶対負荷が約 2 倍を超える増加を示し、テリパラチドの高投与量群では剛性、ヤング率等の骨強度パラメータが増加した<sup>17)</sup>。



雌性ラット大腿骨頸部及び腰椎骨強度(絶対負荷)に対するテリパラチドの作用

Femur neck: 大腿骨頸部、Lumber vertebra: 腰椎骨

Fu: 絶対負荷、N: ニュートン( $\text{kg}\cdot\text{m}/\text{s}^2$ )。

ShamB: 偽手術ラットの溶媒投与群(ベースライン値)

ShamV: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVXB: 卵巣切除ラットの溶媒投与群(ベースライン値)

OVXV: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド  $8\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド  $40\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群

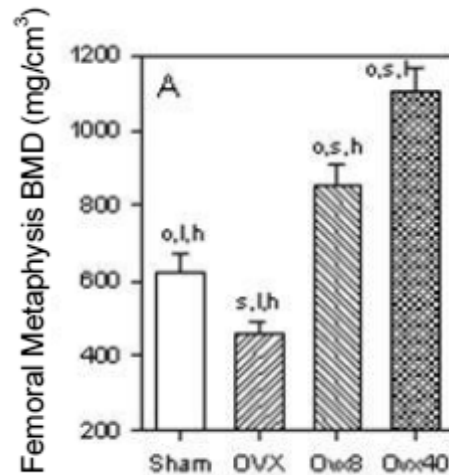
データは、各群の平均値  $\pm$  標準誤差(SEM)を示す

a:  $p < 0.05$  (OVXV 群に対する Fisher の PLSD 検定)

b:  $p < 0.05$  (ShamV 群に対する Fisher の PLSD 検定)

<骨量及び骨強度に対する作用②(ラット)>

OVX 雌性 SD ラット(約 9 カ月齢、偽手術群含、各 35 例/群)に 0(溶媒対照)、8 又は 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  のテリパラチドを 1 日 1 回の投与頻度で 6 カ月間投与し、軸骨格及び体肢骨格の骨量及び骨質を QCT 及び骨生体力学的検査で評価した。テリパラチドの 8 及び 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の両群ともに、脛骨、大腿骨骨幹端部及び腰椎などにおける骨量及び力学的強度が明らかに増加し、OVX 群に比較して有意に高値であった<sup>17)</sup>。



OVX ラット大腿骨骨幹端部の骨密度に対するテリパラチドの作用

BMD: 骨密度、Femoral Metaphysis: 大腿骨骨幹端部

Sham: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVX: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群

データは、各群の平均値±標準偏差(SD)を示す

o:  $p < 0.011$  (OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)

s:  $p < 0.011$  (Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)

l:  $p < 0.011$  (OVX8 群 (low dose 群) に対する Fisher の PLSD 検定)

h:  $p < 0.011$  (OVX40 群 (high dose 群) に対する Fisher の PLSD 検定)

<骨質に対する作用>

OVX 雌性 SD ラット(9 カ月齢、偽手術群含、各 35 例/群)に 0(溶媒対照)、8 又は 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  のテリパラチドを 1 日 1 回の投与頻度で 6 カ月間皮下投与し、軸骨格及び体肢骨格に対する骨形態計測検査を実施した。テリパラチドの 8 及び 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の両群ともに、脛骨近位部、腰椎における海綿骨骨梁の連結性又は構造特性にかかわる骨質に関連するパラメータ(骨形成速度、骨梁幅、骨梁数及び海綿骨の骨梁連結性)に改善が認められた<sup>17)</sup>。

雌性ラット脛骨近位骨幹端における骨形態計測結果

骨形態計測項目	Baseline	Sham	OVX	OVX8	OVX40
MS/BS (%)	23.15 ± 5.99	17.85 ± 9.29	36.21 <sup>b,s</sup> ± 8.46	40.90 <sup>b,s</sup> ± 5.39	43.97 <sup>b,s,o</sup> ± 10.10
MAR (µm/日)	0.98 ± 0.21	1.08 ± 0.21	1.27 <sup>b</sup> ± 0.29	1.24 <sup>b</sup> ± 0.15	1.67 <sup>b,s,o,l</sup> ± 0.36
BFR/BV (%/年)	228.3 ± 100.5	175.7 ± 108.2	291.2 <sup>s</sup> ± 121.9	231.2 ± 46.3	183.9 <sup>o</sup> ± 59.8
BFR/BS (µm/100日)	23.01 ± 8.37	19.17 ± 10.64	46.21 <sup>b,s</sup> ± 14.82	50.99 <sup>b,s</sup> ± 9.72	75.76 <sup>b,s,o,l</sup> ± 35.88
BFR/TV (%/年)	40.48 ± 14.92	29.25 ± 16.39	21.10 ± 4.68	87.77 <sup>b,s,o</sup> ± 16.69	122.83 <sup>b,s,o,l</sup> ± 41.22

MS/BS: 骨石灰化面、MAR: 骨石灰化速度、BFR/BV: 骨形成速度(骨量に基づく)、BFR/BS: 骨形成速度(骨梁面積に基づく)

BFR/TV: 骨形成速度(組織に基づく)

Baseline: 投与前値

Sham: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVX: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8 µg/kg 投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40 µg/kg 投与群

n=10/群

データは、各群の平均値±標準偏差(SD)を示す。

b: p<0.05(Baseline に対する Fisher の PLSD 検定)

o: p<0.05(OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)

s: p<0.05(Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)

l: p<0.05[OVX8 群(low dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定]

雌性ラット第3腰椎における骨形態計測結果

骨形態計測項目	Sham	OVX	OVX8	OVX40
BV/TV (%)	32.43 <sup>o,l,h</sup> ± 5.60	19.59 <sup>s,l,h</sup> ± 5.44	47.62 <sup>s,o,h</sup> ± 10.18	61.38 <sup>s,o,l</sup> ± 10.89
Tb.Th (µm)	64.57 <sup>l,h</sup> ± 11.17	54.37 <sup>l,h</sup> ± 7.90	89.38 <sup>s,o,h</sup> ± 20.34	132.0 <sup>s,o,l</sup> ± 37.19
Tb.N (No./mm)	5.03 <sup>o</sup> ± 0.35	3.57 <sup>s,l,h</sup> ± 0.72	5.36 <sup>o,h</sup> ± 0.76	4.78 <sup>o,l</sup> ± 0.58
Tb.Sp (µm)	135.0 <sup>o,h</sup> ± 15.7	236.5 <sup>s,l,h</sup> ± 63.9	100.6 <sup>s,o</sup> ± 31.7	79.9 <sup>s,o</sup> ± 16.9
Node/F比	1.89 <sup>h</sup> ± 0.79	1.31 <sup>l,h</sup> ± 0.78	2.29 <sup>o,h</sup> ± 0.98	3.48 <sup>s,o,l</sup> ± 1.40
Node数	17.24 ± 7.83	13.76 ± 11.02	18.38 ± 6.08	20.89 ± 6.22

BV/TV : 単位骨量、Tb.Th: 骨梁幅、Tb.N: 骨梁数、Tb.Sp: 骨梁間隔、Node: 骨梁間の結合点、F: 他の骨梁と結合のない端点

Sham: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVX: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8 µg/kg 投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40 µg/kg 投与群

n=7~15/群

データは、各群の平均値±標準偏差(SD)を示す

o: p<0.05(OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)

s: p<0.05(Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)

l: p<0.05(OVX8 群(low dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定)

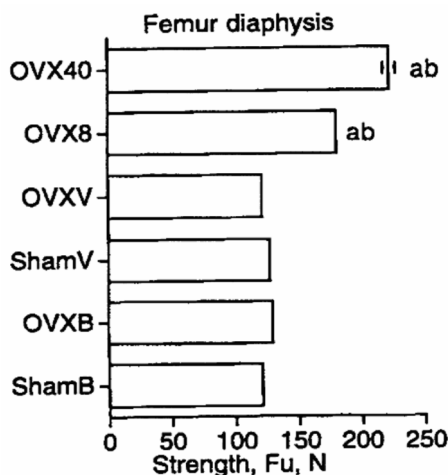
h: p<0.05[OVX40 群(high dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定]

3) 皮質骨に対する作用(ラット骨組織に対する作用)

<骨量及び骨強度に対する作用①>

無処置の雄性 Fischer 344 ラット(約6カ月齢、10例/群)及び OVX 雌性 Fischer 344 ラット(約6カ月齢、偽手術群含、10例/群)に0(溶媒対照)、8又は40 µg/kg のテリパラチドを1日1回の投与頻度で1年

間皮下投与し、体肢骨格の骨量及び骨質について DXA、QCT 及び骨生体力学的検査を実施した。皮質骨に富む大腿骨の骨幹中央部では用量の増加に伴い BMC 及び BMD が増加し、BMC に関しては高用量群の雄で 200%、雌で 70%の増加が、BMD に関しては高用量群の雄で 67%、雌で 55%の増加が認められた。大腿骨骨幹中央部に対する生体力学的検査による評価では、雄及び OVX 雌性ラットともにテリパラチド投与によって絶対負荷が約 150~200%増加した。テリパラチドの高投与量群で大腿骨の骨幹中央部の極限ひずみが軽微に減少したが、剛性、ヤング率及び絶対負荷は増加した<sup>17)</sup>。



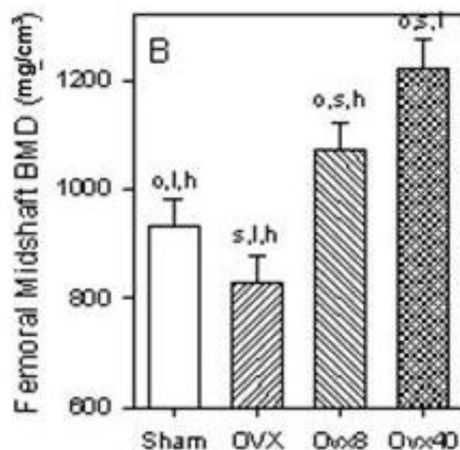
雌性ラット大腿骨骨幹部強度(絶対負荷)に対するテリパラチドの作用

Fu: 絶対負荷, N: ニュートン ( $\text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2$ )、Femur diaphysis: 大腿骨骨幹部  
 ShamB: 偽手術ラットの溶媒投与群(ベースライン値)  
 ShamV: 偽手術ラットの溶媒投与群  
 OVXB: 卵巣切除ラットの溶媒投与群(ベースライン値)  
 OVXV: 卵巣切除ラットの溶媒投与群  
 OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群  
 OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群  
 データは、各群の平均値±標準誤差(SEM)を示す  
 a:  $p < 0.05$  (OVXV 群に対する Fisher の PLSD 検定)  
 b:  $p < 0.05$  (ShamV 群に対する Fisher の PLSD 検定)

#### <骨量及び骨強度に対する作用②>

OVX 雌性 SD ラット(9 ヶ月齢、偽手術群含、各 35 例/群)に 0(溶媒対照)、8 又は 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  のテリパラチドを 1 日 1 回の投与頻度で 6 ヶ月間投与し、体肢骨格に対する QCT による骨量計測、骨形態計測及び骨生体力学的検査を実施した。皮質骨に富む大腿骨又は脛骨の骨幹を解析したところ、テリパラチド投与群で BMD が明らかに増加し、OVX 群に比較して有意に高値であった。テリパラチド投与によって骨内膜及び骨膜での骨形成が促進され、皮質骨の厚み、慣性モーメント、絶対負荷及び剛性(3 点屈曲解析法で測定)が増加することが確認された<sup>17)</sup>。皮質骨部分での測定値の増加は、偽手術群又はベースライン群(テリパラチド投与前値)に比較して特に顕著であった。





### OVX ラット大腿骨骨幹中央部の骨密度に対するテリパラチドの作用

BMD: 骨密度、Femoral Midshaft: 大腿骨骨幹中央部

Sham: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVX: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8 μg/kg 投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40 μg/kg 投与群

n=23~33/群

データは、各群の平均値±標準偏差(SD)を示す。

o: p<0.011(OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)

s: p<0.011(Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)

l: p<0.011(OVX8 群(low dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定)

h: p<0.011[OVX40 群(high dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定]

### ラット大腿骨骨幹部における骨強度に対するテリパラチドの作用

骨生体力学的検査項目	Baseline	Sham	OVX	OVX8	OVX40
絶対負荷(N)	177 <sup>o,l,h</sup> ± 5	175 <sup>o,l,h</sup> ± 5	142 <sup>s,b,l,h</sup> ± 3	213 <sup>o,s,b,h</sup> ± 5	247 <sup>o,s,b,l</sup> ± 4
剛性(N/mm)	521 <sup>o,s,l,h</sup> ± 11	574 <sup>o,b,l,h</sup> ± 13	466 <sup>s,b,l,h</sup> ± 11	694 <sup>o,s,b,h</sup> ± 18	813 <sup>o,s,b,l</sup> ± 14
極限応力(MPa)	318 <sup>o</sup> ± 9	309 <sup>o</sup> ± 9	249 <sup>s,b,l,h</sup> ± 6	309 <sup>o,h</sup> ± 5	332 <sup>o,s,b,l</sup> ± 6
ヤング率(GPa)	9.00 <sup>o</sup> ± 0.23	9.62 <sup>o</sup> ± 0.22	7.80 <sup>s,b,l,h</sup> ± 0.22	9.43 <sup>o,h</sup> ± 0.14	10.13 <sup>o,b,l</sup> ± 0.12
靱性(MJ/m <sup>3</sup> )	5.60 <sup>o</sup> ± 0.28	5.09 <sup>o</sup> ± 0.28	3.98 <sup>s,b,l,h</sup> ± 0.23	5.19 <sup>o</sup> ± 0.26	5.27 <sup>o</sup> ± 0.22

Baseline: 投与前値

Sham: 偽手術ラットの溶媒投与群

OVX: 卵巣切除ラットの溶媒投与群

OVX8: 卵巣切除ラットのテリパラチド 8 μg/kg 投与群

OVX40: 卵巣切除ラットのテリパラチド 40 μg/kg 投与群

n=23~33/群

データは、各群の平均値±標準誤差(SEM)を示す。

o: p<0.05(OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)

s: p<0.05(Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)

l: p<0.05(OVX8 群(low dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定)

h: p<0.05(OVX40 群(high dose 群)に対する Fisher の PLSD 検定)

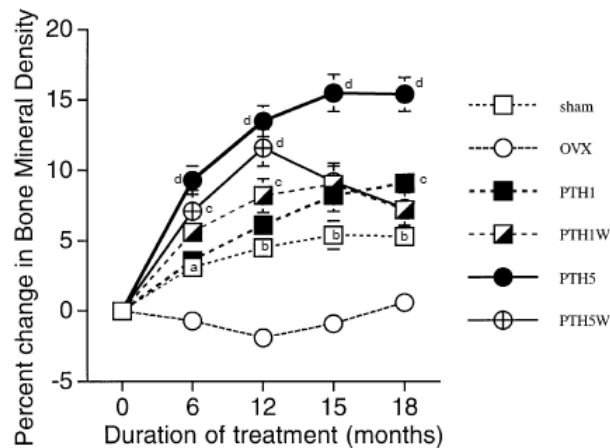
b: p<0.05(Baseline 群に対する Fisher の PLSD 検定)

#### 4) 海綿骨に対する作用(サル骨組織に対する作用)

＜骨量、骨質及び骨強度に対する作用＞

成熟雌性カニクイザル(21~22 例/群)に偽手術又は OVX を施し、手術 1 日後に投与を開始し、溶媒又はテリパラチドを  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (PTH1) 又は  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (PTH5) の投与量で 1 日 1 回、18 カ月間投与又は 12 カ月間投与後に 6 カ月間休薬し(PTH1-W 及び PTH5-W)、テリパラチドの長期投与による海綿骨への作用及び投与中止後の骨の変化を評価した。

テリパラチドを 1 日 1 回 18 カ月間皮下投与した場合、OVX 群に比べ、テリパラチド投与により椎骨及び大腿骨頸部において骨量が著しく増加し、偽手術群との比較でも有意に高値であった。また、OVX 群に比べ、骨微細構造の改善及び骨強度の増強も認められ、偽手術群と同等又はそれ以上の値を示した。骨代謝回転の指標となる血清及び尿検査項目、並びに骨組織形態評価の結果から、テリパラチドは骨形成速度を OVX 群と同等又はそれ以上に維持していた。一方、骨吸収の指標については偽手術対照と同等であった。



#### OVX サル椎骨の骨密度に対するテリパラチドの作用

Sham: 偽手術群

OVX: OVX 群

PTH1: OVX + テリパラチド  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  18 カ月投与群

PTH1W: OVX + テリパラチド  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  12 カ月投与+6 カ月溶媒投与群

PTH5: OVX + テリパラチド  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  18 カ月投与群

PTH5W: OVX + テリパラチド  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  12 カ月投与+ 6 カ月溶媒投与群

n=19~22/群

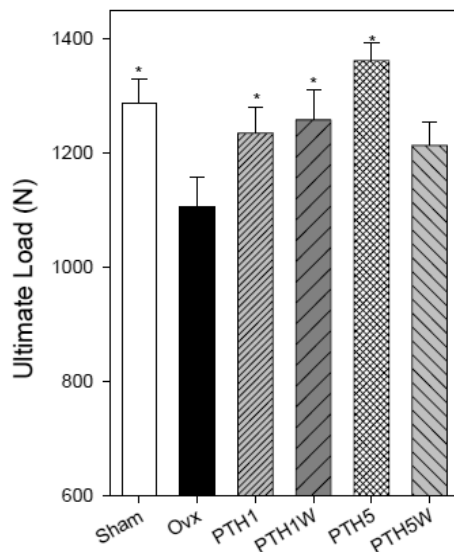
データは、各群の平均値  $\pm$  標準誤差 (SEM) を示す

a:  $p < 0.01$  (OVX 群に対する Bonferonni 検定)、sham 群のみ表示

b:  $p < 0.001$  (OVX 群に対する Bonferonni 検定)、sham 群のみ表示

c:  $p < 0.01$  (sham 群に対する Bonferonni 検定)

d:  $p < 0.001$  (sham 群に対する Bonferonni 検定)



### OVX サル大腿骨近位部の骨強度に対するテリパラチドの作用

Sham: 偽手術群

OVX: OVX 群

PTH1: OVX + テリパラチド 1  $\mu$ g/kg 18 カ月投与群

PTH1W: OVX + テリパラチド 1  $\mu$ g/kg 12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

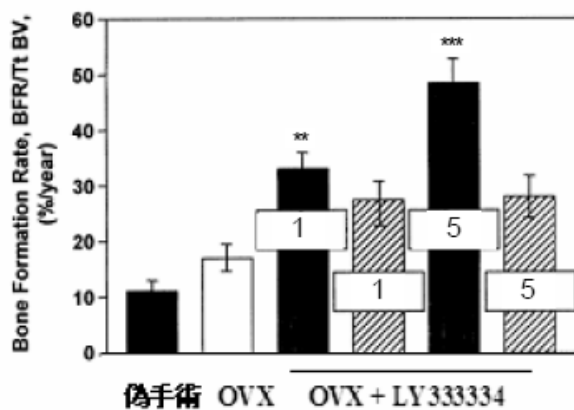
PTH5: OVX + テリパラチド 5  $\mu$ g/kg 18 カ月投与群

PTH5W: OVX + テリパラチド 5  $\mu$ g/kg 12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

n=17~21/群

データは、各群の平均値±標準誤差 (SEM) を示す

\*: p<0.05 (OVX 群に対する Fisher の PLSD 検定)



### 骨形成速度に対するテリパラチドの作用 (腸骨稜からの生検試料)

左から順に

1) 偽手術群

2) OVX 群

3) OVX + テリパラチド 1  $\mu$ g/kg 15 カ月間投与後生検試料

4) OVX + テリパラチド 1  $\mu$ g/kg 12 カ月間投与 + 3 カ月間休薬後生検試料

5) OVX + テリパラチド 5  $\mu$ g/kg 15 カ月間投与後生検試料

6) OVX + テリパラチド 5  $\mu$ g/kg 12 カ月間投与 + 3 カ月間休薬後生検試料

n=18~21/群

データは、各群の平均値±標準誤差 (SEM) を示す

\*\* : p<0.01 (OVX 群に対する Bonferonni 検定)

\*\*\* : p < 0.001 (OVX 群に対する Bonferonni 検定)

5) 皮質骨に対する作用(サル骨組織に対する作用)

＜骨量、骨質及び骨強度に対する作用＞

成熟雌性カニクイザル(21~22 例/群)に偽手術又は OVX を施し、手術 1 日後に投与を開始し、溶媒又はテリパラチドを  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (PTH1) 又は  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (PTH5) の投与量で 1 日 1 回、18 カ月間投与又は 12 カ月間投与後に 6 カ月間休薬し(PTH1-W 及び PTH5-W)、テリパラチドの長期投与による皮質骨への作用及び投与中止後の骨の変化を評価した。

上腕骨や橈骨等の骨幹部における皮質骨部位で、テリパラチドは OVX 又は偽手術群と比べて骨代謝回転速度を増加させたが、骨量や骨強度の力学的指標には有意な変化を示さず、また大腿骨骨幹部から切断した均一な皮質骨試料の材質特性に対しても有意な作用を示さなかった。骨内膜において骨形成が有意に亢進し、骨外膜面での骨形成も統計的には有意ではないものの増加傾向が見られた。また、皮質骨面積が増加していた。

サル大腿骨骨幹部における骨強度に対するテリパラチドの作用

測定項目	群					
	Sham	OVX	PTH1	PTH1-W	PTH5	PTH5-W
極限応力 (MPa)	222 ± 5 (21) <sup>a</sup>	216 ± 5 (20)	222 ± 4 (19)	214 ± 6 (20)	206 ± 6 (22)	208 ± 6 (20)
ヤング率 (GPa)	17.2 ± 0.6 (21)	16.4 ± 0.4 (20)	17.1 ± 0.4 (19)	16.6 ± 0.6 (20)	15.4 ± 0.6 <sup>s</sup> (22)	15.3 ± 0.6 <sup>s</sup> (20)
靱性 (MJ/m <sup>3</sup> )	5.9 ± 0.3 (21)	5.8 ± 0.4 (20)	6.1 ± 0.4 (19)	5.5 ± 0.4 (20)	5.4 ± 0.3 (22)	6.1 ± 0.4 (20)
極限ひずみ	0.035 ± 0.001 (21)	0.035 ± 0.002 (20)	0.036 ± 0.002 (19)	0.034 ± 0.002 (20)	0.034 ± 0.002 (22)	0.038 ± 0.002 (20)

a: ( )内はサンプル数

Sham: 偽手術群

OVX: OVX 群

PTH1: OVX + テリパラチド  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  18 カ月投与群

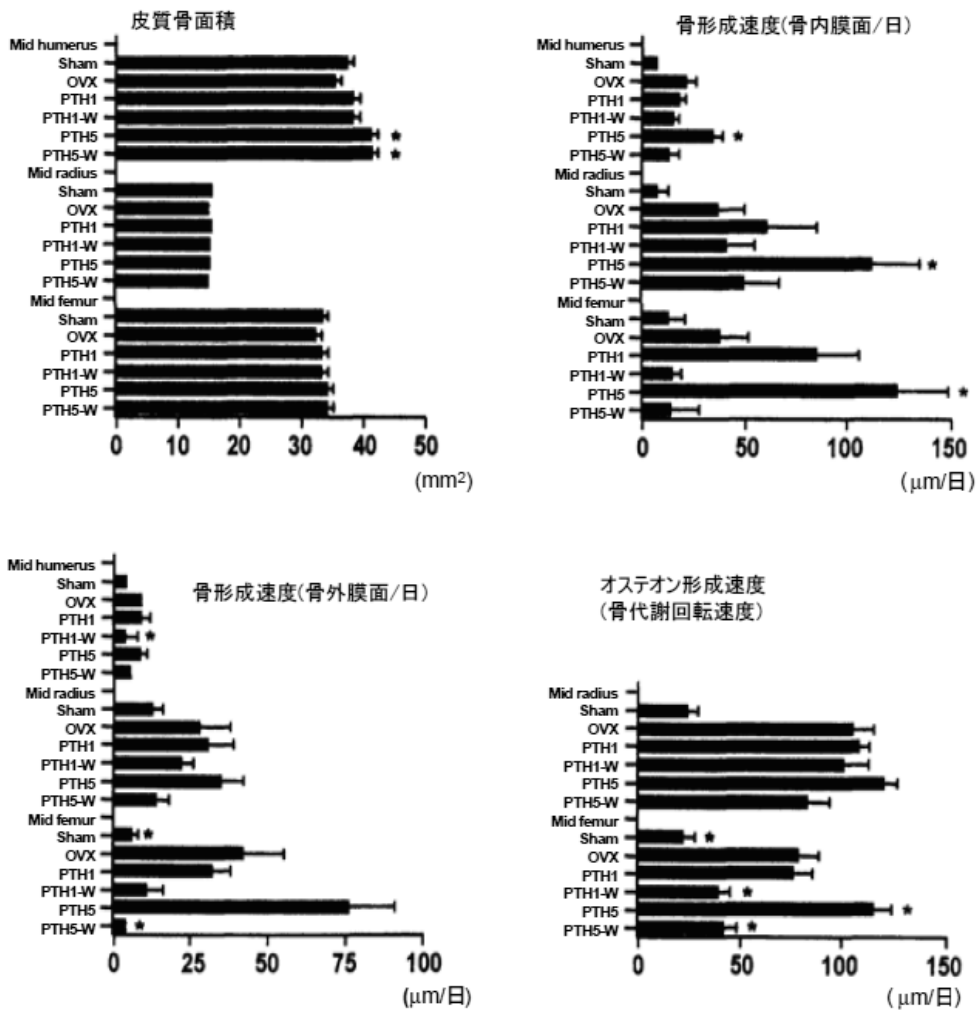
PTH1W: OVX + テリパラチド  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

PTH5: OVX + テリパラチド  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  18 カ月投与群

PTH5W: OVX + テリパラチド  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

データは、各群の平均値 ± 標準誤差 (SEM) を示す

s:  $p < 0.05$  (Sham 群に対する Fisher の PLSD 検定)



上腕骨、橈骨及び大腿骨の骨幹中央部における皮質骨面積及び骨形成速度(骨外膜面／骨内膜面)に  
 対するテリパラチドの作用

Mid humerus: 上腕骨骨幹中央部、Mid radius: 橈骨骨幹中央部、Mid femur: 大腿骨骨幹中央部

Sham: 偽手術群

OVX: OVX 群

PTH1: OVX + テリパラチド 1 µg/kg 18 カ月投与群

PTH1W: OVX + テリパラチド 1 µg/kg 12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

PTH5: OVX + テリパラチド 5 µg/kg 18 カ月投与群

PTH5W: OVX + テリパラチド 5 µg/kg 12 カ月投与 + 6 カ月溶媒投与群

データは、各群の平均値 ± 標準誤差 (SEM) を示す

\*: p < 0.05 (上腕骨、橈骨及び大腿骨: OVX 群に対する Bonferonni 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

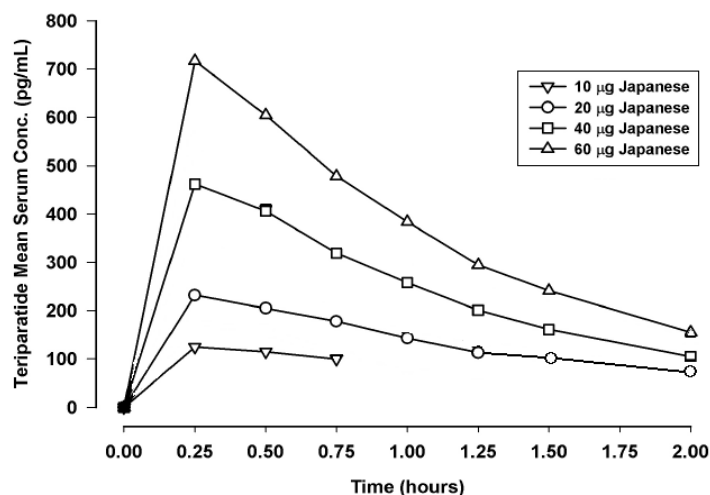
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血清中テリパラチド濃度は、免疫放射定量(IRMA)法により測定した。

1) 単回投与時の薬物動態(日本人)

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



テリパラチドを単回皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移

テリパラチド 20  $\mu\text{g}$  を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

AUC <sub>0-t</sub> (pg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (hr)
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25-0.75)	0.708 <sup>c</sup> (0.479-1.21)

幾何平均値(CV%)、n=18

a: 中央値(最小値-最大値)、b: 幾何平均値(最小値-最大値)

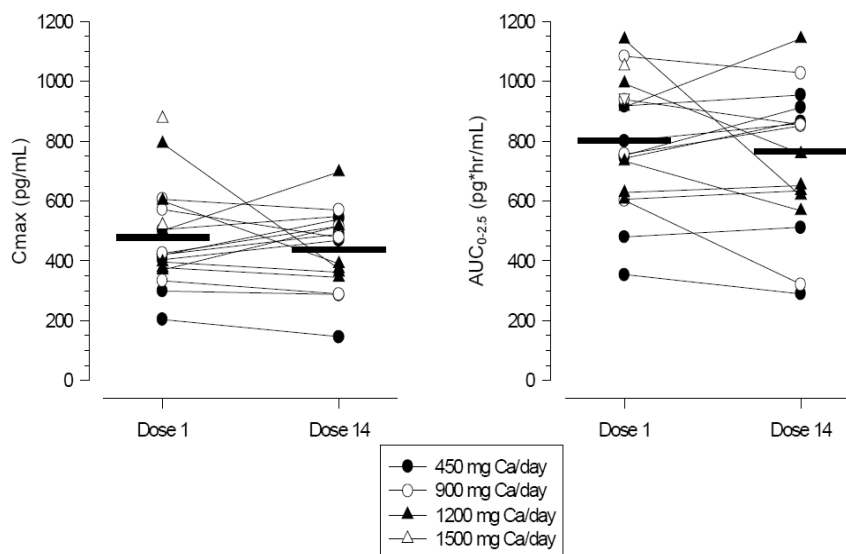
c: n=17

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 20  $\mu\text{g}$  皮下投与である。

2) 反復投与時の薬物動態(外国人)

外国人閉経後健康女性 24 例にテリパラチド 40  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与したとき、投与 1 日

目(単回投与時)及び14日目(反復投与時)の  $C_{max}$  はそれぞれ 479pg/mL、438pg/mL、投与後 2.5 時間までの AUC はそれぞれ 802pg·hr/mL、767pg·hr/mL であり、蓄積性は認められなかった。



テリパラチド 40  $\mu$ g を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与したときの  $C_{max}$  及び AUC の投与 1 日目と 14 日目の比較

テリパラチド 40  $\mu$ g を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与日 (day)	n <sup>a</sup>	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (min)	AUC <sub>0-2.5</sub> <sup>b</sup> (pg·hr/mL)
1	18	479 (204-875)	54 (40-90)	802 (354-1140)
14	16	438 (146-697)	62 (40-91)	767 <sup>c</sup> (290-1143)

算術平均値(最小値 - 最大値)

a: 2 例の被験者は 14 日目の投与を行わなかった

b: AUC<sub>0-2.5</sub>: 投与後 2.5 時間までの AUC

c: n=15

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 20  $\mu$ g 皮下投与である。

### 3) 投与部位による薬物動態の差(外国人)

外国人患者を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときに  $C_{max}$  のわずかな低下が認められたが、AUC には差が認められなかった。

### (3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) ループ利尿薬(フロセミド)

外国人腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス:90mL/min 以上)9 例(男性 5 例、女性 4 例)、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:31~75mL/min)12 例(男性 7 例、女性 5 例)及び重度の腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:30mL/min 以下)5 例(男性 3 例、女性 2 例)にテリパラチド 40 $\mu$ g を単回皮下投与し、さらにクロスオーバー法によりフロセミド 20~100mg 又はプラセボを併用投与した。フロセミド併用時においてテリパラチドの  $t_{1/2}$  が増加したが、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-3}$ 、 $AUC_{0-t}$  にはプラセボ併用時とフロセミド併用時で有意な差は認められなかった。したがって、フロセミドの併用はテリパラチドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

パラメータ	軽度及び中等度腎機能障害		プラセボ併用群 に対する比 (%)	p 値
	テリパラチド+ プラセボ	テリパラチド+ フロセミド		
$C_{max}$ (pg/mL)	236.9	215.8	91.1	0.450
$AUC_{0-3}$ (pg·hr/mL)	369.6	337.8	91.4	0.399
$AUC_{0-t}$ (pg·hr/mL)	464.9	337.8	72.7	0.058
$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	575.7	584.0	101.5	0.929(0.287) <sup>a</sup>
$t_{1/2}$ (min)	69.7	103.8	149.0	0.033(0.025) <sup>a</sup>
CL/F (L/hr)	96.9	81.5	84.1	0.035(0.287) <sup>a</sup>
V/F (L)	137.9	177.3	128.6	0.063

a: 対数変換したパラメータを用いて p 値を算出

2) カルシウム拮抗薬及び $\beta$ 遮断薬

軽度又は中等度の高血圧を有する女性 14 例を対象に、テリパラチドとカルシウム拮抗薬又は $\beta$ 遮断薬を併用したときの血行動態に対する影響を評価した。本試験は非盲検で実施し、被験者は $\beta$ 遮断薬(アテノロール)又はカルシウム拮抗薬(ジルチアゼム、ニフェジピン、フェロジピン又はニソルジピン)を 1 日 1 回、少なくとも 2 週間服薬した後、テリパラチドとの併用を行った。併用投与 1 日目の朝にテリパラチド 40 $\mu$ g を単回皮下投与し、その 4 時間後にカルシウム拮抗薬又は $\beta$ 遮断薬を経口投与した。また、併用投与 2 日目の朝にテリパラチド 40 $\mu$ g とカルシウム拮抗薬又は $\beta$ 遮断薬を同時に投与した。

テリパラチド単独投与時(1 日目)及びカルシウム拮抗薬又は $\beta$ 遮断薬との併用投与時(2 日目)のいずれもテリパラチド投与により心拍数の上昇及び血圧の低下が認められた。テリパラチド投与後早期に血圧の低下が認められるが、カルシウム拮抗薬及び $\beta$ 遮断薬のいずれを併用投与したときも、この低下は増強されなかった。

3) チアジド系利尿薬(ヒドロクロロチアジド)

健康成人 20 例(男性 10 例、女性 10 例)を対象に、テリパラチドとヒドロクロロチアジドを併用したときの薬物相互作用を検討した。治験薬投与開始の 2 週間以上前からカルシウム 1000mg/日、ビタミン D 400IU/日以上を投与開始し、試験期間中投与を継続した。

テリパラチド 40 $\mu$ g 単剤投与時と比較して、テリパラチド 40 $\mu$ g とヒドロクロロチアジド 25mg を併用投与し



たときの血清中カルシウム濃度又は血清中リン濃度には臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

また、プラセボ投与時、テリパラチド 20  $\mu$ g 投与時、テリパラチド 40  $\mu$ g 投与時、テリパラチド 40  $\mu$ g とヒドロクロロチアジド 25mg 併用投与時、及びヒドロクロロチアジド 25mg 投与時の尿中へのリン排泄量の差はわずかであった。

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回 20  $\mu$ g 皮下投与である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

日本人及び外国人健康成人を対象にテリパラチド単回投与時の薬物動態の検討を行い、日本人と外国人の薬物動態の比較も行った。テリパラチド単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較は、外国人のデータを用いて行った。これらの薬物動態の検討はノンコンパートメント法により実施した。また、患者を対象にした薬物動態の検討は、1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態の手法により解析を行った。

### (2) 吸収速度定数(日本人)

Ka: 17.5hr<sup>-1</sup>

(日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象にテリパラチド 10、20、40  $\mu$ g を 24 週間連日皮下投与した 94 例から得られた血清中テリパラチド濃度データ 293 点を用いた母集団薬物動態解析により、テリパラチドの薬物動態パラメータの推定を行った。)

### (3) 消失速度定数

Ke: 0.678hr<sup>-1</sup>

(日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象にテリパラチド 10、20、40  $\mu$ g を 24 週間連日皮下投与した 94 例から得られた血清中テリパラチド濃度データ 293 点を用いた母集団薬物動態解析により、テリパラチドの薬物動態パラメータの推定を行った。)

### (4) クリアランス(日本人)

CL/F: 54.3L/hr

(日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象にテリパラチド 10、20、40  $\mu$ g を 24 週間連日皮下投与した 94 例から得られた血清中テリパラチド濃度データ 293 点を用いた母集団薬物動態解析により、テリパラチドの薬物動態パラメータの推定を行った。)

### (5) 分布容積(日本人)

V/F: 80.1L

(日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象にテリパラチド 10、20、40  $\mu$ g を 24 週間連日皮下投与した 94 例

から得られた血清中テリパラチド濃度データ 293 点を用いた母集団薬物動態解析により、テリパラチドの薬物動態パラメータの推定を行った。)

- (6) その他  
該当しない

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 20  $\mu$ g 皮下投与である。

### 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に当てはめて解析を行った。

- (2) パラメータ変動要因

日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象にテリパラチド 10、20、40  $\mu$ g を 24 週間連日皮下投与した 94 例から得られた血清中テリパラチド濃度データ 293 点を用いた母集団薬物動態解析により、テリパラチドの薬物動態パラメータの推定を行った。テリパラチド 20  $\mu$ g を皮下投与したとき、血中濃度は 30 分以内に最高値に達し、投与 2 時間後には定量下限値(50pg/mL)未満にまで低下すると推定された。体重はテリパラチドの見かけの分布容積(V/F)に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従い V/F が増加すると予測された。V/F の増加に伴い、テリパラチドの  $C_{max}$  は低下すると予想された。また、年齢、喫煙、飲酒やその他の因子による有意な影響は認められなかった。

テリパラチドを 1 日 1 回反復皮下投与したときの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	母集団パラメータ推定値 (%SEE)	個体間変動 (%SEE)
吸収速度定数 $K_a$ ( $hr^{-1}$ )	17.5(38.5)	—
見かけのクリアランス CL/F (L/hr)	54.3(4.77)	28.9%(32.3) <sup>a</sup>
見かけの分布容積 V/F (L)	80.1(5.57)	36.5%(35.0) <sup>a</sup>
V/F に対する体重の影響 <sup>b</sup>	1.62(16.6)	
CL/F と V/F の相互作用の項		0.0606(32.7)
残差変動(比例誤差)	25.9%(14.9) <sup>a</sup>	

a: %SEE は分散に対する%SEEを示した

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

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 20  $\mu$ g 皮下投与である。

### 4. 吸収

- (1) バイオアベイラビリティ(外国人)

外国人健康成人にテリパラチド 20  $\mu$ g を単回皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは約 95%であった。

(2) 吸収部位

皮下組織

(3) 吸収率(外国人)

外国人健康成人 22 例にテリパラチド 20  $\mu$ g を単回皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは約 95 %であった。

(4) 腸肝循環

該当資料なし

## 5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

PTH(1-34)の分解には、肝細胞や他の組織中のタンパク分解酵素のほか、クッパー細胞やその他のマクロファージなどいくつかの因子が関わっていると思われる<sup>18), 19), 20), 21)</sup>。また、PTH(1-34)は腎、肝、肺などで分解されることが報告されている<sup>22)</sup>。テリパラチドは PTH(1-34)とアミノ酸配列が同じであり、PTH(1-34)と同様に分解されて排泄されると考えられる。

- (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

排泄試験は実施していない。

<参考>

PTH(1-34)の分解には、肝細胞や他の組織中のタンパク分解酵素のほか、クッパー細胞やその他のマクロファージなどいくつかの因子が関わっていると思われる<sup>18), 19), 20), 21)</sup>。また、PTH(1-34)は腎、肝、肺などで分解されることが報告されている<sup>22)</sup>。テリパラチドは PTH(1-34)とアミノ酸配列が同じであり、PTH(1-34)と同様に分解されて排泄されると考えられる。

- (2) 排泄率  
該当資料なし
- (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

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 心不全の患者(外国人)<sup>41)</sup>

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

### (2) 腎機能障害患者(外国人)<sup>42)</sup>

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

腎機能正常被験者、軽度~中等度及び重度の腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	腎機能正常 n=9	軽度及び中等度腎機能障害 n=12		重度腎機能障害 n=5	
			腎機能正常被 験者に対する比 (p 値)		腎機能正常被 験者に対する比 (p 値)
$C_{max}$ (pg/mL)	222.8	228.6	102.6% (0.98)	227.7	102.2% (0.99)
$AUC_{0-3}$ (pg·hr/mL)	317.6	317.3	99.9% (1.00)	426.2	134.2% (0.38)
$AUC_{0-t}$ (pg·hr/mL)	321.7	326.6	101.5% (1.00)	555.8	172.7% (0.12)
$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	438.8	473.4	107.9% (0.95)	827.4	188.6% (0.02)
$t_{1/2}$ (min)	68.4	70.6	103.2% (0.99)	121.3	177.3% (0.06)
CL/F (L/hr)	95.2	107.4	112.8% (0.87)	65.0	68.3% (0.59)
V/F (L)	163.4	154.8	94.8% (0.96)	154.5	94.6% (0.97)

最小二乗平均値

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

注 2) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 20  $\mu$ g 皮下投与である。

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 高カルシウム血症の患者[8.2、10.2 参照]

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

・骨ペーজেット病の患者

・原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者

・小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[9.7 参照]

・過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者

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

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

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

2.6 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 PTH はカルシウムの恒常性を調節するホルモンであり、本剤は PTH の活性部分である N 端側 34 個のアミノ酸配列[PTH(1-34)]と全く同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドである。そのため、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ある患者は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。

2.2 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の所見が認められたとの報告がある。(「VIII. 12. その他の注意」の項参照) しかし、本剤の投与を行った全臨床試験(中止した臨床試験を含む)においても骨肉腫の発現は認められず、ヒトとラットでは骨の生理が異なっていることから骨肉腫がヒトにおいても発症する可能性は低いと考えられるが、以下に示す骨肉腫発症のリスクが高いと考えられる患者については、本剤の投与を避けること。

・ 骨ペーজেット病の患者

骨ペーজেット病は、局所での骨リモデリングの異常により、骨微細構造の変化と骨の形態的な腫大・変形とそれに伴う局所骨強度の低下をきたす疾患である。また、この異常な骨代謝回転から、骨ペーজেット病の 0.7~1%において病巣部が悪性化し、骨肉腫にいたるとの報告がある<sup>23)</sup>。

・ 原因不明のアルカリフォスファターゼ(ALP)高値を示す患者

ALP は肝臓でのエネルギー代謝に関与するほか、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。肝臓の障害、又は骨折等明らかな骨疾患以外の原因不明の ALP 高値の患者は、腫瘍性の骨形成を示す骨肉腫や骨形成の亢進を伴う骨疾患(骨軟化症、転移性骨腫瘍、副甲状腺機能亢進症、くる病、骨肉腫、骨ペーজেット病等)を有する可能性がある。

- ・ 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者  
骨端線が閉じていない期間は生理的に骨代謝が活発な時期である。イヌ及びヒトにおいて成長期の骨の発達スピードと骨肉腫の発症の関連性を示唆する文献が報告されている<sup>24), 25), 26)</sup>。
  - ・ 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  
骨肉腫の危険因子として電離放射線の長期被曝が知られている<sup>27)</sup>。
- 2.3 原発性悪性骨腫瘍には、骨肉腫のほか、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫等がある。また、転移性(続発性)骨腫瘍は他の臓器の悪性腫瘍が骨に転移して腫瘍を形成したものである。本剤は骨芽細胞の分化促進により骨形成を促進させる作用があるため、細胞増殖疾患である骨腫瘍のある患者では症状が悪化するおそれがあるので、このような患者には本剤の投与は避けること。
- 2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患には、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、骨ページェット病等があり、いずれも骨の代謝異常を原因として生じる疾患である。本剤は骨代謝へ影響を及ぼすため、代謝性骨疾患の症状を悪化させるおそれがあるので、代謝性骨疾患を有する患者には本剤の投与は避けること。
- 2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験(3~100  $\mu$ g/kg)において、最低用量(3  $\mu$ g/kg)群で胎児数の減少(吸収胚)、及び5例中1例に全胚吸収が認められた。また、高用量(10~100  $\mu$ g/kg)群では、群の全例で膣出血及び全胚吸収が認められている。ウサギにおける血中カルシウムのベースラインはヒトや他の哺乳類よりもはるかに高く、その恒常性維持が異なっていることが知られており<sup>28)</sup>、本邦における用法及び用量ではヒトにおいて高カルシウム血症が持続する状態には陥りにくいと考えられる。しかし、妊婦においてPTHの上昇が持続することで、高カルシウム血症が生じ、流産や胎児死亡、胎児発育遅延などが生じることが報告されている<sup>29)</sup>。このため、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。
- 2.6 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けること。

### 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よう患者に指導すること。

・投与後 30 分程度はできる限り安静にすること。

・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。

[11.1.2 参照]

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

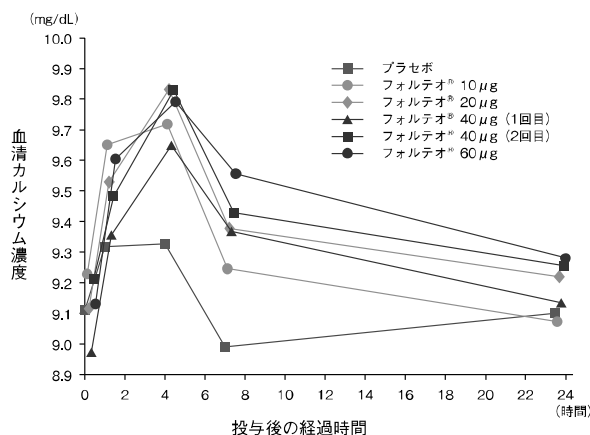
[2.1、10.2 参照]

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

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

(解説)

- 8.1 PTH は血管平滑筋拡張作用から血圧を低下させる作用が知られており、本剤使用時に一過性の急激な血圧低下をはじめ起立性低血圧やめまいが起こることがある。これらの事象が発現した場合には転倒や階段からの転落等の二次的な重大な事象につながる可能性があるため、本剤投与後 30 分程度はできる限り安静にするよう指導すること。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.2 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 2.1」の項参照) 国内外の臨床薬理試験において、本剤の投与により、血清カルシウム濃度は本剤投与後約 4~6 時間で最高濃度に達し、投与後 8~24 時間以内に投与前値に復することが示された[下図]。本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与 16 時間後以降の測定値を評価基準とすること。



本剤及びプラセボの単回皮下投与時の血清カルシウム濃度の推移

本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。



また、血清カルシウム値と測定時点を考慮の上、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。

8.3 本剤の投与により、起立性低血圧、めまいがあらわれることがある。国内臨床試験では、本剤との因果関係の否定できない浮動性めまいが 1/252 例(0.4%)認められている。

外国臨床薬理試験において認められた起立性低血圧の多くは、30  $\mu$ g よりも高用量において発現し、立位血圧測定時に頭がふらふらして立位を保てなかったもので、投与後 3~5 時間に発現し、5~15 分間持続した。また、その多くが仰臥位を保つことで回復した。

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すること。また起立性低血圧の症状が認められた場合は、横になるなどの対応を行うこと。

8.4 自己注射における一般的留意事項として設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.2 心疾患のある患者

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

#### 9.1.3 閉経前の骨粗鬆症患者

ステロイド性骨粗鬆症以外の閉経前骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない<sup>30)</sup>。

(解説)

9.1.1 外国臨床試験において本剤投与による血中尿酸値の上昇が認められており、国内第Ⅲ相臨床試験では他の臨床試験と同様、本剤 20  $\mu$ g 投与群において、血清尿酸の中央値の有意な増加が認められた。また、国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない高尿酸血症 3 例(2.2%)及び血中尿酸増加 3 例(2.2%)が認められている。これらの症例では、血中尿酸増加に関連して発現する可能性のある、痛風、関節痛及び尿路結石(腎、尿管、膀胱、尿道結石)の発現は認められなかった。しかし、尿路結石を有する患者における本剤の使用経験がないことから、尿路結石を有する患者及びその既往のある患者に本剤の投与を行う際は、注意深く観察しながら、慎重に投与すること。

9.1.2 PTH はアデニル酸シクラーゼを介した血管平滑筋弛緩作用による血圧低下作用を有し、心筋においては陽性変時作用及び陽性変力作用を有していることが報告されている<sup>31), 32)</sup>。従って、心疾患のある患者に対し本剤を投与する場合は十分に注意が必要である。

9.1.3 ステロイド性骨粗鬆症以外の閉経前骨粗鬆症患者への本剤の投与経験はなく、安全性及び有効性が確立していない<sup>30)</sup>。

閉経前の骨粗鬆症患者への使用については、リスクとベネフィットを鑑みて、ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合にのみ、臨床症状を十分に観察し、慎重に投与を行うこと。

(2)腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

定期的に腎機能検査を行うこと。

**9.2.1 重度の腎機能障害患者**

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

(解説)

9.2 国内第Ⅲ相試験において、本剤 20 μg 投与群において、クレアチニンクリアランス低下が認められている。プラセボ群においても同様の低下が認められたことから、これらのクレアチニンクリアランスの低下は加齢による経時的な腎機能低下を反映している可能性が高いと考えられるが、腎機能障害患者に対し本剤を投与する場合、定期的に腎機能検査を行い、慎重に投与すること。

9.2.1 腎機能障害を有する患者を対象とした外国臨床薬理試験において、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:31~75mL/min)に本剤 40 μg<sup>注)</sup>を単回皮下投与したとき、腎機能が正常な被験者(クレアチニンクリアランス:90mL/min 以上)と比べて薬物動態パラメータに有意な違いは認められなかったものの、重度の腎機能障害を有する患者(クレアチニンクリアランス:30mL/min 以下)では、腎機能が正常な被験者と比べて、血清中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)が約 1.73 倍、消失半減期(t<sub>1/2</sub>)が約 1.77 倍となり、血中からの本剤の消失の遅延が認められた(下表)<sup>42)</sup>。

PTH は腎から排泄され、細胞外のカルシウム濃度の恒常性に寄与していることが知られている。重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の消失に遅延が認められることがあるため、慎重に投与する必要がある。

注) 本剤の用法及び用量は、テリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20 μg 皮下投与である。

腎機能正常被験者、軽度～中等度及び重度の腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	腎機能正常 n=9	軽度及び中等度腎機能障害 n=12		重度腎機能障害 n=5	
		腎機能正常被験者 に対する比	p値	腎機能正常被験者 に対する比	p値
C <sub>max</sub> (pg/mL)	222.8	102.6%	0.98	102.2%	0.99
AUC <sub>0-3</sub> (pg·hr/mL)	317.6	99.9%	1.00	134.2%	0.38
AUC <sub>0-t</sub> (pg·hr/mL)	321.7	101.5%	1.00	172.7%	0.12
AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	438.8	107.9%	0.95	188.6%	0.02 (0.16) <sup>a</sup>
t <sub>1/2</sub> (min)	68.4	103.2%	0.99	177.3%	0.06 (0.09) <sup>a</sup>
CL/F (L/hr)	95.2	112.8%	0.87	68.3%	0.59 (0.16) <sup>a</sup>
V/F (L)	163.4	94.8%	0.96	94.6%	0.97

C<sub>max</sub> = 最高血中濃度、AUC = (血清中濃度-時間)曲線下面積、t<sub>1/2</sub> = 消失半減期、CL/F = 見かけの全身クリアランス、V/F = 見かけの分布容積

a 対数変換したパラメータを用いて p 値を算出

**【国内第Ⅲ相臨床試験における登録除外基準(抜粋)】**

以下のいずれかの基準にあてはまる腎機能障害を有する患者

- ・ 血清クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える場合
- ・ クレアチンクリアランスが 30mL/min を下回る場合
- ・ 治験責任医師又は治験分担医師が、臨床的に問題と考えられる腎機能障害を示していると判断した場合

(3)肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重度の肝機能障害患者**

臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されている。

(解説)

国内外における本剤の臨床試験では、以下に示すような重度の肝機能障害患者は症例登録対象外と設定していたため、重度の肝機能障害患者における有効性及び安全性の結果は得られていない。このため、重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、注意深く観察しながら、慎重に投与すること。

**【国内第Ⅲ相臨床試験における登録除外規準(抜粋)】**

以下のいずれかの基準にあてはまる肝機能障害を有する患者

- ・ AST、ALT、 $\gamma$ -GTP のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える場合
- ・ 総ビリルビンが 2.0mg/dL を超える場合
- ・ 臨床的に問題と考えられる肝機能障害を示していると判断される場合

(4)生殖能を有する者

**9.4 生殖能を有する者**

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

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」の項の解説を参照。

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

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」の項の解説を参照。

(6)授乳婦

**9.6 授乳婦**

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

(解説)

本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳中の女性への投与は避けること。

(7)小児等

**9.7 小児等**

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

(解説)

小児等及び若年者に対する安全性は確立されていない。骨端線が閉じていない患者では骨肉腫の発現リスクが高いと考えられているため、本剤の投与は行わないこと。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項の解説を参照)

(8)高齢者

**9.8 高齢者**

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

(解説)

国内及び外国第Ⅲ相臨床試験において、有害事象の発現については、年齢層(64歳以下、65～74歳、75歳以上)により発現率に若干の差異はあるものの、概して発現傾向に顕著な相違は認められなかった。しかし、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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.2参照]	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール [8.2参照]	血清カルシウム値が上昇することがある <sup>14)</sup> 。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.2参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

(解説)

#### <活性型ビタミンD製剤>

本剤と活性型ビタミンD製剤の併用により、相加的に血清カルシウムが増加するおそれがある。やむを得ず本剤と併用を行う際は、血中カルシウム濃度の上昇に十分注意し、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し速やかに診察を受けるように指導すること。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照)

#### <アルファカルシドール>

骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者を対象とした市販後臨床試験において、アルファカルシドールとの併用を避ける必要があると考えるほどの明らかな血清カルシウム値の上昇は認められなかった。(「Ⅴ. 5. (6)治療的使用」の項参照) ただし、本試験は投与期間、対象患者が限られているなどの限界が存在し、併用による影響が無いことを示すものではないため、アルファカルシドールとの併用時には、血中カルシウム濃度の上昇に十分注意し投与を行うこと。

#### <ジギタリス製剤>

血清カルシウム値の急激な上昇により、相乗的又は相加的にジギタリスの作用が増強し、ジギタリス中毒(不整脈、ショック等)を発症しやすくなることが知られている<sup>33), 34)</sup>。

国内外における臨床試験では、本剤とジギタリス製剤との併用によるジギタリス中毒症例は報告されていない。しかし、本剤は一過性の血清カルシウム上昇作用を有することから、ジギタリス製剤との併用時には、血清カルシウム上昇によるジギタリスの作用増強に十分注意し投与を行うこと。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(呼吸困難、血圧低下、発疹等)があらわれることがある。

###### 11.1.2 ショック(頻度不明)、意識消失(頻度不明)

ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。[8.1 参照]

#### (解説)

11.1.1 2013年11月30日までに集積された安全性関連情報を評価した結果、企業中核データシートにアナフィラキシーが追記されたことから、日本において追記することとなった。

本剤によると考えられるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショック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 ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒について、国内におけるテリパラチド製剤の使用による発現例が集積されていることから、今般、テリパラチド製剤としての共通の注意喚起が必要と判断し、追記することになった。

2017年12月時点の国内の市販後自発報告において、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失が認められた症例のうち、心停止、呼吸停止を来した症例は本剤では報告されていないが、テリパラチド製剤使用時にこれらの事象が発現する恐れがあるため、共通の注意喚起として追記を行った。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照) 以下に国内で、報告医より開示許可が得られた、「一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失」の2症例の概要を示す。

＜症例概要 1. (意識消失：重篤)＞

性 年齢	原疾患 (合併症)	副作用の発現状況、症状等の経過	
女性 80歳代	骨粗鬆症 (大腿部頸 部骨折、 慢性心不全)	投与開始日	本剤 20 $\mu$ g/日、投与開始。
		2日後	16:00 本剤投与後、気分不良、嘔気発現。血圧 79/48mmHg、脈拍 100 回/分。本剤を一時中止。下肢挙上にて観察。 16:30 気分不良回復・嘔気軽快。
		4日後 (発現日)	10:00 血圧 154/90mmHg、脈拍 78 回/分。気分不良なし。 15:05 血圧 83/57mmHg、脈拍 96 回/分。気分不良なし、嘔吐なし。本剤再開。 <u>15:10 声かけに反応なく、痛み刺激にも反応みられず、意識消失発現。</u> 血圧 76/54mmHg、脈拍 65 回/分、SpO2 99%となり低血圧発現。酸素マスク装着、心電図モニター装着、輸液施行。アセテート維持液 500mL 施行し、下肢挙上。 15:20 血圧 98/67mmHg、脈拍 71 回/分。声かけによる反応があった。発言数少ないがまばたきを開始した。意識消失から回復。 15:50 血圧 88/51mmHg、脈拍 69 回/分、SpO2 99%。 16:10 血圧 105/61mmHg、脈拍 68 回/分、SpO2 99%。 16:25 血圧 110/58mmHg、脈拍 85 回/分、SpO2 99%。酸素マスク・輸液終了した。 本剤投与処置：中止。
<p>既往歴：人工骨頭置換術</p> <p>以下の合併症・既往歴：なし</p> <p>倒れ発作(ドロップアタック)、息止め発作、心因性発作、パニック発作、血管迷走神経性発作、一過性脳虚血発作、頸動脈洞性失神、咳嗽失神、排尿性失神、てんかん、ナルコレプシー、水頭症、自律神経系疾患、脳血管疾患、パーキンソン病、AVブロックによるアダムス・ストークス症候群、器質的心疾患・心肺疾患、起立性低血圧、低血圧・失神・意識消失の家族歴、中心循環系の閉塞、チアノーゼ性心疾患、低酸素血症、過換気、過呼吸、窒息、糖尿病、低血糖/高血糖、回転性めまい、全身性アミロイドーシス、夜驚症、息こらえ、長期臥床、アルコール摂取歴、薬剤誤用歴</p>			
<p>併用薬：メナテトレノン、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、L-アスパラギン酸カリウム、シロスタゾール、フロセミド、ランソプラゾール、カンデサルタン シレキセチル</p>			

＜症例概要 2.(意識レベル低下:重篤)＞

性 年齢	原疾患 (合併症)	副作用の発現状況、症状等の経過	
女性 90 歳代	骨粗鬆症 (高血圧)	3 日前	血圧:125/76mmHg。
		<u>投与開始日</u> (発現日)	本剤 20 μg/日投与開始。本剤を打って 15～20 分程で意識レベル低下、血圧低下(90mmHg 台)、SpO2 低下を認める。救急搬送され数分後症状回復したが経過観察のため入院となる(2 日間)。本剤投与休止。  ＜発現時の状況＞目撃者：あり、事象発現時の記憶：なし、暗闇・疲労・空腹・長時間の起立・過度の労作・強い感情的反応などのその他環境的要因：なし、二次的損傷：なし、嘔吐・発汗・立ちくらみ・暗闇の兆候・発声・動悸・めまい・低体温症などの随伴症状：なし、24 時間以内の飲酒：なし。意識レベル低下、血圧低下、SpO2 低下ともに回復。
		2 日後	退院。夕方 2 回目の本剤投与を行い、著変なし。
		3 日後	3 回目の本剤投与。15～20 分後、再び意識レベル低下、血圧低下を認めるも経過観察のみで 5 分程で回復。  血圧：125/66mmHg。本剤投与中止。
<p>既往歴：大動脈弁逆流症(心エコー上 2°)、上室性期外収縮、高血圧、認知症、多発肝嚢胞、多発腎嚢胞、下肢血栓性静脈炎(2011 年)。 以下の合併症・既往歴:なし 失神、倒れ発作(ドロップアタック)、息止め発作、心因性発作、パニック発作、血管迷走神経性発作、一過性脳虚血発作、頸動脈洞性失神、咳嗽失神、排尿性失神、てんかん、ナルコレプシー/カタプレキシー、水頭症、自律神経系疾患、脳血管疾患、パーキンソン病、AV ブロックによるアダムス・ストークス症候群、起立性低血圧、中心循環閉塞(大動脈狭窄等)、低血圧・失神・意識消失の家族歴、盗血症候群、チアノーゼ性心疾患、低酸素血症、過換気、過呼吸、窒息、糖尿病、低血糖/高血糖、回転性めまい、全身性アミロイドーシス、夜驚症(幼少期)、息こらえ(幼少期)、長期臥床、アルコール摂取歴、薬剤誤用歴、尿毒症、脳梗塞、くも膜下出血、外傷</p>			
<p>併用薬：メマンチン塩酸塩、ファモチジン、リマプロスト アルファデクス、テルミサルタン、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠、ワルファリンカリウム、フロセミド、スピロラクトン</p>			



## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

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

◆副作用頻度一覧表等

国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)での副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
(本剤 20 μg/日投与及び全投与量(10, 20, 40 μg/日投与))(その1)

副作用の種類 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ( )内は副作用の発現症例率(%)		
	プラセボ群 (N=105)	フォルテオ群	
		20 μg/日投与 (N=175)	全投与量 (N=252)
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)			
乳癌	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害			
食欲不振	1(1.0)	0(0.0)	1(0.4)
高尿酸血症	0(0.0)	3(1.7)	3(1.2)
食欲減退	0(0.0)	0(0.0)	2(0.8)
精神障害			
神経過敏	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
神経系障害			
浮動性めまい	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
体位性めまい	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
頭痛	1(1.0)	2(1.1)	7(2.8)
傾眠	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
眼障害			
結膜出血	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
耳および迷路障害			
回転性めまい	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害			
ほてり	0(0.0)	0(0.0)	2(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
肺線維症	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
胃腸障害			
腹部不快感	0(0.0)	1(0.6)	2(0.8)
上腹部痛	0(0.0)	2(1.1)	2(0.8)
便秘	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
十二指腸潰瘍	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃炎	1(1.0)	0(0.0)	1(0.4)
悪心	3(2.9)	2(1.1)	7(2.8)
嘔吐	0(0.0)	1(0.6)	2(0.8)
肝胆道系障害			
肝機能異常	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
肝障害	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害			
紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪の障害	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
発疹	0(0.0)	1(0.6)	2(0.8)

MedDRA /J ver12.0

国内臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)での副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
(本剤 20 µg/日投与及び全投与量 (10, 20, 40 µg/日投与)) (その2)

副作用の種類 器官別大分類/副作用項目	発現症例数 ( )内は副作用の発現症例率(%)		
	プラセボ群 (N=105)	フォルテオ群	
		20 µg/日投与 (N=175)	全投与量 (N=252)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
関節炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
背部痛	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋痙縮	0(0.0)	1(0.6)	3(1.2)
筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
四肢痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
腎および尿路障害			
腎結石症	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
頻尿	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
熱感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
倦怠感	1(1.0)	0(0.0)	2(0.8)
予想外の治療反応 <sup>注1)</sup>	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
口渇	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
臨床検査			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.9)	1(0.6)	1(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.9)	1(0.6)	1(0.4)
血中クレアチニン増加	0(0.0)	2(1.1)	2(0.8)
血中カリウム増加	1(1.0)	1(0.6)	1(0.4)
血圧低下	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
血中尿素増加	0(0.0)	2(1.1)	3(1.2)
血中尿酸増加	0(0.0)	6(3.4)	9(3.6)
心電図ST部分下降	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
心電図T波振幅減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
好酸球数増加	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.0)	1(0.6)	1(0.4)
白血球数増加	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.9)	5(2.9)	5(2.0)
傷害、中毒および処置合併症			
処置後合併症 <sup>注2)</sup>	0(0.0)	1(0.6)	1(0.4)

MedDRA /J ver12.0

注 1) 投与後に爪の色が良くなったとして報告された症例

注 2) 投与後の動悸として報告された症例

## 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

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

#### 13.2 処置

特異的解毒剤はない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

(解説)

本剤の過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、及び頭痛等の発現が予想される。

外国市販後自発報告において、投薬過誤により、1回の投与でキット1本分を使用し、一過性の悪心、脱力/嗜眠及び低血圧を認めた症例が報告されている。

過量投与時の本剤特異的な対処方法は知られていない。過量投与が疑われる場合は投与中止、カルシウムとリンのモニタリング及び輸液などを行うこと。

なお、PTH 分泌過剰疾患である副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の腺腫、癌、過形成を原因とし、PTH が持続的に分泌されるために発症する疾患であり、本剤の1日1回の皮下投与によって副甲状腺機能亢進症様の病態を呈する可能性は非常に低いと考えられる。

これまでに過量投与による致死的な有害事象発現は報告されていない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

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

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

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

14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

14.1.1 外国第Ⅲ相臨床試験では、対象患者の約 60%は腹壁、約 40%は大腿部への皮下注射により投与を行った。投与部位による薬物動態の違いを検討した結果、腹壁に皮下注射するときと比べ大腿部に皮下注射したときに最高血中濃度のわずかな低下が認められた。しかしこの低下はわずかであり、腹壁、大腿部のいずれに皮下注射を行っても、本剤の有効性及び安全性に関して臨床上問題ないと考えられた。本剤の

投与を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部とし、広範に順序良く移動して投与を行うこと。

14.1.2～1.4.1.4 本剤の使用に当たっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書に記載されている手順及び注意を順守すること。なお、注射針を取り替えた場合でも感染症の原因となるおそれがあるため、1本を複数の患者に使用しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

Fischer 344 系ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められた。PTH は受容体を介して骨芽細胞に直接作用し、前駆細胞の分化を刺激する等の影響を及ぼすことから<sup>35)</sup>、ラットで認められた骨腫瘍は、本薬の骨芽細胞への作用に伴う骨組織の反応が長期間継続したことによって生じたものと考えられる。しかし、サルにおける長期投与試験において骨肉腫は認められなかったこと、本剤の投与を行った臨床試験、及び中止した臨床試験における本剤中止後 5 年間の追跡調査においても骨肉腫の発現は認められなかったことから、ラットで見られた骨に対する増殖骨病変はラット特有の骨の生理が関連していると考えられる<sup>36)</sup>。<sup>37)</sup>。よって、ヒトにおいて骨肉腫が発症する可能性は低いと考えられるが、本剤との関連性は不明であり、骨肉腫発症のリスクが高いと考えられる患者については、本剤の投与を避ける必要がある。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照)

60 歳以上の一般集団における骨肉腫の自然発症率は 100 万人年あたり約 4 件であり<sup>38)</sup>、外国での本剤の自発報告における報告割合もほぼ同程度と考えられている。また、本剤投与による骨肉腫発現のリスクを評価する目的で、イーライリリー・アンド・カンパニーは、米国及び欧州 5 カ国での骨肉腫新規発症例につき、発症前の本剤の投与歴についての調査を実施している。本研究は米国で本剤が承認された 2002 年に開始し、2011 年 9 月 30 日時点で米国の癌登録機関に登録された 1448 例の骨肉腫症例のうち、549 例の調査が完了しているが、本剤投与歴が確定している骨肉腫例は認められていない<sup>39)</sup>。

骨肉腫は ALP の異常高値、及び発現初期に局所の疼痛と腫脹を特徴とする疾患である。本剤投与中に患者の ALP 値の異常な上昇が認められたり、患者から疼痛・腫脹の訴えがあった場合は、レントゲン又は骨シンチグラフィ等による確認及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

安全性薬理試験として、下表の結果が得られた。

評価対象となる組織	動物種/系統/性別及び動物数	投与量(μg/kg)及び投与方法	特記すべき所見
心血管系	ラット SD 雄 4 例	0、3(実測値:検出下限未満)、 10(実測値は 4.3)、 30(実測値は 22.8)、 100、300、1000 単回皮下	22.8 μg/kg 以上の用量で拡張期圧、収縮期圧及び平均動脈血圧の有意な低下、心拍数の有意な上昇(対照群と比較し投与後 30 分の値は拡張期圧、収縮期圧及び平均動脈血圧でそれぞれ 18~29%、15~23%及び 16~25%の低下、心拍数は 12~31%の増加)。 4.3 μg/kg 以下の用量では心血管系パラメータ(拡張期圧、収縮期圧、平均動脈血圧、脈圧、心拍数)に対して有意な変化なし。
	イヌ ビーグル 雌 4 例	0、6 皮下	拡張期圧、収縮期圧及び平均動脈血圧の低下(ベースライン値と比較し最大でそれぞれ 10±3mmHg、18±4mmHg 及び 15±3mmHg の低下)。投与後 3~4 時間には統計学的有意差なし。 脈圧の低下(対照群と比較し最大で 24%の低下)。 左心室収縮(dP/dtmax)及び心拍数の増加(対照群と比較し最大でそれぞれ 43%及び 79%の増加)。左心室収縮作用が顕著であったのは投与後 4~5 時間までであり、心拍数の増加も投与 7 時間には有意ではなくなった。 いずれの変化も投与後 2 時間以内に最大作用を示した。 心電図(定性的評価)に変化なし。
	カニクイザル 雌 4 例、雄 4 例 (20 及び 40 μg/kg 群は各 3 例)	0、2、10、20、40 反復皮下 (3 カ月間)	心拍数、心電図(定量的評価)に影響なし。
	カニクイザル 雌 4 例、雄 4 例	0、0.5、2、10 反復皮下 (1 年間)	心拍数、心電図(定量的評価)に影響なし。
一般症状・ 中枢神経系	マウス CD-1 雄 10 例	0、10、30、100 皮下	100 μg/kg の用量まで一般状態(Irwin 法)、自発運動、ヘキソバルビタール(100mg/kg)誘発睡眠時間、電気刺激誘発痙攣域値、ペンチレンテトラゾール(80、90、100、110mg/kg)誘発痙攣域値、体温に変化なし。
呼吸器系	マウス CD-1 雄 10 例	0、10、30、100 皮下	一般状態(Irwin 法)において呼吸器系への影響を示唆する変化なし。
	カニクイザル 雌 4 例、雄 4 例 (20 及び 40 μg/kg 群は各 3 例)	0、2、10、20、40 反復皮下 (3 カ月間)	一般状態において呼吸器系への影響を示唆する変化なし。
	カニクイザル 雌 4 例、雄 4 例	0、0.5、2、10 反復皮下 (1 年間)	一般状態において呼吸器系への影響を示唆する変化なし。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種/ 系統/ 動物数/群	投与量(μg/kg)/ 投与経路/投与期間	概略の致死量 (μg/kg)	特記すべき所見
ラット Fischer344 雄 5 例 雌 5 例	0、100、300、1000 皮下/単回	雌雄とも >1000	投与約 15 分後の観察時に四肢の発赤(血管拡張)。 その他の所見なし。
ラット Fischer344 雄 5 例 雌 5 例	0、300 静脈内/単回	雌雄とも >300	投与直後に四肢の発赤(血管拡張)。 その他の所見なし。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/ 系統/ 動物数/群	投与量(μg/kg)/ 投与経路/投与期間	特記すべき所見
ラット Fischer344 雄 10 例 雌 10 例	0、10、30、100、300 皮下/6 週	<ラット 6 週> 骨形成↑、骨髓腔↓、赤血球及び白血球関連検査値↓、脾臓での髓外造血↑、脾臓重量↑、血清アルカリフォスファターゼ活性↑、血清総カルシウム及び血中イオン化カルシウム↑、カルシウムの尿中排泄量↑、血管拡張による耳介及び四肢の発赤、血清コレステロール↑、中性脂肪↑、精巣の軽微な変性変化、精巣重量↓、前立腺重量↓ 無毒性量は、雌で 10 μg/kg、雄では 10 μg/kg 未満
ラット Fischer344 雄 15 例 雌 15 例	0、10、30、100 皮下/6 カ月	<ラット 6 カ月> 骨形成↑、骨髓腔↓、赤血球及び白血球関連検査値↓、脾臓及び肝臓での髓外造血↑、脾臓重量↑、血清総カルシウム及び血中イオン化カルシウム↑、血清無機リン↑、アルカリフォスファターゼ活性↑、カルシウム及び無機リンの尿中排泄量↑、腎臓の多巢性石灰化、雌で下垂体重量↓、正常な性周期を示す雌動物数↓ 無毒性量は雌雄ともに 10 μg/kg
カニクイザル 雌 4 例 雄 4 例 (20、40 μg/kg 群は各 3 例)	0、2、10、20、40 皮下/3 カ月	(全用量)軽微から高度の用量相関性の海綿骨形成↑、血中イオン化カルシウムの一過性↑ (20 及び 40 μg/kg 群雌)腎の体重比重量↑
カニクイザル 雌 4 例 雄 4 例	0、0.5、2、10 皮下/1 年	海綿骨↑、血中イオン化カルシウムの一過性↑ 腎臓の病理組織学的変化 無毒性量: 2 μg/kg

↑:増加、上昇、亢進 ↓:減少

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類を用いる *in vitro* 試験(マウスリンパ腫由来細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験)及び *in vivo* 試験(マウス小核試験)の一連の試験において、テリパラチドは遺伝毒性を示さなかった。

## (4) がん原性試験

動物種/ 系統/ 動物数/群	投与量(μg/kg)/ 投与経路/投与期間	特記すべき所見
ラット Fischer344 雄 60 例 雌 60 例	0、5、30、75 皮下/2 年	雌雄ともに大腿骨及び椎骨で骨量が用量反応的かつ顕著に増加し、さらに限局性骨芽細胞過形成、骨腫、骨芽細胞腫、骨肉腫などの過形成性及び腫瘍性の骨病変が用量反応性に認められた。骨組織以外の腫瘍発生率に増加はみられなかった。
ラット Fischer344 雌 60 例又は 30 例	0、5、30 皮下/6、20、24 ヶ月	引き続き実施した追加試験では、投与期間かつ用量に依存して骨肉腫が生じることが明らかになった。 5μg/kg の用量でテリパラチドを 20 ヶ月間投与しても骨肉腫発生は見られなかった。
カニクイザル (卵巣切除) 30 例	0、5 皮下/18 ヶ月+休薬 3 年	海綿骨の増加が投与期間終了時に認められたが、腫瘍性病変あるいは限局性の増殖性病変は、投与期間終了時及び 3 年間休薬期間終了時ともに認められなかった。

## (5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種/ 系統/ 動物数/群	投与量(μg/kg)/ 投与経路/投与期間	特記すべき所見
雄受胎能	ラット 雄 CD 20 例	0、30、100、300 皮下/交配前 4 週～交配終了まで (計約 7 週)	特になし
雌受胎能及び 初期胚発生	ラット 雌 CD 20 例	0、30、100、300 皮下/交配前 2 週～妊娠 6 日まで	特になし
胚・胎児発生	マウス 雌 CD-1 27～30 例	0、30、225、1000 皮下/妊娠 6～15 日まで	マウス胚・胎児発生に関する試験の 225μg/kg 以上の用量群で胎児の骨格異常又は変異の発現頻度にわずかな増加が見られたが、いずれの骨格所見にも統計学的有意差はなく背景データの範囲内の発現頻度であるか、あるいは対照群との発現頻度の差がごくわずかであり、テリパラチド投与との関連性は明らかではなかった。
	ラット 雌 CD 20～25 例	0、30、225、1000 皮下/妊娠 6～17 日まで	雌雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験(30～300μg/kg)、ラット胚・胎児発生に関する試験(30～1000μg/kg)において、特記すべき影響は認められなかった。
	ウサギ 雌 NZ White 5 例 (非 GLP)	0、3、10、30、100 皮下/妊娠 7～19 日まで	全群で血中イオン化カルシウムが妊娠 7 及び 19 日(100μg/kg 群は妊娠 7 日のみ検査実施)ともに上昇した。全例で用量反応性の体重減少が認められ、30 及び 100μg/kg 群では食餌量も減少した。10μg/kg 以上の用量群では全胚吸収が全例で認められた。3μg/kg 群でも吸収胚数及び胚・胎児死亡率は著しく増加した。生存胎児が得られた 3μg/kg 群(全胎児数:14 例/4 腹)では、胎児の体重、外表及び骨格所見にテリパラチド投与によると考えられる変化は認められなかった。
出生前・出生後	ラット 雌 CD 24～25 例	0、30、225、1000 皮下/妊娠 6 日～授乳 20 日まで	F <sub>0</sub> 母動物の一般毒性及び生殖能に毒性はみられなかった。 F <sub>1</sub> 世代では、主な所見として軽度の体重増加抑制が 225μg/kg 群の雌で、また体重増加抑制及び自発運動量低下が 1000μg/kg 群の雌雄で認められた。



(6) 局所刺激性試験

反復投与試験(ラットを用いた6週間、6ヵ月間及び2年間のがん原性試験、並びにサルを用いた3ヵ月間及び1年間の反復投与試験)において、投与部位に刺激性を示す兆候は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

サル腎所見に関する特別試験

試験の種類	動物種/ 動物数/群	投与量( $\mu$ g/kg)/ 投与経路/投与期間	特記すべき所見
サル腎所見に関する特別試験	カニクイザル雌 (卵巣非切除) 投与期間終了時剖検群: 2~5例 休薬期間終了時剖検群: 2~3例	0、40 皮下/4ヵ月+休薬3ヵ月	4ヵ月間投与により生じた腎臓の病理組織学的変化が、3ヵ月間の休薬により軽減した。また、投与した8例中1例で腎不全の症状が認められたものの、本動物の腎機能は休薬によりほぼ正常に回復した。
	カニクイザル雌 (卵巣切除) 19~22例	0、1、5 皮下/18ヵ月又は12ヵ月+休薬6ヵ月	腎臓における病理組織学的変化は何らみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤: フォルテオ皮下注キット 600  $\mu$ g

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: テリパラチド(遺伝子組換え)

### 2. 有効期間

24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

2~8°Cで保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

##### 20.1 保存時

本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8°Cで遮光保存すること。

##### 20.2 使用日数

本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。

本剤の使用後は、注射針を取り外した状態で、直ちに冷蔵庫(2~8°C)に保管すること。保存時には本剤の凍結を避け、一度凍結した製剤は使用せず廃棄すること。

キットには 28 日分の薬が入っている。使用開始から 28 日以上経過した本剤は、たとえわずかに薬剤が残っていても廃棄すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

(日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: [www.lillymedical.jp](http://www.lillymedical.jp) へ掲載)

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2002 年 11 月 26 日(米国)

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	2010年7月23日
承認番号	22200AMX00874
薬価基準収載年月日	2010年9月17日
販売開始年月日	2010年10月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更追加等の年月日	変更前	変更後
2011年5月20日	【用法及び用量】 通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20 $\mu$ gを皮下に注射する。なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。	【用法及び用量】 通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20 $\mu$ gを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

下線部：変更箇所

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2019年12月11日に、医薬品医療機器等法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

8年間：2010年7月23日から2018年7月22日（終了）

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番号	レセプト電算処理 システム用コード
フォルテオ皮下注 キット600 $\mu$ g	2439400G1020	2439400G1020	1200713020101	622007102

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) 社内資料：日本人及び外国人における単回投与試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.2.1）		
2) 社内資料：外国人閉経後骨粗鬆症患者における第Ⅱ相試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.7）		
3) 社内資料：日本人閉経後骨粗鬆症患者における第Ⅱ相臨床試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.1）		
4) 社内資料：日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相臨床試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.2）		
5) Miyauchi A, et al.: Bone. 2010; 47(3): 493-502	(20580870)	(OST02894)
6) 社内資料：外国人閉経後骨粗鬆症女性患者におけるブリッジング対象試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.3）		
7) Neer RM, et al.: N Engl J Med. 2001; 344(19): 1434-1441	(11346808)	(OST00763)
8) 社内資料：外国人原発性骨粗鬆症男性患者における臨床試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.4）		
9) Orwoll ES, et al.: J Bone Miner Res. 2003; 18(1): 9-17	(12510800)	(OST02701)
10) 社内資料：外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者における臨床試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.6）		
11) Obermayer-Pietsch BM, et al.: J Bone Miner Res. 2008; 23(10): 1591-1600	(18505369)	(OST02730)
12) 社内資料：外国人重症閉経後骨粗鬆症女性患者におけるアレンドロネートとの比較試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.3.5）		
13) McClung MR, et al.: Arch Intern Med. 2005; 165(15): 1762-1768	(16087825)	(OST02149)
14) Nakano M, et al.: 臨床薬理. 2013; 44(5): 395-403		(OST30370)
15) Hock JM: J Musculoskel Neuron Interact. 2001; 2: 33-47	(15758475)	(OST02871)
16) Jilka RL: Bone. 2007; 40: 1434-1446	(17517365)	(OST02872)
17) Sato M, et al.: Endocrinology. 1997; 138(10): 4330-4337	(9322947)	(OST02873)
18) Segre GV, et al.: J Clin Invest. 1981; 67(2): 449-457	(7007437)	(OST02874)
19) Bringhurst FR, et al.: Am J Physiol. 1988; 255(6 Pt 1): E886-893	(3202165)	(OST02875)
20) Murray TM, et al.: Endocr Rev. 2005; 26(1): 78-113	(15689574)	(OST02876)
21) Dagaard H: Danish Medical Bulletin. 1996; 43(3): 203-215	(8813452)	(OST02877)
22) Liao S, et al.: Amino Acids. 2010; 38(5): 1595-1605	(19894098)	(OST02878)
23) Hadjipavlou A, et al.: Cancer. 1992; 70(12): 2802-2808	(1451058)	(OST02879)
24) Withrow SJ, et al.: Clin Orthop Related Res. 1991; 270: 159-168	(1884536)	(OST02880)

- |   |            |            |
|---|------------|------------|
| 25) Tjalma RA: J Natl Cancer Inst. 1966; 36(6): 1137-1150   | (5221997)  | (OST02881) |
| 26) Cotterill SJ, et al.: Pediatr Blood Cancer. 2004; 42(1): 59-63  | (14752796) | (OST02882) |
| 27) Longhi A, et al.: Cancer Treat Rev. 2006; 32(6): 423-436  | (16860938) | (OST02883) |
| 28) Buss SL, et al.: Miner Electrolyte Metab. 1984; 10(2): 127-132  | (6700564)  | (OST02867) |
| 29) Graham EM, et al.: J Reprod Med. 1998; 43(5): 451-454   | (9610470)  | (OST02886) |
| 30) Saag KG, et al.: Arthritis Rheum. 2009; 60(11): 3346-3355   | (19877063) | (OST02817) |
| 31) Mok LLS, et al.: Endocr Rev. 1989; 10(4): 420-436   | (2693082)  | (OST02887) |
| 32) Pang PKT In: Massry SG, Fujita T. eds. : New Actions of Parathyroid<br>Hormone. Plenum Press. 1989; 127-135 |            | (OST02888) |
| 33) Bower JO, et al.: JAMA. 1936; 106(14): 1151-1153  |            | (OST02889) |
| 34) Nola GT, et al.: Am Heart J. 1970; 79(4): 499-507   | (5418023)  | (OST02890) |
| 35) Dempster DW, et al.: Endocr Rev. 1993; 14(6): 690-709   | (8119233)  | (OST02891) |
| 36) Li XJ, et al.: Cell Mater. 1991; Suppl1: 25-35  |            | (OST02892) |
| 37) Kimmel DB, et al.: Academic Press. 1996; 671-690  |            | (OST02893) |
| 38) Harper KD, et al.: J Bone Miner Res. 2007; 22(2): 334   | (17129179) | (OST02700) |
| 39) Andrews EB, et al.: J Bone Miner Res. 2012; 27(12): 2429-2437   | (22991313) | (OST30166) |
| 40) Soen S, et al.: Curr Med Res Opin. 2017; 33(11): 2049-2056  | (28699789) | (OST30366) |
| 41) 社内資料：外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験(2010 年 7 月<br>23 日承認, CTD 2.7.6.2.7)   |            |            |
| 42) 社内資料：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物<br>相互作用(2010 年 7 月 23 日承認, CTD 2.7.6.2.6)                                    |            |            |

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 2002 年に米国イーライリリー社が FDA より承認を取得して以来、欧米を中心に世界各国で発売されている。

本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

#### 【効能又は効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

#### 【用法及び用量】

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

なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること。

主な海外での承認・発売状況(2020 年 11 月現在)は以下のとおりである。

国名	米国	欧州	オーストラリア
販売名	Forteo	Forsteo	Forteo
発売会社	Eli Lilly	Eli Lilly	Eli Lilly Australia Pty Limited
販売開始年	2002 年	2003 年	2003 年
剤形	注射剤 (使い捨てのペン型キット製品)	注射剤 (使い捨てのペン型キット製品)	注射剤 (使い捨てのペン型キット製品)
含量(規格)	600 $\mu$ g(2.4mL 製剤)	600 $\mu$ g(2.4mL 製剤)	600 $\mu$ g(2.4mL 製剤)
効能又は効果	(1) 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性、又は、既存の骨粗鬆症治療では効果不十分又は不耐性の患者の治療 (2) 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性、又は、既存の骨粗鬆症治療では効果不十分又は不耐性の患者の骨量増加 (3) 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性、又は、既存の骨	(1) 骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療 (2) 継続的な全身性グルココルチコイド投与に関連した骨折の危険性の高い女性及び男性の骨粗鬆症の治療	(1) 骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療 (2) グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療

	粗鬆症治療では効果不十分又は不耐性の患者の治療		
用法及び用量	推奨用量は1日1回20 $\mu$ gの皮下投与である。 本剤の24ヵ月を超えての投与は、骨折リスクの高い状態が続いている場合、又は骨折リスクの高い状態に戻った場合にのみ考慮すること。	本剤の推奨用量は20 $\mu$ gを大腿部又は腹部に1日1回皮下投与することである。 本剤の投与期間上限は24ヵ月である。	推奨用量は1日1回20 $\mu$ gの皮下投与である。 本剤の投与期間上限は24ヵ月である。

## 2. 海外における臨床支援情報

### <妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.4 生殖能を有する者

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

##### 9.5 妊婦

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

##### 9.6 授乳婦

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

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2020年9月)

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	<i>Pediatric Use –</i> The safety and effectiveness of FORTEO have not been established in pediatric patients. Pediatric patients are at higher baseline risk of osteosarcoma because of open epiphyses.
欧州の SPC (2020年11月)	<i>Paediatric population and young adults with open epiphyses –</i> The safety and efficacy of FORSTEO in children and adolescents less than 18 years has not been established. FORSTEO should not be used in paediatric patients (less than 18 years), or young adults with open epiphyses.



## 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

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: [www.lillymedical.jp](http://www.lillymedical.jp)

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

