市販直後調査
2023年1月～2023年7月

2023 年 1 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
872439

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤
アバロパラチド酢酸塩注射剤
オスタバロ®皮下注カートリッジ1.5mg
OSTABALO® Subcutaneous Injection Cart 1.5mg

剤形	水性注射剤（カートリッジ剤）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg：1 カートリッジ（0.75 mL）中 アバロパラチド酢酸塩 1.765 mg（アバロパラチドとして 1.5 mg）	
一般名	和名：アバロパラチド酢酸塩（JAN） 洋名：Abaloparatide Acetate（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	2022 年 8 月 31 日
	薬価基準収載年月日	2022 年 11 月 16 日
	販売開始年月日	2023 年 1 月 30 日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ TEL：0120-189-315　　FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ　https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

本 IF は 2022 年 11 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－

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，「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 IF3 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「XII.参考資料」，「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……3
3. 製品の製剤学的特性……3
4. 適正使用に関して周知すべき特性……4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……4
6. RMPの概要……5

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名……6
2. 一般名……6
3. 構造式又は示性式……6
4. 分子式及び分子量……6
5. 化学名(命名法)又は本質……6
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……8
2. 有効成分の各種条件下における安定性……9
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……9

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形……10
2. 製剤の組成……10
3. 添付溶解液の組成及び容量……11
4. 力価……11
5. 混入する可能性のある夾雑物……11
6. 製剤の各種条件下における安定性……11
7. 調製法及び溶解後の安定性……12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……12
9. 溶出性……12
10. 容器・包装……12
11. 別途提供される資材類……12
12. その他……12

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……13
2. 効能又は効果に関連する注意……13
3. 用法及び用量……13
4. 用法及び用量に関連する注意……15
5. 臨床成績……16

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……80
2. 薬理作用……80

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……94
2. 薬物速度論的パラメータ……98
3. 母集団(ポピュレーション)解析……99
4. 吸収……99
5. 分布……100
6. 代謝……100
7. 排泄……101
8. トランスポーターに関する情報……102
9. 透析等による除去率……102
10. 特定の背景を有する患者……102
11. その他……104

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……105
2. 禁忌内容とその理由……105
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……106
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……106
5. 重要な基本的注意とその理由……106
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……107
7. 相互作用……110
8. 副作用……111
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……116
10. 過量投与……116
11. 適用上の注意……116
12. その他の注意……117

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …… 118
2. 毒性試験 …… 120

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 122
2. 有効期間 …… 122
3. 包装状態での貯法 …… 122
4. 取扱い上の注意 …… 122
5. 患者向け資材 …… 122
6. 同一成分・同効薬 …… 122
7. 国際誕生年月日 …… 122
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 …… 123
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 …… 123
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 …… 123
11. 再審査期間 …… 123
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 123
13. 各種コード …… 123
14. 保険給付上の注意 …… 124

XI. 文献

1. 引用文献 …… 125
2. その他の参考文献 …… 127

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 128
2. 海外における臨床支援情報 …… 130

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 …… 132
2. その他の関連資料 …… 132

略　語　表

略 語	略 語 内 容
ADL	日常生活動作
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCt	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	骨型アルカリ性ホスファターゼ
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BMI	体格指数
Ccr	クレアチニンクリアランス
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CTX	1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	チトクロムP450
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法
EC_{50}	50%効果濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
HDPE	高密度ポリエチレン
HEK293	ヒト胎児腎臓由来の株化細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go related gene）
hPTH	ヒト副甲状腺ホルモン
hPTHrP	ヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白質
IC_{50}	50%阻害濃度
ITT	割付けられたすべての被験者集団（Intention-To-Treat）
LOCF	時系列データの欠測に最直前のデータを補完する方法 （*Last Observation Carried Forward*）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	オステオカルシン

OCT	有機カチオントランスポーター
OVX	卵巣摘除
P1CP	1 型 プロコラーゲン-C-プロペプチド
P1NP	1 型 プロコラーゲン-N-プロペプチド
PK	薬物動態
PTH	副甲状腺ホルモン
QTc	補正 QT
SD	標準偏差
SE	標準誤差
$t_{1/2}$	消失半減期
TRACP-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
V2	中心コンパートメントの分布容積
V3	末梢コンパートメントの分布容積
YAM	若年成人平均値

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1)骨粗鬆症と治療

骨粗鬆症による骨折は、脊椎、大腿骨近位部、橈骨等で生じやすいことが知られている。椎体骨折は疼痛を来すだけでなく、脊柱後弯が強くなると日常生活動作(activity of daily living:ADL)、消化器・呼吸器系の機能等にも影響を及ぼす[1)]。また、大腿骨近位部骨折は寝たきりの原因となり、生命予後を悪化させる[1)]。

骨粗鬆症では、ひとたび骨折を起こすと他の部位の骨折リスクも上昇することが知られており[2)]、特に骨折発生後1年以内に再骨折のリスクが高いことが報告されている[3)]。これらのことから、骨粗鬆症治療では初回の骨折の予防(一次骨折予防)に加え、骨折した患者の次の骨折(二次骨折)を予防することで、骨折の連鎖を起こさないことが重要である。

(2)オスタバロ®とは

オスタバロ®皮下注カートリッジ1.5㎎(一般名:アバロパラチド酢酸塩、以下、本剤)は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を適応症とした自己注射製剤である。本剤は生体本来の副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)が有する骨量増加作用を増強させることを目的として、Ipsen 社がヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白質(human parathyroid hormone-related protein:hPTHrP)の N 末端から34個のアミノ酸配列の一部を改変して創薬した hPTHrP(1-34)アナログ製剤である。

本剤は、本邦では帝人ファーマ株式会社が、海外では Radius 社が Ipsen 社からライセンス供与を受け開発した。米国では「骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症」を効能又は効果として、2017年4月28日に承認を取得している(一般名:アバロパラチド(abaloparatide)、商品名:TYMLOS™)。海外における骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第III相試験(BA058-05-003試験:ACTIVE 試験)において、プラセボ群に比べて投与18ヵ月の新規椎体骨折並びに非椎体骨折の発生等を抑制したことが確認されている[4,5)]。また、ACTIVE 試験の終了後にアレンドロン酸ナトリウム水和物(以下、アレンドロネート)を24ヵ月投与した臨床試験(BA058-05-005試験:ACTIVE 延長試験)において、プラセボ投与終了後のアレンドロネートによる治療群に比べて新規椎体骨折、非椎体骨折の発生等を抑制したことが確認されている[6)]。

本邦では、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第III相試験(ITM-058-301試験:ACTIVE-J試験)において、18ヵ月間のオスタバロ®の投与により主要評価項目である最終時の腰椎(L1-L4)の骨密度が増加し、プラセボ群に対する優越性が検証された[7,8)]。承認プロセスにおいては、国内第III相試験(ACTIVE-J試験)と海外第III相試験(ACTIVE試験)の結果は同様と考えられたため、ACTIVE試験の骨折発生率のデータを外挿し、また効果の持続性を検討した試験(ACTIVE 延長試験)、腎機能障害患者での薬物動態試験及びQT/QTc間隔に対する影響試験のデータも外挿して評価された。以上の成績に基づき、オスタバロ®皮下注カートリッジ3 mgとして製造販売承認申請を行い、2021年3月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」

の効能又は効果で製造販売承認を取得した。その後、2022年8月に剤形追加として「オスタバロ®皮下注カートリッジ1.5 mg」の製造販売承認を取得した。

なお、海外において、米国では、2022 年 12 月 20 日「骨折の危険性の高い男性骨粗鬆症」の適応について追加承認取得、また、欧州においても、「骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症」を効能又は効果として、Radius 社が 2022 年 12 月 12 日承認を取得している（商品名：ELADYNOS®）。

（3）オスタバロ®インジェクター

本邦では、オスタバロ®は電動式注入器（オスタバロ®インジェクター）を用いて患者が自己注射する。

骨粗鬆症治療剤は服薬を継続することにより治療効果が期待される。しかしながら、骨粗鬆症は自覚症状があまりなく、患者自身が治療効果を実感しにくいことなどから、服薬アドヒアランスが低いことが知られている[9)]。オスタバロ®インジェクターは、治療アドヒアランスや継続率向上を期待して開発されたオスタバロ®専用の電動式注入器である。自己注射時にはオスタバロ®インジェクターの液晶画面に操作手順を表示する。また、投与履歴や累計投与回数、製剤カートリッジの交換等のお知らせの表示、冷所保管忘れ等のアラートを通知する機能なども備え、オスタバロ®インジェクターは患者による自己注射操作とその管理をサポートする。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1)オスタバロ®はヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白質(hPTHrP)の N 末端から 34 個のアミノ酸配列の一部を改変して創薬したアナログ製剤である。 (「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2)骨芽細胞の PTH/PTHrP 受容体の RG 型に選択的に作用することが示唆された(*in vitro*)。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3)骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者の骨形成マーカーが、オスタバロ®群でプラセボ群と比較して投与開始後 1、3、6、12、18 ヵ月時点で有意に高いことが示された。骨吸収マーカーは 3、6、12 ヵ月時点で有意に高いことが示されたが 1、18 ヵ月時点では有意差は認められなかった。
「V. 5. (4) 1) ② 海外第III相試験(BA058-05-003 試験、ACTIVE 試験)」の項参照)

(4)骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者の投与開始後 18 ヵ月までの新規椎体骨折発生率が、オスタバロ®群でプラセボ群と比較して有意に低いことが検証され、最初の非椎体骨折発生までの期間に有意な延長が認められた。
「V. 5. (4) 1) ② 海外第III相試験(BA058-05-003 試験、ACTIVE 試験)」の項参照)

(5)骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の腰椎骨密度の最終時の変化率が、オスタバロ®群でプラセボ群と比較して有意に高いことが検証され、大腿骨近位部骨密度の最終時の群間差は 4.26%
(95%信頼区間 3.27～5.25)であった。
(「V. 5. (4) 1) ① 国内第III相試験(ITM-058-301 試験、ACTIVE-J 試験)の項参照)

(6)オスタバロ®投与終了後のアレンドロネートによる継続治療により、プラセボ投与終了後のアレンドロネートによる治療群と比較して、ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 25 ヵ月及び 43 ヵ月までの新規椎体骨折発生率が有意に低く、最初の非椎体骨折発生までの期間に有意な延長が認められた。
(「V. 5. (4) 1) ③持続性検討試験(海外 BA058-05-005 試験、ACTIVE 延長試験)」の項参照)

(7)重大な副作用はアナフィラキシー(頻度不明)、主な副作用は悪心、浮動性めまい、高カルシウム尿症(5%以上)、動悸、紅斑、高カルシウム血症、頭痛、筋痙縮、尿中カルシウム/クレアチニン比増加、無力症(1～5%未満)であった。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

(8)本剤の適用にあたっては、一過性の急激な血圧低下に伴う起立性低血圧、めまい、動悸、頻脈、意識消失、転倒等があらわれることがあるので留意すること。
(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

「オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg」は、アバロパラチドとして 1.5 mg が充填されているカートリッジを専用の電動式注入器 （オスタバロ®インジェクター*）を用いて、1 日 1 回皮下投与し、18 ヵ月まで治療可能な製剤である。 （「IV. 1. 剤形」の項参照）

＊：オスタバロ®インジェクターは、骨粗鬆症の治療薬「オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg」及び「JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針」を取り付けて使用する、皮下投与用の電動式注入器である。

管理医療機器 ： 医薬品・ワクチン用注入器、
認証番号 ： 302AABZX00057000
製造販売業者 ： PHC 株式会社

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、 参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I. 6. RMP の概要 」 の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和 4 年11月 15 日保医発 1115 第 9 号） （「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
起立性低血圧 アナフィラキシー	高カルシウム血症 骨肉腫 心血管系の事象	腎機能障害患者への投与 男性患者への投与
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動: ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動: ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査(心血管系の事象)
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動: ・電子添文、患者向医薬品ガイド、及び取扱説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動: ・市販直後調査による情報提供

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

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg

(2) 洋名

OSTABALO®Subcutaneous Injection Cart 1.5mg

(3) 名称の由来

オスタバロ®（OSTABALO®）は骨粗鬆症を示す「Osteoporosis」の「OST」、「Abaloparatide」の「ABALO」から由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アバロパラチド酢酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Abaloparatide Acetate（JAN）

Abaloparatide（INN, USAN）

(3) ステム

ペプチド：-tide

3. 構造式又は示性式

(Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-Leu-Arg-Arg-Arg-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Aib-Lys-Leu-His-Thr-Ala-NH_2)・$xC_2H_4O_2$

Aib: 2-methylalanine

4. 分子式及び分子量

分子式 ： $C_{174}H_{300}N_{56}O_{49}$・$xC_2H_4O_2$

分子量 ： 3960.59（遊離塩基として）

5. 化学名（命名法）又は本質

アバロパラチド酢酸塩は、34 個のアミノ酸残基からなるアバロパラチドの酢酸塩である。アバロパラチドはヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白質（hPTHrP）類縁体で、hPTHrP のアミノ酸配列の 1~34 番目に相当し、そのうち 22、23、25、26、28、29、30、31 及び 34 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Glu、Leu、Glu、Lys、Leu、2-methylAla、Lys、Leu 及び Ala-NH_2 に置換されている合成ペプチドである。

Ⅱ.名称に関する項目

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

記号番号 ： ITM-058（治験成分記号）

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

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
アセトニトリル	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	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 ： 9.51

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の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
長期保存試験 注1)		−20℃	アルミニウム袋入り HDPE 製ボトル	60 ヵ月	規格内
加速試験 注1)		5℃	アルミニウム袋入り HDPE 製ボトル	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度 注1)	25℃, 60%RH	アルミニウム袋入り HDPE 製ボトル	6 ヵ月	3 ヵ月まで規格内、6 ヵ月目で類縁物質の増加により、規格外となった。
	光及び温度 注2)	25℃, 60%RH 注3)	無色ガラス製ボトル HDPE 製ボトル	3 日	規格内

注 1）測定項目 ： 性状、酢酸、類縁物質、水分、定量、微生物限度、エンドトキシン
注 2）測定項目 ： 性状、類縁物質、水分、含量
注 3）総照度 ： 120 万 lx·h 以上、総近紫外放射エネルギー：200 W·h/m^2 以上

3. 有効成分の確認試験法，定量法

＜確認試験法＞

(1) 液体クロマトグラフィー

(2) 質量分析法

＜定量法＞

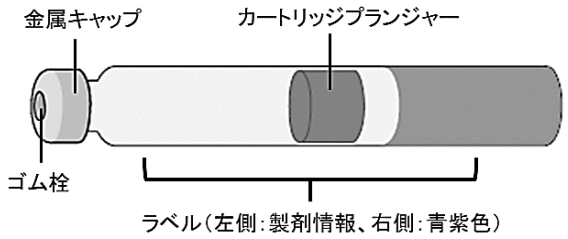
液体クロマトグラフィー

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤（カートリッジ剤）

(2) 製剤の外観及び性状

外観	＜ガラス製カートリッジ＞ 
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH　　：4.7～5.5

浸透圧比　：約 0.5（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無 ： 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販売名	オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg
有効成分	1 カートリッジ（0.75 mL）中 アバロパラチド酢酸塩 1.765 mg（アバロパラチドとして 1.5mg）
添加剤	酢酸ナトリウム水和物　3.81 mg フェノール　3.75 mg 氷酢酸　0.57 mg

(2) 電解質等の濃度
該当資料なし

(3) 熱量
該当資料なし

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
原薬由来の類縁物質等

6. 製剤の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			
長期保存試験	5℃	成り行き	カートリッジ *	18ヵ月	規格内（試験継続中）
加速試験	25℃	60%RH	カートリッジ 1)	6ヵ月	3ヵ月まで規格内、6ヵ月目で不純物増加及び含量低下により規格外となった。
苛酷試験	40℃	75%RH	カートリッジ 1)	3ヵ月	1ヵ月目で不純物増加及び含量低下により規格外となった。
光安定性試験	5℃	成り行き	カートリッジ 1)	総照度として120万lx·h以上、総近紫外放射エネルギーとして200 W·h/m^{2}以上	規格内
温度サイクル試験	5℃	成り行き	カートリッジ 1)	14日間 2)	規格内

1）：プランジャーストッパー及びクリンプキャップを施したガラス製カートリッジ
2）：5℃保存から30分間室温に戻し再度5℃で保存（試験A）、又は30分間室温に戻し注射針を1回着脱して再度5℃で保存（試験B）を14日間繰り返した。

＜測定項目＞
長期保存試験及び加速試験 ： 性状、pH、純度試験、フェノール、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量
苛酷試験及び光安定性試験 ： 性状、pH、純度試験、フェノール、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、含量
温度サイクル試験
試験A ： pH、採取容量、フェノール、保存効力、摺動性
試験B ： 性状、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、純度試験

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

0.75 mL（1カートリッジ）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プランジャーストッパー　：ゴム
クリンプキャップ　：ゴム、アルミニウム
カートリッジ　：ガラス（無色透明）

11. 別途提供される資材類

オスタバロ®インジェクター（電動式注入器）

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

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

（解説）

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施された海外第III相試験（BA058-05-003試験）[5)]で、本剤の有効性と安全性が認められ、さらに女性及び男性の骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象に実施された国内第III相試験（ITM-058-301 試験）[7,8)]でも同様に本剤の有効性と安全性が認められた。これらの臨床試験の結果を踏まえて、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において本剤のベネフィットが得られると考えられたため、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を本剤の効能又は効果と設定した。

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、大腿骨頚部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

（解説）

本剤は、臨床試験結果より、骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対して本剤の骨折抑制効果が得られていると考えられ、骨折の危険性の高い骨粗鬆症の治療に用いられるのが適切と考える。日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準等に記載されている、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者であることを判断する上で重要と考えられる危険因子を、他の同様の適応症を持つ骨粗鬆症治療剤に準じて「本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頚部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。」と設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。

（解説）

本剤は専用の注入器を用いて使用すること。

本剤の注射部位は腹部とし、投与毎に注射部位を変えること。（「VIII.11.適用上の注意」の項参照）

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

（解説）

1) 投与方法

日本人の閉経後健康被験者を対象とした国内第I相試験（ITM-058-003 試験）[10]で本剤 80 μg を 1 日 1 回、7 日間皮下投与したところ、投与後速やかに吸収された後、速やかに消失し、血漿中アバロパラチドの累積は認められなかった。次いで、骨折の危険性の高い日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象として実施した国内第II相試験（ITM-058-004 試験）[11]で、本剤 80 μg を 1 日 1 回、48 週間皮下投与したところ、投与後速やかに吸収された後、速やかに消失し、投与開始後 36 週でも血漿中アバロパラチドの累積は認められなかった。また、国内 ITM-058-004 試験 [11]と海外 BA058-05-003 試験 [5]の薬物動態を比較したところ、両試験の共通用量である 80 μg のみかけの全身クリアランス（CL/F）（平均値±SD）について、両試験における SD の範囲は互いの平均値を含んでいた。加えて、海外併合母集団薬物動態解析より算出された海外 BA058-05-003 試験 [5]における 80 μg の反復皮下投与後の薬物動態の 90%予測区間に、国内 ITM-058-004 試験 [11]で得られた 80 μg の反復皮下投与後の濃度値を重ね合わせたところ、日本人骨粗鬆症患者におけるアバロパラチド濃度の大部分は、外国人骨粗鬆症患者の薬物動態推移から得られた 90%予測区間の範囲にあった。これらのことから、日本人骨粗鬆症患者と外国人骨粗鬆症患者の薬物動態に大きな違いはないと考えた。以上の結果から、海外と同じ 1 日 1 回の投与方法を採用した。

2) 投与用量

海外第II相試験（BA058-05-002 試験）[12]では、本剤 20 μg、40 μg 若しくは 80 μg を 24 週間にわたり閉経後骨粗鬆症患者に投与した結果、主要評価項目である腰椎（L1-L4）骨密度に用量依存的な増加が認められた。また、本剤 80 μg の安全性が確認された。海外 BA058-05-003 試験 [5]では、本剤 80 μg、プラセボ、又はテリパラチド 20 μg を、1 日 1 回、18 ヵ月にわたり閉経後骨粗鬆症患者に投与した。その結果、主要評価項目である新規椎体骨折発生の相対リスクは、本剤群でプラセボ群と比較して有意に低かった。また、副次評価項目である腰椎（L1-L4）骨密度の最終時の変化率は、本剤群でプラセボ群と比較して有意に大きかった。国内 ITM-058-004 試験 [11]と国内 ITM-058-301 試験 [7,8]の結果からも同様に本剤 80 μg の有効性が認められ、さらに安全性プロファイルも海外臨床試験と類似していたことから、80 μg を臨床推奨用量として設定した。

3) 投与期間

米国では、Radius 社が「骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症」の効能・効果での承認を取得している（一般名：アバロパラチド、商品名：TYMLOS™）。TYMLOS™の用法・用量は、「80 μg のアバロパラチドを 1 日 1 回、皮下投与する」であり、PTH 製剤としての累積投与期間の上限は 2 年である。海外 BA058-05-003 試験 [5]でのアバロパラチドの投与期間は 18 ヵ月であったが、アバロパラチドは類薬と同様の安全性プロファイルと判断されたため、アバロパラチドの投与期間の上限は米国におけるテリパラチドの投与期間と同じ 2 年と設定された。

国内 ITM-058-301 試験[7,8]と海外 BA058-05-003 試験[5]で、骨粗鬆症患者に本剤の 80 μg を 18 ヵ月にわたって投与した結果、安全性に問題は認められなかった。また、本邦での本剤の臨床試験の最長投与期間は 18 ヵ月であることから、投与期間の上限を 18 ヵ月とした。

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及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[15.2.1、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 18 ヵ月を超えないこと。また、18 ヵ月の投与終了後、再度 18 ヵ月の投与を繰り返さないこと。

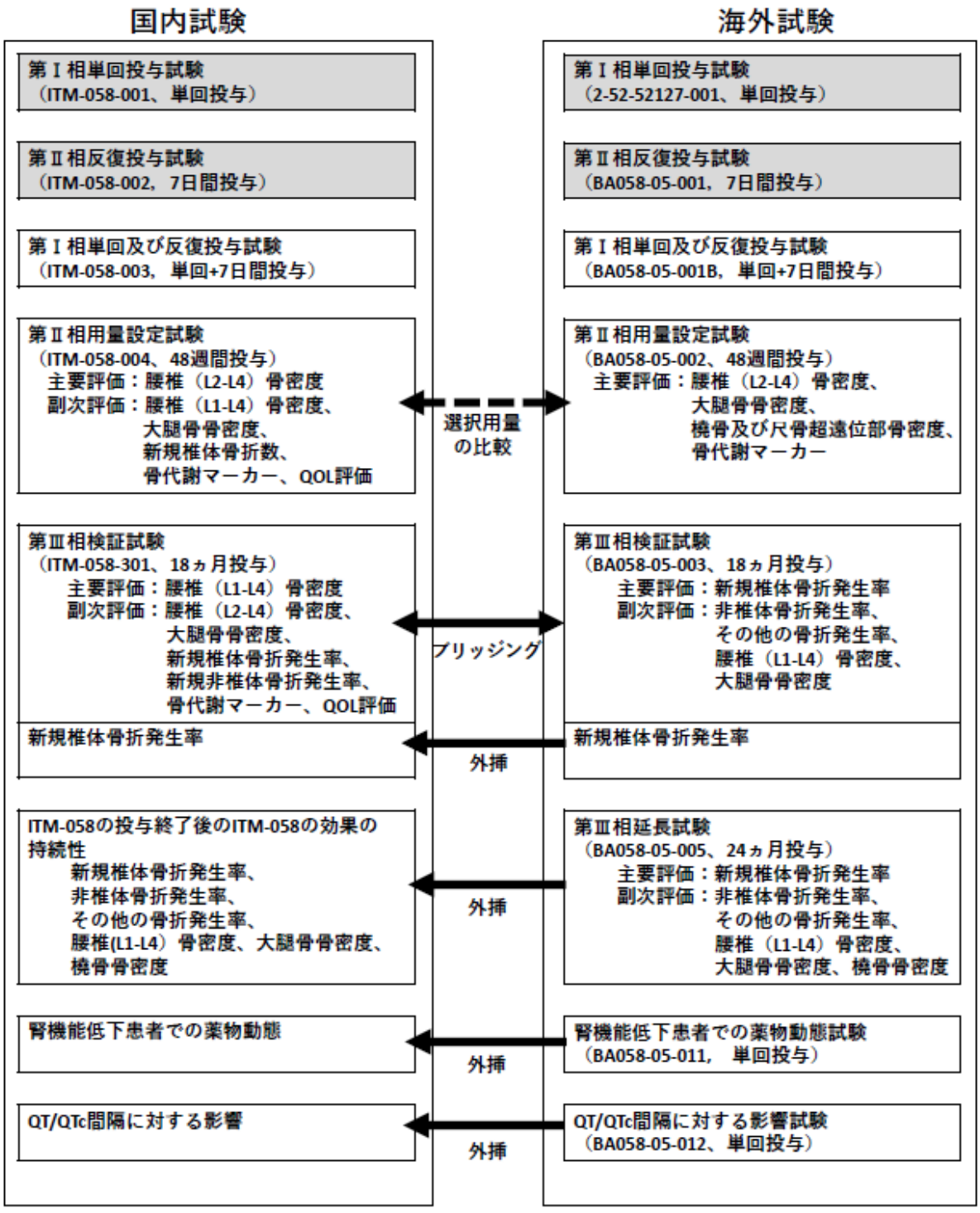
7.3 テリパラチド製剤の投与経験がある患者に本剤を投与した臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。[15.2.1、15.2.2 参照]

(解説)

国内臨床試験において、本剤は 18 ヵ月を超えて投与した時の安全性が確立しておらず、また、本剤の投与を一時中断したのち再投与する場合においても合計の投与期間が 18 ヵ月を超えるべきではないと判断し、用法及び用量に関連する注意を設定した。さらに、他のヒト副甲状腺ホルモン製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していないことから、その旨を「用法及び用量に関連する注意」に記載し、注意喚起することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ



■の試験では、凍結乾燥製剤を使用し、それ以外の試験では液剤を使用した。

Ⅴ. 治療に関する項目

1）国内臨床試験（評価資料）

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の 用法・用量	対象	製剤 (投与器)	目標 被験者数 資料区分
第I相	ITM-058-001[13)] ・単回投与時の安全性及び薬物動態の検討 ・単回投与時の薬力学的作用の探索的検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増 並行群間比較	本剤 2,10,20,40,80,120 μg 又は プラセボを 単回投与	55～75 歳 閉経後健康女性	凍結乾燥製剤	計 48 例 評価資料
第I相	ITM-058-002[14)] ・反復投与時の安全性及び薬物動態の検討 ・反復投与時の薬力学的作用の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増 並行群間比較	本剤 10,20,40,80 μg 又はプラセボを 1 日 1 回, 7 日間投与	55～75 歳 閉経後健康女性	凍結乾燥製剤	計 40 例 評価資料
第I相	ITM-058-003[10)] ・単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 ・反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	＜step1＞ 本剤 80 μg 又はプラセボを 単回投与 ＜step2＞ 本剤 80 μg 又はプラセボを 1 日 1 回, 7 日間投与	55～75 歳 閉経後健康女性	液剤 (ペン型注入器)	計 22 例 評価資料
第II相	ITM-058-004[11)] ・48 週間反復投与時の有効性及び安全性並びに用量反応性の検討 ・薬物動態の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 40,80 μg 又はプラセボを 1 日 1 回, 48 週間 自己注射	55～85 歳 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者	液剤 (ペン型注入器)	各群 50 例 評価資料
第III相	ブリッジング試験 ITM-058-301[7,8)] ・18 ヵ月反復投与時の有効性及び安全性の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 80 μg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 ヵ月間 自己注射	55～85 歳 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者	液剤 (電動式注入器)	本剤群 130 例 プラセボ群 65 例 評価資料

いずれの試験も、治験薬は腹部へ皮下投与した。

2)海外臨床試験

凍結乾燥製剤を使用した第 I 相試験 2 試験を参考資料、それ以外の 6 試験を評価資料とした。

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の 用法・用量	対象	製剤 (投与器)	目標 被験者数 資料区分
第I相	2-52-52127-001[15)] ＜Part A＞ 単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討 ＜Part B＞ 皮下投与時の絶対的生物学的利用率の算出	＜Part A＞ 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増 並行群間比較 ＜Part B＞ 無作為化 非盲検 2 期クロスオーバー	＜Part A＞ 本剤 2,5,7.5,10,15,20,40,60,80,100 μg 又はプラセボを単回投与 ＜Part B＞ 本剤 15 μg を単回投与 本剤 2.5 μg を単回静脈内投与	55～75 歳 健康成人男性及び閉経後健康女性	凍結乾燥製剤	＜Part A＞ 計 72 例 ＜Part B＞ 計 16 例 参考資料
第I相	BA058-05-001[16)] ・反復投与時の安全性及び忍容性の検討 ・反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 5,20,40,80 μg 又はプラセボを 1 日 1 回, 7 日間投与	50～80 歳 閉経後健康女性	凍結乾燥製剤	計 40 例 参考資料
第I相	BA058-05-001B[17)] ・反復投与時の安全性及び忍容性の検討 ・反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 80,100,120 μg 又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間投与	50～80 歳 閉経後健康女性	液剤 (ペン型注入器)	計 40 例 評価資料
第I相	BA058-05-011[18)] ・腎機能障害被験者での薬物動態及び薬力学的作用の検討 ・安全性及び忍容性の検討	非盲検 並行群間比較	本剤 80 μg を単回投与	正常, 軽度, 中等度又は高度腎機能障害被験者	液剤 (ペン型注入器)	計 32 例 評価資料
第I相	BA058-05-012[19)] ・QT/QTc 間隔に対する影響検討	無作為化 部分的二重盲検 実薬(モキシフロキサシン)及びプラセボ対照 4 期クロスオーバー	本剤 80、240 μg(最大耐量)又はプラセボ、単回投与 モキシフロキサシンを単回経口投与	健康成人 男女	液剤 (インスリン用シリンジ)	計 56 例 評価資料

Ⅴ. 治療に関する項目

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の 用法・用量	対象	製剤 (投与器)	目標 被験者数 資料区分
第II相	BA058-05-002[12)] ・24 週間反復投与時の骨代謝マーカー及び骨密度を指標とした有効性の検討 ・24 週間反復投与時の安全性の検討 ・48 週間反復投与時の長期安全性の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 20、40,80 μg 又はプラセボ、若しくはテリパラチドを 1 日 1 回、24 週間自己注射(テリパラチドは非盲検) 累計 48 週間自己注射	55～85 歳 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者	液剤 (ペン型注入器)	各群 45 例 評価資料
第III相	ブリッジング対象試験 BA058-05-003[5)] ・18 ヵ月反復投与時の有効性及び安全性の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	本剤 80 μg 又はプラセボ、若しくはテリパラチドを 1 日 1 回、18 ヵ月間自己注射(テリパラチドは非盲検)	50～85 歳 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者	液剤 (ペン型注入器)	各群 800 例 評価資料
第III相	BA058-05-005[6)] ・BA058-05-003 試験で本剤 80 μg 又はプラセボの投与が完了した被験者にアレンドロネート 70 mg を週 1 回、24 ヵ月間反復投与したときの安全性及び有効性の確認	実薬単群 非盲検 延長試験	本剤使用せずアレンドロネート 70 mg を週 1 回, 24 ヵ月間経口投与	50～85 歳 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者	—	1,600 例 評価資料

2-52-521271-001 試験 Part B を除き、モキシフロキサシン及びアレンドロネート以外の治験薬は腹部へ皮下投与した 。

(2) 臨床薬理試験

1)国内第I相単回投与試験(ITM-058-001 試験)[13)]

閉経後健康女性 48 例を対象としたプラセボ対照、二重盲検比較試験により、本剤(2、10、20、40、80、120 μg)の単回皮下投与時の安全性及び薬物動態を検討した。本試験では、凍結乾燥製剤を用いた。副作用は36/48 例(75.0%)に110 件認められ、重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

本剤で認められた副作用は、32/36 例(88.9%)で、5/36例(13.9%)以上に認められた副作用は、注射部位紅斑が22/36 例(61.1%)、嘔吐が10/36 例(27.8%)、起立性低血圧及び白血球数増加が各7/36(19.4%)、悪心、熱感、リンパ球数減少、好中球数増加が各6 /36例(16.7%)、体位性めまいが5/36例(13.9%)であった。また、プラセボ群における副作用は、4/12例(33.3%)に認められ、尿中白血球陽性3/12例(25.0%)、下痢、注射部位紅斑、尿中細菌検出、頭痛が各1/12例(8.3%)であった。

注意 ： 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

2)国内第I相反復投与試験(ITM-058-002 試験)[14)]

閉経後健康女性 40 例を対象としたプラセボ対照、 二重盲検比較試験により、本剤(10、20、40、80 μg)を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討した 。本試験では、凍結乾燥製剤を用いた。副作用は 27/40 例(67.5%)に 94 件認められ、重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

本剤による副作用は、21/32例(65.6%)で、4/32例(12.5%)以上に認められた副作用は、頭痛9/32例(28.1%)、注射部位紅斑 6/32例(18.8%)、嘔吐、熱感、注射部位血腫が各5/32例(15.6%)、起立性低血圧4/32例(12.5%)であった。また、プラセボ群における副作用は、6/8例(75.0%)で、下痢、注射部位血腫が各3/8例(37.5%)、血中トリグリセリド増加が2/8例(25.0%)、関節痛、筋骨格痛が各1/8例(12.5%)であった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

3)国内第I相単回及び反復投与試験(ITM-058-003 試験)[10)]

閉経後健康女性 22 例を対象に、プラセボ対照、二重盲検比較試験により、ペン型注入器を用い安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。本試験は、本剤 80 μg を単回皮下投与(Step 1)、本剤 80 μg を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与(Step 2)、本剤 20 μg、40 μg、及び 80 μg を漸増法で、それぞれ 1 日 1 回、7 日間ずつ計 21 日間反復皮下投与(Step 3)の 3 つの Step で構成された(各 Step 本剤群 8 例、プラセボ群 3 例、計 11 例)。なお、嘔吐が発現した被験者数が Step 2 で 1 例であったため、あらかじめ定めた手順に従い、Step 3 へは移行せず、Step 1, 2 の 22 例で試験を終了した。

重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。副作用は、単回投与である Step 1 では本剤群で 2/8 例(25.0%)に 3 件、頭痛、起立性低血圧、悪心が各 1/8 例(12.5%)であった。また、プラセボ群では1/3 例(33.3%)に2 件、あくび、血中カルシウム減少が各 1/3 例(33.3%)であった。Step 2 では、本剤群で 6/8 例(75.0%)に 13 件、頭痛 3/8 例(37.5%)、体位性めまい、動悸、起立性低血圧、下痢、嘔吐、筋骨格痛、熱感が各 1/8 例(12.5%)であった。また、プラセボ群で 2/3 例(66.7%)に 5 件で、頭痛 2/3 例(66.7%)、下痢、悪心が各 1/3 例(33.3%)であった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

4）海外第I相漸増反復投与試験（BA058-05-001B 試験）[17)]

閉経後健康女性 30 例を対象に、プラセボ対照、二重盲検比較試験を、ペン型注入器を用い本剤（80、100、120、160 μg）を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したときの安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討した。

副作用は136件に認められた。投与群別では、プラセボ群（6例）に25件、80 μg 群（8例）に27件、100 μg 群（8例）に16件、及び120 μg 群（8例）に68件であった。また、発現件数の多かった副作用は、本剤群では、注射部位紅斑30件、頭痛20 件、悪心10 件、注射部位内出血及び浮動性めまい各7 件、筋痙縮6 件、背部痛5 件、嘔吐3 件であった。また、プラセボ群では、注射部位紅斑13件、注射部位内出血7 件であった。なお、中止に至った副作用は、本剤120 μg 群で1 例（嘔吐）に認められたが、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

以上の結果から、本剤において、80 μg及び100 μgにおいて忍容性に問題はなかった。なお、120 μg群の1例が嘔吐により試験を中止し、120 μgの投与量で悪心4/8例(50.0%)の発現割合が高かったため、あらかじめ規定した用量移行基準により次投与量（160 μg）への移行は実施しなかった。

注意 ： 本邦で承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

5)海外第I相試験(BA058-05-012 試験)[19)]

男性及び女性健康被験者 55 例を対象に、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー、単施設試験を実施した。本剤 80 μg(臨床用量)及び 240 μg(最大耐量)を単回皮下投与、並びにモキシフロキサシン 400 mg(非盲検)を単回経口投与したときの QT 間隔を心拍数で補正した Fridericia 式による補正 QT 間隔及び被験者ごとに補正した QT 間隔(QTcI)に及ぼす影響を検討した。なお、心電図は、ホルター12 誘導心電図記録計を用いて測定した。

その結果、本剤 80 及び 240 μg 投与による心拍数増加が認められたが、QTcI 間隔のベースラインからの変化量の推定値の本剤 80 又は 240 μg 投与時とプラセボ投与時との差の調整済み平均値とその 90%CI を算出した結果、いずれの測定時点でも 90%CI の上限は 10 ms を下回った。

副作用は115件に認められた。投与群別では、プラセボ群(51例)に5例(9.8%)、本剤 80 μg 群(52例)に19例(36.5%)、240 μg 群(52例)に36例(69.2%)、及びモキシフロキサシン400 mg 群(50例)に6例(12.0%)であった。発現割合が高かった副作用は、本剤群において、注射部位紅斑 29例(27.9%)、頭痛 23例(22.1%)、注射部位そう痒感及び悪心が各13例(12.5%)であった。また、プラセボ群で注射部位紅斑 3例(5.9%)、モキシフロキサシン群で悪心 4例(8.0%)であった。なお、重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。

本試験において、本剤は、健康な男女に80 及び240 μg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

注意:本邦で承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1)国内第II相試験(ITM-058-004 試験)[11)]

項　目	内　容
目的	48 週間投与時の有効性、安全性、用量反応性、及び薬物動態の検討
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
試験方法	本剤(40 μg 又は 80 μg)又はプラセボを、ペン型注入器を用いて 1 日 1 回反復皮下投与した。 基礎治療薬としてカルシウム 610 mg/日とビタミン D_3 400 IU/日、マグネシウム 30 mg/日を投与した。 投与期間 :48 週間
対象	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者 治験薬投与症例数 160 例(プラセボ群 53 例、本剤 40 μg 群 54 例、本剤 80 μg 群 53 例)
主な選択基準	・43 歳以降に閉経し、同意取得時に閉経後 3 年以上経過した 55～85 歳の女性 ・歩行可能な外来患者 ・二重エネルギーX 線吸収測定法(DXA)により、腰椎骨密度の評価が可能な患者 ・下記の①～③のいずれかに該当する骨折の危険性の高い患者 ① 腰椎骨密度が若年成人平均値(YAM)の 80%未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する ② 腰椎骨密度が YAM の 70%以下又は-2.5SD 以下かつ年齢が 65 歳以上 ③ 腰椎骨密度が YAM の 65%未満
主な除外基準	・内分泌性、栄養性、薬物性、不動性、先天性などの続発性骨粗鬆症の可能性がある患者 ・骨軟化症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍の骨転移、骨パジェット病、線維性骨異形成症、強直性脊椎炎、脊椎血管腫、脊椎カリエス、化膿性脊椎炎の既往又は合併を有する患者 ・Ca や骨代謝に影響を与える薬剤の使用歴のある患者 ・悪性腫瘍の既往歴がある患者 ただし、10 年以上前に適切な処置を受け、再発がみられない患者は組入れ可とした。 ・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 ・下記に該当した患者 ・25-(OH)ビタミン D の濃度が、10 ng/mL 未満 ・whole-副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)が臨床検査測定機関の基準値上限を超える ・ 血清中補正 Ca 値が 10.5 mg/dL 以上 ・ 以下の推算式による推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR)が 30 mL/min/1.73m^2 未満 $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ ・ALP が臨床検査測定機関の基準値上限を超える

評価項目	**＜主要評価項目＞** 腰椎(L2-L4)骨密度の最終時の変化率 **＜副次評価項目＞** ・ 投与開始後 12、24、48 週の腰椎(L2-L4)骨密度の変化率 ・ 投与開始後 12、24、48 週及び最終時の腰椎(L1-L4)骨密度、大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頚部骨密度の変化率 ・ 投与開始後 1、2、6、12、24、36、48 週及び最終時の骨代謝マーカーの変化率ほか
解析計画	**＜各解析対象集団の定義＞** 1. 最大の解析対象集団(FAS:Full Analysis Set) 無作為化された被験者のうち、少なくとも一回の治験薬の投与があり投与後の評価が存在する被験者の集団を、最大の解析対象集団とする。 2. 治験実施計画書適合集団(PPS:Per Protocol Set) 無作為化された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反のない被験者の集団を、治験実施計画書適合集団とする。 3. 安全性解析対象集団 無作為化された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもある被験者の集団を安全性解析対象集団とする。 **＜主要評価項目＞** 腰椎(L2-L4)骨密度の最終時の変化率(以下、最終時変化率)について、投与群を因子、割付け因子である仮登録前検査時の腰椎(L2-L4)骨密度を共変量とする共分散分析を用い、投与群ごとに最終時の腰椎(L2-L4)骨密度の調整済み平均値(最小二乗平均値)とその標準誤差(SE)を算出した。さらに、各群間比較には多重性を考慮して以下の Step 1～Step 3 の閉手順に従い、腰椎(L2-L4)骨密度の最終時変化率の群間差の調整済み平均値(最小二乗平均値)とその 95%CI、及び対比較に対する検定結果の p 値を示した。有意水準は片側 2.5%とした。 Step 1:プラセボ群と本剤 80 μg 群の対比較を行う Step 2:Step 1 の結果が有意であれば、プラセボ群と本剤 40 μg 群の対比較を行う Step 3:Step 2 の結果が有意であれば、本剤 80 μg 群と本剤 40 μg 群の対比較を行う **＜副次評価項目＞** 腰椎(L2-L4 及び L1-L4)骨密度、大腿骨近位部骨密度及び大腿骨頚部骨密度について、投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出し、各群間差とその 95%CI を求めた。 骨代謝マーカー(P1NP、P1CP、BAP、OC、CTX、TRACP-5b)について、投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出した。 **＜安全性＞** 有害事象について、治験薬及び治験機器との因果関係別、重篤度別、重症度別、及び発現時期別の発現被験者数、発現割合、及び発現件数を投与群別に算出した(MedDRA/J Ver. 16.0 を使用)。

結果

＜主要評価項目＞

腰椎（L2-L4）骨密度の最終時変化率の共分散分析の結果は下表のとおりであった。また、各投与群の群間比較を閉手順により段階的に行った結果、プラセボ群との対比較で本剤 80 μg 群及び本剤 40 μg 群のいずれも検定結果は $p < 0.001$ であり、有意差が認められた。また、本剤 80 μg 群と本剤 40 μg 群の対比較でも検定結果は $p < 0.001$ であり、有意差が認められ、プラセボと比較して本剤の用量依存的な増加が認められた。

腰椎（L2-L4）骨密度の最終時変化率の共分散分析の結果[%]（FAS）

投与群	n	最小二乗平均±SE	群間差[*1]	p 値[*2]	群間差[*3]	p 値[*4]
プラセボ	49	0.50±0.69	－	－	－	－
本剤 40 μg	50	7.12±0.68	6.62	< 0.001	－	－
本剤 80 μg	49	12.03±0.69	11.52	< 0.001	4.91	< 0.001

投与群及び性別を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎（L2-L4）骨密度を共変量とした共分散分析

*1：本剤-プラセボ

*2：本剤 vs.プラセボ

*3：本剤 80 μg-本剤 40 μg

*4：本剤 80 μg vs.本剤 40 μg

結果

＜副次評価項目＞

1. 腰椎(L2-L4)骨密度の変化率

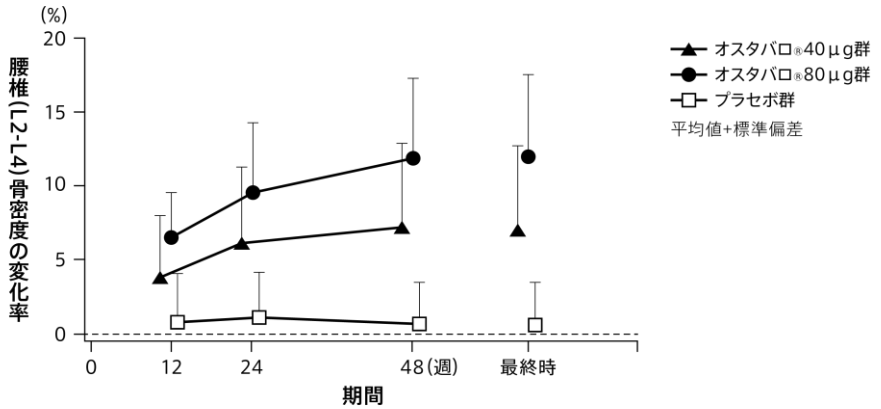
投与開始前からの腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)は、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群では増加した。

腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)について、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の群間差及び 95%CI は、12 週時 2.49% (1.04, 3.94)、24 週時 3.22% (1.23, 5.21)、48 週時 4.68% (2.39, 6.97)、最終時 4.81% (2.58, 7.04)であり、腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)は用量に応じて増加した。

腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(FAS)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	46	0.77±3.28	―	―
	本剤 40 μg	50	4.04±3.99	3.26	1.78, 4.75
	本剤 80 μg	46	6.53±3.08	5.76	4.44, 7.07
24 週	プラセボ	48	1.09±3.10	―	―
	本剤 40 μg	49	6.25±5.04	5.16	3.47, 6.85
	本剤 80 μg	48	9.47±4.82	8.38	6.74, 10.03
48 週	プラセボ	46	0.76±2.69	―	―
	本剤 40 μg	48	7.22±5.69	6.46	4.64, 8.29
	本剤 80 μg	47	11.90±5.56	11.14	9.34, 12.95
最終時	プラセボ	49	0.50±3.01	―	―
	本剤 40 μg	50	7.17±5.59	6.67	4.87, 8.46
	本剤 80 μg	49	11.98±5.59	11.48	9.67, 13.29

腰椎(L2-L4)骨密度の変化率の推移(FAS)



症例数				
オスタバロ®40μg群	50	49	48	50
オスタバロ®80μg群	46	48	47	49
プラセボ群	46	48	46	49

結果

2. 腰椎(L1-L4)骨密度の変化率

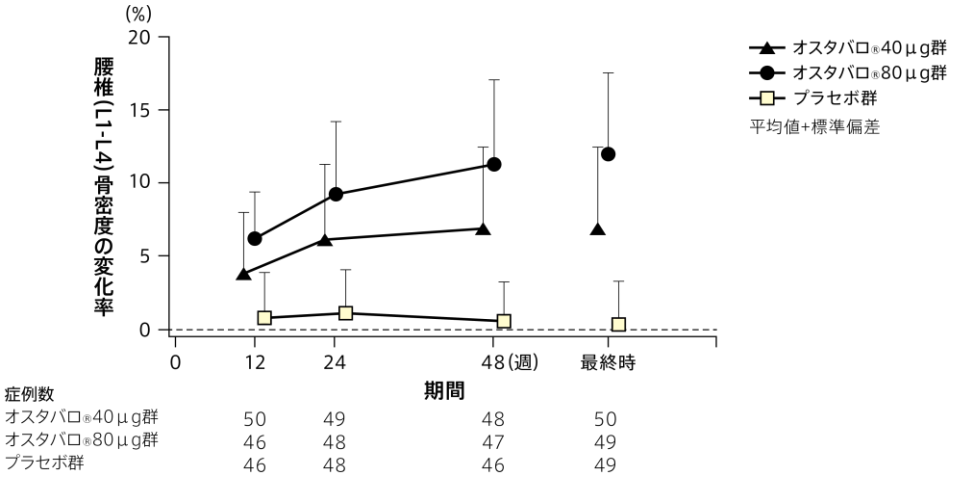
投与開始前からの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)は、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群では増加した。

腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)について、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の群間差及び 95%CI は、12 週時 2.38%(0.90, 3,87)、24 週時 2.99%(1.00, 4.98)、48 週時、4.46%(2.18, 6.73)最終時 4.60%(2.36, 6.83)であった。腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値)は用量に応じて増加した。

腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(FAS)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	46	0.85±3.05	―	―
	本剤 40 μg	50	3.95±4.07	3.10	1.63, 4.56
	本剤 80 μg	46	6.33±3.17	5.48	4.19, 6.77
24 週	プラセボ	48	1.13±2.89	―	―
	本剤 40 μg	49	6.31±4.97	5.18	3.54, 6.82
	本剤 80 μg	48	9.30±4.90	8.17	6.54, 9.81
48 週	プラセボ	46	0.60±2.67	―	―
	本剤 40 μg	48	7.02±5.55	6.43	4.64, 8.21
	本剤 80 μg	47	11.48±5.62	10.88	9.07, 12.70
最終時	プラセボ	49	0.35±2.98	―	―
	本剤 40 μg	50	7.02±5.46	6.66	4.91, 8.42
	本剤 80 μg	49	11.61±5.72	11.26	9.42, 13.09

腰椎(L1-L4)骨密度の変化率の推移(FAS)



結果

3. 大腿骨近位部骨密度の変化率

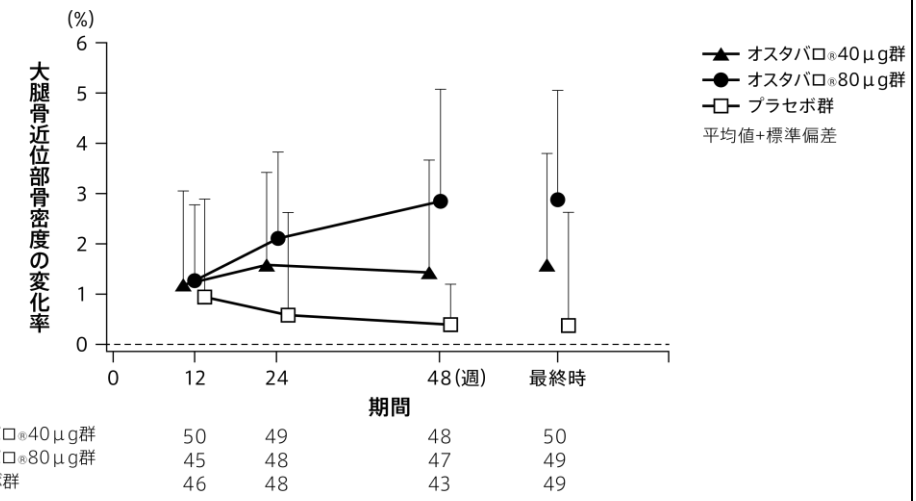
投与開始前からの大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値）は、下記のとおりであった。

大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値）について、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の群間差及び 95%CI は、12 週時 0.09%(-0.60, 0.79)、24 週時 0.49%(-0.21, 1.20)、48 週時 1.40%(0.51, 2.30)、最終時 1.32%(0.44, 2.19)であった。大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値）では、本剤 80 μg 群は、40 μg 群に対して投与開始後 48 週及び最終時において、変化率の平均値の群間差の 95%信頼区間に 0 を含まず、用量に応じた増加が認められた。

大腿骨近位部骨密度の変化率（FAS）

観察期間	投与群	n	変化率 (%)（平均値±SD）	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	46	0.98±1.92	―	―
	本剤 40 μg	50	1.21±1.87	0.23	-0.54,0.99
	本剤 80 μg	45	1.30±1.49	0.32	-0.40, 1.04
24 週	プラセボ	48	0.62±2.04	―	―
	本剤 40 μg	49	1.64±1.80	1.02	0.25, 1.80
	本剤 80 μg	48	2.13±1.70	1.52	0.76, 2.28
48 週	プラセボ	43	0.42±1.90	―	―
	本剤 40 μg	48	1.49±2.20	1.08	0.22, 1.94
	本剤 80 μg	47	2.90±2.21	2.48	1.61, 3.35
最終時	プラセボ	49	0.41±2.22	―	―
	本剤 40 μg	50	1.58±2.22	1.17	0.29, 2.06
	本剤 80 μg	49	2.90±2.16	2.49	1.61, 3.37

大腿骨近位部骨密度の変化率の推移（FAS）



症例数				
オスタバロ®40μg群	50	49	48	50
オスタバロ®80μg群	45	48	47	49
プラセボ群	46	48	43	49

結果

4. 大腿骨頚部骨密度の変化率

投与開始前からの大腿骨頚部骨密度の変化率（平均値）は、本剤 40 μg 群では投与開始後 24 週まで増加した後に減少した。本剤 80 μg 群では投与開始後 48 週まで増加した。

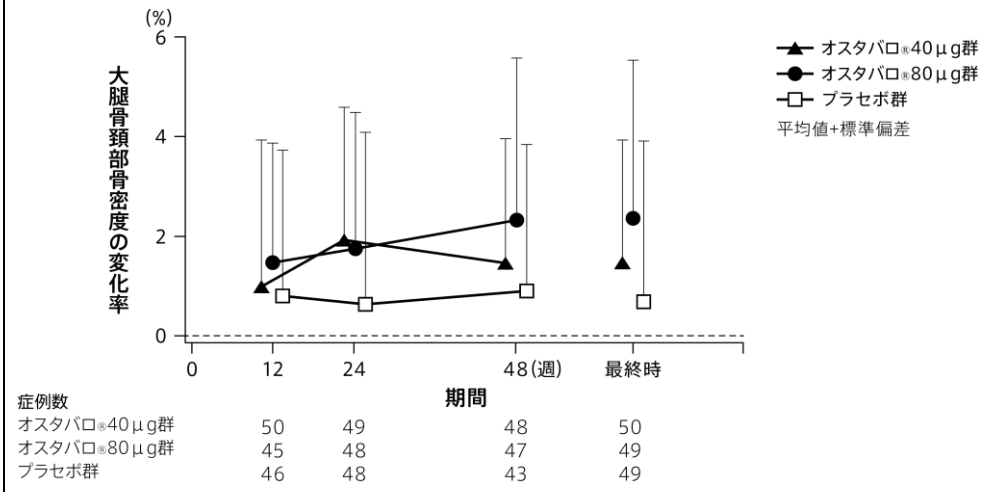
大腿骨頚部骨密度の変化率（平均値）について、本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の群間差及び 95%CI は、12 週時 0.43% (-0.68, 1.55) 、24 週時-0.21% (-1.30, 0.88)、48 週時 0.86% (-0.33, 2.05)、最終時 0.87% (-0.27, 2.01)であった。

大腿骨頚部骨密度の変化率（平均値）には、用量に応じた増加は認められなかった。

大腿骨頚部骨密度の変化率（FAS）

観察期間	投与群	n	変化率(%)（平均値±SD）	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	46	0.81±2.93	―	―
	本剤 40 μg	50	1.01±2.96	0.20	-0.99, 1.39
	本剤 80 μg	45	1.44±2.46	0.63	-0.49, 1.76
24 週	プラセボ	48	0.57±3.55	―	―
	本剤 40 μg	49	1.97±2.65	1.39	0.13, 2.66
	本剤 80 μg	48	1.75±2.77	1.18	-0.11, 2.47
48 週	プラセボ	43	0.87±2.99	―	―
	本剤 40 μg	48	1.47±2.51	0.60	-0.54, 1.75
	本剤 80 μg	47	2.33±3.29	1.46	0.14, 2.78
最終時	プラセボ	49	0.64±3.26	―	―
	本剤 40 μg	50	1.49±2.47	0.85	-0.30, 2.00
	本剤 80 μg	49	2.35±3.22	1.72	0.42, 3.02

大腿骨頚部骨密度の変化率の推移（FAS）



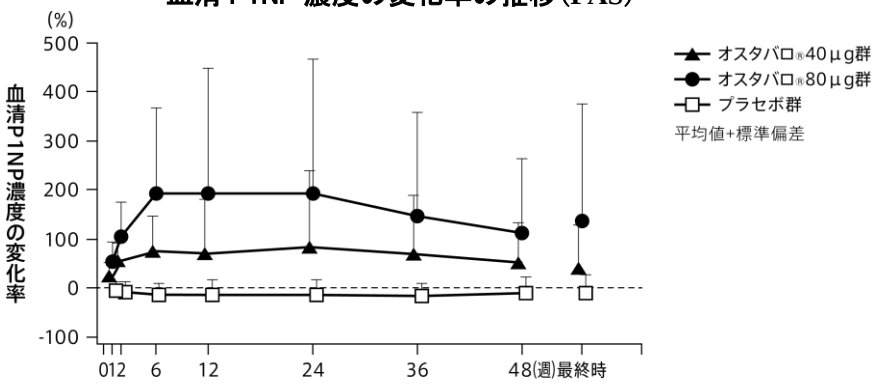
結果

5. 骨代謝マーカーの変化率

(1)血清 P1NP 濃度の変化率

投与開始後の血清 P1NP 濃度の変化率(平均値)の推移は、以下のとおりであった。

血清 P1NP 濃度の変化率の推移(FAS)

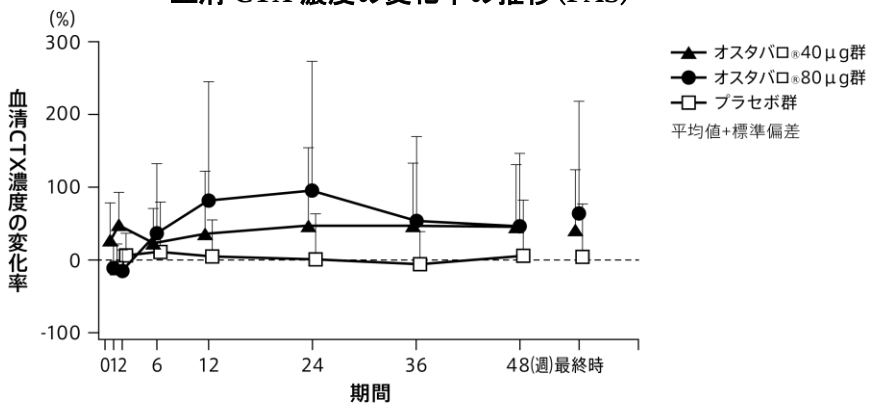


症例数							
オスタバロ®40μg群	51	50	51	49	48	47	47	53
オスタバロ®80μg群	52	52	49	49	48	47	47	53
プラセボ群	48	49	49	48	46	45	45	50

(2)血清 CTX 濃度の変化率

投与開始後の血清 CTX 濃度の変化率(平均値)の推移は、以下のとおりであった。

血清 CTX 濃度の変化率の推移(FAS)



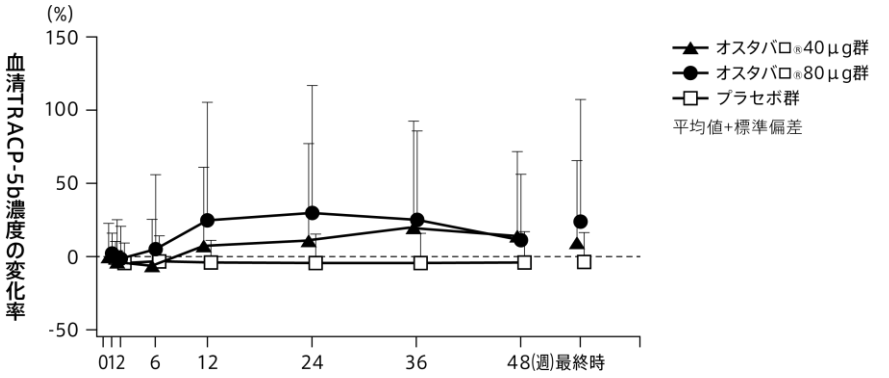
症例数							
オスタバロ®40μg群	51	50	51	49	48	47	47	53
オスタバロ®80μg群	52	52	49	49	48	47	47	53
プラセボ群	48	49	49	48	46	45	45	50

結果

(3)血清 TRACP-5b 濃度の変化率

投与開始後の血清 TRACP-5b 濃度の変化率(平均値)の推移は、以下のとおりであった。

血清 TRACP-5b 濃度の変化率の推移(FAS)



症例数							
オスタバロ®40μg群	51	50	51	49	48	47	47	53
オスタバロ®80μg群	52	52	49	49	48	47	47	53
プラセボ群	48	49	49	48	46	45	45	50

＜安全性＞

副作用の発現割合は、プラセボ群で5.7%(3/53例)、本剤40 μg群で14.8%(8/54例)、本剤 80 μg 群で 17.0%(9/53 例)であった。主な副作用は、プラセボ群で腹部不快感、悪心、関節痛、筋痙縮、倦怠感がそれぞれ 1.9%(1/53 例)、本剤 40 μg 群で頭痛 5.6%(3/54 例)、熱感 3.7%(2/54 例)、浮動性めまい、振戦、耳鳴、動悸、悪心、背部痛、注射部位紅斑、注射部位発疹、倦怠感、末梢性浮腫、血圧上昇、それぞれ 1.9%(1/54 例)、本剤 80 μg 群で頭痛、注射部位そう痒感、血中尿酸増加、それぞれ 3.8%(2/53 例)、高尿酸血症、動悸、腹部不快感、悪心、注射部位紅斑、血中カルシウム増加、血中アルカリホスファターゼ増加、それぞれ 1.9%(1/53 例)であった。

投与中止に至った副作用は、本剤 40 μg 群で 3 例(頭痛 2 例、末梢性浮腫、耳鳴、熱感、及び動悸各 1 例)に認められた。本剤 80 μg 群及びプラセボ群では認められなかった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

2)海外第II相試験(BA058-05-002 試験)[12)]

項　目	内　容
目的	24 週間投与時の有効性及び安全性の検討、並びに 48 週間投与時*の長期安全性の検討
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較用量設定試験
試験方法	本剤(20 μg、40 μg、80 μg)、プラセボ又はテリパラチド(20 μg)*を 1 日 1 回反復皮下投与した。 *:テリパラチドは非盲検で投与した 基礎治療薬としてカルシウム 500 mg/日とビタミン D 400 IU/日を投与した。 投与期間 :24 週又は 48 週** ＊＊:24 週間投与が完了した一部の被験者に、同一治験薬を更に継続して 24 週間投与した
対象	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者 治験薬投与症例数 221 例(プラセボ群 45 例、本剤 20 μg 群 43 例、本剤 40 μg 群 43 例、本剤 80 μg 群 45 例、テリパラチド群 45 例)
主な選択基準	・ 55～85 歳の健康で歩行可能な閉経後骨粗鬆症患者 ・ 閉経後 5 年以上経過した患者で、DXA 法により腰椎骨密度の評価が可能な患者 ・ DXA 法で腰椎又は大腿骨頚部骨密度 T スコアが−2.5 以下である患者。骨密度 T スコアが−2.0 以下で、過去 5 年以内に、前腕、上腕、椎体、仙骨、骨盤、大腿骨(近位部及び頚部)、又は脛骨の脆弱性骨折の既往を有する患者、65 歳以上又は患者の母親が骨粗鬆症に関連した骨折若しくは骨密度の基準により診断された骨粗鬆症の既往を有する等の付加リスク因子を有する患者も登録可とした ・ スクリーニング期間に血清中 Ca 値、PTH(1-84)値、25-(OH)ビタミン D 値、P 値、及び ALP 値が、いずれも基準値範囲内である患者
主な除外基準	・ 閉経後骨粗鬆症以外の骨疾患(パジェット病など)の既往を有する患者 ・ 原因不明の血清中 ALP 上昇を有する患者 ・ 放射線治療の治療歴を有する患者 ・ 吸収不良又は重要な腎機能障害(血清中クレアチニンが 177 μmol/L 又は 1.5 mg/dL 超)の既往を有する患者 ・ 過去 5 年以内に上皮性悪性腫瘍、腎結石、若しくは尿石症の既往、又は過去に骨肉腫の既往を有する者 ・ 血清中 25-(OH)ビタミン D 濃度が 15 ng/mL 未満のビタミン D 欠乏症の患者。血清中 25-(OH)ビタミン D 濃度が基準値範囲内で 15 ng/mL 未満の場合は、個別に判断することとした。
評価項目	**＜主要評価項目＞** 腰椎(L1-L4)、大腿骨頚部、及び橈骨及び尺骨超遠位部骨密度、並びに骨代謝マーカー(P1NP、BAP、及び OC) **＜その他の評価項目＞** 大腿骨近位部骨密度、橈骨骨密度、及び主要評価項目以外の骨代謝マーカーほか

Ⅴ. 治療に関する項目

解析計画	**＜有効性評価に関する解析計画＞** 主たる解析対象集団は、薬力学、安全性、及び薬物動態の解析では ITT／安全性解析対象集団とし、有効性の解析では有効性解析対象集団とした。各解析対象集団の定義を以下に示した。 ・ ITT／安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与した被験者 ・ 有効性解析対象集団：重大な治験実施計画書違反がなく（選択・除外基準を満たし、治験薬の投与率が 90%以上であり、24 週の最終投与の前後 14 日以内に腰椎骨密度と血清 P1NP 濃度の評価を実施）、24 週間の試験を完了した被験者 なお延長試験での解析は、延長試験解析対象集団（延長試験に参加したすべての被験者）を対象とした。 本試験では、221 例（プラセボ群 45 例、本剤 20 μg 群 43 例、本剤 40 μg 群 43 例、本剤 80 μg 群 45 例、テリパラチド群 45 例）に治験薬が投与され、この集団を ITT/安全性解析対象集団とした。 24 週投与の試験期間で、重大な治験実施計画書違反がなく 24 週間の試験を完了した 155 例（プラセボ群 37 例、本剤 20 μg 群 29 例、本剤 40 μg 群 29 例、本剤 80 μg 群 28 例、テリパラチド群 32 例）を有効性解析対象集団とした。延長試験に参加したすべての被験者 55 例（プラセボ群 11 例、本剤 20 μg 群 13 例、本剤 40 μg 群 10 例、本剤 80 μg 群 7 例、テリパラチド群 14 例）を延長試験解析対象集団とした。 **＜主要評価項目＞** 各時点の投与開始前からの変化量を従属変数とし、投与群、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルに基づいて、各投与群の調整済み平均値を算出すると共に、各群間差（各実薬群−プラセボ群）の点推定値及び95%CIを算出し、群間の比較を行った。本剤の用量反応関係を検討するため、テリパラチド群を除いた投与群について、腰椎骨密度、P1NP、BAP、及び OC の投与開始前から投与開始後 24 週までの変化率に対して、線形対比を用いた分散分析モデルにより傾向性の検定を行った。 **＜その他の評価項目＞** 大腿骨近位部骨密度、橈骨骨密度、及び主要評価項目以外の骨代謝マーカー（P1CP、CTX、及び NTX）について、投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出した。さらに、骨密度に関しては各群間差の点推定値及び95%CI を算出し、群間の比較を行った。 **＜安全性＞** 安全性解析対象集団を対象として、28 週までに発現した（延長試験に参加した被験者は投与期間である 24 週間、延長試験に参加しなかった被験者は 4 週間の後観察期間を追加した 28 週間）有害事象について、治験薬との因果関係別、重篤度別、重症度別、及び発現時期別の発現被験者数及び発現割合を投与群別に算出した。 延長試験解析対象集団を対象として、52 週までに発現した（投与期間である 48 週間、4 週間の後観察期間）有害事象について、治験薬との因果関係別、重篤度別、重症度別、及び発現時期別の発現被験者数及び発現割合を投与群別に算出した（MedDRA Ver.11.1 を使用）。

結果

＜主要評価項目＞

1. 腰椎（L1－L4）骨密度の変化率

腰椎（L1-L4）骨密度の投与開始後 12 週の変化率（平均値）は、本剤の用量に応じて増加した。投与開始後 24 週の変化率（平均値）も同様に本剤の用量に応じて増加した。

投与開始後 12 週の変化量の反復測定分散分析モデルに基づいて算出した調整済みの平均値（以下、調整済み平均値）のプラセボ群との差は、本剤 20 μg 群及び本剤 40 μg 群では有意ではなかったが、本剤 80 μg 群では有意に大きかった（p<0.001、分散分析）。投与開始後 24 週の変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差は、いずれの群も有意に大きかった（それぞれ p=0.022、p<0.001、及び p <0.001、分散分析）。投与開始後 24 週の変化率（平均値）は、本剤の用量に応じて増加し、線形対比を用いた分散分析モデルによる傾向性検定の結果、有意であった（p<0.001）。

延長試験での腰椎（L1-L4）骨密度の投与開始後 48 週の変化率（平均値）は、下記のとおりであった。

腰椎（L1-L4）骨密度の変化率（有効性解析対象集団）

観察期間	投与群	n	骨密度 (g/cm²)	変化率(%) (平均±SD)	プラセボとの差[注2)] (骨密度:g/cm²)	p 値
12 週	プラセボ	37	0.796±0.1184	1.58±3.668	－	－
	本剤 20 μg	29	0.792±0.1125	2.50±2.436	0.0079	0.226
	本剤 40 μg	29	0.794±0.0908	3.25±3.889	0.0127	0.051
	本剤 80 μg	28	0.799±0.1026	4.61±3.107	0.0226	<0.001
	テリパラチド 20μg	31	0.797±0.1045	3.49±3.777	0.0132	0.038
24 週	プラセボ	37	0.795±0.1205	1.44±3.388	－	-
	本剤 20 μg	29	0.799±0.1098	3.50±1.737	0.0159	0.022
	本剤 40 μg	29	0.807±0.0908	4.92±4.050	0.0259	<0.001
	本剤 80 μg	28	0.816±0.1089	6.73±4.336	0.0397	<0.001
	テリパラチド 20μg	32	0.813±0.1098	5.98±4.216	0.0334	<0.001
48 週[注 1)]	プラセボ	10	0.755±0.0916	0.74±3.541	－	－
	本剤 20 μg	11	0.764±0.1032	5.13±3.335	－	－
	本剤 40 μg	9	0.806±0.0669	9.84±5.313	－	－
	本剤 80 μg	6	0.753±0.0818	12.94±3.251	－	－
	テリパラチド 20μg	13	0.829±0.1239	8.63±6.800	－	－

注 1）：延長試験解析対象集団

注 2）：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルにより算出した調整済み平均値に関するプラセボ群との差

結果

2. 大腿骨頚部骨密度の変化率

大腿骨頚部骨密度の変化率（平均値±SD）の結果は、以下のとおりであった。

大腿骨頚部骨密度の変化率（有効性解析対象集団）

観察期間	投与群	n	骨密度（g/cm²）	変化率(%)（平均±SD）	プラセボとの差[注2)]（骨密度:g/cm²）	p 値
12 週	プラセボ	36	0.651±0.1085	1.03±2.679	－	－
	本剤 20 μg	29	0.668±0.1193	1.88±2.958	0.0062	0.238
	本剤 40 μg	29	0.666±0.0944	1.41±4.198	0.0026	0.623
	本剤 80 μg	27	0.642±0.1009	1.89±3.092	0.0053	0.319
	テリパラチド 20μg	30	0.685±0.1154	0.56±3.013	-0.0006	0.912
24 週	プラセボ	36	0.654±0.1152	0.35±4.734	－	－
	本剤 20 μg	29	0.672±0.1225	2.30±2.848	0.0120	0.063
	本剤 40 μg	29	0.666±0.0976	1.45±4.447	0.0058	0.371
	本剤 80 μg	28	0.651±0.1040	2.88±4.077	0.0149	0.023
	テリパラチド 20μg	32	0.681±0.1142	0.62±4.012	0.0017	0.785
48 週[注 1)]	プラセボ	10	0.632±0.1169	1.02±3.760	－	－
	本剤 20 μg	11	0.630±0.1157	3.91±2.410	－	－
	本剤 40 μg	9	0.657±0.0866	1.78±4.250	－	－
	本剤 80 μg	6	0.596±0.1087	4.10±1.428	－	－
	テリパラチド 20μg	13	0.672±0.0626	2.21±6.022	－	－

注 1）：延長試験解析対象集団

注 2）：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルにより算出した調整済み平均値に関するプラセボ群との差

結果

3. 橈骨及び尺骨超遠位部骨密度の変化率

橈骨及び尺骨超遠位部骨密度の変化率（平均値±SD）の結果は、以下のとおりであった。

橈骨及び尺骨超遠位部骨密度の変化率（有効性解析対象集団）

観察期間	投与群	n	骨密度 (g/cm^2)	変化率(%) (平均±SD)	プラセボとの差[注2)] (骨密度:g/cm^2)	p 値
12 週	プラセボ	37	0.278±0.0572	0.52±4.713	－	－
	本剤 20 μg	28	0.278±0.0488	2.12±4.962	0.0038	0.226
	本剤 40 μg	29	0.271±0.0453	0.12±4.211	-0.0005	0.882
	本剤 80 μg	28	0.267±0.0495	-0.79±5.667	-0.0029	0.358
	テリパラチド 20μg	31	0.267±0.0465	-0.33±4.840	-0.0026	0.385
24 週	プラセボ	37	0.269±0.0539	-2.46±8.884	－	－
	本剤 20 μg	29	0.273±0.0526	0.39±7.460	0.0097	0.115
	本剤 40 μg	29	0.270±0.0451	0.03±7.243	0.0081	0.190
	本剤 80 μg	28	0.263±0.0484	-1.82±9.718	0.0027	0.665
	テリパラチド 20μg	32	0.261±0.0449	-1.29±8.698	0.0038	0.531
48 週[注 1)]	プラセボ	10	0.264±0.0383	-0.60±2.852	－	－
	本剤 20 μg	11	0.282±0.0550	1.40±4.644	－	－
	本剤 40 μg	9	0.307±0.0366	2.88±5.419	－	－
	本剤 80 μg	6	0.290±0.0694	3.09±4.807	－	－
	テリパラチド 20μg	13	0.294±0.0328	2.16±7.001	－	－

注 1）：延長試験解析対象集団

注 2）：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルにより算出した調整済み平均値に関するプラセボ群との差

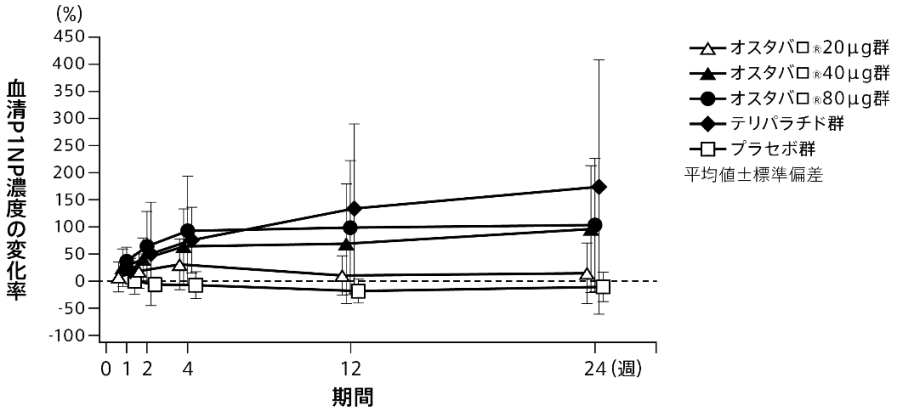
結果

4. 骨代謝マーカーの変化率

血清 P1NP 濃度の変化率

投与開始後の血清 P1NP 濃度の変化率（平均値±SD）の推移は、以下のとおりであった。血清中 P1NP 濃度の投与開始後 24 週の変化率（平均値±SD）は、線形対比を用いた分散分析モデルによる傾向性検定の結果、有意であった（p<0.001）。

血清 P1NP 濃度の投与開始後 24 週までの変化率の推移
（有効性解析対象集団）



症例数					
オスタバロ®20μg群	28	29	29	29	28
オスタバロ®40μg群	28	27	28	28	28
オスタバロ®80μg群	28	28	28	27	28
テリパラチド群	32	32	32	31	32
プラセボ群	35	35	35	35	34

結果

＜その他の評価項目＞

1. 大腿骨近位部骨密度の変化率

大腿骨近位部骨密度の変化率（平均値±SD）の結果は、以下のとおりであった。

大腿骨近位部骨密度の変化率（有効性解析対象集団）

観察期間	投与群	n	変化率(%) （平均値±SD）
12 週	プラセボ	36	0.41±2.424
	本剤 20 μg	29	1.08±2.457
	本剤 40 μg	29	1.48±2.855
	本剤 80 μg	27	1.39±2.133
	テリパラチド 20 μg	30	0.49±2.594
24 週	プラセボ	36	0.19±3.104
	本剤 20 μg	29	1.29±2.609
	本剤 40 μg	29	1.51±3.666
	本剤 80 μg	28	2.91±3.708
	テリパラチド 20 μg	32	0.55±4.051
48 週	プラセボ	10	0.72±3.578
	本剤 20 μg	11	1.95±2.347
	本剤 40 μg	9	2.06±4.152
	本剤 80 μg	6	2.72±1.376
	テリパラチド 20 μg	13	1.30±2.671

48 週 ： 延長試験解析対象集団

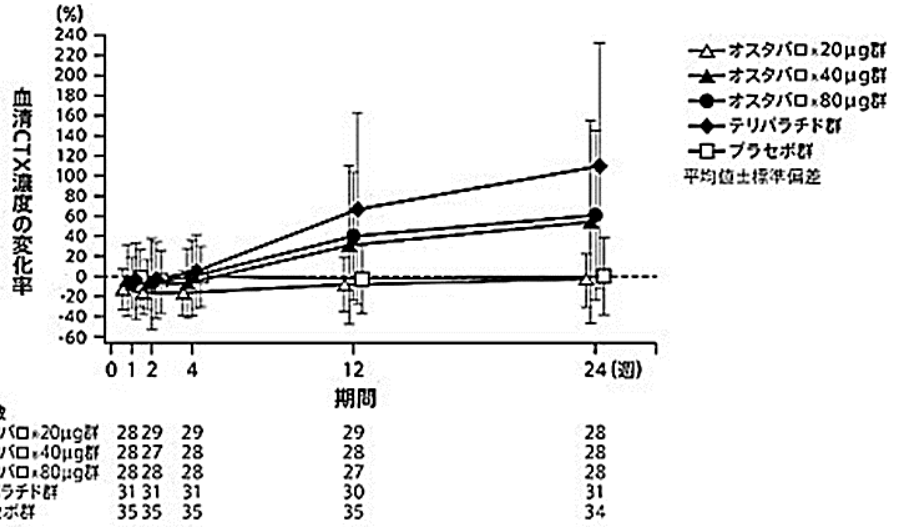
結果

2. その他の骨代謝マーカー

血清 CTX 濃度の変化率

投与開始後の血清 CTX 濃度の変化率（平均値±SD）の推移は、以下のとおりであった。

血清 CTX 濃度の投与開始後 24 週までの変化率の推移
（有効性解析対象集団）



症例数					
オスタバロ®20μg群	28	29	29	29	28
オスタバロ®40μg群	28	27	28	28	28
オスタバロ®80μg群	28	28	28	27	28
テリパラチド群	31	31	31	30	31
プラセボ群	35	35	35	35	34

＜安全性＞

28 週までに認められた副作用の発現割合は、プラセボ群で 26.7%（12/45 例）、本剤 20 μg 群で 20.9%（9/43 例）、本剤 40 μg 群で 34.9%（15/43 例）、本剤 80 μg 群で 37.8%（17/45 例）、テリパラチド群で 28.9%（13/45 例）であった。2 例以上の発現した副作用は、プラセボ群で注射部位血腫、高カルシウム尿症が各 6.7%（3/45 例）、本剤 20 μg 群で高カルシウム尿症が 7.0%（3/43 例）、本剤 40 μg 群で高カルシウム血症及び頭痛が各 7.0%（3/43 例）、無力症、注射部位血腫及び浮動性めまいが各 4.7%（2/43 例）、本剤 80 μg 群で頭痛が 11.1%（5/45 例）、浮動性めまい及び高カルシウム尿症が各 8.9%（4/45 例）、動悸及び悪心が各 4.4%（2/45 例）、テリパラチド群で高カルシウム血症及び高カルシウム尿症が各 8.9%（4/45 例）、注射部位出血が 6.7%（3/45 例）、頭痛が 4.4%（2/45 例）であった。

延長試験解析対象集団で 52 週までに認められた副作用の発現割合は、プラセボ群で 36.4%（4/11 例）、本剤 20 μg 群で 30.8%（4/13 例）、本剤 40 μg 群で 30.0%（3/10 例）、本剤 80 μg 群で 28.6%（2/7 例）、テリパラチド群で 21.4%（3/14 例）であり、各投与群の副作用症状は、いずれも各 1 例であった。なお、本剤 40 μg 群の失神が 1 例あった。

重篤な副作用や死亡例は認めらなかった。試験中止に至った副作用は、本剤 40 μg 群で疲労が 1 例、本剤 80 μg 群で頭痛が 2 例、テリパラチド群で頭痛及び無力症が各 1 例であり、いずれも程度は中等度であった。

注意 ： 本邦で承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

① 国内第III相試験（ITM-058-301 試験、ACTIVE-J 試験）[7,8]

項　目	内　容
目的	18ヵ月投与時の有効性の検証及び安全性の検討
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
試験方法	本剤（80 μg）又はプラセボを 1 日 1 回反復皮下投与した。 基礎治療薬としてカルシウム 610 mg/日、ビタミン D_3 400 IU/日、マグネシウム 30 mg/日を投与した。 投与期間：18ヵ月（78 週間）
対象	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 治験薬投与症例数 212 例（プラセボ群 72 例、本剤群 140 例）
主な選択基準	・ 55～85 歳の男女 ・ 女性の場合には、43 歳以降に閉経し、同意取得時に閉経後 3 年以上経過した患者 ・ 歩行可能な外来患者 ・ DXA 法により、腰椎骨密度の評価が可能な患者 ・ 下記の①～③のいずれかに該当する骨折の危険性の高い患者 ① 腰椎骨密度が YAM の 80%未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する ② 腰椎骨密度が YAM の 70%以下又は-2.5SD 以下かつ年齢が 65 歳以上 ③ 腰椎骨密度が YAM の 65%未満
主な除外基準	・ 骨肉腫の既往歴のある患者 ・ 腎結石症又は尿路結石症の合併又は過去 5 年以内の既往歴のある患者 ・ 前観察期間以前から一定期間内に、Ca や骨代謝に影響を与える薬剤の使用歴のある患者 ・ 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 ・ 25-（OH）ビタミン D の濃度が、15 ng/mL 未満の患者 ・ PTH（1-84）が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者 ・ 血清補正 Ca 値※が 10.5 mg/dL 以上である患者 ※：アルブミン 4.0 g/dL 未満のとき Payne の補正式で補正 血清補正 Ca 値＝血清 Ca 値（mg/dL）＋4－血清アルブミン値（g/dL） ・ 糸球体濾過量（GFR）推算式による eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者 女性：$eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ 男性：$eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ ・ ALP が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者 ただし、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）が臨床検査測定機関の基準値範囲内であれば、本登録可とする

Ⅴ. 治療に関する項目

評価項目	**＜主要評価項目＞** 最終時の腰椎(L1-L4)骨密度の変化率 **＜副次評価項目＞** • 投与開始後 12、24、48、及び 78 週の腰椎(L1-L4)骨密度の変化率 • 投与開始後 12、24、48、78 週、及び最終時の腰椎(L2-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頚部骨密度の変化率 • 投与開始後 24、48、78 週、及び最終時までの新規椎体骨折発生率、新規非椎体骨折発生率(X 線による評価) • 投与開始後 1、2、6、12、24、36、48、60、72、78 週、及び最終時の骨代謝マーカーの変化率 **＜安全性評価項目＞** • 有害事象(自覚症状、他覚所見) • 臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) • 生理学的検査[バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数)、安静時標準 12 誘導心電図]、身長、及び体重 • 抗アバロパラチド抗体
解析計画	有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団(FAS:本登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団)とした。 **＜主要評価項目＞** 主要評価項目[最終時の腰椎(L1-L4)骨密度の変化率]の主要解析では、本剤群のプラセボ群に対する優越性をまず閉経後骨粗鬆症患者と男性骨粗鬆症患者からなる全体集団で検証し、次に閉経後骨粗鬆症患者のみの集団で検証した。検定の多重性を調整するために閉手順を用い、最初に全体集団での比較を行い、その結果が有意であった場合に閉経後骨粗鬆症患者のみの集団で比較することとした。比較の手法として共分散分析を用い、全体集団での比較では、投与群及び割付因子である性別を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした。また、次の段階での閉経後骨粗鬆症患者のみの集団での比較では、投与群を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした。有意水準は両側 5%とし、区間推定は信頼係数 95%で算出した。 **＜副次評価項目＞** 副次評価項目のうち骨密度の変化率の解析では、主要評価項目の主要解析と同様のモデルを用いた。新規椎体骨折数及び新規非椎体骨折数は、各時点までに骨折を生じた被験者の割合を求め、群間で比較した。骨代謝マーカーは、投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出した。 **＜安全性＞** 有害事象について、治験薬及び治験機器との因果関係別、重篤度別、重症度別、及び発現時期別の発現被験者数、発現割合、及び発現件数を投与群別に算出した(MedDRA/J Ver. 21.1 を使用)。 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータは、評価項目及び評価時点ごとに記述統計量の算出又は割合の集計を行った。 血清中抗アバロパラチド抗体は、投与群ごと、評価時点ごとに、抗体の陰性・陽性の集計を行った。また、投与群ごと、評価時点ごとに、陰性・陽性の被験者の割合を求める。抗体有無別の有害事象及び副作用について、発現例数、発現割合、発現件数を投与群別に算出した。

結果

＜主要評価項目＞
腰椎（L1-L4）骨密度の最終時の変化率

①全体集団

全体集団の腰椎（L1-L4）骨密度の最終時の変化率において、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く（p<0.001、共分散分析）、プラセボに対する優越性が検証された。

全体集団での腰椎（L1-L4）骨密度の最終時変化率の共分散分析の結果（FAS）

投与群	n	最小二乗平均値	SE	群間差	95%CI	p 値
プラセボ	70	3.78	1.21	12.55	10.30 -14.80	<0.001
本剤 80 μg	136	16.33	0.99			

投与群及び性別を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎（L1-L4）骨密度を共変量とした共分散分析

②閉経後骨粗鬆症患者

全体集団でプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたため、続いて閉経後骨粗鬆症患者で同様の解析を行った。閉経後骨粗鬆症患者の腰椎（L1-L4）骨密度の最終時の変化率において、全体集団での解析結果と同様に、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く（p<0.001、共分散分析）、プラセボに対する優越性が検証された。

閉経後骨粗鬆症患者での腰椎（L1-L4）骨密度の最終時変化率の共分散分析の結果（FAS）

投与群	n	最小二乗平均値	SE	群間差	95%CI	p 値
プラセボ	64	1.93	0.88	12.22	10.07-14.36	<0.001
本剤 80 μg	122	14.15	0.64			

投与群を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎（L1-L4）骨密度を共変量とした共分散分析

結果

＜副次評価項目＞

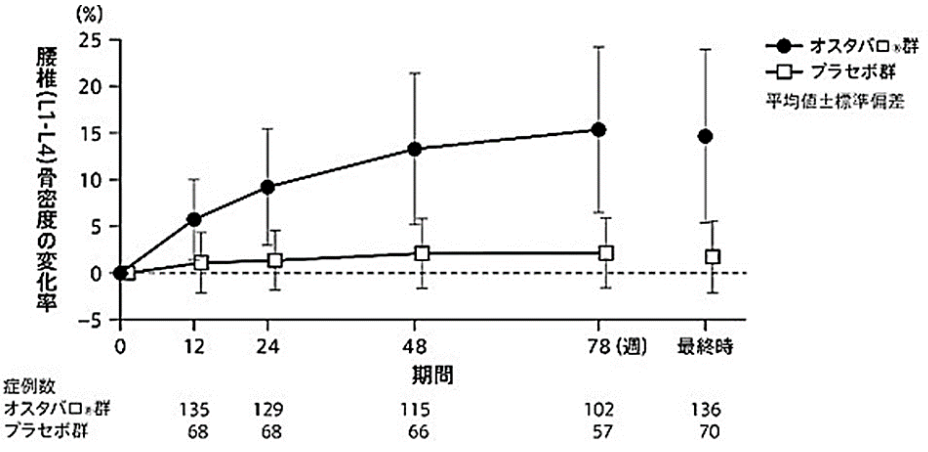
1. 腰椎（L1-L4）骨密度の変化率（FAS）

投与開始前からの腰椎（L1-L4）骨密度の変化率（平均値）は、本剤群で 78 週後まで増加した。投与開始後 12、24、48、78 週及び最終時の骨密度の変化率（平均値）の群間差及び 95%CI は以下のとおりであった。

腰椎（L1-L4）骨密度の変化率（FAS）

観察期間	投与群	n	変化率(%)（平均値±SD）	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	68	1.11±3.21	－	－
	本剤 80 μg	135	5.74±4.30	4.63	3.47, 5.79
24 週	プラセボ	68	1.35±3.20	－	－
	本剤 80 μg	129	9.20±6.22	7.85	6.26, 9.44
48 週	プラセボ	66	2.11±3.74	－	－
	本剤 80 μg	115	13.28±8.07	11.17	9.09, 13.25
78 週	プラセボ	57	2.15±3.73	－	－
	本剤 80 μg	102	15.35±8.86	13.20	10.76, 15.63
最終時	プラセボ	70	1.97±3.85	－	－
	本剤 80 μg	136	14.65±9.28	12.68	10.39, 14.96

腰椎（L1-L4）骨密度の変化率の推移（FAS）



結果

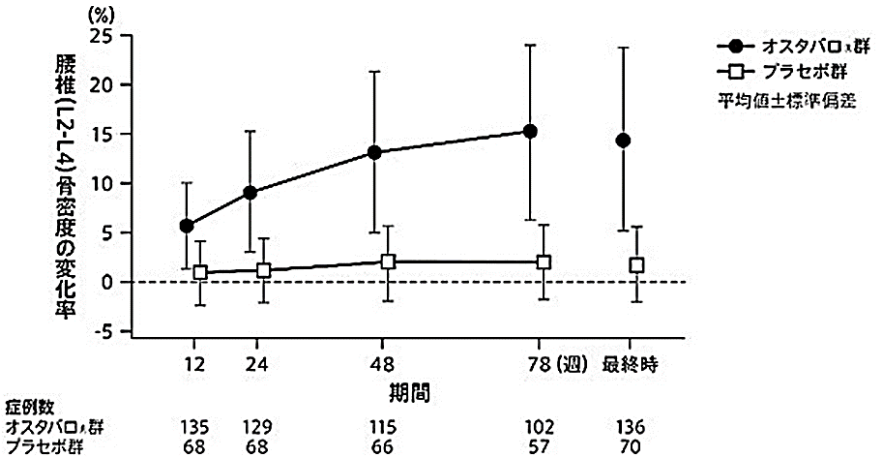
2. 腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(FAS)

投与開始前からの腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)は、本剤群で 78 週後まで増加した。投与開始後 12、24、48、78 週、及び最終時の腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(平均値)の群間差及び 95%CI は以下のとおりであった。

腰椎(L2-L4)骨密度の変化率(FAS)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	68	1.19±3.50	―	―
	本剤 80 μg	135	5.79±4.38	4.60	3.40, 5.81
24 週	プラセボ	68	1.25±3.34	―	―
	本剤 80 μg	129	9.31±6.40	8.07	6.43, 9.71
48 週	プラセボ	66	2.28±3.99	―	―
	本剤 80 μg	115	13.48±8.10	11.19	9.09, 13.30
78 週	プラセボ	57	2.25±4.06	―	―
	本剤 80 μg	102	15.46±8.77	13.21	10.77, 15.64
最終時	プラセボ	70	2.05±4.21	―	―
	本剤 80 μg	136	14.77±9.22	12.72	10.43, 15.01

腰椎(L2-L4)骨密度の変化率の推移(FAS)



結果

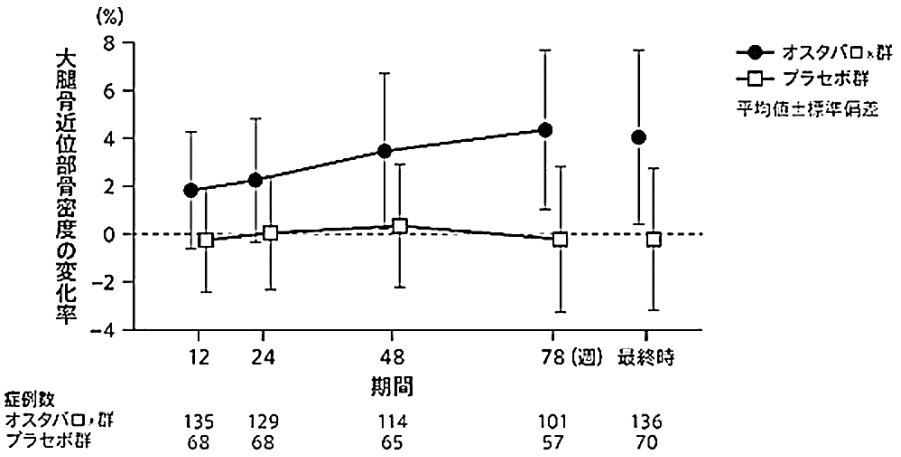
3. 大腿骨近位部及び大腿骨頚部骨密度の変化率(FAS)

投与開始前からの大腿骨近位部骨密度の変化率(平均値)は、本剤群で 78 週後まで増加した。投与開始後 12、24、48、78 週、及び最終時の大腿骨近位部骨密度の変化率(平均値)の群間差及び 95%CI は以下のとおりであった。

大腿骨近位部骨密度の変化率(FAS)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	68	−0.26±2.16	−	−
	本剤 80 μg	135	1.82±2.44	2.08	1.39, 2.77
24 週	プラセボ	68	−0.06±2.38	−	−
	本剤 80 μg	129	2.25±2.57	2.30	1.56, 3.05
48 週	プラセボ	65	0.34±2.56	−	−
	本剤 80 μg	114	3.46±3.25	3.11	2.19, 4.04
78 週	プラセボ	57	−0.22±3.04	−	−
	本剤 80 μg	101	4.35±3.32	4.56	3.51, 5.62
最終時	プラセボ	70	−0.22±2.96	−	−
	本剤 80 μg	136	4.04±3.64	4.26	3.27, 5.25

大腿骨近位部骨密度の変化率の推移(FAS)



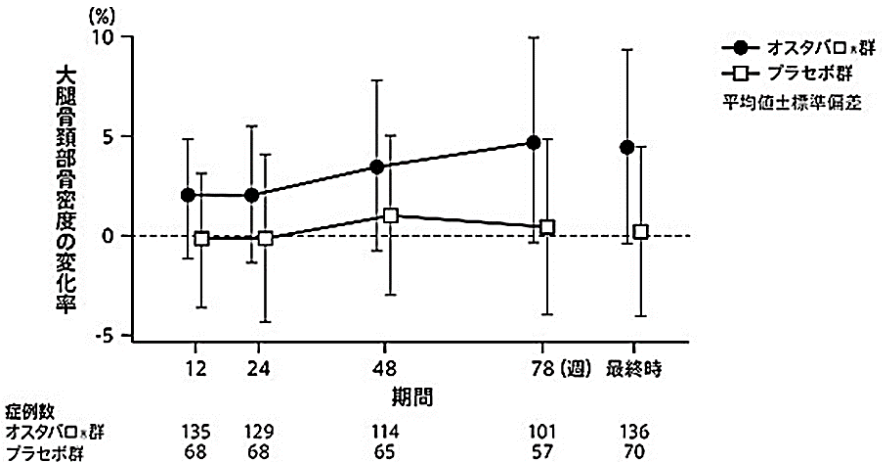
結果

大腿骨頚部骨密度の変化率(平均値)も、本剤群で 78 週後まで増加した。投与開始後 12、24、48、78 週及び最終時の大腿骨頚部骨密度の変化率(平均値)の群間差及び 95%CI は以下のとおりであった。

大腿骨頚部骨密度の変化率(FAS)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	プラセボとの差	95%CI
12 週	プラセボ	68	−0.25±3.38	−	−
	本剤 80 μg	135	1.81±3.08	2.06	1.13, 2.99
24 週	プラセボ	68	−0.14±4.19	−	−
	本剤 80 μg	129	2.05±3.41	2.19	1.10, 3.28
48 週	プラセボ	65	0.96±4.02	−	−
	本剤 80 μg	114	3.47±4.29	2.50	1.22, 3.79
78 週	プラセボ	57	0.40±4.41	−	−
	本剤 80 μg	101	4.75±5.18	4.35	2.74, 5.96
最終時	プラセボ	70	0.17±4.24	−	−
	本剤 80 μg	136	4.45±4.88	4.28	2.92, 5.63

大腿骨頚部骨密度の変化率の推移(FAS)



結果

4. 新規椎体骨折発生率及び新規非椎体骨折発生率(FAS)

最終時までに新規椎体骨折を生じた被験者の割合は、プラセボ群では 4.3%(3/70 例)であった。本剤群(136 例)では新規椎体骨折は発生しなかった。

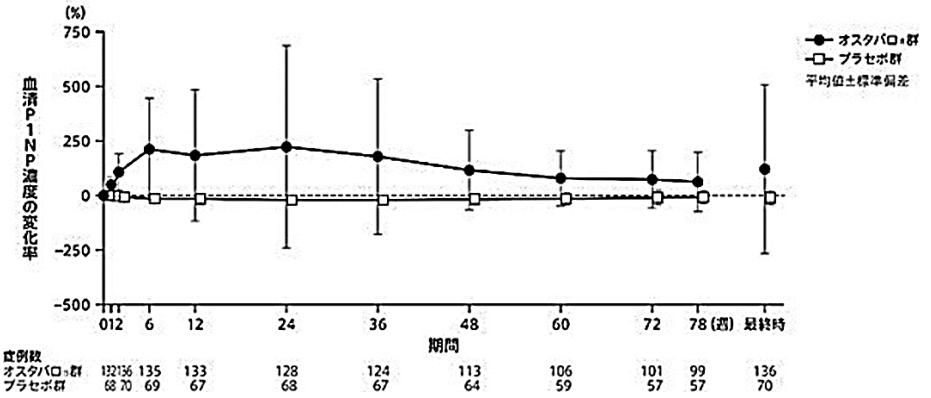
最終時までに新規非椎体骨折を生じた被験者の割合は、プラセボ群では 2.9%(2/70 例)、本剤群では 2.2%(3/136 例)であった。

5. 骨代謝マーカーの変化率

(1)血清 P1NP 濃度の変化率(FAS)

投与開始後の血清 P1NP 濃度の変化率(平均値)の推移は以下のとおりであった。

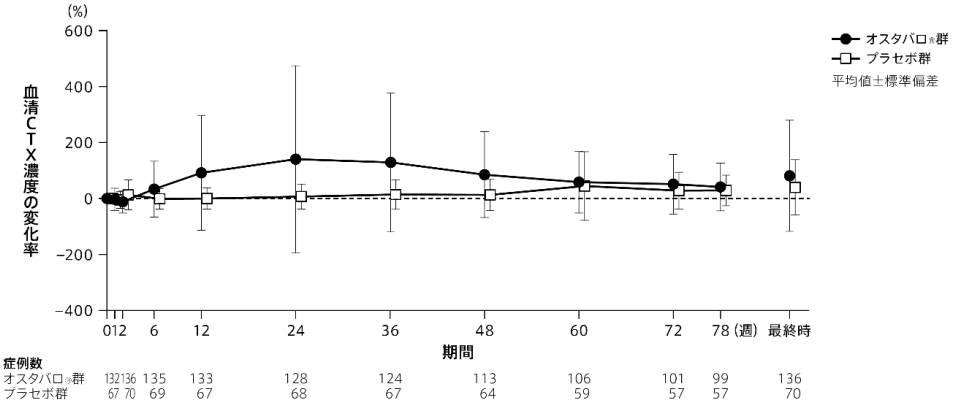
血清 P1NP 濃度の変化率の推移(FAS)



(2)血清 CTX 濃度の変化率(FAS)

投与開始後の血清 CTX 濃度の変化率(平均値)の推移は以下のとおりであった。

血清 CTX 濃度の変化率の推移(FAS)

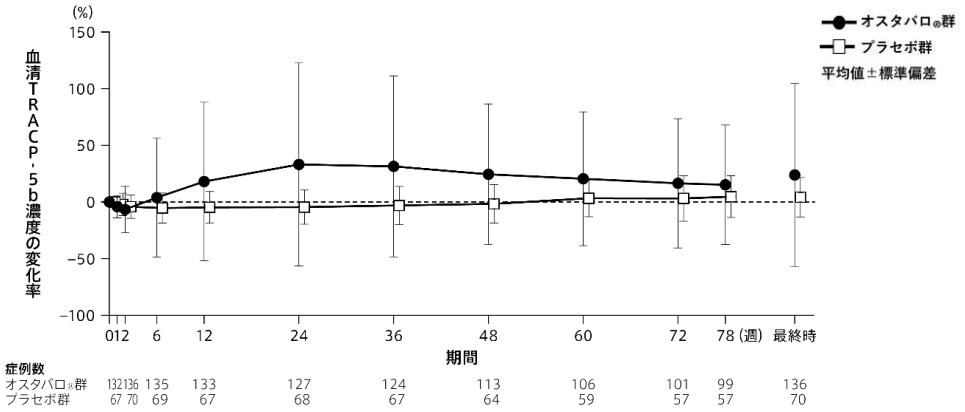


結果

(3)血清 TRACP-5b 濃度の変化率(FAS)

投与開始後の血清 TRACP-5b 濃度の変化率(平均値)の推移は以下のとおりであった。

血清 TRACP-5b 濃度の変化率の推移(FAS)



＜安全性＞

1. 安全性(安全性解析対象集団)

副作用は、本剤群の 32.1%(45/140 例)、プラセボ群の 13.9%(10/72 例)に認められた。主な副作用は、本剤群で悪心 5.7%(8/140 例)、動悸 5.0%(7/140 例)、注射部位内出血及び血中カルシウム増加が各 4.3%(6/140 例)、プラセボ群で注射部位内出血 5.6%(4/72 例)であった。

重篤な副作用や死亡例は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群で 4 例(血中カルシウム増加 2 例、動悸、悪心各 1 例)、プラセボ群で 2 例(血中カルシウム増加、肝機能検査値上昇各 1 例)に認められた。

2. 抗体産生

本剤群において、投与開始後 18 週までは抗アバロパラチド抗体陽性となった患者は認められなかった。24、36、48、60、及び 78 週で、それぞれ 0.8%(1/128 例)、4.8%(6/124 例)、13.2%(15/114 例)、26.4%(28/106 例)及び 32.0%(32/100 例)で抗アバロパラチド抗体陽性が認められた。

副作用の発現割合は、抗アバロパラチド抗体陽性例で 32.5%(13/40 例)、陰性例では 32.0%(32/100 例)であった。

抗体産生により発現するとされる副作用では、抗アバロパラチド抗体陰性例に発疹 1.0%(1/100 例)が認められ、陽性例では認められなかった。

主な副作用(3 例以上)は、本剤群の陽性例で悪心及び注射部位内出血 7.5%(3/40 例)、本剤群の陰性例で悪心及び動悸 5.0%(5/100 例)、血中カルシウム増加及び血中尿酸増加 4.0%(4/100 例)、高尿酸血症、浮動性めまい、頭痛及び注射部位内出血 3.0%(3/100 例)であった。

② 海外第III相試験（BA058-05-003 試験、ACTIVE 試験）[5)]

項　目	内　容
目的	18ヵ月反復投与時の有効性の検証及び安全性の検討
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
試験方法	・ 本剤（80 μg）、プラセボ又はテリパラチド 20 μg*を無作為に割付け 1 日 1 回反復皮下投与した。 ＊：テリパラチドは非盲検で投与 ・ 基礎治療薬としてカルシウム 500～1,000 mg/日とビタミン D400～800 IU/日を投与した。 ・ 投与期間：18 ヵ月
対象	・ 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者 ・ 治験薬投与症例数 2,460 例 （プラセボ群：820 例、本剤：822 例、テリパラチド群：818 例）
主な選択基準	・ 50～85 歳の健康で歩行可能な閉経後骨粗鬆症の女性 ・ 閉経後 5 年以上経過した患者 ・ DXA 法により腰椎（L1-L4）又は大腿骨頚部骨密度 T スコアが≦−2.5、＞−5.0 で、X 線画像上 2 ヵ所以上で軽度以上又は 1 ヵ所以上で中等度の腰椎又は胸椎骨折が確認できる患者。又は、過去 5 年以内に脆弱性骨折歴（前腕、上腕、仙骨、骨盤、股関節、大腿骨、脛骨）がある患者。これらの骨折の基準を満たす、T スコアが≦ −2.0、＞ −5.0 の 65 歳以上の閉経後女性は組入れ可とした。骨折の基準を満たさない 65 歳以上の女性は、T スコアが≦ −3.0、＞ −5.0 の場合に、組入れ可とした。 ・ 血清中補正 Ca 値、PTH (1-84)値、P 値、及び ALP 値＊＊がスクリーニング期間にすべて基準値範囲内である患者 ・ 血清中 25-(OH)ビタミン D 値が 15 ng/mL 超かつ基準値上限の 3 倍以内の患者 ＊＊：ALP 値が基準値上限を超えていても、BAP 濃度が基準値範囲内であれば、組入れ可とした。
主な除外基準	・ 軽度若しくは中等度の 5 ヵ所以上の椎体骨折歴、又は部位を問わず高度の骨折歴のある患者 ・ 腰椎（L1-L4）の 2 ヵ所以上に、椎体骨密度の測定に影響を及ぼす可能性のある腰椎の異常を有すると X 線画像で判定された患者 ・ 放射性ヨウ素以外の放射線治療を受けた患者 ・ 重要な腎機能障害（血清中 Cr 値 177 μmol/L 超又は 2.0 mg/dL 超）の既往を有する患者。血清中 Cr 値が 1.5 mg/dL 超及び 2.0 mg/dL 以下の場合、Ccr が 37 mL/min 以上であることとした。 ・ 骨肉腫の既往を有する患者 ・ 過去 5 年以内に腎結石症又は尿路結石症の既往を有する患者 ・ 前観察期間以前から一定期間内に、Ca や骨代謝に影響を与える薬剤の使用歴のある患者

評価項目	**＜主要評価項目＞** ・ 新規椎体骨折の発生率（18 ヵ月まで） **＜副次評価項目＞** ・ 最初の非椎体骨折※1 発生までの期間（19 ヵ月※4 まで） ・ 最初の臨床骨折※2、主要な骨粗鬆症性骨折※3、臨床手関節骨折、臨床椎体骨折発生までの期間（19 ヵ月※4 まで）（探索的解析） ・ 大腿骨近位部、大腿骨頚部、腰椎（L1-L4）の骨密度の変化率（6、12、18 ヵ月時） ほか ※1 椎体、胸骨、膝蓋骨、足指骨、手指骨、頭蓋骨、及び顔面骨の骨折、病的骨折、高度外傷性骨折を除く ※2 部位は問わず発生した臨床症状を伴う骨折 ※3 椎体、大腿骨近位部、手関節部、上腕骨、前腕骨、及び肩関節部の臨床骨折 ※4 後観察期間 1 ヵ月を含む **＜その他の評価項目＞** ・ 橈骨の骨密度の変化率（橈骨遠位 1/3、橈骨超遠位部）（18 ヵ月まで） ・ 骨代謝マーカーの変化率（P1NP 、CTX 濃度）（18 ヵ月まで）ほか **＜安全性評価項目＞** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、抗アバロパラチド抗体 ほか
解析計画	有効性の主たる解析対象集団は ITT 集団（無作為化され、治験薬を割り付けられたすべての被験者）としたが、主要評価項目である椎体骨折の解析では mITT 集団（投与開始前及び投与開始後に評価可能な腰椎 X 線判定結果のある ITT 集団の被験者）とした。 **＜主要評価項目＞** 投与開始後 18 ヵ月までの新規椎体骨折の発生数を投与群ごとに集計し、その割合を求め、Fisher の直接確率計算法を用いて本剤群とプラセボ群の群間比較を行った。また、リスク減少率を求め、Newcombe 法により 95%CI を算出した。投与群ごとの被験者の割合の 95%CI は Wilson's Score 法により算出した。さらに、探索的に相対リスク減少率を求め、Wald 法による 95%CI を算出した。 **＜副次評価項目＞** 追跡調査（19 ヵ月後）までの、最初の非椎体骨折及びその他の骨折の発生までの生存時間解析を行った。Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank 検定により群間比較を行った。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、非椎体骨折及びその他の骨折発生率の群間のハザード比及び 95%CI を算出した。臨床骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、臨床手関節骨折、臨床椎体骨折についても同様の解析を行った。 投与開始後 18 ヵ月までの大腿骨近位部、大腿骨頚部、及び腰椎（L1-L4）の骨密度の投与開始前からの変化率について、DXA 機器、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を因子とし、投与開始前の骨密度を共変量とした共分散分析モデルを用いて、本剤群、プラセボ群、テリパラチド群の 3 投与群における 2 群ずつの群間比較を行った。なお、欠測値は LOCF（last observation carried forward）法で補完した。 本試験では、全体の第一種の過誤を両側 5%に維持する目的で、主要評価項目及び副次評価項目の一部について多重性の調整のために以下の階層的手順を適用した。事前に定めた項目順に検定を実施するが、特定の項目で有意差がなかった場合には、それ以降の項目では統計学的有意性の検定は実施せず、p 値

解析計画	は探索的に算出した。階層的手順における検定での項目の順位、検定事項は以下のとおり実施した。 ① 椎体骨折（プラセボ群との比較） ② 大腿骨近位部骨密度（投与開始後 18 ヵ月のプラセボ群との比較、探索的に投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月も比較する） ③ 大腿骨頚部骨密度（投与開始後 18 ヵ月のプラセボ群との比較、探索的に投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月も比較する） ④ 腰椎骨密度（投与開始後 18 ヵ月のプラセボ群との比較、探索的に投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月も比較する） ⑤ 非椎体骨折（プラセボ群との比較） ⑥ 大腿骨近位部骨密度（投与開始後 6 ヵ月のテリパラチド群との比較、探索的に投与開始後 12 ヵ月、18 ヵ月も比較） ⑦ 大腿骨頚部骨密度（投与開始後 6 ヵ月のテリパラチド群との比較、探索的に投与開始後 12 ヵ月、18 ヵ月も比較） ⑧ 非椎体骨折（テリパラチド群との比較） ⑨ 腰椎骨密度（投与開始後 6 ヵ月のテリパラチド群との比較、探索的に投与開始後 12 ヵ月、18 ヵ月も比較） **＜その他の評価項目＞** 橈骨遠位 1/3 骨密度、橈骨超遠位部骨密度の骨密度の解析は、大腿骨近位部、大腿骨頚部、及び腰椎（L1-L4）と同様の手法を用いた。 骨代謝マーカーである血清 P1NP 及び CTX 濃度の解析は、骨代謝解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与した被験者のうち、投与開始前及び投与開始後に 1 回以上骨代謝マーカーの評価を実施した被験者）を対象とした。骨代謝マーカーは、投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出した。 **＜安全性評価項目＞** • 有害事象について、治験薬との因果関係別、重篤度別、重症度別、及び発現時期別の発現被験者数及び発現割合を投与群別に算出した（MedDRA Ver. 17.1 を使用）。 • 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータは、評価項目及び評価時点ごとに記述統計量の算出又は割合の集計を行った。 • 血清中抗アバロパラチド抗体は、投与群ごとに及び検査時期ごとに、抗体の陰性・陽性の集計を行った。また、投与群ごと及び検査時期ごとに、陽性の被験者の割合を求め、投与群間で比較した。抗体有無別の有害事象及び副作用について、発現例数、発現割合、発現件数を投与群別に算出した。

結果

＜主要評価項目＞

新規椎体骨折発生率（mITT）

投与開始後 18 ヵ月までの骨折発生率は、プラセボ群では 4.22%（30/711 例）、本剤群では 0.58%（4/690 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低く（p<0.0001、Fisherの直接確率計算法）、プラセボに対する優越性が検証された。また、相対リスク減少率（95%CI）は、−0.86（−0.95, −0.61）であった。

新規椎体骨折の発生率（mITT）

項　目	プラセボ（n=711）	本剤 80 µg（n=690）	テリパラチド（n=717）
新規椎体骨折発生数、n (%)	30 (4.22)	4 (0.58)	6 (0.84)
95%CI*	2.97, 5.96	0.23, 1.48	0.38, 1.81
リスク減少 vs プラセボ（95%CI）*	—	-3.64 (-5.42, -2.10)	-3.38 (-5.18, -1.80)
相対リスク減少率 vs プラセボ（95%CI）**	—	-0.86 (-0.95, -0.61)	-0.80 (-0.92, -0.53)
p 値****	—	<0.0001	<0.0001

＊　　：95%CI は Wilson’s Score 法に基づく
＊＊　　：リスク減少＝本剤-プラセボ、又はテリパラチド-プラセボ。
　　95% CI は Newcombe 法に基づく
＊＊＊　：相対リスク減少率＝(本剤-プラセボ)/プラセボ、又は(テリパラチド-プラセボ)/プラセボ
　　95%CI は Wald 法に基づく
＊＊＊＊：Fisher の直接確率計算法

結果

＜副次評価項目＞

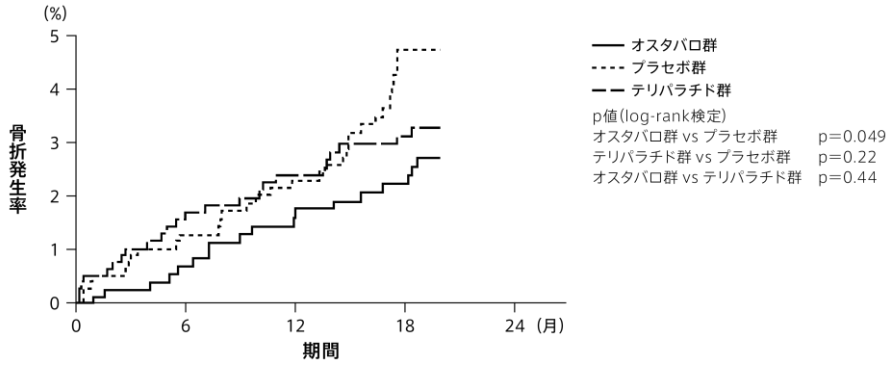
1. 最初の非椎体骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、本剤群でプラセボ群と比較して有意な延長が認められた（p = 0.0489、log-rank検定）。また、本剤群とテリパラチド群及びテリパラチド群とプラセボ群ではいずれも有意差は認められなかった（それぞれ、p = 0.4383, p = 0.2157, log-rank検定）。

Kaplan-Meier法で推定した投与開始後19ヵ月での骨折発生率は、プラセボ群で4.7%、本剤群で2.7%、テリパラチド群で3.3％であった。それぞれの骨折リスクは、本剤群はプラセボ群と比較して43%低かったが［ハザード比（95%CI）: 0.57 (0.32, 1.00)］、本剤群とテリパラチド群［ハザード比（95%CI）: 0.79（0.43, 1.45）］、テリパラチド群とプラセボ群［ハザード比（95%CI）: 0.72（0.42, 1.22）］において差はなかった。

非椎体骨折発生率は、プラセボ群4.0%（33/821例）、本剤群2.2%（18/824例）、テリパラチド群2.9%（24/818例）であった。

最初の非椎体骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）



症例数				
オスタバロ群	824	692	638	602
プラセボ群	821	726	669	614
テリパラチド群	818	730	677	637
累積イベント数				
オスタバロ群		5	12	15
プラセボ群		10	17	33
テリパラチド群		12	18	23

結果

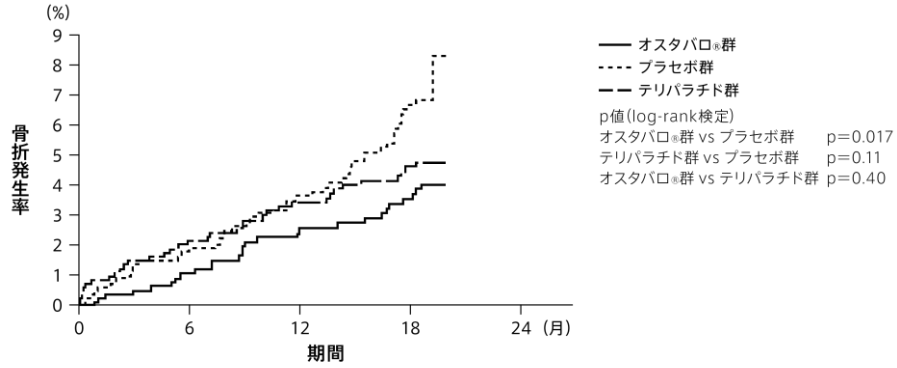
2. 最初の臨床骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、本剤群でプラセボ群と比較して有意な延長が認められた（p = 0.0165、log-rank検定）。また、本剤群とテリパラチド群及びテリパラチド群とプラセボ群ではいずれも有意差は認められなかった（それぞれ、p = 0.3978、p = 0.1127、 log-rank検定）。

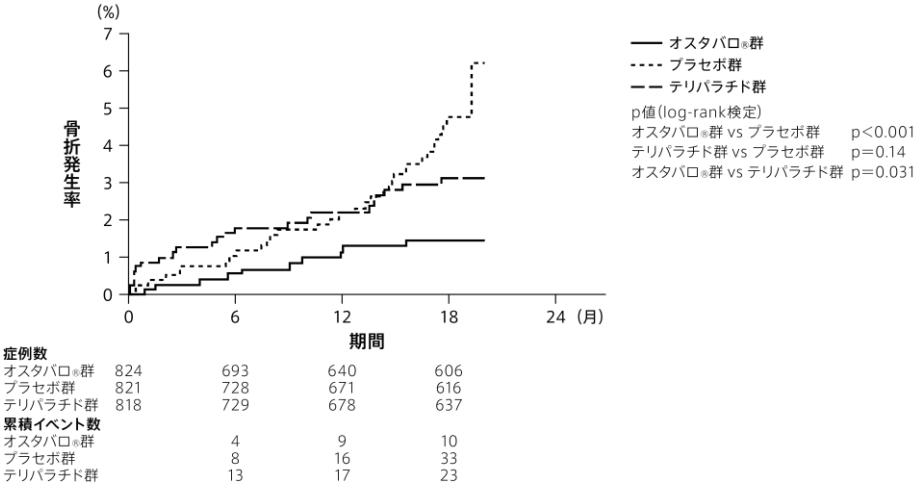
Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 19 ヵ月での骨折発生率は、プラセボ群で 8.3%、本剤群で 4.0%、テリパラチド群で 4.8%であった。それぞれの骨折リスクは、本剤群はプラセボ群と比較して 43%低く［ハザード比（95%CI）：0.57（0.35, 0.91）］、本剤群とテリパラチド群［ハザード比（95%CI）：0.81（0.49, 1.33）］、テリパラチド群とプラセボ群［ハザード比（95%CI）：0.71（0.46, 1.09）］では差はなかった。

臨床骨折発生率は、プラセボ群 6.0%（49/821例）、本剤群 3.3%（27/824例）、テリパラチド群 4.3%（35/818例）であった。

最初の臨床骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）



症例数				
オスタバロ®群	824	689	634	595
プラセボ群	821	723	661	604
テリパラチド群	818	726	670	627
累積イベント数				
オスタバロ®群		8	18	24
プラセボ群		14	27	47
テリパラチド群		16	26	34

結果	**3. 最初の主要な骨粗鬆症性骨折発生までの期間（ITT）** 最初の骨折発生までの期間は、本剤群でプラセボ群およびテリパラチド群と比較して有意な延長が認められた（それぞれ p = 0.0004、p = 0.0309, log-rank 検定）。また、テリパラチド群はプラセボ群と比較して有意差は認められなかった（p = 0.1350、log-rank 検定）。 Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 19 ヵ月での骨折発生率は、プラセボ群で 6.2%、本剤群で 1.5%、テリパラチド群で 3.1%であった。それぞれの骨折リスクは、本剤群はプラセボ群と比較して 70%［ハザード比（95%CI）: 0.30（0.15, 0.61）］、テリパラチド群と比較して 55%［ハザード比（95%CI）: 0.45（0.21, 0.95）］低かった。また、テリパラチド群はプラセボ群と比較して差はなかった[ハザード比（95%CI）: 0.67（0.39, 1.14）］。 主要な骨粗鬆症性骨折発生率は、プラセボ群 4.1%（34/821 例）、本剤群 1.2%（10/824 例）、テリパラチド群 2.8%（23/818 例）であった。 **最初の主要な骨粗鬆症性骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）**  **症例数** オスタバロ®群 824 693 640 606 プラセボ群 821 728 671 616 テリパラチド群 818 729 678 637 **累積イベント数** オスタバロ®群 4 9 10 プラセボ群 8 16 33 テリパラチド群 13 17 23

結果

4. 最初の臨床手関節骨折発生までの期間（ITT）

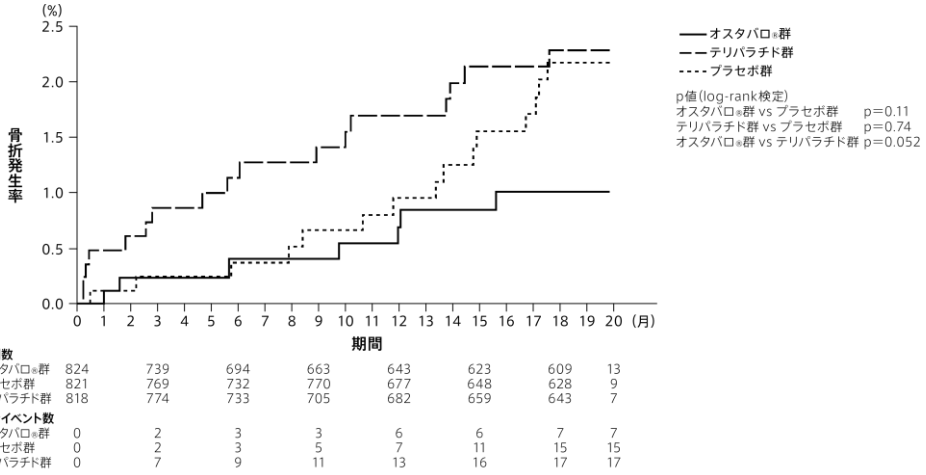
最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と本剤およびテリパラチド群との比較では有意差は認められなかった（それぞれ、p = 0.1080、p = 0.7382, log-rank 検定）。また、本剤とテリパラチド群との比較においても有意差は認められなかった（p = 0.0521、log-rank 検定）。

Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 19 ヵ月での骨折発生率は、プラセボ群で 2.2%、本剤群で 1.0%、テリパラチド群で 2.3%であった。

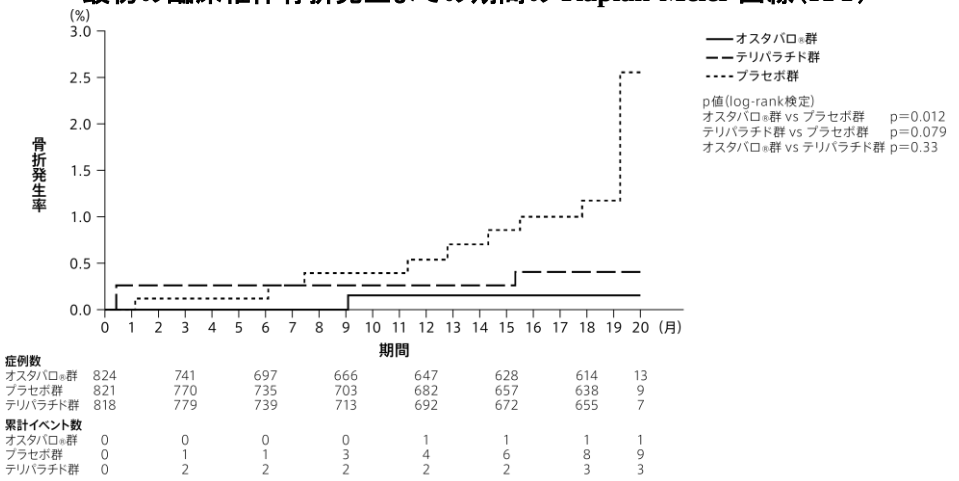
それぞれの骨折リスクは、本剤群とプラセボ群[ハザード比（95%CI）:0.49（0.20, 1.19）]、本剤群とテリパラチド群[ハザード比 （95%CI）:0.43（0.18, 1.03）]及びテリパラチド群とプラセボ群[ハザード比（95%CI） :1.13（0.56, 2.25）]においていずれも差はなかった。

臨床手関節骨折発生率は、プラセボ群 1.8%（15/821 例）、本剤群 0.8%（7/824 例）、テリパラチド群 2.1%（17/818 例）であった。

最初の臨床手関節骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）



症例数								
オスタバロ®群	824	739	694	663	643	623	609	13
プラセボ群	821	769	732	770	677	648	628	9
テリパラチド群	818	774	733	705	682	659	643	7
累計イベント数								
オスタバロ®群	0	2	3	3	6	6	7	7
プラセボ群	0	2	3	5	7	11	15	15
テリパラチド群	0	7	9	11	13	16	17	17

結果	**5. 最初の臨床椎体骨折発生までの期間(ITT)** 最初の骨折発生までの期間は、本剤群はプラセボ群と比較して有意な延長が認められた(p=0.0121、log-rank 検定)。また、本剤群とテリパラチド群及びテリパラチド群とプラセボ群ではいずれも有意な差はなかった(それぞれ、p = 0.3342、p =0.0794, log-rank 検定)。 Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 19 ヵ月での骨折発生率は、プラセボ群で 2.6%、本剤群で 0.2%、テリパラチド群で 0.4%であった。 それぞれの骨折リスクは、本剤群はプラセボ群に対し 89%低かったが[ハザード比(95%CI):0.11(0.01, 0.89)]、本剤群とテリパラチド群[ハザード比(95%CI):0.35(0.04, 3.32)]、テリパラチド群とプラセボ群[ハザード比(95%CI):0.33(0.09, 1.22)]では差はなかった。 臨床椎体骨折発生率は,プラセボ群 1.1%(9/821 例),本剤群 0.1%(1/824 例)、テリパラチド群 0.4%(3/818 例)であった。 **最初の臨床椎体骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線(ITT)**  **症例数** オスタバロ®群 824 741 697 666 647 628 614 13 プラセボ群 821 770 735 703 682 657 638 9 テリパラチド群 818 779 739 713 692 672 655 7 **累計イベント数** オスタバロ®群 0 0 0 0 1 1 1 1 プラセボ群 0 1 1 3 4 6 8 9 テリパラチド群 0 2 2 2 2 2 3 3

結果

6. 大腿骨近位部骨密度の変化率(ITT)

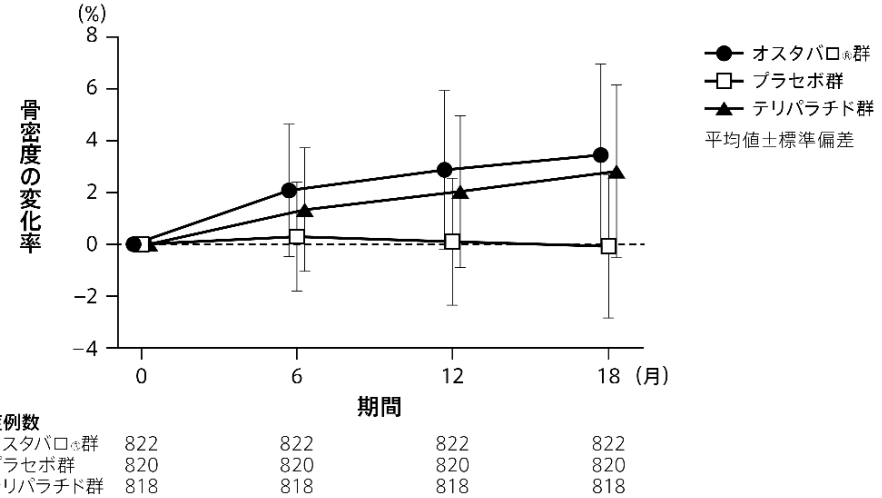
大腿骨近位部骨密度の投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月、及び 18 ヵ月の変化率(平均値)は、すべての時点でプラセボ群と比較して本剤群及びテリパラチド群で有意に高かった(すべての時点で p<0.0001、共分散分析、本剤群の 18 ヵ月以外多重性の調整は行っていない)。また、すべての時点で、テリパラチド群と比較して本剤群で有意に高かった(すべての時点で p<0.0001、共分散分析、6 ヵ月以外多重性の調整は行っていない)。

大腿骨近位部骨密度の変化率(LOCF)(ITT)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	p 値
6 ヵ月	プラセボ	820	0.29±2.11	―
	本剤 80 μg	822	2.07±2.55	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	1.33±2.38	<0.0001
12 ヵ月	プラセボ	820	0.10±2.45	―
	本剤 80 μg	822	2.87±3.06	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	2.03±2.92	<0.0001
18 ヵ月	プラセボ	820	−0.08±2.77	-
	本剤 80 μg	822	3.44±3.51	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	2.81±3.33	<0.0001

p 値:プラセボ群との比較

大腿骨近位部骨密度の変化率(LOCF)の推移(ITT)



結果

7. 大腿骨頚部骨密度の変化率（ITT）

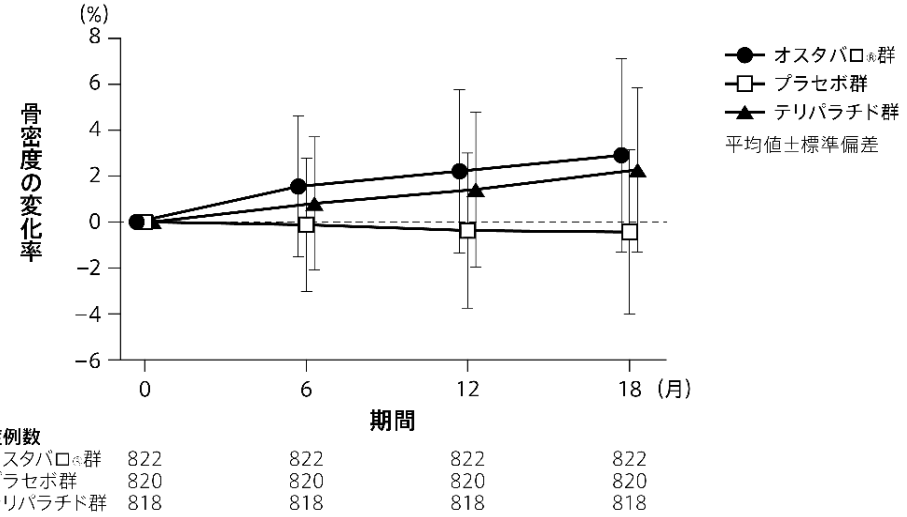
大腿骨頚部骨密度の投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月における変化率（平均値）は、プラセボ群と比較して本剤群及びテリパラチド群で有意に高かった（p<0.0001、共分散分析）。また、すべての時点で、テリパラチド群と比較して本剤群で有意に高かった（6 ヵ月及び 12 ヵ月で p < 0.0001、18 ヵ月で p = 0.0004、共分散分析、6 ヵ月以外多重性の調整は行っていない）。

大腿骨頚部骨密度の変化率（LOCF）（ITT）

観察期間	投与群	n	変化率(%) （平均値±SD）	p 値
6 ヵ月	プラセボ	820	−0.12±2.84	−
	本剤 80 μg	822	1.54±3.07	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	0.80±2.90	<0.0001
12 ヵ月	プラセボ	820	−0.37±3.09	−
	本剤 80 μg	822	2.21±3.56	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	1.41±3.38	<0.0001
18 ヵ月	プラセボ	820	−0.44±3.57	−
	本剤 80 μg	822	2.90±4.21	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	2.26±3.57	<0.0001

p 値:プラセボ群との比較

大腿骨頚部骨密度の変化率（LOCF）の推移（ITT）



症例数				
オスタバロ®群	822	822	822	822
プラセボ群	820	820	820	820
テリパラチド群	818	818	818	818

結果

8. 腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(ITT)

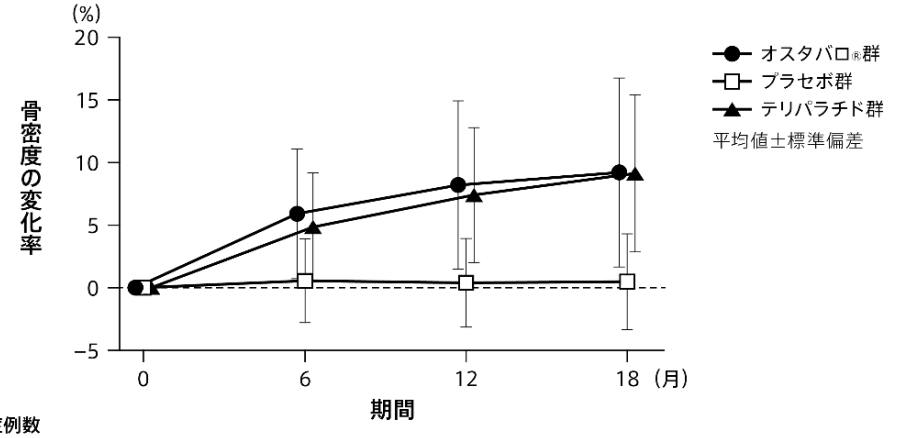
腰椎(L1-L4)骨密度の投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月、及び 18 ヵ月の変化率(平均値)は、すべての時点でプラセボ群と比較して本剤群及びテリパラチド群で有意に高かった(すべての時点で p<0.0001、共分散分析、本剤群の 18 ヵ月以外多重性の調整は行っていない)。

腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(LOCF)(ITT)

観察期間	投与群	n	変化率(%) (平均値±SD)	p 値
6 ヵ月	プラセボ	821	0.56±3.34	―
	本剤 80 μg	823	5.90±5.17	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	4.84±4.31	<0.0001
12 ヵ月	プラセボ	821	0.39±3.53	―
	本剤 80 μg	823	8.19±6.72	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	7.40±5.38	<0.0001
18 ヵ月	プラセボ	821	0.48±3.82	―
	本剤 80 μg	823	9.20±7.54	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	818	9.12±6.28	<0.0001

p 値:プラセボ群との比較

腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(LOCF)の推移(ITT)



症例数				
オスタバロ®群	823	823	823	823
プラセボ群	821	821	821	821
テリパラチド群	818	818	818	818

結果

＜その他の評価項目＞

1. 橈骨遠位 1/3 骨密度の変化率（ITT）

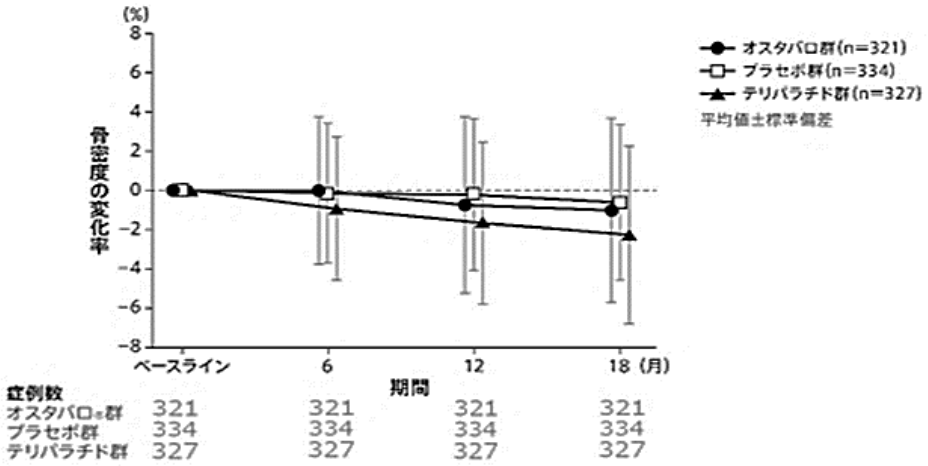
橈骨遠位 1/3 骨密度の変化率（平均値）は、投与開始後 6、12、及び 18 ヵ月に、いずれの投与群でも投与開始前から減少した。骨密度の減少は、すべての時点で本剤群とプラセボ群で有意差はなかった。また、本剤群はテリパラチド群と比較して骨密度の減少の程度が有意に小さかった（投与開始後 6 ヵ月：p=0.0066、12 ヵ月：p=0.0065、18 ヵ月：p=0.0002、共分散分析、いずれもテリパラチド群との比較、多重性の調整は行っていない）。

橈骨遠位 1/3 骨密度の変化率（LOCF）（ITT）

観察期間	投与群	n	変化率(%) （平均値±SD）	p 値
6 ヵ月	プラセボ	334	−0.15±3.57	−
	本剤 80 μg	321	−0.01±3.77	0.6835
	テリパラチド 20 μg	327	−0.93±3.64	0.0095
12 ヵ月	プラセボ	334	−0.22±3.87	−
	本剤 80 μg	321	−0.75±4.49	0.0902
	テリパラチド 20 μg	327	−1.67±4.12	<0.0001
18 ヵ月	プラセボ	334	−0.62±3.97	−
	本剤 80 μg	321	−1.02±4.68	0.1879
	テリパラチド 20 μg	327	-2.27±4.54	<0.0001

p 値：プラセボ群との比較

橈骨遠位 1/3 骨密度の平均値（LOCF）の推移（ITT）



結果

2. 橈骨超遠位部骨密度の変化率（ITT）

橈骨超遠位部骨密度の投与開始後 6 ヵ月、12 ヵ月、及び 18 ヵ月の変化率（平均値）は、すべての時点でプラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった（投与開始後 6 ヵ月：p=0.0004、12 ヵ月：p=0.0001、18 ヵ月：p<0.0001、共分散分析、多重性の調整は行っていない）。プラセボ群とテリパラチド群の間には有意差はなかった。

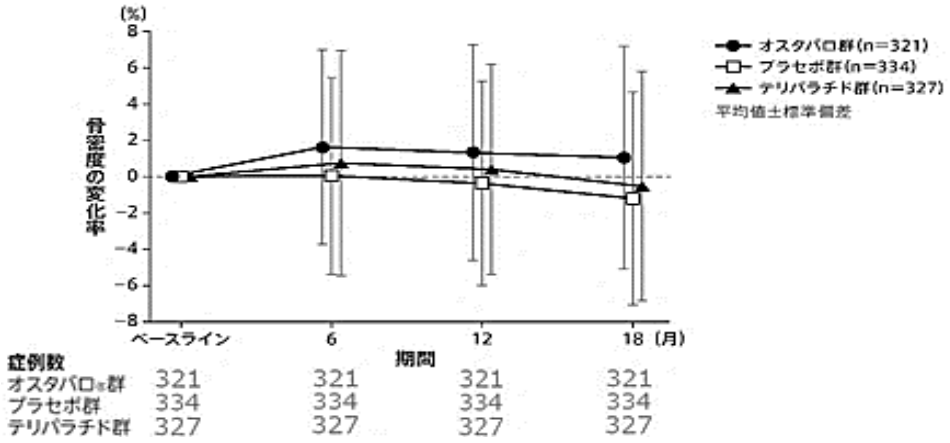
また、本剤 群ではテリパラチド群と比較して、投与開始後 6 ヵ月及び 12 ヵ月では有意差はなかったが、18 ヵ月では有意に増加した（6 ヵ月：p=0.0686、12 ヵ月：p=0.0554、18 ヵ月：p=0.0008、共分散分析、多重性の調整は行っていない）。

橈骨超遠位部骨密度の変化率（LOCF）（ITT）

観察期間	投与群	n	変化率(%) （平均値±SD）	p 値
6 ヵ月	プラセボ	334	0.05±5.42	―
	本剤 80 μg	321	1.62±5.36	0.0004
	テリパラチド 20 μg	327	0.74±6.21	0.1098
12 ヵ月	プラセボ	334	-0.38±5.63	―
	本剤 80 μg	321	1.31±5.93	0.0001
	テリパラチド 20 μg	327	0.39±5.79	0.0799
18 ヵ月	プラセボ	334	-1.21±5.87	―
	本剤 80 μg	321	1.04±6.14	<0.0001
	テリパラチド 20 μg	327	-0.54±6.32	<0.1212

p 値：プラセボ群との比較

橈骨超遠位部骨密度の平均値（LOCF）の推移（ITT）



結果

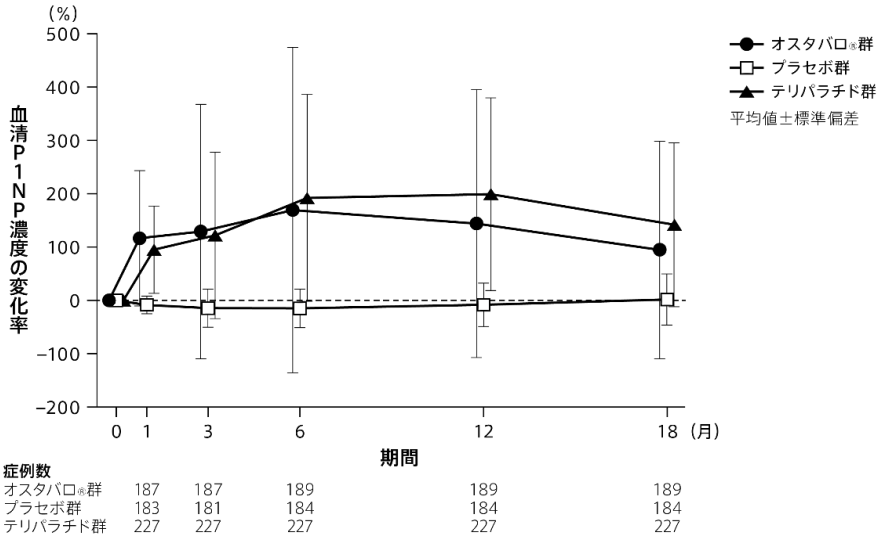
3. 代謝マーカー:骨代謝解析対象集団*

*:治験薬を1回以上投与した被験者のうち、投与開始前及び投与開始後に1回以上骨代謝マーカーの評価を実施した被験者

(1)血清 P1NP 濃度

投与開始後の血清中P1NP 濃度変化率は、本剤群でプラセボ群に比較してすべての時点で有意に高いことが認められた(p<0.0001、MMRM)。
また、本剤群とテリパラチド群を比較したとき、投与開始後1ヵ月では本剤群でテリパラチド群と比較して有意差は認められなかったが(p=0.1306、MMRM)、3ヵ月以降ではテリパラチド群の方が有意に高いことが認められた(3ヵ月:p = 0.0163、6ヵ月、12ヵ月及び18ヵ月:p<0.0001、MMRM)。

血清 P1NP 濃度の変化率の推移(骨代謝解析対象集団)



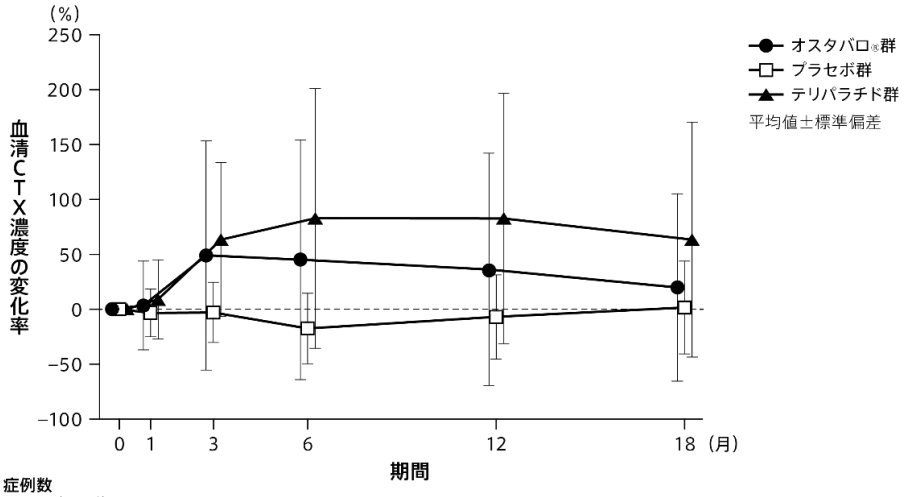
症例数					
オスタバロ®群	187	187	189	189	189
プラセボ群	183	181	184	184	184
テリパラチド群	227	227	227	227	227

結果

(2)血清 CTX 濃度

投与開始後の血清CTX濃度変化率は、本剤群でプラセボ群に比較して投与開始後3ヵ月、6ヵ月、及び12ヵ月で有意に高いことが認められたが(p<0.0001)、1ヵ月及び18ヵ月では有意差は認められなかった(1ヵ月:p=0.3949、18ヵ月:p=0.2709、MMRM)。また、本剤群でテリパラチド群と比較してすべての時点において有意に低いことが認められた(1ヵ月:p=0.0389 、3、6、12、18ヵ月:p<0.001(MMRM)。

血清 CTX 濃度の変化率の推移(骨代謝解析対象集団)



症例数					
オスタバロ®群	187	187	189	189	189
プラセボ群	183	181	184	184	184
テリパラチド群	227	227	227	227	227

Ⅴ. 治療に関する項目

結果	**＜安全性（安全性解析対象集団）*＞** ＊：安全性の解析では、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与した被験者）を対象とした。 副作用は本剤群で 38.0%（312/822 例）、テリパラチド群で 35.8%（293/818 例）、プラセボ群で 24.9%（204/820 例）に認められた。主な副作用は、本剤群で高カルシウム尿症 9.9%（81/822 例）、浮動性めまい 6.3%（52/822 例）、悪心 5.4%（44/822 例）、テリパラチド群で高カルシウム尿症 9.5%（78/818 例）、浮動性めまい 4.9%（40/818 例）、悪心及び頭痛各 3.2%（26/818 例）、プラセボ群で高カルシウム尿症 6.7%（55/820 例）、浮動性めまい 2.2%（18/820 例）、頭痛 1.8%（15/820 例）が認められた。 投与中止に至った副作用は、本剤群の 6.3%（52/822 例）、テリパラチド群の 4.5%（37/818 例）、プラセボ群の 2.9%（24/820 例）に認められた。主な副作用は、本剤群で悪心 1.5%（12/822 例）、浮動性めまい 1.2%（10/822 例）、頭痛 0.9%（7/822 例）、テリパラチド群で浮動性めまい 0.9%（7/818 例）、高カルシウム血症、頭痛各 0.5%（4/818 例）、プラセボ群で倦怠感 0.4%（3/820 例）、腹痛、悪心、心電図 QT 延長、浮動性めまい、頭痛各 0.2%（2/820 例）であった。 重篤な副作用はテリパラチド群の 3 例（高カルシウム血症、薬疹、高血圧各 1 例）に認められた。本剤群及びプラセボ群では認められなかった。また、死亡に至った副作用はなかった。 抗アバロパラチド抗体の解析は、抗体解析対象集団（18 ヵ月間の本剤の投与を完了し、投与開始後 18 ヵ月に抗アバロパラチド抗体の評価を実施した安全性解析対象集団の被験者：本剤群 610 例）を対象とした。300/610 例（49.2%）で抗アバロパラチド抗体が陽性であった。陽性であった 300 例の抗体価は、196 例で 1 倍以下、77 例で 10 倍、23 例で 100 倍、1 例で 1,000 倍であった。抗体陽性又は中和活性陽性の被験者と抗体陰性の被験者の間で、安全性及び骨密度で判定した有効性に差は認められなかった。副作用の発現割合は、抗アバロパラチド抗体陽性例で 38.0%（114/300 例）、陰性例では 32.9%（102/310 例）であった。 主な副作用は、本剤群の陽性例で高カルシウム尿症 12.7%（38/300 例）、浮動性めまい 5.0%（15/300 例）、頭痛 3.7%（11/300 例）、本剤群の陰性例で高カルシウム尿症 10.3%（32/310 例）、浮動性めまい 5.2%（16/310 例）、悪心 3.2%（10/310 例）であった。抗体産生により発現する可能性がある過敏症関連（SMQ「過敏症」に該当）の副作用は、抗アバロパラチド抗体陽性例に 2.3%（7/300 例、注射部位過敏反応 2 例、アトピー性皮膚炎、注射部位発疹、発疹、そう痒性皮疹及び皮膚反応 1 例）、抗アバロパラチド抗体陰性例に 0.3%（1/310 例、そう痒性皮疹）であった。

③ 持続性検討試験（海外 BA058-05-005 試験、ACTIVE 延長試験）[6)]

項　目	内　容
目的	BA058-05-003 試験（以下、ACTIVE 試験）で本剤又はプラセボの投与が完了した被験者にアレンドロネートを 24 ヵ月間投与したときの安全性及び有効性の確認
試験デザイン	実薬単群、非盲検、延長試験
試験方法	アレンドロネート 70 mg を、週 1 回経口投与した。 基礎治療薬としてカルシウム 500～1,000 mg/日とビタミン D 400～800 IU/日を投与した。 投与期間：24 ヵ月
対象	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者 アレンドロネート投与症例 1,133 例（ACTIVE 試験に登録され、18 ヵ月間の投与を完了したプラセボ群 580 例、本剤群 553 例）
主な選択基準	・ ACTIVE 試験に登録され、本剤又はプラセボの 18 ヵ月間の投与を完了した被験者（テリパラチド群の被験者は登録不可） ・ ACTIVE 試験の投与完了後 40 日以内の被験者
主な除外基準	・ ACTIVE 試験を中止した被験者 ・ ACTIVE 試験で重篤な副作用が発現した被験者
評価項目	**＜主要評価項目＞** 新規椎体骨折発生率（ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後の 25 ヵ月、43 ヵ月まで） **＜副次評価項目＞** ACTIVE 試験の投与開始時を起点とする • 最初の非椎体骨折及びその他骨折（臨床骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、臨床手関節骨折、臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折、主要な非椎体骨折）発生までの期間（投与開始後 25、31、37、43 ヵ月まで） • 腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頚部、橈骨の骨密度の変化率（投与開始後 25、31、37、43 ヵ月まで） ほか **＜その他の評価項目＞** • 血清 P1NP 濃度の投与開始前に対する比（投与開始後 25、31、37、43 ヵ月） • 血清 CTX 濃度の投与開始前に対する比（投与開始後 25、31、37、43 ヵ月）ほか **＜安全性評価項目＞** 特に記載がない場合、アレンドロネート投与開始時から投与開始後 24 ヵ月までの各項目 • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、抗アバロパラチド抗体 ほか
解析計画	有効性の主たる解析対象集団は ITT 集団（本延長試験に登録された ACTIVE 試験の ITT 集団の被験者）としたが、主要評価項目である椎体骨折の解析では mITT 集団［ACTIVE 試験の mITT 集団（ACTIVE 試験で無作為化され、治験薬を割り付けられたすべての被験者）で、ACTIVE 試験の投与開始後 25 ヵ月（アレンドロネート投与開始後 6 ヵ月）の腰椎 X 線が評価可能な被験者］とした。 本試験では、ACTIVE 試験の投与開始後 25 ヵ月（アレンドロネート投与開始後 6 ヵ月）の値を本剤群とプラセボ群で比較する際に、主要評価項目及び副次評価項目の一部について、全体の第一種の過誤を両側 5%に維持する目的で多重性の調整のために階層的手順を適用した。事前に定めた項目順に検定を実施する

解析計画	が、特定の項目で有意差がなかった場合には、それ以降の項目では統計学的有意性の検定は実施せず、p 値は探索的に算 出した。階層的手順における検定での項目の順位は、1.椎体骨折、2.大腿骨近位部骨密度、3.大腿骨頚部骨密度、4.腰椎骨密度、5.非椎体骨折、6.臨床骨折、7.主要な骨粗鬆症性骨折、8.橈骨超遠位部骨密度、9.臨床手関節骨折、10.橈骨遠位 1/3 骨密度とした。 **＜主要評価項目＞** ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 25 及び 43 ヵ月までの新規椎体骨折の発生数を投与群ごとに集計し、その割合を求め、Fisher の直接確率計算法を用いて本剤群とプラセボ群の群間比較を行った。また、リスク減少率を求め、Newcombe 法による 95%CI を算出した。投与群ごとの発生率の 95%CI は、Wilson's Score 法により算出した。相対リスク減少率を求め、Wald 法による 95%CI を算出した。 **＜副次評価項目＞** 各評価時点までの最初の非椎体骨折の発生までの期間の生存時間解析を行った。Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank 検定により群間比較を行った。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、非椎体骨折発生率の群間のハザード比及び 95%CI を算出した。臨床骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、臨床手関節骨折、臨床椎体骨折, 大腿骨近位部骨折、主要な非椎体骨折についても同様の解析を行った。 各評価時点までの骨密度の投与開始前からの変化率について、投与群及び DXA 機器を因子とし、投与開始前の骨密度を共変量とした共分散分析モデルに基づいて群間比較を行った。欠測値は LOCF 法で補完した。 **＜その他の有効性評価項目＞** 骨代謝マーカー（血清 P1NP 及び CTX 濃度）の解析は、骨代謝解析対象集団（ITT 集団のうち、投与開始前及び投与開始後に 1 回以上骨代謝マーカーの評価を実施した被験者）を対象とした。投与開始前からの各時点における変化率の記述統計量を算出した。 **＜安全性評価項目＞** 有害事象について、治験薬との因果関係別、重篤度別、重症度別及び発現時期別の発現被験者数及び発現割合を投与群別に算出した（MedDRA Ver. 17.1 を使用）。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータは、評価項目及び評価時点ごとに記述統計量の算出又は割合の集計を行った。 血清中抗アバロパラチド抗体は、投与群毎、評価時点毎に、抗体の陰性・陽性の集計を行う。また、投与群毎、評価時点毎に、陰性・陽性の被験者の割合を求めた。

結果

＜主要評価項目＞

1. 新規椎体骨折発生率（mITT）

本剤投与開始後 43 ヵ月（アレンドロネート単剤療法へ切り替え後 24 ヵ月）までの新規椎体骨折発生率は、プラセボ/アレンドロネート群（以下、プラセボ群）では 5.63%（32/568 例）、本剤/アレンドロネート群（以下、本剤群）では 0.92%（5/544 例）であり、本剤群でプラセボ群と比較して有意に低いことが示された（p<0.0001、Fisher の直接確率計算法）。相対リスク減少率（95%CI）は、−0.84（−0.94, −0.58）であった。

また、本剤投与開始後 25 ヵ月（アレンドロネート単剤療法へ切り替え後 6 ヵ月）までの新規椎体骨折発生率は、プラセボ群では 4.40%（25/568 例）、本剤群では 0.55%（3/544 例）であり、本剤群でプラセボ群と比較して有意に低いことが示された（p<0.0001、Fisher の直接確率計算法）。相対リスク減少率（95%CI）は −0.87（−0.96, −0.59）であった。

新規椎体骨折の発生率及びリスク減少（mITT）

観察期間	新規椎体骨折発生数、n（%）		リスク減少 vs プラセボ群（95%CI）*	相対リスク減少率 vs プラセボ群（95%CI）**	p 値
	プラセボ/アレンドロネート群（n=568）	本剤/アレンドロネート群（n=544）			
25 ヵ月まで	25（4.40）	3（0.55）	-3.85（-5.90, -2.09）	−0.87（−0.96, −0.59）	<0.0001
45 ヵ月まで	32（5.63）	5（0.92）	-4.71（-6.99, -2.69）	−0.84（−0.94, −0.58）	<0.0001

＊　：リスク減少＝本剤-プラセボ、又はテリパラチド－プラセボ　95% CI は Newcombe 法に基づく

＊＊：相対リスク減少率 :（本剤/アレンドロネート群−プラセボ/アレンドロネート群）/プラセボ/アレンドロネート群　95%CI は Wald 法に基づく

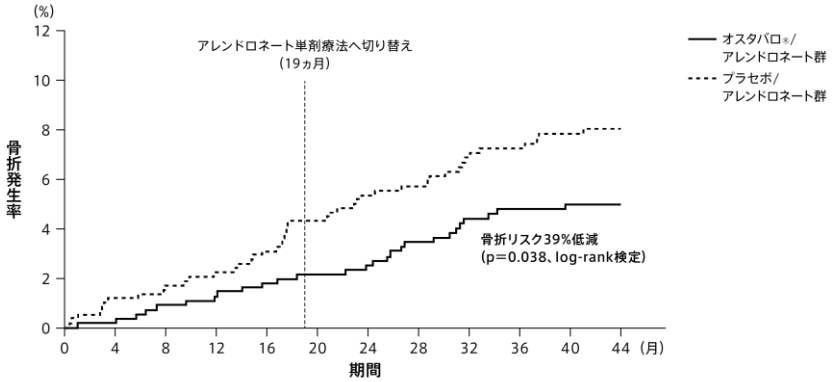
結果

＜副次評価項目＞

1. 最初の非椎体骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長が認められた（p=0.0376、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 8.0%、本剤群では 5.0%であり、骨折リスクは 39%低かった［ハザード比（95%CI）：0.61（0.38, 0.98）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の非椎体骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）



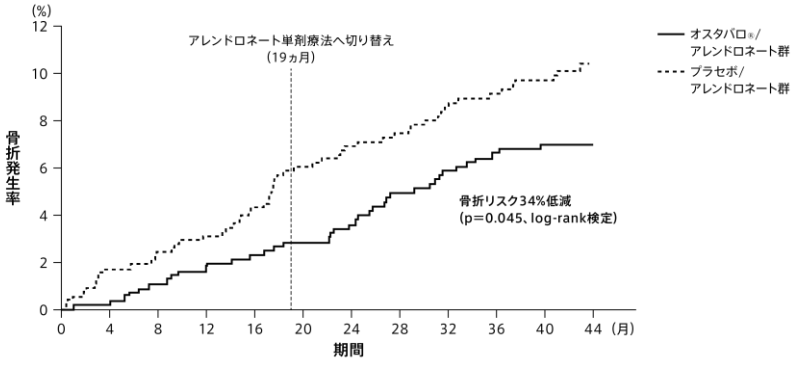
リスクを有する症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	574	571	568	563	550	531	511	488	482	467	19
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	557	553	551	548	541	525	511	503	499	483	25

累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	7	10	13	18	25	31	33	40	41	44	45
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	1	5	8	10	12	14	19	24	26	27	27

2. 最初の臨床骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長が認められた（p=0.0447、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 10.4%、本剤群では 7.0%であり、骨折リスクは 34%低かった［ハザード比（95%CI）：0.66（0.44, 0.99）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の臨床骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）



リスクを有する症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	571	567	563	556	541	523	502	480	473	458	17
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	557	552	548	545	537	519	503	495	489	472	24

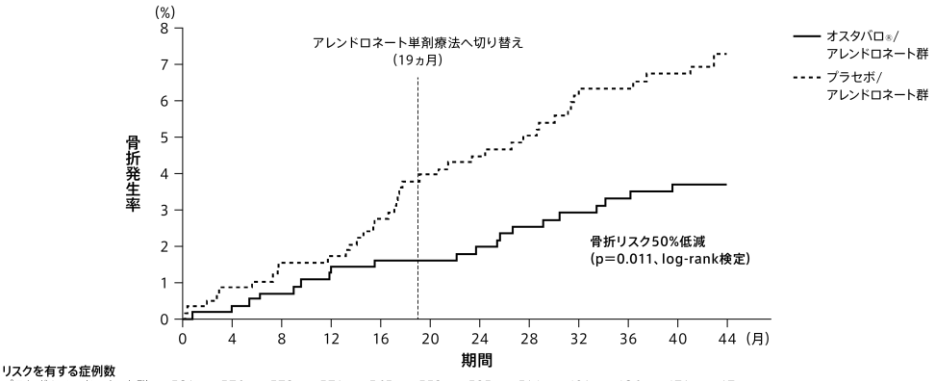
累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	10	14	18	25	35	40	43	50	52	55	58
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	1	6	11	13	16	20	27	32	36	38	38

結果

3. 最初の主要な骨粗鬆症性骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長が認められた（p=0.0109、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 7.2%、本剤群では 3.7%であり、骨折リスクは 50%低かった［ハザード比（95%CI）：0.50（0.30, 0.86）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の主要な骨粗鬆症性骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）

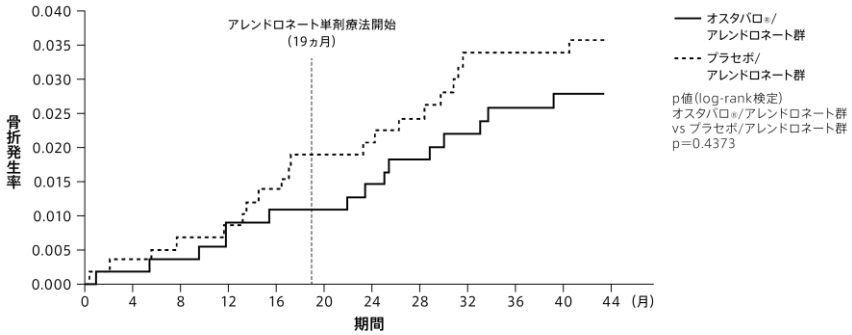


リスクを有する症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	576	572	571	565	552	535	514	491	486	471	17
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	557	554	551	549	544	528	516	511	507	490	26
累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	5	9	10	16	23	26	29	36	36	38	40
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	1	4	8	9	9	11	14	16	18	20	20

4. 最初の臨床手関節骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と本剤群との比較では有意差はなかった（p=0.4373、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 3.6%、本剤群では 2.8%であった［ハザード比（95%CI）：0.77（0.39, 1.50）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の臨床手関節骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）



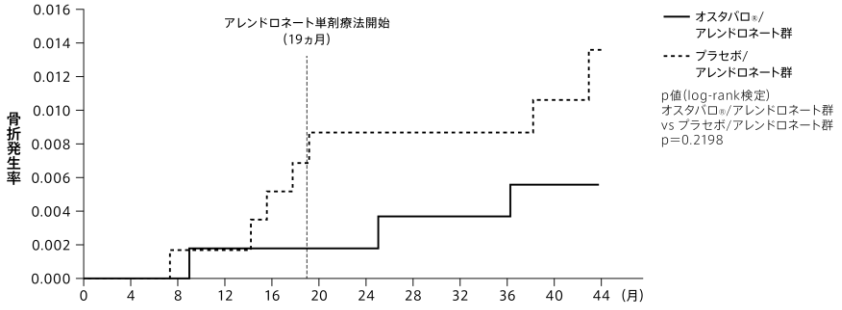
症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	579	577	576	573	564	549	529	508	503	490	19
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	557	556	554	552	547	531	520	515	511	495	26
累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	2	4	5	8	11	12	14	19	19	19	20
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	1	2	5	6	6	8	10	12	14	15	15

結果

5. 最初の臨床椎体骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と本剤群との比較では有意差はなかった（p=0.2198、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 1.4%、本剤群では 0.6%であった［ハザード比（95%CI）：0.44（0.11, 1.70）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の臨床椎体骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）



症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	581	580	580	578	570	556	538	521	517	503	17
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	558	558	557	557	552	538	528	523	521	505	27
累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	0	1	1	3	5	5	5	5	5	6	7
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	3	3

6. 最初の大腿骨近位部骨折発生までの期間（ITT）

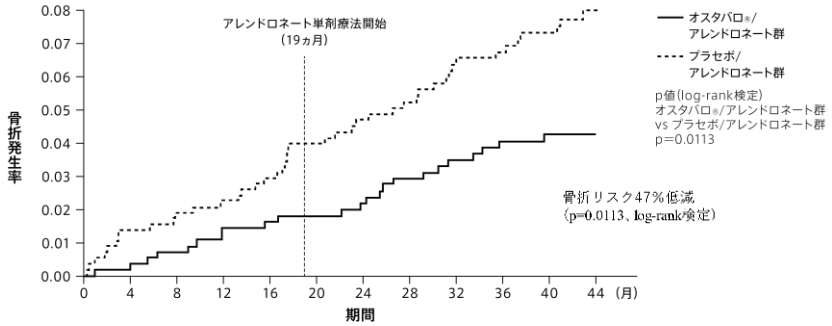
最初の大腿骨近位部の骨折発生までの期間には、プラセボ群と本剤群とで有意差はなかった（p=0.0855、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 0.6%、本剤群で 0.0%で有意差はなかった。

結果

7. 最初の主要な非椎体骨折発生までの期間（ITT）

最初の骨折発生までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長が認められた（p=0.0113、log-rank 検定）。Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 43 ヵ月の骨折発生率は、プラセボ群で 8.0%、本剤群では 4.2%であり、骨折リスクは 47%低かった［ハザード比（95%CI）：0.53（0.32, 0.87）］。

ACTIVE 試験の投与開始前から投与開始後 43 ヵ月までの最初の主要な非椎体骨折発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線（併合解析）（ITT）

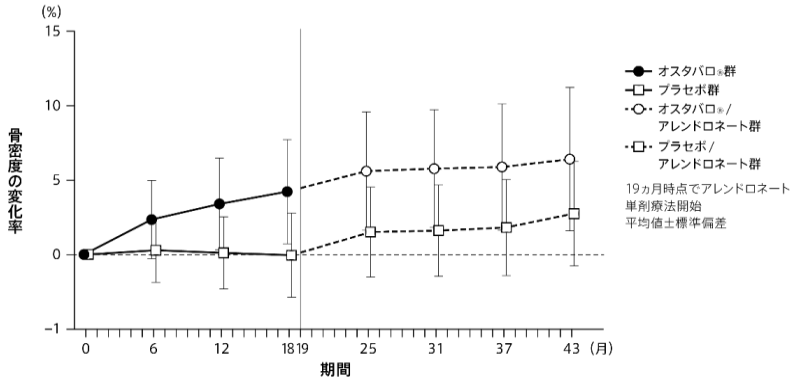


症例数												
プラセボ/アレンドロネート群	581	573	570	568	564	553	535	514	491	485	469	18
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	557	554	551	549	543	527	514	508	503	487	25
累計イベント数												
プラセボ/アレンドロネート群	0	8	11	13	17	23	27	30	37	38	41	44
オスタバロ®/アレンドロネート群	0	1	4	8	9	10	12	16	19	22	23	23

8. 大腿骨近位部骨密度の変化率（ITT）

大腿骨近位部骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前と比較した変化率（平均値）は、本剤群で投与開始後 43 ヵ月まで継続して増加し、プラセボ群と比較して有意に高かった（投与開始後 25 ヵ月までのすべての時点においてプラセボに対して p<0.0001、共分散分析、25 ヵ月以外は多重性の調整は行っていない）。投与開始後 43 ヵ月の変化率（平均値）は、プラセボ群は 2.75±3.51%、本剤群は 6.40±4.81%であった。

大腿骨近位部骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前からの変化率（LOCF）の推移（併合解析）（ITT）



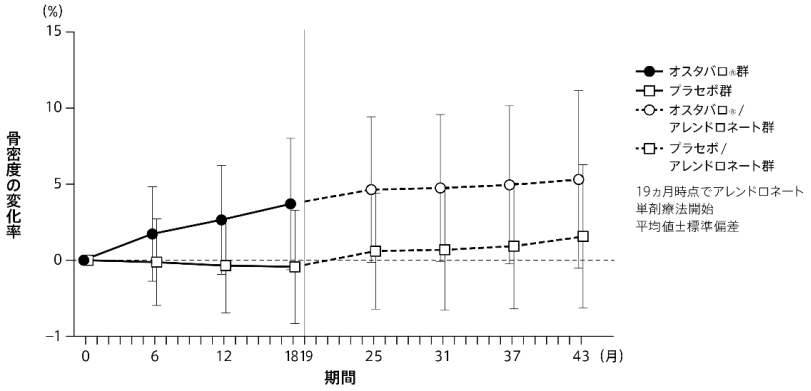
症例数									
プラセボ/アレンドロネート群	581	581	581	581	581	581	581	581	581
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	558	558	558	558	558	558	558	558

結果

9. 大腿骨頚部骨密度の変化率(ITT)

大腿骨頚部骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前と比較した変化率(平均値)は、本剤群で投与開始後 43 ヵ月まで継続して増加し、プラセボ群と比較して有意に高かった(投与開始後 25 ヵ月までのすべての時点においてプラセボに対して p<0.0001、共分散分析、25 ヵ月以外は多重性の調整は行っていない)。投与開始後 43 ヵ月の変化率(平均値)は、プラセボ群は 1.56±4.70%、本剤群は 5.30±5.84%であった。

大腿骨頚部骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前からの変化率(LOCF)の推移(併合解析)(ITT)

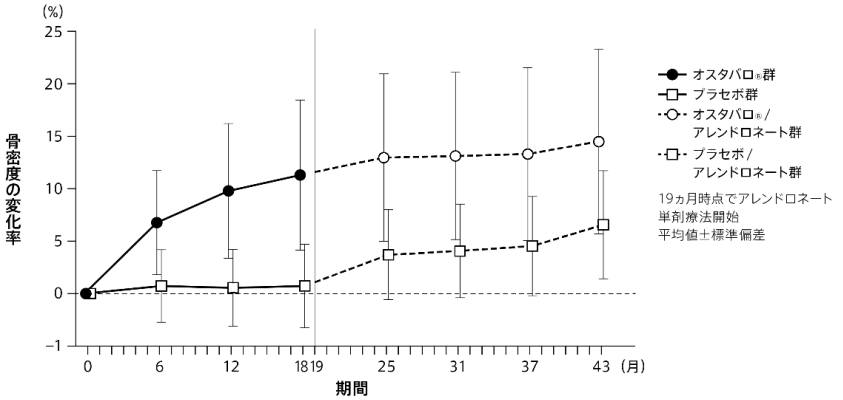


症例数								
プラセボ/アレンドロネート群	581	581	581	581	581	581	581	581
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	558	558	558	558	558	558	558

10. 腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(ITT)

腰椎(L1-L4)骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前と比較した変化率(平均値)は、本剤群で投与開始後 43 ヵ月まで継続して増加し、プラセボ群と比較して有意に高かった(投与開始後 25 ヵ月までのすべての時点においてプラセボに対して p<0.0001、共分散分析、25 ヵ月以外は多重性の調整は行っていない)。投与開始後 43 ヵ月の変化率(平均値)は、プラセボ群は 6.51±5.15%、本剤群は 14.45±8.81%であった。

腰椎(L1-L4)骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前からの変化率(LOCF)の推移(併合解析)(ITT)



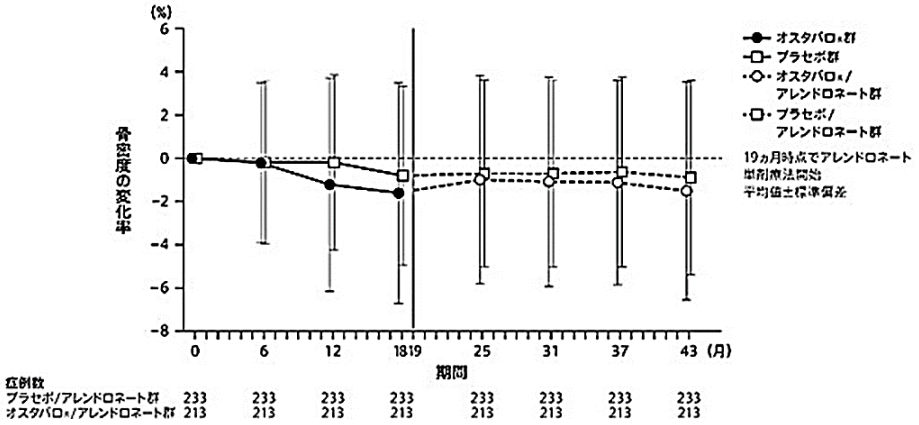
症例数								
プラセボ/アレンドロネート群	581	581	581	581	581	581	581	581
オスタバロ®/アレンドロネート群	558	558	558	558	558	558	558	558

結果

11. 橈骨骨密度の変化率（橈骨遠位部解析対象集団）

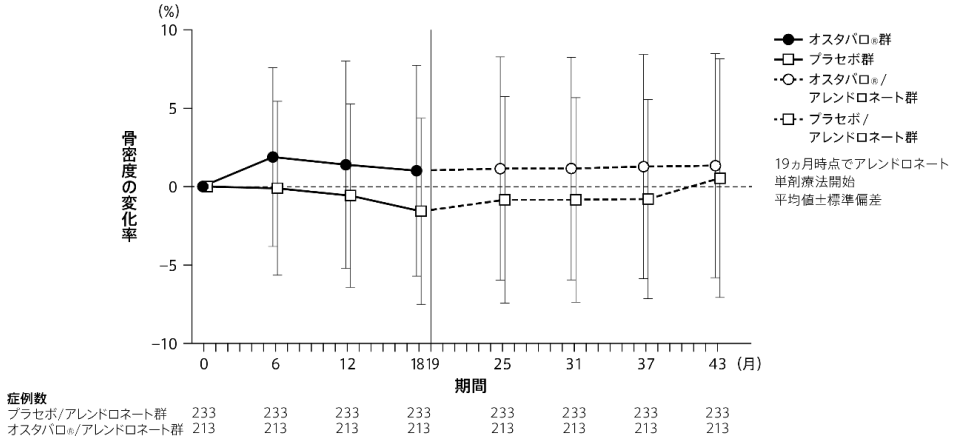
橈骨遠位 1/3 骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前と比較した変化率（平均値）は、以下のとおりであった。

橈骨遠位 1/3 骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前からの変化率（LOCF）の推移（併合解析）（橈骨遠位部解析対象集団）



橈骨超遠位部骨密度のACTIVE 試験の投与開始前と比較した変化率（平均値）は、本剤投与開始後37ヵ月までの各評価時点において本剤群でプラセボ群と比較して有意に高いことが示されたが、43ヵ月時点では有意差は認められなかった（投与開始後25ヵ月：p＝0.0011、31ヵ月：p＝0.0010、37ヵ月：p＝0.0006、43ヵ月：p＝0.1950、共分散分析、25ヵ月以外は多重性の調整は行っていない）。

橈骨超遠位部骨密度の ACTIVE 試験の投与開始前からの変化率（LOCF）の推移（併合解析）（橈骨遠位部解析対象集団）



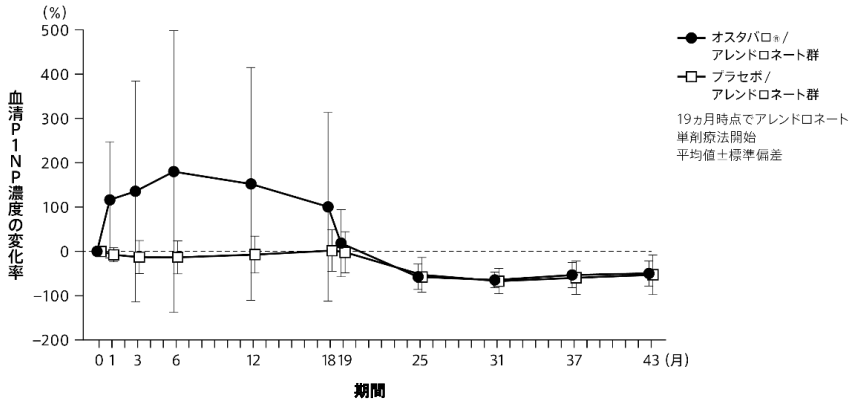
結果

12. 骨代謝マーカー（骨代謝解析対象集団）

(1) 血清 P1NP 濃度

投与開始後の血清 P1NP 濃度の変化率（平均値）の推移は以下のとおりであった。

血清 P1NP 濃度の ACTIVE 試験の投与開始前に対する各評価時点の変化率の推移（骨代謝解析対象集団）

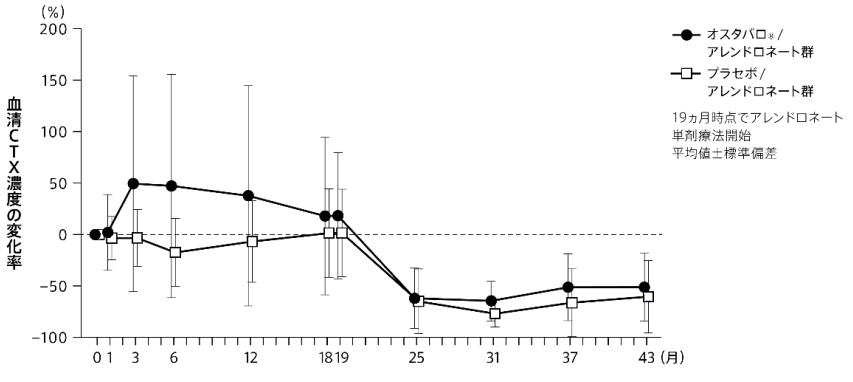


症例数											
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ/ｱﾚﾝﾄﾞﾛﾈｰﾄ群	164	163	161	164	164	164	164	164	18	47	101
ｵｽﾀﾊﾞﾛ®/ｱﾚﾝﾄﾞﾛﾈｰﾄ群	169	167	168	169	169	169	169	169	25	65	114

(2) 血清 CTX 濃度

投与開始後の血清 CTX 濃度の変化率（平均値）の推移は以下のとおりであった。

血清 CTX 濃度の ACTIVE 試験の投与開始前に対する各評価時点の変化率の推移（骨代謝解析対象集団）



症例数											
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ/ｱﾚﾝﾄﾞﾛﾈｰﾄ群	164	163	161	164	164	164	164	164	18	47	101
ｵｽﾀﾊﾞﾛ®/ｱﾚﾝﾄﾞﾛﾈｰﾄ群	169	167	168	169	169	169	169	169	25	65	114

結果	**＜安全性（安全性解析対象集団＞**＊ ＊安全性の解析では、安全性解析対象集団（アレンドロネートを 1 回以上投与した被験者）を対象とした。 安全性解析対象集団（アレンドロネートを 1 回以上投与した症例）の 1133 例において、副作用は、本剤群の 15.4%（85/553 例）、プラセボ群の 13.8%（80/580 例）に認められた。主な副作用は、本剤群で消化不良 2.7%（15/553 例）、骨痛 2.0%（11/553 例）、上部腹痛 1.6%（9/553 例）、プラセボ群で消化不良、上部腹痛各 2.4%（14/580 例）、骨痛 1.2%（7/580 例）であった。 投与中止に至った副作用は、本剤群の 2.7%（15/553 例）、プラセボ群の 4.1%（24/580 例）に認められた。主な副作用は、本剤群で骨痛、消化不良各 0.5%（3/553 例）、胃炎 0.4%（2/553 例）、プラセボ群で消化不良 1.0%（6/580 例）、上腹部痛、悪心各 0. 5%（3/580 例）であった。 重篤な副作用はなかった。また、死亡に至った副作用はなかった。 ACTIVE 試験の投与開始後 18 ヵ月で抗アバロパラチド抗体が陽性であった被験者及び過去の抗体検査で陽性であった被験者を 6 ヵ月間隔で検査し、陰性になるまで追跡した。アレンドロネート投与開始後 6 ヵ月では、274 例中 149 例が陽性であった。抗体陽性の被験者数は経時的に減少し、アレンドロネート投与開始後 24 ヵ月では、56 例中 43 例が陽性であった。

注意 ： アレンドロン酸ナトリウム 5mg 製剤（5mg/日）の国内における生物学的利用率は海外の約 2 倍であることが認められている。
本邦で承認されているアレンドロン酸ナトリウム 35mg 製剤（35mg/週）の用量は「通常、成人にはアレンドロン酸として 35mg を 1 週間に 1 回」であり、用法は「朝起床時に水約 180mL とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。」である。

2） 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害被験者を対象とした海外第I相試験（BA058-05-011 試験）[18)]

項　目	内　容
目的	重症度の異なる腎機能障害被験者を対象とした本剤（80 μg）単回皮下投与時の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	非盲検、並行群間比較、単回投与、多施設、第 I 相試験
試験方法	本剤 80 μg を単回皮下投与
対象	32 例［Cockroft-Gault 式により算出されたスクリーニング時のクレアチニンクリアランス（Ccr）に基づき分類した下記の 4 群に各 8 例］ 軽度腎機能障害群　：Ccr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 中等度腎機能障害群　：Ccr 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満 重度腎機能障害群　：Ccr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 腎機能正常群　：Ccr 90 mL/min 以上（腎機能が正常な被験者）
主な選択基準	・18～80 歳の成人男女 ・腎機能障害被験者に対する選択基準 ✓ 糖尿病を有する被験者は、コントロール可能と治験責任医師が判断した場合に限り登録可 ✓ 直近の Ccr の評価により、スクリーニングから Day −1 まで血清中クレアチニン値の変動が 30%未満であり、臨床的に重要な変化がない、状態が安定した腎機能障害被験者で、治験責任医師により今後 3 ヵ月間で腎機能の重要な変化がないと見込まれる ・腎機能正常被験者に対する選択基準 ✓ Ccr により腎機能が正常と評価された ✓ 治験責任医師により、臨床的に重要な異常がなく、健康であると判断された
主な除外基準	・先天性 QT 症候群を有する者 ・血清中 Ca 値が基準値上限から 20%を超えて高く、高カルシウム血症である者、又は基礎疾患に副甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能亢進症（甲状腺刺激ホルモンが基準値下限未満）があり高カルシウム血症のリスクがある者 ・ALP が基準値上限から 50%を超えて高い者 ・腎機能障害被験者に対する除外基準 ✓ 治験責任医師の判断により急性腎不全を有する者 ✓ 透析が必要な末期の腎機能障害を有する者 ✓ 腎機能によらず腎移植の既往を有する者

評価項目

＜薬物動態評価項目＞
・血漿中薬物濃度

＜薬力学評価項目＞
・血清中 Ca、P、及び cAMP 値、血中 Ca^{2+}値、アルブミンで補正した血清中 Ca 値（血清中補正 Ca 値）
・尿中 Ca、P、及び cAMP 値、クレアチニンで補正した薬力学評価項目
（尿中 Ca/クレアチニン比、尿中 P/クレアチニン比、尿中 cAMP/クレアチニン比）

＜安全性評価項目＞
・有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、併用薬

解析計画

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ、薬力学データ、臨床検査値、バイタルサイン、並びに心電図パラメータの解析では、記述統計量を算出した。
対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）を腎機能正常群と腎機能障害群間で、年齢、BMI、及び性別を共変量とした分散分析により比較した。主要薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{inf}、CL/F）は腎機能正常群に対する各腎機能障害群の幾何最小二乗平均値の比及びその 90%CI を示した。
最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の比較には、Wilcoxon 順位和検定を用い、群間の中央値の差及びその 90%CI を示した。
対数変換後の主要薬物動態パラメータとスクリーニング時の Ccr 間の関連性を性別、年齢、及び BMI を含む線形回帰モデルにより解析した。
安全性の有害事象の解析では、発現割合を算出した(MedDRA Ver. 17.1 を使用)。

結果

本剤の曝露量は、腎機能障害の程度に応じて増加した。腎機能が正常な被験者に対し重度の腎機能障害患者では C_{max} の幾何平均値は 1.4 倍、AUC_{inf} の幾何平均値は 2.1 倍に増加した。投与後 24 時間の血中薬物濃度はいずれの患者でも定量下限（20 pg/mL）未満であり、血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた。
薬力学パラメータに腎機能障害の程度との関連性は認められなかった。腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本剤 80 μg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。副作用は認められなかった。腎機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度が上昇したが、有害事象の発現割合又は臨床検査、バイタルサイン、及び心電図パラメータの異常は増加しなかった。

腎機能が正常又は腎機能障害患者に皮下投与したときの薬物動態パラメータ

Ccr(mL/min)	n	C_{max}(pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (pg·h/mL)
正常（90 以上）	8	431.0±142.0	0.38(0.25-0.50)	1.13±0.35	576.4±213.6
軽度（60 以上 90 未満）	8	444.0±153.4	0.26(0.25-0.55)	1.20±0.77	652.1±201.7
中等度（30 以上 60 未満	7	574.9±135.6	0.28(0.25-1.02)	1.48±0.43	955.6±306.8
重度（15 以上 30 未満）	8	639.0±270.6	0.25(0.25-0.50)	1.85±0.81	1240.5±514.9

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値−最大値）

Ⅴ. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1） 使用成績調査

製造販売後データベース調査（心血管系の事象）を計画中

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象に、オスタバロ®処方後と類薬処方後の心血管系事象の発現状況を比較して、使用実態下でのオスタバロ®の類薬に対する心血管系事象発現の相対的リスクを評価する。

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

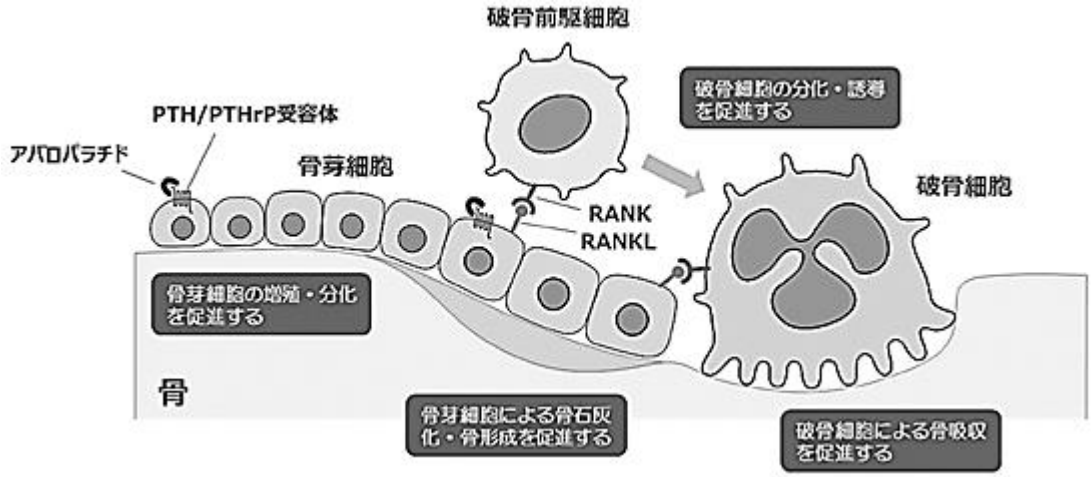
副甲状腺ホルモン、テリパラチド酢酸塩、テリパラチド（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アバロパラチドはヒト副甲状腺ホルモン関連タンパク質の N 末端から 34 個のアミノ酸配列の一部を改変したポリペプチドである。アバロパラチドは主に骨芽細胞に発現する PTH/PTHrP 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度の上昇等の作用を介して骨芽細胞の増殖や分化促進を引き起こす[20,21]。その結果、骨石灰化・骨形成を促進する。また、破骨細胞分化因子（RANKL 等）の発現を促進し、骨芽細胞を介して破骨前駆細胞から破骨細胞への分化を促進する[21,22]。その結果、破骨細胞による骨吸収を間接的に促進する。アバロパラチドは、1 日 1 回皮下投与の様に、間歇的に投与すると骨形成促進作用が骨吸収促進作用を上回るため、骨量が増加する[22,23]。



アバロパラチドは、PTH/PTHrP 受容体の活性型構造である RG 型及び R^0 型のうち、RG 型構造に対する結合選択性や cAMP 産生作用がテリパラチドとは異なることが報告されている[20]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）サイトセンサー活性を指標としたヒト PTH 受容体に対する結合能（*in vitro*）[24]

アバロパラチド酢酸塩（以下、本薬）のヒト PTH1 型受容体及びヒト PTH2 型受容体への結合能を、サイトセンサー活性を指標に評価した。ヒト PTH1 型受容体が安定発現した HEK293 細胞において本薬はサイトセンサー活性を示し、EC_{50} 値は 0.17 nmol/L であった。一方、ヒト PTH2 型受容体が安定発現した HEK293 細胞では、本薬はサイトセンサー活性を示さなかった。

2)ヒト PTH 受容体を介した cAMP 産生作用(*in vitro*)[25)]

本薬のヒト PTH1 型受容体及びヒト PTH2 型受容体を介した cAMP 産生作用を評価した。ヒト PTH1 型受容体が安定発現した HEK293 細胞では、本薬の添加によって cAMP 量は増加し、EC_{50} 値は 0.17 nmol/L であった。一方、ヒト PTH2 型受容体が安定発現した HEK293 細胞では本薬の添加による cAMP 量の増加は認められなかった。

3)ヒト及びラット骨芽細胞様株化細胞における cAMP 産生作用(*in vitro*)[22)]

本薬のヒト及びラット骨芽細胞様株化細胞における cAMP 産生作用を評価した。ヒト骨芽細胞様株化細胞(Saos-2 細胞)及びラット骨芽細胞様株化細胞(UMR-106 細胞)では、本薬の添加によって cAMP 量は増加し、EC_{50} 値は 5.10 nmol/L 及び 0.84 nmol/L であった。

4)ヒト PTH1 型受容体の活性型構造に対する結合能及び cAMP 産生シグナルの反応性

(*in vitro*)[20)]

ヒト PTH1 型受容体の活性型構造である RG 型及び R^0 型構造に対する本薬の結合能を、放射性リガンドを用いた競合阻害法により評価した。RG 型及び R^0 型に対する IC_{50} 値の比(R^0/RG 比)は、本薬で 1,600、hPTH(1-34)で 12 であった。

また、ヒト PTH1 型受容体及びルシフェラーゼが安定発現した HEK293 細胞に試験物質を一定時間添加し、その後試験物質を取り除いた時の cAMP 産生シグナルの発光強度を経時間的に評価した。試験物質除去後の cAMP 産生シグナルの発光強度(時間曲線面積:AUC、単位 cps×minutes×10^{-3})は、本薬で 4,298±561、hPTH(1-34)で 8,664±1,698 であった。

本薬の RG 型及び R^0 型構造に対する結合能

試験物質	結合能(IC_{50} 値、nmol/L)		R^0/RG 比
	RG 型構造	R^0 型構造	
Abaloparatide	0.20	316	1,600
hPTH(1-34)	0.33	3.9	12
hPTHrP(1-36)	0.32	35	110
LA-PTH	0.38	0.83	2.2

例数は各群 2 で実施し、IC_{50} 値は、6 回の実験の平均値を示した
hPTHrP(1-36) : 本実験の対照物質として使用
LA-PTH : R^0 型構造に対する結合選択性が高い PTH/PTHrP ハイブリッドペプチドアナログ、本実験の対照物質として使用

本薬の cAMP 産生シグナルの反応性

試験物質	Ligand-on	Wash-out
	E_{max} (cps×10^{-3})	AUC (cps×minutes×10^{-3})
Abaloparatide	172±9	4,298±561
hPTH(1-34)	148±11	8,664±1,698
hPTHrP(1-36)	157±16	4,953±1,125
LA-PTH	133±9	14,682±2,763

例数は各群 3 で実施し、E_{max} 値及び AUC は 6 回の実験の平均値±SE を示した。
Cps : カウント毎秒
Ligand-on : 試験物質除去前
Wash-out : 試験物質除去後
Ligand-on の溶媒添加時の E_{max} : 1.62 ± 0.19 cps × 10^{-3}
hPTHrP(1-36)及び LA-PTH : 本実験の対照物質として使用

5）破骨細胞分化因子に対する作用（*in vitro*）[22)]

本薬の破骨細胞分化因子に対する作用を、Saos-2 細胞を用いて評価した。本薬は、RANKL/OPG の遺伝子発現比及び M-CSF の遺伝子発現量を増加させることが示された。また、試験物質の処理時間を一過的にすると、これら遺伝子に対する本薬の作用は hPTH(1-34)と比べて弱かった。

6）OVX ラットへの 6 週間投与による骨密度増加作用（ラット）[26)]

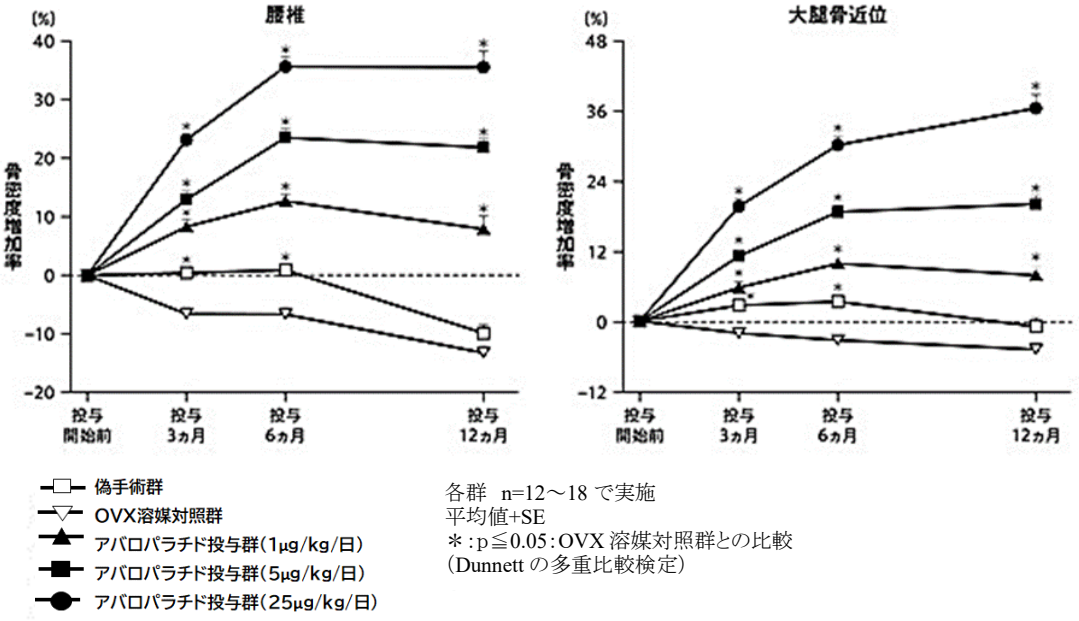
OVX ラットに本薬を 1 日 1 回、6 週間皮下投与した。腰椎及び大腿骨の骨密度は、OVX 溶媒対照群と比べて本薬投与群で増加し、5 μg/kg/日以上の用量で有意であった（$p<0.001$、Tukey の多重比較検定）。また、本薬の投与により腰椎、大腿骨骨幹部及び大腿骨骨頚部の骨強度が増加した。骨構造解析の結果、本薬の投与により海綿骨及び皮質骨の構造が改善又は向上した。

7）OVX ラットへの 12 ヵ月間投与による骨密度増加作用（ラット）[27,28)]

OVX ラットに本薬を 1 日 1 回、12 ヵ月間皮下投与した。腰椎及び大腿骨近位部の骨密度（投与開始前からの変化率）は、OVX 溶媒対照群と比べて本薬投与群で増加し、1 μg/kg/日以上の用量で有意であった。また、本薬の投与により腰椎、大腿骨骨幹部及び大腿骨骨頚部の骨強度が増加し、骨量と骨強度に正の相関が認められた（腰椎及び大腿骨骨幹部：$p<0.0001$、大腿骨骨頚部：$p<0.0025$、Pearson の相関係数）。骨形成マーカーは OVX 溶媒対照群と比べて本薬投与群で増加し、25 μg/kg/日の用量では投与 3 ヵ月及び 12 ヵ月の時点で有意であった。一方、骨吸収マーカーは OVX 溶媒対照群と比べて本薬の投与による有意な変化は認められなかった。骨形態計測の結果、本薬の投与により海綿骨の骨形成速度及び皮質骨の骨膜骨形成速度が増加したが、破骨細胞面及び浸食面は変化しなかった。

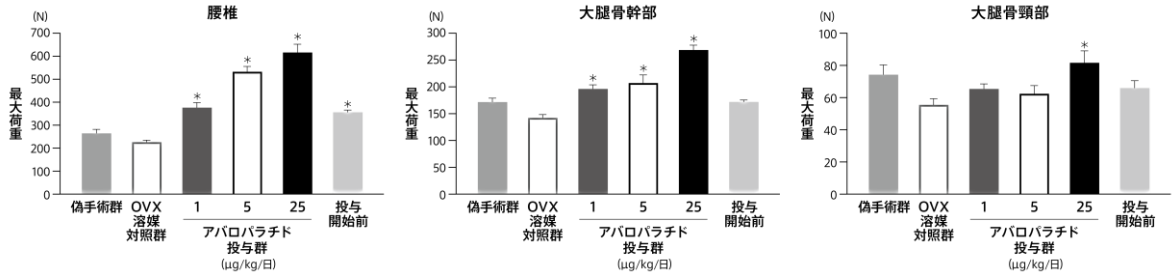
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

OVX ラットへの本薬の 12 ヵ月間投与による骨密度に対する作用



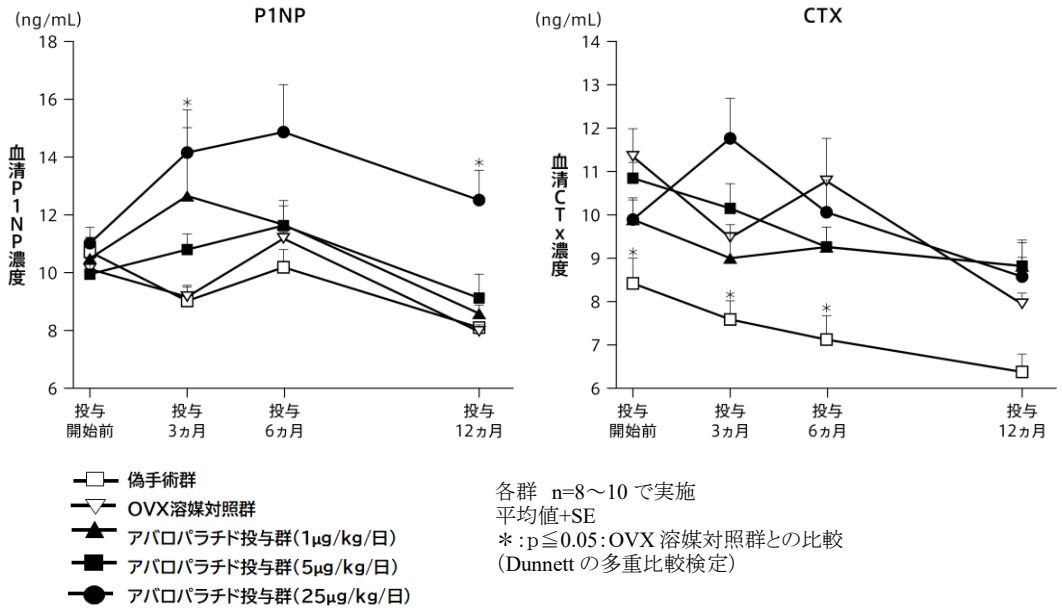
各群　n=12～18 で実施
平均値+SE
＊:p≦0.05:OVX 溶媒対照群との比較
(Dunnett の多重比較検定)

OVX ラットへの本薬の 12 ヵ月間投与による骨強度(最大荷重)に対する作用



各群n=8~10で実施。　平均値+標準誤差　＊P≦0.05：ＯＶＸ溶媒対照群との比較（Dunnettの多重比較検定）

OVX ラットへの本薬の 12 ヵ月間投与による骨形成マーカー（血清 P1NP）及び骨吸収マーカー（血清 CTX）に対する作用

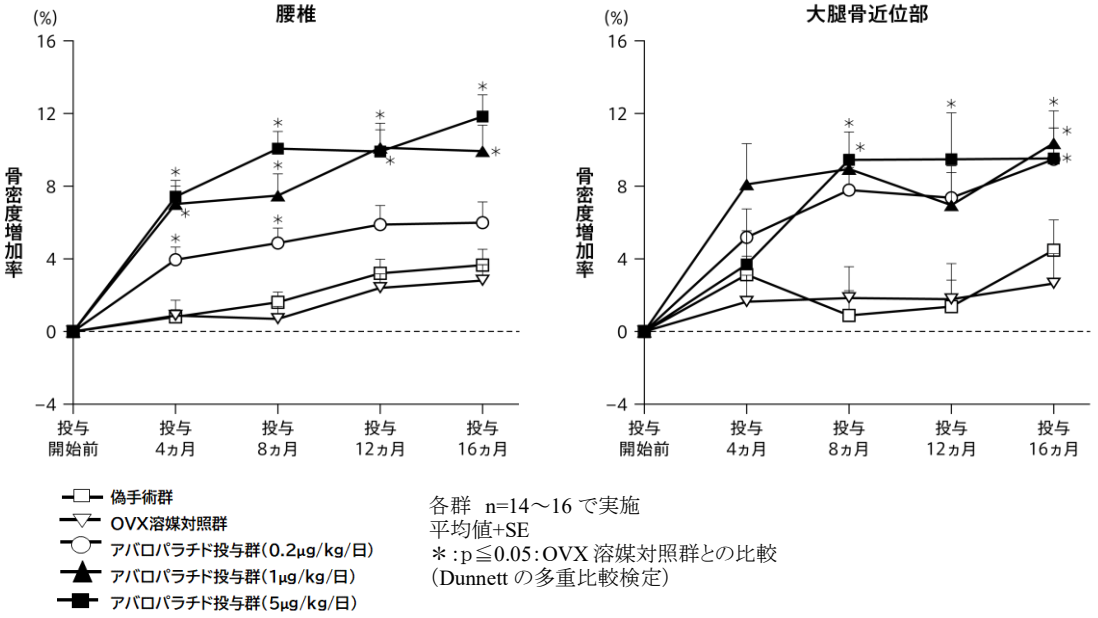


各群 n=8～10 で実施
平均値+SE
＊：p≦0.05：OVX 溶媒対照群との比較
（Dunnett の多重比較検定）

8）OVX サルへの 16 ヵ月間投与による骨密度増加作用（サル）[29)]

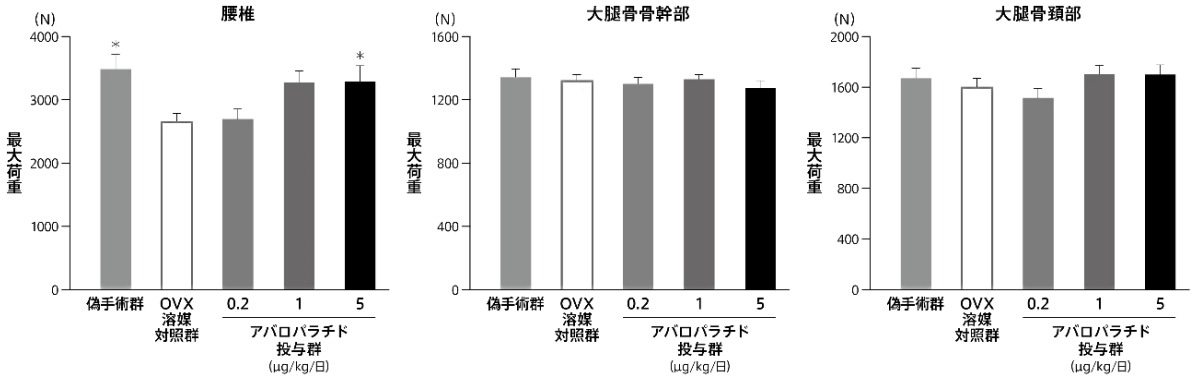
OVX サルに本薬を 1 日 1 回、16 ヵ月間皮下投与した。腰椎及び大腿骨近位部の骨密度（投与開始前からの変化率）は、OVX 溶媒対照群と比べて本薬投与群で増加し、腰椎では 1 μg/kg/日以上の用量で、大腿骨近位部では 0.2 μg/kg/日以上の用量で有意であった。また、本薬の投与により腰椎の骨強度が 5 μg/kg/日の用量で有意に増加し、骨量と骨強度に正の相関が認められた（p<0.05、Pearson の相関係数）。骨形成マーカーは OVX 溶媒対照群と比べて本薬投与群で増加し、0.2 μg/kg/日の用量では投与 3 ヵ月、7.5 ヵ月及び 12 ヵ月の時点で有意であった。一方、骨吸収マーカーは OVX 溶媒対照群と比べて本薬の投与による有意な変化は認められなかった。大腿骨骨幹部及び腰椎に対する骨形態計測の結果、本薬の投与により皮質骨の骨内膜形成速度が増加したが、破骨細胞面、浸食面及び皮質骨多孔率は変化しなかった。

OVX サルへの本薬の 16 ヵ月間投与による骨密度に対する作用



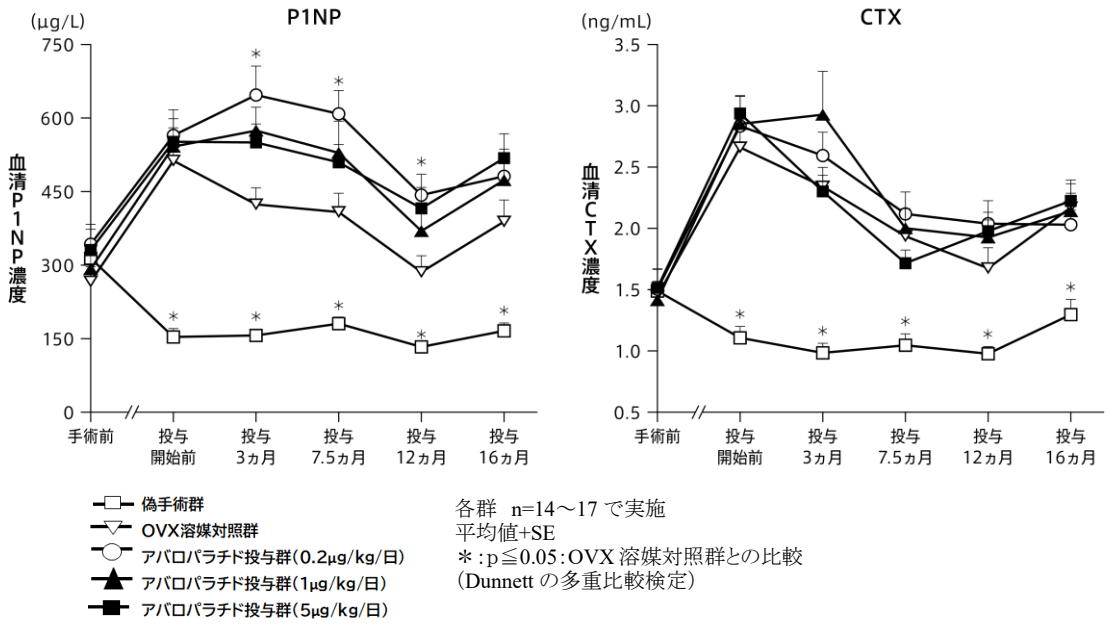
各群 n=14～16 で実施
平均値+SE
＊：p≦0.05：OVX 溶媒対照群との比較
（Dunnett の多重比較検定）

OVX サルへの本薬の 16 ヵ月間投与による骨強度（最大荷重）に対する作用



各群n＝14～16、平均＋標準誤差 ＊：p ≦0.05（VS OVX溶媒対照群、Dunnettの多重比較検定

OVX サルへの本薬の 16ヵ月間投与による
骨形成マーカー（血清 P1NP）及び骨吸収マーカー（血清 CTX）に対する作用

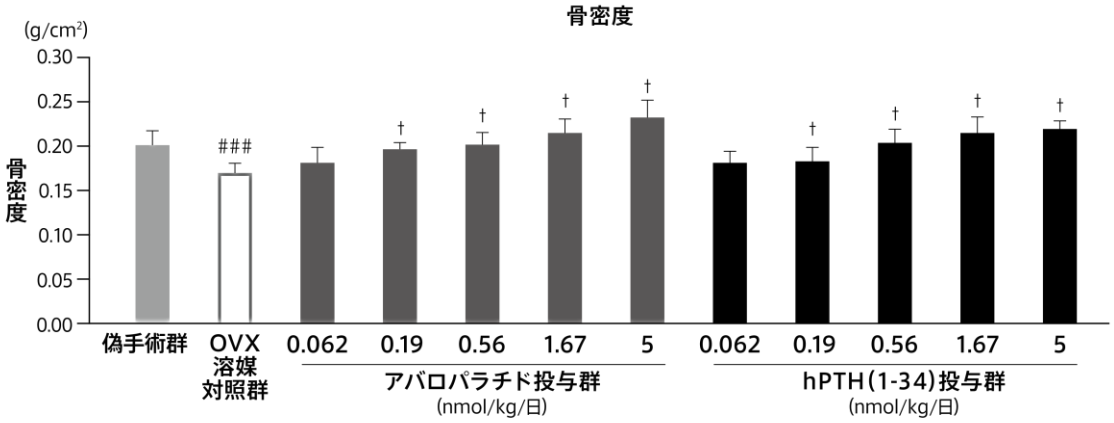


各群　n=14～17 で実施
平均値+SE
＊:p≦0.05:OVX 溶媒対照群との比較
(Dunnett の多重比較検定)

9）OVX ラットへの 4 週間投与による骨密度増加作用〔hPTH(1-34)との比較〕（ラット）[30)]

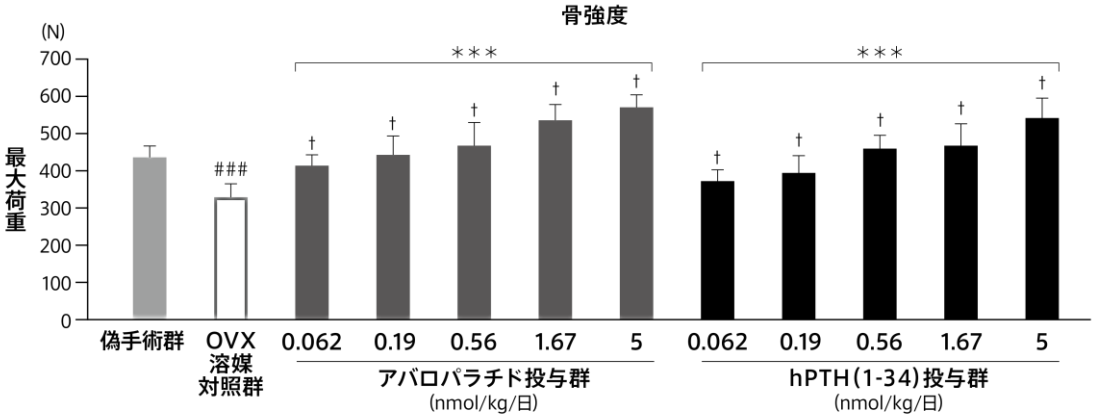
OVX ラットに本薬又は hPTH(1-34)を 1 日 1 回、4 週間皮下投与した。腰椎骨密度は、OVX 溶媒対照群と比べて本薬及び hPTH(1-34)投与群で用量依存的に増加し、いずれも 0.19 nmol/kg/日以上の用量で有意であった。また、本薬及び hPTH(1-34)の投与により腰椎の骨強度が増加した。骨代謝マーカーについては、本薬及び hPTH(1-34)の投与により骨形成及び骨吸収マーカーが用量依存的に増加した。

OVX ラットへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による腰椎骨密度に対する作用



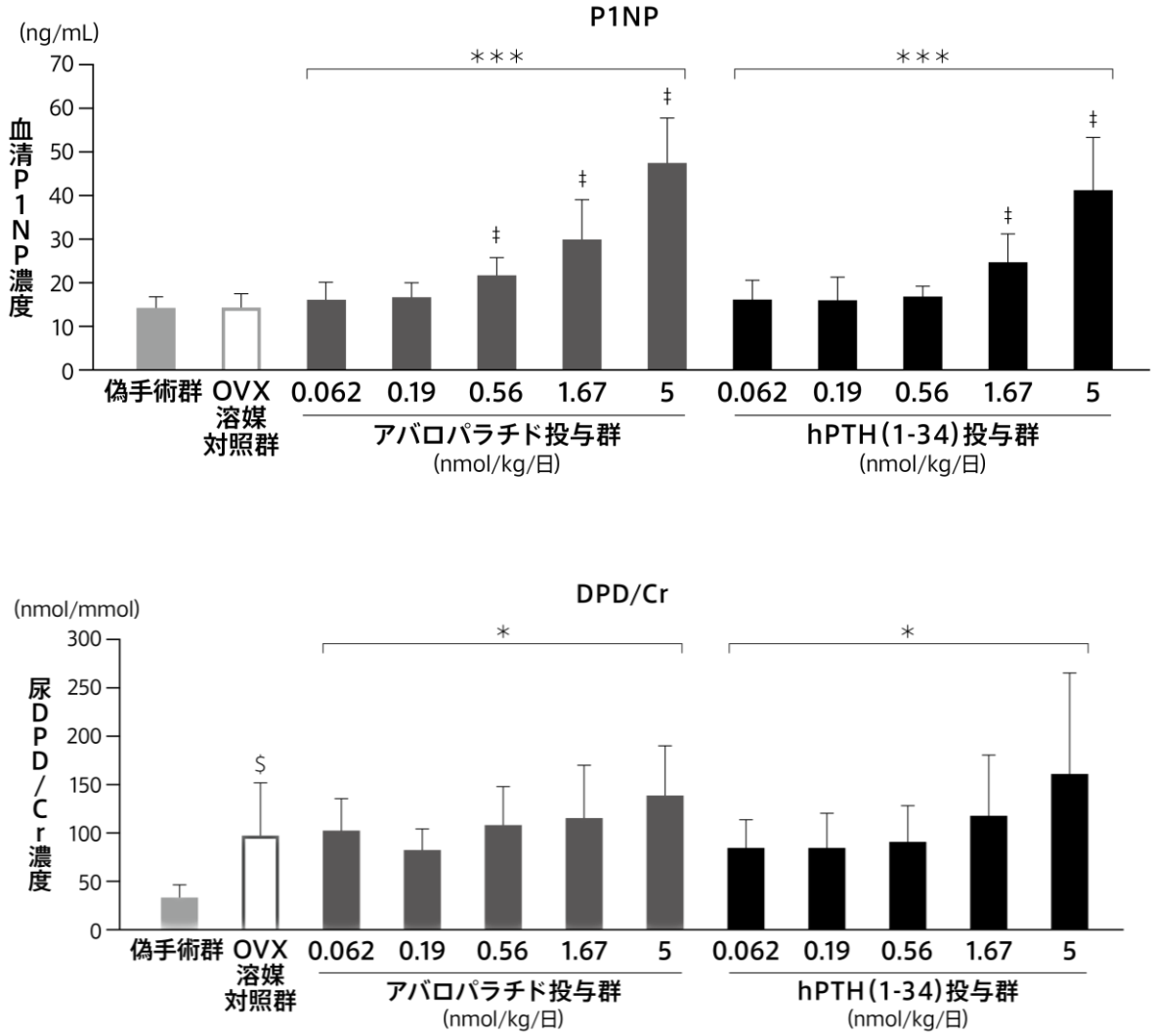
各群n＝9で実施　平均値＋標準偏差
P<0.001：偽手術群との比較（Studentのt検定）　† P<0.05：OVX溶媒対照群との比較〔Williamsの多重比較（片側）検定〕

OVX ラットへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による
腰椎骨強度（最大荷重）に対する作用



各群n＝9で実施　平均値＋標準偏差
＊＊＊ P<0.001：OVX溶媒対照群との比較〔Jonckheere検定（両側）〕　### P<0.001：偽手術群との比較（Studentのt検定）
† P<0.05：OVX溶媒対照群との比較〔Williamsの多重比較（両側）検定〕

OVX ラットへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による
骨形成マーカー（血清 P1NP）及び骨吸収マーカー（尿中 DPD/Cr）に対する作用

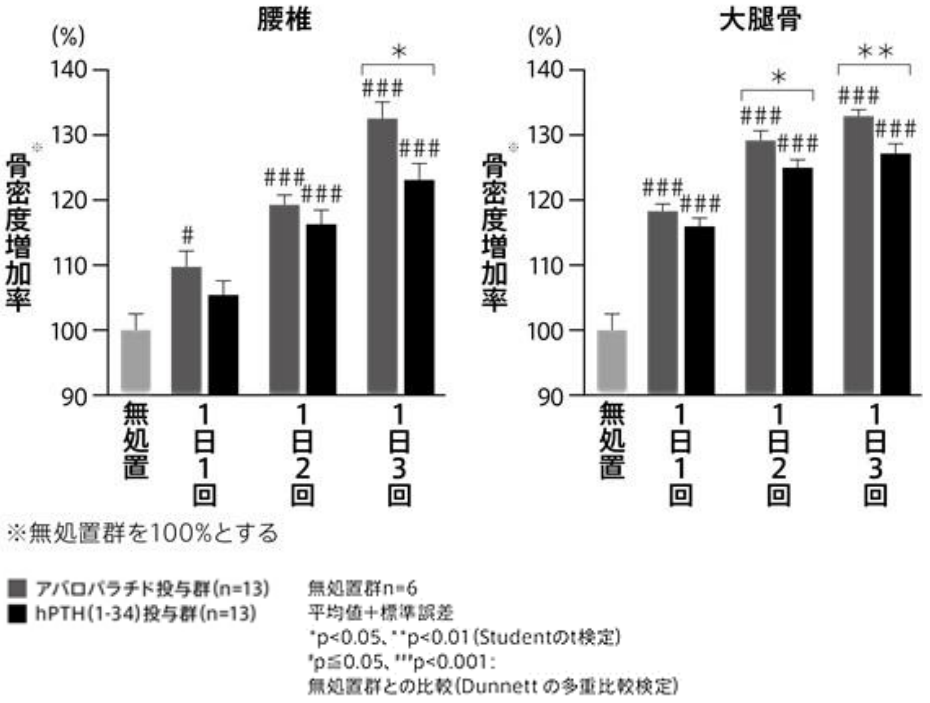


各群 n=8～9 で実施、平均値＋SD
＊：p<0.05、＊＊＊：p<0.001、OVX 溶媒対照群との比較（Jonckheere 検定（両側）
S　p<0.05：偽手術群との比較（Aspin-Welchi のt検定）
‡　p<0.05：OVX 溶媒対照群との比較（Shiriey-Williams多重比較（両側）検定）

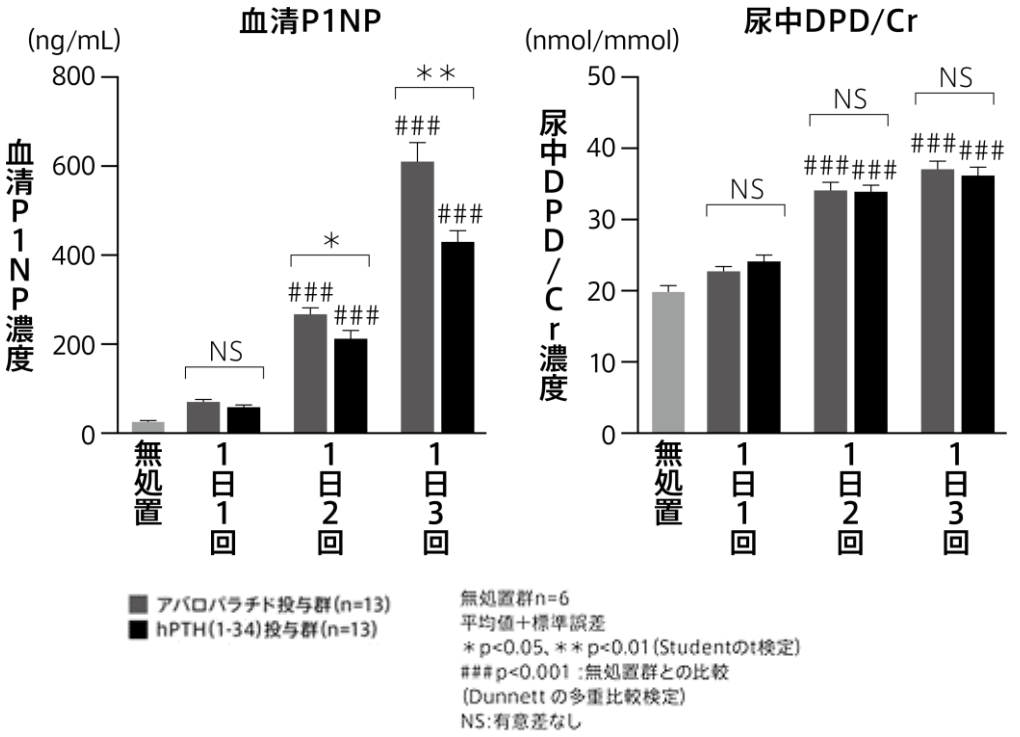
10）雄性マウスへの 4 週間投与による骨密度増加作用［hPTH(1-34)との比較］（マウス）[21)]

雄性マウスに本薬又は hPTH(1-34)を 1 日当たりの投与用量を 30 μg/kg/日とし、1 日 1 回～最大 3 回、4 週間皮下投与した。本薬投与群は、腰椎では 1 日 3 回投与群で、大腿骨では 1 日 2 回以上の投与群において、同投与頻度の hPTH(1-34)投与群より有意に骨密度が高かった。骨代謝マーカーについては、本薬の 1 日 2 回以上の投与により、同投与頻度の hPTH(1-34)投与群より骨形成マーカーが増加した。骨吸収マーカーに対する増加作用は、本薬と hPTH(1-34)投与群で同程度であった。大腿骨遠位骨幹端部の組織学的解析の結果、本薬投与群は hPTH(1-34)投与群より ALP 陽性面積が高値であった。本薬投与群における TRAP 陽性破骨細胞数は、1 日 1 回及び 2 回の投与では同投与頻度の hPTH(1-34)投与群と比べて有意な差は認められず、1 日 3 回の投与では同投与頻度の hPTH(1-34)投与群と比べて低値であった。

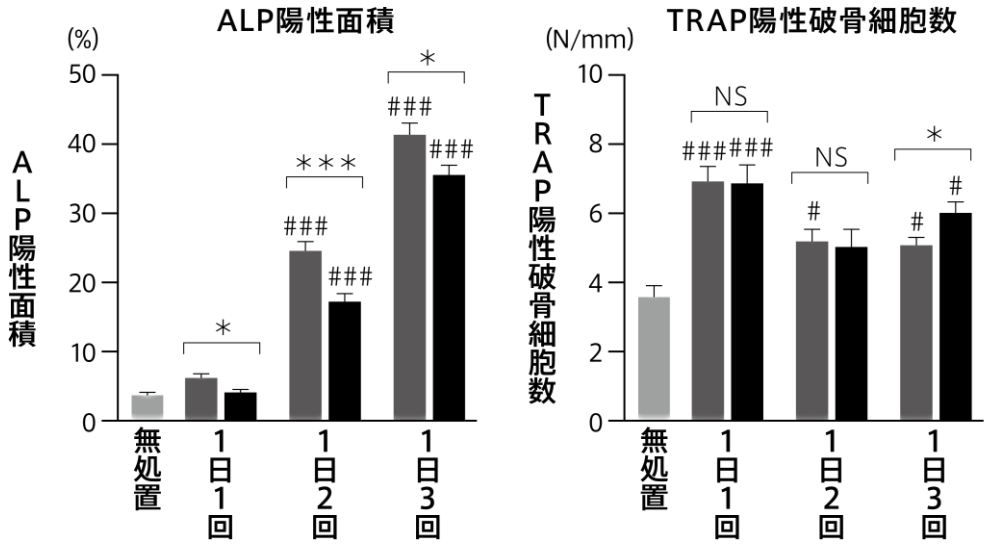
雄性マウスへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による骨密度に対する作用



雄性マウスへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による
骨形成マーカー（血清 P1NP）及び骨吸収マーカー（尿中 DPD/Cr）に対する作用



雄性マウスへの本薬又は hPTH(1-34)の 4 週間投与による骨組織に対する作用



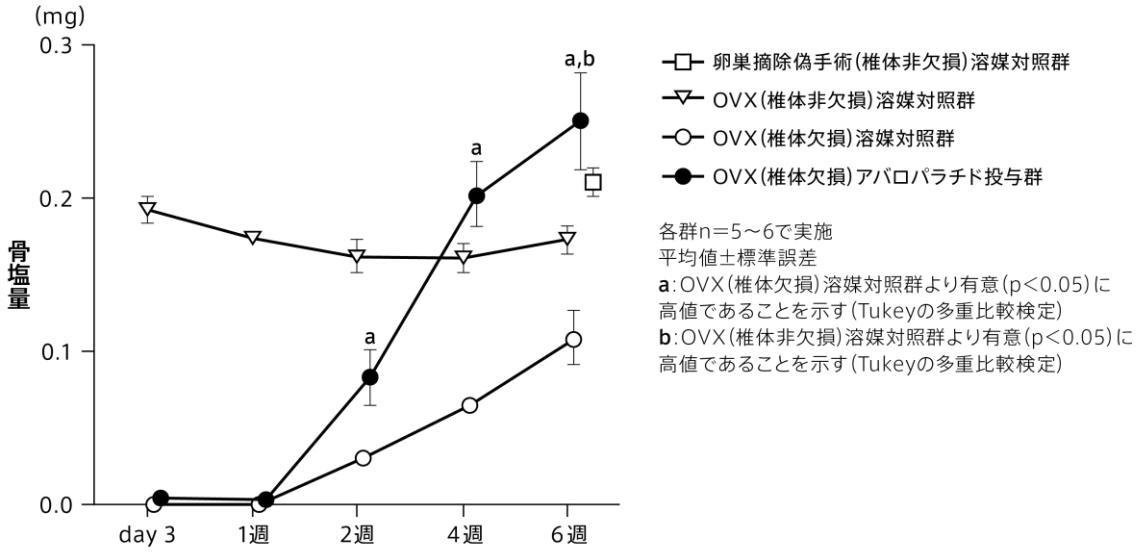
11）大腿骨閉鎖骨折ラットへの 4 週間投与による骨密度及び骨強度増加作用（ラット）[31)]

右後肢大腿骨骨幹部に閉鎖骨折術を施した雄性ラットに本薬を 1 日 1 回、4 週間皮下投与した。骨折部位の骨密度及び骨強度は、溶媒投与群と比べて本薬の投与により有意に増加した（骨密度：$p<0.001$、骨強度：$p<0.05$、Student の t 検定）。

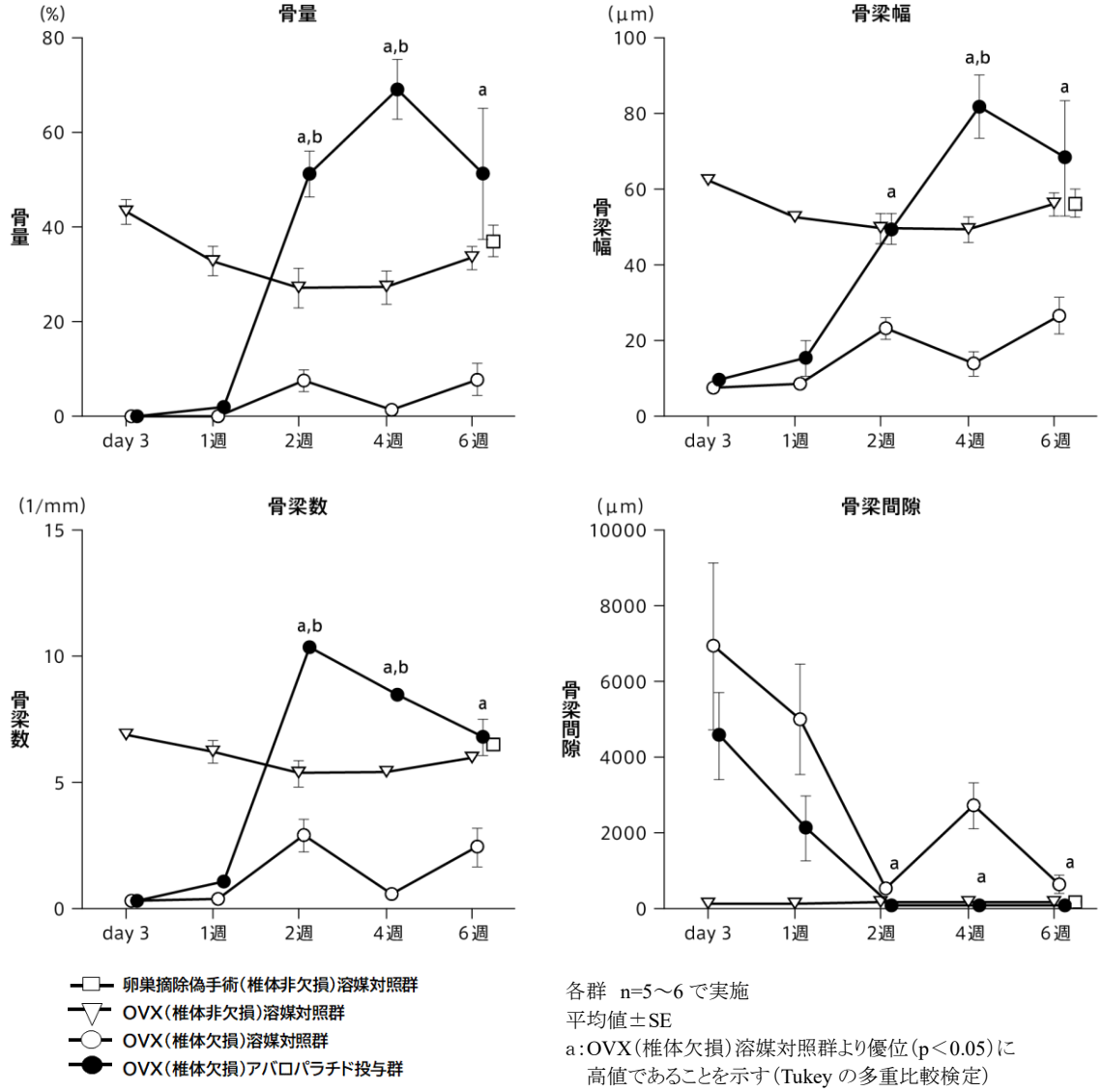
12）椎体骨を欠損させた OVX ラットに対する作用（ラット）[32)]

腰椎の椎体骨を部分欠損させた OVX ラットに本薬を 1 日 1 回、最大 6 週間皮下投与した。欠損部位の骨塩量は、欠損を作製した OVX ラットに溶媒を投与した群と比べて本薬投与群で増加し、投与 2 週間以降で有意であった。また、本薬の投与により欠損部位の海綿骨構造が改善し、欠損椎体の骨強度が増加した。

椎体を部分欠損させた OVX ラットへの本薬の 6 週間投与による
欠損部位の骨塩量に対する作用

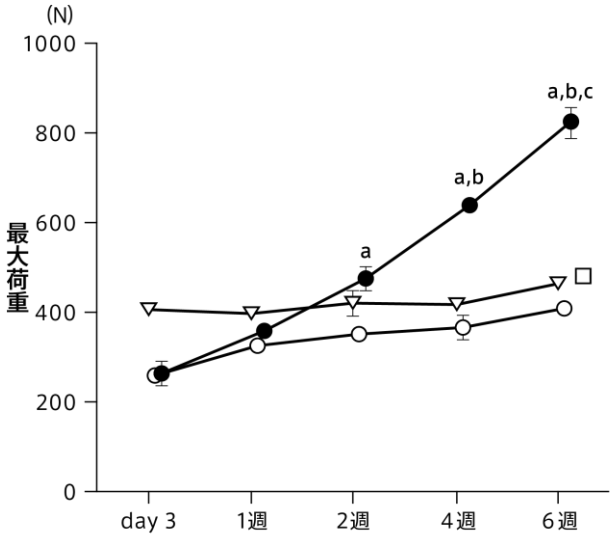


椎体を部分欠損させた OVX ラットへの本薬の 6 週間投与による
欠損部位の骨構造パラメータに対する作用



各群　n=5～6 で実施
平均値±SE
a：OVX（椎体欠損）溶媒対照群より優位（$p < 0.05$）に
　高値であることを示す（Tukey の多重比較検定）
b：OVX（椎体非欠損）溶媒対照群より優位（$p < 0.05$）に
　高値であることを示す（Tukey の多重比較検定）

椎体を部分欠損させた OVX ラットへの本薬の 6 週間投与による
骨強度（最大荷重）に対する作用



各群n＝4～6で実施
平均値±標準誤差
a：OVX（椎体欠損）溶媒対照群より有意（$p<0.05$）に高値であることを示す（Tukeyの多重比較検定）
b：OVX（椎体非欠損）溶媒対照群より有意（$p<0.05$）に高値であることを示す（Tukeyの多重比較検定）
c：卵巣摘除偽手術（椎体非欠損）溶媒対照群より有意（$p<0.05$）に高値であることを示す（Tukeyの多重比較検定）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

ヒト血漿中濃度は、全て競合型のラジオイムノアッセイ(RIA)法で定量した。

1)健康閉経後女性(単回及び反復投与、国内第I相臨床試験)[10)]

①単回皮下経口投与時の血漿中アバロパラチド濃度推移

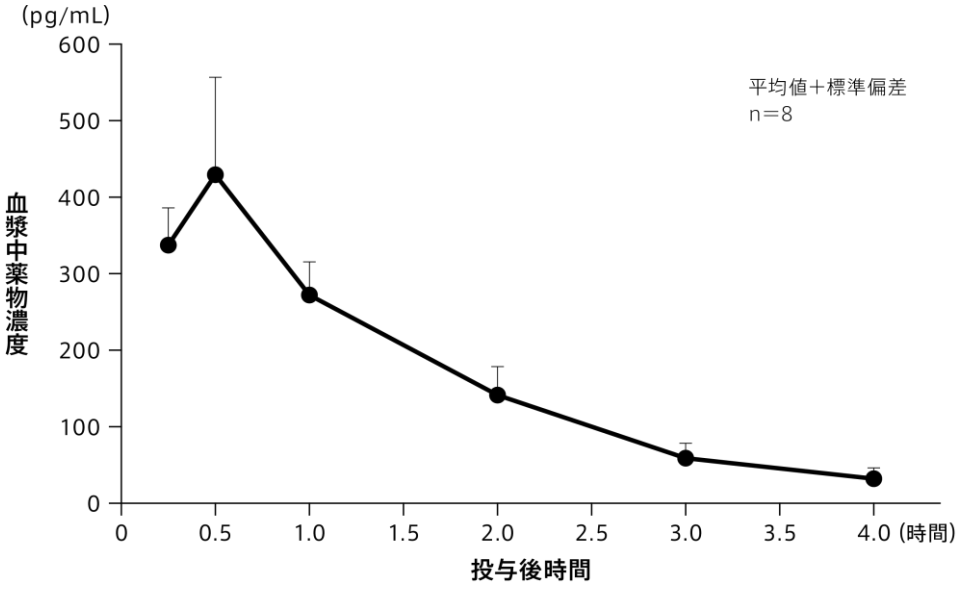
日本人閉経後健康女性 8 例にオスタバロ®皮下注カートリッジ製剤(本剤)80 μg を単回皮下投与したとき、血漿中アバロパラチド 濃度は投与後 0.500 時間(中央値)でC_{max}[431.61±126.54 pg/mL(平均値±SD)]に達した後、1.007±0.25 時間(平均値±SD)の消失半減期($t_{1/2}$)で速やかに消失した。その時の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度ー時間曲線下面積(AUC_t)は 666.67±134.09 pg·h/mL(平均値±SD)であった。主な薬物動態パラメータを下表に示す。

単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (pg·h/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
431.61±126.54	0.500 (0.25−1.07)	1.007±0.254	666.67±134.09	694.39±130.43	118.68±21.62

平均値±SD、t_{max}は中央値(最小値−最大値)

本剤 80 μg を単回皮下投与したときの血漿中アバロパラチド濃度推移

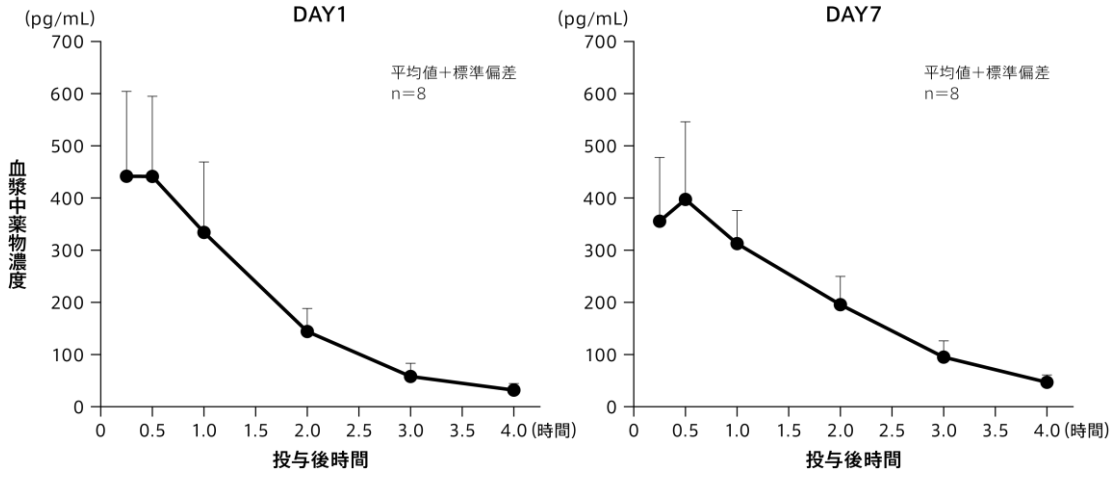


②反復皮下投与時の血漿中アバロパラチド濃度推移

日本人閉経後健康女性 8 例に本剤 80 μg をペン型注入器で 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、Day1 での血漿中アバロパラチド濃度推移は 0.375 時間（中央値）で C_{max}［510.11±155.61 pg/mL（平均値±SD）］に達した後、1.097±0.289 時間（平均値±SD）の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。Day7 での血漿中アバロパラチド濃度は 0.375 時間（中央値）で C_{max}［443.60±132.48 pg/mL（平均値±SD）］に達した後、1.155±0.203 時間（平均値±SD）の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。また、Day1 及び Day7 の投与後 24 時間のトラフ濃度はすべての被験者で定量下限（10.0 pg/mL）未満であり、投与開始後 7 日以内に速やかに定常状態に達したと考えられた。

Day1 及び Day7 の薬物動態パラメータを下記に示す。反復皮下投与による血漿中アバロパラチドの累積は認められなかった。

本剤 80 μg を反復皮下投与したときの血漿中アバロパラチド濃度推移



反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

評価時期	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (pg·h/mL)	AUC_τ (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
Day1	510.11±155.61	0.375 (0.25-1.00)	1.097±0.289	744.11±237.98	765.62±239.23	111.53±30.94
Day7	443.6±132.48	0.375 (0.25-1.00)	1.155±0.203	817.72±205.53	857.56±229.42	100.57±26.10

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値−最大値）

2)閉経後骨粗鬆症患者(反復投与、国内第II相臨床試験)[11)]

日本人閉経後骨粗鬆症患者に本剤 40 μg を 54 例に、本剤 80 μg を 53 例に、それぞれ 1 日 1 回 48 週間反復皮下投与し、36 例(40 μg 群 17 例、80 μg 群 19 例)を薬物動態解析対象とした。投与開始後 9 週の本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の C_{max}(平均値±SD)は、それぞれ 343.69±143.08 及び 523.57±118.59 pg/mL、AUC_t(平均値±SD)はそれぞれ 559.93±257.06 及び 921.81±304.48 pg·h/mL であり、用量に依存して増加した。t_{max}(中央値)はそれぞれ 0.47 及び 0.50 時間であった。投与開始後 36 週の本剤 40 μg 群及び本剤 80 μg 群の C_{max}(平均値±SD)は、それぞれ 219.27±173.20 及び 264.00±182.23 pg/mL、AUC_t(平均値±SD)はそれぞれ 365.31±317.91 及び 407.38±278.03 pg·h/mL であり、用量増加に対する血漿中曝露量の増加はわずかであった。投与開始後 36 週の血漿中曝露量は、投与開始後 9 週と比較して減少した。血漿中アバロパラチドのトラフ濃度の平均値は、いずれの評価時点でも定量下限(10.0 pg/mL)付近の濃度(3 例で 12.0～20.8 pg/mL、その他の被験者はすべて定量下限未満)であり、アバロパラチドは速やかに消失し、1 日 1 回の反復皮下投与による累積がないことが示唆された。

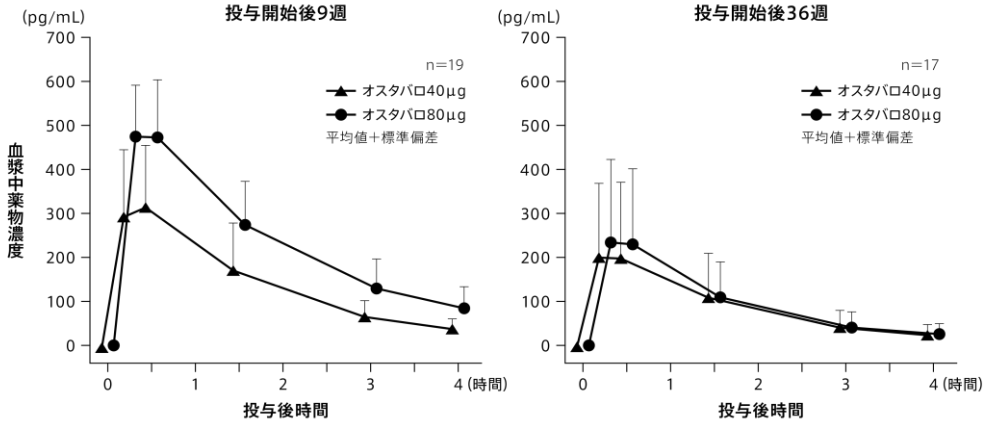
注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。」である。

日本人閉経後骨粗鬆症患者に本剤 80 μg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

PK 評価時期(n)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
9 週 (n=19)	523.57±18.59	0.500 (0.22−1.50)	1.372±0.618	921.81±304.48	88.20±44.41
36 週 (n=17)	264.00±182.23	0.500 (0.25−0.63)	1.649±1.385	407.38±278.03	194.36±122.06

平均値±SD、t_{max} は中央値(最小値−最大値)

本剤 40 及び 80 μg を反復皮下投与したときの血漿中アバロパラチド濃度推移

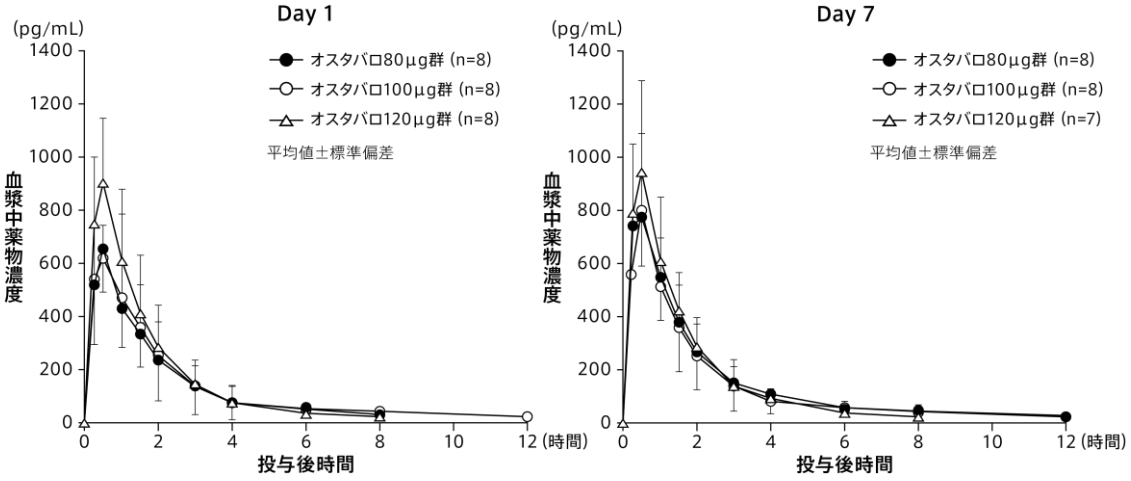


3）健康閉経後女性（海外第I相試験、BA058-05-001B 試験）[17)]

BA058-05-001B 試験において健康閉経後白人女性各投与群 8 例に本剤 80～120 μg を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したとき、アバロパラチドは投与後速やかに吸収され、約 0.5 時間で C_{max} に到達した。本剤 120 μg 群の C_{max} は 80 μg 群に対して、Day 1 で 1.4 倍、Day 7 で 1.2 倍であった。本剤 120 μg 群の AUC_t は 80 μg 群に対して、Day 1 で 1.2 倍、Day 7 で 1.0 倍であった。本剤の $t_{1/2}$ は短く、投与日にかかわらず 1.13～1.65 時間であった。本剤の曝露量[C_{max}、AUC_t、及び反復投与時の 1 投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_τ）]は Day 1 及び Day 7 で同程度であった。80 μg 群において、いずれの被験者も Day 1 では投与 12 時間後に、Day 7 では投与 24 時間後に定量下限未満となった。AUC_τ の累積係数の平均値は 1.11～1.25 であり、本剤の反復皮下投与による血漿中アバロパラチドの累積は認められなかった（外国人データ）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 μg 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。」である。

本剤（80、100、及び 120 μg）を反復皮下投与したときの
Day 1 及び Day 7 の平均血漿中アバロパラチド濃度推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1)食事の影響

該当資料なし

2)併用薬の影響

アバロパラチドはペプチドであり、生体内でプロテアーゼによる分解を受けて代謝されると推察される。また、本剤に肝代謝酵素の阻害作用及び誘導作用はなく、トランスポーターの阻害作用もなかったことから、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考え、特別な薬物動態学的相互作用試験を実施していない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物速度論的パラメータは、モーメント解析により求めた。

＜参考＞

海外臨床試験の併合母集団薬物動態解析は、「3.母集団(ポピュレーション)解析」の項参照。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人閉経後健康女性に本剤 80 μg を単回皮下投与したとき、見かけの全身クリアランス(CL/F)は 118.68±21.62 L/h であった[10)]。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

＜参考＞

海外臨床試験の併合母集団薬物動態解析では、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを用いた(外国人データ)。

(2) パラメータ変動要因

＜参考＞

併合母集団薬物動態解析は、BA058-05-003 試験の 817 例に海外第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験(BA058-05-004、BA058-05-006、BA058-05-008、BA058-05-010、BA058-05-011、及び BA058-05-012 試験)を追加した 973 例のデータについて実施した。

共変量候補として、Ccr、抗薬物抗体、投与量、性別、体重、PTH 濃度、中和抗体及び健康被験者/骨粗鬆症患者について検討した。Ccr は CL に対し、抗薬物抗体は CL 及び V2 に対して影響が示唆されたが、他の共変量候補は本剤の薬物動態に重要な影響を及ぼさないことが示された。

算出された最終モデルによる骨粗鬆症患者の抗薬物抗体陰性時点における母集団薬物動態パラメータ(推定値)は CL が 54.7 L/h、V2 が 50.4 L、Q が 21.5 L/h、V3 が 38.6 L、Ka が 5.10 h^{-1}、及び F が 0.70 であった(外国人データ)。

4. 吸収

(1)バイオアベイラビリティ

＜参考＞

併合母集団薬物動態解析により、外国人骨粗鬆症女性患者 817 例にアバロパラチド 80 μg を反復皮下投与したときのバイオアベイラビリティの推定値は約 70%であった [33](外国人データ)。

(2)吸収部位

皮下組織

(3)吸収率

「VII. 4. (1)バイオアベイラビリティ」の項参照

(4)腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

＜参考＞

組織内分布試験（雌雄 SD 系ラット）

^{125}I-アバロパラチドを用いた雌雄 SD 系ラットの組織分布試験[34)]で、放射能は血液-脳関門を通過したが、その濃度は低かった。

(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

＜参考＞

組織内分布試験（雌雄 SD 系ラット）

^{125}I-アバロパラチドを用いた雌雄 SD 系ラットの組織分布試験[34)]で、皮下投与後の放射能は広く分布し、胆汁を除くすべての組織/マトリックスで放射能が検出された。放射能濃度の高い組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質、膵臓、肝臓及び骨格筋であった。最終サンプリング時点（投与後 168 時間）で検出された放射能は動脈壁、甲状腺及び尿のみであった。放射能は血液-脳関門及び血液-精巣関門の両方を通過したが、その濃度は低かった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率[35)]は、男性で 74%、女性で 70%であった（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝及び腎ホモジネートを用いた検討より[36)]、アバロパラチドはペプチド断片へ代謝されることが示された（*in vitro*）。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝細胞を用いた CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する酵素誘導を検討した結果[37]、いずれの分子種においても酵素誘導は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用を評価した結果[38]いずれの CYP 分子種に対する阻害作用も認められなかった。

(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その結合

該当資料なし

7. 排泄

（1）排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

SD 系雌雄ラットに ^{125}I-アバロパラチド 100 μg/kg 単回皮下投与後の血漿、尿及び糞サンプルから、尿中に ^{125}I-アバロパラチドは検出されなかったが、合計 18 種類の代謝物が検出された。ケージの洗浄液中に 7 種類の代謝物が検出され、糞中サンプルには 3 種類の代謝物のみが検出された。これらの結果、アバロパラチドは皮下投与後に複数のペプチド断片に代謝されると考えられた[39]。また、尿中への排泄率は糞中への排泄と比較して高く、腎排泄により消失すると考えられた[40]。

（2）排泄率

該当資料なし

＜参考＞

SD 系雌雄ラットに ^{125}I-アバロパラチド 100 μg/kg 単回皮下投与後 168 時間までに、投与された放射能の 82.2±13.2 及び 93.7±8.62%がそれぞれ雄及び雌ラットの尿中に、4.82±1.28 及び 4.45±1.66%がそれぞれ雄及び雌ラットの糞中に排泄された[40]。

（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[41)]

取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 に対するアバロパラチドの阻害作用について HEK293 細胞を用いて評価した。また、排出トランスポーターである P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）に対するアバロパラチドの阻害作用について Caco-2 細胞を用いて評価した。アバロパラチドは検討した濃度（2 及び 2,000 nmol/L）においてそれぞれのトランスポーターに対する典型的基質の輸送を阻害しなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞

アバロパラチドは分子量 3,960.59（「II. 4. 分子式及び分子量」の項参照）の中分子物質であり、種々の血液浄化法による影響は検討されていない。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害者の薬物動態

(1) 閉経後骨粗鬆症患者（反復投与、国内第Ⅱ相臨床試験）[11)]

日本人閉経後骨粗鬆症患者に本剤 40 μg もしくは 80 μg をそれぞれ 1 日 1 回 48 週間反復皮下投与し、血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 式で算出した Ccr に基づく薬物動態パラメータをサブグループで解析した。Ccr が 120 mL/min 以上及び 30 mL/min 未満の被験者はいなかった。40 μg 投与群では Ccr ごとの各サブグループの例数は少ないものの、腎機能正常被験者（Ccr が 90 以上 120 mL/min 未満）と比較して、軽度（Ccr が 60 以上 90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害被験者（Ccr が 30 以上 60 mL/min 未満）の C_{max} はそれぞれ 1.1 及び 1.5 倍、AUC_t はそれぞれ 1.5 及び 1.7 倍であった。80 μg 投与群では、腎機能正常の骨粗鬆症患者は 1 例であったが、軽度及び中等度腎機能障害被験者の AUC_t は腎機能正常被験者に対してそれぞれ 1.1 及び 1.2 倍であった。また、軽度腎機能障害と中等度腎機能障害のサブグループ間で薬物動態パラメータに大きな違いはなかった。

アバロパラチド投与後 9 週時点の Ccr 別血漿中アバロパラチドの薬物動態パラメータ

アバロパラチド投与量	PK パラメータ	Ccr（mL/min）					
		90 以上 120 未満		60 以上 90 未満		30 以上 60 未満	
		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
40 μg	C_{max}（pg/mL）	3	283.37±103.03	8	314.59±176.36	6	412.65±92.06
	t_{max}（h）	3	0.250 (0.25, 0.50)	8	0.500 (0.23, 0.53)	6	0.250 (0.25, 0.50)
	$t_{1/2}$（h）	2	1.268	8	1.300±0.471	6	1.205±0.355
	AUC_t（pg·h/mL）	3	374.23±197.94	8	561.20±268.37	6	651.07±253.55
	CL/F（L/h）	2	72.87	8	87.47±73.33	6	63.79±30.95
80 μg	C_{max}（pg/mL）	1	569.8	9	534.82±76.18	9	507.18±158.51
	t_{max}（h）	1	0.28	9	0.250 (0.22, 0.50)	9	0.500 (0.25, 1.50)
	$t_{1/2}$（h）	1	0.862	9	1.390±0.707	8	1.415±0.563
	AUC_t（pg·h/mL）	1	798.09	9	888.35±317.52	9	969.01±319.52
	CL/F（L/h）	1	94.27	9	88.27±38.05	8	87.36±55.93

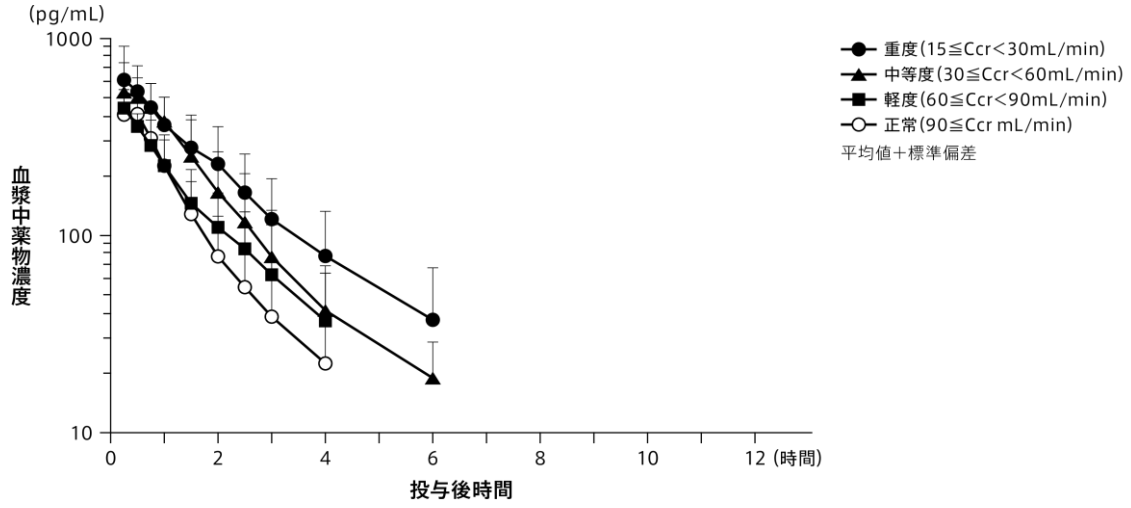
PK 評価群に Ccr が 120 mL/min 以上の患者、30 mL/min 未満の患者はいなかった。
t_{max} は中央値（最小値, 最大値）

(2)腎機能障害患者

＜参考＞単回皮下投与、海外第Ⅰ相試験 [18)]

軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者並びに腎機能正常被験者に本剤 80 μg を単回皮下投与した結果、アバロパラチドの曝露量は、腎機能障害の程度に応じて増加し、腎機能正常群に対し重度腎機能障害群で、C_{max} は 1.4 倍、AUC_{inf} は 2.1 倍に増加した。CL/F は腎機能障害の程度が増すにつれて低下した。$t_{1/2}$ の平均値は全群で 1.1～1.9 h であり、重度腎機能障害で最大値を示した。一方、腎機能障害の程度は t_{max} に影響しなかった。なお、投与後 24 時間の血漿中薬物濃度はいずれの患者でも定量下限（20 pg/mL）未満であり、血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた（外国人データ）。

腎機能が正常又は腎機能障害患者の血漿中アバロパラチド濃度の経時推移



腎機能が正常又は腎機能障害患者に皮下投与したときの薬物動態パラメータ

Ccr（mL/min）	n	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
重度（15≦Ccr＜30mL/min）	8	639.0±270.6	0.25（0.25−0.50）	1.85±0.81	1,240.5±514.9	78.1±39.5
中等度（30≦Ccr＜60mL/min）	7	574.9±135.6	0.28（0.25−1.02）	1.48±0.43	955.6±306.8	92.4±32.4
軽度（　90mL/min）	8	444.0±153.4	0.26（0.25−0.55）	1.20±0.77	652.1±201.7	137.3±55.2
正常（90≦Ccr mL/min）	8	431.0±142.0	0.38（0.25−0.50）	1.13±0.35	576.4±213.6	169.5±104.0

平均値±SD、 t_{max} は中央値（最小値−最大値）
Ccr：クレアチニンクリアランス

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

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［8.3、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［15.2.1 参照］

- 骨ページェット病の患者
- 原因不明のアルカリホ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若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［9.5 参照］

2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 副甲状腺ホルモン受容体の刺激を介した本剤の薬理作用より、一過性の血清カルシウム値上昇がみられることが知られているため、原疾患として高カルシウム血症を発症している患者は禁忌とした。

2.2 ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で本薬投与群の骨組織に骨肉腫を含む腫瘍性病変が認められた。ラットでは骨代謝回転数、骨端閉鎖の有無などの骨生理及び PTH 類の骨に対する作用様式が、ヒトと異なることが知られており、ラットがん原性試験の結果はヒトの骨腫瘍発生を示唆するものではないと考える。しかしながら、本剤投与によってヒトで骨肉腫が発生する可能性は不明であるため、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、本剤を投与することは禁忌とした。

2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍は、細胞増殖性疾患であり、本剤は骨形成促進に作用する薬剤であるため、本剤の投与を禁忌とした。

2.4 副甲状腺機能亢進症では副甲状腺ホルモンが高値であり、そのような患者に本剤の投与を行うと症状を悪化させるおそれがあるため、禁忌とした。

2.5 本剤は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。また、類薬〔テリパラチド（遺伝子組換え）製剤及びテリパラチド酢酸塩製剤〕ではウサギにおいて胎児毒性（胎児死亡等）、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されているため設定した。

2.6 本剤の成分に対する過敏症の既往歴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高いため禁忌とした。

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、一過性の急激な血圧低下に伴う起立性低血圧、めまい、動悸、頻脈、意識消失、転倒等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。

8.2 一過性の急激な血圧低下に伴う起立性低血圧、めまい、立ちくらみ、意識消失等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険が伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤の薬理作用により、投与約 4 時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状(便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等)が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合は、速やかに診察を受けるよう患者に指導すること。また、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。[2.1、10.2 参照]

8.4 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- 投与法について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、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 専用の注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

8.1 本剤の薬理作用である血管拡張作用による起立性低血圧を起こす可能性がある。臨床試験で起立性低血圧に関連する有害事象(起立性低血圧に伴う症状である動悸、頻脈、めまい、悪心などを含む)が認められたため設定した。

8.2 国内外の併合解析より、本剤では、一過性の血圧低下に基づく起立性低血圧やめまい等が認められている。これらに基づく転倒や事故を防ぐための対策として設定した。

8.3 本剤投与後に一過性の血清カルシウム値の上昇がみられることから、注意喚起が必要なため、設定した。なお、国内外で実施した第Ⅲ相試験では、本剤投与後 4 時間に一過性の血清カルシウム値の上昇を認めたが、この上昇は次の投与前までには投与開始前の値近くまで戻り、持続的な上昇ではなかった。

8.4 対象となる患者に対し、自己注射に関する十分な教育訓練と使用済み器具の安全な廃棄方法の指導を行う旨の注意喚起が必要と判断し、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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

本剤は、一過性に血清カルシウム及び尿中カルシウムを変動させるため、症状を悪化させる可能性がある。

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

閉経前の骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.1.1 本剤は、血清カルシウム及び尿中カルシウムを一時的に変動させるため、尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者では、症状を悪化させる恐れがあり慎重に投与する必要があるため設定した。

9.1.2 副甲状腺ホルモンには、血管平滑筋弛緩作用、陽性変時作用及び陽性変力作用があることが知られていることから、心疾患のある患者全体に注意喚起を行うため設定した。

9.1.3 本剤は、閉経前の骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

定期的に腎機能検査を行うこと。

9.2.1 重度（Ccr が 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者

臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では、血中からのアバロパラチドの消失に遅延が認められている。[16.6.1 参照]

(解説)

腎機能障害を有する患者での使用経験が少なく、海外臨床薬理試験(BA058-05-011 試験)[18)]の結果より腎機能が正常な被験者に対し重度の腎機能障害患者では C_{max} の幾何平均値は 1.4 倍、AUC_{inf} の幾何平均値は 2.1 倍に増加し、血中からの本剤の消失の遅延が認められた。

副甲状腺ホルモンは腎から排泄され、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。また、本剤も腎から排泄されると考えられることから、腎機能障害のある患者には定期的な腎機能検査を行い、また、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り、慎重に投与する必要があるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内外における本剤の臨床試験では、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、慎重に投与する必要があるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

本剤は、妊娠する可能性のある女性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。また、類薬〔テリパラチド(遺伝子組換え)製剤及びテリパラチド酢酸塩製剤〕ではウサギにおいて胎児毒性(胎児死亡等)、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されているため設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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。本剤を用いた雌の生殖発生毒性試験は実施されていないが、類薬[テリパラチド(遺伝子組換え)製剤又はテリパラチド酢酸塩製剤]ではウサギにおいて胎児毒性(胎児死亡等)、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されている。[2.5、9.4 参照]

(解説)

本剤は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。また、類薬〔テリパラチド(遺伝子組換え)製剤及びテリパラチド酢酸塩製剤〕ではウサギにおいて胎児毒性(胎児死亡等)、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されているため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

(解説)

本剤は、授乳中の投与に関する安全性は検討していないこと、また、本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(解説)

小児及び若年者は、本剤の国内外臨床試験の対象から除外されており、小児及び若年者への安全性は確立していない。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ことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

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. 相互作用

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 アルファカルシドール 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 ［8.3 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。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 ［2.1、8.3 参照］	高カルシウム血症に伴い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

  活性型ビタミン D 製剤には血清カルシウム値を上昇させることが報告されている。併用投与による相加作用が懸念されるため設定した。

- ジギタリス製剤

  本剤の薬理作用により一過性のカルシウム値上昇がみられ、ジギタリス製剤の作用が増強される可能性が考えられるため設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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)

(解説)

海外市販後自発報告例において重篤なアナフィラキシーに関連する事象が報告されているため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	頻度不明
心臓		動悸	頻脈
胃腸	悪心		上腹部痛
注射部位		紅斑	疼痛、発赤、浮腫
代謝・栄養障害		高カルシウム血症	
神経系	浮動性めまい	頭痛	
腎および尿路	高カルシウム尿症		尿路結石症
筋骨格		筋痙縮	
その他		尿中カルシウム/クレアチニン比増加、無力症	血清尿酸増加、起立性低血圧、疲労、回転性めまい、心拍数増加

(解説)

国内及び海外臨床試験(ITM-058-301 試験[7,8]及び BA058-05-003 試験[5])成績及び海外添付文書の記載に基づき設定した。

副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)

国内及び海外の第Ⅲ相試験(ITM-058-301 試験[7,8]及び BA058-05-003 試験[5])を統合した結果に基づく副作用発現頻度一覧を示す。

本剤群で最も発現割合が高かった副作用は、高カルシウム尿症[8.4% (81/962 例)]で、次いで浮動性めまい[5.7% (55/962 例)]、悪心[5.4%(52/962 例)]、頭痛[3.5% (34/962 例)]及び動悸[3.4% (33/962 例)]であった。

国内外併合解析で認められた副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	プラセボ群(892 例)	本剤 80 μg 群(962 例)
	n (%)	n (%)
全副作用	**214 (24.0)**	**357 (37.1)**
血液およびリンパ系障害	**1 (0.1)**	**3 (0.3)**
赤血球減少症	0	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)	2 (0.2)
心臓障害	**7 (0.8)**	**51 (5.3)**
不整脈	1 (0.1)	0
心房細動	0	1 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	0
右脚ブロック	0	2 (0.2)
心筋虚血	1 (0.1)	2 (0.2)
動悸	2 (0.2)	33 (3.4)
洞性頻脈	0	2 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.1)	4 (0.4)
頻脈	0	7 (0.7)
心室性期外収縮	1 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	**6 (0.7)**	**5 (0.5)**
耳鳴	1 (0.1)	1 (0.1)
回転性めまい	6 (0.7)	4 (0.4)
眼障害	**1 (0.1)**	**1 (0.1)**
視力障害	0	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)	0
胃腸障害	**27 (3.0)**	**74 (7.7)**
腹部不快感	0	5 (0.5)
腹部膨満	1 (0.1)	0
腹痛	3 (0.3)	3 (0.3)
上腹部痛	2 (0.2)	5 (0.5)
便秘	8 (0.9)	8 (0.8)
下痢	0	2 (0.2)
口内乾燥	2 (0.2)	1 (0.1)
消化不良	3 (0.3)	1 (0.1)
嚥下障害	0	1 (0.1)
胃炎	0	1 (0.1)
悪心	10 (1.1)	52 (5.4)
嘔吐	1 (0.1)	3 (0.3)
腹腔内血腫	0	1 (0.1)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

副作用の種類	プラセボ群(892 例)	本剤 80 μg 群(962 例)
	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**45 (5.0)**	**69 (7.2)**
無力症	6 (0.7)	10 (1.0)
胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)
不快感	0	3 (0.3)
疲労	5 (0.6)	8 (0.8)
熱感	2 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0
注射部位内出血	8 (0.9)	8 (0.8)
注射部位紅斑	13 (1.5)	16 (1.7)
注射部位血腫	4 (0.4)	0
注射部位出血	0	3 (0.3)
注射部位過敏反応	1 (0.1)	2 (0.2)
注射部位疼痛	3 (0.3)	7 (0.7)
注射部位そう痒感	1 (0.1)	4 (0.4)
注射部位発疹	0	1 (0.1)
注射部位反応	2 (0.2)	3 (0.3)
注射部位熱感	0	1 (0.1)
倦怠感	3 (0.3)	7 (0.7)
疼痛	1 (0.1)	1 (0.1)
注射部位腫脹	3 (0.3)	3 (0.3)
感染症および寄生虫症	**2 (0.2)**	**3 (0.3)**
鼻炎	1 (0.1)	0
尿路感染	1 (0.1)	3 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.1)**	**3 (0.3)**
処置後不快感	0	1 (0.1)
上肢骨折	1 (0.1)	0
処置による低血圧	0	1 (0.1)
処置によるめまい	0	1 (0.1)
臨床検査	**28 (3.1)**	**50 (5.2)**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)
血中カルシウム減少	2 (0.2)	1 (0.1)
血中カルシウム増加	2 (0.2)	9 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.1)
血中副甲状腺ホルモン増加	4 (0.4)	3 (0.3)
血圧低下	2 (0.2)	3 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.1)
血中尿酸増加	0	6 (0.6)
体温上昇	1 (0.1)	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.1)	0
心電図ＱＴ延長	6 (0.7)	5 (0.5)
心電図ＳＴ部分下降	0	2 (0.2)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.1)	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2)

副作用の種類	プラセボ群（892 例）	本剤 80 μg 群（962 例）
	n (%)	n (%)
心拍数増加	0	1 (0.1)
心拍数不整	0	1 (0.1)
体重減少	0	1 (0.1)
尿中カルシウム増加	1 (0.1)	0
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	10 (1.1)	12 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	4 (0.4)
心電図変化	0	1 (0.1)
ビタミンD増加	0	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	**10 (1.1)**	**20 (2.1)**
水分過負荷	0	1 (0.1)
高カルシウム血症	2 (0.2)	10 (1.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0
高尿酸血症	1 (0.1)	4 (0.4)
低カルシウム血症	5 (0.6)	3 (0.3)
食欲減退	1 (0.1)	3 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**25 (2.8)**	**39 (4.1)**
関節痛	8 (0.9)	3 (0.3)
背部痛	1 (0.1)	8 (0.8)
骨痛	4 (0.4)	7 (0.7)
筋痙縮	5 (0.6)	11 (1.1)
筋力低下	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	0	3 (0.3)
頚部痛	0	1 (0.1)
変形性関節症	1 (0.1)	0
骨粗鬆症	4 (0.4)	0
四肢痛	2 (0.2)	3 (0.3)
骨喪失	1 (0.1)	0
脊椎痛	0	4 (0.4)
神経系障害	**36 (4.0)**	**90 (9.4)**
灼熱感	1 (0.1)	0
浮動性めまい	18 (2.0)	55 (5.7)
味覚異常	1 (0.1)	1 (0.1)
頭部不快感	0	3 (0.3)
頭痛	15 (1.7)	34 (3.5)
感覚鈍麻	1 (0.1)	1 (0.1)
意識消失	0	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.1)	1 (0.1)
失神寸前の状態	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	0	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	3 (0.3)
失神	1 (0.1)	0
緊張性頭痛	0	1 (0.1)
振戦	0	1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目

副作用の種類	プラセボ群（892 例）	本剤 80 μg 群（962 例）
	n (%)	n (%)
精神障害	**1 (0.1)**	**4 (0.4)**
急性ストレス反応	0	1 (0.1)
不眠症	1 (0.1)	0
落ち着きのなさ	0	3 (0.3)
腎および尿路障害	**61 (6.8)**	**90 (9.4)**
膀胱結石	1 (0.1)	0
尿路結石	0	1 (0.1)
高カルシウム尿症	55 (6.2)	81 (8.4)
腎石灰沈着症	3 (0.3)	5 (0.5)
腎結石症	3 (0.3)	3 (0.3)
夜間頻尿	1 (0.1)	0
頻尿	0	3 (0.3)
尿失禁	0	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	**2 (0.2)**	**0**
骨盤痛	2 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.2)**	**2 (0.2)**
咽喉乾燥	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	1 (0.1)
鼻乾燥	0	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)	0
鼻そう痒症	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	**16 (1.8)**	**23 (2.4)**
アレルギー性皮膚炎	3 (0.3)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.1)
斑状出血	1 (0.1)	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)	0
紅斑	0	3 (0.3)
多汗症	4 (0.4)	5 (0.5)
皮膚疼痛	1 (0.1)	0
そう痒症	1 (0.1)	2 (0.2)
発疹	2 (0.2)	3 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	0	4 (0.4)
皮膚反応	1 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0
血管障害	**8 (0.9)**	**15 (1.6)**
潮紅	0	1 (0.1)
高血圧	2 (0.2)	2 (0.2)
低血圧	2 (0.2)	3 (0.3)
起立性低血圧	3 (0.3)	7 (0.7)
ほてり	1 (0.1)	3 (0.3)

MedDRA/J ver. 21.1

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

高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、無力症、頻脈及び頭痛が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。血清カルシウム濃度を測定し、輸液等の適切な処置を行うこと。

(解説)

13.1 海外第II相試験(海外 BA058-05-002 試験)[12)]において臨床推奨用量を超える用量を投与した症例(1 例)が報告された。本剤が過量投与された場合には、高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、無力症、頻脈及び頭痛が発現する可能性が考えられるため記載した。

13.2 過量投与が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、血清カルシウム濃度を測定し、輸液等の適切な処置を行うことが必要と考えられたため設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は専用の注入器を用いて使用すること。

14.1.2 本剤の注射部位は腹部とし、投与毎に注射部位を変えること。

14.1.3 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

(解説)

14.1.1 : 既存の皮下注ペン及びシリンジ製剤の記載を参考に設定した。

14.1.2, 14.1.3 : 皮下注射用カートリッジ製剤の一般的な注意事項を記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

男性患者に対する使用経験は少ない。[17.1.1 参照]

(解説)

日本国内における男性患者への本剤の投与は、14 例のみであったことから、注意喚起を行うこととした。

(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

15.2.1 雌雄ラットに本薬を皮下投与したがん原性試験において、骨組織に骨肉腫を含む腫瘍性病変が認められ、その発生頻度は投与量に応じて増加した。この作用は、ヒトに本剤 80 μg を投与した場合の 6.8～8.1 倍にあたる全身曝露量(AUC)において認められた[42)]。[2.2、7.1、7.3 参照]

15.2.2 テリパラチド製剤について、雌雄ラットに皮下投与したがん原性試験において、投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加したとの報告がある。[7.3 参照]

(解説)

15.2.1 禁忌を設定するに至ったがん原性試験[42)]の結果を記載した。(「IX. 2. (4) がん原性試験(ラット)」の項参照)

15.2.2 テリパラチド(遺伝子組換え)製剤及びテリパラチド酢酸塩製剤について、雌雄ラットを用いたがん原性試験において投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加したとの報告があり、重要な情報であると判断して設定した。

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 [43)]

評価対象となる系	動物種／系統	投与方法／投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系					
一般症状（Irwin 法）	ラット／Wistar 系	静脈内及び皮下／単回	0.2, 1, 5, 25, 125, 625 μg/kg	雌 4 匹	静脈内投与では、投与後 15 及び 30 分に投与量非依存的な興奮が認められた。皮下投与では、625 μg/kg まで一般症状に影響を及ぼさなかった。
自発運動量	ラット／Wistar 系	皮下／単回	1, 5, 25, 125 μg/kg	雌 10 匹	125 μg/kg まで自発運動量に影響を及ぼさなかった。
バルビタールナトリウム誘発睡眠	ラット／Wistar 系	皮下／単回	1, 5, 25, 125 μg/kg	雌 10 匹	125 μg/kg までバルビタールナトリウム誘発睡眠に影響を及ぼさなかった。
電撃誘発痙攣	ラット／Wistar 系	皮下／単回	1, 5, 25, 125 μg/kg	雌 15 匹	125 μg/kg まで電撃誘発痙攣に影響を及ぼさなかった。
ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	ラット／Wistar 系	皮下／単回	1, 5, 25, 125 μg/kg	雌 10 匹	125 μg/kg までペンチレンテトラゾール誘発痙攣に影響を及ぼさなかった。
心血管系					
hERG 電流	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	5 細胞	1 μmol/L から軽度な hERG 電流抑制を示した（1μmol/L における抑制率：11.8±2.3%）。IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。
hERG 電流	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	10, 30 μmol/L	3 細胞	30 μmol/L で軽度な hERG 電流抑制を示した（抑制率：7.7±0.4%）。IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。
心筋活動電位	ウサギプルキンエ線維／ニュージーランド白色種	*in vitro*	0.3, 3, 10 μmol/L（実濃度：0.08, 2.16, 7.5μmol/L）	雄 4～6 サンプル	刺激頻度 1 Hz において 3 μmol/L 以上で軽度な心筋細胞の再分極延長作用が認められた。刺激頻度 0.2 Hz において 10 μmol/L で EAD の誘発（4 例中 1 例）が認められた。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

評価対象となる系	動物種／系統	投与方法／投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見
心血管系					
全身、心臓、腎臓及び肺の血行動態	麻酔下イヌ／ビーグル	静脈内／単回	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 μg/kg（20 分間隔累積投与）	雌雄各 3 匹	0.1 μg/kg から血圧低下、心拍数増加及び左室内圧最大立ち上がり速度の増加、0.3 μg/kg から心拍出量の増加が認められた。肺循環及び腎循環に対して有害な作用は認められなかった。心電図では QTc 間隔の延長作用を示さず、心電図波形に対しても影響を及ぼさなかった。
血圧、心拍数、心電図	覚醒下イヌ／ビーグル	皮下／単回	1, 3, 10 μg/kg（48 時間以上の休薬期間を設けて漸増投与）	雌雄各 2 匹	1 μg/kg から投与量依存的な心拍数の増加、3 μg/kg から血圧の低下が認められた。心電図では QTc 間隔の延長作用を示さず、心電図波形に対しても影響を及ぼさなかった。
呼吸系					
呼吸機能	ラット／Wistar 系	皮下／単回	5, 25, 125 μg/kg	雌 6～8 匹	125 μg/kg まで呼吸機能に影響を及ぼさなかった。
消化器系					
小腸炭末輸送能	ラット／Wistar 系	皮下／単回	5, 25, 125 μg/kg	雌 8 匹	125 μg/kg まで小腸炭末輸送能に影響を及ぼさなかった。
潰瘍誘発作用	ラット／Wistar 系	皮下／単回あるいは 4 日間反復	5, 25, 125 μg/kg	雌 8 匹	125 μg/kg まで潰瘍誘発作用は認められなかった。
胃酸分泌	ラット／Wistar 系	皮下／単回	5, 25, 125 μg/kg	雌 7～8 匹	125 μg/kg で胃液量及び胃酸分泌の軽度な減少が認められた。
腎機能					
水及び電解質代謝	ラット／Wistar 系	皮下／単回	5, 25, 125 μg/kg	雌 11～12 匹	25 μg/kg 以上で尿中のナトリウム及びカルシウム量が軽度に増加した。125 μg/kg まで尿量、尿中のカリウム、クレアチニン及びリン酸塩量並びに尿 pH に影響を及ぼさなかった。
血液凝固系					
出血時間	ラット／Wistar 系	皮下／単回	5, 25, 125 μg/kg	雌 8 匹	125 μg/kg まで出血時間に影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [44)]

動物種／系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見
マウス／Crl:OF1	静脈内投与（0.9% NaCl 溶液）	50	雄 5 匹 雌 5 匹	50	>50	50 mg/kg 群の全例で投与後 30 分～投与後 1 日目に活動性低下が認められた。
マウス／Crl:OF1	皮下投与（0.9% NaCl 溶液）	50	雄 5 匹 雌 5 匹	50	>50	なし
ラット／Crl:OFA (SD)	静脈内投与（0.9% NaCl 溶液）	50	雄 5 匹 雌 5 匹	50	>50	50 mg/kg 群の全例で投与後 5～15 分に鎮静、呼吸困難及びよろめき歩行、投与後 30 分に鎮静、呼吸困難及び側臥位、投与後 1 時間に活動性低下が認められた。
ラット／Crl:OFA (SD)	皮下投与（0.9% NaCl 溶液）	50	雄 5 匹 雌 5 匹	50	>50	なし

(2) 反復投与毒性試験 [45)]

動物種/系統	投与方法	性別及び動物数/群	薬理作用に起因した変化	二次的な変化	無毒性量
ラット/Crl:CD（SD）	4、13 及び 26 週間の皮下投与	雄 10 匹 雌 10 匹	・骨形成作用による骨の病理組織学的変化 ・血中カルシウム濃度の高値	・ALP の高値 ・骨髄腔の減少に伴った赤血球パラメータの変化 ・脾臓の髄外造血の亢進等	4 週間反復投与試験 15 μg/kg/日 13 週間反復投与試験 25 μg/kg/日 26 週間反復投与試験 25 μg/kg/日
カニクイザル	4、13 及び 39 週間の皮下投与	雄 3～6 匹 雌 3～6 匹	・骨の病理組織学的変化 ・血中カルシウム濃度の高値	・ALP の高値 ・骨髄腔の減少に伴った赤血球パラメータの変化 ・肺、腎臓、膀胱、顎下腺及び/又は心臓における鉱質沈着 ・腎臓における鉱質沈着の二次的な病理組織学的変化及び血中における尿素、尿素窒素及びクレアチニンの増加等の腎障害を示す変化	4 週間反復投与試験 100 μg/kg/日 13 週間反復投与試験 50 μg/kg/日 39 週間反復投与試験 10 μg/kg/日未満

(3) 遺伝毒性試験 [46)]

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、及び ICR 系雄性マウスを用いる小核試験を実施し、すべて陰性であった。

(4) がん原性試験 [42)]

Fischer 系雌雄ラットに本薬を 10、25 及び 50 μg/kg/日の用量で 104 週間反復皮下投与したところ、骨組織で骨線維性異形成、骨化過剰症及び骨芽細胞過形成等に加えて、骨化増加に伴う骨芽細胞由来の骨腫瘍性病変である骨芽細胞腫（良性腫瘍）及び骨肉腫（悪性腫瘍）が認められ、これら骨腫瘍性病変の発生頻度は投与量に応じて増加したが、骨以外の組織では本薬投与に関連した腫瘍性病変を発現しなかった。この作用は、ヒトに本剤 80 μg を投与した場合の 6.8～8.1 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

(5) 生殖発生毒性試験 [47)]

SD 系雄性ラットを用いた受胎能試験では、最高投与量である本薬 70 μg/kg/日まで雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に対して影響は認められず、雄親動物に対する一般毒性学的無毒性量、雄親動物の生殖機能、及び初期胚発生に対する無毒性量は 70 μg/kg/日と考えられた。
なお、本薬の臨床における投与対象を考慮して、雌性動物を評価対象とした生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験 [48)]

ニュージーランド白色種雄性ウサギの皮下、耳介静脈内及び静脈周囲へ投与し、投与部位における局所反応の観察及び病理組織学的検査を実施したところ、本薬投与に起因した局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性 [49)]

原薬由来の類縁物質について、遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、いずれも陰性であった。また、ラット反復投与毒性試験を実施したところ、原薬由来の類縁物質に起因すると考えられる新たな毒性所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤 ： オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5 mg

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 ： 該当しない

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 本剤の使用開始後も冷蔵庫（2～8℃）に凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は使用開始後 14 日以内に使用し、残った場合は廃棄すること。

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

その他の患者向け資料　：自己注射手順ガイド

自己注射手順クイックガイド

オスタバロ®による治療を受ける患者さんと家族の方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 ： なし

同効薬　　：フォルテオ®皮下注キット 600 μg、

テリボン®皮下注用 56.5 μg、テリボン®皮下注 28.2 μg オートインジェクター

7. 国際誕生年月日

2017 年 4 月 28 日（米国）

X. 管理的事項に関する項目

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

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
オスタバロ®皮下注 カートリッジ 1.5 mg	2022 年 8 月 31 日	30400AMX00398000	2022 年 11 月 16 日	2023 年 1 月 30 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

オスタバロ®皮下注カートリッジ 3mg　:2021 年 3 月 23 日~2029 年 3 月 22 日（8 年間）

オスタバロ®皮下注カートリッジ 1.5mg　:2022 年 8 月 31 日~2029 年 3 月 22 日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2023 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
オスタバロ®皮下注 カートリッジ 1.5 mg	2439403A1020	2439403A1020	129232901	622923201

14. 保険給付上の注意

① 掲示事項等告示の一部改正について

アバロパラチド酢酸塩製剤、カプラシズマブ製剤、乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤、フレマネズマブ製剤（4週間に1回投与する場合に限る。）及びメトトレキサート製剤について、掲示事項等告示第10第1号の「療担規則第20 条第2号ト及び療担基準第20条第3号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬」として定めたものであること。

② 特掲診療料告示の一部改正について

アバロパラチド酢酸塩製剤、カプラシズマブ製剤、乾燥濃縮人C1−インアクチベーター製剤、フレマネズマブ製剤及びメトトレキサート製剤について、特掲診療料の施設基準等別表第9「在宅自己注射指導管理料、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」として定めたものであること。

③ 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

- 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頚部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- 本製剤の用法及び用量に「本剤の投与は18ヵ月間までとすること」とされ、用法及び用量に関連する注意に、「本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が18ヵ月を超えないこと。また、18ヵ月の投与終了後、再度18ヵ月の投与を繰り返さないこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- 本製剤はアバロパラチド酢酸塩製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20 年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（令和 4 年 11 月 15 日 保医発 1115 第 9 号）

XI. 文献

1. 引用文献

1） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編）, 2015：20-21
2） Klotzbueche CM, et al. J Bone Mener Res 2000；15（4）：721-739. (PMID: 10780864）
3） van Geel TA, et al. Ann Rheum Dis 2009；68（1）：99-102. (PMID: 18677009）
4） Miller PD, et al：JAMA 2016；316（7）：722-733. (PMID: 27533157）
5） 承認時評価資料: 海外第III相試験（BA058-05-003 試験）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.12）
6） 承認時評価資料: 海外持続性検討試験（BA058-05-005 試験）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.13）
7） 社内報告: 国内第III相試験（ITM-058-301 試験）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.10）
8） T Matsumoto, et al. J Clin Endocrinol Metab. October 2022；107(10)：e4222-e4231.（PMID：35977548）
9） Huybrechts KF, et al：Bone 2006；38（6）：922-928. (PMID: 16330270）
10） 社内報告: 国内第I相試験（ITM-058-003 試験）.2021.（3mg 製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.3）
11） 社内報告: 国内第II相試験（ITM-058-004 試験）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.9）
12） 社内報告: 海外第II相試験（BA058-05-002 試験）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.11）
13） 社内報告: 国内第I相試験（ITM-058-001 試験.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.1）
14） 社内報告: 国内第I相試験（ITM-058-002 試験）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.2）
15） 承認時評価資料: 海外第I相試験（2-52-52127-001 試験）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.4）
16） 承認時評価資料: 海外第I相試験（BA058-05-001 試験）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.5）
17） 承認時評価資料: 海外第I相試験（BA058-05-001B 試験）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.6）
18） 社内報告: 海外第I相試験（BA058-05-011 試験）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.6.7）
19） 社内報告: 海外第I相試験（ BA058-05-012 試験 ）. 2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、 CTD 2.7.6.8）

20）Hattersley G, et al:Endocrinology 2016;157(1):141-149. (PMID:26562265)
21）Makino A, et al:Bone 2021;142:115651. (PMID:32950699)
22）Makino A, et al:Calcif Tissue Int 2018;103(3):289-297. (PMID:29725706)
23）Varela A, et al:J Bone Miner Res 2017;32(1):24-33. (PMID:27748532)
24）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
25）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
26）Bahar H, et al:Calcif Tissue Int 2016;99(5):489-499. (PMID:27395059)
27）Varela A, et al:Bone 2017;95:143-150. (PMID:27894941)
28）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.3.2）
29）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.3.3）
30）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.4.1）
31）承認時評価資料: 薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.5.1）
32）社内報告: 薬理試験.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.5.2）
33）社内報告: 母集団薬物動態解析（骨粗鬆症女性患者、健康成人）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
34）承認時評価資料: 薬物動態（組織分布）（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
35）社内報告: 薬物動態（血漿蛋白結合率）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.4.2）
36）社内報告: 薬物動態（ヒト肝及び腎ホモジネート）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.5）
37）承認時評価資料: 薬物動態（CYP 誘導）(3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.7.1.1)
38）承認時評価資料: 薬物動態（CYP 阻害）(3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.7.1.2)
39）承認時評価資料: 薬物動態（ラット、in vivo 代謝） (3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.5.2)
40）社内報告: 薬物動態（ラット排泄）.2021. (3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.6)
41）承認時評価資料: 薬物動態（ヒトトランスポーター阻害）(3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.6.4.7.2)
42）社内報告: がん原性（ラット）.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.5）
43）承認時評価資料: 安全性薬理試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.4）
44）承認時評価資料: 単回投与毒性試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.2）
45）承認時評価資料: 反復投与毒性試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.3）
46）承認時評価資料: 遺伝毒性試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.4）
47）承認時評価資料: 生殖発生毒性試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.6）
48）社内報告: 局所刺激性試験.2021.（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.7）
49）承認時評価資料: その他の毒性試験（3 mg製剤：2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.8）

XI. 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で 2017 年 4 月 28 日、欧州で 2022 年 12 月 12 日に製造販売承認された。

米国での承認情報

会社名	Radius Health, Inc.
販売名	TYMLOS® (abaloparatide) injection
剤形・規格	注射剤（カートリッジ剤）
発売年月日	2017 年 5 月 1 日
効能又は効果	1. 効能・効果 1.1 閉経後の骨粗鬆症女性の治療 TYMLOS は、骨粗鬆症性骨折の病歴、骨折の複合的なリスク要因、あるいは他の利用可能な骨粗鬆症治療に効果不十分又は忍容性がない患者と定義される骨折リスクの高い骨粗鬆症を有する閉経後の女性の治療に適応である。骨粗鬆症を有する閉経後の女性では、TYMLOS は脊椎骨折及び非脊椎骨折のリスクを軽減する。 1.2 男性骨粗鬆症の治療 TYMLOS は、骨粗鬆症性骨折の病歴、骨折の複合的なリスク要因、あるいは他の利用可能な骨粗鬆症治療に効果不十分又は忍容性がない患者と定義される骨折リスクの高い骨粗鬆症の男性の骨密度を増加させることが示されている。
用法及び用量	2. 用法・用量 2.1 推奨用量 ・TYMLOS の推奨用量は 1 日 1 回 80 μg の皮下投与である。 ・食事摂取が不十分な場合にはカルシウム及びビタミン D の補充を受けること。 2.2 用法の指示 ・TYMLOS は腹部の臍周囲に皮下注射すること。注射部位を毎日変更し、毎日ほぼ同じ時間に投与すること。静脈内又は筋肉内に注射しない。 ・起立性低血圧の症状がある場合、必要に応じて、患者が座るか横になることができる状況で最初の数回の投与を行うこと。 ・TYMLOS は無色透明の溶液である。投与前に粒子状物質及び変色について目視検査すること。固体微粒子の出現あるいは溶液の混濁または着色がある場合は使用しないこと。 ・患者及び介護者には、TYMLOS pen の適正使用について、適切な訓練及び指導を行うこと。 2.3 治療期間 ・TYMLOS の安全性と有効性は、2 年以上の治療について評価されていない。患者が 2 年以上薬を使用することは推奨しない。

（出典：DailyMed、https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm？ setid=712143d9-e21e-4013-bb3b-3426a21060a8、2023 年 1 月 13 日 アクセス）

XII. 参考資料

欧州での承認情報

会社名	Radius Health, Inc.
販売名	Eladynos® 80 micrograms
剤形・規格	注射剤（カートリッジ剤）
効能又は効果	4.1 **治療上の適応症** 骨折のリスクが高い閉経後女性の骨粗鬆症の治療
用法及び用量	4.2 **用量と投与方法** **＜用量＞** 推奨用量は、1 日 1 回 80 µgです。 アバロパラチドによる最大総治療期間は 18 か月です。 食事からの摂取が不十分な場合、患者はカルシウムとビタミンDを補給する必要があります。 アバロパラチド療法の中止後、患者はビスホスホネートなどの他の骨粗鬆症療法を継続することができます。 **＜注射の忘れ＞** 患者が通常の時間に注射を忘れたり、注射できない場合は、通常予定されている時間の 12 時間以内に注射することができます。患者は、同じ日に 2 回以上の注射を行うべきではなく、忘れた分の注射はしないでください。

（出典：https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos#product-information-section

2023 年 1 月 13 日アクセス）

日本における効能又は効果、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で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 µg 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。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦等への投与に関する海外情報

米国添付文書（2022 年 12 月）の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary
TYMLOS is not indicated for use in females of reproductive potential. There are no human data with TYMLOS use in pregnant women to inform any drug associated risks. Animal reproduction studies with abaloparatide have not been conducted.
8.2 Lactation
Risk Summary
TYMLOS is not indicated for use in females of reproductive potential. There is no information on the presence of abaloparatide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

（出典：DailyMed、https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=712143d9-e21e-4013-bb3b-3426a21060a8、2023 年 1 月 13 日アクセス）

欧州 SPC（2022 年 12 月）の記載

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

This medicine is not indicated in women of childbearing potential. It is not to be used in women who are, or may be, pregnant or breast-feeding (see sections 4.1 and 4.3).

Pregnancy

Eladynos is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Breast-feeding

It is unknown whether abaloparatide is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Eladynos is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

No data are available on the effect of abaloparatide on human fertility. Studies in rats with abaloparatide have shown no effects on male fertility (see section 5.3)

（出典：https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos#product-information-section
2023 年1月 13 日アクセス）

なお、本剤の本邦における「妊婦及び授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州 SPC とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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

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。本剤を用いた雌の生殖発生毒性試験は実施されていないが、類薬〔テリパラチド（遺伝子組換え）製剤又はテリパラチド酢酸塩製剤〕ではウサギにおいて胎児毒性（胎児死亡等）、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されている。［2.5、9.4 参照］

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

（2）小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書（2022 年 12 月）の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of TYMLOS have not been established in pediatric patients. TYMLOS is not recommended for use in pediatric patients with open epiphyses or hereditary disorders predisposing to osteosarcoma because of an increased baseline risk of osteosarcoma *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

（出典：DailyMed、https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=712143d9-e21e-4013-bb3b-3426a21060a8、2023 年 1 月 13 日アクセス）

欧州 SPC（2022 年 12 月）の記載

4.2　Posology and method of administration Paediatric population Abaloparatide should not be used in children and adolescents less than 18 years because of safety concerns (see section 5.3).

（出典：https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos#product-information-section

2023 年1月 13 日アクセス）

なお、本剤の本邦における「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州 SPC とは異なる。

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］

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) 粉砕

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

＜医療従事者向け資材＞

・自己注射指導マニュアル

・自己注射手順クイックガイド

＜患者向け資材＞

・自己注射手順ガイド

・自己注射手順クイックガイド

オスタバロ®による治療を受ける患者さんと家族の方へ

＜参照先＞

TEIJIN Medical Web　帝人ファーマ株式会社　医療関係者向けサイト

https://medical.teijin-pharma.co.jp/

製造販売元
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号　0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ