

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3年

オスタバロ[®]皮下注カートリッジ1.5mg

OSTABALO[®] Subcutaneous Injection Cart 1.5mg

処方箋医薬品^{注1)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00398000
販売開始	2023年1月

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জে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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg
有効成分	1カートリッジ(0.75mL)中 アバロパラチド酢酸塩 1.765mg (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 3.81mg フェノール 3.75mg 氷酢酸 0.57mg

3.2 製剤の性状

販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤(カートリッジ剤)
pH	4.7～5.5
浸透圧比	約0.5(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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 μ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。

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]

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。

- 投与方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。

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。

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30mL/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が遅延が認められている。[16.6.1 参照]

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。

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。

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]

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

種類	頻度			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
心臓		動悸	頻脈	
* 胃腸	悪心		上腹部痛、嘔吐	腹部膨満
* 全身および投与部位		注射部位反応(紅斑、発赤、内出血、疼痛、そう痒感、出血、腫脹、浮腫、変色)、無力症	疲労、倦怠感	
代謝・栄養障害		高カルシウム血症		
* 筋骨格		筋痙縮	四肢痛、背部痛	
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	
* 皮膚			そう痒症、発疹	
その他		尿中カルシウム/クレアチニン比増加	血清尿酸増加、起立性低血圧、心拍数増加、回轉性めまい	

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。

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。

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]

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80μg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¹⁾。[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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人閉経後健康女性8例に本剤80 μ gを単回皮下投与したとき、血漿中アバロパラチド濃度は速やかにピークに達し、また消失も速やかであった²⁾。

表1 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)
431.61 ±126.54	0.500 (0.25-1.07)	1.007 ±0.254	666.67 ±134.09

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

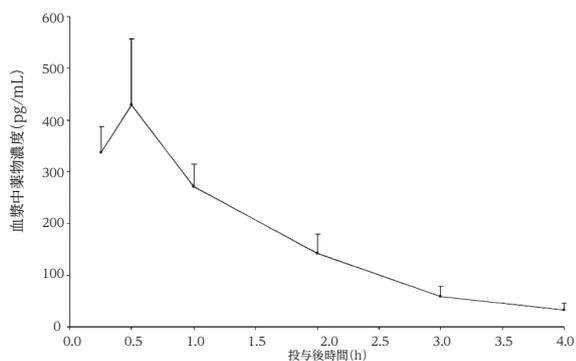


図1 単回投与したときの血漿中アバロパラチド濃度推移(平均値+標準偏差)

16.1.2 反復投与

日本人閉経後健康女性8例に本剤80 μ gを1日1回、7日間反復皮下投与したとき、C_{max}及びAUC_tの反復投与による累積は認められなかった²⁾。

日本人閉経後骨粗鬆症患者に本剤80 μ gを1日1回、48週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった³⁾。

表2 日本人閉経後骨粗鬆症患者に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 ±118.59	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±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

CL/F: 見かけの全身クリアランス

16.2 吸収

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(第Ⅲ相試験)に本剤80 μ gを反復皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約70%と推定された⁴⁾。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は70~74%であった(*in vitro*)⁵⁾。

16.4 代謝

ヒト肝及び腎ホモジネートを用いた検討より、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*)⁶⁾。

16.5 排泄

ラットに¹²⁵I-アバロパラチドを単回皮下投与した結果、投与放射能の約80%以上が尿中へ排泄された⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

外国人腎機能障害患者及び腎機能正常被験者に本剤80 μ gを単回皮下投与したとき、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時間の血漿中薬物濃度はいずれの患者でも定量下限(20pg/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⁸⁾。したがって、腎機能の程度によって、用法及び用量を変更する必要はないと考えられた。なお、透析患者を対象とした試験は実施していない。[9.2.1 参照]

表3 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±標準偏差、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

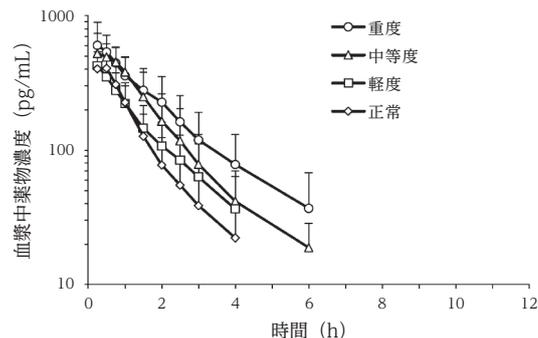


図2 腎機能が正常又は腎機能障害患者の血漿中アバロパラチド濃度推移(平均値+標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、206例(うち男性20例)にプラセボ又は本剤80 μ gを18ヵ月間皮下投与した。その結果、ベースラインからの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率の最小二乗平均値^{注1)}は、最終観察時においてプラセボ群及び本剤80 μ g群でそれぞれ3.8%(70例)及び16.3%(136例)であり、本剤80 μ g群はプラセボ群に対して有意な骨密度増加作用を示した(p<0.001)^{9),10)}。副作用発現頻度は32.1%(45/140例)であった。主な副作用は悪心5.7%(8例)、動悸5.0%(7例)、注射部位内出血4.3%(6例)、血中カルシウム増加4.3%(6例)、血中尿酸増加3.6%(5例)等であった¹⁰⁾。[7.1、15.1 参照]

注1) 投与群及び性別を因子、ベースラインの腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした共分散分析

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者2,463例を対象としたプラセボ対照無作為化並行群間比較試験においてプラセボ、本剤80 μ g又はテリパラチド20 μ gを、プラセボ及び本剤は二重盲検下で、テリパラチドは非盲検下で、1日1回、18ヵ月間皮下投与した。プラセボ群及び本剤群における、新規椎体骨折、非椎体骨折、臨床骨折及び主要な骨粗鬆症性骨折の結果は下記のとおりであり、主要評価項目である新規椎体骨折の骨折発生率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性^{注2)}が示された(p<0.0001)。

表4 海外第Ⅲ相試験における骨折発生率(%)

骨折発生率		相対リスク減少 又はハザード比 (95%信頼区間)
アバロパラチド	プラセボ	
椎体骨折		
0.58 (4/690)	4.22 (30/711)	-0.86 (-0.95~-0.61)
非椎体骨折 ^{a)}		
2.2 (18/824)	4.0 (33/821)	0.57 (0.32~1.00)
臨床骨折 ^{b)}		
3.3 (27/824)	6.0 (49/821)	0.57 (0.35~0.91)
主要な骨粗鬆症性骨折 ^{c)}		
1.2 (10/824)	4.1 (34/821)	0.30 (0.15~0.61)

相対リスク減少(95%信頼区間)：椎体骨折

ハザード比(95%信頼区間)：非椎体骨折、臨床骨折、主要な骨粗鬆症性骨折[Cox比例ハザードモデルを用いて算出した]

a) 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

b) 部位は問わず発生した臨床症状を伴う骨折

c) 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

投与18ヵ月後におけるベースラインからの腰椎(L1-L4)骨密度の変化率(平均値±標準偏差)は、本剤80 μ g群で9.20±7.54%(823例)、プラセボ群で0.48±3.82%(821例)であった。

副作用発現頻度は38.0%(312/822例)であった。主な副作用は、高カルシウム尿症9.9%(81例)、浮動性めまい6.3%(52例)、悪心5.4%(44例)、頭痛3.8%(31例)、動悸3.2%(26例)等であった¹¹⁾。[7.1 参照]

注2) Fisherの直接確率計算法

18. 薬効薬理

18.1 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り、骨芽細胞の副甲状腺ホルモン1型受容体に選択的に作用する。本薬を1日1回の投与頻度で皮下投与すると、骨芽細胞が増加して骨形成が促進され、骨量が増加する¹²⁾。

18.2 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣摘除ラットに本薬を1日1回、12ヵ月間皮下投与した結果、1 μ g/kg/day以上の投与用量で腰椎の骨密度及び骨強度、大腿骨の骨密度及び骨強度が増加した^{12),13)}。また、卵巣摘除サルに本薬を1日1回、16ヵ月間皮下投与した結果、0.2 μ g/kg/day以上の投与用量で大腿骨の骨密度、1 μ g/kg/day以上の投与用量で腰椎の骨密度、5 μ g/kg/dayの投与用量で腰椎の骨強度が増加した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アバロパラチド酢酸塩
(Abaloparatide Acetate)

分子式

C₁₇₄H₃₀₀N₅₆O₄₉ · xC₂H₄O₂

分子量

3960.59(遊離塩基として)

性状

白色の粉末

化学構造式

(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-NH₂) · xC₂H₄O₂
Aib: 2-methylalanine

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タンパク質(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-NH₂に置換されている合成ペプチドである。

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。

21. 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。

22. 包装

0.75mL(1カートリッジ)

23. 主要文献

- 社内報告：がん原性(ラット)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.6.6.5)
- 社内報告：血漿中濃度(閉経後健康女性、単回及び反復)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内報告：血漿中濃度(閉経後骨粗鬆症患者、反復)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 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。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内報告：薬物動態(血漿蛋白結合率)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内報告：薬物動態(ヒト肝及び腎ホモジネート)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.6.4.5)
- 社内報告：薬物動態(ラット排泄)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内報告：薬物動態(腎機能障害患者)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2)
- Matsumoto T, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(10): e4222-e4231.(doi: 10.1210/clinem/dgac486)
- 社内報告：国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(骨折の危険性の高い骨粗鬆症)。2021。(3mg製剤：2021年3月23日承認、CTD2.7.6)
- Miller PD, et al.: JAMA. 2016; 316(7): 722-733.
- Varela A, et al.: J Bone Miner Res. 2017; 32(1): 24-33.

- 13) Varela A, et al.: Bone. 2017; 95: 143-50.
14) Doyle N, et al.: Osteoporos Int. 2018; 29(3): 685-97.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 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