

ヨビパス®適正使用ガイド

発売
準備中

副甲状腺機能低下症治療剤
パロペグテリパラチド注射剤

薬価基準未収載

ヨビパス® 皮下注 168 μ g ペン
皮下注 294 μ g ペン
皮下注 420 μ g ペン



YORVIPATH® Subcutaneous Injection

処方箋医薬品[※] 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用に関するお願い

本冊子では、ヨビパス®を適切かつ安全にご処方いただくための注意点、副作用とその対策等について解説しています。ご処方にあたり、本冊子の内容を十分にご理解いただきたくお願い申し上げます。

ヨビパス®とは

ヨビパス®(一般的名称:パロpegテリパラチド)は、副甲状腺機能低下症に対する副甲状腺ホルモン(PTH)補充療法*のための自己注射製剤であり、副甲状腺機能低下症患者に1日1回皮下投与することによって24時間にわたり生理学的範囲のPTH濃度を維持するようにデザインされた徐放性プロドラッグです。

*PTH補充療法: 欠乏もしくは不足しているPTHを補う治療法

副甲状腺機能低下症とは

●概要

副甲状腺からは、血液中カルシウム濃度の維持に欠かせないPTHが分泌されます。副甲状腺機能低下症はPTH分泌低下によるPTH作用障害から低カルシウム血症や高リン血症が惹起され、主に低カルシウム血症による症状が問題となる疾患です。

●原因

副甲状腺機能低下症の原因は、多岐に渡ります。甲状腺手術後などの術後性副甲状腺機能低下症、遺伝子変異によりPTH分泌が低下する副甲状腺機能低下症、また副甲状腺に対する自己抗体によりPTH分泌が低下する副甲状腺機能低下症などがあります。また原因の明らかではない特発性副甲状腺機能低下症も残されています。

●症状

低カルシウム血症によるテタニーと呼ばれる特徴的な手足の筋肉のけいれんや、手足や口の周りのしびれ感、錯感覚などが多く見られる症状です。喉頭痙攣、全身痙攣を示すこともあります。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈する可能性があります。

目次

I. 投与対象患者の確認	4
本剤の投与禁忌となる患者	4
本剤の投与対象となる患者	4
偽性副甲状腺機能低下症との鑑別	5
II. 投与にあたって	6
用法及び用量	6
III. 投与前及び投与開始時の注意事項	7
IV. 投与中の注意事項	8
投与を忘れた場合	10
休薬した場合	10
V. 注意すべき副作用とその対策	11
高カルシウム血症	11
VI. 安全性情報	13
海外第Ⅲ相試験において発現した主な有害事象	13
参考 臨床試験の概要	14

I. 投与対象患者の確認

本剤の投与禁忌となる患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の投与対象となる患者

4. 効能又は効果
副甲状腺機能低下症
5. 効能又は効果に関連する注意
- 5.1 活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療を受けている患者に対して、本剤の投与を検討すること。[7.1参照]
- 5.2 副甲状腺ホルモン分泌不全の患者に対して、本剤の投与を検討すること。偽性副甲状腺機能低下症の患者では、副甲状腺ホルモンに対する反応性が低下しており本剤の効果が期待できないため、本剤の投与前に血中PTH濃度を測定する等、適切に鑑別診断を行うこと。

<参考>

副甲状腺機能低下症の診断基準

副甲状腺機能低下症の診断基準は下記の通りであり、**Definite、Probableとされた患者**が副甲状腺機能低下症と診断される。

A. 症状

- | | |
|---|------------------|
| 1 | 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚 |
| 2 | テタニー |
| 3 | 全身痙攣 |

B. 検査所見

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1 | 低カルシウム血症、かつ正又は高リン血症 |
| 2 | eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上 |
| 3 | Intact PTH 30pg/mL未満 |

診断のカテゴリ

Definite :Aのうち1項目以上+Bのうち3項目を満たすもの。

Probable :Bのうち3項目を満たすもの。

Possible :Bのうち1と3を満たすもの。

<参考>

海外第Ⅲ相試験の主な除外基準

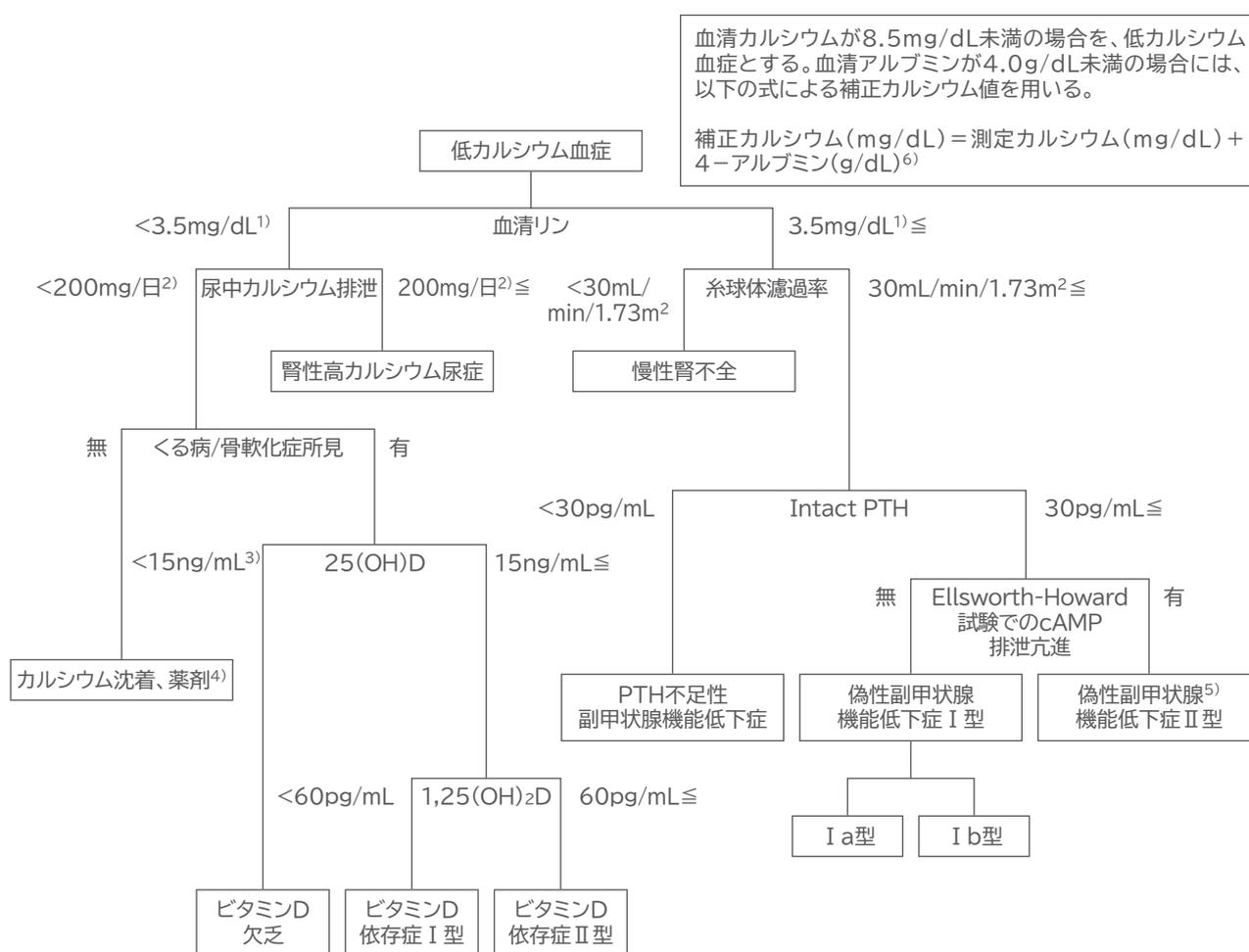
PTHに対する反応性が低下してPTH抵抗性となり、低カルシウム血症でPTH濃度が上昇している患者(偽性副甲状腺機能低下症)

注)海外第Ⅲ相試験の主な選択基準については、14ページ「臨床試験の概要」をご参照ください。

<参考>

偽性副甲状腺機能低下症との鑑別

<低カルシウム血症の鑑別フローチャート>



1) 乳児では5.5mg/dL、小児では4.5mg/dLを用いる。

2) 小児では4mg/kg/日を用いる。

3) 特に小児では、血清25(OH)Dが15ng/mLを超えていても、ビタミンD欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミンDの補充が薦められる。

4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性膀胱炎、ビスホスホネートなどの薬剤が含まれる。

5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症II型患者には、尿細管障害を伴う例や抗痙攣薬による治療中の例が含まれている。これらのカルシウム代謝に影響する原因を有さない、偽性副甲状腺機能低下症II型患者が存在するかどうかは明らかではない。

6) クエン酸などのキレート剤は、総カルシウム濃度を変化させずにイオン化カルシウム濃度を低下させる。

II. 投与にあたって

用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人には、パロベグテリパラチドを、PTH(1-34)として1回18 μ gを開始用量とし、1日1回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6~60 μ gの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 μ gずつ行うこと。

<参考>

海外第Ⅲ相試験における本剤の投与量とペン型注入器の組み合わせ

	中央値(min, max) μ g
投与開始後4週	21.0(12, 27)
投与開始後26週	21.0(12, 30)

承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(TCP-304試験)

国内及び海外第Ⅲ相試験における本剤の1日用量が30 μ gを超える場合の2本のペン型注射器の組み合わせは下表のとおりでした。

用量	用法	ペン型注入器の組み合わせ
33 μ g/日	18 μ g/日+15 μ g/日	
36 μ g/日	18 μ g/日+18 μ g/日	294 μ g/0.98mLペン2本 (オレンジ色の押しボタン付き)
39 μ g/日	21 μ g/日+18 μ g/日	
42 μ g/日	21 μ g/日+21 μ g/日	
45 μ g/日	24 μ g/日+21 μ g/日	420 μ g/1.4mL ペン1本 (赤紫色の押しボタン付き) + 294 μ g/0.98mLペン1本 (オレンジ色の押しボタン付き)
48 μ g/日	24 μ g/日+24 μ g/日	
51 μ g/日	27 μ g/日+24 μ g/日	420 μ g/1.4mLペン2本 (赤紫色の押しボタン付き)
54 μ g/日	27 μ g/日+27 μ g/日	
57 μ g/日	30 μ g/日+27 μ g/日	
60 μ g/日	30 μ g/日+30 μ g/日	

なお、臨床試験で使用した以外の組み合わせが存在する用量もあります。
33 μ g:低用量ペン+中用量ペン、48 μ g及び51 μ g:中用量ペン+高用量ペン

III. 投与前及び投与開始時の注意事項

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療により患者の血清カルシウム濃度が基準範囲内又はわずかに下回る状態(目安として7.8~10.6mg/dL)となっていることを確認した上で、本剤を投与すること。[5.1参照]

7.2 本剤の投与開始時には、以下を参考に活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の投与量を調節すること。

7.2.1 投与開始時に活性型ビタミンD製剤を投与している場合

- 血清カルシウム濃度が8.3mg/dL以上の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミンD製剤の投与の中止を検討すること。
- 血清カルシウム濃度が8.3mg/dL未満の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミンD製剤を本剤の投与開始前の用量の50%を下限に減量すること。
- カルシウム剤を投与している場合、カルシウム剤の用量は維持すること。

7.2.2 投与開始時に活性型ビタミンD製剤を投与しておらず、カルシウム剤を投与している場合

- カルシウム剤の用量が1500mg/日超の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤を1500mg/日を下限に減量すること。
- カルシウム剤の用量が1500mg/日以下の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤の投与を中止すること。ただし、食事から十分なカルシウムを摂取できない場合は、カルシウム剤を600mg/日以下の用量で投与することを検討すること。

<参考>

血清カルシウム濃度の単位換算

$$x \text{ mmol/L} = 2x \text{ mEq/L} = 4x \text{ mg/dL}$$

血清カルシウム濃度の単位換算は上記の式を用い、10mg/dLの場合、5mEq/Lとなります。

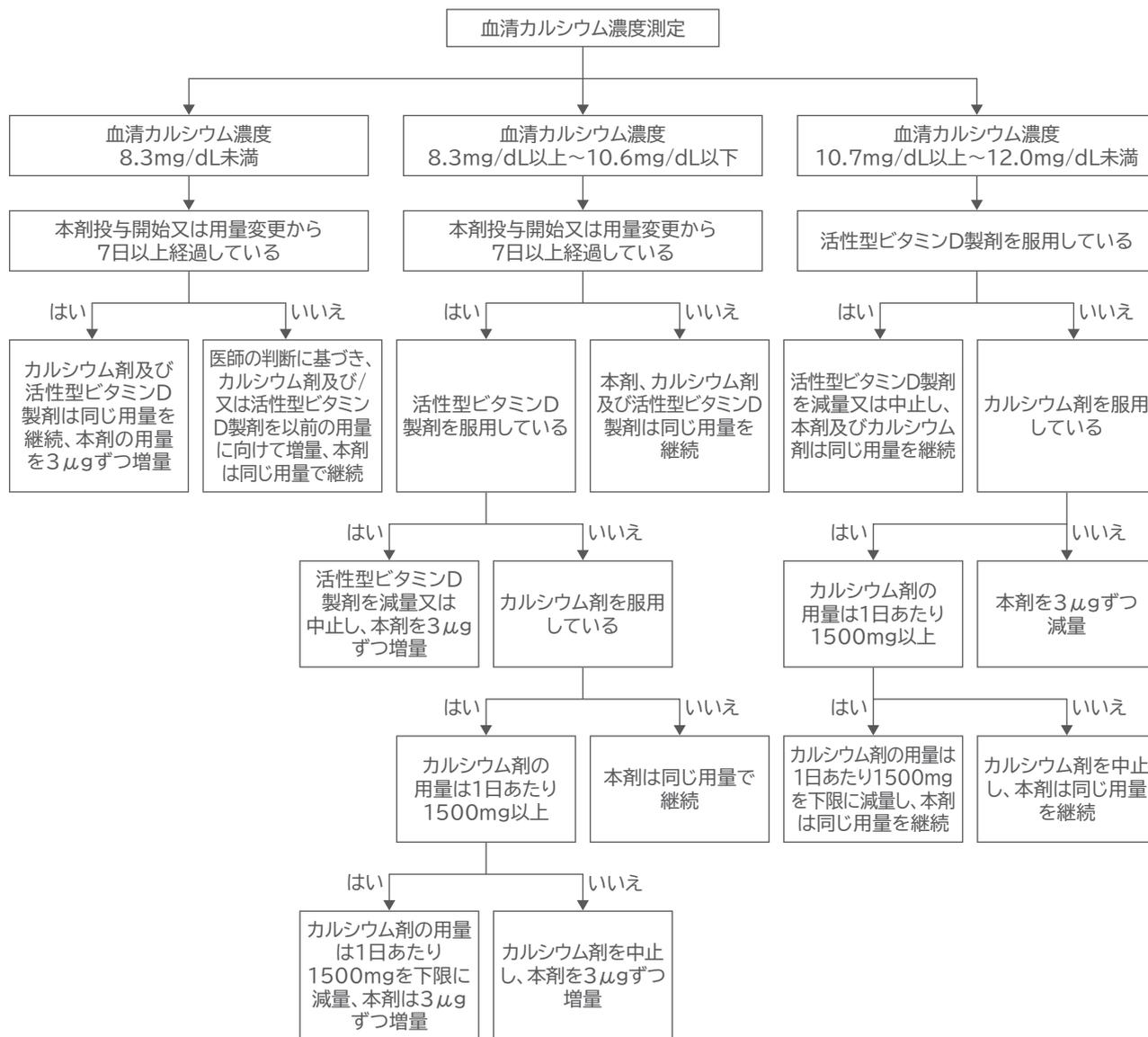
志水英明, 他: 日醫会誌 2008; 50(2): 91-96.

IV. 投与中の注意事項

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.3 本剤の初回投与後、及び本剤、活性型ビタミンD製剤又はカルシウム剤の投与量を変更した後は、7～14日後を目安に血清カルシウム濃度を測定し、下図を参考に、血清カルシウム濃度が正常範囲内に維持されるように、本剤、活性型ビタミンD製剤又はカルシウム剤の投与量を調節すること。[8.1、11.1.1参照]

図1 本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の投与量調節方法



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.4 本剤の用量調節にあたっては、以下の点に留意すること。(抜粋)

- 血清カルシウム濃度が12.0mg/dL以上となった場合は、本剤を2～3日間を目安に休薬すること。その後、治療を再開する場合は、血清カルシウム濃度が12.0mg/dL未満となったことを確認した上で、7.3の図を参考に、患者の血清カルシウム濃度及び休薬前の本剤の用量に基づき、本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の用量を調節すること。[8.1、11.1.1参照]

7.5 低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)がある場合には、補正カルシウム濃度^{注)}を指標に用量を調節すること。

注) 補正カルシウム濃度(mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度(g/dL) + 4.0

<参考>

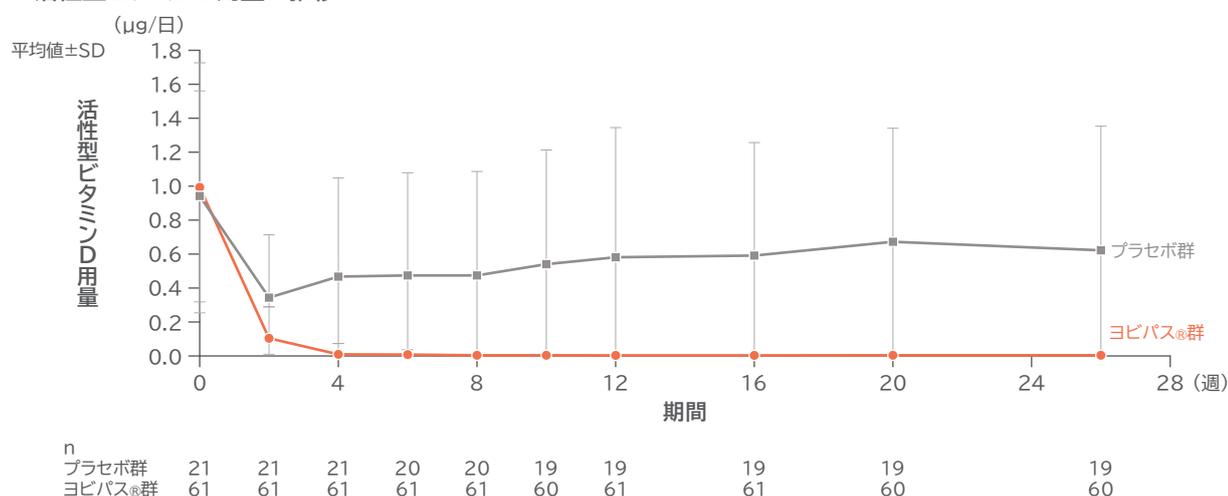
海外第Ⅲ相試験における活性型ビタミンD用量、カルシウム用量、アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移(その他の有効性の副次評価項目、ITT解析対象集団)

活性型ビタミンD用量

活性型ビタミンD用量について、ヨビパス®群とプラセボ群の平均値の差は投与開始後2週で有意であり(p=0.0001、名目上のp値、vs プラセボ群、共分散分析※1)、以降もすべての評価時点(4、6、8、10、12、16、20、26週)で有意でした(p<0.0001、名目上のp値、vs プラセボ群、共分散分析※1)。ヨビパス®群では投与開始後8週までにすべての被験者が活性型ビタミンDの投与を中止していました。

※1 共変量:ベースライン値、固定効果:投与群及び副甲状腺機能低下症の病因

■活性型ビタミンD用量の推移

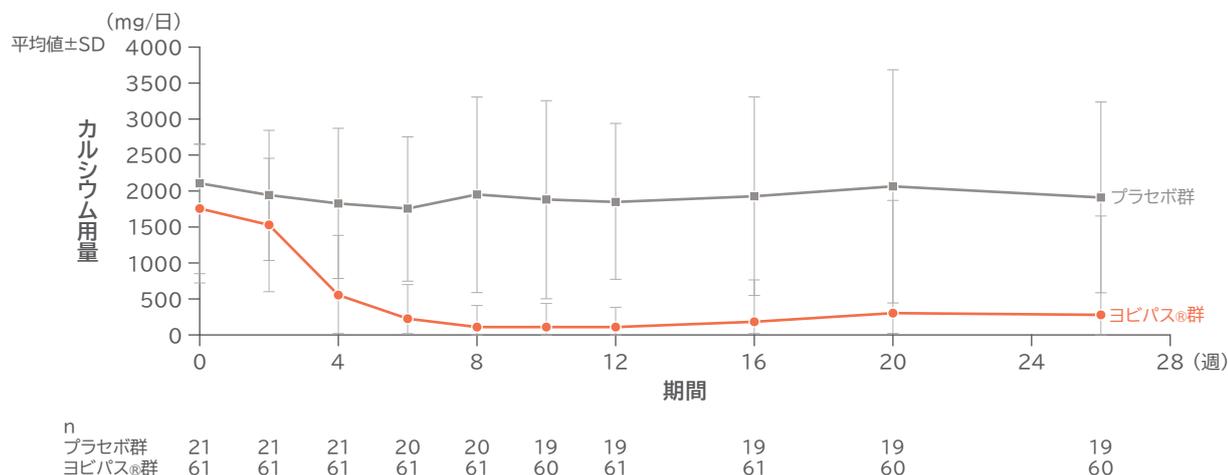


カルシウム用量

カルシウム用量の平均値について、ヨビパス®群はプラセボ群と比べて4週で有意に低く(p=0.0003、名目上のp値、vs プラセボ群、共分散分析※1)、以降もすべての評価時点(6、8、10、12、16、20、26週)で有意でした(p=0.0003、名目上のp値、vs プラセボ群、共分散分析※1)。ヨビパス®群のカルシウム用量の平均値(SD)はベースラインで1748(903.9)mg/日、投与開始後4週で548.8(832.7)mg/日、投与開始後26週で274.2(1371.8)mg/日でした。

※1 共変量:ベースライン値、固定効果:投与群及び副甲状腺機能低下症の病因

■カルシウム用量の推移



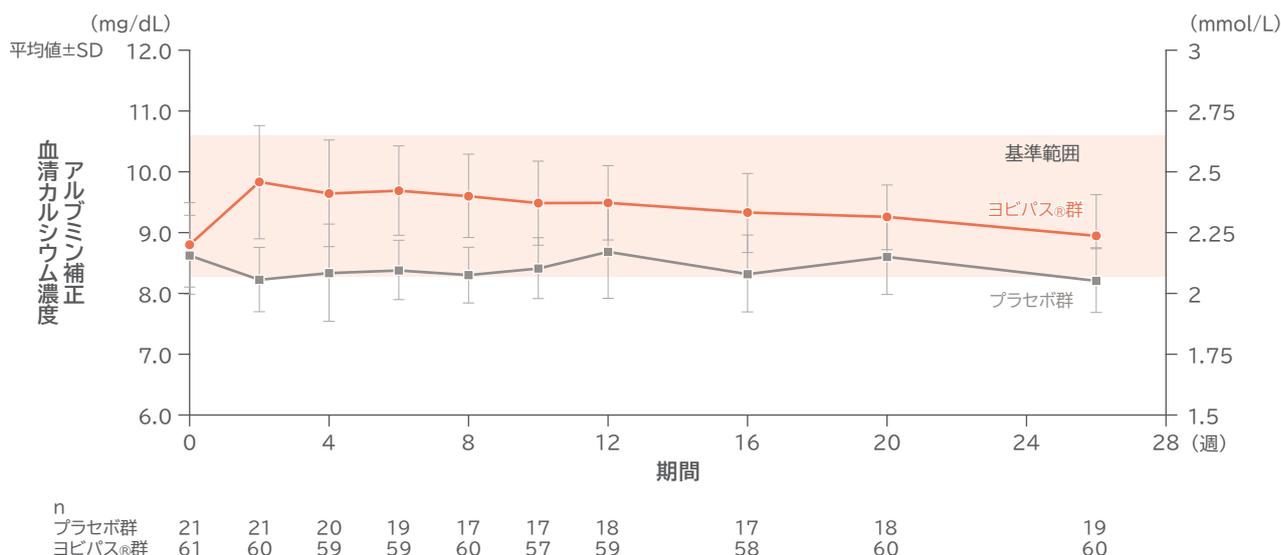
Khan AA, et al: J Bone Miner Res 2023; 38(1): 14-25.
 本試験はAscendis Pharma社の支援により実施した。著者にAscendis Pharma社の社員が含まれる。
 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(TCP-304試験)

IV. 投与中の注意事項

アルブミン補正血清カルシウム濃度

アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値(SD)は、ヨビパス®群ではベースラインで8.8(0.7)mg/dL、投与開始後26週で8.9(0.7)mg/dLであり、すべての評価時点(2、4、6、8、10、12、16、20、26週)で基準範囲内でした。プラセボ群ではベースラインで8.6(0.6)mg/dL、投与開始後26週で8.2(0.5) mg/dLでした。

■アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移



アルブミン補正血清カルシウム濃度の基準範囲: 8.3~10.6mg/dL (2.07~2.64mmol/L)

Khan AA, et al: J Bone Miner Res 2023; 38(1): 14-25.
本試験はAscendis Pharma社の支援により実施した。著者にAscendis Pharma社の社員が含まれる。
承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(TCP-304試験)

投与を忘れた場合

気付いた時点で直ちに投与してください。ただし、1日に2回の投与は行わないでください。

休薬した場合

3日以上休薬した場合は、低カルシウム血症の徴候・症状がないか確認し、血清カルシウム濃度の測定を検討してください。治療を再開する場合は、休薬前の用量から投与を開始し、その後は8ページの図1を参考に、患者の血清カルシウム濃度に基づき、本剤、活性型ビタミンD製剤、カルシウム剤の用量を調節してください。

V. 注意すべき副作用とその対策

高カルシウム血症

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 高カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。
[7.3、7.4、10.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)

特に投与開始時に高カルシウム血症を起こす可能性があることから、投与開始後は血清カルシウム濃度や患者の状態を十分に観察すること。重度の腎機能障害を有する又は透析中の副甲状腺機能低下症患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症(9.5%)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状が認められた場合には、血清カルシウム濃度を測定し、必要に応じて投与の中止や輸液等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、8.1、10.2参照]

●高カルシウム血症の主な症状^{1,2)}

口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下などが挙げられます。軽度の場合は無症候性ですが、血清カルシウム濃度が12~13mg/dL以上になると倦怠感や食欲不振などが、さらに高値になると筋力低下や口渇、嘔吐などが発現します。また、腎濃縮力障害に伴い、ほぼ全例で脱水状態となります。情緒不安定や記憶障害、傾眠、昏迷、昏睡といった中枢神経系の症状が見られることもあります。

1) 日本内分泌学会, 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症
(2025年6月27日アクセス https://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=54)
2) 井上大輔: 日内会誌 2020; 109(4): 740-745.

●患者さんやご家族にご注意いただきたいこと

口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下といった高カルシウム血症による症状が認められた場合は、患者さんに速やかに受診するようにご指導ください。このような症状が見られなくても、血清カルシウム濃度が高まっている可能性があることから、定期的に患者さんの血清カルシウム濃度を測定してください。

●特に注意を要する患者さん

eGFRが30mL/min/1.73m²未満の重度の腎機能障害患者さんは、特に投与開始時に高カルシウム血症を起こす可能性があります。投与開始後は血清カルシウム濃度や患者さんの状態を十分に観察してください。

●高カルシウム血症の発現状況

臨床試験における副作用発現状況

海外第Ⅲ相試験において、盲検期(投与開始後26週)までにヨビパス®群の9.8%(6/61例)に高カルシウム血症が認められ、6例中1例は重篤と判定されました。非盲検延長期まで含めると、投与開始後52週までに13.8%(11/80例)に高カルシウム血症が認められました。11例中2例は重篤と判定され、2例とも用量調節のアルゴリズムから逸脱していました。

国内外で実施した臨床試験では、高カルシウム血症の多くは投与初期に発現していました。

V. 注意すべき副作用とその対策

●高カルシウム血症が発現した際の対処方法

口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下といった高カルシウム血症による症状が認められた場合には、ヨビパス®の使用を中止してください。

また、血清カルシウム濃度が12.0mg/dL以上となった場合は、ヨビパス®を2～3日間を目安に休薬してください。治療を再開する場合は、血清カルシウム濃度が12.0mg/dL未満となったことを確認した上で、8ページの投与量調節方法の図を参考に、患者さんの血清カルシウム濃度及び休薬前のヨビパス®の用量に基づき、ヨビパス®、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の用量を調節してください。

<参考>

臨床薬理試験におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度

ヨビパス®の薬理作用により、用量依存的にアルブミン補正血清カルシウム濃度が高まることが報告されています。

健康成人を対象にした臨床薬理試験におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度は、ヨビパス®32 μ g以上の単回投与後、及び12 μ g/日以上反復投与後に用量依存的に上昇しました。

Karpf DB, et al: J Bone Miner Res 2020; 35(8): 1430-1440.
本試験はAscendis Pharma社の支援により実施した。著者にAscendis Pharma社の社員が含まれる。

VI. 安全性情報

海外第Ⅲ相試験(二重盲検期)において発現した主な有害事象

■ 治験薬投与下で発現した主な有害事象(ヨビパス[®]群で発現割合5%以上)

	ヨビパス [®] 群 (61例)	プラセボ群 (21例)
すべての有害事象、n(%)* ¹	50(82)	21(100)
治療中に発現した有害事象、n(%)		
注射部位反応	19(31)	0
頭痛	13(21)	2(10)
低カルシウム血症	6(10)	9(43)
疲労	9(15)	5(24)
錯感覚	11(18)	3(14)
筋痙縮	7(12)	3(14)
悪心	7(12)	2(10)
関節痛	6(10)	2(10)
下痢	6(10)	1(5)
高カルシウム血症	6(10)	0
便秘	4(7)	1(5)
不眠症	4(7)	1(5)

*¹ パーセンテージは、安全性解析対象集団の被験者数に基づいて算出した。

参考 臨床試験の概要

海外第Ⅲ相試験(PaTHway試験):二重盲検期(海外データ)

試験デザイン	多施設共同(欧州及び北米)、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(検証的試験)及び非盲検継続投与試験
対象	<p>副甲状腺機能低下症患者82例 〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、もしくは特発性の副甲状腺機能低下症^{※1}を26週間以上有する18歳以上の男女 ※1 PTH低値を伴う低カルシウム血症により確定 スクリーニングの12週間以上前から、カルシウム800mg/日以上、かつカルシトリオール0.5μg/日以上又はアルファカルシドール1.0μg/日以上を投与されている患者 無作為化前に以下の目標を達成できる患者 25(OH)ビタミンD濃度:20~80ng/mL マグネシウム濃度:基準範囲、もしくは基準範囲をわずかに下回る^{※2} アルブミン補正血清カルシウム濃度、もしくは血清イオン化カルシウム濃度:基準範囲、もしくは基準範囲をわずかに下回る^{※3} ※2 1.3mg/dL以上 ※3 アルブミン補正血清カルシウム:7.8~10.6mg/dL、血清イオン化カルシウム:4.40~5.29mg/dL 24時間尿中カルシウム排泄量が125mg/日以上(スクリーニング前52週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定) <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> PTHに対する反応性が低下してPTH抵抗性となり、低カルシウム血症でPTH濃度が上昇している患者(偽性副甲状腺機能低下症)
方法	<p>ヨビパス[®]群又はプラセボ群に3:1の割合で無作為に割り付け、治験薬を1日1回、患者がペン型注射器を用いた自己注射により皮下投与した^{※4,5}。ヨビパス[®]の1回あたりの投与量は18μg/日(中用量ペンを使用)で開始し、用量調節アルゴリズムに従って3μg/日ずつ至適用量まで患者ごとに調節した(用量範囲:6~60μg/日)^{※6}。定められた目標の範囲を維持するためにマグネシウム及び天然型ビタミンDの継続服用は許容される。26週間の二重盲検期を完了した被験者は、Open Label Extension[非盲検継続投与(OLE)]期に登録可能である。OLE期ではすべての被験者はヨビパス[®]を投与される。</p> <p>※4 3種類すべてのペン型注射器(低用量ペン:6、9、及び12μg、中用量ペン:15、18、及び21μg、高用量ペン:24、27、及び30μg)を使用でき、30μg/日を超えるすべての用量は同じ型の2本のペン型注射器を用いて、異なる注射部位に1回ずつ2回投与した。ただし、45μg/日の用量は、中用量と高用量のペン型注射器を組み合わせて投与した。</p> <p>※5 投与部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部又は左大腿前部とし、順次変更した。</p> <p>※6 活性型ビタミンD及びカルシウム(使用した場合)の用量も用量調節アルゴリズムに従って調節した。</p>
評価項目	<p>〈主要評価項目〉(検証的解析項目)</p> <p>複合エンドポイント:投与開始後26週に以下のすべてを満たす被験者(レスポnder)の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始後26週来院前4週間以内及び投与開始後26週来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6mg/dL)^{※7} 投与開始後26週来院前4週間以内に治療用量の活性型ビタミンD投与から離脱(活性型ビタミンDの通常1日用量がすべて0に相当し、かつ頓用での使用が4週間以内に7日間以下) 投与開始後26週来院前4週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱(カルシウムの平均1日用量が600mg以下で、かつ頓用での使用が4週間以内に7日間以下)。なお、錠剤、散剤、懸濁液、又は経皮パッチで投与されるカルシウムの用量が600mg/日以下の場合、副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される1日摂取量に相当する「補給用量」とみなした。 投与開始後26週来院前4週間以内に処方された治験薬の増量なし^{※8} <p>※7 投与開始後26週来院時を除き、投与開始後26週来院前4週間以内に2回連続してアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲外であった場合に、アルブミン補正血清カルシウム異常とした。</p> <p>※8 安全上の理由による治験薬の減量は許容した。</p> <p>〈その他の有効性の副次評価項目〉</p> <p>二重盲検期間中の事前に規定した時点で、以下の項目を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 活性型ビタミンD及びカルシウムの用量(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26週) アルブミン補正血清カルシウム濃度(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26週) など
結果	<p>主要評価項目である二重盲検期の投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者(レスポnder)の割合は、ヨビパス[®]群で78.7%(48/61例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、ヨビパス[®]群とプラセボ群の間に有意な差が認められた(検証的解析結果)[$p < 0.0001$、層別因子(副甲状腺機能低下症の病因:術後/術後以外)で調整したCMH検定]。</p>

Khan AA, et al: J Bone Miner Res 2023; 38(1): 14-25.
 本試験はAscendis Pharma社の支援により実施した。著者にAscendis Pharma社の社員が含まれる。
 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(TCP-304試験)

ヨビパス®

皮下注 168 μ gペン
皮下注 294 μ gペン
皮下注 420 μ gペン

YORVIPATH® Subcutaneous Injection

処方箋医薬品[※] 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	872439	
承認番号	ヨビパス皮下注168 μ gペン	30700AMX00204000
	ヨビパス皮下注294 μ gペン	30700AMX00205000
	ヨビパス皮下注420 μ gペン	30700AMX00206000
承認年月	2025年8月	
薬価収載年月	薬価基準未収載	
販売開始年月		

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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	ヨビパス皮下注 168 μ gペン	ヨビパス皮下注 294 μ gペン	ヨビパス皮下注 420 μ gペン	
容量	1筒中 0.56mL	1筒中 0.98mL	1筒中 1.4mL	
有効成分	PTH(1-34) ^{※1)} 168 μ gに 相当するパロペグテリパ ラチドを含有する。	PTH(1-34) ^{※1)} 294 μ gに 相当するパロペグテリパ ラチドを含有する。	PTH(1-34) ^{※1)} 420 μ gに 相当するパロペグテリパ ラチドを含有する。	
添加剤	コハク酸	0.66mg	1.16mg	1.65mg
	D-マンニ トール	23.4mg	40.9mg	58.4mg
	m-クレ ゾール	1.4mg	2.5mg	3.5mg
	水酸化ナ トリウム	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量

注1) 副甲状腺ホルモンのN末端1～34番目のアミノ酸に相当するペプチドである。

3.2 製剤の性状

販売名	ヨビパス皮下注 168 μ gペン	ヨビパス皮下注 294 μ gペン	ヨビパス皮下注 420 μ gペン
性状	無色透明の液		
剤形	注射剤 ^{※2)}		
pH	3.7～4.3		
浸透圧	256～314mOsmol/kg		
識別 (ペン本体ラ ベル及び注 入ポタンの 色)	水色	オレンジ色	赤紫色
	1回あたりの 投与可能量	6 μ g 9 μ g 12 μ g	15 μ g 18 μ g 21 μ g

注2) 本剤は、薬液を充填したカートリッジを専用のペン型注入器にあらかじめ装着した注射剤である。

4. 効能又は効果

副甲状腺機能低下症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療を受けている患者に対して、本剤の投与を検討すること。[7.1参照]
- 5.2 副甲状腺ホルモン分泌不全の患者に対して、本剤の投与を検討すること。偽性副甲状腺機能低下症の患者では、副甲状腺ホルモンに対する反応性が低下しており本剤の効果が期待できないため、本剤の投与前に血中PTH濃度を測定する等、適切に鑑別診断を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として1回18 μ gを開始用量とし、1日1回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6～60 μ gの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 μ gずつ行うこと。

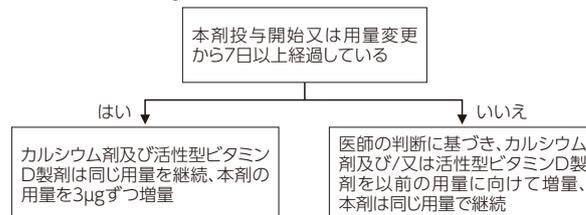
7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 活性型ビタミンD製剤やカルシウム剤による治療により患者の血清カルシウム濃度が基準範囲内又はわずかに下回る状態(目安として7.8～10.6mg/dL)となっていることを確認した上で、本剤を投与すること。[5.1参照]
- 7.2 本剤の投与開始時には、以下を参考に活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の投与量を調節すること。
- 7.2.1 投与開始時に活性型ビタミンD製剤を投与している場合
- 血清カルシウム濃度が8.3mg/dL以上の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミンD製剤の投与の中止を検討すること。
 - 血清カルシウム濃度が8.3mg/dL未満の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミンD製剤を本剤の投与開始前の用量の50%を下限に減量すること。
 - カルシウム剤を投与している場合、カルシウム剤の用量は維持すること。
- 7.2.2 投与開始時に活性型ビタミンD製剤を投与しておらず、カルシウム剤を投与している場合
- カルシウム剤の用量が1500mg/日超の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤を1500mg/日を下限に減量すること。
 - カルシウム剤の用量が1500mg/日以下の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤の投与を中止すること。ただし、食事から十分なカルシウムを摂取できない場合は、カルシウム剤を600mg/日以下の用量で投与することを検討すること。

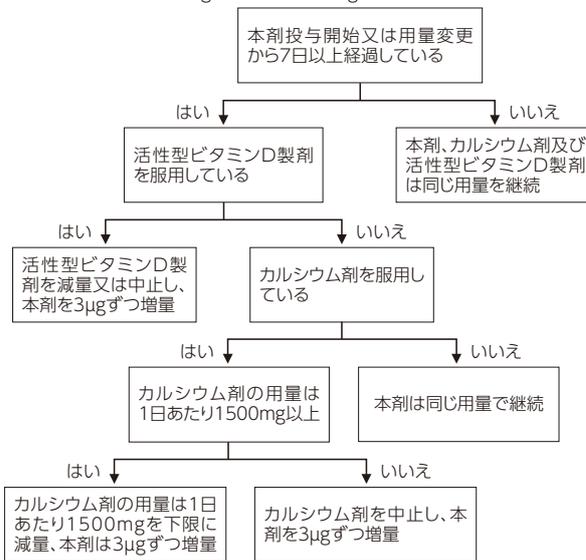
- 7.3 本剤の初回投与後、及び本剤、活性型ビタミンD製剤又はカルシウム剤の投与量を変更した後は、7～14日後を目安に血清カルシウム濃度を測定し、下図を参考に、血清カルシウム濃度が正常範囲内に維持されるように、本剤、活性型ビタミンD製剤又はカルシウム剤の投与量を調節すること。[8.1、11.1.1参照]

図1 本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の投与量調節方法

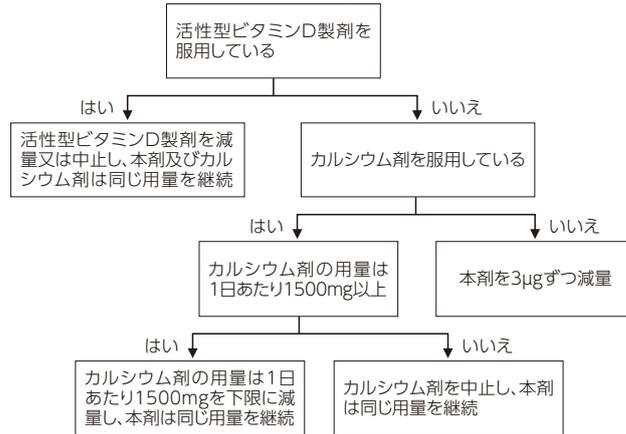
- 血清カルシウム濃度8.3mg/dL未満:



- 血清カルシウム濃度8.3mg/dL以上～10.6mg/dL以下:



- 血清カルシウム濃度10.7mg/dL以上～12.0mg/dL未満:



- 7.4 本剤の用量調節にあたっては、以下の点に留意すること。
- 血清カルシウム濃度が12.0mg/dL以上となった場合は、本剤を2～3日間を目安に休業すること。その後、治療を再開する場合は、血清カルシウム濃度が12.0mg/dL未満となったことを確認した上で、7.3の図を参考に、患者の血清カルシウム濃度及び休業前の本剤の用量に基づき、本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の用量を調節すること。[8.1、11.1.1参照]
 - 投与を忘れた場合には、気付いた時点で直ちに投与すること。ただし、1日に2回の投与は行わないこと。
 - 本剤の投与を3日以上休業した場合は、低カルシウム血症の徴候・症状がないか確認し、血清カルシウム濃度の測定を検討すること。本剤による治療を再開する場合は、休業前の用量から投与を開始し、その後は7.3の図を参考に、患者の血清カルシウム濃度に基づき、本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の用量を調節すること。
- 7.5 低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)がある場合には、補正カルシウム濃度^{※3)}を指標に用量を調節すること。

注3) 補正カルシウム濃度(mg/dL)=血清カルシウム濃度(mg/dL)–血清アルブミン濃度(g/dL)+4.0

8. 重要な基本的注意 8.1 高カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[7.3、7.4、10.2、11.1.1参照] 8.2 本剤の効果を十分に発揮させるため、ビタミンDが欠乏していない状態で本剤を投与することが望ましい。本剤の投与前及び投与期間中にビタミンD欠乏が疑われる場合は、ビタミンDに関する栄養指導や生活指導等の実施を考慮すること。 8.3 起立性低血圧、めまい、立ちくらみ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。 8.4 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。 ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。																											
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 骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 以下のような骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者に対しては、患者のペネフィットとリスクを考慮して本剤の投与の可否を検討すること。[15.2.1、15.2.2参照] ・悪性骨腫瘍及び転移性骨腫瘍のある患者 ・骨に対する放射線療法中又は放射線療法後の患者 ・原因不明のアルカリホスファターゼ高値を示す患者 ・骨ペーজেット病の患者 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) 特に投与開始時に高カルシウム血症を起こす可能性があることから、投与開始後は血清カルシウム濃度や患者の状態を十分に観察すること。重度の腎機能障害を有する又は透析中の副甲状腺機能低下症患者を対象とした臨床試験は実施していない。[電子添文16.6.1参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[15.2.3参照] 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。本剤の乳汁中への移行に関するデータはない。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 一般に生理機能が低下している。																											
10. 相互作用 10.2 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤 ジゴキシン [8.1、11.1.1参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物等 デノスマブ ロモソズマブ等 [8.1、11.1.1参照]</td> <td>本剤による血清カルシウム濃度の正常化が阻害され、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。</td> <td>これらの薬剤は血清カルシウムや骨代謝に影響を及ぼし、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>テリパラチド製剤 [8.1、11.1.1参照]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アバロパラチド酢酸塩製剤 [8.1、11.1.1参照]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ループ系利尿薬 フロセミド アゾセミド トラセミド等 サイアザイド系利尿薬 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 サイアザイド系類似利尿薬 インダパミド等 [8.1、11.1.1参照]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身性コルチコステロイド薬 プレドニゾロン デキサメタゾン ベタメタゾン等 [8.1、11.1.1参照]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>リチウム製剤 炭酸リチウム [8.1、11.1.1参照]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤 ジゴキシン [8.1、11.1.1参照]	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。	ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物等 デノスマブ ロモソズマブ等 [8.1、11.1.1参照]	本剤による血清カルシウム濃度の正常化が阻害され、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。	これらの薬剤は血清カルシウムや骨代謝に影響を及ぼし、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。	テリパラチド製剤 [8.1、11.1.1参照]			アバロパラチド酢酸塩製剤 [8.1、11.1.1参照]			ループ系利尿薬 フロセミド アゾセミド トラセミド等 サイアザイド系利尿薬 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 サイアザイド系類似利尿薬 インダパミド等 [8.1、11.1.1参照]			全身性コルチコステロイド薬 プレドニゾロン デキサメタゾン ベタメタゾン等 [8.1、11.1.1参照]			リチウム製剤 炭酸リチウム [8.1、11.1.1参照]			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
ジギタリス製剤 ジゴキシン [8.1、11.1.1参照]	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。																									
ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物等 デノスマブ ロモソズマブ等 [8.1、11.1.1参照]	本剤による血清カルシウム濃度の正常化が阻害され、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。	これらの薬剤は血清カルシウムや骨代謝に影響を及ぼし、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。																									
テリパラチド製剤 [8.1、11.1.1参照]																											
アバロパラチド酢酸塩製剤 [8.1、11.1.1参照]																											
ループ系利尿薬 フロセミド アゾセミド トラセミド等 サイアザイド系利尿薬 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 サイアザイド系類似利尿薬 インダパミド等 [8.1、11.1.1参照]																											
全身性コルチコステロイド薬 プレドニゾロン デキサメタゾン ベタメタゾン等 [8.1、11.1.1参照]																											
リチウム製剤 炭酸リチウム [8.1、11.1.1参照]																											
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。 11.1 重大な副作用 11.1.1 高カルシウム血症 (9.5%) 高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状が認められた場合には、血清カルシウム濃度を測定し、必要に応じて投与の中止や輸液等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、8.1、10.2参照]																											
11.2 その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>頻度</th> <th>10%以上</th> <th>3~10%未満</th> <th>3%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、体位性めまい</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>注射部位反応(紅斑、内出血、発疹等) (33.8%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td>下痢、悪心</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			種類	頻度	10%以上	3~10%未満	3%未満	神経系障害			頭痛	浮動性めまい、体位性めまい	心臓障害				動悸	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、内出血、発疹等) (33.8%)				胃腸障害			下痢、悪心	
種類	頻度	10%以上	3~10%未満	3%未満																							
神経系障害			頭痛	浮動性めまい、体位性めまい																							
心臓障害				動悸																							
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、内出血、発疹等) (33.8%)																										
胃腸障害			下痢、悪心																								
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、頭痛等が起こる可能性がある。 13.2 処置 特異的な解毒薬はない。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 薬剤投与前の注意 14.1.1 本剤はJIS T 3226-2に適合するA型専用注射針を用いて使用すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。 14.1.2 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 14.1.3 カートリッジにひびが入っている場合又は液が変色している場合は使用しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与部位 (1) 腹部又は大腿前部に皮下注射すること。注射部位は毎回変更し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。 (2) 本剤の1日用量が30µgを超える場合は、2本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に1回ずつ計2回投与すること。 14.2.2 投与時 注射時は注入ボタンを5秒間押し続けること。 14.2.3 その他 (1) 1本のペン型注入器の本剤を複数の患者に使用しないこと。 (2) 他の薬剤と混合しないこと。																											
15. その他の注意 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反復投与毒性試験において、2µg/kg/日及び5µg/kg/日(5µg/kg/日投与時の遊離PTHのAUC比はヒトに本剤60µg/日を投与した場合の約2倍)で骨吸収作用を示唆する変化(鼻骨の空隙率の増加等)が、10µg/kg/日以上(遊離PTHのAUC比は、ヒトに本剤60µg/日を投与した場合の約5倍以上)では骨形成作用を示唆する変化(大腿骨・胸骨の骨増加等)が認められた。また、20µg/kg/日(遊離PTHのAUC比はヒトに本剤60µg/日を投与した場合の約9倍)で骨端線の異常(異形成)が認められた ¹⁾ 。[9.1.1参照] 15.2.2 本薬のがん原性試験は実施されていない。テリパラチド製剤(骨粗鬆症治療剤)では、雌雄ラットに皮下投与したがん原性試験において、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。[9.1.1参照] 15.2.3 テリパラチド(遺伝子組換え)の動物試験では、ウサギで胎児毒性(胚死亡)が、マウスで胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加が、ラットで出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。ラットに本薬30µg/kg/日又はウサギに本薬6µg/kg/日(遊離PTHのAUC比は、ヒトに本剤60µg/日を投与した場合と比較して、それぞれ約7.9倍及び6.6倍)を投与した試験では、胚・胎児発生への影響を示唆する所見は認められていない ²⁾ 。[9.5参照] 1) 社内報告：反復投与毒性試験(ラット)。2025。(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.3.1) 2) 社内報告：生殖発生毒性試験(マウス、ラット、ウサギ)。2025。(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.6)																											
20. 取扱い上の注意 使用開始後はキャップにより遮光して室温(30℃以下)に保管し、2週間以内に使用すること。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 <ヨビパス皮下注168µgペン> 1筒 <ヨビパス皮下注294µgペン> 1筒 <ヨビパス皮下注420µgペン> 1筒																											
貯法 凍結を避けて、2~8℃で保存																											
有効期間 3年																											

詳細については電子添文をご参照ください。

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

文獻請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

2025年8月作成(第1版)

ヨビパス / YORVIPATH® is the registered trademark of Ascendis Pharma Bone Disease A/S, Hellerup, Denmark.

医薬品

YOV019-CE-2508

2025年8月作成