

審議結果報告書

平成 22 年 5 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フォルテオ皮下注カート 600 µg、同皮下注キット 600 µg

[一 般 名] テリパラチド（遺伝子組換え）

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 4 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

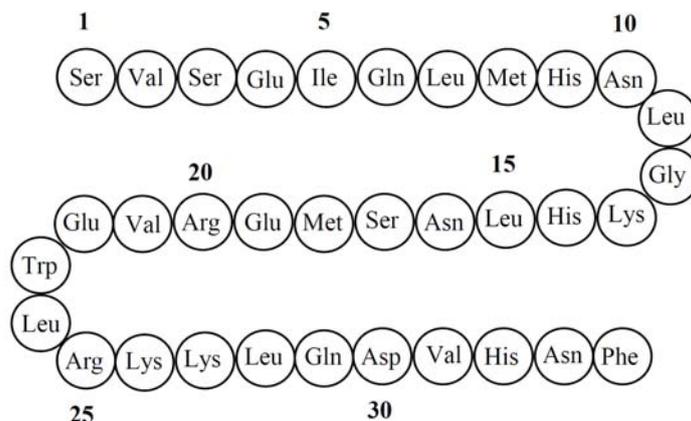
平成 22 年 4 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①フォルテオ皮下注カート 600 µg、②同皮下注キット 600 µg (フォルテオ注カート 600 µg、同注キット 600 µg から変更)
- [一 般 名] テリパラチド (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 4 月 28 日
- [剤形・含量] ①1 カートリッジ (2.4 mL) 又は②1 キット (2.4 mL) 中にテリパラチド (遺伝子組換え) 600 µg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$

分子量： 4117.72

化学名又は本質：

(日 本 名) テリパラチドは、ヒト副甲状腺ホルモンの 1～34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチドである。テリパラチドは 34 個のアミノ酸残基からなる。

(英 名) Teriparatide is a recombinant peptide corresponding to human parathyroid hormone at positions 1-34. Teriparatide consists of 34 amino acid residues.

- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 4 月 6 日

- [販 売 名] フォルテオ皮下注カート 600 µg、同皮下注キット 600 µg (フォルテオ注カート 600 µg、同注キット 600 µg から変更)
- [一 般 名] テリパラチド (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 4 月 28 日
- [特 記 事 項] なし
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において引き続き高尿酸血症、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性、高カルシウム血症、心血管系障害等に係る安全性、抗体産生に係る安全性及び有効性に係る情報を収集するとともに、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外の GHBX 研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症
- [用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド (遺伝子組換え) として 20 µg を皮下に注射する。
- なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

審査報告 (1)

平成 22 年 3 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①フォルテオ注カート 600 µg、②同注キット 600 µg
[一 般 名]	テリパラチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ (2.4 mL) 又は②1 キット (2.4 mL) 中にテリパラチド (遺伝子組換え) 600 µg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 日 1 回テリパラチドとして 20 µg を皮下に注射する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

骨粗鬆症は、2000 年の米国国立衛生研究所 (以下、「NIH」) で開催されたコンセンサス会議において、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され、骨強度の約 70 %は骨密度 (Bone Mineral Density、以下、「BMD」) で、残りの約 30 %は骨吸収及び骨形成といった骨代謝回転等の骨質で説明されることが示されている (NIH:Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement.2000;17: 1-45.)。

骨粗鬆症の治療目的は骨折の予防であり、治療薬としてビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective Estrogen Receptor Modulator、以下、「SERM」)、活性型ビタミン D₃ 製剤等が本邦で使用されている。ビスホスホネート系薬剤や SERM 等の骨吸収抑制薬は、破骨細胞による骨吸収を抑制することによって BMD を増加させ骨折を予防するが、骨形成促進により骨微細構造を再構築する作用はなく、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して十分な効果を発揮しているとは言い切れない。また、活性型ビタミン D₃ 製剤は、ビスホスホネート系薬剤等と比べて骨折予防効果についてのエビデンスレベルは高いとは言い難い旨が「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」に記載されている等、現時点では既承認薬による治療について必ずしも満足できる状況ではない。

副甲状腺ホルモン (以下、「PTH」) は、骨及び腎臓におけるカルシウム及びリン酸代謝の主な調節因子であり、1 日 1 回投与により骨形成促進作用を発揮することが知られている。フォルテオ注カート 600 µg 及びフォルテオ注キット 600 µg (以下、「本剤」) の有効成分であるテリパラチド (遺伝子組換え) は、ヒト PTH (以下、「hPTH」) の 1~34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチド (以下、「rhPTH (1-34)」又は「本薬」) であり、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された薬剤である。

海外臨床試験は 1997 年から開始されたが、海外第Ⅲ相試験が実施中であった 1998 年 12 月に、ラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められたため、当時実施中のすべての本剤の臨床試験が自主的に中止された。その後、イーライリリー・アンド・カンパニーはサルにおける長期

投与試験及び中止した臨床試験の追跡調査を実施し、米国食品医薬品局と協議の結果、骨肉腫がヒトにおいて発生する可能性は低いとされ、中止した臨床試験の成績等を含めて承認申請することが可能であるとの合意に至り、2002年11月に承認された。EUでも2003年6月に承認され、2010年1月現在、世界83の国又は地域で承認されている。

国内臨床試験は米国及びEUで承認された後の20██年██月から開始され、開発過程においてブリッジング戦略が選択された。今般、海外臨床試験成績の外挿を含め、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する本剤の有用性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、国内において、テリパラチド酢酸塩（化学合成品）の注射剤が、「Ellsworth-Howard 試験」を効能・効果として1987年に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

今般、有効成分としてhPTHの1~34番目のアミノ酸のコード領域の発現によって組換え体で産生される34個のアミノ酸残基（ $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$ ；分子量：4117.72）からなる遺伝子組換えペプチドであるrhPTH（1-34）を1mLあたり250μg含有する無色澄明な水性注射液2.4mLをカートリッジに充てんした「フォルテオ注カート600μg」及び医療機器であるペン型注入器コルターペンを組み合わせて使い捨てキット製剤とした「フォルテオ注キット600μg」が承認申請された。なお、両製剤の処方とは同一である。

(1) 原薬

1) 製造方法

① セルバンクシステムの構築

hPTHの1~34番目のアミノ酸をコードする遺伝子を含む発現ベクターを作製するために、██¹/rhPTH（1-34）遺伝子をコードするDNA断片を化学合成し、クローニングベクターに挿入した後、このクローニングベクターとDHFR（██）²配列が挿入されたプラスミドをそれぞれ██及び██で切断した断片を結合し、██が作製された。さらに██、██、██、██領域、██領域、██領域、██を含む断片と結合され、DHFR（██）/██/ rhPTH（1-34）をコードする██が作製された。██は██法により宿主菌株*E.coli* K12株██に導入され、選択培地上での増殖パターンから、正しい表現型を有することを確認し、マスターセルバンク（以下、「MCB」）作製用細胞株が構築された。MCB作製用細胞株からMCBが確立され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が確立された。

② セルバンクの性質及び管理

MCB及びWCBの特性解析としては、表現型試験（薬剤耐性、栄養要求性）、制限酵素分析、rhPTH（1-34）融合タンパク質遺伝子及びフランキング領域の塩基配列分析が行われ、さらに純度試験として細菌試験及びファージ試験も行われた。いずれの試験においても判定基準に適合した。また、*in vitro*細胞齢の上限まで培養された細胞において、特性解析（制限酵素分析、rhPTH（1-34）融合

¹██：██

²DHFR（██）：ジヒドロ葉酸還元酵素の██を██に置換

タンパク質遺伝子及びフランキンゲ領域の塩基配列分析)が行われ、いずれの試験においても判定基準に適合したことから、培養期間中の細胞の安定性が確認されている。

rhPTH (1-34) を製造するために十分な量のMCBが保有されているとして、MCBの更新は設定されていない。

WCBの更新時にはMCBを用いて新たなWCBが調製され、上記のWCBに関する特性解析及び純度試験によって判定基準に適合することが確認される。

③ 製造工程

rhPTH (1-34) の製造工程は12工程からなる。rhPTH (1-34) 製造の培養工程においては、WCBがフラスコに接種・培養され(種培養工程:工程1)、その後、生産培養される(生産培養工程:工程2)。培養した細胞を遠心分離後、ホモジナイザー処理し破碎され、rhPTH (1-34) 融合タンパク質³を含有する顆粒濃縮物が調製される(工程3)。

精製工程においては、rhPTH (1-34) 融合タンパク質含有顆粒はpH [] の [] 溶液で融解及び可溶化され(精製工程1)、 [] 樹脂カラムにより、rhPTH (1-34) 融合タンパク質が回収され(精製工程2)、クロスフローろ過により濃縮される(精製工程3)。rhPTH (1-34) 融合タンパク質は [] 反応により [] 残基が誘導体化され、トリプシン処理により DHFR ([]) / [] が切断され(精製工程4)、透析ろ過及び [] 反応(精製工程5)により、rhPTH (1-34) を得る。その後、陽イオン交換クロマトグラフィー(精製工程6)、 [] クロマトグラフィー(精製工程7)により精製され、溶媒交換(精製工程8)、凍結乾燥(精製工程9)を経て原薬を得る。

重要中間体の管理以外の工程管理項目として、工程3において、rhPTH (1-34) 融合タンパク質を含有する顆粒濃縮物の比活性及び最終固形物濃度、精製工程3において、ろ過洗浄前の保留液中のアセトニトリル濃度、精製工程5において、精製工程4に投入したrhPTH (1-34) 融合タンパク質に対する精製工程5終了時のrhPTH (1-34) のモル収率、精製工程8において、透析ろ過終了時のアセトニトリル濃度が設定されている。また、審査の過程において、精製工程9にエンドトキシン、生菌数、重合体、生物活性及びrhPTH (1-34) 純度が工程管理項目として追加された(詳細は「審査の概略(1) 工程管理項目について」の項を参照)。

プロセスバリデーションとして、培養工程(工程2)では、融合タンパク質濃度、制限酵素分析、表現型分析、細菌試験及びフェージ試験について評価された。また、工程3では、rhPTH (1-34) 融合タンパク質を含有する顆粒濃縮物の比活性及び最終固形物濃度、精製工程3では、最終アセトニトリル濃度、精製工程5では、rhPTH (1-34) のモル収率、精製工程6では、溶出画分回収液のrhPTH (1-34) の純度、 [] rhPTH (1-34) ⁴及びDHFR ([]) ⁵、精製工程7では、溶出画分回収液の [] ⁶、rhPTH (1-34) [] 体⁷、その他の個々の類縁物質及び類縁物質の合計量、精製工程8では、透析ろ過終了時のアセトニトリル濃度が評価され、製造工程の恒常性が確認された。

³ rhPTH (1-34) [] 位の [] に DHFR ([]) と [] が結合

⁴ rhPTH (1-34) [] 位の [] に [] の [] 、 [] が結合

⁵ DHFR フラグメント

⁶ rhPTH (1-34) [] 位又は [] 位もしくは両方の [] が酸化

⁷ rhPTH (1-34) [] 位の [] に [] が付加

④ 重要工程及び重要中間体の管理

生産培養工程（工程 2）、rhPTH（1-34）融合タンパク質の変換（精製工程 4）、陽イオン交換クロマトグラフィー（精製工程 6）及び██████████クロマトグラフィー（精製工程 7）が重要工程とされている。また、工程 2 における最終培養液、精製工程 5 における工程終了時の液及び精製工程 6、7 における溶出画分回収液が重要中間体とされ、工程 2 の最終培養液では融合タンパク質濃度、細菌試験及びフェージ試験、精製工程 5 における工程終了時の液では、rhPTH（1-34）のモル収率、精製工程 6 の溶出画分回収液では、純度、██████████ rhPTH（1-34）及び DHFR（██████████）、精製工程 7 の溶出画分回収液では、^{*}不純物A ██████████、rhPTH（1-34）██████████体、その他の個々の類縁物質及び類縁物質の合計量が工程管理項目とされている。

⑤ 製造工程の変更の経緯（同等性/同質性）

開発段階及び海外での市販開始後において、以下の製造工程の変更が行われた。工程 I から工程 II では生産培養工程の培地成分の一部変更及び温度管理の改良、可溶化工程での██████████の使用及び pH 変更（pH ██████████ から pH ██████████）、融合タンパク質の変換工程において、第一級アミンに対する██████████の比率の変更（██████████ 倍から ██████████ 倍）、ウシ由来のトリプシンを遺伝子組換えトリプシンに変更、沈殿及び清澄ろ過工程（精製工程 5）の追加、陽イオン交換クロマトグラフィー工程において、██████████樹脂プレカラムの追加、平衡化溶液を緩衝液のみから緩衝液/██████████混液（██████████）に変更、██████████クロマトグラフィー工程において、██████████樹脂の変更（██████████ から ██████████）、溶離液の pH 変更（pH ██████████ から pH ██████████）が行われた。

工程 II から工程 IIIa では、動物由来の原材料を含まない新たなセルバンクの導入、細胞株の変更（██████████ から ██████████）、プラスミドのプロモーター配列の変更、融合タンパク質とトリプシンのモル比の変更（██████████ から ██████████）が行われ、工程 IIIa から工程 IIIb では、培養工程のアミノ酸フィード方法が変更され、工程 IIIb から工程 IIIc では凍結乾燥工程における、水分含量調整がなされた。

その後、工程 IIIc から工程 IV では、精製工程 7 の██████████クロマトグラフィーを██████████ 回行うこととされ、また、rhPTH（1-34）██████████体が工程管理項目に追加された。

工程 IV から工程 V では、精製工程 6 において、陽イオン交換クロマトグラフィーの樹脂の変更（██████████ から ██████████）、溶離液用の緩衝液の変更（██████████主体から ██████████主体）、操作時の pH 変更（約 pH ██████████ から約 pH ██████████）、精製工程 7 において、チャージ用試料への██████████と██████████の添加、██████████クロマトグラフィーの回数の変更（██████████ 回から ██████████ 回）が行われた。

工程 V から工程 VI では、培養及び顆粒濃縮物調製工程の製造所追加（██████████）、WCB から直接種培養工程に移行、原材料の植物由来 ██████████⁸への変更が行われた。

2) 特性

rhPTH（1-34）は、白色の粉末であり、一般特性としてアミノ酸組成、アミノ酸配列、質量スペクトル、ペプチドマップ、等電点、紫外吸収スペクトル、円偏光二色性スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、X 線結晶構造解析、蛍光スペクトル、四次構造（超遠心、サイズ排除クロマトグラフィ

rhPTH (1-34)¹⁰、誤取り込み類縁物質¹¹であり、それぞれの含量は検出限界未満から %の範囲であった。また、苛酷条件下では、rhPTH (1-34)¹²、rhPTH (1-34)¹²、rhPTH (1-34)¹³、rhPTH (1-34)¹³、rhPTH (1-34)¹³、rhPTH (1-34)¹³、rhPTH (1-34)¹⁴、rhPTH (1-34)¹⁴、rhPTH (1-34)¹⁵、rhPTH (1-34)¹⁵、rhPTH (1-34)¹⁴、rhPTH (1-34)¹⁶、rhPTH (1-34)¹⁷、rhPTH (1-34)¹⁷、rhPTH (1-34)¹⁷、rhPTH (1-34)¹⁷、rhPTH (1-34)¹⁸、rhPTH ()¹⁹も同定された。なお、 rhPTH (1-34)、*不純物A、rhPTH (1-34)体、その他の個々の類縁物質、類縁物質の合計量及び大腸菌由来ポリペプチドは原薬の規格及び試験方法により管理されている。

なお、目的物質関連物質に該当する物質はないとされている。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ）、純度試験（塩化物（HPLC）、酢酸塩（HPLC）、類縁物質（HPLC： rhPTH (1-34)、*不純物A、 rhPTH (1-34)体、その他の個々の類縁物質、類縁物質の合計量）、大腸菌由来ポリペプチド（ELISA））、水分及び含量が設定されている。なお、開発時には、エンドトキシン、生菌数、重合体及び生物活性が検討された。しかし、エンドトキシンは製剤の規格として設定されていること、生菌数は、パイロットスケール及びバリデーションロットにおいて低く抑えられていること、重合体は製造国での出荷時に試験を実施しており、工程内で管理すること、生物活性は rhPTH (1-34) が高次構造を持たないこと、HPLC 法において含量が管理されることから、申請規格には設定されていない。

5) 標準物質

一次標準物質は、原薬を注射用水に溶解し、フィルターろ過後バイアルに分注され、凍結乾燥し製造され、常用標準物質の特性評価に使用される。性状（外観）、確認試験（N 末端アミノ酸配列、質量分析）、純度試験（HPLC： rhPTH (1-34)、rhPTH (1-34)体、個々の類縁物質、類縁物質の合計量）及び含量が規格及び試験方法として設定されている。 ~ °C で保存した時、 ヶ月から 年の間隔で再評価されるとしている。

常用標準物質は一次標準物質と同様に製造され、原薬の確認試験及び定量法に使用される。性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ、ドットプロット）、生物活性、純度試験（HPLC： rhPTH (1-34)、rhPTH (1-34)体、個々の類縁物質、類縁物質の合計量）及び

¹⁰ rhPTH (1-34) の 体

¹¹ rhPTH (1-34) の 位、 位、 位又は 位が であるもの、rhPTH (1-34) の 位が であるもの、rhPTH (1-34) の 位が であるもの、rhPTH (1-34) の 位が であるもの、rhPTH (1-34) の 位又は 位が であるもの

¹² 位又は 位の の脱アミド化により生成したものと

¹³ 位、 位又は 位の の脱アミド化により生成したものと

¹⁴ 位、 位又は 位の の脱アミド化及び により生成したものと

¹⁵ 位の の により生成したものと

¹⁶ rhPTH (1-34) の 量体及び 量体

¹⁷ 位又は 位もしくは 位及び 位の の酸化により生成したものと

¹⁸ rhPTH (1-34) の の により生成したものと

¹⁹ rhPTH (1-34) が ~ 位で解裂したものと

容量は 2.4 mL)。プランジャーはシリコン処理した■■■■製ゴムであり、ディスクシールは■■■■製ゴムと■■■■製ゴムの 2 層からなるゴム製ディスクとアルミシールで構成される。注射液との接触面は■■■■製ゴムである。「フォルテオ注キット 600 µg」は、ペン型注入器であるコルターペンとカートリッジを組み合わせた使い捨てキット製剤であり、コルターペンの性能は医療用ペン型注入器の日本工業規格である JIS T 3226-1 (国際規格 ISO 11608-1) 及び認証基準に適合することが確認され、本邦で認証済み (認証番号: 221ADBZX00053000) である。なお、カートリッジ製剤の容量は、28 日用とされているキット製剤と同一であるが、カートリッジ製剤においては専用ペン型注入器であるフォルテオ 14 ペンの構造上、1 回の注射につき、投与前に 1 回の空打ちを前提とした 14 日用とされている。

2) 製剤開発

製剤開発において、海外第■■相試験及び海外第■■相試験では 1 パイアル中に rhPTH (1-34) ■■■ µg を含む凍結乾燥製剤が使用され、単回投与試験では滅菌生理食塩液で溶解され、反復投与試験では保存剤入り希釈液で溶解され投与された。その後、海外の一部の■■■■試験及び第■■相試験では保存剤入り薬液 (rhPTH (1-34) ■■■ µg/mL 又は ■■■ µg/mL) を 3 mL 充てんしたカートリッジ製剤が使用された。保存剤入り薬液に pH 調節剤が添加され、申請製剤とされている。なお、国内臨床試験では申請製剤と同一処方が用いられている (臨床試験 (評価資料) で使用された製剤の内訳は、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項を参照)。

3) 製造工程

カートリッジ製剤の製造工程は、添加剤混合溶液調製工程 (第一工程)、薬液調製工程 (第二工程)、無菌ろ過工程 (第三工程)、充てん及び施栓工程 (第四工程)、表示工程 (第五工程) 及び包装工程 (第六工程) からなり、■■L から ■■■L のロットサイズにて製造される。第三工程及び第四工程が重要工程とされ、使用後の滅菌フィルターの完全性、充てん後のプランジャーの位置及びカートリッジの全長が管理される。

なお、キット製剤は、カートリッジ製剤の第四工程まで終了したカートリッジから、それ以降の工程をペン型注入器との組立て工程 (第五工程)、表示工程 (第六工程)、包装工程 (第七工程) として製造される。

工程管理からの逸脱や装置が故障した場合、無菌ろ過やタンク間の移送等の操作を繰り返す、再加工が設定されている。

4) 不純物

製剤中に存在する不純物は、分解生成物、原薬及び添加物に由来する不純物であり、rhPTH (■■■)、rhPTH (1-34) ■■■■■体、その他の個々の類縁物質の量、類縁物質の合計量について検討され、製剤の規格に設定されている。

5) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (ドットプロット法)、pH、純度試験 (溶状、類縁物質 (HPLC: rhPTH (■■■)、rhPTH (1-34) ■■■■■体、その他の個々の類縁物質の量、類縁物質の合計量))、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験

実生産スケール (■ L) のカートリッジ製剤 (充てん量 2.4 mL、1 ロット) (原薬：工程Ⅳ) では、性状、pH、純度試験 (溶状、類縁物質 (HPLC：rhPTH (■)、rhPTH (1-34) ■■■■■) 体、その他の個々の類縁物質の量、類縁物質の合計量))、*m*-クレゾール含量及び含量を試験項目として長期保存試験 (5°C/24 ヶ月) 及び加速試験 (25°C/60 %RH/3 ヶ月) が実施された。また、長期保存試験では、不溶性微粒子試験及び無菌試験も試験項目とされた。

予備安定性試験の結果、長期保存試験では、規格の範囲内ではあるものの経時的な類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。加速試験においても、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。それらのうち、実生産スケール (■ L) の充てん量 3 mL のカートリッジ製剤では、rhPTH (■)、rhPTH (1-34) ■■■■■ 体及び類縁物質の合計量が ■ ヶ月経過時、rhPTH (1-34) ■■■■■ 体、rhPTH (1-34) ■■■■■ 体及び含量が ■ ヶ月経過時に規格を逸脱した。実生産スケール (■ L) の充てん量 3 mL のカートリッジ製剤及びキット製剤では、rhPTH (■)、その他の個々の類縁物質の量及び類縁物質の合計量が ■ ヶ月経過時に規格を逸脱した。実生産スケール (■ L) の充てん量 2.4 mL のカートリッジ製剤では、類縁物質の合計量が ■ ヶ月経過時、rhPTH (■) 及びその他の個々の類縁物質の量が ■ ヶ月経過時に規格を逸脱した。

② 使用時の安定性に係る試験

使用時の安定性を検討するため、長期保存試験開始時のキット製剤 1 ロット (原薬：工程Ⅴ) 及び 5°C で 24 ヶ月間保存されたキット製剤 1 ロット (原薬：工程Ⅳ) について、性状 (外観)、類縁物質の合計量、*m*-クレゾール含量及び含量を試験項目として毎日 30 分間 30°C に放置し、その後さらに 30 分間なりゆき温度で 30 分間放置する条件で 29 日間試験が実施された。29 日間の保存中には、ゴム栓に 1 日 ■ 回、使用ごとに新しい針で針刺しが行われ、■ µL ずつ抜き取る操作が行われた。その結果、顕著な変化は認められず、いずれの項目についても規格の範囲内であった。

以上の試験成績より、製剤の有効期間は 2~8°C の遮光保存において 18 ヶ月間、使用開始後の使用期間は 28 日間と設定された。

<審査の概略>

(1) 工程管理項目について

機構は、rhPTH (1-34) について、海外では出荷時にエンドトキシン、生菌数、重合体、生物活性及び rhPTH (1-34) 純度について試験項目が設定されていることを踏まえ、本邦においてそれらを工程管理項目として設定する必要はないか説明を求めた。

申請者は、エンドトキシン、生菌数、重合体、生物活性及び rhPTH (1-34) 純度については、精製工程 9 の工程管理項目として設定すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 生物活性について

機構は、rhPTH (1-34) はグリコシル化されておらず、ジスルフィド結合のない単一の分子種に由来するため、生物活性を測定しなくても差し支えない旨が説明されていることについて、根拠となるデータを示し詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。rhPTH (1-34) は、大腸菌により産生されるため、グリコシル化は起こらない。このことは、rhPTH (1-34) の質量分析試験結果が、理論的な分子量とよく一致することからも確認されている。次に、rhPTH (1-34) には、システインが含まれないことが、アミノ酸の組成分析やアミノ酸配列分析の結果から確認されており、このため、分子内や分子間のジスルフィド結合が形成されることはない。質量スペクトル、HPLC 法による分析結果から、rhPTH (1-34) は単一の分子種で構成されることが確認されており、さらにその分析結果とバイオレスポンス法の結果の間に良好な相関がみられることから、rhPTH (1-34) の生物活性は、その単一の分子種に由来していると言え、バイオレスポンス法を実施しなくても、rhPTH (1-34) の生物活性を担保できると考える。

機構は、HPLC 法及びバイオレスポンス法の相関性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。総タンパク質量が同じで、rhPTH (1-34) のピーク面積がそれぞれ約 ■ %、■ %及び ■ %となるように調製された試料について、HPLC 法及びバイオレスポンス法により分析した結果から、HPLC 法による主ピーク純度 (rhPTH (1-34) ピークの%) 及びバイオレスポンス法による相対活性 (%) を求めた結果には良好な相関性が認められた。また、工程 ■ ~ ■ を含む 46 ロットの HPLC 法及びバイオレスポンス法の実測値を比較した結果からも、両分析法による実測値の平均に差があるとは言えなかった。

機構は、HPLC 法とバイオレスポンス法の相関性があるとは判断できず、本剤が目的とする生物活性を有していることを確認できる規格を設定しておく必要があると考えることから、生物活性を規格として設定するよう求めた。

申請者は、バイオレスポンス法による生物活性を製剤の規格として設定する旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 原薬の保存容器について

機構は、原薬の保存容器として、ポリ塩化ビニル樹脂の内張りを施した金属製ねじ蓋が使用されることについて、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) の溶出等が生じないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ねじ蓋に、ポリ塩化ビニル樹脂ガスケット (ライナー) が含まれるが、瓶は内張りを施していない。rhPTH (1-34) は、原薬を容器に入れた後に凍結乾燥して-10℃以下で保存するが、原薬に含まれる水分量が少ないため、原薬と容器との化学的相互作用は起こりえないか、起こったとしても極わずかであると考え。容器の内表面のうち、ねじ蓋のライナーの占める面積は限られていることから、ポリ塩化ビニル樹脂の内張りに直接接触する rhPTH (1-34) は微量と考えられる。また、原薬の容器及び施栓系と同様の瓶を用いて実施した長期保存試験等において、保存期間を通じ品質に影響を及ぼすような変化は認められなかった。

機構は、原薬保存中にポリ塩化ビニル樹脂の内張りより DEHP が溶出する等の問題が起こる可能性は低いと考え、回答を了承した。

(4) 製剤の有効期間について

機構は、製剤の有効期間を申請者が 18 ヶ月としていることについて、加速試験において本剤の明確な品質の変化が認められていること、有効期間は長期保存試験成績に基づいて設定すべきであることから、18 ヶ月間の長期保存試験成績を提出するよう求めた。

申請者は、当該成績が得られ次第提出すると回答した。

機構は、この点について、引き続き製剤の安定性の確認を求めているところである。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vivo*において、げっ歯類及びサル¹の骨粗鬆症モデル動物を用いた海綿骨及び皮質骨での骨量、骨強度及び骨質に対する改善作用が検討された。作用機序及び骨形成作用に関する試験は、多くの文献が存在することから、実施されなかった。安全性薬理試験として、心血管系及び中枢神経系に対する作用が検討された。なお、呼吸器系に対する作用は、一般症状・中枢神経系に対する安全性薬理試験及びサル¹の反復投与毒性試験の中で評価された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) げっ歯類の骨組織に対する作用

① 投与方法の違いによる骨量への影響-1 (4.2.1.1.1)

雄性ラット（4週齢、各群6例）に、総投与量が同じになるように本薬 80 µg/kg を1日1回、6等分量（13.3 µg/kg、以下同様）を10分毎に1日6回（1時間）又は6等分量を1時間毎に1日6回（6時間）、それぞれ18日間反復皮下投与したときの脛骨近位部のBMDの変化が定量的コンピュータ断層撮影法（Quantitative Computed Tomography、以下、「QCT法」）により検討された。その結果、1日1回又は10分毎に1日6回投与した群ではBMDが増加したが、1時間毎に1日6回投与した群ではBMDが減少した。

② 投与方法の違いによる骨量への影響-2 (4.2.1.1.2)

雄性ラット（4～5週齢、各群4～6例）に、本薬 80 µg/kg を単回、6等分量を10分毎に6回（1時間）又は6等分量を1時間毎に6回（6時間）、それぞれ皮下投与したときの経時的な血清カルシウム、血清リン及び本薬の血清中薬物濃度の変化が検討された。その結果、単回投与した群では、投与後に血清カルシウムが速やかに低下し、投与10分後には最低値となったが、投与40分後までにベースラインまで回復した。また、血清リンも低下し、投与60～120分後に最低値となったが、投与後4時間以内にはベースラインまで回復した。血清中本薬濃度（平均値±標準誤差）は一過性に上昇し、投与10分後に最高値（18.6±4.2 ng/mL）に到達したが、投与後3～4時間以内にベースラインまで低下した。10分毎に6回投与した群では、投与後血清カルシウム及び血清リン低値の状態が単回投与した群より長時間持続し、その最低値も単回投与した群より低かった。血清中本薬濃度は初回投与5分後に2.5±0.6 ng/mLまで上昇し、最終投与5分後には5.6±0.7 ng/mLとなり、一過性の上昇が認められたが、初回投与4時間後までには、ベースラインまで低下した。1時間毎に6回投与した群では、血清カルシウム及び血清リンは各回投与後に低下したが、次の投与前には回復した。血清中本薬濃度は各投与の5分後に最高値（2.2～3.8 ng/mL）に到達したが、次の投与前には最高値の2～10%まで低下し、血清中本薬濃度の上昇と低下が繰り返し認められ、初回投与の7時間後までベースライン以上の値が持続した。

申請者は、骨に対する本薬の作用が骨形成優位であるのか、骨吸収優位であるのかが投与方法により異なったことについて、血清中本薬濃度がベースラインを上回っている時間の長さが関与している可能性があると考えしている。

③ 海綿骨に対する作用

i) 骨量及び骨強度に対する作用-1 (4.2.1.1.3)

卵巣摘出（以下、「OVX」）雌性ラット（約6ヵ月齢、各群20～30例）に本薬（8及び40 µg/kg）又は溶媒（マンニトール含有20 mMリン酸緩衝生理食塩液）が1日1回1年間反復皮下投与され、腰椎、大腿骨及び脛骨の骨量、骨質及び骨強度に対する作用が二重エネルギーX線吸収法（以下、「DXA法」）、QCT法及び骨生体力学的検査により検討された。また、雌性偽手術ラット（約6ヵ月齢、10例）に溶媒が1日1回1年間反復皮下投与された。さらに、ベースライン群として、偽手術ラット又はOVX雌性ラット（約6ヵ月齢、各群10例）がOVX60日後に解剖された。その結果、脛骨近位部において、本薬群では用量の増加とともにBMDの増加が認められ、その増加はOVXの溶媒対照群の最大約2倍であった。腰椎において、本薬群ではOVXのベースライン群及びOVXの溶媒対照群と比べ約2倍の絶対負荷の増加が認められ、剛性、ヤング率等の骨強度パラメータも増加した。本薬投与により大腿骨頸部においてもOVXの溶媒対照群に対して140～175%絶対負荷が増加した。体重について、本薬投与による影響はみられなかった。ベースライン群の骨代謝回転速度は、偽手術群と比べて高値を示した。

雄性ラット（約6ヵ月齢、各群20～30例）においても同様に検討された。その結果、OVXと同様に、脛骨近位部のBMDの増加及び腰椎の骨強度の増加が認められた。体重について、本薬群では、溶媒対照群と比べ、平均体重の減少が認められた（8及び40 µg/kg群でそれぞれ5及び8%）。雄のベースライン群の骨代謝回転速度は、偽手術群と比べて高値を示した。

ii) 骨量及び骨強度に対する作用-2 (4.2.1.1.4)

OVX雌性ラット（約9ヵ月齢、各群35例）に本薬（8及び40 µg/kg）又は溶媒（マンニトール含有20 mMリン酸緩衝生理食塩液）が1日1回6ヵ月間反復皮下投与され、腰椎、大腿骨及び脛骨の骨量、骨質及び骨強度に対する作用がQCT法及び骨生体力学的検査により検討された。また、偽手術ラット（約9ヵ月齢、35例）に溶媒が1日1回6ヵ月間反復皮下投与された。さらに、ベースライン群として、割り付け前に雌性ラット（約9ヵ月齢、26例）が解剖された。その結果、OVXの溶媒対照群でBMDの減少が顕著にみられた。本薬群では脛骨、大腿骨骨幹端において用量の増加とともにBMDの増加が認められ、その増加はOVXの溶媒対照群と比べ有意であった。また、本薬群では大腿骨頸部及び腰椎において力学的強度（絶対負荷、剛性及びヤング率等）の増加が認められ、その増加はOVXの溶媒対照群に比べ有意であった。本薬投与による骨強度の増加は、偽手術群又はベースライン群に比べても有意であった。

iii) 骨質に対する作用 (4.2.1.1.4)

この作用は、「ii) 骨量及び骨強度に対する作用-2」と同じ試験内で検討された。その結果、本薬群において、脛骨近位部及び腰椎における海綿骨骨梁の連結性又は構造特性にかかわる骨質に関連するパラメータ（骨形成速度、骨梁幅、骨梁数及び海綿骨の骨梁連結性）の改善が認められた。

④ 皮質骨に対する作用

i) 骨量及び骨強度に対する作用-1 (4.2.1.1.3)

この作用は、「③ 海綿骨に対する作用 i) 骨量及び骨強度に対する作用-1」と同じ試験内で検討された。その結果、大腿骨骨幹中央部において、OVXの本薬群では用量の増加とともにBMDの増加が認められ、OVXの溶媒対照群と比べ最大で55%の増加が認められた。雄性ラットでも同様に増加した(67%の増加)。また、OVXの本薬群ではベースライン群及び溶媒対照群と比べ約150~200%の絶対負荷の増加が認められ、剛性及びヤング率も増加した。雄の本薬群でも同様に絶対負荷がベースライン群及び溶媒対照群に比べて約200%増加し、剛性においても有意な増加が認められた。

ii) 骨量及び骨強度に対する作用-2 (4.2.1.1.4)

この作用は、「③海綿骨に対する作用 ii) 骨量及び骨強度に対する作用-2」と同じ試験内で検討された。その結果、大腿骨骨幹部において、本薬群では用量の増加とともにBMDの増加が認められ、その増加は溶媒対照群に比べ有意であった。本薬群では骨内膜及び骨膜での骨形成速度が上昇し、皮質骨の厚み、慣性モーメント、絶対負荷及び剛性も溶媒対照群に比べ有意に増加した。本薬投与によるこれらの増加は、偽手術群又はベースライン群に比べて有意であった。

2) サルの骨組織に対する作用

① 海綿骨に対する作用

骨量、骨質及び骨強度に対する作用 (4.2.1.1.5)

OVX 雌性カニクイザル(各群 21~22 例)に、OVX1 日後から本薬(1 及び 5 µg/kg/日)又は溶媒(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)が 1 日 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与もしくは 12 ヶ月間反復皮下投与後 6 ヶ月間休薬(以下、「1 µg/kg/日休薬群」又は「5 µg/kg/日休薬群」)され、本薬の長期投与及び投与中止による海綿骨及び皮質骨への作用が DXA 法、QCT 法及び骨生体力学的検査により検討された。また、偽手術群(21 例)に溶媒が 1 日 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与された。その結果、OVX の溶媒対照群では偽手術群(21 例)と比べ骨代謝回転の指標となるアルカリホスファターゼ、オステオカルシン及び尿中 CrossLaps(C 末端コラーゲンフラグメント)が上昇し、骨組織形態解析結果からも骨形成率の上昇が認められた。また OVX の溶媒対照群では、椎骨及び大腿骨頸部において、偽手術群に比べ BMD の減少及び骨強度(絶対負荷、剛性)の低下が認められた。18 ヶ月間反復皮下投与した本薬群では椎骨において、用量の増加とともに BMD の増加が認められ、その増加は OVX の溶媒対照群の 7~14 %の増加であり、偽手術群と比べても有意であった。また、本薬群では OVX の溶媒対照群に比べ骨微細構造(石灰化された骨体積、骨梁数等)及び骨強度(絶対負荷、剛性及びヤング率)の増加が認められ、その値は偽手術群と同程度もしくはそれ以上であった。大腿骨近位部においても、本薬群では絶対負荷が OVX の溶媒対照群と比べ有意に増加した。アルカリホスファターゼ、オステオカルシン及び尿中 CrossLaps は、本薬群と OVX の溶媒対照群で有意な差は認められなかったが、本薬群では投与 6 ヶ月間においてアルカリホスファターゼ及び尿中 CrossLaps の上昇が認められた。腸骨稜の生検による骨組織形態解析結果においても、本薬群では骨形成速度が OVX の溶媒対照群と比べ有意に上昇した。1 µg/kg/日休薬群では本薬 1 µg/kg/日を 18 ヶ月間投与した群に比べ絶対負荷が大

きな変化は認められなかったが、5 µg/kg/日休薬群では本薬 5 µg/kg/日を 18 ヶ月間投与した群に比べ減少していた。大腿骨近位部の絶対負荷においても同様の傾向が認められた。本薬による腰椎における骨梁連結性や骨体積の改善効果は、休薬しても変わらなかった。本薬を 18 ヶ月間反復皮下投与した本薬群の血清中濃度の AUC は、本薬 1 µg/kg/日及び 5 µg/kg/日群でそれぞれ 0.31 及び 2.22 ng·hr/mL であった。

ラットでは、海綿骨が豊富な部位（腰椎等）の骨量や骨強度パラメータが著しく増加したが、サルではラットに比べて増加の程度がわずかであり骨組織の反応に違いが生じた理由について、申請者は、ラットはヒトやサルと異なり終生にわたって骨の成長が継続する動物であること、ラットでは骨代謝回転〔11.8～36.5 周期/年（3～16 ヶ月齢）〕がサル（7.2～9 周期/年）よりも速く、ハバース系を介したリモデリングも起こらないこと等から、骨生理における種差に起因するものであると考察している。

② 皮質骨に対する作用（4.2.1.1.5）

この作用は、「① 海綿骨に対する作用 骨量、骨質及び骨強度に対する作用」と同じ試験内で検討された。その結果、OVX の溶媒対照群では、偽手術群と比べ、橈骨骨幹中央部の BMD に減少は認められず、本薬群でも OVX の溶媒対照群と比べ有意な差は認められなかった。上腕骨骨幹中央部での骨強度の力学的指標（絶対負荷、剛性及び吸収エネルギー）においても OVX の溶媒対照群では偽手術群と比べ有意な低下は認められず、本薬群でも OVX の溶媒対照群と比べ有意な変化は認められなかった。また、大腿骨骨幹部においても本薬群では OVX の溶媒対照群と比べ材質特性（極限応力及び靱性）に有意な変化は認められなかった。本薬 5 µg/kg/日群では、OVX の溶媒対照群と比べ、大腿骨骨幹部の骨代謝回転速度及び骨内膜の骨形成速度が有意に上昇し、骨外膜面においても上昇傾向が認められた。さらに、本薬 5 µg/kg/日群では、OVX の溶媒対照群と比べ上腕骨皮質骨面積及び皮質骨幅も有意に増加した。なお、骨組織形態解析において、本薬群で増殖性病変や骨腫瘍は認められなかった。

③ 反復投与後の休薬による影響（4.2.1.1.6）

OVX 雌性カニクイザル（各群 30 例）に、本薬 5 µg/kg 又は溶媒（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）が 1 日 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与され、その後 3 年間休薬された。投与期間終了時に 1 群あたり 6 例の動物が剖検され、残りの動物は 3 年間の休薬後に剖検された。その結果、18 ヶ月間の投与期間終了時、本薬群では溶媒対照群と比べ腰椎の力学的指標（絶対負荷、剛性及び吸収エネルギー）及び材質特性（極限応力及びヤング率）の増加並びに BMD の増加が認められた。大腿骨近位部においても骨強度の力学的指標（絶対負荷及び剛性）及び BMD の増加が認められた。また、3 年間の休薬後には、本薬群では溶媒対照群に比べ腰椎の BMD 及び骨強度に有意差は認められなかったものの、大腿骨近位部の剛性、骨塩量（以下、「BMC」）及び骨梁体積率では溶媒対照群に比べそれぞれ 20、14 及び 53 %上回っており、骨量、骨質等の一部のパラメータは 3 年間の休薬後も溶媒対照群に比べ有意であった。

3) 他の骨粗鬆症治療薬との切り替え試験

合成 hPTH（1-34）からエチニルエストラジオール又はラロキシフェンへの切り替え（4.2.1.1.7：参考資料）

OVX 又は偽手術雌性ラット（それぞれ 58 例、20 例）に、手術後 2 ヶ月（loss 期間）から合成 hPTH (1-34) 80 µg/kg/日 が 2 ヶ月間（restore 期間）反復皮下投与された。その後、合成 hPTH (1-34) が投与されたラット（各群 6～8 例）に、エチニルエストラジオール（0.1 mg/kg/日：経口投与）、ラロキシフェン（3 mg/kg/日：経口投与）、合成 hPTH (1-34)（80 µg/kg/日：皮下投与）、又は溶媒（20 % β-ヒドロキシシクロデキストリン：経口投与）が 2 ヶ月間反復投与された（maintain 期間）。OVX 後 2、4 及び 6 ヶ月時点で採取された大腿骨遠位部の X 線画像が撮影され、骨量の推移が経時的に検討された。その結果、restore 期間に 2 ヶ月間合成 hPTH (1-34) が投与された群では大腿骨遠位部骨幹端の骨量の著しい増加が認められた。maintain 期間の 2 ヶ月間も合成 hPTH (1-34) が投与された群では、restore 期間終了時以上の骨量増加が認められた。一方、maintain 期間に溶媒が投与された群では著しい骨量減少が認められ、2 ヶ月間経過後には偽手術群を下回っていた。また、maintain 期間にラロキシフェン又はエチニルエストラジオールが投与された群では restore 期間終了時と同程度の骨量が維持され、maintain 期間に溶媒が投与された群と比べて有意に高値であった。QCT 法を用いて BMD を検討したときも、同様の所見が確認された。

なお、申請者は、本薬と合成 hPTH (1-34) の相同性を確認する目的で、PTH 受容体への親和性及び cAMP 産生に対する促進作用を比較したところ、違いは認められなかったと説明している。

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に対する作用 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4)

雄性ラット（各群 4 例）に、本薬（10、30、100、300 及び 1000 µg/kg）又は溶媒（20 mM リン酸緩衝生理食塩液）が単回皮下投与された。なお、10 及び 30 µg/kg 投与群では、投与液の本薬含量の実測値が理論値より低かったため、実測値に基づく用量はそれぞれ 4.3 及び 22.8 µg/kg であった。30 µg/kg 以上の投与群で、投与後 30 分の拡張期圧、収縮期圧及び平均動脈血圧は、溶媒対照群に比べ、それぞれ 18～29、15～23 及び 16～25 %低下し、心拍数は 12～31 %増加した。また、最長で投与後約 2.5 時間にわたり、溶媒対照群と比べ有意な血圧低下と心拍数増加が認められた。10 µg/kg 群では心血管系に対する作用は認められなかった。

覚醒雌性ビーグル犬（8 例）に、本薬 6 µg/kg 又は溶媒（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）がクロスオーバー法により単回皮下投与された。本薬投与により動脈血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧及び脈圧）の有意な低下、左心室収縮（左室圧一次微分最大値： dp/dt_{max} ）及び心拍数の有意な増加が認められた。いずれの作用も投与後 2 時間以内に最大となり、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈血圧（平均値±標準誤差）はベースライン値と比べ最大でそれぞれ 18 ± 4 、 10 ± 3 及び 15 ± 3 mmHg 低下、溶媒対照群と比べ脈圧は最大で 24 %低下、左心室収縮及び心拍数は最大でそれぞれ 43 及び 79 %増加した。収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈血圧の低下は、投与後 3～4 時間には有意差が認められなかった。また、左心室収縮作用が顕著であったのは投与後 4～5 時間までであり、心拍数の増加も投与後 7 時間には有意差が認められなかった。心電図（定性的評価）に変化は認められなかった。

2) 一般症状・中枢神経系に対する作用 (4.2.1.3.5)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬（10、30 及び 100 µg/kg）又は溶媒（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）が皮下投与され、行動薬理的評価が行われた。投与後 24 時間まで、一般状態（Irwin 法による観察）に明白な変化は認められず、自発運動、電気ショック又はペンチレ

ンテトラゾール（80、90、100 及び 110 mg/kg）により誘発される痙攣の閾値及び体温に変化は認められなかった。また、本薬投与後 30 分にヘキソバルビタール（100 mg/kg）が投与されたが、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に変化は認められなかった。これらの結果から、本薬の無作用量は 100 µg/kg と推察された。

3) 呼吸器系に対する作用（4.2.1.3.5、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4）

この作用は、独立した安全性薬理試験として検討されていないが、「2）一般症状・中枢神経系に対する作用」を検討した安全性薬理試験において、呼吸器系への影響を示唆する一般状態の変化を含め、明白な変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

申請者は、以下のように説明している。投与方法の違いによる骨量への作用を検討した結果、作用に違いが認められた。骨粗鬆症モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、本薬による海綿骨の骨量及び骨強度の増加作用、骨微細構造の改善作用が認められた。サルを用いた試験では、皮質骨の骨量、骨強度及び材質特性に有意な作用を示さなかったが、皮質骨内膜形成作用が認められた。なお、主な作用機序と骨形成促進作用については、既存の PTH に関する文献から説明可能であるため、それらに関する試験は実施しなかった。

機構は、本薬の作用機序及び骨形成作用について、内因性 PTH を含めた文献からではなく、本薬と同じ配列である PTH（1-34）のみの既存情報をもとに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH（1-34）は、内因性 PTH と同様に特異的 G タンパク共役 PTH/PTHrP 受容体に結合する（Potts JT Jr., *et al.*, *Endocrinology*. 1995; 3(2): 920-966）。PTH 受容体と結合後、PTH（1-34）は cAMP 経路によるプロテインキナーゼ A を活性化及びジアシルグリセロール及びイノシトールポリリン酸系経路による細胞質内遊離カルシウムを増加及びプロテインキナーゼ C を活性化する。ラットの骨組織を対象とした分子生物学的、又は組織学的/形態計測手法を用いた研究により、PTH（1-34）は、ラットへの投与後 1 時間以内に c-fos、c-jun 及びインターロイキン-6 (IL-6) 等の遺伝子を海綿骨において早期に発現させる（Onyia JE, *et al.*, *J Bone Miner Res*. 1995; 10 (Suppl 1):S487、Liang JD, *et al.*, *Calc Tissue Int*. 1999; 65(5):369-373、Pollock JH, *et al.*, *J Bone Miner Res*. 1996; 11(6):754-759、Takeda N, *et al.*, *Mech Ageing Dev*. 1999; 108(1):87-97）。PTH（1-34）を 5 日間反復皮下投与すると、ラット骨幹端海綿骨に骨形成マーカー遺伝子として知られている細胞外タンパク質（I 型コラーゲン、オステオカルシン、オステオポンチン）及びマトリックス調節タンパク質（マトリックスメタロプロテインナーゼ-9、クレアチンキナーゼ）等の発現が増加する（McClelland P, *et al.*, *J Bone Miner Res*. 1997; 12 (Suppl 1):S169、McClelland P, *et al.*, *J Cell Biochem*. 1998; 70(3):391-401）。PTH（1-34）を 1 日 1 回皮下投与すると、体軸骨（椎骨）及び体肢骨格の海綿骨及び皮質骨面で骨量が増加するため、全身骨量が増加し、椎体及び近位大腿骨の *ex vivo* 骨折に対する抵抗性が增大する（Hefti E, *et al.*, *Clin Sci*. 1982; 62(4):389-396、Simmons HA, *et al.*, *JPET*. 1998; 286(1):341-344、Sato M, *et al.*, *Endocrinology*. 1997; 138(10):4330-4337）。ラット骨組織に対する形態計測法を用いた研究から、PTH が骨芽細胞の前駆細胞又は骨表面の休止期骨芽細胞の成熟骨芽細胞への分化を促進し（Schmidt IU, *et al.*, *Endocrinology*. 1995; 136(11):5127-5134、Leaffer D, *et al.*, *Endocrinology*. 1995; 136(8):3624-3631、Dobnig H, *et al.*, *Endocrinology*. 1995; 136(8):3632-3638）、さら

に、骨芽細胞のアポトーシスを阻害することにより (Jilka RL, *et al.*, *J Clin Invest.* 1999; 104(4):439-46)、骨梁、骨内膜及び骨外膜へのミネラル沈着を誘発することが示されている。PTH (1-34) の骨への作用は投与方法によって異なり、持続投与等により PTH (1-34) の曝露が長期間継続するような条件では原発性副甲状腺機能亢進症にみられるように、骨吸収が骨形成を上回る可能性がある (Melton LJ 3rd, *et al.*, *Arch Intern Med.* 1992; 152(11):2269-73)。実際に PTH (1-34) の 1 日 1 回皮下投与では、骨石灰化沈着速度が上昇するが、PTH (1-34) を持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、骨量減少をきたすことが知られている (Hock JM, *et al.*, *J Bone Miner Res.* 1992; 7(1):65-72、Uzawa T, *et al.*, *Bone.* 1995; 16: 477-484、Frolik CA, *et al.*, *Bone.* 2003; 33(3):372-379)。

機構は、既存の文献において PTH (1-34) の作用機序及び 1 日 1 回の投与方法による骨形成促進作用が示されており、また、OVX サルを用いた試験において、1 日 1 回の本薬投与により皮質骨が薄くなるような変化はなく海綿骨の骨量増加が示されていることから、1 日 1 回の投与方法とすることで原発性副甲状腺機能亢進症で報告されているような皮質骨への影響の可能性は低く、骨量増加が期待されると考え、回答を了承した。

(2) 骨折治癒に対する影響について

機構は、骨折治癒に対する影響を検討した試験が実施されていないことから、本薬の骨折治癒に対する影響について既存情報をもとに考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH は、骨折モデルを用いた動物試験により骨折治癒に対する作用が数多く検討されている。最近掲載された hPTH (1-34) の骨折治癒作用についての総説 (Cipriano CA, *et al.*, *HSS J.* 2009; 5(2):149-53) を参考に hPTH (1-34) のラット及びサル大腿骨骨折モデルにおける代表的な試験結果をまとめ、修復期及びリモデリング期に分けて本薬の骨折治癒に対する影響を考察した。大腿骨骨折モデルラットに hPTH (1-34) 10 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与すると、骨折 2 日後の骨折近傍骨膜で骨前駆細胞の増殖が認められ、骨折 4~7 日目には骨梁表面の骨芽細胞様細胞において IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) 遺伝子の発現が、骨折 7 日目以降では骨基質タンパクである I 型コラーゲン、オステオネクチンやオステオカルシン遺伝子の発現が、それぞれ溶媒対照群に比し顕著に増加したと報告されている (Nakajima A, *et al.*, *J Bone Miner Res.* 2002; 17(11): 2038-47)。このような変化は、対側の非骨折大腿骨では認められていない。また、hPTH (1-34) 30 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与すると、骨折 21 日後の軟骨体積、BMC、BMD 及び骨強度が溶媒対照群に比し、有意に増加する (Alkhiary YM, *et al.*, *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(4): 731-41)。その後、この軟骨体積は骨折 35 日後には減少し、代わりに石灰化した骨組織の増加が認められた。hPTH (1-34) 10 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与すると、軟骨形成に関与する sox9、II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの遺伝子発現増加が一過性に骨折後 4 日目又は 7 日目に認められている (Nakazawa T, *et al.*, *Bone.* 2005; 37(5): 711-19)。骨折 2 週間後に軟骨領域は顕著に増加したが、3~4 週間後には溶媒対照群と差がなくなった。これらの結果は、hPTH (1-34) が軟骨形成を促進した後、速やかに軟骨内骨化を生じさせることを示唆している。hPTH (1-34) 10 及び 30 µg/kg を週 3 回 3 週間皮下投与後、骨折モデルラットを作製し投与を中止した群では、骨折前に投与した hPTH (1-34) の効果は力学的にも組織学的にも骨折前後で溶媒対照群と変わらなかったが、骨折後も hPTH (1-34) の投与を継続した群では、骨折 6 週間後には厚く緻密な骨形成像を示し、リモデリングにより線維骨から層板骨への置換が促進され絶対負荷が増加した (Komatsubara S, *et al.*, *Bone.* 2005; 36(4): 678-87)。hPTH (1-34) の仮骨リモデリング促進作用は、カニクイザル大腿骨骨折モデルでも報告され、hPTH

(1-34) 0.75 及び 7.5 µg/kg を週 2 回皮下投与後、大腿骨骨幹部骨折を施しプレート固定した骨折モデルを作製し、骨折後 26 週まで hPTH (1-34) を投与した結果、hPTH (1-34) は用量依存性に仮骨内多孔性 (porosity) を減少させ、仮骨面積の減少とともに骨折部位の高い石灰化を促進し、内在性力学特性である最大応力を増加させた (Manabe T, *et al.*, *Bone*. 2007; 40(6): 1475–82)。

以上のラット及びサル大腿骨骨折モデルにおける結果から、hPTH (1-34) は、骨折後早期から間葉系幹細胞の増殖を促進し、骨芽細胞の分化・誘導を促進して骨芽細胞からの骨基質タンパク合成を促進することにより軟骨形成を亢進させ、その後速やかな軟骨内骨化 (仮骨形成) 促進により力学的安定性を早期に回復させ、仮骨リモデリング期では、線維骨から層板骨への置換を促進して骨質を改善することにより力学的骨強度を元のレベルに迅速に回復させることが示唆されている。これらの結果から、少なくとも動物モデルを用いた実験結果からは、骨折直後の炎症後速やかに始まる治癒過程において、本剤は、修復期からリモデリング期の全過程にわたって作用し、骨折治癒を促進するのではないかと考える。

機構は、動物で示唆されている本薬の骨折治癒促進作用がヒトで認められるかどうかは不明であるものの、骨折治癒に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、回答を了承した。

(3) 休薬による骨に対する影響について

機構は、OVX サルの大腿骨近位部の骨強度において、本薬 1 µg/kg/日を 12 ヶ月間投与し 6 ヶ月間休薬した群では本薬 1 µg/kg/日を 18 ヶ月間投与した群に比べ大きな変化は認められず OVX の溶媒対照群との間に有意な差が認められているのに対し、本薬 5 µg/kg/日を 12 ヶ月間投与し 6 ヶ月間休薬した群では本薬 5 µg/kg/日を 18 ヶ月間投与した群に比べ減少し OVX の溶媒対照群との間に差が認められず、投与方法により違いが認められていること、OVX ラットにおいて、合成 hPTH (1-34) 80 µg/kg の投与中止後に溶媒が投与された群では、骨量が偽手術群を下回っていたことから、本薬の休薬による骨に対する影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OVX サルにおいて、本薬 5 µg/kg/日投与休止直後の骨代謝回転は骨吸収優位な状態になっていた可能性が考えられる。これは、OVX ラットに合成 hPTH (1-34) 80 µg/kg の投与休止直後、エストロゲン又はラロキシフェンを投与することで、骨量減少が抑制されたことと整合性がある。しかし、OVX サルにおいて 5 µg/kg/日投与休止 6 ヶ月後の骨強度は偽手術群と OVX 群の中間を維持しており、1 µg/kg/日投与休止群ではそれほどの低下が認められなかったことから、高用量かつ骨量の増加が大きいほど投与休止後の減少の程度が大きくなるという可能性も否定できない。OVX サルへの本薬 5 µg/kg 投与時の C_{max} (2.08 ng/mL) は日本人の臨床用量投与時の C_{max} (0.2198 ng/mL) の約 10 倍であり、本薬 1 µg/kg/日群及び 1 µg/kg/日投与休止群で認められた骨量増加及び休薬後骨量減少のデータの方がヒトへの外挿により適していると考えられる。18 ヶ月間の本薬 5 µg/kg/日投与後に 3 年間の休薬期間を設けた OVX サルの試験において、椎骨及び大腿骨近位部における骨量は休薬前と比べ有意に減少した。大腿骨近位部の骨量は OVX の溶媒対照群と比べ有意に高値を維持していたものの、椎骨の骨量増加作用は完全に消失していた。以上の非臨床試験成績の考察を勘案し、本薬の骨への効果は投与休止後にもある程度維持されると期待されるが、投与中止後に骨吸収優位な状態になり骨量減少が懸念される場合には、本薬による治療終了後に骨吸収抑制薬を投与することが有用と考える。同様に、Eastell ら (Eastell, *et al.*, *J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 726-36) 及び Rittmaster ら (Rittmaster, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(6): 2129-34)

は、臨床成績を基に、本薬投与中止後の骨量減少が懸念される患者には引き続き骨吸収抑制薬による治療を考慮することを推奨している。

機構は、OVX サルにおいて本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日群でも大腿骨近位部の骨強度に対する作用が認められており、その際の AUC (0.31 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) がヒトにおける臨床用量での AUC (0.3575 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と近接していることから、本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日群及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日投与休止群で認められた骨量増加及び休業後骨量減少のデータの方が本薬 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日投与群及び投与休止群よりもヒトへの外挿により適しているとする申請者の考えは妥当であると考え、回答を了承した。

(4) 心血管系に対する影響について

申請者は、安全性薬理試験で認められた作用について、以下のように説明している。ラット及びイヌにおいて認められた血圧低下、心拍数の増加等は、内因性 PTH でも認められる血管拡張作用、陽性変時作用及び陽性変力作用によるものであると考える。心拍数及び血圧の変化は、本薬の臨床試験でも認められているが、変化の程度は小さく臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、内因性 PTH の作用に血管拡張作用、陽性変時作用及び陽性変力作用があることから、本薬の投与によりラット及びイヌで認められた心血管系に対する有意な変化がヒトにおいても発現する可能性は否定できないこと、またイヌで心拍数の増加や左心室収縮の増加が認められた用量 (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) が、OVX サルにおいて本薬の薬効が示された用量 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と近接していることから、ヒトに投与したときの心血管系への影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH の心血管系に対する作用として、血管平滑筋弛緩作用を介した血圧低下、心拍数の増加や陽性変時作用及び陽性変力作用が知られているが (Mok LLS, *et al.*, *Endocr Rev.* 1989; 10(4): 420-36、Pang PK, *et al.*, *Am J Hypertens.* 1989; 2(12 Pt 1): 898-902)、このような PTH の心臓に対する作用は、主たる標的臓器 (骨や腎臓) で認められる濃度よりも高い濃度を必要とすることが報告されている (London GM, *et al.*, *Kidney Int.* 1987; 31(4): 973-80、Schlüter KD, *et al.*, *Am J Physiol.* 1992; 263(6 Pt 2): H1739-46、Schlüter KD, *et al.*, *Biochem J.* 1995; 310(Pt 2): 439-44)。本薬 (3、10、30、100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を雄性ラットに単回皮下投与した安全性薬理試験において、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で血圧低下、心拍数増加が認められたのに対し、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の用量では心血管系への影響は認められなかった。本薬を雄性ラットに 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与した場合の C_{max} は 8.39 ng/mL 、AUC は 5.59 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、GHCS 試験で臨床用量 (20 μg) をヒトに投与した場合の C_{max} (0.2198 ng/mL) 及び AUC (0.3575 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) のそれぞれ 38 倍及び 16 倍高値であった。OVX サルを用いた試験では、1 及び 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で骨量増加が示されているが、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.88 ng/mL 及び 0.31 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.08 ng/mL 及び 2.22 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。サルへの 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の曝露量は臨床用量 (20 μg) 投与時の曝露量の約 10 倍 (C_{max} 換算) 及び 6 倍 (AUC 換算) と高く、本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の方が臨床曝露量に近いことから、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をサルにおける薬効用量とした。一方、サルを用いた 3 ヶ月 (最高投与量 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び 1 年 (最高投与量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の反復投与毒性試験において心拍数を含む心電図に影響は認められていない。サルへの 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の C_{max} は 20.3 ng/mL であり、用量に伴い直線的に AUC が増加したと仮定した場合の AUC の推定値は 18.9 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ となり、サルにおける薬効用量と比較して C_{max} で 23 倍、AUC で 61 倍、臨床用量 (20 μg) をヒトに投与した場合と比較して C_{max} で 92 倍、AUC で 53 倍であった。イヌに本薬 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与した場合、血圧低下や心拍数増加及び左心室収縮増加が認められた。イヌにおいてサルと同様の薬物動態を示すと仮定すれば、このときの

C_{max} 及び AUC はそれぞれサルに 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の値である 2.08 ng/mL 及び 2.22 ng·hr/mL と同程度の値と推定される。この場合、イヌで心血管系に影響がみられた曝露量は、臨床用量 (20 μg) 投与時の曝露量の C_{max} で 9.5 倍、AUC で 6.2 倍程度高くなると推察される。なお、臨床試験では、主に 30 μg 以上の用量で起立性低血圧が認められているが、40 μg まで臨床的に問題となるような心血管系への影響は認められていない。以上のことから、本薬がヒトにおいて心血管系に問題となるような影響を及ぼす可能性は低いものと推察された。ただし、臨床試験において、起立性低血圧が主に 30 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上の用量で認められていることから起立性低血圧に関する注意喚起を添付文書で行う予定である。

機構は、以下のように考える。OVX サルにおいて 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与でも骨量増加作用が認められており、OVX サルに本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与したときの C_{max} (0.88 ng/mL) は臨床用量 (20 μg) をヒトに投与したときの C_{max} (0.2198 ng/mL) と近接していることを踏まえると、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をサルにおける薬効用量とする申請者の考えは妥当であると考えられる。サルにおける薬効用量とサルの心伝導系の無毒性用量は C_{max} で約 20 倍の開きがあり、さらに、ヒトにおける臨床用量 (20 μg) と比較すると C_{max} で 92 倍の開きがある。またイヌで作用が認められた投与量が 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、イヌの血漿中薬物濃度は不明であるものの、サルへの 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与とイヌへの 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与は類似した投与量であり、イヌで仮にサルと同様の薬物動態を示すと仮定すれば、ヒト臨床推定有効用量における C_{max} の約 10 倍高い濃度であると考えられる。以上のことに加え、臨床においても起立性低血圧以外に心血管系において大きな問題となる作用が認められなかったことを考慮すると、ヒトにおいて大きな懸念が生じる可能性は低いと考え、回答を了承した。なお、ヒトにおける心血管系への影響に関しては、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 安全性について 4) 心血管系障害」の項を参照。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬をラット及びサルに単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、反復投与時の薬物動態が検討された。本薬の血清中濃度は免疫放射定量分析法で測定され、定量下限は 0.3 ng/mL であった。

(1) 吸収 (4.2.2.1~10)

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。皮下投与では投与 5~45 分後に C_{max} に到達し、 $t_{1/2}$ は 11~35 分であった。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は、ラットで 55 及び 61 %、サルで 33~39 %であった。

表 1 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (µg/kg)	性別	例数	t _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	BA (%)	CL (mL/min/kg)	V _β (L/kg)	t _{1/2} (min)	
ラット	i.v.	10	♂	3 ^{a)}	3	15±6.7	2.2	—	74.2	0.61	5	
			♀	3 ^{a)}	3	20±1.5	2.7	—	62.1	0.48	5	
		300	♂	3 ^{a)}	3	1324±302	423.7	—	11.8	0.24	14	
			♀	3 ^{a)}	3	1826±42	404.3	—	12.4	0.24	14	
		s.c.	10	♂	3 ^{a)}	5	2.6±0.3	1.4	61	—	—	11
				♀	3 ^{a)}	5	2.6±0.1	1.5	55	—	—	14
	100		♂	3 ^{a)}	30	28±2.8	24.0	—	—	—	22.5	
			♀	3 ^{a)}	15	15±1.6	11.7	—	—	—	20.4	
	300		♂	3 ^{a)}	30	100±9.3	84.7	20	—	—	23.8	
			♀	3 ^{a)}	5	47±7.6	34.4	8.5	—	—	17.9	
	1000	♂	3 ^{a)}	15	325±88.5	294.2	—	—	—	19.4		
		♀	3 ^{a)}	15	179±40.5	119.3	—	—	—	20.0		
サル	i.v.	10 ^{b)}	♂	5	3	124.8±8.6	26.1±2.1	—	6.6±0.6	0.14±0.01	14±0.6	
			♀	5	3	136.7±15.7	29.8±2.8	—	5.8±0.5	0.13±0.01	16±0.6	
		10 ^{c)}	♂	2	3	141.5	28.2	—	5.9	0.15	17	
			♀	2	3	178.4	36.1	—	4.6	0.09	14	
	s.c.	10 ^{b)}	♂	5	30±4.8	8.3±2.1	10.1±1.9	39±6	—	—	26±3.6	
			♀	5	45±4.8	7.8±1.4	9.5±1.5	34±6	—	—	25±4.2	
		10 ^{c)}	♂	2	30	7.6	10.4	37	—	—	32	
			♀	2	17	9.0	11.8	33	—	—	35	

平均値±標準誤差、ラットの C_{max} 以外のパラメータは血清中濃度の平均値に基づいて算出

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{0-∞} : 血清中濃度時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、

BA : バイオアベイラビリティ、CL : 血清クリアランス、V_β : β相の分布容積、t_{1/2} : 血清中半減期、— : 測定せず

a) 各採血時点の例数、b) カニクイザル、c) アカゲザル

雌雄ラット (各 3 例/採血時点/群) に本薬 10、30、100 又は 300 µg/kg/日を 6 週間反復皮下投与したとき、t_{max} は 5~30 分、100 µg/kg/日群の C_{max} (平均値: 投与 8 日目、43 日目の順、以下同様) は、雄で 30 及び 64 ng/mL、雌で 24 及び 35 ng/mL、AUC_{0-t} は、雄で 22.9 及び 44.9 ng·hr/mL、雌で 15.6 及び 26.2 ng·hr/mL、t_{1/2} は 11~14 分であった。雌雄ラット (各 3 又は 12 例/採血時点/群) に本薬 10、30 又は 100 µg/kg/日を 6 カ月間反復皮下投与したとき、30 及び 100 µg/kg/日群の血清中濃度は、初回投与日と比較し最終投与日で高値であったが、100 µg/kg/日群の初回投与日と最終投与日の t_{1/2} は 25~26 分であった。雌性サル (5 例) に本薬 5 µg/kg/日を 18 カ月間反復皮下投与したとき、t_{max} は 25~44 分、C_{max} (平均値: 投与 4、352、546、548 日目の順、以下同様) は 2.04、1.79、1.62 及び 1.85 ng/mL、AUC_{0-60 min} は 1.5、1.4、1.3 及び 1.4 ng·hr/mL であり、雌雄サル (各 3 又は 4 例/群) に本薬 2、10、20 又は 40 µg/kg/日を 3 カ月間反復皮下投与及び雌雄サル (各 4 例/群) に本薬 0.5、2 又は 10 µg/kg/日を 1 年間反復皮下投与したときについても、蓄積性は認められなかった。

(2) 分布

分布に関する試験は実施されていない。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1)

代謝物を同定する試験等は実施されていない²⁰。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

²⁰ CYP の誘導についてはサルで検討されている。

<審査の概略>

機構は、本薬の分布、排泄及び代謝物の同定等に関する非臨床薬物動態試験を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、分布、排泄及び代謝物同定等に関する試験を実施しなかった理由を以下のように説明するとともに、文献報告に基づき本薬の非臨床薬物動態について考察した。本薬のラットにおける消失半減期が11～24分（10～1000 µg/kg単回皮下投与時）と短く、吸収された本薬は急速にアミノ酸に分解された後にタンパク質合成に利用されると考えられることから、本薬の正確な分布状態、代謝物、物質収支に関する有益な情報は得られないと考え、検討は行わなかった（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成12年2月22日付 医薬審第326号））。既存情報として、10 µg/kgの¹²⁵I-rhPTH（1-34）を雌雄ラットに皮下投与したとき、投与30分～1時間後には脳を除く全身の諸臓器に放射能が分布していたとの報告があるが（Hu Z, *et al.*, *Int J Pharm*, 2006; 317: 144-154）、*in vivo*での代謝が速いことから、本結果の解釈には注意を要すると考える。また、ラット及びサルにおいてPTHが胎盤を通過しなかったとの報告がある（Northrop G, *et al.*, *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 129: 449-453, Garel JM & Dumont C, *Horm Metab Res*, 1972; 4: 217-221）が、hPTH（1-34）に関する情報は得られていない。PTH（1-84）に比べて分子量が小さい本薬又はPTH（1-34）は、PTH（1-84）よりも胎児又は乳汁中へ移行しやすい可能性があり、本薬が胎児又は乳汁を介して哺乳児へ移行する可能性は否定できない。代謝については、イヌ肝臓において¹²⁵I標識体のウシPTH（1-34）が代謝されたとの報告（D'Amour P, *et al.*, *Am J Physiol*, 1981; 241: E208-E214）、摘出イヌ脛骨灌流モデルにおいてウシPTH（1-34）が代謝されたとの報告（Martin KJ, *et al.*, *J Clin Invest*, 1978; 62: 256-261）、摘出ラット肝臓灌流モデルにおいてhPTH（1-34）が速やかに代謝されたとの報告（Daugaard H, *et al.*, *Endocrinology*, 1994; 134: 1373-1381, D'Amour P & Huet PM, *Am J Physiol*, 1989; 256: E87-E92）、ラット腎臓、肺及び肝臓のホモジネートにおいてhPTH（1-34）が代謝されたとの報告（Liao S, *et al.*, *Amino Acids*, in press）等がある。排泄については、イヌ及びラットにおいてウシPTH（1-34）が尿細管分泌及び糸球体濾過により消失したとの報告（Martin KJ *et al.*, *J Clin Invest*, 1977; 60: 808-814）、摘出ラット腎臓モデルにおいてhPTH（1-34）が主に糸球体濾過により消失したとの報告（Daugaard H, *et al.*, *Endocrinology*, 1994; 134: 1373-1381）等がある。

機構は、既存の文献報告等から本薬の薬物動態プロファイルについての考察はある程度可能であり、提出された資料等の検討を踏まえ、本薬の分布等に関する非臨床薬物動態試験を実施しなかったことが臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断し、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（腎病変に関する検討）が実施されている。なお、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験の一部については GLP 非適用で実施されているため、参考資料として評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2）

単回投与毒性については、ラットにおける皮下（本薬 0、100、300 及び 1000 µg/kg）及び静脈内（本薬 0 及び 300 µg/kg）投与試験が実施され（媒体：20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、いずれの試験でも死亡は認められなかった。概略の致死量は、雌雄ともに皮下投与では 1000 µg/kg 超、静脈内投与では 300 µg/kg 超と判断されている。投与後には四肢の発赤が観察され、この所見は PTH (1-34) の血管拡張作用（Pang PKT, In *New actions of parathyroid hormone*, Massry SG & Fujita T eds., Plenum Press, New York, 1989; 127-135、Mok LLS, et al., *Endocr Rev*, 1989; 10: 420-436）によるものと考えられている。なお、非げっ歯類での単回投与毒性試験は実施されていないが、サルにおける 3 ヶ月間皮下投与試験（4.2.3.2.3）では、最高投与量（40 µg/kg/日）の初回投与後 1 時間の血清中本薬濃度は日本人女性患者に臨床用量（20 µg）を投与したときの C_{max} （5.3.3.5.1）の 100 倍以上の高値を示しており、死亡を含めて一般状態に変化は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（6 週間及び 6 ヶ月間）及びサル（3 ヶ月間及び 1 年間）における皮下投与試験が実施された。主な影響として、ラットで血清カルシウム及びアルカリホスファターゼ活性の上昇、赤血球及び白血球数の減少や髄外造血亢進、腎臓の多巣性石灰化がみられたが、これらは本薬の薬理作用、あるいは骨の形成亢進に伴う骨髓腔の減少に起因した変化と考えられている。また、サルでは赤血球パラメータの減少のほかに、腎の組織学的変化（髄質間質の拡張、石灰沈着）が認められた。ラット（6 ヶ月間）及びサル（1 年間）における無毒性量（ラット：10 µg/kg/日、サル：2 µg/kg/日）投与時と日本人女性患者における臨床用量（20 µg）投与時の曝露量（5.3.3.5.1）の比較では、 C_{max} はラットで約 15 倍、サルで約 3 倍、AUC はラットで 6.4 倍、サルで 2.2 倍と推定されている。

1) ラットにおける 6 週間投与試験（4.2.3.2.1）

雌雄ラット（8～9 週齢）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、10、30、100 及び 300 µg/kg/日を 6 週間皮下投与した試験で、10 µg/kg/日以上で好中球数及び好酸球数の減少、アルカリホスファターゼ活性の上昇、グロブリンの増加、精巣の精細管変性（ステージⅦのパキテン期精母細胞の変性）、脾臓の髄外造血亢進、大腿骨の海綿骨の骨量増加、100 µg/kg/日以上で耳介及び四肢の発赤、赤血球数及び白血球数の減少、血中カルシウムイオン（投与 4 時間後）の上昇、中性脂肪の上昇、カルシウムの尿中排泄量の増加、精巣の重量減少、脾臓の重量増加、300 µg/kg/日で体重増加亢進、摂餌効率の上昇、血清総カルシウム及びコレステロールの上昇、前立腺の重量減少が認められた。血球数の減少や脾臓の変化は骨形成の亢進による骨髓腔の減少に伴う影響であり、また、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇やカルシウムの変動、血管拡張による耳介及び四肢の発赤は本薬の薬理作用によるものと考えられている。10 µg/kg/日で認められた変化は、薬理作用に起因する影響を含めて、全身状態に悪影響を及ぼすものではないが、精巣で精細管変性が認められたことから、本試験の無毒性量は 10 µg/kg/日未満と判断されている。なお、投与部位における組織学的変化（限局性出血、限局性肉芽腫性炎症、慢性限局性炎症）については、対照群と 300 µg/kg/日群での発現頻度に差は認められず、本薬の刺激性は示されなかった。

2) ラットにおける 6 ヶ月間投与試験（4.2.3.2.2）

雌雄ラット（27～28 週齢）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、10、30 及び 100 µg/kg/日を 6 ヶ月間皮下投与した試験で、10 µg/kg/日以上で赤血球数、白血球数、リンパ球数及び好中球数の減少、血清総カルシウムの上昇、アルブミンの減少、グロブリンの増加、性周期の異常、下垂体の重量減少、大腿骨長の増加、脾臓の髓外造血亢進、大腿骨の海綿骨/皮質骨の骨量増加、30 µg/kg/日以上で血清無機リンの上昇、カルシウム及び無機リンの尿中排泄量の増加、骨の肥厚、脾臓の重量増加、100 µg/kg/日で血中カルシウムイオン（投与 4 時間後）の上昇、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇、腎臓の多巢性石灰化、肝臓の髓外造血亢進が認められ、100 µg/kg/日においては本薬投与との関連性は明らかではないものの、雄の 1 例で死亡がみられた。また、雄においては 100 µg/kg/日で体重増加抑制がみられたのに対し、雌では 10 µg/kg/日以上で体重増加亢進及び摂餌効率の上昇、100 µg/kg/日で摂餌量の増加が認められた。10 µg/kg/日で認められた変化は、薬理作用に起因する影響を含めて、全身状態に悪影響を及ぼすものではないことから、本試験の無毒性量は 10 µg/kg/日と判断されている。なお、投与部位における組織学的変化（真皮限局性出血、皮下限局性出血、皮下びまん性出血、慢性炎症性変化）については、対照群と 100 µg/kg/日群での発現頻度に差は認められず、本薬の刺激性は示されなかった。また、前述の若齢ラットにおける 6 週間投与試験では雄性生殖器に対する影響が示されたが、成熟ラットを用いた本試験では認められなかった。なお、本試験では本薬に対する定量可能な IgG 抗体の増加は認められなかった。

3) サルにおける 3 ヶ月間投与試験 (4.2.3.2.3)

雌雄カニクイザルに本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、2、10、20 及び 40 µg/kg/日を 3 ヶ月間皮下投与した試験で、2 µg/kg/日以上で血中カルシウムイオン（投与 4 時間後）の上昇、大腿骨の海綿骨の骨量増加、腎の髓質外帯間質の拡張、10 µg/kg/日以上で血中カルシウムイオン（投与 24 時間後）、血清総カルシウム及び無機リンの低下、腎臓の集合管及び遠位尿細管の好塩基性/上皮再生像（一部の領域で変性性変化を伴う）、20 µg/kg/日以上で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、血清尿素の上昇、腎臓の重量増加及び髓質の石灰沈着、40 µg/kg/日で血清グルコース、カリウム及び塩素の低下が認められた。2 µg/kg/日でみられた腎臓の所見は軽微であり、腎機能への影響を示唆する変化は認められず、また、本薬の薬理作用に起因した影響を含めていずれも全身状態に悪影響を及ぼすものではないことから、本試験の無毒性量は 2 µg/kg/日と判断されている。投与部位における組織学的変化（真皮、表皮及び筋肉の亜急性炎症性変化）については、対照群と本薬群での発現頻度に差は認められず、本薬の刺激性は示されなかった。なお、本試験では本薬に対する定量可能な IgG 抗体の増加は認められなかった。

4) サルにおける 1 年間投与試験 (4.2.3.2.4)

雌雄カニクイザルに本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、0.5、2 及び 10 µg/kg/日を 1 年間皮下投与した試験で、0.5 µg/kg/日以上で大腿骨の海綿骨量増加、腎臓の髓質間質の好塩基性の拡張及び尿細管/間質の多巢性石灰沈着、2 µg/kg/日以上で血中カルシウムイオン（投与 4 時間後）の上昇、10 µg/kg/日で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、腎臓の重量増加が認められた。0.5 及び 2 µg/kg/日でみられた腎臓の所見は軽微であり、腎機能への影響を示唆する変化は認められず、また、本薬の薬理作用に起因した影響を含めていずれも全身状態に悪影響を及ぼすものではないことから、本試験の無毒性量は 2 µg/kg/日と判断されている。投

与部位における組織学的変化（皮下の細胞浸潤を伴う亜急性炎症性変化）について、対照群と本薬群での発現頻度に差は認められず、本薬の刺激性は示されなかった。なお、本試験では本薬に対する定量可能な IgG 抗体の増加を示す個体が散見されたが、その値はいずれも極めて小さく、また、血中カルシウムイオンの変動が投与終了時にも認められたことから、本薬の薬理作用を消失させるものではなく、抗体産生による毒性試験成績への影響はないとされている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y TK⁺細胞を用いる遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる皮下投与による骨髄の小核試験が実施された。染色体異常試験では最高投与量（5000 µg/mL）で核内倍加細胞の出現頻度の増加が認められたが、本薬は天然型アミノ酸から構成されるペプチドであり、遺伝毒性に関する懸念はないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、標準的なラットにおける2年間のがん原性試験において用量相関性のある骨腫瘍の発生が認められ、さらに追加のがん原性試験で骨腫瘍の発生が投与期間に依存することが示された。一方、卵巣切除サルにおける18ヵ月間投与及び3年間休薬試験においては、腫瘍を含めて骨組織に増殖性病変は認められなかった。

ラットで認められた骨腫瘍の発生機序は解明されていないが、本薬の過剰な薬理作用が影響していると考えられており、ラットでは、皮質骨にハバース系がなく、ほぼ生涯にわたり骨の長軸方向への成長が継続し、さらに骨代謝回転速度が速い等、骨の生理がヒトと異なっていることから、ラットで生じた骨の増殖性病変が必ずしもヒトと同様に生じることを示唆するものではないと考察されている。なお、6ヵ月齢ラットに5 µg/kg/日を20ヵ月間投与しても骨腫瘍は発生せず、この用量での曝露量と臨床用量（20 µg）を日本人女性患者に投与したときの曝露量（5.3.3.5.1）を比較すると、C_{max}は6.7倍、AUCは2.4倍と推定されている。

1) ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1.1）

雌雄 F344 ラット（6～7 週齢）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、5、30 及び 75 µg/kg/日を2年間皮下投与した試験で、5 µg/kg/日以上で骨肉腫（雄：0/60（0 µg/kg/日）、3/60（5 µg/kg/日）、21/60（30 µg/kg/日）及び31/60例（75 µg/kg/日）；以下同順、雌：0/60、4/60、12/60 及び23/60例）、骨芽細胞腫（雄：0/60、0/60、2/60 及び7/60例、雌：0/60、1/60、1/60 及び3/60例）、30 µg/kg/日以上で骨腫（雄：0/60、0/60、2/60 及び1/60例）の発生頻度の増加が認められ、また、5 µg/kg/日以上で骨の限局性骨芽細胞過形成、大腿骨の海綿骨の骨量増加もみられた。一般状態観察時あるいは死亡及び切迫殺例の剖検時に骨の結節として骨肉腫が初めて確認されたのは、75 µg/kg/日で投与約17ヵ月後、5 及び30 µg/kg/日で投与約20ヵ月後であり、骨肉腫は四肢骨及び軸骨格のさまざまな部位に発生し、骨肉腫と診断された個体の36%で転移が認められた。なお、骨以外の組織では腫瘍発生頻度の増加は認められず、非腫瘍性病変として、脾臓の髄外造血亢進、嚢胞性軟骨変性（胸骨）、慢性進行性腎症、腎臓（尿管管及び腎盂）の石灰沈着、甲状腺 C 細胞過形成、副腎髄質過形成の発生頻度あるいは重症度の増加がみられた。

2) ラットにおけるがん原性試験（追加試験）（4.2.3.4.1.2）

雌性 F344 ラット（6～7 週齢）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、5 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 6 カ月間（月齢約 2 カ月～8 カ月まで、又は月齢約 6 カ月～12 カ月まで）、20 カ月間（月齢約 6 カ月～26 カ月まで）、もしくは 24 カ月間（月齢 2 カ月～26 カ月まで：30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のみ）皮下投与し、さらに 6 カ月間投与については各々、投与終了後から 26 カ月齢まで飼育する群を設けた試験で、26 カ月齢時での 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の骨の病理検査では、対照群で骨肉腫（1/60 例）がみられたのに対して、6 カ月間投与で骨肉腫（投与開始月齢の違いにかかわらず各 2/60 例）、20 カ月間投与で骨肉腫（5/60 例）及び骨腫（1/60 例）、24 カ月間投与で骨肉腫（9/60 例）、骨腫（2/60 例）及び骨芽細胞腫（1/60 例）が認められ、投与期間に伴って骨腫瘍の発生頻度が増加したことから、本薬による骨腫瘍の発生は投与期間に依存するとされている。また、月齢 2～8 カ月又は月齢 6～12 カ月に 6 カ月間投与し 26 カ月齢まで飼育した群では、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ での骨腫瘍の発生頻度（骨肉腫：各 2/60 例）に差はみられず、投与開始時の月齢の違いによる骨腫瘍誘発の差異については明確でないとされている。なお、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 6 カ月齢ラットに 20 カ月間投与した群では骨腫瘍は認められなかった。

3) OVXサルにおける18カ月間投与及び3年間休薬試験（4.2.3.4.1.3）

OVX カニクイザル（9～11 歳：30 例/群）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）及び 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 18 カ月間皮下投与し、各群 6 例を投与終了時に剖検して、残りの生存例を 3 年間休薬した試験で、投与期間中に骨型アルカリホスファターゼ活性の上昇がみられたが、休薬により回復した。X 線撮影による検査では本薬投与による骨の増殖性変化は認められなかった。病理組織学的検査においては、投与期間終了時に本薬群で海綿骨の骨梁の太さ及び骨梁数の増加を伴う海綿骨の骨量の増加がみられたが、骨組織の腫瘍病変や限局性の増殖性病変は投与期間終了時及び休薬期間終了時のいずれにも認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

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

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄性ラットにおける試験（4.2.3.5.1.1）

雄性ラット（約 13 週齢）に本薬 0（マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液）、30、100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を交配前 4 週間から交配終了（交配期間は最長 2 週間）まで皮下投与した試験で、無処置雌動物との交配及び胎児検査において本薬投与による影響は認められなかった。なお、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で血管拡張による四肢の発赤、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で組織学的変化を伴わない軽度の前立腺の重量減少が認められたが、いずれも毒性学的意義は乏しいとされている。本試験の無毒性量は、雄動物の一般毒性及び生殖能について、300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されている。

② 雌性ラットにおける試験 (4.2.3.5.1.2)

雌性ラットに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、30、100 及び 300 µg/kg/日を交配前2週間から妊娠6日(交配期間は最長2週間)まで皮下投与した試験で、無処置雄動物との交配及び胎児検査において本薬投与による影響は認められなかった。なお、30 µg/kg/日以上で血管拡張による四肢の発赤、100 µg/kg/日以上で体重増加量の増加(交配前期間)、300 µg/kg/日で摂餌量の増加(交配前期間)が認められたが、いずれも毒性学的意義は乏しいとされている。本試験の無毒性量は、雌動物の一般毒性及び生殖能、並びに初期胚発生について、300 µg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠マウスに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、30、225 及び 1000 µg/kg/日を妊娠6日から15日まで皮下投与した試験で、225 µg/kg/日以上で胎児の骨格変異又は異常(肋骨の不連続骨化、胸骨の分節二分骨化・分節過剰・分節不整列、過剰肋骨、仙椎前椎骨数過剰、後頭骨等の骨化遅延)の発生頻度にわずかな増加がみられた。母動物の生殖能には本薬投与による影響は認められなかった。なお、30 µg/kg/日以上で血管拡張による四肢の発赤がみられたが、毒性学的意義は乏しいとされている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について1000 µg/kg/日、胚・胎児発生について30 µg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラットに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、30、225 及び 1000 µg/kg/日を妊娠6日から17日まで皮下投与した試験で、母動物の生殖能並びに胚・胎児に本薬投与による影響は認められなかった。なお、30 µg/kg/日以上で血管拡張による四肢の発赤がみられたが、毒性学的意義は乏しいとされている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胚・胎児発生について、1000 µg/kg/日と判断されている。

③ ウサギにおける試験 (参考資料：4.2.3.5.2.6)

妊娠ウサギに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、3、10、30 及び 100 µg/kg/日を妊娠7日から19日まで皮下投与した試験で、母動物では3 µg/kg/日以上で耳介血管拡張、体重減少、30 µg/kg/日以上で摂餌量の減少、糞便の減少、無排尿がみられ、100 µg/kg/日では膣肛門周囲の汚れや刺激に対する反応性の増加に加えて、妊娠16日及び18日に各1/5例が死亡したことから、残りの動物が妊娠18日に安楽死された。なお、非妊娠動物を用いた予備試験(参考資料：4.2.3.5.2.5)では顕著な毒性兆候が認められなかったことから、妊娠によって本薬の毒性が増強されることが示された。また、3 µg/kg/日以上では胚毒性を示唆するトレイ上の赤色物がみられ、胎児の観察では3 µg/kg/日の1/5例及び10 µg/kg/日以上全例の母動物で全胚吸収、3 µg/kg/日では生存胎児数の減少や胚・胎児死亡率の増加も認められた。外形及び骨格検査が可能であった3 µg/kg/日の胎児では、臍帯捻転(1/14例)、頸椎椎弓欠損(1/13例)及び切歯欠損(2/13例)が認められた。本試験の無毒性量は求められなかった。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラットに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、30、225 及び 1000 µg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 20 日まで皮下投与した試験で、母動物では 30 µg/kg/日以上で血管拡張による四肢の発赤又は熱感がみられた。F₁ 出生児では、1000 µg/kg/日で生後 14 日の体重の低値、225 µg/kg/日以上で離乳後の体重増加抑制がみられ、さらに 1000 µg/kg/日の雌ではその後の妊娠及び授乳期間を通じて体重の低値が認められた。このほか、1000 µg/kg/日では 23 及び 60 日齢時での自発運動量の低下がみられた。なお、雄の 1000 µg/kg/日で陰茎亀頭の包皮分離の遅延がみられたが、体重増加抑制に伴う変化と考えられ、母動物での症状とともに毒性学的意義は乏しいとされている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 1000 µg/kg/日、F₁ 出生児について 30 µg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については、反復投与試験において評価がなされ、いずれの試験においても投与部位での刺激性は示されなかった。

(7) その他の毒性試験 (腎病変に関する検討)

サルにおける反復投与毒性試験 (4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.4) において、腎臓の髄質間質の拡張を特徴とする組織学的変化が認められたことから、その再現性や腎機能への影響、及び回復性を検討する目的で追加試験が実施され、腎病変には高カルシウム血症が関連する可能性が示唆されるとともに、その回復性が示された。

1) サルにおける 4 ヶ月間投与及び 3 ヶ月間回復性試験 (4.2.3.7.7.1)

雌性カニクイザルに本薬0(マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液、4 例)及び 40 µg/kg/日 (8 例) を 4 ヶ月間皮下投与し、投与終了時に対照群の 2 例、40 µg/kg/日群の 5 例を剖検し、残りの動物を 3 ヶ月間休薬した試験で、投与約 2 ヶ月後に 40 µg/kg/日群の 1 例で血清総カルシウム、尿素窒素及びクレアチニンの上昇、低張尿や多尿、脱水等の腎不全様の症状が観察されたが、83 日目以降に休薬したところ、症状の回復がみられた。この個体以外の動物では腎機能に対する明らかかな影響は認められなかった。病理組織学的検査においては、投与期間終了時に 40 µg/kg/日で腎臓の髄質間質の拡張及び多巣性亜急性炎症、並びに多巣性石灰沈着がみられ、特に病変が重篤であった 2 例では顕著な高カルシウム血症が認められた。また、髄質間質の拡張は主に外帯で生じ、間質を拡張させている好塩基性物質は組織化学的に酸性ムコ多糖であることが示された。なお、休薬期間後には病変の程度は軽減したことから、これらの変化は回復性を示すと考えられている。

2) OVX サルにおける最長 18 ヶ月間投与時の腎臓の病理組織学的検討 (参考資料 : 4.2.3.7.7.2)

効力を裏付ける試験として実施された、OVX カニクイザル (9~10 歳) に本薬0 (マンニトール含有 20 mM リン酸緩衝生理食塩液)、1 及び 5 µg/kg/日を 18 ヶ月間皮下投与、あるいは 1 及び 5 µg/kg/日を 12 ヶ月間皮下投与し、さらに 6 ヶ月間休薬した試験 (4.2.1.1.5) において、腎臓の病理組織学的検査を行ったところ、いずれの動物にも異常は認められなかった。本試験に供した飼料に含まれるカルシウム量 (約 90 mg/kg 体重) はサルの毒性試験で用いた飼料 (推定 330~550 mg/kg 体重)

よりも少ないことから、飼料からのカルシウム摂取量が腎病変に関連している可能性がある」と推察されている。

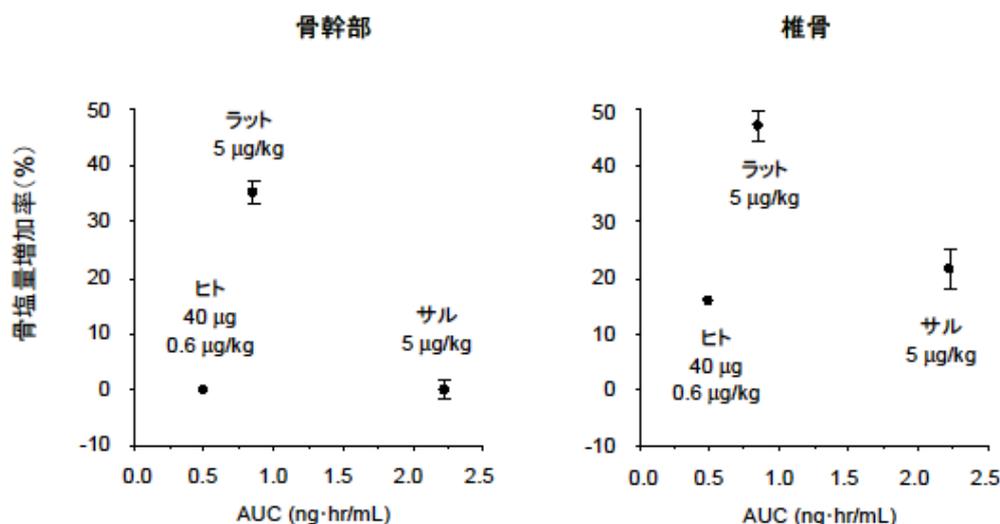
<審査の概略>

(1) がん原性について

1) 骨肉腫に関する考察について

機構は、がん原性試験で認められたラットの骨肉腫について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH は受容体を介して骨芽細胞に直接作用し、前駆細胞の分化を刺激する等の影響を及ぼすことから (Dempster DW, *et al.*, *Endocr Rev*, 1993; 14: 690-709)、ラットがん原性試験で認められた骨腫瘍は、本薬の骨芽細胞への作用に伴う骨組織の反応が長期間継続したことによって生じたものと考えられ、さらに、本薬によるラット、サル及びヒトでの骨量の増加を比較すると、ラットの骨に対する本薬の作用はヒトやサルに比して明らかに強く発現することが示された (図 1)。



ラット : 5 µg/kg/日を2年間投与 (n=27~29、平均値 ± 標準誤差、4.2.3.4.1.1)
 サル : 5 µg/kg/日を18ヵ月間投与 (n=22、平均値 ± 標準誤差、4.2.1.1.5)
 ヒト : 閉経後骨粗鬆症患者に40 µgを19ヵ月間 (中央値) 投与 (骨幹部のプラセボ群はn=154、40 µg群はn=145、椎骨のプラセボ群はn=504、40 µg群はn=497、平均値のみ : GHAC試験)

図 1 皮質骨 (骨幹部) 及び海綿骨 (椎骨) における AUC と骨塩量増加率との関係

ラットのこの高い感受性は皮質骨の構造によるものとされており (Kimmel DB, In *Osteoporosis*, Marcus R, *et al.* eds., Academic Press, San Diego, 1996; 671-690)、ラットでは皮質骨内にハバース系がなく、骨単位 (ハバース層板) のリモデリングを介した皮質骨の置換を生じないために、PTH の刺激によって海綿骨表面に加えて皮質骨内面及び骨膜表面にも新生骨を広範に被覆すると考えられるが (Dempster DW, *et al.*, *Endocr Rev*, 1993; 14: 690-709、Qi H, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1995; 10: 948-955)、ヒトやサルでは皮質骨において骨単位でリモデリングを生じるために、PTH によって骨代謝回転が刺激された場合には古い骨組織が新しい骨組織に置換され、皮質骨の骨量は顕著には増加しないとされる。また、ラットの骨格はほぼ生涯にわたって長軸方向の成長が継続するが (Kimmel DB, In *Osteoporosis*, Marcus R, *et al.* eds., Academic Press, San Diego, 1996; 671-690)、ヒト骨格の長軸方向の成長は骨端線の閉鎖により終了すること (Compston JE, *Physiol Rev*, 2001; 84:

419-447)、さらに、骨代謝回転がヒト(閉経後女性)では1.4~1.6周期/年(Recker RR, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1988; 3: 133-144, Eriksen EF, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1990; 5: 311-319, Kimmel DB *et al.*, *Bone Miner*, 1990; 11: 217-235)であるのに対して、ラット(3~16ヵ月齢)では11.8~36.5周期/年(Li XJ, *et al.*, *Cell Mater Suppl*, 1991; 1: 25-35)と高骨代謝回転であること等、ラットとヒトでは骨の生理が大きく異なっている。これらの違いからラットにおいては本薬の薬理作用が強く発現し、骨腫瘍を生じたものと推察される。また、ラットにおける追加がん原性試験の結果から、本薬投与による骨腫瘍の発生は投与期間に依存することが示されたが、ラットとヒトあるいはサルにおける骨代謝回転の違いを考慮した上で投与期間の比較を行うと、ラットに臨床用量の約2.4倍(AUC比)を曝露した場合に骨腫瘍を生じない投与期間(20ヵ月)の骨代謝回転数は約20周期であり(11.8周期/年として算出)、これを閉経後女性に置き換えると約12年間を超える期間に相当する。さらに、骨の増殖性病変が認められなかったOVXサル(骨代謝回転速度は7.2周期/年:4.2.1.1.5)における18ヵ月間投与試験での骨代謝回転数(10.8周期)は約7年間に相当すると考えられた。なお、臨床においては、本薬の投与期間に上限(18ヵ月)を設けるとともに、骨肉腫のリスクの高い患者集団や骨端線が閉鎖していない小児及び若年成人への投与を禁忌とする予定であり、投与対象を適切に選択する限り、骨肉腫の発生リスクが増大するものではないと考える。

2) 発がんの閾値について

機構は、本薬は非遺伝毒性発がん物質に相当することから、がん原性のリスク評価では発がんの閾値を明らかにすることが重要と考えるが、標準的ながん原性試験において非発がん量が求められていないことについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与によってラットでは骨量が顕著に増加し(前述)、がん原性試験で認められた骨の増殖性変化は骨量増加に関連すると考えられ、さらに、ラットの6週間投与試験、6ヵ月間投与試験及びがん原性試験での骨形成亢進作用は投与量(曝露量)及び投与期間に応じて変化することが示されたことから、腫瘍発生における投与期間の情報がヒトでの反応を予測する上で重要であると判断し、がん原性に関する追加試験は非発がん量を求めずに投与期間に注目した試験デザインとした。追加試験においては、本薬による発がんには投与量だけでなく投与期間も重要な因子であることが示され、臨床曝露量の2.4倍相当(AUC比)の用量を20ヵ月間(ラットの寿命の約7割に相当)投与した場合に腫瘍の発生は認められなかったことから、これを投与量と投与期間に基づく発がんの閾値とすると、ヒトで予定している用量及び投与期間の上限の範囲内の投与では骨肉腫の発生リスクが実質的に増大するものではないと考える。

3) 閉経前女性に対するリスクについて

機構は、閉経後女性についてはラットとの骨代謝回転の違いやOVXサルでの長期投与試験成績から骨腫瘍発生に対するリスクが小さいと判断されているが、閉経前女性での骨代謝は閉経後女性とは異なると考えられることから、閉経前女性に対するリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の閉経前女性への投与はステロイド性骨粗鬆症患者に限定することを想定しており、閉経前女性患者における骨腫瘍の発生リスクを評価する上では、閉経前女性及びステロイド性骨粗鬆症患者における骨代謝回転、骨肉腫の疫学調査、並びにがん原性試験での投与開始週齢の腫瘍発生への影響に関する知見が重要と考えられた。エストロゲンレベルが高い閉経前女性の骨代謝回転は閉経後女性よりも低いとされ(Hauschka PV, *et al.*, *Physiol Rev*, 1989;

69: 990-1047、Garnero P, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 337-349、Ravn P, *et al.*, *Bone*, 1996; 19: 291-298、Recker R, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2004; 19: 1628-1633)、また、ステロイド性骨粗鬆症患者での骨代謝回転も低下していることから(Dempster DW, *et al.*, *Calcif Tissue Int*, 1983; 35: 410-417、Dempster DW, *J Bone Miner Res*, 1989; 4: 137-141、Doga M, *et al.*, *J Endocrinol Invest*, 2008; 31: Suppl-7. 53-58、Minisola S, *et al.*, *J Endocrinol Invest*, 2008; 31: Suppl-7. 28-32、Silverman SL & Lane NE, *Curr Osteoporos Rep*, 2009; 7: 23-26)、ステロイド性骨粗鬆症を有する閉経前女性患者の骨代謝回転が閉経後女性を上回る可能性は低いと考えられた。さらに、骨肉腫発生の疫学調査(Mirabello L, *et al.*, *Cancer*, 2009; 115: 1531-1543)から、閉経前成人女性を含む年齢層での骨肉腫発生頻度は他の年齢層に比べて低いことが示されており、ラットがん原性追加試験では若齢時に本薬投与を開始しても骨腫瘍が発生しやすいとの結果は得られなかったことから、閉経前女性患者において、骨肉腫の発生リスクが増大するものではないと考える。

(2) 生殖発生毒性について

1) 胎児の骨格所見について

機構は、マウスにおける胚・胎児発生に関する試験で認められた骨格所見と本薬投与との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験で認められた胎児の骨格所見は、いずれも比較的重篤でないと考えられる所見であり、その発生頻度には対照群と比べて有意差がみられず、背景データの範囲内の発現頻度であるか、あるいは対照群と高用量群の発現頻度の差がごくわずかであったことから、本薬投与による影響ではないと考えるが、本薬が胎盤を通過する可能性や母体で生じた血中カルシウムの変動等が間接的に胎児へ影響を及ぼす可能性も想定され、本薬投与との関連性を必ずしも否定できないと考える。以上を踏まえ、添付文書において骨格所見について注意喚起する。

2) 妊娠に及ぼす影響について

機構は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験で認められた母体に対する影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。妊娠ウサギにおいては、非妊娠ウサギで毒性兆候が認められなかった用量で重篤な影響がみられ、妊娠及び非妊娠ウサギでの血中カルシウムイオンの測定結果から、妊娠ウサギでは血中カルシウムイオンの上昇が遅延する可能性が示唆された。ウサギではヒトや他のほ乳類よりも血中カルシウムのベースラインがはるかに高く、その恒常性の維持が異なり(Buss SL & Bourdeau JE, *Miner Electrolyte Metab*, 1984; 10: 127-132、Redrobe S, *Semin in Avian and Exot Pet Med*, 2002; 11: 94-101)、さらに、マウスやラットよりも血中カルシウムイオンに及ぼすPTHの作用に感受性が高いと考えられることから、妊娠ウサギにおける毒性発現は体内のカルシウム恒常性の崩壊によるものと推察された。臨床的には、副甲状腺機能亢進症患者の妊婦では過度の妊娠悪阻、尿路結石等の頻度が高く、膵炎、高カルシウム血症性クリーゼ等の致命的な合併症が生じ(Norman J, *et al.*, *Clin Endocrinol*, 2009; 71: 104-109)、また、流産や胎児死亡、胎児発育遅延等が報告されているが(Graham EM, *et al.*, *J Reprod Med*, 1998; 43: 451-454、Schnatz PF & Curry SL, *Obstet Gynecol Surv*, 2002; 57: 365-376)、ヒトで予定している用法・用量においては高カルシウム血症が持続する状態には陥りにくいと考えられ、また、妊婦、妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌とする予定であり、さらに妊娠する可能性のある婦人には、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し、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導することを添付文書で注意喚起することから、ヒトでの安全性上の問題はないと考える。

(3) 腎毒性について

機構は、サルで認められた腎毒性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。サルを用いた反復投与毒性試験では、いずれも腎臓髄質の間質拡張とそれに伴う尿細管の変性が認められた。髄質の間質拡張は好塩基性物質の増加によって生じており、組織化学的な検討（アルシアンブルー染色）から、好塩基性物質はムコ多糖であることが確認された。ムコ多糖は細胞外マトリックスの構成成分であり、腎臓にも豊富に分布し、その高い親水性、水の保持能及び陰性荷電から、尿の濃縮過程に寄与する等の生理的な役割を有すると考えられている（Murata K, In *Glycosaminoglycans and proteoglycans in physiological and pathological processes of body systems*, Varma RS & Varma R eds., Karger, Basel, 1982; 135-150、Knepper MA, *et al.*, *Am J Physiol*, 2003; 284: F433-F446）。また、腎臓におけるムコ多糖は皮質よりも髄質に多く、このようなムコ多糖の組成・分布の違いが、各領域で異なる水分及び電解質輸送機能に関連していることが推察されている（Murata K, *Renal Physiol*, 1979/1980; 2: 346-352）。腎臓では、ムコ多糖の代謝回転が生理的状态で活発に行われており、糸球体毛細血管から排出されたムコ多糖は集合管上皮で再吸収され、その後、髄質間質に移動し、髄質間質の形態的变化を生じると考えられ（Yamaguchi H, *et al.*, *Exp Toxic Pathol*, 1992; 44: 415-420）、本薬投与に伴う遠位尿細管及び集合管におけるカルシウム再吸収の増加により、腎臓の水分コントロールに関わる生理的な反応として、髄質におけるムコ多糖の産生、分解、除去のバランスが変化し、その結果、髄質の間質にムコ多糖が沈着して拡張したものと考えられた。変化の程度はサルにおける3ヵ月間投与試験（4.2.3.2.3）及び1年間投与試験（4.2.3.2.4）での2 µg/kg/日投与（推定曝露量はAUC比で臨床曝露量の約2.2倍）では軽微であり、変化が認められた部位に隣接する尿細管自体には異常は認められなかったことから、適応性の反応であり毒性学的意義は低いと判断したが、より高用量においては間質の拡張が顕著となり、集合管及び遠位尿細管の病変を伴う個体も認められたことから毒性変化と判断した。ヒトにおいても、腎髄質間質のムコ多糖が加齢等の生理的条件に伴って変化することが報告されており（Inoue G, *et al.*, *Gerontologia*, 1973; 19: 73-78）、同様の変化が生じる可能性は否定できないが、これらの変化はその重症度が高カルシウム血症の程度と相関することが示唆されていることから、カルシウムの持続的な上昇が病変を重篤化させる一因であると考えられた。なお、国内外の臨床試験においては、本薬投与後に認められた血清カルシウムの増加は一過性であり、さらに高カルシウム血症の発現は低頻度であったことから、サルで認められた腎臓の変化がヒトにおいて重大な問題となる可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的観点から以上の回答は了承できるが、骨肉腫の発生リスクについては、臨床的観点からさらに検討する必要があると考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（4）安全性について、（6）用法・用量について」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発においては、凍結乾燥バイアル製剤及びカートリッジ製剤（250 及び 500 µg/mL）が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は表 2 のとおりであった。なお、国内申請製剤はカートリッジ製剤（250 µg/mL）及び本カートリッジとペン型注入器を組み合わせた使い捨てキット製剤である。

表 2 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

開発の相	凍結乾燥バイアル製剤	カートリッジ製剤
第 I 相	GHAD、GHBI、GHAE 試験	GHCO、GHBO、GHBO (2)、GHBI、GHAW、GHBC、GHRB、GHBA 試験
第 II 相	—	GHCS 試験
第 III 相	—	GHDB、GHAC、GHAJ 試験
第 III/IV 相	—	GHCA 試験
第 IV 相	—	GHBM 試験

ヒト血清中の本剤の定量には免疫放射定量分析法が用いられ、定量下限は 50 pg/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外臨床試験（GHBI 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験（GHAK、GHAN、GHAS、GHAT、GHBF 及び GHCE 試験）の成績が提出された。以下に GHBI 試験の成績を記述する。

絶対的バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1.1：GHBI 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康高齢男女を対象に、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討することを主目的として、プラセボ対照単盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 もしくは 40 µg を単回皮下投与又は本剤 17.54 µg を静脈内投与とされたが、本剤 40 µg 皮下投与期に本剤 80 µg を誤投与していたことが明らかとなったため、本剤 40 µg 単回皮下投与期が追加された。また、1 回目投与 2 週間前から 4 回目投与終了まで、及び 5 回目投与 2 週間前から投与終了まで、カルシウム（1000 mg/日）及びビタミン D（500 IU/日）が 1 日 2 回経口投与された。

治験薬が投与された 22 例²¹全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤 20 µg 皮下投与時の C_{max} （平均値（変動係数）、以下同様）は 151.0 pg/mL（37.7%）、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 165.3 pg·hr/mL（40.9%）及び 322.0 pg·hr/mL（41.3%）、静脈内投与時の CL は 90.3 L/hr（24.0%）、V は 18.2 L（32.9%）であった。本剤 20 µg 皮下投与時の AUC_{0-t} は男性で 143.2 pg·hr/mL（46.5%）、女性で 187.4 pg·hr/mL（34.2%）、静脈内投与時の AUC_{0-t} は男性で 164.3 pg·hr/mL（19.3%）、女性で 223.1 pg·hr/mL（20.0%）であり、女性は男性に比べて高値であった。1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを仮定した母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）の結果、絶対的バイオアベイラビリティは 95%（17%）と推定された。

薬力学について、プラセボ及び本剤皮下投与時（プラセボ、20、40、80 µg の順）における投与前値からの血清中総カルシウム濃度の最大変化量（幾何平均値）は、0.072、0.068、0.108 及び 0.095 mM であった。本剤皮下投与後ではプラセボ投与後と比較して、尿中カルシウム排泄速度及び血清中リン濃度が低下し、尿中リン排泄速度が上昇した。

安全性について、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤皮下投与時（20、40、80 µg の順）及び静脈内投与時に 5 例 8 件、7 例 14 件、18 例 51 件及び 14 例 25 件認められ、最も高頻度に発現した事象は頭痛であった。本剤 80 µg 投与後 1 例に発現した体位性低血圧は高度の事象であった。

²¹ 追加された本剤 40 µg 単回皮下投与期に参加した被験者は 16 例

プラセボ及び本剤皮下投与時（プラセボ、20、40、80 µg の順）における投与前値からの脈拍数変化量（平均値）は、男性で-4.8、-2.8、1.0及び6.1 bpm、女性で-3.7、-1.5、-1.3及び7.8 bpmであった。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

<審査の概略>

絶対的バイオアベイラビリティについて

本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、GHBI試験のPPK解析結果に基づき95%であるとの申請者の説明について、機構は、モデルに依存しない解析法により算出した値も提示するとともに、種差（ラット：55～61%、サル：33～39%）の原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を静脈内投与したときの消失半減期は約5分と非常に短いため、消失相で多くの採血が必要なノンコンパートメント法による解析は困難であり、さらに、低濃度の測定ができなかったため消失相を評価できず、精度が高い薬物動態パラメータが得られなかった可能性が考えられたことから、ノンコンパートメント法により得られた薬物動態パラメータを用いて絶対的バイオアベイラビリティの検討を行うことは適切ではないと考えた。一方、PPK解析の手法を用いて、異なる用量のデータも一括して解析することにより、低用量の皮下投与時における定量下限値未満のデータを補完できたことから、精度良く絶対的バイオアベイラビリティを推定できたと考える。なお、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティに種差が存在する原因として、本薬を分解するペプチダーゼ等の酵素活性に種差が存在する可能性が考えられるが、原因を説明し得る試験を行っていないため詳細は不明である。

機構は、消失相における血中濃度の多くが定量下限値未満である場合、正確な絶対的バイオアベイラビリティを算出することは困難であり、PPK解析による推定値は絶対的バイオアベイラビリティを過大評価している可能性を否定できないと考える。本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティについては、算出方法も含めた情報提供を考慮するとともに種差についても継続して検討することが望ましいと考えるが、本薬の消失半減期が短いこと、並びに提出された臨床試験における有効性及び安全性に関する成績を踏まえ、申請者の説明については了承できるものと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外臨床試験（GHCO、GHAD、GHBO、GHBO（2）、GHAW、GHBC、GHAE、GHBA、GHBR試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験（GHAB、GHAM試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験

1) 健康成人における薬物動態及び薬力学

① 第I相単回投与試験（5.3.3.1.1：GHCO試験<20■■年■■月～■■月>）

健康高齢日本人女性及び外国人女性を対象に、本剤単回皮下投与時の日本人女性における安全性及び忍容性を検討することを主目的として、無作為化プラセボ対照単盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、各被験者に1週間の間隔でプラセボ、本剤10 µg（日本人のみ）、20 µg及び60 µgを単回並びに40 µgを2回皮下投与とされた。また、初回投与2週間前から最終投与終了までカルシウム（1000 mg/日）及びビタミンD（400 IU/日）が1日2回経口投与された。

治験薬が投与された33例全例（日本人18例、外国人15例）が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本剤皮下投与時の薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。日本人及び外国人のいずれにおいてもC_{max}は用量に比例して上昇し、AUC_{0-t}は用量比以上に上昇した。20 µg皮下投与時のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均比（日本人/外国人）とその90%信頼区間は、1.37 [1.10, 1.71]及び1.69 [1.28, 2.22]であり、体重補正すると1.04 [0.85, 1.27]及び1.28 [0.99, 1.65]であった。

表3 本剤皮下投与時の薬物動態パラメータ

用量	t _{max} (hr)		C _{max} (pg/mL)		AUC _{0-t} (pg·hr/mL)		CL/F (L/hr)		V _z /F (L)		t _{1/2} (hr)	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
10 µg	0.25 (0.25 ~0.75)	—	119 (43.2)	—	71.8 (76.5)	—	59.7 (30.3)	—	47.5 (48.9)	—	0.551 (0.369 ~1.21)	—
20 µg	0.25 (0.25 ~0.75)	0.25 (0.25 ~0.75)	227 (35.7)	166 (41.3)	222 (53.0)	131 (44.9)	64.5 (38.4)	101 (40.3)	66.0 (37.9)	96.6 (53.9)	0.708 (0.479 ~1.21)	0.663 (0.317 ~2.24)
40 µg	0.25 (0.25 ~1.00)	0.25 (0.25 ~0.50)	447 (33.2)	333 (42.5)	460 (35.7)	321 (35.7)	69.3 (37.5)	97.8 (34.1)	72.7 (45.0)	104 (45.3)	0.727 (0.38 ~1.75)	0.735 (0.282 ~1.65)
60 µg	0.25 (0.25 ~0.50)	0.25 (0.25 ~0.50)	671 (38.0)	533 (31.6)	729 (34.3)	552 (37.1)	66.8 (33.3)	81.9 (36.3)	77.7 (45.7)	107 (38.9)	0.806 (0.484 ~1.36)	0.906 (0.501 ~2.11)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（範囲）、t_{1/2}は幾何平均値（範囲）

CL/F：見かけの血清クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

安全性について、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、日本人で本剤皮下投与時（10、20、40（1回目）、40（2回目）、60 µgの順）に3例3件、3例3件、10例10件、7例9件及び13例13件、外国人で本剤皮下投与時（20、40（1回目）、40（2回目）、60 µgの順）に8例9件、18例²²20件、11例11件及び20例²²21件認められ、用量の増加に伴い発現頻度が上昇傾向を示した。最も高頻度に発現した事象は頭痛であった。起立性低血圧が日本人2例に4件、外国人2例に2件発現した。日本人及び外国人のいずれにおいても、本剤皮下投与後ではプラセボ投与後と比較して仰臥位及び立位脈拍数並びに血清中総カルシウム濃度が上昇し、血清中リン濃度が低下した。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

② カルシウム恒常性に対する影響評価試験（5.3.3.1.3：GHAD試験<19■■年■■月〜■■月>）

外国人健康閉経後女性を対象に、本剤及び経口ビタミンD併用時の高カルシウム血症及び高カルシウム尿症を引き起こさないカルシウム摂取量を検討することを主目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第2日目～第29日目にカルシウムを450、900、1200、1500又は1700 mg/日経口摂取、第15日目及び第29日目に⁴⁵Caを経口投与、第2日目～第29日目にビタミンDを400 IU/日経口投与（カルシウム900 mg/日群を除く）、第16日目～第29日目に本剤を1日1回40 µg皮下投与とされた。

²² 有害事象毎に例数をカウントしている

治験薬が投与された 23 例（カルシウム 450 mg/日群 6 例、900 mg/日群 4 例、1200 mg/日群 6 例、1500 mg/日群 2 例、1700 mg/日 5 例）²³全例が薬力学²⁴及び安全性解析対象とされ、このうち薬物動態解析用採血が実施された 18 例²⁵が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、カルシウム摂取量による差はみられず、投与 1 回目（n=18）及び 14 回目（n=16）の C_{max}（平均値（変動係数）、以下同様）は、479 pg/mL（35 %）及び 438 pg/mL（31 %）、AUC_{0-2.5 h}は、802 pg·hr/mL（27 %）及び 767 pg·hr/mL（29 %）であり、t_{max}は 0.67～1.52 時間であった。

薬力学について、血清中カルシウムイオン及び総カルシウム濃度は表 4 のとおりであり、本剤投与により上昇した。カルシウム摂取量にかかわらず、本剤投与により 24 時間尿中カルシウム排泄量及び腸管からのカルシウム吸収量が増加し、血清中 1,25-(OH)₂ ビタミン D 濃度が上昇した。本剤投与により血清中リン及びマグネシウム濃度が低下した。

表 4 血清中カルシウムイオン及び総カルシウム濃度の AUC_{0-8 h}

カルシウム 摂取量	血清中カルシウムイオン			血清中総カルシウム		
	本剤投与前日	本剤投与 1 回目	本剤投与 14 回目	本剤投与前日	本剤投与 1 回目	本剤投与 14 回目
450 mg/日	9.76 (3.24)	10.34 (3.47)	11.23 (4.01)	18.05 (4.76)	19.13 (5.00)	20.33 (5.26)
900 mg/日	9.61 (2.63)	10.09 (3.79)	10.26 (2.99)	18.77 (2.68)	19.40 (2.81)	19.84 (1.61)
1200 mg/日	9.69 (3.53)	9.88 (3.89)	10.17 (3.44)	18.92 (3.34)	19.32 (3.83)	19.85 (2.58)
1500 mg/日	9.91, 9.48	10.35, 9.88	—	18.79, 18.46	19.71, 18.99	—
1700 mg/日	10.42 (3.68)	10.77 (3.69)	10.99 (4.31)	19.03 (4.19)	19.43 (4.20)	19.77 (4.05)

単位：mM·hr、平均値（変動係数%）、1500 mg/日は 2 例の値

安全性について、有害事象は 21 例 85 件認められ、最も高頻度に発現した事象は頭痛であった。起立性低血圧が 2 例に発現した。臨床的に問題となる高カルシウム血症²⁶及び高カルシウム尿症は認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 心筋伝導及び再分極に対する影響評価試験（5.3.3.1.4：GHBO 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人男女を対象に、本剤投与時の心筋伝導及び再分極への影響を検討することを主目的として、無作為化プラセボ対照単盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、1 期目及び 2 期目に、プラセボ又は本剤 20 µg を単回皮下投与とされた。

治験薬が投与された 49 例全例が薬力学及び安全性解析対象²⁷とされた。

薬力学について、血清中総カルシウム濃度の AUC_{0-24 h}（平均値±標準偏差）はプラセボ投与時で 54.1±1.51 mM·hr、本剤投与時で 54.6±1.53 mM·hr であった。

²³ ①カルシウム 900 及び 1200 mg/日群、②450 mg/日群、③1500 及び 1700 mg/日群の順に試験が実施された

²⁴ カルシウム 1500 mg/日群の 2 例は第 23 日目に脱落したため、第 29 日目の薬力学データはない

²⁵ カルシウム 1500 mg/日群の 2 例は第 23 日目に脱落したため、第 29 日目の薬物動態データはない

²⁶ 当初、高カルシウム血症は「血清中カルシウムイオン濃度が 1.36 mM より高値である場合」と定義されており、カルシウム 900 及び 1200 mg/日群では高カルシウム血症は認められなかった。カルシウム 450 mg/日群の本剤 1 回目投与後においても、高カルシウム血症は認められなかったが、14 回目の本剤投与前の血清中カルシウムイオン濃度が高値であったため、上昇の程度は本剤 1 回目投与後と同程度であったものの、最高値がすべての被験者において 1.36 mM を超えた。このため、治験責任医師及び Lilly Clinical Laboratory Medicine group の代表者により協議が行われ、投与前の血清中カルシウムイオン濃度が高値を示した原因は明らかではないものの、artificial であると結論し、高カルシウム血症の定義が「血清中総カルシウム濃度が 11.5 mg/dL より高値であり、ベースラインから少なくとも 1.0 mg/dL 上昇した場合」に変更された。

²⁷ 本試験において、本薬の血清中濃度の多くが定量下限値未満であり、また、数例の被験者において予測外の血清中濃度の経時的変化がみられたため、薬物動態解析は実施されなかった（「④心筋伝導及び再分極に対する影響評価追加試験」の項を参照）。

心電図に関連するパラメータの経時的変化は、表 5 のとおりであった。

表 5 心電図に関連するパラメータの経時的変化

測定時期	QT 間隔	QTcF 間隔	QTcB 間隔	RR 間隔
投与後 20 分	-8.30 [-12.30, -4.30]	2.72 [-1.29, 6.72]	8.29 [3.49, 13.08]	-72.16 [-96.63, -47.68]
投与後 50 分	-13.49 [-17.94, -9.04]	-2.48 [-5.86, 0.90]	2.90 [-0.74, 6.54]	-76.24 [-99.52, -52.95]
投与後 3 時間 45 分	-5.60 [-10.03, -1.18]	-1.95 [-5.14, 1.24]	-0.40 [-4.39, 3.60]	-22.30 [-51.14, 6.53]
投与後 5 時間 15 分	-8.52 [-12.99, -4.05]	-5.23 [-8.37, -2.08]	-3.72 [-7.30, -0.15]	-24.49 [-50.52, 1.53]
投与後 24 時間	-6.06 [-12.00, -0.11]	-3.01 [-7.05, 1.02]	-1.75 [-6.31, 2.82]	-13.29 [-43.63, 17.05]

本剤投与時とプラセボ投与時の最小二乗平均値の差（本剤投与時－プラセボ投与時） msec [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は 28 例 72 件認められた。本剤投与後に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現頻度の高かった事象はめまい及び頭痛であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

④ 心筋伝導及び再分極に対する影響評価追加試験（5.3.3.1.5 : GHBO 試験（2） <20 年 月～ 月>）

GHBO 試験に参加した被験者を対象に、本剤投与時の薬物動態を検討することを主目的として、無作為化プラセボ対照単盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、1 期目及び 2 期目に、プラセボ又は本剤 20 µg を単回皮下投与とされた。

治験薬が投与された 12 例全例が薬力学及び安全性解析対象とされ、測定値が不足していた 1 例を除外した 11 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、 t_{max} （平均値（変動係数）、以下同様）は 21.8 分（64.2%）、 C_{max} は 117 pg/mL（38.2%）、 AUC_{0-t} は 106 pg·hr/mL（42.4%）、 $t_{1/2}$ は 86.6 分（44.0%）であった²⁸。

薬力学について、血清中総カルシウム濃度の $AUC_{0-24 h}$ （平均値±標準偏差）はプラセボ投与時で 53.7 ± 1.62 mM·hr、本剤投与時で 54.6 ± 1.58 mM·hr であった。

心電図に関連するパラメータの経時的変化は、表 6 のとおりであった。

表 6 心電図に関連するパラメータの経時的変化

測定時期	QT 間隔	QTcF 間隔	QTcB 間隔	RR 間隔
投与後 20 分	-7.3 [-14.49, -0.10]	-1.34 [-11.45, 8.78]	2.51 [-8.69, 13.72]	-45.88 [-106.45, 14.69]
投与後 50 分	-7.78 [-14.15, -1.41]	-0.34 [-8.18, 7.51]	3.6 [-5.89, 13.08]	-58.01 [-93.57, -22.45]
投与後 3 時間 45 分	-8.69 [-20.31, 2.93]	-3.75 [-14.74, 7.24]	-1.26 [-13.46, 10.95]	-44.53 [-96.03, 6.96]
投与後 5 時間 15 分	-4.06 [-13.98, 5.87]	-4.23 [-13.01, 4.55]	-3.77 [-14.57, 7.03]	5.81 [-51.63, 63.24]
投与後 24 時間	-1.24 [-13.18, 10.70]	0.59 [-6.92, 8.10]	1.95 [-6.83, 10.73]	-17.37 [-98.13, 63.40]

本剤投与時とプラセボ投与時の最小二乗平均値の差（本剤投与時－プラセボ投与時） msec [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は 8 例 16 件認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 骨粗鬆症患者における薬物動態及び薬力学

① 国内第Ⅱ相試験（GHCS 試験）の PPK 解析（5.3.3.5.1 : GHCS_PPK <20 年 月～20 年 月>）

²⁸ 申請者は、定量下限未満の測定値数の全測定値数に対する割合は、GHBO 試験では 69%であったのに対して本試験では 40%であったこと、GHBO 試験及び本試験は同一施設及び同一試験デザインで実施されたこと、GHBO 試験及び本試験では同一ロットの治験薬が使用され、同一検体測定施設で測定されたことを考慮すると、GHBO 試験において本薬の血清中濃度の多くが定量下限未満であり、また、数例の被験者において予測外の血清中濃度の経時的変化がみられた原因は治験薬や被験者によるものではなく、検体の不適切な取り扱いにより本薬が分解したことによるものと結論した。

月>)

GHCS 試験より得られた 293 点の本薬の血清中濃度の測定値を用いて、1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法(ソフトウェア:NONMEM version V、以下同様)による PPK 解析が実施された。解析対象患者は、94 例(本剤 10 µg 群 30 例、20 µg 群 36 例、40 µg 群 28 例)であり、平均年齢は 71.8 歳(最小値~最大値:58~85 歳、以下同様)、平均体重は 48.4 kg (32.5~77.4 kg)、平均クレアチニンクリアランス(以下、「C_{CR}」)は 62.1 mL/min (35.8~111.3 mL/min)²⁹であった。共変量として、本剤の用量、年齢、閉経後経過年数、体重、BMI、体水分量³⁰、飲酒の有無、喫煙の有無、C_{CR}、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、BUN、総ビリルビンをステップワイズ法により検討した結果、体重が見かけの分布容積に対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれ、体重の増加に伴い見かけの分布容積が大きくなると推定された。

② 海外第Ⅲ相試験 (GHAC 試験) の PPK 解析 (5.3.4.2.1 : GHAC_PPK<1996 年 12 月~1999 年 4 月>)

GHAC 試験より得られた 1282 点の本薬の血清中濃度の測定値を用いて、1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法による PPK 解析が実施された。解析対象患者は、360 例(本剤 20 µg 群 182 例、40 µg 群 178 例)であり、平均年齢は 69.4 歳(最小値~最大値:49~85 歳、以下同様)、平均体重は 65.7 kg (40.0~121.0 kg)、平均 C_{CR} は 88.7 mL/min (11.7~196.7 mL/min)³¹であった。共変量として、本剤の用量、投与部位(腹部又は大腿部)、年齢、閉経後経過年数、人種、体重、BMI、体水分量³⁰、飲酒の有無、喫煙の有無、C_{CR}、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、BUN、総ビリルビンをステップワイズ法により検討した結果、本剤の用量がバイオアベイラビリティ、体重及び投与部位が見かけの分布容積に対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれ、本剤 20 µg 投与時と比較して 40 µg 投与時ではバイオアベイラビリティが低下、体重の増加に伴い、また、腹部投与よりも大腿部投与において見かけの分布容積が大きくなると推定された。

③ 海外第Ⅲ相試験 (GHAJ 試験) の PPK 解析 (5.3.3.5.2 : GHAJ_PPK<1997 年 10 月~1999 年 3 月>)

GHAJ 試験より得られた 695 点の本薬の血清中濃度の測定値を用いて、1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法による PPK 解析が実施された。解析対象患者は、251 例(本剤 20 µg 群 125 例、40 µg 群 126 例)であり、平均年齢は 58.5 歳(最小値~最大値:31~84 歳、以下同様)、平均体重は 75.4 kg (48.2~129.5 kg)、平均 C_{CR} は 126.3 mL/min (40.9~310.1 mL/min)³²であった。共変量として、本剤の用量、投与部位(腹部又は大腿部)、年齢、人種、体重、BMI、体水分量³³、飲酒の有無、喫煙の有無、C_{CR}、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、BUN、総ビリルビン、テストステロンをステップワイズ法により検討した結果、C_{CR}が見かけのクリアランス、体重及び投与部位が見かけの分布容積に対す

²⁹ Cockcroft-Gault の式により算出した値

³⁰ 体水分量=-2.097+ [0.1069×身長 (cm)] + [0.2466×体重 (kg)]

³¹ 24 時間蓄尿から算出した値

³² 24 時間蓄尿から算出した値

³³ 体水分量=2.447- [0.09516×年齢 (歳)] + [0.1074×身長 (cm)] + [0.3362×体重 (kg)]

る有意な共変量として最終モデルに組み込まれ、 C_{CR} の低下に伴い見かけのクリアランスが低下、体重の増加にともない、また、腹部投与よりも大腿部投与において見かけの分布容積が大きくなると推定された。

3) 特別な患者集団における薬物動態及び薬力学

① 腎機能障害を有する被験者における薬物動態及び薬力学の検討 (5.3.3.3.1: GHAW 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人男女を対象に、本剤投与による血清中カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度の変化に対する慢性腎障害の影響を検討することを主目的として、無作為化単盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与期 A 及び B に、本剤 40 μg を単回皮下投与及びプラセボ又はフロセミド ($C_{CR} \geq 90 \text{ mL/min} : 20 \text{ mg}$ 、 $55 \sim 75 \text{ mL/min} : 40 \text{ mg}$ 、 $31 \sim 54 \text{ mL/min} : 60 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 30 \text{ mL/min} : 100 \text{ mg}$) を単回静脈内投与とされた。

治験薬が投与された 26 例 (健康被験者³⁴9 例、軽度~中等度腎機能障害を有する被験者³⁵12 例、重度腎機能障害を有する被験者³⁶5 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた³⁷。

薬物動態について、本剤+プラセボ投与では、本剤の C_{max} (平均値 (変動係数) ; 健康被験者、軽度~中等度腎機能障害を有する被験者、重度腎機能障害を有する被験者の順、以下同様) は 241.8 (38.0%)、219.9 (40.5%) 及び 249.2 (25.1%) pg/mL 、 AUC_{0-t} は 358.7 (50.5%)、316.7 (49.2%) 及び 719.9 (87.8%) $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 60.7 (37.1%)、61.6 (58.0%) 及び 87.4 (49.0%) 分、本剤+フロセミド投与では、本剤の C_{max} は 203.8 (37.0%)、237.6 (59.5%) 及び 206.2 (33.0%) pg/mL 、 AUC_{0-t} は 284.7 (35.8%)、337.2 (67.4%) 及び 391.6 (46.3%) $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 75.7 (41.5%)、79.4 (91.4%) 及び 155.0 (54.4%) 分であった。

薬力学について、腎機能障害を有する被験者では健康被験者と比較して、血清中カルシウムイオン濃度、尿中カルシウム排泄速度及び血清中 1,25-(OH)₂ ビタミン D 濃度は低下し、血清中総カルシウム濃度は同程度であった。本剤+フロセミド投与では本剤+プラセボ投与と比較して、血清中総カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄速度は上昇し、血清中カルシウムイオン濃度は同程度であった。

安全性について、有害事象は健康被験者 6 例、軽度~中等度腎機能障害を有する被験者 3 例、重度腎機能障害を有する被験者 1 例に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

② 心不全患者における薬物動態及び薬力学の検討 (5.3.3.3.2: GHBC 試験<20■■年■■月~■■月>)

軽度及び中等度の外国人心不全患者を対象に、血圧及び脈拍数に対する本剤の影響を検討することを主目的として、プラセボ対照単盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 回目投与日にプラセボを単回皮下投与、第 2 回目及び第 3 回目投与日に本剤 20 μg をそれぞれ単回皮下投与とされた。

³⁴ $C_{CR} \geq 90 \text{ mL/min}$

³⁵ $C_{CR} = 31 \sim 75 \text{ mL/min}$

³⁶ $C_{CR} \leq 30 \text{ mL/min}$

³⁷ 1 例が本剤+フロセミド投与後に個人的な理由のため試験を中止し、本剤+プラセボ投与は行われなかった

治験薬が投与された13例（軽度の心不全患者2例、中等度の心不全患者11例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、第3回目投与日の本剤投与後の t_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 33.1 ± 12.8 分、 C_{max} は 118.9 ± 50.0 pg/mL、 AUC_{0-t} は 135.9 ± 47.62 pg·hr/mLであった。

薬力学について、プラセボ投与と比較して本剤投与により血清中総カルシウム濃度が上昇し、最高値はプラセボ投与で2.25 mM、本剤投与で2.34 mMであり、ベースラインからの最大変化量はプラセボ投与で0.05 mM、本剤投与で0.12 mMであった。血清中リン濃度もプラセボ投与と比較して本剤投与により上昇した。

安全性について、有害事象が4例に発現したが、いずれも軽度の事象であり、本剤との因果関係は否定された。血圧、脈拍数及び心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 高血圧患者における安全性の検討（5.3.3.4.1：GHAE試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人高血圧女性患者を対象に、本剤投与時の安全性を検討することを主目的として、非無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、 β 受容体遮断薬又はカルシウム拮抗薬を1日1回2週間経口投与し、血圧管理後、 β 受容体遮断薬又はカルシウム拮抗薬及び本剤40 μ gを1日1回2日間又は3日間併用投与³⁸とされた。

治験薬が投与された14例（ β 受容体遮断薬併用5例³⁹、カルシウム拮抗薬併用9例⁴⁰）全例が薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬力学について、本剤投与により血清中総カルシウム濃度が上昇し、 β 受容体遮断薬同時投与では上昇の程度が大きく、最高値は投与5時間後の10.0 mg/dLであった。血清中リン濃度は、本剤投与により低下した。

安全性について、有害事象は10例36件認められ、そのうち25件は本剤初回投与後に発現したが、ほとんどの事象は軽度で、すべて自然回復した。本剤の投与を3回行った1例に3日とも起立性低血圧が発現し、浮動性めまいを伴ったため、症候性低血圧とされた。 β 受容体遮断薬及びカルシウム拮抗薬の時間差投与及び同時投与のいずれにおいても、本剤投与により投与後4時間までの血圧は投与前と比較して低下し、心拍数は上昇した。 β 受容体遮断薬併用時の本剤投与後4時間までの心拍数の上昇の程度は、時間差投与よりも同時投与で小さかった。時間差投与及び同時投与のいずれにおいても、カルシウム拮抗薬併用時の立位収縮期血圧以外の血圧は本剤投与4時間後以降においても投与前と比較して低下し、心拍数は上昇した。死亡、その他の重篤な有害事象及び本剤投与に関連した有害事象による試験中止例は認められなかった。

4) 相互作用試験

① ヒドロクロチアジドとの相互作用試験（5.3.3.4.2：GHBA試験<20■■年■■月～■■月>）

³⁸ 併用投与1日目は本剤投与の4時間後に高血圧治療薬を投与（以下、「時間差投与」）、併用投与2日目は本剤と高血圧治療薬を同時投与（1例は併用投与1日目の高血圧治療薬投与後に一過性の嘔吐が発現したため、時間差投与に変更）とされた。3回目の併用投与が行われたのは3例（併用投与1日目の高血圧治療薬投与後に一過性の嘔吐が発現した1例、併用投与1日目及び2日目に軽度の浮動性めまい及び血圧低下が認められた1例及び併用投与2日目に無症候性の血圧低下及び心拍数の増加が認められた1例）であり、同時投与を再度実施した。

³⁹ 5例ともアテノロールを併用

⁴⁰ 徐放性ニフェジピン併用5例、放出制御性ジルチアゼム塩酸塩併用2例、ニソルジピン併用1例、フェロジピン併用1例

外国人健康高齢男女を対象に、本剤による血清中カルシウム濃度の変化に対するヒドロクロチアジド（以下、「HCTZ」）併用の影響を検討することを主目的として、プラセボ対照単盲検（経口投与に関しては非盲検）試験が実施された。

用法・用量は、第1日目にプラセボ、第2日目及び第3日目に本剤 20 又は 40 µg を1日1回皮下投与、第4日目～第11日目に HCTZ 25 mg を1日1回経口投与、第9日目及び第11日目にプラセボ又は本剤 40 µg を1日1回併用投与とされた。また、第1日目の2週間前から第11日目までカルシウム（1000 mg/日）及びビタミン D（500 IU/日）が1日2回経口投与された。

治験薬が投与された21例全例が安全性解析対象とされ、このうち第1日目のプラセボ投与後、併用禁止薬を服用していたため試験が中止された1例を除外した20例が薬力学解析対象とされた。

薬力学について、血清中総カルシウムの AUC_{0-24h}（平均値（変動係数）、本剤 40 µg 単独投与、プラセボ+HCTZ 併用投与、本剤+HCTZ 併用投与の順、以下同様）は、53.00（12.87 %）、55.03（3.747 %）及び 55.93（4.562 %）mM・hr、尿中カルシウム 24 時間累積排泄量は、4.81（42.05 %）、4.02（43.13 %）及び 4.08（41.77 %）mmol、ベースラインからの血清中インタクト PTH 濃度の最大低下幅は -4.316（-74.904 %）、-3.059（-124.204 %）及び -8.222（-56.978 %）pg/mL であった。血清中リン濃度及び尿中リン 24 時間累積排泄量は、本剤 40 µg 単独投与時と本剤+HCTZ 併用投与時とで同程度であった。

安全性について、本剤との因果関係が否定できない有害事象は本剤単独投与後 24 時間以内では 4 例 5 件、本剤+HCTZ 併用投与後 24 時間以内では 1 例 3 件発現した。プラセボ+HCTZ 併用投与時と本剤+HCTZ 併用投与時とで血圧に差はみられなかったが、脈拍数はプラセボ+HCTZ 併用投与時と比較して本剤+HCTZ 併用投与時で増加した。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

② ジゴキシンの相互作用試験（5.3.3.4.3：GHBR 試験<20■■年■■月～■■月>）

外国人健康男女を対象に、ジゴキシンの薬力学に及ぼす本剤の影響を検討することを主目的として、無作為化プラセボ対照単盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与日1日目に本剤 20 µg を単回皮下投与、投与日2日目～投与日16日目にジゴキシンの最大 0.5 mg/日を定常状態になるように経口投与、投与日15日目及び投与日16日目にプラセボ又は本剤 20 µg を単回皮下投与とされた。

治験薬が投与された15例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血清中ジゴキシンの濃度は、投与日15日目又は16日目のジゴキシンのプラセボ併用投与前では 0.95±0.16 ng/dL、ジゴキシンの本剤併用投与前では 0.92±0.17 ng/dL であった。

薬力学について、血清中総カルシウム濃度は表7のとおりであった。心電図上の Q 波から心エコーを用いて同時に記録したときの大動脈弁閉鎖までの時間間隔⁴¹（最小二乗平均値、本剤単独投与、ジゴキシンのプラセボ併用投与、ジゴキシンの本剤併用投与の順、以下同様）は、372.8、349.8 及び 348.1 msec、心拍数は 72.6、66.4 及び 68.0 bpm であった。

⁴¹ 心拍数で補正

表 7 血清中総カルシウム濃度

測定時期	投与前値からの変化量 (投与前のみ血清中総カルシウム濃度)		
	本剤単独投与	ジゴキシン+ プラセボ併用投与	ジゴキシン+ 本剤併用投与
投与前	2.299	2.345	2.334
投与後 0.5 時間	0.018	0.017	0.017
投与後 2 時間	0.050	0.000	0.028
投与後 4 時間	0.025	-0.027	0.025
投与後 6 時間	0.030	-0.033	0.030

単位：mM、最小二乗平均値、投与前のみ算術平均値

安全性について、有害事象は本剤単独投与時（投与日 1 日目）に 6 件、ジゴキシン単独投与時（投与日 2 日目～投与日 14 日目）に 23 件、ジゴキシン+プラセボ併用投与時に 2 件、ジゴキシン+本剤併用投与時に 12 件認められた。死亡、その他の重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及びジゴキシン中毒は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、日本人における C_{max} 及び AUC が外国人と比較して高い点について、体重で補正することにより日本人と外国人でほぼ同様となること、及び GHCS、GHAC、GHAJ 試験のそれぞれの PPK 解析結果から、日本人と外国人の体重の違いにより薬物動態に差が認められたと説明している。

機構は、国内外の健康被験者及び患者を対象に実施した試験（GHCO、GHCS、GHAC 及び GHAJ 試験）を併合して解析することが適切か確認した上で PPK 解析を実施し、体重を中心に本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子について検討した上で、体重と本薬の曝露量の関係を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHCO、GHCS、GHAC 及び GHAJ 試験より得られた 738 例 2762 点の本薬の血清中濃度の測定値を用いて、1 次吸収、1 次消失の 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM version VI）による PPK 解析を実施した結果、体重、BUN、年齢及び投与量が有意な共変量として最終モデルに組み込まれ、体重の増加により見かけの分布容積が増加、BUN の上昇により見かけの分布容積が減少、加齢により見かけのクリアランスが低下、本剤 10 及び 20 μg 投与時と比較して本剤 40 μg 投与時のバイオアベイラビリティが低下すると推定された。本解析において、人種を共変量として単独で基本モデルの見かけの分布容積に組み込んだときに有意な影響が認められたものの、他の因子を合わせてモデルに組み込むことにより、人種による影響は有意ではなくなった。同時に組み込んだ因子のうち、人種と交絡する体重をモデルに組み込んだことにより、人種の影響が打ち消されたと考えられた。したがって、以前に実施した GHCS、GHAC、GHAJ 試験それぞれの PPK 解析で得られた結果と同様に、体重は本剤の見かけの分布容積に有意な影響を及ぼす因子と推定され、日本人と外国人との間に認められた薬物動態の差は体重によるものであることが示唆された。

機構は、以下のように考える。日本人と外国人との間に認められた薬物動態の差は体重によるものであるとの申請者の説明は理解する。その一方で、本剤は体重あたりの用量で投与する薬剤ではないこと、GHCO 及び GHBI 試験において本剤の有害事象の発現頻度が用量の増加とともに上昇する傾向が示されていること、ラットがん原性試験において骨肉腫が用量相関的に認められたことを踏まえると、外国人よりも低体重である日本人では本薬の曝露量が上昇した場合の安全性に留意する必要があると考える。この点については臨床の項において引き続き検討したい（「4.臨床に関する

る資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 臨床データパッケージについて」の項を参照)。

(2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害を有する日本人患者に本剤 20 µg を投与したときの曝露量及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHAW 試験において、軽度又は中等度の腎機能障害を有する外国人被験者の曝露量は、腎機能が正常な外国人被験者と同程度であったことから、軽度又は中等度の腎障害を有する日本人患者においても、腎機能が正常な日本人患者と曝露量及び安全性に大きな違いはないと考える。一方、重度の腎機能障害を有する外国人被験者の AUC_{0-t} は、腎機能が正常な外国人被験者の約 1.73 倍であったこと、腎機能が正常な日本人及び外国人被験者の本剤 20 µg 投与時の AUC_{0-t} の幾何平均比 (日本人/外国人) が約 1.69 であったこと (GHCO 試験) から、重度の腎障害を有する日本人患者に本剤 20 µg を投与したときの AUC_{0-t} は、腎機能が正常な日本人患者に約 35 µg 投与時又は腎機能が正常な外国人患者に約 58 µg 投与時の AUC_{0-t} に相当すると考えられる。GHCS 試験において、日本人患者に本剤 10~40 µg を 6 ヶ月まで反復投与したとき、試験を中止した患者の割合及び因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は 40 µg 群において高かったものの、忍容性は概ね良好であり、有害事象の重症度も概ね軽度又は中等度であった。GHCO 試験において、本剤 40 µg 及び 60 µg 投与時には低用量投与時に比べて有害事象の発現件数が多かったものの、重症度はすべて軽度及び中等度であったこと、また、本剤投与後の血清カルシウム濃度の上昇は最大でもプラセボ投与時より 5 %の上昇であり、臨床的に問題とならないと考えられた。以上より、重度の腎機能障害を有する日本人患者に本剤 20 µg を投与したときの本薬血清中濃度は、安全性及び忍容性が確認された本薬血清中濃度の範囲内であると考えられるが、GHAW 試験において腎機能障害により本薬の消失に遅延が認められているため、添付文書において、腎機能障害を有する患者には慎重に投与する必要がある旨を記載することとしている。

機構は、腎は本薬の消失に関与する主な臓器であり、本薬の消失の遅延により本剤投与後の血清カルシウムの上昇が持続し、腎機能がさらに低下する可能性も完全には否定できないこと等、薬物動態及び薬力学的観点から、腎機能障害を有する患者には慎重に投与する必要があると考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照)。

(3) ジギタリス製剤との相互作用について

機構は、国内外の臨床試験成績及び海外市販後報告に基づき、ジギタリス製剤との併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において、ジギタリス製剤を併用した被験者は GHDB 試験の 3 例のみであり、これらの被験者はいずれも本剤 20 µg 群で、1 例がジゴキシン、2 例がメチルジゴキシンを併用していたが、高カルシウム血症及びジギタリス中毒は認められず、ジギタリス製剤併用例が含まれていた海外臨床試験 4 試験 (GHAC、GHJ、GHBM 及び GHCA 試験) においても、ジギタリス中毒は認められなかった。海外市販後の報告においても、ジギタリス製剤と本剤併用時の高カルシウム血症が原因であるジギタリス中毒症例は報告されていない。以上より、

現時点では安全性に問題はないと考えるが、本剤は一過性の血清カルシウムの上昇を来すことから、添付文書において、海外と同様にジギタリス製剤併用に関する注意喚起を行う。

機構は、本薬は血清カルシウム上昇作用を有することから、治療域の狭いジギタリス製剤との併用時には薬力学的観点から特に注意する必要があると考えるため、添付文書においてジギタリス製剤との併用に関する注意喚起を行うとの申請者の回答を了承するが、製造販売後も引き続きジギタリス製剤との併用時の安全性について情報収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした第Ⅱ相試験（GHCS 試験）、第Ⅲ相試験（GHDB 試験：ブリッジング試験）、日本人及び外国人を対象とした臨床薬理試験（GHCO 試験）、外国人を対象とした臨床薬理試験（GHBO、GHAD、GHAE、GHAW、GHBA、GHBC、GHBI 及び GHBR 試験）、外国人を対象とした第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験（GHAC（ブリッジング対象試験）、GHAJ、GHBM、GHCA 及び GHBJ 試験）の成績が提出された。なお、GHDB 試験については、試験計画時点では 76 週間投与とされていたが、試験実施中に EU（投与期間の上限を 18 ヶ月間として 2003 年 6 月に承認）において投与期間の上限の 24 ヶ月間への延長が 2009 年 2 月に承認されたこと、米国では既に投与期間の上限を 24 ヶ月間として承認されていたことを踏まえ、GHDB 試験の投与期間を 104 週間に延長して 2009 年 9 月に終了した。本審査において機構は、GHDB 試験については審査の過程で提出された 76 週間投与までの成績（承認申請時は 52 週間投与までの成績が提出された）をもとに評価を行った。

(1) 臨床薬理試験

GHCO、GHBO、GHAD、GHAE、GHAW、GHBA、GHBC 及び GHBR 試験の成績については「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要」の項、GHBI 試験の成績については「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項を参照。

(2) 第Ⅱ相試験

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1：GHCS 試験<2005 年 4 月～2006 年 3 月>）

骨折の危険性の高い日本人閉経後骨粗鬆症患者⁴²（目標症例数 160 例、各群 40 例）を対象に、本剤の用量反応関係を検討することを主目的として、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 µg（0.04 mL）、20 µg（0.08 mL）、40 µg（0.16 mL）を自己注射により 1 日 1 回（毎朝同一の時間帯）腹部に皮下投与とされた。なお、注射容量が本剤の投与群間で異なるため本剤群間は非盲検であり、プラセボ群では本剤の各注射容量と同容量のプラセボが投与された。また、基礎治療として、非盲検下でカルシウム（最大 610 mg/日）及びビタミン D（最大 400 IU/日）が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。治験薬の投与期間は 24 週間とされた。

⁴² 主な選択基準：Visit1 において年齢が 55 歳以上で、①～③のいずれかに該当する患者、①腰椎（L2～L4）BMD が若年成人平均値（YAM）の 80 %未満かつ中等度以上の脆弱性椎体骨折を 1 個以上、又は軽度以上の脆弱性椎体骨折を 2 個以上有する、②腰椎（L2～L4）BMD が YAM の 70 %未満かつ年齢が 65 歳以上、③腰椎（L2～L4）BMD が YAM の 60 %未満

無作為割付けされた 159 例中、治験薬の投与を受けなかった 3 例及び重大な GCP 違反のあった（治験薬の誤投与）2 例を除く 154 例（プラセボ群 38 例、10 µg 群 38 例、20 µg 群 39 例、40 µg 群 39 例）が Full analysis set (FAS) とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた DXA 法による最終観察時における腰椎 (L2~L4) BMD 変化率は表 8 のとおりであり、本剤の各群ではプラセボ群に比して有意に大きかった (p<0.001、有意水準 片側 2.5%、Williams の検定)。

表 8 最終観察時におけるベースラインからの腰椎 (L2~L4) BMD 変化率 (FAS)

腰椎 (L2~L4) BMD	プラセボ群 (n=38)	本剤 10 µg 群 (n=38)	本剤 20 µg 群 (n=39)	本剤 40 µg 群 (n=39)
ベースライン (g/cm ²)	0.630±0.078 (n=37 ^{a)})	0.620±0.061 (n=38)	0.627±0.082 (n=39)	0.626±0.075 (n=39)
最終観察時 (g/cm ²)	0.634±0.083 (n=37 ^{a)})	0.652±0.061 (n=37 ^{a)})	0.667±0.088 (n=39)	0.703±0.075 (n=33 ^{a)})
ベースラインからの 変化率 (%)	0.66±2.85 (n=37 ^{a)})	5.80±4.50 (n=37 ^{a)})	6.40±4.76 (n=39)	11.47±5.45 (n=33 ^{a)})
p 値 ^{b)}	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

平均値±標準偏差

- a) ベースライン又はベースライン以降に腰椎 (L2~L4) BMD が測定できなかった症例が FAS から除外されている
b) Williams の検定、有意水準 片側 2.5 %

副次評価項目とされた骨代謝マーカールの変化率は、表 9 のとおりであった。

表 9 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカールの変化率 (FAS)

骨代謝マーカール	投与群	第 4 週	第 12 週	第 24 週
血清 PICP ⁴³	プラセボ群	-5.38±29.25 (n=37)	-18.35±21.80 (n=35)	-14.39±26.02 (n=33)
	本剤 10 µg 群	61.39±60.21 (n=36)	-6.58±33.67 (n=35)	-21.39±39.60 (n=35)
	本剤 20 µg 群	120.06±81.13 (n=38)	18.30±43.32 (n=38)	11.10±57.42 (n=36)
	本剤 40 µg 群	197.48±132.46 (n=35)	108.18±66.77 (n=32)	63.98±77.45 (n=28)
血清 PINP ⁴⁴	プラセボ群	-10.78±16.43 (n=35)	-17.54±19.87 (n=32)	-15.16±25.27 (n=31)
	本剤 10 µg 群	56.98±42.73 (n=36)	34.15±50.57 (n=33)	31.44±64.56 (n=35)
	本剤 20 µg 群	108.89±55.68 (n=36)	97.69±87.75 (n=37)	95.09±119.77 (n=33)
	本剤 40 µg 群	214.53±177.82 (n=30)	223.68±133.98 (n=25)	324.63±239.62 (n=19)
血清 BAP ⁴⁵	プラセボ群	-3.57±11.42 (n=36)	-8.80±15.39 (n=34)	5.59±29.65 (n=33)
	本剤 10 µg 群	1.12±21.77 (n=32)	-7.35±23.82 (n=31)	6.49±45.13 (n=31)
	本剤 20 µg 群	13.50±21.61 (n=35)	16.72±30.97 (n=37)	35.48±48.44 (n=34)
	本剤 40 µg 群	47.21±61.67 (n=31)	61.61±57.70 (n=27)	86.80±74.83 (n=26)
血清 CTX ⁴⁶	プラセボ群	12.46±39.65 (n=36)	3.28±41.10 (n=31)	-13.37±33.79 (n=30)
	本剤 10 µg 群	-0.92±32.85 (n=33)	-1.23±42.83 (n=31)	-8.85±38.32 (n=32)
	本剤 20 µg 群	-1.25±39.69 (n=33)	27.16±62.06 (n=36)	35.87±93.91 (n=29)
	本剤 40 µg 群	35.66±62.02 (n=31)	121.48±84.03 (n=30)	124.53±94.96 (n=26)

平均値±標準偏差%

また、探索的評価項目とされた DXA 法による最終観察時におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4)、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の BMD 変化率は、表 10 のとおりであった。

43 I 型プロコラーゲン-C-プロペプチド

44 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド

45 骨型アルカリホスファターゼ

46 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

表 10 最終観察時におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4)、
大腿骨頸部及び大腿骨近位部の BMD 変化率 (FAS)

投与群	腰椎 (L1~L4)	大腿骨頸部	大腿骨近位部
プラセボ群	0.94±2.75 (n=37)	-0.39±4.70 (n=38)	0.23±3.08 (n=38)
本剤 10 µg 群	5.64±4.42 (n=37)	1.23±4.73 (n=37)	1.71±2.92 (n=37)
本剤 20 µg 群	6.19±4.88 (n=39)	1.83±7.13 (n=38)	1.91±3.60 (n=38)
本剤 40 µg 群	11.88±5.63 (n=33)	2.80±7.73 (n=32)	3.19±5.26 (n=32)

平均値±標準偏差%

ベースライン又はベースライン以降に BMD が測定できなかった症例が FAS から除外されている

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 76.3 % (29/38 例)、本剤 10 µg 群 78.9 % (30/38 例)、20 µg 群 84.6 % (33/39 例)、40 µg 群 82.1 % (32/39 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現頻度はプラセボ群 15.8 % (6/38 例)、本剤 10 µg 群 13.2 % (5/38 例)、20 µg 群 15.4 % (6/39 例)、40 µg 群 41.0 % (16/39 例) であった。いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=38)	本剤 10 µg 群 (n=38)	本剤 20 µg 群 (n=39)	本剤 40 µg 群 (n=39)
鼻咽頭炎	26.3 (10)	18.4 (7)	23.1 (9)	30.8 (12)
悪心	10.5 (4)	5.3 (2)	10.3 (4)	17.9 (7)
頭痛	2.6 (1)	2.6 (1)	2.6 (1)	15.4 (6)
食欲減退	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.3 (4)
下痢	7.9 (3)	7.9 (3)	2.6 (1)	7.7 (3)
胃不快感	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	7.7 (3)
湿疹	2.6 (1)	10.5 (4)	5.1 (2)	5.1 (2)
転倒	2.6 (1)	13.2 (5)	0.0 (0)	5.1 (2)
筋痙縮	0.0 (0)	10.5 (4)	2.6 (1)	5.1 (2)
血中尿酸増加	0.0 (0)	2.6 (1)	7.7 (3)	5.1 (2)
四肢痛	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (3)	5.1 (2)
嘔吐	5.3 (2)	2.6 (1)	5.1 (2)	5.1 (2)
注射部位出血	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	5.1 (2)
接触性皮炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)	5.1 (2)
倦怠感	7.9 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)
そう痒症	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)
上腹部痛	2.6 (1)	2.6 (1)	7.7 (3)	0.0 (0)
浮動性めまい	2.6 (1)	0.0 (0)	7.7 (3)	0.0 (0)
齲歯	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	2.6 (1)
便秘	2.6 (1)	2.6 (1)	5.1 (2)	0.0 (0)
紅斑	2.6 (1)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
歯肉炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
過角化	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
不眠症	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
背部痛	10.5 (4)	10.5 (4)	0.0 (0)	2.6 (1)
胸痛	0.0 (0)	10.5 (4)	0.0 (0)	2.6 (1)
関節捻挫	0.0 (0)	10.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	0.0 (0)	7.9 (3)	2.6 (1)	2.6 (1)
骨関節炎	0.0 (0)	7.9 (3)	2.6 (1)	2.6 (1)
手骨折	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
ほてり	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
回転性めまい	5.3 (2)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)
胃炎	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)
筋骨格硬直	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA ver.9.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 10 µg 群の 1 例 (手骨折)、20 µg 群の 1 例 (一過性脳虚血発作)、40 µg 群の 1 例 (食欲減退) に認められたが、いずれも治験薬との因果

関係は否定された。重篤な有害事象により試験を中止した被験者はなかった。投与中止となった有害事象は、本剤 20 µg 群の 2 例（血中カリウム増加、骨関節炎）、40 µg 群の 4 例（悪心 2 例、呼吸困難、倦怠感）に認められ、骨関節炎以外は副作用とされた。

補正血清カルシウムの推移について、すべての群でベースラインに比べ第 24 週の方が治験薬投与前の補正血清カルシウム（中央値）は高値であった（ベースライン、第 24 週の順にプラセボ群 9.20 mg/dL、9.50 mg/dL、本剤 10 µg 群 9.30 mg/dL、9.65 mg/dL、20 µg 群 9.30 mg/dL、9.70 mg/dL、40 µg 群 9.40 mg/dL、9.70mg/dL）。また、第 24 週において、本剤 20 µg 群及び 40 µg 群では、治験薬投与前に比べ投与後 4～6 時間の方が補正血清カルシウム（中央値）は高値であった（治験薬投与前、投与後 4～6 時間後の順にプラセボ群 9.50 mg/dL、9.40 mg/dL、本剤 10 µg 群 9.65 mg/dL、9.60 mg/dL、20 µg 群 9.70 mg/dL、9.80 mg/dL、40 µg 群 9.70 mg/dL、10.10 mg/dL）。

(3) 第Ⅲ相又は第Ⅳ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : GHDB 試験<2007 年 2 月～2009 年 9 月>ブリッジング試験)

骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者⁴⁷（目標症例数 180 例：プラセボ群 60 例、本剤 20 µg 群 120 例）を対象に、本剤の有効性を検討することを主目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は第 1 期、2 期、3 期で構成され、用法・用量は、第 1 期（二重盲検、52 週間）にプラセボ又は本剤 20 µg を自己注射により 1 日 1 回（毎朝同一の時間帯）腹部に皮下投与、第 2 期（非盲検、24 週間）及び第 3 期（非盲検、28 週間）にはすべての被験者に本剤 20 µg が同様の用法にて皮下投与とされた。また、基礎治療として、試験期間を通じて非盲検下でカルシウム（610 mg/日）及びビタミン D（400 IU/日）が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。なお、本審査においては、第 2 期までの成績（第 1 期と併せ合計 76 週間投与）が提出された。

無作為割付けされた 207 例中、治験薬が投与されなかった 3 例及び重大な GCP 違反のあった（治験薬の誤投与）1 例を除く 203 例（プラセボ群 67 例、本剤 20 µg 群 136 例）が FAS とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。なお、男性はプラセボ群に 5 例、本剤 20 µg 群に 9 例組み入れられた。

有効性について、主要評価項目とされた DXA 法による投与開始 52 週時点におけるベースラインからの腰椎（L2～L4）BMD 変化率は、表 12 のとおりであり、本剤 20 µg 群ではプラセボ群よりも有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、有意水準 両側 5%、2 標本 t 検定）。

表 12 投与開始 52 週時点におけるベースラインからの腰椎（L2～L4）BMD 変化率（FAS）

腰椎（L2～L4）BMD	プラセボ群 (63 例 ^{a)})	本剤 20 µg 群 (131 例 ^{a)})
ベースライン (g/cm ²)	0.631±0.079	0.637±0.069
最終観察時点 (g/cm ²)	0.630±0.079	0.699±0.077
ベースラインからの変化率 (%)	0.04±4.34	9.82±5.36
p 値 ^{b)}	p<0.001	

平均値±標準偏差、Last observation carried forward (LOCF)

a) ベースライン以降に腰椎（L2～L4）BMD が測定できなかった症例が FAS から除外されている

b) 2 標本 t 検定、有意水準 両側 5%

⁴⁷ 主な選択基準：Visit1 において年齢が 55 歳以上で、①～③のいずれかに該当する患者、①腰椎（L2～L4）BMD が YAM の 80% (-1.7 SD) 未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する、②腰椎（L2～L4）BMD が YAM の 70% (-2.6 SD) 未満かつ年齢が 65 歳以上、③腰椎（L2～L4）BMD が YAM の 65% (-3.0 SD) 未満

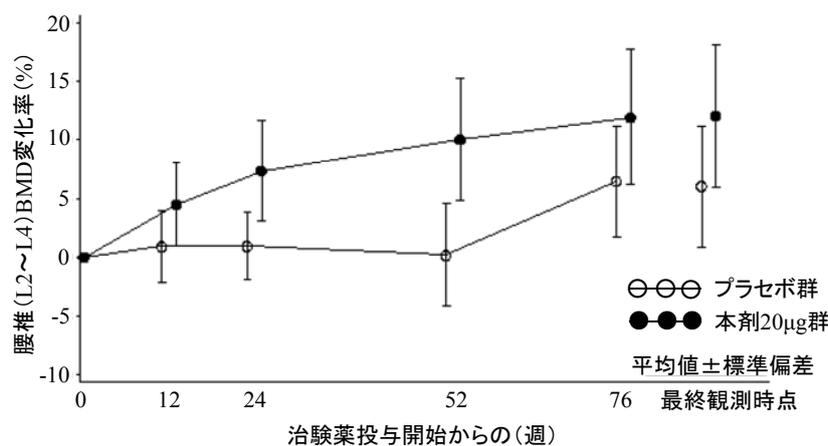
副次評価項目とされた DXA 法による腰椎 (L1~L4)、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の BMD 変化率は表 13、腰椎 (L2~L4) BMD 変化率の推移は、図 2 のとおりであった。

表 13 投与開始 52 週時点及び 76 週時点におけるベースラインからの BMD 変化率 (FAS)

投与群	観察時期	腰椎 (L1~L4)	大腿骨頸部	大腿骨近位部
プラセボ群	52 週	0.23±4.44 (n=60)	0.44±3.97 (n=59)	-0.26±3.42 (n=59)
	76 週 ^{a)}	6.65±4.66 (n=55)	1.17±4.81 (n=54)	1.64±4.63 (n=54)
本剤 20 µg 群	52 週	10.43±5.61 (n=121)	2.01±4.62 (n=120)	2.72±4.04 (n=120)
	76 週	12.24±5.86 (n=113)	2.68±4.45 (n=112)	3.02±3.79 (n=112)

平均値±標準偏差%

a) 第 1 期ではプラセボ、52 週以降 (第 2 期) では本剤 20 µg が投与された



投与群	ベースライン	12 週	24 週	52 週	76 週	第 2 期の最終観測時点
プラセボ群	63 例	63 例	61 例	60 例	55 例	59 例
本剤 20 µg 群	131 例	131 例	127 例	121 例	113 例	118 例

図 2 各観察時期におけるベースラインからの腰椎 (L2~L4) BMD 変化率

また、骨代謝マーカースの変化率の推移は表 14、骨折の発生状況は表 15 のとおりであった。

表 14 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカースの変化率 (FAS)

骨代謝マーカース	投与群	第 4 週	第 24 週	第 52 週	第 76 週
血清 PINP	プラセボ群 ^{a)}	-9.58±14.39 (n=66)	-19.10±29.17 (n=61)	-14.18±29.02 (n=60)	97.28±131.64 (n=55)
	本剤 20 µg 群	90.67±49.85 (n=136)	114.12±112.04 (n=127)	116.11±139.72 (n=121)	115.45±174.07 (n=113)
血清 BAP	プラセボ群 ^{a)}	-9.63±33.62 (n=66)	-28.46±23.81 (n=60)	-32.24±46.95 (n=59)	15.71±64.96 (n=55)
	本剤 20 µg 群	3.74±37.86 (n=135)	-4.60±43.44 (n=127)	-17.69±58.12 (n=120)	17.49±66.40 (n=113)
血清 CTX	プラセボ群 ^{a)}	-2.05±28.17 (n=63)	4.39±37.97 (n=59)	13.50±39.47 (n=58)	86.98±132.81 (n=53)
	本剤 20 µg 群	2.78±40.73 (n=124)	82.27±110.54 (n=119)	84.81±124.23 (n=113)	85.85±137.13 (n=104)

平均値±標準偏差%

a) 第 1 期ではプラセボ、52 週以降 (第 2 期) では本剤 20 µg が投与された

表 15 骨折の発生状況 (FAS)

観察時期	骨折の内容 ^{a)}	プラセボ群 ^{b)} (n=67)		本剤 20 µg 群 (n=136)	
		発生例数 (発生頻度%)	件数	発生例数 (発生頻度%)	件数
12 ヶ月	新規椎体骨折	4 (6.0)	5	5 (3.7)	7
	椎体骨折の悪化	0	0	2 (1.5)	3
	脆弱性非椎体骨折	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
	外傷性非椎体骨折	3 (4.5)	3	2 (1.5)	2
18 ヶ月	新規椎体骨折	5 (7.5)	6	5 (3.7)	7
	椎体骨折の悪化	0	0	2 (1.5)	3
	脆弱性非椎体骨折	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
	外傷性非椎体骨折	3 (4.5)	3	2 (1.5)	2

a) 椎体骨折については X 線写真の読影機関による判定、非椎体骨折については治験担当医師による判定

b) 第 1 期ではプラセボ、12 ヶ月以降 (第 2 期) では本剤 20 µg が投与された

安全性について、12 ヶ月時点 (第 1 期終了時) までの有害事象の発現頻度は、プラセボ群 88.1 % (59/67 例)、本剤 20 µg 群 85.3 % (116/136 例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 7.5 % (5/67 例)、本剤 20 µg 群 12.5 % (17/136 例) であった。18 ヶ月時点 (第 2 期終了時) までの有害事象の発現頻度はプラセボ群 89.6% (60/67 例)、本剤 20 µg 群 90.4 % (123/136 例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 13.4 % (9/67 例)、本剤 20 µg 群 15.4 % (21/136 例) であった。いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象

有害事象名	12 ヶ月時点 (第 1 期)		18 ヶ月時点 (第 1 期及び第 2 期)	
	プラセボ群 (n=67)	本剤 20 µg 群 (n=136)	プラセボ群 ^{a)} (n=67)	本剤 20 µg 群 (n=136)
鼻咽頭炎	40.3 (27)	27.9 (38)	43.3 (29)	33.1 (45)
背部痛	14.9 (10)	12.5 (17)	23.9 (16)	16.2 (22)
転倒、転落	9.0 (6)	6.6 (9)	10.4 (7)	8.1 (11)
注射部位反応	11.9 (8)	3.7 (5)	11.9 (8)	3.7 (5)
湿疹	7.5 (5)	3.7 (5)	7.5 (5)	4.4 (6)
挫傷	6.0 (4)	5.9 (8)	7.5 (5)	8.1 (11)
骨関節炎	6.0 (4)	6.6 (9)	7.5 (5)	7.4 (10)
関節痛	6.0 (4)	5.9 (8)	10.4 (7)	5.9 (8)
季節性アレルギー	6.0 (4)	5.9 (8)	7.5 (5)	5.9 (8)
接触性皮膚炎	6.0 (4)	3.7 (5)	6.0 (4)	5.1 (7)
浮動性めまい	4.5 (3)	5.9 (8)	4.5 (3)	8.1 (11)
頭痛	4.5 (3)	6.6 (9)	6.0 (4)	7.4 (10)
上気道の炎症	4.5 (3)	5.9 (8)	4.5 (3)	6.6 (9)
関節周囲炎	4.5 (3)	2.2 (3)	6.0 (4)	3.7 (5)
便秘	3.0 (2)	7.4 (10)	6.0 (4)	8.1 (11)
膀胱炎	3.0 (2)	5.1 (7)	6.0 (4)	5.1 (7)
不眠症	3.0 (2)	2.2 (3)	3.0 (2)	5.1 (7)
筋挫傷	1.5 (1)	2.9 (4)	1.5 (1)	4.4 (6)
下痢	0.0 (0)	4.4 (6)	6.0 (4)	5.1 (7)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA ver.12.0

a) 第 1 期ではプラセボ、12 ヶ月以降 (第 2 期) では本剤 20 µg が投与された

18 ヶ月時点までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12 ヶ月時点までにプラセボ群で 7 例 (喘息、アナフィラキシー反応、腸炎、大腿骨頸部骨折、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、背部痛、虚血性大腸炎各 1 件)、本剤 20 µg 群 7 例 (頭位性回転性めまい、血圧低下、慢性呼吸不全、肩回旋筋腱板症候群、腹痛、肺腺癌、結腸ポリープ、蜂巣炎、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、乳癌のうち、腹痛/肺腺癌、結腸ポリープ/蜂巣炎/ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症はそれぞれ同一症例) 認められ、血圧低下及び乳癌については本剤との因果関係を否定できないとされた。これらのうち、結腸ポリープ/蜂巣炎/ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨

石灰化症、血圧低下、大腿骨頸部骨折、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、肺腺癌、乳癌が認められた症例では試験が中止された。第2期移行後、重篤な有害事象はプラセボ群で2例(肺炎、動脈解離)、本剤20 µg群で3例(回転性めまい、嘔吐、気管支炎(以上3つは同一被験者に発現)、白内障、腸閉塞)認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。これらのうち、動脈解離、腸閉塞が認められた症例では試験が中止された。第1期の治験薬投与中に重篤以外の有害事象により4例が試験を中止した。内訳は、プラセボ群が1例(腎結石症)、本剤20 µg群が3例(上腹部痛、肺線維症、発疹、各1例)であった。第2期においては、本剤20 µg群の3例(肝機能異常1例、体位性めまい2例)が重篤以外の有害事象により試験を中止した。また、第1期完了後、第2期移行前にプラセボ群の1例(背部痛)、本剤20 µg群の1例(腎結石症)が試験を中止した。このうち、腎結石症は副作用とされた。

プラセボ群では、ベースライン及び第52週における治験薬投与前の補正血清カルシウム(中央値)は変化しなかった(いずれも9.00 mg/dL)のに対し、本剤20 µg群では第52週の方がベースラインより高値であった(ベースライン8.90 mg/dL、第52週9.20 mg/dL)。第76週では両群とも9.20 mg/dLであり、いずれもベースラインに比べて高値であった。

試験期間中に抗テリパラチド抗体(以下、「抗体」)陽性となった被験者は、本剤20 µg群の5.9%(8/136例)であった。このうちの6例はベースラインにおいて陽性であり、さらに6例のうちの3例は第52週及び76週時に陽性、2例は第52週及び76週時に陰性、1例は第52週時に陰性だが第76週時に陽性であった。2例はベースライン及び第52週時に陰性であったものの、第76週時に陽性であった。抗体陽性例におけるBMD変化は抗体陰性例と同様であり、抗体陽性例で、抗体産生によると考えられる有害事象(副甲状腺機能低下症、低カルシウム血症、高リン酸塩血症等)は認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.3: GHAC 試験<1996年12月~1998年12月(早期中止)>ブリッジング対象試験)

外国人閉経後骨粗鬆症患者⁴⁸(目標症例数1476例、各群492例)を対象に、本剤20 µg及び40 µg投与とプラセボ投与時の新規椎体骨折が生じた被験者の割合を比較することを主目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤20 µg又は40 µgを1日1回皮下投与とされた。また、基礎治療として、非盲検下でカルシウム(約1000 mg/日)及びビタミンD(約400~1200 IU/日)を1日1回経口投与とされた。治験薬の投与期間は3年間、任意継続による投与期間は約2年間と計画された。血清カルシウムが正常上限を超えた場合又は尿中カルシウム排泄が著しく増加した場合には、カルシウムを減量又は中止、もしくは治験薬を半量に減量とすることを治験担当医師が決定し、治験薬の減量後も血清カルシウム又は尿中カルシウム排泄が正常化しない場合は、中止するとされた。

本試験実施中の1998年12月8日に、ラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められたため、治験依頼者は本薬の投与を一時中止し、その後、1998年12月17日に治験依頼者により本試験を含め実施中の本剤のすべての臨床試験の中止が決定された。無作為割付された1637例(本剤20 µg群541例、本剤40 µg群552例、プラセボ群544例)が有効性及び安全性の解析対象集団

⁴⁸ 主な選択基準: 年齢が30~85歳、少なくとも1個の中等度非外傷性椎体骨折又は2個の軽度非外傷性椎体骨折が認められ、かつ7個以上の評価可能な非骨折椎体を有する患者、中等度骨折2個未満の患者又は過去に治療用量のビスホスホネート系薬剤又はフッ素化合物の投与を受けていた患者の場合は、大腿骨近位部又は腰椎のBMD(Tスコア)がYAMの-1.0 SD以下

とされた。治験薬の投与期間の中央値 [25 %点、75 %点] は、プラセボ群576.0 [534、624] 日、本剤20 µg群576.0 [532、625] 日、40 µg群570.0 [517、626] 日であった。

有効性について、主要評価項目は新規椎体骨折が生じた被験者の割合とされ、主要な解析はプラセボ群と本剤併合群（本剤 20 µg 群及び 40 µg 群）の新規椎体骨折の発生割合の比較とされた。比較の結果は表 17 のとおりであり、プラセボ群と本剤併合群（本剤 20 µg 群及び 40 µg 群）の新規椎体骨折の発生割合に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、有意水準両側 5 %、Pearson の χ^2 検定）。

表 17 新規椎体骨折が生じた被験者の割合

投与群	新規椎体骨折が生じた被験者の割合 ^{a)}	p値 ^{b)}	発生割合の比 ^{d)} [95 %信頼区間]
プラセボ群	14.3 (64/448 ^{c)})	p<0.001	—
本剤併合群	4.7 (41/878 ^{c)})		0.327 [0.225,0.476]
本剤20 µg群	5.0 (22/444 ^{c)})	—	0.347 [0.218,0.553]
本剤40 µg群	4.4 (19/434 ^{c)})	—	0.306 [0.187,0.503]

a) 割合% (発生例数/評価例数)

b) Pearsonの χ^2 検定

c) ベースライン又は最終観察時のX線写真が評価できなかった症例が除外されている

d) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生割合の比

副次評価項目とされた新規非椎体骨折が生じた被験者の割合とプラセボ群に対する本剤群の割合の比は表 18、BMD 変化率は表 19 のとおりであった。

表 18 新規非椎体骨折が生じた被験者の割合

投与群	新規非椎体骨折が生じた被験者の割合 ^{a)}	発生割合の比 ^{b)} [95 %信頼区間]
プラセボ群	9.7 (53/544)	-
本剤20 µg群	6.3 (34/541)	0.645 [0.426, 0.976]
本剤40 µg群	5.8 (32/552)	0.595 [0.390, 0.908]
本剤併合群	6.0 (66/1093)	0.620 [0.438, 0.877]

a) 割合% (発生例数/評価例数)

b) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生割合の比

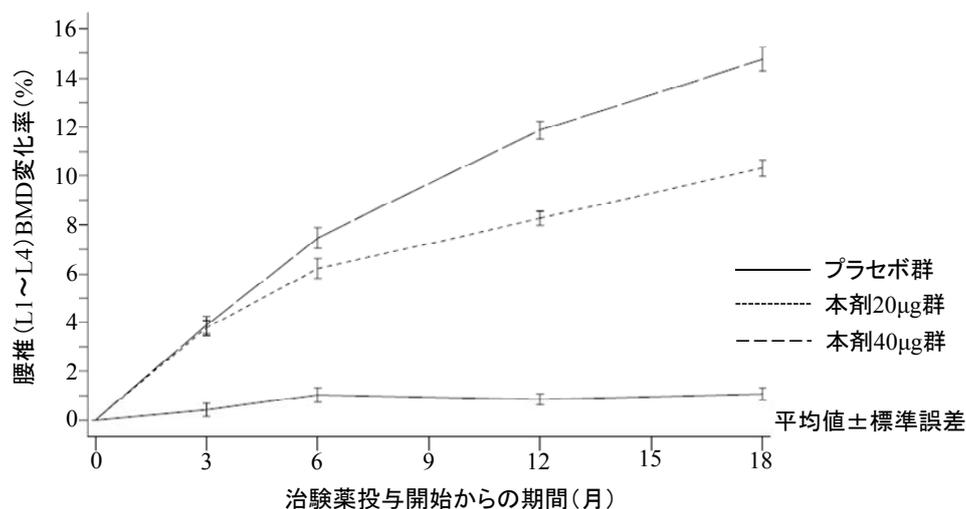
表 19 最終観察時におけるベースラインからの BMD 変化率

投与群	腰椎 (L1~L4)	大腿骨頭部	大腿骨近位部
プラセボ群	1.13±5.47 (n=504)	-0.69±5.39 (n=479)	-1.01±4.25 (n=230)
本剤 20 µg 群	9.70±7.41 (n=498)	2.79±5.72 (n=479)	2.58±4.88 (n=222)
本剤 40 µg 群	13.73±9.69 (n=497)	5.06±6.73 (n=482)	3.60±5.42 (n=232)

平均値±標準偏差%

ベースライン又はベースライン以降に BMD が測定されなかった症例が除外されている

また、腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の推移は図 3、骨代謝マーカーの変化率の推移は表 20 のとおりであった。



投与群	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
プラセボ群	170例	173例	467例	429例
本剤20µg群	165例	162例	466例	410例
本剤40µg群	165例	163例	452例	407例

図3 腰椎（L1～L4）BMD 変化率の推移

表20 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカーの変化率

骨代謝マーカー	投与群	第4週	第26週	第52週	第78週
血清 PICP	プラセボ群	0.09±22.31 (n=166)	-4.19±21.71 (n=161)	8.34±29.98 (n=155)	-2.16±21.95 (n=21)
	本剤20µg群	47.51±45.59 (n=160)	9.84±30.92 (n=153)	8.31±31.54 (n=145)	-8.53±23.97 (n=19)
	本剤40µg群	84.26±69.49 (n=164)	34.81±55.01 (n=150)	29.68±54.50 (n=137)	6.12±30.65 (n=18)
血清 BAP	プラセボ群	3.02±44.02 (n=164)	-1.62±57.68 (n=161)	-4.45±42.53 (n=153)	-12.58±30.83 (n=21)
	本剤20µg群	33.89±69.93 (n=159)	54.34±88.60 (n=150)	73.20±98.37 (n=142)	28.77±95.73 (n=18)
	本剤40µg群	73.63±101.76 (n=163)	116.85±119.29 (n=149)	123.86±127.90 (n=136)	76.84±120.01 (n=18)
尿中 NTX ⁴⁹	プラセボ群	29.86±92.59 (n=158)	25.70±84.85 (n=154)	30.98±89.75 (n=151)	48.18±77.68 (n=21)
	本剤20µg群	29.08±89.08 (n=160)	129.45±215.33 (n=150)	154.64±323.31 (n=145)	64.20±106.08 (n=18)
	本剤40µg群	60.85±163.02 (n=156)	246.24±436.64 (n=144)	295.36±403.83 (n=134)	114.07±91.57 (n=16)
尿中 free DPD ⁵⁰	プラセボ群	12.55±80.61 (n=159)	16.85±69.77 (n=154)	17.23±96.72 (n=148)	24.81±55.82 (n=21)
	本剤20µg群	16.09±64.81 (n=158)	69.34±95.07 (n=149)	63.70±155.47 (n=142)	18.04±31.92 (n=18)
	本剤40µg群	37.03±82.60 (n=158)	117.66±150.81 (n=146)	125.39±165.57 (n=136)	68.88±77.79 (n=16)

平均値±標準偏差%

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 86.9% (473/544例)、本剤20µg群 82.6% (447/541例)、40µg群 86.2% (476/552例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 30.5% (166/544例)、本剤20µg群 34.8% (188/541例)、40µg群 39.5% (218/552例)であった。いずれかの群で5%以上に発現した臨床症状の有害事象は、表21のとおりであった。

⁴⁹ I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

⁵⁰ デオキシピリジノリン

表 21 いずれかの群で5%以上に発現した臨床症状の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=544)	本剤 20 µg 群 (n=541)	本剤 40 µg 群 (n=552)
全事象	86.9 (473)	82.6 (447)	86.2 (476)
疼痛	22.6 (123)	22.2 (120)	24.6 (136)
背部痛	22.6 (123)	16.8 (91)	15.8 (87)
外科手術手技	16.9 (92)	16.1 (87)	15.8 (87)
事故による外傷	15.1 (82)	10.7 (58)	12.9 (71)
悪心	7.5 (41)	9.4 (51)	17.8 (98)
頭痛	8.3 (45)	8.1 (44)	13.0 (72)
関節痛	9.0 (49)	10.4 (56)	8.9 (49)
腹痛	9.2 (50)	8.9 (48)	10.0 (55)
インフルエンザ症候群	8.5 (46)	7.2 (39)	10.7 (59)
無力症	7.2 (39)	8.9 (48)	10.1 (56)
気管支炎	10.1 (55)	7.8 (42)	7.6 (42)
鼻炎	8.6 (47)	9.4 (51)	7.4 (41)
浮動性めまい	6.1 (33)	9.2 (50)	8.0 (44)
感染	8.8 (48)	6.8 (37)	6.3 (35)
高血圧	8.1 (44)	7.6 (41)	6.2 (34)
尿路感染	7.2 (39)	6.3 (34)	6.5 (36)
咳嗽増加	5.5 (30)	6.7 (36)	6.3 (35)
発疹	5.3 (29)	5.7 (31)	6.0 (33)
下痢	5.3 (29)	5.9 (32)	5.6 (31)
便秘	4.8 (26)	5.9 (32)	4.9 (27)
消化不良	4.6 (25)	5.9 (32)	4.5 (25)
筋痛	5.7 (31)	3.9 (21)	5.1 (28)
咽頭炎	5.0 (27)	5.7 (31)	3.8 (21)
斑状出血	5.5 (30)	4.4 (24)	3.6 (20)
うつ病	3.3 (21)	3.9 (21)	5.4 (30)

発現頻度%（発現例数）

a) COSTART 用語を MedDRA ver.10.0 を参照して和訳された

死亡例がプラセボ群 4 例（心筋梗塞、心血管障害、呼吸障害、ショック各 1 例）、本剤 20 µg 群 6 例（心停止 2 例、肺炎、心筋梗塞、死亡、膵炎各 1 例）、40 µg 群 6 例（肺炎 2 例、膀胱新生物、肺癌、脳血管発作、鉄欠乏性貧血各 1 例）にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 20.8%（113/544 例）、本剤 20 µg 群で 17.2%（93/541 例）、40 µg 群で 19.7%（109/552 例）認められた。有害事象による中止例はプラセボ群 5.9%（32/544 例）、本剤 20 µg 群 6.5%（35/541 例）、40 µg 群 10.7%（59/552 例）であった。主な中止理由は、プラセボ群では乳癌 4 例、背部痛、喘息、回転性めまい、消化器癌各 2 例、本剤 20 µg 群では、頭痛、浮動性めまい各 3 例、悪心、疼痛、背部痛、心停止、癌、消化器癌各 2 例、40 µg 群では、悪心 9 例、皮疹 4 例、浮動性めまい、頭痛、疼痛各 3 例、背部痛、無力症、肺炎、認知症、新生物各 2 例であった。

治験薬投与後 1 ヶ月時点から 18 ヶ月時点を通じて本剤投与後 4～6 時間の血清カルシウム（平均値±標準偏差）は、いずれの投与群においてもほとんど変化しなかった（投与後 1 ヶ月、18 ヶ月の順にプラセボ群 2.30±0.10 mmol/L⁵¹、2.30±0.10 mmol/L、本剤 20 µg 群 2.38±0.12 mmol/L、2.39±0.12 mmol/L、40 µg 群 2.42±0.15 mmol/L、2.42±0.14 mmol/L）。

試験期間中に抗体陽性となった被験者は、プラセボ群の 1 例（0.2%）、本剤 20 µg 群の 15 例（2.8%）、40 µg 群の 44 例（8.0%）であったが、抗体の発現後に本剤の投与を継続しても過敏症又はアレルギー反応はみられなかった。

⁵¹ 国内の単位：mg/dL = 4.008 × mmol/L

また、一部の治験実施医療機関において、プラセボ群 37 例、本剤 20 µg 群 31 例、40 µg 群 34 例で骨生検が行われたが、線維性骨又は骨軟化症のような組織学的安全性に関わる重大な懸念は認められなかった。本剤 20 µg 群では骨生検における有害事象は観察されなかった。40 µg 群では 12 ヶ月時点で皮質と骨梁のリモデリングが一時的に増加したが、最終観察時には観察されなかった。最終観察時、本剤の骨形成作用と一致する用量依存的な組織形態計測学的効果がみられた。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : GHAJ 試験<1997 年 10 月~1998 年 12 月 (早期中止)>)

外国人原発性骨粗鬆症男性患者⁵² (目標症例数 279 例 : プラセボ群、20 µg 群、40 µg 群各 93 例) を対象に、本剤 20 µg 及び 40 µg 投与時の腰椎 BMD の変化を検討することを主目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 µg 又は 40 µg を 1 日 1 回皮下投与とされた。また、基礎治療として、カルシウム (1000 mg/日) 及びビタミン D (400~1200 IU/日) が 1 日 1 回経口投与された。治験薬の投与期間は 24 ヶ月とされた。血清カルシウムが正常上限を超えた場合又は尿中カルシウム排泄が著しく増加した場合には、カルシウムを減量又は中止、もしくは治験薬を半量に減量とすることを治験担当医師が決定し、治験薬の減量後に血清カルシウム又は尿中カルシウム排泄が正常化しない場合は、中止とされた。

前述の GHAC 試験と同様の経緯により、本試験も早期に中止された。無作為割付けされた 437 例 (プラセボ群 147 例、本剤 20 µg 群 151 例、40 µg 群 139 例) 全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。投与期間の中央値 [25%点、75%点] はプラセボ群 328.0 [275、371] 日、20 µg/日群 312.0 [263、367] 日、40 µg/日群 300.0 [257、369] 日であった。

有効性について、主要評価項目とされた DXA 法による腰椎 (L1~L4) BMD の 12 ヶ月時点におけるベースラインからの変化率は表 22 のとおりであり、プラセボ群に対して 20 µg 群及び 40 µg 群では有意な差が認められた (それぞれ p<0.001、有意水準 両側 5%、治療群と治験担当医師を説明変数とした分散分析モデル)。なお、検定の多重性は調整されていない。

表 22 12 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化率

投与群	腰椎 (L1~L4) BMD			
	ベースライン (g/cm ²)	最終観察時 (g/cm ²)	ベースラインからの 変化率 (%)	p 値 ^{a) b)}
プラセボ群 (n=143 ^{c)})	0.85±0.14	0.86±0.15	0.54±4.19	—
本剤 20 µg 群 (n=141 ^{c)})	0.89±0.15	0.95±0.16	5.73±4.46	p<0.001
本剤 40 µg 群 (n=129 ^{c)})	0.87±0.14	0.95±0.15	8.75±6.25	p<0.001

平均値±標準偏差、Last observation carried forward (LOCF)

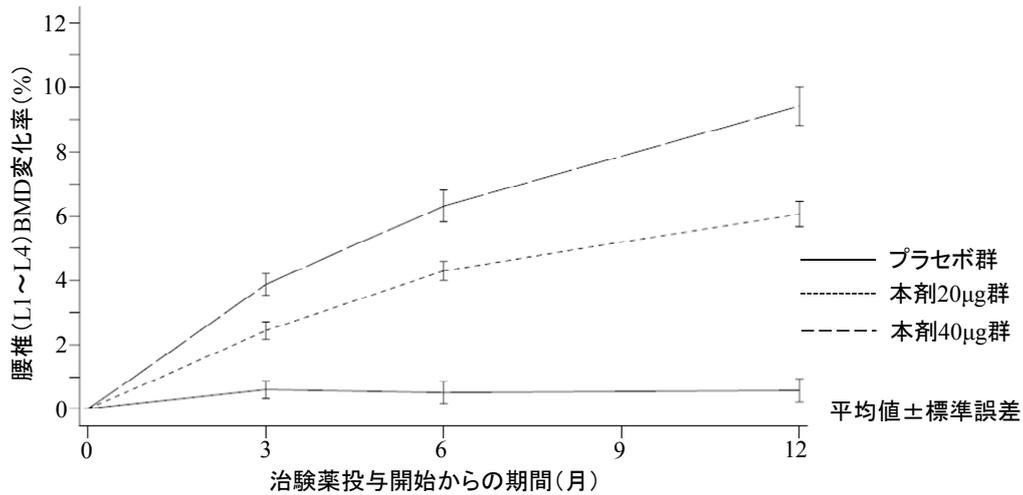
a) 治療群と治験担当医師を説明変数とした分散分析モデル

b) プラセボ群と本剤の各群の比較

c) ベースライン又は投与後の測定値が存在しなかった症例が除外されている

副次評価項目とされた腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の推移は、図 4 のとおりであった。

⁵² 腰椎又は大腿骨近位部の BMD (T スコア) が -2.0 SD 以下の 30~85 歳の原発性骨粗鬆症男性患者。原発性骨粗鬆症を性腺機能低下に伴う骨量低下又は特発性の骨量低下と定義した。性腺機能低下は早朝遊離テストステロン濃度の低下、もしくは卵胞刺激ホルモン又は黄体形成ホルモンの上昇により定義した。また、性腺機能低下に伴う場合又は二次性要因が特定可能な場合を除き、特発性とした。



投与群	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
プラセボ群	141例	139例	133例
本剤20µg群	139例	134例	127例
本剤40µg群	127例	120例	111例

図 4 腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の推移

骨代謝マーカーの変化率の推移は、表 23 のとおりであった。

表 23 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカーの変化率

骨代謝マーカー	投与群	第4週	第26週	第52週	第78週
血清 PICP	プラセボ群	-0.96±22.11 (n=143)	0.41±43.85 (n=137)	4.13±30.24 (n=131)	5.04±32.01 (n=48)
	本剤 20 µg 群	39.92±37.52 (n=144)	8.33±39.20 (n=132)	-6.07±33.02 (n=125)	-6.61±27.44 (n=43)
	本剤 40 µg 群	83.06±78.64 (n=131)	36.59±54.20 (n=120)	2.07±28.70 (n=110)	-10.42±20.13 (n=39)
血清 BAP	プラセボ群	0.96±32.30 (n=143)	-4.74±30.92 (n=136)	-7.27±34.80 (n=129)	-5.03±25.29 (n=48)
	本剤 20 µg 群	27.63±56.37 (n=144)	45.14±72.27 (n=132)	46.56±77.06 (n=125)	37.75±65.02 (n=43)
	本剤 40 µg 群	67.26±94.07 (n=132)	104.08±112.25 (n=120)	93.40±117.52 (n=110)	75.37±103.64 (n=39)
尿中 NTX	プラセボ群	-2.75±37.82 (n=134)	6.20±60.14 (n=133)	19.51±68.40 (n=122)	20.46±63.80 (n=45)
	本剤 20 µg 群	11.40±56.57 (n=139)	103.12±290.82 (n=129)	98.95±279.86 (n=117)	81.37±136.45 (n=42)
	本剤 40 µg 群	39.08±77.67 (n=126)	215.96±225.47 (n=112)	187.46±260.14 (n=103)	105.13±97.28 (n=38)
尿中 DPD	プラセボ群	3.63±38.87 (n=137)	15.50±47.40 (n=130)	24.87±54.82 (n=123)	38.81±75.39 (n=46)
	本剤 20 µg 群	19.25±54.06 (n=135)	95.43±316.09 (n=128)	111.93±442.55 (n=116)	67.10±118.34 (n=41)
	本剤 40 µg 群	46.11±99.51 (n=123)	131.79±140.74 (n=110)	120.62±196.36 (n=102)	79.32±78.34 (n=37)

平均値±標準偏差%

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 76.2% (112/147例)、本剤 20 µg 群 80.1% (121/151例)、40 µg 群 80.6% (112/139例)、副作用の発現頻度はプラセボ群 14.3% (21/147例)、

本剤 20 µg 群 21.9% (33/151 例)、40 µg 群 36.0 % (50/139 例) であった。いずれかの群で 5 % 以上に発現した有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象

有害事象名 ^{a)}	プラセボ群 (n=147)	本剤 20 µg 群 (n=151)	本剤 40 µg 群 (n=139)
疼痛	12.9 (19)	17.9 (27)	15.8 (22)
外科手術手技	12.9 (19)	10.6 (16)	9.4 (13)
鼻炎	9.5 (14)	9.9 (15)	11.5 (16)
背部痛	12.9 (19)	9.3 (14)	7.9 (11)
悪心	3.4 (5)	5.3 (8)	18.7 (26)
無力症	5.4 (8)	7.9 (12)	11.5 (16)
関節痛	6.1 (9)	9.3 (14)	6.5 (9)
インフルエンザ症候群	6.1 (9)	6.0 (9)	10.1 (14)
感染	8.2 (12)	7.3 (11)	6.5 (9)
頭痛	4.1 (6)	5.3 (8)	10.8 (15)
事故による外傷	6.1 (9)	6.0 (9)	5.8 (8)
気管支炎	4.8 (7)	4.6 (7)	6.5 (9)
咳嗽増加	5.4 (8)	5.3 (8)	5.0 (7)
便秘	3.4 (5)	3.3 (5)	5.8 (8)
浮動性めまい	2.7 (4)	3.3 (5)	6.5 (9)
高血圧	2.0 (3)	5.3 (8)	3.6 (5)
副鼻腔炎	2.0 (3)	0.7 (1)	5.0 (7)

発現頻度% (発現例数)

a) COSTART 用語を MedDRA ver.10.0 を参照して和訳された

死亡例は、本剤 20 µg 群の 2 例 (肺癌、喉頭癌：頸部分化型上皮癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 16 例、本剤 20 µg 群で 15 例、40 µg 群で 14 例認められた。重篤な有害事象のうち、本剤のいずれかの群で 2 件以上認められたものは、外科的手技 (各 4 例)、咳嗽増加 (20 µg 群 2 例)、事故による外傷 (40 µg 群 2 例)、発熱 (40 µg 群 2 例) 及び呼吸困難 (40 µg 群 2 例) であり、プラセボ群の 1 例 (癌)、本剤 20 µg 群の 6 例 (喉頭癌、肺炎 (肺癌)、嗜癩、心房細動、膀胱癌、脳出血)、40 µg 群の 4 例 (高カルシウム血症、心筋梗塞、傾眠、蕁麻疹) は治験が中止された。死亡例以外にプラセボ群の 4.8 % (7/147 例：無力症、腎結石、疼痛、貧血、癌、錯乱、浮動性めまい、各 1 例)、本剤 20 µg 群の 9.3 % (14/151 例：関節痛 2 例、不安 2 例、無力症、腎結石、事故による外傷、心房細動、嗜癩、背部痛、膀胱癌、脳出血、うつ病、注射部位出血、各 1 例)、40 µg 群の 12.9 % (18/139 例：悪心 5 例、関節痛 2 例、無力症 2 例、疼痛、脳虚血、便秘、頭痛、高カルシウム血症、心筋梗塞、神経過敏、傾眠、蕁麻疹、各 1 例) の症例で、有害事象の発現により試験が中止された。

血清カルシウムは、各測定時点におけるベースラインからの変化量に臨床的に問題となる差は認められなかったが、本剤 40 µg 群では投与後 4~6 時間に血清カルシウムの増加が 16.8 % の被験者に認められたのに対し、20 µg 群では 6.2 %、プラセボ群では 0 % と、増加した被験者の割合に違いがみられた。

試験期間中、血清中のテリパラチド特異的結合活性は、12 ヶ月時点での本剤投与群の 2 例でみられたが、その後の試験期間中に陰性となり、また、これら 2 例における血清カルシウム、有害事象及び BMD 変化は他の症例と同様であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : GHBJ 試験 <19■■年■■月~20■■年■■月>)

GHAC、GHAJ（以上、評価資料）、GHAF、GHAH、GHAL、GHAU 又は GHAV 試験（以上、参考資料）において、最大 24 ヶ月間の本剤又はプラセボ投与を受けた患者を対象に、本剤中止後の安全性データを収集することを主目的として、追跡調査研究が実施された。調査対象とされた試験（以下、「先行試験」）のうち、5 試験（参考資料）の試験デザインは表 25 のとおりであった（GHAC 及び GHAJ 試験の試験デザインは、2）及び 3）の項を参照）。

表 25 GHBJ 試験の調査対象とされた試験の試験デザイン（GHAC 及び GHAJ 試験を除く）

	GHAF 試験 (参考資料)	GHAH 試験 (参考資料)	GHAL 試験 (参考資料)	GHAU 試験 (参考資料)	GHAV 試験 (参考資料)
対象	閉経後骨減少症又は骨粗鬆症患者	閉経後骨粗鬆症患者	閉経後骨粗鬆症患者	閉経後女性	閉経後骨粗鬆症患者
デザイン	無作為化二重盲検 並行群間比較試験	無作為化二重盲検 並行群間比較試験	非盲検非対照試験	無作為化非盲検試験	無作為化非盲検試験
試験薬 /用法・用量	プラセボ、本剤 40 µg 1 日 1 回皮下投与、 (HRT) : プレマリン 0.625 mg/日、プロベラ 2.5 mg/日	プラセボ、ALEN 10 mg 1 日 1 回経口投与、 プラセボ、本剤 40 µg 1 日 1 回皮下投与	本剤 40 µg 1 日 1 回皮 下投与	無治療（基礎治療の み）、本剤 20 µg、40 µg 1 日 1 回皮下投与	無治療（基礎治療の み）、本剤 40 µg 1 日 1 回皮下投与
投与期間	18 ヶ月間（計画）、実 投与期間（中央値）： HRT 単独群 427.0 日、 本剤 40 µg 併用群 420.5 日	24 ヶ月間（計画）、実 投与期間（中央値）： ALEN 群 418 日、本剤 群 414 日	24 ヶ月間（計画）、本 剤実投与期間（範 囲）：0～79 日間	3 年間（計画）、本剤 実投与期間（範囲）： 20 µg 群 9～100 日間、 40 µg 群 16～76 日間	42 ヶ月間（計画）、本 剤実投与期間（範 囲）：9～55 日間
有効性の 主要評価 項目	腰椎 BMD 変化率	腰椎 BMD 変化率・変 化量	解析は未実施	解析は未実施	解析は未実施

ALEN：アレンドロン酸、HRT：ホルモン補充療法

本研究では本剤は投与されず、基礎治療として試験期間を通じカルシウム（1000 mg/日）及びビタミン D（400～1200 IU/日）が経口投与⁵³された。本研究は登録から 24 ヶ月間の追跡調査期間とそれに続く 30 ヶ月間の追跡調査の延長期間の合計 4.5 年で構成され、主要目的として、追跡調査期間にはすべての有害事象、延長期間には重篤な有害事象の情報を収集するとされた。有効性については、主要評価項目として、先行試験のベースラインで X 線解析を行った患者において、椎体骨折を評価し、副次目的として腰椎及び大腿骨近位部 BMD の変化を比較することとされ、GHAC、GHAJ、GHAF 及び GHAH 試験について個別に解析された。安全性については、7 試験について個別に解析された。以下に主な成績を記述する。

GHAC 試験集団及び GHAJ 試験集団における腰椎（L1～L4）BMD 変化率の推移は、それぞれ図 5 及び図 6 のとおりであった。

⁵³ 医師の判断により他の骨粗鬆症治療薬を投与できたため、GHBJ 試験中にいずれの群でも 60 %前後の被験者に他の骨粗鬆症治療薬が投与されていた

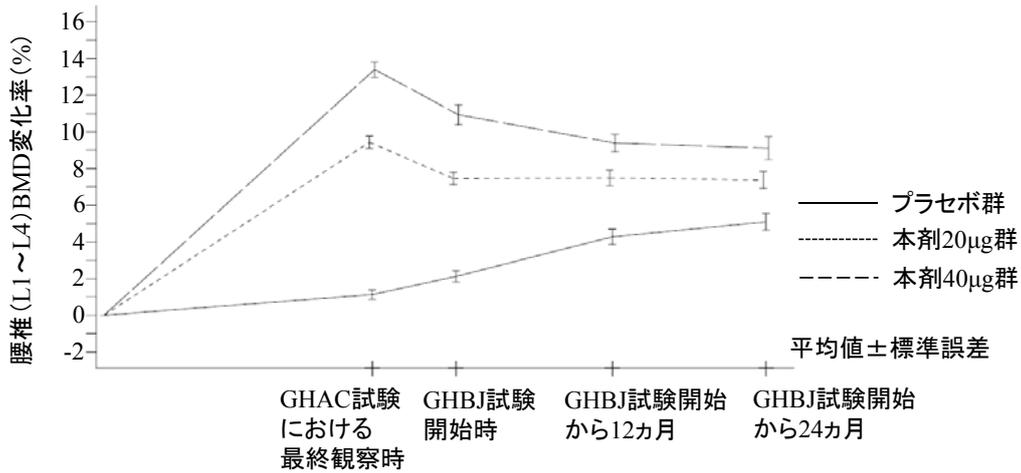


図 5 GHAC 試験集団における腰椎 (L1~L4) BMD 変化率

投与群	GHAC 試験における最終観察時	GHBJ 試験開始時	GHBJ 試験開始から12ヵ月	GHBJ 試験開始から24ヵ月
プラセボ群	403 例	398 例	367 例	333 例
本剤 20 µg 群	421 例	422 例	392 例	359 例
本剤 40 µg 群	397 例	398 例	367 例	342 例

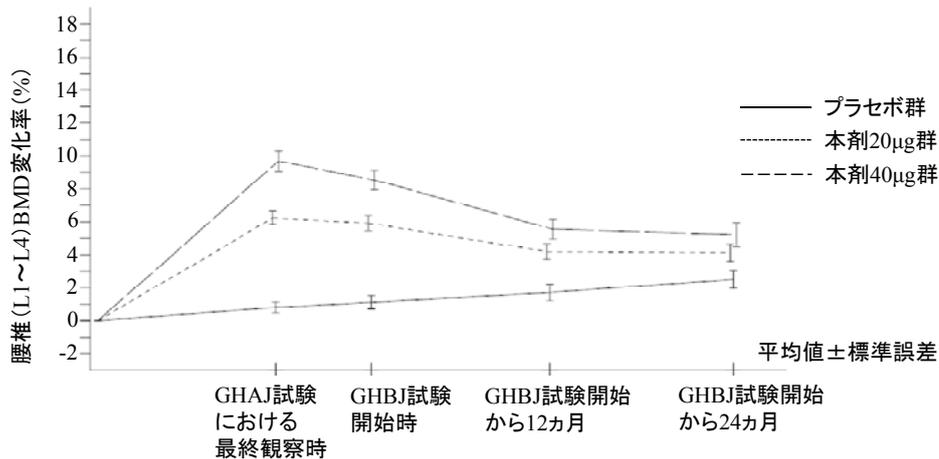


図 6 GHAJ 試験集団における腰椎 (L1~L4) BMD 変化率

投与群	GHAJ 試験における最終観察時	GHBJ 試験開始時	GHBJ 試験開始から12ヵ月	GHBJ 試験開始から24ヵ月
プラセボ群	126 例	127 例	111 例	105 例
本剤 20 µg 群	120 例	118 例	99 例	104 例
本剤 40 µg 群	106 例	106 例	96 例	96 例

追跡調査期間中の骨折発生状況は、GHAC 試験集団については表 26、GHAJ 試験集団については表 27 のとおりであった

表 26 GHAC 試験集団における追跡調査期間中（先行試験最終観察時から GHBJ 試験開始から 12 ヶ月時点又は 24 ヶ月時点まで）の骨折発生状況

新規椎体骨折 ^{a)}	プラセボ群 (n=353)	本剤 20 µg 群 (n=373)	本剤 40 µg 群 (n=345)	本剤併合群 (n=718)
12 ヶ月時点での新規椎体骨折割合%（発生例数）	19.0 (67)	11.3 (42)	10.4 (6)	10.9 (78)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	0.593 [0.415, 0.848]	0.550 [0.377, 0.801]	0.572 [0.424, 0.773]
新規非椎体骨折 ^{b)}	プラセボ群 (n=414)	本剤 20 µg 群 (n=436)	本剤 40 µg 群 (n=412)	本剤併合群 (n=848)
24 ヶ月時点での新規非椎体骨折発生割合%（発生例数）	14.5 (60)	12.4 (54)	10.4 (43)	11.4 (97)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	0.855 [0.607, 1.203]	0.720 [0.499, 1.040]	0.789 [0.585, 1.065]
新規非椎体脆弱性骨折 ^{b)}	プラセボ群 (n=414)	本剤 20 µg 群 (n=436)	本剤 40 µg 群 (n=412)	本剤併合群 (n=848)
24 ヶ月時点での新規非椎体脆弱性骨折発生割合%（発生例数）	8.5 (35)	6.2 (27)	5.1 (21)	5.7 (48)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	0.733 [0.452, 1.188]	0.603 [0.357, 1.018]	0.670 [0.440, 1.019]

a) GHAC 試験終了時及び GHBJ 試験開始から 12 ヶ月時点において評価可能な X 線写真を有する被験者数

b) 全ての組入被験者数

表 27 GHBJ 試験集団における先行試験のベースラインから追跡調査期間中の GHBJ 試験開始から 12 ヶ月時点又は 24 ヶ月時点での骨折発生状況

新規椎体骨折 ^{a)}	プラセボ群 (n=103)	本剤 20 µg 群 (n=92)	本剤 40 µg 群 (n=84)	本剤併合群 (n=176)
12 ヶ月時点での新規椎体骨折割合%（発生例数）	11.7 (12)	5.4 (5)	6.0 (5)	5.7 (10)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	0.466 [0.171, 1.274]	0.511 [0.187, 1.393]	0.488 [0.218, 1.089]
新規非椎体骨折 ^{b)}	プラセボ群 (n=127)	本剤 20 µg 群 (n=121)	本剤 40 µg 群 (n=107)	本剤併合群 (n=228)
24 ヶ月時点での新規非椎体骨折発生割合%（発生例数）	5.5 (7)	10.4 (13)	5.6 (6)	8.3 (19)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	1.949 [0.805, 4.720]	1.017 [0.353, 2.935]	1.512 [0.653, 3.499]
新規非椎体脆弱性骨折 ^{b)}	プラセボ群 (n=127)	本剤 20 µg 群 (n=121)	本剤 40 µg 群 (n=107)	本剤併合群 (n=228)
24 ヶ月時点での新規非椎体脆弱性骨折発生割合%（発生例数）	0.8 (1)	5.0 (6)	0.0 (0)	2.6 (6)
プラセボ群に対する発生割合の比 [95% 信頼区間]	—	6.298 [0.769, 51.55]	—	3.342 [0.407, 27.45]

a) GHBJ 試験のベースライン及び GHBJ 試験開始から 12 ヶ月時点において評価可能な X 線写真を有する被験者数

b) 全ての組入被験者数

安全性について、GHAC 試験集団における追跡調査期間中（先行する試験のデータロックから GHBJ 試験開始後 24 ヶ月時点のデータロックまでの期間）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群 87.4 %（362/414 例）、本剤 20 µg 群 85.8 %（374/436 例）、本剤 40 µg 群 87.1 %（359/412 例）であった。先行試験の投与期間において発現例数が 4 例以上でかつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較（プラセボ群、本剤 20 µg 群、本剤 40 µg 群の 3 群比較）した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）であった有害事象のうち、追跡調査期間においてプラセボ群より本剤 20 µg 群又は本剤 40 µg 群で発現頻度が高かった事象は悪心、うつ病、爪の障害、外耳炎、緑内障、眼乾燥、頭痛であった。なお、緑内障（ $p=0.025$ ）を除き、これらの有害事象について、追跡調査期間における有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値は 0.05 を上回っていた（Pearson の χ^2 検定）。また、追跡調査期間において初めて 4 例以上で発現し、かつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値が 0.05

以下（Pearson の χ^2 検定）であることが認められた有害事象に関して、追跡調査期間中にプラセボ群より本剤 20 μg 群又は本剤 40 μg 群で発現頻度が高かった事象は副鼻腔炎、狭心症、血管拡張、滑液包炎、うっ血性心不全、血管形成異常であった。

GHAJ 試験集団における追跡調査期間中の有害事象の発現頻度は、プラセボ群 78.7 % (100/127 例)、本剤 20 μg 群 76.9 % (93/121 例)、本剤 40 μg 群 80.4 % (86/107 例) であった。先行試験の投与期間において発現例数が 4 例以上でかつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較（プラセボ群、本剤 20 μg 群、本剤 40 μg 群の 3 群比較）した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）であった有害事象のうち、プラセボ群より本剤 20 μg 群又は本剤 40 μg 群で追跡期間中の発現頻度が高かった事象は浮動性めまいとヘルニアであった。なお、いずれの有害事象についても、追跡調査期間における有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値は 0.05 を上回っていた（Pearson の χ^2 検定）。また、追跡調査期間において初めて 4 例以上で発現し、かつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）であることが認められた有害事象に関して、追跡調査期間中にプラセボ群より本剤 20 μg 群又は本剤 40 μg 群で発現頻度が高かった事象は、直腸障害、健忘、腱障害であった。

GHAF 試験集団において、追跡調査期間中の有害事象の発現頻度は、HRT 単独群 81.4 % (79/97 例)、本剤 40 μg 併用群 74.5 % (70/94 例) であった。先行試験の投与期間中に、発現例数が 4 例以上でかつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較（HRT 単独群、本剤 40 μg 併用群の 2 群比較）した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）の有害事象のうち、HRT 単独群より本剤 40 μg 併用群で発現頻度が高かった事象は、悪心、傾眠であった。なお、いずれの有害事象についても、追跡調査期間における有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値は 0.05 を上回っていた（Pearson の χ^2 検定）。また、追跡調査期間において初めて 4 例以上で発現し、かつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）であることが認められた有害事象に関して、追跡投与期間中に HRT 単独群より本剤 40 μg 併用群で発現頻度が高かった事象は、動脈硬化症であった (p=0.04)。

GHAH 試験集団において、追跡調査期間中の有害事象発現頻度は、ALEN 群 81.1 % (43/53 例)、本剤 40 μg 群 90.4 % (47/52 例) であった。先行試験の投与期間中に、発現例数が 4 例以上でかつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較（ALEN 群、本剤 40 μg 群の 2 群比較）した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）の有害事象のうち、ALEN 群より本剤 40 μg 群で発現頻度が高かった事象は下肢痙攣であったが、追跡調査期間における有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値は 0.05 を上回っていた（Pearson の χ^2 検定）。また、追跡調査期間中において初めて 4 例以上で発現し、かつ有害事象の発現頻度を投与群間で比較した p 値が 0.05 以下（Pearson の χ^2 検定）であることが認められた有害事象に関して、追跡投与期間中に ALEN 群より本剤 40 μg 群で発現頻度が高かった事象は認められなかった。

GHBJ 試験中の死亡例の割合は、表 28 のとおりであり、各群に大きな違いは認められなかった。

表 28 GHBJ 試験中の死亡例の割合

先行試験名	プラセボ群	本剤 20 μg 群	本剤 40 μg 群	本剤 40 μg 併用群 ^{a)}	ALEN 群	HRT 単独群
GHAC 試験	3.9 (16/414)	4.8 (21/437)	3.6 (15/412)	—	—	—
GHAJ 試験	2.4 (3/127)	3.3 (4/121)	4.7 (5/107)	—	—	—
GHAF 試験	—	—	—	0.0 (0/99)	—	0.0 (0/104)
GHAH 試験	—	—	0.0 (0/52)	—	3.8 (2/53)	—

割合% (死亡例数/評価例数)

a) HRT との併用

本剤投与中止後、追跡調査延長期間終了までの期間 4.5 年間（中央値）における先行試験集団ごとの重篤な有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであり、投与群間に差は認められず、また、本剤群において骨癌、心血管疾患及び椎体骨折の増加や骨肉腫は認められなかった。

表 29 先行試験集団ごとの重篤な有害事象の発現状況

先行試験名	プラセボ群	本剤 20 µg 群	本剤 40 µg 群	本剤 40 µg 併用群 ^{a)}	ALEN 群	HRT 単独群
GHAC 試験	35.0 (145/414)	35.5 (155/437)	32.0 (132/412)	—	—	—
GHAJ 試験	24.4 (31/127)	32.2 (39/121)	22.4 (24/107)	—	—	—
GHAF 試験	—	—	—	18.2 (18/99)	—	23.1 (24/104)
GHAH 試験	—	—	13.5 (7/52)	—	28.3 (15/53)	—

発現頻度%（発現例数/評価例数）

a) HRT との併用

GHAC 試験集団における腫瘍発生状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 GHAC 試験集団における腫瘍発生状況
（関連するものも含めて本剤群で 2 例以上発生した腫瘍）

腫瘍名	プラセボ群 (n=414)	本剤 20 µg 群 (n=436)	本剤 40 µg 群 (n=412)
乳癌	9 (2.2)	5 (1.1)	5 (1.2)
乳癌の上皮内癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	5 (1.1)	2 (0.5)
結腸癌第 2 期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸 S 字結腸癌 第 3 期	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
基底細胞癌	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
肺腺癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
髄膜腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
卵巣癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
卵巣上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
子宮付属器の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
卵巣新生物	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎細胞癌 病期不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
子宮内膜癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

発生例数（発生頻度%）、MedDRA ver.7.0

5) 海外第IV相試験（5.3.5.1.5：GHBM 試験＜2001年4月～2003年5月＞）

外国人閉経後骨粗鬆症患者⁵⁴（目標症例数 220 例：各投与群 110 例）を対象に、本剤投与時の腰椎 BMD 変化率を検討することを主目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 µg を 1 日 1 回皮下投与及びプラセボ錠又はアレンドロン酸（ALEN）錠 10 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。治験薬の投与期間は 18 ヶ月とされた。また、基礎治療として、非盲検下でカルシウム（約 1000 mg/日）及びビタミン D（約 400～800 IU/日）が

⁵⁴ 主な選択基準：年齢が 45～85 歳の歩行可能な閉経後女性で、腰椎（L1～L4）又は大腿骨頸部の BMD（T スコア）が YAM の -2.5～-4.0 SD

経口投与された。なお、本試験は試験終了前に中間解析が実施され、6ヵ月時点の有効性に関する中間解析結果が2002年11月に公表されている。

総投与症例数203例（本剤群102例、ALEN群101例）全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目の主解析とされた腰椎（L1～L4）BMDの投与18ヵ月時点における変化量は、表31のとおりであった。腰椎（L1～L4）並びに副次評価項目とされた大腿骨頸部及び大腿骨近位部のBMDの投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化率は、表32のとおりであった。腰椎（L1～L4）のベースラインからのBMD変化率の推移は、図7のとおりであった。

表 31 投与18ヵ月時点におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化量

投与群	腰椎（L1～L4）BMD			p 値 ^{b)}
	ベースライン (g/cm ²)	18ヵ月時点 (g/cm ²)	ベースラインからの 変化量 (g/cm ²)	
ALEN 群	0.75±0.10 (n=101)	0.78±0.09 (n=74 ^{a)})	0.04±0.03 (n=74 ^{a)})	p<0.001
本剤 20 μg 群	0.75±0.08 (n=102)	0.83±0.09 (n=70 ^{a)})	0.07±0.04 (n=70 ^{a)})	

平均値±標準偏差（例数）、LOCF

a) ベースライン以降に BMD が測定できなかった症例が除外されている

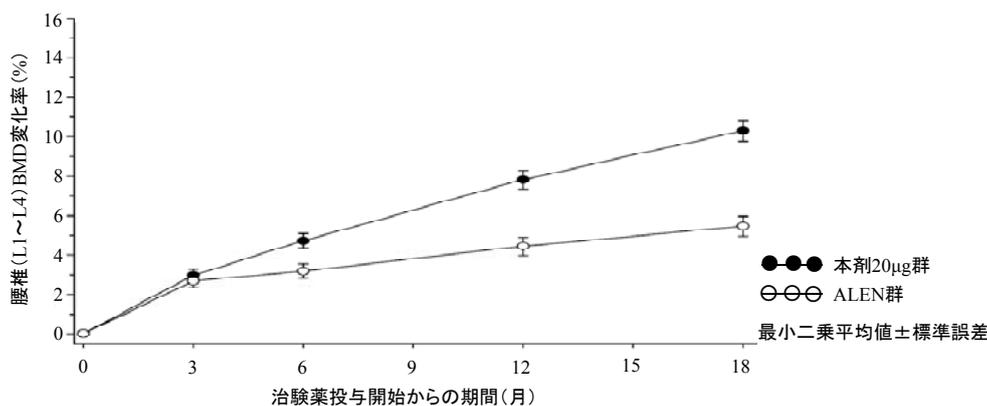
b) 各測定時点の投与群を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定値に関する混合効果モデル

表 32 投与18ヵ月時点における BMD 変化率

投与群	腰椎（L1～L4）	大腿骨頸部	大腿骨近位部
ALEN 群	5.18±3.65 (n=91)	2.98±5.15 (n=86)	2.98±3.59 (n=86)
本剤 20 μg 群	8.69±6.31 (n=96)	3.37±4.62 (n=89)	2.74±4.00 (n=89)

平均値±標準偏差%（例数）、LOCF

ベースライン以降に BMD を観測できなかった症例が除外されている



投与群	0ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
ALEN 群	101 例	86 例	87 例	83 例	74 例
本剤 20 μg 群	102 例	88 例	85 例	75 例	70 例

図 7 腰椎（L1～L4）BMD 変化率の推移

骨代謝マーカーの変化率の推移は、表33のとおりであった。

表 33 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカーの変化率

骨代謝マーカー	投与群	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
血清 PICP	ALEN 群	-4.38±23.46 (n=90)	-30.22±17.79 (n=87)	-30.75±20.19 (n=85)	-34.12±18.98 (n=76)
	本剤 20 µg 群	71.29±75.99 (n=92)	37.13±55.38 (n=85)	27.78±50.21 (n=76)	15.08±35.54 (n=66)
血清 PINP	ALEN 群	-12.84±27.65 (n=90)	-53.23±22.68 (n=87)	-63.06±22.83 (n=85)	-62.97±29.10 (n=76)
	本剤 20 µg 群	114.58±105.62 (n=92)	169.91±153.39 (n=86)	265.41±245.03 (n=76)	252.98±225.82 (n=66)
血清 BAP	ALEN 群	0.59±51.65 (n=90)	-27.57±62.91 (n=87)	-39.39±55.01 (n=85)	-48.81±41.26 (n=76)
	本剤 20 µg 群	34.07±62.81 (n=92)	69.81±111.07 (n=86)	120.35±185.26 (n=76)	103.64±176.49 (n=76)
尿中 NTX	ALEN 群	-41.06±37.43 (n=86)	-53.40±41.61 (n=86)	-61.79±19.67 (n=84)	-57.95±30.14 (n=75)
	本剤 20 µg 群	8.99±60.08 (n=88)	42.15±117.71 (n=84)	95.38±140.60 (n=73)	75.15±137.39 (n=64)

平均値±標準偏差%

安全性について、有害事象の発現頻度は、ALEN 群 79.2% (80/101 例)、本剤 20 µg 群 85.3% (87/102 例)、副作用の発現頻度は ALEN 群 22.8% (23/101 例)、本剤 20 µg 群 28.4% (29/102 例) であった。いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象は、表 34 の通りであった。

表 34 いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象

有害事象名	ALEN 群 (n=101)	本剤群 (n=102)
背部痛	38.6 (39)	25.5 (26)
鼻咽頭炎	5.9 (6)	11.8 (12)
頭痛	5.0 (5)	11.8 (12)
悪心	6.9 (7)	10.8 (11)
関節痛	6.9 (7)	8.8 (9)
浮動性めまい	5.9 (6)	8.8 (9)
筋痙攣	4.0 (4)	8.8 (9)
四肢痛	6.9 (7)	7.8 (8)
消化不良	4.0 (4)	7.8 (8)
便秘	3.0 (3)	5.9 (6)
うつ病	3.0 (3)	5.9 (6)
下痢	2.0 (2)	5.9 (6)
挫傷	7.9 (8)	2.9 (3)
尿路感染	7.9 (8)	2.0 (2)
高血圧	5.9 (6)	2.0 (2)
鼓腸	5.0 (5)	2.0 (2)

発現頻度% (発現例数) MedDRA ver.6.0

死亡例は、ALEN 群で 1 例 (肝転移/腺癌/血尿/深部静脈血栓症) 認められた。重篤な有害事象は、ALEN 群 14 例 (憩室炎 NOS2 例、僧帽弁閉鎖不全症、血便排泄、下気道感染 NOS、デング熱、足関節部骨折、骨盤骨折 NOS、肝転移、腺癌 NOS、血尿、深部静脈血栓症、脳血管発作、大脳動脈閉塞、双極性障害、分裂感情障害、膀胱脱、高血圧 NOS、起立性低血圧各 1 例。これらのうち、肝転移/腺癌/血尿/深部静脈血栓症及び双極性障害/分裂感情障害/憩室炎 NOS は、それぞれ同一被験者に認められた。)、本剤 20 µg 群 8 例 (貧血 NOS、胆管閉塞による膵炎、胸痛、胆石症、肺炎 NOS、関節炎 NOS、脳血管発作、気管支炎 NOS 各 1 例) に認められた。有害事象による試験中止は、ALEN 群 13 例 (腹部膨満、上腹部痛、腺癌、下痢、潮紅、骨盤骨折、胃食道逆流性疾患、血便排泄、頭痛、筋痙攣、悪心、食道炎、起立性低血圧各 1 例)、本剤 20 µg 群 18 例 (胸痛、頭痛、

悪心各 2 例、腹痛、脳血管発作、便秘、浮動性めまい、嚥下障害、易刺激性、腎結石症、浮腫、動悸、肺炎、そう痒性皮膚疹、咽喉刺激感各 1 例) に認められた。

高カルシウム血症が本剤 20 µg 群で 2.9 % (3/102 例) に発現したが、程度は軽度 2 例、中等度 1 例であった。

また、治療期 6 ヶ月に本剤 20 µg 群の 8 例、ALEN 群の 9 例、18 ヶ月に本剤 20 µg 群の 8 例、ALEN 群の 7 例において腸骨梁骨生検が行われた。組織形態計測学的な結果において、海綿骨では、本剤 20 µg 群で骨形成の指標の値が 6 ヶ月と 18 ヶ月で ALEN 群より大きく、骨吸収の指標の値は 6 ヶ月において ALEN 群で本剤 20 µg 群より小さかった。皮質骨では、6 ヶ月、18 ヶ月ともに本剤 20 µg 群で骨形成の指標の値が ALEN 群より大きかった。

6) 海外第Ⅲ/Ⅳ相試験 (5.3.5.1.6 : GHCA 試験<2002 年 9 月~2005 年 11 月>)

外国人閉経後重症骨粗鬆症を対象に、サブスタディ 1⁵⁵として本剤 2 年間単独投与 (目標症例数 405 例)、本剤 1 年間投与+ラロキシフェン 1 年間投与 (目標症例数 135 例)、本剤 1 年間投与+1 年間無治療 (目標症例数 135 例)、サブスタディ 2⁵⁶として本剤 2 年間単独投与 (目標症例数 135 例)における腰椎 BMD 変化を比較することを主目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験 (サブスタディ 1) 及び非対照試験 (サブスタディ 2) が実施された。

用法・用量は、サブスタディ 1 では、本剤 20 µg を 1 日 1 回 12 ヶ月間皮下投与後、本剤 20 µg を 1 日 1 回 12 ヶ月間皮下投与 (以下、「本剤/本剤群」)、ラロキシフェン塩酸塩錠 60 mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与 (以下、「本剤/ラロキシフェン群」) 又は 12 ヶ月間無治療 (以下、「本剤/無治療群」とされた。サブスタディ 2 では、本剤 20 µg を 1 日 1 回 24 ヶ月間皮下投与とされた。なお、基礎治療として、すべての被験者にカルシウム (500 mg/日) 及びビタミン D (400~800 IU/日) が経口投与された。

サブスタディ 1 に登録された 634 例のうち 127⁵⁷例が 1 年目に試験を中止し、507 例 (本剤/本剤群 305 例、本剤/ラロキシフェン群 100 例、本剤/無治療群 102 例) が無作為割付され、無作為化後に治験薬の投与を受けなかった本剤/ラロキシフェン群の 3 例を除く 504 例 (本剤/本剤群 305 例、本剤/ラロキシフェン群 97 例、本剤/無治療群 102 例) がサブスタディ 1 の安全性解析対象集団とされた。また、2 年目の有効性評価項目の測定結果がない 1 例を除く 503 例 (本剤/本剤群 304 例、本剤/ラロキシフェン群 97 例、本剤/無治療群 102 例) がサブスタディ 1 の 2 年目の有効性解析対象集団とされた。サブスタディ 2 では、登録され治験薬の投与を受けた 234 例全例がサブスタディ 2 の安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

サブスタディ 1 の有効性について、主要評価項目とされた各観察時期におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化量は、表 35 のとおりであった。

⁵⁵ 年齢が 55 歳以上の閉経後女性で、腰椎 (L1~L4)、大腿骨頸部又は大腿骨近位部の BMD (T スコア) が YAM の -2.5 SD 以下で、かつ過去 3 年間に 1 個以上の臨床脆弱性骨折 (椎体又は非椎体) が記録されている患者を対象とした

⁵⁶ サブスタディ 1 の選択基準を満たし、さらに、①~③の 1 つを満たす患者①骨折発生前の 1 年間骨吸収抑制薬の処方を受けていたにもかかわらず 1 個以上新たな臨床脆弱性骨折 (椎体又は非椎体) が記録されている患者、②骨吸収抑制薬の治療開始から 2 年以上経過していて腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD (T スコア) が YAM の -3 SD 以下の患者、③過去 2 年間に骨吸収抑制薬の処方を受け、いずれかの 1 部位において BMD が 3.5 % 以上減少した患者を対象とした

⁵⁷ 患者の都合 49 例、有害事象 34 例、選択基準逸脱 26 例、死亡、治験依頼者の判断各 4 例、治験担当医師の判断 3 例、フォローアップ不能、コンプライアンス不良、プロトコルからの逸脱各 2 例、転居 1 例

表 35 各観察時期におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化量 (サブスタディ 1)

観察時期	本剤/本剤群 (n=304)	本剤/ラロキシフェン群 (n=97)	本剤/無治療群 (n=102)
6 ヶ月	0.031±0.002 [0.027, 0.035]	0.037±0.004 [0.029, 0.044]	0.031±0.004 [0.024, 0.038]
12 ヶ月	0.052±0.002 [0.048, 0.057]	0.060±0.004 [0.052, 0.068]	0.048±0.004 [0.040, 0.057]
18 ヶ月	0.066±0.003 [0.061, 0.071]	0.058±0.005 [0.049, 0.067]	0.037±0.005 [0.028, 0.046]
24 ヶ月	0.079±0.003 [0.073, 0.084]	0.058±0.005 [0.049, 0.068]	0.028±0.005 [0.018, 0.038]

最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間] g/cm²

投与群、時間、時間と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定値に関する混合効果モデル

サブスタディ 2 における腰椎 (L1~L4) BMD (最小二乗平均値±標準誤差) は、6 ヶ月 0.024±0.005 g/cm²、12 ヶ月 0.040±0.005 g/cm²、18 ヶ月 0.058±0.005 g/cm²、24 ヶ月 0.067±0.005 g/cm² と、試験期間全体を通して増加した。

安全性について、投与群によらずサブスタディ 1 及び 2 において本剤 20 µg が投与された被験者における有害事象の発現頻度は 72.9 % (631/866 例)、副作用の発現頻度は 31.1 % (269/866 例) であり、また、3 %以上に発現した有害事象は表 36、サブスタディごとの有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 36 3%以上に発現した有害事象 (全体の安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群 (n=866) ^{a)}
悪心	13.3 (115)
関節痛	10.0 (87)
頭痛	7.9 (68)
高血圧	6.7 (58)
四肢痛	6.1 (53)
筋痙攣	5.7 (49)
下痢	5.3 (46)
浮動性めまい	4.8 (42)
鼻咽頭炎	4.7 (41)
背部痛	4.2 (36)
高カルシウム血症	3.7 (32)
気管支炎	3.6 (31)
便秘	3.5 (30)
うつ病	3.3 (29)
嘔吐	3.2 (28)
インフルエンザ	3.0 (26)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA ver.7.0

a) 投与群によらず、サブスタディ 1 及び 2 において本剤 20 µg が投与された期間中の併合データ

表 37 2年目におけるサブスタディごとの有害事象^{a)}の発現状況

有害事象名	サブスタディ 1			サブスタディ 2	サブスタディ 1 と 2 の併合
	本剤/本剤群 (n=305)	本剤/ラロキシフェン群 (n=97)	本剤/無治療群 (n=102)	本剤/本剤群 (n=199)	本剤/本剤群 (n=504)
有害事象全体	57.0 (174)	54.6 (53)	54.9 (56)	46.2 (92)	52.8 (266)
関節痛	3.6 (11)	4.1 (4)	1.0 (1)	7.0 (14)	5.0 (25)
高血圧	3.9 (12)	2.1 (2)	2.0 (2)	5.5 (11)	4.6 (23)
尿路感染	2.3 (7)	4.1 (4)	2.9 (3)	1.5 (3)	2.0 (10)
悪心	2.6 (8)	4.1 (4)	1.0 (1)	2.0 (4)	2.4 (12)
下痢	2.3 (7)	5.2 (5)	1.0 (1)	1.5 (3)	2.0 (10)
四肢痛	1.6 (5)	3.1 (3)	2.9 (3)	2.5 (5)	2.0 (10)
背部痛	2.0 (6)	0.0 (0)	2.0 (2)	4.0 (8)	2.8 (14)
鼻咽頭炎	2.3 (7)	1.0 (1)	2.9 (3)	2.0 (4)	2.2 (11)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA ver.7.0

a) いずれかの本剤/本剤群で 2%以上に発現した有害事象

死亡例は8例認められた。このうち、4例（脳虚血、薬物中毒、肺炎、脳出血）は1年目の本剤投与中に死亡し、残りの4例は2年目に死亡した。そのうち2例（転移新生物、肺炎/肺癌）がサブスタディ1の本剤/本剤群、1例（膵癌）が本剤/ラロキシフェン群、1例（慢性閉塞性呼吸器疾患）がサブスタディ2の被験者であった。死因とされた有害事象と治験薬との因果関係はいずれも否定された。重篤な有害事象の発現頻度は15.4%（133/866例）であり、2年間本剤が投与された被験者では17.5%（88/504例）であった。試験期間を通じて0.5%以上に発現した重篤な有害事象は、転倒・転落0.8%（7/866例）、肺炎0.7%（6/866例）、心房細動0.5%（4/866例）、橈骨骨折0.5%（4/866例）であった。2年目に2例以上に発現した重篤な有害事象は、表38のとおりであった。

表 38 2年目に2例以上に発現した重篤な有害事象

有害事象名	サブスタディ1			サブスタディ2	1と2の併合
	本剤/本剤群 (n=305)	本剤/ラロキシフェン群 (n=97)	本剤/無治療群 (n=102)	本剤/本剤群 (n=199)	本剤/本剤群 (n=504)
重篤な有害事象全体	7.5 (23)	9.3 (9)	13.7 (14)	12.1 (24)	9.3 (47)
転倒	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.6 (3)
高血圧	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (2)	0.6 (3)
橈骨骨折	0.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.6 (3)
貧血	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.4 (2)
発熱	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.4 (2)
股関節部骨折	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.4 (2)
乳癌	0.3 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.5 (1)	0.4 (2)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA ver.7.0

試験1年目に51例（サブスタディ1：34例、サブスタディ2：17例）、2年目に18例（サブスタディ1で本剤/本剤群6例、本剤/ラロキシフェン群7例、本剤/無治療群1例、サブスタディ2で本剤/本剤群4例）が有害事象により試験中止となった。1年目において、0-6カ月の間に高カルシウム血症/血清カルシウム増加が2.9%（25/866例）、高カルシウム尿症が0.3%（3/866例）に発現し、6-12カ月の間には、高カルシウム血症/血清カルシウム増加が1.2%（10/866例）に、腎結石症が0.2%（2/866例）発現したが、高カルシウム尿症の発現はなかった。2年目には、高カルシウム血症が本剤/本剤群で1.0%（3/305例）、本剤/無治療群で1.0%（1/102例）に発現した。投与90日目に発現した高カルシウム血症の1例は重篤とされ、本例を含めて1年目に合計2例が高カルシウム血症のため、試験中止となった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。既承認の骨粗鬆症治療薬のうち、ビスホスホネート系薬剤は、BMD増加効果、骨折予防効果に係る多くの臨床試験成績があるものの、他剤と比べて消化管障害の発現頻度が比較的高いとされ、骨折治癒の遅延（Odvina C *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1294-301.）、大腿骨中央部の骨折発生（Lenart B *et al. N Engl J Med.* 2008; 358(12):1304-6.）、顎骨壊死との関連（Woo SB *et al. Ann Intern Med.* 2006;144(10):753-61.）等、安全性に係る報告もなされている。ラロキシフェン等のSERMは、新規椎体骨折予防効果はビスホスホネート系薬剤とほぼ同程度と報告されている（Delmas P *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3609-17.）ものの、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版」には、80歳未満の閉経後骨粗鬆症でBMD増加効果、椎体骨折防止効果のエビデンスを有するが、非椎体骨折の防止効果に関するエビデンスは不十分であ

る旨の記載がある。国内ではカルシトニン製剤、活性型ビタミン D₃ 製剤、ビタミン K₂ 製剤も用いられているが、骨折予防効果はビスホスホネート系薬剤や SERM と比べて十分ではないと考えられている。一方、本剤については、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした海外 GHAC 試験の結果、BMD 増加及び骨折予防効果が認められている。さらに、海外 GHBM 試験の結果、ビスホスホネート系薬剤(アレンドロン酸錠 10 mg/日)と比べて高い腰椎 BMD 増加効果が認められている。以上より、本剤は骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する第一選択薬になり得ると考える。

機構は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の定義に国内外で相違はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の国内臨床試験開始時点では、国内において「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」の定義が確立されていなかったことから、骨折の危険因子と考えられる既存骨折、低 BMD 及び年齢から「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」を定義した。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」には、BMD、年齢等を考慮することで、骨折リスクの高い患者を判別できる旨の記載があり、既存骨折、低 BMD 及び年齢は、外国人においても骨折の主要な危険因子であると報告されている (Chen P *et al. J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 495-502)。さらに、これらの危険因子の骨折予測能は、日本人と欧米人で違いがないことが報告されている (Fujiwara S *et al. J. Bone Miner. Res.* 2003; 18:1547-53)。以上のように、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の定義に国内外で相違はないと考える。

機構は、ラットにおいて骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められたことを踏まえると、本剤を治療薬として選択する場合は、リスク・ベネフィットの観点から本剤を選択することの適切性を十分検討する必要があり、また、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」の定義についてさらに検討する必要があるが(「(5) 効能・効果について」の項を参照)、国内外の臨床試験成績により、本剤の有効性が示され(「(3) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えることから(「(4) 安全性について」の項を参照)、回答を了承した。

(2) 臨床データパッケージについて

本剤の国内開発において、ブリッジングによる開発が行われ、ブリッジング試験として国内第Ⅲ相試験 (GHDB 試験) が、ブリッジング対象試験として海外第Ⅲ相試験 (GHAC 試験) がそれぞれ位置付けられている。申請者は、両試験を含めて国内外の臨床試験成績の類似性が認められたと判断し、海外臨床試験成績の外挿により臨床データパッケージを構築した (図 8 参照)。

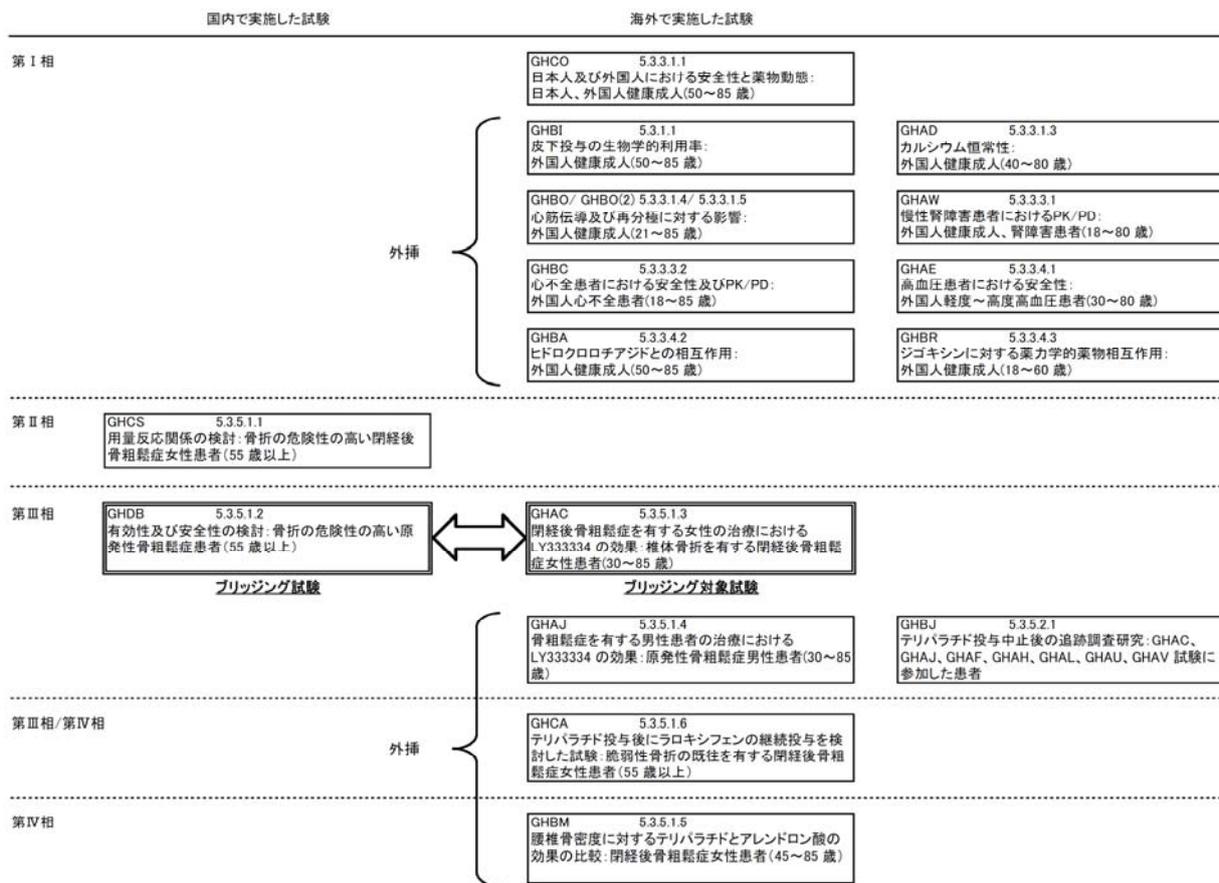


図 8 臨床データパッケージ (評価資料)

申請者は、評価資料として成績が提出された海外第 III 相試験 (GHAC 試験及び GHAJ 試験) について、早期中止の経緯及び早期中止が評価に及ぼす影響を以下のように説明している。

ラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められたため、治験依頼者 (イーライリリー・アンド・カンパニー) は実施中の本剤のすべての臨床試験において本剤の投与を1998年12月8日に一時中止するとともに、被験者に予定した来院を指示するよう治験担当医師に勧告した。一方、GHAC試験において事前に計画されていた中間解析が実施され、同年12月17日にデータモニタリング委員会は当該解析結果に基づく安全性の検討を行い、顕著な安全性の問題を認めなかったものの、治験依頼者は実施中の本剤のすべての臨床試験の中止を決定した。その後、治験依頼者は治験担当医師に、全被験者に最終の来院をさせて中止時の対応を取るよう指示した。その結果、GHAC試験及びGHAJ試験ともに、約90%の被験者が1999年2月1日までに来院した (最終来院) が、治験薬の最終投与から各被験者の最終来院まで数週間の期間があったことから、最終来院時の骨代謝マーカー、臨床検査、骨生検における骨形成及び骨吸収の特定の指標の解析において、本剤投与を最終来院まで継続した場合と比べて本剤の効果が小さく見積もられたと考える。一方、椎体骨折、BMD、骨構造の評価及び有害事象の解析においては、本剤投与を最終来院まで継続した場合と比べて大きく異なる結果にはならなかったと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は理解するものの、GHAC 試験及び GHAJ 試験では、主要評価項目は規定した投与期間 (GHAC 試験 3 年間、GHAJ 試験 2 年間) による結果をもって評価する計画であったにもかかわらず、試験を早期に中止したため、試験計画時に設定した主要評価項目の有効性の仮説に対する明確な回答を得ることが困難になったと考える。しかし、本剤は骨形

成促進薬であり、アレンドロン酸（骨吸収抑制薬）と比べて早期からの腰椎 BMD 増加効果がみられ、増加の程度もアレンドロン酸より大きいことが示されていること（海外 GHBM 試験：図 7）、また、試験に組み入れられた被験者の投与期間（GHAC 試験：中央値 19 ヶ月、GHAJ 試験：中央値 11 ヶ月）及び被験者数を考慮すると、得られた成績から本剤の有効性及び安全性について一定の評価を行うことは可能であると考える。

申請者は、GHAC試験を含めた海外臨床試験成績を外挿することの妥当性を判断する上で、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成10年8月11日付 医薬審第672号）を参考に、以下の項目について検討した。なお、申請者は、有効性についてはブリッジング試験（国内GHDB試験）とブリッジング対象試験（海外GHAC試験）のみでなく、国内外のプラセボ対照二重盲検比較試験（国内GHCS試験及び海外GHAJ試験）の成績も含めて比較検討した。一方、安全性については、以上の4試験に加えて海外の実薬対照二重盲検比較試験（GHBM試験）の成績も含めて国内外の類似性を比較検討した。その際、それぞれの試験の治験総括報告書ではCOSTART又はMedDRAで有害事象の分類がなされ、MedDRAであっても試験実施時期によってそのバージョンが異なっていたが、症例報告書に記録された報告用語に割り当てたMedDRAの下層語（LLT）をもとに5試験で同一バージョンのMedDRAの基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を紐つけて再集計を行い、安全性を比較検討した。

1) 薬物動態の類似性

機構は、GHCO 試験において外国人よりも低体重である日本人において本薬の曝露量の上昇がみられていることから（「(ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、日本人における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨粗鬆症患者を対象とした国内の GHCS 試験（投与期間 24 週間、以下同様）及び GHDB 試験（12 ヶ月間；第 1 期二重盲検群間比較期間）と、海外の GHAC 試験（中央値：19 ヶ月間）、GHAJ 試験（中央値：11 ヶ月間）及び GHBM 試験（18 ヶ月間）でみられたすべての有害事象のうち、本剤 20 µg 群の併合において発現頻度が 5%以上で、かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象は、国内 2 試験では便秘、浮動性めまい、頭痛、骨関節炎、関節痛、挫傷及び上気道の炎症、海外 3 試験では関節痛、四肢痛、悪心、頭痛、浮動性めまい、鼻咽頭炎、咳嗽、便秘、筋痙縮及び下痢であり、発現傾向に類似性がみられ、かつ日本人に特徴的な有害事象の発現傾向は認められなかった。また、体重の違いによる影響を検討するため、ベースラインにおける体重（中央値）をもとに海外 GHAC 試験では 65 kg 未満と 65 kg 以上、国内 GHDB 試験では 50 kg 未満と 50 kg 以上の集団別の有害事象発現状況を比較した。その結果、海外 GHAC 試験の本剤 20 µg 群では、65 kg 以上の集団（275 例）に比べ 65 kg 未満の集団（259 例）で発現頻度が高く、両集団において発現頻度に有意差が認められた有害事象は浮動性めまい（65 kg 未満の集団 13.1%（34/259）、65 kg 以上の集団 4.7%（13/275）、 $p=0.001$ ）、及び頸部痛（65 kg 未満の集団 4.6%（12/259）、65 kg 以上の集団 1.5%（4/275）、 $p=0.041$ ）であった。国内 GHDB 試験の 50 kg 未満の集団（77 例）と 50 kg 以上の集団（59 例）の本剤 20 µg 群における浮動性めまいの発現頻度は、12 ヶ月間投与ではそれぞれ 7.8%（6/77）及び 3.4%（2/59）、18 ヶ月間投与では 10.4%（8/77）及び 5.1%（3/59）であり、50 kg 未満の集団における発現頻度が 50 kg 以上の集団の約 2 倍であり、日本人及び外国人において、同様に体重の軽い群では大きい群に比べて浮動性めまいの

発現頻度が高くなる傾向が認められた。なお、国内2試験における浮動性めまいの発現頻度は、本剤20 µg 群併合で6.3% (11/175例)であり、海外GHAC試験の日本人の体重に近い65 kg未満の集団における発現頻度(13.1%)と比べて低く、海外3試験の本剤20 µg 群併合における発現頻度7.7% (61/794例)と同程度であった。さらに、国内2試験で認められた浮動性めまいは、すべて軽度又は中等度であった。

2) 内因性及び外因性民族的要因の類似性

① 内因性民族的要因

i) 年齢、性別、体重

申請者は、以下のように説明している。年齢については、患者を対象とした国内GHCS試験並びに海外GHAC試験及びGHAJ試験の各PPK解析の結果、年齢による薬物動態への影響は小さいと考えられた。性別については、海外の臨床薬理試験(GHBI試験)において、50~84歳の健康成人男女に本剤を皮下投与又は静脈内投与したとき、 C_{max} に男女差はみられなかったのに対し、AUCは女性の方が男性より皮下投与時で約23%大きく、静脈内投与時では約18%大きかった、AUCの男女差は体重の違いが原因と考えられた。患者を対象とした国内GHCS試験と海外GHAC試験の被験者の平均体重に差が認められたことから、日本人における見かけの分布容積は外国人に比べ約15%小さいと推定され、見かけの分布容積の大きさが反映される C_{max} は日本人の方が大きくなると推察された。日本人及び外国人の閉経後健康女性を対象としたGHCO試験において、本剤40 µg投与群のAUC及び C_{max} の平均値は、外国人に比べて日本人でそれぞれ約40%及び30%高値を示したが、体重補正した場合のAUC及び C_{max} は類似していたこと、日本人と外国人における安全性の違いが認められなかったことを考慮すると、本剤の投与量調節は不要と考えられた。

ii) ベースラインの腰椎BMD

申請者は、以下のように説明している。ブリッジング成立要件及び有効性における類似性の検討方法を設定するために、海外GHAC試験において、被験者をベースラインの腰椎(L1~L4)BMDの値の三分位で分割した部分集団解析の結果、ベースラインの腰椎(L1~L4)BMDが低い部分集団ほど、最終観察時における腰椎BMD変化率が大きくなる傾向が認められた。また、腰椎BMDのYAMは外国人に比べて日本人で低いとされている。これらの知見から、本剤投与後の腰椎(L1~L4)BMD変化率は、外国人に比べて日本人の方が大きくなると予想され、日本人と外国人における有効性の類似性を比較検討する場合、ベースラインの腰椎(L1~L4)BMDとの関連性を検討することが必要と考えた。同様に、ベースラインの腰椎(L1~L4)BMDのTスコアとの関連性についても検討することにした。結果として、ベースラインの腰椎(L1~L4)BMD(平均値)は、外国人に比べて日本人の方が小さく(国内GHDB試験: 0.6143 g/cm²、海外GHAC試験: 0.8204 g/cm²)、本剤投与後の腰椎(L1~L4)BMD変化率は、外国人に比べて日本人の方が大きかったが、腰椎(L1~L4)BMD変化率とベースラインの腰椎(L1~L4)BMD並びにTスコアとの関連性は、国内外で本質的な相違はないと考えられた(「3) 有効性及び安全性の類似性 ①BMD増加効果 i) ブリッジング試験とブリッジング対象試験の比較」の項を参照)。

iii) 薬物相互作用

申請者は、以下のように説明している。本剤は血清カルシウムを一過性に増加させる薬理作用

を有しており、海外の臨床薬理試験では起立性低血圧が認められていることから、カルシウム拮抗薬、アテノロール（β遮断薬）、フロセミド（ループ利尿薬）、HCTZ（チアジド系利尿薬）及びジゴキシン（ジギタリス製剤）との薬物相互作用の有無を検討した（GHAE、GHAW、GHBA及びGHBR試験）。その結果、薬物相互作用は認められなかった。

iv) 肝機能、腎機能、心機能の影響

申請者は、以下のように説明している。PTH（1-34）の分解には、肝細胞や他の組織中のタンパク分解酵素のほか、クッパー細胞やその他のマクロファージ等いくつかの因子が関わっていると思われる（Segre GV, *et al.*, *J Clin Invest*, 1981; 67: 449-457, Bringham FR, *et al.*, *Am J Physiol*, 1988; 255: E886-E893, Dagaard H, *Dan Med Bull*, 1996; 43: 203-215, Murray TM, *et al.*, *Endocrine Reviews*, 2005; 26: 78-113）。また、PTH（1-34）は腎、肝、肺等で分解されることが報告されている（Liao S, *et al.*, *Amino Acids*, in press）。したがって、本剤は生体内の様々な組織において、様々な因子により分解されると考えられることから、肝機能障害により本剤の薬物動態に大きな影響は生じないと考え、肝機能障害の有無が本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討しなかった。海外GHAW試験において、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価したところ、腎機能が正常な被験者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における C_{max} 及びAUCは同程度であった。一方、重度の腎機能障害を有する被験者においては、腎機能が正常な被験者と比較しAUCが73 %増加した。腎機能障害の病態そのものが民族間で異なるとの報告はないことから、重度の腎機能障害による本剤の薬物動態への影響が民族間で異なる可能性は小さいと考えられる。また、海外GHBC試験では、軽度から中等度の心不全患者における本剤投与時の血行動態パラメータ、心電図所見及び薬物動態に対する影響を評価したところ、軽度又は中等度の心不全患者における安全性に問題はみられなかった。血行動態パラメータ、QTc延長又は他の心電図異常に関して、臨床的に問題となる変化は認められず、健康成人と比較して臨床的に問題となるような薬物動態の違いも認められなかった。

以上のように、内因性民族的要因について比較した結果、日本人と外国人では体重に違いが認められたものの、体重の違いが本剤の有効性及び安全性に影響を与えるものではないと考えられた。

② 外因性民族的要因

i) 骨粗鬆症の定義、診断、治療法等

申請者は、以下のように説明している。骨粗鬆症は、2000年のNIHコンセンサス会議において、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と国際的に定義されており、性別、年齢を問わず骨粗鬆症を予防することが重要であることは世界共通の認識である。診断基準については、欧米では1994年にWHOが提案したBMDによる診断基準が広く用いられており、BMDのTスコアがYAMの-2.5 SD以下の場合、骨粗鬆症と診断される。国内において骨粗鬆症と診断されるBMDの基準はYAMの70%未満であるが、YAMの70%はTスコアの-2.5 SDにほぼ一致する。椎体骨折の診断基準についても、国内外に本質的な相違はない。治療法については、骨粗鬆症の予防及び治療の最終目標は骨折予防であり、患者ごとにリスク評価を行い、リスクの程度に応じて食事療法、運動療法又は薬物療法が行われており、また、治療

薬については国内で骨形成促進剤が承認されていないことを除いては、国内外ともにビスホスホネート系薬剤や SERM が標準的に用いられており、治療に関して国内外に相違はない。

ii) 臨床試験の試験デザイン

申請者は、ブリッジング試験とブリッジング対象試験の試験デザインの比較を行った上で（表 39）、以下のように説明している。

表 39 ブリッジング試験とブリッジング対象試験の試験デザインの比較

	国内 GHDB 試験 (ブリッジング試験)	海外 GHAC 試験 (ブリッジング対象試験)
デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
投与期間	24 ヶ月間 (第 1 期: 二重盲検比較期間 12 ヶ月間、第 2 期: 非盲検期間 6 ヶ月間、第 3 期: 非盲検期間 6 ヶ月間)	中央値として 19 ヶ月間 (予定では 3 年間であったが、治験依頼者の判断により早期に中止された)
投与群	プラセボ群、本剤 20 µg 群	プラセボ群、本剤 20 µg 群、40 µg 群
対象患者	55 歳以上の骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者、女性の場合は閉経 (手術、化学療法による閉経を含む) 後 5 年以上経過した患者	30~85 歳の 1 個以上の中等度又は 2 個以上の軽度非外傷性椎体骨折を有する閉経 (手術、化学療法による閉経を含む) 後 5 年以上経過した患者
主要評価項目	腰椎 (L2~L4) BMD 変化率	新規椎体 (T4~L4) 骨折が認められた被験者の割合
主な副次評価項目	骨代謝マーカー、大腿骨頸部 BMD、大腿骨近位部 BMD、腰椎 (L1~L4) BMD、新規椎体骨折及び非椎体骨折	骨代謝マーカー、大腿骨頸部 BMD、大腿骨近位部 BMD、腰椎 (L1~L4) BMD、非椎体骨折

薬効評価においては、国内外ともに骨折、BMD、骨代謝マーカー等に対する効果を検討することが重要であるとされており、また、BMDの評価は骨折の危険性を予測するために有益と考えられている。特に腰椎は治療によるBMDの変化を評価しやすい部位であり、BMDの測定部位として汎用されている。国内では、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」等において、BMDは原則として腰椎BMDとする旨が記載されており、一般的にL2~L4腰椎のBMDが測定されているのに対し、海外ではL1~L4腰椎のBMDが測定されており、L1を測定部位に含めるか否かで国内外に相違がみられる。L1は高齢者ではしばしば変形、骨折をきたす部位であり、L1を含めるとBMDが過大評価される可能性がある。しかしながら、海綿骨や皮質骨の比率がL1とL2~L4とで大きく異なること、薬物への反応性がL1とL2~L4とで異なることは考えにくいこと、さらに国内のGHCS試験及びGHDB試験において測定したベースラインにおけるL1~L4のBMDとL2~L4のBMDに大きな相違が認められなかったことから（図 9）、L1を測定部位に含めるか否かの相違が国内外の腰椎BMD変化率を比較する際の支障にはならないと考える。

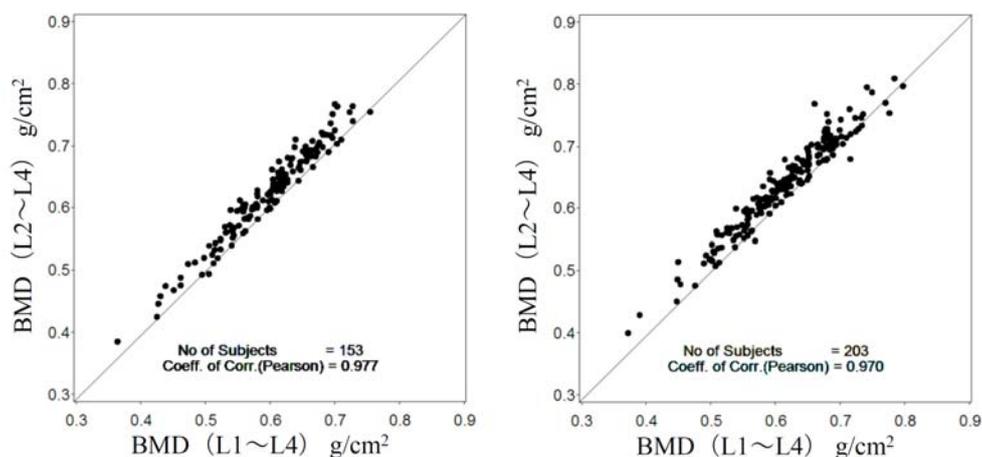


図 9 ベースラインにおける腰椎 (L1~L4 及び L2~L4) BMD の関係 (左: 国内 GHCS 試験、右: 国内 GHDB 試験)

主要評価項目は、GHAC試験では「新規椎体骨折が生じた被験者の割合」、GHDB試験では「腰椎（L2～L4）BMD変化率」とされ相違がある。欧米の骨粗鬆症治療薬に関するガイドラインには、無作為化二重盲検比較試験において骨折を評価すると記載されているため、海外の第Ⅲ相試験であるGHAC試験では新規椎体骨折が生じた被験者の割合を主要評価項目とし、腰椎（L1～L4）BMD等を副次評価項目とした。国内臨床試験開始時には既にGHAC試験の成績が得られていたことから、当該成績を利用して開発を進めることを計画した。また、骨量を主要評価項目とした比較試験はブリッジング試験になり得るとされ、骨量の改善効果について海外臨床試験成績との類似性が確認できれば、海外臨床試験成績の外挿可能性の判断材料になるとされていることから（成川衛 医薬品研究31:44-52,2000）、GHDB試験では腰椎（L2～L4）BMD変化率を主要評価項目とし、新規椎体骨折及び非椎体骨折等を副次評価項目とした。以上のように、GHDB試験とGHAC試験では主要評価項目に相違があるものの、腰椎（L1～L4）BMDの結果を用いて両試験間の有効性を比較検討することに問題はないと判断した。なお、腰椎（L1～L4）BMDの結果を用いて有効性を比較検討するにあたり、サロゲートマーカーとしてのBMDと骨折との関連性を検討した。BMDは、骨強度のほぼ70%を説明できるとされており、人種によらず腰椎及び大腿骨の骨折の危険性を予測できることが疫学調査により報告されている（Fujiwara S *et al. J. Bone Miner. Res.* 2003; 18:1547-53）。一方、骨吸収抑制薬による骨折予防効果はBMD増加と一部相関するが、BMD変化のみで骨折予防効果を説明することは困難であるとの報告もある。これに対し、本剤の椎体骨折予防効果に対するBMDの寄与率は30～41%と報告されており（Chen P *et al. J. Bone Miner. Res.* 2006; 21:1785-1790）、骨吸収抑制薬と比べてBMD増加と骨折予防効果との関連性は大きいと考えられ、また、海外GHBM試験において腰椎BMD増加効果が骨吸収抑制薬であるアレンドロン酸よりも大きいことが示されている。さらに、本剤投与後の骨生検における組織形態計測の結果、本剤投与により海綿骨の骨量及び連結密度の増加、骨梁形状のより板状構造へのシフト、並びに皮質骨幅の増加が認められ、骨粗鬆症により悪化した骨微細構造がより正常な状態に改善されることが示されている（Jiang Y *et al. J. Bone Miner. Res.* 2003; 18: 1932-1941）。この海綿骨の骨微細構造の改善は、腰椎及び大腿骨頸部のBMD増加と関連していることが報告されている（Chen P *et al. J. Bone Miner. Res.* 2007; 22: 1173-1180）。以上のこと等から、本剤投与時のBMD増加と骨折予防効果との関連性は高く、サロゲートマーカーとしてのBMD評価は有効であると考えられた。なお、早期に中止されたGHAC試験の最終観察時のデータには、個々の被験者の中止時点での投与期間に応じて様々な投与期間のデータが混在していることを考慮して、予め計画された測定時期であり、かつ十分なデータが存在する12ヵ月時点の腰椎（L1～L4）BMD変化率を用い、GHDB試験の12ヵ月時点（二重盲検比較期間）の腰椎（L1～L4）BMD変化率と比較することとした。

対象患者については、GHAC試験では主要評価項目（新規椎体骨折が生じた被験者の割合）を考慮し、30歳から85歳の椎体骨折を有する閉経後骨粗鬆症患者を対象とした。一方、GHDB試験では既存椎体骨折、低BMDに加え、年齢も考慮して55歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象としたため、閉経後骨粗鬆症患者のみでなく男性の原発性骨粗鬆症患者（14例）も組み入れられた。既存椎体骨折、年齢及び低BMDは女性同様、男性においても骨折の危険因子であるが、既存椎体骨折、年齢及びBMDで調整すると男女間に椎体骨折の発生率の大きな違いは認められなかった（Fujiwara S *et al. J. Bone Miner Res.* 2003; 18:1547-53.）。したがって、骨折の危険性の観点から

両試験の対象患者に大きな相違はないと考えられた。

以上のように、外因性民族的要因について比較した結果、国内外に大きな相違はないと考える。

3) 有効性及び安全性の類似性

① BMD 増加効果

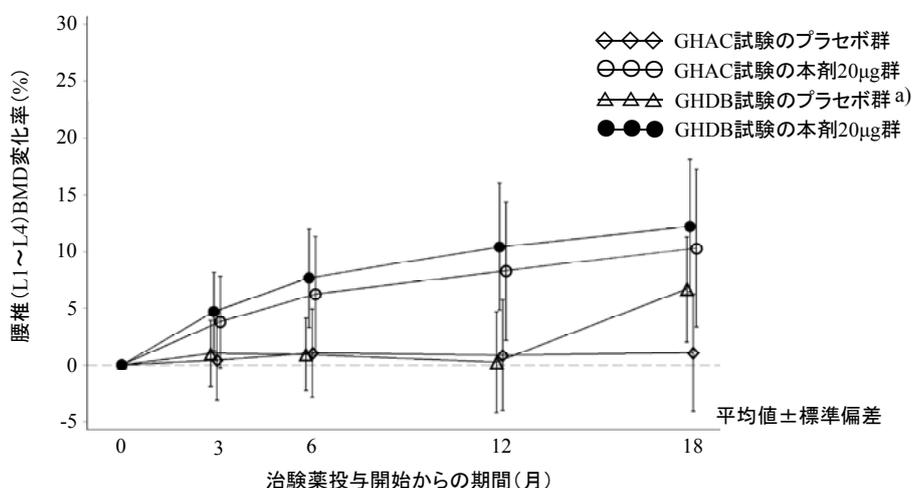
i)ブリッジング試験とブリッジング対象試験の比較

申請者は、以下のように説明している。表 40 に示したように、投与後 12 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の本剤 20 µg 群とプラセボ群との差 (平均値) とその 95 %信頼区間は、GHDB 試験では 10.20 % [8.57, 11.84]、GHAC 試験では 7.41 % [6.70, 8.12] であり、GHAC 試験に比べて GHDB 試験の方が大きかった。

表 40 投与後 12 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の比較

試験名	投与群	例数	腰椎 (L1~L4) BMD 変化率 (%)		
			平均値	標準偏差	95 %信頼区間
GHAC 試験 (ブリッジング対象試験)	プラセボ群	467	0.84	4.87	—
	本剤 20 µg 群	466	8.25	6.10	—
	(プラセボ群との差)	—	7.41	5.52	[6.70, 8.12]
GHDB 試験 (ブリッジング試験)	プラセボ群	60	0.23	4.44	—
	本剤 20 µg 群	121	10.43	5.61	—
	(プラセボ群との差)	—	10.20	5.25	[8.57, 11.84]

また、図 10 に示したように、本剤 20 µg 群ではいずれの試験においても投与期間に応じて腰椎 (L1~L4) BMD 変化率が上昇し、上昇の程度は試験間で類似していた。



a) GHDB 試験のプラセボ群は、治験薬投与開始 12 ヶ月時点より本剤 20 µg が投与された

図 10 腰椎 (L1~L4) BMD 変化率 (%) の推移 (GHDB 試験及び GHAC 試験)

「2) 内因性及び外因性民族的要因の類似性 ii) ベースラインの腰椎BMD」の項で述べたように、ベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD (平均値) は、外国人に比べて日本人の方が小さかったことから (国内GHDB試験 : 0.6143 g/cm²、海外GHAC試験 : 0.8204 g/cm²)、日本人と外国人におけるベースラインの腰椎BMDの違いが腰椎BMD変化率に及ぼす影響を確認するため、腰椎 (L1~L4) BMDのベースライン値と腰椎 (L1~L4) BMD変化率との関連性、腰椎 (L1~L4)

BMDのベースライン値（Tスコア）と腰椎（L1～L4）BMD変化率との関連性を検討した。その結果、前者については図 11に示したように、両試験の被験者の分布は同様であり、日本人と外国人との間に本質的な相違がないことが示された。後者についても、Tスコアの-4 SDから-2 SDの範囲において被験者の分布は両試験で同様であり、両試験とも腰椎（L1～L4）BMD変化率はTスコアが小さいほど大きい傾向が認められた。以上のように、本剤投与時の腰椎（L1～L4）BMD変化率と腰椎（L1～L4）BMD及び腰椎（L1～L4）BMD（Tスコア）のベースライン値の関連性において、両試験間に本質的な相違はみられなかった。

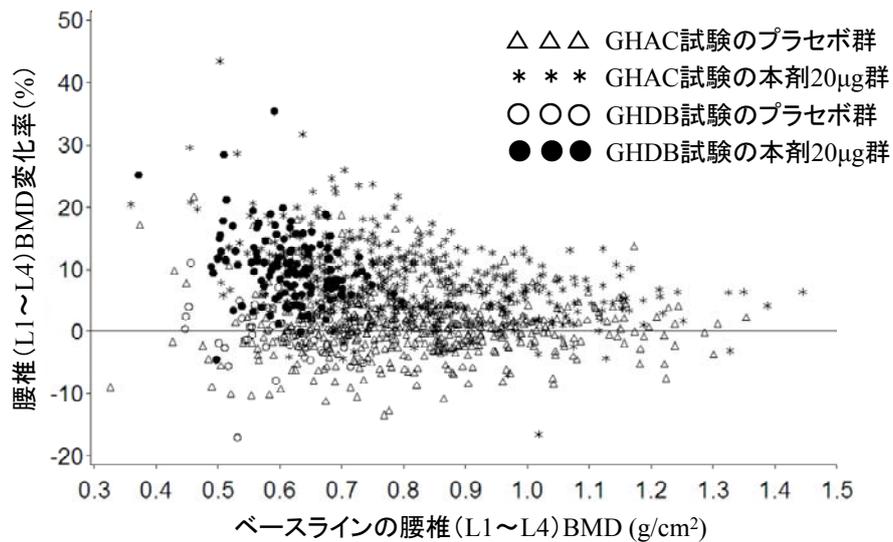


図 11 ベースラインの腰椎（L1～L4）BMD と投与後 12 ヶ月時点の腰椎（L1～L4）BMD 変化率との関連性

ii) 国内第Ⅱ相試験（GHCS 試験）とブリッジング対象試験の比較

申請者は、以下のように説明している。GHCS 試験及び GHAC 試験の投与後 6 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率の用量反応関係は図 12 のとおりであり、いずれの試験においても本剤の用量が高いほど腰椎（L1～L4）BMD 変化率は高値であった。

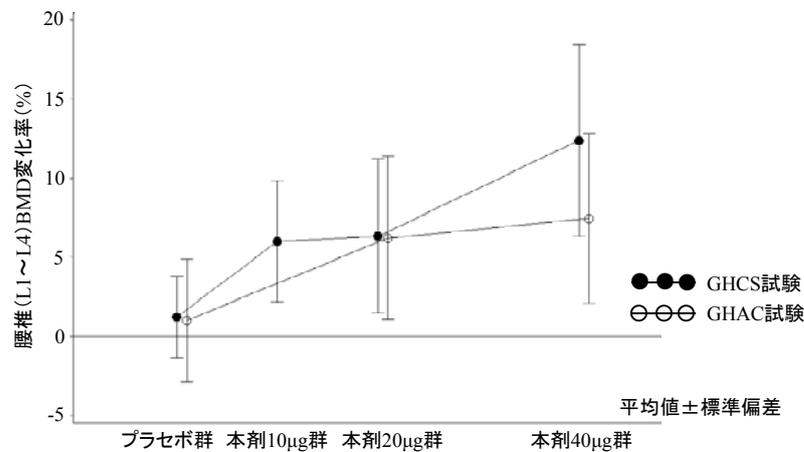


図 12 投与後 6 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率の用量反応関係

iii) 性別と BMD 増加効果の関係

申請者は、外国人の閉経後骨粗鬆症患者を対象としたブリッジング対象試験（GHAC 試験）と外国人の男性原発性骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GHAJ 試験）を比較して、以下のように説明している。GHAC 試験及び GHAJ 試験における腰椎（L1～L4）BMD 変化率の推移は図 13 のとおりであり、投与後 12 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群及び本剤 20 µg 群において、GHAC 試験でそれぞれ 0.84±4.87 %及び 8.25±6.10 %、GHAJ 試験でそれぞれ 0.58±4.22 %及び 6.07±4.50 %であった。投与後 12 ヶ月時点におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率の本剤 20 µg 群とプラセボ群との差は、GHAC 試験で 7.41±5.52 %、GHAJ 試験で 5.49±4.36 %であり、GHAJ 試験に比べ GHAC 試験において大きかった。このことは、プラセボ群及び本剤 20 µg 群を併合した場合の被験者の腰椎（L1～L4）BMD（ベースライン値）が GHAC 試験及び GHAJ 試験でそれぞれ 0.8205±0.1692 g/cm² 及び 0.8735±0.1449 g/cm² と GHAJ 試験の方が高値であり、ベースラインにおける腰椎（L1～L4）BMD が女性より男性の方が大きいことを反映していると考えられた。

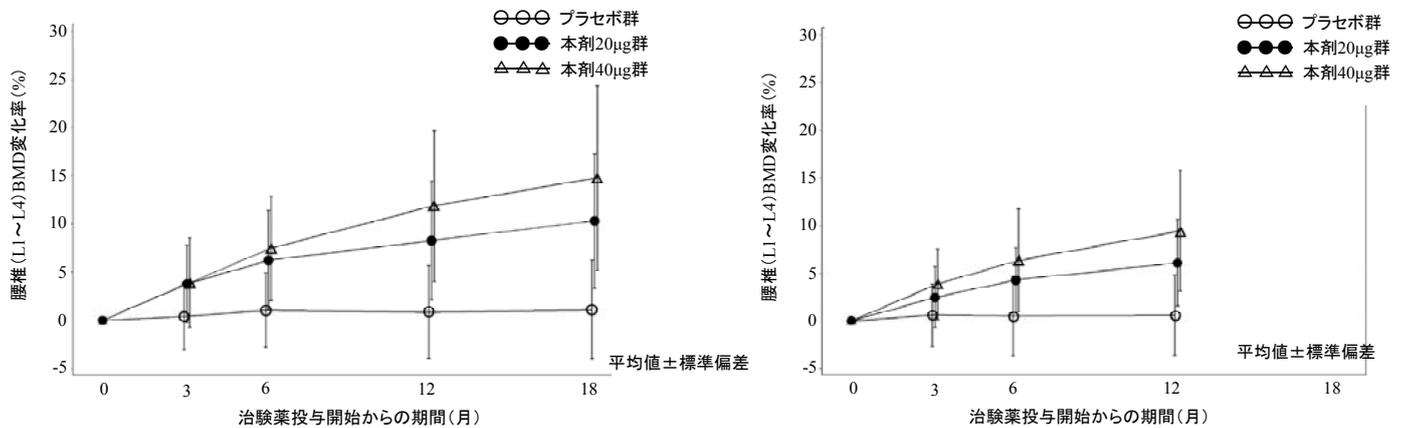


図 13 腰椎（L1～L4）BMD 変化率の推移（左：GHAC 試験、右：GHAJ 試験）

国内 GHDB 試験での男性被験者 14 例を全被験者の成績と比較した結果、本剤を投与したすべての男性被験者に腰椎（L2～L4）の BMD 増加が認められ、男性被験者の本剤 20 µg 群における 12 ヶ月時点の腰椎（L2～L4）BMD の変化率（9.99±4.55 %）と全被験者のそれ（9.82±5.36 %）は同程度であった。一方、GHAJ 試験での外国人男性被験者の本剤 20 µg 群における腰椎（L1～L4）BMD 変化率は 5.73±4.46%であり、GHAJ 試験に比べて GHDB 試験において大きかったが、ベースラインの腰椎（L1～L4）BMD が GHAJ 試験に比べて GHDB 試験の男性被験者で小さかったためと考えられた（GHAJ 試験：0.8735±0.1449 g/cm²、GHDB 試験：0.6221±0.0736 g/cm²）。なお、GHDB 試験における 12 ヶ月時点の腰椎 BMD の結果を有する男性被験者数はプラセボ群で 3 例、本剤 20 µg 群で 8 例と少なかったため、腰椎（L1～L4）BMD 変化率の本剤 20 µg 群とプラセボ群との差に関して、GHDB 試験における男性被験者の成績と GHAJ 試験（男性被験者対象）の成績の比較から明確な結論は得られなかった。

② 骨代謝マーカーへの影響

申請者は、以下のように説明している。有効性の評価資料とした試験について、骨代謝マーカーへの影響を試験間で比較した。なお、国内 GHCS 試験では、血清 PINP が定量限界上限を超え、また、血清 CTX が検出限界の下限を超えたため測定値が得られず、さらに血清 BAP については測定機関の検体の取り扱い不備により欠測値が多かった。一般に、骨代謝マーカーが定量限界の上限及び検出限界の下限を超えたことは骨代謝マーカーの変動を反映した結果と考えられるため、得られた測定値から計算した変化率を用いて評価することは妥当ではないと考えた。そのため、GHCS 試験では、血清 PINP、血清 BAP 及び血清 CTX の実測値を用いて評価した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験 4 試験（GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAI 試験）においては、本剤投与により骨形成マーカーが先に上昇し、骨吸収マーカーは遅れて上昇した。また、骨吸収マーカーに比べて、骨形成マーカーの変化率の方が大きかった。さらに、実薬対照試験である GHBM 試験（評価資料）及び GHBI 試験（参考資料）において、本剤群では骨形成マーカー及び骨吸収マーカーが上昇したのに対し、骨吸収抑制薬であるアレンドロン酸群では低下した。アジアで実施した 3 試験（GHCB、GHCC 及び GHCF 試験：いずれも参考資料）においても、本剤投与により骨代謝マーカーが上昇することが示された。

③ 安全性

申請者は、国内2試験（GHCS及びGHDB試験）と、海外3試験（GHAC、GHAI及びGHBM試験）でみられた有害事象について、本剤のすべての投与群（国内：10 µg、20 µg及び40 µg、海外：20 µg及び40 µg）の併合データと本剤20 µg群の併合データをそれぞれ解析した。以下に本剤20 µg群の併合解析結果を示す。

i) 国内 2 試験（GHCS 及び GHDB 試験）における本剤 20 µg 群の併合解析結果

申請者は、以下のように説明している。本剤20 µg群の併合で発現頻度が2 %以上であった有害事象は、表 41のとおりであった。そのうち、発現頻度が5 %以上で、かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象は、便秘、浮動性めまい、頭痛、骨関節炎、関節痛、挫傷及び上気道の炎症であった。

表 41 本剤 20 µg 群の併合で発現頻度が 2 %以上であった有害事象（GHCS 及び GHDB 試験）

有害事象名 (MedDRA PT)	GHCS試験 本剤20 µg群 (n=39)	GHDB試験 本剤20 µg群 (n=136)	本剤20 µg群 の併合 (n=175)	プラセボ群 (n=105)
鼻咽頭炎	9 (23.1)	38 (27.9)	47 (26.9)	37 (35.2)
背部痛	0 (0.0)	17 (12.5)	17 (9.7)	14 (13.3)
便秘	2 (5.1)	10 (7.4)	12 (6.9)	3 (2.9)
浮動性めまい	3 (7.7)	8 (5.9)	11 (6.3)	4 (3.8)
頭痛	1 (2.6)	9 (6.6)	10 (5.7)	4 (3.8)
骨関節炎	1 (2.6)	9 (6.6)	10 (5.7)	4 (3.8)
関節痛	1 (2.6)	8 (5.9)	9 (5.1)	4 (3.8)
挫傷	1 (2.6)	8 (5.9)	9 (5.1)	4 (3.8)
転倒・転落	0 (0.0)	9 (6.6)	9 (5.1)	7 (6.7)
上気道の炎症	1 (2.6)	8 (5.9)	9 (5.1)	3 (2.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	8 (5.9)	8 (4.6)	5 (4.8)
膀胱炎	0 (0.0)	7 (5.1)	7 (4.0)	2 (1.9)
下痢	1 (2.6)	6 (4.4)	7 (4.0)	3 (2.9)
湿疹	2 (5.1)	5 (3.7)	7 (4.0)	6 (5.7)
四肢痛	3 (7.7)	4 (2.9)	7 (4.0)	1 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (2.6)	5 (3.7)	6 (3.4)	4 (3.8)
上腹部痛	3 (7.7)	2 (1.5)	5 (2.9)	2 (1.9)

(前ページからの続き)

有害事象名 (MedDRA PT)	GHCS試験 本剤20 µg群 (n=39)	GHDB試験 本剤20 µg群 (n=136)	本剤20 µg群 の併合 (n=175)	プラセボ群 (n=105)
注射部位反応	0 (0.0)	5 (3.7)	5 (2.9)	8 (7.6)
不眠症	2 (5.1)	3 (2.2)	5 (2.9)	2 (1.9)
関節捻挫	0 (0.0)	5 (3.7)	5 (2.9)	0 (0.0)
悪心	4 (10.3)	1 (0.7)	5 (2.9)	5 (4.8)
歯周炎	1 (2.6)	4 (2.9)	5 (2.9)	0 (0.0)
抜歯	1 (2.6)	4 (2.9)	5 (2.9)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (2.6)	3 (2.2)	4 (2.3)	3 (2.9)
背部損傷	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (2.3)	1 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (2.3)	2 (1.9)
血中尿酸増加	3 (7.7)	1 (0.7)	4 (2.3)	0 (0.0)
齲歯	2 (5.1)	2 (1.5)	4 (2.3)	0 (0.0)
歯科治療	1 (2.6)	3 (2.2)	4 (2.3)	0 (0.0)
紅斑	2 (5.1)	2 (1.5)	4 (2.3)	1 (1.0)
胃腸炎	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (2.3)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (2.6)	3 (2.2)	4 (2.3)	1 (1.0)
嘔吐	2 (5.1)	2 (1.5)	4 (2.3)	3 (2.9)

発現例数 (発現頻度%)、MedDRA ver.11.0

GHCS 試験は 6 ヶ月投与時点におけるデータ、GHDB 試験は 12 ヶ月投与時点におけるデータ

ii) 海外3試験 (GHAC、GHAJ及びGHBM試験)における本剤20 µg群の併合解析結果

申請者は、以下のように説明している。本剤20 µg群の併合で発現頻度が2%以上であった有害事象は、表 42のとおりであった。そのうち、発現頻度が5%以上で、かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象は、関節痛、四肢痛、悪心、頭痛、浮動性めまい、鼻咽頭炎、咳嗽、便秘、筋痙縮及び下痢であった。

表 42 本剤20 µg群の併合で発現頻度が2%以上であった有害事象 (GHAC、GHAJ及びGHBM試験)

有害事象名 (MedDRA PT)	GHAC試験 本剤20 µg群 (n=541)	GHAJ試験 本剤20 µg群 (n=151)	GHBM試験 本剤20 µg群 (n=102)	本剤20 µg群 の併合 (n=794)	プラセボ群 (n=691)
背部痛	84 (15.5)	13 (8.6)	26 (25.5)	123 (15.5)	132 (19.1)
関節痛	90 (16.6)	16 (10.6)	8 (7.8)	114 (14.4)	99 (14.3)
四肢痛	52 (9.6)	11 (7.3)	8 (7.8)	71 (8.9)	46 (6.7)
悪心	50 (9.2)	8 (5.3)	11 (10.8)	69 (8.7)	44 (6.4)
頭痛	44 (8.1)	9 (6.0)	12 (11.8)	65 (8.2)	51 (7.4)
浮動性めまい	47 (8.7)	5 (3.3)	9 (8.8)	61 (7.7)	38 (5.5)
鼻咽頭炎	32 (5.9)	14 (9.3)	12 (11.8)	58 (7.3)	37 (5.4)
高血圧	38 (7.0)	7 (4.6)	2 (2.0)	47 (5.9)	47 (6.8)
咳嗽	35 (6.5)	8 (5.3)	3 (2.9)	46 (5.8)	35 (5.1)
気管支炎	36 (6.7)	5 (3.3)	2 (2.0)	43 (5.4)	54 (7.8)
便秘	32 (5.9)	5 (3.3)	6 (5.9)	43 (5.4)	29 (4.2)
インフルエンザ	33 (6.1)	7 (4.6)	3 (2.9)	43 (5.4)	39 (5.6)
筋痙縮	29 (5.4)	4 (2.6)	10 (9.8)	43 (5.4)	23 (3.3)
下痢	32 (5.9)	3 (2.0)	6 (5.9)	41 (5.2)	32 (4.6)
尿路感染	34 (6.3)	2 (1.3)	2 (2.0)	38 (4.8)	39 (5.6)
消化不良	25 (4.6)	4 (2.6)	7 (6.9)	36 (4.5)	24 (3.5)
うつ病	20 (3.7)	8 (5.3)	6 (5.9)	34 (4.3)	17 (2.5)
疲労	24 (4.4)	7 (4.6)	1 (1.0)	32 (4.0)	30 (4.3)
筋骨格痛	20 (3.7)	6 (4.0)	5 (4.9)	31 (3.9)	22 (3.2)
不眠症	25 (4.6)	4 (2.6)	1 (1.0)	30 (3.8)	25 (3.6)
腹痛	26 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	28 (3.5)	31 (4.5)
無力症	23 (4.3)	4 (2.6)	1 (1.0)	28 (3.5)	14 (2.0)
嘔吐	21 (3.9)	2 (1.3)	5 (4.9)	28 (3.5)	18 (2.6)
末梢性浮腫	20 (3.7)	3 (2.0)	4 (3.9)	27 (3.4)	36 (5.2)
肺炎	21 (3.9)	3 (2.0)	3 (2.9)	27 (3.4)	21 (3.0)
上腹部痛	18 (3.3)	3 (2.0)	4 (3.9)	25 (3.1)	17 (2.5)
胸痛	20 (3.7)	3 (2.0)	1 (1.0)	24 (3.0)	23 (3.3)

(前ページからの続き)

有害事象名 (MedDRA PT)	GHAC試験 本剤20 µg群 (n=541)	GHAJ試験 本剤20 µg群 (n=151)	GHBM試験 本剤20 µg群 (n=102)	本剤20 µg群 の併合 (n=794)	プラセボ群 (n=691)
転倒・転落	17 (3.1)	6 (4.0)	1 (1.0)	24 (3.0)	30 (4.3)
回転性めまい	22 (4.1)	2 (1.3)	0 (0.0)	24 (3.0)	17 (2.5)
呼吸困難	20 (3.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	23 (2.9)	15 (2.2)
咽喉頭疼痛	16 (3.0)	5 (3.3)	1 (1.0)	22 (2.8)	14 (2.0)
膀胱炎	17 (3.1)	2 (1.3)	1 (1.0)	20 (2.5)	27 (3.9)
高コレステロール血症	15 (2.8)	3 (2.0)	2 (2.0)	20 (2.5)	16 (2.3)
頸部痛	16 (3.0)	2 (1.3)	2 (2.0)	20 (2.5)	21 (3.0)
骨関節炎	16 (3.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	20 (2.5)	30 (4.3)
発疹	14 (2.6)	3 (2.0)	3 (2.9)	20 (2.5)	13 (1.9)
白内障	13 (2.4)	4 (2.6)	1 (1.0)	18 (2.3)	20 (2.9)
筋痛	13 (2.4)	3 (2.0)	2 (2.0)	18 (2.3)	22 (3.2)
上気道感染	11 (2.0)	3 (2.0)	4 (3.9)	18 (2.3)	24 (3.5)
狭心症	16 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (2.0)	10 (1.4)
白内障手術	12 (2.2)	4 (2.6)	0 (0.0)	16 (2.0)	7 (1.0)
副鼻腔炎	14 (2.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	16 (2.0)	24 (3.5)

発現例数 (発現頻度%)、MedDRA ver.11.0

以上のように、国内2試験と海外3試験の併合解析結果を比較した場合、本剤20 µg併合群においてよくみられた有害事象の発現傾向は類似しており、かつ国内において特徴的な有害事象の発現傾向は認められず、安全性は国内外で類似しているものと考えられた。なお、本剤のすべての投与群の併合データの解析結果を国内外で比較した場合も、同様であった。

機構は、安全性の情報収集方法やデータの取り扱いに国内外で相違はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象の重症度の基準は国内外で同様であった（軽度、中等度、高度の3段階）。治験薬との因果関係の判断基準は、GHCS試験、GHDB試験、GHAJ試験及びGHBM試験では「有」（Related）及び「無」（Non-related）の2段階であったのに対し、GHAC試験では4段階（None、Remote (Unlikely)、Possible、Probable）と相違があったが、「None」以外をすべて「因果関係を否定できない事象」として取り扱ったため、有害事象の類似性評価に与える影響はないと考えた。重篤な有害事象の定義は、いずれの試験においてもほぼ同様であったが、GHDB試験とGHAC試験での相違は、GHAC試験では癌及び過量投与についても重篤として定義されていたことであった。しかしながら、この相違によりGHDB試験とGHAC試験における癌の発現頻度に影響があったとは考えられず、過量投与の取り扱いについても安全性の評価に影響はないと考える。

有害事象の集計及び解析方法については、国内のGHCS試験及びGHDB試験では、事象名に対応するMedDRAのLLTを割り当てた。このLLTによる報告用語の読み換えの医学的妥当性は、治験依頼者の医学専門家により確認された。海外のGHBM試験もMedDRAを用いたが、GHAC試験及びGHAJ試験では試験実施時にはCOSTARTを有害事象の辞書として用いた。その後、MedDRAを有害事象の辞書として統一するため、症例報告書に記録したそれぞれの事象に対してMedDRAのLLTを用いた再割り当てが行われ、この読み換えの医学的妥当性は、国内試験と同様に治験依頼者の医学専門家により確認された。これらの試験における有害事象の集計は、総括報告書の作成時点で利用可能であった辞書及びバージョンを用いたため、結果として異なる辞書又は異なるMedDRAバージョンにより行われていたが、試験間における有害事象の比較検討をより適切に行うために、CTDにはそれぞれに割り当てられたLLTの上層語であるPT又はSOCを同一のMedDRAバージョンを用いて紐付けた再集計の結果を示した。有害事象の評価は、いずれの試験において

も、治験薬投与下で新たに発現又は開始時より悪化した有害事象に基づいて行い、各投与群における有害事象を発現した被験者数及び割合を、PTごと又はSOCごとに比較した。以上のことから、有害事象の集計及び解析方法に特に相違はないと考える。

海外のGHAC試験及びGHAJ試験、並びに国内GHCS試験では、本剤投与前に加え、投与後4～6時間の血清カルシウムも測定されたが、国内GHDB試験では投与前の血清カルシウムのみが測定された。GHDB試験において、投与後4～6時間の測定が行われなかった理由は、GHDB試験開始前に実施したGHCS試験において、本剤投与により特に臨床的に問題となる血清カルシウムの増加、及び高カルシウム血症の発現が認められなかったためであり、投与後4～6時間の血清カルシウムの測定の有無の相違が高カルシウム血症の発現頻度の報告に及ぼす影響はほとんどなく、類似性の評価に影響はないと考えられた。

抗体については、国内と海外で評価方法（抗体陽性と判断する基準）に違いがあったが、いずれの試験においても、抗体陽性例において抗体産生による有効性及び安全性への影響は認められなかった。

以上のように、安全性の情報収集の方法やデータの取り扱いに国内外で問題となるような相違はないと考える。

4) 外挿可能性に関する機構の判断

機構は、申請者が検討した前述の1)～3)について、以下のように考える。

「1) 薬物動態の類似性」については、日本人と外国人の健康女性を対象としたGHCO試験の結果、本剤投与時の曝露量は日本人の方が外国人より高かったこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要 (1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験 1) 健康成人における薬物動態及び薬力学 ①」の項を参照)について、薬物動態の差は体重によるものであるとの申請者の説明は理解するが、曝露量の差が評価に及ぼす影響を検討することが重要と考え、有効性及び安全性の類似性を検討する中で評価した(後述)。

「2) 内因性及び外因性民族的要因の類似性」については、体重、腰椎のBMD測定部位、ベースラインの腰椎BMDに国内外で相違がみられているが、提出された資料から、それらの相違が評価に大きく影響しないことが示されている(図9、図11参照、体重の差に関連する曝露量の評価への影響については後述)。また、国内では活性型ビタミンD₃製剤が汎用されているのに対し、海外ではその使用頻度が低い等、骨粗鬆症治療薬の一部について相違がある。さらに、本剤の海外臨床試験において、一部の治験実施医療機関で骨生検が実施されたのに対し、国内臨床試験では骨生検が実施されなかった等、治験環境の一部に相違があると考え。しかしながら、骨粗鬆症領域では、海外臨床試験成績の外挿によりリセドロン酸ナトリウム水和物(ビスホスホネート系薬剤)及びラロキシフェン(SERM)が既に承認されていることも含めて考慮すると、それらの相違が本剤の評価に大きく影響するものではないと考える。

「3) 有効性及び安全性の類似性」については、GHDB試験(ブリッジング試験)とGHAC試験(ブリッジング対象試験)で検討された骨代謝マーカーのうち共通するマーカーは血清BAPのみであり、また、プラセボ対照二重盲検比較試験4試験(GHCS、GHDB、GHAC及びGHAJ試験)すべてに共通するマーカーはなく、3試験に共通するマーカーは血清BAP(GHDB、GHAC及びGHAJ試験)と血清PICP(GHCS、GHAC及びGHAJ試験)のみである。前述の4試験それぞれにおける骨代謝回転改善効果を否定するものではないが、類似性を比較できる骨代謝マーカーが限定

されていること等から、骨代謝マーカーへの影響が国内外で類似していると明確に結論付けることは困難と考える。

BMD 増加効果に関しては、国内 GHDB 試験（ブリッジング試験）と海外 GHAC 試験（ブリッジング対象試験）の試験デザインの一部に相違はあるものの（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (3) 第Ⅲ相又は第Ⅳ相試験 1) 及び 2)」の項、及び表 39 を参照）、いずれの試験においても投与後 12 ヶ月時点の腰椎（L1～L4）BMD 変化率（平均値のプラセボ群との差）が 7 %以上と高値を示している。また、プラセボ対照二重盲検比較試験（GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAJ 試験）における観察時期ごとのベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率（表 43）に、国内外で大きな相違はみられていない。

表 43 プラセボ対照二重盲検比較試験（GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAJ 試験）における観察時期ごとのベースラインからの腰椎（L1～L4）BMD 変化率

観察時期	プラセボ群	本剤 10 µg 群	本剤 20 µg 群	本剤 40 µg 群
国内 GHCS 試験				
3 ヶ月時点	1.11±2.68 (36)	3.65±4.10 (37)	4.13±3.67 (39)	8.09±4.53 (32)
6 ヶ月時点	1.25±2.56 (34)	6.01±3.84 (36)	6.35±4.86 (37)	12.40±6.05 (27)
最終観察時点	0.94±2.75 (37)	5.64±4.42 (37)	6.19±4.88 (39)	11.88±5.63 (33)
国内 GHDB 試験（ブリッジング試験） ^{a)}				
3 ヶ月時点	1.00±2.89 (63)	—	4.67±3.45 (131)	—
6 ヶ月時点	0.91±3.17 (61)	—	7.63±4.37 (127)	—
12 ヶ月時点	0.23±4.44 (60)	—	10.43±5.61 (121)	—
最終観察時点	0.11±4.42 (63)	—	10.23±5.74 (131)	—
海外 GHAC 試験（ブリッジング対象試験）				
3 ヶ月時点	0.42±3.50 (170)		3.78±4.01 (165)	3.89±4.66 (165)
6 ヶ月時点	1.02±3.88 (173)		6.22±5.14 (162)	7.47±5.37 (163)
12 ヶ月時点	0.84±4.86 (467)		8.26±6.11 (466)	11.87±7.84 (452)
18 ヶ月時点	1.06±5.16 (429)		10.31±6.97 (410)	14.76±9.61 (407)
最終観察時点	1.13±5.47 (504)		9.70±7.41 (498)	13.73±9.69 (497)
海外 GHAJ 試験 ^{b)}				
3 ヶ月時点	0.61±3.31 (141)		2.44±3.21 (139)	3.87±3.71 (127)
6 ヶ月時点	0.52±4.18 (139)		4.29±3.41 (134)	6.33±5.40 (120)
12 ヶ月時点	0.58±4.22 (133)		6.07±4.50 (127)	9.41±6.30 (111)
最終観察時点	0.54±4.19 (143)		5.73±4.46 (141)	8.75±6.25 (129)

平均値±標準偏差%（例数）

a) GHDB 試験は、第 1 期（二重盲検比較期間）の結果を示した

b) GHAJ 試験の LOCF 法を用いた最終観察時点の解析には、各被験者のベースライン後 12 ヶ月時点までの最終のデータを示した

骨粗鬆症領域においてブリッジング開発を行う場合、ブリッジング対象試験と比較が可能となるよう試験デザイン（対象患者、設定用量、投与期間等）を考慮し、主要評価項目を BMD 変化とした 2 年間程度のブリッジング試験を行い、それらの試験成績をもとに国内外の類似性を検討し、海外臨床試験成績（骨折予防効果）の外挿可能性の判断材料とすることが原則と考える。また、当該ブリッジング試験においては、副次的に骨折予防効果についても評価することが求められている。一方、本剤の場合、海外には BMD 変化を主要評価項目とした用量設定試験の成績はないこと（国内には投与期間を 24 週間とした GHCS 試験の成績がある）、国内第Ⅱ相試験である GHCS 試験において副次的に骨折予防効果を評価することは投与期間（24 週間）から考えて無理があること、さらに、ブリッジング試験とされた国内 GHDB 試験と海外 GHAC 試験（ブリッジング対象試験）では試験デザインの一部に相違があること（表 39）、国内 GHDB 試験では本剤群が一用量しか設定されていないこと、骨肉腫を含む骨腫瘍性病変がラットでみられたことを理由に GHAC 試験等

の複数の海外臨床試験が早期に中止された経緯がある等、国内外の類似性を検討する上で困難が伴うことは否めない。このような場合、国内開発（国内第Ⅲ相試験において骨折予防効果を検証する）を選択することも考えられるが、骨折を主要評価項目とした海外 GHAC 試験の成績等により本剤が海外で承認されていること、海外の臨床使用において現時点で特段の問題は認められていないこと、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果として承認されている薬剤は国内には存在しないこと、骨粗鬆症における骨折予防の重要性について世界的なコンセンサスが得られていること等を踏まえると、日本人骨粗鬆症患者を対象として骨折予防効果を検証するための国内第Ⅲ相試験を追加で実施する必要はないと考える。また、非臨床試験成績から複数の海外臨床試験が早期に中止されていること、有効性及び安全性の観点から、本邦における本剤の臨床推奨用量は 20 µg であると想定されていることも踏まえると、20 µg 以上の複数用量で、日本人によるブリッジング試験となり得る試験を追加実施する必要はないと考え、申請者が国内 GHDB 試験と海外 GHAC 試験の成績のみでなく、当該 2 試験を含めて、プラセボ対照二重盲検比較試験（GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAI 試験）の成績をもとに国内外の類似性を検討したことは許容可能と考える。以上を踏まえた上で、本剤 20 µg 投与時の BMD 増加効果を評価したところ、前述したように表 43 から、国内外に大きな違いはみられていないと考える。また、海外 GHAC 試験成績から、本剤 20 µg 投与時の BMD 増加効果と骨折予防効果の関連性について、矛盾のない結果が得られていると考える（表 17～表 19）。

安全性については、国内 GHDB 試験と海外 GHAC 試験の成績のみでなく、当該 2 試験を含めて、プラセボ対照二重盲検比較試験（GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAI 試験）と実薬対照試験（GHBM 試験）の成績をもとに申請者が安全性の類似性を検討したことについては、可能な限り多くの症例から安全性を評価することが重要と考えることから許容可能と考える。評価の結果、国内 2 試験における本剤 20 µg 群の併合解析結果（表 41）及び海外 3 試験における本剤 20 µg 群の併合解析結果（表 42）から、国内外の安全性に大きな相違はみられていないと考える。したがって、外国人より低体重の日本人において本剤 20 µg を投与したときの安全性に大きな問題が生じる可能性は小さいと考える。

これらの検討結果を総合的に勘案すると、「新規椎体骨折を生じた被験者の割合」を主要評価項目とした海外 GHAC 試験の成績を日本人の検証的試験の成績として外挿することは可能と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(3) 有効性について

1) 新規椎体骨折予防効果

申請者は、以下のように説明している。GHAC 試験において、本剤併合群（本剤 20 µg 群及び本剤 40 µg 群の併合）ではプラセボ群に対して新規椎体骨折が生じた被験者の割合が有意に減少した（ $p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定）。なお、新規椎体骨折の発生割合の解析において、ベースライン又は最終観察時の X 線写真が評価不能であった 311 例（本剤 20 µg 群 97 例、本剤 40 µg 群 118 例、プラセボ群 96 例）が有効性解析対象集団から除外されていた。そこで、それらの症例を評価不能例とし、発生割合の分母に含めた場合の新規椎体骨折の発生割合について感度分析を行ったところ、表 44 の結果となり、本剤併合群ではプラセボ群よりも新規椎体骨折が生じた被験者の割合が小さい傾向が認められた。

表 44 新規椎体骨折が生じた被験者の割合 (GHAC 試験)

投与群	新規椎体骨折が生じた被験者の割合 ^{a)}	発生割合の比 [95%CI]
プラセボ群	11.8 (64/544)	—
本剤併合群	3.8 (41/1093)	0.319 [0.218,0.465]
本剤20 µg群	4.1 (22/541)	0.346 [0.216,0.553]
本剤40 µg群	3.4 (19/552)	0.293 [0.178,0.481]

a) 割合% (発生例数/評価例数)

b) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生割合の比

CI: 信頼区間

一方、GHAC 試験は試験が早期に中止されたため、被験者ごとに治験薬の投与期間が異なっている。また、当該試験の対象患者を踏まえると、観察期間が長い被験者ほど、骨折発生が観察されやすいと考えられる。これらによる評価への影響を考慮し、人・時間法による感度分析を行ったところ、表 45 の結果となり、本剤併合群ではプラセボ群よりも新規椎体骨折発生率が小さい傾向が認められた。

表 45 新規椎体骨折の発生率 (GHAC 試験)

投与群	例数	発生例数	総観察期間 (人・年)	発生率	発生率の比 ^{b)} [95%CI]
プラセボ群	448 ^{a)}	64	706.01	0.091	-
本剤併合群	878 ^{a)}	41	1378.02	0.030	0.328 [0.316,0.341]
本剤20 µg群	444 ^{a)}	22	700.50	0.031	0.346 [0.326,0.368]
本剤40 µg群	434 ^{a)}	19	677.52	0.028	0.309 [0.289,0.331]

a) ベースライン又は最終観察時のX線画像が評価不可能であった症例が除外されている

b) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生率の比

CI: 信頼区間

以上より機構は、本剤併合群（本剤 20 µg 群及び本剤 40 µg 群の併合）ではプラセボ群に対して新規椎体骨折が生じた被験者の割合が有意に減少し ($p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定)、また、感度分析においても、本剤併合群ではプラセボ群よりも新規椎体骨折の発生リスクが低い傾向が認められたことから、本剤の新規椎体骨折の予防効果は期待できると考える。なお、GHAC 試験において 19.0 % (311/1637 例) の症例でベースライン又は最終観察時の X 線写真の評価が不能であったことについては、前述の感度分析の結果から評価への大きな影響はなかったと考えるものの、評価不能例の発生を可能な限り回避する対策を講じておくべきであったと考える。

機構は、ベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD は GHAC 試験の方が国内試験での結果より大きかったことを踏まえ、ベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD が日本人と同程度の外国人においても本剤による新規椎体骨折予防効果が示されているのか、GHAC 試験成績から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全ての投与群を併合したベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD (平均値±標準偏差)は、GHDB 試験 $0.6143 \pm 0.0726 \text{ g/cm}^2$ 、GHAC 試験 $0.8204 \pm 0.1702 \text{ g/cm}^2$ であり、GHAC 試験において大きかった。GHDB 試験におけるベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD の最大値が 0.797 g/cm^2 であったことから、GHAC 試験におけるベースラインの腰椎 (L1~L4) BMD が 0.8 g/cm^2 未満であった集団を日本人と同様の集団と見なし、この集団における本剤の新規椎体骨折抑制効果を評価した (表 46)。その結果、ほとんどの骨折確認日において、新規椎体骨折が生じた被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤群の方が小さかった。

表 46 ベースラインにおける腰椎 (L1~L4) BMD 別の新規椎体骨折の発生状況 (GHAC 試験)

ベースライン腰椎 (L1~L4) BMD	初回投与後骨折確認日	プラセボ群	本剤 20 µg 群	本剤 40 µg 群
測定値なし	0~365	0/0 (0)	0/0 (0)	1/2 (50.0)
	366~547	0/0 (0)	0/2 (0)	0/0 (0)
	548~730	4/7 (57.1)	0/3 (0)	1/7 (14.3)
	731~912	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
0.8 g/cm ² 未満	0~365	2/11 (18.2)	1/14 (7.1)	0/13 (0)
	366~547	10/44 (22.7)	2/38 (5.3)	1/50 (2.0)
	548~730	26/148 (17.6)	11/175 (6.3)	8/150 (5.3)
	731~912	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
0.8 g/cm ² 以上	0~365	2/10 (20.0)	0/8 (0)	0/10 (0)
	366~547	6/62 (9.7)	2/55 (3.6)	3/51 (5.9)
	548~730	14/165 (8.5)	6/148 (4.1)	5/150 (3.3)
	731~912	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)

発生例数/評価例数 (発生割合%)

2) 非外傷性非椎体骨折予防効果

機構は、GHAC 試験において、非外傷性非椎体骨折 (非外傷性骨折の定義: 健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 5.5% (30/544 例)、本剤 20 µg 群 2.6% (14/541 例)、40 µg 群 2.5% (14/552 例) であり、プラセボ群に対する本剤 20 µg 群及び本剤 40 µg 群の非外傷性非椎体骨折発生割合の比 [95%信頼区間] は 0.469 [0.252,0.875]、0.460 [0.247,0.858] であり、各投与群においてプラセボ群よりも非外傷性非椎体骨折発生割合が小さい傾向であったことを確認した。

3) 男性患者における骨折予防効果

機構は、ベースラインから 12 ヶ月後の腰椎 (L1~L4) BMD 変化率の本剤 20 µg 群とプラセボ群との差は、GHAJ 試験 (外国人の男性原発性骨粗鬆症患者対象) に比べ GHAC 試験 (外国人の閉経後骨粗鬆症患者対象) において大きかったことを踏まえ (「(2) 臨床データパッケージについて 3) 有効性及び安全性の類似性①BMD 増加効果」の iii) を参照)、本剤の有効性 (BMD 増加効果) の性差について詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。プラセボ群と本剤 20 µg 群を併合したベースラインにおける腰椎 (L1~L4) BMD (平均値±標準偏差) は、GHAC 試験及び GHAJ 試験においてそれぞれ 0.8205±0.1692 g/cm² 及び 0.8735±0.1449 g/cm² であり、GHAC 試験に比べて GHAJ 試験で大きかった。ベースラインにおける腰椎 (L1~L4) BMD と投与後 12 ヶ月時点の腰椎 BMD の変化率は、表 47 に示したように、GHAC 試験の女性被験者及び GHAJ 試験の男性被験者のいずれにおいても、腰椎 (L1~L4) BMD 変化率はベースラインにおける腰椎 (L1~L4) BMD が小さいほど大きくなる傾向が認められた。したがって、本剤投与による反応性 (BMD 増加効果) とベースラインの BMD との関連性が両試験間で類似していることが確認されたことから、本剤投与時の腰椎 BMD 変化に性差はないと考えられる。

表 47 ベースラインにおける腰椎 (L1~L4) BMD と投与後 12 ヶ月時点の腰椎 (L1~L4) BMD の変化率との関連性 (GHAC 試験及び GHAI 試験)

ベースラインの 腰椎 (L1~L4) BMD (g/cm ²)	本剤 20 µg 群		プラセボ群	
	GHAC 試験 (女性被験者)	GHAI 試験 (男性被験者)	GHAC 試験 (女性被験者)	GHAI 試験 (男性被験者)
0.6 未満	15.19±8.36 (30)	—	1.83±7.85 (37)	-1.36±10.34 (8)
0.6 以上 0.9 未満	8.94±5.73 (301)	6.62±5.02 (71)	0.81±4.88 (291)	0.31±3.53 (75)
0.9 以上 1.2 未満	5.23±4.43 (125)	5.36±3.87 (49)	0.74±3.63 (127)	1.27±3.58 (49)
1.2 以上	4.39±3.13 (10)	5.49±2.04 (7)	-0.33±3.63 (12)	3.11 (1)

平均値±標準偏差% (例数)

機構は、1) ~3) について以下のように考える。海外 GHAC 試験は、実施中にラットで骨肉腫を含む骨腫瘍性病変がみられたことを理由に早期中止された試験であるため、計画時の投与 (3 年間投与) が完了できないまま成績がまとめられている。一方、本剤はその後の非臨床試験成績及び臨床試験成績をもとに米国食品医薬品局との協議を経て米国で承認され、2010 年 1 月現在、EU を含めて世界 83 の国又は地域で承認されている。また、前述したように、国内には骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果として承認されている薬剤は存在しないこと、骨粗鬆症における骨折予防の重要性について世界的なコンセンサスが得られていること、本剤は骨形成促進薬であり、アレンドロン酸 (骨吸収抑制薬) と比べて早期からの腰椎 BMD 増加効果がみられ、増加の程度もアレンドロン酸より大きいことが示されていること (海外 GHBM 試験: 図 7)、また、試験に組み入れられた被験者の投与期間 (GHAC 試験: 中央値 19 ヶ月) 及び被験者数を踏まえると、海外 GHAC 試験の成績をもとに本剤投与時の骨折予防効果を評価することは許容可能と考える。提出された当該試験成績 (表 17) 及び新規椎体骨折に関する感度分析結果 (表 44 及び表 45) から、本剤 20 µg 投与時の骨折予防効果は示されていると考える。なお、一般的に骨折予防効果を評価する場合、通常少なくとも 3 年間に要するとされている (「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」 (平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号)) のに対し、GHAC 試験では投与期間の中央値として 19 ヶ月で評価がなされたことについては、前述した理由から試験が早期中止されたことによるものであり、当該成績等をもとに海外で承認されていること、また、本剤は骨形成促進薬であり、アレンドロン酸 (骨吸収抑制薬) と比べて早期からの腰椎 BMD 増加効果がみられ、増加の程度もアレンドロン酸より大きいことが示されていること (海外 GHBM 試験: 図 7) 等から、許容可能と考える。

一方、男性患者における骨折予防効果については、男性患者を対象とした海外 GHAI 試験から、本剤 20 µg 投与時の腰椎 (L1~L4) BMD 増加効果は示されている (表 22) もの、当該試験は骨折予防効果を検証するための試験ではなく、また、骨折予防効果について評価がなされていないことを勘案すると、本剤 20 µg を男性患者へ投与することを否定するものではないが、男性患者における有効性は確立していない旨の注意喚起を行う必要があると考える。

(4) 安全性について

機構は、「(2) 臨床データパッケージについて」の項で述べたように、国内 2 試験における本剤 20 µg 群の併合解析結果及び海外 3 試験における本剤 20 µg 群の併合解析結果より、国内外の安全性に大きな相違はみられていないことから、外国人より低体重の日本人において本剤 20 µg を投与したときの安全性に大きな問題が生じる可能性は小さいと考え、本剤の安全性は許容可能と判断しているが、以下の項目についてさらに検討を行った。

1) 腫瘍発生との関連性

機構は、ラットのがん原性試験において、骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の所見が認められたことから、本剤による骨原性腫瘍の発生リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与を行った市販後臨床試験を含む全臨床試験において、本剤投与期間中に骨肉腫の発現は日本人を含め認められなかった。2008年11月26日時点で臨床試験において本剤を投与された患者数は約13700例と推定される。また、追跡調査研究であるGHBJ試験において、海外第Ⅲ相試験（7試験）に参加した被験者の投与終了後5年間の安全性を評価した結果、被験者1943例において骨肉腫の発生は報告されなかった。2002年11月26日の上市から2008年11月26日までに全世界で本剤の投与を受けた患者数は65万1000人と推定され、本剤投与開始後の年数を勘案すると約150万人年に相当する。この間、自発報告として5例の骨肉腫が報告された。5例における本剤の初回投与から骨肉腫と診断されるまでの期間は、それぞれ、14ヵ月、2ヵ月未満、3ヵ月、11.5ヵ月であり、残りの1例は投与前から骨肉腫を有していた。これら自発報告における発生率は、本剤が投与されることが推定される60歳以上の一般集団における骨肉腫の自然発生率100万人年あたり約4件（Surveillance Epidemiology and End Results Database: SEER Database）とほぼ同程度であった。さらに、40歳以上の男女における骨肉腫発生例を特定し、本剤の投与歴の有無をレトロスペクティブに確認するGHBX研究を2003年より実施中であるが、2008年12月15日時点で、米国で骨肉腫発生患者1025例が登録され、そのうち461例が調査完了している。欧州5ヵ国においても同様の調査が行われており、89例の発生例のうち62例が調査完了している。いずれの調査においても本剤の投与歴が確定している骨肉腫例は認められていない。本研究には米国の全骨肉腫発生例の69%が登録されていると推定される。本研究は当初2013年までの10年間の調査として開始したが、2018年まで継続し15年間の調査を行う予定である。以上、GHBJ試験、海外での市販後6年間の自発報告及びGHBX研究において、本剤と骨肉腫発生の因果関係を示唆する結果は得られておらず、ヒトにおいて本剤が骨肉腫を誘発する可能性は現在のところ否定的である。なお、日本人において本剤と骨肉腫発生の関連性を検討することの重要性を、申請者は十分認識しており、今後も海外試験や自発報告について米国本社と緊密に情報交換するとともに、製造販売後の自発報告について注意深くモニタリングを行う。

機構は、以下のように考える。現時点において、主として海外における投与経験から本剤投与と骨肉腫発生との間に関連性を示唆する知見が得られていないとする申請者の回答を了承するが、本剤による治療を開始する場合は、予め患者の状態や既往歴等から骨肉腫の発生リスクが高いと考えられる患者に該当しないこと（禁忌に該当しないこと）を確認するとともに、リスク・ベネフィットの観点から、本剤を治療薬として選択することの適切性を十分検討する必要があると考える。また、本剤の日本人における投与経験は限られていること、欧米人と比べて低体重の日本人では本剤の曝露量が欧米人より大きくなることが示唆されていることに鑑みて、日本人における本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外のGHBX研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考える。以上を踏まえ、添付文書に設定されている骨肉腫に係る禁忌の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 高カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。PTHはカルシウムの恒常性を調節するホルモンであることが知られており、国内GHCS試験及び海外GHAC試験及びGHAJ試験においては、本剤投与

後 4～6 時間に一過性の血清カルシウムの増加が認められた。これらの一過性の血清カルシウムの増加は、投与前にはベースライン値まで回復しており、持続的な増加は認められず、臨床的に問題となるものではないと考えられた。国内 GHDB 試験では、プラセボ群及び本剤 20 µg 群において、血清カルシウム及び補正血清カルシウム（いずれも中央値）がベースラインから増加したが、増加の程度は小さかった。国内外のプラセボ対照試験において、高カルシウム血症はプラセボ群では認められず、本剤群では GHDB、GHAC 及び GHAJ 試験で各 1 例、GHBM 試験で 3 例及び GHCA 試験で 32 例に認められた。なお、GHCA 試験では各治験実施医療機関での基準値上限を超えた場合に高カルシウム血症として報告された。PTH の薬理作用として血清カルシウム増加作用があり、一過性ではあるものの本剤投与により血清カルシウムの増加が認められ、低頻度ではあるが高カルシウム血症の報告があることから、血清カルシウム増加に関して患者に十分な説明を行い、持続性の血清カルシウム増加が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与を中止して速やかに受診するよう指導する必要がある。また、本剤と活性型ビタミン D₃ 製剤の併用により、相加的に血清カルシウムが増加することが懸念されるため、両薬剤の併用投与は避けることが望ましく、安全性の観点から、本剤投与後 16 時間以内においても顕著な持続性の高カルシウム血症がみられた場合は、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の症状の有無を観察するとともに、速やかに適切な処置、治療を行う旨を添付文書にて注意喚起する。

機構は、本剤投与による高カルシウム血症について、重要な基本的注意の項において注意喚起がなされていることは適切と考え回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き高カルシウム血症に関して情報収集する必要があると考える。

3) 胃腸障害

機構は、本剤による胃腸障害への影響について、cAMP の上昇、Ca²⁺の変化と平滑筋への影響を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH はアデニル酸シクラーゼを介して cAMP を上昇させ、消化管の平滑筋を弛緩させることが報告されている (Pang PKT, In:Massry SG, Fujita T. eds. *New actions of parathyroid hormone*. New York: Plenum Press. 1989)。本剤投与後の血中濃度の上昇は一過性であり、持続的な消化管平滑筋の弛緩や持続性高カルシウム血症により胃腸障害をきたすことはないと考えられるが、国内外の臨床試験における悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、上腹部痛、下腹部痛及び胃腸炎の発現頻度を検討した。国内 GHCS 試験及び GHDB 試験の併合解析では、上記有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 20 µg 群の順にそれぞれ、悪心 4.8 % (5/105 例)、2.9 % (5/175 例)、嘔吐 2.9 % (3/105 例)、2.3 % (4/175 例)、便秘 2.9 % (3/105 例)、6.9 % (12/175 例)、下痢 2.9 % (3/105 例)、4.0 % (7/175 例)、腹痛 1.0 % (1/105 例)、1.1 % (2/175 例)、上腹部痛 1.9 % (2/105 例)、2.9 % (5/175 例)、下腹部痛 0 %、0.6 % (1/175 例)、胃腸炎 1.0 % (1/105 例)、2.3 % (4/175 例) であり、プラセボ群より本剤 20 µg 群で便秘、下痢、腹痛、上腹部痛、下腹部痛及び胃腸炎の発現頻度が高い傾向が認められた。これらの本剤 20 µg 群で多く報告された有害事象には、高度なものは認められなかった。一方、海外 GHAC 試験、GHAC 試験及び GHBM 試験の併合解析では、プラセボ群、本剤 20 µg 群の順にそれぞれ、悪心 6.4 % (44/691 例)、8.7 % (69/794 例)、嘔吐 2.6 % (18/691 例)、3.5 % (28/794 例)、便秘 4.2 % (29/691 例)、5.4 % (43/794 例)、下痢 4.6 % (32/691 例)、5.2 % (41/794 例)、腹痛 4.5 % (31/691 例)、3.5 % (28/794 例)、上腹部痛 2.5 % (17/691 例)、3.1 % (25/794 例)、下腹部痛 0.4 % (3/691 例)、0.3 % (2/794 例)、胃

腸炎 1.0% (7/691 例)、0.8% (6/794 例) であり、プラセボ群より本剤 20 µg 群で悪心、嘔吐、便秘、下痢及び上腹部痛の発現頻度が高い傾向が認められた。これら本剤 20 µg 群で多く報告された有害事象のうち、重篤な症例のみ比較すると、プラセボ群より多く報告されたものはなかった。以上より、本剤の薬理作用により起こり得る cAMP の上昇を介した消化管平滑筋弛緩作用や血中カルシウムの増加と胃腸障害の因果関係は否定できないが、本剤投与により発現頻度が高かった前述の有害事象において、プラセボ群に比して発現頻度が高くかつ重篤なものは認められなかった。

機構は、回答を了承するが、上記臨床試験の成績及び本剤の薬理作用により起こり得る cAMP の上昇を介した消化管平滑筋弛緩作用や血中カルシウムの増加と胃腸障害の因果関係が否定できないことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

4) 心血管系障害

機構は、本剤による心血管系への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTH はアデニル酸シクラーゼを介した血管平滑筋弛緩作用による血圧低下作用を有し、心筋においては陽性変時作用及び陽性変力作用を有していることが報告されている (Mok LLS et al. *Endocr Rev.* 1989;10(4):420-436、Pang PKT In: Massry SG, Fujita T. eds. *New actions of parathyroid hormone.* New York: Plenum Press. 1989; p127-135)。評価資料とした臨床試験 (GHCS、GHDB、GHAC、GHAJ、GHBM 及び GHCA 試験) において、本剤 20 µg 投与時の起立性低血圧の発現頻度は、GHDB 試験 0.7% (1/136 例) 及び GHCA 試験 0.1% (1/866 例) であり、いずれも重症度は軽度であった。国内 GHCS 試験及び GHDB 試験の併合解析では、脳梗塞、脳循環不全、脳卒中、脳出血、ラクナ梗塞、くも膜下出血、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群及び心不全の報告はなく、その他の脳循環不全及び心血管系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 20 µg 群で、健忘がそれぞれ 1% (1/105 例) 及び 0% (0/175 例)、浮動性めまいが 3.8% (4/105 例) 及び 6.3% (11/175 例) であり、浮動性めまいの発現頻度は本剤 20 µg 群で高い傾向がみられた。

海外 GHAC 試験、GHAJ 試験、GHCA 試験及び GHBM 試験における、心血管系・脳循環系の有害事象として、本剤 20 µg 群又は 40 µg 群のいずれかでプラセボ群よりも多く発現し、かつ本剤 20 µg 群又は 40 µg 群のいずれかで発現頻度が 1.0% を超えた事象は、狭心症 (本剤 20 µg 群 28/1660 例 1.7%、本剤 40 µg 群 10/691 例 1.4%、プラセボ群 10/691 例 1.4%、以下同様)、心房細動 (12/1660 例 0.7%、9/691 例 1.3%、4/691 例 0.6%)、動悸 (26/1660 例 1.6%、18/691 例 2.6%、8/691 例 1.2%)、頻脈 (13/1660 例 0.8%、16/691 例 2.3%、6/691 例 0.9%)、浮動性めまい (105/1660 例 6.3%、53/691 例 7.7%、38/691 例 5.5%)、失神 (30/1660 例 1.8%、4/691 例 0.6%、7/691 例 1.0%)、ほてり (24/1660 例 1.4%、4/691 例 0.6%、3/691 例 0.4%)、低血圧 (8/1660 例 0.5%、11/691 例 1.6%、7/691 例 1.0%)、静脈瘤 (13/1660 例 0.8%、13/691 例 1.9%、8/691 例 1.2%) であったが、これらの事象は、重篤な有害事象としてはいずれも 1.0% 以下の発現割合であるか、又は、重篤な有害事象として報告されていない。

浮動性めまいについては、国内外のいずれの臨床試験においてもプラセボ群よりも本剤群の発現頻度が高く、本剤の薬理作用からの関連性が否定できないものの、多くが軽度から中等度で、かつ国内臨床試験では重篤なものは認められなかった。

以上より、心血管系・脳循環系の重篤な有害事象の発現頻度は低く、本剤投与により心血管系・脳循環系の安全性に対する影響はないと考える。なお、めまいについては添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起している。

機構は、添付文書において起立性低血圧及びめまいについて注意喚起がなされていることは適切と考えるが、本剤が血管平滑筋や心筋に対する薬理作用を示すことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き心血管系障害に関して情報収集する必要があると考える。

5) 高尿酸血症

機構は、本剤投与時の血中尿酸値増加のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTHは、尿細管における尿酸輸送を直接的な作用によって増加させ (Kippen I *et al. J Pharmacol Exp Ther.* 1977;201: 218-225)、尿酸クリアランスを減少させることが報告されている (Dunzendorfer U and Schmidt-Gayk H. *Endokrinologie.* 1981. 77 :353-359)。副甲状腺機能亢進症の場合、PTHのこの作用によって血中尿酸値が増加することが知られている。しかし、本剤は消失半減期が約1時間であり、速やかに消失するため、副甲状腺機能亢進症の病態との関連はないものと考えられる。また、高尿酸血症患者は本剤の臨床試験では除外されていたため、高尿酸血症患者に本剤を投与したデータは存在しないが、血中尿酸値が経時的に評価されていた5試験について、ベースライン及び最終観察時における血中尿酸値、並びにベースラインから最終観察時までの血中尿酸値の変化量を検討したところ、いずれの試験においても、本剤群では、最終観察時において、血中尿酸値がベースラインよりも上昇する傾向を示した。治験薬投与後に血中尿酸値が正常値上限を超えた被験者の割合は、GHAC試験では本剤20 µg群12.9 % (69/534例)、40 µg群17.5 % (95/542例) 及びプラセボ群3.7 % (20/536例)、GHAJ試験では20 µg群24.3 % (33/136例)、40 µg群24.0 % (29/121例) 及びプラセボ群5.8 % (8/139例)、GHBM試験ではアレンドロン酸群1.1 % (1/94例) 及び本剤20 µg群1.0 % (1/101例)、GHCS試験では10 µg群8.1 % (3/37例)、20 µg群25.6 % (10/39例)、40 µg群23.7 % (9/38例) 及びプラセボ群0 % (0/38例)、GHDB試験では20 µg群19.1 % (26/136例) 及びプラセボ群4.5 % (3/67例) であった。痛風の有害事象については、GHAC試験で痛風が認められた被験者は6例で、内訳は20 µg群1/541例 (0.2 %)、40 µg群2/552例 (0.4 %) 及びプラセボ群3/544例 (0.6 %) であった。GHAJ試験では、20 µg群0/151例 (0 %)、40 µg群1/139例 (0.7 %) 及びプラセボ群1/147例 (0.7 %) であった。GHBM、GHCS、GHDB及びGHCA試験では、痛風は発現しなかった。以上より、本剤投与によって血中尿酸値が増加する傾向は認められるものの、血中尿酸値増加に起因する有害事象が発現するものではないと考える。しかしながら、高尿酸血症を合併する患者に本剤を投与したときのデータは存在しないことを考慮し、製造販売後においては、高尿酸血症に関連した副作用に注意する。

機構は、GHDB試験では血中尿酸値が正常値上限を超えた被験者の割合は本剤群でプラセボ群よりも高かったことを踏まえ、製造販売後調査において、高尿酸血症に関して情報収集する必要があると考える。

6) 腎結石症

機構は、本剤投与時の腎結石症発症のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外のGHAC、GHAJ及びGHBM試験の併合解析では、腎結石症の発現頻度は、プラセボ群0.4 % (3/691例)、本剤20 µg群0.5 % (4/794例)、本剤40 µg

群 0.1 % (1/691 例)、国内の GHCS 及び GHDB 試験の併合解析では、プラセボ群 1.0 % (1/105 例)、本剤 20 µg 群 0.6 % (1/175 例)、本剤 40 µg 群 0 % (0/39 例) であり、さらに GHDB 試験における 18 ヶ月の投与終了時では、プラセボ群 1.5 % (1/67 例)、本剤 20 µg 群 0.7 % (1/136 例) と、国内外のいずれの試験においても本剤群で腎結石症の発現が増加することはなかった。

機構は、本剤の投与により高カルシウム血症及び血中尿酸値の増加が認められていることを踏まえ、添付文書において、尿路結石を有する患者及びその既往のある患者に対して慎重投与とする旨の注意喚起がなされていることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き腎結石症に関して情報収集する必要があると考える。

7) 抗体産生

機構は、本剤投与時の抗体産生、並びに抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験においては、スクリーニング検査及び確認検査を行い、スクリーニング検査の結果があらかじめ規定した基準値を超え、かつ確認検査において阻害活性が認められた場合に抗体陽性と定義した。また、海外臨床試験においては、2 種の抗体検査 (binding assay 及び inhibition assay) を行い、binding assay の結果がベースラインの 2 倍以上に増加し、かつ inhibition assay の結果、少なくとも 40 % の阻害活性が認められた場合に抗体陽性と定義した。GHDB 試験の投与 18 ヶ月間において、抗体陽性が本剤 20 µg 群のうち 8 例に認められた。このうち 6 例はベースラインにおいても陽性であった。抗体陽性が認められた被験者と認められなかった被験者における BMD の変化は同様であり、これらの被験者において、副甲状腺機能低下症、低カルシウム血症又は高リン酸塩血症等の抗体産生に起因して起こる可能性が示唆される有害事象の発現や、基準値下限を下回る血清カルシウムの減少は認められなかった。抗体陽性が認められたいずれの被験者も、18 ヶ月間の試験期間を完了した。GHAC 試験では、抗体陽性は投与開始 3 ヶ月、12 ヶ月又は試験終了時の観察時点において、プラセボ群で 1 例 (0.2 %)、本剤 20 µg 群で 15 例 (2.8 %) 及び 40 µg 群で 44 例 (8.0 %) の被験者に認められた。抗体陽性例と陰性例の部分集団解析において、血清カルシウム、有害事象及び BMD への影響はみられなかった。また、抗体陽性が認められた被験者はその後も本剤の投与を継続したが、過敏症又はアレルギー反応は認められなかった。本試験終了時に抗体陽性が認められた被験者 59 例中の 51 例について、本剤投与終了後の追跡調査を行った結果、抗体陽性例は経時的に減少し、54 ヶ月の追跡期間の終了までに 72 % の被験者で抗体陽性が検出されなくなった。抗体陽性が認められた被験者の追跡期間における血清カルシウムの変化量 (平均値) は、20 µg 群で 0.016 mmol/L、40 µg 群で -0.087 mmol/L であり、40 µg 群において有意であった (それぞれ、 $p=0.5351$ 及び $p=0.0001$) が、抗体陽性が認められた被験者のうち、追跡期間に低カルシウム血症を発現した被験者はいなかった。また、抗体陽性が認められた被験者において、血清総タンパク又はアルブミンに臨床的に問題となる変化は認められなかった。GHAJ 試験においては、試験期間を通じて、抗体陽性となった被験者はいなかった。

機構は、国内外の臨床試験において、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に特段の影響を及ぼさなかったとした申請者の説明は理解するが、日本人患者において抗体産生に関する情報は限られていることから、製造販売後調査において引き続き抗体産生に関して情報収集する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、申請者が想定している本剤の投与対象（骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者）と、近年、骨折リスクを定量的に評価するために各国で用いられ始めた WHO の評価ツール（以下、「FRAX」）との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人の疫学調査から、既存骨折、低 BMD 及び年齢が FRAX においても主要な骨折危険因子であることが報告されている。危険因子を有しない日本人女性の大腿骨 BMD の T スコア及び年齢を用いて FRAX で 10 年間の骨折確率を評価した場合、FRAX の数値は年齢が上がると上昇し、T スコアが大きくなると低下することが認められている (Fujiwara S *et al. Osteoporos Int.* 2008; 19:429-35)。また、既存骨折、両親の骨折歴、ステロイド使用、二次性骨粗鬆症、飲酒及び喫煙の臨床的危険因子を有する場合の 10 年間の骨折確率の比較結果から、既存骨折を有する場合に骨折確率が最も高まることが示されている (Fujiwara S *et al. Osteoporos Int.* 2008; 19:429-35)。したがって、想定している本剤の投与対象と、FRAX の評価結果には大きな相違はないと考えられる。しかしながら、FRAX を用いた治療開始閾値を設定することについては、FRAX を使用する国の医療状況や医療経済に応じて閾値を定める必要があること、FRAX による治療開始閾値の設定が骨粗鬆症未治療の患者を前提としていること、向こう 10 年間の骨折確率であることから平均余命の短い高齢者の骨折確率が低く見積もられること等、FRAX による治療開始閾値の設定に限界があること、国内外の関連学会、規制当局において現時点で FRAX による治療開始閾値に関して統一見解が得られていないこと等から、現段階で本剤の投与対象を FRAX の数値で規定することは適当ではないと考える。

機構は、以下のように考える。骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の定義と FRAX による定量的な骨折リスクとの関連性については、日本人患者の実際の骨折リスクと日本版 FRAX による日本人患者の将来的な骨折リスクがどの程度一致するのか、今後製造販売後も含めた本剤や他剤による多くのデータが集積されることにより評価されていくものと考えることから、現段階で本剤の投与対象を FRAX の数値で規定することは適当ではないとする申請者の説明は理解できる。骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果とすることに大きな問題はないと考えるが、効能・効果に関連する使用上の注意の適切性については、臨床試験で対象とされた患者の背景や臨床試験実施時及び現時点における骨折リスクに関する国内外の考え方を考慮した上で引き続き検討する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

1) 用法

① 投与回数

申請者は、以下のように説明している。PTH (1-34) の骨形成及び骨吸収作用の発現は投与スケジュールによって左右されることから、ラットを用いて本剤の1日あたりの投与間隔の違いと骨量の増減の有無の関係を検討した。その結果、骨量増加を誘導するためには単回又は短期間に速やかに本剤の有効量（総投与量として80 µg/kg/日）を複数回投与する必要があった。一方、6時間にわたって本剤を多数回皮下投与することによって本剤の曝露を持続させた場合、骨量はむしろ有意に減少した。以上のことから、1日1回の投与スケジュールが本剤の骨量増加作用を誘導する上で重要な因子であることが確認された。外国人健康成人（男女各11例）を対象とした臨床薬理試験（GHBI試験）において、本剤20、40、80 µgを皮下投与又は17.54 µgを静脈内投与したとき、

本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約95%と推定された。AUCに男女差がみられたことは体重の違いによるものと考えられ、また、 C_{max} 及び安全性に男女差は認められなかったことから、AUCの違いは臨床的に問題とはならないと考えられた。外国人閉経後健康女性（24例）を対象とした臨床薬理試験（GHAD試験）では、本剤40 µgの1日1回14日間反復皮下投与において、蓄積しないことが示された。以上より、投与回数を1日1回とすることは妥当と考える。

機構は、投与回数を1日1回とすることに問題はないと考える。

② 注射部位

機構は、申請者が想定している本剤の注射部位（腹部、大腿等広範）の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHAC試験及びGHAJ試験において血清中本薬濃度を測定した被験者のうち、本剤を腹部に皮下注射した被験者はそれぞれ211例及び156例、大腿部に皮下注射した被験者はそれぞれ149例及び95例であった。いずれの試験においても、大腿部への投与時には腹部への投与時に比べて C_{max} がわずかに低下したが、注射部位の違いによる C_{max} の差は小さく（図14）、腹部及び大腿部のいずれに皮下注射しても、臨床上問題にはならないと考えられた。

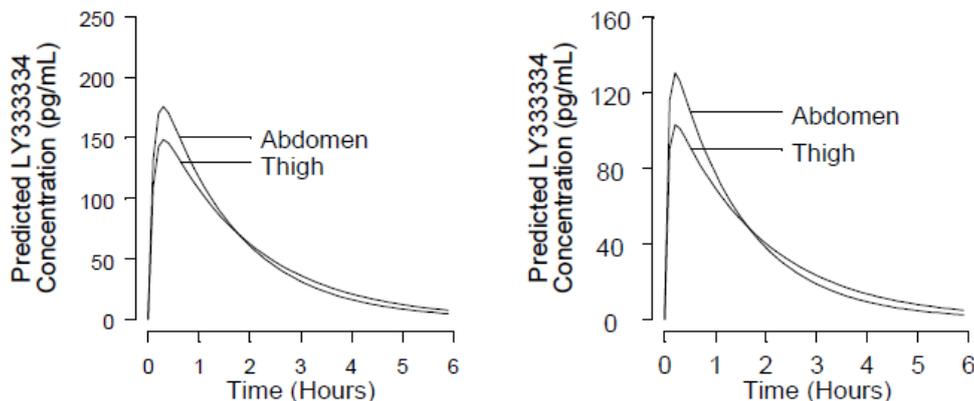


図14 外国人女性患者（GHAC試験、体重の中央値66kg；左）及び男性患者（GHAJ試験、体重の中央値75kg；右）に本剤20 µgを単回投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測

GHAC試験及びGHAJ試験の注射部位の判明している被験者において、GHAC試験、GHAJ試験及びGHBM試験の本剤20 µg群の併合解析により5%以上に発現した事象を注射部位別に比較したところ、鼻咽頭炎が腹部投与において多く認められた（腹部28例15.6%、大腿部6例4.3%）以外、注射部位の違いによる差は認められなかった。国内臨床試験では、大腿部投与を行わなかったが、大腿部投与時の C_{max} は腹部投与より小さいことが想定されるため、大腿部投与により有害事象が増加するとは考え難い。以上より、本剤の注射部位を腹部及び大腿部とすることは妥当と考える。なお、腹部あるいは大腿部以外の投与経験がないことを踏まえ、添付文書の適用上の注意において、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射する旨の注意喚起を行う。

機構は、本剤の注射部位を腹部又は大腿部とすることに大きな問題はなく、同じ部位に連続して注射されないように注意喚起する必要があると考え、回答を了承した。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内 GHCS 試験において、最終観察時のベースラインからの腰椎 (L2~L4) BMD 変化率 (平均値) は、プラセボ群 0.66 %、本剤 10 µg 群 5.80 %、20 µg 群 6.40 %、40 µg 群 11.47 %であり、本剤のいずれの用量もプラセボと比べて有意に高値であった (それぞれ $p < 0.001$ 、Williams の検定)。また、骨代謝マーカー (血清 PINP、血清 PICP、血清 BAP 及び血清 CTX) については、本剤 20 µg 群及び 40 µg 群ではいずれの骨形成マーカー及び骨吸収マーカーも上昇したのに対し、10 µg 群では骨形成マーカー (血清 BAP) 及び骨吸収マーカー (血清 CTX) の上昇は認められなかった。40 µg 群では、治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び有害事象による中止例が他の投与群に比べて多く認められた。さらに、国内 GHDB 試験の第 1 期 (二重盲検比較期間) において、本剤 20 µg を 12 ヶ月間皮下投与した際の有効性 (BMD 増加効果) が確認され、かつ忍容性は良好であった。さらに、海外 GHAC 試験において、プラセボ群に対する本剤 20 µg 群の新規椎体骨折発生割合の比は 0.347 [0.218, 0.553] であり、本剤 20 µg 群ではプラセボ群よりも新規椎体骨折発生割合が小さかったことが認められた。以上より、本剤の用量を 20 µg とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。国内 GHCS 試験の主要評価項目とされた腰椎 (L2~L4) BMD 変化率において、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められており、本剤の用量にしたがって腰椎 (L2~L4) BMD 変化率も上昇する傾向が示されたこと (表 8)、腰椎 (L2~L4) BMD 変化率と腰椎 (L1~L4) BMD 変化率は同様であったこと (表 8、表 10)、本剤 20 µg 群と 40 µg 群の有害事象の発現頻度は同程度 (20 µg 群 : 84.6 %、40 µg 群 : 82.1 %) であるものの、副作用の発現頻度は 40 µg 群の方が大きいこと (20 µg 群 : 15.4 %、40 µg 群 : 41.0 %)、国内 GHDB 試験と海外 GHAC 試験の腰椎 (L1~L4) BMD 変化率において、本剤 20 µg 群とプラセボ群の平均値の差は国内 GHDB 試験の方が大きかったものの (国内 GHDB 試験 : 10.20 %、海外 GHAC 試験 : 7.41 %)、いずれの試験でもプラセボ群と比べて本剤 20 µg 群では腰椎 (L1~L4) BMD 変化率が大きかったこと、海外 GHAC 試験において新規椎体骨折が生じた被験者の割合において、プラセボ群に対する本剤 20 µg 群の新規椎体骨折発生割合の比 [95 %信頼区間] は 0.347 [0.218, 0.553] であり、本剤 20 µg 群でプラセボ群よりも発生割合が低い結果が認められたこと等から、本剤の用量を海外の承認用量である 20 µg/日とすることに大きな問題はないと考える。

3) 投与期間の上限

申請者は、以下のように説明している。本剤のラットがん原性試験において骨腫瘍性病変 (骨肉腫を含む) が認められたため、イーライリリー・アンド・カンパニーは自主的に本剤の全臨床試験を中止した。その後、サルにおける長期投与試験において骨肉腫は認められなかったこと、本剤の臨床試験及び中止した臨床試験の被験者の追跡調査研究においても、本剤投与に起因すると考えられる骨肉腫の発生が認められなかったことから、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいて発生する可能性は小さいと考えられた。しかしながら、ヒトにおける骨肉腫の発生リスクは不明であることから、それまでに実施した臨床試験における投与期間を基に設定することとし、米国及び欧州では投与期間の上限を 24 ヶ月間として承認されている。国内においては、GHDB 試験での 18 ヶ月間のデータより安全性が確認されることを前提に、投与期間の上限を 18 ヶ月間として承認申請を行い、その後 18 ヶ月時点のデータを提出した。なお、国内 GHDB 試験において 24 ヶ月間投与の使用経験を得るため、投与期間を 24 ヶ月間に延長して 2009 年 9 月に終了した。

機構は、本剤の投与期間については、ヒトにおいて骨肉腫が発生するリスクを完全に否定することは困難であること、海外では当該リスクを考慮し骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験における本剤が投与された期間をもとに投与期間の上限を 24 ヶ月として本剤が承認されていることから、国内においても同様に、国内 GHDB 試験成績（本審査において評価した 18 ヶ月投与時の成績）に基づき投与期間の上限を 18 ヶ月間とする必要があると考える。なお、本剤と骨肉腫発生に関連性について現在も海外で検討中であること、米国の添付文書には 2 年を超えての使用は勧められない旨、欧州の添付文書には本剤の投与期間は計 24 ヶ月を超えてはならない旨がいずれも用法・用量として記載されていることを踏まえ、国内においても用法・用量に投与期間の上限を明記することを求めた。

申請者は、国内でも海外と同様に、用法・用量として投与期間の上限について明記すると回答した。

機構は、用法・用量として投与期間の上限について明記するとの回答がなされたことから回答を了承するが、当該記載内容について検討を求めているところである。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者に対する本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 GHDB 試験において、C_{CR} 別の 12 ヶ月時点の腰椎 BMD 変化率を表 48 に示す。いずれの群においてもプラセボ群に比して本剤 20 µg 群で BMD の増加を認めたと、C_{CR} の区分と投与群間の交互作用は認められなかった (p=0.764、二元配置分散分析)。

表 48 C_{CR} 別の 12 ヶ月時点の腰椎 BMD 変化率 (GHDB 試験)

C _{CR}	プラセボ群	本剤 20 µg 群	プラセボ群との差 [95%CI]
30 以上 50 未満	0.11±3.11 (8)	10.82±5.82 (19)	10.71 [6.20,15.23]
50 以上 80 未満	-0.33±4.72 (35)	9.67±5.36 (84)	10.00 [7.94,12.06]
80 以上	0.65±4.17 (20)	9.60±5.18 (28)	8.96 [6.14,11.78]

C_{CR}: クレアチニンクリアランス (mL/min)、CI: 信頼区間
 平均値±標準偏差 (例数)

安全性については、C_{CR} 別の有害事象 (MedDRA 器官別分類) の発現状況に明らかな差はなく、また、C_{CR} の区分によってプラセボ群に比して本剤 20 µg 群で有意に発現頻度が高い有害事象もなかった。国内 GHDB 試験における C_{CR} 別の C_{CR} 変化量は表 49 のとおりであり、いずれの群においても本剤投与により C_{CR} の低下が認められた。プラセボ群においても、C_{CR} が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の群及び 80 mL/min 以上の群において C_{CR} の低下が認められたことから、これらの C_{CR} の低下は加齢による経時的な腎機能低下を反映している可能性が高く (Miller PD *et al. Osteoporos Int.* 2007; 18(1): 59-68)、腎機能障害があることにより、さらに C_{CR} が低下するとは考えられなかった。

表 49 C_{CR} 別の 12 ヶ月間の C_{CR} 変化量 (GHDB 試験)

C _{CR}	プラセボ群	本剤 20 µg 群	プラセボ群との差 [95%CI]
30 以上 50 未満	1.8±4.3 (9)	-4.0±4.0 (20)	-5.7 [-9.1,-2.4]
50 以上 80 未満	-1.2±6.4 (37)	-2.8±5.1 (87)	-1.6 [-3.7,0.5]
80 以上	-0.6±5.3 (21)	-2.6±11.4 (29)	-2.0 [-7.4,3.4]

C_{CR}: Cockcroft & Gault 式で計算したクレアチニンクリアランス (mL/min)、CI: 信頼区間
 平均値±標準偏差 (例数)

GHAC 試験では、表 50 に示したように、 C_{CR} が 30 mL/min 未満の本剤 20 μ g 及び 40 μ g 群の各 1 例で C_{CR} の低下（それぞれ-0.7 mL/min 及び-0.2 mL/min）を認めたものの、 C_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満及び 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満では本剤群もプラセボ群も C_{CR} の低下は認められず、また C_{CR} が 80 mL/min 以上の群に関しても本剤群では C_{CR} の低下はなく、むしろプラセボ群で C_{CR} が低下していた（ -3.0 ± 16.8 mL/min）。特に C_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の群に関しては、GHDB 試験で示されたような C_{CR} の低下量及びプラセボ群との低下量の差は認められなかった。

表 50 C_{CR} 別の 12 ヶ月間の C_{CR} 変化量 (GHAC 試験)

C_{CR}	プラセボ群	本剤 20 μ g 群	プラセボ群との差 [95%CI]	本剤 40 μ g 群	プラセボ群との差 [95%CI]
30 未満	2.4 (2)	-0.7 (1)	—	-0.2 (1)	—
30 以上 50 未満	3.2 \pm 6.7 (37)	3.1 \pm 5.9 (35)	-0.1 [-3.1,2.9]	1.4 \pm 6.6 (51)	-1.9 [-4.7,1.0]
50 以上 80 未満	2.5 \pm 9.3 (255)	1.2 \pm 8.8 (260)	-1.4 [-2.9,0.2]	0.8 \pm 10.3 (248)	-1.7 [-3.4,0.0]
80 以上	-3.0 \pm 16.8 (184)	0.8 \pm 15.3 (171)	3.8 [0.4,7.1]	2.2 \pm 16.1 (154)	5.1 [1.6,8.7]

C_{CR} : Cockcroft & Gault 式で計算したクレアチニンクリアランス (mL/min)、CI : 信頼区間
 平均値 \pm 標準偏差 (例数)

GHAJ 試験では、表 51 に示したように、 C_{CR} が 30 mL/min 未満の本剤 20 μ g 群の 1 例で-4.1 mL/min と C_{CR} の低下を認めたが、 C_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満及び 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満では本剤群及びプラセボ群で C_{CR} の低下は認められず、GHAC 試験と同様、 C_{CR} が 80 mL/min 以上ではプラセボ群の方が C_{CR} は低下した（ -0.5 ± 9.7 mL/min）。なお、 C_{CR} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の群に関しては、例数が少なかった。国内 GHDB 試験の結果では C_{CR} の低下が示され、その要因の 1 つとして加齢の可能性が推測されたが、GHAC 試験及び GHAJ 試験では C_{CR} の低下は示されなかった。これらの試験結果から、少なくとも C_{CR} の変化と本剤投与との間に明確な関連性は認められず、本剤投与により腎機能が悪化することはないと考えられる。ただし、重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の消失遅延が認められたことから、本剤を重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合は慎重に投与すべきと考え、添付文書において注意喚起を行う予定である。

表 51 C_{CR} 別の 12 ヶ月間の C_{CR} 変化量 (GHAJ 試験)

C_{CR}	プラセボ群	本剤 20 μ g 群	プラセボ群との差 [95%CI]	本剤 40 μ g 群	プラセボ群との差 [95%CI]
30 未満	—	-4.1 (1)	—	—	—
30 以上 50 未満	6.9 (1)	3.3 (2)	—	—	—
50 以上 80 未満	2.2 \pm 8.2 (41)	2.1 \pm 8.1 (34)	-0.1 [-3.8,3.7]	1.8 \pm 10.2 (29)	-0.3 [-4.7,4.1]
80 以上	-0.5 \pm 9.7 (90)	1.5 \pm 12.9 (89)	2.0 [-1.3,5.4]	5.1 \pm 14.6 (80)	5.6 [1.9,9.3]

C_{CR} : Cockcroft & Gault 式で計算したクレアチニンクリアランス (mL/min)、CI : 信頼区間
 平均値 \pm 標準偏差 (例数)

機構は、国内 GHDB 試験の結果より、本剤 20 μ g 群ではプラセボ群よりも C_{CR} 低下の程度が大きい傾向が認められたことから、腎機能障害患者においては定期的に腎機能検査を行う等、慎重に対応する必要があると考える。また、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者に対する本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外の GHAC 及び GHAI 試験の PPK 解析の結果、本剤の薬物動態に対して AST 及び ALT による影響は認められなかった。肝機能に関する臨床検査値の変化としては、国内 GHDB 試験及び海外 GHAC 試験において骨形成の刺激を反映すると考えられる血清アルカリホスファターゼの増加以外、ALT、AST 又は γ -GTP 等の肝機能検査値の変動に一定の傾向は認められず、肝臓に対する有害な作用を示唆するものはなかった。国内 GHDB 試験において、投与前から存在する肝機能と関連があると考えられる疾患又は検査所見（即ち、Blood alkaline phosphatase increased、Cholelithiasis、Gallbladder polyp、Gamma-glutamyltransferase increased、Haemangioma of liver、Hepatic steatosis、Hypertonic bladder 及び Pancreatic atrophy）を有する患者、又はベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者を肝機能障害患者と定義し、本定義に当てはまる 14 例（プラセボ群 4 例、本剤 20 μ g 群 10 例）を対象に部分集団解析を行った結果、この部分集団においてもプラセボ群に比して腰椎 BMD の増加を認め、全体集団との乖離は認められなかった。安全性に関しては、プラセボ群においてのみ AST、ALT の増加が有害事象として報告されたが、本剤 20 μ g 群ではこれらの有害事象は認められず、その他の有害事象に関しても、この部分集団において特徴的なものはみられなかった。

機構は、肝機能障害患者における一過性高カルシウム血症のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 GHAC 及び GHAI 試験において上記と同じ定義による肝機能障害患者における治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウムは表 52 に示したように、本剤 40 μ g 群の肝機能障害ありの群においてやや高い傾向を示した以外、肝機能障害の有無による乖離を認めなかった。

表 52 肝機能障害の有無別の治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウム（GHAC 及び GHAI 試験の併合解析）

投与群	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	平均値±標準偏差 (例数)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	平均値±標準偏差 (例数)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
プラセボ群	9.54±0.47 (177)	—	9.31±0.29 (3)	—
本剤 20 μ g 群	10.19±0.63 (249)	0.65 [0.54, 0.76]	9.77±0.39 (7)	0.46 [-0.12, 1.04]
本剤 40 μ g 群	10.49±0.64 (346)	0.95 [0.84, 1.06]	10.82±0.59 (5)	1.51 [0.59, 2.43]

注：各試験において治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウム値の測定ポイントが複数あるため、それぞれの被験者における最大値を解析に用いた

また、GHAC 試験、GHAI 試験及び GHDB 試験の肝機能障害ありの被験者集団において高カルシウム血症の発現はみられなかった。本部分集団解析においては肝機能障害ありの被験者数が少ないため結論を導き出すのは困難ではあるが、少なくとも臨床試験で除外されなかった軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤を投与した場合の高カルシウム血症のリスクが大きくなる可能性は小さいと考える。

機構は、重度も含む肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性について、海外市販後報告等から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外の承認後から 2009 年 11 月末までに、約 735,000 人（推定）に本剤が投与された。一方、ほぼ同期間（2002 年 11 月 26 日～2009 年 11 月 26 日）に医療関係者から有害事象が報告された症例は約 17,500 例であり、そのうち肝機能障害がコード化された

症例 35 例に 133 件の有害事象を認め、うち 48 件は重篤とされた。なお、このうち複数件報告された有害事象に一定の傾向は認められなかった。

機構は、臨床試験において除外されなかった軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤を投与した場合の安全性及び有効性に特段の問題はないと考えるが、重度の肝機能障害患者に対しては慎重投与とする等の注意喚起が必要であり、また、肝機能障害を有する日本人患者に対する安全性が十分検討されていないことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

機構は、高齢者に対する本剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 GHDB 試験における被験者の年齢（64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上）別の部分集団解析結果から、有害事象の発現については、鼻咽頭炎は 75 歳以上で少なく、背部痛は 65～74 歳で少なく、頭痛は 65～74 歳で多い傾向がみられた。一方、海外 GHAC 及び GHAIJ 試験の併合解析結果からは同様の傾向は認められず、本剤群では悪心が 64 歳以下で多く、加齢とともに発現頻度が増加したプラセボ群とは異なる傾向が認められ、また、本剤群では胸痛が 75 歳以上で多く、75 歳以上での発現が少なかったプラセボ群とは異なる傾向が認められた。以上のように、年齢層により有害事象の発現頻度に若干の差異はあるものの、発現傾向に顕著な相違は認められなかった。

GHAC 試験及び GHAIJ 試験における治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウムについて、被験者の年齢（64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上）別に併合解析した結果を表 53 に示す。治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウム値（平均値）は、プラセボ群に比べて本剤群で大きかったが、加齢に伴って増加する傾向は認められなかった。

表 53 年齢別の治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウム（GHAC 及び GHAIJ 試験の併合解析）

投与群	64 歳以下		65～74 歳		75 歳以上	
	平均値±標準偏差 (症例数)	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	平均値±標準偏差 (症例数)	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	平均値±標準偏差 (症例数)	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]
プラセボ群	9.46±0.42 (93)	—	9.65±0.51 (72)	—	9.47±0.50 (15)	—
本剤 20 µg 群	10.11±0.77 (107)	0.66 [0.48, 0.83]	10.22±0.49 (101)	0.56 [0.41, 0.71]	10.24±0.51 (48)	0.78 [0.47, 1.08]
本剤 40 µg 群	10.43±0.65 (126)	0.97 [0.82, 1.13]	10.54±0.65 (173)	0.88 [0.71, 1.05]	10.53±0.60 (52)	1.06 [0.72, 1.40]

注：各試験において治験薬投与後 4～6 時間の血清カルシウム値の測定ポイントが複数あるため、それぞれの被験者における最大値を解析に用いた

GHAC 試験、GHAIJ 試験及び GHDB 試験において、高カルシウム血症は、本剤 20 µg 群の 65～74 歳に 1 例、本剤 40 µg 群の 65～74 歳に 2 例認められ、75 歳以上の被験者集団では認められなかった。高カルシウム血症を発現した被験者数が少ないため、これらの結果から、本剤投与後の高カルシウム血症の発現について加齢に伴う一定の傾向があると結論づけることは困難である。

機構は、現時点で高齢者における安全性に特段の問題はみられていないものの、本剤の投与対象は比較的高年齢の患者と考えられること、一般に高齢者は生理機能が低下しているため、本剤で多く認められる悪心、浮動性めまい等による影響を受けやすいと考えられること等から、添付文書において慎重に投与する旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者に関して情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

申請者は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における使用実態下での本剤長期使用時の安全性プロファイル（副作用の種類、発現頻度、発現時期、重篤性や転帰等）の把握を目的として、調査期間 18 ヶ月、目標症例数 600 例（12 ヶ月の最低治療完遂症例 100 例）の長期使用に関する特定使用成績調査を実施することとしている。

機構は、高尿酸血症、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性、高カルシウム血症、心血管系障害等に係る安全性、抗体産生に係る安全性及び有効性等について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考えており、申請者に検討を求めているところである。また、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外の GHBX 研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.2-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（投与開始にいたる手順）、原資料（X線写真）の一部が保存されていない症例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する有効性は示されていると判断する。安全性については許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き高尿酸血症、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性、高カルシウム血症、心血管系障害等に係る安全性、抗体産生に係る安全性及び有効性に係る情報を収集するとともに、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外の GHBX 研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フォルテオ注カート 600 µg、同注キット 600 µg
[一 般 名]	テリパラチド (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 海外臨床試験 (GHAC 試験) 成績の外挿可能性について

機構は、有効性については、国内 GHDB 試験 (ブリッジング試験) と海外 GHAC 試験 (ブリッジング対象試験) における観察期間ごとのベースラインからの腰椎 (L1~L4) BMD 変化率に国内外で大きな相違はみられていないこと、安全性については、両試験を含めてプラセボ対照二重盲検比較試験 (GHCS、GHDB、GHAC 及び GHAI 試験) と実薬対照試験 (GHBM 試験) から国内外に大きな相違はみられていないこと等から、「新規椎体骨折が生じた被験者の割合」を主要評価項目とした GHAC 試験成績を外挿することは可能と考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 骨肉腫発生との関連性について

機構は、現時点において、主として海外における投与経験から本剤投与と骨肉腫発生との間に関連性を示唆する知見が得られていないとする申請者の回答を了承するが、本剤による治療を開始する場合は、予め患者の状態や既往歴等から骨肉腫の発生リスクが高いと考えられる患者に該当しないこと (禁忌に該当しないこと) を確認するとともに、リスク・ベネフィットの観点から、本剤を治療薬として選択することの適切性を十分検討する必要があると考えた。また、本剤の日本人における投与経験は限られていること、欧米人と比べて低体重の日本人では本剤の曝露量が欧米人より大きくなることなどが示唆されていることに鑑みて、日本人における本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外の GHBX 研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された (「(6) 製造販売後調査について」の項を参照)。

(3) 効能・効果について

機構は、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果とすることに大きな問題はないが、効能・効果に関連する使用上の注意の適切性については、臨床試験で対象とされた患者の背景や臨床試験実

施時及び現時点における骨折リスクに関する国内外の考え方を考慮した上で検討する必要があると考えた。

以上を踏まえ、機構は効能・効果の妥当性及び効能・効果に関連する使用上の注意の適切性について、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることに大きな問題はないとした機構の判断は支持された。一方、効能・効果に関連する使用上の注意については、以下の意見が述べられた。

- ・ 申請者が提示している効能・効果に関連する使用上の注意は、国内 GHDB 試験で規定された選択基準を一般化したものであり、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を必ずしも正確に反映していない。
- ・ 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」で示されている骨折の危険因子には、高身長、睡眠薬や血圧降下薬の服用等、転倒によって結果的に骨折をきたすおそれのある因子が含まれていることに留意する必要がある。
- ・ 現時点で骨粗鬆症の重症型を表現できるような用語はないが、申請者が提示している効能・効果に関連する使用上の注意は概ね妥当と考える。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、海外の添付文書や「骨粗鬆症の予防と診療ガイドライン 2006 年版」を参考に、本剤の適用にあたっては低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とする旨を効能・効果に関連する使用上の注意に記載することを検討するよう申請者に求めた。

申請者から、効能・効果に関連する使用上の注意において、これら骨折の危険因子を記載する旨が回答され、機構は添付文書の内容を確認し、妥当なものと判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の投与期間の上限について、ヒトにおいて骨肉腫が発生するリスクを完全に否定することは困難であること、海外では当該リスクを考慮し骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験における本剤の投与期間をもとに投与期間の上限を 24 ヶ月として本剤が承認されていることから、国内においても GHDB 試験成績（本審査において評価した 18 ヶ月投与時の成績）に基づき投与期間の上限を 18 ヶ月間とする必要があると考えた。また、海外と同様に、用法・用量に投与期間の上限を明記する必要があると考えた。

以上を踏まえ機構は、専門委員に対し、以下の変更案に対する意見を求めた。

<用法・用量>（承認申請時）

通常、成人には 1 日 1 回テリパラチドとして 20 µg を皮下に注射する。

<用法・用量>（変更案）

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

なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

以上の機構の判断及び用法・用量の変更案は専門委員より概ね支持されたが、一部の専門委員より用法・用量の変更案について、18 ヶ月は積算値を意味するのか、連続 18 ヶ月間の意味なのか不明確であるとの意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を機構の提示した変更案に改め、用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤の投与期間の合計が 18 ヶ月間を超えない旨及び 18 ヶ月間投与を繰り返さない旨を記載するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量を以下のように変更し、用法・用量に関連する使用上の注意において以下のように注意喚起すると回答した。

<用法・用量>

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

なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。
- (2) 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヶ月間を超えないこと。また、18 ヶ月間投与を繰り返さないこと。

機構は、回答を了承した。

(5) 腎機能障害患者への投与について

機構は、国内 GHDB 試験の結果より、本剤 20 µg 群ではプラセボ群よりも C_{CR} 低下の程度が大きい傾向が認められたことから、腎機能障害患者においては定期的に腎機能検査を行う等、慎重に対応する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、腎障害のある患者では定期的に腎機能検査を行う旨の注意喚起を行うよう申請者に求めた。

申請者は、腎障害のある患者において定期的に腎機能検査を行う旨を添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

機構は、高尿酸血症、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性、高カルシウム血症、心血管系障害等に係る安全性、抗体産生に係る安全性及び有効性等について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考えた。また、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後調査のみならず、海外の GHBX 研究等を含め今後も引き続き慎重に検討していく必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。さらに、骨肉腫については長期の追跡調査が必要との意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査について再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤における製造販売後調査として実施を予定している長期使用に関する特定使用成績調査の目標症例数を 1,800 例、症例登録期間を 3 年間、観察期間を 18 ヶ月とした。収集された症例において、腎障害又は肝障害の有無、高齢者及び非高齢者並びに男女間における層別解析を実施し、副作用発現症例率、発現した副作用の傾向及び内容等を探索的に検討して、必要に応じて安全確保措置の実施を行う。高尿酸血症、腎結石症、高カルシウム血症及び心血管系障害等に係る安全性については、製造販売後調査における集積状況を適切に評価し、国内外の臨床研究における副作用発現率と同程度の発現であることを確認する。抗体産生に係る安全性及び有効性については、日常診療下における抗体の測定は困難であるが、製造販売後調査において抗体産生に起因していると考えられる有害事象が報告された際には、抗体産生の有無について調査を実施し、医療機関又は患者から調査を希望された場合についても、検体を入手し抗体測定を実施する。また、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、60 歳以上における骨肉腫の年間当たりの推定発生率が、米国においては 25 万人に 1 人という極めて低い発現頻度の事象であることから、適切に骨肉腫発生例を把握できるという条件が整わない限り、製造販売後調査において評価することは困難である。現在の骨肉腫登録制度に薬剤投与歴の調査を組み込めないか関連学会に打診し、本剤の骨肉腫の発生リスクについての評価方法を検討する。また、作成予定の患者手帳に骨肉腫のリスクを記載し、患者が転院する際に新たな担当医に患者手帳を提示するよう促す記載を行った上で、自発報告で骨肉腫に関する全世界共通の調査項目について積極的に詳細な情報を収集し、海外におけるデータも含めて科学的・医学的評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う。なお、海外 GHBX 研究成績については、結果を入手後、医療現場に対しては、公表文献等を用いて、適切に情報提供を行うこととする。

機構は、回答を了承した。

(7) 製剤の有効期間について

申請者は、実生産スケールのカートリッジ製剤及びキット製剤（各 3 ロット）について継続されていた長期保存試験（5℃）の 18 ヶ月時の成績を提示した上で、製剤の安定性について以下のように説明した。カートリッジ製剤及びキット製剤とも規格の範囲内ではあるものの類縁物質の各試験項目について経時的な増加が認められたが、実施したすべての試験項目で規格に適合し、良好な安定性を示しており、製剤の有効期間を 18 ヶ月とすることは妥当と考える。

機構は、製剤の有効期間を 18 ヶ月とすることに問題はないと判断し、回答を了承した。

(8) 販売名について

本剤の販売名について、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後（下線部変更）
フォルテオ注カート 600 µg	→ フォルテオ皮下注カート 600 µg
フォルテオ注キット 600 µg	→ フォルテオ皮下注キット 600 µg

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
5	脚注 3	rhPHT	rhPTH
56	表 21 最下段	(プラセボ群の「うつ病」の発現例数) (21)	(プラセボ群の「うつ病」の発現例数) (18)
59	6	外科的手技 (各 4 例)	外科的手技 (20 µg 群 4 例)
62	表 27 5 段目	(本剤 20 µg 群の新規非椎体骨折発生割合) 10.4	(本剤 20 µg 群の新規非椎体骨折発生割合) 10.7
64	表 30	本剤 20 µg 群 (n=436)	本剤 20 µg 群 (n=437)
	表 30 6 段目	直腸 S 字結腸癌 第 3 期	直腸 S 状結腸癌 第 3 期
65	表 31 3 段目	(ALEN 群の 18 ヶ月時点の BMD) 0.78±0.09	(ALEN 群の 18 ヶ月時点の BMD) 0.78±0.08
	表 31 4 段目	(本剤 20 µg 群のベースラインからの変化量) 0.07±0.04	(本剤 20 µg 群のベースラインからの変化量) 0.08±0.04
66	表 33 7 段目	(本剤 20 µg 群の 12 ヶ月の血清 BAP) 103.64±176.49 (n=76)	(本剤 20 µg 群の 12 ヶ月の血清 BAP) 103.64±176.49 (n=66)
67	6	腸骨梁	腸骨稜
67	下から 5	サブスタディ 1 の 2 年目の有効性解析対象集団と	サブスタディ 1 の有効性解析対象集団と
69	7	転倒・転落	転倒
69	14~15	1.2% (10/866 例) に、腎結石症が 0.2% (2/866 例)	1.3% (10/743 例) に、腎結石症が 0.3% (2/743 例)
92	5	本剤が血管平滑筋や心筋に対する	PTH が血管平滑筋や心筋に対する

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請品目は新有効成分含有医薬品であることから、本剤の再審査期間は 8 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 µg を皮下に注射する。

なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。