

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テリボン皮下注用56.5 μ g

[一 般 名] テリパラチド酢酸塩

[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成22年10月20日

[審 議 結 果]

平成 23 年 7 月 29 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報告することとされた。

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6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 23 年 7 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] テリボン皮下注用 56.5 µg
[一 般 名] テリパラチド酢酸塩
[申 請 者 名] 旭化成ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 10 月 20 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にテリパラチド酢酸塩を 67.9 µg (テリパラチドとして 63.3 µg) 含有する注射剤¹
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[化 学 構 造]

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH・5CH₃COOH

分子式: C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂・5CH₃COOH

分子量: 4417.97

化学名:

(日 本 名) L-セリル-L-バリル-L-セリル-L-グルタミル-L-イソロイシル-L-グルタミニル-L-ロイシル-L-メチオニル-L-ヒスチジル-L-アスパラギニル-L-ロイシル-グリシル-L-リシル-L-ヒスチジル-L-ロイシル-L-アスパラギニル-L-セリル-L-メチオニル-L-グルタミル-L-アルギニル-L-バリル-L-グルタミル-L-トリプトフィル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-リシル-L-リシル-L-ロイシル-L-グルタミニル-L-アスパルチル-L-バリル-L-ヒスチジル-L-アスパラギニル-L-フェニルアラニン・5 酢酸塩

(英 名) L-seryl-L-valyl-L-seryl-L-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-glutaminyL-leucyl-L-methionyl-L-histidyl-L-asparaginyL-leucyl-glycyl-L-lysyl-L-histidyl-L-leucyl-L-asparaginyL-L-seryl-L-methionyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-lysyl-L-leucyl-L-glutaminyL-L-α-aspartyl-L-valyl-L-histidyl-L-asparaginyL-L-phenylalanine pentaacetate

¹ 表示量の 12%が過量充てん量として含まれている。

| | |
|---------|---------|
| [特記事項] | なし |
| [審査担当部] | 新薬審査第一部 |

審査結果

平成 23 年 7 月 6 日

[販 売 名] テリボン皮下注用 56.5 µg
[一 般 名] テリパラチド酢酸塩
[申 請 者 名] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 10 月 20 日
[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、高カルシウム血症の発現及び腫瘍発生との関連等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。
 なお、本剤の投与は 72 週間までとすること。

審査報告 (1)

平成 23 年 5 月 26 日

I. 申請品目

| | |
|------------|---|
| [販 売 名] | テリボン皮下注用 200 単位 |
| [一 般 名] | テリパラチド酢酸塩 |
| [申 請 者 名] | 旭化成ファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 22 年 10 月 20 日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル中にテリパラチド酢酸塩を 224 単位含有する注射剤 |
| [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、テリパラチド酢酸塩として 200 単位を 1 週間に 1 回皮下注射する。 なお、本剤の投与は 18 カ月間までとすること。 |

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。本邦においてもこの定義が一般的に使用されている。

骨粗鬆症の治療目的は骨折の予防であり、治療薬として副甲状腺ホルモン（Parathyroid Hormone、以下、「PTH」）製剤、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。

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、間歇投与により骨形成促進作用を発揮することが知られている。テリボン皮下注用 200 単位（以下、「本剤」）の有効成分であるテリパラチド酢酸塩（以下、「本薬」）は、ヒト PTH の 1~34 番目のアミノ酸に相当する合成ペプチドであり、東洋醸造株式会社（現、旭化成ファーマ株式会社）により開発され、Ellsworth-Howard 試験に用いる体内診断用医薬品として「テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」」（承認番号：22000AMX00470000）の販売名で既に承認されている（当初の承認は 1987 年 3 月）。

本剤の骨粗鬆症に対する臨床開発は 19 年 から開始され、「すべての骨粗鬆症患者を対象とした治療薬」をコンセプトに開発が進められたが、第Ⅲ相試験（骨折試験（1）：投与予定期間は 156 週、投与期間の中央値は 5 単位群で 42.5 週、100 単位群で 39.5 週）が実施中であった 20 年 月 にラットがん原性試験において骨肉腫の発生が疑われたため、当時実施中の臨床試験が自主的に中止された。その後、臨床試験中止時までに骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験に参加していた症例の追跡調査（最終投与から 5 年間）が実施され、確認できた範囲において骨肉

腫の発生は認められなかった旨の報告書が提出されている。また、機構との協議の結果を踏まえ、開発のコンセプトを「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした治療薬」と変更し、対象患者及び投与期間を制限し、1回当たりの投与量も増やした上で臨床開発が再開された。今般、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する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。

本剤は海外で開発されていないが、類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤が国内外で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（国内の販売名：フォルテオ皮下注キット 600 μg）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるテリパラチド酢酸塩は合成ペプチドであり、[redacted]及び旭化成ファーマ株式会社により製造される。なお、原薬は既承認の診断薬である「テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」」（承認番号：22000AMX00470000）と同一の有効成分であるが、本申請にあたり製造方法、規格及び試験方法の変更がなされている（審査の概略「(1) 既承認原薬からの変更について」の項を参照）。

製造工程は、10 工程からなる。[redacted]²に[redacted]を加え撹拌する。溶媒を減圧留去し、[redacted]の[redacted]、[redacted]を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、[redacted]³を得る（Step1 (1) [redacted] 反応）。[redacted] [redacted]を [redacted]に溶解し、[redacted]⁴、[redacted] [redacted]の [redacted]、[redacted] [redacted]を加え撹拌する。[redacted]を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、粗 [redacted]⁵を得る（Step1 (2) [redacted] 反応）。粗 [redacted]を [redacted]に溶解し、[redacted]を加え撹拌する。溶媒を減圧留去し、[redacted]を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、[redacted]の [redacted]の [redacted]である [redacted] [redacted]が [redacted]された [redacted]⁶を得る（Step1 (3) [redacted] 反応）。[redacted]を [redacted] [redacted] [redacted]に溶解し、[redacted]、[redacted]を加え撹拌する。溶媒を減圧留去し、[redacted]を加え析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥する。[redacted]に溶解し、ろ過する。溶媒を減圧留去し、[redacted]を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、[redacted]⁷を得る（Step1 (4) [redacted] 反応）。

2 [redacted]
[redacted]
3 [redacted]
4 [redacted]
5 [redacted]
[redacted]
6 [redacted]
7 [redacted]

8に⁸を加え攪拌する。溶媒を減圧留去し、⁹の⁹、⁹を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、⁹を得る (Step2 (1) ⁹ 反応)。⁹を⁹に溶解し、¹⁰、¹⁰、¹⁰を加え攪拌する。¹⁰を加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、¹⁰の¹⁰に溶解しろ過する。溶媒を減圧留去し、¹⁰を加え、沈殿物をろ取、洗浄、乾燥する。¹⁰に溶解しろ過する。溶媒を減圧留去し、¹⁰を加え¹¹を得る (Step2 (2) ¹⁰ 反応)。

¹¹に¹¹、¹¹の¹¹を加え攪拌する。¹¹を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹¹に溶解し、さらに¹¹を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹²を得る (Step3 (1) ¹¹ 反応)。¹¹を¹¹に溶解し、¹³、¹³、¹³、¹³を加え攪拌する。¹³を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹³に¹³を加えた溶液に溶解しろ過する。溶媒を減圧留去し、¹³を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹⁴を得る (Step3 (2) ¹³ 反応)。

Step3 で得た¹⁴に¹⁴、¹⁴の¹⁴を加え攪拌する。¹⁴を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹⁴に溶解し、¹⁴を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹⁵を得る (Step4 (1) ¹⁴ 反応)。¹⁴を¹⁴に溶解し、Step1 で得た¹⁴、¹⁴、¹⁴、¹⁴を加え攪拌する。¹⁴を加えて析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥する。¹⁴に溶解し、¹⁴を加え、析出した沈殿物をろ取、洗浄、乾燥し、¹⁴に溶解しろ過後攪

8
9
10
11
12
13
14
15

拌する。溶媒を減圧留去し、XXXXXXXXXXを加え、析出した沈殿をろ取、洗浄、乾燥し、XXXXXXXXXX¹⁶を得て (Step4 (2) XXXXXX反応)、容器に充てんする (Step4 (3) 充てん)。

Step4 で得た XXXXXXXXXX を XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX を加え、XXXXXX を XXXXXX し、XXXXXX を減圧留去し、XXXXXX で分液し、XXXXXX を XXXXXX カラム (Step5 XXXXXX 工程)、XXXXXX カラム (Step6 XXXXXX カラム工程)、XXXXXX カラム (Step7 XXXXXX カラム工程) で精製する。その後、脱塩、濃縮 (Step8)、凍結乾燥 (Step9)、充てん (Step10) を経て原薬を得る。

Step XXXXXX、Step XXXXXX、Step XXXXXX が重要工程とされ、Step XXXXXX で得られる XXXXXXXXXX が重要中間体とされている。Step XXXXXX においては、XXXXXXXXXX について外観、確認試験 (液体クロマトグラフィー (HPLC)、アミノ酸分析法)、純度 (HPLC)、水分、含量 (HPLC) が管理項目として設定されている。Step XXXXXX 及び Step XXXXXX では、精製液についてテリパラチドピーク面積百分率 (HPLC) が管理項目として設定されている。なお、Step XXXXXX において XXXXXXXXXX 場合、又は XXXXXXXXXX 場合には XXXXXX が設定されている。

原薬は、白色の粉末である。その構造及び物理的・化学的性質の検討については、同一の有効成分を含有する既承認の診断薬である「テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」」(承認番号: 22000AMX00470000) の当初承認申請時において既に資料が提出されていたことを理由に、本申請において新たな資料は提出されていない。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE)、ペプチドマップ法)、pH、酢酸、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分、エンドトキシン試験、微生物限度試験、含量 (HPLC) が設定されている。また、規格には設定されていないが、生物活性、確認試験 (呈色反応、吸光度、免疫沈降反応)、構成アミノ酸、純度試験 (溶状) についても検討されている。

標準物質は、一次標準品として WHO 国際標準品を用いる他、常用標準物質として、規格に適合した原薬のうち、純度試験 (類縁物質) において類縁物質の総量が XXXXXX % 以下のものに、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX を加えたものを用いる。常用標準物質の規格は、確認試験 (SDS-PAGE、ペプチドマップ法)、含量 (HPLC) が設定され、XXXXXXXXXX に入れ、 -30°C 以下で保存される。

原薬の安定性試験として、XXXXXXXXXX 製内キャップ及び XXXXXXXXXX 製外キャップ付 XXXXXXXXXX (容量 XXXXXX mL) を XXXXXXXXXX に入れた包装形態で 3 ロット (実生産スケール) について、長期保存試験 ($-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、XXXXXX ヶ月) が実施された。また、同様の包装形態 1 ロット (実生産スケール) について、苛酷試験 (熱 1: $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、6 ヶ月) (熱 2: $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\% \text{RH}$ 、3 ヶ月)、XXXXXXXXXX 包装又は未包装各 1 ロット (実生産スケール) について、苛酷試験 (光) (D65 ランプ、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー $200 \text{ W}\cdot\text{hr}/\text{m}^2$ 以上) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験 (SDS-PAGE、ペプチドマップ法)、pH、酢酸、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分、含量 (HPLC)、純度試験 (XXXXXXXXXX)、生物活性が試験項目とされ、長期保存試験ではエンドトキシン試験、微生物限度試験も試験項目とされた。その結果、苛酷試験 (熱 1) において、純度試験 (XXXXXXXXXX) における類縁物質がわずかに増加する傾向を示した。また、苛酷試験 (熱 2)、苛酷試験 (光) の無包装条

16

件下において、確認試験（SDS-PAGE）の泳動パターンの変化、純度試験（類縁物質、 ）における類縁物質の増加、含量の低下が認められた。その他については、変化は認められなかった。

以上の結果及び「テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」」承認時の原薬（以下、「既承認原薬」）の安定性試験において、-26～-20℃保存時 36 ヶ月間安定であったことが確認されていたことに基づき、原薬のリテスト期間は、 に入れ、-20℃で遮光保存する場合、 ヶ月と設定されたが、審査の過程において ヶ月とされた（「<審査の概略>（1）既承認原薬からの変更について」の項を参照）。なお、長期保存試験は ヶ月まで継続される。

(2) 製剤

製剤は原薬を 67.9 µg（テリパラチドとして 63.3 µg）含有する凍結乾燥注射剤であり、1 回投与量であるテリパラチドとして 56.5 µg を確実に投与することを考慮し 12 %の過量充てんがなされている。なお、申請時には含量は単位で表記されていたが（1 製剤中 224 単位）、審査の過程においてタンパク質量表示に変更された（「<審査の概略>（2）生物活性について」の項を参照）。有効成分の他、安定化剤を含有する。一次包装は、容量 2 mL の無色ガラスバイアルである。

製剤の製造工程は、薬液調製工程（第一工程）、無菌ろ過・充てん工程（第二工程）、凍結乾燥工程（第三工程）、巻き締め工程（第四工程）、包装・表示・保管・試験工程（第五工程）からなる。第二工程と第四工程が重要工程とされ、第二工程ではフィルターの完全性、薬液充てん量、第四工程では、包装の密封性が管理される。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-PAGE）、純度試験（類縁物質（HPLC）、 ）、水分、エンドトキシン試験、製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量（HPLC）が設定され、純度試験（**不純物A***）については、審査の過程において規格及び試験方法として設定された。また、規格には設定されていないが、生物活性、確認試験（発色法、HPLC）、pH、浸透圧比についても検討されている。

製剤の安定性試験として、ガラスバイアル（容量 2 mL）を紙箱に入れた包装形態のパイロットスケール 3 ロットについて、長期保存試験（25±2℃/60±5 %RH、18 ヶ月）、加速試験（40±2℃/75±5 %RH、6 ヶ月）が実施され、同様の包装形態 1 ロットについて苛酷試験（60±2℃、3 ヶ月）、紙箱包装又は無包装各 1 ロットについて、苛酷試験（光）（D65 ランプ、25±2℃、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·hr/m² 以上）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（SDS-PAGE）、純度試験（類縁物質（HPLC）、 ）、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量（HPLC）、再調製時間、純度試験（

不純物A*）、生物活性、pH が試験項目とされ、長期保存試験及び加速試験では、エンドトキシン試験、無菌試験も試験項目とされた。その結果、長期保存試験では **不純物A***

のわずかな増加、加速試験では純度試験（類縁物質、 ）における類縁物質、水分、**不純物A*** の増加、苛酷試験（熱）では純度試験（類縁物質、 ）における類縁物質、**不純物A*** の増加、含量の低下、苛酷試験（光）の無包装条件下では SDS-PAGE における泳動パターンの変化、純度試験（類縁物質、 ）における類縁物質の増加、含量の低下が認められた。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

溶解後の安定性に係る試験として、長期保存試験開始時、12 ヶ月及び 18 ヶ月保存時の試料 (3 ロット) を生理食塩液 1 mL に溶解し、 lux で 時間保存する試験が実施された。この試験においては、溶状、含量が試験項目とされた。その結果、開始時、12 ヶ月及び 18 ヶ月保存時の試料のいずれにおいても変化は認められなかった。

また、製剤の予備安定性試験として、ガラスバイアル (容量 2 mL) を紙箱に入れた包装形態について、長期保存試験 (25±2°C/60±5 %RH、24 ヶ月及び 36 ヶ月) が実施されている。これらの試験では、1 ロット (実生産スケール: 既承認原薬、36 ヶ月) では、性状、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、)、水分、エンドトキシン試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、pH、純度試験 (不純物A*)、生物活性が試験項目とされた。また、もう 1 ロット (パイロットスケール: 既承認原薬、24 ヶ月) では、性状、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、)、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量、pH、純度試験 (不純物A*)、生物活性が試験項目とされた。その結果、規格値内ではあるものの類縁物質総量、水分の増加及び 不純物A* の増加が認められた。

以上の結果から、本剤の有効期間はガラスバイアルにおいて、25°Cで遮光保存する場合、24 ヶ月とされ、溶解後は速やかに使用するとされた。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される。

<審査の概略>

(1) 既承認原薬からの変更について

申請者は、製造方法の変更について以下のように説明している。既承認製造方法から申請製造方法への変更は、Step5 工程で副反応防止剤 4 種類のうち 2 種類の使用を中止したこと、及び Step8 脱塩・濃縮工程の濃縮方法を変更したことであり、これらの変更は重大な変更ではない。

機構は、構造解析及び特性解析を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認製造方法と申請製造方法の製造方法の変更箇所はテリパラチド酢酸塩の基本構造が決定される Step より後の工程であり、化学的構造変化はないと推察した。また、性状、確認試験、構成アミノ酸、酢酸、純度試験 (溶状)、定量法 (生物活性法) の比較を行い、既承認製造方法と申請製造方法で差異は認められなかったこと、ペプチドマップ及び構成アミノ酸の比較から原薬の構造に変化は認められなかったことから、新たな構造解析及び特性解析を実施しなかった。

機構は、製造方法の変更による不純物の種類及び量への影響について説明するよう求めた。

申請者は、既承認製造方法及び申請製造方法で製造された原薬のロット分析結果を示した上で、以下のように回答した。申請製造方法の一部ロットにおいて、既承認製造方法では認められなかった類縁物質が 1 種類認められたが、20 年以降に申請製造方法で製造したロットにおいては認められていないことから、製造方法変更初期における出現で、恒常的な類縁物質ではないと判断した。したがって、申請製造方法では %を超える新たな類縁物質は確認されず、総量も既承認製造方法と申請製造方法で同等であった。

機構は、既承認原薬の安定性試験結果より、本申請における原薬のリテスト期間を設定していることについて、製造方法の変更並びに規格及び試験方法の変更による安定性評価への影響について説明を求めた。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

申請者は、以下のように回答した。既承認原薬の苛酷試験（25℃）と申請原薬の苛酷試験（熱2：25±5℃/60±5%RH、3ヵ月）の結果を生物活性で比較した場合、測定時期に違いがあるものの、3ヵ月までは同等の生物活性を示している。しかし、純度試験（類縁物質）においては測定方法が異なるため、既承認原薬は■ヵ月で■%、申請原薬では■ヵ月で類縁物質総量が約■%、と大きく違う結果が得られた。申請原薬の試験方法（以下、「新法」）は移動相に■■■■系を用いることで高分離、広範囲の類縁物質を検出する系であるのに対し、既承認原薬の試験方法（以下、「旧法」）は移動相が■■■■系であるため、低分離で限られた範囲の類縁物質の検出に留まっていると考えられる。申請原薬6ロットを両方法にて測定した結果でも類縁物質総量には大きな差異が認められている。したがって、苛酷試験での結果の相違は新法において類縁物質の検出力が高いためであり、製造方法の相違により安定性に相違が生じた訳ではないと推測された。既承認原薬の長期保存試験0～8℃と申請原薬の苛酷試験5℃の結果、及び既承認原薬の長期保存試験-26～-20℃と申請原薬の長期保存試験-20℃を生物活性及び純度試験（類縁物質）で比較した場合、測定時期に違いがあるものの■ヵ月までは同等の生物活性を示している。さらに純度試験（類縁物質）においては新法においても、■ヵ月までは旧法と同様に類縁物質の増加は認められていない。高感度の新法においても類縁物質の増加が認められていないことから、申請原薬は既承認原薬と同等かそれ以上の安定性を有していると推測された。しかし、申請原薬と既承認原薬の安定性試験結果の比較が可能な試験項目は、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、含量（生物活性）のみであり、申請原薬の規格及び試験方法については大幅な変更をしていることから、リテスト期間■ヵ月を設定するには、安定性試験成績が不十分と判断し、申請原薬における長期保存試験において安定性の担保された■ヵ月をリテスト期間とする。

機構は、以下のように考える。既承認製造方法においては、■■■■を出発物質として設定しており、上流の製造工程は含まれていないものの、提示された説明内容及びロット分析結果等から既承認製造方法から申請製造方法への変更の程度は大きいものではなく、申請原薬において新たに構造解析及び特性解析が実施されなかったことに問題はないと考える。また、安定性においても既承認原薬における安定性試験と申請原薬における安定性試験の測定項目、測定時期、測定方法が異なっていること、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）において、冷凍保存する製剤においては、長期保存試験で得られる試験成績（リアルタイムのデータ）に基づいてリテスト期間を設定するよう求められていることを踏まえれば、原薬のリテスト期間を■ヵ月と設定することは妥当と考える。

(2) 生物活性について

申請者は、以下のように説明している。本剤の開発段階では、既承認の体内診断用医薬品で用いられている生物活性法を用いて定量を実施していた。しかしながら、操作が煩雑であること、精度及び特異性が低いこと、試験の度に動物を用いることから動物愛護に反するという欠点を有しており、HPLC法へ変更することとした。HPLC法への変更においては、原薬の水溶液を熱、酸、光等により劣化させた試料を用いて、HPLC法による含量と生物活性法による含量の相関性を検討したところ、劣化物の不純物プロファイルは異なっているが、

HPLC 法と生物活性法による結果に良好な相関性があることを確認した。また、測定精度においては HPLC 法が優れていることから、HPLC 法に変更することは問題ないと判断した。

機構は、以下のように考える。HPLC 法と生物活性法の相関性の検討においては、HPLC 法により得られたピークが生物活性を有していること、熱等の物理的・化学的な負荷を与えたときにも目的ピークには生物活性があるものしか含まれていないことを示すことが望ましいと考える。また、本剤においては、主要な不純物にも生物活性があることが判明しており、その他の不純物にも生物活性がある可能性は否定できず、生物活性は単にテリパラチドのみ由来している訳ではないが、劣化させた試料での相関性の検討においては、その点が考慮されていない。以上の点を踏まえれば、申請者の HPLC 法による含量と生物活性法による含量の相関性の検討だけでは、十分であったとは言い難い。しかしながら、これらの検討に加え、HPLC 法によるテリパラチドのピークに生物活性を有する可能性のある不純物等が含まれていないことが確認でき、生物活性を有する可能性のある不純物の総量については、別途規格が設定され管理されれば、HPLC 法で含量を測定することにより生物活性を担保することは可能と考える。ただし、HPLC 法により測定されるのはテリパラチドのペプチド量であり、コンセンサスが得られているものとは異なる比活性を用いて生物活性単位を表示することは適当ではないと考える。したがって、定量法に HPLC 法を採用するのであれば、表示量、販売名とも質量表示に変更することが適切と考える。

以上を踏まえ、機構は、HPLC 法におけるテリパラチドのピークに不純物等が含まれず、テリパラチドのみで構成されていることを示すデータを提示するとともに、表示量及び販売名についてタンパク質量表示に変更するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HPLC 法と同様の方法で原薬及び強制劣化試料（強酸、強塩基、酸化、酢酸・熱、熱、光）を用いてテリパラチドピークを分取した。分取した試料を凍結乾燥し、HPLC 法及び生物活性法で含量を測定した。その結果、HPLC 法により得られたピークが生物活性を有していた。また、分取試料について■■■■クロマトグラフィー及び■■■■クロマトグラフィーを用いた質量分析（■■■■/MS）を行った結果、強塩基条件において強制劣化させた試料を除く試料において単一成分であることが確認された。以上の検討に加え、生物活性を有する可能性のある類縁物質については、規格を設定し一定値以下に管理されることにより、HPLC 法により含量を測定することで生物活性を担保できると考える。なお、含量については HPLC 法で測定されることを踏まえ、タンパク質量表示（1 回投与量はテリパラチドとして 56.5 µg、200 単位に相当）とする。

機構は、回答を了承した。

(3) 製剤の有効期間について

申請者は、以下のように説明している。本剤は加速試験で明確な品質の変化を認めなかったことから、得られている長期保存試験成績を基に、その後の変化について外挿した結果等を踏まえれば 24 ヶ月の有効期間を設定することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤は化学合成されるもののペプチド製剤であり、タンパク質やポリペプチドを想定した「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付 医薬審第 6 号）では長期保存試験での実保存期間を貯法の根拠とする旨が示されている点を考慮すると、本剤においても長期保存試験

における実保存期間に基づき有効期間を設定するべきと考える。しかしながら、本剤の長期保存試験及び加速試験成績において明確な品質の変化が認められていないことに加え、同一処方予備安定性試験結果（2ロット）から、24ヵ月までの安定性が確認されていることも踏まえれば、本剤において得られている長期保存試験成績を基に外挿した結果をもって有効期間を24ヵ月とすることに特段の問題はないと考える。

以上より機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬のリテスト期間、製剤の有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

品質に関する審査の概略（「2. 品質に関する資料<審査の概略>（2）生物活性について」の項）で述べたとおり、機構は本剤の表示量及び販売名をタンパク質量表示にすべきと考えているが、提出された資料では本薬の表示量が生物活性単位であったため、「3. 非臨床に関する資料」では基本的に生物活性単位で表示した。

なお、本薬の生物活性単位はテリパラチド酢酸塩の生物活性単位であり、これは比活性（3300単位/mg）によってテリパラチド酢酸塩のタンパク質量表示に換算可能である。また、テリパラチド酢酸塩及びテリパラチドのタンパク質量表示は、それぞれの分子量（4417.97及び4117.72）によって換算可能である。

(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 vitro*において作用機序、*in vivo*において卵巣摘除（以下、「OVX」）ラット及びOVXサルを用いて、それぞれ12ヵ月及び18ヵ月投与時の骨密度、骨強度及び骨質に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する作用が検討された。また、既承認の診断薬であるテリパラチド酢酸塩静注用100「旭化成」の当初承認申請時に提出された一般薬理試験の成績も提出された。副次的薬理試験は実施されなかった。薬力学的薬物相互作用試験として、活性型ビタミンD₃製剤（アルファカルシドール）との併用に対する影響が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① ヒト PTH1 型受容体に対する結合作用（4.2.1.2-1）

ヒト PTH1 型受容体を発現したヒト骨肉腫由来細胞株 Saos-2 細胞の膜標品を用いて、¹²⁵I 標識アミノ酸置換体¹⁷の結合に対する本薬及びヒト PTH（1-84）の結合阻害作用が検討された。その結果、本薬及びヒト PTH（1-84）の Ki 値の幾何平均値（対数変換と逆変換により算出した幾何平均値±1SD の区間）は、それぞれ 1.33 nmol/L（1.19～1.49 nmol/L）及び 1.36 nmol/L（1.19～1.56 nmol/L）であった。

¹⁷ [¹²⁵I]-[Nle^{8,18}, Tyr³⁴]-Parathyroid Hormone 1-34 (human)

② ヒト PTH1 型受容体発現細胞における cAMP 増加作用 (4.2.1.2-2)

ヒト PTH1 型受容体を発現した Saos-2 細胞を用いて、isobutylmethylxantine 存在下における本薬及びヒト PTH (1-84) による細胞内 cAMP 産生量が検討された。その結果、本薬及びヒト PTH(1-84)の最大反応(平均値±標準偏差)はそれぞれ 30.085 ± 3.736 及び 30.281 ± 3.628 pmol/mL であり、EC₅₀ 値の幾何平均値 (対数変換と逆変換により算出した幾何平均値±1SD の区間) はそれぞれ 0.372 nmol/L (0.285~0.486 nmol/L) 及び 1.28 nmol/L (1.12~1.45 nmol/L) であった。

③ ラット初代培養骨芽細胞におけるアルカリホスファターゼ活性上昇作用 (4.2.1.2-3)

ラット (3~4 日齢) 頭頂骨から単離した骨芽細胞が本薬 (0.1~100 nmol/L) 又は溶媒¹⁸の存在下で 5 日間培養され、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 活性及び ALP 活性染色し画像解析した ALP 陽性面積が検討された。その結果、本薬による濃度依存的な ALP 活性及び ALP 陽性面積の増加が認められた。

2) *In vivo* 試験

① ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおける単回又は 4 週間投与時の作用 (4.2.1.2-4~6)

OVX 雌性ラット (13 週齢、各群 10 例) に OVX の 16 日後、本薬 (20 及び 100 単位/kg) 又は溶媒¹⁹が単回皮下投与され、骨形成マーカーである血清オステオカルシン (以下、「OC」) 濃度に対する作用が投与 7 日後まで検討された。その結果、血清 OC 濃度は本薬投与 6 時間後に一過性の減少を示し、1 日後以降は増加して対照群と比べ高値を示したが、7 日後には対照群と同程度となった。

OVX 雌性ラット (13 週齢、各群 12 例) に OVX の 23 日後、本薬 (100 単位/kg) 又は溶媒¹⁹が単回皮下投与され、骨吸収マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド濃度/クレアチニン濃度比 (以下、「CTX/Cr 比」) が投与 3 日後まで検討された。その結果、尿中 CTX/Cr 比は本薬投与 8 時間以内に一過性の増加を示し、1 日後以降は対照群と同程度となった。

OVX 雌性ラット (13 週齢、各群 15 例) に OVX の 2 週間後から本薬 (20 及び 100 単位/kg) 又は溶媒¹⁹が週 3 回 4 週間反復皮下投与され、第 5 腰椎の形態計測及び血清 OC 濃度測定が実施された。その結果、骨石灰化面は本薬のいずれの用量でも対照群と比べて有意に増加し、骨形成速度、類骨面及び骨芽細胞面は 100 単位/kg 群で対照群と比べて有意に増加した。また、本薬群では対照群と比べて OVX による骨量の減少が有意に抑制され、骨梁幅は有意に増加した。本薬投与により、骨梁数、吸収面及び破骨細胞数に変化は認められなかった。血清 OC 濃度は 100 単位/kg 群において対照群と比べ有意に増加した。また、骨芽細胞面及び類骨面と血清 OC 濃度との間にそれぞれ正の相関関係が認められた (Pearson の相関係数 $r=0.5529$ 及び $r=0.6477$) 。

¹⁸ 0.1 % BSA 含有生理食塩液

¹⁹ 生理食塩液

② ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおける 12 ヶ月間投与時の作用 (4.2.1.2-7)

OVX 雌性ラット (13 週齢、各群 12~15 例) に OVX の 3 ヶ月後から本薬 (4、20 及び 100 単位/kg) 又は溶媒¹⁹ が週 3 回 12 ヶ月間反復皮下投与され、脛骨近位部の骨密度が経時的に測定された。投与期間終了後に第 4 腰椎及び大腿骨が摘出され、骨密度及び骨強度の測定並びに骨構造解析が行われた。骨密度は二重エネルギー X 線吸収法 (以下、「DXA 法」) により測定され、腰椎並びに大腿骨の骨幹部及び近位部の骨強度はそれぞれ圧縮強度試験、3 点曲げ試験及び破断骨強度試験により測定された。その結果、本薬投与 3 ヶ月後以降では、OVX による脛骨骨密度の減少が用量依存的に抑制され、20 及び 100 単位/kg 群では対照群と比べ骨密度が有意に増加した。20 単位/kg 群は投与開始 6 ヶ月後に、100 単位/kg 群は投与開始 3 ヶ月後に、骨密度が偽手術群 (12~15 例) と同程度となった。

第 4 腰椎について、本薬群では OVX による骨密度の減少が用量依存的に抑制され、いずれの用量でも対照群と比べて有意に増加した。また、本薬群では OVX による骨強度パラメータ (最大荷重、剛性及び吸収エネルギー) の減少が用量依存的に抑制され、20 単位/kg 以上の用量では対照群と比べ有意に増加した。大腿骨骨幹部について、本薬群では OVX による骨密度の減少が用量依存的に抑制され、いずれの用量でも対照群と比べ有意に増加した。また、本薬群では OVX による骨強度パラメータの減少が用量依存的に抑制され、最大荷重及び剛性はすべての用量で、吸収エネルギーは 20 単位/kg 以上で対照群と比べ有意に増加した。大腿骨近位部 (頸部) について、本薬群では OVX による骨密度の減少が用量依存的に抑制され、20 単位/kg 以上で対照群と比べ有意に増加した。また、最大荷重及び剛性は本薬群で用量依存的に増加し、20 単位/kg 以上で対照群と比べ有意に増加したが、吸収エネルギーに有意な増加は認められなかった。腰椎、大腿骨骨幹部及び大腿骨近位部 (頸部) において、骨密度と最大荷重との間に正の相関が認められた (Pearson の相関係数はそれぞれ $r=0.9328$ 、 $r=0.7570$ 及び $r=0.5076$)。本薬群では腰椎及び大腿骨の骨構造に関連するパラメータ (海綿骨の骨量、骨梁幅、骨梁数及び骨梁の連結性並びに皮質骨率及び平均皮質骨幅) が用量依存的に改善した。骨代謝パラメータについて、血清 OC 濃度が本薬の用量依存的に増加したが、血清中の I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (以下、「CTX」) 濃度に有意な変化は認められなかった。

③ サル閉経後骨粗鬆症モデルにおける 18 ヶ月間投与時の作用 (4.2.1.2-8~9、4.2.1.2-11、4.2.1.2-10 及び 4.2.1.2-12 : 参考資料)

OVX 雌性サル (9~15 歳、各群 19~20 例) に OVX の 2 週間以内から本薬 (4 及び 20 単位/kg) 又は溶媒¹⁸ が週 1 回 18 ヶ月間反復皮下投与され、全身骨、第 3~5 腰椎及び大腿骨の骨密度が DXA 法により、大腿骨頸部の骨密度が末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法 (以下、「pQCT 法」) により経時的に測定された。投与期間終了後に腰椎及び大腿骨が摘出され、腰椎及び大腿骨骨幹部の骨密度が DXA 法により、大腿骨頸部の骨密度が pQCT 法により測定された。また、腰椎は圧縮強度試験により、大腿骨骨幹部は 3 点曲げ試験により、大腿骨頸部は破断骨強度試験によりそれぞれ骨強度が測定された。さらに、第 3 腰椎の骨質及び骨構造の解析、並びに圧縮骨強度の測定が行われた。その結果、本薬投与 9~12 ヶ月以降の OVX による骨密度の減少は、20 単位/kg 群の全身骨、4 及び 20 単位/kg 群の腰椎、4 単位/kg 群の大腿骨近位部で有意に抑制された。大腿骨骨幹部では、OVX 及び

本薬投与による骨密度の変化は認められなかった。摘出した大腿骨頸部（全骨）の骨密度について、4 単位/kg 群で対照群と比べ有意な増加が認められた。骨強度について、腰椎では OVX による吸収エネルギー及び靱性の減少が本薬の用量の増加に伴い抑制され、20 単位/kg 群では対照群と比べ有意に増加したが、最大荷重及び剛性の減少に対して有意な抑制は認められなかった。大腿骨骨幹部について本薬群は対照群と比べて有意な変化は認められなかった。大腿骨頸部では OVX による最大荷重の減少が 4 単位/kg 群において対照群と比べて有意に抑制された。腰椎、大腿骨骨幹部及び大腿骨近位部（頸部）において骨密度と最大荷重との間に正の相関が認められた（Pearson の相関係数はそれぞれ $r=0.6432$ 、 $r=0.7423$ 及び $r=0.7533$ ）（4.2.1.2-10：参考資料）。腰椎椎体において、OVX により減少したミネラル（Ca 及び P）含量に対し本薬群は対照群と比べて有意な変化は認められなかったが、本薬群ではコラーゲン含量及び総生理的架橋量が増加し、OVX により増加したペントシジン架橋量が対照群と比べて有意に減少した。また、本薬群では骨量及び骨梁幅の増加、骨梁構造パラメータの改善並びに骨強度パラメータ（最大荷重、剛性及び吸収エネルギー）の増加が認められた。なお、4 及び 20 単位/kg 群における初回投与時の AUC_{last} は 26.1 及び 137.2 ng·min/mL、 C_{max} は 490.2 及び 2030.7 pg/mL であった。

④ ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおける 4 ヶ月間投与時の作用（ビスホスホネート系薬剤との比較）（4.2.1.2-13～14）

OVX 雌性ラット（13 週齢、各群 9～10 例）に OVX の翌日から本薬（20 単位/kg）、リセドロン酸ナトリウム（以下、「リセドロネート」）（3 µg/kg）又は溶媒¹⁹が週 3 回 4 ヶ月間反復皮下投与され、骨密度（DXA 法）及び骨強度の減少に対する予防効果並びに骨代謝に及ぼす作用が検討された。また、OVX の 12 ヶ月後から同様の投与が行われ、骨密度及び骨強度の減少に対する治療効果並びに骨代謝に及ぼす作用が検討された。なお、本薬及びリセドロネートの用量は、OVX ラットを用いた予備試験（予防効果試験）において、それぞれ週 3 回 4 ヶ月間皮下投与により OVX による腰椎の圧縮骨強度（最大荷重）の減少をほぼ完全に抑制した用量が選択された。

その結果、予防効果については、OVX による脛骨近位部の骨密度（生体）の減少に対し、本薬群では投与開始 2 ヶ月後以降、対照群と比べて有意な抑制が認められ、4 ヶ月後には偽手術群（10 例）と同程度の骨密度を示した。リセドロネート群の骨密度は投与 1 ヶ月後以降、対照群と比べて有意に増加し、偽手術群と同程度であった。投与期間終了後に摘出された第 4 腰椎において、本薬群及びリセドロネート群では OVX による骨密度及び圧縮骨強度（最大荷重及び吸収エネルギー）の減少が対照群と比べて有意に抑制された。骨構造解析の結果、本薬群及びリセドロネート群では OVX による第 5 腰椎海綿骨の骨量及び骨梁数の減少が対照群と比べて有意に抑制された。リセドロネート群では OVX による骨形成、骨吸収及び骨代謝回転に関するパラメータの増加が対照群と比べて有意に抑制されたが、本薬群では変化が認められなかった。投与期間終了後、投与前値に対する血清 OC 変化率は OVX により有意に増加し、対照群と比べて本薬群で有意な増加が認められたが、リセドロネート群では増加しなかった。OVX による尿中 CTX/Cr 比の増加に対し、対照群と比べて本薬群では有意な変化は認められなかったが、リセドロネート群では有意な抑制が認められた。

治療効果について、OVXによる脛骨近位部の骨密度（生体）の減少に対し、本薬群では投与開始2ヵ月後以降に对照群と比べて有意な抑制が認められ、4ヵ月後には偽手術群（14例）と同程度の骨密度を示し、リセドロネート群と比べても有意に高値であった。リセドロネート群では对照群と比べて有意な変化は認められなかった。投与期間終了後に摘出された第4腰椎について、本薬群ではOVXによる骨密度及び圧縮骨強度（最大荷重、剛性及び吸収エネルギー）の減少が对照群と比べて有意に抑制され、骨密度、最大荷重及び吸収エネルギーはリセドロネート群と比べて有意な高値を示した。骨構造解析の結果、本薬群ではOVXによる第5腰椎海綿骨の骨量、骨梁幅及び骨梁数の減少が对照群と比べて有意に抑制され、リセドロネート群でも骨量及び骨梁数の減少が有意に抑制された。リセドロネート群ではOVXによる骨形成、骨吸収及び骨代謝回転に関するパラメータの増加が对照群と比べて有意に抑制されたが、本薬群では骨吸収及び骨代謝回転の変化が認められず、骨芽細胞面が増加した。投与期間終了後、投与前値に対する血清OC変化率について、OVXによる変化は認められず、对照群と比べて本薬群で有意な増加が認められたが、リセドロネート群では変化が認められなかった。OVXによる尿中CTX/Cr比の増加に対し、本薬群及びリセドロネート群では对照群と比べて有意な抑制が認められ、リセドロネート群では本薬群と比べて有意な低値を示した。

⑤ 骨折治癒に対する作用（4.2.1.2-19）

雌性ラット（8週齢、各群9～10例）の大腿骨に閉鎖性の骨折手術が施され、2日後から本薬（20及び100単位/kg）又は溶媒¹⁹が週3回8週間反復皮下投与され、骨折治癒過程への作用が検討された。骨折線の認められる個体の割合は、骨折から8週間後にはいずれの群においても約20%まで減少したが、本薬群での骨折線の消失時期は、对照群と比べて大きな違いは認められなかった。また、投与期間終了後に摘出した骨折側大腿骨の3点曲げ骨強度試験の結果、最大荷重について、本薬群と对照群で違いは認められなかった。

⑥ イヌを用いた用法の検討（4.2.1.1-1～4：参考資料）

雄性イヌ（各群3例）に本薬（1.25、5及び20単位/kg）が15週間連日皮下投与された試験、雄性イヌ（各群4例）に本薬（1.24単位/kg）が週1回、週3回又は周期的に（4週間連日投与後8週間休薬を2サイクル）24週間皮下投与された試験、並びに雌性イヌ（各1例）に本薬20及び40単位/kgが週1回又は20単位/kgが週2回、12ヵ月間皮下投与された試験において、海綿骨及び皮質骨の形態計測が行われ、5単位/kg以上の連日投与及び1.24単位/kgの週3回投与において、皮質骨の骨代謝の亢進及び多孔率の増加の可能性が示唆された。

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響

① サルの心血管系に及ぼす影響（4.2.1.4-1）

無麻酔非拘束下の雄性サル（3～5歳、4例）の各個体に本薬（0（溶媒¹⁹）、4、20及び60単位/kg）の各用量が7日間隔で単回皮下投与され、血圧、心拍数及び心電図がテレメトリー法により測定された。その結果、60単位/kgで投与後0.5～3時間に对照群と比べて収

縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の有意な低下が認められた。また、4 単位/kg 群において投与 0.5 時間後、20 単位/kg 群において投与 0.5 及び 1 時間後、60 単位/kg 群において投与 0.5、1 及び 3 時間後に心拍数の増加傾向が認められ、60 単位/kg では投与 2 時間後に対照群と比べて有意な心拍数の増加が認められた。血圧低下及び心拍数増加は、投与 6 時間後には投与前値と同程度まで回復した。心電図（PR 間隔、QRS 時間及び QT/QTc 間隔）については、いずれの用量においても影響は認められなかった。なお、本薬 4、20 及び 60 単位/kg を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{\max} （平均値）は、それぞれ 449.9、1650.6 及び 5360.4 pg/mL であった。有意な血圧低下及び心拍数増加が認められなかった最高用量である 20 単位/kg 投与時の C_{\max} （1650.6 pg/mL）は、臨床における C_{\max}^{20} （495.92 pg/mL）の 3.3 倍である。

② ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響（GLP 非適用）（4.2.1.4-2）

麻酔下の雄性ラット（各投与経路 7 例）に本薬（0（溶媒¹⁸）、1、10 及び 100 単位/kg）が低用量から順に静脈内投与された。また、本薬（0（溶媒¹⁸）、1、10、100 及び 1000 単位/kg）が低用量から順に皮下投与され、血圧及び心拍数に対する作用が検討された。その結果、静脈内投与におけるいずれの用量でも投与直後から血圧低下が認められ、100 単位/kg における投与前値からの最大変化率は-47.7%であった。一方、皮下投与において、100 単位/kg 以上で投与 2 分後から血圧低下が認められ、30～45 分後に最大の低下が認められた。100 及び 1000 単位/kg における投与前値からの最大変化率はそれぞれ-6.8 及び-23.1%であり、1000 単位/kg では投与 60 分後でも対照群と比べて有意な低下が認められた。また、静脈内投与において、10 単位/kg 以上で投与直後から心拍数の増加が認められ、100 単位/kg における投与前値からの最大変化率は 22.8%であった。一方、皮下投与において、1000 単位/kg の投与直後から心拍数の増加が認められ、投与 10～15 分後に最大となり、投与前値からの最大変化率は 9.6%であった。なお、ラットに本薬 10 単位/kg を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{\max} の推定値²¹（713～750 pg/mL）は、臨床における C_{\max}^{20} （495.92 pg/mL）の 1.4 倍である。

③ hERG 電流に及ぼす影響（4.2.1.4-3）

hERG を発現させた CHO 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（0（溶媒²²）、50 及び 150 単位/mL）の作用が検討された結果、本薬は 150 単位/mL の濃度まで影響を及ぼさなかった。なお、本薬 150 単位/mL はテリパラチド酢酸塩 45 µg/mL に相当し、臨床における C_{\max}^{20} （495.92 pg/mL）の 90000 倍以上である。

2) 中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.4-4）

雄性ラット（各群 6 例）に本薬（0（溶媒¹⁹）、6、30 及び 150 単位/kg）が単回皮下投与され、一般症状及び神経行動学的機能が投与前、投与後 0.5、1、2 及び 4 時間に観察された。

²⁰ 臨床用量（テリパラチド酢酸塩 200 単位/週（56.5 µg/週））を日本人に単回皮下投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{\max} （5.3.3.2-1）

²¹ 雌性ラットに本薬 4、20 及び 100 単位/kg を皮下投与した試験（4.2.2.2-1）における本薬の血漿中濃度の C_{\max} （285、1500 及び 6230 pg/mL）から、線形性を仮定して算出した推定値

²² Tyrode 液

その結果、6 単位/kg 群では影響は認められなかった。30 及び 150 単位/kg 群では投与 0.5 及び 1 時間後に皮膚の発赤が認められたが、2 時間後には消失した。150 単位/kg 群では対照群と比べて投与 2~4 時間後に尿量の有意な増加が認められた。なお、ラットに本薬 6 及び 30 単位/kg を投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{max} の推定値²¹ (427.5~450 及び 1869~2250 pg/mL) は、臨床における C_{max} ²⁰ (495.92 pg/mL) の 0.9 及び 3.8~4.5 倍である。申請者は、一過性の皮膚の発赤及び尿量の増加は本薬の血管平滑筋弛緩作用を介した血管拡張作用に基づくものと考察している。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.4-5)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 (0 (溶媒¹⁹)、6、30 及び 150 単位/kg) が単回皮下投与され、投与前、投与後 0.5、1、2 及び 4 時間に、呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量が測定された結果、本薬による影響は認められなかった。なお、ラットに本薬 100 単位/kg を投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{max} (6230 pg/mL) は、臨床における C_{max} ²⁰ (495.92 pg/mL) の 12 倍である。

(3) 薬力学的相互作用試験 (4.2.1.5-1)

雄性イヌ (各群 4 例) にアルファカルシドール (0.1 µg/kg) が 29 日間連日反復経口投与され、投与開始 7 日前から 29 日後まで 7 日ごとに本薬 (10 単位/kg) 又は溶媒¹⁹ が反復皮下投与された。本薬投与時、投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血され、本薬とアルファカルシドールを併用したときの血清カルシウム濃度に対する影響が検討された。その結果、本薬投与 3~9 時間後に血清カルシウム濃度が増加したが、24 時間後には投与前値まで減少し、アルファカルシドール投与開始前から反復投与 29 日目までの 7 日ごとの測定において、同様の推移を示した。なお、アルファカルシドールの単独投与による血清カルシウム濃度の変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いた試験における投与頻度について

申請者は、文献調査及び申請者により実施された非臨床試験 (社内資料) の結果、閉経後骨粗鬆症女性及び 6~9 ヶ月齢の OVX ラットにおける腸骨の骨単位活性化率は 0.18~0.69 回/年及び 0.87~1.62 回/年であり、OVX ラットの骨代謝回転は閉経後骨粗鬆症女性の 3 倍程度速いと考えられたこと、並びに本薬単回投与時の血清 OC 濃度の増加はヒトで 1 週間以上持続したのに対し (5.3.4.1-2)、OVX ラットでは数日間持続したものの 7 日目には認められず (4.2.1.2-4)、ラットにおける血清 OC 濃度変化の時間経過はヒトと比べて速いことから、OVX ラットを用いた効力を裏付ける試験において、本薬の投与頻度をヒトより高頻度の週 3 回投与と設定したことは妥当と説明している。

機構は、OVX ラットを用いた試験における投与頻度の妥当性について、上記説明に加え、本薬の週 1 回投与と週 3 回投与を比較した試験成績 (予備試験成績等) からも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。予備試験として、雌性ラット (6 ヶ月齢、各群 6~8 例) に OVX 処置を行った 2 日後 (予防投与) 又は 6 ヶ月後 (治療投与) から、本薬 5、20、100

及び 200 単位/kg を週 1 回又は 66 単位/kg を週 3 回、6 ヶ月間皮下投与し、骨密度及び骨強度に対する作用を検討した。その結果、総投与量がほぼ等しい 200 単位/kg 週 1 回群と 66 単位/kg 週 3 回群では、予防及び治療の両試験において OVX による骨密度及び骨強度の減少が抑制されたものの、200 単位/kg 週 1 回群における作用は 66 単位/kg 週 3 回群と比べて弱かった。また、ラットに 200 単位/kg を単回皮下投与したときの本薬の血漿中濃度の AUC 及び C_{max} の推定値²³ (799.92 ng·min/mL 及び 14.14 ng/mL) は、臨床用量 (200 単位/週) を日本人に単回投与した時の AUC_{last} 及び C_{max} (55.14 ng·min/mL 及び 0.49592 ng/mL) のそれぞれ 14.5 及び 28.5 倍に相当し、乖離が大きいと考えた。一方、別試験において、OVX ラットに PTH (1-34) 5 及び 20 単位/kg が週 3 回投与され、OVX による骨量減少の抑制が認められた (Hori M, *et al.*, *Bone Miner* 1988; 3: 193-9)。ラットに 5~20 単位/kg を単回皮下投与したときの本薬の血漿中濃度の AUC 及び C_{max} の推定値²³ (19.998~79.992 ng·min/mL 及び 0.3535~1.414 ng/mL) はそれぞれ臨床の 0.4~1.5 及び 0.7~2.9 倍に相当し、血漿中本薬濃度がヒトと近いと考えた。以上より、ヒトにおける週 1 回投与による本薬の骨に対する作用を考察するため、OVX ラットを用いた試験の投与頻度は週 1 回より週 3 回が適当と考えた。さらに、骨代謝回転及び本薬単回投与時の血清 OC 濃度の推移におけるヒトとラットとの差異を考慮すると、OVX ラットを用いた試験の投与頻度をヒトより高頻度である週 3 回としたことは妥当と考える。

機構は、OVX ラットを用いた試験の投与頻度として週 3 回投与を選択した申請者の説明は理解できること、骨代謝回転がヒトと同程度と説明されている OVX サルに本薬を週 1 回反復皮下投与した試験において、用量依存性は明確ではないものの腰椎及び大腿骨における骨密度及び骨強度の増加作用が認められていることから、本薬の作用は認められていると考え、回答を了承した。

(2) 心血管系への作用について

機構は、本薬の投与により、サル及びラットを用いた安全性薬理試験並びにイヌを用いた毒性試験において心血管系に対する変化が認められたことを踏まえ、ヒトの心血管系への本薬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。安全性薬理試験成績に加え、テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」の一般薬理試験、毒性試験及び臨床試験の成績を踏まえ、ヒトの心血管系への本薬の影響について考察する。一般薬理試験について、麻酔下のイヌに対する静脈内投与では、0.38 単位/kg 以上で拡張期血圧の低下、0.75 単位/kg 以上で用量依存的な心拍数の増加、1.5 単位/kg 以上で収縮期血圧の低下及び R 波の減高が認められた。0.38 及び 0.75 単位/kg を静脈内投与したときの本薬の血漿中濃度の C_{max} はそれぞれ 893 及び 1762.5 pg/mL と推定²⁴され、臨床における C_{max} ²⁰ (495.92 pg/mL) のそれぞれ 1.8 及び 3.6 倍と推定された。なお、本薬の血圧低下作用及び心拍数増加作用はいずれも一過性のものであった。さらに、モルモット摘出心房の自発運動に対し、9091 pg/mL 以上の濃度で陽性変時及び陽性変力作用が認められ、これらの作用が認められなかった最高用量 (3030 pg/mL) は臨床における C_{max} ²⁰ (495.92

²³ OVX ラットに本薬 4、20 及び 100 単位/kg を皮下投与した試験 (4.2.2.2-1) における本薬の血漿中濃度の AUC 又は C_{max} から、線形性を仮定して算出した推定値

²⁴ 文献 (J Pharm Sci 2006; 95: 2499-506) を参考に、本薬の約 20 単位/kg に相当する 6 µg/kg の PTH (1-34) をイヌに静脈内投与したときの PTH (1-34) の血漿中濃度の C_{max} (47 ng/mL) から線形性を仮定して算出した推定値

pg/mL) の 6.1 倍であった。イヌにおける 12 ヶ月間 (連日) 投与試験 (毒性試験 : 4.2.3.2-4) において、本薬 2.5 単位/kg 以上で心音強勢、10 単位/kg 以上では心拍数増加が認められた。これらの所見は投与初期に一過性に観察された変化であったが、この時の曝露量 (C_{max}) は臨床における C_{max}^{20} (495.92 pg/mL) の 0.5 倍であった。PTH 及び PTH (1-34) は血管平滑筋弛緩作用、陽性変時作用及び陽性変力作用を有することが知られており、本薬は血管平滑筋弛緩作用を介した血圧低下及び、主に血圧低下を一部代償した反射性の心拍数増加作用を示すと考える。臨床では骨折試験 (2) において、器官分類が「心臓障害」に分類される有害事象は、200 単位/週群 3.8 % (11/290 例)、プラセボ群 3.8 % (11/288 例) であり、血圧低下の有害事象の発現割合に群間差は認められなかった。さらに、臨床薬理試験では一過性の血圧低下及び脈拍数増加が認められたが、患者 PK 試験においては本剤を反復投与しても血圧低下及び脈拍数増加の推移は増悪しなかった。以上の非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえ、心血管系に対し重篤な有害事象が発現する可能性は低いと考えるものの、本薬投与により一過性の血圧低下及び心拍数増加作用が発現する可能性があることから、関連する事象について添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬の心血管系への作用は PTH 及び PTH (1-34) の薬理作用から想定されるものであること、また、非臨床試験において心血管系への作用が認められた本薬の用量が薬効用量と近接しており、臨床用量と比べても安全域が十分ではないことから、ヒトの心血管系への影響については、臨床試験の項において引き続き検討したいと考える。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> (3) 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>

本薬又は本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体¹⁷をラット、イヌ及びサルに単回静脈内若しくは単回皮下投与、又は反復皮下投与時の薬物動態が検討された。ラット血漿及び尿中の本薬濃度、並びにイヌにおける本薬に対する血清中抗体価の測定には酵素固定化免疫測定 (以下、「ELISA」) 法が用いられ、定量下限は本薬濃度について 200 pg/mL (血漿) 及び 1000 pg/mL (尿)、血清中抗体価について 10000 ng/mL であった。イヌ及びサル血漿中の本薬濃度の測定には免疫ラジオメトリックアッセイ法が用いられ、定量下限はイヌで 10 pg/mL、サルで 8.6 pg/mL であった。以下に主な試験の成績を記述する。

なお、本薬のアミノ酸置換体を用いて薬物動態を検討することの妥当性について、本薬と ^{125}I 標識アミノ酸置換体¹⁷をラットに皮下投与した結果、未変化体の ^{125}I 標識アミノ酸置換体¹⁷ は本薬と同様に血漿中から速やかに消失し、生物活性も同等であったことから、 ^{125}I 標識アミノ酸置換体¹⁷を用いて本薬の薬物動態を検討することは適切であると機構は判断している。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~3、4.2.2.2-5、4.2.3.2-5)

本薬又は本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体¹⁷を雌性ラット、雌雄イヌ及び雌性サルに静脈内若しくは皮下に単回投与²⁵したときの血漿中薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

²⁵ 反復投与の初回投与を含む。

サルに2単位/kgを静脈内投与したときの血漿クリアランスは 41.8 ± 15.0 mL/min/kg（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、分布容積は 634.0 ± 332.0 mL/kgであり、2単位/kgを静脈内投与及び皮下投与したときの血漿中本薬の AUC_{last} 比から算出した絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 81.3 ± 31.2 %であった。

表1 単回（初回）投与時の血漿中薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与経路 | 用量 (単位/kg) | 性別 | 例数 | 測定対象 | t_{max} | C_{max} | AUC_{last} | AUC_{inf} | $t_{1/2}$ | | | |
|-----|------|------------------|----------------|--------------------|------------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| ラット | s.c. | 4 | ♀ | 3 | 本薬 | 18.3 ± 10.4 | 285 ± 27 | 9.90 ± 5.28 | $37.7 \pm 11.1^{b)}$ | $83.1 \pm 26.7^{b)}$ | | | |
| | | 20 | | 3 | | 6.67 ± 2.89 | 1500 ± 170 | 62.1 ± 1.7 | 76.7 ± 3.6 | 29.7 ± 2.1 | | | |
| | | 100 | | 3 | | 18.3 ± 10.4 | 6230 ± 3950 | 365 ± 256 | 386 ± 268 | 25.6 ± 10.1 | | | |
| | | 20 ^{a)} | ♀ | 3 | 総放射能 | — | — | $7980 \pm 2020^{c)}$ | 8840 ± 2490 | 403 ± 72 | | | |
| | | | | | 不溶性画分 | — | — | $4270 \pm 1050^{c)}$ | 5070 ± 1290 | 510 ± 52 | | | |
| | | | | | 本薬 | — | — | $136^{d)e)}$ | $146^{e)}$ | $31.4^{e)}$ | | | |
| イヌ | s.c. | 2.5 | ♂ | 3 | 本薬 | 40.0 ± 17.3 | 255.7 ± 26.7 | 25.6 ± 2.5 | 26.9 ± 1.7 | 49.5 ± 7.8 | | | |
| | | | ♀ | 3 | | 30.0 ± 0.0 | 232.1 ± 25.9 | 31.8 ± 3.2 | 36.7 ± 5.0 | 88.4 ± 28.5 | | | |
| | | 10 | ♂ | 3 | | 40.0 ± 17.3 | 693.1 ± 83.7 | 84.4 ± 8.4 | 89.9 ± 8.0 | 58.8 ± 2.4 | | | |
| | | | ♀ | 3 | | 60.0 ± 0.0 | 909.8 ± 243.9 | 106.9 ± 41.1 | 111.3 ± 38.2 | 47.8 ± 12.1 | | | |
| | | 4.4 | ♂ | 3 | | 50.0 ± 17.3 | 398.4 ± 43.7 | 50.6 ± 3.3 | 54.0 ± 5.2 | 57.1 ± 11.4 | | | |
| | | | ♀ | 3 | | 40.0 ± 17.3 | 459.9 ± 43.8 | 48.0 ± 5.6 | 49.3 ± 6.2 | 43.6 ± 7.5 | | | |
| | | 17.5 | ♂ | 3 | | 40.0 ± 17.3 | 1367.1 ± 341.9 | 137.0 ± 14.8 | 143.5 ± 11.7 | 51.1 ± 9.0 | | | |
| | | | ♀ | 3 | | 25.0 ± 8.7 | 1434.6 ± 228.0 | 125.6 ± 29.8 | 131.2 ± 33.5 | 50.4 ± 11.0 | | | |
| | | 70 | ♂ | 5 | | 36.0 ± 13.4 | 6740.1 ± 1741.0 | 677.8 ± 129.2 | 701.6 ± 123.2 | 46.8 ± 7.0 | | | |
| | | | ♀ | 5 | | 30.0 ± 0.0 | 5698.6 ± 1451.6 | 549.0 ± 127.5 | 575.3 ± 134.0 | 50.0 ± 7.1 | | | |
| | | サル | i.v. | 2 | | ♀ | 5 | 本薬 | 8.0 ± 2.7 | 1404.8 ± 382.4 | 15.3 ± 5.4 | 15.9 ± 5.5 | 11.4 ± 6.6 |
| | | | | 2 | | | 5 | | 30.0 ± 10.6 | 189.8 ± 52.3 | 11.9 ± 4.5 | 13.5 ± 4.7 | 32.0 ± 3.1 |
| 20 | 5 | | 21.0 ± 8.2 | 2597.6 ± 905.2 | 164.9 ± 48.7 | | 176.6 ± 49.5 | | 30.5 ± 3.2 | | | | |

平均値 \pm 標準偏差、—：算出せず

t_{max} ：最高濃度到達時間（単位：min）、 C_{max} ：最高濃度（単位：総放射能はpg eq./mL、本薬はpg/mL）、 AUC_{last} ：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（単位：放射能はng eq.-min/mL、本薬はng-min/mL）、 AUC_{inf} ：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（単位：放射能はng eq.-min/mL、本薬はng-min/mL）、 $t_{1/2}$ ：消失半減期（単位：min）

a) 本薬の¹²⁵I標識アミノ酸置換体

b) 消失相において定量下限未満となったため、参考値

c) $AUC_{0-24\text{ hr}}$

d) $AUC_{0-2\text{ hr}}$

e) 2例の平均値

雌性ラット（3例/群）に本薬4、20又は100単位/kg/回を1週間に3回4週間反復皮下投与（合計12回投与）したとき、12回投与後の t_{max} は15.0~20.0分（平均値、以下同様）、 C_{max} （4、20及び100単位投与の順、以下同様）は274、1920及び7660 pg/mL、 AUC_{last} は14.1、87.7及び351 ng-min/mL、 AUC_{inf} は63.8、101及び359 ng-min/mL、 $t_{1/2}$ は158、23.3及び17.0分であった。ただし、4単位投与の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は、消失相において定量下限未満となったため、参考値である。

雌雄イヌ（各3例/群）に本薬2.5単位/kg/回を1日1回又は本薬17.5単位/kg/回を1週間に1回、それぞれ9ヵ月間反復皮下投与したとき、92日目の C_{max} （2.5及び17.5単位投与の順、以下同様）は雄で282.8及び1268.5 pg/mL、雌で309.6及び1764.3 pg/mL、 AUC_{inf} は雄で94.6及び166.5 ng-min/mL、雌で32.4及び195.8 ng-min/mL、267日目の C_{max} は雄で315.1及び1392.8 pg/mL、雌で372.1及び1579.2 pg/mL、 AUC_{inf} は雄で47.1及び233.0 ng-min/mL、雌で34.8及び189.7 ng-min/mLであった。雌雄イヌに本薬10単位/kg/回を1日1回（各3例）又は本薬70単位/kg/回を1週間に1回（各5例）、それぞれ9ヵ月間反復皮下投与したとき、92日目の C_{max} （10及び70単位投与の順、以下同様）は雄で1917.9及び6500.2 pg/mL、雌で3886.6及び8178.5 pg/mL、 AUC_{inf} は雄で302.2及び807.1 ng-min/mL、雌で605.4及び922.0 ng-min/mL、

267 日目の C_{max} は雄で 2564.5 及び 7579.2 pg/mL、雌で 3165.4 及び 9228.5 pg/mL、 AUC_{inf} は雄で 425.7 及び 964.6 ng·min/mL、雌で 487.8 及び 996.9 ng·min/mL であった。本薬に対する血清抗体はすべてのイヌにおいて陰性であった。

雄性イヌ（6 例）に本薬の旧製剤（添加物として D-マンニトールを使用）及び申請製剤（添加物として精製白糖・塩化ナトリウムを使用）をそれぞれ単回皮下投与（本薬の用量は 100 単位）したとき、 t_{max} （旧製剤、申請製剤の順、以下同様）は 0.50 及び 0.39 時間（平均値、以下同様）、 C_{max} は 1013 及び 1019 pg/mL、 AUC_{last} は 1388 及び 1377 pg·hr/mL、 $t_{1/2}$ は 0.510 及び 0.524 時間であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1)

雄性ラット（3 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 $^{17}20$ 単位/kg を単回皮下投与したとき、放射能濃度は血漿で投与 30 分後、腎臓及び肝臓で投与 15 分後に最高値を示し、投与 15 分、30 分及び 2 時間後の血漿中放射能濃度に対する比は腎臓で 4.43、3.52 及び 0.92、肝臓で 1.28、0.87 及び 0.30 であった。

(3) 代謝 (4.2.2.2-2、4.2.2.3-1、4.2.2.5-2)

雌性ラット（2 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 $^{17}20$ 単位/kg を単回皮下投与したとき、本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 17 と同じ溶出時間を示す放射性ピークが投与 0.25 時間後の血漿中には 23.9 %認められたが、投与 2 及び 6 時間後の血漿中には認められなかった。

雄性ラット（3 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 $^{17}20$ 単位/kg を単回皮下投与した結果、投与 15 分、30 分及び 2 時間後における放射能濃度に対する不溶性画分の割合は血漿で 76.8、63.9 及び 52.7 %、腎臓で 77.1、73.6 及び 57.2 %、肝臓で 57.3、57.7 及び 55.1 %であった。本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 17 と同じ溶出時間を示す放射性ピークが投与 15 分、30 分及び 2 時間後の血漿中に 36.0、13.0 及び 0.6 %認められた。

哺育中ラット（分娩後 9 及び 10 日目、3 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 $^{17}20$ 単位/kg を単回皮下投与した結果、投与 15 分、30 分及び 2 時間後の乳汁中に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 17 と同じ溶出時間を示す放射性ピークは認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~2)

雄性ラット（5 例）に本薬 400 単位/kg を単回皮下投与したとき、投与後 8 時間までの本薬尿中排泄率（用量に対する割合）は全例において 0.01 %未満であった。

哺育中ラット（分娩後 9 及び 10 日目、3 例/時点）に本薬の ^{125}I 標識アミノ酸置換体 $^{17}20$ 単位/kg を単回皮下投与した結果、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後まで経時的に上昇し、投与 15 分、30 分及び 2 時間後の血漿中放射能濃度に対する比は 0.26、1.37 及び 5.43 であった。

(5) 腎障害モデルラットにおける薬物動態試験 (4.2.2.7-1、4.2.2.7-3)

無処置雄性ラット、偽手術雄性ラット及び 5/6 腎摘雄性ラット（各 5 例）に本薬 20 単位/kg/回を単回皮下投与したとき、 t_{max} は 17.0、14.0 及び 27.0 分（無処置ラット、偽手術ラット及び 5/6 腎摘ラットの平均値の順、以下同様）、 C_{max} は 508、458 及び 1440 pg/mL、 AUC_{last} は

25.7、23.1 及び 137 ng·min/mL、AUC_{inf}は 42.9、45.2 及び 173 ng·min/mL、t_{1/2}は 50.3、68.3 及び 72.0 分であった。

無処置雄性ラット及び 50 %グリセリン投与により急性腎不全を誘発した雄性ラット（各 4 例）に本薬 20 単位/kg/回を単回皮下投与したとき、t_{max}は 22.5 及び 52.5 分（無処置ラット及び急性腎不全モデルラットの平均値の順、以下同様）、C_{max}は 2910 及び 3820 pg/mL、AUC_{last}は 167 及び 463 ng·min/mL、AUC_{inf}は 180 及び 580 ng·min/mL、t_{1/2}は 24.2 及び 66.6 分であった。

(6) 肝障害モデルラットにおける薬物動態試験 (4.2.2.7-4)

無処置雄性ラット及び四塩化炭素投与により肝障害を誘発した雄性ラット（各 5 例）に本薬 20 単位/kg/回を単回皮下投与したとき、t_{max}は 15.0 及び 6.00 分（無処置ラット及び肝障害モデルラットの平均値の順、以下同様）、C_{max}は 2440 及び 2640 pg/mL、AUC_{last}は 109 及び 97.8 ng·min/mL、AUC_{inf}は 120 及び 110 ng·min/mL、t_{1/2}は 25.7 及び 27.6 分であった。

<審査の概略>

腎障害モデルラットにおける薬物動態について

機構は、5/6腎摘ラット（以下、「慢性腎不全モデルラット」）のt_{1/2}は、偽手術ラットのt_{1/2}とほとんど変わらなかったのに対し、50 %グリセリン投与により急性腎不全を誘発したラット（以下、「急性腎不全モデルラット」）のt_{1/2}は、無処置ラットのt_{1/2}より延長したことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を急性腎不全モデルラットに皮下投与したとき、見かけの全身クリアランス（以下、「CL/F」）は無処置ラットの値の32 %に低下したが、見かけの分布容積（以下、「Vd/F」）は無処置ラットの値の85 %とほとんど変化しなかったため、消失速度定数が無処置ラットの値の37 %に低下した。したがって、急性腎不全モデルラットのt_{1/2}が無処置ラットのt_{1/2}より延長したのは、主に腎クリアランスが低下したことにより本薬の消失が遅延したためと推察された。一方、本薬を慢性腎不全モデルラットに皮下投与したとき、CL/F及びVd/Fがそれぞれ偽手術ラットの値の27 %及び29 %に低下したため、消失速度定数は偽手術ラットの値の91 %と同程度の値を示した。したがって、慢性腎不全モデルラットのt_{1/2}が偽手術ラットのt_{1/2}とほとんど変わらなかったのは、本薬の主たる分布組織である腎臓を大部分切除したために、本薬の分布容積及び腎クリアランスが低下したためと推察された。以上のことから、慢性腎不全モデルラットにおける本薬の薬物動態は、基質的又は物理的な影響を受けていることが示唆されたため、ヒトの慢性腎不全時における本薬の薬物動態をそのまま反映し難いと考えた。

機構は、回答を了承するが、腎機能低下時における本薬の薬物動態については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (2) 腎機能障害患者における薬物動態について」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及びその他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験等）が実施されている。なお、生殖発生毒性試験については既承認の体内診断用医薬品である「テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成）」の当初承認申請時に提出された試験成績から評価が可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1)

単回投与毒性については、雄性ビーグル犬に本薬 500、1000 及び 2000 単位/kg を単回皮下投与した試験で、死亡は認められず、概略の致死量は 2000 単位/kg 超と判断されている。投与後に全例で本薬の血管拡張作用（4.2.1.4-1）によると考えられる皮膚の発赤が観察された。投与翌日には 500 単位/kg 以上で血中尿素窒素（以下、「BUN」）の増加、尿量の増加、尿浸透圧の減少、カルシウム及びナトリウムの尿中排泄量の増加、2000 単位/kg で白血球数の増加、血清 ALP の上昇、血清カルシウム、リン及びクレアチニンの増加、リン、カリウム及びクロールの尿中排泄量の増加がみられたが、投与後 12 あるいは 13 日目では回復又は回復傾向が認められた。投与後 14 日目の病理組織学的検査においては、500 単位/kg 以上で腎臓の尿細管の空胞変性及び集合管の石灰沈着、2000 単位/kg で尿細管の変性、萎縮、好塩基性化、扁平化及び石灰沈着が認められた。イヌでは本薬の大量投与によって腎障害が生じるとされている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（3 及び 12 ヶ月間）及びイヌ（3、9 及び 12 ヶ月間）における皮下投与試験（連日又は週 1 回投与）が実施された。主な影響として、ラットで血清 ALP の上昇、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少、白血球及び血小板数の減少、網状赤血球数の増加、脾臓の髓外造血充進等がみられたが、これらは本薬の薬理作用あるいは骨形成作用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、イヌでは血清 ALP の上昇等のほかに、BUN 及びクレアチニンの増加、腎尿細管の組織学的変化（拡張、萎縮、変性/壊死等）が認められ、腎臓に対する毒性影響が示された。なお、イヌにおける週 1 回投与時の無毒性量（17.5 単位/kg/週）と日本人女性患者における臨床用量での曝露量²⁶の比較では、C_{max} で 2.9~3.6 倍、AUC²⁷では 2.3~3.2 倍の安全域があるとされている。

1) ラットにおける 3 ヶ月間（連日）投与試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（生理食塩液）、3.2、16、80 及び 400 単位/kg/日を 3 ヶ月間連日皮下投与した試験で、3.2 単位/kg/日以上で血清カルシウム及びリンの減少、尿量の増加傾向、16 単位/kg/日以上で耳介及び四肢の発赤、血清 ALP の上昇、腰椎の骨梁肥厚/骨髓腔減少

²⁶ 原発性骨粗鬆症女性患者に本剤 200 単位/週（56.5 µg/週）を単回投与したときの本薬の血漿中濃度による曝露量（C_{max}=495.92 pg/mL、AUC_{last}=55.14 ng·min/mL：5.3.3.2-1）

²⁷ イヌは AUC_{0-4h}、ヒトでは AUC_{last} を用いて比較した。

及び骨髓脂肪減少、脾臓の髓外造血亢進、80 単位/kg/日以上で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）及び血小板数の減少、網状赤血球の増加、赤芽球系細胞比の増加（塩基好性及び多染性赤芽球比の増加）、リンパ球比の減少、骨髓球系細胞総数/赤芽球系細胞総数比の減少、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少、A/G 比の減少、腰椎の骨芽細胞活性化、400 単位/kg/日で摂水量の増加、白血球数の減少、総蛋白の増加（雄）又は減少（雌）、アルブミンの減少、BUN の増加、カルシウムの尿中排泄量の増加、腎臓及び脾臓の重量増加が認められた。これらの変化については4週間の休薬後には回復又は回復傾向が認められた。なお、投与部位の組織学的検査では本薬の刺激性は示されなかった。耳介及び四肢の発赤、血清電解質及びALPの変動、摂水量及び尿量の増加は本薬の薬理作用によるものであり、血球数や脾臓の変化は骨形成作用に伴う骨髓腔の減少に起因した二次的な影響と考えられている。本試験における無毒性量は、血液学的検査での変動を指標として16 単位/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける12ヵ月間（連日）投与試験（4.2.3.2-2）

雌雄SDラットに本薬0（生理食塩液）、3.2、16及び80 単位/kg/日を12ヵ月間連日皮下投与した試験で、16 単位/kg/日以上で耳介及び四肢の発赤、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）及び白血球数の減少、赤芽球系細胞比の増加（多染性赤芽球比の増加）、リンパ球比の減少、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少、腰椎の骨梁肥厚/骨髓腔減少及び骨髓脂肪減少、80 単位/kg/日で摂水量の増加、血小板数の減少、網状赤血球の増加、前骨髓球比及び未熟好酸球比の増加、血清ALPの上昇、総蛋白及びアルブミンの減少、A/G比の減少、尿量の増加、尿浸透圧の減少、脾臓の重量増加及び髓外造血亢進が認められた。なお、投与部位の組織学的検査では本薬の刺激性は示されなかった。本試験では3ヵ月間（連日）投与試験（4.2.3.2-1）とほぼ同様な変化がみられ、投与期間の延長による新たな毒性の発現は示されなかった。本試験における無毒性量は、血液学的検査での変動を指標として3.2 単位/kg/日と判断されている。

3) イヌにおける3ヵ月間（連日）投与試験（4.2.3.2-3）

雌雄ビーグル犬に本薬0（生理食塩液）、2.5、10及び40 単位/kg/日を3ヵ月間連日皮下投与した試験で、40 単位/kg/日で死亡又は切迫安楽死例（雄：1/5例、雌：2/5例）がみられ、これらの動物では横臥、腹臥、立位不能、不活発、呼吸困難、残餌及び体重減少が認められた。生存例では、2.5 単位/kg/日以上で皮膚の発赤、血清ALPの上昇、血清リンの減少、尿量の増加、尿浸透圧の減少、胸骨の骨梁肥厚及び骨芽細胞活性化、10 単位/kg/日以上でBUNの増加、甲状腺の白色巣、腎臓の炎症性細胞浸潤、尿細管腔の拡張、尿細管の萎縮、胸骨の骨髓脂肪減少、40 単位/kg/日で体重増加抑制傾向又は体重減少傾向、摂餌量の減少、クレアチニンの増加、腎臓の重量増加、腎臓、心臓及び消化管の白色巣、腎臓の尿細管の変性/壊死及び好塩基性化、腎、心臓、胃、胸腺、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、甲状腺、肺、脳脈絡叢及び胸大動脈の石灰沈着が認められた。なお、投与部位の組織学的検査では本薬の刺激性は示されなかった。これらの変化については4週間の休薬後には回復又は回復傾向が認められた。本試験における無毒性量は、腎臓への影響を指標として2.5 単位/kg/日と判断されている。

4) イヌにおける9ヵ月間(連日及び週1回)投与試験(4.2.3.2-5)

雌雄ビーグル犬に本薬0(生理食塩液)、2.5及び10単位/kg/日を連日、又は4.4、17.5及び70単位/kg/週を週1回の頻度で9ヵ月間皮下投与した試験で、連日投与では10単位/kg/日で体重及び摂餌量の減少、排便少量/無便、削瘦、血清ALPの上昇、BUNの増加、血清リンの減少、尿量の増加傾向、腎臓の間質の線維化及び尿細管の再生がみられ、週1回投与では17.5単位/kg/週以上で皮膚の発赤が認められた。また、2.5単位/kg/日以上及び4.4単位/kg/週以上で血清カルシウムの減少、カルシウムの尿中排泄量の増加、胸骨の骨芽細胞肥大、大腿骨の骨梁肥厚及び骨芽細胞数増加、2.5単位/kg/日以上及び17.5単位/kg/週以上で胸骨の骨梁肥厚、大腿骨の骨芽細胞肥大、10単位/kg/日及び70単位/kg/週でナトリウムの尿中排泄量の増加、尿細管/集合管腔の拡張が認められた。なお、投与部位の組織学的検査では本薬の刺激性は示されなかった。70単位/kg/週でみられた変化については、4週間の休薬後には回復又は回復傾向が認められた。本試験における無毒性量は、腎臓への影響を指標として連日投与では2.5単位/kg/日、週1回投与では17.5単位/kg/週と判断されている。

5) イヌにおける12ヵ月間(連日)投与試験(4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本薬0(生理食塩液)、0.6、2.5及び10単位/kg/日を12ヵ月間連日皮下投与した試験で、0.6単位/kg/日以上で血清ALPの上昇、カルシウムの尿中排泄量の増加、胸骨の骨梁肥厚及び骨芽細胞肥大、大腿骨の皮質骨肥厚、骨梁肥厚及び骨芽細胞数増加、2.5単位/kg/日以上で皮膚の発赤、心音強勢、腎臓の間質への炎症性細胞又はリンパ球系細胞浸潤、大腿骨の骨芽細胞肥大、10単位/kg/日以上で心拍数の増加、摂水量の増加、BUN及びクレアチニンの増加、血清リンの減少、尿量の増加、尿浸透圧及び比重の減少、尿蛋白の増加、リン、ナトリウム及びカリウムの尿中排泄量の増加、腎臓の表面の多結節状、散在性嚢胞及び不整な陥凹、間質の線維化、尿細管の萎縮、尿細管腔の拡張が認められた。なお、投与部位の組織学的検査では本薬の刺激性は示されなかった。本試験では3ヵ月間(連日)投与試験(4.2.3.2-3)とほぼ同様な変化がみられ、投与期間の延長による新たな毒性の発現は示されなかった。2.5単位/kgでは腎臓の間質への炎症性細胞又はリンパ球系細胞の浸潤がみられたが、尿細管の変化や間質の線維化は認められないことから、毒性学的に軽微な変化と考えられており、本試験における無毒性量は、腎臓への影響を指標として2.5単位/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、新たに、チャイニーズハムスター由来培養細胞(Don D6)を用いる染色体異常試験(4.2.3.3.1-1)、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(4.2.3.3.1-2)及びラットを用いる皮下投与による骨髄の小核試験(4.2.3.3.2-1)が実施されており、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった²⁸。

²⁸ 承認申請後に、「ヒト及びマウスの骨芽細胞をPTH(1-34)で処理したところ、DNA損傷と染色体切断の増加が観察された」とする論文(Alves de Oliveira EC, *et al.*, *Calcif Tissue Int*, 2010; 87: 424-436)が報告されたが、当該論文は実験方法が適切でない等の信頼性上の問題があるため、本薬に遺伝毒性がないとする申請者の結論を覆すものではないと機構は判断した。

(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で骨腫瘍の発生が認められたが、追加のがん原性試験において投与期間の短縮によって骨腫瘍の発生リスクの低下が示されている。骨腫瘍の発生機序は明らかではないが、ヒトとは異なる骨の生理（骨のモデリング及び骨格の成長期間等）が骨腫瘍発生の要因の一つと考察されている。なお、非発がん量（16単位/kg/日）と日本人女性患者における臨床用量での曝露量²⁶の比較では、AUC²⁹で3.9～11.6倍の安全域があるとされている。

1) ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1-1）

雌雄SDラット（5週齢）に本薬0（生理食塩液）、5.4、16及び48単位/kg/日を連日、又は144単位/kg/週を週1回の頻度で2年間皮下投与した試験で、48単位/kg/日で骨肉腫の発生頻度の増加（雄：0/55（0単位/kg/日）、1/55（5.4単位/kg/日）、0/55（16単位/kg/日）、9/55（48単位/kg/日）及び0/55例（144単位/kg/週）；以下同順、雌：0/55、0/55、0/55、2/55及び0/55例）、並びに骨芽細胞腫の発生（雌雄：各0/55、0/55、0/55、1/55及び0/55例）が認められた。骨肉腫の発生部位は大腿骨、脛骨、頸椎、胸椎、腰椎、肋骨及び肩甲骨であり、雄の4例では複数の骨で発生し、6例では転移がみられた。また、48単位/kg/日の雄の1例では胸椎の限局性骨芽細胞異型過形成も認められた。骨以外の組織では本薬投与による腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。本試験における非発がん量は16単位/kg/日と判断されている。

2) ラットにおけるがん原性試験（追加試験1：非発がん量について）（4.2.3.4.1-3）

がん原性試験（4.2.3.4.1-1）における非発がん量を確認する目的で、雄性SDラット（4～5週齢）に本薬0（無処置）、0（生理食塩液）、5.4、16及び48単位/kg/日を2年間連日皮下投与した試験で、48単位/kg/日で骨肉腫の発生頻度の増加（0/55（無処置）、0/55（0単位/kg/日）、0/55（5.4単位/kg/日）、1/55（16単位/kg/日）及び9/55（48単位/kg/日））が認められた。16単位/kg/日の1例で発生した骨肉腫については、本試験で用いた系統の雄ラットにおける自然発生率が0.07～1%³⁰であり、さらに並行して実施されたがん原性試験の追加試験2（4.2.3.4.1-4）及び追加試験3（4.2.3.4.1-5）において媒体（生理食塩液）投与によって骨肉腫（各1/55例）が認められたことから、自然発生によるものと考察されている。骨肉腫の発生部位は大腿骨、脛骨、腰椎、寛骨、恥骨、坐骨、胸椎及び肋骨であり、1例では複数の骨で発生した。本試験においても非発がん量は16単位/kg/日と判断されている。

3) ラットにおけるがん原性試験（追加試験2：投与時期について）（4.2.3.4.1-4）

骨肉腫の発生と投与時期（投与開始週齢）との関連性を検討する目的で、雄性SDラット（4～5週齢又は30～31週齢）に本薬0（生理食塩液）及び48単位/kg/日を18ヵ月間連日皮下投与（4～5週齢動物への投与では休薬6ヵ月後に剖検）した試験で、48単位/kg/日で骨肉

²⁹ ラットは1日当りのAUC_{all}を7倍し、ヒトではAUC_{last}を用いて比較した。

³⁰ Giknis MLA & Clifford CB; Charles River Laboratory 社内資料, 2001, Nagayabu T *et al.*, Biological reference data on CD(SD)IGS rats -2000. Yokohama (*In*: Matsuzawa T & Inoue H editors), 2000: 221-245, Mac Kenzie WF & Garner FM, J Natl. Cancer Inst, 1973; 50:1243-1257, 今井 清及び吉村慎介, J Toxicol Pathol, 1988; 1:7-12

腫の発生頻度の増加（4～5 週齢投与開始では 1/55（0 単位/kg/日）及び 4/55 例（48 単位/kg/日）、30～31 週齢投与開始では 0/55（0 単位/kg/日）及び 3/55 例（48 単位/kg/日））が認められたが、投与開始時の週齢が異なっても骨肉腫の発生頻度は同程度であったことから、若齢時に本薬投与を開始しても骨肉腫の発生リスクが増大するものではないと判断されている。

4) ラットにおけるがん原性試験（追加試験 3：投与期間について）（4.2.3.4.1-5）

骨肉腫の発生と投与期間との関連性を検討する目的で、雄性 SD ラット（4～5 週齢）に本薬 0（生理食塩液）及び 48 単位/kg/日を 6 ヶ月間連日皮下投与し、その後 18 ヶ月間休薬した試験で、媒体（生理食塩液）投与で骨肉腫（1/55 例）が発生したが、2 年間投与時の発がん量である 48 単位/kg/日では骨腫瘍の発生は認められず、投与期間の短縮によって骨肉腫の発生リスクは低下すると判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、既承認時にラット及びウサギにおける静脈内投与による生殖発生毒性試験が実施されており、本薬をラット及びウサギに皮下投与したときの血漿中濃度は同一用量を静脈内投与したときの血漿中濃度を超えるものではないことから、皮下投与時の生殖発生に対する毒性影響は静脈内投与による試験成績から評価可能であるとされている。なお、本薬を妊娠ウサギに静脈内投与した胎児器官形成期投与試験において流産や胎児死亡等が認められており、本薬は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対しては禁忌とすべきと判断されている。

(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ており、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

イヌでは腎臓に対する毒性影響が示されており、高カルシウム血症が関連する可能性が示唆されたことから血清カルシウムの推移に関する試験が実施された。また、がん原性試験で骨腫瘍の発生が認められたことから、イヌにおける 12 ヶ月間（連日）投与試験及びサルにおける薬効薬理試験で得られた骨標本について X 線写真による観察が実施された。

1) イヌにおける血清カルシウム経時推移に関する試験（4.2.3.7.3-1）

雄性ビーグル犬に本薬 0（生理食塩液）、2.5、10 及び 40 単位/kg を 2 週間隔でラテン方格法（同一個体に 4 回にわたり、各投与量が重複しないように投与する方法）により単回皮下投与し、血清カルシウム濃度の推移を検討した試験で、2.5 及び 10 単位/kg では投与後 2 時間から増加がみられ、投与後 6 時間に最高値に達し、投与後 24 時間で投与前値に復した。一方、40 単位/kg では、投与後 4 時間から増加がみられ、投与後 12 時間に最高値に達し、投与後 24 時間に投与前値に復した。本薬の薬理作用と考えられる血清カルシウムの増加は 2.5 単位/kg 以上で認められた。

2) イヌにおける 12 ヶ月間 (連日) 投与試験における骨の X 線写真観察 (4.2.3.7.7-1)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (生理食塩液)、0.6、2.5 及び 10 単位/kg/日を 12 ヶ月間連日皮下投与した試験 (4.2.3.2-4) から得られた左右の大腿骨及び腰椎の X 線写真を撮影して骨腫瘍の有無を観察したところ、骨腫瘍を疑う X 線上の異常像は認められなかった。

3) サル骨粗鬆症モデルを用いた薬効薬理試験における骨の X 線写真観察 (4.2.3.7.7-2)

効力を裏付ける試験として実施された、OVX カニクイザルに本薬 0 (0.1 % ウシ血清アルブミン添加生理食塩液)、4 及び 20 単位/kg/週を週 1 回、18 ヶ月間皮下投与した試験 (4.2.1.2-8) から得られた脛骨、腰椎、橈骨及び胸骨の X 線写真を撮影して骨腫瘍の有無を観察するとともに、X 線写真で骨の肥厚がみられた個体について病理組織学的検査を実施したところ、4 及び 20 単位/kg/週で橈骨の皮質骨肥厚 (各 3/20 例)、20 単位/kg/週で脛骨の皮質骨及び骨梁の肥厚 (1/20 例) が認められ、病理学的には骨芽細胞及び破骨細胞の過形成、線維化を伴った骨膜の肥厚等であったことから、X 線写真でみられた変化は骨形成の亢進によるものであり、骨腫瘍に関連したものではないと判断されている。

<審査の概略>

(1) がん原性について

1) 骨肉腫の発生機序

機構は、がん原性試験 (4.2.3.4.1-1) で認められた骨肉腫の発生機序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 は骨芽細胞系の細胞に存在する PTH1 型受容体に作用し、未分化間葉系細胞の増殖促進、前駆細胞の骨芽細胞への分化促進、骨芽細胞のアポトーシス抑制等の作用によって骨形成を促進することが報告されている (Dempster DW, *et al.*, *Endocrine Rev* 1993; 14: 690-709)。本薬の骨形成促進作用をヒトとラットで比較すると、臨床試験では 72 週間投与 (200 単位、週 1 回) 後の腰椎骨密度増加率は 7 % 程度であったのに対して、ラットがん原性試験においては発がん量である 48 単位/kg/日で顕著な骨塩量の増加 (雄: 116 %、雌: 121 %) 及び骨密度の増加 (雄: 79 %、雌: 72 %) が観察されており³¹、また、本薬の遺伝毒性は陰性であったことから、がん原性試験で認められた骨肉腫は、本薬の過度な骨形成促進作用が長期間 (ラットの平均寿命の約 80 % 相当) に亘って継続したことにより発生した可能性が高いと考えられる。

2) ヒトにおける骨肉腫の発生リスク

機構は、骨の生理 (構造、モデリング/リモデリング、骨代謝回転、骨格の成長等) の観点から、ヒト (男性及び閉経前後の女性) における骨肉腫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。PTH 投与によるヒト (Cosman F & Lindsay R, *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 475-480、Neer RM, *et al.*, *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441) 又はラット

³¹ 骨塩量及び骨密度ともに大腿骨における対照 (生理食塩液) 群に対する増加率。

(Jerome CP, *J Bone Miner Res* 1994; 9: 933-942, Sato M, *et al.*, *J Bone Miner Res* 2001; 16: S292, Sato M, *et al.*, *Endocrinology* 2002; 143: 3230-3242)における皮質骨及び海綿骨の骨形成作用に関する研究から、ラットではヒトよりも顕著な骨形成作用が発現すると推察され、このPTHに対する感受性の違いはそれぞれの骨生理の違いに起因すると考えられる。骨端線閉鎖後のヒトでは、ラットに比べて、皮質骨の内膜面及び外膜面における骨の付加形成が少ないこと、骨代謝回転が低いこと、骨格成長が停止することから、本薬投与による骨肉腫の発生リスクは低く、また、成人男性及び閉経前後の女性におけるリスクに大きな違いはないと考えられる。以下に詳細に説明する。

【骨の構造及びモデリング/リモデリングについて】

皮質骨においては、骨外膜面及び骨内膜面での骨の付加形成によるモデリング、並びに皮質骨内部のハバース系でのリモデリングが行われる。ヒトやサル、イヌ等の皮質骨内部は同心円層板構造の骨単位（オステオン）から構成されており、血管経路であるハバース管の先端部分で破骨細胞による骨吸収が行われ、それに続いて骨芽細胞が出現して新たな骨を層板骨に付加形成し、新しいオステオンが形成される。ヒトでは、成長期には骨外膜面及び骨内膜面におけるモデリングが行われ、それ以降は皮質骨内のリモデリングが中心となって皮質骨の骨量と構造が維持されるが、ラットの皮質骨にはハバース系がないために皮質骨内リモデリングが行われず、生涯を通じて皮質骨の骨外膜面あるいは骨内膜面でのモデリングが行われる。また、海綿骨は、骨端線（成長軟骨板）における軟骨内骨化によるモデリングで形成される一次海綿骨と、一次海綿骨がリモデリングされて形成される二次海綿骨から構成され、ヒトやサル、イヌ等では、成長期を過ぎると骨端線が閉鎖し、それ以降はすべて二次海綿骨となり、リモデリングにより海綿骨の骨量と構造が維持されるが、ラットでは骨端線が閉鎖せず生涯成長を続けるため、成長過程を通じて一次海綿骨と二次海綿骨が存在し、海綿骨のモデリングとリモデリングが並行して行われる。以上のように、骨端線閉鎖後のヒトやサル等のリモデリング動物では、PTHによって皮質骨内部及び二次海綿骨のリモデリングが刺激されるが、皮質骨及び海綿骨の骨密度増加はわずかであり（Burr DB, *et al.*, *J Bone Miner Res* 2001; 16: 157-165, Jiang Y, *et al.*, *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-1941）、一方、ラット等のモデリング動物では、PTHにより皮質骨の骨外膜面あるいは骨内膜面の骨の付加形成が促進されて皮質骨幅が増加するのに加えて、一次海綿骨及び二次海綿骨の骨形成が促進され、骨密度が顕著に増加することから（Dempster DW, *et al.*, *Endocrine Rev* 1993; 14: 690-709, Sato M, *et al.*, *Endocrinology* 2002; 143: 3230-3242）、ラットで認められた著しい骨形成促進作用は、モデリング動物の骨の生理に基づく反応であり、骨端線閉鎖以降のヒトにおいては発現する可能性は低いと考えられる。

【骨代謝回転について】

骨代謝回転の指標である骨単位活性化率は、閉経後骨粗鬆症女性の腸骨において 0.18～0.69 回/年、また 6～9 ヶ月齢の卵巣摘除ラットの腸骨では 0.87～1.62 回/年とされている³²。ラットの骨代謝回転はヒトと比べて3倍程度速いと考えられ、ヒトではラットと比べて一定期間あたりの骨代謝回転数が少なくなることから、ラットで認められた著しい骨形成促進作用がヒトにおいて発現する可能性は低いと考えられる。

³² 下村綾ら、旭化成ファーマ株式会社社内資料 2010

【骨格の成長期間について】

長管骨の成長は、骨端線での軟骨内骨化による長軸方向への伸長と、皮質骨外膜面の骨膜下の膜性骨化による外径の拡大により行われ、また、皮質骨内膜面では膜性骨化とともに破骨細胞による骨吸収が進み、内径も拡大する。ヒトでは、20歳頃に骨端線が閉鎖し、長軸方向への骨格成長が止まるとともに、骨の外径及び内径の拡大も緩やかとなるが、一方、ラットの長管骨では、加齢により骨格の成長は徐々に減少するものの、骨端線の一部は残存するため、長軸方向への伸長及び外径の拡大はほぼ生涯を通じて存続する。ヒトの骨肉腫に関する疫学研究において、骨肉腫の好発部位は長管骨の骨幹端部であり、日本において270例中222例(82%)がこの部位で発生し、さらに好発年齢は10歳代であり、これは骨端線が閉鎖する前の身長伸びの著しい時期に、長管骨の骨幹端部の骨芽細胞系細胞の増殖が最も盛んになるためと考えられている(町並陸生、骨関節の病理診断-100の質問と答え-文光堂1999)。ラットでは骨端線が閉鎖せず、生涯にわたって骨肉腫の発生リスクが高い状態が続くが、ヒトでは骨端線閉鎖後は長軸方向への骨格成長が停止するため、骨肉腫の発生リスクは低いと考えられる。

【男性及び閉経前後の女性におけるリスクについて】

男性及び女性において、骨の構造や骨リモデリング様式は共通であり、骨端線閉鎖以降は骨格の成長が停止するが、骨代謝回転は年齢や性別の影響を受けることが知られている。骨代謝マーカーを指標に年齢及び性別の影響を検討した研究から、骨代謝マーカーは10歳代までが高値であり、成人以降は低値を示すことが示され(Kasai R, *et al.*, *J Bone Miner Metab* 1993; 11: 7-16, Rauchenzauner M, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 443-449)、さらに、成人以降の骨代謝マーカーの値を詳しく調べると、男性では年齢による影響が少なくほぼ一定の値を示すのに対し、女性では閉経期である50歳前後に骨代謝マーカーが増加し、閉経後女性では閉経前女性と比較して高値を示すことが報告されている(Garnero P, *et al.* *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349, Szulc P, *et al.*, *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1642-1650, Gundberg CM, *et al.*, *Bone* 2002; 31: 703-708, Minisola S, *et al.*, *Osteoporos Int* 2002; 13: 171-175)。Kasaiらの報告(Kasai R, *et al.*, *J Bone Miner Metab* 1993; 11: 7-16)によると、ヒトにおけるOC濃度の年齢ごとの平均値は、骨格成長の著しい0~15.9歳では男性で25.1~30.7 ng/mL、女性で24.2~33.7 ng/mLを示したが、その後は低下し、20歳以上の男性では7.14~9.27 ng/mLでほぼ一定していた。一方、女性では、20~49歳で5.17~7.91 ng/mLであったのに対して、50歳以上では6.18~10.6 ng/mLを示し、50歳を境に若干の増加がみられるものの、成長期の値と比較すると低値であった。また、骨肉腫に関する疫学研究において、骨肉腫の発生頻度は、成長期である10歳代に高く、男女比では男性でやや高い傾向にあるが、大きな違いではないことが報告されている(町並陸生、骨関節の病理診断-100の質問と答え-文光堂1999, Ottaviani G & Jaffe N, *Cancer Treat Res* 2009; 152: 3-13)。以上のことから、成人の骨代謝回転及び骨肉腫の発生頻度は、年齢や性別により多少変動するものの、成長期に比べるとわずかな差異であり、骨端線が閉鎖した成人の男性、閉経前女性及び閉経後女性での骨肉腫の発生リスクに大きな違いはないと考えられる。一方、骨端線閉鎖前の成長期のヒトでは、骨代謝回転が高いこと等を踏まえると、本薬投与による骨肉腫の発生リスクが危惧されることから、「小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者」に対する投与を禁忌とした。

(2) 腎毒性について

機構は、イヌで認められた腎毒性に関連して、発現機序及びヒトにおけ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。本薬は、腎臓における PTH の薬理作用として遠位尿細管でのカルシウム再吸収を促進することによって血清カルシウムを増加させると考えられ、イヌにおける血清カルシウム経時推移に関する試験 (4.2.3.7.3-1) では投与量に依存して血清カルシウムの増加が認められており、血清カルシウム濃度の高値が持続した場合にカルシウムの尿細管細胞に対する毒性作用によって尿細管の変性/壊死が観察されることから (矢野新太郎ら (編)、図説病態内科講座 第9巻 腎・泌尿器、メジカルビュー社 1993)、イヌでの腎毒性の発現は尿細管上皮の細胞質内カルシウム濃度の上昇が一因と考えられる。

イヌ反復投与毒性試験での週 1 回投与による腎毒性に関する安全域は C_{max} で 2.9~3.6 倍、AUC で 2.3~3.2 倍であり、臨床用量での曝露量との乖離は十分ではないが、臨床試験では本剤投与による有害事象として高カルシウム血症及び高カルシウム尿症は認められず、骨折試験 (2) においても「腎および尿路障害」に該当する有害事象は、プラセボ群で 4.9% (14/288 例)、200 単位群では 2.8% (8/290 例) であり、発現割合及び発現事象に大きな違いは認められなかった。また、血清及び尿中のカルシウム値は、本薬投与後に一過性的の変動 (投与前値に比べて 4~5% 程度の上昇) はあるものの 24 時間後には投与開始前のレベルに復し、本剤の 200 単位週 1 回投与を繰り返しても持続的な変動は認められないことから、臨床推奨用法用量の範囲内において、イヌでみられた腎毒性がヒトにおいて重大な問題となる可能性は低いと考えられる。

機構は、以上の回答について毒性学的観点から了承できるものの、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> (3) 安全性について 1) 腫瘍発生との関連性」の項を参照)。

4. 臨床に関する資料

品質に関する審査の概略 (「2. 品質に関する資料<審査の概略> (2) 生物活性について」の項) で述べたとおり、機構は本剤の表示量及び販売名をタンパク質量表示に変更すべきと考えているが、提出された資料においては本薬の表示量が生物活性単位であったため、「4. 臨床に関する資料」では基本的に生物活性単位で表示した。

なお、特に断らない限り、本薬の生物活性単位はテリパラチド酢酸塩の生物活性単位であり、これは比活性 (3300 単位/mg) によってテリパラチド酢酸塩のタンパク質量表示に換算可能である。また、テリパラチド酢酸塩及びテリパラチドのタンパク質量表示は、それぞれの分子量 (4417.97 及び 4117.72) によって換算可能である。本剤 50 単位はテリパラチド酢酸塩として 15.2 µg、テリパラチドとして 14.1 µg であり、本剤 100 単位はテリパラチド酢酸塩として 30.3 µg、テリパラチドとして 28.2 µg であり、本剤 200 単位はテリパラチド酢酸塩として 60.6 µg、テリパラチドとして 56.5 µg である。

(i) 生物薬剤学試験成績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、添加物として D-マンニトールを用いた製剤（以下、「旧製剤」）及び精製白糖・塩化ナトリウムを用いた製剤（以下、「申請製剤」）が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 2 のとおりであった。

表 2 主な臨床試験で使用された製剤

| 開発の相 | 旧製剤 | 申請製剤 |
|----------------------|-------------------------------|--|
| 第 I 相 (臨床薬理試験を含む) | マーカー予備試験 マーカー試験 | 健康 PK 試験、高齢 PK 試験、QT 試験、 腎障害 PK 試験、患者 PK 試験 |
| 第 II 相 | 前期 II 相週 1 試験、 前期 II 相連日試験 | 後期第 II 相試験 |
| 第 III 相 | — | 骨量試験、骨質試験、骨折試験 (2) |

ヒト血漿及び尿中の本薬濃度の測定にはイムノラジオメトリックアッセイ法が用いられ、定量下限は血漿で 9.3 又は 10 pg/mL、尿で 100 pg/mL であった。ヒトにおける本薬に対する血清中抗体価の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は 10000 ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として健康 PK 試験 (MN-10-T I-3)、高齢 PK 試験 (MN-10-T I-4)、マーカー予備試験 (MN-10-T I-5)、マーカー試験 (MN-10-T I-6)、QT 試験 (MN-10-T I-7)、腎障害 PK 試験 (MN-10-T I-8)、患者 PK 試験 (MN-10-T I-9) の成績及び母集団薬物動態解析 (CP-MN-10-T-04) の結果が提出された。また、参考資料として忍容性試験 (1) (MN-10-T I-1)、忍容性試験 (2) (MN-10-T I-2)、健康 iv 試験 (MN-10-T I-4 (2)) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2-1~2、5.3.2.3-1) の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2-1~2、5.3.2.3-1)

凍結ヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬 (0.3、1 及び 3 ng/mL) の阻害作用を検討した結果、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。非凍結ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬 (0.3、1 及び 3 ng/mL) の CYP1A2 及び 3A4 に対する誘導能を検討した結果、誘導作用は認められなかった。ヒト血液及び血漿を用いて本薬 (500 pg/mL) の血球移行性を検討した結果、血球移行率は 37 % (平均値) であり、血液/血漿中濃度比は 1.0 (平均値) であった。

(2) 健康成人における検討

1) 健康 PK 試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 MN-10-T I-3 <19■■年■■月~■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、3 用量 3 期クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、各期に本薬 50、100 又は 200 単位を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 1 週間とされた。

総投与例数 9 例の全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 単回皮下投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

| パラメータ | 50 単位 (n=9) | 100 単位 (n=9) | 200 単位 (n=9) |
|--------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| t _{max} (min) | 47±19 | 38±15 | 40±13 |
| C _{max} (pg/mL) | 99.1±34.3 | 181.1±71.6 | 405.4±124.5 |
| AUC _{inf} (ng·min/mL) | 11.8±3.2 | 24.1±5.4 | 50.8±10.3 |
| t _{1/2} (min) | 70.7±31.1 | 76.6±40.8 | 66.9±18.4 |

平均値±標準偏差

安全性について、自覚症状の有害事象が 50 単位投与で 2/9 例（いずれも頭痛）、100 単位投与で 1/9 例（腹部不快感/食欲減退/嘔吐）、200 単位投与で 4/9 例（頭痛/食欲減退、悪心、浮動性めまい/倦怠感、腹部不快感/食欲減退）に認められ、すべて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」）とされたがいずれも軽度であった。臨床検査所見として投与 3 又は及び 6 時間後に白血球数増加（50 単位投与時 2 例、100 単位投与時 6 例、200 単位投与時 7 例）、尿 pH 上昇（50 単位投与時 7 例、100 単位投与時 7 例、200 単位投与時 9 例）が認められ、すべて副作用と判断された。死亡例及びその他の問題となる所見は認められなかった。

2) 健康 iv 試験 (5.3.5.4-3 : 試験番号 MN-10-T I-4 (2) <19■■年■■月〜■■月> 参考資料)

日本人健康成人男女を対象に、本剤静脈内投与時の年齢別尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ排泄増加反応性、及び日本人健康成人男性³³10 例（30 及び 60 代男性各 5 例）を対象に本剤 50 単位を 3 分間静脈内投与した時の薬物動態を検討するため、単回投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 単位を 3 分間で緩徐に静脈内投与とされた。

薬物動態解析対象は 10 例（30 及び 60 代男性各 5 例）であった。

本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 単回静脈内投与時の本薬の薬物動態パラメータ

| パラメータ | 30 代男性 (n=5) | 60 代男性 (n=5) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| t _{max} (min) | 4±1 | 5±1 |
| C _{max} (pg/mL) | 1248±267 | 1073±337 |
| AUC _{inf} (ng·min/mL) | 11.4±0.7 | 10.5±1.0 |
| t _{1/2} (min) | 15.1±2.0 | 14.2±2.9 |
| CL (mL/min/kg) | 23.8±2.8 | 27.0±5.1 |
| Vd (mL/kg) | 307±78 | 426±190 |

平均値±標準偏差

(3) 患者における検討

1) 患者 PK 試験 (5.3.3.2-1 : 試験番号 MN-10-T I-9 <20■■年■■月〜■■月>)

骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者³⁴を対象に、本剤反復皮下投与時の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

³³ 尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ排泄増加反応性を検討した 30 及び 60 歳代の一部の男性被験者。

³⁴ 主な選択基準：日本骨代謝学会 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）に基づき原発性骨粗鬆症と診断され、かつ同意取得時の年齢が 65 歳以上、又は 50 歳以降に脆弱性非椎体骨折の既往、又は Th4～L4 の既存椎体骨折が 1 個以上の患者

用法・用量は、本剤 200 単位を 1 週間に 1 回皮下投与とされた。また、基礎治療としてカルシウム剤(カルシウム 610 mg/日、ビタミン D₃400 IU/日及びマグネシウム 30 mg/日を含む)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。

総投与例数 28 例の全例が薬物動態、有効性及び安全性解析対象とされた。なお、投与開始 1 週間後に 1 例が被験者の申し出により治験を中止し、投与完了例は 27 例であった。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。初回投与時に対する投与 4、12 及び 24 週時の薬物動態パラメータの平均値の比は、C_{max} について 1.01、1.05 及び 1.32、AUC_{inf} について 0.97、1.16 及び 1.29、t_{1/2} について 0.95、2.03 及び 1.24、CL/F について 0.88、0.77 及び 0.68、Vd/F について 0.92、1.43 及び 0.87 であった。

表 5 200 単位反復皮下投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

| パラメータ | 初回投与時 (n=28) | 投与 4 週時 (n=27) | 投与 12 週時 (n=27) | 投与 24 週時 (n=27) |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|
| t _{max} (min) | 36.4±12.5 | 38.9±14.0 | 41.1±20.6 | 34.4±10.9 |
| C _{max} (pg/mL) | 495.92±143.22 | 499.13±167.96 | 519.26±159.70 | 653.93±150.64 |
| AUC _{inf} (ng·min/mL) | 57.49±15.11 | 55.54±9.36 | 66.83±16.41 | 74.05±16.06 |
| t _{1/2} (min) | 60.66±23.29 | 57.39±17.82 | 123.36±233.75 ^{a)} | 75.38±108.53 |
| CL/F (mL/min/kg) | 25.67±20.85 | 22.67±4.34 | 19.87±8.52 | 17.49±4.95 |
| Vd/F (mL/kg) | 2096.43±1239.80 | 1922.44±910.47 | 2999.46±3983.44 | 1830.78±2220.48 |

平均値±標準偏差

a) 中央値は 71.24 min

有効性について、腰椎 (L2~4) 骨密度の初回投与時からの変化率は、投与 12 及び 24 週時で 1.39±3.75 及び 2.60±4.01 % (平均値±標準偏差、いずれも n=26) であり、骨代謝マーカー及び生化学マーカーの初回投与時からの変化率は、表 6 のとおりであった。

表 6 骨代謝マーカー及び生化学マーカーの初回投与時からの変化率^{a)}

| 骨代謝マーカー | 投与 4 週時 | 投与 12 週時 | 投与 24 週時 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 血清 OC | 21.87±46.59 (n=27) | 17.94±43.60 (n=27) | 7.34±56.33 (n=27) |
| 血清 OC (溶血検体を除外) | 26.78±44.80 (n=25) | 21.42±44.31 (n=24) | 23.15±49.06 (n=22) |
| 血清 PINP ^{b)} | 19.91±21.65 (n=27) | 2.03±27.07 (n=27) | -2.71±29.07 (n=27) |
| 尿中 NTX ^{c)} | -14.80±28.57 (n=26) | 3.11±33.11 (n=26) | 5.65±51.58 (n=26) |
| 尿中 Dpyr ^{d)} | -17.80±19.30 (n=26) | -1.47±38.49 (n=26) | -10.78±26.54 (n=26) |
| 尿中 Pyr ^{e)} | -17.98±21.66 (n=26) | 2.10±34.26 (n=26) | -13.32±26.60 (n=26) |
| 生化学マーカー | 投与 4 週時 | 投与 12 週時 | 投与 24 週時 |
| 血清 intact PTH | -1.83±14.67 (n=27) | -12.25±13.33 (n=27) | -12.88±13.59 (n=27) |
| 血清 whole PTH | 0.61±21.71 (n=27) | -15.81±14.27 (n=27) | -5.66±15.67 (n=27) |
| 補正血清カルシウム | -2.45±3.48 (n=27) | -0.48±2.72 (n=27) | -1.58±2.86 (n=27) |
| 血清無機リン | 4.56±12.63 (n=27) | 2.00±8.11 (n=27) | 0.85±13.34 (n=27) |
| 尿中カルシウム | 31.23±81.47 (n=26) | 26.43±62.73 (n=26) | 20.64±77.24 (n=26) |
| 尿中無機リン | 46.22±83.04 (n=26) | 43.00±85.89 (n=26) | 40.78±83.75 (n=26) |

平均値±標準偏差%

a) 初回投与前値に対する投与 4、12 及び 24 週目の投与前値の変化率

b) I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド

c) I 型コラーゲン架橋 N-テロプロペプチド

d) デオキシピリジノリン

e) ピリジノリン

安全性について、有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)は 21/28 例に 100 件認められ、主な事象は悪心 13 例 17 件、嘔吐 9 例 12 件、頭痛 2 例 3 件、血圧低下 5 例 5 件であった。2 例に認められた悪心及び嘔吐、並びに 1 例に認められた血圧低下が中等度であった以外は、いずれも軽度の事象であった。副作用は 16/28 例に 56 件認められた。死亡例及び重篤な有

害事象は認められなかった。本薬に対する抗体及び中和抗体は、すべての被験者において陰性であった。

2) MN-10-T の母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1 : 解析番号 CP-MN-10-T-04<20 年 月～ 月>)

MN-10-T I-3、MN-10-T I-4、MN-10-T I-6、MN-10-T I-7、MN-10-T I-8 及び MN-10-T I-9 試験より得られた 913 点の血漿中本薬濃度の測定値³⁵を用いて、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) による母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。解析対象者は、115 例 (健康成人 87 例、骨粗鬆症患者 28 例、男性 35 例、女性 80 例) であり、平均年齢は 58.7 歳 (最小値～最大値 (中央値) : 20～79 (68) 歳、以下同様)、平均体重は 56.3 kg (41.3～83.1 (54.5) kg)、平均クレアチニンクリアランス (以下、「CLCr」)³⁶は 87.6 mL/min (32.1～161.1 (81.2) mL/min)³⁷、平均アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) は 19.5 IU/L (12.0～33.0 (19.0) IU/L)、平均アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) は 15.9 IU/L (7.0～36.0 (15.0) IU/L) であった。基本モデルにおける各被験者の吸収速度定数 (以下、「Ka」)、CL/F 及び Vd/F の推定値と連続変数の共変量候補 (体重、身長、年齢、eGFR³⁸、CLCr、臨床検査値 (赤血球数、AST、ALT、補正カルシウム、ALP 等)) の要因との相関を検討し、各推定量と相関が認められる共変量候補要因 (Ka : ALP、CL/F : 体重、eGFR、CLCr、Vd/F : 補正カルシウム) 及びカテゴリカルな共変量候補要因 (性別、健康成人/骨粗鬆症患者、投与製剤の違い (旧製剤 194 点/申請製剤 719 点)、eGFR を基準にした腎機能程度³⁹、CLCr を基準にした腎機能程度⁴⁰) をステップワイズ法により検討した結果、Ka に対しては健康成人/骨粗鬆症患者、CL/F に対しては CLCr 及び健康成人/骨粗鬆症患者、Vd/F に対しては CLCr を基準にした腎機能程度を共変量として選択し、最終モデルを構築した。最終モデルより、骨粗鬆症患者における Ka は健康成人の 1.21 倍、CL/F については 0.885 倍と推定された。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢 PK 試験 (5.3.3.3-1 : 試験番号 MN-10-T I-4<19 年 月>)

日本人健康高齢 (65 歳以上) 女性を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、2 用量 2 期クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 50 又は 100 単位を単回皮下投与とされ、休薬期間は 1 週間以上とされた。

総投与例数 6 例の全例が安全性解析対象とされ、このうち副作用により 1 期目に治験を中止した 1 例を除く 5 例が薬物動態解析対象とされた。

³⁵ 高度腎障害者において血漿からの本薬の消失が二相性を示したことから、MN-10-T I-8 試験における高度腎障害者の血漿中本薬濃度は解析対象から除外された。また、MN-10-T I-9 試験については初回投与時の血漿中本薬濃度のみが用いられた。

³⁶ Cockcroft-Gault 計算式により算出。

³⁷ CLCr \geq 70 mL/min : 78 例、50 \leq CLCr<69 mL/min : 32 例、30 \leq CLCr<49 mL/min : 5 例、CLCr<30 mL/min : 0 例

³⁸ 日本人の糸球体濾過量推算式により算出した推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate)

³⁹ 正常 : eGFR \geq 90 mL/min/1.73 m²、軽度 : 60 \leq eGFR<90 mL/min/1.73 m²、中等度 : 30 \leq eGFR<59 mL/min/1.73 m²、高度 : eGFR<30 mL/min/1.73 m²

⁴⁰ 正常 : CLCr \geq 70 mL/min、軽度 : 50 \leq CLCr<69 mL/min、中等度 : 30 \leq CLCr<49 mL/min、高度 : CLCr<30 mL/min

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、50 単位投与時の t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は、 42.0 ± 16.4 min (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 92.4 ± 32.7 pg/mL、 7.7 ± 2.1 ng \cdot min/mL、 12.5 ± 2.9 ng \cdot min/mL 及び 79.3 ± 31.4 min であり、100 単位投与時では 48.0 ± 16.4 min、 223.0 ± 46.4 pg/mL、 19.5 ± 2.4 ng \cdot min/mL、 30.4 ± 3.3 ng \cdot min/mL 及び 71.4 ± 17.1 min であった。

安全性について、有害事象は 50 単位投与時に 1 例 (悪心/血圧低下)、100 単位投与時に 1 例 (嘔吐) に認められ、いずれも副作用と判断された。50 単位投与時に悪心及び血圧低下が認められた 1 例は治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 腎障害 PK 試験 (5.3.3.3-2 : 試験番号 MN-10-T I-8 <20 年 月 月>)

日本人の腎機能正常被験者及び腎機能障害者を対象に、本剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 単位を空腹時に単回皮下投与とされた。

総投与例数 18 例の全例 (腎機能正常～軽度低下者 8 例⁴¹、中等度腎機能障害者 5 例⁴²、高度腎機能障害者 5 例⁴³) が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 及び Vd/F の平均値の腎機能正常～軽度低下者に対する比は、中等度腎機能障害者でそれぞれ 1.38、1.00、0.79、0.96 及び 0.74 高度腎機能障害者でそれぞれ 1.17、1.12、3.29、1.18 及び 3.79 であった。

表 7 200 単位単回皮下投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

| パラメータ | 腎機能正常～軽度低下者 (n=8) | 中等度腎機能障害者 (n=5) | 高度腎機能障害者 (n=5) |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| t_{max} (min) | 50.6 \pm 26.5 | 48.0 \pm 19.6 | 54.0 \pm 25.1 |
| C_{max} (pg/mL) | 361.73 \pm 103.44 | 499.14 \pm 259.48 | 424.68 \pm 268.40 |
| AUC_{inf} (ng \cdot min/mL) | 56.54 \pm 9.59 | 56.36 \pm 13.31 | 63.36 \pm 22.99 |
| $t_{1/2}$ (min) | 90.64 \pm 29.54 | 71.76 \pm 10.58 | 297.99 \pm 240.38 |
| CL/F (mL/min/kg) | 17.60 \pm 2.63 | 16.97 \pm 2.98 | 20.79 \pm 15.13 |
| Vd/F (mL/kg) | 2337.01 \pm 874.89 | 1738.64 \pm 301.13 | 8864.46 \pm 8649.26 |

平均値 \pm 標準偏差

安全性について、有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) は腎機能正常～軽度低下者の 5/8 例に 15 件、中等度腎機能障害者の 3/5 例に 5 件、高度腎機能障害者の 4/5 例に 4 件認められ、程度はすべて軽度であった。また、血中リン減少が腎機能正常～軽度低下者の 3/8 例に 3 件、中等度腎機能障害者の 2/5 例に 2 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 薬力学試験

1) マーカー予備試験 (5.3.4.1-1 : 試験番号 MN-10-T I-5 <20 年 月 月>)

日本人健康高齢 (65 歳以上) 女性を対象に、本剤単回皮下投与時の骨代謝マーカーの推移及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

⁴¹ eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m²

⁴² 30 \leq eGFR \leq 59.9 mL/min/1.73 m²

⁴³ 15 \leq eGFR \leq 29.9 mL/min/1.73 m²

用法・用量は、本剤 200 単位を空腹時に単回皮下投与とされた。

総投与例数 10 例の全例が骨代謝マーカー及び安全性解析対象とされた。

骨代謝マーカーについて、血清 OC 及び血清 I 型プロコラーゲン-C-プロペプチド（以下、「PICP」）は本剤投与後一過性に低下した後、上昇に転じる推移を示した。尿中 NTX 及び尿中 CTX は本剤投与後一過性に上昇した後、低下に転じる推移を示した。尿中 Dpyr は本剤投与後一過性に上昇した後低下し、再度上昇に転じる推移を示した。

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）は全例 10 例に 32 件認められ、2 例以上に認められた有害事象は注射部位紅斑（7 例 7 件）、頭痛（5 例 6 件）、倦怠感（4 例 4 件）、ほてり（3 例 3 件）及び腹部不快感（2 例 2 件）であった。副作用は 9 例に 18 件認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) マーカー試験（5.3.4.1-2：試験番号 MN-10-T I-6<20 年 月～ 月>）

日本人健康高齢（65 歳以上）女性を対象に、本剤単回皮下投与時の骨代謝マーカーの推移、薬物動態及び安全性を検討するため、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 100 又は 200 単位を空腹時に単回皮下投与とされた。

総投与例数 30 例（各群 10 例）の全例が骨代謝マーカー、薬物動態及び安全性解析対象とされた。

骨代謝マーカーについて、骨形成マーカーの治験薬投与前値からの変化率は表 8 のとおりであり、血清骨型アルカリホスファターゼ（以下、「BAP」）以外の骨形成マーカーは、本剤投与後一過性に低下した後、上昇に転じる推移を示した。

表 8 骨形成マーカーの治験薬投与前値からの変化率

| 骨形成マーカー | | プラセボ群 | 100 単位群 | 200 単位群 |
|---------|---|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 血清 OC | 投与 12 時間後までにおける最大変化（低下）率 ^{a)} （時点） | -15.59±9.55 % （投与 6 時間後） | -16.52±9.26 % （投与 6 時間後） | -23.23±13.13 % （投与 12 時間後） |
| | Day2～15 における変化率 ^{b)} | -19.46～-5.49 % | -13.91～-3.89 % | -17.20～7.44 % |
| 血清 PICP | 投与 12 時間後までにおける最大変化（低下）率 ^{a)} （時点） | -6.58±10.79 % （投与 2 時間後） | -19.43±15.03 % （投与 4 時間後） | -21.23±15.69 % （投与 6 時間後） |
| | Day2～15 における変化率 ^{b)} | -2.20～5.68 % | 9.15～29.47 % | 11.52～37.50 % |
| 血清 PINP | 投与 12 時間後までにおける最大変化（低下）率 ^{a)} （時点） | -12.83±6.53 % （投与 2 時間後） | -20.04±13.91 % （投与 6 時間後） | -23.79±9.11 % （投与 6 時間後） |
| | Day2～15 における変化率 ^{b)} | -15.29～-7.68 % | -1.59～2.63 % | -5.32～2.00 % |
| 血清 BAP | 投与 12 時間後までにおける最大変化（低下）率 ^{a)} （時点） | -5.82±6.82 % （投与 12 時間後） | -6.01±7.04 % （投与 12 時間後） | -8.18±10.52 % （投与 4 時間後） |
| | Day2～15 における変化率 ^{b)} | -1.54～8.58 % | -9.24～6.29 % | -6.22～5.81 % |

a) 平均値±標準偏差（n=10）

b) 最小値～最大値

骨吸収マーカーの治験薬投与前値からの変化率は表 9 のとおりであり、骨吸収マーカーはプラセボ投与後、日中にかけて低下した後、投与 24 時間後には投与前値に復する日内変動を示し、本剤投与後においては一過性に上昇した後、Day4 以降は投与前値よりも概ね持続的に低値を示した。

表 9 骨吸収マーカーの治験薬投与前値からの変化率

| 骨吸収マーカー | | プラセボ群 | 100 単位群 | 200 単位群 |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 血清 NTX | 投与 24 時間後までにおける最大変化率 ^{a)} (時点) | -23.08±18.81 % (投与 6 時間後) | 12.42±14.16 % (投与 6 時間後) | 16.55±18.98 % (投与 6 時間後) |
| | Day4~15 における変化率 ^{b)} | -11.32~2.88 % | -14.92~-4.16 % | -25.88~-14.51 % |
| 尿中 NTX | 投与 24 時間後までにおける最大変化率 ^{a)} (時点) | -47.56±15.15 % (投与 6 時間後) | 23.29±18.65 % (投与 2 時間後) | 41.84±21.12 % (投与 6 時間後) |
| | Day4~15 における変化率 ^{b)} | -0.97~19.16 % | -11.41~0.48 % | -21.14~2.23 % |
| 尿中 CTX | 投与 24 時間後までにおける最大変化率 ^{a)} (時点) | -50.46±14.89 % (投与 6 時間後) | 20.56±22.22 % (投与 2 時間後) | 23.33±17.95 % (投与 2 時間後) |
| | Day4~15 における変化率 ^{b)} | -6.26~4.17 % | -25.46~-0.27 % | -27.26~-10.08 % |
| 尿中 Dpyr | 投与 24 時間後までにおける最大変化率 ^{a)} (時点) | -40.38±10.76 % (投与 12 時間後) | 33.15±14.27 % (投与 2 時間後) | 38.93±27.02 % (投与 2 時間後) |
| | Day4~15 における変化率 ^{b)} | -17.16~-1.71 % | -10.83~6.87 % | -19.13~-3.18 % |
| 尿中 Pyr | 投与 24 時間後までにおける最大低下変化率 ^{a)} (時点) | -32.23±9.21 % (投与 12 時間後) | 33.10±12.54 % (投与 2 時間後) | 39.40±19.28 % (投与 2 時間後) |
| | Day4~15 における変化率 ^{b)} | -14.22~-2.44 % | -11.08~0.82 % | -19.05~-7.03 % |

a) 平均値±標準偏差 (n=10)、プラセボ群については最大低下率、100 及び 200 単位群については最大上昇率

b) 最小値~最大値

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、100 単位群の t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は、 54.0 ± 10.5 min (平均値±標準偏差、以下同様)、 193.12 ± 35.30 pg/mL、 28.07 ± 2.47 ng·min/mL 及び 69.57 ± 13.04 min であり、200 単位群では 52.5 ± 10.6 min、 338.14 ± 134.18 pg/mL、 52.73 ± 10.03 ng·min/mL 及び 77.60 ± 35.22 min であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) はプラセボ群の 5/10 例に 10 件、100 単位群の 10/10 例に 22 件、200 単位群の 10/10 例に 28 件認められ、2 例以上に認められた有害事象はプラセボ群では血中コレステロール増加及び血中カリウム増加 (いずれも 2 例 2 件)、100 単位群ではほてり (3 例 3 件) 及び注射部位紅斑 (10 例 10 件)、200 単位群では頭痛 (3 例 3 件)、傾眠 (5 例 5 件) 及び注射部位紅斑 (10 例 10 件) であった。副作用はプラセボ群の 2/10 例に 4 件、100 単位群の 10/10 例に 18 件、200 単位群の 10/10 例に 23 件認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) QT 試験 (5.3.4.1-3 : 試験番号 MN-10-T I-7 < 20 年 月 月 >)

日本人健康高齢 (65 歳以上) 女性を対象に、本剤単回皮下投与時の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期にプラセボ又は本剤 200 単位を空腹時に単回皮下投与とされ、休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 16 例の全例が QT/QTc 間隔、薬物動態及び安全性解析対象とされた。

QT/QTc 間隔について、QTcF 間隔の変化量 (治験薬投与後の治験薬投与前日の同時刻からの変化量、以下同様) の差 (本薬投与期—プラセボ投与期) の同一被験者内での最大値の平均 (標準偏差、最小値、最大値) は 19.8 (9.9、5、36) msec であった。本薬投与後の QT 間隔 (382.8~410.9 msec (最小値~最大値、以下同様)) 及び RR 間隔 (0.8220~0.9859 sec) は、全時点においてプラセボ投与後 (QT 間隔 404.8~421.3 msec、RR 間隔 0.9315~1.0531 sec) より低値を示した。QTcF 間隔の変化量は、1 例において本薬投与 0.75 時間後に 33 msec であった以外は、全被験者の全時点において 30 msec 以下であった。治験薬投与後の QTcF 間隔は、全被験者の全時点において 450 msec 以下であった。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は、 51.6 ± 7.7 min (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 339.56 ± 68.44 pg/mL、 43.50 ± 5.97 ng-min/mL 及び 88.85 ± 72.91 min であった。本薬の累積尿中排泄率は 0.00 ± 0.01 % であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）は本剤投与期の 5/16 例に 15 件（食欲減退/悪心/無力症/注射部位紅斑、悪心、食欲減退/悪心/嘔吐/注射部位紅斑、ほてり/悪心/嘔吐/多汗症、悪心/嘔吐）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ投与期において有害事象は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤反復投与時の薬物動態について

機構は、患者 PK 試験において、初回投与時と比較して投与 4、12 又は 24 週後の投与直後の本薬の血漿中濃度又は C_{max} が高い傾向がみられたことが、本剤投与における安全性に対して臨床上的の問題となら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 200 単位を皮下投与し、血漿中本薬濃度を測定した臨床薬理試験 5 試験（健康 PK 試験、患者 PK 試験、腎障害 PK 試験、マーカー試験及び QT 試験）において、有害事象、副作用、悪心、嘔吐又は腹部不快感等の「胃腸障害」の有害事象及び副作用が発現したときの被験者集団（以下、それぞれ「有害事象発現集団」、「副作用発現集団」、「胃腸障害の有害事象発現集団」及び「胃腸障害の副作用発現集団」）の C_{max} の分布⁴⁴を、臨床薬理試験全体の C_{max} の分布⁴⁵と比較した。その結果、臨床薬理試験全体では 400~600 pg/mL、有害事象発現集団では 300~700 pg/mL の階級において頻度が高かったものの、 C_{max} の階級ごとの有害事象の発現割合に一定の傾向はみられなかった。副作用発現集団の C_{max} の分布についても、比較的広い階級で頻度が高い分布であり、600~700 pg/mL の階級で最も頻度が高くなったが、700 pg/mL より上の階級では頻度が低下し、 C_{max} の階級ごとの副作用発現割合は、600~700 pg/mL の階級で 24.6 % であったものの、400 pg/mL 未満の階級の副作用発現割合（24.5 %）と変わらなかった。これらのことから、本剤 200 単位を皮下投与したときに想定される本薬の血漿中濃度範囲においては、高い血漿中本薬濃度を示す被験者層で、必ずしも、有害事象及び副作用の発現割合が高くなるとは考えられなかった。胃腸障害の有害事象発現集団及び胃腸障害の副作用発現集団の C_{max} の分布については、いずれも C_{max} が高くなるにしたがい頻度が増加する分布であり、600~700 pg/mL の階級で最も頻度が高くなったが、700 pg/mL より上の階級では頻度が低下した。 C_{max} の階級ごとの「胃腸障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、いずれも 600~700 pg/mL の階級において高かったものの、階級全体を通じて C_{max} と「胃腸障害」の有害事象及び副作用の発現割合に一定の傾向はみられなかった。また、骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験（患者 PK 試験、骨量試験、骨質試験及び骨折試験（2））において、「胃腸障害」以外に発現が多く認められた「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神

⁴⁴ 該当事象が発現したときの C_{max} を特定（患者 PK 試験においては、該当事象が発現した直前の投与後の C_{max} を推定）し、100 pg/mL 刻みでヒストグラムを作成。

⁴⁵ 100 pg/mL 刻みで集計。患者 PK 試験については各投与後の C_{max} （初回投与後並びに投与開始 4、12 及び 24 週後の投与後に測定したため、測定していない週の C_{max} はその前後で C_{max} が直線的に推移すると仮定して推定）を集計。

経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」並びに非臨床試験成績等から発現が懸念される「腎および尿路障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「心臓障害」についても同様の解析をしたが、「皮膚および皮下組織障害」については「胃腸障害」と同様、本薬血漿中濃度と当該事象の発現に一定の傾向はないと考えられ、「神経系障害」については、高い本薬血漿中濃度を示す被験者層で発現割合が高くなるといった傾向は示唆されず、「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」以外については、血漿中本薬濃度を測定した臨床薬理試験（健康 PK 試験、患者 PK 試験、腎障害 PK 試験、マーカー試験及び QT 試験）において頻度が低い、又は発現しなかったため、血漿中濃度との関係は判断できなかった。さらに、骨折試験（2）において、48 週を超えて投与を継続した被験者を対象に、投与期間を「24 週まで」、「24 週～48 週まで」、「48 週超」の 3 つの区間に分けて検討したところ、「48 週超」の区間で悪心、嘔吐及び腹部不快感等の「胃腸障害」、頭痛等の「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「皮膚および皮下組織障害」、「腎および尿路障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」並びに「心臓障害」の分類に属する有害事象の繰り返し発現回数⁴⁶の増加は認められなかった。このことから、骨折試験（2）では本薬の血漿中濃度を測定していないため、血漿中濃度と安全性の関係は明確ではないものの、本剤の長期反復投与に伴い本薬の血漿中濃度又は C_{max} が高くなる傾向にあるとしても、安全性に直接影響を与えるものではないと考えた。

機構は、患者 PK 試験において、反復投与に伴い投与直後の本薬の血漿中濃度又は C_{max} が高くなる傾向がみられているものの、臨床上の大きな問題となる可能性は低いと考え、回答を了承した。

（2）腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、腎障害 PK 試験において、高度腎機能障害者では本薬の消失半減期が延長したことから、腎機能障害患者に本剤を反復投与したときの薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎障害 PK 試験において $t_{1/2}$ が最大（700.6 分）であった高度腎機能障害者においても、 $t_{1/2}$ の 5 倍となる 58.4 時間後には、本薬はほぼ血漿中から消失していると考えられ、1 週間後の次回投与時には血漿中に本薬はなく、蓄積性はないと考えられた。また、腎障害 PK 試験における高度腎機能障害者の平均血漿中濃度を用いて 2-コンパートメントモデルでのフィッティングを行い、本剤 200 単位を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを算出し、薬物動態に与える反復投与の影響が骨粗鬆症患者と腎機能障害者として変わらないと仮定し、患者 PK 試験結果に基づき高度腎機能障害者に本剤 200 単位を週 1 回、24 週間反復皮下投与したときの薬物動態のシミュレーションを実施した。その結果、AUC は反復投与により 1.47 倍増加すると推定されたものの、腎障害 PK 試験における高度腎機能障害者の CL/F は、腎機能正常～軽度低下者の CL/F の 1.18 倍と、腎機能障害によってほとんど変化しなかったことを考慮すると、反復投与により特に腎機能障害患者で著しく AUC が変動するとは考えがたく、腎機能障害患者に反復投与したときの AUC の変動は、患

⁴⁶ 当該区間において「程度」と「因果関係」が同じで注射の都度に発現と消失を繰り返す同一事象の発現回数。

者 PK 試験で認められた AUC の変動範囲を超えるものではないと考える。一方、 C_{max} は反復投与により 1.19 倍上昇すると推定されたものの、上昇の程度は患者 PK 試験において認められた 1.32 倍よりも小さいと推察された。また、消失相の $t_{1/2}$ は反復投与により 1.28 倍延長すると推定されたものの、腎障害 PK 試験において $t_{1/2}$ が 700.6 分であった高度腎機能障害者における反復投与を推定した場合でも、74.7 時間 ($700.6 \text{ 分} \times 1.28 \text{ 倍} \times 5 \text{ 半減期} = 4483.8 \text{ 分}$) 後には、本薬はほぼ血漿中から消失していると考えられ、腎機能障害患者での $t_{1/2}$ の延長による蓄積性は、反復投与の影響を考慮しても週 1 回投与では認められないと考えられた。以上のことから、腎機能障害患者において用法・用量の調節は不要と考える。

機構は、腎機能障害患者において用法・用量の調節は不要とする申請者の回答については、薬物動態の観点からは了承できるものの、腎機能障害患者への投与については有効性及び安全性の観点を含めて引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(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臨床薬理試験（健康 PK 試験 (MN-10-T I-3)、高齢 PK 試験 (MN-10-T I-4)、腎障害 PK 試験 (MN-10-T I-8)、マーカー予備試験 (MN-10-T I-5)、マーカー試験 (MN-10-T I-6)、患者 PK 試験 (MN-10-T I-9)、QT 試験 (MN-10-T I-7)、第 II 相試験 (前期 II 相週 1 試験 (MN-10-T II-2)、前期 II 相連日試験 (MN-10-T II-3)、後期第 II 相試験 (MN-10-T II-4))、第 III 相試験 (骨量試験 (MN-10-T III-1)、骨質試験 (MN-10-T III-2)、骨折試験 (2) (MN-10-T III-4)) の成績が提出された。また、参考資料として、忍容性試験 (1) (MN-10-T I-1)、忍容性試験 (2) (MN-10-T I-2)、健康 iv 試験 (MN-10-T I-4 (2))、前期 II 相周期試験 (MN-10-T II-1)、骨折試験 (1) (MN-10-T III-3) 及び治験薬研究報告書 (写) の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 臨床薬理試験

健康 PK 試験、高齢 PK 試験、腎障害 PK 試験、マーカー予備試験、マーカー試験、患者 PK 試験及び QT 試験の成績については、「(ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略>」の項を参照。

(2) 第 II 相試験

1) 前期 II 相週 1 試験 (5.3.5.2-1 : MN-10-T II-2 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人退行期骨粗鬆症患者⁴⁷ (目標症例数 60 例 : 各群 20 例) を対象に、本剤週 1 回投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 単位、100 単位又は 200 単位を週 1 回皮下投与とされた。投与期間は 6 ヶ月 (26 週) とされた。

⁴⁷ 主な選択基準 : 厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の定める「退行期骨粗鬆症の診断基準 (1989 年)」で 4 点 (ほぼ確実) 以上の患者 (合計 5 点以上 : 確実、合計 4 点 : ほぼ確実、合計 3 点 : 疑いあり、合計 2 点以下 : 否定的、除外疾患 : 原発性・続発性副甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、外傷、続発性骨粗鬆症、骨軟化症)

総投与症例 56 例中、他の治験薬を併用した 1 例を除く 55 例（5 単位/週群 19 例、100 単位/週群 19 例、200 単位/週群 17 例）が安全性解析対象集団とされ、試験途中で投与を中止したため開始時以外の測定データのない 6 例、及び腰椎（L2～4）の骨折のため腰椎の骨評価ができず、かつ橈骨骨密度未測定のため骨評価の不能な 2 例の計 8 例を除く、47 例（5 単位/週群：17 例、100 単位/週群：17 例、200 単位/週群：13 例）が有効性解析集団とされた。なお、安全性解析対象集団における男性症例数は 3 例（各群 1 例）であった。

有効性評価項目の 1 つとされた腰椎（L2～4）骨密度変化率の経時的推移は、表 10 のとおりであった。

表 10 腰椎（L2～4）骨密度変化率の経時的推移

| 観察時期 | 5 単位/週群 | 100 単位/週群 | 200 単位/週群 |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 投与 3 ヶ月後 | 1.2±4.3 (n=15) | 0.7±3.5 (n=17) | 1.7±3.2 (n=12) |
| 投与 6 ヶ月後 | 0.9±4.0 (n=14) | 2.7±7.2 (n=14) | 3.8±4.2 (n=11) |

平均値±標準偏差%

治験期間中に新たな椎体骨折が発生したのは、5 単位/週群 1/17 例（5.9 %）、100 単位/週群 0/17 例（0 %）、200 単位/週群 1/13 例（7.7 %）であった。

安全性について、副作用⁴⁸は 5 単位/週群 0/19 例、100 単位/週群の 1/19 例（5.3 %）に 1 件（悪心）、200 単位/週群の 2/17 例（11.8 %）に 3 件（腹痛・あくび、肝機能異常）認められたが、いずれも軽度と判断された。因果関係の否定できない臨床検査値の異常として、5 単位/週群の 3/19 例（15.8 %）に 8 件（血中ブドウ糖増加、血中クレアチニン増加、好酸球数増加、リンパ球数減少、単球数減少、好中球数増加、血中ナトリウム減少、白血球数増加）、100 単位/週群の 2/19 例（10.5 %）に 3 件（血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、ヘモグロビン減少）、200 単位/週群の 3/17 例（17.6 %）に 3 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中尿素増加）認められた。

本治験では、脳卒中による死亡（投与開始 13 週目）が 200 単位/週群に 1 例認められたが、合併症（高血圧）の治療を受けていたこと、本剤最終投与 7 日後の発症であったことから、本剤との因果関係は否定された。

2) 前期Ⅱ相連日試験（5.3.5.2-2：MN-10-TⅡ-3 試験<19■■年■月～19■■年■月>）

日本人退行期骨粗鬆症患者⁴⁷（目標症例数 10 例）を対象に、本剤の連日投与に関する有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 単位を 1 日 1 回連日皮下投与とされた。投与期間は 6 ヶ月（26 週）とされ、投与終了後 3 ヶ月（13 週間）まで経過観察するとされた。

総投与症例 17 例全例が安全性解析対象集団とされ、合併症として関節リウマチを有する 1 例を除外した 16 例が全般改善度等の有効性解析対象集団とされた。なお、男性症例数は 2 例であった。

有効性評価項目の 1 つである腰椎（L2～4）骨密度変化率の経時的推移を表 11 に示す。

⁴⁸ 有害事象及び副作用の定義が行われておらず、安全性情報として臨床症状を中心とした副作用が収集されており、関連性が否定できない事象のみが収集されている可能性がある。

表 11 腰椎 (L2~4) 骨密度変化率の経時的推移

| 観察時期 | 20 単位/日 |
|------------|---------------------------------|
| 投与 3 カ月後 | 1.48±4.35 (n=15 ^{a)}) |
| 投与 6 カ月後 | 3.64±4.49 (n=15 ^{a)}) |
| 投与終了 3 カ月後 | 2.80±4.49 (n=15 ^{a)}) |

平均値±標準偏差%

a) 腰椎 (L2~4) のすべてに圧迫骨折を有する 1 例が除外されている

いずれの群においても観察期間中に新たな椎体骨折は発現しなかった。

安全性について、治験期間を通じて副作用⁴⁸及び因果関係が否定できない臨床検査値異常は認められなかった。

3) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : MN-10-T II-4 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

日本人退行期骨粗鬆症患者⁴⁷ (目標症例数 150 例 : 各群 50 例) を対象に、本剤の至適用量を検討することを目的として、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、本剤 50、100 又は 200 単位を週 1 回皮下投与とされた。投与期間は 48 週とされた。

総投与症例 220 例 (50 単位/週群 73 例、100 単位/週群 75 例、200 単位/週群 72 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。診断基準違反、前治療違反、3 カ月未満の中止、すべての骨評価が不採用等の 41 例を除外した 179 例 (50 単位/週群 63 例、100 単位/週群 64 例、200 単位/週群 52 例) が有効性解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団における男性症例数は 15 例 (50 単位/週群 3 例、100 単位/週群 7 例、200 単位/週群 5 例) であった。

有効性評価項目の 1 つとされた腰椎 (L2~4) 骨密度変化率の経時的推移は、表 12 のとおりであった。

表 12 腰椎 (L2~4) 骨密度変化率の経時的推移

| 観察時期 | 50 単位/週群 | 100 単位/週群 | 200 単位/週群 |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 投与 12 週後 | -0.1±2.7 (n=35 ^{a)}) | 0.1±3.0 (n=33 ^{a)}) | 1.9±5.0 (n=35 ^{a)}) |
| 投与 24 週後 | 0.6±4.1 (n=36) | 2.8±3.8 (n=29) | 5.4±6.5 (n=32) |
| 投与 48 週後 | 0.6±4.0 (n=37) | 3.6±3.9 (n=25) | 8.1±5.7 (n=31) |
| 最終評価時 | 0.8±4.1 (n=39) | 2.7±3.7 (n=38) | 7.2±5.9 (n=38) |

平均値±標準偏差%

a) 骨量検討委員会による不採用等の理由により骨密度評価例は、50 単位/週群 39 例、100 単位/週群 38 例、200 単位/週群 38 例とされている

開始時及び 48 週時に全椎体が計測できた症例について、治験期間中に新たに発生した椎体骨折数は、50 単位/週群の 2/62 例 (3.2 %) で 3 個、100 単位/週群の 4/60 例 (6.7 %) で 5 個、200 単位/週群では 0/48 例 (0 %) であった。

安全性について、副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現割合は、50 単位/週群で 19.2 % (14/73 例)、100 単位/週群で 18.7 % (14/75 例)、200 単位/週群で 41.7 % (30/72 例) であった。いずれかの群で複数例に発現した副作用は、頭痛 (50 単位/週群 2 例、100 単位/週群 3 例、200 単位/週群 4 例)、悪心 (50 単位/週群 4 例、100 単位/週群 7 例、200 単位/週群 13 例)、嘔吐 (100 単位/週群 1 例、200 単位/週群 4 例)、倦怠感 (50 単位/週群 1 例、100 単位/週群 2 例、200 単位/週群 3 例)、発熱 (100 単位/週群 1 例、200 単位/週群 3 例) であった。

死亡例は 2 例 (食道癌 (50 単位/週群)、肺炎 (100 単位/週群)) 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。死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 骨量試験 (5.3.5.1-2 : MN-10-T III-1 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人骨粗鬆症患者⁴⁹ (目標症例数 100 例 : 各群 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アルファカルシドールを対照とした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、アルファカルシドール 1 µg を 1 日 1 回朝食後に経口投与又は本剤 100 単位を週 1 回皮下投与とされた。投与期間は 48 週とされた。

総投与症例数 146 例 (アルファカルシドール群 77 例、100 単位/週群 69 例) の全例が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患及びすべての有効性評価データがない 5 例を除く 141 例 (アルファカルシドール群 75 例、100 単位/週群 66 例) が FAS (Full Analysis Set) とされた。なお、FAS における男性症例数は 5 例 (アルファカルシドール群 3 例、100 単位/週群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における開始時に対する最終評価時の腰椎 (L2~4) 骨密度変化率及び各観察時期の変化率の経時的推移は、表 13 のとおりであった。最終評価時における 100 単位/週群のアルファカルシドール群に対する腰椎骨密度変化率の群間差は 2.642 % (95 %信頼区間 [0.886, 4.398]) であり、統計学的に有意な増加を示した (2 標本 t 検定、 $p=0.0036$) 。

表 13 腰椎 (L2~4) 骨密度変化率の経時的推移

| 観察時期 | アルファカルシドール群 | 100 単位/週群 |
|----------|--------------------|--------------------|
| 投与 12 週後 | 0.491±3.401 (n=53) | 1.051±3.070 (n=41) |
| 投与 24 週後 | 0.585±4.450 (n=54) | 1.991±4.882 (n=43) |
| 投与 48 週後 | 0.740±3.819 (n=53) | 3.585±5.240 (n=41) |
| 最終評価時 | 0.570±3.803 (n=61) | 3.213±5.049 (n=47) |

平均値±標準偏差%

観察期間中に新規椎体骨折を起こした被験者は、アルファカルシドール群で 6/63 例 (9.52 %)、100 単位/週群で 2/57 例 (3.51 %) であった (Fisher の直接確率法、 $p=0.277$) 。

安全性について、有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現割合はアルファカルシドール群で 49.4 % (38/77 例)、100 単位/週群で 58.0 % (40/69 例)、副作用の発現割合はアルファカルシドール群で 22.1 % (17/77 例)、100 単位/週群で 39.1 % (27/69 例) であった。いずれかの群で 3 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、表 14 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象はアルファカルシドール群で 2 例 (消化管感染、足関節部骨折)、100 単位/週群で 5 例 (心房細動/うっ血性心不全、自律神経失調、大腿骨頸部骨折、発作性頻脈、大腸炎) に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。重篤以外で治験薬の投与中止となった有害事象は、アルファカルシドール群で 4 例、100 単位/週群で 7 例に発現し、アルファカルシドール群の 4 例と 100 単位/週群の 5 例については副作用と判断された。

⁴⁹ 主な選択基準 : DXA 法による腰椎 (L2~4) の平均骨密度が若年成人平均値 (YAM) の -2.5SD 以下の患者。性別、年齢は問わないが、女性は閉経後とする。

表 14 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象及び副作用

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | アルファカルシドール群 (n=77) | 100 単位/週群 (n=69) | アルファカルシドール群 (n=77) | 100 単位/週群 (n=69) |
| 鼻咽頭炎 | 1.3 (1) | 4.3 (3) | 1.3 (1) | 0 (0) |
| 食欲減退 | 0 (0) | 4.3 (3) | 0 (0) | 2.9 (2) |
| 浮動性めまい | 3.9 (3) | 1.4 (1) | 2.6 (2) | 1.4 (1) |
| 高血圧 | 3.9 (3) | 1.4 (1) | 1.3 (1) | 0 (0) |
| 悪心 | 2.6 (2) | 20.3 (14) | 1.3 (1) | 18.8 (13) |
| 下痢 | 1.3 (1) | 5.8 (4) | 1.3 (1) | 4.3 (3) |
| 嘔吐 | 1.3 (1) | 4.3 (3) | 1.3 (1) | 4.3 (3) |
| そう痒症 | 3.9 (3) | 0 (0) | 2.6 (2) | 0 (0) |
| 蕁麻疹 | 3.9 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 尿中血陽性 | 5.2 (4) | 5.8 (4) | 5.2 (4) | 4.3 (3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6.5 (5) | 2.9 (2) | 3.9 (3) | 0 (0) |
| 血中カルシウム増加 | 3.9 (3) | 1.4 (1) | 3.9 (3) | 1.4 (1) |

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.13.0

2) 骨質試験 (5.3.5.2-3 : MN-10-T III-2 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 単位を週 1 回皮下投与とされた。投与期間は 48 週とされた。

投与症例 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。また、前治療薬違反の 1 例を除く 9 例が有効性解析対象集団とされた。なお、6 例において骨生検が実施された。

有効性について、投与 12 週後、24 週後及び 48 週後における腰椎 (L2~4) 骨密度平均変化率は $1.813 \pm 6.556\%$ (n=8)、 $3.388 \pm 4.324\%$ (n=8) 及び $4.557 \pm 5.494\%$ (n=7) であり、開始時に比べ経時的な骨量の増加がみられた。骨生検の結果 (骨組織所見) は、表 15 のとおりであった。

表 15 骨組織所見

| 所見 | 症例 No.1 | 症例 No.2 | 症例 No.3 | 症例 No.4 | 症例 No.5 | 症例 No.7 |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 石灰化障害 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 骨代謝回転 | 高回転 | 正~高回転 | 正~高回転 | 正常回転 | 高回転 | 正~高回転 |
| 線維性骨炎 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 骨梁 | 軽度不連続性 | 軽度不連続性 | 不連続性 | 軽度不連続性 | 軽度不連続性 | 軽度不連続性 |

中和抗体について、安全性解析対象集団の 10 例のうち、治験期間中に陽性を示した症例はなかった。

安全性について、有害事象は 5/10 例に 6 件 (狭心症、上気道の炎症/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹部不快感、関節炎及び尿中血陽性) 認められ、そのうち狭心症、腹部不快感及び尿中血陽性は副作用と判断された。

3) 骨折試験 (2) (5.3.5.1-3 : MN-10-T III-4 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

骨折リスクの高い日本人原発性骨粗鬆症患者⁵⁰ (目標症例数 500 例: 各群 250 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、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。

⁵⁰ 主な選択基準: 日本骨代謝学会 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) に基づき原発性骨粗鬆症と診断され、同意取得時の年齢が 65 歳以上の男女であり、脊椎 (Th4~L4) の既存骨折が 1 個以上 5 個以内、かつ登録時骨密度が YAM の 80 %

用法・用量は、プラセボ又は本剤 200 単位を週 1 回皮下投与とされた。投与期間は 72 週とされた。なお、試験期間を通じて非盲検下で標準併用薬（カルシウム 610 mg、ビタミン D₃400 IU 及びマグネシウム 30 mg）が 1 日 1 回、夕食後に経口投与された。

総投与症例数 578 例（プラセボ群 288 例、200 単位/週群 290 例）の全例が安全性解析対象集団とされた。すべての有効性データがない 4 例、並びに不適切な同意取得及び骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患合併疑いの各 1 例を除く 572 例（プラセボ群 286 例、200 単位/週群 286 例）が FAS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は、図 1 及び表 16 のとおりであった。Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後における新規椎体骨折発生率は、プラセボ群 14.5 %、200 単位/週群 3.1 %であり、群間差の点推定値 [90 %信頼区間] は 11.4 % [7.3, 15.4] であり、200 単位/週群はプラセボ群と比べてすべての時点で有意に低く推移した (logrank 検定、 $p < 0.0001$)⁵¹。

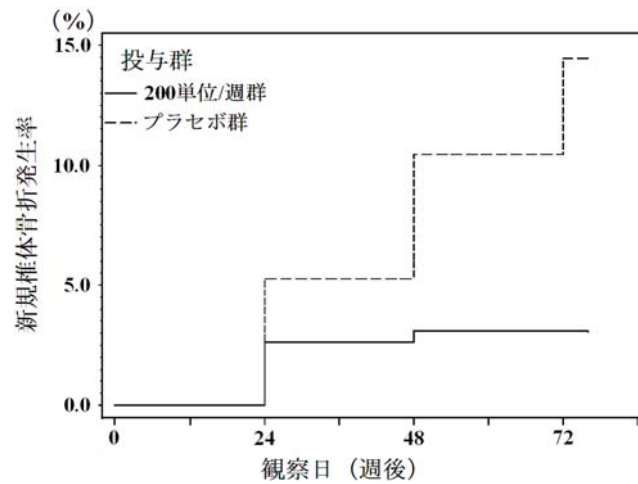


図 1 新規椎体骨折発生率 (FAS)

表 16 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率 (FAS)

| 投与群 | 評価例数 | 途中打ち切り例数 | 骨折発生例数 | 新規椎体骨折発生率 (%) | | | 72 週後の群間差 ^{a)} |
|-----------|------|----------|--------|---------------|------|------|---------------------------|
| | | | | 24 週 | 48 週 | 72 週 | |
| プラセボ群 | 281 | 31 | 37 | 5.3 | 10.4 | 14.5 | 11.4 |
| 200 単位/週群 | 261 | 58 | 7 | 2.6 | 3.1 | 3.1 | [7.3, 15.4] ^{b)} |

a) 上段：200 単位/週群とプラセボ群の差、下段：90 %信頼区間

b) $p < 0.001$ (logrank 検定)

副次評価項目とされた臨床骨折⁵²発生率は、表 17 のとおりであった。Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後における臨床骨折発生率はプラセボ群 11.4 %、200 単位/週群 6.5 %であり、群間差の点推定値 [90 %信頼区間] は 4.9 % [0.7, 9.0] であった。

未満の患者

⁵¹ 新規椎体骨折発生率の解析における有意水準は「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 日付医薬審第 742 号)により、両側 10 %と設定されている。

⁵² 被験者の訴え (臨床症状) があり、かつ治験責任 (分担) 医師が X 線フィルム上で骨折を確認した場合を「臨床骨折 (非椎体骨折及び臨床椎体骨折)」とした。

表 17 Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折発生率 (FAS)

| | 評価例数 | 途中打ち切り 例数 | 臨床骨折発生率 (%) | | | 72 週後の群間差 ^{a)} |
|-----------|------|--------------|-------------|------|------|---------------------------------|
| | | | 24 週 | 48 週 | 72 週 | |
| プラセボ群 | 286 | 87 | 5.0 | 7.7 | 11.4 | 4.9 [0.7, 9.0] ^{b)} |
| 200 単位/週群 | 286 | 127 | 4.2 | 5.1 | 6.5 | |

a) 上段：本剤群とプラセボ群の差、下段：90%信頼区間

b) p=0.0989 (logrank 検定)

また、腰椎 (L2~4) 骨密度の開始時に対する各評価時点の変化率の推移は図 2、腰椎 (L2~4) 骨密度の変化率の経時的推移は表 18、大腿骨頸部骨密度変化率の経時的推移は表 19 のとおりであった。いずれの観察時点においても本剤群はプラセボ群に比べて腰椎骨密度が増加した。

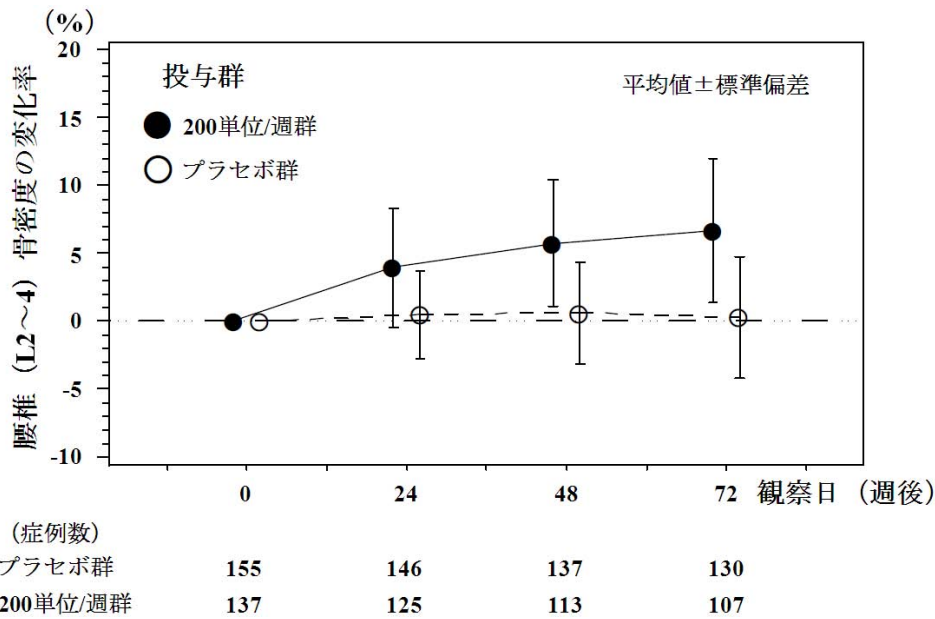


図 2 腰椎 (L2~4) 骨密度の変化率の推移 (FAS)

表 18 腰椎 (L2~4) 骨密度変化率の経時的推移 (%)

| 観察時期 | プラセボ群 | 200 単位/週群 | 群間差 [95%信頼区間] |
|----------|-----------------|-----------------|----------------|
| 投与 24 週後 | 0.5±3.2 (n=146) | 4.0±4.4 (n=125) | 3.5 [2.5, 4.4] |
| 投与 48 週後 | 0.6±3.7 (n=137) | 5.7±4.7 (n=113) | 5.1 [4.1, 6.1] |
| 投与 72 週後 | 0.3±4.5 (n=130) | 6.7±5.3 (n=107) | 6.4 [5.2, 7.7] |
| 最終評価時 | 0.3±4.3 (n=155) | 6.1±5.2 (n=137) | 5.9 [4.8, 7.0] |

平均値±標準偏差%

表 19 大腿骨頸部骨密度変化率の経時的推移 (%)

| 観察時期 | プラセボ群 | 200 単位/週群 | 群間差 [95%信頼区間] |
|----------|------------------|-----------------|----------------|
| 投与 24 週後 | -0.5±5.1 (n=167) | 1.7±5.3 (n=144) | 2.1 [1.0, 3.3] |
| 投与 48 週後 | 0.0±5.0 (n=154) | 1.7±6.4 (n=126) | 1.7 [0.4, 3.1] |
| 投与 72 週後 | -0.6±5.8 (n=145) | 1.8±5.5 (n=119) | 2.5 [1.1, 3.9] |
| 最終評価時 | -0.6±5.8 (n=178) | 1.7±6.0 (n=162) | 2.3 [1.0, 3.6] |

平均値±標準偏差%

開始時に対する各評価点における骨代謝マーカー変化率の経時的推移は、表 20 のとおりであった。

表 20 骨代謝マーカー変化率の経時的推移

| 投与群 | 測定時期 | 血清 OC | 血清 PINP | 血清 NTX | 尿中 Dpyr |
|-----------|---------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------------------|
| プラセボ群 | 4 週後 (n=285) | 2.8±28.1 (1.7) | -4.8±21.8 (-8.4) | 1.0±27.0 (-3.2) | 5.5±36.7 (0.0) |
| | 12 週後 (n=280) | -0.8±30.2 (-6.1) | -10.1±26.1 (-14.6) | 0.0±28.5 (-3.5) | 3.0±37.3 (-2.1) ^{a)} |
| | 24 週後 (n=270) | 4.3±36.4 (-4.8) | -8.1±35.7 (-14.9) | 6.5±33.8 (2.3) | -3.2±39.7 (-9.7) |
| | 48 週後 (n=255) | 3.5±35.6 (-2.1) | -7.1±39.7 (-13.0) | 27.6±40.8 (22.5) | 0.5±38.9 (-7.3) |
| | 72 週後 (n=243) | 1.8±44.2 (-6.0) | -6.3±35.3 (-12.3) | 33.8±41.3 (28.2) | -1.3±40.3 (-8.6) |
| 200 単位/週群 | 4 週後 (n=278) | 24.6±33.6 (18.8) | 15.1±24.8 (13.0) | -1.8±25.8 (-5.0) | -3.8±29.4 (-6.1) ^{a)} |
| | 12 週後 (n=256) | 19.5±38.2 (11.9) | -3.6±29.2 (-7.4) | -2.6±26.5 (-7.4) | -6.6±33.9 (-11.7) |
| | 24 週後 (n=235) | 15.6±34.1 (13.3) | -12.3±33.3 (-20.0) | 0.7±28.3 (-1.1) | -11.7±36.5 (-17.2) |
| | 48 週後 (n=213) | 8.7±32.8 (2.5) | -18.1±38.9 (-27.7) | 17.4±38.1 (12.7) | -13.4±34.7 (-20.6) |
| | 72 週後 (n=200) | 2.0±31.8 (-0.8) | -21.2±39.3 (-32.4) | 20.6±36.0 (17.5) | -19.0±32.6 (-23.3) |

平均値±標準偏差% (中央値%)

a) n=279

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合はプラセボ群で 92.4 % (266/288 例)、200 単位/週群で 93.4 % (271/290 例)、副作用の発現割合はプラセボ群で 18.1 % (52/288 例)、200 単位/週群で 43.8 % (127/290 例) であった。いずれかの群で 3 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、表 21 のとおりであった。

本治験中に死亡例がプラセボ群で 4 例（小脳出血、胃癌、うっ血性心不全/大動脈弁閉鎖不全症、急性心筋梗塞）、200 単位/週群で 3 例（心不全 2 例、胆嚢癌）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（死亡を含む）はプラセボ群の 44/288 例（15.3 %）に 53 件、200 単位/週群の 34/290 例（11.7 %）に 39 件認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、白内障手術（プラセボ群 3 例、200 単位/週群 3 例）であった。その他の重篤な有害事象は各群 2 例又は 1 例で発現したのみであり、発現に一定の傾向はみられなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、200 単位/週群の発疹（1 例）と消化不良/意識消失（1 例）の 2 例のみであった。いずれも適切な処置により回復しており、転帰が問題となるものではなかった。他の重要な有害事象（重篤以外の治験薬の投与中止に至った有害事象）はプラセボ群の 7/288 例（2.4 %）に 12 件、200 単位/週群の 41/290 例（14.1 %）に 64 件認められた。このうち他の重要な副作用はプラセボ群の 4/288 例（1.4 %）に 9 件、200 単位/週群の 36/290 例（12.4 %）に 59 件認められた。200 単位/週群で多く認められた他の重要な有害事象は、悪心（16 例）、倦怠感（7 例）、嘔吐（6 例）、頭痛（4 例）、異常感（4 例）であり、これらはすべて副作用と判断された。一方、プラセボ群に認められた他の重要な有害事象は、いずれの有害事象でも 1 例又は 2 例の発現であり、一定の傾向はみられなかった。

抗体の陽性例は、抗体価評価が可能であった症例（各群 274 例）のうちプラセボ群の 7 例及び 200 単位/週群の 3 例であった。なお、それらの抗体陽性例で中和抗体価を測定したところ、すべて陰性であった。

表 21 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象及び副作用

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (n=288) | 200 単位/週群 (n=290) | プラセボ群 (n=288) | 200 単位/週群 (n=290) |
| 鼻咽頭炎 | 38.5 (111) | 35.2 (102) | 0 (0) | 0 (0) |
| 悪心 | 4.5 (13) | 20.3 (59) | 1.0 (3) | 18.6 (54) |
| 挫傷 | 16.7 (48) | 14.8 (43) | 0 (0) | 0 (0) |
| 頭痛 | 7.6 (22) | 13.4 (39) | 1.0 (3) | 7.6 (22) |
| 嘔吐 | 5.6 (16) | 11.4 (33) | 1.7 (5) | 8.6 (25) |
| 湿疹 | 10.4 (30) | 8.6 (25) | 1.0 (3) | 0.7 (2) |
| 腹部不快感 | 3.1 (9) | 7.6 (22) | 0.7 (2) | 4.1 (12) |
| 倦怠感 | 3.5 (10) | 7.2 (21) | 1.4 (4) | 6.2 (18) |
| 便秘 | 10.1 (29) | 7.2 (21) | 1.0 (3) | 0.7 (2) |
| 接触性皮膚炎 | 6.9 (20) | 6.6 (19) | 0 (0) | 0 (0) |
| 上気道の炎症 | 6.6 (19) | 6.2 (18) | 0 (0) | 0 (0) |
| 下痢 | 5.6 (16) | 5.9 (17) | 0.7 (2) | 1.0 (3) |
| 背部痛 | 6.3 (18) | 5.9 (17) | 0 (0) | 0.3 (1) |
| 胃炎 | 3.1 (9) | 5.5 (16) | 0 (0) | 0.7 (2) |
| 浮動性めまい | 6.9 (20) | 5.5 (16) | 1.4 (4) | 2.8 (8) |
| 変形性関節症 | 7.3 (21) | 5.2 (15) | 0 (0) | 0 (0) |
| 異常感 | 0.3 (1) | 4.8 (14) | 0 (0) | 3.4 (10) |
| 関節痛 | 7.3 (21) | 4.8 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| 高血圧 | 5.2 (15) | 4.8 (14) | 0 (0) | 0.7 (2) |
| 不眠症 | 3.5 (10) | 4.8 (14) | 0 (0) | 0.7 (2) |
| 筋痙攣 | 6.6 (19) | 4.5 (13) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2.4 (7) | 4.5 (13) | 0 (0) | 1.0 (3) |
| 関節捻挫 | 4.2 (12) | 4.1 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| 筋骨格硬直 | 2.4 (7) | 4.1 (12) | 0 (0) | 0.7 (2) |
| 食欲減退 | 3.1 (9) | 4.1 (12) | 1.0 (3) | 2.4 (7) |
| 創傷 | 2.8 (8) | 4.1 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| 変形性脊椎症 | 5.6 (16) | 4.1 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| 回転性めまい | 3.5 (10) | 3.8 (11) | 0.3 (1) | 1.4 (4) |
| 関節周囲炎 | 4.9 (14) | 3.8 (11) | 0 (0) | 0 (0) |
| 咽頭炎 | 1.7 (5) | 3.4 (10) | 0 (0) | 0 (0) |
| 発熱 | 1.4 (4) | 3.4 (10) | 0 (0) | 2.4 (7) |
| 気管支炎 | 1.7 (5) | 3.1 (9) | 0 (0) | 0 (0) |
| 筋骨格痛 | 2.8 (8) | 3.1 (9) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中窒素増加 | 0.7 (2) | 3.1 (9) | 0 (0) | 1.4 (4) |
| 擦過傷 | 2.4 (7) | 3.1 (9) | 0 (0) | 0 (0) |
| 季節性アレルギー | 3.1 (9) | 2.8 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 口内炎 | 6.3 (18) | 2.8 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| そう痒症 | 4.2 (12) | 2.4 (7) | 0.7 (2) | 0 (0) |
| 咳嗽 | 3.1 (9) | 2.1 (6) | 0 (0) | 0.3 (1) |
| 節足動物刺傷 | 5.6 (16) | 2.1 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| 腱鞘炎 | 3.1 (9) | 1.7 (5) | 0 (0) | 0 (0) |
| 膀胱炎 | 3.5 (10) | 1.4 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| 齲蝕 | 4.5 (13) | 1.0 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| 四肢痛 | 5.9 (17) | 1.0 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| 白内障 | 3.1 (9) | 0.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.13.0

<審査の概略>

(1) 本剤の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。骨吸収抑制剤(ビスホスホネート系薬剤及びSERM)は、破骨細胞の機能を阻害して骨吸収を抑制することによって、骨量を増加させて骨折の発生を予防する。SERMの骨量増加効果はビスホスホネート系薬剤に比べてやや弱いものの、海外の大規模臨床試験においてプラセボ群に対する椎体骨折予防効果が検証されている。ビ

ビスホスホネート系薬剤は骨量増加効果が強力であり、国内及び海外の臨床試験においてプラセボ群に対する骨折予防効果が検証されている。これらの薬剤のプラセボに対する骨折予防効果は、海外での臨床試験のメタアナリシスの結果（Cranney A, *et al.*, *Endocrine Reviews* 23: 570-578, 2002.）では40～50%と報告されており、その効果は十分とは言えない。そのため、現在、骨粗鬆症治療の中心となっている骨吸収抑制剤とは異なる作用機序を有する薬剤又はより強力な骨折予防効果を有する薬剤が必要とされていると考える。本剤については、当初、すべての骨粗鬆症患者を対象とした治療薬をコンセプトに開発を進めてきたが、骨折試験（1）と並行して進めていたラットがん原性試験により骨肉腫の発生が疑われたため、2011年11月に骨折試験（1）の中止を決定した。中止後における検討の結果、臨床における投与期間を制限すべきであること、リスク/ベネフィットの観点から投与対象患者を骨折リスクの高い患者に制限すべきであること、投与期間を制限して投与することから投与期間内に最大の有効性を期待できることが望ましいこと、骨折予防効果が検証されたビスホスホネート系薬剤が上市されて骨粗鬆症の治療環境が変化したこと等を勘案し、本剤の開発コンセプトを「骨折リスクの高い骨粗鬆症患者に対する治療薬」に変更して、その後の開発を進めた。

機構は、類薬であるテリパラチド（遺伝子組換え）製剤（国内の販売名：フォルテオ皮下注キット 600 µg）が「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ことを踏まえ、臨床的位置付けの違いについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。両薬剤の投与対象患者は同様であるものの、投与方法が異なることから、患者の利便性に違いがあると考え。類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤は在宅自己注射による連日投与であるため通院負担は少ないものの、注射針交換や消毒等の感染予防を含めた投与方法の遵守や冷蔵庫での適切な薬剤保管といった自己管理の負担があると考えられる。一方、本剤は自己注射ではなく通院による週1回投与であるため、薬剤に関する自己管理の負担は生じないが、通院に対する負担が考えられる。以上を勘案して、患者の状態に応じて両薬剤が適宜選択され使用されるものとする。

機構は、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」の定義について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。WHOのメタアナリシスでは低骨密度、既存骨折、喫煙、アルコール多飲、両親の大腿骨骨折の既往、高齢、関節リウマチ、ステロイド剤の使用が骨折の危険因子として確認されており（Kanis JA, *et al.*, *Osteoporos Int* 16: 581-589, 2005.）、国内では低骨密度、既存骨折及び高齢についてエビデンスがある（Fujiwara S, *et al.*, *J Bone Miner Res* 18:1547-53, 2003.）。本剤の骨折試験（2）では、対象を「骨折の危険性が高い原発性骨粗鬆症患者」とし、既存骨折、低骨密度、高齢をすべて合わせ持つ原発性骨粗鬆症患者を選択基準とした。すなわち、脊椎骨折を1～5個有しており、かつ骨密度がYAMの80%未満である65歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象とした。現在、国内外で「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」の定義は確立していないものの、国内では「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版」において、骨密度、年齢等を総合的に考慮することで骨折リスクの高い患者を効果的に判別できると記載されている。また、海外の診療ガイドでも、患者の骨折危険性を評価するには、骨折の危険因子の有無と患者の状態を考慮するよう記載されている（Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 2010.）。以上の考えに基づき、本剤の「効能・効果に関連する使用上の注意」

では、代表的な骨折の危険因子として既存骨折を例示した上で、骨折の危険性が高いと医師が判断した骨粗鬆症患者を投与対象とするよう記載している。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績により、本剤の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考える（「(3) 安全性について」の項を参照）ことから、本剤は骨粗鬆症治療の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。本剤と類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤では、投与方法に違いがあることから、患者の利便性、通院や注射による負担の観点等から両薬剤が使い分けられるものと考え。一方、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」を投与対象としていることは同じであることから、基本的には両薬剤の臨床的位置付けは同様であり、また、本剤についても開発の過程においてラットで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、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に、治療薬として選択する場合は患者に対するリスク/ベネフィットの観点から選択することの適切性を十分検討する必要がある、かつ使用に際しては適切な注意喚起が必要と考える。

なお、本剤には投与期間の上限を設定する（「(5) 用法・用量について 3) 投与期間の上限」の項を参照）予定であるが、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤でも投与期間の上限が設定されている。1 人の患者が両薬剤を使用した臨床試験成績が国内外に存在しないこと、非臨床試験を含む他の試験成績においてもこの場合における投与期間の上限及び安全性等を裏付けるものがないことから、この点についても適切な注意喚起が必要と考える。

以上の注意喚起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) 有効性について

1) 骨折試験 (2) における有意水準の妥当性

申請者は、検証試験である骨折試験 (2) において、仮説検定の有意水準を両側 10% としたことの妥当性について、以下のように説明している。「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 日付医薬審第 742 号）において、非臨床試験により治験薬の作用機序が明らかにされており、さらに骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないことが少なくとも 2 種類以上の動物で確認されている場合、被験者数の観点から試験の実施可能性を考慮して骨折に関するデータの仮説検定を行う際の有意水準を緩めることは可能である旨が記載されている。

本剤（本薬）は、骨折試験 (2) の計画時点（20 年 月）で既に、非臨床試験により骨形成促進作用の機序や、骨粗鬆症患者、サル、イヌ、ラットで骨構造及び骨質への有害作用がないことが確認されていた（「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>及び (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項を参照）。一方、ラットがん原性試験で骨肉腫が認められたものの、その試験条件は臨床試験に比べ高用量を長期間にわたり曝露するものであった。また、ラットでの無発がん量と骨折試験 (2) での投与量（200 単位）を比較すると安全域も確保されていることから、骨折試験 (2) では骨肉腫は発生しないと考えた。さらに、ラットにおいて骨肉腫が発生する条件下でも、骨肉腫以外の骨構造及び骨質の有害作用は認められなかったことから、骨折試験 (2) では骨構造及び骨質への有害作用も発現しないと考えた。以上のように、骨折に関するデータの仮

説検定を行う際の有意水準を緩めることについて、本剤は前述のガイドラインの条件を満たしていると考え、骨折試験（2）における骨折に関するデータの仮説検定を行う際の有意水準を両側 10%とした。

機構は、回答を了承した。

2) 骨折試験（2）における早期中止例が有効性評価に及ぼす影響

機構は、骨折試験（2）における早期中止例がプラセボ群で 46/288 例（16.0%）、200 単位/週群で 90/290 例（31.0%）と 200 単位/週群で高値であったこと、及びプラセボ群の 5 例と 200 単位/週群の 25 例が早期中止によって投与後の椎体の X 線写真が撮影されておらず、FAS を有効性の評価対象としたにも関わらず主要評価項目である「新規椎体骨折発生までの期間」の解析から除外されていることから、当該試験の有効性評価においてバイアスの影響により 200 単位/週群の有効性が過大評価されていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨折試験（2）では、投与開始時から 12 週間以内に投与を中止した早期中止例では、投与期間が短く骨折に対する有効性評価が困難であり、被験者の医療被曝量を増加させることを避ける意味からも、中止時における X 線写真撮影を必須としなかった。これらの早期中止例を精査したところ、病態悪化に伴う投与中止が疑われたのはプラセボ群の 1 例のみであった。したがって、投与後の X 線写真がないために、中止時までには発現していた新規椎体骨折を見落としした可能性は低いと考える。また、これらの早期中止例と FAS について骨折危険因子に関連した患者背景を比べても特に早期中止例で潜在的な骨折発生例が偏って含まれていた可能性は低いと考えられた。なお、新規椎体骨折が発生するまでの時間について、中止や終了までの時間も考慮した人・時間法に基づく追加解析を実施した結果（表 22）、200 単位/週群とプラセボ群の発生率の比 [90%信頼区間] は、0.212 [0.125, 0.355] であり、200 単位/週群で低く、早期中止例を含めた評価を行った場合でも新規椎体骨折に対する本剤の有効性は認められていると考える。

表 22 人・時間法に基づく新規椎体骨折の発生率（追加解析）

| 解析対象 | 評価例数 | 骨折発生例数 ^{a)} | 総観察期間 ^{b)} (人・週) | 骨折発生率 | 発生率の比 | 発生率の比の 90%信頼区間 |
|-----------------|------|----------------------|------------------------------|---------|-------|-------------------|
| FAS（早期中止例を含む） | | | | | | |
| プラセボ群 | 286 | 74 | 17871 | 0.00414 | 0.212 | [0.125, 0.355] |
| 200 単位/週群 | 286 | 14 | 15946 | 0.00088 | | |
| FAS（早期中止例を含まない） | | | | | | |
| プラセボ群 | 281 | 74 | 17819 | 0.00415 | 0.213 | [0.125, 0.358] |
| 200 単位/週群 | 261 | 14 | 15848 | 0.00088 | | |

- a) 新規椎体骨折（イベント）は、各被験者の最初の新規椎体骨折のみ「イベント」として取り扱った。また、投与後の胸椎・腰椎 X 線がない評価不能例では「イベントなし」として取り扱った。
- b) 各被験者の観察期間は、投与後の胸椎・腰椎 X 線写真がある症例ではその撮影日とし、投与後の胸椎・腰椎 X 線がない早期中止による評価不能例では治験薬の最終投与日とした。

以上より、200 単位/週群で早期中止例が多かったことが、本剤の有効性の過大評価に繋がっている可能性は低いと考える。

なお、骨折試験（2）の中止例（すべての中止例のうち、治験薬投与前後の胸椎・腰椎 X 線写真が評価可能な症例）における新規椎体骨折発生率は、プラセボ群で 17.9%（7/39 例）、本剤 200 単位/週群で 4.9%（3/61 例）であり、本剤 200 単位/週群の中止例でも骨折予防が認

められ、中止例と完了例（プラセボ群 242 例、200 単位/週群 200 例）で患者背景にも大きな違いはなく、中止例に潜在的な骨折発生例が偏って含まれた可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤 200 単位/週投与による中止例が多いものの、本剤の投与対象が「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」であり、早期から強力な治療が必要な患者であること、また中止例の患者背景に一定の傾向が認められていないこと、中止や終了までの時間を考慮した人・時間法による追加解析結果からも骨折予防効果が確認されていること、中止例においてもプラセボ群と比較して本剤の骨折予防効果が示唆されていることを勘案すると、中止例が本剤 200 単位/週の有効性評価に及ぼす影響を完全には否定できないものの、骨折試験（2）から本剤の骨折予防効果を評価することは可能と考える。

3) 骨折予防効果

① 新規椎体骨折予防効果

機構は、骨折試験（2）において、主要評価項目とされた Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率はプラセボ群 14.5 %、200 単位/週群 3.1 %、群間差の点推定値 [90 %信頼区間] は 11.4 % [7.3, 15.4] であり、200 単位/週群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本剤の新規椎体骨折予防効果は示されていると考える。

② 非椎体骨折予防効果

骨折試験（2）において、申請者は臨床骨折を副次評価項目として解析を行っているが、臨床骨折のうち大きな外力の有無に関わらず、椎体以外の部位に生じた骨折を非椎体骨折と定義し、非椎体骨折の解析も実施している。その結果、Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後における非椎体骨折発生率はプラセボ群 5.7 %（15 例）、200 単位/週群 5.3 %（13 例）、群間差の点推定値 [90 %信頼区間] は 0.4 % [-3.0, 3.7] であり、同程度の結果であったことを確認した。

4) 骨密度増加効果

機構は、骨折試験（2）において、最終評価時における腰椎（L2～4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.3±4.3 %、200 単位/週群 6.1±5.2 %、群間差の点推定値 [95 %信頼区間] は 5.9 % [4.8, 7.0] であり、また、大腿骨頸部骨密度変化率はプラセボ群 -0.6±5.8 %、200 単位/週群 1.7±6.0 %、群間差の点推定値 [95 %信頼区間] は 2.3 % [1.0, 3.6] であり、本剤の骨密度増加効果は示されていると考える。

5) 男性患者における骨折予防効果

機構は、以下のように考える。骨折試験（2）の男性患者（プラセボ群で 10 例、200 単位/週群で 13 例）における最終評価時の腰椎（L2～4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 1.4±4.2%（n=4）、200 単位/週群で 6.6±5.4%（n=7）、Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率は、200 単位/週群の 8.3 %（1 例）に対してプラセボ群では 22.2 %（2 例）であった。一方、女性患者（プラセボ群で 271 例、200 単位/週群で 248 例）における最終評価時の腰椎（L2～4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群

で $0.2 \pm 4.3\%$ (n=151)、200 単位/週群で $6.1 \pm 5.2\%$ (n=130)、Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率は、200 単位/週群の 2.8% (6 例) に対してプラセボ群では 14.1 % (35 例) であった。男性患者における検討例数が少ないことから、本剤の男性患者における骨折予防効果について結論付けることは困難であり、製造販売後調査において引き続き男性患者における有効性に関して情報収集する必要はあるものの、男性患者に対する投与を否定するほど有効性を強く疑う結果ではないと考える。

6) 骨折試験 (2) の追跡調査について

機構は、骨折試験 (2) の終了後、2 年間の予定で実施されている骨密度及び骨折発生状況に関する追跡調査について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点において、骨折試験 (2) の有効性追跡調査対象の約 75 %にあたる 347 例 (プラセボ群 185 例、200 単位/週群 162 例) の追跡 52 週後のデータが集積している。追跡調査中に骨粗鬆症に対する後続治療を受けた患者の割合はプラセボ群で 73.0 %、200 単位/週群で 80.2 %と両群間に大きな違いはなかった。追跡調査中に使用された骨粗鬆症治療薬と使用患者数 (使用割合) は、併用も含めてプラセボ群及び 200 単位/週群の順に、ビスホスホネート系薬剤が 62 例 (45.9 %) 及び 53 例 (40.8 %)、活性型ビタミン D₃ が 71 例 (52.6 %) 及び 63 例 (48.5 %)、SERM が 23 例 (17.0 %) 及び 12 例 (9.2 %)、その他が 17 例 (12.6 %) 及び 26 例 (20.0 %) であった。追跡期間には様々な骨粗鬆症治療薬が使用されているが、全体として追跡調査中の骨粗鬆症治療薬の分布に両群間で著しい差異は認められなかった。

椎体骨折の解析は、骨折試験 (2) の開始時及び最終時、追跡 52 週後の 3 時点の骨評価が揃ったプラセボ群 185 例、200 単位/週群 162 例を対象とした。追跡開始から 52 週後までの新規椎体骨折発生率は、プラセボ群で 15.1 % (28/185 例)、200 単位/週群で 2.5 % (4/162 例) であった。なお、200 単位/週群の 4 例はすべて後続治療が行われており、プラセボ群は後続治療ありが 21 例、後続治療なしが 7 例であった。また、200 単位/週群のプラセボ群に対する骨折発生率の相対リスク減少率は 83.7 % であった。以上のように、本剤 200 単位/週の投与終了から 52 週後でも、任意の治療下における本剤群の新規椎体骨折発生率はプラセボ群より低く、本剤の新規椎体骨折の予防効果は持続すると考えられた。

腰椎 (L2~4) 骨密度の解析は、骨折試験 (2) の開始時及び最終時、追跡 52 週後の 3 時点の骨密度評価が揃ったプラセボ群 85 例、200 単位/週群 72 例を対象とした。200 単位/週群の腰椎 (L2~4) 骨密度の平均変化率は、骨折試験 (2) の最終時には後続治療ありが 7.2 %、後続治療なしが 7.3 % であったのに対し、追跡 52 週後には後続治療ありの場合に 6.5 %、後続治療なしの場合に 1.5 % であった。骨折試験 (2) で試験開始時から増加した腰椎 (L2~4) 骨密度は、追跡中に無治療であった場合には維持されなかったものの、後続治療に切り替えた場合には投与終了から 52 週間にわたってほぼ維持された。プラセボ群の腰椎 (L2~4) 骨密度の平均変化率は、試験最終時には 0.3 %、追跡 52 週後には 1.6 % であり、骨折試験 (2) の実施中にはほとんど変化しなかったが、追跡中はわずかに増加した。以上のように、骨折試験 (2) 終了後の追跡調査結果より、本剤群は、後続治療の有無に関わらずプラセボ群に比べて追跡 52 週後の新規椎体骨折の発生リスクを低下させたものの、本剤投与により増加した骨密度を維持するためには後続治療が必要と考えられた。このことから、本剤の有効性

を持続させるためには、本剤投与終了後には骨折予防効果に対するエビデンスを有する他の骨粗鬆症治療薬への切り替えが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。1)～4)を踏まえると、本剤の有効性は示されていると考える。なお、6)に示されたように、現時点における骨折試験(2)の追跡調査結果(追跡52週後のデータ)から、本剤投与終了後、任意の薬剤による後続治療により、少なくとも52週間は本剤の治療効果が持続する傾向が認められるものの、本剤投与終了後の後続治療の適切性については、類薬のテリパラチド(遺伝子組換え)も含めて、今後臨床データを集積していく必要があると考える。また、男性患者における有効性については、強く疑う結果ではないと考えることから男性患者への投与を否定するものではないが、検討症例数が少ないことから、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とともに、製造販売後調査において男性患者における有効性及び安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

申請者は、骨折試験(2)の早期中止例における安全性について、以下のように説明している。当該試験における中止例はプラセボ群で46/288例(16.0%)、200単位/週群で90/290例(31.0%)であり、それらのうち多く認められた中止理由は「有害事象の発現」(プラセボ群22例、200単位/週群52例)及び「被験者の申出」(プラセボ群14例、200単位/週群50例)であった。複数の中止理由を有する被験者がいたため「被験者の申出」による中止例の内訳を精査したところ、「被験者の申出」と「有害事象の発現」が重複している被験者が多かった(プラセボ群3例、200単位/週群27例)。したがって、200単位/週群で中止例が多かった原因について、有害事象との関連性が考えられた。

機構は、本剤投与に起因する中止例が多いことから、骨折試験(2)の結果に関する信頼性について説明を求めるとともに、200単位/週群で中止が多かった理由として有害事象との関連性が挙げられていることから、本剤投与に対するリスク/ベネフィット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。骨折試験(2)における中止率はプラセボ群で16.0%(46/288例)、200単位/週群で31.0%(90/290例)であったが、後期第II相試験における200単位/週群では33.3%(24/72例)と骨折試験(2)と同程度であった。また、投与対象が「骨粗鬆症患者」であるミノドロロン酸水和物の本邦で実施されたプラセボ対照骨折試験(約2年間投与)における中止率はプラセボ群23.5%(81/345例)、ミノドロロン酸水和物群23.7%(85/359例)であったことから、本邦でプラセボを対照とした骨折試験を実施した場合の中止率は、2年間の投与で20%を超えるものと考えられる。また、本剤の投与対象である「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」は、骨折が発生しやすいだけでなく、骨折によるADL、QOLの低下、さらには生命予後の悪化が危惧される患者であり、リスクが許容される範囲で可能な限り強力な骨折予防効果が求められる。本剤200単位/週群の中止率は決して低いものではないが、本剤の臨床的位置付けを考慮すると十分起り得る試験結果であると考えられる。

機構は、骨折試験(2)において本剤の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現状況に一定の傾向がみられていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。中止の原因として有害事象の発現が関与していると考えられるものについて検討した結果、200 単位/週群では悪心 19 例 (6.6%)、嘔吐 8 例 (2.8%)、倦怠感 8 例 (2.8%)、異常感 5 例 (1.7%) が比較的多く認められた。これらの事象は、治験薬との因果関係が否定されないものがほとんどであり、試験全体で比較的良好にみられる有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた事象の発現内容と同様の傾向だった。休薬を要した有害事象の発現傾向についても、試験全体で比較的良好にみられる有害事象の発現内容と同様の傾向であった。以上のように、本剤投与中止の原因となるような有害事象及び休薬を要した有害事象の発現は、試験全体で比較的良好にみられる有害事象と同様の発現傾向であり、その他に特徴的な傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。200 単位/週群で中止例が多かった原因について、有害事象との関連性が考えられたと申請者が説明していることから、本剤投与後には副作用の発現に留意し、患者の状態によっては休薬や投与中止を考慮する必要があると考える。一方、投与中止又は休薬の原因となった有害事象は、試験全体で比較的良好にみられる有害事象と同様の発現傾向であったことから、適切な注意喚起及び製造販売後調査における情報収集を前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えるが、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

申請者は、以下のように説明している。骨粗鬆症患者に本剤 100 単位を週 1 回 48 週間皮下投与し、6 例に腸骨骨生検を実施したところ (骨質試験)、本剤の投与により骨組織に異常をきたした被験者はなかった。また、骨代謝回転や骨梁についても、骨粗鬆症に認められる所見以外はみられなかった。骨折試験 (2) において、良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) に該当する有害事象は、プラセボ群では 288 例中の 13 例 (4.5%)、200 単位/週群では 290 例中の 6 例 (2.1%) に認められた。これらの事象は、投与前より罹患が疑われていたが治験中に確定診断されたものや、治験中の検査で発見されたものの疾患のステージ等より考え合わせ本治験前より罹患していた可能性が高いと思われる等の理由により、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤が投与された骨粗鬆症患者に治験薬投与終了後 5 年目まで骨肉腫発生の有無を別途、追跡調査した結果、第 II 相試験⁵³の 261 例 (調査期間平均 7.428 年)、第 III 相試験⁵⁴の 378 例 (調査期間平均 5.090 年) で骨肉腫が発生した被験者はなかった。また、現在追跡中の骨折試験 (2) 及び患者 PK 試験の被験者についても、2010 年 10 月までに骨肉腫発生例はない。以上のことより、ラットがん原性試験でみられた骨肉腫は、投与量や投与期間が増加するとともに発生リスクが増大するものの、本剤の推奨用法・用量 (200 単位を週 1 回皮下投与) では、安全域が確保されていると考えた。しかしながら、ヒトにおける骨肉腫の発生リスクを完全に否定することはできないことから、骨肉腫の発生リスクが高い疾患 (骨パジェット病、原発性の悪性骨腫瘍等) の患者、過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者、及び骨端線が閉じていない患者においては本剤の投与を避けるべきと判断し禁忌とした。また、臨床試験で得られるデータには限界があることから、製造販売後においても骨肉腫に関する情報を適切に評価していく必要があると考えた。

⁵³ 前期 II 相周期試験 (参考資料)、前期 II 相週 1 試験、前期 II 相連日試験、後期第 II 相試験

⁵⁴ 骨量試験、骨質試験、骨折試験 (1) (参考資料)

機構は、製造販売後の骨肉腫に関する情報収集について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨折試験（2）終了後、引き続き実施されている追跡調査（投与終了後5年間の骨肉腫の確認）の結果を定期的に集約する。また、本剤の処方医に対して骨原性腫瘍の発生リスクについて十分説明し、本剤投与患者における骨肉腫等の骨原性腫瘍の発生を確認した際の自発報告を依頼し、詳細な情報を収集する。さらに、使用成績調査を実施し、使用実態下における副作用発生状況、骨肉腫等の骨原性腫瘍の発生例について情報収集するとともに、本剤を含むテリパラチド製剤の国内外における骨肉腫等の骨原性腫瘍の発生リスクに関する情報を公表文献等により収集する。これらにより収集した情報について、定期的に社内で検討を行うとともに、専門医等による検討委員会を組織し、骨肉腫等の骨原性腫瘍の発生リスクに関する新たな情報が収集された場合には、本剤投与との関連性等に関する医学的評価を行い、今後の安全対策について検討する。

機構は、以下のように考える。現時点でヒトにおける投与経験からは、本剤投与と骨肉腫発生との関連性を強く疑う状況ではないと考えるが、類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に、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、患者に対するリスク/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、骨肉腫の自然発生率が極めて低いと考えられることを踏まえると、製造販売後に本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することには限界があることは理解できるが、関連学会等との連携を含め、実施可能性も考慮して引き続き検討するよう求めているところである。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。

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。本剤投与後の補正血清カルシウム値の日内変動は、健康高齢女性における検討（マーカー試験）から、本剤投与後から上昇して投与4から6時間後に最大値となり（投与前値に比べ平均約4～5%の増加）、その後低下し、24時間後には投与前値のレベルとなった。この推移は本剤の単回投与のみならず、200単位週1回反復投与（患者PK試験）でも同様で、4週、12週及び24週と本剤を繰り返し投与しても24時間後には本剤投与開始前のレベルとなり、本剤の反復投与に伴って補正血清カルシウム値が上昇する傾向は認められなかった。本剤の安全性を評価した試験において、本剤投与例で補正血清カルシウム値が12.1 mg/dL以上となった被験者は認められなかった。10.6 mg/dL以上となった被験者は、単回投与も含めると50単位群1.4%（1/71例）、100単位群1.8%（3/165例）、200単位群2.5%（11/437例）であった。一方、臨床推奨用量の1/10の用量（20単位）ではあるが、20単位の連日投与群（前期II相連日試験）では10.6 mg/dL以上となった被験者は23.5%（4/17例）と多く、平均値及び中央値も徐々に上昇した。以上より、20単位連日投与では補正血清カルシウム値が上昇した被験者が散見されたものの、本剤の臨床推奨用法・用量である200単位週1回投与では、持続的に補正血清カルシウム値を上昇させる可能性は低いと考えた。ただし、本剤投与前より高カルシウム血症の患者では、本剤の投与により高カルシウム血症を悪化させるおそれがあるため本剤の投与は禁忌とすべきと考えた。

機構は、本剤と活性型ビタミンD₃との併用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与後に一過性の血清カルシウム値の上昇がみられること、本剤の主な副作用である悪心、嘔吐等の消化器症状の発現に血清カルシウム値の上昇が関与している可能性が考えられること、本剤と活性型ビタミン D₃ 製剤の併用経験がないこと、並びに既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤において併用の注意喚起がなされていることを踏まえ、既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、活性型ビタミン D₃ 製剤との併用について注意喚起を行うことは妥当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

申請者は、以下のように説明している。本薬は内因性の PTH と同様に PTH1 型受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを介して細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。上昇した cAMP は L 型カルシウムチャンネル活性を抑制し、細胞内カルシウム濃度を低下させることにより、又は cAMP 依存タンパク質キナーゼ（以下、「PKA」）を活性化させ、活性化した PKA がミオシン軽鎖キナーゼを不活性化させること等により、血管や消化管等の平滑筋を弛緩させると考えられている（Mok LLS *et al.*, *Endocr Rev* 1989; 10: 420-436.）。また、本薬は腎臓の遠位尿細管からのカルシウム再吸収促進作用等により血清カルシウム濃度を一過性に上昇させる。さらに、高カルシウム血症患者の症状として、悪心、嘔吐、食欲不振等が知られている（松本俊夫他 カルシウム・リンの代謝 In: 上田英雄, 武内重五郎（編）内科学 第3版, 朝倉書店 p. 969-71, 1986）。骨折試験（2）における主な胃腸障害は表 23 のとおりであり、胃腸障害に分類される有害事象は 200 単位/週群で多く認められた。重篤な有害事象と判断されたものは、プラセボ群で結腸ポリープが 2 例、並びに出血性胃潰瘍及び胃腸出血が各 1 例であった。200 単位/週群における重篤な有害事象は便秘、消化不良及び亜イレウスが各 1 例と少なく、これら事象の転帰はいずれも「回復」であった。また、本剤投与群で多く認められた悪心、嘔吐の発現時期は、本剤投与初期（投与 12 週以内）から認められるものが多かった。

表 23 骨折試験（2）における主な胃腸障害（本剤群の有害事象の頻度順）

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|-------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (n=288) | 200 単位/週群 (n=290) | プラセボ群 (n=288) | 200 単位/週群 (n=290) |
| 悪心 | 4.5 (13) | 20.3 (59) | 1.0 (3) | 18.6 (54) |
| 嘔吐 | 5.6 (16) | 11.4 (33) | 1.7 (5) | 8.6 (25) |
| 腹部不快感 | 3.1 (9) | 7.6 (22) | 0.7 (2) | 4.1 (12) |
| 便秘 | 10.1 (29) | 7.2 (21) | 1.0 (3) | 0.7 (2) |
| 下痢 | 5.6 (16) | 5.9 (17) | 0.7 (2) | 1.0 (3) |
| 胃炎 | 3.1 (9) | 5.5 (16) | 0 (0) | 0.7 (2) |

発現割合%（発現例数）

骨折試験（2）において胃腸障害に属する事象発現の「繰り返し回数」や発現 1 回当たりの「持続時間」を検討した結果、200 単位/週群では悪心、嘔吐、腹部不快感の繰り返し発現が認められるものの、悪心では約半数が、嘔吐及び腹部不快感ではそれらの多くが 4 回以下の繰り返しで、1 回当たりの「持続時間」は 6 時間以内のものが多かった。以上のとおり、本剤投与による胃腸障害の発現には、本剤の消化管平滑筋弛緩作用並びに一過性の血清カル

シウム濃度上昇作用等の薬理作用が関与していると考えられたが、より詳細な機序については不明である。なお、本剤投与により認められたこれらの胃腸障害の多くが「軽度」であり、転帰のほとんどは「回復」又は「軽快」ではあるものの、発現割合が比較的高いことから臨床使用においては注意が必要と考えられた。

機構は、本薬の薬理作用により胃腸障害の発現が考えられること、骨折試験（2）において胃腸障害による中止例が比較的高頻度にみられたこと、本剤の投与対象患者の多くが高齢者であり、胃腸障害を契機に脱水等のより重篤な副作用を来す可能性が否定できないことから、本剤投与後の胃腸障害について十分に情報提供及び注意喚起するとともに製造販売後の検討が必要と考え、申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の主な副作用として悪心、嘔吐等の消化器症状の発現が認められること、本剤の投与対象として多く含まれる高齢者は、一般に若年者に比べて脱水のリスクが高いと考えられることを踏まえ、胃腸障害が発現した場合には休薬等の適切な処置を行う旨を添付文書において注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承するが、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

申請者は、本剤投与後の血圧値及び脈拍の推移について以下のように説明している。本剤 200 単位/週を骨粗鬆症患者に 24 週間投与した患者 PK 試験での血圧値及び脈拍数の 24 時間推移を表 24 に示す。血圧値及び脈拍数の日内変動では、本剤の投与 12 時間後まで血圧値の低下と脈拍数の増加が認められた。この日内変動は、本剤を 4 週、12 週、24 週と繰り返し投与しても同様の推移を示したが、本剤投与を繰り返すごとに変動が大きくなることはなかった。

表 24 患者 PK 試験における 200 単位投与後の投与前に対する血圧値及び脈拍数の変化量の推移

| | 観察時期 | 投与 1 時間後 | 投与 6 時間後 | 投与 12 時間後 | 投与 24 時間後 |
|-----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| 収縮期血圧 (mmHg) | 投与開始時 (n=28) | -21.5±19.4 | -18.8±21.4 | -18.8±15.5 | -9.0±13.7 |
| | 投与 4 週後 (n=27) | -19.6±18.4 | -17.5±13.4 | -17.4±14.2 | -1.4±13.4 |
| | 投与 12 週後 (n=27) | -12.4±14.8 | -13.7±14.8 | -11.6±16.7 | -1.2±15.4 |
| | 投与 24 週後 (n=27) | -13.9±16.3 | -18.3±10.3 | -16.6±16.9 | -11.5±12.1 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 投与開始時 (n=28) | -9.6±10.1 | -11.9±9.2 | -10.8±8.0 | -4.5±9.4 |
| | 投与 4 週後 (n=27) | -10.4±10.9 | -8.8±9.7 | -8.0±11.4 | 0.4±10.1 |
| | 投与 12 週後 (n=27) | -7.7±8.2 | -13.6±10.6 | -8.7±11.8 | -5.4±6.2 |
| | 投与 24 週後 (n=27) | -8.2±10.5 | -11.2±11.2 | -9.4±12.6 | -5.0±9.5 |
| 脈拍数 (/分) | 投与開始時 (n=28) | 9.6±8.6 | 5.6±6.8 | 3.2±5.5 | -1.0±5.3 |
| | 投与 4 週後 (n=27) | 11.1±5.5 | 7.8±7.3 | 5.1±6.7 | 1.4±6.0 |
| | 投与 12 週後 (n=27) | 12.2±5.8 | 7.3±6.2 | 6.2±5.4 | 2.3±5.3 |
| | 投与 24 週後 (n=27) | 11.4±5.9 | 6.6±5.5 | 7.6±6.6 | 0.2±4.0 |

平均値±標準偏差 (例数)

臨床薬理試験における収縮期血圧値について、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号）のグレード分類ごとの被験者数は、本剤 50 単位/週群、100 単位/週群及び 200 単位/週群の順に、グレード 2（収縮期血圧 80 mmHg 以上 90 未満）はそれぞれ 0/15（0 %）、3/24（12.5 %）、8/91 例（8.8 %）、グレード 3（収縮期血圧 80 mmHg 未満）はそれぞれ 0/15（0 %）、1/24（4.2 %）、3/91 例（3.3 %）であった。脈拍数について、グレード 2 以上（110/分以上）に相当する増加は認められなかった。

機構は、本剤による一過性の血圧低下に関連して、浮動性めまい、立ちくらみ、ふらつき、視力障害、脱力感、動悸、失神及び意識消失等が増加することはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨折試験（2）における、めまい（浮動性めまい、体位性めまい、回転性めまい、頭位性回転性めまい及び迷路性回転性めまい等）、立ちくらみ、ふらつき、視力障害、脱力感（筋力低下及び無力症）、動悸、失神並びに意識消失の発現状況を検討した。これら事象の発現例数は、200 単位/週群（290 例）では浮動性めまい 16 例（5.5 %）、体位性めまい 2 例（0.7 %）、回転性めまい 11 例（3.8 %）、頭位性回転性めまい 1 例（0.3 %）、筋力低下 2 例（0.7 %）、無力症 1 例（0.3 %）、動悸 6 例（2.1 %）、失神 1 例（0.3 %）、意識消失 2 例（0.7 %）であった。プラセボ群（288 例）では、浮動性めまい 20 例（6.9 %）、体位性めまい 1 例（0.3 %）、回転性めまい 10 例（3.5 %）、迷路性回転性めまい 1 例（0.3 %）、動悸 3 例（1.0 %）、意識消失 1 例（0.3 %）であり、200 単位/週群でプラセボ群に比べ顕著に増加することはない。なお、本剤群で認められたこれらの事象について、転帰のほとんどは「回復」であった。以上のように、本剤投与により一過性の血圧低下が認められたことから、添付文書において低血圧の患者を慎重投与とする旨、一過性の血圧低下（投与直後から数時間後にかけて）があらわれることがある旨、並びに投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ及び動悸が生じた場合には症状がおさまるまで座るか横になるように患者に指導する旨を注意喚起する。また、一過性の血圧低下との関連が考えられるめまいや立ちくらみによって転倒や事故等の発生を防止するために、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させる旨も注意喚起する。さらに、本剤投与による一過性の血圧低下により意識消失が発現する可能性は否定できないことから、担当医等の医療関係者に対して意識消失発現症例の概要について情報提供するとともに、本剤投与にあたっては患者の体調や併用薬の状況を十分確認し、投与後は患者の観察を注意深く行う等の慎重な対応を徹底するよう、積極的に働きかける予定である。なお、製造販売後調査において引き続き血圧低下、めまい、立ちくらみ等について情報収集する予定である。機構は、回答を了承した。

5) 神経系障害（頭痛を含む）

申請者は、以下のように説明している。本剤の cAMP を介する平滑筋弛緩作用に基づいた頭蓋血管拡張作用が、頭痛の発症に関与している可能性が示唆される。骨折試験（2）における頭痛の発現割合はプラセボ群で 7.6 %（22/288 例）、200 単位/週群で 13.4 %（39/290 例）であり、本剤投与により頭痛の発現割合が高い傾向が認められた。頭痛の発現時期については、投与初期（投与 12 週以内）が比較的多かった。臨床薬理試験（腎障害 PK 試験、患者 PK 試験、QT 試験、マーカー予備試験及びマーカー試験）では、本剤投与後の頭痛を含む神経系障害は 92 例中 17 例 20 件に認められ、発現時期の内訳は投与直後～30 分未満が 1 件、30 分～1 時間未満（ T_{max} を含む時間帯）が 2 件、本剤の血漿中濃度が検出可能な 1 時間～6 時間未満が 16 件、それ以降が 1 件であった。以上のように、本剤投与後に認められる頭痛を含む神経系障害は、本剤の血漿中濃度が C_{max} に到達してから消失するまでの時間帯に比較的多く発現すると考えられた。骨折試験（2）における頭痛の繰り返し回数は、2 回未満が最も多かったが、本剤群では繰り返し回数が 2 回を超える被験者も認められた。しかしな

がら、本剤投与により認められた頭痛の程度はほとんどが軽度で、いずれも回復したものの、発現割合が比較的高いことから注意が必要と考えられた。

機構は、本剤投与後の頭痛を含む神経系障害のほとんどが軽度で回復しているものの、申請者が説明するとおり注意が必要と考えることから、製造販売後調査において引き続き頭痛を含む神経系障害に関して情報収集する必要があると考える。

6) 高尿酸血症

機構は、本剤投与後の高尿酸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。健康 PK 試験における本剤 200 単位投与時の 0、3、6 及び 24 時間時点における血清尿酸値(平均値±標準偏差(n=9))は、 6.300 ± 0.650 、 5.978 ± 0.616 、 6.067 ± 0.574 及び 6.267 ± 0.433 mg/dL であり、本剤投与により血清尿酸値に大きな変動は認められなかった。健康被験者を対象とし合併症を調査していない健康 PK 試験(健康成人男性)及び高齢 PK 試験(健康高齢女性)を除くすべての評価試験(マーカー予備試験、マーカー試験、QT 試験、腎障害 PK 試験、患者 PK 試験、前期 II 相週 1 試験、前期 II 相連日試験、後期第 II 相試験、骨量試験、骨質試験、骨折試験(2))において、高尿酸血症又は痛風を合併した被験者に対し、高尿酸血症、痛風、関節痛、尿管結石、腎結石、尿路結石、尿道結石、膀胱結石の有害事象発現状況の有無を確認した。その結果、本剤を投与された被験者(計 754 例)のうち、高尿酸血症又は痛風を合併する被験者は 14 例(うち 200 単位投与は 10 例)であった。これらの被験者で、高尿酸血症、痛風、関節痛、尿管結石、腎結石、尿路結石、尿道結石、膀胱結石の有害事象は認められなかった。以上より、本剤投与による高尿酸血症のリスクは低く、また、本剤投与により高尿酸血症又は痛風の合併症が悪化する可能性も低いと考える。

機構は、回答を了承するものの、類薬のテリパラチド(遺伝子組換え)製剤では連日投与により血中尿酸値の上昇が認められること(平成 22 年 4 月 6 日付フォルテオ皮下注審査報告書)、本剤の反復投与後の血中尿酸値の推移について検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き血中尿酸値の推移について検討するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査において、血中尿酸値の上昇及び高尿酸血症の発現、並びに血中尿酸値の上昇に関連して発現する可能性が考えられる痛風、関節痛及び尿路結石に関して情報収集するとともに、血中尿酸値上昇、高尿酸血症の発現の可能性について医療関係者に注意喚起を行うと回答した。

機構は、回答を了承した。

7) 尿路結石症

機構は、尿路結石等(尿路結石、尿管結石、腎結石、尿道結石、膀胱結石)のある患者及びその既往歴のある患者において、本剤投与が症状を悪化させ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。尿路結石等の合併又は既往歴を有する被験者について、これらの事象の新たな発現又は増悪が認められていないかをすべての評価試験(健康 PK 試験、高齢 PK 試験、マーカー予備試験、マーカー試験、QT 試験、腎障害 PK 試験、患者 PK 試験、前期 II 相週 1 試験、前期 II 相連日試験、後期第 II 相試験、骨量試験、骨質試験、骨折

試験（2））を対象に検討した。本剤を投与された被験者（計 792 例）のうち、尿路結石等の合併又は既往歴を有する被験者は骨折試験（2）の 4 例であり、そのうち 1 例に尿管結石の有害事象が発現した。当該症例は投与 70 日後に尿管結石を発現し、尿管結石の発現により被験者から中止の希望あり投与中止となった。本事象は合併症である右腎結石の続発症と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。また、当該被験者の補正血清カルシウム値及び血清無機リン値の推移は、それぞれ同意取得時（投与開始約 1 ヶ月前）9.9 及び 4.1 mg/dL、投与開始時 9.7 及び 3.2 mg/dL、投与開始 4 週後 9.5 及び 3.2 mg/dL、中止時（本事象発現 2 週間後）9.6 及び 3.7 mg/dL であり、大きな変動は認められなかった。以上のことから、本剤は尿路結石等の合併又は既往歴を有する患者において、症状を悪化させるリスクは低いと考える。しかしながら、本剤は一過性に血清カルシウム及び尿中カルシウムを変動させること、既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤では投与後に血中尿酸値がベースラインに比べて上昇していること、尿路結石に関連する合併又は既往歴のある患者 4 例のうち 1 例に本剤との因果関係は否定されたものの尿管結石の有害事象が認められたこと、並びに尿路結石のある患者での本剤の使用経験が少ないことを踏まえ、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、回答を了承するが、本剤の尿路結石等を有する患者に対する使用経験が少ないことから、製造販売後調査において引き続き尿路結石症に関して情報収集する必要があると考える。

8) 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。骨折試験（2）、患者 PK 試験及び骨質試験において本剤に対する抗体価を測定した。その結果、患者 PK 試験及び骨質試験では抗体価陽性例は認められなかった。骨折試験（2）ではプラセボ群 274 例中 7 例に、200 単位/週群 274 例中 3 例に抗体価陽性例が認められたものの、中和抗体は全例で陰性であった。これらの症例において、アナフィラキシーショックや薬疹等のアレルギー性と考えられるような有害事象は認められなかった。また、当該 3 例に椎体骨折又は臨床骨折の発生はみられず、最終時の腰椎（L2～4）骨密度が測定された 1 例では、骨密度が投与開始時から 3.3 %増加していた。以上のことから、本剤は抗体産生を起こしにくい薬剤であり、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える。なお、骨折試験（2）において、アナフィラキシーショックが 1 例に認められたため、添付文書の重大な副作用の項にショック、アナフィラキシー様症状を記載した。

機構は、現時点で抗体産生が有効性及び安全性に影響を及ぼしていない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抗体産生に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象としている「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」について、「効能・効果に関連する使用上の注意」の設定根拠を以下のように説明している。患者によって骨折のリスク、状態が異なるため、医師が個々の患者の状態をみて既存骨折を有する等、より骨折リスクが高いと判断した骨粗鬆症患者に限定して本剤を使用する旨を「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載し、注意喚起することが必要と考えた。また、骨粗鬆症の診

断には、国内の臨床現場で広く使用されている日本骨代謝学会の診断基準を用いることも併せて記載した。

機構は、以下のように考える。本剤の効能・効果を既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」とすることに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」に関しては、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤の添付文書の記載も参考に、最新の科学的知見をもとに十分検討する必要があると考える。また、本剤の男性患者に対する使用経験は限られていることから、本剤の男性患者に対する安全性、有効性は確立していない旨を注意喚起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。

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、本剤の用法（週 1 回投与）について、以下のように説明している。前期第Ⅱ相試験（週 1 試験、連日試験）において、26 週間の腰椎（L2～4）骨密度の平均変化率は、20 単位/日で 3.6 %（連日試験）、100 単位/週で 2.7 %、200 単位/週で 3.8 %（以上、週 1 試験）であり、20 単位連日投与と 200 単位週 1 回投与では、同程度の腰椎（L2～4）骨密度増加効果を示した。また、安全性はいずれの投与方法でも違いはなく、忍容性は良好であった。本剤投与後の骨代謝マーカーの推移については、本剤を単回皮下投与した後に骨形成マーカー（OC）は投与後 24 時間で低下したものの、投与後 3 日以降 14 日まで高値傾向が持続した（マーカー試験）。さらに骨折試験（2）において、本剤 200 単位を週 1 回反復皮下投与することで 72 週間の投与期間中、骨形成マーカー（OC）の推移から、骨形成が持続的に促進されることが示された。以上より、有効性の観点から、本剤の用法を週 1 回投与とすることが妥当と考えた。また、連日投与と週 1 回投与を比較したところ、週 1 回投与は連日投与に比べ、持続的に血清カルシウム値を上昇させる可能性は低いと考えた。さらに、本剤は注射剤であり、患者の通院負担や侵襲性も考慮すると、本剤の用法を週 1 回投与とすることが望ましいと考えた。

機構は、骨折試験（2）において、本剤 200 単位/週投与の有効性及び安全性が示されていることから、本剤の用法を週 1 回投与とすることに大きな問題はないと考え、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。後期第Ⅱ相試験において、50 単位/週群、100 単位/週群、200 単位/週群で 48 週後の腰椎（L2～4）骨密度の平均変化率に用量依存性が認められた。また、副作用発現割合は、50 単位/週群 19.2 %、100 単位/週群 18.7 %、200 単位/週群 41.7 %と 200 単位/週群で高くなった。しかし、いずれの投与群でも重度の副作用は認められず、200 単位/週までの忍容性が確認された。

本剤 200 単位/週は、忍容性が確認された用量範囲内で、骨粗鬆症患者に対して最大の有効性を期待できると考えられたものの、50 単位/週及び 100 単位/週と比べて副作用発現割合が高いことから、200 単位/週を超えるとさらに副作用を増加させる可能性が危惧される用量

であると考えられた。マーカー試験において、100 単位群と 200 単位群の補正血清カルシウム値の推移を比較すると、両群ともに一過性に上昇した後、200 単位群は 100 単位群に比べ緩やかに低下したものの、両群ともに 24 時間後には投与前値付近に復した。また、補正血清カルシウム値が本剤投与後に 12.1 mg/dL 以上(副作用の重篤度分類基準でグレード 2 に相当)となった被験者は、評価対象全試験を通じて認められなかった。これらのことから、本剤 200 単位の投与後の一過性の血清カルシウム値の上昇は、安全性の観点から問題となる変動ではないと考えられた。

骨折試験 (2) では、本剤群はプラセボ群と比べて新規椎体骨折発生率が有意に低かった。また、投与 72 週後の腰椎 (L2~4) 骨密度の平均変化率は、プラセボ群 0.3 %、200 単位/週群 6.7 %であり、200 単位/週群の方が高かった (t 検定、 $p < 0.0001$)。同様に大腿骨頸部、大腿骨近位部においても、200 単位/週群ではプラセボ群と比べて骨密度が増加した。安全性について、本剤群の副作用発現割合はプラセボ群と比べて高かったが、発現した副作用のほとんどは軽度であり、適切な処置又は処置を要せずに回復又は軽快した。さらに、骨折試験 (2) での 200 単位/週群の副作用発現状況は、他の評価資料とされた試験における 100 単位以下の用量群と比較して、副作用の重症化、発現時期等の傾向の違いは認められなかった。これらのことから、本剤 200 単位週 1 回投与は、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者に対し十分に忍容性が確保できると考えられた。一方、ラットがん原性試験の結果から、本剤は骨肉腫を発生する潜在リスクを有することが明らかになり、その発生リスクは非臨床試験成績より投与量や投与期間が増加するとともに増大すると推察されることから、患者への曝露(投与量及び投与期間)は少ない方が良く考えた。

以上のことから、本剤 200 単位までの忍容性はあるものの、200 単位を超える用量は妥当でないと判断した。また一方で、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者では、リスクが許容される範囲で投与開始から早期に強力な骨折予防効果が発揮されることが求められる。本剤 200 単位は、臨床で忍容性が確認された用量範囲内で、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者に最大の薬効を発揮する用量であると考えた。よって、本剤の臨床用量を週 1 回 200 単位とした。

機構は、以下のように考える。後期第 II 相試験における腰椎 (L2~4) 骨密度の平均変化率や骨折試験 (2) における新規椎体骨折発生率及び腰椎 (L2~4) 骨密度の平均変化率を踏まえると、有効性の観点から本剤の 1 回用量を 200 単位とすることに大きな問題はないと考える。一方、後期第 II 相試験における副作用発現割合が前述のように 50 単位/週群 (19.2 %) や 100 単位/週群 (18.7 %) よりも 200 単位/週群 (41.7 %) で高かったものの、骨折試験 (2) を含めて重度の副作用は認められていないことから、適切な注意喚起や製造販売後の情報収集を前提とすれば、安全性の観点からも本剤の 1 回用量を 200 単位とすることに大きな問題はないと考える。なお、品質に関する審査の概略の項で述べたとおり、機構は本剤の表示量及び販売名をタンパク質量表示にすることが適切と考え、申請者に修正を求めたところ、本剤の表示量及び販売名をタンパク質量表示にする旨 (200 単位をテリパラチドとして 56.5 µg に修正) の回答がなされた (「2. 品質に関する資料<審査の概略> (2) 生物活性について」の項を参照)。

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。

3) 投与期間の上限

申請者は、以下のように説明している。本剤は骨肉腫を発生する潜在リスクを有しており、その発生リスクは非臨床試験成績より投与量や投与期間が増加するとともに増大すると推察されていることから、本剤は漫然と投与するのではなく投与期間を制限するべきと考えた。一方、本剤は承認申請までの臨床試験の成績から、18 ヶ月間の投与によって骨粗鬆症に対し十分な効果を発揮することが示され、18 ヶ月間までの有効性及び安全性は確認されている。しかしながら、臨床試験において 18 ヶ月を超える使用経験がないことから、用法・用量として投与期間の上限を設定することとした。

機構は、以下のように考える。類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に、評価された臨床試験成績に基づき投与期間の上限を設定する必要があると考える。本剤の場合、骨折試験（2）の投与期間は 18 ヶ月間ではなく 72 週間であったことから、申請時の用法・用量における投与期間の上限（18 ヶ月間）を 72 週間に修正することが適切と考える。以上を踏まえ、申請者に投与期間の上限を修正するよう求めたところ、申請者は 72 週間に修正すると回答した。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、本剤を腎機能障害患者に投与した場合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。骨折試験（2）における腎機能の重症度別の有害事象及び副作用等の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 骨折試験（2）における腎機能重症度別の安全性の概要

| 腎機能 ^{a)} | プラセボ群 | | | 200 単位/週群 | | |
|-----------------------|-------------------|---------------|-------------|-------------------|---------------|-------------|
| | 正常及び軽度 (n=215) | 中等度 (n=70) | 高度 (n=3) | 正常及び軽度 (n=213) | 中等度 (n=73) | 高度 (n=4) |
| 有害事象 | 91.6 (197) | 94.3 (66) | 100.0 (3) | 92.0 (196) | 97.3 (71) | 100.0 (4) |
| 副作用 | 17.2 (37) | 20.0 (14) | 33.3 (1) | 44.1 (94) | 42.5 (31) | 50.0 (2) |
| 重篤な有害事象 ^{b)} | 15.3 (33) | 14.3 (10) | 33.3 (1) | 11.3 (24) | 12.3 (9) | 25.0 (1) |
| 死亡 | 1.4 (3) | 1.4 (1) | 0.0 (0) | 1.4 (3) | 0.0 (0) | 0.0 (0) |
| 重篤な副作用 | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 0.5 (1) | 1.4 (1) | 0.0 (0) |
| 他の重要な有害事象 | 1.9 (4) | 4.3 (3) | 0.0 (0) | 14.6 (31) | 11.0 (8) | 50.0 (2) |
| 他の重要な副作用 | 0.5 (1) | 4.3 (3) | 0.0 (0) | 13.1 (28) | 8.2 (6) | 50.0 (2) |

発現割合% (例数)

a) eGFR (男性) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{0.287}$ 、eGFR (女性) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{0.287} \times 0.739$

正常及び軽度：60 mL/min/1.73m² ≤ eGFR、中等度：30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m²、高度：eGFR < 30 mL/min/1.73m²

b) 重篤な有害事象に死亡例を含む

腎機能の重症度が高度の被験者における安全性については、例数が少なく明らかではないものの、死亡や重篤な有害事象が多く認められることはなかった。中等度の被験者については、正常及び軽度の被験者と比較しても有害事象や副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。血清クレアチニン値は、本剤投与前に比べ投与後でやや上昇傾向を示したものの、大きく上昇するものは認められなかった。この傾向は、プラセボ群でも同様であった。以上のことより、本剤投与により腎機能障害の進行が促進される可能性は小さいと考える。

機構は、腎障害 PK 試験以外の臨床試験では重篤な腎機能障害患者は除外基準等により治療に組み入れられていないこと、eGFR の分類で「高度」に相当する被験者への使用経験は

限られていること、腎障害 PK 試験において腎機能障害患者での安全性の検討は行われているものの、その検討例数は少ないこと等から、腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について申請者に見解を求めた。

申請者は、申請時の添付文書案では、使用経験が少ない重篤な腎疾患のある患者を慎重投与としたが、類薬のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤と同様に、添付文書において腎機能障害を有する患者では定期的に腎機能検査を行う旨を注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き腎機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

機構は、本剤を肝機能障害患者に投与した場合の安全性について、骨粗鬆症患者を対象とした評価試験（肝機能異常症例の例数；骨折試験（2）でプラセボ群 6 例及び 200 単位/週群 6 例、患者 PK 試験で 200 単位/週群 0 例、骨量試験でアルファカルシドール群 2 例及び 100 単位/週群 1 例、骨質試験で 100 単位/週群 1 例、後期第 II 相試験で本剤 50 単位/週群 0 例、100 単位/週群 2 例及び 200 単位/週群 1 例、前期 II 相連日試験で 0 例、並びに前期 II 相週 1 試験で各群 0 例）における肝機能別の有害事象及び副作用等の発現頻度を検討した結果、肝機能が異常に分類された被験者数は少なく、正常と異常を比較するには十分ではないものの、異常の被験者で死亡や重篤な有害事象が多く認められることはなく、また、有害事象や副作用の発現割合が増加する傾向も認められなかったことを確認した。なお、肝機能は、開始時の AST（GOT）又は ALT（GPT）のいずれかが 50 U 以上⁵⁵の被験者を異常とした。

機構は、本剤の臨床試験では重篤な肝疾患合併例は除外基準等により治験に組み入れられておらず、重篤な肝機能障害を有する患者での使用経験がないことから、申請者が添付文書において注意喚起を行うことを予定していることは妥当と考えるが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害を有する患者における安全性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、75 歳以上の高齢者における本剤の安全性及び高齢者に対する注意喚起の必要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患者 PK 試験における収縮期及び拡張期血圧値の推移について、時期別に 75 歳未満（開始時 23 例）と 75 歳以上（5 例）に分けて検討したところ、いずれも本剤投与により一過性の血圧低下は認められたものの、75 歳未満と 75 歳以上の年齢層の間でその血圧値の推移に大きな違いは認められなかった。また、骨折試験（2）における器官分類別副作用に関して、75 歳以上 80 歳未満及び 80 歳以上の年齢層は 65 歳以上 75 歳未満の年齢層と比べて、発現割合が顕著に高い傾向は認められなかった。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、

⁵⁵ 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号）のグレード 1 以上に相当

類薬のテリパラチド(遺伝子組換え)製剤と同様に、添付文書において患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与する旨の注意喚起を行う。

機構は、現時点で高齢者における安全性に関して特段の問題はみられておらず、高齢者に対する注意喚起は適切であると考え回答を了承するが、本剤の投与対象は比較的高齢の患者と考えられること等から、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について以下のように説明している。日常診療における本剤の安全性及び有効性情報を収集・確認し、本剤の適正使用のための情報を早期に提供することを目的として、調査症例数 3000 例、観察期間 72 週間の使用成績調査を計画している。重点調査事項として、類薬で認められた副作用、骨肉腫の発生を含む未知の副作用、第Ⅲ相試験で確認された副作用(悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、腹部不快感、めまい、意識喪失、失神、血圧低下)の発現頻度、腎疾患のある患者への投与、重篤な肝機能障害患者への投与、尿路結石のある患者への投与、他の骨粗鬆症治療薬との併用状況等を設定する予定である。

機構は、当該調査計画には概ね大きな問題はないと考えるが、骨肉腫発生との関連性の検討方法を含め、申請者にさらなる検討を求めているところである。

(8) 販売名について

本剤の販売名について、品質に関する審査を踏まえ、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった(「2. 品質に関する資料<審査の概略>(2) 生物活性について」の項を参照)。なお、含量はテリパラチドのタンパク質量表示となっている。

| | |
|------------------------|---------------------------|
| 承認申請時 | 変更後(下線部変更) |
| テリボン皮下注用 <u>200 単位</u> | → テリボン皮下注用 <u>56.5 µg</u> |

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機構の判断

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を実施した。その結果、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機構は判断した。

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(5.3.5.1-3)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて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、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考えるが、製造販売後調査において引き続き胃腸障害、高尿酸血症、高カルシウム血症、心血管系障害等に係る安全性、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、男性患者における有効性、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、類薬の情報も参考に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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 4 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|-------------------|
| [販 売 名] | テリボン皮下注用 56.5 µg |
| [一 般 名] | テリパラチド酢酸塩 |
| [申 請 者 名] | 旭化成ファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 22 年 10 月 20 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。

専門協議では審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に概ね支持された。また、本剤と既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤を 1 人の患者が使用した臨床試験成績が国内外に存在しないこと、並びにこの場合における投与期間の上限及び安全性等を裏付けるものがないことを含めて、添付文書の記載は申請者によって適切に修正されたが、以下の点について機構は追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 骨肉腫発生との関連性について

機構は、本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性について、製造販売後に関連学会等と連携することを含めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における骨肉腫の自然発生頻度は、人口 100 万人当たり 2 人であり、全国で年間 200 人前後に発生し、年齢では 10 歳代が多く、女性に比較して男性に多い傾向があるとされている（国立がん研究センターがん対策情報センターの報告）。したがって、製造販売後調査の限られた症例数の中では、本剤投与による骨肉腫発生のリスクの上昇を的確に評価することは困難であるが、将来、本邦において全国的な医療情報に関するデータベースが構築された場合、骨肉腫の発生例におけるテリパラチド製剤の使用実績を確認するとともに、自然発生頻度との対比を行う等、関係学会と連携して薬剤疫学的方法でリスクを評価することも含めて検討を進める。また、本剤の骨折試験 (2) の終了後に実施されている追跡調査（投与終了後 5 年間の骨肉腫発生の確認）の結果を定期的に集約するとともに、本剤投与患者で骨肉腫の発生が確認された場合には詳細な情報を収集する。

機構は、以下のように考える。骨肉腫の自然発生頻度が極めて低いと考えられることから、製造販売後調査として本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することには限界があり、また、関連学会等と連携して検討を行うとしても、実施可能な範囲で科学的に妥当と考えられる調査方法や評価方法について検討するには時間を要するため、現時点で具体的な調査計画が未定であることはやむを得ないと考える。しかしながら、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に

における本剤のリスク/ベネフィットを考慮する上で、本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することは重要と考えることから、関連学会等との連携も含めて引き続き検討するよう申請者を指導した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において引き続き高カルシウム血症、胃腸障害、心血管系障害、高尿酸血症等に係る安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、男性患者における有効性及び安全性、並びに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必要があると考えた。また、専門協議において心血管系障害は末梢動脈疾患を含めるべき旨の意見や、併用薬による本剤の安全性や有効性への影響について情報収集を行うべき旨の意見が示されたことから、これらの情報を収集するよう申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査で得られたデータから、高カルシウム血症、胃腸障害、末梢動脈疾患を含む心血管系障害、高尿酸血症等に係る安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性、並びに男性患者における有効性及び安全性に関する情報を収集する。また、本剤の抗体産生によって安全性及び有効性に影響している可能性がある所見が確認された場合、医療機関の要請に基づき抗体価の測定を個別に実施する。さらに、製造販売後調査では併用薬の情報も収集する。

機構は、以上の回答を了承した。

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 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|---------|-----------------|-------------------|
| 10 | 下から 11 | 冷凍保存する製剤 | 冷凍保存する原薬 |
| 15 | 9 | 腰椎椎体 | 第3腰椎 |
| 46 | 表 14 脚注 | MedDRA ver.13.0 | MedDRA/J ver.13.0 |
| 50 | 表 21 脚注 | MedDRA ver.13.0 | MedDRA/J ver.13.0 |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえて、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、本剤の再審査期間は6年、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、テリパラチドとして56.5 µgを1週間に1回皮下注射する。
なお、本剤の投与は72週間までとすること。