

審査報告書

平成 29 年 3 月 31 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] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にテリパラチド酢酸塩 67.9 μg (テリパラチドとして 63.3 μg) を含有する
用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本申請における有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[用法及び用量]

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 24 カ月間までとすること。

(下線部変更)

審査報告(1)

平成29年2月20日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成28年7月22日
[剤形・含量] 1バイアル中にテリパラチド酢酸塩 67.9 µg (テリパラチドとして 63.3 µg) を含有する
用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[申請時の用法及び用量] 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 24カ月間までとすること。

(下線部変更)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BAP	Bone alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
DPD	Deoxypyridinoline	デオキシピリジノリン
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NTX	Type I collagen cross-linked N-telopeptide	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	Osteocalcin	オステオカルシン
OVX	Ovariectomized	卵巣摘除
PINP	Type I procollagen-N-propeptide	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PT	Preferred terms	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
YAM	Young adult mean	若年成人平均値
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－ (該当なし)	テリボン皮下注用 56.5 µg
本薬	－ (該当なし)	テリパラチド酢酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テリボン皮下注用 56.5 µg (本剤) は、ヒト副甲状腺ホルモンの 1~34 番目のアミノ酸に相当するペプチドを化学合成したテリパラチド酢酸塩 (本薬) を有効成分とする用時溶解注射剤である。本剤は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として 2011 年 9 月に承認され、用法・用量は「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。」とされた。その際、ラットがん原性試験において骨腫瘍性病変 (骨肉腫を含む) が認められたこと、ヒトにおいて骨肉腫が発生するリスクを完全に否定することが困難であること等から、日本人骨粗鬆症患者を対象とした骨折試験 (2) (MN-10-T III-4 試験) の 72 週間投与までの成績に基づき、投与期間を 72 週間までとする旨が用法・用量において規定された経緯がある。なお、本薬は、「Ellsworth-Howard 試験」の診断薬として 1987 年 3 月に承認されている。

今般申請者は、24 カ月間の本剤投与の試験成績が得られたことから、投与期間の上限を 72 週間から 24 カ月間に延長するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2017 年 1 月現在、本剤は韓国で承認されており、投与期間の上限は 72 週間とされている。

類薬としてテリパラチド (遺伝子組換え) 製剤が、2010 年 7 月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果とし、投与期間上限を 18 カ月間として承認され、その後投与期間を延長する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、2011 年 5 月に投与期間上限を 24 カ月間として承認された (国内の販売名: フォルテオ皮下注キット 600 µg)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

参考資料として、サル 18 カ月反復皮下投与試験等が提出された。本項において、本薬の用量はテリパラチドの用量として、血漿中薬物濃度はテリパラチド酢酸塩の濃度として表記した。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 サル 18 カ月反復皮下投与試験 (CTD4.2.3.7.7-3、参考資料)

サルに本薬を長期投与したときの骨への影響を検討することを目的に実施された。卵巢摘除 (OVX) した雌カニクイザル (10 歳以上) に、本薬 0 (生理食塩水) 及び 11.3 µg/kg (40 U/kg) が週 1 回 18 カ月間¹⁾皮下投与され、その後 3 年間休薬したときの影響が評価された。その結果、投与期間終了時及び休薬

¹⁾ 霊長類における 16 カ月はヒトにおける 4 年に相当する (「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 日付け 医薬審第 742 号))。

期間終了時のいずれにおいても骨腫瘍及び骨の増殖性変化は認められなかった。抗テリパラチド抗体は認められなかった。

以上より、無毒性量は 11.3 µg/kg/週 (40 U/kg/週) と判断された。

無毒性量を OVX カニクイザルに 18 カ月間投与したときの曝露量 (血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{all})) は 574.0 ng・min/mL であり、臨床推奨用量 (56.5 µg/週) 投与時の曝露量 (AUC_{last} : 55.14 ng・min/mL)²⁾ の約 10.4 倍であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から新たな毒性学的懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は本剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、期間延長試験 (MN-10-T III-5 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、本剤の承認時に提出された骨折試験 (2) (MN-10-T III-4 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 期間延長試験 (CTD5.3.5.2-1 : MN-10-T III-5 試験 <2013 年 9 月~2016 年 3 月>)

骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標症例数 175 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。主な選択基準は、脊椎 (胸椎から腰椎) の TH4~L4 に既存骨折を 1~5 個有し、腰椎 (L2~L4) 骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 未満の、自立歩行可能な 65 歳以上の原発性骨粗鬆症患者 (原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版) 日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会 編) とされた³⁾。

用法・用量は、本剤 56.5 µg を週 1 回 104 週間皮下投与とされた。また、基礎治療として、試験期間を通じて非盲検下でカルシウム (610 mg/日)、ビタミン D₃ (400 IU/日) 及びマグネシウム (30 mg/日) が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

総投与例数 189 例全例が安全性解析対象集団とされ、骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患 (多発性骨髄腫) の合併を認めた 1 例を除く 188 例が Full Analysis Set (FAS) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、治験中止例は 55 例であり、中止理由の内訳は、有害事象 41 例、被験者の事情 8 例、原疾患悪化等による治療変更の必要性 1 例、その他 5 例であった。

有効性について、腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率が主要評価項目とされ、各観察時期におけるベースラインからの腰椎 (L2~L4)、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度変化率は表 1 のとおりであった。また、ベースラインからの腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移は図 1 のとおりであった。

²⁾ 骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤 200 単位/週 (56.5 µg/週) を 24 週間反復皮下投与した試験 (本剤の承認時 CTD 5.3.3.2-1) における初回投与時の曝露量

³⁾ 骨折試験 (2) (MN-10-T III-4 試験) における主な選択基準は、脊椎 (胸椎から腰椎) の TH4~L4 に既存骨折を 1~5 個有し、骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 未満の、自立歩行可能な 65 歳以上の原発性骨粗鬆症患者 (原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 編) とされた。

表1 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率 (FAS)

観察時期	腰椎 (L2~L4)	大腿骨頸部	大腿骨近位部
24 週	4.1±4.5 (168 例)	1.4±4.3 (168 例)	1.7±3.1 (167 例)
48 週	6.9±5.4 (152 例)	2.2±4.6 (155 例)	2.2±3.5 (155 例)
72 週	8.4±6.0 (136 例)	2.5±4.7 (140 例)	2.7±3.7 (140 例)
104 週	9.9±6.7 (130 例)	3.3±5.2 (134 例)	2.8±3.9 (134 例)
最終観察時点	8.8±7.0 (172 例)	3.4±5.2 (172 例)	2.7±4.0 (171 例)

単位：％、平均値±標準偏差

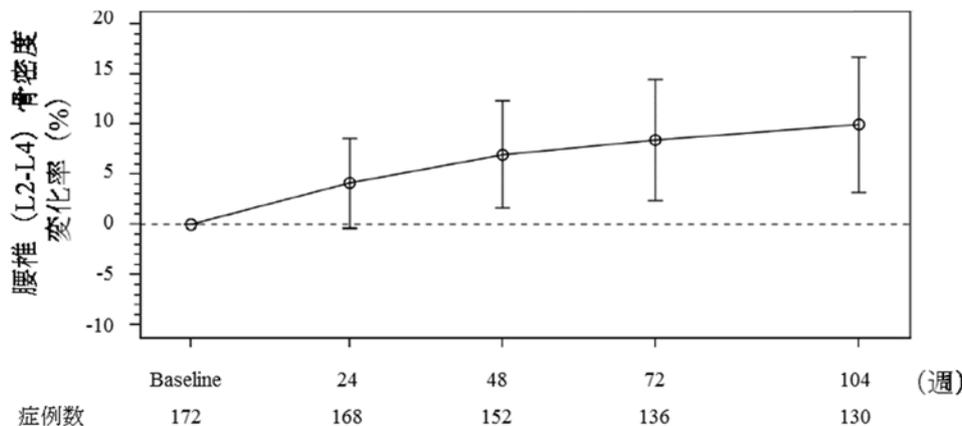


図1 ベースラインからの腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移 (平均値±標準偏差)

新規椎体骨折⁴⁾及び臨床骨折⁵⁾について、Kaplan-Meier 推定法による骨折発生率は、表2のとおりであった。

表2 Kaplan-Meier 推定法による骨折発生率 (FAS)

	全期間		24 週	48 週	72 週	104 週
	評価例数	骨折発生例数				
新規椎体骨折	173	7	1.8 (168)	1.8 (151)	2.6 (134)	4.8 (131)
臨床骨折	188	16	3.3 (160)	6.5 (143)	8.6 (130)	10.0 (82)
臨床椎体骨折	188	7	1.7 (163)	1.7 (151)	3.1 (136)	4.6 (85)
非椎体骨折	188	10	1.6 (163)	4.8 (146)	6.1 (133)	6.1 (85)

骨折発生率% (at risk 数)

各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率は、表3のとおりであった。

表3 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率 (FAS)

観察時期	骨形成マーカー			骨吸収マーカー	
	血清 OC	血清 BAP	血清 P1NP	尿中 NTX	尿中 DPD
4 週	20.5 [8.2, 34.9] (183 例)	4.4 [-4.4, 14.9] (183 例)	19.0 [5.4, 39.4] (183 例)	-6.1 [-23.4, 25.2] (183 例)	-3.9 [-15.8, 7.8] (183 例)
12 週	20.6 [3.3, 39.3] (176 例)	-2.0 [-11.3, 11.3] (176 例)	3.1 [-14.3, 22.5] (176 例)	7.3 [-15.2, 44.3] (176 例)	-5.0 [-16.9, 10.1] (176 例)
24 週	18.2 [0.0, 33.3] (170 例)	-14.2 [-24.7, 1.2] (170 例)	-2.8 [-23.1, 28.5] (170 例)	-0.5 [-28.4, 42.8] (170 例)	-5.2 [-18.2, 11.9] (170 例)
48 週	7.2 [-12.2, 28.3] (156 例)	-14.5 [-29.4, 3.3] (156 例)	-18.6 [-36.6, 11.8] (156 例)	-13.2 [-32.9, 25.3] (156 例)	-7.9 [-19.8, 8.2] (156 例)
72 週	10.4 [-6.0, 35.2] (140 例)	-18.2 [-32.4, -4.7] (140 例)	-19.2 [-37.8, 6.7] (140 例)	-6.9 [-34.3, 51.4] (140 例)	-9.8 [-23.0, 8.1] (140 例)
104 週	7.6 [-12.6, 29.7] (134 例)	-22.1 [-35.8, -2.9] (134 例)	-18.5 [-40.6, 13.3] (134 例)	-9.7 [-36.1, 26.7] (134 例)	-12.0 [-27.1, 6.3] (134 例)

単位：％、中央値 [第一分位, 第三分位]

OC：オステオカルシン、BAP：骨型アルカリホスファターゼ、P1NP：I型プロコラーゲン-N-プロペプチド、NTX：I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、DPD：デオキシピリジノリン

4) 治療開始時と治療開始後の胸椎・腰椎 X 線写真があり、治療開始時点で正常であった椎体が期間経過後に変形を生じたと判定される形態骨折

5) 被験者の訴え (疼痛等の臨床症状) があり、かつ治験責任医師又は治験分担医師により X 線写真又は核磁気共鳴画像法 (MRI) 等から確認された骨折

安全性について、有害事象⁶⁾の発現割合は 95.8% (181/189 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現割合は 58.2% (110/189 例) であった。5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	95.8 (181)	58.2 (110)
鼻咽頭炎	40.2 (76)	0 (0)
悪心	36.5 (69)	33.3 (63)
嘔吐	22.2 (42)	20.6 (39)
頭痛	19.6 (37)	16.4 (31)
倦怠感	17.5 (33)	16.4 (31)
挫傷	15.9 (30)	0 (0)
腹部不快感	13.2 (25)	10.1 (19)
浮動性めまい	12.2 (23)	5.8 (11)
変形性関節症	9.5 (18)	0 (0)
疲労	9.0 (17)	5.8 (11)
背部痛	8.5 (16)	0 (0)
上気道感染	7.9 (15)	0 (0)
季節性アレルギー	7.4 (14)	0 (0)
湿疹	7.4 (14)	0 (0)
筋骨格硬直	7.4 (14)	0.5 (1)
靭帯捻挫	7.4 (14)	0 (0)
回転性めまい	6.3 (12)	3.2 (6)
帯状疱疹	5.8 (11)	0 (0)
悪寒	5.8 (11)	5.3 (10)
齲齒	5.3 (10)	0 (0)
胃炎	5.3 (10)	0 (0)
関節周囲炎	5.3 (10)	0 (0)
発熱	5.3 (10)	3.2 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 14.3% (27/189 例：腎癌/白内障/出血性腸憩室、結腸癌⁷⁾/肺の悪性新生物、頭位性回転性めまい/白内障手術、胃癌⁷⁾/大腸ポリープ、結腸癌⁷⁾、乳癌⁷⁾、肝内胆管癌⁷⁾、肺腺癌第4期⁷⁾、形質細胞性骨髄腫⁷⁾、血圧低下⁷⁾、白内障、心臓アブレーション、腸ポリープ切除、膝関節形成、乳頭腫切除、気管支肺炎、蜂巣炎、インフルエンザ、咽頭炎、突発難聴、てんかん、血栓性脳梗塞、胆管炎、アナフィラキシーショック、膝蓋骨骨折、成人潜在性自己免疫性糖尿病、喘息) に認められ、このうちアナフィラキシーショック、血圧低下の各1件は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象 (重篤な有害事象を除く) は 17.5% (33/189 例：悪心5例、悪心/嘔吐、関節リウマチ各2例、浮動性めまい/頭痛/悪心/動悸/嘔吐、浮動性めまい/疲労/頭痛/悪心/嘔吐、食欲減退/疲労/動悸/嘔吐、腹部不快感/浮動性めまい/頭痛/動悸、筋攣縮/末梢性ニューロパチー/痙攣、頭痛/倦怠感/悪心、倦怠感/悪心、発熱/関節周囲炎、変形性関節症/肉離れ、注射部位紅斑/倦怠感、悪寒/鎮静、発熱/倦怠感、悪心/頭痛、倦怠感/消化不良、頭痛/腹部不快感、腎機能障害、回転性めまい、嘔吐、失神、胸部不快感、浮動性めまい、倦怠感、発疹、異常感各1例) に認められ、このうち関節リウマチ2例、筋攣縮/末梢性ニューロパチー/痙攣、発熱/関節周囲炎、変形性関節症/肉離れ、回転性めまいの各1例を除く27例52件は副作用と判断された。

6) 骨粗鬆症に伴う骨折並びに骨粗鬆症に伴う腰背部痛及び腰背部痛の悪化を除く。

7) 治験薬の投与中止に至った。

抗テリパラチド抗体について、抗体陽性例は投与 104 週後で 1/137 例に認められたが、中和抗体は陰性であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした骨折試験 (2) (MN-10-T III-4 試験⁸⁾) において、主要評価項目とされた Kaplan-Meier 推定法による投与 72 週後の新規椎体骨折発生率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。今般、投与期間を 104 週間とした非盲検非対照の期間延長試験を実施し、投与 72 週後までの骨密度変化率等の有効性が骨折試験 (2) の本剤群と比較して大きく異なることを確認し、本剤投与における 24 カ月間の骨折発生抑制効果を類推することとした。

期間延長試験及び骨折試験 (2) の被験者背景は表 5 のとおりであり、期間延長試験では骨折試験 (2) と比較して既存椎体骨折数の少ない被験者の割合が高いことを除き、両試験間で大きな違いは認められなかった。

表5 期間延長試験及び骨折試験 (2) におけるベースラインの被験者背景 (FAS)

被験者背景		期間延長試験 (188例)	骨折試験 (2)	
			本剤群 (286例)	プラセボ群 (286例)
男性		1.6 (3)	4.5 (13)	3.5 (10)
女性		98.4 (185)	95.5 (273)	96.5 (276)
年齢 (歳)		73.9±5.7	75.1±5.8	75.5±5.8
閉経後年数 (年)		24.8±6.7	25.3±6.7	25.9±6.9
BMI (kg/m ²)		22.69±3.34	23.11±3.22	22.82±3.35
骨密度 YAM (%)	腰椎 (L2~L4)	63.0±9.0 (186例)	68.1±10.5 (158例) ^{a)}	69.1±11.1 (162例) ^{a)}
	大腿骨頸部	65.0±10.1 (185例)	67.4±10.1 (186例) ^{a)}	66.3±10.3 (183例) ^{a)}
	大腿骨近位部	72.9±11.3 (185例)	71.3±12.1 (186例) ^{a)}	70.9±11.9 (182例) ^{a)}
既存椎体骨折数		0	23.4 (44)	10.1 (29)
		1	46.8 (88)	40.2 (115)
		2~3	25.5 (48)	35.0 (100)
		4~5	2.7 (5)	12.9 (37)
		6以上	0 (0)	1.7 (5)
			12.2 (35)	41.6 (119)
			35.0 (100)	10.8 (31)
			0.3 (1)	

平均値±標準偏差、被験者割合% (該当例数)

YAM: 若年成人平均値

a) DXA 装置による測定が可能であった施設においてのみ測定された。

期間延長試験及び骨折試験 (2) について、各観察時期における腰椎 (L2~L4)、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度変化率の推移は、表 6 のとおりであった。なお、両試験の解析対象集団は、FAS のうち治験薬投与前後の各部位における骨密度が評価可能な被験者とされた。期間延長試験における腰椎 (L2~L4)、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度変化率の平均値は経時的に上昇しており、投与 104 週後では投与 72 週後よりさらなる上昇が認められた。また、投与 72 週後までの骨密度変化率の推移は、期間延長試験と骨折試験 (2) の本剤群において大きな違いはなかった。

⁸⁾ 骨折リスクの高い日本人原発性骨粗鬆症患者 (プラセボ群 288 例、本剤群 290 例) を対象に、プラセボ又は本剤 200 単位 (テリパラチドとして 56.5 µg) を週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。なお、基礎治療として、試験期間を通じてカルシウム (610 mg/日)、ビタミン D₃ (400 IU/日) 及びマグネシウム (30 mg/日) が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

表 6 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率 (FAS)

	観察時期	期間延長試験	骨折試験 (2)	
		本剤群	本剤群	プラセボ群
腰椎 (L2~L4)	24 週	4.1±4.5 (168 例)	4.0±4.4 (125 例)	0.5±3.2 (146 例)
	48 週	6.9±5.4 (152 例)	5.7±4.7 (113 例)	0.6±3.7 (137 例)
	72 週	8.4±6.0 (136 例)	6.7±5.3 (107 例)	0.3±4.5 (130 例)
	104 週	9.9±6.7 (130 例)	—	—
大腿骨頸部	24 週	1.4±4.3 (168 例)	1.7±5.3 (144 例)	-0.5±5.1 (167 例)
	48 週	2.2±4.6 (155 例)	1.7±6.4 (126 例)	0.0±5.0 (154 例)
	72 週	2.5±4.7 (140 例)	1.8±5.5 (119 例)	-0.6±5.8 (145 例)
	104 週	3.3±5.2 (134 例)	—	—
大腿骨近位部	24 週	1.7±3.1 (167 例)	2.2±4.6 (144 例)	0.3±4.2 (164 例)
	48 週	2.2±3.5 (155 例)	2.6±5.5 (126 例)	0.1±4.6 (153 例)
	72 週	2.7±3.7 (140 例)	3.1±5.4 (119 例)	0.1±4.7 (144 例)
	104 週	2.8±3.9 (134 例)	—	—

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず

期間延長試験と骨折試験 (2) における Kaplan-Meier 推定法による新規椎体骨折発生率は表 7、各評価期間における新規椎体骨折発生率は表 8 のとおりであった。なお、両試験の解析対象は、FAS 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被験者とされた。期間延長試験の各評価期間における新規椎体骨折の発生率は、投与 72 週後以降大きく上昇する傾向は認められなかった。また、投与 72 週後までの新規椎体骨折発生率について、期間延長試験と骨折試験 (2) の本剤群で大きな違いはなかった。

表 7 Kaplan-Meier 推定法による新規椎体骨折発生率 (FAS)

		期間延長試験	骨折試験 (2)	
		本剤群	本剤群	プラセボ群
全期間	評価例数	173	261	281
	骨折発生例数	7	7	37
24 週		1.8 (168)	2.6 (235)	5.3 (271)
48 週		1.8 (151)	3.1 (210)	10.4 (244)
72 週		2.6 (134)	3.1 (196)	14.5 (221)
104 週		4.8 (131)	—	—

骨折発生率% (at risk 数)、—：該当せず

表 8 各評価期間における新規椎体骨折発生率 (FAS)

評価期間	期間延長試験		骨折試験 (2)			
	本剤群		本剤群		プラセボ群	
	骨折発生率	発生個数	骨折発生率	発生個数	骨折発生率	発生個数
0~24 週	1.7 (3/173)	3	2.3 (6/261)	7	5.0 (14/281)	18
25~48 週	0.6 (1/158)	1	0.9 (2/219)	2	5.1 (13/257)	13
49~72 週	0.7 (1/142)	1	0 (0/206)	0	5.3 (13/245)	15
73~104 週	2.2 (3/136)	3	—	—	—	—

骨折発生率% (骨折発生例数/評価対象例数)、—：該当せず

なお、ベースラインにおける既存椎体骨折の有無別の各観察時期における骨密度変化率及び Kaplan-Meier 推定法による新規椎体骨折発生率について検討した (表 9)。その結果、腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率の推移について、「既存椎体骨折あり」及び「既存椎体骨折なし」のいずれの集団においても、各試験の本剤群間で大きな違いはなかった。また、新規椎体骨折発生率について、「既存椎体骨折あり」の集団において各試験の本剤群間で大きな違いはなかった。「既存椎体骨折なし」の集団では期間延長試験において骨折試験 (2) の本剤群と比較して骨折発生率が高かったが、いずれの試験においても「既存椎体骨折なし」の評価例数及び骨折発生例数が少なかったことによる偶発的な結果である可能性が高いと考える。

表9 既存椎体骨折の数別の腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率及び Kaplan-Meier 推定法による新規椎体骨折発生率 (FAS)

	観察時期	期間延長試験		骨折試験 (2)			
		本剤群		本剤群		プラセボ群	
	ベースラインの既存椎体骨折の有無	なし	あり	なし	あり	なし	あり
腰椎 (L2~L4) 骨密度変化率	24 週	3.9±4.8 (40 例)	4.1±4.3 (126 例)	2.8±3.3 (13 例)	4.1±4.5 (112 例)	1.4±3.7 (22 例)	0.3±3.1 (124 例)
	48 週	7.5±5.5 (34 例)	6.7±5.4 (116 例)	4.8±3.3 (13 例)	5.9±4.8 (100 例)	1.5±3.4 (21 例)	0.5±3.8 (116 例)
	72 週	8.6±5.8 (33 例)	8.3±6.1 (102 例)	5.9±3.7 (12 例)	6.8±5.4 (95 例)	1.5±4.1 (22 例)	0.0±4.5 (108 例)
	104 週	10.0±6.4 (30 例)	9.8±6.8 (99 例)	—	—	—	—
新規椎体骨折 発生率	評価例数	43	130	28	233	35	246
	骨折発生例数	3	4	0	7	3	34
	24 週	2.7	1.6	0	2.9	2.9	5.6
	48 週	2.7	1.6	0	3.5	5.7	11.2
	72 週	2.7	2.6	0	3.5	8.6	15.4
	104 週	9.0	3.5	—	—	—	—

単位：％、平均値±標準偏差、—：該当せず

期間延長試験における骨代謝マーカーについて、骨形成マーカーである血清オステオカルシン (OC) (中央値、以下同様) 及び血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP) は、投与後一過性に上昇した後徐々に低下し、投与 72 週後と投与 104 週後で大きな違いはなかった。骨吸収マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 及び尿中デオキシピリジノリン (DPD) は、投与 104 週後まで概ねベースラインからやや低値で推移した (表 3)。

以上より、投与 104 週後においても骨折発生抑制効果が認められると類推されることから、有効性の観点から本剤の投与期間の上限を 72 週間から 24 カ月間 (104 週間) へ延長することに特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。期間延長試験の成績から、投与 24 カ月後 (104 週後) では投与 72 週後と比較して腰椎 (L2~L4) 骨密度のさらなる増加が認められている (図 1、表 1)。また、期間延長試験の投与 72 週後以降における新規椎体骨折発生率について、投与 72 週までの各評価期間と比較して大きく上昇する傾向は認められていない (表 8)。以上を踏まえると、投与 24 カ月後においても骨折発生抑制効果が認められると類推されることから、投与期間の上限を 24 カ月間に延長することについて、特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。期間延長試験における発現時期別の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (重篤な有害事象を除く) について、投与 72 週後以降において発現割合の上昇は認められず、投与期間の延長による重症度の程度の悪化も認められなかった。なお、期間延長試験及び骨折試験 (2) の本剤群における治験中止例はそれぞれ 29.1% (55/189 例) 及び 31.0% (90/290 例) と大きな違いはなかった。いずれの試験においても投与 24 週後までの中止率が最も高く、それ以降は低下する傾向であった。また、主な中止理由は有害事象及び有害事象を伴う被験者の申し出であり、試験間で類似していた。

表 10 発現時期別の有害事象の発現状況（期間延長試験：安全性解析対象集団）

		0～24 週 (189 例)	25～48 週 (163 例)	49～72 週 (149 例)	73～104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
有害事象		79.9 (151)	79.1 (129)	70.5 (105)	74.3 (104)	95.8 (181)
副作用		49.2 (93)	31.9 (52)	28.2 (42)	25.7 (36)	58.2 (110)
重篤な有害事象		5.3 (10)	4.9 (8)	2.7 (4)	5.0 (7)	14.3 (27)
投与中止に至った有害事象 ^{a)}		9.5 (18)	4.9 (8)	4.0 (6)	1.4 (2)	17.5 (33)
重症度	高度	1.1 (2)	1.2 (2)	0.7 (1)	2.1 (3)	4.2 (8)
	中等度	19.0 (36)	15.3 (25)	10.1 (15)	7.9 (11)	36.5 (69)
	軽度	59.8 (113)	62.6 (102)	59.7 (89)	64.3 (90)	55.0 (104)

発現割合%（発現例数）

a) 重篤な有害事象を除く。

また、期間延長試験及び骨折試験（2）における投与 72 週後までの有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合に大きな違いはなかった。副作用の発現割合が、期間延長試験の投与 72 週では骨折試験（2）の本剤群と比較して高い傾向が認められたが、5%以上多く発現した副作用は、悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、腹部不快感及び疲労であり、これは、期間延長試験において本剤投与に特徴的な副作用（悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、めまい、立ちくらみ等）に関する詳細な情報（治験薬投与から発現までの時間及び発現から回復までの時間）を収集する計画であったことが影響した可能性があると考えられる。

表 11 期間延長試験及び骨折試験（2）における有害事象の発現状況

	期間延長試験（189 例）		骨折試験（2）（72 週間） ^{a)}	
	72 週まで ^{a)}	104 週まで	本剤群（290 例）	プラセボ群（288 例）
有害事象	93.1 (176)	95.8 (181)	93.4 (271)	92.4 (266)
副作用	56.6 (107)	58.2 (110)	43.4 (126)	17.7 (51)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)	1.4 (4)
重篤な有害事象	10.6 (20)	14.3 (27)	11.7 (34)	15.3 (44)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	16.4 (31)	17.5 (33)	14.1 (41)	2.4 (7)
悪心の副作用	32.3 (61)	33.3 (63)	18.6 (54)	1.0 (3)
嘔吐の副作用	20.1 (38)	20.6 (39)	8.6 (25)	1.7 (5)
頭痛の副作用	15.9 (30)	16.4 (31)	7.6 (22)	1.0 (3)
倦怠感の副作用	15.9 (30)	16.4 (31)	6.2 (18)	1.4 (4)
腹部不快感の副作用	9.5 (18)	10.1 (19)	4.1 (12)	0.7 (2)
疲労の副作用	5.8 (11)	5.8 (11)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 投与開始 504 日後（72 週×7 日）までに発現した有害事象を集計対象とした。

b) 重篤な有害事象を除く。

以上より、本剤の投与期間延長により安全性の懸念が増大する傾向は認められなかった。

なお、特定使用成績調査における副作用の発現割合は 25.1%（899/3589 例）であり、主な副作用は悪心、頭痛、嘔吐、浮動性めまい、異常感、倦怠感及び発熱等であった。このうち、重篤な副作用は 26 例 35 件に認められ、2 件以上認められた事象は、脳梗塞、意識レベルの低下、浮動性めまい、心不全及び嘔吐であった。また、国内市販後副作用（2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日）について、現時点で本剤の承認以降に特に問題となる新たなリスクは認められていない。

機構は、以下のように考える。期間延長試験における発現時期別の有害事象について、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合に大きな違いがないことを確認した（表 10）。以上より、現行と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、安全性の観点から投与期間の上限を 24 カ月間に延長すること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。

7.R.2.1 高カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。本剤の薬理作用により、一過性の血清カルシウム値の上昇作用が認められていることから、期間延長試験において、高カルシウム血症関連事象⁹⁾を検討したところ、事象の発現は認められなかった。また、補正血清カルシウム値（平均値）について、投与 72 週後及び投与 104 週後に上昇する傾向は認められず（表 12）、臨床的に重要な高値¹⁰⁾を呈した被験者も認められなかった。

表 12 各観察時期における補正血清カルシウム値（期間延長試験：安全性解析対象集団）

観察時期	ベースライン	24 週	48 週	72 週	104 週	最終観察時点
補正血清カルシウム値	9.27±0.35 (189 例)	9.30±0.37 (170 例)	9.31±0.35 (156 例)	9.29±0.32 (140 例)	9.23±0.32 (134 例)	9.25±0.34 (188 例)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

なお、骨折試験（2）における高カルシウム血症関連事象⁹⁾の発現は認められなかった。

以上より、本剤の投与期間延長により高カルシウム血症の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。添付文書において、既に高カルシウム血症の患者を禁忌に設定し、本剤投与による血清カルシウム値上昇について注意喚起しており、新たな注意喚起は不要と考える。

特定使用成績調査における高カルシウム血症関連の副作用¹¹⁾は、高カルシウム血症の発現割合が 0.17%（6/3589 例）、血中カルシウム増加の発現割合が 0.03%（1/3589 例）であり、重篤な副作用は認められなかった。また、国内市販後副作用（2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日）について、高カルシウム血症関連の副作用⁹⁾は、高カルシウム血症が 35 件（うち重篤 10 件）、血中カルシウム増加が 15 件（うち重篤 1 件）報告された。

機構は、投与期間延長に伴い高カルシウム血症の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.2 血圧低下、意識消失

申請者は、以下のように説明している。本剤投与時に血管平滑筋弛緩作用を介した血管拡張作用に基づく血圧低下、血圧低下に伴う意識消失、めまい及び転倒等が発現することがあることから、期間延長試験における発現時期別の血圧低下関連事象¹²⁾の発現状況を検討した結果、表 13 のとおりであった。投与 72 週後以降において血圧低下関連事象の発現が増加する傾向は認められなかった。起立性低血圧の 1 例を除き副作用と判断されたが、すべての事象が発現当日又は翌日に回復した。重症度が高度の事象は認められなかったが、重篤な血圧低下が 1 例に認められ、投与中止に至った。当該被験者は 80 歳女性で、低血圧の既往歴はなく、本剤の各投与前の血圧は概ね正常範囲であり、本剤投与後に繰り返し立ちくらみ、血圧低下が認められたが、帰宅時には各投与前の値付近まで血圧が回復したため、本剤投与が継続されていた。本剤の 48 回目の投与 30 分後に立ちくらみにより転倒を起こした。収縮期血圧について、投与前では座位で 140 mmHg、立位で 108 mmHg であり、転倒後は座位で 91 mmHg と血圧低下が認められたが、安静により立位で 93 mmHg まで血圧が上昇し、帰宅可能となった。

⁹⁾ 血中カルシウム増加、高カルシウム血症、高カルシウム血症性腎症、カルシウムイオン増加

¹⁰⁾ ベースラインが正常値の場合は 12 mg/dL 超、ベースラインが異常値の場合は 12 mg/dL 超かつベースライン値の 1.25 倍超

¹¹⁾ 高カルシウム血症、血中カルシウム増加

¹²⁾ 低血圧、起立性低血圧、処置による低血圧、拡張期低血圧、血圧低下、外来血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、起立血圧低下

平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は、いずれの測定時点¹³⁾においても本剤投与後に低下が認められ、平均変化量は収縮期血圧で $-8.1 \sim -7.3$ mmHg、拡張期血圧で $-6.2 \sim -4.9$ mmHgであったが、次回測定時の本剤投与前には回復していた。また、投与期間の延長に伴い変化量が大きくなる傾向は認められなかった。臨床的に重要な低値が認められた被験者の割合が投与 72 週後以降に増加する傾向は認められなかった (表 14)。

表 13 発現時期別の血圧低下関連事象の発現状況 (期間延長試験：安全性解析対象集団)

	0~24 週 (189 例)	25~48 週 (163 例)	49~72 週 (149 例)	73~104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
血圧低下関連事象	1.1 (2)	1.2 (2)	0 (0)	0.7 (1)	2.1 (4)
起立性低血圧	1.1 (2)	1.2 (2)	0 (0)	0.7 (1)	2.1 (4)
血圧低下	0.5 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

表 14 発現時期別の収縮期血圧及び拡張期血圧の臨床的に重要な低値の発現状況 (期間延長試験：安全性解析対象集団)

	0~24 週 (189 例)	25~48 週 (130 例)	49~72 週 (119 例)	73~104 週 (136 例)	全期間 (189 例)
収縮期血圧	4.2 (8)	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)	5.3 (10)
拡張期血圧	4.8 (9)	1.5 (2)	3.4 (4)	2.9 (4)	8.5 (16)

発現割合% (発現例数)

収縮期血圧の臨床的に重要な低値：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下

拡張期血圧の臨床的に重要な低値：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下

なお、骨折試験 (2) における血圧低下関連事象¹²⁾の発現割合は、プラセボ群 0.7% (2/288 例)、本剤群 0.7% (2/290 例) であった。

期間延長試験における発現時期別の意識消失関連事象¹⁴⁾の発現状況は、表 15 のとおりであり、投与 72 週後以降において発現が増加する傾向は認められなかった。意識消失関連事象について、失神を発現した 1 例が副作用と判断され、投与中止に至った。当該被験者は 71 歳女性で、合併症はなく、投与 61 週時の本剤投与 1.5 時間後に失神を発現したが、無処置にて 6 分程度で回復が認められた。重篤又は重症度が高度の事象は認められず、いずれの意識消失関連事象も短時間で回復した。なお、意識消失の発現機序の一つとして、本剤の血管拡張作用に基づく急激な血圧低下が関与している可能性が考えられるが、必ずしも血圧低下との関連性が明確でない場合がある。

表 15 発現時期別の意識消失関連事象の発現状況 (期間延長試験：安全性解析対象集団)

	0~24 週 (189 例)	25~48 週 (163 例)	49~72 週 (149 例)	73~104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
意識消失関連事象	0 (0)	1.2 (2)	1.3 (2)	0.7 (1)	2.1 (4)
失神	0 (0)	1.2 (2)	1.3 (2)	0 (0)	1.6 (3)
意識消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (1)

発現割合% (発現例数)

なお、骨折試験 (2) における意識消失関連事象¹⁴⁾の発現割合は、プラセボ群 0.3% (1/288 例)、本剤群 1.0% (3/290 例) であった。

以上より、本剤の投与期間延長により血圧低下及び意識消失の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。添付文書において、既に低血圧の患者を慎重投与に設定するとともに、投与直後から数時間後にかけて一過性の急激な血圧低下、意識消失、転倒があらわれることがあるため、投与後 30 分程度はできる限り患者の状態を観察し、特に、外来患者に投与した場合には安全を確認して帰宅させることが

¹³⁾ 第 0、4、12、24、48、72 及び 104 週時点

¹⁴⁾ 意識消失、意識レベルの低下、失神、失神寸前の状態

望ましいこと、血圧低下、めまい等が生じた場合には症状がおさまるまで座るか横になるよう患者に指導する旨を注意喚起しており、現行の注意喚起を徹底することが重要であると考えます。

特定使用成績調査における血管障害関連の副作用¹⁵⁾の発現割合は、血圧低下が 0.45% (16/3589 例)、ほてり、潮紅が各 0.31% (11/3589 例)、血圧上昇が 0.25% (9/3589 例)、低血圧が 0.11% (4/3589 例)、高血圧、蒼白、ショックが各 0.03% (1/3589 例) であった。そのうち、重篤な副作用はショックの 1 件であり、転帰は回復であった。また、意識消失関連の副作用¹⁴⁾の発現割合は、意識消失が 0.14% (5/3589 例)、意識レベルの低下が 0.08% (3/3589 例)、失神寸前の状態が 0.06% (2/3589 例) であり、そのうち重篤な副作用は意識レベルの低下 2 件であり、転帰は回復又は不明であった。

国内市販後副作用 (2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日) について、血圧低下関連の副作用¹²⁾は、血圧低下が 442 件 (うち重篤 54 件)、低血圧が 34 件 (うち重篤 7 件)、起立性低血圧が 4 件 (うち重篤 0 件) 報告された。また、意識消失関連の副作用¹⁴⁾は、意識消失が 161 件 (うち重篤 73 件)、意識レベルの低下が 22 件 (うち重篤 9 件)、失神が 6 件 (うち重篤 2 件)、失神寸前の状態が 2 件 (うち重篤 0 件) 報告された。

機構は、以下のように考える。血圧低下・意識消失に関連する事象の発現は認められているが、投与期間延長に伴い血圧低下及び意識消失の発現リスクが高くなる傾向は認められていない。したがって、現行の注意喚起を徹底することで対応可能であり、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はない。

7.R.2.3 心臓障害 (動悸、不整脈、頻脈等)

申請者は、以下のように説明している。副甲状腺ホルモンは心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されており (Endocr Rev 1989; 10(4): 420-36)、本剤には血管平滑筋の弛緩作用に基づく血圧低下に対する代償性の心拍数増加作用が認められていることから、期間延長試験における発現時期別の心臓障害関連事象¹⁶⁾の発現状況を検討した結果、表 16 のとおりであった。投与 72 週後以降において発現が増加する傾向は認められなかった。重篤又は重症度が高度の事象は認められず、多くは発現当日に回復した。また、動悸 5 例及び頻脈 1 例が副作用と判断され、動悸を発現した 3 例が本剤の投与中止に至った。

平均脈拍数は、いずれの測定時点¹³⁾においても投与後に増加が認められ、平均変化量は 5.1～9.0 bpm であったが、次回測定時の本剤投与前には回復していた。また、投与期間の延長に伴い変化量が大きくなる傾向は認められなかった。臨床的に重要な高値及び低値が認められた被験者の割合が投与 72 週後以降に増加する傾向は認められなかった (表 17)。

表 16 発現時期別の心臓障害関連事象の発現状況 (期間延長試験：安全性解析対象集団)

	0～24 週 (189 例)	25～48 週 (163 例)	49～72 週 (149 例)	73～104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
心臓障害関連事象	2.6 (5)	0.6 (1)	2.0 (3)	2.9 (4)	5.3 (10)
動悸	2.1 (4)	0.6 (1)	2.0 (3)	2.1 (3)	4.2 (8)
不整脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (1)
頻脈	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.16.0

¹⁵⁾ 器官別大分類 (SOC) 「血管障害」、血圧低下、血圧上昇

¹⁶⁾ SOC 「心臓障害」、SOC 「臨床検査」のうち高位語 (HLT) 「ECG 検査」、HLT 「心聴診」及び HLT 「心拍数および脈拍検査」

表 17 発現時期別の脈拍の臨床的に重要な高値又は低値の発現状況（期間延長試験：安全性解析対象集団）

		0～24 週 (189 例)	25～48 週 (130 例)	49～72 週 (119 例)	73～104 週 (136 例)	全期間 (189 例)
脈拍	臨床的に重要な高値	0.5 (1)	0 (0)	0.8 (1)	0.7 (1)	0.5 (1)
	臨床的に重要な低値	0 (0)	1.5 (2)	0.8 (1)	0 (0)	1.1 (2)

発現割合%（発現例数）

脈拍の臨床的に重要な高値：120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上の上昇

脈拍の臨床的に重要な低値：50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上の減少

なお、骨折試験（2）における心臓障害関連事象¹⁶⁾の発現割合は、プラセボ群 3.8%（11/288 例）、本剤群 3.8%（11/290 例）であった。

以上より、本剤の投与期間延長により心臓障害の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。添付文書において、既に重篤な心疾患のある患者を慎重投与に設定するとともに、心臓障害の可能性について注意喚起しており、新たな注意喚起は不要と考える。

特定使用成績調査における器官別大分類（SOC）「心臓障害」の副作用の発現割合は、動悸が 0.92%（33/3589 例）、頻脈が 0.14%（5/3589 例）、心不全が 0.06%（2/3589 例）、狭心症が 0.06%（2/3589 例）、徐脈が 0.03%（1/3589 例）であった。そのうち、重篤な副作用は心不全 2 件、狭心症、徐脈、各 1 件であったが、心不全 1 件（転帰不明）を除き、転帰は回復又は軽快であった。また、国内市販後副作用（2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日）について、心臓障害関連の副作用¹⁶⁾は 602 件報告され、主な事象は動悸が 409 件（うち重篤 5 件）、頻脈が 92 件（うち重篤 9 件）であった。心不全 2 件、うっ血性心不全、急性心不全、各 1 件の転帰は死亡であったが、いずれも本剤との因果関係が明確でないと考えられた。

機構は、投与期間延長に伴い心臓障害の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.4 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。悪心及び嘔吐を含む胃腸障害は、本剤投与時に最も高頻度に認められる有害事象であることから、期間延長試験における発現時期別の SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況を確認した結果、表 18 のとおりであった。有害事象及び副作用の発現割合が投与 72 週後以降において増加する傾向は認められなかった。重篤な有害事象について、大腸ポリープ、出血性腸憩室が各 1 例に認められたが、いずれも投与 72 週後までに発現し、本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）の多くは悪心及び嘔吐であり、いずれも副作用と判断されたが、重症度が高度の事象は認められなかった。また、悪心及び嘔吐は投与 24 週後までに多く認められ、投与 72 週後以降において発現が増加する傾向は認められなかった。

表 18 発現時期別の SOC「胃腸障害」の有害事象の発現状況（期間延長試験：安全性解析対象集団）

事象名	0～24 週 (189 例)	25～48 週 (163 例)	49～72 週 (149 例)	73～104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
有害事象 ^{a)}	42.3 (80)	35.0 (57)	35.6 (53)	27.9 (39)	61.4 (116)
悪心	28.0 (53)	17.8 (29)	17.4 (26)	13.6 (19)	36.5 (69)
嘔吐	16.4 (31)	7.4 (12)	5.4 (8)	7.1 (10)	22.2 (42)
腹部不快感	8.5 (16)	5.5 (9)	4.7 (7)	4.3 (6)	13.2 (25)
齲歯	2.1 (4)	1.2 (2)	2.7 (4)	0 (0)	5.3 (10)
胃炎	2.1 (4)	3.1 (5)	0.7 (1)	0 (0)	5.3 (10)
副作用 ^{a)}	35.4 (67)	20.9 (34)	21.5 (32)	16.4 (23)	42.3 (80)
悪心	27.5 (52)	16.0 (26)	16.1 (24)	12.9 (18)	33.3 (63)
嘔吐	15.3 (29)	6.7 (11)	5.4 (8)	6.4 (9)	20.6 (39)
腹部不快感	6.9 (13)	4.3 (7)	4.0 (6)	2.9 (4)	10.1 (19)
重篤な有害事象	0.5 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	1.1 (2)
大腸ポリープ	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
出血性腸憩室	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.5 (1)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	5.3 (10)	0.6 (1)	2.7 (4)	1.4 (2)	9.0 (17)
悪心	3.2 (6)	0.6 (1)	2.0 (3)	1.4 (2)	6.3 (12)
嘔吐	1.6 (3)	0 (0)	0.7 (1)	1.4 (2)	3.2 (6)
腹部不快感	0.5 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	1.1 (2)
消化不良	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合（発現例数）、MedDRA/J ver.16.0

a) 全期間で発現割合が 5%以上の事象

b) 重篤な有害事象を除く。

なお、骨折試験（2）における SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 40.3%（116/288 例）、本剤群 49.0%（142/290 例）であった。

以上より、本剤の投与期間延長により胃腸障害の発現リスクが高くなる傾向は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要であると考えます。

特定使用成績調査における SOC「胃腸障害」の副作用の発現割合は 14.1%（506/3589 例）であり、発現割合が 1%以上の事象は、悪心（12.2%（438/3589 例））及び嘔吐（2.8%（99/3589 例））であった。重篤な副作用は、嘔吐が 2 件、上腹部痛、下痢、悪心が各 1 件認められたが、いずれも回復又は軽快した。また、国内市販後副作用（2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日）について、SOC「胃腸障害」の副作用は 4720 件報告され、主な事象は悪心が 3055 件（うち重篤 18 件）、嘔吐が 930 件（うち重篤 28 件）報告された。

機構は、投与期間延長に伴い胃腸障害の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.5 骨肉腫

申請者は、本剤と骨肉腫との関連性について、以下のように説明している。現在までに、期間延長試験を含む本剤投与を行ったすべての臨床試験において本剤投与期間中の骨肉腫関連事象¹⁷⁾の発生は認められていない。また、本剤の承認時に実施された臨床試験について、治験薬投与終了後約 5 年間に

¹⁷⁾ 骨肉腫、遠隔転移を伴う骨肉腫、再発骨肉腫、骨の肉腫、ユーイング肉腫、遠隔転移を伴うユーイング肉腫、再発ユーイング肉腫、骨の悪性線維性組織球症、骨末梢神経上皮腫、遠隔転移を伴う骨末梢神経上皮腫、再発骨末梢神経上皮腫、悪性骨巨細胞腫、末梢性未分化神経外胚葉性骨腫瘍、軟骨肉腫、遠隔転移を伴う軟骨肉腫、再発軟骨肉腫、骨外性ユーイング肉腫、遠隔転移を伴う骨外性ユーイング肉腫、再発骨外性ユーイング肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、遠隔転移を伴う骨外性軟骨肉腫、再発骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、遠隔転移を伴う骨外性骨肉腫、再発骨外性骨肉腫

る骨肉腫発現の有無を確認する追跡調査を実施した結果、第 II 相試験¹⁸⁾の 261 例(調査期間平均 7.4 年)、第 III 相試験¹⁹⁾の 378 例(調査期間平均 5.1 年)、骨折試験 (2) の 285 例(調査期間平均 4.7 年)及び臨床薬理試験²⁰⁾の 28 例(調査期間平均 4.9 年)のいずれにおいても骨肉腫の発現は認められなかった。

また、国内市販後副作用 (2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日) について、推定 259,000 人の患者に投与された結果、骨肉腫の発現は認められなかった。

添付文書において、既に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者を禁忌に設定しており、新たな注意喚起は不要と考える。なお、現在実施している安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続し、本剤の処方医師に対して骨肉腫発生リスクについて十分情報提供を行う予定である。また、骨肉腫等の骨原性腫瘍の発現を確認した際の自発報告を依頼するとともに、骨肉腫発生例が報告された場合には専門医師を含め本剤投与との関連性等に関する医学的評価を実施し、安全対策について検討する予定である。

機構は、期間延長試験を含む臨床試験及び製造販売後において骨肉腫の発生が認められないことを確認した。しかしながら、臨床試験で得られるデータには限界があること、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から、今後も引き続き、骨肉腫に関する情報を注視する必要があると考える。

7.R.2.6 ショック、アナフィラキシーショック

申請者は、以下のように説明している。本剤投与後にショックやアナフィラキシーがあらわれることがあることから、期間延長試験におけるアナフィラキシー関連事象²¹⁾の発現状況を検討した。その結果、発現割合は 0.5% (1/189 例：アナフィラキシーショック) であり、重篤な副作用と判断された。当該被験者は 88 歳女性で、最終投与 (投与 103 週時) の約 20 分後より気分不快、意識障害、血圧低下、口渇、下肢痛を発現したが、その約 3 時間後には回復した。本事象を発現した被験者が 1 例のみであったため、投与期間延長によるリスクへの影響を検討することは困難であった。

なお、骨折試験 (2) におけるアナフィラキシー関連事象²¹⁾の発現割合は、プラセボ群 0% (0/288 例)、本剤群 0.3% (1/290 例) であった。

添付文書において、既に本剤の成分又は他のテリパラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定するとともに、ショック、アナフィラキシーについて注意喚起しており、新たな注意喚起は不要と考える。

特定使用成績調査におけるアナフィラキシー関連の副作用²¹⁾の発現割合は、ショックが 0.03% (1/3589 例) であり、当該事象は重篤な副作用と判断されたが、回復した。また、国内市販後副作用 (2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日) について、アナフィラキシー関連の副作用²¹⁾は、ショックが 32 件、アナフィラキシーショックが 7 件、アナフィラキシー反応が 3 件、アナフィラキシー様反応が 2 件報告され、すべて重篤であったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

18) 前期 II 相周期試験 (MN-10-T II-1 試験)、前期 II 相週 1 試験 (MN-10-T II-2 試験)、前期 II 相連日試験 (MN-10-T II-3 試験)、後期第 II 相試験 (MN-10-T II-4 試験)

19) 骨量試験 (MN-10-T III-1 試験)、骨質試験 (MN-10-T III-2 試験)、骨折試験 (1) (MN-10-T III-3 試験)

20) 患者 PK 試験 (MN-10-T I-9 試験)

21) MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭義)」

機構は、期間延長試験においてアナフィラキシー関連事象の発現は少なく、投与期間延長による発現リスクの検討は困難であるが、現時点で新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.7 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。期間延長試験において、抗テリパラチド抗体について、抗体陽性例は投与 72 週後時点では認められず、投与 104 週後では抗体陽性例は 1 例 (0.7% (1/137 例)) であったが、中和抗体は陰性であり、アナフィラキシー反応や薬疹等のアレルギー反応は認められなかった。なお、骨折試験 (2) の本剤群における抗体陽性例の割合は 1.1% (3/274 例) であり、いずれの被験者も中和抗体は陰性であった。

機構は、期間延長試験において抗体陽性例が認められたが、本剤の有効性及び安全性に特段の影響はなく、新たな注意喚起は不要であると考ええる。

7.R.2.8 尿路結石

申請者は、以下のように説明している。本剤は一過性に血清カルシウムを変動させること、本剤の承認時に提出された臨床試験成績において、尿路結石に関連する²²⁾合併又は既往歴のある患者で尿管結石の有害事象が認められたこと等から、添付文書において尿路結石の合併又は既往歴のある患者を慎重投与としている。期間延長試験における尿路結石関連事象²³⁾の発現割合は 0.5% (1/189 例：尿管結石/腎結石症) であり、いずれも投与 72 週後以降に発現したが、重症度は軽度であり本剤との因果関係は否定された。尿路結石に関連する²³⁾合併のある被験者は 1 例認められ、本剤を 1 回投与した後、被験者の事情により治験を中止しており、尿路結石関連事象の発現は認められなかった。

なお、骨折試験 (2) における尿路結石関連事象²³⁾の発現割合は、プラセボ群 0% (0/288 例)、本剤群 0.3% (1/290 例) であった。

以上より、本剤の投与期間延長により尿路結石のリスクが増大する傾向は認められなかった。既に尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者について、症状を悪化させるおそれがある旨を注意喚起しており、新たな注意喚起は不要と考える。

特定使用成績調査では尿路結石の副作用は認められなかった。また、国内市販後副作用 (2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日) について、尿路結石は 4 件 (うち重篤 1 件) 報告された。

機構は、投与期間延長に伴い尿路結石の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.9 高尿酸血症

申請者は、以下のように説明している。副甲状腺ホルモンは、尿酸クリアランスの低下により血清尿酸値を上昇させる可能性が考えられることから (Pharma Medica 1993; 11(8): 31, J Pharmacol Exp Ther 1977; 201(1): 218-25)、期間延長試験における高尿酸血症関連事象²⁴⁾の発現状況を検討した。その結果、高尿

22) 尿路結石、尿管結石、腎結石、尿道結石、膀胱結石

23) 尿路結石、尿管結石、腎結石症、尿道結石、膀胱結石、鹿角状結石、腎石灰沈着症

24) 高尿酸血症、血中尿酸増加、痛風、痛風性関節炎、痛風結節、痛風結節除去手術

酸血症関連事象の発現割合は 1.6% (3/189 例：いずれも高尿酸血症) であったが、いずれの被験者についても食生活又は高血圧治療薬 (サイアザイド系利尿薬) の追加投与による影響と判断され、治験薬との因果関係は否定された。また、重篤又は重症度が高度の事象は認められなかった。いずれの被験者についても尿酸降下薬の投与により血清尿酸値はベースライン値程度まで回復しており、試験終了時まで治験薬及び尿酸降下薬の投与が継続されていた。発現時期別の発現割合は、投与 24 週までに 0% (0/189 例)、25~48 週に 0.6% (1/163 例)、49~72 週に 0.7% (1/149 例)、73~104 週に 0.7% (1/140 例) であり、投与 72 週後以降に発現が増加する傾向は認められなかった。

また、平均血清尿酸値は、ベースラインから投与 24 週後以降投与 104 週後にかけて上昇する傾向が認められたが、投与 72 週後以降に大きく上昇する傾向は認められなかった (表 19)。

表 19 各観察時期における血清尿酸値 (安全性解析対象集団)

観察時期	ベースライン	24 週	48 週	72 週	104 週	最終観察時点
血清尿酸値	4.52±1.03 (189 例)	4.98±1.12 (170 例)	5.00±1.12 (156 例)	5.05±1.09 (140 例)	5.03±1.15 (134 例)	4.87±1.17 (188 例)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

なお、骨折試験 (2)²⁵⁾では高尿酸血症関連事象²⁴⁾の発現は認められなかった。

以上より、本剤の投与期間延長により高尿酸血症のリスクが増大する傾向は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要であると考ええる。

特定使用成績調査における高尿酸血症関連の副作用²⁶⁾の発現割合は、高尿酸血症が 0.08% (3/3589 例)、血中尿酸増加、痛風が各 0.03% (1/3589 例) であり、重篤な副作用は認められなかった。また、国内市販後副作用 (2011 年 9 月 26 日~2016 年 3 月 31 日) について、高尿酸血症関連の副作用²⁴⁾は 24 件報告され、いずれも非重篤であった。

機構は、投与期間延長に伴い高尿酸血症の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

7.R.2.10 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。本薬のイヌの反復投与毒性試験において、尿細管でのカルシウム再吸収促進作用によると考えられる腎毒性が認められていることから、期間延長試験における腎機能障害関連事象²⁷⁾の発現状況を検討した結果、表 20 のとおりであった。有害事象の発現割合が投与 72 週後以降に増加する傾向は認められなかった。重篤又は重症度が高度の事象は認められなかったが、腎機能障害を発現した 1 例が副作用と判断され、投与中止に至った。当該被験者における本剤投与開始前の血中尿素窒素 (BUN) は 25 mg/dL、血清クレアチニン値は 1.12 mg/dL であったが、本剤投与中にそれぞれ 35 mg/dL、1.41 mg/dL まで上昇した。

腎機能関連の臨床検査値について、平均血清クレアチニン値及び平均 BUN は投与期間を通じて臨床的に意義のある変動は認められなかった (表 21)。また、腎機能関連の臨床検査値の臨床的に重要な高値が認められた被験者の割合は表 22 のとおりであり、血清クレアチニン値及び BUN について投与 72 週後以降において増加する傾向は認められなかった。投与 72 週後以降に尿蛋白の臨床的に重要な高値

25) 臨床検査項目として血清尿酸値の測定は規定されなかった。

26) 高尿酸血症、痛風、血中尿酸増加

27) SOC「腎および尿路障害」のうち、高位グループ語 (HLGT)「腎症」及び「腎障害 (腎症を除く)」、SOC「臨床検査」のうち、HLGT「腎尿路系検査および尿検査」、SMQ「急性腎不全 (狭域および広域)」(正常を表す基本語 (PT) 及び検査項目名を表す PT を除く)

が2例に認められたが、いずれの被験者においても腎機能の悪化を示唆するその他の臨床検査値の変動又は副作用の発現は認められなかった。

表 20 発現時期別の腎機能障害関連事象の発現状況（期間延長試験：安全性解析対象集団）

	0～24 週 (189 例)	25～48 週 (163 例)	49～72 週 (149 例)	73～104 週 (140 例)	全期間 (189 例)
腎機能障害関連事象	0.5 (1)	1.2 (2)	0 (0)	1.4 (2)	2.6 (5)
腎機能障害	0.5 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.1 (2)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (1)
水腎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (1)
腎嚢胞出血	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.16.0

表 21 各観察時期における血清クレアチニン値及び BUN（期間延長試験：安全性解析対象集団）

観察時期	ベースライン	24 週	48 週	72 週	104 週	最終観察時点
血清クレアチニン値	0.635±0.139 (189 例)	0.661±0.168 (170 例)	0.653±0.153 (156 例)	0.661±0.139 (140 例)	0.658±0.141 (134 例)	0.661±0.163 (188 例)
BUN	16.4±3.9 (189 例)	17.1±4.6 (170 例)	16.4±4.2 (156 例)	17.2±4.6 (140 例)	17.2±5.0 (134 例)	17.1±4.8 (188 例)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

表 22 発現時期別の腎機能関連の臨床検査値の臨床的に重要な高値の発現状況（期間延長試験：安全性解析対象集団）

	0～24 週 (188 例)	25～48 週 (136 例)	49～72 週 (124 例)	73～104 週 (138 例)	全期間 (188 例)
血清クレアチニン	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BUN	0.5 (1)	0.7 (1)	1.6 (2)	0.7 (1)	1.1 (2)
尿蛋白	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	1.1 (2)

発現割合%（発現例数）

血清クレアチニンの臨床的に重要な高値：ベースラインが正常値の場合は 2.0 mg/dL 超、ベースラインが異常値の場合は 2.0 mg/dL 超かつベースライン値の 1.5 倍超

BUN の臨床的に重要な高値：ベースラインが正常値の場合は 30 mg/dL 超、ベースラインが異常値の場合は 30 mg/dL 超かつベースライン値の 1.5 倍超

尿蛋白の臨床的に重要な高値：2+以上かつベースラインから 2 段階以上の上昇

なお、骨折試験（2）における腎機能障害関連事象²⁷⁾の発現割合は、プラセボ群 5.2%（15/288 例）、本剤群 6.2%（18/290 例）であった。いずれも重症度は軽度の事象であった。

以上より、本剤の投与期間延長により腎機能障害の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。

特定使用成績調査では、腎機能障害関連の副作用²⁸⁾は、腎障害が 0.08%（3/3589 例）、腎機能障害が 0.06%（2/3589 例）、血中クレアチニン増加、ネフローゼ症候群及び腎性貧血が各 0.03%（1/3589 例）に認められ、腎機能障害、ネフローゼ症候群及び腎性貧血の各 1 件は重篤な副作用であったが、腎性貧血（転帰不明）を除き転帰は回復又は軽快であった。また、国内市販後副作用（2011 年 9 月 26 日～2016 年 3 月 31 日）について、腎機能障害関連の副作用²⁸⁾は 69 件（うち重篤 20 件）報告され、主な事象は腎機能障害が 19 件（うち重篤 8 件）、血中クレアチニン増加が 12 件（うち重篤 0 件）であった。尿量減少の 1 件の転帰は死亡であったが、本剤との因果関係は明確でないと考えられた。

機構は、投与期間延長に伴い腎機能障害の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、新たな注意喚起は不要であるとの申請者の見解に特段の問題はないと考える。

²⁸⁾ SOC「腎および尿路障害」のうち、HLGT「腎症」及び「腎障害（腎症を除く）」、SOC「臨床検査」のうち、HLGT「腎尿路系検査および尿検査」、SMQ「急性腎不全（狭域および広域）」

7.R.3 用法及び用量について

機構は、本剤の用法・用量に規定されている投与期間の上限について、期間延長試験において、投与期間を 24 カ月間としたときに、72 週間と比較して有効性及び安全性に特段の問題は認められていないこと（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、投与期間の上限を 72 週間から 24 カ月間に延長することは可能であると考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本申請における有効性は示され、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。

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、本申請について承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 3 月 30 日

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]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 7 月 22 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。期間延長試験の成績から、投与 24 カ月後（104 週後）では投与 72 週後と比較して腰椎（L2～L4）骨密度のさらなる増加が認められている。また、期間延長試験の投与 72 週後以降における新規椎体骨折発生率について、投与 72 週までの各評価期間と比較して大きく上昇する傾向は認められていない。以上を踏まえると、投与 24 カ月後においても骨折発生抑制効果が認められると類推されることから、投与期間の上限を 24 カ月間に延長することについて、特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、期間延長試験における発現時期別の有害事象について、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合に大きな違いがないことから、現行と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、投与期間の上限を 24 カ月間に延長することは許容可能であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量に規定されている投与期間の上限について、期間延長試験において、投与期間を 24 カ月間としたときに、72 週間と比較して有効性及び安全性に特段の問題は認められていないことから、投与期間の上限を 72 週間から 24 カ月間に延長することは可能であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 29 年 9 月 25 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

[用法及び用量]

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 24 カ月間までとすること。

(下線部変更)

以上