

審査報告書

令和元年7月9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 28.2 µg オートインジェクター
[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30年10月30日
[剤形・含量] 1 オートインジェクター0.2 g 中にテリパラチド酢酸塩 30.3 µg (テリパラチドとして 28.2 µg) を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、医療用医薬品 (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[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、本品目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。

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 28.2 µg を 1 日 1 回、週に 2 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。

審査報告(1)

令和元年6月11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 28.2 µg オートインジェクター
[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30年10月30日
[剤形・含量] 1 オートインジェクター0.2 g 中にテリパラチド酢酸塩 30.3 µg (テリパラチドとして 28.2 µg) を含有する水性注射剤

- [申請時の効能・効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 µg を 1 日 1 回、週に 2 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。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	4
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	9
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	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

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を有効成分とする自己投与が可能な注射剤である。

本邦においては、本薬を有効成分とする既存のテリボン皮下注用 56.5 µg（現行製剤）が、2011年9月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果とし、投与期間の上限を72週間として承認され、その後、2017年5月に「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。」として、投与期間の上限を24カ月間とした用法・用量で承認されている。

本剤は、1回投与量を現行製剤の半量とすることで副作用の発現及びその程度の軽減を期待し、自己投与を可能としたオートインジェクター（AI）製剤であり、現行製剤の投与には週1回の通院が必要なため（「平成23年7月6日付け審査報告書 テリボン皮下注用 56.5 µg」参照）、患者の通院負担を軽減するとともに、通院が困難な患者に対する治療の選択肢を提供することを目的として、開発が行われた。今般、申請者は、臨床試験成績等により本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2019年5月現在、本剤は海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。

なお、類薬として、自己投与可能な連日投与製剤であるテリパラチド（遺伝子組換え）製剤（販売名：フォルテオ皮下注キット 600 µg）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、2011年5月に投与期間上限を24カ月間として承認されている。

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るが、テリボン皮下注 28.2 µg オートインジェクターについては、剤形追加に係る医薬品としても承認申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

効力を裏付ける試験として、正常ウサギを用いて、投与頻度が骨代謝及び骨組織に及ぼす影響が検討された。なお、本項において、本薬の用量はテリパラチドの量として表記した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 投与頻度が骨代謝及び骨組織に及ぼす影響（CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-3～4）

雌性ウサギ（6カ月齢、10例/群）に、本薬（週あたり用量：140 µg/kg）が週1回、週2回又は週7回の頻度でそれぞれ4週間皮下投与され、本薬投与日以外は溶媒（生理食塩液）が投与された。また、対照群には、溶媒（生理食塩液）が1日1回投与された。

骨代謝マーカーが経時的¹⁾に測定された結果、血中 BAP 活性は投与15日目以降にいずれの本薬投与群でも対照群と比較して高値を示し、血中 OC 濃度は週1回及び週2回本薬投与群で投与4日目、週7回本薬投与群で投与8日目に上昇を認め、以降は対照群よりも高値を維持し、投与頻度が高い本薬投与

¹⁾ 血中骨代謝マーカーは投与1、4、8、15、22、25及び29日目に、尿中骨代謝マーカーは投与1、8、15、22及び29日目に測定された。

群ほど高値であった。尿中 DPD 濃度（クレアチニン補正）はいずれの投与群も変動は認められなかった。

脛骨の骨幹部を組織学的に観察した結果、皮質骨内膜面の類骨及び骨二重標識がいずれの本薬投与群においても認められ、当該所見が認められた個体数は対照群と比較して多く、本薬投与群間で同程度であった。皮質骨内膜面及び外膜面の凹凸の増加が週 2 回及び週 7 回本薬投与群で認められ、当該所見が認められた個体数は週 2 回本薬投与群と比較して週 7 回本薬投与群で多かった。また、皮質骨内膜面の破骨細胞の減少がいずれの本薬投与群においても認められた。骨髄内に未分化骨芽細胞様細胞若しくは線維芽細胞様細胞の厚い層が週 7 回本薬投与群のみで認められ、さらに、皮質骨内膜面の海綿骨化、皮質骨内部の多孔化及び皮質骨の層板構造の乱れも観察されたが、当該所見は週 1 回及び週 2 回本薬投与群では認められなかった。

DXA 法により骨密度を測定した結果、脛骨全体の骨密度は、いずれの本薬投与群においても対照群と比較して高値を示し、投与頻度が高い本薬投与群ほど高値を示した。

脛骨の 3 点曲げ骨強度が測定された結果、最大荷重、剛性及び吸収エネルギーは、対照群と比較していずれの本薬投与群でも高値を示し、最大荷重及び剛性については、投与頻度が高い本薬投与群ほど高値を示し、吸収エネルギーについてはいずれの本薬投与群でも同程度であった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の投与頻度が薬理作用に及ぼす影響について、以下のように説明している。ウサギに本薬 20 µg/kg/日又は 40 µg/kg/日を週 7 回 4 週間皮下投与し、脛骨皮質骨を組織学的に観察した結果、いずれの投与量でも皮質骨内膜面に骨標識を伴う海綿骨様の骨組織形成及び皮質骨の多孔化が認められ、皮質骨内の空隙の組織学的な評価により、空隙の表面には骨吸収を示す浸食面と骨形成を示す標識面の両方を認めたことが報告されている（PLoS One 2017; 12: e0175329）。効力を裏付ける試験（CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-3~4）においても、週 7 回本薬投与群で観察された皮質骨内の空隙の表面には、骨吸収を示す浸食面が認められたことから、骨吸収の亢進が示唆され、また皮質骨内膜面及び外膜面は骨標識を伴っていたことから、皮質骨内膜面及び外膜面の凹凸の増加は主に骨形成の促進作用が関わっていると考えられた。皮質骨内膜面及び外膜面の凹凸の増加は、本薬投与群のうち、週 7 回本薬投与群では週 2 回本薬投与群よりも多く観察されたことから、投与頻度が高くなることにより骨形成促進作用が高まることが示唆されたが、週 1 回及び週 2 回本薬投与群では、週 7 回本薬投与群で観察された皮質骨の多孔化は認められないことから、骨吸収の亢進を伴う顕著な骨代謝亢進は起きていないことが推察された。

機構は、以下のように考える。提出された効力を裏付ける試験から、脛骨における骨組織構造の検討において、本薬の週 2 回投与は、週 1 回投与と同様に、骨吸収を亢進させずに骨形成を促進させる可能性が示唆されたこと、骨形成マーカーの検討から、本薬の週 2 回投与は、週 1 回投与と比較して血中 OC 濃度が高くなる傾向が認められていること等を確認した。本薬の週 2 回投与時の有効性については、ヒトに対する評価も踏まえ、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

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

本薬をサルに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中濃度の測定には、ELISA 法が用いられ、定量下限は 0.02 ng/mL であった。なお、本項において、本薬の用量はテリパラチドの量として表記した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.7-1、4.2.2.7-2)

雌性サルに現行製剤 (対照薬 1)、臨床薬理試験である 111 試験で用いた製剤 (対照薬 2) 及び 112 試験で用いた処方異なる 8 つの製剤 (製剤 A~H) をテリパラチドとして 28.2 µg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 雌性サルに処方異なる製剤をテリパラチドとして 28.2 µg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与薬	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F (mL/min)	AUC _{last} (ng・min/mL)	AUC _{last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]
対照薬 1 ^{a)}	4.0±0.8	22.5±8.2	29.8±13.1	104.1±25.1	273.7±57.5	—
対照薬 2 ^{b)}	3.1±0.5	19.2±12.4	24.5±2.3	158.7±32.9	182.4±36.5	0.668 [0.523, 0.853] ^{d)}
製剤 A ^{c)}	3.4±0.5	22.5±8.2	26.1±4.3	119.6±30.9	243.7±52.8	0.889 [0.726, 1.088]
製剤 B ^{c)}	4.4±1.4	23.3±10.8	24.7±8.3	109.3±70.2	316.8±137.7	1.073 [0.876, 1.314]
製剤 C ^{c)}	3.0±1.2	15.8±8.0	25.4±2.5	195.1±77.5	161.0±55.7	0.567 [0.463, 0.694]
製剤 D ^{c)}	2.0±0.3	20.0±7.7	28.1±6.4	215.7±68.6	135.6±31.6	0.491 [0.401, 0.601]
対照薬 1 ^{a)}	4.2±0.3	27.5±6.1	29.2±3.2	84.7±11.9	331.0±44.4	—
対照薬 2 ^{b)}	2.9±0.7	18.3±9.8	28.6±4.7	178.2±103.6	185.8±67.6	0.524 [0.399, 0.689] ^{d)}
製剤 E ^{c)}	3.7±0.9	27.5±6.1	27.7±5.5	104.4±32.2	283.4±72.6	0.836 [0.667, 1.048]
製剤 F ^{c)}	3.7±0.9	22.5±8.2	29.1±3.4	122.5±42.1	243.3±66.7	0.713 [0.569, 0.894]
製剤 G ^{c)}	2.8±0.7	13.3±4.1	28.1±6.4	166.3±47.8	177.4±48.3	0.523 [0.417, 0.656]
製剤 H ^{c)}	4.0±1.2	25.0±7.7	31.0±8.3	108.0±47.4	285.9±97.3	0.822 [0.656, 1.030]

各群 6 例、平均値±標準偏差、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、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、AUC_{last} の幾何平均値の比：対照薬 1 に対する各投与薬の AUC_{last} の幾何平均値の比 (各投与薬/対照薬 1)

a) 対照薬 1：現行製剤、b) 対照薬 2：臨床薬理試験である 111 試験で用いた製剤、c) 製剤 A~H：臨床薬理試験である 112 試験で用いた処方異なる製剤 A~H、d) 対照薬 1 に対する対照薬 2 の AUC_{last} の幾何平均値の比 [95%信頼区間] (対照薬 2/対照薬 1)

4.R 機構における審査の概略

機構は、処方異なる製剤を投与したときの薬物動態については、ヒトに対する評価も実施されていることから、「6.2 臨床薬理試験」の項で引き続き検討したいと考える (「6.R.1 本薬として 28.2 µg 投与した際の薬物動態について」の項を参照)。

5. 毒性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り、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の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 臨床試験で使用された製剤

製剤の種類		試験名
現行製剤	バイアル (凍結乾燥製剤)	I-10 試験、111 試験、112 試験、306 試験
対照薬 2	PFS (液剤)	111 試験
製剤 A~H	アンプル、PFS 又は AI (液剤)	112 試験
市販予定製剤	AI (液剤)	113 試験、306 試験

血漿中濃度の測定には、ELISA法が用いられ、定量下限は20 pg/mLであった。ヒト血清中抗テリパラチド抗体の検出には、ELISA法が用いられた。なお、本項において、本薬の用量はテリパラチドの量として表記した。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験 (I-10 及び 113 試験)、参考資料として国内第 I 相試験 2 試験 (111 及び 112 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験成績を記述する。

6.2.1 本薬として 28.2 µg 週 2 回又は 56.5 µg 週 1 回投与したときの薬物動態を検討した第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : I-10 試験<2014 年 8 月~10 月>)

日本人閉経後健康成人女性 (目標被験者数 100 例) を対象に、現行製剤を、本薬として 28.2 µg 週 2 回又は 56.5 µg 週 1 回投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、現行製剤を用いて、コホート 1 では、本薬として 28.2 µg を週 2 回 (1 週間の投与間隔 : 3 及び 4 日)、本薬として 56.5 µg を週 1 回又はプラセボをそれぞれ 6 週間反復皮下投与とされた²⁾。コホート 2 及び 3 では、本薬として 28.2 µg 又はプラセボを週 2 回 (1 週間の投与間隔 : 2 及び 5 日 (コホート 2)、1 及び 6 日 (コホート 3))、6 週間反復皮下投与とされた³⁾。

無作為化され治験薬が投与された 100 例 (コホート 1 : 28.2 µg 週 2 回投与群 20 例、56.5 µg 週 1 回投与群 20 例、プラセボ群 10 例、コホート 2 : 28.2 µg 週 2 回投与群 20 例、プラセボ群 5 例、コホート 3 : 28.2 µg 週 2 回投与群 20 例、プラセボ群 5 例) 全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例で、中止理由の内訳は有害事象 2 例 (コホート 1 及び 2 の 28.2 µg 週 2 回投与群各 1 例)、被験者からの申し出 1 例 (コホート 1 の 56.5 µg 週 1 回投与群) であった。

薬物動態について、現行製剤を用いて反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 現行製剤を用いて反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

コホート	投与群	評価時期	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
1	56.5 µg 週 1 回	投与 1 日目	20	461.0±93.3	1214.5±220.3	1.00 [0.75, 2.00]	1.325±0.467	51.4±9.0
		投与 36 日目	19	457.0±83.0	1196.9±170.2	1.00 [0.50, 1.00]	1.180±0.463	51.6±7.5
	28.2 µg 週 2 回 ^{a)}	投与 1 日目	20	305.1±73.1	576.1±91.7 ^{d)}	0.75 [0.25, 1.00]	0.738±0.102 ^{d)}	54.0±9.3 ^{d)}
		投与 36 日目	19	317.1±106.5	679.8±91.3 ^{e)}	0.75 [0.50, 1.00]	0.747±0.137 ^{e)}	45.3±6.3 ^{e)}
2	28.2 µg 週 2 回 ^{b)}	投与 1 日目	19	288.3±89.7	583.6±119.2 ^{e)}	0.75 [0.50, 1.00]	0.822±0.196 ^{e)}	54.2±12.0 ^{e)}
		投与 36 日目	19	314.4±91.8	612.6±111.3	0.75 [0.50, 1.00]	0.789±0.131	51.1±9.4
3	28.2 µg 週 2 回 ^{c)}	投与 1 日目	20	270.1±76.1	636.8±101.4 ^{f)}	1.00 [0.50, 2.00]	0.804±0.261 ^{f)}	48.7±8.0 ^{f)}
		投与 36 日目	20	285.1±68.3	648.8±128.4 ^{g)}	1.00 [0.50, 1.00]	0.861±0.158 ^{g)}	48.3±8.8 ^{g)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、血漿中濃度の測定時点：投与前～投与 6 時間後

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス

a) 1 週間の投与間隔：3 及び 4 日、b) 1 週間の投与間隔：2 及び 5 日、c) 1 週間の投与間隔：1 及び 6 日、d) 17 例、e) 16 例、f) 13 例、g) 15 例

薬力学的作用について、骨代謝マーカーのベースラインに対する各評価時期の比 [95%信頼区間] の推移は、表 4 のとおりであった。

²⁾ コホート 1 の 28.2 µg 週 2 回投与群は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36 及び 39 日目に本薬として 28.2 µg を腹部に皮下投与とされ、投与 1、8、15、22、29 及び 36 日目には生理食塩液 1 mL を上腕部に皮下投与とされた。56.5 µg 週 1 回投与群は投与 1、8、15、22、29 及び 36 日目に本薬として 56.5 µg を上腕部に皮下投与とされ、投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36 及び 39 日目には生理食塩液 0.2 mL を腹部に皮下投与とされた。プラセボ群は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36 及び 39 日目に生理食塩液 0.2 mL を腹部に皮下投与とされ、投与 1、8、15、22、29 及び 36 日目には生理食塩液 1 mL を上腕部に皮下投与とされた。

³⁾ コホート 2 の 28.2 µg 週 2 回投与群とプラセボ群は投与 1、3、8、10、15、17、22、24、29、31、36 及び 38 日目に本薬として 28.2 µg 又は生理食塩液 0.2 mL を腹部に皮下投与とされ、コホート 3 の 28.2 µg 週 2 回投与群とプラセボ群は投与 1、2、8、9、15、16、22、23、29、30、36 及び 37 日目に本薬として 28.2 µg 又は生理食塩液 0.2 mL を腹部に皮下投与とされた。

表4 骨代謝マーカーのベースラインに対する各評価時期の比 [95%信頼区間] の推移

	コホート	投与群	例数	投与8日目	投与15日目	投与22日目	投与29日目	投与36日目	投与43日目
血清 P1NP	1	56.5 µg週1回	19	0.99 [0.94, 1.06]	1.09 [1.02, 1.15]	1.19 [1.12, 1.27]	1.23 [1.16, 1.31]	1.28 [1.21, 1.36]	1.18 [1.11, 1.25]
		28.2 µg週2回	20 ^{b)}	1.07 [1.01, 1.14]	1.22 [1.15, 1.29]	1.34 [1.26, 1.42]	1.36 [1.28, 1.44]	1.45 [1.37, 1.54]	1.30 [1.22, 1.38]
	2	28.2 µg週2回	19 ^{c)}	0.96 [0.91, 1.02]	1.20 [1.14, 1.27]	1.32 [1.25, 1.40]	1.29 [1.22, 1.36]	1.40 [1.33, 1.48]	1.32 [1.25, 1.39]
	3	28.2 µg週2回	20	0.97 [0.93, 1.02]	1.13 [1.08, 1.19]	1.29 [1.23, 1.35]	1.45 [1.38, 1.52]	1.40 [1.33, 1.47]	1.29 [1.23, 1.35]
	1~3	プラセボ ^{a)}	20	0.89 [0.84, 0.94]	0.90 [0.85, 0.95]	0.94 [0.89, 1.00]	0.93 [0.88, 0.98]	0.94 [0.89, 0.99]	0.89 [0.85, 0.94]
血清 OC	1	56.5 µg週1回	19	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.90, 1.14]	1.10 [0.98, 1.24]	1.16 [1.03, 1.30]	1.18 [1.05, 1.32]	1.08 [0.96, 1.21]
		28.2 µg週2回	20 ^{b)}	1.05 [0.97, 1.13]	1.22 [1.14, 1.32]	1.23 [1.14, 1.33]	1.32 [1.23, 1.43]	1.29 [1.20, 1.39]	1.24 [1.15, 1.34]
	2	28.2 µg週2回	19 ^{c)}	1.02 [0.91, 1.14]	1.23 [1.10, 1.37]	1.18 [1.05, 1.32]	1.31 [1.17, 1.47]	1.34 [1.20, 1.50]	1.17 [1.04, 1.31]
	3	28.2 µg週2回	20	1.03 [0.98, 1.09]	1.15 [1.09, 1.21]	1.24 [1.17, 1.30]	1.30 [1.23, 1.37]	1.28 [1.21, 1.35]	1.22 [1.16, 1.29]
	1~3	プラセボ ^{a)}	20	0.93 [0.87, 0.98]	0.94 [0.89, 1.00]	0.91 [0.86, 0.97]	0.95 [0.89, 1.01]	0.95 [0.90, 1.01]	0.89 [0.84, 0.95]
血清 NTX	1	56.5 µg週1回	19	1.04 [0.97, 1.12]	1.01 [0.95, 1.09]	1.11 [1.04, 1.19]	1.03 [0.96, 1.10]	0.99 [0.92, 1.06]	0.97 [0.90, 1.04]
		28.2 µg週2回	20 ^{b)}	1.01 [0.93, 1.10]	0.87 [0.80, 0.95]	0.94 [0.86, 1.02]	0.92 [0.85, 1.00]	0.87 [0.80, 0.95]	0.88 [0.80, 0.95]
	2	28.2 µg週2回	19 ^{c)}	0.96 [0.90, 1.02]	0.96 [0.90, 1.02]	0.90 [0.84, 0.96]	0.94 [0.88, 1.00]	0.88 [0.83, 0.94]	0.87 [0.81, 0.93]
	3	28.2 µg週2回	20	1.05 [0.98, 1.14]	1.00 [0.93, 1.08]	0.92 [0.85, 1.00]	0.99 [0.92, 1.07]	0.93 [0.86, 1.01]	1.00 [0.93, 1.08]
	1~3	プラセボ ^{a)}	20	1.03 [0.96, 1.11]	1.00 [0.92, 1.07]	1.02 [0.95, 1.10]	1.01 [0.94, 1.09]	0.98 [0.91, 1.06]	0.98 [0.91, 1.06]
血清 CTX	1	56.5 µg週1回	19	0.98 [0.91, 1.07]	—	—	0.97 [0.89, 1.05]	—	0.99 [0.91, 1.07]
		28.2 µg週2回	20 ^{b)}	0.86 [0.79, 0.93]	—	—	0.90 [0.83, 0.97]	—	0.88 [0.81, 0.95]
	2	28.2 µg週2回	19 ^{c)}	0.85 [0.79, 0.93]	—	—	0.85 [0.78, 0.92]	—	0.87 [0.80, 0.95]
	3	28.2 µg週2回	20	0.94 [0.89, 1.01]	—	—	0.99 [0.93, 1.06]	—	1.00 [0.93, 1.06]
	1~3	プラセボ ^{a)}	20	0.95 [0.87, 1.04]	—	—	1.02 [0.93, 1.11]	—	0.98 [0.90, 1.07]
尿中 NTX	1	56.5 µg週1回	19	0.98 [0.83, 1.15]	0.99 [0.84, 1.16]	0.92 [0.78, 1.08]	1.19 [1.01, 1.39]	0.94 [0.80, 1.10]	0.90 [0.76, 1.05]
		28.2 µg週2回	20 ^{b)}	0.91 [0.77, 1.09]	0.99 [0.82, 1.18]	0.86 [0.72, 1.03]	1.09 [0.91, 1.30]	0.93 [0.78, 1.12]	0.96 [0.80, 1.16]
	2	28.2 µg週2回	19 ^{c)}	1.11 [0.92, 1.33]	0.96 [0.80, 1.16]	1.11 [0.92, 1.34]	0.96 [0.80, 1.16]	0.97 [0.80, 1.17]	0.83 [0.69, 1.00]
	3	28.2 µg週2回	20	0.85 [0.75, 0.96]	0.75 [0.66, 0.85]	0.73 [0.65, 0.83]	0.87 [0.77, 0.99]	0.79 [0.70, 0.90]	0.77 [0.68, 0.87]
	1~3	プラセボ ^{a)}	20	0.92 [0.78, 1.08]	0.89 [0.76, 1.05]	0.87 [0.74, 1.02]	0.99 [0.85, 1.17]	0.95 [0.80, 1.11]	0.88 [0.75, 1.03]

— : 未測定

a) プラセボ投与群は各コホートのプラセボ投与時におけるデータを集約した、b) 投与29~43日目の例数は19例、

c) 投与22~43日目の例数は18例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、コホート1の56.5 µg 週1回投与群で90% (18/20例) 及び90% (18/20例)、28.2 µg 週2回投与群で60% (12/20例) 及び55% (11/20例)、コホート2の28.2 µg 週2回投与群で60% (12/20例) 及び55% (11/20例)、コホート3の28.2 µg 週2回投与群で80% (16/20例) 及び80% (16/20例) であり、コホート1~3のプラセボ投与群では有害事象は認められなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はコホート1の28.2 µg 週2回投与群で1例(椎骨骨折)に認められ、投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。その他の投与中止に至った有害事象は、コホート2の28.2 µg 週2回投与群で1例(悪心)に認められ、副作用と判断された。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの変化量(平均値)は、コホート1の56.5 µg 週1回投与群では投与後4時間及び6後時間で14.98及び12.15 bpm、各コホートの28.2 µg 週2回投与群の併合では投与後4時間及び6時間で10.82及び8.69 bpmであり、投与後に増加する傾向が認められたが、投与後24時間までにはベースライン近くまで回復した。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量(平均値)は、コホート1の56.5 µg 週1回投与群では投与後45分で-9.10及び-5.43 mmHg、投与後2時間で-7.68及び-2.55 mmHg、投与後6時間で-5.75及び-4.28 mmHgであり、各コホートの28.2 µg 週2回投与群の併合では投与後30分で-5.20及び-4.16 mmHg、投与後2時間で-1.88及び-0.95 mmHg、投与後6時間で-6.20及び-4.94 mmHgであり、投与後に低下する傾向が認められたが、投与後24時間までにはベースライン近くまで回復した。

臨床検査値及び12誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2 投与部位別の薬物動態を検討した第I相試験 (CTD5.3.3.1-2 : 113試験<2017年8月~10月>)

日本人閉経後健康成人女性（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤 28.2 µg を異なる部位（腹部、大腿部、上腕部）に単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 28.2 µg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 2～3 日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 28.2 µg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。腹部投与時に対する大腿部又は上腕部投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（大腿部又は上腕部/腹部）とその 90% 信頼区間は、大腿部投与時で 0.777 [0.667, 0.905] 及び 0.884 [0.777, 1.007]、上腕部投与時で 1.075 [0.923, 1.252] 及び 1.088 [0.955, 1.238] であった。

表 5 本剤 28.2 µg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与部位	C_{max} (pg/mL)	AUC_{last} (pg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
腹部	267.1±74.5	450.1±112.9	0.50 [0.08, 0.75]	0.758±0.126	67.0±18.7
大腿部	208.4±58.2	405.1±117.4	0.75 [0.25, 1.25]	0.955±0.260 ^{a)}	71.2±30.0 ^{a)}
上腕部	286.3±74.8	487.8±118.8	0.50 [0.25, 0.75]	0.846±0.333	60.3±14.6

各 12 例、平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス

a) 11 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腹部投与時で 33.3% (4/12 例) 及び 33.3% (4/12 例)、大腿部投与時で 50% (6/12 例) 及び 50% (6/12 例)、上腕部投与時で 41.7% (5/12 例) 及び 33.3% (4/12 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの変化量（平均値）は、腹部、大腿部及び上腕部投与時では投与後 15 分にそれぞれ 10.1、6.0 及び 9.3 bpm となり最高値を示し、その後、投与後 24 時間までにはベースライン近くまで回復した。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値）は、腹部、大腿部、上腕部投与時では投与後 15 分で－14.4 及び－10.8 mmHg、－14.3 及び－12.0 mmHg、－12.8 及び－12.3 mmHg、投与後 2 時間で－6.4 及び－4.6 mmHg、－7.1 及び－4.4 mmHg、－4.9 及び－4.6 mmHg、投与後 6 時間で－13.0 及び－9.8 mmHg、－11.2 及び－7.0 mmHg、－14.5 及び－9.1 mmHg であり、投与後に低下する傾向が認められたが、投与後 24 時間までにはベースライン近くまで回復した。

臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.3 処方が異なる製剤及び製剤間の薬物動態を検討した第 I 相試験（CTD5.3.3.1-4 : 112 試験<2016 年 6 月～9 月>参考資料）

日本人閉経後健康成人女性（目標被験者数 36 例）を対象に、処方が異なる製剤の薬物動態を検討するため、並びに製剤間の薬物動態を検討するため、処方が異なる製剤の薬物動態の検討では無作為化非盲検 8 群 6 期クロスオーバー試験、製剤間の薬物動態の検討では無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、処方が異なる製剤の薬物動態の検討では、各群の投与計画に従って投与 8、11、15 及び 18 日目に処方が異なる 8 つの製剤（製剤 A～H）を本薬として 28.2 µg 単回皮下投与とされ、投与 1 日目又は 25 日目に現行製剤を本薬として 56.5 µg 単回皮下投与とされた。各期の休薬期間は 2～7 日間とされた。製剤間の薬物動態の検討では、PFS 又は AI を用いて、製剤 A を本薬として 28.2 µg 単回皮下

投与とされ、AI を用いた投与では投与部位をつまんで投与又はつままらずに投与された。各期の休薬期間は2～3 日間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 36 例（処方が異なる製剤の薬物動態の検討：24 例、製剤間の薬物動態の検討：12 例）全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、処方が異なる製剤の薬物動態の検討において、製剤 A～H 又は現行製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。現行製剤に対する製剤 A～H の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（製剤 A～H/現行製剤）とその 95%信頼区間は、0.786 [0.662, 0.933] 及び 0.442 [0.390, 0.502]、0.832 [0.701, 0.988] 及び 0.439 [0.387, 0.498]、0.506 [0.424, 0.603] 及び 0.239 [0.210, 0.272]、0.469 [0.395, 0.557] 及び 0.274 [0.241, 0.310]、0.827 [0.697, 0.982] 及び 0.460 [0.406, 0.522]、0.903 [0.760, 1.071] 及び 0.467 [0.412, 0.529]、0.575 [0.484, 0.682] 及び 0.307 [0.271, 0.348]、0.851 [0.717, 0.682] 及び 0.451 [0.397, 0.511] であった。

表 6 製剤 A～H 又は現行製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	用量	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
製剤 A	28.2 µg	12	256.5±117.7	430.2±81.7	0.50 [0.25, 1.00]	0.711±0.227	73.0±15.0
製剤 B	28.2 µg	12	265.4±96.3	432.9±101.0	0.50 [0.25, 1.00]	0.651±0.200	75.1±25.4
製剤 C	28.2 µg	11	163.7±74.9	230.6±52.5	0.25 [0.08, 1.00]	0.718±0.200	138.6±36.2
製剤 D	28.2 µg	12	158.0±74.6	270.8±72.3	0.25 [0.08, 1.00]	0.896±0.496	120.2±35.9
製剤 E	28.2 µg	12	314.6±105.5	548.7±115.9	0.63 [0.25, 1.00]	0.702±0.180	57.7±13.3
製剤 F	28.2 µg	12	338.0±101.6	554.4±106.7	0.50 [0.08, 1.50]	0.590±0.184	56.7±11.7
製剤 G	28.2 µg	12	228.5±105.0	376.8±124.2	0.25 [0.08, 1.00]	0.793±0.351	89.1±31.0
製剤 H	28.2 µg	12	322.5±114.1	537.4±112.5	0.50 [0.08, 1.50]	0.672±0.222	59.1±14.3
現行製剤	56.5 µg	24	335.9±68.7	1075.5±209.3	0.75 [0.25, 2.00]	2.028±0.947	58.5±11.8

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{inf} : 投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス

製剤間の薬物動態の検討について、PFS 投与時に対する AI 投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（AI 投与時（投与部位をつまんで投与又はつままらずに投与）/PFS 投与時）とその 95%信頼区間は、AI を用いて投与部位をつまんで投与したときで 0.997 [0.883, 1.126] 及び 0.953 [0.903, 1.005]、投与部位をつままらずに投与したときで 0.965 [0.855, 1.089] 及び 0.919 [0.871, 0.970] であった。

安全性について、処方が異なる製剤の薬物動態の検討における有害事象及び副作用の発現割合は、製剤 A～H 投与時で 58.3% (7/12 例) 及び 41.7% (5/12 例)、41.7% (5/12 例) 及び 41.7% (5/12 例)、58.3% (7/12 例) 及び 58.3% (7/12 例)、58.3% (7/12 例) 及び 58.3% (7/12 例)、58.3% (7/12 例) 及び 58.3% (7/12 例)、25.0% (3/12 例) 及び 25.0% (3/12 例)、58.3% (7/12 例) 及び 58.3% (7/12 例)、50.0% (6/12 例) 及び 50.0% (6/12 例)、現行製剤投与時で 54.2% (13/24 例) 及び 54.2% (13/24 例) であった。製剤間の薬物動態の検討における有害事象及び副作用の発現割合は、PFS 投与時で 75.0% (9/12 例) 及び 75.0% (9/12 例)、AI を用いて投与部位をつまんで投与したときで 66.7% (8/12 例) 及び 66.7% (8/12 例)、つままらずに投与したときで 75.0% (9/12 例) 及び 75.0% (9/12 例) であった。いずれの投与時においても死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、いずれの投与時においても脈拍数は投与後 0.25～6 時間にベースラインよりも増加する傾向を示し、収縮期血圧及び拡張期血圧は投与後 0.25～1 時間にベースラインよりも低下する傾向を示したが、いずれも投与後 24 時間までにはベースライン近くまで回復した。

臨床検査値及び 12 誘導心電図について、いずれの投与時においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬として 28.2 µg を投与した際の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。現行製剤を用いて、本薬として 28.2 µg 週 2 回又は 56.5 µg 週 1 回反復投与したときの薬物動態を検討した I-10 試験において、56.5 µg 投与時に対する 28.2 µg 投与時の曝露量 (AUC) は約 1/2 であり、投与量に概ね比例した曝露量が得られ、いずれも反復投与による蓄積性は認められないことが確認された (表 3)。その後、本剤の開発に際して、現行製剤から処方を変更した製剤 (対照薬 2) を用いて、日本人閉経後健康成人女性を対象に現行製剤との薬物動態を比較した 111 試験⁴⁾を実施した結果、現行製剤 (56.5 µg) 及び対照薬 2 (28.2 µg) を上腕部に単回皮下投与したときの曝露量 (平均値±標準偏差) は 1079.1±190.8 及び 314.7±115.9 pg·h/mL であり、投与量に比例した曝露量は得られなかった。そこで、現行製剤 (56.5 µg) に対して投与量に比例した曝露量が得られる製剤を検討するために、さらに処方が異なる製剤 (製剤 A~H) を用いて、雌性サルを用いた非臨床薬物動態試験及び日本人閉経後健康成人女性を対象とした 112 試験を実施し、現行製剤 (56.5 µg) との曝露量を比較検討した。その結果、非臨床薬物動態試験では、現行製剤 (対照薬 1) と製剤 A~H をそれぞれ本薬として 28.2 µg 単回皮下投与したときの薬物動態について、現行製剤に対する製剤 A~H の曝露量の幾何平均値の比が 0.7 以上の製剤は製剤 A、B、E、F、H であった (表 1)。112 試験では、現行製剤 56.5 µg 及び製剤 A~H 28.2 µg 単回皮下投与したときの薬物動態について、現行製剤に対する製剤 A~H の曝露量の幾何平均値の比の 95% 信頼区間の上限値が 0.5 以上であった製剤は製剤 A、E、F、H であった。これらの処方が異なる製剤の薬物動態の結果から、現行製剤 (56.5 µg) に対して投与量に比例した曝露量が得られる製剤は製剤 A、E、F、H と考えられ、このうち、 の がより期待できる製剤 F を最終処方として国内第 III 相試験 (306 試験) に用い、市販予定製剤とした。

機構は、現行製剤に対して投与量に比例した曝露量が得られる製剤の検討において、本薬として 28.2 µg を投与した際の薬物動態に関する申請者の説明を了承した。

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、国内第 I 相試験 (I-10 及び 113 試験)、国内第 III 相試験 (306 試験) の成績が提出された (表 7) (国内第 I 相試験の成績については、「6.2 臨床薬理試験」の項を参照)。また、参考資料として、国内第 I 相試験 2 試験 (111 及び 112 試験)、現行製剤の既承認時に評価済みの国内第 III 相試験 2 試験 (骨折試験 (2) 及び期間延長試験)⁵⁾の成績が提出された。なお、本項において、本剤の用量はテリパラチドの量として表記した。

⁴⁾ 111 試験：日本人閉経後健康成人女性 (目標被験者数：12 例) を対象に、現行製剤を用いて本薬として 28.2 µg 上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態、及び本薬として 28.2 µg を異なる部位 (腹部、大腿部、上腕部) に単回皮下投与したときの薬物動態を検討するために、無作為化非盲験 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

⁵⁾ 骨折試験 (2) (MN-10-T III-4 試験)：骨折リスクの高い日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標被験者数：500 例) を対象に、プラセボ又は現行製剤を週 1 回 72 週間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が実施された。

期間延長試験 (MN-10-T III-5 試験)：骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者 (目標被験者数：175 例) を対象に、現行製剤を週 1 回 104 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

なお、いずれの試験においても基礎治療として、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) を含有する製剤が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

表7 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	I-10	I	閉経後健康成人女性	100	現行製剤を、本薬として 28.2 µg を週 2 回、又は本薬として 56.5 µg を週 1 回、6 週間皮下投与	薬物動態 安全性
	国内	113	I	閉経後健康成人女性	12	本剤 28.2 µg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与	薬物動態 安全性
	国内	306	III	原発性骨粗鬆症患者	553	本剤 28.2 µg を週 2 回、現行製剤 56.5 µg を週 1 回、48 週間皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 306 試験<2017 年 1 月~2018 年 7 月>)

骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者（目標被験者数 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ため、現行製剤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。

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。

本試験は、スクリーニング期（最大 12 週）及び治療期（48 週）から構成された。

用法・用量は、本剤のプラセボ又は本剤 28.2 µg を週 2 回上腕部、大腿部、腹部に皮下投与（自己投与）とされ、投与間隔は原則 3 又は 4 日間隔（中 2 又は中 3 日間隔）とされた。また、現行製剤のプラセボ又は現行製剤を週 1 回皮下投与（通院注射）とされた。基礎治療として、試験期間を通し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）を含有する製剤が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

無作為に割り付けられた被験者 553 例（本剤群 277 例、現行製剤群 276 例）全例が安全性解析対象集団とされ、指定された薬剤番号以外の治験薬を投与された 1 例、又は有効性データが得られていない 1 例の本剤群 2 例を除く 551 例が FAS とされた。FAS のうち、治療開始時と治療開始後の腰椎骨密度データがあり、腰椎（L2~L4）骨密度データが治験依頼者の設置した骨評価委員会で採用となった 490 例（本剤群 251 例、現行製剤群 239 例）が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 76 例（本剤群 35 例、現行製剤群 41 例）であり、中止理由は有害事象 52 例（本剤群 22 例、現行製剤群 30 例）、被験者からの申し出 18 例（本剤群 10 例、現行製剤群 8 例）、治験責任（分担）医師の判断 4 例（本剤群 1 例、現行製剤群 3 例）、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例（本剤群 1 例）、治験薬投与のコンプライアンス不良 1 例（本剤群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから最終評価時（投与 48 週後）までの腰椎（L2~L4）骨密度変化率は表 8 のとおりであり、本剤群と現行製剤群の群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値の-1.6%⁶⁾を上回ったことから、本剤群の現行製剤群に対する非劣性が示された。

表 8 ベースラインから最終評価時までの腰椎（L2~L4）骨密度変化率（有効性解析対象集団）

	例数	ベースライン時の T スコア	ベースラインからの変化率	群間差 [95%信頼区間]
本剤群	251	-2.9±0.7	7.3±5.3	1.3 [0.400, 2.283]
現行製剤群	239	-2.9±0.7	5.9±5.3	

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF

⁶⁾ 骨折試験 (2) (MN-10-TIII-4 試験) において、48 週後までの腰椎（L2~L4）骨密度変化率について現行製剤とプラセボ群との群間差が 4.8%であったことから、その 1/3 である 1.6%とされた。

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9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。

表9 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率（有効性解析対象集団）

	観察時期	本剤群	現行製剤群
腰椎（L2～L4）	24週	5.0±4.3（245例）	3.8±4.7（233例）
	48週	7.5±5.3（231例）	6.0±5.4（224例）
	最終評価時	7.3±5.3（251例）	5.9±5.3（239例）
大腿骨頸部	24週	1.6±4.2（253例）	1.0±4.0（242例）
	48週	2.1±4.5（240例）	1.4±4.0（231例）
	最終評価時	2.0±4.4（258例）	1.4±3.9（249例）
大腿骨近位部	24週	1.3±2.5（253例）	1.0±2.8（242例）
	48週	1.8±3.3（240例）	1.3±3.0（231例）
	最終評価時	1.8±3.2（258例）	1.3±3.0（249例）

単位：％、平均値±標準偏差

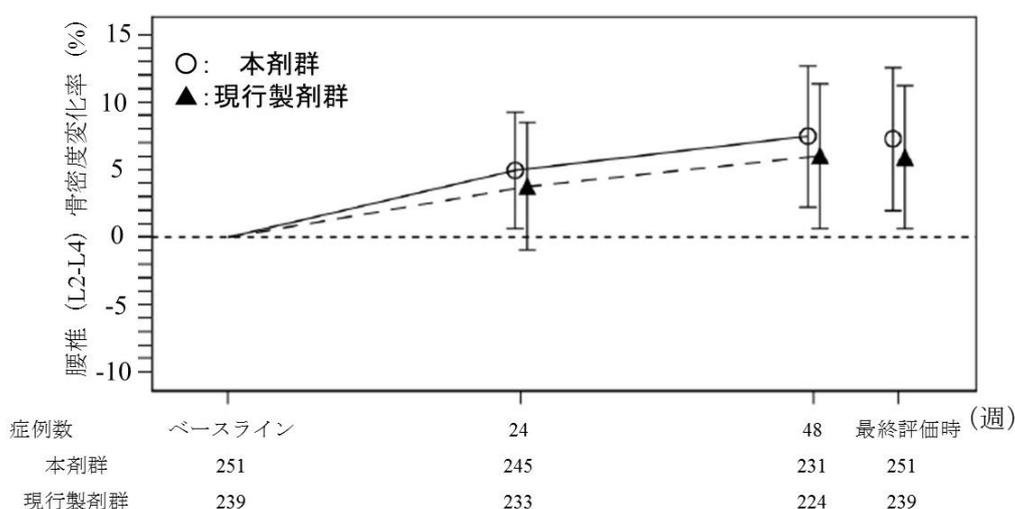


図1 ベースラインからの腰椎（L2～L4）骨密度変化率の推移（306試験：有効性解析対象集団、平均値±標準偏差）

新規椎体骨折⁷⁾及び臨床骨折⁸⁾について、Kaplan-Meier 推定法による骨折発生率は、表10のとおりであった。

表10 Kaplan-Meier 推定法による骨折発生率（有効性解析対象集団^{a)}）

		臨床骨折							
		新規椎体骨折		臨床椎体骨折及び非椎体骨折		臨床椎体骨折		非椎体骨折	
		本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群
全期間	評価例数	259	247	275	276	275	276	275	276
	骨折発生例数	3	4	25	16	3	4	23	13
	24週	1.2 (255)	1.2 (241)	4.6 (245)	3.9 (235)	0.7 (255)	1.1 (242)	3.8 (246)	3.2 (237)
	48週	1.2 (239)	1.7 (228)	9.8 (210)	6.4 (208)	1.2 (230)	1.6 (220)	9.1 (211)	5.2 (211)

骨折発生率% (at risk 数)

a) FASのうち治療開始時と治療開始後の胸椎・腰椎 X 線写真が評価可能な被験者が対象とされた。

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11のとおりであった。

7) 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

8) 被験者の訴え（疼痛等の臨床症状）があり、かつ治験責任（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

表 11 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（有効性解析対象集団^{a)}）

観察 時期	骨形成マーカー				骨吸収マーカー					
	血清 OC		血清 P1NP		血清 NTX		尿中 NTX		血清 CTX	
	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群	本剤群	現行製剤群
4 週	45.7 [31.6, 66.4] (266 例)	29.5 [13.3, 44.7] (266 例)	28.3 [14.0, 45.9] (266 例)	17.2 [5.0, 31.4] (266 例)	-5.9 [-13.8, 5.7] (266 例)	-4.1 [-11.7, 6.4] (266 例)	-16.0 [-33.6, 8.5] (266 例)	-12.0 [-27.4, 9.7] (266 例)	-22.2 [-32.3, -5.1] (266 例)	-15.3 [-29.3, 0.0] (266 例)
12 週	39.9 [21.2, 64.4] (265 例)	23.0 [5.7, 44.6] (259 例)	12.6 [-7.6, 35.5] (265 例)	5.2 [-12.9, 28.9] (259 例)	-5.5 [-15.5, 6.9] (265 例)	-3.8 [-14.0, 5.5] (259 例)	-17.9 [-35.5, 4.5] (265 例)	-11.4 [-32.0, 13.9] (259 例)	-17.1 [-31.4, 4.1] (265 例)	-13.0 [-31.0, 6.3] (259 例)
24 週	21.8 [0.6, 50.8] (256 例)	10.7 [-4.4, 38.9] (248 例)	1.3 [-16.4, 37.5] (256 例)	0.2 [-21.8, 38.5] (248 例)	-8.8 [-19.5, 5.6] (256 例)	-9.0 [-17.9, 1.7] (248 例)	-30.8 [-47.5, -3.1] (256 例)	-23.2 [-45.7, 0.1] (248 例)	-21.4 [-41.4, 0.0] (256 例)	-23.7 [-37.5, 5.8] (248 例)
48 週	6.8 [-15.9, 37.9] (243 例)	4.2 [-16.4, 35.9] (237 例)	-1.4 [-25.0, 36.0] (243 例)	1.0 [-24.8, 44.4] (237 例)	-7.1 [-18.7, 6.8] (243 例)	-8.4 [-20.0, 8.0] (237 例)	-18.6 [-42.7, 13.1] (243 例)	-9.1 [-33.0, 23.1] (237 例)	-29.4 [-43.3, 0.0] (243 例)	-19.4 [-39.8, 7.7] (237 例)

単位：%、中央値 [第一分位, 第三分位]

OC：オステオカルシン、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、

CTX：I型コラーゲン架橋C-テロペプチド

a) FASのうち治療開始時と治療開始後の骨代謝マーカーのデータがある被験者が対象とされた。

安全性について、いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象⁹⁾及びその副作用の発現状況は、表12のとおりであった。

表 12 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (277 例)		現行製剤群 (276 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	88.4 (245)	39.7 (110)	89.1 (246)	56.2 (155)
上咽頭炎	31.0 (86)	0 (0)	30.8 (85)	0 (0)
悪心	21.7 (60)	20.2 (56)	33.3 (92)	31.9 (88)
挫傷	15.5 (43)	0 (0)	9.8 (27)	0 (0)
嘔吐	11.9 (33)	9.0 (25)	13.8 (38)	13.0 (36)
倦怠感	10.1 (28)	9.4 (26)	12.7 (35)	12.0 (33)
頭痛	6.5 (18)	5.8 (16)	13.0 (36)	10.5 (29)
便秘	6.5 (18)	1.1 (3)	4.3 (12)	0.7 (2)
湿疹	5.8 (16)	0 (0)	5.1 (14)	0 (0)
注射部位出血	5.8 (16)	5.1 (14)	4.3 (12)	4.0 (11)
インフルエンザ	5.4 (15)	0 (0)	2.9 (8)	0 (0)
浮動性めまい	5.4 (15)	1.1 (3)	4.3 (12)	1.8 (5)
変形性関節症	5.4 (15)	0 (0)	4.7 (13)	0 (0)
上気道の炎症	5.1 (14)	0 (0)	1.1 (3)	0 (0)
発熱	1.4 (4)	1.1 (3)	6.9 (19)	6.5 (18)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は、現行製剤群で1例（呼吸性アシドーシス）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群7.2%（20/277例：肺炎、肺炎/細菌性肺炎、胃癌、胃癌第4期、リンパ管腫、三叉神経痛、便秘/虚血性大腸炎/門脈血栓症、出血性胃潰瘍、イレウス、腸閉塞、変形性関節症、子宮脱、橈骨骨折、脊椎圧迫骨折、胸椎骨折、鎖骨骨折、粉碎骨折、肺挫傷、白内障手術、経カテーテル大動脈弁植え込み、各1例）、現行製剤群8.7%（24/276例：間質性肺疾患、橈骨骨折、各2例、帯状疱疹、肺炎、リンパ腫、低血糖、脳梗塞、眼瞼内反、洞結節機能不全、心房細動、息詰まり感/脱水/皮脂欠乏性湿疹/頭痛、慢性閉塞性肺疾患/前立腺癌、脊椎圧迫骨折、大腸炎、帯状疱疹/機械的イレウス、急性胆嚢炎、胸椎骨折、手首関節骨折、呼吸性アシドーシス/硬膜外血腫/麻痺/脊椎圧迫骨折/頸椎部脊髄損傷/脊椎骨折、足骨折、白内障手術、大腸ポリープ切除、各1例）であり、このうち本剤群の便秘、現

⁹⁾ 重篤な場合を除いて、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は有害事象としては集計されず。

行製剤群の息詰まり感、脱水、頭痛、洞結節機能不全、手首関節骨折、間質性肺疾患の各 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）の発現割合は、本剤群 5.8%（16/277 例：悪心、頭痛、各 2 例、口渇、倦怠感、異常感、回転性めまい、動悸、口腔内不快感、異常感/血圧上昇、頭痛/悪心/嘔吐、悪心/嘔吐、腹痛/下痢/悪心、倦怠感/悪心/発熱、味覚異常/記憶障害/口渇、各 1 例）、現行製剤群 9.8%（27/276 例：悪心 5 例、発熱 3 例、異常感 2 例、頭痛、浮動性めまい、嘔吐、回転性めまい、腹部不快感、皮膚炎、倦怠感、熱感、注射部位反応、悪心/嘔吐、浮動性めまい/悪心/嘔吐、頭痛/悪心、悪寒/悪心/嘔吐、冷感/悪心/耳鳴、悪心/発熱、異常感/頭痛/悪心、食欲減退/嘔吐、各 1 例）であり、このうち、本剤群の口渇 2 件、異常感、血圧上昇、動悸、味覚異常、記憶障害、回転性めまいの各 1 件、現行製剤群の回転性めまい、悪心、浮動性めまい、異常感の各 1 件を除き副作用と判断された。

抗テリパラチド抗体について、抗体陽性例はいずれの投与群においても認められなかった。

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。現行製剤を対照とした国内第 III 相試験（306 試験）において、主要評価項目とされたベースラインから最終評価時（投与 48 週後）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群で $7.3 \pm 5.3\%$ 、現行製剤群で $5.9 \pm 5.3\%$ であった。本剤群と現行製剤群の変化率の差 [95%信頼区間] は 1.3 [0.400, 2.283] % であり、信頼区間の下限が非劣性限界値とした -1.6% を上回っていることから、本剤の現行製剤に対する非劣性が検証された。また、Kaplan-Meier 推定法による投与 48 週後の新規椎体骨折発生率は、本剤群で 1.2%、現行製剤群で 1.7% であり、大きな違いは認められなかった。骨代謝マーカーについて、両投与群とも骨形成マーカー（血清 OC 及び血清 P1NP）は投与後に上昇し、本剤群では現行製剤群と比較してより骨形成マーカーの上昇の程度が大きかった。骨吸収マーカー（血清 NTX、尿中 NTX 及び血清 CTX）は投与後に大きな変動は認められない又は開始時より低値で推移する傾向が認められ、その傾向は両投与群で大きな違いは認められなかった（表 11）。骨形成マーカーが本剤群では現行製剤群と比較して上昇の程度が大きくなった原因については、ウサギを用いた効力を裏付ける試験（CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-3～4）から、本薬（週あたり用量：140 µg/kg）の週 2 回投与は、週 1 回投与と比較して、骨形成マーカーである血中 OC 濃度が高くなる傾向が認められており、脛骨における骨組織構造の検討から、本薬の週 2 回投与は、週 1 回投与と比較して骨形成促進作用が高まることが示唆されている。したがって、本剤の週 2 回投与と現行製剤の週 1 回投与では骨代謝の亢進の程度の違いが骨形成マーカーの上昇に影響を及ぼした可能性が推察される。そこで、306 試験における骨形成マーカー（血清 OC 及び血清 P1NP）のベースラインからの変化率が最大であった投与 4 週時のデータ¹⁰⁾を用いて、本剤の骨形成マーカーの上昇が現行製剤よりも大きいことが有効性（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、並びに各種の骨折発生率）及び安全性（有害事象の発現状況）に与える影響を検討したところ、本剤の骨形成マーカーの上昇の程度が有効性及び安全性に与える明確な影響は認められなかった。

また、現行製剤の承認申請時に提出された日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした骨折試験(2)では、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、現行製

¹⁰⁾ 各被験者の骨形成マーカー（血清 OC 及び血清 P1NP）について、ベースラインから投与 4 週時の変化率を 4 つの区分（血清 OC：0%以下、0%超 30%以下、30%超 60%以下、60%超、血清 P1NP：0%以下、0%超 20%以下、20%超 40%以下、40%超）に分類したデータ

剤投与群のプラセボ群に対する優越性が示されている。さらに現行製剤の投与期間を 104 週間とした期間延長試験では、投与 72 週後と比較して投与 104 週後で腰椎（L2～L4）骨密度のさらなる増加が認められており、投与 72 週後以降における新規椎体骨折発生率は投与 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ことから、投与 24 カ月後（104 週後）においても骨折発生抑制効果が持続すると考えられている。以上から、今般得られた 306 試験における成績を踏まえると、本剤においても、現行製剤と同様に投与 24 カ月までの骨折抑制効果の持続について類推可能と考える。

以上より、本剤の週 2 回投与により、現行製剤と同程度の骨折抑制効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。306 試験では主要評価項目とされた腰椎（L2～L4）骨密度変化率について本剤群の現行製剤群に対する非劣性が検証され、Kaplan-Meier 推定法による投与 48 週後の新規椎体骨折発生率は、本剤群と現行製剤群で大きな違いは認められなかったことを確認した。また、現行製剤の既承認時に評価済みの骨折試験（2）及び期間延長試験から、現行製剤は投与 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、投与期間の上限を 24 カ月間として医療現場で使用されていること等を踏まえ、本剤の週 2 回投与では現行製剤と同程度の骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はない。したがって、本剤の週 2 回投与時の有効性は示されたと解釈して差し支えない。

7.R.2 安全性について

機構は、現行製剤を対照とした国内第 III 相試験（306 試験における成績から、以下の項目（7.R.2.1、7.R.2.2 及び 7.R.2.3）について検討した結果、本剤の安全性は現行製剤と比較して大きな違いはなく、本剤において新たに注意すべき事象はないことを確認し、現行製剤と同様に添付文書等による適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、以下のように説明している。306 試験の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。有害事象の発現割合は両投与群で大きな違いは認められなかった。副作用の発現割合は、現行製剤群と比較して本剤群で低く、現行製剤群で多く認められた悪心、嘔吐、倦怠感及び頭痛の発現割合が本剤群で低かったことによるものと考えられた（表 12）。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重症度別の有害事象の発現割合についても、両投与群で同程度又は本剤群で低い傾向であった。

表 13 有害事象の発現状況（306 試験、安全性解析対象集団）

		本剤群 (277 例)	現行製剤群 (276 例)
すべての有害事象		88.4 (245)	89.1 (246)
すべての副作用		39.7 (110)	56.2 (155)
重篤な有害事象		7.2 (20)	8.7 (24)
投与中止に至った有害事象 ^{a)}		5.8 (16)	9.8 (27)
死亡		0 (0)	0.4 (1)
重症度	軽度	72.2 (200)	69.6 (192)
	中等度	13.7 (38)	16.3 (45)
	重度	2.5 (7)	3.3 (9)

発現割合%（発現例数）

a) 重篤な有害事象を除く

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（表 12）について、本剤群で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎、次いで悪心、現行製剤群では悪心、次いで上咽頭炎であ

り、両投与群で比較的多く認められた発現事象に違いはなかった。副作用の発現割合は、本剤群では悪心（20.2%）、倦怠感（9.4%）、嘔吐（9.0%）及び頭痛（5.8%）、現行製剤群では悪心（31.9%）、嘔吐（13.0%）、倦怠感（12.0%）及び頭痛（10.5%）の順に多く、比較的多く認められた副作用の発現事象にも違いはなく、それぞれの事象の発現割合は現行製剤群と比較して本剤群で低かった。

発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況は表 14 のとおりであり、両投与群とも投与 24 週以内の発現が多かったが、治験薬投与中のいずれの発現時期においても単位時間あたりの発現件数（件/100 人・年）は現行製剤群と比較して本剤群で低かった。

表 14 発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況（306 試験、安全性解析対象集団）

		4 週以内	4 週超 12 週以内	12 週超 24 週以内	24 週超 48 週以内
有害事象	本剤群	1124.3	829.0	848.7	612.3
	現行製剤群	1699.3	1243.3	1133.7	950.7
副作用	本剤群	803.8	494.5	430.2	256.0
	現行製剤群	1380.4	923.7	768.0	610.5

単位時間あたりの発現件数（件/100 人・年）

7.R.2.2 心血管系への影響（ショック、血圧低下、意識消失を含む）

申請者は、以下のように説明している。306 試験における心臓障害に関連する事象¹¹⁾の発現割合は、本剤群で 2.5%（7/277 例）、現行製剤群で 6.9%（19/276 例）であり、現行製剤群と比較して本剤群で低かった。最も多く認められた有害事象は、両投与群ともに動悸であり、その発現割合は本剤群で 1.4%（4/277 例）、現行製剤群で 4.3%（12/276 例）であり、現行製剤群と比較して本剤群で低かった。重篤な有害事象は、現行製剤群に 2 例（洞結節機能不全、心房細動、各 1 例）、投与中止に至った有害事象は、本剤群に 1 例（動悸）認められ、現行製剤群の重篤な有害事象である洞結節機能不全は副作用と判断されたが、転帰は回復した。

306 試験では、重篤な心疾患を有する被験者は除外しており、心疾患を合併した被験者に対する安全性の影響を評価するには限界はあるが、心疾患の合併の有無別で、安全性を比較検討した。その結果、心疾患の合併がある被験者は少なかったことから（本剤群：合併あり 11 例、合併なし 266 例、現行製剤群：合併あり 26 例、合併なし 250 例）、厳密な比較は困難であったが、本剤群の心疾患の合併ありの被験者において、合併なしの被験者と比較して、著しく多く発現した事象は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても心疾患の合併ありの被験者では、それぞれ各 1 例（脊椎圧迫骨折、異常感）のみであり、心疾患の合併の有無別で安全性に異なる傾向は認められなかった。心疾患の合併ありの被験者において、心臓障害に関連する事象は本剤群では認められず、現行製剤群では 7.7%（2/26 例、洞結節機能不全 1 例（僧帽弁閉鎖不全症の合併）、動悸 1 例（慢性心不全の合併））に認められたが、心疾患の合併なしの被験者の発現割合（6.8%（17/250 例））と大きな違いはなかった。

ショック¹²⁾に関連する事象は、両投与群ともに認められなかった。血圧低下に関連する事象¹³⁾の発現割合は、本剤群で 1.1%（3/277 例）、現行製剤群で 2.9%（8/276 例）であり、現行製剤群と比較して本剤群で低かった。最も多く認められた事象は、両投与群とも血圧低下で、本剤群 2 例、現行製剤群 7 例であり、現行製剤群と比較して本剤群では発現例数は少なかった。意識消失に関連する事象¹⁴⁾は、現行製

¹¹⁾ 心臓障害（SOC）、HLT の ECG 検査、心聴診、心拍数および脈拍検査に該当する事象

¹²⁾ PT のショック、ショック症状、循環虚脱に該当する事象

¹³⁾ PT の低血圧、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、起立血圧低下に該当する事象

¹⁴⁾ PT の意識消失、意識レベルの低下、失神、失神寸前の状態に該当する事象

剤群で1例（意識消失）に認められ、当該被験者は心房細動を意識消失発症時の約2カ月前から合併しており、治験薬投与後1～2時間¹⁵⁾に一過性に意識消失を来し、その後、不整脈症状を伴ったが、当該事象は当日中に回復しており、本事象は治験薬との因果関係は否定された。ショック、血圧低下、意識消失に関連する事象について、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

306試験において、治験薬投与前後（投与前、投与後10分、投与後1時間¹⁶⁾）に測定した脈拍数、血圧（収縮期及び拡張期）について、各観察時期におけるベースラインからの変化量の推移は表15のとおりであった。脈拍数について、両投与群ともに、いずれの観察時期でも投与後10分及び投与後1時間の測定時では増加する傾向が認められたが、投与後1時間では、いずれの観察時期でも現行製剤群と比較して本剤群で脈拍数増加の変化量は小さかった。臨床的に重要な脈拍数の増加が認められた被験者（120 bpm以上かつ治験薬投与前から15 bpm以上増加）は、本剤群では投与0、12及び24週で各1例、現行製剤群では投与48週に1例認められたが、これらの被験者において、心臓障害に関連する事象は認められなかった。血圧（収縮期及び拡張期）について、両投与群ともに、いずれの観察時期でも投与後10分及び投与後1時間の測定時では低下する傾向が認められたが、投与期間が長くなるにつれて、血圧の変化量が大きくなる傾向は認められず、投与12週まででは現行製剤群と比較して本剤群で血圧低下の変化量は小さかった。臨床的に重要な収縮期血圧の低下が認められた被験者（90 mmHg以下かつ治験薬投与前から20 mmHg以上低下）は、各観察時期において本剤群では0～3例、現行製剤群では1～6例、臨床的に重要な拡張期血圧の低下が認められた被験者（50 mmHg以下かつ治験薬投与前から15 mmHg以上低下）は、各観察時期において本剤群では3～7例、現行製剤群では4～9例に認められ、各観察時期の該当被験者は現行製剤群と比較して本剤群で同程度又は少ない傾向であった。

表15 各観察時期におけるベースラインからの脈拍数、血圧（収縮期及び拡張期）の変化量の推移（306試験、安全性解析対象集団）

		治験薬投与からの測定時間	0週	4週	12週	24週	48週
脈拍数 (bpm)	本剤群 (276例)	10分後	3.2±8.2 ^{a)}	2.5±6.2 ^{b)}	3.2±7.3 ^{c)}	3.2±7.0 ^{c)}	1.1±5.9 ^{e)}
		1時間後	6.9±9.3	5.1±8.4 ^{b)}	6.7±8.5 ^{c)}	6.8±8.4 ^{c)}	3.4±7.3 ^{e)}
	現行製剤群 (275例)	10分後	3.2±7.1	2.4±6.6 ^{b)}	3.1±6.8 ^{d)}	3.3±6.8 ^{d)}	1.8±5.2 ^{h)}
		1時間後	10.1±9.2	8.3±8.7 ^{b)}	9.0±8.4 ^{d)}	9.9±8.9 ^{d)}	4.7±8.2 ^{h)}
収縮期血圧 (mmHg)	本剤群 (276例)	10分後	-6.3±13.5 ^{a)}	-8.0±12.8 ^{b)}	-7.0±12.4 ^{c)}	-7.9±13.4 ^{c)}	-6.7±12.1 ^{e)}
		1時間後	-7.5±14.3	-7.8±14.1 ^{b)}	-7.0±13.1 ^{c)}	-9.4±14.2 ^{d)}	-6.5±13.3 ^{e)}
	現行製剤群 (275例)	10分後	-8.9±12.8	-9.6±12.4 ^{b)}	-8.8±13.7 ^{d)}	-8.2±13.6 ^{d)}	-7.4±10.9 ^{h)}
		1時間後	-12.2±14.8	-10.9±14.7 ^{b)}	-10.8±14.8 ^{d)}	-11.6±16.0 ^{f)}	-7.5±13.5 ^{h)}
拡張期血圧 (mmHg)	本剤群 (276例)	10分後	-4.4±9.7 ^{a)}	-4.4±8.8 ^{b)}	-4.7±8.1 ^{c)}	-4.6±7.9 ^{e)}	-5.0±6.6 ^{g)}
		1時間後	-4.9±9.3	-4.8±9.0 ^{b)}	-5.0±8.4 ^{c)}	-6.3±8.7 ^{e)}	-4.2±8.1 ^{g)}
	現行製剤群 (275例)	10分後	-6.6±8.7	-5.7±8.3 ^{b)}	-5.7±6.8 ^{d)}	-4.8±8.9 ^{d)}	-4.3±7.5 ^{h)}
		1時間後	-8.0±9.2	-7.4±8.8 ^{b)}	-7.3±8.4 ^{d)}	-7.0±10.0 ^{f)}	-4.8±9.7 ^{h)}

平均値±標準偏差

a) 274例、b) 266例、c) 263例、d) 253例、e) 251例、f) 244例、g) 241例、h) 233例

以上より、現行製剤と比較して本剤では、心臓障害、ショック、血圧低下及び意識消失に関連する事象の発現割合は少なく、脈拍数増加及び血圧（収縮期及び拡張期）低下に及ぼす影響も小さかった。また、現行製剤と同様に、心疾患の合併の有無が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。しかし、心臓障害は重篤な転帰をたどる可能性があること、血圧低下についてはショック、意識消失、めまいや立ちくらみなどから転倒による二次的な健康被害に至る場合もあることから、現行製剤と同様に、添付文書において注意喚起を行うこととする。

¹⁵⁾ 治験薬は午前10時頃に投与され、意識消失は正午前に発現した。

¹⁶⁾ 脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の測定は、治験薬投与前、治験薬投与後10分及び帰宅後とされ、帰宅後の測定時間（各評価時期の平均値の幅）は、本剤群では治験薬投与後から1.06～1.09時間、現行製剤群では治験薬投与後から1.06～1.08時間であり、いずれの投与群もおおよそ治験薬投与後1時間に測定された。

7.R.2.3 高カルシウム血症、注射部位反応、腎機能障害、免疫原性（抗体産生）、骨肉腫

申請者は、以下のように説明している。306 試験における高カルシウム血症に関連する事象¹⁷⁾は、本剤群で 1 例（高カルシウム血症）、現行製剤群で 1 例（血中カルシウム増加）に認められ、副作用と判断されたが、いずれの事象も非重篤で投与中止には至らなかった。また、臨床検査値について、補正血清カルシウム値の臨床的に重要と判断される異常値¹⁸⁾は、両投与群ともに認められず、各観察時期の補正血清カルシウム値の平均値の推移についても、両投与群ともに大きな変動は認められなかった。

306 試験における注射部位反応に関連する事象¹⁹⁾の発現割合は、本剤群で 9.0%（25/277 例）、現行製剤群で 8.3%（23/276 例）であった。最も多く認められた事象は、両投与群とも注射部位出血であり、本剤群で 5.8%（16/277 例）、現行製剤群で 4.3%（12/276 例）であった。注射部位疼痛は、本剤群で 5 例に認められた。現行製剤では、投与中止に至った有害事象が 1 例（注射部位反応）認められ、副作用と判断された。注射部位反応に関連する事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、転帰は回復した。

306 試験における腎機能障害関連の事象²⁰⁾は本剤群で 5 例（腎機能障害 2 例、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、各 1 例）、現行製剤群で 4 例（血中クレアチニン増加、尿中血陽性、尿中血、腎嚢胞、各 1 例）に認められ、いずれの事象も非重篤で投与中止には至らなかった。臨床検査値について、血清クレアチニン値、BUN 値及び尿蛋白量の推移は、本剤の投与によって大きな変動は認められなかった。

306 試験を含めて本剤が投与された各臨床試験において、アナフィラキシーに関連する事象²¹⁾及び骨肉腫に関連する事象²²⁾は認められなかった。なお、306 試験において抗テリパラチド抗体の陽性例はいずれの投与群においても認められなかった。

以上より、本剤の投与において高カルシウム血症、注射部位反応、腎機能障害、アナフィラキシー及び骨肉腫に関連する事象の発現状況等を検討した結果、安全性に大きな問題は認められなかった。

7.R.3 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。テリパラチド製剤は、骨芽細胞に作用することで骨形成を促進する作用を有する。テリパラチド製剤には、週 1 回投与の現行製剤と連日投与のテリパラチド（遺伝子組換え）製剤があるが、現行製剤は自己投与ではなく通院による週 1 回投与が必要であるため、患者の状態によっては毎週の通院が大きな負担となり、その治療継続性の低さも指摘されている（Arch Osteoporos 2018; 13: 54）。テリパラチド（遺伝子組換え）製剤は在宅自己投与が可能であるが、毎日の自己投与が必要であり、使用毎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といった自己管理に関する負担があると考えられる。本剤は、投与頻度が週 2 回と少なく、在宅自己投与が可能であり、1 回使い切りの AI 製剤であることから操作が簡便である。また、現行製剤を対照とした国内第 III

17) PT の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に該当する事象

18) 臨床的に重要な補正血清カルシウム値の低下：治験薬投与前が正常値の場合に投与前から 7 mg/dL 未満の低下、治験薬投与前が異常値の場合に投与前から 7 mg/dL 未満の低下かつ投与前値×0.75 未満の低下
臨床的に重要な補正血清カルシウム値の増加：治験薬投与前が正常値の場合に投与前から 12 mg/dL 超の増加、治験薬投与前が異常値の場合に投与前から 12 mg/dL 超の増加かつ投与前値×1.25 超の増加

19) HLT の注射部位反応に該当する事象

20) HLT の腎症、腎障害（腎症を除く）、腎尿路系検査および尿検査、SMQ の急性腎不全（狭域および広域）に該当する事象

21) PT のアナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、血液分布異常性ショックに該当する事象

22) HLT の骨の肉腫、軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性ユーイング肉腫に該当する事象

相試験（306 試験）では、主要評価項目とされたベースラインから最終評価時（投与 48 週後）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率について、現行製剤に対する本剤の非劣性が検証され、現行製剤と比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。したがって、本剤は、患者の通院負担を軽減するとともに、通院が困難な骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する治療の選択肢の 1 つになると考えられる。

機構は、本剤 28.2 μg を週 2 回皮下投与（自己投与）で実施された国内第 III 相試験（306 試験）において、本剤の有効性は示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤は骨折の危険性の高い骨粗鬆症治療の選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本薬として 1 回 56.5 μg の週 1 回投与製剤である現行製剤は、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として承認されている。本剤は、現行製剤の 1 回あたりの投与量を半量の 1 回 28.2 μg とし、投与頻度を現行製剤の週 1 回から週 2 回とした自己投与可能な製剤である。本剤の開発では、骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者を対象に現行製剤を対照とした国内第 III 相試験（306 試験）を実施し、主要評価項目とされたベースラインから最終評価時（投与 48 週後）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率について、本剤の現行製剤に対する非劣性が検証され、現行製剤と比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、本剤は現行製剤と同様に骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対して骨折発生抑制効果が期待できると考えられるため、効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」と設定した。

機構は、本剤の効能・効果を現行製剤と同様に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることに問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本薬の投与頻度が骨代謝及び骨組織に与える影響を検討するため、ウサギを用いて効力を裏付ける試験（CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-3～4）を実施した結果、本薬（週あたり用量：140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の週 2 回投与は、週 1 回投与と同様に、骨吸収を亢進させずに骨形成を促進させることが示唆された。また、閉経後健康成人女性を対象に現行製剤を用いて、本薬として 28.2 μg 週 2 回又は 56.5 μg 週 1 回反復投与した第 I 相試験（I-10 試験）において、骨代謝マーカーの推移は本薬として週 2 回投与と週 1 回投与で概ね類似しており、骨形成マーカーは上昇した後に投与期間中は維持し、骨吸収マーカーは上昇しなかった（表 4）。その後、現行製剤（56.5 μg ）に対して投与量に比例した曝露量が得られる製剤を検討したのち（「6.R.1 本薬として 28.2 μg を投与した際の薬物動態について」の項を参照）、週 2 回投与である本剤を用いて、週 1 回投与である現行製剤を対照とした国内第 III 相試験（306 試験）を実施した。その結果、主要評価項目とされたベースラインから最終評価時（投与 48 週後）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率について、現行製剤に対する本剤の非劣性が検証され、現行製剤と比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量については、本薬として 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下投与することとし、投与期間の上限については、本剤と現行製剤で 1 週間あたりの曝露量は同じであることから、現行製剤と同様に 24 カ月までとした。なお、投与間隔については、国内第 III 相試験（306 試験）におい

て、本剤を3又は4日間隔（中2又は中3日間隔）で投与することとされていたことを踏まえ、原則として当該投与間隔にて投与することが適切であると考えます。

機構は、本剤の用法・用量について、薬物動態、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績等から、本薬として28.2 µgを1日1回、週に2回皮下投与とし、現行製剤と同様に投与期間の上限を24カ月までとすることに大きな問題はないと考えます。また、本剤の投与間隔についても、国内第III相試験（306試験）成績を踏まえ、原則として3又は4日間隔で投与する旨を添付文書等で注意喚起することで差し支えないと考えます。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。国内第III相試験（306試験）における腎機能障害の程度別〔ベースラインのeGFR²³⁾ (mL/min/1.73 m²) 分類（正常/軽度障害：60 ≤ eGFR、中等度障害：30 ≤ eGFR < 60、高度障害：eGFR < 30）〕の有害事象の発現状況は表16のとおりであった。306試験では、重篤な腎疾患を有する被験者（血清クレアチニン値2 mg/dL以上）を除外していたため、高度腎機能障害患者は本剤群で2例、現行製剤群で3例のみであったことから、腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況について厳密な比較は困難であったが、両投与群において中等度腎機能障害患者では、正常/軽度障害患者と比較して、有害事象の発現割合が腎機能障害の程度に応じて高くなる傾向は認められなかった。本剤群において重篤な有害事象の発現割合は、正常/軽度障害患者と比較して中等度腎機能障害患者で高い傾向が認められたが、現行製剤群も同様の傾向であり、本剤群の重篤な有害事象のうち副作用と判断された事象は、正常/軽度障害患者の1例（便秘）のみで、腎機能障害の程度に応じて副作用の発現が多くなる傾向は認められなかった。本剤群において腎機能障害に関連する事象の発現割合は、中等度腎機能障害患者では4例（腎機能障害2例、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、各1例）、正常/軽度障害患者では1例（尿中血陽性）であり、中等度腎機能障害患者ではやや多かったが、腎機能の程度と腎機能障害に関連する事象の発現割合に一貫した傾向は認められなかった。なお、高度腎機能障害患者では腎機能障害に関連する事象は認められなかった。

表16 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（306試験、安全性解析対象集団）

	本剤群			現行製剤群		
	正常/軽度障害 (199例)	中等度障害 (76例)	高度障害 (2例)	正常/軽度障害 (208例)	中等度障害 (65例)	高度障害 (3例)
すべての有害事象	89.4 (178)	85.5 (65)	100 (2)	88.5 (184)	90.8 (59)	100 (3)
すべての副作用	43.2 (86)	31.6 (24)	0 (0)	57.2 (119)	53.8 (35)	33.3 (1)
重篤な有害事象 ^{a)}	6.5 (13)	9.2 (7)	0 (0)	7.7 (16)	12.3 (8)	0 (0)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	7.0 (14)	2.6 (2)	0 (0)	10.1 (21)	9.2 (6)	0 (0)
心臓障害に関連する事象 ^{c)}	2.5 (5)	2.6 (2)	0 (0)	7.2 (15)	6.2 (4)	0 (0)
血圧低下に関連する事象 ^{c)}	0.5 (1)	2.6 (2)	0 (0)	2.9 (6)	3.1 (2)	0 (0)
意識消失に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
高カルシウム血症に関連する事象 ^{c)}	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応に関連する事象 ^{c)}	10.6 (21)	5.3 (4)	0 (0)	9.1 (19)	6.2 (4)	0 (0)
腎機能障害に関連する事象 ^{c)}	0.5 (1)	5.3 (4)	0 (0)	1.4 (3)	1.5 (1)	0 (0)
悪心	24.1 (48)	15.8 (12)	0 (0)	37.5 (78)	21.5 (14)	0 (0)
嘔吐	11.6 (23)	13.2 (10)	0 (0)	14.9 (31)	10.8 (7)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、a) 死亡例を含む、b) 重篤な有害事象を除く、c) 心臓障害に関連する事象、血圧低下に関連する事象、意識消失に関連する事象、高カルシウム血症に関連する事象、注射部位反応に関連する事象、腎機能障害に関連する事象は、それぞれ本報告書の脚注11)、13)、14)、17)、19)、20)と同様

²³⁾ eGFR（男性）= 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}、eGFR（女性）= 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

機構は、臨床試験成績において、本剤の腎機能障害を有する被験者における安全性について、現行製剤と比較して特段の問題は認められていないことを確認した。

7.R.6.2 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（306 試験）における年齢別（65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 80 歳未満、80 歳以上）の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、有害事象の発現割合は年齢に応じて高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、65 歳以上 75 歳未満の患者と比較して、75 歳以上 80 歳未満及び 80 歳以上の患者で高かったが、現行製剤群も同様の傾向であり、本剤群の重篤な有害事象のうち副作用と判断された事象は、65 歳以上 75 歳未満の患者の 1 例（便秘）のみであった。悪心及び嘔吐の発現割合は、年齢に応じて増加する傾向は認められず、それぞれの年齢別において本剤群では現行製剤群と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 17 年齢別の有害事象の発現状況（306 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群			現行製剤群		
	65 歳以上 75 歳未満 (148 例)	75 歳以上 80 歳未満 (79 例)	80 歳以上 (50 例)	65 歳以上 75 歳未満 (147 例)	75 歳以上 80 歳未満 (69 例)	80 歳以上 (60 例)
すべての有害事象	88.5 (131)	91.1 (72)	84.0 (42)	89.8 (132)	91.3 (63)	85.0 (51)
すべての副作用	48.6 (72)	35.4 (28)	20.0 (10)	60.5 (89)	55.1 (38)	46.7 (28)
重篤な有害事象 ^{a)}	5.4 (8)	8.9 (7)	10.0 (5)	5.4 (8)	13.0 (9)	11.7 (7)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	7.4 (11)	1.3 (1)	8.0 (4)	8.8 (13)	10.1 (7)	11.7 (7)
心臓障害に関連する事象 ^{c)}	3.4 (5)	0 (0)	4.0 (2)	6.1 (9)	8.7 (6)	6.7 (4)
血圧低下に関連する事象 ^{c)}	0.7 (1)	2.5 (2)	0 (0)	2.7 (4)	4.3 (3)	1.7 (1)
意識消失に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
高カルシウム血症に関連する事象 ^{c)}	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)
注射部位反応に関連する事象 ^{c)}	10.1 (15)	8.9 (7)	6.0 (3)	9.5 (14)	5.8 (4)	8.3 (5)
腎機能障害に関連する事象 ^{c)}	2.0 (3)	2.5 (2)	0 (0)	1.4 (2)	2.9 (2)	0 (0)
悪心	27.0 (40)	19.0 (15)	10.0 (5)	39.5 (58)	33.3 (23)	18.3 (11)
嘔吐	14.9 (22)	8.9 (7)	8.0 (4)	18.4 (27)	10.1 (7)	6.7 (4)

発現割合%（発現例数）

a) 死亡例を含む、b) 重篤な有害事象を除く、c) 心臓障害に関連する事象、血圧低下に関連する事象、意識消失に関連する事象、高カルシウム血症に関連する事象、注射部位反応に関連する事象、腎機能障害に関連する事象は、それぞれ本報告書の脚注 11)、13)、14)、17)、19)、20)と同様

機構は、臨床試験成績において、本剤の高齢者における安全性について、現行製剤と比較して特段の問題は認められていないことを確認した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤投与時の安全性は、現行製剤投与時と比較して大きく変わるものではないこと（「7.R.2 安全性について」の項を参照）等から、本剤の製造販売後に新たに製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、引き続き通常の安全性監視活動下で安全性情報を収集することが適切と考える。

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（CTD5.3.5.1-1）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、本品目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。本品目は、医師による適切な指導のもと患者による自己投与が可能な製剤であり、骨折の危険性の高い骨粗鬆症治療における選択肢の1つになり得ると考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年7月9日

申請品目

[販売名] テリボン皮下注 28.2 µg オートインジェクター
[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30年10月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。国内第III相試験(306試験)では主要評価項目とされた腰椎(L2~L4)骨密度変化率について、週2回投与である本剤群の週1回投与である現行製剤群に対する非劣性が検証され、Kaplan-Meier推定法による投与48週後の新規椎体骨折発生率は、本剤群と現行製剤群で大きな違いは認められなかったことを確認した。また、現行製剤の既承認時に評価済みの骨折試験(2)及び期間延長試験⁵⁾から、現行製剤は投与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、投与期間の上限を24カ月間として医療現場で使用されていること等を踏まえ、本剤の週2回投与では現行製剤と同程度の骨折抑制効果が期待できるとする申請者の考えに大きな問題はなく、本剤の週2回投与時の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の意見は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、現行製剤を対照とした306試験における成績について検討した結果、本剤の週2回投与の安全性は現行製剤の週1回投与と比較して大きな違いはなく、本剤の週2回投与において新たに注意すべき事象はないことを確認し、現行製剤と同様に添付文書等による適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の意見は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤28.2 µgを週2回皮下投与(自己投与)で実施された306試験において、本剤の有効性は示されており、安全性は許容可能と考えることから、本剤は骨折の危険性の高い骨粗鬆症治療の選択肢の1つになり得る。また、本剤の用法・用量について、薬物動態、有効性及び安

全性が検討された臨床試験成績等から、テリパラチドとして 28.2 µg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下投与とし、現行製剤と同様に投与期間の上限を 24 カ月までとすることに大きな問題はなく、本剤の投与間隔についても、306 試験成績を踏まえ、原則として 3 又は 4 日間隔で投与する旨を添付文書等で注意喚起することで差し支えない。

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・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬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 28.2 µg を 1 日 1 回、週に 2 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AI	Auto-Injector	オートインジェクター
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BAP	Bone alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
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
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
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
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
現行製剤	— (該当なし)	テリボン皮下注用 56.5 µg
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 28.2 µg オートインジェクター
本薬	— (該当なし)	テリパラチド酢酸塩