

## 審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[ 販 売 名 ]      オスタバロ皮下注カートリッジ3 mg  
[ 一 般 名 ]      アバロパラチド酢酸塩  
[ 申 請 者 名 ]    帝人ファーマ株式会社  
[ 申請年月日 ]    令和 2 年 5 月 27 日

### [ 審 議 結 果 ]

令和 3 年 2 月 25 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。

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、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [ 承 認 条 件 ]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年2月3日

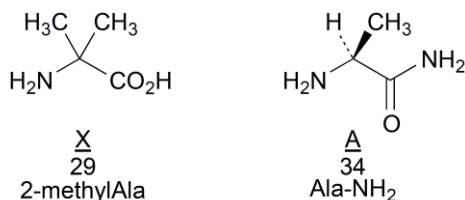
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] オスタバロ皮下注カートリッジ 3 mg  
[一 般 名] アバロパラチド酢酸塩  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和2年5月27日  
[剤形・含量] 1 カートリッジ (1.5 mL) 中にアバロパラチド酢酸塩 3.53 mg (アバロパラチドとして 3 mg) を含有する水性注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLXK LHTA •  $x\text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$



分子式:  $\text{C}_{174}\text{H}_{300}\text{N}_{56}\text{O}_{49} \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量: 3960.59 (遊離塩基として)

化学名:

(日 本 名) アバロパラチド酢酸塩は、34個のアミノ酸残基からなるアバロパラチドの酢酸塩である。アバロパラチドはヒト副甲状腺ホルモン関連タンパク質 (hPTHrP) 類縁体で、hPTHrPのアミノ酸配列の1~34番目に相当し、そのうち22、23、25、26、28、29、30、31及び34番目のアミノ酸残基はそれぞれGlu、Leu、Glu、Lys、Leu、2-methylAla、Lys、Leu及びAla-NH<sub>2</sub>に置換されている合成ペプチドである。

(英 名) Abaloparatide acetate is an acetate salt of Abaloparatide consisting of 34 amino acid residues. Abaloparatide is a synthetic peptide analog of human parathyroid hormone-related protein (hPTHrP) corresponding to amino acid sequence of hPTHrP at positions 1 - 34 whose amino acid residues at positions 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31 and 34 are substituted by Glu, Leu, Glu, Lys, Leu, 2-methylAla, Lys, Leu and Ala-NH<sub>2</sub>, respectively.

[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、下記の承認条件を付した上で、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1日1回アバロパラチドとして80 $\mu$ gを皮下に注射する。なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 25 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] オスタバロ皮下注カートリッジ 3 mg  
[一 般 名] アバロパラチド酢酸塩  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 2 年 5 月 27 日  
[剤形・含量] 1 カートリッジ (1.5 mL) 中にアバロパラチド酢酸塩 3.53 mg (アバロパラチドとして 3 mg) 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 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 µg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

### [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 .....              | 4  |
| 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 .....            | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                 | 15 |
| 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.. | 21 |
| 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 .....      | 32 |
| 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 .....     | 75 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                    | 75 |

### [略語等一覧]

別記のとおり。



#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 保存条件  | 保存形態                     | 保存期間 |
|--------|--------------|-------|--------------------------|------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | ■ ±5℃ | ■ 製スクリーキャップ<br>付き ■ 製ボトル | ■ カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3 ロット | 5 ±3℃ |                          | 6 カ月 |

以上より、原薬のリテスト期間は、■ 製スクリーキャップ付き ■ 製ボトルに入れ、■ °C 以下で保存するとき、■ カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カートリッジ (1.5 mL) 中に原薬 3.53 mg (アバロパラチドとして 3 mg) を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、フェノール及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過・充てん及び包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として ■ 及び ■ 工程が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UHPLC、■)、pH、純度試験 [類縁物質 (UHPLC)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、フェノール (UHPLC) 及び定量法 (UHPLC) が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験 (■) が設定された。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 温度     | 湿度    | 保存形態                                                                     | 保存期間  |
|--------|--------------|--------|-------|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>4 ロット | 5 ±3℃  | 成り行き  | 二層ゴムディスク <sup>a)</sup> 付きアルミニウムキャップ<br>及びクロブチルゴム製プランジャー付きの<br>ガラス製カートリッジ | 36 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>4 ロット | 25 ±2℃ | 60%RH |                                                                          | 6 カ月  |

a) プロモブチルゴム (製剤と接触する) とポリイソプレンの 2 層から構成される

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として二層ゴムディスク (プロモブチルゴム) 付きアルミニウムキャップ及びクロブチルゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを 2~8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 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、*in vitro* においてヒト PTH 受容体に対する結合能等の作用機序に関する検討が、*in vivo* において OVX ラット及びサル等に対する骨密度増加作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する結合性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、消化器系、腎機能系、呼吸器系及び血液凝固系に対する影響が評価された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* における検討

##### 3.1.1.1 ヒト PTH 受容体に対する作用 (CTD4.2.1.1-1)

ヒト PTH1 受容体を発現させた HEK293 細胞 (HEK-C21 細胞) に本薬、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (いずれも 0.003~300 nmol/L)、ヒト PTH2 受容体を発現させた HEK293 細胞 (HEK-BP16 細胞) に本薬、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (いずれも 0.01~100 nmol/L) を添加し、本薬、hPTH (1-34) 及び hPTHrP (1-34) のヒト PTH1 受容体及びヒト PTH2 受容体への結合能を細胞外液酸性化速度<sup>3)</sup>を指標として評価した。その結果、本薬では、HEK-C21 細胞における EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準誤差、以下同様) は 0.17±0.05 nmol/L であったが、HEK-BP16 細胞では EC<sub>50</sub> 値は算出されなかった。hPTH (1-34) では、HEK-C21 細胞及び HEK-BP16 細胞における EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準誤差) は 0.26±0.08 及び 4.32±0.56 nmol/L であった。hPTHrP (1-34) では、HEK-C21 細胞における EC<sub>50</sub> 値 0.21±0.05 nmol/L であり、HEK-BP16 細胞では EC<sub>50</sub> 値は算出されなかった。

HEK-C21 細胞に本薬 (0.003~10 µmol/L)、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (それぞれ 0.01~30 µmol/L)、HEK-BP16 細胞に本薬 (0.01~100 µmol/L)、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (それぞれ 0.01~100 µmol/L) を添加し、培養液中の cAMP 濃度を測定した結果、本薬は、HEK-C21 細胞では cAMP 量を増加させ、EC<sub>50</sub> 値は 0.17±0.06 nmol/L であったが、HEK-BP16 細胞では EC<sub>50</sub> 値は算出されなかった。hPTH (1-34) では、HEK-C21 細胞及び HEK-BP16 細胞における EC<sub>50</sub> 値は 0.40±0.16 及び 1.41±0.24 nmol/L であった。hPTHrP (1-34) では、HEK-C21 細胞における EC<sub>50</sub> 値は 0.48±0.13 nmol/L であり、HEK-BP16 細胞では EC<sub>50</sub> 値は算出されなかった。

##### 3.1.1.2 ヒト及びラット骨芽細胞様株化細胞における cAMP 産生作用 (CTD4.2.1.1-2~3)

ヒト骨芽細胞様株化細胞 (Saos-2 細胞) に本薬、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (それぞれ 0.046~100 nmol/L)、ラット骨芽細胞様株化細胞 (UMR-106 細胞) に本薬、hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) (それぞれ 0.0061~100 nmol/L) を添加し、cAMP 濃度を測定した結果、本薬の添加によりいずれの細胞でも cAMP 量が増加し、EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差、以下同様) はヒト骨芽細胞様株化細胞では 5.10±0.67 nmol/L、ラット骨芽細胞様株化細胞では 0.84±0.05 nmol/L であった。hPTH (1-34) 添加時の EC<sub>50</sub> 値は、ヒト骨芽細胞様株化細胞では 3.92±0.86 nmol/L、ラット骨芽細胞様株化細胞では 1.18

<sup>3)</sup> リガンド結合によって生じる細胞外液の pH 変動

±0.10 nmol/L であった。hPTHrP (1-34) 添加時の EC<sub>50</sub> 値は、ヒト骨芽細胞様株化細胞では 3.76±0.01 nmol/L、ラット骨芽細胞様株化細胞では 0.80±0.10 nmol/L であった。

### 3.1.1.3 ヒト PTH1 受容体の活性型構造に対する結合能及び cAMP 産生シグナルの反応性 (CTD4.2.1.1-4)

cAMP レポータープラスミドである pGloSensor-22F を発現させた HEK293 細胞 (GP-2.3 細胞) の膜画分に、本薬、hPTH (1-34)、hPTHrP (1-36) 又は R<sup>0</sup> 型構造に対する結合選択性が高いペプチドである LA-PTH を添加し、放射性リガンドを用いた競合阻害法により、PTH1 受容体のうち G タンパク質結合型である RG 型及び G タンパク質非結合型である R<sup>0</sup> 型構造への結合能を評価した。その結果、RG 型及び R<sup>0</sup> 型に対する IC<sub>50</sub> 値 (平均値) は、本薬で 0.20 及び 316 nmol/L、hPTH (1-34) で 0.33 及び 3.9 nmol/L、hPTHrP (1-36) で 0.32 及び 35 nmol/L、LA-PTH で 0.38 及び 0.83 nmol/L であった。

GP-2.3 細胞にルシフェリン及び試験物質 (本薬 (0.1 nmol/L)、hPTH (1-34) (0.3 nmol/L)、hPTHrP (1-36) (1 nmol/L) 又は LA-PTH (0.3 nmol/L)) を添加して培養し、さらにその後ルシフェリンを含み試験物質を含まない培養液に交換して経時的に発光量を測定し、cAMP 産生シグナルの反応性を評価した。その結果、E<sub>max</sub> (平均値±標準誤差) は、本薬、hPTH (1-34)、hPTHrP (1-36) 及び LA-PTH でそれぞれ 0.172±0.009、0.148±0.011、0.157±0.016 及び 0.133±0.009 cps であった。また、試験物質を除去した後の発光量について AUC (平均値±標準誤差) を算出した結果、本薬、hPTH (1-34)、hPTHrP (1-36) 及び LA-PTH 添加時でそれぞれ 4.298±0.561、8.664±1.698、4.953±1.125 及び 14.682±2.763 cps・min であった。

### 3.1.1.4 破骨細胞分化因子に対する作用 (CTD4.2.1.1-5)

ヒト骨芽細胞様株化細胞 (Saos-2 細胞) に本薬 (100 nmol/L)、hPTH (1-34) (100 nmol/L) 又は溶媒<sup>4)</sup> を添加し、一部の細胞は添加 6 時間後に試験物質を含まない培養液に交換し、残りの細胞はそのまま培養を継続した。リアルタイム PCR 法により細胞中の RANKL、OPG、M-CSF の遺伝子発現量を検討した結果、培養液の交換を行わなかった細胞では、本薬又は hPTH (1-34) の添加により、共に、RANKL の遺伝子発現量の増加、OPG の遺伝子発現量の低下、RANKL/OPG の遺伝子発現比の増加、及び M-CSF の遺伝子発現量の増加が認められ、本薬と hPTH (1-34) で異なる傾向は認められなかった。培養液の交換を行った細胞では、RANKL の遺伝子発現量は試験物質添加 24 及び 48 時間後で hPTH (1-34) に比較して本薬添加時で低く、OPG の遺伝子発現量は試験物質添加 48 時間後で hPTH (1-34) に比較して本薬添加時で高く、RANKL/OPG の遺伝子発現比及び M-CSF の遺伝子発現量は試験物質添加 24~72 時間後で hPTH (1-34) に比較して本薬添加時で低かった。

## 3.1.2 *in vivo* における検討

### 3.1.2.1 卵巣摘除 (OVX) ラットに対する 12 カ月間投与試験 (CTD4.2.1.1-7)

雌性ラット (6 カ月齢、10~18 例/群) に OVX が施され、OVX の 3 カ月後から本薬 (1、5、25 µg/kg) 又は溶媒<sup>5)</sup> が 1 日 1 回、12 カ月間皮下投与された。また、偽手術群 (6 カ月齢、18 例) に対して溶媒<sup>5)</sup> が同様に投与された。

<sup>4)</sup> 0.1%BSA 含有蒸留水

<sup>5)</sup> 生理食塩水

DXA 法又は pQCT 法により腰椎及び大腿骨の骨密度が経時的<sup>6)</sup>に測定された結果、腰椎及び大腿骨の骨密度（投与開始前からの変化率）は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で投与期間を通して高値を示し、増加の程度は用量依存的であった。

投与 12 カ月後に摘出された腰椎（圧縮試験）、大腿骨骨幹部（3 点曲げ試験）、大腿骨頸部（せん断試験）について骨強度が測定された。その結果、腰椎の最大荷重、剛性及び破断エネルギー、大腿骨骨幹部の最大荷重及び剛性、並びに大腿骨頸部の最大荷重及び剛性は概ね OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で高値を示し、増加の程度は用量依存的であった。なお、投与 12 カ月後に摘出された腰椎、大腿骨骨幹部及び大腿骨頸部の最大荷重は各部位における骨密度と正の相関を示した。

投与 12 カ月後に摘出された腰椎及び脛骨の海綿骨及び脛骨骨幹部の皮質骨について骨形態計測が行われた。その結果、腰椎及び脛骨の海綿骨について、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群では、骨量、骨梁幅及び骨梁数は高値を示し、骨梁間隙は低値を示した。破骨細胞面は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で差は認められなかった。また、骨芽細胞面、類骨面、骨石灰化面及び骨形成速度は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群において高値を示した。脛骨骨幹部の皮質骨について、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群では皮質骨面及び皮質骨幅は高値を示し、骨髓腔面は低値を示した。骨内膜浸食面は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与で差は認められなかった。骨膜標識線、骨膜骨石灰化速度、骨膜骨形成速度及び骨内膜標識線は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で高値を示す傾向が認められた。

骨代謝マーカーが経時的<sup>7)</sup>に測定された結果、血清中 OC 濃度は OVX 溶媒投与群と比べて本薬 5 µg/kg 及び 25 µg/kg 投与群で投与期間を通して高く、血清中 P1NP 濃度は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬 25 µg/kg 群で投与期間を通して高かった。血清中 CTX 濃度は、OVX 溶媒投与群と本薬投与群で投与期間を通して差は認められなかった。尿中 DPD/Cr 比は、投与 30～31 週のみ OVX 溶媒投与群と比べて本薬 5 µg/kg 群で低かった。

血清中カルシウム濃度は、本薬 25 µg/kg 群の投与 30～31 週時点のみ OVX 溶媒投与群と比べて高かったが、その他の投与時点では投与群間で差は認められなかった。

### 3.1.2.2 OVX サルに対する 16 カ月間投与試験（CTD4.2.1.1-8）

雌性サル（9～18 年齢、16～17 例/群）に OVX が施され、OVX の 9 カ月後から本薬（0.2、1、5 µg/kg）又は溶媒<sup>5)</sup>が 1 日 1 回、16 カ月間皮下投与された。また、偽手術群（9～18 年齢、16 例）に対して溶媒<sup>5)</sup>が同様に投与された。

DXA 法により腰椎及び大腿骨の骨密度が経時的<sup>8)</sup>に測定された結果、腰椎及び大腿骨近位部の骨密度（投与開始前からの変化率）は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬のいずれの用量群でも投与期間を通して高値を示し、増加の程度は腰椎では本薬 1 及び 5 µg/kg 投与群では同程度で、0.2 µg/kg 投与群に比較して高値を示した。大腿骨の骨密度は用量による差は認められなかった。

投与 16 カ月後に摘出された腰椎（圧縮試験）、大腿骨骨幹部（3 点曲げ試験）、大腿骨頸部（せん断試験）について骨強度が測定された。その結果、腰椎の最大荷重は OVX 溶媒投与群と比べて本薬 5 µg/kg 投与群で高値を示し、大腿骨骨幹部及び頸部の最大荷重、剛性及び破断エネルギーは OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与で差は認められなかった。

6) 投与 0、12/13、25/26 及び 51/52 週後に測定された。

7) 投与 0、11/12、30/31 及び 47/48 週後に測定された。

8) 投与 0、16/17、33/34、51/52 及び 68/69 週後に測定された。

投与 16 カ月後に摘出された腰椎の海綿骨及び大腿骨骨幹部の皮質骨について骨形態計測が行われた。その結果、腰椎の海綿骨については、OVX 溶媒投与群と本薬投与群では、骨量、骨梁幅、骨梁間隙、骨梁数、破骨細胞面、浸食面、骨芽細胞面、類骨面、骨石灰化面、骨石灰化速度、骨形成速度に差は認められなかった。なお、マイクロ CT を用いた解析では、OVX 溶媒投与群と比べて本薬 1 µg/kg 以上の投与群で体積骨密度、骨塩量、骨量が高値を、構造モデル指数が低値を示し、骨梁幅、骨梁間隙、骨梁数、組織骨密度、構造異方性は差が認められなかった。大腿骨骨幹部の皮質骨については、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で皮質骨面、骨髓腔面、皮質骨幅、皮質骨多孔率、骨内膜浸食面、骨膜標識線、骨膜骨石灰化速度、骨膜骨形成速度、骨内膜骨石灰化速度には差が認められなかった。骨内膜標識線及び骨内膜骨形成速度は OVX 溶媒投与群と比べて本薬 5 µg/kg 投与群で高値を示した。

骨代謝マーカーが経時的<sup>9)</sup>に測定された結果、血清中 BAP 濃度は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で投与期間を通して差異がみられず、血中 P1NP 濃度は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で投与期間を通して高い傾向が認められた。血清中 CTX 濃度及び尿中 NTX/Cr 比は、OVX 溶媒投与群と本薬投与群とで投与期間を通して差は認められなかった。

血清中カルシウム濃度の推移は、OVX 溶媒投与群と本薬投与群とで投与期間を通して差は認められなかった。

### 3.1.2.3 OVX ラットに対する hPTH (1-34) と比較した 4 週間投与試験 (CTD4.2.1.1-9)

雌性ラット (12 週齢、9 例/群) に OVX が施され、OVX の 5 週間後から本薬、hPTH (1-34) (それぞれ 0.062、0.19、0.56、1.67 又は 5 nmol/kg) 又は溶媒<sup>10)</sup>が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。また、偽手術群 (12 週齢、9 例) に対して溶媒<sup>10)</sup>が同様に投与された。

DXA 法により腰椎の骨密度が投与 26 日後に測定された結果、腰椎の骨密度は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬及び hPTH (1-34) 投与群とともに 0.19 nmol/kg 以上の用量を投与した際に高値を示し、増加の程度はいずれも用量依存的であった。

最終投与翌日に摘出された腰椎 (圧縮試験) について骨強度が測定された。その結果、腰椎の最大荷重、剛性及び破断エネルギーは OVX 溶媒投与群と比べて本薬及び hPTH (1-34) 投与群において高値を示し、増加の程度はいずれも概ね用量依存的であった。

骨代謝マーカーが最終投与翌日に測定された結果、血中 P1NP 濃度及び尿中 DPD/Cr 比は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬及び hPTH (1-34) 投与群において高値を示し、増加の程度はいずれも概ね用量依存的であった。

### 3.1.2.4 雄性マウスに対する hPTH (1-34) と比較した 4 週間投与試験 (CTD4.2.1.1-10)

雄性マウス (6 週齢、13 例/群) に本薬又は hPTH (1-34) をそれぞれ 30 µg/kg を、1 日 1 回又は 2 若しくは 3 回に分けて、4 週間皮下投与された。また、無処置群 (6 週齢、6 例) が設定された。

DXA 法により腰椎及び大腿骨の骨密度が投与 26 日後に測定された結果、本薬投与群及び hPTH (1-34) 投与群ともに無処置群に比較して高値を示し、いずれも投与頻度が多いほど増加の程度が大きい傾向が認められた。また、同投与頻度の hPTH (1-34) 投与群に比較して、本薬投与群でより増加した。

骨代謝マーカーが投与 28 日後に測定された結果、本薬投与群及び hPTH (1-34) 投与群ともに 1 日 2 回以上に分けて投与した群において、血清中 P1NP 濃度は無処置群と比べて高値を示し、投与頻度が多

<sup>9)</sup> ベースライン、投与 0、14/15、32/33、50/51 及び 67/68 週後に測定された。

<sup>10)</sup> 0.1%ラット血清を含む生理食塩水

いほど増加の程度が大きい傾向が認められた。また、本薬を1日2回以上に分けて投与した群において、同投与頻度の hPTH (1-34) 投与群より血清中 P1NP 濃度が高かった。尿中 DPD/Cr 比は、無処置群と比べて本薬又は hPTH (1-34) の1日2回以上に分けて投与した群で増加し、1日1回投与に比較して1日2回以上に分けて投与した群でより増加した。本薬投与群と hPTH (1-34) 投与群の間に差は認められなかった。

投与28日後に摘出された大腿骨遠位骨幹端部の組織学的解析において、ALP 陽性面積は、無処置群と比べて本薬又は hPTH (1-34) の1日2回以上に分けて投与した群で高値を示し、投与頻度が多いほど増加の程度が大きい傾向が認められた。本薬投与群では、全ての投与群において、同頻度の hPTH (1-34) 投与群より高値だった。骨面あたりの TRAP 陽性破骨細胞数は、無処置群と比べて本薬又は hPTH (1-34) 投与群で多かった。同投与頻度の hPTH (1-34) 投与群と比べて、本薬1日1回及び1日2回投与群では差が認められなかったが、本薬1日3回投与群では少なかった。

### 3.1.2.5 大腿骨閉鎖骨折モデルラットに対する4週間投与試験 (CTD4.2.1.1-11~12)

雄性ラット(11週齢、12例/群)に右後肢大腿骨骨幹部の閉鎖骨折術が施され、手術日から本薬(10 µg/kg)が1日1回4週間皮下投与又は溶媒<sup>10)</sup>が1日1回4週間又は6週間皮下投与された。

DXA 法により骨折部位の骨密度が測定された結果、溶媒投与群(4週投与及び6週投与)と比べて本薬投与群で増加した。

4週間後(溶媒投与群(6週投与)では6週間後)に摘出された大腿骨の骨折部位の骨強度(最大荷重)が4点曲げ試験により測定された結果、骨折部位の最大荷重は、溶媒投与群(4週投与)と比べて本薬投与群で高値を示したが、溶媒投与群(6週投与)と本薬投与群では差が認められなかった。

### 3.1.2.6 椎体骨を欠損させた OVX ラットに対する試験 (CTD4.2.1.1-13)

雌性ラット(8週齢、6例/群)に OVX が施され、手術32~36日後に腰椎の椎体を部分欠損させた。欠損作製日から本薬(30 µg/kg)又は溶媒<sup>10)</sup>を1日1回、最大6週間皮下投与された。

投与3日、1週間、2週間、4週間及び6週間後に摘出された腰椎について、マイクロ CT 及び圧縮試験により欠損部位の骨塩量、海綿骨の骨構造パラメータ、骨強度(最大荷重)が測定された。その結果、欠損部位の骨塩量は、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で投与2週以降に高値を示した。

欠損部位の海綿骨の骨構造パラメータは、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群では、投与2週以降に骨量、骨梁幅及び骨梁数が高値を示し、骨梁間隙は低値を示した。

欠損部位の腰椎の最大荷重は、本薬投与群において OVX 溶媒投与群と比べて投与2週以降に増加した。

骨代謝マーカーが経時的<sup>11)</sup>に測定された結果、血清中 P1NP 濃度は、投与期間を通して、OVX 溶媒投与群と比べて、本薬投与群で高値を示した。血清中 CTX 濃度は、投与期間を通して、OVX 溶媒投与群と比べて、本薬投与群で差が認められなかった。

血清中カルシウム濃度が経時的<sup>11)</sup>に測定された結果、投与期間を通して、OVX 溶媒投与群と比べて本薬投与群で差が認められなかった。

<sup>11)</sup> 投与3日、1、2、4及び6週後に測定された。

### 3.1.2.7 副甲状腺摘除ラットに対する試験 (CTD4.2.1.1-14)

雄性ラット (5~6 例/群) をカルシウム欠乏飼料にて 4 日間飼育後、副甲状腺摘除術が施され、手術直後に本薬、hPTH (1-34)、hPTHrP (1-34) (それぞれ 5、20、80 又は 320 µg/kg) 又は溶媒<sup>12)</sup>が単回皮下投与された。また、副甲状腺摘除術を実施せず、カルシウム欠乏飼料で飼育された無処置群も設定された。

副甲状腺切除 6 時間後の血漿中カルシウム濃度が測定された結果、溶媒投与群では無処置群に比較して低値を示し、本薬、hPTH (1-34) 及び hPTHrP (1-34) 投与群では溶媒投与群に比較して高値を示した。320 µg/kg の本薬投与群では、同用量の hPTH (1-34) 又は hPTHrP (1-34) 投与群と比較して、血漿中カルシウム濃度は低かった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 オフターゲットに対する選択性 (CTD4.2.1.2-1)

229 種類の受容体、酵素等に対する本薬の結合又は阻害能が評価された結果、4 つの標的で 10 µmol/L で 50%以上の阻害活性を示し、ボンベシン受容体 BB1 で IC<sub>50</sub> 値は 3.29 µmol/L、Ki 値は 1.56 µmol/L、FPRL1 受容体で IC<sub>50</sub> 値は 5.56 µmol/L、Ki 値は 1.59 µmol/L、オレキシン受容体 OX1 で IC<sub>50</sub> 値は 4.89 µmol/L、Ki 値は 3.43 µmol/L、VIP1 受容体で IC<sub>50</sub> 値は 8.68 µmol/L、Ki 値は 6.13 µmol/L であった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 3 に示す試験が提出された。

---

<sup>12)</sup> 2%ラット血清を含む生理食塩水

表 3 安全性薬理試験成績の概略

| 項目    | 試験系                       | 評価項目・方法等                                          | 本薬の投与量                                   | 投与経路            | 所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CTD        |
|-------|---------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 中枢神経系 | Wistar 系ラット (雌各 4 例/群)    | Irwin 法                                           | 0.2, 1, 5, 25, 125, 625 $\mu\text{g/kg}$ | 静脈内又は皮下         | 静脈内投与では 0.2 $\mu\text{g/kg}$ 以上で興奮が認められたが、用量依存性は認められなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4.2.1.3-1  |
|       | Wistar 系ラット (雌各 10 例/群)   | photocell 法                                       | 0, 1, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$        | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-2  |
|       | Wistar 系ラット (雌 10 例/群)    | 睡眠動物数、睡眠潜時、睡眠時間                                   | 0, 1, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$        | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-3  |
|       | Wistar 系ラット (雌 15 例/群)    | 電撃刺激強度                                            | 0, 1, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$        | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-4  |
|       | Wistar 系ラット (雌 10 例/群)    | ペンチレンテトラゾール投与後の間代性痙攣、強直性痙攣、死亡時の潜時、それぞれの発現動物数      | 0, 1, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$        | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-5  |
| 心血管系  | hERG 導入 HEK293 細胞 (3 標本)  | hERG 電流                                           | 0, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$              | <i>in vitro</i> | 30 $\mu\text{mol/L}$ で hERG チャネル電流の抑制を示した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4.2.1.3-7  |
|       | 抽出ウサギ プルキンエ線維 (4～6 標本)    | 心筋活動電位パラメータ                                       | 0.3, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$             | <i>in vitro</i> | 3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ で軽度な心筋細胞の再分極抑制作用が認められ、10 $\mu\text{mol/L}$ で早期後脱分極誘発が認められた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4.2.1.3-8  |
|       | イス (雌雄各 3 例)              | 血圧、心拍数、心電図等                                       | 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 $\mu\text{g/kg}$ | 静脈内             | 0.1 $\mu\text{g/kg}$ から血圧及び総末梢血管抵抗の低下、並びに心拍数及び左室内圧最大立ち上がり速度増加、3 $\mu\text{g/kg}$ で左室内圧最大立ち上がり速度の一過性の減少が認められた。<br>0.3 $\mu\text{g/kg}$ から心拍出量増加、一回拍出量の減少及び緊張時間指数の増加、駆出時間及び等容性収縮時間の短縮、1 $\mu\text{g/kg}$ で左心仕事量の増加、3 $\mu\text{g/kg}$ で緊張時間指数の減少及び左心仕事量の減少が認められた。<br>0.3 $\mu\text{g/kg}$ から左室拡張期血圧の減少、3 $\mu\text{g/kg}$ で軽度の肺動脈圧の低下及び肺動脈楔入圧の増加が認められた。<br>0.03 $\mu\text{g/kg}$ で一過性かつ軽度の腎血流速度高値及び腎細動脈抵抗の低値、0.1 $\mu\text{g/kg}$ から腎血流速度の増加及び腎細動脈抵抗の低下、3 $\mu\text{g/kg}$ で腎血流速度低下が認められた。<br>0.3 $\mu\text{g/kg}$ 以上で PR 間隔及び QT 間隔の短縮、3 $\mu\text{g/kg}$ で QTc 間隔の短縮が認められた。 | 4.2.1.3-9  |
|       | イス (雌雄各 2 例)              | 血圧、心拍数、心電図                                        | 0, 1, 3, 10 $\mu\text{g/kg}$             | 皮下              | 1 $\mu\text{g/kg}$ から心拍数増加、3 $\mu\text{g/kg}$ から血圧低下を示した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4.2.1.3-10 |
| 呼吸系   | Wistar 系ラット (雌 6～8 例/群)   | 吸気時間、呼気時間、最大吸気量、最大呼気量、1 回換気量、呼吸数、緩和時間、休止期及び気道抵抗指標 | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-11 |
| 消化器系  | Wistar 系ラット (雌 8 例)       | 小腸全長と炭末の移動距離                                      | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-12 |
|       | Wistar 系ラット (雌 8 例)       | 胃及び十二指腸の炎症及び潰瘍についてスコア評価                           | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-13 |
|       | Wistar 系ラット (7～8 例/群)     | 胃液量、遊離塩酸度、総酸度、胃液 pH                               | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 125 $\mu\text{g/kg}$ で胃液量の減少及び胃酸分泌の軽度な減少が認められた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4.2.1.3-14 |
| 腎機能系  | Wistar 系ラット (雌 11～12 例/群) | 尿中 pH、尿量、尿中電解質等                                   | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 25 $\mu\text{g/kg}$ 以上で尿中のナトリウム及びカルシウム量の軽度な増加が認められた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-15 |
| 血液凝固系 | Wistar 系ラット (雌各 8 例/群)    | 出血時間                                              | 0, 5, 25, 125 $\mu\text{g/kg}$           | 皮下              | 影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4.2.1.3-16 |

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。アバロパラチドは、ヒト PTHrP の N 末端から 34 個のアミノ酸配列を改変した合成ポリペプチドである。アバロパラチドは、主に骨芽細胞に発現する PTH1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度の上昇により PKA を活性化させるシグナル等を細胞内に伝達することで、骨芽細胞の増殖や分化を促進し、その結果、骨石灰化が引き起こされて骨形成を促進する。また、アバロパラチドは、骨芽細胞における破骨細胞分化因子 (RANKL、M-CSF 等) の発現も調節し、破骨前駆細胞の破骨細胞への分化を促進することで、破骨細胞による骨吸収を促進する。本薬は、間歇的に投与すると骨形成作用が骨吸収作用を上回るため、骨量増加作用を示すと考えられる。

本薬を用いた *in vitro* 試験において、本薬のヒト PTH1 受容体への選択的な結合能及びヒト PTH1 受容体を介した cAMP 産生作用が示された。PTH1 受容体の活性型構造には RG 型及び R<sup>0</sup> 型があり、RG 型構造では、リガンドと結合した受容体が細胞表面から細胞質内に内在化すると cAMP を産生せず、一過性の cAMP 産生に留まるのに対して、R<sup>0</sup> 型構造では、リガンドと結合した受容体は内在化した後も持続的に cAMP を産生することが報告されている (Nat Chem Biol 2009; 5: 734-42、Nat Chem Biol 2009; 5: 707-8)。HEK293 細胞を用いたレポーターアッセイからは本薬は hPTH (1-34) と比べて G タンパク質結合型である RG 型構造に対する結合選択性が高い結果が得られ、また、試験物質除去後の発光量の AUC が低値であったことを踏まえると、本薬は hPTH (1-34) と比べ cAMP 産生作用が一過性であると考えられた。また、破骨細胞に対する影響について、ヒト骨芽細胞様株化細胞に本薬又は hPTH (1-34) を添加することにより RANKL/OPG の遺伝子発現比及び M-CSF の遺伝子発現量の増加が認められ、試験物質の処理時間を一過性にする、その作用は hPTH (1-34) に比較して本薬で小さかった。RANKL 及び M-CSF は骨芽細胞で発現し、破骨前駆細胞を破骨細胞へと分化させ、OPG は骨芽細胞から分泌される RANKL のデコイ受容体であり、RANKL による破骨細胞分化促進作用を抑制することから (Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 647-56)、本薬は hPTHrP (1-34) と比べ破骨細胞分化促進作用が弱い可能性が示唆された。

*in vivo* の検討において、OVX ラットに本薬を 12 カ月間皮下投与した検討及びサルに本薬を 16 カ月間皮下投与した検討では、OVX 溶媒投与群と比べて本薬の投与により腰椎における骨密度及び骨強度の増加傾向、並びに骨構造の改善又は向上が認められ、また、骨形成マーカーが増加したが、骨吸収マーカーの増加は認められなかった。また、大腿骨骨幹部の皮質骨の骨形成速度が増加したが、破骨細胞面及び浸食面の増加は認められなかった。なお、サルに本薬を投与した試験では、腰椎の骨形態計測における骨形成に関するパラメータの変化量について OVX 溶媒投与群と比較して差が認められなかったことについては、サルはげっ歯類と比べて骨代謝回転の速度が遅く、骨代謝に及ぼす薬剤の反応性はげっ歯類と比較して低いためと考えた。また、大腿骨閉鎖骨折モデルラットに本薬を皮下投与した検討において骨密度及び骨強度の増加が、椎体骨を欠損させた OVX ラットに本薬を皮下投与した検討においても、骨塩量及び骨強度の増加傾向、骨構造の改善又は向上が認められた。hPTH との比較について、雄性マウスに本薬及び hPTH (1-34) を皮下投与した検討では、1 日 2 回又は 3 回の投与で、同頻度の hPTH (1-34) 投与と比較して本薬投与時に、骨密度及び骨形成マーカーである血清中 P1NP 濃度は高く、骨吸収マーカーである尿中 DPD/Cr 比では増加に差は認められなかった。また、同頻度の hPTH (1-34) 投与と比較して、本薬投与において、ALP 陽性面積が増加したが、TRAP 陽性破骨細胞数は 1 日 2 回以下の投与で差が認められず、1 日 3 回の投与では低かったことから、本薬は、マウスにおいては投与頻度を増やす

ことで hPTH (1-34) よりアナボリックウインドウ（骨形成促進作用と骨吸収促進作用の差分）が拡大したと考えられた。

以上の結果を踏まえると、アバロパラチドは PTH1 受容体を介した作用により骨代謝を促進することが示され、その間歇皮下投与により骨形成が優位に促進され、骨密度及び骨強度増加作用を有することが示されたことから骨粗鬆症に対して有効性を示すことが期待される。また、アバロパラチドは骨形成及び骨吸収に対する促進作用のバランスが hPTH (1-34) と異なり、hPTH (1-34) より骨吸収作用に対する骨形成作用の比率を高めることで強い骨量増加作用を示す可能性が示唆されている。

なお、安全性薬理試験において、心血管系に対する影響として血圧低下、心拍数増加及び左室内圧最大立ち上がり速度の増加、心拍出量の増加等が認められているが、PTHrP 及び PTH は、心血管系に対して心拍数の増加作用及び心収縮力の増強作用（陽性変時作用及び変力作用）並びに末梢血管拡張作用を有することが知られており（Endocrinology 1995; 136: 3024-30、Circulation 1997; 96: 3704-9 等）、上記の安全性薬理試験で認められた影響はアバロパラチドの薬理作用に基づくものとする。

機構は、以下のように考える。実施された *in vitro* の検討においては、アバロパラチドの PTH1 受容体への結合能及び PTH1 受容体を介した cAMP 産生作用が示されている。また、*in vivo* の検討においては、OVX が実施されたラット及びサルにおいて骨形成マーカーの増加並びに骨密度及び骨強度が増加する傾向が示され、大腿骨閉鎖骨折モデルラットにおいて骨密度及び骨強度の増加、椎体骨欠損 OVX ラットにおいて骨塩量及び骨強度の増加が認められた一方で、骨吸収作用に対しては本薬投与による明確な作用は示されていない。以上の点等から、本薬の骨芽細胞に発現する PTH1 受容体を介した骨形成作用は示され、非臨床試験からは本薬投与により骨吸収作用を上回る骨形成作用が得られる可能性はあるものとする。本薬と hPTH (1-34) との薬理作用の差異については、*in vitro* の検討において、PTH1 受容体のうち cAMP の産生作用が一過性と報告されている RG 型構造に対する結合選択性が高いことが示されたこと、及び雄性マウスを用いた検討において、本薬投与群で hPTH (1-34) 投与群に比較して骨密度、骨代謝マーカーである血清中 P1NP 濃度及び骨細胞の分化マーカーである ALP 陽性面積が高い結果が得られたことから、本薬の骨密度増加作用や骨形成作用の大きさについて、hPTH (1-34) と差異がある可能性はある。ただし、OVX ラットでは本薬投与群と hPTH (1-34) 投与群で明確な差は示されていない結果も得られていることから、hPTH (1-34) との比較も含めたヒトでの本薬の骨粗鬆症に対する有効性は、「7.R.1 有効性について」の項で議論する。また、PTHrP 及び PTH で報告されている心血管系への影響（陽性変時作用及び変力作用並びに末梢血管拡張作用）は、本薬の安全性薬理試験においても示されていることから、ヒトにおける心血管系に関する安全性については、「7.R.2 安全性について」の項で議論する。

#### 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

本薬又はアバロパラチドの <sup>125</sup>I 標識体をラットに単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中アバロパラチド濃度の測定には RIA 法が用いられ、定量下限は、80 pg/mL であった。血漿中アバロパラチド濃度の測定には、RIA 法又は LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はラットでは 100 又は 500 pg/mL（RIA 法）、サルでは 500 pg/mL（RIA 法）又は 20 pg/mL（LC-MS/MS 法）であった。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンター又は定量的全身

オートラジオグラフィー法が用いられた。抗アバロパラチド抗体は RIA 法で測定された。以下に主な試験の成績を記述する。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ラットに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 用量 a)    | 性別 | 例数     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(L/h/kg) | V <sub>ss</sub><br>(L/kg) | BA<br>(%) |
|------|----------|----|--------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|-----------|
| IV   | 10 µg/kg | 雄  | 3 例/時点 | —                           | 8.63                              | —                       | 0.84                    | 1.09           | 0.35                      | —         |
|      |          | 雌  | 3 例/時点 | —                           | 9.23                              | —                       | 0.52                    | 1.04           | 0.28                      |           |
| SC   | 10 µg/kg | 雄  | 3 例/時点 | 2.992                       | 3.44                              | 0.249                   | 0.75                    | —              | —                         | 38.94     |
|      |          | 雌  | 3 例/時点 | 2.389                       | 2.54                              | 0.250                   | 1.27                    | —              | —                         | 27.27     |

平均値、—：未算出、IV：静脈内投与、SC：皮下投与

C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、AUC<sub>0-inf</sub>：投与後無限大時間までの血清中濃度—時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血清中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：クリアランス、V<sub>ss</sub>：分布容積、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) アバロパラチドに換算した用量

### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.1.1-7～8、4.2.3.2-5、4.2.3.2-8)

雌雄ラット又はサルに本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表5 本薬を反復皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータ

| 動物種     | 用量<br>( $\mu\text{g/kg}$ ) | 性別 | 例数     | 測定時点   | $C_{\text{max}}$<br>( $\text{ng/mL}$ ) | $\text{AUC}_{0-t}$<br>( $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ) | $t_{\text{max}}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h)              |
|---------|----------------------------|----|--------|--------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| OVX ラット | 1                          | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 0.396                                  | 0.219                                                 | 0.25                    | 0.209                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 176 日目 | 0.828                                  | 0.353                                                 | 0.25                    | 0.214                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 358 日目 | 0.879, 0.888 <sup>a)</sup>             | 0.515                                                 | 0.25                    | 0.265                         |
|         | 5                          | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 2.51                                   | 1.43                                                  | 0.25                    | 0.287                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 176 日目 | 3.94                                   | 1.59                                                  | 0.25                    | 0.224                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 358 日目 | 4.11                                   | 2.08                                                  | 0.25                    | 0.289                         |
|         | 25                         | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 5.62                                   | 4.31                                                  | 0.25                    | 0.389                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 176 日目 | 22.8                                   | 21.0                                                  | 0.50                    | 0.586                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 358 日目 | 13.7                                   | 14.4                                                  | 0.25                    | 0.565                         |
| ラット     | 10                         | 雄  | 3 例/時点 | 1 日目   | 1.94                                   | 1.22                                                  | 0.25                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 6.60                                   | 5.14                                                  | 0.08                    | 0.417                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 3.30                                   | 2.60                                                  | 0.08                    | —                             |
|         |                            | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 2.85                                   | 1.47                                                  | 0.25                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 4.31                                   | 3.06                                                  | 0.50                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 4.35                                   | 2.78                                                  | 0.25                    | —                             |
|         | 25                         | 雄  | 3 例/時点 | 1 日目   | 5.74                                   | 3.27                                                  | 0.25                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 13.2                                   | 12.0                                                  | 0.08                    | 0.460                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 9.64                                   | 12.3                                                  | 0.25                    | —                             |
|         |                            | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 4.94                                   | 2.75                                                  | 0.25                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 14.1                                   | 10.1                                                  | 0.25                    | 0.922                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 9.13                                   | 10.5                                                  | 0.25                    | 1.10                          |
|         | 70                         | 雄  | 3 例/時点 | 1 日目   | 12.8                                   | 9.47                                                  | 0.25                    | 0.272                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 49.3                                   | 48.5                                                  | 0.25                    | 0.445                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 40.1                                   | 44.2                                                  | 0.50                    | 0.639                         |
|         |                            | 雌  | 3 例/時点 | 1 日目   | 11.1                                   | 8.68                                                  | 0.50                    | —                             |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 90 日目  | 37.8                                   | 38.6                                                  | 0.50                    | 0.734                         |
|         |                            |    | 3 例/時点 | 181 日目 | 28.8                                   | 29.2                                                  | 0.25                    | 0.634                         |
| OVX サル  | 0.2                        | 雌  | 3 例    | 1 日目   | 0.0986 $\pm$ 0.0266                    | 0.0803 $\pm$ 0.0390                                   | 0.5 [0.25, 0.50]        | 0.314 <sup>b)</sup>           |
|         |                            | 雌  | 13 例   | 267 日目 | 0.130 $\pm$ 0.126                      | 0.135 $\pm$ 0.239                                     | 0.5 [0.25, 0.5]         | —                             |
|         |                            | 雌  | 15 例   | 483 日目 | 0.155 $\pm$ 0.205                      | 0.220 $\pm$ 0.563                                     | 0.5 [0.25, 1.0]         | 0.359, 0.393                  |
|         | 1                          | 雌  | 7 例    | 1 日目   | 0.422 $\pm$ 0.162                      | 0.261 $\pm$ 0.0998                                    | 0.25 [0.25, 0.30]       | 0.374 $\pm$ 0.0602            |
|         |                            | 雌  | 16 例   | 267 日目 | 0.232 $\pm$ 0.113                      | 0.183 $\pm$ 0.125                                     | 0.25 [0.25, 0.50]       | 0.475 $\pm$ 0.258             |
|         |                            | 雌  | 12 例   | 483 日目 | 0.207 $\pm$ 0.0792                     | 0.150 $\pm$ 0.101                                     | 0.25 [0.25, 0.25]       | 0.343 $\pm$ 0.0515            |
|         | 5                          | 雌  | 13 例   | 1 日目   | 1.390 $\pm$ 0.668                      | 0.841 $\pm$ 0.551                                     | 0.25 [0.25, 0.30]       | 0.354 $\pm$ 0.0794            |
|         |                            | 雌  | 13 例   | 267 日目 | 1.020 $\pm$ 1.330                      | 1.360 $\pm$ 2.900                                     | 0.25 [0.25, 0.32]       | 0.531 $\pm$ 0.378             |
|         |                            | 雌  | 14 例   | 483 日目 | 0.851 $\pm$ 0.771                      | 0.946 $\pm$ 1.620                                     | 0.25 [0.25, 0.50]       | 0.415 $\pm$ 0.259             |
| サル      | 10                         | 雄  | 4 例    | 1 日目   | 2.240 $\pm$ 0.302                      | 3.493 $\pm$ 0.522                                     | 0.625 $\pm$ 0.250       | —                             |
|         |                            |    | 3 例    | 271 日目 | 2.527 $\pm$ 0.607                      | 4.147 $\pm$ 2.102                                     | 0.750 $\pm$ 0.433       | —                             |
|         |                            | 雌  | 4 例    | 1 日目   | 3.355 $\pm$ 0.792                      | 4.421 $\pm$ 0.404                                     | 0.438 $\pm$ 0.125       | 0.565 <sup>b)</sup>           |
|         |                            |    | 3 例    | 271 日目 | 3.653 $\pm$ 0.725                      | 5.342 $\pm$ 1.437                                     | 0.500 $\pm$ 0.0         | —                             |
|         | 25                         | 雄  | 4 例    | 1 日目   | 11.198 $\pm$ 2.854                     | 16.897 $\pm$ 5.322                                    | 0.688 $\pm$ 0.375       | 0.719 <sup>b)</sup>           |
|         |                            |    | 4 例    | 271 日目 | 9.423 $\pm$ 3.676                      | 15.581 $\pm$ 7.315                                    | 0.563 $\pm$ 0.315       | 0.909, 0.708 <sup>c)</sup>    |
|         |                            | 雌  | 4 例    | 1 日目   | 8.168 $\pm$ 0.637                      | 10.422 $\pm$ 3.215                                    | 0.438 $\pm$ 0.125       | 0.890 <sup>b)</sup>           |
|         |                            |    | 4 例    | 271 日目 | 7.658 $\pm$ 2.905                      | 11.661 $\pm$ 4.686                                    | 0.500 $\pm$ 0.0         | 0.972 <sup>b)</sup>           |
|         | 70/50 <sup>d)</sup>        | 雄  | 5 例    | 1 日目   | 23.560 $\pm$ 9.036                     | 32.282 $\pm$ 26.520                                   | 0.350 $\pm$ 0.137       | 0.572 $\pm$ 0.140             |
|         |                            |    | 5 例    | 271 日目 | 16.702 $\pm$ 6.076                     | 28.578 $\pm$ 18.602                                   | 0.500 $\pm$ 0.306       | 1.11 $\pm$ 0.34 <sup>e)</sup> |
|         |                            | 雌  | 6 例    | 1 日目   | 34.467 $\pm$ 13.745                    | 40.852 $\pm$ 25.733                                   | 0.333 $\pm$ 0.129       | 0.530 $\pm$ 0.125             |
|         |                            |    | 3 例    | 271 日目 | 18.300 $\pm$ 2.587                     | 27.728 $\pm$ 6.416                                    | 0.333 $\pm$ 0.144       | 0.677 $\pm$ 0.225             |

ラットでは各測定時点の平均値からパラメータを算出、サルでは平均値 $\pm$ 標準偏差（OVX サルにおいて  $t_{\text{max}}$  は中央値 [範囲]）

2 例以下は個別値、—：未算出

$C_{\text{max}}$ ：最高血漿中濃度、 $\text{AUC}_{0-t}$ ：濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積、 $t_{\text{max}}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

a) 2 例/時点、b) 1 例、c) 2 例、d) 投与 147 日目に投与量を 70  $\mu\text{g/kg}$  から 50  $\mu\text{g/kg}$  に変更、e) 3 例

抗アバロパラチド抗体は、OVX ラットを用いた 12 カ月間反復投与試験では 1  $\mu\text{g/kg}$  群の投与後 6 カ月に 1/18 例、25  $\mu\text{g/kg}$  群の投与後 6 カ月に 2/18 例、投与後 12 カ月に 2/17 例、雌雄サルを用いた 39 週間反復投与試験では 70/50  $\mu\text{g/kg}$  群の投与後 39 週間に 1/9 例で認められた。OVX サルを用いた 16 カ月反復投与試験においては抗アバロパラチド抗体陽性例は認められなかった。

#### 4.2 分布 (CTD4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雄性ラット (8 例) に本薬の  $^{125}\text{I}$  標識体  $100\text{ }\mu\text{g/kg}$  を単回皮下投与したとき、放射能濃度は多くの組織において投与後 0.5 又は 2 時間に最高値を示した。各組織の最高放射能濃度は、投与部位を除いて腎皮質、腎臓、腎髄質、脾臓、肝臓、骨格筋の順で高く、血中の最高放射能濃度は  $108\text{ ng Eq/g}$  である一方、上記の各組織で 872、808、570、308、152 及び  $144\text{ ng Eq/g}$  であった。小脳、嗅葉、大脳、脊髄及び脳髄質では、いずれも投与後 2 時間で最高値を示し、それぞれ、61.3、59.4、57.6、54.0 及び  $48.3\text{ ng Eq/g}$  であった。投与後 168 時間までにほとんどの組織からの消失が認められた。

本薬 (各  $250\sim 2000\text{ pg/mL}$ ) の血漿中タンパク結合率 (平均値、超遠心法) は、イヌでは  $65.4\sim 78.1\%$ 、サルでは  $43.8\sim 58.1\%$  であった (ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

#### 4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-3)

雌雄ラット (各 3 例/時点) に本薬の  $^{125}\text{I}$  標識体  $100\text{ }\mu\text{g/kg}$  を単回皮下投与したとき、投与後 0.25 又は 0.5 時間の投与放射能に対する血漿中の本薬の未変化体の割合は雄で 20.21 及び 12.91%、雌で 9.88 及び 6.36% であり、代謝物は、雄で 8 種類及び雌で 8 種類認められ、投与後 0.25 又は 0.5 時間の投与放射能に対する代謝物の割合は雄で  $1.18\sim 40.21$  及び  $0.82\sim 58.52\%$ 、雌で  $1.03\sim 54.30$  及び  $0.74\sim 45.29\%$  であった。投与 48 時間までに尿中代謝物は雄で 17 種類及び雌で 16 種類認められ、投与放射能に対する各代謝物の尿中累積排泄率は雄で  $0.845\sim 15.7\%$  及び雌で  $0.271\sim 40.7\%$  であった。投与 48 時間までに糞中代謝物は雄 3 種類及び雌で 1 種類認められ、投与放射能に対する各代謝物の糞中累積排泄率は雄で  $0.0772\sim 1.27\%$  及び雌で  $1.14\%$  であった。

#### 4.4 排泄 (CTD4.2.2.3-1)

雌雄ラット (各 3 例) に本薬の  $^{125}\text{I}$  標識体  $100\text{ }\mu\text{g/kg}$  を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率 (平均値、以下同様) は、雄及び雌でそれぞれ 82.2 及び 93.7%、糞中の累積排泄率は、雄及び雌でそれぞれ 4.82 及び 4.45% であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験 (不純物の毒性試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として生理食塩水が用いられた。

#### 5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回静脈内及び皮下投与毒性試験の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 6)。

表 6 単回投与毒性試験の概略

| 試験系            | 投与経路 | 用量<br>(mg/kg) | 主な所見                                                            | 概略の致死量<br>(mg/kg) | 添付資料<br>CTD |
|----------------|------|---------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄マウス<br>(OF1) | 静脈内  | 0、50          | 投与後 30 分～投与翌日に活動性低下                                             | >50               | 4.2.3.1-1   |
| 雌雄マウス<br>(OF1) | 皮下   | 0、50          | 所見なし                                                            | >50               | 4.2.3.1-2   |
| 雌雄ラット<br>(SD)  | 静脈内  | 0、50          | 投与後 5～15 分に鎮静、呼吸困難及びよろめき歩行、投与後 30 分に鎮静、呼吸困難及び側臥位、投与後 1 時間に活動性低下 | >50               | 4.2.3.1-3   |
| 雌雄ラット<br>(SD)  | 皮下   | 0、50          | 所見なし                                                            | >50               | 4.2.3.1-4   |

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間、13 週間及び 26 週間）及びサル（4 週間、13 週間及び 39 週間）を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 7）。本薬の薬理作用に伴う変化として、骨芽細胞・破骨細胞の増加、骨梁増加、血漿中カルシウム濃度の増加に伴う腎臓、心臓等の鈣質沈着、骨髓腔の減少に伴う赤血球減少等が認められた。

ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量（25 µg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-t</sub>、雄：12.3 ng・h/mL、雌：10.5 ng・h/mL）及びサル 39 週間反復皮下投与毒性試験における最低用量（10 µg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-t</sub>、雄：4147 pg・h/mL、雌：5342 pg・h/mL）は、ヒトに本剤の臨床用量（80 µg、1 日 1 回）投与時の曝露量（AUC<sub>0-t</sub>：921.81 pg・h/mL）と比較して、ラットでは約 13 及び 11 倍（雄及び雌の順、以下同様）、サルでは約 4 及び 5 倍であった。

表 7 反復投与毒性試験の概略

| 試験系           | 投与経路 | 投与期間  | 用量<br>(µg/kg/日) | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 無毒性量<br>(µg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|---------------|------|-------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄ラット<br>(SD) | 皮下   | 4 週間  | 0、15、70、300     | <p>≥15：一過性の四肢及び陰囊の赤色化、尿中カルシウム/クレアチニン比の高値、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、MCHC の低値、MCV の高値、大腿骨における骨梁増加、骨梁肥厚、骨内膜下の線維芽細胞の増殖、骨芽細胞及び破骨細胞の増加、線維性骨形成、骨髓腔の減少、肝臓及び脾臓の髄外造血</p> <p>≥70：血漿中カルシウム濃度の高値</p> <p>300：一過性の頻呼吸、ヘマトクリット値の低値、網赤血球率の高値、尿中無機リン/クレアチニン比の高値</p>                                                                                                                                                     | 15                | 4.2.3.2-3   |
| 雌雄ラット<br>(SD) | 皮下   | 13 週間 | 0、10、25、70      | <p>≥10：四肢及び陰囊の赤色化、赤血球数の低値、MCV の高値、フィブリノゲン量の高値、APTT の低値（雄）、骨髓における総赤血球系細胞比及び多染性赤芽球比の高値（雄）、A/G 比の低値、無機リンの低値、大腿骨及び腰椎における骨梁増加、骨梁肥厚、大腿骨における骨内膜下の線維芽細胞の増殖、骨芽細胞及び破骨細胞の増加、線維性骨形成、骨髓腔の減少、脾臓における髄外造血及び巨核球症</p> <p>≥25：尿中カルシウム/クレアチニン比の高値、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、TRAP の低値、尿素の高値、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの低値（雄）</p> <p>70：MCHC の低値、網赤血球率の高値、プロトロンビン時間の低値（雄）、ALP の高値、血漿中カルシウム濃度の高値、腰椎における骨内膜下の線維芽細胞の増殖及び骨芽細胞の増加</p> | 25                | 4.2.3.2-4   |

表7 反復投与毒性試験の概略（続き）

|               |    |                          |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |           |
|---------------|----|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|
| 雌雄ラット<br>(SD) | 皮下 | 26 週間                    | 0、10、25、70                      | <p>≥10：皮膚の赤色化、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、網赤血球数の高値、MCV の高値、A/G 比の低値、大腿骨及び胸骨における骨化過剰症、皮質骨及び骨梁の肥厚並びに骨髓腔の減少、脾臓の髄外造血、腎盂の鉍質沈着、副腎皮質球状帯の空胞化</p> <p>≥25：ALP の高値</p> <p>70：APTT 及びプロトロンビン時間の短縮（雄）</p>                                                                                                                       | 25  | 4.2.3.2-5 |
| 雌雄<br>カニクイザル  | 皮下 | 4 週間                     | 0、100、200、450                   | <p>≥100：赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、網赤血球率の高値、ALP の高値、アルブミン及び A/G 比の低値、胸骨における骨内膜下の線維芽細胞の増殖、骨芽細胞及び破骨細胞の増加、線維性骨形成、骨髓腔の減少</p> <p>≥200：Myeloid/Erythroid 比の高値</p> <p>450：尿中カルシウム/クレアチニン比の高値</p>                                                                                                                         | 100 | 4.2.3.2-6 |
| 雌雄<br>カニクイザル  | 皮下 | 13 週間<br>＋<br>休薬<br>4 週間 | 0、10、50、200                     | <p>≥10：血漿中カルシウム濃度の高値</p> <p>≥50：大腿骨における骨内膜下の線維芽細胞の増殖、骨芽細胞及び破骨細胞の増加並びに線維性骨形成</p> <p>200：腎臓重量の増加、尿細管の鉍質沈着、尿細管上皮の変性・壊死、尿細管周囲の線維化及び好塩基性尿細管</p> <p>※200 µg/kg/日群の雌雄各 1/6 例が血漿中カルシウム濃度の増加による心臓障害（鉍質沈着、心筋の変性・壊死）及び腎障害（鉍質沈着、尿細管上皮の変性・壊死）により死亡した。</p> <p>回復性：あり</p>                                                       | 50  | 4.2.3.2-7 |
| 雌雄<br>カニクイザル  | 皮下 | 39 週間<br>＋<br>休薬<br>4 週間 | 0、10、25、<br>70/50 <sup>a)</sup> | <p>≥10：赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、尿素窒素及び ALP の高値、無機リン濃度の低値、腎尿細管の鉍質沈着</p> <p>≥25：腎臓重量の増加、肺・下顎腺の鉍質沈着</p> <p>70/50：体重減少、網赤血球数の低値、心臓・膀胱の鉍質沈着、腎尿細管の過形成</p> <p>※10 µg/kg/日群の雄 1/4 例が投与 144 日目、70/50 µg/kg/日群の雄 1/6 例が投与 54 日目、雌 2/6 例が投与 55 及び 110 日目に、血清中カルシウム濃度の増加による腎臓・心臓への鉍質沈着に伴う状態悪化のため、瀕死解剖された。</p> <p>回復性：あり</p> | <10 | 4.2.3.2-8 |

a) 投与 147 日目に投与量が 70 µg/kg/日から 50 µg/kg/日に減量された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いる小核試験が実施された（表 8）。いずれの試験においても、遺伝毒性は認められなかった。

表 8 遺伝毒性試験の概略

| 試験の種類    |                           | 試験系                                      | S9<br>(処理)            | 濃度 (µg/plate 又は µg/mL)<br>用量 (mg/kg/日)                                    | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD |
|----------|---------------------------|------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|
| in vitro | 細菌を用いる復帰突然<br>変異試験 (Ames) | ネズミチフス菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 | －/＋                   | 0、78.125 <sup>a)</sup> 、156.25、312.5、625、<br>1250、2500、5000 <sup>b)</sup> | 陰性       | 4.2.3.3.1-1 |
|          |                           | 大腸菌：WP2uvrA                              | －/＋                   |                                                                           |          |             |
|          | ほ乳類の培養細胞を用<br>いる染色体異常試験   | ヒトリンパ球                                   | － (3 時間)<br>＋ (3 時間)  | 0、3200、4000、5000                                                          | 陰性       | 4.2.3.3.1-2 |
|          |                           |                                          | － (20 時間)<br>＋ (3 時間) | －：0、1886、2610、3612<br>＋：0、3612、4250、5000                                  |          |             |
| in vivo  | げっ歯類を用いる小核<br>試験          | 雄性マウス (ICR)<br>骨髄                        |                       | 0、32.5、65、130<br>(2 日間、皮下)                                                | 陰性       | 4.2.3.3.2-1 |

a) ネズミチフス菌 TA1537 株のみで実施。

b) ネズミチフス菌 TA1537 株では実施せず。

## 5.4 がん原性試験

ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験が実施された。その結果、本薬投与群で骨腫瘍性病変（骨芽細胞腫、骨肉腫）の発現割合の有意な増加が認められたが、骨以外の組織においては本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった（表 9）。

表 9 がん原性試験の概略

| 試験系          | 投与経路 | 投与期間  | 主な病変       | 性  | 用量 (μg/kg/日)                                                   |    |    |                     |     | 非発がん量 (μg/kg/日) | 添付資料 CTD    |
|--------------|------|-------|------------|----|----------------------------------------------------------------|----|----|---------------------|-----|-----------------|-------------|
|              |      |       |            |    | 0                                                              | 10 | 25 | 50                  | PTH |                 |             |
|              |      |       |            |    | 匹                                                              | 60 | 60 | 59/61 <sup>a)</sup> | 60  |                 |             |
| 雌雄ラット (F344) | 皮下   | 104 週 | 骨：骨芽細胞腫    | 雄  | 0                                                              | 1  | 15 | 20                  | 10  | <10             | 4.2.3.4.1-1 |
|              |      |       |            | 雌  | 0                                                              | 8  | 7  | 9                   | 4   |                 |             |
|              |      |       | 骨：骨肉腫 (原発) | 雄  | 1                                                              | 31 | 46 | 52                  | 39  |                 |             |
|              |      |       |            | 雌  | 1                                                              | 11 | 22 | 37                  | 24  |                 |             |
|              |      |       | 非腫瘍性病変     | 雌雄 | 骨線維性異形成、骨化過剰症、骨芽細胞過形成、心臓及び腎臓の鈣質沈着、肺胞組織球症、脾臓の髄外造血亢進、膀胱の拡張・出血・炎症 |    |    |                     |     |                 |             |
|              |      |       |            |    |                                                                |    |    |                     |     |                 |             |

a) 試験開始時、雄に割り付けられた 1 例が、剖検時に偽雌雄同体の雌であったことが判明したため、当該動物を本来の性別に割り当て直された。その結果、雄 59 例、雌 61 例となった。

## 5.5 生殖発生毒性試験

雄性動物に本薬を投与した生殖発生毒性試験として、ラットへの皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施され、雌性動物に本薬を投与した生殖発生毒性試験は実施されなかった（表 10）。

表 10 生殖発生毒性試験の概略

| 試験の種類                     | 試験系              | 投与<br>経路 | 投与期間                           | 用量<br>(µg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量<br>(µg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|---------------------------|------------------|----------|--------------------------------|-----------------|------|-------------------|-------------|
| 受胎能<br>及び着床までの<br>初期胚発生試験 | 雄<br>ラット<br>(SD) | 皮下       | 43～45 日<br>(交配前 14 日～<br>剖検前日) | 0、10、25、70      | なし   | 一般毒性、生殖能：70       | 4.2.3.5.1-1 |

## 5.6 局所刺激性試験

雄ウサギを用いた皮下投与、静脈内投与及び静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施され、本薬の局所忍容性は良好と判断された（表 11）。

表 11 局所刺激性試験の概略

| 試験系           | 適用局所 | 試験方法                                         | 主な所見 | 添付資料<br>CTD |
|---------------|------|----------------------------------------------|------|-------------|
| 雄ウサギ<br>(NZW) | 皮下   | 約 50.6 µg/mL を 2 mL 又は 100 µg/mL を 1 mL 単回投与 | なし   | 4.2.3.6-1   |
|               | 静脈内  | 約 50.6 µg/mL を 2 mL、耳介静脈内に単回投与               | なし   | 4.2.3.6-2   |
|               | 静脈周囲 | 約 50.6 µg/mL を 0.2 mL、耳介静脈周囲に単回投与            | なし   |             |

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 不純物の毒性試験

類縁物質 X\* のラット反復皮下投与毒性試験が実施され、当該類縁物質に起因する新たな毒性は認められなかった（表 12）。また、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験が実施され、当該類縁物質に遺伝毒性は認められなかった（表 13）。

表 12 類縁物質 X\* を用いた反復投与毒性試験の概略

| 試験系           | 投与経路 | 投与期間  | 用量<br>(µg/kg/日) a)    | 主な所見                                   | 添付資料<br>CTD |
|---------------|------|-------|-----------------------|----------------------------------------|-------------|
| 雌雄ラット<br>(SD) | 皮下   | 28 日間 | 0、70+0、65+5、<br>21+49 | 本薬に関連する所見を除き、類縁物質 X* に起因する所見は認められなかった。 | 4.2.3.7.6-4 |

a) 用量は本薬＋類縁物質 X\* として記載した。

表 13 類縁物質 X\* を用いた遺伝毒性試験の概略

| 試験の種類                 | 試験系                              | S9<br>(処理)                  | 濃度                                     | 試験成績 | 添付資料<br>CTD |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|------|-------------|
| 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames) | ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 | －/＋                         | 0、5、16、50、160、500、1600、5000 (µg/plate) | 陰性   | 4.2.3.7.6-2 |
|                       | 大腸菌：WP2uvrA                      | －/＋                         |                                        |      |             |
| ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験   | ヒトリンパ球                           | －：3 時間<br>－：24 時間<br>＋：3 時間 | 0、245、350、500 (µg/mL)                  | 陰性   | 4.2.3.7.6-3 |

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

### 5.R.1 雌性生殖能への影響について

機構は、雌性動物を用いた生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本薬の雌性生殖能及び児の発生に対する影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の毒性試験及び安全性薬理試験で認められた所見は薬理作用に関連したものと考えられ、既存の PTH 製剤（テリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩）で認められた所見と類似していたことから、既存の PTH 製剤の知見も踏まえて、本薬の雌性生殖能に対する影響を以下のとおり検討した。

本薬のラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、雌の生殖器官に異常所見は認められなかった（CTD4.2.3.2.3～8）。

また、テリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩について、以下のとおり報告されている<sup>13)</sup>。

- ・ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において親動物の生殖機能及び胚への影響は認められないこと。

<sup>13)</sup> J Reprod Med 1998; 43: 451-4、Miner Electrolyte Metab 1984; 10: 127-32、「フォルテオ皮下注キット 600 µg」（平成 22 年 7 月）に係る審査報告書等

- ・ 胚・胎児発生への影響について、テリパラチド（遺伝子組換え）では、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において低用量投与時から流産又は胚・胎児死亡率の増加が認められ、当該所見は体内のカルシウム恒常性の崩壊に伴う変化と考えられていること。
- ・ 周産期及び授乳期への影響について、テリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩ともに、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において母動物への影響は認められていないこと、及び児に対しては、テリパラチド（遺伝子組換え）では F1 出生児に体重増加抑制及び自発運動量低下が認められていること。

以上より、本薬が雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に対して影響を及ぼす可能性及び周産期及び授乳期の母動物に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方で、ウサギの母動物及び胚・胎児に対する毒性はPTH製剤のクラスエフェクトと考えられ、本薬でも同様の影響がみられる可能性がある。また、本薬は乳汁に移行する可能性は低く、仮に、本薬が乳汁中に含まれた場合でも、ペプチド製剤である本薬の経口吸収性は極めて低いと考えられるが、本薬の出生児に対する影響を完全に否定することはできない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌に設定し、授乳婦については治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨及び本剤の乳汁移行性については不明である旨を注意喚起する。また、妊娠する可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、本剤投与期間中は有効な避妊を行うこと及び妊娠が認められた場合には投与を中止することを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。既存の PTH 製剤においては、薬理作用に基づくと考えられる所見も含めて発生毒性が認められていることから、同様の薬理作用を有する本薬も発生毒性のリスクを有するものとする。したがって、既存の PTH 製剤と同様に、本剤についても妊婦については禁忌と設定するとともに、授乳婦及び妊娠する可能性のある女性に対しても注意喚起とする申請者の対応は適切と考える。

## 5.R.2 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性試験で認められた骨腫瘍性病変について、以下のように説明している。PTH は、前駆細胞から骨芽細胞への分化促進作用、骨芽細胞に対する刺激作用、骨の同化作用を有するとともに、骨肉腫細胞の増殖を刺激することが報告されており（Endocr Rev 1993; 14: 690-709、Endocrinology 1997; 138: 4330-7、J Toxicol Sci 2012; 37: 617-29 等）、既承認のテリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩のラットがん原性試験においても骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が報告されている。PTHrP も PTH と同様に、PTH1 受容体を介して骨芽細胞に作用することが知られており（J Endocrinol 2005; 187: 311-25、Bone 2007; 40: 1434-46 等）、ヒト PTHrP の N 末端から 34 個のアミノ酸配列を改変した hPTHrP 誘導体である本薬のラットがん原性試験で認められた骨腫瘍性病変も、本薬が PTH1 受容体を介して骨芽細胞に長期間にわたり直接作用することで発現したと考えられた。しかしながら、ラットは、以下のとおり、骨生理に関わる骨代謝回転、骨形成、及び PTH 類の骨に対する作用様式がヒトと大きく異なることが知られている。これらの差異により、ラットはヒトと異なり PTH 類に対して高い感受性を有する可能性が考えられ、ラットがん原性試験の結果はヒトでの骨腫瘍発生を示唆するものではないと考えられる。

- ・ラット（3～16 カ月齢）の骨代謝回転は 12～34 回/年とされているが（Cells and Materials 1991; Suppl 1: 25-35）、健康女性（閉経後女性）では約 1 回/年と報告されている（Bone Miner 1990; 11: 217-35）こと。
- ・ラットでは老齢動物でも成長板が認められ、長軸方向の成長は続く（Cells and Materials 1991; Suppl 1: 11-18、J Histochem Cytochem 2003; 51:373-83）一方で、ヒトでは 15～17 歳に骨端閉鎖が生じるとされ（Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 21-6）、長軸方向の成長は終了すること。
- ・ヒトに対する PTH 類の投与では皮質骨領域に対して同化作用を及ぼさないが（J Musculoskelet Neuronal Interact 2001; 2: 33-47、N Engl J Med 2001; 344: 1434-41 等）、ラットに対する PTH 類の投与では、皮質骨及び海綿骨に対して同化作用を有しており（Endocr Rev 1993; 14: 690-709、Endocrinology 2002; 143: 3230-42 等）、この同化作用の差異は皮質骨におけるオステオン（ハバース層板系）のリモデリングがラットでは低レベルとされていること（Osteoporosis. Academic Press 1996: 671-90）と関連していると考えられたこと。

機構は、申請者の説明を了承するが、本薬の骨腫瘍リスクについては、「7.R.2.7 骨肉腫」の項で引き続き検討する。

## 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

本剤の開発において、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 14 のとおりであった。なお、以降において、例えば ITM-058-001 試験を 001 試験、BA-058-05-001 試験を 05-001 試験と記載するように、試験番号のうち「ITM-058-」（国内試験）及び「BA-058-」（海外試験、2-52-52127-001 試験を除く）を省略して記載する。

表 14 臨床試験で用いられた製剤の内訳

| 製剤の種類    |                       | 開発の相（試験番号）                                                        |                                                                                        |
|----------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                       | 国内試験                                                              | 海外試験                                                                                   |
| 凍結乾燥製剤   |                       | 第 I 相試験（国内 001、002 試験）                                            | 第 I 相試験（2-52-52127-001、海外 05-001 試験）                                                   |
| カートリッジ製剤 | 0.5 mg/mL             | —                                                                 | 第 II 相試験（海外 05-002 試験）                                                                 |
|          | 1 mg/mL               |                                                                   |                                                                                        |
|          | 2 mg/mL <sup>a)</sup> | 第 I 相試験（国内 003 試験）<br>第 II 相試験（国内 004 試験）<br>第 III 相試験（国内 301 試験） | 第 I 相試験（海外 05-001B、05-011、05-012 試験）<br>第 II 相試験（海外 05-002）<br>第 III 相試験（海外 05-003 試験） |

—：該当なし、a) 申請製剤

ヒト生体試料中のアバロパラチドの定量には RIA 法が用いられた。血漿中アバロパラチド濃度の定量下限は 10～20 pg/mL であった。ヒト血清中抗アバロパラチド抗体は RIA 法、中和抗体は CBA 法で測定された。ヒト血清中抗 PTH 抗体は RIA 法、中和抗体は CBA 法で測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の 4 試験（国内 001、002、003 及び 004 試験）及び海外の 4 試験（海外 05-001B、05-011、05-012 及び 05-002 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外の 2 試験（海外 2-52-52127-001 及び 05-001 試験）の成績、及び健康被験者、腎機能障害者又は骨粗鬆症患者を対象と

した海外の7試験（海外 05-003、05-004<sup>14)</sup>、05-006<sup>15)</sup>、05-008<sup>16)</sup>、05-010<sup>17)</sup>、05-011 及び 05-012 試験）を含む母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。なお、以降は、本剤の投与量は、アバロパラチドとしての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

#### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験（CTD4.2.2.3-2、4.2.2.4-2、4.2.2.6-1～3）

ヒトにおける本薬（250～2000 pg/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、超遠心法）は男性で 71.6～79.1%、女性で 61.5～75.4%であった。

ヒト肝ホモジネート及び腎ホモジネートを用いてアバロパラチドの代謝を検討した結果、1 時間のインキュベーション後におけるアバロパラチドの残存率は、それぞれ 64.6～79.9 及び 30.8～54.5%であった。代謝物については、いずれの試料でも 6 種類認められ、その割合は、ヒト肝ホモジネートで 0.9～13.3%、ヒト腎ホモジネートで 0.8～23.7%であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（0.4374～2000 nmol/L）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても本薬の直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬（2～2000 nmol/L）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2 については 600 nmol/L 以上で、CYP3A4 については 2000 nmol/L で mRNA 発現量の増加が認められたが、200 nmol/L まではいずれの CYP 分子種も mRNA 発現量の増加は認められず、CYP 誘導作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された<sup>18)</sup>。

P-gp 基質であるジゴキシンの <sup>3</sup>H 標識体（1 μmol/L）の Caco-2 細胞における見かけの膜透過係数比（B → A/A → B、平均値、以下同様）は 13.9 であり、P-gp の阻害剤 Zosuquidar（2 μmol/L）存在下では 1.29、本薬（2 及び 2000 nmol/L）存在下では、それぞれ 12.0 及び 15.4 であった。BCRP 基質であるエストロン硫酸の <sup>3</sup>H 標識体の細胞内取込みに対する本薬（2 及び 2000 nmol/L）の阻害作用を検討した結果、阻害作用は認められなかった。

OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の細胞内取込みに対する本薬（2 及び 2000 nmol/L）の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

#### 6.2.2 健康成人における検討

##### 6.2.2.1 日本人閉経後女性を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.1-3：国内 003 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人閉経後女性（目標被験者数 33 例）を対象に、本剤を単回又は反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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。

<sup>14)</sup> 外国人閉経後女性を対象に本剤を単回皮下又は経皮投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験

<sup>15)</sup> 外国人閉経後女性を対象に本剤を単回皮下又は経皮投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験

<sup>16)</sup> 外国人閉経後女性を対象に本薬を単回皮下又は単回若しくは反復経皮投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験

<sup>17)</sup> 外国人健康成人を対象に本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討した試験

<sup>18)</sup> 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内 004 試験で本薬 80 μg を反復皮下投与したときの投与開始 9 週時におけるアバロパラチドの C<sub>max</sub> は 0.132 nmol/L であった。

用法・用量は、ステップ1では、プラセボ又は本剤 80 µg を単回皮下投与、ステップ2では、プラセボ又は本剤 80 µg を1日1回7日間反復皮下投与、ステップ3では、プラセボ又は本剤 20 µg を1日1回7日間反復皮下投与した後、プラセボ又は本剤 40 µg を1日1回7日間反復皮下投与し、その後プラセボ又は本剤 80 µg を1日1回7日間反復皮下投与とされた<sup>19)</sup>。

無作為化された22例（各ステップ11例（プラセボ群3例、本剤群8例））全例がFAS、安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされ、本剤が投与された16例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 80 µg を単回皮下投与又は反復皮下投与したときの血漿中アバロパラチドの薬物動態パラメータは、表15のとおりであった。

表15 本剤 80 µg を単回皮下投与又は反復皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータ

| 用法 | 例数  | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sup>a)</sup><br>(pg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL/F<br>(L/h) | V <sub>z</sub> /F<br>(L) |
|----|-----|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|
| 単回 | 8   | 431.61±126.54               | 666.67±134.09                  | 0.50 [0.25, 1.07]       | 1.01±0.25               | 118.68±21.62  | 169.48±38.05             |
| 反復 | 1日目 | 8                           | 510.11±155.61                  | 744.11±237.98           | 0.38 [0.25, 1.00]       | 1.10±0.29     | 168.87±36.97             |
|    | 7日目 | 8                           | 443.60±132.48                  | 857.56±229.42           | 0.38 [0.25, 1.00]       | 1.16±0.20     | 164.47±35.56             |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、

CL/F：見かけのクリアランス、V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a) 単回投与時：AUC<sub>0-4</sub>、反復投与時：AUC<sub>0-∞</sub>

プラセボ又は本剤 80 µg を単回皮下投与したときの、骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移は、表16のとおりであった。

表16 プラセボ又は本剤 80 µg で単回皮下投与したときの血清中骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移

| 血清中骨代謝マーカー          | 投与群        | 例数 | 投与2時間後       | 投与4時間後       | 投与8時間後       | 投与2日後       | 投与8日後       | 投与15日後      |
|---------------------|------------|----|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| P1NP<br>(ng/mL)     | プラセボ群      | 3  | -1.03±0.15   | 8.43±9.86    | 3.23±12.04   | -0.70±6.44  | 2.47±6.72   | 2.30±5.99   |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | -2.59±9.40   | -8.81±7.99   | -5.98±8.45   | -1.78±7.90  | 4.03±8.46   | 8.53±17.51  |
| P1CP<br>(ng/mL)     | プラセボ群      | 3  | -16.00±10.21 | -20.40±4.33  | -18.40±7.99  | -18.80±5.92 | -10.00±7.33 | -11.20±7.03 |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | -20.40±13.41 | -19.50±12.66 | -18.90±12.38 | 1.50±7.77   | 1.80±7.14   | 0.15±8.23   |
| BAP<br>(U/L)        | プラセボ群      | 3  | -0.57±1.34   | 0.23±0.81    | -0.40±1.21   | 0.17±1.17   | 1.13±0.76   | 0.43±0.31   |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | -0.53±0.74   | -0.16±1.97   | -1.03±2.32   | -0.05±1.48  | -0.33±2.32  | -0.14±1.91  |
| OC<br>(ng/mL)       | プラセボ群      | 3  | -1.80±1.31   | -2.17±3.09   | -6.60±5.52   | -0.33±0.58  | -2.27±3.10  | -0.20±1.06  |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 0.04±3.21    | -1.93±3.52   | -1.81±3.76   | -0.81±5.00  | -0.96±5.84  | 1.93±2.31   |
| CTX<br>(ng/mL)      | プラセボ群      | 3  | -0.15±0.07   | -0.09±0.11   | -0.38±0.23   | -0.06±0.18  | 0.01±0.22   | -0.05±0.17  |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 0.11±0.10    | 0.25±0.17    | -0.40±0.22   | -0.01±0.07  | -0.01±0.09  | 0.00±0.11   |
| TRACP-5b<br>(mU/dL) | プラセボ群      | 3  | 8.3±25.1     | 11.7±12.9    | -19.3±10.6   | 30.7±3.1    | 35.0±42.6   | 56.3±56.0   |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 26.9±37.7    | 7.0±35.8     | 1.0±33.7     | 22.1±31.3   | 28.0±56.4   | 36.8±32.2   |

平均値±標準偏差

プラセボ又は本剤 80 µg を反復皮下投与したときの、骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移は、表17のとおりであった。

<sup>19)</sup> ステップ1及びステップ2において嘔吐を発現した被験者は1例（ステップ2）であり、予め定めたステップ3への移行基準の一つである「ステップ1及びステップ2で嘔吐を発現した症例数が2例以上」に該当せず、試験は終了された。

表 17 プラセボ又は本剤 80 µg で反復皮下投与したときの血清中骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移

| 血清中骨代謝マーカー          | 投与群        | 例数 | 初回投与後<br>3 日時<br>投与前 | 初回投与後<br>8 日時 | 初回投与後<br>14 日時 |
|---------------------|------------|----|----------------------|---------------|----------------|
| P1NP<br>(ng/mL)     | プラセボ群      | 3  | 6.57±3.68            | -2.90±5.12    | -11.07±26.82   |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 11.96±11.78          | 39.58±32.77   | 34.89±26.50    |
| P1CP<br>(ng/mL)     | プラセボ群      | 3  | 0.00±13.63           | -4.80±16.50   | 6.40±23.59     |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 23.25±18.39          | 41.55±37.65   | 32.40±29.89    |
| BAP<br>(U/L)        | プラセボ群      | 3  | 0.10±2.86            | 1.03±2.78     | -0.47±1.16     |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | -1.23±1.51           | -0.16±2.06    | 1.21±2.64      |
| OC<br>(ng/mL)       | プラセボ群      | 3  | 1.77±11.62           | 4.37±9.11     | 2.80±7.80      |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | -2.11±5.56           | 2.89±4.64     | 2.89±4.26      |
| CTX<br>(ng/mL)      | プラセボ群      | 3  | -0.01±0.06           | 0.07±0.04     | 0.08±0.21      |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 0.09±0.07            | 0.10±0.12     | -0.03±0.09     |
| TRACP-5b<br>(mU/dL) | プラセボ群      | 3  | 0.0±102.1            | 102.7±97.7    | 142.0±108.6    |
|                     | 本剤 80 µg 群 | 8  | 18.1±28.2            | 82.3±54.6     | 102.6±61.0     |

平均値±標準偏差

抗アバロパラチド抗体について、本剤投与前及び投与後 14 日又は 15 日に評価され、抗アバロパラチド抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、単回投与時(ステップ 1)では、有害事象及び副作用は、プラセボ群で 1/3 例及び 1/3 例、本剤群で 2/8 例及び 2/8 例、反復投与時(ステップ 2)では、プラセボ群で 2/3 例及び 2/3 例、本剤群で 6/8 例及び 6/8 例に認められた。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。

#### 6.2.2.2 外国人閉経後女性を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-6 : 海外 05-001B 試験<20 年 月 月>)

外国人閉経後女性(目標被験者数 40 例)を対象に、本剤を反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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、プラセボ又は本剤 80、100、120 若しくは 160 µg<sup>20)</sup>を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与とされた。無作為化された 30 例(プラセボ群: 6 例、本剤 80 µg 群、本剤 100 µg 群、本剤 120 µg 群: 各 8 例)全例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされ、本剤が投与された 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 80、100 又は 120 µg を反復皮下投与したときの血漿中アバロパラチドの薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を反復皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータ

| 投与群         | 測定時点     | 例数 | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sup>a)</sup><br>(pg·h/mL) | t <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) | CL/F (L/h)  |
|-------------|----------|----|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| 本剤 80 µg 群  | 初回投与後    | 8  | 702±175                     | 1247.6±485.4                   | 0.52 [0.26, 2.03]    | 1.30±0.26            | 68.64±23.16 |
|             | 投与後 7 日時 | 8  | 812±118                     | 1622.3±640.8                   | 0.51 [0.25, 0.52]    | 1.65±0.69            | 58.58±28.73 |
| 本剤 100 µg 群 | 初回投与後    | 8  | 688±66.1                    | 1245.1±482.2                   | 0.51 [0.25, 1.50]    | 1.20±0.79            | 86.01±32.14 |
|             | 投与後 7 日時 | 8  | 837±270                     | 1445.9±598.4                   | 0.51 [0.25, 1.01]    | 1.39±0.73            | 83.38±47.12 |
| 本剤 120 µg 群 | 初回投与後    | 8  | 952±285                     | 1552.2±659.3                   | 0.52 [0.25, 0.53]    | 1.20±0.33            | 84.65±27.97 |
|             | 投与後 7 日時 | 7  | 956±338                     | 1600.7±675.2                   | 0.51 [0.25, 0.52]    | 1.13±0.36            | 85.31±30.79 |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランスa) 単回投与時: AUC<sub>0-t</sub>、反復投与時: AUC<sub>tau</sub>

<sup>20)</sup> 本剤 120 µg 群で 1 例が有害事象(嘔吐)のため試験を中止し、当該事象は副作用と判断されたこと、及び 120 µg 群での悪心の発現割合が高かった(4/8 例)ことに伴い、本剤 160 µg 群への移行は中止された。

プラセボ又は本剤 80、100 若しくは 120 µg を反復皮下投与したときの、骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移は、表 19 のとおりであった。

表 19 プラセボ又は本剤 80 µg で反復皮下投与したときの血清中骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の推移

| 血清中<br>骨代謝マーカー  | 投与群         | 例数 | 初回投与後<br>3 日時投与前 | 初回投与後<br>8 日時 | 初回投与後<br>14 日時 |
|-----------------|-------------|----|------------------|---------------|----------------|
| P1NP<br>(ng/mL) | プラセボ群       | 6  | 6±7              | 3±10          | -4±8           |
|                 | 本剤 80 µg 群  | 8  | 12±7             | 23±11         | 14±13          |
|                 | 本剤 100 µg 群 | 8  | 9±8              | 28±18         | 18±13          |
|                 | 本剤 120 µg 群 | 7  | 12±6             | 26±7          | 13±5           |
| P1CP<br>(ng/mL) | プラセボ群       | 6  | 8±18             | 5±21          | -10±16         |
|                 | 本剤 80 µg 群  | 8  | 30±31            | 39±31         | 12±23          |
|                 | 本剤 100 µg 群 | 8  | 19±30            | 34±39         | 10±19          |
|                 | 本剤 120 µg 群 | 7  | 18±11            | 31±12         | 11±12          |
| BAP<br>(U/L)    | プラセボ群       | 6  | -0.6±1.7         | -0.2±1.5      | -1.2±1.6       |
|                 | 本剤 80 µg 群  | 8  | -0.9±1.5         | 2.2±2.2       | 2.7±3.4        |
|                 | 本剤 100 µg 群 | 8  | -0.8±1.4         | 1.3±1.4       | 3.2±2.6        |
|                 | 本剤 120 µg 群 | 7  | -0.5±1.2         | 0.7±2.0       | -0.1±2.1       |
| OC<br>(ng/mL)   | プラセボ群       | 6  | 1.0±2.1          | 2.5±1.3       | 0.6±2.1        |
|                 | 本剤 80 µg 群  | 8  | -1.0±0.8         | 3.8±2.2       | 7.4±6.4        |
|                 | 本剤 100 µg 群 | 8  | -2.6±2.3         | 3.8±1.9       | 7.6±5.5        |
|                 | 本剤 120 µg 群 | 7  | -3.2±2.6         | 3.8±1.7       | 7.5±3.9        |
| CTX<br>(ng/mL)  | プラセボ群       | 6  | -0.07±0.18       | -0.05±0.15    | -0.02±0.06     |
|                 | 本剤 80 µg 群  | 8  | 0.10±0.12        | 0.08±0.08     | -0.03±0.06     |
|                 | 本剤 100 µg 群 | 8  | 0.05±0.09        | 0.04±0.10     | -0.02±0.03     |
|                 | 本剤 120 µg 群 | 7  | 0.02±0.09        | -0.03±0.10    | -0.07±0.07     |

平均値±標準偏差

抗アバロパラチド抗体について、本剤投与前及び投与後 14 日に評価され、抗アバロパラチド抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、プラセボ群で 6/6 例及び 6/6 例、本剤 80 µg 群で 8/8 例及び 6/8 例、本剤 100 µg 群で 8/8 例及び 6/8 例、本剤 120 µg 投与時で 8/8 例及び 8/8 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 120 µg 投与群で 1 例（嘔吐）認められ、副作用とされた。

### 6.2.3 患者における検討

#### 6.2.3.1 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD5.3.5.1-1：国内 004 試験＜2013 年 11 月～2015 年 6 月＞）

日本人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 150 例（本剤 40 µg 群：50 例、本剤 80 µg 群：50 例、プラセボ群：50 例））を対象に、本剤の有効性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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.1 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験」の項を参照）。

本剤 40 又は 80 µg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中アバロパラチドの薬物動態パラメータ<sup>21)</sup>は、表 20 のとおりであった。

<sup>21)</sup> 薬物濃度測定は一部の治験実施医療機関のみで測定された。

表 20 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときのアバロパラチドの薬物動態パラメータ

| 投与群        | 測定時点      | 例数 | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sub>0-t</sub><br>(pg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL/F<br>(L/h) |
|------------|-----------|----|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| 本剤 40 µg 群 | 投与後 9 週時  | 17 | 343.69±143.08               | 559.93±257.06                   | 0.47 [0.23, 0.53]       | 1.26±0.40               | 76.76±54.53   |
|            | 投与後 36 週時 | 17 | 219.27±173.20               | 365.31±317.91                   | 0.50 [0.25, 0.58]       | 2.09±3.03               | 108.95±65.10  |
| 本剤 80 µg 群 | 投与後 9 週時  | 19 | 523.57±118.59               | 921.81±304.48                   | 0.50 [0.22, 1.50]       | 1.37±0.62               | 88.20±44.41   |
|            | 投与後 36 週時 | 19 | 264.00±182.23               | 407.38±278.03                   | 0.50 [0.25, 0.63]       | 1.65±1.39               | 194.36±122.06 |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-t</sub> : 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、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス

抗アバロパラチド抗体について、本剤投与前及び投与開始後 48 週まで又は投与中止時に評価され、1 回以上陽性であった被験者は本剤 40 µg 群では 14.8% (8/54 例)、本剤 80 µg 群では 28.3% (15/53 例) であった<sup>22)</sup>。そのうち、中和抗体は本剤 40 µg 群では 2 例、本剤 80 µg 群では 2 例に認められた。

### 6.2.3.2 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-3 : 海外 05-002 試験<2007 年 4 月~2009 年 5 月>)

外国人閉経後骨粗鬆症患者 (目標被験者数 225 例 (各群 45 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.2 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

本剤 20、40 又は 80 µg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの投与 90 分後の血漿中アバロパラチド濃度は表 21 のとおりであった。

表 21 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの投与 90 分後の血漿中アバロパラチド濃度

| 投与群        | 例数 | 初回投与後       | 投与後 4 週     | 投与後 20 週    |
|------------|----|-------------|-------------|-------------|
| 本剤 20 µg 群 | 43 | 49.0±29.1   | 60.4±36.8   | 67.6±31.1   |
| 本剤 40 µg 群 | 43 | 93.6±65.5   | 110.5±74.5  | 116.6±91.1  |
| 本剤 80 µg 群 | 45 | 184.3±135.4 | 231.3±148.3 | 221.3±145.1 |

単位 : pg/mL、平均値±標準偏差

抗アバロパラチド抗体について、本剤投与前、投与後 24 週及び 48 週に評価され、1 回以上陽性であった被験者は、本剤 20 µg 群では 11.6% (5/43 例)、本剤 40 µg 群では 14.0% (6/43 例)、本剤 80 µg 群では 11.1% (5/45 例) であった。そのうち、中和抗体は本剤 40 µg 群で 1 例に認められた。

### 6.2.4 内因性要因の検討

#### 6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1 : 海外 05-011 試験<2011 年 1 月~2012 年 12 月>)

外国人腎機能正常者及び腎機能障害者 (目標症例数 32 例) を対象に、本剤を投与したときの腎機能障害程度別 (Ccr (mL/min) <sup>23)</sup> が正常 : 90 以上、軽度 : 60 以上 90 未満、中等度 : 30 以上 60 未満及び重度 : 15 以上 30 未満) における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 µg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 32 例 (各群 8 例) が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされ、そのうち、13 検体中 9 検体が定量下限未満等であった中等度腎機能障害者の 1 例を除く 31 例が薬物動態解析対象集団とされた。

<sup>22)</sup> 血漿中薬物濃度検査時の抗体検査結果も含めて抗アバロパラチド抗体が陽性となった被験者は本剤 40 µg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 80 µg 群 30.2% (16/53 例)

<sup>23)</sup> Cockcroft-Gault の計算式により算出された Ccr

腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\inf}$  の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ 1.03 [0.79, 1.35] 及び 1.17 [0.81, 1.68]、1.28 [0.97, 1.70] 及び 1.68 [1.15, 2.45] 並びに 1.44 [1.10, 1.89] 及び 2.13 [1.49, 3.06] であった。

表 22 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

| 対象        | 例数 | $C_{\max}$<br>(pg/mL) | $AUC_{\inf}$<br>(pg·h/mL) | $t_{\max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | CL/F<br>(L/h) | $V_z/F$<br>(L) |
|-----------|----|-----------------------|---------------------------|-------------------|------------------|---------------|----------------|
| 腎機能正常者    | 8  | 431.0±142.0           | 576.4±213.6               | 0.38 [0.25, 0.50] | 1.13±0.35        | 169.5±104.0   | 268.6±173.2    |
| 軽度腎機能障害者  | 8  | 444.0±153.4           | 652.1±201.7               | 0.26 [0.25, 0.55] | 1.20±0.77        | 137.3±55.2    | 218.9±118.6    |
| 中等度腎機能障害者 | 7  | 574.9±135.6           | 955.6±306.8               | 0.28 [0.25, 1.02] | 1.48±0.43        | 92.4±32.4     | 191.4±70.9     |
| 重度腎機能障害者  | 8  | 639.0±270.6           | 1240.5±514.9              | 0.25 [0.25, 0.50] | 1.85±0.81        | 78.1±39.5     | 181.4±53.3     |

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～無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、 $t_{\max}$  : 最高血漿中本薬濃度到達時間、

$t_{1/2}$  : 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 $V_z/F$  : 見かけの分布容積

安全性について、有害事象及び副作用は、腎機能正常者で 3/8 例及び 0/8 例、軽度腎機能障害者で 1/8 例及び 0/8 例、中等度腎機能障害者で 1/8 例及び 0/8 例、並びに重度腎機能障害者で 2/8 例及び 0/8 例に認められた。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。

## 6.2.5 薬力学試験

### 6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1 : 05-012 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人（目標症例数 56 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与を陽性対照とした本剤単回皮下投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験<sup>24)</sup>が実施された。

用法・用量は、各投与期においてプラセボ又は本剤 80 若しくは 240 µg を単回皮下投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされた。各投与期の休薬期間は 5 日間とされた。

総投与例数 55 例が安全性解析対象集団とされ、薬物動態の評価ができなかった 2 例を除く 53 例が薬物動態解析対象集団、ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点で QT/QTc 間隔が欠測であった 3 例を除く 52 例が薬力学解析対象集団とされた。

本剤 80 又は 240 µg を単回皮下投与したときの血漿中アバロパラチドの  $C_{\max}$  (平均値±標準偏差、以下、同様) は、それぞれ 511.5±150.4 pg/mL、1125.5±453.5 pg/mL、 $AUC_{\inf}$  は 774.0±396.2 pg·h/mL、1771.4±992.6 pg·h/mL であった。

心電図について、QTcI<sup>25)</sup>間隔のベースラインからの変化量の推定値の、本剤 80 又は 240 µg 投与時とプラセボ投与時との差の調整済み平均値<sup>26)</sup>とその 90%信頼区間は、-4.6 [-7.3, -2.0] ~5.3 [2.7, 8.0]、-6.0 [-8.6, -3.4] ~7.1 [4.4, 9.7] ms であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時との差の調整済み平均値<sup>26)</sup>とその 90%信頼区間は、投与後 4 時間で最大値 (11.2 [7.6, 14.8] ms) となり、90%信頼区間の下限が 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与時で 11.8% (6/51 例) 及び 9.8% (5/51 例)、本剤 80 µg 投与時で 40.4% (21/52 例) 及び 36.5% (19/52 例)、本剤 240 µg 投与時で 73.1% (38/52 例) 及び 69.2% (36/52 例)、モキシフロキサシン投与時で 22.0% (11/50 例) 及び 12.0% (6/50 例)

24) 陽性対照として設定したモキシフロキサシンは非盲検とされた。

25) ベースラインの QT 間隔で調整し、被験者毎に心拍数で補正した QT 間隔

26) 投与時期、治療並びに投与時期と治療の交互作用を因子、ベースラインの QTcI 間隔を共変量とする共分散分析モデルを用いた推定値

であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、本剤 80 µg 投与時で 1 例（鼻閉）、モキシフロキサシン投与時で 1 例（血圧上昇）認められた。また、本剤 80 µg 投与時で 1 例が血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性となり試験を中止した。

#### 6.2.6 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

骨粗鬆症患者を対象に海外で実施された 7 試験（海外第 III 相試験：05-003、海外第 I 相試験：05-004<sup>14)</sup>、05-006<sup>15)</sup>、05-008<sup>16)</sup>、05-010<sup>17)</sup>、05-011 及び 05-012 試験）の 973 例（性別：男性 74 例、女性 899 例、骨粗鬆症の有無：有 817 例、無 156 例、抗アバロパラチド抗体：陽性 308 例、陰性 509 例）から得られた 5204 点の血漿中アバロパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.3））。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景（平均値[範囲]、以下、同様）は、年齢が 64.6 [18, 85] 歳、体重が 63.1 [37.0, 100.4] kg、BMI が 25.2 [18.0, 34.4] kg/m<sup>2</sup>、Ccr が 84.1 [21.5, 213.1] mL/min、PTH 濃度が 33.9 [6.7, 101.3] pg/mL であった。

基本モデルとして、1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。絶対的バイオアベイラビリティに対する共変量として骨粗鬆症の有無及び投与量が、吸収速度定数に対する共変量として Ccr 及び抗アバロパラチド抗体の有無（陽性（low titer<sup>27)</sup>、high titer<sup>28)</sup>）、陰性）が、全身クリアランスに対する共変量として Ccr、抗アバロパラチド抗体の有無、中和抗体の有無、PTH 濃度、投与量、性別及び体重が、中心コンパートメントにおける分布容積（V<sub>2</sub>）に対する共変量として抗アバロパラチド抗体の有無及び性別が、ステップワイズ法により検討された。その結果、絶対的バイオアベイラビリティに対する共変量として骨粗鬆症の有無が、全身クリアランスに対する共変量として Ccr 及び抗アバロパラチド抗体の有無が、中心コンパートメントにおける分布容積（V<sub>2</sub>）に対する共変量として抗アバロパラチド抗体の有無が最終モデルに組み込まれた。母集団薬物動態解析に用いた被験者毎のパラメータ推定値について最終モデルを用いて検討した結果、骨粗鬆症患者に本剤 80 µg を皮下投与した時の抗アバロパラチド抗体陰性例、陽性例（low titer<sup>27)</sup>）及び陽性例（high titer<sup>28)</sup>）における AUC（中央値 [範囲]）の推定値は、それぞれ、1461 [745, 2314]、822 [580, 1153] 及び 575 [435, 828] pg・h/mL、中和抗体陰性例及び陽性例でそれぞれ 1444 [745, 1932] 及び 745 [435, 2509] pg・h/mL、Ccr 30 以上 60 mL/min 未満、60 以上 90 mL/min 未満、90 以上 120 mL/min 未満及び 120 mL/min 以上でそれぞれ、1679 [1142, 2314]、1477 [1214, 1773]、1302 [745, 1492] 及び 1194 [929, 1317] pg・h/mL であった。

### 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、日本人及び外国人における薬物動態について、以下のように説明している。日本人閉経後女性又は外国人健康成人若しくは閉経後女性に本剤又は本薬の凍結乾燥製剤 80 µg を単回又は反復皮下投与したときの薬物動態は、表 23 のとおりであり、アバロパラチドの C<sub>max</sub> 及び AUC は試験によって異なる傾向が認められた。被験者の背景（年齢、体重及び身長等）は試験間で大きな違いは認められておらず、試験間で異なる薬物動態の傾向を示した要因を特定することはできなかった。

<sup>27)</sup> 抗体価が 1:1 又は<1:1

<sup>28)</sup> 抗体価が>1:10

表 23 本剤又は本薬の凍結乾燥製剤 80 µg を単回又は反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

| 製剤     | 試験                                 | 対象                        | 用法 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sup>b)</sup><br>(pg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL/F<br>(L/h) |
|--------|------------------------------------|---------------------------|----|----|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| 凍結乾燥製剤 | 国内 001 <sup>c)</sup>               | 健康成人<br>(閉経後女性)           | 単回 | 6  | 404±105                     | 1214±299                       | 0.50 [0.50, 1.00]       | 2.32±0.63               | 64.7±14.4     |
|        | 国内 002 <sup>d)</sup>               | 健康成人<br>(閉経後女性)           | 反復 | 8  | 503±161                     | 1162±454                       | 0.50 [0.25, 0.53]       | 2.00±0.70               | 77.5±39.5     |
|        | 海外<br>2-52-52127-001 <sup>e)</sup> | 健康成人<br>(閉経後女性又は<br>高齢男性) | 単回 | 6  | 588±56                      | 2360±690                       | 1.00 [0.50, 1.02]       | 5.13±4.40               | 31.7±14.5     |
|        | 海外 05-001 <sup>f)</sup>            | 健康成人<br>(閉経後女性)           | 反復 | 8  | 436±69                      | 1080±409                       | 0.51 [0.50, 1.00]       | 1.69±0.43               | 82.7±27.0     |
| 本剤     | 国内 003                             | 健康成人<br>(閉経後女性)           | 反復 | 8  | 444±132                     | 858±229                        | 0.38 [0.25, 1.00]       | 1.16±0.20               | 100.6±26.1    |
|        | 海外 05-001B                         | 健康成人<br>(閉経後女性)           | 反復 | 8  | 812±118                     | 1622±641                       | 0.51 [0.25, 0.52]       | 1.65±0.69               | 58.6±28.7     |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス

a) 反復投与は投与後 7 日目のデータ

b) 単回投与時：AUC<sub>0-t</sub>、反復投与時：AUC<sub>0-∞</sub>

c) 日本人健康閉経後女性を対象に本薬の凍結乾燥製剤を単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

d) 日本人健康閉経後女性を対象に本薬の凍結乾燥製剤を反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

e) 外国人健康閉経後女性又は高齢男性を対象に本薬の凍結乾燥製剤を単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

f) 外国人健康閉経後女性を対象に本薬の凍結乾燥製剤を反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

日本人骨粗鬆症患者を対象とした国内 004 試験における本剤 80 µg 投与後 9 週時の CL/F（平均値±標準偏差、以下同様）は 88.2±44.4 L/h、母集団薬物動態解析で推定した海外 05-003 試験の外国人骨粗鬆症患者における CL/F は 82.5±26.8 L/h であり、大きな違いは認められなかった。また、海外 05-003 試験における本剤 80 µg 反復投与後の血漿中アバロパラチド濃度推移を母集団薬物動態モデルに基づき予測し、当該予測推移と 004 試験で得られた日本人骨粗鬆症患者に本剤 80 µg 反復投与時（抗アバロパラチド抗体陰性 13 例）のアバロパラチド濃度の実測値を比較したところ、日本人骨粗鬆症患者における血漿中アバロパラチド濃度の大部分は、海外 05-003 試験における本剤 80 µg 反復投与後の血漿中アバロパラチド濃度推移の 90%予測区間の範囲内であった。

以上より、本剤投与時の薬物動態について、日本人及び外国人で大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。主に閉経後女性を対象とした国内外の臨床試験において、アバロパラチドの薬物動態について異なる傾向が示されているが、その要因は明確とはならなかった。当該結果を踏まえると、日本人及び外国人における薬物動態が異なる可能性はあるが、当該差異が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすのかも含め、日本人及び外国人での有効性及び安全性の検討については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き議論する。

## 6.R.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。本剤の主な排泄経路は腎臓であると考えられ、海外 05-011 試験における結果から、腎機能の重症度に依存してアバロパラチドの曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub>）が増加していることが示されており（表 22）、腎機能正常者に対する腎機能障害者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、軽度腎機能障害者でそれぞれ 1.03 [0.79, 1.35] 及び 1.17 [0.81, 1.68]、中等度腎機能障害者で 1.28 [0.97, 1.70] 及び 1.68 [1.15, 2.45]、重度腎機能障害者でそれぞれ 1.44 [1.10, 1.89]

及び 2.13 [1.49, 3.06] であった。アバロパラチドの消失半減期の平均値は、軽度腎機能障害者では腎機能正常者と比較して大きな延長は認められなかった一方、腎機能正常者の 1.13 時間と比べて中等度腎機能障害者で 1.48 時間、重度腎機能障害者で 1.85 時間に延長したが、本剤投与後 24 時間における血漿中アバロパラチド濃度はいずれの被験者でも定量下限未満であったことから、中等度及び重度腎機能障害者であっても本剤反復投与時の血漿中アバロパラチド濃度推移は単回投与時と大きく異ならないと考えられた。外国人健康成人を対象とした海外 05-012 試験において、本剤 80 µg 又は本剤の最大耐用量である 240 µg を投与したときの血漿中アバロパラチドの  $C_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は、それぞれ  $511.5 \pm 150.4$  及び  $1125.5 \pm 453.5$  pg/mL、 $AUC_{inf}$  は  $774.0 \pm 396.2$  及び  $1771.4 \pm 992.6$  pg·h/mL であり、最大耐用量である本剤 240 µg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は本剤 80 µg 投与時と比較してそれぞれ 2.20 倍及び 2.28 倍であった。したがって、腎機能の重症度に依存してアバロパラチドの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$ ) が増加し、重度腎機能障害を有する患者に本剤を投与した場合には血漿中アバロパラチドの AUC は腎機能障害を有しない患者の約 2 倍程度まで上昇する可能性はあるが、本剤の最大耐用量である 240 µg 投与時の血漿中アバロパラチド濃度を超えることは想定されない。

以上を踏まえ、腎機能障害患者への本剤の投与が臨床上問題となる可能性は薬物動態の観点からは低いと考える。

機構は、腎機能障害患者における薬物動態について、腎機能障害の重症度に依存して曝露量の増加が認められる一方で、重度までの腎機能障害患者への本剤投与が臨床上問題となる可能性は薬物動態の観点からは低いとする申請者の説明を了承するが、腎機能障害患者における本剤投与時の安全性及び注意喚起の適切性については、「7.R.5.2 腎機能障害患者」の項において検討する。

### 6.R.3 抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、ベースライン時又はベースライン以降に認められた抗アバロパラチド抗体及び中和抗体による本剤の薬物動態への影響について、以下のように説明している。

アバロパラチドの薬物動態、抗アバロパラチド抗体及び中和抗体が測定された国内 004 試験の抗アバロパラチド抗体陰性例及び陽性例<sup>29)</sup>並びに中和抗体陰性例及び陽性例<sup>30)</sup>における薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであり、抗アバロパラチド抗体陰性例と比較して抗アバロパラチド抗体陽性例及び中和抗体陽性例でアバロパラチドの曝露量が低値を示す傾向が認められた。

29) 薬物動態が評価された患者のうち本剤投与 48 週までに一度でも抗アバロパラチド抗体陽性であった患者

30) 薬物動態が評価された患者のうち本剤投与 48 週までに一度でも中和抗体陽性であった患者

表 24 国内 004 試験の抗アバロパラチド抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陰性例及び陽性例における薬物動態パラメータ

| 投与群           | 測定時期         | 抗体発現状況 |    | 例数 | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC <sub>0-t</sub><br>(pg・h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------------|--------------|--------|----|----|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 本剤<br>40 µg 群 | 投与後<br>9 週時  | ADA    | 陰性 | 15 | 342.6±98.3                  | 560.3±213.1                     | 0.25 [0.23, 0.50]       | 1.20±0.26 <sup>a)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 41.7, 661.6                 | 98.2, 1016.2                    | 0.53, 0.53              | 0.91, 2.40              |
|               |              | 中和抗体   | 陰性 | 15 | 342.6±98.3                  | 560.3±213.1                     | 0.25 [0.23, 0.50]       | 1.20±0.26 <sup>a)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 41.7, 661.6                 | 98.2, 1016.2                    | 0.53, 0.53              | 0.91, 2.40              |
|               | 投与後<br>36 週時 | ADA    | 陰性 | 15 | 244.5±168.8                 | 406.8±315.9                     | 0.32 [0.25, 0.50]       | 1.29±0.39 <sup>b)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 28.5, 31.8                  | 32.5, 76.0                      | 0.58, 0.58              | 12.53 <sup>c)</sup>     |
|               |              | 中和抗体   | 陰性 | 15 | 244.5±168.8                 | 406.8±315.9                     | 0.32 [0.25, 0.50]       | 1.29±0.39 <sup>b)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 28.5, 31.8                  | 32.5, 76.0                      | 0.58, 0.58              | 12.53 <sup>c)</sup>     |
| 本剤<br>80 µg 群 | 投与後<br>9 週時  | ADA    | 陰性 | 13 | 493.1±113.2                 | 882.9±345.5                     | 0.50 [0.22, 1.5]        | 1.52±0.71 <sup>d)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 6  | 589.7±110.6                 | 1006.0±186.7                    | 0.40 [0.25, 0.50]       | 1.07±0.16               |
|               |              | 中和抗体   | 陰性 | 17 | 528.4±122.8                 | 919.9±321.8                     | 0.50 [0.22, 1.50]       | 1.40±0.65 <sup>e)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 418.7, 546.3                | 863.8, 1012.7                   | 0.25, 0.50              | 1.11, 1.12              |
|               | 投与後<br>36 週時 | ADA    | 陰性 | 11 | 278.1±202.0                 | 425.6±322.8                     | 0.48 [0.25, 0.55]       | 1.32±0.51 <sup>f)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 6  | 238.1±153.1                 | 374.0±192.2                     | 0.50 [0.25, 0.63]       | 2.24±2.25 <sup>g)</sup> |
|               |              | 中和抗体   | 陰性 | 15 | 277.1±187.0                 | 421.1±288.8                     | 0.50 [0.25, 0.63]       | 1.30±0.47 <sup>d)</sup> |
|               |              |        | 陽性 | 2  | 65.9, 265.2                 | 153.6, 455.2                    | 0.25, 0.50              | 1.25, 6.22              |

平均値±標準偏差、2 例の場合は個別値、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、ADA：抗アバロパラチド抗体

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-t</sub>：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、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

a) 14 例、b) 13 例、c) 1 例、d) 12 例、e) 16 例、f) 9 例、g) 5 例

また、アバロパラチドの薬物動態、抗アバロパラチド抗体及び中和抗体が測定された海外 05-002 試験の抗アバロパラチド抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陰性例及び陽性例における投与後 90 分の血漿中アバロパラチド濃度は、表 25 のとおりであった。抗アバロパラチド抗体及び中和抗体陽性の被験者数が少ないため、評価に限界はあるが、用量の増加に伴い抗アバロパラチド抗体又は中和抗体産生による曝露量の低下の影響が大きくなる傾向が認められた。

表 25 海外 05-002 試験の抗アバロパラチド抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陰性例及び陽性例における投与後 90 分の血漿中アバロパラチド濃度

| 投与群           | 抗体発現状況     | 初回<br>投与後             | 投与後<br>1 週時           | 投与後<br>4 週時           | 投与後<br>8 週時            | 投与後<br>12 週時          | 投与後<br>16 週時          | 投与後<br>20 週時          |
|---------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 本剤<br>20 µg 群 | ADA 陰性     | 47.2±26.1<br>(28 例)   | 58.7±27.0<br>(26 例)   | 65.1±33.5<br>(22 例)   | 71.5±41.6<br>(22 例)    | 61.7±30.8<br>(23 例)   | 66.9±35.6<br>(24 例)   | 69.8±29.5<br>(23 例)   |
|               | ADA 陽性     | 60.5±43.2<br>(5 例)    | 72.8±56.8<br>(5 例)    | 85.0±44.4<br>(4 例)    | 86.2±39.5<br>(4 例)     | 87.2±27.8<br>(4 例)    | 92.2±22.5<br>(4 例)    | 78.2±24.0<br>(4 例)    |
|               | 中和抗体<br>陰性 | 49.3±28.9<br>(33 例)   | 61.0±32.6<br>(31 例)   | 68.1±35.1<br>(26 例)   | 73.8±40.8<br>(26 例)    | 65.5±31.3<br>(27 例)   | 70.5±34.9<br>(28 例)   | 71.1±28.5<br>(27 例)   |
|               | 中和抗体<br>陽性 | —                     | —                     | —                     | —                      | —                     | —                     | —                     |
|               |            |                       |                       |                       |                        |                       |                       |                       |
| 本剤<br>40 µg 群 | ADA 陰性     | 108.5±65.2<br>(27 例)  | 121.0±61.0<br>(27 例)  | 111.8±73.8<br>(26 例)  | 121.0±72.2<br>(24 例)   | 126.6±56.6<br>(24 例)  | 130.8±75.0<br>(27 例)  | 135.0±87.4<br>(29 例)  |
|               | ADA 陽性     | 48.6±13.9<br>(4 例)    | 103.4±34.8<br>(3 例)   | 69.5, 207.0<br>(2 例)  | 110.8±95.0<br>(5 例)    | 140.9±97.4<br>(3 例)   | 62.0±35.3<br>(5 例)    | 30.8±6.1<br>(3 例)     |
|               | 中和抗体<br>陰性 | 102.2±64.8<br>(30 例)  | 119.2±58.7<br>(30 例)  | 113.7±73.8<br>(28 例)  | 122.4±74.2<br>(28 例)   | 123.5±55.8<br>(26 例)  | 120.0±74.3<br>(32 例)  | 128.0±88.6<br>(31 例)  |
|               | 中和抗体<br>陽性 | 58.2<br>(1 例)         | —                     | —                     | 31.60<br>(1 例)         | 250.0<br>(1 例)        | —                     | 37.9<br>(1 例)         |
|               |            |                       |                       |                       |                        |                       |                       |                       |
| 本剤<br>80 µg 群 | ADA 陰性     | 193.3±139.8<br>(38 例) | 219.7±133.2<br>(36 例) | 247.0±152.4<br>(33 例) | 273.5±156.0<br>(31 例)  | 257.7±147.7<br>(26 例) | 251.7±117.1<br>(26 例) | 267.1±133.9<br>(25 例) |
|               | ADA 陽性     | 139.6±53.9<br>(4 例)   | 123.7±52.8<br>(4 例)   | 127.2±47.1<br>(5 例)   | 136.0±62.94<br>(5 例)   | 115.1±40.7<br>(5 例)   | 109.9±17.5<br>(5 例)   | 89.5±34.4<br>(5 例)    |
|               | 中和抗体<br>陰性 | 188.2±134.5<br>(42 例) | 210.1±130.3<br>(40 例) | 231.3±148.3<br>(38 例) | 254.4±153.72<br>(36 例) | 234.7±145.7<br>(31 例) | 228.9±119.5<br>(31 例) | 237.5±143.7<br>(30 例) |
|               | 中和抗体<br>陽性 | —                     | —                     | —                     | —                      | —                     | —                     | —                     |
|               |            |                       |                       |                       |                        |                       |                       |                       |

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下は個別値、—：該当なし、ADA：抗アバロパラチド抗体

母集団薬物動態モデルに基づき推定された海外 05-003 試験における全身クリアランス及び中心コンパートメントにおける分布容積（中央値〔範囲〕）を抗アバロパラチド抗体の有無別、及び中和抗体の有無別（一度でも抗アバロパラチド抗体又は中和抗体陽性と判定された場合は有と判断）で検討した結果は表 26 のとおりであり、抗アバロパラチド抗体産生又は中和抗体産生により全身クリアランス及び分布容積は増加した。

表 26 抗アバロパラチド抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陰性例及び陽性例における母集団薬物動態パラメータ

| 抗体         | 抗体の有無                                    | CL<br>(L/h)        | V <sub>2</sub><br>(L) | AUC<br>(pg・h/mL) |
|------------|------------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| 抗アバロパラチド抗体 | 陰性 <sup>a)</sup><br>(817 例)              | 54.7 [34.6, 107]   | 50.4 [26.2, 122]      | 1461 [745, 2314] |
|            | 陽性 (low titer <sup>b)</sup> )<br>(210 例) | 97.3 [69.4, 138]   | 119 [71.9, 195]       | 822 [580, 1153]  |
|            | 陽性 (high titer <sup>c)</sup> )<br>(81 例) | 139 [96.6, 184]    | 308 [227, 490]        | 575 [435, 828]   |
| 中和抗体       | 陰性<br>(108 例)                            | 55.4 [41.4, 107.3] | 49.5 [30.5, 122.1]    | 1444 [745, 1932] |
|            | 陽性<br>(188 例)                            | 107 [31.9, 184]    | 132 [37.1, 381]       | 745 [435, 2509]  |

中央値〔範囲〕、CL：全身クリアランス、V<sub>2</sub>：中心コンパートメントにおける分布容積、AUC：濃度－時間曲線下面積

a) 試験開始時に陰性例であった被験者、b) 抗体価が 1:1 又は<1:1、c) 抗体価が>1:10

以上より、抗アバロパラチド抗体又は中和抗体の産生によりアバロパラチドの曝露量が低下する可能性が示された。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験等の結果からは、本剤投与により抗アバロパラチド抗体及び中和抗体が産生する可能性があり、抗体陽性例においてはアバロパラチドの曝露量が低下する傾向が認められる。したがって、抗アバロパラチド抗体及び中和抗体の産生が安全性及び有効性へ及ぼす影響については、「7.R.2.8 抗体産生」の項で引き続き議論する。

## 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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 27 に示す 5 試験の成績が提出された。なお、海外 05-002 試験及び海外 05-003 試験では、対照薬としてテリパラチド（遺伝子組換え）製剤が用いられた。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名    | 相   | 対象患者      | 投与例数 | 用法・用量の概略                                                          | 主な評価項目     |
|------|------|--------|-----|-----------|------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価   | 国内   | 004    | II  | 閉経後骨粗鬆症患者 | 160  | プラセボ又は本剤 40、80 µg を 1 日 1 回、48 週間、皮下投与                            | 有効性<br>安全性 |
|      | 海外   | 05-002 | II  | 閉経後骨粗鬆症患者 | 221  | プラセボ又は本剤 20、40、80 µg、若しくはテリパラチドを 1 日 1 回、24 週間、皮下投与               | 有効性<br>安全性 |
|      | 国内   | 301    | III | 骨粗鬆症患者    | 212  | プラセボ又は本剤 80 µg を 1 日 1 回、18 カ月間、皮下投与                              | 有効性<br>安全性 |
|      | 海外   | 05-003 | III | 閉経後骨粗鬆症患者 | 2460 | プラセボ又は本剤 80 µg、若しくはテリパラチドを 1 日 1 回、18 カ月、皮下投与                     | 有効性<br>安全性 |
|      | 海外   | 05-005 | III | 閉経後骨粗鬆症患者 | 1133 | 海外 05-003 試験においてプラセボ又は本剤投与された被験者に、アレンドロン酸 70 mg を週 1 回、24 カ月間経口投与 | 有効性<br>安全性 |

以下に、主な試験の成績を記述する。

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD5.3.5.1-1：国内 004 試験＜2013 年 11 月～2015 年 6 月＞）

骨折の危険性の高い日本人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 150 例：各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性並びに用量反応性を検討するため、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（薬物動態については「6.2.3.1 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、下記の①～③のいずれかの基準を満たす骨折の危険性が高い 55 歳以上 85 歳以下（43 歳以降に閉経し、同意取得時に閉経後 3 年以上経過）の骨粗鬆症患者とされた（①腰椎骨密度が YAM の 80%未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する、②腰椎骨密度が YAM の 70%以下又は  $-2.5SD$  以下かつ年齢が 65 歳以上、③腰椎骨密度が YAM の 65%未満）。なお、本試験では仮登録前検査時の腰椎（L2～L4）骨密度を割付因子とした動的割付が実施された。

本試験は、前観察期間（最大 8 週間）及び投与期間（48 週間）から構成された。

用法・用量は、盲検下でプラセボ又は本剤 40 若しくは 80  $\mu g$  を 1 日 1 回腹部に皮下投与（ペン型注入器による自己投与）とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬（新カルシチュウ D<sub>3</sub>）として、カルシウム（610 mg/日）及び天然型ビタミン D<sub>3</sub>（400 IU/日）を 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 164 例のうち、治験薬が投与された 160 例（プラセボ群 53 例、本剤 40  $\mu g$  群 54 例、本剤 80  $\mu g$  群 53 例）全例が安全性解析対象集団、治験中止のため治験薬投与後の有効性データがないプラセボ群 3 例を除く 157 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 21 例であり、その内訳は、プラセボ群 7 例（被験者からの申し出 3 例、骨密度の 5%以上の低下 2 例、有害事象 1 例、選択基準に逸脱又は除外基準に抵触 1 例）、本剤 40  $\mu g$  群 6 例（有害事象 4 例、被験者からの申し出 1 例、その他 1 例）、本剤 80  $\mu g$  群 8 例（被験者からの申し出 6 例、選択基準からの逸脱又は除外基準に抵触 1 例、その他 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 28 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対して有意な増加が認められ、また、本剤 40  $\mu g$  群に比較して本剤 80  $\mu g$  群で有意な増加が認められた。

表 28 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（国内 004 試験：FAS）

| 評価項目                                         | プラセボ群                   | 本剤 40 $\mu g$ 群         | 本剤 80 $\mu g$ 群         |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ベースライン時の骨密度（g/cm <sup>2</sup> ）              | 0.642 $\pm$ 0.064（50 例） | 0.641 $\pm$ 0.071（54 例） | 0.648 $\pm$ 0.066（53 例） |
| 最終評価時の骨密度（g/cm <sup>2</sup> ） <sup>a)</sup>  | 0.647 $\pm$ 0.065（49 例） | 0.683 $\pm$ 0.077（50 例） | 0.723 $\pm$ 0.070（49 例） |
| ベースラインからの変化率（%） <sup>a)b)</sup>              | 0.50 $\pm$ 0.69（49 例）   | 7.12 $\pm$ 0.68（50 例）   | 12.03 $\pm$ 0.69（49 例）  |
| プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>                     | —                       | 6.62 [4.70, 8.54]       | 11.52 [9.59, 13.45]     |
| p 値 <sup>c)</sup>                            | —                       | <0.001                  | <0.001                  |
| 40 $\mu g$ 群と 80 $\mu g$ 群の群間差 <sup>b)</sup> | —                       | 4.91 [2.98, 6.83]       |                         |
| p 値 <sup>c)</sup>                            | —                       | <0.001                  |                         |

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、変化率は最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差、プラセボ群との群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) FAS のうち、試験が中止されたため投与開始後に DXA データが測定されなかった 8 例（40  $\mu g$  群 3 例、80  $\mu g$  群 4 例、プラセボ群 1 例）並びに併用禁止薬である全身性の副腎皮質ステロイドを使用した 40  $\mu g$  群の 1 例が解析対象から除外

b) 投与群を因子、仮登録前検査時の腰椎（L2～L4）骨密度（連続変数）を共変量とする共分散分析モデル

c) 有意水準片側 2.5%、プラセボ群と本剤 80  $\mu g$  群、プラセボ群と本剤 40  $\mu g$  群、本剤 80  $\mu g$  群と本剤 40  $\mu g$  群を閉手順で比較することにより検定の多重性を調整

主な副次評価項目であるベースラインから投与 48 週時までの腰椎（L2～L4）、大腿骨（近位部）及び大腿骨（頸部）の骨密度変化率は表 29 のとおりであった。なお、新規椎体骨折（X 線による評価）が評価された結果、1 例（本剤 80  $\mu g$  群）に認められた。

表 29 ベースラインから投与 48 週までの各観察時期における骨密度変化率（国内 004 試験：FAS<sup>a)</sup>）

| 評価項目      | 観察時期  | プラセボ群           | 本剤 40 µg 群      | 本剤 80 µg 群       |
|-----------|-------|-----------------|-----------------|------------------|
| 腰椎（L2～L4） | 12 週  | 0.77±3.28（46 例） | 4.04±3.99（50 例） | 6.53±3.08（46 例）  |
|           | 24 週  | 1.09±3.10（48 例） | 6.25±5.04（49 例） | 9.47±4.82（48 例）  |
|           | 48 週  | 0.76±2.69（46 例） | 7.22±5.69（48 例） | 11.90±5.56（47 例） |
|           | 最終評価時 | 0.50±3.01（49 例） | 7.17±5.59（50 例） | 11.98±5.59（49 例） |
| 大腿骨（近位部）  | 12 週  | 0.98±1.92（46 例） | 1.21±1.87（50 例） | 1.30±1.49（45 例）  |
|           | 24 週  | 0.62±2.04（48 例） | 1.64±1.80（49 例） | 2.13±1.70（48 例）  |
|           | 48 週  | 0.42±1.90（43 例） | 1.49±2.20（48 例） | 2.90±2.21（47 例）  |
|           | 最終評価時 | 0.41±2.22（49 例） | 1.58±2.22（50 例） | 2.90±2.16（49 例）  |
| 大腿骨（頸部）   | 12 週  | 0.81±2.93（46 例） | 1.01±2.96（50 例） | 1.44±2.46（45 例）  |
|           | 24 週  | 0.57±3.55（48 例） | 1.97±2.65（49 例） | 1.75±2.77（48 例）  |
|           | 48 週  | 0.87±2.99（43 例） | 1.47±2.51（48 例） | 2.33±3.29（47 例）  |
|           | 最終評価時 | 0.64±3.26（49 例） | 1.49±2.47（50 例） | 2.35±3.22（49 例）  |

単位：％、平均値±標準偏差（評価対象例数）

a) FAS のうち、試験が中止されたため投与開始後に DXA データが測定されなかった 8 例（40 µg 群 3 例、80 µg 群 4 例、プラセボ群 1 例）並びに併用禁止薬である全身性の副腎皮質ステロイドを使用した 40 µg 群の 1 例が解析対象から除外

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の推移は、図 1 のとおりであった。

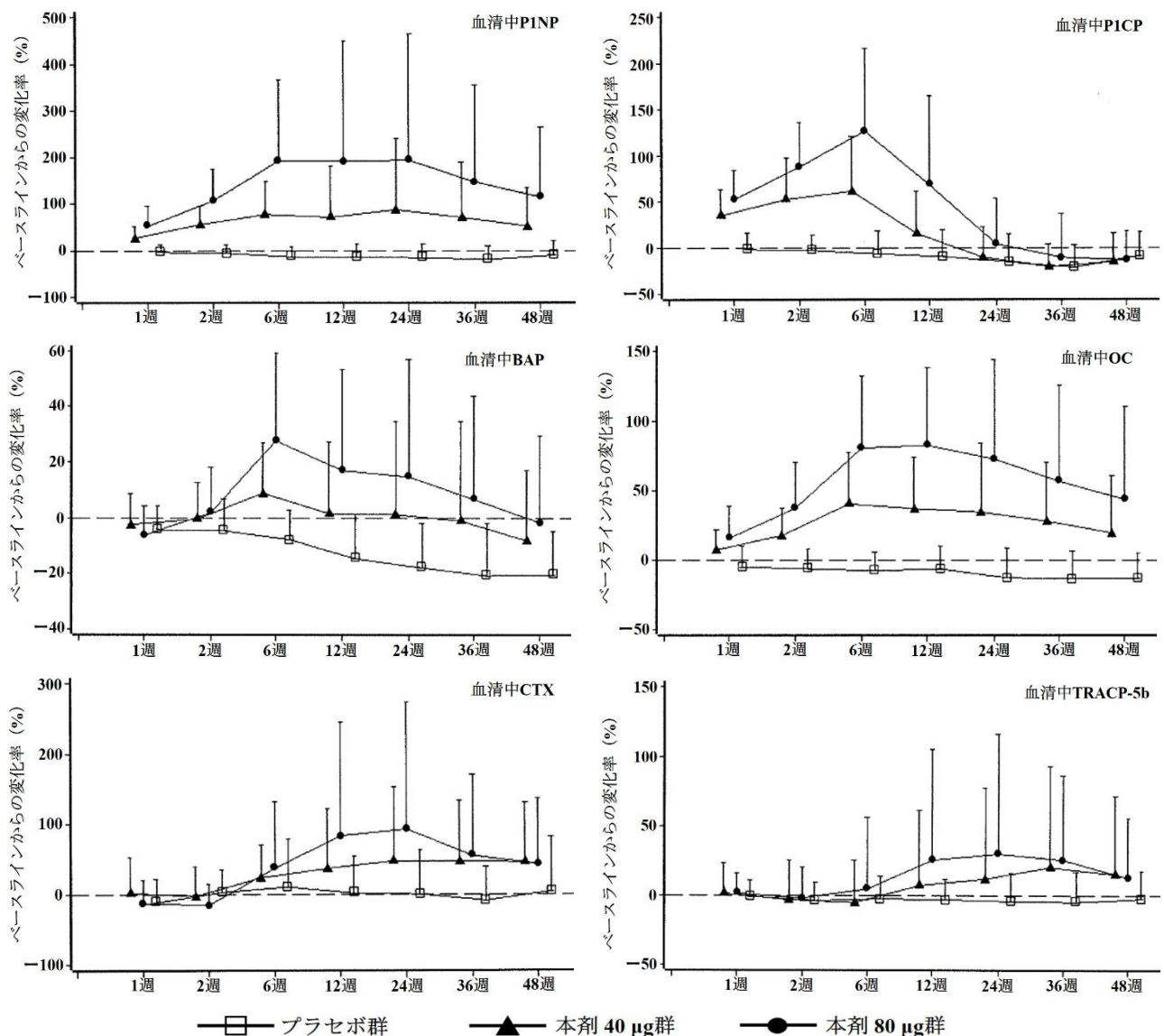


図 1 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率（平均値±標準偏差）（国内 004 試験：FAS）

安全性について、投与 48 週までに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は、表 30 のとおりであった。

表 30 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  
(国内 004 試験 投与 48 週まで：安全性解析対象集団)

| 事象名     | プラセボ群 (53 例) |         | 本剤 40 µg 群 (54 例) |          | 本剤 80 µg 群 (53 例) |          |
|---------|--------------|---------|-------------------|----------|-------------------|----------|
|         | 有害事象         | 副作用     | 有害事象              | 副作用      | 有害事象              | 副作用      |
| すべての事象  | 75.5 (40)    | 5.7 (3) | 90.7 (49)         | 14.8 (8) | 81.1 (43)         | 17.0 (9) |
| 鼻咽頭炎    | 41.5 (22)    | 0 (0)   | 33.3 (18)         | 0 (0)    | 32.1 (17)         | 0 (0)    |
| 頭痛      | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 16.7 (9)          | 5.6 (3)  | 11.3 (6)          | 3.8 (2)  |
| 四肢痛     | 0 (0)        | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 9.4 (5)           | 0 (0)    |
| 背部痛     | 9.4 (5)      | 0 (0)   | 14.8 (8)          | 1.9 (1)  | 7.5 (4)           | 0 (0)    |
| 浮動性めまい  | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 3.7 (2)           | 1.9 (1)  | 7.5 (4)           | 0 (0)    |
| 関節痛     | 11.3 (6)     | 1.9 (1) | 9.3 (5)           | 0 (0)    | 5.7 (3)           | 0 (0)    |
| 挫傷      | 9.4 (5)      | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 5.7 (3)           | 0 (0)    |
| 尿中血陽性   | 5.7 (3)      | 0 (0)   | 1.9 (1)           | 0 (0)    | 5.7 (3)           | 0 (0)    |
| 膀胱炎     | 3.8 (2)      | 0 (0)   | 1.9 (1)           | 0 (0)    | 5.7 (3)           | 0 (0)    |
| 結膜炎     | 0 (0)        | 0 (0)   | 1.9 (1)           | 0 (0)    | 5.7 (3)           | 0 (0)    |
| 注射部位内出血 | 5.7 (3)      | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 3.8 (2)           | 0 (0)    |
| 歯周炎     | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 3.8 (2)           | 0 (0)    |
| 口腔咽頭痛   | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 齲歯      | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 7.4 (4)           | 0 (0)    | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 下痢      | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 7.4 (4)           | 0 (0)    | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 口内炎     | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 7.4 (4)           | 0 (0)    | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 倦怠感     | 1.9 (1)      | 1.9 (1) | 11.1 (6)          | 1.9 (1)  | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 歯牙破折    | 0 (0)        | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 1.9 (1)           | 0 (0)    |
| 湿疹      | 1.9 (1)      | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |
| 上気道の炎症  | 0 (0)        | 0 (0)   | 5.6 (3)           | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |

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、本剤 40 µg 群 3.7% (2/54 例：肺炎、大腸炎、各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 40 µg 群 7.4% (4/54 例：末梢性浮腫/耳鳴/熱感/頭痛、頭痛、喘息、動悸、各 1 例) であり、そのうち 3 例 (末梢性浮腫/耳鳴/熱感/頭痛、頭痛、動悸、各 1 例) は副作用とされた。

### 7.1.2 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-3：海外 05-002 試験<2007 年 4 月～2009 年 5 月>)

骨折の危険性の高い外国人閉経後骨粗鬆症患者<sup>31)</sup> (目標被験者数 225 例：各群 45 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性並びに用量反応性を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験<sup>32)</sup>が実施された (薬物動態については、「6.2.3.2 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、下記の①～③のいずれかの基準を満たす骨折の危険性が高い 55 歳以上 85 歳以下 (同意取得時に閉経後 5 年以上経過) の骨粗鬆症患者とされた (①DXA 法で腰椎 (L1～L4) 又は大腿骨 (頸部) 骨密度 T スコアが -2.5 以下である、②骨密度 T スコアが -2.0 以下で過去 5 年以内に前腕、上腕、椎体、仙骨、骨盤、大腿骨 (近位部)、大腿骨 (頸部) 又は脛骨の脆弱性骨折の既往を有する、③65 歳以上又は患者の母親が骨粗鬆症に関連した骨折若しくは骨密度の基準により診断された骨粗鬆症の既往を有する等のリスク因子を有する)。

31) 米国、英国、アルゼンチン、インド

32) プラセボは本剤の各用量に対して二重盲検で、テリパラチドはプラセボ及び本剤の各用量に対して非盲検で実施された。

本試験は、スクリーニング期間（2～4 週間）、前観察期間（4 週間）、投与期間（24 週間）、延長期間（24 週間）及び後観察期間（4 週間）から構成された。なお、延長期間には、投与期間中に少なくとも 1 つの評価時点の骨密度が投与開始前と同等又は増加し、かつ重篤な副作用が認められていない被験者が移行することとされた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20、40 若しくは 80 µg、又はテリパラチド 20 µg を 1 日 1 回臍周囲部に皮下投与（自己投与）とされ、延長期間においても投与期間と同じ用法・用量とされた。基礎治療薬として、前観察期間から後観察期間までカルシウム（500～1000 mg/日）及び天然型ビタミン D<sub>3</sub>（400～800 IU/日）を 1 日 1 回夕方に経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 222 例のうち、治験薬が投与された 221 例（プラセボ群 45 例、本剤 20 µg 群 43 例、本剤 40 µg 群 43 例、本剤 80 µg 群 45 例、テリパラチド群 45 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT とされた。投与期間で重大な治験実施計画書違反がなく 24 週間の試験を完了した 155 例（プラセボ群 37 例、本剤 20 µg 群 29 例、本剤 40 µg 群 29 例、本剤 80 µg 群 28 例、テリパラチド群 32 例）が有効性解析対象集団とされた。そのうち、55 例（プラセボ群 11 例、本剤 20 µg 群 13 例、本剤 40 µg 群 10 例、本剤 80 µg 群 7 例、テリパラチド群 14 例）が延長期間に参加し、全例が延長期間解析対象集団とされた。治験中止例は、投与期間（24 週間）では 38 例であり、プラセボ群 4 例（被験者からの申し出 2 例、追跡不能 2 例）、本剤 20 µg 群 10 例（治験手順の遵守が不可能 3 例、被験者からの申し出 2 例、追跡不能 2 例、有害事象 1 例、その他 2 例）、本剤 40 µg 群 7 例（治験手順の遵守が不可能 2 例、被験者からの申し出 1 例、有害事象 1 例、追跡不能 1 例、管理上除外 1 例、その他 1 例）、本剤 80 µg 群 11 例（被験者からの申し出 4 例、有害事象 3 例、治験手順の遵守が不可能 1 例、管理上除外 1 例、コンプライアンス不良 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、テリパラチド群 6 例（治験実施手順の遵守が不可能 2 例、有害事象 2 例、被験者からの申し出 1 例、コンプライアンス不良 1 例）であった。延長期間での治験中止例は 7 例であり、プラセボ群 1 例（その他 1 例）、本剤 20 µg 群 2 例（被験者からの申し出 1 例、その他 1 例）、本剤 40 µg 群 2 例（有害事象 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、本剤 80 µg 群 1 例（有害事象 1 例）、テリパラチド群 1 例（その他 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投与 24 週時までの腰椎（L1～L4）、大腿骨（頸部）、橈骨及び尺骨超遠位部の骨密度変化率は表 31 のとおりであった。

表 31 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率（海外 05-002 試験：有効性解析対象集団）

| 評価項目           | 観察時期 | プラセボ群<br>(37 例)      | 本剤 20 µg 群<br>(29 例) | 本剤 40 µg 群<br>(29 例) | 本剤 80 µg 群<br>(28 例) | テリパラチド群<br>(32 例)    |
|----------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 腰椎<br>(L1～L4)  | 12 週 | 1.58±3.67<br>(37 例)  | 2.50±2.44<br>(29 例)  | 3.25±3.89<br>(29 例)  | 4.61±3.11<br>(28 例)  | 3.49±3.78<br>(31 例)  |
|                | 24 週 | 1.44±3.39<br>(37 例)  | 3.50±1.74<br>(29 例)  | 4.92±4.05<br>(29 例)  | 6.73±4.34<br>(28 例)  | 5.98±4.22<br>(32 例)  |
| 大腿骨<br>(頸部)    | 12 週 | 1.03±2.68<br>(36 例)  | 1.88±2.96<br>(29 例)  | 1.41±4.20<br>(29 例)  | 1.89±3.09<br>(27 例)  | 0.56±3.01<br>(30 例)  |
|                | 24 週 | 0.35±4.73<br>(36 例)  | 2.30±2.85<br>(29 例)  | 1.45±4.45<br>(29 例)  | 2.88±4.08<br>(28 例)  | 0.62±4.01<br>(32 例)  |
| 橈骨及び<br>尺骨超遠位部 | 12 週 | 0.52±4.71<br>(37 例)  | 2.12±4.96<br>(28 例)  | 0.12±4.21<br>(29 例)  | －0.79±5.67<br>(28 例) | －0.33±4.84<br>(31 例) |
|                | 24 週 | －2.46±8.88<br>(37 例) | 0.39±7.46<br>(29 例)  | 0.03±7.24<br>(29 例)  | －1.82±9.72<br>(28 例) | －1.29±8.70<br>(32 例) |

単位：%、平均値±標準偏差（評価対象例数）

ベースラインから投与 24 週時までの骨代謝マーカー変化率は図 2 のとおりであった。

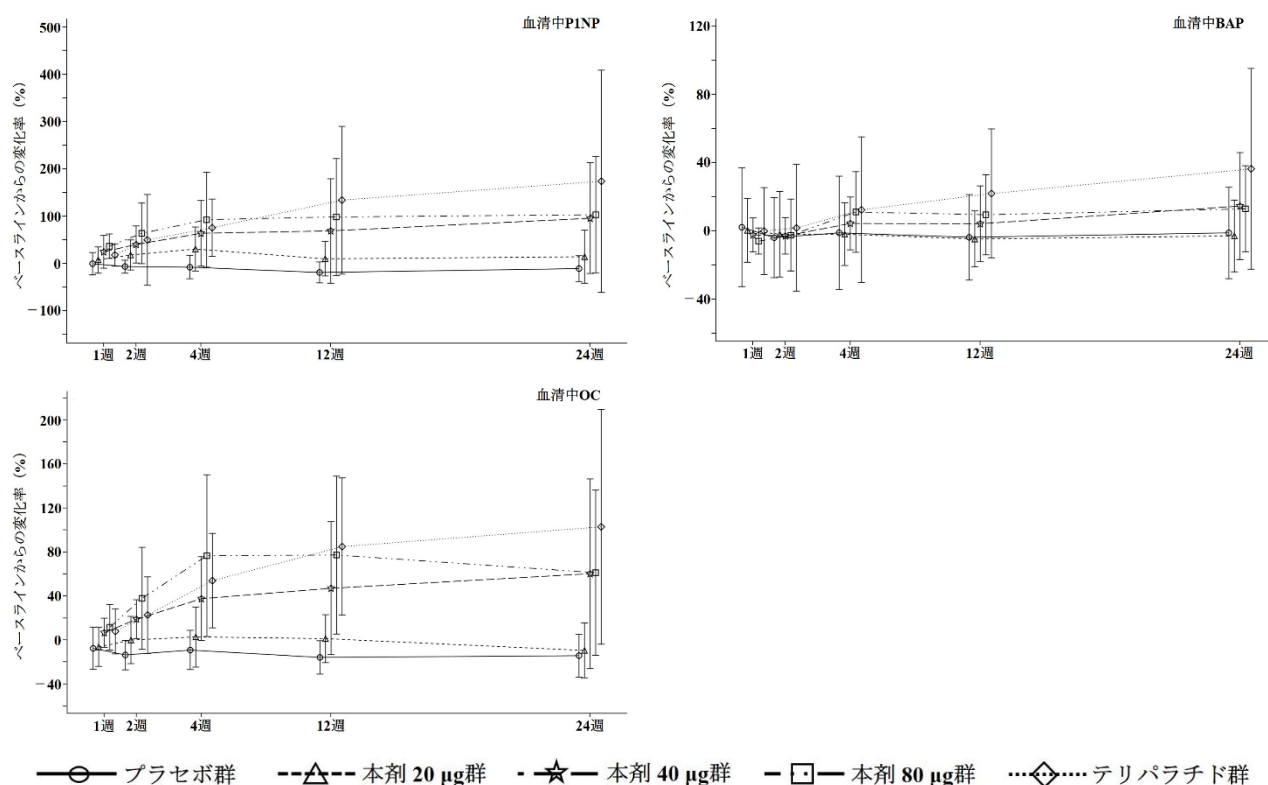


図2 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率（平均値±標準偏差）（海外 05-002 試験：有効性解析対象集団）

延長期間解析対象集団の投与開始後のベースラインからの腰椎（L1～L4）、大腿骨（頸部）、橈骨及び尺骨超遠位部の骨密度変化率は表 32 のとおりであり、ベースラインからの骨代謝マーカー変化率は図 3 のとおりであった。

表 32 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率（海外 05-002 試験：延長期間解析対象集団）

| 評価項目           | 観察時期 | プラセボ群<br>(11 例)      | 本剤 20 µg 群<br>(13 例) | 本剤 40 µg 群<br>(10 例)  | 本剤 80 µg 群<br>(7 例)  | テリパラチド群<br>(14 例)     |
|----------------|------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 腰椎（L1～L4）      | 12 週 | 0.55±2.38<br>(11 例)  | 2.12±3.04<br>(13 例)  | 4.45±5.75<br>(10 例)   | 5.77±2.90<br>(7 例)   | 2.96±4.08<br>(13 例)   |
|                | 24 週 | 0.96±2.49<br>(11 例)  | 2.45±2.00<br>(12 例)  | 5.51±5.15<br>(10 例)   | 7.52±4.37<br>(7 例)   | 5.84±4.86<br>(14 例)   |
|                | 48 週 | 0.74±3.54<br>(10 例)  | 5.14±3.16<br>(11 例)  | 9.84±5.31<br>(9 例)    | 12.94±3.25<br>(6 例)  | 8.63±6.80<br>(13 例)   |
| 大腿骨（頸部）        | 12 週 | 2.04±3.78<br>(11 例)  | 2.15±2.86<br>(13 例)  | 1.00±2.08<br>(10 例)   | 2.10±3.37<br>(7 例)   | 1.16±3.05<br>(12 例)   |
|                | 24 週 | 2.17±4.00<br>(11 例)  | 2.06±3.49<br>(12 例)  | 2.31±6.29<br>(10 例)   | 2.28±2.06<br>(7 例)   | 2.01±3.39<br>(14 例)   |
|                | 48 週 | 1.02±3.76<br>(10 例)  | 3.91±2.41<br>(11 例)  | 1.78±4.25<br>(9 例)    | 4.10±1.43<br>(6 例)   | 2.21±6.02<br>(13 例)   |
| 橈骨及び<br>尺骨超遠位部 | 12 週 | 0.10±3.52<br>(11 例)  | 0.34±2.56<br>(12 例)  | 0.73±3.83<br>(10 例)   | 0.95±5.10<br>(7 例)   | -0.67±4.21<br>(13 例)  |
|                | 24 週 | -0.84±3.67<br>(11 例) | -3.75±9.66<br>(13 例) | -0.82±10.25<br>(10 例) | -3.04±12.58<br>(7 例) | -4.38±11.41<br>(14 例) |
|                | 48 週 | -0.60±2.85<br>(10 例) | 1.40±4.64<br>(11 例)  | 2.88±5.42<br>(9 例)    | 3.09±4.81<br>(6 例)   | 2.16±7.00<br>(13 例)   |

単位：％、平均値±標準偏差（評価対象例数）

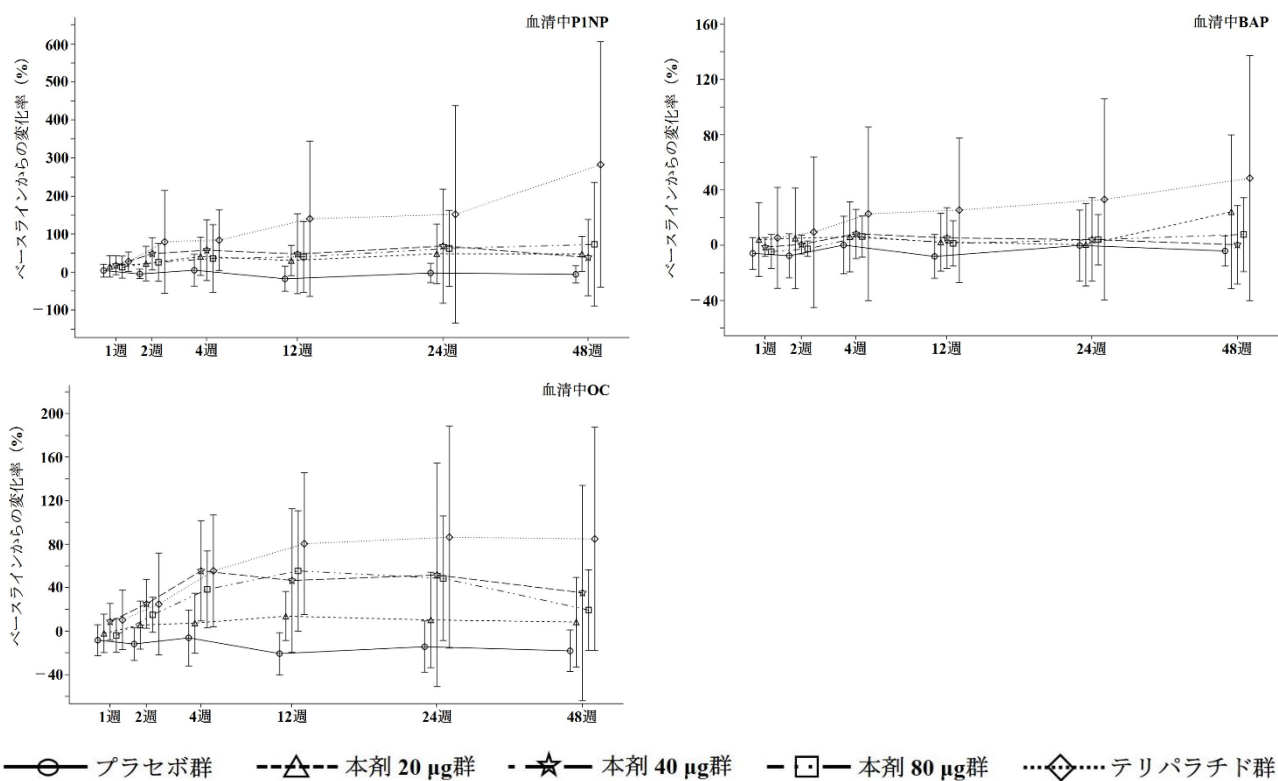


図3 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率（平均値±標準偏差）  
（海外 05-002 試験：延長期間解析対象集団）

安全性について、投与開始 28 週（投与期間 24 週及び後観察期間 4 週間）まで<sup>33)</sup>に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は、表 33 のとおりであった。

<sup>33)</sup> 延長期間に参加した被験者については、投与期間 24 週まで。

表 33 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  
(海外 05-002 試験 投与開始 28 週まで<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

| 事象名        | プラセボ群<br>(45 例) |           | 本剤 20 µg 群<br>(43 例) |          | 本剤 40 µg 群<br>(43 例) |           | 本剤 80 µg 群<br>(45 例) |           | テリパラチド群<br>(45 例) |           |
|------------|-----------------|-----------|----------------------|----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------------|-----------|
|            | 有害事象            | 副作用       | 有害事象                 | 副作用      | 有害事象                 | 副作用       | 有害事象                 | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| すべての事象     | 73.3 (33)       | 26.7 (12) | 72.1 (31)            | 20.9 (9) | 76.7 (33)            | 34.9 (15) | 77.8 (35)            | 37.8 (17) | 77.8 (35)         | 28.9 (13) |
| 頭痛         | 6.7 (3)         | 2.2 (1)   | 4.7 (2)              | 0 (0)    | 14.0 (6)             | 7.0 (3)   | 13.3 (6)             | 11.1 (5)  | 13.3 (6)          | 4.4 (2)   |
| インフルエンザ    | 15.6 (7)        | 0 (0)     | 4.7 (2)              | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 0 (0)     | 11.1 (5)             | 0 (0)     | 13.3 (6)          | 0 (0)     |
| 浮動性めまい     | 4.4 (2)         | 2.2 (1)   | 0 (0)                | 0 (0)    | 9.3 (4)              | 4.7 (2)   | 11.1 (5)             | 8.9 (4)   | 4.4 (2)           | 0 (0)     |
| 下痢         | 0 (0)           | 0 (0)     | 2.3 (1)              | 0 (0)    | 11.6 (5)             | 0 (0)     | 8.9 (4)              | 0 (0)     | 6.7 (3)           | 0 (0)     |
| 高カルシウム尿症   | 8.9 (4)         | 6.7 (3)   | 7.0 (3)              | 7.0 (3)  | 4.7 (2)              | 0 (0)     | 8.9 (4)              | 8.9 (4)   | 11.1 (5)          | 8.9 (4)   |
| 上咽頭炎       | 4.4 (2)         | 0 (0)     | 11.6 (5)             | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 0 (0)     | 6.7 (3)              | 0 (0)     | 13.3 (6)          | 0 (0)     |
| 気管支炎       | 6.7 (3)         | 0 (0)     | 11.6 (5)             | 0 (0)    | 4.7 (2)              | 0 (0)     | 6.7 (3)              | 0 (0)     | 4.4 (2)           | 0 (0)     |
| 胃腸炎        | 0 (0)           | 0 (0)     | 2.3 (1)              | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 0 (0)     | 6.7 (3)              | 0 (0)     | 0 (0)             | 0 (0)     |
| 上腹部痛       | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 2.3 (1)              | 0 (0)     | 6.7 (3)              | 2.2 (1)   | 4.4 (2)           | 0 (0)     |
| 動悸         | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)     | 6.7 (3)              | 4.4 (2)   | 2.2 (1)           | 2.2 (1)   |
| 尿路感染       | 2.2 (1)         | 0 (0)     | 9.3 (4)              | 0 (0)    | 2.3 (1)              | 0 (0)     | 4.4 (2)              | 0 (0)     | 11.1 (5)          | 0 (0)     |
| 悪心         | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 11.6 (5)             | 2.3 (1)   | 4.4 (2)              | 4.4 (2)   | 4.4 (2)           | 2.2 (1)   |
| 高カルシウム血症   | 2.2 (1)         | 2.2 (1)   | 2.3 (1)              | 2.3 (1)  | 7.0 (3)              | 7.0 (3)   | 4.4 (2)              | 2.2 (1)   | 8.9 (4)           | 8.9 (4)   |
| 咳嗽         | 0 (0)           | 0 (0)     | 4.7 (2)              | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 2.3 (1)   | 4.4 (2)              | 0 (0)     | 2.2 (1)           | 0 (0)     |
| 嘔吐         | 0 (0)           | 0 (0)     | 7.0 (3)              | 0 (0)    | 4.7 (2)              | 0 (0)     | 2.2 (1)              | 0 (0)     | 2.2 (1)           | 0 (0)     |
| 背部痛        | 11.1 (5)        | 2.2 (1)   | 7.0 (3)              | 2.3 (1)  | 14.0 (6)             | 2.3 (1)   | 2.2 (1)              | 0 (0)     | 2.2 (1)           | 0 (0)     |
| 関節痛        | 11.1 (5)        | 0 (0)     | 4.7 (2)              | 0 (0)    | 14.0 (6)             | 2.3 (1)   | 2.2 (1)              | 0 (0)     | 6.7 (3)           | 2.2 (1)   |
| 坐骨神経痛      | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 0 (0)     | 2.2 (1)              | 0 (0)     | 0 (0)             | 0 (0)     |
| 注射部位血腫     | 8.9 (4)         | 6.7 (3)   | 4.7 (2)              | 2.3 (1)  | 7.0 (3)              | 4.7 (2)   | 2.2 (1)              | 0 (0)     | 11.1 (5)          | 2.2 (1)   |
| 注射部位出血     | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)     | 2.2 (1)              | 2.2 (1)   | 6.7 (3)           | 6.7 (3)   |
| 疲労         | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)    | 7.0 (3)              | 2.3 (1)   | 0 (0)                | 0 (0)     | 0 (0)             | 0 (0)     |
| 上気道感染      | 2.2 (1)         | 0 (0)     | 4.7 (2)              | 0 (0)    | 2.3 (1)              | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)     | 6.7 (3)           | 0 (0)     |
| 高トリグリセリド血症 | 0 (0)           | 0 (0)     | 9.3 (4)              | 0 (0)    | 2.3 (1)              | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)     | 2.2 (1)           | 0 (0)     |
| 四肢痛        | 6.7 (3)         | 0 (0)     | 2.3 (1)              | 0 (0)    | 4.7 (2)              | 0 (0)     | 0 (0)                | 0 (0)     | 0 (0)             | 0 (0)     |

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.1

a) 延長期間に参加した被験者については、投与期間 24 週までのデータを集計

投与開始 52 週 (投与期間 24 週、延長期間 24 週及び後観察期間 4 週) までにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(海外 05-002 試験 投与開始 52 週まで、延長期間解析対象集団)

| 事象例     | プラセボ群<br>(11 例) |          | 本剤 20 µg 群<br>(13 例) |          | 本剤 40 µg 群<br>(10 例) |          | 本剤 80 µg 群<br>(7 例) |          | テリパラチド群<br>(14 例) |          |
|---------|-----------------|----------|----------------------|----------|----------------------|----------|---------------------|----------|-------------------|----------|
|         | 有害事象            | 副作用      | 有害事象                 | 副作用      | 有害事象                 | 副作用      | 有害事象                | 副作用      | 有害事象              | 副作用      |
| すべての事象  | 90.9 (10)       | 36.4 (4) | 84.6 (11)            | 30.8 (4) | 70.0 (7)             | 30.0 (3) | 85.7 (6)            | 28.6 (2) | 78.6 (11)         | 21.4 (3) |
| 上咽頭炎    | 0 (0)           | 0 (0)    | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 10.0 (1)             | 0 (0)    | 28.6 (2)            | 0 (0)    | 7.1 (1)           | 0 (0)    |
| インフルエンザ | 0 (0)           | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 20.0 (2)             | 0 (0)    | 14.3 (1)            | 0 (0)    | 14.3 (2)          | 0 (0)    |
| 気管支炎    | 0 (0)           | 0 (0)    | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 14.3 (1)            | 0 (0)    | 21.4 (3)          | 0 (0)    |
| 貧血      | 9.1 (1)         | 0 (0)    | 15.4 (2)             | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 7.1 (1)           | 0 (0)    |
| 消化不良    | 9.1 (1)         | 0 (0)    | 15.4 (2)             | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |
| 注射部位血腫  | 18.2 (2)        | 9.1 (1)  | 0 (0)                | 0 (0)    | 10.0 (1)             | 10.0 (1) | 0 (0)               | 0 (0)    | 7.1 (1)           | 0 (0)    |
| 胃腸炎     | 0 (0)           | 0 (0)    | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 20.0 (2)             | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |
| 尿路感染    | 9.1 (1)         | 0 (0)    | 23.1 (3)             | 0 (0)    | 10.0 (1)             | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 21.4 (3)          | 0 (0)    |
| 脂質異常症   | 0 (0)           | 0 (0)    | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 20.0 (2)             | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 7.1 (1)           | 0 (0)    |
| 関節痛     | 27.3 (3)        | 0 (0)    | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 20.0 (2)             | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 14.3 (2)          | 7.1 (1)  |
| 背部痛     | 18.2 (2)        | 9.1 (1)  | 7.7 (1)              | 0 (0)    | 10.0 (1)             | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |
| 四肢痛     | 27.3 (3)        | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)                | 0 (0)    | 0 (0)               | 0 (0)    | 0 (0)             | 0 (0)    |

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、投与期間において、プラセボ群 2.2% (1/45 例：気管支炎)、本剤 20 µg 群 2.3% (1/43 例：卵巣漿液性嚢胞腺癌/腹水)、本剤 80 µg 群 2.2% (1/45 例：憩室炎) に認められ、延長期間において、本剤 80 µg 群 14.3% (1/7 例：筋膜ヘルニア) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。投与中止に至った有害事象は、投与期間において、本剤 20 µg

群 2.3% (1/43 例：腹水)、本剤 40 µg 群 2.3% (1/43 例：悪心/疲労)、本剤 80 µg 群 4.4% (2/45 例：頭痛 2 例)、テリパラチド群 4.4% (2/45 例：アレルギー性皮膚炎、頭痛/無力症、各 1 例) に認められ、このうち本剤 40 µg 群の 1 例 (疲労)、本剤 80 µg 群の 2 例 (頭痛)、テリパラチド群の 1 例 (頭痛及び無力症) は副作用とされた。延長期間において、本剤 40 µg 群 10.0% (1/10 例：失神)、本剤 80 µg 群 14.3% (1/7 例：筋膜ヘルニア) に認められ、このうち本剤 40 µg 群の 1 例 (失神) は副作用とされた。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 日本人骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2：国内 301 試験<2017 年 4 月～2019 年 8 月>)

骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者 (目標被験者数 195 例：本剤群 130 例、プラセボ群 65 例) を対象に、本剤の有効性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。

主な選択基準は、下記の①～③のいずれかの基準を満たす骨折の危険性が高い 55 歳以上 85 歳以下 (女性の場合、43 歳以降に閉経し、同意取得時に閉経後 3 年以上経過) の骨粗鬆症患者とされた (①腰椎骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80%未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する、②腰椎骨密度が YAM の 70%以下又は -2.5SD 以下かつ年齢が 65 歳以上、③腰椎骨密度が YAM の 65%未満)。なお、本試験では仮登録前検査時の腰椎 (L1～L4) 骨密度及び性別を割付因子とした動的割付が実施された。

本試験は、前観察期間 (最大 8 週) 及び投与期間 (78 週) から構成された。

用法・用量は、盲検下でプラセボ又は本剤 80 µg を 1 日 1 回腹部に皮下投与 (電動式注入器による自己投与) とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬 (新カルシチュウ D<sub>3</sub>) として、カルシウム (610 mg/日) 及び天然型ビタミン D<sub>3</sub> (400 IU/日) を 1 日 1 回夕食後に経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 213 例のうち、治験薬が投与された 212 例 (プラセボ群 72 例、本剤群 140 例) 全例が安全性解析対象集団、治験薬投与後の評価可能な腰椎骨密度のデータがない被験者 6 例を除く 206 例 (プラセボ群 70 例、本剤群 136 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 54 例であり、その内訳は、プラセボ群 15 例 (被験者からの申し出 5 例、有害事象 3 例、医師判断 (血清中補正カルシウム値に基づく) 1 例、医師判断 (血清中補正カルシウム値以外に基づく) 1 例、その他 5 例)、本剤群 39 例 (被験者からの申し出 19 例、医師判断 (血清中補正カルシウム値以外に基づく) 7 例、医師判断 (血清中補正カルシウム値に基づく) 2 例、有害事象 2 例、その他 9 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 78 週後) までの全集団及び閉経後骨粗鬆症患者の腰椎 (L1～L4) 骨密度変化率は表 35 のとおりであり、プラセボ群に比較して本剤群で有意な増加が認められた。

表 35 ベースラインから最終評価時までの腰椎（L1～L4）骨密度変化率（国内 301 試験：FAS）

| 評価項目                                | 全集団             |                         | 閉経後骨粗鬆症患者       |                         |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
|                                     | プラセボ群<br>(70 例) | 本剤群<br>(136 例)          | プラセボ群<br>(64 例) | 本剤群<br>(122 例)          |
| ベースライン時の骨密度<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.646±0.062     | 0.649±0.073             | 0.643±0.063     | 0.644±0.073             |
| 最終評価時の骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )      | 0.659±0.071     | 0.742±0.091             | 0.656±0.071     | 0.734±0.084             |
| ベースラインからの変化率<br>(%) <sup>a)</sup>   | 3.78±1.21       | 16.33±0.99              | 1.93±0.88       | 14.15±0.64              |
| プラセボ群との群間差 <sup>a)</sup>            | —               | 12.55<br>[10.30, 14.80] | —               | 12.22<br>[10.07, 14.36] |
| p 値 <sup>b)</sup>                   | —               | <0.001                  | —               | <0.001                  |

平均値±標準偏差、変化率は最小二乗平均値±標準誤差、群間差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、LOCF

a) 投与群、性別を因子、仮登録前検査時時の腰椎（L1～L4）骨密度を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%、プラセボ群の本剤群に対する優越性を全集団で検証した後に、閉経後骨粗鬆症患者集団で検証する閉手順により検定の多重性を調整

主な副次評価項目であるベースラインから投与 78 週時までの腰椎（L1～L4）、大腿骨（近位部）及び大腿骨（頸部）の骨密度変化率は表 36 のとおりであった。なお、新規椎体骨折（X 線による評価）が評価された結果、プラセボ群 4.3%（3/70 例）に認められ、本剤群では認められなかった。

表 36 ベースラインから投与 78 週時までの各観察時期における骨密度変化率（国内 301 試験：FAS）

| 評価項目      | 観察時期  | プラセボ群            | 本剤群               |
|-----------|-------|------------------|-------------------|
| 腰椎（L1～L4） | 12 週  | 1.11±3.21（68 例）  | 5.74±4.30（135 例）  |
|           | 24 週  | 1.35±3.20（68 例）  | 9.20±6.22（129 例）  |
|           | 48 週  | 2.11±3.74（66 例）  | 13.28±8.07（115 例） |
|           | 78 週  | 2.15±3.73（57 例）  | 15.35±8.86（102 例） |
|           | 最終評価時 | 1.97±3.85（70 例）  | 14.65±9.28（136 例） |
| 大腿骨（近位部）  | 12 週  | −0.26±2.16（68 例） | 1.82±2.44（135 例）  |
|           | 24 週  | −0.06±2.38（68 例） | 2.25±2.57（129 例）  |
|           | 48 週  | 0.34±2.56（65 例）  | 3.46±3.25（114 例）  |
|           | 78 週  | −0.22±3.04（57 例） | 4.35±3.32（101 例）  |
|           | 最終評価時 | −0.22±2.96（70 例） | 4.04±3.64（136 例）  |
| 大腿骨（頸部）   | 12 週  | −0.25±3.38（68 例） | 1.81±3.08（135 例）  |
|           | 24 週  | −0.14±4.19（68 例） | 2.05±3.41（129 例）  |
|           | 48 週  | 0.96±4.02（65 例）  | 3.47±4.29（114 例）  |
|           | 78 週  | 0.40±4.41（57 例）  | 4.75±5.18（101 例）  |
|           | 最終評価時 | 0.17±4.24（70 例）  | 4.45±4.88（136 例）  |

単位：%、平均値±標準偏差（評価対象例数）

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の推移は、図 4 のとおりであった。

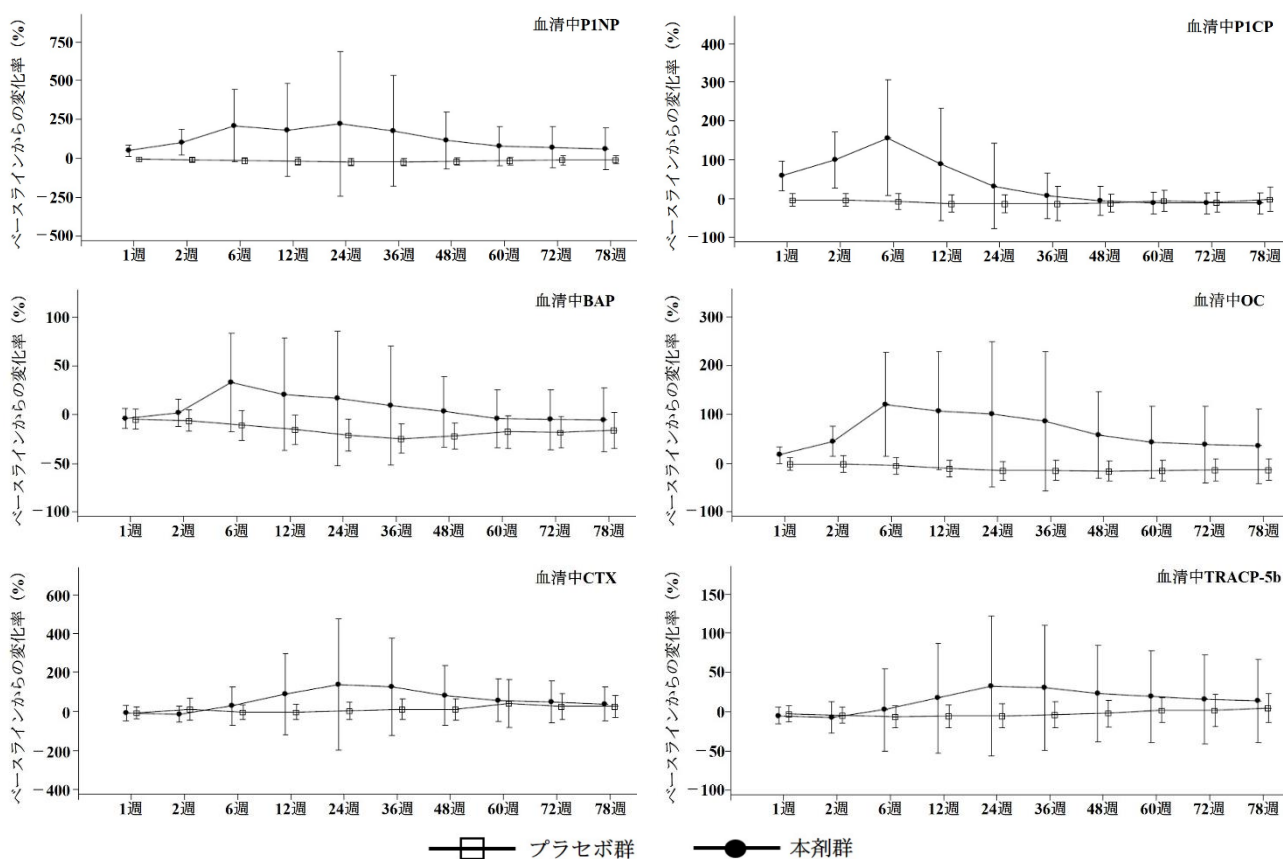


図4 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率（平均値±標準偏差）（国内301試験：FAS）

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及びその副作用の発現状況は、表37のとおりであった。

表37 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  
（国内301試験 投与78週：安全性解析対象集団）

| 事象例       | プラセボ群<br>(72例) |           | 本剤群<br>(140例) |           |
|-----------|----------------|-----------|---------------|-----------|
|           | 有害事象           | 副作用       | 有害事象          | 副作用       |
| すべての事象    | 73.6 (53)      | 13.9 (10) | 85.0 (119)    | 32.1 (45) |
| 上咽頭炎      | 50.0 (36)      | 0 (0)     | 57.9 (81)     | 0 (0)     |
| 頭痛        | 11.1 (8)       | 0 (0)     | 13.6 (19)     | 2.1 (3)   |
| 注射部位内出血   | 9.7 (7)        | 5.6 (4)   | 7.9 (11)      | 4.3 (6)   |
| 挫傷        | 5.6 (4)        | 0 (0)     | 7.9 (11)      | 0 (0)     |
| 悪心        | 8.3 (6)        | 1.4 (1)   | 6.4 (9)       | 5.7 (8)   |
| 腹部不快感     | 4.2 (3)        | 0 (0)     | 6.4 (9)       | 1.4 (2)   |
| 血中尿酸増加    | 0 (0)          | 0 (0)     | 5.7 (8)       | 3.6 (5)   |
| 背部痛       | 8.3 (6)        | 0 (0)     | 5.0 (7)       | 0 (0)     |
| 湿疹        | 5.6 (4)        | 0 (0)     | 5.0 (7)       | 0 (0)     |
| 浮動性めまい    | 4.2 (3)        | 0 (0)     | 5.0 (7)       | 2.1 (3)   |
| 変形性関節症    | 4.2 (3)        | 0 (0)     | 5.0 (7)       | 0 (0)     |
| 回転性めまい    | 2.8 (2)        | 1.4 (1)   | 5.0 (7)       | 0 (0)     |
| 動悸        | 1.4 (1)        | 0 (0)     | 5.0 (7)       | 5.0 (7)   |
| 血中カルシウム増加 | 1.4 (1)        | 1.4 (1)   | 5.0 (7)       | 4.3 (6)   |
| 白内障       | 6.9 (5)        | 0 (0)     | 0 (0)         | 0 (0)     |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 13.9%（10/72例：憩室炎、骨転移、肝転移/神経内分泌癌、瞼球癒着、喉頭浮腫、出血性腸憩室、腸炎/尿路結石、足関節部骨折、橈骨骨折、骨盤骨折、各1例）、本剤群 5.0%（7/140例：肺炎2例、卵巣新生物、低血圧/帯状疱疹、イレウス、硬膜下

血腫/脳挫傷、白内障手術、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.6% (4/72 例: 骨転移、肝転移/神経内分泌癌、血中カルシウム増加、肝機能検査値上昇、各 1 例)、本剤群 2.9% (4/140 例: 血中カルシウム増加 2 例、動悸、悪心、各 1 例) に認められ、プラセボ群 2 例 (骨転移、肝転移/神経内分泌癌) を除き、副作用とされた。

## 7.2.2 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4: 海外 05-003 試験<2011 年 3 月~2014 年 10 月>)

骨折の危険性の高い外国人閉経後骨粗鬆症患者<sup>34)</sup> (目標被験者数 2400 例: 各群 800 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験<sup>35)</sup>が実施された。

主な選択基準は、下記の①~④のいずれかの基準を満たす骨折の危険性が高い 50 歳以上 85 歳以下 (同意取得時に閉経後 5 年以上経過) の骨粗鬆症患者とされた (①DXA 法で腰椎 (L1~L4) 又は大腿骨 (頸部) 骨密度 T スコアが -5.0 超 -2.5 以下で、X 線画像上 2 カ所以上で軽度以上又は 1 カ所以上で中等度の腰椎又は胸椎骨折が確認できる患者、②腰椎 (L1~L4) 又は大腿骨 (頸部) 骨密度 T スコアが -5.0 超 -2.5 以下で、過去 5 年以内に脆弱性骨折歴 (前腕、上腕、仙骨、骨盤、股関節、大腿骨、脛骨) がある患者、③①又は②の骨折に関する基準を満たす 65 歳以上の患者で、腰椎 (L1~L4) 又は大腿骨 (頸部) 骨密度 T スコアが -5.0 超 -2.0 以下の患者、④①及び②の骨折に関する基準を満たさない 65 歳以上の患者で、腰椎 (L1~L4) 又は大腿骨 (頸部) 骨密度 T スコアが -5.0 超 -3.0 以下の患者) とされた。

本試験は、スクリーニング期間 (最大 2 カ月)、前投与期間 (1 週間)、投与期間 (18 カ月) 及び後観察期間 (1 カ月) から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 80 µg 又はテリパラチド 20 µg を 1 日 1 回臍周囲部に 18 カ月間皮下投与 (ペン型注入器による自己投与) とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム (500-1000 mg/日) 及び天然型ビタミン D<sub>3</sub> (400-800 IU/日) を 1 日 1 回夕方に経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 2463 例全例 (プラセボ群 821 例、本剤群 824 例、テリパラチド群 818 例) が ITT、治験薬が投与された 2460 例 (プラセボ群 820 例、本剤群 822 例、テリパラチド群 818 例) が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与前及び投与開始後の評価可能な腰椎 X 線判定のデータがない被験者 342 例を除く 2118 例 (プラセボ群 711 例、本剤群 690 例、テリパラチド群 717 例) が mITT<sup>36)</sup>とされた。ITT が主たる有効性解析対象集団とされ、主要評価項目については mITT が解析対象集団とされた。治験薬投与後の治験中止例は 562 例であり、その内訳は、プラセボ群 184 例 (有害事象 53 例、同意撤回 48 例、治療拒否 33 例、腰椎又は大腿骨骨密度のベースラインから 7%を超える低下 12 例、コンプライアンス不良 10 例、治験手順の遵守が不可能 7 例、追跡不能 5 例、治験期間中の死亡 5 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、治験薬に対する過敏反応 1 例、その他 6 例)、本剤群 218 例 (有害事象 89 例、同意撤回 47 例、治療拒否 31 例、追跡不能 15 例、治験手順の遵守が不可能 11 例、コンプライアンス不良 6 例、重篤な併発疾患 4 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、治験期間中の死亡 3 例、腰椎又は大腿骨骨密度のベースラインから 7%を超える低下 1 例、管理上除外 1 例、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症 1 例、その他 5 例)、テリパラチド群 160 例 (有害事象 53 例、同意撤回 45 例、治療拒否 19 例、追跡不能 10 例、コンプライアンス不良 9 例、治験手順の遵守が不可能 5 例、重篤な併発疾患 5 例、治験実施計画書からの逸脱 5 例、治験期間中の死亡 2 例、重篤な副作用 2 例、腰椎又は大腿骨骨密度のベース

34) 米国、エストニア、チェコ、デンマーク、ポーランド、リトアニア、ルーマニア、アルゼンチン、ブラジル、香港

35) プラセボは本剤に対して二重盲検で、テリパラチドはプラセボ及び本剤に対して非盲検で実施された。

36) 投与開始前及び投与開始後に評価可能な腰椎 X 線判定結果のある ITT 集団の被験者。

ラインから 7%を超える低下 1 例、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症 1 例、その他 3 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投与 18 カ月までの新規椎体骨折発生率は表 38 のとおりであり、プラセボ群に比較して本剤群で有意に低かった。また、プラセボ群に比較してテリパラチド群で有意に低かった。

表 38 ベースラインから投与 18 カ月までの新規椎体骨折発生率（海外 05-003 試験：mITT<sup>a)</sup>）

| 評価項目                               | プラセボ群<br>(711 例)          | 本剤群<br>(690 例)           | テリパラチド群<br>(717 例)       |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 新規椎体骨折<br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup>  | 4.22 (30)<br>[2.97, 5.96] | 0.58 (4)<br>[0.23, 1.48] | 0.84 (6)<br>[0.38, 1.81] |
| 相対リスク減少<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | —                         | −0.86 [−0.95, −0.61]     | −0.80 [−0.92, −0.53]     |
| p 値 <sup>d)</sup>                  | —                         | < 0.0001                 | < 0.0001                 |

骨折発生率%（骨折発生例数）

a) ベースライン及びベースライン後に 1 回以上椎体骨折の評価を実施された被験者が対象とされた。

b) Wilson-Score による信頼区間

c) Wald 法による信頼区間

d) Fisher's exact 検定（有意水準両側 5%）

主な副次評価項目であるベースラインから後観察期間（投与開始後 19 カ月）までの非椎体骨折等の発現割合は表 39 のとおりであった。また、ベースラインから投与 6、12、18 カ月までの腰椎（L1～L4）、大腿骨（近位部）及び大腿骨（頸部）の骨密度変化率は表 40 のとおりであった。

表 39 非椎体骨折等の発現割合（海外 05-003 試験：ITT）

| 評価項目                     |                                           | プラセボ群<br>(821 例) | 本剤群<br>(824 例)    | テリパラチド群<br>(818 例) |
|--------------------------|-------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| すべての非椎体骨折 <sup>b)</sup>  | 発現割合                                      | 4.0 (33)         | 2.2 (18)          | 2.9 (24)           |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.57 [0.32, 1.00] | 0.72 [0.42, 1.22]  |
| 臨床骨折 <sup>c)</sup>       | 発現割合                                      | 6.0 (49)         | 3.3 (27)          | 4.3 (35)           |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.57 [0.35, 0.91] | 0.71 [0.46, 1.09]  |
| 主要な骨粗鬆症性骨折 <sup>d)</sup> | 発現割合                                      | 4.1 (34)         | 1.2 (10)          | 2.8 (23)           |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.30 [0.15, 0.61] | 0.67 [0.39, 1.14]  |
| 臨床手関節骨折 <sup>e)</sup>    | 発現割合                                      | 1.8 (15)         | 0.8 (7)           | 2.1 (17)           |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.49 [0.20, 1.19] | 1.13 [0.56, 2.25]  |
| 外傷性の程度を問わない<br>非椎体骨折     | 発現割合                                      | 4.5 (37)         | 2.4 (20)          | 3.2 (26)           |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.56 [0.32, 0.96] | 0.69 [0.42, 1.14]  |
| 臨床椎体骨折                   | 発現割合                                      | 1.1 (9)          | 0.1 (1)           | 0.4 (3)            |
|                          | プラセボ群に対するハザード比 <sup>a)</sup><br>[95%信頼区間] | —                | 0.11 [0.01, 0.89] | 0.33 [0.09, 1.22]  |

発現割合%（骨折発生例数）、LOCF、—：未算出

a) Cox 比例ハザードモデルにより算出

b) 肩関節部、鎖骨、上腕骨、前腕骨（橈骨、尺骨）、手関節部（手根骨）、手（中手骨）、肋骨、骨盤（腸骨、坐骨、恥骨、仙骨、尾骨）、大腿骨、下腿骨（脛骨、腓骨。ただし、膝蓋骨は除く）、足関節部（距骨、踵骨）、足（足根骨、中足骨）、尾骨等の臨床骨折、及び脆弱性骨折と関連する臨床骨折〔ただし、椎体、胸骨、膝蓋骨、足指骨、手指骨、頭蓋骨、及び顔面骨の骨折、病的骨折、高度外傷性骨折（身長と同程度、又はスツール、椅子、若しくは梯子以上の高さからの転倒）、並びに転倒以外の高度の外傷を除く〕

c) 部位を問わない

d) 椎体、大腿骨近位部、手関節部、上腕骨、前腕骨及び肩関節部の臨床骨折

e) 外傷性の程度を問わない臨床骨折

表 40 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率 (ITT)

| 評価項目       | 観察時期                       |       | プラセボ群 (821 例)       | 本剤群 (824 例)         | テリパラチド群 (818 例)     |
|------------|----------------------------|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 腰椎 (L1~L4) | ベースライン (g/m <sup>2</sup> ) |       | 0.823±0.100 (821 例) | 0.829±0.109 (823 例) | 0.831±0.108 (818 例) |
|            | 変化率 (%)                    | 6 カ月  | 0.56±3.34 (821 例)   | 5.90±5.17 (823 例)   | 4.84±4.31 (818 例)   |
|            |                            | 12 カ月 | 0.39±3.53 (821 例)   | 8.19±6.72 (823 例)   | 7.40±5.38 (818 例)   |
|            |                            | 18 カ月 | 0.48±3.82 (821 例)   | 9.20±7.54 (823 例)   | 9.12±6.28 (818 例)   |
| 大腿骨 (近位部)  | ベースライン (g/m <sup>2</sup> ) |       | 0.767±0.098 (820 例) | 0.766±0.090 (822 例) | 0.773±0.094 (818 例) |
|            | 変化率 (%)                    | 6 カ月  | 0.29±2.11 (820 例)   | 2.07±2.55 (822 例)   | 1.33±2.38 (818 例)   |
|            |                            | 12 カ月 | 0.10±2.45 (820 例)   | 2.87±3.06 (822 例)   | 2.03±2.92 (818 例)   |
|            |                            | 18 カ月 | -0.08±2.77 (820 例)  | 3.44±3.51 (822 例)   | 2.81±3.33 (818 例)   |
| 大腿骨 (頸部)   | ベースライン (g/m <sup>2</sup> ) |       | 0.732±0.099 (820 例) | 0.730±0.091 (822 例) | 0.737±0.096 (818 例) |
|            | 変化率 (%)                    | 6 カ月  | -0.12±2.84 (820 例)  | 1.54±3.07 (822 例)   | 0.80±2.90 (818 例)   |
|            |                            | 12 カ月 | -0.37±3.09 (820 例)  | 2.21±3.56 (822 例)   | 1.41±3.38 (818 例)   |
|            |                            | 18 カ月 | -0.44±3.57 (820 例)  | 2.90±4.21 (822 例)   | 2.26±3.57 (818 例)   |

平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF

各観察時期における骨代謝マーカのベースラインからの変化率の推移は、図 5 のとおりであった。

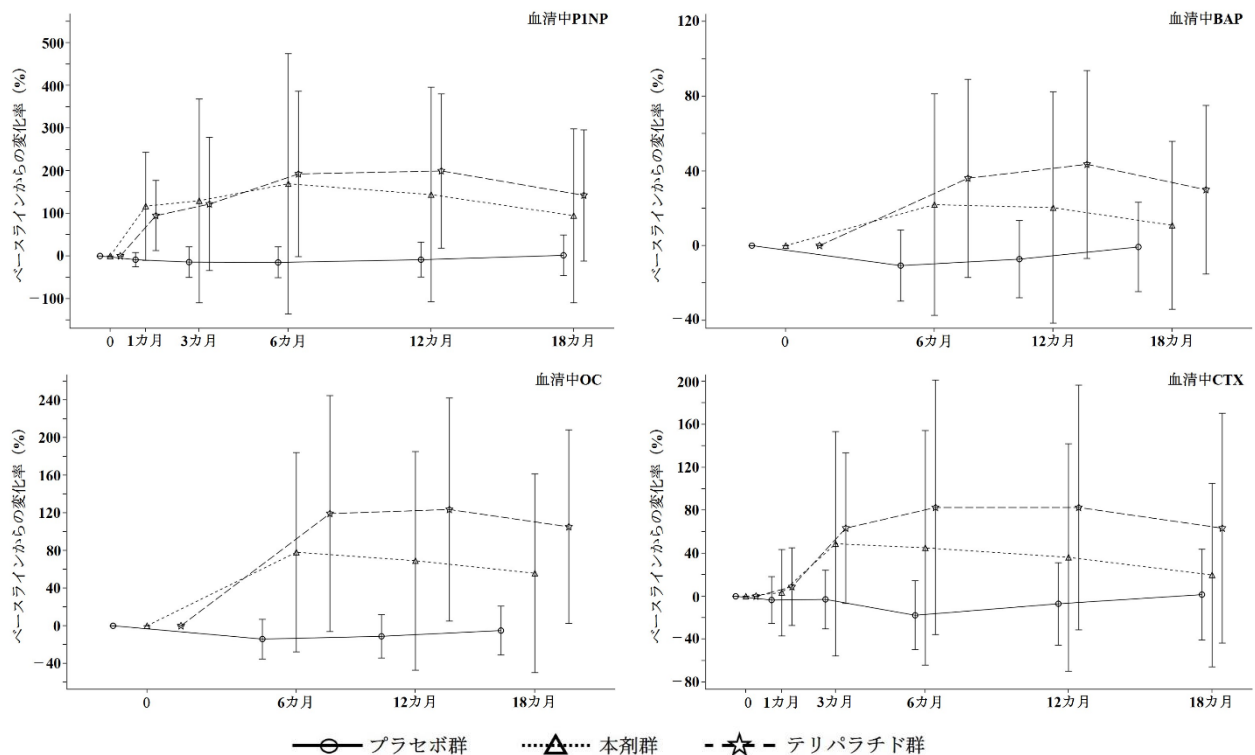


図 5 各観察時期における骨代謝マーカのベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差)  
(海外 05-003 試験: 骨代謝解析対象集団<sup>37)</sup>)

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及びその副作用の発現状況は、表 41 のとおりであった。

<sup>37)</sup> 投与開始前及び投与開始後に 1 回以上骨代謝マーカの評価を実施した安全性解析対象集団

表 41 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（海外 05-003 試験：安全性解析対象集団）

| 事象例      | プラセボ群<br>(820 例) |            | 本剤群<br>(822 例) |            | テリパラチド群<br>(818 例) |            |
|----------|------------------|------------|----------------|------------|--------------------|------------|
|          | 有害事象             | 副作用        | 有害事象           | 副作用        | 有害事象               | 副作用        |
| すべての事象   | 87.6 (718)       | 24.9 (204) | 89.4 (735)     | 38.0 (312) | 88.9 (727)         | 35.8 (293) |
| 高カルシウム尿症 | 9.0 (74)         | 6.7 (55)   | 11.3 (93)      | 9.9 (81)   | 12.5 (102)         | 9.5 (78)   |
| 浮動性めまい   | 6.1 (50)         | 2.2 (18)   | 10.0 (82)      | 6.3 (52)   | 7.3 (60)           | 4.9 (40)   |
| 関節痛      | 9.8 (80)         | 1.0 (8)    | 8.6 (71)       | 0.4 (3)    | 8.6 (70)           | 0.9 (7)    |
| 背部痛      | 10.0 (82)        | 0.1 (1)    | 8.5 (70)       | 1.0 (8)    | 7.2 (59)           | 0.6 (5)    |
| 上気道感染    | 7.7 (63)         | 0 (0)      | 8.3 (68)       | 0 (0)      | 8.9 (73)           | 0 (0)      |
| 悪心       | 3.0 (25)         | 1.1 (9)    | 8.3 (68)       | 5.4 (44)   | 5.1 (42)           | 3.2 (26)   |
| 頭痛       | 6.0 (49)         | 1.8 (15)   | 7.5 (62)       | 3.8 (31)   | 6.2 (51)           | 3.2 (26)   |
| 高血圧      | 6.6 (54)         | 0.2 (2)    | 7.2 (59)       | 0.2 (2)    | 5.0 (41)           | 0.4 (3)    |
| インフルエンザ  | 4.8 (39)         | 0 (0)      | 6.3 (52)       | 0 (0)      | 4.2 (34)           | 0 (0)      |
| 鼻咽頭炎     | 8.0 (66)         | 0 (0)      | 5.8 (48)       | 0 (0)      | 6.5 (53)           | 0 (0)      |
| 尿路感染     | 4.6 (38)         | 0.1 (1)    | 5.2 (43)       | 0.4 (3)    | 5.0 (41)           | 0.1 (1)    |
| 動悸       | 0.4 (3)          | 0.2 (2)    | 5.1 (42)       | 3.2 (26)   | 1.6 (13)           | 1.0 (8)    |
| 四肢痛      | 6.0 (49)         | 0.2 (2)    | 4.9 (40)       | 0.2 (2)    | 5.1 (42)           | 0.7 (6)    |
| 便秘       | 5.1 (42)         | 1.0 (8)    | 4.5 (37)       | 1.0 (8)    | 4.2 (34)           | 0.6 (5)    |

発現割合（発現例数）、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は 11 例に認められ、内訳はプラセボ群 5 例（突然死、腸閉塞、大動脈解離、心筋梗塞、消化器癌、各 1 例）、本剤群 3 例（敗血症、心筋虚血、気管支拡張症、各 1 例）、テリパラチド群 3 例（痔瘻、全身健康状態低下、心肺停止、各 1 例）で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.0% (90/820 例)、本剤群 9.7% (80/822 例)、テリパラチド群 10.0% (82/818 例) であり、テリパラチド群の 3 例（高カルシウム血症、薬疹、高血圧）は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.0% (49/820 例)、本剤群 9.9% (81/822 例)、テリパラチド群 6.7% (55/818 例) に認められ、副作用とされた事象は表 42 のとおりであった。

表 42 投与中止に至った副作用（海外 05-003 試験：安全性解析対象集団）

| 投与群     | 投与中止に至った副作用の発現割合            | 事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群   | 2.9% (24/820) <sup>a)</sup> | 悪心/四肢痛/頭痛、心筋虚血、倦怠感、血圧低下、倦怠感/心電図 QT 延長、浮動性めまい、夜間頻尿、悪心/腹痛、関節痛、消化不良、感覚鈍麻、回転性めまい、鼻そう痒症、口内乾燥、頭痛/多汗症/便秘、倦怠感/不整脈、無力症、高血圧、変形性関節症、腹痛、湿疹、動悸/浮動性めまい/不眠症、心電図 QT 延長、蕁麻疹、各 1 例                                                                                                                                                            |
| 本剤群     | 6.3% (52/822) <sup>a)</sup> | 悪心 7 例、頭痛 4 例、動悸、浮動性めまい、各 3 例、心筋虚血、心電図 QT 延長、そう痒性皮疹、低血圧、無力症、悪心/浮動性めまい、各 2 例、頸部痛/高血圧/頭痛/潮紅/動悸/背部痛/頻脈、急性ストレス反応/動悸/浮動性めまい、蕁麻疹/浮動性めまい、落ち着きのなさ/浮動性めまい/味覚異常、右脚ブロック、倦怠感、悪心/落ち着きのなさ、心電図 QT 延長/心電図 ST 部分下降/動悸、悪心/視力障害/浮動性めまい、頻脈、アトピー性皮膚炎、背部痛、腹部不快感、心拍数増加、上腹部痛、肝機能検査値上昇、処置後不快感、血圧上昇、起立性低血圧、処置による低血圧、高カルシウム血症、頭痛/浮動性めまい、悪心/頭痛/疲労、各 1 例 |
| テリパラチド群 | 4.5% (37/818) <sup>a)</sup> | 浮動性めまい 5 例、高カルシウム血症 4 例、悪心、無力症、上腹部痛、疼痛、各 2 例、嘔吐/処置後不快感、頭痛/浮動性めまい、高血圧、アレルギー性浮腫/蕁麻疹、薬疹、消化不良、心房細動、薬物不耐性、骨粗鬆症、血圧変動、血中副甲状腺ホルモン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪心/回転性めまい/頸腕症候群、頭痛/脊椎痛、頭痛、頭痛/熱感/浮動性めまい、発疹、湿疹、心電図 QT 延長、心電図 PR 短縮、各 1 例                                                                                                          |

MedDRA/J ver.21.1、a) 発現割合（発現例数/評価対象例数）

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 閉経後骨粗鬆症患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と国際的に定義されており、また、骨粗鬆症の診断基準は、国際的な整合性を目指した「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）」（Osteoporosis Japan 2013; 21: 9-21）が作成

されていることから、骨粗鬆症の定義に国内外で大きな違いはない。また、骨粗鬆症の治療の目的は、骨折の危険性を抑制し日常生活動作及び QOL の維持改善を図ることであり、世界共通の認識となっている。骨粗鬆症治療薬は主に骨吸収抑制剤と骨形成促進剤に分類することができ、国内外での現在の骨粗鬆症の薬物治療としては、主に骨吸収抑制剤、骨形成促進剤及びカルシウム代謝改善剤が使用されている。骨吸収抑制剤としては、ビスホスホネート製剤、女性ホルモン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、カルシトニン製剤、イブリフラボン製剤、及び抗 RANKL 抗体製剤が、骨形成促進剤としては PTH 製剤及び抗スクレロスチン抗体製剤が、カルシウム代謝改善剤として活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が挙げられ、治療法に関して、国内外で大きな違いはない。以上も踏まえ、本剤の有効性については、骨密度増加作用の検証を主たる目的とした国内 301 試験及び骨折抑制効果の検証を主たる目的とした海外 05-003 試験から主に検討した。

本剤の骨密度増加作用について、最初に、用量設定試験である国内 004 試験と海外 05-002 試験において検討した。国内 004 試験においては本剤 40 及び 80 µg、海外 05-002 試験においては本剤 20、40 及び 80 µg を投与した結果、ベースラインから投与 48 週時までの腰椎 (L1~L4) 骨密度の推移は図 6 のとおりであり、両試験において、本剤投与量の増加に伴って腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率の増加が認められ、ほぼ同様の用量反応性が示された。

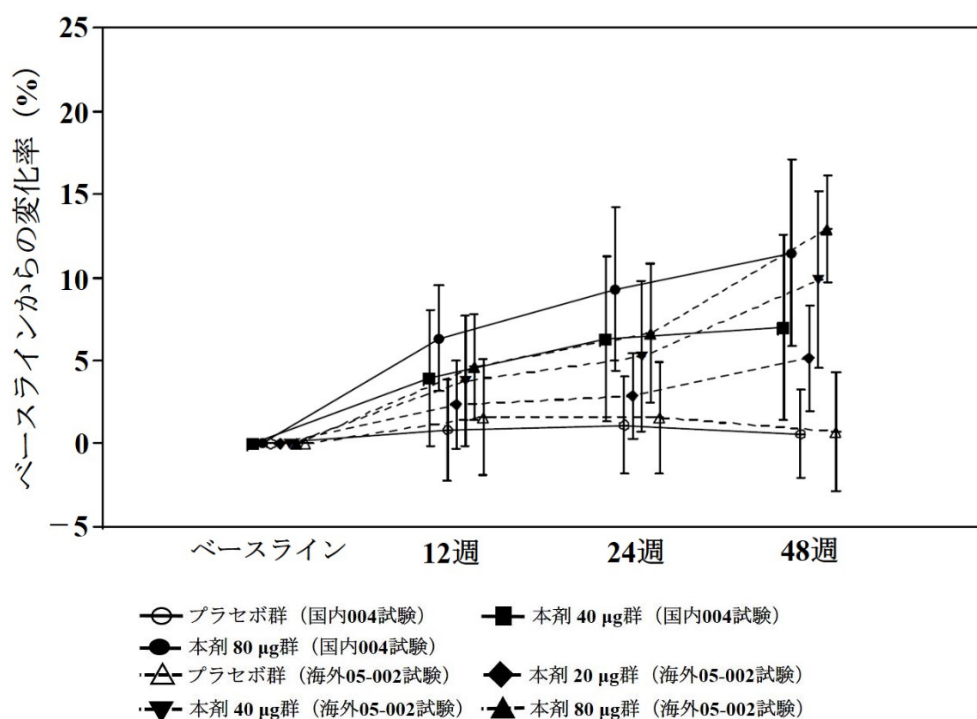


図 6 国内 004 試験 (FAS) 及び海外 05-002 試験 (ITT、48 週時点は延長期間解析対象集団) における腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率の推移 (平均値±標準偏差)

次に、国内 301 試験においては、腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインから投与 18 カ月までの変化率を主要評価項目とした結果、表 35 のとおりプラセボに対する優越性が示されている。骨折抑制効果が検討された海外 05-003 試験においても腰椎 (L1~L4) の骨密度が評価されていることから、国内 301 試験と海外 05-003 試験結果の類似性について、以下のように検討した。

国内 301 試験及び海外 05-003 試験の対象患者について、国内 301 試験では、①腰椎骨密度が YAM の 80%未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する患者、②腰椎骨密度が YAM の 70%以下又は -2.5SD

以下、かつ年齢が 65 歳以上の患者、③腰椎骨密度が YAM の 65%未満の患者のいずれかに該当する患者を組み入れた。海外 05-003 試験では、主要評価項目を新規椎体骨折の発生率とすることを考慮し、50 歳以上で腰椎又は胸椎骨折あるいは脆弱性骨折の既往を有し、腰椎又は大腿骨（頸部）の骨密度が低骨密度（T スコアが-5.0 超-2.5 以下、65 歳以上の場合は-5.0 超-2.0 以下）である患者か、腰椎又は胸椎骨折がなく、脆弱性骨折の既往がない場合は、65 歳以上かつ腰椎又は大腿骨（頸部）の骨密度が極めて低骨密度（T スコアが-5.0 超-3.0 以下）である患者を対象とした。既存骨折がない場合でも、骨密度が約 1SD 低下した場合の骨折の危険性は、既存骨折を有する場合とほぼ同程度であると報告されており（医学のあゆみ 2005; 212: 139-42）、YAM の 80%は T スコア-1.7、70%は T スコア-2.6、65%は T スコア-3.0 程度に相当するとされている（J Bone Miner Metab 1998; 16: 139-50）。以上のとおり、国内 301 試験及び海外 05-003 試験ではいずれも骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした。なお、椎体骨折の既往、高年齢及び低骨密度は男性でも骨折の危険因子であり、既存椎体骨折及び骨密度で調整した椎体骨折の発生率には男女間で大きな違いは認められない（J Bone Miner Res 2003; 18: 1547-53）ことから、国内 301 試験には閉経後骨粗鬆症患者に加えて原発性骨粗鬆症の男性患者も含めている。

国内 301 試験及び海外 05-003 試験の、プラセボ群及び本剤 80 µg 群における腰椎（L1～L4）骨密度のベースラインから投与 18 カ月時までの変化率を表 43 に示す。本剤 80 µg 群の腰椎（L1～L4）骨密度の変化率は、海外 05-003 試験と比較して国内 301 試験で大きい傾向が認められた。

表 43 投与 18 カ月時までのベースラインからの腰椎（L1～L4）骨密度変化率の比較

| 試験                     | 海外 05-003 試験<br>(ITT) |                       | 国内 301 試験<br>(FAS)      |                       | 国内 301 試験の女性被験者<br>(FAS) |                       |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
|                        | プラセボ群<br>(821 例)      | 本剤 80 µg 群<br>(823 例) | プラセボ群<br>(70 例)         | 本剤 80 µg 群<br>(136 例) | プラセボ群<br>(64 例)          | 本剤 80 µg 群<br>(122 例) |
| 腰椎（L1～L4）<br>骨密度変化率（%） | 0.48±3.82             | 9.20±7.54             | 1.97±3.85               | 14.65±9.28            | 1.89±3.87                | 14.16±8.27            |
| 群間差<br>[95%信頼区間]       | 8.72<br>[8.14, 9.30]  |                       | 12.68<br>[10.39, 14.96] |                       | 12.27<br>[10.11, 14.43]  |                       |

平均値±標準偏差、群間差は平均値、LOCF

国内 301 試験の女性被験者と海外 05-003 試験におけるプラセボ群及び本剤群のベースライン時の被験者背景を表 44 に示す。体重、BMI、腰椎（L1～L4）骨密度、大腿骨（近位部）骨密度、大腿骨（頸部）骨密度、腰椎（L1～L4）骨密度 T スコア、大腿骨（近位部）骨密度 T スコア及び大腿骨（頸部）骨密度 T スコアの平均値は、海外 05-003 試験に比較して国内 301 試験で小さい傾向がみられた。

表 44 国内外の第 III 相試験の閉経後骨粗鬆症患者におけるベースラインの被験者背景

| 被験者背景                      |               | 国内 301 試験の女性被験者 (FAS) |                       | 海外 05-003 試験 (ITT)        |                           |
|----------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
|                            |               | プラセボ群<br>(64 例)       | 本剤 80 µg 群<br>(122 例) | プラセボ群<br>(821 例)          | 本剤 80 µg 群<br>(824 例)     |
| 年齢 (歳)                     |               | 68.6±5.2              | 68.2±6.0              | 68.2±6.5                  | 68.9±6.5                  |
| 身長 (cm)                    |               | 152.9±4.6             | 152.8±6.1             | 156.0±7.3                 | 156.1±7.2                 |
| 体重 (kg)                    |               | 50.4±5.7              | 50.7±7.6              | 61.2±10.2                 | 61.1±10.0                 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   |               | 21.5±2.4              | 21.7±3.1              | 25.1±3.6                  | 25.0±3.5                  |
| 骨密度<br>(g/m <sup>2</sup> ) | 腰椎<br>(L1~L4) | 0.646±0.067           | 0.642±0.072           | 0.823±0.100               | 0.829±0.109 <sup>a)</sup> |
|                            | 大腿骨<br>近位部    | 0.655±0.074           | 0.655±0.083           | 0.767±0.098 <sup>b)</sup> | 0.766±0.090 <sup>c)</sup> |
|                            | 大腿骨<br>頸部     | 0.527±0.056           | 0.525±0.072           | 0.732±0.099 <sup>b)</sup> | 0.730±0.091 <sup>c)</sup> |
| 腰椎 (L1~L4) 骨密度<br>T スコア    |               | -3.64±0.61            | -3.68±0.66            | -2.92±0.82                | -2.87±0.89 <sup>a)</sup>  |
| 大腿骨 (近位部) 骨密度<br>T スコア     |               | -2.32±0.60            | -2.36±0.67            | -1.89±0.78 <sup>b)</sup>  | -1.89±0.72 <sup>c)</sup>  |
| 大腿骨 (頸部) 骨密度<br>T スコア      |               | -2.87±0.52            | -2.90±0.64            | -2.15±0.68 <sup>b)</sup>  | -2.16±0.63 <sup>c)</sup>  |
| 既存椎体<br>骨折数                | 0             | 78.1 (50)             | 56.6 (69)             | 77.0 (632)                | 78.5 (647)                |
|                            | 1             | 17.2 (11)             | 32.0 (39)             | 14.7 (121)                | 16.3 (134)                |
|                            | 2 以上          | 4.7 (3)               | 11.5 (14)             | 8.2 (67)                  | 5.2 (43)                  |

平均値±標準偏差、既存椎体骨折数は被験者割合% (該当する被験者数)

a) 823 例、b) 820 例、c) 822 例

両試験におけるベースラインでの被験者背景の差異が腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率の結果に及ぼす影響について、被験者背景毎に腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率を比較したところ、いずれの部分集団でも国内 301 試験の方が海外 05-003 試験に比較して変化率が高くなる傾向が認められた (表 45)。なお、体重及び大腿骨 (頸部) 骨密度の中央値以上の集団では海外 05-003 試験と比較して国内 301 試験で腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率は低かったが、国内の評価症例数は少なかった。また、各部分集団間の比較では国内外ともに、すべての特性項目のベースラインが中央値未満の集団で腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率が高くなる傾向が認められた。既存椎体骨折数については、その有無及び本数によらず、腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率は国内外ともに同様であった。

表 45 国内外の第 III 相試験の閉経後骨粗鬆症患者における被験者背景別のベースラインから  
投与 18 カ月時までの腰椎 (L1~L4) 骨密度変化率 (%)

| 被験者背景 <sup>a)</sup>      |          | 国内 301 試験の女性被験者 (FAS) |                       | 海外 05-003 試験 (ITT)   |                       |
|--------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
|                          |          | プラセボ群                 | 本剤 80 µg 群            | プラセボ群                | 本剤 80 µg 群            |
| 全体                       |          | 1.89±3.87<br>(64 例)   | 14.16±8.27<br>(122 例) | 0.48±3.82<br>(821 例) | 9.20±7.54<br>(823 例)  |
| 体重 (kg)                  | 60.8 未満  | 2.05±3.83<br>(62 例)   | 14.99±8.19<br>(109 例) | 0.19±3.73<br>(407 例) | 9.48±7.98<br>(409 例)  |
|                          | 60.8 以上  | -3.6, -2.3<br>(2 例)   | 7.26±5.35<br>(13 例)   | 0.77±3.89<br>(414 例) | 8.93±7.07<br>(414 例)  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.8 未満  | 1.98±3.88<br>(59 例)   | 15.09±8.55<br>(103 例) | 0.06±3.69<br>(405 例) | 10.03±7.86<br>(406 例) |
|                          | 24.8 以上  | 0.95±4.06<br>(5 例)    | 9.13±3.82<br>(19 例)   | 0.90±3.91<br>(416 例) | 8.40±7.13<br>(417 例)  |
| 既存椎体骨折数                  | 0        | 1.47±3.70<br>(50 例)   | 14.40±8.64<br>(69 例)  | 0.41±3.79<br>(632 例) | 9.25±7.51<br>(647 例)  |
|                          | 1        | 4.39±4.02<br>(11 例)   | 13.20±6.29<br>(39 例)  | 0.59±3.86<br>(121 例) | 9.06±7.44<br>(134 例)  |
|                          | 2 以上     | -0.18±3.19<br>(3 例)   | 15.66±11.19<br>(14 例) | 1.04±4.05<br>(67 例)  | 8.86±8.38<br>(42 例)   |
| 腰椎 (L1~L4)<br>骨密度 T スコア  | -3.0 未満  | 1.73±3.78<br>(57 例)   | 14.76±8.69<br>(102 例) | 0.69±4.08<br>(374 例) | 9.80±8.29<br>(376 例)  |
|                          | -3.0 以上  | 3.25±4.68<br>(7 例)    | 11.14±4.80<br>(20 例)  | 0.31±3.58<br>(447 例) | 8.70±6.80<br>(447 例)  |
| 腰椎 (L1~L4)<br>骨密度        | 0.817 未満 | 1.80±3.83<br>(63 例)   | 14.16±8.27<br>(122 例) | 0.62±4.03<br>(412 例) | 9.73±8.18<br>(408 例)  |
|                          | 0.817 以上 | 7.57<br>(1 例)         | —                     | 0.35±3.60<br>(409 例) | 8.68±6.81<br>(415 例)  |
| 大腿骨 (近位部)<br>骨密度         | 0.764 未満 | 1.73±3.65<br>(60 例)   | 14.55±8.51<br>(111 例) | 0.43±3.86<br>(419 例) | 9.65±7.73<br>(401 例)  |
|                          | 0.764 以上 | 4.34±6.61<br>(4 例)    | 10.26±3.73<br>(11 例)  | 0.53±3.78<br>(401 例) | 8.78±7.33<br>(422 例)  |
| 大腿骨 (頸部)<br>骨密度          | 0.731 未満 | 1.89±3.87<br>(64 例)   | 14.22±8.29<br>(121 例) | 0.19±3.80<br>(416 例) | 9.48±7.69<br>(403 例)  |
|                          | 0.731 以上 | —                     | 7.58<br>(1 例)         | 0.79±3.82<br>(404 例) | 8.96±7.38<br>(419 例)  |

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし、LOCF

a) 海外 05-003 試験のベースラインの被験者背景の中央値をカットオフとした

国内外の第 III 相試験における腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率とベースライン時の腰椎 (L1~L4) 骨密度の関係については、以下のとおりさらに検討した。国内 301 試験 (女性被験者) 及び海外 05-003 試験について、本剤 80 µg 群及びプラセボ群の腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインの値 (平均値±標準偏差) は、国内 301 試験で  $0.642\pm0.072$  及び  $0.646\pm0.067$  g/cm<sup>2</sup>、海外 05-003 試験で  $0.829\pm0.109$  及び  $0.823\pm0.010$  g/cm<sup>2</sup> であり、国内 301 試験の被験者は、海外 05-003 試験の被験者と比較してベースラインの腰椎 (L1~L4) 骨密度は低かった。投与 18 カ月時までの本剤 80 µg 群の腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率 (平均値±標準偏差) は、国内 301 試験 (女性被験者) で  $14.16\pm8.27\%$ 、海外 05-003 試験で  $9.20\pm7.54\%$  であり、腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースライン値が低いほど、腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率が高くなる傾向が認められた。一方、腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインから投与 18 カ月時までの変化量は、国内 301 試験 (女性被験者) で  $0.090\pm0.050$  g/cm<sup>2</sup>、海外 05-003 試験で  $0.075\pm0.061$  g/cm<sup>2</sup> であり、腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインからの変化量はほぼ同様であった。

以上より、国内 301 試験において海外 05-003 試験に比較して腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインからの変化率が高かった原因は、ベースライン値が国内 301 試験で低かったことが考えられ、腰椎 (L1~L4) 骨密度のベースラインからの変化量の結果も踏まえると、本剤投与による有効性は国内外で同様と考えた。

骨折抑制効果に関しては、国内 301 試験においては主たる解析として骨折抑制効果に関する仮説の検証は計画されていないが、試験終了時までには新規椎体骨折を生じた被験者の割合はプラセボ群で 4.3% (3/70 例)、本剤群で 0% (0/136 例) であり、新規椎体骨折の累積発生割合の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] は、-4.3 [-11.86, -0.35] %であった。また、試験終了時までには新規非椎体骨折を生じた被験者の割合は、プラセボ群で 2.9% (2/70 例)、本剤群で 2.2% (3/136 例) であり、試験終了時の新規非椎体骨折の累積発生割合の群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%信頼区間] は、-0.7 [-7.78, 3.92] %であった。骨折抑制効果の検証を主たる目的とした海外 05-003 試験においては、主要評価項目の新規椎体骨折の発現率の結果は表 38 のとおり、投与開始後 18 カ月の骨折発生率は、プラセボ群で 4.22% (30/711 例)、本剤群で 0.58% (4/690 例) で、プラセボ群よりも本剤群の方が有意に低かったことから、本剤の骨折抑制効果は検証されている。また、すべての非椎体骨折の発生率の結果は表 39 のとおりであり、プラセボ群で 4.0% (33/821 例)、本剤群で 2.2% (18/824 例) であり、プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.57 [0.32, 1.00] であった。

国内 301 試験と海外 05-003 試験における骨代謝マーカー (P1NP、BAP、OC、及び CTX) への影響については、両試験ともプラセボ群では投与開始前後でほとんど変動せず、本剤群での推移は概ね同様であった (図 4 及び図 5)。

以上の検討結果より、本剤による骨密度増加効果は認められており、日本人においても海外 05-003 試験で検証された骨折抑制効果は期待できると考える。

なお、既存の PTH 製剤との比較について、テリパラチドを実薬対照とした海外 05-003 試験において、腰椎 (L1~L4) のベースラインからの骨密度変化率は、投与開始後 18 カ月では本剤群とテリパラチド群ではほぼ同程度であったが、投与開始後 6 及び 12 カ月ではテリパラチド群に比較して本剤群の方が増加の程度が大きい傾向が認められた。大腿骨 (近位部) 及び大腿骨 (頸部) のベースラインからの骨密度変化率は、いずれの時点でもテリパラチド群に比較して本剤群の方が増加の程度が大きい傾向が認められた (表 40)。骨折抑制効果について、投与開始後 18 カ月までの新規椎体骨折の発生率は、プラセボ群で 4.22% (30/711 例)、本剤群で 0.58% (4/690 例)、テリパラチド群で 0.84% (6/717 例) であり、プラセボ群に比較して本剤群及びテリパラチド群で有意に低かった。相対リスク減少 (95%信頼区間) は、本剤群-0.86 [-0.95, -0.61]、テリパラチド群-0.80 [-0.92, -0.53] であった (表 38)。また、Kaplan- Meier 法で推定した投与開始後 19 カ月での非椎体骨折の発生率はプラセボ群の 4.7%、本剤群で 2.7%、テリパラチド群で 3.3%であった。

機構は、以下のように考える。閉経後骨粗鬆症患者における本剤投与時の骨密度増加効果について、国内 301 試験においては、主要評価項目とされた腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率について、プラセボ群に対する優越性が示されており、海外 05-003 試験においても、プラセボ群と比較して骨密度の増加が認められ、テリパラチド群と比較しても同程度以上の骨密度増加効果が認められているものとする。骨折抑制効果については、海外 05-003 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 18 カ月まで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ている。国内外の試験の比較では、国内 301 試験では海外 05-003 試験に比較して腰椎 (L1~L4) 骨密度の変化率が大きい傾向が認められたものの、変化量には大きな違いは認められないことから、国内 301 試験に組み入れられた被験者のベースライン時の骨密度が海外 05-003 試験に比較して低かったことが影響した可能性が考えられた。また、本薬の薬物動態については国内外で異なる可能性はあるものの (「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照)、国内 301 試験と海外 05-003 試験の骨代謝マーカーの推移は同様の

傾向が認められている。さらに、国内外の第 II 相試験（国内 004 試験及び海外 05-002 試験）においては、いずれも本剤 80 µg までの範囲で腰椎骨密度のベースラインからの変化率に用量反応関係が認められ、国内 301 試験で認められた新規椎体骨折の発生率については海外 05-003 試験と矛盾のない結果が得られている。

以上に加え、既存の PTH 製剤との比較結果も踏まえると、閉経後骨粗鬆症患者における本剤投与時の骨折抑制効果は示されており、日本人閉経後骨粗鬆症患者に対しても本剤の有効性は期待できるものと判断した。

### 7.R.1.2 男性骨粗鬆症患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。男性骨粗鬆症患者における有効性について、国内 301 試験の性別での骨密度のベースラインからの変化率の結果を表 46 に示す。本剤群において男性患者ではいずれの部位においても骨密度の増加が認められ、女性患者における骨密度の増加と異なる傾向はみられなかった。また、骨代謝マーカー（P1NP 及び CTX）の変化率の推移（図 7）について、男性患者では女性患者と比較して異なる傾向はみられなかった。

表 46 性別のベースラインから最終評価時（投与 18 カ月時）までの骨密度変化率（%）（国内 301 試験、FAS）

| 評価部位      | 男性         |             | 女性          |            |
|-----------|------------|-------------|-------------|------------|
|           | プラセボ群（6 例） | 本剤群（14 例）   | プラセボ群（64 例） | 本剤群（122 例） |
| 腰椎（L1～L4） | 2.78±3.88  | 18.86±15.35 | 1.89±3.87   | 14.16±8.27 |
| 大腿骨（近位部）  | 0.49±1.53  | 5.39±3.23   | -0.28±3.06  | 3.89±3.66  |
| 大腿骨（頸部）   | 0.61±1.27  | 6.07±5.29   | 0.13±4.42   | 4.26±4.82  |

平均値±標準偏差

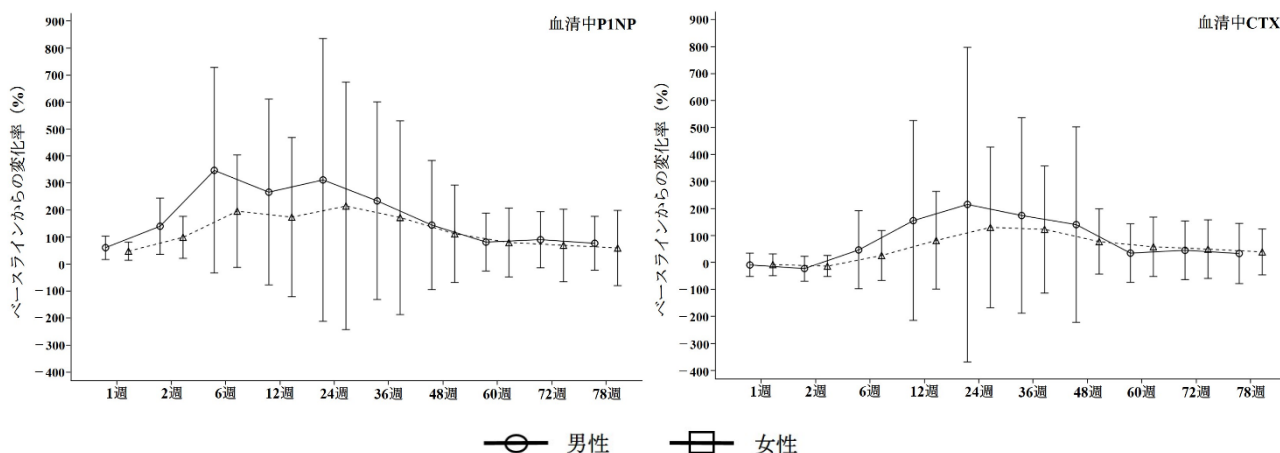


図 7 性別の各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率（国内 301 試験：FAS）

以上より、男性骨粗鬆症患者における骨密度増加効果及び骨代謝マーカーの推移は閉経後骨粗鬆症患者と類似しており、男性骨粗鬆症患者においても骨折抑制効果が期待できると考える。

機構は、国内 301 試験における男性骨粗鬆症患者と閉経後骨粗鬆症患者でのベースラインからの骨密度変化率を比較した結果、いずれの患者集団においてもプラセボ群と比べて本剤群で増加しており、男性骨粗鬆症患者と閉経後骨粗鬆症患者における骨密度の増加に明らかに異なる傾向はみられなかったことを踏まえると、男性骨粗鬆症患者でも有効性は期待できると考える。

## 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。国内試験における有害事象の発現状況について、国内 004 試験では、有害事象及び副作用の発現割合は本剤群でプラセボ群と比較して高かったが、用量依存的に発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 47）。重篤な有害事象の発現割合は本剤 40 µg 群で 2 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。国内 301 試験では、有害事象の発現割合に群間で大きな差は認められなかったが、副作用の発現割合は本剤群でプラセボ群と比較して高かった。本剤群でプラセボ群と比較して高頻度に発現した主な副作用は、動悸（プラセボ群 0% (0/72 例)、本剤群 5.0% (7/140 例)）、悪心（プラセボ群 1.4% (1/72 例)、本剤群 5.7% (8/140 例)）及び血中カルシウム増加（プラセボ群 1.4% (1/72 例)、本剤群 4.3% (6/140 例)）であった。

表 47 国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名          |     | 国内 004 試験（52 週） |                      |                      | 国内 301 試験       |                       |
|--------------|-----|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|
|              |     | プラセボ群<br>(53 例) | 本剤 40 µg 群<br>(54 例) | 本剤 80 µg 群<br>(53 例) | プラセボ群<br>(72 例) | 本剤 80 µg 群<br>(140 例) |
| すべての有害事象     |     | 75.5 (40)       | 90.7 (49)            | 81.1 (43)            | 80.6 (58)       | 91.4 (128)            |
| すべての副作用      |     | 5.7 (3)         | 14.8 (8)             | 17.0 (9)             | 13.9 (10)       | 32.1 (45)             |
| 死亡           |     | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)           | 0 (0)                 |
| 重篤な有害事象      |     | 0 (0)           | 3.7 (2)              | 0 (0)                | 13.9 (10)       | 5.0 (7)               |
| 投与中止に至った有害事象 |     | 0 (0)           | 7.4 (4)              | 0 (0)                | 5.6 (4)         | 2.9 (4)               |
| 重症度          | 軽度  | 15.1 (8)        | 14.8 (9)             | 17.0 (9)             | 9.7 (7)         | 14.3 (20)             |
|              | 中等度 | 60.4 (32)       | 70.4 (38)            | 64.2 (34)            | 68.1 (49)       | 77.1 (108)            |
|              | 高度  | 0 (0)           | 5.6 (3)              | 0 (0)                | 2.8 (2)         | 0 (0)                 |

発現割合%（発現例数）

海外試験における有害事象の発現状況については表 48 のとおりであり、海外 05-002 試験での 28 週<sup>38)</sup>までに発現した有害事象の発現割合に、群間で大きな差は認められなかった。副作用の発現割合は、本剤 40 µg 群及び本剤 80 µg 群でプラセボ群、本剤 20 µg 群及びテリパラチド群と比較して高かった。用量依存的に発現割合が高くなる有害事象及び副作用はなかった。28 週までに発現した副作用のうち、本剤 80 µg 群でプラセボ群と比較して高頻度に発現した主な副作用は、頭痛（プラセボ群 2.2% (1/45 例)、本剤 80 µg 群 11.1% (5/45 例)）及び浮動性めまい（プラセボ群 2.2% (1/45 例)、本剤 80 µg 群 8.9% (4/45 例)）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群（気管支炎 1 例）、本剤 20 µg 群（卵巣漿液性嚢胞腺癌/腹水 1 例）、本剤 80 µg 群（憩室炎 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。延長期間解析対象集団の 52 週（48 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間）までに発現した有害事象及び副作用の発現割合に、群間で大きな差は認められなかった（表 48）。海外 05-003 試験では、有害事象の発現割合に群間で大きな差は認められなかったが、副作用の発現割合は、本剤群でプラセボ群と比較して高く、テリパラチド群とは差は認められなかった（表 48）。本剤群でプラセボ群と比較して高頻度に発現した副作用は、高カルシウム尿症（プラセボ群 6.7% (55/820 例)、本剤群 9.9% (81/822 例)、テリパラチド群 9.5% (78/818 例)）、浮動性めまい（プラセボ群 2.2% (18/820 例)、本剤群 6.3% (52/822 例)、テリパラチド群 4.9% (40/818 例)）、悪心（プラセボ群 1.1% (9/820 例)、本剤群 5.4% (44/822 例)、テリパラチド群 3.2% (26/818 例)）、頭痛（プラセボ群 1.8% (15/820 例)、本剤群 3.8% (31/822 例)、テリパラチド群 3.2% (26/818 例)）、動悸（プラセボ群 0.2% (2/820 例)、本剤群 3.2% (26/822 例)、テリパラチド群 1.0% (8/818 例)）及び背部痛（プラセボ群 0.1% (1/820 例)、本剤群 1.0% (8/822 例)、テリパラチド群 0.6% (5/818 例)）であった。

<sup>38)</sup> 投与期間 24 週及び後観察期間 4 週。延長期間に参加した被験者については、投与期間 24 週まで。

表 48 海外臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名                              | 海外 05-002 試験（28 週） <sup>a)</sup> |                      |                      |                      |                   | 海外 05-003 試験     |                       |                    |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|--------------------|
|                                  | プラセボ群<br>(45 例)                  | 本剤 20 µg 群<br>(43 例) | 本剤 40 µg 群<br>(43 例) | 本剤 80 µg 群<br>(45 例) | テリパラチド群<br>(45 例) | プラセボ群<br>(820 例) | 本剤 80 µg 群<br>(822 例) | テリパラチド群<br>(818 例) |
| すべての有害事象                         | 73.3 (33)                        | 72.1 (31)            | 76.7 (33)            | 77.8 (35)            | 77.8 (35)         | 87.6 (718)       | 89.4 (735)            | 88.9 (727)         |
| すべての副作用                          | 26.7 (12)                        | 20.9 (9)             | 34.9 (15)            | 37.8 (17)            | 28.9 (13)         | 24.9 (204)       | 38.0 (312)            | 35.8 (293)         |
| 死亡                               | 0 (0)                            | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)             | 0.6 (5)          | 0.4 (3)               | 0.4 (3)            |
| 重篤な有害事象                          | 2.2 (1)                          | 2.3 (1)              | 0 (0)                | 2.2 (1)              | 0 (0)             | 11.0 (90)        | 9.7 (80)              | 10.0 (82)          |
| 投与中止に至った有害事象                     | 0 (0)                            | 2.3 (1)              | 2.3 (1)              | 4.4 (2)              | 4.4 (2)           | 6.0 (49)         | 9.9 (81)              | 6.7 (55)           |
| 重症度                              | 軽度                               | 40.0 (18)            | 48.8 (21)            | 37.2 (16)            | 37.8 (17)         | 44.4 (20)        | 40.1 (329)            | 42.5 (349)         |
|                                  | 中等度                              | 31.1 (14)            | 18.6 (8)             | 37.2 (16)            | 35.6 (16)         | 31.1 (14)        | 40.1 (329)            | 40.4 (332)         |
|                                  | 高度                               | 2.2 (1)              | 4.7 (2)              | 2.3 (1)              | 4.4 (2)           | 2.2 (1)          | 7.3 (60)              | 6.6 (54)           |
| 海外 05-002 試験（52 週） <sup>b)</sup> |                                  |                      |                      |                      |                   |                  |                       |                    |
|                                  | プラセボ群<br>(11 例)                  | 本剤 20 µg 群<br>(13 例) | 本剤 40 µg 群<br>(10 例) | 本剤 80 µg 群<br>(7 例)  | テリパラチド群<br>(14 例) |                  |                       |                    |
| すべての有害事象                         | 90.9 (10)                        | 84.6 (11)            | 70.0 (7)             | 85.7 (6)             | 78.6 (11)         |                  |                       |                    |
| すべての副作用                          | 36.4 (4)                         | 30.8 (4)             | 30.0 (3)             | 28.6 (2)             | 21.4 (3)          |                  |                       |                    |
| 死亡                               | 0 (0)                            | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)             |                  |                       |                    |
| 重篤な有害事象                          | 0 (0)                            | 0 (0)                | 0 (0)                | 14.3 (1)             | 0 (0)             |                  |                       |                    |
| 投与中止に至った有害事象                     | 0 (0)                            | 0 (0)                | 10.0 (1)             | 14.3 (1)             | 0 (0)             |                  |                       |                    |
| 重症度                              | 軽度                               | 63.6 (7)             | 76.9 (10)            | 40.0 (4)             | 42.9 (3)          | 57.1 (8)         |                       |                    |
|                                  | 中等度                              | 18.2 (2)             | 7.7 (1)              | 30.0 (3)             | 42.9 (3)          | 14.3 (2)         |                       |                    |
|                                  | 高度                               | 9.1 (1)              | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)             | 7.1 (1)          |                       |                    |

発現割合%（発現例数）

a) 24 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間、延長期間に参加した被験者については、投与期間 24 週まで。

b) 48 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間

発現時期別の有害事象の発現状況について、国内併合解析（国内 004 試験のプラセボ群及び本剤 80 µg 群、並びに国内 301 試験の併合解析）では、有害事象及び副作用は、いずれの投与群でも投与 12 週までの発現が最も多く、投与期間が長期になるにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 49）。投与初期（投与後 14 日まで）における有害事象の発現状況について、国内 301 試験において、本剤群でプラセボ群に比較して発現割合が高かった主な有害事象は動悸（プラセボ群 1.4%（1/72 例）、本剤群 3.6%（5/140 例））及び頭痛（プラセボ群 0%（0/72 例）、本剤群 3.6%（5/140 例））であった。投与初期に投与中止に至った有害事象は本剤群で悪心が 1 例に認められたが、無処置で回復した。投与初期に重篤又は重症度が高度の有害事象はいずれも認められなかった。

表 49 発現時期別の有害事象の発現状況（国内併合解析 安全性解析対象集団）

| 事象名      | 評価期間       | プラセボ群（125 例） | 本剤群（193 例） |
|----------|------------|--------------|------------|
| すべての有害事象 | 投与 0～12 週  | 52.0 (65)    | 65.8 (127) |
|          | 投与 12～24 週 | 11.2 (14)    | 9.8 (19)   |
|          | 投与 24～36 週 | 6.4 (8)      | 5.7 (11)   |
|          | 投与 36～48 週 | 5.6 (7)      | 4.1 (8)    |
|          | 投与 48～60 週 | 2.4 (3)      | 1.6 (3)    |
|          | 投与 60～72 週 | 0.8 (1)      | 1.0 (2)    |
|          | 投与 72 週～   | 0 (0)        | 0.5 (1)    |
| すべての副作用  | 投与 0～12 週  | 5.6 (7)      | 20.2 (39)  |
|          | 投与 12～24 週 | 1.6 (2)      | 3.1 (6)    |
|          | 投与 24～36 週 | 2.4 (3)      | 2.6 (5)    |
|          | 投与 36～48 週 | 0.8 (1)      | 1.0 (2)    |
|          | 投与 48～60 週 | 0 (0)        | 0.5 (1)    |
|          | 投与 60～72 週 | 0 (0)        | 0.5 (1)    |
|          | 投与 72 週～   | 0 (0)        | 0 (0)      |

発現割合%（発現例数）

海外併合解析（海外 05-002 試験のプラセボ群、本剤 80 µg 群及びテリパラチド群、海外 05-007 試験<sup>39)</sup>の本剤群、並びに海外 05-003 試験の併合解析）において、有害事象は投与後 12 週までの発現が最も多く、投与期間が長期になるにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 50）。海外 05-003 試験で投与初期（投与後 14 日まで）にプラセボ群及びテリパラチド群より発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい（プラセボ群 2.3% (19/820 例)、本剤群 5.7% (47/822 例)、テリパラチド群 3.4% (28/818 例)）、頭痛（プラセボ群 2.0% (16/820 例)、本剤群 4.5% (37/822 例)、テリパラチド群 2.7% (22/818 例)）、及び動悸（プラセボ群 0.1% (1/820 例)、本剤群 2.3% (19/822 例)、テリパラチド群 0.6% (5/818 例)）であった。悪心（プラセボ群 1.1% (9/820 例)、本剤群 3.8% (31/822 例)、テリパラチド群 2.7% (22/818 例)）はプラセボ群と比較して発現割合は高かったが、テリパラチド群と比較して発現割合に大きな差は認められなかった。

表 50 発現時期別の有害事象の発現状況（海外併合解析 安全性解析対象集団）

| 事象名      | 評価期間       | プラセボ群<br>(865 例) | 本剤群<br>(918 例) | テリパラチド群<br>(863 例) |
|----------|------------|------------------|----------------|--------------------|
| すべての有害事象 | 投与 0～12 週  | 54.2 (469)       | 62.6 (575)     | 57.4 (495)         |
|          | 投与 12～24 週 | 12.3 (106)       | 10.7 (98)      | 12.2 (105)         |
|          | 投与 24～36 週 | 8.8 (76)         | 5.2 (48)       | 8.2 (71)           |
|          | 投与 36～48 週 | 4.4 (38)         | 5.0 (46)       | 4.8 (41)           |
|          | 投与 48～60 週 | 3.5 (30)         | 2.5 (23)       | 3.0 (26)           |
|          | 投与 60～72 週 | 1.2 (10)         | 1.6 (15)       | 1.4 (12)           |
|          | 投与 72 週～   | 2.5 (22)         | 1.2 (11)       | 1.6 (14)           |
| すべての副作用  | 投与 0～12 週  | 14.3 (124)       | 27.5 (252)     | 22.1 (191)         |
|          | 投与 12～24 週 | 3.2 (28)         | 3.9 (36)       | 4.8 (41)           |
|          | 投与 24～36 週 | 2.3 (20)         | 2.3 (21)       | 3.9 (34)           |
|          | 投与 36～48 週 | 1.6 (14)         | 2.4 (22)       | 2.3 (20)           |
|          | 投与 48～60 週 | 1.7 (15)         | 1.1 (10)       | 1.0 (9)            |
|          | 投与 60～72 週 | 0.2 (2)          | 0 (0)          | 0.2 (2)            |
|          | 投与 72 週～   | 1.2 (10)         | 1.0 (9)        | 1.0 (9)            |

発現割合%（発現例数）

以上より、本剤群で投与初期に動悸、頭痛、悪心及び浮動性めまいの発現割合がやや高い傾向が認められたが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び重症度が高度の有害事象はプラセボ群、テリパラチド群と共に投与初期に多く発現する傾向は認められなかった。長期投与の安全性について、いずれの試験でも投与後 12 週までの発現が最も多く、投与期間が長期になるにつれて発現割合は低くなる傾向が認められた。

男性骨粗鬆症患者における安全性については、国内 301 試験における性別の有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、男性被験者数が少なかったことから詳細な検討は困難であるが、有害事象の発現状況に性別による大きな違いは認められなかった。

<sup>39)</sup> 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤 80 µg 皮下投与（非盲検参照群）、本薬の貼付剤（50、100、150 µg 又はプラセボ）を 1 日 1 回 6 カ月間反復投与時の有効性及び安全性を検討した、プラセボ対照二重盲検比較試験。

表 51 全体集団でいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象の性別の発現状況（国内 301 試験：安全性解析対象集団）

| 事象名       | プラセボ群<br>(72 例) |          | 本剤群<br>(140 例) |           |
|-----------|-----------------|----------|----------------|-----------|
|           | 女性 (66 例)       | 男性 (6 例) | 女性 (126 例)     | 男性 (14 例) |
| すべての事象    | 78.8 (52)       | 6 (100)  | 91.3 (115)     | 92.9 (13) |
| 上咽頭炎      | 47.0 (31)       | 83.3 (5) | 59.5 (75)      | 42.9 (6)  |
| 頭痛        | 12.1 (8)        | 0 (0)    | 14.3 (18)      | 7.1 (1)   |
| 挫傷        | 6.1 (4)         | 0 (0)    | 8.7 (11)       | 0 (0)     |
| 注射部位内出血   | 10.6 (7)        | 0 (0)    | 7.9 (10)       | 7.1 (1)   |
| 悪心        | 9.1 (6)         | 0 (0)    | 6.3 (8)        | 7.1 (1)   |
| 腹部不快感     | 4.5 (3)         | 0 (0)    | 6.3 (8)        | 7.1 (1)   |
| 背部痛       | 9.1 (6)         | 0 (0)    | 5.6 (7)        | 0 (0)     |
| 湿疹        | 6.1 (4)         | 0 (0)    | 5.6 (7)        | 0 (0)     |
| 変形性関節症    | 4.5 (3)         | 0 (0)    | 5.6 (7)        | 0 (0)     |
| 動悸        | 1.5 (1)         | 0 (0)    | 5.6 (7)        | 0 (0)     |
| 血中尿酸増加    | 0 (0)           | 0 (0)    | 4.8 (6)        | 14.3 (2)  |
| 浮動性めまい    | 4.5 (3)         | 0 (0)    | 4.8 (6)        | 7.1 (1)   |
| 回転性めまい    | 3.0 (2)         | 0 (0)    | 4.8 (6)        | 7.1 (1)   |
| 血中カルシウム増加 | 1.5 (1)         | 0 (0)    | 4.8 (6)        | 7.1 (1)   |
| 白内障       | 4.5 (3)         | 33.3 (2) | 0 (0)          | 0 (0)     |

発現割合（発現例数）、MedDRA/J ver.21.1

機構は、以下のように考える。本剤投与時の安全性について、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を検討した結果、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった事象は概ね既存の PTH 製剤で認められる事象であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群又はテリパラチド群と比較して大きな差は認められていない。本剤の作用機序、国内外の臨床試験成績を踏まえ、本剤投与時に注目すべき有害事象に関しては以下に個別に検討も行った結果、以下の検討を踏まえた安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。また、男性骨粗鬆症患者における安全性について、閉経後骨粗鬆症患者と比較して特段の懸念は認められていないことを確認した。

### 7.R.2.1 心血管系事象

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析において、心血管系関連の有害事象<sup>40)</sup>の発現割合は、プラセボ群 7.2% (9/125 例)、本剤群 14.0% (27/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。この差は主に動悸（プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 4.1% (8/193 例)）及び上室性期外収縮（プラセボ群 0.8% (1/125 例)、本剤群 2.1% (4/193 例)）の発現割合の差に起因していた。重篤な心血管系関連の有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 1 例（硬膜下血腫）に認められた。投与中止に至った心血管系関連の有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 1 例（動悸）に認められた。

海外併合解析において、心血管系関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.4% (116/865 例)、本剤群 17.4% (160/918 例)、テリパラチド群 12.6% (109/863 例) であり、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群と比較して高かった。この差は主に動悸（プラセボ群 0.3% (3/865 例)、本剤群 5.2% (48/918 例)、テリパラチド群 1.6% (14/863 例)）の発現割合の差に起因していた。重篤な心血管系関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.0% (17/865 例)、本剤群 2.0% (18/918 例)、テリパラチド群 1.6% (14/863 例) であり、本剤群で 2 例以上に認められた事象は、心筋虚血、上室性頻脈及び一過性脳虚血発作各 2 例で

<sup>40)</sup> 以下の MedDRA に該当する事象

MedDRA SMQ：虚血性心疾患（SMQ）広域、不整脈（SMQ）広域、心不全（SMQ）広域、心筋症（SMQ）広域、塞栓及び血栓（SMQ）広域、虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）狭域、肺高血圧症（SMQ）広域、出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（SMQ）狭域、出血性中枢神経系血管障害（SMQ）狭域

MedDRA PT：大動脈瘤、大動脈弁狭窄、動脈硬化症、冠動脈炎、頸動脈雑音、冠動脈瘤、冠動脈拡張、冠動脈穿孔、心電図 QT 間隔異常、心電図 ST-T 変化、大腿動脈瘤、虚血、末梢動脈瘤、末梢血管障害

あった。投与中止に至った心血管系関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.8% (7/865 例)、本剤群 2.3% (21/918 例)、テリパラチド群 0.8% (7/863 例) であり、本剤群で 2 例以上に認められた事象は動悸 7 例、心電図 QT 延長及び心筋虚血各 3 例、頻脈 2 例であった。

海外 05-003 試験終了後の各被験者にアレンドロン酸 70 mg を週 1 回、24 カ月間経口投与した非盲検非対照試験である海外 05-005 試験において、心血管系関連の有害事象の発現割合は、海外 05-003 試験でプラセボが投与された群で 9.0% (52/580 例)、海外 05-003 試験で本剤が投与された群で 8.9% (49/553 例)、重篤な心血管系関連の有害事象の発現割合は、海外 05-003 試験でプラセボが投与された群 2.8% (16/580 例)、海外 05-003 試験で本剤が投与された群 2.5% (14/553 例) であり、群間で差は認められなかった。

MACE の発現状況について、3 point MACE (非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死) の考え方に基づき<sup>41)</sup>検討した。その結果、国内併合解析では MACE の発現は認められず、海外併合解析における MACE の発現割合は、プラセボ群 1.8% (16/865 例)、本剤群 1.0% (9/918 例)、テリパラチド群 1.4% (12/863 例) であった。また、海外 05-005 試験では、海外 05-003 試験でプラセボが投与された群で 1.6% (9/580 例)、海外 05-003 試験で本剤が投与された群で 2.2% (12/553 例) であった。

心臓障害 (SOC) の合併症の有無別に心臓障害 (SOC) に分類される有害事象の発現状況を検討した結果、国内併合解析では、心臓障害を合併する被験者でプラセボ群 0% (0/6 例)、本剤群 9.1% (1/11 例)、心臓障害を合併していない被験者でプラセボ群 3.4% (4/119 例)、本剤群 8.8% (16/182 例) であった。心臓障害を合併する被験者数が少ないため発現割合の単純な比較はできないものの、心臓障害 (SOC) に分類される有害事象の発現割合に合併症の有無別で差は認められなかった。海外併合解析での心臓障害 (SOC) に分類される有害事象の発現割合は、心臓障害を合併する被験者でプラセボ群 11.2% (13/116 例)、本剤群 13.1% (18/137 例)、テリパラチド群 7.3% (8/110 例)、心臓障害を合併していない被験者でプラセボ群 4.7% (35/749 例)、本剤群 10.4% (81/781 例)、テリパラチド群 6.4% (48/753 例) であり、合併症の有無別で差は認められなかった。また、心臓障害 (SOC) に分類される重篤な有害事象の発現割合については、心臓障害を合併する被験者でプラセボ群 2.6% (3/116 例)、本剤群 1.5% (2/137 例)、心臓障害を合併していない被験者でプラセボ群 0.5% (4/749 例)、本剤群 0.9% (7/781 例) と投与群間で差は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験において心血管系関連の有害事象の発現割合は本剤群でプラセボ群又はテリパラチド群と比較して高値であったが、その差はいずれも心拍数増加に関連すると考えられる動悸の発現割合の差に主に起因していると考えられ、MACE の発現割合についてはプラセボ群及びテリパラチド群と比較して差は認められなかった。また、本剤又はプラセボを 18 カ月間投与した後にアレンドロン酸を 24 カ月投与した結果でも、本剤が投与されていた集団でプラセボが投与されていた集団に比較して MACE の発現が増加する傾向はなかったことから、本剤投与に起因して心血管イベントが発現する可能性は低いと考える。ただし、本剤の薬理作用からは心血管系への影響が想定されること、臨床試験では MACE の発現割合に群間差がなく本剤との関連性はないと考えるものの MACE が発現すると重大な転帰に至る懸念があること、さらに、臨床試験では組み入れられた被験者の背景も限られていることから実臨床で多様な背景を有する患者での MACE の発現状況を確認することが有用と考えられること

<sup>41)</sup> 以下の①又は②のいずれかに該当する場合

①以下の MedDRA (PT) に該当する事象: 急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血、大脳基底核卒中、脳血管発作、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、脳血栓症、心臓手術

②すべての死亡例 (ただし、心血管イベントに該当しないものは対象外とする)

等から、本剤の製造販売後には MACE の発現状況を製造販売後調査において確認することとする。なお、動悸及び起立性低血圧の発現状況については、以下のとおりさらに検討を行った。

#### 7.R.2.1.1 動悸

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析における動悸関連<sup>42)</sup>の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2% (4/125 例)、本剤群 7.3% (14/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。この差は主に動悸(プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 4.1% (8/193 例)) の発現割合の差に起因していた。動悸関連の重篤な有害事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにも認められず、投与中止に至った有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 1 例に認められた。

海外併合解析における動悸関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.7% (23/865 例)、本剤群 8.6% (79/918 例)、テリパラチド群 3.8% (33/863 例) であり、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群と比較して高かった。これらの差は主に動悸(プラセボ群 0.3% (3/865 例)、本剤群 5.2% (48/918 例)、テリパラチド群 1.6% (14/863 例)) の発現割合の差に起因していた。動悸関連の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/例)、本剤群 0.3% (3/918 例)、テリパラチド群 0.3% (3/863 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.1% (1/865 例)、本剤群 1.1% (10/918 例)、テリパラチド群 0.1% (1/863 例) であった。

海外 05-003 試験において心拍数を評価した結果は表 52 のとおりであり、本剤投与後の心拍数は、プラセボ群と比較して本剤群及びテリパラチド群でベースライン時に比較して増加したが、各時点の投与前の心拍数はいずれも投与開始前と同程度であった。

表 52 各観察時期の本剤投与前後におけるベースラインからの心拍数変化量の推移 (海外 05-003 試験、安全性解析対象集団)

| 観察時期     | 評価時点 <sup>a)</sup> | プラセボ群 (820 例)    | 本剤群 (822 例)       | テリパラチド群 (818 例)  |
|----------|--------------------|------------------|-------------------|------------------|
| ベースライン   | —                  | 65.6±9.6 (820 例) | 66.1±10.1 (822 例) | 66.3±9.4 (818 例) |
| 投与 1 日目  | 投与後                | 1.2±7.1 (815 例)  | 7.9±8.5 (817 例)   | 5.3±7.5 (816 例)  |
| 投与 1 カ月  | 投与前                | 0.1±7.5 (760 例)  | 0.1±7.8 (746 例)   | 0.5±7.2 (775 例)  |
|          | 投与後                | 1.7±8.3 (770 例)  | 7.4±9.6 (754 例)   | 5.7±9.1 (785 例)  |
| 投与 3 カ月  | 投与前                | -0.2±7.7 (734 例) | 0.2±7.4 (707 例)   | 0.2±7.5 (743 例)  |
|          | 投与後                | 1.3±8.6 (742 例)  | 7.6±10.0 (709 例)  | 5.4±8.9 (751 例)  |
| 投与 6 カ月  | 投与前                | -0.2±7.8 (709 例) | 0.0±7.9 (676 例)   | 0.3±7.8 (720 例)  |
|          | 投与後                | 1.1±8.5 (713 例)  | 6.8±10.0 (676 例)  | 6.3±9.3 (723 例)  |
| 投与 9 カ月  | 投与前                | -0.1±8.5 (683 例) | 0.1±7.9 (654 例)   | 0.4±8.5 (697 例)  |
|          | 投与後                | 1.7±9.0 (690 例)  | 7.3±10.2 (655 例)  | 5.8±9.8 (702 例)  |
| 投与 12 カ月 | 投与前                | -0.3±8.1 (667 例) | -0.1±8.0 (625 例)  | 0.1±7.8 (680 例)  |
|          | 投与後                | 1.5±8.7 (669 例)  | 7.1±10.3 (626 例)  | 6.1±9.0 (681 例)  |

単位: bpm、平均値±標準偏差

a) 投与後は本剤投与後 1 時間の値

以上より、本剤投与により動悸が発現する場合があるが、臨床試験では重篤又は投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。

#### 7.R.2.1.2 起立性低血圧

申請者は、以下のように説明している。PTH 受容体を介した本剤の薬理作用により、末梢血管が拡張し、血圧が低下する可能性があることから、本剤投与時の起立性低血圧について以下のとおり検討した。

<sup>42)</sup> 以下の MedDRA (PT) に該当する事象: 期外収縮、頻脈、発作性頻脈、頻脈性不整脈、起立性頻脈症候群、心房細動、心房粗動、心房頻脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、上室性頻脈性不整脈、心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心拍数異常、心拍数増加、心拍数不整、脈拍異常、動悸

国内併合解析における起立性低血圧関連<sup>43)</sup>の有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.0% (10/125 例)、本剤群 16.6% (32/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。この差は主に浮動性めまい (プラセボ群 3.2% (4/125 例)、本剤群 5.7% (11/193 例))、動悸 (プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 4.1% (8/193 例)) 及び回転性めまい (プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 3.6% (7/193 例)) の発現割合の差に起因していた。起立性低血圧関連の重篤な有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 1 例 (低血圧) に認められ、投与中止に至った有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 1 例 (動悸) に認められた。

海外併合解析における起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 14.2% (123/865 例)、本剤群 24.4% (224/918 例)、テリパラチド群 18.7% (161/863 例) であり、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群と比較して高かった。これらの差は主に浮動性めまい (プラセボ群 6.0% (52/865 例)、本剤群 10.3% (95/918 例)、テリパラチド群 7.2% (62/863 例)) 及び動悸 (プラセボ群 0.3% (3/865 例)、本剤群 5.2% (48/918 例)、テリパラチド群 1.6% (14/863 例)) の発現割合の差に起因していた。起立性低血圧関連の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.2% (2/865 例)、本剤群 0.4% (4/918 例)、テリパラチド群 0.5% (4/863 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3% (11/865 例)、本剤群 2.8% (26/918 例)、テリパラチド群 1.6% (14/863 例) であった。

海外 05-003 試験では、各来院時点の投与前及び投与後 60 分に仰臥位及び立位血圧を測定し、仰臥位から立位への体位変換時に収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下、又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を起立性低血圧と定義した。起立性低血圧が投与前及び投与後 60 分のいずれかで発現した被験者の割合は、プラセボ群 26.5% (217/820 例)、本剤群 27.9% (229/822 例)、テリパラチド群 25.1% (205/818 例) であった。起立性低血圧の発現割合は、いずれの評価時期でも投与前後で差は認められず、特定の時期に安全性上の懸念が高くなる傾向はいずれの投与群でも認められなかった。投与前及び投与後の起立性低血圧の発現割合は、投与開始後 1 カ月以降のいずれの時点でも群間で差は認められなかった (表 53)。

<sup>43)</sup> 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：外来血圧低下、意識消失、拡張期血圧低下、傾眠、起立血圧低下、体位性めまい、血圧低下、失神寸前の状態、収縮期血圧低下、歩行障害、拡張期低血圧、足のもつれ、起立性低血圧、平衡障害、低血圧、起立障害、起立血圧異常、複視、起立時心拍数増加、視力障害、意識レベルの低下、心不快感、浮動性めまい、頻脈性不整脈、回転性めまい、洞性頻脈、霧視、無力症、転倒、自律神経失調、失神、疲労、動悸、気力低下、頻脈、倦怠感、意識変容状態、筋力低下、嗜眠

表 53 各観察時期における本剤投与前後の起立性低血圧の発現状況（海外 05-003 試験、安全性解析対象集団）

| 観察時期     | 評価時期     | プラセボ群<br>(820 例) | 本剤群<br>(822 例) | テリパラチド群<br>(818 例) |
|----------|----------|------------------|----------------|--------------------|
| 全体       | 投与前後いずれか | 26.5 (217/820)   | 27.9 (229/822) | 25.1 (205/818)     |
|          | 投与前      | 16.5 (135/820)   | 15.5 (127/822) | 16.0 (131/818)     |
|          | 投与後 60 分 | 16.4 (134/819)   | 17.1 (140/821) | 15.5 (127/817)     |
| 投与 1 日目  | 投与前後いずれか | 5.5 (45/820)     | 6.4 (53/822)   | 4.9 (40/818)       |
|          | 投与前      | 2.7 (22/819)     | 2.6 (21/822)   | 1.8 (15/818)       |
|          | 投与後 60 分 | 3.2 (26/818)     | 4.1 (34/821)   | 3.5 (29/817)       |
| 投与 1 カ月  | 投与前後いずれか | 6.9 (54/779)     | 7.0 (53/758)   | 7.8 (61/787)       |
|          | 投与前      | 4.0 (31/771)     | 3.7 (28/752)   | 4.7 (37/780)       |
|          | 投与後 60 分 | 4.0 (31/776)     | 4.2 (32/755)   | 3.4 (27/785)       |
| 投与 3 カ月  | 投与前後いずれか | 6.6 (49/747)     | 8.2 (58/711)   | 8.6 (65/754)       |
|          | 投与前      | 3.9 (29/739)     | 4.2 (30/711)   | 4.9 (37/751)       |
|          | 投与後 60 分 | 3.4 (25/745)     | 4.2 (30/711)   | 4.2 (32/754)       |
| 投与 6 カ月  | 投与前後いずれか | 8.3 (59/714)     | 7.8 (53/679)   | 7.2 (52/726)       |
|          | 投与前      | 4.4 (31/712)     | 5.0 (34/678)   | 4.8 (35/725)       |
|          | 投与後 60 分 | 5.3 (38/714)     | 3.7 (25/677)   | 3.7 (27/722)       |
| 投与 9 カ月  | 投与前後いずれか | 8.3 (57/690)     | 8.7 (57/657)   | 7.7 (54/703)       |
|          | 投与前      | 5.0 (34/685)     | 5.5 (36/655)   | 4.4 (31/703)       |
|          | 投与後 60 分 | 4.2 (29/690)     | 3.8 (25/656)   | 4.1 (29/703)       |
| 投与 12 カ月 | 投与前後いずれか | 9.4 (63/672)     | 9.0 (57/630)   | 6.7 (46/682)       |
|          | 投与前      | 6.0 (40/671)     | 4.0 (25/628)   | 4.8 (33/682)       |
|          | 投与後 60 分 | 4.8 (32/671)     | 5.6 (35/630)   | 3.1 (21/681)       |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

以上より、国内外の臨床試験において本剤投与により起立性低血圧関連の有害事象の発現割合が増す傾向が示され、重篤な有害事象も認められた。仰臥位から立位への体位変換時の血圧低下に基づき起立性低血圧を解析した場合には、本剤投与による明確な影響はみられなかった。

以上の 7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 項における動悸及び起立性低血圧に関する検討を踏まえ、本剤投与により起立性低血圧、めまい、動悸、頻脈等を発現するリスクがあること、投与後 30 分程度はできる限り安静にし、また、これらの症状が現れた場合は、症状がおさまるまで座るか横になること、めまいや立ちくらみ等が現れることがあるため、危険を伴う作業に注意させること等を添付文書の重要な基本的注意に記載し、注意喚起を行う。

機構は、7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 項で個別に記載した動悸及び起立性低血圧に関する内容も含め、心血管系事象について、以下のように考える。臨床試験において、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群に比較して心血管系事象関連の有害事象の発現割合が高く、投与中止に至った事象が本剤群で多い傾向が認められたが、その差の主たる原因となった事象は動悸関連の事象であった。また、起立性低血圧についても、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群に比較して発現割合が高い傾向が認められている。PTH 製剤が陽性変時及び変力作用並びに末梢血管拡張作用を有することは知られており、実施された臨床試験においてプラセボ群と比較してテリパラチド群で動悸及び起立性低血圧の発現割合が高い傾向にあること、また、本剤の安全性薬理試験において心拍数の増加及び血圧低下が認められていることから、本剤についても陽性変時及び変力作用並びに末梢血管拡張作用に基づき、プラセボ群と比較して当該事象が多く発現したものと考えられる。一方、動悸及び起立性低血圧について、重篤な事象の発現割合についてはプラセボ群及びテリパラチド群と本剤群で同程度であり、また、本剤群でプラセボ群又はテリパラチド群に比較して心血管系事象関連の重篤な有害事象及び MACE が多く発現する傾向は認められず、本剤投与後に 24 カ月間観察した海外 05-005 試験においても海外 05-003 試験で本剤が投与された群で海外 05-003 試験でプラセボが投与された群に比較して心血管イベントが増加する傾向は認められな

かったこと等を考慮すると、現時点で本剤投与時の心血管系への影響については許容可能と考えるが、添付文書等を用いて起立性低血圧及び動悸に関して注意喚起し、患者に周知することが必要である。また、テリパラチド群に比較しても動悸及び起立性低血圧の発現割合が高かったことには留意が必要であり、製造販売後においては本剤投与時の心血管イベントの発現状況に注視することが適切と考える。

### 7.R.2.2 悪心

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析での悪心関連<sup>44)</sup>の有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.2% (9/125 例)、本剤群 6.7% (13/193 例) であり、群間で差は認められなかった。悪心関連の重篤な有害事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにも認められず、投与中止に至った有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群で 1 例に認められた。

海外併合解析での悪心関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2% (28/865 例)、本剤群 8.6% (79/918 例)、テリパラチド群 6.0% (52/863 例) であり、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群と比較して高かった。これらの差は主に悪心(プラセボ群 2.9% (25/865 例)、本剤群 8.0% (73/918 例)、テリパラチド群 5.1% (44/863 例))の発現割合の差に起因していた。悪心関連の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/865 例)、本剤群 0.1% (1/918 例)、テリパラチド群 0% (0/863 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.2% (2/865 例)、本剤群 1.4% (13/918 例)、テリパラチド群 0.5% (4/863 例) であった。

以上、実施した臨床試験において、悪心関連の有害事象の発現割合が本剤群でプラセボ群よりも高い傾向も認められたが、重症度は大半が軽度であり、重大な転帰に至る可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験において、悪心関連の有害事象の発現割合がプラセボ群及びテリパラチド群に比較して本剤群で高く、投与中止に至った事象も認められているが、悪心関連の重篤な有害事象の発現割合についてはプラセボ群及びテリパラチド群と比較して特段の懸念は認められず、国内臨床試験においてはプラセボ群の発現割合と大きな差は認められなかったこと等も踏まえると、臨床的には本剤の悪心のリスクは許容可能と考える。添付文書においては類薬と同様に重要な基本的注意の項等で注意喚起を行うことが適切と考える。

### 7.R.2.3 高カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。本剤は PTH 受容体を介した骨吸収促進作用、腎尿細管におけるカルシウム再吸収促進作用及び腸管におけるカルシウム吸収促進作用により、血中のカルシウム濃度を上昇させる可能性があることから、臨床試験における高カルシウム血症関連の有害事象の発現状況を検討した。

国内併合解析における高カルシウム血症関連の有害事象<sup>45)</sup>の発現割合は、プラセボ群 0.8% (1/125 例)、本剤群 4.1% (8/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。高カルシウム血症関連の重篤な有害事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにも認められず、投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例、本剤群 2 例に認められた。血清中補正カルシウム値が 10.5 mg/dL 超を高カルシウム血症と定義した場合の発現割合は、プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 10.4% (20/193 例) であり、本剤群でプラ

<sup>44)</sup> 以下の MedDRA (HLT) に該当する事象：悪心および嘔吐症状

<sup>45)</sup> 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：カルシウムイオン異常、カルシウムイオン増加、血中カルシウム異常、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、補正カルシウム増加

セボ群と比較して高かった。国内 301 試験における血清中補正カルシウム値の推移について、投与開始日の投与前血清中補正カルシウム値の平均値は、プラセボ群 9.34 mg/dL、本剤群 9.33 mg/dL であり、試験期間中の各観察時点の投与前血清中補正カルシウム値は、プラセボ群では試験期間を通して変動は小さく（平均値：9.26～9.54 mg/dL、変化量の平均値：-0.08～0.19 mg/dL）、本剤群では投与開始後 3 週から上昇傾向を示した（平均値：9.37～9.68 mg/dL、変化量の平均値：0.04～0.37 mg/dL）。各観察時点の投与後 4 時間の血清中補正カルシウム値は、プラセボ群では試験期間を通して変動は小さかった（平均値：9.29～9.51 mg/dL、変化量の平均値：-0.06～0.16 mg/dL）。本剤群では投与開始日には変動がなかった（平均値：9.34 mg/dL、変化量の平均値：0.01 mg/dL）が、投与開始後 24、48、及び 72 週時には上昇していた（平均値：9.76～9.81 mg/dL、変化量の平均値：0.42～0.51 mg/dL）。各観察時点の投与前の値と比較しても上昇傾向を示しており、本剤群の投与後 4 時間の血清中補正カルシウム値の上昇は一過性であった。

海外併合解析における高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.7% (6/865 例)、本剤群 1.9% (17/918 例)、テリパラチド群 4.5% (39/863 例) であり、本剤群でテリパラチド群と比較して低かった。高カルシウム血症関連の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/865 例)、本剤群 0% (0/918 例)、テリパラチド群 0.1% (1/863 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/865 例)、本剤群 0.2% (2/918 例)、テリパラチド群 0.5% (4/863 例) であった。また、血清中補正カルシウム値が 10.7 mg/dL（基準値上限 + 0.3 mg/dL）以上又は 2.67 mmol/L 以上を高カルシウム血症と定義した場合の発現割合は、プラセボ群 0.35% (3/862 例)、本剤群 3.38% (31/916 例)、テリパラチド群 6.16% (53/861 例) であり、本剤群はプラセボ群と比較して高く、テリパラチド群と比較して低かった。海外 05-003 試験における血清中補正カルシウム値の推移について、各観察時点の投与前血清中補正カルシウム値は、いずれの時点でも本剤群及びテリパラチド群とプラセボ群の間で差は認められなかったが、各投与後 4 時間の血清中補正カルシウム値は本剤群及びテリパラチド群共に上昇した。血清中補正カルシウム値の投与前から投与後 4 時間の変化量の平均値は、プラセボ群では -0.01～0.03 mg/dL、本剤群では 0.22～0.45 mg/dL、テリパラチド群では 0.25～0.55 mg/dL であり、本剤群での上昇の程度はテリパラチド群に比較すると小さい傾向にあった。本剤投与後 4 時間の血清中補正カルシウム値の上昇は一過性であった。

以上、臨床試験において、本剤群ではプラセボ群に比較して高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、本剤投与後 4 時間時点の検討において一過性の血清中補正カルシウム値の上昇が認められた。しかし、上昇の程度は小さく、持続的な上昇ではなかったことから、臨床上問題となる血清カルシウム値の上昇ではないと考える。ただし、重度の高カルシウム血症は精神症状、意識障害、急性腎不全等に至る懸念があることから、高カルシウム血症患者への投与は禁忌とすることが適切と考える。また、血清カルシウム値の上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるよう患者に指導することを添付文書の重要な基本的注意に記載し注意喚起する。さらに、活性型ビタミン D 製剤の併用は血清カルシウム値が相加的に上昇する可能性があること、ジギタリス製剤との併用も本剤投与による血清カルシウム値の上昇がジギタリスの作用を増強させる可能性があることから、添付文書の相互作用の項に記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、本剤群でプラセボ群に比較して高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合が高く、一過性ではあるものの血清カルシウム値が上昇する傾向が認められたが、海外臨床試験においては高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合及び血清カルシウ

ム値の上昇の程度はテリパラチド群より高い傾向は認められなかった。重度の高カルシウム血症は臨床的に問題になることも踏まえ、血清カルシウム値上昇に関して類薬の PTH 製剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の方針は適切と考える。

#### 7.R.2.4 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応関連の有害事象<sup>46)</sup>の発現割合は、国内併合解析において、プラセボ群 11.2% (14/125 例)、本剤群 13.5% (26/193 例) であり、大きな差は認められなかった。注射部位反応関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤群のいずれにも認められなかった。海外併合解析における注射部位反応関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.2% (36/865 例)、本剤群 4.7% (43/918 例)、テリパラチド群 3.7% (32/863 例) であり、群間で差は認められなかった。注射部位反応関連の重篤な有害事象は、プラセボ群、本剤群及びテリパラチド群のいずれにも認められず、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0% (0/865 例)、本剤群 0.1% (1/918 例)、テリパラチド群 0% (0/863 例) であった。

海外 05-003 試験において患者日誌で報告された注射部位の局所症状について、最もよく認められた注射部位反応はいずれの投与群でも発赤であり、投与開始後 1 カ月の投与後 1 時間での発赤の発現割合は、プラセボ群 28.3% (207/731 例)、本剤群 57.7% (423/733 例)、テリパラチド群 63.8% (473/741 例)、投与開始後 12 カ月の投与後 1 時間では、発赤の発現割合は、プラセボ群 17.0% (99/583 例)、本剤群 33.9% (180/531 例)、テリパラチド群 36.3% (214/589 例) であった。試験期間中、発赤、腫脹、疼痛及び圧痛の重症度の多くは軽度であり、高度の発赤の発現割合は、プラセボ群 1.5% (11/751 例)、本剤群 3.9% (29/740 例)、テリパラチド群 4.4% (33/750 例) であった。

以上、海外 05-003 試験における患者日誌からは、注射部位の局所反応の発現割合は本剤群ではプラセボ群と比較して高かったが、国内外の臨床試験での注射部位反応関連の有害事象の発現割合は群間で差は認められず、いずれも非重篤であったことから、臨床的に大きな問題にはならないと考える。

機構は、海外 05-003 試験における患者日誌からは、本剤群でプラセボ群と比較して注射部位の局所症状が多く認められているが、国内外の併合解析からは注射部位反応についてプラセボ群と比較して発現状況に大きな違いはなく、認められた注射部位反応の重症度も考慮すると、本事象は臨床的に大きな問題になる可能性は低いとする申請者の説明は許容可能と考える。

#### 7.R.2.5 過敏症

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析において、過敏症反応関連の有害事象<sup>47)</sup>の発現割合は、プラセボ群 7.2% (9/125 例)、本剤群 12.4% (24/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。この差は主に蕁麻疹 (プラセボ群 0% (0/125 例)、本剤群 2.6% (5/193 例)) 及び皮膚炎 (プラセボ群 0% (0/125 例)、本剤群 2.1% (4/193 例)) の発現割合の差に起因していた。過敏症反応関連の重篤な有害事象はプラセボ群に 1 例発現し、本剤群では認められず、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤群のいずれにも認められなかった。

海外併合解析での過敏症反応関連の発現割合は、プラセボ群 5.8% (50/865 例)、本剤群 4.9% (45/918 例)、テリパラチド群 6.1% (53/863 例) であり、群間で差は認められなかった。過敏症反応関連の重篤な有害

<sup>46)</sup> 以下の MedDRA (HLT) に該当する事象：「投与部位反応 NEC」、「適用および滴下投与部位反応」及び「注射部位反応」

<sup>47)</sup> MedDRA 過敏症 (SMQ) 狭域に該当する事象

事象の発現割合は、プラセボ群 0.2% (2/865 例)、本剤群 0% (0/918 例)、テリパラチド群 0.2% (2/863 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.5% (4/865 例)、本剤群 0.4% (4/918 例)、テリパラチド群 0.7% (6/863 例) であった。なお、国内併合解析及び海外併合解析のいずれにおいても、アナフィラキシーの発現は認められなかったが、海外製造販売後においては、アナフィラキシー反応が 3 例、重篤な事象として報告されている。

以上、国内外の臨床試験成績からは、本剤投与による過敏症反応が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、国内臨床試験において過敏症に関連する有害事象が本剤群でプラセボ群と比較して多く認められているが、国内外の臨床試験において重篤な有害事象は認められておらず、テリパラチド群と比較しても発現割合が高い傾向は認められていないことを確認した。一方で、海外製造販売後において重篤な事象としてアナフィラキシー反応が報告されていることには注意が必要であり、添付文書においてアナフィラキシーに関する注意喚起を行うことが適切と考える。

#### 7.R.2.6 高尿酸血症

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析における血中尿酸増加関連の有害事象<sup>48)</sup>の発現割合は、プラセボ群 0.8% (1/125 例)、本剤群 8.3% (16/193 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。血中尿酸増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにも認められなかった。海外併合解析での血中尿酸増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.5% (4/865 例)、本剤群 1.6% (15/918 例)、テリパラチド群 2.1% (18/863 例) であり、投与群間で大きな差は認められなかった。血中尿酸増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群、本剤群及びテリパラチド群のいずれにも認められなかった。

血中尿酸値の推移について、国内 301 試験においてはプラセボ群では試験期間を通じて変動がなく、本剤群では投与開始後 3 週で上昇し、投与開始後 78 週まで上昇が継続した。投与開始後 78 週では、血中尿酸値の実測値（平均値）は、プラセボ群 4.74 mg/dL、本剤群 5.85 mg/dL、ベースラインからの変化量（平均値）はプラセボ群 -0.06 mg/dL、本剤群 0.98 mg/dL であり、プラセボ群と比較して本剤群で大きかった。血中尿酸値の増加のうち、異常変動確認基準<sup>49)</sup>に該当した被験者の割合は、プラセボ群 1.4% (1/72 例)、本剤群 27.1% (38/140 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった。海外 05-003 試験では、血中尿酸値は、プラセボ群では投与開始前からほとんど変動がなかった。本剤群では、投与開始後 6 カ月まで経時的に増加した後、9 カ月から 18 カ月まで減少傾向であり、18 カ月での変化量の平均値は 0.75 mg/dL であった。テリパラチド群でも本剤群と同様の傾向が認められ、18 カ月での変化量の平均値は 0.93 mg/dL であった。血中尿酸値が投与開始前に基準値範囲内であった被験者のうち、投与開始後の最大変化で基準値上限を超えた被験者の割合は、プラセボ群 5.5% (44/803 例)、本剤群 25.4% (203/800 例)、テリパラチド群 29.7% (238/801 例) であり、試験終了時に基準値上限を超えた被験者

48) 以下の MedDRA (PT) に該当する事象：血中尿酸異常、血中尿酸増加、高尿酸血症、高尿酸尿症、尿中尿酸異常、尿中尿酸増加

49) 以下の①又は②のいずれかに該当する事象

①投与前「基準範囲内」から投与後「基準範囲外」の場合

「基準値上限の 120%以上」、「基準値下限の 80%以下」又は「投与前値の 50%以上」の変動

②投与前「基準範囲外」から投与後「基準範囲外」の場合（投与後値が施設基準値方向に基準範囲外となった場合は除く）

「投与前値が基準値上限を超える」から「投与後値が基準値上限の 120%以上」、「投与前値が基準値下限を超える」から「投与後値が基準値下限の 80%以下」又は「前値の 50%以上」の変動

の割合は、プラセボ群 2.1% (17/803 例)、本剤群 11.0% (88/800 例)、テリパラチド群 13.7% (110/801 例) であった。

以上、本剤投与により血中尿酸増加が発現する可能性があるが、臨床試験では重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤投与による血清カルシウム値と血清尿酸値の増加は尿石症のリスク因子である。国内併合解析における尿石症関連の有害事象<sup>50)</sup>の発現割合は、プラセボ群 1.6% (2/125 例)、本剤群 1.6% (3/193 例) であった。尿石症関連の重篤な有害事象はプラセボ群に 1 例認められ、本剤群には認められず、投与中止に至った有害事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにも認められなかった。海外併合試験での尿石症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.6% (14/865 例)、本剤群 1.9% (17/918 例)、テリパラチド群 2.2% (19/863 例) であった。尿石症関連の重篤な有害事象はプラセボ群に 1 例認められ、本剤群及びテリパラチド群では認められず、投与中止に至った有害事象はいずれの群も認められなかった。以上より、本剤群とプラセボ群で尿石症関連の有害事象の発現状況に大きな差は認められず、本剤投与により尿石症が発現する可能性は明確ではないが、尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者は本剤投与により症状を悪化させる可能性があるため、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意に記載し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、本剤群でプラセボ群に比較して血中尿酸増加関連の有害事象の発現割合が高かったが、海外臨床試験においてテリパラチド群より高い傾向は認められないことを確認した。また、尿石症関連の有害事象の発現状況についてはプラセボ群に比較して大きな差異は認められないことから、本剤投与による血中尿酸増加が臨床的に大きな問題となる可能性は大きくはないと考えられるが、類薬の PTH 製剤と同様に、尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者に対する注意喚起を行うことが適切である。

#### 7.R.2.7 骨肉腫

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験では、骨肉腫関連の有害事象<sup>51)</sup>は認められなかった。海外併合解析での発現割合は、プラセボ群 0.7% (6/865 例)、本剤群 1.4% (13/918 例)、テリパラチド群 1.4% (12/863 例) であり、発現した事象はいずれも骨痛であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群も認められなかった。

海外製造販売後において、骨肉腫関連の事象が報告されたが、骨肉腫は報告されず、報告された事象は骨痛及び病的骨折であり、すべて非重篤であった。

以上、国内外の臨床試験及び製造販売後において骨肉腫の発現は報告されておらず、本剤投与によりラットで認められた骨肉腫がヒトでも発現する可能性は不明である。しかしながら、非臨床試験で認められた変化が発現した場合は重大な転帰に至る懸念があることから、骨肉腫発生のリスクが高い患者(骨ページェット病の患者、原因不明のアルカリホスファターゼ高値を示す患者、小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者、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)への投与は禁忌とし、製造販売後も骨肉腫に関する情報収集を継続する。

50) 以下の MedDRA (HLGT) に該当する事象：尿石症

51) 以下の MedDRA に該当する事象

MedDRA (HLT)：骨の肉腫、軟骨肉腫、骨外性ユーイング肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、「骨新生物、悪性度不明」、悪性骨新生物(肉腫を除く)

MedDRA (PT)：病的骨折、関節の悪性新生物、軟骨新生物、関節新生物、線維肉腫、遠隔転移を伴う線維肉腫、骨痛

機構は、現時点において、国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後のデータからは、本剤投与と骨肉腫発生との間に明確な関連性を示唆する知見が得られていないが、本剤の非臨床試験でも既存の PTH 製剤と同様に骨腫瘍性病変が認められたことも踏まえ、骨肉腫の発生リスクが高いと考えられる患者を禁忌とすること、製造販売後も引き続き情報収集とする申請者の方針は適切と考える。

### 7.R.2.8 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。国内 004 試験において、抗アバロパラチド抗体陽性例は、プラセボ群では認められず、本剤 40 µg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 80 µg 群 30.2% (16/53 例) に認められた。有害事象の発現状況については、表 54 のとおり、抗アバロパラチド抗体産生の有無による大きな差は認められず、抗アバロパラチド抗体陽性の被験者に重篤な有害事象は認められなかった。抗アバロパラチド抗体の中和抗体陽性例は、本剤 40 µg 群 3.7% (2/54 例)、本剤 80 µg 群 3.8% (2/53 例) に認められた。

国内 301 試験において、プラセボ群では抗アバロパラチド抗体陽性例は認められず、本剤群でいずれかの時点で抗アバロパラチド抗体が陽性となった被験者数は 40 例であった。抗アバロパラチド抗体産生の有無別の有害事象及び副作用の発現割合、並びに過敏症関連の有害事象の発現割合は表 54 のとおりであり、いずれも抗アバロパラチド抗体産生の有無による差は認められなかった。

表 54 国内臨床試験における抗アバロパラチド抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名                      | 抗アバロパラチド抗体の有無 | 国内 004 試験 (52 週) <sup>a)</sup> |                   |                   | 国内 301 試験    |                    |
|--------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------------|
|                          |               | プラセボ群 (53 例)                   | 本剤 40 µg 群 (54 例) | 本剤 80 µg 群 (53 例) | プラセボ群 (72 例) | 本剤 80 µg 群 (140 例) |
| すべての有害事象                 | あり            | —                              | 100 (9/9)         | 93.8 (15/16)      | —            | 90.0 (36/40)       |
|                          | なし            | 75.5 (40/53)                   | 88.9 (40/45)      | 75.7 (28/37)      | 80.6 (58/72) | 92.0 (92/100)      |
| すべての副作用                  | あり            | —                              | 22.2 (2/9)        | 12.5 (2/16)       | —            | 32.5 (13/40)       |
|                          | なし            | 5.7 (3/53)                     | 13.3 (6/45)       | 18.9 (7/37)       | 13.9 (10/72) | 32.0 (32/100)      |
| 過敏症関連の有害事象 <sup>b)</sup> | あり            | —                              | 11.1 (1/9)        | 12.5 (2/16)       | —            | 15.0 (6/40)        |
|                          | なし            | 5.7 (3/53)                     | 6.7 (3/45)        | 5.4 (2/37)        | 8.3 (6/72)   | 14.0 (14/100)      |

発現割合% (発現例数/評価対象例数)

a) 血漿中薬物濃度検査時の抗体検査結果を含む、b) SMQ「過敏症（狭域）」に該当する事象

海外 05-002 試験において、投与開始後 24 週では、本剤 20 µg 群の 2 例、本剤 40 µg 群の 6 例、本剤 80 µg 群の 5 例で抗アバロパラチド抗体が陽性であった。延長期間においては、本剤 20 µg 群の 3 例が新たに陽性となり、本剤 40 µg 群の 1 例及び本剤 80 µg 群の 3 例では投与開始後 48 週でも陽性であった。抗アバロパラチド抗体陽性の被験者における有害事象の発現割合は 81.3% (13/16 例) で、発現割合、発現した事象の種類は試験全体の安全性の結果と比較して大きな違いはなかった。

海外 05-003 試験の本剤群では、18 カ月間の投与を完了し、投与開始後 18 カ月に抗アバロパラチド抗体の評価を実施した被験者のうち 49.2% (300<sup>52)</sup>/610 例) で抗アバロパラチド抗体が陽性であった。このうち 67.7% (201/297 例) の被験者では中和抗体陽性であった。抗アバロパラチド抗体陽性又は中和抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者の間で、安全性プロファイルに差は認められなかった (表 55)。

52) 本剤投与開始後 18 カ月において抗アバロパラチド抗体陽性と判定された 297 例に加え、18 カ月時点で検体量不足のため抗体検査が実施できなかった 3 例を、投与開始後 12 カ月時の結果に基づき「陽性」として取り扱い、当該 3 名を加え、抗アバロパラチド抗体陽性を 300 例として算出した。

表 55 海外 05-003 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名                      | 抗アバロパラチド抗体<br>陰性<br>(310 例) | 抗アバロパラチド抗体陽性                  |                  |                   |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
|                          |                             | 抗アバロパラチド<br>抗体陽性全体<br>(300 例) | 中和抗体陰性<br>(96 例) | 中和抗体陽性<br>(201 例) |
| すべての有害事象                 | 91.0 (282)                  | 92.3 (277)                    | 93.8 (90)        | 91.5 (184)        |
| 重篤な有害事象                  | 9.4 (29)                    | 8.7 (26)                      | 8.3 (8)          | 8.5 (17)          |
| 過敏症関連の有害事象 <sup>a)</sup> | 4.5 (14)                    | 6.0 (18)                      | 5.2 (5)          | 6.5 (13)          |

発現割合%（発現例数）

a) SMQ「過敏症（狭域）」に該当する事象

抗アバロパラチド抗体陽性例における有効性への影響について、国内 301 試験及び海外 05-003 試験の本剤群におけるベースラインからの腰椎（L1～L4）骨密度変化率（表 56）、海外 05-003 試験の本剤群における骨折発生率（表 57）をアバロパラチド抗体産生の有無別に検討した結果、抗体産生の有無による大きな違いはなかった。

表 56 抗アバロパラチド抗体産生の有無別の腰椎（L1～L4）骨密度のベースラインからの変化率  
（国内 301 試験の本剤群、海外 05-003 試験の本剤群）

| 試験名          | 評価項目                                         | 抗アバロパラチド<br>抗体陰性       | 抗アバロパラチド抗体陽性           |                       |                        |
|--------------|----------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|              |                                              |                        | 抗アバロパラチド<br>抗体陽性全体     | 中和抗体陰性                | 中和抗体陽性                 |
| 国内 301 試験    | ベースライン <sup>a)</sup><br>(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.656±0.071<br>(96 例)  | 0.631±0.077<br>(40 例)  | 0.631±0.085<br>(18 例) | 0.631±0.072<br>(22 例)  |
|              | 投与 18 カ月時の変化率 <sup>b)</sup><br>(%)           | 14.04±8.87<br>(96 例)   | 16.11±10.17<br>(40 例)  | 16.16±7.24<br>(18 例)  | 16.06±12.23<br>(22 例)  |
| 海外 05-003 試験 | ベースライン <sup>a)</sup><br>(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.832±0.104<br>(310 例) | 0.829±0.111<br>(300 例) | 0.843±0.122<br>(96 例) | 0.823±0.105<br>(201 例) |
|              | 投与 18 カ月時の変化率 <sup>b)</sup><br>(%)           | 11.17±7.19<br>(307 例)  | 11.35±7.141<br>(298 例) | 11.98±7.23<br>(95 例)  | 11.10±7.07<br>(200 例)  |

平均値±標準偏差（評価対象例数）

a) FAS、b) 抗体解析対象集団

表 57 抗アバロパラチド抗体産生の有無別の骨折発生率（海外 05-003 試験の本剤群、抗体解析対象集団）

| 評価項目                 | 抗アバロパラチド抗体<br>陰性 | 抗アバロパラチド抗体陽性       |               |                |
|----------------------|------------------|--------------------|---------------|----------------|
|                      |                  | 抗アバロパラチド抗体<br>陽性全体 | 中和抗体陰性        | 中和抗体陽性         |
| 新規椎体骨折 <sup>a)</sup> | 0.97 (3/308 例)   | 0.33 (1/299 例)     | 1.04 (1/96 例) | 0 (0/200 例)    |
| 新規非椎体骨折              | 3.23 (10/310 例)  | 2.00 (6/300 例)     | 3.13 (3/96 例) | 1.49 (3/201 例) |
| 臨床骨折                 | 4.52 (14/310 例)  | 3.00 (9/300 例)     | 5.21 (5/96 例) | 1.99 (4/201 例) |
| 主要な骨粗鬆症性骨折           | 1.61 (5/310 例)   | 1.33 (4/300 例)     | 3.13 (3/96 例) | 0.50 (1/201 例) |

発生率（発現例数/評価対象例数）

a) 抗体解析集団かつ mITT での解析

以上、国内外の臨床試験において本剤投与時に抗体陽性例が認められているが、本剤投与時の安全性及び有効性に対して明らかな影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において本剤投与時に多くの被験者で抗アバロパラチド抗体陽性例が認められ、中和抗体陽性例も認められている。また、抗体陽性例においてアバロパラチドの曝露が低下する傾向も認められている（「6.R.3 抗体産生による薬物動態への影響について」の項を参照）。ただし、本剤投与 18 カ月までの期間では骨折発生率及び骨密度変化率、安全性プロファイルに対する抗体産生による明らかな影響は認められないことから、抗体発現が臨床的に問題となる可能性は小さいと考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。骨粗鬆症の薬物治療の目標は骨折予防であり、著しく骨量が

減少し、骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者に対しては、PTH 製剤及び抗スクレロスチン抗体製剤のように骨量を増加させ、骨構造を再建する作用を持つ骨形成促進剤による治療が有効であると考えられている（N Engl J Med 2001; 344: 1434-41）。本邦では、PTH 製剤としてはテリパラチド（遺伝子組換え）及びテリパラチド酢酸塩が、抗スクレロスチン抗体製剤としてはロモソズマブ（遺伝子組換え）が「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対する治療薬として承認されている。しかしながら、テリパラチド（遺伝子組換え）は骨密度上昇効果、椎体骨折及び非椎体骨折発生抑制効果を有するが、大腿骨近位部の骨折発生抑制効果は示されておらず、橈骨の骨密度も低下傾向を示す等、骨の部位による効果の差が課題となっている。テリパラチド酢酸塩は、骨密度上昇効果と椎体骨折発生抑制効果を有するが、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の発生抑制効果は示されていない。ロモソズマブ（遺伝子組換え）は、PTH 製剤と異なる作用機序で骨形成を促進し、骨吸収を抑制することで骨量増加作用を示す。ロモソズマブ（遺伝子組換え）のプラセボ対照試験では、ロモソズマブ（遺伝子組換え）の 1 年間の投与で、骨量増加効果と椎体骨折発生抑制効果を示すことが報告されているが、非椎体骨折や大腿骨近位部骨折については、ロモソズマブ（遺伝子組換え）の 1 年間の投与では発生抑制効果は認められておらず、ロモソズマブ（遺伝子組換え）を 1 年間投与した後、デノスマブを追加で 1 年間投与する逐次療法により、有意な非椎体骨折抑制効果が認められている（N.Engl J. Med 2016; 375: 1532-43）。このように、複数の骨形成促進剤が存在する中においても、短期間で既存薬より強力な骨量増加作用を示し、椎体及び非椎体骨折抑制作用を早期に発現するような骨形成促進剤が求められている。

本剤は、海外 05-003 試験の結果、本剤群の新規椎体骨折の発生率はプラセボ群に比較して有意に低く、非椎体骨折の発生率についてもプラセボ群に比較して低い結果が得られた。また、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度を早期から増加させ、特に大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度増加はテリパラチドよりも大きい傾向が認められた。さらに、骨吸収マーカーである血清中 CTX 濃度の推移について、本剤では投与開始後上昇したものの 18 カ月後ではプラセボと同程度となった一方で、テリパラチドでは投与期間を通じて本剤よりも高く推移したこと（図 5）から、本剤の骨吸収作用はテリパラチドよりも弱い傾向が示唆された。以上、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して、本剤は既存治療薬のアンメットニーズを充足し、より高い有用性が期待できると考える。

本剤の効能・効果については、国内 301 試験及び海外 05-003 試験において骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としたことから、申請効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とし、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準等に記載されている、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者であることを判断する上で重要と考えられる危険因子を、「本剤の適用に当たっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。」として効能又は効果に関連する注意の項に設定した。

機構は、以下のように考える。骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 05-003 試験において、本剤の新規椎体骨折の抑制効果が検証されており、骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者を対象とした国内 301 試験の結果も踏まえると、日本人閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者においても有効性は期待できる（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。安全性については、適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば、許容可能と判断できる（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。テリパラチド製剤との比較について、起立性低血圧及び動悸についてはテリパラチド群と比較して本剤群で発現割合は高い傾向が認められたものの、有効性に関して、海外 05-003 試験における投与開始後 18 カ月までの新規椎体骨折の発生率は、本剤群で 0.58%（4/690 例）、テリパラチド群で 0.84%（6/717 例）

であり、腰椎（L1～L4）、大腿骨（近位部、頸部）の骨密度は、テリパラチドに比較して本剤群で早期に増加し、大腿骨（近位部、頸部）の骨密度については投与 18 カ月の時点で本剤群の方が変化率が高い傾向にあったことも踏まえると、本剤は、既存の PTH 製剤と同様に、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一つとすることは可能であり、本剤の効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることは適切と考える。また、本剤の投与対象について、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準等を参考に効能又は効果に関連する注意の項において注意喚起するとの申請者の方針も適切と考える。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。用量設定試験である海外 05-002 試験において、プラセボ、本剤 20、40 若しくは 80 µg 又はテリパラチド 20 µg を、24 週間にわたり閉経後骨粗鬆症患者に 1 日 1 回皮下投与した結果、主要評価項目の 1 つである腰椎（L1～L4）骨密度について用量依存的な増加が認められた。また、本剤 80 µg の忍容性も良好であり、安全性に大きな問題はなかった（「7.1.2 外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照）。海外 05-003 試験では、プラセボ、本剤 80 µg 又はテリパラチド 20 µg を、1 日 1 回、18 カ月にわたり閉経後骨粗鬆症患者に 1 日 1 回皮下投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折発生率は、本剤群でプラセボ群よりも有意に低かった。また、副次評価項目である腰椎（L1～L4）骨密度の変化率は、本剤群でプラセボ群よりも大きかった（「7.2.2 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 III 相試験」の項を参照）。また、国内においては、第 II 相試験である国内 004 試験でプラセボ又は本剤 40 若しくは 80 µg を、48 週間にわたり閉経後骨粗鬆症患者に 1 日 1 回皮下投与した結果、主要評価項目である腰椎（L2～L4）骨密度の変化率は、用量依存的に増加した。本剤 40 µg、80 µg 群で有害事象の発現状況に大きな差はなく、用量依存的に特定の有害事象が増加することはなかった（「7.1.1 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験」の項を参照）。以上から、本剤の日本人の至適用量についても 80 µg と判断し、国内 301 試験では、プラセボ又は本剤 80 µg を、1 日 1 回、18 カ月にわたり骨粗鬆症患者に 1 日 1 回皮下投与した。その結果、主要評価項目である腰椎（L1～L4）骨密度の変化率は、本剤 80 µg 群においてプラセボ群に対して有意に高かった。安全性に関しても本剤 80 µg を 18 カ月投与したときの忍容性は良好であった（「7.2.1 日本人骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相試験」の項を参照）。以上より、本剤の臨床推奨用量は、80 µg の 1 日 1 回投与と判断した。

投与期間の上限については、本邦における本剤の臨床試験の最長投与期間は 18 カ月であることから、18 カ月と設定した。また、他の PTH 製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していないこと、及び他の PTH 製剤から本剤に切り替えた際の本剤の投与期間の上限は検討されていないことから、その旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の第 II 相試験において、本剤 80 µg までの範囲で腰椎の骨密度等について用量反応関係が認められており、本剤 80 µg までの範囲で安全性に問題はみられなかった。国内 301 試験においては、主要評価項目とされた腰椎（L1～L4）骨密度変化率について、本剤 80 µg 1 日 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されており、海外 05-003 試験において、主要評価項目とされた投与 18 カ月時までの新規椎体骨折発生率について、本剤 80 µg 1 日 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されている。国内 301 試験及び海外 05-003 試験における本剤 80 µg 投与時の安全性も許容可

能と考えられること等を踏まえると、本剤の用法・用量として 80 µg を 1 日 1 回皮下投与することとしたことは適切である。

本剤の投与期間については、既存の PTH 製剤では非臨床試験で認められた骨肉腫を含む骨腫瘍性病変に対する懸念から、臨床試験での投与期間での上限が用法・用量での投与期間の上限として設定されている。本剤についてもラットを用いたがん原性試験において骨腫瘍性病変が認められている（「5.R.2 がん原性について」の項を参照）ことから、本剤の投与期間の上限として、国内外の第 III 相試験において設定された投与期間である 18 カ月を用法・用量において規定することが適切と考える。また、既存の PTH 製剤からの切替え時の注意喚起に関する申請者の方針も適切と考える。

## **7.R.5 特別な背景を有する患者集団について**

### **7.R.5.1 高齢者**

申請者は、以下のように説明している。国内併合解析及び海外併合解析における年齢別の有害事象の発現状況を表 58 に示す。両解析において、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象のいずれでも年齢による有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。特に注目すべき有害事象の発現状況について、国内併合解析の本剤群で高カルシウム血症関連事象及び血中尿酸増加関連事象の発現割合が 75 歳以上でやや高かったが、75 歳以上の被験者数が少なかったことを考慮すると、その解釈には限界がある。

以上、臨床試験において高齢者での本剤投与による安全性に関する懸念は認められないことから、高齢者で本剤投与によるリスクが高くなる傾向はないと考える。

表 58 年齢別の有害事象の発現状況（国内外併合解析、安全性解析対象集団）

| 事象名             | 年齢（歳）       | 国内併合解析           |                       | 海外併合解析           |                       |                    |
|-----------------|-------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|
|                 |             | プラセボ群<br>(125 例) | 本剤 80 µg 群<br>(193 例) | プラセボ群<br>(865 例) | 本剤 80 µg 群<br>(918 例) | テリパラチド群<br>(863 例) |
| すべての有害事象        | 65 未満       | 88.9 (24/27)     | 90.9 (40/44)          | 84.4 (157/186)   | 85.4 (164/192)        | 87.2 (156/179)     |
|                 | 65 以上 75 未満 | 72.2 (57/79)     | 89.5 (111/124)        | 87.7 (465/530)   | 89.9 (510/567)        | 88.1 (458/520)     |
|                 | 75 以上       | 89.5 (17/19)     | 80.0 (20/25)          | 87.2 (130/149)   | 89.9 (143/159)        | 91.5 (150/164)     |
| すべての副作用         | 65 未満       | 14.8 (4/27)      | 22.7 (10/44)          | 19.9 (37/186)    | 34.9 (67/192)         | 30.7 (55/179)      |
|                 | 65 以上 75 未満 | 11.4 (9/79)      | 30.6 (38/124)         | 26.6 (141/530)   | 40.7 (231/567)        | 36.7 (191/520)     |
|                 | 75 以上       | 0 (0/19)         | 24.0 (6/25)           | 25.5 (38/149)    | 33.3 (53/159)         | 36.6 (60/164)      |
| 重篤な有害事象         | 65 未満       | 3.7 (1/27)       | 6.8 (3/44)            | 9.1 (17/186)     | 5.7 (11/192)          | 7.8 (14/179)       |
|                 | 65 以上 75 未満 | 7.6 (6/79)       | 2.4 (3/124)           | 9.4 (50/530)     | 9.7 (55/567)          | 8.7 (45/520)       |
|                 | 75 以上       | 15.8 (3/19)      | 4.0 (1/25)            | 16.1 (24/149)    | 12.6 (20/159)         | 14.0 (23/164)      |
| 投与中止に至った有害事象    | 65 未満       | 3.7 (1/27)       | 4.5 (2/44)            | 4.8 (9/186)      | 8.9 (17/192)          | 3.4 (6/179)        |
|                 | 65 以上 75 未満 | 2.5 (2/79)       | 1.6 (2/124)           | 5.5 (29/530)     | 10.4 (59/567)         | 7.7 (40/520)       |
|                 | 75 以上       | 5.3 (1/19)       | 0 (0/25)              | 7.4 (11/149)     | 9.4 (15/159)          | 6.7 (11/164)       |
| 心血管系事象関連の有害事象   | 65 未満       | 0 (0/27)         | 13.6 (6/44)           | 11.8 (22/186)    | 17.7 (34/192)         | 10.1 (18/179)      |
|                 | 65 以上 75 未満 | 7.6 (6/79)       | 15.3 (19/124)         | 13.0 (69/530)    | 18.2 (103/567)        | 13.8 (72/520)      |
|                 | 75 以上       | 15.8 (3/19)      | 8.0 (2/25)            | 16.8 (25/149)    | 14.5 (23/159)         | 11.6 (19/164)      |
| 動悸関連の有害事象       | 65 未満       | 0 (0/27)         | 9.1 (4/44)            | 1.1 (2/186)      | 9.4 (18/192)          | 2.2 (4/179)        |
|                 | 65 以上 75 未満 | 3.8 (3/79)       | 7.3 (9/124)           | 2.8 (15/530)     | 9.9 (56/567)          | 4.0 (21/520)       |
|                 | 75 以上       | 5.3 (1/19)       | 4.0 (1/25)            | 4.0 (6/149)      | 3.1 (5/159)           | 4.9 (8/164)        |
| 起立性低血圧関連の有害事象   | 65 未満       | 7.4 (2/27)       | 20.5 (9/44)           | 9.1 (17/186)     | 21.4 (41/192)         | 14.0 (25/179)      |
|                 | 65 以上 75 未満 | 6.3 (5/79)       | 16.1 (20/124)         | 14.7 (78/530)    | 26.1 (148/567)        | 20.0 (104/520)     |
|                 | 75 以上       | 15.8 (3/19)      | 12.0 (3/25)           | 18.8 (28/149)    | 22.0 (35/159)         | 19.5 (32/164)      |
| 悪心関連の有害事象       | 65 未満       | 3.7 (1/27)       | 2.3 (1/44)            | 3.2 (6/186)      | 7.8 (15/192)          | 7.8 (14/179)       |
|                 | 65 以上 75 未満 | 8.9 (7/79)       | 8.1 (10/124)          | 2.5 (13/530)     | 9.5 (54/567)          | 6.0 (31/520)       |
|                 | 75 以上       | 5.3 (1/19)       | 8.0 (2/25)            | 6.0 (9/149)      | 6.3 (10/159)          | 4.3 (7/164)        |
| 高カルシウム血症関連の有害事象 | 65 未満       | 3.7 (1/27)       | 0 (0/44)              | 1.1 (2/186)      | 1.6 (3/192)           | 3.4 (6/179)        |
|                 | 65 以上 75 未満 | 0 (0/79)         | 4.8 (6/124)           | 0.8 (4/530)      | 1.9 (11/567)          | 4.2 (22/520)       |
|                 | 75 以上       | 0 (0/19)         | 8.0 (2/25)            | 0 (0/149)        | 1.9 (3/159)           | 6.7 (11/164)       |
| 血中尿酸増加関連の有害事象   | 65 未満       | 3.7 (1/27)       | 6.8 (3/44)            | 0.5 (1/186)      | 1.6 (3/192)           | 4.5 (8/179)        |
|                 | 65 以上 75 未満 | 0 (0/79)         | 6.5 (8/124)           | 0.4 (2/530)      | 1.6 (9/567)           | 1.3 (7/520)        |
|                 | 75 以上       | 0 (0/19)         | 20.0 (5/25)           | 0.7 (1/149)      | 1.9 (3/159)           | 1.8 (3/164)        |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

機構は、以下のように考える。国内併合解析の本剤群での高カルシウム血症関連事象及び血中尿酸増加関連事象の発現割合は 75 歳以上で高値を示したが、75 歳以上の症例数は限られており、また、海外併合解析では同様の傾向は認められていない。その他の有害事象の発現状況についても、年齢別の有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないことを確認した。

#### 7.R.5.2 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害者を対象とした海外 05-011 試験において、有害事象は、腎機能正常者（Ccr 90 mL/min 以上）、軽度腎機能障害者（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度腎機能障害者（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度腎機能障害者（15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）でそれぞれ 3/8 例、1/8 例、1/8 例及び 2/8 例で認められ、腎機能正常者で最も高かった。最も発現割合が高かった有害事象は頭痛で、腎機能正常者の 2/8 例、中等度腎機能障害者の 1/8 例に発現した。他の有害事象はいずれも 1 例に認められた。いずれの有害事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の曝露量は、腎機能正常群に対し重度腎機能障害者で、 $C_{max}$  は 1.4 倍、 $AUC_{inf}$  は 2.1 倍に増加した。腎機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度が上昇したが、有害事象の発現割合並びに臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータの異常は腎機能障害により増加しなかった。

国内併合解析における腎機能別の有害事象の発現状況を表 59 に示す。組入れ時に臨床的に重度の腎

機能障害を有する患者を除外しているため、重度腎機能障害（Ccr 30 mL/min 未満）の被験者はいなかった。本剤群での有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合では、腎機能障害の程度による差は認められなかった。本剤群での特に注目すべき有害事象のうち、動悸関連、起立性低血圧関連及び血中尿酸増加関連の有害事象の発現割合は、腎機能障害の程度に応じて発現割合が高くなる傾向が認められた。起立性低血圧関連及び血中尿酸増加関連の有害事象のうち重篤な事象は、軽度腎機能障害被験者で認められた起立性低血圧関連の 1 例（低血圧）のみであった。なお、当該事象は、投与継続で回復し、治験薬との因果関係は否定された。

海外併合解析における腎機能別の有害事象の発現状況を表 59 に示す。組入れ時に臨床的に重度の腎機能障害を有する患者を除外しているため、重度腎機能障害に該当する被験者はプラセボ群で 1 例、本剤群で 2 例、テリパラチド群で 1 例のみであった。本剤群での有害事象、副作用の発現割合に、腎機能障害の程度による大きな差は認められなかった。

本剤群の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合では、腎機能障害の程度による大きな差は認められなかった。本剤群での特に注目すべき有害事象のうち、悪心関連の有害事象の発現割合で腎機能障害の程度に応じて発現割合がやや高くなる傾向が認められた。なお、重篤な悪心は認められなかった。本剤群の重度腎機能障害被験者 2 例に特筆すべき有害事象は認められなかった。

表 59 腎機能別の有害事象の発現状況（国内外併合解析、安全性解析対象集団）

| 事象名             | 腎機能障害 | 国内併合解析           |                       | 海外併合解析           |                       |                    |
|-----------------|-------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------------|
|                 |       | プラセボ群<br>(125 例) | 本剤 80 µg 群<br>(193 例) | プラセボ群<br>(865 例) | 本剤 80 µg 群<br>(918 例) | テリパラチド群<br>(863 例) |
| すべての有害事象        | 正常    | 50.0 (1/2)       | 85.7 (12/14)          | 90.4 (47/52)     | 95.5 (63/66)          | 89.3 (50/56)       |
|                 | 軽度障害  | 78.4 (80/102)    | 87.7 (128/146)        | 86.3 (465/539)   | 88.3 (520/589)        | 88.1 (476/540)     |
|                 | 中等度障害 | 81.0 (17/21)     | 93.9 (31/33)          | 87.5 (239/273)   | 88.9 (232/261)        | 89.1 (237/266)     |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 100 (1/1)        | 100 (2/2)             | 100 (1/1)          |
| すべての副作用         | 正常    | 0 (0/2)          | 35.7 (5/14)           | 40.4 (21/52)     | 56.1 (37/66)          | 48.2 (27/56)       |
|                 | 軽度障害  | 11.8 (12/102)    | 25.3 (37/146)         | 25.2 (136/539)   | 37.2 (219/589)        | 37.0 (200/540)     |
|                 | 中等度障害 | 4.8 (1/21)       | 36.4 (12/33)          | 21.6 (59/273)    | 36.4 (95/261)         | 29.3 (78/266)      |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 0 (0/2)               | 100 (1/1)          |
| 重篤な有害事象         | 正常    | 0 (0/2)          | 7.1 (1/14)            | 7.7 (4/52)       | 21.2 (14/66)          | 5.4 (3/56)         |
|                 | 軽度障害  | 4.9 (5/102)      | 3.4 (5/146)           | 10.0 (54/539)    | 8.1 (48/589)          | 9.4 (51/540)       |
|                 | 中等度障害 | 23.8 (5/21)      | 3.0 (1/33)            | 11.7 (32/273)    | 9.2 (24/261)          | 10.5 (28/266)      |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 100 (1/1)        | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |
| 投与中止に至った有害事象    | 正常    | 0 (0/2)          | 0 (0/14)              | 7.7 (4/52)       | 10.6 (7/66)           | 3.6 (2/56)         |
|                 | 軽度障害  | 2.9 (3/102)      | 2.7 (4/146)           | 5.8 (31/539)     | 8.7 (51/589)          | 7.6 (41/540)       |
|                 | 中等度障害 | 4.8 (1/21)       | 0 (0/33)              | 5.1 (14/273)     | 12.6 (33/261)         | 4.9 (13/266)       |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 0 (0/2)               | 100 (1/1)          |
| 心血管系事象関連の有害事象   | 正常    | 0 (0/2)          | 21.4 (3/14)           | 9.6 (5/52)       | 16.7 (11/66)          | 16.1 (9/56)        |
|                 | 軽度障害  | 7.8 (8/102)      | 11.6 (17/146)         | 12.8 (69/539)    | 17.7 (104/589)        | 9.6 (52/540)       |
|                 | 中等度障害 | 4.8 (1/21)       | 21.2 (7/33)           | 15.0 (41/273)    | 17.2 (45/261)         | 18.0 (48/266)      |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 100 (1/1)        | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |
| 動悸関連の有害事象       | 正常    | 0 (0/2)          | 0 (0/14)              | 1.9 (1/52)       | 12.1 (8/66)           | 3.6 (2/56)         |
|                 | 軽度障害  | 3.9 (4/102)      | 6.8 (10/146)          | 2.4 (13/539)     | 8.8 (52/589)          | 3.1 (17/540)       |
|                 | 中等度障害 | 0 (0/21)         | 12.1 (4/33)           | 2.9 (8/273)      | 7.3 (19/261)          | 5.3 (14/266)       |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 100 (1/1)        | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |
| 起立性低血圧関連の有害事象   | 正常    | 0 (0/2)          | 0 (0/14)              | 21.2 (11/52)     | 22.7 (15/66)          | 21.4 (12/56)       |
|                 | 軽度障害  | 8.8 (9/102)      | 16.4 (24/146)         | 13.0 (70/539)    | 23.3 (137/589)        | 17.0 (92/540)      |
|                 | 中等度障害 | 4.8 (1/21)       | 24.2 (8/33)           | 15.4 (42/273)    | 27.2 (71/261)         | 21.1 (56/266)      |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 50.0 (1/2)            | 100 (1/1)          |
| 悪心関連の有害事象       | 正常    | 0 (0/2)          | 7.1 (1/14)            | 3.8 (2/52)       | 6.1 (4/66)            | 10.7 (6/56)        |
|                 | 軽度障害  | 7.8 (8/102)      | 7.5 (11/146)          | 3.2 (17/539)     | 8.1 (48/589)          | 5.2 (28/540)       |
|                 | 中等度障害 | 4.8 (1/21)       | 3.0 (1/33)            | 3.3 (9/273)      | 10.3 (27/261)         | 6.8 (18/266)       |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |
| 高カルシウム血症関連の有害事象 | 正常    | 0 (0/2)          | 7.1 (1/14)            | 0 (0/52)         | 1.5 (1/66)            | 7.1 (4/56)         |
|                 | 軽度障害  | 1.0 (1/102)      | 4.8 (7/146)           | 0.6 (3/539)      | 2.2 (13/589)          | 3.9 (21/540)       |
|                 | 中等度障害 | 0 (0/21)         | 0 (0/33)              | 1.1 (3/273)      | 1.1 (3/261)           | 5.3 (14/266)       |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |
| 血中尿酸増加関連の有害事象   | 正常    | 0 (0/2)          | 7.1 (1/14)            | 0 (0/52)         | 0 (0/66)              | 1.8 (1/56)         |
|                 | 軽度障害  | 1.0 (1/102)      | 4.8 (7/146)           | 0.4 (2/539)      | 1.4 (8/589)           | 1.7 (9/540)        |
|                 | 中等度障害 | 0 (0/21)         | 24.2 (8/33)           | 0.7 (2/273)      | 2.7 (7/261)           | 3.0 (8/266)        |
|                 | 重度障害  | —                | —                     | 0 (0/1)          | 0 (0/2)               | 0 (0/1)            |

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

以上、国内併合解析では動悸関連、起立性低血圧関連及び血中尿酸増加関連の有害事象、海外併合解析では悪心関連の有害事象で腎機能障害の程度に応じて発現割合がやや高くなる傾向が認められたが、これらの事象のうち重篤であったのは国内併合解析の軽度腎機能障害被験者に認められた低血圧のみで、因果関係も否定されていることから、腎機能障害を有する患者にこれらの事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。また、重度の腎機能障害患者であっても反復投与時の血中アバロパラチド濃度は累積せず、本剤の投与間隔を考慮すれば十分速やかに消失すると考えられ、重度の腎機能障害患者への本剤投与であっても、本剤の最大耐用量である240 µg投与時の血中濃度を超えることは想定されない（「6.R.2 腎機能障害患者への投与について」の項を参照）。以上を踏まえると、重度を含む腎機能障害患者への本剤投与が臨床上問題となる可能性は低いものとする。ただし、腎機能障害の程度に応じて血漿中アバロパラチド濃度が上昇し曝露量が増加すること、重度の腎機能障害患者への投与実績は限られていることから、添付文書において腎機能障害患者については定期的に腎機能検査を行う旨及び重

度の腎機能障害患者においては血中からの消失の遅延が認められる旨を注意喚起し、また、透析を受けている患者を対象とした臨床試験は実施していないことも情報提供する。

機構は、以下のように考える。腎機能障害別の安全性に関して、国内外の臨床試験の結果、腎機能障害を有する患者においてすべての有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる明確な結果は認められていない。ただし、国内併合解析では動悸関連、起立性低血圧関連及び血中尿酸増加関連の有害事象、海外併合解析では悪心関連の有害事象について、腎機能障害の程度に応じて発現割合がやや高くなる傾向が認められたこと、及び腎機能障害の重症度に依存して血漿中アバロパラチドの曝露量が増加すること（「6.R.2 腎機能障害患者への投与について」の項を参照）を踏まえると、添付文書において腎機能障害患者に対する注意喚起を行うとする申請者の対応は適切である。

### 7.R.5.3 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。本剤は、複数のプロテアーゼによりアミノ酸に分解され、腎代謝されることが非臨床試験から示唆されていることから、肝機能障害により全身曝露に大きな影響をもたらすことはないと判断し、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。国内併合解析においては、組入れ時に AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超え基準値の 2 倍以下であった被験者はプラセボ群で 2 例、本剤群で 4 例であり、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいずれの投与群でも認められなかった。AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超え基準値上限の 2 倍以下の本剤群の 4 例における有害事象の発現状況について、有害事象は 4 例、重篤な有害事象は 1 例に認められ、投与中止に至った有害事象は認められなかった。海外併合解析においては、組入れ時に AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超え基準値の 2 倍以下であった被験者はプラセボ群で 12 例、本剤群で 14 例、テリパラチド群で 15 例、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超え基準値上限の 3 倍以下であった被験者は本剤群で 1 例、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える被験者はテリパラチド群で 1 例であった。AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超え基準値の 2 倍以下であった本剤群の 14 例について、有害事象は 12 例、重篤な有害事象は 3 例、投与中止に至った事象は 2 例に認められ、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超え基準値上限の 3 倍以下であった本剤群の 1 例では有害事象が認められたが、当該事象は非重篤であり、投与中止に至った事象であった。肝機能障害がみられた被験者数が少なかったことから、肝機能障害の有無別の発現割合の比較には限界があるが、特に着目すべき有害事象として心血管系事象関連の有害事象（動悸及び起立性低血圧を含む）、高カルシウム血症、血中尿酸増加事象関連の有害事象、悪心等についても検討した結果、有害事象の発現状況に肝機能による明確な差は認められないと考えた。

機構は、国内外の臨床試験に組み入れられた肝機能障害を有する被験者は限られており、検討には限界があるが、実施された試験の結果からは特段の懸念は認められておらず、本剤の薬物動態プロファイルも考慮すると、肝機能障害が本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は小さいものとする。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。国内外の臨床試験において、本剤群でテリパラチド群又はプラセボ群と比較して、心血管系事象関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。当該差異は、心拍数増加に関連すると考えられる動悸の発現割合の差に主に起因すると考えられ、MACE の発現割合

については、本剤群とプラセボ群又はテリパラチド群との間に差は認められなかった。一方で、副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用及び末梢血管拡張作用を示すことが知られており、本剤の非臨床試験でも当該作用が示されている。MACE が発現すると重大な転帰に至る懸念があることに加え、臨床試験では組み入れられた被験者の背景も限られていることから実臨床で多様な背景を有する患者での MACE の発現状況を確認することが有用と考えられることを踏まえ、製造販売後調査として、本剤と類薬処方後の重篤な心血管系事象関連の有害事象の発現状況を比較する製造販売後データベース調査を実施する。詳細な調査デザインについては今後検討するが、現時点では骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とし、曝露群として本剤処方患者、対照群としてテリパラチド対象患者を設定し、重篤な心血管系事象関連の有害事象の発現割合について、相対的リスクを評価する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤を含む副甲状腺ホルモンが心血管系への作用として陽性変時及び変力作用並びに末梢血管拡張作用を有することが知られており、海外で実施した臨床試験においてはテリパラチド群と比較して本剤群で動悸等の発現割合が高いことを考慮すると、心血管系へ及ぼす影響がテリパラチドと比較して本剤で大きい可能性が否定できない。国内外で実施された臨床試験においては、心血管系事象関連の重篤な有害事象や MACE の発現割合についてプラセボ群又はテリパラチド群と本剤群で差は認められていないこと等から、現時点では当該差異は臨床的には大きな問題にはならないと考えられるものの、製造販売後においても引き続き、類薬と比較して特段の安全性上の懸念が認められないかを検討することが必要と考える。現時点で申請者が提示された製造販売後調査の方針及び計画の概要については適切と考えるが、製造販売後調査の詳細については専門協議での議論も踏まえて判断したい。

## 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（CTD5.3.5.1-2）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。PTHrP 誘導体である本剤は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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3年2月3日

### 申請品目

[販 売 名]           オスタバロ皮下注カートリッジ 3 mg  
[一 般 名]           アバロパラチド酢酸塩  
[申 請 者]           帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日]        令和2年5月27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。閉経後骨粗鬆症患者における本剤投与時の骨密度増加効果について、国内 301 試験においては、主要評価項目とされた腰椎 (L1～L4) 骨密度の変化率について、プラセボ群に対する優越性が示されており、海外 05-003 試験においても、プラセボ群と比較して骨密度の増加が認められ、テリパラチド群と比較しても同程度以上の骨密度増加効果が認められている。骨折抑制効果については、海外 05-003 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 18 カ月まで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ている。国内外の試験成績の比較について、国内 301 試験と海外 05-003 試験とで矛盾のない結果が得られていると判断できることから、日本人閉経後骨粗鬆症患者に対して本剤の有効性は期待できるものと判断した。また、男性骨粗鬆症患者については、国内 301 試験における男性骨粗鬆症患者と閉経後骨粗鬆症患者でのベースラインからの骨密度変化率の比較から、骨密度の増加に明らかに異なる傾向はみられなかったこと等を踏まえると、男性骨粗鬆症患者でも有効性は期待できると判断した。

専門協議において、専門委員より男性骨粗鬆症患者に関する情報は、症例数が限られていたことから臨床試験で得られた結果の解釈には留意が必要であるとの意見も出されたが、閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者のいずれについても有効性は期待できるとの機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。本剤投与時の安全性について、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を検討した結果、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった事象は概ね既存の PTH 製剤で認められる事象であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群又はテリパラチド群と比較して大きな差は認められていないものと判断した。

本剤投与時に注目すべき有害事象のうち、心血管系事象について、国内外で実施した臨床試験において、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群に比較して心血管系事象関連の有害事象の発現割合が高く、投与中止に至った事象が本剤群で多い傾向が認められた。これらの傾向の主たる原因は動悸関連の事象であり、また、起立性低血圧についても、本剤群でプラセボ群及びテリパラチド群に比較して発現割合が高い傾向が認められている。一方で、動悸及び起立性低血圧に関連する重篤な事象の発現割合はプラセボ群及びテリパラチド群と本剤群で同程度であり、また、心血管系事象関連の重篤な有害事象及びMACEについては、本剤群でプラセボ群又はテリパラチド群に比較して多く発現する傾向は認められなかったこと等を考慮すると、現時点では本剤投与時の心血管系への影響については許容可能と判断した。ただし、添付文書等を用いて動悸及び起立性低血圧に関して注意喚起し、患者に周知することが必要であり、製造販売後においては本剤投与時の心血管イベントの発現状況に注視することが重要と考えた。

以上の検討に加え、本剤投与時に注目すべき有害事象として、悪心、高カルシウム血症、注射部位反応、過敏症、高尿酸血症、骨肉腫、抗体産生に関しても個別に検討を行った結果、安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、現時点で心血管系への影響も含め本剤投与時の安全性は許容可能と評価した機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- ・ 虚血性心疾患のリスクには性差があるとの報告もあること、本剤投与により心拍数の増加が認められており、心不全患者に対しては本剤の投与はリスクとなる可能性があること、起立性低血圧に関しては降圧薬を服用している患者での安全性が懸念されること、腎機能障害患者においては心血管での石灰化のリスクがあることを踏まえ、製造販売後調査においては、性別、心不全を含む心疾患の合併症の有無、降圧剤の併用の有無及び腎機能障害の有無別の心血管系事象の発現頻度について検討する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査において、性別、心不全を含む心疾患の合併症の有無、降圧剤の併用の有無及び腎機能障害の有無別の重篤な心血管系事象の発現状況を検討するよう申請者に求め、申請者は了解し、機構は適切な対応がなされたことを確認した。なお、機構は、海外製造販売後における重篤な心血管系事象の発現状況について大きく懸念される状況ではないことを確認した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。国内 301 試験及び海外 05-003 試験はいずれも骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としており、当該試験の結果も踏まえると、日本人閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者において有効性は期待でき、安全性については許容可能と判断できる。また、既存の PTH 製剤との比較について、海外臨床試験において動悸及び起立性低血圧の発現割合がテリパラチド群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、重篤な心血管系事象の発現割合に差は認められず、本剤群とテリパラチド群の椎体骨折の発現割合及び骨密度の変化率に関する結果も踏まえると、本剤は、既存の PTH 製剤と同様に、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一つとすることは可能であり、既存の PTH 製剤と同様に、本剤の効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることが適切と判断した。また、本剤の投与対象について、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準等を参考に効能又は効果に関連する注意の項において注意喚起するとの申請者の方針も適切と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内外の第 II 相試験において、本剤 80 µg までの範囲で腰椎の骨密度等について用量反応関係が認められており、国内外の第 III 相試験において本剤 80 µg の投与により有効性が示され、安全性も許容可能と考えることから、本剤の用法・用量として 80 µg を 1 日 1 回皮下投与とすることは適切である。また、本剤の投与期間について、ラットを用いたがん原性試験において骨腫瘍性病変が認められていること等から、本剤の投与期間の上限として、国内外の第 III 相試験において設定された投与期間である 18 カ月を用法・用量において規定することが必要と考える。なお、既存の PTH 製剤からの切替え時の注意喚起について、類薬と同様に、他の PTH 製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していないこと、及び他の PTH 製剤から本剤に切り替えた際の本剤の投与期間の上限は検討されていないことを用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することも必要と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- ・ 他の PTH 製剤からの切替え時の安全性については、本剤と既存の PTH 製剤は同じ薬理作用を有することから、具体的なリスクに言及する等より積極的な注意喚起が望ましい。

以上の専門協議における議論を踏まえ、機構は、添付文書において本剤の非臨床試験において骨腫瘍性病変が認められている旨を情報提供し、投与期間の上限を 18 カ月と規定するとともに、既存の PTH 製剤についても同様に非臨床試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められており、臨床試験成績から投与期間の上限が設定されている旨を情報提供するよう申請者に求め、申請者は了解し、機構は適切な対応がなされたことを確認した。

#### 1.5 特別な背景を有する患者について

機構は、特別な背景を有する患者に関し、年齢（高齢者）、腎機能障害及び肝機能障害について個別に検討した。腎機能障害別の安全性に関して、国内外の臨床試験の結果、腎機能障害を有する患者において有害事象の発現割合が高くなる明確な結果は認められていない。ただし、起立性低血圧関連、動悸関連、血中尿酸増加関連、悪心関連の有害事象について、腎機能障害の程度に応じて発現割合がやや高くなる傾向が認められたこと、及び腎機能障害の重症度に依存して血漿中アバロパラチドの曝露量が増加することを踏まえると、添付文書において腎機能障害患者については定期的に腎機能検査を行う旨及び重度の腎機能障害患者においては血中からの消失の遅延が認められる旨等を注意喚起するとの申請者の対応は適切と判断した。また、高齢者及び肝機能障害患者に対しては現時点で本剤の添付文書で特段の注意喚起を行う必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断について、専門委員より、本剤は既存の PTH 製剤よりも骨同化作用が強い可能性も考えられ、既存の PTH 製剤でも心血管での異所性石灰化等のリスクも知られていることから、本剤の製造販売後調査として心血管系の事象を評価することが必要との意見が出され、専門委員より支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 61 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                    |                                                                                          |                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                                                | 重要な潜在的リスク                                                                                | 重要な不足情報                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>起立性低血圧</li> <li>アナフィラキシー</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>高カルシウム血症</li> <li>骨肉腫</li> <li>心血管系の事象</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者への投与</li> <li>男性患者への投与</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                |                                                                                          |                                                                                 |
| 該当なし                                                                       |                                                                                          |                                                                                 |

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                            | 追加のリスク最小化活動                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>製造販売後データベース調査（心血管系の事象）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul> |

## 2. 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  |
|---|---|------|------|
| 3 | 8 | ■℃以下 | ■℃以下 |

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、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、原体及び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 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 µg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                             | 日本語                    |
|------------------|------------------------------------------------|------------------------|
| A→B              | —                                              | 頂端膜側から基底膜側             |
| ALP              | Alkaline phosphatase                           | アルカリホスファターゼ            |
| ALT              | Alanine aminotransferase                       | アラニンアミノトランスフェラーゼ       |
| APTT             | Activated partial thromboplastin time          | 活性化部分トロンボプラスチン時間       |
| AST              | Aspartate aminotransferase                     | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ    |
| AUC              | Area under the concentration-time curve        | 血中濃度－時間曲線下面積           |
| BAP              | Bone alkaline phosphatase                      | 骨型アルカリホスファターゼ          |
| B→A              | —                                              | 基底膜側から頂端膜側             |
| BB1              | Bombesin receptor                              | ボンベシン受容体 1             |
| BCRP             | Breast cancer resistant protein                | 乳癌耐性タンパク質              |
| BMI              | Body mass index                                | 体格指数                   |
| cAMP             | Cyclic adenosine monophosphate                 | 環状アデノシンーリン酸            |
| CBA              | Cell-based assay                               | セルベースアッセイ              |
| C <sub>max</sub> | Maximum concentration                          | 最高血中濃度                 |
| Ccr              | Creatinine clearance                           | クレアチニークリアランス           |
| CTX              | Type I collagen C-telopeptides                 | I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド    |
| CYP              | Cytochrome P450                                | シトクロム P450             |
| DPD              | Deoxyipyridinol                                | デオキシピリジノリン             |
| DXA              | Dual-energy X-ray absorptiometry               | 二重エネルギー X 線吸収測定法       |
| EC <sub>50</sub> | Half maximal effective concentration           | 50%効果濃度                |
| ECL              | Electrochemiluminescent assay                  | 電気化学発光アッセイ             |
| ELISA            | Enzyme-linked immunosorbent assay              | 酵素免疫吸着測定法              |
| ESI-MS           | Electrospray ionization-mass spectrometry      | エレクトロスプレーイオン化-質量分析     |
| FAS              | Full analysis set                              | 最大の解析対象集団              |
| FPRL1            | N-formyl peptide receptor-like 1               | ホルミルペプチド受容体様 1         |
| GC               | Gas chromatography                             | ガスクロマトグラフィー            |
| GC-MS            | Gas chromatography-mass spectrometry           | ガスクロマトグラフィー/質量分析       |
| hERG             | Human ether-a-go-go related gene               | ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 |
| HLGT             | High level group term                          | 高位グループ語                |
| HLT              | High level term                                | 高位語                    |
| HPLC             | High performance liquid chromatography         | 高速液体クロマトグラフィー          |
| hPTH             | Human parathyroid hormone                      | ヒト副甲状腺ホルモン             |
| IC <sub>50</sub> | Half maximal inhibition concentration          | 50%阻害濃度                |
| ITT              | Intent-to-treat                                | —                      |
| LC-MS            | Liquid chromatography-mass spectrometry        | 液体クロマトグラフィー/質量分析       |
| LC-MS/MS         | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析   |
| LOCF             | Last observation carried forward               | —                      |
| MACE             | Major adverse cardiovascular events            | —                      |
| MCH              | Mean corpuscular hemoglobin                    | 平均赤血球ヘモグロビン量           |
| MCHC             | Mean corpuscular hemoglobin concentration      | 平均赤血球ヘモグロビン濃度          |

|          |                                                               |                     |
|----------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| M-CSF    | Macrophage colony-stimulating factor                          | マクロファージコロニー刺激因子     |
| MCV      | Mean corpuscular volume                                       | 平均赤血球容積             |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版     |
| mITT     | Modified intent-to-treat                                      | —                   |
| NTX      | N-terminal telopeptide of type I Collagen                     | 1 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド |
| NZW      | New Zealand White                                             | ニュージーランドホワイト        |
| OAT      | Organic anion transporter                                     | 有機アニオントランスポーター      |
| OATP     | Organic anion transporting polypeptide                        | 有機アニオン輸送ポリペプチド      |
| OC       | Osteocalcin                                                   | オステオカルシン            |
| OCT      | Organic cation transporter                                    | 有機カチオントランスポーター      |
| OPG      | Osteoprotegerin                                               | オステオプロテゲリン          |
| OVX      | Ovariectomized                                                | 卵巣摘除                |
| OX1      | Orexin receptor                                               | オレキシン受容体            |
| P1CP     | Procollagen type I C-terminal propeptide                      | I 型プロコラーゲン-C-プロペプチド |
| P1NP     | Procollagen type I N-terminal propeptide                      | I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド |
| PCR      | Polymerase chain reaction                                     | ポリメラーゼ連鎖反応          |
| P-gp     | P-glycoprotein                                                | P-糖タンパク質            |
| PKA      | Protein kinase A                                              | プロテインキナーゼ A         |
| pQCT     | Perioheral quantitative computed tomography                   | 末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法   |
| PT       | Preferred terms                                               | 基本語                 |
| PTH      | Parathyroid hormone                                           | 副甲状腺ホルモン            |
| PTHrP    | Parathyroid hormone-related peptide                           | 副甲状腺ホルモン関連ペプチド      |
| RANKL    | Receptor activator of NF kappa B ligand                       | NFκB 活性化受容体リガンド     |
| RIA      | Radioimmunoassay                                              | ラジオイムノアッセイ          |
| SMQ      | Standardised MedDRA queries                                   | 標準検索式               |
| SOC      | System organ class                                            | 器官別大分類              |
| TRACP-5b | Tartaric acid-resistant acid phosphate-5b                     | 骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ   |
| UHPLC    | Ultra High performance liquid chromatography                  | 超高速液体クロマトグラフィー      |
| VIP1     | Vasoactive intestinal peptide receptor                        | 血管作動性腸管ペプチド受容体      |
| 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  |
| 本剤       | —（該当なし）                                                       | オスタバロ皮下注            |
| 本薬       | —（該当なし）                                                       | アバロパラチド酢酸塩          |