ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン
に関する資料

製造販売承認申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、帝人ファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 小児開発計画 6
1.5.1.1 本邦において小児開発が必要と判断した理由 6
1.5.1.2 治験計画に際しての考慮事項 6
1.5.1.3 海外規制当局との協議動向 8
1.5.1.4 日本における小児開発計画の概要 9
1.5.2 参考文献 11

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

副甲状腺機能低下症はPTHが欠乏する希少な内分泌疾患であり、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨格リモデリングの抑制による骨異常、並びに生活の質（QOL）の低下を引き起こす。成人症例の病因の大半（75%以上）は手術時の副甲状腺の偶発的な除去及び損傷によるものであり、その他に、遺伝性、自己免疫性、及び浸潤性疾患がある。明確に定義された病因や関連するものがない場合には特発性とみなされる[1) 2)]。本邦では副甲状腺機能低下症は難病指定されており、国内の非外科的病因による副甲状腺機能低下症の患者が 2,300 人、副甲状腺機能低下状態が術後 6 カ月以上継続して存在する術後副甲状腺機能低下症の患者が 31,725 人と推計されている[3) 4)]。

副甲状腺機能低下症の従来の治療法として、テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸 Ca の静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中 Ca 濃度を上昇させるために活性型ビタミン D3 製剤が主として使用される。これに加え、Ca 製剤が併用される場合がある。これらの従来の治療法は低カルシウム血症により引き起こされる神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある症状の予防効果を期待できる反面、病因に基づく治療法ではなく、対症療法に過ぎないため[5)] 長期投与によって次に示すような医原性合併症の負担も長期に及ぶ。また、腎臓でのカルシウム濾過量が増加し、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病の発症リスクが 4 倍超になることが報告されている[6)]。さらに、副甲状腺機能低下症に起因する身体及び認知機能に関連する症状のいずれも、従来の治療法では軽減することができない[7)] ため、結果として全般的な QOL の低下を軽減できていない。さらに従来の治療法により低カルシウム血症を改善することはできるが、副甲状腺機能低下症で特徴的な血清リン濃度の上昇を抑制することはできない。その結果、血清カルシウム・リン積が増加し、腎実質での石灰化に加え、眼球、中枢神経系（特に基底核）、及び血管系での異所性石灰化が生じやすくなる[8)]。さらに、従来の治療法の下では、副甲状腺機能低下症において低下した骨代謝回転を正常なレベルまで回復させることはできず、年齢に応じた骨リモデリングを得られない[9) 10)]。

このような従来の治療法の限界を克服するため、本疾患の病因にアプローチしたPTH補充療法が求められてきた。現在、PTH 製剤は国内外で骨粗鬆症治療薬として使用されているが、これらの製剤は半減期が短く、24時間を通してPTH濃度を基準範囲に維持することは困難である。PTH（1-34）の薬理学的特性から、一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させる間歇投与では強力な骨量増加作用が引き起こされるものの、長期的に PTH（1-34）を生理的濃度に保ち血中に曝露させる場合と比べて血中カルシウム濃度の増加作用は弱い[11)]。実際に、PTH（1-34）の 1 日 1 回投与では副甲状腺機能低下症に対する有効性が十分でないことが報告されている[12)]。このため、副甲状腺機能低下症の治療薬としては、一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させることではなく PTH の生理的濃度を長期的に維持させることが特に重要と考えられる。

ACP-014 は、Ascendis Pharma, A/S（デンマーク、コペンハーゲン）で創製された副甲状腺ホルモンの補充療法剤であり、副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり生理的範囲の PTH 濃度を安定して維持するようにデザインされている。PTH（1-34）と不活性担体である PEG を自己分解によって開裂可能な独自のリンカー（TransCon リンカー）を

介して結合させた PTH（1-34）のプロドラッグであり、皮下投与後にリンカーが一次反応速度式に従って開裂することによって ACP-014 の濃度に比例した速度で PTH（1-34）が放出される。放出された PTH（1-34）は、PTH の生理的濃度の長期的な維持を達成して副甲状腺ホルモン 1 受容体（PTH1R）を介してカルシウム及びリン濃度の恒常性を維持し、活性型ビタミン D の合成を促進することによって副甲状腺機能低下によって引き起こされる諸症状を改善する。本剤は、米国では 2024 年 8 月に、欧州では 2023 年 11 月に「副甲状腺機能低下症」を適応症として製造販売承認を取得している。

本申請には、ACP-014 臨床開発プログラムの一部として実施した臨床試験 6 試験を含め、いずれも評価資料とした。これらの結果に基づき、帝人ファーマは予定する効能又は効果を「副甲状腺機能低下症」として、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

日本における起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細は、主にモジュール［2.3 項］、［2.4 項］、及び［2.5 項］に記載した。

第 2 部での該当内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原又は発見の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
申請製剤、品質の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価
臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1.4 2.5.1.5	ACP-014 の有効性試験の概要（臨床データパッケージを含む） 国内の規制当局からの助言
臨床試験の概略	2.5.2 2.5.3 2.5.4 2.5.5	生物薬剤学に関する概括評価 臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

試験項目		試験内容
品質	ロット分析	原薬
		製剤
	安定性	原薬
		製剤
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法及びバリデーション報告書
		吸収
		代謝
	毒性	反復投与毒性試験
		遺伝毒性試験
		生殖発生毒性試験
		その他の試験
臨床	第Ⅰ相	健康被験者（CT-103）
		健康被験者及び腎機能障害者（TCP-104）
		健康被験者（日本人及び非日本人）（TCP-105）
	第Ⅱ相	副甲状腺機能低下症患者（TCP-201）
	第Ⅲ相	副甲状腺機能低下症患者（TCP-304）
		副甲状腺機能低下症患者（TCP-305）

[redacted]

図 1.5-1 本剤の開発の経緯図

1.5.1　小児開発計画

1.5.1.1　本邦において小児開発が必要と判断した理由

副甲状腺機能低下症は PTH が欠乏した内分泌疾患であり、15 歳未満の小児においても発症する。症状としては成人と同様、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨格リモデリングの抑制による骨異常、並びに QOL の低下を引き起こす[13)]。

副甲状腺機能低下症の原因としては遺伝性、自己免疫性、浸潤性疾患、及び手術時の副甲状腺の偶発的な除去や損傷がある。明確に定義された病因や関連するものがない場合には特発性とみなされ、小児では特発性及び遺伝性といった非術後性の患者が多い[14)]。

副甲状腺機能低下症の小児患者では、低カルシウム血症の再発が症状の発作を伴う場合、脳の発達に悪影響を与える可能性がある[15)]。本邦における現在の治療法は、成人同様に活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム製剤による血中カルシウム濃度の維持に留まっている。低カルシウム血症を回避するためにこれらを高用量投与すると高カルシウム尿症を引き起こし、その症状は腎石灰化症や永久的な腎障害につながるリスクがある[13)]。従って小児の副甲状腺機能低下症では、成長期を通じて治療用量を調整し、低カルシウム血症と高カルシウム尿症の両方を最小限に抑える必要がある。このような現在の治療法の課題から、小児患者においても新たな治療選択肢が求められている。

2017 年に実施された全国的な医療機関へのアンケート調査によると、20 歳未満の非術後性の副甲状腺機能低下症患者数は 96 名（0-9 歳で 41 名、10-19 歳で 55 名）である[4)]。別の研究では、2018 年の健康保険組合のレセプトデータベースの保険加入者 2,241,717 名のうち、509 名の患者が慢性副甲状腺機能低下症と特定され、このうち 20 名が 20 歳未満（0-9 歳で 10 名、10-19 歳で 10 名）との報告がある[16)]。本邦では副甲状腺機能低下症は難病指定されており、令和 4 年度衛生行政報告例によると、20 歳未満の副甲状腺機能低下症の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は全年齢層の合計 330 名のうち 6 名（0-9 歳で 1 名、10-19 歳で 5 名）となっている[17)]。

1.5.1.2　治験計画に際しての考慮事項

従来の短半減期型 PTH アナログ製剤（テリパラチド、アバロパラチド）は国内外で骨粗鬆症治療薬として使用されているが、これらの製剤は半減期が短く、24 時間を通して PTH 濃度を基準範囲に維持することは困難であり、血中カルシウム濃度の変動が生じやすい。一方、従来の PTH 製剤 PTH（1-34）を用いた小児治験において、少数例ながら生理的な血中カルシウム濃度を維持できる PTH（1-34）療法（ただし、患者にとって負荷の大きい輸液ポンプや 1 日複数回の皮下投与によるもの）が小児の副甲状腺機能低下症の治療において安全で効果的である可能性が報告されている[15) 18)]。

生理学的 PTH 濃度を断続的に超える曝露をもたらす短半減期型 PTH アナログの非臨床発がん性研究では、ラットの骨肉腫を含む骨腫瘍の発生率が上昇することが知られている。このラットにおける骨肉腫の発生機序は、非生理的な PTH 濃度の条件下で誘発された過剰な骨形成と関連すると考えられた。しかし、ラット以外の種では PTH（1-34）によって骨肉腫が誘発されるという

報告はなく、ラットで観察された骨肉腫のリスク増加を直接ヒトに当てはめることは妥当ではない[19]。実際に、Forteo®を投与された骨粗鬆症患者を対象とした米国の市販後調査では、骨肉腫のリスク増加は確認されておらず、米国では骨肉腫リスクに関する警告表記が削除されている[20][21]。

骨粗鬆症治療で用いられる短半減期型PTHアナログ製剤は、間歇的な高曝露により骨形成を亢進させ、骨密度を増加させる。これに対し、PTH ホルモン補充療法による副甲状腺機能低下症の治療は、生理学的範囲内での PTH の継続的な曝露により骨形成と骨吸収のカップリングを誘発し、骨代謝バランスの正常化を促す。これと同様に、小児の副甲状腺機能低下症患者おける生理学的範囲内での PTH の持続的曝露は、PTH を介したミネラル及び骨の恒常性を正常化し、正常な骨代謝と骨格の成長をサポートすることが期待される。実際に、副甲状腺機能低下症患者（年齢範囲：17 日～20 歳）に最長 13.5 年間にわたり 1 日 1 回、2 回、3 回、又は輸液ポンプで持続投与された研究においても正常な骨成長が確認されており、骨肉腫の発生などの安全性の懸念は示されていない[13][15][22][23][24][25][26][27][28]。

以上より、小児の副甲状腺機能低下症患者に対する発がんリスクを完全に無視することはできないものの、PTH（1-34）はこれまでにヒトで骨肉腫を発生させた実績はないことに加えて、生理学的範囲内で PTH を供給する補充療法としての ACP-014 は、正常な骨代謝を維持することが期待される。

ACP-014 は副甲状腺ホルモンの補充療法剤であり、副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することでPTHの生理的濃度の長期的な維持を可能にする薬剤である。ACP-014 の成人における初回投与量は 18 μg/day と設定されている。[redacted]

[redacted]

ACP-014 では血中カルシウム濃度を指標に薬剤の用量調節又は有効性及び安全性を評価するが、小児の臨床試験を計画するにあたっては「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号）」などを参照のうえ、採血量及び採血回数に留意する予定である。

以上を踏まえて、小児の副甲状腺機能低下症患者でのアンメットメディカルニーズを解消すべく、[redacted]歳以上[redacted]歳未満の小児の用法及び用量を追加し製造販売承認事項一部変更承認を得るための臨床試験を計画する。また、そこで得られた[redacted]を確認し、規制当局とも協議の上で[redacted]歳未満を対象とする臨床試験の詳細を見直す計画とする。

1.5.1.3　海外規制当局との協議動向

米国では副甲状腺機能低下症の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けており（指定申請番号：DRU-2018-6388、日付：2018 年 6 月 4 日）、Pediatric Research Equity Act の要件を免除されているため、米国 FDA との間で小児開発計画は協議されていない。

欧州での小児開発計画は、[redacted]

1.5.1.4　日本における小児開発計画の概要

本邦における小児開発計画の概要を以下に示す。なお、[redacted]も検討中である。

[redacted]

1.5.1.3 に述べた通り、[redacted]

年	[redacted]
期	
小児対象治験	

図 1.5-2 小児開発計画（案）

1.5.2 参考文献

1）Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2273-2283.

2）Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284-2299.

3）Shishiba Y, Imai T, Kanmori M, et al. Prevalence of postsurgical hypoparathyroidism in Japan: Estimated from the data of multiple institutes. J JAES JSTS. 2017;34(1):51-56.

4）Takatani R, Kubota T, Minagawa M, et al. Prevalence of Pseudohypoparathyroidism and Nonsurgical Hypoparathyroidism in Japan in 2017: A Nationwide Survey. J Epidemiol. 2023;33(11):569-573

5）山内美香. 低カルシウム血症と内分泌疾患. 日本内科学会雑誌. 109 (4), 733-739, 2020-04-10.

6）Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17080.

7）Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. Endocr Pract. 2014 Jul;20(7):671-9.

8）Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;7:172.

9）Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4507-4514.

10）Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16033.

11）Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):391-399.

12）Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3480-3486.

13）Dayal D, Gupta A, Gupta S, et al. Recombinant parathyroid hormone for hypoparathyroidism in children: a narrative review. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2019;25(4):194-201.

14）Winer KK, Ye S, Ferré EM, et al. Therapy with PTH 1-34 or calcitriol and calcium in diverse etiologies of hypoparathyroidism over 27 years at a single tertiary care center. Bone. 2021 Aug:149:115977. doi: 10.1016/j.bone.2021.115977.

15）Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2680-2688.

16）Hasegawa M, Sakakibara Y, Takeuchi Y, et al. Prevalence and characteristics of postoperative and nonoperative chronic hypoparathyroidism in Japan: a nationwide retrospective analysis. JBMR Plus. 2024 Jul 29;8(9):ziae100.

17）公益財団法人難病医学研究財団. 令和 5 年度 衛生行政報告例 令和 5 年度末現在［internet］. 東京：難病情報センター；［2025 年 4 月 28 日接続］. 接続先：https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/02/koufu20241.pdf

18）Winer KK, Fulton K, Albert P, et al. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. J Pediatr. 2014 Sep;165(3):556-563.e1.

19）Vahle JL, Zuehlke U, Schmidt A, et al. Lack of bone neoplasms and persistence of bone efficacy in cynomolgus macaques after long-term treatment with teriparatide [rhPTH(1-34)]. J Bone Miner Res. 2008 Dec;23(12):2033-9.

20）Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL, et al. Teriparatide Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates. JBMR Plus. 2022 Aug 14;6(9):e10665.

21）Gilsena A, Midkiff K, Harris D, et al. Teriparatide did not increase adult osteosarcoma incidence in a 15-year US postmarketing surveillance study. J Bone Miner Res. 2021 Feb;36(2):244–251.

22）Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3389 3395

23）Theman TA, Collins MT, Dempster DW, et al. PTH(1-34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. J Bone miner Res. 2009 May;24(5):964-973.

24）Winer KK, Fulton KA, Albert PS, et al. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. J Pediatr. 2014;165(3):556-563

25）Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3308-3312.

26）Saraff V, Rothenbuhler A, Högler W, et al. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. Case Reports Horm Res Paediatr. 2018;89(4):271-277.

27）Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. J Pediatr. 2018;203:391-399.

28）Tuli G, Buganza R, Tessaris D, et al. Teriparatide (rhPTH 1-34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. Endocrine. 2020;67(2):457-465

ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国での承認状況 3
1.6.2　外国における添付文書 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認状況

パロペグテリパラチド（以下、本剤）は、2023 年 11 月に欧州連合*（EU）、2024 年 4 月に英国及び 2024 年 8 月に米国、2024 年 12 月にイスラエル及び 2025 年 2 月にオーストラリアで、慢性副甲状腺機能低下症あるいは副甲状腺機能低下症を適応症として承認されている（2025 年 5 月 22 日現在）。

*：27 か国と 3 つの EEA 加盟国（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス共和国、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン＋EEA 加盟国：ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン）

1.6.2 外国における添付文書

代表的な添付文書として、EU 及び米国における添付文書の原文及び和訳を添付する。

欧州添付文書（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yorvipath 168 micrograms/0.56 mL solution for injection in pre-filled pen
Yorvipath 294 micrograms/0.98 mL solution for injection in pre-filled pen
Yorvipath 420 micrograms/1.4 mL solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Yorvipath consists of PTH(1-34) conjugated to a methoxypolyethylene glycol carrier (mPEG) via a Linker.

Yorvipath 168 micrograms/0.56 mL solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 168 micrograms of PTH(1-34) in 0.56 mL of solvent*. The concentration based on PTH(1-34) is 0.3 mg/mL.
Each pre-filled pen delivers doses of 6, 9, or 12 micrograms of PTH(1-34).

Yorvipath 294 micrograms/0.98 mL solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 294 micrograms of PTH(1-34) in 0.98 mL of solvent*. The concentration based on PTH(1-34) is 0.3 mg/mL.
Each pre-filled pen delivers doses of 15, 18, or 21 micrograms of PTH(1-34).

Yorvipath 420 micrograms/1.4 mL solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 420 micrograms of PTH(1-34) in 1.4 mL of solvent*. The concentration based on PTH(1-34) is 0.3 mg/mL.
Each pre-filled pen delivers doses of 24, 27, or 30 micrograms of PTH(1-34).

*The strength indicates the quantity of the PTH(1-34) moiety without consideration of the mPEG-linker.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear and colourless with a pH of 3.7 - 4.3.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Yorvipath is a parathyroid hormone (PTH) replacement therapy indicated for the treatment of adults with chronic hypoparathyroidism.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and monitored by physicians or qualified healthcare professionals experienced in the diagnosis and management of patients with hypoparathyroidism.

Posology

Dose recommendations of Yorvipath refer to micrograms of PTH(1-34). The dose should be individualised based on serum calcium. The optimal dose after titration is the minimum dose required to prevent hypocalcaemia. This is the dose that maintains serum calcium within the normal range without the need for active forms of vitamin D or calcium supplementation beyond recommended nutritional supplementation for the general population (generally less than 600 mg per day). Doses of active forms of vitamin D and calcium supplements will need to be adjusted prior to initiating and during treatment with Yorvipath based on serum calcium value (see section 4.4).

Patients receiving the maximum Yorvipath dose of 60 mcg per day who experience ongoing hypocalcaemia may require co-administration of therapeutic calcium and/or active forms of vitamin D.

Before initiation of Yorvipath

Serum 25(OH) vitamin D should be within the normal range and serum calcium should be stable within or slightly below the normal range (1.95 - 2.64 mmol/L [7.8 - 10.6 mg/dL]) on at least 1 laboratory value at least two weeks prior to first dose of treatment.

Initiation of Yorvipath

The recommended starting dose is 18 mcg once daily with dose adjustments in 3 mcg increments thereafter every 7 days (see figure 1). The dose range is 6 to 60 mcg per day.

When initiating treatment with Yorvipath, the dose of active vitamin D or calcium supplements should be adjusted:

- If taking active vitamin D:
  - If serum calcium is ≥ 2.07 mmol/L [≥ 8.3 mg/dL], active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) should be discontinued on the same day as the first dose of Yorvipath. Doses of calcium supplements should be maintained.
  - If serum calcium is < 2.07 mmol/L [< 8.3 mg/dL], active vitamin D should be reduced by ≥ 50% on the same day as the first dose of Yorvipath. Doses of calcium supplements should be maintained.
- If not taking active vitamin D:
  - Calcium supplements should be decreased by at least 1 500 mg on the same day as the first dose of Yorvipath. If taking elemental calcium doses ≤ 1 500 mg per day, calcium supplements should be discontinued entirely.
- If calcium supplements are indicated to meet dietary requirements, continuing dietary calcium supplements at doses ≤ 600 mg per day may be considered instead of discontinuing entirely.

Dose adjustment and maintenance of Yorvipath

Serum calcium concentration must be monitored during titration (see section 4.4).
Yorvipath dose may be increased in increments of 3 mcg if at least 7 days have elapsed since a prior dose change (see figure 1). The dose must not be increased more often than every 7 days. Yorvipath may be reduced in increments of 3 mcg no more often than every 3 days in response to hypercalcaemia (see figure 1).

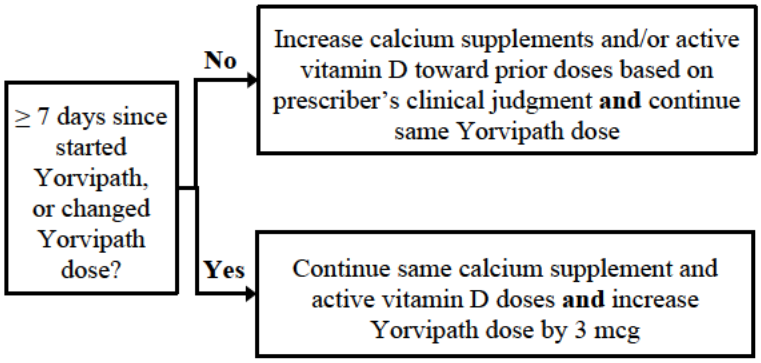
Serum calcium should be measured 7 days after the first dose and figure 1 should be followed for appropriate Yorvipath, active vitamin D, and calcium supplement dosing. After any subsequent dose change in Yorvipath, active vitamin D, or calcium supplements, serum calcium should be measured

within 7 to 14 days and patients should be monitored for clinical symptoms of hypocalcaemia or hypercalcaemia. Yorvipath, active vitamin D, and/or calcium supplements should be adjusted as per figure 1. Dose adjustments of Yorvipath, active vitamin D, and calcium supplements should be made on the same day.

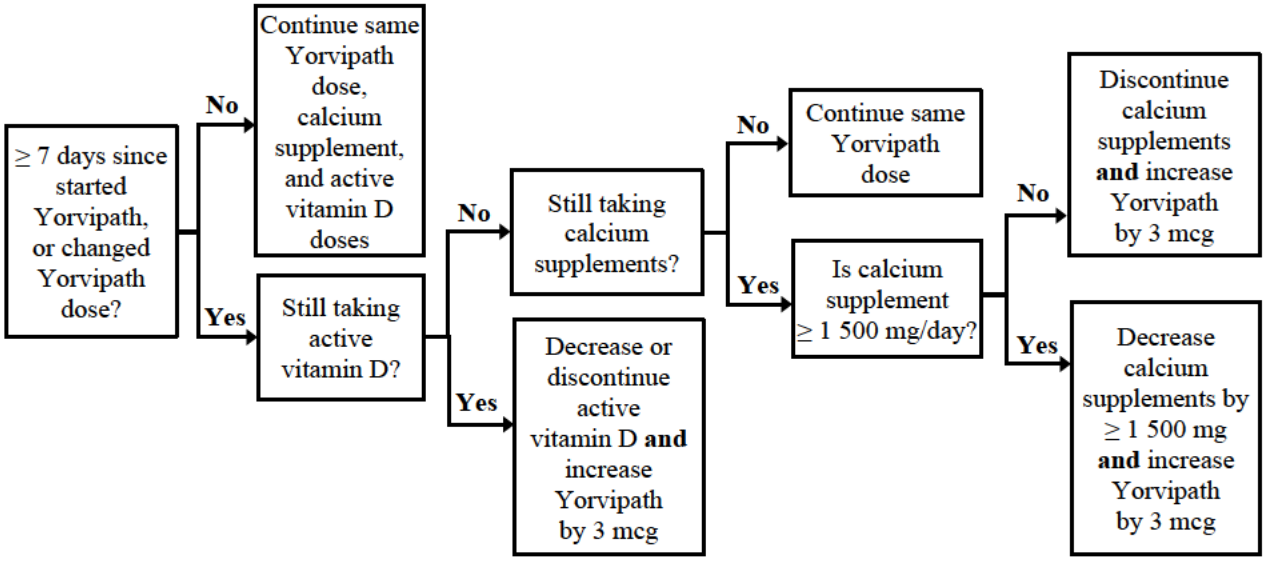
The maintenance dose should be the dose that achieves serum calcium within the normal range, without the need for active vitamin D or therapeutic doses of calcium. Optionally, calcium supplementation sufficient to meet dietary requirements (≤ 600 mg per day) may be continued. Serum calcium and 25(OH) vitamin D should be measured as per standard of care when a maintenance dose is achieved. 25(OH) vitamin D (non-active vitamin D) supplementation may be needed to reach normal serum levels.

Figure 1: Titration of Yorvipath, active vitamin D, and calcium supplements

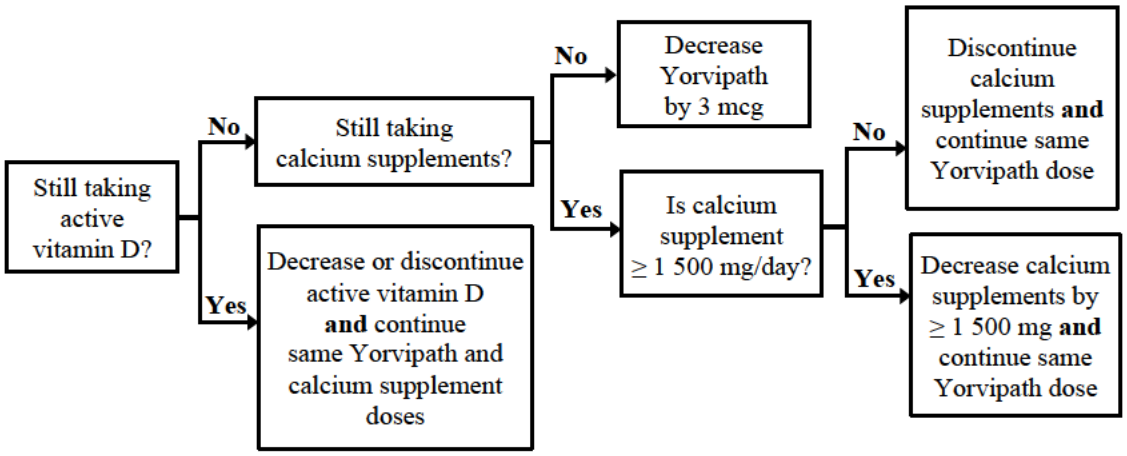
Serum calcium low (< 2.07 mmol/L [< 8.3 mg/dL]):



Serum calcium normal (≥ 2.07 to < 2.64 mmol/L [≥ 8.3 to < 10.6 mg/dL]):



Serum calcium high (≥ 2.65 to < 3.00 mmol/L [≥ 10.7 to < 12.0 mg/dL]):



Serum calcium very high (≥ 3.00 mmol/L [≥ 12 mg/dL]):

Treatment should be withheld for 2 to 3 days and then serum calcium should be rechecked. If subsequent serum calcium is < 3.00 mmol/L [< 12 mg/dL], titration of Yorvipath, active vitamin D, and calcium supplements should be resumed as per the applicable section of figure 1 using the most recent serum calcium value obtained. If serum calcium remains ≥ 3.00 mmol/L [≥ 12 mg/dL], Yorvipath should be withheld for an additional 2 to 3 days and then serum calcium should be rechecked. See section 4.4 for more information on hypercalcaemia.

Missed dose

If a dose is missed by less than 12 hours, it should be administered as soon as possible. If a dose is missed by more than 12 hours, it should be skipped and the next dose should be administered as scheduled.

Interruption or discontinuation of Yorvipath

Interruption of daily administration should be avoided to minimise serum PTH fluctuations. Interruption or discontinuation of treatment can result in hypocalcaemia. When interrupting or discontinuing treatment for 3 or more consecutive doses, patients should be monitored for signs and symptoms of hypocalcaemia and consider to measure serum calcium. If indicated, treatment with calcium supplements and active vitamin D should be resumed. Treatment at the prescribed dose should be resumed as soon as possible after an interruption. When resuming treatment after an interruption, serum calcium should be measured and doses of Yorvipath, active vitamin D, and calcium supplements should be adjusted as per figure 1.

Special populations

Elderly

Dose adjustment is not required based on age (see section 5.2).

Hepatic impairment

Yorvipath has not been studied in patients with severe hepatic impairment and should be used with caution in these patients (see section 4.4).

Renal impairment

Dose adjustment is not required in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 30 mL/min. Serum calcium levels should be measured more frequently when used in patients with eGFR < 45 mL/min (see section 4.4). Yorvipath has not been studied in patients with hypoparathyroidism and severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min) (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Yorvipath in children less than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Yorvipath must be administered as a subcutaneous injection to the abdomen or front of the thigh. The injection site should be rotated daily between four possible sites; abdomen (left or right) and front of the thigh (left or right).

Doses > 30 mcg per day (sequential injections)

All doses > 30 mcg per day should be administered as two single doses injected sequentially at different injection sites (table 1). It is recommended to use a different Yorvipath pen for the second daily injection, even if the two pens have the same-coloured push button (same strength).

Table 1: Recommended scheme for Yorvipath dosing > 30 mcg/day

Dose	Dosing scheme	Pen combination
33 mcg/day	15 mcg/day + 18 mcg/day	Two pre-filled pens of Yorvipath 294 mcg/0.98 mL (orange push button)*
36 mcg/day	18 mcg/day + 18 mcg/day	
39 mcg/day	18 mcg/day + 21 mcg/day	
42 mcg/day	21 mcg/day + 21 mcg/day	
45 mcg/day	21 mcg/day + 24 mcg/day	One pre-filled pen of Yorvipath 294 mcg/0.98 mL (orange push button) + One pre-filled pen of Yorvipath 420 mcg/1.4 mL (burgundy push button)**
48 mcg/day	24 mcg/day + 24 mcg/day	Two pre-filled pens of Yorvipath 420 mcg/1.4 mL (burgundy push button)
51 mcg/day	24 mcg/day + 27 mcg/day	
54 mcg/day	27 mcg/day + 27 mcg/day	
57 mcg/day	27 mcg/day + 30 mcg/day	
60 mcg/day	30 mcg/day + 30 mcg/day	

*Yorvipath 294 micrograms/0.98 mL delivers doses of 15, 18, or 21 mcg of PTH(1-34) (with orange push button)
**Yorvipath 420 micrograms/1.4 mL delivers doses of 24, 27, or 30 mcg of PTH(1-34) (with burgundy push button)

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Patients with pseudohypoparathyroidism

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypercalcaemia

Serious events of hypercalcaemia have been reported with Yorvipath (see section 4.8). The risk is highest when starting or increasing the dose. During treatment, serum calcium should be measured (see section 4.2) and patients should be monitored for signs and symptoms of hypercalcaemia. If severe hypercalcaemia occurs, treatment should be as per clinical guidelines and dose adjustment of Yorvipath should be considered (see section 4.2).

Hypocalcaemia

Serious events of hypocalcaemia have been reported with Yorvipath (see section 4.8). The risk is highest when treatment is abruptly discontinued but may occur at any time. During treatment, serum calcium should be measured and patients should be monitored for signs and symptoms of hypocalcaemia. If severe hypocalcaemia occurs, treatment should be as per clinical guidelines, dose adjustment of Yorvipath should be considered, and dose adjustment of standing or as needed doses of active vitamin D and/or calcium supplements should be considered (see section 4.2).

Concomitant use with cardiac glycosides

Hypercalcaemia of any cause may predispose to digitalis toxicity. In patients using Yorvipath concomitantly with cardiac glycosides (such as digoxin or digitoxin), serum calcium and cardiac glycoside levels should be monitored and patients should be observed for signs and symptoms of digitalis toxicity (see section 4.5).

Severe renal or hepatic disease

No studies have been performed in patients with severe renal impairment and severe hepatic impairment. Use with caution in these patient populations. Patients with eGFR of < 45 mL/min may be more susceptible for hypercalcaemic reactions and transient eGFR decrease, particularly when initiating treatment. If treatment is initiated in these patients, it is recommended to closely monitor serum calcium levels.

Use in patients at increased risk of osteosarcoma

Yorvipath has not been studied in and should be used with caution in patients;
- with skeletal malignancies and bone metastases
- who are receiving or who have received radiation therapy to the skeleton
- with unexplained elevations of bone-specific alkaline phosphatase
- with metabolic bone diseases who are at increased baseline risk for osteosarcoma (e.g., Paget's disease of the bone)

Use in patients with osteoporosis

Screening for and monitoring of osteoporosis should be consistent with local clinical practice for any patient at increased risk of fragility fractures (see section 4.8).

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Cardiac glycosides (such as digoxin or digitoxin) have a narrow therapeutic index and are affected by calcium. Patients should be monitored for signs and symptoms of digitalis toxicity when taking Yorvipath and cardiac glycosides.

Other medicinal products can exert effects on serum calcium and may alter the therapeutic response to Yorvipath, including but not limited to bisphosphonates, denosumab, romosozumab, thiazide and loop diuretics, systemic corticosteroids, and lithium. Patients should be monitored for changes in serum calcium when treated concomitantly with these medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Yorvipath in pregnant females. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). However, a risk to the pregnant female or developing foetus cannot be excluded. A decision to initiate or discontinue treatment with Yorvipath during pregnancy should take into account the possible risks versus the benefits for the pregnant female. It is recommended to closely monitor maternal serum calcium levels in pregnant females with hypoparathyroidism, including if treated with Yorvipath.

Breast-feeding

It is unknown whether palopegteriparatide is excreted in human milk. As palopegteriparatide is not orally absorbed, it is unlikely to adversely affect the breast-fed child. A decision to discontinue breast-feeding or Yorvipath therapy should take into account the benefit of breast-feeding for the child

and the benefit of therapy for the female. It is recommended to closely monitor maternal serum calcium levels if breast-feeding with hypoparathyroidism, including if treated with Yorvipath.

Fertility

No studies have been performed on the effects of palopegteriparatide on human fertility. Data from animal studies do not indicate that administration of palopegteriparatide impairs fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Yorvipath has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness, presyncope, syncope and/or orthostatic hypotension was observed in some patients. These patients should refrain from driving or the use of machines until symptoms have subsided.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions in clinical trials with palopegteriparatide were injection site reactions (21.6%), headache (18.7%), and paraesthesia (13.7%). The most serious adverse reaction reported in clinical trials was hypercalcaemia (1.40%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 presents the adverse reactions for palopegteriparatide-treated patients identified in all phase 2 and phase 3 placebo-controlled studies within the MedDRA system organ class. The adverse reactions listed in the table below are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), and frequency not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2. Frequency of adverse reactions of palopegteriparatide

MedDRA system organ class	Frequency	Adverse reaction
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypercalcaemia[a], Hypocalcaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache[d], Paraesthesia[a]
	Common	Dizziness[a, c, d], Syncope[d], Presyncope[d]
Cardiac disorders	Common	Palpitations[d], Postural orthostatic tachycardia syndrome[d]
Vascular disorders	Common	Orthostatic hypotension[d]
	Uncommon	Hypertension[e]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea[a]
	Common	Diarrhoea[a], Constipation, Vomiting, Abdominal discomfort, Abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, Photosensitivity reaction
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, Myalgia, Muscle twitching[f], Musculoskeletal pain[f]
Renal and urinary disorders	Uncommon	Nocturia[e]
	Frequency not known	Polyuria[e]
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site reactions[a, b], Fatigue
	Common	Asthenia, Thirst
	Uncommon	Chest discomfort[f], Chest pain[f]
Investigations	Frequency not known	Bone density decreased

[a] For these adverse reactions, the first occurrence was almost exclusively within the first 3 months of treatment (titration period).
[b] Injection site reactions include injection site reaction, injection site erythema, injection site bruising, injection site pain, injection site haemorrhage, injection site rash, and injection site swelling.
[c] Dizziness includes dizziness and dizziness postural.
[d] Vasodilatory symptoms include dizziness postural, headache, palpitations, Postural orthostatic tachycardia syndrome, orthostatic hypotension, Blood pressure orthostatic decreased and syncope. Vasodilatory symptoms (as identified in clinical trials) occurred more frequently in the first 3 months of treatment and constituted a subset of total events reported as adverse reactions. A total of 3 events (in 2 patients) considered related to palopegteriparatide occurred within the first 3 months in TCP-304: dizziness postural (n=1), and headache and palpitations (n=1).
[e] These signs and symptoms are potentially associated with hypercalcaemia, as observed in clinical trials.
[f] These signs and symptoms are potentially associated with hypocalcaemia, as observed in clinical trials.

Description of selected adverse reactions

Hypercalcaemia

Serious events of hypercalcaemia have been reported with Yorvipath. The incidence of hypercalcemia was greater in patients treated with Yorvipath compared to placebo. During the blinded period, symptomatic hypercalcemia was reported in 8.6% of patients treated with Yorvipath, and all occurred within the first 3 months after initiation of Yorvipath.

Immunogenicity

Patients may develop antibodies to palopegteriparatide. The proportion of patients testing positive for binding antibodies at any time during treatment was low, with 0.7% having low titre, non-neutralising antibodies towards PTH and 5% having low titre treatment-emergent antibodies against PEG. In 2.2% of the palopegteriparatide-treated patients with pre-existing PEG antibodies, a transient impact on PK (increased clearance of total PTH, mPEG and decreased PTH concentrations) with decreasing serum calcium was observed. However, therapeutic effectiveness was maintained by appropriate dose adjustment of palopegteriparatide according to the trial titration algorithm.

Injection site reactions

Injection site reactions were the most common adverse reactions reported in clinical trials (median onset was 2.5 days; incidence of 21.6%). The most common injection site reactions were localised erythema (all < 5 cm with the majority 0 to < 2 cm) and were mild or moderate (grade 1 or 2) in severity with median duration of 72 hours. All injection site reactions resolved without treatment; none were serious or led to discontinuation.

Vasodilatory symptoms

Vasodilatory symptoms have been reported with Yorvipath. These symptoms are usually transient and resolved without treatment; none were serious or led to discontinuation. If symptoms occur, dosing at bedtime while reclining is recommended.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, the patient should be carefully monitored by a medical professional.

Overdose can cause hypercalcaemia, the manifestations of which may include dehydration, heart palpitations, ECG changes, hypotension, nausea, vomiting, dizziness, muscle weakness, and confusion. Severe hypercalcaemia may require medical care and careful monitoring (see section 4.4).

One instance of accidental overdose of approximately 3-fold the prescribed dose lasting more than 7 consecutive days resulted in serum calcium as high as 16.1 mg/dL, the patient was symptomatic and required medical intervention. After withholding palopegteriparatide, calcium, and active vitamin D, the patient recovered and restarted on the correct dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Calcium homeostasis, parathyroid hormones and analogues, ATC code: H05AA05

Mechanism of action

Endogenous parathyroid hormone (PTH) is secreted by the parathyroid glands as a polypeptide of 84 amino acids. PTH exerts its action via cell-surface parathyroid hormone receptors, for example, expressed in bone, kidney and nerve tissue. Activation of PTH1R stimulates bone turnover, increases renal calcium reabsorption and phosphate excretion and facilitates synthesis of active vitamin D.

Palopegteriparatide is a prodrug, consisting of PTH(1-34) conjugated to a methoxypolyethylene glycol carrier (mPEG) via a proprietary TransCon Linker. PTH(1-34) and its main metabolite, PTH(1-33), have similar affinity to and activation of PTH1R as endogenous PTH. At physiological conditions, PTH is cleaved from palopegteriparatide in a controlled manner to provide a continuous systemic exposure of active PTH.

Clinical efficacy and safety

Study in patients with established hypoparathyroidism

The pivotal phase 3 PaTHway clinical trial (TCP-304) assessed the efficacy and safety of Yorvipath as PTH replacement therapy for adults with hypoparathyroidism. The 26-week double-blind, placebo-controlled period of the clinical trial included patients randomised (3:1) to Yorvipath at a starting dose of 18 micrograms/day or placebo, co-administered with conventional therapy (calcium supplement and active vitamin D). Randomisation was stratified by aetiology of hypoparathyroidism (i.e., postsurgical vs. all other causes). Study treatment (palopegteriparatide or placebo) and conventional therapy were subsequently titrated according to a dosing algorithm guided by albumin-adjusted serum calcium levels.

Patients' mean age at recruitment was 49 years (19 to 78 years of age; 12% were ≥ 65 years old), and the majority of patients were female (78%) and Caucasian (93%). Eighty-five percent (85%) of patients had hypoparathyroidism acquired from neck surgery. Of the patients with other aetiologies of hypoparathyroidism, 7 (8.5%) patients had idiopathic disease, 2 had autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1), 1 had autosomal dominant hypocalcaemia type 1 (ADH1, CaSR mutation), 1 had DiGeorge Syndrome, and 1 had hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome (GATA3 mutation).

Prior to randomisation, all patients underwent an approximate 4-week screening period in which calcium and active vitamin D supplements were adjusted to achieve an albumin-adjusted serum calcium concentration between 1.95 to 2.64 mmol/L (7.8 to 10.6 mg/dL), a magnesium concentration ≥ 0.53 mmol/L (≥ 1.3 mg/dL) and below the upper reference range of normal, and a 25(OH) vitamin D concentration between 50 to 200 nmol/L (20 to 80 ng/mL). For conventional therapy, patients were treated with mean baseline doses of calcium (elemental) of 1 839 mg/day. Mean baseline doses of active vitamin D were 0.75 micrograms/day in calcitriol-treated patients (n=70), and 2.3 micrograms/day in alfacalcidol-treated patients (n=12). Baseline mean albumin-adjusted serum calcium and mean 24-hour urine calcium were similar in both treatment groups: mean serum calcium was 2.2 mmol/L (8.8 mg/dL) and 2.15 mmol/L (8.6 mg/dL) and mean 24-hour urine calcium was 392 mg/day and 329 mg/day, for Yorvipath and placebo, respectively.

Primary endpoint

The composite primary efficacy endpoint was defined as the proportion of patients at week 26 who achieved: serum calcium levels in the normal range (2.07 to 2.64 mmol/L [8.3 to 10.6 mg/dL]), independence from conventional therapy defined as requiring no active vitamin D and ≤ 600 mg/day of calcium supplementation, and no increase in prescribed study treatment within 4 weeks prior to week 26. Key secondary endpoints included a subset of Hypoparathyroidism Patient Experience Scale (HPES) domain scores and 36-Item Short Form Survey (SF-36) subscale scores.

The number of patients meeting the composite primary endpoint compared with the placebo group and each component of the primary endpoint at week 26 is presented in table 3.

Table 3: TCP-304: Response rate based on primary endpoint at week 26

	Yorvipath (N=61) (n, %)	Placebo (N=21) (n, %)	Response rate difference (95% CI)
Response at week 26	48 (78.7%)	1 (4.8%)	74.0% (60.4%, 87.6%) p < 0.0001
Response for each component			
Albumin-adjusted serum calcium within normal range[a]	49 (80.3%)	10 (47.6%)	32.7% (9.2%, 56.3%)
Independence from active vitamin D[b]	60 (98.4%)	5 (23.8%)	74.6% (56.1%, 93.1%)
Independence from therapeutic doses of calcium[c]	57 (93.4%)	1 (4.8%)	88.7% (77.7%, 99.7%)
No dose increase in Yorvipath[d]	57 (93.4%)	12 (57.1%)	36.4% (14.2%, 58.5%)

[a] The normal range for albumin-adjusted serum calcium was 2.07 to 2.64 mmol/L (8.3 to 10.6 mg/dL).
[b] All daily standing doses of active vitamin D equal to zero AND use of PRN doses for ≤ 7 days within 4 weeks prior to week 26 visit.
[c] Average daily standing doses of elemental calcium ≤ 600 mg AND use of PRN doses on ≤ 7 days within 4 weeks prior to week 26 visit.
[d] No dose increase in Yorvipath within 4 weeks prior to week 26 visit.
Abbreviations: CI: confidence interval; PRN: pro re nata.

Secondary endpoints

Conventional therapy intake: calcium and active vitamin D doses

In the phase 3 PaTHway trial, at week 26, 93% (57/61) of patients in the Yorvipath group were able to discontinue conventional therapy (i.e., discontinue active vitamin D and therapeutic doses of calcium). All patients in the Yorvipath group discontinued active vitamin D by week 8 and had sustained reduction in therapeutic doses of calcium. There was a significant reduction in conventional therapy intake in the Yorvipath group from baseline to week 26 compared with placebo: active vitamin D (nominal p-value < 0.0001), calcium dose (nominal p-value = 0.0003), and daily pill burden (nominal p-value < 0.0001) (table 4).

Table 4: Secondary endpoints: conventional therapy intake at week 26 - blinded period (ITT population)

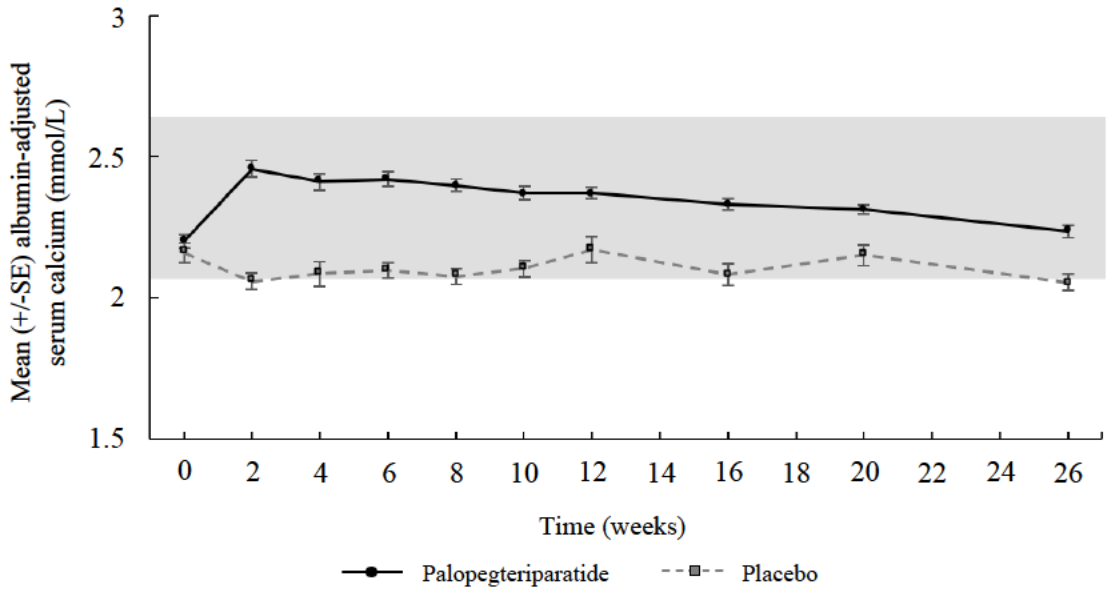
	Yorvipath (n/N=60/61)[a]		Placebo (n/N=19/21)[a]		Nominal p-value
	Baseline	Week 26	Baseline	Week 26	
Supplemental active vitamin D dose (mcg), mean (SD)	1.0 (0.7)	0.0 (0.0)	1.0 (0.6)	0.6 (0.7)	< 0.0001
Supplemental calcium dose (mg), mean (SD)	1 737 (907)	274 (177)	2 089 (1 448)	1 847 (1 326)	0.0003
Daily pill burden (number of conventional therapy pills), mean (SD)	6.6 (2.1)	0.5 (1.7)	6.3 (2.8)	5.4 (3.2)	< 0.0001

Nominal p-value from testing the differences in change from baseline to week 26 between Yorvipath and placebo.
[a] N is the number of patients in the ITT population; n is the number of patients with data at both baseline and week 26.

Serum biochemistries

Mean serum calcium initially increased and stayed within the normal range in palopegteriparatide-treated patients (figure 2). In placebo patients, serum calcium levels decreased slightly, falling below normal range at week 2 (mean observed value: 2.06 mmol/L) and at week 26 (mean observed value: 2.06 mmol/L). The LS mean treatment difference between Yorvipath and placebo was 0.17 mmol/L (95% CI: 0.100, 0.247; nominal p < 0.0001) at week 26.

Figure 2: **Serum calcium (mean ± SE) by visit - blinded period (ITT population)**



Mean serum phosphate levels for palopegteriparatide-treated patients were in the normal range at baseline and fell within the normal range through week 26 (Mean change from baseline to week 26 was -0.13 mmol/L). Mean serum calcium x phosphate product decreased in patients treated with Yorvipath and remained stable within the normal range through week 26.

24-hour urine calcium excretion

Yorvipath therapy normalised mean 24-hour urine calcium excretion and showed greater reduction in 24-hour urine calcium versus placebo.

Paediatric population

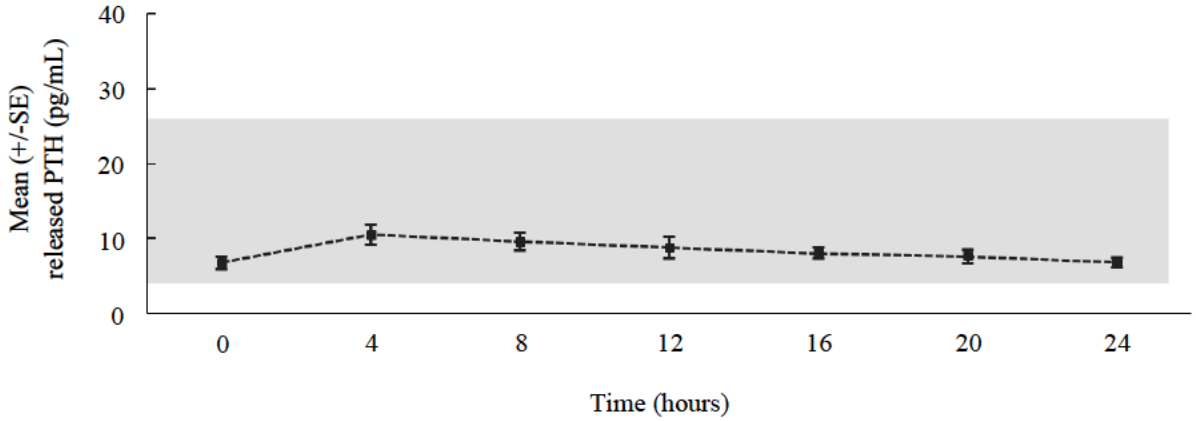
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Yorvipath in one or more subsets of the paediatric population in hypoparathyroidism, as per paediatric investigation plan (PIP) decision, for the indication of treatment of hypoparathyroidism.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following daily subcutaneous administration, palopegteriparatide releases PTH via autocleavage of the TransCon Linker with first-order kinetics, resulting in continuous exposure over 24 hours within the estimated normal range (figure 3).

Figure 3: Mean released PTH* following subcutaneous administration of palopegteriparatide at steady state in patients with hypoparathyroidism



The estimated normal range for PTH(1-34) is approximately 4 to 26 pg/mL. This is calculated based on PTH(1-34) constituting 40% of the molecular weight of PTH(1-84)** and the normal range (10 to 65 pg/mL) for PTH(1-84).
* Mean palopegteriparatide dose (range): 22.3 (12-33) mcg PTH(1-34)/day, n=7, released PTH: sum of PTH(1-34) and PTH(1-33).
** PTH(1-84) = endogenous parathyroid hormone.

In patients with hypoparathyroidism administered palopegteriparatide corresponding to 18 mcg of PTH(1-34)/day, the predicted maximum plasma concentration (C_{max}) (CV%) of palopegteriparatide was 5.18 ng/mL (36%) and the predicted C_{max} (CV%) for released PTH was 6.9 pg/mL (22%) with a median time to reach maximum concentrations (T_{max}) of 4 hours. The predicted exposure over the 24-hour dosing interval (area under the curve, AUC) (CV%) for released PTH was 150 pg*h/mL (22%).

Following multiple subcutaneous doses of palopegteriparatide in the range of 12 to 24 mcg PTH(1-34)/day, the palopegteriparatide and released PTH concentrations increased in a dose-proportional manner reaching steady-state within approximately 10 and 7 days, respectively. The peak-to-trough ratio was low, approximately 1.1 and 1.5 over 24 hours at steady state for palopegteriparatide and released PTH, respectively. Palopegteriparatide accumulated after multiple dosing by up to 18-fold for AUC.

Distribution

The apparent volume of distribution (CV%) of palopegteriparatide is estimated to 4.8 L (50%) and to 8.7 L (18%) for released PTH.

Biotransformation

PTH released from palopegteriparatide is composed of PTH(1-34) and the metabolite PTH(1-33). PTH is renally metabolised and cleared.

Elimination

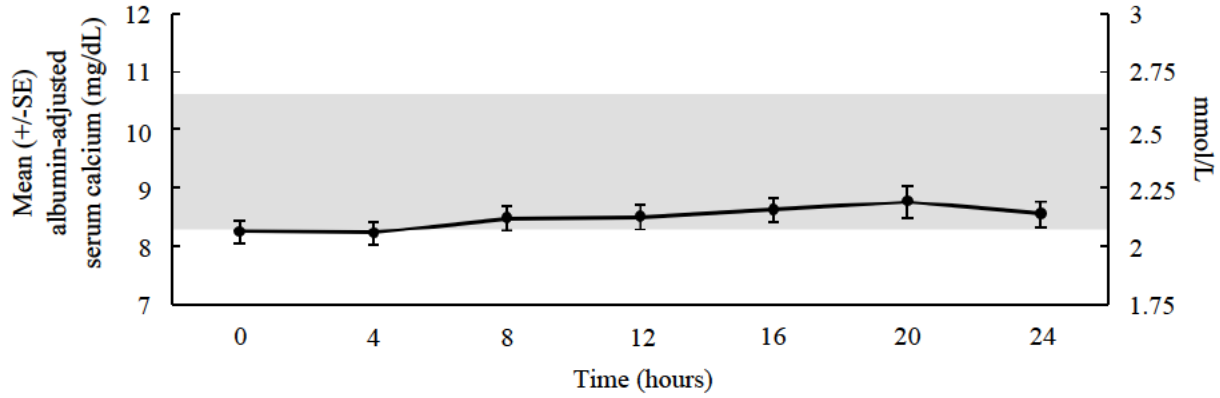
In healthy adults, the clearance (CV%) of palopegteriparatide at steady state is estimated to be 0.58 L/day (52%) with a predicted half-life of 70 hours. The apparent half-life of PTH released from palopegteriparatide is approximately 60 hours. In the liver, most of the PTH is cleaved by cathepsins. In the kidney, a small amount of PTH binds to PTH1R, but most is excreted by glomerular filtration.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

In a pharmacodynamic/pharmacokinetic sub-study in hypoparathyroid patients, daily subcutaneous administration of palopegteriparatide (mean dose (range): 22.3 (12-33) mcg PTH(1-34)/day) increased serum calcium levels to within the normal range (see figure 4). The increase in serum calcium levels

occurred in a dose-related manner, supporting the ability to titrate palopegteriparatide according to measured serum calcium values in the individual patient.

Figure 4: Mean albumin-adjusted serum calcium concentrations following subcutaneous administration of palopegteriparatide at steady state in patients with hypoparathyroidism



The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 2.07 to 2.64 mmol/L (8.3 to 10.6 mg/dL) as denoted by the grey shading. Mean palopegteriparatide dose (range): 22.3 (12-33) mcg PTH(1-34)/day, n=7.

Special populations

The pharmacokinetics of released PTH was not influenced by sex or body weight. The data for race and ethnicity did not show any trends indicating differences, but the available data are too limited to make definitive conclusions.

Elderly

The pharmacokinetics of released PTH was not influenced by age (19 to 76 years old).

Renal impairment

Yorvipath has been administered to patients with hypoparathyroidism with an eGFR of ≥ 30 mL/min in long-term clinical trials without the need for dose adjustment beyond the trial titration algorithm. No clinical trials were conducted in patients with hypoparathyroidism with severe renal impairment (< 30 mL/min) or on dialysis. In a trial where Yorvipath was administered as a single dose to non-hypoparathyroid subjects with renal impairment, palopegteriparatide exposure and resulting serum calcium levels were similar in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment as compared to subjects without renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

No special hazard for humans were revealed in the conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, and local tolerance conducted with palopegteriparatide.

At the highest dose levels in all animal species employed, repeated dosing resulted in adverse persistent hypercalcemia, which in some studies led to premature death/euthanasia, clinical signs, body weight loss and/or soft tissue mineralisation observed mainly in the kidneys. These findings are considered results of persistent exaggerated PTH pharmacology and of no relevance in a clinical setting where dose adjustments are performed to ensure normalised serum calcium.

In accordance with the expected pharmacological effects, repeated daily administration of palopegteriparatide increased bone turnover in rats. At low dose levels (2-fold the maximum recommended human dose (MRHD), based on exposure to released PTH by AUC) in rats, the increased bone turnover induced overall net catabolic bone effects. At high dose levels (5-fold the MRHD, based on exposure to released PTH by AUC) in rats, the increased bone turnover resulted in a

net anabolic bone effect. Physeal dysplasia was observed at the highest dose level (9-fold the MRHD, based on exposure to released PTH by AUC) in rats. These effects are of no relevance in a clinical setting where Yorvipath doses are individually adjusted.

There were no cardiovascular findings in monkeys up to and including the highest dose tested in single- (3-fold the MRHD, based on exposure to released PTH by C_{max}) or repeat-dose studies (0.98-fold the MRHD, based on exposure to released PTH by C_{max}).

Increased occurrence of osteosarcomas has been observed in carcinogenicity studies with short-lived PTH analogues in rats, but there is no evidence of increased risk of osteosarcoma in patients treated with short-lived PTH analogues. No carcinogenicity study has been conducted with palopegteriparatide.

In animal reproduction studies, administration of palopegteriparatide to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in no evidence of embryo-lethality, foetotoxicity or dysmorphogenesis up to and including the highest doses tested (8- and 7-fold, respectively, the MRHD, based on exposure to released PTH by AUC). Exaggerated PTH pharmacological effects were observed at the highest doses tested in the pregnant rats and rabbits (increased serum calcium levels, decreased body weight, decreased food consumption and/or clinical signs). The exposures at the no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity were 2- and 3- fold the MRHD, based on exposure to released PTH by AUC in pregnant rats and rabbits, respectively. A pre- and postnatal developmental study has not been conducted with palopegteriparatide.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Succinic acid
Mannitol
Metacresol
Sodium hydroxide
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

<u>After first opening</u>

Store below 30 °C.
Keep the pen cap on the pre-filled pen in order to protect from light.
Yorvipath must be discarded after 14 days.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package with the pen cap on in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

A cartridge (type 1 glass) with a plunger (halobutyl) and a laminate rubber sheet (halobutyl/isoprene) contained in a pre-filled multidose disposable pen made of polypropylene.

Packs of two pre-filled pens and 30 disposable needles for 28 days of treatment (co-packaged in two inner cartons). Each inner carton contains one pre-filled pen and 15 needles for 14 days of treatment.

Yorvipath 168 micrograms/0.56 mL solution for injection in pre-filled pen

- Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 168 micrograms of PTH(1-34) in 0.56 mL of solvent.
- Pre-filled pen delivering doses of 6, 9, or 12 micrograms
- The strength colour on the outer carton, pen label and push button is blue

Yorvipath 294 micrograms/0.98 mL solution for injection in pre-filled pen

- Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 294 micrograms of PTH(1-34) in 0.98 mL of solvent.
- Pre-filled pen, delivering doses of 15, 18, or 21 micrograms
- The strength colour on the outer carton, pen label and push button is orange

Yorvipath 420 micrograms/1.4 mL solution for injection in pre-filled pen

- Each pre-filled pen contains palopegteriparatide equivalent to 420 micrograms of PTH(1-34) in 1.4 mL of solvent.
- Pre-filled pen, delivering doses of 24, 27, or 30 micrograms
- The strength colour on the outer carton, pen label and push button is burgundy

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Dose preparation

A new Yorvipath pen should be taken out of the refrigerator 20 minutes before first opening.

The solution should appear clear, colourless and free of visible particles. Do not inject the medicinal product if it is cloudy, or contains particulate matter.

Each pre-filled pen is for use by a single patient. A pre-filled pen must never be shared between patients, even if the needle is changed.

If a pre-filled pen has been frozen or exposed to heat, it must be discarded.

Every time a pre-filled pen is prepared for administration, a new needle must be attached.

Needles must not be re-used. This may prevent blocked needles, contamination, infection, leakage of solution and inaccurate dosing. The injection needle should be removed after each injection and the pen should be stored without a needle attached. Discard the needles after each injection.

Instructions for the preparation and administration of Yorvipath are given in the package leaflet and instructions for use.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1766/001
EU/1/23/1766/002
EU/1/23/1766/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en.

欧州添付文書（和訳）

付属書I

製品概要

本医薬品は、追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は、副作用の疑いがあれば報告するよう依頼されている。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 医薬品名

Yorvipath 168μg/0.56mL注射液（プレフィルドペン）
Yorvipath 294μg/0.98mL注射液（プレフィルドペン）
Yorvipath 420μg/1.4mL注射液（プレフィルドペン）

2. 組成・性状

Yorvipathはlinkerを介してメトキシポリエチレングリコール担体（mPEG）と結合させたPTH（1-34）からなる。

Yorvipath 168μg/0.56mL注射液（プレフィルドペン）

それぞれのプレフィルドペンには、溶媒0.56mL中にPTH（1-34）168μgに相当するpalopegteriparatideを含有する*。PTH（1-34）に基づく濃度は0.3mg/mLである。各プレフィルドペンは、6、9、または12μgのPTH（1-34）を投与できる。

Yorvipath 294μg/0.98mL注射液（プレフィルドペン）

それぞれのプレフィルドペンには、溶媒0.98mL中にPTH（1-34）294μgに相当するpalopegteriparatideを含有する*。PTH（1-34）に基づく濃度は0.3mg/mLである。各プレフィルドペンは、15、18、または21μgのPTH（1-34）を投与できる。

Yorvipath 420μg/1.4mL注射液（プレフィルドペン）

それぞれのプレフィルドペンには、溶媒1.4mL中にPTH（1-34）420μgに相当するpalopegteriparatideを含有する*。PTH（1-34）に基づく濃度は0.3mg/mLである。各プレフィルドペンは、24、27、または30μgのPTH（1-34）を投与できる。

*濃度は、mPEG- linkerを考慮しないPTH（1-34）部分を示す。

添加剤の全一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤型

注射用溶液（注射液）

pH3.7～4.3の無色透明

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

慢性副甲状腺機能低下症の成人の治療に適応される副甲状腺ホルモン（PTH）補充療法

4.2 用法・用量

治療は、副甲状腺機能低下症患者の診断および管理に熟練した医師または資格を有する医療専門家によって開始およびモニタリングすること。

用量

Yorvipathの推奨用量は、PTH（1-34）のμgを参照のこと。投与量は血清カルシウムに基づいて個別に設定すること。漸増後の至適用量は、低カルシウム血症を予防するために必要な最小用量である。これは、活性型ビタミンDまたはカルシウム補給製剤を一般集団に推奨される栄養補給量（一般的に600 mg/日未満）を超えて必要とせずに、血清カルシウムを正常範囲内に維持する用量である。活性型ビタミンDおよびカルシウム補給製剤の用量は、Yorvipathの投与開始前および投与中に血清カルシウム値に基づいて調整すること（4.4項参照）。

低カルシウム血症が進行中の患者でYorvipathの最大用量である60μg/日を投与中の患者には、カルシウム補給製剤および/または活性型ビタミンDの同時投与が必要となることがある。

投与開始前

初回投与の2週間以内に、少なくとも1機関の臨床検査値において、血清25（OH）ビタミンDが正常範囲内であり、かつ血清カルシウムは正常範囲内またはわずかに正常範囲内以下（正常範囲：1.95～2.64mmol/L [7.8～10.6mg/dL]）で安定していること。

投与開始

推奨開始用量は1日1回18μgで、その後は7日毎に3μgずつ増量して用量調整する（図1参照）。用量範囲は6～60μg/日とする。

治療開始時は、活性型ビタミンDまたはカルシウム補給製剤の用量を調整すること：

- 活性型ビタミンDを摂取している場合：
  - 血清カルシウムが2.07mmol/L以上[8.3mg/dL以上]であれば、活性型ビタミンD（カルシトリオールまたはアルファカルシドール）を Yorvipathの初回投与日同日に中止すること。カルシウム補給製剤の用量は維持すること。
  - 血清カルシウムが2.07mmol/L未満[8.3mg/dL未満]の場合、活性型ビタミンDはYorvipathの初回投与同日に50%以上減量すること。カルシウム補給製剤の用量は維持すること。
- 活性型ビタミンDを摂取していない場合：
  - カルシウム補給製剤は、Yorvipathの初回投与同日に少なくとも1500mgまで減量すること。カルシウム投与量が1500mg以下/日の場合は、カルシウム補給製剤を完全に中止すること。
- 推奨される食事からのカルシウム摂取量を満たす必要がある場合は、完全に中止する代わりに、600 mg/日以下のカルシウム補給製剤を服用してもよい。

用量調節と維持

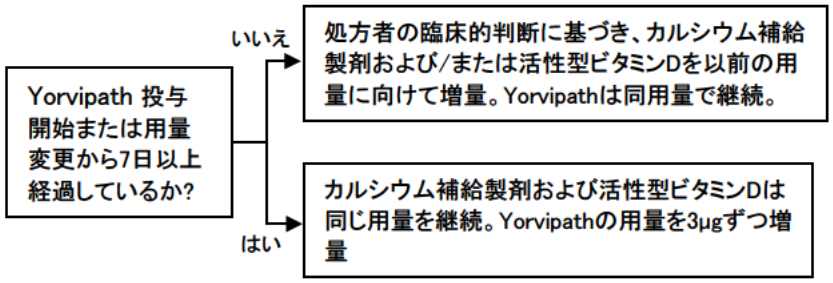
用量調整中は血清カルシウム濃度をモニタリングすること（4.4項参照）。
その前の治験薬の用量調節から7日以上経過していれば、Yorvipathの用量を3μgずつ増量できる（図1参照）。7日以内に増量しないこと。血清カルシウム濃度が高値の場合は、3日ごとに3μg/日減量できる （図1参照）。

初回投与7日後に血清カルシウムを測定し、図1に従いYorvipath、活性型ビタミンD、カルシウム補給製剤を適切に投与すること。Yorvipath、活性型ビタミンD、またはカルシウム補給製剤の用量変更後は、7～14日以内に血清カルシウムを測定し、低カルシウム血症または高カルシウム血症の臨床症状をモニタリングすること。Yorvipath、活性型ビタミンD、および/またはカルシウム補給製剤は図1に従って調節すること。Yorvipath、活性型ビタミンD、およびカルシウム補給製剤の用量調節は同日に行うこと。

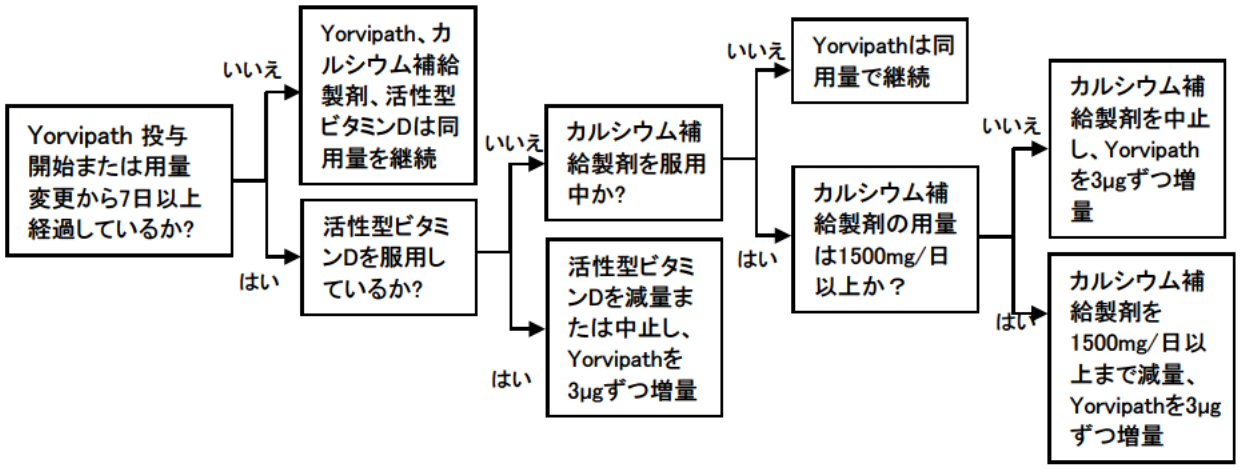
維持用量は、活性型ビタミンDや治療量のカルシウム補給製剤を必要とせず、血清カルシウムが正常範囲内に達する用量とすること。推奨される食事からのカルシウム摂取量を満たす必要がある場合は、600 mg/日以下のカルシウム補給製剤を服用してもよい。維持用量に達したら、血清カルシウムおよび25（OH）ビタミンDを標準治療に従って測定すること正常範囲に達するために25（OH）ビタミンD（非活性型ビタミンD）補給製剤が必要とされることがある。

図1：Yorvipath、活性型ビタミンD、カルシウム補給製剤の用量調整

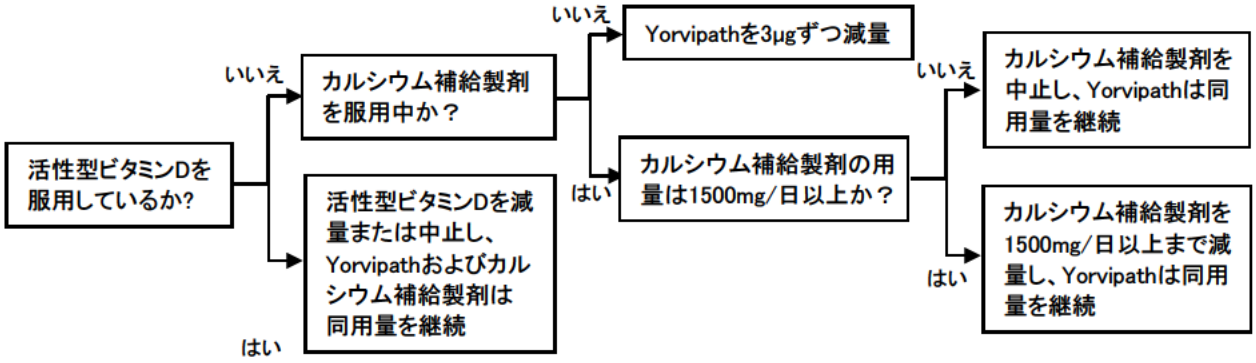
血清カルシウム値低値（＜2.07mmol/L[＜8.3mg/dL]）：



血清カルシウム値正常（≧2.07～<2.64mmol/L [≧8.3～<10.6mg/dL]）：



血清カルシウム値高値（≧2.65～<3.00mmol/L [≧10.7～<12.0mg/dL]）：



血清カルシウム値が非常に高い（≧3.00mmol/L以上[≧12mg/dL以上]）：

治療は2～3日間控え、その後血清カルシウムを再チェックすること。その後の血清カルシウムが3.00mmol/L未満[12mg/dL未満]の場合は、得られた最新の血清カルシウム値を用いて、図1の該当するセクションに従って、Yorvipath、活性型ビタミンD、カルシウム補給製剤の用量調整を再開すること。血清カルシウムが3.00mmol/L以上[12mg/dL以上]を継続している場合、さらに2～3日間Yorvipathを中断し、その後血清カルシウムを再チェックすること。高カルシウム血症に関する詳しい情報については4.4項を参照のこと。

投与忘れ

投与を忘れてから12時間以内の場合は、できるだけ早く投与すること。12時間を超えた場合は、投与は省略し、次回の投薬は予定どおりに行うこと。

中断または中止

血清PTH変動を最小限に抑えるため、連日投与の中断は避けること。治療の中断または中止により、低カルシウム血症を来すことがある。3回以上連続して中断又は中止する場合には、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、血清カルシウムの測定を考慮すること。適応があれば、カルシウム補給製剤および活性型ビタミンDによる治療を再開すること。中断後は、速やかに処方量での治療を再開すること。中断後、投与を再開する場合には、血清カルシウムを測定し、図1に従ってYorvipath、活性型ビタミンD、カルシウムのサプリメントの投与量を調節すること。

特別な集団

高齢者

年齢に基づく用量調節は不要である(5.2項参照)。

肝障害

重度の肝機能障害患者を対象としたYorvipathの臨床試験は実施されていないため、慎重に使用すること(4.4項参照)。

腎機能障害

推定糸球体濾過量(eGFR)が30mL/分以上の患者では用量調節は必要ない。eGFRが45mL/分未満の患者に使用する場合は、血清カルシウム値を頻繁に測定すること(4.4項参照)。副甲状腺機能低下症および重度の腎機能障害(eGFR 30mL/分未満)を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない(5.2項参照)。

小児集団

18歳未満の小児におけるYorvipathの安全性および有効性はまだ確立されていない。データは入手できない。

投与方法

腹部または大腿前部に皮下注射すること。腹部(左右)と大腿前面(左右)の4つの投与可能な部位に毎日順番に投与する。

30μg/日を超える用量(連続注入)

30μg/日を超えるすべての用量は、異なる注射部位に1回ずつ2回投与する(表1)。2つのペンに同じ色のプッシュボタン(同含量)がある場合でも、2回目の投与には異なるペンを使用することが推奨される。

表1:30μg/日を超える場合のYorvipath投与の推奨用法

用量	用法	ペンの組合せ
33μg/日	15μg/日+18μg/日	Yorvipath 294μg/0.98mLのペン2本(オレンジ色のプッシュボタン)*
36μg/日	18μg/日+18μg/日	
39μg/日	18μg/日+21μg/日	
42μg/日	21μg/日+21μg/日	
45μg/日	21μg/日+24μg/日	Yorvipath 294μg/0.98mLのペン1本(オレンジ色のプッシュボタン) + Yorvipath 420μg/1.4mLのペン1本(バーガンディ色のプッシュボタン)**
48μg/日	24μg/日+24μg/日	Yorvipath 420μg/1.4mLのペン2本(バーガンディ色のプッシュボタン)
51μg/日	24μg/日+27μg/日	
54μg/日	27μg/日+27μg/日	
57μg/日	27μg/日+30μg/日	
60μg/日	30μg/日+30μg/日	

*Yorvipath 294μg/0.98mLで、PTH(1-34)15、18、21μgが投与できる(オレンジ色のプッシュボタンを使用)
**Yorvipath 420μg/1.4mLで、24、27、30μgのPTH(1-34)が投与できる(バーガンディ色のプッシュボタンを使用)

4.3 禁忌

- 有効成分又は6.1項に示した添加剤のいずれかに対する過敏症のある患者
- 偽性副甲状腺機能低下症の患者

4.4 特別な警告および使用上の注意

高カルシウム血症

Yorvipathで重篤な高カルシウム血症が報告されている(4.8項参照)。このリスクは、投与開始時または増量時に最も高くなる。治療中は、血清カルシウム値を測定し(4.2項参照)、高カルシウム血症の徴候や症状について患者をモニタリングすること。重度の高カルシウム血症が発現した場合は、臨床ガイドラインに従って治療し、Yorvipathの用量調節を考慮すること(4.2項参照)。

低カルシウム血症

重篤な低カルシウム血症が報告されている(4.8項参照)。治療を突然中断した場合に最もリスクが高くなるが、いつでも起こりえる。治療中は、血清カルシウムを測定し、低カルシウム血症の徴候および症状について患者をモニタリングすること。重度の低カルシウム血症が生じた場合、臨床ガイドラインに従って治療する他、Yorvipathの用量調節を考慮すること。また、活性型ビタミンDおよび/またはカルシウム補給製剤の投与量の調整を考慮すること(4.2項参照)。

強心配糖体との併用

原因にかかわらず、高カルシウム血症はジギタリス毒性を起こしやすくする。Yorvipathと強心配糖体(ジゴキシンまたはジギトキシンなど)を併用している患者では、血清カルシウム値および強心配糖体値をモニタリングし、ジギタリス毒性の徴候および症状について患者を観察すること(4.5項参照)。

重度の腎疾患または肝疾患

重度腎機能障害患者及び重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。これらの患者集団では慎重に使用すること。eGFRが45mL/分未満の患者は、特に治療開始時に、高カルシウム血症反応および一過性のeGFR低下の影響を受けやすい。これらの患者に治療を開始する場合は、血清カルシウム値を綿密にモニタリングすることが推奨される。

骨肉腫のリスクが高い患者への使用

以下の患者ではYorvipathの試験は実施していないため、慎重に投与すること。
- 骨悪性腫瘍および骨転移の患者
- 骨への放射線療法を受けている、または受けたことのある患者
- 原因不明の骨特異的アルカリホスファターゼの上昇のある患者
- 骨肉腫のベースラインリスクが高い代謝性骨疾患(骨ページェット病など)の患者

骨粗鬆症患者への使用

脆弱性骨折のリスクが高い患者は、各地域の臨床診療に従い骨粗鬆症のスクリーニングおよびモニタリングを実施すること(4.8項参照)。

ナトリウム量

1回の投与量あたりのナトリウム含量は1mmol(23mg)未満であり、本質的には「ナトリウムフリー」といえる。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施されていない。

強心配糖体(ジゴキシンやジギトキシンなど)は治療域が狭く、カルシウムの影響を受ける。患者は、Yorvipathと強心配糖体を併用する場合、ジギタリス毒性の徴候および症状についてモニタリングすること。

一部の他の薬剤は血清カルシウム濃度に作用し、Yorvipathに対する治療反応を変化させる可能性がある。ビスホスホネート製剤、デノスマブ、ロモソズマブ、チアジド系及びループ利尿薬、全身コルチコステロイド並びにリチウムを含むが、これらに限定されない。患者に対してこれらの薬剤を併用投与する場合、血清カルシウム濃度の変化をモニタリングすること。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦におけるYorvipathの使用に関するデータは限定的である。動物試験では、生殖毒性に関して直接的または間接的な有害作用は示されていない(5.3項参照)。しかし、妊婦や胎児の発育へのリスクは除外できない。妊娠中にYorvipathの治

療を開始または中止する決定は、妊婦に対して考えられるリスク／ベネフィットを考慮に入れるべきである。副甲状腺機能低下症の妊婦には、Yorvipathで治療した場合を含め、母体の血清カルシウムを綿密にモニタリングすることが推奨される。

授乳婦

palopegteriparatideのヒト乳汁中への排泄は不明である。palopegteriparatideは経口吸収されないため、母乳栄養児に悪影響を及ぼす可能性は低い。授乳またはYorvipath投薬の中止の決定には、子供に対する授乳のベネフィットおよび女性に対する治療のベネフィットを考慮すること。副甲状腺機能低下症の患者が授乳する場合は、Yorvipathによる治療を受けている場合を含め、母体の血清カルシウム値を綿密にモニタリングすることが推奨される。

受胎能

palopegteriparatideのヒト受胎能への影響に関する試験は実施していない。動物試験のデータからは、palopegteriparatideの投与により生殖能が損なわれることは示されていない（5.3項参照）。

4.7 運転及び機械操作に対する影響

Yorvipathが運転能力および機械操作能力に及ぼす影響はほとんどない。しかし、めまい、失神寸前の状態、失神および/または起立性低血圧が一部の患者で観察された。これらの患者は、症状が治まるまで運転や機械の操作を控えるべきである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

palopegteriparatideの臨床試験において高頻度に報告された副作用は、注射部位反応（21.6%）、頭痛（18.7%）、錯感覚（13.7%）であった。臨床試験で報告された最も重篤な副作用は高カルシウム血症（1.40%）であった。

副作用一覧表

表2は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験で確認されたpalopegteriparatide投与患者の副作用（MedDRA器官別大分類）を示したものである。以下の表に示す副作用は、器官別大分類および頻度により分類されており、very common（1/10以上）、common（1/100以上 1/10未満）、uncommon（1/1000以上 1/100未満）、rare（1/10000以上 1/1000未満）、very rare（1/10000未満）、frequency not known（入手可能なデータからは推定できない）である。各頻度内は、重篤度の高い順に示す。

表2：palopegteriparatideの副作用発現頻度

MedDRAの器官別大分類	頻度	副作用
代謝及び栄養障害	Common	高カルシウム血症[a]、低カルシウム血症
神経系障害	Very common	頭痛[d]、錯感覚[a]
	Common	めまい[a, c, d]、失神[d]、失神寸前の状態[d]
心臓障害	Common	動悸[d]、起立性頻脈症候群[d]
血管障害	Common	起立性低血圧[d]
	Uncommon	高血圧[e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Common	口腔咽頭痛
胃腸障害	Very common	悪心[a]
	Common	下痢[a]、便秘、嘔吐、腹部不快感、腹痛
皮膚および皮下組織障害	Common	発疹、光線過敏性反応
筋骨格系および結合組織障害	Common	関節痛、筋肉痛、筋攣縮[f]、筋骨格痛[f]
腎および尿路障害	Uncommon	夜間頻尿[e]
	frequency not known	多尿[e]
一般・全身障害及び投与部位の状態	Very common	注射部位反応[a,b]、疲労
	Common	無力症、口渇
	Uncommon	胸部不快感[f]、胸痛[f]
臨床検査	frequency not known	骨密度減少

a これらの副作用については、初回発現の多くが投与開始後3カ月以内（漸増期間）であった。

b 注射部位反応には、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位挫傷、注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位腫脹を含む。

c めまいには、浮動性めまいと体位性めまいを含む。
d 血管拡張症状には、体位性めまい、頭痛、動悸、起立性頻脈症候群、起立性低血圧、起立血圧低下および失神を含む。血管拡張症状（臨床試験で確認されたもの）は、投与開始後3ヵ月間に発現頻度が高く、副作用として報告された事象で構成されている。TCP-304試験では、palopegteriparatideとの因果関係ありと判定された事象（体位性めまい（n=1）、頭痛および動悸（n=1））が投与開始後3ヵ月以内に計3件（2名）発現した。
e これらの徴候および症状は、臨床試験で観察されているように、高カルシウム血症と関連している可能性がある。
f これらの徴候および症状は、臨床試験で観察されているように、低カルシウム血症と関連している可能性がある。

主な副作用の記述

高カルシウム血症

Yorvipathで重篤な高カルシウム血症が報告されている。プラセボ群と比較してYorvipath群で、高カルシウム血症の発現率が高かった。盲検期間中、症候性高カルシウム血症がYorvipath群で8.6%発現した。いずれの事象もYorvipath開始後3ヵ月以内に発現した。

免疫原性

palopegteriparatideに対する抗体を発現することがある。治療中に結合抗体検査が陽性であった患者の割合は低く、0.7%は低力価の非中和抗PTH抗体、5%は低力価の治療下で発現した抗PEG抗体であった。投与開始前から抗PEG抗体を有するpalopegteriparatide投与患者の2.2%において、血清カルシウムの低下を伴うPKへの一過性の影響（総PTH、mPEGのクリアランスの増加およびPTH濃度の低下）が認められた。しかし、治療の有効性は、試験の用量設定アルゴリズムに従ったpalopegteriparatideの適切な用量調節により維持された。

注射部位反応

臨床試験において報告された主な副作用は注射部位反応であった（発現日の中央値は2.5日、発現率は21.6%）。多く発現した主な注射部位反応は限局性紅斑（いずれも5cm未満、大部分は0～2cm未満）であり、重症度は軽度または中等度（グレード1または2）で、持続時間の中央値は72時間であった。注射部位反応はいずれも無処置で消失し、重篤なものや投与中止に至ったものはなかった。

血管拡張症状

Yorvipathで血管拡張症状が報告されている。これらの症状は通常一過性であり、無治療で消失する。重篤なものや中止に至ったものもなかった。症状が発現した場合には、就寝前にリクライニングしながら投与することが望ましい。

疑われる副作用の報告

医薬品の承認後に疑われる副作用を報告することは重要であり、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録V.（Link）に記載されている国家報告システムを介して、有害事象の疑いがあるものについて報告するよう依頼されている。

4.9 過量投与

過量投与時には、医療従事者による観察を十分に行うこと。

過量投与は高カルシウム血症を引き起こすことがあり、症状として、脱水、心悸亢進、心電図変化、低血圧、悪心、嘔吐、めまい、筋力低下、錯乱などがある。重度の高カルシウム血症では、診療と注意深いモニタリングが必要となることがある（4.4項参照）。

処方量の約3倍の誤過量投与が7日間続いた患者において、血清カルシウム高値（16.1mg/dL）となり、症状が現れ、医学的介入を要した。患者はpalopegteriparatide、カルシウム、活性型ビタミンDを中断した後、回復し、正しい用量で治療を再開した。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：カルシウムホメオスタシス、副甲状腺ホルモンおよび類似物質、ATCコード： H05AA05

作用機序

内因性副甲状腺ホルモン（PTH）は84アミノ酸ポリペプチドとして副甲状腺により分泌される。PTHは、例えば骨、腎臓及び神経組織に発現する細胞表面上皮小体ホルモン受容体を介してその作用を発揮する。PTH1Rの活性化は骨代謝回転を刺激し、腎臓でのカルシウム再吸収およびリン酸塩の排泄を増加し、活性型ビタミンDの合成を促進する。

palopegteriparatideはプロドラッグであり、独自のTransConリンカーを介してメトキシポリエチレングリコール担体（mPEG）と結合させたPTH（1-34）からなる。PTH（1-34）およびその主代謝物であるPTH（1-33）は、内因性PTHと同様に、PTH1Rに対する親和性および活性化作用を有する。生理的条件下では、PTHは、制御された方法でpalopegteriparatideから遊離し、活性型PTHが連続的に全身に曝露される。

臨床的有効性及び安全性

副甲状腺機能低下症を対象とした試験

主要第3相試験であるPaTHway試験（TCP-304）では、副甲状腺機能低下症の成人に対するPTH補充療法としてのYorvipathの有効性と安全性を評価した。本臨床試験の26週間の二重盲検プラセボ対照期間には、患者をYorvipath開始用量18μg/日の群またはプラセボ群に3:1の比で無作為に割り付け、従来の治療法（カルシウム補給製剤と活性型ビタミンD）と併用投与した。副甲状腺機能低下症の病因（すなわち、術後または他の全ての原因）により層別ランダム化した。治験薬（palopegteriparatideまたはプラセボ）および従来治療は、その後、アルブミン補正血清カルシウム濃度を指針とした用量設定アルゴリズムに従って漸増した。

患者の募集時の平均年齢は49歳（19～78歳;12%が65歳以上）であり、大部分が女性（78%）、白人（93%）であった。85%は、頸部手術の後遺症としての副甲状腺機能低下症であった。その他の要因は、特発性疾患7例（8.5%）、自己免疫性多腺症候群1型（APS-1） 2例、常染色体優性低カルシウム血症1型（ADH1、CaSR変異） 1例、DiGeorge症候群1例、副甲状腺機能低下症、感音難聴および腎異形成（HDR）症候群（GATA3変異） 1例であった。

無作為化に先立ち、全患者に約4週間のスクリーニング期間を設け、カルシウム補給製剤および活性型ビタミンD補給製剤の量を調整し、アルブミン補正血清カルシウム濃度が1.95～2.64mmol/L （7.8～10.6mg/dL）、マグネシウム濃度が0.53mmol/L以上 （1.3mg/dL以上）かつ基準値上限未満、25（OH）ビタミンD濃度が50～200 nmol/L （20～80ng/mL）を達成した。従来治療では、カルシウム（元素） 平均ベースライン用量は1839mg/日で治療された。活性型ビタミンDの平均ベースライン用量は、カルシトリオール治療患者（n=70）で0.75μg/日、アルファカルシドール治療患者（n=12）で2.3μg/日であった。ベースラインの平均アルブミン補正血清カルシウムおよび平均24時間尿カルシウムは、両投与群で同様であった：Yorvipathおよびプラセボでそれぞれ、平均血清カルシウムは2.2mmol/L （8.8mg/dL）および2.15mmol/L （8.6mg/dL）、平均24時間尿カルシウムは392mg/日および329mg/日であった。

主要評価項目

有効性の複合主要評価項目は、以下の項目を達成した26週目の患者の割合と定義した：血清カルシウム濃度が正常範囲（2.07～2.64mmol/L [8.3～10.6mg/dL]）、従来治療である活性型ビタミンD補給製剤からの離脱またはカルシウム用量600mg/日以下、およびWeek 26より前の4週間以内に治験薬の規定用量からの増量なし。主要な副次的評価項目は、Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）ドメインスコアのサブセットとShort Form Survey（SF-36）のサブスケールスコアを含んだ。

Week 26における、プラセボ群と比較して複合主要評価項目および主要評価項目の各要素を達成した患者数を表3に示す。

表3：TCP-304：投与開始後26週の主要評価項目達成率

	Yorvipath群 （61 例） （n, %）	プラセボ群 （21 例） （n, %）	達成率差 （95%信頼区間）
Week 26において主要評価項目の基準に合致した被験者（レスポンダー）数	48 （78.7%）	1 （4.8%）	74.0% （60.4%, 87.6%） p < 0.0001
各要素の達成			
アルブミン補正血清カルシウムが正常範囲内[a]	49 （80.3%）	10 （47.6%）	32.7% （9.2%, 56.3%）
活性型ビタミンDからの離脱[b]	60 （98.4%）	5 （23.8%）	74.6% （56.1%, 93.1%）
治療量のカルシウムからの離脱[c]	57 （93.4%）	1 （4.8%）	88.7% （77.7%, 99.7%）
治験薬の処方量増加なし[d]	57 （93.4%）	12 （57.1%）	36.4% （14.2%, 58.5%）

a アルブミン補正した血清カルシウム濃度の正常範囲は2.07～2.64mmol/L （8.3～10.6mg/dL）であった。

b Week 26来院前4週間以内における、活性型ビタミンDのすべての1日平均常用量がゼロ、かつPRN使用（必要時／レスキュー）が7日以内。
c Week 26来院前4週間以内に、カルシウム元素の1日平均常用量が600mg以下で、かつPRN使用（必要時／レスキュー）が7日以内。
d Week 26来院前4週間以内における治験薬の増量なし。
略語：CI:信頼区間

副次評価項目

従来の治療摂取:カルシウムおよび活性型ビタミンDの用量

第3相PaTHway試験では、Week 26に、Yorvipath群の患者の93%（57/61）が従来治療を中止することができた（すなわち、活性型ビタミンDおよび治療量のカルシウムの中止）。Yorvipath群の全患者は、投与開始後8週までに活性型ビタミンDを中止し、治療量のカルシウム量が持続的に減少した。プラセボと比較して、Yorvipath群では、ベースラインからWeek 26までに、活性型ビタミンD（名目上のp値 <0.0001）、カルシウム投与量（名目上のp値=0.0003）、および1日の錠剤数（名目上のp値 <0.0001）の有意な減少が認められた（表4）。

表4:副次評価項目:26 週時の従来療法の摂取量-盲検期間（ITT 集団）

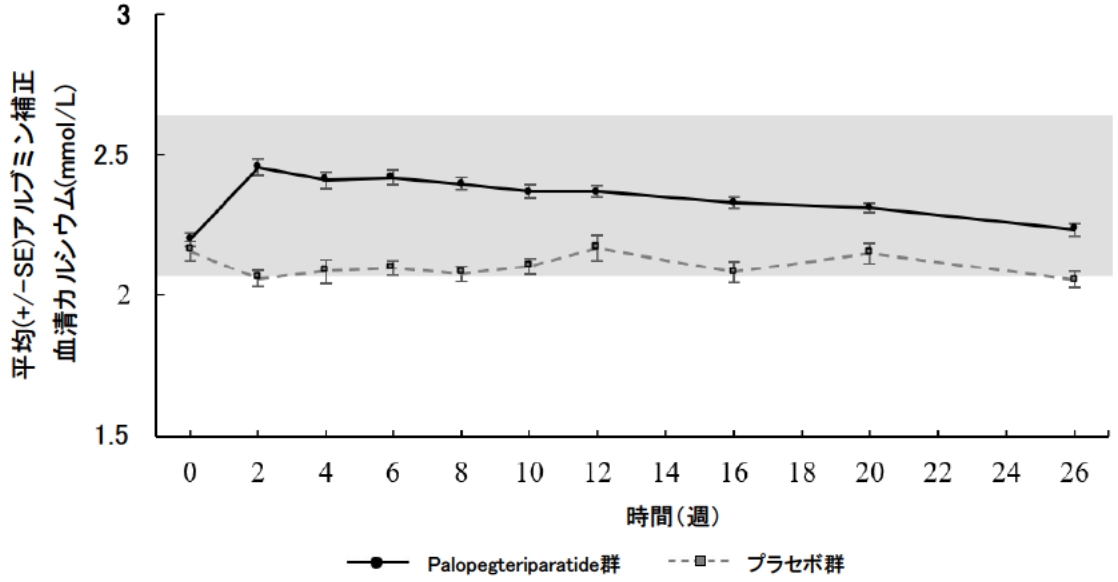
	Yorvipath群 (n/N=60/61)[a]		プラセボ群 (n/N=19/21)[a]		名目上のp値
	ベースライン	26 週目	ベースライン	26 週目	
活性型ビタミンDの補充投与量（μg）、平均値（SD）	1.0 (0.7)	0.0 (0.0)	1.0 (0.6)	0.6 (0.7)	< 0.0001
カルシウム補給量（mg）、平均値（SD）	1 737 (907)	274 (177)	2 089 (1 448)	1 847 (1 326)	0.0003
毎日の錠剤数（従来治療薬の数）、平均値（SD）	6.6 (2.1)	0.5 (1.7)	6.3 (2.8)	5.4 (3.2)	< 0.0001

名目上のp値は、ベースラインからWeek 26までの変化のYorvipathとプラセボとの差の検定から算出。
a NはITT集団の患者数であり、nはベースライン時とWeek 26の両方でデータが得られた患者数である。

血清生化学検査

palopegteriparatide群では、平均血清カルシウム値が投与開始後初期に増加し、正常範囲内を維持した（図2）。プラセボ群では、血清カルシウム値はわずかに低下し、Week 2（測定値の平均値：2.06mmol/L）および26週（測定値の平均値：2.06mmol/L）では正常範囲を下回った。Week 26のYorvipath群とプラセボ群のLS平均の差は0.17mmol/L（95% CI: 0.100、0.247; 名目上のp <0.0001）であった。

図2:来院ごとの血清カルシウム（平均値±標準誤差）-盲検期間（ITT集団）



palopegteriparatide群の平均血清リン酸濃度は、ベースライン時に正常範囲内であり、Week 26まで正常範囲内であった（ベースラインからWeek 26までの平均変化は-0.13mmol/L）。血清カルシウム・リン積の平均値は、Yorvipath群で低下し、Week 26まで正常範囲内で推移した。

24時間尿中カルシウム排泄量

Yorvipath投与により、24時間尿中カルシウム排泄量の平均値が正常化し、プラセボ群よりも24時間尿中カルシウムが大幅に減少したことが示された。

小児集団

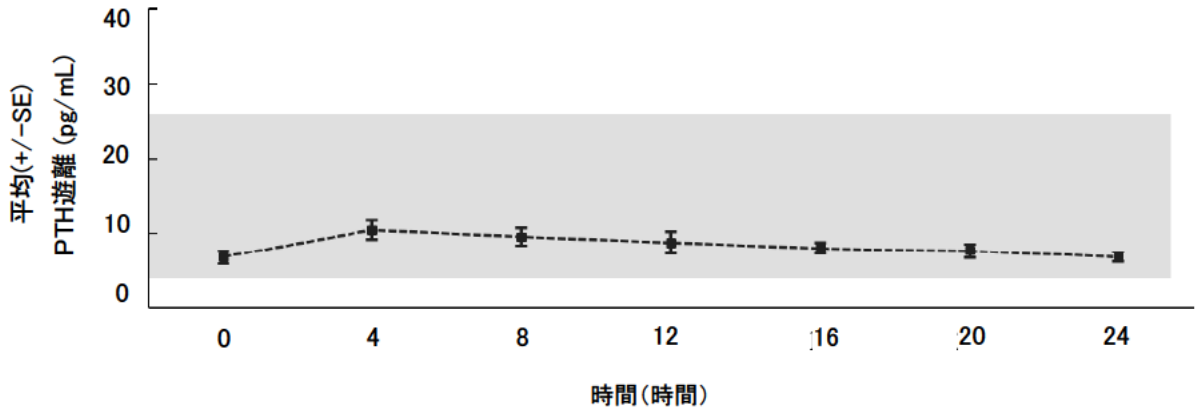
欧州医薬品庁は、副甲状腺機能低下症の治療の適応について、小児調査計画（PIP）の決定に従って、副甲状腺機能低下症の小児集団の1つ以上のサブセットにおけるYorvipathの試験結果の提出義務を延期している。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

毎日の皮下投与後、palopegteriparatideは一時速度論的にTransCon Linkerの自動切断が起こりPTHが遊離し、算出された正常範囲内で24時間にわたり連続曝露される（図3）。

図3：副甲状腺機能低下症患者における定常状態でのpalopegteriparatide皮下投与後の平均遊離PTH*



PTH（1-34）の算出された正常範囲は約4～26pg/mLである。この正常範囲は、PTH(1-34)がPTH（1-84）**の分子量の40%を占めること、およびPTH(1 84)濃度の正常範囲が10～65 pg/mLであることを考慮して算出した。
* 平均palopegteriparatide用量（範囲）：22.3（12-33） μg PTH（1-34）/日、n=7、遊離PTH：PTH（1-34）とPTH（1-33）の合計。
** PTH（1-84）=内因性副甲状腺ホルモン。

PTH（1-34）/日の18μgに相当するpalopegteriparatideを投与した副甲状腺機能低下症患者において、palopegteriparatideの予測最高血漿中濃度（C_{max}）（CV%）は5.18ng/mL（36%）、遊離PTHの見かけのC_{max}（CV%）は6.9pg/mL（22%）、最高濃度に達するまでの時間（T_{max}）の中央値は4時間であった。遊離PTHの投与後24時間後までの見かけの暴露量（曲線下面積、AUC）（CV%）は150pg*h/mL（22%）であった。

palopegteriparatideを12～24μg PTH（1-34）/日の範囲で複数回皮下投与したとき、palopegteriparatide及び遊離PTHの濃度は用量比例的に増加し、それぞれ約10日及び約7日以内に定常状態に達した。ピーク/トラフ比は、定常状態で、palopegteriparatide及び遊離PTHについて、それぞれおよそ24時間以上で1.1及び1.5と低かった。palopegteriparatideは、複数回投与後に、最大でAUCの18倍まで蓄積した。

分布

palopegteriparatideの見かけの分布容積（CV%）は、遊離PTHで4.8L（50%）および8.7L（18%）と推定される。

生体内分解

palopegteriparatideから遊離PTHはPTH（1～34）と代謝物PTH（1～33）から構成される。PTHは腎で代謝され、排泄される。

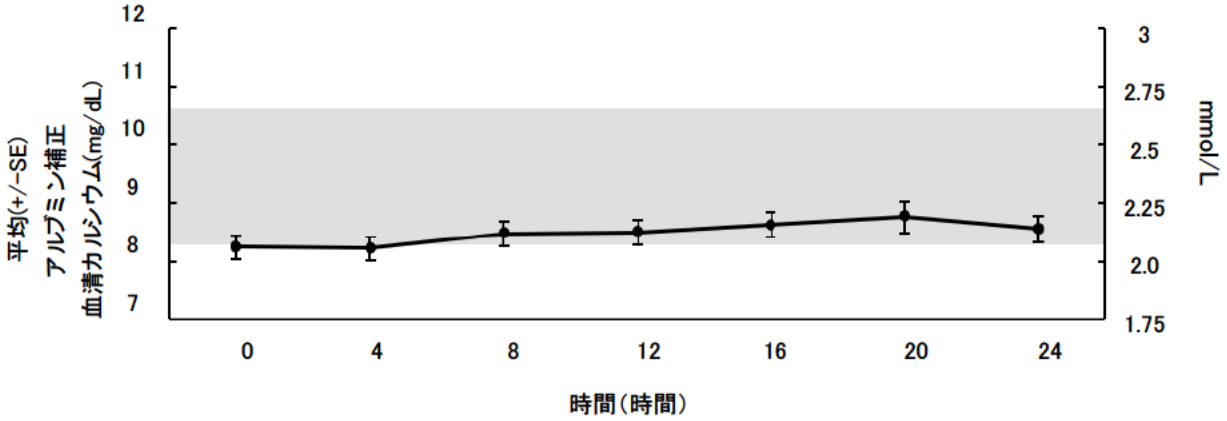
排泄

健康成人において、定常状態におけるpalopegteriparatideのクリアランス（CV%）は0.58 L/日（52%）、見かけの半減期は70時間と推定される。palopegteriparatideから遊離したPTHの見かけの半減期は約60時間である。肝臓では、PTHの大部分はカテプシンによって切断される。腎臓では、少量のPTHがPTH1Rに結合するが、大部分は糸球体濾過によって排泄される。

薬物動態/薬力学的関係

副甲状腺機能低下症患者を対象とした薬力学／薬物動態サブスタディにおいて、palopegteriparatideの連日皮下投与（平均投与量（範囲）：22.3（12～33）μg PTH（1～34）/日）により、血清カルシウム濃度が正常範囲内に上昇した（図4参照）。血清カルシウム濃度は用量依存的に上昇し、個々の患者の血清カルシウム測定値に応じてpalopegteriparatideを調整することが可能であることが裏付けられた。

図4：副甲状腺機能低下症患者における定常状態でのpalopegteriparatide皮下投与後の平均アルブミン補正血清カルシウム濃度



アルブミンで補正した血清カルシウムの正常範囲は、2.07～2.64mmol/L（8.3～10.6mg/dL、網掛け部分）である。palopegteriparatide平均用量（範囲）：22.3（12-33）μg PTH（1-34）/日、n=7。

特別な集団

遊離PTHの薬物動態は性別や体重の影響は受けなかった。人種および民族差も認めなかったが、入手可能なデータは限られているため、決定的な結論を下すことはできない。

高齢者

遊離PTHの薬物動態は年齢（19～76歳）による影響がなかった。

腎機能障害

長期投与試験において、eGFR 30mL/min以上の副甲状腺機能低下症患者には、用量設定アルゴリズムで用量調節せずにYorvipathを投与した。高度腎機能障害（30mL/min未満）または透析中の副甲状腺機能低下症患者を対象とした臨床試験は実施していない。腎機能障害を有する非副甲状腺機能低下症患者にYorvipathを単回投与した試験では、軽度、中等度および重度の腎機能障害患者のpalopegteriparatideの曝露量および血清カルシウム濃度は、腎機能障害のない患者とほぼ同等であった。

5.3 非臨床安全性データ

palopegteriparatideの安全性薬理試験、遺伝毒性試験および局所刺激性試験において、ヒトに対する特別な有害所見は認められなかった。

採用したすべての動物種において、最高用量の反復投与により、有害な持続性高カルシウム血症をもたらし、いくつかの試験では、早期死亡/安楽死、臨床徴候、体重減少および/または主に腎臓での軟部組織の石灰化が生じた。これらの所見は、過度にPTHの薬理作用が持続した結果と考えられ、血清カルシウムを正常化させるために用量を調節する臨床状況では関連性がないと考えられる。

予想される薬理作用により、palopegteriparatideの連日反復投与はラットの骨代謝が亢進された。ラットでは低用量（遊離PTHの曝露AUCに基づき、最大推奨ヒト用量（MRHD）の2倍）で、骨代謝の亢進により全体的な正味の骨の異化作用を引き起こした。ラットでの高用量レベル（遊離PTHの曝露AUCに基づき、MRHDの5倍）では、骨代謝の亢進は正味の骨の同化作用を引き起こした。ラットでの最高用量レベル（遊離PTHの曝露AUCに基づき、MRHDの9 倍）では、骨端線異形成が認められた。これらの作用は、Yorvipathの用量を調整する臨床状況では関連性がないと考えられる。

サルで、最高用量まで単回投与試験（遊離PTHの曝露Cmaxに基づき、MRHDの3倍）または反復投与試験（遊離PTHの曝露Cmaxに基づき、MRHDの0.98倍）を実施した結果、心血管系の所見は認められなかった。

ラットを用いたがん原性試験で短時間作用型PTHアナログによる骨肉腫の発現の増加が認められているが、短時間作用型PTHアナログによる治療を受けた患者において骨肉腫のリスクが増加するというエビデンスはない。palopegteriparatideのがん原性試験は実施されていない。

動物生殖試験では、器官形成期の妊娠ラットおよびウサギにpalopegteriparatideを最高用量（遊離PTHの曝露AUCに基づき、それぞれ8倍および7倍）まで投与した結果、胎児死亡、胎児毒性または奇形のエビデンスは認められなかった。妊娠ラットおよびウサギで最高用量まで投与した結果、PTHの薬理作用の亢進（血清カルシウム濃度の上昇、体重の減少、摂餌量の減少および/または臨床徴候）が認められた。妊娠ラット及びウサギでの母体毒性に対する無毒性量（NOAEL）は、遊離PTHの曝露AUCに基づき、それぞれMRHDの2倍及び3倍であった。出生前及び出生後の発達に関するpalopegteriparatideを用いた試験は実施されていない。

6. 製剤に関する詳細

6.1 添加物一覧

コハク酸
マンニトール
メタクレゾール
水酸化ナトリウム
塩酸（pH調整用）
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を実施していないため、本医薬品を他の医薬品と混合しないこと。

6.3 有効期間

3年。

初回開封後

30℃以下で保管すること。
遮光のため、プレフィルドペンにペンキャップをつけたまま保管すること。
14日後に廃棄すること。

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保管すること。
凍結しないこと。
遮光のため、ペンキャップをつけたまま、元の包装のまま保管すること。

初回開封後の保存条件については、6.3を項参照のこと。

6.5 容器の性質及び含量

プランジャー（ハロブチル）とラミネートゴムシート（ハロブチル/イソプレン）を備えたカートリッジ（1型ガラス）。ポリプロピレン製のプレフィルド多用量ディスポーザブルペンに含まれる。

2本のプレフィルドペンと30本の使い捨て針が28日間の治療用パックに含まれる（2つの内箱に一緒に梱包されている）。各内箱には、14日間の治療用に、プレフィルドペン1本と注射針15本が梱包されている。

Yorvipath 168μg/0.56mL注入液（プレフィルドペン）

- 各プレフィルドペンには、溶媒0.56mL中にPTH（1-34）168μg相当量のpalopegteriparatideを含有
- 6、9、または12μgの用量を投与可能なプレフィルドペン
- 外箱、ペンラベルおよびプッシュボタンの色は青色

Yorvipath 294μg/0.98mL注入液（プレフィルドペン）

- 各プレフィルドペンには、溶媒0.98mL中にPTH（1–34）294μg相当量のpalopegteriparatideを含有
- 15、18、または21μgの用量を投与可能なプレフィルドペン
- 外箱、ペンラベルおよびプッシュボタンの色はオレンジ色

Yorvipath 420μg/1.4mL注入液（プレフィルドペン）

- 各プレフィルドペンには、溶媒1.4mL中にPTH（1–34）420μg相当量のpalopegteriparatideを含有
- 24、27、または30μgの用量を投与可能なプレフィルドペン
- 外箱、ペンラベルおよびプッシュボタンの色はバーガンディ色

6.6 廃棄およびその他取扱い上の注意

用量調製

新しいYorvipathペンは開封の20分前に冷蔵庫から取り出すこと。

この液は無色澄明で、目に見える粒子を含まない。白濁している、または粒子状物質を含む場合は注射しないこと。

各プレフィルドペンは、1人の患者に使用するためのものである。プレフィルドペンは、たとえ針を交換しても、決して患者間で共有しないこと。

プレフィルドペンが冷凍された場合や熱にさらされた場合は、廃棄すること。

投与の準備をするたびに、プレフィルドペンに新しい注射針を装着すること。

針は再使用しないこと。再利用しないことで、針の詰まり、汚染、感染、液漏れ、および不正確な投与を防ぐことができる。注射針は注射のたびに外し、ペンは針を付けずに保管すること。注射のたびに注射針を廃棄すること。

Yorvipathの調製および投与方法は、添付文書および使用説明書に記載されている。

廃棄

未使用の医薬品または廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Denmark

8. 市販承認番号

EU/1/23/1766/001
EU/1/23/1766/002
EU/1/23/1766/003

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日:

10. 本製品概要の改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト(https://www.ema.europa.eu/en)で入手できる。

米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use YORVIPATH safely and effectively. See full prescribing information for YORVIPATH.

YORVIPATH® (palopegteriparatide) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
YORVIPATH is a parathyroid hormone analog (PTH(1-34)) indicated for the treatment of hypoparathyroidism in adults. (1)

Limitations of Use:
- Not studied for acute post-surgical hypoparathyroidism. (1)
- Titration scheme only evaluated in adults who first achieved an albumin-corrected serum calcium of at least 7.8 mg/dL using calcium and active vitamin D treatment. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Use only one injection to achieve the once daily recommended dosage. (2.1)
- Maximum recommended YORVIPATH dosage is 30 mcg subcutaneously once daily. (2.1)
- Individualize YORVIPATH dosage based on serum calcium. (2.1)
- Refer to the Full Prescribing Information for complete dosage and administration information. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: single-patient-use prefilled pen (3)
- 168 mcg/0.56 mL pen, labeled doses of 6, 9, or 12 mcg
- 294 mcg/0.98 mL pen, labeled doses of 15, 18, or 21 mcg
- 420 mcg/1.4 mL pen, labeled doses of 24, 27, or 30 mcg

----------CONTRAINDICATIONS----------
Severe hypersensitivity to palopegteriparatide or any components of YORVIPATH. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Unintended Changes in Serum Calcium Levels Related to Number of Daily Injections: Use only one daily YORVIPATH injection. Using two YORVIPATH injections to achieve the recommended once daily dosage increases the variability of the total delivered dose. (5.1)
- Serious Hypercalcemia and Hypocalcemia: Have occurred with YORVIPATH. Periodically measure serum calcium and monitor for signs and symptoms of hypercalcemia and hypocalcemia. (5.2, 5.3)
- Potential Risk of Osteosarcoma: YORVIPATH is not recommended in patients at increased risk of osteosarcoma. (5.4)
- Orthostatic Hypotension: Has been reported with YORVIPATH. Monitor for signs and symptoms of orthostatic hypotension. (5.5)
- Digoxin Toxicity: Concomitant use with digoxin may predispose to digitalis toxicity if hypercalcemia develops. With concomitant use, frequently measure serum calcium and digoxin levels, and monitor for signs and symptoms of digoxin toxicity. (5.6, 7.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Adverse reactions occurring in ≥5% of patients: injection site reactions, vasodilatory signs and symptoms, headache, diarrhea, back pain, hypercalcemia, and oropharyngeal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ascendis Pharma at 1-844-442-7236 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Drugs Known to Affect Calcium: When used concomitantly with YORVIPATH, measure serum calcium levels more frequently. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Monitor breastfed infants for symptoms of hypercalcemia or hypocalcemia. Consider monitoring serum calcium in the breastfed infant (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 08/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Overview of Dosage and Monitoring
2.2 Laboratory Testing Prior to Initiation of YORVIPATH
2.3 Modification of Active Vitamin D and Calcium Supplements on Day of YORVIPATH Initiation or Up-titration
2.4 Recommended Dosage, Titration Scheme, and Monitoring
2.5 Dose Delay, Interruption, or Discontinuation of YORVIPATH
2.6 Preparation of Pen and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Unintended Changes in Serum Calcium Levels Related to Number of Daily Injections and Total Delivered Dose
5.2 Serious Hypercalcemia
5.3 Serious Hypocalcemia
5.4 Potential Risk of Osteosarcoma
5.5 Orthostatic Hypotension
5.6 Risk of Digoxin Toxicity with Concomitant Use of Digitalis Compounds
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs Affected by Serum Calcium
7.2 Drugs Known to Affect Serum Calcium
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
13.2 Animal Pharmacology and Toxicology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Treatment of Adults with Hypoparathyroidism
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

YORVIPATH is indicated for the treatment of hypoparathyroidism in adults.

Limitations of Use

- YORVIPATH was not studied for acute post-surgical hypoparathyroidism.
- YORVIPATH's titration scheme was only evaluated in adults who first achieved an albumin-corrected serum calcium of at least 7.8 mg/dL using calcium and active vitamin D treatment *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4) and Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Overview of Dosage and Monitoring

- Use only one injection to achieve the once daily recommended dosage. Using two injections to achieve the recommended once daily dosage increases the risk of unintended changes in serum calcium levels, including hypocalcemia and hypercalcemia. *[see Dosage and Administration (2.4, 2.6) and Warnings and Precautions (5.1)]*.
- The maximum recommended dosage is 30 mcg subcutaneously once daily. If an adequate response is not achieved with a maximum YORVIPATH dosage of 30 mcg, consider adding or restarting calcium and/or active vitamin D therapy and/or seek other treatment options *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- YORVIPATH's once daily subcutaneous dosage is individualized. The recommended starting dosage is 18 mcg once daily and is titrated in 3 mcg increments or decrements with the goal of maintaining serum calcium within the normal range without the need for active vitamin D (e.g., calcitriol) or therapeutic calcium doses (elemental calcium >600 mg/day). Calcium supplementation sufficient to meet daily dietary requirements may be continued.
- Advise patients to monitor daily for clinical signs and symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia.
- Measure serum calcium 7 to 10 days after the first YORVIPATH dose and after any dose change in YORVIPATH, active vitamin D, or calcium supplements, and monitor for clinical signs and symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia. Once the YORVIPATH maintenance dosage is achieved, measure serum calcium levels at a minimum every 4 to 6 weeks or as indicated for symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia.
- Adjust YORVIPATH, active vitamin D, and/or calcium supplements per Figure 1. Some patients may require an increase in the YORVIPATH dose over time to maintain the same therapeutic effect *[see Clinical Studies (14)]*.

- Refer to the Instructions for Use (IFU) for detailed instructions on the proper preparation and administration of YORVIPATH *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

2.2 Laboratory Testing Prior to Initiation of YORVIPATH

- Within two weeks before the first dose of YORVIPATH, confirm serum 25(OH) vitamin D is within the normal range and albumin-corrected serum calcium is ≥7.8 mg/dL.

2.3 Modification of Active Vitamin D and Calcium Supplements on Day of YORVIPATH Initiation or Up-titration

- On the day of initiation or up-titration of YORVIPATH, adjust the dose of active vitamin D and calcium supplements based on albumin-corrected serum calcium and current active vitamin D intake (Table 1).

Table 1: Dosage Adjustments to Active Vitamin D (calcitriol) and Calcium Supplements upon Initiation or Up-titration of YORVIPATH Treatment

Albumin-Corrected Serum Calcium	Current Active Vitamin D (calcitriol) Intake	Adjust Active Vitamin D (calcitriol) Intake	Adjust Calcium Supplements
≥8.3 mg/dL	>1 mcg/day	Reduce calcitriol dosage by ≥50%	Maintain current calcium dosage
≥8.3 mg/dL	≤1 mcg/day	Discontinue calcitriol	Maintain current calcium dosage
≥7.8 to <8.3 mg/dL	Any amount	Reduce calcitriol dosage by ≥50%	Maintain current calcium dosage
≥7.8 mg/dL	Not currently on active vitamin D	Not applicable	Reduce calcium daily dosage by at least 1500 mg or discontinue[a] if current calcium daily dosage is ≤1500 mg/day

[a] If calcium supplements are needed to meet dietary requirements, continuing dietary calcium supplements at elemental dosages ≤600 mg/day may be considered instead of discontinuing the calcium entirely.

2.4 Recommended Dosage, Titration Scheme, and Monitoring

- The recommended starting dosage of YORVIPATH is 18 mcg once daily. Dosage adjustments should be made in 3 mcg increments or decrements. Do not increase the YORVIPATH dosage more often than every 7 days. Do not decrease the YORVIPATH dosage more often than every 3 days.
- The recommended dosage range of YORVIPATH is 6 to 30 mcg once daily.
- Measure serum calcium within 7 to 10 days after the first dose and any dose change in YORVIPATH, active vitamin D, or calcium supplements, and monitor for clinical symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia. Adjust YORVIPATH, active vitamin D, and/or calcium supplements per Figure 1.

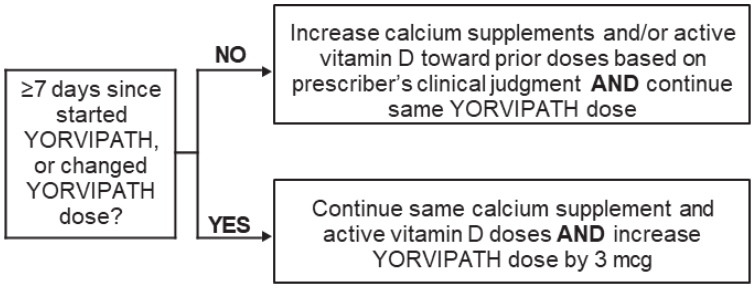
- The maintenance dosage is individualized and should be the YORVIPATH dose that achieves serum calcium within the normal range, without the need for active vitamin D or therapeutic doses of calcium. Calcium supplementation sufficient to meet daily dietary requirements may be continued. Once the maintenance dosage is achieved, monitor for clinical signs and symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia and measure serum calcium levels as indicated, and at a minimum every 4 to 6 weeks, as some patients may require further dose titration. If calcium levels remain low with the maximum recommended dosage of 30 mcg once daily, consider adding or restarting calcium and/or active vitamin D therapy and/or seek other treatment.

Titration Recommendations for Albumin-Corrected Serum Calcium Less Than 12 mg/dL

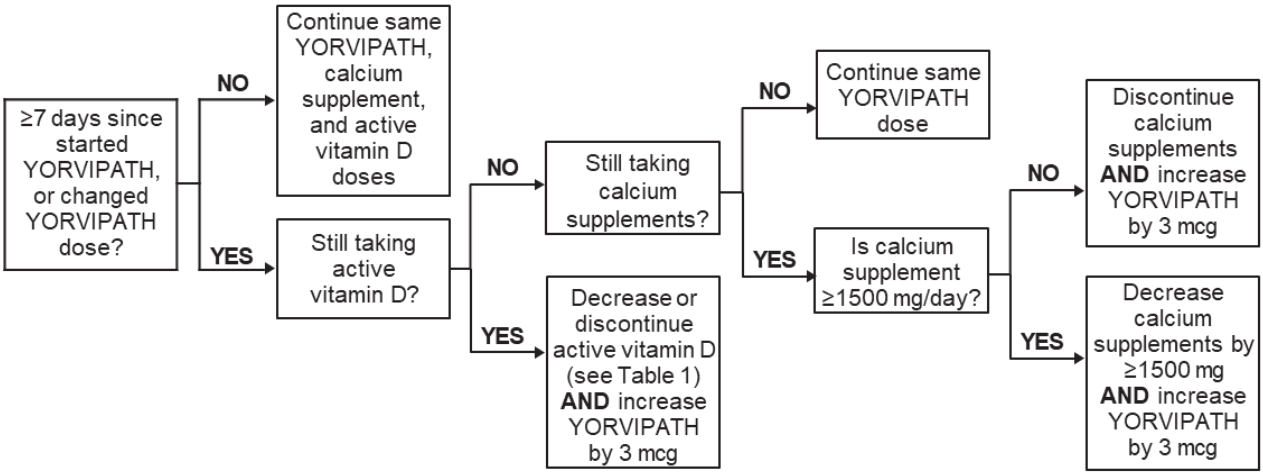
Figure 1 shows dosage titration recommendations for YORVIPATH, active vitamin D, and calcium in adults with specific albumin-corrected serum calcium ranges that are less than or equal to 12 mg/dL. The maximum recommended dosage of YORVIPATH is 30 mcg once daily *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Figure 1: Titration of YORVIPATH, Active Vitamin D, and Calcium Supplements

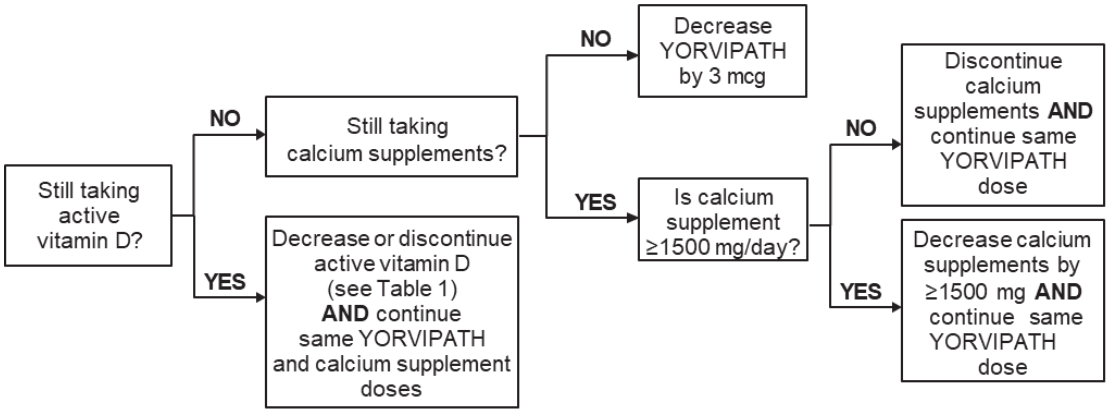
Albumin-Corrected Serum Calcium <8.3 mg/dL:



Albumin-Corrected Serum Calcium 8.3 to 10.6 mg/dL:



Albumin-Corrected Serum Calcium 10.7 to 11.9 mg/dL:



Titration Recommendations for Albumin-Corrected Serum Calcium 12 mg/dL or Greater

Withhold YORVIPATH for 2 to 3 days and then recheck serum calcium. If albumin-corrected serum calcium remains ≥12 mg/dL, withhold YORVIPATH for an additional 2 to 3 days and then recheck serum calcium. Once the albumin-corrected

serum calcium is <12 mg/dL, resume titration of YORVIPATH, active vitamin D, and calcium supplements per the applicable section of Figure 1 using the most recent serum calcium value.

2.5 Dose Delay, Interruption, or Discontinuation of YORVIPATH

Take YORVIPATH as soon as possible if a dose is missed by less than 12 hours. Skip the missed dose if the dose has been missed by more than 12 hours. Take the next dose as scheduled.

If YORVIPATH treatment is delayed or interrupted for 3 days or more, evaluate patients for signs and symptoms of hypocalcemia and consider measuring serum calcium. If indicated, resume treatment with, or increase the dose of, calcium supplements and active vitamin D. Resume YORVIPATH at the previously prescribed dose as soon as possible after an interruption then measure serum calcium within 7 to 10 days and adjust doses of YORVIPATH, active vitamin D, and/or calcium supplements per Figure 1 *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

2.6 Preparation of Pen and Administration Instructions

Patients and caregivers who will administer YORVIPATH should receive appropriate training by a healthcare professional prior to first use.

Follow the Instructions For Use to administer YORVIPATH using pen and needle:

- YORVIPATH must be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until first use.
- YORVIPATH should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. YORVIPATH is a clear, colorless solution. Do not use if solid particles appear or if the solution is cloudy or colored.
- When a pen is used for the first time, test pen flow.
- Click the needle straight onto the pen, then screw the needle onto the pen until secure.
- Administer YORVIPATH subcutaneously to the abdomen or front of the thigh. Rotate the injection site daily.
- YORVIPATH should be administered initially when the patient can sit or lie down because of the potential of orthostatic hypotension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: Clear, colorless solution in single-patient-use prefilled pens in three presentations

Table 2 displays the YORVIPATH prefilled pen presentations, strengths, labeled doses, and deliverable dose ranges.

Table 2: YORVIPATH Prefilled Pen Presentations, Strengths, Labeled Doses, and Deliverable Dose Ranges

Pen Type and Strength	Labeled Dose (mcg)	Range of Deliverable Dose* (Minimum – Maximum) (mcg)
Prefilled pen with blue push button (168 mcg/0.56 mL)	6	4.5 - 7.5
	9	7.5 - 10.5
	12	10.5 - 13.5
Prefilled pen with orange push button (294 mcg/0.98 mL)	15	13.1 - 16.5
	18	16.1 - 19.5
	21	19.1 - 22.5
Prefilled pen with burgundy push button (420 mcg/1.4 mL)	24	21.6 - 25.5
	27	24.6 - 28.5
	30	27.6 - 31.5

* Deliverable dose range at each labeled dose setting based on prefilled pen performance. Use only labeled dose for titration (refer to Figure 1).

4 CONTRAINDICATIONS

YORVIPATH is contraindicated in patients with severe hypersensitivity to palopegteriparatide or to any of its excipients. Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, and urticaria, have been observed with parathyroid hormone (PTH) analogs.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Unintended Changes in Serum Calcium Levels Related to Number of Daily Injections

Use only one YORVIPATH injection to achieve the recommended once daily dosage. Using two YORVIPATH injections to achieve the recommended once daily dosage increases the variability of the total delivered dose, which can cause unintended changes in serum calcium levels, including hypercalcemia and hypocalcemia *[see Dosage and Administration (2.1) and Warning and Precautions (5.2, 5.3)]*.

5.2 Serious Hypercalcemia

Serious events of hypercalcemia requiring hospitalization have been reported with YORVIPATH. The risk is highest when starting or increasing the dose of YORVIPATH but may occur at any time. Measure serum calcium 7 to 10 days after any dose change or if there are signs or symptoms of hypercalcemia, and at a minimum of every 4 to 6 weeks once the maintenance dose is achieved. Treat hypercalcemia if needed. If albumin-corrected serum calcium is greater than 12 mg/dL, withhold YORVIPATH for at least 2-3 days *[see Dosage and Administration (2.4)]*. For less serious hypercalcemia,

adjust the dose of YORVIPATH, active vitamin D, and/or calcium supplements *[see Dosage and Administration (2), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Serious Hypocalcemia

Serious events of hypocalcemia have been observed with PTH products, including YORVIPATH. The risk is highest when YORVIPATH is abruptly discontinued, but may occur at any time, even in patients who have been on stable doses of YORVIPATH. Measure serum calcium 7 to 10 days after any dose change or if there are signs or symptoms of hypocalcemia, and at a minimum of every 4 to 6 weeks once the maintenance dosage is achieved. Treat hypocalcemia if needed, and adjust the dose of YORVIPATH, active vitamin D, and/or calcium supplements if hypocalcemia occurs *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Potential Risk of Osteosarcoma

YORVIPATH is a PTH analog. An increased incidence of osteosarcoma (a malignant bone tumor) has been reported in male and female rats treated with PTH analogs, including teriparatide. Osteosarcoma occurrence in rats is dependent on teriparatide or PTH dose and treatment duration. Osteosarcoma has been reported in patients treated with teriparatide in the postmarketing setting; however, an increased risk of osteosarcoma has not been observed in observational studies in humans. There are limited data assessing the risk of osteosarcoma beyond 2 years of teriparatide use.

YORVIPATH is not recommended in patients who are at increased risk of osteosarcoma, such as patients with:

- Open epiphyses. YORVIPATH is not approved in pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.
- Metabolic bone diseases other than hypoparathyroidism, including Paget's disease of bone.
- Unexplained elevations of alkaline phosphatase.
- Bone metastases or a history of skeletal malignancies.
- History of external beam or implant radiation therapy involving the skeleton.
- Hereditary disorders predisposing to osteosarcoma.

Instruct patients to promptly report clinical symptoms (e.g., persistent localized pain) and signs (e.g., soft tissue mass tender to palpation) that could be consistent with osteosarcoma.

5.5 Orthostatic Hypotension

Orthostatic hypotension has been reported with YORVIPATH. Associated signs and symptoms may include decreased blood pressure, dizziness (including postural dizziness), palpitations, tachycardia, presyncope, or syncope. Such symptoms can be managed by dosing at bedtime, while reclining. YORVIPATH should be administered

initially when the patient can sit or lie down due to the potential of orthostatic hypotension.

5.6 Risk of Digoxin Toxicity with Concomitant Use of Digitalis Compounds

YORVIPATH increases serum calcium, and therefore, concomitant use with digoxin (which has a narrow therapeutic index) may predispose patients to digitalis toxicity if hypercalcemia develops. Digoxin efficacy may be reduced if hypocalcemia is present. When YORVIPATH is used concomitantly with digoxin, measure serum calcium and digoxin levels routinely, and monitor for signs and symptoms of digoxin toxicity. Refer to the digoxin prescribing information for dose adjustments, if needed *[see Drug Interactions (7.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Risk of Unintended Changes in Serum Calcium Levels Related to Number of Daily Injections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Serious Hypercalcemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Serious Hypocalcemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Potential Risk of Osteosarcoma *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Orthostatic Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Risk of Digoxin Toxicity with Concomitant Use of Digitalis Compounds *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The phase 3 trial included 82 subjects with hypoparathyroidism with a median YORVIPATH treatment duration of 182 days (Study 1) *[see Clinical Studies (14)]*.

Adverse reactions associated with YORVIPATH in Study 1 during the 26-week blinded period (incidence ≥5% and occurring ≥2% more frequently than placebo) are shown in Table 3.

Table 3: Adverse Reactions in ≥5% of Subjects with Hypoparathyroidism Treated with YORVIPATH and with ≥2% Higher Frequency Compared to Placebo in Study 1

Adverse Reaction	YORVIPATH N=61 n (%)	Placebo N=21 n (%)
Injection site reactions[a]	24 (39)	1 (5)
Vasodilatory signs and symptoms[b]	17 (28)	0
Headache	13 (21)	2 (10)
Diarrhea	6 (10)	1 (5)
Back pain[c]	5 (8)	0
Hypercalcemia	5 (8)	0
Oropharyngeal pain	4 (7)	0

[a] Injection site reactions includes the preferred terms injection site bruising, injection site erythema, injection site rash, and injection site reaction.
[b] Vasodilatory signs and symptoms includes the preferred terms blood pressure orthostatic decreased, dizziness, dizziness postural, orthostatic hypotension, palpitations, postural orthostatic tachycardia syndrome, presyncope, syncope, and vertigo.
[c] Back pain includes the preferred terms back pain, flank pain, and spinal pain.
Abbreviations: N, total number of subjects in the treatment arm; n, number of subjects with the adverse reaction; %, percent of subjects with the adverse reaction.

Description of Selected Adverse Reactions

Hypercalcemia

Table 4 summarizes the number of subjects who had at least one serum calcium measurement greater than the upper limit of the reference range at a post-baseline visit in Study 1. The incidence of hypercalcemia was greater in subjects treated with YORVIPATH.

Symptomatic hypercalcemia was reported in 8% of subjects treated with YORVIPATH, and all occurred within the first 3 months after initiation of YORVIPATH.

Table 4: Incidence of Elevated Albumin-Corrected Serum Calcium (>10.6 mg/dL or >12 mg/dL) Post-Baseline in Subjects with Hypoparathyroidism Treated with YORVIPATH or Placebo in Study 1

	YORVIPATH N=61	Placebo N=21
Albumin-Corrected Serum Calcium >10.6 mg/dL, n (%)[a]	33 (54.1)	2 (9.5)
Albumin-Corrected Serum Calcium >12 mg/dL, n (%)	8 (13.1)	0 (0)

[a] Subjects meeting albumin-corrected serum calcium >10.6 mg/dL criterion includes subjects meeting albumin-corrected serum calcium >12 mg/dL criterion.
Abbreviations: N, total number of subjects in the treatment arm; n, number of subjects meeting criteria.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Affected by Serum Calcium

Digoxin

YORVIPATH increases serum calcium, therefore, concomitant use with digoxin (which has a narrow therapeutic index) may predispose patients to digitalis toxicity if hypercalcemia develops. Digoxin efficacy may be reduced if hypocalcemia is present. When YORVIPATH is used concomitantly with digoxin, measure serum calcium and digoxin levels, and monitor for signs and symptoms of digoxin toxicity. Adjustment of the digoxin and/or YORVIPATH dose may be needed.

7.2 Drugs Known to Affect Serum Calcium

Drugs that affect serum calcium may alter the therapeutic response to YORVIPATH. Measure serum calcium more frequently when YORVIPATH is used concomitantly with these drugs, particularly after these drugs are initiated, discontinued, or dose-adjusted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from reports of pregnancies in the clinical trials from drug development are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. There are disease-associated risks to the mother and fetus related to hypocalcemia in pregnancy *(see Clinical Considerations).* In animal reproduction studies, administration of palopegteriparatide to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in no significant adverse effects up to doses 16- and 13-fold, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD), based on PTH(1-34) and active metabolite PTH(1-33) exposure by area under the curve (AUC) *(see Data).*

The background risk of birth defects and miscarriages for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

If YORVIPATH is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving YORVIPATH, healthcare providers should report YORVIPATH exposure by calling 1-844-442-7236.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

Maternal hypocalcemia can result in an increased rate of spontaneous abortion, premature and dysfunctional labor, and possibly preeclampsia. Infants born to mothers with hypocalcemia can have associated fetal and neonatal hyperparathyroidism, which

may cause fetal and neonatal skeletal demineralization, subperiosteal bone resorption, osteitis fibrosa cystica, and neonatal seizures. Infants born to mothers with hypocalcemia should be monitored for signs of hypocalcemia or hypercalcemia, including neuromuscular irritability (e.g., myotonic jerks, seizures), apnea, cyanosis, and cardiac arrhythmias.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal developmental toxicity study in rats, palopegteriparatide was administered subcutaneously during the period of organogenesis (gestation days (GD) 6 to 17) at doses of 2, 8, and 30 mcg/kg/day. In pregnant rats, there was no evidence of embryo-lethality, fetotoxicity, or fetal malformations up to the highest dose tested corresponding to 16-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and active metabolite PTH(1-33) exposure by AUC.

In an embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits, palopegteriparatide was administered subcutaneously to pregnant female rabbits during the period of organogenesis (GD 7 to 19) at doses of 1, 3, and 6 mcg/kg/day. There was no evidence of any palopegteriparatide-related embryo-lethality, fetotoxicity, or fetal malformations at any dose level up to 13-fold the MRHD, based on PTH(1-34) exposure by AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available on the presence of palopegteriparatide or its metabolite in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Infants breastfed by females treated with YORVIPATH should be monitored for signs and symptoms of hypercalcemia or hypocalcemia. Monitoring of serum calcium in the infant should be considered.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for YORVIPATH and any potential adverse effects on the breastfed child from YORVIPATH or from the underlying sub-optimally treated maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of YORVIPATH have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In Study 1, 8 of 61 (13%) YORVIPATH-treated subjects were 65 years of age or over compared to 2 of 21 (10%) subjects in the placebo group. Clinical studies of YORVIPATH did not include a sufficient number of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult subjects.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate ≥ 15 mL/min/1.73 m^2).

In a dedicated renal impairment study, patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate 15 to 30 mL/min/1.73 m^2) had no clinically significant difference in total PTH compared to subjects with normal renal function upon treatment with YORVIPATH *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

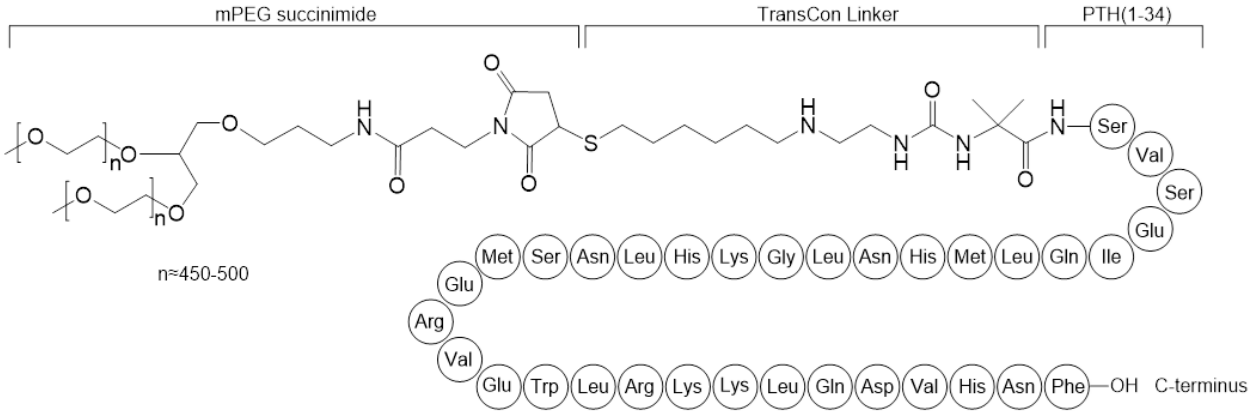
Accidental overdose of YORVIPATH may cause hypercalcemia that can be severe and require medical intervention. One subject in Study 1 accidentally received approximately 3-fold the prescribed dose of YORVIPATH for more than 7 consecutive days and developed albumin-corrected serum calcium as high as 16.1 mg/dL, requiring hospitalization.

11 DESCRIPTION

YORVIPATH (palopegteriparatide injection) is a parathyroid hormone analog (PTH(1-34)). Palopegteriparatide is a prodrug of teriparatide (PTH(1-34)) consisting of PTH(1-34) transiently conjugated to an inert carrier via a proprietary TransCon Linker. PTH(1-34) is identical to the 34 N-terminal amino acids (the biologically active region) of the 84-amino acid human parathyroid hormone. The carrier is a branched 40 kDa (2×20 kDa) methoxypolyethylene glycol (mPEG) moiety. The average molecular weight of palopegteriparatide is approximately 47.4 kDa.

The structure of palopegteriparatide drug substance is shown in Figure 2. The theoretical molecular formula is $C_{209}H_{340}N_{60}O_{59}S_3 + 2 \times (C_2H_4O)_n$, where n is between approximately 450 and 500.

Figure 2: Structure of Palopegteriparatide



YORVIPATH is a sterile, clear, and colorless solution in a glass cartridge which is pre-assembled in a single-patient-use prefilled pen for subcutaneous administration. The prefilled pen is co-packaged with safety pen needles to administer 14 doses of

YORVIPATH. YORVIPATH is available in three presentations containing 0.56 mL, 0.98 mL, or 1.4 mL of YORVIPATH solution, and each pen presentation can deliver one of three distinct doses for 14 days of therapy.

Each mL of YORVIPATH solution contains 3456 mcg of palopegteriparatide, equivalent to 300 mcg of teriparatide (PTH(1-34)), and the following inactive ingredients: 41.7 mg mannitol, 2.5 mg metacresol, 0.13 mg sodium hydroxide, 1.18 mg succinic acid, and water for injection. YORVIPATH has a pH of 3.7 to 4.3.

Each pen of 0.56 mL contains 168 mcg teriparatide equivalent to 1935 mcg palopegteriparatide.

Each pen of 0.98 mL contains 294 mcg teriparatide equivalent to 3387 mcg palopegteriparatide.

Each pen of 1.4 mL contains 420 mcg teriparatide equivalent to 4838 mcg palopegteriparatide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

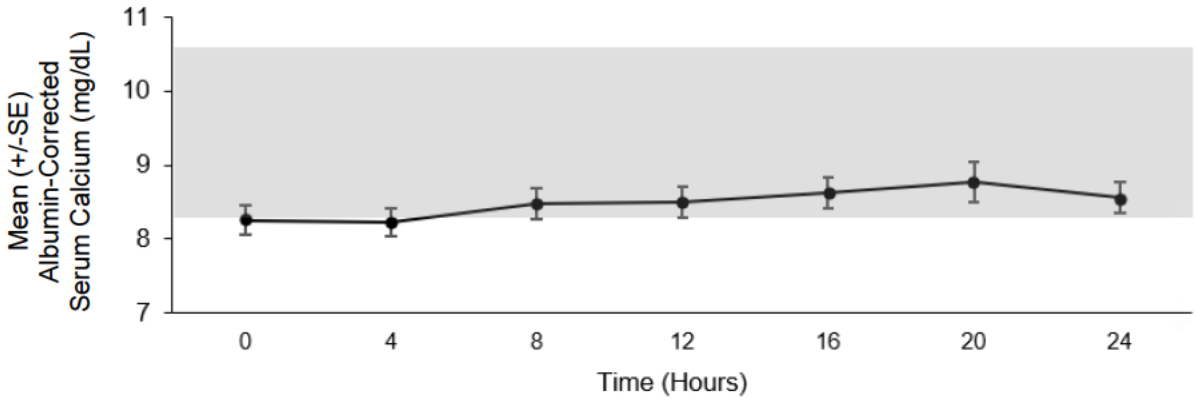
At physiological conditions, palopegteriparatide releases PTH(1-34) to maintain a continuous systemic exposure. Endogenous PTH maintains extracellular calcium and phosphate homeostasis by increasing serum calcium and decreasing serum phosphate. These effects are mediated by stimulating bone turnover to mobilize calcium and phosphate from bone, promoting renal calcium reabsorption and phosphate excretion, and facilitating active vitamin D synthesis, in turn increasing intestinal absorption of calcium and phosphate. Similar to endogenous PTH, PTH(1-34) released from palopegteriparatide exerts these effects through its main receptor, parathyroid hormone 1 receptor (PTH1R), which is highly expressed on osteoblasts, osteocytes, renal tubular cells, and in several other tissues.

12.2 Pharmacodynamics

Serum PTH(1-34) and serum calcium concentrations increased in a dose-related manner when YORVIPATH was administered to healthy volunteers. Exposure-response is not established in subjects with hypoparathyroidism.

Mean steady state concentration-time profile of albumin-corrected serum calcium concentrations over 24 hours following administration of YORVIPATH is presented in Figure 3.

Figure 3: Mean Steady-State Albumin-Corrected Serum Calcium Concentrations Following Subcutaneous Administration of YORVIPATH* in Subjects with Hypoparathyroidism



The normal range for albumin-corrected serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL.
* Mean dose (range): 22.3 (12-33) mcg/day, n=7.

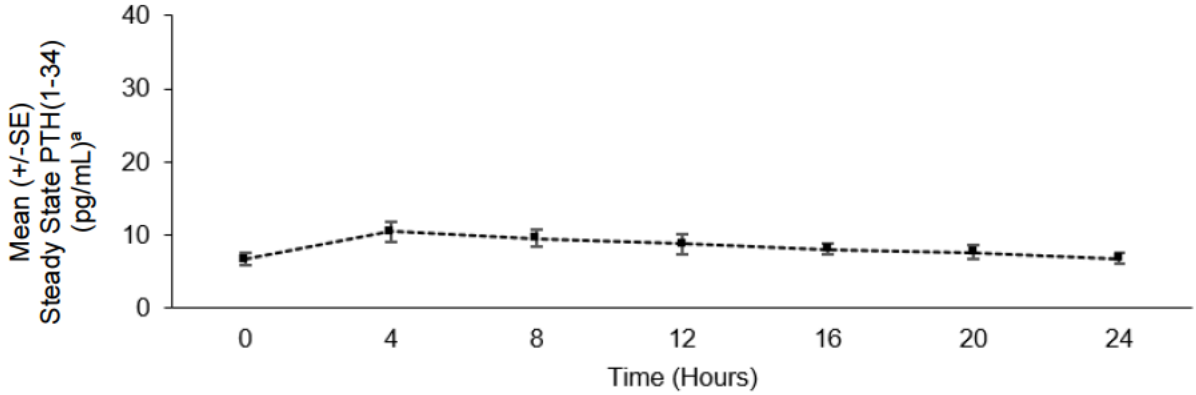
12.3 Pharmacokinetics

YORVIPATH is a prodrug that releases PTH(1-34) via autocleavage of the TransCon linker.

PTH C_{max} and AUC increased proportionally over a YORVIPATH dosage range of 12 to 24 mcg/day. PTH steady state is achieved after administration of YORVIPATH for 7 days.

Mean steady state concentration-time profile of PTH(1-34) over 24 hours following administration of YORVIPATH is presented in Figure 4. At steady state, administration of YORVIPATH resulted in continuous exposure to released PTH throughout the 24-hour dosing period.

Figure 4: Mean Steady State PTH(1-34) Following Subcutaneous Administration of YORVIPATH* in Subjects with Hypoparathyroidism



* Mean dose (range): 22.3 (12-33) mcg/day, n=7.
[a] PTH(1-34) concentrations includes PTH(1-34) and active metabolite PTH(1-33).

Absorption

The median (range) time to reach maximum concentrations (T_{max}) of PTH is 4 (4 to 8) hours.

Distribution

The estimated apparent volume of distribution (CV%) of palopegteriparatide is 4.8 (50) L. A similar distribution pattern as observed for endogenous PTH is expected for PTH released from palopegteriparatide.

Elimination

The apparent half-life of PTH released from palopegteriparatide is approximately 60 hours. The estimated clearance (CV%) of palopegteriparatide at steady state is 0.58 (52) L/day.

Metabolism

Released PTH includes PTH(1-34) and the active metabolite PTH(1-33). PTH(1-33) and PTH(1-34) have comparable affinity to and activation of PTH1R.

Specific Populations

There are no clinically significant differences in the pharmacokinetics of palopegteriparatide based on age, sex, or body weight. The data for race and ethnicity did not show any trends indicating differences, but the available data are too limited to make definitive conclusions.

Patients with Renal Impairment

A dedicated renal impairment study showed that mild, moderate, and severe renal impairment did not have a clinically significant impact on systemic exposure of total PTH following a single 50 mcg subcutaneous dose of palopegteriparatide. No studies were conducted in subjects with hypoparathyroidism who have severe renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment study was conducted. Mild and moderate hepatic impairment is not expected to have a clinically significant impact on the pharmacokinetics of palopegteriparatide.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of YORVIPATH or other teriparatide products.

Mean duration of exposure to YORVIPATH in clinical studies was 850 days. Of patients with post-baseline assessments, 0.7% (1 of 139 YORVIPATH-treated patients) had low titer, non-neutralizing antibodies towards PTH and 5% (7 of 139 YORVIPATH-treated patients) had low titer treatment-emergent antibodies against PEG. Three of 139 YORVIPATH-treated patients (2.2%) had pre-existing PEG antibodies that had a

transient impact on the pharmacokinetics of palopegteriparatide and serum calcium, however, therapeutic effectiveness was maintained by dose adjustment of YORVIPATH using the trial titration algorithm.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term animal studies to address the carcinogenic potential of palopegteriparatide have not been conducted.

Palopegteriparatide was not genotoxic in an in vitro bacterial reverse-mutation assay (Ames test), an in vitro human lymphocyte chromosome-aberration assay, and an in vivo rat bone-marrow micronucleus assay.

In fertility studies, palopegteriparatide was administered by subcutaneous injection at 2, 6, and 20 mcg/kg/day. Palopegteriparatide did not impair fertility in male and female rats up to the highest tested dose, which is 7-fold and 11-fold the MRHD, respectively, based on PTH(1-34) and active metabolite PTH(1-33) exposure by AUC.

13.2 Animal Pharmacology and Toxicology

In a 26-week rat study, daily subcutaneous administration of palopegteriparatide resulted in bone turnover imbalances in healthy euparathyroid rats. The bone effects tended towards a net catabolic effect (bone resorption) as evidenced by a decrease in proximal tibial trabecular bone volume and bone mineral content (BMC) in both sexes treated at the low dose of 5 mcg/kg/day (5-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and active metabolite PTH(1-33) exposure by AUC) and in females treated at 10 mcg/kg/day (9-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and PTH(1-33) exposure by AUC). A net anabolic bone effect (bone formation) including histologic increases in bone at several skeletal sites accompanied by increased osteoblast cellularity and increases in proximal tibia trabecular bone volume and BMC were observed in males at 10 mcg/kg/day (10-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and PTH(1-33) exposure by AUC) and in both sexes treated at the high dose of 20 mcg/kg/day (19-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and PTH(1-33) exposure by AUC). In a 4-week study in hypoparathyroid female rats, daily subcutaneous administration of palopegteriparatide at 5 and 10 mcg/kg/day (5- to 9-fold the MRHD, based on PTH(1-34) and PTH(1-33) exposure by AUC) resulted in a net catabolic bone effect as bone resorption (e.g., high urinary C-telopeptide of type 1 collagen, decreased tibial trabecular bone volume, increase in osteoclast surface, and endocortical eroded surface) appeared to exceed bone formation.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Adults with Hypoparathyroidism

The effectiveness and safety of YORVIPATH in adults with hypoparathyroidism were evaluated in a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (Study 1 [NCT04701203]).

Study 1 was conducted in 82 subjects with hypoparathyroidism. Prior to randomization, all subjects underwent an approximate 4-week screening period in which calcium and active vitamin D supplements were adjusted to achieve an albumin-corrected serum calcium concentration between 7.8 and 10.6 mg/dL, a magnesium concentration ≥1.3 mg/dL and below the upper limit of the reference range, and a 25(OH) vitamin D concentration between 20 to 80 ng/mL. During the double-blind period, subjects were randomized to either YORVIPATH (N = 61) or placebo (N= 21), at a starting dose of 18 mcg/day, co-administered with conventional therapy (calcium and active vitamin D). Randomization was stratified by etiology of hypoparathyroidism (postsurgical vs. all other causes). Study drug and conventional therapy were subsequently titrated according to the albumin-corrected serum calcium levels *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]*.

The mean age at enrollment was 49 years (range: 19 to 78 years), 78% were female, and 93% were Caucasian. Eighty-five percent (85%) of subjects had hypoparathyroidism acquired from neck surgery. Of the subjects with other etiologies of hypoparathyroidism, 7 (8.5%) subjects had idiopathic disease, 2 had autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1), 1 had autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1, CaSR mutation), 1 had DiGeorge Syndrome, and 1 had hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome (*GATA3* mutation). At baseline, the median duration of hypoparathyroidism was 8.5 years (range 1 to 56 years). Baseline mean albumin-corrected serum calcium was 8.8 mg/dL and 8.6 mg/dL and mean 24-hour urine calcium was 392 mg/day and 329 mg/day for YORVIPATH and placebo, respectively. The mean baseline dose of elemental calcium was 1839 mg/day, and the mean baseline doses of active vitamin D were 0.75 mcg/day in calcitriol-treated subjects (n=70), and 2.3 mcg/day in alfacalcidol-treated subjects (n=12).

Efficacy Assessment and Results

Efficacy was assessed based on the proportion of subjects who achieved all of the following at Week 26:

- Albumin-corrected serum calcium in the normal range (8.3 to 10.6 mg/dL),
- Independence from conventional therapy (defined as requiring no active vitamin D and ≤600 mg/day of calcium supplementation, including no use of pro re nata [PRN] doses) since Week 22,
- No increase in the study drug dose since Week 22,
- No missing active vitamin D and calcium data since Week 22, and
- Study drug dose of 30 mcg or less once daily during the 26-week treatment period

In the YORVIPATH group, 68.9% (42/61) of subjects met the efficacy endpoint at Week 26 compared with 4.8% (1/21) of subjects in the placebo group. The treatment difference was 64.2% (95% confidence interval: 49.5%, 78.8%) (Table 5).

Table 5: Efficacy at Week 26 in Adults with Hypoparathyroidism in Study 1

	YORVIPATH (N=61)	Placebo (N=21)	Response Rate Difference (95% CI)
Overall Response at Week 26	42 (68.9%)	1 (4.8%)	64.2% (49.5%, 78.8%)
Response for each component			
Normal albumin-corrected serum calcium[a]	49 (80.3%)	10 (47.6%)	32.7% (9.2%, 56.3%)
Independence from active vitamin D[b]	58 (95.1%)	5 (23.8%)	71.3% (52.5%, 90.2%)
Independence from therapeutic dose of calcium[c]	53 (86.9%)	1 (4.8%)	82.2% (70.0%, 94.4%)
No increase in study drug dose since Week 22[d]	57 (93.4%)	12 (57.1%)	36.4% (14.2%, 58.5%)
Study drug dose ≤30 mcg/day up to Week 26[e]	56 (91.8%)	NA	NA

[a] Normal range for albumin-corrected serum calcium was 8.3 to 10.6 mg/dL.
[b] No daily standing doses of active vitamin D, no PRN doses, and no missing active vitamin D data within 4 weeks prior to Week 26 visit.
[c] Average daily standing dose of elemental calcium ≤600 mg, no PRN doses, and no missing calcium data within 4 weeks prior to Week 26 visit.
[d] No increase in study drug dose within 4 weeks prior to Week 26 visit.
[e] Subjects who received more than 30 mcg/day at any timepoint during the 26-week treatment period were considered as non-responders for the efficacy endpoint.
Abbreviations: CI: confidence interval; NA: not applicable; PRN: pro re nata.

The proportion of subjects randomized to YORVIPATH who met the efficacy endpoint decreased over time as follows: 68.9% (42/61) at Week 26 and 39.3% (24/61) at both Week 52 and Week 78 during the open-label extension period. Allowing for dose up-titration, the proportion of subjects who were able to maintain normocalcemia and independence from active vitamin D and therapeutic dose of calcium was 64% (39/61) at Week 52 and 66% (40/61) at Week 78.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

YORVIPATH is available in a prefilled, disposable, 14-dose pen-injector (Table 6). Each pen contains a clear and colorless solution of 3456 mcg/mL of palopegteriparatide equivalent to 300 mcg/mL of teriparatide. Each pack contains 2 prefilled pens and 28 needles for 28 injections (plus two spare needles).

Table 6: YORVIPATH Prefilled Pen Presentations

Prefilled Pen Presentation	Labeled Doses	Content of Pack	NDC
YORVIPATH (168 mcg/0.56 mL) identified by blue push button	6, 9, and 12 mcg	2 prefilled pens 30 needles	73362-100-01
YORVIPATH (294 mcg/0.98 mL) identified by orange push button	15, 18, and 21 mcg	2 prefilled pens 30 needles	73362-101-01
YORVIPATH (420 mcg/1.4 mL) identified by burgundy push button	24, 27, and 30 mcg	2 prefilled pens 30 needles	73362-102-01

16.2 Storage and Handling

Do not freeze. Store away from heat. Keep YORVIPATH in the packaging to protect from light.

Until first use, store YORVIPATH in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

After first use, store YORVIPATH for 14 days at room temperature below 30°C (86°F). After each use, remove the needle and put the pen cap on to protect from light. Discard the prefilled pen 14 days after first use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Dosage and Administration

Advise patients to use only one injection to achieve the once daily recommended dosage *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients that the healthcare provider may change the dose of YORVIPATH, calcium, or active vitamin D supplements based on serum calcium levels.

Advise patients to administer YORVIPATH subcutaneously to the abdomen or front of the thigh. Advise patients to rotate the injection site daily *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Adverse Reactions

Risk of YORVIPATH Adverse Reactions with Use of Two Injections to Achieve the Recommended Once Daily Dosage

Advise patients that using two YORVIPATH injections to achieve the recommended once daily dosage increases the variability of the total delivered dose, which can cause unintended changes in serum calcium levels, including hypercalcemia and hypocalcemia. Advise patients to use only one YORVIPATH injection to achieve the recommended once daily dosage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Serious Hypercalcemia and Serious Hypocalcemia

Advise patients taking YORVIPATH to contact their healthcare provider promptly if they develop symptoms of hypercalcemia (e.g., nausea, vomiting, constipation, lethargy, muscle weakness) or hypocalcemia, to report abrupt discontinuations in YORVIPATH dosing, and to follow recommended serum calcium monitoring *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

Potential Risk of Osteosarcoma

Advise patients that administration of other PTH products causes an increase in the incidence of osteosarcoma in rats. No increased risk of osteosarcoma was observed with teriparatide compared to a general population. Advise patients to promptly report clinical symptoms (e.g., persistent localized pain) and signs (e.g., soft tissue mass tender to palpation) that could be consistent with osteosarcoma *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Orthostatic Hypotension

When initiating YORVIPATH treatment, advise patients to be prepared to immediately sit or lie down during or after administration if they feel lightheaded or have palpitations after the injection until their symptoms resolve. If these symptoms persist or worsen, advise patients to consult their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Digoxin Toxicity

Advise patients to report use of a digoxin-containing medication and to follow recommended serum calcium and digoxin monitoring *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypersensitivity

Advise patients that serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis and angioedema) are possible with PTH products. Advise patients to discontinue YORVIPATH and promptly seek medical attention if signs or symptoms of hypersensitivity reaction occur *[see Contraindications (4)]*.

Pregnancy

Advise females who are exposed to YORVIPATH during pregnancy that there is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes. Encourage these patients to report their pregnancy to Ascendis Pharma (1-844-442-7236) *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

©2024 Ascendis Pharma. All rights reserved. *YORVIPATH®, Ascendis®, TransCon®, and Ascendis Pharma logo and the company logo are trademarks owned by the Ascendis Pharma Group.*

Manufactured by:
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12, DK-2900 Hellerup, Denmark

For information about YORVIPATH contact:
Ascendis Pharma Endocrinology, Inc.
902 Carnegie Center Boulevard
Princeton, New Jersey 08540, USA
1-844-442-7236 (1-844-44ASCENDIS)
www.YORVIPATH.com

米国添付文書（和訳）

処方情報の概要
これらの概要には、本剤を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の処方情報全文を参照すること。

YORVIPATH®（パロペグテリパラチド）皮下注射剤
米国での初回承認: 2024年

----------効能・効果----------

本剤 は、成人の副甲状腺機能低下症の治療に適応される副甲状腺ホルモンアナログ (PTH(1-34)) である。（1）

使用制限:
- 術後の急性副甲状腺機能低下症については試験を実施していない。（1）
- 用量調整方法は、カルシウムと活性型ビタミンD治療によりアルブミン補正血清カルシウム値が7.8 mg/dL以上に達した成人のみで評価された。（1）

----------用法・用量----------

- 1回の注射で1日1回の推奨投与量を達成すること。（2.1）
- 本剤の最大推奨用量は、1日1 回30 mcgの皮下投与とすること。（2.1）
- 血清カルシウム値に基づいて 本剤の投与量を個別に設定すること。（2.1）
- 詳細な投与量及び投与方法については、処方情報全文を参照すること。（2）

----------剤型及び含量----------

注射剤：1人の患者が使用可能なプレフィルドペン（3）
- 168 mcg/0.56 mL ペン、ラベルに記載された用量は 6、9、又は 12 mcg
- 294 mcg/0.98 mL ペン、ラベルに記載された用量は 15、18、又は 21 mcg
- 420 mcg/1.4 mL ペン、ラベルに記載された用量は 24、27、又は 30 mcg

----------禁忌----------

パロペグテリパラチド又は本剤の成分に対する重度の過敏症（4）

----------警告及び使用上の注意----------

毎日の注射回数に関連した血清カルシウム値の予期しない変化: 注射は 1日1 回のみとすること。 1日1回の推奨用量を達成するために 2回本剤を注射すると、投与される総投与量のばらつきが増大する。（5.1）
- 重篤な高カルシウム血症及び低カルシウム血症: 本剤の投与により発現したことがある。定期的に血清カルシウム値を測定し、高カルシウム血症及び低カルシウム血症の兆候や症状をモニタリングすること。（5.2、5.3）
- 骨肉腫の潜在的リスク: 骨肉腫のリスクが高い患者には本剤は推奨されない。（5.4）
- 起立性低血圧：本剤の投与により発現が報告されている。起立性低血圧の兆候や症状をモニタリングすること。（5.5）
- ジゴキシン中毒: ジゴキシンとの併用により高カルシウム血症が発現した場合、ジギタリス中毒を起こしやすくなる恐れがある。併用する場合は、頻繁に血清カルシウム値及びジゴキシン濃度を測定し、ジゴキシン中毒の兆候及び症状をモニタリングすること。（5.6、7.1）

----------副作用----------

5% 以上の患者に発現した副作用: 注射部位反応、血管拡張の徴候及び症状、頭痛、下痢、背部痛、高カルシウム血症、口腔咽頭痛（6.1）

副作用が疑われる場合には、Ascendis Pharma（1-844-442-7236）又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------相互作用----------

カルシウム値に影響を及ぼす薬剤: 本剤と併用する場合は、血清カルシウム値をより頻繁に測定すること （7.2）

----------特殊な集団への投与----------

授乳婦：授乳中の乳児に高カルシウム血症又は低カルシウム血症の症状がないかモニタリングすること。 母乳栄養児の血清カルシウム値のモニタリングを検討すること（8.2）。

患者カウンセリング情報及びFDA承認の患者用説明資料については17項を参照すること。

改訂: 2024年8月

処方情報全文 目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 投与量及びモニタリングの概要
2.2 本剤投与開始前の臨床検査
2.3 本剤投与開始日又は漸増日における活性型ビタミンD及びカルシウムサプリメントの変更
2.4 推奨用量、用量調整方法及びモニタリング
2.5 本剤の投与延期、中断又は中止
2.6 ペンの準備と投与方法
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 毎日の注射回数に関連する血清カルシウム値の予期しない変化のリスク
5.2 重篤な高カルシウム血症
5.3 重篤な低カルシウム血症
5.4 骨肉腫の潜在的リスク
5.5 起立性低血圧
5.6 ジギタリス化合物との併用によるジゴキシン中毒のリスク
6 **副作用**
6.1 臨床試験データ
7 **薬物相互作用**
7.1 血清カルシウムの影響を受ける薬剤
7.2 血清カルシウムに影響を及ぼすことが知られている薬剤
8 特殊な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
10 過量投与
11 組成・性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性及び生殖に対する影響
13.2 動物における毒性及び薬効薬理
14 臨床試験
14.1 成人の副甲状腺機能低下症の治療
16 供給形態／貯法及び取扱い上の注意
16.1 供給形態
16.2 貯法及び取扱い上の注意
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文から削除された項目は記載していない。

処方情報全文

1　効能・効果

本剤は、成人の副甲状腺機能低下症の治療に適応される。

使用制限

- 術後の急性副甲状腺機能低下症については試験を実施していない。
- 本剤用量調整方法は、カルシウム及び活性型ビタミン D 治療により、アルブミン補正血清カルシウム値が 7.8 mg/dL 以上に達した成人のみで評価された *[用法・用量 (2.3、2.4) 及び臨床試験 (14) 参照]*。

2　用法・用量

2.1　投与量及びモニタリングの概要

- 1回の注射で1日1 回の推奨用量を達成すること。 1 日 1 回の推奨用量を達成するために 注射を2回すると、低カルシウム血症や高カルシウム血症など、血清カルシウム値の予期しない変化のリスクが増大する。 [用法・用量（2.4、2.6）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照]。
- 最大推奨用量は、1日1回30mcgの皮下投与である。本剤の最大投与量である30mcgで十分な反応が得られない場合は、カルシウム及び／又は活性型ビタミンD療法の追加又は再開や、他の治療法を検討すること[警告及び使用上の注意（5.1）参照]。
- 1 日1 回の皮下投与量は個別に設定すること。 推奨される開始用量は 1 日 1 回 18 mcg であり、活性型ビタミン D (カルシトリオールなど) 又は治療用量のカルシウム (元素カルシウム >600 mg/日) を必要とせずに血清カルシウムを正常範囲内に維持することを目標として、3 mcg ずつ増減すること。 毎日の食事での必要量を満たすのに十分なカルシウム補給は継続可能である。
- 低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状を毎日管理するよう患者に助言すること。
- 本剤の初回投与後、及び本剤、活性型ビタミン D又はカルシウム補給剤のいずれかの投与量変更後、7 ～ 10 日目に血清カルシウム値を測定し、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状をモニタリングすること。 本剤の維持用量に達したら、少なくとも 4 ～ 6 週間ごと、又は低カルシウム血症又は高カルシウム血症の症状に応じて血清カルシウム値を測定すること。
- 図 1 に従って本剤、活性型ビタミン D、及び／又はカルシウムサプリメントを調整すること。患者によっては、同じ治療効果を維持するために、経時的に本剤の投与量の増加が必要となる場合がある*[臨床試験（14）参照]*。
- 本剤の適切な調製及び投与に関する詳細な指示については、使用説明書（IFU）を参照すること*[用法・用量（2.6）参照]*。

2.2　本剤投与開始前の臨床検査

- 本剤の初回投与の2週間以内に、血清25(OH)ビタミンD値が正常範囲内、かつアルブミン補正血清カルシウム値が7.8mg/dL以上であることを確認すること。

2.3　本剤投与開始日又は漸増日における活性型ビタミンD及びカルシウムサプリメントの変更

- 本剤の投与開始日又は漸増日に、アルブミン補正血清カルシウム値と現在の活性型ビタミン D 摂取量に基づいて活性型ビタミン D 及びカルシウムサプリメントの投与量を調整すること (表 1) 。

表１：本剤の治療の開始又は漸増時の活性型ビタミンD（カルシトリオール）及びカルシウムサプリメントの投与量調整

アルブミン補正血清カルシウム	現在の活性型ビタミンD（カルシトリオール）摂取量	活性型ビタミンD（カルシトリオール）摂取量の調整	カルシウムサプリメントの調整
≥ 8.3 mg/dL	>1 mcg/日	カルシトリオールの投与量を50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する
≥ 8.3 mg/dL	≤1 mcg/日	カルシトリオールの服用を中止する	現在のカルシウム摂取量を維持する
≥7.8～< 8.3 mg/dL	任意の量	カルシトリオールの投与量を50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する
≥ 7.8 mg/dL	現在活性型ビタミンDを摂取していない	適用できない	カルシウムの1日摂取量を少なくとも1500mgまで減らすか、現在のカルシウムの1日摂取量が1500mg/日以下の場合は摂取を中止する[a]

[a] 食事での必要量を満たすためにカルシウムサプリメントが必要な場合は、カルシウムの摂取を完全に中止するのではなく、元素用量 ≤600 mg/日の食事性カルシウムサプリメントの継続摂取を考慮してもよい。

2.4　推奨用量、用量調整方法及びモニタリング

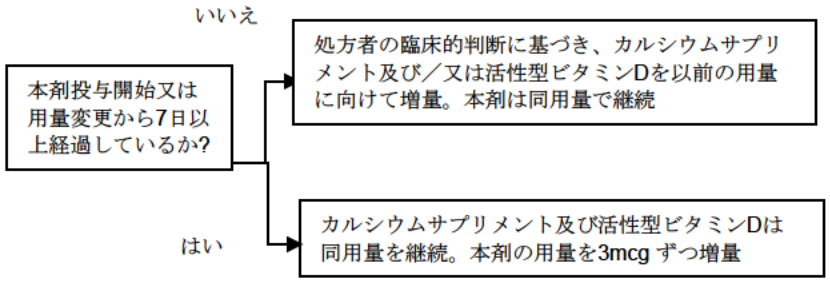
- 本剤の推奨開始用量は 1 日 1 回 18 mcg である。 投与量の調整は 3 mcg ずつ増減すること。本剤の投与量は 7 日ごとより頻繁に増量しないこと、 3 日ごとより頻繁に減量しないこと。
- 推奨用量範囲は 1日1 回 6～30 mcg である。
- 本剤、活性型ビタミンD又はカルシウムサプリメントの初回投与後及び投与量変更後7～10日以内に血清カルシウム値を測定し、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床症状をモニタリングすること。図 1 に従って、本剤、活性型ビタミン D、及び／又はカルシウムのサプリメントを調整すること。
- 維持投与量は個別に設定し、活性型ビタミン D 又はカルシウムの治療を必要とせずに血清カルシウムを正常範囲内に抑える投与量とする必要がある。 毎日の食事での必要量を満たすのに十分なカルシウム補給は継続してもよい。 維持用量に達したら、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状をモニタリングし、血清カルシウム値を測定する。患者によっては、さらに用量の漸増が必要になる場合もあるため、少なくとも 4 ～ 6 週ごとに測定する。 1 日 1 回 30 mcg の最大推奨用量でもカルシウム値が低値のままの場合は、カルシウム及び／又は活性型ビタミン D 療法の追加又は再開を検討し、及び／又は他の治療法を検討すること。

アルブミン補正血清カルシウム値が12 mg/dL未満の場合の用量調整奨事項

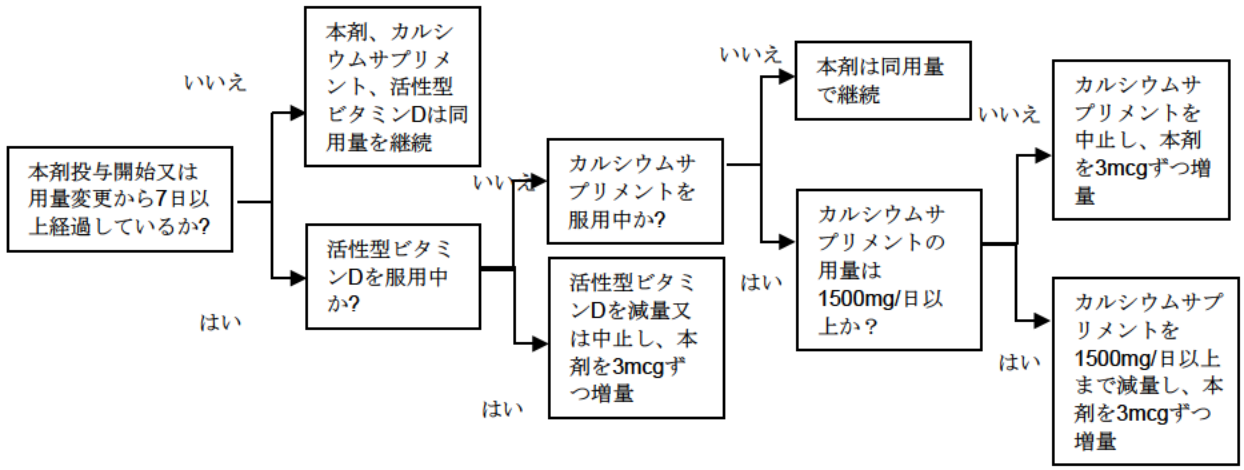
図 1 にアルブミン補正血清カルシウム値の範囲が 12 mg/dL 以下の成人における本剤、活性型ビタミン D、及びカルシウムの投与量の漸増推奨事項を示す。 本剤の最大推奨用量は1日1回30mcg*[用法・用量（2.1）参照]*。

図1: 本剤、活性型ビタミンD、カルシウムサプリメントの用量調整

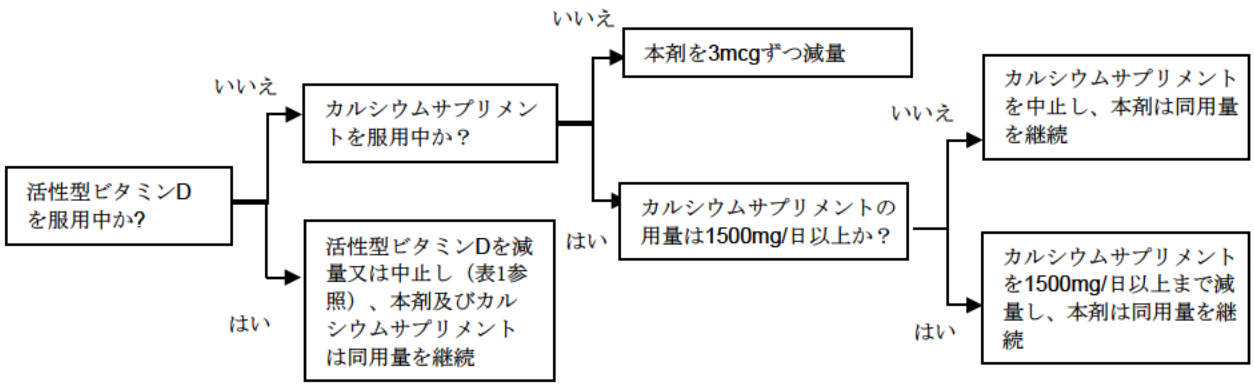
アルブミン補正血清カルシウム値 <8.3 mg/dL:



アルブミン補正血清カルシウム値 8.3～10.6 mg/dL:



アルブミン補正血清カルシウム値 10.7～11.9 mg/dL:



アルブミン補正血清カルシウム値が 12 mg/dL 以上の場合の用量調整推奨事項

本剤の投与を 2 ～ 3 日間中止し、その後血清カルシウム値を再検査すること。 アルブミン補正血清カルシウム値が12mg/dL以上である場合は、本剤の投与を2～3日中止し、その後血清カルシウム値を再検査すること。 アルブミン補正後血清カルシウム値が 12 mg/dL 未満の場合は、最新の血清カルシウム値を使用して、図 1 の該当するセクションに従い、本剤、活性型ビタミン D及びカルシウムサプリメントの用量調整を再開すること。

2.5 本剤の投与延期、中断、又は中止

本剤の投与を忘れてから12 時間以内の場合は、できるだけ早く投与すること。 投与を忘れてから12 時間以上経過した場合は、忘れた分の投与をスキップすること。次の投与は予定通り行うこと。

本剤の投与を3 日以上延期又は中断した場合は、低カルシウム血症の徴候や症状がないか患者を評価し、血清カルシウムの測定を検討すること。 必要に応じ、カルシウムサプリメント及び活性型ビタミンDの投与を再開又は増量すること。中断後できるだけ早く、前回の処方量でYORVIPATHを再開し、7～10日以内に血清カルシウム値を測定し、１回あたりのYORVIPATH、活性型ビタミンD、及び／又はカルシウムサプリメントの投与量を調整すること。図1 [*用法・用量（2.4）参照*]

2.6 ペンの準備と管理方法

本剤を投与する患者及び介護者は、初回使用に先立ち医療専門家による適切なトレーニングを受ける必要がある。

ペンと針を使用して 本剤を投与する場合は、使用説明書に従うこと。

- 本剤は、初回使用まで 2°C ～ 8°C (36°F ～ 46°F) で冷蔵保存すること。
- 本剤は、溶液と容器が許可されている場合は限り、投与前に粒子状物質や変色がないか目視で点検する必要がある。 本剤は無色透明の溶液である。 溶液に固形粒子が認められる場合や混濁、着色している場合は使用しないこと。
- ペンの初回使用時には、ペンの流れをテストすること。
- 針をペンにまっすぐにはめ込み、しっかりと固定されるまで針をペンにねじ込むこと。
- 腹部又は大腿前部に本剤を皮下投与する。 注射部位は毎日変えること。
- 本剤は起立性低血圧を引き起こす可能性があるため、初回使用時は、座位又は横伏位の状態で投与すること。 *（警告及び使用上の注意（5.5）参照）*。

3 剤型及び含量

注射剤：患者1人が使用可能な3種類のプレフィルドペンに無色透明の溶液を含有する。

表 2 にプレフィルドペンの種類、含量、ラベルに表示された用量、及び投与可能な用量範囲を示す。

表２：プレフィルドペンの種類、含量、ラベルに表示された用量、及び投与可能な用量の範囲

ペンの種類と含量	ラベルに記載された用量 (mcg)	投与可能な用量の範囲* （最小値 – 最大値） (mcg)
青色のプッシュボタン付きプレフィルドペン （168 mcg/0.56 mL）	6	4.5 - 7.5
	9	7.5 - 10.5
	12	10.5 - 13.5
オレンジ色のプッシュボタン付きプレフィルドペン （294 mcg/0.98 mL）	15	13.1 - 16.5
	18	16.1 - 19.5
	21	19.1 - 22.5
バーガンディ色のプッシュボタン付きプレフィルドペン （420 mcg/1.4 mL）	24	21.6 - 25.5
	27	24.6 - 28.5
	30	27.6 - 31.5

* プレフィルドペンの性能に基づいて、ラベルに表示された各投与量設定で投与可能な投与量の範囲。 ラベルに表示された用量のみをを調整して使用すること（図 1 参照）。

4 禁忌

本剤はパロペグテリパラチド又は本剤の添加剤に対して重度の過敏症歴のある患者には禁忌とする。 副甲状腺ホルモン (PTH) 類似体では、アナフィラキシー、血管性浮腫、蕁麻疹などの過敏症反応が認められている。

5 警告及び使用上の注意

5.1 毎日の注射回数に関連する血清カルシウム値の予期せぬ変化のリスク

1回の注射で1日1 回の推奨用量を達成すること。 推奨される1日1回の投与量を達成するため2回注射すると、総投与量の変動性が高まり、高カルシウム血症や低カルシウム血症など、血清カルシウム値の予期しない変化を引き起こす可能性がある。
[用法・用量（2.1）、及び警告及び使用上の注意（5.2、5.3）参照]。

5.2 重篤な高カルシウム血症

本剤で、入院を必要とする重篤な高カルシウム血症が報告されている。 本剤の投与開始又は増量時に最もリスクが高くなるが、いつでも発現する可能性がある。 投与量を変更後7 ～ 10 日、又は高カルシウム血症の兆候や症状がある場合は血清カルシウム値を測定し、維持投与量に達した後は少なくとも 4 ～ 6 週ごとに測定すること。 必要に応じて高カルシウム血症を治療すること。 アルブミン補正血清カルシウム値が12 mg/dLを超える場合は、少なくとも2～3日間本剤の投与を中止すること*[用法・用量（2.4）参照]*。それほど重篤ではない高カルシウム血症の場合は本剤、活性型ビタミンD、カルシウムサプリメントの投与量を調整すること *[用法・用量（2）及び副作用（6.1）参照]* 。

5.3 重篤な低カルシウム血症

本剤を含む PTH 製品では、重篤な低カルシウム血症が認められている。本剤を突然中止した場合にリスクが最も高くなるが、維持用量を服用している患者でもいつでも発現する可能性がある。 用量変更後7 ～ 10 日、又は低カルシウム血症の兆候や症状がある場合は血清カルシウム値を測定し、維持用量に達した後は少なくとも 4 ～ 6 週ごとに測定すること。 必要に応じて低カルシウム血症を治療し、低カルシウム血症が起こった場合には、本剤、活性型ビタミンD、及び／又はカルシウム補給剤の投与量を調整すること*[用法・用量（2.4）参照]*。

5.4 骨肉腫の潜在的リスク

本剤は PTH 類似体である。 テリパラチドを含む PTH 類似体を投与した雄雌ラットでは、骨肉腫 (悪性骨腫瘍) の発現率の増加が報告されている。 ラットにおける骨肉腫の発現は、テリパラチド又はPTHの投与量と投与期間に依存する。 市販後調査においてテリパラチドによる治療を受けた患者に骨肉腫が報告されているが、ヒトを対象とした観察研究では、骨肉腫のリスクの増加は認められていない。2 年を超えてテリパラチドを使用した場合の骨肉腫のリスク評価データは限られている。

本剤は、以下のような骨肉腫のリスクの高い患者には推奨されない。

- 骨端線が開いている患者。 本剤は小児患者には承認されていない*[特殊な集団への投与（8.4）参照]*。
- 骨ページェット病を含む、副甲状腺機能低下症以外の代謝性骨疾患の患者。
- 原因不明のアルカリホスファターゼ上昇の患者。
- 骨転移又は骨悪性腫瘍の既往歴のある患者。
- 骨格に関わる外部放射線療法又はインプラント放射線療法の既往歴のある患者。
- 骨肉腫になりやすい遺伝性疾患の患者。

骨肉腫と一致する可能性のある臨床症状（例：持続性の限局性疼痛）及び徴候（例：触診で圧痛を伴う軟部組織腫瘤）を速やかに報告するよう患者に指導すること。

5.5 起立性低血圧

本剤で起立性低血圧が報告されている。関連する兆候及び症状には、血圧低下、めまい（起立性めまいを含む）、動悸、頻脈、失神前状態、又は失神がある。このような症状は、就寝時に横になりながら投与することで管理できる。初回投与時には座位又は横臥位で投与すること。

5.6 ジギタリス化合物との併用によるジゴキシン中毒のリスク

本剤は血清カルシウムを増加させるため、ジゴキシン （治療指数が狭い） との併用により、高カルシウム血症を発症した場合に患者がジギタリス中毒にかかりやすくなることがある。 低カルシウム血症がある場合、ジゴキシンの効力が低下することがある。本剤をジゴキシンと併用する場合は、血清カルシウム値とジゴキシン値を定期的に測定し、ジゴキシン中毒の兆候や症状をモニタリングすること。 必要に応じて、用量調整についてはジゴキシンの処方情報を参照すること*[薬物相互作用（7.1）参照]*。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、別の項で記載している。

- 毎日の注射回数に関連する血清カルシウム値の予期せぬ変化のリスク*[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*
- 重篤な高カルシウム血症*[警告及び使用上の注意（5.2）参照]*
- 重篤な低カルシウム血症*[警告及び使用上の注意（5.3）参照]*
- 骨肉腫の潜在的リスク*[警告及び使用上の注意（5.4）参照]*
- 起立性低血圧*[警告及び使用上の注意（5.5）参照]*
- ジギタリス化合物との併用によるジゴキシン中毒のリスク*[警告及び使用上の注意（5.6）参照]*

6.1 臨床試験データ

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。認められた発現率が実臨床下での発現率と一致しない可能性もある。

第3相試験では、副甲状腺機能低下症の被験者82名が組み込まれ、本剤投与期間の中央値は182日であった。（試験1） *[臨床試験（14）参照]*。

試験 1 における26 週間の盲検期間中の本剤に関連する副作用 (発現率が 5% 以上、プラセボよりも 2% 以上多く発現) を表 3 に示す。

表3 ： 試験1で本剤副甲状腺機能低下症の被験者の5%以上、かつプラセボと比較して2%以上高い頻度で認められた副作用

副作用	本剤 N=61 n（%）	プラセボ N=21 N (%)
注射部位反応 [a]	24 (39)	1 (5)
血管拡張の徴候及び症状 [b]	17 (28)	0
頭痛	13 (21)	2 (10)
下痢	6 (10)	1 (5)
背部痛 [c]	5 (8)	0
高カルシウム血症	5 (8)	0
口腔咽頭痛	4 (7)	0

a 注射部位反応には、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位発疹、注射部位反応という基本語が含まれる。
b 血管拡張の徴候及び症状には、起立血圧低下、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧、動悸、起立性頻脈症候群、失神寸前の状態、失神、及び回転性めまいなどの基本語が含まれる。
c 背部痛には、背部痛、側腹部痛、脊椎痛という基本語が含まれる。
略語: N、投与群の被験者総数、n、副作用が認められた被験者数、%、副作用が認められた被験者の割合。

特定の副作用の説明

高カルシウム血症

試験 1 で、ベースライン後に、血清カルシウム値が基準範囲上限を超えていた被験者数を表 4 に示す。 本剤で治療した被験者では高カルシウム血症の発現率がより高かった。

本剤を投与した被験者の 8% で症状のある高カルシウム血症が報告され、いずれも投与開始後 3 か月以内に発現した。

表4： 試験1で本剤又はプラセボを投与された副甲状腺機能低下症の被験者におけるベースライン後のアルブミン補正血清カルシウム値上昇（>10.6 mg/dL又は> 12 mg/dL）の発生率

	本剤 N=61	プラセボ N=21
アルブミン補正血清カルシウム値 >10.6 mg/dL、n (%) [a]	33 (54.1)	2 (9.5)
アルブミン補正血清カルシウム値>12 mg/dL、n (%)	8 (13.1)	0 (0)

a アルブミン補正血清カルシウム値 > 10.6 mg/dL の基準を満たす被験者には、アルブミン補正血清カルシウム値 >12mg/dLの基準を満たす被験者が含まれる。
略語: N、投与群の被験者総数、n、基準を満たす被験者数。

7 薬物相互作用

7.1 血清カルシウムの影響を受ける薬剤

ジゴキシン

本剤は血清カルシウムを増加させるため、ジゴキシン（治療指数が狭い） との併用により、高カルシウム血症が発生した場合に患者がジギタリス中毒になりやすくなる可能性がある。 低カルシウム血症がある場合、ジゴキシンの効力が低下する可能性がある。 本剤をジゴキシンと併用する場合は、血清カルシウム値とジゴキシン値を測定し、ジゴキシン中毒の兆候や症状をモニタリングすること。 ジゴキシン及び／又は本剤の投与量の調整が必要になる可能性がある。

7.2 血清カルシウムに影響を及ぼすことが知られている薬剤

血清カルシウムに影響を及ぼす薬剤は、本剤の治療効果を変化させる可能性がある。本剤をこれらの薬剤と併用する場合、特にこれらの薬剤の投与開始後、投与中止後、又は投与量調整後には、血清カルシウム値をより頻繁に測定すること。

8　特殊な集団への投与

8.1　妊婦

リスクサマリー

医薬品開発における臨床試験から得られた妊婦のデータは、薬剤に関連する、重大な先天異常、流産、又はその他の母体又は胎児への有害な結果に関するリスクを特定するには不十分である。 妊娠中の低カルシウム血症は、母体と胎児に疾患に関連するリスクをもたらす*(臨床上の考慮事項 参照)*。 動物の生殖試験では、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギにパロペグテリパラチドを投与したところ、PTH（1-34）及び活性代謝物PTH（1-33）の曲線下面積（AUC）による曝露量に基づくヒト最大推奨用量（MRHD）のそれぞれ16倍及び13倍の用量まで、重要な有害事象は認められなかった*(データ参照)*。

示された集団における先天異常及び流産の背景リスクは不明である。 すべての妊娠には、出生異常、流産、又はその他の有害な転帰のリスクが伴う。 米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常と流産の背景リスクは、それぞれ 2% ～ 4%、15% ～ 20% と推定される。

本剤を妊娠中に投与した場合、又は投与中に妊娠した場合、医療従事者は 1-844-442-7236 に連絡して本剤の曝露を報告する必要がある。

臨床上の考慮事項

疾患に関連する母体及び胚／胎児のリスク

母体の低カルシウム血症は、自然流産、早産、機能不全分娩、さらには妊娠中毒症の発生率の増加につながる可能性がある。低カルシウム血症の母親から生まれた乳児は、胎児期及び新生児期に副甲状腺機能亢進症を発症する可能性があり、胎児及び新生児の骨の脱灰、骨膜下骨吸収、嚢胞性線維性骨炎、新生児発作を引き起こす可能性がある。 低カルシウム血症の母親から生まれた乳児は、神経筋の過敏性（例、ミオトニック発作）、無呼吸、チアノーゼ、不整脈など、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の徴候がないかモニタリングする必要がある。

データ

動物データ

ラットの胚・胎児発育毒性試験では、器官形成期（妊娠日数（GD）6～17）にパロペグテリパラチドを2、8及び30 mcg/kg/日の用量で皮下投与した。 妊娠ラットでは、PTH(1-34)及び活性代謝物PTH(1-33)のAUCによる曝露量に基づくMRHDの16倍に相当する最高用量まで、胚致死性、胎児毒性、又は胎児奇形のエビデンスは認められなかった。

ウサギの胚・胎児発育毒性試験では、器官形成期（GD 7～19）に妊娠した雌ウサギにパロペグテリパラチドを1、3、6 mcg/kg/日の用量で皮下投与した。 AUCによるPTH(1-34)曝露量に基づくMRHDの13倍までのどの用量でも、パロペグテリパラチドに関連する胚致死性、胎児毒性、又は胎児奇形のエビデンスは認められなかった。

8.2　授乳婦

リスクサマリー

パロペグテリパラチド又はその代謝物がヒト又は動物の乳汁中に存在するかどうか、また母乳で育てられた乳児への影響、又は乳汁産生への影響については、入手可能なデータはない。本剤を投与した女性から授乳された乳児は、高カルシウム血症又は低カルシウム血症の徴候や症状がないかモニタリングする必要がある。 乳児の血清カルシウム値のモニタリングを考慮する必要がある。

発育と健康上の母乳栄養のベネフィットについて、母親への本剤の臨床的必要性、及び本剤による母乳栄養児への潜在的な悪影響、又は母親が最適でない状態であることによる母乳栄養児への潜在的な悪影響を考慮する必要がある。

8.4　小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

試験1 では、本剤を投与された被験者 61 人中 8 人 (13%) が 65 歳以上であったのに対し、プラセボ群では 21 人中 2 人 (10%) が 65 歳以上であった。 本剤の臨床試験には、65 歳以上の被験者が十分に含まれていなかったため、若年成人の被験者とは異なる反応を示すかどうかは判断できなかった。

8.6　腎機能障害

軽度、中等度、又は重度の腎機能障害患者（推算糸球体濾過量 ≥ 15 mL/分/1.73 m^2）に対する用量調整は必要ない。

腎機能障害に特化した試験において、重度の腎機能障害患者（推算糸球体濾過量15～30mL/分/1.73m^2）では、腎機能が正常な被

験者と比較して、本剤よる治療により総PTHに臨床的に有意な差は認められなかった*[臨床薬理（12.3）参照]*。

10　過量投与

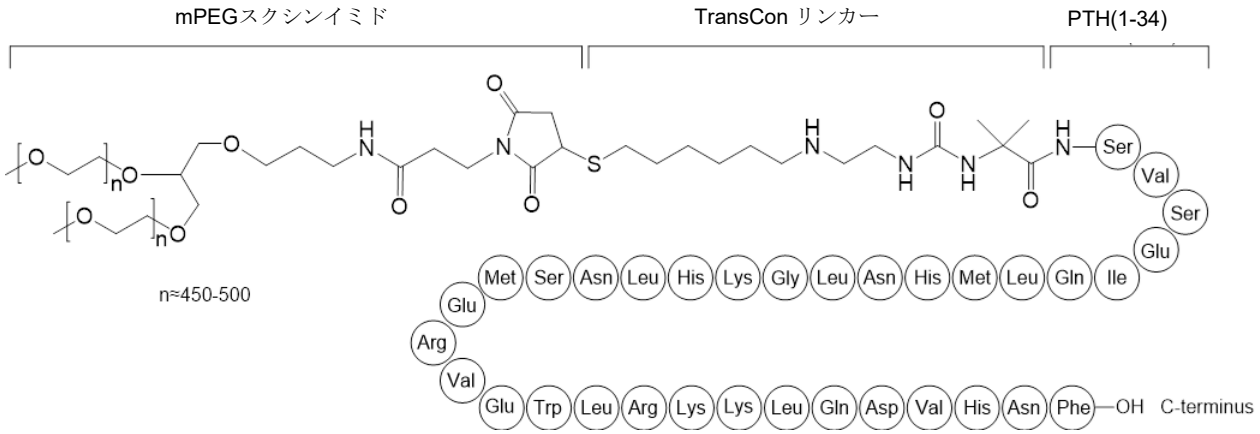
本剤を誤って過量投与すると、重篤な高カルシウム血症を引き起こし、医療介入が必要となる場合がある。 試験 1 の被験者の 1 人が誤って本剤の処方量の約 3 倍を 7 日以上連続して投与され、アルブミン補正血清カルシウム値が 16.1 mg/dL まで上昇し、入院が必要となった。

11　組成・性状

本剤（パロペグテリパラチド注射剤）は副甲状腺ホルモン類似体（PTH（1-34））である。パロペグテリパラチドは、独自のTransConリンカーを介して不活性キャリアに一時的に結合した PTH(1-34) からなるテリパラチド (PTH(1-34)) のプロドラッグである。 PTH(1-34)は、84アミノ酸からなるヒト副甲状腺ホルモンの34個のN末端アミノ酸(生物学的に活性な領域)と同一である。 キャリアは分岐した40kDa（2×20 kDa）のメトキシポリエチレングリコール（mPEG）部分である。 パロペグテリパラチドの平均分子量は約 47.4 kDa である。

パロペグテリパラチド原薬の構造を図 2 に示す。 理論的な分子式は $C_{209}H_{340}N_{60}O_{59}S_3 + 2 \times (C_2H_4O)_n$ であり、n は約 450 から 500 の間である。

図2:　パロペグテリパラチドの構造



本剤は、皮下注射用のプレフィルドペンに予め組み込まれたガラスカートリッジに入った無色透明の滅菌溶液である。プレフィルドペンは、本剤14回分を投与するための安全な注射針と同梱されている。本剤は0.56mL、0.98 mL又は 1.4 mLの溶液の入った3種類の剤型があり、 ペン1本あたり3 種類の異なる用量のいずれかを14 日間投与できる。

本剤の溶液 1 mL 中にパロペグテリパラチド 3456 mcg (テリパラチド (PTH(1-34)) 300 mcg に相当) と、以下の添加剤を含有する： マンニトール 41.7 mg、メタクレゾール 2.5 mg、水酸化ナトリウム 0.13 mg、コハク酸 1.18 mg、及び注射用水。 本剤の pH は 3.7 ～ 4.3 である。

0.56mL のペン1本には、パロペグテリパラチド 1935 mcg に相当するテリパラチド168 mcg が含まれる。

0.98mL のペン1本には、パロペグテリパラチド 3387 mcg に相当する テリパラチド294 mcg が含まれる。

1.4mL のペン1本には、パロペグテリパラチド 4838 mcg に相当するテリパラチド 420 mcg が含まれる。

12　　薬効薬理

12.1　作用機序

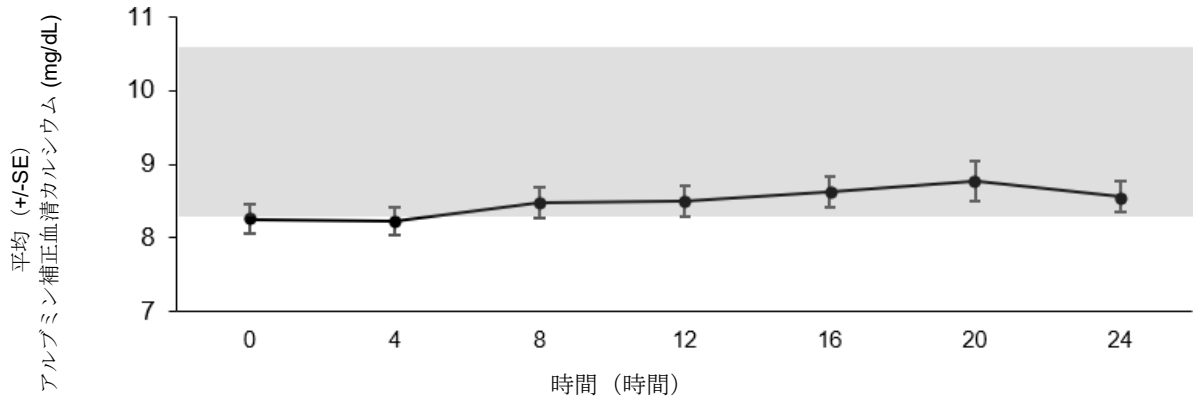
生理学的条件下では、パロペグテリパラチドはPTH(1-34)を放出し、継続的な全身曝露を維持する。内因性PTHは血清カルシウムを増加させ、血清リン酸を減少させることにより、細胞外カルシウムとリン酸の恒常性を維持する。 これらの効果は、骨代謝を刺激して骨からカルシウムとリン酸を動員し、腎臓でのカルシウムの再吸収とリン酸の排泄を促進し、活性型ビタミン D の合成を促進して、腸管でのカルシウムとリン酸の吸収を増加させることによってもたらされる。内因性 PTHと同様に、パロペグテリパラチドから放出される PTH(1-34) は、その主な受容体であるPTH1受容体 (PTH1R) を介してこれらの効果を発揮する。この受容体は、骨芽細胞、骨細胞、腎尿細管細胞、及びその他のいくつかの組織で高度に発現する。

12.2 薬力学

本剤を健常人に投与した場合、血清 PTH(1-34) 及び血清カルシウム値は用量依存性に増加した。 副甲状腺機能低下症の被験者における曝露反応は確立されていない。

本剤投与後 24 時間にわたるアルブミン補正血清カルシウム値の定常状態濃度推移を図 3 に示す。

図３： 副甲状腺機能低下症患者におけるYORVIPATH*皮下投与後の平均定常アルブミン補正血清カルシウム値



アルブミン補正血清カルシウム値の正常範囲は 8.3～10.6 mg/dLである。
* 平均投与量（範囲）：22.3（12-33）mcg/日、n=7。

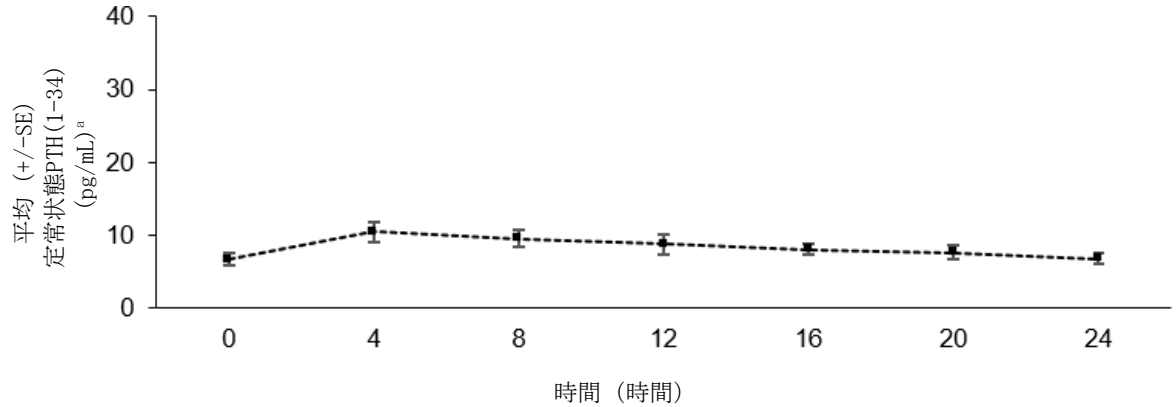
12.3 薬物動態

本剤は、TransCon リンカーの自己切断を介して PTH(1-34) を放出するプロドラッグである。

PTHの Cmax 及び AUC は、12 ～ 24 mcg/日本剤の用量範囲で、比例的に増加した。 本剤を 7 日間投与すると PTH は定常状態に達した。

本剤投与後24時間にわたるPTH(1-34)の定常状態平均濃度推移を図4に示す。定常状態では、本剤を投与後24時間にわたり、放出されたPTHが持続的に曝露された。

図４： 副甲状腺機能低下症患者におけるYORVIPATH*皮下投与後の定常状態の平均PTH(1-34)濃度



平均投与量（範囲）：22.3（12-33）mcg/日、n=7。
PTH(1-34)濃度にはPTH(1-34)と活性代謝物PTH(1-33)が含まれる。

吸収

PTH の最高血中濃度到達時間(Tmax)の中央値 (範囲) は 4 (4 ～ 8) 時間であった。

分布

パロペグテリパラチドの見かけの分布容積（CV%）は4.8（50）Lであった。パロペグテリパラチドから放出されるPTHについても、内因性PTHで観察されたものと同様の分布パターンが予想される。

排泄

パロペグテリパラチドから放出される PTH の見かけの半減期は約 60 時間である。 定常状態におけるパロペグテリパラチドの推定クリアランス（CV%）は0.58（52）L/日である。

代謝

放出されたPTHにはPTH(1-34)及び活性代謝物PTH(1-33)が含まれる。 PTH(1-33)とPTH(1-34)はPTH1Rと同等の親和性と活性を持つ。

特別な集団

パロペグテリパラチドの薬物動態は、年齢、性別、体重によって臨床的に有意な差はなかった。 人種及び民族に関するデータでは違いを示す傾向は見られなかったが、入手可能なデータは限られているため、決定的な結論を出すことはできない。

腎機能障害患者

腎機能障害に特化した試験では、軽度、中等度、重度の腎機能障害は、パロペグテリパラチド 50 mcg を単回皮下投与した後の総 PTH の全身曝露に臨床的に有意な影響を及ぼさないことが示された。 重度の腎機能障害を有する副甲状腺機能低下症の被験者を対象とした試験は実施されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害に特化した試験は実施していない。 軽度及び中等度の肝機能障害は、パロペグテリパラチドの薬物動態に臨床的に重大な影響を及ぼすことはないと予想される。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体の発現率は、分析法の感度と特異度に大きく依存する。 分析方法の違いにより、以下に述べる本剤又は他のテリパラチド製品を含む他の試験における抗薬物抗体の発現率を有意に比較することはできない。

臨床試験における本剤の平均曝露期間は 850 日であった。 ベースライン後の評価を受けた患者のうち、0.7% (本剤投与患者 139 人中 1 人) が PTH に対する低力価の非中和抗体を有し、5% (本剤投与患者 139 人中 7 人) が PEG に対する低力価の治療下での抗体を有した。 本剤投与患者139人のうち3人（2.2%）は、すでにPEG抗体を持っておりパロペグテリパラチドの薬物動態及び血清カルシウムに一時的な影響がみられたが、試験の漸増アルゴリズムを用いた本剤の用量調整により、治療効果が維持された。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性及び生殖に対する影響

パロペグテリパラチドの発がん性を調査するための長期動物実験は実施されていない。

パロペグテリパラチドは、in vitro 微生物復帰突然変異試験 (Ames 試験)、in vitro ヒトリンパ球染色体異常試験、及び in vivo ラット骨髄微小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

生殖試験では、パロペグテリパラチド 2、6、20 mcg/kg/日を皮下注射により投与した。パロペグテリパラチドは、PTH(1-34)及び活性代謝物PTH(1-33)のAUCによる曝露量に基づくMRHDのそれぞれ7倍及び11倍の用量まで、雄雌ラットの生殖能力を損なわなかった。

13.2　動物における毒性及び薬効薬理

ラットを用いた26 週間の試験では、健康な副甲状腺機能正常ラットにパロペグテリパラチドを毎日皮下投与した結果、骨代謝の不均衡が生じた。低用量の 5 mcg/kg/日 (PTH(1-34) 及び活性代謝物 PTH(1-33) のAUC による曝露量に基づく MRHD の 5 倍)を投与した雌雄ラット、及び 10 mcg/kg/日 (PTH(1-34) 及び PTH(1-33) のAUC による曝露量に基づく MRHD の 9 倍)を投与した雌ラットで、近位脛骨海綿骨の体積及び骨ミネラル含有量 (BMC)が減少したことから明らかなように、正味の異化作用(骨吸収) に向かう傾向が認められた。 10 mcg/kg/日 (PTH(1-34) 及び PTH(1-33) のAUC による曝露量に基づく MRHD の 10 倍) を投与した雄ラット、及び高用量の 20 mcg/kg/日(PTH(1-34) 及び PTH(1-33) のAUC による曝露量に基づく MRHD の 19 倍)を投与した雌雄ラットで、骨芽細胞の増加、脛骨近位部の海綿骨量及び BMC の増加を伴う複数の骨格部位での骨の組織学的増加を含む正味の同化作用 (骨形成) が認められた。副甲状腺機能低下症の雌ラットを用いた 4 週間の試験では、パロペグテリパラチドを 5 及び 10 mcg/kg/日 (PTH(1-34) 及び PTH(1-33)のAUC による 曝露量に基づく MRHD の 5 ～ 9 倍)を毎日皮下投与したところ、骨吸収 (例: 尿中 1 型コラーゲンの C テロペプチドの上昇、脛骨海綿骨容積の減少、破骨細胞表面及び皮質内侵食表面の増加) が骨形成を上回ったため、正味の骨異化作用が認められた。

14　臨床試験

14.1　成人の副甲状腺機能低下症の治療

副甲状腺機能低下症の成人における本剤の有効性と安全性は、26週間のランダム化二重盲検プラセボ対照第3相試験（試験1 [NCT04701203]）で評価された。

試験1 は、副甲状腺機能低下症の被験者 82 名を対象に実施された。すべての被験者は、無作為化の前におよそ4週間のスクリーニング期間を設け、アルブミン補正血清カルシウム値が7.8～10.6 mg/dL、マグネシウム値が1.3 mg/dL以上かつ基準範囲の上限未満、25(OH)ビタミンD値が20～80 ng/mLとなるようにカルシウムと活性型ビタミンDサプリメント量を調整した。二重盲検期間中、被験者は本剤（N = 61）又はプラセボ（N = 21）のいずれかに無作為割付し、開始用量は18 mcg/日で、従来の治療法（カルシウム及び活性型ビタミンD）と併用投与された。副甲状腺機能低下症の病因（手術後 vs. その他すべての原因）により層別ランダム化した。 その後、アルブミン補正血清カルシウム値に応じて治験薬と従来の治療薬の用量を調整した*[用法・用量（2.3、2.4）参照]*。

登録時の平均年齢は49歳（範囲：19～78歳）で、78%が女性、93%が白人であった。 被験者の85%は頸部手術の後遺症による副甲状腺機能低下症であった。 その他の病因による副甲状腺機能低下症の被験者のうち、7 例(8.5%) は特発性疾患、2 例は自己免疫性多腺症候群 1 型 (APS-1)、1例は常染色体優性低カルシウム血症 1 型 (ADH1、CaSR 変異)、1例はDiGeorge症候群、1 例は副甲状腺機能低下症、感音難聴及び腎異形成 (HDR) 症候群 (GATA3 変異) であった。 ベースラインでは、副甲状腺機能低下症の持続期間の中央値は8.5年（範囲：1～56年。 ベースラインでの平均アルブミン補正血清カルシウム値は、本剤群とプラセボ群でそれぞれ 8.8 mg/dL と 8.6 mg/dL、平均 24 時間尿カルシウム値はそれぞれ 392 mg/日と 329 mg/日であった。ベースラインでのカルシウム（元素）の平均用量は 1839 mg/日、活性型ビタミン D の平均用量は、カルシトリオール治療患者 (n=70) で 0.75 mcg/日、アルファカルシドール投与被験者 (n=12) で 2.3 mcg/日であった。

有効性評価と結果

有効性は、26 週目に以下のすべてを達成した被験者の割合に基づいて評価された。

- アルブミン補正血清カルシウム値が正常範囲（8.3～10.6 mg/dL）
- 22週目以降、従来の治療法からの離脱（必要時の投与も含め活性型ビタミンDを必要としない、及びカルシウム補給量は600mg/日以下と定義）
- 22週目以降、治験薬の投与量は増加していない
- 22週目以降、活性型ビタミンDとカルシウムのデータが欠落していない
- 26週間の治療期間中、治験薬の投与量が1日1回30mcg以下

本剤群では、被験者の 68.9% (42/61) が 26 週目に有効性評価項目を達成したのに対し、プラセボ群では被験者の 4.8% (1/21) が達成した。 群間差は64.2%（95%信頼区間：49.5%、78.8%）であった（表5）

表5:　試験1における副甲状腺機能低下症の成人における26週目の有効性

	本剤 （N=61）	プラセボ （N=21）	達成率差 （95%信頼区間）
26週目における全体的な達成率	42 (68.9%)	1 (4.8%)	64.2% (49.5%, 78.8%)
各要素の達成率			
アルブミン補正血清カルシウム値が正常範囲内[a]	49 (80.3%)	10 (47.6%)	32.7% (9.2%, 56.3%)
活性型ビタミンDからの離脱[b]	58 (95.1%)	5 (23.8%)	71.3% (52.5%, 90.2%)
治療用量のカルシウムからの離脱[c]	53 (86.9%)	1 (4.8%)	82.2% (70.0%, 94.4%)
22週以降、治験薬の投与量の増加なし[d]	57 (93.4%)	12 (57.1%)	36.4% (14.2%, 58.5%)
治験薬の投与量が26週目まで30mg/日以下[e]	56 (91.8%)	該当なし	該当なし

A アルブミン補正血清カルシウムの正常範囲は8.3～10.6 mg/dL。

b 26週目の来院前4週間以内に、活性型ビタミンDの毎日投与（必要時の投与も含む）がなく、活性型ビタミンDデータの欠落がない。

c 26週目の来院前4週間以内に、元素カルシウムの平均1日投与量が600 mg以下（必要時の投与も含む）であり、カルシウムデータの欠落がない。

d 26週目の来院前4週間以内に、治験薬の投与量を増加していない。

e 26週間の治療期間中の任意の時点で、1日あたり30mcgを超える量を投与された被験者は、有効性の評価項目に対してノンレスポンダーとみなされた。

。

有効性評価項目を達成した本剤群の被験者の割合は、26 週時に68.9% (42/61)、非盲検延長期間の52 週時及び78 週時のいずれにおいても39.3% (24/61) であり、経時的に減少した。 漸増後、正常のカルシウム値を維持し、活性型ビタミンD及び治療用量のカルシウムから離脱できた被験者の割合は、52週時に64% (39/61)、78週時に66% (40/61) であった。

16　供給形態／貯法及び取扱い上の注意

16.1　供給形態

本剤は、14 回分の用量が予め充填された使い捨てのペン型注射器で使用できる。 (表 6)。 それぞれのペンには、テリパラチド 300 mcg/mL に相当する 3456 mcg/mL のパロペグテリパラチドの無色透明溶液が含まれている。 1パック中、2本のプレフィルドペンと28 本の注射用針 (予備針 2 本付き)が入っている。

表6:　本剤のプレフィルドペンの種類

プレフィルドペンの種類	ラベルに記載された用量	パックの内容	全米医薬品コード
YORVIPATH (168 mcg/0.56 mL) 青色のプッシュボタン	6、9、12mcg	2本のプレフィルドペン 針30本	73362-100-01
YORVIPATH （294 mg/0.98 mL）オレンジ色のプッシュボタン	15、18、21mcg	2本のプレフィルドペン 針30本	73362-101-01
YORVIPATH (420 mcg/1.4 mL) バーガンディ色のプッシュボタン	24、27、30 mcg	2本のプレフィルドペン 針30本	73362-102-01

16.2　貯法及び取扱い上の注意

凍結しないこと。 熱を避けて保管すること。 遮光のためパッケージに入れたまま保管すること。

初回使用時まで、2°C ～ 8°C (36°F ～ 46°F) の冷蔵庫で保管すること。

初回使用後、 30°C (86°F) 以下の室温で 14 日間保管すること。 使用後は毎回針を取り外し、遮光のためにペンにキャップを取り付けること。 初回使用後14 日で、プレフィルドペンを廃棄すること。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者向け添付文書 （医薬品ガイド) を読むよう患者に助言すること。

用法・用量

1回の注射で1日1回の推奨投与量を達成するよう患者に指導すること。*[用法・用量（2.1）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。

血清カルシウム値に基づいて、医療従事者が本剤、カルシウム、又は活性型ビタミン D サプリメントの投与量を変更する可能性があることを患者に知らせること。

本剤を腹部又は大腿前部に皮下投与するよう患者に指導すること。また、注射部位を毎日変えるように指導すること。*[用法・用量（2.6）参照]*。

副作用

1日1回の推奨用量を達成するために2回注射した場合の本剤の副作用のリスク

1 日 1 回の推奨用量を達成するために 2 回注射すると、総投与量の変動が大きくなり、高カルシウム血症や低カルシウム血症など、血清カルシウム値の予期しない変化を引き起こす可能性があることを患者に知らせること。 患者には、1回の注射で1日1回の推奨投与量を達成するよう指導すること*[警告及び使用上の注意(5.1)参照]*。

重篤な高カルシウム血症及び重篤な低カルシウム血症

本剤を服用している患者には、高カルシウム血症（吐き気、嘔吐、便秘、無気力、筋力低下など）又は低カルシウム血症の症状が現れた場合又は本剤の投与を突然中止した場合はすぐに医療従事者に連絡し、推奨される血清カルシウムのモニタリングに従うよう指導すること*[警告及び使用上の注意（5.2、5.3）参照]*。

骨肉腫の潜在的リスク

ラットにおいて、他の PTH 製品を投与すると骨肉腫の発現率が上昇したことを患者に伝えること。 一般集団と比較して、テリパラチドでは骨肉腫のリスク増加は認められていない。 患者に対して、骨肉腫に一致する可能性のある臨床症状（例：持続する局所性疼痛）及び徴候（例：触診で圧痛のある軟部組織腫瘤）を速やかに報告するよう指導すること*[警告及び使用上の注意（5.4）参照]*。

起立性低血圧

本剤の治療を開始する際、注射後にめまいや動悸を感じた場合に症状が治まるまで、投与中又は投与後にすぐに座ったり横になったりできるように準備しておくよう患者に指導すること。これらの症状が持続又は悪化する場合は、医療従事者に相談するよう患者に助言すること*[警告及び使用上の注意（5.5）参照]*。

ジゴキシン毒性

患者にはジゴキシン含有薬剤の使用を報告するよう指導し、推奨される血清カルシウムとジゴキシンのモニタリングに従うよう指導すること*[警告及び使用上の注意（5.6）参照]*。

過敏症反応

PTH 製剤では重篤な過敏症反応（アナフィラキシーや血管性浮腫など）が起こる可能性があることを患者に伝えること。 過敏症反応の兆候や症状が現れた場合は、本剤の投与を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。*[禁忌(4)参照]*。

妊婦

妊娠中に本剤に曝露した女性には、妊娠の結果をモニタリングする妊婦の安全性試験があることを助言すること。 これらの患者には、妊娠をAscendis Pharma（1-844-442-7236）に報告するよう助言すること。*[特殊な集団への投与（8.1）参照]*。

著作権©2024 Ascendis Pharma　無断転載禁止。

YORVIPATH®、Ascendis®、TransCon®、Ascendis Pharmaのロゴ及び企業ロゴ は、Ascendis Pharma Group の登録商標である。

製造元：
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12,DK-2900 Hellerup, Denmark

本剤に関する問い合わせ先：
Ascendis Pharma Endocrinology, Inc.
902 Carnegie Center Boulevard
Princeton, New Jersey 08540, USA
1-844-442-7236 (1-844-44ASCENDIS)
www.YORVIPATH.com

企業中核安全性情報（CCSI）

[redacted]

PALOPEGTERIPARATIDE COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI), [redacted]

[redacted]

※次ページ以降は非公開のため削除

ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

＊各製品の最新の添付文書を参照すること

帝人ファーマ株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表..... 3

1.7　同種同効品一覧表

本剤と同様に「副甲状腺機能低下症」に対する効能・効果を有する品目としては、活性型ビタミン D_3 誘導体（アルファカルシドール、カルシトリオール、ファレカルシトリオール）が存在する。しかし、副甲状腺機能低下症の治療薬として PTH の生理的濃度を長期的に維持する薬剤は承認されていないため、本剤は、厳密な意味での同種同効薬は存在しないが、上記アルファカルシドール、カルシトリオール、ファレカルシトリオールを参考として表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧

販売名	ヨビパス®皮下注 168 μg ペン、294 μg ペン、420 μg ペン	ワンアルファ錠 0.25 μg、錠 0.5 μg、錠 1.0 μg	ロカルトロールカプセル 0.25、カプセル 0.5	ホーネル錠 0.15、錠 0.3
一般名	パロペグテリパラチド（JAN）	アルファカルシドール（JAN）	カルシトリオール（JAN）	ファレカルシトリオール（JAN）
会社名	製造販売元：帝人ファーマ株式会社	製造販売元：帝人ファーマ株式会社	製造販売元：中外製薬株式会社	製造販売元：大正製薬株式会社
効能又は効果	副甲状腺機能低下症	○下記の疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善 ・慢性腎不全 ・副甲状腺機能低下症 ・ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症 ○骨粗鬆症	○骨粗鬆症 ○下記疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善 慢性腎不全 副甲状腺機能低下症 クル病・骨軟化症	○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善 ○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善
添付文書改定日	—	2024 年 2 月改訂（第 2 版）	2024 年 2 月改訂（第 2 版）	2023 年 1 月改訂（第 1 版）

＊＊2024年2月改訂（第2版）
＊2023年5月改訂（第1版）

活性型ビタミンD_3製剤
アルファカルシドール製剤

日本標準商品分類番号
873112

ワンアルファ®錠0.25μg
ワンアルファ®錠0.5μg
ワンアルファ®錠1.0μg
Onealfa® Tablets 0.25μg, 0.5μg, 1.0μg

貯法：室温保存
有効期間：3年

劇薬

承認番号	0.25μg	22100AMX01238000
	0.5μg	22100AMX01237000
	1.0μg	22100AMX01236000
販売開始	1988年7月	

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ワンアルファ錠0.25μg	ワンアルファ錠0.5μg	ワンアルファ錠1.0μg
有効成分	名称	アルファカルシドール		
	含量（1錠中）	0.25μg	0.5μg	1.0μg
添加剤		無水乳糖 ポビドン 没食子酸プロピル ステアリン酸マグネシウム		

＊3.2 製剤の性状

販売名		ワンアルファ錠0.25μg	ワンアルファ錠0.5μg	ワンアルファ錠1.0μg
剤形		錠剤		
外形	表面			
	裏面	 0.25の刻印入り注）	 0.5の刻印入り注）	 1.0の刻印入り注）
	側面			
質量		85mg	85mg	85mg
色調・性状		白色・円形の素錠で、においはない。 主薬の含有量を数字で表示している。		

注）印字に対して刻印の向きは、一定ではない。

4. 効能又は効果

○下記の疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善
・慢性腎不全
・副甲状腺機能低下症
・ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症
○骨粗鬆症

6. 用法及び用量

〈効能共通〉
本剤は、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、投与量を調整する。

〈慢性腎不全、骨粗鬆症〉
通常、成人1日1回アルファカルシドールとして0.5～1.0μgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

〈副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患〉
通常、成人1日1回アルファカルシドールとして1.0～4.0μgを経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

（小児用量）
通常、小児に対しては骨粗鬆症の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/kgを、その他の疾患の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察すること。[8.2、8.3、10.2、11.1.1参照]

8.2 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。[8.1、8.3、9.7、10.2、11.1.1参照]

8.3 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。[8.1、8.2、10.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高リン血症のある患者
リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で大量投与の場合、胎児化骨遅延、性腺への影響がみられ、妊娠率の低下、胎児死亡率の上昇、胎児の発育抑制及び授乳力の低下等が認められている[1)～3)]。

9.6 授乳婦

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こと。動物実験（ラット）で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の1/20に相当する[4)]。

9.7 小児等

血清カルシウム値、尿中カルシウム・クレアチニン比値等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与する等、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている[5)]。[8.2参照]

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。
	ミルク・アルカリ症候群(高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等)があらわれるおそれがある。	血中マグネシウムの増加により代謝性アルカローシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [8.1-8.3参照]	不整脈があらわれるおそれがある。	本剤により高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物、 炭酸カルシウム等 [8.1-8.3参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 カルシトリオール等 [8.1-8.3参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用による。
PTH製剤 テリパラチド等 ＊＊PTHrP製剤 アバロパラチド酢酸塩 [8.1-8.3参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用による。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害(頻度不明)

血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがある。[8.1-8.3参照]

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛	嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等
精神神経系		頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・倦怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつっぱり感、胸痛等
循環器		軽度の血圧上昇、動悸
肝臓	AST、ALTの上昇	LDH、γ-GTPの上昇
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇(腎機能の低下)	腎結石
皮膚	そう痒感	発疹、熱感
眼	結膜充血	
骨		関節周囲の石灰化(化骨形成)
その他		嗄声、浮腫

注)副作用の発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人14例に対してワンアルファ錠4.0μg(1.0μg×4錠)を経口投与した場合、血中1α,25-$(OH)_2$D濃度は投与後4～24時間(平均11.0時間)で最高値(平均94.6pg/mL)に達し、48～72時間でほぼ投与前値に復した[6]。

16.2 吸収

本剤は小腸で吸収される[7]。

16.3 分布

ラットに14日間連続投与した実験では、主要臓器への蓄積傾向は認められていない[8]。

16.4 代謝

本剤は肝臓ですみやかに代謝されて1α,25-$(OH)_2D_3$となる[7]。

16.5 排泄

ラットに0.4μg/kg経口投与した場合、尿糞あわせて48時間以内に約72%が排泄され、7日間でほぼ100%が排泄された[9]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内22施設(延べ30施設)において実施された一般臨床試験の有効率は下記のとおりであった[10)～14)]。

疾患名＼有効率(%)	有効以上
慢性腎不全等	70.9%(90/127)
骨粗鬆症	51.4%(95/185)

なお、ワンアルファカプセルにおいて実施された骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検試験で有用性が認められた[15),16)]。ワンアルファ錠はワンアルファカプセルと生物学的同等性が認められている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、経口投与後腸管からすみやかに血中に吸収され肝ミクロゾームの25-hydroxylaseによって側鎖の25位が水酸化されて活性発現物質1α,25-$(OH)_2D_3$となり、腸管及び骨等の標的組織に分布するレセプターに結合し腸管からのCa吸収促進作用、骨塩溶解作用及び骨形成作用等一連の生理活性を発現する。

18.2 腸管からのCa吸収ならびに血清Ca上昇作用

ビタミンD欠乏ラット及び腎摘出ラットにアルファカルシドールを投与した実験において、腸管からのCa吸収促進作用、血清Caレベル上昇作用が認められている[17),18)]。

18.3 骨形成促進作用

18.3.1 骨組織培養

9日鶏卵からとりだした胎児の組織培養の研究により、正常な骨形成には1α,25-$(OH)_2D_3$が必須であることが証明された[19]。

18.3.2 腎摘ラット

腎亜全摘により、多数の骨吸収腔と類骨層、低石灰化層が著明に増加したラットに、アルファカルシドールを30日間投与した実験において、骨新生が認められている[20]。

18.3.3 骨粗鬆症モデルラット(卵巣摘出ラット)

卵巣摘出長期飼育により血中1α,25-$(OH)_2D_3$値の低下や海綿骨梁及び石灰沈着率の減少がおこるが、これらの変化はアルファカルシドール0.1μg/kg/日、6ヵ月間投与により改善した[21]。

18.3.4 骨粗鬆症モデルラット(ハイドロコーチゾン投与ラット)

ハイドロコーチゾン長期間投与により海綿骨梁、骨皮質幅、骨成分の減少がおこるが、これらの変化はアルファカルシドール0.02μg/kg/日～0.1μg/kg/日、12週間投与により改善した[22]。

18.3.5 老人性骨粗鬆症(ヒト、電顕的・光顕的観察)

ワンアルファカプセル投与前後で腸骨骨生検を実施し、電顕的・光顕的観察を行ったところ、活動性骨芽細胞・骨細胞・石灰化骨小腔の増加等、骨組織学的な改善が認められた[23]。

18.3.6 Ca摂取量と骨吸収・骨形成作用

ビタミンD欠乏ラットの飼料中のCa含量を変え、アルファカルシドールを投与した実験において、Ca含量が少ない場合には骨吸収があらわれ、Ca含量が十分である場合には骨形成が顕著にあらわれた[17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アルファカルシドール(Alfacalcidol)

化学名

(5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,3β-diol

分子式

$C_{27}H_{44}O_2$

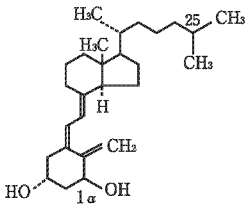
分子量

400.64

性　状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、メタノール、エタノール(99.5)、クロロホルム又はジクロロメタンに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。

化学構造式



融　点

137～142℃

20. 取扱い上の注意

20.1 光により変色することがあるので、開封後は遮光して保存すること。

20.2 開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ワンアルファ錠0.25μg〉

PTP(乾燥剤入り): 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

〈ワンアルファ錠0.5μg〉

PTP(乾燥剤入り): 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

〈ワンアルファ錠1.0μg〉

PTP(乾燥剤入り): 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

23. 主要文献

1) 加藤正夫ほか.: 基礎と臨床. 1978; 12(1): 32-45.
2) 加藤正夫ほか.: 基礎と臨床. 1978; 12(2): 203-13.
3) 加藤正夫ほか.: 基礎と臨床. 1978; 12(4): 716-30.
4) 大沼規男ほか.: 応用薬理. 1978; 15(3): 459-67.
5) 社内報告: 急性毒性(幼若ラット). 1985.
6) 社内報告: 薬物動態(健康成人). 1986.
7) 社内報告: 代謝(ラット肝ホモジェネート、肝還流). 1978.
8) 清木　護ほか.: 応用薬理. 1978; 16(6): 1137-44.
9) 大沼規男ほか.: 応用薬理. 1978; 16(6): 1123-36.
10) 越川昭三ほか.: 臨床水電解質. 1986; 5(6): 645-52.
11) 清野佳紀ほか.: 小児科臨床. 1986; 39(7): 1691-7.
12) 西山宗六ほか.: 小児科臨床. 1986; 39(8): 2029-35.
13) 井上哲郎ほか.: 新薬と臨牀. 1986; 35(6): 1234-42.
14) 白旗敏克ほか.: 新薬と臨牀. 1986; 35(6): 1243-9.
15) 上田　泰ほか.: 臨床評価. 1979; 7(1): 137-56.
16) 伊丹康人ほか.: 医学のあゆみ. 1982; 123(10): 958-73.
17) 川島博行ほか.: 日本薬理学雑誌. 1978; 74(2): 267-83.
18) 川島博行ほか.: 応用薬理. 1978; 16(5): 845-52.
19) 清木　護ほか.: 組織培養. 1982; 8(3): 79-84.
20) Ueno K, et al.: Vitamin D Basic Research and its Clinical Application. 1979; 901-5.
21) 伊沢義弘ほか.: Prog Med. 1982; 2(7): 1071-9.
22) 伊沢義弘ほか.: Prog Med. 1982; 2(7): 1080-8.
23) 須田昭男ほか.: Prog Med. 1982; 2(7): 1098-104.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル　0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

＊2024年2月改訂（第2版）
2022年7月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873112

	カプセル0.25	カプセル0.5
承認番号	16000AMY00178	16000AMY00179
販売開始	1986年5月	1986年5月

活性型ビタミンD_3製剤
カルシトリオールカプセル
劇薬

ロカルトロール®カプセル0.25
ロカルトロール®カプセル0.5
ROCALTROL® Capsules

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
高カルシウム血症又はビタミンD中毒症状を伴う患者［血清カルシウム値を更に上昇させる。］［8.1、8.2参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ロカルトロールカプセル0.25	ロカルトロールカプセル0.5
有効成分	1カプセル中 カルシトリオール　0.25μg	1カプセル中 カルシトリオール　0.5μg
添加剤	内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色5号	内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色5号、赤色106号

3.2 製剤の性状

販売名	ロカルトロールカプセル0.25	ロカルトロールカプセル0.5
剤形	軟カプセル	
色調	黄白色	淡赤色
外形	○	○
長径	約9.6mm	
短径	約6.7mm	
質量	約272mg	

4．効能又は効果
○骨粗鬆症
○下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善
慢性腎不全
副甲状腺機能低下症
クル病・骨軟化症

6．用法及び用量
〈効能共通〉
本剤は患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する。
〈骨粗鬆症〉
通常、成人にはカルシトリオールとして1日0.5μgを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。
〈慢性腎不全〉
通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.25～0.75μgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。
〈副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患〉
通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.5～2.0μgを経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

8．重要な基本的注意
8.1 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調節すること。［2.、9.7.1、10.2参照］
8.2 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。［2.、10.2参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 高リン血症のある患者
リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 透析中の患者
マグネシウム含有製剤との併用に注意すること。腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。［10.2参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されている。ラットで、胎児の化骨遅延（5.0μg/kg/日）、新生児の骨格異常（0.02μg/kg/日）、骨格変異（0.3μg/kg/日）が、ウサギで、胎児の臍ヘルニア（0.04μg/kg/日以上）、四肢異常等の複合奇形（0.08μg/kg/日以上）が報告されている。
9.6 授乳婦
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こと。動物実験（ラット）でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。
9.7 小児等
9.7.1 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。［8.1参照］
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

10．相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール　等 ［8.1、8.2参照］	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	作用が相互に増強される。
＊PTH製剤 テリパラチド　等 PTHrP製剤 アバロパラチド酢酸塩 ［8.1、8.2参照］		相加作用による。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム　等 ［8.1、8.2参照］		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム　等 [9.2.1参照]	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。
	ミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）があらわれるおそれがある。	血中マグネシウムの増加により代謝性アルカローシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。
ジギタリス [8.1、8.2参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	血清カルシウムの濃度が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎	
精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛	
循環器		動悸	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇		
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇		
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥	
眼		結膜充血	
骨			関節周囲の石灰化（化骨形成）
その他		脱力感、倦怠感、背部痛、カルシウム沈着、熱感、発熱、胸痛、月経不順、鼻出血、尿路結石、顔面潮紅、腰痛、下肢痛、四肢の冷え、浮腫	

注）高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16．薬物動態

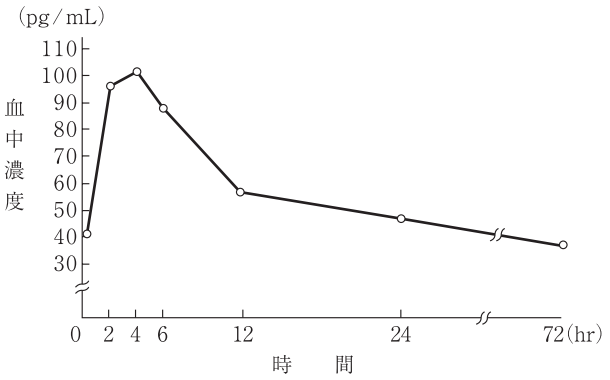
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈健康成人〉

健康成人男子12例にカルシトリオールとして4.0μg[注1)]を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後4時間で最高（101.0pg/mL）に達し、その後徐々に低下して投与後24時間でほぼ投与前値に復した。

血中濃度曲線（健康成人）



健康成人2例にカルシトリオールとして2.0μgを単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は16.2時間であった[1)]。

健康成人6例にカルシトリオールとして0.5μgを単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後4～8時間で最高（約60pg/mL）に達し、投与後24時間で投与前値に復した[2)]（外国人データ）。

〈血液透析を受けていない慢性腎不全患者〉

血液透析を受けていない慢性腎不全患者6例にカルシトリオールとして2.0μg[注2)]を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は健康成人4例に2.0μgを単回経口投与したときに比べ、最高血中濃度の低下と消失時間の延長が認められた[3)]（外国人データ）。

〈透析患者〉

透析患者3例にカルシトリオールとして4.0μg[注2)]を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は21.9時間である[1)]。

16.1.2 反復投与

健康成人6例にカルシトリオールとして0.5μg/日を7日間連続経口投与したとき、投与期間中の投与後4時間のカルシトリオールの血中濃度はほぼ一定（63～83pg/mL）に保たれ、最終投与1日後にはほぼ投与前値に復した。

16.3 分布

ラット（SD系）に^{3}H-カルシトリオールとして0.4μg/kgを単回経口投与したとき、投与後4、24、72時間目の放射活性は消化管で最も高く、次いで肝臓、腎臓に血液よりも高い放射活性が認められた[4)]。なお、^{3}H-カルシトリオールとして0.4μg/kg/日を21日間連続経口投与した後の代謝物の組織残存性は低かった[5)]。

16.4 代謝

ラット（SD系）においてカルシトリオールの代謝物として、胆汁中に1α,24,25（OH）$_{3}$D$_{3}$、1α,25（OH）$_{2}$D$_{3}$-26,23-lactone、1α,25,26（OH）$_{3}$D$_{3}$及びこれらの抱合体が検出された[4)]。

16.5 排泄

健康成人2例に^{3}H-カルシトリオールとして1.0μgを単回経口投与したとき、24時間以内に尿中に投与放射能の約10%が排泄された[6)]。健康成人7例に^{3}H-カルシトリオールとして580pmol（28～2,320pmol）を単回静脈内投与[注1)]したとき、投与後6日までに投与放射能の16%及び49%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された[7)]（外国人データ）。

注1）本剤の承認された用法及び用量は1日0.25～2.0μgを経口投与である。

注2）本剤の慢性腎不全において承認された用法及び用量は1日0.25～0.75μgを経口投与である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

721例の臨床試験（二重盲検及び一般臨床試験を含む）の成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

疾患名	例数	有効率（%）	
		有効以上	やや有効以上
骨粗鬆症	205	47.3	80.0
慢性腎不全	334	65.6	86.2
副甲状腺機能低下症	141	91.5	99.3
クル病・骨軟化症	41	75.6	85.4

骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はビタミンD_3の生体内活性代謝体である。したがって、肝臓及び腎臓における水酸化を受けることなく、本剤自体が腸管においてカルシウムの吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することにより血清カルシウム値を上昇させる。また、破骨細胞、骨芽細胞を活性化させて骨代謝回転を改善し、骨形成を促進する。

18.2 腸管からのカルシウム吸収促進作用

ビタミンD欠乏ラット、腎摘除ラット及び副甲状腺摘除ラットを用いた腸管輸送能試験の結果、カルシウムの吸収促進作用及び血清カルシウム値の上昇が認められた[8)-10)]。

18.3 腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用

ビタミンD欠乏食で飼育した副甲状腺摘除ラットを用いた腎クリアランス試験の結果、腎におけるカルシウム再吸収の促進が認められた[11)]。

18.4 骨代謝回転改善作用

18.4.1 ヒト骨髄細胞の培養系で、濃度依存的な多核細胞の形成が認められた[12)]。

18.4.2 ラットの骨肉腫由来細胞（ROS）を用いた実験において、骨芽細胞に直接作用しオステオカルシンの合成を促進することが認められた[13)]。

18.4.3 12ヵ月齢ラットにおいて大腿骨皮質及び海綿骨質量の増加が認められた[14)]。

18.4.4 骨粗鬆症モデルラット（卵巣摘除老齢ラット）において骨形成、とくに骨外膜性骨形成が認められた[15)]。

18.4.5 骨粗鬆症モデルラット（プレドニゾロン投与ラット）において骨代謝を正常化し骨形成の促進が認められた[16)]。

18.4.6 肝障害、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病（骨軟化症）等の疾患モデル動物（ラット又はイヌ）において、血液生化学・骨組織学的効果が認められた[8),10),17),18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カルシトリオール（Calcitriol）（JAN）

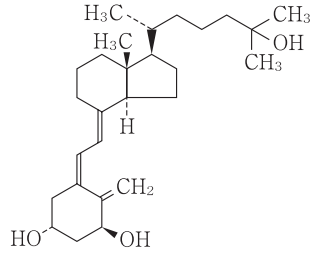
化学名：(5*Z*,7*E*)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1*α*,3*β*,25-triol

分子式：$C_{27}H_{44}O_3$

分子量：416.64

性　状：白色の結晶又は粉末である。エタノール（99.5）に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、クロロホルムに溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。熱、光又は酸素により変化する。

構造式：



融　点：111～116℃

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後又はバラ包装外箱開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22．包装

〈ロカルトロールカプセル0.25〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）
500カプセル（PTP10カプセル×50）
500カプセル（バラ）

〈ロカルトロールカプセル0.5〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）
500カプセル（PTP10カプセル×50）
500カプセル（バラ）

23．主要文献

1）窪田実，他．薬理と治療．1983；11（10）：4305-11．
2）Levine BS，et al．J Lab Clin Med．1985；105（2）：239-46．
3）Papapoulos SE，et al．Clin Sci（Lond）．1982；62（4）：427-9．
4）富澤宏樹，他．応用薬理．1984；27（4）：737-53．
5）富澤宏樹，他．応用薬理．1984；27（4）：755-62．
6）Mawer EB，et al．Lancet．1976；1（7971）：1203-6．
7）Gray RW，et al．J Clin Endocrinol Metab．1978；46（5）：756-65
8）桑原俊一，他．応用薬理．1984；28（1）：11-22．
9）Walling MW，et al．Arch Biochem Biophys．1977；182（1）：251-7．
10）Rizzoli R，et al．Am J Physiol．1977；233（3）：E160-4．
11）山本通子．Prog Med．1985；5（6）：1621-5．
12）MacDonald BR，et al．Endocrinology．1987；120（6）：2326-33．
13）Price PA，et al．J Biol Chem．1980；255（24）：11660-3．
14）Larsson SE，et al．Clin Orthop Relat Res．1977；（127）：228-35．
15）松井清明，他．日本骨代謝学会雑誌．1983；1（2）：203-8．
16）八島由紀彦，他．骨形態計測ハンドブック第2版．新潟．西村書店；1997；194-200．
17）井上旬二，他．日本骨代謝学会雑誌．1984；2（1）：78-87．
18）桑原俊一，他．応用薬理．1984；28（1）：45-54．

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

2023年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873112

貯法：室温保存
有効期間：3年

	錠 0.15	錠 0.3
承認番号	21300AMZ00378000	21300AMZ00379000
販売開始	2001年8月	2001年8月

活性型ビタミン D_3 製剤
ファレカルシトリオール製剤

劇薬 ホーネル®錠 0.15
劇薬 ホーネル®錠 0.3
Hornel® tablets 0.15 / 0.3

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ホーネル錠 0.15	ホーネル錠 0.3
有効成分	1錠中 ファレカルシトリオール 0.15μg	1錠中 ファレカルシトリオール 0.3μg
添加剤	D-マンニトール 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ポビドン（K30） ジブチルヒドロキシトルエン ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
ホーネル錠 0.15	T621	白色の素錠			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			約7	約3.5	約140
ホーネル錠 0.3	T622	白色の割線入り素錠	上面	下面	側面
					
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			約7	約3.5	約140

4. 効能又は効果
○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善
○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善

6. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3μgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜減量する。
副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善	通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9μgを経口投与する。ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。
クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善	

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので、過量投与を防ぐため、本剤投与中は、血清カルシウム値を定期的（投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回）に測定すること。血清カルシウム値に関しては、疾患、施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう、患者毎に投与量を調節すること。
低アルブミン血症（血清アルブミン値が4.0g/dL未満）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい。
補正カルシウム値算出方法：補正カルシウム値（mg/dL）
＝血清カルシウム値（mg/dL）－血清アルブミン値（g/dL）＋4.0
［8.2、10.2、11.1.1参照］
8.2 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合、異所性石灰化の増悪をきたすと報告[1)～3)]されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。［8.1、9.1.1、10.2、11.1.1参照］
〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉
8.3 血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど、投与量を調節すること。
〈副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症〉
8.4 尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム／クレアチニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 高リン血症のある患者
リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。［8.2参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 透析中の患者
マグネシウム含有製剤を併用する場合には注意すること。腎からのマグネシウム排泄が低下している。［10.2参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットで胎盤移行、ウサギで胎児化骨遅延が認められている。

9.6 授乳婦
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こと。ラットで未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。

9.7 小児等
9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児及び幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。

9.8 高齢者
低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 〔乳酸カルシウム 炭酸カルシウム　等〕 ［8.1、8.2、11.1.1 参照］	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミン D 及びその誘導体 〔アルファカルシドール カルシトリオール　等〕 ［8.1、8.2、11.1.1 参照］		作用が相加的にあらわれる。
PTH 製剤 〔テリパラチド〕 ［8.1、8.2、11.1.1 参照］		
マグネシウム含有製剤 〔酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム　等〕 ［9.2.1 参照］	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。
ジギタリス製剤 〔ジゴキシン等〕 ［8.1、8.2、11.1.1 参照］	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 高カルシウム血症（5.1%）

本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）の発現に注意すること。高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して行うこと。［8.1、8.2、10.2 参照］

11.1.2 腎結石（0.2%）、**尿管結石**（0.2%）

11.1.3 肝機能障害（0.2%）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1 ～ 5% 未満	1% 未満
精神神経系		頭痛 眠気 いらいら感 パーキンソニズム
消化器		下痢 下血 嘔気 嘔吐 胃部不快感 食欲不振 口渇感
循環器		胸部違和感 徐脈
血液	好酸球の増加	白血球数増多 単球の増加 桿状核球の増加 好中球の増加 好中球の減少 リンパ球の減少
代謝異常		高リン血症 尿酸上昇 総コレステロール上昇 トリグリセリド上昇 総蛋白低下 アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹 皮疹
肝臓	ALT 上昇 γ-GTP 上昇 LDH 上昇	AST 上昇
腎臓	尿 pH 上昇 尿沈渣異常	BUN 上昇 尿蛋白異常 尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化 骨痛 関節痛
その他		肩こり 女性型乳房 顔面紅潮

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。

15.2.2 ラット（F344 系）に 5 ～ 20ng/kg を 104 週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量（20ng/kg）で良性の副腎髄質褐色細胞腫が 6/55 例に見られた（対照群：2/55 例）。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与

健康成人に 0.3μg を単回経口投与した時、血清中濃度は投与後 4 時間に C_{max} 4.98pg/mL に達した後、半減期 52.7 時間で消失した[4]。

健康成人に単回経口投与した時のパラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)
単回（n＝6）	4.98 ± 1.09	4.0 ± 1.8	52.7	248.5 ± 32.0

平均値 ± 標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人に 1 日 1 回 0.3μg を 14 日間反復経口投与した時、最終投与日の C_{max} の平均値は単回投与時の 2.3 倍に上昇し、11 日で定常状態に達した[4]。

健康成人に反復経口投与した時のパラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (pg·hr/mL)
反復 14 日目（n＝6）	11.67 ± 1.44	5.7 ± 2.0	62.2	235.8 ± 28.0

平均値 ± 標準偏差

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響

健康成人にファレカルシトリオールとして 1.5μg[注)] をクロスオーバー法にて朝の空腹時、又は朝食後 30 分に経口投与した場合、血清中濃度には食事の影響は認められなかった[5]。

注）本剤の承認最大用量は 0.9μg である。

16.3 分布

［^{3}H］ファレカルシトリオールを1、10ng/mL濃度でヒト血清に添加した時、蛋白結合率は98.6%、99.8%であった（*in vitro*）[6]。

16.4 代謝

ラット[7]、イヌ[8]及びマウス[9]に経口投与した時、いずれの動物種においても血清中には主に未変化体として存在した。

ラット及びイヌに経口又は静脈内投与後、標的組織である副甲状腺[10]、小腸[8),11),12)]、腎臓[8),11),12)]及び骨[10]には未変化体と薬理活性を有する23位水酸化体が存在し、持続的な推移を示した。

ラット[12]及びイヌ[8]に経口投与した時、主たる排泄経路である胆汁では、未変化体、23位水酸化体及び側鎖の酸化体をアグリコンとするグルクロン酸などの抱合体が認められた。

16.5 排泄

ラット[7]及びイヌ[8]に［^{3}H］ファレカルシトリオールを単回経口投与後168時間までの排泄バランスについて検討したところ、いずれの動物でも、投与した放射能は主として糞中に排泄され、尿中排泄は3～5%程度であり、呼気中排泄はごくわずかであった。

ラットに［^{3}H］ファレカルシトリオールを単回静脈内投与した場合、投与した放射能の大部分は胆汁を介して糞中に排泄された[11]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全のため血液透析を受けている患者に1日1回0.3μgを15日間反復経口投与した時、最終投与日のC_{max}の平均値は単回投与時の3.3倍に上昇し、10日で定常状態に達した[13]。透析による除去は認められなかった[13]。

血液透析患者に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg·hr/mL)
単回（n＝5）	3.84±0.90	5.2±1.8	61.1	237.1±40.3
反復15日目（n＝5）	12.70±2.37	6.0±2.3	87.5	236.6±40.8

平均値±標準偏差

AUC：単回投与時　$AUC_{0-\infty}$

　　反復投与時　AUC_{0-24}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

国内204施設において実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の評価対象総計481例における有効性は次のとおりである。

疾患名	有効率（%）【有効以上】
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症[14)～18)]	51.4（167/325）
副甲状腺機能低下症[19)～21)]	90.9（ 90/ 99）
クル病・骨軟化症[22),23)]	71.9（ 41/ 57）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型ビタミンD_3の誘導体であり、小腸、副甲状腺及び骨等の標的組織に分布する受容体への結合により作用を発揮する。

18.2 カルシウム代謝調節作用

18.2.1 ビタミンD欠乏ラット：

ファレカルシトリオールの静脈内投与によって、小腸カルシウム吸収及び骨吸収（骨カルシウム動員）の促進作用が認められた[24]。

18.2.2 培養骨組織：

ファレカルシトリオールはマウス頭頂骨器官培養系を用いた*in vitro*試験において骨吸収促進作用を示した[25]。

18.3 慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症に対する作用

腎不全病態モデルである5/6腎摘除ラットにおいて、ファレカルシトリオールの経口投与によって、血中副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇及び副甲状腺におけるPTHのmRNA発現の亢進が抑制された。また、類骨の増加、線維性骨炎及び石灰化異常等の骨病変の改善が認められた[26]。

18.4 副甲状腺機能低下症に対する作用

副甲状腺機能低下症の病態モデルである副甲状腺摘出ラットにおいて、ファレカルシトリオールの経口投与によって、低下した血中カルシウム濃度の上昇が認められた[24]。

18.5 抗クル病作用

18.5.1 ビタミンD欠乏性クル病ラット：

ファレカルシトリオールの経口投与によって、ビタミンD欠乏性クル病ラットの骨灰分減少が改善され、またその発症が抑制された[27]。

18.5.2 低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病マウス：

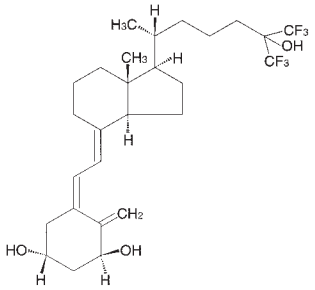
家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病のモデルと考えられるHypophosphatemicマウスにおいて、ファレカルシトリオールの皮下投与によって、低下した血中リン濃度の上昇が認められた[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファレカルシトリオール（falecalcitriol）

化学名：(+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,3β,25-triol

化学構造式：



分子式：$C_{27}H_{38}F_6O_3$

分子量：524.58

性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、テトラヒドロフランに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。熱又は光によって変化する。

融　点：約143℃

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

〈ホーネル錠0.15〉

PTP 100錠［10錠×10］

〈ホーネル錠0.3〉

PTP 100錠［10錠×10］

23. 主要文献

1）揖場和子：透析と腎性骨異栄養症. 中外医学社. 1994; 176–192

2）井上聖士ほか：透析患者の骨病変―その見方と考え方―. 日本メディカルセンター. 1988; 249–258

3）Velentzas C, et al.: Can Med Assoc J. 1978; 118 (1): 45–50

4）角尾道夫：臨床医薬. 1997; 13 (8): 1907–1919

5）健常人における食事の影響（承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ3.(2).2)）

6）赤尾恭子ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2945–2953

7）小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 505–517

8）小室勢津子ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2915–2932

9）各種動物における血清中濃度推移（承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ2.(2).2)）

10）各種動物における組織中代謝物（承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ2.(6).3)）

11）小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 530–540

12）小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 518–529

13）浅野泰ほか：臨床医薬. 1997; 13 (10): 2559–2571

14）森井浩世ほか：腎と透析. 1997; 42 (5): 697–721

15）森井浩世ほか：日本透析医学会誌. 1997; 30 (6): 895–910

16）森井浩世ほか：腎と透析. 1997; 43 (2): 271–283

17）森井浩世ほか：J Bone Miner Metab. 1998; 16 (1): 34–43

18）森井浩世ほか：J Bone Miner Metab. 1998; 16 (1): 44–54

19）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (6): 595–608

20）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (7): 693–706

21）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (8): 789–803

22）吉川靖三ほか：診療と新薬. 1997; 34 (4): 331–357

23）吉川靖三ほか：診療と新薬. 1997; 34 (4): 359–380

24）勝又隆ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2955–2962

25）Harada M, et al.: Bone Miner. 1992; 18 (1): 41–49

26）津島直美ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2963–2974

27）勝又隆ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2975–2982

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633　東京都豊島区高田3-24-1
電話　0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1