2026年4月改訂（第7版）　　日本標準商品分類番号：872439

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

テリパラチド酢酸塩注射液

テリボン®皮下注28.2μg オートインジェクター

Teribone® Injection

剤形	注射剤（オートインジェクター）
製剤の規制区分	処方箋医薬品　　注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1オートインジェクター0.2 g中 テリパラチド酢酸塩30.3 μg（テリパラチドとして28.2 μg）含有
一般名	和名：テリパラチド酢酸塩（JAN） 洋名：Teriparatide Acetate（JAN）　Teriparatide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年　9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年12月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL:0120-114-936　FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45　（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本IFは2026年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
1．開発の経緯…… 1
2．製品の治療学的特性…… 1
3．製品の製剤学的特性…… 2
4．適正使用に関して周知すべき特性…… 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 2
6．ＲＭＰの概要…… 3

Ⅱ．名称に関する項目…… 4
1．販売名…… 4
2．一般名…… 4
3．構造式又は示性式…… 4
4．分子式及び分子量…… 4
5．化学名（命名法）又は本質…… 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 6
1．物理化学的性質…… 6
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 6
3．有効成分の確認試験法、定量法…… 7

Ⅳ．製剤に関する項目…… 8
1．剤形…… 8
2．製剤の組成…… 8
3．添付溶解液の組成及び容量…… 9
4．力価…… 9
5．混入する可能性のある夾雑物…… 9
6．製剤の各種条件下における安定性…… 9
7．調製法及び溶解後の安定性…… 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 10
9．溶出性…… 10
10．容器・包装…… 10
11．別途提供される資材類…… 10
12．その他…… 10

Ⅴ．治療に関する項目…… 11
1．効能又は効果…… 11
2．効能又は効果に関連する注意…… 11
3．用法及び用量…… 11
4．用法及び用量に関連する注意…… 12
5．臨床成績…… 13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 29
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 29
2．薬理作用…… 29

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 44
1．血中濃度の推移…… 44
2．薬物速度論的パラメータ…… 46
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 47
4．吸収…… 48
5．分布…… 48
6．代謝…… 49
7．排泄…… 49
8．トランスポーターに関する情報…… 50
9．透析等による除去率…… 50
10．特定の背景を有する患者…… 50
11．その他…… 51

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 52
1．警告内容とその理由…… 52
2．禁忌内容とその理由…… 52
3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 53
4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 53
5．重要な基本的注意とその理由…… 53
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 56
7．相互作用…… 61
8．副作用…… 62
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 67
10．過量投与…… 67
11．適用上の注意…… 68
12．その他の注意…… 69

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 71
1．薬理試験…… 71
2．毒性試験…… 72

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 82
1. 規制区分…… 82
2. 有効期間…… 82
3. 包装状態での貯法…… 82
4. 取扱い上の注意…… 82
5. 患者向け資材…… 82
6. 同一成分・同効薬…… 82
7. 国際誕生年月日…… 82
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 83
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 83
11. 再審査期間…… 83
12. 投薬期間制限に関する情報…… 83
13. 各種コード…… 83
14. 保険給付上の注意…… 83

ⅩⅠ．文献…… 85
1. 引用文献…… 85
2. その他の参考文献…… 89

ⅩⅡ．参考資料…… 90
1. 主な外国での発売状況…… 90
2. 海外における臨床支援情報…… 90

ⅩⅢ．備考…… 91
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 91
2. その他の関連資料…… 91

略語表

略語	略語内容
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from the time of dosing to infinity（無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積）
AUC_{last}	Area under the plasma concentration–time curve from the time of dosing to the last measurable concentration（最終測定可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積）
BAP	Bone alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DPD	Deoxypyridinoline（デオキシピリジノリン）
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry（二重エネルギー X 線吸収測定）
FAS	Full analysis set（最大解析対象集団）
NTX	Type I collagen cross-linked N-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）
P1CP	Type I procollagen-C-propeptide（I 型プロコラーゲン-C-プロペプチド）
P1NP	Type I procollagen-N-propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
RANKL	Receptor activator of NF kappa B ligand（NF κ B 活性化受容体リガンド）
vBMD	Volumetric bone mineral density（体積あたりの骨密度）
YAM	Young adult mean（骨密度の若年成人平均値）
本剤	テリボン®皮下注 28.2μg オートインジェクター
本薬	テリパラチド酢酸塩

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

副甲状腺ホルモン（以下、PTH）は、副甲状腺から分泌される 84 個のアミノ酸からなるペプチドであり、血清カルシウム濃度の調節に重要な役割を果たしている。テリパラチド酢酸塩（以下、本薬）は、ヒト PTH の N 端側の 1-34 ペプチド断片であり、PTH と同等の生物活性を有する。また、本薬は間欠投与により骨形成促進作用を示すことが知られている。

旭化成セラピューティクス株式会社は、国内で本薬の週 1 回の皮下注射用製剤｛販売名：テリボン®皮下注用 56.5μg｝を開発し、2011 年 9 月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。また、2017 年 5 月にテリボン®皮下注用 56.5μg の投与期間上限を 72 週から 24 ヵ月に延長する承認事項一部変更承認を取得した。海外では大韓民国で、2015 年 11 月に「骨折の危険性が高い閉経後女性の骨粗鬆症治療」を効能・効果として販売承認を取得した。

テリボン®皮下注用 56.5μg は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して骨折抑制効果を示すことが確認されている。しかし、テリボン®皮下注用 56.5μg の投与には週 1 回の通院が必要なため、患者の状態によっては毎週の通院が大きな負担となっている。また、毎週の通院が困難な一部の患者ではテリボン®皮下注用 56.5μg の治療を受けることができない。

そこで、旭化成セラピューティクス株式会社は患者の通院負担を軽減するとともに、通院が困難な一部の患者に対して新たな治療の選択肢を提供することを目的に、テリパラチドとして 28.2 μg を含有する在宅自己投与が可能なオートインジェクター製剤｛販売名：テリボン®皮下注 28.2μg オートインジェクター（以下、本剤）｝を開発することとした。本剤は、在宅自己投与を前提としていることから、より安全性に配慮し、1 回投与量をテリボン®皮下注用 56.5μg の半量とする週 2 回分割投与（テリパラチドとして 28.2 μg を週 2 回皮下注射）を用法・用量として設定した。また、自己投与手技の簡便化及び安全／衛生面を考慮し、1 回使い切りのオートインジェクター製剤として開発した。

本剤は、テリボン®皮下注用 56.5μg を対照とした国内第Ⅲ相試験において、その有効性及び安全性が検討され、2019 年 9 月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。

2. 製品の治療学的特性

(1) ヒト副甲状腺ホルモン（PTH）の活性部分である N 端側 34 残基のペプチドを化学合成法により製造したテリパラチド製剤である。
［「Ⅱ.名称に関する項目」の項参照］

(2) 日本で創薬された骨形成促進作用を有する週 2 回皮下投与の骨粗鬆症治療剤である。
［「Ⅴ.1.効能又は効果」、「Ⅴ.3.用法及び用量」、「Ⅴ.5.（2）臨床薬理試験」、「Ⅴ.5.（4）検証的試験」及び「Ⅵ.2.（1）作用部位・作用機序」の項参照］

(3) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（306 試験）において、本剤は週当たりの用量が等しい週 1 回投与製剤（テリボン®皮下注用 56.5μg）に劣らない骨密度増加効果を示した［群間差 1.3%（95%信頼区間：0.400～2.283%）、非劣性限界値－1.6%］。

［「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照］

(4) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（306 試験）において、投与 48 週後の新規椎体骨折発生率は、本剤群で 1.2%、テリボン®皮下注用 56.5μg 群で 1.7%であった。なお、テリボン®皮下注用 56.5μg の国内第Ⅲ相試験（骨折試験（2））において、テリボン®皮下注用 56.5μg 群はプラセボ群と比較して新規椎体骨折の発生を抑制した。

［「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照］

(5) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（306 試験）において、骨代謝マーカーの推移より、骨吸収を亢進させることなく、骨形成を持続的に促進することが示唆された。

［「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照］

(6) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（306 試験）において、本剤群の副作用発現頻度は 39.7%（110/277 例）であった。主な副作用は、悪心 20.2%（56/277 例）、倦怠感 9.4%（26/277 例）、嘔吐 9.0%（25/277 例）、頭痛 5.8%（16/277 例）、注射部位出血 5.1%（14/277 例）であった。

［「Ⅷ.8.副作用」の項参照］

3. 製品の製剤学的特性

本剤はテリパラチド 28.2 μg を含有するオートインジェクター製剤であり、以下の特徴を有する。

(1) 投与時に注射針を付け替える必要がない 1 回使い切りの製剤である。

(2) キャップを外して投与部位に押し付けるだけの 2 ステップで投与可能である。

［「Ⅳ.製剤に関する項目」の項参照］

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル 参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発 1126 第 2 号　令和元年 11 月 26 日） ［「X.14.保険給付上の注意」の項参照］

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. ＲＭＰの概要

該当しない。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テリボン®皮下注 28.2μg オートインジェクター

(2) 洋名

Teribone® Injection

(3) 名称の由来

テリパラチド（Teriparatide）と骨（Bone）を組み合わせた造語である。
また、骨を新しく生まれ変わらせるという意味の造語、リボーン（Re- + Bone）を含んでいる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テリパラチド酢酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Teriparatide Acetate（JAN）
Teriparatide（INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

ペプチド・糖ペプチド：-tide

3. 構造式又は示性式

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH・$5CH_3COOH$

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$・$5CH_3COOH$
分子量：4417.97

5. 化学名（命名法）又は本質

（日本名）
ヒト副甲状腺ホルモンの 1～34 番目のアミノ酸に相当する化学合成ペプチド

（英名）

Chemically synthesized peptide corresponding to human parathyroid hormone at positions 1–34

6. **慣用名、別名、略号、記号番号**

記号番号：MN–10–T AI（治験番号）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはないか又は、わずかに酢酸臭があり、味はない。

(2) 溶解性

水又は酢酸（100）に極めて溶けやすい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし。

(6) 分配係数

該当資料なし。

(7) その他の主な示性値

pH：本品の水溶液（1→1000）の pH は 4.0～6.0 である。

旋光度：2%酢酸溶液の〔α〕$^{20}_{D}$：－64.8°

吸光度：水溶液中の $E^{1\%}_{1cm}$（281.5 nm）：約 12

等電点（pI）：8.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験分類	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	－20℃	－	－	ガラスバイアル／アルミ袋	36 ヵ月	規格内
苛酷試験	5℃	－	－	ガラスバイアル／アルミ袋	6 ヵ月	規格内
	25℃	60%RH	－	ガラスバイアル／アルミ袋	3 ヵ月	3 ヵ月目に含量低下を認めたが、規格内であった。一方、純度試験に変化を認め、規格外となった。
	25℃	－	D65 蛍光ランプ（2,500 lx）	ガラスバイアル	120 万 lx･hr	60 万 lx・hr 以降、含量低下、純度試験に変化を認め、規格外となった。
				ガラスバイアル／アルミ袋		規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ペプチドマップ法による。
定量法：液体クロマトグラフィーによる。

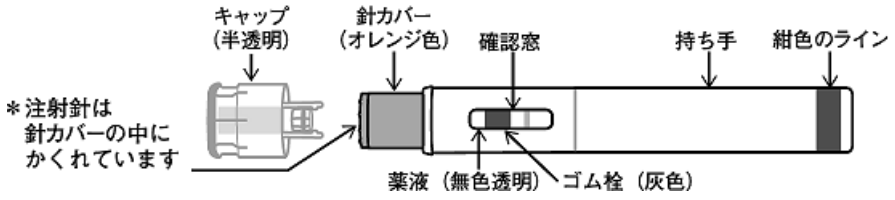
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きプラスチック製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きオートインジェクター製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

pH：4.4～5.3

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：

1 オートインジェクター 0.2 g 中

テリパラチド酢酸塩 30.3 μg（テリパラチドとして 28.2 μg）含有

添加剤：

1 オートインジェクター 0.2 g 中

D-マンニトール 6.0 mg

塩化ナトリウム 1.1 mg

L-メチオニン 20 μg

pH 調節剤　適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

酸化体、脱アミド体、高分子体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	－	－	シリンジ／オートインジェクター／ブリスター／紙箱	24 ヵ月	規格内
加速試験	25℃	40%RH	－	シリンジ／オートインジェクター／ブリスター／紙箱	6 ヵ月	3 ヵ月目に含量低下を認めたが、規格内であった。一方、純度試験に変化を認め、規格外となった。 6 ヵ月目に含量低下、純度試験に変化を認め、規格外となった。
苛酷試験	40℃	20%RH	－	シリンジ／オートインジェクター／ブリスター／紙箱	4 週	2 週目に含量低下を認めたが、規格内であった。一方、純度試験に変化を認め、規格外となった。 4 週目に含量低下、純度試験に変化を認め、規格外となった。
	5℃	－	D65 蛍光ランプ（2,500 lx）	シリンジ a)	120 万 lx･hr	60 万 lx・hr に含量低下を認めたが、規格内であった。一方、純度試験に変化を認め、規格外となった。 120 万 lx・hr に含量低下、純度試験に変化を認め、規格外となった。
				シリンジ／オートインジェクター／ブリスター／紙箱		規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法など
a) オートインジェクターを装着しないプレフィルドシリンジ

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

4 オートインジェクター

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

針付シリンジ：
外筒：環状オレフィンポリマー
針管：ステンレス鋼、シリコーン
針キャップ：クロロブチル／ジエンブレンドポリマー、ポリプロピレン（外キャップ）
ゴム栓：クロロブチルゴム
注入器部分：ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート／アクリルニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体、ステンレススチール、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当しない。

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

＜解説＞

本剤は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者」を投与対象としているので、骨粗鬆症と確定診断された患者のうち、骨折の危険因子と患者の状態から骨折リスクが高まっている患者に対して本剤を使用する。骨折の危険因子としては、WHO のメタアナリシスでは低骨密度、既存骨折、喫煙、アルコール多飲、両親の大腿骨骨折の既往、高齢、関節リウマチ、ステロイド剤の使用が確認されており[1)]、国内では低骨密度、既存骨折及び高齢のエビデンスがある[2)]。その他、骨吸収マーカー高値、低体重、運動不足も骨密度とは独立して骨折リスクを高めるとの報告もある[3~6)]。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。
なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本薬の投与頻度が骨代謝及び骨組織に与える影響を検討するため、ウサギを用いて効力を裏付ける試験を実施した結果、テリパラチド（週あたり用量：140 μg/kg）の週 2 回投与は、週 1 回投与と同様に、骨吸収を亢進させずに骨形成を促進させることが示唆された。

閉経後健康成人女性を対象にテリパラチドとして 28.2 μg 週 2 回又は 56.5 μg 週 1 回を 6 週間反復投与した第 I 相試験（I-10 試験）を実施した結果、骨代謝マーカーの推移は週 2 回投与と週 1 回投与で概ね類似しており、骨形成マーカーは上昇した後に投与期間中は維持し、骨吸収マーカーは上昇しなかった。

週 2 回投与である本剤を用いて、週 1 回投与であるテリボン®皮下注用 56.5μg を対照とした国内第Ⅲ相試験（306 試験）を実施した結果、主要評価項目としたベースラインから最終評価時（投与 48 週後）の腰椎（L2～L4）骨密度変化率について、テリボン®皮下注用 56.5μg に対する本剤の非劣性が検証され、テリボン®皮下注用 56.5μg と比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量は、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下投与するとした。

また、本剤とテリボン®皮下注用 56.5μg で 1 週間あたりの曝露量は同じであることから、本剤の投与期間の上限はテリボン®皮下注用 56.5μg と同様に 24 ヵ月間までとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 投与間隔は原則 3～4 日間隔とすること。

7.2 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[15.2、17.1.1-17.1.3 参照]

7.3 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与の合計が 24 ヵ月（208 回）を超えないこと。また、24 ヵ月（208 回）の投与終了後、再度 24 ヵ月（208 回）の投与を繰り返さないこと。

7.4 テリパラチド（遺伝子組換え）製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[15.2 参照]

7.5 アバロパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。

＜解説＞

7.1 本剤のテリパラチド 56.5 μg に対する非劣性を検証した国内第Ⅲ相試験（306 試験）では、本剤の投与間隔は原則 3～4 日とすることを治験実施計画書で規定していた。そこで、本剤の週 2 回投与の週内の投与間隔は、検証試験である 306 試験での規定を参考に、原則 3～4 日（中 2 日、中 3 日間隔）とすることを＜用法・用量に関連する注意＞に記載し、投与間隔の目安とした。

7.2 及び **7.3**　本剤の投与期間はテリボン®皮下注用 56.5μg と同様に 24 ヵ月間を上限としている。投与期間の上限を超えて投与しないよう、また、一時中断した後に投与する場合であっても、24 ヵ月（208 回）を超えて使用しないよう、＜用法・用量に関連する注意＞に記載し、注意喚起することとした。なお、本剤は週に 2 回投与する製剤であることから、24 ヵ月間の投与回数が 208 回であることが分かるように記載した。

7.4 テリパラチド（遺伝子組換え）製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。また、テリパラチド（遺伝子組換え）製剤から本剤に切り替えたときの本剤の投与期間の上限も検討されていない。

7.5 アバロパラチド製剤の承認に伴って、アバロパラチド製剤から本剤に切り替えたときの注意喚起を追記した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

分類	相	試験略名	試験の内容	試験デザイン	対象
評価資料	第Ⅰ相	I-10 試験	テリパラチド 28.2 μg を週 2 回又はテリパラチド 56.5 μg を週 1 回、6 週間反復投与したときの薬物動態、骨代謝マーカー及び安全性の検討	無作為化 単盲検 並行群間	健康閉経後女性
	第Ⅰ相	113 試験	本剤 28.2 μg を単回投与したときの投与部位別の薬物動態の検討	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康閉経後女性
	第Ⅲ相	306 試験	本剤 28.2 μg を週 2 回又はテリパラチド 56.5 μg を週 1 回、48 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	無作為化 二重盲検 並行群間	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症
参考資料	第Ⅰ相	111 試験	テリパラチド 28.2 μg 及びテリパラチド 56.5 μg を単回投与したときの投与部位別の薬物動態及び安全性の検討。 製剤間の薬物動態の検討	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康閉経後女性
	第Ⅰ相	112 試験	テリパラチド 28.2 μg 又はテリパラチド 56.5 μg を単回投与したときの処方別の薬物動態の検討。 製剤間の薬物動態の検討	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康閉経後女性

(2) 臨床薬理試験

1) 健康な閉経後女性を対象とした臨床試験（I-10 試験）[7)]

健康な閉経後女性 100 例に対してテリパラチド 28.2 μg を週 2 回 6 週間反復投与したときの薬物動態、骨代謝マーカー及び安全性を、テリパラチド 56.5 μg 週 1 回の投与並びにプラセボと比較検討した。さらに、週 2 回の投与間隔を変え（コホート 1：投与間隔 3、4 日、コホート 2：投与間隔 2、5 日、コホート 3：投与間隔 1、6 日）、投与間隔の影響を検討した。

骨形成マーカーである血清 P1NP 及び血清オステオカルシンの推定トラフ比※は、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与群（投与間隔の異なる 3 つの群）、テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与群すべてで、5 週目（29 日目）あるいは 6 週目（36 日目）までに上昇し、6 週目投与の 1 週後（43 日目）まで維持した。一方、プラセボ併合群の推定トラフ比は 2 週目（8 日目）に低下した。また、骨吸収マーカーである血清 NTX、血清 CT 及び尿中 NTX の推定トラフ比は、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与群、テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与群及びプラセボ群とも、6 週間反復投与により上昇が認められなかった。

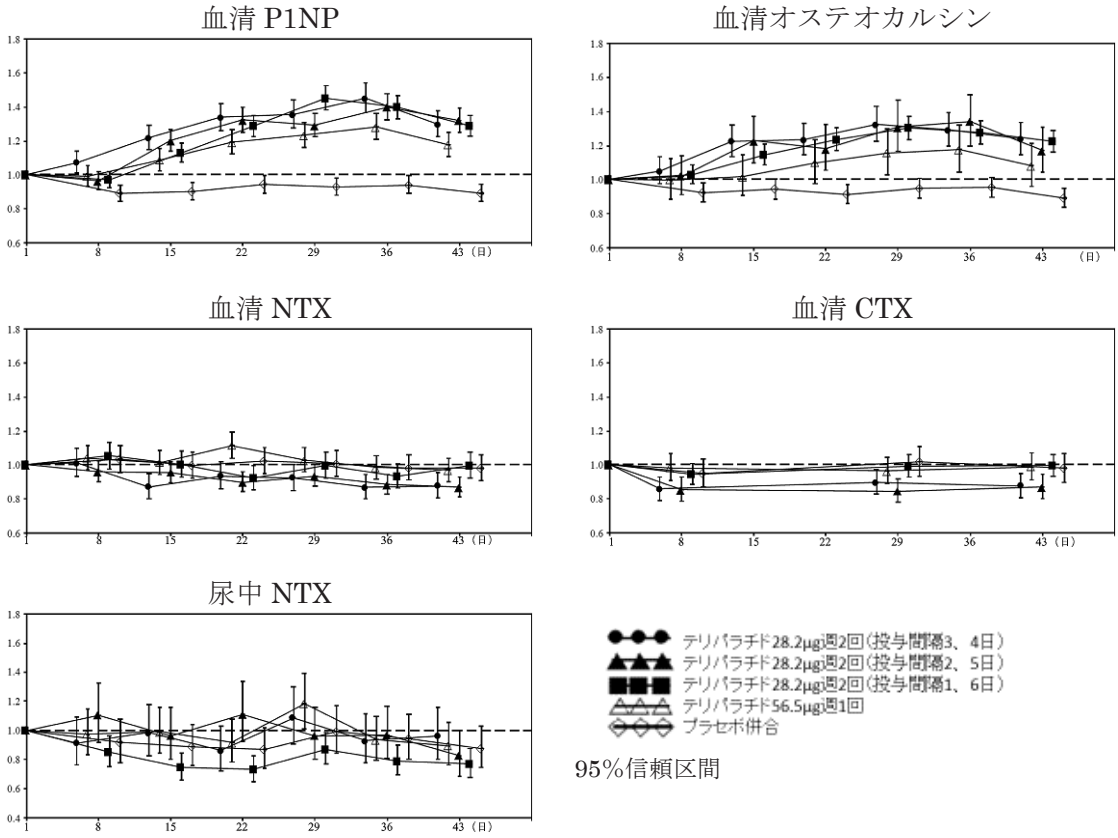
副作用の発現頻度は、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与群のコホート 1（投与間隔 3、4 日）で 55.0%（11/20 例）、コホート 2（投与間隔 2、5 日）で 55.0%（11/20 例）、コホート 3（投与間隔 1、6 日）で 80.0%（16/20 例）であり、テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与群で 90.0%（18/20 例）、プラセボ併合群で 0%であった。テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与群で 3 例以上に発現した副作用は、悪心（18 例）、頭痛（15 例）、嘔吐（14 例）、倦怠感（4 例）及び浮動性めまい（3 例）であった。こ

れらの副作用のテリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与群での発現例数は、コホート 1、コホート 2 及びコホート 3 で、悪心（9 例、10 例、10 例）、頭痛（5 例、4 例、6 例）、嘔吐（4 例、5 例、6 例）、倦怠感（2 例、0 例、0 例）及び浮動性めまい（1 例、0 例、0 例）であった。

一方、上記のほかにテリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与群のいずれかで 3 例以上認められた副作用は注射部位紅斑（2 例、3 例、13 例）であり、テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与群では 2 例に認められた。

※対数変換した各トラフ値の反復測定データ分散分析により、初回投与前に対する比の推定値とした。

骨代謝マーカーの推定トラフ比の推移



(3) 用量反応探索試験

該当資料なし。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験（306 試験）[8)]

目的	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤（テリパラチド 1 回 28.2 μg）を週 2 回 48 週間皮下投与したときの有効性及び安全性について、テリボン®皮下注用 56.5μg（テリパラチド 1 回 56.5 μg）の週 1 回投与を対照とした二重盲検群間比較試験により検討する。主要評価項目を腰椎骨密度変化率とし、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回のテリパラチド 56.5 μg 週 1 回に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験
対象	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者　553 例（本剤投与群 277 例、テリパラチド 56.5 μg 投与群 276 例）
主な選択基準	「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、骨折リスク因子のうち以下 3 つ（65 歳以上、脊椎の既存骨折が 1 個以上 5 個以下、腰椎骨密度が YAM の 80%未満）を全て満たす患者を対象とした。
主な除外基準	1) 続発性骨粗鬆症と診断された患者 2) 骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有する患者 3) 腰椎骨密度の評価に影響を及ぼす X 線所見を有する患者 4) 椎体の手術が施行されている患者 5) 椎体骨折を疑うような急性疼痛を訴えている患者 6) 重篤な腎疾患、肝疾患又は心疾患を有する患者 7) 過敏症状を起こしやすい体質の患者 8) 高カルシウム血症の患者 9) 高アルカリフォスファターゼ血症の患者 10) 骨ページェット病の患者 11) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍の合併、又は既往がある患者 12) 悪性腫瘍の合併又は過去 5 年以内に既往がある患者 13) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 14) 過去にテリパラチド製剤又は抗 RANKL 抗体の投与を受けた患者 15) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬※1 の投与歴のある患者 ※1　ビスホスホネート製剤は 52 週以内、その他の骨粗鬆症治療薬は 8 週以内除外
試験方法	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回又はテリパラチド 56.5 μg 週 1 回を 48 週間皮下投与し、有効性及び安全性を比較した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤を投与した。
主要評価項目	腰椎（L2～L4）骨密度変化率
副次評価項目	大腿骨骨密度変化率、椎体骨折発生率、臨床骨折・非椎体骨折発生率、骨代謝マーカー

結果	有効性 主要評価項目 最大の解析対象集団（FAS）のうち、骨密度の投与前からの変化率が評価可能な症例※2 において、最終観察時の腰椎（L2～L4）骨密度変化率の平均値はテリパラチド 28.2 μg 群（251 例うち男性 23 例）が 7.3%、テリパラチド 56.5 μg 群（239 例うち男性 22 例）が 5.9%であった。両群の変化率の差（95%信頼区間）は 1.3%（0.400, 2.283）であり、その信頼区間の下限値（0.400%）が事前に定めた非劣性限界値−1.6%を上回っていることから、テリパラチド 28.2 μg 群のテリパラチド 56.5 μg 群に対する非劣性が検証された。 ※2 治療開始時と治療開始後の腰椎骨密度データがあり、腰椎（L2～L4）骨密度データが骨評価委員会で採用となった症例

最終観察時及び各評価時点の腰椎（L2～L4）骨密度変化率

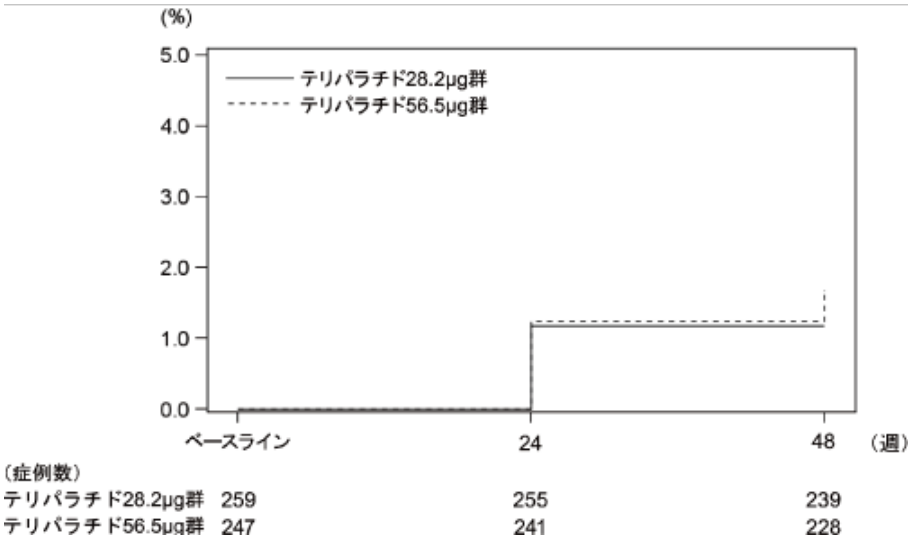
観察週	テリパラチド 28.2 μg 群（週 2 回投与）		テリパラチド 56.5 μg 群（週 1 回投与）		群間差	95%信頼区間
	n	平均値	n	平均値		
24 週後	245	5.0%	233	3.8%		
48 週後	231	7.5%	224	6.0%		
最終観察時	251	7.3%	239	5.9%	1.3%	0.400, 2.283

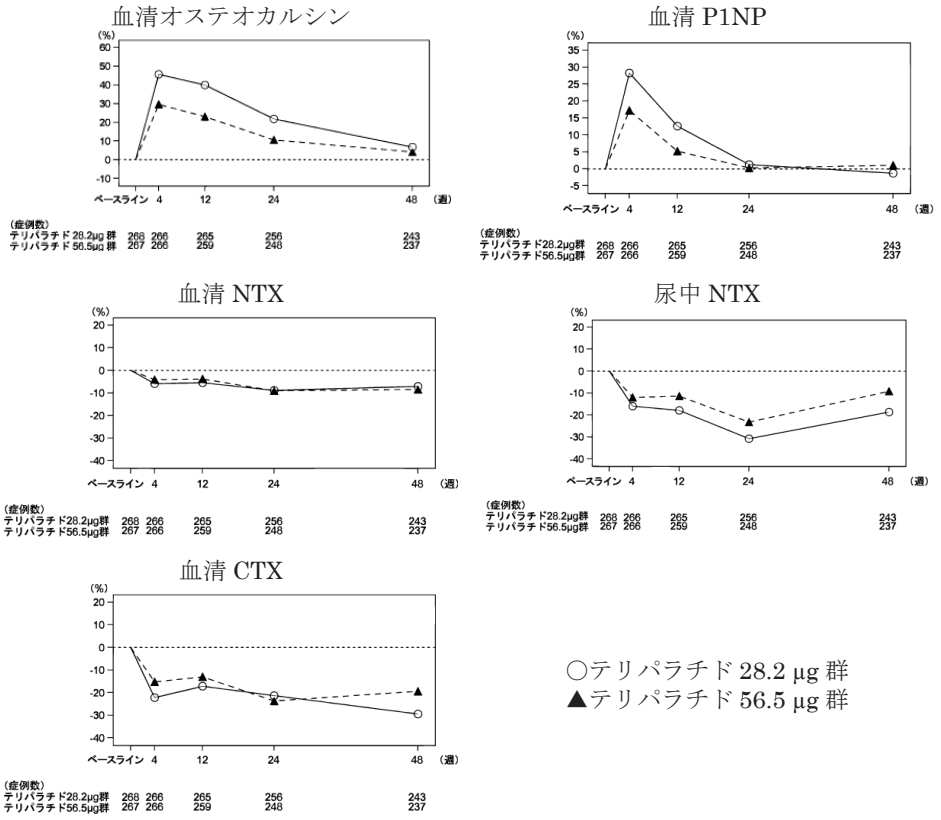
副次評価項目

FAS のうち、骨密度の投与前からの変化率が評価可能な症例において、最終観察時の大腿骨頸部及び大腿骨近位部 Total 骨密度の変化率の平均値は、本剤群が 2.0%及び 1.8%、テリパラチド 56.5 μg 群が 1.4%及び 1.3%であった。

FAS を対象とした、Kaplan−Meier 推定法に基づく治療開始 24、48 週後の新規椎体骨折発生率は、24 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 1.2%、テリパラチド 56.5 μg 群 1.2%、48 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 1.2%、テリパラチド 56.5 μg 群 1.7%であった。

Kaplan−Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率



結果	また、評価区間ごとの新規椎体骨折発生割合は 24 週以内がテリパラチド 28.2 μg 群 1.2%（3/259 例）、テリパラチド 56.5 μg 群 1.2%（3/247 例）であり、24 週＜≦48 週がテリパラチド 28.2 μg 群 0%（0/244 例）、テリパラチド 56.5 μg 群 0.4%（1/235 例）であった。 FAS を対象とした、Kaplan-Meier 推定法に基づく治療開始 24、48 週後の増悪椎体骨折発生率は、24 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 0%、テリパラチド 56.5 μg 群 0.4%、48 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 0.4%、テリパラチド 56.5 μg 群 0.4%であった。 FAS を対象とした、Kaplan-Meier 推定法に基づく治療開始 24、48 週後の脆弱性臨床骨折発生率は、24 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 3.0%、テリパラチド 56.5 μg 群 2.7%、48 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 6.3%、テリパラチド 56.5 μg 群 4.4%であった。脆弱性非椎体骨折発生率は、24 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 2.3%、テリパラチド 56.5 μg 群 2.0%、48 週後でテリパラチド 28.2 μg 群 5.5%、テリパラチド 56.5 μg 群 3.2%であった。 FAS を対象とした、骨代謝マーカーの変化率（中央値）の推移においては、テリパラチド 28.2 μg 群及びテリパラチド 56.5 μg 群とも、骨形成マーカー（血清オステオカルシン及び血清 P1NP）は投与後に上昇し、骨吸収マーカー（血清 NTX、尿中 NTX 及び血清 CTX）は投与後に大きな変動は認められない、あるいは低値を推移した。 骨代謝マーカーの変化率（中央値）の推移 

結果	安全性 副作用発現頻度はテリパラチド 28.2 μg 群では 39.7%（110/277 例）、テリパラチド 56.5 μg 群では 56.2%（155/276 例）であった。主な副作用は、テリパラチド 28.2 μg 群（277 例）では、悪心 20.2%（56 例）、倦怠感 9.4%（26 例）、嘔吐 9.0%（25 例）、頭痛 5.8%（16 例）、注射部位出血 5.1%（14 例）、テリパラチド 56.5 μg 群（276 例）では、悪心 31.9%（88 例）、嘔吐 13.0%（36 例）、倦怠感 12.0%（33 例）、頭痛 10.5%（29 例）、発熱 6.5%（18 例）等であった。 重篤な副作用は、テリパラチド 28.2 μg 群で 1 例（便秘）、テリパラチド 56.5 μg 群で 4 例（6 件：脱水、頭痛、洞結節機能不全、間質性肺疾患、息詰まり感、手首関節骨折）であった。重篤以外の投与中止に至った副作用発現頻度は、テリパラチド 28.2 μg 群で 4.0%（11/277 例、18 件）、テリパラチド 56.5 μg 群では 8.7%（24/276 例、35 件）であった。その主なものは、テリパラチド 28.2 μg 群では悪心 6 件、頭痛 3 件、テリパラチド 56.5 μg 群では悪心 11 件、嘔吐 5 件、発熱 4 件、頭痛 3 件であった。これらの事象の転帰はほとんどが回復であり、両群ともに投与 24 週以内の発現が多かった。 死亡例は、テリパラチド 56.5 μg 群で 1 例（呼吸性アシドーシス）であり、治験薬との因果関係は否定された。 テリパラチドに対する抗薬物抗体が陽性であった患者は両群ともに認められなかった。

②＜参考＞テリボン®皮下注用 56.5μg の国内第Ⅲ相試験（骨折試験（2））[9~11)]

目的	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、テリボン®皮下注用 56.5μg（テリパラチド 1 回 56.5 μg）を週 1 回 72 週間皮下投与したときの有効性（椎体骨折抑制効果）及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検並行群間比較
対象	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者　578 例 （テリパラチド 56.5 μg 投与群 290 例、プラセボ投与群 288 例）
主な選択基準	日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、骨折リスク因子のうち以下 3 つ（65 歳以上、脊椎の既存骨折が 1 個以上 5 個以下、骨密度が YAM の 80%未満）を全て満たす患者を対象とした。
主な除外基準	1) 薬物過敏症の既往又は過敏症を起こしやすい体質の患者 2) 重篤な心・肝・腎疾患を合併している患者 3) 高カルシウム血症の患者 4) 骨肉腫の発現リスクが高い疾患の場合又はその既往のある患者 5) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬※の投与歴のある患者 ※ビスホスホネート製剤の場合は 52 週以内、その他の製剤は 8 週以内除外 6) 骨折の評価に支障がある骨所見（著しい架橋、靭帯骨化又は脊柱変形、椎体手術歴など）がある患者
試験方法	骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、テリパラチド 56.5 μg 又はプラセボを週 1 回 72 週間皮下投与し、有効性及び安全性を比較した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤を投与した。

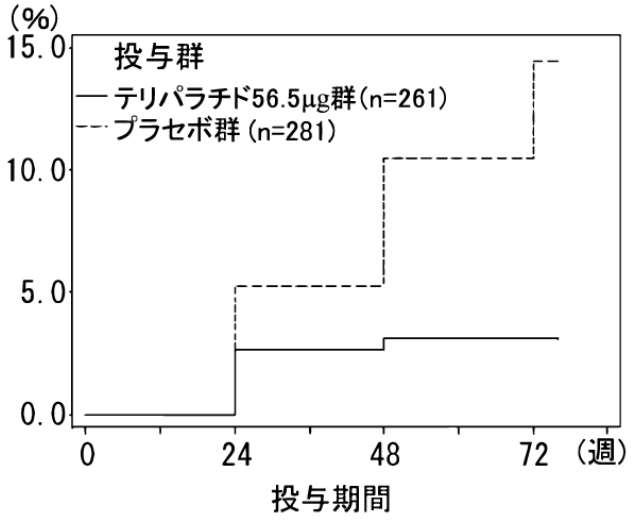
主要評価項目	新規椎体骨折発生率
副次評価項目	臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）発生率、腰椎骨密度変化率、大腿骨骨密度変化率
結果	有効性 主要評価項目 FAS を対象とした Kaplan–Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は、下表のとおりであり、72 週後のテリパラチド 56.5 μg 群 3.1%、プラセボ群 14.5%であり、テリパラチド 56.5 μg は新規椎体骨折の発生を有意に抑制した（log–rank 検定、$p < 0.0001$）。また、その評価時点ごとでの新規椎体骨折発生率（テリパラチド 56.5 μg 群 261 例うち男性 13 例、プラセボ群 281 例うち男性 10 例）は、テリパラチド 56.5 μg 群では 24 週後 2.6%、48 週後 3.1%、72 週後 3.1%で、プラセボ群ではそれぞれ 5.3%、10.4%、14.5%であり、投与期間を通じて、テリパラチド 56.5 μg 群の発生率がプラセボ群より低かった。Kaplan–Meier 推定法に基づく 72 週後の新規椎体骨折発生率（点推定値）について、テリパラチド 56.5 μg 群のプラセボ群に対する Relative risk reduction（以下、RRR）は 78.6%であり、新規椎体骨折発生率の群間差は 11.4%であった。また、Cox 回帰モデルに基づく相対リスク減少率は 80%であった。

Kaplan–Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率

観察週	テリパラチド 56.5 μg 群	プラセボ群	群間差	90%信頼区間
	（n = 261）	（n = 281）		
24 週後	2.60%	5.30%		
48 週後	3.10%	10.40%		
72 週後	3.10%	14.50%	11.40%	7.3, 15.4*

＊log–rank 検定、$p < 0.0001$

Kaplan–Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率



結果	評価区間ごと（24 週）ごとの新規椎体骨折発生率は、プラセボ群では、いずれの区間も約 5%でほぼ一定であった。それに対して、テリパラチド 56.5 μg 群では、1～24 週で 2.3%、25～48 週で 0.9%、49～72 週で 0%であった。

評価区間ごと（24 週ごと）の新規椎体骨折発生率

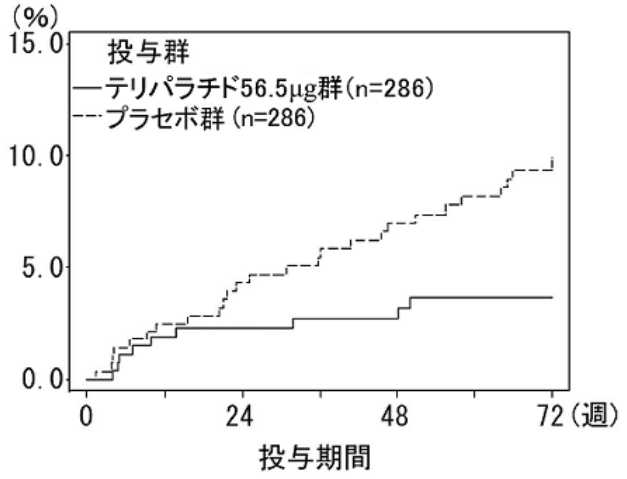
	新規椎体骨折							
	テリパラチド 56.5 μg 群				プラセボ群			
	評価例数	発生例数	発生率（%）	発生個数	評価例数	発生例数	発生率（%）	発生個数
≦24 週	261	6	2.3	7	281	14	5	18
24 週＜≦48 週	219	2	0.9	2	257	13	5.1	13
48 週＜≦72 週	206	0	0	0	245	13	5.3	15

副次評価項目

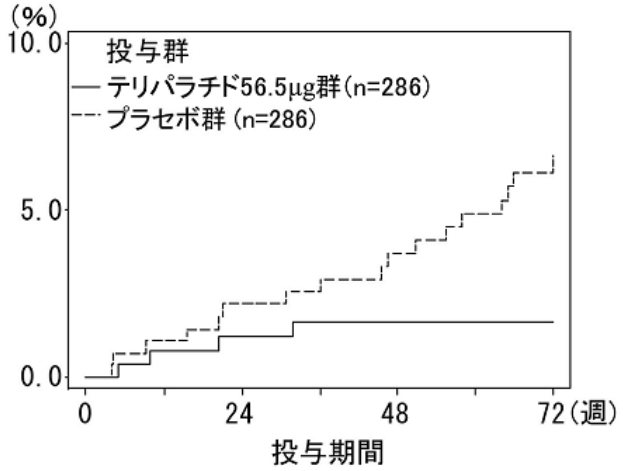
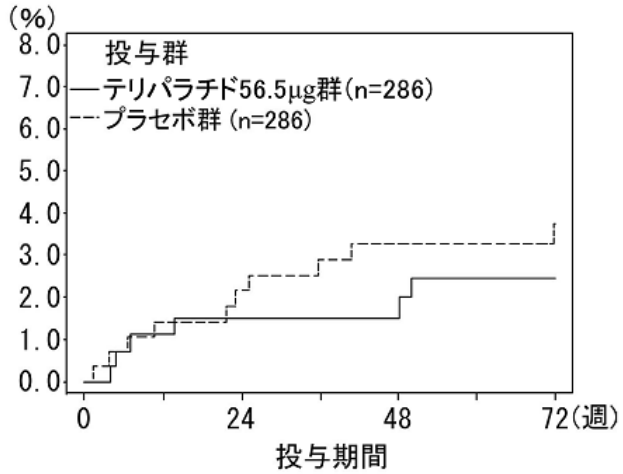
FAS を対象とした Kaplan–Meier 推定法に基づく 72 週後の臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）発生率は、テリパラチド 56.5 μg 群 6.5%、プラセボ群 11.4%であり、テリパラチド 56.5 μg 群の方がプラセボ群より低かった（log–rank 検定、p ＝ 0.0989）。

Kaplan–Meier 推定法による 72 週後の脆弱性臨床骨折発生率は、テリパラチド 56.5 μg 群が 3.6%、プラセボ群が 9.9%であり、テリパラチド 56.5 μg の方が有意に低かった（log–rank 検定、p ＝ 0.0107）。また、投与 72 週後における脆弱性臨床骨折のプラセボ群に対する相対リスク減少率（RRR）は、63%であった。

Kaplan–Meier 推定法に基づく脆弱性臨床骨折発生率



Kaplan–Meier 推定法による 72 週後の脆弱性臨床椎体骨折発生率はテリパラチド 56.5 μg 群が 1.6%（4 例）、プラセボ群が 6.6%（17 例）であり、テリパラチド 56.5 μg 群の方が低かった（log–rank 検定、p ＝ 0.0108）。

結果	Kaplan–Meier 推定法に基づく脆弱性臨床椎体骨折発生率  Kaplan–Meier 推定法による 72 週後の脆弱性非椎体骨折発生率は、テリパラチド 56.5 μg 群が 2.4%（6 例）、プラセボ群 3.8%（10 例）であり、テリパラチド 56.5 μg 群の方がやや低かった（log–rank 検定、p ＝ 0.4328）。 Kaplan–Meier 推定法に基づく脆弱性非椎体骨折発生率  テリパラチド 56.5 μg 群で 6 例、プラセボ群で 10 例に脆弱性非椎体骨折が発生した。部位別には、3 部位（鎖骨、膝蓋骨、中足骨）で本剤群のみに各 1 例の骨折を認めたが、その他はいずれの部位でも、テリパラチド 56.5 μg 群の発生例数はプラセボ群と同程度又はそれより少なかった。患者の QOL 及び生存率低下への影響が大きい大腿骨（大腿骨頸部及び転子部）の骨折は、プラセボ群では 4 例に発生したのに対して、テリパラチド 56.5 μg 群は 2 例に発生しており、テリパラチド 56.5 μg 群の方が大腿骨骨折の発生が少なかった。

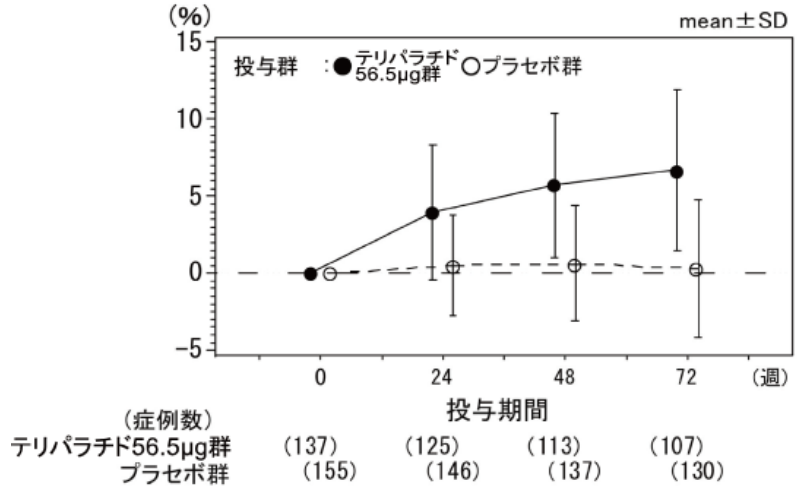
結果

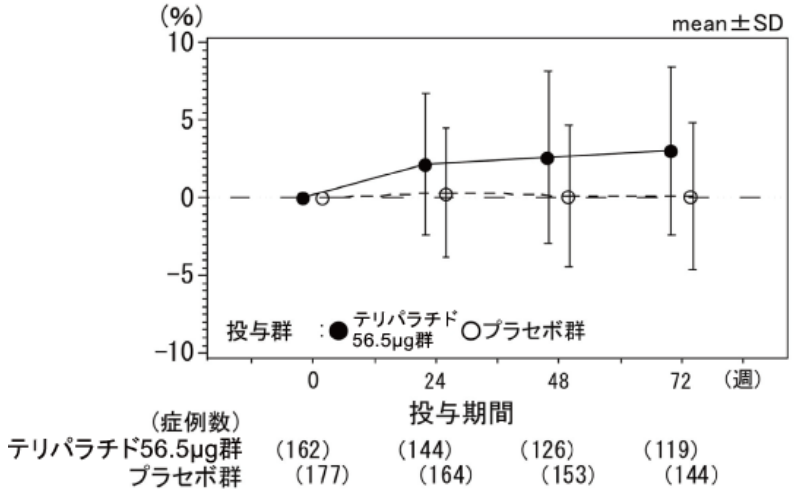
部位別の脆弱性非椎体骨折発生例数

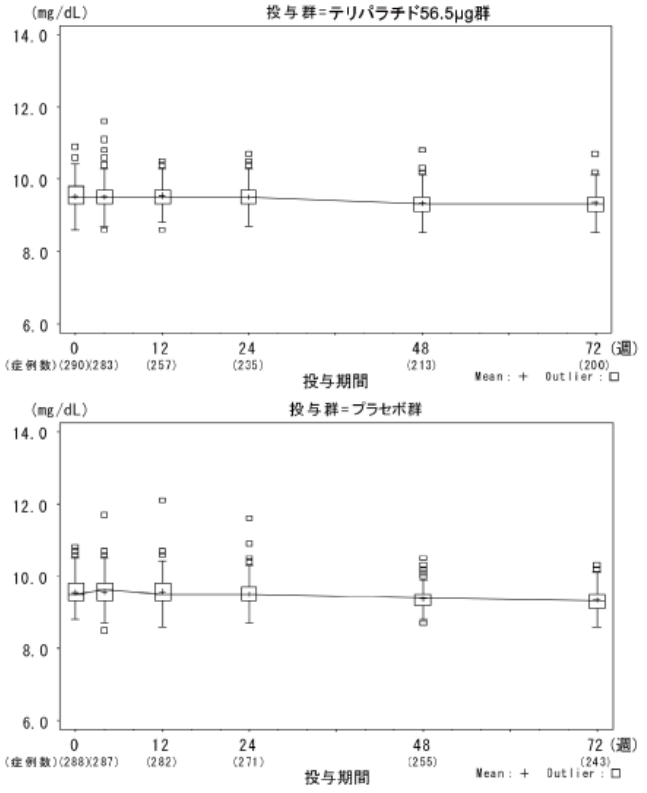
		テリパラチド 56.5 μg 群 (n = 286)	プラセボ群 (n = 286)
		例数	例数
胸骨	胸骨	—	1
肋骨	肋骨	—	4
上肢帯	鎖骨	1	—
上腕の骨	上腕骨	1	1
前腕の骨	橈骨	1	1
手の骨	中手骨	—	1
下肢帯	恥骨	—	1
	坐骨	—	1
	小計	—	1
大腿の骨	大腿骨転子部	1	1
	大腿骨頸部	1	3
	小計	2	4
膝の骨	膝蓋骨	1	—
足の骨	中足骨	1	—
	足根骨	—	1
	小計	1	1
合計		6	10

FAS のうち、投与開始時及び投与開始後の腰椎骨密度のデータがあり、骨密度の評価可能な症例は、テリパラチド 56.5 μg 群 137 例、プラセボ群 155 例であった。開始時に対する 72 週後の腰椎骨密度の変化率の平均値は、テリパラチド 56.5 μg 群（107 例うち男性 6 例）6.7%、プラセボ群（130 例うち男性 4 例）0.3%であり、テリパラチド 56.5 μg 群はプラセボ群に対して有意な骨密度増加効果を示した（t 検定、$p < 0.0001$）。

腰椎骨密度の変化率の推移（DXA 法）



結果	大腿骨の骨密度は、本剤群 162 例、プラセボ群 178 例で評価可能であった。 開始時に対する 72 週後の大腿骨近位部 total 骨密度の変化率の平均値は、テリパラチド 56.5 μg 群 3.1%、プラセボ群 0.1%であり、テリパラチド 56.5 μg 群の方が有意に高かった（t 検定、$p < 0.0001$）。 また、開始時に対する 72 週後の大腿骨頸部骨密度の変化率の平均値は、テリパラチド 56.5 μg 群 1.8%、プラセボ群−0.6%であり、テリパラチド 56.5 μg 群の方が有意に高かった（t 検定、$p = 0.0006$）。 大腿骨近位部 total 骨密度の変化率の推移（DXA 法）  安全性 副作用発現頻度はテリパラチド 56.5 μg 群（290 例）では 43.8%（127 例）、プラセボ群（288 例）では 18.1%（52 例）であった。主な副作用は、テリパラチド 56.5 μg 群では悪心 18.6%（54 例）、嘔吐 8.6%（25 例）、頭痛 7.6%（22 例）、倦怠感 6.2%（18 例）、腹部不快感 4.1%（12 例）等であった。 重篤な副作用は、テリパラチド 56.5 μg 群のみで発疹 1 例、消化不良・意識消失 1 例であった。いずれも適切な処置により回復しており、転帰が問題となるものではなかった。 重篤以外の投与中止に至った副作用の発現頻度はテリパラチド 56.5 μg 群で 12.4%（36 例、59 件）、プラセボ群では 1.4%（4 例、9 件）であった。その主なものは、テリパラチド 56.5 μg 群では悪心 17 件、倦怠感 7 件、嘔吐 6 件、頭痛 4 件、異常感 4 件であった。これらの重篤以外の投与中止に至った副作用は、そのほとんどは 24 週までの早期に発現し、投与を中止、あるいは治療薬投与等の適切な処置を行うことにより速やかに回復、軽快した。 死亡例は、テリパラチド 56.5 μg 群では心不全 2 例、胆嚢癌 1 例、プラセボ群では小脳出血、胃癌、うっ血性心不全・大動脈弁閉鎖不全症、急性心筋梗塞各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。 テリパラチドに対する抗体陽性例は、テリパラチド 56.5 μg 群に 3 例、プラセボ群に 7 例に認められたが、テリパラチドに対する中和抗体陽性例は認められなかった。 補正血清カルシウム値は、両群共に平均 9.3～9.6 μg/dL の範囲で推移した。

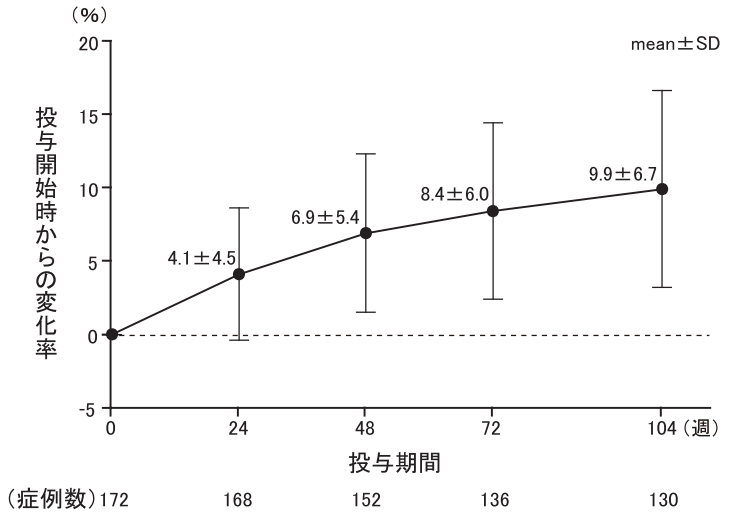
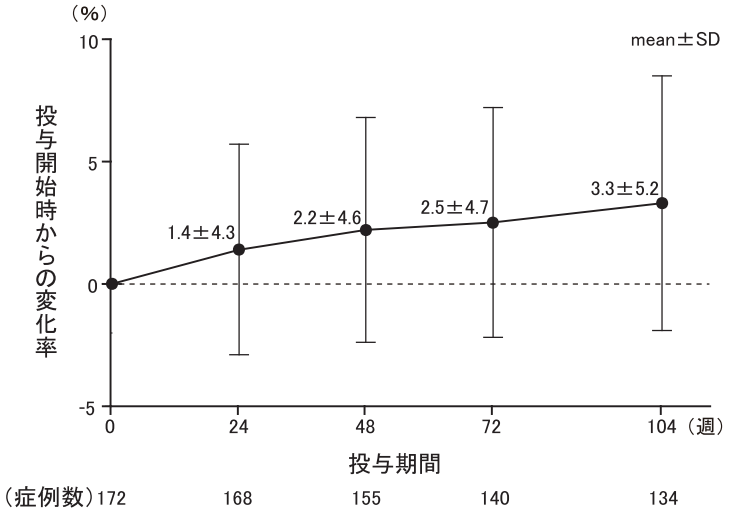
結果	補正血清カルシウムの要約値の推移 

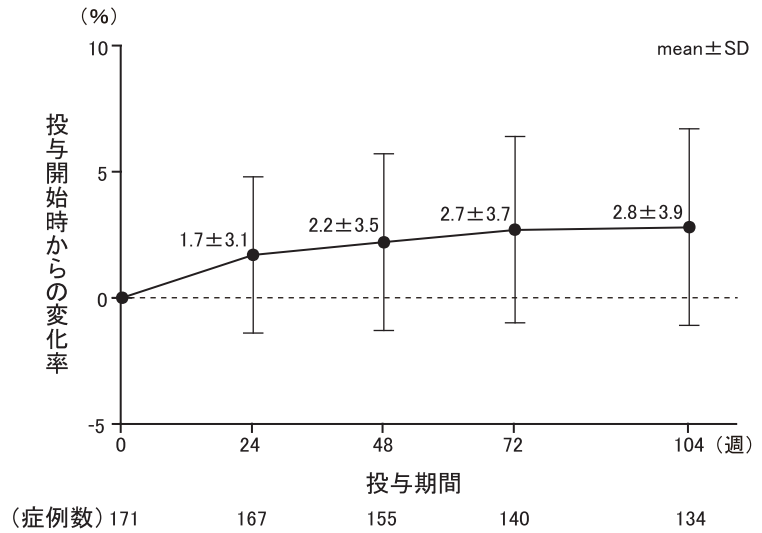
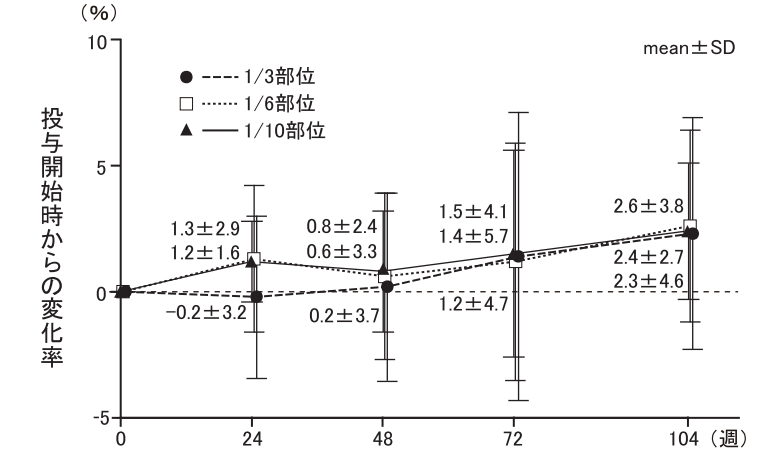
注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

③＜参考＞テリボン®皮下注用 56.5μg の国内第Ⅲ相試験（期間延長試験）[12, 13]

目的	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、テリボン®皮下注用 56.5μg（テリパラチド 56.5 μg）を週 1 回 24 ヵ月間皮下投与したときの有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症　189 例
主な選択基準	日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）」により原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち、骨折リスク因子のうち以下 3 つ（65 歳以上、脊椎の既存骨折が 1 個以上 5 個以下、腰椎（L2～L4）骨密度が YAM の 80%未満）を全て満たす患者を対象とした。

主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、対象から除外した。 1) 続発性骨粗鬆症と診断された患者 2) 骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有する患者 3) 腰椎骨密度の評価に影響を及ぼすX線所見を有する患者 4) 椎体の手術が施行されている患者 5) 椎体骨折を疑うような急性疼痛を訴えている患者 6) 重篤な腎疾患、肝疾患又は心疾患を有する患者 7) 過敏症状を起こしやすい体質の患者 8) 高カルシウム血症の患者 9) 高アルカリフォスファターゼ血症の患者 10) 骨ページェット病の患者 11) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍の合併、又は既往がある患者 12) 悪性腫瘍の合併又は過去5年以内に既往がある患者 13) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 14) 過去にテリパラチド製剤又は抗RANKL抗体の投与を受けた患者 15) 試験開始前に骨粗鬆症治療薬※の投与歴のある患者 ※ビスホスホネート製剤の場合は52週以内、その他の製剤は8週以内除外
試験方法	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に、テリパラチド56.5 μgを週1回104週間（24ヵ月間）皮下投与し、有効性及び安全性を検討した。基礎治療薬としてカルシウム配合剤を投与した。
主要評価項目	腰椎（L2～L4）骨密度
副次評価項目	大腿骨骨密度、橈骨骨密度
結果	有効性 主要評価項目 腰椎（L2～L4）骨密度解析対象は、FASのうち172例であった（各時点の評価に含まれた男性は3例）。 腰椎（L2～L4）骨密度の開始時に対する変化率の平均値は、24週後が4.1%、48週後が6.9%、72週後が8.4%、104週後が9.9%であり、いずれの評価時点でも開始時に比べて腰椎（L2～L4）骨密度の変化率の平均値は上昇していた。

結果	腰椎（L2～L4）骨密度の変化率の推移（DXA 法）  副次評価項目 大腿骨頸部及び大腿骨近位部 Total 骨密度の解析対象はそれぞれ、FAS のうち 172 例、171 例であった（各時点の評価に含まれた男性は 3 例）。 大腿骨頸部骨密度の開始時に対する 72 週後及び 104 週後の変化率の平均値はそれぞれ 2.5%、3.3%、大腿骨近位部 Total 骨密度の開始時に対する 72 週後及び 104 週後の変化率の平均値はそれぞれ 2.7%、2.8%であり、いずれの評価時点でも大腿骨頸部及び大腿骨近位部 Total 骨密度の変化率の平均値は開始時に比べて上昇していた。 大腿骨頸部骨密度の変化率の推移（DXA 法） 

結果	大腿骨近位部 Total 骨密度の変化率の推移（DXA 法）  （症例数）171　167　155　140　134 本試験では、橈骨遠位端骨密度の測定可能な施設で橈骨遠位端骨密度を評価した。治療開始時に対する 104 週後の橈骨骨密度の変化率の平均値は橈骨遠位端 1/3 部位が 2.3%、1/6 部位が 2.6%、1/10 部位が 2.4%であり、すべての部位で橈骨骨密度が増加した。 橈骨骨密度の変化率の推移（DXA 法）  （症例数） 1/3部位　17　14　13　11　10 1/6部位　17　14　12　11　10 1/10部位 17　13　12　11　10

結果	安全性 副作用発現頻度は、58.2%（110/189 例）であった。主な副作用は、悪心 33.3%（63 例）、嘔吐 20.6%（39 例）、頭痛 16.4%（31 例）、倦怠感 16.4%（31 例）、腹部不快感 10.1%（19 例）等であった。 重篤な副作用は、アナフィラキシーショック 1 例、血圧低下 1 例であった。重篤以外の投与中止に至った副作用発現頻度は 14.3%（27 例、52 件）で、その主なものは悪心 12 例、嘔吐 6 例、倦怠感 6 例、頭痛 6 例であった。また、死亡例は、認められなかった。 テリパラチドに対する抗薬剤抗体陽性は 1 例に認められたが、当該患者でアナフィラキシー反応や薬疹などのアレルギー反応は認められず、また、中和抗体も陰性であった。

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

2）安全性試験

該当資料なし。

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害者

腎機能障害者を対象とした臨床試験（腎障害 PK 試験）[14)]

テリパラチドとして 56.5 μg を腎機能正常～軽度低下者、中等度腎障害者又は高度腎障害者に単回皮下投与したところ、有害事象がそれぞれ 8 例中 5 例、5 例中 3 例、5 例中 4 例に認められた。本試験では、死亡、重篤な有害事象は認めなかった。

また、高度腎障害者では $T_{1/2}$ が延長し、二相性で消失した。しかしながら、C_{max} 及び AUC は腎機能の影響を大きく受けないことが確認された。1 週間に 1 回の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた。

［「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」及び「Ⅷ.6.（2）腎機能障害患者」の項参照］

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当しない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

副甲状腺ホルモン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

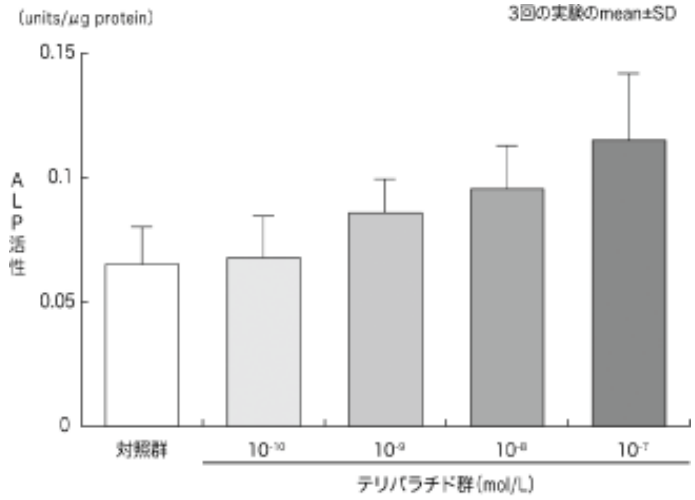
(1) 作用部位・作用機序

テリパラチドは前駆細胞の分化促進作用等により骨芽細胞の数を増加させ、骨形成を促進すると考えられた。

1) 骨芽細胞分化促進作用（*in vitro*）[15)]

ラットの初代培養骨芽細胞において、本薬は濃度依存的に骨芽細胞の初期分化マーカーである ALP 活性及び ALP 陽性の骨芽細胞数を増加させた。

ラット初代培養骨芽細胞の ALP 活性に対するテリパラチドの作用



方法：生後 3～4 日齢の SD 系ラットの頭頂骨から酵素消化法で得た骨芽細胞画分を、溶媒（0.1% BSA 含有生理食塩液）又はテリパラチド 0.1～100 nmol/L 存在下で 5 日間培養した。細胞に含まれる蛋白質量当たりの活性として ALP 活性を求めた。

2) 骨代謝への作用（*in vivo*）

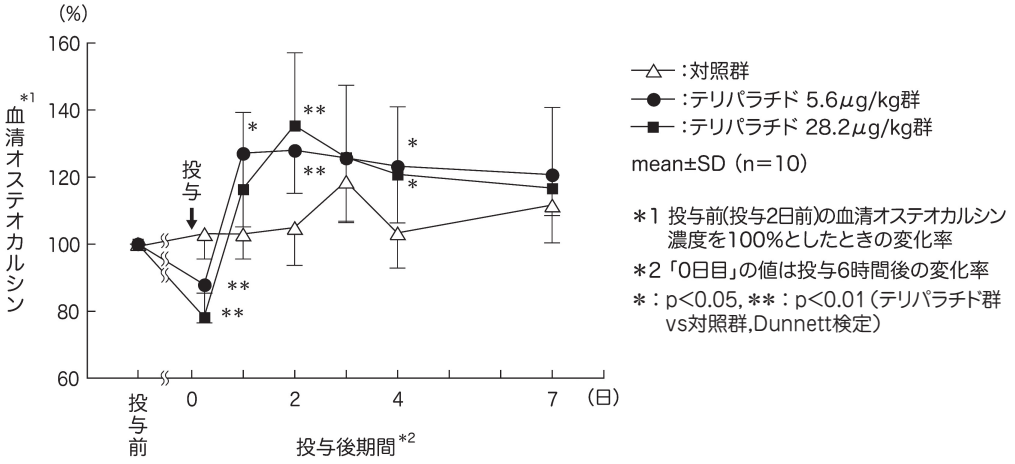
①閉経後骨粗鬆症モデルでの骨代謝マーカーに対する単回投与の作用（ラット）[16)]

卵巣を摘除して作製したラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を単回投与し、骨代謝マーカーに及ぼす作用を経時的に検討した。本薬投与後、骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度は 6 時間後に一過的に減少した後、1 日以降は増加に転じ対照群よりも高値を示したが、7 日後には対照群と同程度に戻っ

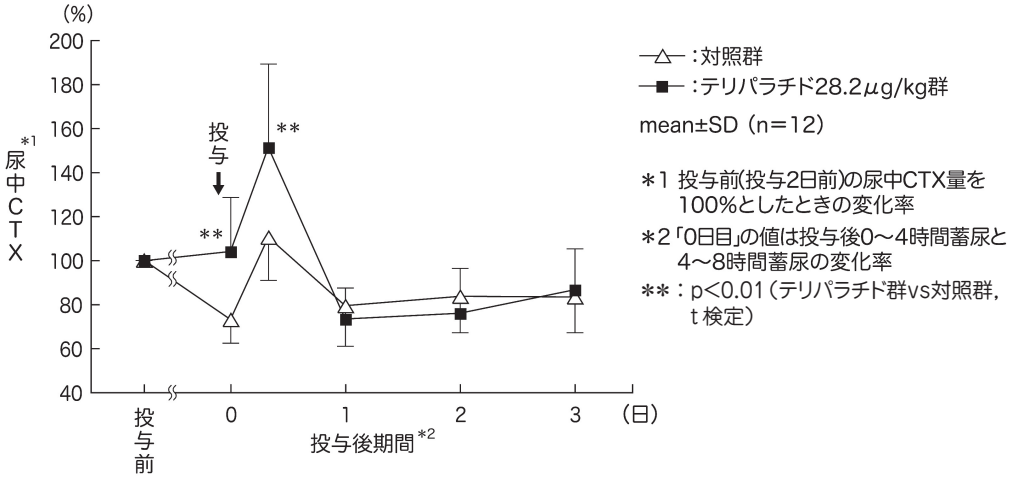
た。一方、骨吸収マーカーである尿中 CTX 量は 8 時間まで一過的に増加したが、1 日以降には対照群と同程度にまで戻り、その後は変化を示さなかった。

骨代謝マーカーに対するテリパラチド単回投与の作用

血清オステオカルシンの推移



尿中 CTX の推移

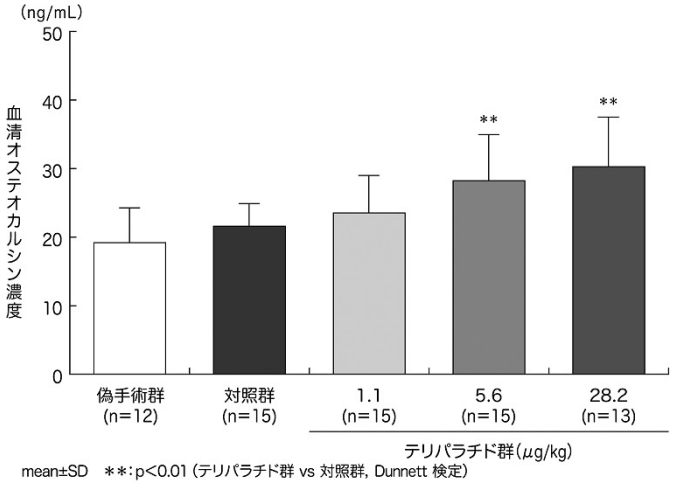


②閉経後骨粗鬆症モデルでの骨代謝マーカーに対する反復投与の作用（ラット）[17, 18]

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を週 3 回反復投与した時の骨代謝マーカーに及ぼす作用を検討した。血清オステオカルシン濃度は、本薬を卵巣摘除翌日から 4 ヵ月間反復投与したラット予防投与比較試験 [17] 及び本薬を卵巣摘除 12 ヵ月後から 4 ヵ月間反復投与したラット治療投与比較試験 [17]、並びに本薬を卵巣摘除 3 ヵ月後から 12 ヵ月間反復投与したラット 12 ヵ月間投与試験 [18] のいずれにおいても、対照群と比較して増加が認められた。一方、尿中 CTX 量は、ラット予防投与比較試験 [17] では対照群と比較して変化が認められず、ラット治療投与比較試験 [17] では減少した。また、血清 CTX 濃度は、ラット 12 ヵ月間投与試験 [18] で対照群と比較して変化は認められなかった。

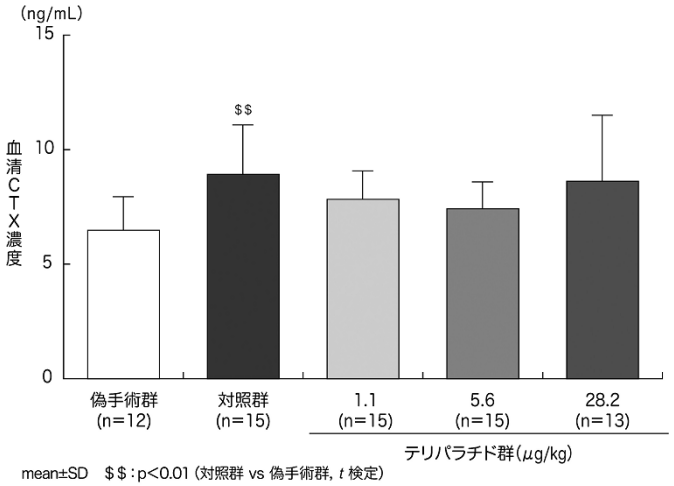
骨代謝マーカーに対するテリパラチド反復投与の作用

血清オステオカルシン



mean±SD　**：p<0.01（テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定）

血清 CTX

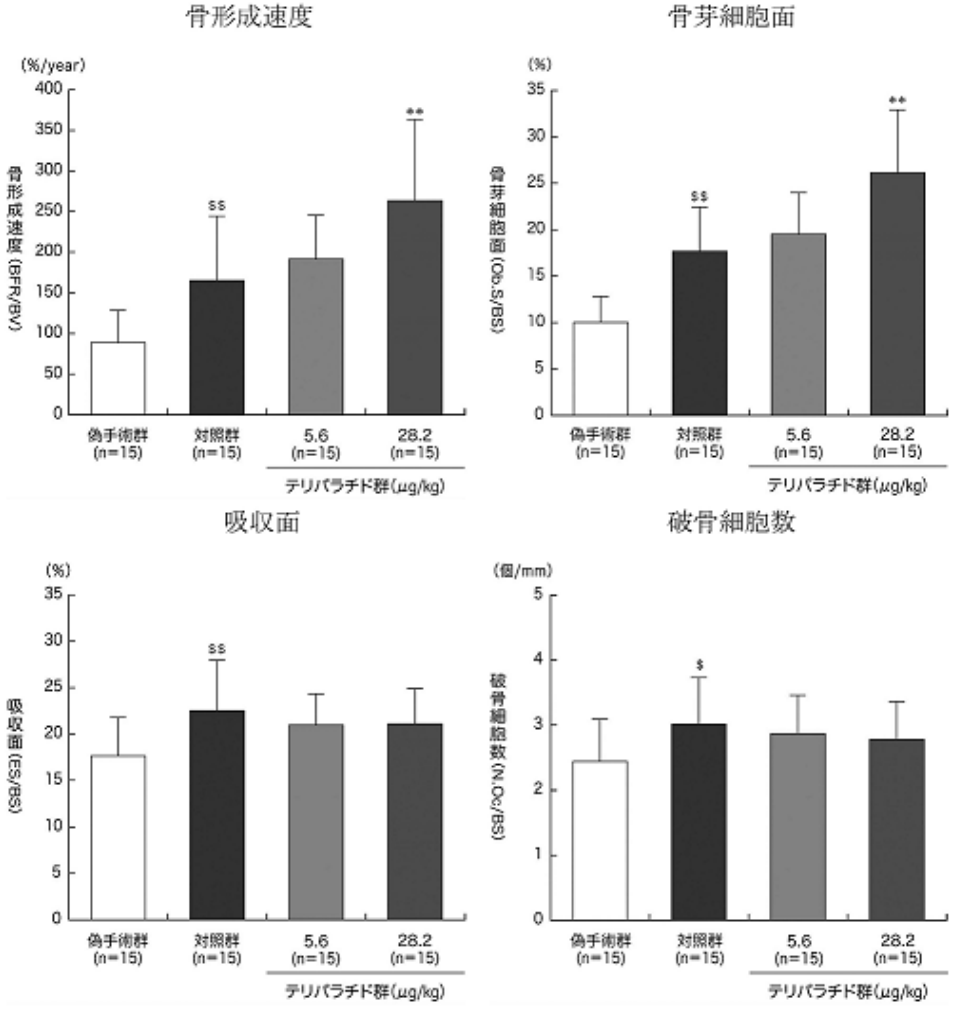


mean±SD　$$：p<0.01（対照群 vs 偽手術群, *t* 検定）

③閉経後骨粗鬆症モデルでの骨形態計測パラメータに対する反復投与の作用（ラット）[16, 19]

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、本薬を週 3 回 4 週間反復投与し、骨組織での骨代謝に及ぼす作用を検討すると共に、投与前後の血清オステオカルシン濃度を測定した。本薬の投与により、脛骨及び腰椎海綿骨の骨形成パラメータ（骨形成速度、類骨面、骨芽細胞面及び骨石灰化面）が増加し[16, 19]、血清オステオカルシン濃度が増加した[19]。腰椎海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収及び破骨細胞面）は変化しなかった[19]。また、本薬の投与により形成された海綿骨は正常な層板構造を有していた[19]。

卵巣摘除ラットでの腰椎海綿骨の骨形態計測学的パラメータに及ぼす
テリパラチド 4 週間投与の作用



mean±SD, **: p<0.005 (テリパラチド群 vs 対照群, Williams 検定), $: p<0.05, $$: p<0.01 (対照群 vs 偽手術群, t 検定)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

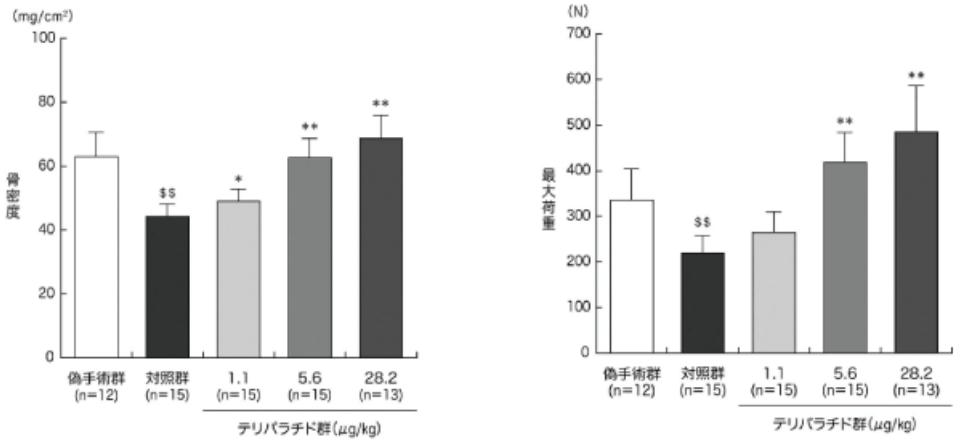
1) 閉経後骨粗鬆症モデルに対する作用（単剤投与）

①12 ヵ月間投与試験（ラット）[18)]

ラット閉経後骨粗鬆症モデルを用いて、卵巣摘除 3 ヵ月後から 1.1、5.6 及び 28.2 μg/kg の本薬を週 3 回 12 ヵ月間反復投与した。本薬は、腰椎椎体及び大腿骨近位部（頸部及び転子間部）の海綿骨に対して骨梁数及び骨梁幅を増加させ、また大腿骨骨幹部及び近位部（頸部及び転子間部）の皮質骨に対して皮質骨外周長に影響することなく骨内膜側に皮質骨幅を増加させた。その結果、いずれの部位でも骨量、骨密度及び骨強度を増加させた。本薬の骨密度及び骨強度パラメータ（最大荷重）に対する作用は用量依存的であった。腰椎椎体の骨密度の増加は 1.1 μg/kg 以上、骨強度パラメータ（最大荷重）の増加は 5.6 μg/kg 以上で認められ、5.6 μg/kg では偽手術群と同程度以上に骨密度及び骨強度パラメータ（最大荷重）を増加させた。

閉経後骨粗鬆症モデルでの腰椎椎体及び大腿骨近位部（頸部）における骨密度及び骨強度パラメータに対するテリパラチド 12 ヵ月投与の作用

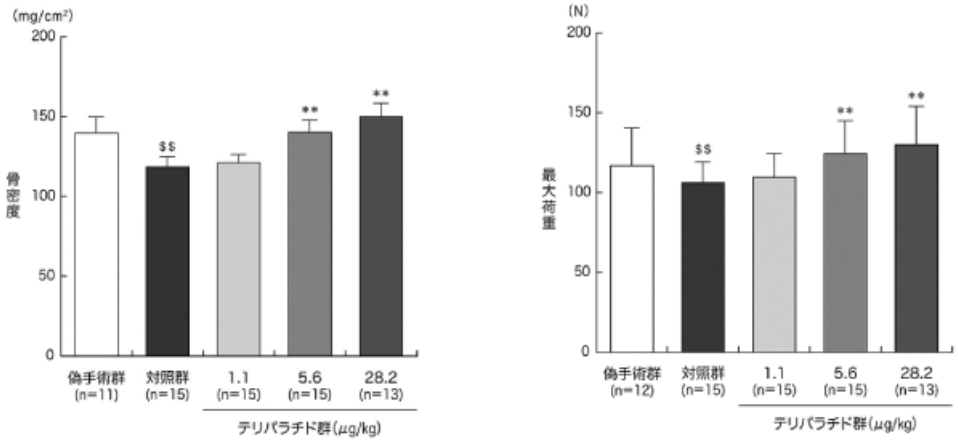
腰椎椎体



mean±SD, ＊：p<0.025, ＊＊：p<0.005（テリパラチド群 vs 対照群, Williams 検定）, $$：p<0.01（対照群 vs 偽手術群, *t* 検定）

海綿骨を白色、皮質骨を灰色で示した。

大腿骨近位部（頸部）



mean±SD, ＊＊：p<0.005（テリパラチド群 vs 対照群, Williams 検定）, $$：p<0.01（対照群 vs 偽手術群, *t* 検定）

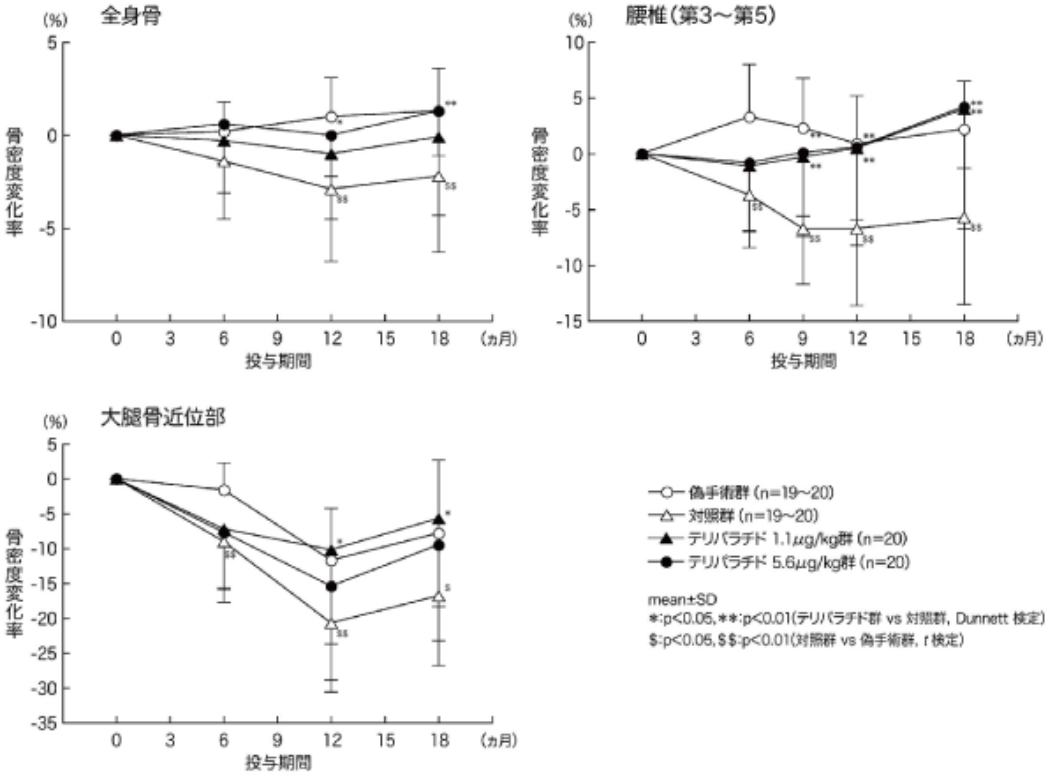
海綿骨を白色、皮質骨を灰色で示した。

②18 ヵ月間投与試験（サル）[20, 21]

サル閉経後骨粗鬆症モデルを用い、卵巣摘除後から本薬を週 1 回 18 ヵ月間反復投与したところ、全身骨、腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が増加した。骨強度に対して、本薬は腰椎椎体の骨強度パラメータ（吸収エネルギー及び靭性）並びに大腿骨頸部の骨強度パラメータ（最大荷重）を増加させた。さらに投与前の骨密度で個体差を調整した解析結果からは、本薬の投与により、腰椎椎体の骨強度パラメータ（吸収エネルギー及び靭性）の増加に加え、大腿骨骨幹部の骨強度パラメータ（応力及び靭性）並びに大腿骨頸部の骨強度パラメータ（最大荷重及び吸収エネルギー）の増加が示唆された。腰椎椎体、大腿骨骨幹部及び大腿骨近位部（頸部）の骨密度と骨強度パラメータ（最大荷重）との間に正の相関が認められたことから、本薬による骨密度の増加は骨強度の増加に寄与すると考えられた[20]。

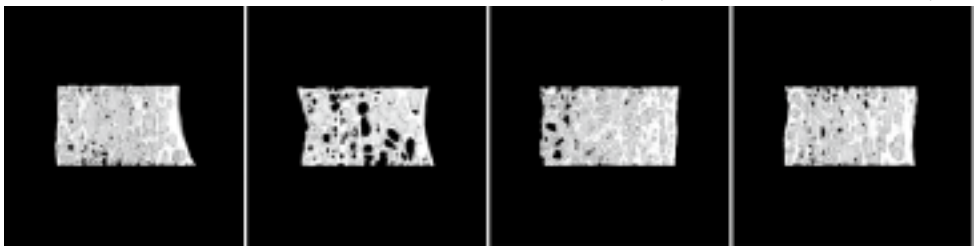
腰椎椎体の海綿骨に対する作用を検討したところ、本薬は骨量及び骨梁幅を増加させた。また、骨梁構造パラメータの変化から、本薬が骨梁構造を厚い板状で連結性の高い構造に改善したことが示唆された。加えて、本薬はミネラル（Ca 及び P）含量に影響を及ぼすことなく、コラーゲン含量を増加させ、コラーゲン架橋のうちの総生理的架橋量を増加させ、非生理的架橋であるペントシジン架橋量を減少させた。また、本薬は骨強度パラメータ（最大荷重、剛性及び吸収エネルギー）を増加させた[21]。

卵巣摘除サルにおける骨密度変化率の推移



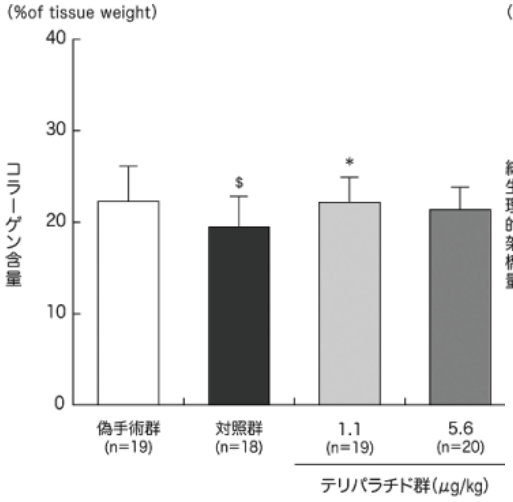
投与後 18 ヵ月における第 3 腰椎椎体のマイクロ CT 画像

偽手術群　　対照群　　テリパラチド 1.1 μg/kg　テリパラチド 5.6 μg/kg

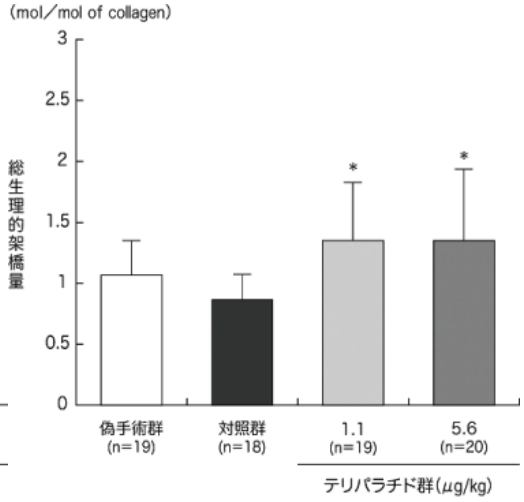


投与後 18 ヵ月における腰椎椎体海綿骨のコラーゲンおよび架橋量

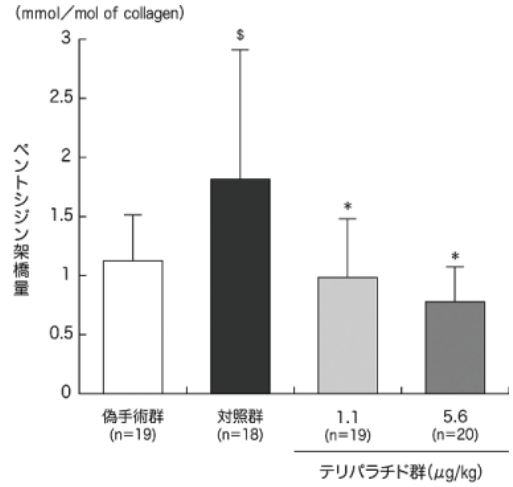
コラーゲン含量



総生理的架橋量

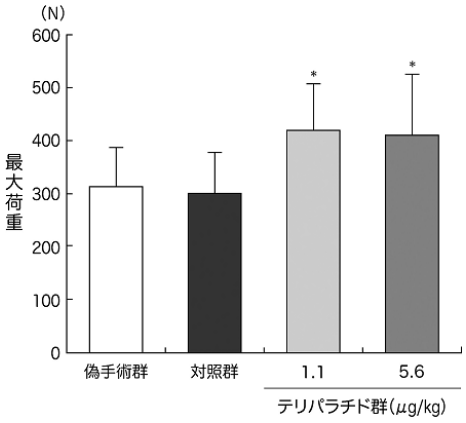


ペントシジン架橋量



mean±SD
＊：p<0.05（テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定）
$：p<0.05（対照群 vs 偽手術群, *t* 検定）

腰椎椎体海綿骨（L3）の骨強度パラメータ



mean±SD (n=18～20)
＊：p<0.05 (テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定)

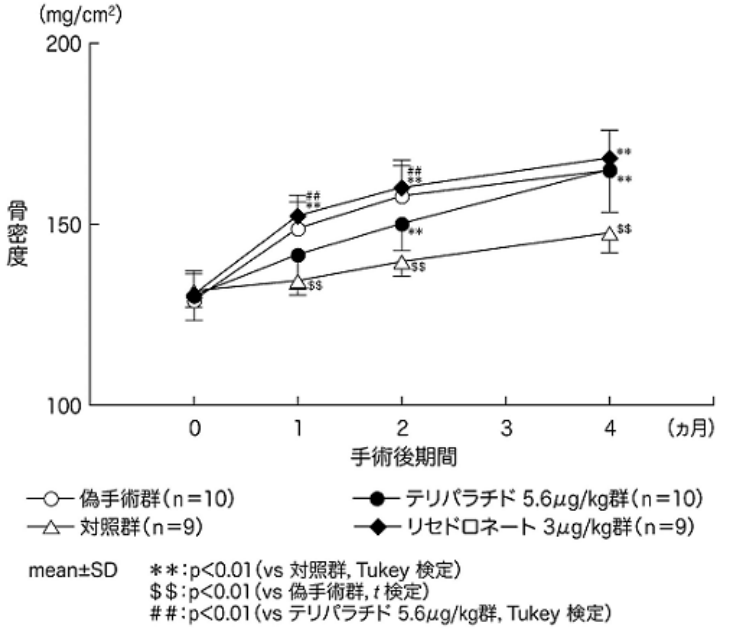
2) 閉経後骨粗鬆症モデルでの作用（ビスホスホネートとの比較）

① 予防投与比較試験（ラット）[17)]

ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおいて、5.6 μg/kg の本薬又は 3 μg/kg のリセドロネートを卵巣摘除の翌日から週 3 回 4 ヵ月間反復投与した。本薬とリセドロネートは腰椎椎体の骨強度パラメータ（最大荷重）を偽手術群と同程度まで増加させる用量に設定した。本薬は、脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度及び骨強度パラメータ（最大荷重及び吸収エネルギー）並びに腰椎椎体海綿骨の骨量を偽手術群と同程度まで増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対して、骨梁数及び骨梁幅を増加させた。一方、リセドロネートも本薬と同程度に脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度及び骨強度パラメータ（最大荷重及び吸収エネルギー）並びに腰椎椎体海綿骨の骨量を増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対しては、骨梁数を増加させたが骨梁幅は変化させなかった。

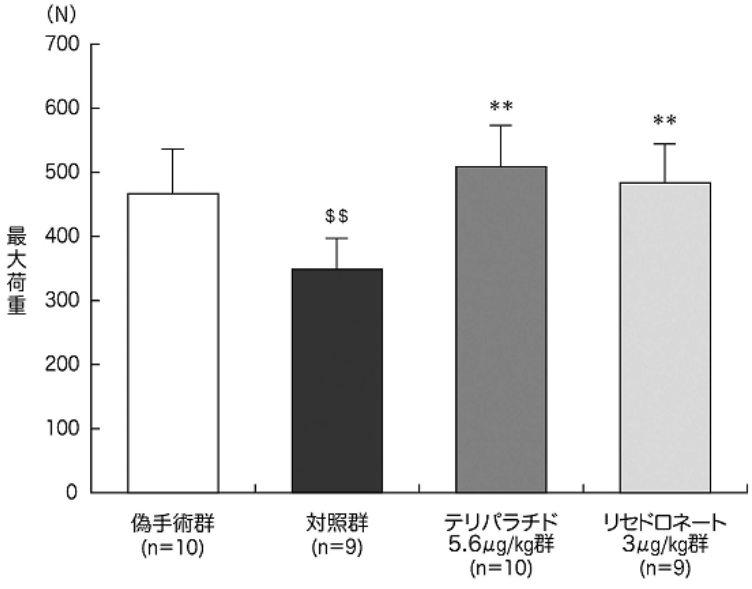
本薬は血清オステオカルシン濃度を増加させたことから、骨形成を促進したと考えられた。また、尿中 CTX 量及び腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面及び破骨細胞面）に変化はなかったことから、骨吸収を亢進させていないと考えられた。これに対して、リセドロネートは、尿中 CTX 量及び腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面及び破骨細胞面）を減少させ、また同時に、腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（類骨面、骨芽細胞面、石灰化面及び骨形成速度）も減少させた。このことから、リセドロネートは海綿骨の骨吸収と骨形成のいずれも抑制し、骨代謝を低下させたと考えられた。

脛骨近位部骨密度の推移



mean±SD　＊＊：p<0.01（vs 対照群, Tukey 検定）
＄＄：p<0.01（vs 偽手術群, *t* 検定）
＃＃：p<0.01（vs テリパラチド 5.6μg/kg群, Tukey 検定）

投与後 4 ヵ月における腰椎椎体圧縮骨強度パラメータ（最大荷重）



mean±SD, ＊＊：p<0.01 (vs 対照群, Tukey 検定), ＄＄：p<0.01 (対照群 vs 偽手術群, *t* 検定)

② 治療投与比較試験（ラット）[17)]

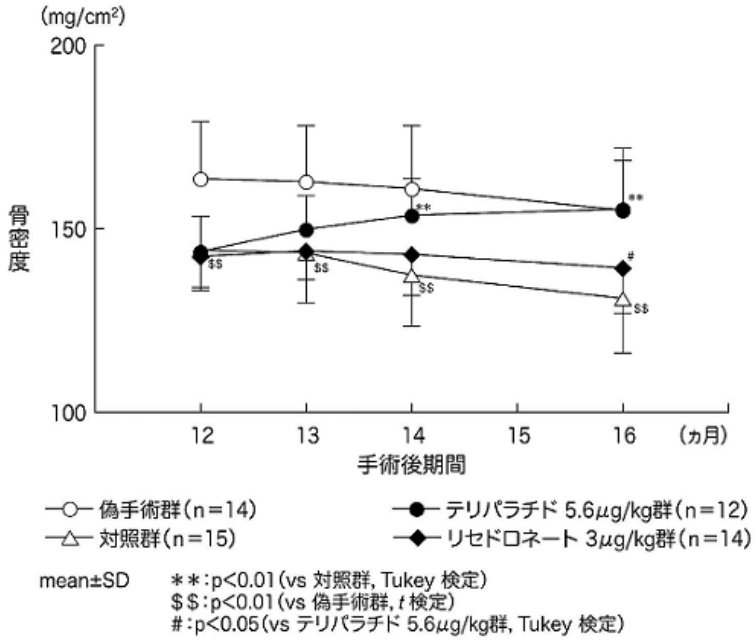
ラット閉経後骨粗鬆症モデルにおいて、5.6 μg/kg の本薬又は 3 μg/kg のリセドロネートを卵巣摘除の 12 ヵ月後から週 3 回 4 ヵ月間反復投与し、治療効果を比較検討した。両薬は、予防投与で偽手術群と同程度まで腰椎椎体骨強度パラメータ（最大荷重）の増加作用を示した用量に設定した。

本薬は、卵巣摘除により低下した脛骨の骨密度、腰椎椎体の骨密度及び骨強度パラメータ（最大荷重、剛性及び吸収エネルギー）を偽手術群と同程度まで増加さ

せ、腰椎椎体海綿骨の骨量を対照群よりも増加させた。また、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対し、骨梁数及び骨梁幅を増加させた。一方、リセドロネートは、卵巣摘除による脛骨の骨密度のさらなる低下を抑制したが、骨密度増加までには至らなかった。また、腰椎椎体の骨密度の増加は明らかでなく、腰椎椎体の骨強度パラメータ（最大荷重）及び海綿骨の骨量を増加させたものの、いずれも本薬に比べて作用が弱かった。さらに、腰椎椎体海綿骨の骨構造に対して、骨梁数を増加させたが、骨梁幅は変化させなかった。

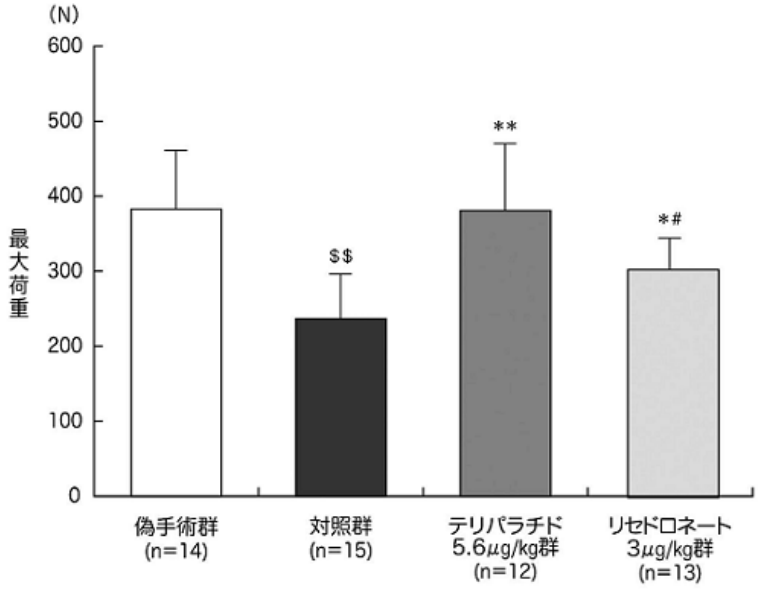
本薬は血清オステオカルシン濃度及び腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（骨芽細胞面）を増加させたことから、骨形成を促進したと考えられた。また、尿中CTX量を減少させたことから、少なくとも骨吸収を亢進させていないと考えられた。これに対して、リセドロネートは、尿中CTX量及び腰椎椎体海綿骨の骨吸収パラメータ（吸収面及び破骨細胞面）を減少させたが、同時に血清オステオカルシン濃度及び腰椎椎体海綿骨の骨形成パラメータ（骨芽細胞面、類骨面、石灰化面及び骨形成速度）も減少させた。これらのことから、リセドロネートは海綿骨の骨吸収と骨形成のいずれも抑制し、骨代謝を低下させたと考えられた。

脛骨近位部骨密度の推移



mean±SD　＊＊：p<0.01（vs 対照群，Tukey 検定）
$$：p<0.01（vs 偽手術群，*t* 検定）
#：p<0.05（vs テリパラチド 5.6μg/kg群，Tukey 検定）

投与後 4 ヵ月における腰椎椎体圧縮骨強度パラメータ（最大荷重）



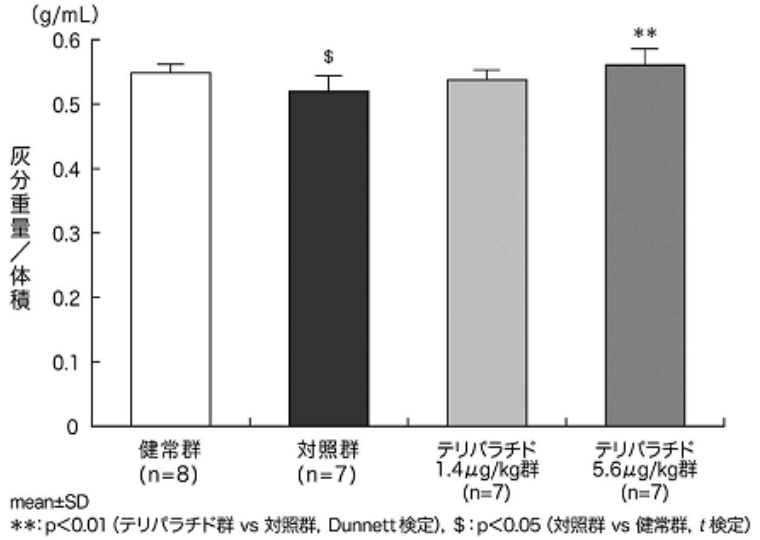
mean±SD　＊：p<0.05, ＊＊：p<0.01（vs 対照群, Tukey 検定）
$$：p<0.01（vs 偽手術群, *t* 検定）
#：p<0.05（vs テリパラチド 5.6μg/kg群, Tukey 検定）

3) 続発性骨粗鬆症モデルに対する作用（ラット）

① ステロイド性骨粗鬆症モデルに対する作用（ラット）[22)]

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルを用いて、1.4 及び 5.6 μg/kg の本薬を週 5 回 4 週間反復投与したところ、本薬は大腿骨の骨量（乾燥重量／体積及び灰分重量／体積）を増加させた。

ラットステロイド性骨粗鬆症モデルでの大腿骨の灰分重量/体積に及ぼすテリパラチドの 4 週間投与の作用

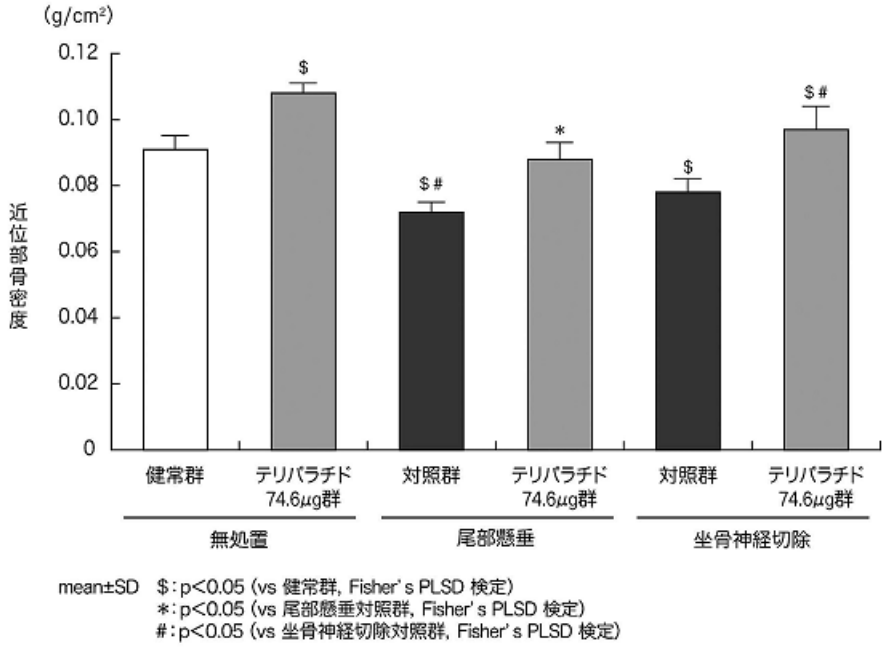


mean±SD
＊＊：p<0.01（テリパラチド群 vs 対照群, Dunnett 検定）, $：p<0.05（対照群 vs 健常群, *t* 検定）

② 不動性骨粗鬆症モデルに対する作用（ラット）[23)]

尾部懸垂又は坐骨神経切除により作製した 2 種類のラット不動性骨粗鬆症モデルを用いて、74.6 μg/kg の本薬を 15 日間連日投与したところ、いずれのモデルにおいても、本薬は脛骨近位部の骨密度、海綿骨の骨形成パラメータ（骨石灰化面及び骨形成速度）及び骨量を増加させた。

ラット不動性骨粗鬆症モデルでの脛骨骨密度に及ぼす
テリパラチドの 15 日間投与の作用

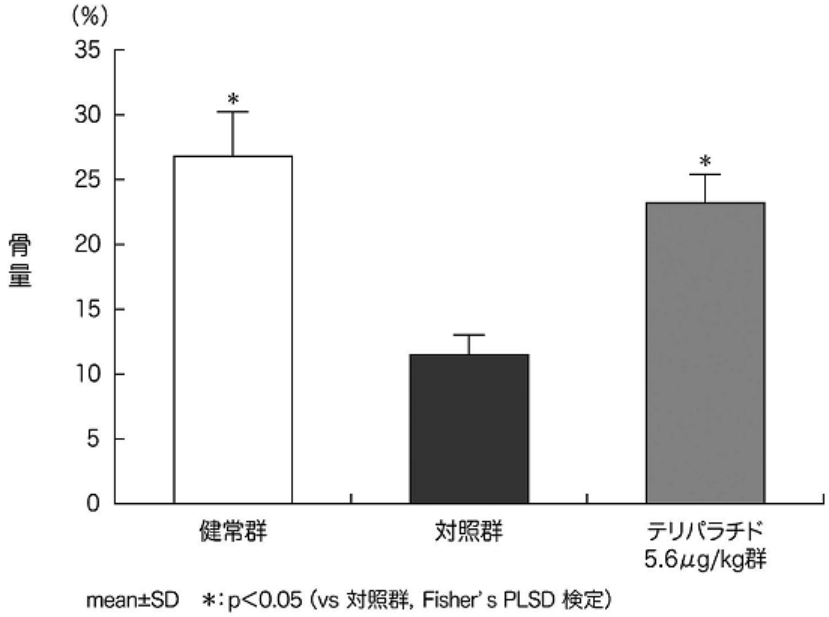


mean±SD　$：p<0.05 (vs 健常群, Fisher's PLSD 検定)
＊：p<0.05 (vs 尾部懸垂対照群, Fisher's PLSD 検定)
#：p<0.05 (vs 坐骨神経切除対照群, Fisher's PLSD 検定)

③ 糖尿病性骨粗鬆症モデルに対する作用（ラット）[24)]

糖尿病患者のうち、I 型糖尿病患者は骨粗鬆症による骨折リスクが特に高いことが知られている。ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病ラットは I 型糖尿病モデルとして繁用されており、ヒトの I 型糖尿病と同様に骨形成の低下による骨量減少を起こすことが報告されている。STZ により誘発したラット糖尿病性骨粗鬆症モデルにおいて、STZ 投与 4～8 週間後から 5.6 μg/kg の本薬を週 6 回 8 週間反復投与したところ、本薬は脛骨近位部の海綿骨の骨形成パラメータ（骨形成速度）及び骨量を増加させた。

ラット糖尿病性骨粗鬆症モデルでの脛骨近位部の海綿骨形態計測学的
パラメータに及ぼすテリパラチドの 8 週間投与の作用
（STZ4 週間投与にテリパラチド投与開始）



mean±SD　*：p<0.05 (vs 対照群, Fisher's PLSD 検定)

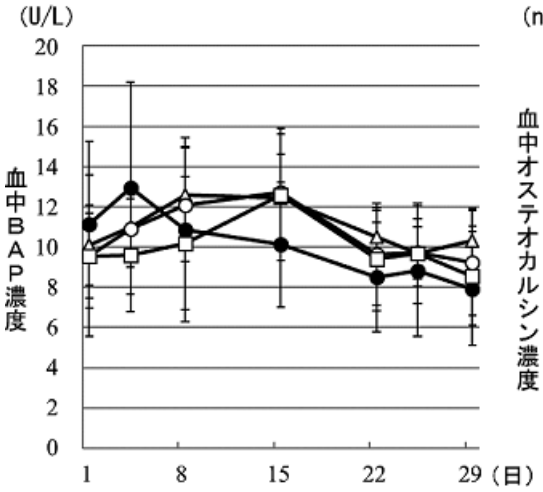
4) 投与頻度が骨代謝及び骨組織に与える影響 [25)]

本薬の投与頻度が骨代謝及び骨組織に与える影響について、ヒトと骨代謝様式が類似するウサギで検討した。

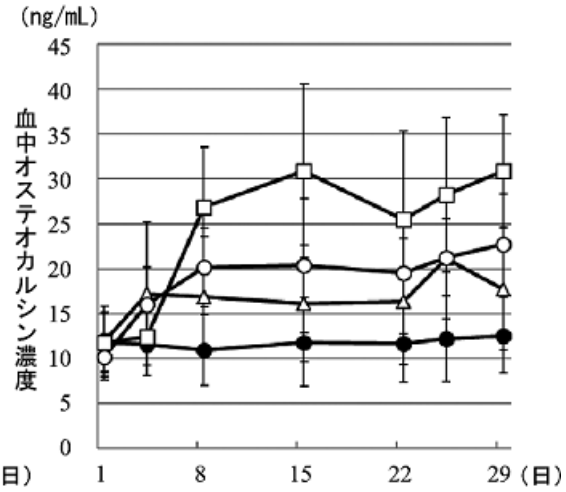
6 ヵ月齢の雌性のウサギに、テリパラチドの週当たり用量を 140 μg/kg に揃えて、週 1 回、半量週 2 回分割投与（以下、週 2 回投与）又もしくは週 7 回の頻度で 4 週間皮下投与した。その結果、テリパラチドの週 1 回投与と週 2 回投与は、骨形成マーカーを増加させる一方、骨吸収マーカーを増加させにくく、皮質骨の多孔化などの組織学的変化を引き起こしにくいという点で骨代謝に対する作用は同質であった。また、脛骨の骨密度及び骨強度の増加作用において、本薬の週 1 回投与と週 2 回投与は同程度の効果を示した。

テリパラチドの投与頻度がウサギの血中及び尿中骨代謝マーカーに与える影響

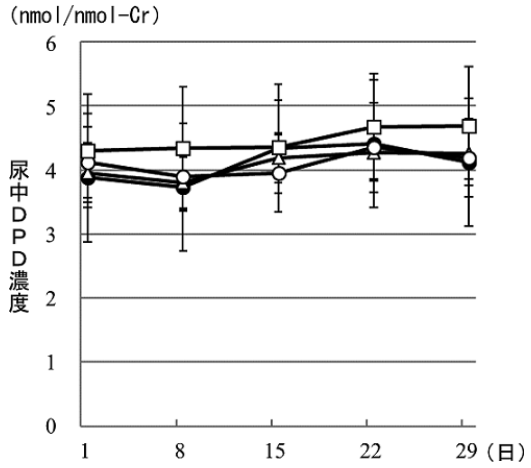
血中 BAP



血中オステオカルシン



尿中 DPD

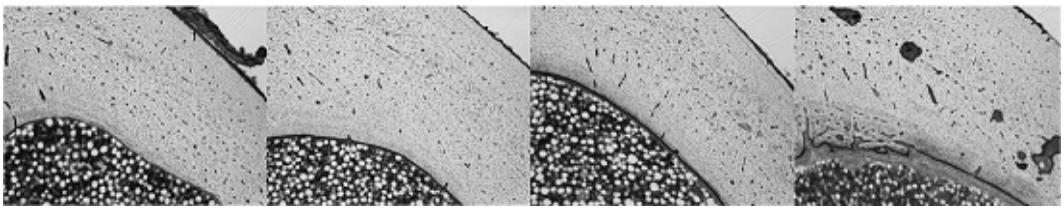


●：対照群

△：テリパラチド週 1 回投与群
○：テリパラチド週 2 回投与群
□：テリパラチド週 7 回投与群

テリパラチドの投与頻度がウサギ脛骨骨幹部の骨組織形態に与える影響
脛骨骨幹部横断面の非脱灰研磨標本（Villanueva bone stain）

対照群	テリパラチド 週 1 回投与群	テリパラチド 週 2 回投与群	テリパラチド 週 7 回投与群



週 7 回投与群では、皮質骨内膜面の海綿骨化、皮質骨内部の多数の空隙（多孔化）、並びに層板構造の乱れが観察されたが、週 1 回及び週 2 回投与群ではいずれの所見も観察されなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

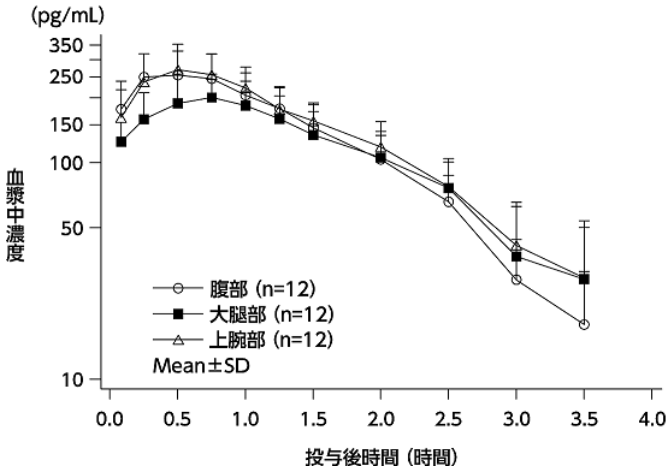
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与の薬物動態[26)]

健康閉経後女性 12 例を対象に、本剤 28.2 μg を単回投与したときの薬物動態を投与部位（腹部、大腿部及び上腕部）ごとに検討した結果、いずれの場合も血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は速やかにピークに達し、消失も速やかであった［下図表参照］。

また、腹部投与時の AUC_{inf} に対する、大腿部及び上腕部投与時の AUC_{inf} の比を対数変換した AUC_{inf} について、分散分析法により推定した結果、腹部投与時に対して大腿部及び上腕部投与時の AUC_{inf} の比の最小二乗平均値は 0.959 及び 1.105 であり、投与部位による差は認められなかった。

健康閉経後女性に本剤 28.2 μg を単回皮下投与したときの
血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の推移



健康閉経後女性に本剤 28.2 μg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC_{inf} (ng・min/mL)
腹部　（n = 12）	267.1±74.5	25.8±14.7	45.5±7.6	28.8±6.8
大腿部（n = 12）	208.4±58.2	40.0±17.3	57.3±15.6[a)]	28.2±7.3[a)]
上腕部（n = 12）	286.3±74.8	35.0±9.8	50.8±20.0	31.74±7.4

a）n=11　　（mean±SD）

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

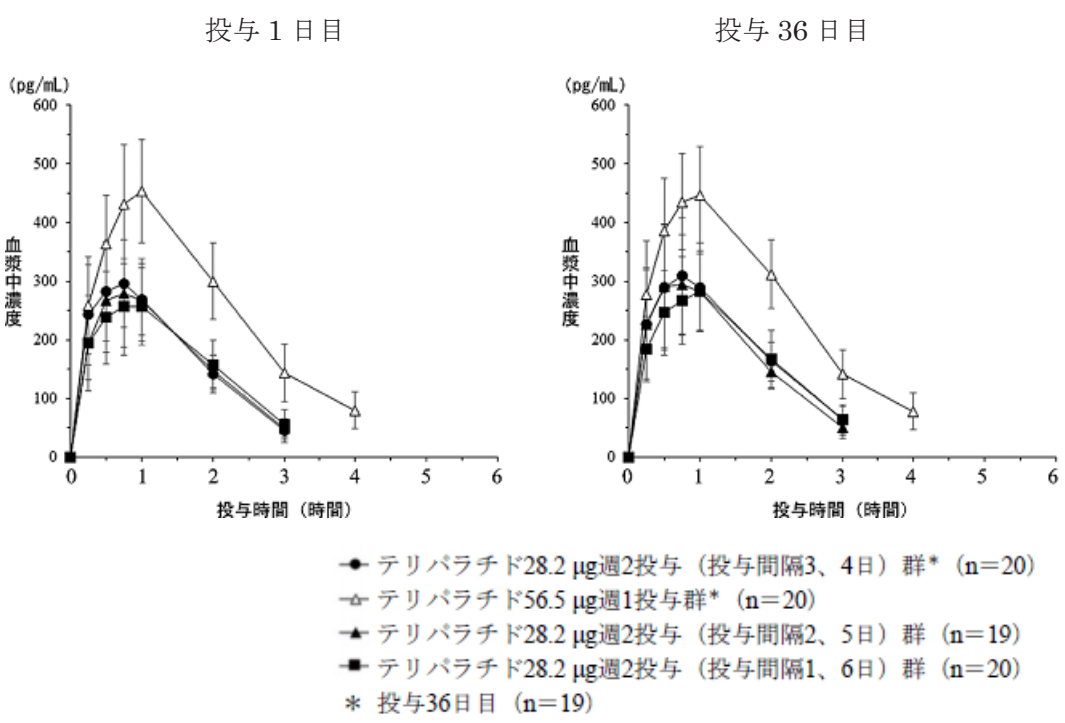
2) 反復投与の薬物動態 [7)]

健康閉経後女性 100 例を対象に、テリパラチドとして 28.2 μg を週 2 回、56.5 μg を週 1 回、又はプラセボを 6 週間反復投与したときの薬物動態を検討した。テリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与は投与間隔の異なる 3 つの群（投与間隔 3、4 日群、投与間隔 2、5 日群、投与間隔 1、6 日群）で検討した。

テリパラチドとして 28.2 μg を投与したときの初回投与時（投与 1 日目）及び投与 6 週目（投与 36 日目）の血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は、速やかにピークに達し、また消失も速やかであった［図表参照］。

また、投与 1 日目に対する投与 6 週目の AUC_{last} の比の平均値は、テリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与で 1.070～1.108 であり、反復投与による蓄積は認められなかった。C_{max} の比の平均値もテリパラチド 28.2 μg 週 2 回投与で 1.041～1.119、テリパラチド 56.5 μg 週 1 群で 1.019 であり、その他の薬物動態パラメータにも反復投与による変化は認められなかった。

健康閉経後女性にテリパラチド 28.2 μg を週 2 回 6 週間反復皮下投与したときの血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の推移



健康閉経後女性にテリパラチド 28.2 μg を週 2 回 6 週間反復皮下投与したときの 36 日目の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr) ※	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (pg・hr/mL)
投与間隔 3、4 日 (n = 19)	317.1±106.5	0.750 (0.500−1.000)	0.747±0.137[a)]	679.8±91.3[a)]
投与間隔 2、5 日 (n = 19)	314.4±91.8	0.750 (0.500−1.000)	0.789±0.131	612.6±111.3
投与間隔 1、6 日 (n = 20)	285.1±68.3	1.000 (0.500−1.000)	0.861±0.158[b)]	648.8±128.4[b)]

a) n=16　b) n=15　(mean±SD)、※：中央値（範囲）

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし。

2) 併用薬の影響

ヒト肝細胞を用いて検討した結果、テリパラチド酢酸塩は CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害せず[27]、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった[28]。

2. 薬物速度論的パラメータ

テリボン®皮下注用 56.5μg の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データを用いた母集団薬物動態解析（1−コンパートメントモデル）により以下の薬物動態パラメータの推定を行った。

(1) 解析方法

1−コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

Ka：0.551 hr^{-1}（骨粗鬆症患者）

(3) 消失速度定数

Ke：1.08 hr^{-1}（骨粗鬆症患者）

(4) クリアランス

CL/F：24.2 L/hr（骨粗鬆症患者）

(5) 分布容積

Vd/F：22.3 L（骨粗鬆症患者）

また、30 代健康成人男性 5 例にテリパラチドとして 14.1 μg を静脈内投与[注)] したときの分布容積は 307±78 mL/kg、60 代健康成人男性 5 例にテリパラチドとして 14.1 μg を静脈内投与したときの分布容積は 426±190 mL/kg であった[29]。

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

(6) その他

該当しない。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルを用いて解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

テリボン®皮下注用 56.5μg の血漿中濃度推移を測定した臨床薬理試験データ（115 例、913 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態に影響する背景因子について検討した。なお、血漿からの消失は一相性であったため、解析には 1-コンパートメントモデルを用いた。ただし、高度腎障害者では消失が二相性であったことから、母集団薬物動態解析からは除外した。

その結果、吸収速度定数（Ka）は骨粗鬆症患者で 1.21 倍になり、見かけのクリアランス（CL/F）は、Cockcroft-Gault 計算式で算出されたクレアチニンクリアランス（CLcr）の 0.221 乗に比例し、さらに骨粗鬆症患者で 0.885 倍になった。見かけの分布容積（Vd/F）は、中等度の腎機能障害者で 0.677 倍になった。臨床検査値は、各薬物動態パラメータと相関がなかったか、有意な変動を与えなかった。年齢、性別及び体重も直接の共変量としては有意ではなかった[30]。

パラメータ	意味	推定値	95%信頼区間	
			上限	下限
θ_1	Ka に対する係数	0.455	0.426	0.484
θ_2	CL/F に対する係数	27.3	11.6	43.0
θ_3	Vd/F に対する係数	22.3	17.2	27.4
θ_4	CL/F での CLcr に対する係数	0.221	0.094	0.348
θ_5	Ka での健康／骨粗鬆症（OP）に対する係数	1.21	1.10	1.32
θ_6	CL/F での健康／骨粗鬆症（OP）に対する係数	0.885	0.796	0.974
θ_7	Vd/F での CLcr 腎機能（RNL）に対する係数	0.677	0.512	0.842
ω Ka	Ka の個体間変動	41.8%（CV）	33.7%（CV）	49.9%（CV）
ω CL/F	CL/F の個体間変動	16.3%（CV）	15.4%（CV）	17.2%（CV）
ω Vd/F	Vd/F の個体間変動	82.5%（CV）	37.2%（CV）	127.7%（CV）
σ	個体内変動	21.1%（CV）	20.1%（CV）	22.1%（CV）

Ka（/hr）＝ $\theta_1 * \theta_5^{OP}$
CL/F（L/hr）＝ $\theta_2 * CLcr_{\theta 4} * \theta_6^{OP}$
Vd/F（L）＝ $\theta_3 * \theta_7^{RNL}$
CLcr；クレアチニンクリアランス値、OP；健康成人＝ 0、骨粗鬆症患者＝ 1
RNL；腎障害正常～軽度＝ 0、中等度＝ 1

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

30 代健康成人男性 5 例にテリパラチドとして 14.1 μg を静脈内投与[注)] したときの AUC_{inf}[29)] 及び健康閉経後女性 11～12 例に本剤 28.2 μg を皮下投与したときの AUC_{inf}[26)] の比から求めた絶対的生物学的利用率はほぼ 100%であった。

また、健康閉経後女性 11～12 例に本剤 28.2 μg を皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（AUC_{inf} の比、最小二乗平均値）は、上腕部で 110%、大腿部で 95.9%であった[26)]。

注)本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

2) 吸収部位

皮下組織

3) 吸収率

30 代健康成人男性 5 例にテリパラチドとして 14.1 μg を静脈内投与[注)] したときの AUC_{inf}[29)] 及び健康閉経後女性 11～12 例に本剤 28.2 μg を皮下投与したときの AUC_{inf}[26)] の比から求めた絶対的生物学的利用率はほぼ 100%であった。

注)本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

4) 腸肝循環

該当資料なし。

5. 分布

ラットでの検討より、皮下投与されたテリパラチド酢酸塩（^{125}I-標識体）は肝臓及び腎臓に分布することが示唆された。蓄積性は認められなかった[31)]。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ラット胎盤組織に ^{125}I-標識体を添加したところ、^{125}I-標識体は添加した直後にほとんど分解されることが示された。したがって、本薬は胎盤を通過したとしても、そのほとんどが分解物に速やかに代謝されることが示唆された[31)]。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中排泄を検討するため、^{125}I-標識体を哺育中ラットに投与した結果、未変化体の乳汁中への移行は認められなかった。この結果から、本薬は、未変化体として乳汁中に移行しないことが示された[32)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

血球移行性

5 例の健康なボランティアより採取した血液に本薬を添加し、血球移行率を測定したところ、血球移行率は 37.0%、血液／血漿濃度比（R B）は 1.0 であった [33]。したがって、本薬は血液中で、血球画分、血漿画分によらず、ほぼ均等に分布すると推察された。

(6) 血漿蛋白結合率

^{125}I-標識体を雄性ラットに単回皮下投与したところ、投与後 2 時間までの血漿検体のゲルろ過クロマトグラムには、未変化体より大きな分子量画分にピークは認められなかった。この結果から本薬が血漿中でアルブミン等の血漿蛋白と結合していないことが示唆された [31]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラットでの検討から、本薬は腎臓及び肝臓で速やかに低分子の分解物に代謝されることが示唆された [31]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

テリパラチドとして 56.5 μg を健康高齢女性に単回皮下投与した結果、24 時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった [34]。糞中排泄は検討していないものの、本薬はペプチドであることから、代謝されないまま糞中へ排泄される可能性は小さいと考えた。以上のことから本薬は、代謝臓器における代謝が主たる消失経路であると推察された。

2) 排泄率

テリパラチドとして 56.5 μg を健康高齢女性に単回皮下投与した結果、24 時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった [34]。

3) 排泄速度

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

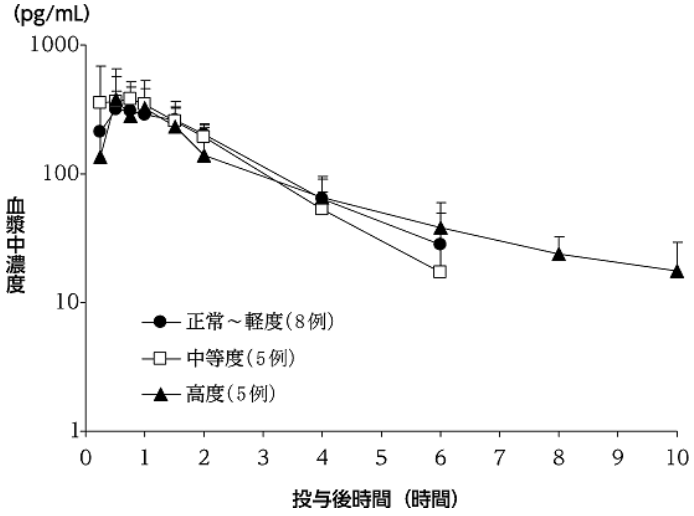
該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害者の薬物動態[14)]

腎機能正常～軽度低下者（eGFR：62.3～88.5 mL/min/1.73 m²）8 例、中等度腎障害者（eGFR：35.0～58.5 mL/min/1.73 m²）5 例、及び高度腎障害者（eGFR：16.7～28.5 mL/min/1.73 m²）5 例にテリパラチドとして 56.5 μg を単回皮下投与し、薬物動態を検討した。その結果、高度腎障害者では $T_{1/2}$ が延長し、二相性で消失した。しかしながら、C_{max} 及び AUC は腎機能の影響を大きく受けないことが確認された［下図表参照］。1 週間に 1 回の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた。したがって、腎機能の程度によって用法・用量を変更する必要はないと考えられた。なお、腎透析患者を対象とした試験は実施されていない。

腎機能障害者にテリパラチド 56.5 μg を単回皮下投与した際の血漿中濃度の推移



腎機能障害者にテリパラチド 56.5 μg を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ

	正常～軽度（n ＝ 8）	中等度（n ＝ 5）	高度（n ＝ 5）
	eGFR：62.3–88.5	eGFR：35.0–58.5	eGFR：16.7–28.5
C_{max}（pg/mL）	361.73±103.44	499.14±259.48	424.68±268.40
T_{max}（min）	50.6±26.5	48.0±19.6	54.0±25.1
$T_{1/2}$（min）	90.64±29.54	71.76±10.58	297.99±240.38
AUC_{last}（ng・min/mL）	53.64±9.57	53.72±12.91	57.24±22.99
AUC_{inf}（ng・min/mL）	56.54±9.59	56.36±13.31	63.36±22.99
CL/F（mL/min/kg）	17.60±2.63	16.97±2.98	20.79±15.13

eGFR の単位：mL/min/1.73 m^2　　mean±SD

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。」である。

11. その他

該当しない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者［15.2 参照］
- 骨ページェット病
- 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
- 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者［9.7 参照］
- 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者

2.2 高カルシウム血症の患者［8.3、10.2 参照］

2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者［症状を悪化させるおそれがある］

2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）［症状を悪化させるおそれがある］

2.5 本剤の成分又はテリパラチド（遺伝子組換え）に対し過敏症の既往歴のある患者

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

2.1 ラットがん原性試験において、13.6 μg/kg を 2 年間連日皮下投与した群で骨肉腫の発現が認められた。一方、無発がん量は 4.5 μg/kg であった［ラットのデータの詳細は、「Ⅷ.12.（2）非臨床試験に基づく情報」の項参照］。

これらの結果及びヒトとラットでは骨の生理（骨のリモデリングや骨格の成長期間）が異なっていることから、ヒトの臨床推奨用量（1 週間当たり 56.5 μg を 24 ヵ月間）では、安全域が確保されていると考えられた。

しかしながら、ヒトにおける骨肉腫発現のリスクを完全に否定することはできないため、骨肉腫の発現リスクが高いと考えられる、骨ページェット病を有する患者、原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者、骨端線が閉じていない患者、骨格への放射線照射療法の治療歴のある患者への本剤の投与を避けること。

- 骨ページェット病は、変形性骨炎とも呼ばれ、骨の破壊と再生の両方が増強されている疾患であり、骨肉腫発生のリスク因子の 1 つと考えられている[35]。
- アルカリフォスファターゼは類骨形成及び石灰化作用において重要な役割を果たす酵素である。血清アルカリフォスファターゼ高値は、骨肉腫、広範な癌骨転移、多発性線維性骨異形成症、骨ページェット病等と関連する可能性がある[36]。
- 骨肉腫は、10 代又は若年成人の様に骨端線が閉じていない成長期に発生することが多く[35]、骨端線が閉じていない状態はリスク因子の 1 つと考えられている。
- 放射線による治療の既往も骨肉腫のリスク因子の 1 つとして考えられている[35]。

2.2 PTH は、生体のカルシウムの調節に重要な役割を果たすホルモンであり、本剤は PTH の生物学的活性部分である N 末端（1-34）を化学的に合成したペプチド製剤である。本剤投与により一過性の血清カルシウム値上昇がみられることがある。高カルシウム血症の患者では、本剤の投与により高カルシウム血症を悪化させるおそれがあるため、本剤の投与を避けること［「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照］。

2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍は、骨での細胞増殖性疾患であり、本剤は骨形成促進に作用する薬剤であるため、本剤の投与を禁忌とした。原発性の悪性骨腫瘍には、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性線維性組織球腫（MFH）、線維肉腫、血管肉腫、脊索腫、アダマンチノーマなどが含まれる。

2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患としては、骨軟化症、くる病、軟骨無形成症、骨形成不全症、大理石骨病、原発性副甲状腺機能亢進症、骨ページェット病等がある。
副甲状腺機能亢進症では、副甲状腺が腫大するなどの原因により、PTH が過剰に分泌されるため、その血液中の値が高値になり、血液中のカルシウム濃度や尿中カルシウム排泄量が高くなる傾向がある。そのような患者に本剤の投与を行うと、症状を悪化させるおそれがあるので本剤の投与を避けること。

2.5 本剤はペプチド製剤であり、本剤の成分又はテリパラチド（遺伝子組換え）に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いため本剤の投与を避けること。

2.6 本剤の妊婦、産婦に対する使用経験はない。ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験で、胎児毒性（胎児死亡）が認められているため、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること［「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照］。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。［11.1.2 参照］

・投与後 30 分程度はできる限り安静にすること。
・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。

8.2 一過性の血圧低下に基づくめまいや立ちくらみ、意識消失等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤の薬理作用により、投与約 4 から 6 時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、速やかに診察を受けるよう患者に指導すること。また、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。[2.2、10.2 参照]

8.4 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。本剤の使用説明書を必ず読むよう指導すること。

＜解説＞

8.1～8.3 はテリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

8.1 ,8.2　本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下［「Ⅷ. 6.（1）9.1.1 低血圧の患者」の項参照］に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。また、本剤投与開始後数ヵ月を経て初めて発現することもある。本剤投与後 30 分程度はできる限り患者の状態を観察し、特に、外来患者に投与した場合には、安全を確認して帰宅させることが望ましい。

本剤投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が発現したときは、症状がおさまるまで座るか横になるよう患者に指導すること。なお、意識消失が発現したときは、意識は回復しても、めまい、立ちくらみ等があらわれるおそれがあるので、しばらく横になるなど安静にし、すぐに立ち上がったり、歩いたりしないよう患者に指導すること。

テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相試験（骨折試験（2）及び期間延長試験）において、血圧低下 0.4%（2/479 例）、浮動性めまい 4.0%（19/479 例）、体位性めまい 0.6%（3/479 例）、回転性めまい 2.1%（10/479 例）、頭位性回転性めまい 2.1%（10/479 例）、動悸 1.5%（7/479 例）、意識消失（失神を含む）0.6%（3/479 例）の有害事象が認められた。

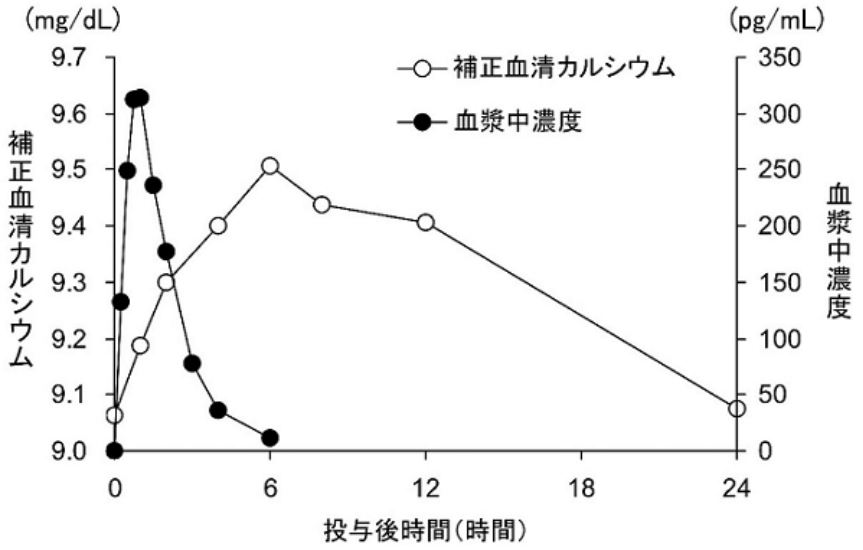
めまい、動悸の発現時期は、投与初期（投与 12 週以内）から認められるものがやや多かったものの、他の事象については一定の傾向は認められなかった。また、テリパラチド 56.5 μg 投与と事象発現時刻の関係をみたところ、めまい、動悸等の発現日は、テリパラチド 56.5 μg 投与日のみの発現ではなかったものの、健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験でのテリパラチド 56.5 μg 投与と事象発現時刻の関係や本剤が一過性に血圧を低下させること等から、本剤投与から 4、5 時間程度はこれら事象の発現に注意する必要がある。

8.3 本剤の薬理作用により、一過性の血清カルシウム値上昇がみられることがある［「Ⅷ. 2.禁忌内容とその理由」の項参照］。

テリボン®皮下注用 56.5μg の健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験（n ＝ 16）において、テリパラチドとして 56.5 μg を単回皮下投与したときの血清カルシウム濃度は、

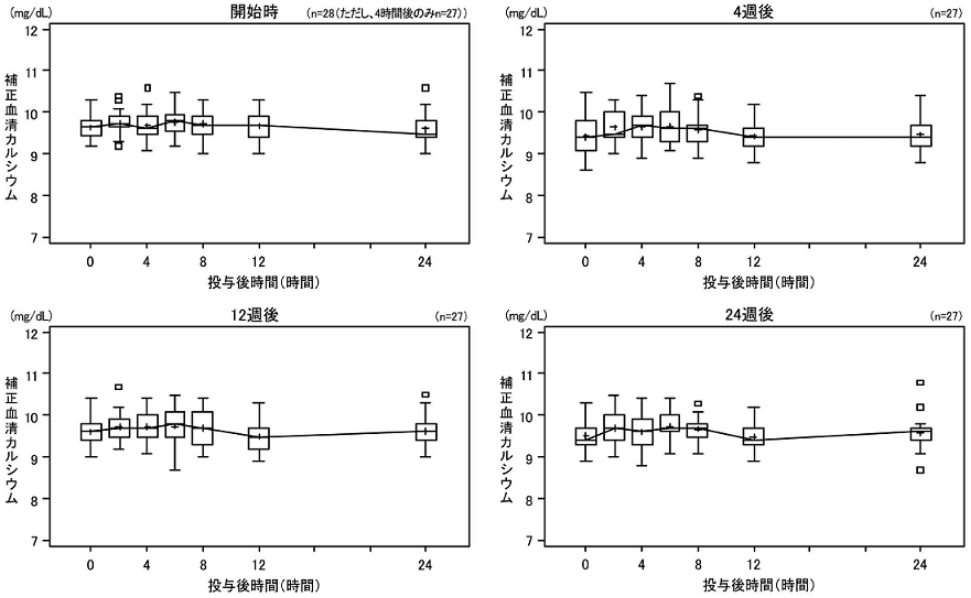
投与約 4 から 6 時間で最高濃度に達し、徐々に低下し、投与 24 時間後に投与前と同程度まで回復した。

テリパラチド 56.5 μg を投与したときの血漿中濃度と血清カルシウム濃度の推移

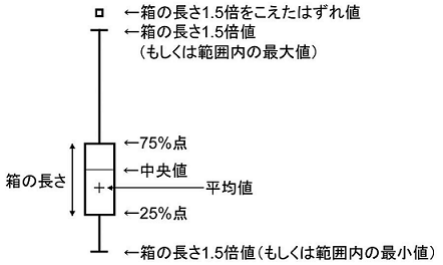


テリボン®皮下注用 56.5μg の骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、テリパラチド 56.5 μg/週を 24 週間投与したときの補正血清カルシウム値の経時的な推移は単回投与時と同様で、テリパラチド 56.5 μg を繰り返し投与しても 24 時間後には本剤投与開始前のレベルとなり、反復投与に伴い血清カルシウム値が上昇していく傾向は認められなかった［下図参照］。また、臨床試験では、高カルシウム血症の副作用は報告されなかった。

補正血清カルシウムの経時的推移



血清カルシウム基準値：8.4～10.4mg/gL



本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、速やかに診察を受けるよう患者に指導すること。また、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。

また、血清カルシウム値上昇によりジギタリス剤の作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する場合は注意すること［「Ⅷ.7.相互作用」の項参照］。

8.4 対象となる患者に対し、自己注射に関する十分な教育訓練と使用済み器具の安全な破棄方法の指導を行う旨の注意喚起が必要と判断し、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

一過性の血圧低下があらわれることがある。

9.1.2 心疾患のある患者

患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の弛緩作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。なお、重篤な心疾患のある患者は臨床試験では除外されている。

9.1.3 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 閉経前の骨粗鬆症患者

閉経前の骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

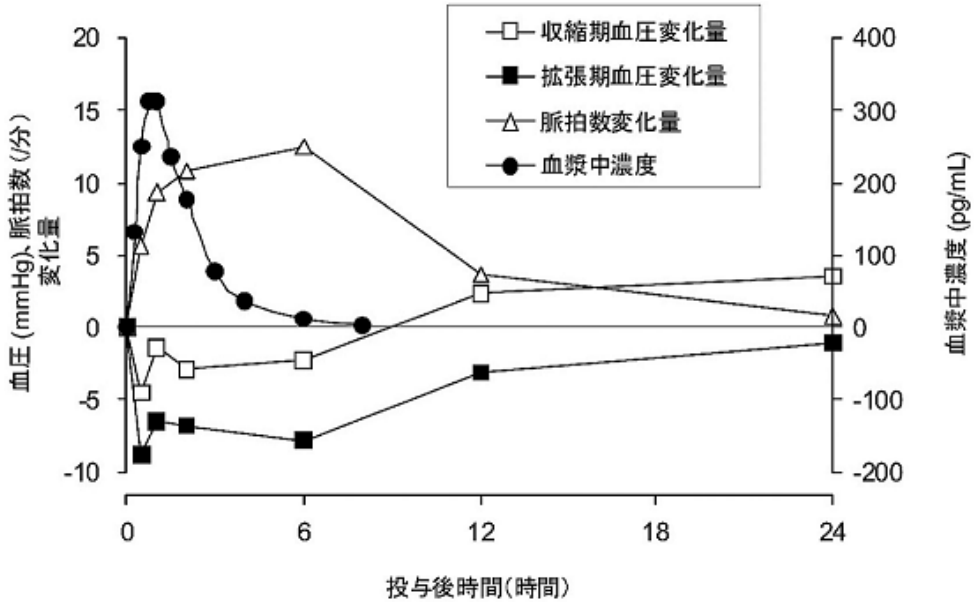
テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

9.1.1 本剤投与により、血管平滑筋弛緩作用を介した血管拡張作用に基づくと推察される一過性の血圧低下が発現する可能性があるため、低血圧を有する患者では、慎重に投与すること。

テリボン®皮下注用 56.5μg の健康高齢女性を対象とした臨床薬理試験（n ＝ 16）において、テリパラチドとして 56.5 μg を皮下投与したときの拡張期血圧は、投与 30 分後において最大 8.8 mmHg 低下し、その後 24 時間かけて回復した。また、収縮期血圧は投与 30 分後において最大 4.6 mmHg 低下し、その後 12 時間にかけて回復した［下図参照］。

また、テリボン®皮下注用 56.5μg の骨粗鬆症患者を対象とした臨床薬理試験において、テリパラチドとして 56.5 μg を週 1 回 24 週間反復投与したとき、投与後に一過性の血圧低下を示したが反復投与による増悪は認められなかった。

テリパラチド 56.5 μg を投与したときの血漿中濃度及び血圧、脈拍数の変化量の推移（平均値）



9.1.2 PTH は、血管平滑筋弛緩作用、陽性変時作用及び陽性変力作用が知られている[37]ことから、心疾患のある患者に投与する場合には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら投与すること。
重篤な心疾患のある患者に対しては本剤の使用経験はないこと、また、本剤投与による一過性の血圧低下と脈拍数増加が認められることから、重篤な心疾患のある患者には、慎重に投与すること。

9.1.3 本剤は、一過性に血清カルシウム及び尿中カルシウムを変動させるため、尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者では、症状を悪化させるおそれがあることから、慎重に投与すること。
テリボン®皮下注用 56.5μg の臨床試験において、尿路結石等の合併症を有する患者 5 例にテリパラチドとして 56.5 μg が投与され、そのうちの 1 例で尿管結石の発現がみられた。なお、この 1 例の発現は、合併症に起因すると判断され、テリパラチドとの因果関係は否定された。

9.1.4 本剤を閉経前の骨粗鬆症患者に投与した経験がなく、安全性及び有効性は確立していない。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
定期的に腎機能検査を行うこと。

9.2.1 重度の腎機能障害患者
臨床薬理試験において、血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。［16.6.1 参照］

＜解説＞
テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。
腎障害を有する患者での使用経験が少ないこと、また高度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められていることから、腎障害のある患者には定期的な腎機能検査を行い、慎重に投与すること。
テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相骨折試験において、腎及び尿路障害に分類される有害事象の発現頻度は、テリパラチド 56.5 μg 群で 2.8%（8/290 例）、プラセボ群で 4.9%（14/288 例）認められた。腎機能の重症度別にみると、テリパラチド 56.5 μg 群では「中等度」で腎機能障害が 1.4%（1/73 例）認められたのみで、他は「正常及び軽度」での発現であった。
テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相試験（骨折試験（2）及び期間延長試験）において、テリパラチド 56.5 μg 投与群における高度腎障害者の例数が少ないため、有害事象及び副作用発現状況は明らかではない。なお、重篤な有害事象が多く認められることはなかった。中等度腎障害者では、腎機能正常～軽度低下者と比較して有害事象や副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった。
本剤の第Ⅲ相試験（306 試験）において、重篤な腎疾患を有する患者（血清クレアチニン値 2 mg/dL 以上）を除外していたため、腎機能障害の程度が「高度」に該当する患者は本剤投与群 2 例、テリパラチド 56.5 μg 投与群 3 例のみであった。そのため、高度な腎機能障害が安全性に与える影響を評価するには限界がある。しかし、少なくとも本

剤投与群の腎機能障害の程度が「中等度」の層では、「正常及び軽度」の層と比べて、重篤な副作用等の発現割合及び5%以上に認められた個々の副作用の発現割合が高くなる傾向は認めなかった。「高度」の層では両群とも腎機能障害に関連する副作用は認められず、一貫した傾向はみられなかった。

腎機能重症度*別の有害事象及び副作用発現状況（骨折試験（2）：テリパラチド56.5 μg）

腎機能の程度（安全性評価例数）		正常及び軽度（n = 213）	中等度（n = 73）	高度（n = 4）
有害事象	例数（%）	196（92.0）	71（97.3）	4（100.0）
	件数	1071	413	14
副作用	例数（%）	94（44.1）	31（42.5）	2（50.0）
	件数	213	100	6
重篤な有害事象	例数（%）	24（11.3）	9（12.3）	1（25.0）
	うち死亡例数	3	0	0
	件数	27	11	1
重篤な副作用	例数（%）	1（0.5）	1（1.4）	0（0.0）
	件数	2	1	0

腎機能重症度*別の有害事象及び副作用発現状況（期間延長試験：テリパラチド56.5 μg）

腎機能の程度（安全性評価例数）		正常及び軽度（n = 156）	中等度（n = 32）	高度（n = 1）
有害事象	例数（%）	150（96.2）	30（93.8）	1（100.0）
副作用	例数（%）	92（59.0）	18（54.5）	
重篤な有害事象	例数（%）	20（12.8）	7（21.9）	0（0.0）
	うち死亡例数	0	0	0

腎機能重症度*別の有害事象及び副作用発現状況（306試験：本剤28.2 μg）

腎機能の程度（安全性評価例数）		正常及び軽度（n = 199）	中等度（n = 76）	高度（n = 2）
有害事象	例数（%）	178（89.4）	65（85.5）	2（100.0）
副作用	例数（%）	86（43.2）	24（31.6）	0
重篤な有害事象	例数（%）	13（6.5）	7（9.2）	0
	うち死亡例数	0	0	0
重篤な副作用	例数（%）	1（0.5）	0	0

＊：投与開始前の腎機能の重症度

・正常及び軽度：eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}以上

・中等度：eGFRが30 mL/min/1.73 m^{2}以上60 mL/min/1.73 m^{2}未満

・高　度：eGFRが30 mL/min/1.73 m^{2}未満

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害を有する患者

臨床試験では重篤な肝機能障害を有する患者は除外されている。

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

臨床試験では、重篤な肝機能障害を有する患者を試験対象から除外していたため、このような患者での使用経験はない。そのため、重篤な肝機能障害を有する患者には、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠す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。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うように指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。［9.5 参照］

＜解説＞

「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。［2.6、9.4 参照］

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

本剤の妊婦、産婦に対する投与経験はない。

ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験で、胎児毒性（胎児死亡）が認められているため、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること。

妊娠ウサギに本薬 0.6、2.3、11.3、56.5 μg/kg を静脈内投与した試験において、0.6 及び 2.3 μg/kg 群で流産、2.3 μg/kg 群で胎児死亡率の増加傾向、11.3 μg/kg 以上の群で胎児死亡率の増加及び生存胎児数の減少が観察され、また、本薬 0.1、11.3 μg/kg を静脈内投与した追加試験の 11.3 μg/kg 群で胎児の外形異常が認められている。

(6) 授乳婦

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。

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

本剤の授乳婦に対する使用経験はない。
なお、ラットの動物実験で乳汁中に移行しないことが示唆されている。

(7) 小児等

> 9.7 小児等
> 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。[2.1 参照]

＜解説＞
テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。
本剤の小児等に対する投与経験はない。
一般に小児及び成長期の若年成人では、骨端線が閉じていないため骨肉腫の発現リスクが高いと考えられており、このような患者には本剤の投与を避けること［「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照］。

(8) 高齢者

> 9.8 高齢者
> 患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

＜解説＞
テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。
なお、テリボン®皮下注用 56.5μg の臨床試験において、テリパラチド 56.5 μg 投与群における年齢別の副作用発現状況で、「65 歳未満」に比べ「65 歳以上」の層で副作用の発現率が高い傾向はみられなかった。
また、テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相試験（骨折試験（2）及び期間延長試験）において、75 歳以上 80 歳未満及び 80 歳以上の年齢層は、65 歳以上 75 歳未満の年齢層に比べ、副作用発現率が高い傾向はみられなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 ［2.2、8.3 参照］	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス剤の作用が増強される。
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール マキサカルシトール ファレカルシトリオール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

＜ジギタリス製剤＞

本剤投与では、一過性の血清カルシウム値上昇が認められていることから、併用によりジギタリス製剤の作用が増強され、不整脈があらわれるおそれがある。併用する場合には、血清カルシウム値の上昇に十分注意し、慎重に投与すること。

ジギタリスは、心筋細胞膜の Na^+/K^+-ATPase（Na^+流出、K^+流入）活性を阻害し、結果的に細胞内の Ca^{2+}濃度を高めて、心筋収縮力を増強する。したがって、ジギタリス投与により心筋細胞内は低カリウム、高カルシウム状態となるために、血清カルシウム濃度を増加させる薬剤との併用では、ジギタリス作用が増強して中毒が発生しやすくなる[38]。

＜活性型ビタミン D 製剤＞

本剤投与後に一過性の血清カルシウム値の上昇がみられることがあり、活性型ビタミン D 製剤との併用により相加的に血清カルシウム値が上昇するおそれがある。

併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合には血清カルシウム値の上昇に十分注意すること。便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等の血清カルシウム値の上昇が疑われる症状が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること［「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照］。なお、臨床試験において、本剤と活性型ビタミン D 製剤との併用例はなかった。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 ショック（頻度不明）、**意識消失**（頻度不明）

ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。［8.1 参照］

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

11.1.1 テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相試験（骨折試験（2）及び期間延長試験）において、副作用としてアナフィラキシーショックが 479 例中 2 例（0.4%）に認められた。306 試験の本剤投与群で報告がなかったことから、発現頻度は頻度不明とした。

本剤によると考えられるアナフィラキシーが発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 テリボン®皮下注用 56.5μg の第Ⅲ相試験（骨折試験（2）及び期間延長試験）において、副作用として意識消失が 479 例中 2 例（0.4%）に認められた。なお、ショックについては、自発報告のみで認められている（頻度不明）。306 試験の本剤投与群で報告がなかったことから、発現頻度は頻度不明とした。

本剤によると考えられるショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがある。また、心停止、呼吸停止を来した症例も認められている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の本剤の投与中止を考慮すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐	腹部不快感、消化不良、食欲減退、便秘、下痢、腹痛、逆流性食道炎、口腔内不快感、口渇、虚血性大腸炎、口唇腫脹	胃炎、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア、おくび、味覚異常、口内乾燥、心窩部不快感、口角口唇炎、口内炎
精神神経系	頭痛	めまい、傾眠、頭部不快感、感覚鈍麻（四肢、顔、口のしびれ感等）	不眠症、振戦、鎮静、感情不安定、注意力低下、記憶障害、耳鳴、灼熱感、痙攣
眼		眼瞼浮腫	眼瞼下垂、視力障害、結膜充血、眼痛、霧視
腎臓		血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿	BUN 上昇、腎機能障害、尿中蛋白陽性、慢性腎炎

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器		血圧低下、血圧上昇、動悸、徐脈、不整脈	起立性低血圧、上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常、狭心痛、潮紅、蒼白、洞結節機能不全、心房細動
過敏症		紅斑	発疹、蕁麻疹、そう痒症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎
肝臓			肝機能障害、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇
代謝異常		高尿酸血症、高カルシウム血症	CK 上昇、血中リン減少、ALP 低下、アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、脱水
血液		貧血	好酸球増加、好中球減少、リンパ球増加、血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少
呼吸器			息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎、咽頭不快感
筋骨格		関節痛	筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛、四肢痛、四肢不快感、筋緊張、筋力低下、頚部痛、筋肉痛、骨痛、筋痙縮
投与部位	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位反応	注射部位腫脹、注射部位不快感
その他	倦怠感	異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、悪寒、あくび、脱力感	胸部不快感、胸痛、多汗症、浮腫、熱感、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、リンパ節炎、末梢冷感、インフルエンザ様疾患、胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリン陽性、尿中ビリルビン増加、脱毛、疼痛、冷感、体重減少

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

306 試験の本剤投与群で発現した副作用のうち、本剤との合理的な因果関係の可能性があると考えられる副作用を頻度区分別に記載した。また、306 試験の本剤投与群では発現していないが、テリボン®皮下注用 56.5μg の添付文書に記載のある副作用及び 306

試験の対照薬（テリパラチド 56.5 μg）投与群対照薬投与群で発現した副作用のうち、対照薬との合理的な因果関係の可能性があると考えられる副作用を頻度不明として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	306 試験	
	本剤 28.2 μg（週 2 回投与）	テリパラチド 56.5 μg（週 1 回投与）
安全性評価対象症例数	277	276
副作用の発現症例数	110	155
副作用の発現症例率	39.7%	56.2%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数、発現症例率（%）	
感染症及び寄生虫症	0（0.0）	1（0.4）
口角口唇炎	0（0.0）	1（0.4）
血液及びリンパ系障害	1（0.4）	0（0.0）
貧血	1（0.4）	0（0.0）
代謝及び栄養障害	6（2.2）	12（4.3）
食欲減退	3（1.1）	9（3.3）
高尿酸血症	2（0.7）	2（0.7）
脱水	0（0.0）	1（0.4）
高カルシウム血症	1（0.4）	0（0.0）
精神障害	0（0.0）	2（0.7）
不快気分	0（0.0）	2（0.7）
神経系障害	24（8.7）	41（14.9）
頭痛	16（5.8）	29（10.5）
浮動性めまい	3（1.1）	5（1.8）
傾眠	5（1.8）	6（2.2）
頭部不快感	3（1.1）	5（1.8）
味覚異常	0（0.0）	1（0.4）
感覚鈍麻	0（0.0）	1（0.4）
眼障害	1（0.4）	1（0.4）
眼瞼浮腫	1（0.4）	0（0.0）
眼痛	0（0.0）	1（0.4）
耳及び迷路障害	2（0.7）	2（0.7）
回転性めまい	2（0.7）	1（0.4）
耳鳴	0（0.0）	1（0.4）
心臓障害	3（1.1）	13（4.7）
動悸	1（0.4）	12（4.3）
不整脈	1（0.4）	0（0.0）
徐脈	1（0.4）	0（0.0）
洞結節機能不全	0（0.0）	1（0.4）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数、発現症例率（%）	
血管障害	2（0.7）	5（1.8）
高血圧	1（0.4）	2（0.7）
低血圧	1（0.4）	0（0.0）
ほてり	0（0.0）	2（0.7）
起立性低血圧	0（0.0）	1（0.4）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2（0.7）	4（1.4）
あくび	2（0.7）	2（0.7）
間質性肺疾患	0（0.0）	1（0.4）
息詰まり感	0（0.0）	1（0.4）
胃腸障害	74（26.7）	96（34.8）
悪心	56（20.2）	88（31.9）
嘔吐	25（9.0）	36（13.0）
便秘	3（1.1）	2（0.7）
腹部不快感	9（3.2）	8（2.9）
下痢	3（1.1）	5（1.8）
胃食道逆流性疾患	2（0.7）	1（0.4）
消化不良	4（1.4）	4（1.4）
上腹部痛	1（0.4）	1（0.4）
腹痛	1（0.4）	0（0.0）
口の感覚鈍麻	1（0.4）	1（0.4）
口腔内不快感	1（0.4）	0（0.0）
口唇腫脹	1（0.4）	0（0.0）
軟便	0（0.0）	1（0.4）
おくび	0（0.0）	1（0.4）
皮膚及び皮下組織障害	2（0.7）	5（1.8）
皮膚炎	0（0.0）	1（0.4）
皮膚嚢腫	1（0.4）	0（0.0）
皮下出血	0（0.0）	1（0.4）
紅斑	1（0.4）	0（0.0）
多汗症	0（0.0）	2（0.7）
冷汗	0（0.0）	1（0.4）
筋骨格系及び結合組織障害	2（0.7）	2（0.7）
関節痛	1（0.4）	0（0.0）
背部痛	0（0.0）	1（0.4）
肋軟骨炎	1（0.4）	0（0.0）
尾骨痛	0（0.0）	1（0.4）
腎及び尿路障害	1（0.4）	0（0.0）
頻尿	1（0.4）	0（0.0）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数、発現症例率（%）	
一般・全身障害及び投与部位の状態	48（17.3）	84（30.4）
倦怠感	26（9.4）	33（12.0）
注射部位出血	14（5.1）	11（4.0）
異常感	5（1.8）	10（3.6）
注射部位疼痛	5（1.8）	0（0.0）
発熱	3（1.1）	18（6.5）
注射部位内出血	2（0.7）	3（1.1）
注射部位紅斑	4（1.4）	2（0.7）
疲労	3（1.1）	4（1.4）
悪寒	2（0.7）	8（2.9）
口渇	1（0.4）	2（0.7）
無力症	1（0.4）	0（0.0）
注射部位反応	1（0.4）	3（1.1）
不快感	1（0.4）	1（0.4）
注射部位血腫	1（0.4）	1（0.4）
冷感	0（0.0）	1（0.4）
熱感	0（0.0）	6（2.2）
胸部不快感	0（0.0）	1（0.4）
注射部位不快感	0（0.0）	1（0.4）
臨床検査	6（2.2）	8（2.9）
血圧低下	2（0.7）	6（2.2）
血中クレアチニン増加	1（0.4）	1（0.4）
尿中血陽性	1（0.4）	0（0.0）
血中カルシウム減少	1（0.4）	0（0.0）
血中尿酸増加	1（0.4）	0（0.0）
血中カルシウム増加	0（0.0）	1（0.4）
傷害、中毒及び処置合併症	0（0.0）	1（0.4）
手首関節骨折	0（0.0）	1（0.4）

MedDRA/J version 21.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血圧、脈拍、血清カルシウム値の測定を行い、適切な措置を行うこと。

＜解説＞

テリボン®皮下注用 56.5μg と共通する注意事項として設定した。

13.1 本剤の過量投与により、血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

13.2 血圧低下、脈拍数増加があらわれた場合には、症状がおさまるまで座る、横になる等適切な処置を行うこと。

高カルシウム血症があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、生理食塩液の点滴静注、ループ利尿薬の投与、またカルシトニン等の骨吸収抑制剤の投与[39]を血清カルシウム値及び症状に応じて適切に行うこと。

なお、本剤の臨床試験において、誤投与などによって、臨床推奨用量を超えて投与された症例は認められなかった。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与直前まで本剤の先端部のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.1.3 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部、大腿部又は上腕部として、広範に順序よく移動して注射すること。

14.2.2 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

＜解説＞

14.1.1 投与時の不快感を軽減するため設定した。

14.1.2 注射針と一体化した製剤であり、針刺しなどの事故防止及び汚染防止を目的に設定した。

14.1.3 自己投与製剤の一般的な注意を設定した。

14.2.1 投与方法及び注射部位は、注射部位の安全性を考慮して設定した。

本剤の投与を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部又は上腕部とし、広範に順序良く移動して投与を行うこと。

14.2.2 本剤は 1 回使用の製剤であるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本薬を皮下投与したがん原性試験において、投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。なお、ラットに無発がん量（4.5μg/kg/日）を投与した際の1週間当たりの曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量（1週間当たり56.5μg）を投与した際の曝露量（AUC）の3.9～11.6倍に相当する[40]。［2.1、7.2、7.4参照］

＜解説＞

テリボン®皮下注用56.5μgと共通する注意事項として設定した。

15.2 ラットがん原性試験において、本薬13.6 μg/kgを2年間連日皮下投与した群で骨肉腫の発現が認められた。無発がん量は4.5 μg/kg/日であり、その時の曝露量は、臨床用量をヒトに投与した場合の3.9～11.6倍であった。なお、連日投与の発がん量である13.6 μg/kgの3倍量（40.7 μg/kg）を週1回2年間投与した群においては、骨肉腫は認められなかった。骨肉腫が認められた13.6 μg/kg群は、溶媒対照群に比べ大腿骨の骨密度が72～79%増加するような条件下であった。これに対し、ヒトでの週1回56.5 μgを24ヵ月間投与した期間延長試験の腰椎の骨密度増加率は10%程度であった。本薬のラットがん原性試験でみられた骨肉腫は、投与量や投与期間が増加すると共に発現リスクの増大が認められた。

がん原性試験は、ラットの平均寿命の約80%に相当する2年間にわたり本薬が連日投与されたものであり、これに対し、本薬の13.6 μg/kgを1日1回6ヵ月間反復皮下投与し、18ヵ月間休薬後に剖検した試験では、骨肉腫は認められなかった。

このことから、ラットがん原性試験では、大量の本薬をラットのほぼ生涯にわたる長期間投与したため骨肉腫が発現したと考えられた。また、ヒトとラットでは骨の生理（骨のリモデリングや骨格の成長期間）が異なっていることから、ヒトの臨床推奨用量（1週間当たり56.5 μgを24ヵ月間）では、安全域が確保されていると考えられた。

さらに、ラット以外では、サルの18ヵ月間週1回投与の薬効薬理試験及びイヌの12ヵ月間連日投与の毒性試験で得られた骨についてX線写真観察を実施したところ、骨腫瘍は観察されなかった［詳細は、「Ⅸ.2.（4）がん原性試験」参照］。

テリボン®皮下注用56.5μgの臨床試験でテリパラチドとして56.5 μgが投与された骨粗鬆症患者を対象に、テリパラチド投与後の骨肉腫発現の有無に関する4つの追跡調査（各試験の平均追跡期間4.7～7.4年、合計952人）を実施した結果、いずれの調査でも骨肉腫発現の報告はなかった。

また、テリボン®皮下注用 56.5μg の期間延長試験でも骨肉腫の発現の報告はなかった。なお、2016 年 3 月末時点で、製造販売後にテリパラチドが投与された推定約 259,000 人の患者においても骨肉腫発現の報告はない。
骨肉腫は、発現初期に局所の疼痛と腫脹、アルカリフォスファターゼ高値などを特徴とする疾患である。骨肉腫の発現が疑われる場合には、レントゲンや骨シンチグラム等による確認及び診断を行うとともに、適切な処置を行うこと。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

＜一般薬理試験＞

1) 心血管系

① カニクイザル[41]

無麻酔非拘束下雄カニクイザル（3～5 歳）に本薬 1.1、5.6 及び 16.9 μg/kg を皮下投与し、血圧、心拍数及び心電図についてテレメトリー法により測定した。血圧に対しては、16.9 μg/kg で投与後 0.5～3 時間に収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の低下が認められ、投与 6 時間後には投与前値と同程度まで回復した。

心拍数に対しては、1.1 μg/kg で投与 0.5 時間後、5.6 μg/kg で投与 0.5 及び 1 時間後、16.9 μg/kg で投与 0.5、1 及び 3 時間後に心拍数の増加傾向が認められ、16.9 μg/kg では投与 2 時間後に有意な心拍数の増加が認められた。これら心拍数の増加は、投与 6 時間後には投与前値と同程度にまで回復した。

心電図（PR 間隔、QRS 時間及び QT/QTc 間隔）に対しては、いずれの投与量においても影響は認められなかった。

② イヌ[42]

麻酔下イヌに本薬 0.1、0.2、0.4、0.8 及び 36.7 μg/kg を静脈内投与し、血圧及び心拍数を測定した。0.1 μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、0.2 μg/kg 以上で心拍数の増加、0.4 μg/kg 以上で収縮期血圧の低下が認められた。

③ ウサギ[42]

無麻酔ウサギに本薬 0.1、0.4、0.8 及び 36.7 μg/kg を静脈内投与し、血圧及び心拍数を測定した。

0.1 μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、0.4 μg/kg 以上で収縮血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。

④ ラット[43]

ウレタン麻酔下 Wistar 系雄ラット（13～14 週齢）を用い、本薬の血圧及び心拍数に対する作用について、静脈内投与（0.3、2.8 及び 28.2 μg/kg）と皮下投与（0.3、2.8、28.2 及び 282.4 μg/kg）で比較した。

血圧に対しては、0.3 μg/kg 以上の静脈内投与では、投与直後より血圧低下が認められ、投与 2 分後に最大の降圧作用が認められた。一方、皮下投与では、28.2 μg/kg 以上で投与 2 分後より血圧低下が認められ、30～45 分後に最大の降圧作用が認められた。

心拍数に対しては、2.8 μg/kg 以上の静脈内投与で投与直後より心拍数の増加が認められ、投与 3～5 分後に最大となった。皮下投与では、282.4 μg/kg で投与直後より心拍数の増加が認められ、投与 10～15 分後に最大となった。

⑤モルモット摘出心房[42]

モルモット摘出心房の自動運動に対する作用について、本薬の適用濃度を0.003、0.008、0.03、0.1、0.3及び0.8 μg/mLとして検討した。

0.008 μg/mL以上の濃度で収縮力の増大及び律動数の増加が認められた。

⑥hERG試験[44]

hERG導入CHO細胞のカリウム電流（hERG電流）に対する作用を、パッチクランプ法により検討した。本薬の適用濃度を14.1及び42.4 μg/mLとし、それぞれのtail peak currentを測定した。本薬の14.1及び42.4 μg/mLの濃度で、hERG電流に影響は認められなかった。

2）中枢神経系[45]

SD系雄ラット（8週齢）に、本薬の1.7、8.5及び42.4 μg/kgを単回皮下投与したときの一般症状及び神経行動学的機能を、Functional Observational Battery法の変法により観察し、中枢神経系に対する作用を調べた。

本薬の1.7 μg/kgの投与では一般症状及び神経行動学的機能に影響は認められなかったが、8.5及び42.4 μg/kgの投与では、投与後0.5及び1時間に一過性の皮膚の発赤がみられ、42.4 μg/kgの投与では投与後2～4時間に尿量の一過性の増加がみられた。

3）呼吸系[46]

SD系雄ラット（8週齢）に、本薬の1.7、8.5及び42.4 μg/kgを単回皮下投与したときの呼吸数、1回換気量及び毎分換気量を、ホールボディプレチスモグラフ法により測定し、呼吸系に対する作用を調べた。

本薬の1.7、8.5及び42.4 μg/kgでは投与後4時間まで、呼吸数、1回換気量及び毎分換気量に影響は認められなかった。

4）自律神経系[42]

ノルアドレナリン、アセチルコリン等により惹起した摘出平滑筋収縮の抑制が認められた（ウサギ大動脈：0.1 μg/mL以上、ラット輸精管：0.03 μg/mL以上、モルモット回腸：0.1 μg/mL以上、ラット胃：0.01 μg/mL以上、全て*in vitro*）。

5）生殖・泌尿器系[42]

発情期子宮の自動運動（ウサギ：0.1 μg/kg以上）、妊娠子宮の自動運動（ウサギ：0.4 μg/kg以上）及び摘出発情期子宮の自動運動（ラット：0.1 μg/mL以上、*in vitro*）の抑制が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1）マウス、ラット単回投与毒性試験[47, 48]

1群雌雄各5匹のddY系マウス（5週齢）及びWistar系ラット（5週齢）に本薬の93.2及び932.0 μg/kgを経口、静脈内、皮下あるいは筋肉内に単回投与したところ、雌雄いずれにおいても毒性変化は認められなかった。また、雌雄各10匹のddY

系マウス（5 週齢）に本薬の 93,203.9 μg/kg を単回静脈内投与したところ、毒性変化として雌雄とも投与直後から運動抑制や腹臥位、投与 10 分後頃より鎮静がみられたが、全例とも投与約 1 時間後より回復に転じ、死亡例は認められなかった。
以上の結果から、本薬の急性毒性は弱いものであり、マウス及びラットにおいて性差はないと考えられた。

2) イヌ単回投与毒性試験 [49]

1 群各 2 匹の雄ビーグルイヌ（約 8 ヵ月齢）に本薬の 141.2、282.4 及び 564.9 μg/kg を単回皮下投与した。
死亡例は認められなかった。投与翌日の検査では、BUN の増加が 141.2 μg/kg 以上の群で、クレアチニン及び白血球数の増加が 564.9 μg/kg でみられたが、投与後 13 日目の検査では、回復又は回復傾向が認められた。投与後 14 日目の病理組織学的検査では、尿細管の空胞変性及び集合管の石灰沈着が 141.2 μg/kg 以上の群で、尿細管の変性、萎縮、好塩基性化、扁平化及び石灰沈着が 564.9 μg/kg 群で認められた。
以上の結果より、本試験における概略の致死量は 564.9 μg/kg を超える量と判断された。本薬の大量投与により腎障害が惹起されると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット反復投与毒性試験

① ラット 3 ヵ月毒性試験 [50]

1 群雌雄各 10～16 匹の SD 系ラット（5.5～6 週齢）に本薬の 0.9、4.5、22.6 及び 113.0 μg/kg を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。
本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び血小板数の減少が 22.6 μg/kg 以上の群の雌雄で、白血球数の減少が 113.0 μg/kg 群の雄で認められた。骨髄検査では、赤芽球系細胞合計比の増加（塩基好性及び多染性赤芽球比の増加）及びリンパ球比の減少が 22.6 μg/kg 以上の群の雌雄で、骨髄球系細胞総数／赤芽球系細胞総数比の減少が 22.6 μg/kg 以上の群の雌で認められた。血液生化学的検査では、アルブミンの減少が 113.0 μg/kg 群の雌雄で、A/G 比の減少が 22.6 μg/kg 以上の群の雄及び 113.0 μg/kg 群の雌で、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少が 22.6 μg/kg 以上の群の雄で、BUN の増加が 113.0 μg/kg 群の雄で、総蛋白の増加が 113.0 μg/kg 群の雄で、総蛋白の減少が 113.0 μg/kg 群の雌で認められた。
113.0 μg/kg 群の雄で腎臓重量の増加が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、いずれの投与群においても毒性変化は認められなかった。骨髄検査でみられた変化を除き、上記の変化は 4 週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。本試験でみられた血清アルブミンの減少、血清総蛋白の変動及び腎臓重量の増加は、いずれも毒性学的には軽微な変化と考えられた。
以上の結果より、本試験における無毒性量は、血液学的検査値の変動を指標として 4.5 μg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。

② ラット 12 ヵ月毒性試験 [51)]

1 群雌雄各 12 匹の SD 系ラット（5～5.5 週齢）に本薬の 0.9、4.5 及び 22.6 μg/kg を 1 日 1 回 12 ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。血液学的検査では、赤血球数及び白血球数の減少が 4.5 μg/kg 以上の群の雌雄で、ヘマトクリット並びにヘモグロビンの減少が 4.5 μg/kg 以上の群の雄及び 22.6 μg/kg 群の雌で、血小板数の減少が 22.6 μg/kg 群の雌で認められた。骨髄検査では、赤芽球系細胞合計比の増加（多染性赤芽球比の増加）及びリンパ球比の減少が 4.5 μg/kg 以上の群の雌で、前骨髄球比の増加が 22.6 μg/kg 群の雌雄で、未熟好酸球比の増加が 22.6 μg/kg 群の雌で認められた。血液生化学的検査では、蛋白分画におけるアルブミン分画の減少が 4.5 μg/kg 以上の群の雄及び 22.6 μg/kg 群の雌で、A/G 比の減少が 22.6 μg/kg 群の雌雄で、総蛋白及びアルブミンの減少が 22.6 μg/kg 群の雌で認められた。剖検及び病理組織学的検査では、いずれの投与群においても毒性変化は認められなかった。本試験でみられた血清アルブミン及び総蛋白の減少は、毒性学的には軽微な変化と考えられた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、血液学的検査値の変動を指標として 0.9 μg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。本試験では程度に若干の差はあるものの、ラット 3 ヵ月毒性試験とほぼ同様な変化がみられ、投与期間が 3 ヵ月から 12 ヵ月に延長されたことによる新たな毒性発現は認められなかった。

③ ラット反復投与毒性試験の総括

ラット 3 ヵ月毒性試験では 22.6 μg/kg 群、12 ヵ月毒性試験では 4.5 μg/kg 以上の群で本薬の骨形成作用に伴う骨髄腔減少に起因する二次的な変化である貧血（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン等の減少）が認められ、無毒性量は、それぞれ 4.5 μg/kg/日及び 0.9 μg/kg/日と判断された。ラット 12 ヵ月間連日投与における無毒性量（0.9 μg/kg/日）は、臨床推奨用量（1.1 μg/kg/日、体重を 50 kg として換算）を下回った。しかし、ラットでみられた貧血は、骨形成作用の過度な発現に起因するものであり、休薬による回復性が認められた。臨床では週 1 回の投与であること、連日投与に比べて週 1 回の投与では毒性発現が軽減することが推定されることを考慮すると、ラットでみられた毒性変化が本薬の臨床使用時に発現する可能性は低いと考えられた。なお、ヒトに臨床推奨用量を投与した際には貧血に至るほどの骨形成は起こりがたいとする推論は、臨床試験における 72 週間投与後の腰椎骨密度増加率は 7%程度であったことに対し、ラットに貧血に至る骨肥厚を誘発する 4.5 及び 13.6 μg/kg を 2 年間連日投与した際の大腿骨の骨密度増加率は 41 及び 76%であったことからも支持されると考えられた。

2) イヌ反復投与毒性試験

① イヌ 3 ヵ月毒性試験 [52)]

1 群雌雄各 3～5 匹のビーグルイヌ（7.5～8.5 ヵ月齢）に本薬の 0.7、2.8 及び 11.3 μg/kg を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

本薬投与の影響により、11.3 μg/kg 群では死亡／切迫屠殺例が認められた。すなわち、一般状態の悪化に伴い 11.3 μg/kg 群の雄 1 例が投与 72 日目に死亡し、また、11.3 μg/kg 群の雌 2 例を投与 50 及び 72 日目にそれぞれ切迫屠殺した。一般状態の観察において、死亡例では横臥、腹臥、立位不能及び不活発が、投与 50 日目切迫屠殺例では不活発、立位不能及び呼吸困難が、投与 72 日目切迫屠殺例では不活発が、それぞれ認められた。

11.3 μg/kg 群の雄で体重増加抑制傾向、雌で体重減少傾向が認められた。11.3 μg/kg 群の雌雄で摂餌量の減少が認められた。血液生化学的検査では、BUN の増加が 2.8 μg/kg 以上の群の雄及び 11.3 μg/kg 群の雌で、クレアチニンの増加が 11.3 μg/kg 群の雌雄で認められた。11.3 μg/kg 群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。剖検では、甲状腺の白色巣が 2.8 μg/kg 以上の群の雄及び 11.3 μg/kg 群の雌で、腎臓の白色巣が 11.3 μg/kg 群の雌雄で、心臓の白色巣が 11.3 μg/kg 群の雄で、消化管の白色巣が 11.3 μg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的検査では、腎臓における炎症性細胞浸潤、尿細管腔の拡張及び尿細管の萎縮が 2.8 μg/kg 以上の群の雌雄で、尿細管の変性／壊死、好塩基性化及び石灰沈着並びに心臓、胃及び胸腺の石灰沈着が 11.3 μg/kg 群の雌雄で、脾臓の石灰沈着が 11.3 μg/kg 群の雄で、十二指腸、空・回腸、甲状腺、肺、脳脈絡叢及び胸大動脈の石灰沈着が 11.3 μg/kg 群の雌で認められた。上記の変化は 4 週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は腎障害が認められない 0.7 μg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。

②イヌ 12 ヵ月毒性試験 [53)]

1 群雌雄各 4 匹のビーグルイヌ（6～7 ヵ月齢）に本薬の 0.2、0.7 及び 2.8 μg/kg を 1 日 1 回 12 ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

死亡例は認められなかった。血液生化学的検査では、BUN 及びクレアチニンの増加が 2.8 μg/kg 群の雄で認められた。尿検査では、尿蛋白及びカリウム排泄量の増加が 2.8 μg/kg 群の雌雄で、ナトリウム排泄量の増加が 2.8 μg/kg 群の雌で認められた。剖検では、腎臓の表面多結節状及び表面に散在性の嚢胞が 2.8 μg/kg 群の雄で、腎臓表面の不整な陥凹が 2.8 μg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的検査では、腎臓における間質の線維化、尿細管の萎縮、尿細管腔の拡張及び炎症性細胞あるいはリンパ球系細胞の間質への浸潤が 2.8 μg/kg 群の雌雄で認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は腎障害が認められない 0.7 μg/kg/日と判断された。毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。本試験では程度に若干の差はあるものの、イヌ 3 ヵ月毒性試験とほぼ同様な変化がみられ、投与期間が 3 ヵ月から 12 ヵ月に延長されたことによる新たな毒性発現は認められなかった。

③イヌ 9 ヵ月毒性試験：連日投与時及び週 1 回投与時の毒性比較試験 [54)]

連日投与群では、本薬の 0.7 及び 2.8 μg/kg を 1 群雌雄各 3 匹のビーグルイヌ（7～8 ヵ月齢）に 1 日 1 回 9 ヵ月間反復皮下投与した。週 1 回投与群では、本薬の 1.2、4.9 及び 19.8 μg/kg を 1 群雌雄各 3～5 匹のビーグルイヌに 1 週間に 1 回 9 ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を 1 日 1 回投与し

た。TK 試験では、C_{max} 及び AUC_{0-4h} は個体差がみられるものの投与量の増加に伴い増加した。いずれの投与群においても C_{max} 及び AUC_{0-4h} に顕著な雌雄差は認められなかった。抗体価の上昇は認められなかった。

死亡例は認められなかった。2.8 μg/kg（連日）群の雄 3 例中 1 例で体重及び摂餌量の減少がみられ、一般状態の観察では排便少量／無便及び削痩が認められたが、これらの変化は投与期間中に回復した。血液生化学的検査では、BUN の増加が 2.8 μg/kg（連日）群の雄で認められた。尿検査では、ナトリウム排泄量の増加が 2.8 μg/kg（連日）群の雄及び 19.8 μg/kg（週 1 回）群の雌で認められた。病理組織学的検査では、尿細管腔の拡張が 2.8 μg/kg（連日）群の雌雄及び 19.8 μg/kg（週 1 回）群の雌で、尿細管の再生が 2.8 μg/kg（連日）群の雌雄で、腎臓の間質の線維化が 2.8 μg/kg（連日）群の雄で認められた。19.8 μg/kg（週 1 回）群の腎臓でみられた変化は 4 週間の休薬により回復傾向が認められた。

週 1 回投与群の雄では腎障害はみられなかったが、連日投与群では雌雄共に腎障害がみられていることから、本薬の毒性に明らかな雌雄差はないと考えられた。

以上の結果より、本薬の毒性は連日投与に比べ週 1 回の投与では軽減し、本試験における無毒性量は、連日投与では雌雄とも 0.7 μg/kg/日、週 1 回の投与では雄で 19.8 μg/kg/日、雌で 4.9 μg/kg/日と判断された。

④イヌ反復投与毒性試験の総括

イヌにおける本薬の毒性学的標的器官は腎臓であった。イヌでみられた毒性変化（腎障害）は休薬による回復性が認められた。イヌ反復投与毒性試験において得られた連日投与による無毒性量（0.7 μg/kg/日）は、臨床推奨用量（1.1 μg/kg/日、体重を 50 kg として換算）を下回った。しかし、週 1 回の投与による無毒性量（雌：4.9 μg/kg/日）における曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-4h}）と臨床推奨用量における曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）を比較すると、C_{max} で 2.9～3.6 倍、AUC で 2.3～3.2 倍の安全域が認められた。臨床では週 1 回の投与であることを考慮した場合、イヌでみられた毒性変化が本薬の臨床使用時に発現する可能性は低いと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 [55)]

本薬は復帰突然変異を増加させなかった。

2) ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 [56)]

本薬は染色体の構造異常及び数的異常の出現頻度を増加させなかった。

3) ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 [57)]

本薬は遺伝子突然変異頻度を増加させなかった。

4) げっ歯類を用いた小核試験 [58)]

ラットを用いた皮下投与による小核試験（141.2、282.4 及び 564.9 μg/kg）において、本薬は小核を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

1) ラットがん原性試験

① ラットがん原性本試験 [59]

1 群雌雄各 55 匹の SD 系ラット（5 週齢）に本薬の 1.5、4.5 及び 13.6 μg/kg を 1 日 1 回、40.7 μg/kg を 1 週間に 1 回、それぞれ 2 年間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を 1 日 1 回、同様に投与した。

本薬の血漿中濃度（IRMA 法）は、全ての投与群において雌雄とも投与後 15 分に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、雌雄とも用量の増加に伴い増加した。

投与 13 週及び 52 週における C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、初回投与時と比較して増加した。投与 13 週と 52 週の C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、ほぼ同程度であった。

雄の AUC_{0-4h} は雌よりも高い傾向が認められた。抗体価の上昇は認められなかった。

病理組織学的検査において、骨肉腫が連日投与の 1.5 μg/kg 群の雄 1 例、13.6 μg/kg 群の雄 9 例及び雌 2 例に、骨芽細胞腫（良性）が 13.6 μg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた。骨肉腫の発現部位は、脛骨、大腿骨、頸椎、胸椎、腰椎、肋骨又は肩甲骨であり、13.6 μg/kg 群の雄 4 例では複数の骨に認められた。13.6 μg/kg 群の雄 6 例では骨肉腫の浸潤あるいは転移が、骨格筋、脊髄、肺、腎臓、脾臓、副腎、胸腺又は膵臓に認められた。雄の 1.5 μg/kg 群の 1 例でみられた骨肉腫については、本試験で用いた系統のラットでは骨肉腫の自然発生例が報告されていること、4.5 μg/kg 群では雌雄とも骨肉腫が認められなかったことから自然発生と考えられた。週 1 回投与の 40.7 μg/kg 群では骨腫瘍は認められなかった。

以上の結果より、本試験における発がん量は雌雄とも 13.6 μg/kg/日（連日投与）、無発がん量は雌雄とも 4.5 μg/kg/日（連日投与）と判断された。

② ラットがん原性本試験のレトロ TK 試験 [60]

ラットがん原性本試験における TK 試験は IRMA 法にて実施したが、その後、より定量感度の高いラット血漿中本薬濃度測定法（ELISA 法）が確立されたことから、測定系を ELISA 法に変更してレトロ TK 試験を実施した。雌雄 SD 系ラット（5 週齢）に本薬の 4.5 μg/kg（無発がん量）及び 13.6 μg/kg（発がん量）を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復皮下投与した。

本薬の血漿中濃度（ELISA 法）は、全ての投与群において雌雄とも投与後 15 分に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{all} は、雌雄とも用量の増加に伴い増加した。

投与 13 週における C_{max} 及び AUC_{all} は、初回投与時と比較して増加した。いずれの投与群においても C_{max} 及び AUC_{all} に顕著な雌雄差は認められなかった。抗体価の上昇は認められなかった。

2) ラット追加がん原性試験 [40]

骨肉腫発現リスクに関してより詳細に検討するために、以下に示すラット追加がん原性試験を実施した。がん原性本試験では雌雄のラットを用いて評価したが、追加がん原性試験−1〜3 では、がん原性本試験で骨肉腫発現頻度の高かった雄ラットを用いて、無発がん量の再確認、投与時期（投与開始週齢）と骨肉腫発現リスクの関連及び、投与期間の短縮と骨肉腫発現リスクの関連について検討した。

① ラット追加がん原性試験−1

本試験は、無発がん量を再確認することを目的として実施した。1 群各 55 匹の雄 SD 系ラット（4〜5 週齢）に本薬の 1.5、4.5 及び 13.6 μg/kg を 1 日 1 回 2 年間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

1.5 μg/kg 群では骨肉腫は認められなかった。4.5 μg/kg 群では脛骨において骨肉腫が 1 例認められた。4.5 μg/kg 群の 1 例にみられた骨肉腫は、本試験で用いた系統のラットでは骨肉腫の自然発生例が報告されていること、同時並行して実施した追加がん原性試験−2 及び追加がん原性試験−3 の溶媒対照群においても骨肉腫が各 1 例に認められたことから、自然発生と考えられた。13.6 μg/kg 群では骨肉腫が 9 例に認められた。骨肉腫の発現部位は、大腿骨、脛骨、腰椎、寛骨、恥骨／坐骨、肋骨又は胸椎であり、13.6 μg/kg 群の 1 例では複数の骨に認められた。

以上の結果より、ラットにおける無発がん量は 4.5 μg/kg/日（連日投与）であることが再確認された。

② ラット追加がん原性試験−2

本試験は、投与時期（投与開始週齢）と骨肉腫発現リスクの関連を検討することを目的として実施した。本薬の 13.6 μg/kg を 55 匹の雄 SD 系ラットに 4 又は 5 週齢から 1 日 1 回 18 ヵ月間反復皮下投与し、6 ヵ月間休薬後に剖検した。また、本薬の 13.6 μg/kg を 55 匹の雄 SD 系ラットに 30 又は 31 週齢から 1 日 1 回 18 ヵ月間反復皮下投与後に剖検した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

本薬の 13.6 μg/kg を 4 又は 5 週齢から投与した群では 4 例で、30 又は 31 週齢から投与した群では 3 例で、それぞれ、脛骨、大腿骨又は腰椎において骨肉腫が認められた。上記の 2 群間で骨肉腫の発現頻度に差は認められなかった。溶媒対照群では、頭蓋骨において骨肉腫が 1 例認められた。

以上の結果より、投与開始時の週齢が異なっても骨肉腫の発現頻度は同等であった。

③ ラット追加がん原性試験−3

本試験は、本薬の投与期間の短縮が骨肉腫発現リスクを軽減するかどうかを検討することを目的として実施した。本薬の 13.6 μg/kg を 55 匹の雄 SD 系ラット（4〜5 週齢）に 1 日 1 回 6 ヵ月間反復皮下投与し、18 ヵ月間休薬後に剖検した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。本薬投与群では骨肉腫は認められなかった。なお、溶媒対照群では上腕骨において骨肉腫が 1 例認められた。

以上のことから、投与期間の短縮により骨肉腫の発現リスクは低下すると判断された。

3) がん原性試験の総括

本薬は、実施した全ての遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性物質ではないことから、本薬投与による骨肉腫発現には閾値（安全域）が存在すると考えられた。安全域の算出に当たっては、骨肉腫が認められたラットの用法（連日投与）と臨床用法（週 1 回投与）が異なることから、1 週間当たりの曝露量を比較した。ラットに無発がん量（4.5 μg/kg/日）を投与した際の 1 週間当たりの AUC_{all}（ELISA 法、1 日当たりの AUC_{all} の 7 倍）は、臨床推奨用量（56.5 μg）投与時のヒト AUC_{last} の 3.9〜11.6 倍であった。ラットがん原性試験において 13.6 μg/kg/日では、

2 年間（ラットの平均寿命の約 80%）の連日投与で骨肉腫がみられたものの、6 ヵ月間（ラットの平均寿命の約 20%）の連日投与では骨肉腫は認められなかったことから、投与期間の短縮により骨肉腫の発現リスクは低下することが確認された。ラットがん原性試験で骨肉腫が発現した原因は、大量の本薬（13.6 μg/kg/日）を 2 年間にわたり連日投与したためと考えられた。加えて、ラットでは骨の生理（骨のリモデリング及び骨格の成長期間）がヒトと異なっていることも要因の一つと考えられた。

以上のことから、ラットがん原性試験でみられた骨肉腫は、投与量や投与期間が増加すると共に発現リスクが増大するものの、本薬の臨床推奨用法用量（56.5 μg、週 1 回、24 ヵ月間）での臨床使用時に骨肉腫が発現する可能性は低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 [61]

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 及び 56.5 μg/kg を雄は交配前 63 日間及び交配期間中、雌は交配前 14 日間及び妊娠 7 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。親動物に毒性変化は認められなかった。また、親動物の交配及び妊娠並びに胎児への影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、親動物及び次世代ともに 56.5 μg/kg/日と判断された。

2) 器官形成期投与試験

① ラット器官形成期投与試験 [62]

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 及び 56.5 μg/kg を妊娠 7 日より妊娠 17 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

母動物に毒性変化は認められなかった。胎児及び出生児の観察においては、56.5 μg/kg 群で生後 4 週齢の F_1 出生児の雄で肝臓重量の増加が、また、F_1 の生殖能力検査において、F_2 妊娠末期胎児の雌で体重減少が、生後 4 週齢の F_2 出生児の雄で精巣上体重量の軽度増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物で 56.5 μg/kg/日、次世代に対しては 11.3 μg/kg/日と判断された。

② ウサギ器官形成期投与試験 [63, 64]

New Zealand White 種ウサギに本薬の 0.6、2.3、11.3 及び 56.5 μg/kg を妊娠 6 日より妊娠 18 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

0.6 及び 2.3 μg/kg 群で流産、2.3 μg/kg 群で死胚率の増加傾向、11.3 μg/kg 以上の群で死胚率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

追加試験では同種ウサギに本薬の 0.1 及び 11.3 μg/kg を同様に投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。

11.3 μg/kg 群で流産、死胚率の増加、生存胎児数の減少及び胎児の外形異常の増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物及び次世代ともに 0.1 μg/kg/日と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験[65]

Wistar 系ラットに本薬の 2.3、11.3 及び 56.5 μg/kg を妊娠 17 日より分娩後 20 日まで 1 日 1 回、静脈内投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を同様に投与した。母動物、胎児及び出生児の観察において異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物及び次世代ともに 56.5 μg/kg/日と判断された。

4) 生殖発生毒性試験の総括

本薬をラット及びウサギに皮下投与したときの血漿中濃度は、同一用量を静脈内投与したときの血漿中濃度を超えるものではなく、本薬を皮下投与したときの生殖発生毒性学的影響は、本薬の静脈内投与による生殖発生毒性試験結果から予測可能と考えられた。

本薬を妊娠ウサギに静脈内投与した器官形成期投与試験において流産や胎児死亡等が認められた。これらの生殖発生毒性については、本薬の皮下投与においても同様に認められるものと考えられた。静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験並びに周産期及び授乳期投与試験では、特に問題となる毒性変化は認められなかったことから、本薬の皮下投与においても毒性学的に問題はないものと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

反復投与毒性試験において局所刺激性は認められなかったことから、実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 血清カルシウム経時推移の検討試験[66]

イヌ反復投与毒性試験では腎臓に対する毒性影響が示されており、高カルシウム血症が関連する可能性が示唆されたことから、溶媒（生理食塩液）並びに本薬 0.7、2.8 及び 11.3 μg/kg を雄イヌに 2 週間間隔でラテン方格により単回皮下投与し、経時的に血清カルシウム濃度を測定した。

本薬の薬理作用と考えられる血清カルシウムの増加がいずれの用量でもみられ、増加率及び増加時間と用量との関連が確認された。

2) イヌ 12 ヵ月毒性試験における骨の X 線写真観察[67]

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、生理食塩液に溶解した本薬の 0.2、0.7 及び 2.8 μg/kg を 1 群雌雄各 4 匹のビーグルイヌ（6～7 ヵ月齢）に 1 日 1 回 12 ヵ月間反復皮下投与した毒性試験で得られた全動物の左右大腿骨及び腰椎の X 線写真を撮影し、骨腫瘍の有無を確認した。

骨腫瘍を疑わせる X 線上の異常像は認められなかった。

3) サル骨粗鬆症モデルを用いた薬効薬理試験における骨の X 線写真観察[68]

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、卵巣摘除した骨粗鬆症モデルのカニクイザルに、本薬の 1.1 及び 5.6 μg/kg を週 1 回 18 ヵ月間反復皮下投与した薬効薬理試験で得られた脛骨、腰椎、橈骨及び胸骨の X 線写真を撮影し、骨腫瘍の有無を確認した。さらに、X 線写真で骨の肥厚がみられた個体について病理組織学的検査を実施した。

1.1 μg/kg 群では、橈骨において皮質骨肥厚が 3 例認められた。5.6 μg/kg 群では、橈骨において皮質骨肥厚が 3 例、脛骨において皮質骨及び骨梁の肥厚が 1 例認めら

れた。その他の動物においては骨腫瘍を疑わせるX線上の異常像は認められなかった。X線写真で骨の肥厚がみられた個体の病理組織学的検査では、骨芽細胞及び破骨細胞の過形成、線維化を伴った骨膜肥厚等が認められた。このことから、X線写真でみられた変化は本薬投与による骨形成の亢進によるものと考えられ、骨腫瘍によるものではないと判断された。

4) サル18ヵ月間投与及び3年間休薬試験[69)]

ラットがん原性本試験において骨肉腫が認められたことから、本薬により過剰な骨の増殖性変化が発生する可能性を霊長類（リモデリング動物）で検討する目的で、卵巣摘除した骨粗鬆症モデルのカニクイザル（30匹/群）に本薬の11.3 μg/kgを週1回18ヵ月間反復皮下投与した。対照群には溶媒（生理食塩液）を週1回、同様に投与した。投与期間終了時に1群当たり6匹を剖検し、残りの動物は休薬後3年間の経過観察後に剖検し、それぞれ、骨組織の病理組織学的検査を含む各種検査を実施した。本試験の投与量（11.3 μg/kg）は、臨床推奨用量の56.5 μg（体重を50 kgとして換算した場合1.13 μg/kg）の10倍に相当する。

本薬投与に起因する死亡／切迫屠殺例は認められなかった。投与期間中及び休薬期間中ともに、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検において毒性変化は認められなかった。本薬の薬理作用に関連する変化として、投与期間終了時に対照群に比べ骨型ALP、骨密度及び骨塩量の増加が認められた。X線写真の観察及び剖検において、投与期間終了時及び休薬期間終了時のいずれにおいても骨腫瘍を示唆する変化は認められなかった。病理組織学的検査において、投与期間終了時及び休薬期間終了時のいずれにおいても骨腫瘍や骨の増殖性変化は認められなかった。投与78週のC_{max}及びAUC_{all}は5,165.8 pg/mL及び574.0 ng・min/mLであった。抗薬剤抗体は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は11.3 μg/kgと判断された。

無毒性量である11.3 μg/kgをカニクイザルに投与した際のAUC_{all}（投与78週）は、臨床推奨用量投与時のヒトAUC_{last}の10.4倍であった。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：テリボン®皮下注 28.2μg オートインジェクター　処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テリパラチド酢酸塩

2. 有効期間

有効期間：24 ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」、

テリボン®皮下注用 56.5μg

7. 国際誕生年月日

2011 年 9 月 26 日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019 年 9 月 20 日

承認番号：30100AMX00293000

薬価基準収載年月日：2019 年 11 月 27 日

販売開始年月日：2019 年 12 月 11 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

該当しない。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。なお、本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること。（「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照）

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
テリボン®皮下注 28.2μg オートインジェクター	2439401G1024	2439401G1024	126990101	622699001

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発 1126 第 2 号　令和元年 11 月 26 日）

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

[テリボン皮下注 28.2μg オートインジェクター]

①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意に、「本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

②本製剤の用法・用量に「本剤の投与は 24 ヵ月間までとすること」とされ、これに関連する使用上の注意に、「本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与の合計が 24 ヵ月（208 回）を超えないこと。また、24 ヵ月（208 回）の投与終了後、再度 24 ヵ月（208 回）の投与を繰り返さないこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

③本製剤はテリパラチド製剤であり、本製剤を投与した場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

④本製剤は針付注入器一体型キットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. : Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16 (6) : 581-9. (PMID: 15616758)

2) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 2003; 18(8): 1547-53. (PMID: 12929946)

3) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000; 15(8): 1526-36. (PMID: 10934651)

4) De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. : Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1330-8. (PMID: 15928804)

5) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. : Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 1995; 332(12): 767-73. (PMID: 7862179)

6) Joakimsen RM, Magnus JH, Fønnebø V. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. Osteoporos Int 1997; 7(6): 503-13. (PMID: 9604045)

7) Kumagai Y et al. : Safety Profiles, Pharmacokinetics, and Changes in Bone Turnover Markers After Twice-Weekly Subcutaneous Administration of Teriparatide in Healthy Japanese Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Study. Clin Pharmacol Drug Dev 2019; Mar 28. doi: 10.1002/cpdd.687. [Epub ahead of print] (PMID: 30921502)

8) Sugimoto T et al. : Study of twice-weekly injections of Teriparatide by comparing efficacy with once-weekly injections in osteoporosis patients: the TWICE study. Osteoporos Int 2019; 30(11): 2321-31 (PMID: 31392401)

9) 社内資料：骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症に対する MN-10-T の第Ⅲ相骨折試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.10）

10) Nakamura T et al. : Randomized Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial for Examining the Reduction in New Vertebral Fractures in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9): 3097-3106. (PMID: 22723322)

11) Ito M et al.: The effects of once - weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties assessed by CT. Osteoporos Int 2014; 25: 1163-1172. (PMID: 24345886)

12) 社内資料：骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症に対する MN-10-T の第Ⅲ相骨量試験

13) Sugimoto T et al.: 24-Month Open-Label Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research Trial Examining Bone Mineral Density in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. Adv Ther (2017) 34:1727-1740. (PMID: 28631217)

14) Imai H, Watanabe M, Fujita T, Watanabe H, Harada K, Moritoyo T. : Pharmacokineticsof teriparatide after subcutaneous administration to volunteers with renal failure: a pilot study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014 Feb;52(2): 166-74. (PMID: 24361089)
15) 社内資料：ラット新生仔頭頂骨由来初代培養骨芽細胞のアルカリフォスファターゼ活性に及ぼすテリパラチド酢酸塩の作用（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.3）
16) Isogai Y, Takao-Kawabata R, Takakura A, Sugimoto E, Nakazono O, Ikegaki I, et al. : Early Effects of Single and Low-Frequency Repeated Administration of Teriparatide, hPTH(1-34), on Bone Formation and Resorption in Ovariectomized Rats. Calcif Tissue Int 2015; 97(4): 412-420. (PMID: 26141479)
17) Sugie-Oya A, Takakura A, Takao-Kawabata R, Sano H, Shimazu Y, Isogai Y, et al. : Comparison of treatment effects of teriparatide and the bisphosphonate risedronate in an aged, osteopenic, ovariectomized rat model under various clinical conditions. J Bone Miner Metab 2016; 34(3): 303-314. (PMID: 26104116)
18) Takao-Kawabata R, Isogai Y, Takakura A, Shimazu Y, Sugimoto E, Nakazono O, et al. : Three-Times-Weekly Administration of Teriparatide Improves Vertebral and Peripheral Bone Density, Microarchitecture, and Mechanical Properties Without Accelerating Bone Resorption in Ovariectomized Rats. Calcif Tissue Int 2015; 97(2): 156-168. (PMID: 25911187)
19) 社内資料：卵巣摘除ラットにおけるテリパラチド酢酸塩の骨形成促進作用（テリボン® 皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.3）
20) 社内資料：酢酸テリパラチド (MN-10-T)のサル骨粗鬆症モデルを用いた薬効評価試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.3）
21) Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata R, et al. : Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent crosslinks of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. Osteoporos Int 2011; 22(8): 2373-83. (PMID: 20959962)
22) 社内資料：プレドニゾロン大量投与ラットの骨代謝におよぼす hPTH(1-34)の効果（第 2 報）－雌ラットに対する作用－（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.3）
23) Moriyama I, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Comparative effects of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on cancellous and cortical bone loss in tail-suspended and sciatic neurectomized young rats. J Orthop Sci 2002; 7(3): 379-85. (PMID: 12077665)
24) Tsuchida T, Sato K, Miyakoshi N, Abe T, Kudo T, Tamura Y, et al. : Histomorphometric evaluation of the recovering effect of human parathyroid hormone (1-34) on bone structure and turnover in streptozotocin-induced diabetic rats. Calcif Tissue Int 2000; 66(3): 229-33. (PMID: 10666500)
25) 社内資料：テリパラチドの投与頻度がウサギの骨代謝および骨組織に与える影響

26) 社内資料：健康閉経後女性を対象とした MN-10-T AI の臨床薬理試験－最終製剤を用いた投与部位別薬物動態の検討－（MN-10-T-113 試験）
27) 社内資料：テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験＜酵素阻害（*in vitro*）＞（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.5）
28) 社内資料：テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験＜酵素誘導（*in vitro*）＞（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.5）
29) 社内資料：健康成人男性におけるテリパラチド酢酸塩の単回静脈内投与試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.1.2）
30) 社内資料：テリパラチド酢酸塩の PPK 解析（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3）
31) Serada M, Sakurai-Tanikawa A, Igarashi M, Mitsugi K, Takano T, Shibusawa K, Kohira T, et al. : The role of the liver and kidneys in the pharmacokinetics of subcutaneously administered teriparatide acetate in rats. Xenobiotica. 2012; 42(4): 398-407. (PMID: 22022920)
32) 社内資料：テリパラチド酢酸塩の薬物動態試験＜乳汁中移行（ラット）＞（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.6）
33) 社内資料：薬物動態試験＜血球移行性（*in vitro*）＞（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4.4）
34) 社内資料：健康高齢女性におけるテリパラチド酢酸塩の臨床薬理試験（QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討）（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.7）
35) 米国国立がん研究所
（NCI, https://www.cancer.gov/types/bone/patient/osteosarcoma-treatment-pdq）
36) 高田典彦(編)、図説整形外科診断治療講座 第 11 巻　骨・軟部腫瘍、株式会社　メジカルビュー社、1990,p.38
37) Mok LLS, Nickols GA, Thompson JC, Cooper CW. Parathyroid hormone as a smooth muscle relaxant. Endocr Rev 1989; 10(4):420-36. (PMID: 2693082)
38) 杉山正康(編). 第 9 版 薬の相互作用としくみ,医歯薬出版株式会社,2010:334-337
39) 永田直一：Medical Practice,2008;25(S):810.
40) Watanabe A et al. : Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone(1-34)). J. Toxicol. Sci. 2012; 37(3): 617-629. (PMID: 22688001)
41) 社内資料：テリパラチド酢酸塩（旧名：酢酸テリパラチド）の安全性薬理試験－サル心血管系－（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）
42) 社内資料：ヒト副甲状腺ホルモン(1-34)の一般薬理作用
43) 社内資料：ラットにおける酢酸テリパラチド血圧・心拍数に及ぼす作用－静脈内投与と皮下投与の比較－（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）
44) 社内資料：テリパラチド酢酸塩の hERG 導入 CHO 細胞のカリウム電流に対する安全性薬理試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）
45) 社内資料：テリパラチド酢酸塩のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）
46) 社内資料：テリパラチド酢酸塩のラットにおける呼吸系に対する安全性薬理試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.5）

47) 社内資料：ヒト副甲状腺ホルモン－（1-34）のマウス・ラットにおける急性およびラットにおける亜急性毒性試験
48) 社内資料：酢酸テリパラチドのマウスにおける急性毒性試験
49) 社内資料：酢酸テリパラチド（PTH)の雄イヌにおける皮下投与による単回投与毒性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.2）
50) 社内資料：酢酸テリパラチド（h-PTH(1-34)）のラットにおける皮下投与による 3 ヵ月間反復投与毒性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
51) 社内資料：酢酸テリパラチド（h-PTH(1-34)）のラットにおける皮下投与による 12 ヵ月間反復投与毒性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
52) 社内資料：酢酸テリパラチド（h-PTH(1-34)）のイヌにおける皮下投与による 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
53) 社内資料：酢酸テリパラチドのビーグル犬を用いた皮下投与による 52 週間反復投与毒性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
54) 社内資料：テリパラチド酢酸塩のイヌにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
55) 社内資料：酢酸テリパラチドの細菌を用いる復帰変異試験
56) 社内資料：酢酸テリパラチド（h-PTH(1-34)）のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4）
57) 社内資料：酢酸テリパラチド（h-PTH(1-34)）のほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4）
58) 社内資料：テリパラチド酢酸塩のラットを用いる小核試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.4）
59) 社内資料：酢酸テリパラチドのラットにおける皮下投与によるがん原性試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.5）
60) 社内資料：テリパラチド酢酸塩のラットがん原性試験における 13 週間反復皮下投与レトロトキシコキネティクス試験（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.5）
61) 社内資料：酢酸テリパラチドの生殖試験　第 1 報、妊娠前及び妊娠初期投与試験
62) 社内資料：酢酸テリパラチドの生殖試験　第 2 報、ラットにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
63) 社内資料：酢酸テリパラチドのウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与試験
64) 社内資料：酢酸テリパラチドのウサギにおける胎仔の器官形成期静脈内投与追加試験
65) 社内資料：酢酸テリパラチドのラットにおける周産期および授乳期静脈内投与試験
66) 社内資料：雄性ビーグル犬におけるテリパラチド酢酸塩の血中 Ca 濃度推移（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.8）
67) 社内資料：「酢酸テリパラチドのビーグル犬を用いた皮下投与による 52 週間反復投与毒性試験 (NW95004)」におけるイヌの骨の X 線写真撮影および X 線写真観察（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.8）
68) 社内資料：「酢酸テリパラチド(MN-10-T)のサル骨粗鬆症モデルを用いた薬効評価試験 (SBL11-27)」におけるサルの骨の X 線写真撮影および X 線写真観察（テリボン®皮下注用 56.5μg：2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.8）

69) 社内資料 : MN-10-T: Long term study in ovariectomized female cynomolgus monkeys treated subcutaneously with MN-10-T for 18 months followed by a 3-year observation period.

2. その他の参考文献

該当資料なし。

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。
なお、テリボン®皮下注用 56.5μg の外国での発売状況を表に示す。

外国における発売状況（2026 年 4 月時点）

国名	韓国
会社名	東亞 ST 株式会社
販売名	Teribone®Inj. 56.5μg
剤形・規格	注射剤・テリパラチド酢酸塩　67.9 μg（テリパラチドとして 63.3 μg）
発売年月	2016 年 3 月
効能又は効果	骨折の危険が高い閉経後女性の骨粗鬆症治療
用法及び用量	・テリパラチドとして 56.5 μg を 1 週間に 1 回皮下注射する。 ・本剤の最大投薬期間は 72 週である。 ・本剤の最大投薬期間を超過して投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、最大投薬期間を超えないようにする。 ・本剤の投与をやむを得ず一次中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 72 週を超えないこと。また、72 週間投与終了後、再度 72 週間投与を繰り返さないこと。 ・他のテリパラチド製剤からこの薬に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。また、他のテリパラチド製剤からこの薬に切り替えたときに最大投薬期間は検討されていない。 ・もし、飲食摂取が不十分な場合、カルシウムとビタミン D 補助剤を追加で摂取する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

・医療関係者用（自己注射指導マニュアル）
・患者さん向け使用説明書（使い方ガイドブック）

旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照
https://akp-pharma-digital.com/products/list/155

旭化成セラピューティクス株式会社
IFTEA201900001007