

Walk with You

各部位の骨密度に対する オスタバロ®投与による影響

監修

そうえん整形外科 骨粗しょう症・
リウマチクリニック

院長 宗圓 聰 先生

～Walk with You～

医療担当者、患者さんのご家族、テイジンが
患者さんに寄り添い共に歩いていきますように。
また、適切な治療が行えるようサポートしていきたいという想いを込めて。

投薬期間
制限解除

骨粗鬆症治療剤 薬価基準収載



オスタバロ®皮下注カートリッジ1.5mg

OSTABALO® Subcutaneous Injection Cart 1.5mg アバロパラチド酢酸塩注射剤

処方箋医薬品[※] 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 高カルシウム血症の患者[8.3、10.2参照]
- 2.2 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[15.2.1参照]
 - ・骨ページェット病の患者
 - ・原因不明のアルカリホスファターゼ高値を示す患者
 - ・小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[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
- 2.3 原発性の悪性骨腫瘍若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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

テリパラチドは非盲検下で投与した

海外第III相試験(ACTIVE試験)^{1, 2, 3)}(海外データ)

海外プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症) (The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ACTIVE試験)

1)承認時評価資料:海外第III相試験(BA058-05-003試験)

2)Miller PD, et al:JAMA 2016;316(7):722-733.

3)Miller PD, et al:Bone 2019;120:137-140.

本試験は、Radius Health社の支援により実施した。

著者にRadius Health社の社員が含まれる。

試験概要

試験デザイン 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(検証的試験)

目的 アバロパラチドの安全性及び新規椎体骨折抑制効果を指標とした有効性を検討する。

対象 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者^{※1}2463例(プラセボ群821例、アバロパラチド群824例、及びテリパラチド群818例)

※1 主な選択基準:50~85歳の健康で歩行可能な閉経後骨粗鬆症の女性、閉経後5年以上経過した患者、DXA法により腰椎(L1-L4)又は大腿骨頸部骨密度Tスコアが ≤ -2.5 、 > -5.0 で、X線画像上2ヵ所以上で軽度以上又は1ヵ所以上で中等度の腰椎又は胸椎骨折が確認できる患者か、過去5年以内に脆弱性骨折歴(前腕、上腕、仙骨、骨盤、股関節、大腿骨、脛骨)がある患者。これらの骨折の基準を満たすが、Tスコアが ≤ -2.0 、 > -5.0 の65歳以上の閉経後女性は組み入れ可とした。骨折の基準を満たさない65歳以上の女性は、Tスコアが ≤ -3.0 、 > -5.0 の場合に、組み入れ可とした。

投与方法 アバロパラチド80 μ g、プラセボ、又はテリパラチド20 μ g^{※2}を無作為に割り付け、1日1回、被験者がペン型注入器を用いた自己注射により、臍周囲部に皮下投与した^{※3}。

※2 テリパラチドは非盲検下で投与

※3 いずれの群においても、基礎治療薬(カルシウム 500~1000mg、ビタミンD 400~800IU)を、前観察期間から後観察期間まで、1日1回夕方に経口投与した。

評価項目 **主要評価項目** ・新規椎体骨折発生率(18ヵ月まで)(検証的解析項目)

副次評価項目 ・腰椎(L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度変化率(6、12、18ヵ月時)

・大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎(L1-L4)の3部位全体および部位別骨密度変化率の $>0\%/3\%/6\%$ の患者割合(6、12、18ヵ月時)(探索的解析) ほか

その他の評価項目 ・橈骨の骨密度変化率(橈骨遠位1/3、橈骨超遠位部)(18ヵ月まで) ほか

安全性評価項目 ・有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査) ほか

解析計画 有効性の主たる解析対象集団はITT集団(無作為化され、治療薬を割り付けられたすべての被験者)としたが、主要評価項目である椎体骨折の解析ではmITT集団(投与開始前及び投与開始後に評価可能な腰椎X線判定結果のあるITT集団の被験者)とした。

主要評価項目では、投与開始後18ヵ月までの新規椎体骨折の発生数を投与群ごとに集計し、その割合を求め、Fisherの直接確率計算法を用いてプラセボ群とアバロパラチド群又はテリパラチド群の群間比較を行った。また、探索的に相対リスク減少率を求め、Wald法による95%信頼区間を算出した。

副次評価項目の解析では、投与開始後18ヵ月までの腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度の投与開始前からの変化率について、欠測値を考慮したMMRM(Mixed effect Models for Repeated Measures)モデルを用いて、投与群、DXA機器、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、投与開始前の骨密度を固定効果、被験者を変量効果として解析を行った。

副次評価項目の探索的解析では、投与開始前及び投与開始後と18ヵ月までの評価時点で、大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎の3部位の骨密度を測定した全ての患者を解析対象とした。大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎のいずれかの部位で骨密度の測定に欠測のある患者は3部位全体の解析に含めず、欠測値の補完は行わなかった。3部位全体の骨密度変化率 $>0\%$ 、 $>3\%$ 、 $>6\%$ をレスポンスの閾値として用いた。また、各部位における個別の評価も行った。投与開始後18ヵ月までの各治療群間におけるレスポンスの割合は、 χ^2 検定を用いて比較した。3つの治療群のいずれかでレスポンスが5例未満であった場合はFisherの直接確率計算法を用いた。

その他の評価項目では、投与開始後18ヵ月までの橈骨遠位1/3及び橈骨超遠位部の骨密度の投与開始前からの変化率について、DXA機器、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を因子とし、投与開始前の骨密度を共変量とした共分散分析モデルを用いて、アバロパラチド群、プラセボ群、テリパラチド群*の3投与群における2群ずつの群間比較を行った。なお、欠測値は、LOCF(last observation carried forward)法で補完した。

なお、本試験では、主要評価項目及び副次評価項目の一部について、全体の第一種の過誤を両側5%に維持する目的で多重性の調整のために階層的手順を適用した。階層的手順の順位は①椎体骨折(プラセボ群との比較)②大腿骨近位部骨密度(投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較)③大腿骨頸部骨密度(投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較)④腰椎骨密度(投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較)⑤非椎体骨折(プラセボ群との比較)⑥大腿骨近位部骨密度(投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較)⑦大腿骨頸部骨密度(投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較)⑧非椎体骨折(テリパラチド群との比較)⑨腰椎骨密度(投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較)とした。事前に定めた項目順に検定を実施するが、特定の項目で有意差がなかった場合には、それ以降の項目では統計学的有意性の検定は実施せず、p値は探索的に算出した。

* 本試験ではアバロパラチド群とプラセボ群は盲検下、テリパラチド群は非盲検下にて投与したが、X線画像による骨折の判定及びDXAによる骨密度の評価は盲検下で実施した。

安全性

安全性(安全性解析対象集団)*

*安全性の解析では、安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した被験者)を対象とした。

副作用はアバロパラチド群で38.0%(312/822例)、テリパラチド群で35.8%(293/818例)、プラセボ群で24.9%(204/820例)に認められました。主な副作用として、アバロパラチド群で高カルシウム尿症9.9%(81/822例)、浮動性めまい6.3%(52/822例)、悪心5.4%(44/822例)、テリパラチド群で高カルシウム尿症9.5%(78/818例)、浮動性めまい4.9%(40/818例)、悪心及び頭痛各3.2%(26/818例)、プラセボ群で高カルシウム尿症6.7%(55/820例)、浮動性めまい2.2%(18/820例)、頭痛1.8%(15/820例)が認められました。

投与中止に至った副作用は、アバロパラチド群で52例(悪心12例、浮動性めまい10例、頭痛7例等)、テリパラチド群で37例(浮動性めまい7例、高カルシウム血症、頭痛各4例等)、プラセボ群で24例(倦怠感3例、腹痛、悪心、心電図QT延長、浮動性めまい、頭痛各2例等)でした。

本試験において、重篤な副作用はテリパラチド群の3例(高カルシウム血症、薬疹、高血圧各1例)に認められました。アバロパラチド群及びプラセボ群では認められませんでした。また、治験薬との因果関係がありと判断された死亡はありませんでした。

主要評価項目

新規椎体骨折発生率(mITT)(検証的解析結果)

投与開始後18ヵ月までの新規椎体骨折発生率は、アバロパラチド群で0.58%(4/690例)、プラセボ群で4.22%(30/711例)であり、アバロパラチド群で有意に低いことが検証されました($p < 0.0001$ 、Fisherの直接確率計算法)。

プラセボ群に対する相対リスク減少率(95%信頼区間)は86%(61~95%)でした。

副次評価項目

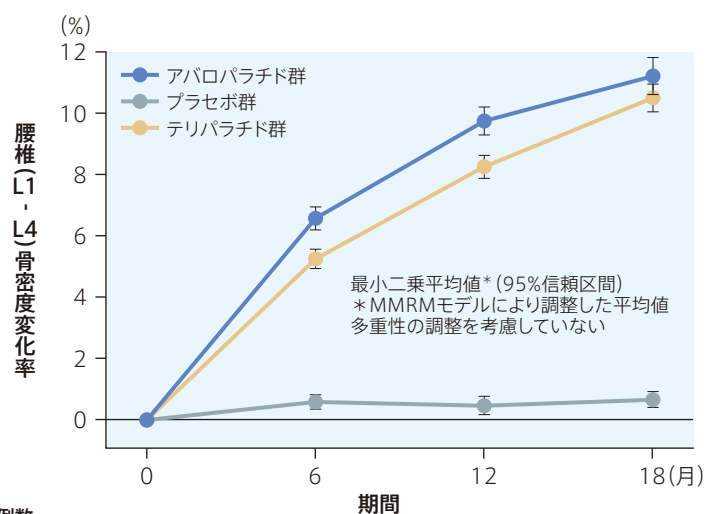
腰椎(L1-L4)骨密度変化率

腰椎(L1-L4)骨密度の投与開始後6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月の変化率は、アバロパラチド群で6.58%、9.77%、11.20%、テリパラチド群で5.25%、8.28%、10.49%、プラセボ群で0.60%、0.45%、0.63%であり、すべての時点でアバロパラチド群でプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました($p < 0.001$ *¹、MMRM)。また、投与開始後6ヵ月及び12ヵ月において、アバロパラチド群でテリパラチド群と比較して有意に高いことが示されましたが(各 $p < 0.001$ *²、MMRM)、投与開始後18ヵ月においては有意差は認められませんでした($p = 0.17$ *²、MMRM)。

*¹ 投与開始後6ヵ月、12ヵ月:名目上のp値

*² 名目上のp値

■ 腰椎(L1-L4)骨密度変化率の推移(ITT)



症例数	0	6	12	18(月)
アバロパラチド群	823	738	652	617
プラセボ群	821	764	694	650
テリパラチド群	818	755	704	665

Miller PD, et al. JAMA 2016; 316 (7): 722-733.
Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.
Republished with permission of American Medical Association.

副次評価項目

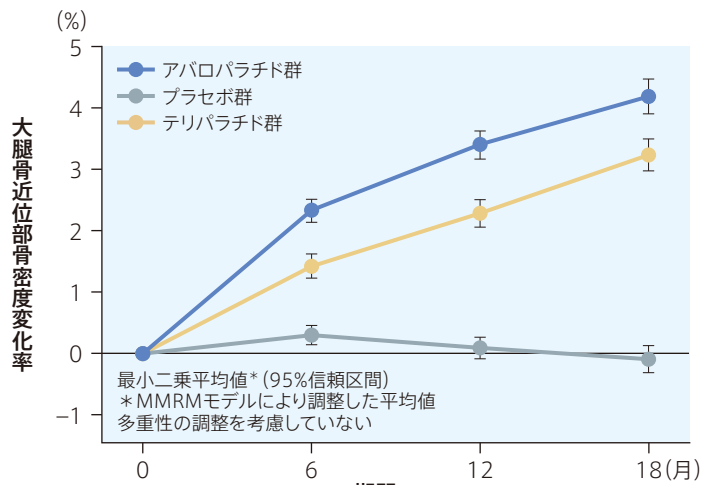
大腿骨近位部骨密度変化率

大腿骨近位部骨密度の投与開始後6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月の変化率は、アバロパラチド群で2.32%、3.41%、4.18%、テリパラチド群で1.44%、2.29%、3.26%、プラセボ群で0.31%、0.09%、-0.10%であり、すべての時点でアバロパラチド群でプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました ($p < 0.001^{*1}$, MMRM)。また、すべての時点でアバロパラチド群でテリパラチド群と比較して有意に高いことが示されました ($p < 0.001^{*2}$, MMRM)。

※1 投与開始後6ヵ月、12ヵ月: 名目上のp値

※2 投与開始後12ヵ月、18ヵ月: 名目上のp値

■ 大腿骨近位部骨密度変化率の推移 (ITT)



Miller PD, et al. JAMA 2016; 316 (7): 722-733.
Copyright © 2016 American Medical Association.
All rights reserved.
Republished with permission of American Medical Association.

症例数	期間			
アバロパラチド群	822	736	651	615
プラセボ群	820	762	693	651
テリパラチド群	818	754	705	660

コラム

そうえん整形外科 骨粗しょう症・リウマチクリニック 院長 宗圓 聰 先生

骨折リスク抑制のサロゲートマーカーとしての骨密度変化

骨粗鬆症治療開始後のフォロー方法の一つとして、骨代謝マーカーによる薬剤反応性の確認が挙げられる。骨代謝マーカーを用いることで、薬物治療開始後1~3ヵ月後には薬剤反応性を判定できると思われるが、その先の治療目的である骨折リスク抑制への影響をダイレクトに評価することは不可能である。

したがって、骨代謝マーカー以外に何らかのサロゲートマーカーが必要となる。従来、骨吸収抑制剤による椎体骨折、大腿骨近位部骨折の抑制と骨密度の増加は相関することが報告されており^[1]、骨折リスク抑制のサロゲートマーカーとして骨密度変化が有用と考えられる。ただし、本データでは腰椎の骨密度と大腿骨近位部骨折の相関は弱いことが報告されているため^[1]、大腿骨近位部の骨密度を評価すべきというのが最近の流れである。

では、各部位の骨折リスクを抑制するうえで、大腿骨近位部の骨密度をどの程度増加させる必要があるのか。Blackらは、プラセボ対照無作為化比較試験18件を対象としたメタ回帰分析を行い、骨折リスク抑制に寄与する大腿骨近位部の2年間での骨密度変化率を求めた(図)。解析の結果、椎体骨折では1.42%以上、大腿骨近位部骨折では3.18%以上、非椎体骨折では2.13%以上の骨密度の増加が必要であることが示唆された^[2]。この結果から、特に大腿骨近位部の骨折リスク抑制には、大腿骨近位部骨密度の大幅な上昇が求められると考えられる。

骨粗鬆症領域における代替閾値効果(STE)の応用

米国NIHとASBMRの合同プロジェクト(SABRE: Study to Advance BMD as a Regulatory Endpoint)では、上記データも参照した解析結果を報告した^[3]。米国では従来から、疾患のアウトカム改善を95%の確実性で予測できるサロゲートマーカーの変化を指すsurrogate threshold effect(代替閾値効果; STE)の概念が用いられている。例えば、脂質異常症ではスタチン治療による心血管死の抑制に1.4mmol/L(54mg/dL)以上のLDLコレステロールの低下、高血圧では降圧療法による脳卒中の抑制に7.4mmHg以上の収縮期血圧の低下がそれぞれ必要であることが示されている^[4, 5]。

SABREでもSTEのアプローチを用いた解析を行い、骨粗鬆症治療による全骨折、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折のSTEは、2年間の大腿骨近位部骨密度変化率でそれぞれ1.83%、1.42%、2.13%、3.18%であったことを示した。さらに、大腿骨近位部骨折に対する最小治療効果が10%、20%、30%を超えるSTEは、2年間の大腿骨近位部骨密度変化率でそれぞれ3.7%、4.5%、5.8%であることが示された^[3]。2年間の骨粗鬆症治療という視点においては、この大腿骨近位部骨密度変化率が各部位の骨折リスク抑制の一つの指標になりうる。

NIH: アメリカ国立衛生研究所
ASBMR: 米国骨代謝学会

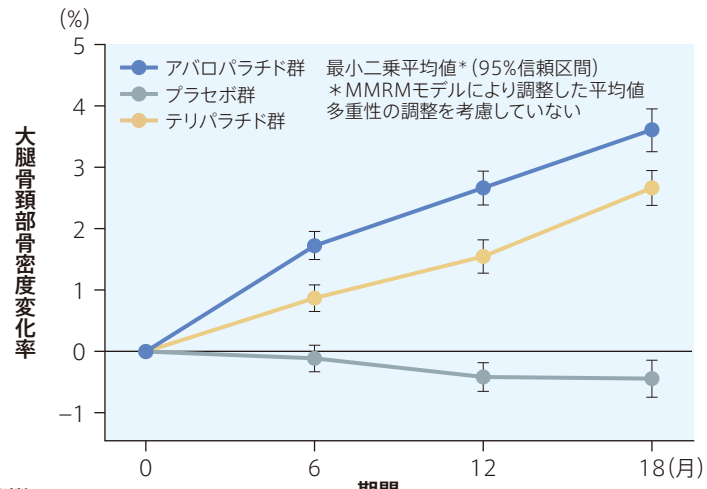
[1] Bouxsein ML, et al. J Bone Miner Res 2019; 34(4): 632-642.
[2] Black DM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(8): 672-682.
[3] Eastell R, et al. J Bone Miner Res. 2022; 37(1): 29-35.
[4] Johnson KR, et al. J Clin Epidemiol 2009; 62(3): 328-336.
[5] Lassere MN, et al. BMC Med Res Methodol 2012; 12: 27.
※ [1] [2] [3]は著者にRadius Health社より資金提供を受けた者が含まれる。
※ [2] [3]は著者にRadius Health社の社員が含まれる。

大腿骨頸部骨密度変化率

大腿骨頸部骨密度の投与開始後6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月の変化率は、アバロパラチド群で1.72%、2.65%、3.60%、テリパラチド群で0.87%、1.54%、2.66%、プラセボ群で-0.13%、-0.41%、-0.43%であり、すべての時点でアバロパラチド群でプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました ($p < 0.001^{*1}$, MMRM)。また、すべての時点で、アバロパラチド群でテリパラチド群と比較して有意に高いことが示されました ($p < 0.001^{*2}$, MMRM)。

※1 投与開始後6ヵ月、12ヵ月: 名目上のp値
 ※2 投与開始後12ヵ月、18ヵ月: 名目上のp値

■ 大腿骨頸部骨密度変化率の推移 (ITT)

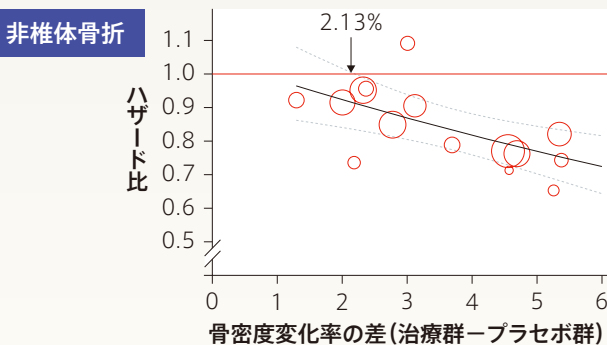
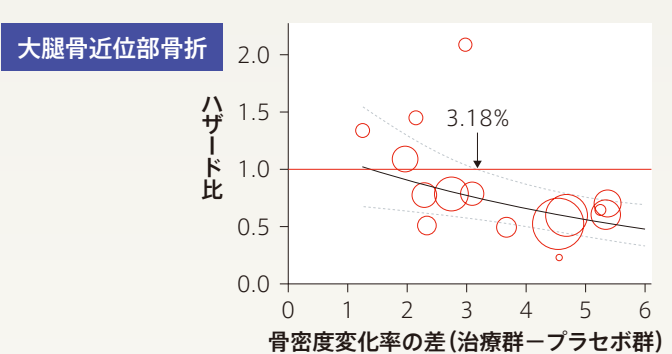
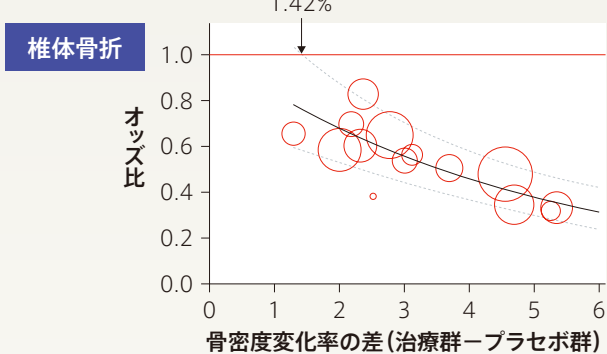


症例数	期間			
	0	6	12	18(月)
アバロパラチド群	822	736	651	615
プラセボ群	820	762	693	651
テリパラチド群	818	754	705	660

Miller PD, et al. JAMA 2016; 316 (7): 722-733.
 Copyright © 2016 American Medical Association.
 All rights reserved.
 Republished with permission of American Medical Association.

アバロパラチドの臨床試験は含まれておりません

図 24ヵ月の大腿骨近位部骨密度変化率と骨折リスクとの関連: メタ回帰分析 (海外データ)



本試験は海外データであり、国内承認外の成績が含まれる。
 アレンドロネート錠の国内での至適用量5mg/日と海外での至適用量10mg/日の臨床的有効性に類似性が認められている。また、アレンドロネート錠5mg/日とアレンドロネート錠35mg/週の骨密度増加効果は、同等性が認められている。
 【日本国内におけるアレンドロネート経口剤の用法及び用量】(抜粋)
 通常、成人にはアレンドロネートとして5mgを1日1回あるいは35mgを1週間に1回、朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。

対象・方法 PubMed, Embase, Cochraneデータベースを用いて、1985年～2018年に報告された骨粗鬆症治療薬の臨床試験52件を特定した。非プラセボ対照試験23件、延長試験1件、骨密度に関する情報が乏しい試験1件、骨折に関する情報のない試験4件を除外した23件から、24ヵ月の骨密度データを有する67,853例(18試験)をメタ回帰分析の対象とした。各試験の個別の患者データを用いて、24ヵ月後の平均骨密度変化率の治療薬群とプラセボ群との差と骨折リスクの抑制との関連について検討した。大腿骨近位部及び非椎体骨折の発生までの期間との関連については、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。椎体骨折はイベント発生までの期間が不明であったため、ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を算出した。

研究の限界 いくつかの小規模試験や新薬の試験データを入手できなかった。今後の研究では、12ヵ月後または18ヵ月後の骨密度変化率も考慮することが求められる。24ヵ月後の骨密度変化率データがなかった研究を除外した。男性患者のサブグループ解析を行うには症例数が少なかった。本研究の結果は将来の臨床試験のための代替指標を評価するものであり、個々の患者には適用されない。

Black DM, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(8): 672-682.
 著者にRadius Health社の社員が含まれる。
 著者にRadius Health社より資金提供を受けた者が含まれる。

その他の評価項目

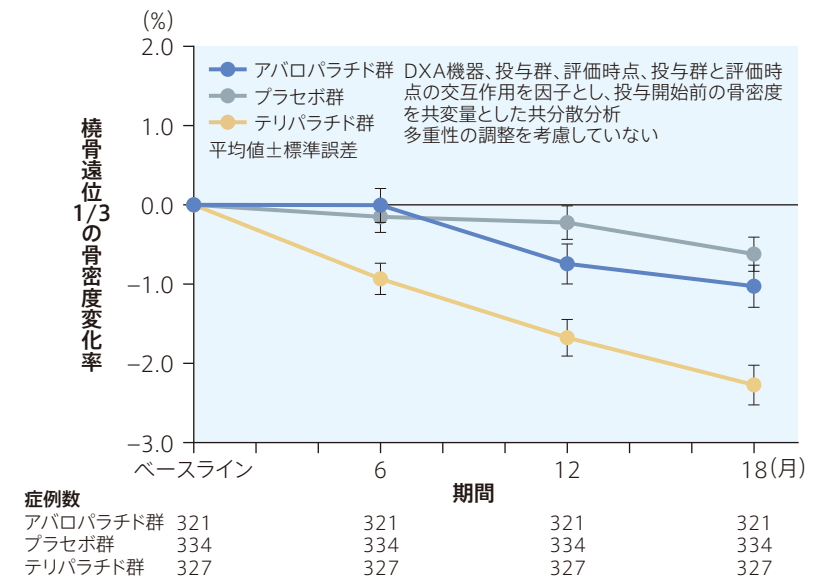
橈骨遠位1/3骨密度変化率(橈骨遠位部解析対象集団)*

橈骨遠位1/3骨密度の投与開始後6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月の変化率はアバロパラチド群で-0.01%、-0.75%、-1.02%、テリパラチド群で-0.93%、-1.67%、-2.27%、プラセボ群で-0.15%、-0.22%、-0.62%であり、すべての評価時点でアバロパラチド群でプラセボ群と比較して減少の程度に有意差は認められませんでした(すべての時点で $p \geq 0.05$ *、共分散分析)。また、アバロパラチド群でテリパラチド群と比較して骨密度の減少の程度が有意に小さいことが示されました(投与開始後6ヵ月: $p=0.0066$ *、12ヵ月: $p=0.0065$ *、18ヵ月: $p=0.0002$ *、共分散分析)。

※ 名目上のp値

* ITT集団のうち投与開始前及び投与開始後に橈骨(橈骨遠位1/3及び橈骨超遠位部)骨密度の測定値を有する被験者

■ 橈骨遠位1/3骨密度変化率の推移(LOCF)(橈骨遠位部解析対象集団)



コラム

そうえん整形外科 骨粗しょう症・リウマチクリニック 院長 宗圓 聡 先生

各部位により異なる皮質骨と海綿骨の比率

皮質骨と海綿骨の比率は、各部位により異なることがよく知られている。腰椎は海綿骨比率が約60%と高く、中でも椎体部位は海綿骨比率が約80%を占める。一方、大腿骨近位部の海綿骨比率は低く、頸部は25%程度であり、頸部と転子部を含む大腿骨近位部では海綿骨よりも皮質骨の比率が高いとされる。橈骨における海綿骨比率は橈骨遠位1/3で約5%、橈骨遠位1/6で15~20%、橈骨遠位1/10で50~60%であり、一般的な骨密度測定において評価される機会の多い橈骨遠位1/3は皮質骨の比率が高い(図1)。

皮質骨に対するアバロパラチドの影響

ACTIVE試験では、皮質骨比率が高い橈骨遠位1/3と、海綿骨比率が高い橈骨超遠位部における骨密度変化率について検討している(図2)。骨粗鬆症治療薬は海綿骨の比率の高い部位においては治療反応が得られやすく、皮質骨の比率が高い部位においては治療反応が得られにくいとの報告がある^[1]。ACTIVE試験における橈骨遠位1/3骨密度変化率は、プラセボ群と比べてアバロパラチド群ですべての評価時点で減少の程度に有意差が認められなかった(すべての評価時点で $p \geq 0.05$ *、共分散分析)。加えて、アバロパラチド群では、テリパラチド群と比べて骨密度の減少の程度が有意に小さかったことも示された(投与開始後6ヵ月: $p=0.0066$ *、12ヵ月: $p=0.0065$ *、18ヵ月: $p=0.0002$ *、同)^[2]。この背景には、骨吸収に対する反応に違いがあるためと類推される^[3]。

また、手関節骨折の発生率は、アバロパラチド群1.0%、テリパラチド群2.3%、プラセボ群2.2%であった[Kaplan-Meier推定、アバロパラチド群 vs テリパラチド群(HR=0.43、95%CI 0.18-1.03、 $p=0.052$ *、Cox比例ハザードモデル)、アバロパラチド群 vs プラセボ群(HR=0.49、95%CI 0.20-1.19、 $p=0.11$ *、同)]^[4]。以上から、アバロパラチドは皮質骨に対する影響を有する可能性があると考えられる。

※ 名目上のp値

[1] 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編)、2015; 28,66.

[2] 承認時評価資料: 海外第III相試験(BA058-05-003試験)

[3] Tabacco G, et al: Br J Clin Pharmacol 2019; 85(6): 1084-1094.

[4] Watts NB, et al: Osteoporos Int 2019; 30(6): 1187-1194.

※ [2][4]はRadius Health社の支援により実施した。

※ [4]は著者にRadius Health社の社員が含まれる。



橈骨超遠位部骨密度変化率(橈骨遠位部解析対象集団)*

橈骨超遠位部骨密度の投与開始後6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月の変化率はアバロパラチド群で1.62%、1.31%、1.04%、テリパラチド群で0.74%、0.39%、-0.54%、プラセボ群で0.05%、-0.38%、-1.21%であり、すべての評価時点でアバロパラチド群でプラセボ群と比較して有意に増加しました(投与開始後6ヵ月:p=0.0004*、12ヵ月:p=0.0001*、18ヵ月:p<0.0001*、共分散分析)。また、テリパラチド群との比較では、投与開始後6ヵ月、12ヵ月では有意差はありませんでしたが(p=0.0686*、0.0554*、共分散分析)、投与開始後18ヵ月の変化率はアバロパラチド群でテリパラチド群と比較して有意に増加しました(p=0.0008*、共分散分析)。

※ 名目上のp値

* ITT集団のうち投与開始前及び投与開始後に橈骨(橈骨遠位1/3及び橈骨超遠位部)骨密度の測定値を有する被験者

■ 橈骨超遠位部骨密度変化率の推移(LOCF)(橈骨遠位部解析対象集団)

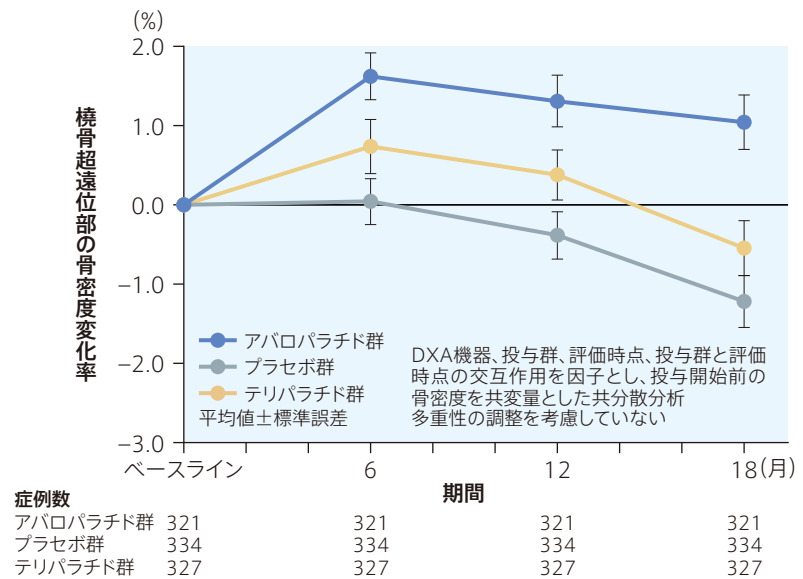


図1 海綿骨の割合

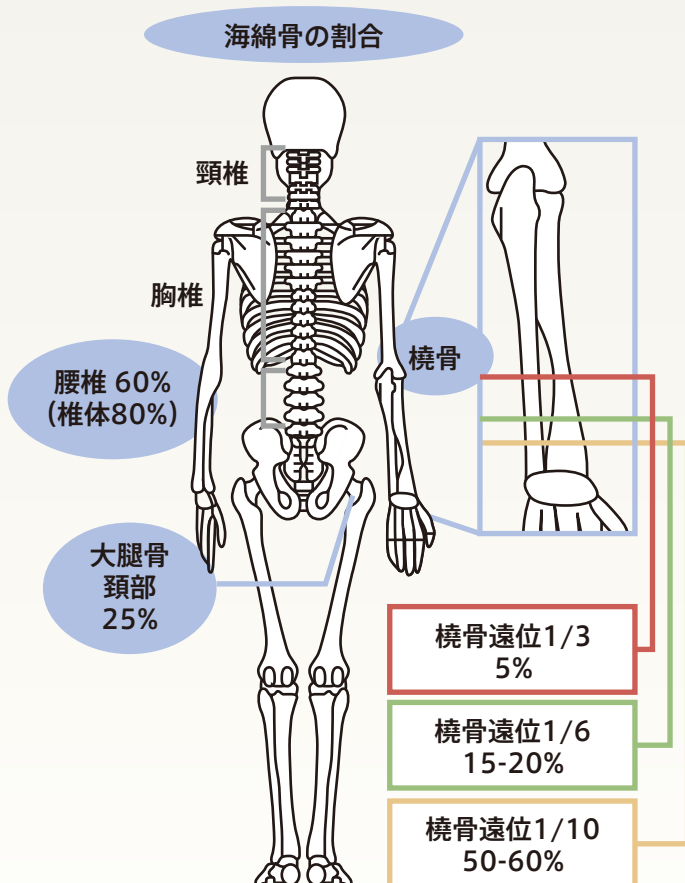
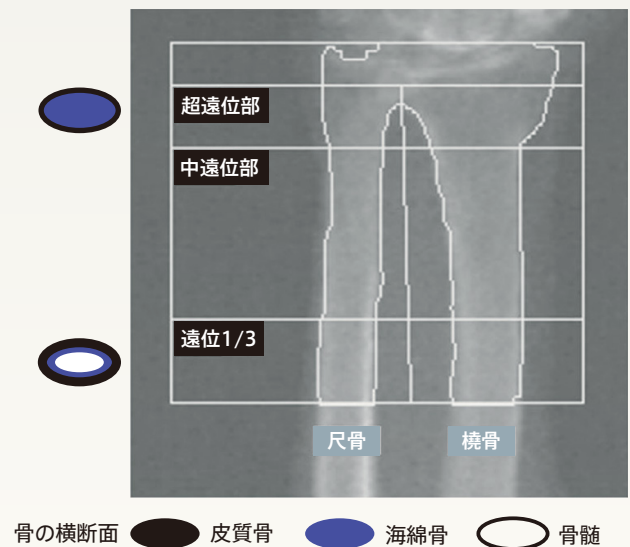


図2 橈骨遠位の組成と二重X線吸収法測定における関心領域(ACTIVE試験)

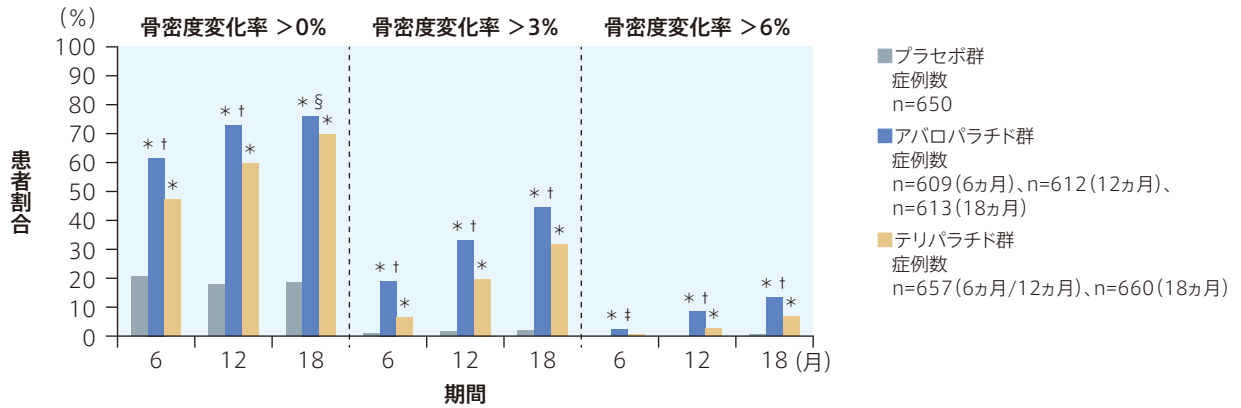


Watts NB, et al: Osteoporos Int 2019; 30(6): 1187-1194. Radius Health社の支援により実施した。著者にRadius Health社の社員が含まれる。

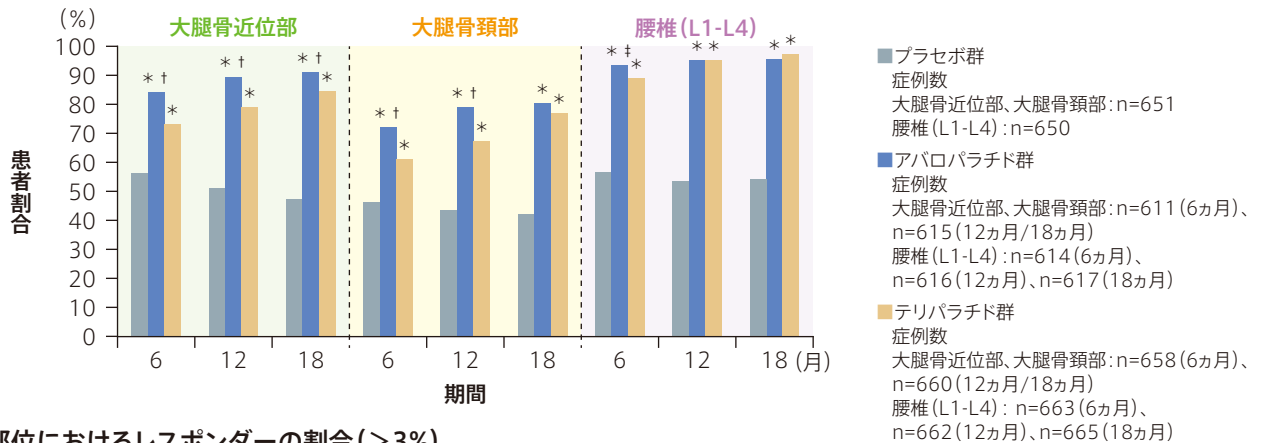
副次評価項目 (探索的解析)

大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎 (L1-L4) の3部位全体および部位別骨密度変化率の >0%/3%/6% の患者割合

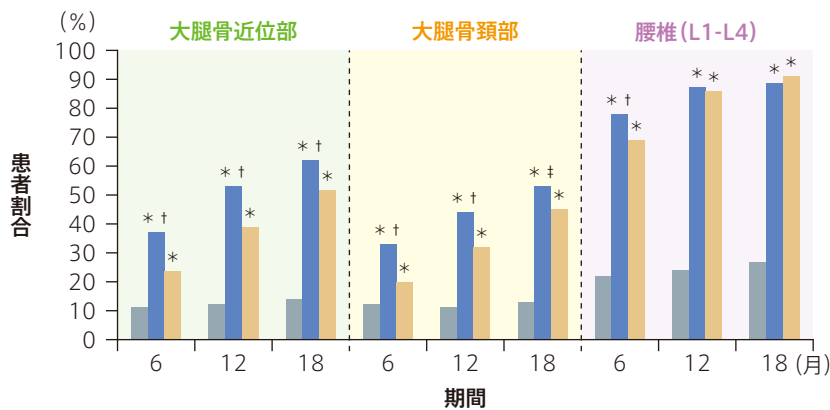
■ 3部位全体におけるレスポンドアの割合



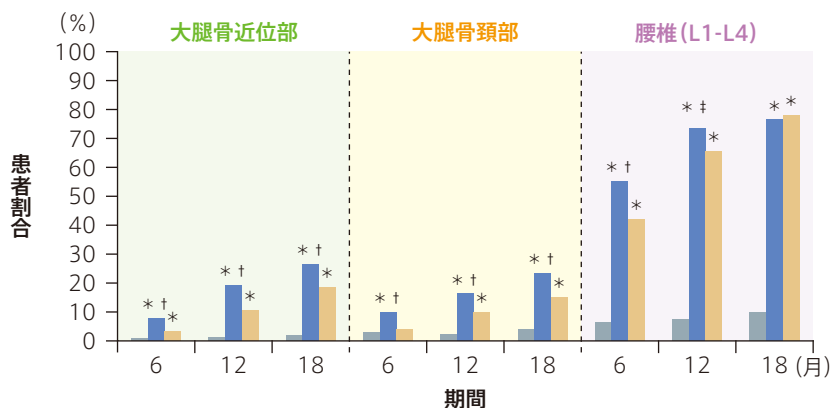
■ 各部位におけるレスポンドアの割合 (>0%)



■ 各部位におけるレスポンドアの割合 (>3%)



■ 各部位におけるレスポンドアの割合 (>6%)



χ²検定 (3つの治療群のいずれかでレスポンドアが5例未満であった場合はFisherの直接確率計算法)

* p < 0.001、名目上のp値 アバロパラチド群またはテリパラチド群 vs プラセボ群

† p < 0.001、名目上のp値 アバロパラチド群 vs テリパラチド群

‡ p < 0.01、名目上のp値 アバロパラチド群 vs テリパラチド群

§ p < 0.05、名目上のp値 アバロパラチド群 vs テリパラチド群

多重性の調整を考慮していない

国内第III相試験(ACTIVE-J試験)^{4, 5)}

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(骨折の危険性の高い骨粗鬆症)

4) 社内報告: 国内第III相試験(ITM-058-301試験)(承認時評価資料)
5) Matsumoto T, et al: J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(10): e4222-e4231. (doi: 10.1210/clinem/dgac486)
本試験は帝人ファーマ株式会社の資金により実施した。
著者に帝人ファーマ株式会社の社員が含まれる。

試験概要

試験デザイン 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(検証的試験)

目的 オスタバロ®80 µgを電動式注入器を用いて1日1回78週間(18ヵ月)反復皮下投与した際のオスタバロ®の有効性及び安全性を、プラセボを対照として検討する。

対象 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者※¹212例(プラセボ群72例、オスタバロ®群140例)

※1 主な選択基準: 55~85歳の男女、女性の場合には、43歳以降に閉経し、同意取得時に閉経後3年以上経過した患者、歩行可能な外来患者、DXA法により腰椎骨密度の評価が可能な患者、以下の1)~3)のいずれかに該当する骨折の危険性の高い患者 1) 腰椎骨密度がYAMの80%未満かつ脆弱性椎体骨折を1個以上有する 2) 腰椎骨密度がYAMの70%以下又は-2.5SD以下かつ年齢が65歳以上 3) 腰椎骨密度がYAMの65%未満
YAM(young adult mean): 若年成人平均値

投与方法 オスタバロ®80 µg又はプラセボを、1日1回、電動式注入器を用いた自己注射により腹部に皮下投与した※²。

※2 いずれの群においても基礎治療薬(カルシウム 610mg、ビタミンD3 400IU、マグネシウム30mg/2錠を含む配合剤)を前観察期間から投与開始後78週(18ヵ月)の来院日の前日まで、夕食後に1日1回2錠経口投与した。

評価項目 **主要評価項目** 全体集団及び閉経後骨粗鬆症患者における以下の項目

・腰椎(L1-L4)骨密度の投与開始前検査時からの変化率(最終時※³) (検証的解析項目)

副次評価項目 全体集団における以下の項目

・腰椎(L1-L4)骨密度変化率(FAS) (12、24、48、78週時、最終時)

・大腿骨近位部骨密度の投与開始前検査時と比較した変化率(12、24、48、78週時、最終時) ほか

※3 最終観察日: 投与開始後78週の来院日。試験を途中で中止した場合は中止時又は中止後の検査の終了日。

安全性評価項目 ・有害事象(自覚症状、他覚所見)、臨床検査、生理学的検査、血清補正Ca値変化率、抗アバロパラチド抗体発現割合 ほか

解析計画 有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団(FAS: 本登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団)とした。

主要評価項目[最終時の腰椎(L1-L4)骨密度変化率]の主要解析では、オスタバロ®群のプラセボ群に対する優越性を、まず閉経後骨粗鬆症患者と男性骨粗鬆症患者からなる全体集団で検証し、次に閉経後骨粗鬆症患者のみの集団で検証した。検定の多重性を調整するために閉手順を用い、最初に全体集団での比較を行い、その結果が有意であった場合に閉経後骨粗鬆症患者のみの集団で比較することとした。

解析手法として共分散分析を用い、全体集団での比較では、投与群及び割付因子である性別を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした。また、次の段階での閉経後骨粗鬆症患者のみの集団での比較では、投与群を因子、割付因子である仮登録前検査時の腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした。有意水準は両側5%とし、区間推定は信頼係数95%で算出した。

副次評価項目は、全体集団を対象として解析した。副次評価項目の連続変数では記述統計量を算出し、群間差と95%信頼区間を算出した。

安全性

安全性(安全性解析対象集団)*

*安全性の解析では、安全性解析対象集団(本登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり投与後の安全性評価が存在する被験者の集団)を対象とした。

副作用は、オスタバロ®群の32.1%(45/140例)、プラセボ群の13.9%(10/72例)に認められました。主な副作用は、オスタバロ®群で悪心5.7%(8/140例)、動悸5.0%(7/140例)、注射部位内出血及び血中カルシウム増加が各4.3%(6/140例)、血中尿酸増加3.6%(5/140例)、プラセボ群で注射部位内出血5.6%(4/72例)でした。

投与中止に至った副作用は、オスタバロ®群で4例(血中カルシウム増加2例、動悸、悪心各1例)、プラセボ群で2例(血中カルシウム増加、肝機能検査値上昇各1例)に認められました。

本試験において、重篤な副作用は認められませんでした。また、死亡例はありませんでした。

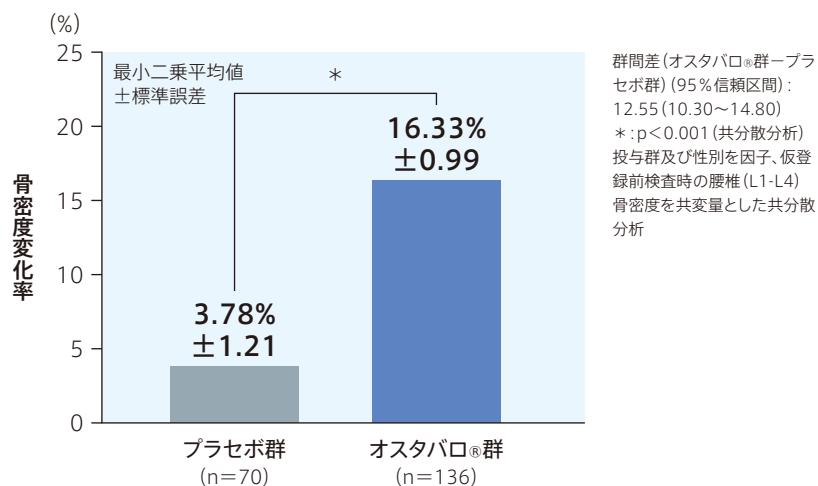
主要評価項目

腰椎(L1-L4)骨密度の最終時の変化率(FAS)(検証的解析結果)

全体集団

全体集団の腰椎(L1-L4)骨密度の最終時の変化率の最小二乗平均値の群間差(オスタバロ®群-プラセボ群)は12.55%(95%信頼区間:10.30~14.80)であり、オスタバロ®群で有意に高いことが検証されました($p < 0.001$ 、共分散分析)。

■ 腰椎(L1-L4)骨密度の最終時の変化率(FAS)(全体集団)



閉経後骨粗鬆症患者

全体集団でプラセボ群に対するオスタバロ®群の優越性が検証されたため、続いて閉経後骨粗鬆症患者(プラセボ群64例、オスタバロ®群122例)で同様の解析を行いました。閉経後骨粗鬆症患者の腰椎(L1-L4)骨密度の最終時の変化率の最小二乗平均値の群間差(オスタバロ®群-プラセボ群)は12.22%(95%信頼区間:10.07~14.36)であり、全体集団での解析結果と同様にオスタバロ®群で有意に高いことが検証されました($p < 0.001$ 、共分散分析)†。

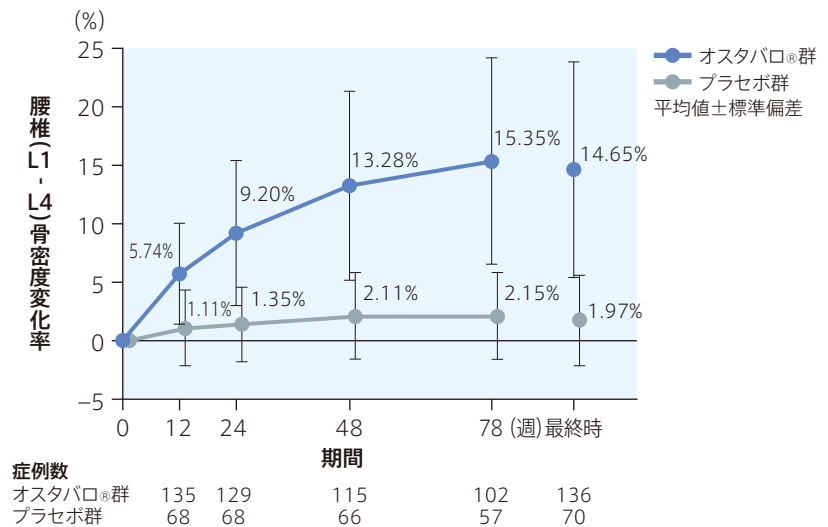
† 投与群を因子、仮登録前検査時の腰椎(L1-L4)骨密度を共変量とした共分散分析

副次評価項目(全体集団を対象)

腰椎(L1-L4)骨密度変化率(FAS)

投与開始後12、24、48、78週及び最終時の腰椎(L1-L4)骨密度変化率の平均値の群間差及び95%信頼区間は以下のとおりでした。

■ 腰椎(L1-L4)骨密度変化率の推移(FAS)



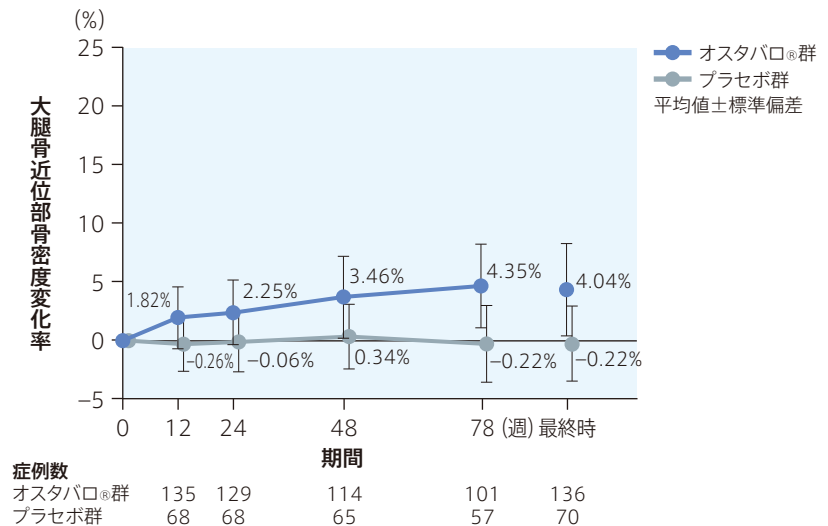
■ 各評価時点における群間差(オスタバロ®群－プラセボ群)

	12週	24週	48週	78週	最終時
[オスタバロ®群]平均値±標準偏差(%)	5.74±4.30	9.20±6.22	13.28±8.07	15.35±8.86	14.65±9.28
[プラセボ群]平均値±標準偏差(%)	1.11±3.21	1.35±3.20	2.11±3.74	2.15±3.73	1.97±3.85
群間差(95%信頼区間)(%)	4.63(3.47~5.79)	7.85(6.26~9.44)	11.17(9.09~13.25)	13.20(10.76~15.63)	12.68(10.39~14.96)

大腿骨近位部骨密度変化率(FAS)

投与開始後12、24、48、78週及び最終時の大腿骨近位部骨密度変化率の平均値の群間差及び95%信頼区間は以下のとおりでした。

■ 大腿骨近位部骨密度変化率の推移(FAS)



■ 各評価時点における群間差(オスタバロ®群－プラセボ群)

	12週	24週	48週	78週	最終時
[オスタバロ®群]平均値±標準偏差(%)	1.82±2.44	2.25±2.57	3.46±3.25	4.35±3.32	4.04±3.64
[プラセボ群]平均値±標準偏差(%)	-0.26±2.16	-0.06±2.38	0.34±2.56	-0.22±3.04	-0.22±2.96
群間差(95%信頼区間)(%)	2.08(1.39~2.77)	2.30(1.56~3.05)	3.11(2.19~4.04)	4.56(3.51~5.62)	4.26(3.27~5.25)

オスタバロ®皮下注カートリッジ1.5mg

OSTABALO® Subcutaneous Injection Cart 1.5mg アバロパラチド酢酸塩注射剤

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	872439
承認番号	30400AMX00398000
承認年月	2022年8月
薬価収載年月	2022年11月
販売開始年月	2023年1月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.1 高カルシウム血症の患者[8.3、10.2参照] 2.2 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[15.2.1参照] <ul style="list-style-type: none">骨ページェット病の患者原因不明のアルカリホスファターゼ高値を示す患者小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[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 2.3 原発性の悪性骨腫瘍若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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照] 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	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。本剤を用いた雌の生殖発生毒性試験は実施されていないが、類薬[テリパラチド(遺伝子組換え)製剤又はテリパラチド酢酸塩製剤]ではウサギにおいて胎児毒性(胎児死亡等)、マウスにおいて胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットにおいて出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が報告されている。[2.5、9.4参照] 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。本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。 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。小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。[2.2参照]																																																												
3. 組成・性状 3.1 組成 <table><tr><td>販売名</td><td>オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg</td></tr><tr><td>有効成分</td><td>1カートリッジ(0.75mL)中アバロパラチド酢酸塩1.765mg(アバロパラチドとして1.5mg)</td></tr><tr><td>添加剤</td><td>酢酸ナトリウム水和物3.81mg フェノール3.75mg 氷酢酸0.57mg</td></tr></table> 3.2 製剤の性状 <table><tr><td>販売名</td><td>オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg</td></tr><tr><td>性状</td><td>無色澄明の液</td></tr><tr><td>剤形</td><td>注射剤(カートリッジ剤)</td></tr><tr><td>pH</td><td>4.7~5.5</td></tr><tr><td>浸透圧比</td><td>約0.5(生理食塩液に対する比)</td></tr></table>	販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg	有効成分	1カートリッジ(0.75mL)中アバロパラチド酢酸塩1.765mg(アバロパラチドとして1.5mg)	添加剤	酢酸ナトリウム水和物3.81mg フェノール3.75mg 氷酢酸0.57mg	販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg	性状	無色澄明の液	剤形	注射剤(カートリッジ剤)	pH	4.7~5.5	浸透圧比	約0.5(生理食塩液に対する比)	10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること) <table><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>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 マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.3参照]</td><td>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。</td><td>相加作用による。</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.3参照]</td><td>高カルシウム血症に伴い不整脈があらわれることがある。</td><td>血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.3参照]	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。	相加作用による。	ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.3参照]	高カルシウム血症に伴い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、ジギタリスの作用が増強される。																																			
販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg																																																												
有効成分	1カートリッジ(0.75mL)中アバロパラチド酢酸塩1.765mg(アバロパラチドとして1.5mg)																																																												
添加剤	酢酸ナトリウム水和物3.81mg フェノール3.75mg 氷酢酸0.57mg																																																												
販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg																																																												
性状	無色澄明の液																																																												
剤形	注射剤(カートリッジ剤)																																																												
pH	4.7~5.5																																																												
浸透圧比	約0.5(生理食塩液に対する比)																																																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
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 マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.3参照]	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。	相加作用による。																																																											
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.3参照]	高カルシウム血症に伴い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、ジギタリスの作用が増強される。																																																											
4. 効能又は効果 骨折の危険性の高い骨粗鬆症																																																													
5. 効能又は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。																																																													
6. 用法及び用量 通常、成人には1日1回アバロパラチドとして80µgを皮下に注射する。 なお、本剤の投与は18か月間までとすること。																																																													
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。[15.2.1、電子添文17.1.1、17.1.2参照] 7.2 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、投与日数の合計が18か月を超えないこと。また、18か月の投与終了後、再度18か月の投与を繰り返さないこと。 7.3 テリパラチド製剤の投与経験がある患者に本剤を投与した臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。[15.2.1、15.2.2参照]																																																													
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、一過性の急激な血圧低下に伴う起立性低血圧、めまい、動悸、頻脈、意識消失、転倒等があらわれることがある。投与開始後数か月以上を経て初めて発現することもあるため、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。 <ul style="list-style-type: none">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 一過性の急激な血圧低下に伴う起立性低血圧、めまい、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が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。[2.1、10.2参照] 8.4 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 <ul style="list-style-type: none">投与方法について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、医師の管理指導の下で実施すること。全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。専用の注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明) 11.2 その他の副作用 <table><thead><tr><th>種類</th><th>頻度</th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr></thead><tbody><tr><td>心臓</td><td></td><td></td><td>動悸</td><td>頻脈</td><td></td></tr><tr><td>* 胃腸</td><td>悪心</td><td></td><td></td><td>上腹部痛、嘔吐</td><td>腹部膨満</td></tr><tr><td>* 全身および投与部位</td><td></td><td></td><td>注射部位反応(紅斑、発赤、内出血、疼痛、そう痒感、出血、腫脹、浮腫、変色)、無力症</td><td>疲労、倦怠感</td><td></td></tr><tr><td>* 代謝・栄養障害</td><td></td><td></td><td>高カルシウム血症</td><td></td><td></td></tr><tr><td>* 筋骨格</td><td></td><td></td><td>筋痙攣</td><td>四肢痛、背部痛</td><td></td></tr><tr><td>神経系</td><td>浮動性めまい</td><td></td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>* 腎および尿路</td><td>高カルシウム尿症</td><td></td><td></td><td>尿路結石症</td><td></td></tr><tr><td>* 皮膚</td><td></td><td></td><td></td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>尿中カルシウム/クレアチニン比増加</td><td>血清尿酸増加、起立性低血圧、心拍数増加、回転性めまい</td><td></td></tr></tbody></table>	種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	心臓			動悸	頻脈		* 胃腸	悪心			上腹部痛、嘔吐	腹部膨満	* 全身および投与部位			注射部位反応(紅斑、発赤、内出血、疼痛、そう痒感、出血、腫脹、浮腫、変色)、無力症	疲労、倦怠感		* 代謝・栄養障害			高カルシウム血症			* 筋骨格			筋痙攣	四肢痛、背部痛		神経系	浮動性めまい		頭痛			* 腎および尿路	高カルシウム尿症			尿路結石症		* 皮膚				そう痒症、発疹		その他			尿中カルシウム/クレアチニン比増加	血清尿酸増加、起立性低血圧、心拍数増加、回転性めまい	
種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																								
心臓			動悸	頻脈																																																									
* 胃腸	悪心			上腹部痛、嘔吐	腹部膨満																																																								
* 全身および投与部位			注射部位反応(紅斑、発赤、内出血、疼痛、そう痒感、出血、腫脹、浮腫、変色)、無力症	疲労、倦怠感																																																									
* 代謝・栄養障害			高カルシウム血症																																																										
* 筋骨格			筋痙攣	四肢痛、背部痛																																																									
神経系	浮動性めまい		頭痛																																																										
* 腎および尿路	高カルシウム尿症			尿路結石症																																																									
* 皮膚				そう痒症、発疹																																																									
その他			尿中カルシウム/クレアチニン比増加	血清尿酸増加、起立性低血圧、心拍数増加、回転性めまい																																																									
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 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、症状を悪化させる可能性がある。 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拡張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。 9.1.3 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臨床試験は実施していない。 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(Ccrが30mL/min未満)の腎機能障害患者 臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では、血中からのアバロパラチドの消失に遅延が認められている。[電子添文16.6.1参照] 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 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]	13. 過量投与 13.1 症状 高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、無力症、頻脈及び頭痛が起こる可能性がある。 13.2 処置 特異的解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は、本剤の投与を中止すること。血清カルシウム濃度を測定し、輸液等の適切な処置を行うこと。 14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 本剤は専用の注入器を用いて使用すること。 14.1.2 本剤の注射部位は腹部とし、投与毎に注射部位を変えること。 14.1.3 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。 15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 男性患者に対する使用経験は少ない。[電子添文17.1.1参照] 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 雌雄ラットに本薬を皮下投与したががん原性試験において、骨組織に骨肉腫を含む腫瘍性病変が認められ、その発生頻度は投与量に応じて増加した。この作用は、ヒトに本剤80µgを投与した場合の6.8~8.1倍にあたる全身曝露量(AUC)において認められた。[2.2、7.1、7.3参照] 15.2.2 テリパラチド製剤について、雌雄ラットに皮下投与したが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との報告がある。[7.3参照]																																																												
20. 取扱い上の注意 20.1 本剤の使用開始後も冷蔵庫(2~8℃)に凍結を避けて保存すること。 20.2 本剤は使用開始後14日以内に使用し、残った場合は廃棄すること。	14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 本剤は専用の注入器を用いて使用すること。 14.1.2 本剤の注射部位は腹部とし、投与毎に注射部位を変えること。 14.1.3 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。 15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 男性患者に対する使用経験は少ない。[電子添文17.1.1参照] 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 雌雄ラットに本薬を皮下投与したががん原性試験において、骨組織に骨肉腫を含む腫瘍性病変が認められ、その発生頻度は投与量に応じて増加した。この作用は、ヒトに本剤80µgを投与した場合の6.8~8.1倍にあたる全身曝露量(AUC)において認められた。[2.2、7.1、7.3参照] 15.2.2 テリパラチド製剤について、雌雄ラットに皮下投与したが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との報告がある。[7.3参照]																																																												
21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	20. 取扱い上の注意 20.1 本剤の使用開始後も冷蔵庫(2~8℃)に凍結を避けて保存すること。 20.2 本剤は使用開始後14日以内に使用し、残った場合は廃棄すること。 21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																																																												
22. 包装 0.75mL(1カートリッジ)	22. 包装 0.75mL(1カートリッジ)																																																												
貯法 2~8℃で保存	貯法 2~8℃で保存																																																												
有効期間 3年	有効期間 3年																																																												

詳細については電子添文をご参照ください。

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315

文献請求先及び問い合わせ先:メディカル情報グループ

2024年6月改訂(第4版)

医薬品

OSC065-CE-2406-2

2024年6月改訂