

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

副甲状腺機能低下症治療剤 パロペグテリパラチド注射剤
ヨビパス®皮下注168μgペン ヨビパス®皮下注294μgペン ヨビパス®皮下注420μgペン
YORVIPATH® Subcutaneous Injection

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	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	
規格・含量	ヨビパス®皮下注 168 μ g ペン: 1 カートリッジ(0.56 mL)中 PTH(1-34) 168 μ g に相当する パロペグテリパラチドを含有 ヨビパス®皮下注 294 μ g ペン: 1 カートリッジ(0.98 mL)中 PTH(1-34) 294 μ g に相当する パロペグテリパラチドを含有 ヨビパス®皮下注 420 μ g ペン: 1 カートリッジ(1.4 mL)中 PTH(1-34) 420 μ g に相当する パロペグテリパラチドを含有	
一般名	和名:パロペグテリパラチド(JAN) 洋名:Palopegteriparatide(JAN, INN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2025年8月25日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2025年10月22日
	販売開始年月日	2025年11月6日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

本IFは2025年11月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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 —

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(<http://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て、「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 は 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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名(命名法)又は本質	7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	19

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	55
2. 薬理作用	55

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	62
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団(ポピュレーション)解析	65
4. 吸収	66
5. 分布	67
6. 代謝	68
7. 排泄	69
8. トランスポーターに関する情報	69
9. 透析等による除去率	69
10. 特定の背景を有する患者	69
11. その他	70

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	71
2. 禁忌内容とその理由	71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	71
5. 重要な基本的注意とその理由	72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73
7. 相互作用	74
8. 副作用	76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	76
10. 過量投与	77
11. 適用上の注意	78
12. その他の注意	79

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験81
2. 毒性試験81

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分84
2. 有効期間84
3. 包装状態での貯法84
4. 取扱い上の注意84
5. 患者向け資材84
6. 同一成分・同効薬84
7. 国際誕生年月日84
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85
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85
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容85
11. 再審査期間85
12. 投薬期間制限に関する情報85
13. 各種コード85
14. 保険給付上の注意85

XI. 文献

1. 引用文献87
2. その他の参考文献88

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況89
2. 海外における臨床支援情報97

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 100
2. その他の関連資料 100

略 語 表

略語	英名	略語内容
25 (OH) ビタミン D	25-hydroxyvitamin D	25-ヒドロキシビタミン D
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₉₆	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 h	投与後 0～96 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂₀	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 120 h	投与後 0～120 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity	投与後 0 時間～無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point	投与後 0 時間～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CaSR	Calcium-sensing receptor	カルシウム感知受容体
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	臨床全般印象度－重症度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CTx	C-telopeptide of type 1 collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギー X 線吸収測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FECa	Fractional excretion of calcium	尿中カルシウム分画排泄率
HPES	Hypoparathyroidism Patient Experience Scale	－
ITT	Intention-to-Treat	割付けられたすべての被験者集団
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
MAD	Multiple ascending dose	反復投与用量漸増
MCS	Mental component summary	精神的側面 QOL のコンポーネントサマリー
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－

略語	英名	略語内容
MedDRA	ICH medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mPEG	Methoxy-polyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
P1NP	Procollagen type 1 amino-terminal propeptide	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PCS	Physical component summary	身体的側面 QOL のコンポーネントサマリー
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QOL	Quality of life	生活の質
SAD	Single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SF-36	Short-Form 36-Item Health Survey	—
SPC	Summary of product characteristics	—
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	見かけの消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPTx	Thyroparathyroidectomized	甲状腺副甲状腺摘出術
TransCon	Transient Conjugation	—
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 副甲状腺機能低下症と治療

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)の欠乏又は不足に起因する稀な内分泌疾患である。PTHの欠乏又は不足は、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウム再吸収及びリンの排泄障害を引き起こす。低カルシウム血症による神経筋症状(手足のしびれ、テタニー、全身痙攣、喉頭痙攣、気管支痙攣など)は最も典型的な症状であるが、白内障、大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪異常、骨リモデリング抑制、並びに QOL 低下などを引き起こすことが報告されている。本疾患の病因は、頸部手術中の副甲状腺の摘出や損傷によるもの、遺伝性、自己免疫性、及び浸潤性疾患が挙げられる。明確に定義された病因や関連するものがない場合には特発性とみなされる^{1~3)}。

副甲状腺機能低下症の急性期の治療法として、テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸カルシウムの静脈投与が行われる。また慢性期の治療には、血中カルシウム濃度を上昇させるために、活性型ビタミン D 製剤が主として使用され、カルシウム剤が併用される場合もある。これらの従来治療は血中カルシウムのコントロールに有用である。副甲状腺機能低下症では PTH が欠乏又は不足しており、PTH が担う腎臓でのカルシウム再吸収作用が低下しているため、尿中カルシウム排泄量が増加しやすくなっている。尿中カルシウム排泄量の増加が長期に続くと、腎石灰化や腎結石、慢性腎臓病などの合併症を引き起こす可能性がある^{1~3)}。また副甲状腺機能低下症では腎臓でのリンの排泄作用が低下しており、血中リンが増加しやすくなっている。カルシウム・リン積が高い状態が続くと異所性石灰化に関与する可能性がある。副甲状腺機能低下症に対する慢性期の治療には、①低カルシウム血症の徴候及び症状を予防する、②血清カルシウム濃度を基準範囲内低値又は基準範囲よりわずかに低い値に維持する、③カルシウム・リン積を $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$) 未満に維持する、④高カルシウム尿症を回避する、⑤高カルシウム血症を回避する、⑥腎臓(腎石灰化/腎結石)及びその他の異所性石灰化を回避する、という 6 つの目標があるが¹⁾、目標をすべて達成するには欠乏もしくは不足している PTH の作用を補う必要がある。

これらのことから副甲状腺機能低下症の病因へのアプローチが重要であり、PTH の生理学的範囲の血中濃度を長期的に維持させるような PTH 補充療法が求められている^{1,2)}。しかしながら、副甲状腺機能低下症に対する PTH 補充療法として日本で承認された治療薬はなかった(2025 年 7 月)。

(2) ヨビパス[®]とは

ヨビパス[®](一般的名称:パロペグテリパラチド)は、Ascendis Pharma 社が独自の TransCon[™] 技術を用いて創製した PTH 補充療法のための自己注射製剤であり、副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり生理学的範囲の PTH 濃度を維持するようにデザインされた徐放性プロドラッグである。本邦では、帝人ファーマ株式会社が製造販売ライセンスを取得した。

I. 概要に関する項目

成人(18歳以上)の副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PaTHway 試験)において、主要評価項目(検証的解析項目)である投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した(アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内、活性型ビタミン D 投与からの離脱、カルシウム投与からの離脱、投与開始後 26 週の来院前 4 週間以内に治験薬の増量なし、をすべて満たす)被験者(レスポnder)の割合は、ヨビパス[®]群で 78.7%(48/61 例)、プラセボ群で 4.8%(1/21 例)であり、有意な差が認められた[p<0.0001、層別因子(副甲状腺機能低下症の病因:術後/術後以外)で調整した CMH 検定]^{4~6)}。また、国内第Ⅲ相試験(PaTHway Japan 試験)でも、成人(18歳以上)の副甲状腺機能低下症患者に対するヨビパス[®]の有効性と安全性が検討された^{7,8)}。以上の成績に基づき、ヨビパス[®]皮下注 168 μg ペン、同 294 μg ペン、同 420 μg ペンとして製造販売承認申請を行い、2025 年 8 月に「副甲状腺機能低下症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。なお、本剤は日米欧で希少疾病用医薬品の指定を受けており、海外では、2023 年 11 月に欧州で、2024 年 8 月に米国で、「成人の副甲状腺機能低下症」に対する治療薬として、Ascendis Pharma 社が承認を取得している。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) ヨビパス®は副甲状腺機能低下症患者の PTH 補充療法に用いる国内初の治療薬である。

(「I. 開発の経緯」の項参照)

- (2) 1 日 1 回の皮下投与で血漿中遊離 PTH 濃度(平均値)の推移は 1 日 24 時間にわたり生理学的範囲内*1 であった*2。

*1: 約 4~26 pg/mL [遊離 PTH の基準範囲は、血漿中の内因性 PTH(1-84)濃度の基準範囲(10~65 pg/mL)と、内因性 PTH(1-84)に対する PTH(1-34)の分子量の比から算出した]

*2: 外国人副甲状腺機能低下症の成人患者 12 例にヨビパス®12~45 µg (平均 24.5 µg)を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中遊離 PTH 濃度(平均値)の推移は、投与後 24 時間を通じて生理学的範囲内であった。
遊離 PTH は、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)の測定値を合計した。

(「VII. 1. (2) 2) 副甲状腺機能低下症患者(反復投与、海外第 II 相試験)」の項参照)

- (3) 副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 III 相試験(PaTHway 試験)において、主要評価項目(検証的解析項目)*3 である投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者(レスポナー)の割合は、ヨビパス®群で 78.7%(48/61 例)、プラセボ群で 4.8%(1/21 例)であり、有意な差が認められた[p<0.0001、層別因子(副甲状腺機能低下症の病因:術後/術後以外)で調整した CMH 検定]。

*3: 海外第 III 相試験(PaTHway 試験)では、主要評価項目として、投与開始後 26 週(二重盲検期)に以下のすべてを満たす被験者(レスポナー)の割合としている。

- ・アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)
- ・活性型ビタミン D 投与からの離脱
- ・カルシウム投与からの離脱(カルシウムの用量が 600 mg/日以下の場合には治療用量ではなく補給用量とみなし許容した)
- ・投与開始後 26 週の来院前 4 週間以内に治験薬の増量なし

(「V. 5. (4) 1) ①海外第 III 相試験(TCP-304 試験、PaTHway 試験)」の項参照)

- (4) 副甲状腺機能低下症に特異的な症状及び影響スコアである HPES-Symptom(身体症状領域スコア、認知症状領域スコア)、HPES-Impact(身体機能領域スコア、日常生活領域スコア)、及び SF-36 身体機能下位尺度スコアの変化量について、プラセボ群と比較し有意差が認められた。

海外第 III 相試験(PaTHway 試験)の主要な有効性の副次評価項目である HPES-Symptom(身体症状領域スコア、認知症状領域スコア)、HPES-Impact(身体機能領域スコア、日常生活領域スコア)、SF-36 身体機能下位尺度スコアの投与開始後 26 週のベースラインからの変化量の群間差の最小二乗平均(95%信頼区間)は以下のとおりであった:HPES-Symptom 身体症状領域スコア[-16.20(95%信頼区間:-26.61, -5.79)、p=0.0038]、認知症状領域スコア[-14.33(95%信頼区間:-24.00, -4.66)、p=0.0055]、HPES-Impact 身体機能領域スコア[-17.28(95%信頼区間:-28.66, -5.89)、p=0.0046]、日常生活領域スコア[-17.29(95%信頼区間:-29.08, -5.49)、p=0.0061]、SF-36 身体機能下位尺度スコア[5.16(95%信頼区間:0.41, 9.92)、p=0.0347]。

[いずれも共分散分析(ANCOVA):投与群と副甲状腺機能低下症の病因を固定効果、ベースライン値を共変量とし、主要評価項目及び 5 つの主要な有効性の副次評価項目の解析は閉手順で実施し、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御した]

(「V. 5. (4) 1) ①海外第 III 相試験(TCP-304 試験、PaTHway 試験)」の項参照)

- (5) 重大な副作用として、高カルシウム血症(9.5%)が報告された。主な副作用は、注射部位反応(33.8%)*4、頭痛、下痢、悪心(いずれも 3~10%未満)、浮動性めまい、体位性めまい、動悸(いずれも 3%未満)であった。

*4: 注射部位反応には、紅斑、内出血、発疹等が含まれる。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

注:本剤の小児を対象にした臨床試験は実施されていない。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

本剤は TransCon™ 技術※により PTH を持続的に放出する徐放性プロドラッグである。

※TransCon 技術

- TransCon (Transient Conjugation) は一時的な結合を意味する。
- TransCon は、生理学的な活性を有する薬物(親薬物)をキャリア(運び屋、担体)に一時的に結合させる Ascendis Pharma 社独自の技術であり、治療効果の最適化を追求するためにプロドラッグと徐放技術の利点を組み合わせている。
- TransCon 分子は 3 つの構成要素(TransCon キャリア、TransCon リンカー、親薬物)で構成されており、生理学的活性を有する親薬物は、TransCon リンカーを介して活性のない TransCon キャリアと結合することでクリアランスから保護されている。TransCon 分子が生体内に投与されると、生理学的活性を有する親薬物の体内への放出が始まる。
- TransCon 分子からの親薬物の放出方法や放出速度は設計可能である。親薬物に改変は加えないため、親薬物が本来有する生理学的活性が期待できる。

(「VI. 2. 薬理作用(1)」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料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	ヨビパス®適正使用ガイド (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
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 (令和 7 年 10 月 21 日保医発 1021 第 9 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品>

本剤は、令和 6 年 6 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている(指定番号(R3 薬)第 518 号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高カルシウム血症	該当なし	重度腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動: ・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動: ・ 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動: ・ 電子添文、患者向医薬品ガイド、及び取扱説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動: ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成、配布

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。

1. 販売名

(1) 和名

ヨビパス[®]皮下注 168 µg ペン

ヨビパス[®]皮下注 294 µg ペン

ヨビパス[®]皮下注 420 µg ペン

(2) 洋名

YORVIPATH[®] Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

ヨビパス[®](YORVIPATH)は、“大切なあなた(患者さん)に”を示す「You're very important patients」の「YORVI」、「これまでにないソリューションを提供する」を示す「a path for a unique, effective solution」の「PATH」から由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

パロペグテリパラチド(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Palopegteriparatide (JAN, INN, USAN)

(3) ステム

副甲状腺ホルモンアナログ:-paratide

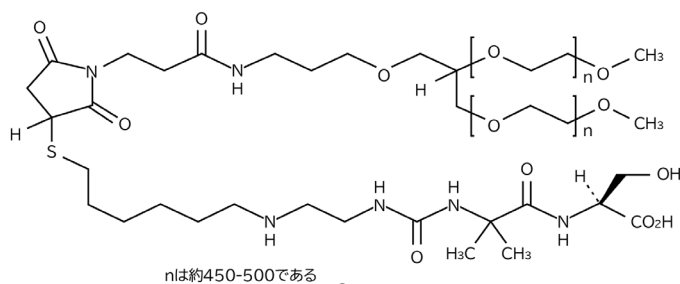
3. 構造式又は示性式

化学構造式:SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEWLRKKLQD VHNF

34

S1: PEG化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



S
1

N-((2-[(6-[[1-(3-[[3-[[2,3-bis[α-methylpoly(oxyethylene)-ω-oxy]propoxy]propyl)amino]-3-oxopropyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]sulfanyl]hexyl)amino]ethyl)carbamoyl)-2-methylAla-Ser

Ⅱ.名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$ (ペプチド部分)

分子量: 約 48,000 (ペプチド部分: 4,117.72)

5. 化学名(命名法)又は本質

パロペグテリパラチドは、ヒト副甲状腺ホルモン類縁体であり、ヒト副甲状腺ホルモンの 1～34 番目のアミノ酸に相当し、メキシポリエチレングリコール(分子量: 約 43,000)が切断可能なリンカーを介して結合している(PEG 結合部位: S1)。パロペグテリパラチドは、34 個のアミノ酸残基からなる PEG 化合物ペプチド(分子量: 約 48,000)である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号: ACP-014 (治験成分記号)

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～灰白色の塊である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	溶けやすい

(3) 吸湿性

パロペグテリパラチドは吸湿性である。相対湿度 80%及び 25°Cの条件において、質量は約 6%増加した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -6.0^\circ \times \text{mL} \times \text{dm}^{-1} \times \text{g}^{-1}$

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5°C	60 ヶ月	ポリプロピレン製 キャップ付き褐色ガラス瓶 ^{注1)}	規格内
加速試験	5±3°C	12 ヶ月	ポリプロピレン製 キャップ付き褐色ガラス瓶 ^{注1)}	規格内
苛酷試験	25±2°C/ 60±5%RH	6 ヶ月	ポリプロピレン製 キャップ付き褐色ガラス瓶 ^{注1)}	類縁物質の増加とそれに伴う純度の低下により、1 ヶ月目より規格外となった。その他の項目は規格内であった。
光安定性試験	曝光 ^{注2)}		シャーレ	類縁物質の増加とそれに伴う純度及び含量の低下により、120 万 lux・hr 時点で規格外となった。

注1) ポリ塩化ビニル製シール付きポリプロピレン製キャップを使用

注2) 総照度:120 万 lux・hr、300 万 lux・hr、600 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー:200 W・h/m²以上

〈測定項目〉

長期保存試験 : 性状、純度試験、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法、PTH(1-34)の放出プロファイル

加速試験、苛酷試験 : 性状、純度試験、水分、定量法、PTH(1-34)の放出プロファイル

光安定性試験 : 純度試験、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 質量分析法

<定量法>

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は徐放性注射剤で、薬液を充填したカートリッジを専用の容量調節機能付きペン型注入器にあらかじめ装着した注射剤(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

<p>外観</p>			
<p>性状</p>	<p>無色澄明の液</p>		
<p>識別 (ペン本体ラベル及び 注入ボタンの色)</p>	<p>ヨビパス®皮下注 168 µg ペン</p>	<p>ヨビパス®皮下注 294 µg ペン</p>	<p>ヨビパス®皮下注 420 µg ペン</p>
	<p>水色</p>	<p>オレンジ色</p>	<p>赤紫色</p>

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 3.7~4.3

浸透圧 : 256~314 mOsmol/kg

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無: 該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	ヨビパス®皮下注 168 µg ペン	ヨビパス®皮下注 294 µg ペン	ヨビパス®皮下注 420 µg ペン	
容量	1 筒中 0.56 mL	1 筒中 0.98 mL	1 筒中 1.4 mL	
有効成分	PTH(1-34) ^{注 1)} 168 µg に相当するパロペグテ リパラチドを含有する。	PTH(1-34) ^{注 1)} 294 µg に相当するパロペグテ リパラチドを含有する。	PTH(1-34) ^{注 1)} 420 µg に相当するパロペグテ リパラチドを含有する。	
添加剤	コハク酸	0.66 mg	1.16 mg	1.65 mg
	D-マンニトール	23.4 mg	40.9 mg	58.4 mg
	m-クレゾール	1.4 mg	2.5 mg	3.5 mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量

注 1) 副甲状腺ホルモンの N 末端 1~34 番目のアミノ酸に相当するペプチドである。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

原薬由来の類縁物質等

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3°C	36 ヶ月	ガラス製カートリッジ ^{注1)}	規格内
加速試験	25±2°C/ 60±5%RH	6 ヶ月	ガラス製カートリッジ ^{注1)}	類縁物質の増加傾向を認め、結果は6 ヶ月時点で規格値付近又は規格外となった。その他の項目は規格内であった。
使用時の安定性試験	30±2°C	21 日	ガラス製カートリッジ ^{注1)}	規格内
光安定性試験	総照度： 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200 W・h/m ² 以上	ガラス製カートリッジ ^{注1)}	類縁物質の増加により、120 万 lux・hr 時点で規格外となった。	
		ペン型注入器 ^{注2)}	ガラス製カートリッジよりも分解は抑えられるが、類縁物質において規格外	
		ペン型注入器 ^{注2)} (紙箱内)	規格内	

注1) ブランジャーストップバー及びクリンプキャップを施したガラス製カートリッジ

注2) 容量調節機能付き医薬品ペン型注入器にカートリッジを装着した注射剤

〈測定項目〉

長期保存試験 : 性状、浸透圧、pH、純度試験、*m*-クレゾール、エンドトキシン、PTH(1-34)放出プロファイル、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、投与量精度、定量法、保存効力試験、容器完全性試験、初動抵抗力及び摺動抵抗力、採取容量、生物学的活性、高分子量体

加速試験 : 性状、浸透圧、pH、純度試験、*m*-クレゾール、PTH(1-34)放出プロファイル、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法、初動抵抗力及び摺動抵抗力、生物学的活性、高分子量体

使用時の安定性試験 : 性状、pH、純度試験、*m*-クレゾール、PTH(1-34)放出プロファイル、不溶性異物、不溶性微粒子、投与量精度、定量法、保存効力試験、採取容量、生物学的活性、高分子量体

光安定性試験 : 性状、純度試験、PTH(1-34)放出プロファイル、不溶性異物、定量法、生物学的活性、高分子量体

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)

該当資料なし

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

ヨビパス[®]皮下注 168 µg ペン:1 筒

ヨビパス[®]皮下注 294 µg ペン:1 筒

ヨビパス[®]皮下注 420 µg ペン:1 筒

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈一次包装〉

カートリッジ : ガラス(無色透明)

プランジャーストッパー : ゴム

クリンプキャップ : アルミニウム、ゴム

11. 別途提供される資材類

専用廃棄箱、保冷バッグ

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

副甲状腺機能低下症

(解説)

副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に実施された海外第III相試験(TCP-304 試験)^{4~6)}及び国内第III相試験(TCP-305 試験)^{7,8)}で本剤の有効性と安全性が検討された。これらの臨床試験の結果を踏まえて、「副甲状腺機能低下症」を本剤の効能又は効果と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 活性型ビタミン D 製剤やカルシウム剤による治療を受けている患者に対して、本剤の投与を検討すること。[7.1 参照]
- 5.2 副甲状腺ホルモン分泌不全の患者に対して、本剤の投与を検討すること。偽性副甲状腺機能低下症の患者では、副甲状腺ホルモンに対する反応性が低下しており本剤の効果が期待できないため、本剤の投与前に血中 PTH 濃度を測定する等、適切に鑑別診断を行うこと。

(解説)

- 5.1 本剤で実施した臨床試験では、治験薬投与開始まで活性型ビタミン D 製剤又はカルシウム製剤による治療を行っている副甲状腺機能低下症患者を対象としているため設定した。
- 5.2 PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり(偽性副甲状腺機能低下症)、低カルシウム血症の状態で PTH 濃度が上昇している患者は、本剤による治療対象ではないため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。

(解説)

本剤を腹部又は大腿前部に皮下注射すること。注射部位は毎回変更し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。なお、本剤の 1 日用量が 30 µg を超える場合は、2 本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に 1 回ずつ計 2 回投与すること。

本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 型専用注射針を用いて使用すること。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

健康成人を対象とした海外第I相試験(CT-103 試験)^{9~11)}の結果から、本剤 12~20 µg/日の用量範囲で有効性が認められ、忍容性も良好であることが示唆された。健康成人では、血管拡張症状に基づき本剤 20 µg/日が MTD と判断され、本剤 12 µg/日はアルブミン補正血清カルシウムの上昇が認められた最低用量であった。副甲状腺機能低下症患者では、本剤 20 µg/日を超える用量が有効で、忍容性も良好である可能性が考えられた。

副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 II 相試験(TCP-201 試験)^{12~14)}では、4 週間の盲検期に本剤を固定用量(15、18、21 µg/日)で投与した。また、アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲(8.3~10.6 mg/dL)に保つために、補給用量のカルシウム剤及び活性型ビタミン D の用量を調節した。非盲検継続投与期では、本剤の用量を 6~60 µg/日の範囲で至適用量まで調節した。また、CT-103 試験では本剤 4 µg の用量幅の用量変更で薬力学的作用の反応に差異が認められたことから、用量調節する際の用量幅として本剤 3 µg を選択した。遊離 PTH 濃度は投与開始後 7 日までに定常状態に近づいていることから、患者ごとの用量調節は 7 日間隔で測定した血清カルシウム濃度に基づいて設定した。いずれの固定用量でも有効性及び良好な忍容性が認められたが、本剤 18 µg/日は、本剤 21 µg/日と比較して高カルシウム血症の発現割合が低く、臨床的に意味のある低カルシウム血症も認められなかった。

TCP-304 試験^{4~6)}では、開始用量を本剤 18 µg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って 6~60 µg/日の範囲で 3 µg/日ずつ至適用量まで用量を調節した。治験薬に加え、カルシウム及び活性型ビタミン D の用量も用量調節アルゴリズムに従って調節した。二重盲検期(26 週間)の結果から、本剤の開始用量を 18 µg/日とし、アルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値に基づき至適用量まで調節することが支持された。二重盲検期終了時(投与開始後 26 週)、患者の 80.3%(49/61 例)でアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった。投与開始後 26 週における本剤の用量範囲は 9~39 µg/日であり、患者ごとに異なる用量の必要性が示唆された。

TCP-305 試験^{7,8)}では、TCP-304 試験^{4~6)}と同様に開始用量を 18 µg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って 6~60 µg/日の用量範囲で 3 µg/日ずつ至適用量まで調節した。TCP-305 試験^{7,8)}でも、投与開始後 26 週で治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱した患者の 92.3%(12/13 例)でアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった。投与開始後 26 週までの本剤の用量範囲は 12~45 µg/日であり、日本人集団でも、海外試験と同様の用量で有効性が認められた。

これら臨床試験の結果に基づき、本剤は 18 µg/日で投与を開始し、その後は血清カルシウム濃度に基づいて、実診療での来院頻度も踏まえて、7~14 日間隔で患者ごとに適切な維持用量(既存の治療薬を中止して血清カルシウム濃度を基準値内に維持する用量として 6~60 µg/日)まで調節する投与方法を設定した。また、用量調節する際の用量幅は 3 µg とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

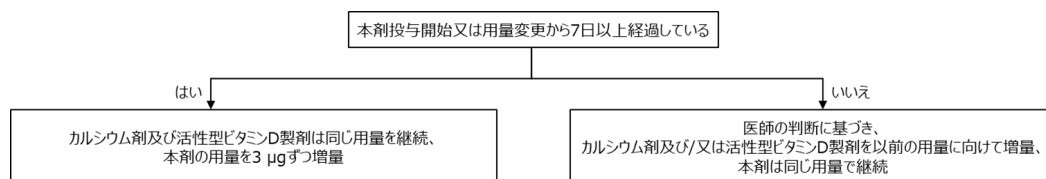
7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1** 活性型ビタミン D 製剤やカルシウム剤による治療により患者の血清カルシウム濃度が基準範囲内又はわずかに下回る状態(目安として 7.8~10.6 mg/dL)となっていることを確認した上で、本剤を投与すること。[5.1 参照]
- 7.2** 本剤の投与開始時には、以下を参考に活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム剤の投与量を調節すること。
- 7.2.1** 投与開始時に活性型ビタミン D 製剤を投与している場合
- ・ 血清カルシウム濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミン D 製剤の投与の中止を検討すること。
 - ・ 血清カルシウム濃度が 8.3 mg/dL 未満の場合、本剤の初回投与時に活性型ビタミン D 製剤を本剤の投与開始前の用量の 50%を下限に減量すること。
 - ・ カルシウム剤を投与している場合、カルシウム剤の用量は維持すること。
- 7.2.2** 投与開始時に活性型ビタミン D 製剤を投与しておらず、カルシウム剤を投与している場合
- ・ カルシウム剤の用量が 1500 mg/日超の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤を 1500 mg/日を下限に減量すること。
 - ・ カルシウム剤の用量が 1500 mg/日以下の場合、本剤の初回投与時にカルシウム剤の投与を中止すること。ただし、食事から十分なカルシウムを摂取できない場合は、カルシウム剤を 600 mg/日以下の用量で投与することを検討すること。
- 7.3** 本剤の初回投与後、及び本剤、活性型ビタミン D 製剤又はカルシウム剤の投与量を変更した後は、7~14 日後を目安に血清カルシウム濃度を測定し、下図を参考に、血清カルシウム濃度が正常範囲内に維持されるように、本剤、活性型ビタミン D 製剤又はカルシウム剤の投与量を調節すること。[8.1、11.1.1 参照]

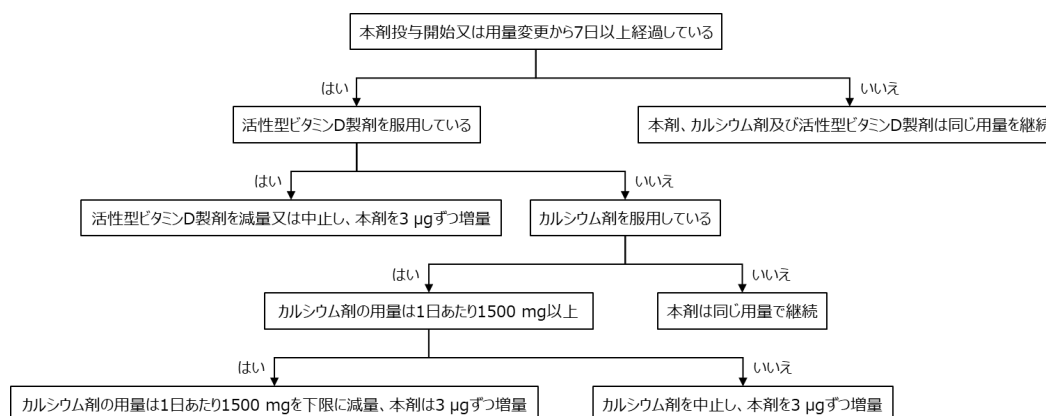
V. 治療に関する項目

図1 本剤、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム剤の投与量調節方法

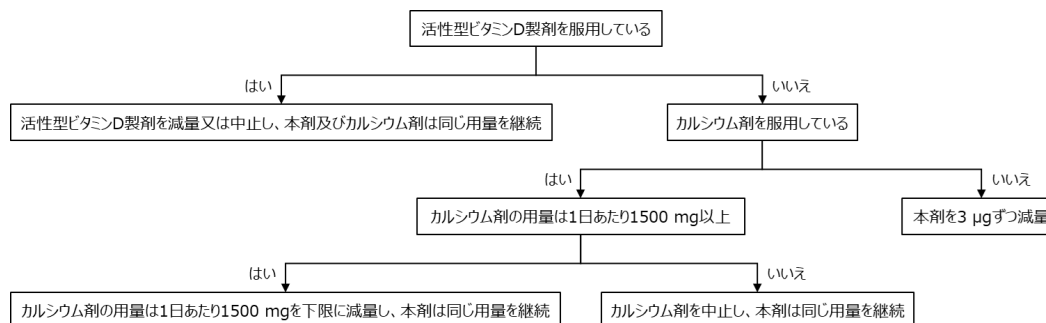
・血清カルシウム濃度 8.3 mg/dL 未満:



・血清カルシウム濃度 8.3 mg/dL 以上～10.6 mg/dL 以下:



・血清カルシウム濃度 10.7 mg/dL 以上～12.0 mg/dL 未満:



7.4 本剤の用量調節にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・ 血清カルシウム濃度が 12.0 mg/dL 以上となった場合は、本剤を 2～3 日間を目安に休薬すること。その後、治療を再開する場合は、血清カルシウム濃度が 12.0 mg/dL 未満となったことを確認した上で、7.3 の図を参考に、患者の血清カルシウム濃度及び休薬前の本剤の用量に基づき、本剤、活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム剤の用量を調節すること。[8.1、11.1.1 参照]
- ・ 投与を忘れた場合には、気付いた時点で直ちに投与すること。ただし、1 日に 2 回の投与は行わないこと。

V. 治療に関する項目

- 本剤の投与を 3 日以上休薬した場合は、低カルシウム血症の徴候・症状がないか確認し、血清カルシウム濃度の測定を検討すること。本剤による治療を再開する場合は、休薬前の用量から投与を開始し、その後は 7.3 の図を参考に、患者の血清カルシウム濃度に基づき、本剤、活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム剤の用量を調節すること。

7.5 低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満)がある場合には、補正カルシウム濃度^{注 3)}を指標に用量を調節すること。

注 3) 補正カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0

(解説)

1) 投与開始時の血清カルシウム濃度

本剤は血清カルシウム濃度上昇作用を有するため、血清カルシウム濃度が高値の患者に投与された場合、血清カルシウム濃度が過度に上昇し、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、無力症、頻脈及び頭痛等を生じる可能性がある。したがって、患者の血清カルシウム濃度が高値でないことを確認の上で、本剤の投与を開始することが必要である。TCP-304 試験^{4~6)}及び TCP-305 試験^{7,8)}において、アルブミン補正血清カルシウム濃度 7.8~10.6 mg/dL を選択基準としていたことから、本剤開始時の血清カルシウム濃度の目安を 7.8~10.6 mg/dL と設定した。

2) 本剤、活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム剤の投与量

本剤投与開始時及び投与開始後の本剤並びに併用している活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム剤の投与量を含めて、血清カルシウム濃度を基準値内に維持できる投与量を調節する必要があるため、設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 国内臨床試験(評価資料)

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の用法・用量	対象	例数
第III相	TCP-305 ^{※7,8)} ＜有効性評価期＞ 26週間反復投与時の有効性及び安全性の検討 ＜継続投与期＞ 156週間反復投与時の有効性及び安全性の検討	単群 非盲検	＜有効性評価期＞ 本剤（開始用量：PTH(1-34)として18 µg/日、用量調節範囲：PTH(1-34)として6～60 µg/日)を1日1回26週間反復皮下投与 ＜継続投与期＞ 本剤（用量調節範囲：PTH(1-34)として6～60 µg/日)を1日1回156週間反復皮下投与	副甲状腺機能低下症患者	有効性評価期：13例 継続投与期：12例

※ 国内第III相試験(TCP-305試験)は、2025年●月時点で進行中

2) 海外臨床試験(評価資料)

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の用法・用量	対象	例数
第I相	CT-103 ^{9~11)} ＜パート1＞ 単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用の検討 ＜パート2＞ 10日間反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用の検討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	＜パート1＞ 本剤（PTH(1-34)として3.5、12、32、48、72、100、124 µg/日)又はプラセボを単回皮下投与 ＜パート2＞ 本剤（PTH(1-34)として3.5、7、12、16、20、24 µg/日)又はプラセボを1日1回10日間反復皮下投与	健康成人	パート1：72例 パート2：68例
第I相	TCP-105 ^{15,16)} 単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用の検討	無作為化 二重盲検 並行群間比較	本剤(PTH(1-34)として50、75、100 µg)又はプラセボを単回皮下投与	健康成人(日本人、外国人)	48例 日本人：24例 外国人：24例
第I相	TCP-104 ^{17,18)} 単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用の検討	非盲検 並行群間比較	本剤（PTH(1-34)として50 µg)を単回皮下投与	腎機能正常被験者、腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度）	38例

V. 治療に関する項目

試験	試験番号 目的	デザイン	治療薬の用法・用量	対象	例数
第II相	TCP-201 ^{※12~14)} ＜二重盲検期＞ 4週間反復投与時の有効性及び安全性の検討 ＜非盲検継続投与期＞ 262週間反復投与時の有効性及び安全性の検討	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	＜二重盲検期＞ 本剤(PTH(1-34)として15、18、21 µg/日)又はプラセボを1日1回4週間反復皮下投与 ＜非盲検継続投与期＞ 本剤(PTH(1-34)として6~60 µg/日)を1日1回262週間反復皮下投与	副甲状腺機能低下症患者	二重盲検期 59例 本剤群:44例 プラセボ群:15例 非盲検継続投与期(投与開始後84週までのデータ) 58例
第III相	TCP-304 ^{※4~6,19)} ＜二重盲検期＞ 26週間反復投与時の有効性、安全性及び薬物動態の検討 ＜非盲検継続投与期＞ 156週間反復投与時の有効性及び安全性の検討	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	＜二重盲検期＞ 本剤(開始用量:PTH(1-34)として18 µg/日、用量調節範囲:PTH(1-34)として6~60 µg/日)又はプラセボを1日1回26週間反復皮下投与 ＜非盲検継続投与期＞ 本剤(開始用量:二重盲検期で本剤が投与されていた患者はその用量を継続、二重盲検期でプラセボが投与されていた患者は本剤(開始用量:PTH(1-34)として18 µg/日、用量調節範囲:PTH(1-34)として6~60 µg/日)を1日1回156週間反復皮下投与	副甲状腺機能低下症患者	二重盲検期 82例 本剤群:61例 プラセボ群:21例 非盲検継続投与期(投与開始後52週までのデータ) 78例

※ 海外第II相試験(TCP-201 試験)及び海外第III相試験(TCP-304 試験)は、2025年●月時点で進行中

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第I相試験(CT-103 試験)^{9~11)}

外国人健康成人を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験により、本剤(3.5、12、32、48、72、100、124 µg:合計59例)又はプラセボ(13例)を単回皮下投与[単回投与用量漸増(SAD)コホート]、及び本剤(3.5、7、12、16、20、24 µg:合計54例)又はプラセボ(14例)を反復皮下投与[反復投与用量漸増(MAD)コホート]したときの薬物動態や安全性などを検討した。安全性解析対象集団における副作用の発現割合は、SADコホートの本剤群で25.0%(14/56例)、プラセボ群で7.7%(1/13例)、MADコホートの本剤群で32.0%(16/50例)、プラセボ群で46.2%(6/13例)であった。SADコホートで認められた主な副作用は、本剤群で頭

V. 治療に関する項目

痛が 5.4%(3/56 例)、浮動性めまい、体位性めまい、疲労及び筋肉痛が各 3.6%(2/56 例)であり、プラセボ群で低血圧が 7.7%(1/13 例)であった。MAD コホートで認められた主な副作用は、本剤群で動悸、頭痛が各 8.0%(4/50 例)、悪心、高カルシウム血症、浮動性めまい、体位性めまい、失神寸前の状態が各 4.0%(2/50 例)であり、プラセボ群で頭痛が 15.4%(2/13 例)、動悸、悪心、浮動性めまい、体位性めまい、発疹が各 7.7%(1/13 例)であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

なお、MAD コホートの最高用量である 24 µg/日において、女性被験者 7 例中 6 例(本剤群 4 例、プラセボ群 2 例)で DLT と考えられる血管拡張症状が認められ、男性被験者 3 例には DLT は認められなかった。健康成人での MTD は 20 µg/日と考えられた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロベグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

2) 海外第 I 相試験(TCP-105 試験)^{15,16)}

日本人及び外国人の健康成人 48 例を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間、単回投与試験により、本剤(50、75、100 µg)又はプラセボを単回皮下投与したときの薬物動態や安全性などを日本人と外国人で比較した。副作用の発現割合は、本剤を投与した日本人で 0%(0/21 例)、外国人で 9.5%(2/21 例)、プラセボを投与した日本人で 0%(0/3 例)、外国人で 0%(0/3 例)であった。本剤を投与した外国人で認められた副作用は、疲労、注射部位反応、異常便が各 4.8%(1/21 例)に認められた。重篤な副作用、治験中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロベグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第Ⅱ相試験(TCP-201 試験)^{12~14)}

本試験は進行中である(2025年8月現在)。投与開始後84週までのデータを用いて解析した有効性及び安全性の成績を示す。

項目	内容
目的	副甲状腺機能低下症患者に本剤を盲検下で4週間連日投与したときの血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム分画排泄率(FECa)、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。盲検下で本剤又はプラセボの4週間投与を完了した副甲状腺機能低下症患者を対象に、非盲検下で本剤を262週間継続投与したときの長期有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同(カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、ノルウェー、及び米国)、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
試験方法	<p>●二重盲検期(4週間:0~4週) 本剤15 µg群、本剤18 µg群、本剤21 µg群又はプラセボ群に1:1:1:1の割合で無作為に割り付け、治験薬を1日1回、被験者がペン型注入器(中用量ペン)を用いた自己注射により皮下投与した^{※1}。4週間の二重盲検期では治験薬の用量を一定としたが、血清カルシウム濃度が基準範囲となるように活性型ビタミンD及びカルシウムは用量調節又は投与中止した。治験薬以外に、固定用量のマグネシウム及びビタミンDの投与を許容した。</p> <p>●非盲検継続投与期(262週間:4~266週) 二重盲検期を完了した被験者は非盲検継続投与期に移行した。二重盲検期で活性型ビタミンDが投与されていた場合、本剤の用量は15 µg/日で開始し、二重盲検期と同様に活性型ビタミンD及びカルシウムの用量を最適化した。活性型ビタミンDが投与されていなかった場合、二重盲検期と同じ用量で本剤の投与を継続した。非盲検継続投与期に移行してから投与開始後14週までの間に、用量調節アルゴリズム^{※2}に従って本剤を6~60 µg/日^{※3}の範囲で個別に至適用量まで調節した。それ以降は、本剤、活性型ビタミンD及びカルシウム製剤の用量は一定になることが予測されたが、血清カルシウム濃度及び他の指標に基づき用量調節を可能とした。治験薬以外に、活性型ビタミンD及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミンDの投与を許容した。</p> <p><small>※1 投与部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部又は左大腿前部とし、順次変更した。 ※2 投与開始後14週まで、各来院時(2週ごと)に、血清カルシウム濃度が基準値下限未満又は低カルシウム血症の症状が持続していた場合、本剤の用量を3 µg/日ずつ増量した。また、標準治療を受けていない被験者では、血清カルシウム濃度が高値で高カルシウム血症の症状が持続している場合は、本剤の用量を3 µg/日ずつ減量した。 ※3 3種類すべてのペン型注入器(低用量ペン:6、9、及び12 µg、中用量ペン:15、18、及び21 µg、高用量ペン:24、27、及び30 µg、いずれも31G×5 mmの注射針使用)を使用でき、30 µg/日を超えるすべての用量は2本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に1回ずつ計2回投与した。</small></p>
対象	副甲状腺機能低下症患者 59 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を26週間以上有する18歳以上の男女 スクリーニングの12週間以上前から、以下の薬剤をすべて固定用量で投与されている患者 <ol style="list-style-type: none"> カルシトリオール(活性型ビタミンD)0.25 µg以上を1日2回、又はアルファカルシドール(活性型ビタミンD)0.5 µg以上を1日2回若しくは1.0 µg以上を

V. 治療に関する項目

<p>主な選択基準</p>	<p>1 日 1 回</p> <p>2) クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 400 mg 以上を 1 日 2 回 ただし、上記の用量で高カルシウム血症を呈したことのある患者の場合、メディカルモニター／医療専門家の承認を得た上で、カルシトリオール 0.25 µg 未満を 1 日 2 回、アルファカルシドール 0.5 µg 未満を 1 日 2 回若しくは 1.0 µg 未満を 1 日 1 回、又はクエン酸カルシウム若しくは炭酸カルシウム 400 mg 未満を 1 日 2 回の投与が許容された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の目標濃度を達成するため、無作為化前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量を最適化できる患者 <p>1) 25 (OH) ビタミン D 濃度が 30～70 ng/mL (75～175 pmol/mL)</p> <p>2) マグネシウム濃度が基準範囲 (12～20 歳: 1.7～2.2 mg/dL、20～60 歳: 1.6～2.6 mg/dL、60～90 歳: 1.6～2.4 mg/dL、90～150 歳: 1.7～2.3 mg/dL)</p> <p>3) アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲 (8.3～10.6 mg/dL) の下 2 分の 1 以内</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の推定糸球体濾過量 (eGFR) が 30 mL/min/1.73 m² を超える患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> カルシウム感知受容体 (CaSR) 遺伝子の活性化突然変異を有する患者 PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり、低カルシウム血症の状態では PTH 濃度が上昇している患者 (偽性副甲状腺機能低下症)
<p>評価項目</p>	<p>●二重盲検期</p> <p><主要評価項目> 複合エンドポイント: 投与開始後 4 週に以下のすべてを満たす被験者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3～10.6 mg/dL) FECa (午前中に採取した随時尿) が基準範囲内 (2% 以下)、又はベースラインから 50% 以上減少 活性型ビタミン D を投与していない 服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日 以下 <p><主要な副次評価項目> 複合エンドポイント※1: 投与開始後 4 週に以下のすべてを満たす被験者の割合</p> <p>※1 主要評価項目の基準のうち、カルシウム用量の基準を 500 mg/日 以下に変更したもの</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3～10.6 mg/dL) FECa (午前中に採取した随時尿) が基準範囲内 (2% 以下)、又はベースラインから 50% 以上減少 活性型ビタミン D を投与していない 服用しているカルシウム製剤の用量が 500 mg/日 以下 <p>●非盲検継続投与期</p> <p><有効性評価項目> 複合エンドポイント※2: 投与開始後 84 週に以下のすべてを満たす被験者の割合</p> <p>※2 主要評価項目の基準のうち、「FECa (午前中に採取した随時尿) が基準範囲内 (2% 以下)、又はベースラインから 50% 以上減少」を「24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内 (女性: 250 mg/日 以下、男性: 300 mg/日 以下)」に変更したもの</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3～10.6 mg/dL) 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内 (女性: 250 mg/日 以下、男性: 300 mg/日 以下) 活性型ビタミン D を投与していない 服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日 以下

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>●二重盲検期及び非盲検継続投与期 <安全性評価項目> ・有害事象 ほか</p>
<p>解析計画</p>	<p><有効性の解析> 投与開始後 4 週(二重盲検期)及び投与開始後 84 週までの非盲検継続投与期のデータを解析した。 盲検期終了時(投与開始後 4 週)に有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目を解析し、非盲検継続投与期の投与開始後 84 週は記述統計量を算出した。有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析は、最大の解析対象集団(FAS:無作為化された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。二重盲検期については、無作為割り付けされた投与群別に解析を実施。)を対象に、本剤群及び各用量群とプラセボ群の間で複合エンドポイントを達成した被験者の割合を比較した。投与群間の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。主要有効性評価項目における本剤の 3 用量とプラセボとの比較では、ファミリーワイズエラーを制御するために多重性調整手法を用いた。多重性の調整には以下の 2 ステップ法を用いた。</p> <p><u>ステップ 1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fisher の正確確率検定を用いて主要解析を行い、本剤群全体とプラセボ群を比較する。p 値が 0.05 未満であった場合、本剤群全体とプラセボ群の差が統計学的に有意であるとみなし、ステップ 2 に進む。 2. 統計学的に有意な差が認められなかった場合、本剤の各用量群での正式な仮説検定は実施しないこととする。 <p><u>ステップ 2</u></p> <p>Fisher の正確確率検定に基づき、Hochberg 法を用いて本剤の各用量群とプラセボ群を比較する。</p> <p><安全性> 安全性の解析は、安全性解析対象集団(無作為化された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。盲検期については、実際に投与された治験薬別に解析を実施。)を対象に実施した。 本試験では治験薬投与下で発現した有害事象(治験薬の初回投与から最終投与の 14 日後までに発現した事象)について、MedDRA version 24.0 を用いてコード化し、投与開始後 4 週(二重盲検期)及び投与開始後 84 週までの非盲検継続投与期に発現した有害事象を集計した。有害事象の重症度は、WHO の評価尺度(Grade 1:軽度、Grade 2:中等度、Grade 3:重度、Grade 4:生命を脅かす)に従って分類した。臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を用いて要約し、記述統計量は、測定値及びベースラインからの変化量の両方を算出した。</p> <p>※最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<主要評価項目>					
	複合エンドポイント(FAS):二重盲検期					
	投与開始後 4 週に複合エンドポイントを達成した被験者の割合は、本剤群全体で 50.0%(22/44 例)、プラセボ群で 26.7%(4/15 例)であった(p=0.1419、Fisher の正確確率検定)。					
	投与開始後 4 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び 複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(FAS)					
		本剤 15 µg 群 (n=14)	本剤 18 µg 群 (n=15)	本剤 21 µg 群 (n=15)	本剤群 全体 (n=44)	プラセボ群 (n=15)
	投与開始後 4 週に複合エンドポイント を達成した被験者数	7	6	9	22	4
	投与開始後 4 週に複合エンドポイント を達成した被験者割合、%(95%信頼 区間)	50.0 (23.0, 77.0)	40.0 (16.3, 67.7)	60.0 (32.3, 83.7)	50.0 (34.6, 65.4)	26.7 (7.8, 55.1)
	p 値(本剤群全体以外の本剤各用量 群 vs プラセボ群は名目上の p 値) ^{※1}	0.2635	0.6999	0.1394	0.1419	
	各構成要素の基準を達成した被験者数					
	アルブミン補正血清カルシウム濃 度が基準範囲内(8.3 ~ 10.6 mg/dL)	12	12	14	38	14
FECa が基準範囲内(2%以下)、又 はベースラインから 50%以上減少	10	8	9	27	7	
活性型ビタミンDを投与していない	14	14	15	43	6	
服用しているカルシウム製剤の用 量が 1000 mg/日以下	13	13	15	41	8	
※1 Fisher の正確確率検定						
データカットオフ時点で、59 例全例が二重盲検期を完了し、非盲検継続投与期に移行した。						

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性評価項目> 複合エンドポイント(FAS):非盲検継続投与期 投与開始後 84 週のデータが得られた被験者は 42 例であり、投与開始後 84 週に複合エンドポイント※1を達成した被験者の割合は 66.7%(28/42 例)であった。</p> <p>※1 主要評価項目の基準のうち、「FECa(午前中に採取した随時尿)が基準範囲内(2%以下)、又はベースラインから 50%以上減少」を「24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内(女性:250 mg/日以下、男性:300 mg/日以下)」に変更したもの。</p> <p style="text-align: center;">投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び 複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">本剤群 (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始後 84 週に複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数</td> <td style="text-align: center;">42</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者数</td> <td style="text-align: center;">28</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)※2</td> <td style="text-align: center;">66.7(50.5, 80.4)</td> </tr> <tr> <td>各構成要素の基準を達成した被験者数</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">32</td> </tr> <tr> <td>24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内(女性:250 mg/日以下、男性:300 mg/日以下)</td> <td style="text-align: center;">39</td> </tr> <tr> <td>活性型ビタミン D を投与していない</td> <td style="text-align: center;">42</td> </tr> <tr> <td>服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日以下</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> </tbody> </table> <p>※2 被験者割合(%)は、複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する FAS 解析対象集団に基づいて算出した。</p>			本剤群 (n=59)	投与開始後 84 週に複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数	42	投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	28	投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)※2	66.7(50.5, 80.4)	各構成要素の基準を達成した被験者数		アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	32	24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内(女性:250 mg/日以下、男性:300 mg/日以下)	39	活性型ビタミン D を投与していない	42	服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日以下	40
		本剤群 (n=59)																		
	投与開始後 84 週に複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数	42																		
	投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	28																		
	投与開始後 84 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)※2	66.7(50.5, 80.4)																		
	各構成要素の基準を達成した被験者数																			
	アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	32																		
	24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内(女性:250 mg/日以下、男性:300 mg/日以下)	39																		
	活性型ビタミン D を投与していない	42																		
	服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日以下	40																		

V. 治療に関する項目

結果	<主要な副次評価項目>					
	複合エンドポイント(FAS):二重盲検期					
	投与開始後 4 週に複合エンドポイント※1 を達成した被験者の割合は、本剤群で 45.5%(20/44 例)、プラセボ群で 20.0%(3/15 例)であった(p=0.1255、名目上の p 値、Fisher の正確確率検定)。					
	※1 主要評価項目の基準のうち、カルシウム用量の基準を 500 mg/日以下に変更したもの					
	投与開始後 4 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び 複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(FAS)					
		本剤 15 µg 群 (n=14)	本剤 18 µg 群 (n=15)	本剤 21 µg 群 (n=15)	本剤群 全体 (n=44)	プラセボ群 (n=15)
	投与開始後 4 週に複合エンドポイント を達成した被験者数	7	4	9	20	3
	投与開始後 4 週に複合エンドポイント を達成した被験者割合、%(95%信頼 区間)	50.0 (23.0, 77.0)	26.7 (7.8, 55.1)	60.0 (32.3, 83.7)	45.5 (30.4, 61.2)	20.0 (4.3, 48.1)
	p 値、名目上の p 値(本剤群 vs プラ セボ群)※2	0.1281	>0.9999	0.0604	0.1255	
	各構成要素の基準を達成した被験者数					
アルブミン補正血清カルシウム濃 度が基準範囲内(8.3 ~ 10.6 mg/dL)	12	12	14	38	14	
FECa が基準範囲内(2%以下)、又 はベースラインから 50%以上減少	10	8	9	27	7	
活性型ビタミンDを投与していない	14	14	15	43	6	
服用しているカルシウム製剤の用 量が 500 mg/日以下	12	9	15	36	3	
※2 Fisher の正確確率検定						
<安全性>						
安全性解析対象集団における投与開始後 4 週までの副作用の発現割合は、本剤群で 20.5%(9/44 例)、プラセボ群で 6.7%(1/15 例)であり、内訳は、本剤群で頭痛、高カルシウム血症が各 6.8%(3/44 例)、浮動性めまい、悪心が各 4.5%(2/44 例)、注射部位紅斑、口渇が各 2.3%(1/44 例)、プラセボ群で低カルシウム血症が 6.7%(1/15 例)であった。安全性解析対象集団における投与開始後 84 週までの副作用の発現割合は 37.3%(22/59 例)であり、主な副作用は、頭痛が 11.9%(7/59 例)、高カルシウム血症が 6.8%(4/59 例)、低カルシウム血症、錯覚感、悪心が各 5.1%(3/59 例)であった。投与開始後 84 週までに重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。						

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として1回18 µgを開始用量とし、1日1回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6~60 µgの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 µgずつ行うこと。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験(TCP-304 試験、PaTHway 試験)^{4~6,19)}

本試験は進行中である(2025年8月現在)。投与開始後52週までのデータを用いて解析した有効性及び安全性の成績を示す。

項目	内容
目的	副甲状腺機能低下症患者に本剤を盲検下で26週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD(カルシトリオール又はアルファカルシドール)及びカルシウムの治療用量に対する治療効果についてプラセボを対照として検証する。 盲検下で本剤又はプラセボの26週間投与を完了した副甲状腺機能低下症患者を対象に、非盲検下で本剤を156週間継続投与したときの長期有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同(カナダ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、及び米国)、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)
試験方法	<p>●二重盲検期(26週間:0~26週)</p> <p>本剤群又はプラセボ群に3:1の割合で無作為に割り付け、治療薬を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皮下投与した^{※1,2)}。本剤の1回あたりの投与量は18µg/日(中用量ペンを使用)で開始し、用量調節アルゴリズムに従って3µg/日ずつ至適用量まで被験者ごとに調節(用量範囲:6~60µg/日)した^{※3)}。治療薬以外に、活性型ビタミンD及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミンDの投与を許容した。</p> <p>●非盲検継続投与期(156週間:26~182週)</p> <p>二重盲検期を完了した被験者は非盲検継続投与期に移行した。二重盲検期で本剤が投与された被験者(本剤/本剤群)は盲検期と同じ用量を継続し、二重盲検期でプラセボが投与された被験者(プラセボ/本剤群)は1回あたりの投与量を18µg/日(中用量ペンを使用)で開始し、すべての被験者が用量調節アルゴリズムに従って3µg/日ずつ至適用量まで被験者ごとに調節(用量範囲:6~60µg/日)した^{※3)}。治療薬以外に、活性型ビタミンD及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミンDの投与を許容した。</p> <p>※1 3種類すべてのペン型注入器(低用量ペン:6、9、及び12µg、中用量ペン:15、18、及び21µg、高用量ペン:24、27、及び30µg、いずれも31G×5mmの注射針使用)を使用でき、30µg/日を超えるすべての用量は2本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に1回ずつ計2回投与した。</p> <p>※2 投与部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部又は左大腿前部とし、順次変更した。</p> <p>※3 活性型ビタミンD及びカルシウム(使用した場合)の用量も用量調節アルゴリズムに従って漸増した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p><用量調節アルゴリズム注1> 治験薬注2、活性型ビタミン D、カルシウム</p> <p>注1) 初回来院時(0週、day1)に治験薬 18 µg/日から開始し、活性型ビタミン D の用量を 33~50%減量する(例:1日2回投与の場合は2回目を、1日3回投与の場合は最終回をスキップする)。</p> <p>注2) 治験薬は本剤又はプラセボを指す。</p> <p>注3) 血清カルシウムは、アルブミン補正血清カルシウム又は血清イオン化カルシウムを指す。本試験における基準範囲は以下のとおりである:アルブミン補正血清カルシウム 8.3~10.6 mg/dL (2.07~2.64 mmol/L)、血清イオン化カルシウム 1.16~1.32 mmol/L。</p> <p>注4) アルブミン補正血清カルシウム\geq12.0 mg/dL (3.00 mmol/L) 又は血清イオン化カルシウム\geq1.50 mmol/L の場合、治験薬を約 2~3 日間休業する。その後、治験薬による治療を再開する。また、アルゴリズムに従い治験薬、活性型ビタミン D、又はカルシウム剤を減量する。</p> <p>注5) 52 週まで: 治験薬の用量変更後、カルシウム剤又は活性型ビタミン D の現行用量からの変更後、あるいは血清カルシウム値の基準範囲からの逸脱後は 7~14 日以内に血清カルシウム値を測定する。7~14 日以内に予定された来院又はローカル施設を受診があれば本要件を満たす。予定された来院頻度が少ない場合(例:13 週間隔)はローカル施設を臨時受診する必要がある。52 週以降は、治験薬の変更後 7~31 日以内に血清カルシウム値を確認する。</p> <p>注6) 目標は治療量のカルシウム剤から離脱することである。食事からのカルシウム摂取推奨量を満たす必要がある場合は、サプリメントとして 600 mg/日以下の服用が許可された。</p>
<p>対象</p>	<p>副甲状腺機能低下症患者(二重盲検期:82例、非盲検継続投与期:79例)</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する 18 歳以上の男女。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。 スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシウム 800 mg/日以上、かつカルシトリオール 0.5 µg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 µg/日以上を投与されている患者 以下の目標を達成するために無作為化前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量を最適化できる患者 <ol style="list-style-type: none"> 25 (OH) ビタミン D 濃度 20~80 ng/mL (49~200 nmol/L) 基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るマグネシウム濃度 [1.3 mg/dL (0.53 mmol/L) 以上] 以下の基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るアルブミン補正血清カルシウム濃度又はイオン化血清カルシウム濃度 <ol style="list-style-type: none"> ①アルブミン補正血清カルシウム:7.8~10.6 mg/dL (又は 1.95~2.64 mmol/L) ②イオン化血清カルシウム 4.40~5.29 mg/dL (又は 1.10~1.32 mmol/L) 24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上(スクリーニング前 52 週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり、低カルシウム血症で PTH 濃度が上昇している患者 (偽性副甲状腺機能低下症)
<p>評価項目</p>	<p>●二重盲検期</p> <p><主要評価項目> (検証的解析項目)</p> <p>複合エンドポイント: 投与開始後 26 週に以下のすべてを満たす被験者 (レスポンドー) の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始後 26 週来院前 4 週間以内及び投与開始後 26 週来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3~10.6 mg/dL) ※¹ 投与開始後 26 週来院前 4 週間以内に治療用量の活性型ビタミン D 投与から離脱 (活性型ビタミン D の通常 1 日用量がすべて 0 に相当し、かつ頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下) 投与開始後 26 週来院前 4 週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱 (カルシウムの平均 1 日用量が 600 mg 以下で、かつ頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下)。なお、錠剤、散剤、懸濁液、又は経皮パッチで投与されるカルシウムの用量が 600 mg/日以下の場合、副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される 1 日摂取量に相当する「補給用量」とみなした。 投与開始後 26 週来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし ※² <p>※¹ 投与開始後 26 週の来院時を除き、投与開始後 26 週の来院前 4 週間以内に 2 回連続してアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲外であった場合に、アルブミン補正血清カルシウム異常とした。</p> <p>※² 安全上の理由による治験薬の減量は許容した。</p> <p><主要な副次評価項目></p> <p>以下のパラメータに関するベースラインから投与開始後 26 週までの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> HPES ※³: HPES-Symptom 身体症状領域スコア、HPES-Symptom 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア SF-36 ※⁴: 身体機能下位尺度スコア <p>※³ 疾患特異的質問票を用いた患者報告アウトカム (PRO)。17 項目からなる HPES-Symptom は、甲状腺機能低下症に関連する主な身体的・認知的症状を評価し、26 項目からなる HPES-Impact は、これらの症状が患者の機能や幸福度を与える影響を評価する。低スコアは症状や影響の少なさを意味する。</p> <p>※⁴ 36 項目からなる健康調査票を用いた患者報告アウトカム (PRO)。「身体機能下位尺度スコア」は、SF-36 の 8 つの下位尺度スコア [身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康] のうちのひとつ。身体機能下位尺度スコアは高いほど良い健康状態を意味する。</p> <p>●非盲検継続投与期</p> <p><その他の副次評価項目></p> <p>複合エンドポイント: 非盲検継続投与期の投与開始後 52 週 (又は必要に応じて他の時点) に、以下のすべてを満たす被験者 (レスポンドー) の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内 (8.3~10.6 mg/dL) 活性型ビタミン D からの離脱 (投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日の活性型ビタミン D の日常用量が 0 に相当) 治療用量のカルシウムからの離脱 (投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日のカルシウムの日常用量が 600 mg 以下)

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>●二重盲検期及び非盲検継続投与期 二重盲検期及び非盲検継続投与期の事前に規定した時点で、以下の項目を評価した。</p> <p>＜その他の副次評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カルシウム及び活性型ビタミン D の用量(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、28、34、38、42、46、52 週) ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、28、34、38、42、46、52 週) ・ アルブミン補正血清カルシウム・リン積(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、28、34、38、42、46、52 週) ・ DXA による骨密度(スクリーニング時、26、52 週) ・ 骨代謝マーカー(血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度)(スクリーニング時、0、12、26、38、52 週) ほか <p>＜安全性評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象(0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、28、34、38、42、46、52 週) ほか
<p>解析計画</p>	<p>＜有効性の解析＞</p> <p>最後に無作為化された被験者が二重盲検期の最終来院(投与開始後 26 週)を完了した日をデータカットオフ日とし、二重盲検期の解析を実施した。その後の非盲検継続投与期の解析は必要に応じて実施することとした。</p> <p>二重盲検期: 有効性の解析対象集団は ITT 解析対象集団(無作為化された集団のうち、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者)とした。 主要評価項目及びその他のカテゴリカル変数の評価項目の解析には、層別因子を割付因子(副甲状腺機能低下症の病因:術後/術後以外)として調整した Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いた。 連続変数の評価項目の解析には共分散分析モデルを用いた。原則として、連続変数の測定値又はベースラインからの変化量を目的変数としてモデルに含めた。投与群と副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とし、特に明記しない限り、求める変数のベースライン値を共変量とした。主要評価項目及び 5 つの主要な副次評価項目の解析は閉手順で実施し、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御した。なお、検定の順序は主要評価項目、HPES-Symptom 身体症状領域スコア、HPES-Symptom 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、SF-36 身体機能下位尺度スコアとした。</p> <p>非盲検継続投与期: ベースライン値と対応する各評価時点のデータを有する被験者のデータのみを用いて記述統計量を算出した。非盲検継続投与期における本剤の曝露期間は、本剤の初回投与から解析時点までの曝露期間(登録時に本剤群に無作為に割り付けられた被験者では二重盲検期における本剤の初回投与から解析時までの曝露期間、登録時にプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者では非盲検継続投与期における本剤の初回投与から解析時までの曝露期間)と定義した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>解析計画</p>	<p><安全性の解析> 二重盲検期、非盲検継続投与期: 安全性の解析は、安全性解析対象集団(無作為化された集団のうち、盲検下で治験薬を1回以上投与されたすべての被験者)を対象に実施した。 本試験では治験薬投与下で発現した有害事象(治験薬の初回投与時から最終投与の14日後までに発現した事象)について、MedDRA version 24.1を用いてコード化し、投与開始後26週(二重盲検期)及び投与開始後52週までの非盲検継続投与期に発現した有害事象を集計した。有害事象の重症度は、WHOの評価尺度(Grade 1:軽度、Grade 2:中等度、Grade 3:重度、Grade 4:生命を脅かす)に従って分類した。臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を用いて要約し、記述統計量は、測定値及びベースラインからの変化量の両方を算出した。</p> <p>※ 最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。</p>																											
<p>結果</p>	<p>●二重盲検期 <主要評価項目>(検証的解析結果) 複合エンドポイント(ITT) 投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者(レスポnder)の割合(主要評価項目:検証的解析項目)は、本剤群で78.7%(48/61例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意に高いことが検証された($p < 0.0001$、CMH検定)。</p> <p style="text-align: center;">投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び 複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(ITT)</p> <table border="1" data-bbox="432 1137 1394 1603"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=61)</th> <th>プラセボ群 (n=21)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者数</td> <td>48</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、% (95%信頼区間)</td> <td>78.7 (66.3, 88.1)</td> <td>4.8 (0.1, 23.8)</td> </tr> <tr> <td>p値(本剤群 vs プラセボ群)^{※1}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">各構成要素の基準を達成した被験者数</td> </tr> <tr> <td>アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)^{※2}</td> <td>49</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>活性型ビタミンD投与からの離脱^{※3}</td> <td>60</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>カルシウム投与からの離脱^{※4}</td> <td>57</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>投与開始後26週の来院前4週間以内に治験薬の増量なし^{※5}</td> <td>57</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 層別因子(副甲状腺機能低下症の病因:術後/術後以外)で調整したCMH検定に基づく。 ※2 投与開始後26週の来院時を除き、投与開始後26週の来院前4週間以内に2回連続してアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲外であった場合に、アルブミン補正血清カルシウム異常とした。 ※3 投与開始後26週の来院前4週間以内における活性型ビタミンDの通常1日用量がすべて0に相当し、かつ頓用での使用が4週間以内に7日間以下 ※4 投与開始後26週の来院前4週間以内におけるカルシウムの平均1日用量が600mg以下で、かつ頓用での使用が4週間以内に7日間以下 ※5 安全上の理由による治験薬の減量は許容した。</p>		本剤群 (n=61)	プラセボ群 (n=21)	投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者数	48	1	投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、% (95%信頼区間)	78.7 (66.3, 88.1)	4.8 (0.1, 23.8)	p値(本剤群 vs プラセボ群) ^{※1}	< 0.0001		各構成要素の基準を達成した被験者数			アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL) ^{※2}	49	10	活性型ビタミンD投与からの離脱 ^{※3}	60	5	カルシウム投与からの離脱 ^{※4}	57	1	投与開始後26週の来院前4週間以内に治験薬の増量なし ^{※5}	57	12
	本剤群 (n=61)	プラセボ群 (n=21)																										
投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者数	48	1																										
投与開始後26週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、% (95%信頼区間)	78.7 (66.3, 88.1)	4.8 (0.1, 23.8)																										
p値(本剤群 vs プラセボ群) ^{※1}	< 0.0001																											
各構成要素の基準を達成した被験者数																												
アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL) ^{※2}	49	10																										
活性型ビタミンD投与からの離脱 ^{※3}	60	5																										
カルシウム投与からの離脱 ^{※4}	57	1																										
投与開始後26週の来院前4週間以内に治験薬の増量なし ^{※5}	57	12																										

V. 治療に関する項目

結果	<p>●非盲検継続投与期 本剤群又はプラセボ群に無作為割り付けされた 82 例中 79 例が二重盲検期を完了し、非盲検継続投与期に移行した。</p> <p><その他の副次評価項目> 複合エンドポイント(ITT) 79 例中 78 例が 52 週間の投与を完了し、投与開始 52 週で複合エンドポイントを達成した被験者(レスポンドー)の割合は 81%(63/78 例)であった。</p> <p style="text-align: center;">投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び 複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(ITT)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">本剤群 (n=82)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始後 52 週にベースライン値と対応する複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数</td> <td style="text-align: center;">78</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者数</td> <td style="text-align: center;">63</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)^{※1}</td> <td style="text-align: center;">81 (70, 89)</td> </tr> <tr> <td>各構成要素の基準を達成した被験者数</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">67</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">活性型ビタミン D 投与からの離脱^{※2}</td> <td style="text-align: center;">78</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">カルシウム投与からの離脱^{※3}</td> <td style="text-align: center;">74</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 被験者割合(%)は、ベースライン値と対応する複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する ITT 解析対象集団に基づいて算出した。</p> <p>※2 投与開始後 52 週の来院の前日の活性型ビタミン D の日常用量が 0 に相当</p> <p>※3 投与開始後 52 週の来院の前日のカルシウムの日常用量が 600 mg 以下</p>		本剤群 (n=82)	投与開始後 52 週にベースライン値と対応する複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数	78	投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	63	投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間) ^{※1}	81 (70, 89)	各構成要素の基準を達成した被験者数		アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	67	活性型ビタミン D 投与からの離脱 ^{※2}	78	カルシウム投与からの離脱 ^{※3}	74
	本剤群 (n=82)																
投与開始後 52 週にベースライン値と対応する複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数	78																
投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	63																
投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間) ^{※1}	81 (70, 89)																
各構成要素の基準を達成した被験者数																	
アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	67																
活性型ビタミン D 投与からの離脱 ^{※2}	78																
カルシウム投与からの離脱 ^{※3}	74																

V. 治療に関する項目

結果	●二重盲検期			
	＜主要な副次評価項目＞			
	1. HPES:HPES-Symptom 身体症状領域スコア、HPES-Symptom 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア (ITT)			
	HPES-Symptom 身体症状領域スコア、HPES-Symptom 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコアのベースラインから投与開始後 26 週までの変化量は以下のとおりであった。			
	HPES-Symptom、HPES-Impact の各スコアの ベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)			
			本剤群	プラセボ群
	HPES-Symptom			
	身体症状 領域スコア	ベースライン 平均値 (SD)	41.39 (22.79) n=61	47.72 (25.93) n=21
		投与開始後 26 週 平均値 (SD)	21.65 (15.14) n=59	41.78 (24.02) n=19
		ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-21.01* (-25.41, -16.60)	-4.81* (-15.22, 5.59)
		変化量の投与群差 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-16.20 (-26.61, -5.79) p=0.0038*	
	認知症状 領域スコア	ベースライン 平均値 (SD)	39.34 (28.41) n=61	38.33 (24.00) n=21
		投与開始後 26 週 平均値 (SD)	18.05 (16.40) n=59	32.63 (25.30) n=19
		ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-20.49* (-25.67, -15.31)	-6.16* (-15.92, 3.60)
		変化量の投与群差 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-14.33 (-24.00, -4.66) p=0.0055*	
HPES-Impact				
身体機能 領域スコア	ベースライン 平均値 (SD)	35.90 (25.70) n=61	40.71 (27.54) n=21	
	投与開始後 26 週 平均値 (SD)	17.29 (17.67) n=59	38.68 (29.34) n=19	
	ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-18.29* (-23.59, -12.99)	-1.01* (-12.40, 10.38)	
	変化量の投与群差 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-17.28 (-28.66, -5.89) p=0.0046*		
日常生活 領域スコア	ベースライン 平均値 (SD)	31.28 (24.76) n=61	34.61 (28.21) n=21	
	投与開始後 26 週 平均値 (SD)	13.91 (15.98) n=59	34.21 (30.80) n=19	
	ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-17.65* (-22.39, -12.91)	-0.36* (-12.19, 11.46)	
	変化量の投与群差 最小二乗平均値 (95%信頼区間)	-17.29 (-29.08, -5.49) p=0.0061*		
※ ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析 (ANCOVA) に基づく。低スコアは症状や影響の少なさを意味する。				

V. 治療に関する項目

結果	2. SF-36 身体機能下位尺度スコア(ITT)		
	SF-36 身体機能下位尺度スコアのベースラインから投与開始後 26 週までの変化量の最小二乗平均値は、本剤群で 5.29、プラセボ群で 0.12 であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意に増加した[変化量の群間差の最小二乗平均値:5.16(95%信頼区間:0.41, 9.92)、 $p=0.0347$ 、共分散分析]。		
	SF-36 身体機能下位尺度スコアの ベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)		
		本剤群	プラセボ群
	ベースライン 平均値(SD)	46.31(9.33) n=61	44.37(11.33) n=21
	投与開始後 26 週 平均値(SD)	51.58(7.08) n=59	44.40(12.73) n=19
	ベースラインからの変化量 最小二乗平均値(95%信頼区間)	5.29 ^{※1} (3.47, 7.10)	0.12 ^{※1} (-4.64, 4.89)
	変化量の投与群差 最小二乗平均値(95%信頼区間)	5.16(0.41, 9.92) $p=0.0347$ ^{※1}	
	※1 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)に基づく。 身体機能下位尺度スコアは高いほど良い健康状態を意味する。		
	●二重盲検期及び非盲検継続投与期		
<その他の副次評価項目>			
1. カルシウム及び活性型ビタミン D の用量(ITT)			
(1)カルシウム用量			
カルシウム用量のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量の最小二乗平均値は、本剤群で-1176.93 mg/日、プラセボ群で 324.37 mg/日であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意に減少した(変化量の群間差の最小二乗平均値:-1501.30 mg/日、 $p=0.0003$ 、名目上の p 値、共分散分析)。			
カルシウム用量のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)			
	本剤群	プラセボ群	
ベースライン mg/日、平均値(SD)	1748.03(903.88) n=61	2104.76(1382.47) n=21	
投与開始後 26 週 mg/日、平均値(SD)	274.17(1371.76) n=60	1847.39(1325.82) n=19	
ベースラインからの変化量 mg/日、最小二乗平均値(95%信頼区間)	-1176.93 (-1612.70, -741.16)	324.37 (-415.47, 1064.21)	
変化量の投与群差 mg/日、最小二乗平均値(95%信頼区間)	-1501.30(-2237.90, -764.69) $p=0.0003$ ^{※2} 、名目上の p 値		
※2 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)に基づく。			
投与開始後 52 週において、カルシウム製剤の投与を中止できた被験者は 61 例であった。中止できなかった被験者において、カルシウム用量が ≤ 600 mg/日であった被験者は 13 例[中央値(最小値、最大値):480(214, 600) mg/日]、 > 600 mg/日であった被験者は 4 例[中央値(最小値、最大値):1200(900, 3000) mg/日]であった。			

V. 治療に関する項目

結果	(2) 活性型ビタミン D 用量		
	活性型ビタミン D 用量のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量の最小二乗平均値は、本剤群で $-0.99 \mu\text{g}/\text{日}$ 、プラセボ群で $-0.37 \mu\text{g}/\text{日}$ であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意に減少した(変化量の群間差の最小二乗平均値: $-0.62 \mu\text{g}/\text{日}$ 、 $p < 0.0001$ 、名目上の p 値、共分散分析)。		
	活性型ビタミン D 用量のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量 (ITT)		
		本剤群	プラセボ群
	ベースライン $\mu\text{g}/\text{日}$ 、平均値 (SD)	0.99 (0.74) n=61	0.94 (0.62) n=21
	投与開始後 26 週 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、平均値 (SD)	0.00 (0.00) n=60	0.62 (0.73) n=19
	ベースラインからの変化量 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、最小二乗平均値 (95%信頼区間)	$-0.99 (-1.11, -0.87)$	$-0.37 (-0.56, -0.19)$
	変化量の投与群差 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、最小二乗平均値 (95%信頼区間)	$-0.62 (-0.80, -0.44)$ $p < 0.0001^{*1}$ 、名目上の p 値	
	※1 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析 (ANCOVA) に基づく。		
	本剤群における活性型ビタミン D 用量の平均値は、ベースライン ($0.99 \mu\text{g}/\text{日}$) から投与開始後 26 週までのすべての評価時点で有意に減少し [$p < 0.0001$ 、名目上の p 値 (vs プラセボ群)、共分散分析]、投与開始後 8 週までにすべての被験者が活性型ビタミン D 製剤の投与を中止できた。投与開始後 52 週においても、すべての被験者 (n=78) が活性型ビタミン D 製剤の投与を中止できていた。		
2. アルブミン補正血清カルシウム濃度 (ITT)			
本剤群及びプラセボ群におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は、ベースラインでそれぞれ $8.8 \text{ mg}/\text{dL}$ 、 $8.6 \text{ mg}/\text{dL}$ 、投与開始後 26 週でそれぞれ $8.9 \text{ mg}/\text{dL}$ 、 $8.2 \text{ mg}/\text{dL}$ であり、本剤群におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はすべての評価時点で基準範囲内 ($8.3 \sim 10.6 \text{ mg}/\text{dL}$) であった。			
アルブミン補正血清カルシウム濃度の ベースラインから投与開始後 26 週までの変化量 (ITT)			
	本剤群	プラセボ群	
ベースライン mg/dL 、平均値 (SD)	$8.8 (0.7)$ n=61	$8.6 (0.6)$ n=21	
投与開始後 26 週 mg/dL 、平均値 (SD)	$8.9 (0.7)$ n=60	$8.2 (0.5)$ n=19	
ベースラインからの変化量 mg/dL 、最小二乗平均値 (95%信頼区間)	$0.3 (0.1, 0.5)$	$-0.4 (-0.7, -0.1)$	
変化量の投与群差 mg/dL 、最小二乗平均値 (95%信頼区間)	$0.7 (0.4, 1.0)$ $p < 0.0001^{*2}$ 、名目上の p 値		
※2 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析 (ANCOVA) に基づく。			
被験者全体 (n=78) のアルブミン補正血清カルシウム濃度は、非盲検継続投与期においてもすべての評価時点で基準範囲内であり、投与開始後 52 週における平均値は $8.9 \text{ mg}/\text{dL}$ であった。			

V. 治療に関する項目

結果	3. アルブミン補正血清カルシウム・リン積(ITT) 本剤群及びプラセボ群におけるアルブミン補正血清カルシウム・リン積の平均値は、ベースラインでそれぞれ 37.05 mg ² /dL ² 、33.67 mg ² /dL ² 、投与開始後 26 週でそれぞれ 33.89 mg ² /dL ² 、31.66 mg ² /dL ² であり、評価時点ごとの値に有意な変化は認められず、本群とプラセボ群の間にも差は認められなかった。	
	アルブミン補正血清カルシウム・リン積の ベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)	
	本剤群	プラセボ群
ベースライン mg ² /dL ² 、平均値(SD)	37.05(5.68) n=61	33.67(6.73) n=21
投与開始後 26 週 mg ² /dL ² 、平均値(SD)	33.89(4.76) n=60	31.66(6.41) n=19
ベースラインからの変化量 mg ² /dL ² 、最小二乗平均値(95%信頼区間)	-1.84(-3.36, -0.31)	-2.77(-5.40, -0.14)
変化量の投与群差 mg ² /dL ² 、最小二乗平均値(95%信頼区間)	0.93(-1.68, 3.55) p=0.4711 ^{*1} 、名目上の p 値	
	<small>※1 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)に基づく。</small>	
	被験者全体(n=78)の投与開始後 52 週におけるアルブミン補正血清カルシウム・リン積の平均値は 32.8 mg ² /dL ² であった。	

V. 治療に関する項目

結果	4. DXA による骨密度 (ITT)				
	本剤/本剤群における腰椎、大腿部頸部、大腿骨近位部及び橈骨遠位 1/3 の DXA による骨密度、T スコア、Z スコアのベースライン、投与開始後 26 週の平均値と、部位別の骨密度、T スコア、Z スコアのベースラインから投与開始後 26 週までの変化量及び変化率は以下のとおりであった。				
	本剤/本剤群における部位別の DXA による骨密度、T スコア、Z スコアのベースラインから投与開始後 26 週までの変化量及び変化率 (ITT)				
		ベースライン	投与開始後 26 週	ベースラインからの 変化量	ベースラインからの 変化率
	腰椎 (L1-L4)、平均値 (SD)				
	n	59	55	55	55
	骨密度 (g/cm ²)	1.20 (0.20)	1.11 (0.19)	-0.10 (0.05)	-8.03 (3.71)
	T スコア	0.90 (1.56)	0.08 (1.49)	-0.85 (0.41)	-
	Z スコア	1.48 (1.54)	0.72 (1.49)	-0.83 (0.41)	-
	大腿骨頸部、平均値 (SD)				
	n	60	56	56	56
	骨密度 (g/cm ²)	0.94 (0.20)	0.88 (0.20)	-0.07 (0.05)	-7.04 (4.74)
	T スコア	-0.01 (1.32)	-0.46 (1.35)	-0.50 (0.35)	-
	Z スコア	0.79 (1.25)	0.37 (1.31)	-0.48 (0.35)	-
	大腿骨近位部、平均値 (SD)				
	n	60	56	56	56
	骨密度 (g/cm ²)	1.04 (0.18)	0.98 (0.18)	-0.07 (0.04)	-6.64 (3.72)
	T スコア	0.41 (1.27)	-0.08 (1.27)	-0.54 (0.31)	-
	Z スコア	0.93 (1.28)	0.46 (1.28)	-0.52 (0.31)	-
	橈骨遠位 1/3、平均値 (SD)				
n	60	56	56	56	
骨密度 (g/cm ²)	0.76 (0.13)	0.77 (0.13)	-0.00 (0.02)	-0.07 (2.72)	
T スコア	-0.36 (1.09)	-0.34 (1.09)	-0.01 (0.29)	-	
Z スコア	0.31 (1.01)	0.30 (1.05)	0.02 (0.29)	-	
被験者全体の投与開始後 52 週における各部位の DXA 法による骨密度、T スコア及び Z スコアの平均値は、それぞれ腰椎 (L1-L4) (n=57) で 1.10 g/cm ² 、0.02、0.66、大腿部頸部 (n=58) で 0.86 g/cm ² 、-0.58、0.25、大腿骨近位部 (n=58) で 0.96 g/cm ² 、-0.19、0.36、橈骨遠位 1/3 (n=59) で 0.76 g/cm ² 、-0.40、0.33 であり、すべての部位で基準範囲内であった。					

V. 治療に関する項目

結果	5. 骨代謝マーカー(血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度)(ITT)		
	(1)血清 P1NP 濃度		
	本剤群及びプラセボ群における血清 P1NP 濃度の中央値(最小値、最大値)は、ベースラインでそれぞれ 29.4(8.37, 132.20) ng/mL、28.93(12.88, 56.72) ng/mL、投与開始後 26 週でそれぞれ 116.45(22.30, 287.20) ng/mL、33.12(19.82, 113.00) ng/mL であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意に増加した[変化量の群間差の最小二乗平均値: 77.75(95%信頼区間: 66.01, 89.49) ng/mL、 $p < 0.0001$ 、名目上の p 値、共分散分析]。		
	血清 P1NP 濃度のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)		
		本剤群	プラセボ群
	ベースライン ng/mL、中央値(最小値、最大値)	29.4(8.37, 132.20) n=61	28.93(12.88, 56.72) n=21
	投与開始後 26 週 ng/mL、中央値(最小値、最大値)	116.45(22.30, 287.20) n=60	33.12(19.82, 113.00) n=19
	ベースラインからの変化量 ng/mL、最小二乗平均値(95%信頼区間)	81.32(69.60, 93.04)	3.571(-4.77, 11.91)
	変化量の投与群差 ng/mL、最小二乗平均値(95%信頼区間)	77.75(66.01, 89.49) $p < 0.0001^{*1}$ 、名目上の p 値	
	※1 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)に基づく。		
本剤/本剤群(n=59)の投与開始後 52 週における血清 P1NP 濃度の中央値(四分位範囲)は 84.4(58.6, 110.0) ng/mL であった。			
(2)血清 CTx 濃度			
本剤群及びプラセボ群における血清 CTx 濃度の中央値(最小値、最大値)は、ベースラインでそれぞれ 0.18(0.06, 1.42) ng/mL、0.16(0.07, 0.28) ng/mL、投与開始後 26 週でそれぞれ 0.93(0.20, 2.46) ng/mL、0.16(0.09, 0.53) ng/mL であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意に増加した[変化量の群間差の最小二乗平均値: 0.71(95%信頼区間: 0.61, 0.82) ng/mL、 $p < 0.0001$ 、名目上の p 値、共分散分析]。			
血清 CTx 濃度のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量(ITT)			
	本剤群	プラセボ群	
ベースライン ng/mL、中央値(最小値、最大値)	0.18(0.06, 1.42) n=61	0.16(0.07, 0.28) n=21	
投与開始後 26 週 ng/mL、中央値(最小値、最大値)	0.93(0.20, 2.46) n=60	0.16(0.09, 0.53) n=19	
ベースラインからの変化量 ng/mL、最小二乗平均値(95%信頼区間)	0.77(0.66, 0.87)	0.05(-0.02, 0.13)	
変化量の投与群差 ng/mL、最小二乗平均値(95%信頼区間)	0.71(0.61, 0.82) $p < 0.0001^{*2}$ 、名目上の p 値		
※2 ベースライン値を共変量、投与群及び副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とした共分散分析(ANCOVA)に基づく。			
本剤/本剤群(n=56)の投与開始後 52 週における血清 CTx 濃度の中央値(四分位範囲)は 0.64(0.44, 0.83) ng/mL であった。			

V. 治療に関する項目

結果	<安全性> 二重盲検期の安全性解析対象集団における治験薬と関連ありと判定された有害事象(副作用)の発現割合は、本剤群で 49.2%(30/61 例)、プラセボ群で 38.1%(8/21 例)であり、主な副作用は、本剤群で注射部位反応が 31.1%(19/61 例)、高カルシウム血症、及び頭痛が各 9.8%(6/61 例)、プラセボ群で低カルシウム血症が 14.3%(3/21 例)、悪心が 9.5%(2/21 例)であった。重篤な副作用は本剤群の高カルシウム血症 1.6%(1/61 例)であった。投与中止に至った副作用はなかった。死亡に至った有害事象は心停止 1 例であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。非盲検継続投与期において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。
-----------	---

②国内第Ⅲ相試験(TCP-305 試験、PaTHway Japan 試験)^{7,8)}

本試験は進行中である(2025 年 8 月現在)。投与開始後 52 週までのデータを用いて解析した有効性及び安全性の成績を示す。また、本試験は、海外第Ⅲ相試験(TCP-304 試験)を補足する試験である。

項目	内容
目的	副甲状腺機能低下症患者に本剤を 26 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミン D(カルシトリオール又はアルファカルシドール)及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 26 週間の有効性評価期を完了した副甲状腺機能低下症患者を対象に、非盲検下で本剤を 156 週間継続投与したときの長期有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、単群非盲検試験
試験方法	有効性評価期(26 週間:0~26 週)及び継続投与期(156 週間:26~182 週)において、本剤を 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皮下投与した ^{※1,2} 。本剤の 1 回あたりの投与量は 18 µg/日(中用量ペンを使用)で開始し、用量調節アルゴリズムに従って 3 µg/日ずつ至適用量まで被験者ごとに調節(用量範囲:6~60 µg/日)した ^{※3} 。治験薬以外に、活性型ビタミン D 及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミン D の投与を許容した。 ※1 3 種類すべてのペン型注入器(低用量ペン:6、9、及び 12 µg、中用量ペン:15、18、及び 21 µg、高用量ペン:24、27、及び 30 µg、いずれも 31G×5 mm の注射針使用)を使用でき、30 µg/日を超えるすべての用量は 2 本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に 1 回ずつ計 2 回投与した。 ※2 投与部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部又は左大腿前部とし、順次変更した。 ※3 活性型ビタミン D 及びカルシウム(使用した場合)の用量も用量調節アルゴリズムに従って漸増した。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p><用量調節アルゴリズム^{注1)} 治験薬^{注2)}、活性型ビタミン D、カルシウム</p> <p>注 1) 初回来院時(0週、day1)に治験薬 18 µg/日から開始し、活性型ビタミン D の用量を 33～50%減量する(例:1日2回投与の場合は2回目を、1日3回投与の場合は最終回をスキップする)。</p> <p>注 2) 治験薬は本剤を指す。</p> <p>注 3) 血清カルシウムは、アルブミン補正血清カルシウム又は血清イオン化カルシウムを指す。本試験における基準範囲は以下のとおりである:アルブミン補正血清カルシウム 8.3～10.6 mg/dL (2.07～2.64 mmol/L)、血清イオン化カルシウム 1.16～1.32 mmol/L。</p> <p>注 4) アルブミン補正血清カルシウム\geq12.0 mg/dL (3.00 mmol/L) 又は血清イオン化カルシウム\geq1.50 mmol/L の場合、治験薬を約 2～3 日間休業する。その後、治験薬による治療を再開する。また、アルゴリズムに従い治験薬、活性型ビタミン D、又はカルシウム剤を減量する。</p> <p>注 5) 52 週まで: 治験薬の用量変更後、カルシウム剤又は活性型ビタミン D の現行用量からの変更後、あるいは血清カルシウム値の基準範囲からの逸脱後は 7～14 日以内に血清カルシウム値を測定する。7～14 日以内に予定された来院又はローカル施設を受診があれば本要件を満たす。予定された来院頻度が少ない場合(例:13 週間隔)はローカル施設を臨時受診する必要がある。52 週以降は、治験薬の変更後 7～31 日以内に血清カルシウム値を確認する。</p> <p>注 6) 目標は治療量のカルシウム剤から離脱することである。食事からのカルシウム摂取推奨量を満たす必要がある場合は、サプリメントとして 600 mg/日以下の服用が許可された。</p>
<p>対象</p>	<p>副甲状腺機能低下症患者 13 例</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する 18 歳以上の男女。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。 スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシトリオール 1.0 µg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 µg/日以上を安定した用量で受けている患者。スクリーニング前の少なくとも 5 週間はカルシトリオール又はアルファカルシドールの用量が一定であること。 以下の目標濃度を達成するために有効性評価開始日の前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメントの使用量を最適化できる患者 <ol style="list-style-type: none"> 25 (OH) ビタミン D 濃度 20～80 ng/mL (49～200 nmol/L) 基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るマグネシウム濃度 [1.3 mg/dL (0.53 mmol/L) 以上] 以下の基準範囲又は基準範囲をわずかに下回る^{*1}アルブミン補正カルシウム濃度又はイオン化血清カルシウム濃度 <ol style="list-style-type: none"> ①アルブミン補正血清カルシウム濃度 7.8～10.6 mg/dL (又は 1.95～2.64 mmol/L)

V. 治療に関する項目

<p>主な選択基準</p>	<p>②イオン化血清カルシウム濃度 4.40～5.29 mg/dL(又は 1.10～1.32 mmol/L)</p> <p>※1 基準範囲をわずかに下回るとは、アルブミン補正血清カルシウム濃度では数値範囲が 7.8～8.2 mg/dL(又は 1.95～2.06 mmol/L)、イオン化血清カルシウム濃度では数値範囲が 4.40～4.636 mg/dL(又は 1.10～1.159 mmol/L)であることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上(スクリーニング前 52 週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定)
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり、低カルシウム血症の状況で PTH 濃度が上昇している患者(偽性副甲状腺機能低下症)
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目> 複合エンドポイント:投与開始後 26 週に以下のすべてを満たす被験者(レスポナー)の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3～10.6 mg/dL) 活性型ビタミン D からの離脱※2 治療用量のカルシウムからの離脱(カルシウムの用量が 600 mg 以下)※1。なお、錠剤、散剤、懸濁液、又は経皮パッチの形態でのカルシウムの用量が 600 mg/日以下の場合、副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される 1 日摂取量に相当する「補給用量」とみなした。 <p>※2 カルシウム及び活性型ビタミン D の 1 日用量は、その日の日常用量と頓用量の合計として算出した。活性型ビタミン D からの離脱とは、投与開始後 26 週の来院当日及びその前日に活性型ビタミン D が投与されていないことと定義した。治療用量のカルシウムからの離脱とは、投与開始後 26 週の来院当日及びその前日のカルシウムの 1 日用量がカルシウムとして 600 mg 以下であることと定義した。</p> <p><主要な副次評価項目> SF-36※3(下位尺度スコア及びサマリースコア)のベースラインから投与開始後 26 週までの変化量</p> <p>※3 36 項目からなる健康調査票を用いた患者報告アウトカム(PRO)。下位尺度スコアには、身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康が含まれる。サマリースコアには、身体的コンポーネント・サマリースコア(PCS)及び精神的コンポーネント・サマリースコア(MCS)が含まれる。スコアが高いほど健康関連 QOL が良好であることを示す。</p> <p><その他の副次評価項目> 複合エンドポイント:継続投与期の投与開始後 52 週(又は必要に応じて他の時点)に以下のすべてを満たす被験者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3～10.6 mg/dL) 活性型ビタミン D からの離脱(投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日の活性型ビタミン D の日常用量が 0 に相当) 治療用量のカルシウムからの離脱(投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日のカルシウムの日常用量が 600 mg 以下) <p>有効性評価期及び継続投与期の事前に規定した時点で、以下の項目を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> カルシウム及び活性型ビタミン D の用量(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、34、42、52 週) アルブミン補正血清カルシウム濃度(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、34、42、52 週) アルブミン補正血清カルシウム・リン積(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、34、42、52 週) CGI-S(スクリーニング時、0、10、26、52 週)

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> DXA による骨密度(スクリーニング時、26、52 週) 骨代謝マーカー(血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度)(スクリーニング時、0、12、26、42、52 週) SF-36(下位尺度スコア及びサマリースコア)(スクリーニング時、0、10、26、52 週)ほか <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象(スクリーニング時、0、2、4、6、8、10、12、16、20、26、34、42、52 週)ほか 														
<p>解析計画</p>	<p><有効性の解析> 投与開始後 26 週(有効性評価期)及び投与開始後 52 週までの継続投与期のデータを解析した。 すべての評価項目を記述的に要約し、統計的仮説検定は実施しなかった。 有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団(FAS:本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者)とした。</p> <p><安全性の解析> 安全性の解析は FAS を対象に実施した。 本試験では治験薬投与下で発現した有害事象(治験薬の初回投与から最終投与の 14 日後までに発現した事象)について、MedDRA version 24.1 を用いてコード化し、投与開始後 26 週(有効性評価期)及び投与開始後 52 週までの継続投与期に発現した有害事象を集計した。有害事象の重症度は、WHO の評価尺度(Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 重度、Grade 4: 生命を脅かす)に従って分類した。臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を用いて要約し、記述統計量は、測定値及びベースラインからの変化量の両方を算出した。</p> <p>※最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。</p>														
<p>結果</p>	<p><主要評価項目> 複合エンドポイント(FAS) 投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者(レスポンドー)の割合は 92.3%(12/13 例)であった。</p> <p style="text-align: center;">投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(FAS)</p> <table border="1" data-bbox="432 1597 1394 1912"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=13)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者数</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)</td> <td>92.3(64.0, 99.8)</td> </tr> <tr> <td>各構成要素の基準を達成した被験者数</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>活性型ビタミン D 投与からの離脱^{※1}</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>カルシウム投与からの離脱^{※2}</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 投与開始後 26 週の来院当日及びその前日に活性型ビタミン D が投与されていない ※2 投与開始後 26 週の来院当日及びその前日のカルシウムの 1 日用量がカルシウムとして 600 mg 以下</p>		本剤群 (n=13)	投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	12	投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)	92.3(64.0, 99.8)	各構成要素の基準を達成した被験者数		アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	12	活性型ビタミン D 投与からの離脱 ^{※1}	13	カルシウム投与からの離脱 ^{※2}	13
	本剤群 (n=13)														
投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	12														
投与開始後 26 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)	92.3(64.0, 99.8)														
各構成要素の基準を達成した被験者数															
アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	12														
活性型ビタミン D 投与からの離脱 ^{※1}	13														
カルシウム投与からの離脱 ^{※2}	13														

V. 治療に関する項目

結果	<主要な副次評価項目>			
	SF-36 下位尺度スコア及びサマリースコア (FAS)			
	SF-36 下位尺度スコア[身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、及び心の健康]、及び SF-36 サマリースコア (PCS 及び MCS)、並びに各スコアのベースラインから投与開始後 26 週までの変化量は以下のとおりであった。			
	SF-36 下位尺度スコア及びサマリースコアの ベースラインから投与開始後 26 週までの変化量 (FAS)			
		ベースライン (n=13)	投与開始後 26 週	
			26 週 (n=13)	ベースラインからの変化量 (n=13)
	下位尺度スコア、平均値 (SD)			
	身体機能スコア	53.00 (6.27)	53.29 (7.05)	0.30 (2.47)
	日常役割機能(身体)スコア	55.60 (2.44)	53.06 (7.83)	-2.54 (6.60)
	体の痛みスコア	53.13 (8.68)	52.79 (9.35)	-0.33 (8.81)
	全体的健康感スコア	48.71 (7.90)	49.39 (8.17)	0.68 (4.06)
	活力スコア	56.59 (9.33)	56.59 (9.72)	-0.00 (4.16)
	社会生活機能スコア	54.46 (3.84)	54.08 (5.19)	-0.38 (6.83)
	日常役割機能(精神)スコア	53.29 (5.94)	52.12 (7.22)	-1.18 (7.85)
	心の健康スコア	51.81 (8.67)	55.24 (7.29)	3.43 (6.20)
サマリースコア、平均値 (SD)				
PCS スコア	53.03 (5.74)	51.80 (8.09)	-1.23 (4.37)	
MCS スコア	53.39 (6.95)	54.72 (6.28)	1.32 (6.33)	
PCS (physical component summary) : 身体的側面の QOL サマリー MCS (mental component summary) : 精神的側面の QOL サマリー スコアが高いほど健康関連 QOL が良好であることを示す。スコアの増加は改善を意味する。				

V. 治療に関する項目

結果	<その他の副次評価項目>			
	1. 複合エンドポイント(FAS)			
	データカットオフ時点で、13 例全例が有効性評価期を完了し、12 例が継続投与期に移行した。12 例中 12 例が 52 週間の投与を完了し、投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者(レスポnder)の割合は 91.7%(11/12 例)であった。			
	投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数(FAS)			
		本剤群 (n=13)		
	投与開始後 52 週にベースライン値と対応する複合エンドポイントの各構成要素のすべてのデータを有する被験者数	12		
	投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者数	11		
	投与開始後 52 週に複合エンドポイントを達成した被験者割合、%(95%信頼区間)	91.7(61.5, 99.8)		
	各構成要素の基準を達成した被験者数			
	アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内(8.3~10.6 mg/dL)	11		
	活性型ビタミン D 投与からの離脱 ^{※1}	12		
	カルシウム投与からの離脱 ^{※2}	12		
	※1 投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日の活性型ビタミン D の日常用量が 0 に相当			
※2 投与開始後 52 週来院又は他の注目すべき来院の前日のカルシウムの日常用量が 600 mg 以下				
2. カルシウム及び活性型ビタミン D の用量(FAS)				
(1)カルシウム用量				
カルシウム用量の投与開始後 26 週における平均値は 23.5 mg/日であり、ベースラインからの変化量の平均値は-561.9 mg/日であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 25.4 mg/日であり、ベースラインからの変化量の平均値は-358.8 mg/日であった。				
カルシウム用量の変化(FAS)				
	投与開始後 26 週		投与開始後 52 週	
	ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)
平均値(SD、SE)、mg/日	585.4 (1159.65, 321.63)	23.5 (84.59, 23.46)	384.2 (944.89, 272.77)	25.4 (88.05, 25.42)
ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、mg/日	-	-561.9 (1140.11, 316.21)	-	-358.8 (912.47, 263.41)
中央値(最小値、最大値)、mg/日	0.0 (0, 3000)	0.0 (0, 305)	0.0 (0, 3000)	0.0 (0, 305)
ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、mg/日	-	0.0 (-3000, 0)	-	0.0 (-3000, 0)

V. 治療に関する項目

結果	(2) 活性型ビタミン D 用量				
	<p>ベースラインの活性型ビタミン D 用量(カルシトリオール及びアルファカルシドールの合算)の平均値は 2.58 µg/日であった。投与開始後 10 週までにすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱(1 日用量=0 µg)し、活性型ビタミン D 用量は投与開始後 26 週及び投与開始後 52 週でも 0 µg/日であった。</p>				
	活性型ビタミン D 用量の変化(FAS)				
		投与開始後 26 週		投与開始後 52 週	
		ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)
	平均値(SD、SE)、µg/日	2.58 (0.86, 0.24)	0.00 (0.00, 0.00)	2.46 (0.77, 0.22)	0.00 (0.00, 0.00)
	ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、µg/日	—	-2.58 (0.86, 0.24)	—	-2.46 (0.77, 0.22)
	中央値(最小値、最大値)、µg/日	3.00 (1.00, 4.00)	0.00 (0.00, 0.00)	3.00 (1.00, 3.25)	0.00 (0.00, 0.00)
	ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、µg/日	—	-3.00 (-4.00, -1.00)	—	-3.00 (-3.25, -1.00)
	3. アルブミン補正血清カルシウム濃度(FAS)				
<p>アルブミン補正血清カルシウム濃度の投与開始後 26 週における平均値は 9.04 mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.32 mg/dL であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 9.00 mg/dL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.13 mg/dL であった。</p>					
アルブミン補正血清カルシウム濃度の変化(FAS)					
	投与開始後 26 週		投与開始後 52 週		
	ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)	
平均値(SD、SE)、mg/dL	8.72 (1.23, 0.34)	9.04 (0.44, 0.12)	8.87 (1.15, 0.33)	9.00 (0.72, 0.21)	
ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、mg/dL	—	0.32 (1.46, 0.40)	—	0.13 (1.26, 0.36)	
中央値(最小値、最大値)、mg/dL	8.80 (6.9, 11.9)	9.10 (7.9, 9.7)	8.80 (7.5, 11.9)	8.95 (7.4, 10.2)	
ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、mg/dL	—	0.60 (-4.0, 1.9)	—	0.10 (-2.9, 2.3)	

V. 治療に関する項目

結果	4. アルブミン補正血清カルシウム・リン積(FAS)				
	アルブミン補正血清カルシウム・リン積の投与開始後 26 週における平均値は 32.51 mg ² /dL ² であり、ベースラインからの変化量の平均値は-7.36 mg ² /dL ² であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 33.04 mg ² /dL ² であり、ベースラインからの変化量の平均値は-7.40 mg ² /dL ² であった。				
	アルブミン補正血清カルシウム・リン積の変化(FAS)				
		投与開始後 26 週		投与開始後 52 週	
		ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)
	平均値(SD、SE)、mg ² /dL ²	39.87 (9.27, 2.57)	32.51 (5.51, 1.53)	40.43 (9.45, 2.73)	33.04 (5.50, 1.59)
	ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、mg ² /dL ²	-	-7.36 (7.85, 2.18)	-	-7.40 (6.84, 1.97)
	中央値(最小値、最大値)、mg ² /dL ²	36.08 (28.80, 59.50)	30.40 (25.22, 43.24)	37.18 (28.80, 59.50)	33.68 (25.90, 43.50)
	ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、mg ² /dL ²	-	-4.55 (-29.48, -0.49)	-	-4.83 (-24.40, -0.20)
	5. CGI-S(FAS)				
CGI-S の投与開始後 26 週における平均値は 9.2 であり、ベースラインからの変化量の平均値は-36.9 であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 9.1 であり、ベースラインからの変化量の平均値は-40.0 であった。					
CGI-S の変化(FAS)					
	投与開始後 26 週		投与開始後 52 週		
	ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=11)	52 週 (n=11)	
平均値(SD、SE)	46.2 (17.10, 4.74)	9.2 (10.38, 2.88)	49.1 (16.40, 4.95)	9.1 (10.44, 3.15)	
ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)	-	-36.9 (17.97, 4.99)	-	-40.0 (20.00, 6.03)	
中央値(最小値、最大値)	40.0 (20, 80)	0.0 (0, 20)	40.0 (20, 80)	0.0 (0, 20)	
ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)	-	-40.0 (-80, -20)	-	-40.0 (-80, -20)	

V. 治療に関する項目

	投与開始後 26 週				投与開始後 52 週			
	ベースライン (n=13)		26 週 (n=13)		ベースライン (n=12)		52 週 (n=12)	
	6. DXA による骨密度 (FAS)							
腰椎 (L1-L4)、大腿部頸部、大腿骨近位部及び橈骨遠位 1/3 の DXA による骨密度、T スコア、Z スコアのベースライン、投与開始後 26 週及び投与開始後 52 週の平均値は以下のとおりであった。								
部位別の DXA による骨密度、T スコア、Z スコア (FAS)								
腰椎 (L1-L4)、平均値 (SD)								
骨密度 (g/cm ²)	1.26 (0.23)	1.19 (0.21)	1.26 (0.24)	1.18 (0.22)				
T スコア (白人) ^{※1}	1.59 (1.94)	1.02 (1.86)	1.62 (2.02)	0.90 (1.95)				
T スコア (日本人) ^{※2}	2.03 (1.79)	1.50 (1.72)	2.05 (1.87)	1.38 (1.80)				
Z スコア (白人) ^{※1}	2.20 (1.71)	1.66 (1.65)	2.29 (1.75)	1.63 (1.70)				
Z スコア (日本人) ^{※2}	2.78 (1.86)	2.29 (1.81)	2.88 (1.90)	2.29 (1.89)				
大腿骨頸部、平均値 (SD)								
骨密度 (g/cm ²)	0.91 (0.14)	0.86 (0.13)	0.89 (0.14)	0.82 (0.12)				
T スコア (白人) ^{※1}	-0.11 (1.13)	-0.49 (1.01)	-0.20 (1.13)	-0.76 (1.01)				
T スコア (日本人) ^{※2}	0.51 (1.24)	0.09 (1.10)	0.41 (1.24)	-0.20 (1.10)				
Z スコア (白人) ^{※1}	0.80 (1.12)	0.44 (1.00)	0.73 (1.13)	0.21 (1.01)				
Z スコア (日本人) ^{※2}	1.30 (1.22)	0.90 (1.08)	1.23 (1.24)	0.67 (1.10)				
大腿骨近位部、平均値 (SD)								
骨密度 (g/cm ²)	0.99 (0.14)	0.95 (0.15)	0.98 (0.15)	0.92 (0.13)				
T スコア (白人) ^{※1}	0.01 (1.06)	-0.29 (1.07)	-0.01 (1.10)	-0.52 (0.97)				
T スコア (日本人) ^{※2}	0.69 (1.17)	0.37 (1.18)	0.68 (1.22)	0.12 (1.08)				
Z スコア (白人) ^{※1}	0.59 (0.95)	0.31 (0.94)	0.59 (0.99)	0.12 (0.84)				
Z スコア (日本人) ^{※2}	1.37 (1.01)	1.08 (0.98)	1.39 (1.05)	0.89 (0.85)				
橈骨遠位 1/3、平均値 (SD)								
骨密度 (g/cm ²)	0.71 (0.09)	0.71 (0.09)	0.71 (0.10)	0.71 (0.09)				
T スコア (白人) ^{※1}	-1.02 (1.12)	-1.03 (1.10)	-0.98 (1.17)	-1.02 (1.20)				
Z スコア (白人) ^{※1}	-0.24 (0.97)	-0.22 (0.96)	-0.16 (0.98)	-0.14 (1.01)				
※1 白人の基準値で補正した T スコア、Z スコア								
※2 日本人の基準値で補正した T スコア、Z スコア								

V. 治療に関する項目

結果	7. 骨代謝マーカー(血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度)(FAS)				
	(1)血清 P1NP 濃度				
	血清 P1NP 濃度の投与開始後 26 週における平均値は 74.11 ng/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 36.65 ng/mL であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 68.45 ng/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 31.65 ng/mL であった。				
	血清 P1NP 濃度の変化(FAS)				
		投与開始後 26 週		投与開始後 52 週	
		ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)
	平均値(SD、SE)、ng/mL	37.46 (12.73, 3.53)	74.11 (30.44, 8.44)	36.80 (13.06, 3.77)	68.45 (23.41, 6.76)
	ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、ng/mL	—	36.65 (26.09, 7.24)	—	31.65 (21.29, 6.15)
	中央値(最小値、最大値)、 ng/mL	40.70 (16.1, 64.5)	69.30 (27.1, 131.0)	38.70 (16.1, 64.5)	65.35 (33.4, 115.0)
	ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、 ng/mL	—	34.90 (1.6, 84.2)	—	24.75 (2.2, 74.2)
(2)血清 CTx 濃度					
血清 CTx 濃度の投与開始後 26 週における平均値は 0.68 ng/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.50 ng/mL であった。また、投与開始後 52 週における平均値は 0.48 ng/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.31 ng/mL であった。					
血清 CTx 濃度の変化(FAS)					
	投与開始後 26 週		投与開始後 52 週		
	ベースライン (n=13)	26 週 (n=13)	ベースライン (n=12)	52 週 (n=12)	
平均値(SD、SE)、ng/mL	0.18 (0.10, 0.03)	0.68 (0.23, 0.06)	0.17 (0.10, 0.03)	0.48 (0.21, 0.06)	
ベースラインからの変化量 平均値(SD、SE)、ng/mL	—	0.50 (0.20, 0.05)	—	0.31 (0.20, 0.06)	
中央値(最小値、最大値)、 ng/mL	0.15 (0.05, 0.36)	0.68 (0.38, 1.07)	0.15 (0.05, 0.36)	0.48 (0.22, 0.87)	
ベースラインからの変化量 中央値(最小値、最大値)、 ng/mL	—	0.46 (0.24, 0.88)	—	0.31 (0.06, 0.69)	

V. 治療に関する項目

結果	8. SF-36 下位尺度スコア及びサマリースコア(FAS)			
	SF-36 下位尺度スコア[身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、及び心の健康]、及び SF-36 サマリースコア(PCS 及び MCS)、並びに各スコアのベースラインから投与開始後 52 週までの変化量は以下のとおりであった。			
	SF-36 下位尺度スコア及びサマリースコアの ベースラインから投与開始後 52 週までの変化量(FAS)			
		ベースライン (n=13)	投与開始後 52 週	
			52 週 (n=12)	ベースラインからの変化量 (n=12)
	下位尺度スコア、平均値(SD)			
	身体機能スコア	53.00 (6.27)	52.29 (7.98)	-0.48 (3.78)
	日常役割機能(身体)スコア	55.60 (2.44)	54.92 (5.47)	-0.92 (3.69)
	体の痛みスコア	53.13 (8.68)	53.47 (7.80)	-0.63 (3.97)
	全体的健康感スコア	48.71 (7.90)	48.02 (6.64)	-1.07 (4.80)
	活力スコア	56.59 (9.33)	54.63 (8.07)	-2.72 (4.50)
	社会生活機能スコア	54.46 (3.84)	54.27 (4.47)	-0.82 (4.13)
	日常役割機能(精神)スコア	53.29 (5.94)	51.50 (6.99)	-1.59 (9.27)
	心の健康スコア	51.81 (8.67)	52.56 (7.65)	0.41 (7.96)
	サマリースコア、平均値(SD)			
PCS スコア	53.03 (5.74)	52.55 (7.05)	-0.85 (1.59)	
MCS スコア	53.39 (6.95)	52.69 (5.79)	-1.05 (6.03)	
PCS (physical component summary) : 身体的側面の QOL サマリー MCS (mental component summary) : 精神的側面の QOL サマリー スコアが高いほど健康関連 QOL が良好であることを示す。スコアの増加は改善を意味する。				
<安全性>				
FAS における副作用の発現割合は、投与開始後 26 週まで及び投与開始後 52 週までのいずれでも 30.8%(4/13 例)であり、内訳は、注射部位紅斑、投薬過誤、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が各 7.7%(1/13 例)であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。				

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験(TCP-104 試験)^{17,18)}

項目	内容
目的	重症度の異なる腎機能障害被験者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検、非無作為化、単回投与、並行群間比較試験
試験方法	本剤投与の 1 日前に実施医療機関に入院し、本剤 50 µg を単回皮下投与した。被験者は本剤投与後 5 日目(入院 6 日目)に退院した。
対象	腎機能正常被験者又は腎機能障害被験者 38 例 [*] <ul style="list-style-type: none"> 腎機能正常群 (eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上) : 13 例 軽度腎機能障害群 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) : 9 例 中等度腎機能障害群 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) : 8 例 重度腎機能障害群 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満かつ透析未実施) : 8 例 [*] 被験者の腎機能は、MDRD 式を用いて算出したスクリーニング時の eGFR に基づき分類した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18~75 歳の男女 スクリーニング時の BMI が 18.0~36.0 kg/m² かつ体重 40 kg 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に重大な肝疾患(肝炎、肝硬変など)を有する被験者 腎機能障害群では、本剤投与前の 4 週間以内に腎障害以外の重大な疾患、又は入院前 7 日以内に急性疾患(吐き気、嘔吐、発熱、下痢など)を患っている被験者
評価項目	<p><薬物動態評価項目></p> <p>総 PTH(1-34)等について、以下の薬物動態パラメータを評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与後 0 時間~無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) 投与後 0 時間~最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) 最高血漿中濃度 (C_{max}) 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 見かけの消失半減期 (t_{1/2}) <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 ほか
解析計画	<p>腎機能障害被験者の年齢(±10 歳)、性別、BMI(±20%)を対応させた腎機能正常被験者を対照群とした。</p> <p><薬物動態></p> <p>薬物動態解析対象集団(本剤を 1 回投与され、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者)を対象に、本剤単回投与後の遊離 PTH(1-34)、総 PTH 及び mPEG について、軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者(対照群)の間で薬物動態パラメータを比較した。薬物動態パラメータ (AUC_{inf}、AUC_t、C_{max}) の比較には、各パラメータを自然対数変換した後、腎機能(正常、軽度、中等度、重度)を固定効果、被験者背景を対応させた被験者ペアを変量効果とした混合効果モデルを用い、各腎機能障害群(軽度、中等度、重度)と腎機能正常群との平均値の差及び 90%信頼区間を算出した。これらを逆変換し、</p>

V. 治療に関する項目

<p>解析計画</p>	<p>腎機能正常者に対する腎機能障害者での薬物動態パラメータの比の幾何平均値とその 90%信頼区間を示した。t_{max} の比較には、Wilcoxon 符号順位和検定を用い、各腎機能障害群(軽度、中等度、重度)と腎機能正常群との中央値の差及び 90%信頼区間を算出した。</p> <p><安全性> 安全性解析対象集団(本剤を 1 回投与されたすべての被験者)を対象に、本剤単回投与後の安全性及び忍容性について、軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者(対照群)の間で比較した。本剤投与下で発現した有害事象は群別に集計し、重症度別及び本剤との因果関係別の有害事象の発現割合も示した。有害事象は MedDRA version 22.1 を用いてコード化して集計した。</p>																														
<p>結果</p>	<p><薬物動態> 本剤 50 µg を単回皮下投与したときの総 PTH の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">本剤単回投与後の血漿中総 PTH の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="432 920 1391 1384"> <thead> <tr> <th></th> <th>腎機能正常群 (n=13)</th> <th>軽度 腎機能障害群 (n=9)</th> <th>中等度 腎機能障害群 (n=8)</th> <th>重度 腎機能障害群 (n=8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{inf} ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)</td> <td>316 (37.5)^{※1}</td> <td>353 (37.2)^{※2}</td> <td>330 (49.1)^{※3}</td> <td>354 (24.3)^{※4}</td> </tr> <tr> <td>AUC_t ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)</td> <td>228 (68.8)</td> <td>263 (51.5)</td> <td>224 (59.8)</td> <td>184 (157.7)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} ng/mL、幾何平均値(幾何 CV%)</td> <td>1.91 (67.3)</td> <td>1.99 (59.1)</td> <td>1.51 (62.2)</td> <td>1.43 (102.2)</td> </tr> <tr> <td>t_{max} h、中央値(最小値, 最大値)</td> <td>48.18 (24.07, 72.08)</td> <td>60.00 (30.00, 96.00)</td> <td>72.04 (60.00, 143.05)</td> <td>60.00 (36.00, 96.03)</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} h、平均値(SD)</td> <td>70.5 (18.6)</td> <td>69.9 (16.3)^{※5}</td> <td>79.1 (10.6)^{※6}</td> <td>72.5 (12.8)^{※7}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 n=12、※2 n=8、※3 n=5、※4 n=6、※5 n=8、※6 n=5、※7 n=7</p>		腎機能正常群 (n=13)	軽度 腎機能障害群 (n=9)	中等度 腎機能障害群 (n=8)	重度 腎機能障害群 (n=8)	AUC _{inf} ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	316 (37.5) ^{※1}	353 (37.2) ^{※2}	330 (49.1) ^{※3}	354 (24.3) ^{※4}	AUC _t ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	228 (68.8)	263 (51.5)	224 (59.8)	184 (157.7)	C _{max} ng/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	1.91 (67.3)	1.99 (59.1)	1.51 (62.2)	1.43 (102.2)	t _{max} h、中央値(最小値, 最大値)	48.18 (24.07, 72.08)	60.00 (30.00, 96.00)	72.04 (60.00, 143.05)	60.00 (36.00, 96.03)	t _{1/2} h、平均値(SD)	70.5 (18.6)	69.9 (16.3) ^{※5}	79.1 (10.6) ^{※6}	72.5 (12.8) ^{※7}
	腎機能正常群 (n=13)	軽度 腎機能障害群 (n=9)	中等度 腎機能障害群 (n=8)	重度 腎機能障害群 (n=8)																											
AUC _{inf} ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	316 (37.5) ^{※1}	353 (37.2) ^{※2}	330 (49.1) ^{※3}	354 (24.3) ^{※4}																											
AUC _t ng·h/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	228 (68.8)	263 (51.5)	224 (59.8)	184 (157.7)																											
C _{max} ng/mL、幾何平均値(幾何 CV%)	1.91 (67.3)	1.99 (59.1)	1.51 (62.2)	1.43 (102.2)																											
t _{max} h、中央値(最小値, 最大値)	48.18 (24.07, 72.08)	60.00 (30.00, 96.00)	72.04 (60.00, 143.05)	60.00 (36.00, 96.03)																											
t _{1/2} h、平均値(SD)	70.5 (18.6)	69.9 (16.3) ^{※5}	79.1 (10.6) ^{※6}	72.5 (12.8) ^{※7}																											

V. 治療に関する項目

結果	本剤単回投与後の血漿中総PTHの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響			
	パラメータ	群	幾何最小二乗平均値 腎機能障害群 vs 腎機能正常群 幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
AUC _{inf} ng・h/mL	腎機能正常群 (n=7)	腎機能正常群 (n=7)	317	
		軽度腎機能障害群 (n=7)	315	
	腎機能正常群 (n=5)	腎機能正常群 (n=5)	293	
		中等度腎機能障害群 (n=5)	330	
	腎機能正常群 (n=6)	腎機能正常群 (n=6)	283	
		重度腎機能障害群 (n=6)	354	
	AUC _t ng・h/mL	腎機能正常群 (n=9)	腎機能正常群 (n=9)	205
			軽度腎機能障害群 (n=9)	263
		腎機能正常群 (n=7)	腎機能正常群 (n=7)	281
			中等度腎機能障害群 (n=7)	235
腎機能正常群 (n=8)		腎機能正常群 (n=8)	249	
		重度腎機能障害群 (n=8)	184	
C _{max} ng/mL	腎機能正常群 (n=9)	腎機能正常群 (n=9)	1.67	
		軽度腎機能障害群 (n=9)	1.99	
	腎機能正常群 (n=7)	腎機能正常群 (n=7)	2.18	
		中等度腎機能障害群 (n=7)	1.61	
	腎機能正常群 (n=8)	腎機能正常群 (n=8)	2.00	
		重度腎機能障害群 (n=8)	1.43	
t _{max} h	腎機能正常群 (n=9)	腎機能正常群 (n=9)	48.2	
		軽度腎機能障害群 (n=9)	60.0	
	腎機能正常群 (n=7)	腎機能正常群 (n=7)	48.2	
		中等度腎機能障害群 (n=7)	72.0	
	腎機能正常群 (n=8)	腎機能正常群 (n=8)	48.2	
		重度腎機能障害群 (n=8)	60.0	

<安全性>
 安全性解析対象集団における副作用の発現割合は、腎機能正常群で 0% (0/13 例)、軽度腎機能障害群で頭痛及び疲労、並びに耳不快感の計 22.2% (2/9 例)、中等度腎機能障害群で頭痛が 12.5% (1/8 例)、重度腎機能障害群が 0% (0/8 例) であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリバラチドを、PTH(1-34)として1回18 µgを開始用量とし、1日1回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6～60 µgの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 µgずつ行うこと。」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

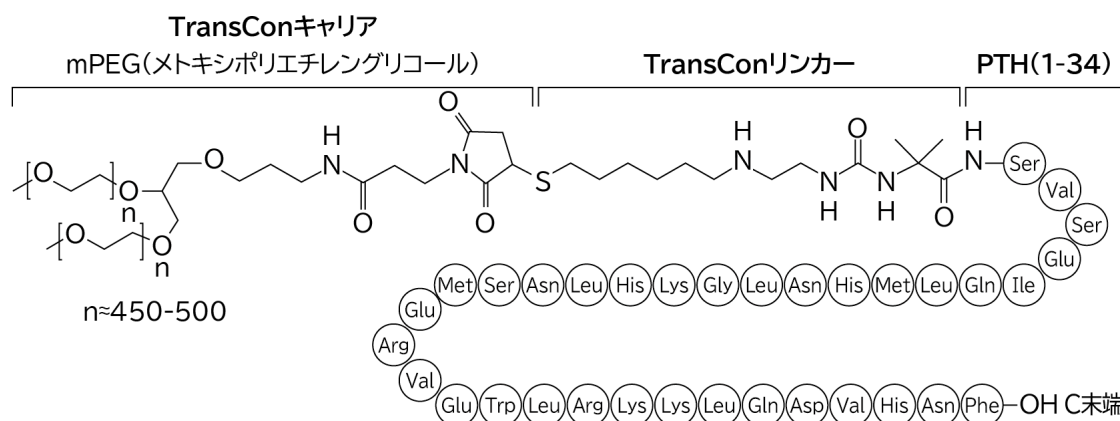
副甲状腺ホルモン、テリパラチド酢酸塩、テリパラチド(遺伝子組換え)、アバロパラチド酢酸塩
注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

内因性 PTH は、骨からカルシウム及びリンを動員し、腎臓におけるカルシウムの再吸収及びリンの排泄を促進するとともに、活性型ビタミン D の生合成を介して、カルシウムの消化管吸収を促進することにより、カルシウム及びリンの恒常性を維持する²⁰⁾。副甲状腺機能低下症では PTH の欠乏により、カルシウム及びリンの恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨リモデリングの低下による骨異常などを引き起こす¹⁾。

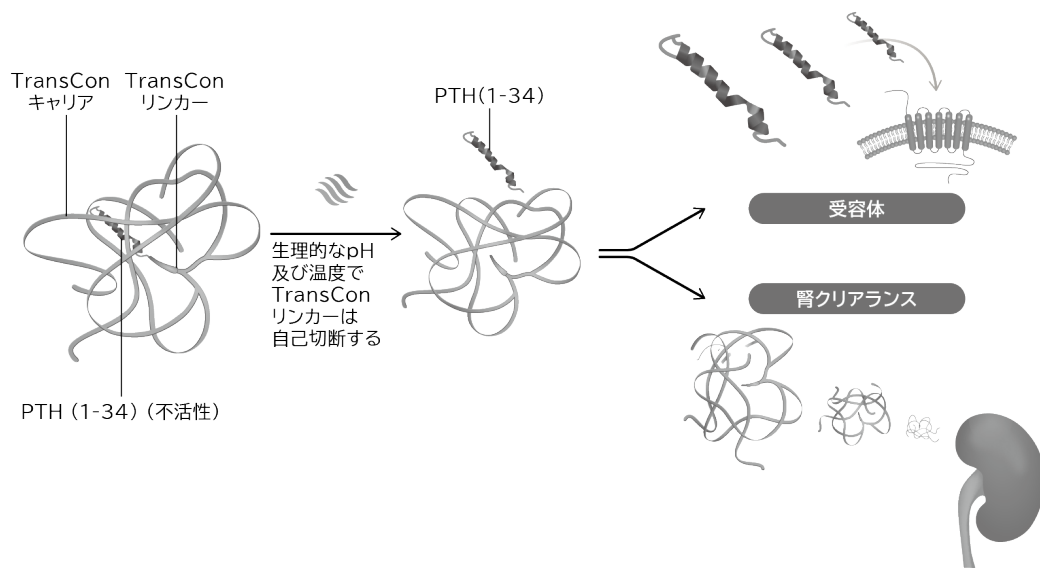
パロペグテリパラチドは、PTH(1-34)と TransCon™ キャリアである mPEG が TransCon リンカーを介して一過性に結合した徐放性プロドラッグである。PTH(1-34)は、完全長の 84 個のアミノ酸からなるヒト内因性 PTH(1-84)の N 末端側の 34 個のアミノ酸配列と同一の配列を有する活性ペプチドであり、TransCon リンカーを介して mPEG に結合した状態では受容体に結合できないため不活性であり、腎クリアランスからも保護されている。



パロペグテリパラチドを皮下投与すると、リンカー部分が加水分解することにより、PTH(1-34)が持続的に遊離する²¹⁾。

PTH(1-34)及び主な代謝物である PTH(1-33)は、内因性 PTH(1-84)と同様に PTH 受容体に作用し、骨組織からのカルシウムの動員や腎臓の尿細管からのカルシウム再吸収の促進、小腸における活性型ビタミン D 合成亢進を介した間接的なカルシウム輸送の促進により、血中カルシウム濃度を上昇させる。また、腎臓のリン再吸収を抑制すること等により、血中リン濃度を低下させる。

VI. 薬効薬理に関する項目



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) パロペグテリパラチド及び遊離 PTH(1-34)の PTH 1 型受容体に対する親和性(*in vitro*)²²⁾

PTH 1 型受容体に対するパロペグテリパラチド及び遊離 PTH(1-34)の親和性について、表面プラズモン共鳴法を用いて PTH(1-34)標準品と比較した。C 末端側にポリヒスチジン (His) タグを付加した、ヒト PTH 1 型受容体の細胞外ドメイン (Met 1-Gly 188) リコンビナントタンパク質を、His タグを介してセンサーチップに固定化し、パロペグテリパラチドから遊離した PTH(1-34)との定常状態でのアフィニティー分析を 1~16 μM PTH(1-34)の濃度範囲で実施し、PTH(1-34)標準品と比較した。その結果、PTH(1-34)標準品及び遊離 PTH(1-34)の平衡解離定数(K_D)値は、それぞれ 4.17 μM 及び 3.85 μM であった。パロペグテリパラチドと PTH 1 型受容体との相互作用の K_D 値は、検討可能であった 1~16 μM のパロペグテリパラチド濃度の範囲内において計測不能であった。

ヒト PTH 1 型受容体に対する親和性

	K_D (μM)
PTH(1-34)標準品	4.17
遊離 PTH(1-34)	3.85
パロペグテリパラチド	計測不能

VI. 薬効薬理に関する項目

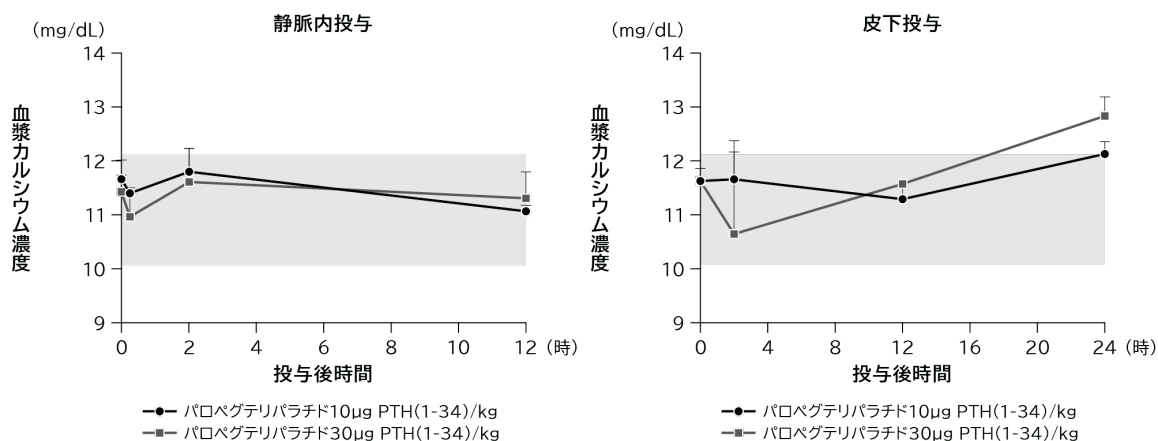
2) 単回投与による血漿中のカルシウム及びリン濃度に対する作用(ラット)²²⁾

雄 SD ラット(投与時 14~15 週齢)に 10 及び 30 μg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回静脈内及び皮下投与し、血漿カルシウム濃度及び血漿リン濃度の経時変化を評価した。

パロペグテリパラチドの投与による血漿カルシウム濃度の推移は以下のとおりであった。

血漿リン濃度は、パロペグテリパラチド投与による変化は認められず、基準範囲内で推移した。

パロペグテリパラチド投与後の血漿カルシウム濃度の推移



各群 n=9、平均値+SD

血漿カルシウム濃度の基準範囲 (■): 10.1~12.1 mg/dL

VI. 薬効薬理に関する項目

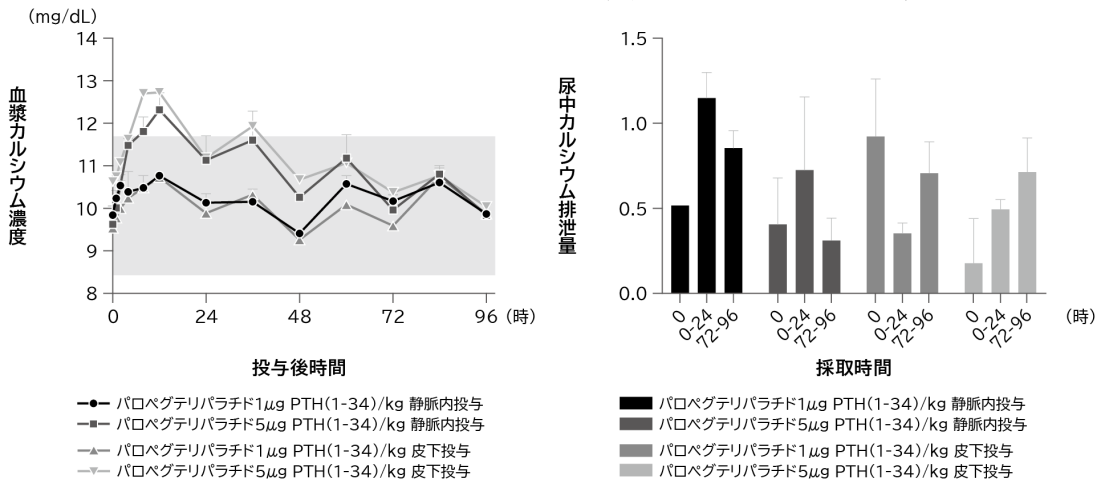
3) 単回投与による血漿中のカルシウム及びリン濃度、尿中のカルシウム及びリン排泄量に対する作用(サル)²²⁾

雄カニクイザル(投与時 2~3 歳齢)に 1 及び 5 μg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回静脈内及び皮下投与し、カルシウム及びリンの血漿中濃度及び尿中排泄量の経時変化を評価した。

パロペグテリパラチドの投与による血漿カルシウム濃度、尿中カルシウム排泄量の推移は以下のとおりであった。

投与用量及び投与経路に関わらず、血漿リン濃度は採血したすべての時点で基準範囲内にあった。尿中リン排泄量は、すべての採尿時点において定量下限未満であった。

パロペグテリパラチド投与後の血漿カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量の推移



各群 n=3、平均値+SD

血漿カルシウム濃度の基準範囲(■): 8.44~11.68 mg/dL

尿中カルシウム排泄量: 尿中カルシウム濃度をクレアチニン排泄量で補正した値

VI. 薬効薬理に関する項目

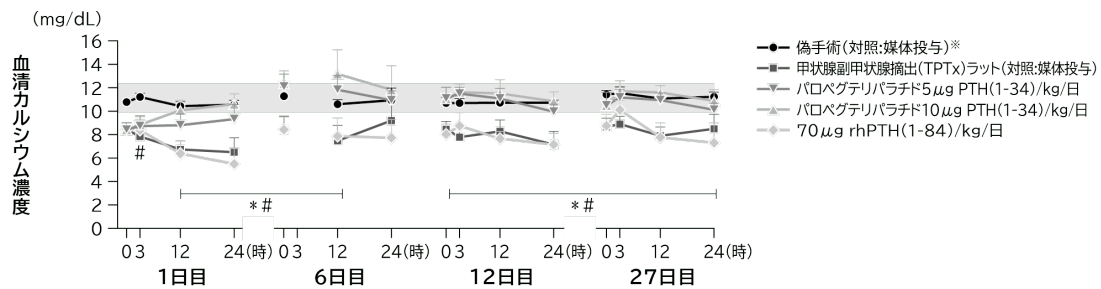
4) 副甲状腺機能低下症の動物モデルでの血清カルシウム濃度、血清リン濃度、骨代謝マーカーに対する作用(ラット、28日間反復投与)^{21,22)}

甲状腺副甲状腺摘出術(TPTx)を実施した雌SDラット(投与開始時週齢17~18週齢)に、媒体、5、10及び30µg PTH(1-34)/kg/日のパロペグテリパラチド又は70µg 遺伝子組換えヒトPTH(1-84)[rhPTH(1-84)]/kg/日のいずれかを投与し、血清中のカルシウム濃度及びリン濃度、並びに骨代謝マーカー(血清PINP濃度及び尿中CTx濃度)を、投与前及び28日間の投与期間中における複数の時点で測定した。投与期間終了後に摘出した第4~5腰椎及び大腿骨について、骨密度検査を行った。なお、30µg PTH(1-34)/kg/日のパロペグテリパラチド投与により、血清カルシウム濃度の急速かつ持続的な増加が認められたため、投与後7日の時点でこの群は試験を中止した。

①血清カルシウム濃度上昇、血清リン濃度低下作用

TPTxラットに媒体、パロペグテリパラチド、又はrhPTH(1-84)を投与した際の、血清カルシウム濃度、血清リン濃度の推移は以下のとおりであった。

パロペグテリパラチド投与後の血清カルシウム濃度の推移



各群 n=9、平均値+SD、6日目の投与後3時間では採血不実施による欠測値あり

※ 偽手術を施し媒体を投与した対照群

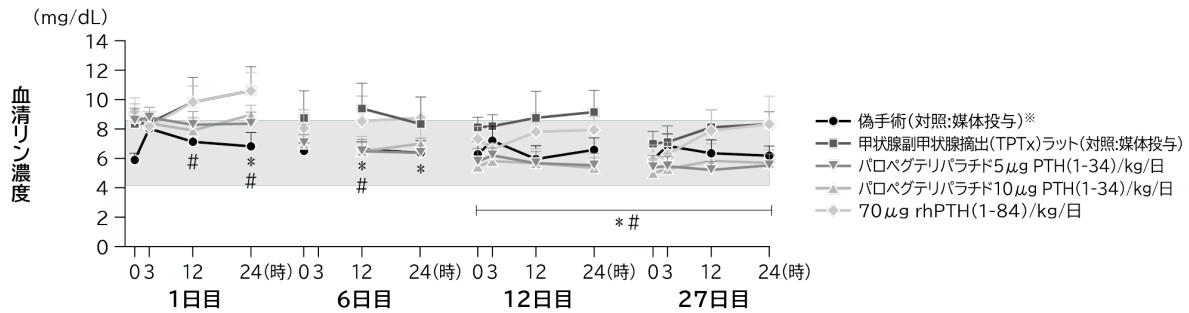
* p<0.05 [パロペグテリパラチド 5µg PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTxラット対照群、Wilcoxon検定又はt検定]

p<0.05 [パロペグテリパラチド 10µg PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTxラット対照群、Wilcoxon検定又はt検定]

血清カルシウム濃度の基準範囲(■):9.9~12.3 mg/dL

VI. 薬効薬理に関する項目

パロペグテリパラチド投与後の血清リン濃度の推移



各群 n=9、平均値+SD、6日目の投与後3時間では採血不実施による欠測値あり

※ 偽手術を施し媒体を投与した対照群

* $p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 5 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTx ラット対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定]

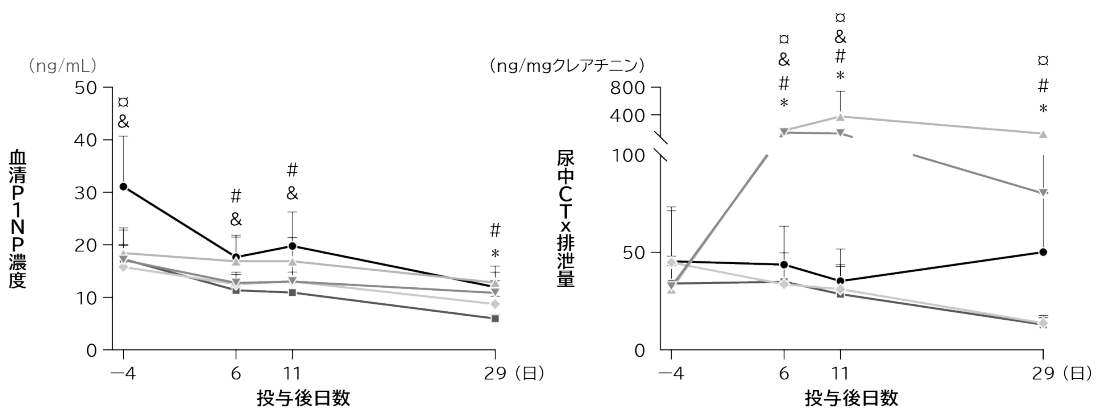
$p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 10 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTx ラット対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定]

血清リン濃度の基準範囲(■): 4.25~8.65 mg/dL

②骨代謝マーカーに対する作用

TPTx ラットに媒体、パロペグテリパラチド、又は rhPTH(1-84)を投与した際の、骨形成マーカーである血清 P1NP 濃度、骨吸収マーカーである尿中 CTx 排泄量の推移は以下のとおりであった。

パロペグテリパラチド投与後の骨代謝マーカーの推移



各群 n=9、平均値+SD

※ 偽手術を施し媒体を投与した対照群

* $p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 5 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTx ラット対照群、Wilcoxon 検定]

$p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 10 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs TPTx ラット対照群、Wilcoxon 検定]

& $p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 5 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs 偽手術対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定]

□ $p < 0.05$ [パロペグテリパラチド 10 μ g PTH(1-34)/kg/日群 vs 偽手術対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定]

VI. 薬効薬理に関する項目

③骨密度に対する作用

TPTx ラットに媒体、パロペグテリパラチド、又は rhPTH(1-84)を投与した際の、第 4～5 腰椎及び大腿骨骨幹端の海綿骨骨密度、及び大腿骨骨幹部の皮質骨骨密度は、以下のとおりであった。

パロペグテリパラチド投与後の骨密度

	第 4～5 腰椎	大腿骨骨幹端	大腿骨骨幹部
	海綿骨骨密度 (mg/cm ³)	海綿骨骨密度 (mg/cm ³)	皮質骨骨密度 (mg/cm ³)
偽手術対照群※	381.11 (±38.76)	397.88 (±58.98)	1311.69 (±10.68)
甲状腺副甲状腺摘出 (TPTx)ラット対照群	443.23 (±33.85) *	477.27 (±93.71)	1307.41 (±13.40)
パロペグテリパラチド 5 µg PTH(1-34)/kg/日群	339.57 (±17.81) *#	281.33 (±94.95) *#	1307.94 (±11.18)
パロペグテリパラチド 10 µg PTH(1-34)/kg/日群	339.37 (±27.04) #	362.41 (±74.89) #	1300.56 (±15.46)
70 µg rhPTH(1-84)/kg/日群	549.01 (±51.33) *	556.74 (±102.46) *	1303.20 (±9.48)

各群 n=9、平均値±SD

※ 偽手術を施し媒体を投与した対照群

* 統計学的な有意差あり(vs 偽手術対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定)

統計学的な有意差あり(vs TPTx ラット対照群、Wilcoxon 検定又は t 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. (2) 2) 副甲状腺機能低下症患者(反復投与、海外第 II 相試験)」の項参照

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

総 PTH、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)は超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析により定量した。

1)健康成人

①単回皮下投与後の血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータ(海外第 I 相試験)^{15,16)}

日本人健康成人男性に本剤 50、75、100 µg を単回皮下投与したときの血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回皮下投与後の血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータ

用量(µg)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₂₀ (pg·h/mL)	t _{max} (h)
50 (n=7)	7.19(10.6)	340(17.8)	8.00(4.00, 16.17)
75 (n=7)	10.3(20.6)	484(9.3)	8.00(1.97, 16.05)
100 (n=7)	14.1(22.5)	621(19.2)	4.00(2.00, 7.98)

幾何平均値(幾何 CV%)

t_{max}:中央値(最小値, 最大値)

遊離 PTH(1-34):本剤から遊離した PTH(1-34)を測定

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として1回18 µgを開始用量とし、1日1回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6~60 µgの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 µg ずつ行うこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

②反復皮下投与後の血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータ(海外第 I 相試験) (外国人データ)^{9~11)}

外国人健康成人男女に本剤を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与(12、16、20、24 µg)したときの血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

反復皮下投与後の血漿中遊離 PTH(1-34)の薬物動態パラメータ

用量(µg)	評価時点	C _{max} (pg/mL)	AUC _{tau} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
12 (n=8)	1 日目	—	—	—	—
	10 日目	3.78(18.6)	68.0(21.4)	4.00(4.00, 16.02)	63.7(27.0)
16 (n=8)	1 日目	2.45(19.3)	46.2(14.2)	8.00(4.00, 16.00)	—
	10 日目	4.46(20.3)	87.7(23.5)	4.00(4.00, 12.00)	34.8(40.7)
20 (n=8)	1 日目	3.05(17.7)	54.7(17.4)	4.00(3.75, 16.00)	—
	10 日目	5.77(19.0)	112(20.5)	6.07(4.03, 16.05)	51.3(9.6)
24 (n=8)	1 日目	3.81(15.4)	66.8(15.9)	8.00(4.00, 16.00)	—
	10 日目	7.43(22.6)	150(19.1)	7.88(4.00, 12.00)	46.9(13.2)

幾何平均値(幾何 CV%)

t_{max}: 中央値(最小値, 最大値)

遊離 PTH(1-34): 本剤から遊離した PTH(1-34)を測定

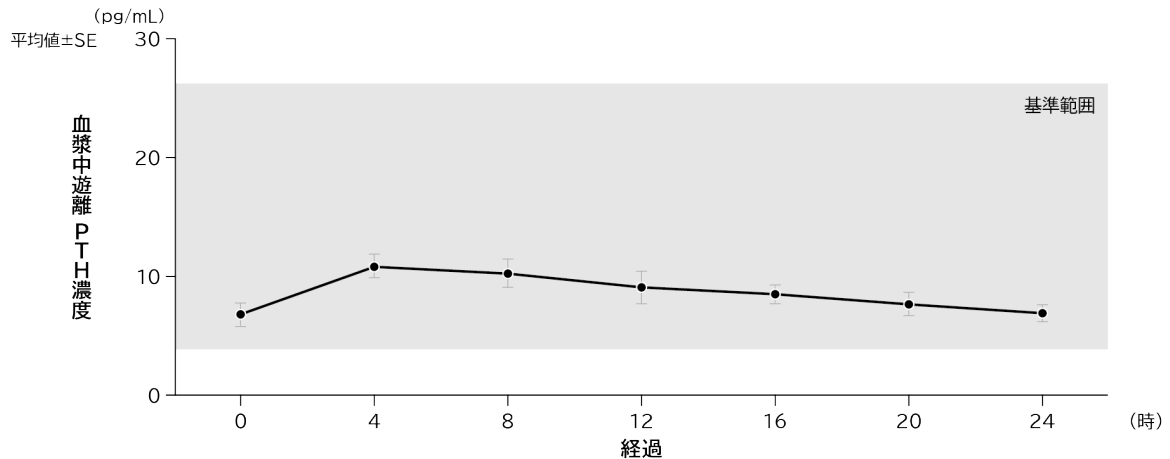
注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 副甲状腺機能低下症患者(反復投与、海外第Ⅱ相試験)(外国人データ)^{12,13)}

外国人副甲状腺機能低下症の成人患者 12 例に本剤 12~45 µg(平均 24.5 µg)を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中遊離 PTH 濃度(平均値)の推移は以下のとおりであり、投与後 24 時間を通じて基準範囲内^{注)}であった。

反復皮下投与したときの定常状態における血漿中遊離 PTH 濃度の推移



平均値±SE (n=7~12)

遊離 PTH:遊離 PTH(1-34)濃度と遊離 PTH(1-33)濃度を合算

注)遊離 PTH の基準範囲(■:約 4~26 pg/mL)は、血漿中の内因性 PTH(1-84)濃度の基準範囲(10~65 pg/mL)と、内因性 PTH(1-84)に対する PTH(1-34)の分子量の比から算出された。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

(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

PTH 及び mPEG はいずれもチトクローム P450 の基質ではなく、薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられることから、薬物相互作用試験は実施していない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人及び外国人健康成人を対象にパロペグテリパラチド単回投与時の薬物動態の検討を行った。パロペグテリパラチド単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較及び副甲状腺機能低下症患者を対象にした薬物動態の検討は、外国人のデータを用いて行った。これらの薬物動態の検討はノンコンパートメント法により実施した。また、海外臨床試験から得られたデータを用いて実施した母集団薬物動態解析では、1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

<参考:外国人データ>

母集団薬物動態解析により体重 70 kg の外国人健康成人女性に本剤を皮下投与したときの遊離 PTH の吸収速度定数は 68.4/日 (CV%:81%)と推定された^{23,24)}。

(3) 消失速度定数

<参考:外国人データ>

母集団薬物動態解析により体重 70 kg の外国人健康成人女性に本剤を皮下投与したときの遊離 PTH の消失速度定数は 200/日 (CV%:7%)と推定された^{23,24)}。

(4) クリアランス

<参考:外国人データ>

母集団薬物動態解析では遊離 PTH のクリアランスは推定していない^{23,24)}。

(5) 分布容積

<参考:外国人データ>

健康成人、腎機能障害者及び副甲状腺機能低下症患者 281 例から得られたデータに基づく母集団薬物動態解析により、体重 70 kg の外国人健康成人女性に本剤を皮下投与したときの遊離 PTH の見かけの分布容積(平均値(CV%))は 8.7(18)Lと推定された^{23,24)}。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

<参考:外国人データ>

海外臨床試験から得られたデータを用いて実施した母集団薬物動態解析では、1次吸収過程を伴う1コンパートメントモデルを用いた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

吸収速度定数は「Ⅶ. 2. (2) 吸収速度定数」、消失速度定数は「Ⅶ. 2. (3) 消失速度定数」、クリアランスは「Ⅶ. 2. (4) クリアランス」、分布容積は「Ⅶ. 2. (5) 分布容積」の項参照。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考:ラット、サル>

雄ラットに 10 及び 30 µg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの総 PTH の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 28%であった²⁵⁾。

雄カニクイザルに 1 及び 5 µg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの総 PTH の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 76%であった²⁵⁾。

(2) 吸収部位

皮下組織

(3) 吸収率

「Ⅶ. 2. (2) 吸収速度」、「Ⅶ. 4. (1) バイオアベイラビリティ」の項参照。

(4) 腸管循環

該当資料なし

5. 分布

(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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

本剤は、生理的 pH 及び温度でリンカーの自己切断によりプロドラッグから PTH(1-34)を遊離し、遊離 PTH の持続的静脈内投与と同じようなプロファイルが得られるように設計されている。このアプローチにより、遊離した PTH は内因性 PTH と同じ組織分布を維持できる。プロドラッグ中の mPEG の分子量(40 kDa)を考慮すると、プロドラッグの分布はおおむね肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓及び脈絡叢のような血管が発達した組織及びリンパ組織のような血管及び血管外腔に制限される。

<参考:ラット、サル>

雄ラットに 10 及び 30 µg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回静脈内投与したときの総 PTH 及び総 PTH(1-34)の分布容積は、それぞれ 49.6 及び 60.8 mL/kg であり、プロドラッグは血管内に局在していることが示された²⁵⁾。

雄カニクイザルに 1 及び 5 µg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを単回静脈内投与したときの総 PTH 及び総 PTH(1-34)の分布容積は、それぞれ 55.4 及び 62.2 mL/kg であり、プロドラッグは血管内に局在していることが示された²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

PTH は主に腎臓及び肝臓で代謝されることが示唆されている^{26,27)}。

パロペグテリパラチドは生理的条件下でリンカー部位が加水分解され、PTH(1-34)及び PTH(1-34)の活性代謝物である PTH(1-33)を放出する。PTH(1-34)及び PTH(1-33)は同様の活性を有する。

(「VII. 6. (4) 代謝物の活性の有無及びその結合」の項参照)

<参考:ラット、サル>

ラット及びサルの定常状態における mPEG-リンカーの血中濃度を測定し、mPEG 濃度と比較した結果、mPEG-リンカー分子は代謝を受けず、パロペグテリパラチドの自己切断後もリンカー部分は mPEG 担体に結合したままであることが示された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

PTH 及び mPEG はいずれもチトクローム P450 の基質ではない。

PTH の代謝は非特異的な酵素による分解(タンパク質分解)を介して起こると考えられている。

(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その結合

(外国人データ)

外国人健康成人男女に本剤 12 µg を 10 日間反復皮下投与したときの総 PTH(1-33)の AUC₀₋₉₆ は総 PTH の AUC₀₋₉₆ の約 60%であった^{9,10)}。また、総 PTH(1-34)と総 PTH(1-33)の血漿中濃度の合計値と総 PTH 濃度の差は無視できる程度であり、循環血中の総 PTH が、総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)のみによって構成されることを示した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

<参考:in vitro、ウサギ>

PTH(1-34)の主代謝物である PTH(1-33)は、PTH 1 型受容体を過剰発現させた HEK293 を用いた評価において、PTH(1-34)標準品と同等の活性を示した²²⁾。

ウサギを用いた胚・胎児発生試験において遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)を測定したところ、PTH(1-33)への変換は本剤の 4%未満だった²⁵⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

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

(1) 腎機能障害者(単回投与、海外第 I 相試験)(外国人データ)^{17,18)}

腎機能障害の程度が異なる被験者に本剤 50 µg を単回皮下投与したときの遊離 PTH(1-34)、総 PTH 及び mPEG の薬物動態パラメータを、腎機能が正常(eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上)な被験者(13 例)と比較した結果は以下のとおりであった。重度腎機能障害を有する被験者では、内因性 PTH(1-84)濃度が高いことに起因し、遊離 PTH(1-34)の曝露量が適切に評価されていない可能性がある。透析患者を対象とした試験は実施していない。

腎機能障害者における単回皮下投与後の血漿中遊離 PTH(1-34)、総 PTH、mPEG の薬物動態パラメータの幾何平均値の比(薬物動態解析対象集団)

腎機能障害の程度 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	遊離 PTH(1-34)		総 PTH		mPEG	
	C _{max} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	AUC _{last} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	C _{max} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	AUC _{last} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	C _{max} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	AUC _{last} 幾何平均値の比 (90%信頼区間)
軽度 (60 ≤ eGFR < 90) (n=9)	1.13 (0.956, 1.33)	1.43 (1.01, 2.03)	1.19 (0.716, 1.97)	1.29 (0.764, 2.16)	1.31 (0.820, 2.09)	1.59 (0.874, 2.88)
中等度 (30 ≤ eGFR < 60) (n=8)	1.17 (0.859, 1.60)	1.34 (0.712, 2.50)	0.741 (0.408, 1.35)	0.834 (0.484, 1.44)	0.942 (0.543, 1.64)	1.18 (0.788, 1.78)
重度 (eGFR < 30) (n=8)	2.83 (1.82, 4.40)	13.80 (5.83, 32.50)	0.718 (0.394, 1.31)	0.740 (0.339, 1.62)	1.01 (0.646, 1.57)	1.25 (0.579, 2.71)

遊離 PTH(1-34): 本剤から遊離した PTH(1-34)を測定

総 PTH: 本剤中の PTH(1-34)及び PTH(1-33)を測定。ただし、遊離 PTH 及び内因性 PTH(1-84)も併せて測定された。

mPEG: 本剤中の mPEG 及び本剤から遊離した mPEG を測定

(「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6~60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 高齢者

＜参考：外国人データ含む＞

母集団薬物動態解析の結果、年齢(19～76歳)は遊離PTHの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された^{23,24)}。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いため設定した。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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 高カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[7.3、7.4、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の効果を十分に発揮させるため、ビタミン D が欠乏していない状態で本剤を投与することが望ましい。本剤の投与前及び投与期間中にビタミン D 欠乏が疑われる場合は、ビタミン D に関する栄養指導や生活指導等の実施を考慮すること。
- 8.3 起立性低血圧、めまい、立ちくらみ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。
- 8.4 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・ 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。
 - ・ 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

- 8.1 本剤の初回投与後、又は本剤、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム剤の投与量を変更した際に、高カルシウム血症の徴候があらわれる可能性があるため設定した。
- 8.2 本剤は、25 (OH) ビタミン D をカルシトリオールに変換することによって、血清中のカルシウムとリンを正常な濃度に維持している。25 (OH) ビタミン D が欠乏している場合、本剤の効果が十分に発揮することが難しくなるため、設定した。
- 8.3 本剤の薬理作用である血管拡張作用による起立性低血圧を起こす可能性がある。臨床試験で血管拡張作用に関連する有害事象(体位性めまい、起立性頻脈症候群、起立血圧低下、頭痛、起立性低血圧、動悸及び失神を含む)が認められたため設定した。
- 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廃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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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 骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者

以下のような骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者に対しては、患者のベネフィットとリスクを考慮して本剤の投与の可否を検討すること。[15.2.1、15.2.2 参照]

- ・ 悪性骨腫瘍及び転移性骨腫瘍のある患者
- ・ 骨に対する放射線療法中又は放射線療法後の患者
- ・ 原因不明のアルカリホスファターゼ高値を示す患者
- ・ 骨ペーজেット病の患者

(解説)

上記の患者では本剤の試験は実施していない。慎重に投与する必要があるため設定した。本剤とテリパラチド(骨粗鬆症治療剤)の非臨床試験は「Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者(eGFRが $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満)

特に投与開始時に高カルシウム血症を起こす可能性があることから、投与開始後は血清カルシウム濃度や患者の状態を十分に観察すること。重度の腎機能障害を有する又は透析中の副甲状腺機能低下症患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

(解説)

国内外における本剤の臨床試験では、重度の腎機能障害患者は症例登録対象外と設定していたため、重度の腎機能障害を有する副甲状腺機能低下症患者における有効性及び安全性の結果は得られていない。このため、重度の腎機能障害を有する副甲状腺機能低下症患者に本剤を投与する場合は、注意深く観察しながら、慎重に投与する必要があるため記載した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(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、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。[15.2.3 参照]

(解説)

非臨床試験において、生殖毒性に関して本剤に関連した有害作用は認められていない。また、本剤は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。

テリパラチド(骨粗鬆症治療剤)の非臨床試験は「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照。

(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。本剤の乳汁中への移行に関するデータはない。

(解説)

本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等に対する使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的な注意として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン [8.1、11.1.1 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。
ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物等 デノスマブ ロモソズマブ等 [8.1、11.1.1 参照]	本剤による血清カルシウム濃度の正常化が阻害され、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。	これらの薬剤は血清カルシウムや骨代謝に影響を及ぼし、本剤の治療効果に影響を与える可能性がある。
テリパラチド製剤 [8.1、11.1.1 参照]		
アバロパラチド酢酸塩製剤 [8.1、11.1.1 参照]		
ループ系利尿薬 フロセミド アゼセミド トラセミド等 サイアザイド系利尿薬 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 サイアザイド系類似利尿薬 インダパミド等 [8.1、11.1.1 参照]		
全身性コルチコステロイド薬 プレドニゾロン デキサメタゾン ベタメタゾン等 [8.1、11.1.1 参照]		
リチウム製剤 炭酸リチウム [8.1、11.1.1 参照]		

(解説)

- ・ ジギタリス製剤
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、ジギタリス製剤の作用が増強される可能性が考えられるため設定した。
- ・ ビスホスホネート系製剤、デノスマブ、ロモソズマブ、テリパラチド製剤、アバロパラチド酢酸塩製剤、ループ系利尿薬、サイアザイド系利尿薬、サイアザイド系類似利尿薬、全身性コルチコステロイド薬、リチウム製剤などの薬剤との併用により、本剤による血清カルシウム濃度の正常化が阻害され、本剤の治療効果に影響を与える可能性があるため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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 高カルシウム血症(9.5%)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状が認められた場合には、血清カルシウム濃度を測定し、必要に応じて投与の中止や輸液等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、8.1、10.2 参照]

(解説)

本剤の国内外で実施された臨床試験及び海外製造販売後の使用において重篤な高カルシウム血症が認められていることを踏まえて設定した。

臨床試験における高カルシウム血症の発現割合は、9.5%(7/74 例)であった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	10%以上	3~10%未満	3%未満
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、体位性めまい
心臓障害			動悸
一般・全身障害および 投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、内 出血、発疹等)(33.8%)		
胃腸障害		下痢、悪心	

(解説)

企業中核安全性情報(CCSI: Company Core Safety Information)、海外第Ⅲ相試験(TCP-304 試験^{4~6)})及び国内第Ⅲ相試験(TCP-305 試験^{7,8)})の結果に基づき設定した。

臨床試験における副作用の発現割合は、注射部位反応[33.8%(25/74 例)]、頭痛[8.1%(6/74 例)]、下痢[4.1%(3/74 例)]、悪心[6.8%(5/74 例)]、浮動性めまい[1.4%(1/74 例)]、体位性めまい[1.4%(1/74 例)]及び動悸[1.4%(1/74 例)]であった。注射部位反応の内訳は、注射部位反応[25.7%(19/74 例)]、注射部位紅斑[4.1%(3/74 例)]、注射部位内出血[2.7%(2/74 例)]、注射部位発疹[1.4%(1/74 例)]であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

10. 過量投与

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、頭痛等が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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。

(解説)

本剤は血中カルシウム上昇作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に上昇する危険性があるため設定した。

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 本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 型専用注射針を用いて使用すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

14.1.2 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.3 カートリッジにひびが入っている場合又は液が変色している場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

(1) 腹部又は大腿前部に皮下注射すること。注射部位は毎回変更し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

(2) 本剤の 1 日用量が 30 μg を超える場合は、2 本のペン型注入器を用いて、異なる注射部位に 1 回ずつ計 2 回投与すること。

14.2.2 投与时

注射時は注入ボタンを 5 秒間押し続けること。

14.2.3 その他

(1) 1 本のペン型注入器の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(2) 他の薬剤と混合しないこと。

(解説)

14.1.1 本ペン型注入器にあった注射針を規定するために設定した。

14.1.2、14.1.3 既存の皮下注ペン製剤の記載を参考に設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

14.2.1 国内第Ⅲ相試験ではこれらの部位に皮下投与を行い、安全上の問題は報告されていないこと及び本剤の欧州における海外添付文書を参考に設定した。なお、本剤の1日用量が30 µgを超える場合、臨床試験における2本のペン型注入器の組み合わせは下表のとおりであった。

用量	用法	ペン型注入器の組み合わせ
33 µg/日	18 µg/日 + 15 µg/日	294 µg /0.98 mL ペン 2 本(オレンジ色の押しボタン付き)
36 µg/日	18 µg/日 + 18 µg/日	
39 µg/日	21 µg/日 + 18 µg/日	
42 µg/日	21 µg/日 + 21 µg/日	
45 µg/日	24 µg/日 + 21 µg/日	420 µg /1.4 mL ペン 1 本(赤紫色の押しボタン付き) + 294 µg /0.98 mL ペン 1 本(オレンジ色の押しボタン付き)
48 µg/日	24 µg/日 + 24 µg/日	420 µg /1.4 mL ペン2本(赤紫色の押しボタン付き)
51 µg/日	27 µg/日 + 24 µg/日	
54 µg/日	27 µg/日 + 27 µg/日	
57 µg/日	30 µg/日 + 27 µg/日	
60 µg/日	30 µg/日 + 30 µg/日	

14.2.2 本剤の設計検証試験により投与量精度を検証した結果から設定した。

14.2.3 本剤の海外添付文書を参考に、一般的な注意として設定した。

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

- 15.2.1** 雌雄ラットに本薬を皮下投与した反復投与毒性試験において、2 µg/kg/日及び 5 µg/kg/日 (5 µg/kg/日投与時の遊離 PTH の AUC 比はヒトに本剤 60 µg/日を投与した場合の約 2 倍) で骨吸収作用を示唆する変化(鼻骨の空隙率の増加等)が、10 µg/kg/日以上(遊離 PTH の AUC 比は、ヒトに本剤 60 µg/日を投与した場合の約 5 倍以上)では骨形成作用を示唆する変化(大腿骨・胸骨の骨増加等)が認められた。また、20 µg/kg/日(遊離 PTH の AUC 比はヒトに本剤 60 µg/日を投与した場合の約 9 倍)で骨端線の異常(異形成)が認められた。
[9.1.1 参照]
- 15.2.2** 本薬のがん原性試験は実施されていない。テリパラチド製剤(骨粗鬆症治療剤)では、雌雄ラットに皮下投与したがん原性試験において、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。[9.1.1 参照]
- 15.2.3** テリパラチド(遺伝子組換え)の動物試験では、ウサギで胎児毒性(胚死亡)が、マウスで胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加が、ラットで出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。ラットに本薬 30 µg/kg/日又はウサギに本薬 6 µg/kg/日(遊離 PTH の AUC 比は、ヒトに本剤 60 µg/日を投与した場合と比較して、それぞれ約 7.9 倍及び 6.6 倍)を投与した試験では、胚・胎児発生への影響を示唆する所見は認められていない。
[9.5 参照]

(解説)

- 15.2.1** 本剤のラットを用いた反復投与毒性試験²⁸⁾において、2 µg/kg/日及び 5 µg/kg/日では骨吸収作用を示唆する変化が、10 µg/kg/日以上では骨形成作用が認められている。また、最高用量では骨端線異形成が観察されているため設定した。
- 15.2.2** テリパラチド製剤(骨粗鬆症治療剤)の非臨床試験について記載した。テリパラチド(骨粗鬆症治療剤)と本剤では骨に対する作用機序が異なると考えられ、また、本剤は副甲状腺機能低下患者において生理学的範囲内の PTH 曝露を提供する補充療法を意図したものであるものの、重要な情報であると判断して設定した。
- 15.2.3** テリパラチド製剤(骨粗鬆症治療剤)の非臨床試験について記載した。

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²⁹⁾

評価項目	動物種/系統性、動物数	投与方法/投与期間	投与量	結果
中枢神経系及び呼吸器系に対する作用 中枢神経系	ラット/Crl:CD(SD) 雄 8匹/群	皮下/ 単回	0, 10, 30, 60 µg PTH(1-34)/kg	影響なし
中枢神経系及び呼吸器系に対する作用 呼吸器系	ラット/Crl:CD(SD) 雄 6匹/群	皮下/ 単回	0, 10, 30, 60 µg PTH(1-34)/kg	影響なし
心血管系に対する作用 心血管系 (テレメトリー送信機埋め込み)	カニクイザル 雌雄 3匹/性/群	皮下/ 単回	0, 0.2, 0.5, 1.5 µg PTH(1-34)/kg	影響なし
心血管系に対する作用 心血管系 ^{注1)}	カニクイザル 雌雄 3又は5匹/性/群	皮下/ 4週間	0, 0.2, 0.5, 1.5 µg PTH(1-34)/kg/日	影響なし
心血管系に対する作用 心血管系 ^{注1)}	カニクイザル 雌雄 6匹/性/群	皮下/ 26週間	0, 0.2, 0.5, 1.0/1.5 ^{注2)} µg PTH(1-34)/kg/日	影響なし

注1) 一般毒性試験内でジャケット型テレメトリー送信機を用いて評価した。

注2) 投与 25/26 日目以降に高カルシウム血症による死亡回避の予防的措置として投与量を減量した。

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

ラット及びサルにおいて、4週又は26週間反復投与毒性試験において、いずれの動物種も最高用量まで、オフターゲット毒性は認められなかった。

以下の毒性試験におけるすべての毒性所見は、正常動物が生理的濃度を超えるPTHに持続的に曝露されたことによる用量依存的な薬理作用の過剰発現と考えられた。反復投与により、用量依存的かつ可逆的な血清カルシウム濃度の増加が認められた一方、尿中カルシウム排泄量は維持された。試験に使用したすべての動物種において、最高用量では、薬理作用の過剰発現による血清カルシウム濃度の増加が用量制限毒性であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

① ラット反復投与毒性試験

用量制限毒性として死亡又は安楽殺に至る顕著な持続性高カルシウム血症、一般状態変化(活動性の低下、呼吸異常、脱水、円背位、筋緊張低下)、体重減少及び軟部組織の石灰化が認められた。軟部組織の石灰化は、主に腎臓で認められ、大動脈、副腎、心筋、肝臓、肺、膵臓、胃、小腸及び大腸でも認められた。カルシウムの恒常性に対する影響は可逆的と考えられ、すべての試験で回復期間中に血清カルシウム濃度は正常化した。

用量依存的かつ可逆的な所見が骨端軟骨(成長板)に認められた。26週反復投与毒性試験では、毒性所見として骨端軟骨の異形成が、非毒性所見として骨端軟骨の肥厚が認められた。20 µg PTH(1-34)/kg/日群で認められた骨端軟骨の異形成に基づき、無毒性量は 10 µg PTH(1-34)/kg/日と判断した。26週間反復投与毒性試験において、6週間の回復期間終了時にこれら変化の発生頻度及び重篤度が低かったことから、骨端軟骨への影響は可逆的と考えられた。

薬理作用に関連した変化として、用量依存的で可逆的な骨代謝の増加が認められた。この骨代謝の増加は、主に、低用量[最大推奨臨床用量投与時の遊離 PTH の 2 倍(AUC 比)]では正味の骨異化作用(骨吸収)を、高用量[最大推奨臨床用量投与時の遊離 PTH の 5 倍(AUC 比)]は正味の骨同化作用(骨形成)をもたらした。その他の変化として、赤血球数の減少(貧血)及び脾臓及び肝臓における髄外造血の亢進が認められた。この貧血及び造血系への影響は、主として骨同化作用及びそれに伴う骨髓腔の狭小化に関連した二次的な変化と考えられた。

② サル反復投与毒性試験

26週間反復投与毒性試験では、死亡を回避するための予防的措置として投与 25/26日に最高投与量を 1.0 µg PTH(1-34)/kg/日に減量した。1.5 µg PTH(1-34)/kg/日投与時に認められた動物の死亡(雌 1 例、投与 24 日目)、1.5/1.0 µg PTH(1-34)/kg/日投与時に認められた血清カルシウム濃度の顕著かつ持続的な増加及び 1 例に認められたパロペグテリパラチド投与と関連する可能性がある重度の変性関節病変に基づき、無毒性量は 0.5 µg PTH(1-34)/kg/日と判断した。

動物種/系統、性、動物数	投与期間	投与方法	投与量	無毒性量
ラット/Crl:CD(SD) 雌雄 10 匹/性/群	4 週間	皮下	0, 10, 30, 60 µg PTH(1-34)/kg/日	10 µg PTH(1-34)/kg/日
ラット/Crl:CD(SD) 雌雄 12 匹/性/群	26 週間	皮下	0, 2, 5, 10, 20 µg PTH(1-34)/kg/日	10 µg PTH(1-34)/kg/日
カニクイザル 雌雄 3 又は 5 匹/性/群	4 週間	皮下	0, 0.2, 0.5, 1.5 µg PTH(1-34)/kg/日	1.5 µg PTH(1-34)/kg/日
カニクイザル 雌雄 6 匹/性/群	26 週間	皮下	0, 0.2, 0.5, 1.0/1.5 ^{注1)} µg PTH(1-34)/kg/日	0.5 µg PTH(1-34)/kg/日

注 1) 投与 25/26 日目以降に高カルシウム血症による死亡回避の予防的措置として投与量を減量した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験³⁰⁾

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、ラット骨髄小核試験を実施し、パロペグテリパラチド及び自己切断後の生成物に遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

本剤のげっ歯類を用いたがん性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³¹⁾

パロペグテリパラチドに関連する受胎能及び初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前後の発生・発育への影響は認められなかった。

最高用量群(ラットでは 30 又は 20 µg PTH(1-34)/kg/日、ウサギでは 6 µg PTH(1-34)/kg/日)で親動物に毒性がみられた。親動物にみられた所見は反復投与毒性試験で認められたものと同様、パロペグテリパラチドの薬理作用の過剰発現に関連しており、高カルシウム血症、一般状態の変化(活動性の低下、呼吸異常、脱水、円背位)及び体重減少が観察された。

動物種/系統、性、動物数	投与方法/投与期間	投与量	無毒性量・無影響量
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ラット/Crl:CD(SD) 雌 20~22 匹/群	皮下投与 交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 7 日まで	0, 2, 6, 20 µg PTH(1-34)/kg/日	親動物に対する無毒性量: 20 µg PTH(1-34)/kg/日 初期発生に対する無影響量: 20 µg PTH(1-34)/kg/日
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ラット/Crl:CD(SD) 雄 22 匹/群	皮下投与 交配前 28 日間、交配期間中及び交配期間終了後 3 週間(合計 63~66 日間の投与)	0, 2, 6, 20 µg PTH(1-34)/kg/日	
胚・胎児発生に関する試験 ラット/Crl:CD(SD) 雌 17~20 匹/群	皮下投与 妊娠 6~17 日	0, 2, 8, 30 µg PTH(1-34)/kg/日	親動物に対する無毒性量: 8 µg PTH(1-34)/kg/日 胚・胎児発生に対する無影響量: 30 µg PTH(1-34)/kg/日
胚・胎児発生に関する試験 ウサギ/NZW 雌 20 匹/群	皮下投与 妊娠 7~19 日	0, 1, 3, 6 µg PTH(1-34)/kg/日	親動物に対する無毒性量: 3 µg PTH(1-34)/kg/日 胚・胎児発生に対する無影響量: 6 µg PTH(1-34)/kg/日
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ラット/Crl:CD(SD) 雌(母動物) 21~22 匹/群	皮下投与 妊娠 6 日~授乳 20/21 日まで	0, 5, 10, 20 µg PTH(1-34)/kg/日	母動物並びに胚・胎児発生及び出生児の発育に対する無毒性量: 20 µg PTH(1-34)/kg/日

IX. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験³²⁾

ラット、ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、パロペグテリパラチド及び使用した媒体の皮下投与後における急性及び慢性の局所刺激性を評価した。反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、パロペグテリパラチドに関連した投与部位の反応は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性³³⁾

TransConTMリンカーの毒性評価の一環として、*in silico* 解析を行った。解析の結果、TransCon リンカーは細菌における変異原性(Ames 試験)、その他の遺伝毒性／非遺伝毒性発がん性、遺伝毒性、肝毒性、腎毒性、心毒性、生殖発生毒性、皮膚刺激性、皮膚感作性及び光毒性を含む全身毒性について陰性であると結論された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ヨビパス®皮下注 168 µg ペン

ヨビパス®皮下注 294 µg ペン

ヨビパス®皮下注 420 µg ペン

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: 該当しない

2. 有効期間

有効期間: 3 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて、2～8°Cで保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

使用開始後はキャップにより遮光して室温(30°C以下)に保管し、2 週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(解説)

本剤は1日1回投与の14日製剤であり、薬剤が残った場合の注意喚起として記載した。

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: 自己注射手順クイックガイド

ヨビパス®皮下注ペンによる治療を受ける患者さんにご家族の方へ

ヨビパス®ダイアリー

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬 : なし

7. 国際誕生年月日

2023 年 11 月 17 日(欧州)

X. 管理的事項に関する項目

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヨビパス [®] 皮下注 168 µg ペン	2025 年 8 月 25 日	30700AMX00204000	2025 年 10 月 22 日	2025 年 11 月 6 日
ヨビパス [®] 皮下注 294 µg ペン	2025 年 8 月 25 日	30700AMX00205000	2025 年 10 月 22 日	2025 年 11 月 6 日
ヨビパス [®] 皮下注 420 µg ペン	2025 年 8 月 25 日	30700AMX00206000	2025 年 10 月 22 日	2025 年 11 月 6 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

副甲状腺機能低下症:10 年(2025 年 8 月 25 日～2035 年 8 月 24 日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号(平成 18 年 3 月 6 日付)に基づき、2026 年 10 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

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
ヨビパス [®] 皮下注 168 µg ペン	2439404G1028	2439404G1028	129915101	622991501
ヨビパス [®] 皮下注 294 µg ペン	2439404G2024	2439404G2024	129916801	622991601
ヨビパス [®] 皮下注 420 µg ペン	2439404G3020	2439404G3020	129917501	622991701

14. 保険給付上の注意

① 掲示事項等告示の一部改正について

パロペグテリパラチド製剤について、掲示事項等告示第 10 第 1 号の「療担規則第 20 条第 2 号ト及び療担基準第 20 条第 3 号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬」として定めたものであること。

② 特掲診療料告示の一部改正について

パロペグテリパラチド製剤について、特掲診療料の施設基準等別表第 9「在宅自己注射指導管理料、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」として定めたものであること。

X. 管理的事項に関する項目

③ 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

- 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「活性型ビタミン D 製剤やカルシウム剤による治療を受けている患者に対して、本剤の投与を検討すること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間を記載すること。
- 本製剤は、パロペグテリパラチド製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、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。
- 本製剤は、注入器一体型のキットであるので、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」注入器加算は算定できないものであること。

(令和 7 年 10 月 21 日 保医発 1021 第 9 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Brandi ML, et al: J Clin Endocrinol Metab 2016;101(6):2273-2283. (PMID:26943719)
- 2) Khan AA, et al: J Bone Miner Res 2022;37(12):2568-2585. (PMID:36054621)
- 3) 難病情報センター, 診断・治療指針(医療従事者向け), 副甲状腺機能低下症(指定難病 235) [2025年8月19日アクセス <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4427>]
- 4) 社内報告: 海外第Ⅲ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.5.1)
- 5) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.6)
- 6) Khan AA, et al: J Bone Miner Res 2023;38(1):14-25. (PMID:36271471)
- 7) 社内報告: 国内第Ⅲ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.5.2)
- 8) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.7)
- 9) 社内報告: 海外第Ⅰ相試験(健康成人). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.3.1)
- 10) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(健康成人). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.4.2、2.7.6.2)
- 11) Karpf DB, et al: J Bone Miner Res 2020;35(8):1430-1440. (PMID:32212275)
- 12) 社内報告: 海外第Ⅱ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.5.1)
- 13) 承認時評価資料: 海外第Ⅱ相試験(副甲状腺機能低下症). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.3.1、2.7.4.2、2.7.6.5)
- 14) Khan AA, et al: J Clin Endocrinol Metab 2022;107(1):e372-e385. (PMID:34347093)
- 15) 社内報告: 海外第Ⅰ相試験(健康成人). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.3.1)
- 16) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(健康成人). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.4.2、2.7.6.3)
- 17) 社内報告: 海外第Ⅰ相試験(腎機能障害患者). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.3.3)
- 18) 承認時評価資料: 海外第Ⅰ相試験(腎機能障害患者). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.2、2.7.6.4)
- 19) Clarke BL, et al: J Clin Endocrinol Metab 2025;110(4):951-960. (PMID:39376010)
- 20) Abate EG, et al: Front Endocrinol (Lausanne) 2017;7:172. (PMID:28138323)
- 21) Holten-Andersen L, et al: J Bone Miner Res 2019;34(11):2075-2086. (PMID:31291476)
- 22) 承認時評価資料: 薬理試験(*in vitro*、ラット、サル). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.3)
- 23) 社内報告: 母集団薬物動態解析(健康成人、腎機能障害患者、副甲状腺機能低下症患者). 2025. (2025年8月25日承認、CTD5.3.3.5)
- 24) 承認時評価資料: 母集団薬物動態解析(健康成人、腎機能障害患者、副甲状腺機能低下症)

- 患者). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 25) 承認時評価資料: 動態試験(ラット、サル、ウサギ). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.3、2.6.4.5)
- 26) Corvilain J, et al: Horm Metab Res 1977;9(3):239-242. (PMID:885478)
- 27) Oldham SB, et al: Metabolism 1978;27(8):993-1001. (PMID:672619)
- 28) 承認時評価資料: 反復投与毒性試験(ラット、サル). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.3)
- 29) 承認時評価資料: 安全性薬理試験(ラット、サル). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.5)
- 30) 承認時評価資料: 遺伝毒性試験(*in vitro*、*in vivo*). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.4)
- 31) 承認時評価資料: 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.6)
- 32) 承認時評価資料: 局所刺激性試験(ラット、ウサギ、サル). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.7)
- 33) 承認時評価資料: その他の毒性試験(*in silico* 解析). 2025. (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.8)

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、欧州で 2023 年 11 月 20 日、米国で 2024 年 8 月 12 日に製造販売承認された。

欧州での承認状況(2025 年 8 月時点)

会社名	Ascendis Pharma
販売名	Yorvipath 168 micrograms/0.56 mL solution for injection in pre-filled pen Yorvipath 294 micrograms/0.98 mL solution for injection in pre-filled pen Yorvipath 420 micrograms/1.4 mL solution for injection in pre-filled pen
剤形・規格	注射剤(カートリッジ剤)
発売年月日	2024 年 1 月 31 日
効能又は効果	4.1 効能・効果 慢性副甲状腺機能低下症の成人の治療に適応される副甲状腺ホルモン(PTH)補充療法
用法及び用量	4.2 用法・用量 治療は、副甲状腺機能低下症患者の診断及び管理に熟練した医師又は資格を有する医療専門家によって開始及びモニタリングすること。 <用量> Yorvipath の推奨用量は、PTH(1-34)の μg を参照のこと。投与量は血清カルシウムに基づいて個別に設定すること。漸増後の至適用量は、低カルシウム血症を予防するために必要な最小用量である。これは、活性型ビタミン D 又はカルシウム補給製剤を一般集団に推奨される栄養補給量(一般的に 600 mg/日未満)を超えて必要とせずに、血清カルシウムを基準範囲内に維持する用量である。活性型ビタミン D 及びカルシウム補給製剤の用量は、Yorvipath の投与開始前及び投与中に血清カルシウム値に基づいて調節すること(4.4 項参照)。 低カルシウム血症が進行中の患者で Yorvipath の最大用量である 60 μg /日を投与中の患者には、カルシウム補給製剤及び/又は活性型ビタミン D の同時投与が必要となることがある。 <投与開始前> 初回投与の 2 週間以内に、少なくとも 1 機関の臨床検査値において、血清 25(OH) ビタミン D が基準範囲内であり、かつ血清カルシウムは基準範囲内又はわずかに基準範囲内以下(基準範囲: 1.95~2.64 mmol/L[7.8~10.6 mg/dL])で安定していること。 <投与開始> 推奨開始用量は 1 日 1 回 18 μg で、その後は 7 日ごとに 3 μg ずつ増量して用量調節する(図 1 参照)。用量範囲は 6~60 μg /日とする。 治療開始時は、活性型ビタミン D 又はカルシウム補給製剤の用量を調節すること: ・ 活性型ビタミン D を摂取している場合: > 血清カルシウムが 2.07 mmol/L 以上[8.3 mg/dL 以上]であれば、活性型ビタ

<p>用法及び用量</p>	<p>ミンD(カルシトリオール又はアルファカルシドール)をYorvipathの初回投与日同日に中止すること。カルシウム補給剤の用量は維持すること。</p> <p>➤ 血清カルシウムが2.07 mmol/L未満[8.3 mg/dL未満]の場合、活性型ビタミンDはYorvipathの初回投与同日に50%以上減量すること。カルシウム補給剤の用量は維持すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 活性型ビタミン D を摂取していない場合: <ul style="list-style-type: none"> ➤ カルシウム補給剤は、Yorvipathの初回投与同日に少なくとも1500 mgまで減量すること。カルシウム投与量が1500 mg以下/日の場合は、カルシウム補給剤を完全に中止すること。 推奨される食事からのカルシウム摂取量を満たす必要がある場合は、完全に中止する代わりに、600 mg/日以下のカルシウム補給剤を服用してもよい。 <p><用量調節と維持></p> <p>用量調節中は血清カルシウム濃度をモニタリングすること(4.4 項参照)。</p> <p>その前の治験薬の用量調節から 7 日以上経過していれば、Yorvipath の用量を3 µg ずつ増量できる(図 1 参照)。7 日以内に増量しないこと。血清カルシウム濃度が高値の場合は、3 日ごとに 3 µg/日減量できる(図 1 参照)。</p> <p>初回投与 7 日後に血清カルシウムを測定し、図 1 に従い Yorvipath、活性型ビタミン D、カルシウム補給剤を適切に投与すること。Yorvipath、活性型ビタミン D、又はカルシウム補給剤の用量変更後は、7~14 日以内に血清カルシウムを測定し、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床症状をモニタリングすること。Yorvipath、活性型ビタミン D、及び/又はカルシウム補給剤は図 1 に従って調節すること。Yorvipath、活性型ビタミン D、及びカルシウム補給剤の用量調節は同日に行うこと。</p> <p>維持用量は、活性型ビタミン D や治療量のカルシウム補給剤を必要とせず、血清カルシウムが基準範囲内に達する用量とすること。推奨される食事からのカルシウム摂取量を満たす必要がある場合は、600 mg/日以下のカルシウム補給剤を服用してもよい。維持用量に達したら、血清カルシウム及び 25 (OH) ビタミン D を標準治療に従って測定すること基準範囲に達するために 25 (OH) ビタミン D (非活性型ビタミン D) 補給剤が必要とされることがある。</p> <p style="text-align: center;">図 1: Yorvipath、活性型ビタミン D、カルシウム補給剤の用量調節</p> <p style="text-align: center;">血清カルシウム値低値(<2.07 mmol/L[<8.3 mg/dL]):</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Yorvipath 投与開始または用量変更から7日以上経過しているか?] -- いいえ --> B[処方者の臨床的判断に基づき、カルシウム補給剤および/または活性型ビタミンDを以前の用量に向けて増量。Yorvipathは同用量で継続。] A -- はい --> C[カルシウム補給剤および活性型ビタミンDは同じ用量を継続。Yorvipathの用量を3µgずつ増量] </pre> </div>
---------------	---

XII. 参考資料

<p>用法及び用量</p>	<p>血清カルシウム値基準値 ($\geq 2.07 \sim < 2.64 \text{ mmol/L}$ [$\geq 8.3 \sim < 10.6 \text{ mg/dL}$]):</p> <p>血清カルシウム値高値 ($\geq 2.65 \sim < 3.00 \text{ mmol/L}$ [$\geq 10.7 \sim < 12.0 \text{ mg/dL}$]):</p> <p>血清カルシウム値が非常に高い ($\geq 3.00 \text{ mmol/L}$ 以上 [$\geq 12 \text{ mg/dL}$ 以上]):</p> <p>治療は 2~3 日間控え、その後血清カルシウムを再チェックすること。その後の血清カルシウムが 3.00 mmol/L 未満 [12 mg/dL 未満] の場合は、得られた最新の血清カルシウム値を用いて、図 1 の該当するセクションに従って、Yorvipath、活性型ビタミン D、カルシウム補給剤の用量調節を再開すること。血清カルシウムが 3.00 mmol/L 以上 [12 mg/dL 以上] を継続している場合、さらに 2~3 日間 Yorvipath を中断し、その後血清カルシウムを再チェックすること。高カルシウム血症に関する詳しい情報については 4.4 項を参照のこと。</p> <p><投与忘れ></p> <p>投与を忘れてから 12 時間以内の場合は、できるだけ早く投与すること。12 時間を超えた場合は、投与は省略し、次回の投薬は予定とおりに行うこと。</p> <p><中断又は中止></p> <p>血清 PTH 変動を最小限に抑えるため、連日投与の中断は避けること。治療の中断又は中止により、低カルシウム血症を来すことがある。3 回以上連続して中断又は中止する場合には、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、血清カルシウムの測定を考慮すること。適応があれば、カルシウム補給剤及び活性型ビタミン D による治療を再開すること。中断後は、速やかに処方量での治療を再開すること。中断後、投与を再開する場合には、血清カルシウムを測定し、図 1 に従って Yorvipath、活性型ビタミン D、カルシウムのサプリメントの投与量を調節すること。</p>
---------------	---

用法及び用量	<p><特別な集団></p> <p><u>高齢者</u> 年齢に基づく用量調節は不要である(5.2 項参照)。</p> <p><u>肝障害</u> 重度の肝機能障害患者を対象とした Yorvipath の臨床試験は実施されていないため、慎重に使用すること(4.4 項参照)。</p> <p><u>腎機能障害</u> eGFR が 30 mL/min 以上の患者では用量調節は必要ない。eGFR が 45 mL/min 未満の患者に使用する場合は、血清カルシウム値を頻繁に測定すること(4.4 項参照)。副甲状腺機能低下症及び重度の腎機能障害(eGFR 30 mL/min 未満)を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない(5.2 項参照)。</p> <p><u>小児集団</u> 18 歳未満の小児における Yorvipath の安全性及び有効性はまだ確立されていない。データは入手できない。</p> <p><投与方法> 腹部又は大腿前部に皮下注射すること。腹部(左右)と大腿前面(左右)の 4 つの投与可能な部位に毎日順番に投与する。</p> <p><u>30 µg/日を超える用量(連続注入)</u> 30 µg/日を超えるすべての用量は、異なる注射部位に 1 回ずつ 2 回投与する(表 1)。2 つのペンに同じ色のプッシュボタン(同含量)がある場合でも、2 回目の投与には異なるペンを使用することが推奨される。</p> <p style="text-align: center;">表 1: 30 µg/日を超える場合の Yorvipath 投与の推奨用法</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">用量</th> <th style="width: 20%;">用法</th> <th style="width: 70%;">ペンの組み合わせ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>33 µg/日</td> <td>18 µg/日 + 15 µg/日</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 2 本(オレンジ色のプッシュボタン)*</td> </tr> <tr> <td>36 µg/日</td> <td>18 µg/日 + 18 µg/日</td> </tr> <tr> <td>39 µg/日</td> <td>21 µg/日 + 18 µg/日</td> </tr> <tr> <td>42 µg/日</td> <td>21 µg/日 + 21 µg/日</td> </tr> <tr> <td>45 µg/日</td> <td>24 µg/日 + 21 µg/日</td> <td style="text-align: center;">Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 1 本(オレンジ色のプッシュボタン) + Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 1 本(バーガンディ色のプッシュボタン)**</td> </tr> <tr> <td>48 µg/日</td> <td>24 µg/日 + 24 µg/日</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 2 本(バーガンディ色のプッシュボタン)</td> </tr> <tr> <td>51 µg/日</td> <td>27 µg/日 + 24 µg/日</td> </tr> <tr> <td>54 µg/日</td> <td>27 µg/日 + 27 µg/日</td> </tr> <tr> <td>57 µg/日</td> <td>30 µg/日 + 27 µg/日</td> </tr> <tr> <td>60 µg/日</td> <td>30 µg/日 + 30 µg/日</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Yorvipath 294 µg/0.98 mL で、PTH(1-34) 15、18、21 µg が投与できる(オレンジ色のプッシュボタンを使用) ** Yorvipath 420 µg/1.4 mL で、24、27、30 µg の PTH(1-34)が投与できる(バーガンディ色のプッシュボタンを使用)</p>	用量	用法	ペンの組み合わせ	33 µg/日	18 µg/日 + 15 µg/日	Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 2 本(オレンジ色のプッシュボタン)*	36 µg/日	18 µg/日 + 18 µg/日	39 µg/日	21 µg/日 + 18 µg/日	42 µg/日	21 µg/日 + 21 µg/日	45 µg/日	24 µg/日 + 21 µg/日	Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 1 本(オレンジ色のプッシュボタン) + Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 1 本(バーガンディ色のプッシュボタン)**	48 µg/日	24 µg/日 + 24 µg/日	Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 2 本(バーガンディ色のプッシュボタン)	51 µg/日	27 µg/日 + 24 µg/日	54 µg/日	27 µg/日 + 27 µg/日	57 µg/日	30 µg/日 + 27 µg/日	60 µg/日	30 µg/日 + 30 µg/日	
用量	用法	ペンの組み合わせ																										
33 µg/日	18 µg/日 + 15 µg/日	Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 2 本(オレンジ色のプッシュボタン)*																										
36 µg/日	18 µg/日 + 18 µg/日																											
39 µg/日	21 µg/日 + 18 µg/日																											
42 µg/日	21 µg/日 + 21 µg/日																											
45 µg/日	24 µg/日 + 21 µg/日	Yorvipath 294 µg/0.98 mL のペン 1 本(オレンジ色のプッシュボタン) + Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 1 本(バーガンディ色のプッシュボタン)**																										
48 µg/日	24 µg/日 + 24 µg/日	Yorvipath 420 µg/1.4 mL のペン 2 本(バーガンディ色のプッシュボタン)																										
51 µg/日	27 µg/日 + 24 µg/日																											
54 µg/日	27 µg/日 + 27 µg/日																											
57 µg/日	30 µg/日 + 27 µg/日																											
60 µg/日	30 µg/日 + 30 µg/日																											

XII. 参考資料

米国での承認状況(2025年8月時点)

会社名	Ascendis Pharma
販売名	YORVIPATH® (palopegteriparatide) injection, for subcutaneous use
剤形・規格	注射剤(カートリッジ剤)
発売年月日	2024年12月19日
効能又は効果	<p>1 効能・効果</p> <p>本剤は、成人の副甲状腺機能低下症の治療に適応される。</p>
用法及び用量	<p>2 用法・用量</p> <p>2.1 投与量及びモニタリングの概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 1回の注射で1日1回の推奨用量を達成すること。1日1回の推奨用量を達成するために注射を2回すると、低カルシウム血症や高カルシウム血症など、血清カルシウム値の予期しない変化のリスクが増大する[用法・用量(2.4、2.6)及び警告及び使用上の注意(5.1)参照]。 最大推奨用量は、1日1回30mcgの皮下投与である。本剤の最大投与量である30mcgで十分な反応が得られない場合は、カルシウム及び/又は活性型ビタミンD療法の追加又は再開や、他の治療法を検討すること[警告及び使用上の注意(5.1)参照]。 1日1回の皮下投与量は個別に設定すること。推奨される開始用量は1日1回18mcgであり、活性型ビタミンD(カルシトリオールなど)又は治療用量のカルシウム(元素カルシウム>600mg/日)を必要とせずに血清カルシウムを基準範囲内に維持することを目標として、3mcgずつ増減すること。毎日の食事での必要量を満たすのに十分なカルシウム補給は継続可能である。 低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状を毎日管理するよう患者に助言すること。 本剤の初回投与後、及び本剤、活性型ビタミンD又はカルシウム補給剤のいずれかの投与量変更後、7~10日目に血清カルシウム値を測定し、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状をモニタリングすること。本剤の維持用量に達したら、少なくとも4~6週間ごと、又は低カルシウム血症又は高カルシウム血症の症状に応じて血清カルシウム値を測定すること。 図1に従って本剤、活性型ビタミンD、及び/又はカルシウムサプリメントを調節すること。患者によっては、同じ治療効果を維持するために、経時的に本剤の投与量の増加が必要となる場合がある[臨床試験(14)参照]。 本剤の適切な調製及び投与に関する詳細な指示については、使用説明書(IFU)を参照すること[用法・用量(2.6)参照]。 <p>2.2 本剤投与開始前の臨床検査</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の初回投与の2週間以内に、血清25(OH)ビタミンD値が基準範囲内、かつアルブミン補正血清カルシウム値が7.8mg/dL以上であることを確認すること。

<p>用法及び用量</p>	<p>2.3 本剤投与開始日又は漸増日における活性型ビタミン D 及びカルシウムサプリメントの変更</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与開始日又は漸増日に、アルブミン補正血清カルシウム値と現在の活性型ビタミン D 摂取量に基づいて活性型ビタミン D 及びカルシウムサプリメントの投与量を調節すること(表 1)。 																			
	<p style="text-align: center;">表 1: 本剤の治療の開始又は漸増時の 活性型ビタミン D(カルシトリオール) 及びカルシウムサプリメントの投与量調節</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">アルブミン補正血清 カルシウム</th> <th style="width: 20%;">現在の活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量</th> <th style="width: 20%;">活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量の調節</th> <th style="width: 45%;">カルシウムサプリメントの調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 8.3 mg/dL</td> <td>>1 mcg/日</td> <td>カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす</td> <td>現在のカルシウム摂取量を維持する</td> </tr> <tr> <td>≥ 8.3 mg/dL</td> <td>>1 mcg/日</td> <td>カルシトリオールの服用を中止する</td> <td>現在のカルシウム摂取量を維持する</td> </tr> <tr> <td>≥ 7.8~< 8.3 mg/dL</td> <td>任意の量</td> <td>カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす</td> <td>現在のカルシウム摂取量を維持する</td> </tr> <tr> <td>≥ 7.8 mg/dL</td> <td>現在活性型ビタミン D を 摂取していない</td> <td>適用できない</td> <td>カルシウムの 1 日摂取量を少なくとも 1500 mg まで減らすか、現在のカルシウムの 1 日摂取量が 1500 mg/日以下の場合は摂取を中止する^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 食事での必要量を満たすためにカルシウムサプリメントが必要な場合は、カルシウムの摂取を完全に中止するのではなく、元素用量≤600 mg/日の食事性カルシウムサプリメントの継続摂取を考慮してもよい。</p> <p>2.4 推奨用量、用量調節方法及びモニタリング</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の推奨開始用量は 1 日 1 回 18 mcg である。投与量の調節は 3 mcg ずつ増減すること。本剤の投与量は 7 日ごとより頻繁に増量しないこと、3 日ごとより頻繁に減量しないこと。 推奨用量範囲は 1 日 1 回 6~30 mcg である。 本剤、活性型ビタミン D 又はカルシウムサプリメントの初回投与後及び投与量変更後 7~10 日以内に血清カルシウム値を測定し、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床症状をモニタリングすること。図 1 に従って、本剤、活性型ビタミン D、及び/又はカルシウムのサプリメントを調節すること。 維持投与量は個別に設定し、活性型ビタミン D 又はカルシウムの治療を必要とせず、血清カルシウムを基準範囲内に抑える投与量とする必要がある。毎日の食事での必要量を満たすのに十分なカルシウム補給は継続してもよい。維持用量に達したら、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床徴候及び症状をモニタリングし、血清カルシウム値を測定する。患者によっては、さらに用量の漸増が必要になる場合もあるため、少なくとも 4~6 週ごとに測定する。1 日 1 回 30 mcg の最大推奨用量でもカルシウム値が低値のままの場合は、カルシウム及び/又は活性型ビタミン D 療法の追加又は再開を検討し、及び/又は他の治療法を検討すること。 	アルブミン補正血清 カルシウム	現在の活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量	活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量の調節	カルシウムサプリメントの調節	≥ 8.3 mg/dL	>1 mcg/日	カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する	≥ 8.3 mg/dL	>1 mcg/日	カルシトリオールの服用を中止する	現在のカルシウム摂取量を維持する	≥ 7.8~< 8.3 mg/dL	任意の量	カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する	≥ 7.8 mg/dL	現在活性型ビタミン D を 摂取していない	適用できない
アルブミン補正血清 カルシウム	現在の活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量	活性型ビタミン D (カルシトリオール) 摂取量の調節	カルシウムサプリメントの調節																	
≥ 8.3 mg/dL	>1 mcg/日	カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する																	
≥ 8.3 mg/dL	>1 mcg/日	カルシトリオールの服用を中止する	現在のカルシウム摂取量を維持する																	
≥ 7.8~< 8.3 mg/dL	任意の量	カルシトリオールの投与量を 50%以上減らす	現在のカルシウム摂取量を維持する																	
≥ 7.8 mg/dL	現在活性型ビタミン D を 摂取していない	適用できない	カルシウムの 1 日摂取量を少なくとも 1500 mg まで減らすか、現在のカルシウムの 1 日摂取量が 1500 mg/日以下の場合は摂取を中止する ^a																	

XII. 参考資料

<p>用法及び用量</p>	<p>アルブミン補正血清カルシウム値が 12 mg/dL 未満の場合の用量調節奨事項</p> <p>図 1 にアルブミン補正血清カルシウム値の範囲が 12 mg/dL 以下の成人における本剤、活性型ビタミン D、及びカルシウムの投与量の漸増推奨事項を示す。本剤の最大推奨用量は 1 日 1 回 30 mcg [用法・用量(2.1) 参照]。</p> <p>図 1: 本剤、活性型ビタミン D、カルシウムサプリメントの用量調節</p> <p>アルブミン補正血清カルシウム値 < 8.3 mg/dL:</p> <p>アルブミン補正血清カルシウム値 8.3～10.6 mg/dL:</p> <p>アルブミン補正血清カルシウム値 10.7～11.9 mg/dL:</p> <p>アルブミン補正血清カルシウム値が 12 mg/dL 以上の場合の用量調節推奨事項</p> <p>本剤の投与を 2～3 日間中止し、その後血清カルシウム値を再検査すること。アルブミン補正血清カルシウム値が 12 mg/dL 以上である場合は、本剤の投与を 2～3 日中止し、その後血清カルシウム値を再検査すること。アルブミン補正後血清カルシウム値が 12 mg/dL 未満の場合は、最新の血清カルシウム値を使用して、図 1 の該当するセクションに従い、本剤、活性型ビタミン D 及びカルシウムサプリメントの用量調節を再開すること。</p>
---------------	--

用法及び用量	<p>2.5 本剤の投与延期、中断、又は中止</p> <p>本剤の投与を忘れてから 12 時間以内の場合は、できるだけ早く投与すること。投与を忘れてから 12 時間以上経過した場合は、忘れた分の投与をスキップすること。次の投与は予定とおりに行うこと。</p> <p>本剤の投与を 3 日以上延期又は中断した場合は、低カルシウム血症の徴候や症状がないか患者を評価し、血清カルシウムの測定を検討すること。必要に応じ、カルシウムサプリメント及び活性型ビタミン D の投与を再開又は増量すること。中断後できるだけ早く、前回の処方量で YORVIPATH を再開し、7～10 日以内に血清カルシウム値を測定し、1 回あたりの YORVIPATH、活性型ビタミン D、及び／又はカルシウムサプリメントの投与量を調節すること。図 1[用法・用量(2.4)参照]</p> <p>2.6 ペンの準備と管理方法</p> <p>本剤を投与する患者及び介護者は、初回使用に先立ち医療専門家による適切なトレーニングを受ける必要がある。</p> <p>ペンと針を使用して本剤を投与する場合は、使用説明書に従うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、初回使用まで 2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存すること。 ・ 本剤は、溶液と容器が許可されている場合は限り、投与前に粒子状物質や変色がないか目視で点検する必要がある。本剤は無色透明の溶液である。溶液に固形粒子が認められる場合や混濁、着色している場合は使用しないこと。 ・ ペンの初回使用時には、ペンの流れをテストすること。 ・ 針をペンにまっすぐにはめ込み、しっかりと固定されるまで針をペンにねじ込むこと。 ・ 腹部又は大腿前部に本剤を皮下投与する。注射部位は毎日変えること。 ・ 本剤は起立性低血圧を引き起こす可能性があるため、初回使用時は、座位又は横伏位の状態で投与すること[警告及び使用上の注意(5.5)参照]。
--------	---

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

副甲状腺機能低下症

6. 用法及び用量

通常、成人には、パロペグテリパラチドを、PTH(1-34)として 1 回 18 µg を開始用量とし、1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1 日 1 回 6～60 µg の範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は 3 µg ずつ行うこと。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

欧州 SPC (2023 年 11 月) の記載

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

It is unknown whether palopegteriparatide is excreted in human milk. As palopegteriparatide is not orally absorbed, it is unlikely to adversely affect the breast-fed child. A decision to discontinue breast-feeding or Yorvipath therapy should take into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the female. It is recommended to closely monitor maternal serum calcium levels if breast-feeding with hypoparathyroidism, including if treated with Yorvipath.

Fertility

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

米国添付文書 (2024 年 8 月) の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

The background risk of birth defects and miscarriages for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general

population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

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

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

Maternal hypocalcemia can result in an increased rate of spontaneous abortion, premature and dysfunctional labor, and possibly preeclampsia. Infants born to mothers with hypocalcemia can have associated fetal and neonatal hyperparathyroidism, which may cause fetal and neonatal skeletal demineralization, subperiosteal bone resorption, osteitis fibrosa cystica, and neonatal seizures. Infants born to mothers with hypocalcemia should be monitored for signs of hypocalcemia or hypercalcemia, including neuromuscular irritability (e.g., myotonic jerks, seizures), apnea, cyanosis, and cardiac arrhythmias.

Data

Animal Data

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

XII. 参考資料

なお、本剤の本邦における「妊婦及び授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州 SPC とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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。本剤の乳汁中への移行に関するデータはない。

(2) 小児等への投与に関する情報

欧州 SPC (2023 年 11 月) の記載

4.2 Posology and method of administration

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

Paediatric population

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

米国添付文書 (2024 年 8 月) の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

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

なお、本剤の本邦における「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州 SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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) 粉碎

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

<医療従事者向け資料>

・自己注射手順クイックガイド

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・ヨビパス[®]適正使用ガイド

<患者向け資料>

・自己注射手順クイックガイド

・ヨビパス[®]皮下注ペンによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ

・ヨビパス[®]ダイアリー

<参照先>

・TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

・帝人ファーマ株式会社

<https://www.teijin-pharma.co.jp/>

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