

令和3年12月9日判決言渡

令和2年（行ケ）第10069号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和3年10月12日

判 決

5

原 告 沢井製薬株式会社

同訴訟代理人弁護士 森 本 純

10

被 告 旭化成ファーマ株式会社

同訴訟代理人弁理士 細 田 芳 徳

同 亀ヶ谷 薫 子

主 文

15

1 特許庁が無効2018-800065号事件について令和2年4月
22日にした審決を取り消す。

2 訴訟費用は被告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

第1 請求

20

主文同旨

第2 事案の概要

本件は、特許無効審判請求を不成立とした審決の取消訴訟である。

1 特許庁における手続の経緯等（当事者間に争いが無い。）

25

(1) 被告は、平成27年5月25日、その名称を「1回当たり100～200
単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTH含有骨粗鬆症治
療／予防剤」とする発明について特許出願（特願2015-105266号。

平成22年9月8日（優先権主張 平成21年9月9日・特願2009-208039号）を国際出願日とする特願2011-530844号の一部を新たな特許出願として行われたもの。以下「本件出願」という。）をし、平成29年9月1日、その設定登録（特許第6198346号、請求項の数2）を受けた（以下、この登録に係る特許を「本件特許」という。）。

(2) 原告は、平成30年5月24日、本件特許の請求項1及び2に係る発明について特許無効審判請求（無効2018-800065号）をした。

特許庁が令和元年8月6日に本件特許の請求項1及び2に係る発明についての特許を無効にするとの審決の予告をしたところ、被告は、同年10月11日付けで本件特許の請求項2に係る特許請求の範囲を訂正する訂正請求を行った（以下、この訂正を「本件訂正」という。）。

特許庁は、令和2年4月22日、「特許第6198346号の特許請求の範囲を訂正請求書に添付された訂正特許請求の範囲のとおり、訂正後の請求項2について訂正することを認める。特許第6198346号の請求項1及び2に係る発明についての審判請求は成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同年5月1日、原告に送達された。

(3) 原告は、令和2年5月26日、本件審決の取消しを求めて本件訴えを提起した。

2 特許請求の範囲の記載等

本件訂正後の本件特許の請求項1及び2の発明（以下、請求項の番号に応じて「本件発明1」のようにいい、本件発明1及び2を併せて「本件発明」という。）に係る特許請求の範囲の記載は、それぞれ次のとおりである。

(1) 本件発明1

1回当たり200単位のPTH（1-34）又はその塩が週1回投与されることを特徴とする、PTH（1-34）又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記（1）～（3）の全ての条

件を満たす骨粗鬆症患者に投与されることを特徴とし、４８週を超過して７２週以上までの間投与される、骨折抑制のための骨粗鬆症治療ないし予防剤；

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

5 （３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である。

(2) 本件発明 2

1 １回当たり２００単位のＰＴＨ（１－３４）又はその塩が週１回投与されることを特徴とする、ＰＴＨ（１－３４）又はその塩を有効成分として含有
10 する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者に投与されることを特徴とし、４８週を超過して７２週以上までの間投与される、骨折抑制のための骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、前記ＰＴＨ（１－３４）又はその塩がヒトＰＴＨ（１－３４）酢酸塩であり、前記骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、
15 新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させるためである；

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

（３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である。

20 3 本件審決の理由の要旨

 本件審決は、①本件発明の「２００単位のＰＴＨ（１－３４）」は明確であるから、本件発明は明確性要件に違反しない、②当業者は本件特許に係る明細書（以下、図面を含めて「本件明細書」という。）の記載及び出願時の技術常識に基づいて本件発明を実施することができるから、本件発明の発明の詳細な
25 説明の記載は実施可能要件に違反しない、③本件発明は本件明細書に記載したものであるから、サポート要件に違反しない、④本件発明は、甲第７号証「ヒ

ト副甲状腺ホルモン（１－３４）の骨粗鬆症に対する間欠週１回投与の効果：
３種類の投与量を用いた無作為化二重盲検前向き試験」（Osteoporosis Inter
national, Vol. 9 p.296－306, 1999）（以下「甲７文献」という。）に記載さ
れた発明（以下「甲７発明」という。）及び本件発明の特許要件判断の基準日
（平成２２年９月８日。以下「本件基準日」という。）当時の技術常識を踏ま
えても当業者が容易に発明をすることができたものとはいえない旨判断した。
それぞれの論点に関する本件審決の理由の要旨は、以下のとおりである。

（１） 明確性要件違反（無効理由１）の有無について

本件明細書の段落【００３４】に「非特許文献９」を引用して記載されて
いるPTHの単位の測定法は、PTHの生物活性の測定法としてごく一般的
なラット腎アデニルシクラーゼ法である。上記「非特許文献９」である甲第
４号証「ラット腎臓からのアデニルシクラーゼの安定な調製による、in Vit
roの副甲状腺ホルモンのバイオアッセイ」（Endocrinology, Vol. 85 p. 80
1－810, 1969）（以下「甲４文献」という。）では、ラット腎皮質をホモジナ
イズ、精製等して得られたアデニルシクラーゼ酵素調製物（以下「本件酵素
調製物」という。）とAT³²Pを添加した酵素反応用液に、測定目的のPTH
試料と、生物活性既知の標準品であるMRC 67/342（以下「本件標準
品」という。）をそれぞれ添加し、両者のcAM³²P産生量を比較すること
により、PTH試料の生物活性の結果を得ている（以下、甲４文献に記載さ
れた測定方法を「甲４方法」という。）。したがって、PTH試料として、本
件発明のPTH（１－３４）を用いたときにも、甲４方法又はこれと同じ結
果を再現できる同等の方法を用いることにより、「２００単位のPTH（１－
３４）」の量を当業者は特定できる。

（２） 実施可能要件違反（無効理由２）の有無について

「２００単位のPTH（１－３４）」は当業者が明確に理解できるものであ
り、また、本件標準品が入手できないようなことがあった場合にも、例えば、

「ヒトPTH注（東洋）」又は「テリパラチド酢酸塩静注用100「旭化成」」（以下、この「テリパラチド酢酸塩静注用100「旭化成」」を「本件代替品」という。）を標準品として用いることにより、200単位量のPTH（1－34）を測定することができる。

5 (3) サポート要件違反（無効理由3）の有無について

本件発明の解決課題は、「（1）年齢が65歳以上である、（2）既存の骨折がある、（3）骨密度が若年成人平均値の80％未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である」の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者に、1回当たり200単位のPTH（1－34）又はその塩（酢酸塩）が週1回
10 投与されることを特徴とする、PTH（1－34）又はその塩（酢酸塩）を有効成分として含有する、48週を超過して72週以上までの間投与される、骨折抑制のため又は骨折抑制が48週を超過して72週までの間の投与では新規椎体骨折の発生率を0％までに低減させるための骨粗鬆症治療剤ないし予防剤を提供することである。

本件明細書の実施例2に示される試験の投与期間は72週までであって、72週を超えた投与期間についての具体的な結果の記載はないが、本件明細書には、新規椎体骨折発生率が、投与開始ないし24週まででは2.3％であったものが、24ないし48週では0.9％となり、48ないし72週では0％となったとの記載（【0131】、【表35】）、「PTH200群では、投
15 与期間が長くなるにつれて区間毎の発生率が低下しており、48週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかった。・・・本剤による骨折抑制効果は、投与とともに増強する傾向が認められた。」との記載（【0132】）があるから、当業者は、本件発明の骨粗鬆症治療剤を72週を超えて投与したときにも、本件発明の骨粗鬆症治療剤を骨折抑制のために用いることができ、48週を
20 超過して72週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を0％までに低減させるために用いることができると理解する。

したがって、本件発明は、特許を受けようとする発明が発明の詳細な説明に記載したものである。

(4) 進歩性欠如（無効理由 4）の有無について

ア 甲 7 発明の認定

5 ヒト PTH（1－34）酢酸塩の 200 単位を毎週皮下注射する、ヒト PTH（1－34）酢酸塩を有効成分として含有する骨粗鬆症治療剤であって、厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された、年齢範囲が 45 歳から 95 歳の被験者のうち、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義し、スコアの合計が 4 以上の場合の
10 患者に対し、48 週にわたり投与される、骨粗鬆症治療剤。

イ 本件発明 1 と甲 7 発明との一致点

1 回当たり 200 単位の PTH（1－34）又はその塩が週 1 回投与されることを特徴とする、PTH（1－34）又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、特定の骨粗鬆症患者に投
15 与されることを特徴とする、骨粗鬆症治療剤ないし予防剤。

ウ 本件発明 1 と甲 7 発明との相違点

(ア) 相違点 1

特定の骨粗鬆症患者が、
本件発明 1 では
20 「下記（1）～（3）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者
（1）年齢が 65 歳以上である
（2）既存の骨折がある
（3）骨密度が若年成人平均値の 80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度 I 度以上である」であるのに対し、

25 甲 7 発明では、
「厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された、年齢

範囲が45歳から95歳の被験者のうち、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義し、スコアの合計が4以上の場合の患者」である点

(イ) 相違点2

5 骨粗鬆症治療剤ないし予防剤が、本件発明1では、「骨折抑制のための」ものであることが特定されているのに対し、甲7発明では、そのような特定がない点

(ウ) 相違点3

10 骨粗鬆症治療剤ないし予防剤が、本件発明1では、「48週を超過して72週以上までの間」投与されるものであるのに対し、甲7発明では、「48週にわたり」投与されるものである点。

エ 相違点1及び相違点3の容易想到性

15 下記(ア)に示すいずれの文献にも、本件発明1の「(1)年齢が65歳以上である」、「(2)既存の骨折がある」、「(3)骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度I度以上である」との全ての条件（以下「本件3条件」といい、各条件を番号に従い「本件条件(1)」のようにいう。）を満たす骨粗鬆症患者に対し、48週を超過して72週以上までの間投与をすること（以下、この期間の投与を「本件条件(4)」ということがある。）は記載も示唆もされておらず、また、本件3条件の全てを満たす患者に対して本件条件(4)の用法に特定することにより、下記(イ)に示すような顕著な骨折抑制効果が奏されることを当業者が予測し得たとは認められない。

20 よって、相違点1及び相違点3に係る、本件3条件を満たす患者に本件条件(4)の用法で甲7発明の骨粗鬆症治療剤を投与することは、本件基準日において、当業者が容易に想到し得たとは認めることはできないから、
25 相違点2の容易想到性について検討するまでもなく、本件発明1に進歩性

が認められる。

(ア) a 甲 7 文献には、甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤が、48 週という比較的短期間で腰椎骨密度 (BMD) を 8.1 % 増加させた治療剤であることが記載されているが、本件 3 条件の全てを満たす骨粗鬆症患者に対して、48 週を超過して 72 週以上までの間投与することは記載も示唆もされておらず、また、本件 3 条件の全てを満たす患者を特に選んで 48 週を超過して 72 週以上までの間投与することにより、顕著な骨折抑制効果が奏されることを当業者が期待し得る記載や示唆もない。

甲 7 文献には、甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤を 48 週間投与したときに、椎体骨折数が 0 であったことが記載されているが、これは、「各群間の差は有意でなかった」と評価されるデータにすぎず、また、本件 3 条件の全てを満たす患者についてのものではないから、本件 3 条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選んで、48 週を超過して 72 週以上までの間投与することにより顕著な骨折抑制効果が奏されることを当業者が予測することはできない。

甲 7 文献には、投与期間を 48 週間と設定した理由として、脱落率が過度とならずに、定期的に骨測定並びに血液及び尿試料採取を行う適切に管理された多施設試験を実施できる限界とも考えられた旨の記載があり、48 週間が「限界」であると考えられたためであり、腰椎骨密度の増加の程度は投与期間の長期化に伴って減少し、48 週間の投与期間中であっても、72 症例中 30 症例で有害反応が生じ (約 42 %), そのうち 16 症例 (有害反応症例のうちの約 53 %) がその有害反応によって脱落したことが報告されているから、甲 7 文献の記載に接したときには、72 週以上もの長期間一律に患者に強いるに足るだけの顕著な薬理効果が甲 7 発明の治療剤にあることを、その記載から読み取ることはできない。

b 甲第19号証「テリパラチドの後の重症閉経後骨粗鬆症の逐次的治療：Forsteoの無作為化コントロール欧州試験（EUROFORS）の最終結果」（Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 24, No. 4 p. 726－736, 2009）（以下「甲19文献」という。）には、1年間の
5 テリパラチド（PTH製剤）20 μ g／日の投与後、2年目もテリパラチドの投与を続けた群（305例）では、2年目も腰椎骨密度の上昇が継続したのに対し、2年目にテリパラチドの投与をやめ、ラロキシフェン投与に切り替えた群（100例）では、腰椎骨密度の変化はなく、2年目に積極的な治療を行わずカルシウムとビタミンDの補充
10 のみに切り替えた群（102例）では腰椎骨密度が減少したことが記載され、甲第20号証「骨吸収抑制剤による前治療がある場合とない場合における、重症骨粗鬆症の閉経後女性のBMDに及ぼす2年間のテリパラチド連日投与の効果」（Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 23, No. 10 p. 1591－1600, 2008）（以下「甲20文
15 献」という。）には、テリパラチド20 μ g／日の2年間の投与により、腰椎骨密度が継続して上昇することが記載され、甲第52号証「閉経後骨粗鬆症女性におけるテリパラチド投与中止後の持続的な椎体骨折リスクの低下」（Archives of Internal Medicine, Vol. 164 p. 2024－2030, 2004）（以下「甲52文献」という。）には、テリパラチド20 μ g／日や同40 μ g／日の投与を18か月でやめたときに、
20 24か月目、36か月目に骨密度が下がったことが記載されている。

しかしながら、これら文献は、甲7発明の骨粗鬆症治療剤とは用法用量の異なるテリパラチド20 μ g／日や同40 μ g／日の投与の結果を示すものであるから、これら用法用量の異なる治療剤の腰椎骨密度の推移が、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を用いたときにも同様にあて
25 はまるとすることは適切ではない。

加えて、骨折抑制効果について、甲 19 文献には、「我々の試験は骨折に対する効果を評価するためにデザインされておらず、適切に評価する検出力もない。予測通り、試験期間中の臨床的脆弱性骨折の全数は少なく、ランダムに割り付けられた 2 年目の治療の群間比較は、3 つの逐次的治療の相対的な骨折抑制効果に関して導かれるどの結論も許可されるものではない。」(733 頁右欄 41 ないし 57 行目) と記載されており、甲 19 文献の骨折抑制に係る記載を甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤に敷衍することも不適切である。

なお、甲 19 文献には、「しかしながら、時間と共に骨折発生率が徐々に減少することは(表 3)、興味深い記述的な発見であるが、確認のためのさらなる試験を必要とするであろう。」(733 頁右欄 41 ないし 57 行目) との記載があり、表 3 には、テリパラチド $20 \mu\text{g}/\text{日}$ を 2 年間継続投与した群において、骨折患者数が時間と共に減少しているとの記載があるが、2 年目にラロキシフェン治療に切り替えた群と、積極的治療を行わず、カルシウムとビタミン D の補充のみに切り替えた群も加えた全体集団の骨折患者数が 13 ないし 24 月の投与期間ではより低い値となっており、この結果は、PTH $20 \mu\text{g}/\text{日}$ の投与を 2 年間続けた群の 2 年目の骨折発生率が 4.3%, ラロキシフェンに切り替えた群の 2 年目の骨折発生率が 2.1%, 積極的治療を行わないカルシウムとビタミン D の補充のみに切り替えた群の 2 年目の骨折発生率が 1.0% であったこと (730 頁右欄 8 ないし 20 行目) が反映されたものであるから、2 年目も PTH 投与を続けた群の方が 2 年目に積極的な治療をやめた群よりも骨折発生率が高かったとの結果が示されている。

そうすると、甲 19 文献の記載から、PTH の長期間投与が骨折抑制効果の点で優れたものであると理解することはできない。

(イ) a 本件明細書【表 3 5】によると、本件 3 条件の全てを満たす患者における 2 4 週、4 8 週及び 7 2 週にわたる投与における骨折相対リスク減少率 (RRR) は次のとおりである。

① 0 ないし 2 4 週の間 約 5 4 %

② 2 4 ないし 4 8 週の間 約 8 2 %

③ 4 8 ないし 7 2 週の間 1 0 0 %

b 本件明細書【0 1 3 2】には、【表 3 5】の結果について、「上記の表が示すように、半年ごとの新規椎体骨折発生率は、P 群では、いずれの区間も約 5 % でほぼ一定であった。それに対して、PTH 2 0 0 群では、投与期間が長くなるにつれて区間毎の発生率が低下しており、4 8 週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかった。また、PTH 2 0 0 群の新規椎体骨折発生率は、2 4 週以内、2 4 週～4 8 週、4 8 週～7 2 週のいずれの区間でも P 群より低く、プラセボに対する相対リスク減少率 (Relative Risk Reduction; RRR) は投与を継続するにつれて増加した。このように、本剤 2 0 0 単位の週 1 回投与は、新規椎体骨折の発生を早期から抑制し、2 4 週後には既に骨折発生リスクをプラセボに対して 5 3 . 9 % 低下させた。また、本剤による骨折抑制効果は、投与とともに増強する傾向が認められた。」との記載がある。

c 本件明細書【0 1 3 3】には、「その他、骨折試験の F A S において、Kaplan—Meier 推定法による 7 2 週後の椎体骨折 (新規 + 増悪) 発生率は、PTH 2 0 0 群 3 . 5 %、P 群が 1 6 . 3 % であり、本剤 2 0 0 単位の発生率はプラセボ投与群より低かった (logrank 検定、 $p < 0, 0 001$)。また、本剤 2 0 0 単位は、7 2 週後には、椎体骨折 (新規 + 増悪) の発生リスクをプラセボに比べて 7 8 . 6 % 低下させた。半年毎の椎体骨折 (新規増悪) 発生率を群間で比較すると、2 4 週以内、2 4

週～４８週，４８週～７２週のいずれの区間でも，PTH200群の発生率はP群より低かった。」との記載がある。

d 別紙５の実験成績証明書C（甲９５。以下「甲９５証明書」という。）に示された実験結果の骨折相対リスク減少率（RRR）は，下記のとおりである。

① 本件３条件の全てを満たす患者における４８週超過投与 約５１％

本件３条件の全部又は一部を満たさない患者における４８週超過投与 約４３％

② 本件３条件の全てを満たす患者における７２週以上投与 約５９％

本件３条件の全部又は一部を満たさない患者における７２週以上投与 約３６％

なお，本件明細書【表３４】，【表３５】，【０１３１】ないし【０１３３】には，本件３条件の全てを満たす患者について，プラセボに対するRRRが，PTH投与の継続につれて増加して，７２週後には，椎体骨折の発生リスクをプラセボに比べて７８．６％低下させた旨が記載されているから，本件３条件の全てを満たす骨粗鬆症患者に対する本件発明の被験薬の７２週以上の長期投与により，優れた骨折抑制効果がもたらされることが記載されており，本件３条件の全てを満たす患者に対する７２週以上の投与における骨折抑制効果を示す甲９５証明書を参酌することは許される。

オ 本件発明２について

（ア） 本件発明２と甲７発明とは，上記相違点１ないし３に加え，下記の相違点４の点で相違する。

（相違点４）

骨折抑制の用途が、

本件発明 2 では、「4 8 週を超過して 7 2 週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるため」であることが特定されているのに対し、

5 甲 7 発明では、そのような特定がない点

(イ) 前記エのとおり相違点 1 及び 3 に係る本件発明 1 の構成を当業者が容易に想到し得たと認められない以上、本件発明 2 は、相違点 2 及び 4 について検討するまでもなく、進歩性を有する。

4 取消事由

- 10 (1) 明確性要件に関する判断の誤り (取消事由 1)
(2) 実施可能要件に関する判断の誤り (取消事由 2)
(3) サポート要件に関する判断の誤り (取消事由 3)
(4) 本件発明 1 の進歩性に関する判断の誤り (取消事由 4 - 1)
(5) 本件発明 2 の進歩性に関する判断の誤り (取消事由 4 - 2)

15 第 3 当事者の主張

1 取消事由 1 (明確性要件に関する判断の誤り) の有無について

(1) 原告

本件発明の P T H の生物学的活性は甲 4 方法によって測定されるところ、甲 4 方法は、①活性が既知であるウシ甲状腺ホルモンから部分的に精製した本件標準品と、本件酵素調製物と、 $AT^{32}P$ (^{32}P は放射標識体) とを混合し、本件標準品中の P T H がアデニルシクラーゼを活性化させ、これにより $AT^{32}P$ が $cAM^{32}P$ に変換され、反応終了後に $cAM^{32}P$ の生成量を測定し、用量反応曲線を作成し、②同様に、活性が未知の P T H であるサンプルと本件酵素調製物と $AT^{32}P$ とを混合して用量反応曲線を作成し、
20 ③次に、サンプルの用量反応曲線と本件標準品の用量反応曲線とを対比して、
25 生物学的活性が既知の標準品に対するサンプルの生物活性の比から、サンプ

ルの生物活性を導くバイオアッセイ法である。

しかし、以下のアないしエの４つの観点からみて、本件発明の「２００単位」は明確ではない。

ア 明確性要件違反その１

5 甲４方法は、①本件標準品が甲４方法を阻害する不純物を含んでいたこと（甲４，３６ないし３８）、②本件酵素調製物中のラット由来の腎皮質細胞膜によりウシPTHが急速に分解されること（甲４０，４１）、③本件酵素調製物におけるラットの個体差・酵素の純度の相違に基づく試験間の差を平準化する指標が定められていないことにより、生物学的活性の測定法
10 として再現性・普遍性を欠くものであり、その測定結果には信頼性がない。

イ 明確性要件違反その２

 ヒトPTH（１－３４）は、ラット腎皮質細胞膜で分解されるため（甲４０，４１）、甲４方法において十分な用量反応曲線を得ることができず（甲４，４０）、甲４方法で生物学的活性の測定を行うことが困難である。
15 すなわち、ヒトPTHはウシPTHよりも分解速度が速いこと、また、ヒトPTH（１－３４）はヒトPTH（１－８４）よりも分解速度が速く、ヒトPTH（１－８４）に比して約１０分の１の生物学的活性しかみられない。そうすると、ラット腎皮質を調製したものを酵素調製物として使用した場合、ウシPTHである標準品の用量反応曲線とヒトPTHであるサ
20 ンプルの用量反応曲線の傾きが異なってしまったり、また、両曲線が平行になったとしてもそれら用量反応曲線の傾きが小さくなりすぎて誤差が大きくなってしまったりする。このようなことから、甲４方法ではヒトPTH（１－３４）の生物学的活性の測定が困難であるため、ラット以外の他の種由来の酵素を使用することが提案されていたのである（甲４０）。

25 したがって、本件発明のPTHの１単位量は、薬剤の投与量を定める単位として明確性に欠ける。

ウ 明確性要件違反その 3

(ア) 本件基準日当時には、国際標準品として別の製品が用いられるようになっていて、本件標準品は入手が不能ないし困難となっており、甲 4 方法により P T H 1 単位量を定めることは、現実に行うことができないか、少なくとも著しく困難になっていた。

(イ) 次のとおり、本件代替品（生物学的活性は、被告の測定によると、テリパラチド酢酸塩として 3 3 0 0 単位／m g）を標準品として測定して P T H 1 単位量を定めることはできない。

a 本件明細書には、甲 4 方法と同じ測定結果を再現することができる代替可能な他の方法についての記載も、他の標準品で代替することができる旨の記載もない。

b 被告が本件代替品について行った測定結果は、甲 4 方法ではなく、これとは異なる甲第 8 3 号証に記載の方法（以下「甲 8 3 方法」という。）によってされたものである。しかしながら、酵素的分析法では、酵素の精製法や精製段階が違えば、純度や比活性が当然に異なり、酵素反応時の温度・p H 等の微妙な変化でも酵素の変性・失活が生じてしまって試験結果に影響することから、試験条件の変化が仮に微妙であっても注意が必要であることは、本基準日当時の技術常識である（甲 4 2）。したがって、甲 4 方法と甲 8 3 方法の試験方法及び試験条件の相違は、技術常識に照らし、生物学的活性の測定結果に看過できない程度の影響を生じさせる。したがって、本件代替品の「3 3 0 0 単位／m g」自体が甲 4 方法とは異なる測定方法によって定めた値であるから、甲 8 3 方法を用いても甲 4 方法と同一の結果を再現することはできない。

エ 明確性要件違反その 4

ウシ P T H と ヒト P T H とは、アミノ酸配列を異にする上（甲 3）、構造

的及び立体配座的な相違により生物学的活性が異なるから、ウシPTHの生物学的活性について規定された単位を、何らの換算方法等の規定もないままにヒトPTHに適用できるという技術常識はない。

(2) 被告

5 ア 前記(1)ア（明確性要件違反その1）について

 上記①については、仮に、本件標準品が不純物を含んだりするとしても、本件標準品の用量反応曲線はそれらの影響も含めて測定されたものであり、不純物の割合が測定の度が変わるわけではないから、平行線検定法が前提とするサンプルの用量反応曲線との平行性を満たしている限り、測定
10 の信頼性は否定されない。

 上記②については、ラット由来の腎皮質細胞膜がウシPTHを急速に分解するとしても、それゆえ、甲4方法が再現性が得られない方法とする文献はない。仮に、PTHの種類によって分解速度が異なるとしても、本件標準品の用量反応曲線とサンプルの用量反応曲線が平行であることを確認
15 した上で生物活性を測定するのが甲4方法であるから、両者の用量反応曲線が平行にならなければ、その測定結果はただ単に採用されないだけである。

 上記③については、当業者であれば、甲4文献に技術常識に関わるような詳細の記載がなくとも、甲4方法における試験間の差の平準化や測定結果の再現性を高めるために通常工夫する実験手法や統計学的手法を適用
20 し、測定結果の開きや誤差を最小限にした測定を行うことができる。

 イ 前記(1)イ（明確性要件違反その2）について

 甲4文献には、ヒトPTHについて甲4方法が使用できないといった記載はない。原告主張の関係文献（甲40等）も、見かけの活性が低いとしているだけであって、ヒトPTH（1－34）を測定できないとの記載はない。甲4方法がPTHの最も代表的な信頼できる測定法であることに変
25

わりはない。

標準品とサンプルの用量反応曲線の勾配が、測定条件間で異なる傾きになる可能性があることに被告も異論はないが、勾配が異なっても、その影響は標準品とサンプルのそれぞれに等しく及ぶのだから、各曲線間の距離、すなわち効力比は変わらない。

ウ 前記(1)ウ（明確性要件違反その3）について

(ア) 本件明細書の【0034】には、「PTHの1単位量は、自体公知の活性測定方法により測定可能である（非特許文献9）」と記載され、活性測定方法として非特許文献9（甲4）を引用して公知の「ラット腎アデニルシクラーゼ法」を用いることが記載されている。標準品として、甲4文献では本件標準品が記載されているが、上記【0034】には、標準品に関する格別の記載はなく、本件標準品でもよく、あるいはその後に提案されたものでもよく、本件出願当時に技術常識となっていれば、他の標準品を使用することを排除するものではない。そして、本件基準日当時には、本件代替品のように、ラット腎アデニルシクラーゼ法による生物活性が100単位であって、同測定による比活性がテリパラチド酢酸塩として3300単位/mgであるものが流通し、当業界では容易に入手し得たものである。したがって、本件基準日当時の技術常識に照らせば、活性測定方法は、ラット腎アデニルシクラーゼ法を用いていて、本件標準品に紐付いた測定結果が得られるものであればよく、本件標準品を用いる甲4方法で測定しなければならないと論ずること自体が的外れである。

(イ) 多少の測定条件の差違はあっても、甲4方法も甲83方法もいずれも同一の測定原理に基づく「ラット腎アデニルシクラーゼ法」であり、標準品に対する相対的な活性を平行線検定法で測定するものであるから、測定条件の相違は測定結果に影響を与えない。甲83方法も本件標準品

から生物活性を紐付けされた方法であるから、甲４方法と同一の測定結果が得られるものであり、試験結果に影響を与えない。原告は、測定条件や調製法が同一でなければ看過できない影響が出ると主張するが、何ら具体的な根拠に基づいて主張しているものではなく、単なる憶測にすぎない。

5

エ 前記(1)エ（明確性要件違反その４）について

ヒトPTHの生物活性を測定する際に、ウシPTHの生物活性から換算することはしておらず、平行線検定法により相対的に測定したそのままの値をヒトPTHの生物活性（単位）として用いればよく、原告の主張する「換算」は意味不明であり、その主張は失当である。

10

２ 取消事由２（実施可能要件に関する判断の誤り）の有無について

(1) 原告

本件明細書の【００３４】には「ここでPTHの１単位量は、自体公知の活性測定方法により測定可能である(非特許文献９)」とだけ記載されており、具体的な測定方法や手順は記載されていない。

15

前記１(1)のとおり、本件標準品は、本件基準日当時に入手が不能ないし困難となっていて、「非特許文献９」による測定方法、すなわち甲４方法による生物学的活性の測定は、現実に行うことができないか、著しく困難になっていた。その上、本件明細書には、甲４方法と同じ測定結果を再現することができる代替可能な測定方法について何らの記載もされていない。また、甲８３方法は甲４方法とは異なり、その測定方法の相違は、技術常識に照らし、看過することができない程度の試験結果の相違をもたらす。したがって、本件発明の「２００単位」に係るPTH１単位量は、測定すること自体が不能ないし著しく困難であって、当業者は本件発明を実施することができない。

20

そうすると、本件発明は、発明の詳細な説明の記載が当業者が本件発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されたものではないから、

25

実施可能要件を欠く。

(2) 被告

前記 1 (2)と同旨である。

3 取消事由 3 (サポート要件に関する判断の誤り)の有無について

5 (1) 原告

本件明細書には、200単位のテリパラチド酢酸塩の週1回の間欠投与を
48週を超過して72週にわたり実施した実施例2について、腰椎骨密度変
化率が、投与開始時、投与開始から24週後、48週後、72週後と増加し
ていき、また、新規椎体骨折発生率が、投与開始後半年の区間ごとに低下し
ていった旨記載されている。
10

しかしながら、72週を超えた投与については、本件明細書には何ら記載
されておらず、本件明細書の記載から72週を超えた投与について予測でき
ない顕著な効果が認められると当業者が認識することは困難である。したが
って、本件発明の72週を超えて投与する部分は、発明の課題が解決できる
ことを当業者が認識できるよう発明の詳細な説明に記載された範囲を超える。
15

なお、本件明細書に72週を超えた投与について具体的な記載が何らされ
ていないにもかかわらず、当業者が72週を超えた投与について有効性及び
安全性が認められると理解できるというのであれば、200単位のPTHを
48週にわたり週1回間欠投与した甲7発明に基づき、本件発明の「48週
を超過して72週以上までの間」の投与につき有効性及び安全性が認められ
ると理解できることになるから、本件発明に進歩性を認める余地がないこと
になる。サポート要件と進歩性要件とは整合的な評価判断がされるべきであ
る。
20

(2) 被告

本件明細書の【0032】では、投与期間について「72週以上、または
78週以上を例示することができ・・・」と記載され、また、【表35】及
25

び【0132】に記載された72週までの記載をみると、投与の継続により骨折抑制効果が増強する傾向が明確に読み取れる。

したがって、当業者は、72週以上継続投与しても、骨折抑制のための治療剤、予防剤として使用できることを十分に理解できるから、本件発明は、
5 72週を超えた投与についても、発明の課題が解決できることを当業者が認識できるように記載された範囲を超えるものではない。

なお、原告は、72週を超えた投与について具体的な記載がなくても本件発明がサポート要件を充足するのであれば、甲7発明に基づき進歩性がない旨主張するが、サポート要件に関する判断に従って進歩性の判断をすることはできず、両者は全く関連性を有しない。

4 取消事由4-1（本件発明1の進歩性に関する判断の誤り）の有無について

(1) 原告

ア 相違点1の容易想到性

(ア) 本件3条件の各条件について

a 本件条件（1）について

骨粗鬆症は加齢とともに有病率が上昇する疾病であること、椎体骨折及び大腿骨頸部骨折発生率が年齢とともに指数関数的に増加すること、高齢であることが骨粗鬆症による骨折の重要な危険因子であること、年齢が骨密度とは独立した骨粗鬆症による骨折の危険因子であることは、本件基準日当時の技術常識であった（甲8、15の1、99）。
そして、「65歳以上」というのは、高齢者の医療の確保に関する法律32条で65歳以上が高齢者とされていることに相応するだけである。
したがって、本件条件（1）は、単に、骨粗鬆症の発症率が高いこと及び骨折のリスクが増大した状態の患者群であることの一要素でしかなく、これ自体、何ら格別の技術上の意義を有するものではない。

b 本件条件（２）について

既存骨折の有無は，骨粗鬆症の診断において，重要な診断の要素の一つとされていたものである（甲 8， 9， 15 の 1， 99）。さらに，男女とも，部位にかかわらず，既存骨折があると将来の骨折リスクは約 2 倍になり，特に，既存椎体骨折があると将来の椎体骨折リスクは約 4 倍に高まるとされていた（甲 99）。したがって，本件条件（２）は，骨粗鬆症の患者群を特定する条件の一つとして，ごく一般的なものにすぎず，これ自体，何ら格別の技術上の意義を有するようなものではない。

c 本件条件（３）について

本件条件（３）の骨密度・骨萎縮度に関する条件は，骨粗鬆症の診断基準の一要素とされていたものである（甲 9， 15 の 1， 99）。したがって，本件条件（３）も，骨粗鬆症の患者群を特定する条件の一つとして，ごく一般的なものにすぎず，これ自体，何ら格別の技術上の意義を有するものではない。

(イ) 本件 3 条件の容易想到性について

- a (a) 甲 7 発明における骨粗鬆症患者の年齢範囲は「45 歳から 95 歳」であるが，骨粗鬆症は，加齢とともに有病率が上昇する疾病であるから，本件条件（１）を満たす患者は，甲 7 発明が当然に投与対象として予定していたものである。また，甲 7 発明は，「退行期骨粗鬆症の診断基準（1989 年）」（甲 8）に記載の診断基準により骨粗鬆症と診断された患者を投与対象とするものであるところ，本件条件（２）の既存の骨折があることは，スコアの合計において重要な因子となっているから，本件条件（２）を満たす患者も，甲 7 発明が当然に投与対象として予定していたものである。さらに，甲 7 発明が対象とする患者は，上記診断基準（甲 8）を改訂した「原

発性骨粗鬆症の診断基準（２０００年度改訂版）」（甲９）に記載の診断基準に含まれる本件条件（３）も満たしている蓋然性が高いから、本件条件（３）を満たす患者も、甲７発明が当然に投与対象として予定していたものである。

5 (b) 甲７発明の対象患者は、「退行期骨粗鬆症の診断基準（１９８９年）」（甲８）で「４点（ほぼ確実）以上の患者」である。上記診断基準において、「年齢」のスコアは、「女性５５歳未満 －１」及び「男性７５歳未満 －１」であるから、本件条件（１）を満たしただけでは、甲７発明の対象患者（骨粗鬆症患者）には選定されない。

10 他方、本件条件（２）は、スコア＋１～＋３、本件条件（３）は、スコア＋３であるが、本件条件（２）及び本件条件（３）以外でスコアが加点となる因子は、「腰背痛あり １」及び「血清カルシウム、リン、ＡＬ－Ｐ値 正常 １」しかない。

したがって、甲７発明の対象患者（合計４点（ほぼ確実）以上）と診断されるためには、年齢以外の複数の因子をも満たしている必要があり、そのなかでも、本件３条件の全てを満たしている患者は、
15 「確実」（合計５点以上）あるいは「ほぼ確実」（合計４点）に骨粗鬆症と診断される患者の典型といえる。

このように、甲７発明の対象患者は、本件３条件の全てを満たしている蓋然性が高い。
20

b 前記(ア)のとおり、本件３条件は、骨粗鬆症の発症や骨折の危険因子あるいは骨粗鬆症の一般的な診断要素にすぎないから、骨粗鬆症について特殊な患者群を画する意義は認められない。

甲第１０１号証「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン２００６年版」には、臨床的骨折危険因子として合計８個の因子が確認されている中で「低骨密度」、「既存骨折」及び「年齢」に関しては、骨折の危険因
25

子としてエビデンスがあるが、その他の臨床的骨折危険因子については、相対危険度と、それらの年齢との関係性等のデータが十分ではない旨明記され（５１頁）、また、本件３条件が骨折の危険因子として筆頭に挙げられていて、「骨折の重要な危険因子である」（女性、高齢）、

「骨折を強く予測する」（低骨密度）、「男女とも部位にかかわらず既存骨折があると将来の骨折リスクは約２倍になる。特に、既存椎体骨折があると将来の椎体骨折は約４倍に高まる」（既存骨折）との記載がされている（３４頁）。また、PTHが骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に有効な薬剤であることは、本件基準日当時、技術常識となっていた。

すなわち、効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」（甲１５の１）とするPTH製剤であるフォルテオ（一般名テリパラチド）は、年齢、既存骨折、低骨密度の３要素により骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を定義しており（７０頁７行目以下）、甲第１３９号証「骨折抑制のための薬剤選択 閉経後女性」（CLINICAL CALCIUM17巻7号86ないし92頁、2007）の図３（９１頁）には、PTHが、年齢が高くなり、より骨折の危険性の高い患者に対し有効な薬剤であることが示されている。

そして、甲７発明は、４８週という比較的短期間で腰椎骨密度を８．１％増加させた治療剤であり、骨密度の増加は骨折予防に寄与するものであるところ、中手骨骨密度を減少させることなく腰椎骨密度を比較的短期間で用量依存的に増加させたことにより、極めて将来有望であると思われる骨粗鬆症治療剤と評価されていた。

したがって、甲７発明に接した当業者は、本件３条件を全て満たす患者に対して甲７発明を適用することを、当然に検討する。

甲７文献には、各サブ群間においてPTHの骨密度への応答が同程度であった旨記載されているが（３００頁左欄１１行ないし右欄６行

目), 各サブ群で骨密度増加効果が確認されたのであるから, 特定の患者群に対する甲 7 発明の適用を妨げる事情ではない。

c 甲 7 発明においても, 投与された患者に重篤な副作用はみられず, かつ, 生じた副作用は一時的なものにとどまっており (甲 7 の 2 9 8 頁左欄 2 5 行ないし 2 9 9 頁左欄 9 行目, 表 5), 2 0 0 単位週 1 回投与が安全でないと予測すべき理由はない。

d P T H は, 年齢が高くなり, より骨折の危険性の高い患者に対して有効に薬剤であるから (甲 1 5 の 1, 1 3 9), 高齢者には効きにくいとの技術常識は存在しない。仮にそのような技術常識が存在するとしても, それは P T H を連日投与するからであり, 甲 7 発明の 2 0 0 単位週 1 回投与については, 連日投与と比較して高い BMD (骨密度) の増加作用が確認されているから, 当業者は, P T H 2 0 0 単位週 1 回投与を高齢者に適用することを動機付けられる。

e 以上のとおり, 甲 7 発明に接した当業者において, 甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤を本件 3 条件の全てを満たす患者に適用することは, 技術常識に基づき, 当業者が当然に検討する事項である。

イ 相違点 3 の容易想到性

(ア) 本件条件 (4) の技術的意義

本件条件 (4) は, 投与期間の終期を「7 2 週以上までの間」とするが, この投与期間は, 4 8 週を超えて「7 2 週以外の他の期間以上までの間」(7 2 週より短い期間以上までの間, あるいは, 7 2 週より長い期間以上までの期間) にわたる投与とを比較して, 投薬の有効性を分析した結果に基づき定められた条件ではない。本件発明 1 の実施例である実施例 2 の試験結果は, P T H 2 0 0 単位投与群において, 4 8 週以降, 新規椎体骨折が発生しておらず, その状態で, 試験が 7 2 週まで継続されたというものであり (本件明細書【表 3 5】), その新規椎体骨折の抑

制効果は、４８週までの継続投与によって奏されていて、これが、４８週を超過した継続投与でも維持されたというものでしかない。

したがって、本件条件（４）の「４８週を超えて７２週以上までの間」に格別の技術的意義はなく、本件条件（４）は、「４８週を超えての継続投与」というものでしかない。

（イ） 動機付けの存在

a 甲７発明のPTH200単位投与群は、中手骨の骨密度を減少させることなく、腰椎BMDが試験開始時と比較して治療後２４週目及び４８週目にそれぞれ約５．０％及び８．１％増加したものであり（甲７の図１）、かつ、投与において重篤な有害事象は生じておらず、椎体骨折の発生件数が０件であった。したがって、投与期間を更に長期に定めれば、それだけ腰椎BMDの増加及び維持が見込まれ、骨折発生を抑制することが合理的に期待されるから、当業者は、骨粗鬆症治療のために更に長期の投与を試みようとする。

b また、骨粗鬆症患者においては、骨折リスクが年齢とともに指数関数的に増加するため（甲９９の３４頁左欄８行目以下）、いったん骨粗鬆症を発症すると、生涯にわたって骨密度や骨折抑制の治療が必要となり、PTHの投与を中止すれば、骨密度が減少するというのが技術常識である（甲１９の７２６頁要旨欄、甲５２の２０２８頁の図３Ｃ）。

甲７発明では、骨密度の増加幅が、試験開始ないし２４週までの間と比して、２４週ないし４８週までの間に減少はしているが、そうであっても、２４週ないし４８週までの間の腰椎骨密度は約３．１％増加しており、その増加幅は十分に治療効果が上がったものと評価される。

したがって、４８週で腰椎BMDを顕著に増加させた甲７発明に接した当業者は、生涯にわたる骨粗鬆症治療及び骨密度の減少抑制維持のため、４８週を超えて更に長期の継続投与を試みようとする。

(ウ) 阻害事由の不存在

甲 7 発明に接した当業者が、骨粗鬆症患者に対する実際の処方において、48 週を超えて長期の継続投与することを妨げる事情はない。

甲 7 発明の試験期間は 48 週であるが、これは、恒常的に骨折のリスク及び不安を抱える骨粗鬆症集団において、高すぎるドロップアウト率を被ることなく定期的に骨測定並びに血液及び尿試料採取を行う適切に管理された多施設試験の継続期間の限界として定められたものである

(甲 7 の 297 頁右欄 43 行ないし 298 頁左欄 24 行目)。甲 7 文献の記載をみても、重篤な副作用はみられず、また、一時的な副作用しか顕れず、かつ、その副作用は被験薬が原因因子であることを示すものではなかったのであるから(301 頁左欄 1 行ないし右欄 4 行目)、副作用の発生が投与継続の限界の理由となったものではない。

このように、甲 7 発明は、試験管理の目的上、事前に試験期間を 48 週間と定めたものにすぎず、副作用による脱落率が高いとの結果に基づき 48 週で試験を打ち切ったというものではないから、治療の場面で 48 週よりも長い期間投与に用いることを阻害するものではない。

(エ) 甲 19 文献及び甲 20 文献について

甲 19 文献及び甲 20 文献では、PTH を 24 か月にわたり継続投与した結果、BMD が、6 か月時点、12 か月時点、18 か月時点、24 か月時点とそれぞれ有意に増加することが確認されていた。

被告は、甲 19 文献が、48 週を超過した PTH の長期投与では骨折抑制効果が期待できないことを示した文献である旨主張するが、①甲 19 文献では、2 年間の PTH 治療群については腰椎 BMD が有意に増加し続けた結果が示されている一方で(731 頁図 3A)、2 年目をラロキシフェン投与とした治療群では治療 2 年目において腰椎 BMD の有意な変化がみられず、2 年目を無治療とした治療群では治療 2 年目において

腰椎BMDが有意に減少したことが示されており（729頁右欄10行ないし730頁右欄7行目，732頁表2），②甲19文献の試験は，骨折に対する効果を評価するためにデザインされたものではないため（733頁右欄41ないし57行目），骨折発生件数や骨折発生率についての統計学的評価には限界があるものの，2年間のPTH治療群について，6か月ごとの骨折発生患者数及びその割合，骨折発生数，1000人1年当たりの骨折数のいずれもが，期間経過に従って減少していることは見て取れる（732頁表3）。したがって，甲19文献は，甲7発明と用量用法を異にする試験結果であるとはいえ，48週を超過したテリパラチドの長期投与により，腰椎BMDの増加及び骨折抑制効果が継続して

（オ） まとめ

以上のとおり，甲7発明に接した当業者は，技術常識に基づき，骨密度の増加又は骨密度の減少防止によって骨折発生を抑制するため，甲7発明の骨粗鬆症治療剤を48週を超過して継続投与することを十分に動機付けられる。

したがって，当業者は，相違点3に係る本件発明1の構成を容易に想到し得る。

ウ 効果について

（ア） 本件発明の効果

本件明細書には，本件3条件の全てを満たす患者に対してPTH200単位週1回投与をした際の試験結果が記載されているが（実施例2），本件3条件の全てを満たす患者と本件3条件の全部又は一部を満たさない患者とを比較した試験結果は示されておらず，あくまで，本件3条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選定して投与対象とした場合において，新規椎体骨折発生率の経時変化が本件明細書に記載したとおりになるこ

とをただ単に確認したものでしかない。

(イ) 被告の主張する効果①（後記(2)ウ(ア)①）について

a 前記(ア)のとおり、本件明細書は、骨折抑制効果が本件3条件により奏するとしながら、200単位投与群について、本件3条件の全てを満たす患者と本件3条件の全部又は一部を満たさない患者とを比較した試験結果は何ら示していない。仮に、本件3条件の全てを満たした場合に100単位の投与によってPTHの骨折抑制効果を強く発現させることができるとしても、本件発明のように、用法用量を限定したところに格別の効果を奏する特殊な患者群を見出したとする発明において、当該用法用量を変更しても、その特殊な患者群において変更前の用法用量と同様に格別な効果を奏するという技術常識はなく、また、そのような推論ができる根拠もない。実際、本件明細書に記載の実施例1の結果は、100単位投与群では、本件3条件の全てを満たすとする高リスク患者の骨折発生率が6%（ $= 3 \div 52$ ，【表2】及び【表8】），本件3条件を満たさないとする低リスク患者の骨折発生率が9%であり（ $= 1 \div 11$ ，【表3】及び【表9】），高リスク患者の方が低リスク患者よりも骨折発生率が低いが、5単位投与群では、高リスク患者の骨折発生率が28%（ $= 18 \div 64$ ，【表2】及び【表8】），低リスク患者の骨折発生率が10%（ $= 1 \div 10$ ，【表3】及び【表9】）であり、低リスク患者の方が高リスク患者よりも骨折発生率が低くなっている。

b 本件発明が対象とする「高リスク患者」とは、本件条件（1）と、「既存骨折がある」（本件条件（2））と、本件条件（3）の全てを満たす者であるところ（【請求項1】），本件明細書の実施例の「高リスク患者（高リスク者）」は、本件条件（1）と、「既存の椎体骨折がある」と、本件条件（3）の全てを満たす患者としており（本件明細書

【0079】、「既存の椎体骨折がある」は「既存骨折がある」（本件条件（2））に含まれるから、実施例の「高リスク者」は、本件3条件を満たす者である。

5 他方、実施例では、「高リスク者」以外の者を全て「低リスク者」としているから（本件明細書【0079】、【0080】）、本件条件（1）と、「既存の『非』椎体骨折がある」と、本件条件（3）の全てを満たす患者は、実施例においては「低リスク者」であるが、本件3条件は満たしていることになり、本件発明は実施例にいう「低リスク者」をも含んでいる。そして、骨粗鬆症患者では、男女とも、部位にかかわらず、既存骨折があると将来の骨折リスクは約2倍になり、特に、既存椎体骨折があると将来の椎体骨折は約4倍に高まるとされていて（甲99）、本件条件（2）の「既存の骨折がある」と実施例の「既存の椎体骨折がある」とでは、骨折リスクが約2倍相違する。そうすると、骨折リスクの高い「既存の椎体骨折がある」患者を対象とした実施例1の結果をもってしては、それより骨折のリスクの低い「既存の『非』椎体骨折がある」患者をも含む本件3条件が特殊な患者群を画することの根拠となり得ない。

15 20 25 また、低リスク患者の類型は7通り（3種の条件を組み合わせた8通りの場合から、全ての条件を満たす場合—すなわち、高リスク患者—を控除する。）存在するが、実施例1の「低リスク患者」かつ「100単位投与群」の例数は、わずか11例しかなく、7通りの組合せに対しては少なすぎ、その結果をもってしては、確率の低い事象が偶然生じた可能性を排除することができず、そのような試験結果に信頼性を認めることは困難である。また、実施例1の100単位投与群における低リスク患者の患者背景は、全員が年齢65歳未満で本件条件（1）を満たさないが、本件条件（2）及び本件条件（3）のいずれ

も満たす者とうかがわれ（本件明細書【表 3】）、実施例 1 の「低リスク患者」かつ「100 単位投与群」の結果は、本件条件（1）のみを満たさない患者群についての結果であって、ここから低リスク患者全般について客観的な評価を導くことは困難である。

5 (ウ) 被告の主張する効果②（後記(2)ウ(ア)②）について

a 本件明細書【表 3 5】によると、骨折相対リスク減少率は、0 ないし 24 週までの間で約 54%、24 ないし 48 週までの間で約 82%、48 ないし 72 週までの間で 100%となっており、一見、継続投与により効果が顕れたかのように見える。

10 しかしながら、上記【表 3 5】の結果は、わずか 6 件でしかなかった 0 ないし 24 週までの間における骨折発生例数が、24 ないし 48 週までの間で既に 2 件にまで減少していたところ、更なる継続投与により 48 週後に骨折発生例数が 0 件になったというものであり、48 ないし 72 週までの間の骨折相対リスク減少率の増加幅は、約 18%にとどまる。この【表 3 5】の結果は、48 週まで投与されることによって顕れた骨折抑制効果が 48 週後も維持されたということではない。

15 b 本件明細書は、48 週後の骨折発生例数が 0 件であったするものの、甲 7 発明においても、48 週までの投与において椎体骨折の発生件数が 0 件であったのであり（300 頁左欄 11 行ないし右欄 6 行目）、当業者は、このまま 48 週を超過して継続投与することによって、骨折発生を抑制することができると期待する。

20 したがって、甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤を 48 週を超えて継続投与した場合に、骨折発生例数を 0 件とするような骨折抑制効果が奏されることは、当業者の予測を超えるようなものではない。

25 c 甲 7 発明は、48 週までの投与によって骨密度の顕著な増加が見ら

れているから、この骨密度の増加から見て、骨折抑制効果が大いに見込まれると評価されるものである。

d 甲19文献及び甲20文献は、PTH20 μ g連日投与のものであって、PTH200単位週1回投与の甲7発明とは用法用量を全く異にするものであるから、その記載内容が甲7発明に基づく効果の期待を否定する材料となるものではない。

e 発症率が僅少で、かつ、被験薬投与群とプラセボ投与群の各発症率の差が少ない場合、わずかに発症率が異なるだけで相対リスク減少率が大きな数字に置き換えられてしまうため、相対リスク減少率でその効果を評価すると、特別に優れた効果が確認できたかのような誤った評価を導いてしまう危険性がある。

そのため、臨床研究の統計では、相対リスク減少率ではなく、絶対リスク減少率（Absolute Risk Reduction:ARR、対照群における発症率と治療群における発症率の差）で評価すべきとするのが技術常識である（甲130、137）。

本件明細書【表35】に基づき絶対リスク減少率を算定すると、①24ないし48週までの間では、4.2%（5.1%（P群）－0.9%（PTH200群））、48ないし72週までの間では、5.3%（5.3%（P群）－0%（PTH200群））となり、本件発明における継続投与による48週前後での椎体骨折抑制効果の差は、わずか、100人当たり1.1人（5.3%－4.2%）という差でしかない。

したがって、本件明細書に記載された本件発明の効果は、そもそも顕著な効果といえるようなものではない。

(エ) 被告の主張する効果③（後記(2)ウ(ア)③）について

被告は、甲7発明において、投与の継続によりBMD増加率が低下し

ているにもかかわらず，本件発明では，骨折抑制効果が逆に高まっていると主張する。

しかしながら，甲 7 発明では，試験開始時ないし 24 週時の腰椎 BMD の増加幅に比して 24 週時ないし 48 週時の腰椎 BMD の増加幅が減少してはいるものの，あくまで，24 週時ないし 48 週時においても腰椎 BMD は約 3.1 % 増加しており，経時的に腰椎 BMD の増加が確認されているのである。一方，本件発明は，48 週を超過してから 72 週までの間の PTH 投与群の骨折発生例数が 0 件であったことが示されているにとどまる（本件明細書【表 35】）。したがって，本件発明について，48 週を超過してから 72 週までの間の投与の継続において 48 週時点での効果を維持することができたとははいえたとしても，被告が主張するような「投与の継続により BMD 増加率が低下しているにもかかわらず，本件発明では骨折抑制効果が逆に高まっている」という関係は成り立たない。

(オ) 甲 88 証明書及び甲 95 証明書について

a 実験成績証明書の参酌の可否

別紙 4 の実験成績証明書（甲 88。以下「甲 88 証明書」という。）及び甲 95 証明書は，本件 3 条件の全てを満たすことにより特別な骨折抑制効果が認められるとの効果を基礎付けようとするものであるが，本件明細書には，200 単位投与群について，本件 3 条件を全て満たす患者と本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者とを比較した試験結果は何ら示されていない。加えて，甲 95 証明書は，本件 3 条件の全てを満たす患者に対し，本件条件（4）の「48 週を超過して」の，あるいは「48 週を超過して 72 週以上までの間」の投与をすることにより，特別な骨折抑制効果が認められることを基礎付けようとしているが，本件明細書には，PTH 200 単位週 1 回投与について，

本件 3 条件の全てを満たす患者と、本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者とを比較した試験結果や、PTH 200 単位週 1 回投与について特別な患者群を見出すことを課題とすることは何ら示されていない。

5 そうすると、甲 88 証明書及び甲 95 証明書は、本件明細書に記載されていない発明の効果を、出願後に実験結果等を提出して主張又は立証するものであり、出願人と第三者との公平を害する結果を招来するものであるから、これを斟酌することは許されない。

10 しかも、実施例 1 の低リスク患者は本件条件（1）のみを満たさない患者群であるのに対し、甲 95 証明書の本件 3 条件の一部を満たさない患者は全て本件条件（1）を満たす患者群であり、患者背景が全く異なる。さらに、甲 95 証明書の「条件 2）」は「既存の骨折がある」とされているが、実施例 1 及び実施例 2 では「既存の椎体骨折を有する」であり、本件条件（2）に係る条件を異にしており、立証対象も
15 適切ではない。

b 実験成績証明書の内容

 仮に、甲 95 証明書を参酌することが許されとしても、以下の理由から、甲 95 証明書は、本件発明 1 の効果の顕著性を基礎付けるものではない。

20 (a) 効果の不一致

 本件 3 条件の全てを満たす患者について、本件条件（4）を満たす用法により顕著な骨折抑制効果が奏される旨が客観的に実証されるためには、i）投与期間について、骨折発生率の経時変化をみる
25 こと、ii）投与対象患者について、本件 3 条件に関し、「本件 3 条件の全てを満たす患者群」と「本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者群」との比較試験が行われることが必要である。

5 i) 甲 9 5 証明書 の 表 1 の「4 8 週を超過して投与される」患者
には、同表 2 の「7 2 週以上投与される」患者を含むから、「4 8
週を超過して投与される」患者には、「4 8 週を超過して 7 2 週以
上投与される」患者と「4 8 週を超過して 7 2 週未満まで投与さ
れる」患者の双方を含む。そして、「4 8 週を超過して投与される」
患者について骨折発生が有意に抑制された旨の記載があることか
らすると、「4 8 週を超過して 7 2 週未満まで投与される」患者に
ついて効果が発生していることになり、被告が主張する効果②
は、「4 8 週を超過して投与される」ことによって既に奏されてい
ることになる。そうすると、甲 9 5 証明書は、「7 2 週以上投与さ
れる」ことによって骨折抑制効果が増強されると評価できるもの
ではない。

15 また、本件発明 1 が、「4 8 週を超過して 7 2 週以上までの間投
与される」という用法により顕著な骨折抑制効果を奏するという
のであれば、その効果を確認するため、骨折発生率の経時変化を
みる必要があるが、甲 9 5 証明書 の 表 1 及び表 2 は、投与期間内
(投与開始から投与終了まで)に発生した骨折例数の総数を示し
たものであり、骨折発生率の経時変化は示されていない。

20 しかも、投与期間(観察期間)が長ければ、当然、骨折発生例
数は多くなるが、他方で、打ち切り例数が発生することにより、
評価例数は徐々に少なくなる。そのなかで、同表 1 及び表 2 の投
与期間内の骨折発生率(骨折発生例数/評価例数)を比較しても、
その効果を理解することはできない。

25 仮に経時変化を読み取るとしても、甲 9 5 証明書においては、
本件 3 条件の全てを満たし、4 8 週を超過して投与した患者の P
TH 投与群の骨折例数が 2 6 件であり、本件 3 条件の全てを満た

し、72週以上投与した患者のPTH投与群の骨折例数が19件であるところ、その差である7件の骨折例数は、48週を超過して投与したが72週以上投与してはいない患者のものであるから（表1と表2とは同一出处のデータを集計したものとされているから、72週以上投与したPTH投与群の患者には、48週ないし72週までの間に打ち切りとなった患者は含まれていない。）、本件3条件の全てを満たした患者の48週を超過して72週までの間に発生した骨折である。したがって、48週を超過して投与した患者に対する「実質的に完全に骨折を抑制する効果」は明確に否定される

- ii また、甲95証明書は、本件3条件の全てを満たす患者と本件条件（1）を満たすが、本件条件（2）又は本件条件（3）（ただし、骨密度に関する条件のみ）のうち少なくとも1つを満たさない患者との間で、骨折発生率を対比したものでしかない。仮に、甲95証明書によって本件発明1の効果が基礎付けられるというのであれば、本件発明1の効果は、本件条件（2）及び本件条件（3）（ただし、骨密度に関する条件のみ）によって奏されることになり、本件条件（1）及び本件条件（3）のうち骨萎縮度に関する条件は、骨折抑制効果に関し、特段の技術的意義を有しないことになる。

したがって、甲95証明書は、本件3条件の全てを満たすことによって初めて優れた骨折抑制効果が奏されることを基礎付けるものではない。

(b) データの出处

甲95証明書は、被告の販売するPTH製剤であるテリボンの再審査申請用の製造販売後データ（甲98）とテリボン及びエルシト

5

10

ニンの臨床試験におけるプラセボ投与群を統合したデータから、本件3条件の充足の有無が判定可能であり、骨折抑制率を算出可能なものを抽出して解析したものとされている。このように、甲95証明書は、他の骨粗鬆症治療薬を併用していたり、別の疾患が併発しているために骨粗鬆症治療薬以外の薬を併用している患者を含んでいる可能性を排除できず、投与期間・観察期間も骨折の診断基準も不明な患者についてのデータである製造販売後データと、有効成分、効能効果、用法用量が異なり、しかも試験条件及び試験実施時期の異なる別個の薬剤に関する臨床試験のプラセボ投与群を統合したデータとを寄せ集めたものでしかなく、その結果の信頼性は疑わしい。

(c) 予測の範囲

15

プラセボとの対比において、骨折の高リスク患者について低リスク患者より骨折の発生が抑制されたように見えることは至極当然のことである。

20

甲95証明書は、本件3条件の全てを満たす患者（本件明細書でいうところの骨折の「高リスク患者」）と本件条件（1）を満たし、本件条件（2）又は本件条件（3）のうちの少なくとも1つを満たさない患者（本件明細書でいうところの骨折の「低リスク患者」）との間で、それぞれ、プラセボ投与群（コントロール群）との対比において骨折抑制率を比較したものである。そして、骨折の高リスク患者のプラセボ投与群は、骨折リスクが高いにもかかわらずプラセボを投与した患者群であるから骨折発生率が高いことは予測の範囲内である。そして、PTHが、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対し有効な治療薬であることは技術常識であるから、「高リスク患者」のPTH投与群において骨折発生率が低くなることも予測の

25

5

範囲内である。そうすると、骨折の「高リスク患者」において、相対リスク減少率が、より高い値となることは、当業者において予測の範囲内のことでしかない。一方、骨折の「低リスク患者」では、そもそも骨折発生率が低いため、PTH投与群とプラセボ投与群とで骨折発生率に有意な差が顕れにくい。そうすると、骨折の「低リスク患者」において、相対リスク減少率が、より低い値となることも、当業者の予測の範囲内である。

10

その上、甲95証明書は、投与期間内（投与開始から投与終了まで）に発生した骨折の発生率をみるものであるから、投与期間が長期になればなるほど、「高リスク患者」のプラセボ投与群と「低リスク患者」のプラセボ投与群との骨折発生率の差は、より大きなものとなりやすい。実際、本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）でコントロール群とされた患者と、本件3条件の一部を満たさない患者（低リスク患者）でコントロール群とされた患者との骨折発生率の差をみると、48週を超過して投与される患者のコントロール群同士（表1）では両者の差は3.6%（12.4%－8.8%）であるのに対し、72週以上で投与される患者のコントロール群同士（表2）では両者の差は6.6%（13.3%－6.7%）と大きくなっている。

15

20

（カ） まとめ

以上からすると、本件発明1は予測できない顕著な効果を奏するといえるものではない。

エ 小括

25

以上のとおり、相違点1及び相違点3は当業者において容易に想到できるから、本件審決の判断には、誤りがある。

（2） 被告

ア 相違点 1 の容易想到性の主張について

(ア) 本件 3 条件の各条件について

高齢の骨粗鬆症患者であれば、本件 3 条件を充足するとの技術常識はない。患者の要件は、一つ一つに分解できるものではなく、それらが有機的に結合して患者の要件を構成するものであるから、本件 3 条件を一体として、その技術的意義が判断されなければならない。

(イ) 本件 3 条件の容易想到性について

a 骨粗鬆症と診断された患者が本件 3 条件の全てを満たすとは限らないし、本件 3 条件以外の因子の重要度が低いことを意味しない（甲 9 9）。それゆえ、甲 7 発明における対象患者の選定においても、複数の因子をスコア化して評価してそのスコアの合計数で診断したものであって、その対象患者が本件 3 条件を全て満たすことは予定されていない。甲 7 文献の臨床試験は、後期第Ⅱ相試験であり、その主な目的は、骨粗鬆症患者を対象として用量反応関係を明らかにし、第Ⅲ相比較試験のための用法用量を決定することであり、P T H 5 0 単位投与群（L 群）、1 0 0 単位投与群（M 群）、2 0 0 単位投与群（H 群）を比較する試験にすぎず、骨粗鬆症患者の中から特殊な患者群を取り出して薬効を評価するというものではない。仮に、本件 3 条件の個々の条件自体は甲 7 発明が対象範囲として予定するものであるとしても、本件 3 条件全体は一般的な指標ではなく、甲 7 発明が当然に対象範囲として予定していたものではない。甲 7 文献には、本件 3 条件に着目して患者群をとらえた記載はないし、骨折抑制のための骨粗鬆症治療剤に関し、本件 3 条件を満たす患者を選択してその対象とすることが一般的であるとの証拠も存在しない。本件 3 条件の着想を得たのは本件発明が初めてである。

b 本件 3 条件の個々の条件自体は一般的な指標であったとしても、本

件3条件全体は一般的な指標ではない。「骨折リスクの増大」ということであれば、他にも骨折リスク因子は多数あり（甲99）、本件3条件を選択する蓋然性はない。骨折しやすい患者が骨折抑制効果を得られやすい患者という技術常識はないところ、本件3条件は、PTH100単位週1回投与の第Ⅲ層試験の層別解析により初めて、本件3条件を組み合わせるとPTHの骨折抑制効果が高いという新規な知見を得られたことに基づいて設定されたものであり、これを甲7文献の開示事項から導くことはできない。むしろ、甲7文献には、サブグループ間で薬物に対する応答は同程度であった旨の記載があり、甲7発明の投与対象患者を区分して投与対象をサブ群に限定しても効果は変わらないことが推論されるから、甲7発明から本件3条件を選択する動機付けは否定される。

c 甲第69号証「治療前及び治療1年後の腸骨梁の組織形態計測及び微細構造解析によって評価される原発性骨粗鬆症患者におけるヒト副甲状腺ホルモン1-34の毎週間歇投与の効果及び安全性」（Journal of Bone and Mineral Metabolism Vol. 22, p. 569-576, 2004）でも、甲7文献に接した当業者が、200単位の投与には非常に頻繁な副作用が認められたため、臨床使用には不適當である旨の認識に至ったことが記載されている。甲7発明が将来有望であると思われる骨粗鬆症治療剤とされていたとの甲7文献の記載は、週1回投与という新たな用法の可能性に関して述べたものであり、200単位投与という点に特化して将来有望と記載されたものではない。

d テリパラチド20 μ g投与群又は40 μ g投与群のプラセボ投与群に対する骨折相対リスク減少率は、患者が75歳以上の場合には、65歳以上75歳未満の場合よりも低くなっているなど、PTH製剤が高齢者には効きにくいということは技術常識であり（乙28、29）、

P T Hを高齢者に特に使用しようとする積極的な動機付けは生じないから、年齢に関する本件条件（１）を含む本件３条件の動機付けは生じない。

5 e 以上のとおり、本件３条件は、本件発明の発明者が初めて見出した条件であり、甲７文献に開示、示唆されておらず、技術常識を踏まえても着想し得ない。

イ 相違点３の容易想到性の主張について

(ア) 本件条件（４）の技術的意義

10 本件発明１は、４８週を超過して投与を継続した場合に顕著な骨折抑制効果が奏されるというものであり、７２週はその効果の評価期間の一端であって、７２週前後での効果の対比を意図したものではない。したがって、７２週前後での効果の対比が無いことを根拠に技術的意義がないとする主張は誤りである。

15 また、４８週までの投与では、P T H 2 0 0 単位投与群に新規椎体骨折の発生が認められているのに対して、４８週を超えての投与での骨折発生例数は０件であり（本件明細書【表３５】）、骨折が発生し続けるプラセボに対して骨折発生率を０％までに低減させ、実質的に完全に骨折を抑制する効果が発現している。のみならず、２４週以下のR R Rは５４％、２４週を超え４８週以下のR R Rは８２％、４８週を超え７２週
20 以下のR R Rは１００％であり、投与の継続により骨折抑制効果が増強する効果が明確に読み取れる。したがって、４８週までの効果がそのまま維持されたという評価も妥当ではない。

(イ) 動機付けの存在の主張について

25 a 甲７発明では、２４週まではBMD増加率は増加するものの、２４週後にはBMD増加率は低下傾向を示し（甲７の図１）、この傾向に鑑みると、仮に４８週を超えて投与しても更にBMD増加率は低下し、

5

その向上は期待できないとみられる。このように、骨粗鬆症治療剤を長期間にわたって継続投与すると、BMD増加効果は徐々に低減し、ほぼ平坦になるのは技術常識である。他方で、骨粗鬆症は年齢とともに骨折発生リスクが指数関数的に増加するから、48週を超えて投与を継続しても、骨粗鬆症が進行しないように維持できるかは疑わしい。また、甲7発明では、プラセボとの比較が無いので骨折抑制効果は不明であり（PTH投与群で骨折発生件数が0件であっても、プラセボ投与群でもそれが0件の場合には骨折抑制効果があるとはいえない。）、甲7文献の骨折発生件数が0件との記載は骨折抑制効果が期待される根拠にはならない

10

15

次に副作用についてみると、甲7発明のPTH200単位週1回投与は、副作用発生率、脱落率の高さから不適切とされ、48週が投与限界と考えられていたところ（甲69ないし71）、48週を超えて長期投与してもBMD増加率の増強も見込めず、また骨折抑制効果も不明であったから、PTH200単位週1回投与を48周を超えて更に長期間投与することを試みる動機付けはなく、その投与はむしろ妨げられる。

20

25

- b 骨粗鬆症は生活習慣病であり治療は長期間にわたるので、投与の継続ができないような副作用が起きる治療は望ましくない（甲70、71）。PTH200単位週1回投与は、その副作用発生率、脱落率の高さから治療が継続できない程のリスクがあり、長期投与を試みるとの動機付けはない。一方で、フォルテオのように、甲7発明と比較すると副作用脱落率が格段に低い安全なPTH連日投与の製剤もあり、また、骨粗鬆症治療薬としてPTH以外のものも多数知られていたから、投与中止による骨密度の減少は他剤への切り替えで簡単に解消できるのであって、PTHの投与を中止した場合の骨密度の減少を問題にす

る理由はなく、敢えてPTH200単位週1回投与を続けることにこだわる必要はない。

(ウ) 阻害事由の不存在の主張について

5 甲7文献に、「脱落率が過度とならずに、十分な制御下で多施設試験を実施できる限界であると思われた。」(297頁右欄43行ないし298頁左欄24行目)とあるように、甲7文献の臨床試験は、試験計画の段階において48週が投与継続の限界と考えられていたのである。これは、「後期第Ⅱ相試験の主な目的は、骨粗鬆症患者を対象として用量反応関係を明らかにし、第Ⅲ相比較試験のための用法用量を決定することにある」(乙23)ところ、48週を超えて投与すると相当数の患者に脱落者が続出することが予測されるため、試験結果を得るために48週までを投与期間の限界と判断したのである。

15 そして、実際、その結果は予測どおり、甲7文献の臨床試験では200単位投与のH群は42%という極めて高い副作用の発現率を示し(表6)、L群(50単位)の19%、M群(100単位)の19%と比べても異常に高いものであった。また、200単位投与群における副作用を理由とする脱落者も、72名の患者中16名で、脱落率は22%に達し、L群(50単位)の4%、M群(100単位)の13%と比べて異常に高いものであった(表6)。

20 (エ) 甲19文献及び甲20文献について

25 甲19文献及び甲20文献におけるPTH製剤の投与は、 $20\mu\text{g}$ (約67単位に相当)の連日投与であり、このような用法用量の異なる継続投与の報告があるからといって、それら報告が、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を48週を超えて投与する動機付け又は甲7発明の骨粗鬆症治療剤を臨床に適用する際の阻害事情を取り除く要因となったりはしない。しかも、次のとおり、甲19文献及び甲20文献は、48週を超過した長

期投与では骨折抑制効果が期待できないことが示された文献といえる。

a 甲 19 文献の表 3 (732 頁) には, ① 1 年間の PTH 投与に続いて 2 年目の治療も PTH 治療に割り付けられた患者群と② 1 年間の PTH 投与に続いて 2 年目の治療がラロキシフェン治療又は無治療に割り付けられた患者群 (727 頁右欄 26 行ないし 728 頁左欄 10 行目) の骨折に関する結果が示されているが, PTH 治療群の骨折個数は, 6 か月毎の発生数に大差はない。また, 48 週を超過し 72 週までの期間に相当する期間 (「13 – 18 mo」) の骨折発生率は, その他の群 (ラロキシフェン治療群及び無治療群。全体の骨折患者数から PTH 治療群の骨折患者数を差し引いて計算した。) が 0.5% であり, 24 ないし 48 週までの 6 か月間の 3.1% から大幅に低下しているにもかかわらず, PTH 治療群では 2.3% であり, 24 ないし 48 週までの 6 か月間の骨折発生率のまま変化がない。さらに, ランダム割り付け後である 48 週以降の骨折発生率は, 無治療群が 1.0% であるのに対して PTH 治療群では 4.3% となっている (730 頁右欄 8 ないし 20 行目)。そうすると, 甲 19 文献からは, PTH の長期投与による骨折抑制効果は全く期待できるものではないと理解できる。

b 甲 19 文献の図 3 A (731 頁) には, PTH 治療群, ラロキシフェン治療群及び無治療群についての腰椎 BMD の増加率が示されているところ, PTH 治療群では, 12 か月 (48 週) で 7.1% の増加が, 48 週の超過で 9.0 ないし 10.7% の増加がそれぞれみられる。しかし, このような腰椎 BMD の増加にもかかわらず, 前記 a のように, PTH 治療群による骨折抑制効果が全く期待できないものであったのであるから, 48 週を超えた後に腰椎 BMD が増加したとしても, それは骨折を抑制するものではないという結果が示されているといえる。

c 甲 20 文献の図 2 A (1595 頁) には, PTH 連日投与群につい

ての腰椎BMDの増加率が示されているところ、12か月（48週）で6.8%の増加、48週の超過で8.9ないし10.5%の増加を示している。この値は、甲19文献の図3Aと同程度の値である。甲19文献で骨折が抑制できていないことが示されているのであるから、甲20文献も、48週を超えた後に腰椎BMDが増加したとしても、それは骨折を抑制できるものではないという結果を示すものといえる。

(オ) まとめ

以上のとおり、当業者は、相違点3に係る本件発明1の構成を容易に想到することができない。

ウ 効果について

(ア) 本件発明の効果

本件発明の効果は、①本件3条件の全てを満たす患者に対して顕著な骨折抑制効果が奏されること（【0013】、【0068】。以下「効果①」という。）、②本件3条件に加えて、本件条件（4）を充足することにより、骨折発生率を0%まで低減させる骨折抑制効果が奏されること（【0080】、【0098】、【表34】、【表35】、【0131】ないし【0133】。以下「効果②」という。）及び③PTH連日投与から想定されるBMD増加率に対する骨折相対リスクと対比して、BMD増加率が低くても、より低い骨折相対リスクが得られること（以下「効果③」という。）である。

以上の効果①ないし③は、甲7文献をはじめ、いかなる文献からも予測できなかったものであり、本件出願当時の技術水準からは予測できない顕著な効果である。

(イ) 効果①について

- a 本件明細書において、PTH週1回投与について、本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）と、本件3条件の全部又は一部を満

たさない患者（低リスク患者）とを比較した試験結果が、PTH 100単位週1回投与の試験で示されている（実施例1）。そして、高リスク患者では、低リスク患者と対比して、骨折抑制効果に優れることの結果も示されている（【表6】、【表7】、【0086】）。本件明細書の実
5 実施例2は、この100単位週1回投与の高リスク患者での顕著な骨折抑制効果を200単位週1回投与について実証したという関係になる。実施例2では、低リスク患者は試験の対象とされていないが、実施例1と実施例2とは、100単位と200単位との用量の相違にすぎないので、実施例2に低リスク患者を対象に含めた試験データの記載がなくとも、実施例1の結果からみて、200単位週1回投与について
10 も高リスク患者に対して顕著な効果を奏することは十分に推論できる。

なお、本件発明においては、5単位投与群はプラセボ相当の対照群として扱っているから、5単位投与群において、低リスク患者の方が高リスク患者よりも骨折発生率が低くなるのは、骨折をしやすい者を高リスク患者として定義付けている以上、骨折をしにくい者の骨折発生率が骨折をしやすい者の骨折発生率よりも低いという当然の結果が
15 示されたにすぎない。

- b 本件明細書が定義する「高リスク者」は、「既存骨折がある」であり（【0068】）、本件3条件を満たす患者である。「低リスク者」は、
20 高リスク者以外のものであるから、本件3条件を満たさない患者である。実施例1及び2では、骨折リスクが高い典型例である既存椎体骨折を有する患者を対象として「高リスク者」と「低リスク者」を区分したが、本件発明が「既存の『非』椎体骨折がある」患者を「高リスク者」から除外しているわけではない。実施例は既存椎体骨折の有無
25 に着目したものであるが、既存骨折を有することにより骨折リスクが高くなることは、既存骨折の部位・種類に関わらず共通するから、既

存骨折が『非』椎体骨折である高リスク患者においても、既存骨折が椎体骨折である高リスク患者と同様に P T Hが高い骨折抑制効果を奏すると推定するのが自然である。

実施例 1 の「低リスク者」かつ「1 0 0 単位投与群」の例数が 1 1 例であっても、その結果を偶然とする根拠はないし、本件 3 条件を満たさない類型が種々あり、その全ての類型についての試験結果がないとしても、それら類型には本件 3 条件を満たさないという共通点はあるし、たとえ本件条件（1）だけの相違しかないとしても、高リスク者と低リスク者として相違するものであることに変わりはない。したがって、比較対象となる低リスク者の例が一つでもあればよく、あらゆるタイプの低リスク者と対比した試験結果がなければならないものではない。

(ウ) 効果②について

a 4 8 週までの投与では、P T H 2 0 0 単位投与群に新規椎体骨折の発生が認められているのに対して、4 8 週を超えての投与での骨折発生例数は 0 件であり、骨折が発生し続けるプラセボに対して骨折発生率を 0 % までに低減させ、実質的に完全に骨折を抑制する効果が発現している。

このように、4 8 週を超過して 7 2 週までの期間の投与の継続により生じる骨折抑制効果は、4 8 週までの期間の投与により生じる効果に比べて明らかに増強された効果であって、4 8 週までの効果がそのまま維持されたものではない。

b 甲 7 発明では、プラセボとの比較が無いので骨折抑制効果は不明であり（P T H 投与群で骨折発生件数が 0 件であっても、プラセボ投与群でもそれが 0 件の場合には骨折抑制効果があるとはいえない）、甲 7 文献の骨折発生件数が 0 件との記載は、骨折抑制効果が期待される根

扱にはならない。さらに、甲 7 文献には、L 群（50 単位投与）、M 群（100 単位投与）、H 群（200 単位投与）とがあるところ、椎体骨折数は「各群間の差は有意でなかった」と評価されており、当業者が、本件 3 条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選んで、48 週を超過して 72 週以上までの間投与することによる顕著な骨折抑制効果を予測することはできない。

c 甲 7 文献において、投与の継続により BMD 増加率は低下し、増加の程度が投与期間の長期化により鈍化していることを考慮すると、48 週を超過して 72 週以上までの間投与するとの投与期間の長期化により、BMD 増加率は低下し鈍化すると予測されるにもかかわらず、本件発明における骨折抑制効果は逆により一層高まっており、このような本件発明の効果は、骨密度の増加と骨折抑制効果とが関係付けられない現象であり、甲 7 文献の開示からは予測できない効果である。

d 前記イ(エ)のとおり、甲 19 文献及び甲 20 文献から PTH の長期投与による骨折抑制効果を予測することはできない。

e 骨粗鬆症における骨折抑制効果を評価する場合は相対リスク減少率で評価することが慣例となっている（甲 101 の 78 頁の表 45、80 頁の表 46、82 頁の表 47、94 頁の表 52、96 頁の表 53 のそれぞれ「骨折」の項の「成績」の欄を参照）。したがって、本件発明の効果は、当業界の慣例に従って、相対リスク減少率で評価する方が適切である。

(エ) 効果③について

本件発明は、BMD 増加率が、48 週時点で 4.0 ないし 5.9%，72 週時点で 5.9 ないし 6.7% であるにもかかわらず（本件明細書の【表 26】から算出）、骨折相対リスク減少率が、48 週時点で 70%，72 週時点で 79% となるのに対して（本件明細書の【表 34】から算出）、P

TH連日投与では、平均17ないし18か月の投与でのBMD変化率が、
40 μ g／日投与で約12.6%，20 μ g／日投与で約8.6%とな
っているのにもかかわらず（乙41の1438頁表4から算出），骨折相
対リスク減少率が、40 μ g／日投与で69%，20 μ g／日投与で6
5%にとどまっている（乙41の1434頁要約）。このように、本件発
明は、連日投与での結果からは到底予測できない挙動を示しており、し
かも、骨折相対リスク減少率79%というのは、連日投与では達成でき
ていない効果である。

（オ） 甲88証明書及び甲95証明書について

a 実験成績証明書の参酌の可否

本件明細書には、骨折抑制効果に関し、本件3条件についての具体
的な対比データ自体は記載されていない。しかしながら、試験データ
自体が常に明細書に記載されていることが必要とされるのではなく、
明細書において、効果を認識し、これを推論できる記載がある場合に
は、出願後に実験成績証明書を提出してその効果を説明することは許
容されている。

甲88証明書は、本件条件（1）を満たすが、本件条件（2）又は
本件条件（3）のいずれかを満たさない患者において、PTH投与群
ではコントロール群よりも骨折の発生が抑制されたものの有意差は認
められず、他方、本件3条件の全てを満たす患者においてはPTH投
与群ではコントロール群よりも骨折の発生が有意に抑制されているこ
とが認められることを明らかにすることによって、少なくとも本件3
条件を充足していれば、有意な骨折発生率の低減が可能になることを
示し、甲95証明書は、本件4条件のうち本件条件（1）及び本件条
件（4）を満たすが、本件条件（2）又は本件条件（3）のいずれかを
充足しない患者ではプラセボとの対比で有意差は得られないが、本

件 4 条件の全てを満たす患者は有意な骨折抑制効果が得られることを報告するものである。

甲 8 8 証明書及び甲 9 5 証明書によると、本件発明の顕著な効果が裏付けられる。なお、この点に関する原告の主張に対する反論は、以下のとおりである。

b 実験成績証明書の内容について

(a) 効果の不一致（前記(1)ウ(オ)b(a)）の主張について

- i 甲 9 5 証明書には 4 8 週を超過して投与した場合であっても、7 2 週以上投与した場合であっても、いずれでも本件 3 条件の全てを満たす患者においては有意な骨折抑制効果が認められたことが示されている。

表 1 は、4 8 週を超過して投与された患者についての 0 週から試験期間中に発生した骨折数を集計し、表 2 は 7 2 週以上投与された患者についての 0 週から試験期間中に発生した骨折数を集計しているものであり、4 8 週を超過して 7 2 週未満まで投与された患者がいるが、これら患者について 4 8 週を超過して 7 2 週未満の期間に発生した骨折のみを集計していないから、表 1 から表 2 の骨折数を差し引けばこの期間内の骨折発生数が分かるというものではない。

甲 9 5 証明書は、4 8 週を超過して投与した場合又は 7 2 週以上投与した場合に、本件 3 条件の全てを満たす患者においては本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者よりも顕著な効果を奏することを明らかにするものにすぎず、骨折発生率が 4 8 週を超えるとゼロになる効果を示すためのものではない。

そして、「4 8 週を超過して 7 2 週以上までの間投与される」ことによる効果を示すには、4 8 週を超過して投与した場合(表 1)

5

10

15

20

25

と72週以上投与した場合（表2）のそれぞれの投与期間内において発生した骨折例数を評価して、本件3条件を全て満たす患者と本件3条件の全部又は一部を満たさない患者を対比すれば足りる。そのため、甲95証明書は、48週を超過して、又は、72週以上投与された本件3条件の全てを満たす患者に対する顕著な効果を、本件3条件の一部を満たさない患者に対する効果と対比したものである。被告は、表1と表2を比較した効果を主張しているのではなく、表1、表2のそれぞれにおける本件3条件の全てを満たす患者と本件3条件の一部を満たさない患者とを比較して、いずれにおいても、本件3条件の全てを満たす患者ではPTH投与群がコントロール群よりも骨折の発生が有意に抑制され、本件3条件の一部を満たさない患者では骨折の発生の抑制が有意でないことを示している。

- ii 甲95証明書で示した「本件条件（2）又は本件条件（3）の少なくともいずれかを満たさない患者」は、「本件条件（1）なし本件条件（3）の全部又は一部を満たさない患者」であるから、本件3条件の効果を基礎付けるための条件として適合している（なお、本件条件（1）を満たさない患者が含まれていないのは、コントロール群であるテリボン、エルシトニンの臨床試験の対象患者が65歳以上になっているため、PTH投与群も65歳以上の患者を対象とすることで条件をそろえたためである。）。本件条件（3）は、「骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である」であるから、「骨密度が若年成人平均値の80%未満である」のみでも、本件条件（3）に該当するといえるし、骨密度がYAM80%以上あれば、通常、骨萎縮度がⅠ度未満と考えられる（甲35）から、「骨密度

が若年成人平均値の 80%未満である」と「骨萎縮度が萎縮度 I 度以上である」はほぼ同義である。よって、甲 95 証明書は、本件 3 条件を充足する患者と、本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者とを比較したものにはかならない。低リスク患者の全ての態様が確認できていないとしても、確認されていない態様は、確認された態様よりも更に条件を満たしていない態様であり、低リスク患者の中でもよりリスクの低い低リスク患者であり、このような患者に比して本件発明が高い骨折抑制効果を示すことは十分に推論できる。

(b) データの出处（前記(1)ウ(オ)b(b)）の主張について

市販後の調査におけるデータであっても、実際の患者を対象とし、事前に規定した調査項目を調査したものであるから、PTH 投与群として扱うことに特に問題ない。この場合、治験のように、患者の選択・除外基準等を設けるなどの介入は行われていないが、骨折評価が可能であること、本件 3 条件の充足又は非充足の評価が可能であること等の調査項目を事前に規定した上で調査を行っている。また、コントロール群については、テリボンの臨床試験におけるプラセボ投与群、エルシトニンの臨床試験におけるプラセボ投与群のいずれについても二重盲検下で実薬群と同じ投与経路、投与頻度でプラセボ投与されているので、実薬を投与されていない患者として適切に骨折発生を評価できている。したがって、いずれも、実薬を投与されていない患者として共通し、共に適切に骨折発生を評価できているのであるから、両プラセボ投与群を統合して解析しても何ら問題はない。

仮に、PTH 投与群に既存の骨粗鬆症治療薬を併用している患者が含まれ、あるいは、PTH 投与群の投与期間・観察期間が患者ご

5

とに開きがあったとしても，それら条件は，本件 3 条件の全てを満たす患者群と本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者群の両方に同等の割合で存すると考えるのが自然であり，両者に対する骨折抑制効果を比較する場合に何ら問題となることではない。なお，どのような臨床試験であっても，途中で脱落する患者が出てきて投与期間・観察期間が異なることは生じる。また，甲 9 5 証明書は，PTH 投与群，コントロール群ともに臨床骨折のデータを用いて比較評価をしており，統計データを用いただけなどというものではない。

10

(c) 予測の範囲（前記(1)ウ(オ)b(c)）の主張について

15

本件 3 条件の全てを満たす患者（高リスク患者）は骨折しやすい患者群ではあるが，だからといって，治療薬を投与すれば骨折が抑制されやすい患者とは当然にはいえない。骨折の高リスク患者に対しては高い骨折抑制効果が期待できるといった技術常識はなく，むしろ，骨折しやすいのであれば治療薬を投与しても骨折を抑えにくいと予測される。そうすると，本件 3 条件を充足しない患者と比して，本件 3 条件の全てを満たす患者で骨折抑制効果が高くなることは，予測できない効果である。

20

(カ) まとめ

以上からすると，本件発明 1 は予測できない顕著な効果を奏するものといえる。

エ 小括

以上のとおり，相違点 1 及び相違点 3 は当業者において容易に想到できるものではなく，本件審決の判断には，誤りはない。

25

5 取消事由 4－2（本件発明 2 の進歩性に関する判断の誤り）の有無について

(1) 原告

本件発明 2 は、本件発明 1 に対し、骨折抑制が 4 8 週を超過して 7 2 週までの間の投与では、「新規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるためである」との治療目標を特許請求の範囲の記載に加えたものにすぎない。

5 被告は、「新規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるためである」が特定の医薬用途を定めたものであると主張するが、本件発明 2 の用途は、あくまで骨粗鬆症治療であり、「新規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるためである」を特定の医薬用途ということはできない。いずれにせよ、甲 9 5 証明書からは、本件 3 条件の全てを満たす患者の P T H 投与群について、4 8 週ないし 7 2 週の間になくとも 7 件もの骨折が発生したことが示されているから、P T H 2 0 0 単位週 1 回投与を、4 8 週を超過して 7 2 週以上
10 までの間継続しても、骨折は完全に抑制されるものではない。そうすると、「新規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるためである」を特許請求の範囲の記載に加えても、本件発明 2 は、本件発明 1 と同一のものでしかない。

したがって、本件発明 1 に進歩性が欠如していることは、そのまま本件発
15 明 2 にも妥当し、本件発明 2 は進歩性を欠如する。

(2) 被告

本件発明 1 に進歩性が認められることは、そのまま本件発明 2 にも妥当し、本件発明 2 にも進歩性が認められる。

さらに、本件発明 2 は、「4 8 週を超過して 7 2 週までの間の投与では、新
20 規椎体骨折の発生率を 0 % までに低減させるため」という特定の医薬用途を規定したものであるが、このような構成は、前述までのとおり、当業者にとって容易想到なものではないから、この点からみても、本件発明 2 は進歩性を有する。

第 4 当裁判所の判断

25 1 本件発明について

本件明細書（甲 1 1 6）には、別紙 1「本件明細書の記載事項（抜粋）」のと

おりの記載があり，この記載によると，本件発明について，次のような開示があると認められる。

(1) 技術分野

5 本件発明は，PTH（Parathyroid Hormone：パラサイロイドホルモン〔副甲状腺ホルモン〕）を有効成分として含有する骨粗鬆症の治療剤ないし予防剤に関するものであり，また，PTHを有効成分として含有する骨折抑制ないし予防剤に関するものである（【0001】，【0018】）。

(2) 背景技術

10 骨粗鬆症は，骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大している疾患であり，治療剤の1つとしてPTH製剤が知られている（【0002】）。

従来技術として，1週間に1回の頻度で26週間の投与期間にわたり，1回の投与当たり「100又は200単位」のPTHを皮下投与する骨粗鬆症の治療方法があるが，この方法が，骨強度を増大させること又は骨折のリスクを軽減させることが可能な治療方法であるか否かについては明示されていない（【0004】，【0005】）。

15 また，従来技術として，PTHを連日投与するものがあるが，高カルシウム血症の副作用事例等があり，安全性の面から十分ではないことから，安全性が高くかつ効能・効果の面で優れたPTHによる骨粗鬆症治療方法が求められていた（【0006】ないし【0009】）。

20 (3) 発明が解決しようとする課題

本件発明の課題は，安全性が高くかつ効能・効果の面で優れたPTHによる骨粗鬆症治療ないし予防方法を提供すること，さらに，安全性の高いPTHによる骨折抑制ないし予防方法を提供することである（【0012】）。

(4) 課題を解決するための手段等

25 前記課題を解決するため，PTHの投与量・投与間隔を限定すること，具体的には1回当たり「100ないし200単位」のPTHを週1回投与する

ことにより、効能・効果及び安全性の両面で優れた骨粗鬆治療ないし予防方法となること並びに安全性の高い骨折抑制又は予防方法となることが見出され、それらの方法において、骨折の高リスク者に対して特に効果を奏することが見出された（【0013】、【0015】、【0018】、【0034】、【0035】）。

骨粗鬆症における骨折の危険因子としては、年齢、性、低骨密度、骨折既往、喫煙、アルコール飲酒、ステロイド使用、骨折家族歴、運動、転倒に関連する因子、骨代謝マーカー、体重、カルシウム摂取などが挙げられるところ、本件発明においては、（１）年齢が６５歳以上である、（２）既存骨折がある、（３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である、及び／又は、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上であるとの３条件を満たす骨粗鬆症患者を「高リスク患者」として定義する（【0068】）。

(5) 発明を実施するための形態

本件発明に係る骨粗鬆症治療／予防剤又は骨折抑制／予防剤の投与期間は特に限定されず、患者に応じた医師の処方等により適宜決定することができる。本件発明の発明者らは、投与期間を１５６又は７２週間として、骨折発生を主要評価項目とした二重盲検比較臨床試験を実施したところ、この試験において、当該投与による有意な骨折抑制効果を確認でき、その効果は２４又は２６週後という早期から発現し（実施例１～２）、投与後４８週を超えてからの新規椎体骨折は認められなかったことから（実施例２）、投与期間として、２４週以上、２６週以上、４８週以上、５２週以上、７２週以上、または７８週以上を例示することができ、最も好ましくは７８週以上である（【0032】、【0035】）。

(6) 実施例 1

退行期骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症）、特発性骨粗鬆症（妊娠後骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症など）が例示される原発性骨粗鬆症の男

女の患者を、高リスク患者及び低リスク患者（高リスク患者ではない患者）に区分して、それぞれ、「5あるいは100単位」のPTH製剤であるテリパラチド酢酸塩をそれぞれ週に1回間欠的に皮下投与した（【0037】、【0077】、【0079】）。

5 高リスク患者においては、「100単位」投与群は、「5単位」投与群に比べ、有意に高い骨密度の増加、有意に低い新規椎体骨折発生、及び、有意に低い椎体以外の骨折発生が認められ、テリパラチド酢酸塩の週1回「100単位」投与は、高リスク患者に対し、有用な骨粗鬆症治療剤及び骨折抑制ないし予防剤となり得ることが確認されたが、低リスク患者においては、骨密度、新規椎体骨折発生及び椎体以外の骨折発生のいずれについても、「100単位」投与群と「5単位」投与群との間で有意差は認められなかった（【0083】ないし【0094】、【表4】ないし【表11】）。

10

投与期間中、いずれの投与量においても高カルシウム血症の発症はなかった（【0095】、【図1】）。

15 (7) 実施例2

原発性骨粗鬆症と診断された男女の高リスク患者に対して、テリパラチド酢酸塩「200単位」（被験薬）又はプラセボ（対照薬）を、72週間、週1回、皮下投与した（【0098】）。

20 投与72週後における被験薬投与群と対照薬投与群それぞれにおける椎体多発骨折（新規の2箇所以上の椎体骨折）の発生比率（例数）を比較したところ、対照薬投与群は2.1%（6例）、被験薬投与群は0.8%（2例）であり、被験薬は椎体多発骨折に対して抑制ないし予防効果を有することが示された（【0109】、【表12】）。また、増悪骨折に対しても被験薬は有効である（【0118】、【表20】）。

25 半年ごとの新規椎体骨折発生率は、プラセボ投与群では、いずれの区間も約5%でほぼ一定であるのに対し、PTH200単位投与群では、投与期間

が長くなるにつれて区間毎の発生率が低下しており、48週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなく、また、PTH200単位投与群の新規椎体骨折発生率は、24週以内、24週ないし48週、48週ないし72週のいずれの区間でもプラセボ投与群より低く、プラセボに対する相対リスク減少率(RRR)は投与を継続するにつれて増加しており、PTH200単位週1回投与は、新規椎体骨折の発生を早期から抑制し、24週後には既に骨折発生リスクをプラセボに対して53.9%低下させ、さらに、その骨折抑制効果は、投与とともに増強する傾向が認められた(【0131】、【0132】、【表34】、【表35】)。

骨折試験のFAS(判決注 Full Analysis Set: 最大の解析対象集団)において、Kaplan-Meier推定法による72週後の椎体骨折(新規+増悪)発生率は、PTH200単位投与群3.5%、プラセボ投与群16.3%であり、PTH200単位投与群の発生率はプラセボ投与群より低く(logrank検定、 $p<0.0001$)、200単位の投与は、72週後には、椎体骨折(新規+増悪)の発生リスクをプラセボに比べて78.6%低下させており、さらに、半年毎の椎体骨折(新規増悪)発生率を群間で比較すると、24週以内、24週ないし48週、48週ないし72週のいずれの区間でも、PTH200群の発生率はプラセボ投与群より低かった(【0133】)。

2 取消事由4-1(本件発明1の進歩性に関する判断の誤り)の有無について

本件では、本件発明について、明確性要件及び実施可能要件の充足の有無(取消事由1及び2)並びにサポート要件の充足の有無(取消事由3)が争われているところではあるが、事案に鑑み、取消事由4-1から、まず判断する。

(1) 甲7発明

甲7文献(訳は乙2)には、別紙2「甲7文献の記載事項(抜粋)」のとお

りの記載がある。この記載によると、本件審決が認定するとおりの甲7発明を認定することができ、この点は、当事者間にも争いがない。

なお、甲7発明の「厚生省による委員会が提唱した診断基準」とは、厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の定める「退行期骨粗鬆症の診断基準（1989年）」（甲8，77）（以下「1989年診断基準」という。）である（甲74）。

(2) 相違点1の容易想到性について

ア 本件基準日（平成22年9月8日）における骨粗鬆症に関する技術常識について

(ア) 下記文献には、以下に引用する記載がある。

a 「退行期骨粗鬆症の診断」（1990年。甲8）

- ① 「本症の発生頻度は加齢とともに増加するので、本症は骨の生理的加齢現象にすぎないとする人もあるが、そうではない。加齢に伴い、生理的にも骨のなかの蛋白およびCa，Pが減少するが、このような骨の生理的加齢を基盤に、さまざまな要因が加わって発症し、腰背痛や、病的骨折を伴うものを骨粗鬆症とよぶべきである。」
（288頁左欄13ないし18行目）

- ② 「骨粗鬆症の骨病変は通常胸椎および腰椎に認められるので、退行期骨粗鬆症の診断にさいしてまず必要なことは、胸椎および腰椎の側面X線写真撮影を行うことである。ついでこの胸椎および腰椎の側面X線写真を用いて骨密度の減少あるいは圧迫骨折の有無をチェックする。・・・胸椎・腰椎の骨密度の減少を判定する方法としては慈恵大の方式が一般に用いられている。

骨粗鬆症ではまず椎体の密度が減少するために椎体のX線透過度が増大し、ついで縦の骨梁がめだつようになり、さらに進行すると上下面が陥没し・・・ついには椎体が崩れて圧迫骨折の像を呈する

5

に至る。慈恵大方式では、このような骨X線像をもとにして骨粗鬆症の程度をⅠ～Ⅲ度に分類している。・・・最近、厚生省骨粗鬆症研究班では、これをより簡略化したものとして表2に示すような骨萎縮度の基準を提唱しており、今後はこの方法が広く用いられることが期待される。」（288頁右欄7行ないし289頁左欄17行目）

③ 「表2 骨萎縮度の基準

Ⅰ度	縦の骨梁がめだち、また椎体終板もめだつ。
Ⅱ度	縦の骨梁が粗となり、また椎体終板も淡くなる。
Ⅲ度	縦の骨梁が不明瞭となり、全体としてぼやけた感じを示す。

」（289頁）

10

④ 「1988年度から、厚生省シルバーサイエンスプロジェクトとして「老人性骨粗鬆症の予防および治療法に関する総合的研究班」（班長：A）が結成されたが、この研究班ではこのような立場から本症において認められる自・他覚所見をスコア化し、そのスコアに応じて、①確実、②ほぼ確実、③疑いあり、④否定的、の4つに分類する診断基準を提唱している（表3）」（290頁左欄20ないし26行目）

15

⑤ 「表3 退行期骨粗鬆症の診断基準

				確実
1)	骨量の減少（+）	3		合計5点以上
2)	骨折あり	脊椎1個	1	ほぼ確実
		≥2個	2	合計4点
		大腿骨頸部	3	疑いあり
		橈骨	1	合計3点

3) 年齢 女性 55歳未満	- 1	否定的 合計 2 点以下
男性 75歳未満	- 1	
4) 腰背痛あり	1	除外疾患 ...
5) 血清カルシウム, リン, ALP 値		
正常	1	
1 項目の異常	0	
2 項目以上の異常	- 1	

…」(289頁)

b 「原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)」(2001年。
甲9, 35)

「表1 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版)」

I X線上椎体骨折を認める場合

低骨量(骨萎縮度Ⅰ度以上,あるいは骨密度値が若年成人平均値(YAM)の80%以下)で非外傷性椎体骨折のある症例を骨粗鬆症とする。

II X線上椎体骨折を認めない場合

	脊椎X線像	骨密度値
正常	骨萎縮なし	
骨量減少	骨萎縮度Ⅰ度	YAMの80～70%
骨粗鬆症	骨萎縮度Ⅱ度以上	YAMの70%未満

YAM：若年成人平均値（20～44歳）

（注）骨密度値は原則として腰椎の骨密度値とし，腰椎骨密度値評価が困難である場合にのみ橈骨，第二中手骨，大腿骨頸部，踵骨の骨密度値を用いる。

骨萎縮とは radiographic osteopenia に相当する。

- …」(77頁。以下，この「表1 原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）」に係る診断基準を「1996年診断基準」という。）
- c 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版」(2006年。甲101)

- ① 「骨量測定方法の進歩と普及を背景に，1991年の国際骨粗鬆症会議において，骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微細構造の破綻によって特徴づけられる疾患であり，骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大に結びつく疾患と定義された。この定義に従った診断基準がわが国でも整備され，1996年の日本骨代謝学会診断基準をもとに，2000年に改訂版が作成されて今日に至っている(表21)。」(31頁左欄3ないし10行目)

- ② 「表21 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず，骨評価の結果が下記の条件を満たす場合，原発性骨粗鬆症と診断する。

I 脆弱性骨折 ^(注1) あり		
II 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 ^(注2)	脊椎エックス線像での骨粗鬆化 ^(注3)
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70～80%	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM：若年成人平均値（20～44 歳）

注1 脆弱性骨折：低骨量（骨密度がYAMの80%未満，あるいは脊椎エックス線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折，骨折部位は脊椎，大腿骨頸部，橈骨遠位端，その他。

注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。…

注3 脊椎エックス線像での骨粗鬆化の評価は，従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎エックス線像での骨粗鬆症	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度Ⅰ度
あり	骨萎縮度Ⅱ度以上

」（31頁。以下，この「表21 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」に係る診断基準を「2000年診断基準」という。）

③ 「Ⅲ 骨粗鬆症による骨折の危険因子

・・・

5

骨折の危険因子は，「骨密度低下」「骨質低下」「外力（転倒など）」に影響を与える因子である。骨折高リスク患者を判定するには，骨密度測定に加えて，「骨質」「外力」に関連する危険因子を評価する必要がある，骨密度とは独立した骨折危険因子が何であるかを知っておくことがポイントとなる。

10

年齢，性・・・

低骨密度・・・

骨折既往・・・

・・・」（34頁）。

④ 「表22 骨折の危険因子（メタアナリシス，システマティック・

レビューによる結果〔エビデンスレベルⅠ〕のみ表示)

危険因子		文献	成績
低骨密度		...	...
骨密度とは独立した危険因子	既存骨折*	...	...
	...		
...	...		

」(35頁)

- ⑤ 「現在、骨粗鬆症治療開始は骨密度を基準に行われているが、同じ骨密度を示していても年齢が高いほど、表22の危険因子*をもつほど、骨折リスクは高くなる。骨密度、年齢、危険因子を総合的に考慮に入れることで、骨折リスクの高い人をより効果的に判別できる。」(35頁)

- ⑥ 「表30 骨粗鬆症治療についての基本的な考え方

1. 骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し、QOLの維持改善をはかることを目的とする。
2. 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は、骨粗鬆症診断基準とは別に定める。
3. わが国では骨折危険因子として、低骨密度、既存骨折、年齢に関するエビデンスがあり、WHOのメタアナリシスでは過度のアルコール摂取(1日2単位以上)、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴が確定している。
4. 骨粗鬆症の薬物治療開始は上記の骨折危険因子を考慮して決定する。」(53頁)

- d 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版 2ないし3頁」

(2006年。甲128)

「NIHコンセンサス会議では、骨粗鬆症の定義を「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患・・・」に修正した。さらに、「骨強度」は骨密度と骨質の二つの要因からなり、BMDは骨強度のほぼ70%を説明するとした。残りの30%の説明要因を“骨質”という用語に集約し、その内容には、構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などをあげた」(2頁右欄27ないし36行目)

(イ) 前記(ア)の各記載によると、本件基準日当時の技術常識は、次のとおりである。

すなわち、①骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大した骨疾患であり、その治療の目的は、骨折を予防し、QOLの維持改善を図ることである、②骨粗鬆症は、加齢とともに発生が増加する、③骨粗鬆症による骨折の複数の危険因子の中で、わが国では、低骨密度、既存骨折、年齢に関するエビデンスがある、④骨粗鬆症の診断基準に関して、1990年当時、厚生省シルバーサイエンスプロジェクト「老人性骨粗鬆症の予防および治療に関する総合的研究班」により提唱された診断基準(1989年診断基準)があったが、1996年に診断基準が改訂され(1996年診断基準)、その後、2000年に更に改訂された(2000年診断基準)、⑤骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度が骨強度のほぼ70%を、骨質が残りの30%を説明する。

イ 本件3条件について

(ア) 検討

a 甲7発明と本件発明1とは、「1回当たり200単位のPTH(1-34)又はその塩が週1回投与されることを特徴とする」との用量の点において一致するが、その投与の対象となる骨粗鬆症患者の範囲を

一応異にする。

b 甲7発明で投与対象とされた患者は、前記(1)のとおり、1989年診断基準で骨粗鬆症と診断された患者であるところ、甲7発明に接した当業者が、甲7発明のPTH200単位週1回投与の骨粗鬆症治療剤を投与する対象患者を選択するのであれば、より新しい基準を参酌しながらその患者を選別することは、当業者がごく普通に行うことであるから、1989年診断基準とともに、より新しい、1996年診断基準又は2000年診断基準を参酌するといえる。

そして、前記ア(ア)b及びcのとおり、1996年診断基準で骨粗鬆症と診断される者は、①骨萎縮度Ⅰ度以上又は骨密度値がYAMの80%以下の低骨量で非外傷性椎体骨折を有する者か、②X線上椎体骨折を認めないが、骨萎縮度Ⅱ度以上、又は、骨密度値がYAMの70%未満である者であり、2000年診断基準で骨粗鬆症と診断される者は、③骨萎縮度Ⅱ度以上又は骨密度がYAMの80%未満の低骨量で、軽微な外力による非外傷性椎体骨折等（脆弱性骨折）を有する者か、④脆弱性骨折がないものの、骨萎縮度Ⅱ度以上、又は、骨密度値がYAMの70%未満の者である。

本件条件(2)及び本件条件(3)は、上記①と同じであるから（「既存の骨折」は「非外傷性椎体骨折」を含む。）、当業者が甲7発明の200単位週1回投与の骨粗鬆症治療剤を投与する骨粗鬆症患者を本件条件(2)及び本件条件(3)で選別するのには何ら困難を要しない。

また、前記ア(イ)のとおり、骨粗鬆症は、加齢とともに発生が増加するとの技術常識があり、高齢者は加齢を重ねた者であるのは明らかであるところ、高齢者として65歳以上の者を選択するのは常識的なことであり、高齢者の医療の確保に関する法律32条でも65歳以上が高齢者とされている。したがって、これらを参酌し、骨粗鬆症によ

る骨折の複数の危険因子として、低骨密度及び既存骨折に並んで年齢が掲げられていることに着目して投与する骨粗鬆症患者を65歳以上として、本件条件（2）及び本件条件（3）に加えて本件条件（1）のように設定することはごく自然な選択であって、何ら困難を要しない。

5

そうすると、甲7発明に接した当業者が、投与対象患者を本件3条件を全て満たす患者と特定することは、当業者に格別の困難を要することではない。

(イ) 被告の主張について

10

a 被告は、前記第3の4(2)ア(イ)a及びbのとおり、本件3条件は、層別解析により初めて、本件条件（1）ないし本件条件（3）を組み合わせるとPTHの骨折抑制効果が高いという新規な知見を得たことに基づくものであり、本件3条件は一般的な指標ではなく、甲7文献の開示事項からは導かれず、むしろ甲7文献にはサブグループ間で薬物に対する応答は同程度であった旨の記載があり、甲7発明から本件3条件を選択する動機付けは否定される旨主張する。

15

20

しかしながら、前記(ア)において判示したように、本件基準日における技術常識に照らせば、甲7発明に接した当業者が投与対象患者を本件3条件の全てを満たす患者とすることに格別の困難はない。また、本件3条件の組合せについても、客観的観点からその選択において格別なものである、あるいは、他の骨折リスク因子等も含めた様々な組合せが想定される中で本件3条件を組み合わせること自体に特別の意味合いがあると認めるに足りる証拠はない（被告が主張する層別解析は、後述するように、あくまで本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）のグループと、本件3条件の全部又は一部を満たさない患者（低リスク患者）のグループのうちごく一部のグループとを比較す

25

るものにすぎず、また、その結果自体も被告主張の顕著な効果が認められると即断できるものではない。)

そして、確かに甲7文献には、別紙2のとおり、「年齢が64歳以下と65歳以上、体重が49kg以下と50kg以上、閉経後10年未満、10から20年、20年以上、および脊椎骨折が0、1および2箇所以上を有するサブグループに被験者を分類して比較したところ、サブグループ間で薬物に対する応答は同程度であった。」との記載があることは認められるものの(300頁左欄11行ないし右欄6行目)、当該記載は、上記記載中の条件によってサブグループ化されたサブグループ間の薬物効果の比較について述べているにすぎず、当該記載により、甲7発明の投与対象患者をサブグループ化すること全般が阻害されるとはいえない。

したがって、被告の上記主張は、いずれも採用することができない。

b また、被告は、前記第3の4(2)ア(イ)cのとおり、甲7発明における200単位投与群には、副作用が多発しており、200単位は副作用脱落率が高い用量と認識されているから、当業者はこれを試みない旨主張する。

確かに、別紙2のとおり、甲7文献には、PTH200単位週1回投与のH群の副作用発生率は42%であり、72人のうち16人(約22%)が副作用により脱落していて、副作用発生率及び副作用による脱落率は、50単位を投与したL群(副作用発生率19%)及び100単位を投与したM群(副作用発生率19%)のいずれと比べても高いことが記載されており(表6)、骨粗鬆症の治療は長期間にわたるため、臨床使用において患者の症状や治療継続意思に直接に影響する副作用が起こることは望ましくはないから(甲69ないし71,96)、甲7文献の上記記載に接した当業者は、この点に限っていえば、20

0 単位の投与よりも 100 単位の投与の方がより適当であると認識することが考えられる。

しかしながら、他方、甲 7 文献には、重篤な有害事象は認められないと記載されており（301 頁左欄 1 行ないし右欄 4 行目）、さらに、200 単位の投与が腰椎骨密度を 48 週間後に 8.1% 増加させたこと、及び、その増加の程度は、100 単位投与の 3.6%、及び、50 単位投与の 0.6% のいずれよりも高いことが記載され、PTH は腰椎骨密度を 48 週という比較的短期間で用量に依存して増加させる極めて有望なものと評価されている（300 頁左欄 11 行ないし右欄 6 行目、301 頁右欄 5 行ないし 303 頁 23 行目。有望とされた対象から 200 単位の投与のみが排除されているとは理解し難い。）。そして、前記ア(イ)のとおり、骨粗鬆症の治療の目的は骨折を予防することであるところ、骨密度が低いことは、既存骨折、年齢とともに、わが国でエビデンスがある骨折危険因子であり、骨密度は骨強度のほぼ 70% を説明するとの技術常識がある。

以上によれば、甲 7 文献に接した当業者は、200 単位週 1 回投与と 100 単位週 1 回投与とを対比した場合に、副作用の面と効果の面を総合考慮して、いずれを選択するか判断するものと考えられ、200 単位週 1 回投与がその選択が排除されるほど劣位したものと見られるとはいえず、これを選択することもまた十分に動機付けられているというべきである。

したがって、被告の上記主張は、採用することができない。

c さらに、被告は、前記第 3 の 4(2)ア(イ) d のとおり、PTH 製剤が高齢者には効きにくいということは技術常識であったから、PTH を高齢者に特に使用しようとする積極的な動機付けは生じない旨主張する。

被告は、関係文献（乙 2 8， 2 9）を挙げて、 P T H 製剤が高齢者には効きにくいということは技術常識であるとするが、「The Skeletal Response to Teriparatide Is Largely Independent of Age, Initial Bone Mineral Density, and Prevalent Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis」(Journal of bone and mineral research, vol. 18, No. 1, p18-23, 2003)（乙 2 8）における記載（ 2 1 頁 F I G. 2）及び「フォルテオ皮下注キット 6 0 0 μ g フォルテオ皮下注カート 6 0 0 μ g 「2. 7. 3 臨床的有効性の概要」」（乙 2 9）における記載（ 2 1 3 頁）として、プラセボ投与群、テリパラチド 2 0 μ g 投与群（連日投与）及びテリパラチド 4 0 μ g 投与群（連日投与）に分けてフォルテオを投与した際の新規椎体骨折発生率の結果が示されているところ、 6 5 歳以上 7 5 歳未満の患者、及び、 7 5 歳以上の患者いずれに対しても、テリパラチド投与群における椎体骨折発生率は、プラセボ投与群の椎体骨折発生率より低くなっているから、これらの記載をもって、フォルテオが高齢者、すなわち 6 5 歳以上の患者に効きにくいなどとはいえない。

また、被告は、 2 0 μ g 投与群又は 4 0 μ g 投与群のプラセボ投与群に対する骨折相対リスク減少率は、患者が 7 5 歳以上の場合には、 6 5 歳以上 7 5 歳未満の場合よりも低くなっている旨を指摘するが、 7 5 歳以上の患者群の骨折相対リスク減少率が 6 5 歳以上 7 5 歳未満の患者群の骨折相対リスク減少率よりも低いとしても、それは、投与対象を 7 5 歳以上の高齢者とすることの動機付けの有無の問題にはなるとしても、投与対象を 6 5 歳以上の高齢者とすることの動機付けには何らの影響を与えない。

したがって、上記各文献をもって、 2 0 0 単位の P T H 製剤を 6 5

歳以上の高齢者に投与することが妨げられ、動機付けが生じないとはいえず、被告の上記主張を採用することはできない。

d そのほかにも、被告はるる主張するが、いずれの点についても、前記(ア)の認定を左右するものではない。

5 (3) 相違点3の容易想到性について

ア 本件基準日（平成22年9月8日）時点のPTH製剤の投与期間に関する技術常識等について

(ア) 下記文献には、以下に引用する記載がある。

10 a 「「フォルテオ皮下注カート600 μ g，同皮下注キット600 μ gの審議結果報告書」に添付された審査報告書」（2010年4月。甲15の1）

① 「[用法・用量] 通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20 μ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。」（2頁）

15 ② 「3） 投与期間の上限

・・・それまでに実施した臨床試験における投与期間を基に設定することとし、米国及び欧州では投与期間の上限を24ヵ月間として承認されている。国内においては、GHDB試験での18ヵ月間のデータより安全性が確認されることを前提に、投与期間の上限を18ヵ月間として承認申請を行い、その後18ヵ月時点のデータを提出した。なお、国内GHDB試験において24ヵ月間投与の使用経験を
20 得るため、投与期間を24ヵ月間に延長して2009年9月に終了した。」（96頁）

25 b 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」（2006年。甲101）

「 ■副甲状腺ホルモン（PTH）

ヒトPTH（1－34）（テリパラチド）皮下注射剤

骨形成促進薬としての効果が期待されているPTHは、海外において大規模臨床試験が実施され、すでに米国をはじめとする多くの国で認可されている。閉経後5年以上を経過し椎体骨折を有する骨粗鬆症患者を対象とした大規模臨床試験では、 $20\mu\text{g}$ のヒトPTH（1－34）の平均18ヵ月にわたる連日自己皮下注射により新規椎体骨折の発生を対照群の14%から5%へと1／3近く低下させた。」（99頁）

c 「メルクマニュアル 第18版 日本語版」（2006年。甲136）

「合成副甲状腺ホルモン（PTH1－34;teriparatide）を平均20ヵ月間毎日注射すると、骨量が増し骨折が減少する。」（326頁）

d 「骨折抑制のための薬剤選択 閉経後女性」（CLINICAL CALCIUM, Vol. 17, NO. 7, 86－92, 2007）（甲139）

「骨形成促進剤

PTHを間歇投与すると、海綿骨を中心に骨形成促進作用を有し、椎体圧迫骨折を有する閉経後骨粗鬆症女性1,637名に、プラセボ、 $20\mu\text{g}$ 、 $40\mu\text{g}$ PTH（1－34）を21ヵ月連日皮下投与すると腰椎骨密度はPTH投与でそれぞれ9.7%、13.7%増加した。PTHの骨折防止に対する効果は、 $20\mu\text{g}$ 、 $40\mu\text{g}$ 投与で新規椎体圧迫骨折発症頻度をそれぞれ65%、69%減少させ、非椎体骨折発症頻度も有意に低下した（それぞれ53%、54%）」（90頁）

e 甲19文献、甲20文献及び甲52文献

別紙3－1ないし3記載のとおり。

(イ) 前記(ア)の各記載によると、本件基準日時点のPTH製剤の投与期間

に関する技術常識は、次のとおりである。

すなわち、①海外では既に投与期間の上限を24か月とするPTH20 μ g連日投与の製剤が認可されていたこと、②PTH20 μ g又は40 μ g18か月間以上の連日投与により骨密度の増加と新規椎体骨折の発生5の抑制を得られることが知られていたこと、③甲19文献の試験では、1年間のテリパラチド20 μ g連日投与後、2年目もテリパラチドの投与を続けた群(305例)では、2年目も腰椎骨密度の上昇が継続したのに対し、2年目にテリパラチドの投与をやめて、ラロキシフェン投与に切り替えた群(100例)では腰椎骨密度の変化はなく、2年目に積極的な治療を行わないでカルシウムとビタミンDの補充のみに切り替えた群(102例)では腰椎骨密度が減少したこと(726頁要旨欄、729頁右欄10行ないし730頁右欄7行目、731頁図3A、732頁右欄1行ないし733頁左欄4行目、733頁表2、734頁40ないし52行目)、④甲20文献の試験では、2年間のテリパラチド20 μ g連日投与により、腰椎骨密度が継続して上昇したこと(1595頁図2)、⑤甲52文献の試験では、テリパラチド20 μ g連日投与又は40 μ g連日投与を18か月で終了すると、その6か月後、18か月後に骨密度が下降していったこと(2028頁図3C)が技術常識として当業者15に知られていたものと認められる。

イ 本件条件(4)について

(ア) 検討

- a 「48週を超過して72週以上までの間」投与されることの技術的意義

本件条件(4)は、投与期間を「48週を超過して72週以上までの間」とするものであるところ、これは、「までの間」として一定の期間内25における投与を規定し、その始期(投与自体の開始は0週からで

ある。)を「48週を超過」と、同終期を「72週以上」とするものと理解できる。

そして、本件明細書には、骨折発生を主要評価項目とした二重盲件比較臨床試験において、その効果が24週後又は26週後という早期から発現し、投与後48週を超えてからの新規椎体骨折は認められなかったことが記載された上で、投与期間として、24週以上、26週以上、48週以上、52週以上、72週以上や78週以上が例示され、最も好ましいものを78週以上としている（【0032】）。

また、実施例2として、本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）に対して、被験薬（PTH200単位）又は対照薬（プラセボ）を、72週間にわたり週に1回の頻度で間欠的に皮下投与したところ（【0098】）、半年毎の新規椎体骨折発生率は、対照薬投与群では、24週以下、24週を超えて48週以下、48週を超えて72週以下のいずれの区間でも約5%でほぼ一定であったが、被験薬投与群では、投与期間が長くなるにつれて区間ごとの発生率が低下しており、48週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかったこと（【0131】、【0132】、【表34】、【表35】）、カプラン–マイヤー推定法による72週後の椎体骨折（新規及び増悪）発生率が、被験薬投与群で3.5%、対照薬投与群で16.3%であること（【0133】）が記載されている。

これらの記載によると、本件発明は、遅くても48週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかったことを踏まえて、始期を「48週を超過」とし、試験期間が72週であったことを踏まえて、少なくとも72週までの継続した投与を要するとの趣旨で終期を「72週以上」（72週が含まれる。）としたものと理解される。

ところで、本件明細書には、上記のほかに「48週」なる数値の技

術的意義についての記載はないところ，【表 3 4】において，48 週を超えて 72 週までの間に骨折発生がなかったということは，とりもなおさず 24 週を超えて 48 週以下までの間に発生した最後の骨折以降に更なる骨折発生がなかったことを意味し，しかも，その骨折発生時期は不明であるものの，24 週という相当長期の間に発生した骨折例数はわずか 2 例であること（本件明細書【表 3 5】）に鑑みると，単に新規椎体骨折発生の有無にだけ着目するならば，その効果は 24 週を超えて 48 週以下の区間で既に奏していたとの評価もできる。さらに，72 週は試験期間が 72 週であったことによる一応の評価期間とされていることは，被告も自認しているところであり，72 週を超える期間での骨折発生率は，本件明細書上不明である。

以上からすると，「48 週」及び「72 週以上」に臨界的意義を認めることは困難であり，本件発明の「48 週を超過して 72 週以上までの間」との特定の時期をもって始期及び終期とする限定には格別の技術的意義を見いだすことができず，単に，適宜の区間について PTH の投与継続につれて骨折発生率が低下していることを示すためだけのものにすぎないというのが相当である。

これに対して，被告は，本件発明 1 は 48 週を超えると骨折抑制効果が増強し実質的に完全に骨折を抑制する効果を発現するものである旨主張するが，その主張を採用するに足る根拠は見当たらない。

b 容易想到性について

上記ア(イ)のとおり，本件基準日において，連日投与の PTH 製剤に関し，48 週を超えた投与により骨密度が上昇し，骨折発生が減少することが知られていた。

一方，甲 7 発明は，PTH 200 単位週 1 回投与により，48 週までの間，腰椎 BMD が継続的に増加し，48 週後には 8.1 % 有意に増

加し（甲 7 文献の 296 頁左欄 1 行ないし右欄 7 行目）、さらに、PTH 200 単位投与群である H 群では 48 週の投与期間中に椎体骨折が発生しなかったものである（甲 7 文献の 300 頁左欄 11 行ないし右欄 6 行目）。そして、前記(2)ア(イ)記載の技術常識によると、当業者であれば、そのような骨密度の増大は骨折の予防に寄与すると理解するといえるところ、甲 7 文献の試験は、48 週までの投与についてのものであるが、その増加率に逓減傾向があるとしても、腰椎 BMD が継続的に増加していることが見て取れ（甲 7 文献の図 1）、48 週を超えると、これが減少に転じるとする根拠は見当たらない。

以上からすると、連日投与の PTH に関して 48 週を超えての投与がされ、それによる骨密度の上昇及び骨折発生の減少が報告されていたことを踏まえ、甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤においても、骨密度の上昇と骨折の予防のために 48 週を超えて投与するようにすることは、当業者として容易に想到することといえ、これにより本件発明 1 に至るものというべきである。

(イ) 被告の主張について

a 被告は、前記第 3 の 4(2)イ(イ)及び(ウ)のとおり、①甲 7 発明においては、48 週を超えて投与しても腰椎 BMD の増加は見込めず、また、骨折抑制効果も不明であるから、長期投与を試みることの動機付けはない、②甲 7 発明の PTH 200 単位週 1 回投与の副作用発生率、脱落率の高さからみて長期投与を試みることの動機付けはない、③甲 7 発明の試験は、48 週が投与継続の限界と考えられていたものであり、甲 7 発明において長期投与を試みることには阻害要因がある旨主張する。

しかしながら、甲 7 文献の開示事項（図 1）からは、48 週を超えての投与によって腰椎 BMD の増加率が上昇していることは確認でき

ないものの、増加率が低減しながらも正味としては腰椎BMDは増加していることが確認できるのであるから、人体である以上自ずと腰椎BMDの増加に上限はあるとしても、投与48週後にこの腰椎BMDの増加が直ちに消失するとする格別の根拠はないし、骨折抑制効果自体についての有意な記載はなくても、前示のとおり、骨密度の増大が骨折の予防に寄与することは技術常識というべきものであるから、上記①の主張を採用することはできない。

また、前記(2)イ(イ)cにおいて説示するとおり、甲7発明におけるPTH200単位週1回投与の副作用発生率、脱落率の高さにより、当業者において臨床使用への適用を妨げられるとはいえず、その適用の際、そのBMD増加の效果に鑑みて長期投与することは十分に動機付けられるといえるから、上記②の主張を採用することはできない。

さらに、甲7文献には、「試験期間を48週間に設定した。この期間は、骨折の危険性と不安が常にある患者を対象として通常の骨測定、血液と尿の採取を行っても脱落率が過度とならずに、十分な制御下で多施設試験を実施できる限界であると思われた。」(297頁右欄43行ないし298頁左欄24行目)と記載されているのであるから、甲7文献上、試験期間が48週に設定された直接の理由は臨床試験の管理上の問題を懸念したことによるものであることは明らかであり、しかも、試験期間の設定は甲7試験の結果を知る前にされるものであることも併せ考えれば、甲7試験の結果を見た当業者が、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を治療の場面で用いる際、48週を超えて投与することを阻害されるとはいえないというべきであるから、上記③の主張も採用することができない。

b 被告は、前記第3の4(2)イ(エ)のとおり、甲19文献及び甲20文献は、甲7発明とは用法用量の異なる試験に関するから、これら文献

の記載事項が甲 7 発明の骨粗鬆症治療剤を 48 週を超えて投与する動機付けや臨床に適用する際の阻害事情を取り除く要因とはならないし、むしろ、これら文献は、48 週を超過した長期投与では骨折抑制効果が期待できないことが示されたものである旨主張する。

5 しかしながら、用法用量が異なることから、その継続期間を直ちに全く同様のものとしてよいと考えることはできないとしても、同じ PTH 製剤である以上、少なくとも、48 週を超過して長期期間投与すること自体が動機付けられないとはいえない。

10 次に、確かに甲 19 文献には、2 年間のテリパラチド投与群について継続的に BMD の有意な増加が認められ、その 2 年目の増加は、1 年目をテリパラチド投与で 2 年目を治療なしとした群に比して有意な差があったとされるものの（729 頁右欄 10 行ないし 730 頁右欄 7 行目、図 3 A ないし C）、臨床的脆弱性骨折については、2 年間のテリパラチド投与群の 2 年目の骨折発生率が、1 年目をテリパラチド投与で 2 年目を治療なしとした群の 2 年目の骨折発生率を上回ったことが示されてはいる（730 頁右欄 8 ないし 20 行目、表 3）。

15 しかしながら、両群の臨床的脆弱骨折発生数については有意差はないとされ（730 頁右欄 8 ないし 20 行目）、「我々の試験は骨折に対する効果を評価するためにデザインされておらず、適切に評価する検出力もない。予測通り、試験期間中の臨床的脆弱性骨折の全数は少なく、ランダムに割り付けられた 2 年目の治療の群間比較は、3 つの逐次的治療の相対的な骨折抑制効果に関して導かれるどの結論も許可されるものではない。」（733 頁右欄 41 ないし 57 行目）とされているから、甲 19 文献が、48 週を超過した長期投与では骨折抑制効果が期待できないことを示す文献とはいえない。また、甲 19 文献が被告が主張するような文献とは解し得ない以上、24 か月間のテリパラ

20

25

チド治療によりBMDの有意な増加を伴ったことを示す甲20文献も、被告が主張するような点が示された文献とはいえない。したがって、被告の上記主張も採用することができない。

c そのほかにも、被告はるる主張するが、いずれの点においても、前記(ア)の判断を左右するものではない。

(4) 効果について

前示のとおり、本件発明1の構成は容易想到であるが、これに対し、被告は、前記第3の4(2)ウ(ア)のとおり、本件発明1は、本件3条件の全てを満たす患者に対する顕著な骨折抑制効果(効果①)、本件条件(4)を充足することにより、骨折発生率を0%まで低減させる骨折抑制効果(効果②)、PTHの連日投与から想定されるBMD増加率に対する骨折相対リスクと対比して、BMD増加率が低くても、より低い骨折相対リスクが得られる効果(効果③)という、当業者が予測をすることができなかった顕著な効果を奏するものである旨主張する。

以下、これらの効果について検討する。

ア 効果①について

(ア) 前記(2)ア(イ)のとおり、骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大した骨疾患であり、骨粗鬆症の治療の目的は骨折を予防することであり、「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するとの技術常識があったから、当業者は、骨密度の増加は、骨折の予防に寄与すると理解するところ、甲7文献には、「ここに挙げた薬剤を投与することによって骨密度(BMD)が増加するため、骨折予防は飛躍的に進歩した」(296頁右欄10行ないし297頁左欄25行目)と骨密度の増加が骨折予防に寄与することが記載され、その上で、48週で骨密度を8.1%増大させたことが開示されている(300頁左欄11行ないし右欄6行目)。そうすると、甲7

発明の骨粗鬆症治療剤が骨折を抑制する効果を奏していることは、当業者において容易に理解できる。

(イ) 効果①の骨折抑制効果とは、単なる骨折発生率の低減ではなく、プラセボ投与群の骨折発生率と対比した場合の骨折発生率の低下割合を指すものであるが、本件明細書の記載からでは、本件3条件の全てを満たす患者と定義付けられる高リスク患者に対する骨折抑制効果が、本件3条件の全部又は一部を欠く者と定義付けられる低リスク患者に対する骨折抑制効果よりも高いということを理解することはできない。

すなわち、効果①を確認するためには、高リスク患者に対する骨折抑制効果と低リスク患者に対する骨折抑制効果とを対比する必要がある、単に高リスク患者とプラセボを対比して高リスク患者に対する骨折抑制効果を示しただけでは、高リスク患者がPTH投与群の中で特に効果を奏する患者群であることを明らかにしたところにはならないところ、前記1のとおり、本件明細書には、実施例1において、高リスク患者では、100単位週1回投与群における新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折発生率は、いずれも実質的なプラセボである5単位週1回投与群における発生率に対して有意差が認められるが、低リスク患者では、100単位週1回投与群における新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折の発生率は、いずれも、5単位週1回投与群における発生率に対して有意差が認められなかったと記載されているのにとどまる(【0086】ないし【0096】、【表6】ないし【表11】)。そして、低リスク患者の新規椎体骨折についていえば、100単位週1回投与群11人と5単位週1回投与群10人(令和3年5月10日付け被告第1準備書面31頁における再解析の数値による。)について、それぞれ、ただ1人の骨折例数があったというものであり、また、椎体以外の部位の骨折は、上記5単位週1回投与群について、ただ1人の骨折例数があったというものであつ

5

て、有意差がなかったことが、症例数が不足していることによることを否定できない。このように、低リスク患者において、100単位週1回投与群の新規椎体骨折及び椎体以外の部位の骨折の発生率が5単位週1回投与群のそれらの発生率に対して有意差がなかったとの結論が、上記のような少ない症例数を基に導かれたことからすると、高リスク患者における骨折発生の抑制の程度を低リスク患者における骨折発生の抑制の程度と比較して、前者が後者よりも優れていると結論付けることはできない。

10

したがって、実施例1をみても、高リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果が、低リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果よりも高いということを理解することはできず、さらに、本件明細書のその他の部分をみても、高リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果が、低リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果よりも高いということを理解することはできない。

15

以上によれば、効果①は、本件明細書の記載に基づかないものというべきである。

(ウ) 被告は、効果①を明らかにするものとして、甲88証明書及び甲95証明書を提出する。

20

しかしながら、本件明細書の記載から、高リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果が、低リスク患者に対するPTHの骨折抑制効果よりも高いということを理解することができず、また、これを推認することもできない以上、効果①は対外的に開示されていないものであるから、上記各実験成績証明書を採用して、効果①を認めることは相当でない。

25

仮に、上記各実験成績証明書を参酌するにしても、本件3条件の全てを満たす患者（高リスク患者）のグループと、本件3条件の全部又は一部を満たさない患者（低リスク患者）のグループのうちごく一部のグル

ープとを比較しているものにすぎないから、本件3条件の効果が明らかになっているとはいえない。また、甲88証明書には、本件条件（1）を満たし、本件条件（2）又は本件条件（3）のいずれかを満たさない患者とされる「非3条件充足患者」につき、「非3条件充足患者においてもPTH投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が抑制されたが、3条件充足患者においては、PTH投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が『有意に』抑制された。」旨が、甲95証明書には、本件条件（1）及び本件条件（4）を満たし、本件条件（2）又は本件条件（3）のいずれかを満たさない患者とされる「非4条件充足患者」につき、48週を超過して投与される場合(①)及び72週以上投与される場合(②)のいずれについても、「非4条件充足患者①（非4条件充足患者②）においてもPTH投与群では、コントロール群よりも骨折の発生は抑制されたが、4条件充足患者①（4条件充足患者②）においてはPTH投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が『有意に』抑制された。」と記載されているだけである。すなわち、本件3条件を満たさない患者については、PTH投与群においてコントロール群よりも骨折発生が抑制されたものの有意差がなかったことが理解できるのみであり、それら有意差がなかったとの結論も、コントロール群の症例数が少ないことによるものであって、高リスク者と低リスク者の各群間に差があることが示されたとはいえず、本件3条件の全てを満たす患者の骨折発生の抑制の程度が本件3条件を満たさない患者に対する骨折発生の抑制の程度より優れていると結論付けることはできない。そうすると、上記各実験成績証明書をみても、本件3条件を全て満たす患者に対するPTHの骨折抑制効果が、本件3条件を満たさない患者に対するPTHの骨折抑制効果よりも高いということを理解することはできない。

(エ) 以上によれば、いずれにしても効果①を認めることはできないから、

その他の点について判断するまでもなく、効果①を予測することのできない顕著な効果という余地はない。

イ 効果②について

(ア) 前記ア(ア)とおり、骨密度の増大は骨折の予防に寄与するものと理解されるところ、甲7発明は、48週で骨密度を8.1%有意に増大し、48週を超えても腰椎BMDが継続的に増加しすることが見込まれるものであり、甲7文献には、試験の結果を示す事実として、200単位投与群では、48週間の投与において椎体骨折が発生しなかったことが示されている(300頁左欄11行ないし右欄6行目)。そうすると、PTH200単位投与の甲7発明において、投与期間が48週を超えても、48週までの投与期間においてのものと同等の骨折抑制の効果がある程度継続すると考えるのが自然である。

(イ) 効果②の骨折抑制効果とは、本件3条件の全てを満たす患者に本件発明1に係るPTH200単位週1回投与を48週を超えて少なくとも72週まで投与した場合に骨折発生率が0%に低減するというものであるが、前記(3)イ(ア)aのとおり、「48週」及び「72週」という数値それ自体には格別の技術的意義を見いだすことはできない。

この点をさておいても、前記(ア)のとおり、甲7発明において、同等の骨折抑制の効果が48週を超過してもある程度継続すると考えるのが自然であるところ、試験の結果を示す事実にはすぎないとはいえ、甲7発明でも、48週間の投与において椎体骨折が発生していなかったことに鑑みると、本件発明1において、48週を超えて72週までの区間での骨折発生数は0件であり、骨折発生率が0%であったとしても、その骨折抑制効果が当業者にとって意外なものとはまではいえず、予測し得る範囲内のものであるといえる。

(ウ) 被告は、前記第3の4(2)ウ(ウ)のとおり、①甲7発明においては、

5

プラセボとの比較が無いので骨折発生数が0件であるからといってそれが骨折抑制効果が期待されることにはならないし、椎体骨折数についての群間比に有意差はなかったから、甲7発明から、48週を超過して72週以上までの間投与することによる顕著な骨折抑制効果を当業者が予測することはできない、②BMD増加率は低下し鈍化すると予測されるにもかかわらず、骨折抑制効果が増強することは甲7文献の開示からは予測できない、③甲19文献及び甲20文献からは、PTHの長期投与による骨折抑制効果は予測することはできない旨を主張する。

10

15

20

しかしながら、前記(ア)のとおり、骨密度を増大させる甲7発明において骨折抑制効果があるものと理解され、その効果が投与期間が48週を超えてもある程度継続すると考えるのが自然であるから、当業者は、甲7発明において骨折発生率についてプラセボ投与群との対比がないとしても、甲7発明の骨粗鬆症治療剤に骨折抑制効果があり、これが48週を超過して継続することを予想し得るというべきである。また、甲7文献において「L群で被験者3名、M群で5名およびH群で0名に椎体骨折が発生したが、各群間の差は有意ではなかった。」(300頁左欄11行ないし右欄6行目)と記載されているとおり、有意差がなかったとされる群間比は、50単位(L群)、100単位(M群)及び200単位(H群)のPTH投与群の中での対比のことを指すのであるから、200単位投与群の他の群に対する優位性は示されていないとしても、200単位投与に骨折抑制効果がないことまでを示すものとは理解され得ない。これらの事情を総合考慮すると、上記①の主張は採用することができない。

25

また、前記(3)イ(イ)aのとおり、腰椎BMDの増加率が上昇していないとしても、腰椎BMDは正味としては増加していることや、同bのとおり、甲19文献及び甲20文献がPTHの長期投与による骨折抑制効

果の予測を妨げる文献とはいえないことからすれば、上記②及び③の主張も採用することができない。

(ウ) 被告は、効果②を明らかにするものとして、甲 9 5 証明書を提出する。

5 しかしながら、効果②は、PTHの長期間の投与により効果が増強するものとするものであるから、そもそもPTHの投与を受けたことのないプラセボ投与群との関係においてただ単にPTHに骨折抑制効果があることだけを示しても、効果②が顕著であることを示したとはいえない。そして、被告が自認するとおり、甲 9 5 証明書は、本件 3 条件の全てを満たす患者と本件 3 条件の全部又は一部を満たさない患者のそれぞれにつき、4 8 週を超過して投与した場合の投与期間全体の骨折数又は 7 2 週以上投与した場合の投与期間全体の骨折数を PTH 2 0 0 単位週 1 回投与群とプラセボ投与群ごとに集計して対比をしたものであって、PTH 2 0 0 単位週 1 回投与を 4 8 週を超えて継続すると骨折発生率がゼロになる効果を示すためのものではなく、また、甲 9 5 証明書からそのような効果の存在をうかがうこともできない。さらに、甲 9 5 証明書は、最終的な評価例数しか記載していないので、脱落者がいつ、どの程度生じたのかが不明であり、また、最終的な骨折例数しか記載していないので、骨折がいつ、どの程度発生したのかが不明であり、結局、4 8 週以下の投与期間中の骨折発生数も骨折発生率も分からず（4 8 週を超過して投与した患者も 7 2 週以上を投与した患者も必ず 4 8 週以下投与がされている。）、4 8 週以下の投与期間中と 4 8 週を超過した投与期間中の効果に相違があるのかを明らかにするものでもない。加えて、甲 9 5 証明書は、対象患者を被験薬投与群、対照薬投与群のいずれも全て本件条件(4)を満たす者としており、PTH 2 0 0 単位週 1 回投与を 4 8 週以下投与した患者（例えば、PTH 2 0 0 単位週 1 回投与を 4 8 週まで継続し、

その後治療を中止した患者）と４８週を超えて投与した患者との間で、被験薬を投与された場合の新規椎体骨折発生数を対比するようなものではない。

したがって、甲９５証明書は、効果②を明らかにするものとはいえない。

(エ) 以上によれば、いずれにしても効果②を認めることはできないから、その他の点について判断するまでもなく、効果②を予測することのできない顕著な効果という余地はない。

ウ 効果③について

被告は、PTHの連日投与から想定されるBMD増加率に対する骨折相対リスクと対比して、BMD増加率が低くてもより低い骨折相対リスクが得られるとの効果が生ずるとして、これを本件発明の予測できない顕著な効果とするが、本件明細書には、PTHの連日投与から想定されるBMD増加率と骨折相対リスクとの関係を記載した部分は見当たらず、上記主張は、明細書に記載されていない効果を主張するものであって失当というほかない。

エ まとめ

そのほか被告が主張するところも、前記アないしウの判断を左右するものではなく、効果の程度等につき更に検討を加えるまでもなく、本件発明１が、当業者が予測をすることができなかった顕著な効果を奏するものであると認めることはできない。

(5) 小括

以上のとおりであるから、相違点１及び３に係る本件発明１の構成を想到することは容易と認められ、本件発明１の効果も当業者において予測できない顕著なものとは認められないから、結局、相違点１及び３は当業者が容易に想到し得たものというべきであり、相違点１及び相違点３が容易に想到で

きないと認定した本件審決の判断には誤りがある。そうすると、相違点 1 及び相違点 3 が容易に想到できないことから相違点 2 について検討するまでもなく本件発明 1 の進歩性を認めた本件審決の判断にも誤りがあり、取消事由 4－1 は、理由がある。

- 5 3 取消事由 4－2（本件発明 2 の進歩性に関する判断の誤り）の有無について
前記 2 (5) のとおり、相違点 1 及び相違点 3 が容易に想到できないと認定した
本件審決の判断には誤りがある。そうすると、相違点 1 及び相違点 3 が容易に
想到できないことから相違点 2 及び相違点 4 について検討するまでもなく本件
発明 2 の進歩性を認めた本件審決の判断にも誤りがあり、取消事由 4－2 は、
10 理由がある。

4 結論

以上のとおり、取消事由 4－1 及び 4－2 には理由があるから、その他の点
について判断するまでもなく、本件審決を取り消すこととして、主文のとおり
判決する。

15

知的財産高等裁判所第 4 部

20

裁判長裁判官

菅 野 雅 之

25

裁判官

本吉弘行

5

裁判官

中村恭

10

(別紙 1)

本件明細書の記載事項 (抜粋)

(表は末尾に一括して掲記した。)

5 【発明の詳細な説明】

 【技術分野】

 【0001】

 本発明は PTH を有効成分として含有する骨粗鬆症の治療剤ないし予防剤に関する。また、本発明は PTH を有効成分として含有する骨折抑制ないし予防剤に関する。特に本発明は、1 回当たり 100 ～ 200 単位の PTH が週 1 回投与されることを特徴とする、前記薬剤に関する。

 【背景技術】

 【0002】

 骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大している疾患」である。現在、骨粗鬆症の治療剤の一つとして PTH (Parathyroid Hormone ; パラサイロイドホルモン) 製剤が知られている。

 【0003】

 PTH は、カルシトニン類やビタミン D 類とともに、血中カルシウム濃度の調節に関与するホルモンである。例えば、PTH は、生体内において、腎臓における活性型ビタミン D₃ 生成を増加させることにより、腸管でのカルシウム吸収を促進する作用を有することも知られている (非特許文献 1)。

 【0004】

 特許文献 1 は、骨粗鬆症患者に対して 1 週間に 1 回の頻度で 26 週間の投与期間にわたり 1 回の投与あたり 100 又は 200 単位の PTH を皮下投与することにより、当該骨粗鬆症患者の海面骨の骨密度を増加させかつ皮質骨の骨密度を減少させない骨粗鬆症の治療方法を開示している。

【0005】

このように、特許文献1は、これらの治療方法が単に骨密度の増加を誘導することを開示する一方、骨粗鬆症患者の骨強度を増大させること又は骨折のリスクを軽減させることが可能な治療方法であるか否かについて明示していない。また、PTHを単独使用したのみで、カルシウム剤を併用していない。

【0006】

非特許文献1は、PTHによる骨粗鬆症治療に関する臨床試験において、患者にPTH（20 μ g/day）投与後4～6時間後採血した際に高カルシウム血症がその患者の11%にみられ、持続性の高カルシウム血症はその3%に観察されたことを開示している。さらに、非特許文献1は、次ぎのPTH投与前には血清カルシウムが殆ど全ての患者において正常に戻ったものの541人の患者の中で1名については持続性の血清カルシウム上昇が観察された為治療中止に至った旨も開示している。

【0007】

非特許文献2は、カルシウム剤を併用下でPTHの連日皮下投与製剤に関して、本剤投与後の血清カルシウムは臨床的に問題ないと開示するものの、投与後の血清カルシウムが上昇したことも報告している。非特許文献3は、非特許文献2に開示の連日皮下投与製剤の添付文書である。本文書は、臨床試験において、当該製剤投与後の様々な有害事象を開示する中で該製剤投与後の一過性の高カルシウム血症が観察された旨を報告している。さらに、非特許文献3は、当該製剤の市販後調査において、高カルシウム血症の副作用報告があった旨を開示している。

【0008】

このように、非特許文献1～3は、PTHの骨粗鬆症治療における高カルシウム血症の副作用事例等を開示しており、これらに開示の治療方法は安全性の面から十分ではないといえる。

【0009】

このような背景の下，安全性が高くかつ効能・効果の面で優れたPTHによる骨粗鬆症治療方法が求められていた。

【先行技術文献】

【非特許文献】

5 【0011】

【非特許文献9】Marcus. & Aurbach, G. D, Endocrinology 85, 801-810, 1969

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10 【0012】

本発明の課題は，安全性が高くかつ効能・効果の面で優れたPTHによる骨粗鬆症治療ないし予防方法を提供することである。さらに，本発明の課題は，安全性の高いPTHによる骨折抑制ないし予防方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

15 【0013】

前記課題を解決するために，本発明者らは鋭意研究開発を重ねた結果，驚くべきことに，PTHの投与量・投与間隔を限定することにより，効能・効果及び安全性の両面で優れた骨粗鬆症治療ないし予防方法となることを見出した。また，PTHの投与量・投与間隔を特定することにより，安全性の高い骨折抑制／予防方法となることを見出した。さらに，それらの方法において，高リスク患者に対して特に効果を奏することも見出した。

【0014】

すなわち，本発明は，以下に関するものである。

〔1〕カルシウム剤と併用され，かつ，1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする，PTHを有効成分として含有する骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔２〕併用されるカルシウム剤が週１回以上投与されることを特徴とする、前記〔１〕の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔３〕併用されるカルシウム剤が、カルシウムとして１日あたり２００～８００ｍｇ投与されることを特徴とする、前記〔１〕または〔２〕の骨粗鬆症治療ないし予
5 防剤。

〔４〕前記ＰＴＨがヒトＰＴＨ（１－３４）である、前記〔１〕～〔３〕のいずれかである骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔５〕２４週または４８週を超過する期間にわたり投与するための、前記〔１〕～〔４〕いずれかに記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

10 〔６〕下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者を治療するための、前記〔１〕～〔５〕のいずれかである骨粗鬆症治療ないし予防剤；

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

（３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である、および／または、骨萎縮度が
15 萎縮度Ⅰ度以上である。

〔７〕ステロイドを起因とする続発性骨粗鬆症、あるいは、糖尿病性骨粗鬆症を治療ないし予防するための、前記〔１〕～〔６〕のいずれか１に記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔８〕下記（１）～（８）の少なくともいずれか１の疾病を合併症として有する
20 骨粗鬆症を治療ないし予防するための、〔１〕～〔６〕のいずれか１に記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤；

（１）糖尿病、

（２）高血圧、

（３）高脂血症、

25 （４）関節痛、

（５）変形性脊椎症、

- (6) 変形性腰痛症,
- (7) 変形性股関節症,
- (8) 変形性顎関節症。

〔9〕 下記(1)～(6)の少なくともいずれか1つの骨粗鬆症治療薬の投与歴
5 がある 骨粗鬆症患者に投与するための,〔1〕～〔6〕のいずれか1に記載の骨粗
鬆症治療ないし予防剤;

- (1) L-アスパラギン酸カルシウム
- (2) アルファカルシドール,
- (3) エルカトニン,
- 10 (4) 塩酸ラロキシフェン,
- (5) メナテトレノン,
- (6) 乳酸カルシウム

〔10〕 軽度腎障害または中程度腎障害を有する骨粗鬆症患者に投与するための,
〔1〕～〔6〕のいずれか1に記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

15 〔11〕 前記PTHがヒトPTH(1-34)である,前記〔6〕～〔10〕のい
ずれか1の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔12〕前記PTHを有効成分として含有する骨粗鬆症治療剤が皮下注射剤である,
前記〔6〕～〔11〕のいずれかに記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔13〕 前記〔1〕～〔12〕のいずれか1に記載の骨粗鬆症治療ないし予防剤
20 と下記(1)～(6)の少なくともいずれか1つの薬剤からなる合剤または医療用
キット。

- (1) メトクロプラミド,
- (2) ドンペリドン,
- (3) ファモチジン,
- 25 (4) クエン酸モサプリド,
- (5) ランソプラゾール,

(6) 六神丸。

〔14〕 1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTHを有効成分として含有する骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記

(1)～(3)の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者を治療するための、骨粗鬆症治療ないし予防剤；

(1) 年齢が65歳以上である

(2) 既存の骨折がある

(3) 骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である。

〔15〕 1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTHを有効成分として含有する、骨折の危険性の高い骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔16〕 1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTHを有効成分として含有する骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、ステロイドを起因とする続発性骨粗鬆症、あるいは、糖尿病性骨粗鬆症を治療ないし予防するための、骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔17〕 1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTHを有効成分として含有する骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、軽度腎障害または中程度腎障害を有する骨粗鬆症患者に投与するための、骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔18〕 カルシウム剤と併用され、かつ、1回当たり100～200単位のPTHが週1回投与されることを特徴とする、PTHを有効成分として含有する骨折抑制ないし予防剤。

〔19〕 併用されるカルシウム剤が週1回以上投与されることを特徴とする、前記

〔18〕の骨折抑制ないし予防剤。

〔20〕 併用されるカルシウム剤が、カルシウムとして1日当たり200～800

m g 投与されることを特徴とする，前記〔１８〕または〔１９〕の骨折抑制ないし予防剤。

〔２１〕前記 P T H がヒト P T H（１－３４）である，前記〔１８〕～〔２０〕のいずれかである骨折抑制剤。

5 〔２２〕下記（１）～（３）の全ての条件を満たす対象者に投与するための，前記〔１８〕～〔２１〕のいずれかである骨折抑制ないし予防剤；

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

10 （３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である，および／または，骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である。

〔２３〕前記 P T H がヒト P T H（１－３４）である，前記〔２２〕の骨折抑制ないし予防剤。

〔２４〕前記 P T H を有効成分として含有する骨折抑制ないし予防剤が皮下注射剤である，前記〔２２〕または〔２３〕の骨折抑制ないし予防剤。

15 〔２５〕骨折抑制ないし予防剤が多発骨折抑制ないし多発骨折予防剤である，前記〔１８〕～〔２４〕のいずれか１に記載の骨折抑制ないし予防剤。

〔２６〕骨折抑制ないし予防剤が増悪骨折抑制ないし増悪骨折予防剤である，前記〔１８〕～〔２５〕のいずれか１に記載の骨折抑制ないし予防剤。

20 〔２７〕前記〔１４〕または〔１５〕の骨粗鬆症治療ないし予防剤であって，ステロイドを起因とする続発性骨粗鬆症，あるいは，糖尿病性骨粗鬆症を治療ないし予防するための，骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔２８〕前記〔１４〕または〔１５〕の骨粗鬆症治療ないし予防剤であって，軽度腎障害または中程度腎障害を有する骨粗鬆症患者に投与するための，骨粗鬆症治療ないし予防剤。

25 〔２９〕前記〔２７〕の骨粗鬆症治療ないし予防剤であって，軽度腎障害または中程度腎障害を有する骨粗鬆症患者に投与するための，骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔30〕前記〔16〕の骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、軽度腎障害または中程度腎障害を有する骨粗鬆症患者に投与するための、骨粗鬆症治療ないし予防剤。

〔31〕上記〔1〕～〔30〕のいずれかに記載の治療剤、予防剤、薬剤、合剤、またはキットを用いる、予防または治療方法。

5 **【発明の効果】**

【0015】

 本発明の骨粗鬆症治療剤は、安全性が高くかつ効能・効果の面で優れている。また、本発明の骨折抑制ないし予防剤は、安全性が高く、有用である。

【図面の簡単な説明】

10 **【0016】**

【図1】 図1は、投与群（高リスク者、低リスク者）別での血清カルシウム濃度推移の結果を示すグラフである。

【図2】 新規椎体骨折発生率の経時変化に対する被験薬投与の影響を示す。被験薬投与群を「PTH200群」、対照薬投与群を「P群」と表記した。

15 **【図3】** 新規椎体骨折発生率の経時変化に対する被験薬投与の影響を示す。被験薬投与群を「PTH200群」、対照薬投与群を「P群」と表記した。

【図4】 被験薬（「PTH200群」）または対照薬（「P群」）を週1回の頻度で72週間患者に投与した際の尿中カルシウム値の変動について試験した結果を示す。尿中カルシウム値／尿中クレアチン値の比を投与開始前と観察週で比較した。尿中カルシウムの測定は、開始時、12週後、24週後、48週後、72週後に実施した。標準併用薬（カルシウム 610mg、ビタミンD₃ 400IU、及びマグネシウム 30mg）を同意取得時から治験終了まで1日1回夕食後服用した。

20 **【図5】** 被験薬（「PTH200群」）または対照薬（「P群」）を週1回の頻度で72週間患者に投与した際の補正血清カルシウム値の変動について試験した結果を示す。血清カルシウムの測定は、開始時、12週後、24週後、48週後、72週後に実施した。血清カルシウム基準値：8.4－10.4mg/dL。標準併用薬（カ

ルシウム 610mg, ビタミンD₃ 400IU, 及びマグネシウム 30mg) を同意取得時から治験終了まで1日1回夕食後服用した。

【発明を実施するための形態】

【0017】

5 本発明について、具体的に説明する。

【0018】

本発明は、1回当たり100～200単位のPTHが週1回（以下、「週1回」を「隔週」と称することもある。）投与されることを特徴とする、PTHによる骨粗鬆症治療ないし予防方法又は骨折抑制ないし予防方法を提供する。また、本発明は、
10 1回当たり100～200単位のPTHが隔週投与されることを特徴とする、PTHを有効成分とする骨粗鬆症治療ないし予防剤又は骨折抑制ないし予防剤を提供する。さらに、本発明は、前記骨粗鬆症治療ないし予防剤又は前記骨折抑制ないし予防剤の製造のためのPTHの使用を提供する。

【0019】

15 I 有効成分

本発明の有効成分であるPTH（以下、単に「PTH」ということもある。）は、ヒト副甲状腺ホルモンであるヒトPTH(1-84)、及び、ヒトPTH(1-84)と同等又は類似の活性を有する分子量約4,000～10,000程度のペプチド類を包含する。

20 【0020】

PTHは、天然型のPTH、遺伝子工学的手法により製造されたPTH、及び化学合成法により合成されたPTHのいずれをも含む。PTHは、自体公知の遺伝子工学的手法により製造され得る（非特許文献8）。あるいは、PTHは、自体公知のペプチド合成法により合成されることができ（非特許文献11）、例えば、不溶性の
25 高分子担体上でペプチド鎖をC末端から伸長していく固相法（solid phase method）によっても合成され得る（非特許文献4）。なお、本発明のP

PTHの由来は、ヒトに限られず、ラット、ウシ、ブタ等であってもよい。

【0021】

本願明細書において、ヒトPTH (n-m) というときには、ヒトPTH (1-84) のアミノ酸配列第n番目から第m番目までからなる部分アミノ酸配列で示されるペプチドを意味する。例えば、ヒトPTH (1-34) は、ヒトPTH (1-84) のアミノ酸配列第1番目から第34番目からなる部分アミノ酸配列で示されるペプチドを意味する。

【0022】

本発明の有効成分であるPTHは、1種又は2種以上の揮発性有機酸と形成した塩でもあってもよい。揮発性有機酸として、トリフルオロ酢酸、蟻酸、酢酸などが例示され、好ましくは酢酸を挙げることができる。フリー体のPTHと揮発性有機酸が塩を形成する際の両者の比率は、当該塩を形成する限りにおいて特に限定されない。例えば、ヒトPTH (1-34) は、その分子中に9分子の塩基性アミノ酸残基と4分子の酸性アミノ酸残基を有するため、それらの分子内における塩形成を考慮に入れると、塩基性アミノ酸5残基を酢酸の化学当量とすることができる。例えば、酢酸量に酢酸重量×100(%) / ヒトPTH (1-34) のペプチド重量、で表される酢酸含量を用いれば、一つの理論として、フリー体であるヒトPTH (1-34) に対する酢酸の化学当量は約7.3%(重量%)となる。本願明細書において、フリー体であるヒトPTH (1-34) はテリパラチド、テリパラチドの酢酸塩はテリパラチド酢酸塩と、それぞれ称されることもある。テリパラチド酢酸塩における酢酸含量は、テリパラチドと酢酸が塩を形成する限りにおいて特に限定されず、例えば、前記の理論化学等量である7.3%以上であってもよく、0~1%でもよい。より具体的には、テリパラチド酢酸塩における酢酸含量として、1~7%、好ましくは2~6%を例示され得る。これらの塩は自体公知の方法（特許文献4~5）に従って製造可能である。

【0023】

PTHとして、ヒトPTH(1-84)、ヒトPTH(1-34)、ヒトPTH(1-38)、hPTH(非特許文献5)、ヒトPTH(1-34)NH₂、[Nle^{8,18}]ヒトPTH(1-34)、[Nle^{8,18}, Tyr³⁴]ヒトPTH(1-34)、[Nle^{8,18}]ヒトPTH(1-34)NH₂、[Nle^{8,18}, Tyr³⁴]ヒトPTH(1-34)NH₂、ラットPTH(1-84)、ラットPTH(1-34)、ウシPTH(1-84)、ウシPTH(1-34)、ウシPTH(1-34)NH₂等が例示される。好ましいPTHとして、ヒトPTH(1-84)、ヒトPTH(1-38)、ヒトPTH(1-34)、ヒトPTH(1-34)NH₂が例示される(特許文献3等)。特に好ましいPTHとして、ヒトPTH(1-34)が挙げられる。さらに好ましいPTHとして、化学合成により得られたヒトPTH(1-34)、最も好ましいPTHとして、テリパラチド酢酸塩(実施例1)が挙げられる。

【0024】

I I 他の薬剤との併用

本発明者らは、カルシウム剤併用下でのPTHに関し、骨折発生を主要評価項目とした二重盲検比較臨床試験を実施した結果、その効果は24または26週後という早期から発現され、さらに、有害事象として高カルシウム血症が確認されなかった(実施例1~2)。従って、本発明に係る骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制/予防剤は、他の薬剤と併用することを一つの特徴とする。ここで、他の薬剤との併用とは、本発明に係る骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制/予防剤と本剤とは別のある薬剤(他の薬剤)を併用することを意味する。

【0025】

本発明の他の薬剤としてはカルシウムを好適に例示できる。但し、本発明において他の薬剤との併用というときには、当該他の薬剤以外の別の薬剤のさらなる併用を排除するものでない。従ってカルシウムとの併用として、例えば、カルシウムのみとの併用、

カルシウムならびにビタミンD（その誘導体を含む）および／またはマグネシウムのみとの併用、

も好ましく例示できる。よって、他の薬剤の具体的様態として、カルシウム剤を例示でき、好ましくは、

- 5 (1) カルシウムを薬効成分として含むカルシウム剤、
 (2) カルシウム、ビタミンD（その誘導体を含む）およびマグネシウムをそれぞれ薬効成分として含むカルシウム剤を好ましく例示できる。

【0026】

10 上記の本発明に係る骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制／予防剤と他の薬剤との併用の形態（投与頻度、投与経路、投与部位、投与量等）は、特に限定されず、患者に応じた医師の処方等により適宜決定することができる。

【0027】

15 たとえば、上記他の薬剤としてカルシウム剤を併用する場合、当該カルシウム剤は、PTHを有効成分とした本発明に係る骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制／予防剤と同時に投与されてもよいし（すなわち週1回）、それ以上の頻度で投与されても差し支えはなく、1日1回ないし数回の頻度で投与されてもよい。従って、上記の他の薬剤は、本発明に係る骨粗鬆症治療／予防剤又は骨折抑制／予防剤と組合せてなる合剤としてもよく、本発明に係る骨粗鬆症治療剤／予防又は骨折抑制／予防剤と他の薬剤とが別々の製剤であってもよい。このようなカルシウム剤として、「新カル
20 シチュウ（商標）D₃」（販売元：第一三共ヘルスケア、製造販売元：日東薬品工業株式会社）を例示できる。

【0028】

25 また、他の薬剤は、発明に係る骨粗鬆症治療／予防剤又は骨折抑制／予防剤と一緒に又は逐次に（すなわち別々の時間に）、同一の又は異なる投与経路で投与され得る。従って、他の薬剤の剤形も特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、細粒剤等を例示できる。他の薬剤がカルシウム剤の場合、単位剤形あたり100～

400（好ましくは150～350）mgをカルシウムとして含むカルシウム剤であることが好ましい。しかして、単位剤形あたりカルシウムとして100～400mgを含むカルシウム錠剤を、たとえば本発明の実施例に従って1日あたり2錠投与するとすれば、カルシウムとして200～800mgが一日あたり投与されることになるが、これに限定されない。

【0029】

上記の他の薬剤の具体的な例としては、カルシウム剤の場合、たとえば沈降炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、アスパラギン酸カルシウム、燐酸カルシウム、燐酸水素カルシウム、クエン酸カルシウム等を有効成分とする公知の薬剤が例示できる。沈降炭酸カルシウムを含む薬剤が好ましい。なお、当該他の薬剤には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、制酸剤等が適宜含まれていてもよい。

【0030】

PTH投与患者のある一定の割合に、嘔吐、悪心、嘔気、胃もたれ、胃部不快感、胸焼けなどの消化器症状が一過的に観察されることが知られている（特許文献6）。

【0031】

本発明者らは、被験薬投与に伴う一過性の悪心・嘔吐に対する様々な制嘔剤の投与時期と有効性について試験した結果、プリンペラン（その薬効成分の一般名はメトクロプラミド）、ナウゼリン（その薬効成分の一般名はドンペリドン）、ガスターD（その薬効成分の一般名はファモチジン）、ガスモチン（その薬効成分の一般名はクエン酸モサプリド）、タケプロンOD（その薬効成分の一般名はランソプラゾール）および六神丸がPTH投与に伴う悪心または嘔吐に対して有効であることを確認した（実施例2）。従って、更なる他の薬剤としてこれらの制嘔剤を好ましく、ナウゼリン（その薬効成分の一般名はドンペリドン）、ガスモチン（その薬効成分の一般名はクエン酸モサプリド）および／または六神丸をより好ましく、挙げるができる。これらの制嘔剤の用法用量は患者の症状等に応じて医師等が適宜設定すること

ができる。

【0032】

I I I 投与期間

本発明に係る骨粗鬆症治療／予防剤又は骨折抑制／予防剤の投与期間は特に限定
5 されず、患者に応じた医師の処方等により適宜決定することができる。本発明者ら
は、投与期間を156または72週間として、骨折発生を主要評価項目とした二重
盲検比較臨床試験を実施した。本試験において、当該投与による有意な骨折抑制効
果を確認でき、その効果は24または26週後という早期から発現した（実施例1
～2）。さらに、投与後48週を超えてからの新規椎体骨折は認められなかった（実
10 施例2）。従って、投与期間として、24週以上、26週以上、48週以上、52週
以上、72週以上、または78週以上を例示することができ、最も好ましくは78
週以上である。また、本試験において、有害事象として高カルシウム血症は確認さ
れなかった（実施例1）。

【0033】

15 I V 投与量

本発明者らは、1回当たり100または200単位のPTHを用いた二重盲検比
較臨床試験を実施した結果、当該投与による有意な骨折抑制効果と24または26
週後という早期からの効果の発現を認め、一方で有害事象としての高カルシウム血
症は確認されなかった（実施例1～2）。

20 【0034】

従って、本発明は、その投与量として、1回当たり100～200単位であるこ
とを特徴の一つとする。ここでPTHの1単位量は、自体公知の活性測定方法によ
り測定可能である（非特許文献9）。投与量として、好ましくは1回当たり100又は
200単位、最も好ましくは1回当たり200単位が例示される。

25 【0035】

V 投与間隔

本発明者らは、1週間に1回の頻度でPTH投与する二重盲検比較臨床試験を実施した結果、当該投与による有意な骨折抑制効果と24または26週後という早期からの効果の発現を認め、一方で有害事象としての高カルシウム血症は確認されなかった（実施例1～2）。従って、本発明は、その投与間隔を隔週とすることを特徴の一つとする。

【0036】

VI 投与経路

本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤は、その製剤形態に応じた適当な投与経路により投与され得る。例えば、本発明の骨粗鬆症治療ないし予防剤或いは骨折抑制ないし予防剤が注射剤の場合には、静脈、動脈、皮下、筋肉内などに投与され得る。本発明者らは、PTHを皮下注射した結果、優れた効能・効果及び安全性を示すことを立証した（実施例1～2）。従って、本発明は、その投与経路として皮下投与経路を好ましく例示可能である。

【0037】

VII 対象疾患

本発明に係る骨粗鬆症は特に限定されず、原発性骨粗鬆症及び続発性骨粗鬆症のいずれをも含む。原発性骨粗鬆症としては、例えば、退行期骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症）、特発性骨粗鬆症（妊娠後骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症など）が例示される。続発性骨粗鬆症は、特定の疾病や特定の薬剤等の原因により誘発される骨粗鬆症であり、例えば、特定の薬剤、関節リウマチ、糖尿病、甲状腺機能亢進症、性機能異常、不動性、栄養性、その他先天性疾患などが原因として挙げられる。特定の薬剤として、例えば、ステロイドが例示される。本発明に係る骨粗鬆症として骨折の危険性の高い骨粗鬆症を好ましく例示できる。骨折の危険性の高い骨粗鬆症への本発明の適応は下記の高リスク患者への本発明の適応を意味する。

【0038】

本発明者らは、原発性骨粗鬆症の患者を対象とした臨床試験において、本発明の

効果・効能や安全性を確認した（実施例 1～2）。従って、本発明に係る骨粗鬆症として好ましく原発性骨粗鬆症を例示でき、最も好ましく退行期骨粗鬆症を例示できる。

【0039】

5 本発明者らは、続発性骨粗鬆症を誘発するステロイドを服用する原発性骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、本発明の効果を確認した（実施例 2）。従って、本発明に係る原発性骨粗鬆症患者として、続発性骨粗鬆症を誘発するステロイドを服用する原発性 骨粗鬆症患者を好ましく例示できる。

【0040】

10 本発明者らは、合併症（糖尿病、高血圧、または高脂血症）を有する原発性骨粗鬆症患者を対象にした臨床試験において、本発明の効果を確認した（実施例 2）。従って、本発明に係る骨粗鬆症患者として、糖尿病、高血圧および高脂血症の少なくともいずれか 1 の合併症を有する骨粗鬆症患者を好ましく例示でき、糖尿病、高血圧および高脂血症の少なくともいずれか 1 の合併症を有する原発性骨粗鬆症患者
15 をさらに好ましく例示できる。

【0041】

糖尿病は骨粗鬆症性骨折リスク要因である可能性が高いことが知られている（非特許文献 16）。

【0042】

20 糖尿病性骨粗鬆症と PTH の関係については動物実験において次の報告が認められる。

1) 糖尿病性の骨減少症示す s r e p t o z o t o c i n 処理ラットに対して h PTH を投与することによって、c a n c e l o u s e n v e r o p e において『骨量』、『骨梁幅』、『類骨表面』、『石灰化面』、『骨石灰化速度』、『骨形成速度』
25 の増加が見られ、さらに、e n d o c o r t i c a l e n v e l o p e では『類骨表面』、『石灰化面』、『骨石灰化速度』、『皮質骨厚』の増加が見られたことが報告

されている（非特許文献21）。ただし，本ラットは，他の原因による骨減少症ラットと異なり，吸収面の顕著な減少は見られていない。

2 s r e p t o z o t o c i n 処理ラットに対して8週間に渡ってPTHを投与した結果，海面骨量とターンオーバーの回復を認めたことが報告されている（非
5 特許文献22）。

3 培養細胞における実験では高濃度のグルコースに曝露されるとhPTH（1-34）に対する反応が落ちる（PTHの効きが悪くなる）ことが報告されている（非特許文献20）。

【0043】

10 発明者は，糖尿病性骨粗鬆症ヒト患者へのPTH投与の効果を期待する医師等の多くの見解が存在している（例：http://www.richbone.com/kotsusoshosho/basic_shindan/tonyo.htm）ことを理解している一方で，その効果を実証した論文を見出せなかった。

【0044】

15 従って，本発明の骨粗鬆症治療剤・骨折抑制／予防剤により，原発性骨粗鬆症と糖尿病の合併症患者に対しての椎体骨折リスクが低減されることを，本願試験で実証したことは重要な知見である。

【0045】

本発明に係る骨折は特に限定されず，椎体骨折及び非椎体骨折のいずれをも含み
20 （実施例1），骨粗鬆症・骨形成不全・骨腫瘍などを原因とする病的骨折，交通事故・打撲などを原因とする外傷性骨折のいずれをも含む。好ましくは，骨粗鬆症を原因とする骨折，さらに好ましくは骨粗鬆症を原因とする椎体骨折への適用を例示可能である。骨折の部位も特に限定されないが，典型的には，脊椎圧迫骨折，大腿骨頸部骨折，大腿骨転子間部骨折，大腿骨骨幹部骨折，上腕骨頸部骨折，橈骨遠位端骨折
25 を挙げることもでき，特に脊椎圧迫骨折が例示され得る。

【0046】

本発明に係る骨折の回数は特に限定されず、単発骨折及び多発骨折のいずれをも含む。単発骨折とは、骨が1箇所だけ折れるまたは亀裂が入る病状を意味し、多発骨折とは、骨が2箇所以上折れるまたは亀裂が入る病状を意味する。多発骨折における骨折数は特に限定されないが、2個～4個へ適用される場合が好ましい。

5 【0047】

本発明に係る椎体骨折は新規骨折および増悪骨折のいずれをも含む。例えば、椎体全体の形態をみてその変形の程度はGrade分類されることができ、Grade 0（正常）、Grade 1（椎体高約20～25%減少、かつ、椎体面積10～20%減少）、Grade 2（椎体高約25～40%減少、かつ、椎体面積20～40%
10 減少）、Grade 3（椎体高約40%以上減少、かつ、椎体面積40%以上減少）とすることが一般的である。新規・増悪の区分はDの判定基準に従いGradeの増加パターンに沿って実施可能である。具体的には、Grade 0からGrade 1、2、または3への変化が認められた場合には新規骨折と診断され、Grade 1からGrade 2または3、Grade 2からGrade 3への変化が認められ
15 た場合には増悪骨折とみなすことができる。さらにGradeの変化を正確に判断するために、Bら（非特許文献35）の方法、およびCら（非特許文献36）の方法に従って、椎体高の計測を行った。

【0048】

本発明者らは、既存骨折を有する患者を対象とした臨床試験において、本発明の
20 増悪骨折抑制効果を確認した（実施例2）。従って、本発明においては、骨粗鬆症患者として、好ましく既存骨折を有する患者、さらに好ましく既存骨折およびその増悪骨折の可能性を有する患者への適用を例示できる。

【0049】

PTHの骨強度増強作用のメカニズムについては未だ不明な点が多い。骨強度は
25 骨密度のみならず骨質の状態を反映するが、これは骨密度のみならず骨微細構造や石灰化など骨質要因が骨強度を規定することを意味する（非特許文献17）。本発明

者は、骨質は骨強度のみならず骨粗鬆症とは異なる疾病の発症リスクやその合併症の治癒成績に影響を及ぼす可能性があると考ええる。本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤は、従前の治療剤（特許文献２）と比較してこれらの点で優位である可能性が示唆された。

5 **【００５０】**

特許文献２は、*r h P T H*（１－３４）を骨粗鬆症患者に投与した結果、骨塩含有量（*B M C*）や骨塩密度（*B M D*）のみならず、腰椎や大腿骨等の骨面積を増加させたことを開示する。骨面積の増加は骨が外側に向かって肥厚することを意味する。

10 **【００５１】**

ところが、本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤を骨粗鬆症患者に投与した結果、皮質骨厚が骨の外側ではなく骨の内側に増加した。すなわち、骨全体の厚さは殆ど変化が認められなかった。本メカニズムは例えば下記に示される重要な臨床的意義を示すと考えられる。

15 **【００５２】**

（１）長管骨肥厚による関節破壊がない

長管骨（四肢を構成する長形状の骨）の一つである大腿骨は、その骨端が関節軟骨と接触してその他滑膜や半月板とともに膝関節を形成している。その接触面は厚さ数ミリ程度の軟骨に覆われる関節面と称される。膝関節痛の原因となる疾病として例えば変形性膝関節症が例示される。

20 **【００５３】**

一方、プレドニゾン（*p r e d n i s o n e*）誘発骨粗鬆症と関節痛の合併症患者に対してフォサマック（*F o s a m a x*）と比較してフォルテオ（*F o r t e o*；毎日投与の*P T H*）がより強い骨強化作用を示したことが知られている（非特許文

25 **【００５４】**

しかし、このフォルテオ投与は特許文献2に記載のPTH投与と実質的に同等の従来の治療方法であり、先に述べたように本従来方法は骨の外側に肥厚させる治療方法である。大腿骨の外側への肥厚は関節面の面積増大を意味し、軟骨細胞数は骨の肥厚と比して増加しない為、この従前治療法に起因する大腿骨の外側への肥厚は、
5 関節面の増大で惹起または増悪される軟骨細胞の損傷を介して関節の破壊を促進する可能性がある。

【0055】

ところが、本発明のように大腿骨の内側への肥厚は、関節面増大がなく、軟骨をより安定化させ、結果として、軟骨への負担を増やさずに関節破壊を実質的に促進
10 させない可能性があるとして発明者は考えている。本剤による骨粗鬆症治療が前記従来法による骨粗鬆治療と比較して関節に優しい治療である可能性を示唆するものである。

【0056】

(2) 椎体肥厚による変形性脊椎症の増悪または発症がない

15 加齢等の何らかの原因によって正常な椎体骨量が減少すると椎体が不安定化する。不安定化は終板の変形によって始まる。椎体の不安定化とは、具体的には、終盤の薄化や終盤孔（ハバース管）の拡大である。その不安定化が進むと、椎間板の終盤孔への進入や椎間板狭小化が見られる。さらに症状が進めば、椎骨同士の衝突による骨棘（こつきよく）生成にいたる。このような脊椎の変性変形性脊椎症といわ
20 れる疾病である。変形性脊椎症になると、椎間が安定化して椎間板の進入に起因する痛みや周辺の筋肉膨張による痛みなどが生じることになる。

【0057】

しかし、特許文献2に記載のようにPTHを毎日投与して骨の外側に肥厚させる場合、終盤孔の拡大に対して十分な抑制作用が見られない可能性がある。あるいは、
25 椎体と椎間板の接触面積の増大によって、椎体間の距離が縮小し、椎体の不安定化が進み、結果として、変形性脊椎症の発症や増悪リスクが高くなる可能性もある。

【0058】

一方、本発明の骨粗鬆症治療剤・骨折抑制／予防剤投与により、皮質骨厚が骨の外側ではなく骨の内側に増加していくため、終盤孔の拡大や椎間板の終盤孔への進入に対して十分に抑制できる可能性がある。

5 【0059】

(3) 変形性股関節症・変形性顎関節症を増悪または発症促進させない

変形性股関節症は、関節に対する血流不良や極度の加重や酷使を理由として、股関節を形成している臼蓋と大腿骨頭の接触面の関節軟骨が摩耗、変性、不可逆性の変化を起こした状況である。変形性股関節症患者の大腿骨皮質骨面積は健常者のそれと比較して有意に大きい(非特許文献18)。大腿骨皮質骨面積の増大は、大腿骨の外側への肥大化を意味し、従ってこれが変形性股関節症の発症または増悪に
10 関与している可能性がある。本発明のように大腿骨の内側への肥厚化をさせる場合には、大腿骨の外側への肥大化をさせることはないので、変形性股関節症の発症または増悪リスクを増大させない可能性がある。変形性顎関節症は顎関節の変形を主徴候とするものであるが、皮質骨の肥厚が診断所見の一つとなっている(非特許文献19)。
15 従って、皮質骨のさらなる外側への肥大化が症状を悪化または発症させる可能性がある。本発明のように骨の内側へ肥厚させる場合には、このような変形性顎関節症の発症または増悪リスクを増大させない可能性が推定される。

【0060】

20 以上、(1)～(3)を纏めると、関節痛、変形性脊椎症、変形性腰痛症、変形性股関節症、および変形性顎関節症の少なくともいずれか1の疾病を合併症として有する骨粗鬆症患者(好ましくはそのうち原発性骨粗鬆症患者)を本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤の適応患者として好ましく例示できる。

【0061】

25 本発明者らは、1年以内の他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴が本剤有効性に与える影響を評価した。その結果、他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある原発性骨粗鬆症患者

は服薬歴のない患者よりも被験薬有効性が高いことが明らかになった（実施例２）。従って、本発明においては、骨粗鬆症患者として、他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある骨粗鬆症患者への適用を好ましく例示でき、他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある原発性骨粗鬆症患者への適用をさらに好ましく例示できる。

5 【００６２】

また、他の骨粗鬆症治療薬として、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム、アルファカルシドール、塩酸ラロキシフェン、エルカトニン、メナテトレノン、乳酸カルシウム、が例示され、好ましくは、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム、アルファカルシドール、エルカトニンが例示される。他の骨粗鬆症治療薬は単独または併用して投薬実績があってもよい。

10 【００６３】

他の骨粗鬆症治療薬の投与歴のある骨粗鬆症患者に対して、本発明の骨粗鬆症治療剤・骨折抑制／予防剤を２４週～７２週またはそれ以上にわたり投与することが好ましい。特にそのうち腰椎の骨折リスクの高い患者に対しては２４週またはそれ以上

15 以上にわたり投与することが好ましく、大腿骨頸部または大腿骨近位部の骨折リスクの高い患者に対しては７２週またはそれ以上投与することが好ましい。

【００６４】

骨粗鬆症および腎障害は加齢とともにその有病率が上昇する。女性の骨粗鬆症患者の８５％は軽度～中程度の腎障害を有しているという大規模な疫学研究報告もある（非特許文献３２）。従って、腎障害を有する骨粗鬆症患者に対して有効かつ安全な薬剤を提供することは重要である。

20 【００６５】

本発明者らは、腎機能正常の骨粗鬆症患者群、軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群、中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群いずれに対しても本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤が有効であることを示した（実施例２）。さら

25 に加えて、血清カルシウムに関する安全性において全ての群に対して本発明の骨粗

鬆症治療剤・骨折抑制／予防剤は同等であることが明らかとなった。

【0066】

腎機能正常，障害，および障害の程度は，クレアチニンクリアランスに基づき区別可能である。具体的には，クレアチニンクリアランスが80ml/min以上を
5 腎機能正常，50以上80未満ml/minを軽度腎機能障害，30以上50未満
ml/minを中等度腎機能障害と判定可能である。

【0067】

一般的には，血清カルシウムの正常上限濃度は10.6mg/mlでありこれを超える11.0mg/mlはやや高値といえる。従前のPTH毎日投与では，中程
10 度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群の11.76%の患者に投与後にやや高値である11.0mg/mlを超える血清カルシウムが認められていた（非特許文献32）。ところが，本発明においては，中程度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群に本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤を投与した結果，11.0mg/mlを超える血清カルシウムが認められる患者は投与開始～最終時まで全ての検査
15 時において一人も見出すことができなかった（実施例2）。すなわち，有効性のみならず安全性の面でも，本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤が優れていると考えられる。従って，本発明の適用対象患者として，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者および／または中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者を好ましく例示でき，さらに好ましくは軽度腎機能障害を有する原発性骨粗鬆症患者および
20 /または中等度腎機能障害を有する原発性骨粗鬆症患者を例示できる。

【0068】

本発明に係る薬剤投与ないし治療方法が適用されるべき対象者の人種・年齢・性別・身長・体重等は特に限定されないが，当該対象者として，骨粗鬆症患者が例示され，或いは骨粗鬆症における骨折の危険因子を多くもつ骨粗鬆症患者に対して本
25 発明の方法を適用し，或いは本発明の骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制ないし予防剤を投与することが望ましい。骨粗鬆症における骨折の危険因子としては，年齢，性，

低骨密度、骨折既往、喫煙、アルコール飲酒、ステロイド使用、骨折家族歴、運動、転倒に関連する因子、骨代謝マーカー、体重、カルシウム摂取などが挙げられている（非特許文献10）。しかして、本発明においては、下記（1）～（3）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者（ないし対象者）を「高リスク患者」として定義する。

- 5 （1）年齢が65歳以上である
- （2）既存骨折がある
- （3）骨密度が若年成人平均値の80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度Ⅰ度以上である。

【0069】

- 10 ここで、骨密度とは、典型的には腰椎の骨塩量を指す。但し、腰椎骨塩量の評価が困難な場合では、橈骨、第二中手骨、大腿骨頸部、踵骨の骨塩量値により当該骨密度を示すことができる。また、若年成人平均値とは20～44歳の骨密度の平均値を意味する。骨密度は、例えば、二重エネルギーX線吸収測定法、p h o t o d e n s i t o m e t r y 法、光子吸収測定法、定量的CT法、定量的超音波法など
- 15 自体公知の方法により測定可能である。また、本発明において骨萎縮度とはX線上骨量減少度を意味する。骨萎縮度は、骨萎縮なし、骨萎縮度Ⅰ度、骨萎縮度Ⅱ度、及び骨萎縮度Ⅲ度に分類される。当該骨萎縮度における骨萎縮なしとは、正常状態を指し、具体的には、縦・横の骨梁が密であるため骨梁構造を認識することができない状態を意味する。骨萎縮度Ⅰ度とは、縦の骨梁が目立つ状態を意味し、典型的には、縦の骨梁は細くみえるがいまだ密に配列しており、椎体終板も目立って
- 20 くる状態を意味する。当該骨萎縮度における骨萎縮度Ⅱ度とは、縦の骨梁が粗となり、縦の骨梁は太く見え、配列が粗となり、椎体終板も淡くなる状態を意味する。当該骨萎縮度における骨萎縮度Ⅲ度とは、縦の骨梁も不明瞭となり、全体として椎体陰影はぼやけた感じを示し、椎間板陰影との差が減少する状態を意味する（骨粗鬆症治療、5／3、2006年7月号、「単純X線写真による骨粗鬆症の診断」）。
- 25 骨萎縮度は、例えば、腰椎側面X線像から判定可能である。本発明でいう椎体骨折

数は、例えば、Dらの方法（非特許文献14）により容易に計測可能である。椎体以外の部位の骨折は、例えば、レントゲンフィルムを用いて容易に確認され得る。

【0070】

本発明においては、特に高リスク患者に対して本発明の方法を適用し、或いは本
5 発明の骨粗鬆症治療ないし予防剤又は骨折抑制ないし予防剤を投与することが特に
好ましい（実施例1）。

【0071】

一方、一般的に、下記（1）～（6）の少なくともいずれかに該当する患者（対
象者）に対しては本発明の方法を適用すること、及びそれに従う本発明の骨粗鬆症
10 治療ないし予防剤又は骨折抑制ないし予防剤の投与を避けることも好ましい。

- （1）気管支喘息、発疹（紅班、膨疹等）などの過敏症を起こしやすい体質の患者
- （2）高カルシウム血症患者
- （3）妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- （4）甲状腺機能低下症または副甲状腺機能亢進症の患者
- 15 （5）過去に薬物過敏症を呈したことがある患者
- （6）心疾患、肝疾患、腎障害など重篤な合併症を有する患者

従って、本発明においては、上記高リスク患者であって、かつ、上記（1）～（6）
全てに該当しない骨粗鬆症患者等を適用対象とすることが好ましい。

【0072】

20 V I I I 製剤

本発明に係る骨粗鬆症治療／予防剤又は骨折抑制／予防剤（以下、単に「本剤」
ということもある。）は、種々の製剤形態をとり得る。一般的には、本剤は、PTH
単独又は慣用の薬学的に許容される担体とともに注射剤等とされ得る。本剤の剤形
として注射剤が好ましい。

25 【0073】

例えば、本剤が注射剤の場合、PTHを適当な溶剤（滅菌水、緩衝液、生理食塩

水等)に溶解した後、フィルター等で濾過および／またはその他適宜の方法にて滅菌して、次いで無菌的な容器に充填することにより調製され得る。その際にPTHとともに必要な添加物(例えば、賦形剤、安定化剤、溶解補助剤、酸化防止剤、無痛化剤、等張化剤、pH調整剤、防腐剤等)を添加しておくことが好ましい。この
5 ような添加物として、例えば、糖 類、アミノ酸、又は食塩等を挙げることができる。
添加剤として糖類を用いる場合には、糖類として、マンニトール、グルコース、ソ
ルビトール、イノシトール、シュクロース、マルトース、ラクトース、トレハロ
ースをPTH 1重量に対して1重量以上(好ましくは50～1000重量)添加す
ることが好ましい。添加剤として糖類及び食塩を用いる場合には、糖類 1重量に対
10 して1/1000～1/5重量(好ましくは1/100～1/10重量)の食塩を
添加することが好ましい。

【0074】

例えば、本剤が注射剤の場合、本剤は凍結乾燥等の手段により固形化されたもの
(凍結乾燥製剤等)でもよく、用時に適当な溶剤で溶解すればよい。あるいは、本
15 剤が注射剤の場合、本剤は予め溶解されてなる液剤であってもよい。

【0075】

また、好ましくは、本剤は、骨粗鬆症治療剤及び骨折抑制／予防剤として、1回
当たり 100～200単位の人PTH(1-34)を隔週で投与すべき旨を記載
したパッケージに収容されるか、そのような旨を記載した添付文書とともにパッケ
20 ージに収容された薬剤とすることができる。

【0076】

なお、本願発明の有用性は、実施例に示される臨床試験の結果を慣用の方法で統
計処理等することによっても容易に確認することができる。また、以下、本発明を
実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に
25 限定されることはない。

【実施例】

【0077】

(実施例1)

原発性骨粗鬆症と診断された男女の患者（非特許文献12）に対して、Eの方法（特許文献4～5，非特許文献11）により調製した，5あるいは100単位のテ
5 リパラチド酢酸塩をそれぞれ週に1回間欠的に皮下投与した（それぞれを5あるいは100単位投与群とする）。なお，テリパラチド酢酸塩の活性測定はMarcusらの論文（非特許文献9）に従った。

【0078】

5 または100単位投与群は，1バイアル中にテリパラチド酢酸塩を5または
10 100単位含有する凍結乾燥製剤を生理食塩水1mLに用時溶解してその溶液全量を投与した。さらに，5または100単位投与群共に，カルシウム剤（1錠中に沈降炭酸カルシウムを500mg〔カルシウムとして200mg〕含有）を1日1回2錠投与した。

【0079】

15 骨粗鬆症患者は，非特許文献13に示された，骨折の危険因子の保有状況により，表－1に示す条件で区分して比較した。高リスク患者（以下，単に高リスク者と称することもある）は，年齢，既存の椎体骨折，骨密度あるいは骨萎縮度の3因子をすべて有するものと定義し，低リスク者はそれ以外のものとした。

【0080】

20 【表1】（後記）

患者背景は表－2，3に示す通りであり，両群の背景に統計学的な有意差は認められなかった（ $p < 0.05$ ）。

【0081】

【表2】（後記）

25 【表3】（後記）

【0082】

投与期間中はカルシトニン製剤，活性型ビタミンD 3製剤，ビタミンK製剤，イ
プリフラボン製剤，ビスホスホン酸塩製剤，エストロゲン製剤，蛋白同化ホルモン
製剤，医師の処方によるカルシウム製剤（ただし，上記の1日1回2錠投与される
カルシウム剤は除く），その他骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁
止した。骨評価としては，腰椎骨密度と骨折の発生の確認を実施した。腰椎骨密度
は，二重エネルギーX線吸収測定法（DXA法）を用いて第2～第4腰椎骨密度の
測定を開始時と以降6ヶ月毎に実施した。骨折発生頻度は，椎体では，第4胸椎か
ら第5腰椎までの正面，側面のX線撮影を開始時と以降6ヶ月毎に実施し，Dらの
方法（非特許文献14）を参考に，開始時と以降の時点のレントゲンフィルムを比
較して，新規椎体骨折を評価した。また椎体以外の部位では，レントゲンフィルム
での確認で評価した。また，全症例において投与開始時 および投与期間中に採血を
行い，カルシウム濃度を含む一般臨床検査値を測定した。（DXA，新規椎体骨折は
中央で一括判定し，椎体以外の骨折は担当医師がレントゲンフィルムにより判定）
高リスク者における投与期間は，5単位投与群で 85.1 ± 20.8 週，100単
位投与群で 83.7 ± 19.8 週であり両群間で有意な差は認められなかった（ p
 < 0.05 ）。また低リスク者は，5単位投与群で 72.7 ± 19.4 週，100単
位投与群で 88.3 ± 21.3 週であり両群間で有意な差は認められなかった（ p
 < 0.05 ）。

【0083】

表－4，5に高リスク者，低リスク者の別での，投与群別の腰椎骨密度の推移を
示した。高リスク者においては，100単位投与群の骨密度は投与開始時に比較し
有意に高い骨密度の増加が認められ，5単位投与群と比較しても有意に高い値を示
した（ $p < 0.05$ ）。一方低リスク者においては，投与開始時との比較および群間
での比較において有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。

【0084】

【表4】（後記）

【0085】

【表5】（後記）

【0086】

表－6，7に高リスク者，低リスク者の別での，投与群別の新規椎体骨折発生の
5 結果を示した。高リスク者においては，100単位投与群は5単位投与群に比べ骨
折発生は有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。一方低リスク者においては，群間で有意
差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。

【0087】

【表6】（後記）

10 【0088】

【表7】（後記）

【0089】

表－8，9に高リスク者，低リスク者の別での，投与群別の26週毎の新規椎体
骨折発生の結果を示した。高リスク者においては，100単位投与群は5単位投与
15 群に比べ，26週後から骨折発生を抑制した。一方，低リスク者においては群間の
差は認められなかった。

【0090】

【表8】（後記）

【0091】

20 【表9】（後記）

【0092】

表－10，11に高リスク者，低リスク者の別での，投与群別の椎体以外の部位で
の骨折発生の結果を示した。高リスク者においては，100単位投与群は5単位投
与群に比べ骨折発生は有意に低かった。一方低リスク者においては，群間で有意差
25 は認められなかった。

【0093】

【表 1 0】（後記）

【 0 0 9 4】

【表 1 1】（後記）

【 0 0 9 5】

5 図 1 に高リスク者，低リスク者の別での，投与群別の血清カルシウム濃度推移の結果を示した。実施した採血サンプルを用いた臨床検査値の結果のうち，低リスク者の 5 単位投与群において薬剤投与開始前より高値であった 1 症例を除き，全例で高カルシウム血症は認められず，また，血清カルシウムが上昇する傾向も認められなかった。

10 【 0 0 9 6】

以上の表から分かる通り，原発性骨粗鬆症患者のうち，新規骨折の危険因子を有する患者において，テリパラチド酢酸塩を週 1 回 1 0 0 単位間欠的に皮下投与することによって，有意な腰椎の骨密度の増加が認められ，さらに新規椎体骨折の抑制が認められた。即ち，本発明の新規骨折の高リスク患者に対する，テリパラチド酢酸塩の週 1 回 1 0 0 単位投与は，有用な骨粗鬆症治療剤及び骨折抑制ないし予防剤
15 となり得ることが確認された。

【 0 0 9 7】

また，投与期間中，本発明テリパラチド酢酸塩の週 1 回投与では，いずれの投与量においても高カルシウム血症の発症はなく，既に知られているテリパラチド酢酸塩の連日投与に比較し，有用であるものと考えられた。
20

【 0 0 9 8】

（実施例 2）

原発性骨粗鬆症と診断された男女の高リスク患者に対して，E の方法（特許文献 4 ～ 5，非特許文献 1 1）により調製した被験薬（1 バイアル；1 バイアルにテリ
25 パラチド酢酸塩 2 0 0 単位を含む注射用凍結乾燥製剤）または対照薬（1 バイアル；1 バイアルにテリパラチド酢酸塩を実質的に含まないプラセボ製剤）をそれぞれ生

理的食塩水 1 m L で用時溶解して 7 2 週間にわたり週に 1 回の頻度で間欠的に皮下投与した。

【0099】

上記患者は、併せて、カルシウム剤 2 錠を 1 日 1 回夕食後に服薬した。本カルシウム剤は、2 錠中にカルシウム 610 m g，ビタミン D₃ 400 I U 及びマグネシウム 30 m g を含有するソフチュアブル製剤であり、成分として、沈降炭酸カルシウム，炭酸マグネシウム，コレカルシフェロール（ビタミン D₃）等を含み，「新カルシチュウ（商標）D₃」（販売元：第一三共ヘルスケア，製造販売元：日東薬品工業株式会社）の商品名として市販されているものである。

【0100】

なお，上記患者は全て自立歩行可能な外来患者であり，かつ，以下の（1）～（19）いずれの基準にも該当しない患者である。

（1） 所定の原因により続発性骨粗鬆症と診断された患者。ここで所定の原因とは，内分泌性（甲状腺機能亢進症，性腺機能不全，C u s h i n g 症候群），栄養性（壊血病，その他（タンパク質欠乏，ビタミン A または D 過剰）），薬物（副腎皮質ホルモン，メトトレキサート（M T X），ヘパリン，アロマトーゼ阻害剤，G n R H アゴニスト），不動性（全身性（臥床安静，対麻痺，宇宙飛行），局所性（骨折後等）），先天性（骨形成不全症，M a r f a n 症候群等），その他（関節リウマチ，糖尿病，肝疾患，消化器疾患（胃切除）等）を意味する。

（2） 骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する所定の疾患を有する患者。ここで所定の疾患とは，各種の骨軟化症，原発性，続発性副甲状腺機能亢進症，悪性腫瘍の骨転移，多発性骨髄腫，脊椎血管腫，脊椎カリエス，化膿性脊椎炎，その他を意味する。

（3） 椎体の強度に影響を及ぼすと考えられる所定の X 線所見を有する患者。ここで所定とは 6 個以上の連続した椎体が架橋を形成している，椎体周辺の靱帯に著しい骨化が認められる，脊椎に著しい脊柱変形を有する，椎体の手術が施行されている，ことを意味する。

- (4) 胸腰椎体全体を覆うコルセットを装着している患者。
- (5) 同意取得前52週(364日)以内にビスホスフォネート製剤の投与を受けた患者。
- (6) 同意取得日に以下の骨粗鬆症治療薬の投与を受けている患者(ただし、治療
5 開始までに8週(56日)以上の休薬(ウォッシュアウト)が可能ならば、対象として選択可とする)。カルシトニン製剤, 活性型ビタミンD3製剤, ビタミンK製剤, イブリフラボン製剤, エストロゲン製剤, SERM製剤, 蛋白同化ホルモン製剤。
- (7) 気管支喘息, 発疹(紅斑, 膨疹等)等の過敏症状を起こしやすい体質の患者。
- (8) PTH製剤に対して過敏症の既往歴のある患者。
- 10 (9) 骨バジェット病の患者。
- (10) 悪性骨腫瘍の既往または過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者。
- (11) 多発性外骨腫症の患者。
- (12) 骨格への放射線外照射療法歴または放射線組織内照射療法歴を有する患者。
- (13) 血清カルシウム値が 11.0 mg/dL 以上の患者。
- 15 (14) アルカリフォスファターゼ値が基準値上限の2倍以上の患者。
- (15) 重篤な腎疾患, 肝疾患または心疾患を有する患者。各疾患の基準は次の通り。
- 腎疾患: 血清クレアチニン値が 2 mg/dL 以上
- 肝疾患: AST (GOT) またはALT (GPT) 値が基準値上限の2.5倍以上
20 上または 100 IU/L 以上
- 心疾患: 「医薬品の副作用の重篤度分類基準について(平成4年6月29日薬安発第80号)」に示すグレード2を参考に判断する。
- (16) 問診の信頼性が低いと判断された患者(少なくとも認知症の患者は必ず除外する)。
- 25 (17) 他の治験薬を同意取得前26週(182日)以内に投与された患者。
- (18) 過去に治験でPTH製剤の投与を受けた患者。

(19) その他、治験責任(分担)医師が本治験の実施にあたり不相当と判断した患者。

【0101】

また、上記患者は、治験への同意時から治験終了時までの間、以下の(1)～(6) 5
いずれの薬剤の投与が禁止された。

- (1) テリパラチド酢酸塩以外の骨粗鬆症治療薬(具体的には、ビスホスフォネート製剤、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD3製剤、カルシウム製剤(ただし、上記の1日1回夕食後に服薬するカルシウム製剤は除く)、ビタミンK製剤、イブリフラボン製剤、エストロゲン製剤、SERM製剤、蛋白同化ホルモン製剤)
- 10 (2) 副腎皮質ホルモン製剤(ただし、筋注、静注または経口投与、ブレドニゾン換算で、1週間平均として5mg/日を超える場合、1日投与量として10mg/日を超える場合、または総投与量が450mgを超える場合)
- (3) アロマターゼ阻害剤
- (4) GnRHアゴニスト
- 15 (5) 他の治験薬

【0102】

被験薬および対照薬の投与例数は、それぞれ、290例(実施例において被験薬投与群と称することもある)および288例(実施例において対照薬投与群と称することもある)であり、投与総症例数は578例であった。ただし、試験の種類に 20
応じてそれぞれの投与群の例数が異なることがあり、例えば(n=**)や評価例数等の表現で示すことがある。

【0103】

骨評価としては、骨密度と骨ジオメトリー、骨折の発生の確認を実施した。

【0104】

25 腰椎骨密度は、二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)を用いて第2～第4腰椎骨密度の測定を開始時と以降24週毎に実施した。

【0105】

大腿骨骨密度は、二重エネルギーX線吸収測定法（DXA法）を用いて大腿骨近位部を20度内旋し、左側のみの測定を開始時と以降24週毎に実施した。

【0106】

5 DXAジオメトリーは担当医が測定した開始時と以降24週毎の大腿骨骨密度データで評価した。

【0107】

CTジオメトリーはマルチスライスCTを用いて大腿骨近位部の測定を開始時、48週後、72週後に実施した。

10 【0108】

骨折発生頻度は、椎体では、第4胸椎から第4腰椎までの正面、側面のX線撮影を開始時と以降24週毎に実施し、Dらの方法（非特許文献14）を参考に、開始時と以降の時点のレントゲンフィルムを比較して、新規および増悪椎体骨折を評価した。また椎体以外の部位では、レントゲンフィルムでの確認で評価した（DXA、
15 骨ジオメトリー、新規および増悪椎体骨折は中央で一括判定し、椎体以外の骨折は担当医がレントゲンフィルムにより判定）。

【0109】

（A）椎体多発骨折に対する被験薬の有効性

ここで椎体多発骨折を新規の2箇所以上の椎体骨折と定義して、投与72週後における被験薬投与群（n=261）と対照薬投与群（n=281）それぞれにおける椎体多発骨折発生比率（例数）を比較したところ、対照薬投与群は2.1%（6例）、被験薬投与群は0.8%（2例）であった。すなわち、被験薬は椎体多発骨折に対して抑制ないし予防効果を有することが示された。

骨折発生個数別の症例数を下記表に示す。

25 【表12】（後記）

【0110】

(B) ステロイドを服用する原発性骨粗鬆症患者に対する被験薬の有効性

ステロイドを服用する原発性骨粗鬆症患者に対する被験薬投与の効果を試験した。その結果、下記の表のとおり、ステロイドを服用する原発性骨粗鬆症患者に対して被験薬が有効であることが示された。

5 【0 1 1 1】

【表 1 3】(後記)

【表 1 4】(後記)

【0 1 1 2】

ステロイドは続発性骨粗鬆症の原因となる薬剤であることから、上記の結果は、
10 ステロイドの続発性骨粗鬆症を誘発する薬剤に起因する続発性骨粗鬆症に対して被験薬が効果を奏する可能性を示唆するものであると考えられる。

【0 1 1 3】

(C) 大腿骨 3 部位に対する被験薬の有効性

大腿骨 3 部位 (大腿骨頸部, 大腿骨転子間部, 大腿骨骨幹部) に対する被験薬の
15 効果を一般的な C T 法に準じて試験した。その結果、下記の表のように、大腿骨各部位に対して 被験薬は有効であることが示された。

【表 1 5】(後記)

【表 1 6】(後記)

【表 1 7】(後記)

20 【0 1 1 4】

(D) 被験薬投与に伴う悪心・嘔吐に対する処方検討

被験薬投与に伴う悪心・嘔吐に対する様々な処置薬の投与時期と有効性について試験した。

【表 1 8】(省略)

25 【0 1 1 5】

上記の通り、プリンペラン、ナウゼリン、ガスターD、ガスモチン、タケプロン

OD, 六神丸が有効であった。特に, ナウゼリン, 又はガスモチン, 六神丸が好ましかった。

【0116】

(E) 合併症の種類またはその有無が被験薬効果に与える影響評価

5 上記患者の中には合併症を有している者もいる。そこで, 合併症の種類(糖尿病, 高血圧, 高脂血症)やその有無が被験薬効果に与える影響を評価した。その結果, 下記の表の通り, これら合併症の種類や有無に関わらず, さらに投与後24週時点以降において, 被験薬は新規椎体骨折発生を抑制することが明らかになった。

【表19】(後記)

10 【0117】

糖尿病を原疾患とする糖尿病性骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の一つであるが, 糖尿病を合併症として有する原発性骨粗鬆症患者に被験薬効果が認められたことは, 被験薬が糖尿病性骨粗鬆症に対しても治療効果を示す可能性を示唆するものと考えられる。

15 【0118】

(F) 増悪骨折に対する被験薬の有効性

増悪骨折に対する被験薬の有効性を試験した。その結果, 下記の表のように, 増悪骨折に対して被験薬は有効であることが示された。

【表20】(後記)

20 【0119】

(G) 他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴が被験薬有効性に与える影響の評価

前述のように, 上記患者に対して, 治験への同意時から治験終了時までの間, テリパラチド酢酸塩以外の骨粗鬆症治療薬の投与は原則的に禁止された。しかし, 治験への同意時以前においては, 所定の条件の下, 他の骨粗鬆症治療薬の服薬を受けている患者も存在していた。そこで, 当該他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴が被験薬有効性に与える影響を, 新規椎体骨折発生率および骨密度変化率の観点から評価した。

25

【0120】

新規椎体骨折発生率に関する評価結果を下表に示す。該表中，被験薬投与後72週時において，当該他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある患者について被験薬投与群の骨折率が2.9%であり対照薬投与群の骨折率が16.1%であったが，服薬歴のない患者について被験薬投与群の骨折率が3.2%であり対照薬投与群の骨折率が12.9%であった。すなわち，他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある患者は服薬歴のない患者よりも被験薬有効性が高いことが明らかになった。

【表21】（後記）

【0121】

次に骨密度変化率についての評価結果を下表に示した。該表中，腰椎骨密度に関しては，いずれの他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴がある患者においても，被験薬投与後48週で当該骨密度の増加が顕著になっており，特に，他の骨粗鬆症治療薬がL-アスパラギン酸カルシウム，エルカトニン，アルファカルシドール，メナテトレノン及びカルシトリオールである被験薬投与群においては，投与後24週という早期段階での腰椎骨密度の顕著な増加が見られた。更に注目されるのは，他の骨粗鬆症治療薬がL-アスパラギン酸カルシウム及びエルカトニンの場合，被験薬投与後72週時点の大腿骨頸部及び近位部骨密度の顕著な増加がみられ，特に，他の骨粗鬆症治療薬がエルカトニンの場合では，大腿骨近位部骨密度が被験薬投与後24週時点から既に大幅に増加している点は特筆に値するであろう。

【表22】（後記）

【0122】

また，他の骨粗鬆症治療薬の服薬歴が被験薬有効性に与える影響を，個別の当該他の骨粗鬆症治療薬について，新規椎体骨折発生率の観点から詳しく評価した結果を下表に示したが，その表からわかるとおり，カルシトリオール以外の骨粗鬆症治療薬服用歴のある患者において，被験薬投与による新規骨折の顕著な抑制が見られた。

【表 2 3】（後記）

【0 1 2 3】

（H）腎機能障害を有する骨粗鬆症患者への被験薬の有効性及び安全性

腎機能正常の骨粗鬆症患者群，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群，および
5 中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群に対する被験薬の有効性及び安全性を試
験した。

【0 1 2 4】

（H－1）各患者群の背景因子の分布（詳細）

腎機能正常の骨粗鬆症患者群を「Normal ($80 \leq$)」，軽度腎機能障害を有
10 する 骨粗鬆症患者群を「Mild impairment ($50 \leq < 80$)」，中等
度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群を「Moderate impairment
(< 50)」と表記した。また，被験薬投与群を「PTH200群」，対照薬投与
群を「P群」と表記した。また，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群と中度腎
機能障害を有する骨粗鬆症患者群を併せて「Abnormal (< 80)」と表記
15 することもある。各患者はその 患者のクレアチンクリアランスをもとに上記群
に分類した。具体的には，クレアチン クリアランスが 80 ml/min 以上を腎
機能正常， 50 以上 80 未満 ml/min を軽度腎機能障害， 30 以上 50 未満 ml/min を中等度腎機能障害とみなした。

【0 1 2 5】

20 （H－1）各患者群の背景因子の分布

各患者群の背景因子の分布は次のようになる。

【表 2 4】（後記）

【0 1 2 6】

（H－2）各患者群に対する被験薬の有効性（骨折抑制）

25 腎機能正常の骨粗鬆症患者群および腎機能障害（軽度・中程度）を有する骨粗鬆症
患者群いずれに対しても被験薬が新規椎体骨折抑制効果を有することが明らかとな

った。

【表 2 5】（後記）

【0 1 2 7】

（H－3）各患者群に対する被験薬の有効性（骨密度増加）

5 腎機能正常の骨粗鬆症患者群，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群，中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群いずれに対しても被験薬が腰椎骨密度増加効果を有することが明らかとなった。

【表 2 6】（後記）

【0 1 2 8】

10 （H－4）各患者群に対する被験薬の安全性（補正血清カルシウム）

腎機能正常の骨粗鬆症患者群，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群，中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群いずれに対しても被験薬を投与した結果，どの群に対しても被験薬と対照薬間で有意差は認められなかった。すなわち，血清カルシウムに関する安全性において全ての群に対して被験薬は同等であることが明らか
15 となった。

【表 2 7】

【0 1 2 9】

（H－5）各患者群に対する被験薬の安全性（有害事象発現率）

腎機能正常の骨粗鬆症患者群，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群，中等度腎
20 機能障害を有する骨粗鬆症患者群それぞれに被験薬を投与した後の有害事象発現率を試験した。

【表 2 8】（後記）

【表 2 9】（後記）

【表 3 0】（後記）

25 【0 1 3 0】

（H－6）各患者群に対する被験薬の安全性（副作用発現率）

腎機能正常の骨粗鬆症患者群，軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群，中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群いずれに対しても被験薬を投与した結果，どの群に対しても被験薬は対照薬の約2倍の発現率を示した。すなわち，副作用発現率に関する安全性において全ての群に対して被験薬は同等であることが明らかとなった。

5 【表3 1】（後記）

【表3 2】（後記）

【表3 3】（後記）

【0 1 3 1】

（I）新規椎体骨折発生率の経時変化に対する被験薬投与の影響

10 被験薬投与群を「PTH 200群」，対照薬投与群を「P群」と表記した。

【表3 4】（後記）

【表3 5】（後記）

【0 1 3 2】

上記の表が示すように，半年ごとの新規椎体骨折発生率は，P群では，いずれの
15 区間も約5%ではば一定であった。それに対して，PTH 200群では，投与期間
が長くなるにつれて区間毎の発生率が低下しており，48週を超えてからの新規椎
体骨折の発生はなかった。また，PTH 200群の新規椎体骨折発生率は，24週
以内，24週～48週，48週～72週のいずれの区間でもP群より低く，プラセ
ボに対する相対リスク減少率(Relative Risk Reduction;
20 RRR)は投与を継続するにつれて増加した。このように，本剤200単位の週1
回投与は，新規椎体骨折の発生を早期から抑制し，24週後には既に骨折発生リス
クをプラセボに対して53，9%低下させた。また，本剤による骨折抑制効果は，
投与とともに増強する傾向が認められた。

【0 1 3 3】

25 その他，骨折試験のFASにおいて，Kaplan-Meier推定法による7
2週後の椎体骨折（新規＋増悪）発生率は，PTH 200群3.5%，P群が16.

3%であり、本剤200単位の発生率はプラセボ群より低かった（log rank 検定、 $p < 0.0001$ ）。また、本剤200単位は、72週後には、椎体骨折（新規増悪）の発生リスクをプラセボに比べて78.6%低下させた。半年毎の椎体骨折（新規増悪）発生率を群間で比較すると、24週以内、24週～48週、48週～72週のいずれの区間でも、PTH200群の発生率はP群より低かった。

【0134】

（J）骨粗鬆症患者の尿中カルシウムおよび血清カルシウムに与える被験薬投与の影響

被験薬投与群を「PTH200群」、対照薬投与群を「P群」と表記した。被験薬あるいは対照薬を週1回の頻度で72週間患者に投与した際の尿中カルシウム値および補正血清カルシウム値の変動について試験した結果を示す（図4～5）。

尿中カルシウム値変化率の平均値（および中央値）は、開始時に比較72週後でPTH200群3.2%（-14.7%）、P群23.6%（1.6%）で、P群に比べPTH200群で減少傾向が見られた。

補正血清カルシウム値は、両群共に平均9.3～9.6mg/dLの範囲で推移した。PTH200群の投与後の補正血清カルシウムは最小値で8.5mg/dL（48および72週後）、最大値で11.6mg/dL（4週後）であり、P群では、最小値で8.5mg/dL（4週後）、最大値で12.1mg/dL（12週後）であつた。両群共に、大きな変動は認められなかつた。

本試験で血清カルシウム上昇および低下の有害事象は認められなかつた。

本試験でPTH200群はP群と比較して高Ca血症および高Ca尿症のいずれの発現も認められなかつた。

【産業上の利用可能性】

【0135】

本発明の骨粗鬆症治療／予防及び骨折抑制／予防方法は効能・効果及び安全性の両面で優れ、本発明の骨折抑制方法は安全性が高く、いずれも骨粗鬆症等治療や骨

折抑制／予防のために大きく貢献する画期的な医療技術である。従って、当該目的のための本発明の骨粗鬆症治療／予防剤及び骨折抑制／予防剤は、医薬品産業において極めて有用である。

(表)

【表 1】

表-1 骨折の危険因子による区分

危険因子	高リスク者	低リスク者
年齢	65歳以上	65歳未満
既存の椎体骨折	1個以上	なし
骨密度あるいは 骨萎縮度判定*	若年成人平均値**の80%未満 あるいは萎縮度Ⅰ度以上	若年成人平均値の80%以上 あるいは萎縮度正常

*エックス線写真による骨の濃度判定

**若年成人平均値：20～44歳の骨密度の平均値

【表 2】

表-2 高リスク者における5、100単位投与群の患者背景 平均±標準偏差

投与群	例数	年齢(歳)	既存椎体骨折数(個)	腰椎骨密度(%*)
5単位投与群	64	73.9±4.6	2.3±1.2	63.4±11.6
100単位投与群	52	73.9±5.3	2.1±1.2	67.9±15.5

*若年成人平均値を100%としたときの値

【表 3】

表-3 低リスク者における5、100単位投与群の患者背景 平均±標準偏差

投与群	例数	年齢(歳)	既存椎体骨折数(個)	腰椎骨密度(%*)
5単位投与群	10	57.9±5.1	1.8±0.9	68.3±8.8
100単位投与群	11	61.5±2.4	2.4±1.2	59.9±1.9

*若年成人平均値を100%としたときの値

【表4】

表-4 高リスク者における腰椎骨密度の状況 (%change) 平均±標準偏差

投与群	26週後	52週後	78週後	104週後	最終観察時
5単位投与群	-0.9±4.4	-0.6±4.1	0.4±4.1	0.4±4.0	-0.1±4.8
100単位投与群	3.3±4.5*	4.3±4.5*	4.0±4.5*	4.9±4.2*	4.5±4.6*

* 投与開始時との差 $p < 0.05$ # 5単位投与群との差 $p < 0.05$

【表5】

表-5 低リスク者における腰椎骨密度の状況 (%change) 平均±標準偏差

投与群	26週後	52週後	78週後	最終観察時
5単位投与群	-0.6±6.4	-0.7±6.2	1.9±7.5	-0.6±5.7
100単位投与群	3.2	6.1	12.0	12.0

\$ 骨密度の測定は1例のみの実施であり参考値として示した。

【表6】

表-6 高リスク者における新規椎体骨折の状況

投与群	骨折例数 (人)	骨折椎体数 (個)	群間の差
5単位投与群	13	22	$p < 0.05$
100単位投与群	3	3	

【表7】

表-7 低リスク者における新規椎体骨折の状況

投与群	骨折例数 (人)	骨折椎体数 (個)	群間の差
5単位投与群	1	1	$p > 0.05$
100単位投与群	1	2	

【表 8】

表-8 高リスク者における26週毎の新規椎体骨折の状況

	5単位投与群				100単位投与群			
	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数
26週後	63	6	9.5	8	51	1	2.0	1
52週後	63	7	11.1	9	51	1	2.0	1
78週後	57	4	7.0	4	45	1	2.2	1
104週後	35	1	2.9	1	25	0	—	0
130週後	10	0	—	0	5	0	—	0

【表 9】

表-9 低リスク者における26週毎の新規椎体骨折の状況

	5単位投与群				100単位投与群			
	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数	評価 例数	発生 例数	発生率 (%)	発生 個数
26週後	21	0	—	0	12	1	8.3	2
52週後	21	1	4.8	1	12	0	—	0
78週後	16	0	—	0	12	0	—	0
104週後	2	0	—	0	6	0	—	0
130週後	2	0	—	0	2	0	—	0

【表 10】

表-10 高リスク者における椎体以外の部位の骨折の状況

投与群	骨折例数 (人)	部位	群間の差
5単位投与群	6例	右鎖骨 右足第5趾基節骨 左第5肋骨 右第10, 11肋骨 左恥骨 右第6肋骨	p < 0.05
100単位投与群	1例	左第2趾基節骨頸部	

【表 1 1】

表-1 1 低リスク者における椎体以外の部位の骨折の状況

投与群	骨折例数 (人)	部位	群間の差
5 単位投与群	1	右足第 5 趾骨	p > 0. 0 5
1 0 0 単位投与群	0		

【表 1 2】

骨折数	新規椎体骨折			
	被験薬投与群 (n=261)		対照薬投与群 (n=281)	
	例数	発生率 (%)	例数	発生率 (%)
なし	254	97. 3	244	86. 8
1 個	5	1. 9	31	11
2 個	2	0. 8	4	1. 4
3 個	0	0. 0	1	0. 4
4 個	0	0. 0	1	0. 4
5 個以上	0	0. 0	0	0. 0

【表 1 3】

ステロイド	骨密度変化率 (%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
投与後の経過時間	0 週	24 週	48 週	72 週	0 週	24 週	48 週	72 週	0 週	24 週	48 週	72 週
被験薬投与群 (n=14、18、18)	0. 00	3. 50	5. 97	6. 82	0. 00	2. 53	2. 79	2. 44	0. 00	2. 46	3. 39	3. 06
対照薬投与群 (n=17、21、21)	0. 00	1. 26	1. 91	1. 23	0. 00	-2. 51	-1. 52	-1. 74	0. 00	-0. 86	-0. 8	0. 81

【表 1 4】

ステロイド	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	4	0	29	33
対照薬投与群	3	3	24	30

【表 1 5】

(C-1) 大腿骨頸部に対する効果

大腿骨頸部	(開始時 →48→ 72)	ベースラ イン	投与後48 週後のペー スラインに 対する変化 率 (%)	p 値 (群 間) (P<0.05)	投与後72 週後のペー スラインに 対する変化 率 (%)	p 値 (群 間) (P<0.05)
体積骨密度 (全体) [vBMD total]	被験薬投 与群 (n=30 →28→22)	221.38	0.92	0.1155	0.15	0.1658
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	227.98	-0.72		-1.23	
体積骨密度 (皮質骨) [vBMD cortic al]	被験薬投 与群 (n=30 →28→22)	655.02	-0.77	0.5638	-1.14	0.6852
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	676.84	-0.22		-0.82	
Buckli ng Rat io	被験薬投 与群 (n=30 →28→22)	14.01	-3.48	*0.0084	-3.40	*0.012
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	13.44	1.27		1.85	
最大断面係数 (SM (Zm in))	被験薬投 与群 (n=30 →28→22)	0.3851	3.43	0.0819	1.87	0.5837
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	0.3793	-0.27		0.62	

【表 16】

(C-2) 大腿骨転子間部に対する効果

大腿骨転子間部	(開始 時→48W→ 72W)	ベースラ イン	投与後 4 8 週後のベー スラインに 対する変化 率 (%)	p 値 (群間)	投与後 7 2 週後のベー スラインに 対する変化 率 (%)	p 値 (群間)
体積骨密度 (全 体) [vBMD t otal]	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	186.45	1.36	*0.0086	0.96	0.0802
	対照薬投 与群 (n=36→ 32→30)	196.10	-1.50		-1.47	
体積骨密度 (皮 質骨) [vBMD c ortica l]	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	638.98	-0.49	0.8300	-1.49	0.1653
	対照薬投 与群 (n=36→ 32→30)	646.03	-0.34		-0.61	
Bucklin g Ratio	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	19.64	1.59	0.3015	1.27	0.7681
	対照薬投 与群 (n=36→ 32→30)	19.36	4.26		2.13	
最大断面係数 (SM (Zmi n))	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	0.0989	5.19	0.4324	3.20	0.0567
	対照薬投 与群 (n=36→ 32→30)	0.7256	2.38		1.81	

【表 17】

(C-3) 大腿骨骨幹部に対する効果

大腿骨骨幹部	(開始時 →48W→72W)	ベースラ イン	投与後48週 後のベースラ インに対する 変化率 (%)	p値 (群間)	投与後72 週後のベー スラインに 対する変化 率 (%)	p値 (群間)
体積骨密度 (全体) [v BMD total]	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	463.59	1.03	0.3521	1.25	0.0613
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	482.05	-0.22		-1.43	
体積骨密度 (皮質骨) [v BMD cortic al]	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	880.91	0.59	0.7796	0.18	0.2703
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	892.97	0.33		-0.87	
Buckli ng Rat io	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	3.64	-0.66	0.3977	-3.54	*0.0008
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	3.39	0.92		1.91	
最大断面係数 (SM (Zm in))	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	0.9015	1.28	0.1499	2.69	0.1604
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	0.9343	-0.78		0.32	

【表 19】

			評価例数	打ち切り例数	骨折発 生例数	新規椎体骨折発生率(%)		
						投与 24 週 後	投与 48 週後	投与 72 週後
合併症 (糖尿 病)	無	被験薬投与 群	243	54	7	2.8	3.3	3.3
		対照薬投与 群	257	29	35	5.8	11.0	15.0
	有	被験薬投与 群	18	4	0	0.0	0.0	0.0
		対照薬投与 群	24	2	2	0.0	4.3	8.9
合併症 (高血 圧)	無	被験薬投与 群	117	29	3	2.1	3.1	3.1
		対照薬投与 群	150	16	26	6.3	13.0	19.0
	有	被験薬投与 群	144	29	4	3.1	3.1	3.1
		対照薬投与 群	131	15	11	4.0	7.5	9.2
合併症 (高脂 血症)	無	被験薬投与 群	156	34	4	2.2	3.0	3.0
		対照薬投与 群	169	17	26	5.6	10.2	16.8
	有	被験薬投与 群	105	24	3	3.2	3.2	3.2
		対照薬投与 群	112	14	11	4.8	10.9	10.9

【表 20】

FAS	評価 例数	途中 打ち 切り 例数	骨折 発生 例数	増悪椎体骨折発生率(%)			投与 72 週後の被験薬投 与群 と対照薬投与群の差(%)			logrank 検定
				投与 24 週後	投与 48 週後	投与 72 週後	差	90%信頼区間		
								下限	上限	
被験薬 投与群	261	60	1	0.4	0.4	0.4	1.8	0.2	3.5	0.0860
対照薬 投与群	281	37	6	2.3	2.3	2.3				

【表 2 1】

		評価例 数	打ち切り例 数	骨折発生例 数	新規椎体骨折発生率 (%)		
					24週 後	48週 後	72週 後
骨粗鬆症の 前治療薬 (無)	被験薬投与 群	139	31	4	2.4	3.2	3.2
	対照薬投与 群	142	13	17	6.7	9.8	12.9
骨粗鬆症の 前治療薬 (有)	被験薬投与 群	122	27	3	2.9	2.9	2.9
	対照薬投与 群	139	18	20	3.8	11.2	16.1

【表 2 2】

L-アスパ ラギン 酸 カルシウ ム	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w
PTH200群 (n=17、 23、23)	0.00	3.78	6.16	5.85	0.00	1.44	1.88	4.17	0.00	1.76	2.28	3.69
P群 (n=20、 24、24)	0.00	-0.31	-1.01	-1.52	0.00	0.57	0.83	1.61	0.00	0.71	-0.18	-0.17

アルファ カルシ ドール	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w
PTH200群 (n=41、 51、51)	0.00	3.11	5.47	6.47	0.00	1.64	0.85	2.19	0.00	2.77	2.31	2.31
P群 (n=37、 46、45)	0.00	-0.65	-1.01	-0.69	0.00	-0.28	-0.16	-0.96	0.00	0.11	-0.89	-1.05

塩酸ラロ キシフェ ン	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w
PTH200群 (n=18、 21、21)	0.00	1.77	4.96	4.59	0.00	0.21	1.03	-0.51	0.00	2.44	2.26	3.03
P群 (n=22、 24、24)	0.00	-0.33	-1.74	-1.89	0.00	-0.61	-0.61	0.58	0.00	0.04	0.45	0.62

エルカト ニン	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w
PTH200群 (n=22、 28、28)	0.00	3.95	3.59	5.36	0.00	1.62	0.72	3.15	0.00	3.86	3.44	4.41
P群 (n=20、 26、26)	0.00	-0.29	0.20	0.95	0.00	-1.35	0.95	0.29	0.00	-0.73	-0.95	0.10

骨密度変化率(%)												
メナデト レノン	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=5、 5、5)	0.00	2.70	3.04	4.32	0.00	0.72	-3.18	-0.78	0.00	0.60	-0.56	-1.40
P群 (n=4、 6、6)	0.00	-1.03	2.47	-1.53	0.00	-1.16	1.03	-4.70	0.00	-0.34	-2.43	-3.78

骨密度変化率(%)												
乳酸カル シウム	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=7、 5、5)	0.00	1.96	3.45	4.93	0.00	0.30	-4.35	-2.53	0.00	1.78	-1.68	-3.20
P群 (n=6、 9、9)	0.00	-0.88	-0.17	0.43	0.00	-2.19	0.83	-3.00	0.00	0.39	1.15	-1.58

骨密度変化率(%)												
カルシト リオール	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=5、 6、6)	0.00	3.50	4.40	6.38	0.00	-0.60	-4.03	-3.53	0.00	-1.40	-1.05	-0.40
P群 (n=11、 13、13)	0.00	0.70	0.49	-0.72	0.00	-1.26	-1.25	-3.81	0.00	0.55	-0.01	-0.43

【表 2 3】

L-アスパラギン酸カルシウム	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	9	1	28	38
対照薬投与群	2	5	27	34

アルファカルシドール	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	16	1	62	79
対照薬投与群	12	11	50	73

塩酸ラロキシフェン	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	9	0	20	29
対照薬投与群	8	5	24	37

エルカトニン	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	10	2	35	47
対照薬投与群	9	5	34	48

メナテトレノン	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	1	0	6	7
対照薬投与群	3	3	4	10

乳酸カルシウム	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	1	0	8	9
対照薬投与群	1	2	7	10

カルシトリオール	新規椎体骨折発生の有無			合計
	打ち切り	骨折有	骨折無	
被験薬投与群	2	1	7	10
対照薬投与群	1	2	13	16

【表 24】

開始時C c r	安全性解析対象	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Normal (80≦)	年齢	PTH200 群	49	70.2	3.8	65	70.0	78
		P 群	49	70.4	3.9	65	70.0	82
	身長(cm)	PTH200 群	49	150.56	5.65	138.5	151.50	162.5
		P 群	49	151.11	4.46	140.0	151.20	162.5
	体重(kg)	PTH200 群	49	57.81	5.42	47.5	57.30	70.5
		P 群	49	57.51	7.73	41.5	56.50	80.1
	BMI (kg/m ²)	PTH200 群	49	25.57	2.77	20.5	25.70	35.5
		P 群	49	25.22	3.57	17.7	24.80	37.2
	閉経後年数(年)	PTH200 群	49	19.7	4.8	11	19.0	30
		P 群	49	20.6	6.0	10	20.0	42
	登録時既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	49	2.0	1.2	1	1.0	5
		P 群	49	1.7	0.8	1	1.0	4
	投与前既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	49	1.8	1.3	0	1.0	5
		P 群	49	1.3	0.9	0	1.0	4
	投与前の腰椎骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	33	68.9	8.4	51	69.1	82
		P 群	38	70.6	9.0	50	70.4	91
	投与前の大腸骨頸部骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	37	73.3	8.7	57	74.4	94
		P 群	37	72.6	9.3	48	73.3	92
	投与前の大腸骨近位部 total 骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	37	75.4	11.4	51	76.0	96
		P 群	36	79.5	9.0	57	80.6	97
Mild impairment (50≦<80)	年齢	PTH200 群	160	74.3	4.7	65	74.0	85
		P 群	151	74.5	4.6	65	74.0	90
	身長(cm)	PTH200 群	160	147.57	5.14	136.2	147.35	166.0
		P 群	151	147.41	5.15	134.5	147.00	160.4

開始時C c r	安全性解析対象	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	体重(kg)	PTH200 群	160	50.57	6.19	37.2	50.40	69.0
		P 群	151	49.73	6.56	34.2	49.80	66.0
	BMI (kg/m ²)	PTH200 群	160	23.26	2.85	15.9	23.20	31.3
		P 群	151	22.89	2.82	15.3	22.80	30.1
	閉経後年数(年)	PTH200 群	160	24.9	5.6	11	24.0	39
		P 群	151	25.2	5.6	12	25.0	43
	登録時既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	160	1.9	1.1	1	1.5	5
		P 群	151	2.0	1.2	1	2.0	5
	投与前既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	160	1.8	1.4	0	1.0	8
		P 群	151	1.7	1.3	0	1.0	6
	投与前の腰椎骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	91	68.4	9.4	51	67.7	99
		P 群	84	67.2	11.4	42	67.9	98
Moderate impairment (<50)	身長(cm)	PTH200 群	68	144.79	6.57	124.3	145.0	158.0
		P 群	78	143.99	6.14	133.0	143.50	159.0
	体重(kg)	PTH200 群	68	44.48	6.65	30.4	43.65	60.5
		P 群	78	44.59	6.74	31.0	44.25	67.0
	BMI (kg/m ²)	PTH200 群	68	21.28	3.28	14.5	21.30	29.5
		P 群	78	21.54	3.21	16.2	21.40	32.7
	閉経後年数(年)	PTH200 群	68	31.0	6.7	12	30.0	46

開始時C c r	安全性解析対象	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
		P 群	78	30.5	6.7	12	31.0	48
	登録時既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	68	2.3	1.3	1	2.0	5
		P 群	78	2.1	1.3	1	2.0	5
	投与前既存椎体骨折数(個)	PTH200 群	68	2.3	1.5	0	2.0	6
		P 群	78	1.8	1.3	0	1.5	5
	投与前の腰椎骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	30	65.9	13.5	31	64.3	102
		P 群	39	71.1	11.6	51	72.8	102
	投与前の大腿骨頸部骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	40	62.8	12.1	39	62.0	91
		P 群	46	63.5	10.4	42	63.1	88
	投与前の大腿骨近位部 total 骨密度 (YAM 換算) (%)	PTH200 群	40	65.6	13.2	33	62.9	90
		P 群	46	67.9	12.7	43	66.8	93

【表 2 5】

			評価例数	打ち切り例数	骨折発生例数	新規椎体骨折発生率(%)		
						24週後	48週後	72週後
開始時クレアチニンクリアランス	Normal (80≤)	PTH200群	46	9	0	0.0	0.0	0.0
		P群	48	5	4	2.2	4.4	9.1
	Abnormal (<80)	PTH200群	202	47	6	2.8	3.4	3.4
		P群	223	25	31	6.2	12.2	15.3

【表 2 6】

腰椎骨密度变化率(%)		PTH200群						P群					
		例数	平均值	標準偏差	最小值	中央値	最大值	例数	平均值	標準偏差	最小値	中央値	最大值
Normal (80≤)	24週後	28	4.3	4.7	-5.0	5.1	13.7	36	1.2	3.2	-5.3	1.0	8.9
	48週後	25	5.4	3.7	-1.1	5.6	11.9	30	1.4	3.4	-4.7	0.8	6.7
	72週後	24	8.1	5.3	-1.0	8.0	20.2	29	1.9	4.8	-4.9	0.8	12.6
	最終時	29	7.5	5.4	-1.0	5.6	20.2	36	1.4	4.6	-4.9	0.8	12.6
Mild impairment (50≤<80)	24週後	66	3.9	3.8	-4.7	3.7	15.4	73	0.3	2.9	-6.6	0.6	6.8
	48週後	60	6.0	4.9	-7.0	5.7	18.0	72	0.1	3.5	-8.7	0.7	7.2
	72週後	56	6.3	5.3	-4.6	6.6	18.3	67	-0.4	4.3	-10.2	-0.9	9.3
	最終時	74	5.8	5.0	-4.6	5.4	18.3	79	-0.2	4.1	-10.2	-0.5	9.3
Moderate impairment (<50)	24週後	24	3.7	5.8	-8.5	3.5	15.4	33	0.4	3.5	-5.6	0.7	7.5
	48週後	22	4.9	4.4	-4.5	3.8	14.1	31	0.7	4.2	-8.8	0.7	9.2
	72週後	21	6.1	5.0	-1.3	6.3	21.5	30	0.2	4.4	-9.1	0.5	8.0
	最終時	27	5.6	5.3	-2.4	4.9	21.5	36	0.0	4.1	-9.1	0.1	8.0

【表 27】

補正血清カルシウム (mg／dL)		PTH200群						P群					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Normal (80 ≤)	開始時	49	9.5	0.3	8.8	9.5	10.6	49	9.5	0.4	8.9	9.5	10.4
	4週後	49	9.5	0.4	8.8	9.5	10.6	48	9.6	0.3	8.9	9.6	10.5
	12週後	45	9.6	0.4	8.6	9.5	10.5	48	9.5	0.3	8.6	9.5	10.3
	24週後	43	9.5	0.4	8.9	9.5	10.7	48	9.5	0.4	8.9	9.5	10.9
	48週後	39	9.3	0.3	8.8	9.2	10.0	44	9.4	0.3	8.8	9.4	10.3
	72週後	37	9.4	0.3	8.9	9.3	10.1	43	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
	最終時	49	9.4	0.3	8.9	9.4	10.4	48	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
Mild impairment (50 ≤ < 80)	開始時	160	9.5	0.4	8.8	9.5	10.9	151	9.5	0.4	8.8	9.5	10.8
	4週後	155	9.5	0.4	8.6	9.5	11.6	151	9.6	0.4	8.8	9.6	11.7
	12週後	137	9.6	0.3	8.8	9.5	10.5	149	9.5	0.4	8.7	9.5	12.1
	24週後	121	9.5	0.4	8.7	9.5	10.7	143	9.5	0.3	8.7	9.4	11.6
	48週後	112	9.3	0.3	8.5	9.3	10.8	135	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	72週後	107	9.3	0.3	8.5	9.3	10.7	128	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	最終時	157	9.4	0.3	8.5	9.4	10.7	151	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
Moderate impairment (< 50)	開始時	68	9.6	0.4	8.6	9.5	10.6	78	9.6	0.4	8.9	9.5	10.8
	4週後	66	9.5	0.3	9.0	9.5	10.8	78	9.6	0.4	8.5	9.6	10.7
	12週後	62	9.5	0.4	8.8	9.5	10.4	75	9.6	0.4	8.9	9.6	10.7
	24週後	59	9.5	0.4	8.8	9.5	10.5	71	9.6	0.4	8.8	9.5	10.5
	48週後	51	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.5
	72週後	45	9.4	0.3	8.8	9.4	10.2	63	9.4	0.4	8.7	9.3	10.3
	最終時	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.4	78	9.4	0.4	8.5	9.3	10.4

【表 2 8】

Normal (80 ≤)	有害事象有無				合計	各群の 95% 信頼区間(正 確)		Fishe r の 正確 検定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH2 00群	46	93.9	3	6.1	49	83.1	98.7	1.0000	2.0	-10.2	14.3
P群	45	91.8	4	8.2	49	80.4	97.7				

【表 2 9】

Mild impairment (50 ≤ < 80)	有害事象有無				合計	各群の 95% 信頼区間 (正確)		Fisher の正 確検 定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 群	147	91.9	13	8.1	160	86.5	95.6	0.6689	-1.5	-7.9	4.9
P群	141	93.4	10	6.6	151	88.2	96.8				

【表 3 0】

Moderate impairment(＜50)	有害事象有無				合計	各群の 95% 信頼区間(正 確)		Fish er の正 確検 定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH20 0 群	65	95.6	3	4.4	68	87.6	99.1	0.3385	4.6	-4.8	13.9
P 群	71	91.0	7	9.0	78	82.4	96.3				

【表 3 1】

Normal (80 ≤)	副作用有無				合計	各群の 95% 信頼区間(正 確)		Fishe r の 正確 検定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH2 00群	22	44.9	27	55.1	49	30.7	59.8	0.0318	22.4	2.2	42.7
P群	11	22.4	38	77.6	49	11.8	36.6				

【表 3 2】

Mild impairment (50 ≤ < 80)	副作用有無				合計	各群の 95% 信頼区間 (正確)		Fish er の正 確検 定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 群	72	45.0	88	55.0	160	37.1	53.1	<.0001	29.1	18.8	39.4
P群	24	15.9	127	84.1	151	10.5	22.7				

【表 3 3】

Moderate impairment(<50)	副作用有無				合計	各群の 95% 信頼区間(正 確)		Fisher の正 確検 定 p 値 (両 側)	差の 点推 定値	差の 95%信 頼区間(漸 近)(連続修 正あり)	
	有		無			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH20 0群	25	36.8	43	63.2	68	25.4	49.3	0.0251	17.5	1.7	33.3
P群	15	19.2	63	80.8	78	11.2	29.7				

【表 3 4】

FAS	評価 例数	途中 打ち 切り 例数	骨折発 生 例数	新規椎体骨折発生率(%)			投与72週後の PTH200群 とP群の差(%)			logrank 検定
							差	90%信頼区 間		
				投与24 週後	投与48 週後	投与72 週後			下限	
PTH200群	261	58	7	2.6	3.1	3.1	11.4	7.3	15.4	<.0001
P群	281	31	37	5.3	10.4	14.5				

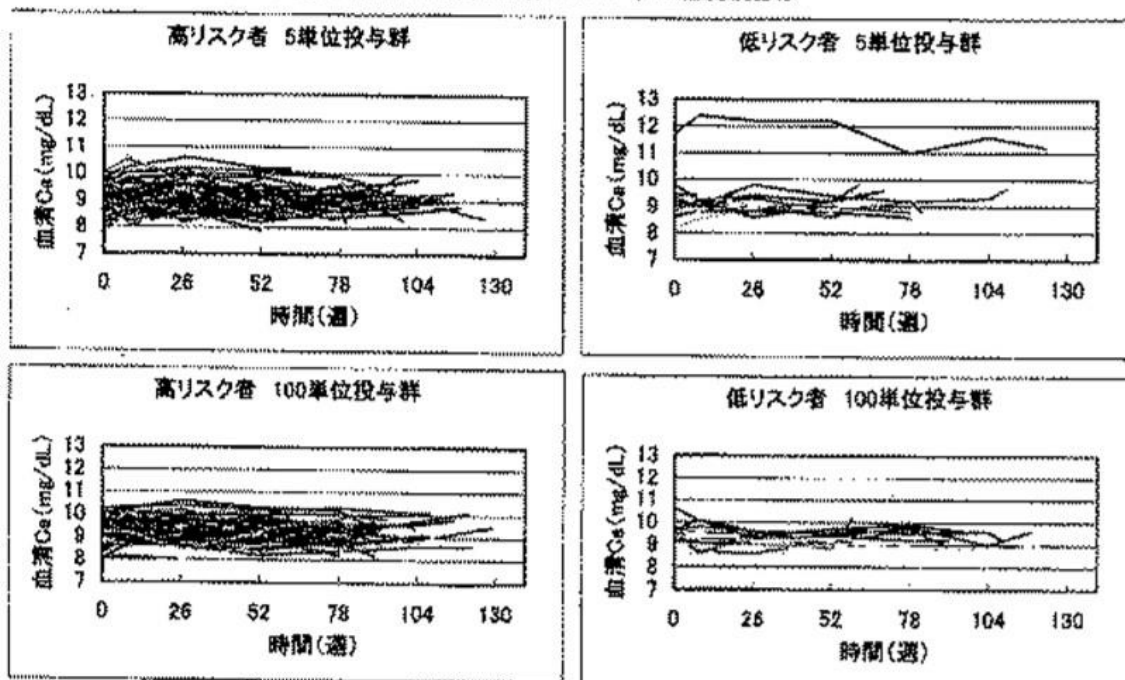
【表 3 5】

投与後の経過時間	新規椎体骨折							
	PTH200群				P群			
	評価例数	骨折発生例数	骨折発生率(%)	骨折発生個数	評価例数	骨折発生例数	骨折発生率(%)	骨折発生個数
≤ 24週	261	6	2.3	7	281	14	5.0	18
24週< ≤ 48週	219	2	0.9	2	257	13	5.1	13
48週< ≤ 72週	206	0	0	0	245	13	5.3	15

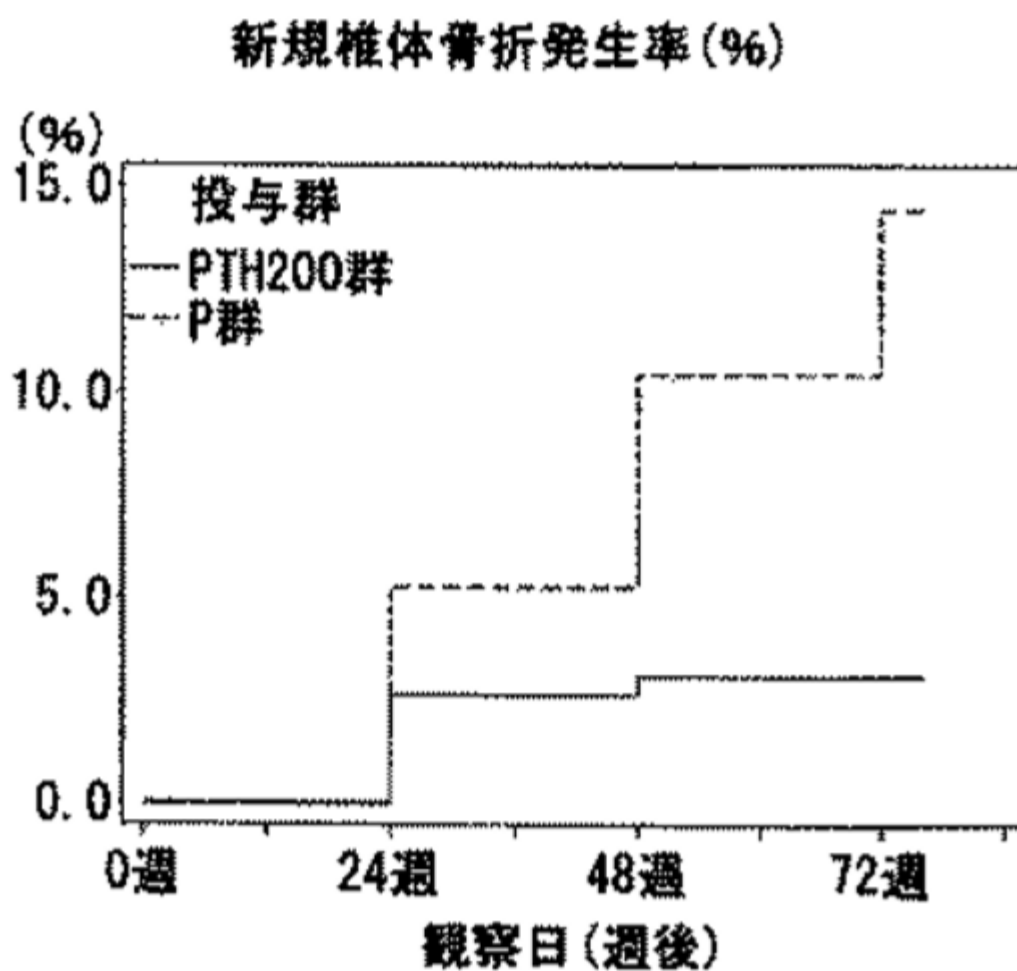
(図面)

【 図 1 】

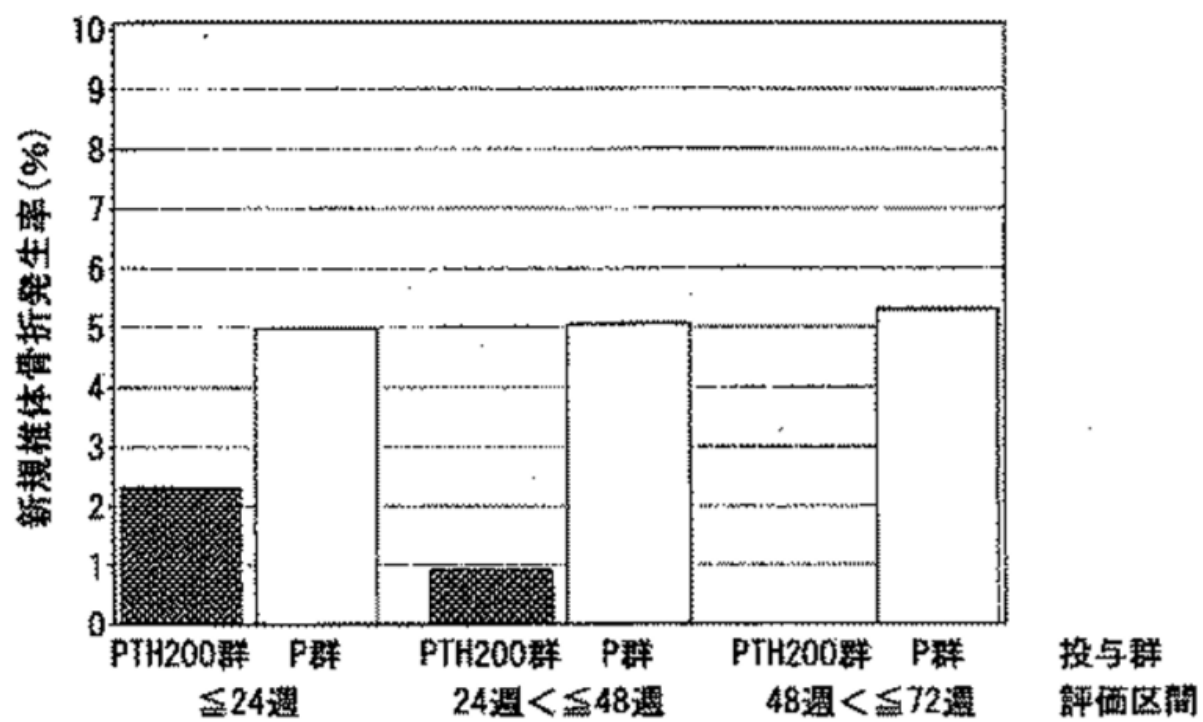
図-1 リスク別、投与群別、血清カルシウム濃度推移



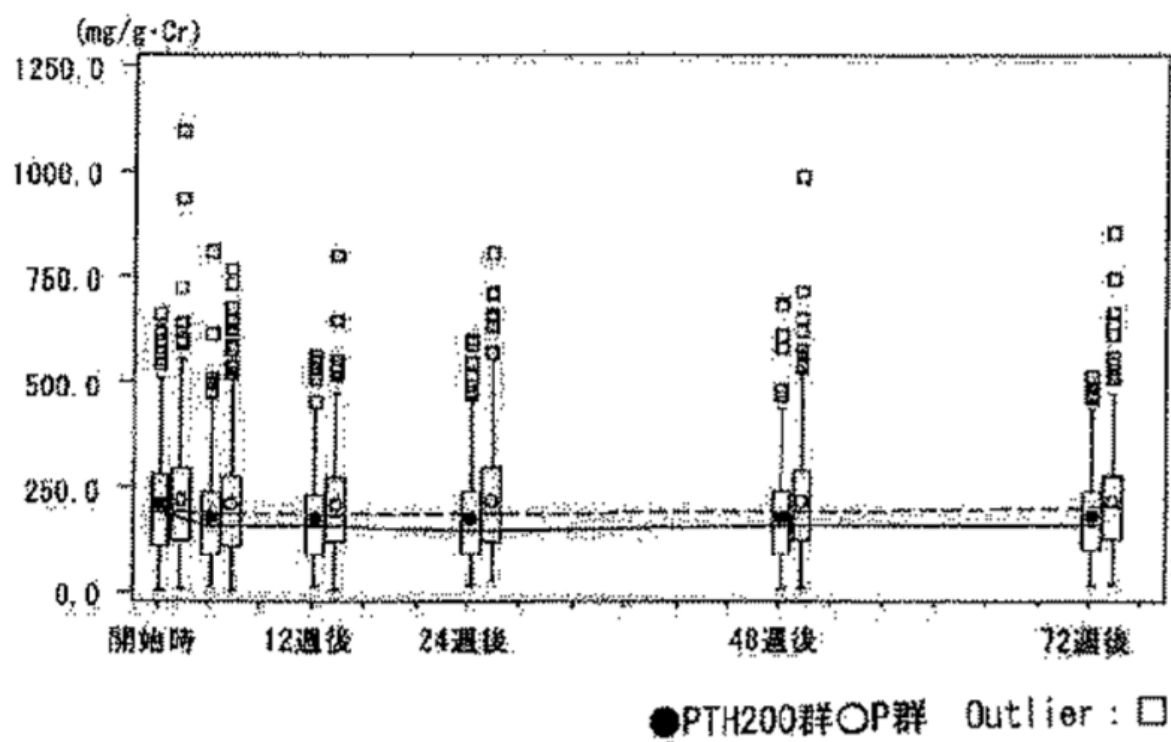
【 図 2 】



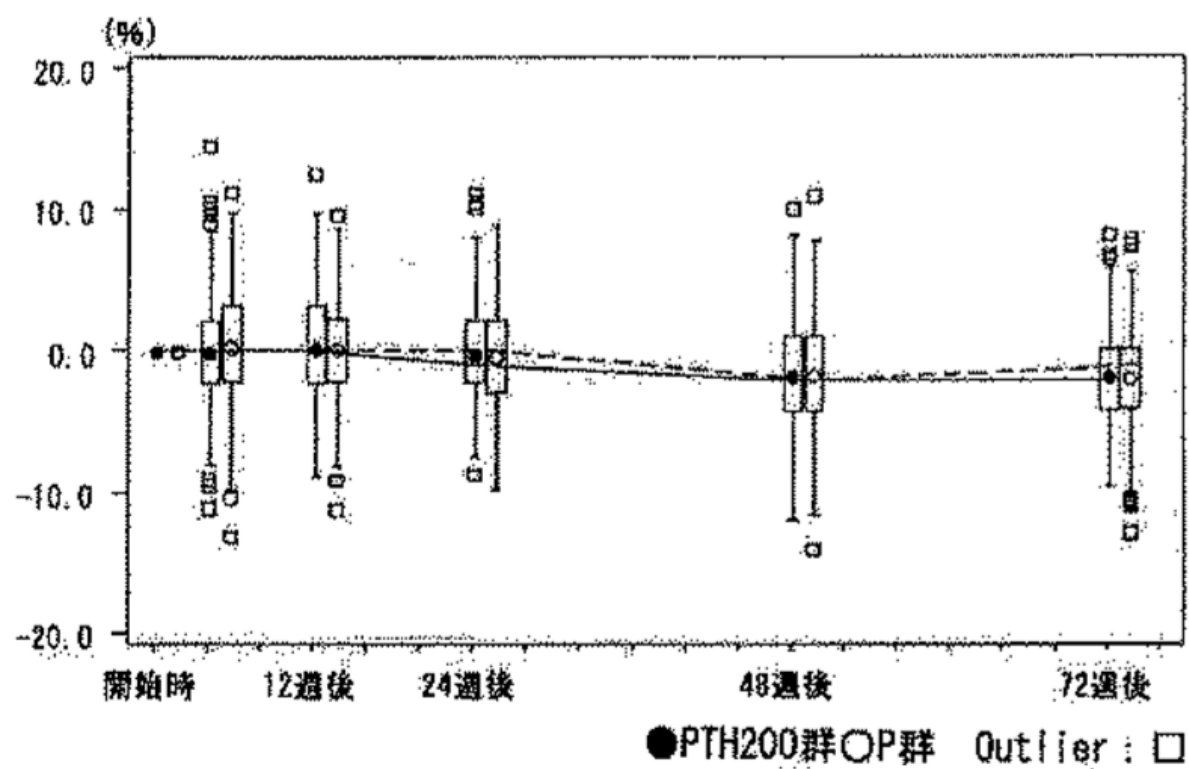
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



(別紙2)

甲7文献の記載事項(抜粋)

(表及び図は末尾に一括して掲記した。)

5 [296頁左欄1行ないし右欄7行目]

要約

ヒト副甲状腺ホルモンのアミノ末端ペプチド1-34(hPTH(1-34))の骨粗鬆症治療に対する効果を検討するために、71施設にて骨粗鬆症患者220名を対象として無作為に二重盲検下にて3群に割り付け、hPTH(1-34)の5
10 0単位(L群)、100単位(M群)または200単位(H群)を、毎週皮下注射し、骨形成促進剤としての可能性について検討した。二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)で測定したところ、投与後48週目には、腰椎骨密度(BMD)はL、MおよびH群でそれぞれ、0.6%、3.6%および8.1%増加した。また、MとH群での薬物への応答はL群より有意に高かった($p < 0.05$, マン・ホイットニーのU検定)。腰椎測定の変動係数が1~2.5%に留まることから、3.6%および8.1%の増加は有意であると思われる。ラジオグラメトリによる中手骨のBMDと皮層の厚さの測定では、有意な変化はみられなかった。血清カルシウムはそれぞれの群で減少し、血清リンはMとH群で減少した。尿中カルシウム/クレアチニンが、H群では治療後12週目に、MとL群では治療後24と48週目に減少した。
15 それぞれの群で、血清25(OH)ビタミンDと1,25(OH)₂ビタミンDが治療48週目に減少した($p < 0.05$)。血清中の骨型アルカリホスファターゼが、HとM群で4週目に増加し、H群では48週目に減少した。尿中のヒドロキシプロリン、ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンはそれぞれの群で有意に減少した。各群の30~40%で、背部痛の改善がみられた。試験期間中を通じて、重篤な副作用はみられなかった。hPTH(1-34)の間欠的毎週投与によって、骨粗鬆症で腰椎のBMDが増加し、骨粗鬆症治療に有用であることを示唆していた。
25

[2 9 6 頁右欄 1 0 行ないし 2 9 7 頁左欄 2 5 行目]

序説

閉経後および退行期の骨粗鬆症を治療するためには、主にエストロゲン、ビスホ
5 スホネートおよびカルシトニンなどの骨吸収抑制剤に頼っている。ここに挙げた薬
剤を投与することによって骨密度（BMD）が増加するため、骨折予防は飛躍的に
進歩したことから、骨形成の刺激によって、幾つかの骨吸収抑制剤の迅速かつ時には
一時的な効果が補完されることが考えられ、骨吸収抑制剤の骨同化効果が長期間
10 にわたり、退行期骨粗鬆症、特に低回転型の疾患に対して注目すべき有効な治療と
なり得ることが期待できる。副甲状腺ホルモン（P T H）が骨形成促進作用を有す
ることが動物とヒトで示されており、特に間欠的投与でその効果が認められている。
しかし、原発性副甲状腺機能亢進症でみられるように、骨が大量の P T H に持続的
に曝されることによって線維性骨炎を発症する懸念がある。ヒト P T H のアミノ末
端ペプチド 1 - 3 4（h P T H（1 - 3 4））の 1 0 0 または 2 0 0 単位を皮下注射
15 で単回投与した予備試験の結果によると、血清リンの下降、血清サイクリック A M
P の上昇、尿中のカルシウムとサイクリック A M P 排泄の増加をはじめとする重要
な代謝系に対する効果が示された。1 0 0 または 2 0 0 単位を毎週投与すると、治
療後 2 6 週目で腰椎 B M D が有意に増加したが、5 単位毎週投与では効果がなかつ
た。

20 この結果を踏まえて本試験では、骨粗鬆症患者 2 2 0 名を対象として、h P T H
（1 - 3 4）の 5 0、1 0 0 または 2 0 0 単位を毎週投与した時の効果をみるため
に、無作為化、前向き、二重盲検、多施設試験を実施した。主要評価項目は、二重
エネルギー X 線吸収測定法（D X A）を用いた腰椎 B M D の評価とし、ラジオグラ
メトリによる中手骨皮質の B M D、および骨代謝回転の生化学的マーカーを副次評
25 価項目とした。ここに挙げた濃度の h P T H（1 - 3 4）の 1 週 1 回投与が一これ
までに検討されたことがない低濃度の間欠的投薬計画を意味するものだが一骨粗鬆

症治療に便益性をもたらすかどうかを検討した。

[2 9 7 頁左欄 2 7 行ないし右欄 4 2 行目]

試験対象

5 7 1 施設が参加した多施設試験を実施した。試験は、厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された年齢範囲が 4 5 から 9 5 歳の被験者 2 2 0 名を対象として実施した。このシステムは、単に骨粗鬆症を非外傷性脊椎骨折が存在する、または脊椎骨折が 2 箇所以上存在するものとして定義するのではなく、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義するものである。スコアの計が 4 より高い場合（骨粗鬆症と定義）をこの治験への組み入れ基準とした。日本
10 の大部分で、医療関係者が骨粗鬆症の診断に使用できる方法が未だに脊椎の X 線撮影に限られていることから、X 線撮影は骨粗鬆症の診断基準として実施せざるを得なかった。X 線上の骨減少は、腰椎の側面 X 線写真で骨梁の菲薄化、つまり（1）横骨梁欠損による縦骨梁の明瞭化、（2）縦骨梁が粗となるおよび（3）縦骨梁の減少が認められた場合とした。X 線上の骨減少は、BMD で若年成人の平均値から 2
15 0 % または 2 . 5 S D の減少に相当する。本試験では、たとえば、腰椎 BMD の平均値が L u n a r 社製 D P X デンシトメーターで測定した時に 0.736 g/cm^2 、H o l o g i c 社製 Q D R デンシトメーターで測定した時に 0.694 g/cm^2 、N o r l a n d 社製 X R デンシトメーターで測定した時に 0.624 g/cm^2 を示す者を試験対象に含めた。なお、この基準は現在用いられている他の基準と一致している。X 線上の骨減少度がグレード 1 から 3、または BMD が若年成人の平均値から 2 . 5 S D 未満の場合はスコア 3 とした。椎体骨折が 1 箇所の場合はスコア 1、骨折が 2 箇所以上の場合はスコア 2 とした。大腿骨頸部骨折がある場合はスコア 3 とし、橈骨遠位端骨折がある場合はスコア 1 とした。骨量減少の原因となる骨軟化症、原発性副甲状腺機能亢進症および腎性骨異常栄養症などを除外するため
20 に、骨粗鬆症の診断を支持する因子として、正常血清カルシウム、リンおよびア

ルカリホスファターゼ値がスコア 1 であることとした。ただし、ひとつ以上の異常がある場合にスコア 1 を差し引いた。同様に、被験者が閉経前である場合には、スコア 1 を差し引いた。

血清クレアチニンが $2 \text{ mg} / \text{d l}$ より高いかまたは BUN が $30 \text{ mg} / \text{d l}$ より
5 高い値を示し、腎機能の低下が示唆される被験者、過敏症の既往歴がある被験者または自覚症状の自己評価の信頼性が疑われる被験者は除外した。今後の試験参加予定者それぞれに、 0.003 単位の hPTH (1-34) の皮内試験を実施した。
15 分後に紅斑部が直径 10 mm を超える陽性結果を示した被験者は除外した。

他の薬物の効果と hPTH (1-34) の効果との混同を避けるために、骨代謝
10 および骨粗鬆症の進行に影響すると思われる薬剤は試験開始 3 ヶ月前から自粛し、試験期間中も投与をさし控えた。このような薬剤には、エストロゲン、カルシトニン、活性型ビタミン D、ビタミン K₂、イブリフラボン、ビスホスホネートおよび同化ステロイドがある。

担当医師の判断によって必要な場合には、鎮痛薬および筋弛緩薬を投与した。理
15 学療法および合併症に対する薬物は、患者の状態が許す限り、試験前も試験後も変えることなく引き続き投与した。

試験開始に先立ち、hPTH (1-34) 製剤の特質と起こりうる副作用を含む
試験の重要性を参加予定者に詳細に説明し、口頭または書面にて被験者の同意を得た。本臨床試験は、それぞれの参加施設の施設内治験審査委員会から承認されたも
20 のである。

[297 頁右欄 43 行ないし 298 頁左欄 24 行目]

hPTH (1-34) (テリパラチド酢酸塩) の調製と投与方法

旭化成工業株式会社により合成された hPTH (1-34) の純度と生物学的効
25 果を、国際標準のウシPTH (1-84) に対するラット腎臓の皮質膜によるサイクリック AMP の生成を指標として評価したところ、 3300 単位/ mg を得た。

各バイアルは50, 100および200単位のテリパラチド酢酸塩を含むものとした。なお、これは約15, 30および60 μg のペプチドに相当した。1回のバッチから3個のロットを調整し、50, 100および200単位を含むバイアルを作成した。このようにして調整することで、1種類の濃度を含む5000本のバイアルには、常にひとつのロットから由来するものを用いた。製剤は25℃で3年間安定であった。バイアルの内容物は、無作為に抽出したサンプルについて中立機関で測定され、コントローラ（F医師とG医師）によって3バイアルが識別不能であることを確認された。使用直前に、バイアル内容物を生理食塩水1mlで溶解したものを、48週間にわたり1週1回皮下注射した。

10 本試験のコントローラは、50, 100および200単位のサンプルを102セット準備し、セット内で無作為に割付け（1, 2および3と番号を割り付けた）、それぞれのセットを参加施設に先着順に送付した。各セットは施設で開かれ、サンプル番号1, 2および3を逐次患者に経時的に投与した。試験の二重盲検性を確実にするために、コードは試験終了まで鍵をかけて保管した。

15 予備試験の結果によると、hPTH（1-34）を100または200単位、26週間、1週1回投与したところ腰椎BMDが増加していた。そこで、試験期間を48週間に設定した。この期間は、骨折の危険性と不安が常にある患者を対象として通常の骨測定、血液と尿の採取を行っても脱落率が過度とならずに、十分な制御下で多施設試験を実施できる限界であると思われた。Schwietertらは、
20 ヒトに対するPTH（1-84）5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の安全性についても報告している。

[298頁左欄25行ないし299頁左欄9行目]

集積データ

25 治療開始前のデータ。年齢、性別、閉経時の年齢、身長、体重、入院の有無または歩行状況、一般病歴、hPTH（1-34）の抗原性の皮内テストの結果、骨粗

鬆症診断のためのスコア，既往歴，治験前の骨粗鬆症の治療および骨粗鬆症の合併症，試験期間中に投与された試験薬剤以外の薬物，非処方カルシウム製剤および乳製品について記録した。

- 5 自覚症状。骨粗鬆症による痛みを休息時の自発性疼痛と運動時の痛みに分類して，治療後0，2，4，12，24および48週間目または試験終了時に以下に示すグレードに従って評価した。休息時の痛みは，以下のとおりのグレードで表示した。
- 1：痛みなし，2：中等度の痛み，3：無視できないが耐えられる痛み，4：重度の耐え難い痛み。運動時の痛みは以下のとおりのグレードで表示した。1：痛みなし，2：中等度の痛み，3：運動を妨げる無視できない痛み，4：動けないほどの
- 10 重度の痛み。患者は，自身の痛みの度合いをアナログ尺度で自己評価した。

- 骨所見。(a) 腰椎BMDの測定。治療後0，12，24および48週間目または試験終了時に，骨塩量，腰椎(L2－4)の骨面積およびBMDをDXA(QDR(H
- 15 o l o g i c 社)，DPX(L u n a r 社)またはXR(N o r l a n d 社))を用いて前後方向を撮影することによって測定した。多数の参加施設で，適切な精度管理を維持するのが困難であった。各施設では，装置に付随の推奨に従って，BMD測定を日常的に毎日ファントムを用いて実施した。その結果，変動係数(CV)を1%から2.5%の範囲で維持できた。

- 20 患者の年齢が高いことから，脊椎BMDの前後方向の測定上，圧迫骨折とそれに伴う変化に加えて，脊椎の退行性変化が重大な支障となった。この理由から，L2，L3またはL4の骨棘や圧迫変形などの脊椎の退行性変化を有する被験者全員を，薬物の効果の根拠となるデータから除外した。このため，脊椎BMD測定における組み入れ前の脱落率が高くなった。

- 25 (b) 中手骨BMDの測定。非利き手側の第2中手骨のラジオグラメトリを実施するために，前後方向の手のX線写真をファントムと一緒に，治療0，12，24お

よび48週後または試験終了時に撮影した。試験終了時に、71施設で撮影されたすべてのフィルムをコンピューター化されたデジタル画像処理を用いて、東洋検査センターにて測定した。ひとりの観察者が中手骨BMD ($\Sigma GS/D$)を同一フィルムを用いて10回連続で測定した場合のデジタル画像処理法の精度は、CVが0.59であり、同一処理を3人の観察者で実施した場合は1.47であった。同一被験者の手のフィルムを4枚撮影した場合、測定は個々に実施され、CVは1.72であった。

(c) 椎体骨折の評価。腰椎および胸部脊椎の側面X線写真は、それぞれL3とT8に焦点を合わせ、ひとりの放射線科医が椎体の圧迫骨折や変形を評価した。前縁高/後縁高の比率が25%以上減少および中央高/後縁高の比率が20%以上減少した場合を、有意な変形と定義した。

生化学的パラメーター。治療開始前および治療後2, 4, 12, 24および48週目または試験終了時に、血清中のカルシウム (Ca), リン (P), 25 (OH) ビタミンD (競合タンパク結合分析による測定), 1, 25 (OH)₂ ビタミンD (ラジオリセプターアッセイによる測定), オステオカルシン, 中間部PTH (ラジオイムノアッセイによる測定), 総アルカリホスファターゼと骨型アルカリホスファターゼ, アルブミンおよび尿中のCa, P, ヒドロキシプロリン, ピリジノリン, デオキシピリジノリン (HPLCによる測定) とクレアチニンを日本最大の臨床検査会社SRLにて測定した。各施設で治療後0, 12, 24, 36および48週目または試験終了時に、血球算定 (RBC, WBCと血球分画, ヘマトクリット, ヘモグロビンおよび血小板), 血清生化学的試験 (GOT, GPT, A/G, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, CPK, Na, K, Clおよびグルコース) および尿検査 (潜血, タンパク質, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビンおよびpH) を実施した。

副作用と有害事象の調査。試験期間中の有害事象を記録し、詳細を検査した。総合的な経過の評価、重症度、治療および転帰に基づいて、有害事象を以下に示すグレードに分類した。(1) 試験薬剤が原因のもの、(2) 試験薬剤が原因と考えられるもの、(3) 試験薬剤が原因とは考えにくいもの、(4) 試験薬剤が原因ではないもの。副作用は暫定的に(1)から(3)を含むものとした。

統計解析

患者群の背景は、カイ二乗検定にて、両側検定の危険率10%で評価した。測定値はマン・ホイットニーのU検定およびフィッシャーの直接確率法にて、両側検定の危険率5%で検定した。

[299頁10行ないし300頁左欄3行目]

結果

表1は、試験への参加が許可された被験者における治験組み入れ基準の詳細をまとめたものである。

試験に当初登録した被験者220名を無作為に二重盲検下で割り付け[50単位投与群(L)に73名、100単位投与群(M)に75名および200単位投与群(H)に72名]、そのうち41名は骨粗鬆症の診断基準に適合せず、また試験前に投与されていた薬の休薬期間が不十分であったため不適格とした。

正確なBMD測定を阻害する腰椎の退行性変化と圧迫変化を有する患者および指定時間以外に測定した患者を除外したところ、不適格者にはさらに64名が含まれた。このため、腰椎BMDに及ぼす効果の分析は被験者115名で実施した。内訳はL群で39名、M群で38名およびH群で38名であった(表2)。被験者61名が、副作用、中途での心変わりにより試験を拒絶、合併症の悪化などの理由で試験を完了できなかったが、最初の3ヵ月以内に脱落しない限り、分析グループに含むものとした。

被験者の治療開始時の特徴を各グループで比較したものを表3に示した。3群とも被験者が一様に分布していることを確認した。

[300頁左欄4ないし10行目]

5 自覚症状

主として背部痛からなる自覚症状は、L群で被験者52名中21名(40%)、M群で被験者60名中18名(30%)およびH群で被験者47名中17名(36%)に、中等度またはやや改善がみられた。群間に有意な差は認められなかった(表4)。

10 [300頁左欄11行ないし右欄6行目]

骨測定

試験期間48週間中の腰椎BMDにおける変化を図1に示した。腰椎BMDは、試験開始時と比較して、治療後24と48週目に用量依存的に増加し、L、MおよびH群でそれぞれ0.6%、3.6%および8.1%であった。24週目と48週
15 目でMとH群で増加の程度がL群より大きく、48週目ではM群よりH群の方が大きかった($p < 0.05$)。年齢が64歳以下と65歳以上、体重が49kg以下と50kg以上、閉経後10年未満、10から20年、20年以上、および脊椎骨折が0、1および2箇所以上を有するサブグループに被験者を分類して比較したところ、サブグループ間で薬物に対する応答は同程度であった。第2中手骨(皮質骨か
20 らなる)のX線写真上の骨密度には有意な差は何ら認められず、皮質骨と各群のX線写真上の骨量減少度が変化せずに一定に保たれていることを示していた。L群で被験者3名、M群で5名およびH群で0名に椎体骨折が発生したが、各群間の差は有意ではなかった。

25 [301頁左欄1行ないし右欄4行目]

生化学的パラメーター

図2に示すように、血清Caは治療後2週目から減少し始め、4週目以降は治療開始前の基準値より有意に低かった。血清Pも治療後2週目に減少した。尿中Caは2週目から減少し、試験期間中を通じて基準値より低いままであった。尿中Pも減少した。血清25(OH)ビタミンDと1,25(OH)₂ビタミンD値は、図3
5に示すように、各群で48週目に治療開始時よりやや減少した。図4に示すように、骨型アルカリホスファターゼは、治療開始後4週目で治療開始時の値より高く、24週目と48週目ではH群のみ低かった。尿中へのピリジノリン、デオキシピリジノリンおよびヒドロキシプロリン排泄は、図5に示すようにL群とH群で24週目と48週目に治療開始時の値より減少した。

10 表5に示すように、各群で試験期間中、異常な試験結果が出現したが、いずれも明白ではないか一過性のものであり、試験薬剤が原因であるとは明示できなかった。表6は治療中に発生した副作用をまとめたものである。29例で、被験者が幾つかの症状のため試験から脱落した。副作用の総数はhPTH(1-34)の用量が増加するのに合致して増加したものの、重篤な有害事象は認められなかった。

15 [301頁右欄5行ないし303頁右欄23行目]

考察

15 原発性副甲状腺機能亢進症では過剰量のPTHが持続的に分泌され、著明な骨、特に皮質骨の欠損を特徴とするものの、組織形態計測の結果によると海綿骨は比較
20 的、良く保存されている。PTHはおそらく骨芽細胞活性と骨形成も刺激し、骨に対して同化作用を及ぼすものと思われる。

動物試験で、PTHの同化作用が頻繁に確認されており、骨質の物理的な改善を
25 することが報告されている。このような同化作用は、N末端からアミノ酸をひとつ除去するだけで効果がほとんど消失することから、PTHのN末端部アミノ酸の全長に依存していると思われる。

海綿骨が増加することについては、一貫して報告されているが、皮質骨の応答は

不良である。間欠投与は、PTHの骨同化作用を生成に対してより効果的であると思われる。これまで、骨粗鬆症の治療には、主にエストロゲン、カルシトニンとビスホスホネートのような骨吸収抑制剤が投与されており、骨吸収を刺激する骨形成促進剤は低回転型骨粗鬆症に有効であると思われる。BMDの増加を予想をは
5 るかに上回る程度に誘導する活性があるにも拘わらず、フッ化物に問題がない訳ではない。つまり、骨折発生率を減少させることができずに骨痛などの副作用を惹き起こす。しかし、PTHは依然として骨形成促進剤の候補として有望視されている。PTHを大量に投与すると、ヒトでもBMDの増加がみられたが、ヒトで好ましい効果を奏する間歇投与法は未解決の課題である。Hらが、骨粗鬆症患者12名を対象として多施設試験を実施したところ、hPTH（1-34）を7日間投与し21
10 日間休薬するというサイクルを16回繰り返す間欠投与によって、全身のCaがやや増加したがさまざまな部位のBMDでは有意な増加はみられなかったと報告している。連日投与は、持続点滴に比べると間欠的であり、好ましい影響がみられた。Hらによると、hPTH（1-34）約250単位を患者21名に6から24ヵ月
15 間、連日投与したところ、重篤な副作用もみられず、血清アルカリホスファターゼが15%増加し、著明な骨増加がみられた。Iらは、ホルモン補充療法を受けている閉経後の女性17名を対象として、hPTH（1-34）25 μ gを連日皮下注射投与する3年の無作為化対照試験を実施し、その結果をコントロールとしてホルモン補充療法単独を投与した女性17名と比較した。脊椎のBMDはPTH投与群
20 で13.0%増加したが、コントロール群では有意な増加はみられなかった。PTHは他の試験では、エストロゲンと共に投与して効果があった。

ビタミンD誘導体と併用してPTHの効果を増強することも検討されている。実際に、400-500単位のhPTH（1-34）を0.25 μ gの1,25（OH）₂ビタミンD₃と一緒に投与すると、海綿骨で増加がみられた。カルシトニンとの併用投与も実施されている。Heschらは、hPTH（1-37）720-750単位を8週間連日投与し、同時にカルシトニンを2-4, 6-8および8-1

0 日目に鼻腔内投与し、このサイクルを4回繰り返した。Jらは、800単位のPTHを連日、2ヵ月の間隔を置いて1ヵ月間投与するサイクルを繰り返し、この投薬サイクルを2年間続けたところ、腰椎BMDが8～10%増加したことを認めている。

5 hPTH（1－34）の単位体重当たりの生物学的活性は試験間でばらつきがあるようである。Iらの試験では、たとえば、hPTH（1－34）400単位（25 μ g）が使用されている。試験に用いられている調製法が異なっているため、hPTH（1－34）の投与量について本試験の結果を他の試験のものと比較することは容易ではないが、これまでの試験の多くに比べると、本試験で用いられた週1
10 回の間欠投与の方が、hPTH（1－34）の総投与量を明らかに少なく抑えられる。hPTH（1－34）が中手骨（ほとんどが皮質骨からなる）の骨密度を減少させることなく、腰椎BMD（主に海綿骨からなる）を、48週という比較的短期間で有意に用量依存性に増加させたことから、hPTH（1－34）による骨粗鬆症治療はきわめて将来有望であると思われる。

表 1 本試験の参加者における組み入れ基準の詳細

組み入れ基準		L群(50単位)	M群(100単位)	H群(200単位)
骨密度減少				
骨萎縮				
グレード1		31	26	18
グレード2		19	29	26
グレード3		21	19	27
不明		2	1	1
DXA				
DPX	≥0.831	5	7	3
	<0.831	17	14	18
QDR	≥0.711	25	17	11
	<0.711	15	23	27
	不明	1	0	0
XR	≥0.701	2	4	1
	<0.701	7	10	12
	不明	1	0	0
椎体骨折数				
0		32	30	29
1		14	18	15
≥2		27	26	28
不明		0	1	0
大腿骨骨折数				
0		65	72	69
≥1		8	3	3
橈骨遠位端骨折数				
0		72	71	69
≥1		1	4	3
総スコア				
≤2		0	2	0
3		2	2	1
4		14	13	13
≥5		57	58	58

表 2 本試験における各評価項目別の症例数

群	総症例数	脱落 (副作用による)	症状評価	腰椎BMD評価	中手骨BMD評価
L (50単位)	73	12 (3)	62	39	60
M (100単位)	75	25 (10)	65	38	58
H (200単位)	72	24 (16)	56	38	50
合計	220	61 (29)	183	115	168

表 3 各群の治療開始時の背景比較

	L 群(50 単位)	M 群(100 単位)	H 群(200 単位)	χ^2 検定
年齢(歳)	70.2±9.84 (73)	70.1±9.64 (75)	71.7±10.78 (72)	NS
体重(kg)	47.7±7.49 (73)	49.2±7.54 (75)	45.8±8.21 (72)	NS
身長(cm)	148.2±8.01 (73)	148.9±7.77 (75)	147.3±6.97 (72)	NS
閉経後年数	19.0±8.52 (73)	18.8±8.35 (75)	20.6±9.43 (72)	NS
椎体骨折数	1.86±2.65 (62)	1.62±1.89 (61)	1.82±2.65 (55)	NS
腰椎BMD (g/cm ²)				
DPX	0.746±0.123 (13)	0.753±0.089 (10)	0.711±0.159 (11)	NS
QDR	0.719±0.103 (19)	0.723±0.140 (17)	0.640±0.132 (19)	NS
XR	0.637±0.115 (7)	0.680±0.130 (11)	0.556±0.064 (8)	NS
中手骨 BMD (Σ GS/D)				
	1.875±0.350 (60)	1.917±0.404 (58)	1.850±0.446 (50)	NS

データは平均値±標準偏差、カッコ内は症例数

表 4 自覚症状

群	症例数	中等度 以上改善	軽度 改善	不変	悪化	U-検定	Fisher の 検定 中等度以上
L (50単位)	52	21 (40)	16 (31)	14 (27)	1 (2)		
M (100単位)	60	18 (30)	28 (47)	14 (23)	0 (0)	NS	NS
H (200 単位)	47	17 (36)	21 (45)	9 (19)	0 (0)		

カッコ内の数値はパーセント

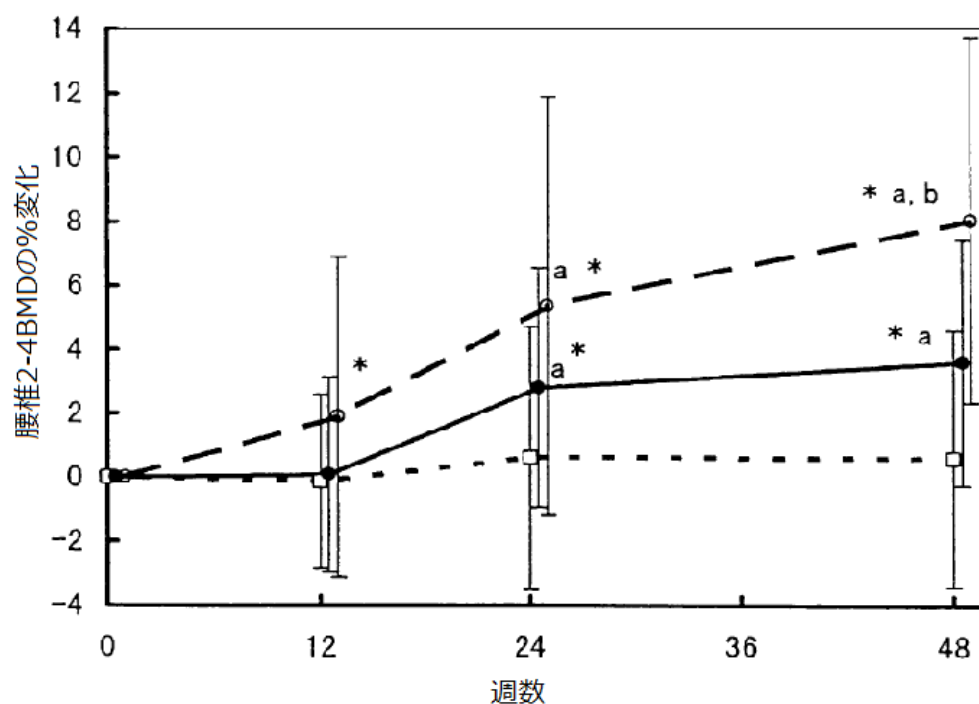


図 1 治療週数と腰椎 BMD の変化率（平均±標準偏差）。

□は L 群(50 単位)、●は M 群(100 単位)、○は H 群(200 単位)のデータ。

^aL 群の値との比較で $p<0.05$ の有意差、^bM 群の値との比較で $p<0.05$ の有意差、マンホイットニーの U 検定による

*治療開始時との比較で $p<0.05$ の有意差の有意な増加、マンホイットニーの U 検定による

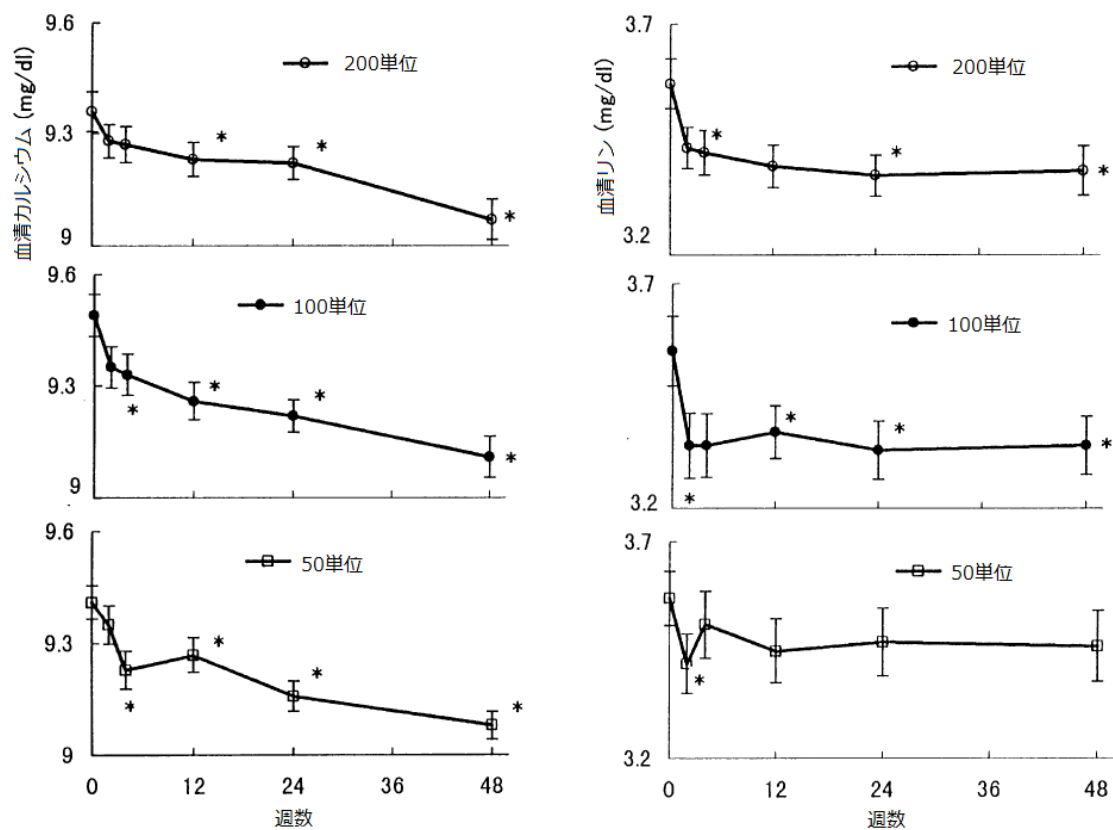


図2 治療週数と血清カルシウム(左)とリン(右)(平均±標準偏差)。

□は PTH50 単位(L 群)、●は PTH100 単位(M 群)、○は PTH200 単位(H 群)のデータ。

*治療開始時との比較で $p < 0.05$ の有意差、マンホイットニーの U 検定による

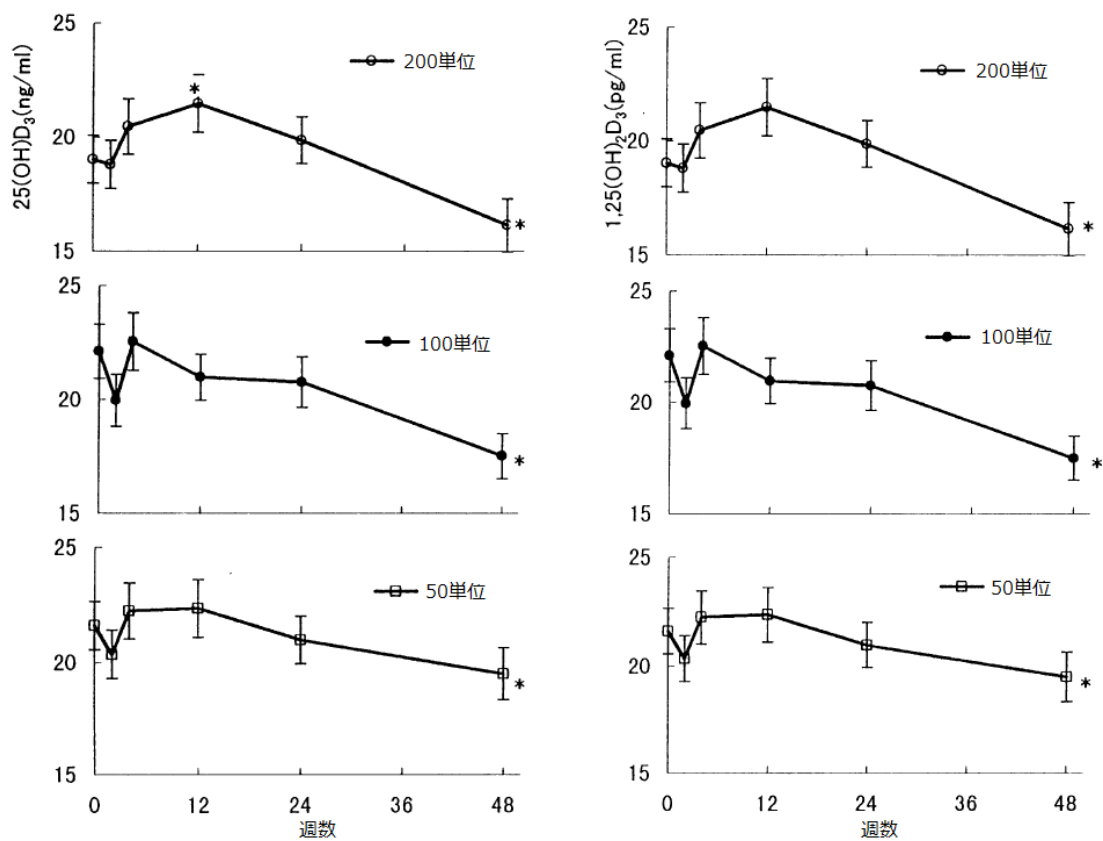


図3 治療週数と血中25(OH)ビタミンD(左)と1,25(OH)₂ビタミンD(右) (平均±標準偏差)。シンボルの表記は図2と同様。

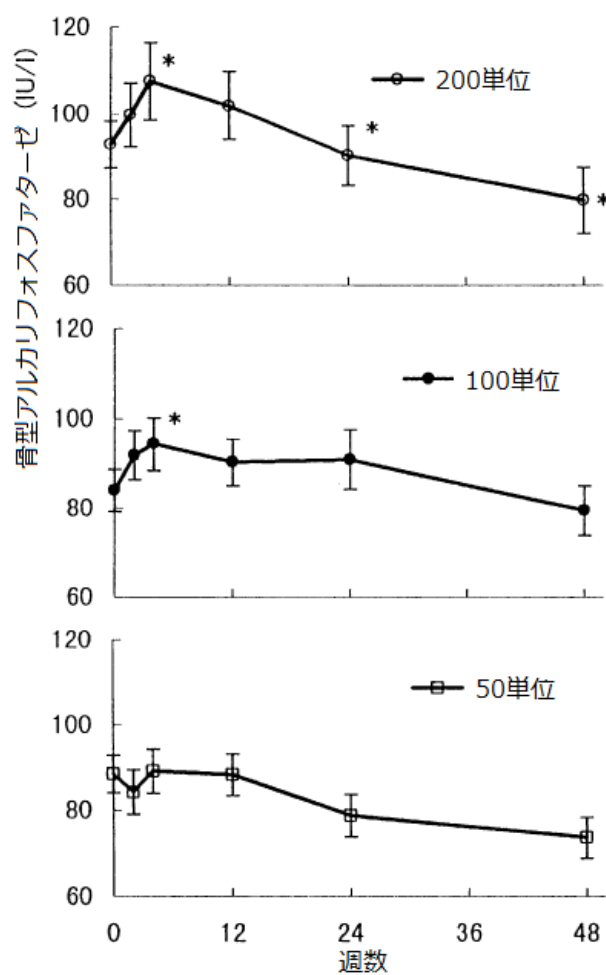


図4 治療週数と血中骨型アルカリフォスファターゼ(平均±標準偏差)。
シンボルの表記は図2と同様。

表 5 被験者における治療期間中の臨床検査値異常

	L群(50単位)	M群(100単位)	H群(200単位)
総症例数	73	75	72
臨床検査異常例数(%)	8 (11%)	4 (5%)	12 (17%)
異常データ数	16	7	22
赤血球数の低下	1	1	
分節核球上昇	1		1
リンパ球減少	1		2
好酸球減少			1
好塩基球減少			1
ヘマトクリット低下	2	1	
ヘモグロビン低下	2	1	
血小板数減少			1
GOT上昇	1		1
GPT上昇	1		
A/G低下	1		
BUN上昇			2
総コレステロール上昇	2	1	2
CPK上昇	1	2	2
Naの下降			2
Kの上昇			2
Kの下降			1
Clの上昇			1
Clの下降			1
血糖上昇		1	
尿潜血	1		2
尿蛋白	1		
尿ビリルビン	1		

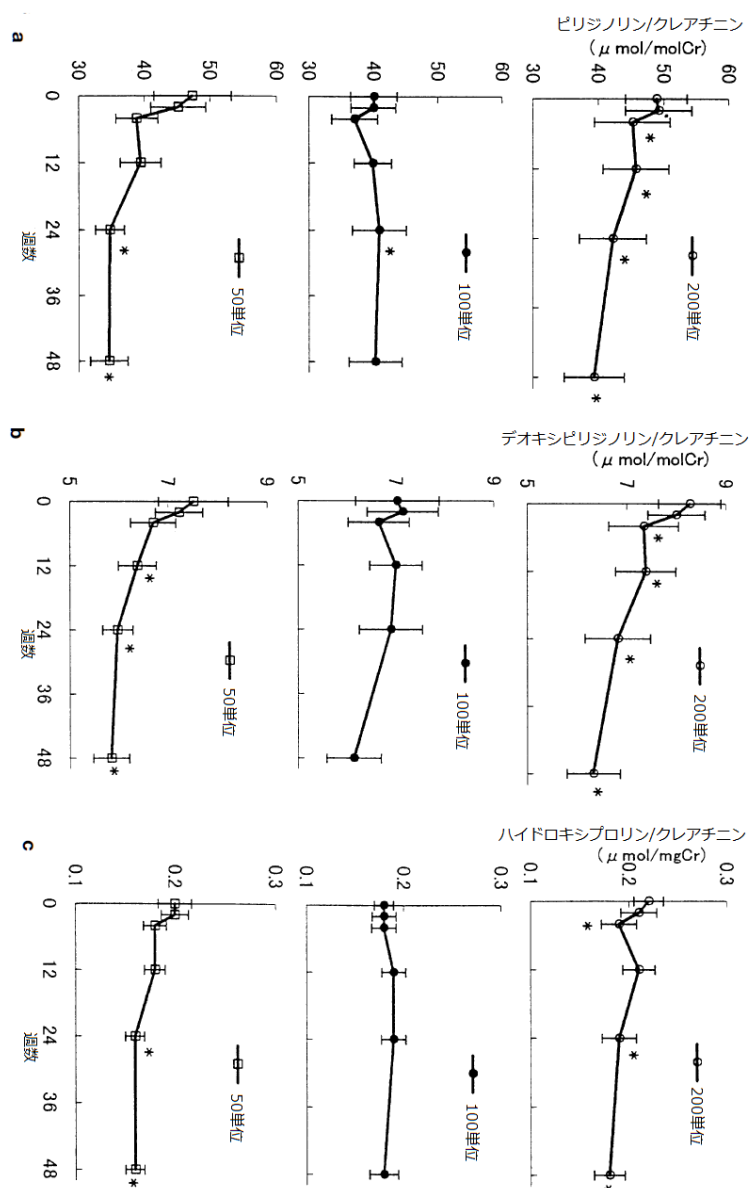


図 5 治療週数とクレアチニン補正後の尿中ピリジノリン(a)、デオキシピリジノリン(b)、ヒドロキシピロリン(c)血中骨型アルカリフォスファターゼ(平均±標準偏差)。シンボルの表記は図 2 と同様。

表 6 被験者における治療期間中の副作用

	L群(50単位)			M群(100単位)			H群(200単位)		
総症例数	73			75			72		
副作用発現例数 ^a (%)	14 (3 ^b) (19%)			14 (10 ^b) (19%)			30 (16 ^b) (42%)		
重症度と件数	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計
	8	6	14	13	10	23	19	18	37
皮下出血	1		1						
全身潮紅					1	1			
顔面潮紅								1	1
湿疹	1		1						
そう痒	1		1						
腰痛					1	1		1	1
頭痛	1	1	2	3		3	2	2	4
めまい		1	1	1	1	2		1	1
悪心	3	1	4	5	2	7	9	6	15
嘔吐				1		1	2	2	4
腹痛		1	1					1	1
おくび					1	1			
あくび					1	1			
口渇	1		1						
食欲不振								1	1
熱感		1	1	1	1	2	1		1
発熱					1	1	3		3
脱力感				1		1	1		1
全身倦怠感		1	1		1	1	1	2	3
悪寒								1	1
眠気				1		1			

^a 臨床検査値異常を含む

^b 副作用による脱落症例数

(別紙 3 - 1)

甲 19 文献の記載事項 (抜粋)

(表及び図は末尾に一括して掲記した。)

5

[7 2 6 頁要旨欄]

要旨：重症骨粗鬆症のテリパラチド治療の中止後，治療をすべきかどうかは明らかになっていない。2年間の前向き無作為化コントロール試験において，我々は，1年間のテリパラチドの後，3つのフォローアップ治療のBMDへの効果と臨床上の
10 安全性を比較した(テリパラチドによる骨形成，ラロキシフェンによる骨吸収抑制，または，積極的な治療なし)。骨粗鬆症で最近脆弱性骨折の既往があった閉経後女性が，非盲検でテリパラチド(20 μ g/日)を12ヶ月間投与された後，テリパラチドを継続する群(n = 305)，ラロキシフェン60mg/日に切り替える群(n = 100)，2年目は何も積極的な治療を受けない群(n = 102)にランダムに割り付けられた(3 : 1 : 1)。全患者はカルシウムとビタミンDの補充を受けた。部分的BMDにおけるベースラインから24ヶ月後の変化を混合モデルの反復測定を用いて解析した。2年間の連日のテリパラチド投与は腰椎BMDを10.7%有意に増加した。2年目にラロキシフェンを投与した患者は，1年目から腰椎BMDにさらなる変化はなく(ベースラインからの変化，7.9%)，一方，何も積極的な治療を受けない患者は，2年目に2.5%BMDが減少した(ベースラインからの変化，+3.8%)。股関節における，ベースラインから2年目のBMD増加は，テリパラチドで2.5%，ラロキシフェンで2.3%，積極的な治療なしで0.5%であった。；大腿骨頸部については，それぞれ3.5%，3.1%，そして1.3%の変化であった。本試験は骨折に対する有効性を評価するには不十分である。結論として，重症骨粗鬆症女性における2年間にわたるテリパラチド治療で，BMDは漸
20 進的に増加した。テリパラチドの中止後，ラロキシフェンは腰椎BMDを維持し，

25

股関節BMDを増加した。

[727頁左欄41ないし51行目]

材料と方法

5 研究仮説

複合的な第一の研究仮説は、2年間続けたテリパラチド投与か、1年間のテリパラチドに続いて1年間のラロキシフェンの投与か、いずれが、1年間のテリパラチドに続いて1年間何も積極的な治療を受けない場合（すなわち、カルシウムとビタミンDの補充のみ）に得られるBMD対して、優れたBMDの結果を生み出すのか、である。この報告に関連する第二の仮説は、1年間のテリパラチドの後、2年目のテリパラチドが、BMDに対して、ラロキシフェンよりも優れたBMDの結果を生み出すのかどうか、である。

[727頁左欄52行ないし右欄18行目]

15 被験者

EUROFORSは10の欧州の国の95施設で行われた。我々は、閉経後少なくとも2年経過した55歳以上の歩行可能な女性で、腰椎，股関節，又は大腿骨頸部でT-score<-2.5であり，過去3年以内に1以上の椎体または非椎体の脆弱性骨折の既往がある患者を組み入れた。適格な女性は，また，血清中のPTH，アルカリホスファターゼ，カルシウムのベースラインレベルが正常でなくてはならず，骨粗鬆症以外の重症または慢性的な障害を持っていないこと，とされた。腰椎L2-L4のうち少なくとも2つがBMDの評価が可能でなくてはならなかった。

我々は，骨粗鬆症を二次的に作り出す原因となることが知られている薬剤を摂取しているか，そのような疾患を持っている女性，または，テリパラチドまたはラロキシフェンでの治療に禁忌となっている女性は除外した。いずれの骨吸収抑制剤の

使用歴があっても、制限やウォッシュアウト期間なしで許可されたが、これらの薬剤はベースラインの時点では中止しなかった。

参加女性は、（１）治療経験なし（すなわち、試験の参加前に何も骨粗鬆症治療薬を投与されたことがない）；（２）骨吸収抑制剤で前治療がある（AR前治療あり）；または（３）AR前治療で不十分な臨床的成果であった（不十分なAR反応患者）であり得た。

[7 2 7 頁右欄 2 6 行ないし 7 2 8 頁左欄 1 0 行目]

試験デザインと手順

試験は、２つのサブスタディと、それぞれ１２ヶ月間の２つの治療フェーズから構成された（図１）。この報告では、サブスタディ１のみの結果を示す。・・・

登録のための適格性を調べる１ヶ月間のスクリーニング期間の後、全患者は、治療の最初の年を通じて、カルシウム（５００mg／日）とビタミンD（４００－８００IU／日）の補充とともに、テリパラチド（２０μg／日）を１日１回の皮下自己注射で投与された。１２ヶ月後、すべての治療経験なしの参加者とAR前治療のある参加者は、２年目の間、テリパラチドを継続する群（治療群１）、ラロキシフェン６０mg／日に切り替える群（治療群２）、２年目は何も積極的な治療を受けない群（治療群３）にランダムに割り付けられた（３：１：１）（サブスタディ１）。

・・・

試験の間、最も重要な結果の測定値である部位BMDは、ベースラインと、治療の６，１２，１８，２４ヶ月目に、種々の密度計（Hologic, Lunar, または、Norland）を用いたDXAにより、腰椎（L１－L４）、股関節、大腿骨頸部について評価した。密度計は、相互校正され、すべてのBMDスキャンは、品質評価と解析のために、中央の読み取り担当者（バイオイメーjingテクノロジー、ライデン、オランダ）に送付された。試験は、非盲検で遂行された；しかし、中央の読み取り担当者は、患者個人の治療群の割付について、盲検化され

た。

[729頁右欄10行ないし730頁右欄7行目]

治療期間のBMDの変化

5 腰椎BMDは、各治療群で全ての時点においてベースラインから有意に増加した。腰椎BMDの増加（ベースラインBMDの平均値のある患者について）は、ラロキシフェンに切り替えた女性と、積極的な治療なしの女性についてはベースラインから24ヶ月で、それぞれ7.9%と3.8%であったのに比べて、ランダム割付後
10 テリパラチドの投与を続けた女性については、10.7%であった（図3A）。ベースラインから24ヶ月後の腰椎BMDにおける絶対的变化は、積極的な治療なし群と比べて、テリパラチド群で（治療群の差、 0.051 g/cm^2 ；95%CI, $0.039-0.062$ ； $p<0.001$ ），積極的な治療なし群と比べてラロキシフェン群で（治療群の差、 0.030 g/cm^2 ；95%CI, $0.017-0.044$ ； $p<0.001$ ），ラロキシフェン群に比べてテリパラチド群で有意に大き
15 かった（治療群の差、 0.020 g/cm^2 ；95%CI, $0.009-0.031$ ； $p<0.001$ ）。

治療2年目の間、腰椎BMDは、テリパラチド群において有意に増加し続け、ラロキシフェン群において有意な変化はなく、積極的な治療なしの群において有意に減少した（表2）。

20 股関節BMDは、テリパラチド群とラロキシフェン群において、ベースラインから18ヶ月目、24ヶ月目で、有意に増加した（図3B）。一方、積極的な治療なしの群においては、いずれのフォローアップ評価の時点においてもベースラインから有意な変化はなかった。ベースラインから24ヶ月目までの股関節BMDのパーセント変化（ベースラインBMDの平均値のある患者について）は、積極的な治療なしの群（0.5%）より、テリパラチド群（2.5%）とラロキシフェン群（2.
25 4%）で大きかった（図3B）。ベースラインから24ヶ月目の股関節BMDにおけ

る絶対的変化は、積極的な治療なしの群に対してテリパラチド群で大きく（治療群の差， 0.014 ； $95\%CI$ ， $0.005-0.022$ ； $p=0.001$ ），積極的な治療なしの群に対してラロキシフェン群で有意に大きかった（治療群の差， 0.013 ； $95\%CI$ ， $0.003-0.023$ ； $p=0.012$ ；図3B）；テリパラチド群とラロキシフェン群の差は統計学的に有意ではなかった（治療群の差， 0.001 ； $95\%CI$ ， -0.007 から 0.009 ； $p=0.849$ ）。股関節BMDの値は，テリパラチド群とラロキシフェン群では12ヶ月から24ヶ月で有意に増加したが，積極的な治療なしの群では有意な変化はなかった（表2）。

大腿骨頸部BMDは，3つすべての治療群でベースラインから18ヶ月目と24ヶ月目に有意に増加したが，ベースラインから24ヶ月目のパーセント変化は，テリパラチド群（ 3.5% ）とラロキシフェン群（ 3.1% ）で，積極的な治療なしの群より大きかった（ 1.3% ；図3C）。ベースラインから24ヶ月目の大腿骨頸部BMDにおける絶対的変化は，積極的な治療なしの群に対してテリパラチド群で（治療群の差， 0.014 ； $95\%CI$ ， $0.005-0.023$ ； $p=0.002$ ），積極的な治療なしの群に対してラロキシフェン群で有意に大きかったが（治療群の差， 0.011 ； $95\%CI$ ， $0.000-0.022$ ； $p=0.044$ ），ラロキシフェン群に対してテリパラチド群は有意差がなかった（治療群の差， 0.003 ； $95\%CI$ ， $-0.006-0.012$ ； $p=0.577$ ）。大腿骨頸部BMDの値は，3つすべての治療群で12ヶ月から24ヶ月で有意に増加したが，テリパラチド群における増加量は，積極的な治療なしの群において得られた増加量より有意に大きかった（表2）。

[730頁右欄8ないし20行目]

臨床的脆弱性骨折

2年の試験の間，サブスタディ1の評価可能な患者632名の内64名（ 10.1% ）が，計77の臨床的骨折を被り，内56は脆弱性骨折と分類された（15が

椎体，41が非椎体)。これらの骨折の内，16がランダム割付後に発生した：テリ
パラチド群で13（4.3%）（椎体4，前腕／手首3，下腿2，股関節1，その他
3），ラロキシフェン群で2（2.1%）（1が上腕骨，1が骨盤），そして，治療薬
なし群で1（1.0%）（下腿1）。グループ間の差は統計的に有意ではなかった。

5 すべての評価可能なサブスタディ1の患者と，2年目にテリパラチド群にランダム
割付された患者における，臨床的脆弱性骨折の縦断的な記述解析は，表3に示され
ている。

[732頁右欄1行ないし733頁左欄4行目]

10 考察

本報告は，重症骨粗鬆症の閉経後女性において，テリパラチド一年間投与後の逐
次的治療に対して3つの異なるアプローチ（骨形成，骨吸収抑制，そして，治療薬
なし）の効果を直接比較した初めての無作為化コントロール試験である。本試験は，
結果の変数として部分的BMDを用い，次の事を示すことにより治療効果の明確な
15 ヒエラルキーを確立するものである。（1）テリパラチドの2年目は腰椎と股関節い
ずれにおいても優位で漸進的なBMD増加を伴う。（2）テリパラチド投与一年の後
に続くラロキシフェンによる治療は腰椎のBMD増加を維持し，股関節のBMDを
さらに増加する。（3）カルシウムとビタミンDのみによる逐次的治療は，テリパラ
チドにより前もって増加した腰椎BMDを部分的に喪失することを伴う。

20

[733頁右欄41ないし57行目]

我々の試験は骨折に対する効果を評価するためにデザインされておらず，適切に
評価する検出力もない。予測通り，試験期間中の臨床的脆弱性骨折の全数は少なく，
ランダムに割り付けられた2年目の治療の群間比較は，3つの逐次的治療の相対的
25 な骨折抑制効果に関して導かれるどの結論も許可されるものではない。しかしなが
ら，時間と共に骨折発生率が徐々に減少することは（表3），興味深い記述的な発見

であるが、確認のためのさらなる試験を必要とするであろう。

5 テリパラチドによる2年間の治療は一般に安全で、良好な忍容性を示した。2年目の間、テリパラチドに関連する可能性のある有害事象（高カルシウム血症と腎石症）は、他の治療群と同等の発生率であった。ラロキシフェンの有名な副作用である、筋痙攣、顔面潮紅、そして、不眠は、ラロキシフェン群において他の治療群よりも、有意に多くの女性から報告された。

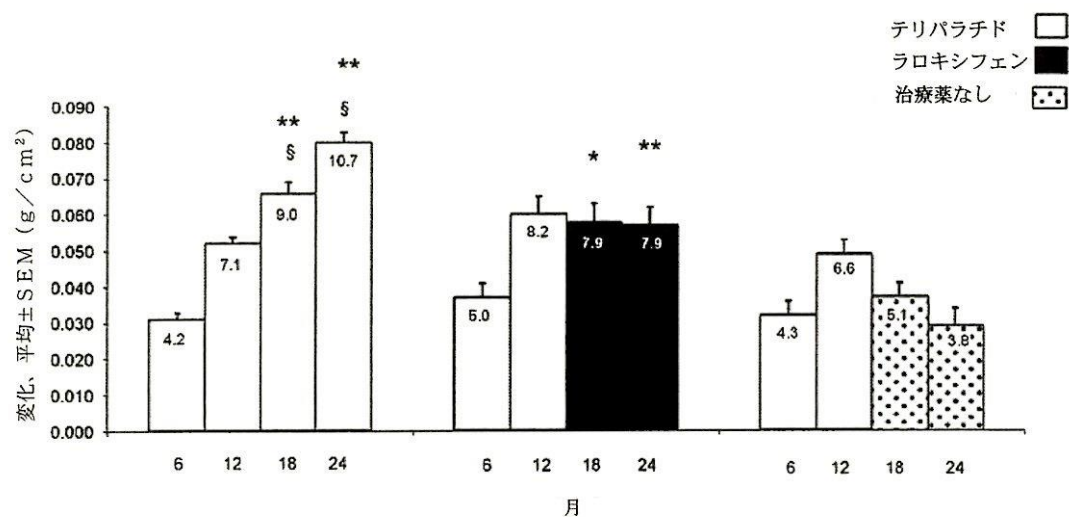
[734頁左欄40ないし52行目]

10 まとめると、24ヶ月に渡るテリパラチドによる治療において、腰椎の一部と股関節のBMDは漸進的に増加する。12ヶ月のテリパラチド治療に続いて、ラロキシフェンで12ヶ月治療するとき、股関節と大腿骨頸部のBMDは漸進的に増加し、腰椎BMDは2年目の間安定に維持される。我々の結果は、初めて3群の直接比較を用い、テリパラチドによる骨形成治療の追加の一年が、骨吸収抑制剤（ラロキシフェン）への切り替えよりも優れていること、同様に、カルシウムとビタミンDのみによるフォローアップ治療より勝ることを示すことにより、（BMDに関しての）
15 治療効果のヒエラルキーを確立するものである。

[7 3 1 頁図 3 A]

A

腰椎BMDのベースラインからの変化



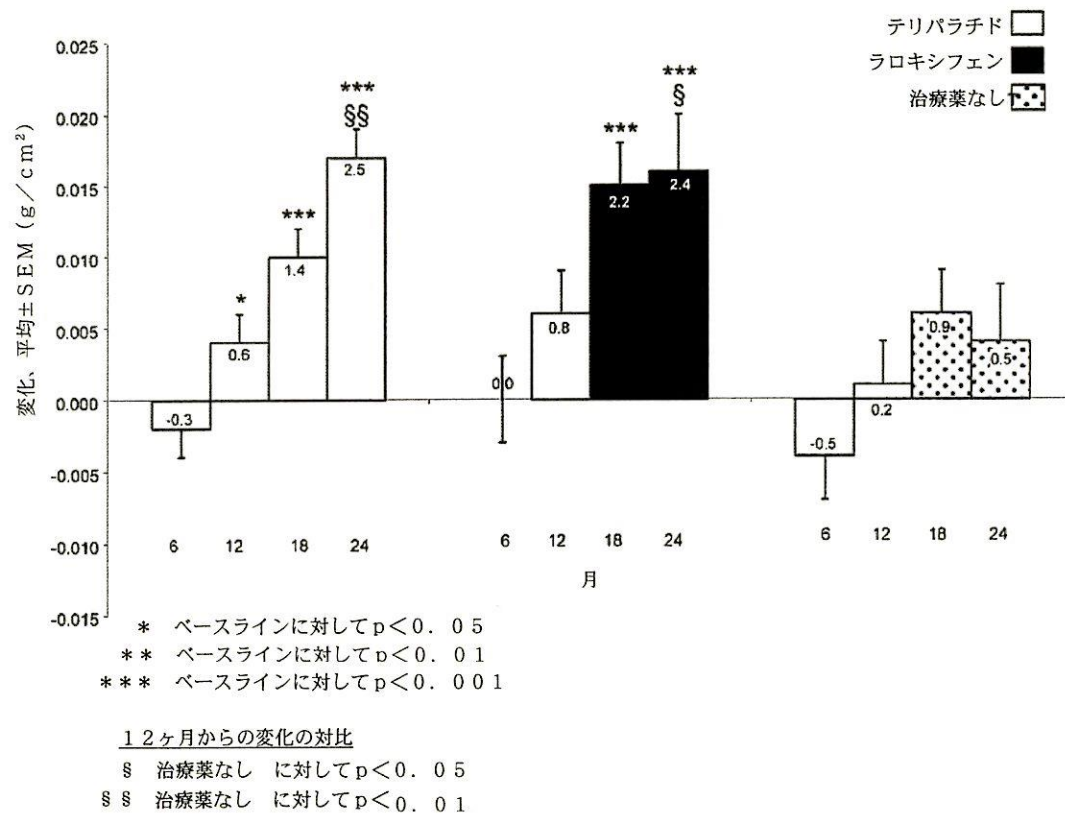
全ての測定値はベースラインに対して $p < 0.01$

12ヶ月からの変化の対比

- * 治療薬なし に対して $p < 0.05$
- ** 治療薬なし に対して $p < 0.001$
- § ラロキシフェンに対して $p < 0.001$

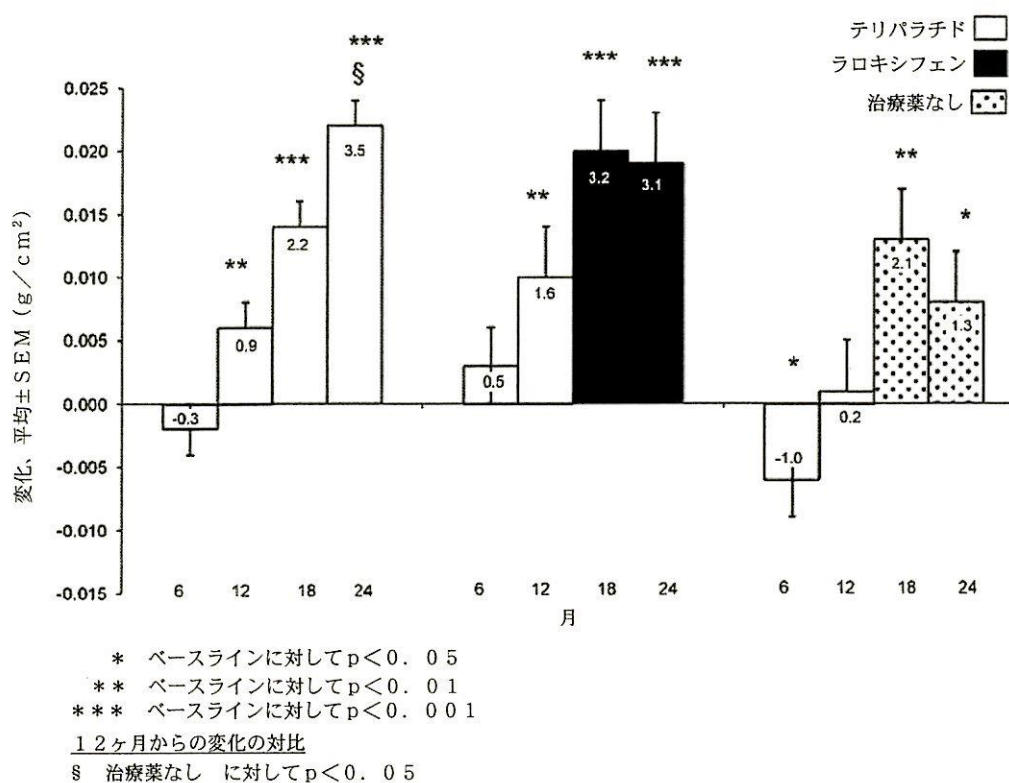
B

股関節BMDのベースラインからの変化



[7 3 1 図 3 C]

C 大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化



[7 3 1 頁図 3 C の説明]

図3 EUROFORSのサブスタディ1参加者におけるBMDの変化。ベースラインから治療6, 12, 18, 24ヶ月後のBMD (g/cm^2) における絶対的変化(A)が腰椎, (B)が股関節, および, (C)が大腿骨頸部(最大の解析対象集団)。棒グラフの頂点にある数字はベースラインからのBMD変化率。

TABLE 2. BMD CHANGES FROM RANDOMIZATION (12 MO) AT 24 MO OF TREATMENT

<i>BMD</i> (<i>g/cm²</i>)	<i>Treatment Arm</i>			<i>Treatment Arm Comparison</i>		
	<i>TPTD</i>	<i>Raloxifene</i>	<i>No active treatment</i>	<i>TPTD vs. no active treatment</i>	<i>Raloxifene vs. no active treatment</i>	<i>TPTD vs. raloxifene</i>
Lumbar spine						
Mean change* (SE)	0.026 (0.002)	−0.002 (0.003)	−0.020 (0.003)	0.046 (0.004)	0.018 (0.005)	0.028 (0.004)
<i>p</i> value	<0.001	0.631	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mean % change†	3.6	−0.2	−2.7	—	—	—
(95% CI)	(3.1, 4.1)	(−1.1, 0.7)	(−3.6, −1.8)			
Total hip						
Mean change* (SE)	0.013 (0.002)	0.010 (0.003)	0.002 (0.003)	0.011 (0.004)	0.009 (0.004)	0.003 (0.003)
<i>p</i> value	<0.001	<0.001	0.544	0.001	0.045	0.448
Mean % change†	1.9	1.5	0.3	—	—	—
(95% CI)	(1.4, 2.4)	(0.6, 2.4)	(−0.6, 1.1)			
Femoral neck						
Mean change* (SE)	0.016 (0.002)	0.010 (0.003)	0.007 (0.003)	0.009 (0.004)	0.003 (0.005)	0.007 (0.004)
<i>p</i> value	<0.001	0.005	0.039	0.019	0.600	0.088
Mean % change†	2.6	1.6	1.1	—	—	—
(95% CI)	(2.0, 3.3)	(0.5, 2.6)	(0.1, 2.2)			

表 2. 治療 2 4 ヶ月目におけるランダム割り付け（1 2 ヶ月目）からの BMD の変化

[7 3 2 頁表 3]

TABLE 3. CLINICAL FRAGILITY FRACTURES IN THE TOTAL RANDOMIZED COHORT AND IN TREATMENT ARM 1 (CONTINUOUS TERIPARATIDE FOR 2 YR) BY 6-MO PERIODS

<i>Time interval</i>	<i>Total number of patients</i>	<i>Number (%) of patients with fracture</i>	<i>Total number of fractures</i>	<i>Fractures per 1000 patient-years</i>
Total randomized cohort (substudy 1)				
0–6 mo	632	20 (3.2)	24	82.9
7–12 mo	531	14 (2.6)	17	64.5
13–18 mo	501	8 (1.6)	8*	32.4
19–24 mo	475	7 (1.5)	7*	30.6
Treatment arm 1 (continuous teriparatide for 2 yr)				
0–6 mo	304	8 (2.6)	10	65.8
7–12 mo	303	7 (2.3)	9	59.4
13–18 mo	303	7 (2.3)	7	46.6
19–24 mo	287	5 (1.7)	5	36.1

* These numbers include two fragility fractures that occurred in the raloxifene group and one fracture that occurred in the no active treatment group.

5

表 3 すべてのランダム割り付けされた集団と，治療群 1（テリパラチドを 2 年間継続）における，6 ヶ月毎の臨床的脆弱性骨折

10 * これらの数値はラロキシフェン治療群で生じた 2 の脆弱性骨折と，治療薬なし群で生じた 1 の脆弱性骨折を含む。

(別紙 3 - 2)

甲 20 文献の記載事項 (抜粋)

(表及び図は末尾に一括して掲記した。

5 1594 頁表 2 の囲み線及び下線は原告による。)

[1591 頁要旨部分]

要旨：骨吸収抑制剤 (AR) の前治療は、テリパラチドへの反応に影響を及ぼす可能性
がある。我々は、24 ヶ月間、テリパラチド投与を受けた骨粗鬆症の閉経後女
10 性 503 名のサブグループにおいて、BMD の反応と安全性を調査した。患者は A
R の前治療に基づいて、3 群に分類された：治療経験なし ($n = 84$)；前治療があ
り、治療反応が不十分であったエビデンスなし ($n = 134$)；前治療があり、AR
投与に対して不十分な反応を示した ($n = 285$)、不十分な反応については、治療
中に、骨折、持続的に低い BMD、及び／または、明らかな BMD の喪失の発生に
15 より、あらかじめ定義された。ベースラインからの BMD の変化は混合モデルの反
復測定を用いて解析した。腰椎 BMD は 3 群すべてで、ベースラインから 6, 12,
18, 24 ヶ月目に、有意に増加した。24 ヶ月にわたる腰椎 BMD の平均の増加
は、治療経験なし (治療ナীব) 群 (0.095 g/cm^2 ; 13.1%) におい
て、AR 前治療あり群 (0.074 g/cm^2 ; 10.2%; $p < 0.005$) と不
20 十分な AR 反応患者 (0.071 g/cm^2 ; 9.8%; $p < 0.001$) よりも、
大きかった。股関節 BMD は、同様の増加であり、それぞれ、3.8%, 2.3%
及び 2.3% であった。不十分な AR 反応患者における股関節 BMD の早期の低下
は、投与 18 ヶ月後までには逆転した。18 ヶ月目と 24 ヶ月目の間における BMD
の増加は、大きく有意なものであった。吐き気 (13.3%) と関節痛 (11.
25 7%) は最も頻回に報告された有害事象であった。無症候性の高カルシウム血症は
患者の 5.0% で報告があった。24 ヶ月のテリパラチド治療は、AR の使用歴が

ある患者およびない患者において、BMDの有意な増加に關与する。AR前治療はテリパラチドに対するBMDの反応をわずかに鈍くした。安全性は、現在処方されている添付文書と一致するものであった。

5 [1591頁左欄1行ないし1592頁左欄29行目]

序論

遺伝子組み換えヒトPTH[1-34](テリパラチド)の連日の皮下注射による治療は、骨代謝速度、小柱骨の結合性、皮質骨厚を増加することにより新しい骨形成を導く。テリパラチドは骨の生体力学的特徴を改善し、骨粗鬆症の閉経後女性に
10 おける椎体及び非椎体脆弱性骨折の割合を減少させる。

テリパラチドは通常、骨折のリスクの高い重症骨粗鬆症の閉経後女性と男性の治療として用いられる。テリパラチドはまた、骨粗鬆症治療用の他の薬剤、特にビスホスホネートに反応しなかったか、忍容性のなかった患者の代替治療でもある。故に、テリパラチドを投与されている多くの患者が、以前に骨吸収抑制剤(AR)を
15 投与されたことがある。

重要な医学的疑問は、ARの前治療がテリパラチドに対する骨形成反応を変化させるかどうかである。卵巣切除ラットでは、アレンドロン酸(アレンドロネート)、エストロゲン、又はラロキシフェンに前もって長期間暴露されているにも関わらず、テリパラチドは新たに骨形成を導いた。しかしながら、いくつかの臨床試験で、AR、特にビスホスホネートによる前治療が、テリパラチドの骨形成効果に影響する
20 可能性があることを示唆している。Kらは、平均28ヶ月間のアレンドロン酸(アレンドロネート)による連日の前治療が、腰椎のテリパラチドに対するBMDの早期の反応遅延と、股関節のBMDにおける早期の一時的減少を伴った事を報告した。しかしながら、エストロゲンまたはラロキシフェンを以前に服用したこと、または
25 同時に服用したことによって、テリパラチドが導く腰椎または股関節BMDの増加が減じることはなかった。

F o r s t e o の欧州試験 (E U R O F O R S) は, 1 年間のテリパラチド治療後, 種々の逐次的治療レジメン (テリパラチドを含む) を調査するためにデザインされた, 骨粗鬆症と確定診断された閉経後女性における, 2 年間の前向き無作為化試験であった。全患者は一年目の間, テリパラチドを投与され, 一部が 2 年目の間
5 テリパラチド投与を継続した。これらの前もって定めた解析は, 2 年間の連日テリパラチド投与を受けた患者に限定されている。加えて, 我々は, 1 8 ヶ月と 2 4 ヶ月の治療の間で, 何らかの違いが存在するかどうか解析を行った。我々は, A R 前治療のない女性 (治療経験なし (ナイーブ) 群), A R で前もって治療されていた女性 (A R 前治療あり群), そして, A R 前治療に対して不十分な反応であった女性 (不
10 十分な A R 反応患者群) における, 2 4 ヶ月のテリパラチド連日投与に対する B M D 反応を比較する, サブグループ解析も行った。A R 前治療に対する不十分な反応の基準は, 治療ガイドラインにおいて最も受け入れられている基準に従って, あらかじめ定義した (すなわち, 長期の治療期間で脆弱性骨折が発生した, 及び/または治療前のベースラインレベルを下回る B M D における有意な減少)。

15

[1 5 9 2 頁左欄 3 0 行ないし右欄 5 3 行目]

材料と方法

試験設計

E U R O F O R S は, 骨粗鬆症と確定診断された閉経後女性 8 6 8 名の, 2 年間の前向きコントロール無作為化非盲検臨床試験であった。試験は, 2 つのサブスタ
20 ディ (1 と 2) と, 2 つの治療フェーズからなり, 欧州の 1 0 カ国の 9 5 施設で行われた。

患者の組み入れ適格性を判断する 1 ヶ月のスクリーニング期間後, 両方のサブスタ
25 ディの全患者は, 治療一年目の間, テリパラチド ($20 \mu\text{g}/\text{日}$) を一日一回自己注射で皮下投与された。1 2 ヶ月目, サブスタディ 1 の患者は, テリパラチド群 ($20 \mu\text{g}/\text{日}$), ラロキシフェン群 ($60 \text{mg}/\text{日}$), あるいは積極的な A R 治療

なし（治療ナীব）の群にランダムに割り付けられた（3：1：1）。サブスタディ2は、もっぱら不十分なAR反応の患者（以下に定義する）のみを含み、試験を通してランダム割付されることなく、非盲検でテリパラチドを継続するオプションが与えられた。すべての患者は、試験を通して、カルシウム（500mg／日）と
5 ビタミンD（400－800IU／日）を補充投与された。これらの解析は、24ヶ月間連日テリパラチド注射を受けた患者からのデータを用いて行われた（すなわち、サブスタディ1でテリパラチド群にランダム割付された患者と、サブスタディ2の全患者は合わせられた）。

．．．

10 患者

参加者は、閉経後少なくとも2年であり、腰椎、股関節または大腿骨頸部のBMDのTスコアが－2.5以下であり、試験参加前の3年以内に少なくとも椎体又は非椎体の脆弱性骨折と1回以上診断された、55歳以上の歩行可能な女性であった。研究者の見解で、伴った外傷が、正常な骨であれば骨折は起こらなかったであろう
15 という場合、骨折は、脆弱性骨折として定義した。加えて、参加者は、血清中のPTH，全アルカリホスファターゼ（トータルALP），全カルシウムのベースラインのレベルが正常であり、骨粗鬆症以外の重症または慢性的に障害を持っていない必要があった。腰椎L2－L4のうち少なくとも2つがBMDの評価が可能でなくてはならなかった。

20 次の女性は除外された。閉経後骨粗鬆症の他に代謝性骨疾患の既往がある場合；骨格領域への放射線療法；明らかな腎または肝機能の障害；乳癌，子宮癌，その他エストロゲン依存性の癌；過去5年以内に何か他の癌；血栓塞栓性の疾患；重度の閉経後の主観的症状や愁訴；過去12ヶ月以内にコルチコステロイドの薬学的用量による全身治療；過去12ヶ月以内にフッ素化合物による全身の治療的な使用；過
25 去6ヶ月以内に何か他の骨形成治療薬の使用。あらゆるAR（ビスホスホネート，ラロキシフェン，エストロゲンとエスロトロゲン／プログスチン療法，カルシトニ

ン、ビタミンD類似体)の前使用は、単剤も併用も、制限やウォッシュアウト期間なしで許可されたが、これらの薬剤はベースライン時点では中止しなければならなかった。各患者の医学的既往と薬剤使用の詳細は、投与量、前のARの開始日と中止日、BMD評価歴の結果、正確な骨折歴を含めて、記録された。

- 5 患者は、試験組み入れ前のAR治療に基づき、3群に振り分けられた：(1群)治療経験がない(治療ナীব，すなわち、試験組み入れ前に何の骨粗鬆症治療も受けたことがない)(2群)骨吸収抑制剤による前治療がある(AR前治療あり)(3群)臨床的に不十分な結果となったAR前治療がある(不十分なAR反応患者)。次の基準の内1つ以上に当てはまる女性は、不十分なAR反応患者として分類された：
- 10 (1)先に少なくとも12ヶ月間のAR治療の処方があったにもかかわらず、1つ以上の新規椎体または非椎体の脆弱性骨折が生じた；(2)少なくとも24ヶ月間のAR前治療歴の後、腰椎、股関節または大腿骨頸部BMDのTスコアが-3.0以下であった；および／または(3)前述の24ヶ月間に、AR治療薬の継続的な処方歴があったにもかかわらず、測定した骨部位のいずれか一つのBMDにおいて、
- 15 2年間で3.5%を超える減少があった。以前AR治療を受けており、これらの基準のいずれにも当てはまらない、他の全女性は、2つめの群(AR治療歴あり)に割り付けられた。

[1595頁左欄8行ないし57行目]

20 ベースラインからのBMD変化

腰椎BMDは、テリパラチド投与患者の各サブグループにおいて、すべてのフォローアップ時点で、AR前治療に関わらず、ベースラインから有意に増加した(図2A)。テリパラチド投与患者のすべての群において、ベースラインから24ヶ月後までの腰椎の%変化は、平均10.5%であった。ベースラインからの腰椎BMD

25 の絶対的変化量(平均±SE)は、AR前治療あり($0.074 \pm 0.004 \text{ g/cm}^2$; 10.2%; $p = 0.003$)と、不十分なAR反応患者($0.071 \pm 0.$

0.03 g/cm²; 9.8%; p<0.001) のサブグループよりも、治療経験なし(治療ナীব)のサブグループ(0.095±0.006 g/cm²; 13.1%)で、有意に大きかった(図2A; 表3)。

24ヶ月時点で、股関節BMDは患者のすべての3つのサブグループにおいて、
5 ベースラインから有意に増加した(図2B); 平均±SE変化は、治療経験なしサブグループにおいて、不十分なAR反応患者サブグループと比較して、有意に大きかった(0.026±0.004対0.016±0.002 g/cm²; p<0.05)。股関節BMDのベースラインから24ヶ月後の変化率は、テリパラチドを投与されたすべての患者で2.6%であり、治療経験なし、AR前治療あり、不十分な
10 AR反応患者のサブグループにおいては、それぞれ、3.8%, 2.3%及び2.3%であった(図2B)。不十分なAR反応患者のサブグループにおいて、テリパラチド治療の最初の6ヶ月間に、股関節BMDは有意に減少したが、この減少は18ヶ月後までに逆転した: BMDのベースラインからの変化(平均±SE)は、6ヶ月、12ヶ月時点で、それぞれ、-0.009±0.002 g/cm² (-1.3%),
15 -0.002±0.002 g/cm² (-0.3%)であった(表3)。同様に、不十分なAR反応患者のサブグループにおいて、治療6ヶ月後、大腿骨頸部BMDは減少した(表3)。大腿骨頸部BMDの、治療経験なしと不十分なAR反応患者のサブグループの差は、12ヶ月後なお有意であった(それぞれ、0.014±0.004 g/cm²; +2.2%対0.001±0.002 g/cm²; +0.1%; p=
20 0.008)。しかしながら、24ヶ月後、大腿骨頸部BMDは患者のすべての3つのサブグループにおいて、ベースラインから優に増加し(図2C), 変化の平均はこれら3つ前治療に関するサブグループを通して、有意差がなかった。大腿骨頸部BMDのベースラインから24ヶ月後の変化率は平均で、テリパラチドを投与されたすべての患者で3.9%であり、治療経験なし、AR前治療あり、不十分なAR反
25 応患者のサブグループにおいては、それぞれ、4.8%, 3.4%及び3.9%であった(図2C)。

腰椎，股関節，大腿骨頸部のBMD値の比較は，全グループの患者において，連日テリパラチド投与を受けた18ヶ月目と24ヶ月目で統計学的に有意な増加を示した（表3）。2つのAR前治療グループでは，股関節と大腿骨頸部のBMDにおける24ヶ月の増加が，治療18ヶ月後に見られたものと比べて，およそ2倍であった（表3）。

[1597頁左欄10行ないし1598頁左欄13行目]

考察

本試験の結果は，骨粗鬆症で最近脆弱性骨折のあった閉経後女性において，24ヶ月のテリパラチドの治療が，AR治療の有無にかかわらず，BMDの有意な増加を伴うことを示した。BMDの増加は，過去に治療を経験していない患者で，最も大きかった。不十分なAR反応患者群における，股関節と大腿骨頸部のBMDの一時的な減少は，連日のテリパラチド治療18ヶ月後と24ヶ月後に逆転し，最後の6ヶ月間に最もBMDが増加した。

テリパラチドの枢要な登録試験（骨折予防試験[FPT]）で計画されていた期間は36ヶ月であった・・・平均18±5ヶ月のテリパラチドの曝露期間という結果になり，FPTの集団における参加者の1%未満が24ヶ月目の受診に到達した。FPTが終了して以来，EUROFORSは，18ヶ月を超えるテリパラチド（20μg/日）による治療を調査した初めて完遂された試験である。ゆえに，重要な回答すべき研究の疑問は，3つすべての部位において，24ヶ月時点のBMDが，18ヶ月時点よりも統計学的に有意に高かったかどうかである。この2つの時点の間におけるBMDの絶対的な増加は，AR前治療を受けた患者群の股関節において特に著しく，18ヶ月と24ヶ月の間で，BMDの平均増加量は倍となった。股関節BMDが，最初の12ヶ月間より，治療期間の12から24ヶ月の間において，より顕著であったという発見は，アレンドロン酸（アレンドロネート）により治療された後，合成hPTH（1-34）40μgを連日投与された骨粗鬆症男性の試

験において、Lらにより既に報告されている。

[1598頁右欄45ないし56行目]

結論として、24ヶ月間のテリパラチド治療は、ARの前治療がある患者とない
5 患者において、腰椎、股関節、大腿骨頸部のBMDにおける有意な増加を伴う。A
R前治療は、テリパラチドに対するBMDの反応をわずかに鈍くした。24ヶ月間
の連日のテリパラチド治療は18ヶ月間の治療と比較して、BMDを有意に大きく
増加させる結果となり、18ヶ月間の治療である既報の試験と一致する患者の安全
性プロファイルであった。さらなる研究により、AR前治療の後に観察されたBM
10 D変化が、テリパラチドの骨折抑制効果に影響するかどうか明らかにするべきであ
る。

[1 5 9 4 頁表 1]

表 1. 2 年間毎日のテリパラチド注射を受けた全患者および AR 前治療群のベースライン特徴

特徴	前治療サブグループ			p	全患者 (N = 503)
	治療ナীব	AR前治療	不十分な AR 応答患者		
	(n = 84)	(n = 134)	(n = 285)*		
年齢 (年)	68.9 (7.2)	69.2 (7.0)	69.6 (7.0)	0.613	69.4 (7.0)
閉経からの時間 (年)	20.9 (9.8)	21.6 (8.8)	23.0 (9.4)	0.138	22.3 (9.4)
体重 (kg)	63.8 (11.7)	62.5 (10.1)	61.6 (10.7)	0.225	62.2 (10.7)
伸長 (cm)	159.3 (7.1)	157.9 (7.3)	155.7 (7.4)	<0.001	156.9 (7.5)
BMI (kg/m ²)	25.1 (4.2)	25.2 (4.2)	25.3 (4.0)	0.885	25.3 (4.1)
両側卵巣摘出前 (%)	7.2	10.5	16.0	0.022 [†]	13.1
BMD (g/cm ²)					
腰椎	0.741 (0.112)	0.737 (0.106)	0.720 (0.114)	0.179	0.728 (0.112)
LS T-スコア	-3.09 (0.93)	-3.18 (0.86)	-3.38 (0.92)	0.014	-3.28 (0.91)
全大腿骨近位部	0.694 (0.105)	0.704 (0.107)	0.693 (0.106)	0.598	0.696 (0.106)
大腿骨頸部	0.618 (0.102)	0.630 (0.114)	0.619 (0.114)	0.607	0.622 (0.112)

そうではないと示されなければ、ANOVA試験によるデータは平均 (SD) で表される。

* は不十分な応答の 3 つの基準の全てを満たした全ての患者を含む。

[†] コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定。

BMI、ボディマス指数；LS、腰椎。

[1 5 9 4 頁表 2]

表 2. AR (骨吸収抑制剤) 前処置群及び AR への不十分な応答群における既存の AR 処置薬と処置期間

既存の AR 治療	AR 前処置群 (n = 134)		AR への不十分な応答群 (n = 285)*	
	N (%)	平均 (Q1, Q3) (カ月)	N (%)	平均 (Q1, Q3) (カ月)
AR のいずれか	134 (100)	11 (3.21)	285 (100)	54 (30.88)
アレンドロネート	80 (59.7)	5 (1.12)	173 (60.7)	26 (13.49)
リセドロネート	34 (25.4)	5 (2.14)	82 (28.8)	20 (11.27)
エチドロネート	20 (14.9)	14 (6.28)	109 (38.2)	30 (21.41)
静注ビスホスホネート	7 (5.2)	6 (4.14)	30 (10.5)	21 (12.39)
ビスホスホネートのいずれか	116 (86.6)	8 (2.18)	265 (93.0)	36 (24.58)
カルシトニン	20 (14.9)	3 (1.8)	49 (17.2)	16 (4.49)
ラロキシフェン	16 (11.9)	7 (4.13)	49 (17.2)	21 (13.31)
すべての ET / EPT	14 (10.4)	38 (20.56)	70 (24.6)	88 (51.132)
ビタミン D 誘導体	0	—	9 (3.2)	35 (13.55)

患者は複数の AR 薬を受けた可能性がある。

* 不十分な応答の 3 つの基準の全てを満たしたすべての患者を含む。

ET/EPT、エストロゲン療法/エストロゲンプロゲステロン療法。

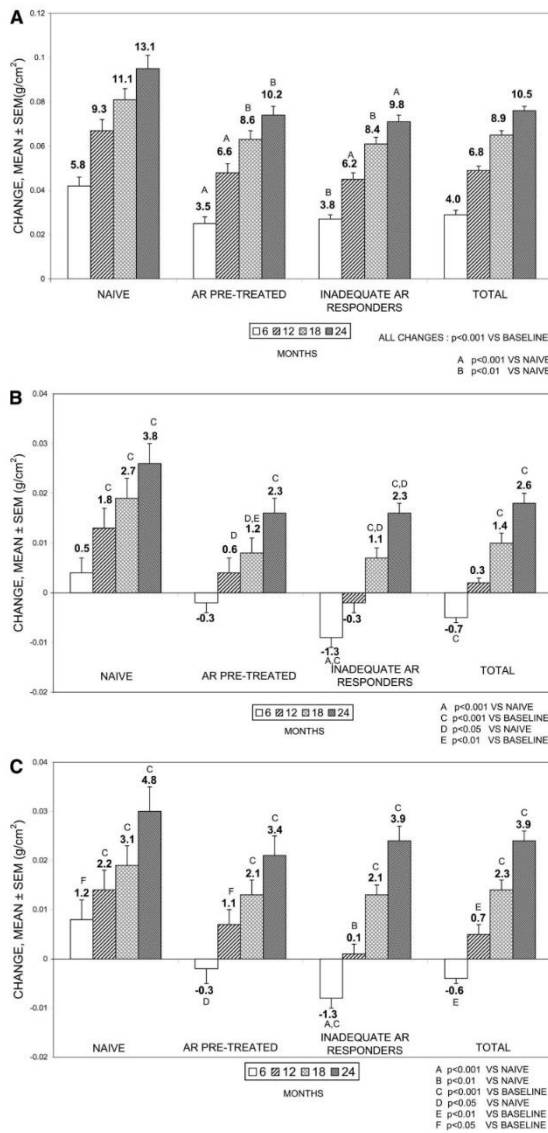


FIG. 2. Adjusted mean BMD changes from baseline in the three pretreatment subgroups and the total population. Absolute changes in BMD (g/cm^3) from baseline after 6, 12, 18, and 24 mo of treatment in (A) lumbar spine, (B) total hip, and (C) femoral neck. Numbers at the top of the vertical bars indicate percentage change from baseline. Error bars indicate SE. No statistically significant differences between the AR pretreated and the inadequate AR responders were observed at any site at any time point.

3つの前治療サブグループと、全集団における、ベースラインからの調整した平均BMDの変化。(A) 腰椎、(B) 股関節、(C) 大腿骨頸部における、ベースラインから治療の6、12、18および24ヶ月後のBMD (g/cm^2)の絶対変化量。縦棒の頂点の数字は、ベースラインからの変化率を示す。エラーバーはSEを示す。AR前治療群と十分なAR反応患者の間では、いずれの部位、いずれの時点においても統計学的に有意な差はなかった。

(別紙 3 - 3)

甲 5 2 文献の記載事項 (抜粋)

5 [2024 頁要旨欄 6 ないし 12 行目]

方法：この試験は，閉経後骨粗鬆症女性に平均 18 か月間テリパラチド（20 または 40 μ g）を 1 日 1 回投与した無作為化プラセボ対照試験，骨折抑制試験（FPT）のフォローアップ試験である。FPT 終了時に残っていた女性の 90% 以上がフォローアップ試験を継続した（ $n = 1262$ ）。

[2 0 2 8 頁図 3 C]

- 40- μ g Teriparatide Group
- 20- μ g Teriparatide Group
- ▼— Placebo Group

5

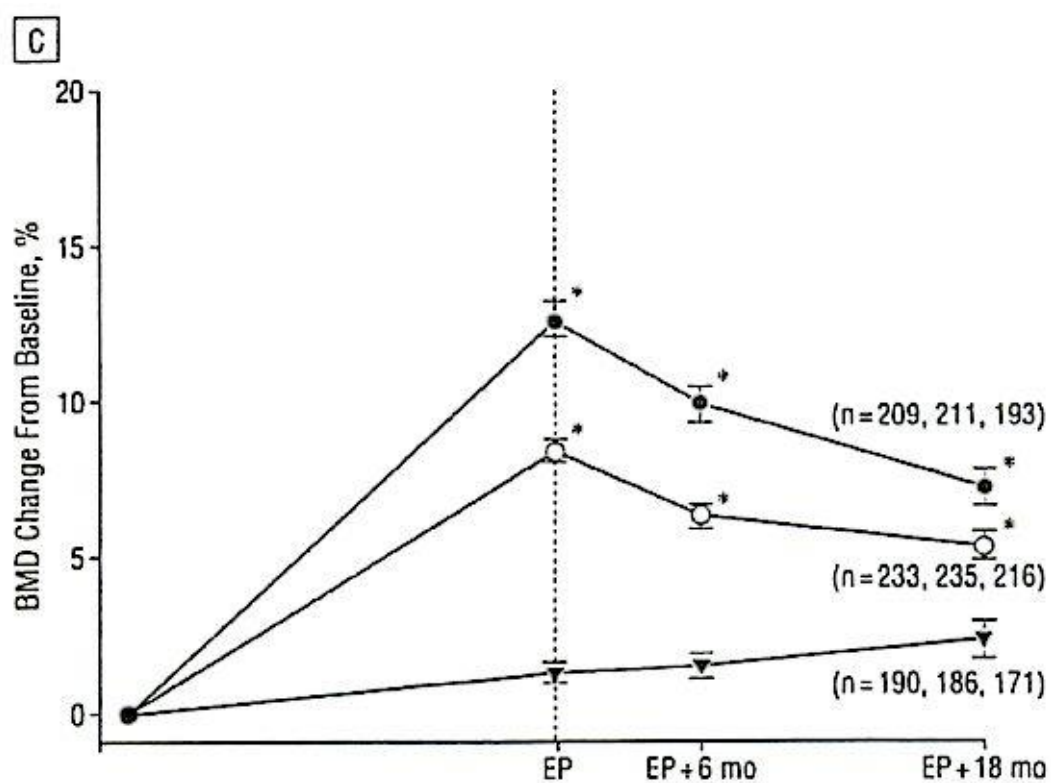


図3 テリパラチド（遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン）治療中および治療後の腰椎の骨密度（BMD）変化。・・・骨粗鬆症治療薬を全く使用しなかった女性（C）。EPは骨折抑制試験の終了時点を示す。アスタリスクは $P < .001$ ，エラーバーは標準偏差を表す。

10

(別紙 4)

実験成績証明書

平成 30 年 10 月 25 日
旭化成ファーマ株式会社
臨床開発センター データサイエンス部

<解析概要>

本願発明製品であるテリボン® (テリパラチド (ヒト PTH 1-34) 酢酸塩、200 単位を週に 1 回皮下注射する用法用量) の使用実態下における、原発性骨粗鬆症と診断された男女の患者に対する、骨折の抑制効果について、下記の 3 条件充足患者と非 3 条件充足患者で比較した (後ろ向き研究)。

尚、データ解析作業はシミック株式会社に委託した。

<使用したデータの詳細>

■データ解析日 平成 30 年 9 月 1 日～平成 30 年 10 月 12 日

■データの出所

- ・ PTH 投与群：本願発明製品であるテリボン®の再審査申請用の製造販売後データにおいて、下記の 3 条件を判定可能であり骨折抑制率を算出可能な患者群 (1321 例)
- ・ コントロール群：骨粗鬆症に関連する当社製品 (テリボン®、エルシトニン®) の臨床試験におけるプラセボ群を統合したデータにおいて、下記の 3 条件を判定可能であり骨折抑制率を算出可能な患者群 (365 例)

■骨折発生率算出の対象骨折

臨床骨折

■解析に用いたデータの患者のグループ分け

- ・ 3 条件充足患者
下記の 1) ～ 3) の全てを満たす患者
- ・ 非 3 条件充足患者
下記の 1) は満たすが、2) または 3) のうち少なくとも 1 つを満たさない患者

3 条件

1) 年齢が 65 歳以上である

2) 既存の骨折がある

3) 骨密度が若年成人平均値の 80%未満である

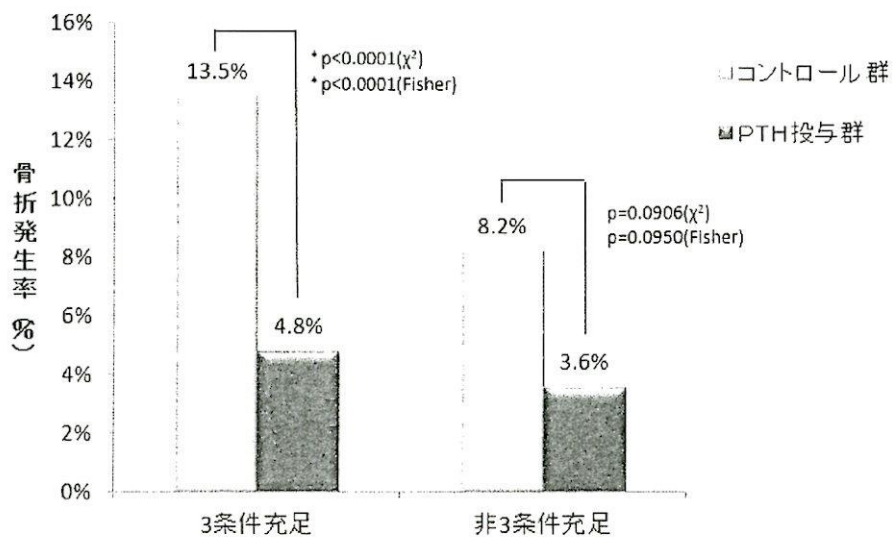
※ 骨密度は腰椎または大腿骨 (頸部・近位部) にて測定

※ 骨萎縮度は未測定。ただし、骨密度が YAM80%以上あれば、通常、骨萎縮度が I 度未満と考えられるので、3) の条件は「骨密度が若年成人平均値の 80%未満である、および/または、骨萎縮度が萎縮度 I 度以上である」と同等とみなせる。

<解析結果>

P T H投与群とコントロール群の骨折発生率を図 1 に示す。

□図 1



非 3 条件充足患者においても P T H投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が抑制されたが、3 条件充足患者においては P T H投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が有意に抑制された。

以上

(別紙 5)

実験成績証明書C

令和 1 年 10 月 17 日
旭化成ファーマ株式会社
臨床開発センター データサイエンス部

<解析概要>

本願発明製品であるテリボン® (テリパラチド (ヒト PTH1-34) 酢酸塩、200 単位を週に 1 回皮下注射する用法用量) の使用実態下における、原発性骨粗鬆症と診断された男女の患者について、下記の 4 条件充足患者①②および非 4 条件充足患者①②の骨折抑制効果を評価した。

尚、データ解析作業はシミック株式会社に委託した。

<使用したデータの詳細>

■データ解析日 令和 1 年 8 月 28 日～令和 1 年 10 月 4 日

■データの出所

- ・ PTH 投与群：本願発明製品であるテリボン®の再審査申請用の製造販売後データにおいて、下記の 1) ～ 3) 条件を判定可能であり骨折抑制率を算出可能な患者群
- ・ コントロール群：骨粗鬆症に関連する当社製品 (テリボン®、エルシトニン®) の臨床試験におけるプラセボ群を統合したデータにおいて、下記の 1) ～ 3) 条件を判定可能であり骨折抑制率を算出可能な患者群

■骨折発生率算出の対象骨折

臨床骨折

■解析に用いたデータの患者

- ・ 4 条件充足患者①

下記の 1) ～ 4) の全てを満たす患者

- ・ 非 4 条件充足患者①

下記の 1)、4) は満たすが、2) または 3) のうち少なくとも 1 つを満たさない患者

4 条件

- 1) 年齢が 65 歳以上である
- 2) 既存の骨折がある
- 3) 骨密度が若年成人平均値の 80%未満である
- 4) 48 週を超過して投与される

※ 骨密度は腰椎または大腿骨 (頸部・近位部) にて測定

※ 骨萎縮度は未測定。ただし、骨密度が YAM80%以上あれば、通常、骨萎縮度が I 度未満と考えられるので、3) の条件は「骨密度が若年成人平均値の 80%未満である、および/または、骨萎縮度が萎縮度 I 度以上である」と同等とみなせる。

・ 4 条件充足患者②

下記の 1) ～ 5) の全てを満たす患者

・ 非 4 条件充足患者②

下記の 1)、5) は満たすが、2) または 3) のうち少なくとも 1 つを満たさない患者

4 条件

1) 年齢が 65 歳以上である

2) 既存の骨折がある

3) 骨密度が若年成人平均値の 80%未満である

5) 72 週以上投与される

※ 骨密度は腰椎または大腿骨（頸部・近位部）にて測定

※ 骨萎縮度は未測定。ただし、骨密度が $\geq 80\%$ 以上あれば、通常、骨萎縮度が I 度未満と考えられるので、3) の条件は「骨密度が若年成人平均値の 80%未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度 I 度以上である」と同等とみなせる。

<解析結果>

4 条件充足患者①及び非 4 条件充足患者①の PTH 投与群とコントロール群の臨床骨折発生率を表 1 に示す。

□表 1

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p 値(Fisher)
4 条件充足患者①	PTH	428	26(6.1)	6.3	p=0.0049
	コントロール	266	33(12.4)		
非 4 条件充足患者①	PTH	261	13(5.0)	3.8	p=0.3370
	コントロール	57	5(8.8)		

*：差＝コントロール群における骨折割合(%)－テリボン群における骨折割合(%)

非 4 条件充足患者①においても PTH 投与群では、コントロール群よりも骨折の発生は抑制されたが、4 条件充足患者①においては PTH 投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が有意に抑制された。

また、4条件充足患者②及び非4条件充足患者②の臨床骨折発生率を表2に示す。

□表 2

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p 値(Fisher)
4条件充足患者②	P T H	348	19(5.5)	7.8	p=0.0017
	コントロール	218	29(13.3)		
非4条件充足患者②	P T H	206	9(4.4)	2.3	p=0.4554
	コントロール	45	3(6.7)		

*：差＝コントロール群における骨折割合(%)－テリボン群における骨折割合(%)

非4条件充足患者②においてもP T H投与群では、コントロール群よりも骨折の発生は抑制されたが、4条件充足患者②においてはP T H投与群ではコントロール群よりも骨折の発生が有意に抑制された。

以上