

令和4年6月22日判決言渡

令和3年（行ケ）第10069号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和4年5月11日

判 決

5

原 告 日 医 工 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 吉 澤 敬 夫

同訴訟代理人弁理士 紺 野 昭 男

10

同 井 波 実

同 木 下 智 文

同 鮎 沢 輝 万

被 告 旭化成ファーマ株式会社

15

同訴訟代理人弁理士 細 田 芳 徳

同 亀 ヶ 谷 薫 子

主 文

20

1 特許庁が無効2019-800075号事件について令和3年4月

16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

主文同旨

25

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。）

5 (1) 被告は、平成29年11月17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2017-221570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、平成27年5月25日に特願2015-105265号として新たに特許出願とし、更にその一部を平成28年4月18日に特願2016-082589号として新たな出願とし、更にその一部を平成28年11月10日
10 に特願2016-219323号〔拒絶査定確定〕として新たな出願とし、更にその一部を平成29年11月17日に新たな出願としたもの。以下「本件出願」という。）をし、令和元年5月10日、その設定登録（特許第6522715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。）。

15 (2) 原告は、令和元年9月30日付けで本件特許の請求項1及び2に係る発明について特許無効審判請求（無効2019-800075号）をした。

特許庁が令和2年9月28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11月30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
20 を行った（以下、この訂正を「本件訂正」という。）。

特許庁は、令和3年4月16日、「特許第6522715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
25 [1、2]について訂正することを認める。本件審判の請求は、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、同月27日、原告に送達された。

(3) 原告は、令和3年5月25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

本件訂正後の本件特許の請求項1及び2の発明（以下、項番号順に「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」ということがあ
5 る。）に係る特許請求の範囲の記載は、次のとおりである。また、本件発明に係
る明細書を図面を含めて「本件明細書」という。

(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、
PTH(1-34)又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療剤
10 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
患者を対象とし、皮下注射投与であることを特徴とする、骨折抑制のための
骨粗鬆症治療剤ないし予防剤；

(1) 年齢が65歳以上である

(2) 既存の骨折がある

15 (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 回当たり200単位のヒトPTH(1-34)酢酸塩が週1回投与され、
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
20 ないし予防剤であって、下記(1)～(4)の全ての条件を満たす骨粗鬆症
患者を対象とし、皮下注射投与であることを特徴とする、骨折抑制のための
骨粗鬆症治療剤ないし予防剤；

(1) 年齢が65歳以上である

(2) 既存の骨折がある

25 (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

(4) クレアチニンクリアランスが30以上80未満ml/minである腎機能障害を有する。

3 本件審決の理由の要旨

本件審決は、本件訂正は訂正の要件を全て満たすとした上で、①本件発明1及び2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毎週投与の効果: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 International, vol.9, no.4, 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。)及び本件特許の優先日(2009年9月9日)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、②本件発明1及び2について優先権主張の効果が認められるところ、甲第6号証「テリパラチド酢酸塩[P TH(1-34)]の週1回間欠皮下投与における新規椎体骨折制効果」(Osteoporosis Japan, 第17巻、増刊第1号、189頁、2009年9月11日)(以下「甲6文献」という。)は、本件特許の優先日後に頒布されたものであるから、本件発明1及び2を甲6文献に記載された発明(以下「甲6発明」という。)に基づいて当業者が容易に発明をすることができたということとはできない、③本件発明1及び2は、本件明細書の発明の詳細な説明に記載された発明であり、発明の詳細な説明の記載又はその示唆により当業者が当該発明の課題を解決できると認識できる範囲のものであるから、サポート要件(特許法36条6項1号)に違反しない、④当業者は本件明細書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説明の記載は実施可能要件(特許法36条4項1号)に違反しない、⑤本件出願は分割要件を満たすところ、甲第2号証「国際公開第2011/030774号」(以下「甲2文献」という。)は、原出願の出願日である平成22年9月8日より後の平成23年3月17日に公開されたものであるから、本件発明1及び2を甲2文献に記載された発明(以下「甲2発明」という。)であるということとはでき

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) 甲7発明に基づく進歩性欠如（無効理由1）の有無について

ア 甲7発明の認定

5 hPTH（1-34）の200単位を毎週皮下注射する、hPTH（1-34）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より高い患者に投与する、骨粗鬆症治療剤。

10

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）が週1回投与され、PTH（1-34）を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療剤ないし予防剤であって、骨粗鬆症患者を対象とし、皮下注射投与であることを特徴とする、骨粗鬆症治療剤ないし予防剤。

15

ウ 本件発明1と甲7発明との相違点（相違点B）

本件発明1は、骨粗鬆症治療剤ないし予防剤が

「下記（1）～（3）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者を対象」

「（1）年齢が65歳以上である

20

（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」とする「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、骨粗鬆症治療剤が

25

「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より高い場合の患者に対し投与された際に腰椎骨密度（BMD）の増加が確認されている」ことが記載されているものの、(1)～(3)の全ての条件を満たす対象者における骨折抑制のためのものであることは特定されていない点。

(以下、「(1)年齢が65歳以上である」を「本件条件(1)」と、「(2)既存の骨折がある」を「本件条件(2)」と、「(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」を「本件条件(3)」と、本件条件(1)ないし本件条件(3)を併せて「本件3条件」と、本件3条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を「3条件充足患者」又は「高リスク患者」若しくは「高リスク者」と、本件3条件の全部又はいずれか一部を満たさない骨粗鬆症患者を「非3条件充足患者」又は「低リスク患者」若しくは「低リスク者」という。)

エ 相違点Bの容易想到性

(ア) 甲7発明の骨粗鬆症治療剤が、骨折抑制効果の期待されていた薬剤であったことや、本件3条件の個々の条件が骨折の危険因子であることが認められるとしても、先行技術文献のいずれにも、本件3条件を全て選択し、3条件充足患者に対して、骨折抑制のためにPTHを200単位週1回投与する動機付けに関する記載や示唆もされておらず、また、下記(イ)のとおり、3条件充足患者に投与することにより、非3条件充足患者に投与するのに比して、当業者が予測し得ない優れた効果を奏するものであると認められるから、本件発明1は、甲7発明及び本件特許の優先日当時の技術常識に基いて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。

(イ) 本件明細書の実施例2に係る【表34】のデータから、3条件充足患者のプラセボ投与群に対する骨折相対リスク減少率（以下「RRR」と

いう。)を算出すると、投与72週後で約79%となるから、「1回当たり200単位のPTH又はその塩が週1回投与される3条件充足患者に対し、本件発明の骨粗鬆症治療剤は、プラセボを投与された患者に比して骨折抑制に関して優れた効果を奏する。

5 別紙3の平成30年10月25日付け実験成績証明書(甲4。以下「甲4証明書」という。)の解析に用いたデータセットを再解析した、別紙4の令和2年11月24日付け実験成績証明書H(甲59。以下「甲59証明書」という。)の表5のデータからRRRを算出すると、3条件充足患者については約60%と算出され、約44%と算出される非3条件充足患者よりも高く、この効果については甲7文献等の先行技術文献には記載も示唆もされていないから、200単位週1回投与される骨粗鬆症治療剤ないし予防剤において、本件発明の骨粗鬆症治療剤は、3条件充足患者に対して、非3条件充足患者に対するよりも、当業者が予測し得ない優れた効果を奏すると認められる。

15 オ 本件発明2について

本件発明2は、本件発明1の「PTH(1-34)又はその塩」を「ヒトPTH(1-34)酢酸塩」に限定し、本件3条件に、「(4)クレアチニンクリアランスが30以上80未満ml/minである腎機能障害を有する。」(以下「本件条件(4)」という。)を加える限定をした発明であるところ、先行技術文献には、このように限定した3条件充足患者に骨折抑制のためにPTHを200単位週1回投与する動機付けに関する記載や示唆もされておらず、また、そのような3条件充足患者に投与することによって優れた骨折抑制効果を奏することを当業者が予測し得る記載や示唆も認められないことは何ら変わらないから、本件発明2は、甲7発明及び本件特許の優先日当時の技術常識に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものではない。

(2) 甲6発明に基づく進歩性欠如（無効理由2）の有無について

本件特許の優先権主張の基礎となる先の出願（以下「基礎出願」という。）に係る明細書等（甲1。以下「基礎出願明細書」という。）の【0014】の〔5〕、【0023】、【0025】、【0032】ないし【0034】、【0038】、【0047】、【0049】、【0050】等の記載からみて、本件発明1及び2は基礎出願明細書との関係において新規事項を追加するものとはいえないから、本件発明1及び2について優先権主張の効果が認められる。

そうすると、本件発明1及び2についての特許要件判断の基準日は2009年9月9日であるところ、甲6文献はこれ以降の2009年9月11日に頒布されたものであるから、本件発明1及び2を甲6発明に基づいて進歩性がないということはできない。

(3) サポート要件違反（無効理由3）の有無について

骨粗鬆症薬の有効性の評価をする臨床試験では、標準薬又はプラセボと比較して治験薬の臨床的有効性と安全性の評価を行うこと、及び、対照薬であるプラセボ投与群患者に対して十分な量のカルシウム剤の投与や、必要に応じたビタミンD製剤投与等の基礎治療が施されるべきであることは、本件特許の優先日当時の技術常識である。

このような臨床試験における技術常識を踏まえた上で、本件明細書の記載について検討すると、本件明細書の実施例2では、カルシウム剤とビタミン剤を、PTH200単位投与群及びプラセボ投与群のいずれの群でも併用しており、RRRをPTH200単位投与群の骨折発生率とプラセボ投与群の骨折発生率の比から算出していることから、仮に、カルシウム剤による何らかの影響があったとしても、それを除いた上での骨折抑制効果が評価できているといえ、本件明細書にカルシウム剤を用いずPTH200単位を単独で用いる例やそのデータが記載されていないことをもって、本件明細書の発明の詳細な説明が本件発明1及び2について課題が解決できるように開示され

ていないとはいえない。

以上のおりであるから、本件発明1及び2は、発明の詳細な説明に課題を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ものである。

(4) 実施可能要件違反（無効理由4）の有無について

5 本件明細書には、実施例2として、PTHを週1回200単位投与された3条件充足患者は骨折抑制効果を示したことが記載され（【表34】、【表35】、【0132】、【0133】）、本件条件（4）について、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者の区別なく同等の安全性を示すことが記載されているところ（【表28】ないし【表33】）、本件発明1及び
10 2は、特許請求の範囲の記載からみて、カルシウムの併用を除外するものではないから、カルシウム剤を用いずPTH200単位を単独で用いる例やそのデータが記載されていないからといって、発明の詳細な説明が当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されていなかったということとはできない。

(5) 甲2発明に基づく新規性欠如（無効理由5）について

15 本件出願に係る原出願である特願2016-219323号（甲2。以下「原出願」という。）の出願当初の明細書、特許請求の範囲又は図面（以下「原出願当初明細書等」という。）の【請求項1】、【0025】の記載、原出願の分割直前の明細書、特許請求の範囲又は図面（以下「原出願分割直前明細書等」という。）の【請求項1】、【0025】の記載からみて、本件発明1及び
20 2を原出願当初明細書等及び原出願分割直前明細書等との関係において新規事項を追加するものとはいえないから、本件出願は分割要件に違反しない。

そうすると、本件出願は最初の出願日である平成22年9月8日にしたものとみなされるところ、甲2文献はこの後の平成23年3月17日に公開されたものであるから、本件発明1及び2を甲2発明に基づいて新規性がない
25 ということとはできない。

4 取消事由

- (1) 甲 7 発明に基づく進歩性判断の誤り（取消事由 1）
- (2) 甲 6 発明に基づく進歩性判断の誤り（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) 実施可能要件に関する判断の誤り（取消事由 4）
- 5 (5) 甲 2 発明に基づく新規性判断の誤り（取消事由 5）

第 3 当事者の主張

1 取消事由 1（甲 7 発明に基づく進歩性判断の誤り）の有無について

(1) 原告

10 本件審決における甲 7 発明と本件発明 1 の一致点及び相違点の認定については認めるが、本件審決が相違点 B を容易想到でないとは判断したことは誤りである。

ア 相違点 B の容易想到性

(ア) 技術常識について

15 PTH は、本件特許の優先日当時、周知の骨粗鬆症治療剤であり、このことは、本件審決も認定している。ここで、本件特許の優先日当時の骨粗鬆症に関する技術常識をみると、次のとおりとなっている。

a 骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増加する疾患であると定義されていた。

(甲 10)

20 b 骨粗鬆症の診断基準として、その変遷がある中で、X線により椎体骨折を認める場合、すなわち既存の骨折を認める場合、骨密度値が若年成人平均値（YAM の 80% 以下）又は骨萎縮度 I 度以上であるときに骨粗鬆症と診断する基準が知られていた（甲 5、8、9）。

25 c 1990 年当時、骨粗鬆症の診断基準として、厚生省の研究班がまとめたものであって、骨量の減少、骨折あり、年齢等の因子を点数化して、その点数が 4 点である患者は「ほぼ確実」に、「5 点以上」の患

者は「确实」に骨粗鬆症患者であるとするものが知られていた(甲8)。

d 骨粗鬆症と骨折のリスクに関して、高齢は骨粗鬆症による骨折の重要な危険因子であること、既存骨折があると将来の骨折リスクは高まること、低骨密度は骨折を強く予測するものであることとの理解がされてきた(甲9、10)。骨密度が骨折の全てを説明しないにしても、骨密度の増加が骨強度を高めて骨折の防止をすることに全く結びつかないとの理解はされていない。

e 医療対象者として、高齢とは65歳以上であるとの理解がされていた(高齢者の医療の確保に関する法律32条)。

f PTHを投与する治療において、骨粗鬆症の診断基準で考慮因子とされている骨量、既存骨折の有無、年齢を考慮要素とすることも知られていた(甲29)

(イ) 容易想到性について

相違点Bは、要するに、①対象とされる骨粗鬆症患者の特定が同一ではない、②骨折抑制のためとの事項が甲7発明にはないというものであるが、相違点Bに係る本件発明1の構成は、公知の甲7発明の骨粗鬆症治療剤につき、もともとそれを必要としていた患者をそのまま特定したものにすぎず、あるいは、そのような用途限定は本件特許の優先日当時の技術水準に従って必然的に特定される用途又は容易に想到し得る用途にすぎない。

a 「骨折抑制のため」について

(a) 本件特許の優先日当時の技術常識から、骨粗鬆症の治療が「骨折の抑制のため」にされることは当業者に自明の事項である。

(b) 既に臨床で用いられていた周知の骨粗鬆症治療剤であったPTH連日投与では強力な骨量増加作用と骨折抑制効果が証明されていたのであるから(甲11)、PTHの後期第Ⅱ相試験で骨密度増加作

用が確認されたことをもって骨折抑制効果が認められるとするのが当業者の当然の理解である。骨粗鬆症治療薬として当局の承認を求めため、骨粗鬆症治療薬の効果と安全性を評価する最終段階の第Ⅲ相試験において骨折抑制の効果を直接見ることが求められるとしても、その前の段階の臨床試験や、骨粗鬆症治療剤の開発・研究において、骨密度の増加があれば骨粗鬆症治療剤として有用であると当業者が理解するであろうことは何ら否定されない。

(c) 甲7文献の表6は、副作用を「軽度」と「中等度」に分類するのみで、これ以上の重い副作用については報告していないし、200単位投与のH群で最も大きな症例数とされた副作用は「悪心」であるが、これは、いわゆる制吐剤によりコントロール可能な副作用にすぎない。また、安全性に優れるとする本件発明1の骨粗鬆症治療剤（【0135】）における腎機能正常の骨粗鬆症患者群における副作用発現率が44.9%であることからみて、甲7発明における200単位週1回投与による副作用の発現率42%が異常に高いとはいえない。また、甲7文献によれば、甲7発明の200単位週1回の投与における脱落者の全てが副作用を原因としているのではなく、中途での心変わりにより試験を拒否したり、合併症の悪化があったものの試験薬剤が原因とは考えにくいものものも含まれており、かつ、いずれにしても、重篤な有害事象は認められなかったものであるから（299頁左欄10行ないし300頁左欄3行目、301頁左欄1行ないし右欄4行目）、脱落率の記載をもって、200単位週1回投与が治療には使えないものとはいえない。しかも、本件発明の実施品であり、被告が現に販売している骨粗鬆症治療薬テリボンは、本件3条件の全てを満たす骨粗鬆患者にだけ使用されるものとして承認されてはいない（甲40）。以上からすると、被告

が主張するように、本件特許の優先日当時、PTH200単位を骨粗鬆症患者に投与することについて、リスクに見合うベネフィットが得られないと理解されていたとする根拠はないといえる。

b 本件3条件について

5 (a) 甲7発明においてはその臨床試験の対象患者を厚生省シルバーサイエンスプロジェクトのため結成された研究班が提唱した診断基準（「週刊医学のあゆみ1990年2月3日号」の289頁及び290頁に掲載（甲8）。以下「甲8診断基準」という。）に基づいて選んだものとうかがわれるが、同診断基準では、スコア化の因子として、
10 「1）骨量の減少」、「2）骨折あり」、「3）年齢」を挙げるところ、甲7発明が対象患者としたスコアの合計が4より高い患者の中には、本件3条件の全てを満たす患者が当然に含まれていたといえる。

15 (b) 甲8診断基準を、当時知られていた日本骨代謝学会の委員会が作成した診断基準1996年版（甲5。以下「甲5診断基準」という。）に置き換えることは、当業者には特殊な創意、技巧を要することなくできるものであり、甲7発明の骨粗鬆症治療剤をこの診断基準のもとに診断される骨粗鬆症患者に投与することには何ら困難性はない。新しい診断基準が策定された途端に旧診断基準が技術的に無意味になってしまうわけではないから、甲5診断基準より更に新しい診断基準が策定されたとしても、甲5診断基準を用いて患者を特定することは当業者の通常創作能力の範囲内である。

20 (c) 本件特許の優先日当時、高齢は骨粗鬆症による骨折の重要な危険因子であったこと、PTHの治療が、65歳以上であって、既存脊椎骨折を有し、低骨密度の女性に対する第一選択療法として推奨されていたこと（甲29）、医療対象者として、高齢とは65歳以上で

あることを勘案すれば、65歳以上の患者を治療対象と設定することは、当業者にとって、当然なことである。

(d) 本件条件(2)及び本件条件(3)は、甲5診断基準の「I. X線上椎体骨折を認める場合」に一体的に規定される条件であり、これに、骨折の危険因子である高齢の条件である本件条件(1)を加えた患者を治療の対象とすることを思いとどまらせるような事情は何ら存在しないから、本件3条件の組合せは何ら困難ではない。

イ 発明の効果について

(ア) 本件発明の効果について

後記(2)イ(ア)の本件発明の効果に関する被告の主張は争う。

(イ) 予測できない顕著な効果について

発明の効果及び程度が、予測できない顕著なものであるかについて、優先日当時当該発明の構成が奏するものとして当業者が予測することができなかったものか否か、当該構成から当業者が予測することができた範囲の効果を超える顕著なものであるか否かという観点から検討しなければならないから(最高裁令和元年8月27日判決)、本件発明1に予測できない顕著な効果があるとするためには、本件発明1の実際の効果が、本件発明1の構成が奏するものとして当業者が予測できた範囲の効果と比較して、これを超えるものでなければならない。

(ウ) 本件明細書の記載について

本件明細書において、PTH200単位週1回投与の試験結果が記載されているのは【0098】以下の実施例2である。しかし、実施例2では、高リスク者(3条件充足患者)のみを対象としており、3条件充足患者と本件3条件の全部又は一部を欠く者(非3条件充足患者)との対比はない。【表34】(【0130】)は、PTH投与群とプラセボ投与群とを比較したものにすぎず、ここから明らかにされるのは、PTHを

投与された場合には、PTHを投与されない場合に比較して骨折発生率が下がるという事実にすぎず、【表34】からは、3条件充足患者に投与することで優れた効果をもたらすかどうかは明らかにはならない。

したがって、本件審決は、本件明細書の実施例2の【表34】が示す効果の評価を誤ったものである。

(エ) 効果の非予測性・顕著性について

a 3条件充足患者は、骨折リスクの高い患者であり、他方、非3条件充足患者は、3条件充足患者と比較して骨折のリスクが低い患者であることは、当業者が容易に理解するところといえる。さらに、甲7文献には、PTHの200単位投与により被験者の腰椎骨密度(BMD)を8.1%増加させたことが開示され、また、PTHは、「既存薬にはない強力な骨形成促進作用を有するため、骨密度が著しく低下している患者や多発骨折を起こしている患者、ステロイド性骨粗鬆症など、特に骨折リスクの高い患者に対する期待が大きい」(甲11の57頁左欄15ないし19行目)との理解があったことからすると、PTHが骨折リスクを低下させることは、本件特許の優先日当時、当業者には明らかな事項であった。

このような骨密度増加、骨折リスクの低下の作用を有するPTHを3条件充足患者に投与すれば、骨折リスクが更に低下することは当業者の予測の範囲内にある。他方、非3条件充足患者にPTHを投与しても骨折リスクは低下するが、もともと骨折リスクは3条件充足患者に比較して高くないから、PTHによる骨折リスク低下は、3条件充足患者よりも小さいことが当然に予想される。すなわち、3条件充足患者に対するPTH投与による骨折リスクの低下は、非3条件充足患者に対するPTH投与による骨折リスクの低下よりも大となることは、当然に予想される範囲にある。甲4証明書及び甲59証明書とも、こ

の当然に予想されることを示しているものにすぎない。

b 本件審決は、骨折リスクの低下をRRRで測り、3条件充足患者において約60%、非3条件充足患者が約44%であり、その差をもって、優れた効果とするが、前記aのとおり、3条件充足患者の骨折リスクの低下と、非3条件充足患者の骨折リスクの低下とを対比したとき
5
その差が生じることは当業者の予想の範囲内の事項であり、その数値の差異も、RRRにおいて約60%と約44%であり、この程度の差をもって予想外の差が生じたとはいえない。

c 甲4証明書及び甲59証明書における非3条件充足患者は、全て、
10
本件条件(1)を満たす「年齢が65歳以上」の患者である。また、本件条件(2)又は(3)のいずれかを満たさないとするから、①「既存の骨折はないが、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」群又は②「既存の骨折があるが、骨密度が若年成人平均値の80%以上である」群を含むところ、骨密度が若年成人平均値の80%以上であれば、通常、骨萎縮はないから、上記②の患者は骨粗鬆症と診断され
15
得ない。そうすると、甲4証明書及び甲59証明書が骨粗鬆症患者群を解析対象としたものとはいえないことになる。

仮に上記②は含まれていないとすると、甲4証明書及び甲59証明書にいう非3条件充足患者は、「65歳以上で、既存の骨折はないが、
20
骨密度が若年成人平均値の80%未満である」群のみとなるから、上記各証明書は、3条件充足患者として、「65歳以上で、既存の骨折があり、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」患者群と、非3条件充足患者として、「65歳以上で、既存の骨折がなく、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」患者群を対比したものにすぎず、
25
既存骨折の有無のみにおいて相違する患者に対するPTHの効果と比較しただけの試験となる。

複数の要件を組み合わせる発明の進歩性の判断に当たっては、当該複数の要件について、それぞれ非充足の場合との対比がされ、それぞれに要件の充足、非充足において奏する効果に対し、当該発明の効果が優れたものでなければならない。

5 そうすると、甲4証明書及び甲59証明書は、3条件充足患者について、非3条件充足患者との対比において本件発明1が優れた効果を奏することを示すものとはいえない。

d 甲4証明書及び甲59証明書において、PTH投与群と対比されたコントロール群（プラセボ投与群）は、PTHの臨床試験が行われた20
10 年以上も前に実施された、別の骨粗鬆症治療剤であるエルシトニンの臨床試験時にプラセボを投与された患者群を含み、患者背景が群間で同等であるとはいえず、また、PTHの臨床試験とエルシトニンの臨床試験では、他の骨粗鬆症治療剤の併用の制限の有無においても異なっている。このような外部対照群を用いる試験は、信頼性が低く、例外的な状況
15 下で使用されるものであることが当該分野における技術常識であるところ（甲14）、甲4証明書及び甲59証明書において、外部対照試験を用いることが正当化されるような特殊事情の存在はなく、むしろ解析の結果の信頼性をより一層損なわせる事情が存在している。なお、本件発明の実施品として被告が販売するテリボン[®]は、対象患者を3条件充足患者
20 者に限定していないのであるから、非3条件充足患者にPTHを投与する臨床試験が臨床倫理上許されないとする被告の主張は説得力を欠く。

e 甲4証明書及び甲59証明書は、3条件充足患者におけるPTH投与群とコントロール群との間の有意差の有無と、非3条件充足患者におけるPTH投与群とコントロール群との間の有意差の有無とをそれぞれ検討
25 するだけであり、3条件充足患者と非3条件充足患者とを比較していないため、ここから3条件充足患者と非3条件充足患者との間での骨折

抑制効果の違いを確認することは不可能である。

そこで、3条件充足患者と非3条件充足患者とのそれぞれについて、PTH投与群のプラセボ群に対するRRRの95%信頼区間を算出してみると、いずれの結果においても、3条件充足患者におけるRRRの95%信頼区間は、非3条件充足患者におけるRRRの95%信頼区間に完全に包含されている。真のRRR値は95%信頼区間上のどれかの値である可能性が高いのであるから、上記各証明書で3条件充足患者と非3条件充足患者のどちらがRRRが高いのかを結論付けることは不可能ということになり、3条件充足患者と非3条件充足患者との間で骨折抑制効果に関して差があるとはいえない。

ウ 本件発明1について小括

以上のとおり、相違点Bは容易に想到することができ、本件発明1の効果を優れたものと認めることはできないから、本件発明1は容易に発明することができる。

(2) 被告

ア 相違点Bの容易想到性の主張について

(ア) 技術常識について

原告が指摘する周知の骨粗鬆症治療剤とは、欧米で用いられていたPTH連日投与の骨粗鬆症治療剤であり、本件発明のPTH200単位週1回投与の骨粗鬆症治療剤にそのままあてはまるものではない。

年齢、骨折既往、骨密度（骨萎縮度）は骨折の危険因子と呼ばれるものであるが（甲10の1の34頁）、骨折の危険因子は、骨折リスクの高低を判別するために用いられるにすぎず、治療効果や骨折抑制効果を予測するためのものではないのであって、骨折リスクが高い患者において骨折抑制効果がより認められるという技術常識はなく、むしろ、高齢者の場合には一般に代謝が悪く薬が効きにくいなど治療薬を投与しても骨

折を抑制し難いと考えるのが自然である。

また、骨密度を増加させる作用が示されたとしても、必ずしもそれらが骨の強度を高め、骨折の防止に結びつくわけではなく、骨粗鬆症治療剤の臨床評価に当たっては、骨強度及び骨折に対する影響が評価されなければならず、骨密度増加作用が確認されても骨折抑制効果の確認は必要あり、そして、その骨折抑制効果は標準薬やプラセボとの比較試験によらないと分からない。したがって、骨密度の増加から骨折抑制効果が期待できるとはいえないというのが技術常識である。

(イ) 容易想到性について

a 「骨折抑制のため」について

下記のとおり、PTH200単位週1回投与を骨折抑制のために行うことが、当業者に自明の事項であるとはいえない。

(a) 医薬の治療効果を検討する上では、ある患者群で得られた数値(例えば骨折発生数)自体の大小あるいは増減を単純に論じても客観的な評価をすることができないため、プラセボ投与群との対比をした上で行うべきであるとされているから(甲39)、標準薬やプラセボと対比していない骨折発生率の大小や単なる骨折発生率の低減ではそもそも骨折抑制効果は評価できない(乙50)。骨密度を増加させる作用が示されたとしても、必ずしもそれらが骨の強度を高め、骨折の防止に結びつくわけではなく、骨折抑制効果の確認が必要であること、また骨折抑制効果は標準薬やプラセボとの比較試験によらないと分からないということが本件基準日当時の技術常識であった。

甲7文献には、治療効果としてBMD増加効果しか開示されておらず、かつ、プラセボ投与群との対比もないため、甲7発明の骨粗鬆症治療剤の骨折抑制効果は不明である。すなわち、甲7文献の臨

5

10

15

20

25

床試験は後期第Ⅱ相試験であるところ、後期第Ⅱ相試験は、あくまでも用法・用量を決定し、第Ⅲ相試験に進むか否かを評価するための位置付けであり、第Ⅲ相試験で骨折抑制効果を確認することが求められている。しかも、骨粗鬆症治療剤の臨床評価は、骨強度及び骨折に対する影響が評価されなければならない、いくら後期第Ⅱ相試験で骨密度増加作用が確認されたところで、骨折抑制効果が期待できるとはいえない。「代替エンドポイントの評価」(乙14)において骨密度が代替エンドポイントになるのは、第Ⅱ相試験の目的である用量反応性の検討のためであって、骨折抑制効果の確認には真のエンドポイントである骨折を評価項目とした臨床試験が必要である。また、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(甲39)に骨量の変化で代用すると記載されているのは、第Ⅲ相比較試験のための用法・用量を決定することを達成する範囲において骨密度が代用されているだけであり、骨密度が骨折抑制効果の代用とされているのではない(乙50)。

(b) 甲7文献には、BMD増加率8.1%であるH群は、BMD増加率0.6%であるL群との間で、骨折発生率について「各群間の差は有意でなかった」と記載されており、このことは、甲7発明の骨粗鬆症治療剤に関する限り、骨折発生数はBMD増加率に依存しないことが示されていると理解されるものといえる。

(c) 甲7文献には、PTH200単位投与について副作用発現率・脱落率が高かった試験結果が記載されており、そうすると、PTHが長期間にわたる投与を要する骨粗鬆症治療剤である以上、副作用が重篤でなければ問題ないとはいえず、臨床医薬としての適格性は否定されるのである(甲46、48の1及び2、乙50)。なお、甲7文献の臨床試験でPTH200単位投与の副作用発現率が42%

5

であるのは48週時点であるところ、本件発明の骨粗鬆症治療剤の副作用発現率は72週時点で36.8%ないし45%であり（本件明細書【表31】ないし【表33】）、両者の投与期間は異なるのであるから、単純に両者の副作用発現率のみを対比することは適切ではない。なお、試験薬剤が原因とは考えにくい副作用も、明確にはいえないケースであり、疑わしさが残る例であるから、これを副作用による脱落に含める算定方法には何ら問題がない（甲51、43の82頁）。

10

そして、本件3条件は、PTH100単位投与での骨折試験を層別解析した結果、本件3条件を選択することで大きな骨折抑制効果が得られるという着想から得られたものであり、この着想がなければ、骨折抑制のために200単位のPTHを骨粗鬆症患者に投与することがリスクに見合うベネフィットが得られる治療方法とは考えられないのである。

15

なお、テリボンの効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」となっていて本件3条件の記載はないが、特許請求の範囲の記載と医薬の承認事項での文言とが同一でなくてはならないというルールはなく、テリボンの添付文書の記載が、層別解析により得られた本件3条件の着想により初めてリスクに見合うベネフィットが期待できるようになったとの事実を否定することはない。

20

b 本件3条件について

25

- (a) 甲8診断基準には、本件3条件以外の複数の因子が考慮因子として挙げられており、本件3条件を満たさなくとも骨粗鬆症患者と診断され得るから、甲8診断基準により臨床試験の対象患者を選んだとする甲7発明の臨床試験の対象患者の中に、本件3条件の全てを満たす患者が当然に含まれていたとはいえない。

5 本件3条件が骨折発生の危険因子だとしても、骨折の危険因子は、骨折リスクの高低を判別するために用いられるものであり、骨折をしやすい患者が治療による骨折の抑制をしやすい患者とはいえないから、骨折の危険因子が多いからといって骨折抑制の治療効果を享受できるとは当然にはいえない。したがって、当業者は、本件3条件がPTH週1回投与により高い骨折抑制の治療効果を享受できる属性であることを容易に想到できない。

10 (b) 本件特許の優先日当時には、診断基準2000年版（甲9。以下「甲9診断基準」という。）が既に作成されているから、甲5診断基準を適用する理由はない。それを措くとしても、甲5診断基準によれば、既存椎体骨折（本件条件（2））を認めない場合であっても、骨粗鬆症と診断されるのであるから、甲5診断基準によって骨粗鬆症と診断された患者全員が、「骨萎縮度I度以上、あるいは骨密度値が若年成人平均値の80%未満」（本件条件（3））で、かつ、「既存骨折」（本件条件（2））のある骨粗鬆症患者ではないのであって、
15 本件条件（2）及び本件条件（3）を満たす骨粗鬆症患者を選択する動機付けはない。

20 (c) カナダの臨床ガイドライン（甲29）で第一選択療法として推奨されているのは、PTH連日投与による治療法であって、本件発明の週1回投与による治療法ではないところ、PTH連日投与では、副作用頻度はそれほど高いものではない。一方、PTH200単位投与は副作用リスクの点から臨床用量として相応しくないというのが、甲7発明に対する専門医の共通した見解であり（甲46、甲48の1及び2）、そのような薬剤を一般に体力の劣る65歳以上の高齢者に使用するとなると、リスク・ベネフィットに見合う特段の事情が必要となる。
25

したがって、65歳以上の骨粗鬆症患者が連日投与での治療対象とされているからといって、65歳以上の骨粗鬆症患者をPTH200単位週1回投与の治療対象とする動機付けが直ちにあるとはいえない。

- 5 (d) 甲7文献には、年齢の違い、閉経後年数、椎体骨折の有無、骨折数がどうであれ、薬物のBMD応答は同程度であることが記載されており（300頁左欄11行ないし右欄6行目）、これは、サブ群を組み合わせる意味がないということでもあるから、「年齢」、「既存骨折」の観点を含めた条件の組み合わせは積極的に否定されたものであり、当業者は、甲7文献に接しても本件3条件の着想を持ち得ない。
- 10

イ 発明の効果について

(ア) 本件発明の効果について

本件発明の効果は、1回当たり200単位のPTHを3条件充足患者に投与することで、高い骨折抑制効果が達成されることである。

15

すなわち、①投与開始24週時点といった早期に効果が発現し、投与継続に応じてその効果が増強され、最終的に48週以降は完全な骨折抑制効果を達成するものであり、プラセボ群に対するRRRが79%という効果を奏する。一方、甲7文献からは、PTH200単位週1回投与の骨折抑制効果を読み取ることはできず、いわんや3条件充足患者に骨折抑制効果があることさえ予測できないし、仮に骨折抑制効果が期待されとしても、その程度は全く不明であり、本件発明の構成が奏する高いRRRが示されることを予測できるものではないから、本件発明に優れた効果を認めることができる。

20

また、②甲7発明のPTH200単位週1回投与の48週時におけるBMD増加率は8.1%であるので、PTH67単位相当の連日投与及び

25

PTH 133 単位相当の連日投与の結果（甲 51）を参照すると、PTH 200 単位週 1 回投与の 48 週時における椎体骨折の RRR は 64% 程度に、72 週投与した場合の椎体骨折の RRR は 67% 程度になると予測される。本件発明の構成が奏する実際の RRR は 48 週時点で 70%、72 週時点で 79% であり（本件明細書【表 34】）、当業者が予測することができた範囲の効果を遥かに超える顕著なものである。

(イ) 予測できない顕著な効果について

明細書には発明の効果が記載されていればよく、当該効果の顕著性の記載をすることは不要である。被告が主張している本件発明の効果は、本件明細書の実施例 2 の【表 34】に記載されているような 3 条件充足患者に対する骨折抑制効果である。したがって、3 条件充足患者に対して骨折を抑制したことが分かる記載があればよく、「3 条件充足患者に対する PTH の骨折抑制効果が非 3 条件充足患者に対する骨折抑制効果よりも高いこと」との比較部分は、本件発明の効果それ自体を説明したのではなく、非 3 条件充足患者に対する効果と対比することによって本件発明の効果が予測できないことを説明したものである。そして、発明の効果の顕著性は、当該発明の構成が奏するものとして当業者が予測することができなかつたものか否か、当該構成から当業者が予測することができた範囲の効果を超えるか否かによって検討されるものであるから、当業者が従来技術から本件発明の構成が奏すると予想する BMD 増加率のようなものも、本件明細書に記載されている必要はない。

(ウ) 本件明細書の記載について

本件明細書には「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

5 >0.05)。」(【0086】)との記載があり、【表6】、【表7】には、3条件充足患者群と非3条件充足患者群とを比較して、骨折抑制効果を比較した試験結果が示され、3条件充足患者に対する顕著な骨折抑制効果が開示されている。また、本件明細書の記載によると、RRRは、高リスク患者が71.6%であり、9.1%にすぎない低リスク患者(非3条件充足患者)よりも圧倒的に高いから、3条件充足患者に対して優れた骨折抑制効果が生じるといえる。

(エ) 効果の非予測性・顕著性について

10 a 高リスク患者であれば、治療薬により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重症患者であるから治療薬を投与しても骨折を抑えにくく、逆に、低リスク患者の方が骨折をより強く抑制できると考えるのが自然である。そもそも、PTH200単位週1回投与が高リスク患者に対して低リスク患者よりも高い骨折抑制効果を示すことは、本件発明が初めて明らかにしたことであって、本件基準日当時、当業者に知られていたわけではない。

15 甲7文献からは、甲7発明の骨粗鬆症治療剤の骨折抑制効果は不明であるし、原告が引用する文献(甲11)の指摘箇所は、PTH連日投与に関する記載であり、しかも、他の既存薬に比べてPTHが期待できるという程度の趣旨の記載であって、PTHが骨折リスクの低い患者よりも骨折リスクの高い患者に対してより効果を生じやすいという趣旨の記載ではない。

20 b 3条件充足患者の方が非3条件充足患者よりも骨折抑制効果が高いという技術常識はないのであるから、少なくとも、3条件充足患者と非3条件充足患者との間において骨折抑制効果に差は無いと当業者は認識するはずであり、そうであるならば、両者の間にRRRにおいて25 差があること自体が予測できないことである。

c 非3条件充足患者は、本件3条件のうち、少なくとも1つを満たさない患者と定義されるところ、甲4証明書及び甲59証明書における非3条件充足患者については、コントロール群（テリボン、エルシトニンの臨床試験におけるプラセボ投与群）の患者全員が年齢が65歳以上の患者であったので、PTH投与群とコントロール群との間の条件を揃えるためにPTH投与群（テリボン市販後データ）についても65歳以上の患者を解析対象としたため、上記各実験成績証明書の患者の全員を本件条件（1）を満たす患者とした。患者全員が本件条件（1）を満たすので、「本件条件（1）は満たすが、本件条件（2）又は（3）のうち、少なくとも1つを満たさない患者」と表現したにすぎない。PTH投与群の患者は、実際に医療機関において骨粗鬆症と診断された患者であるし、コントロール群の患者についても臨床試験において医師によって骨粗鬆症として診断され登録された患者であり、上記各証明書は骨粗鬆症患者を対象としている。原告の主張は、単に上記各証明書の表現ぶりについて揚げ足をとろうとするだけのものである。

本件発明の効果は、3条件充足患者に高い骨折抑制効果が奏されるというものであり、非3条件充足患者を対象するものではないから、比較対象となる非3条件充足患者の例が一つでもあればよく、あらゆる種類の非3条件充足患者との比較までは必要とされるものではない。しかも、上記各証明書に示された非3条件充足患者である「65歳以上（本件条件（1）充足）」、「既存の骨折がなく」（本件条件（2）非充足）、「骨萎縮度I度以上、又は、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」（本件条件（3）充足）患者群は、本件3条件のうち一つの条件のみが外れた患者であり、「65歳以上（本件条件（1）充足）で、既存の骨折がなく（本件条件（2）非充足）、「骨萎縮がなく、か

つ、骨密度が若年成人平均値の80%以上である（本件条件（3）非充足）患者群よりも、より本件発明に構成が近く、比較対象としてはより効果の差が出にくい厳しい条件を採用しているといえるし、本件条件（1）については、本件明細書の実施例1において比較例を示しているから、内容的にも十分網羅されている。したがって、比較対象が一部であるからといって、本件発明の効果が明らかではないということはない。

d 甲4証明書及び甲59証明書で用いたコントロール群は、エルシトニン臨床試験のプラセボデータについては2006年ないし2013年に実施された臨床試験のデータであり、テリボン臨床試験のプラセボデータについては2007年ないし2010年に実施された臨床試験のデータであるので、PTH投与群のデータ（2011年ないし2015年）とほぼ同時期である。原告が裏付けとして提出する証拠は、全く関係のない試験に関するものである。

エルシトニン臨床試験及びテリボン臨床試験のいずれについても、そのプラセボ投与群は、実際の治験と同時期に実施したランダム化二重盲検比較試験におけるプラセボ投与群であり、試験薬剤を含まないプラセボ製剤を使用する点で同じであるから、それらの臨床試験結果に基づく解析結果を使用しても、外部対照群の短所を補っており、結果の信憑性に問題はない。仮に、エルシトニン臨床試験とプラセボ臨床試験との間に他の骨粗鬆治療剤の併用が制限されているか否かの相違があったとしても、そのような併用患者は3条件充足患者と非3条件充足患者のいずれにも含まれるため、PTH投与による3条件充足患者に対する骨折抑制効果を比較する上では特に問題はない。

さらに、PTH100単位投与の実施例1においては、非3条件充足患者への投与について、リスク（副作用）に対するベネフィット（治

療価値) が十分でないことが示されており、そうすると、PTH 200 単位投与に係る臨床試験に当たり、リスクを上回るベネフィットを期待できない非3条件充足患者に200単位のPTHを投与することは臨床倫理上許されないことといえ、外部対照群を用いることが正当化されるような特殊事情も存在する。なお、非3条件充足患者にPTH 200 単位を投与する臨床試験が臨床倫理上許されないという事情は、実施例2を実施した当時のことであり、その後の承認内容とは全く関係のないことである。

e 原告は、信頼区間の算出結果によれば、3条件充足患者と非3条件充足患者との間で骨折抑制効果に差があるとはいえない旨主張するが、信頼区間が重なるという条件下では、2群間に有意差がある場合とならない場合があるということが示されるにすぎない。被告は、3条件充足患者における骨折抑制効果が非3条件充足患者における骨折抑制効果に対して有意差があるから顕著な効果があるとは主張しておらず、3条件充足患者のRRRが非3条件充足患者のRRRより高いのであれば、3条件充足患者に対してより効果が奏されやすいことは十分に認識可能であると主張しているものである。いずれにせよ、3条件充足患者における骨折抑制効果がプラセボに対する関係で有意差があり、非3条件充足患者における骨折抑制効果がプラセボに対する関係で有意差が無いことが分かれば、本件発明の骨粗鬆症治療剤が3条件充足患者に対してより効果が奏されやすいことは十分に認識可能である。

ウ 本件発明1について小括

以上のとおり、相違点Bは容易に想到することができず、また、本件発明1の効果は優れたものであるから、本件発明1は容易に発明することができない。

2 取消事由2(甲6発明に基づく進歩性判断の誤り)の有無について

(1) 原告

ア 優先権主張の効果について

優先権主張の基礎とされた基礎出願（甲1）の特許請求の範囲及び明細書には、PTH200単位投与についての実施例の記載はなく、基礎出願
5 明細書に記載された唯一の実施例である実施例1には、5単位、100単位の投与結果しか示されていないし、本件審決が本件発明1の発明の効果が優れている根拠とした【表34】も基礎出願明細書には記載がない。

優先権主張の効果が認められるためには、後の出願に係る発明が先の出願の請求項についての補正として提出されたと仮定した場合に、先の出願
10 の当初明細書等に記載した事項の範囲内の補正と認められるか否かを判断して決すべきであり（東京高裁平成14年（行ケ）第539号同15年10月8日判決）、当業者によって、明細書又は図面の全ての記載を総合することにより導かれる技術的事項を参酌することができるとしても（知財高裁平成18年（行ケ）第10563号同20年5月30日特別部判決）、
15 PTH200単位投与の効果を基礎出願明細書のわずかな記載から読み取ることはできない。

したがって、上記優先権主張の効果は認められない。

イ 小括

以上から、本件特許の特許要件判断の基準日は、本件特許に係る国際出願（PCT/JP2010/065379）がされた平成22年（2009年）9月8
20 日であり、甲6文献（2009年9月11日公開）がこれ以降に頒布されたとして甲6発明に基づく進歩性欠如の主張を排斥した本件審決の判断には、誤りがある。

(2) 被告

25 ア 優先権主張の効果の主張について

基礎出願明細書（甲1）には、「最も好ましく1回当たり200単位が例

示される」(【0032】)との記載があり、1回当たり200単位のPTHを週1回投与して骨折を抑制するという思想が開示されている。【表34】が示すのは、PTH200単位週1回投与によって骨折の抑制効果が優れていることを示したものであり、基礎出願明細書に開示された技術思想をそのまま具現化したものであるから、基礎出願明細書の全ての記載を総合することにより導かれる技術的事項であり、何ら新たな技術的事項を導入するものではない。

イ 小括

以上から、優先権主張の効果は認められるので、甲6文献は優先日後に公開されたものであるから、甲6発明に基づく進歩性欠如の主張を排斥した本件審決の判断には、誤りはない。

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

(1) 原告

ア カルシウム剤の併用について

本件発明1及び2においては、PTHとカルシウム剤を併用するとの限定はされていない。

しかしながら、本件明細書においては、PTHは常にカルシウム剤と共に投与されるものとして説明され(【0004】、【0024】ないし【0029】、【0032】)、実施例2にあっても、PTHはカルシウム剤と併用される例のみが記載されており(【0098】、【0099】)、カルシウム剤を用いずPTHを単独で用いたとする例やそのデータは記載されていない。これら本件明細書の記載に接した当業者は、カルシウム剤を併用することが、効能・効果の面で優れたPTHによる骨粗鬆症治療剤を提供するための前提であると理解するはずであり、カルシウム剤を併用しない場合の発明の効果まで理解できたとはいえない。また、カルシウム剤を併用せずPTHの200単位を単独で用いたとしても、当業者においてその治療

の効果を理解することができるとする技術常識もない。

したがって、カルシウム剤を併用するとの限定のない本件発明は、本件発明の課題を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あるから、サポート要件を充たさない。

5 イ 小括

以上から、本件発明 1 及び 2 がサポート要件を充足すると判断した本件審決の判断には、誤りがある。

(2) 被告

ア カルシウム剤の併用について

10 本件発明は、カルシウム剤の併用の有無は要件とされないことから、カルシウム剤を併用しない態様も含むものである。そして、本件明細書の【0014】の〔14〕及び〔15〕、【0032】、【0034】、【0131】、【表34】、【表35】、【0132】及び【0133】には、カルシウム剤の併用を要件としない態様の発明が記載されている。

15 また、実施例 2 では、PTH200 単位投与群及びプラセボ投与群のいずれの群でもカルシウム剤が併用されているから、本件発明の効果は、PTH 単独の効果として認識できる。すなわち、骨折抑制効果は一般に RRR で評価されるところ、RRR は PTH200 単位投与群の骨折発生率とプラセボ投与群の骨折発生率の比から算出するが、このように PTH200 単位群とプラセボ投与群との比較で算出される以上、仮に、カルシウム
20 剤による何らかの影響があったとしても、その効果は両者に等しく及ぶので、両群の比較によって骨粗鬆症治療剤の有効性が評価できるからである。このことは、骨粗鬆症治療剤の有効性を評価する際には、臨床試験時に薬剤投与群とプラセボ投与群の両方にカルシウム剤を施して比較し、得られた効果はカルシウム剤の効果を除いた被験薬単独の効果とすること（甲3
25 9 ないし 43）からみて、技術常識であることが明らかである。

したがって、当業者は、本件明細書からカルシウム剤を併用しない場合のPTH200単位を単独で用いる治療の効果を理解することができるので、本件発明は、発明の詳細な説明に記載された発明であり、発明の詳細な説明の記載又はその示唆により当業者が当該発明の課題を解決できると認識できる範囲のものである。

イ 小括

以上から、本件発明1及び2がサポート要件を充足すると判断した本件審決の判断には、誤りはない。

4 取消事由4（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

ア カルシウム剤の併用について

本件発明1及び2は、PTHとカルシウム剤を併用するとの限定はされていない。

しかしながら、前記3(1)アのとおり、本件明細書には、PTHは常にカルシウム剤と共に投与されるものとして説明され、実施例2にあっても、PTHはカルシウム剤と併用される例のみが記載されており、カルシウム剤を併用せずにPTHを単独で投与する発明は、本件明細書には記載されておらず、当業者が実施できる程度に明確かつ十分に記載されているとはいえない。

イ 小括

以上から、本件明細書が実施可能要件を充足すると判断した本件審決の判断には、誤りがある。

(2) 被告

ア カルシウム剤の併用について

前記3(2)アのとおり、当業者は、本件明細書の記載及び出願時の技術常識を参酌することで、PTH単独の骨粗鬆症治療効果を認識することがで

きる。したがって、本件明細書明の記載は、その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者がその実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載したものである。

イ 小括

5 以上から、本件明細書が実施可能要件を充足すると判断した本件審決の判断には、誤りはない。

5 取消事由 5（甲 2 発明に基づく新規性判断の誤り）の有無について

(1) 原告

ア 分割出願について

10 本件発明 1 及び 2 は、PTH とカルシウム剤を併用するとの限定はされていない。

しかしながら、前記 3(1)アのとおり、本件明細書には、PTH は常にカルシウム剤と共に投与されるものとして説明され、実施例 2 にあっても、PTH はカルシウム剤と併用される例のみが記載されており、カルシウム剤を併用せずに PTH を単独で投与する発明は、本件明細書には記載され
15 っていない。

原出願当初明細書等の記載も本件明細書の記載と同一である。

したがって、本件発明 1 及び 2 は、原出願当初明細書等に記載のない発明である。

20 イ 小括

以上から、本件出願は分割出願の要件を充足せず、本件特許の出願日は現実の出願日である平成 29 年 11 月 17 日であり、甲 2 文献をこの後に公開されたものとして甲 2 発明に基づく新規性欠如の主張を排斥した本件審決の判断には、誤りがある。

25 (2) 被告

ア 分割出願について

5 本件発明は、カルシウム剤の併用の有無は要件とされないことから、カルシウム剤を併用しない態様も含むものである。そして、原出願当初明細書等及び分割直前明細書等の各【0014】の〔14〕及び〔15〕、【0032】、【0034】、【0131】、【表34】、【表35】、【0132】及び【0133】には、カルシウム剤の併用を要件としない態様の発明が記載されている。

また、実施例2では、PTH200単位投与群及びプラセボ投与群のいずれの群でもカルシウム剤が併用されているが、前記3(2)アのとおり、両群の対比からPTH単独の効果が評価できることは技術常識である。

10 したがって、本件発明は、原出願当初明細書等及び分割直前明細書等に記載されたものの範囲内であり、分割出願の要件を充足する。

イ 小括

15 以上のとおり、分割出願の要件が認められるので、甲2文献は原出願後に公開されたものであるから、甲2発明に基づく新規性欠如の主張を排斥した本件審決の判断には、誤りはない。

6 本件発明2について

(1) 原告

本件発明1が進歩性を欠如する以上、本件発明1と同様の理由により本件発明2が進歩性を欠如しないとされた本件審決の判断は、誤りである。

20 (2) 被告

本件発明1に進歩性が認められるので、これを更に限定した本件発明2について進歩性が否定されないことは、明らかである。

第4 当裁判所の判断

1 本件発明について

25 (1) 本件明細書の記載事項

本件明細書(甲65)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。

ア 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】)。

イ 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 ウ 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】)。

25 エ 課題を解決するための手段等

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
5 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
10 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】）。

オ 実施例1

15 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】、
20 【0077】、【0079】）。

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
25 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、10

0 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】)。

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】)。

5 カ 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】)。

10 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】)。

15 半年ごとの新規椎体骨折発生率は、プラセボ群では、いずれの区間も約 5% でほぼ一定であるのに対し、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 週を超えてからは新規椎体骨折は発生しておらず、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
20 週のいずれの区間でもプラセボ群より低く、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】、
25 【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%、プラセボ群16.3%であり、PTH200単位投与群の発生率はプラセボ群より低く（logrank検定、 $p < 0.0001$ ）、200単位の投与は、72週間後には、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～48週、48週～72週のいずれの区間でも、PTH200群の発生率はプラセボ群より低かった（【0133】）。

(2) 本件明細書の記載について

本件特許の特許権者たる原告が本件審判時において審判合議体に対してした回答内容（争いのない事実、甲71、72）から、本件明細書の開示内容について、次の点が認められる。

ア 実施例1は、甲5診断基準に基づき骨粗鬆症と診断された患者に関するものであるが（【0011】の【非特許文献12】、【0077】）、全員が椎体骨折を1個以上有しており、同診断基準上の「I X線上椎体骨折を認める場合」に該当することから骨粗鬆症であると診断された患者である。同診断基準上の「II X線上椎体骨折を認めない場合」であって、「脊椎X線像で骨萎縮度II度以上又は骨密度値がYAMの70%未満」に該当することから骨粗鬆症であると診断された患者は含まれない。

イ 本件発明に係る試験では骨密度測定を必須としなかったことから、腰椎骨密度データがない患者が含まれており、腰椎骨密度の若年成人平均値（YAM値）は、データが得られた患者の平均値が示されている。

腰椎骨密度の若年成人平均値（YAM値）データが得られた患者の人数は、【表2】（【0081】）では5単位投与群が全患者数64例のうち、35例、100単位投与群が全患者数52例のうち35例、【表3】（【0081】）では5単位投与群が全患者数10例のうち8例、100単位投与群が

全患者数 11 例のうち 2 例である。

上記全患者数のうち、高リスク者における腰椎骨密度の推移状況（【0084】、【表4】）について、骨密度の測定がされたのは、5 単位投与群が 3 3 例、100 単位投与群が 30 例である。低リスク者における腰椎骨密度の推移状況（【0085】、【表5】）について、骨密度の測定がされたのは、5 単位投与群が 7 例、100 単位投与群が 1 例であり、腰椎骨密度の若年成人平均値（YAM 値）データが得られた患者より更に少ないのは、患者の都合等により投与開始後の各時点の腰椎骨密度が測定できず、腰椎骨密度の変化率を評価できなかった等の理由による。

ウ 高リスク者における新規椎体骨折の状況（【0087】、【表6】）について、評価例数は、5 単位投与群が 64 例、100 単位投与群が 52 例で、低リスク者における新規椎体骨折の状況（【0088】、【表7】）において、評価の対象とした患者数は、5 単位投与群が 10 例、100 単位投与群が 11 例であり、【表2】、【表3】の全患者数と同数である。

エ 【表2】（【0081】）の高リスク者の例数は、5 単位投与群で 64 例、100 単位投与群で 52 例となっているのに対し、【表8】（【0091】）の高リスク者における 26 週ごとの新規椎体骨折の状況において、5 単位投与群は 63 例、100 単位投与群が 51 例となっているのは、【表8】の評価例数を誤記したことによるものであり、その原因は不明である。【表8】を改めて再解析して有意差検討をしても、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い。

また、【表6】（【0087】）で高リスク者における新規椎体骨折の状況において 5 単位投与群の骨折例数が 13 人となっているのに対し、【表8】で、高リスク者における 26 週毎の新規椎体骨折の状況について、5 単位投与群が 18 人となっているのは、【表8】の 5 単位投与群では評価区間ごとの骨折発生数を集計している一方、【表6】では、全期間を通じて骨折が

発生した症例数を集計している（複数の期間で骨折が発生した患者でも1例としてカウントされる。）ことによる。

オ 【表3】（【0081】）の低リスク者の例数は、5単位投与群で10例、100単位投与群で11例となっているのに対して、【表9】（【0091】）の低リスク者における26週毎の新規椎体骨折の状況において、5単位投与群が21例、100単位投与群が12例となっているのは、【表9】の評価例数を誤記したことによるものであり、その原因は不明である。【表9】を改めて再解析（下記）して有意差検定をしても、群間に差は認められない。

10

	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	10	0	0.0	0	11	1	9.1	2
52週後	10	1	10.0	1	11	0	0.0	0
78週後	7	0	0.0	0	11	0	0.0	0
104週後	2	0	0.0	0	6	0	0.0	0
130週後	1	0	0.0	0	3	0	0.0	0

カ 高リスク者における椎体以外の部位の骨折の状況（【0093】、【表10】）について、評価例数は、5単位投与群が64例、100単位投与群が52例であり、【表2】の全患者と同数である。

15 2 取消事由1（甲7発明に基づく進歩性判断の誤り）の有無について

(1) 甲7発明

甲7文献には、別紙2「甲7文献の記載事項（抜粋）」のとおり記載がある（訳は乙2による。）。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無い。

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、甲 8 診断基準と認められる。

前記 1 (1) のとおり、本件明細書には、本件発明が、従来の骨粗鬆症薬である PTH について、安全性が高くかつ効能・効果の面で優れた骨粗鬆症治療
5 ないし予防方法を提供すること及び安全性の高い骨折抑制ないし予防方法を
提供することを課題とすること（【0012】）、骨粗鬆症における骨折の危険
因子を多く持つ骨粗鬆症患者に対して本件発明の骨粗鬆症治療剤ないし予防
10 剤を投与することが望ましいこと及び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
ルシウム摂取等が挙げられることが記載され、その上で、本件 3 条件を全て
満たす骨粗鬆症患者を「高リスク患者」として定義することが記載されてい
15 る（【0068】）。そして、実施例 1 においては、本件 3 条件の全てを満たす
高リスク患者について、PTH の週 1 回 100 単位投与群は、同 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たこと、実施例 2 においては、本件 3
20 条件の全てを満たす高リスク患者について、PTH の週 1 回 200 単位投与
群は、対照薬（プラセボ）投与群に比べ、新規椎体多発骨折及び増悪骨折の
抑制効果が認められたことが記載されている。

そうすると、本件 3 条件は、骨折の危険性の高まった骨粗鬆症において、
骨折の危険因子を多く持つ骨粗鬆症患者に対して治療剤ないし予防剤を投与
することが望ましいとの認識の下、当該危険因子を多く持つ骨粗鬆症患者を
特定する条件として設定されたものというべきである。本件審決は、甲 7 発
25 明と本件発明 1 の相違点として、本件発明が投与対象患者を 3 条件充足患者
とし、用途を骨折抑制のためとしている相違点 B を認定するが、骨折発生の

危険性が高い患者群に着目することと、骨折の抑制をすることとは独立に論ずることができ、かつ、両者が相反するものではない。したがって、相違点 B の本件 3 条件と骨折抑制用途とはそれぞれに個別にその容易想到性を論ずることのできるものというべきである。

5 以下、この観点に従って、それぞれの容易想到性を論ずることとする。

(2) 相違点 B の構成の容易想到性について

本件においては、本件特許の特許要件判断基準時について当事者間に争いがあるが（取消事由 2 及び取消事由 5 においては明示的な主張がある。）、この点をいったん措いて、まずは、より早い被告主張の 2009 年 9 月 9 日を
10 基準にして、検討することにする。

ア 2009 年 9 月 9 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）

15 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考える人もあるが、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）

20 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。

25

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

5

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・・・ついには椎体がくずれて圧迫骨折の像を呈するに至る。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确实、②ほぼ确实、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

		点数	确实
1)	骨量の減少(+)	3	合計5点以上
2)	骨折あり 脊椎1個	1	ほぼ确实 合計4点
	≥2個	2	

	大腿骨頸部部	3	疑いあり
	橈骨	1	合計3点
			否定的
3)	年齢 女性55歳未満	-1	合計2点以下
	男性75歳未満	-1	
			除外疾患
4)	腰背痛あり	1	...
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。この「表3 退行期骨粗鬆症の診断基準」が甲8診断基準である。)

b 「原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版)」(1997年。甲5)

「表4 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、腰椎骨密度値の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。

・・・」（223頁。この「表4 原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）」が甲5診断基準である。）

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

「表3 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年改訂案）」

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X線像での骨粗鬆症化（注3）
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上～80%未満	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X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X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
にして行う。

脊椎エックス線像での骨粗鬆化	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

」（78頁。表題に「改訂案」とあるが「改訂版」の誤記と認める。
この「表3 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年改訂案）」が甲
9診断基準である。）

d 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版」（2006年。
甲10、10の1、10の2）

5

① 「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」（甲10の1の2頁右欄27ないし36行目）

10

② 「骨粗鬆症は年齢とともに有病者が増加する疾患であるが、総人口に占める65歳以上の高齢者の割合である高齢化率をみてみると、平成17年の報告では19.5%であり、年々増加し続けている。」（甲10の4頁右欄11ないし14行目）

15

③ 「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)。(甲10の1の31頁左欄3ないし10行目)

④ 「Ⅲ 骨粗鬆症による骨折の危険因子

・・・

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り、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。

年齢、性

・・・女性、高齢は骨粗鬆症による骨折の重要な危険因子である。年齢は骨密度とは独立した骨折危険因子で、同じ骨密度を示していても年齢が高いほど骨折リスクは高い・・・

低骨密度

低骨密度は骨折を強く予測する。・・・

骨折既往

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・・・

喫煙

・・・

アルコール飲酒

・・・

・・・」(甲10の1の34頁)。

- ⑤ 「表 2 2 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*
	喫煙*
	飲酒*

...

・・・」 (甲 1 0 の 1 の 3 5 頁)

- ⑥ 「まとめ

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 2 2 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。」 (甲 1 0 の 1 の 3 5 頁右欄 1 ないし 7 行目)

10

- ⑦ 「骨粗鬆症治療の目的は骨折危険性を抑制し、生活の質 (QOL) の維持と改善をはかることである。」 (甲 1 0 の 1 の 5 0 頁左欄 1 ないし 2 行目)

15

- ⑧ 「骨強度は骨密度と骨質により規定され、骨強度の約 7 0 % は骨密度に依存する。したがって、骨密度低下は、骨粗鬆症における骨折危険性増加の中心的要因である。さらに、近年、骨密度低下以外に骨折の危険性を高める要因が多数存在することが明らかになってきた。アメリカ骨粗鬆症財団 (NOF)、WHO グループ、カナダガイドラインなどで取り上げられている危険因子の項目は、それぞれ

れ、少しずつ異なる。共通して取り上げられている要因としては、女性、エストロゲン欠乏（閉経）、年齢（65歳以上）、低体重（57.8kg未満）、骨折の既往、母親の大腿骨骨折の既往、喫煙習慣、過剰なアルコール摂取、運動性低下である。」（甲10の1の50頁左欄9ないし20行目）

⑨ 「WHOでは、低骨密度以外に、既存骨折、喫煙、アルコール多飲（1日2単位以上：日本酒2合にほぼ相当）、両親の大腿骨頸部骨折の既往、高齢、関節リウマチ、ステロイド剤の使用など七つを臨床的骨折危険因子としてメタアナリシスにより確認した。・・・年齢については、他の七つの骨折危険因子による骨折危険性を増加させる要因であるとしている。

さらに、WHOでは地域や国ごとの一般人口における骨折発生率を相対危険度1の状態の骨折危険率とし、その危険率に低骨密度とそのほかの七つの臨床的骨折危険因子の相対危険度の総和を乗じて得られる絶対骨折危険率を、薬物治療の開始基準として利用することを提唱している。・・・確かに、今後は、わが国でも「絶対骨折危険率」を治療開始の判断に取り入れていく必要があると思われる。しかし、現状では低骨密度、既存骨折、年齢に関してのエビデンスはあるが、その他の臨床的な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連性などのデータは、まだ十分ではない」（甲10の1の51頁右欄6ないし31行目）

(イ) 前記(ア)の各記載によると、本件基準日当時の骨粗鬆症に関する技術常識は、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（quality of life）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（甲8診断基準）があったが、1996年に診断基準が改訂され（甲5診断基準）、その後、2000年に更に改訂された（甲9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%を説明することが知られていたといえる。

イ 本件3条件について

(ア) 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。

(イ) 甲7発明で投与対象とされた患者は、前記(1)のとおり、甲8診断基準で骨粗鬆症と診断された患者であるところ、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、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、甲8診断基準とともに、より新しい、甲5診断基準又は甲9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、甲5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、甲9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%未満の低骨量が原因で、軽微な外力による非外傷性骨折等（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。

5 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。

10 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、前記ア(ア)c⑨のとおり、アメリカ骨粗鬆症財団、WHOグループ、カナダガイドライン等で取り上げられている骨折の危険因子の項目のうち、共通して取り上げられている要因として、65歳以上という年齢があり、15 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。

20 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。

ウ 「骨折の抑制のための」ものとするについて

25 前記ア(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のであるから、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いうべきである。

5 そうすると、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のであるから（300頁左欄11行ないし右欄6行目）、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を骨折抑制のためのものとする
10 ことは、当業者が容易に想到できたものである。

エ 相違点Bについて

前記イ及びウのとおり、甲7発明の骨粗鬆症治療剤を投与対象患者を本件3条件を全て満たす骨粗鬆症患者とすること、及び甲7発明の骨粗鬆症治療剤を骨折抑制のためのものとするのはいずれも容易であるところ、
15 骨折の危険因子を多く持つ骨粗鬆症患者に骨折抑制のために骨粗鬆症治療剤を投与しようとするのは当然のことであるから、上記各改変は同時に行うことができ、結局、相違点Bに係る本件発明1の構成は、被告主張の基準日においても容易に想到できるというべきである。

オ 被告の主張について

20 (ア) 「骨折抑制のため」について

a 被告は、前記第3の1(2)ア(イ)a(a)のとおり、骨折抑制効果を骨密度の数値だけで完全に代用することはできないから、甲7発明の骨粗鬆症治療剤によって腰椎BMDの増加が生じたからといって、プラセボ等との対比試験を行っていない甲7発明から骨折抑制効果を予測することはできない旨主張する。
25

この点、平成11年4月15日医薬審第742号厚生省医薬安全局

審査管理課長通知「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(甲39)には、①臨床試験は、非臨床試験で得られた情報をもとに、比較的限定された数の健康人志願者を対象とし、治験薬のヒトにおける安全性の確認に重点が置かれる第Ⅰ相試験、骨粗鬆症患者を対象として、治験薬の有効性、相対的な安全性、用法・用量反応性、骨粗鬆症のタイプや病気による効果の違い等を探索的に検討することを目的とする前期第Ⅱ相試験、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・用量決定することを目的とする後期第Ⅱ相試験、有効性と安全性の確認、適応疾患における用法・用量の確認、副作用の確認と回復の状況等を調べて、当該治験薬が実際に臨床使用されたときの効果を検討することを目的とする第Ⅲ相試験に分かれること、②第Ⅲ相の比較対象試験では、治験方法として、無作為化二重盲検比較法で標準薬又はプラセボと比較して、治験薬の臨床的有効性と安全性の評価を行うこと(2260頁)、③骨粗鬆症薬の薬効評価には、評価指標(エンドポイント)としては骨強度の変化を追跡するのが望ましいが、ヒトで骨強度を測定するのは現時点では困難なので、それに代わる指標として、骨粗鬆症に伴う骨折に対する効果を示すのが必要であること、薬効を評価するのに、現在の評価手段では1年間の観察では不十分であり、通常、少なくとも3年間に要するものと思われること(2259ないし2260頁)が記載されている。そして、甲7発明は、後期第Ⅱ相試験の結果を報告するものである。

しかしながら、「代替エンドポイントの評価」(平成21年6月。乙14)には、「FDAは骨密度を代替エンドポイントとした試験結果をもって薬剤を承認する方針を変更し、第Ⅲ相試験においては、真のエンドポイントである骨折を評価項目とした臨床試験を求めるようにな

5 った（・・・）。ただし、骨密度は代替エンドポイントとして日米欧の
規制当局からは認められており、新薬の承認申請の際には、骨密度を
代替エンドポイントとして第Ⅱ相試験を行い用量反応性を検討し、第
Ⅲ相試験においては真のエンドポイントである骨折を評価項目として
10 プラセボまたは実薬対照試験を行うのが一般的となっている。」（16
頁）との記載があり、上記「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガ
イドラインについて」にも、後記第Ⅱ相試験の評価指標（エンドポイ
ント）について、「本来、有効性の証明には骨強度の変化や骨折率を見
ることが望ましいが、長期間を要するので、骨量の変化を見ることで
15 代用される。」と記載されている（2258頁）。

これらの点に鑑みれば、骨密度の増加が骨折抑制に寄与することを
当然の前提として、医薬品として承認を得るためにはプラセボとの対
比試験で骨折抑制効果を確認することが必要とされていたにとどまる
ものと認められ、プラセボとの対比試験で骨折抑制効果を確認しな
20 ければ骨密度の増加から骨折抑制効果が予測できないとはいえない。

したがって、被告の上記主張は、採用することができない。

b また、被告は、前記第3の1(2)ア(イ)a(b)のとおり、甲7文献には、
骨密度の増加が異なる各群間において、椎体骨折数について「各群間
の差は有意でなかった」との記載がある旨主張する。

20 しかしながら、骨密度の増加と骨折抑制の効果が連動しない例がな
いわけではないとしても、前記ウのとおり、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以上、当業者は、骨密度が増加すれ
ば骨折抑制の効果が生じると理解するものといえる。また、甲7文献
には、椎体骨折数について、L群（50単位投与群）、M群（100単
25 位投与群）及びH群（200単位投与群）との間で有意な差は生じな
かったとの記載があるが、それは各群間相互との関係において有意差

がなかったというだけで、200単位投与に骨折抑制効果の見込みがないことを示唆するものではない。

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 次に、被告は、前記第3の1(2)ア(イ)a(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ところ、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、これにより初めてリスクに見合うベネフィットが得られるようになった旨主張する。

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46、48-1及び2、乙50)、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、200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頁右欄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。

そして、前記ア(イ)において判示したように、被告主張の基準日当時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条件を全て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。）。

そうすると、被告が主張する甲7発明の骨粗鬆症治療剤の副作用や本件3条件を選択することによる骨折抑制効果という観点から改めて検討しても、前記イないしエの認定判断が左右されるものではない。

したがって、被告の上記主張は、採用することができない。

5 d そのほか被告が主張するところも、前記イないしエの判断を左右するものではない。

(イ) 本件3条件について

被告は、前記第3の1(2)(イ)b(b)ないし(d)のとおり、①その主張する基準日当時に甲5診断基準を適用する理由はないし、甲5診断基準で骨粗鬆症と診断される者であっても本件条件(2)及び本件条件(3)を選択する動機付けはない、②副作用リスクのあるPTH200単位を一般に体力の劣る65歳以上の高齢者に使用するには特段の事情が必要となり、本件条件(1)を選択する動機付けがない、③甲7文献には、「年齢」、「既存の骨折」の観点を含めたサブグループ化をしても効果に差が出ないことが記載され、本件3条件の組合せは動機付けられない旨主張する。

前記イのとおり、甲5診断基準は、椎体骨折の有無に分けて、骨萎縮度と骨密度の数値を変えているところ、前記ア(イ)のとおり骨粗鬆症が骨折の危険性が増大した骨疾患であることに鑑みると、このうち、既存骨折がある場合の診断基準を選択することは当業者において適宜選択し得ることであるし、いずれの診断基準を用いても診断基準を満たす者は骨粗鬆症と診断されるのであるから、どれを診断基準として選ぶかは当業者が任意に選択することにすぎない。また、単に高齢者が一般に若年者と比較すれば体力が劣る者であるからといって、前記ア(イ)のとおり、加齢とともに発生が増加することから、高齢者こそ必要とする骨粗鬆症の治療剤をその高齢者に対して適用することを断念するとは考え難い。

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ず、そのほか被告が主張するところも、前記イないしエの判断を左右するものではない。

(3) 発明の効果について

ア 予測できない顕著な効果について

発明の効果が予測できない顕著なものであるかについては、当該発明の特許要件判断の基準日当時、当該発明の構成が奏するものとして当業者が予測することのできなかつたものか否か、当該構成から当業者が予測することのできた範囲の効果を超える顕著なものであるか否かという観点から検討する必要がある（最高裁判所平成30年（行ヒ）第69号令和元年8月27日第三小法廷判決・集民262号51頁参照）。もっとも、当該発明の構成のみから、予測できない顕著な効果が認められるか否かを判断することは困難であるから、当該発明の構成に近い構成を有するものとして選択された引用発明の奏する効果や技術水準において達成されていた同種の効果を参酌することは許されると解される。なお、予測できない顕著な効果の立証責任は特許権者にあるから、当該発明の構成から奏する効果が不明であるからといって、直ちに予測できない顕著な効果があるとする

ことはできない。

イ 本件発明の効果について

(ア) 被告の主張する予測できない顕著な効果について

前示のとおり、相違点B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1(2)イ(イ)のとおり、本件発明1は、1回当たり200単位のPTHを3条件充足患者に投与することで、高い骨折抑制効果が達成されること（以下「効果A」という。）を、当業者が予測をすることができなかつた顕著な効果である旨主張するから、以下、この効果について検討する。

(イ) 本件発明における予測できない顕著な効果について

まず、被告は、発明の効果が予測できない顕著なものであるか否かを当該発明の構成に基づいて判断すべきであるとする、本件においては、本件発明1の構成である3条件充足患者に対して奏される骨折抑制効果について検討すればよく、3条件充足患者に対する骨折抑制効果と非3条件充足患者に対する骨折抑制効果とを対比する必要はなく、本件明細書に記載されている必要もない旨主張する。

しかしながら、本件発明1は、被告主張の基準日当時においてはPTHが骨粗鬆症治療剤として周知であるとの前提の下に、PTH投与群の中で特に優れた効果を奏する患者群に投与することに進歩性を見出したとするものであるから、本件3条件の全てを満たす患者について骨折抑制効果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（高リスク患者以外の患者）に対する骨折抑制効果とを対比する必要がある。単に本件発明の骨粗鬆症治療剤を投与された高リスク患者とプラセボ投与患者を対比して上記高リスク患者に対する骨折抑制効果があることを示しただけでは、それはPTH投与群に含まれる一群がプラセボ投与群に対して骨折抑制効果が優れることを示しただけであり、

高リスク患者群がそれ以外の患者群に比較して、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ことはない、PTH投与群の骨折抑制効果を確認したことになるにすぎない。

したがって、被告の上記主張を採用することはできない。

5 ウ 効果A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、
10 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
15 いることは、当業者において容易に理解できる。

(イ) 効果Aの骨折抑制効果の指標は、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とされているが、効果Aを確認するためには、前記イ(イ)のとおり、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り、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
20 を明らかにしたことはないところ、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
25

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。

5 (ウ) すなわち、本件明細書を見ると、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の発生率は、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】)ところ、誤記等を修正して再解析したとする数値(前記1(2)オ)に基づいても、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、このような少ない症例数のもとでは、上記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(RRR)は、骨折例数が1件増減しただけでその値が大きく変動することは明らかであるし、そもそも、低リスク患者を対象とした場合は、5単位週1回投与群であっても骨折例数が少なく、5単位週1回投与群の骨折発生率に対する、100単位週1回投与群の骨折発生率の低下割合であるRRRの値が、高リスク患者に対するそれに対して小さいのは当然のことといえる。

15 この点、被告は、3条件充足患者における骨折抑制効果がプラセボに対する関係で有意差があり、非3条件充足患者における骨折抑制効果がプラセボに対する関係で有意差が無ければ、直ちに、本件発明1の骨粗鬆症治療剤が3条件充足患者に対して優れた効果を有するといえる旨主張する。しかしながら、有意差が無いということは効果が優

れているかどうか不明であるということにすぎず、効果が優れていないということ直ちに意味するものではないし、有意差が無かったことが症例数が不足していることによることも否定できない（甲30、35）から、上記のような結論の導出は適当でない。

5 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ない。

(エ) 次に、本件明細書には、実施例2について、3条件充足患者におけるPTH200単位週1回投与に関し、対照薬（プラセボ）投与群では投与開始後、「 ≤ 24 週」、「 24 週 $< \leq 48$ 週」、「 48 週 $< \leq 72$ 週」のいずれの期間でも骨折発生率は約5%でほぼ一定であったのに対して、PTH200単位週1回投与群では、2.3%、0.9%、0%と減少し、プラセボ投与群に対するRRRは投与を継続するにつれて増加したこと、PTH200単位週1回投与群では、24週後に骨折発生リスクをプラセボ投与群に対して53.9%低下させたこと、投与72週後に、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%低下させたことが記載されている（【0131】ないし【0133】、【表34】【表35】）。

20 しかしながら、これらの記載は、3条件充足患者について、本件発明の骨粗鬆症治療剤を投与した患者とプラセボを投与した患者とを比較しているだけであって、本件発明の骨粗鬆症治療剤を投与された場合において、3条件充足患者に対して非3条件充足患者よりも優れた骨折抑制効果があることを示したことはない。

(オ) 加えて、前記1(2)アのとおり、実施例1の患者は全員が椎体骨折を1個以上有していたので、全員が本件条件(2)を充足する患者であり、また、甲5診断基準の「I X線上椎体骨折を認める場合」の患

者であるので、「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」の低骨量の患者であるから、全員が本件条件 (3) を充足する患者といえる (骨密度値が若年成人平均値 (YAM) の 80% ぴったりの患者は本件条件 (3) を満たさないが、現実には想定し難い)。すなわち、本件明細書において高リスク者 (3 条件充足患者) とされるのは定義上、本件条件 (1) ないし (3) を充足する患者であり、本件明細書において低リスク者 (非 3 条件充足患者) とされる患者といえども、上記のとおり本件条件 (2) 及び (3) を充足しているから、実施例 1 は 65 歳以上という本件条件 (1) の充足の有無による骨折抑制効果しか対比していないものである。そして、前記(エ)のとおり、実施例 2 は、本件発明の骨粗鬆症治療剤を投与された場合において、3 条件充足患者に対する骨折抑制効果が非 3 条件充足患者に対する骨折抑制効果を対比したものではない。そうすると、本件明細書から、高リスク患者における新規椎体骨折発生の抑制の程度を低リスク患者における新規椎体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、ますます困難となる。

(カ) さらに、本件明細書のその他の部分をもみても、単に、「高リスク患者に対しては低リスク患者よりも高い骨折抑制効果を奏する」旨の結論のみを提示する記載はあるが、これらは薬理試験のデータに基づくものではなく、このような記載から、高リスク患者 (3 条件充足患者) に対する PTH の骨折抑制効果が、低リスク患者 (非 3 条件充足患者) に対する PTH の骨折抑制効果よりも高いということを合理的に理解することはできないから、結局、効果 A 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。

(キ) 被告は、甲 4 証明書及び甲 59 証明書により効果 A は明らかである旨

主張する。

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A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Aを認めることは相当ではない。

仮に、上記各実験成績証明書を参酌するにしても、これら証明書は、被告の主張に従っても、「65歳以上で、既存の骨折がなく、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」患者群と「65歳以上で、既存の骨折があり、骨密度が若年成人平均値の80%未満である」患者群という、既存の骨折の有無のみが相違する群間を対比したものということに帰するものであり、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、およそ、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に適するものではない。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。

(ク) 以上によれば、いずれにしても効果Aを認めることはできないから、効果Aが存することを前提とするその他の点について判断するまでもなく、本件発明1に予測することのできない顕著な効果があると認める余地はない。

エ 予備的主張について

被告は、前記第3の1(2)イ(ア)②のとおり、本件発明の骨粗鬆症治療剤は、

PTHの連日投与から想定されるBMD増加率に対するRRR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を効果の顕著性として予備的に主張するが、非3条件充足患者との対比なくして、単に本件発明の骨粗鬆症治療剤の骨折抑制効果と従来の連日投与の骨粗鬆治療剤の骨折抑制効果とを対比しても、3条件充足患者に対して特に優れた骨折抑制効果を奏することは明らかにならないから、被告の上記主張はいずれにせよ失当である。

なお、被告が効果Aとは異質な効果として上記効果の顕著性の主張をしているものと善解したとしても、被告の上記主張は、本件訴訟における原告の主張に対抗して、本件明細書とは異なる文献に記載された試験の結果と本件明細書の記載を被告が独自に組み合わせて予測したものであり、当然ながら、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ない。したがって、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、やはり失当というほかない。

オ 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、本件発明が、当業者が予測をすることができなかつ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。

(4) 本件発明1について小括

以上のとおりであるから被告主張の基準日を前提にしても、相違点B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、その他の点について判断するまでもなく、相違点B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B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、本件発明 1 の進歩性を認めた本件審決
の判断には誤りがある。

(5) 本件発明 2 について

前記(4)のとおり、本件発明 1 における相違点 B 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、本件発明 2 が本件発明
1 を限定した発明であることを理由に、本件発明 1 と同様の理由により直ち
に本件発明 2 の進歩性を認めた本件審決の判断にも誤りがある。

3 結論

以上のとおり、取消事由 1 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。

知的財産高等裁判所第 4 部

15 裁判長裁判官

菅 野 雅 之

20 裁判官

本 吉 弘 行

25 裁判官

中 村 恭

(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 / ay) 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12】 折茂肇ら、原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）（1997）日本骨代謝学会雑誌14；219-233

【非特許文献13】 原発性骨粗鬆症の診断基準および骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（折茂肇ら、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版（2006）
10 34-35）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【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
15 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】

【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
20 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。

25 **【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。

〔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、
- (4) 関節痛、
- (5) 変形性脊椎症、
- (6) 変形性腰痛症、
- 5 (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；

- 10 (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、
- (4) 塩酸ラロキシフェン、
- (5) メナテトレノン、
- 15 (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。

[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。

20 [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
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。

- 25 (1) メトクロプラミド、
- (2) ドンペリドン、

- (3) ファモチジン、
- (4) クエン酸モサプリド、
- (5) ランソプラゾール、
- (6) 六神丸。

5 [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
- 10 (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 [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。

20 [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。

25 [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200～800mg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
5 予防剤。

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

〔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；

10 （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。

〔23〕前記PTHがヒトPTH（1-34）である、前記〔22〕の骨折抑制ないし
15 予防剤。

〔24〕前記PTH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。

〔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。

20 〔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。

〔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。

25 〔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。

〔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。

【発明の効果】

【0015】

10 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】

【0016】

15 【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。

【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。

20 【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と比較した。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。

25 【図5】被験薬（「PTH200群」）または対照薬（「P群」）を週1回の頻度で7

2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】

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、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】

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。

【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。

5 **【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。

10 **【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、
15 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%
20 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、[N1e⁸、¹⁸]ヒトPTH(1-34)、[N1e⁸、¹⁸、Tyr³⁴]ヒトPTH(1-34)、[N1e⁸、¹⁸]ヒトPTH(1-34)NH₂、[N1e⁸、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】

II 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、

(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】

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】

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】

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)、ガスマチン(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）、ガスマチン（その薬効成分の一般名はクエン酸モサブリド）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。

5 **【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
10 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
15 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】

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
20 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）。

【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
25 測定可能である（非特許文献9）。投与量として、好ましく1回当たり100又は

200単位、最も好ましく1回当たり200単位が例示される。

【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】

10 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
5 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】

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j確認した（実施例2）。従って、
10 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】

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）。
15 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
をさらに好ましく例示できる。

【0041】

20 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】

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。

25 1) 糖尿病性の骨減少症を示す streptozotocin 処理ラットに対して
hPTHを投与することによって、 cancellous envelope 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』の増加が見られ、さらに、endocortical envelope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) streptozotocin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】

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】

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（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、橈骨遠位端骨折を挙げることでもでき、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。

【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%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Genant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、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。

【0050】

特許文献2は、rhPTH(1-34)を骨粗鬆症患者に投与した結果、骨塩含有量(BMC)や骨塩密度(BMD)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。

【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。

【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。

【0053】

一方、プレドニゾン(prednisone)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(Fosamax)と比較してフォルテオ(Forteo;

毎日投与のPTH) がより強い骨強化作用を示したことが知られている (非特許文献23~24)。

【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
5 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、
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。

10 【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
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
15 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

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
20 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を変形性脊椎症といわ
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。

25 【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、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】

5 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。

【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

10 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
15 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)。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
20 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】

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
25 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】

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）。
5 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。

【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、
10 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。

【0063】

15 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】

20 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。

【0065】

25 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。

5 【0066】

腎機能正常、障害、および障害の程度は、クレアチンクリアランスに基づき区別可能である。具体的には、クレアチンクリアランスが80ml/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判定可能である。

10 【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3
15 2）。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
20 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／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】

25 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、
5 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。

（1）年齢が65歳以上である

（2）既存骨折がある

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。

【0069】

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
15 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、photodensitometry法、光子吸収測定法、定量的CT法、定量的超音波法など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、
20 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。
25 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」)。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

(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】

VIII 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。

【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。

10 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、シュークロース、マルトース、ラクトース、トレハロースをPTH1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重量に対して1/1000～1/5重量（好ましくは1/100～1/10重量）の食塩を

15 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。

20 【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単位のヒトPTH(1-34)を隔週で投与すべき旨を記載したパッケージに收容されるか、そのような旨を記載した添付文書とともにパッケージに收容された薬剤とすることができる。

25 【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】

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】

【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)

【表3】(後記)

【0082】

5 投与期間中はカルシトニン製剤、活性型ビタミンD3製剤、ビタミンK製剤、イ
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
10 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、Gen
a n t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
イルムを比較して、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
15 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
20 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
25 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)

5 【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)

【0088】

15 【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。

20 【0090】

【表8】(後記)

【0091】

【表9】(後記)

25 【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、群間で有意差は認められなかった。

【0093】

5 【表10】(後記)

【0094】

【表11】(後記)

【0095】

10 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。

【0096】

15 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100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100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
20 となり得ることが確認された。

【0097】

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。

25 【0098】

(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、T a k a iの方法(特許文献4～5、非特許文献11)により調製した被験薬(1バイアル; 1バイアルにテリパラチド酢酸塩200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1mLで用時溶解して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。

【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610mg、ビタミンD₃400IU及びマグネシウム30mgを含有するソフト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、Cushing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(MTX)、ヘパリン、アロマターゼ阻害剤、GnRH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、Marfan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、椎体周辺の靭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、イプリフラボン製剤、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。

(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。

(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)。

(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。

5 (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) 10 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)

15 (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、プレドニゾン換算で、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

20 (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 25 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】

5 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】

10 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。

15 【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、
20 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
25 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。

【表12】(後記)

5 【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。

10 【0111】

【表13】(後記)

【表14】(後記)

【0112】

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、
15 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。

【0113】

(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
20 効果を一般的なCT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15】(後記)

【表16】(後記)

【表17】(後記)

25 【0114】

(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18】(省略)

【0115】

5 上記の通り、プリンペラン、ナウゼリン、ガスターD、ガスマチン、タケプロンOD、六神丸が有効であった。特に、ナウゼリン、又はガスマチン、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

10 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)

15 【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。

20 【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)

25 【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。

【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等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】

(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)

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
5 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)

10 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】

15 (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
20 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
25 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)

【0 1 3 0】

5 (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。

10 【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

15 被験薬投与群を「PTH 2 0 0 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
20 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;
25 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。

【0133】

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、PTH200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（logrank
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）
であった。両群共に、大きな変動は認められなかった。

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った。

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った。

【産業上の利用可能性】

【0135】

5 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 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	-0.8±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			
	0 週	24 週	48 週	72 週	0 週	24 週	48 週	72 週	0 週	24 週	48 週	72 週
投与後の経過時間												
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 → 18 → 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	0.0319	1.87	0.5837
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	0.3733	-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→終了 時)	ベースラ イン	投与後 4 8 週後のペー スラインに 対する変化 率 (%)	P値 (両群)	投与後 7 2 週後のペー スラインに 対する変化 率 (%)	P値 (両群)
体積骨密度 (全 体) [vBMD t otal]	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	183.45	1.36	0.026	0.95	0.082
	対照薬投 与群 (n=30→ 32→30)	186.10	-1.60		-1.47	
体積骨密度 (皮 質骨) [vBMD c ortical 1]	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	636.98	-0.49	0.830	-1.49	0.163
	対照薬投 与群 (n=30→ 32→30)	646.03	-0.31		-0.61	
Bucklin g Ratio	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	19.64	1.39	0.305	1.27	0.768
	対照薬投 与群 (n=30→ 32→30)	19.26	4.26		2.13	
最大膨満係数 [SM (Zm n)]	被験薬投 与群 (n=30→ 28→22)	0.698	5.19	0.424	3.20	0.627
	対照薬投 与群 (n=30→ 32→30)	0.726	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 →48→72)	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) (vBMD 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)	462.05	-0.22		-1.43	
体積骨密度 (皮質骨) (vBMD cortic al)	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	890.91	0.59	0.7796	0.18	0.2703
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	892.97	0.33		-0.87	
Buckling Ratio	被験薬投 与群 (n=29 →28→21)	3.64	-0.66	0.3977	-3.54	*0.008
	対照薬投 与群 (n=37 →33→30)	3.39	0.92		1.91	
最大断面係数 (SM (Zmin))	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	21	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	21	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			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
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			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
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	-0.89	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			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
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			
	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
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

メナテト レノン	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	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

乳酸カル シウム	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	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

カルシト リオール	骨密度変化率(%)											
	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
	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Ccr	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	150.5 6	5.65	138 51	151.5 0	162 5
		P群	49	151.1 1	4.45	140 0	151.2 0	162 5
	体重(kg)	PTH200群	49	57.81	6.42	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
	投与前年齢(年)	PTH200群	49	19.7	4.8	11	19.0	30
		P群	49	20.6	6.0	10	20.0	42
	投与前既存椎体骨折数(個)	PTH200群	49	2.0	1.2	1	1.0	5
		P群	49	1.7	0.81	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) (g)	PTH200群	33	68.9	8.4	51	69.1	82
		P群	38	70.6	9.0	50	70.4	91
	投与前の大腿骨頭部骨密度 (YAM換算) (g)	PTH200群	37	73.3	8.7	57	74.4	94
		P群	37	72.6	9.3	48	73.3	92
投与前の大腿骨近位部 total 骨密度 (YAM換算) (g)	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	147.5 7	5.14	136 2	147.3 5	166 0
		P群	151	147.4 1	5.15	134 5	147.0 0	161 4

開始時Cef	安全判解析対象	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	体重(kg)	PTB200群	160	50.57	6.19	37.2	50.40	69.0
		P群	151	49.73	6.66	34.2	49.80	66.0
	BMI(kg/m ²)	PTB200群	160	23.26	2.66	15.9	23.20	31.3
		P群	151	22.80	2.82	15.3	22.80	30.1
	閉経後年数(年)	PTB200群	160	24.9	5.0	11	24.0	39
		P群	151	25.2	5.6	12	25.0	43
	投与前の骨密度指数(%)	PTB200群	160	1.9	1.1	1	1.6	5
		P群	151	2.0	1.2	1	2.0	5
	投与前の骨密度指数(%)	PTB200群	160	1.9	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) (%)	PTB200群	91	68.4	9.4	51	67.7	90	
	P群	81	67.2	11.4	42	67.9	98	
投与前の大腸骨頸部骨密度(YAM換算) (%)	PTB200群	104	67.3	8.7	46	67.0	96	
	P群	96	65.6	10.0	38	66.1	91	
投与前の大腸骨近位部 total 骨密度(YAM換算) (%)	PTB200群	100	72.2	11.3	44	70.5	102	
	P群	96	69.7	11.2	42	70.2	91	
Moderate impairment (<50)	年齢	PTB200群	68	80.5	5.5	66	80.0	93
		P群	78	80.3	5.5	66	81.0	93
	身長(cm)	PTB200群	68	141.7 9	6.57	124.1 3	145.0 0	158.0
		P群	78	143.9 9	6.14	133.0 0	149.5 0	159.0
	体重(kg)	PTB200群	68	41.45	6.66	30.4	43.65	60.5
		P群	78	44.59	6.74	31.0	44.25	67.0
	BMI(kg/m ²)	PTB200群	68	21.28	3.28	14.5	21.30	29.5
		P群	78	21.51	3.21	16.2	21.40	32.7
	閉経後年数(年)	PTB200群	68	31.0	6.7	12	30.0	46

開始時Ccr	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
	登録時既存椎体骨折数(個)	P群	78	30.5	6.7	12	31.0	48
		PTH200群	68	2.3	1.3	1	2.0	5
	投与前既存椎体骨折数(個)	P群	78	2.1	1.3	1	2.0	5
		PTH200群	68	2.3	1.5	0	2.0	6
	投与前の腰椎骨密度(YAM換算)(%)	P群	78	1.8	1.3	0	1.5	5
		PTH200群	30	65.9	13.5	31	61.3	102
	投与前の大腿骨頸部骨密度(YAM換算)(%)	P群	39	71.1	11.6	51	72.8	102
		PTH200群	40	62.8	12.1	39	62.0	91
	投与前の大腿骨近位部 total 骨密度(YAM換算)(%)	P群	46	63.5	10.4	42	63.1	88
		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】

開始時クレアチニンクリアランス	Normal (80≧)	PTH200群	評価例数	打ち切り例数	骨折発生日数	新規椎体骨折発生日数(%)		
						24週後	48週後	72週後
	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】

腰椎骨密度変化率(%)		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 \leq)	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 \leq <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%)	開群時	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	49	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
	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)	開群時	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	153	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
	最終時	157	9.4	0.3	8.5	9.4	10.7	153	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
Moderate impairment (< 50)	開群時	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	8.6	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	76	9.4	0.4	8.5	9.3	10.4
	最終時	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.4	76	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)		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	(%)							
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)		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	147	91.9	13	8.1	160	86.5	95.6	0.0689	-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)		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 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)		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	(%)							
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)		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	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	(%)							
PTH200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
				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	
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				

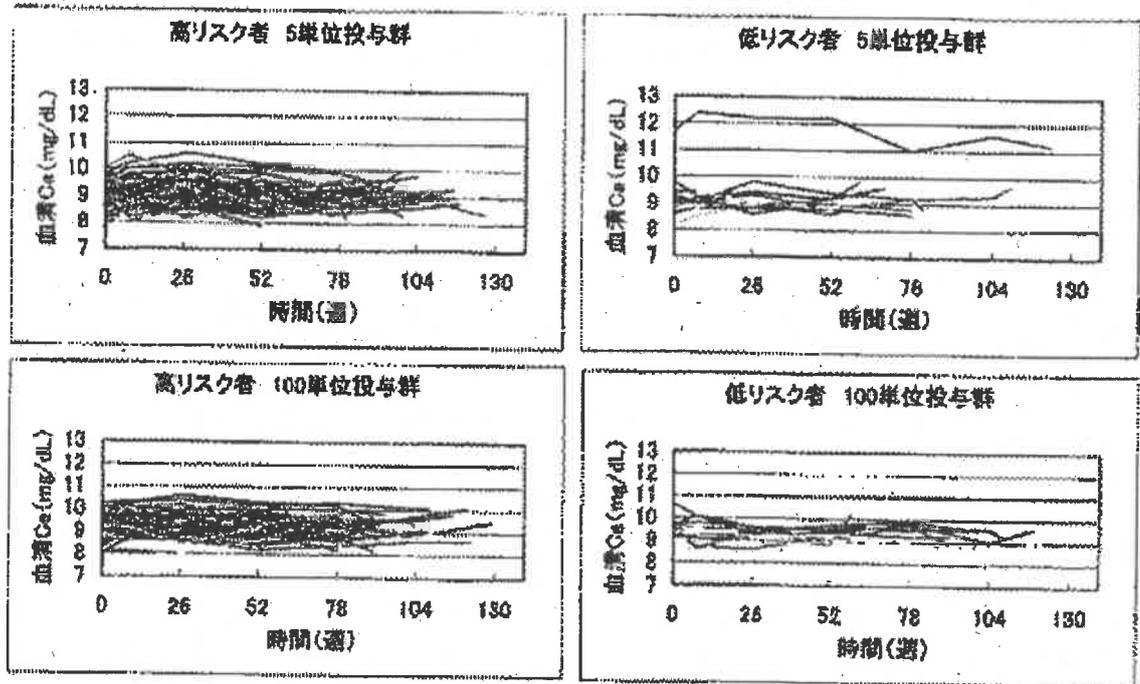
【表 3 5】

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)

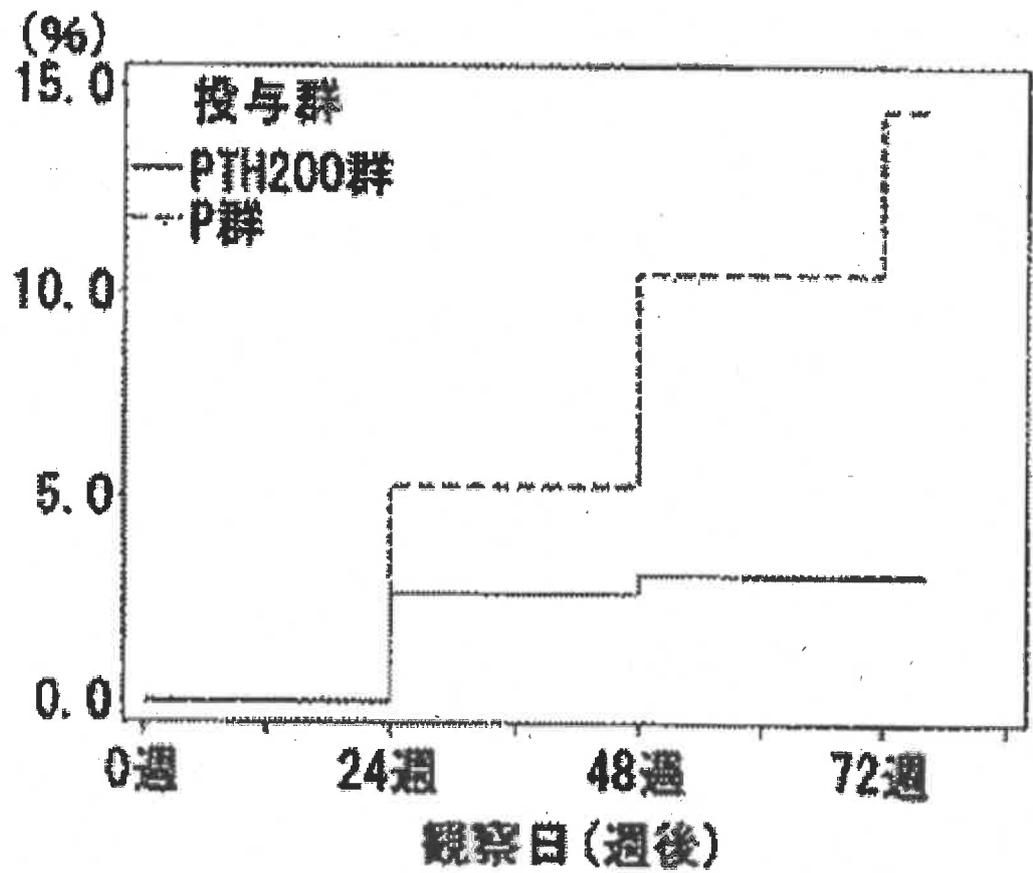
【 図 1 】

図-1 リスク別、投与群別、血清カルシウム濃度推移

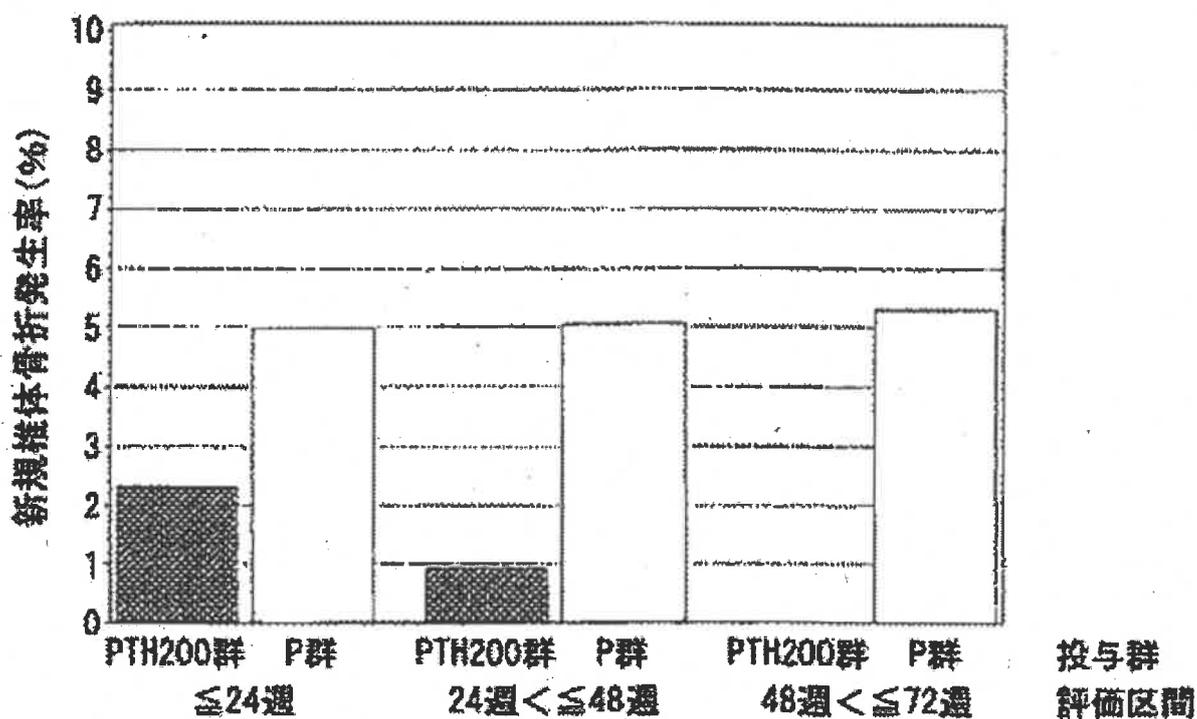


【 図 2 】

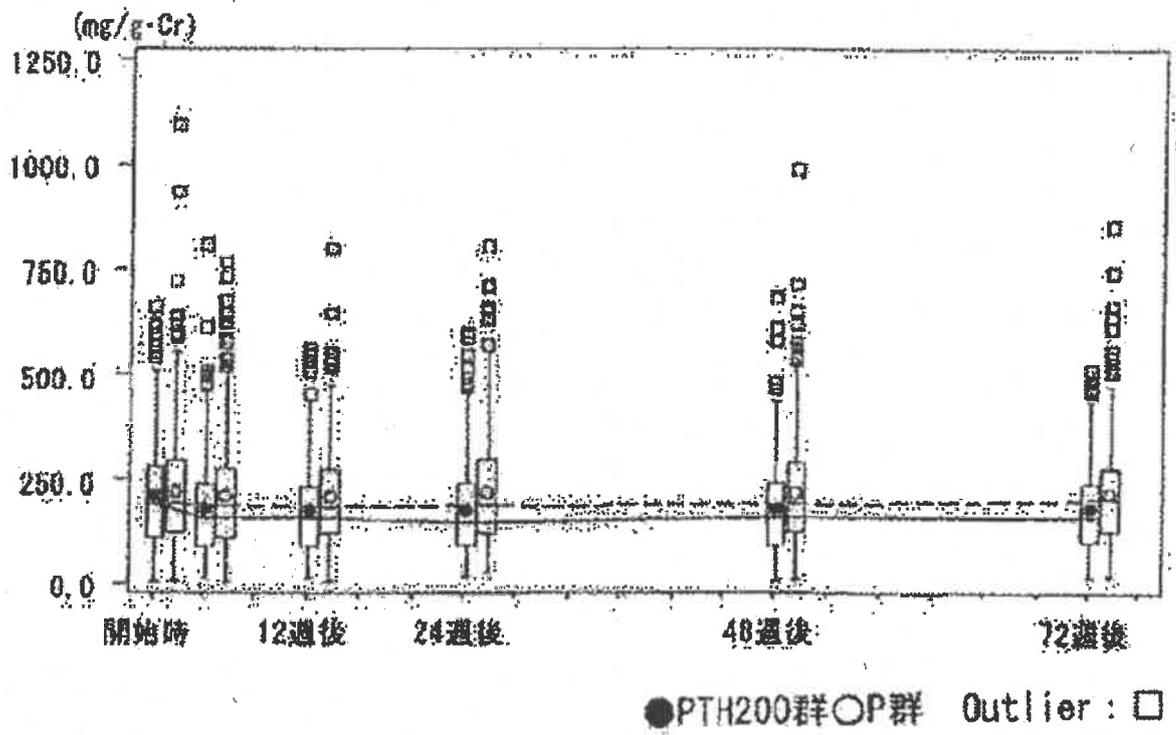
新規椎体骨折発生率(%)



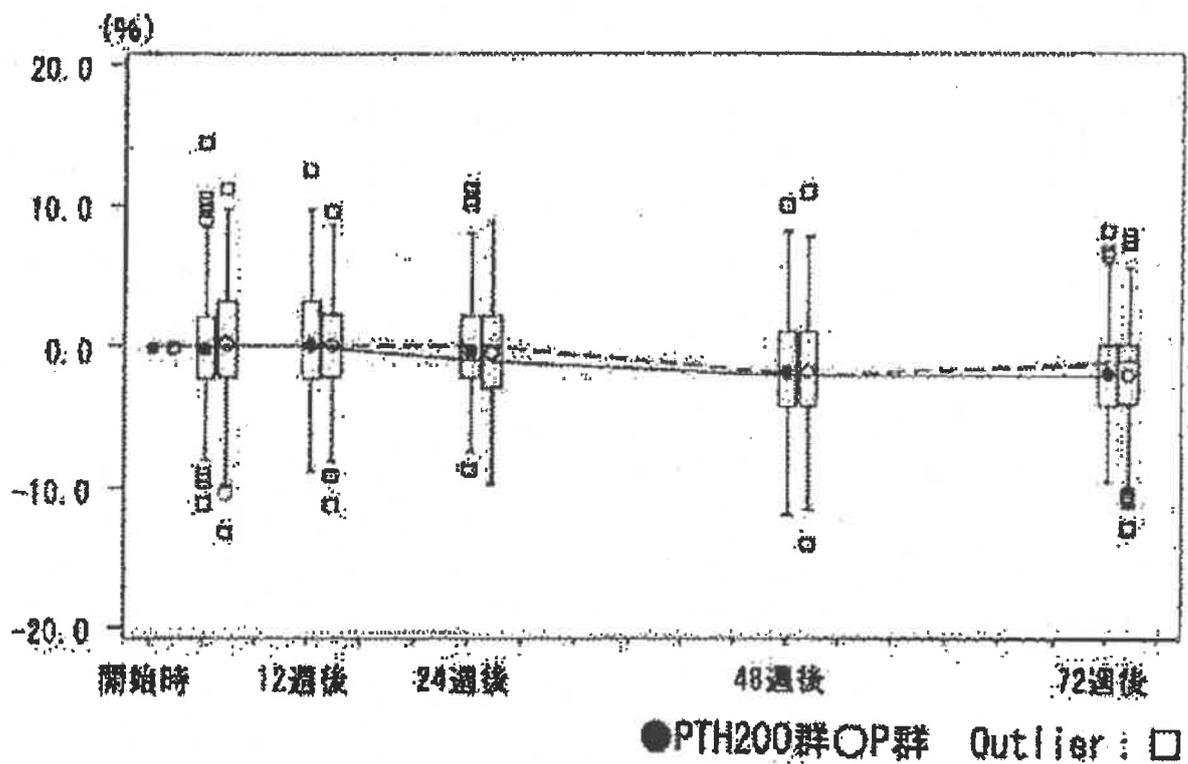
【 図 3 】



【 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($p < 0.05$ 、【F】のU検定)。
15 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。それぞれの
20 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
25 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。

[296頁右欄10行ないし297頁左欄25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 になり得ることが期待できる。副甲状腺ホルモン（PTH）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見られるように、骨が大量のPTH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PTHのアミノ末
端ペプチド1-34（hPTH（1-34））の100または200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AMP
の上昇、尿中のカルシウムとサイクリックAMP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。100または200単位を毎週投与すると、治
療後26週目で腰椎BMD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220名を対象として、hPTH
（1-34）の50、100または200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（DXA）を用いた腰椎BMDの評価とし、ラジオグラ
メトリによる中手骨皮質のBMD、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hPTH（1-34）の1週1回投与が—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—骨粗鬆

症治療に便益性をもたらすかどうかを検討した。

[297頁左欄27行ないし右欄42行目]

試験対象

5 71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45から95歳の被験者220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箇所が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）をこの試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20%または2.5SD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Lunar社製DPXデンシトメーターで測定した時に0.736g/cm²、Hologic社製QDRデンシトメーターで測定した時に0.694g/cm²、Norland社製XRデンシトメーターで測定した時に0.624g/cm²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
15 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2.5SD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2mg/dlより高いかまたはBUNが30mg/dl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10mm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ヵ月前から自粛し、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、イプリフラボン、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果
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（【G】医師と【H】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。【I】らは、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。

20

[298頁左欄25行ないし299頁左欄9行目]

集積データ

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

25

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(Hologic社)、DPX(Lunar社)またはXR(Norland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
15 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週間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。

25

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。

5

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【F】のU検定および【J】の直接確率法にて、両側検定の危険率5%で検定した。

10

[299頁左欄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。

15

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。

20

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6.4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。

25

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]

自覚症状

- 5 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)。

[300頁左欄11行ないし右欄6行目]

10 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。

[301頁左欄1行ないし右欄4行目]

25 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。

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。

[301頁右欄5行ないし303頁右欄23行目]

考察

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。【K】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。

【K】らによると、hPTH(1-34)約250単位を患者21名に6から24ヵ月間、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。【L】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。【M】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8-10日目に鼻腔内投与し、このサイクルを4回繰り返した。【N】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。

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。【L】らの試験では、たとえば、hPTH(1-34)400単位
5 (2.5 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
10 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	■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

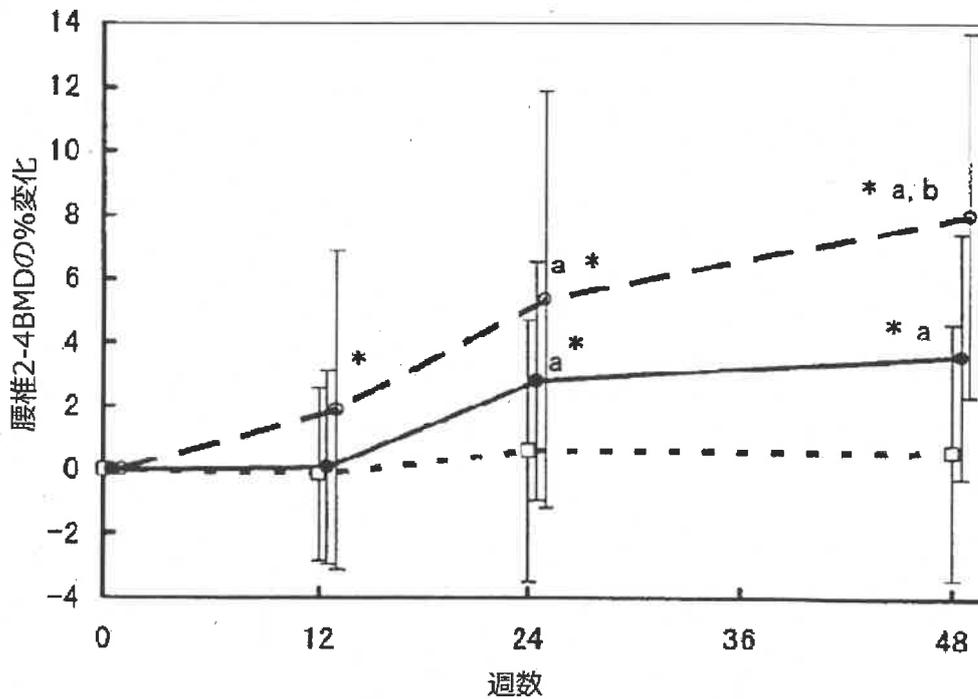


図 1 治療週数と腰椎 BMD の変化率 (平均±標準偏差)。

□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、■

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、■の U 検定による

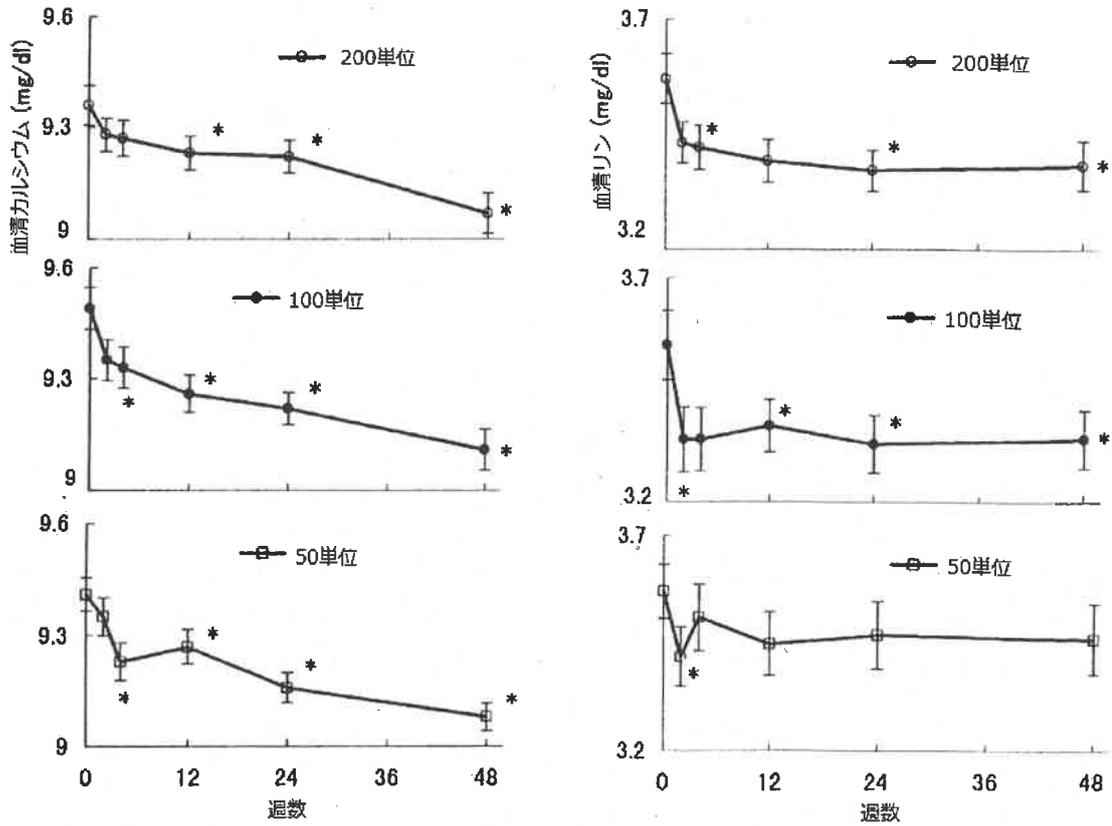


図2 治療週数と血清カルシウム(左)とリン(右)(平均±標準偏差)。

□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、■のU検定による

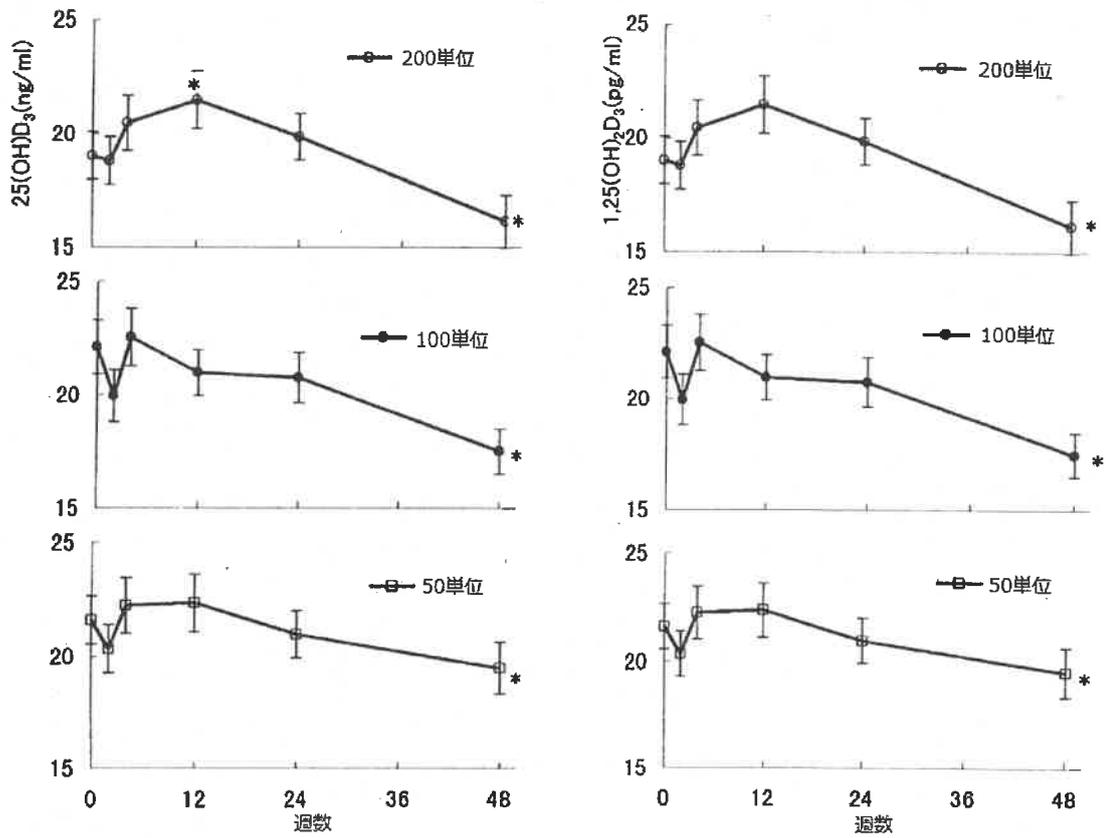


図3 治療週数と血中25(OH)ビタミンD(左)と1,25(OH)₂ビタミンD(右) (平均±標準偏差)。シンボルの表記は図2と同様。

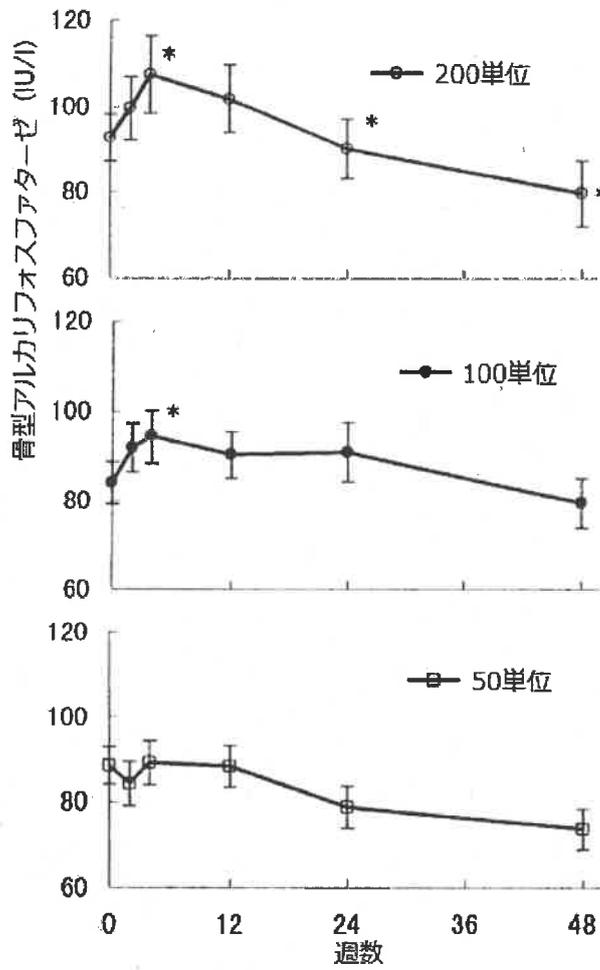


図4 治療週数と血中骨型アルカリフォスファターゼ(平均±標準偏差)。
 シンボルの表記は図2と同様。

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		

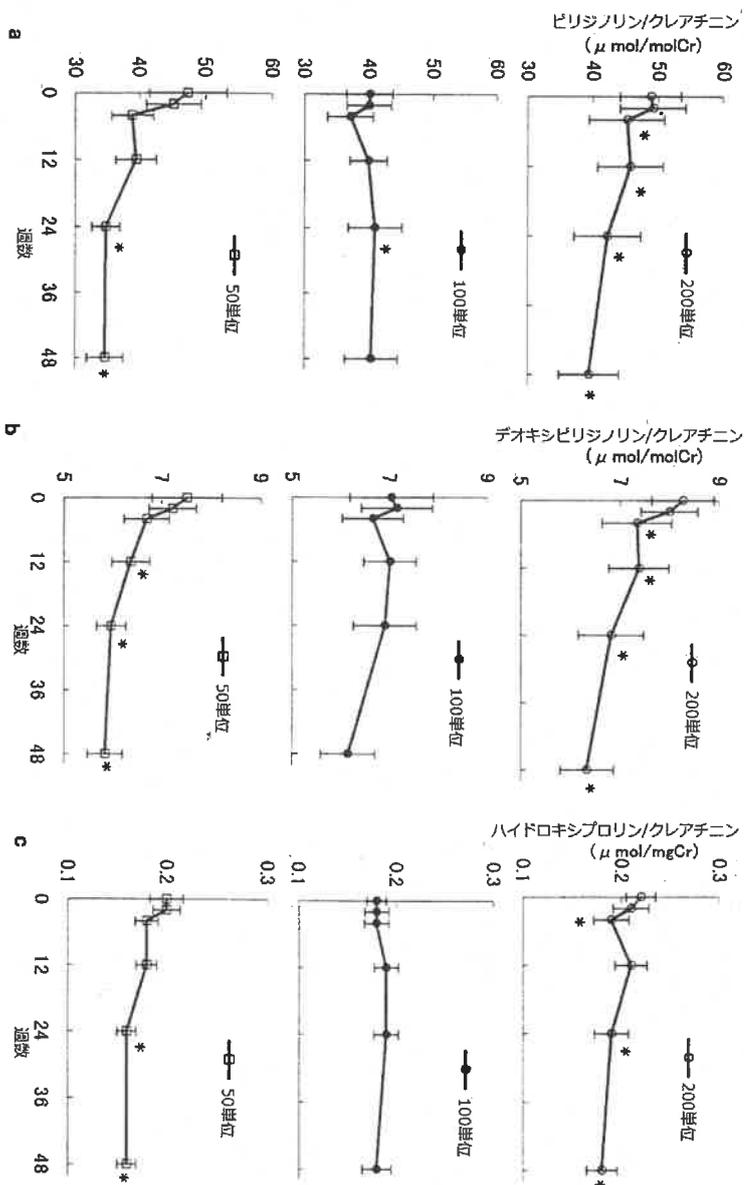


図 5 治療週数とクレアチニン補正後の尿中ピリジノリン(a)、デオキシピリジノリン(b)、ヒドロキシプロリン(c)血中骨型アルカリフォスファターゼ(平均±標準偏差)。シンボルの表記は図 2 と同様。

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)		
	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計
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	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	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)

甲4 証明書

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

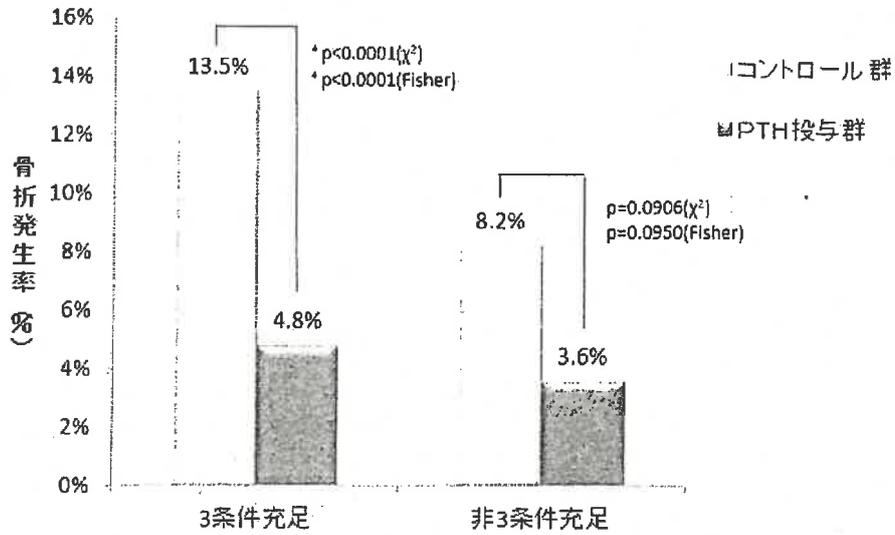
※ 骨密度は腰椎または大腿骨 (頸部・近位部) にて測定

※ 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1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1度以上である」と同等とみなせる。

<解析結果>

PTH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。

以上

(別紙4)

甲59 証明書 (表紙を除く。)

<概要>

特願2017-221570に係る特許査定不服審判において平成30年10月29日付で提出した実験成績証明書の解析に用いたデータセット*を用いて、以下の解析①~③を行った。

尚、データ解析作業はシミック株式会社に委託した。

■データセット (上記*)

- ・PTH投与群: 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回投与する用法用量) 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原発性骨粗鬆症患者群 (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®, エルシトエン®) 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原発性骨粗鬆症患者群 (966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
 - ※ 骨量測定は未測定。ただし、骨密度がYAMR0%以上あれば、通常、骨量測定が1基準値と考えられるので、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、骨量測定が基準値1値以上である」と同等とみなせる。

■データ解析日 令和2年10月26日~令和2年11月13日

<解析①：原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）改訂前後の患者背景比較>
 上記データセット（上記*）の内、PTH投与群については、原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）または原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）に基づいて診断された患者が混在している。そこで両者の患者背景に違いがあるか否かを比較した。

原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）が公開されたのが2013年1月31日と推察できるため、2013年1月31日より前にPTHの投与が開始された患者を2000年度改訂版で診断された患者とし、それ以外を2012年度改訂版で診断された患者とした。

解析した結果を以下に示すが両者に特徴の違いは見られなかった。

（表1）患者背景

	2000年度改訂版患者	2012年度改訂版患者
年齢（平均値）	78.8 歳	78.7 歳
骨折既往あり（症例割合）	75.3 %	71.4 %
YAW値（平均値）	64.4 %	67.7 %

<解析②：2000年度改訂版で診断された患者における3条件充足／非充足の対比>

上記データセット（上記*）のコントロール群はすべて2000年度改訂版で診断された患者であった。PTH群についても2000年度改訂版で診断された患者に限定して、コントロール群と条件を揃えた上で、3条件充足患者と非3条件充足患者の骨折抑制効果を比較した。

PTH投与群とコントロール群の骨折発症率を以下に示す。

（表2）

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p値(χ ²)	p値(Fisher)
3条件充足患者	PTH	484	25(5.2)	8.3	p<0.0001	p<0.0001
	コントロール	304	41(13.5)			
非3条件充足患者	PTH	350	10(4.0)	4.2	p=0.1702	p=0.1839
	コントロール	61	5(8.2)			

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発症率が抑制されたが、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発症率が有意に抑制された、という結果であった。

<解析③：平均投与期間>

上記データセット（上記*）の各群の平均投与期間を以下に示す。

（表 3）

	群	平均投与期間（週）
3条件充足患者	PTH	46
	コントロール	69
非3条件充足患者	PTH	66
	コントロール	70

<解析④：早期投与中止例を除いた解析>

上記データセット（上記*）について、早期投与中止例（12週または24週以下で投与を中止した例）を除いて3条件充足患者と非3条件充足患者の骨折抑制効果を比較した。

PTH投与群とコントロール群の骨折発生率を以下に示す。

（表 4） 12週以下で投与を中止した例を除く

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p値(χ^2)	p値(Fisher)
3条件充足患者	PTH	626	30(4.8)	8.7	p<0.0001	p<0.0001
	コントロール	297	40(13.5)			
非3条件充足患者	PTH	391	17(4.3)	4.1	p=0.1706	p=0.1892
	コントロール	59	5(8.5)			

（表 5） 24週以下で投与を中止した例を除く

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p値(χ^2)	p値(Fisher)
3条件充足患者	PTH	547	29(5.3)	8.0	p<0.0001	p<0.0001
	コントロール	285	38(13.3)			
非3条件充足患者	PTH	336	16(4.8)	3.7	p=0.2411	p=0.2203
	コントロール	59	5(8.5)			

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発生率が抑制

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発生率が有意に抑制された、という結果であった。

また表4、表5の各群の平均投与期間を以下に示す。

(表6) 表4の各群の平均投与期間

	群	平均投与期間(週)
3条件充足患者	PTH	59
	コントロール	70
非3条件充足患者	PTH	58
	コントロール	72

(表7) 表5の各群の平均投与期間

	群	平均投与期間(週)
3条件充足患者	PTH	65
	コントロール	72
非3条件充足患者	PTH	64
	コントロール	72

以上