令和４年６月２２日判決言渡

令和３年（行ケ）第１０１１５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

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

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

同訴訟代理人弁理士　　細田芳徳

同　　亀ヶ谷薫子

主　　文

１　特許庁が無効２０１９－８０００６２号事件について令和３年８月１１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

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（当事者間に争いがない。）

⑴　被告は、平成２７年５月２５日、その名称を「１回当たり１００～２００単位のＰＴＨが週１回投与されることを特徴とする、ＰＴＨ含有骨粗鬆症治療／予防剤」とする発明について特許出願（特願２０１５－１０５２６６号。平成２２年９月８日〔優先権主張　平成２１年９月９日・特願２００９－２０８０３９号〕を国際出願日とする特願２０１１－５３０８４４号の一部を新たな出願としたもの。以下「本件出願」という。）をし、平成２９年９月１日、その設定登録（特許第６１９８３４６号、請求項の数２）を受けた（以下、この登録に係る特許を「本件特許」という。）。

⑵　原告は、令和元年８月２９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２０１９－８０００６２号）をした。

特許庁が令和２年１１月２６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、令和３年１月２９日付けで本件特許の請求項２に係る特許請求の範囲を訂正する訂正請求を行った（以下、この訂正を「本件訂正」という。）。

特許庁は、令和３年８月１１日、「特許第６１９８３４６号の特許請求の範囲を訂正請求書に添付された訂正特許請求の範囲のとおり、訂正後の請求項［２］について訂正することを認める。特許第６１９８３４６号の請求項１、２に係る発明についての審判請求は成り立たない。」との審決（以下「本件審決」という。）をし、その謄本は、同月１８日、原告に送達された。

⑶　原告は、令和３年９月１６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。

⑴　本件発明１

１回当たり２００単位のＰＴＨ（１－３４）又はその塩が週１回投与されることを特徴とする、ＰＴＨ（１－３４）又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者に投与されることを特徴とし、４８週を超過して７２週以上までの間投与される､骨折抑制のための骨粗鬆症治療ないし予防剤;

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

（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。

⑵　本件発明２

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

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

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

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１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１文献」という。）に記載された発明（以下「甲１発明」という。）及び本件特許の特許要件判断の基準日であると認められる原出願の国際出願日（２０１０年９月８日。以下「本件基準日」という。）当時の技術常識を踏まえても当業者が容易に発明をすることができたものとはいえない、②本件発明１及び２は、甲第１４号証の１「テリパラチド酢酸塩［ＰＴＨ（１－３４）］の週１回間欠皮下投与における新規椎体骨折抑制効果」（Osteoporosis Japan、第１７巻、増刊第１号、１８９頁、２００９年９月１１日）にその内容が掲載された講演及び同号証の２「骨粗鬆症治療用ヒト副甲状腺ホルモン製剤テリパラチド酢酸塩」にその内容が記録されている放送番組から把握される公知発明（以下「甲１４発明」という。）並びに本件基準日当時の技術常識を踏まえても当業者が容易に発明することができたものとはいえない、③本件発明１及び２は、本件特許に係る明細書（以下、図面を含めて「本件明細書」という。）の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１２号証「国際公開第２０１１／０３０７７４号」（以下「甲１２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１２文献に記載された発明（以下「甲１２発明」という。）であるというこ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。

⑴　甲１発明に基づく進歩性欠如（無効理由３）の有無について

ア　甲１発明の認定

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。

イ　本件発明１と甲１発明との一致点

ｈＰＴＨ（１－３４）の２００単位が週１回投与される、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、骨粗鬆症患者に投与される、骨粗鬆症治療ないし予防剤。

ウ　本件発明１と甲１発明との相違点

㈠　相違点１

本件発明１は、「骨粗鬆症患者」が「下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者

（１）年齢が６５歳以上であり、

（２）既存の骨折があり、

（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」であるのに対し、甲１発明では、「厚生省による委員会が提唱した診断基準で骨粗鬆症と定義された、年齢範囲が４５歳から９５歳の被検者のうち、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」である点。

㈡　相違点２

本件発明１は、「骨粗鬆症治療ないし予防剤」が「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て、甲１発明ではそのような特定がない点。

(ｳ) 相違点３

本件発明１では、「４８週を超過して７２週以上までの間投与される」ことが特定されているのに対して、甲１発明にはそのような特定がない点。

（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 相違点の容易想到性

(ｱ) 相違点１

骨折の有無、骨密度及び年齢は、骨粗鬆症の進行を診断する上で重要な因子であるが、甲１発明において、ＰＴＨを適用する患者として、本件３条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選択することとは無関係であり、先行技術文献には本件３条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選択する動機付けに関する記載や示唆はない。

したがって、相違点１に係る本件発明１の発明を特定する事項とすることは、当業者が容易に想到し得るものではない。

(ｲ) 相違点２

骨密度測定のみで骨折高リスク者を判定することはできないものであるところ、甲１文献においては、骨の強度等について確認されているわ

けではなく、先行技術文献の記載によっても、甲１発明の「骨粗鬆症治療ないし予防剤」が「骨折抑制のため」であるとすることはできない。

(ウ) 相違点３

甲１文献には、２００単位の投与を含む臨床試験で４８週を超えて投与すると、相当数の患者に脱落者が続出すること等が予測されるとして、試験計画の段階において４８週が投与継続の限界と考えられていたことが示されている。そして、その結果として、２００単位では、２２％もの患者（副作用発現者の半数以上）が試験に耐えることができず脱落しており、４８週ですら高すぎるドロップアウト率を被ったといえる。

甲第３号証「斎藤充ほか『テリパラチド（ｈＰＴＨ１－３４）の週１回投与は骨量・骨質を改善し骨強度を増強する　―卵巣摘出サルに対する１８ヵ月投与の検討―』（日本整形外科學會雑誌、第82巻、第8号、S1159、「2－8－23」、2008）」（以下「甲３文献」という。）における実験でＰＴＨを１８か月間週１回皮下投与されているのは、サル卵巣摘出（ＯＶＸ）モデルであり、ヒトとサルとでは動物種が異なるので効果が類似するとはいえず、また、骨折抑制効果についても不明であるから、甲１発明において、１８か月間、治療を継続することの動機付けになるとはいえない。甲第２号証「EFFECT OF PARATHYROID HORMONE（1－34）ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS（J Med、vol.344、no.19、p.1434－1441、2001）」（以下「甲２文献」という。）は、閉経後女性おける骨粗鬆症の治療のために、２０μｇ又は４０μｇのＰＴＨを、平均１７ないし１８か月（約７４ないし７８週）連日皮下投与した臨床試験に関するものであるところ、その副作用脱落率は、甲１発明における４８週（約１２か月）での２２％の半分以下であるから、甲１発明において、４８週を超えて治療を継続することの動

機付けになるとはいえない。

オ　本件発明１の効果

本件明細書【表３５】から、プラセボ（対照薬）に対する骨折相対リスク減少率（Relative Risk Reduction。以下「ＲＲＲ」という。）を算出すると、本件３条件の全てを満たす患者に２４週投与したときの０ないし２４週の間におけるＲＲＲは約５４％、本件３条件の全てを満たす患者に４８週投与したときの２４ないし４８週の間におけるＲＲＲは約８２％、本件３条件の全てを満たす患者に７２週投与したときの４８ないし７２週の間におけるＲＲＲは１００％であり、３条件充足患者にＰＴＨ２００単位週１回投与を長期間続けることにより、プラセボ投与群と比較して骨折リスクを減少させる割合が上昇することが認められる。

また、別紙３の実験成績証明書Ｉ（甲６４。以下「甲６４証明書」という。）には、３条件充足患者と、本件条件（１）は満たすが、本件条件（２）又は本件条件（３）のうち少なくとも１つの条件を満たさない非３条件充足患者における、被験薬（ＰＴＨ２００単位週１回）を４８週超過又は７２週以上投与した場合と対照薬（プラセボ）を４８週超過又は７２週以上投与した場合のＲＲＲが次のように示されている。

①	４８週超過投与（表２）	３条件充足患者	約５１％
		非３条件充足患者	約４３％
②	７２週以上投与（表３）	３条件充足患者	約５９％
		非３条件充足患者	約３６％

これによると、７２週以上投与における３条件充足患者の骨折相対リスク減少率は、非３条件充足患者のＲＲＲよりも約２３％（５９－３６）も大きく、３条件充足患者は７２週以上の投与において極めて優れた骨折抑制効果を奏し、そして、４８週超過投与における３条件充足患者と非３充足患者のＲＲＲの差が約８％（５１－４３）にとどまっていることを考慮

すると、３条件充足患者は、７２週以上という長期間の投与に特に適した患者群であることが認められる。そして、別紙４の実験成績証明書Ｊ（甲６８。以下「甲６８証明書」という。）により、甲６４証明書の妥当性が確認されている。

以上から、「４８週を超過して７２週以上までの間投与すること」という用法を特定した上で、その投与対象を、３条件充足患者に選択した本件発明１は、顕著な薬理効果を奏する患者群と用法に特に限定した発明であり、この効果は、先行技術文献から予測し得るものではない。

カ　本件発明１について小括

以上から、本件発明１は、甲１発明に基いて、当業者が容易に発明をすることができたものではない。

キ　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、本件発明１の「骨折抑制のため」を「前記骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させるため」に限定した発明であるから、本件発明２も本件発明１と同様の理由により、甲１発明に基いて、当業者が容易に発明をすることができたものではない。

⑵　甲１４発明に基づく進歩性欠如（無効理由４）の有無について

ア　甲１４発明の認定

テリパラチド酢酸塩１００単位が週１回投与されることを特徴とする、テリパラチド酢酸塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療剤であって、原発性骨粗鬆症の診断基準で骨粗鬆症と診断された患者のうち、既存椎体骨折を１個から５個有する患者に投与されることを特徴とし、当該患者の平均年齢は７１．６歳であり、７８週までの間投与される、新規椎体骨折抑制のための骨粗鬆症治療剤。

イ　本件発明１と甲１４発明との一致点

ＰＴＨ（１－３４）又はその塩が週１回投与されることを特徴とする、ＰＴＨ（１－３４）又はその塩を有効成分として含有する、骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記（２）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者に投与されることを特徴とし、４８週を超過して７２週以上までの間投与される、骨折抑制のための骨粗鬆症治療ないし予防剤；

（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。

ウ　本件発明１と甲１４発明の相違点

㈠　相違点４

「骨粗鬆症患者」について、本件発明１では、さらに、「（１）年齢が６５歳以上である」という条件が追加されている点。

㈡　相違点５

「ＰＴＨ（１－３４）又はその塩」の投与量が、本件発明１では「１回当たり２００単位」であるのに対し、甲１４発明では「１回当たり１００単位」である点。

エ　相違点の容易想到性

㈠　相違点４

骨折の有無、骨密度及び年齢は、骨粗鬆症の進行を診断する上で重要な因子であるが、甲１４発明において、ＰＴＨを適用する患者として本件３条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選択することとは無関係であり、先行技術文献には本件３条件の全てを満たす骨粗鬆症患者を選択する動機付けに関する記載や示唆もない。

したがって、相違点４に係る本件発明１の発明を特定する事項は、当業者が容易に想到し得るものではない。

(イ) 相違点５

甲１文献には、２００単位の投与を含む臨床試験で４８週を超えて投与すると、相当数の患者に脱落者が続出すること等が予測されるとして、試験計画の段階において４８週が投与継続の限界と考えられていたことが示されている。そして、その結果として、２００単位では、２２％もの患者（副作用発現者の半数以上）が試験に耐えることができず脱落しており、４８週ですら高すぎるドロップアウト率を被ったといえる。

そうすると、患者の負担軽減を考えると、副作用が多い２００単位が適切であると示唆するものではなく、２００単位を試みる動機付けは明示も示唆もされていないから、相違点５に係る本件発明１の特定事項は、当業者が容易に想到し得るものではない。

オ　本件発明１について小括

本件発明１の効果は前記(1)オのとおりであり、予測し得ない顕著な薬理効果を奏するから、本件発明１は、甲１４発明に基づいて当業者が容易に発明することができたものではない。

カ　本件発明２について

本件発明２は、前記(1)キのとおりの限定をした発明であるから、本件発明２も本件発明１と同様の理由により、甲１４発明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。

(3) サポート要件違反（無効理由１）の有無について

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。

さらに、甲第１１号証「平成２９年３月３１日付け審査報告書」（以下「甲１１文献」という。）及び甲第３０号証「平成３０年１１月８日付け再審査報告書」（以下「甲３０文献」という。）におけるテリボンの薬理作用は同じ傾向を示し、甲１１文献には、８頁の表７、表８について、「期間延長試験の各評価期間における新規椎体骨折の発生率は、投与７２週後以降大きく上昇する傾向は認められなかった。」（８頁３ないし４行目）と記載されていることからすると、甲１１文献及び甲３０文献に４９週以降にＰＴＨ投与群に骨折が発生したことが記載されているとしても、両文献の結果は、本件明細書【表３５】の結果（骨折が発生し続けるプラセボに対して発生率を０％までに低減すること）の信頼性や「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定するものではない。

以上のとおりであるから、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。

⑷　実施可能要件違反（無効理由２）の有無について

本件明細書には実施例２として、ＰＴＨ２００単位週１回投与を受けた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】)、そして、本件発明１及び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はできない。

さらに、前記⑶と同様に、甲１１文献及び甲３０文献の結果は本件明細書【表３５】の結果（骨折が発生し続けるプラセボに対して発生率を０％まで

に低減すること)の信頼性や「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定するものではなく、両文献の記載内容は、上記判断を左右しない。

⑸　甲１２発明に基づく新規性欠如（無効理由５）について

本件出願に係る原出願である特願２０１１－５３０８４４号（甲１２。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【００１４】の〔14〕、〔１５〕、【００３２】、【００３４】、【０１３１】ないし【０１３３】、【表３４】、【表３５】の記載からみて、原出願においても、カルシウム剤の併用を要件としない態様が十分に記載されているといえる。

そうすると、本件出願は、原出願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１２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１２発明に基づいて新規性がないということはできない。

４　取消事由

⑴　甲１発明に基づく進歩性判断の誤り（取消事由１）

⑵　甲１４発明に基づく進歩性判断の誤り（取消事由２）

⑶　サポート要件に関する判断の誤り（取消事由３）

⑷　実施可能要件に関する判断の誤り（取消事由４）

⑸　甲１２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１発明に基づく進歩性判断の誤り）の有無について

⑴　原告

本件審決における甲１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１ないし３を容易想到ではないと判断したことは誤りである。

ア　技術常識について

ＰＴＨは、本件基準日当時、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、本件基準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。

㈠　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２３）。

㈡　骨粗鬆症の診断基準として、その変遷があるものの、その中に、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あることが知られていた（甲６ないし８）。

㈢　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「確実」に骨粗鬆症患者であるとするものが知られていた（甲６ないし８）。

㈣　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いた（甲９、２３）。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。

㈤　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）。

イ　相違点１の容易想到性について

㈠　甲１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骨粗鬆症研究班が提唱した診断基準（「臨牀と研究　平成１１年４月

号」の３８頁に掲載（甲６）。以下「甲６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、「１）骨量の減少」、「２）骨折あり」、「３）年齢」をあげるところ、甲１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い得る。

(イ) 甲６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１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。新しい診断基準が提示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、上記甲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の創作能力の範囲内である。

(ウ) 本件基準日当時、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、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。

(エ) 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。

ウ　相違点２の容易想到性について

(ア) 本件基準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。

(イ) 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２５）、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、ＰＴＨ２００単位週１回投与にも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るためには、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。

(ウ) 甲１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」であり、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者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１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１文献によれば、甲１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ものではなく、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これが試験薬剤が原因とは考えにくい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剤のテリボンは、

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４２）。以上からすると、被告が主張するように、本件基準日当時、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。

エ　相違点３の容易想到性について

甲１発明の臨床試験期間が４８週とされたのは、多施設試験であるため患者の経過を適切にフォローすることが難しくなるという、あくまで臨床試験を適切に完遂するための試験期間の上限として定められたものであって、ＰＴＨ２００単位週１回投与による骨粗鬆症の治療を続けることができる期間の上限としてではない。臨床試験を適切に完遂するための試験期間と、実際の治療において薬剤の投与を続けることができる期間とは異なる概念であって、明確に区別して議論されるべきものである。

そうすると、甲１文献には、２６週間投与し良い効果が見られたことから、更に長い期間である４８週間投与してみようとしたとの記載があり（２９７頁右欄４３行ないし２９８頁左欄２４行目）、また、最長１８か月のＰＴＨを投与した試験の結果を開示する甲２文献及び甲３文献の記載に加え、ＰＴＨ１００単位を週１回、約１年間投与したとの甲１４発明に係る公知事項を踏まえれば、甲１発明において、当業者をしてその投与期間を４８週を超えるものとすることに何ら困難性は認められない。

オ　発明の効果について

㈠　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は、特許要件の判断基準日当時、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)、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。

(ｲ) 本件発明の効果について

後記(2)オ(ｲ)にて被告が本件発明の効果とする効果①ないし③に関する被告の主張は争う。

(ｳ) 本件明細書の記載について

ａ　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】)、【表３５】(【０１３１】)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】及び【表３５】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、効果①は本件明細書の記載に基づかない効果である。また、【表３５】からは、０ないし４８週までの間の投与の継続により低下し続けている骨折発生率の延長線上にある効果が、４８週ないし７２週までの間にも生じているとしか評価し得ず、骨折抑制効果が増強されていると評価することはできないから、効果②及び③も本件明細書から読み取ることのできない効果である。

ｂ　甲１１文献及び甲３０文献には、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者

に対してＰＴＨ２００単位週１回投与を行った結果、４８週から７２週の期間において骨折の発生が見られたことが記載されており、甲１１文献には、７２週を超えた７３ないし１０４週の期間では、骨折が更に増加したことも記載されているから、本件発明２の構成によっては「骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させる」という効果を奏しないことは明らかである。

(ｴ) 効果の非予測性・顕著性について

a　甲６４証明書及び甲６８証明書における非３条件充足患者は、全て、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得ない。そうすると、甲６４証明書及び甲６８証明書は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６４証明書及び甲６８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、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、既存骨折の有無のみにおいて相違する患者に対するＰＴＨの効果を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あることが明らかにされなければならない。

そうすると、甲６４証明書及び甲６８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。

b　甲６４証明書及び甲６８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い難い。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６４証明書及び甲６８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。

c　甲６４証明書及び甲６８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

直接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。

その上、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。

ｄ　甲１文献には、４８週の投与で骨密度を８．１％増大させたこと（３００頁左欄１１行ないし右欄６行目）、４８週間にわたって骨密度が次第に増加していることが開示されているから、４８週の投与を７２週以上までに延長することにより、より高い骨折抑制効果が得られることは、当業者が容易に予想できる。加えて、甲２文献には、ＰＴＨの間欠投与による骨折抑制率が、投与期間が長くなるほど高まることが記載され、とりわけ、図１には、ＰＴＨの２０か月弱の継続投与において、９ないし１２か月をすぎた頃から、投与期間が長くなるにつれてプラセボ投与患者群とＰＴＨ投与患者群との間の累積骨折率の差が広がっていったことが示されている。甲３文献にも、ＰＴＨの１８ヶ月間の投与により骨密度及び骨強度が増加することが記載されている。

また、ＰＴＨ２０μｇ連日投与を１２か月にわたって続けると、腰椎ＢＭＤは約９％増加することが知られており（甲３３の７頁図２）、ＰＴＨ２００単位週１回投与とＰＴＨ２０μｇ連日投与とでは、同等の脊椎ＢＭＤ増加率を達成できることが知られていた。その上、３条

件充足患者に対するＰＴＨ２００単位週１回投与のプラセボに対するＲＲＲでも、平均投与期間を１７ないし１８か月とするＰＴＨ２０μｇ連日投与のプラセボに対するＲＲＲと同等以下である（甲４０の９２３頁図１）。

カ　本件発明１について小括

以上のとおり、相違点１ないし３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。

⑵　被告

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、その効果が、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２３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であり、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　相違点１の容易想到性について

㈠　甲６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６診断基準により臨床試験の対象患者を選んだとする甲１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。

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。

㈡　本件基準日当時には、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、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。

㈢　ＰＴＨ２００単位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１発明に対する専門医の共通した見解であり（甲４９、甲５０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。

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。

(ｴ) 甲１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１文献に接しても本件３条件の着想を持ち得ない。

ウ　相違点２の容易想到性について

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。

(ｱ) 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４１の２）、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、当該医薬の骨折抑制効果は分からず、標準薬やプラセボと対比していない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る。

甲１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１発明の骨粗鬆治療剤の骨折抑制効果は不明である。すなわち、甲１文献の臨床試験は後期第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ず、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４１の１）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とするだけであり、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）。

㈠　甲１文献には、ＢＭＤ増加率が８.１％であるＨ群は、ＢＭＤ増加率が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１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。

㈡　甲１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４８、５０の１及び２、乙５０）。甲１文献の臨床試験でＰＴＨ２０

０単位投与の副作用発現率が４２％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２、４５の８２頁)。

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。

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。

エ　相違点３の容易想到性について

(ｱ)　当業者は、臨床試験も適切に行えないような投与期間について、実際の治療が行えると思わないから、ドロップアウト率が高いので４８週を投与期間の限界とした甲１文献の記載に接した当業者は、臨床試験においても治療の場面においても４８週が投与期間の限界であると理解する。

そうすると、前記ウのとおり、甲１発明の骨粗鬆症治療剤は副作用発現率・脱落率が高い一方で、リスクをはるかに超える大きなベネフィッ

トがあるかどうかは明らかではなかったから、甲１発明の骨粗鬆症治療剤を、４８週を超過する長期の投与期間が可能な骨折抑制のための骨粗鬆症治療剤にしようと当業者が動機付けられることはない。

(イ) 甲２文献は、平均１７ないし１８か月投与したというＰＴＨ連日投与の場合のものではあるが、副作用脱落率は、２０μｇ投与群で６％以下、４０μｇ投与群で１１％以下であり（甲２の１４３８頁左欄１ないし５行目）、副作用脱落率は甲１発明の骨粗鬆症治療剤の半分以下である。甲３文献の実験はサルにＰＴＨを投与したところ骨強度が増加したというだけであって、動物種が異なるヒトにおいて同様の骨折抑制効果が示されているとはいえないし、甲１４発明は、ＰＴＨ２００単位投与よりも副作用発現率、脱落率が低いとされているＰＴＨ１００単位投与の臨床試験に関するものである。したがって、いずれの文献の記載も、ＰＴＨ２００単位週１回投与の投与期間を４８週を超えるものとすることの動機付けの根拠にはならない。

オ　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か否かを検討するものであり、明細書に当該発明の効果が記載されている必要はあるものの、効果の顕著性までの記載は求められていないから、当該発明の構成が奏する効果として当業者が予測する効果や、比較例や比較例との対比が明細書に記載されていることを必要とはしない。

したがって、本件明細書に３条件充足患者に対する効果と非３条件充足患者に対する効果との対比が記載されている必要はなく、３条件充足患者を対象とする本件発明の構成において奏される本件発明の効果が、

当業者が予測できなかったものか否か、予測することができた範囲の効果を超えるか否かが明らかにされればよい。

(イ) 本件発明の効果について

本件発明の効果は、ＰＴＨ２００単位を、週１回、３条件充足患者に投与することで、また、４８週を超過して７２週以上までの間投与することで、①本件明細書【表３４】に示されるとおり、７２週時点でのプラセボ投与群に対するＲＲＲが７９％という高い骨折抑制効果を奏すること（以下「効果①」という。)、②本件明細書【表３５】に示されるとおり、投与の継続により骨折抑制効果が増強する効果を奏すること（以下「効果②」という。)、③本件明細書【表３５】に示されるとおり、４８週経過後に実質的に完全に骨折を抑制する効果を奏すること(以下「効果③」という。）である。一方、甲１文献からは、ＰＴＨ２００単位週１回投与の骨折抑制効果や４８週を超えて投与された結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るとしても、その程度は全く不明であるから、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く、本件発明に優れた効果を認めることができる。

(ウ) 本件明細書の記載について

ａ　前記(ア)からすると、本件発明の効果としては、ＰＴＨ２００単位週１回投与を受けた３条件充足患者に対する骨折抑制効果とプラセボ投与群に対する骨折抑制効果とを対比して前者に対する骨折抑制効果が確認されればよく、ＰＴＨ２００単位週１回投与に関し、３条件充足患者と非３条件充足患者との対比データが本件明細書に記載されていないとしても、３条件充足患者に対する骨折抑制効果を顕著な効果と認定するに際して問題とはならない。仮に、効果の確認のためには、３条件充足患者と非３条件充足患との対比が必要であるとしても、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は、本件発明の効果自体ではなく、本件発明の効果が予測できない顕著なものであることの根拠付けにすぎないから、その記載が本件明細書になければならないものではない。

いずれにせよ、本件発明の骨粗鬆症治療剤は、高リスク患者（３条件充足患者）の骨折発生率とプラセボ投与群の患者の骨折発生率について有意差がある一方で(【表６】)、低リスク患者(非３条件充足患者)の骨折発生率とプラセボ投与群の患者の骨折発生率について有意差が無く（【表７】)、また、ＲＲＲは、高リスク患者が７１.６％であり、これが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ているとの記載がある。

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、逆に骨折しにくい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り、さらに、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、出願当時、当業者に知られていたわけではない。そうすると、少なくとも、３条件充足患者と非３条件充足患者において骨折抑制効果に差が無いと当業者は予測するはずであり、そうであるならば、両者の間にＲＲＲの差があること自体が予測できないことである。

ｂ　甲１１文献及び甲３０文献にはプラセボ群のデータはなく、客観的に骨折抑制効果を評価できるものではないので、本件明細書【表３５】の結果（骨折が発生し続けるプラセボに対して発生率を０％までに低

減すること）の信頼性や「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定するものではない。さらに、両文献とも、投与対象を３条件充足患者に限定していないテリボンに関する審査結果であるから、これら文献に記載された４８週超過後に発生した骨折が３条件充足患者において発生したものか否かは不明である。甲１１文献及び甲３０文献の結果は、本件明細書【表３５】の結果（骨折が発生し続けるプラセボに対して発生率を０％までに低減すること）の信頼性や「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定するものではない。

そもそも、本件発明２は、「骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させるため」という特定医薬の用途を規定したものであり、新規椎体骨折の発生率が０％であることを規定したものではない。本件発明２は、プラセボ投与群では発生する新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させる「ために」、「それが」可能な治療剤であり、そのような医薬用途に使用できる治療剤として規定したものであり、骨折発生率が０％になることを規定したものではない。したがって、甲１１文献及び甲３０文献において、４８週から７２週の期間において骨折の発生があるとの記載があるからといって、本件発明の骨粗鬆症治療剤による「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定できるものではない。一方、甲１発明の骨粗鬆症治療剤ではプラセボ投与群との比較がないので骨折抑制効果は不明であり、甲１文献における２００単位投与群の骨折発生件数が０件との記載は、骨折抑制効果を評価できることの根拠とはならない（ＰＴＨ２００単位投与群で骨折発生件数が０件であっても、例えば、プラセボ投与群も０件の場合には効果があるとはいえない。）。

㈦　効果の非予測性・顕著性について

a　甲６４証明書によると、３条件充足患者のＲＲＲが非３条件充足患者のＲＲＲより高いから、３条件充足患者に対してより効果が奏されやすいことが十分に認識可能である。すなわち、ＲＲＲが、期間全体では、３条件充足患者の６４％に対して非３条件充足患者は５６％であり（表１）、４８週超過投与では、３条件充足患者の５１％に対して非３条件充足患者は４３％であり（表２）、７２週以上投与では、３条件充足患者の５９％に対して非３条件充足患者②は３４％であり、３条件充足患者のＲＲＲが、非３条件充足患者より高いことが導かれる（乙４８、４９）。

b　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６４証明書及び甲６８証明書における非３条件充足患者は本件条件（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。

前記㈠のとおり、３条件充足患者に対する効果と非３条件充足患者に対する効果との対比がなければ、本件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か否かを判断できないというものではない。いずれにせよ、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、あらゆる類型の非３条件充足患者との比較まで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）、「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。

ｃ　甲６４証明書及び甲６８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、ＰＴＨ２００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、市販されている本件発明の実施品である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とが同一でなければならない規制はない。

ｄ　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。

e　甲１文献からは、甲１発明の骨粗鬆症治療剤の骨折抑制効果は不明であるし、甲１文献には４８週を超えて投与された結果は記載されていないので、本件発明の構成が奏する、４８週を超える投与の継続により骨折抑制効果が増強する効果や、実質的に完全に骨折を抑制する効果は、本件発明の構成が奏するものとして当業者には予測することができなかったものである。甲２文献の試験はＰＴＨ連日投与のものであるから、より少ない頻度である週１回投与であっても同様の効果が奏されることを当業者は推測することはできないし、甲３文献の実験は、サルにＰＴＨを投与したところ骨強度が増加したというだけであって、動物種が異なるヒトについてＰＴＨを投与すれば同様の骨折抑制効果が示されるという技術常識はない。そして、甲１４発明は、２００単位週１回投与よりも副作用発現率、脱落率が低いとされる１００単位の試験であるから、臨床使用に不適切とされた２００単位週１回投与の骨粗鬆症治療剤の投与期間を４８週を越えるものとする動機付けとはならない。また、いずれの文献にも、実質的に完全に骨折を抑制する効果を予測する足掛かりは一切ない。

原告が指摘するＰＴＨの連日投与（甲３３、４０）は、ＰＴＨの骨への刺激は連日となるが、ＰＴＨの週１回投与はそれが週１回のみとなるから、連日投与であっても週１回投与であっても、腰椎ＢＭＤが結果的にいずれの用法でも増加するとしても、骨強度に重要な骨質への影響が用法・用量の違いによりどのように反映されているかは全く不明なままであり、ＰＴＨ２０μｇ連日投与の臨床試験結果と比較した結果がどうであれ、ＰＴＨ２００単位週１回投与が３条件充足患者において骨折抑制効果が高いことを予測させるものではない。まして、

ＰＴＨ２００単位週１回投与の継続により骨折抑制効果が増強する効果や実質的に完全に骨折を抑制する効果を予測できるとする根拠はない。

カ　本件発明１について小括

以上のとおり、相違点１ないし３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１４発明に基づく進歩性判断の誤り）の有無について

⑴　原告

原告は、本件審決における甲１４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４及び５を容易想到でないと判断したことは誤りである。

ア　相違点４の容易想到性について

骨粗鬆症患者が加齢に伴い、高齢者において発症する疾患であることは極めて周知の事項であることからすると、甲１４発明において、骨粗鬆症患者を本件条件（１）のように限定することは自然な選択であり、当業者をして極めて容易になし得る事項としかいいようがない。

イ　相違点５の容易想到性について

甲１４発明の１００単位という用量を、より高い骨折抑制効果が見込まれる１回当たり２００単位という用量に変更することは、当業者が容易になし得た事項である。

ウ　本件発明１について小括

以上のとおり、相違点４及び５は容易に想到することができ、前記１⑴オのとおり、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。

エ　本件発明２について

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した本件審決の判断は、誤りである。

⑵　被告

ア　相違点４の容易想到性について

ＰＴＨが高齢の重篤な骨粗鬆症患者に特に有効であるという技術常識はなく、２００単位は副作用の点から臨床用量としては不適切であるという技術常識からみて、６５歳未満の患者と比較して一般に体力的に劣ると思われる６５歳以上の高齢者に対して２００単位の投与をすることは、本件基準日当時、高いリスクを超える程のベネフィットがあると認識されるものではなく、明らかな阻害要因がある。

本件明細書では、１００単位投与の実施例１において６５歳以上の患者と６５歳未満の患者で骨折抑制効果を比較しており、６５歳以上の患者において高い骨折抑制効果が示されている。この実施例１で示されている本件３条件の意義は患者自体の要件に係るものであり、１００単位を２００単位に増量したとしてもその骨折抑制効果の技術的意義は失われないとみるのが相当であるところ、このような高い骨折抑制効果は予測できない顕著なものである。

したがって、相違点４に係る構成は容易に想到し得たものとはいえない。

イ　相違点５の容易想到性について

甲１４発明は、専門医が適切と考えていた１００単位投与に効果があったということを内容とするものであり、１００単位投与では効果が十分ではないとは明示も示唆もされておらず、むしろ、１００単位投与による骨折抑制率が７０.９％となり、有意な骨折抑制効果を示しているなど、１００単位の投与で十分な効果が奏されているとするものであるから、甲１４発明に接した当業者が１００単位の投与に代えて副作用が多い２００単位投与をあえて用いる動機付けとなるような事情は明示も示唆もされて

いない。

また、甲第１４号証の１からは、約１年間投与した最終結果が開示されたことしかうかがわれないから、その期間中の４８週を超過して投与した際の効果の変化は予測できないし、投与対象患者についてみても、３条件充足患者と非３条件充足患者とを対比しているものではない。そうすると、本件発明のような、投与とともに増強する効果、実質的に完全に骨折を抑制する効果を予測することはできないし、３条件充足患者において特に高い骨折抑制効果が奏されるとの予測もできない。

ウ　本件発明１について小括

相違点４及び５は容易に想到することができず、前記ア、イのとおり、本件発明１の効果は予測できない顕著なものであるから、本件発明１は容易に発明することができない。

エ　本件発明２について

相違点４及び５が容易に想到することができない以上、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

⑴　原告

ア　カルシウム剤の併用及び「新規椎体骨折の発生率を０％までに低減」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】、【０００５】、【００１４】、【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。

さらに、甲１１文献及び甲３０文献の記載に照らし、本件発明２の構成によっては「骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させる」という課題を解決できないことについては、前記１⑴オ㈼ｂのとおりである。

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、誤りがある。

⑵　被告

ア　カルシウム剤の併用及び「新規椎体骨折の発生率を０％までに低減」について

本件発明は、カルシウム剤の併用の有無を要件としていないことから、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。

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ところ、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していること（甲４１の２、甲４２ないし４５）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。

甲１１文献及び甲３０文献の記載は、本件明細書【表３５】の結果の信頼性や「実質的に完全に骨折が抑制されるという効果」を否定するものではないことは、前記１⑵オ㈠ｂのとおりである。

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

⑴　原告

ア　カルシウム剤の併用及び「新規椎体骨折の発生率を０％までに低減」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３⑴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。

さらに、被告自身が医薬品医療機器総合機構に提出した公的報告書である甲１１文献及び甲３０文献という客観的データには、「骨折抑制が４８週を超過して７２週までの間の投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させる」ことはできないことが明記されていることは、前記３⑴アにおいて主張したとおりであり、また、本件明細書をみても、どのような手法を採用することで「４２週を超過して７２週までの間での投与では、新規椎体骨折の発生率を０％までに低減させる」ことができるのかは不明であるから、当業者は、本件発明２を実施する方法を理解し得ない。

イ　小括

以上から、本件明細書の記載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。

⑵　被告

ア　カルシウム剤の併用及び「新規椎体骨折の発生率を０％までに低減」について

前記３⑵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。

また、前記３⑵アのとおり、甲１１文献及び甲３０文献の記載は本件明細書【表３５】の結果を誤りとするものではないから、本件発明２が実施可能要件を充たさないとすることはできない。

イ　小括

以上から、本件明細書の記載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１２発明に基づく新規性判断の誤り）の有無について

⑴　原告

ア　分割出願について

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３⑴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。

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２７年５月２５日であり、甲１２文献をこの後に公開されたものとして甲１２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。

⑵　被告

ア　分割出願について

本件発明は、カルシウム剤の併用の有無を要件としていないことから、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３⑵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。

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

以上のとおり、分割出願の要件が認められるので、甲１２文献は原出願後に公開されたものであるから、甲１２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

⑴　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した本件審決の判断は、誤りである。

⑵　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

⑴　本件明細書の記載事項

本件明細書（甲６９）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

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

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】）。

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】）。

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（【００１

２】)。

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が見出され、それらの方法において、骨折の高リスク者に対して特に効果を奏することが見出された（【００１３】、【００１５】、【００１８】、【００３４】、【００３５】)。

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

オ　実施例１

退行期骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症及び老人性骨粗鬆症）、特発性骨粗鬆症（妊娠後骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症など）が例示される原発性骨粗鬆症の男女の患者を、高リスク患者及び低リスク患者（高リスク患者ではない患者）に区分して、それぞれ、５あるいは１００単位のＰＴＨ製剤であるテリパラチド酢酸塩をそれぞれ週に１回間欠的に皮下投与した（【００３７】、【００７７】、【００７９】)。

高リスク患者においては、１００単位投与群は、５単位投与群に比べ、有意に高い骨密度の増加、有意に低い新規椎体骨折発生、及び、有意に低い椎体以外の骨折発生が認められ、テリパラチド酢酸塩の週１回１００単

位投与は、高リスク患者に対し、有用な骨粗鬆症治療剤及び骨折抑制ないし予防剤となり得ることが確認されたが、低リスク患者においては、骨密度、新規椎体骨折発生及び椎体以外の骨折発生のいずれについても、１００単位投与群と５単位投与群との間で有意差は認められなかった（【００８３】ないし【００９４】、【表４】ないし【表１１】）。

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】）。

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」（披験薬）又はプラセボ（対照薬）を、７２週間、週１回、皮下投与した（【００９８】）。

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】）。

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】、【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】）。

⑵　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７６）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３３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。

	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。

２　取消事由１（甲１発明に基づく進歩性判断の誤り）の有無について

⑴　甲１発明について

甲１文献には、別紙２「甲１文献の記載事項（抜粋）」のとおりの記載がある（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１発明を認定することができ、この点は、当事者間にも争いがない。

なお、甲１発明の「厚生省による委員会が提唱した診断基準」とは、甲６診断基準と認められる。

⑵　本件基準日（２０１０年９月８日）における技術常識について

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２０１０年９月８日（本件基準日）を基準にして、検討することとする。

ア　本件基準日における骨粗鬆症に関する技術常識について

㈠　下記文献には、以下に引用する記載がある。

ａ　「骨粗鬆症の病態と治療　骨粗鬆症の新しい診断基準と問題点」（１９９９年。甲６）

①　「わが国においては、１９８８年厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班（班長【Ａ】）により骨量の減少と臨床症状の二つを重視すべきであるとの立場から、いわゆるスコアリングシステムによる診断基準が提唱された（表１）。」（３８頁左欄１８行ないし右欄２行目）

②　「表１　退行期骨粗鬆症の診断基準

点数				
１）	骨量の減少あり		３	
２）	骨折あり	脊椎１個	１	判定
		２個以上	２	確実　５点以上
		大腿骨頚部	３	ほぼ確実　４点

	橈骨	1	疑いあり　３点
３）	閉経前の女性	－１	否定的　　２点以下
４）	腰背痛あり	1	
５）	血清カルシウム、リン、ＡＬ－Ｐ値		
	正常	1	
	１項目の異常	0	
	２項目の異常	－１	

」（３８頁。この「表１　退行期骨粗鬆症の診断基準」が甲６診断基準である。）

b　「骨粗鬆症」（１９８９年。甲７）

①　「はじめに

近年、高齢化社会の到来とともに骨粗鬆症について大きな関心が寄せられている・・・厚生省シルバーサイエンス「老人性骨粗鬆症の予防及び治療に関する総合的研究班」（班長【Ａ】）は、誰にでも簡単に診断できるような基準案、すなわち、自・他覚的所見をスコア化し、そのスコアに順じて診断する方法を提唱している。」（２７頁上欄１ないし１３行目）

②　「（３）年齢

本症の年齢別・男女別発症率をみると、六〇歳以上の女性が圧倒的に高率であり、男性では八〇歳以降に急に高くなる。このことは、女性では、更年期後一〇～一五年以降に臨床症状を伴う骨粗鬆症が発症してくるといえる。」（３０頁上欄６ないし１１行目）

③　「本症は短期間のうちに発症するのではなく、老化を基盤とし、長時日の経過をもって発症してくる・・・」（３１頁下欄１４ないし１６行目）

c　「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。）

d　「原発性骨粗鬆症の診断基準（２０００年度改訂版）」（２００１年。甲９）

①　「１９９５年日本骨代謝学会では骨粗鬆症の診療および研究に従事している整形外科、内科（老人科）、婦人科、放射線科、スポーツ医学からの代表委員で構成される骨粗鬆症診断基準検討委員会を作り、代表委員のコンセンサスを得た後に第１３回日本骨代謝学会学術集会での討議を経て、原発性骨粗鬆症の診断基準を作成した・・・さらに１９９６年にはこの診断基準の見直しを行い、１９

９６年度改訂版を作成した・・・今回は１９９６年以降の骨粗鬆症研究の成果を取り入れ２０００年度改訂版を作成した。」（７６頁左欄２ないし１３行目）

② 「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「改定案」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。）

e　「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン　２００６年版」(２００６年。甲２３）

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：A Skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture」に修正した。さらに、「骨強度」は骨密度と骨質の二つの要因からなり、ＢＭＤは骨強度のほぼ７０％を説明するとした。残りの３０％の説明要因を“骨質”という用語に集約し、その内容には、構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などをあげた・・・」（２頁右欄２７ないし３６行目）

②　「骨粗鬆症は、高齢者に多くみられる疾患である・・・」（３０頁右欄３行目）

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)。」（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

・・・

・・・」（３４頁）。

⑤　「表２２　骨折の危険因子（メタアナリシス、システマティック・レビューによる結果〔エビデンスレベルⅠ〕のみ表示）

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

	…	…	…
…	…	…	…

・・・」（３５頁）

⑥　「まとめ

現在、骨粗鬆症治療開始は骨密度を基準に行われているが、同じ骨密度を示していても年齢が高いほど、表２２の危険因子*をもつほど、骨折リスクは高くなる。骨密度、年齢、危険因子を総合的に考慮に入れることで、骨折リスクの高い人をより効果的に判別できる。」（３５頁右欄１ないし７行目）

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。」（５０頁左欄１ないし２行目）

⑧　「骨強度は骨密度と骨質により規定され、骨強度の約７０％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、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。」（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。・・・また、

低骨密度と年齢以外の六つの臨床的骨折危険因子は、それぞれ独立に、骨折危険率を１．６～２倍程度増加することが示されている。・・・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は思われる。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。」（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６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　本件基準日のおけるＰＴＨ製剤の投与期間に関する技術常識について

㈠　下記文献には、以下に引用する記載がある。

ａ　「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン　２００６年版」（２００６年。甲２３）

「　■副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）

ヒトＰＴＨ（１－３４）（テリパラチド）皮下注射剤

骨形成促進薬としての効果が期待されているＰＴＨは、海外において大規模臨床試験が実施され、すでに米国をはじめとする多くの国で認可されている。閉経後５年以上を経過し椎体骨折を有する骨粗鬆症患者を対象とした大規模臨床試験では、２０μｇのヒトＰＴＨ（１－３４）の平均１８ヵ月にわたる連日自己皮下注射により新規椎体骨折の発生を対照群の１４％から５％へと１／３近く低下させた。さらに、新規非椎体骨折の発生も、対照群の６％に対し３％と、１／２にまで減少させた。腰椎および大腿骨頸部骨密度の増加率は、２０μｇのヒトＰＴＨ（１－３４）投与により９％および３％と、いずれの部位においても著明な骨密度の増加が認められた。以上の成績は、ヒトＰＴＨ（１－３４）の連日皮下投与により、顕著な骨折率の減少が１８ヵ月という短期間で得られることを示したものであり、骨形成の促進により、たとえ骨代謝回転が高まっても骨密度は増加することを臨床的に証明したものである。これら成績をもとに、わが国でも、骨粗鬆症患者を対象としたヒトＰＴＨ（１－３４）の連日自己皮下注射による臨床試験が進行中である。一方、これまでに週１回の皮下注射製剤の効果も検討されており、その第Ⅱ相臨床試験の成績では、２００単位（約６０μｇ相当）週１回１年間の投与で、椎体骨密度を８．１％増加

させることが示された。」（９９頁右欄１ないし２５行目）

b　「骨形成促進薬　副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）　ＰＴＨ（１－３４）」（２００７年。甲３４）

「３　臨床試験：ＰＴＨ（１－３４）連日皮下投与

ａ．骨密度改善および骨折抑制効果

・・・最近の大規模臨床検討では、既存の椎体骨折を有する閉経後女性１、６３７人にＰＴＨ（１－３４）を平均１９カ月連日投与した結果、骨密度では２０μｇ投与群において腰椎で９．７％、大腿骨頸部で２．８％増加し、新規椎体骨折発生頻度が６５％減少、非椎体骨折発生頻度も５３％抑制された。」（４４４頁左欄１１ないし２３行目）

c　「平成２２年５月６日付け審議結果報告書」に添付された「平成２２年４月６日付け審査報告書」（２０１０年４月。甲４５）

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

なお、本剤の投与は１８ヵ月間までとすること。」（２頁）

②　「２）海外第Ⅲ相試験（・・・）

・・・外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標症例数１４７６例、各群４９２例）を対象に、本剤２０μｇ及び４０μｇ投与とプラセボ投与時の新規椎体骨折が生じた被験者の割合を比較することを主目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

・・・治療薬の投与期間の中央値［２５％点、７５％点］は、プラセボ群５７６．０［５３４、６２４］日、本剤２０μｇ群５７６．０［５３２、６２５］日、４０μｇ群５７０．０［５１７、６２６］日であった。

有効性について、主要評価項目は新規椎体骨折が生じた被験者の割合とされ、主要な解析はプラセボ群と本剤併合群（本剤２０μｇ群及び４０μｇ群）の新規椎体骨折の発生割合の比較とされた。比較の結果は表１７のとおりであり、プラセボ群と本剤併合群（本剤２０μｇ群及び４０μｇ群）の新規椎体骨折の発生割合に有意な差が認められた（p＜0．001、有意水準両側５％、Pearsonのχ^2検定）。

副次評価項目とされた新規非椎体骨折が生じた被検者の割合とプラセボ群に対する本剤群の割合の比は表１８、ＢＭＤ変化率は表１９のとおりであった。」（５３ないし５４頁）

③　表１７、表１８及び表１９

「

表 17　新規椎体骨折が生じた被験者の割合

投与群	新規椎体骨折が生じた被験者の割合[a]	p値[b]	発生割合の比[d] [95 %信頼区間]
プラセボ群	14.3 (64/448[c])	p<0.001	–
本剤併合群	4.7 (41/878[c])		0.327 [0.225,0.476]
本剤20 μg群	5.0 (22/444[c])	–	0.347 [0.218,0.553]
本剤40 μg群	4.4 (19/434[c])	–	0.306 [0.187,0.503]

a) 割合% (発生例数/評価例数)
b) Pearsonのχ^2検定
c) ベースライン又は最終観察時のX線写真が評価できなかった症例が除外されている
d) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生割合の比

表 18　新規非椎体骨折が生じた被験者の割合

投与群	新規非椎体骨折が生じた被験者の割合[a]	発生割合の比[b] [95 %信頼区間]
プラセボ群	9.7 (53/544)	-
本剤20 μg群	6.3 (34/541)	0.645 [0.426, 0.976]
本剤40 μg群	5.8 (32/552)	0.595 [0.390, 0.908]
本剤併合群	6.0 (66/1093)	0.620 [0.438, 0.877]

a) 割合% (発生例数/評価例数)
b) プラセボ群に対する各本剤投与群の発生割合の比

表 19　最終観察時におけるベースラインからの BMD 変化率

投与群	腰椎 (L1～L4)	大腿骨頸部	大腿骨近位部
プラセボ群	1.13±5.47 (n=504)	-0.69±5.39 (n=479)	-1.01±4.25 (n=230)
本剤 20 μg 群	9.70±7.41 (n=498)	2.79±5.72 (n=479)	2.58±4.88 (n=222)
本剤 40 μg 群	13.73±9.69 (n=497)	5.06±6.73 (n=482)	3.60±5.42 (n=232)

平均値±標準偏差%
ベースライン又はベースライン以降に BMD が測定されなかった症例が除外されている

」

（５４頁）

④　「３）　投与期間の上限

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

ｄ　甲２文献

①　「要約

・・・

方法　我々は既存椎体骨折を有する１６３７人の閉経後女性を２０又は４０μｇの副甲状腺ホルモン（１－３４）又はプラセボの投与のためにランダムに割り当て、その女性らに毎日皮下投与を行った。・・・

結果　新規椎体骨折がプラセボ群の女性の１４％で生じ、また、２０μｇ及び４０μｇ副甲状腺ホルモン群の女性の５％及び４％でそれぞれ生じた。２０μｇ及び４０μｇ群におけるそれぞれの骨折の相対リスクは、プラセボ群と比較して、０．３５と０．３１（９５％信頼区間、０．２２から０．５５及び０．１９から０．５０）であった。新規非椎体脆弱骨折はプラセボ群女性の６％で生じ、また、副甲状腺ホルモン群のそれぞれで３％で生じた（相対リスク、それぞれ０．４７及び０．４６［９５％信頼区間、０．２５から０．８８及び０．２５から０．８６］）。プラセボと比較して、副甲状腺ホルモンの２０μｇ及び４０μｇ用量は腰椎において骨密度を９

及び１３パーセントポイント増加させ、また、大腿頸部で３及び６パーセントポイント増加させた。・・・副甲状腺ホルモンは軽い副作用（時折の吐き気と頭痛）を生じたのみであった。

結論　副甲状腺ホルモン（１－３４）による閉経後骨粗鬆症の治療は、椎体及び非椎体骨折のリスクを低下させ、椎体、大腿骨及び全身の骨密度を増加させ、そして良好に認容される。」（１４３４頁左欄１ないし４２行目）

②　「プラセボを受けた群、１日当たり２０μｇの副甲状腺ホルモン（１－３４）を受けた群、及び、一日当たり４０μｇを受けた群の試験治療の累積期間はそれぞれ７９８、７７９、及び７７４患者－年であり、また、その３群における治療の平均（±ＳＤ）期間はそれぞれ１８±５、１８±６、及び１７±６月であった。」（１４３５頁右欄４６ないし５３行目）

③　「図１　プラセボを受ける、または１日１回の用量が２０μｇまたは４０μｇのパラチロイドホルモン（１－３４）（ＰＴＨ）を受ける、に割り当てられた女性のうち、ひとつ以上の非椎体骨折を有した女性の累積割合である（パネルＡ）。また、研究中にひとつ以上の非椎体脆弱骨折を有した女性累積割合である（パネルＢ）。

両方のパネルについて、プラセボ群、２０μｇＰＴＨ群、４０μｇＰＴＨ群の女性の数はそれぞれ、ベースラインで５４４、５４１、５５２、６ヶ月時点で４９７、４９２、４８６、１２ヶ月時点で４７７、４６５、４５６、１８ヶ月時点で４０４、４００、３９０であった。プラセボ群との群間比較全てについて、ログランク検定により、Ｐ≦０．０５であった。」（図１）

④　「図１

Figure 1. Cumulative Proportion of Women Assigned to Receive Placebo or Parathyroid Hormone (1-34) (PTH) at a Daily Dose of 20 μg or 40 μg Who Had One or More Nonvertebral Fractures (Panel A) and the Cumulative Proportion Who Had One or More Nonvertebral Fragility Fractures (Panel B) during the Study.

For both panels, the respective numbers of women in the placebo group and in the 20-μg and 40-μg PTH groups were 544, 541, and 552 at base line; 497, 492, and 486 at 6 months; 477, 465, and 456 at 12 months; and 404, 400, and 390 at 18 months. P<0.05 for all pairwise comparisons with placebo, by the log-rank test.

」（１４３８頁）

(イ)　前記(ア)の各記載によると、本件基準日時点のＰＴＨ製剤の投与期間に関する技術常識は、次のとおりである。

すなわち、①海外では既に投与期間の上限を２４か月とするＰＴＨ２０μｇ連日投与の製剤が認可されていたこと、②ＰＴＨ２０μｇ又は４０μｇ１８か月間以上の連日投与により骨密度の増加と新規椎体骨折の発生の抑制を得られることが技術常識として知られていたことが認められる。

(3)　相違点１の容易想到性について

ア　検討

(ア)　甲１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１発明で投与対象とされた患者は、前記(1)のとおり、甲６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１発明に接した当業者が、甲１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６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)ｃ及びｄ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。

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

また、前記⑵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⑵ア(ア) e⑨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、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。

そうすると、甲１発明に接した当業者が、投与対象患者を本件３条件の全てを満たす患者と特定することは、本件基準日においても、当業者に格別の困難を要することではない。

イ　被告の主張について

被告は、前記第３の１⑵イのとおり、①本件特許の優先日当時に甲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、その中から本件条件（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であり、本件条件（１）を選択する動機付けがない、③甲１文献には、「年齢」、「既存の骨折」の観点を含めてサブグループ化してものの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⑵ア(ア)ｅのとおり、甲５診断基準は、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が、前記⑵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⑵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１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１発明の投与対象患者をサブグループ化すること全般が阻害されるとはいえない。

したがって、被告の上記主張は、いずれも採用することができない。

⑷　相違点２の容易想到性について

ア　検討

前記⑵ア㈠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。

そうすると、甲１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１発明の骨粗鬆症治療剤を骨折抑制のためのものとすることは、本件基準日においても、当業者が容易に想到できたものである。

イ　被告の主張について

㈠　被告は、前記第３の１⑵ウ㈠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１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１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。

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４１の２）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年間を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１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。

(イ) また、被告は、前記第３の１(2)ウ(イ)のとおり、甲１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。

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、前記アのとおり、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１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。

(ウ) 被告は、前記第３の１(2)ア(ウ)のとおり、甲１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１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４８、５０の１及び２、乙５０）、甲１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１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⑵ア㈠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１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⑶ア㈠において判示したように、本件基準日当時における技術常識に照らせば、甲１発明に接した当業者が投与対象患者を本件３条件の全てを満たす患者とすることに格別の困難はない。また、本件３条件の組合せについても、客観的観点からその選択において格別なものである、あるいは、他の骨折リスク因子等も含めた様々な組合せが想定される中で本件３条件を組み合わせること自体に特別の意味合いがあると認めるに足りる証拠はない（被告が主張する層別解析は、後述するように、あくまで本件３条件の全てを満たす患者（高リスク患者）のグループと、本件３条件の全部又は一部を満たさない患者（低リスク患者）のグループのうちごく一部のグループとを比較するものにすぎず、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１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検討しても、前記アの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。

㈥　そのほか被告がるる主張するところも、前記アの判断を左右するものではない。

⑸　相違点３の容易想到性について

ア　検討

㈠　「４８週を超過して７２週以上までの間」投与されることの技術的意義

相違点３に係る本件発明１の構成は、投与期間を「４８週を超過して７２週以上までの間」とするものであるところ、これは、「までの間」として一定の期間内における投与を規定し、その始期（投与自体の開始は０週からである。）を「４８週を超過」と、同終期を「７２週以上」とするものと理解できる。

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

また、実施例２として、本件３条件の全てを満たす患者（高リスク患者）に対して、被験薬（ＰＴＨ２００単位）又は対照薬（プラセボ）を、７２週間にわたり週に１回の頻度で間欠的に皮下投与したところ(【００

９８】)、半年毎の新規椎体骨折発生率は、対照薬投与群では、２４週以下、２４週を超えて４８週以下、４８週を超えて７２週以下のいずれの区間でも約５％でほぼ一定であったが、被験薬投与群では、投与期間が長くなるにつれて区間ごとの発生率が低下しており、４８週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかったこと（【０１３１】、【０１３２】、【表３４】、【表３５】)、カプランーマイヤー推定法による７２週後の椎体骨折（新規及び増悪）発生率が、被験薬投与群で３．５％、対照薬投与群で１６．３％であること（【０１３３】）が記載されている。

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

ところで、本件明細書には、上記のほかに「４８週」なる数値の技術的意義についての記載はないところ、４８週を超えての投与のためには４８週までの投与を前提とするのであって、【表３４】において、４８週を超えて７２週までの間に骨折発生がなかったということは、とりもなおさず２４週を超えて４８週以下までの間に発生した最後の骨折以降に更なる骨折発生がなかったことを意味し、しかも、その骨折発生時期は不明であるものの、２４週という相当長期の間に発生した骨折例数はわずか２例であること（本件明細書【表３５】）に鑑みると、単に新規椎体骨折発生の有無にだけ着目するならば、その効果は２４週を超えて４８週以下の区間で既に奏していたとの評価もできる。さらに、７２週は試験期間が７２週であったことによるにすぎず、７２週「以上」としているにもかかわらず、７２週を超える期間での骨折発生率は、本件明細書上不明である。

以上からすると、「４８週」及び「７２週以上」それ自体が技術的意義を持つものとして規定されているのではなく、本件発明の「４８週を超過して７２週以上までの間」との特定の時期をもって始期及び終期とする限定には格別の技術的意義を見いだすことができず、単に、便宜上区切られた試験期間の適宜の区間について、ＰＴＨの投与継続につれて骨折発生率が低下していることを示すに当たり、試験結果を示す事実として、当該期間において新規椎体骨折が発生していなかったことに着目してこの期間を採用したにすぎないというのが相当である。

(イ) 容易想到性について

前記(2)イ(イ)のとおり、本件基準日において、連日投与のＰＴＨ製剤に関し、４８週を超えた投与により骨密度が上昇し、骨折発生が減少することが知られていた。

一方、甲１発明は、ＰＴＨ２００単位週１回投与により、４８週までの間、腰椎ＢＭＤが継続的に増加し、４８週後には８．１％有意に増加し（甲１文献の２９６頁左欄１行ないし右欄７行目）、さらに、ＰＴＨ２００単位投与群であるＨ群では４８週の投与期間中に椎体骨折が発生しなかったものである（甲１文献の３００頁左欄１１行ないし右欄６行目）。そして、前記(2)ア(イ)記載の技術常識によると、当業者であれば、そのような骨密度の増大は骨折の予防に寄与すると理解するといえるところ、甲１文献の試験は、４８週までの投与についてのものであるが、その増加率に逓減傾向があるとしても、腰椎ＢＭＤが継続的に増加していることが見て取れ（甲１文献の図１）、投与が４８週を超えると、これが減少に転じるとする根拠は見当たらない。

以上からすると、連日投与のＰＴＨに関して４８週を超えての投与がされ、それによる骨密度の上昇及び骨折発生の減少が報告されていたことを踏まえ、甲１発明の骨粗鬆症治療剤においても、骨密度の上昇と骨

折の予防のために４８週を超えて投与するようにすることは、本件基準日においても、当業者として容易に想到することといえ、これにより本件発明１に至るものというべきである。

イ　被告の主張について

(ア)　被告は、前記第３の１(2)エ(ア)のとおり、①甲１発明のＰＴＨ２００単位週１回投与の副作用発生率、脱落率の高さからみてこの用法用量について長期投与を試みることの動機付けはない、②甲１発明の試験は、４８週が投与継続の限界と考えられていたのであり、甲１発明において長期投与を試みることには阻害要因がある旨主張する。

しかしながら、甲１文献の開示事項（図１）からは、４８週を超えての投与によって腰椎ＢＭＤの増加率が上昇していることは確認できないものの、増加率が低減しながらも正味としては腰椎ＢＭＤは増加していることが確認できるのであるから、人体である以上自ずと腰椎ＢＭＤの増加に上限はあるとしても、投与４８週後にこの腰椎ＢＭＤの増加が直ちに消失するとする格別の根拠はないし、骨折抑制効果自体についての有意な記載はなくても、前示のとおり、骨密度の増大が骨折の予防に寄与することは技術常識というべきものであるから、甲１発明におけるＰＴＨ２００単位週１回投与の副作用発生率、脱落率の高さにより、当業者において臨床使用への適用を妨げられるとはいえず、その適用の際、そのＢＭＤ増加の効果に鑑みて長期投与することは十分に動機付けられるといえるから、上記①の主張を採用することはできない。

さらに、甲１文献には、「試験期間を４８週間に設定した。この期間は、骨折の危険性と不安が常にある患者を対象として通常の骨測定、血液と尿の採取を行っても脱落率が過度とならずに、十分な制御下で多施設試験を実施できる限界であると思われた。」（２９７頁右欄４３行ないし２９８頁左欄２４行目）と記載されているのであるから、甲１文献上、試

験期間が４８週に設定された直接の理由は臨床試験の管理上の問題を懸念したことによるものであることは明らかであり、しかも、試験期間の設定は甲１文献の試験の結果を知る前にされるものであることも併せ考えれば、甲１文献の試験の結果を見た当業者が、甲１発明の骨粗鬆症治療剤を治療の場面で用いる際、４８週を超えて投与することを阻害されるとはいえないというべきであるから、上記②の主張も採用することができない。

(イ) 被告は、前記第３の１(2)エ(イ)のとおり、甲２文献は、甲１発明とは用法用量の異なる試験に関するものであるから、甲２文献の記載事項が甲１発明の骨粗鬆症治療剤を４８週を超えて投与する動機付けとはならない旨主張する。

しかしながら、甲２文献の臨床試験の用法用量が甲１発明とは異なることから、その継続期間を直ちに全く同様のものとしてよいと考えることはできないとしても、同じＰＴＨ製剤であって、その効果としても骨密度の増加が認められるＰＴＨ製剤に係る情報に接した場合、骨密度の上昇が見込まれる週１回投与のＰＴＨ２００単位の骨粗鬆症治療剤を、４８週を超過して投与することを想起することは自然かつ合理的であるから、少なくとも動機付けとならないとはいえない。

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

(6) 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ったものか否か、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、本件発明１の構成は容易想到であるが、これに対し、被告は、前記第３の１(2)オ(イ)のとおり、本件発明１は、７２週時点でプラセボ群に対するＲＲＲが７９％という高い骨折抑制効果を奏すること（効果①）、投与の継続により骨折抑制効果が増強する効果を奏すること（効果②）、４８週経過後に実質的に完全に骨折を抑制する効果を奏すること（効果③）を、予測することのできない顕著な効果である旨主張するから、以下、これら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該発明の構成に基づいて判断すべきであるとすると、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、本件明細書にも記載されている必要はない旨主張する。

しかしながら、本件発明１は、本件基準時においては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にはならず、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。

ウ　効果①について

(ア)　前記(2)ア(イ)のとおり、骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大した骨疾患であり、骨粗鬆症の治療の目的は骨折を予防することであり、「骨強度」は骨密度と骨質の２つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ７０％を説明するとの技術常識があったから、当業者は、骨密度の増加は、骨折の予防に寄与すると理解するところ、甲１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１発明の骨粗鬆症治療剤が骨折を抑制する効果を奏していることは、当業者において容易に理解できる。

(イ) 効果①の骨折抑制効果の指標は、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①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明らかにしたことにはならないところ、 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。

(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。

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を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３５）から、上記のような結論の導出は適当でない。

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＜≦４８週」、「４８週＜≦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】）。

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にはならない。

(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、上記のとおりに本件条件（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①は、本件明細書の記載に基づかないものというべきである。

㈾　原告は、甲６４証明書及び甲６８証明書から効果①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①は対外的に開示されていないものであるから、上記各実験成績証明書を採用して、効果①を認めることは相当ではない。

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」患者群を対比したという、既存の骨折の有無という本件条件（２）のみが相違する群間について、４８週を超過して投与した場合と７２週以上投与した場合のそれぞれのプラセボ投与群（コントロール群）との骨折発生例数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①を認めることはできないから、その他の点について判断するまでもなく、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　効果②について

(ｱ) 本件明細書には、前記ウ(ｴ)のとおり、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＜≦４８週」、「４８週＜≦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％と減少したことが記載されている（【０１３１】ないし【０１３３】、【表３４】【表３５】）。

しかしながら、これら記載は、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条件充足患者が非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にはならない。また、甲１文献の図１をみると、２００単位週１回投与のＨ群において、腰椎ＢＭＤは投与開始２４週で約５％増加していること、４８週では８．１％増加していることが読み取れるところ、４８週以降の投与に関し、増加率が低減すると予想されるものの４８週経過後に腰椎ＢＭＤの増加が直ちに消失するとする根拠もないことは前記(5)ア(ｲ)のとおりであり、骨密度が増加している以上は骨折抑制効果も上昇すると見込むことができる。一方、プラセボ投与群について

は骨密度が増加することはないのであるから、プラセボ投与群の対比においてＰＴＨ２００単位週１回投与の骨折抑制効果が投与期間の経過に伴い上昇していくのは明らかである。また、甲２文献には、ＰＴＨ２０μｇ連日投与又は４０μｇ連日投与についてのものであるが、閉経後女性における骨粗鬆症の治療のために、２０又は４０μｇのＰＴＨを、平均１７ないし１８か月連日投与したところ、当該治療により椎体及び非椎体骨折のリスクが低下し、椎体、大腿骨及び全身の骨密度が増加したこと（１４３４頁左欄１ないし４２行目、１４３５頁右欄４６ないし５３行目）、投与期間が長くなる程、ＰＴＨの投与による骨折抑制率が高まることが記載されている（図１）。したがって、効果②を単に３条件充足患者に対して２００単位週１回投与による骨折抑制効果が投与期間の継続により増強するというのであれば、そのようなものは十分に当業者の予測の範囲内である。

(イ) さらに、本件明細書のその他の部分をみても、高リスク患者（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投与の継続によって、より増強していくことを理解することはできず、これを本件明細書の記載から推認することもできないから、結局、効果②は、本件明細書の記載に基づかないものというべきである。

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

オ　効果③について

(ア) 前記ウ(ア)のとおり、骨密度の増大は骨折の予防に寄与するものと理解されるところ、甲１発明は、４８週で骨密度を８．１％有意に増大し、４８週を超えても腰椎ＢＭＤが継続的に増加することが見込まれるもので

あり、甲１文献には、試験の結果を示す事実として、２００単位投与群では、４８週間の投与において椎体骨折が発生しなかったことが示されている（３００頁左欄１１行ないし右欄６行目）。そうすると、ＰＴＨ２００単位投与の甲１発明において、投与期間が４８週を超えても、４８週までの投与期間においてのものと同等の骨折抑制の効果がある程度継続すると考えるのが自然である。

(イ) 効果③の骨折抑制効果とは、本件３条件の全てを満たす患者に本件発明１に係るＰＴＨ２００単位週１回投与を４８週を超えて少なくとも７２週まで投与した場合に骨折発生率を０％に低減するというものであるが、前記(5)ア(ア)のとおり、「４８週」及び「７２週」という数値それ自体には格別の技術的意義を見いだすことはできず、試験の結果を示す事実として、４８週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかったというにすぎず、本件発明の骨粗鬆症治療剤が４８週超の投与によって実質的に完全に骨折の発生を抑止する治療剤（完全な特効薬）であるとする趣旨とは認め難く、被告も本件発明の骨粗鬆症治療剤がそのような効果を有するものとは主張していない（実際、本件発明１の実施品であることが当事者間に争いのないテリボンは、投与対象患者が高リスク患者に限定されていない結果ではあるものの、４９ないし７２週の新規椎体骨折発生率が０．７％、７３ないし１０４週の骨折発生率が２．２％であったこと（甲１１）、あるいは、Kaplan－Meier推定法に基づく新規椎体骨折発生率が、２４週時１．７％、４８週時２．５％、７２週時３．３％であったこと（甲３０）が認められる。）。

そして、前記(ア)のとおり、甲１発明において、骨折抑制の効果が４８週を超過してもある程度継続すると考えるのが自然であるところ、試験の結果を示す事実にすぎないとはいえ、甲１発明でも、４８週間の投与において椎体骨折が発生していなかったことに鑑みると、骨折発生率は

もともと低いものであると理解できるのであり、本件発明１において、試験の結果を示す事実として、４８週を超えて７２週までの区間での骨折発生数は０件であり、骨折発生率が０％であったとしても、それ自体が当業者にとって意外なものとまではいえず、予測し得る範囲内のものであるといえる。

カ　まとめ

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

⑺　本件発明１について小括

以上のとおりであるから、本件基準日を前提にしても、相違点１ないし３に係る本件発明１の構成を想到することは容易と認められ、本件発明１の効果も当業者において予測できない顕著なものとは認められないから、結局、その他の点について判断するまでもなく、相違点１ないし３は当業者が容易に想到し得たものというべきであり、相違点１ないし３が容易に想到できないと認定した本件審決の判断には誤りがある。そうすると、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。

⑻　本件発明２について

前記⑺のとおり、本件発明１における相違点１ないし３が容易に想到できないと認定した本件審決の判断には誤りがある。そうすると、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

裁判長裁判官　　菅　野　雅　之

裁判官　　本　吉　弘　行

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。）

【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（２０μｇ／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】

【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）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。

【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、

（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；

（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、

（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。

〔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。

（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。

〔１４〕１回当たり１００～２００単位のＰＴＨが週１回投与されることを特徴とする、ＰＴＨを有効成分として含有する骨粗鬆症治療ないし予防剤であって、下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者を治療するための、骨粗鬆症治療ないし予防剤；

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存の骨折がある

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

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

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

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

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

〔１９〕併用されるカルシウム剤が週１回以上投与されることを特徴とする、前記

〔１８〕の骨折抑制ないし予防剤。

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

（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。

〔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。

〔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】

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】

【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。

【図４】被験薬（「ＰＴＨ２００群」）または対照薬（「Ｐ群」）を週１回の頻度で７２週間患者に投与した際の尿中カルシウム値の変動について試験した結果を示す。尿中カルシウム値／尿中クレアチン値の比を投与開始前と観察週で比較した。尿中カルシウムの測定は、開始時、１２週後、２４週後、４８週後、７２週後に実施した。標準併用薬（カルシウム　６１０ｍｇ、ビタミンD_3　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。

【図５】被験薬（「ＰＴＨ２００群」）または対照薬（「Ｐ群」）を週１回の頻度で７２週間患者に投与した際の補正血清カルシウム値の変動について試験した結果を示

す。血清カルシウムの測定は、開始時、１２週後、２４週後、４８週後、７２週後に実施した。血清カルシウム基準値：８．４－１０．４ｍｇ/ｄＬ。標準併用薬（カルシウム　６１０ｍｇ、ビタミンD$_3$　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。

【００２１】

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

【００２２】

本発明の有効成分であるＰＴＨは、１種又は２種以上の揮発性有機酸と形成した塩でもあってもよい。揮発性有機酸として、トリフルオロ酢酸、蟻酸、酢酸などが例示され、好ましくは酢酸を挙げることができる。フリー体のＰＴＨと揮発性有機酸が塩を形成する際の両者の比率は、当該塩を形成する限りにおいて特に限定されない。例えば、ヒトＰＴＨ（１－３４）は、その分子中に９分子の塩基性アミノ酸残基と４分子の酸性アミノ酸残基を有するため、それらの分子内における塩形成を考慮に入れると、塩基性アミノ酸５残基 を酢酸の化学当量とすることができる。例えば、酢酸量に酢酸重量×１００（％）／ヒトＰＴＨ（１－３４）のペプチド重量、で表される酢酸含量を用いれば、一つの理論として、フリー体であるヒトＰＴＨ（１－３４）に対する酢酸の化学当量は約７．３％（重量％）となる。本願明細書において、フリー体であるヒトＰＴＨ（１－３４）はテリパラチド 、テリパラチドの酢酸塩はテリパラチド酢酸塩と、それぞれ称されることもある。テリパラチド酢酸塩における酢酸含量は、テリパラチドと酢酸が塩を形成する限りにおいて特に限定されず、例えば、前記の理論化学等量である７．３％以上であってもよく、０～１％でもよい。より具体的には、テリパラチド酢酸塩における酢酸含量として、１～７％、好ましくは２～６％を例示され得る。これらの塩は自体公知の方法（特許文献４～

５）に従って製造可能である。

【００２３】

ＰＴＨとして、ヒトＰＴＨ（１－８４）、ヒトＰＴＨ（１－３４）、ヒトＰＴＨ（１－３８）、ｈＰＴＨ（非特許文献５）、ヒトＰＴＨ（１－３４）NH_2、〔Ｎｌｅ$^{8、18}$〕ヒトＰＴＨ（１－３４）、〔Ｎｌｅ$^{8、18}$、Ｔｙｒ^{34}〕ヒトＰＴＨ（１－３４）、〔Ｎｌｅ$^{8、18}$〕ヒトＰＴＨ（１－３４）NH_2、〔Ｎｌｅ$^{8、18}$、Ｔｙｒ^{34}〕ヒトＰＴＨ（１－３４）NH_2、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）NH_2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）NH_2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）Ｄ$_3$」（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）、ガスモチン（その薬効成分の一般名はクエン酸モサプリド）、タケプロンＯＤ（その薬効成分の一般名はランソプラゾール）および六神丸がＰＴＨ投与に伴う悪心または嘔吐に対して有効であることを確認した（実施例２）。従って、更なる他の薬剤としてこれらの制嘔剤を好ましく、ナウゼリン（その薬効成分の一般名はドンペリドン）、ガスモチン（その薬効成分の一般名

はクエン酸モサプリド）および／または 六神丸をより好ましく、挙げることができる。これらの制嘔剤の用法用量は患者の症状等に応じて医師等が適宜設定することができる。

【００３２】

ＩＩＩ　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】

ＩＶ　投与量

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

【００３４】

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

ＶＩ　投与経路

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

【００３７】

ＶＩＩ　対象疾患

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

【００３８】

本発明者らは、原発性骨粗鬆症の患者を対象とした臨床試験において、本発明の効果・効能や安全性を確認した（実施例１～２）。従って、本発明に係る骨粗鬆症として好ましく原発性骨粗鬆症を例示でき、最も好ましく退行期骨粗鬆症を例示できる。

【００３９】

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

【００４０】

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

【００４１】

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

【００４２】

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

１）　糖尿病性の骨減少症示すｓｒｅｐｔｏｚｏｔｏｃｉｎ処理ラットに対してｈＰＴＨを投与することによって、ｃａｎｃｅｌｏｕｓ　ｅｎｖｅｒｏｐｅ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　ｓｒｅｐｔｏｚｏｔｏｃｉｎ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、Ｇｒａｄｅ０（正常）、Ｇｒａｄｅ１（椎体高約２０～２５％減少、かつ、椎体面積１０～２０％減少）、Ｇｒａｄｅ２（椎体高約２５～４０％減少、かつ、椎体面積２０～４０％減少）、Ｇｒａｄｅ３（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【Ｂ】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、Ｇｒａｄｅ０からＧｒａｄｅ１、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、Ｇｒａｄｅ１からＧｒａｄｅ２または３、Ｇｒａｄｅ２からＧｒａｄｅ３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、【Ｃ】ら（非特許文献３５）の方法、および【Ｄ】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る。本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤は、従前の治療剤（特許文献２）と比較してこれらの点で優位である可能性が示唆された。

【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。

【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発明者は考えている。本剤による骨粗鬆症治療が前記従来法による骨粗鬆治療と比較して関節に優しい治療である可能性を示唆するものである。

【００５６】

（２）椎体肥厚による変形性脊椎症の増悪または発症がない

加齢等の何らかの原因によって正常な椎体骨量が減少すると椎体が不安定化する。不安定化は終板の変形によって始まる。椎体の不安定化とは、具体的には、終盤の薄化や終盤孔（ハバース管）の拡大である。その不安定化が進むと、椎間板の終盤孔への進入や椎間板狭小化が見られる。さらに症状が進めば、椎骨同士の衝突による骨棘（こつきょく）生成にいたる。このような脊椎の変性が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。

【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】

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

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）。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、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】

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

【００６４】

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

【００６５】

本発明者らは、腎機能正常の骨粗鬆症患者群、軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群、中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群いずれに対しても本発明の骨粗

鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤が有効であることを示した（実施例２）。さらに加えて、血清カルシウムに関する安全性において全ての群に対して本発明の骨粗鬆症治療剤・骨折抑制／予防剤は同等であることが明らかとなった。

【００６６】

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

【００６７】

一般的には、血清カルシウムの正常上限濃度は１０．６ｍｇ／ｍｌでありこれを超える１１．０ｍｇ／ｍｌはやや高値といえる。従前のＰＴＨ毎日投与では、中程度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群の１１．７６％の患者に投与後にやや高値である１１．０ｍｇ／ｍｌを超える血清カルシウムが認められていた（非特許文献３２）。ところが、本発明においては、中程度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群に本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤を投与した結果、１１．０ｍｇ／ｍｌを超える血清カルシウムが認められる患者は投与開始～最終時まで全ての検査時において一人も見出すことができなかった（実施例２）。すなわち、有効性のみならず安全性の面でも、本発明の骨粗鬆症治療／予防剤・骨折抑制／予防剤が優れていると考えられる。従って、本発明の適用対象患者として、軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者および／または中等度腎機能障害を有する骨粗 鬆症患者を好ましく例示でき、さらに好ましくは軽度腎機能障害を有する原発性骨粗鬆症患者および／または中等度腎機能障害を有する原発性骨粗鬆症患者を例示できる。

【００６８】

本発明に係る薬剤投与ないし治療方法が適用されるべき対象者の人種・年齢・性別・身長・体重等は特に限定されないが、当該対象者として、骨粗鬆症患者が例示され、或いは骨粗鬆症における骨折の危険因子を多くもつ骨粗鬆症患者に対して本

発明の方法を適用し、或いは本発明の骨粗鬆症治療剤又は骨折抑制ないし予防剤を投与することが望ましい。骨粗鬆症における骨折の危険因子としては、年齢、性、低骨密度、骨折既往、喫煙、アルコール飲酒、ステロイド使用、骨折家族歴、運動、転倒に関連する因子、骨代謝マーカー、体重、カルシウム摂取などが挙げられている（非特許文献１０）。しかして、本発明においては、下記（１）～（３）の全ての条件を満たす骨粗鬆症患者（ないし対象者）を「高リスク患者」として定義する。

（１）年齢が６５歳以上である

（２）既存骨折がある

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

【００６９】

ここで、骨密度とは、典型的には腰椎の骨塩量を指す。但し、腰椎骨塩量の評価が困難な場合では、橈骨、第二中手骨、大腿骨頸部、踵骨の骨塩量値により当該骨密度を示すことができる。また、若年成人平均値とは２０～４４歳の骨密度の平均値を意味する。骨密度は、例えば、二重エネルギーＸ線吸収測定法、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、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、縦の骨梁は太くみえ、配列が粗となり、椎体終板も淡くなる状態を意味する。当該骨萎縮度における骨萎縮度ＩＩＩ度とは、縦の骨梁も不明瞭となり、全体として椎体陰影はぼやけた感じを示し、椎間板陰影との差が減少する状態を意味する（骨

粗鬆 症治療、５／３、２００６年７月号、「単純Ｘ線写真による骨粗鬆症の診断」)。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 、【Ｂ】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のある患者

（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。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。

【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収容されるか、そのような旨を記載した添付文書とともにパッケージに収容された薬剤とすることができる。

【００７６】

なお、本願発明の有用性は、実施例に示される臨床試験の結果を慣用の方法で統計処理等することによっても容易に確認することができる。また、以下、本発明を

実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に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】

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、【Ｂ】らの方法（非特許文献１４）を参考に、開始時と以降の時点のレントゲンフィルムを比較して、新規椎体骨折を評価した。また椎体以外 の部位では、レントゲンフィルムでの確認で評価した。また、全症例において投与開始時 および投与期間中に採血を行い、カルシウム濃度を含む一般臨床検査値を測定した。（ＤＸＡ、新規椎体骨折は中央で一括判定し、椎体以外の骨折は担当医師がレントゲンフィルムにより判定）高リスク者における投与期間は、５単位投与群で８５．１±２０．８週、 １００単位投与群で８３．７±１９．８週であり両群間で有意な差は認められなかった（ｐ＜０．０５）。また低リスク者は、５単位投与群で７２．７±１９．４週、１００単位投与群で８８．３±２１．３週であり両群間で有意な差は認められなかった（ｐ＜０．０５）。

【００８３】

表－４、５に高リスク者、低リスク者の別での、投与群別の腰椎骨密度の推移を示した 。高リスク者においては、１００単位投与群の骨密度は投与開始時に比較し有意に高い骨密度の増加が認められ、５単位投与群と比較しても有意に高い値を示した（ｐ＜０．０５）。一方低リスク者においては、投与開始時との比較および群間

での比較において有意差は認められなかった（ｐ＞０．０５）。

【００８４】

【表４】（後記）

【００８５】

【表５】（後記）

【００８６】

表－６、７に高リスク者、低リスク者の別での、投与群別の新規椎体骨折発生の結果を示した。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】

【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。

【００９０】

【表８】（後記）

【００９１】

【表９】（後記）

【００９２】

表－１０、１１に高リスク者、低リスク者の別での、投与群別の椎体以外の部位での骨折発生の結果を示した。高リスク者においては、１００単位投与群は５単位投

与群に比べ骨折発生は有意に低かった。一方低リスク者においては、群間で有意差は認められなかった。

【００９３】

【表１０】（後記）

【００９４】

【表１１】（後記）

【００９５】

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】

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。

【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、【Ｅ】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Ｄ$_3$４００ＩＵ及びマグネシウム３０ｍｇを含有するソフチュアブル製剤であり、成分として、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、コレカルシフェロール（ビタミンＤ$_3$）等を含み、「新カルシチュウ（商標）Ｄ$_3$」（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１１．０ｍｇ／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２ｍｇ／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１００ＩＵ／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。

（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適当と判断した患者。

【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）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）

（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、プレドニゾロン換算で、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

（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】

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】

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。

【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、【Ｂ】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、骨ジオメトリー、新規および増悪椎体骨折は中央で一括判定し、椎体以外の骨折は担当医がレントゲン フィルムにより判定）。

【０１０９】

（Ａ）椎体多発骨折に対する被験薬の有効性

ここで椎体多発骨折を新規の２箇所以上の椎体骨折と定義して、投与７２週後における被験薬投与群（ｎ＝２６１）と対照薬投与群（ｎ＝２８１）それぞれにおける椎体多発骨折発生比率（例数）を比較したところ、対照薬投与群は２．１％（６例）、被験薬投与群 は０．８％（２例）であった。すなわち、被験薬は椎体多発骨折に対して抑制ないし予防効果を有することが示された。

骨折発生個数別の症例数を下記表に示す。

【表１２】（後記）

【０１１０】

（Ｂ）ステロイドを服用する原発性骨粗鬆症患者に対する被験薬の有効性

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

【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、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（大腿骨頚部、大腿骨転子間部、大腿骨骨幹部）に対する被験薬の効果を一般的な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）

【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】

上記の通り、プリンペラン、ナウゼリン、ガスターＤ、ガスモチン、タケプロンＯＤ、 六神丸が有効であった。特に、ナウゼリン、又はガスモチン、六神丸が好ましかった。

【０１１６】

（Ｅ）合併症の種類またはその有無が被験薬効果に与える影響評価

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）

【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。

【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）

【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週時点の大腿骨頚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２３】（後記）

【０１２３】

（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。

【０１２４】

（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≦）」、軽度腎機能障害を有する 骨粗鬆症患者群を「Ｍｉｌｄ　ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ（５０≦＜８０）」、中等度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群を「Ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ（＜５０）」 と表記した。また、被験薬投与群を「ＰＴＨ２００群」、対照薬投与群を「Ｐ群」と表記 した。また、軽度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群と中度腎機能障害を有する骨粗鬆症患者群を併せて「Ａｂｎｏｒｍａｌ　（＜８０）」と表記することもある。各患者はその 患者のクレアチニンクリアランスをもとに上記群に分類した。具体的には、クレアチニン 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みなした。

【０１２５】

（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２４】（後記）

【０１２６】

（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２５】（後記）

【０１２７】

（Ｈ－３）各患者群に対する被験薬の有効性（骨密度増加）

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２６】（後記）

【０１２８】

（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となった。

【表２７】

【０１２９】

（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２８】（後記）

【表２９】（後記）

【表３０】（後記）

【０１３０】

（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。

【表３１】（後記）

【表３２】（後記）

【表３３】（後記）

【０１３１】

（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

被験薬投与群を「ＰＴＨ２００群」、対照薬投与群を「Ｐ群」と表記した。

【表３４】（後記）

【表３５】（後記）

【０１３２】

上記の表が示すように、半年ごとの新規椎体骨折発生率は、Ｐ群では、いずれの区間も約５％でほぼ一定であった。それに対して、ＰＴＨ２００群では、投与期間が長くなるにつれて区間毎の発生率が低下しており、４８週を超えてからの新規椎体骨折の発生はなかった。また、ＰＴＨ２００群の新規椎体骨折発生率は、２４週以内、２４週～４８週、４８週～７２週のいずれの区間でもＰ群より低く、プラセボに対する相対リスク減少率（Ｒｅｌａｔｉｖｅ　Ｒｉｓｋ　Ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ；ＲＲＲ）は投与を継続するにつれて増加した。このように、本剤２００単位の週１回投与は、新規椎体骨折の発生を早期から抑制し、２４週後には既に骨折発生リスクをプラセボに対して５３、９％低下させた。また、本剤による骨折抑制効果は、投与とともに増強する傾向が認められた。

【０１３３】

その他、骨折試験のＦＡＳ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群より低かつた。

【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ＰＴＨ ２００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／ｄＩ（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８．５ ｍｇ／ｄＬ（４週後）、最大値で１２．ｌｍｇ／ｄＩ（１２週後）であつた。両群共に、大きな変動は認められなかつた。

本試験で血清カルシウム上昇および低下の有害事象は認められなかった。

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】

本発明の骨粗鬆症治療／予防及び骨折抑制／予防方法は効能・効果及び安全性の両面で優れ、本発明の骨折抑制方法は安全性が高く、いずれも骨粗鬆症等治療や骨折抑制／予防のために大きく貢献する画期的な医療技術である。従って、当該目的のための本発明の骨粗鬆症治療／予防剤及び骨折抑制／予防剤は、医薬品産業において極めて有用である。

（表）

【表１】

表－１　骨折の危険因子による区分

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

＊エックス線写真による骨の濃度判定

＊＊若年成人平均値：２０～４４歳の骨密度の平均値

【表２】

表－２　高リスク者における５、１００単位投与群の患者背景　　平均±標準偏差

投与群	例数	年齢（歳）	既存椎体骨折数（個）	腰椎骨密度（％＊）
５単位投与群	６４	７３．９±４．６	２．３±１．２	６３．４±１１．６
１００単位投与群	５２	７３．９±５．３	２．１±１．２	６７．９±１５．５

＊若年成人平均値を１００％としたときの値

【表３】

表－３　低リスク者における５、１００単位投与群の患者背景　　平均±標準偏差

投与群	例数	年齢（歳）	既存椎体骨折数（個）	腰椎骨密度（％＊）
５単位投与群	１０	５７．９±５．１	１．８±０．９	６８．３±８．８
１００単位投与群	１１	６１．５±２．４	２．４±１．２	５９．９±１．９

＊若年成人平均値を１００％としたときの値

【表4】

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

投与群	２６週後	５２週後	７８週後	１０４週後	最終観察時
５単位投与群	－０．９±４．４	－０．６±４．１	０．４±４．１	０．４±４．０	－０．１±４．８
１００単位投与群	３．３±４．５＊#	４．３±４．５＊#	４．０±４．５＊#	４．９±４．２＊#	４．５±４．６＊#

＊　投与開始時との差　ｐ＜０．０５

#　５単位投与群との差　ｐ＜０．０５

【表５】

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

投与群	２６週後	５２週後	７８週後	最終観察時
５単位投与群	－０．６±６．４	－０．７±６．２	１．９±７．５	－０．６±５．７
１００単位投与群＄	３．２	６．１	１２．０	１２．０

＄骨密度の測定は１例のみの実施であり参考値として示した。

【表６】

表－６　高リスク者における新規椎体骨折の状況

投与群	骨折例数（人）	骨折椎体数（個）	群間の差
５単位投与群	１３	２２	ｐ＜０．０５
１００単位投与群	３	３	

【表７】

表－７　低リスク者における新規椎体骨折の状況

投与群	骨折例数（人）	骨折椎体数（個）	群間の差
５単位投与群	１	１	ｐ＞０．０５
１００単位投与群	１	２	

【表８】

表－８　高リスク者における２６週毎の新規椎体骨折の状況

	５単位投与群				１００単位投与群			
	評価例数	発生例数	発生率(%)	発生個数	評価例数	発生例数	発生率(%)	発生個数
２６週後	６３	６	９．５	８	５１	１	２．０	１
５２週後	６３	７	１１．１	９	５１	１	２．０	１
７８週後	５７	４	７．０	４	４５	１	２．２	１
１０４週後	３５	１	２．９	１	２５	０	－	０
１３０週後	１０	０	－	０	５	０	－	０

【表９】

表－９　低リスク者における２６週毎の新規椎体骨折の状況

	５単位投与群				１００単位投与群			
	評価例数	発生例数	発生率(%)	発生個数	評価例数	発生例数	発生率(%)	発生個数
２６週後	２１	０	－	０	１２	１	８．３	２
５２週後	２１	１	４．８	１	１２	０	－	０
７８週後	１６	０	－	０	１２	０	－	０
１０４週後	２	０	－	０	６	０	－	０
１３０週後	２	０	－	０	２	０	－	０

【表１０】

表－１０　高リスク者における椎体以外の部位の骨折の状況

投与群	骨折例数（人）	部位	群間の差
５単位投与群	６例	右鎖骨 右足第５趾基節骨 左第５肋骨 右第１０，１１肋骨 左恥骨 右第６肋骨	p＜０．０５
１００単位投与群	１例	左第２趾基節骨頸部	

【表１１】

表－１１　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＞０．０５
１００単位投与群	0		

【表１２】

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１３】

	骨密度変化率（%）											
ステロイド	腰椎				大腿骨頚部				大腿骨近位部			
投与後の経過時間	0週	24週	48週	72週	0週	24週	48週	72週	0週	24週	48週	72週
被験薬投与群（n=14、18、18）	0.00	3.50	5.97	6.82	0.00	2.53	2.79	2.44	0.00	2.46	3.39	3.06
対照薬投与群（n=17、21、21）	0.00	1.26	1.91	1.23	0.00	-2.51	-1.52	-1.74	0.00	-0.86	-0.8	0.81

【表１４】

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１５】

（C－1）大腿骨頚部に対する効果

大腿骨頚部	（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）（P<0.05）	投与後７２週後のベ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 cortical〕	被験薬投与群（n=30→28→22）	665.02	-0.77	0.5638	-1.14	0.6852
	対照薬投与群（n=37→33→30）	676.84	-0.22		0.82	
Buckling Ratio	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（Zmin））	被験薬投与群（n=30→28→22）	0.3851	3.43	0.0819	1.87	0.5837
	対照薬投与群（n=37→33→30）	0.3793	-0.27		0.62	

【表１６】

（C－2）大腿骨転子間部に対する効果

大腿骨転子間部	(開始時→48W→72W	ベースライン	投与後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=30→29→22）	195.45	1.36	*0.095	0.95	0.0802
	対照薬投与群（n=36→32→30）	195.10	-1.50		-1.47	
体積骨密度（皮質骨）［vBMD cortical］	被験薬投与群（n=30→29→22）	656.98	-0.49	0.8300	-1.49	0.1653
	対照薬投与群（n=36→32→30）	646.04	-0.34		-0.61	
Buckling Ratio	被験薬投与群（n=30→29→22）	19.64	1.59	0.3015	1.27	0.7661
	対照薬投与群（n=36→32→30）	19.26	4.25		2.13	
最大断面係数（SM（Zmin））	被験薬投与群（n=30→29→22）	0.6849	5.19	0.4824	3.30	0.6957
	対照薬投与群（n=36→32→30）	0.7295	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週→72週)	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）	482.05	-0.22		-1.43	
体積骨密度（皮質骨）〔vBMD cortical〕	被験薬投与群（n=29→28→21）	880.91	0.59	0.7796	0.18	0.2703
	対照薬投与群（n=37→33→30）	892.97	0.33		-0.87	
Buckling Ratio	被験薬投与群（n=29→28→21）	3.64	-0.66	0.3977	-3.54	*0.0008
	対照薬投与群（n=37→33→30）	3.39	0.92		1.91	
最大断面係数（SM（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	24	2	2	0.0	4.3	8.9
合併症（高血圧）	無	被験薬投与群	117	29	3	2.1	3.1	3.1
		対照薬投与群	150	18	26	6.3	13.0	19.0
	有	被験薬投与群	144	29	4	3.1	3.1	3.1
		対照薬投与群	131	15	11	4.0	7.5	9.2
合併症（高脂血症）	無	被験薬投与群	156	34	4	2.2	3.0	3.0
		対照薬投与群	169	17	26	5.6	10.2	16.8
	有	被験薬投与群	105	24	3	3.2	3.2	3.2
		対照薬投与群	112	14	11	4.8	10.9	10.9

【表２０】

FAS	評価例数	途中打ち切り例数	骨折発生例数	増悪椎体骨折発生率(%) 投与24週後	投与48週後	投与72週後	投与72週後の被験薬投与群と対照薬投与群の差(%) 差	90%信頼区間 下限	上限	logrank検定
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２１】

		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２２】

	骨密度変化率(%)											
L-アスパラギン酸カルシウム	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=17、23、23)	0.00	3.78	6.16	5.85	0.00	1.44	1.86	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	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=41、51、51)	0.00	3.11	5.47	6.47	0.00	1.64	0.85	2.19	0.00	2.77	2.31	2.31
P群 (n=37、46、45)	0.00	-0.65	-1.01	-0.69	0.00	-0.28	-0.16	-0.96	0.00	0.11	-0.89	-1.05

塩酸ラロキシフェン	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=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	0.82

コルカトニン	腰椎				大腿骨頸部				大腿骨近位部			
週	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w	0w	24w	48w	72w
PTH200群 (n=22、28、28)	0.00	3.96	3.59	5.36	0.00	1.62	0.72	3.15	0.00	3.86	3.44	4.41
P群 (n=20、26、26)	0.00	-0.29	0.20	0.95	0.00	-1.35	0.95	0.29	0.00	-0.73	-0.95	0.10

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

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

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

【表２３】

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Ｃｒ	安全性解析対象	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Normal (80≦)	年齢	PTH200群	49	70.2	3.8	65	70.0	78
		P群	49	70.4	3.9	65	70.0	82
	身長(cm)	PTH200群	49	150.56	5.65	138.5	151.50	162.5
		P群	49	151.11	4.45	140.0	151.20	162.5
	体重(kg)	PTH200群	49	57.81	5.42	47.5	57.30	70.5
		P群	49	57.51	7.73	41.5	56.50	80.1
	BMI(kg/m2)	PTH200群	49	25.57	2.77	20.5	25.70	35.5
		P群	49	25.22	3.57	17.7	24.80	37.2
	閉経後年数(年)	PTH200群	49	19.7	4.8	11	19.0	30
		P群	49	20.6	6.0	10	20.0	42
	投与前腰椎骨椎体骨折数(個)	PTH200群	49	2.0	1.2	1	1.0	5
		P群	49	1.7	0.8	1	1.0	4
	投与前腰椎骨椎体骨折数(個)	PTH200群	49	1.8	1.3	0	1.0	5
		P群	49	1.2	0.9	0	1.0	4
	投与前の腰椎骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	33	68.9	8.4	51	69.1	82
		P群	38	70.6	9.0	50	70.4	91
	投与前の大腿骨頸部骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	37	73.3	8.7	57	74.4	94
		P群	37	72.6	9.3	48	73.3	92
	投与前の大腿骨近位部total骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	37	75.4	11.4	51	76.0	96
		P群	36	79.5	9.0	57	80.6	97
Mild impairment (50≦<80)	年齢	PTH200群	160	74.3	4.7	65	74.0	85
		P群	151	74.5	4.6	65	74.0	90
	身長(cm)	PTH200群	160	147.57	5.14	136.2	147.35	166.0
		P群	151	147.41	5.15	134.5	147.00	160.4

開始時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
	体重(kg)	PTH200群	160	50.57	6.19	37.2	50.40	69.0
		P群	151	49.73	6.56	34.2	49.80	66.0
	BMI (kg/m2)	PTH200群	160	23.26	2.85	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)	PTH200群	160	24.9	5.6	11	24.0	39
		P群	151	25.2	5.6	12	25.0	43
	投与前の既存椎体骨折数(個)	PTH200群	160	1.9	1.1	1	1.5	5
		P群	151	2.0	1.2	1	2.0	5
	投与前の既存椎体骨折数(個)	PTH200群	160	1.6	1.4	0	1.0	8
		P群	151	1.7	1.3	0	1.0	6
	投与前の橈骨骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	91	68.4	9.4	51	67.7	99
		P群	81	67.2	11.4	42	67.9	98
	投与前の大腿骨頸部骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	104	67.3	8.7	46	67.0	96
		P群	96	65.6	10.0	38	66.1	91
	投与前の大腿骨近位部total骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	103	72.2	11.3	44	70.5	102
		P群	95	69.7	11.2	42	70.2	91
Moderate impairment (<50)	年齢	PTH200群	68	80.5	5.5	65	80.0	93
		P群	78	80.3	5.5	65	81.0	95
	身長(cm)	PTH200群	68	141.79	6.57	124.3	145.00	158.0
		P群	78	143.99	6.14	133.0	143.50	159.0
	体重(kg)	PTH200群	68	44.48	6.65	30.4	43.65	60.5
		P群	79	44.59	6.74	31.0	44.25	67.0
	BMI (kg/m2)	PTH200群	68	21.28	3.29	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)	PTH200群	68	31.0	6.71	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
		P群	78	30.5	6.7	12	31.0	48
	登録時既存椎体骨折数(個)	PTH200群	68	2.3	1.3	1	2.0	5
		P群	78	2.1	1.3	1	2.0	5
	投与前既存椎体骨折数(個)	PTH200群	68	2.3	1.5	0	2.0	6
		P群	78	1.8	1.3	0	1.5	5
	投与前の腰椎骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	30	65.9	13.5	31	64.3	102
		P群	39	71.1	11.6	51	72.8	102
	投与前の大腿骨頸部骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	40	62.8	12.1	39	62.0	91
		P群	46	63.5	10.4	42	63.1	88
	投与前の大腿骨近位部total骨密度（YAM換算）(%)	PTH200群	40	65.6	13.2	33	62.9	90
		P群	46	67.9	12.7	43	66.8	93

【表２５】

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

【表２６】

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≦)	24週後	28	4.3	4.7	-5.0	5.1	13.7	36	1.2	3.2	-5.3	1.0	8.9
	48週後	25	5.4	3.7	-1.1	5.6	11.9	30	1.4	3.4	-4.7	0.8	6.7
	72週後	24	8.1	5.3	-1.0	8.0	20.2	29	1.9	4.8	-4.9	0.8	12.6
	最終時	29	7.5	5.4	-1.0	5.6	20.2	36	1.4	4.6	-4.9	0.8	12.6
Mild impairment (50≦<80)	24週後	66	3.9	3.8	-4.7	3.7	15.4	73	0.3	2.9	-6.6	0.6	6.8
	48週後	60	6.0	4.9	-7.0	5.7	18.0	72	0.1	3.5	-8.7	0.7	7.2
	72週後	56	6.3	5.3	-4.6	6.6	18.3	67	-0.4	4.3	-10.2	-0.9	9.3
	最終時	74	5.8	5.0	-4.6	5.4	18.3	79	-0.2	4.1	-10.2	-0.5	9.3
Moderate impairment (<50)	24週後	24	3.7	5.8	-8.5	3.5	15.4	33	0.4	3.5	-5.6	0.7	7.5
	48週後	22	4.9	4.4	-4.5	3.8	14.1	31	0.7	4.2	-8.8	0.7	9.2
	72週後	21	6.1	5.0	-1.3	6.3	21.5	30	0.2	4.4	-9.1	0.5	8.0
	最終時	27	5.6	5.3	-2.4	4.9	21.5	36	0.0	4.1	-9.1	0.1	8.0

【表２７】

補正血清カルシウム（mg／dL）		PTH200群						P群					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Normal（80≦）	開始時	49	9.5	0.3	8.8	9.5	10.6	49	9.5	0.4	8.9	9.5	10.4
	4週後	49	9.5	0.4	8.8	9.5	10.6	48	9.6	0.3	8.9	9.6	10.5
	12週後	45	9.6	0.4	8.6	9.5	10.5	48	9.5	0.3	8.6	9.5	10.3
	24週後	43	9.5	0.4	8.9	9.5	10.7	48	9.5	0.4	8.9	9.5	10.9
	48週後	39	9.3	0.3	8.8	9.2	10.0	44	9.4	0.3	8.8	9.4	10.3
	72週後	37	9.4	0.3	8.9	9.3	10.1	43	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
	最終時	49	9.4	0.3	8.9	9.4	10.4	48	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
Mild impairment（50≦<80）	開始時	160	9.5	0.4	8.8	9.5	10.9	151	9.5	0.4	8.8	9.5	10.8
	4週後	155	9.5	0.4	8.6	9.5	11.6	151	9.6	0.4	8.8	9.6	11.7
	12週後	137	9.6	0.3	8.6	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	10.6	135	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	72週後	107	9.3	0.3	8.5	9.3	10.7	128	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	最終時	157	9.4	0.3	8.5	9.4	10.7	151	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
Moderate impairment（<50）	開始時	69	9.6	0.4	8.6	9.5	10.6	78	9.6	0.4	8.9	9.5	10.8
	4週後	66	9.5	0.3	9.0	9.5	10.8	78	9.6	0.4	8.5	9.6	10.7
	12週後	62	9.5	0.4	8.8	9.5	10.4	75	9.6	0.4	8.9	9.6	10.7
	24週後	59	9.5	0.4	8.8	9.5	10.5	71	9.6	0.4	8.8	9.5	10.5
	48週後	51	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.5
	72週後	45	9.4	0.3	8.8	9.4	10.2	63	9.4	0.4	8.7	9.3	10.3
	最終時	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.4	78	9.4	0.4	8.5	9.3	10.4

【表２８】

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								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
ＰＴＨ２００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２９】

Mild impairment(50≦<80)	有害事象有無				合計	各群の95%信頼区間(正確)		Fisher の正確検定 p値(両側)	差の点推定値	差の95%信頼区間(漸近)(連続修正あり)	
	有		無								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
ＰＴＨ２００群	147	91.9	13	8.1	160	86.5	95.6	0.6589	-1.5	-7.9	4.9
Ｐ群	141	93.4	10	6.6	151	88.2	96.8				

【表３０】

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								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
ＰＴＨ２００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３１】

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								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
ＰＴＨ２００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３２】

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								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
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３３】

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								
	例数	(%)	例数	(%)		下限	上限			下限	上限
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３４】

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
								９０%信頼区間		
				投与２４週後	投与４８週後	投与７２週後	差	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３５】

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

（図面）

【図１】

図―1 リスク別、投与群別、血清カルシウム濃度推移

【図２】

【図３】

新規椎体骨折発生率(%)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
PTH200群
P群
PTH200群
P群
PTH200群
P群
投与群
≦24週
24週＜≦48週
48週＜≦72週
評価区間

【図４】

(mg/g-Cr)
1250.0
1000.0
750.0
500.0
250.0
0.0
開始時
12週後
24週後
48週後
72週後
●PTH200群○P群　Outlier：□

【図５】

（別紙２）

甲１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。）

［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５０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）。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。それぞれの群で、血清２５（ＯＨ）ビタミンＤと１、２５（ＯＨ）$_2$ビタミンＤが治療４８週目に減少した（ｐ＜０．０５）。血清中の骨型アルカリホスファターゼが、ＨとＭ群で４週目に増加し、Ｈ群では４８週目に減少した。尿中のヒドロキシプロリン、ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンはそれぞれの群で有意に減少した。各群の３０～４０％で、背部痛の改善がみられた。試験期間中を通じて、重篤な副作用はみられなかった。ｈＰＴＨ（１－３４）の間欠的毎週投与によって、骨粗鬆症で腰椎のＢＭＤが増加し、骨粗鬆症治療に有用であることを示唆していた。

［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にわたり、退行期骨粗鬆症、特に低回転型の疾患に対して注目すべき有効な治療となり得ることが期待できる。副甲状腺ホルモン（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みられるように、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った。

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

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箇所に存在するものとして定義するのではなく、複数の因子をスコア化することによって評価して骨粗鬆症を定義するものである。スコアの計が４より高い場合（骨粗鬆症と定義）をこの治験への組み入れ基準とした。日本の大部分で、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／ｃｍ^2、Ｈｏｌｏｇｉｃ社製ＱＤＲデンシトメーターで測定した時に０．６９４ｇ／ｃｍ^2、Ｎｏｒｌａｎｄ社製ＸＲデンシトメーターで測定した時に０．６２４ｇ／ｃｍ^{2}を示す者を試験対象に含めた。なお、この基準は現在用いられている他の基準と一致している。Ｘ線上の骨減少度がグレード１から３、またはＢＭＤが若年成人の平均値から２．５ＳＤ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K_2、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６０μｇ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。

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。

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）５μｇ／ｋｇ投与の安全性についても報告している。

［２９８頁左欄２５行ないし２９９頁左欄９行目］

集積データ

治療開始前のデータ。年齢、性別、閉経時の年齢、身長、体重、入院の有無または歩行状況、一般病歴、ｈＰＴＨ（１－３４）の抗原性の皮内テストの結果、骨粗鬆症診断のためのスコア、既往歴、治験前の骨粗鬆症の治療および骨粗鬆症の合併

症、試験期間中に投与された試験薬剤以外の薬物、非処方カルシウム製剤および乳製品について記録した。

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。

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。

（ｂ）中手骨ＢＭＤの測定。非利き手側の第２中手骨のラジオグラメトリを実施するために、前後方向の手のＸ線写真をファントムと一緒に、治療０、１２、２４および４８週後または試験終了時に撮影した。試験終了時に、７１施設で撮影された

すべてのフィルムをコンピューター化されたデジタル画像処理を用いて、東洋検査センターにて測定した。ひとりの観察者が中手骨ＢＭＤ（ΣＧＳ／Ｄ）を同一フィルムを用いて１０回連続で測定した場合のデジタル画像処理法の精度は、ＣＶが０．５９であり、同一処理を３人の観察者で実施した場合は１．４７であった。同一被験者の手のフィルムを４枚撮影した場合、測定は個々に実施され、ＣＶは１．７２であった。

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

生化学的パラメーター。治療開始前および治療後２、４、１２、２４および４８週目または試験終了時に、血清中のカルシウム（Ｃａ）、リン（Ｐ）、２５（ＯＨ）ビタミンＤ（競合タンパク結合分析による測定）、１．２５（ＯＨ）$_2$ビタミンＤ（ラジオリセプターアッセイによる測定）、オステオカルシン、中間部ＰＴＨ（ラジオイムノアッセイによる測定）、総アルカリホスファターゼと骨型アルカリホスファターゼ、アルブミンおよび尿中のＣａ、Ｐ、ヒドロキシプロリン、ピリジノリン、デオキシピリジノリン（ＨＰＬＣによる測定）とクレアチニンを日本最大の臨床検査会社ＳＲＬにて測定した。各施設で治療後０、１２、２４、３６および４８週目または試験終了時に、血球算定（ＲＢＣ、ＷＢＣと血球分画、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよび血小板）、血清生化学的試験（ＧＯＴ、ＧＰＴ、Ａ／Ｇ、ＢＵＮ、クレアチニン、総コレステロール、ＣＰＫ、Ｎａ、Ｋ、Ｃｌおよびグルコース）および尿検査（潜血、タンパク質、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビンおよびｐＨ）を実施した。

副作用と有害事象の調査。試験期間中の有害事象を記録し、詳細を検査した。総合

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

統計解析

患者群の背景は、カイ二乗検定にて、両側検定の危険率１０％で評価した。測定値は【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。

［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。

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

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

被験者の治療開始時の特徴を各グループで比較したものを表３に示した。３群と

も被験者が一様に分布していることを確認した。

［３００頁左欄４ないし１０行目］

自覚症状

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

［３００頁左欄１１行ないし右欄６行目］

骨測定

試験期間４８週間中の腰椎ＢＭＤにおける変化を図１に示した。腰椎ＢＭＤは、試験開始時と比較して、治療後２４と４８週目に用量依存的に増加し、Ｌ、ＭおよびＨ群でそれぞれ０．６％、３．６％および８．１％であった。２４週目と４８週目で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に一定に保たれていることを示していた。Ｌ群で被験者３名、Ｍ群で５名およびＨ群で０名に椎体骨折が発生したが、各群間の差は有意ではなかった。

［３０１頁左欄１行ないし右欄４行目］

生化学的パラメーター

図２に示すように、血清Ｃａは治療後２週目から減少し始め、４週目以降は治療

開始前の基準値より有意に低かった。血清Ｐも治療後２週目に減少した。尿中Ｃａは２週目から減少し、試験期間中を通じて基準値より低いままであった。尿中Ｐも減少した。血清２５（ＯＨ）ビタミンDと１．２５（ＯＨ）$_2$ビタミンD値は、図３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ている。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こす。しかし、ＰＴＨは依然として骨形成促進剤の候補として有望視されている。ＰＴＨを大量に投与すると、ヒトでもＢＭＤの増加がみられたが、ヒトで好ましい効果を奏する間歇投与法は未解決の課題である。【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）２５μｇ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０．２５μｇの１、２５（ＯＨ）$_2$ビタミンＤ$_3$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（２５μｇ）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 (ΣGS/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	[redacted]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。

[a]L 群の値との比較で $p<0.05$ の有意差、[b]M 群の値との比較で $p<0.05$ の有意差、[redacted]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、[redacted]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、[redacted]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	4	12
	(11%)	(5%)	(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)		
総症例数	73			75			72		
副作用発現例数[a](%)	14 (3[b]) (19%)			14 (10[b]) (19%)			30 (16[b]) (42%)		
重症度と件数	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計
	8	6	14	13	10	23	19	18	37
皮下出血	1		1						
全身潮紅					1	1			
顔面潮紅								1	1
湿疹	1		1						
そう痒	1		1						
腰痛					1	1		1	1
頭痛	1	1	2	3		3	2	2	4
めまい		1	1	1	1	2		1	1
悪心	3	1	4	5	2	7	9	6	15
嘔吐				1		1	2	2	4
腹痛		1	1					1	1
おくび					1	1			
あくび					1	1			
口渇	1		1						
食欲不振								1	1
熱感		1	1	1	1	2	1		1
発熱					1	1	3		3
脱力感				1		1	1		1
全身倦怠感		1	1		1	1	1	2	3
悪寒								1	1
眠気				1		1			

[a] 臨床検査値異常を含む

[b] 副作用による脱落症例数

（別紙３）

甲６４証明（表紙を除く。）

＜概要＞

下記のデータセット*を用いて、条件充足患者と非充足患者で骨折の抑制効果を比較した（解析①～③）。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（＊）

・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ＰＴＨ１－３４）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原発性骨粗鬆症患者群（365 例）

■骨折発生率算出の対象骨折

臨床骨折

＜解析①：３条件充足患者と非３条件充足患者における骨折抑制効果の比較＞

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

■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

<u>３条件</u>

１）年齢が６５歳以上である

２）既存の骨折がある

３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である

※　骨密度は腰椎または大腿骨（頸部・近位部）にて測定

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

■解析結果

（表１）

	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	825	40(4.8)	8.6	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	496	18(3.6)	4.6	p=0.0906	p=0.0950
	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の発生は抑制されたが、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。

<解析②：ＰＴＨが４８週を超過して投与された場合の骨折抑制効果の比較>

■データ解析日　令和１年８月28日～令和１年10月４日

■解析に用いたデータの患者

・４条件充足患者①

上記データセット（*）の内、下記の１）～４）の全てを満たす患者

・非４条件充足患者①

上記データセット（*）の内、下記の１）、４）は満たすが、２）または３）のうち少なくとも１つを満たさない患者

<u>４条件</u>

１）年齢が６５歳以上である

２）既存の骨折がある

３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である

４）４８週を超過して投与される

※　骨密度は腰椎または大腿骨（頸部・近位部）にて測定

※　骨萎縮度は未測定。ただし、骨密度がYAM50%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

（表２）４８週超過

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p 値(χ2)	p 値(Fisher)
４条件充足患者①	ＰＴＨ	428	26(6.1)	6.3	p=0.0036	p=0.0049
	コントロール	266	33(12.4)			
非４条件充足患者①	ＰＴＨ	261	13(5.0)	3.8	p=0.2618	p=0.3370
	コントロール	57	5(8.8)			

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

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

＜解析③：ＰＴＨが７２週以上投与された場合の骨折抑制効果の比較＞

■データ解析日　令和１年８月 28 日～令和１年 10 月４日

■解析に用いたデータの患者

・４条件充足患者②

上記データセット（*）の内、下記の１）～５）の全てを満たす患者

・非４条件充足患者②

上記データセット（*）の内、下記の１）、５）は満たすが、２）または３）のうち少なくとも１つを満たさない患者

<u>４条件</u>

１）年齢が６５歳以上である

２）既存の骨折がある

３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である

５）７２週以上投与される

※　骨密度は脊椎または大腿骨（頸部・近位部）にて測定

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

■解析結果

（表３）７２週以上

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p 値(χ2)	p 値(Fisher)
４条件充足患者②	ＰＴＨ	348	19(5.5)	7.8	p=0.0011	p=0.0017
	コントロール	218	29(13.3)			
非４条件充足患者②	ＰＴＨ	206	9(4.4)	2.3	p=0.5128	p=0.4554
	コントロール	45	3(6.7)			

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

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

以上

（別紙４）

甲６８証明書（表紙を除く。）

＜概要＞

令和３年１月２９日付で提出した実験成績証明書Ⅰ（乙２４）の解析に用いたデータセット*を用いて、以下の解析①～④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（＊）

・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ＰＴＨ１－３４）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原発性骨粗鬆症患者群（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

<u>３条件</u>

１）年齢が６５歳以上である

２）既存の骨折がある

３）骨密度が若年成人平均値の８０％未満である

※　骨密度は腰椎または大腿骨（頸部・近位部）にて測定

※　骨萎縮度は未測定。ただし、骨密度が YAM80%以上あれば、通常、骨萎縮度がⅠ度未満と考えられるので、３）の条件は「骨密度が若年成人平均値の８０％未満である、および／または、骨萎縮度が萎縮度１度以上である」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 12 月 21 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日よりも前に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段の違いは見られなかった。

（表１）乙２４表１の診断基準別の患者背景

	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 %
YAM値（平均値）	64.4 %	67.7 %

また、乙２４の表２と表３についても同様の解析を行ったが、同様の結果であった。

（表２）：乙２４表２の診断基準別の患者背景

	2000年度改訂版患者	2012年度改訂版患者
年齢（平均値）	78.6 歳	78.3 歳
骨折既往あり（症例割合）	74.7 %	70.8 %
YAM値（平均値）	64.5 %	66.5 %

（表３）：乙２４表３の診断基準別の患者背景

	2000年度改訂版患者	2012年度改訂版患者
年齢（平均値）	78.6 歳	78.3 歳
骨折既往あり（症例割合）	73.5 %	74.8 %
YAM値（平均値）	64.2 %	66.6 %

＜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生率を以下に示す。

（表４）：乙２４表１における２０００年度改訂版診断患者の骨折状況

	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	250	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、乙２４の表２と表３についても同様の解析を行ったが、同様の結果であった。

（表５）：乙２４表２における２０００年度改訂版診断患者の骨折状況

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p値(χ^2)	p値(Fisher)
４条件充足患者	ＰＴＨ	268	18(6.7)	5.7	p=0.0253	p=0.0275
①	コントロール	266	33(12.4)			
非４条件充足患者	ＰＴＨ	147	8(5.4)	3.3	p=0.3823	p=0.3589
①	コントロール	57	5(8.8)			

（表６）：乙２４表３における２０００年度改訂版診断患者の骨折状況

	群	評価例数	骨折例数(%)	差*	p値(χ^2)	p値(Fisher)
４条件充足患者	ＰＴＨ	218	13(6.0)	7.3	p=0.0094	p=0.0141
②	コントロール	218	29(13.3)			
非４条件充足患者	ＰＴＨ	126	5(4.0)	2.7	p=0.4619	p=0.4350
②	コントロール	45	3(6.7)			

＜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７）：乙２４表１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	46
	コントロール	69
非３条件充足患者	ＰＴＨ	46
	コントロール	70

また、乙２４：表２、表３の各群の平均投与期間を以下に示す。

（表８）：乙２４表２の各群の平均投与期間

	群	平均投与期間（週）
４条件充足患者①	ＰＴＨ	74
	コントロール	75
非４条件充足患者①	ＰＴＨ	73
	コントロール	74

（表９）：乙２４表３の各群の平均投与期間

	群	平均投与期間（週）
４条件充足患者②	ＰＴＨ	77
	コントロール	77
非４条件充足患者②	ＰＴＨ	77
	コントロール	75

＜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１０）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１１）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１０、表１１の各群の平均投与期間を以下に示す。

（表１２）表１０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	69
	コントロール	70
非３条件充足患者	ＰＴＨ	68
	コントロール	72

（表１３）表１１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	66
	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