



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103893746 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 02

-
- (21) 申请号 201410092512. 5 *A61P 3/10* (2006. 01)
- (22) 申请日 2010. 09. 08 *A61P 9/12* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 3/06* (2006. 01)
2009-208039 2009. 09. 09 JP *A61P 19/02* (2006. 01)
A61P 29/00 (2006. 01)
- (62) 分案原申请数据
201080034494. 5 2010. 09. 08
- (71) 申请人 旭化成制药株式会社
地址 日本东京都
- (72) 发明人 白江伸一郎 中村泰朗 增永结子
野崎誉士秀 小林伸行 黑田龙彦
加藤弘毅 瀬良田政志 堀一良
- (74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
代理人 丁香兰 赵冬梅
- (51) Int. Cl.
A61K 38/29 (2006. 01)
A61K 33/06 (2006. 01)
A61P 19/08 (2006. 01)
A61P 19/10 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书36页 附图3页

(54) 发明名称

含有 PTH 的骨质疏松症治疗 / 预防剂

(57) 摘要

本发明涉及一种含有 PTH 的骨质疏松症治疗 / 预防剂。本发明的课题在于提供安全性优异、并且效果和效能高的利用 PTH 的骨质疏松症治疗法;提供安全性优异的利用 PTH 的骨折抑制 / 预防方法;并提供用于上述方法的药剂。本发明涉及一种含有 PTH 作为有效成分的药剂,其特征在在于,在上述方法中,间隔一周给药每次为 100 单位~ 200 单位的 PTH。

1. 一种含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,其与钙剂合用,且每周给药 1 次每次为 100 单位~ 200 单位的 PTH。

2. 如权利要求 1 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂每周给药 1 次以上。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂以钙计算每天给药 200mg ~ 800mg。

4. 如权利要求 1 ~ 3 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

5. 如权利要求 1 ~ 4 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于以超过 24 周或 48 周的期间给药。

6. 如权利要求 1 ~ 5 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的骨质疏松症患者:

- (1) 年龄为 65 岁以上;
- (2) 具有现存的骨折;
- (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

7. 如权利要求 1 ~ 6 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗或预防起因于类固醇的继发性骨质疏松症、或糖尿病性骨质疏松症。

8. 如权利要求 1 ~ 6 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗或预防具有下述 (1) ~ (8) 的至少任意一种疾病作为并发症的骨质疏松症:

- (1) 糖尿病;
- (2) 高血压;
- (3) 高脂血症;
- (4) 关节痛;
- (5) 变形性脊椎症;
- (6) 变形性腰痛症;
- (7) 变形性股关节症;
- (8) 变形性颞颌关节症。

9. 如权利要求 1 ~ 6 的任一项所述的骨质疏松症或预防治疗剂,其用于对具有下述 (1) ~ (6) 的至少任意一种骨质疏松症治疗药的给药经历的骨质疏松症患者进行给药:

- (1) L- 天冬氨酸钙;
- (2) 阿法骨化醇;
- (3) 依降钙素;
- (4) 盐酸雷洛昔芬;
- (5) 四烯甲萘醌;
- (6) 乳酸钙。

10. 如权利要求 1 ~ 6 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药。

11. 如权利要求 6 ~ 10 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

12. 如权利要求 6 ~ 11 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂为皮下注射剂。

13. 一种由权利要求 1 ~ 12 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂与下述 (1) ~ (6) 的至少任意一种药剂构成的合剂或医疗用试剂盒:

- (1) 甲氧氯普胺;
- (2) 多潘立酮;
- (3) 法莫替丁;
- (4) 枸橼酸莫沙必利;
- (5) 兰索拉唑;
- (6) 六神丸。

14. 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,该治疗剂或预防剂的特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于治疗满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的骨质疏松症患者:

- (1) 年龄为 65 岁以上;
- (2) 具有现存的骨折;
- (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

15. 一种含有 PTH 作为有效成分的用于骨折危险性高的骨质疏松症的治疗剂或预防剂,其特征为,每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH。

16. 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,该治疗剂或预防剂的特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于治疗或预防起因于类固醇的继发性骨质疏松症、或糖尿病性骨质疏松症。

17. 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,该治疗剂或预防剂的特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药。

18. 一种含有 PTH 作为有效成分的骨折抑制剂或预防剂,其特征为,其与钙剂合用,且每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH。

19. 如权利要求 18 所述的骨折抑制剂或预防剂,其特征为,所合用的钙剂每周给药 1 次以上。

20. 如权利要求 18 或 19 所述的骨折抑制剂或预防剂,其特征为,所合用的钙剂以钙计算每天给药 200mg ~ 800mg。

21. 如权利要求 18 ~ 20 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

22. 如权利要求 18 ~ 21 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂,其用于对满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的对象进行给药:

- (1) 年龄为 65 岁以上;
- (2) 具有现存的骨折;

(3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

23. 如权利要求 22 所述的骨折抑制剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

24. 如权利要求 22 或 23 所述的骨折抑制剂或预防剂,其中,所述含有 PTH 作为有效成分的骨折抑制剂或预防剂为皮下注射剂。

25. 如权利要求 18 ~ 24 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂,其中,骨折抑制剂或预防剂为多发骨折抑制剂或多发骨折预防剂。

26. 如权利要求 18 ~ 25 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂,其中,骨折抑制剂或预防剂为骨折恶化抑制剂或骨折恶化预防剂。

含有 PTH 的骨质疏松症治疗 / 预防剂

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的申请号为 201080034494.5,申请日为 2010 年 9 月 8 日,发明名称为“以每周给药 1 次每次为 100 单位~ 200 单位的 PTH 为特征的、含有 PTH 的骨质疏松症治疗 / 预防剂”。

技术领域

[0002] 本发明涉及含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症的治疗剂或预防剂。另外,本发明涉及含有 PTH 作为有效成分的骨折抑制剂或预防剂。特别是,本发明涉及特征在于每周给药 1 次每次为 100 单位~ 200 单位的 PTH 的所述药剂。

背景技术

[0003] 骨质疏松症为“一种骨折的风险增大的疾病,其特征在于骨强度的降低”。目前,作为骨质疏松症的治疗剂之一,已知有 PTH(Parathyroid Hormone;甲状旁腺激素)制剂。

[0004] PTH 和降钙素类、维生素 D 类均为与血中钙浓度的调节有关的激素。例如,已知 PTH 还具有下述作用:在生物体内增加肾脏中的活性型维生素 D₃ 的生成,从而促进肠道中的钙吸收(非专利文献 1)。

[0005] 专利文献 1 公开了一种骨质疏松症的治疗方法,其通过对骨质疏松症患者以每周一次的频率在 26 周的给药期间皮下给药每次的给药量为 100 单位或 200 单位的 PTH,从而增加该骨质疏松症患者的松质骨的骨密度且不减少皮质骨的骨密度。

[0006] 从而,专利文献 1 公开了这些治疗方法仅诱导骨密度的增加,但另一方面并没有明确显示该治疗方法是否能够增大骨质疏松症患者的骨强度或减轻骨折的风险。另外,PTH 仅单独使用,不与钙剂合用。

[0007] 非专利文献 1 公开了:在关于利用 PTH 的骨质疏松症治疗的临床试验中,对患者给药 PTH(20 μg/天)后在 4~6 小时后进行采血时,该患者的 11% 观察到高钙血症,其 3% 观察到持续性的高钙血症。此外,非专利文献 1 还公开了:在下一次的 PTH 给药前,几乎在所有的患者中血清钙均恢复正常,但在 541 名患者中有 1 人观察到持续性的血清钙上升,因此治疗中止。

[0008] 非专利文献 2 公开了:关于在钙剂合用下的 PTH 的连日皮下给药制剂,本剂给药后的血清钙在临床上没有问题;但还报道了给药后的血清钙上升。非专利文献 3 是非专利文献 2 中公开的连日皮下给药制剂的包装说明书。本说明书中报道了,在临床试验中所公开的该制剂给药后的各种有害事项中,观察到该制剂给药后的一过性的高钙血症。此外,非专利文献 3 还公开了:在该制剂的市售后调查中,存在高钙血症的副作用报道。

[0009] 这样,非专利文献 1~3 公开了 PTH 的骨质疏松症治疗中的高钙血症的副作用事例等,从安全性的方面出发,这些文献中公开的治疗方法并不充分。

[0010] 在这样的背景下,要求一种安全性高且效能和效果方面优异的利用 PTH 的骨质疏松症治疗方法。

[0011] 现有技术文献

- [0012] 专利文献
- [0013] 专利文献 1 :日本特开平 8-73376
- [0014] 专利文献 2 :W000/10596
- [0015] 专利文献 3 :日本特开平 5-306235
- [0016] 专利文献 4 :日本特开昭 64-16799
- [0017] 专利文献 5 :W002/002136
- [0018] 专利文献 6 :日本特开 2003-095974 号
- [0019] 非专利文献
- [0020] 非专利文献 1 :Paul D. Miller, MD、Current Osteoporosis Reports、Vol. 6、12-16、2008
- [0021] 非专利文献 2 :CLINICAL CALCIUM、Vol. 17、No. 1、48-55、2007
- [0022] 非专利文献 3 :FORTEO(注册商标)特立帕肽(rDNA来源)注射 750mcg/3mL、2008
- [0023] 非专利文献 4 :ADVANCES IN ENZYMOLOGY、32、221-296、1969
- [0024] 非专利文献 5 :Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.、355、415、1974
- [0025] 非专利文献 6 :J. Biol. Chem.、Vol. 259、No. 5、3320、1984
- [0026] 非专利文献 7 :Pthobiology annual、11、53、1981
- [0027] 非专利文献 8 :J. Biol. Chem.、Vol. 266、2831-2835、1991
- [0028] 非专利文献 9 :Marcus. &Aurbach, G. D、Endocrinology85、801-810、1969
- [0029] 非专利文献 10 :“骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(骨质疏松症的预防和治疗原则)2006年版”(Life Science 出版)
- [0030] 非专利文献 11 :M. Takai et al.、Peptide Chemistry1979、187-192、1980
- [0031] 非专利文献 12 :折茂肇等、原发性骨粗鬆症の诊断基准(原发性骨质疏松症的诊断基准)(1996年度修订版)(1997)日本骨代谢学会杂质 14;219-233
- [0032] 非专利文献 13 :原发性骨粗鬆症の诊断基准および骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(原发性骨质疏松症的诊断基准及骨质疏松症的预防和治疗原则)(折茂肇等、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(骨质疏松症的预防和治疗原则)2006年版(2006)34-35)
- [0033] 非专利文献 14 :Genant H. K. et al、J. Bone Miner. Res.、8、1137-1148、1993
- [0034] 非专利文献 15 :N. Engl. J. Med.、Vol. 344、No. 19、1434-1441、2001
- [0035] 非专利文献 16 :Clinical Diabetes、Vol. 22、No. 1、10-20、2004
- [0036] 非专利文献 17 :川崎医学会志、36(1)、23 ~ 33、2010
- [0037] 非专利文献 18 :Bone、Vol. 32、86-95、2003
- [0038] 非专利文献 19 :齿科学报、102(11):853-868、2002
- [0039] 非专利文献 20 :Miner. Electrolyte Metab. 1995;21(1-3):201-4
- [0040] 非专利文献 21 :Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi1995Oct;69(10):1027-36.
- [0041] 非专利文献 22 :Calcif. Tissue Int. 2000Mar;66(3):229-33
- [0042] 非专利文献 23 :N. Engl. J. Med.、Vol. 358、No. 12、1302-1304、2008
- [0043] 非专利文献 24 :N. Engl. J. Med.、Vol. 357、No. 20、2028-2039、2007
- [0044] 非专利文献 25 :Osteoporos. Int. 2003Jan;14(1):77-81
- [0045] 非专利文献 26 :Osteoporos. Int. 2000;11(5):434-42.

- [0046] 非专利文献 27 :J. Bone Miner. Res. 2000May;15 (5) :944-51
- [0047] 非专利文献 28 :J. Clin. Invest. 1998Oct15;102 (8) :1627-33
- [0048] 非专利文献 29 :J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001Feb;86 (2) :511-6
- [0049] 非专利文献 30 :J. Bone Miner. Res. 2004May;19 (5) :745-51. Epub2004Jan19
- [0050] 非专利文献 31 :J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009Oct;94 (10) :3772-80. Epub2009Jul7
- [0051] 非专利文献 32 :Osteoporos. Int. 2007;18:59-68
- [0052] 非专利文献 33 :J. Bone Miner. Res. 、Vol. 25、No. 3、472-481 (2010)
- [0053] 非专利文献 34 :Osteoporos. Int. 1999;9:296-306
- [0054] 非专利文献 35 :井上哲郎等骨粗鬆症の诊断基准脊椎单纯 X 線像による骨量減少度および椎体変形の評価法 (骨质疏松症の诊断基准 - 基于脊椎单纯 X 射线照片的骨量减少度及椎体变形的评价法). 厚生省厚生科学研究费补助金 Silver Science 研究平成元年度研究报告, 1990. 3.
- [0055] 非专利文献 36 :J. Bone Miner. Metab. 1998;16 (1) :27-33
- [0056] 非专利文献 37 :第 26 回日本骨代谢学会学术集会大纲抄录集、0-025、147 (Oct. 2008)
- [0057] 非专利文献 38 :ASBMR 第 31 次年会、“Weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases bone strength via the amelioration of microarchitecture, degree of mineralization, enzymatic and non-enzymatic cross-links formation in ovariectomized cynomolgus monkeys (对卵巢切除短尾猴每周给予人甲状旁腺激素 (1-34) 18 个月通过改善微观结构、矿化作用程度、以及酶和非酶交联形成而增加骨强度)” (SA0044, FR0044)
- [0058] 非专利文献 39 :IOF World Congress on Osteoporosis&10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOF 世界骨质疏松大会 & 第 10 次欧洲骨质疏松和骨关节炎临床和经济方向大会)、“ONCE-WEEKLY TREATMENT WITH TERIPARATIDE FOR 18 MONTHS INCREASES BONE STRENGTH VIA THE AMELIORATE TRABECULAR ARCHITECTURE, COLLAGEN ENZYMATIC AND NON-ENZYMATIC CROSS-LINK FORMATION IN OVARIECTOMIZED CYNOMOLGUS MONKEYS (对卵巢切除短尾猴每周给予特立帕肽 18 个月通过改善微观结构、矿化作用程度、以及酶和非酶交联形成而增加骨强度)”

发明内容

- [0059] 发明所要解决的课题
- [0060] 本发明的课题在于提供安全性高且效能和效果方面优异的利用 PTH 的骨质疏松症治疗或预防方法。此外,本发明的课题在于提供安全性高的利用 PTH 的骨折抑制或预防方法。
- [0061] 用于解决课题的手段
- [0062] 为了解决上述课题,本发明人反复进行了深入的研究开发,结果令人震惊地发现,通过限定 PTH 的给药量和给药间隔,得到了一种在效能效果以及安全性这两个方面均优异

的骨质疏松治疗或预防方法。另外发现,通过指定 PTH 的给药量和给药间隔,得到一种安全性高的骨折抑制 / 预防方法。此外还发现,在这些方法中,对于高风险患者特别有效。

[0063] 即,本发明涉及以下方案。

[0064] (1) 一种含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,其与钙剂合用,且每周给药 1 次每次为 100 单位 ~ 200 单位的 PTH。

[0065] (2) 如上述 (1) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂每周给药 1 次以上。

[0066] (3) 如上述 (1) 或 (2) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂以钙计算每天给药 200mg ~ 800mg。

[0067] (4) 如上述 (1) ~ (3) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

[0068] (5) 如上述 (1) ~ (4) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于以超过 24 周或 48 周的期间给药。

[0069] (6) 如上述 (1) ~ (5) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的骨质疏松症患者:

[0070] (1) 年龄为 65 岁以上;

[0071] (2) 具有现存的骨折;

[0072] (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

[0073] (7) 如上述 (1) ~ (6) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗或预防起因于类固醇的继发性骨质疏松症、或糖尿病性骨质疏松症。

[0074] (8) 如上述 (1) ~ (6) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于治疗或预防具有下述 (1) ~ (8) 的至少任意一种疾病作为并发症的骨质疏松症:

[0075] (1) 糖尿病;

[0076] (2) 高血压;

[0077] (3) 高脂血症;

[0078] (4) 关节痛;

[0079] (5) 变形性脊椎症;

[0080] (6) 变形性腰痛症;

[0081] (7) 变形性股关节症;

[0082] (8) 变形性颞颌关节症 (变形性顎關節症)。

[0083] (9) 如上述 (1) ~ (6) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于对具有下述 (1) ~ (6) 的至少任意一种骨质疏松症治疗药的给药经历的骨质疏松症患者进行给药:

[0084] (1) L- 天冬氨酸钙;

[0085] (2) 阿法骨化醇;

[0086] (3) 依降钙素;

[0087] (4) 盐酸雷洛昔芬;

[0088] (5) 四烯甲萘醌;

[0089] (6) 乳酸钙。

[0090] (10) 如上述 (1) ~ (6) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药。

[0091] (11) 如上述 (6) ~ (10) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

[0092] (12) 如上述 (6) ~ (11) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其中,所述含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂为皮下注射剂。

[0093] (13) 一种由上述 (1) ~ (12) 的任一项所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂与下述 (1) ~ (6) 的至少任意一种药剂构成的合剂或医疗用试剂盒:

[0094] (1) 甲氧氯普胺;

[0095] (2) 多潘立酮;

[0096] (3) 法莫替丁;

[0097] (4) 枸橼酸莫沙必利;

[0098] (5) 兰索拉唑;

[0099] (6) 六神丸。

[0100] (14) 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位~200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于治疗满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的骨质疏松症患者:

[0101] (1) 年龄为 65 岁以上;

[0102] (2) 具有现存的骨折;

[0103] (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

[0104] (15) 一种含有 PTH 作为有效成分的骨折的危险性高的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位~200 单位的 PTH。

[0105] (16) 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位~200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于治疗或预防起因于类固醇的继发性骨质疏松症、或糖尿病性骨质疏松症。

[0106] (17) 一种骨质疏松症治疗剂或预防剂,其为含有 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂,其特征在于,每周给药 1 次每次为 100 单位~200 单位的 PTH,该骨质疏松症治疗剂或预防剂用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药。

[0107] (18) 一种含有 PTH 作为有效成分的骨折抑制剂或预防剂,其特征在于,其与钙剂合用,且每周给药 1 次每次为 100 单位~200 单位的 PTH。

[0108] (19) 如上述 (18) 所述的骨折抑制剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂每周给药 1 次以上。

[0109] (20) 如上述 (18) 或 (19) 所述的骨折抑制剂或预防剂,其特征在于,所合用的钙剂以钙计算每天给药 200mg ~ 800mg。

[0110] (21) 如上述 (18) ~ (20) 的任一项所述的骨折抑制剂,其中,所述 PTH 为人 PTH(1-34)。

[0111] (22) 如上述 (18) ~ (21) 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂,其用于对满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的对象进行给药:

- [0112] (1) 年龄为 65 岁以上；
- [0113] (2) 具有现存的骨折；
- [0114] (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。
- [0115] (23) 如上述 (22) 所述的骨折抑制剂或预防剂, 其中, 所述 PTH 为人 PTH(1-34)。
- [0116] (24) 如上述 (22) 或 (23) 所述的骨折抑制剂或预防剂, 其中, 所述含有 PTH 作为有效成分的骨折抑制剂或预防剂为皮下注射剂。
- [0117] (25) 如上述 (18) ~ (24) 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂, 其中, 骨折抑制剂或预防剂为多发骨折抑制剂或多发骨折预防剂。
- [0118] (26) 如上述 (18) ~ (25) 的任一项所述的骨折抑制剂或预防剂, 其中, 骨折抑制剂或预防剂为骨折恶化 (增恶骨折, worsening fracture) 抑制剂或骨折恶化预防剂。
- [0119] (27) 一种用于治疗或预防起因于类固醇的继发性骨质疏松症或糖尿病性骨质疏松症的骨质疏松症治疗剂或预防剂, 其为上述 (14) 或 (15) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂。
- [0120] (28) 一种用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药的骨质疏松症治疗剂或预防剂, 其为上述 (14) 或 (15) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂。
- [0121] (29) 一种用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药的骨质疏松症治疗剂或预防剂, 其为上述 (27) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂。
- [0122] (30) 一种用于对具有轻度肾损伤或中度肾损伤的骨质疏松症患者进行给药的骨质疏松症治疗剂或预防剂, 其为上述 (16) 所述的骨质疏松症治疗剂或预防剂。
- [0123] (31) 一种预防或治疗方法, 其使用了上述 (1) ~ (30) 的任一项所述的治疗剂、预防剂、药剂、合剂或试剂盒。
- [0124] 发明效果
- [0125] 本发明的骨质疏松症治疗剂的安全性高且在效能效果方面优异。另外, 本发明的骨折抑制剂或预防剂的安全性高、非常有用。

附图说明

- [0126] 图 1 是示出各给药组 (高风险者、低风险者) 的血清钙浓度推移的结果的曲线图。
- [0127] 图 2 示出待测药给药对于新发的椎体骨折发生率的经时变化的影响。将待测药给药组记为“PTH200 组”, 将对照药给药组记为“P 组”。
- [0128] 图 3 示出待测药给药对于新发的椎体骨折发生率的经时变化的影响。将待测药给药组记为“PTH200 组”, 将对照药给药组记为“P 组”。
- [0129] 图 4 示出对于将待测药 (“PTH200 组”) 或对照药 (“P 组”) 以每周一次的频率对患者给药 72 周时的尿中钙值的变动进行试验的结果。在给药开始前和观察周对于尿中钙值 / 尿中肌酸值之比进行比较。尿中钙的测定在开始时、12 周后、24 周后、48 周后、72 周后实施。从取得同意时起至治疗终止为止, 每天一次晚饭后服用标准合用药 (钙 610mg、维生素 D₃400IU、和镁 30mg)。
- [0130] 图 5 示出对于将待测药 (“PTH200 组”) 或对照药 (“P 组”) 以每周一次的频率对患者给药 72 周时的修正血清钙值的变动进行试验的结果。血清钙的测定在开始时、12 周后、24 周后、48 周后、72 周后实施。血清钙基准值 :8.4mg/dL-10.4mg/dL。从取得同意时起

至治疗终止为止,每天一次晚饭后服用标准合用药(钙 610mg、维生素 D₃400IU、和镁 30mg)。

具体实施方式

[0131] 对本发明进行具体说明。

[0132] 本发明提供利用 PTH 的骨质疏松症治疗或预防方法或者骨折抑制或预防方法,其特征在于,每周给药 1 次(以下,也将“每周 1 次”称为“间隔一周(隔週)”)。每次为 100 单位~200 单位的 PTH。另外,本发明提供以 PTH 作为有效成分的骨质疏松症治疗剂或预防剂或者骨折抑制剂或预防剂,其特征在于,间隔一周给药每次为 100 单位~200 单位的 PTH。此外,本发明提供 PTH 的应用,其用于制造上述骨质疏松症治疗剂或预防剂或者上述骨折抑制剂或预防剂。

[0133] I 有效成分

[0134] 作为本发明的有效成分的 PTH(以下,有时也简称为“PTH”)包含作为人甲状旁腺激素的人 PTH(1-84)和具有与人 PTH(1-84)同等或类似活性的分子量约为 4000~10000 左右的肽类。

[0135] PTH 包含天然型的 PTH、通过基因工程的方法制造的 PTH 和通过化学合成法合成的 PTH 的任意一种。PTH 可以通过自身公知的基因工程的方法制造(非专利文献 8)。或者,PTH 可以通过自身公知的肽合成法合成(非专利文献 11),也可以利用例如在不溶性的高分子载体上使肽链从 C 末端延长的固相法(solid phase method)进行合成(非专利文献 4)。需要说明的是,本发明的 PTH 的来源不限于人,可以为鼠、牛、猪等。

[0136] 本申请说明书中,称为人 PTH(n-m)时,是指以由人 PTH(1-84)的氨基酸序列第 n 位至第 m 位构成的部分氨基酸序列表示的肽。例如,人 PTH(1-34)是指以由人 PTH(1-84)的氨基酸序列第 1 位至第 34 位构成的部分氨基酸序列表示的肽。

[0137] 作为本发明的有效成分的 PTH 可以是与 1 种或 2 种以上的挥发性有机酸形成的盐。作为挥发性有机酸,可示例出三氟乙酸、甲酸、乙酸等,优选可以举出乙酸。关于游离体的 PTH 和挥发性有机酸形成盐时的两者的比例,只要形成该盐则没有特别限定。例如,人 PTH(1-34) 由于在其分子中具有 9 分子的碱性氨基酸残基和 4 分子的酸性氨基酸残基,因此若考虑到在它们的分子内形成盐,则可以使碱性氨基酸 5 残基为乙酸的化学当量。例如,若乙酸量使用以乙酸重量 $\times 100(\%) /$ 人 PTH(1-34) 的肽重量表示的乙酸含量,则作为一种理论,相对于作为游离体的人 PTH(1-34) 的乙酸的化学当量为约 7.3%(重量%)。本申请说明书中,作为游离体的人 PTH(1-34) 有时也称为特立帕肽,特立帕肽的乙酸盐有时也称为醋酸特立帕肽。关于醋酸特立帕肽中的乙酸含量,只要特立帕肽和乙酸可以形成盐则没有特别限定,例如,可以为作为上述理论化学当量的 7.3% 以上,也可以为 0%~1%。更具体地说,作为醋酸特立帕肽中的乙酸含量,可示例出 1%~7%、优选为 2%~6%。这些盐可以根据自身公知的方法(专利文献 4~5)制造。

[0138] 作为 PTH,可示例出人 PTH(1-84)、人 PTH(1-34)、人 PTH(1-38)、hPTH(非专利文献 5)、人 PTH(1-34)NH₂、(N1e^{8,18}) 人 PTH(1-34)、(N1e^{8,18}, Tyr³⁴) 人 PTH(1-34)、(N1e^{8,18}) 人 PTH(1-34)NH₂、(N1e^{8,18}, Tyr³⁴) 人 PTH(1-34)NH₂、鼠 PTH(1-84)、鼠 PTH(1-34)、牛 PTH(1-84)、牛 PTH(1-34)、牛 PTH(1-34)NH₂ 等。作为优选的 PTH,可示例出人 PTH(1-84)、人 PTH(1-38)、人 PTH(1-34)、人 PTH(1-34)NH₂(专利文献 3 等)。作为特别优选的 PTH,可以举出人

PTH(1-34)。作为进一步优选的 PTH,可以举出通过化学合成得到的人 PTH(1-34),作为最优选的 PTH,可以举出醋酸特立帕肽(实施例 1)。

[0139] II 与其他药剂的合用

[0140] 关于钙剂合用下的 PTH,本发明人实施了以骨折发生作为主要评价项目的双盲比较临床试验,结果其在 24 或 26 周后这样的早期表现出效果,此外没有确认到作为有害事项的高钙血症(实施例 1~2)。因此,本发明的骨质疏松症治疗剂或骨折抑制/预防剂的特征之一在于与其他药剂合用。此处,与其他药剂合用是指将本发明的骨质疏松症治疗剂或骨折抑制/预防剂和与之不同的药剂(其他药剂)合用。

[0141] 作为本发明的其他药剂,优选可示例出钙。但是,本发明中与其他药剂合用时,并不排除进一步合用该其他药剂以外的另外药剂。因此作为与钙的合用,也可优选示例出例如:

[0142] 仅与钙合用;

[0143] 仅与钙以及维生素 D(包含其衍生物)和/或镁的合用。

[0144] 由此,作为其他药剂的具体形态,可示例出钙剂,优选可示例出:

[0145] (1) 含有钙作为药效成分的钙剂、

[0146] (2) 含有钙、维生素 D(包含其衍生物)和镁分别作为药效成分的钙剂。

[0147] 上述本发明的骨质疏松症治疗剂或骨折抑制/预防剂与其他药剂的合用形态(给药频率、给药路径、给药部位、给药量等)没有特别限定,可以根据与患者对应的医生处方等适当决定。

[0148] 例如,作为上述其他药剂而合用钙剂时,该钙剂可以与将 PTH 作为有效成分的本发明的骨质疏松症治疗剂或骨折抑制/预防剂同时给药(即每周 1 次),也可以以这以上的频率给药,还可以以 1 天 1 次或多次的频率给药。因此,上述其他药剂可以制成与本发明的骨质疏松症治疗/预防剂或骨折抑制/预防剂组合而成的合剂,本发明的骨质疏松症治疗/预防剂或骨折抑制/预防剂与其他药剂也可以分别为不同的制剂。作为这样的钙剂,可示例出“New Calcichew(商标)D₃”(销售商:DAIICHI SANKYO HEALTHCARE、制造销售商:日东药品工业株式会社)。

[0149] 另外,其他药剂可以与本发明的骨质疏松症治疗/预防剂或骨折抑制/预防剂一起或依次(即在不同的时间)通过相同或不同的给药路径进行给药。因此,其他药剂的剂型也没有特别限定,例如,可示例出片剂、胶囊剂、细粒剂等。其他药剂为钙剂时,优选每单位剂型含有 100~400(优选为 150~350)mg 钙的钙剂。于是,例如根据本发明的实施例,在每天给药 2 片每单位剂型含有 100mg~400mg 钙的钙片剂时,每天给予的钙则为 200mg~800mg,但不限于此。

[0150] 作为上述其他药剂的具体例子,为钙剂的情况下,可示例出以例如沉降碳酸钙、乳酸钙、碳酸钙、氯化钙、葡糖酸钙、天冬氨酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、柠檬酸钙等作为有效成分的公知的药剂。优选含有沉降碳酸钙的药剂。另外,该其他药剂中可以适当含有赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、抗酸剂等。

[0151] 已知在某一定比例的 PTH 给药患者中一过性地观察到呕吐、恶心、呕气、胃积食、胃部不适、胃灼热等消化器官症状(专利文献 6)。

[0152] 关于用于对抗与待测药给药相伴的一过性的恶心和呕吐的各种止呕剂,本发明对

其给药时期和有效性进行了试验,结果确认到胃复安(Primperan,其药效成分的通用名称为甲氧氯普胺)、吗叮啉(Nauzelin,其药效成分的通用名称为多潘立酮)、高舒达D(其药效成分的通用名称为法莫替丁)、盖适莫亭(其药效成分的通用名称为枸橼酸莫沙必利)、达克普隆 OD(其药效成分的通用名称为兰索拉唑)和六神丸对于与PTH给药相伴的恶心或呕吐是有效的(实施例2)。因此,作为其他药剂,优选可以举出这些止呕剂,更优选可以举出吗叮啉(其药效成分的通用名称为多潘立酮)、盖适莫亭(其药效成分的通用名称为枸橼酸莫沙必利)和/或六神丸。这些止呕剂的用法用量可以根据患者的症状等由医生等适当设定。

[0153] III 给药期间

[0154] 本发明的骨质疏松症治疗/预防剂或骨折抑制/预防剂的给药期间没有特别限定,可以根据与患者对应的医生的处方等适当决定。本发明人将给药期间设为156周或72周,实施了将骨折发生作为主要评价项目的双盲比较临床试验。本试验中,可以确认该给药所产生的显著的骨折抑制效果,并且其效果在24周或26周后这样的早期表现出来(实施例1~2)。此外,在给药后超过48周后未发现新发椎体骨折(实施例2)。因此,作为给药期间,可示例出24周以上、26周以上、48周以上、52周以上、72周以上或78周以上,最优选为78周以上。另外,本试验中,没有确认到作为有害事项的高钙血症(实施例1)。

[0155] IV 给药量

[0156] 本发明人利用每次为100单位或200单位的PTH实施了双盲比较临床试验,结果发现,该给药产生显著的骨折抑制效果,并且在24周或26周后这样的早期表现出效果,另一方面没有确认到作为有害事项的高钙血症(实施例1~2)。

[0157] 因此,本发明的特征之一在于,其给药量为每次100单位~200单位。此处PTH的1单位量可以通过自身公知的活性测定方法进行测定(非专利文献9)。作为给药量,优选可示例出每次100单位或200单位,最优选可示例出每次200单位。

[0158] V 给药间隔

[0159] 本发明人实施了以每周1次的频率给药PTH的双盲比较临床试验,结果确认到该给药所产生的显著的骨折抑制效果,并且其效果在24周或26周后这样的早期表现出来,另一方面没有确认到作为有害事项的高钙血症(实施例1~2)。因此,本发明的特征之一在于,其给药间隔为间隔一周。

[0160] VI 给药路径

[0161] 本发明的骨质疏松症治疗/预防剂和骨折抑制/预防剂可以通过与其制剂型态对应的适当的给药路径进行给药。例如,本发明的骨质疏松症治疗或预防剂或者骨折抑制或预防剂为注射剂的情况下,可以向静脉、动脉、皮下、肌肉内等给药。本发明人已经证实,将PTH进行皮下注射,结果会显示出优异的效能效果和安全性(实施例1~2)。因此,本发明作为其给药路径,优选可示例出皮下给药路径。

[0162] VII 对象疾病

[0163] 本发明的骨质疏松症没有特别限定,包含原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症的任意一种。作为原发性骨质疏松症,例如,可示例出退行期骨质疏松症(闭经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症)、特发性骨质疏松症(妊娠后骨质疏松症、青少年骨质疏松症等)。继发性骨质疏松症是由特定的疾病或特定的药剂等原因而诱发的骨质疏松症,作为原因,

可列举出例如特定的药剂、类风湿关节炎、糖尿病、甲状腺功能亢进症、性功能异常、废用性、营养性、其他先天性疾病等。作为特定的药剂,例如可示例出类固醇。作为本发明的骨质疏松症,优选可示例出骨折的危险性高的骨质疏松症。本发明在骨折的危险性高的骨质疏松症中的适应是指本发明在下述高风险患者中的适应。

[0164] 本发明人在以原发性骨质疏松症的患者为对象的临床试验中确认了本发明的效果效能以及安全性(实施例1~2)。因此,作为本发明的骨质疏松症,优选可示例出原发性骨质疏松症,最优选可示例出退行期骨质疏松症。

[0165] 本发明人在以服用了诱发继发性骨质疏松症的类固醇的原发性骨质疏松症患者为对象的临床试验中确认了本发明的效果(实施例2)。因此,作为本发明的原发性骨质疏松症患者,优选可示例出服用了诱发继发性骨质疏松症的类固醇的原发性骨质疏松症患者。

[0166] 本发明人在以具有并发症(糖尿病、高血压、或高脂血症)的原发性骨质疏松症患者为对象的临床试验中确认了本发明的效果(实施例2)。因此,作为本发明的骨质疏松症患者,优选可示例出具有糖尿病、高血压和高脂血症中的至少任意一种并发症的骨质疏松症患者,进一步优选可示例出具有糖尿病、高血压和高脂血症中的至少任意一种并发症的原发性骨质疏松症患者。

[0167] 已知糖尿病成为骨质疏松症性骨折风险因素的可能性高(非专利文献16)。

[0168] 关于糖尿病性骨质疏松症与PTH的关系,在动物实验中确认到以下报道。

[0169] 1) 有文献报道:通过对显示出糖尿病性的骨质减少症的链脲霉素处理鼠施用hPTH,在松质骨的包被(cancellous envelope)中发现“骨量”、“骨小梁宽”、“类骨质表面”、“钙化面”、“骨钙化速度”、“骨形成速度”的增加;此外,在内皮质骨的包被(endocortical envelope)中发现“类骨质表面”、“钙化面”、“骨钙化速度”、“皮质骨厚”的增加(非专利文献21)。但是,该鼠与因其他原因导致的骨质减少症鼠不同,没有发现吸收面的显著的减少。

[0170] 2) 有文献报道:对链脲霉素处理鼠给药PTH8周,其结果,确认到松质骨量和骨转化的恢复(非专利文献22)。

[0171] 3) 有文献报道:在培养细胞的实验中,若暴露于高浓度的葡萄糖中,则针对hPTH(1-34)的反应降低(PTH的效果变差)(非专利文献20)。

[0172] 发明人理解医生等期待PTH给药对于糖尿病性骨质疏松症患者的效果的许多见解(例:http://www.richbone.com/kotsusososhosho/basic__shindan/tonyo.htm),但另一方面还没有发现证实了该效果的论文。

[0173] 因此,在本申请试验中证实了,对于原发性骨质疏松症和糖尿病的并发症患者来说,利用本发明的骨质疏松症治疗剂和骨折抑制/预防剂会降低椎体骨折风险,这是重要的见解。

[0174] 本发明的骨折没有特别限定,包含椎体骨折和非椎体骨折的任意一种(实施例1),包含原因为骨质疏松症/成骨不全/骨肿瘤等疾病的骨折、原因为交通事故/碰撞等的外伤性骨折的任意一种。优选可示例出在原因为骨质疏松症的骨折中的适用、进一步优选可示例出在原因为骨质疏松症的椎体骨折中的适用。骨折的部位也没有特别限定,典型地可以举出脊椎压迫性骨折、股骨颈骨折、股骨转子间骨折、股骨干骨折、肱骨颈骨折、桡骨远端骨折,特别可示例出脊椎压迫性骨折。

[0175] 本发明的骨折的次数没有特别限定,包含单发骨折和多发骨折的任意一种。单发骨折是指骨仅在一处折断或产生龟裂的病状,多发骨折是指骨在两处以上折断或产生龟裂的病状。多发骨折中的骨折数没有特别限定,优选适用于2个~4个的情况。

[0176] 本发明的椎体骨折包含新发骨折和骨折恶化的任意一种。例如,可以从椎体整体的形态来看将其变形的程度进行等级分类,通常为等级0(正常)、等级1(椎体高减少约20~25%且椎体面积减少10~20%)、等级2(椎体高减少约25~40%且椎体面积减少20~40%)、等级3(椎体高减少约40%以上且椎体面积减少40%以上)。新发/恶化(增恶)的区分可以根据 Genant 的判定基准沿着等级的增加模式实施。具体地说,确认到由等级0向等级1、2或3的变化时,诊断为新发骨折,确认到由等级1向等级2或3、由等级2向等级3的变化时,可以视为骨折恶化。此外为了正确地判断等级的变化,根据井上等(非专利文献35)的方法和林等(非专利文献36)的方法进行椎体高的测量。

[0177] 本发明人在以具有现存骨折的患者为对象的临床试验中确认了本发明的骨折恶化抑制效果(实施例2)。因此,本发明中,作为骨质疏松症患者,优选可示例出在具有现存骨折的患者中的应用、进一步优选可示例出在具有现存骨折及其骨折恶化的可能性的患者中的应用。

[0178] 关于PTH的骨强度增强作用的机理,尚存在许多不明确的问题。骨强度不仅反映骨密度,还反映骨质的状态,这意味着骨密度以及骨微细结构、钙化等骨质因素决定了骨强度(非专利文献17)。本发明人认为骨质可能会对骨强度以及与骨质疏松症不同的疾病的发病风险或其并发症的治愈成绩产生影响。这暗示了本发明的骨质疏松症治疗/预防剂和骨折抑制/预防剂与以往的治疗剂(专利文献2)相比在这些方面可能具有优势。

[0179] 专利文献2公开了:对骨质疏松症患者给药rhPTH(1-34),其结果,不仅骨盐含量(BMC)和骨盐密度(BMD)增加,腰椎和股骨等的骨面积也增加。骨面积的增加是指骨向外侧肥厚。

[0180] 但是,对骨质疏松症患者施用本发明的骨质疏松症治疗/预防剂和骨折抑制/预防剂的结果为,皮质骨厚在骨的内侧增加,而不是在骨的外侧增加。即,骨整体的厚度几乎没有确认到变化。认为本机理显示出例如以下所示的重要的临床意义。

[0181] (1) 不存在长骨肥厚引起的关节破坏

[0182] 作为长骨(构成四肢的长形的骨)之一的股骨其骨端与关节软骨接触,与其他滑膜、半月板一起形成膝关节。其接触面被称为关节面,该关节面被厚度为数毫米左右的软骨所覆盖。作为导致膝关节痛的疾病,例如可示例出变形性膝关节症。

[0183] 另一方面,对于波尼松(prednisone)诱发骨质疏松症和关节痛的并发症患者来说,与福善美(Fosamax)相比,已知骨稳(Forteo;每天给药的PTH)显示出更强的骨强化作用(非专利文献23~24)。

[0184] 但是,该骨稳给药是与专利文献2所述的PTH给药实质上同等的现有的治疗方法,如上所述,本现有方法是会使骨的外侧肥厚的治疗方法。朝向股骨外侧的肥厚意味着关节面的面积增大,软骨细胞数与骨的肥厚相比没有增加,因此该现有治疗法所致的朝向股骨外侧的肥厚可能会通过关节面的增大引起或加重的软骨细胞的损伤而促进关节的破坏。

[0185] 但是,如本发明这样朝向股骨内侧的肥厚不会增大关节面,使软骨更稳定,本发明人相信,作为其结果,可能不会增加对软骨的负担、不会实质上促进关节破坏。这暗示利用

本剂的骨质疏松症治疗与利用上述现有法的骨质疏松治疗相比可能为对关节更为优异的治疗。

[0186] (2) 不存在椎体肥厚引起的变形性脊椎症的恶化或发病

[0187] 若因年龄增加等某些原因而使正常的椎体骨量减少,则椎体变得不稳定。不稳定化是通过终板的变形而开始的。具体地说,椎体的不稳定化是指终板的变薄或终板孔(哈弗氏管)的扩大。随着该不稳定化的进行,观察到椎间盘进入到终板孔和椎间盘狭小化。若症状进一步发展,则因椎骨之间的冲突而导致生成骨刺。这样的脊椎的变性是被称为变形性脊椎症的疾病。若发展为变形性脊椎症,则椎间稳定化,会产生椎间盘的进入所致的疼痛和周边肌肉膨胀所引起的疼痛等。

[0188] 但是,如专利文献2所述每天给药PTH而使骨的外侧肥厚的情况下,可能无法见到对于终板孔的扩大的充分的抑制作用。或者,通过椎体与椎间盘的接触面积的增大,椎体间的距离缩小,椎体的不稳定化进展,其结果是变形性脊椎症的发病或恶化风险可能提高。

[0189] 另一方面,通过本发明的骨质疏松症治疗剂和骨折抑制/预防剂的给药,皮质骨厚在骨的内侧逐渐增加,而不是在骨的外侧增加,因此具有能够充分抑制终板孔的扩大、椎间盘进入到终板孔的可能性。

[0190] (3) 不加重(增恶)或促进引发变形性股关节症和变形性颞颌关节症

[0191] 由于对关节的血流不良、极度的加重或过度使用,变形性股关节症的状况是形成股关节的髌臼与股骨头的接触面的关节软骨发生摩擦、变性、不可逆性的变化。变形性股关节症患者的股骨皮质骨面积与明显大于健康人(非专利文献18)。股骨皮质骨面积的增大意味着朝向股骨外侧的肥大化,因此这可能与变形性股关节症的发病或加重有关。如本发明这样朝向股骨的内侧肥厚化的情况下,由于不朝向股骨的外侧肥大化,因此具有不会出现变形性股关节症的发病或恶化风险增大的可能性。变形性颞颌关节症的主要征兆为颞颌关节的变形,诊断观察结果之一为皮质骨的肥厚(非专利文献19)。因此,朝向皮质骨的更外侧的肥大化可能会使症状恶化或发病。如本发明这样朝向骨的内侧肥厚时,推测可能不会出现这样的变形性颞颌关节症的发病或恶化风险增大。

[0192] 综上所述,对(1)~(3)进行总结,作为本发明的骨质疏松症治疗/预防剂和骨折抑制/预防剂的适应患者,优选可示例出具有关节痛、变形性脊椎症、变形性腰痛症、变形性股关节症和变形性颞颌关节症的至少任意一种疾病作为并发症的骨质疏松症患者(优选其中的原发性骨质疏松症患者)。

[0193] 本发明人对于1年以内其他骨质疏松症治疗药的服药经历对本剂有效性产生的影响进行了评价。其结果是,可知对于具有其他骨质疏松症治疗药的服药经历的原发性骨质疏松症患者来说,与没有服药经历的患者相比,待测药的有效性较高(实施例2)。因此,本发明中,作为骨质疏松症患者,优选可示例出在具有其他骨质疏松症治疗药的服药经历的骨质疏松症患者中的适用,进一步优选可示例出在具有其他骨质疏松症治疗药的服药经历的原发性骨质疏松症患者中的适用。

[0194] 另外,作为其他骨质疏松症治疗药,可示例出L-天冬氨酸钙、阿法骨化醇、盐酸雷洛昔芬、依降钙素、四烯甲萘醌、乳酸钙,优选可示例出L-天冬氨酸钙、阿法骨化醇、依降钙素。其他骨质疏松症治疗药可以单独或合用而具有投药实际成绩。

[0195] 对于具有其他骨质疏松症治疗药的给药经历的骨质疏松症患者,优选以24周~

72 周或更长期间来施用本发明的骨质疏松症治疗剂和骨折抑制 / 预防剂。特别是, 优选对于其中腰椎的骨折风险高的患者给药 24 周或更长期间, 优选对股骨颈或股骨近端的骨折风险高的患者给药 72 周或更长期间。

[0196] 骨质疏松症和肾损伤随着年龄增加其患病率上升。还有大规模的流行病学研究报道称女性骨质疏松症患者的 85% 具有轻度~中度的肾损伤 (非专利文献 32)。因此, 提供对于具有肾损伤的骨质疏松症患者有效且安全的药剂非常重要。

[0197] 本发明人示出本发明的骨质疏松症治疗 / 预防剂和骨折抑制 / 预防剂对于肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组、具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组均是有效的 (实施例 2)。此外可知, 在与血清钙有关的安全性方面, 本发明的骨质疏松症治疗剂和骨折抑制 / 预防剂对于所有组均具有同等的安全性。

[0198] 根据肌酐清除率能够区别肾功能正常、障碍和障碍的程度。具体地说, 可以将肌酐清除率为 80ml/min 以上判定为肾功能正常, 可以将该清除率为 50ml/min 以上且低于 80ml/min 判定为轻度肾功能障碍, 可以将该清除率为 30ml/min 以上且低于 50ml/min 判定为中度肾功能障碍。

[0199] 通常, 血清钙的正常上限浓度为 10.6mg/ml, 超过该值的 11.0mg/ml 为略高值。在以往的 PTH 每天给药中, 具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组的 11.76% 的患者在给药后确认到超过略高值 11.0mg/ml 的血清钙 (非专利文献 32)。但是, 本发明中, 对具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组施用本发明的骨质疏松症治疗 / 预防剂和骨折抑制 / 预防剂的结果为, 在给药开始至最终为止的全部检查时没有发现一名患者的血清钙超过 11.0mg/ml (实施例 2)。即, 认为本发明的骨质疏松症治疗 / 预防剂和骨折抑制 / 预防剂在有效性以及安全性方面均优异。因此, 作为本发明的适用对象患者, 优选可示例出具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者和 / 或具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者, 进一步优选可示例出具有轻度肾功能障碍的原发性骨质疏松症患者和 / 或具有中度肾功能障碍的原发性骨质疏松症患者。

[0200] 适用本发明的药剂给药或治疗方法的对象的人种、年龄、性别、身高、体重等没有特别限定, 作为该对象, 可示例出骨质疏松症患者, 或者优选对骨质疏松症中的骨折的危险因子多的骨质疏松症患者适用本发明的方法、或者施用本发明的骨质疏松症治疗剂或骨折抑制剂或预防剂。作为骨质疏松症中的骨折的危险因子, 可以举出年龄、性别、低骨密度、骨折病史、吸烟、饮酒、类固醇使用、骨折家族史、运动、跌倒危险因子、骨代谢标记、体重、钙摄取等 (非专利文献 10)。另外, 本发明中, 将满足下述 (1) ~ (3) 的全部条件的骨质疏松症患者 (或对象) 定义为“高风险患者”。

[0201] (1) 年龄为 65 岁以上;

[0202] (2) 存在现存的骨折;

[0203] (3) 骨密度低于青年成人平均值的 80%、和 / 或骨萎缩度为萎缩度 I 度以上。

[0204] 此处, 骨密度典型地指腰椎的骨盐量。但是, 腰椎骨盐量的评价困难时, 可以通过桡骨、第二掌骨、股骨颈、跟骨的骨盐量值表示该骨密度。另外, 青年成人平均值是指 20 ~ 44 岁的骨密度的平均值。骨密度可以通过例如双能 X 射线吸收测定法、光密度分析法、光子吸收测定法、定量 CT 法、定量超声波法等本身公知的方法测定。另外, 本发明中骨萎缩度是指 X 射线上骨量减少度。骨萎缩度被分类为无骨萎缩、骨萎缩度 I 度、骨萎缩度 II 度和骨

萎缩度 III 度。该骨萎缩度中的无骨萎缩是指正常状态,具体地说,是指因纵向和横向的骨小梁致密而无法识别骨小梁结构的状态。骨萎缩度 I 度是指纵向的骨小梁明显的状态,典型地指纵向的骨小梁看起来较细但仍较密地排列、椎体终板也变得明显的状态。该骨萎缩度中的骨萎缩度 II 度是指以下状态:纵向的骨小梁变得粗糙(粗となり),纵向的骨小梁看起来粗大(太くみえ),排列粗糙,椎体终板也变淡。该骨萎缩度中的骨萎缩度 III 度是指以下状态:纵向的骨小梁也变得不清楚,整体来看椎体阴影显示出模糊的感觉,与椎间盘阴影之差减少(骨粗鬆症治療(骨质疏松症治疗)、5/3、2006 年 7 月号、“単純 X 線写真による骨粗鬆症の診断(单纯利用 X 射线照片的骨质疏松症的诊断)”)。骨萎缩度例如可以由腰椎侧面 X 射线图像判定。本发明中所说的椎体骨折数例如可以通过 Genant 等的方法(非专利文献 14)容易地测量。椎体以外的部位的骨折例如可以使用 X 光片容易地确认。

[0205] 本发明中,特别优选对高风险患者适用本发明的方法,或者施用本发明的骨质疏松症治疗剂或预防剂或者骨折抑制剂或预防剂(实施例 1)。

[0206] 另一方面,通常,优选避免对与下述(1)~(6)的至少任意一种对应的患者(对象)应用本发明的方法、以及与之相伴的本发明的骨质疏松症治疗剂或预防剂或者骨折抑制剂或预防剂的给药。

[0207] (1) 容易引起支气管哮喘、发疹(红斑、膨疹等)等过敏症的体质的患者

[0208] (2) 高钙血症患者

[0209] (3) 孕妇或可能怀孕的妇女

[0210] (4) 甲状腺功能低下症或甲状旁腺功能亢进症的患者

[0211] (5) 过去曾有药物过敏症的患者

[0212] (6) 具有心脏疾病、肝病、肾损伤等严重的并发症的患者

[0213] 因此,本发明中,优选将作为上述高风险患者且不符合上述(1)~(6)的所有情况的骨质疏松症患者等作为适用对象。

[0214] VIII 制剂

[0215] 本发明的骨质疏松症治疗/预防剂或骨折抑制/预防剂(以下,有时也简称为“本剂”。)可以为各种制剂形态。通常,本剂可以将 PTH 单独、或与惯用的药学上可接受的载体一起制成注射剂等。作为本剂的剂型,优选注射剂。

[0216] 例如,本剂为注射剂的情况下,将 PTH 溶解到适当的溶剂(灭菌水、缓冲液、生理盐水等)中后,利用过滤器等进行过滤和/或利用其它适当的方法进行灭菌,接着填充到无菌的容器中,从而可以制备。此时,优选与 PTH 一起预先添加必要的添加物(例如,赋形剂、稳定剂、助溶剂、抗氧化剂、无痛剂、等渗剂、pH 调节剂、防腐剂等)。作为这样的添加物,例如,可以举出糖类、氨基酸或食盐等。使用糖类作为添加剂时,作为糖类,相对于 1 重量的 PTH,优选添加 1 重量以上(优选为 50 重量~1000 重量)的甘露醇、葡萄糖、山梨糖醇、肌醇、蔗糖、麦芽糖、乳糖、海藻糖。使用糖类和食盐作为添加剂时,相对于 1 重量的糖类,优选添加 1/1000 重量~1/5 重量(优选为 1/100 重量~1/10 重量)的食盐。

[0217] 例如,本剂为注射剂的情况下,本剂可以利用冷冻干燥等手段固态化(冷冻干燥制剂等),在使用时利用适当的溶剂溶解即可。或者,本剂为注射剂的情况下,本剂也可以是预先溶解而成的液剂。

[0218] 另外优选的是,本剂可以作为骨质疏松症治疗剂和骨折抑制/预防剂收纳到记载

有间隔一周施用每次为 100 单位~ 200 单位的人 PTH(1-34) 的内容的包装中、或者与记载有上述内容的包装说明书一起收纳到包装中制成药剂。

[0219] 需要说明的是,本申请发明的有用性可以通过利用惯用的方法对实施例所示的临床试验的结果进行统计处理等而容易地确认。另外,下面通过实施例对本发明进行了更具体的说明,但本发明的范围并不限定于以下的实施例。

[0220] 实施例

[0221] (实施例 1)

[0222] 对于诊断为原发性骨质疏松症的男女患者(非专利文献 12),分别每周一次间歇性地皮下给予通过 Takai 的方法(专利文献 4~5、非专利文献 11)制备的 5 单位或 100 单位的醋酸特立帕肽(分别为 5 单位或 100 单位给药组)。需要说明的是,醋酸特立帕肽的活性测定根据 Marcus 等的论文(非专利文献 9)进行。

[0223] 关于 5 单位或 100 单位给药组,在 1 小瓶中将含有 5 单位或 100 单位醋酸特立帕肽的冷冻干燥制剂在使用时溶解到生理盐水 1ml 中,将全部量的该溶液进行给药。此外,5 单位或 100 单位给药组均每天一次给予两片钙剂(1 片中含有 500mg 沉降碳酸钙[以钙计为 200mg])。

[0224] 对于骨质疏松症患者,根据非专利文献 13 所示的骨折的危险因子的保有状况以表 -1 所示的条件进行区分并进行比较。高风险患者(以下,有时也简称为高风险者)定义为具有年龄、现存的椎体骨折、骨密度或骨萎缩度的所有 3 个因子的患者,低风险者为这以外的患者。

[0225] [表 1]

[0226] 表 -1 利用骨折的危险因子的区分

[0227]

危险因子	高风险者	低风险者
年龄	65 岁以上	不到 65 岁
现存的椎体骨折	1 个以上	无
骨密度或骨萎缩度判定*	低于青年成人平均值**的 80%或萎缩度 I 度以上	为青年成人平均值的 80%以上或萎缩度正常

[0228] * 利用 X 射线照片判定骨的浓度

[0229] ** 青年成人平均值 :22 ~ 44 岁的骨密度的平均值

[0230] 患者背景如表 -2、3 所示,两组的背景没有确认到统计学的显著性差异 ($p < 0.05$)。

[0231] [表 2]

[0232] 表 -2 高风险者中的 5 单位、100 单位给药组的患者背景平均值 ± 标准偏差

[0233]

给药组	例数年龄(岁)	现存的椎体骨折数(个)	腰椎骨密度(%*)
5 单位给药组	6473.9±4.6	2.3±1.2	63.4±11.6
100 单位给药组	5273.9±5.3	2.1±1.2	67.9±15.5

[0234] * 将青年成人平均值设为 100% 时的值

[0235] [表 3]

[0236] 表 -3 低风险者中的 5 单位、100 单位给药组的患者背景平均值 ± 标准偏差

[0237]

给药组	例数	年龄 (岁)	现存的椎体骨折数 (个)	腰椎骨密度 (%*)
5 单位给药组	10	57.9±5.1	1.8±0.9	68.3±8.8
100 单位给药组	11	61.5±2.4	2.4±1.2	59.9±1.9

[0238] * 将青年成人平均值设为 100% 时的值

[0239] 给药期间中,禁止合用降钙素制剂、活性型维生素 D₃ 制剂、维生素 K 制剂、依普黄酮制剂、双膦酸盐制剂、雌激素制剂、蛋白同化激素制剂、基于医生处方的钙制剂 (其中,上述 1 天 1 次给药 2 片的钙剂除外)、其他被认为对骨代谢产生影响的药剂。作为骨评价,实施腰椎骨密度和骨折的发生的确认。利用双能 X 射线吸收测定法 (DXA 法) 在开始第 2 ~ 第 4 腰椎骨密度的测定时和之后每 6 个月实施腰椎骨密度的测定。关于骨折发生频率,在开始椎体中第 4 胸椎至第 5 腰椎的正面、侧面的 X 射线摄影时和之后每 6 个月实施测定,以 Genant 等的方法 (非专利文献 14) 为参考,比较开始时和之后的时刻的 X 光片,对新发椎体骨折进行评价。另外,在椎体以外的部位,通过 X 光片的确认进行评价。另外,在全部病例中在给药开始时和给药期间中进行采血,测定包含钙浓度在内的一般临床检查值。(DXA、新发椎体骨折在中央一并判定,椎体以外的骨折由主治医师根据 X 光片判定) 高风险者的给药期间为,5 单位给药组为 85.1±20.8 周、100 单位给药组为 83.7±19.8 周,两组间没有确认到显著性差异 ($p < 0.05$)。另外,关于低风险者,5 单位给药组为 72.7±19.4 周,100 单位给药组为 88.3±21.3 周,两组间没有确认到显著性差异 ($p < 0.05$)。

[0240] 表 -4、5 分别示出了高风险者、低风险者的各给药组的腰椎骨密度的推移。高风险者中,100 单位给药组的骨密度与给药开始时相比确认到明显较高的骨密度的增加,与 5 单位给药组相比也显示出明显较高的值 ($p < 0.05$)。另一方面,低风险者中,在与给药开始时的比较和组间的比较中没有确认到显著性差异 ($p > 0.05$)。

[0241] [表 4]

[0242] 表 -4 高风险者中的腰椎骨密度的状况 (% 变化) 平均值 ± 标准偏差

[0243]

给药组	26 周后	52 周后	78 周后	104 周后	最终观察时
5 单位给药组	-0.9±4.4	-0.6±4.1	0.4±4.1	0.4±4.0	-0.1±4.8
100 单位给药组	3.3±4.5*#	4.3±4.5*#	4.0±4.5*#	4.9±4.2*#	4.5±4.6*#

[0244] * 与给药开始时的差异 $p < 0.05$

[0245] # 与 5 单位给药组的差异 $p < 0.05$

[0246] [表 5]

[0247] 表 -5 低风险者中的腰椎骨密度的状况 (% 变化) 平均值 ± 标准偏差

[0248]

给药组	26 周后	52 周后	78 周后	最终观察时
5 单位给药组	-0.6±6.4	-0.7±6.2	1.9±7.5	-0.6±5.7
100 单位给药组 \$	3.2	6.1	12.0	12.0

[0249] \$ 骨密度的测定仅对 1 例实施,作为参考值表示。

[0250] 表 -6、7 分别示出了高风险者、低风险者的各给药组的新发椎体骨折发生的结果。高风险者中,100 单位给药组与 5 单位给药组相比骨折发生明显较低 ($p < 0.05$)。另一方面,低风险者中,组间没有确认到显著性差异 ($p > 0.05$)。

[0251] [表 6]

[0252] 表 -6 高风险者中的新发椎体骨折的状况

	给药组	骨折例数(人)	骨折椎体数(个)	组间差异
[0253]	5 单位给药组	13	22	$p < 0.05$
	100 单位给药组	3	3	

[0254] [表 7]

[0255] 表 -7 低风险者中的新发椎体骨折的状况

	给药组	骨折例数(人)	骨折椎体数(个)	组间差异
[0256]	5 单位给药组	1	1	$p > 0.05$
	100 单位给药组	1	2	

[0257] 表 -8、9 分别示出了高风险者、低风险者的各给药组的每 26 周的新发椎体骨折发生的结果。高风险者中,100 单位给药组与 5 单位给药组相比 26 周后抑制了骨折发生。另一方面,低风险者中没有确认到组间差异。

[0258] [表 8]

[0259] 表 -8 高风险者中的每 26 周的新发椎体骨折的状况

[0260]

	5 单位给药组				100 单位给药组			
	评价例数	发生例数	发生率 (%)	发生个数	评价例数	发生例数	发生率 (%)	发生个数
26 周后	63	6	9.5	8	51	1	2.0	1
52 周后	63	7	11.1	9	51	1	2.0	1
78 周后	57	4	7.0	4	45	1	2.2	1
104 周后	35	1	2.9	1	25	0	-	0
130 周后	10	0	-	0	5	0	-	0

[0261] [表 9]

[0262] 表 -9 低风险者中的每 26 周的新发椎体骨折的状况

[0263]

	5 单位给药组				100 单位给药组			
	评价例数	发生例数	发生率 (%)	发生个数	评价例数	发生例数	发生率 (%)	发生个数
26 周后	21	0	-	0	12	1	8.3	2
52 周后	21	1	4.8	1	12	0	-	0
78 周后	16	0	-	0	12	0	-	0
104 周后	2	0	-	0	6	0	-	0
130 周后	2	0	-	0	2	0	-	0

[0264] 表 -10、11 分别示出了高风险者、低风险者的各给药组的椎体以外的部位的骨折发生的结果。高风险者中,100 单位给药组与 5 单位给药组相比骨折发生明显较低。另一方面,低风险者中,组间没有确认到显著性差异。

[0265] [表 10]

[0266] 表 -10 高风险者中的椎体以外的部位的骨折的状况

[0267]

给药组	骨折例数(人)	部位	组间差异
5 单位给药组	6 例	右锁骨 右脚第 5 趾近节指骨 左第 5 肋骨 右第 10、11 肋骨 左耻骨 右第 6 肋骨	p<0.05
100 单位给药组	1 例	左第 2 趾近节指骨颈	

[0268] [表 11]

[0269] 表 -11 低风险者中的椎体以外的部位的骨折的状况

[0270]

给药组	骨折例数(人)	部位	组间差异
5 单位给药组	1	右脚第 5 趾骨	p>0.05
100 单位给药组	0		

[0271] 图 1 分别示出了高风险者、低风险者的各给药组的血清钙浓度推移的结果。在利用所实施的采血样品的临床检查值的结果中,除了低风险者的 5 单位给药组中有 1 个病例的值高于药剂给药开始前的值以外,其他所有例子中均没有确认到高钙血症,另外,也没有确认到血清钙上升的倾向。

[0272] 由以上的表可知,在原发性骨质疏松症患者中,通过对具有新发骨折的危险因子的患者每周 1 次间歇地皮下施用 100 单位的醋酸特立帕肽,确认到显著的腰椎的骨密度的增加,进而确认到新发椎体骨折的抑制。即,对于本发明的对于新发骨折的高风险患者来说,每周 1 次给予 100 单位醋酸特立帕肽经确认可以成为有用的骨质疏松症治疗剂和骨折抑制剂或预防剂。

[0273] 另外,给药期间中,通过本发明醋酸特立帕肽的每周 1 次的给药,无论以任何给药量均没有高钙血症的发病,认为与已知的醋酸特立帕肽的连日给药相比是有用的。

[0274] (实施例 2)

[0275] 对于被诊断为原发性骨质疏松症的男女高风险患者,将利用 Takai 的方法(专利

文献 4 ~ 5、非专利文献 11) 制备的待测药 (1 小瓶; 1 小瓶中含有醋酸特立帕肽 200 单位的注射用冷冻干燥制剂) 或对照药 (1 小瓶; 1 小瓶中实质上不含醋酸特立帕肽的安慰剂制剂) 分别在使用时用 1ml 生理盐水溶解, 以每周 1 次的频率间歇地皮下给药 72 周。

[0276] 上述患者均每天 1 次晚饭后服用 2 片钙剂。本钙剂为 2 片中含有钙 610mg、维生素 D₃400IU 和镁 30mg 的软咀嚼制剂, 作为成分, 包含沉降碳酸钙、碳酸镁、胆骨化醇 (维生素 D₃) 等, 作为“New Calcichew (商标) D₃” (销售商: DAIICHI SANKYO HEALTHCARE、制造销售商: 日东药品工业株式会社) 的商品名市售。

[0277] 需要说明的是, 上述患者均为能够独立步行的门诊患者, 并且是不符合以下 (1) ~ (19) 的任意一种基准的患者。

[0278] (1) 因为特定原因而被诊断为继发性骨质疏松症的患者。此处特定原因是指内分泌性 (甲状腺功能亢进症、性腺功能障碍、库兴氏综合征)、营养性 (坏血病、其他 (蛋白质缺乏、维生素 A 或 D 过剩))、药物 (肾上腺皮质激素、甲氨蝶呤 (MTX)、肝素、芳香酶抑制剂、GnRH 激动剂)、废用性 (全身性 (卧床休息、截瘫、宇宙飞行)、局部性 (骨折后等))、先天性 (成骨不全症、马凡氏综合征等)、其他 (类风湿关节炎、糖尿病、肝疾病、消化器疾病 (胃切除) 等)。

[0279] (2) 具有骨质疏松症以外的呈现骨量减少的特定疾病的患者。此处的特定疾病是指各种骨软化症、原发性、继发性甲状旁腺功能亢进症、恶性肿瘤的骨转移、多发性骨髓瘤、脊椎血管瘤、波特病、化脓性脊椎炎、其他。

[0280] (3) 认为对椎体的强度产生影响的具有特定的 X 射线观察结果的患者。此处特定是指 6 个以上的连续的椎体形成架桥、在椎体周边的韧带确认到显著的骨化、脊椎具有显著的脊柱变形、实施了椎体的手术。

[0281] (4) 安装有覆盖整个胸腰椎体的固定器的患者。

[0282] (5) 在取得同意前 52 周 (364 天) 以内接受了双膦酸盐制剂的给药的患者。

[0283] (6) 在取得同意日接受了以下骨质疏松症治疗药的给药的患者 (其中, 在治疗开始前若能进行 8 周 (56 天) 以上的停药 (清除) 则可以选择为对象)。降钙素制剂、活性型维生素 D₃ 制剂、维生素 K 制剂、依普黄酮制剂、雌激素制剂、SERM 制剂、蛋白同化激素制剂。

[0284] (7) 容易引起支气管哮喘、发疹 (红斑、膨疹等) 等过敏症状的体质的患者。

[0285] (8) 对于 PTH 制剂具有过敏症的病史的患者。

[0286] (9) Paget 骨病的患者。

[0287] (10) 具有恶性骨肿瘤的病史或过去 5 年以内具有恶性肿瘤的病史的患者。

[0288] (11) 多发性外生骨疣的患者。

[0289] (12) 具有对骨骼的放射线外照射疗法经历或放射线组织内照射疗法经历的患者。

[0290] (13) 血清钙值为 11.0mg/dL 以上的患者。

[0291] (14) 碱性磷酸酶值为基准值上限的 2 倍以上的患者。

[0292] (15) 具有严重的肾疾病、肝疾病或心脏疾病的患者。各疾病的基准如下。

[0293] 肾疾病 : 血清肌酐值为 2mg/dL 以上

[0294] 肝疾病 : AST (GOT) 或 ALT (GPT) 值为基准值上限的 2.5 倍以上或 100IU/L 以上

[0295] 心脏疾病 : 以“医薬品の副作用の重篤度分類基準について (关于医药品的副作

用的严重程度分类基准) (平成4年6月29日药安发第80号) ”所示的等级2为参考进行判断。

[0296] (16) 判断为问诊的可靠性低的患者 (至少痴呆症的患者必须除外)。

[0297] (17) 在取得同意前26周(182天)以内给药了其他治疗药的患者。

[0298] (18) 过去在治疗中接受了PTH制剂的给药的患者。

[0299] (19) 除此之外的治疗责任(职责)医生判断为不适合实施本治疗的患者。

[0300] 另外,上述患者在从同意治疗时开始至治疗结束时为止的期间,禁止以下(1)~(6)任意一种药剂的给药。

[0301] (1) 醋酸特立帕肽以外的骨质疏松症治疗药(具体地说,双膦酸盐制剂、降钙素制剂、活性型维生素D₃制剂、钙制剂(其中,上述1天1次晚饭后服用的钙制剂除外)、维生素K制剂、依普黄酮制剂、雌激素制剂、SERM制剂、蛋白同化激素制剂)

[0302] (2) 肾上腺皮质激素制剂(其中,肌肉注射、静脉注射或经口给药、以泼尼松龙换算1周平均超过5mg/天的情况、作为1天给药量超过10mg/天的情况或总给药量超过450mg的情况)

[0303] (3) 芳香酶抑制剂

[0304] (4) GnRH 激动剂

[0305] (5) 其他治疗药

[0306] 待测药和对照药的给药例数分别为290例(实施例中有时也称为待测药给药组)和288例(实施例中有时也称为对照药给药组),给药总病例数为578例。其中,根据试验的种类,各给药组的例数不同,例如以(N=**)或评价例数等的表现方式表示。

[0307] 作为骨评价,实施了骨密度和骨几何学、骨折的发生的确认。

[0308] 关于腰椎骨密度,利用双能X射线吸收测定法(DXA法)在开始第2~第4腰椎骨密度的测定时和之后每24周实施。

[0309] 关于股骨骨密度,利用双能X射线吸收测定法(DXA法),在开始测定时和之后每24周,将股骨近端内旋20度,仅进行左侧的测定。

[0310] 主治医生通过测定开始时和之后每24周的股骨骨密度数据评价DXA几何学。

[0311] CT几何学利用多层CT在开始股骨近端的测定时、48周后、72周后实施。

[0312] 关于骨折发生频率,在开始椎体中第4胸椎至第4腰椎的正面、侧面的X射线摄影时和之后每24周实施测定,以Genant 等的方法(非专利文献14)为参考,比较开始时和之后的时刻的X光片,对新发和恶化(增恶)椎体骨折进行评价。另外,在椎体以外的部位,通过X光片的确认进行评价(DXA、骨几何学、新发和恶化椎体骨折在中央一并判定,椎体以外的骨折由主治医生根据X光片判定)。

[0313] (A) 待测药对于椎体多发骨折的有效性

[0314] 此处将椎体多发骨折定义为新发的2处以上的椎体骨折,对给药72周后的待测药给药组(N=261)和对照药给药组(N=281)中的椎体多发骨折发生比例(例数)进行比较,结果对照药给药组为2.1%(6例),待测药给药组为0.8%(2例)。即,表明待测药对于椎体多发骨折具有抑制或预防效果。

[0315] 各骨折发生个数的病例数示于下表。

[0316] [表12]

[0317]

骨折数	新发椎体骨折			
	待测药给药组(n=261)		对照药给药组(n=281)	
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)
无	254	97.3	244	86.8
1个	5	1.9	31	11
2个	2	0.8	4	1.4
3个	0	0.0	1	0.4
4个	0	0.0	1	0.4
5个以上	0	0.0	0	0.0

[0318] (B) 待测药对于服用类固醇的原发性骨质疏松症患者的有效性

[0319] 对待测药对于服用类固醇的原发性骨质疏松症患者的给药的效果进行了试验。其结果是,如下表所示,待测药对于服用类固醇的原发性骨质疏松症患者有效。

[0320] [表 13]

[0321]

类固醇	骨密度变化率(%)											
	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
待测药给药组(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
对照药给药组(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

[0322] [表 14]

[0323]

类固醇	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止(打ち切り)	有骨折	无骨折	
待测药给药组	4	0	29	33
对照药给药组	3	3	24	30

[0324] 由于类固醇是导致继发性骨质疏松症的药剂,因此认为上述结果暗示:待测药对于起因于类固醇这样的诱发继发性骨质疏松症的药剂的继发性骨质疏松症可能会产生效果。

[0325] (C) 待测药对于股骨 3 部位的有效性

[0326] 根据一般的 CT 法,对待测药对于股骨 3 部位(股骨颈、股骨转子间、股骨干)的效果进行了试验。其结果是,如下表所示,待测药对于股骨各部位有效。

[0327] [表 15]

[0328] (C-1) 对于股骨颈的效果

[0329]

股骨颈	(开始时→48周 →72周)	基线	给药后 48 周后相对 于基线的 变化率(%)	p 值(组间) (*P<0.05)	给药后 72 周后相对 于基线的 变化率(%)	p 值(组间) (*P<0.05)
体积骨密度 (整体) [vBMD total]	待测药给药组 (n=30→28→22)	221.38	0.92	0.1155	0.15	0.1658
	对照药给药组 (n=37→33→30)	227.98	-0.72		-1.23	
体积骨密度 (皮质骨) [vBMD cortical]	待测药给药组 (n=30→28→22)	665.02	-0.77	0.5638	-1.14	0.6852
	对照药给药组 (n=37→33→30)	676.84	-0.22		-0.82	
扭曲率(Buckling ratio)	待测药给药组 (n=30→28→22)	14.01	-3.48	*0.0084	-3.40	*0.012
	对照药给药组 (n=37→33→30)	13.44	1.27		1.85	
最大截面系数 (SM(Zmin))	待测药给药组 (n=30→28→22)	0.3851	3.43	0.0819	1.87	0.5837
	对照药给药组 (n=37→33→30)	0.3793	-0.27		0.62	

[0330] [表 16]

[0331] (C-2) 对于股骨转子间的效果

[0332]

股骨转子间	(开始时→48周 →72周)	基线	给药后 48 周后的相对 于基线的变 化率(%)	p 值 (组间)	给药后 72 周后的相对 于基线的变 化率(%)	p 值 (组间)
体积骨密度 (整体) [vBMD total]	待测药给药组 (n=30→28→22)	186.45	1.36	*0.0086	0.95	0.0802
	对照药给药组 (n=36→32→30)	196.10	-1.50		-1.47	
体积骨密度 (皮质骨) [vBMD cortical]	待测药给药组 (n=30→28→22)	638.98	-0.49	0.8300	-1.49	0.1653
	对照药给药组 (n=36→32→30)	646.03	-0.34		-0.61	
扭曲率 (Buckling ratio)	待测药给药组 (n=30→28→22)	19.64	1.59	0.3015	1.27	0.7681
	对照药给药组 (n=36→32→30)	19.26	4.26		2.13	
最大截面系数 (SM(Zmin))	待测药给药组 (n=30→28→22)	0.6989	5.19	0.4324	3.20	0.6567
	对照药给药组 (n=36→32→30)	0.7295	2.38		1.81	

[0333] [表 17]

[0334] (C-3) 对于股骨干的效果

[0335]

股骨干	(开始时→48周 →72周)	基线	给药后 48 周后的相对 于基线的变 化率(%)	p 值 (组间)	给药后 72 周后的相对 于基线的变 化率(%)	p 值 (组间)
体积骨密度 (整体) [vBMD total]	待测药给药组 (n=29→28→21)	463.59	1.03	0.3521	1.25	0.0613
	对照药给药组 (n=37→33→30)	482.05	-0.22		-1.43	
体积骨密度 (皮质骨) [vBMD cortical]	待测药给药组 (n=29→28→21)	880.91	0.59	0.7796	0.18	0.2703
	对照药给药组 (n=37→33→30)	892.97	0.33		-0.87	
扭曲率(Buckling ratio)	待测药给药组 (n=29→28→21)	3.64	-0.66	0.3977	-3.54	*0.0008
	对照药给药组 (n=37→33→30)	3.39	0.92		1.91	
最大截面系数 (SM(Zmin))	待测药给药组 (n=29→28→21)	0.9015	1.28	0.1499	2.69	0.1604
	对照药给药组 (n=37→33→30)	0.9343	-0.78		0.32	

[0336] (D) 对与待测药给药相伴的恶心和呕吐的处方研究

[0337] 关于对与待测药给药相伴的恶心和呕吐的各种处置药的给药时期和有效性进行了试验。

[0338] [表 18]

[0339]

事项名	有处置 (总人数)	处置药的药剂名	待测药给 药前后	有效无效
恶心	20	高舒达 D	不明	有效
		高舒达 D、吗叮啉	不明	有效
		吗叮啉	前	不明(存在有效和无效两种时日)
		诺华敏(Novamine)	前	无效
		胃复安片	前	无效
		胃复安	前	无效
		胃复安	前	某种程度有效
		吗叮啉(早中晚饭后服用)	前	有效
		达克普隆 OD 片	后	无效
		高舒达 D 片	后	无效
		盖适莫亭片	后	有效
		吗叮啉	后	有效
		胃复安	后	某种程度有效
		胃复安	后	有效
		胃复安片	后	有效
		达克普隆 OD	后	有效
		胃复安片、胃复安注射液	后	有效
		胃复安、达克普隆 OD	后	有效
		高舒达 D20、吗叮啉	后	有效
六神丸	后	有效		
呕吐	1	吗叮啉(早中晚饭后服用)	前	有效

[0340] 如上所述,胃复安、吗叮啉、高舒达 D、盖适莫亭、达克普隆 OD、六神丸有效。特别优选吗叮啉或盖适莫亭、六神丸。

[0341] (E) 并发症的种类或其有无对待测药效果的影响的评价

[0342] 上述患者中还存在具有并发症的患者。因此,评价了并发症的种类(糖尿病、高血压、高脂血症)或其有无对待测药效果产生的影响。其结果是,如下表所示,可知无论这些并发症的种类或有无,进而在给药后 24 周的时刻以后,待测药抑制新发椎体骨折发生。

[0343] [表 19]

[0344]

			评价例数	中止例数	骨折发生例数	新发椎体骨折发生率(%)		
						给药 24 周后	给药 48 周后	给药 72 周后
并发症 (糖尿病)	无	待测药给药组	243	54	7	2.8	3.3	3.3
		对照药给药组	257	29	35	5.8	11.0	15.0
	有	待测药给药组	18	4	0	0.0	0.0	0.0
		对照药给药组	24	2	2	0.0	4.3	8.9
并发症 (高血压)	无	待测药给药组	117	29	3	2.1	3.1	3.1
		对照药给药组	150	16	26	6.3	13.0	19.0
	有	待测药给药组	144	29	4	3.1	3.1	3.1
		对照药给药组	131	15	11	4.0	7.5	9.2
并发症 (高脂血症)	无	待测药给药组	156	34	4	2.2	3.0	3.0
		对照药给药组	169	17	26	5.6	10.2	16.8
	有	待测药给药组	105	24	3	3.2	3.2	3.2
		对照药给药组	112	14	11	4.8	10.9	10.9

[0345] 以糖尿病作为原疾病的糖尿病性骨质疏松症是继发性骨质疏松症之一,在具有糖尿病作为并发症的原发性骨质疏松症患者中确认到待测药效果,认为这暗示了待测药对于糖尿病性骨质疏松症也会显示出治疗效果的可能性。

[0346] (F) 待测药对于骨折恶化的有效性

[0347] 试验了待测药对于骨折恶化的有效性。其结果是,如下表所示,待测药对于骨折恶化有效。

[0348] [表 20]

[0349]

FAS	评价例数	中途中止例数	骨折发生例数	恶化椎体骨折发生率(%)			给药 72 周后的待测药给药组与对照药给药组的差异(%)			logrank 检验
				给药 24 周后	给药 48 周后	给药 72 周后	差	90%置信区间		
								下限	上限	
待测药给药组	261	60	1	0.4	0.4	0.4	1.8	0.2	3.5	0.0860
对照药给药组	281	37	6	2.3	2.3	2.3				

[0350] (G) 其他骨质疏松症治疗药的服药经历对待测药有效性产生的影响的评价

[0351] 如上所述,对于上述患者,从同意治疗时起至治疗结束时为止的期间原则上禁止给予醋酸特立帕肽以外的骨质疏松症治疗药。但是,还存在在同意治疗时以前、在预定的条

件下接受了其他骨质疏松症治疗药的服药的患者。因此,从新发椎体骨折发生率和骨密度变化率的观点出发,评价了该其他骨质疏松症治疗药的服药经历对待测药有效性所产生的影响。

[0352] 下表示出与新发椎体骨折发生率有关的评价结果。该表中,待测药给药后 72 周时,该具有其他骨质疏松症治疗药的服药经历的患者们的待测药给药组的骨折率为 2.9%、对照药给药组的骨折率为 16.1%,无服药经历的患者们的待测药给药组的骨折率为 3.2%、对照药给药组的骨折率为 12.9%。即,可知具有其他骨质疏松症治疗药的服药经历的患者与无服药经历的患者相比待测药有效性更高。

[0353] [表 21]

		评价例数	中止例数	骨折发生例数	新发椎体骨折发生率 (%)		
					24 周后	48 周后	72 周后
[0354] 骨质疏松症的前治疗药(无)	待测药给药组	139	31	4	2.4	3.2	3.2
	对照药给药组	142	13	17	6.7	9.8	12.9
骨质疏松症的前治疗药(有)	待测药给药组	122	27	3	2.9	2.9	2.9
	对照药给药组	139	18	20	3.8	11.2	16.1

[0355] 接下来在下中表示出关于骨密度变化率的评价结果。该表中,关于腰椎骨密度,在具有任意其他骨质疏松症治疗药的服药经历的患者中,待测药给药后 48 周时该骨密度的增加变得显著,特别是,在其他骨质疏松症治疗药为 L-天冬氨酸钙、依降钙素、阿法骨化醇、四烯甲萘醌和骨化三醇的待测药给药组中,观察到在给药后 24 周这样的早期阶段腰椎骨密度具有显著增加。进一步注意到的是,在其他骨质疏松症治疗药为 L-天冬氨酸钙和依降钙素的情况下,观察到待测药给药后 72 周时刻的股骨颈部和近端骨密度的显著增加,特别是,在其他骨质疏松症治疗药为依降钙素的情况下,股骨近端骨密度从待测药给药后 24 周时刻起已经大幅增加,这一点是值得特别提出的。

[0356] [表 22]

		骨密度变化率(%)											
		腰椎				股骨颈				股骨近端			
L-天冬氨酸钙		0 周	24 周	48 周	72 周	0 周	24 周	48 周	72 周	0 周	24 周	48 周	72 周
[0357] PTH200 组 (n=17、23、23)	周	0.00	3.78	6.16	5.85	0.00	1.44	1.88	4.17	0.00	1.76	2.28	3.69
P 组 (n=20、24、24)	周	0.00	-0.31	-1.01	-1.52	0.00	0.57	0.83	1.61	0.00	0.71	-0.18	-0.17

阿法骨化醇	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0358] PTH200组 (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组 (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

盐酸雷洛昔芬	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0359] PTH200组 (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组 (n=22、24、24)	0.00	-0.33	-1.74	-1.89	0.00	-0.61	-0.61	0.58	0.00	0.04	0.45	0.62

依降钙素	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0360] PTH200组 (n=22、28、28)	0.00	3.95	3.59	5.36	0.00	1.62	0.72	3.15	0.00	3.86	3.44	4.41
P组 (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

骨密度变化率(%)												
四烯甲萘醌	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0361] PTH200组 (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组 (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

乳酸钙	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0362] PTH200组 (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组 (n=6、9、9)	0.00	-0.88	-0.17	0.43	0.00	-2.19	0.83	-3.00	0.00	0.39	1.15	-1.58

骨化三醇	腰椎				股骨颈				股骨近端			
	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周	0周	24周	48周	72周
[0363] PTH200 组 (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 组 (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

[0364] 另外,对于个别的该其他骨质疏松症治疗药,从新发椎体骨折发生率的角度出发,详细评价了其他骨质疏松症治疗药的服药经历对待测药有效性所产生的影响,其结果示于下表,由该表可知,在具有骨化三醇以外的骨质疏松症治疗药服用经历的患者中观察到了待测药给药对新发骨折的显著抑制。

[0365] [表 23]

L-天冬氨酸钙	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0366] 待测药给药组	9	1	28	38
对照药给药组	2	5	27	34

阿法骨化醇	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0367] 待测药给药组	16	1	62	79
对照药给药组	12	11	50	73

盐酸雷洛昔芬	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0368] 待测药给药组	9	0	20	29
对照药给药组	8	5	24	37

依降钙素	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0369] 待测药给药组	10	2	35	47
对照药给药组	9	5	34	48

四烯甲萘醌	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0370] 待测药给药组	1	0	6	7
对照药给药组	3	3	4	10

乳酸钙	新发椎体骨折发生的有无			合计
	中止	有骨折	无骨折	
[0371] 待测药给药组	1	0	8	9
对照药给药组	1	2	7	10

[0372]	骨化三醇	新发椎体骨折发生的有无			合计
		中止	有骨折	无骨折	
	待测药给药组	2	1	7	10
	对照药给药组	1	2	13	16

[0373] (H) 待测药对于具有肾功能障碍的骨质疏松症患者的有效性和安全性

[0374] 试验了待测药对于肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组和具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组的有效性和安全性。

[0375] (H-1) 各患者组的背景因子的分布 (详细内容)

[0376] 将肾功能正常的骨质疏松症患者组记为“正常 ($80 \leq$)”, 将具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组记为“轻度障碍 ($50 \leq < 80$)”, 将具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组记为“中度障碍 (< 50)”。另外, 将待测药给药组记为“PTH200 组”, 将对照药给药组记为“P 组”。另外, 有时还将具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组和具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组一并记为“不正常 (< 80)”。对于各患者, 基于该患者的肌酐清除率将其分类至上述组中。具体地说, 肌酐清除率为 $80\text{ml}/\text{min}$ 以上视为肾功能正常, 为 $50\text{ml}/\text{min}$ 以上且低于 $80\text{ml}/\text{min}$ 视为轻度肾功能障碍, 为 $30\text{ml}/\text{min}$ 以上且低于 $50\text{ml}/\text{min}$ 视为中度肾功能障碍。

[0377] (H-1) 各患者组的背景因子的分布

[0378] 各患者组的背景因子的分布如下。

[0379] [表 24]

[0380]

开始时 Ccr	安全性分析对象	给药组	例数	平均值	标准偏差	最小值	中央值	最大值
正常($80 \leq$)	年龄	PTH200 组	49	70.2	3.8	65	70.0	78
		P 组	49	70.4	3.9	65	70.0	82
	身高(cm)	PTH200 组	49	150.56	5.65	138.5	151.50	162.5
		P 组	49	151.11	4.46	140.0	151.20	162.5
	体重(kg)	PTH200 组	49	57.81	5.42	47.5	57.30	70.5
		P 组	49	57.51	7.73	41.5	56.50	80.1
	BMI(kg/m ²)	PTH200 组	49	25.57	2.77	20.5	25.70	35.5
		P 组	49	25.22	3.57	17.7	24.80	37.2
	绝经后年数(年)	PTH200 组	49	19.7	4.8	11	19.0	30
		P 组	49	20.6	6.0	10	20.0	42
	登记时现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	49	2.0	1.2	1	1.0	5
		P 组	49	1.7	0.8	1	1.0	4
	给药前现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	49	1.8	1.3	0	1.0	5
		P 组	49	1.3	0.9	0	1.0	4
	给药前的腰椎骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	33	68.9	8.4	51	69.1	82
		P 组	38	70.6	9.0	50	70.4	91
	给药前的股骨颈骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	37	73.3	8.7	57	74.4	94
		P 组	37	72.6	9.3	48	73.3	92
	给药前的股骨近端总骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	37	75.4	11.4	51	76.0	96
		P 组	36	79.5	9.0	57	80.6	97
轻度障碍($50 \leq < 80$)	年龄	PTH200 组	160	74.3	4.7	65	74.0	85
		P 组	151	74.5	4.6	65	74.0	90
	身高(cm)	PTH200 组	160	147.57	5.14	136.2	147.35	166.0
		P 组	151	147.41	5.15	134.5	147.00	160.4

[0381]

开始时 Ccr	安全性分析对象	给药组	例数	平均值	标准偏差	最小值	中央值	最大值
	体重(kg)	PTH200 组	160	50.57	6.19	37.2	50.40	69.0
		P 组	151	49.73	6.56	34.2	49.80	66.0
	BMI(kg/m ²)	PTH200 组	160	23.26	2.85	15.9	23.20	31.3
		P 组	151	22.89	2.82	15.3	22.80	30.1
	绝经后年数(年)	PTH200 组	160	24.9	5.6	11	24.0	39
		P 组	151	25.2	5.6	12	25.0	43
	登记时现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	160	1.9	1.1	1	1.5	5
		P 组	151	2.0	1.2	1	2.0	5
	给药前现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	160	1.8	1.4	0	1.0	8
		P 组	151	1.7	1.3	0	1.0	6
	给药前的腰椎骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	91	68.4	9.4	51	67.7	99
		P 组	84	67.2	11.4	42	67.9	98
	给药前的股骨颈骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	104	67.3	8.7	46	67.0	96
		P 组	95	65.6	10.0	38	66.1	91
	给药前的股骨近端总骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	103	72.2	11.3	44	70.5	102
		P 组	95	69.7	11.2	42	70.2	91
中度障碍 (<50)	年龄	PTH200 组	68	80.5	5.5	65	80.0	93
		P 组	78	80.3	5.5	65	81.0	95
	身高(cm)	PTH200 组	68	144.79	6.57	124.3	145.00	158.0
		P 组	78	143.99	6.14	133.0	143.50	159.0
	体重(kg)	PTH200 组	68	44.48	6.65	30.4	43.65	60.5
		P 组	78	44.59	6.74	31.0	44.25	67.0
	BMI(kg/m ²)	PTH200 组	68	21.28	3.28	14.5	21.30	29.5
		P 组	78	21.54	3.21	16.2	21.40	32.7
	绝经后年数(年)	PTH200 组	68	31.0	6.7	12	30.0	46

[0382]

开始时 Ccr	安全性分析对象	给药组	例数	平均值	标准偏差	最小值	中央值	最大值
		P 组	78	30.5	6.7	12	31.0	48
	登记时现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	68	2.3	1.3	1	2.0	5
		P 组	78	2.1	1.3	1	2.0	5
	给药前现存椎体骨折数(个)	PTH200 组	68	2.3	1.5	0	2.0	6
		P 组	78	1.8	1.3	0	1.5	5
	给药前的腰椎骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	30	65.9	13.5	31	64.3	102
		P 组	39	71.1	11.6	51	72.8	102
	给药前的股骨颈骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	40	62.8	12.1	39	62.0	91
		P 组	46	63.5	10.4	42	63.1	88
	给药前的股骨近端总骨密度(YAM 换算)(%)	PTH200 组	40	65.6	13.2	33	62.9	90
		P 组	46	67.9	12.7	43	66.8	93

[0383] (H-2) 待测药对于各患者组的有效性(骨折抑制)

[0384] 明确了待测药对于肾功能正常的骨质疏松症患者组和具有肾功能障碍(轻度/中度)的骨质疏松症患者组均具有新发椎体骨折抑制效果。

[0385] [表 25]

[0386]

		评价例数	中止例数	骨折发生例数	新发椎体骨折发生率(%)			
					24 周后	48 周后	72 周后	
开始时肌酐清除率	正常(80 \geq)	PTH200组	46	9	0	0.0	0.0	0.0
		P组	48	5	4	2.2	4.4	9.1
	不正常(<80)	PTH200组	202	47	6	2.8	3.4	3.4
		P组	223	25	31	6.2	12.2	15.3

[0387] (H-3) 待测药对于各患者组的有效性(骨密度增加)

[0388] 明确了待测药对于肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组、具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组的任意一者均具有腰椎骨密度增加效果。

[0389] [表 26]

[0390]

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

[0391] (H-4) 待测药对于各患者组的安全性 (修正血清钙)

[0392] 对于肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组、具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组均给予了待测药,其结果是无论对于哪个组而言在待测药与对照药间均没有确认到显著性差异。即,可知在与血清钙有关的安全性方面待测药对于所有组均同样安全。

[0393] [表 27]

[0394]

修正血清钙(mg/dL)		PTH200 组						P 组					
		例数	平均值	标准偏差	最小值	中央值	最大值	例数	平均值	标准偏差	最小值	中央值	最大值
正常(80≧)	开始时	49	9.5	0.3	8.8	9.5	10.6	49	9.5	0.4	8.9	9.5	10.4
	4 周后	49	9.5	0.4	8.8	9.5	10.6	48	9.6	0.3	8.9	9.6	10.5
	12 周后	45	9.6	0.4	8.6	9.5	10.5	48	9.5	0.3	8.6	9.5	10.3
	24 周后	43	9.5	0.4	8.9	9.5	10.7	48	9.5	0.4	8.9	9.5	10.9
	48 周后	39	9.3	0.3	8.8	9.2	10.0	44	9.4	0.3	8.8	9.4	10.3
	72 周后	37	9.4	0.3	8.9	9.3	10.1	43	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
	最终时	49	9.4	0.3	8.9	9.4	10.4	48	9.3	0.3	8.6	9.3	10.2
轻度障碍 (50≧<80)	开始时	160	9.5	0.4	8.8	9.5	10.9	151	9.5	0.4	8.8	9.5	10.8
	4 周后	155	9.5	0.4	8.6	9.5	11.6	151	9.6	0.4	8.8	9.6	11.7
	12 周后	137	9.6	0.3	8.8	9.5	10.5	149	9.5	0.4	8.7	9.5	12.1
	24 周后	121	9.5	0.4	8.7	9.5	10.7	143	9.5	0.3	8.7	9.4	11.6
	48 周后	112	9.3	0.3	8.5	9.3	10.8	135	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	72 周后	107	9.3	0.3	8.5	9.3	10.7	128	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2
	最终时	157	9.4	0.3	8.5	9.4	10.7	151	9.4	0.3	8.5	9.3	10.9
中度障碍 (<50)	开始时	68	9.6	0.4	8.6	9.5	10.6	78	9.6	0.4	8.9	9.5	10.8
	4 周后	66	9.5	0.3	9.0	9.5	10.8	78	9.6	0.4	8.5	9.6	10.7
	12 周后	62	9.5	0.4	8.8	9.5	10.4	75	9.6	0.4	8.9	9.6	10.7
	24 周后	59	9.5	0.4	8.8	9.5	10.5	71	9.6	0.4	8.8	9.5	10.5
	48 周后	51	9.3	0.3	8.7	9.3	10.2	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.5
	72 周后	45	9.4	0.3	8.8	9.4	10.2	63	9.4	0.4	8.7	9.3	10.3
	最终时	67	9.4	0.4	8.7	9.4	10.4	78	9.4	0.4	8.5	9.3	10.4

[0395] (H-5) 待测药对于各患者组的安全性 (有害事项表现率)

[0396] 试验了分别对肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组、具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组给予待测药后的有害事项表现率。

[0397] [表 28]

[0398]

正常 (80≧)	有害事项有无				合计	各组的 95%置信 区间(精确)		Fisher 的精确 检验 p 值 (两侧)	差的 点估 计值	差的 95%置信区间(渐 近)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	46	93.9	3	6.1	49	83.1	98.7	1.0000	2.0	-10.2	14.3
P 组	45	91.8	4	8.2	49	80.4	97.7				

[0399] [表 29]

[0400]

轻度障碍 (50 ≤ <80)	有害事项有无				合计	各组的 95%置信 区间(精确)		Fisher 的精确 检验 p 值 (两侧)	差的 点估 计值	差的 95%置信区间(渐 近)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	147	91.9	13	8.1	160	86.5	95.6	0.6689	-1.5	-7.9	4.9
P 组	141	93.4	10	6.6	151	88.2	96.8				

[0401] [表 30]

[0402]

中度障碍 (<50)	有害事项有无				合计	各组的 95%置信 区间(精确)		Fisher 的精确 检验 p 值 (两侧)	差的 点估 计值	差的 95%置信区间(渐 近)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	65	95.6	3	4.4	68	87.6	99.1	0.3385	4.6	-4.8	13.9
P 组	71	91.0	7	9.0	78	82.4	96.3				

[0403] (H-6) 待测药对于各患者组的安全性 (副作用表现率)

[0404] 对于肾功能正常的骨质疏松症患者组、具有轻度肾功能障碍的骨质疏松症患者组、具有中度肾功能障碍的骨质疏松症患者组均给予了待测药,其结果是无论对于哪个组而言待测药均显示出对照药的约 2 倍的表现率。即,可知在与副作用表现率有关的安全性方面待测药对于所有组均相同。

[0405] [表 31]

[0406]

正常 (80 ≤)	副作用有无				合计	各组的 95%置信 区间(精确)		Fisher 的精确 检验 p 值 (两侧)	差的 点估 计值	差的 95%置信区间(渐 近)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	22	44.9	27	55.1	49	30.7	59.8	0.0318	22.4	2.2	42.7
P 组	11	22.4	38	77.6	49	11.8	36.6				

[0407] [表 32]

[0408]

轻度障碍 (50 ≤ <80)	副作用有无				合计	各组的 95%置信 区间(精确)		Fisher 的精确检 验 p 值 (两侧)	差的 点估 计值	差的 95%置信区间(渐 近)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	72	45.0	88	55.0	160	37.1	53.1	<.0001	29.1	18.8	39.4
P 组	24	15.9	127	84.1	151	10.5	22.7				

[0409] [表 33]

[0410]

中度障碍 (<50)	副作用有无				合计	各组的 95%置信区间(精确)		Fisher 的精确检验 p 值 (两侧)	差的点估计值	差的 95%置信区间(渐进)(有连续修正)	
	有		无			下限	上限			下限	上限
	例数	(%)	例数	(%)							
PTH200 组	25	36.8	43	63.2	68	25.4	49.3	0.0251	17.5	1.7	33.3
P 组	15	19.2	63	80.8	78	11.2	29.7				

- [0411] (I) 待测药给药对于新发椎体骨折发生率的经时变化的影响
- [0412] 将待测药给药组记为“PTH200 组”,将对照药给药组记为“P 组”。
- [0413] [表 34]
- [0414]

FAS	评价例数	途中中止例数	骨折发生例数	新发椎体骨折发生率(%)			给药 72 周后的 PTH200 组与 P 组的差异(%)			logrank 检验
				给药 24 周后	给药 48 周后	给药 72 周后	差	90%置信区间		
								下限	上限	
PTH200 组	261	58	7	2.6	3.1	3.1	11.4	7.3	15.4	<.0001
P 组	281	31	37	5.3	10.4	14.5				

- [0415] [表 35]

给药后的经过时间	新发椎体骨折							
	PTH200 组				P 组			
	评价例数	骨折发生例数	骨折发生率(%)	骨折发生个数	评价例数	骨折发生例数	骨折发生率(%)	骨折发生个数
≤24 周	261	6	2.3	7	281	14	5.0	18
24 周< ≤48 周	219	2	0.9	2	257	13	5.1	13
48 周< ≤72 周	206	0	0	0	245	13	5.3	15

[0417] 如上表所示,关于每半年的新发椎体骨折发生率,在 P 组中所有区间均大致一定,为约 5%。与此相对,PTH200 组中,随着给药期间变长,各区间的发生率降低,不存在超过 48 周后的新发椎体骨折的发生。另外,PTH200 组的新发椎体骨折发生率在 24 周以内、24 周~48 周、48 周~72 周的任意区间均低于 P 组,相对于安慰剂的相对危险降低率 (Relative Risk Reduction ;RRR) 随着继续给药而增加。这样,本剂 200 单位的每周 1 次的给药从早期就抑制了新发椎体骨折的发生,在 24 周后已经使骨折发生风险相对于安慰剂降低了 53.9%。另外,确认到本剂所产生的骨折抑制效果随着继续给药而有增强的趋势。

[0418] 此外,在骨折试验的 FAS 中,对于基于卡普兰 - 迈耶评价法的 72 周后的椎体骨折 (新发 + 恶化) 发生率,在 PTH200 组为 3.5%、在 P 组为 16.3%,本剂 200 单位的发生率比安慰剂组低 (logrank 检验、P < 0.0001)。另外,本剂 200 单位在 72 周后与安慰剂相比使椎体骨折 (新发 + 恶化) 的发生风险降低 78.6%。若在组间比较每半年的椎体骨折 (新发恶化) 发生率,则在 24 周以内、24 周~48 周、48 周~72 周的任意区间 PTH200 组的发生率均

低于 P 组。

[0419] (J) 待测药给药对于骨质疏松症患者的尿中钙和血清钙产生的影响

[0420] 将待测药给药组记为“PTH200 组”，将对照药给药组记为“P 组”。以每周 1 次的频率对患者施用待测药或对照药 72 周，对此时的尿中钙值和修正血清钙值的变动进行试验，示出其结果（图 4～5）。

[0421] 与开始时相比，尿中钙值变化率的平均值（和中央值）在 72 周后在 PTH200 组中为 3.2%(-14.7%)、P 组中为 23.6%(1.6%)，与 P 组相比，在 PTH200 组中发现减少的趋势。

[0422] 关于修正血清钙值，两组均在平均 9.3mg/dL～9.6mg/dL 的范围推移。PTH200 组的给药后的修正血清钙的最小值为 8.5mg/dl(48 和 72 周后)、最大值为 11.6mg/dL(4 周后)，P 组的最小值为 8.5mg/dL(4 周后)、最大值为 12.1mg/dl(12 周后)。两组中均没有确认到大幅的变动。

[0423] 本试验中没有确认到血清钙上升和下降的有害事项。

[0424] 本试验中，与 P 组相比，PTH200 组没有确认到高 CA 血症和高 CA 尿症的任意一种的表现。

[0425] 工业实用性

[0426] 本发明的骨质疏松症治疗 / 预防和骨折抑制 / 预防方法在效能 / 效果和安全性的两个方面优异，本发明的骨折抑制方法的安全性高，均是对治疗骨质疏松症等或抑制 / 预防骨折而言具有很大贡献的划时代的医疗技术。因此，用于该目的的本发明的骨质疏松症治疗 / 预防剂和骨折抑制 / 预防剂在医药品工业上极其有用。

各风险、各给药组、血清钙浓度推移

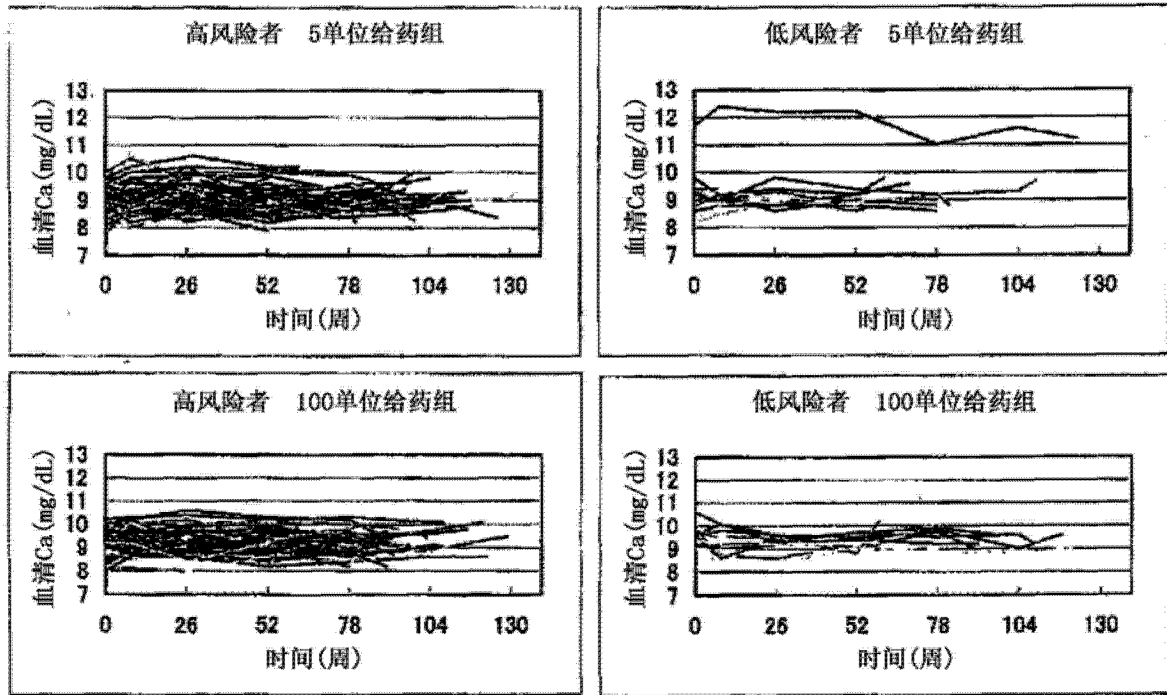


图 1

新发椎体骨折发生率(%)

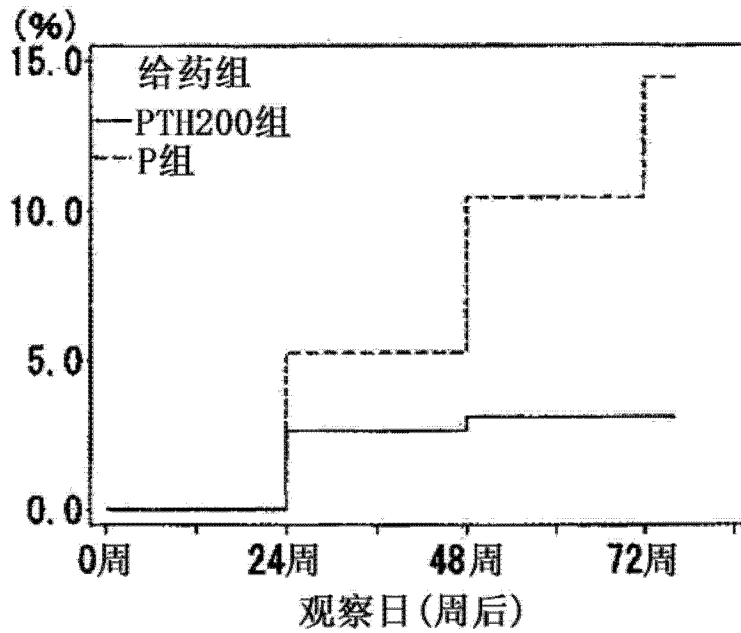


图 2

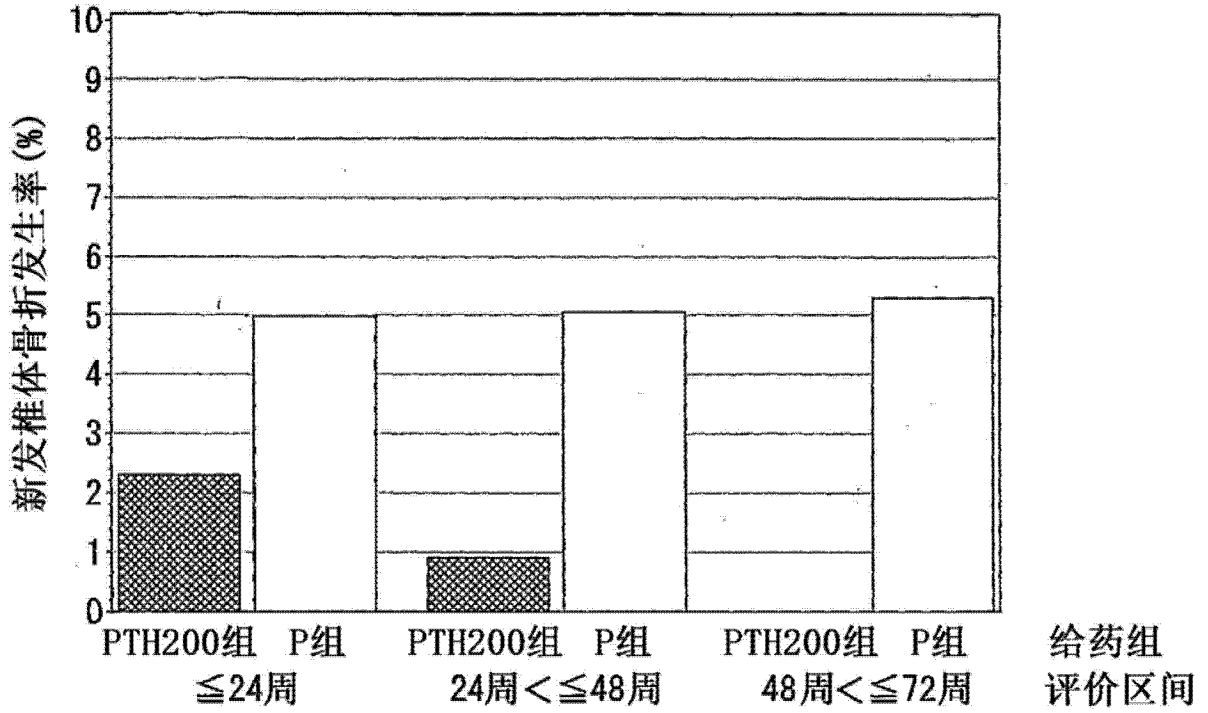


图 3

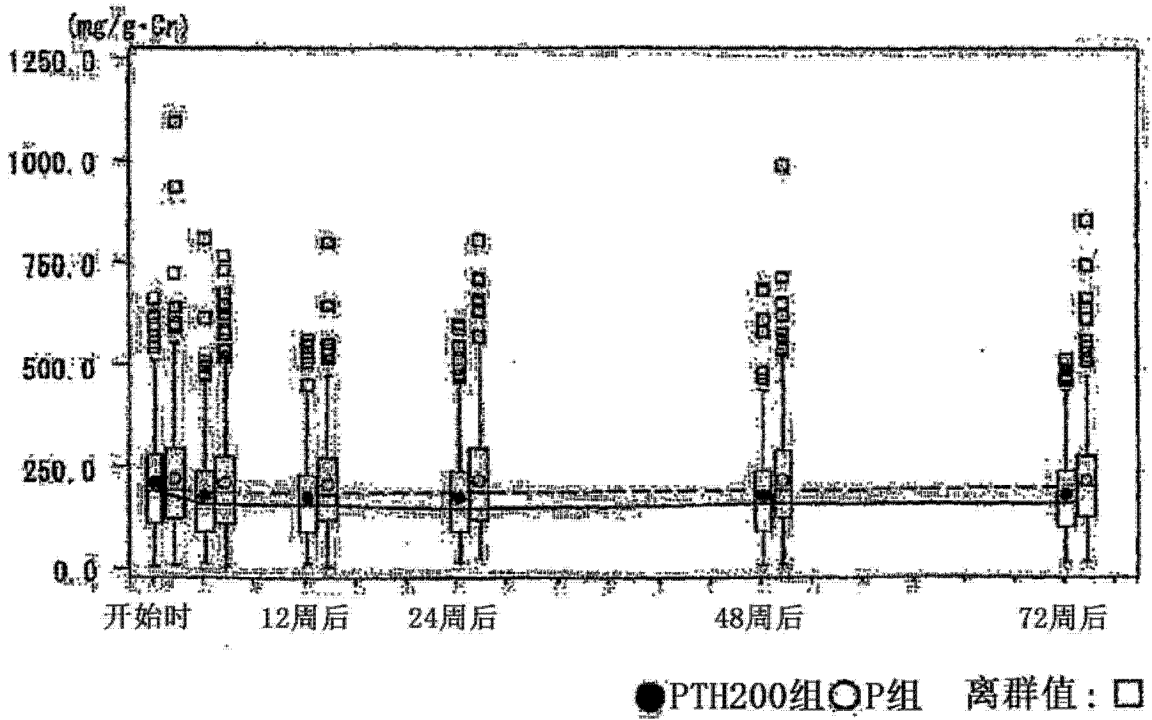


图 4

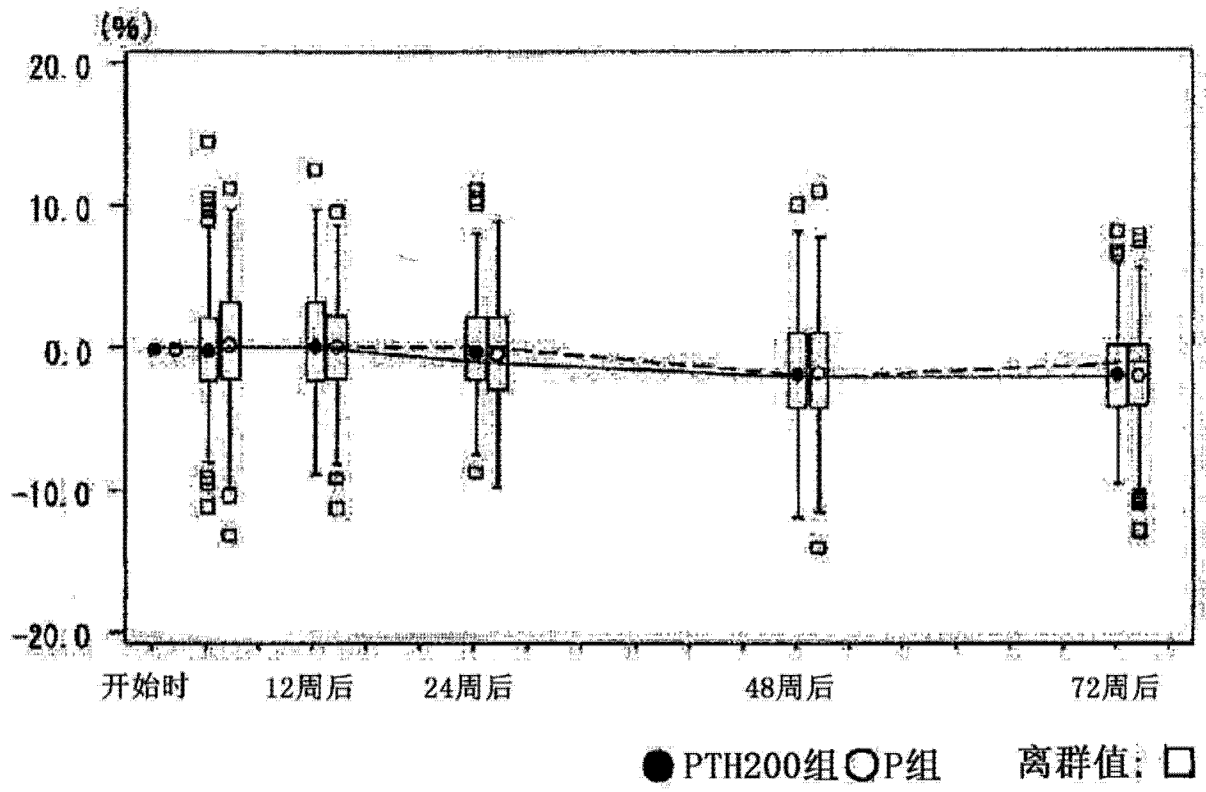


图 5