

オスタバロ皮下注カートリッジ
3 mg/1.5 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

帝人ファーマ株式会社

オスタバロ皮下注カートリッジ 3 mg/1.5 mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オスタバロ皮下注カートリッジ3mg オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg	有効成分	アバロパラチド酢酸塩
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	872439
提出年月日		令和7年8月29日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
起立性低血圧	高カルシウム血症	腎機能障害患者への投与
アナフィラキシー	骨肉腫	男性患者への投与
	心血管系の事象	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（心血管系の事象）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文、患者向医薬品ガイド、及び取扱説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：帝人ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021 年 3 月 23 日	薬効分類	872439
再審査期間	①8 年 ②2022 年 8 月 31 日～2029 年 3 月 22 日（残余期間）	承認番号	①30300AMX00254000 ②30400AMX00398000
国際誕生日	2017 年 4 月 28 日		
販売名	①オスタバロ皮下注カートリッジ 3 mg ②オスタバロ皮下注カートリッジ 1.5 mg		
有効成分	アバロパラチド酢酸塩		
含量及び剤形	①1 カートリッジ (1.5 mL) 中に、アバロパラチド酢酸塩 3.53 mg（アバロパラチドとして 3 mg）を含有する注射剤 ②1 カートリッジ (0.75 mL) 中に、アバロパラチド酢酸塩 1.765 mg（アバロパラチドとして 1.5 mg）を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人には 1 日 1 回アバロパラチドとして 80 µg を皮下に注射する。 なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。		
効能又は効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2022 年 8 月 31 日にオスタバロ皮下注カートリッジ 1.5 mg の製造販売承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日： 令和 6 年 4 月 26 日
変更内容の概要： 1. <u>表紙の記載の修正</u> 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「通常の医薬品安全性監視活動」の修正 3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」である「製造販売後データベース調査（心血管系の事象）」の概要の更新 4. 「4. リスク最小化計画の概要」の「通常のリスク最小化活動」の修正 5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」である「製造販売後データベース調査（心血管系の事象）」に係る記載の更新
変更理由： 1.2.4. <u>記載整備のため</u> 3.5. <u>製造販売後データベース調査の実施計画書を作成したため</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
起立性低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： 副甲状腺ホルモン（以下、PTH）受容体の刺激を介した本剤の薬理作用により、末梢血管が拡張し、血圧の低下が想定される。 非臨床試験（麻酔下イヌへの静脈内投与及び覚醒下イヌへの皮下投与）では、血圧低下作用が認められた。 国内で実施した第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析（以下、「国内試験併合解析」）では、起立性低血圧に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 16.6%（32/193 名）、プラセボ群で 8.0%（10/125 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 0.5%（1/193 名）、プラセボ群で 0%（0/125 名）であり、本剤群で認めた重篤な有害事象は、低血圧（1 件）であった。 海外で実施した第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析（以下、「海外試験併合解析」）では、起立性低血圧に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 24.4%（224/918 名）、プラセボ群で 14.2%（123/865 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 0.4%（4/918 名）、プラセボ群で 0.2%（2/865 名）であり、本剤群で認めた重篤な有害事象は、意識レベルの低下、動悸、失神及び回転性めまい（各 1 件）であった。 本剤の薬理作用から発現が想定されること、国内外の臨床試験で起立性低血圧に関連する有害事象の発現割合が本剤群でプラセボ群よりも高かったこと、国内外臨床試験で重篤な症例を認めていること、起立性低血圧に伴う意識消失や転倒は特に高齢者や骨粗鬆症患者では重大な転帰に至る懸念があることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における起立性低血圧の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】

	起立性低血圧の発現状況等に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内外で実施した臨床試験ではアナフィラキシーに関連する有害事象の報告はない。しかし、海外市販後自発報告において重篤なアナフィラキシーに関連する事象が報告されていること、アナフィラキシーは重大な転帰に至る懸念があることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後におけるアナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「11.1 重大な副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 アナフィラキシーの発現状況等に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
高カルシウム血症	
	重要な潜在的リスクとした理由： PTH 受容体の刺激を介した本剤の薬理作用により、血中カルシウム濃度の上昇が想定される。 非臨床試験（ラット及びサル の反復投与毒性試験）では、血中カルシウム濃度の上昇が認められた。 国内試験併合解析では、高カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 4.1%（8/193 名）、プラセボ群で 0.8%（1/125 名）であった。重篤な有害事象はなかった。 海外試験併合解析では、高カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 1.9%（17/918 名）、プラセボ群で 0.7%（6/865 名）であった。重篤な有害事象はなかった。 国内外で実施した第Ⅲ相試験では、本剤投与 4 時間後に一過性の血清中補正カルシウム値の上昇を認めたが、この上昇は次の投与前までには投与開始前の値の近くまで戻

	り、持続的な上昇ではなかった。血清中補正カルシウム値の投与開始前から投与 4 時間後の変化量の中央値は 0～0.5 mg/dL (0～0.125 mmol/L) であり、上昇の程度は小さかった。 本剤の薬理作用として血中カルシウム増加作用があり、国内の臨床試験で高カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群よりも高い傾向であった。しかし、国内外臨床試験で認められた血清中補正カルシウム値の上昇は一過性であり上昇の程度も軽微であることから、本剤投与により高カルシウム血症に至るほどの血中カルシウム増加作用があるかは明確でない。ただし、重度の高カルシウム血症は精神症状、意識障害、急性腎不全等に至る懸念があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における高カルシウム血症の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 高カルシウム血症の発現状況等に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
骨肉腫	
	重要な潜在的リスクとした理由： 雌雄ラットに本剤を 104 週間反復皮下投与したがん原性試験では、骨組織に腫瘍性病変が認められ、その発生頻度は投与量に応じて増加した。ラットでは骨代謝回転数、骨端閉鎖の有無などの骨生理や PTH 類の骨に対する作用様式がヒトと異なることが知られており、ラットがん原性試験で認められた腫瘍性病変の発現には、ラットにおける PTH 類に対する高感受性が深く関与していると考えられた。 すべての国内外臨床試験（海外第 III 相試験の投与完了症例を対象とした長期延長試験を含む）、及び海外市販後自発報告で、骨肉腫の報告はない。 非臨床試験の結果はラットにおける PTH 類に対する高感受性が関与していると考えられること、国内外臨床試験及び海外市販後自発報告で骨肉腫の報告はないことから、ヒトにおける本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性は十分に示されていない。ただし、

	非臨床試験で認められた変化が発現した場合は重大な転帰に至る懸念があることから、重要な潜在的リスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における骨肉腫の発現状況をより詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「15. その他の注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 骨肉腫の発現状況等に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心血管系の事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： PTH は血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている^{1), 2), 3)}。 非臨床試験（麻酔下イヌへの静脈内投与及び覚醒下イヌへの皮下投与）では本剤の薬理作用に基づくと考えられる血圧低下作用、心拍数増加作用が認められた。 国内試験併合解析では、心血管系の事象に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 14.0% (27/193 名)、プラセボ群で 7.2% (9/125 名) であった。この群間差は主に動悸〔本剤群：4.1% (8/193 名)、プラセボ群：1.6% (2/125 名) 以降同順〕及び上室性期外収縮〔2.1% (4/193 名)、0.8% (1/125 名)〕の発現割合の差に起因していた。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 0.5% (1/193 名)、プラセボ群で 0% (0/125 名) であり、群間差はなかった。重大な心血管系事象（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死：以下、MACE）はなかった。 海外試験併合解析では、心血管系の事象に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 17.4% (160/918 名)、プラセボ群で 13.4% (116/865 名) であった。この群間差は主に動悸〔本剤群：5.2% (48/918 名)、プラセボ群：0.3% (3/865 名)〕の発現割合の差に起因していた。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 2.0% (18/918 名)、プラセボ群で 2.0% (17/865 名) であり、群間差はなかった。MACE の発現割合も、本剤群で 1.0% (9/918 名)、プラセボ群で 1.8% (16/865 名) であり、群間差はなかった。

	国内外の臨床試験での心血管系の事象に関連する有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群よりも高い傾向であったものの、その群間差はいずれも心拍数増加に関連すると考えられる動悸の発現割合の差に起因し、MACE の発現割合に群間差はなかった。しかし、本剤の薬理作用から心血管系への影響が想定されること、臨床試験では被験者背景が限られていること、MACE が発現すると重大な転帰に至る懸念があることから、重要な潜在的リスクとした。 【参考文献】 1) Ogino K et al: Endocrinology. 1995;136(7):3024-30. 2) Hara M et al: Circulation. 1997;96(10):3704-9. 3) Nickols GA et al: Endocrinology. 1989;125(2):834-41.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における本剤の心血管系の事象の発現状況を把握するために、製造販売後データベース調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心血管系の事象の発現状況等に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
腎機能障害患者への投与	
	重要な不足情報とした理由： 国内試験併合解析及び海外試験併合解析では、本剤を投与した軽度又は中等度の腎機能障害患者での有害事象の発現割合は、正常腎機能者と差がなかった。しかし、重度の腎機能障害患者は組み入れ対象外であり、情報が限られている。 海外での軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験では、本剤を投与した軽度、中等度、又は重度の腎機能障害患者での有害事象の発現割合は、正常腎機能者と差がなかったが、腎機能低下に伴い C_{max} 及び AUC が増加する傾向を認めた。しかし、各群 8 名の単回投与試験であり、情報が限られている。

	腎機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度が上昇し、曝露量が増加する傾向を認めたため、重度の腎機能障害を有する被験者では副作用のリスクが増加する可能性があること、実臨床において重度の腎機能障害患者への使用が想定されることから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎機能障害患者への投与に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
男性患者への投与	
	重要な不足情報とした理由： 国内で実施した第 II 相試験及び第 III 相試験では、男性被験者は女性被験者に比べて症例数が限られていた（男性 14 名、女性 179 名）。男性被験者に本剤を投与した場合の安全性は、女性被験者と比較して大きな違いはなかったが明確な結論は得られていない。実臨床において男性患者での使用が想定されることから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文（「15. その他の注意」の項）に記載して注意喚起する。 【選択理由】

	男性患者への投与に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
--	---

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（心血管系 of 事象）	
	【安全性検討事項】 <u>心血管系 of 事象</u> 【目的】 <u>骨粗鬆症患者を対象に、アバロパラチド製剤（以下、本剤）の新規処方を開始した患者集団とテリパラチド製剤（以下、対照薬）の新規処方を開始した患者集団 of 心血管系事象 of 発現リスクを比較することで、本剤 of 心血管系事象 of 発現リスクを評価する。</u> 【実施計画】 データベース：<u>EBM Provider[®]</u> データ期間：<u>2022 年 7 月～2027 年 12 月</u> 調査デザイン：<u>コホートデザイン</u> 対象集団：<u>2023 年 1 月～2027 年 12 月 of 期間に本剤又は対照薬 of 新規処方を受けている骨粗鬆症患者</u> 曝露群：<u>本剤新規処方患者</u> 対照群：<u>対照薬新規処方患者</u> アウトカム定義に用いるデータ項目： ・<u>心血管系 of 事象</u>：<u>ICD10 コード、診療行為、治療薬</u> 【実施計画 of 根拠】 ・<u>調査 of 方法</u>： <u>本剤投与と心血管系事象 of 発現に関する情報がデータベースから取得可能と想定されるため、EBM Provider[®]を用いたデータベース調査を選択した。</u> ・<u>調査デザイン</u>： <u>本剤処方後 of 心血管系 of 事象 of 発現状況について比較対照をおいて評価するため、本剤と臨床的位置付けが同様である類薬を対照群としたコホートデザインを用いる。</u> ・<u>調査 of 対象者 of 数</u>： <u>本調査は群間差 of 検出を意図したものではないものの、対照群との差をどの程度検討することが可能かについて参考までに示す。データ期間から想定される曝露群 of 想定症例数を 4,000 例、対照群 of 想定症例数を 40,000 例と推定した。承認時において、重大な心</u>

	血管系事象の発現割合は曝露群で国内試験併合解析では 0%、海外試験併合解析では 1.0%であった。また、心血管系事象の発現割合は EBM Provider®を用いたフィージビリティ確認において骨粗鬆症患者では 0.7%であった。曝露群の発現割合が 0.7%の場合はハザード比が 0.5 以下又は 1.8 以上、1.0%の場合は 0.6 以下又は 1.8 以上の時にそれぞれ 80%以上の検出力が想定された。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために、承認後 5～6 年（2026 年、2027 年）に集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。 ・ 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、承認後 7 年（2028 年）に解析を実施し、報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に得られた結果を踏まえ、必要な追加の医薬品安全性監視活動、リスク最小化策の実施要否を検討する。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
<u>通常のリスク最小化活動の概要：</u> 電子添文、患者向医薬品ガイド、及び取扱説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み（2023 年 9 月提出）
製造販売後データベース調査（心血管系の事象）	該当せず	・安全性定期報告時（承認後 5～6 年（2026 年、2027 年）の集積状況確認時） ・報告書作成時	実施中	報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文、患者向医薬品ガイド、及び取扱説明書による情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了