

審査報告書

平成 23 年 4 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	フォルテオ皮下注キット 600 µg
[一 般 名]	テリパラチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 27 日
[剤形・含量]	1 キット（2.4 mL）中にテリパラチド（遺伝子組換え）600 µg を含有する 注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 4 月 6 日

[販 売 名] フォルテオ皮下注キット 600 μ g
[一 般 名] テリパラチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の投与期間の上限を 18 カ月から 24 カ月に延長しても、骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後においては引き続き高カルシウム血症、胃腸障害、心血管系障害、高尿酸血症、尿路結石、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性、並びに抗体産生に係る安全性及び有効性に係る情報を収集するとともに、本剤投与と骨肉腫発生との関連性については、製造販売後に関連学会等との連携を含めて慎重に検討していく必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症
[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μ g を皮下に注射する。
なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること。

(下線部変更)

審査報告 (1)

平成 23 年 2 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フォルテオ皮下注キット 600 µg
[一 般 名]	テリパラチド（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 27 日
[剤形・含量]	1 キット (2.4 mL) 中にテリパラチド（遺伝子組換え）600 µg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 µg を皮下に注射する。 なお、本剤の投与は <u>24</u> ヶ月間までとすること。

(下線部変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フォルテオ皮下注は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発されたヒト副甲状腺ホルモンの 1～34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチドであるテリパラチド（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤（以下、「本剤」）であり、効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」、用法・用量を「通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 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。」として 2010 年 7 月に承認された。その際、臨床開発中のラットがん原性試験において骨腫瘍性病変（骨肉腫を含む）が認められたこと、ヒトにおいて骨肉腫が発生するリスクを完全に否定することが困難であること等から、日本人骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GHDB 試験）の 76 週間（18 ヶ月間）投与までの成績に基づき、投与期間を 18 ヶ月間までとする旨が用法・用量において規定された経緯がある。

今般申請者は、海外において投与期間の上限を 24 ヶ月として本剤が承認されていること、日本人においても GHDB 試験の継続により 104 週間（24 ヶ月）までの成績が得られ、76 週間投与時と 104 週間投与時の安全性及び有効性に大きな違いがないことが確認できたと判断し、投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、当初 1 カートリッジ（2.4 mL）中にテリパラチド（遺伝子組換え）600 µg を含有するフォルテオ皮下注カート 600 µg も承認申請されたが、2010 年 12 月に当該製剤の承認申請が取り下げられたため、フォルテオ皮下注キット 600 µg についてのみ審査が継続された。

2011 年 1 月現在、本剤は欧米を含む世界 86 の国又は地域で承認されている。これらのうち、

欧米をはじめとして 72 の国又は地域では、投与期間の上限が 24 ヶ月とされている。なお、投与期間については、海外第Ⅲ相試験（GHAC 試験：治験薬の投与期間は 3 年間、任意継続による投与期間は約 2 年間と計画されていたが、ラットがん原性試験の結果を踏まえ早期中止に至った）における本剤の最大投与期間を考慮して米国では 2002 年 11 月に上限を 24 ヶ月として承認された。一方、欧州では GHAC 試験における本剤の投与期間の中央値を考慮して 2003 年 6 月に上限を 18 ヶ月として承認された。その後、欧州では GHCA 試験等の臨床試験成績を基に投与期間の上限を 24 ヶ月に延長するための承認申請がなされ、2009 年 2 月に承認された。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第Ⅲ相試験（GHDB 試験）における 104 週間投与時の成績（76 週間投与時の成績（第 1 期及び第 2 期）は初回申請時に評価済み）が提出された。

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1:GHDB 試験<2007 年 2 月～2009 年 9 月>）

骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者¹（目標症例数 180 例：プラセボ群 60 例、本剤 20 µg 群 120 例）を対象に、本剤の有効性を検討することを主目的として、プラセボ対

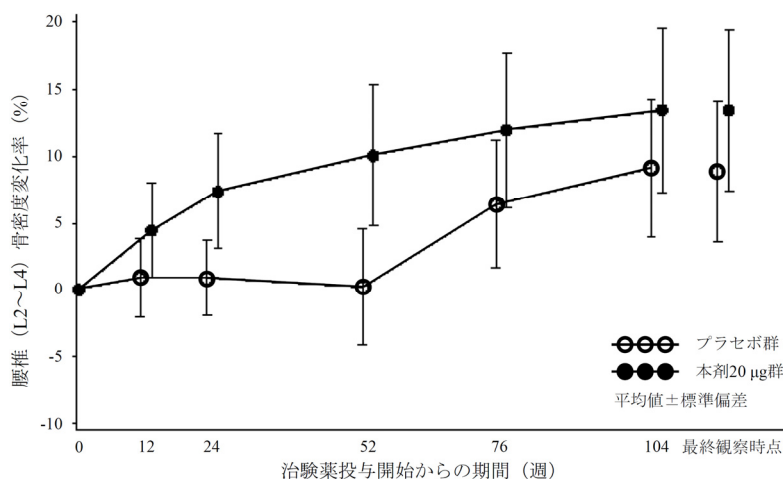
¹ 主な選択基準：Visit1 において年齢が 55 歳以上で、①～③のいずれかに該当する患者、①腰椎（L2～L4）骨密度が若年成人平均値（YAM）の 80 %（-1.7 SD）未満かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する、②腰椎（L2～L4）骨密度が YAM の 70 %（-2.6 SD）未満かつ年齢が 65 歳以上、③腰椎（L2～L4）骨密度が YAM の 65 %（-3.0 SD）未満

照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は第 1 期、第 2 期及び第 3 期で構成され、用法・用量は、第 1 期（二重盲検、52 週間）にプラセボ又は本剤 20 µg を自己注射により 1 日 1 回（毎朝同一の時間帯）腹部に皮下投与、第 2 期（非盲検、24 週間）及び第 3 期（非盲検、28 週間）にはすべての被験者に本剤 20 µg が同様の用法にて皮下投与とされた。また、基礎治療として、試験期間を通じて非盲検下でカルシウム（610 mg/日）及びビタミン D（400 IU/日）が 1 日 1 回夕食後に経口投与された。

無作為割り付けされた 207 例中、治験薬が投与されなかった 3 例及び重大な GCP 違反（治験薬の誤投与）が認められた 1 例を除く 203 例（プラセボ群 67 例、本剤 20 µg 群 136 例）が Full analysis set（FAS）とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。なお、第 1 期から第 3 期までの全期間の投与を完了した被験者数は、プラセボ群（第 1 期まではプラセボ、第 2 期及び第 3 期は本剤 20 µg が投与された、以下同様）で 47 例、本剤 20 µg 群で 92 例であった。

有効性について、ベースラインからの腰椎（L2～L4）骨密度変化率の推移は図 1、各観察時期におけるベースラインからの腰椎（L2～L4）、大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度変化率は表 1 のとおりであった。腰椎（L2～L4）骨密度について、プラセボ群では本剤の投与を開始した第 2 期以降に増加が認められ、ベースラインから第 3 期の最終観察時点までの腰椎（L2～L4）骨密度変化率は $8.86 \pm 5.24\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）であった。本剤 20 µg 群では、104 週間を通じて腰椎（L2～L4）骨密度の増加が認められ、ベースラインから第 3 期の最終観察時点までの腰椎（L2～L4）骨密度変化率は $13.38 \pm 6.01\%$ であった。



投与群	ベース ライン	第 12 週	第 24 週	第 52 週	第 76 週	第 104 週	第 3 期の 最終観察時点
プラセボ群 ^{a)}	63 例	63 例	61 例	60 例	55 例	47 例	49 例
本剤 20 µg 群	131 例	131 例	127 例	121 例	113 例	92 例	96 例

a) 第 52 週まではプラセボ、第 52 週以降は本剤 20 µg が投与された

図 1 ベースラインからの腰椎（L2～L4）骨密度変化率の推移

表 1 各観察時期におけるベースラインからの骨密度変化率 (FAS)

投与群	観察時期	腰椎 (L2~L4)	大腿骨頸部	大腿骨近位部
プラセボ群	第 52 週	0.19±4.33 (n=60)	0.44±3.97 (n=59)	-0.26±3.42 (n=59)
	第 76 週 ^{a)}	6.39±4.74 (n=55)	1.17±4.81 (n=54)	1.64±4.63 (n=54)
	第 104 週 ^{a)}	9.11±5.14 (n=47)	2.19±4.81 (n=46)	2.46±3.54 (n=46)
	第 3 期の最終観察時点 ^{a)}	8.86±5.24 (n=49)	2.43±4.99 (n=48)	2.46±3.47 (n=48)
本剤 20 µg 群	第 52 週	10.04±5.23 (n=121)	2.01±4.63 (n=120)	2.72±4.04 (n=120)
	第 76 週	11.93±5.79 (n=113)	2.68±4.45 (n=112)	3.02±3.79 (n=112)
	第 104 週	13.42±6.12 (n=92)	3.26±4.25 (n=91)	3.67±3.98 (n=91)
	第 3 期の最終観察時点	13.38±6.01 (n=96)	3.25±4.49 (n=95)	3.69±3.95 (n=95)

平均値±標準偏差%

a) 第 52 週まではプラセボ、第 52 週以降は本剤 20 µg が投与された

また、各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率の推移は表 2、骨折の発生状況は表 3 のとおりであった。

表 2 各観察時期におけるベースラインからの骨代謝マーカー変化率 (FAS)

骨代謝マーカー	投与群	第 4 週	第 24 週	第 52 週	第 76 週	第 104 週
血清 PINP	プラセボ群 ^{a)}	-9.58±14.39 (n=66)	-19.10±29.17 (n=61)	-14.18±29.02 (n=60)	97.28±131.64 (n=55)	134.89±180.76 (n=47)
	本剤 20 µg 群	90.67±49.85 (n=136)	114.12±112.04 (n=127)	116.11±139.72 (n=121)	115.45±174.07 (n=113)	74.71±112.48 (n=92)
血清 BAP	プラセボ群 ^{a)}	-9.63±33.62 (n=66)	-28.46±23.81 (n=60)	-32.24±46.95 (n=59)	15.71±64.96 (n=55)	16.45±71.72 (n=47)
	本剤 20 µg 群	3.74±37.86 (n=135)	-4.60±43.44 (n=127)	-17.69±58.12 (n=120)	17.49±66.40 (n=113)	-1.52±54.38 (n=92)
血清 CTX	プラセボ群 ^{a)}	-2.05±28.17 (n=63)	4.39±37.97 (n=59)	13.50±39.47 (n=58)	86.98±132.81 (n=53)	72.84±100.91 (n=45)
	本剤 20 µg 群	2.78±40.73 (n=124)	82.27±110.54 (n=119)	84.81±124.23 (n=113)	85.85±137.13 (n=104)	54.39±111.97 (n=85)

平均値±標準偏差%

PINP : I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド、BAP : 骨型アルカリホスファターゼ

CTX : I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

a) 第 52 週まではプラセボ、第 52 週以降は本剤 20 µg が投与された

表 3 骨折の発生状況 (FAS)

観察時期	骨折の内容 ^{a)}	プラセボ群 ^{b)} (n=67)		本剤 20 µg 群 (n=136)	
		累積発症例数 (累積発症頻度%)	累積件数	累積発症例数 (累積発症頻度%)	累積件数
第 52 週	新規椎体骨折	4 (6.0)	5	5 (3.7)	7
	椎体骨折の悪化	0	0	2 (1.5)	3
	脆弱性非椎体骨折	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
	外傷性非椎体骨折	3 (4.5)	3	2 (1.5)	2
第 76 週	新規椎体骨折	5 (7.5)	6	5 (3.7)	7
	椎体骨折の悪化	0	0	2 (1.5)	3
	脆弱性非椎体骨折	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
	外傷性非椎体骨折	3 (4.5)	3	2 (1.5)	2
第 104 週	新規椎体骨折	6 (9.0)	7	5 (3.7)	7
	椎体骨折の悪化	2 (3.0)	3	2 (1.5)	3
	脆弱性非椎体骨折	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
	外傷性非椎体骨折	4 (6.0)	4	3 (2.2)	3

a) 椎体骨折については X 線写真の読影機関による判定、非椎体骨折については治験担当医師による判定

b) 第 52 週まではプラセボ、第 52 週以降は本剤 20 µg が投与された

安全性について、第 52 週 (第 1 期) までの有害事象の発現頻度は、プラセボ群 88.1 % (59/67 例)、本剤 20 µg 群 85.3 % (116/136 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現頻度はプラセボ群 7.5 % (5/67 例)、本剤 20 µg 群 12.5 % (17/136 例)

であった。第 76 週（第 2 期）までの有害事象の発現頻度はプラセボ群 89.6 %（60/67 例）、本剤 20 µg 群 90.4 %（123/136 例）、副作用の発現頻度はプラセボ群 13.4 %（9/67 例）、本剤 20 µg 群 15.4 %（21/136 例）であった。第 104 週（第 3 期）までの有害事象の発現頻度はプラセボ群 95.5 %（64/67 例）、本剤 20 µg 群 91.9 %（125/136 例）、副作用の発現頻度はプラセボ群 13.4 %（9/67 例）、本剤 20 µg 群 16.9 %（23/136 例）であった。また、第 76 週以降第 104 週まで（第 3 期）における有害事象の発現頻度はプラセボ群 92.0 %（46/50 例）、本剤 20 µg 群 85.3 %（87/102 例）、副作用の発現頻度はプラセボ群 12.0 %（6/50 例）、本剤 20 µg 群 11.8 %（12/102 例）であった。いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で 5 %以上に発現した有害事象

有害事象名	第 52 週まで (第 1 期)		第 76 週まで (第 1 期及び第 2 期)		第 104 週まで (第 1 期、第 2 期及び第 3 期)		第 76 週以降第 104 週 ^{a)} (第 3 期)	
	プラセボ群 (n=67)	本剤 20 µg 群 (n=136)	プラセボ群 ^{b)} (n=67)	本剤 20 µg 群 (n=136)	プラセボ群 ^{b)} (n=67)	本剤 20 µg 群 (n=136)	プラセボ群 ^{b)} (n=50)	本剤 20 µg 群 (n=102)
鼻咽頭炎	40.3 (27)	27.9 (38)	43.3 (29)	33.1 (45)	47.8 (32)	40.4 (55)	30.0 (15)	17.6 (18)
背部痛	14.9 (10)	12.5 (17)	23.9 (16)	16.2 (22)	25.4 (17)	18.4 (25)	14.0 (7)	14.7 (15)
挫傷	6.0 (4)	5.9 (8)	7.5 (5)	8.1 (11)	11.9 (8)	10.3 (14)	6.0 (3)	3.9 (4)
転倒、転落	9.0 (6)	6.6 (9)	10.4 (7)	8.1 (11)	16.4 (11)	10.3 (14)	8.0 (4)	2.9 (3)
骨関節炎	6.0 (4)	6.6 (9)	7.5 (5)	7.4 (10)	9.0 (6)	10.3 (14)	12.0 (6)	8.8 (9)
便秘	3.0 (2)	7.4 (10)	6.0 (4)	8.1 (11)	7.5 (5)	8.8 (12)	2.0 (1)	4.9 (5)
浮動性めまい	4.5 (3)	5.9 (8)	4.5 (3)	8.1 (11)	7.5 (5)	8.8 (12)	6.0 (3)	3.9 (4)
季節性アレルギー	6.0 (4)	5.9 (8)	7.5 (5)	5.9 (8)	9.0 (6)	8.8 (12)	6.0 (3)	6.9 (7)
関節痛	6.0 (4)	5.9 (8)	10.4 (7)	5.9 (8)	13.4 (9)	7.4 (10)	10.0 (5)	3.9 (4)
頭痛	4.5 (3)	6.6 (9)	6.0 (4)	7.4 (10)	6.0 (4)	7.4 (10)	0.0 (0)	2.9 (3)
上気道の炎症	4.5 (3)	5.9 (8)	4.5 (3)	6.6 (9)	4.5 (3)	7.4 (10)	4.0 (2)	3.9 (4)
膀胱炎	3.0 (2)	5.1 (7)	6.0 (4)	5.1 (7)	6.0 (4)	5.9 (8)	0.0 (0)	1.0 (1)
下痢	0.0 (0)	4.4 (6)	6.0 (4)	5.1 (7)	9.0 (6)	5.9 (8)	8.0 (4)	3.9 (4)
不眠症	3.0 (2)	2.2 (3)	3.0 (2)	5.1 (7)	4.5 (3)	5.9 (8)	2.0 (1)	4.9 (5)
筋痙攣	1.5 (1)	2.2 (3)	1.5 (1)	3.7 (5)	3.0 (2)	5.9 (8)	2.0 (1)	4.9 (5)
デンタルケア	0.0 (0)	2.2 (3)	0.0 (0)	3.7 (5)	1.5 (1)	5.1 (7)	2.0 (1)	3.9 (4)
接触性皮膚炎	6.0 (4)	3.7 (5)	6.0 (4)	5.1 (7)	6.0 (4)	5.1 (7)	0.0 (0)	1.0 (1)
胃炎	1.5 (1)	2.2 (3)	3.0 (2)	4.4 (6)	4.5 (3)	5.1 (7)	4.0 (2)	2.9 (3)
関節周囲炎	4.5 (3)	2.2 (3)	6.0 (4)	3.7 (5)	7.5 (5)	5.1 (7)	8.0 (4)	6.9 (7)
口内炎	3.0 (2)	1.5 (2)	6.0 (4)	4.4 (6)	7.5 (5)	5.1 (7)	6.0 (3)	1.0 (1)
抜歯	0.0 (0)	2.9 (4)	1.5 (1)	3.7 (5)	6.0 (4)	5.1 (7)	6.0 (3)	2.0 (2)
湿疹	7.5 (5)	3.7 (5)	7.5 (5)	4.4 (6)	7.5 (5)	4.4 (6)	6.0 (3)	1.0 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3.0 (2)	2.9 (4)	3.0 (2)	2.9 (4)	6.0 (4)	3.7 (5)	4.0 (2)	4.9 (5)
注射部位反応	11.9 (8)	3.7 (5)	11.9 (8)	3.7 (5)	11.9 (8)	3.7 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
筋骨格硬直	1.5 (1)	0.7 (1)	4.5 (3)	2.2 (3)	6.0 (4)	2.9 (4)	4.0 (2)	2.9 (3)
回転性めまい	0.0 (0)	1.5 (2)	0.0 (0)	3.7 (5)	4.5 (3)	4.4 (6)	6.0 (3)	2.0 (2)
白内障	1.5 (1)	1.5 (2)	4.5 (3)	1.5 (2)	4.5 (3)	2.9 (4)	6.0 (3)	3.9 (4)
逆流性食道炎	0.0 (0)	1.5 (2)	1.5 (1)	1.5 (2)	4.5 (3)	1.5 (2)	6.0 (3)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA ver.12.0

a) 発現（又は悪化）の日を問わず、第 3 期中に観察された有害事象

b) 第 52 週まではプラセボ、第 52 週以降は本剤 20 µg が投与された

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象は、第 1 期にプラセボ群の 7 例（喘息、アナフィラキシー反応、腸炎、大腿骨頸部骨折、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、背部痛、虚血性大腸炎）、本剤 20 µg 群の 7 例（頭位性回転性めまい、血圧低下、慢性呼吸不全、肩回旋筋腱板症候群、乳癌、腹痛/肺腺癌（以上 2 つは同一被験者に発現）、結腸ポリープ/蜂巣炎/ピロリン酸カルシウム

結晶性軟骨石灰化症（以上 3 つは同一被験者に発現）に認められ、血圧低下及び乳癌については本剤との因果関係を否定できないと判断された。これらのうち、大腿骨頸部骨折、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、血圧低下、乳癌、腹痛/肺腺癌、結腸ポリープ/蜂巣炎/ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症が認められた症例では試験が中止された。第 2 期において、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（肺炎、動脈解離）、本剤 20 µg 群の 3 例（回転性めまい/嘔吐/気管支炎（以上 3 つは同一被験者に発現）、白内障、腸閉塞）に認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。これらのうち、動脈解離、腸閉塞が認められた症例では試験が中止された。第 3 期において、重篤な有害事象はプラセボ群の 4 例（回転性めまい、白内障、帯状疱疹、結腸ポリープ）、本剤 20 µg 群の 2 例（関節脱臼/腕神経叢損傷/上腕骨骨折（以上 3 つは同一被験者に発現）、結腸ポリープ）に認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。これらのうち、関節脱臼/腕神経叢損傷/上腕骨骨折が認められた症例では試験が中止された。

有害事象による試験の中止例は、重篤以外の有害事象も含めて第 1 期ではプラセボ群の 2 例（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、腎結石症）、本剤 20 µg 群の 6 例（上腹部痛、血圧低下、乳癌、腹痛/肺腺癌、肺線維症、発疹）であった。第 1 期完了後、第 2 期移行前にプラセボ群の 1 例（背部痛）、本剤 20 µg 群の 1 例（腎結石症）では試験が中止された。これらのうち、腎結石症は副作用と判断された。第 2 期において、プラセボ群の 1 例（動脈解離）、本剤 20 µg 群の 3 例（肝機能異常 1 例、肝障害 1 例、体位性めまい 1 例）では有害事象により試験が中止された。第 3 期において、本剤 20 µg 群の 2 例（結核、尿路結石）が有害事象により試験が中止された。これらのうち、尿路結石は治験薬又はペン型注入器との因果関係はないが、治験手順との因果関係は否定できないと判断された。

プラセボ群では、ベースライン及び第 52 週における治験薬投与前の補正血清カルシウム（中央値）は変化しなかった（いずれも 9.00 mg/dL）のに対し、本剤 20 µg 群では第 52 週の値がベースライン値より高かった（ベースライン：8.90 mg/dL、第 52 週：9.20 mg/dL）。第 76 週及び第 104 週では両群とも 9.20 mg/dL であり、いずれもベースラインに比べて高値であった。

試験期間中に抗テリパラチド抗体（以下、「抗体」）が陽性となった被験者は、プラセボ群の 1 例、本剤 20 µg 群の 9 例であった。プラセボ群の 1 例はベースライン及び第 52 週では陰性であったものの、第 104 週に陽性となった。本剤 20 µg 群のうち 6 例はベースラインにおいて陽性であり、さらに 6 例のうちの 3 例は第 52 週、第 76 週及び第 104 週に陽性、2 例は第 52 週、第 76 週及び第 104 週に陰性、1 例は第 52 週に陰性であったが第 76 週は陽性で、第 104 週に再び陰性となった。2 例はベースライン及び第 52 週に陰性であったものの、第 76 週及び第 104 週に陽性となった。残りの 1 例はベースライン、第 52 週及び第 76 週に陰性であったものの、第 104 週に陽性となった。抗体陽性例における骨密度の変化は抗体陰性例と同様であり、抗体陽性例において抗体産生によると考えられる有害事象（副甲状腺機能低下症、低カルシウム血症、高リン酸塩血症等）は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 有効性について

本剤の初回申請においては、国内第Ⅲ相試験（GHDB 試験）をブリッジング試験、海外第Ⅲ相試験（GHAC 試験）をブリッジング対象試験とした臨床データパッケージが構築され、評価が行われた。その結果、両試験成績等から、「新規椎体骨折を生じた被験者の割合」を主要評価項目とした海外 GHAC 試験の成績を日本人の検証的試験の成績として外挿することが可能と判断されたこと等により承認された。なお、その際、国内第Ⅲ相試験（GHDB 試験）の 76 週間投与までの成績に基づき、投与期間を 18 ヶ月間までとする旨が用法・用量において規定された経緯がある（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項を参照）。

申請者は、GHDB 試験における本剤の 76 週間投与時と 104 週間投与時の有効性について、以下のように説明している。

1) 骨密度増加効果

本剤 20 μ g 群の腰椎（L2～L4）骨密度変化率は図 1 及び表 1 に示したとおり、104 週間（第 1 期～第 3 期）を通じて上昇し、ベースラインから第 3 期（第 104 週）の最終観察時までの腰椎（L2～L4）骨密度の平均変化率は 13.38 %であった。ベースラインからの腰椎（L2～L4）骨密度の平均変化率は、第 76 週（第 2 期）の 11.93 %から第 104 週においては 13.42 %とさらに上昇した。一方、プラセボ群（第 1 期まではプラセボ、第 2 期及び第 3 期は本剤 20 μ g が投与された、以下同様）では、第 2 期以降に腰椎（L2～L4）骨密度の増加が認められ、ベースラインから第 3 期の最終観察時までの腰椎（L2～L4）骨密度の平均変化率は 8.86 %であった。なお、プラセボ群の第 104 週（本剤 20 μ g 投与開始から 52 週間）における平均変化率（9.11 %）は、本剤 20 μ g 群の第 52 週における平均変化率（10.04 %）と同程度であった。

大腿骨頸部骨密度については表 1 に示したとおり、ベースラインから第 3 期の最終観察時までの平均変化率は、プラセボ群では 2.43 %、本剤 20 μ g 群では 3.25 %であった。本剤 20 μ g 群のベースラインからの大腿骨頸部骨密度の平均変化率は、第 76 週の 2.68 %から第 104 週においては 3.26 %とさらに上昇した。大腿骨近位部骨密度のベースラインから第 3 期の最終観察時までの平均変化率は、プラセボ群では 2.46 %、本剤 20 μ g 群では 3.69 %であった。本剤 20 μ g 群のベースラインからの大腿骨近位部骨密度の平均変化率は、第 76 週の 3.02 %から第 104 週においては 3.67 %とさらに上昇した。

2) 骨代謝マーカーへの影響

骨形成マーカーの PINP は表 2 に示したとおり、本剤 20 μ g 群において第 4 週から速やかな上昇が認められ、ベースラインからの平均変化率は第 76 週で 115.45 %、第 104 週で 74.71 %と高値を維持した。一方、骨吸収マーカーの CTX は本剤 20 μ g 群において第 24 週まで徐々に増加し、ベースラインからの平均変化率は第 76 週で 85.85 %、第 104 週で 54.39 %であり高値を維持した。また、104 週間の投与期間を通じて、ベースラインからの平均変化率は PINP の方が CTX よりも高値となって骨形成が骨吸収を上回り、骨形成優位を維持した。

3) 骨折予防効果

X線撮影の集中判定による各観察時期における新規椎体骨折は、プラセボ群では第1期で67例中の4例(6.0%)、第2期で59例中の1例(1.7%)、第3期で50例中の1例(2.0%)に認められた。また、椎体骨折の悪化が第3期で50例中の2例(4.0%)に認められた。一方、本剤20 µg群では第1期で136例中の5例(3.7%)に新規椎体骨折及び2例(1.5%)に椎体骨折の悪化が認められたが、第2期及び第3期では新規椎体骨折又は椎体骨折の悪化は認められなかった。治験担当医師の判定による脆弱性非椎体骨折については、第1期で両投与群の各1例に認められたが、第2期及び第3期では認められなかった。さらに、治験担当医師の判定による外傷性非椎体骨折については、第1期でプラセボ群の67例中の3例(4.5%)、本剤20 µg群の136例中の2例(1.5%)、第3期で両投与群の各1例に認められたが、第2期では認められなかった。

以上の1)～3)の結果を踏まえると、本剤の投与期間の上限を18ヵ月から24ヵ月へ延長することによって、さらなる骨折予防効果が期待できると考える。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。初回申請において、海外GHAC試験(ブリッジング対象試験)の成績に基づき本剤の骨折予防効果を評価することは許容可能と判断した。当該評価の結果、提出された臨床試験成績から、本剤20 µg投与時の骨折予防効果は示されていると考えた。その際、一般的に骨折予防効果を評価する場合、通常少なくとも3年間を要するとされている(「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」(平成11年4月15日 医薬審第742号))のに対し、GHAC試験では投与期間の中央値として19ヵ月で評価がなされたことについては、当該試験が早期中止されたことによるものであり当該成績等に基づき海外で本剤が承認されていること、また、本剤は骨形成促進薬であり、アレンドロン酸(骨吸収抑制薬)と比べて早期からの腰椎骨密度の増加効果がみられ、増加の程度もアレンドロン酸より大きいことが海外臨床試験により示されていたこと等から、許容可能と考えた。

本申請では、提出されたGHDB試験の成績から、投与24ヵ月(第104週)時点では、18ヵ月(第76週)時点と比較して腰椎骨密度のさらなる増加がみられている。また、第3期(第76週以降第104週まで)においてプラセボ群では50例中の1例(2.0%)に新規椎体骨折及び2例(4.0%)に椎体骨折の悪化が認められたのに対し、本剤20 µg群では102例中に新規椎体骨折及び椎体骨折の悪化は認められていない。以上を踏まえると、有効性の観点から投与期間の上限を24ヵ月に延長することに大きな問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(2) 安全性について

機構は、GHDB試験の第76週まで(第1期及び第2期)における安全性(初回申請において評価済み)と第76週以降第104週まで(第3期)の安全性に大きな違いがみられていないこと(表4)を踏まえ、安全性の観点から投与期間の上限を24ヵ月に延長することは許容可能と考えるが、初回申請時に検討した以下の項目についてさらに検討を行った。

1) 骨肉腫

申請者は、以下のように説明している。現在までに、本剤投与を行ったすべての臨床試験及び市販後臨床試験において本剤投与期間中の骨肉腫の発生は認められておらず、また、追跡調査研究である GHBJ 試験（初回申請時に評価済み）では投与終了後 5 年間（本剤投与終了から 0.5 年後に 4.5 年間の観察期間が開始された）に悪性骨腫瘍の発生率の上昇は認められず、骨肉腫も認められなかった。

一方、本剤の製造販売後の自発報告において、全世界で 2010 年 11 月 26 日までに 6 例の骨肉腫が報告されている。2010 年 11 月までに、全世界で本剤の投与を受けた患者数は約 90 万 6000 人と推定されており、本剤投与開始後の年数を勘案すると投与終了後の期間も含めて約 280 万人年に相当する。なお、60 歳以上の一般集団における骨肉腫の自然発症率は 100 万人年あたり約 4 件であり（Surveillance Epidemiology and End Results Database）、これは本剤の自発報告における骨肉腫の発生率と同程度と考えられた。

以上に加えてイーライリリー・アンド・カンパニーは、GHBX 研究として骨肉腫が認められた 40 歳以上の症例における本剤の投与歴を調査中である。2008 年 12 月までに、米国で 1998 例、欧州の 5 カ国で 89 例の骨肉腫発生患者が登録されており、そのうち調査が完了した症例、聞き取り調査が実施された症例（それぞれ 458 例、32 例）においては、本剤の投与歴は認められていない。なお、イーライリリー・アンド・カンパニーは、GHBX 研究の観察期間を承認後 10 年間から 15 年間に延長することを決定し、今後も継続して本剤と骨肉腫発症の関連性について観察することとしている。また、GHBX 研究の補完として、骨肉腫の発生率を推定する目的で、本剤投与例における任意の前向き研究として Forteo US Patient Registry が 2009 年 7 月 23 日に開始された。本研究では本剤投与を開始した患者を 5 年間登録し、総研究期間を 12 年間として本研究登録例と米国癌登録データベースとのリンケージを年 1 回実施する。2010 年 9 月 17 日に初回の癌登録データベースとのリンケージが終了し、本研究に登録された 6338 例と 2009 年 1 月 1 日以降に骨肉腫と診断された 18 歳以上の患者 431 例をリンケージしたが、同一症例は認められなかった。

機構は、国内における本剤投与と骨肉腫発生リスクに関する今後の検討計画について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性については、骨肉腫の推定背景発生率が極めて低い（日本人：人口 100 万人あたり約 2 人（国立がん研究センター）、米国人：60 歳以上の人口 25 万人あたり 1 人（SEER data base））ことから、完備された大規模なデータベースが存在しない国内において製造販売後調査で評価することは困難である。そのため、骨肉腫発生に関する製造販売後調査は実施しないが、安全性監視活動、リスク最小化活動、リスクコミュニケーション活動及び骨肉腫治療医への情報提供等からなる骨肉腫に対するリスクマネジメントプランを実行し、骨肉腫発生例の報告があった場合には詳細な調査を実施する。なお、本剤の市販前に開催された、社外の専門医を中心とした委員会において骨肉腫に関する製造販売後の対応について検討した結果、本リスクマネジメントプラン以外に追加の活動の必要性はないと判断された。

機構は、骨肉腫の発生率が極めて低いと考えられることを踏まえると、製造販売後に本剤

投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することには限界があることは理解するが、関連学会等との連携を含め、今後も引き続き検討するよう求めているところである。

2) 高カルシウム血症

機構は、以下のように考える。GHDB 試験の本剤 20 µg 群において本剤投与を第 76 週以降第 104 週まで継続した場合の血清補正カルシウム値（中央値）は、第 76 週（n=113）、第 88 週（n=95）及び第 104 週（n=92）のいずれも 9.20 mg/dL であり、問題となる変動はみられていない。また、第 76 週以降第 104 週まで（第 3 期）にプラセボ群の 1 例に高カルシウム血症が発現したが、本剤 20 µg 群ではこの期間に新たな高カルシウム血症は発現していない。

以上より、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に高カルシウム血症の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き製造販売後調査において高カルシウム血症に関して情報収集する必要があると考える。

3) 胃腸障害

機構は、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に、胃腸障害のリスクが増大する懸念はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHDB 試験の本剤 20 µg 群において第 76 週以降第 104 週まで（第 3 期）に 2 例以上で発現した胃腸障害は表 5 のとおりであり、第 76 週までと第 76 週以降第 104 週までの発現状況に大きな違いはみられなかった。

表 5 GHDB 試験の本剤 20 µg 群において第 3 期に 2 例以上で発現した胃腸障害

有害事象名	第 76 週まで (第 1 期及び第 2 期) (n=136)	第 76 週以降第 104 週まで (第 3 期) (n=102)
便秘	8.1 (11)	4.9 (5)
下痢	5.1 (7)	3.9 (4)
胃炎	4.4 (6)	2.9 (3)
腹部不快感	3.7 (5)	2.9 (3)
齲歯	3.7 (5)	2.9 (3)
上腹部痛	1.5 (2)	2.0 (2)
萎縮性胃炎	0 (0)	2.0 (2)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA Version 12.0

機構は、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に胃腸障害の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き製造販売後調査において胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

4) 心血管系障害

機構は、以下のように考える。GHDB 試験における本剤 20 µg 群の第 76 週までに起立性低血圧が 1 例、浮動性めまいが 11 例に認められたのに対し、第 76 週以降第 104 週までに浮動性めまいが新たに 1 例認められただけであった。

以上より、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に心血管系障害の

発現リスクが高くなる可能性は低いと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き製造販売後調査において心血管系障害に関して情報収集する必要があると考える。

5) 高尿酸血症

機構は、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に高尿酸血症のリスクが増大する懸念はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHDB 試験における本剤 20 μ g 群の血中尿酸値について、第 76 週時点と投与前、第 104 週時点と投与前、及び第 76 週時点と第 104 週時点の関係を検討した。図 2 に示したように、投与前に比べて第 76 週時点及び第 104 週時点のいずれにおいても血中尿酸値の上昇が認められたが、第 76 週時点と第 104 週時点の血中尿酸値は同程度であった。したがって、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に、高尿酸血症のリスクが増大する懸念はないと考える。

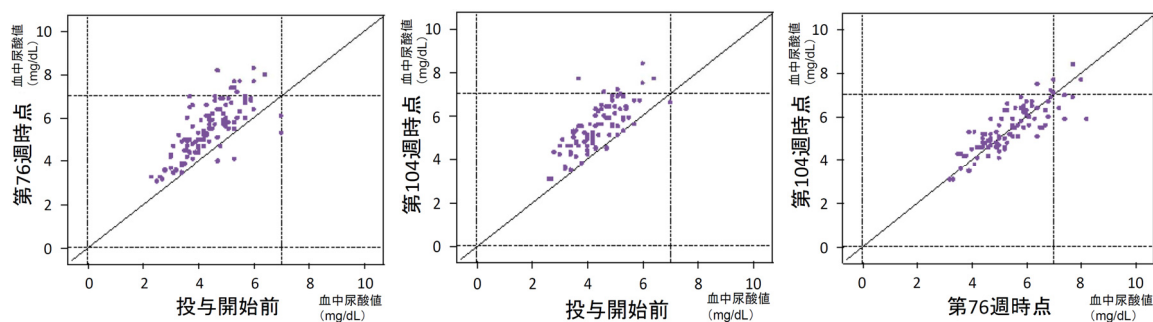


図 2 GHDB 試験における血中尿酸値の散布図

機構は、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に高尿酸血症の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き製造販売後調査において高尿酸血症に関して情報収集する必要があると考える。

6) 尿路結石

機構は、GHDB 試験における本剤 20 μ g 群の第 76 週以降第 104 週まで（第 3 期）に尿路結石が認められたことを踏まえ、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に尿路結石のリスクが増大する懸念はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHDB 試験では本剤 20 μ g 群の 1 例において、本剤投与開始から約 19 ヶ月後の第 3 期中に尿路結石が認められ、尿路結石のため試験が中止された。当該症例では、基礎治療として用いられたカルシウム・ビタミン D 補給剤との因果関係が完全に否定できなかったため、治験手順との因果関係が否定できないと判断された。なお、当該症例の血中尿酸値は、スクリーニング時 6.7 mg/dL、本剤投与開始時 6.0 mg/dL であり、投与開始 4 週目以降は正常値上限 (7.0 mg/dL) を超えて推移した（最大値 8.4 mg/dL (24 週目)）。投与中止時（最終投与から 3 日後）は 7.0 mg/dL、投与中止から 2 週間後は 7.9 mg/dL であった。血中尿酸増加又は高尿酸血症は有害事象としては報告されず、治験期間中の血清カルシウムは基準範囲内であった（最小値：8.2 mg/dL、最大値：9.0 mg/dL）。

以上より、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に、尿路結石のリスクが増大する懸念はないと考える。

機構は、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長した場合に尿路結石のリスクが高くなる可能性は低いと考えられるため、新たな注意喚起は不要と考えるが、GHDB 試験の第 3 期に発現した尿路結石と本剤の因果関係を完全に否定することはできないと考えることも踏まえ、引き続き製造販売後調査において尿路結石に関して情報収集する必要があると考える。

7) 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。GHDB 試験の 104 週間の投与における抗体陽性例は、プラセボ群では 1 例、本剤 20 µg 群では 9 例であった。本剤 20 µg 群で抗体陽性であった 9 例のうち、第 104 週で初めて陽性となった症例は 1 例のみであった。抗体陽性例における骨密度変化は抗体陰性例と同様であり、抗体陽性例で抗体産生によると考えられる有害事象（副甲状腺機能低下症、低カルシウム血症、高リン酸塩血症等）は認められなかった。

機構は、GHDB 試験の第 76 週以降第 104 週まで（第 3 期）において、本剤 20 µg 群で新たに抗テリパラチド抗体陽性となった症例は 1 例のみであったことから、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に特段の影響を及ぼさなかったとした申請者の説明は理解するが、引き続き製造販売後調査において抗体産生に関して情報収集する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量に規定されている投与期間の上限について、18 ヶ月から 24 ヶ月に延長しても有効性及び安全性の観点からは特段の問題はないと考えること（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項を参照）から、投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長することは可能と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者に本剤を投与した場合の腎機能に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GHDB 試験における本剤 20 µg の投与開始から第 76 週及び第 104 週におけるクレアチニンクリアランス（以下、「C_{CR}」）について、投与前からの変化量（平均値±標準偏差）を投与前の C_{CR} 別に分けて表 6 に示す。各部分集団において、第 76 週及び第 104 週の投与前からの C_{CR} 変化量はわずかであり、第 76 週と第 104 週における腎機能は大きく変化するものではないと考えられた。したがって、腎機能障害の程度に関わらず、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長しても腎機能障害が進行する懸念はないものとする。

表 6 GHDB 試験におけるベースラインからの C_{CR} 変化量

腎機能	第 76 週	第 104 週
正常	-4.0±8.6 mL/min (n=25)	-4.4±9.5 mL/min (n=23)
軽度低下	-4.5±5.3 mL/min (n=72)	-4.2±5.4 mL/min (n=56)
中等度低下	-2.4±4.4 mL/min (n=16)	-3.7±4.1 mL/min (n=13)

平均値±標準偏差 (例数)

腎機能の程度は投与開始時点の C_{CR} で区別したもの

腎機能正常群：C_{CR}≥80 mL/min、軽度低下群：50 mL/min≤C_{CR}<80 mL/min、

中等度低下群：30 mL/min≤C_{CR}<50 mL/min

また、申請者は以下のように説明している。GHDB 試験における本剤 20 µg 群の発現例数が 10 例以上の有害事象を投与前の C_{CR} 別に分けて表 7 に示す。腎機能の違いによる有害事象の発現状況への特記すべき影響は認められなかった。

表 7 GHDB 試験における腎機能別有害事象 (本剤 20 µg 群の発現例数が 10 例以上)

有害事象名	プラセボ群			本剤 20 µg 群		
	正常 (n=21)	軽度低下 (n=37)	中等度低下 (n=9)	正常 (n=29)	軽度低下 (n=87)	中等度低下 (n=20)
鼻咽頭炎	57.1 (12)	45.9 (17)	33.3 (3)	44.8 (13)	37.9 (33)	45.0 (9)
背部痛	19.0 (4)	29.7 (11)	22.2 (2)	37.9 (11)	11.5 (10)	20.0 (4)
挫傷	9.5 (2)	13.5 (5)	11.1 (1)	10.3 (3)	11.5 (10)	5.0 (1)
転倒、転落	14.3 (3)	16.2 (6)	22.2 (2)	10.3 (3)	10.3 (9)	10.0 (2)
骨関節炎	4.8 (1)	13.5 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.6 (11)	15.0 (3)
便秘	0.0 (0)	10.8 (4)	11.1 (1)	3.4 (1)	12.6 (11)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.0 (0)	13.5 (5)	0.0 (0)	10.3 (3)	9.2 (8)	5.0 (1)
季節性アレルギー	9.5 (2)	10.8 (4)	0.0 (0)	6.9 (2)	8.0 (7)	15.0 (3)
関節痛	14.3 (3)	13.5 (5)	11.1 (1)	10.3 (3)	6.9 (6)	5.0 (1)
頭痛	0.0 (0)	10.8 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.2 (8)	10.0 (2)
上気道の炎症	0.0 (0)	5.4 (2)	11.1 (1)	0.0 (0)	11.5 (10)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA Version 12.0

腎機能の程度は投与開始時点の C_{CR} で区別したもの

腎機能正常群：C_{CR}≥80 mL/min、軽度低下群：50 mL/min≤C_{CR}<80 mL/min、中等度低下群：30 mL/min≤C_{CR}<50 mL/min

機構は、腎機能の程度による有害事象の発現状況に大きな違いが認められていないことから、新たな注意喚起は不要と考えるが、中等度以上の腎機能障害を有する患者における検討例数が十分とは言えないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

申請者は、肝機能障害患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

GHDB 試験において本剤投与開始前から存在し、肝機能と関連があると考えられる疾患¹を有する患者、又はベースラインにおいてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍を超える患者 (14 例：プラセボ群 4 例、本剤 20 µg 群 10 例) を対象に部分集団解析を行った。本剤 20 µg 群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (8/10 例)、背部痛 (3/10 例)、回転性めまい (3/10 例)、気管支炎 (2/10 例)、浮動性めまい (2/10 例)、転倒/転落 (2/10 例)、変形性脊椎炎 (2/10 例) であった。プラセボ群ではこれらの有害事象のうち、背部痛 (1/4 例) のみが認められた。肝機能

¹ 血中アルカリホスファターゼ増加、胆石症、胆嚢ポリープ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝臓血管腫、脂肪肝、緊張性膀胱及び膀胱萎縮

障害患者集団における安全性プロファイルは全体と同様であり、この部分集団において特徴的なものはみられず、承認時の添付文書の記載を変更するような知見は認められなかった。

機構は、GHDB 試験において第 76 週以降第 104 週までに、肝機能障害患者においても高カルシウム血症の発現がみられていないことを確認した。また、本剤の 104 週間の投与によって肝機能障害患者において特段問題となる有害事象が発現する傾向はみられていないことから、新たな注意喚起は不要と考えるが、肝機能障害患者における検討例数が十分とは言えないことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、高齢者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

GHDB 試験について、64 歳以下、65～74 歳及び 75 歳以上の部分集団で本剤 20 µg 群の発現例数が 10 例以上の有害事象を表 8 に示す。年齢層により有害事象の発現頻度に若干の差異は認められるものの、安全性プロファイルは各年齢層で同様であり、年齢による明らかな影響は認められなかった。

表 8 GHDB 試験における年齢別有害事象（本剤 20 µg 群の発現例数が 10 例以上）

有害事象名	プラセボ群			本剤 20 µg 群		
	64 歳以下 (n=8)	65～74 歳 (n=44)	75 歳以上 (n=15)	64 歳以下 (n=28)	65～74 歳 (n=83)	75 歳以上 (n=25)
鼻咽頭炎	75.0 (6)	43.2 (19)	46.7 (7)	39.3 (11)	42.2 (35)	36.0 (9)
背部痛	50.0 (4)	20.5 (9)	26.7 (4)	32.1 (9)	14.5 (12)	16.0 (4)
挫傷	0.0 (0)	13.6 (6)	13.3 (2)	14.3 (4)	12.0 (10)	0.0 (0)
転倒、転落	0.0 (0)	13.6 (6)	33.3 (5)	7.1 (2)	10.8 (9)	12.0 (3)
骨関節炎	0.0 (0)	11.4 (5)	6.7 (1)	3.6 (1)	12.0 (10)	12.0 (3)
便秘	12.5 (1)	6.8 (3)	6.7 (1)	3.6 (1)	9.6 (8)	12.0 (3)
浮動性めまい	0.0 (0)	6.8 (3)	13.3 (2)	7.1 (2)	8.4 (7)	12.0 (3)
季節性アレルギー	0.0 (0)	11.4 (5)	6.7 (1)	14.3 (4)	9.6 (8)	0.0 (0)
関節痛	12.5 (1)	18.2 (8)	0.0 (0)	7.1 (2)	8.4 (7)	4.0 (1)
頭痛	0.0 (0)	4.5 (2)	13.3 (2)	0.0 (0)	9.6 (8)	8.0 (2)
上気道の炎症	0.0 (0)	4.5 (2)	6.7 (1)	0.0 (0)	8.4 (7)	12.0 (3)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA Version 12.0

年齢は投与開始時点のもの

機構は、GHDB 試験において第 76 週以降第 104 週までに、いずれの年齢層でも高カルシウム血症の発現がみられていないことを確認した。また、本剤の 104 週間の投与により年齢により有害事象の発現傾向に特段問題となる変化はみられていないことから、新たな注意喚起は不要と考えるが、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性等に関して情報収集する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査の計画について

申請者は、初回申請時に長期使用に関する特定使用成績調査として計画していた製造販売後調査（目標症例数 1800 例、症例登録期間 3 年間、観察期間 18 ヶ月）について、観察期間を 24 ヶ月に延長するとしている。

機構は、製造販売後に本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することには限界があることは理解するが（「(2) 安全性について 1) 骨肉腫」の項を参照）、関連学会等との連

携を含め、今後も引き続き検討するよう求めているところである。その他の点について申請者の計画に大きな問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

初回申請時（平成 21 年 4 月 28 日）には、5.3.5.1.1（GHDB 試験）の中間成績（18 ヶ月投与）に対し GCP 実地調査を実施し、提出された資料に基づき審査を行うことに支障はないと判断していることから、本申請に際し提出された承認申請資料（24 ヶ月投与成績）に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断し、本申請に当たって GCP 実地調査は実施していない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の投与期間の上限を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長したときの有効性に大きな問題はなく、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性等については、製造販売後に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の投与期間について上限の延長を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 4 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	フォルテオ皮下注キット 600 µg
〔一 般 名〕	テリパラチド（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 8 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員に支持されたが、機構は以下の点について追加で検討を行った。

製造販売後調査について

機構は、製造販売後の日本人における本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性について、関連学会等との連携を含めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨肉腫に対するリスクマネジメントプランとして、骨肉腫に関する自発報告の促進を図る。また、骨肉腫が報告された場合は欧米等と共通の調査項目についてデータを収集し、国内外で新たな骨肉腫の症例が入手されるたびに評価を行う。これに加えて、国内での骨肉腫に対する調査の実施可能性及び科学的妥当性について、検討を開始する。

機構は、以下のように考える。骨肉腫の推定背景発生率が日本では人口 100 万人に対して約 2 人と極めて低いと考えられることから、製造販売後調査として本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することには限界があり、また関連学会等と連携して検討を行うとしても、実施可能な範囲で科学的に妥当と考えられる調査方法や評価方法について検討するには時間を要するため、現時点で具体的な調査計画が未定であることはやむを得ないとする。しかしながら、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における本剤のリスク・ベネフィットを考慮する上で、本剤投与と骨肉腫発生リスクとの関連性を検討することは重要と考えることから、関連学会等との連携も含めて引き続き検討するよう申請者を指導した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	15	そのうち調査が完了した症例、聞き取り調査が実施された症例（それぞれ 458 例、32 例）	そのうち調査が完了した症例（それぞれ 458 例、32 例）

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。
 なお、再審査期間は、本剤の初回申請時に付された再審査期間に合致するよう平成 30 年 7 月 22 日までとすることが適当と判断する。

[効能・効果] 骨折の危険性の高い骨粗鬆症

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

なお、本剤の投与は 24 ヶ月間までとすること。

(下線部変更)