

## 再審査報告書

平成 30 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	テリボン皮下注用 56.5 µg
有 効 成 分 名	テリパラチド酢酸塩
申 請 者 名	旭化成ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。 なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること*。
承 認 年 月 日	① 平成 23 年 9 月 26 日 ② 平成 29 年 5 月 18 日（用法・用量の一部変更*）
再 審 査 期 間	① 6 年 ② ①の残余期間（平成 29 年 5 月 18 日から平成 29 年 9 月 25 日まで）
承 認 条 件	なし
備 考	* 再審査期間中、投与期間の上限を 72 週間から 24 カ月間とする用法及び用量の製造販売承認事項一部変更申請がなされ、平成 29 年 5 月 18 日に承認された。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

テリボン皮下注用 56.5 µg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目的	本剤の日常診療下において以下の項目を評価する。 ① 副作用・感染症の発現状況 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因 ③ 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	未知の副作用のうち、以下の情報の収集・確認 骨肉腫の発現、高カルシウム血症、高尿酸血症、尿路結石、心臓障害、血管障害 以下の副作用の発現頻度および発現状況 ショック、血圧低下、意識消失、発現頻度の高い副作用（悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、腹部不快感、めまい） 不足している、以下の情報の収集・確認 肝障害患者への投与、腎障害患者への投与、男性患者への投与、閉経前患者への投与、既存の骨粗鬆症薬との併用（カルシトニン、ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、エストロゲン等）
対象患者	骨粗鬆症患者
実施期間	平成 23 年 12 月から平成 27 年 11 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	72 週間
実施施設数	653 施設
収集症例数	3,626 例
安全性解析対象症例数	3,593 例
有効性解析対象症例数	3,382 例
備考	なし

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.1%（903/3,593 例）であり、用法・用量一部変更承認時（MN-10-T III-5 試験と MN-10-T III-4 試験の合算）までの試験の副作用発現割合 49.5%（237/479 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において 10 件以上発現した副作用発現状況は、表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用	発現件数（発現割合）
安全性解析対象症例	3,593
副作用発現例数	903（25.1%）
代謝および栄養障害	45（1.3%）
食欲減退	35（1.0%）
神経系障害	222（6.2%）
浮動性めまい	79（2.2%）
頭痛	100（2.8%）
傾眠	10（0.3%）
振戦	11（0.3%）
心臓障害	42（1.2%）
動悸	33（0.9%）
血管障害	28（0.8%）
潮紅	11（0.3%）
ほてり	11（0.3%）
胃腸障害	509（14.2%）
腹部不快感	14（0.4%）
下痢	11（0.3%）
悪心	441（12.3%）
嘔吐	99（2.8%）
筋骨格系および結合組織障害	26（0.7%）
背部痛	11（0.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	223（6.2%）
悪寒	20（0.6%）
異常感	66（1.8%）
倦怠感	66（1.8%）
発熱	52（1.4%）
臨床検査	40（1.1%）
血圧低下	16（0.4%）

MedDRA/J version（20.0）

副作用発現に影響を及ぼす要因を検討するため、安全性解析対象症例（初回投与）3,573例で患者背景別、使用状況別に部分集団解析を行い、性別、年齢、患者区分、日常生活自立度、副作用歴、医薬品以外のアレルギー歴、既往歴、前治療薬（骨粗鬆症治療薬）で異なる傾向がみられたが、いずれも安全性に影響を及ぼす要因には該当しないと考え、使用上の注意の変更などの新たな安全対策は必要ないと判断した。

男性における副作用発現割合（16.4%、48/293例）は、女性（25.9%、850/3,280例）に比べて高くはなく、本剤使用における男性の安全性に問題はないことが示された。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は601例892件であり、このうち再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できるもの及び予測できないものは、それぞれ415例608件及び245例284件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は1,581例2,117件<sup>1)</sup>であり、10件以上が報告された副作用は表3のとおりであ

<sup>1)</sup> 同一症例で同一の副作用が複数回発現した場合は「1件」として集計、同一症例で重篤と非重篤の同一の副作用が発現した場合には重篤で集計しているため、表3の総数の症例数、件数とは一致しない。

った。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,581	2,123	245	284	1,358	1,839
感染症および寄生虫症	75	79	4	4	71	75
帯状疱疹	10	10	1	1	9	9
ウイルス性上気道感染	29	29	0	0	29	29
精神障害	114	129	7	7	107	122
無感情	12	12	0	0	12	12
抑うつ気分	19	19	0	0	19	19
気力低下	15	15	1	1	14	14
無為	15	15	0	0	15	15
神経系障害	204	213	68	72	137	141
意識消失	22	22	22	22	0	0
錯感覚	25	26	0	0	25	26
嗅覚錯誤	14	14	0	0	14	14
痙攣発作	15	15	9	9	6	6
起立障害	16	16	0	0	16	16
眼障害	81	96	0	0	81	96
霧視	18	18	0	0	18	18
心臓障害	93	99	44	48	50	51
不整脈	31	31	5	5	26	26
心不全	11	11	11	11	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	117	122	13	14	104	108
発声障害	10	10	0	0	10	10
呼吸困難	28	28	2	2	26	26
鼻出血	11	11	0	0	11	11
胃腸障害	215	243	17	17	199	226
歯肉痛	10	10	0	0	10	10
口内炎	29	29	0	0	29	29
歯痛	15	15	0	0	15	15
歯不快感	18	18	0	0	18	18
皮膚および皮下組織障害	107	127	2	2	105	125
爪の障害	13	14	0	0	13	14
色素沈着障害	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害	151	162	5	5	146	157
側腹部痛	10	10	0	0	10	10
筋痙縮	43	44	1	1	42	43
腎および尿路障害	100	116	17	17	83	99
着色尿	11	11	0	0	11	11
排尿困難	11	11	0	0	11	11
血尿	17	17	1	1	16	16
尿失禁	14	14	0	0	14	14
一般・全身障害および投与部位の状態	182	198	11	11	171	187
冷感	21	21	0	0	21	21
歩行障害	52	53	3	3	49	50
注射部位硬結	15	15	0	0	15	15
注射部位変色	14	14	0	0	14	14
臨床検査	271	294	7	7	264	287
C-反応性蛋白増加	16	16	1	1	15	15

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
体重減少	126	126	1	1	125	125
体重増加	22	22	0	0	22	22
ウェスト周囲径増加	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version (20.0)

「使用上の注意」から予測できない重篤な痙攣発作関連副作用が 12 例 12 件集積され、内訳は痙攣発作 9 件、低カルシウム血症性痙攣 2 件及び強直性痙攣 1 件であった。本剤との関連性が明確なものは少なく、本剤と痙攣発作との直接的な関連性を示す十分な根拠は得られなかったが、痙攣発作の 2 件は本剤投与後短時間で発現しており、本剤との関連性が否定できず、そのうち 1 件は本剤投与により一過性の急激な血圧低下が生じた結果、脳の無酸素症（低酸素症）を引き起こした可能性が考えられた。そのため、平成 30 年 1 月に、「使用上の注意」の重要な基本的注意の項に、本剤投与直後から数時間後にかけてあらわれる症状として痙攣を追加した。未知の非重篤な副作用である筋痙縮、口内炎及び体重減少については、本剤との因果関係を否定できない症例が集積したことから、「その他の副作用」の項にこれらの事象を追記することが必要と考える。

その他の副作用はいずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

### 4.3 重点調査事項

重点調査事項について、特定使用成績調査の結果及び副作用・感染症報告の内容を踏まえた主な検討内容を以下に示す。この他、骨肉腫の発現、高カルシウム血症、高尿酸血症、尿路結石、血管障害、発現頻度の高い副作用（悪心、嘔吐、頭痛、倦怠感、腹部不快感、めまい）、肝障害患者、腎障害患者、他の骨粗鬆症治療薬との併用、閉経前患者、男性患者の安全性についても、特段の問題はなく、現時点で「使用上の注意」の改訂などの追加の安全対策は必要ないと判断した。

#### 4.3.1 血圧低下、意識消失

再審査期間中に収集された副作用報告において、血圧低下関連副作用は 781 件であった。副作用の内訳は、血圧低下 732 件、低血圧 42 件、起立性低血圧 5 件、拡張期血圧低下 2 件であった。重篤な血圧低下関連副作用は 76 件であった。また、意識消失関連副作用は 271 件であった。副作用の内訳は、意識消失 217 件、意識レベルの低下 42 件、失神 10 件、失神寸前の状態 2 件であった。重篤な意識消失関連副作用は 115 件であった。血圧低下については、既に「重要な基本的注意」や「その他の副作用」の項で注意喚起をしていたが、本剤の一過性の急激な血圧低下に起因する意識消失が集積したことから、平成 30 年 1 月に以下の改訂を行った。

- 重要な基本的注意において、「一過性の急激な血圧低下」と「意識消失」を分けて注意喚起していたが、「一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失」として記載する。
- 重大な副作用の項に「意識消失」を追記する。

#### 4.3.2 ショック

再審査期間中に収集された副作用報告において、ショック、アナフィラキシー関連副作用は 53 件で、いずれも重篤であった。副作用の内訳は、ショック関連副作用が 37 件、アナフィラキシー

ショック関連副作用が 16 件であった。これらの副作用のうち、死亡や後遺症などの重大な転帰を認めた症例はなかった。ショックについては、一過性の急激な血圧低下に起因すると考えられたこと等から、重大な副作用の「ショック、アナフィラキシー」の記載を平成 30 年 1 月に「アナフィラキシー」と「ショック、意識消失」に分けて記載することとした。また、同月、本剤投与直後から数時間後にかけてあらわれる症状として「ショック」が集積したことから、重要な基本的注意の項にその旨追記した。

なお、アナフィラキシー関連副作用については、現時点では追加の安全対策は必要ないと判断した。

### 4.3.3 心臓障害

再審査期間中に収集された副作用報告において、心臓障害関連の副作用は 883 件であった。主な副作用は、動悸 580 件、頻脈関連副作用 178 件（頻脈 145 件、心拍数増加 30 件、上室性頻脈 2 件、洞性頻脈 1 件）であった。重篤な副作用は 75 件で、主なものは、頻脈 15 件、心不全 11 件、動悸 8 件、不整脈 5 件及び狭心症 5 件であった。

未知の重篤な心臓障害関連副作用 48 件のうち心肺停止の 2 例については、いずれも一過性の急激な血圧低下に伴う心・循環器障害が原因となり発現した可能性が考えられ、本剤との因果関係は否定できなかった。また、当該 2 例以外にも、血圧低下に関連してショックや意識消失を発現し、心停止や呼吸停止を来した症例が報告されていることから、平成 30 年 1 月に、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項の「ショック、意識消失」の説明にその旨を追記した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例（初回投与）3,362 例の Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は、24 週時 1.7%、48 週時 2.5%、72 週時 3.3%であった。承認時までの試験とは評価方法が異なるため厳密な比較はできないものの、Kaplan-Meier 推定法に基づく 72 週時点の新規椎体骨折発生率は骨折試験 3.1%、期間延長試験 2.6%であり、これらと比べて、明らかな差は認められなかった。同様に非椎体骨折の発生率は、24 週時 1.6%、48 週時 2.7%、72 週時 3.8%であった。承認時までの試験での 72 週時点の非椎体骨折の発生率は、骨折試験 5.3%、期間延長試験 6.1%であり、これらと比べて、明らかな差は認められなかった。

腰椎骨密度の変化率の中央値は、時期ごとに増加傾向が認められた [投与開始～24 週後 2.1% (737 例)、投与開始～48 週後 3.8% (534 例)、投与開始～72 週後 5.4% (455 例)]。大腿骨頸部骨密度の変化率の中央値は、時期ごとに増加傾向が認められた [投与開始～24 週後 0.7% (497 例)、投与開始～48 週後 0.8% (345 例)、投与開始～72 週後 2.2% (282 例)]。大腿骨近位部 total 骨密度の変化率の中央値は、やや増加した [投与開始～24 週後 0.3% (215 例)、投与開始～48 週後 1.0% (131 例)、投与開始～72 週後 0.6% (116 例)]。

本剤投与開始時と投与後の腰椎骨密度の YAM に対する割合<sup>2)</sup> 及び本剤投与開始時に対する投

<sup>2)</sup> 若年成人平均値 (Young Adult Mean) 比較%

与後の変化率を表4に示す。

表4 骨密度（腰椎）のYAMに対する割合、変化率

	時期	例数	平均値	標準偏差	中央値
YAM に対する 割合[%]	投与開始時（24週時に計測値のあるもの）	737	65.5	14.6	63.8
	24週時		67.2	14.7	65.8
	投与開始時（48週時に計測値のあるもの）	534	65.5	14.2	63.7
	48週時		68.4	14.3	66.8
	投与開始時（72週時に計測値のあるもの）	455	66.2	14.1	65.1
	72週時		69.9	14.6	68.3
	投与開始時（本剤投与終了/中止時に計測値のあるもの）	683	65.4	14.2	64.2
	本剤投与終了/中止時		68.5	14.6	67.0
変化率[%]	24週時	737	2.8	6.5	2.1
	48週時	534	4.9	8.9	3.8
	72週時	455	6.1	9.2	5.4
	本剤投与終了/中止時	683	5.2	9.4	4.1

新規椎体骨折の発生に影響を及ぼす要因を検討するため、有効性解析対象症例（初回投与）で患者背景別、使用状況別に部分集団解析を行い、新規椎体骨折に影響を及ぼす要因であるか検討した結果、偏り傾向が認められた背景因子は、BMI、日常生活自立度、ステロイドの併用であったが、いずれも骨折の危険因子として知られている要因が関連していると考えられ、新たな対応が必要となるような要因はみられなかった。

また、本調査での男性の新規椎体骨折の発生率は3.2%（9/278例）、非椎体骨折の発生率は1.1%（3/278例）で、女性の新規椎体骨折の発生率2.1%（66/3,084例）、非椎体骨折の発生率2.6%（79/3,084例）であり、本剤の有効性に大きな性差はないと考えられた。

以上のように、男性患者の使用例が集積されており、安全性及び有効性に特段の問題が認められなかったことから、添付文書の「その他の注意」の「男性患者に対する使用経験は少ない」の記載は削除することが妥当と判断した（男性患者での安全性については「4.1 特定使用成績調査」項参照）。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は3件であり（表5）、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で新たに対応が必要な事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① テリバラチド（遺伝子組み換え）に対して、欧州医薬品庁は、欧州製品概要や添付文書などに「アナフィラキシー」に係る注意を追記するよう勧告（平成25年12月12日）した。
研究報告	① テリバラチド（遺伝子組み換え）を投与された原発性M蛋白血症患者において、悪性骨髄腫の発現が認められたとの内容であった。 ② テリバラチド（遺伝子組み換え）を投与された骨粗鬆症患者において、悪性骨

	髓腫の発現が認められたとの内容であった。 ③ ラットにおいて、abaloparatide 及びテリパラチドの長期連日投与により、骨肉腫の発生率及び関連する死亡率が増加したとの結果が示されたとの内容であった。
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、申請者が提案している下記の添付文書改訂内容に特段の問題はなく、その他、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

- 「その他の副作用」に「筋痙縮」、「口内炎」及び「体重減少」を追記する。
- 「その他の注意」の「男性患者に対する使用経験は少ない」を削除する。

以上