

再審査報告書

令和元年 10 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フォルテオ皮下注キット 600 µg
有 効 成 分 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
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 カ月間までとすること。
承 認 年 月 日	1. 平成 22 年 7 月 23 日 2. 平成 23 年 5 月 20 日（用法・用量の変更※）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 23 年 5 月 20 日～平成 30 年 7 月 22 日）
承 認 条 件	なし
備 考	※ 初回承認時の用法・用量では「なお、本剤の投与は <u>18 カ月間</u> までとすること。」であり、 下線部が「24 カ月間」とされた。

提出された資料から、本品目について、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

フォルテオ皮下注キット 600 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 及び表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（日常診療下における長期の安全性・有効性）	
目的	本剤の日常診療下において本剤の長期使用における安全性・有効性について、以下の項目を評価する。 ① 長期安全性 ② 自己注射の遵守状況 ③ 有効性の評価（骨密度、骨代謝マーカー、骨折、Quality of Life（以下、「QOL」）、痛みに関するアンケート）
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者
実施期間	平成 22 年 10 月から平成 26 年 2 月
目標症例数	1,800 例
観察期間	本剤投与開始から最大 24 カ月間*とする。本剤投与を中止した場合は、中止時点で調査終了とする。
実施施設数	247 施設
収集症例数	1,860 例
安全性解析対象症例数	1,847 例
有効性解析対象症例数	1,847 例
備考	* 調査開始時は投与期間及び観察期間は最大 18 カ月間であったが、承認の用法・用量の変更に伴い最大 24 カ月間に改訂した。

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II（骨折発生率等に関する観察研究）	
目的	本剤の日常診療下において、新規の椎体骨折・非椎体骨折の発生率、QOL の変化、背部痛の発現、日常生活機能の変化、骨密度の変化、骨代謝マーカーの変化等を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者
実施期間	平成 24 年 9 月から平成 27 年 11 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始から 24 カ月
実施施設数	175 施設
収集症例数	1,999 例
安全性解析対象症例数	1,816 例*
有効性解析対象症例数	1,996 例
備考	* 有効性評価が主体となる調査のため、収集症例数から有効性解析除外症例を除外して、有効性解析対象症例数とし、ここから安全性解析除外症例を除外して、安全性解析対象症例とした。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（活性型ビタミン D併用における血清カルシウム等に関する試験）	
目的	活性型ビタミン D併用における血清補正カルシウム値 ¹⁾ が 11.0mg/dL ^{※1} を超える被験者の割合、血清カルシウム及び尿中カルシウム排世量に与える影響を評価する。
試験デザイン	単一施設における非盲検無対照試験
対象患者	一般社団法人日本骨代謝学会の診断基準で骨粗鬆症と診断された歩行可能な55歳以上の日本人の男性又は閉経後女性
実施期間	平成 23 年 8 月から平成 23 年 12 月
観察期間	49 日間（14 日間の導入期間、28 日間の投与期間、7 日間の追跡期間）
用法・用量	L-アスパラギン酸カルシウム 600mg/日及びアルファカルシドール 0.5 µg/日又は 1 µg/日 ^{※2} は本試験の観察期間を通して服薬する。投与期間に本剤 20g/日を 1 日 1 回 28 日間皮下投与する。
予定症例数	30 例
評価項目	① 血清補正カルシウム値が 11.0 mg/dL を超える被験者の割合 ② 血清カルシウム値の変化量 ③ 尿中カルシウム排世量基準値上限を超える被験者の割合、等
投与症例数	29 例
安全性解析対象症例数	29 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	^{※1} 血清補正カルシウム値の基準値は 8.5～10 mg/dL 程度とされている。 ^{※2} アルファカルシドールの初期用量は 1 µg/日とし、血清補正カルシウム値が 11.0 mg/dL を超えた場合は 0.5 µg/日に減量する試験計画とした。

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Ⅰ（日常診療下における長期の安全性・有効性）

安全性解析対象症例 1,847 例中、140 例に 157 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 7.6%（140/1,847 例）であった。これは承認時の国内臨床試験（第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 16.9%（23/136 例）と比較して高くなる傾向は認められず、種類及び発現傾向に著しい違いはなく、安全性の懸念となる副作用は認められなかったことから、新たな対応は不要と考えた。また、本剤投与開始から 24 カ月間の観察期間を 6 カ月単位で区切った場合、6 カ月ごとの各期間での副作用発現割合はそれぞれ 5.9%（109/1,847 例）、0.9%（13/1,476 例）、1.0%（13/1,308 例）及び 0.5%（6/1,128 例）であり、本剤の長期投与によって副作用が増加する傾向は認められなかった。本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の発現）の発現状況は表 4 のとおりであった。なお、男性における副作用発現割合は 5.9%（8/136 例）、女性における副作用発現割合は 7.7%（132/1,711 例）であり、明らかな性差はなかった。

¹⁾ 血清アルブミンで補正した血清カルシウム値

表 4 特定使用成績調査 I における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	29 (1.6)
高カルシウム血症	5 (0.3)
高尿酸血症	19 (1.0)
神経系障害	21 (1.1)
浮動性めまい	10 (0.5)
頭痛	9 (0.5)
心臓障害	6 (0.3)
動悸	6 (0.3)
胃腸障害	31 (1.7)
悪心	16 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	20 (1.1)
発疹	5 (0.3)
臨床検査	12 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.4)

MedDRA/J version 17.0

4.2. 特定使用成績調査 II (骨折発生率等に関する観察研究)

安全性解析対象症例 1,816 例中、71 例に 82 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 3.9% (71/1,816 例) であった。本調査における主な副作用 (MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の発現) の発現状況は表 5 のとおりであった。なお、男性における副作用発現割合は 4.7% (8/170 例)、女性のそれは 3.8% (63/1,646 例) であり、明らかな性差はなかった。

表 5 特定使用成績調査 II における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	12 (0.7)
高尿酸血症	5 (0.3)
食欲減退	6 (0.3)
神経系障害	12 (0.7)
浮動性めまい	7 (0.4)
胃腸障害	18 (1.0)
悪心	14 (0.8)

MedDRA/J version 18.1

4.3. 製造販売後臨床試験 (活性型ビタミン D 併用における血清カルシウム等に関する試験)

本試験に参加した 29 例において、副作用発現は認められなかった。本剤の最終投与 (投与開始から 28 日目) 後の 16 又は 24 時間後に、血清補正カルシウム値が 11.0 mg/dL を超えた患者及び 1 日の尿中カルシウム排泄量が基準値上限の 0.3 g/日を超えた患者はいなかった。また、血清補正カルシウム値の推移は表 6 のとおりであった。

表 6 血清補正カルシウム値の推移

測定日	症例数	血清補正カルシウム値			
		投与 16 時間後		投与 24 時間後	
		最小二乗平均	90%信頼区間	最小二乗平均	90%信頼区間
投与開始前	29	8.97	[8.90, 9.03]	8.74	[8.67, 8.81]
1 日後	29	8.85	[8.79, 8.91]	8.70	[8.64, 8.77]
7 日後	28	9.02	[8.96, 9.09]	8.82	[8.75, 8.89]
14 日後	28	9.03	[8.96, 9.09]	8.89	[8.82, 8.96]
28 日後	28	9.04	[8.98, 9.11]	8.85	[8.78, 8.92]

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 1,013 例 1,323 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ 467 例 565 件及び 633 例 758 件であった。また、患者サポートプログラム（Patient support program: PSP）²⁾ からの報告を含む「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 17,756 例 24,889 件であり、PSP からの報告を除く未知・非重篤の副作用は 5,974 例 7,968 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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（PSP からの報告を含む）のうち、主な副作用（基本語別で総数 200 件以上又は重篤 20 件以上の発現）は表 7 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも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、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7 「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	18,265	25,647	633	758	17,756	24,889
血液およびリンパ系障害	164	166	38	38	127	128
貧血	130	130	31	31	99	99
精神障害	637	669	6	7	631	662
不眠症	264	265	0	0	264	265
神経系障害	2,343	2,489	58	59	2,289	2,430
感覚鈍麻	831	842	5	5	826	837
振戦	296	296	1	1	295	295
頭部不快感	252	253	1	1	251	252
味覚異常	268	269	0	0	268	269
心臓障害	246	259	66	71	181	188
不整脈	101	101	21	21	80	80
胃腸障害	4,316	5,049	45	52	4,274	4,997
下痢	863	867	5	5	858	862
消化不良	201	201	0	0	201	201
腹部膨満	696	696	1	1	695	695
便秘	1,337	1,339	5	5	1,332	1,334
皮膚および皮下組織障害	1,418	1,535	13	19	1,405	1,516
脱毛症	329	329	1	1	328	328
筋骨格系および結合組織障害	2,634	2,989	32	34	2,605	2,955
筋骨格硬直	404	415	1	1	403	414
筋骨格痛	223	227	1	1	222	226
筋力低下	465	466	3	3	462	463
骨痛	280	282	0	0	280	282
四肢不快感	240	243	0	0	240	243

²⁾ 患者サポートプログラム（PSP）：自己注射剤である本剤の使用に関して、患者からの問合せ対応（PSP）を実施しており、PSP にも偶発的事象を含む有害事象が報告される。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	4,811	5,236	46	47	4,768	5,189
異常感	1,141	1,162	1	1	1,140	1,161
発熱	731	734	11	11	720	723
不快感	238	241	1	1	237	240
歩行障害	247	249	3	3	244	246
末梢腫脹	213	213	2	2	211	211
末梢性浮腫	694	702	5	5	689	697
無力症	300	302	3	3	297	299
冷感	218	218	0	0	218	218
疼痛	526	527	3	3	523	524
臨床検査	3,127	3,369	65	67	3,066	3,302
血圧上昇	830	830	21	21	809	809
心拍数増加	237	237	2	2	235	235
体重減少	712	713	2	2	710	711
体重増加	375	376	0	0	375	376

MedDRA/J version 21.0

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Ⅰ（日常診療下における長期の安全性・有効性）

有効性解析対象症例 1,847 例における新規椎体骨折及び新規非椎体骨折の発生推移は表 8 のとおりであった。また、腰椎の骨密度データのある 733 例における本剤の腰椎の骨密度に及ぼす影響は表 9 のとおりであった。これは承認時までの国内Ⅲ相臨床試験における有効性（腰椎の骨密度の変化率は 9.8%）と類似の結果であった。なお、本調査において、最終評価時の男女別の骨密度の変化率（男性 26 例：14.8±15.7%、女性 461 例：10.6±16.5%）に差は認められなかった。

表 8 新規椎体骨折及び新規非椎体骨折の発生数及び発生割合の推移

椎体骨折	6 カ月ごとの新規椎体骨折の発生数と発生割合							
	0～6 カ月		6 カ月超～12 カ月		12 カ月超～18 カ月		18 カ月超～24 カ月	
	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)
既存椎体骨折なし	885	4 (0.5)	714	0	641	2 (0.3)	541	1 (0.2)
既存椎体骨折 1 カ所	370	3 (0.8)	277	1 (0.4)	244	6 (2.5)	213	0
既存椎体骨折 2 カ所	230	2 (0.9)	179	1 (0.6)	154	3 (1.9)	134	0
既存椎体骨折 3 カ所以上	362	9 (2.5)	309	4 (1.3)	270	2 (0.7)	242	2 (0.8)
全体	1,847	18 (1.0)	1,479	6 (0.4)	1,309	13 (1.0)	1,130	3 (0.3)
非椎体骨折	6 カ月ごとの新規非椎体骨折の発生数と発生割合							
	0～6 カ月		6 カ月超～12 カ月		12 カ月超～18 カ月		18 カ月超～24 カ月	
	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)	症例数	発生数(%)
既存椎体骨折なし	885	14 (1.6)	714	5 (0.7)	641	3 (0.5)	541	5 (0.9)
既存椎体骨折 1 カ所	370	8 (2.2)	277	5 (1.8)	244	2 (0.8)	213	2 (0.9)
既存椎体骨折 2 カ所	230	5 (2.2)	179	0	154	1 (0.6)	134	4 (3.0)
既存椎体骨折 3 カ所以上	362	5 (1.4)	309	2 (0.6)	270	4 (1.5)	242	2 (0.8)
全体	1,847	32 (1.7)	1,479	12 (0.8)	1,309	10 (0.8)	1,130	13 (1.2)

表 9 腰椎 (L2-L4) の骨密度に及ぼす影響

評価時期	症例数	骨密度 (g/cm ²) 平均値±標準偏差	症例数※	変化率 (%) 平均値±標準偏差
投与開始前	712	0.731±0.272	-	-
6 カ月後	579	0.776±0.174	418	5.3±12.4
12 カ月後	473	0.800±0.176	344	8.1±15.0
18 カ月後	425	0.808±0.178	301	10.0±13.7
24 カ月後	431	0.833±0.191	292	12.0±16.4
最終評価時	733	0.813±0.188	487	10.9±16.4

※ 投与開始前の測定値がある症例数

5.2. 特定使用成績調査 II (骨折発生率等に関する観察研究)

有効性解析対象症例 1,996 例における新規骨折の発現状況及び新規骨折の発生リスクは表 10 のとおりであり、6 カ月以降の新規骨折の発生リスク（オッズ比）は低下した。また、腰椎の骨密度データのある 680 例における本剤の腰椎の骨密度に及ぼす影響は表 11 のとおりであった。なお、本調査において、最終評価時の男女別の骨密度の変化率（男性：13.2±8.7%、女性：10.8±13.6%）に差は認められなかった。

表 10 新規骨折の発現状況及び新規骨折の発生リスクに及ぼす影響

	観察期間	症例数	総骨折数	10,000 患者・年 あたりの骨折数	オッズ比 (0～6 カ月に対する)
総新規骨折	0～6 カ月	1,889	78	877	-
	6～12 カ月	1,543	22	298	0.40 [0.24, 0.67]
	12～18 カ月	1,394	17	250	0.39 [0.23, 0.69]
	18～24 カ月	1,254	14	229	0.34 [0.18, 0.61]
新規椎体骨折	0～6 カ月	1,889	41	461	-
	6～12 カ月	1,543	9	122	0.39 [0.18, 0.84]
	12～18 カ月	1,394	3	44	0.16 [0.05, 0.54]
	18～24 カ月	1,254	5	82	0.24 [0.08, 0.70]
新規非椎体骨折	0～6 カ月	1,889	37	416	-
	6～12 カ月	1,540	13	176	0.41 [0.21, 0.83]
	12～18 カ月	1,394	14	206	0.58 [0.31, 1.11]
	18～24 カ月	1,254	9	147	0.42 [0.20, 0.86]

表 11 腰椎及び大腿骨の骨密度に及ぼす影響

測定部位	評価時期	症例数	骨密度 (g/cm ²) 平均値±標準偏差	変化率 (%) 平均値±標準偏差
腰椎 (L2-L4)	投与開始前	680	0.726±0.148	-
	3 カ月後	140	0.742±0.139	8.2±2.2
	6 カ月後	397	0.766±0.154	10.7±2.2
	12 カ月後	403	0.772±0.132	13.3±2.2
	18 カ月後	348	0.782±0.147	15.2±2.2
	24 カ月後	339	0.804±0.156	17.2±2.2
大腿骨近位部	投与開始前	617	0.545±0.122	-
	3 カ月後	122	0.558±0.115	5.2±3.4
	6 カ月後	360	0.559±0.113	5.4±3.3
	12 カ月後	367	0.559±0.111	5.4±3.3
	18 カ月後	321	0.558±0.111	6.8±3.3
	24 カ月後	303	0.573±0.111	7.9±3.3

再審査期間中に実施した特定使用成績調査において、合計で300例程度の男性患者における安全性・有効性が確認できたこと及び安全性・有効性に性差は認められなかったことから、添付文書「その他の注意」における男性患者に対する注意喚起（男性患者に対する使用経験は少ない。）について、削除することが妥当と考える。

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、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は、欧州製品概要に「免疫系障害:アナフィラキシー」が追記された（平成 26 年 6 月報告）の 1 件であった。なお、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行っており、現時点で新たな対応の必要はない。

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、添付文書の「15.その他の注意」の「男性患者に対する使用経験は少ない。」を削除することは妥当と考えるとともに、それ以外に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上