

テリパラチドBS皮下注キット 600 μ g「モチダ」 に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は持田製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

テリパラチドBS皮下注キット 600 µg「モチダ」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|--------------------------------|---------|---------------------------------|
| 販売名 | テリパラチドBS皮下注 キット 600 µg「モチダ」 | 有効成分 | テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1] |
| 製造販売業者 | 持田製薬株式会社 | 薬効分類 | 872439 |
| 提出年月 | | 令和元年10月 | |

1.1. 安全性検討事項

| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
|---------------------------------------|---|--------------------------|---|----------------------|---|
| ショック、意識消失、起立性低 血圧 | 1 | 高カルシウム血症 | 2 | 該当なし | 4 |
| アナフィラキシー | 1 | 骨肉腫 | 3 | | |
| | | 心臓障害 | 4 | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | | | |
|----------------------|----|--|--|
| 該当なし | 5頁 | | |
|----------------------|----|--|--|

↓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 | 頁 |
|-------------------------------|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 6 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 該当なし | 6 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 該当なし | 6 |

↓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 | 頁 |
|-----------------------------|---|
| 通常のリスク最小化活動 | 6 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 該当なし | 6 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

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理事長 殿

住所：東京都新宿区四谷1丁目7番地

氏名：持田製薬株式会社

代表取締役社長 持田 直幸 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2019年9月20日 | 薬効分類 | 872439 |
| 再審査期間 | なし | 承認番号 | 30100AMX00291000 |
| 国際誕生日 | 2017年1月4日 | | |
| 販売名 | テリパラチドBS皮下注キット600 µg「モチダ」 | | |
| 有効成分 | テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1] | | |
| 含量及び剤型 | 1キット中テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1]として600 µg含有 注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1] として20 µgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ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。 | | |

| 変更の履歴 |
|------------------|
| 前回提出日： 該当せず |
| 変更内容の概要： 該当せず |
| 変更理由： 該当せず |

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 | |
|------------------|---|
| ショック、意識消失、起立性低血圧 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・先行バイオ医薬品の国内臨床試験の併合解析では、プラセボ群及び先行バイオ医薬品 20 µg 群で、浮動性めまいの発現頻度が 3.8% (4/105 例) 及び 6.3% (11/175 例) であり、浮動性めまいの発現頻度は先行バイオ医薬品 20 µg 群で高い傾向がみられたり。・医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース (2019 年 6 月 13 日閲覧) によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤なショック、意識消失を含む血圧低下関連事象が報告されており、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載されている。・国内臨床試験において、重篤な副作用の報告はないが、非重篤な副作用として浮動性めまい 2 例が報告されている。 <p>以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>リ フォルテオ皮下注キット 600 µg 審査報告 (1) (平成 22 年 3 月 3 日)</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後にショック、意識消失、起立性低血圧が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| アナフィラキシー | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・国内臨床試験において報告はない。・先行バイオ医薬品の臨床試験において、アナフィラキシーの副作用は認められていない (フォルテオ®皮下注キット 600 µg 医薬品インタビューフォーム第 12 版参照)。・医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース (2019 年 6 月 13 日閲覧) によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤なアナフィラキシーが報告されており、添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている。 |

| | |
|------------------|--|
| | <p>以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後にアナフィラキシーが生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 重要な潜在的リスク | |
| 高カルシウム血症 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の薬理作用から想定され、先行バイオ医薬品の添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」の項に記載されている。 ・国内臨床試験において、重篤な副作用の報告はない。非重篤な副作用が1例報告されているが、血清カルシウム値の上昇は軽度であり、治験薬投与中に回復した。 ・先行バイオ医薬品の国内臨床試験において、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症の副作用は認められていない（フォルテオ®皮下注キット 600 µg 医薬品インタビューフォーム第12版参照）。 ・医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2019年6月13日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な高カルシウム血症が確認できるが、承認時の「禁忌」、「重要な基本的注意」に変更はない。 <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 |

| | |
|-----|---|
| | <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に高カルシウム血症が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 骨肉腫 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先行バイオ医薬品の雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに先行バイオ医薬品 20 µg を投与した場合の2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた（フォルテオ®皮下注キット 600 µg 添付文書参照）。 ・先行バイオ医薬品の臨床試験において、骨肉腫の副作用は認められていない²⁾。 ・国内臨床試験において報告はないが、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な骨肉腫が報告されており、添付文書の「禁忌」、「小児等への投与」及び「その他の注意」の項に記載されている。 ・ヒトにおいては骨肉腫の発生を有意に増加させたとの報告はない³⁾が、外国文献においてテリパラチドとの因果関係を否定できない重篤な症例が報告されている⁴⁾⁵⁾。 <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>2) フォルテオ皮下注キット 600 µg 審査報告（1）（平成 23 年 2 月 4 日）</p> <p>3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版</p> <p>4) Lubitz R, Prasad S. Case Report: osteosarcoma and teriparatide (abstract). Poster presented at the ASBMR 31st Annual Meeting. J Bone Miner Res.2009;24(Suppl 1):SU0354</p> <p>5) Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. Osteoporos Int. 2010 Jun;21(6):1041-5.</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「小児等への投与」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に骨肉腫が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |

| | |
|----------------|---|
| 心臓障害 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副甲状腺ホルモン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知られており、先行バイオ医薬品の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、心疾患のある患者への注意喚起として記載されている。 ・先行バイオ医薬品の国内臨床試験の併合解析では、脳梗塞、脳循環不全、脳卒中、脳出血、ラクナ梗塞、くも膜下出血、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群及び心不全の報告はなく、その他の脳循環不全及び心血管系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び先行バイオ医薬品 20 µg 群で、健忘がそれぞれ 1% (1/105 例) 及び 0% (0/175 例)、浮動性めまいが 3.8% (4/105 例) 及び 6.3% (11/175 例) であり、浮動性めまいの発現頻度は先行バイオ医薬品 20 µg 群で高い傾向がみられた¹⁾。 ・国内臨床試験において、重篤な副作用の報告はない。非重篤な中等度の副作用として「動悸」が 1 件報告されており、投与中止後に回復した。 <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>¹⁾ フォルテオ皮下注キット 600 µg 審査報告 (1) (平成 22 年 3 月 3 日)</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に心臓障害が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 重要な不足情報 | |
| 該当なし | |

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

| 通常の医薬品安全性監視活動 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告による副作用、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定期的な評価（定期的ベネフィット・リスク評価報告[PBRER]の起算日から1年ごと）。 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 該当なし |

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 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 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 | | | | |
|--|--------------------|-------------------|------|-----------------|
| 自発報告による副作用、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定期的な評価（定期的ベネフィット・リスク評価報告[PBRER]の起算日から1年ごと）。 | | | | |
| 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 |
| 該当なし | | | | |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・ 試験 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 |
|------------------------|--------------------|-------------------|------|-----------------|
| 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 |
|------------------------------|
| 添付文書による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加 of リスク最小化活動 |
| 該当なし |