

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ランマーク皮下注120mg
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成23年2月28日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
2	下 11	デノスマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒト TNF リガンドスーパーファミリーメンバー 11（ヒト破骨細胞分化因子）モノクローナル抗体である IgG2 である。デノスマブは、CHO 細胞により産生される。デノスマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。	デノスマブは、遺伝子組換え抗 NF-κB 活性化受容体リガンド（抗 RANKL）ヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、その軽鎖及び重鎖をコードする cDNA を導入した CHO 細胞により産生される。デノスマブは、448 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ2 鎖）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。
52	上 11	当該試験において	当該試験試験において
66	下 13	239-64	239 5 -64
68	上 8	とおりであった。なお、20050244 試験では、無作為化に用いられた悪性腫瘍の種	とおりであった。

		<u>類に関する情報に誤りがあった。以下、注釈を付けた例外を除いて、20050244試験の悪性腫瘍別のサブグループ解析では、実際の悪性腫瘍の種類に基づく解析結果を示す。</u>	
68～69	表のタイトル	悪性腫瘍*	悪性腫瘍
	脚注	<u>NE：推定できなかった、*：10例以上が組み入れられた悪性腫瘍。20050244試験のMMのサブグループ解析は、無作為化に用いられた情報に基づく解析結果。</u>	NE：推定できなかった

審査報告書

平成 23 年 11 月 24 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] ランマーク皮下注 120mg
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 23 年 2 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え）を 120mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

1 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVR GRYLAWYQQK PGQAPRLLIY
51 GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFLLTISRLE PEDFAVFYQC QYGSSPRTEG
101 QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NRGEC

軽鎖

分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：1（軽鎖Cys²¹⁵－重鎖Cys¹³⁶）

相補性決定領域：太字

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成23年11月24日

[販売名] ランマーク皮下注 120mg
[一般名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成23年2月28日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変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、低カルシウム血症、顎骨壊死関連事象、感染症、大腿骨の非定型骨折等や、多発性骨髄腫患者及び腎機能障害を有する患者における安全性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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] 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
[用法・用量] 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として120mgを4週間に1回、皮下投与する。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 20 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ランマーク皮下注 120mg
〔一般名〕	デノスマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 2 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にデノスマブ（遺伝子組換え）を 120mg 含有する注射液
〔申請時効能・効果〕	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

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

(1) 本薬の概要

悪性腫瘍の骨転移を有する患者では、腫瘍細胞と骨組織との相互作用による破骨細胞の活性化が認められており、これに伴う骨吸収の亢進によって骨破壊が引き起こされると考えられている。また、この破骨細胞の活性化には、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor、以下、「TNF」）ファミリーに属する NF- κ B 活性化受容体（Receptor activator for nuclear factor- κ B、以下、「RANK」）とそのリガンド（RANK ligand、以下、「RANKL」）を介したシグナル伝達が発現すると考えられている。

デノスマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Amgen 社により創製された、ヒト RANKL（以下、「huRANKL」）に対する免疫グロブリン（以下、「Ig」）G2 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、RANKL と結合することによって、破骨細胞及びその前駆細胞の細胞膜上に発現する RANK に対する RANKL の結合を阻害することで、RANKL を介した破骨細胞の形成（最終分化）、活性化及び生存を抑制し、骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象（Skeletal related event、以下、「SRE」）の発現を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、2004年11月から閉経後健康女性を対象とした第I相試験（20010124試験）が、同年12月からは多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者又は骨転移を有する乳癌患者を対象とした第I相試験（20010123試験）が、米国 Amgen 社により実施された。また、2005年11月から骨転移を有する乳癌患者を対象とした第II相試験（20040113試験）が、2004年12月からは骨転移を有する進行がん患者を対象とした第II相試験（20040114試験）が実施された。2006年からは、ゾレドロン酸水和物（以下、「ZOL」）を対照として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした3つの第III相試験が、それぞれ、①骨転移を有する乳癌患者（20050136試験：本邦を含む国際共同試験）、②骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）の進行前立腺癌（以下、「CRPC」）患者（20050103試験）、並びに③MM患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及びCRPCを除く）患者（20050244試験）を対象として実施された。

米国及びEUでは、Amgen社により、それぞれ2010年5月及び6月に、上記の3つの第

Ⅲ相試験成績を基に、申請効能・効果をそれぞれ「Treatment of patients with bone metastases from solid tumors.」及び「Prevention of skeletal related events in adults with advanced malignancies involving bone.」として本薬の承認申請が行われ、米国では同年11月に「Prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors.」を効能・効果として、またEUでは2011年5月に「Prevention of skeletal related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with bone metastases from solid tumours.」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

なお、2011年9月時点において、骨転移を有する癌患者におけるSREの発現抑制に関する適応にて、本薬は32の国又は地域で承認されている。

本邦では、閉経後健康女性を対象とした第Ⅰ相試験（20030164試験）及び骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（20040176試験）が、それぞれ2004年●月及び2004年11月から実施された。その後、2006年4月から、骨転移を有する乳癌患者を対象とした上記の国際共同第Ⅲ相試験（20050136試験）が実施された。

米国及びEUでの承認申請後の2010年8月に上記の3つの第Ⅲ相試験を主な試験成績として本薬の承認申請が行われた。しかしながら、承認申請後に申請内容の見直し等を理由として当該承認申請の取下願いが提出され、2011年2月、初回承認申請時と同一の試験成績に基づき、改めて本薬の承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒト型抗huRANKLモノクローナル抗体であるIgG2をコードする遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞により生産される、448個のアミノ酸残基からなる重鎖2分子、及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。重鎖及び軽鎖は、それぞれ4個及び2個の分子内ジスルフィド結合を有し、重鎖298番目のアスパラギン残基にN-結合型糖鎖が結合している。

(1) 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

ヒトIgG2/κを産生するトランスジェニック（以下、「Tg」）マウスをhuRANKLで免疫し、摘出したリンパ節細胞とマウス骨髄腫細胞との融合により、抗huRANKL抗体を発現するハイブリドーマ細胞株AMG6.5が作製された。

AMG6.5細胞より抽出したRNAから作製した抗huRANKL抗体の軽鎖及び重鎖をコードするcDNA断片をそれぞれ●ベクターに挿入し、軽鎖発現ベクター及び重鎖発現ベクターが構築された。両発現ベクターを●法によりCHO細胞に導入し、●及び●非含有培地下での増殖能と抗体産生能を指標としてクローンを選択した後、●培地への馴化、●培地でのサブクローニングを経て、製造用細胞株が作製された。製造用細胞株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、生産培養終了後細胞（以下、「EOP」）及び*in vitro*細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）について、下表に示す特性解析試験が実施され、WCB融解から●日までの遺伝的安定性が確認された。

セルバンク等における特性解析試験結果

試験項目	MCB	WCB	EOP	CAL
アイソザイム解析	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来
DNA コピー数	重鎖： 軽鎖：	重鎖： 軽鎖：	NT	重鎖： 軽鎖：
挿入 DNA パターン解析	重鎖及び軽鎖の挿入を確認	重鎖及び軽鎖の挿入を確認	NT	重鎖及び軽鎖の挿入を確認
リアレンジメント解析	想定されるリアレンジメントを確認	想定されるリアレンジメントを確認	NT	想定されるリアレンジメントを確認
cDNA 塩基配列解析	想定される塩基配列と一致	想定される塩基配列と一致	NT	想定される塩基配列と一致
重鎖及び軽鎖の mRNA	想定されるバンドを確認	想定されるバンドを確認	NT	想定されるバンドを確認

NT：未実施

また、下表に示す純度試験が実施され、げっ歯類由来細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲でセルバンク等には外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

セルバンク等における純度試験結果

試験項目	MCB	WCB	EOP	CAL
無菌試験	適合	適合	NT	適合
マイコプラズマ試験	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>in vitro</i> ウイルス試験*1	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>in vivo</i> ウイルス試験（乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵）	陰性	陰性	陰性	陰性
透過型電子顕微鏡分析	A型及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし	NT	A型及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし	A型及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし
マウス抗体産生試験*2	陰性	NT	NT	NT
ハムスター抗体産生試験*3	陰性	NT	NT	NT
レトロウイルス検出のためのミンク肺細胞との共培養	陰性	NT	陰性	陰性
牛ウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験*4	陰性	NT	NT	陰性
豚ウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験*5	陰性	NT	NT	陰性

NT：未実施

*1：細胞、細胞、細胞、細胞（MCB及びWCB）、細胞（MCB及びWCB）、細胞（WCBのみ）、細胞（EOP及びCAL）、細胞（EOP及びCAL）、細胞（EOPのみ）、細胞（CALのみ）

*2：センダイウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス微小ウイルス、マウスパルボウイルス、マウスポリオウイルス、レオウイルス3型、流行性幼若マウス下痢症ウイルス、Kウイルス、エクトメリア、ポリオマウイルス、マウスアデノウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス胸腺ウイルス、ハンタンウイルス、プロスペクトヒルウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス

*3：センダイウイルス、シミアンウイルス5、マウス肺炎ウイルス、マウス微小ウイルス、キルハムラットウイルス、トランウイルス、げっ歯類パルボウイルス、マウスポリオウイルス、レオウイルス3型、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ハンタンウイルス

*4：細胞、細胞

*5：細胞、細胞、細胞、細胞

MCB及びWCBは複数の施設において、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 以下で保存されている。セルバンクの保存中の安定性は、少なくとも年ごとに $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ により確認することとされている。

WCBの更新時には、MCBから現行のWCBと同様の方法で新たなセルバンクを調製し、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 解析、DNA塩基配列解析、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro*ウイルス試験及び*in vivo*ウイルス試験を実施し、WCBとしての適格性が確認される。なお、MCBの更新予定はない。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
Step 1	WCB の融解 細胞培養 1 装置：フラスコ	
Step 2	細胞培養 2 N-4 種培養ステップ 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (A所* ¹)、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ スピナーフラスコ (B所* ²) N-3 種培養ステップ 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (A所*)、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (B所*) N-2 種培養ステップ 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (A所*)、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (B所*) N-1 種培養ステップ 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (A所*)、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (B所*)	
Step 3	細胞培養 3 重要中間体：プレハーベスト液 ³ 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (A所*)、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ バイオリアクター (B所*)	(プレハーベスト液に対して) <ul style="list-style-type: none"> 好気性菌及び通性嫌気性菌バイオバーデン 外来性ウイルス試験 マイコプラズマ試験 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ に対して) <ul style="list-style-type: none"> $2\sim 8^{\circ}\text{C}$⁴
Step 4	ハーベスト 装置：連続遠心分離機、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 及びメンブレンフィルター	
Step 5	カラム 1 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ クロマトグラフィーレジン $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 又は同等品	
Step 6	ウイルス不活化 保持 pH： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 保持時間： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 分	<ul style="list-style-type: none"> $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$
Step 7	カラム 2 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ クロマトグラフィーレジン $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 又は同等品	
Step 8	ウイルスろ過工程 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ フィルター (孔径 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ μm) 又は同等品	<ul style="list-style-type: none"> $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$
Step 9	カラム 3 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ クロマトグラフィーレジン $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 又は同等品	<ul style="list-style-type: none"> $2\sim 8^{\circ}\text{C}$⁵
Step 10	膜ろ過/透析ろ過 装置： $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ フィルター	
Step 11	原薬充てん 原薬 保存温度： -30°C	<ul style="list-style-type: none"> $2\sim 8^{\circ}\text{C}$

二重下線は重要工程を示す。※

1: 製造所A、*2: 製造所B*、*3: ハーベスト前の培養液、*4:
 *5:

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各製造工程は恒常的に適切に管理されていることが示された。

実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来 DNA 及び宿主細胞由来タンパク質（以下、「CHOP」）、細胞培養工程由来不純物（不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D*）、精製工程由来不純物（不純物E*、不純物F* 及び 不純物G*）及び目的物質由来不純物（高分子種（以下、「HMWS」）（「(2) 1) ④iii) 液体クロマトグラフィー」の項参照）が、恒常的に十分除去されることが確認された。

また、ベンチスケールでの検討結果を踏まえ、Step 5、7 及び9 で用いるクロマトグラフィー用レジンの使用回数が設定された。

ベンチスケール、パイロットスケール又は実生産スケールでの検討結果より、Step 及び Step は各回、Step は回まで再加工が可能であることが確認された。

上記の検討以外に、各製造工程の中間体の安定性評価が実施され、これらの保存条件及び保存期間が設定された。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。MCB 及び WCB 調製時の培地成分には、ウシ由来のグリセロール、トリプシン、ペプトン及びトリプトン、並びにブタ由来のグリセロール、ペプトン及びカルボキシペプチターゼ B が使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB、EOP 及び CAL について純度試験が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質の混入は認められなかった（「(1) 2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、工程内管理試験により、ハーベスト前の培養液（プレハーベスト液）はマイコプラズマ及び外来性ウイルスが検出限界以下であることが確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するために、下表のウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのモデルウイルスも精製工程で十分に除去されることが確認された。なお、クロマトグラフィー工程で用いるレジンのについては、設定された使用回数限度まで十分なウイルス除去能を有することも確認されている。

ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型	マウス微小 ウイルス
Step 5: カラム 1 (クロマトグラフィー) *1	●	●	●	●
Step 6: ウイルス不活化	≥●	≥●	●	●
Step 7: カラム 2 (クロマトグラフィー) *1	●	●	●	●
Step 8: ウイルスろ過	≥●	≥●	≥●	●
Step 9: カラム 3 (クロマトグラフィー) *1	≥●	≥●	●	●
総ウイルスクリアランス指数*2	≥20.21	≥17.71	≥11.32	6.46

*1: 未使用レジンと使用回数限度まで使用したレジンをを用いた試験結果のうち、最低値を示している。

*2: 1未満のウイルスクリアランス値は加算していない。

5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

開発初期の原薬は、製造所C* (以下、「C所*」)において初期製造方法 (以下、「CP1法」)により製造されていたが、C所*において実生産に適した製造方法 (以下、「CP2法」)が開発された。その後、商用生産に向けて、製造所A* (以下、「A所*」)において製造スケールアップが行われ、また、製造所B* (以下、「B所*」)においても製造されることとなった。なお、以下の記載においては、C所*、A所*及びB所*におけるCP2法を、それぞれCP2C所*法、CP2A所*法 (申請製法)及びCP2B所*法 (申請製法)としている。

CP1法からCP2C所*法及びCP2C所*法からCP2A所*法への変更時、並びにCP2B所*法の追加時の主な変更点は下表のとおりである。

製造方法の主な変更点	
	変更点
CP1法からCP2C所*法	<ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED] ● [REDACTED]方法の変更 ● [REDACTED]及び[REDACTED]の変更 ● [REDACTED]における[REDACTED]方法の変更 ● [REDACTED]工程の変更 ● [REDACTED]の[REDACTED]条件の変更 ● [REDACTED]工程の削除 ● 各[REDACTED]工程で用いる[REDACTED]の変更 ● [REDACTED]工程で用いる[REDACTED]の変更 ● [REDACTED]の変更
CP2C所*法からCP2A所*法への変更	<ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED]の変更 ● [REDACTED]及び[REDACTED]のスケールアップ ● [REDACTED]条件の変更
CP2B所*法の追加	<ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED]の変更 ● [REDACTED]及び[REDACTED]の変更 ● [REDACTED]条件の変更

CP1原薬とCP2C所*原薬、CP2C所*原薬とCP2A所*原薬、及びCP2A所*原薬とCP2B所*原薬の同等性/同質性評価 (下表に試験項目を示す)が実施された。また、製造工程の中間体の評価及びこれらの原薬を用いた臨床試験成績の比較評価も踏まえ、比較を行った各原薬はいずれも同等/同質であるとされた。

原薬製造工程の開発における同等性/同質性評価項目

原薬製造工程の開発における同等性/同質性評価項目		
	評価項目	
CP1法からCP2C所*法への変更	品質	【ロット分析】 性状、確認試験 ([REDACTED] ^{*1} 消化ペプチドマップ)、pH、純度試験 ([REDACTED]及び[REDACTED]、SDS-PAGE ^{*2} 、DNA含量、CHOP含量、エンドトキシン試験、生物活性試験 ([REDACTED]法 ^{*3})、含量 (UV ^{*4}) 【特性解析】 [REDACTED]配列解析、[REDACTED]消化ペプチドマップ、[REDACTED]解析、遠紫外線 CD ^{*5} 、FTIR ^{*6} 、蛍光スペクトル測定、近紫外線 CD、糖鎖プロファイル、SDS-PAGE (クーマシー染色)、[REDACTED]、[REDACTED] ^{*7} 、[REDACTED] ^{*8} 、生物活性試験 ([REDACTED]法 ^{*9})、
	非臨床	カニクイザルを用いた薬物動態試験

CP2C所* 法から CP2A所* 法への変更	品質	<p>【ロット分析】 性状、確認試験（消化ペプチドマップ及び法*10）、浸透圧、pH、純度試験（及び、SDS-PAGE、DNA 含量、CHOP 含量、含量、エンドトキシン試験、生物活性試験（法）、含量（UV）</p> <p>【特性解析】 消化ペプチドマップ、及び消化ペプチドマップ分析、解析、解析、遠紫外線 CD、FTIR、蛍光スペクトル測定、近紫外線 CD、DSC*12、糖鎖プロファイル、SDS-PAGE（クーマシー染色及び銀染色）、、*13、*14、、生物活性試験（法及び法）</p> <p>【安定性】 苛酷試験（C、カ月）</p>
	臨床	薬物動態試験（20050227 試験）
CP2B所* 法の追加	品質	<p>【ロット分析】 性状、確認試験（消化ペプチドマップ及び法）、浸透圧、pH、純度試験（、及び、SDS-PAGE、DNA 含量、CHOP 含量、含量、エンドトキシン試験、生物活性試験（法）、含量（UV）</p> <p>【特性解析】 消化ペプチドマップ、及び消化ペプチドマップ分析、解析、解析、遠紫外線 CD、FTIR、蛍光スペクトル測定、近紫外線 CD、DSC、糖鎖プロファイル、SDS-PAGE（クーマシー染色及び銀染色）、、*13、*14、、生物活性試験（法及び法）</p> <p>【安定性】 長期保存試験（-30°C、カ月）、苛酷試験（C、カ月）</p>
	臨床	薬物動態試験（20060286 試験）*15

*1：エンドペプチダーゼ、*2：SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、*3：アッセイ、*4：紫外可視吸光度測定法、*5：円偏光二色性分光分析、*6：フーリエ変換赤外分光分析、*7：、*8：、*9：アッセイ、*10：法、*11：エンドプロテアーゼ、*12：示差走査熱量分析、*13：法、*14：法による、*15：CP2C所* 原薬と CP2B所* 原薬の比較

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の試験が実施された。

①一次構造

- 還元アルキル化後のリジルエンドペプチダーゼ（以下、「Lys-C」）及びエンドプロテアーゼ消化ペプチドマップ分析、エドマン分解法並びにタンデムマススペクトロメトリーにより、配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及び還元アルキル化後の Lys-C 消化ペプチドマップ分析により、重鎖の N 末端グルタミン残基の約 % が化していることが確認された。
- Lys-C 消化ペプチドマップ分析により、重鎖 C 末端の の は いること、また、に加えまで欠損し、が化された異種体も存在することが確認された。
- トリプシン消化ペプチドマップ分析により、重鎖のメチオニン残基の約 % が酸化されている酸化体が確認された。

②高次構造

- []法により、[]基はほとんど存在しないことが確認された。
- 非還元及び還元条件下の Lys-C 消化ペプチドマップ分析により、[]つのジスルフィド結合異性体が確認された。
- 遠紫外円偏光二色性分光分析の結果、β シート構造に特徴的なスペクトルが確認された。
- フーリエ変換赤外分光分析の結果、β シート構造及びターン構造に特徴的な吸収を有することが確認された。
- 近紫外円偏光二色性分光分析の結果、典型的な IgG2 スペクトルと一致することが確認された。
- 蛍光スペクトル解析の結果、折りたたみ構造が保持された立体構造であることが確認された。
- 示差走査熱量分析の結果、[]℃、[]℃及び[]℃に、それぞれ []ドメイン、[]ドメイン及び []ドメインの熱変性に対応した発熱ピークが認められた。

③糖鎖構造

- ペプチドマップ分析により、重鎖 298 番目のアスパラギン残基の約 []%に N-結合型糖鎖が結合していることが確認された。
- N-グリコシダーゼ F (以下、「PNGaseF」) 処理後、2-アミノベンズアミドで標識し、[]クロマトグラフィー (以下、「[]」) 及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) により糖鎖構造を解析したところ、末端のガラクトースが []個付加したパイアンテナリー型糖鎖及び高マンノース型糖鎖が全糖鎖構造に占める割合は、それぞれ約 []%及び約 []%であることが確認された。また、パイアンテナリー型糖鎖の約 []%にフコースが付加していることが確認された。
- PNGaseF 処理により糖鎖を除去した試料の生物活性を、[]アッセイ (以下、「[]法」)、[]法及び []アッセイ (以下、「[]法」) により測定したところ、糖鎖の有無による生物活性への影響は認められなかった。
- ペプチドマップ分析の結果、O-結合型糖鎖は確認されなかった。
- シアリダーゼ処理及び未処理の試料を用いた []により、末端にシアル酸を含む糖鎖がわずかに確認された。

④物理的・化学的性質

i) 分子量

PNGaseF 処理又は未処理の非還元型及び還元型の分子量をエレクトロスプレーイオン化質量分析により測定したところ、理論分子量とほぼ一致することが確認された。

ii) 電気泳動

- 還元キャピラリーゲル電気泳動 (以下、「rCE-SDS」) により、軽鎖及び重鎖とともに、それらが加水分解された分子量異種体や重鎖の分子量を超える分子量異種体 ([]kDa) が確認された。
- 非還元条件下の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) により、約 []kDa 付近の単量体のバンドとともに、二量体のバンド及び低分子量種 (以下、「LMWS」) のバンドがわずかに確認された。非還元及び還元変性サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SE-HPLC」)、還元条件下の ESI-TOF MS 並びにエドマン分解法により、LMWS は主に []番目の []残基で切断された重鎖を含む []、当該 []体等により構成されていることが確認された。
- 還元条件下の SDS-PAGE により、軽鎖及び重鎖のバンドとともに、単量体より低分子

不純物H* 及び 不純物I* 以外の不純物は、精製工程で恒常的に十分除去されることが確認されている（「(1) 3) 製造工程」の項参照）。なお、 不純物H* 及び 不純物I* については、低分子量の不純物は精製工程で除去されると考えられること、及び臨床使用時の含有量が 1 日許容摂取量より十分に低いことを理由に、精製工程における除去状況は評価されていない（「(1) 3) 製造工程」の項参照）。

②目的物質由来不純物

HMWS 及び LMWS が目的物質由来不純物とされた。HMWS については、工程内管理試験（XXXXXXXXXX）並びに原薬と製剤の規格及び試験方法（純度試験（純度試験法3*））により管理される。また、LMWS については、原薬と製剤の規格及び試験方法（純度試験（純度試験法2*））により管理される。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（Lys-C 消化ペプチドマップ及び酵素免疫測定法（以下、「EIA 法」））、浸透圧、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（純度試験法1*、純度試験法2* 及び 純度試験法3*）、エンドトキシン試験、微生物限度試験、生物活性試験（XXXXXXXXXX法）及び含量（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））が設定されている。

4) 原薬の安定性

CP2 原薬を、XXXXXXXXXX製容器で保存し、下表に示す条件で安定性試験が実施された。

原薬の安定性試験の概略

	使用ロット数 (製造所)	保存条件	実施期間	試験項目
長期保存試験	3 (A所*)	-30℃	●カ月*1	<ul style="list-style-type: none"> 性状 pH 純度試験（純度試験法1*、純度試験法2*及び純度試験法3*） SDS-PAGE（非還元及び還元） 生物活性試験（XXXXXXXXXX法） 含量（UV）
	3 (A所*)		●カ月*2	
	3 (B所*)		●カ月*2	
	5 (C所*)		●カ月	
加速試験	3 (A所*)	●C	●カ月*3	
	3 (A所*)		●カ月*4	
	3 (B所*)		●カ月	
	5 (C所*)		●カ月*5	
苛酷試験	3 (A所*)	●C	●カ月	
	3 (A所*)			
	3 (B所*)			
	2 (C所*)			

*1：●ロットは●カ月まで試験成績が提出されており、●カ月まで安定性試験継続中

*2：●カ月まで安定性試験継続中

*3：●ロットは●カ月で試験終了

*4：●ロットは●カ月で試験終了

*5：●ロットは●カ月、●ロットは●カ月で試験終了

長期保存試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

加速試験では、純度試験法3* における HMWS の経時的な増加が認められたものの、その他の試験項目について明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、●カ月経過時に、純度試験法1*、純度試験法2* 及び 純度試験法3* における主ピークの減少、並びに 純度試験法3* における HMWS の増加が認められた。なお、生物活性及び含量の経時的な上昇が認められたが、保存容器を透過して水分が蒸発し、本薬濃度が上昇したことに起因する、と申請者は考察している。

以上の結果より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製容器を用いて-30℃で保存す

るとき、●カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤（ランマーク皮下注 120mg）は、1 パイアル（1.7mL）あたり本薬を 120mg 含有する注射剤であり、等張化剤として D-ソルビトール 78.2mg、緩衝剤として氷酢酸 1.8mg、pH 調節剤として水酸化ナトリウム適量、溶剤として注射用水適量が添加されている。なお、過量仕込みはされていない。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
第一工程	原薬融解・混合攪拌	・エンドトキシン ・バイオバーデン
第二工程	ろ過・保持	
第三工程	無菌ろ過 装置：●フィルター（孔径●μm）	・バイオバーデン ・フィルター完全性試験
第四工程	充てん・打栓・巻締	・充てん量
第五工程	包装	
第六工程	製品検査・保管 製剤	

二重下線は重要工程を示す。※

製剤化工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各製造工程は、恒常的に適切に管理されていることが示された。

また、パイロットスケールでの検討結果より、第●工程は●回まで再加工が可能であることが確認された。

上記の検討以外に、第●工程後の調製薬液の安定性評価が実施され、調製薬液の保存条件及び保存期間が設定された。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製剤の開発段階において、●mg/mL 製剤から 70mg/mL 製剤への処方変更、及びC所* から製造所D*（以下、「D所*」）への製造所変更が行われ、品質に係る試験（出荷判定試験、苛酷試験及び強制劣化試験）及び薬物動態試験（20060446 試験）の結果より、これらの製剤は同等/同質であるとされた。

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（EIA 法）、浸透圧比、pH、純度試験（純度試験法1*、純度試験法2* 及び純度試験法3*）、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、生物活性試験（●法）及び含量（UV）が設定されている。

5) 製剤の安定性

CP2 原薬を用いてC所* 及びD所* で製造された製剤（無色ガラスバイアル及びブチルゴム栓）を用いて、下表に示す条件で安定性試験が実施された。

製剤の安定性試験の概略

	原薬製造所	使用ロット数(製造所)	保存条件	実施期間	試験項目
長期保存試験	C所*	2 (C所*)	5°C、 正立及び倒立	●カ月	<ul style="list-style-type: none"> 性状 pH 純度試験 (純度試験法1*、純度試験法2* 及び純度試験法3*) 不溶性微粒子試験^{*4} 容器完全性試験^{*5} 無菌試験^{*4} 生物活性試験 (●法) 含量 (UV) SDS-PAGE (非還元及び還元)^{*6}
	A所*	2 (C所*)		●カ月 ^{*2}	
	B所*	3 (D所*)		●カ月 ^{*3}	
加速試験	C所*	2 (C所*)	29°C、 正立及び倒立	●カ月	
	A所*	2 (C所*)			
	B所*	3 (C所*)			
苛酷試験	C所*	2 (C所*)	37°C、 正立及び倒立	●カ月	
	A所*	2 (C所*)			
	B所*	3 (C所*)			
光安定性試験	A所*	1 (C所*) ^{*1}	●°C、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² ●°C、●x ●日間		
凍結融解	A所*	1 (C所*)	●°C (●時間) 及び●°C (●時間) の凍結融解 (●又は●サイクル) の後、●°Cで●カ月		

*1: 一次包装品 (ガラスバイアルに充てんされたもの) 及び二次包装品 (一次包装品を遮光したもの) が用いられた

*2: ●ロットは●カ月まで試験成績が提出されており、●カ月まで安定性試験継続中

*3: ●カ月まで安定性試験継続中

*4: 長期保存試験でのみ実施

5: B所 CP2 原薬を用いて D所* で製造された製剤の長期保存試験でのみ実施

6: C所 CP2 原薬及びA所* CP2 原薬を用いて C所* で製造された製剤の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験、並びに凍結融解に対する安定性試験でのみ実施

長期保存試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、純度試験法1* 及び純度試験法3* における主ピークの減少並びに純度試験法3* における HMWS の増加が認められた。

光安定性試験では、●°C、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m² において、一次包装品 (ガラスバイアルに充てんされたもの) で純度試験法1* 及び純度試験法3* における主ピークの減少並びに純度試験法3* における HMWS の増加が認められたものの、一次包装品を遮光した二次包装品では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。また、●°C、●x で●日間保存したところ、一次包装品で純度試験法3* における HMWS のわずかな増加が認められたが、一次包装品を遮光した二次包装品では、明確な変化は認められなかった。

凍結融解に対する安定性試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上の結果より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下にて 2~8°C で凍結を避けて保存するとき、36 カ月とされた。

(4) 標準物質

一次標準物質は、1mL 中にタンパク質約●mg を含むよう原薬を●を●%含む●mmol/L ●緩衝液 (pH●) で希釈することにより調製され、●°C以下で保存される。現在までに、●カ月までの安定性が確認されている (安定性試験は継続実施中)。また、融解後は●~●°Cで●カ月保存可能とされている。

一次標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (Lys-C 消化ペプチドマップ及

びEIA法)、浸透圧、pH、純度試験(純度試験法1*、純度試験法2*及び純度試験法3*)、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、糖鎖プロファイル、生物活性試験()法)及び含量(UV)が設定されている。

常用標準物質の調製方法、保存条件、有効期間並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同様である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料、及び以下の主な検討結果から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

ジスルフィド結合異性体について

●つのジスルフィド結合異性体が本薬に含まれていること(「<提出された資料の概略>(2)1)②高次構造」の項参照)を踏まえ、機構は、当該ジスルフィド結合異性体の含有量(本薬中)の恒常性、及び安全性への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

液体クロマトグラフィーによりA所*原薬及びB所*原薬の●ロットに含まれるジスルフィド結合異性体の含量を測定した結果、●つのジスルフィド結合異性体の比率がロット間で概ね一定であったことから、本薬中の●つのジスルフィド結合異性体含有量は恒常的であると考えます。また、生体内のIgG2及び他のIgG2製剤にもジスルフィド結合異性体は存在すること、及び臨床試験において本薬の安全性が確認されていることを踏まえ、安全性上の懸念は小さいと考えます。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の承認申請において、卵巣摘出成熟カニクイザルの骨に対する本薬の作用が検討された試験報告書が提出されている(報告書103981及び106564)。申請者は、当該動物を閉経後骨粗鬆症モデルとして位置付けている旨を説明しており、今回の申請適応とは異なるモデルでの検討結果であることから、これらの試験成績については「効力を裏付ける試験」の項での記載は省略する。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 本薬の作用機序について

申請者は、下記の①～⑦における検討結果を踏まえ、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

- 本薬は、RANKLと結合し、破骨細胞及びその前駆細胞の細胞膜上に発現するRANKとRANKLとの結合を阻害することで、破骨細胞の形成(最終分化)、活性化及び生存を抑制する。
- その結果、腫瘍細胞と骨組織との相互作用による破骨細胞の活性化に伴う骨吸収が抑制され、骨病変を有する悪性腫瘍患者に認められる骨破壊に起因する病的骨折等のSREの発現を抑制する。

[in vitroでの検討]

①RANKLに対する本薬の結合能等(報告書I-)B5I)

申請者は、RANKLに対する本薬の結合能等について、以下のように説明している。

- 結合平衡除外法により、本薬とhuRANKLとの結合が検討され、結合解離平衡定数(Kd)

は3pmol/Lであった。

- 本薬 (1.953ng/mL～2μg/mL) とhuRANKL又はマウスRANKL (以下、「mRANKL」) との結合親和性がELISA法により検討され、本薬はhuRANKLに対して特異的に結合することが示唆された。
- huRANKLにおける本薬の結合部位がELISA法により検討され、本薬はRANKLのDE loop領域に結合することが示唆された。
- ELISA法又はhuRANKLを強制発現させたCHO細胞株を用いて、本薬100ng/mLのhuRANKLへの結合に対する、可溶性huRANKL、ヒトTNFα、TNFβ、TRAIL及びCD40リガンドの競合作用が検討された。その結果、可溶性huRANKLのみが、本薬とhuRANKLの結合を濃度依存的に阻害することが示唆された。

②骨芽細胞の増殖に対する作用

本薬、及びRANKLのデコイ受容体であるヒトオステオプロテグリン (以下、「huOPG」) にIgのFc領域を結合させた融合タンパク (以下、「huOPG-Fc」) を用いて骨芽細胞の増殖に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれのタンパクもマウス骨芽細胞由来MC3T3-E1細胞株及びST-2細胞の増殖能に対して、影響を及ぼさなかった。

なお、対照として用いられたZOL及びパミドロン酸二ナトリウム水和物 (以下、「PAM」) は、MC3T3-E1細胞株及びST-2細胞株の増殖を濃度依存的に抑制した。

③破骨細胞の形成に対する作用 (報告書R-351)

- 破骨細胞形成に必要と考えられているhuRANKL及びマウスM-CSFの存在下におけるマウスマクロファージ由来RAW細胞株の破骨細胞形成に対する、本薬及びhuOPG-Fcの影響が検討された。その結果、本薬及びhuOPG-Fcは、破骨細胞の形成を抑制した (IC₅₀値はそれぞれ1.64及び1.15ng/mL)。
- マウス骨髄細胞とマウス骨髄間質由来ST-2細胞 (注：mRANKL及びマウスM-CSFを産生する) との共培養時に本薬又はhuOPG-Fcが添加された。その結果、本薬は、破骨細胞の形成に影響を及ぼさなかった。一方、huOPG-Fc 10pmol/Lは、陰性対照 (Fcフラグメントのみ) と比較して、有意に破骨細胞の形成を抑制した。
- マウス骨髄細胞に、huRANKL及びマウスM-CSFとともに本薬を添加した結果、破骨細胞の形成抑制が認められた (IC₅₀値は0.01pmol/L)。一方、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (以下、「ALN」)、ZOL又はラロキシフェン塩酸塩では、破骨細胞の形成抑制は認められなかった (IC₅₀値はいずれも100nmol/L以上)。

以上の結果から、本薬は、mRANKLにより誘導される破骨細胞の形成には影響を及ぼさず、huRANKLにより誘導される破骨細胞の形成を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

なお、huOPG-FcはhuRANKL又はmRANKLにより誘導される破骨細胞の形成をもに抑制し、huOPG-Fcと本薬のIC₅₀値は同程度であったこと、かつ、本薬がmRANKLに結合しないことを踏まえ、骨転移マウスを用いた検討及び一部の副次的薬理試験においては、本薬の代わりにhuOPG-Fcを用いた、と申請者は説明している。

[in vivoでの検討]

げっ歯類：

④マウス及びラットの骨に対する作用 (報告書R-351)

3～4週齢マウス及び4週齢ラット (雄性、各群4匹) の脛骨骨幹端部における骨吸収に及ぼす影響がX線法により検討された。huOPG-Fc投与により骨幹端部における骨吸収の抑制が認められたものの、本薬投与では認められなかったことから、本薬はげっ歯類の骨に対

して薬理作用を示さない、と申請者は説明している。

⑤ huRANKLが誘発する高カルシウム血症に対する作用（報告書R-351）

3～4週齢マウス（雄性、各群5匹）へのhuRANKL（0.5mg/kg、1日2回皮下）投与により誘発される血中カルシウム（以下、「Ca」）濃度上昇は、本薬（0.3～10mg/kg、単回皮下）投与により用量依存的に抑制された。本薬は、huRANKLに結合することで、huRANKLにより誘発される高Ca血症を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

⑥ huRANKLノックインマウスの骨に対する作用

本薬は、huRANKLに結合するものの、mRANKLには結合しないこと（「(1) 1」①RANKLに対する本薬の結合能等」の項参照）から、マウスRANKL遺伝子の一部をヒトRANKL遺伝子の一部（本薬の結合部位）に置き換えたノックイン（以下、「KI」）マウス（以下、「huRANKL KIマウス」）が作製され、骨に対する本薬の作用が検討された。

i) 若齢マウス（報告書R-430）

6～8週齢（対照群：雄4匹、本薬群：雌4匹、huOPG-Fc群：雄3匹）、及び8～12週齢（対照群：雄8匹、本薬群：雄8匹、huOPG-Fc群：雄8匹）のhuRANKL KIマウスに対して、溶媒、本薬又はhuOPG-Fc（いずれも5mg/kg）が週2回、3週間皮下投与され、脛骨骨面における破骨細胞及び海綿骨の割合、並びに破骨細胞の活性化マーカーである血清TRAP5b濃度が、それぞれ組織学的検査又はELISA法により検討された。

その結果、6～8週齢のhuRANKL KIマウスでは、本薬群及びhuOPG-Fc群において、対照群と比較して統計学的に有意な破骨細胞割合の減少、血清TRAP5b濃度の低下、及び脛骨骨面における海綿骨の割合の増加が認められた（下表）。また、8～12週齢のhuRANKL KIマウスでは、骨量がマウス間で一様でない傾向があり、個体間のばらつきが結果に影響を及ぼした可能性があるものの、6～8週齢のhuRANKL KIマウスでの結果と同様の傾向が認められた（下表）。

若齢（6～8週齢及び8～12週齢） huRANKL KIマウスの骨に対する本薬の作用

投与群		脛骨骨面における破骨細胞の割合 (%)	血清TRAP5b濃度 (U/L) *1	脛骨骨面における海綿骨の割合 (%)
6～8週齢	対照（溶媒）	2.4±0.04	6.32±1.08	21.92±0.53
	本薬 5mg/kg	0.03±0.03*3	1.23±0.45*2	52.13±6.64*4
	huOPG-Fc 5mg/kg	0*3	1.20±0.66*2	51.89±5.58*4
8～12週齢	対照（溶媒）	0.93±0.31	7.89±1.07	30.83±3.70
	本薬 5mg/kg	0.49±0.39	2.05±0.3*3	41.50±3.32
	huOPG-Fc 5mg/kg	1.27±0.80	1.69±0.43*3	37.43±3.25

平均値±標準誤差、*1：6～8週齢では試験終了時、8～12週齢では初回投与24時間後に測定、*2：対照群に対してp<0.01、*3：対照群に対してp<0.001、*4：対照群に対してp<0.05（すべてDunnett検定）

以上の結果から、本薬は、破骨細胞の形成及び骨吸収を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

ii) 加齢マウス（報告書R-321）

マウスは加齢に伴い骨の長軸方向への成長速度が低下することが知られていることを踏まえ、10カ月齢のhuRANKL KIマウスに対する本薬の作用が検討された。

10カ月齢のhuRANKL KIマウス（雌性、各群6匹）に溶媒又は本薬（2又は10mg/kg）が週1回、3週間皮下投与され、組織学的検査により脛骨骨面における破骨細胞及び骨芽細胞の割合が検討された。いずれの細胞の割合も対照群と比較して本薬群で低く、また、それぞれの活性化マーカーである血清TRAP5b濃度及び血清オステオカルシン濃度も低下していた（下表）。

加齢（10カ月齢）huRANKL KIマウスの骨に対する本薬の作用

	脛骨の骨面における破骨細胞の割合 (%)	血清TRAP5b濃度 (U/L)	脛骨の骨面における骨芽細胞の割合 (%)	血清オステオカルシン濃度 (ng/mL)
対照 (溶媒)	2.11±0.39	16.65±4.38	3.78±0.62	44.22±5.09
本薬 2mg/kg	0.76±0.30	16.54±4.32	1.55±0.32 ^{*1}	19.44±3.10 ^{*2}
本薬 10mg/kg	0.00±0.00 ^{*1}	0.37±0.05 ^{*2}	1.34±0.42 ^{*1}	11.11±1.35 ^{*3}

平均値±標準誤差、1：対照群に対してp<0.05、2：対照群に対してp<0.01、3：対照群に対してp<0.001（すべてDunnett検定）

また、マイクロコンピュータ断層撮影法（以下、「マイクロCT法」）により腰椎の海綿骨体積骨密度が検討されたが、本薬群の腰椎の骨密度のベースラインが、対照群と比較して統計学的に有意に高かったため、投与終了後の対照群と本薬群との比較は行われなかった。

以上の結果から、本薬は、破骨細胞の形成及び骨吸収を抑制するとともに、骨芽細胞数及び骨形成マーカーを減少させることが示唆された、と申請者は説明している。

非げっ歯類：

⑦カニクイザルの骨に対する作用（報告書102090）

若齢カニクイザル（2.5～4歳、各群雌雄3匹ずつ）を用いた毒性試験において、本薬（1、10及び50mg/kg）又は溶媒が月1回、最長12カ月まで皮下投与され、下記の結果が得られた。

- 骨吸収マーカーである血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（以下、「CTX」）及び尿中クレアチニンで補正したI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（以下、「NTX/Cr」）、並びに骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度が検討され、これらのマーカーは本薬投与により低下した。
- 右大腿骨及び腰椎が、末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法（以下、「pQCT法」）及び二重エネルギーX線吸収測定法により検討され、雄性動物では、対照群と比較して、本薬群で骨密度、皮質面積、皮質骨厚及び骨塩量が増加した。一方、雌性動物では、当該変化は認められなかった。
- 大腿骨骨幹部及び腰椎（L₃及びL₄）の骨強度が、三点曲げ試験及び圧縮試験により検討され、雄性動物では、本薬群は溶媒群と同程度又はそれを超える骨強度であることが示唆された。雌性動物では、腰椎については雄性動物と同様の傾向が認められたものの、大腿骨骨幹部については各群間で一貫した結果が得られなかった。

以上の結果から、本薬は、非げっ歯類においても骨吸収を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

なお、本薬の作用に雌雄差が認められた理由については、少数例での検討であるため、骨量の個体間変動の大きさが結果に影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

2) 骨病変に対する本薬の有効性について

本薬の有効性に関する検討については、骨転移マウスモデルで認められる溶骨性を主とする骨病変（ヒト乳癌由来MDA-MB-231細胞株、ヒト前立腺癌由来PC-3細胞株、ヒト非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）由来H1975細胞株及びH1299細胞株）、並びに溶骨性及び造骨性の混合型骨病変（ヒト乳癌由来MCF-7細胞株）に対する作用として、本薬の代わりに、huOPG-Fcを用いて検討が行われた（「(1) ③破骨細胞の形成に対する作用」の項参照）。

申請者は、下記の①～③における検討結果を踏まえ、RANKLのシグナル伝達阻害は、様々な癌腫において骨吸収を抑制し、骨病変の進行及びSREの発現を抑制することが示唆された、と説明している。

①乳癌

・ MDA-MB-231細胞（報告書R2006160、R2006161、R20070953）

雌性ヌードマウス（各群10匹）の左心室に、ルシフェラーゼ（以下、「Luc」）を強制発現させたMDA-MB-231細胞株（MDA-MB-231F11/Luc）を移植した日（0日目）から21日目まで、huOPG-Fc（1日1回0.3又は3mg/kg）が週2回、皮下投与され、25日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された（報告書R2006160）。

また、huOPG-Fcの投与開始時期の違いによる効果の差異を検討するため、雌性ヌードマウス（各群10匹）の左心室に、MDA-MB-231F11/Lucを移植した日（0日目）の7日後から、huOPG-Fc（1日1回0.3又は3mg/kg）の週2回、皮下投与が開始され、25日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された（報告書R2006161）。

さらに、huOPG-Fcの投与開始時期の違いによる効果の差異を検討するため、雌性ヌードマウス（各群20匹）の左心室に、MDA-MB-231F11/Lucの移植予定日（0日目）の7日前から、huOPG-Fc（1日1回0.3又は3mg/kg）の週3回、皮下投与が開始され、26日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された（報告書R20070953）。

その結果、上記の3つの検討において、骨病変の面積は、huOPG-Fcにより用量依存的に抑制され、また、huOPG-Fc 3mg/kg群では骨病変は検出されなかった（下表）。

また、報告書R20070953では、血清TRAP5b濃度が検討され、対照群と比較して、huOPG-Fc 0.3及び3mg/kg群ともに、24日目に血清TRAP5b濃度が統計学的に有意に低下していた（下表）。なお、報告書R2006160及びR2006161では、huOPG-FcによるRANKL阻害が、破骨細胞に及ぼす影響については検討されていないが、MDA-MB-231F11/Lucが生着したマウスの骨髄において破骨細胞数が上昇すること（Cancer Res 2001; 61: 4432-6）、また、huOPG-Fcの投与により破骨細胞数が減少すること（Clin Exp Met 2008; 25: 119-29）が報告されている。

骨病変及び破骨細胞に対する効果（MDA-MB-231F11/Luc；報告書R2006160、R2006161、R20070953）

報告書	R2006160	R2006161	R20070953	
投与開始日	0日目（移植日）	7日目	7日前	
測定パラメータ	骨病変面積（mm ² ）	骨病変面積（mm ² ）	骨病変面積（mm ² ）	血清TRAP5b濃度（U/L） ^{*1}
対照（溶媒）	3.15±0.54	2.45±0.40	1.31±0.26	1.94±0.10
huOPG-Fc 0.3mg/kg	1.00±0.48	0.46±0.34 ^{*2}	0.05±0.03 ^{*2}	0.86±0.18 ^{*3}
huOPG-Fc 3mg/kg	0 ^{*1}	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0.41±0.14 ^{*3}

平均値±標準誤差、n=9~10（R2006160の検討では、huOPG-Fc 0.3及び3mg/kg群にて、25日までに各1匹が死亡したが死因は不明である）、*1：移植24日目の結果、*2：対照群に対してp<0.0001（Bonferroni/Dunn検定）、*3：対照群に対してp<0.0001（Dunnett検定）

・ MCF-7細胞（報告書R20080161、R20080162）

17-β-エストラジオールを0.25mg含むペレットを皮下に埋め込んだ雌性ヌードマウス（各群10匹）の左心室に、Lucを強制発現させたエストロゲン受容体陽性のMCF-7細胞株（MCF-7/Luc）を移植した日を0日目として、5日目から、huOPG-Fc（1日1回3mg/kg）の週3回、皮下投与、又は7日目から、タモキシフェン（以下、「TAM」、1日1回0.1又は0.5mg/kg）の週5回、腹腔内投与が開始された。33日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された（報告書R20080161）。

加えて、huOPG-FcとTAMの併用投与の効果を検討する目的で、17-β-エストラジオールを0.25mg含むペレットを皮下に埋め込んだ雌性ヌードマウス（各群10匹）の左心室に、MCF-7/Lucを移植した日を0日目として、7日目から、huOPG-Fc（1日1回3mg/kg）の週3回、皮下投与、及びTAM（1日1回0.1mg/kg）の週5回、腹腔内投与が開始された。後肢の骨病変の面積が、X線法により36日目に検討された（報告書R20080162）。

その結果、上記の2つの検討において、huOPG-Fc 3mg/kgを投与した群では、骨病変は検出されなかった（下表）。

また、R20080161及びR20080162では、血清TRAP5b濃度が検討され、それぞれ34及び41

日目の血清TRAP5b濃度は、対照群と比較して、huOPG-Fcを投与した群で統計学的に有意に低下した（下表）。

骨病変及び破骨細胞に対する効果（MCF-7/Luc；報告書R20080161、R20080162）

報告書		R20080161		R20080162	
投与開始日		5日目		7日目	
測定パラメータ		骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)	骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)
対照 (溶媒)		0.66±0.34	6.10±0.49	2.14±0.47	12.10±1.37 ^{*2}
huOPG-Fc 3mg/kg	—	0	1.57±0.05 ^{*1}	0 ^{*1}	1.31±0.05 ^{*1}
—	TAM 0.1 mg/kg	0.06±0.06	5.88±0.58	0.18±0.11 ^{*1}	6.61±0.52 ^{*1}
—	TAM 0.5 mg/kg	0.14±0.09	4.61±0.11	—	—
huOPG-Fc 3mg/kg	TAM 0.1 mg/kg	—	—	0 ^{*1}	1.61±0.10 ^{*1}

平均値±標準誤差、R20080161ではn=5~10（TAM 0.5mg/kg群では浸水により17日目に5匹が溺死した）
R20080162ではn=19~20（対照群の1匹は毒性発現により27日目に安楽死させた）、*1：対照群に対してp<0.0001（Bonferroni/Dunn検定）、*2：対照群は、後肢の麻痺により全例を安楽死させた36日目に血清を採取した

②前立腺癌（報告書R20080083）

雄性ヌードマウス（各群8匹）の左心室に、Lucを強制発現させたPC-3細胞株（PC-3/Luc）を移植した日を0日目として、11日目からhuOPG-Fc（1日1回3mg/kg）の週3回、皮下投与が開始された。また、ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）（1日1回5又は10mg/kg）が、11日目及び18日目に腹腔内投与され、27日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された。

その結果、huOPG-Fc群で、骨病変面積は対照群群と比較して、統計学的に有意に減少した（下表）。

また、27日目の血清TRAP5b濃度は、対照群と比較して、huOPG-Fcを投与した群で統計学的に有意に低下した（下表）。

骨病変及び破骨細胞に対する効果（PC-3/Luc；報告書R20080083）

測定パラメータ		骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)
対照 (溶媒)		6.30±1.35	7.44±0.64
huOPG-Fc 3mg/kg	—	0.003±0.003 [*]	1.14±0.07 [*]
—	DTX 5mg/kg	3.94±1.03	7.11±0.41
—	DTX 10mg/kg	1.31±0.69	6.07±0.72
huOPG-Fc 3mg/kg	DTX 5mg/kg	0.03±0.02 [*]	1.13±0.06 [*]
huOPG-Fc 3mg/kg	DTX 10mg/kg	0.02±0.01 [*]	1.32±0.10 [*]

平均値±標準誤差、n=8、*：対照群に対してp<0.0001（Dunnett検定）

③NSCLC

• H1975細胞（報告書R20070963）

雌性ヌードマウス（各群9~10匹）の左心室に、Lucを強制発現させたH1975細胞株（H1975/Luc）を移植した日を0日目として、1日目又は7日目に、huOPG-Fc（1日1回3mg/kg）の週3回、皮下投与が開始され、27日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された。

その結果、huOPG-Fc群で、骨病変は検出されなかった（下表）。

また、27日目の血清TRAP5b濃度は、対照群と比較して、huOPG-Fc投与群で統計学的に有意に低下した（下表）。

骨病変及び破骨細胞に対する効果 (H1975/Luc ; 報告書R20070963)

薬剤	骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)
対照 (溶媒)	1.01±0.13	7.53±0.19
huOPG-Fc 3mg/kg (1日目)	0*	1.40±0.20*
huOPG-Fc 3mg/kg (7日目)	0*	1.00±0.19*

平均値±標準誤差、n=9~10 (1日目からhuOPG-Fcを投与した群で、毒性発現により4日目に1匹を安楽死させた)、* : 対照群に対してp<0.0001 (Dunnett検定)

• H1299細胞 (報告書R20080310、R20080331、R20080332)

雌性ヌードマウス (各群9~10匹) の左心室に、Lucを強制発現させたH1299細胞株 (H1299/Luc) を移植した日を0日目として、1日目又は7日目から、huOPG-Fc (1日1回3mg/kg) の週3回、皮下投与が開始された。19日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された (報告書R20080310)。

また、雌性ヌードマウス (各群7~8匹) の左心室に、H1299/Lucを移植した日を0日目として、7日目に、huOPG-Fc (1日1回3mg/kg) の週3回、皮下投与が開始され、DTX (1日1回15mg/kg) は、7日目及び14日目に、腹腔内投与された。23日目に後肢の骨病変の面積が、X線法により検討された (報告書R20080332)。

さらに、R20080332におけるDTXの用量を変更 (35又は50mg/kgを、5日目及び12日目に腹腔内投与) し、21日目に後肢の骨病変の面積がX線法により検討された (報告書R20080331)。

その結果、上記の3つの検討において、huOPG-Fc投与群で、骨病変は検出されなかった (下表)。

また、R20080310及びR20080332では、血清TRAP5b濃度が検討され、それぞれ19及び23日目の血清TRAP5b濃度は、対照群と比較して、huOPG-Fcを投与した群で統計学的に有意に減少した (下表)。

骨病変及び破骨細胞に対する効果 (H1299/Luc ; 報告書R20080310)

移植細胞数	1×10 ⁶		1×10 ⁵
	骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)	骨病変面積 (mm ²)
対照 (溶媒)	7.90±0.53	6.79±0.41	1.93±0.39
huOPG-Fc 3mg/kg (1日目)	0* ¹	0.99±0.41* ¹	0* ²
huOPG-Fc 3mg/kg (7日目)	0* ¹	0.66±0.41* ¹	0* ^{2,3}

平均値±標準誤差、n=9~10、*¹ : 対照群に対してp<0.0001 (Dunnett検定)、*² : 対照群に対してp<0.005 (Dunnett検定)、*³ : 7日目からでなく 8日目からhuOPG-Fcが投与された

骨病変及び破骨細胞に対する効果 (H1299/Luc ; 報告書R20080332)

薬剤	骨病変面積 (mm ²)	血清TRAP5b濃度 (U/L)
対照 (溶媒)	2.94±0.34	4.68±0.18
huOPG-Fc 3mg/kg	0* ¹	0.84±0.17* ¹
—	DTX 15mg/kg	4.48±0.17
huOPG-Fc 3mg/kg	DTX 15mg/kg	1.08±0.18* ¹

平均値±標準誤差、n=7~8、*¹ : 対照群に対してp<0.0001 (Dunnett検定)

骨病変に対する効果 (H1299/Luc ; 報告書R20080331)

薬剤	骨病変面積 (mm ²)
対照 (溶媒)	3.56±0.47
huOPG-Fc 3mg/kg	0* ¹
—	DTX 35mg/kg
huOPG-Fc 3mg/kg	DTX 35mg/kg
—	DTX 50mg/kg
huOPG-Fc 3mg/kg	DTX 50mg/kg

平均値±標準誤差、n=10、*¹ : 対照群に対してp<0.0001 (Dunnett検定)

上記の検討では、RANKL 阻害により骨部の腫瘍増殖が抑制される傾向が示されている。今般の承認申請において期待される本薬の有効性は、骨吸収の抑制による溶骨性、造骨性、及び溶骨性と造骨性の混合型の骨病変の進行抑制、並びに SRE の発現抑制であり、これらの有効性と非臨床で認められた腫瘍増殖抑制との関係については、臨床試験において十分に確認できておらず現時点不明である、と申請者が説明していることも踏まえ、効力を裏付ける試験の項において、骨部の腫瘍増殖の結果についての記載は省略している。

(2) 副次的薬理試験

下記の2)～4)に記載する副次的薬理試験については、本薬の代わりに、OPG-Fc、OPG、及びRANK-Fc (RANKの細胞外領域にFcを結合させた融合タンパク)を用いて検討が行われた(「(1) 1) ③破骨細胞の形成に対する作用」の項参照)。

1) 大腿骨閉鎖性骨折の回復に対する作用 (報告書R■■■■458)

huRANKL KIマウス(雄性、各群15匹)の大腿骨に閉鎖性骨折を施し(0日目)、その2日後から溶媒、本薬(10mg/kg)又はALN(0.1mg/kg)を週2回皮下投与し、21日目及び42日目にねじり試験、マイクロCT法、組織学的検査を実施し、大腿骨閉鎖性骨折の回復に対する本薬の作用が検討された。結果概略は下記のとおりである。

- ねじり試験により、対照(溶媒)群と比較して、本薬及びALN群ともに、42日目の骨折大腿骨の骨強度の増強が認められた。
- マイクロCT法による検討では、21日目及び42日目の骨量体積比率及び骨塩量は、対照群(溶媒)と比較して本薬群で統計学的に有意に高く、42日目の骨塩量は、ALN群と比較しても本薬群で統計学的に有意に高かった。
- マイクロCT法により計測された、21日目の仮骨組織、及び仮骨中の低石灰化領域(組織学的検査により軟骨領域と一致することが示されている)は、対照群と比較して、本薬及びALN群で大きかった。
- マイクロCT法による検討の結果、42日目までには、仮骨組織は石灰化した骨梁組織で占められ、仮骨組織の大きさ(定性的)は、本薬群、ALN群、対照(溶媒)群の順に大きかった。また、TRAP染色法で確認したところ、本薬群では、仮骨中の破骨細胞がほぼ消失しており、ALN群では、対照(溶媒)群と比較して破骨細胞数が少なかった。

以上の結果から、本薬投与は、対照(溶媒)投与と比較して、大腿骨閉鎖性骨折中の仮骨のリモデリング及び軟骨の吸収を遅延したものの、骨強度を増強したことから、本薬投与により、大腿骨閉鎖性骨折の回復は阻害されないことが示唆される、と申請者は説明している。

2) 新生仔の歯芽萌出及び骨に対する作用 (報告書R■■■■0340、R20090070、R20090282、R20090069)

- 2週齢ラットに対するラットOPG-Fc(以下、「rOPG-Fc」)、mRANK-Fc又はALNの週1回6週間投与により、大腿骨及び腰骨において海綿骨の増加を伴う骨量の増加、成長板の肥厚、形状変化(横断面積及び断面二次モーメントの増加)を伴う骨強度の増加(大腿骨のみ)が認められた。加えて、当該ラットにおいて、体重減少、体軸骨格長の減少、骨長の低下、骨の靱性低下、及び臼歯の萌出抑制が認められた。10週間休薬後、rOPG-Fc群では、骨量変化及び臼歯萌出の回復傾向が認められたが、体重減少、大腿骨の形状変化及び靱性低下は回復しなかった。また、10週間休薬後、rOPG-Fc群の大腿骨では、溶媒群と比較して、皮質骨の厚さの減少を伴う骨強度の低下が認められ、歯根の形成に異常も認められた。
- ヒトアポリポタンパクEプロモーターによりOPGを妊娠中期から強制発現させた1及び2カ月齢のTgラットでは、骨吸収が抑制された。また、当該Tgラットにおける大腿骨の

骨密度、曲げ強度は、それぞれ「増加」又は「変化なし」のいずれかであり、靱性は低下した。

申請者は、上記の結果を基に、以下のように説明している。

- 正常な歯芽萌出には、破骨細胞による骨吸収が必須であるという報告 (Orthod Craniofac Res 2009; 12: 67-73、Metab Bone Dis Rel Res 1981; 3: 107-15) も踏まえ、歯が発達状態にある、又は歯芽が萌出段階にある小児に対して本薬が投与される場合には、乳歯及び永久歯の萌出抑制、並びに形成異常を伴った萌出遅延の可能性がある。
- 骨格が急速に成長する時期に本薬が投与される場合には、成長板の拡大、骨成長の遅延、及び骨の靱性低下の可能性はある。
- 休薬期間後に認められた骨強度の低下は、皮質骨の厚さの減少を伴うことから、骨格が急速に成長する時期に本薬が投与される場合には、本薬の休薬により骨折の危険性が増加する可能性がある。

3) 正常な免疫能を有するマウスにおける腫瘍に対する作用について (報告書R20090211)

骨転移マウスの検討では、ヒト由来の腫瘍細胞株をマウスに異種移植するため、免疫不全マウスが使用されており、腫瘍増殖に対する免疫系の潜在的な寄与を評価することは困難である。そのため、プロゲステロンホルモン誘導体 (MPA)、及びジメチルベンズアントラセン (DMBA) 処置により、正常な免疫能を有するマウスに乳腺腫瘍を形成させた場合の、RANKL 阻害の影響が検討された。その結果、対照 (溶媒) 群と比較して、mRANK-Fc 群で、触知可能な乳腺腫瘍の形成が抑制された。

さらに、マウス乳腺腫瘍ウイルス (以下、「MMTV」) プロモーターにより RANK を乳腺で強制発現させた Tg マウス (以下、「MMTV-RANK Tg マウス」) が作成され、MPA 及び DMBA 処置による乳腺腫瘍の形成が検討された。その結果、野生型マウスと比較して、MMTV-RANK Tg マウスで乳腺腫瘍の形成が亢進し、また、MMTV-RANK Tg マウスに対する huRANK-Fc 投与により、対照 (溶媒) 群と比較して、触知可能な乳腺腫瘍の形成が抑制された。

以上の結果から、正常な免疫能を有するマウスにおいても、RANKL阻害による乳房の腫瘍形成、腫瘍増殖及び腫瘍転移が抑制される可能性が示された、と申請者は説明している

4) 血管新生に対する作用 (報告書R2002266、R2002204、R2002267)

- 血管内皮増殖因子 (VEGF) で血管新生を誘導するラット角膜血管新生測定法により、血管新生に対するRANKL阻害の影響が検討された。同様の試験が2回行われたものの、再現性のある結果は得られなかった。
- 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) で血管新生を誘導するラット角膜血管新生測定法により、血管新生に対するRANKL阻害の影響が検討され、影響は認められなかった。

申請者は、上記の試験結果に加えて、血管新生に対するRANKL及びOPGの作用として、相反する作用が報告されていること (J Biomater Sci Polymer Edn 2008; 19: 1021-34、Int J Cancer 2006; 118: 1901-8、Blood 2010; 115: 140-9、Blood 2007; 109: 1495-1502、Angiogenesis 2009; 12: 35-46) も踏まえて、血管新生に対する本薬の作用について、現時点では不明である、と説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系及び呼吸系に対する作用 (報告書101606)

雄性カニクイザル (各群3匹) に本薬0.3、3及び30mg/kgを単回皮下投与し、心拍数、血圧、心電図、体温及び呼吸数に対する影響が検討された。本薬投与による影響は認められな

った。

2) 中枢神経系に対する作用（報告書102090、103981）

申請者は、本薬の中枢神経系に対する作用について、効力を裏付ける試験として実施された試験（報告書103981）及び毒性試験（報告書102090）の結果を基に、以下のように説明している。

卵巣摘出カニクイザル（各群20匹）に本薬25及び50mg/kgが月1回、16カ月間皮下投与され、一般症状の観察が行われた。その結果、中枢神経系に対する本薬の作用を示唆する所見は認められなかった。

また、12カ月間反復投与毒性試験において、カニクイザル（各群雌雄8匹）に本薬0、1、10又は50mg/kgが月1回、12カ月間皮下投与され、一般症状の観察及び中枢の病理組織学的検討が行われた。その結果、中枢神経系に対する本薬の作用を示唆する結果は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬は、破骨細胞の形成（最終分化）、活性化及び生存を抑制することで骨吸収を抑制し、骨強度、骨密度等を増加させることが示されていることも踏まえ、MMIによる骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) 本薬の有効性について

本薬の申請効能・効果は、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」と設定されていた。一方、非臨床における本薬の有効性の検討は、乳癌、前立腺癌及びNSCLCのみについて実施されていた（「<提出された資料の概略>（1）2）骨病変に対する本薬の有効性について」の項参照）。

機構は、MMIによる骨病変、並びに乳癌、前立腺癌及びNSCLC以外の固形癌骨転移による骨病変に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

正常骨では、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成により骨代謝回転が厳密に制御されることで、正常な骨量が維持されている。

一方、MMIによる骨病変及び固形癌骨転移による骨病変では、破骨細胞の形成及び活性化に最も重要な因子と考えられているRANKL（Cancer Treat Rev 2008; 34: 92-101）が骨芽細胞及び一部の腫瘍細胞等から過剰に分泌され、破骨細胞を活性化することで骨吸収が亢進し、その結果、骨代謝回転が亢進していると考えられている（Nature Rev Canc 2002; 2: 584-93）。また、骨代謝回転の亢進は、骨強度、骨密度等を低下させ、骨破壊に起因する病的骨折等のSREの発現を引き起こすと考えられている（Clin Cancer Res 2006; 12: 6243s-9s、N Engl J Med 2004; 350: 1655-64）。

SREを引き起こす機序については、悪性腫瘍の種類により、①認められる骨病変に溶骨性、造骨性、又は溶骨性と造骨性の混合型というX線像上の差異、及び②溶骨性骨病変では骨破壊及び骨構造の劣化により、また造骨性骨病変では骨質の劣化により、SREの発現が引き起こされるという差異があることが報告されている（Clin Cancer Res 2006; 12: 6243s-9s、N Engl J Med 2004; 350: 1655-64）。しかし、破骨細胞の活性化により骨吸収が亢進し、その結果、骨代謝回転が亢進することでSREの発現を引き起こすという機序は、すべての悪性腫瘍で共通している（Cancer Treat Rev 2001; 27: 165-76、Nature Rev Canc 2002; 2: 584-93、N Engl J Med 2004; 350: 1655-64、The Prostate 2004; 57: 406-13）。

以上の知見、及び本薬の作用機序（「<提出された試験の概略>（1）1）本薬の作用機序について」の項参照）を踏まえると、本薬は、悪性腫瘍の種類や溶骨性、造骨性、又は溶骨性と造骨性の混合型という画像上の骨病変の差異に係らず、骨代謝回転を低下させ、骨強度、骨密度等を増加させることで、骨破壊に起因する病的骨折等のSREの発現を抑制する

と考える。

なお、下記の公表論文において、MMによる骨病変、及び造骨性骨病変に対する本薬の有効性が示唆されている。

- MM患者から採取した骨髄細胞を移植した免疫不全マウスに対するhuRANK-Fc投与により、骨吸収が抑制され、腫瘍組織量も減少した (Br J Haematol 2002; 116: 278-90, Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 11581-6)。
- ヒト前立腺癌由来LuCap細胞等を移植した、造骨性骨病変を示す骨転移マウスに対するOPG又はOPG-Fc投与等により、破骨細胞数の減少及び活性化抑制、骨密度の低下、骨代謝回転の抑制、並びに造骨性骨病変の進行抑制が認められた (Cancer Res 2003; 63: 2096-102, Cancer Res 2003; 63: 7883-90, Clin Exp Metastasis 2004; 21: 381-7, J Orthopaedic Research 2005; 23: 1475-83)。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬が造骨性骨病変に対して有効性を示す機序については、明確にされていないと考えることから、これらの機序について、申請者自らが今後も検討することが望ましいと考える。

(2) 本薬の薬理作用について

申請者は、評価資料として提出された副次的薬理試験 (「<提出された試験の概略> (2) 副次的薬理試験」の項参照) に加えて、公表論文を基に、本薬の薬理作用により懸念される事項について、以下のように説明している。

1) 免疫系に対する作用

- RANKLは、活性化したT細胞及びB細胞に、RANKは骨髄由来の成熟樹状細胞に発現している (Nature 1997; 390: 175-9, Eur J Immunol 2001; 31: 2179-88, J Exp Med 1997; 186: 2075-80)。
- RANKノックアウト (以下、「KO」) マウス及びRANKL KOマウスでは、粘膜リンパ系以外の末梢リンパ節が欠損しており (Nature 1999; 397: 315-23, Genes and Dev 1999; 13: 2412-24)、RANK及びRANKLは、マウスの妊娠14日目の胚発生期における、リンパ節のインデューサー細胞の分化に必須であることが示唆されている (Nat Rev Immunol 2003; 292-303)。
- OPG-Fcを投与されたマウス又はOPGを強制発現したTgラット等を用いた検討により、RANKL阻害が、成熟動物の免疫応答に有害作用をもたらす知見は示されていない。また、RANKL阻害が、感染性病原体に対する免疫応答に対する有害作用を示唆する知見も示されていない (J Immunol 2007; 179: 7497-505, J Immunol 2007; 179: 266-74, Clin Immunol 2003; 109: 347-54, J Exp Med 1999; 189: 1025-31)。

申請者は、以上の公表論文情報を踏まえ、RANKLを介するシグナル伝達は、初期胚形成時のリンパ節形成に不可欠であることが示唆されているものの、成熟した動物の免疫応答には必須ではなく、本薬は、成熟した動物の免疫系に対して有害作用をもたらさないことが示唆される、と説明している。

2) 乳腺の成熟に対する作用

- RANK KOマウス及びRANKL KOマウスでは、妊娠中の小葉腺胞腺の発達不全により、授乳不全が認められている (Cell 2000; 103: 41-50, TREND in Endo & Met 2001; 12: 2-4)。
- MMTVプロモーターによりRANKを乳腺で強制発現させたマウスでは、乳腺細胞の増殖が亢進し、腺胞の分化が阻害された。また、妊娠時の乳腺では、時間的・空間的にRANK及びRANKL発現が厳密に制御され、乳腺の発達を調節していることが示唆された (Mol Cell Biol 2007; 27: 1442-54)。

以上の公表論文による報告を踏まえ、本薬投与によるRANKL阻害が、乳腺成熟に対して影響を及ぼす可能性があることから、本薬の投与による授乳への影響については、添付文書において適切に注意喚起する必要がある、と申請者は説明している。

機構は、提出された資料及び上記の申請者の説明を踏まえ、本薬投与により、①胚発生期のリンパ節形成不全を引き起こす可能性、②新生仔の歯芽萌出遅延及び骨成長を抑制する可能性（「<提出された資料の概略> (2) 2) 新生仔の歯芽萌出及び骨に対する作用」の項参照）、並びに③妊婦の乳腺成熟を阻害する可能性が示唆されることから、これらの事象について適切に注意喚起することが必要であると考え（「(iii) <審査の概略> 胚・胎児発生に及ぼす影響について」の項も参照）。

また、RANKL阻害が、胚発生期のリンパ節形成及び乳腺の成熟に影響する機序の詳細は不明であることから、今後もこれらの機序に関する研究報告等を含めて積極的に情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬1.0mg/kgを単回皮下投与又は0.1~10mg/kgを単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与時の C_0 及び AUC_{0-inf} はほぼ用量比で上昇し、CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2,z}$ は用量間で同様であった。 V_{ss} は血漿容積（30~50mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は86%であった。

雄性マウスに本薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときのPKパラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_0^{*1} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL ^{*2} (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
皮下	1.0	72	23.1	15,600	444	0.0642	—
	0.1	—	3.91	1,680	420	0.0594	43.5
静脈内	1.0	—	31.9	18,100	463	0.0553	40.2
	10	—	511	128,000	461	0.0778	48.6

平均値、2匹/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）、*1：皮下投与では C_{max} 、*2：皮下投与ではCL/F

雌雄のFcRn欠損マウス又は野生型マウスに本薬0.1又は1.0mg/kgを単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。FcRn欠損マウスでは野生型マウスと比較して、 AUC_{0-inf} の低下、CLの上昇及び $t_{1/2,z}$ の短縮が認められたことから、本薬は、IgGと同様、FcRnにより分解が抑制されていることが示唆された。FcRn欠損マウスにおける本薬の $t_{1/2,z}$ は、FcRn欠損マウスにおけるIgGの半減期（最大15.4時間、Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 5512-6）と同程度であった。また、 V_{ss} は野生型マウスに比べてFcRn欠損マウスで低値を示したが、FcRnはIgGの細胞内への取込みに関与する可能性が示唆されていることから（Mol Bio Cell 2008; 19: 5490-505、Adv Immunol 2009; 103: 77-115）、FcRn欠損マウスでは本薬の細胞内への取込みが低下し、 V_{ss} が低値を示した可能性がある、と申請者は説明している。

雌雄のFcRn欠損マウス又は野生型マウスに本薬を
単回静脈内投与したときのPKパラメータ

マウス	投与量 (mg/kg)	C ₀ (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL (mL/h/kg)	V ₀ (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
野生型	0.1	2.21	685	489	0.146	45.2	97.6
	1.0	20.8	6,910	506	0.145	48.0	100
FcRn 欠損	0.1	2.55	48.5	18.1	2.06	39.3	52.3
	1.0	21.7	455	20.2	2.20	46.0	58.6

平均値（雌雄の結果を併合）、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）

雌雄のhuRANKL KIマウス又は野生型マウスに本薬0.1mg/kgを単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。huRANKL KIマウスでは野生型マウスと比較して、AUC_{0-inf}の低下、CLの上昇及びt_{1/2,z}の短縮が認められた。本薬は、mRANKLとは結合せず、huRANKLと結合することから（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 1) ①RANKLに対する本薬の結合能等」の項参照）、huRANKL KIマウスでは、本薬とhuRANKLとの結合を介した消失経路の寄与により、野生型マウスに比べて本薬の消失速度が増大することが示唆された。

雌雄のhuRANKL KIマウス又は野生型マウスに本薬0.1mg/kgを
単回静脈内投与したときのPKパラメータ

マウス	C ₀ (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL (mL/h/kg)	V ₀ (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
野生型	2.60	881	426	0.114	38.5	74.0
huRANKL KI	2.19	150	78.6	0.667	45.7	72.7

平均値（雌雄の結果を併合）、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）

雌雄ラットに本薬1.0mg/kgを単回皮下投与又は0.0628~10mg/kgを単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与時のC₀及びAUC_{0-inf}はほぼ用量比で上昇し、CL、V_{ss}及びt_{1/2,z}は用量間で同様であった。V_{ss}は血漿容積（30~50mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）よりも高値を示した。皮下投与時のBAは58%であった。

雌雄ラットに本薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときのPKパラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	t _{max} (h)	C ₀ *1 (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL*2 (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
皮下	1.0	1*3	72	6.87	1,970	106	0.507	—
	0.0628	2	—	1.97	201	240	0.318	98.6
静脈内	1.0	2	—	22.9	3,580	270	0.287	107
	10	2	—	318	41,800	290	0.242	97.2

平均値（雌雄の結果を併合）、*1：皮下投与ではC_{max}、*2：皮下投与ではCL/F、*3：抗デノスマブ抗体が認められた1例は、本薬の消失は他の個体に比べて速やかであったことから、当該個体は解析対象から除外されている

雌性サルに本薬0.0016~3.0mg/kgを単回皮下投与又は単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。本試験の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 血清中本薬濃度は、静脈内投与では三相性に低下した。皮下投与では、吸収過程のため分布相は観察されず、C_{max}に到達後、二相性に消失した。
- いずれの投与経路においても、0.0016~1.0mg/kgの範囲で、AUC_{0-t}は用量比を超えて上昇し、CL及びV_{ss}は用量に応じて低下したが、1.0~3.0mg/kgの範囲では、AUC_{0-t}はほぼ用量比で上昇し、CL及びV_{ss}は明確な変動は認められなかった。このことから、本薬のPKは低用量において非線形を示すと考えられた。なお、皮下投与時のt_{1/2,γ}は、低用量群（0.0016及び0.0053mg/kg群）で延長したが、これは低用量群では吸収が継続しているt_{max}付近の血清中濃度がt_{1/2,γ}の算出に使用されたため、t_{1/2,γ}が見かけ上延長したものと考え

られる。

- 本薬の V_{ss} は、サルの血漿容積 (45mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同様であり、本薬は血管外へは分布しにくいと推測された。
- 0.0848mg/kg以上の用量では17/18例に抗デノスマブ抗体が検出された。本試験では抗体陽性例も含めて解析がなされているが、抗体陽性例では本薬の消失速度が上昇していると考えられることから(「(2) 反復投与」の項参照)、PK評価に影響を及ぼしている可能性がある。
- 皮下投与時のBAは、28~100%であった。

雌性サルに本薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときのPKパラメータ*1

投与経路	投与量 (mg/kg)	t_{max}^{*1} (h)	C_0^{*2} (ng/mL)	AUC_{0-1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2,\gamma}$ (h)	CL^{*3} (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
皮下	0.0016	4 (4, 24)	4.33±1.66	0.143±0.0339	41.9±0.134	10.6±3.56	—
	0.0053	24 (8, 24)	22.9±0.500	1.54±0.119	35.8±6.30	6.15±0.720	—
	0.0848	48 (24, 96)	728±91.1	126±21.2	24.1±7.00	0.808±0.125	—
	1.0	96 (96, 96)	16,500±5,830	3,940±1,820	28.9±18.8	0.298±0.147	—
	3.0	48 (48, 96)	35,800±9,020	8,790±2,080	29.5±16.8	0.353±0.0737	—
静脈内	0.0016	—	62.5±12.0	0.779±0.310	8.37±1.15	4.40±1.80	51.4±15.3
	0.0053	—	243±19.9	4.80±0.320	14.3±1.80	2.10±0.133	45.1±1.88
	0.0848	—	3,720±245	187±34.1	36.9±17.5	0.542±0.106	38.4±1.38
	1.0	—	35,900±5,110	3,590±1,540	19.3±4.18	0.310±0.110	30.7±5.21
	3.0	—	105,000±40,500	12,400±4,850	27.5±11.7	0.277±0.134	31.2±7.96

平均値±標準偏差、n=3、*1：中央値(範囲)、*2：皮下投与では C_{max} 、*3：皮下投与では CL/F

本試験で検討された、骨吸収マーカーである血清中NTXをPDの指標として、PK/PD解析が実施された。PKモデルとして線形及び非線形(Michaelis-Menten型)の消失経路を伴う2-コンパートメントモデルが、PDモデルとしてSigmoid又はHill係数を用いた間接反応モデルが適用された。その結果、 EC_{50} 及び E_{max} はそれぞれ464ng/mL及び77.6%と推定された。また、皮下投与時のデータを基に実施したPK/PD解析においても、同様の結果が得られた。

2) 反復投与

雌雄サル(1投与量あたり雌雄各6例)に本薬0.1~10mg/kgを週1回、4週間反復皮下投与又は反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された(下表)。血清中本薬濃度推移及びPKパラメータに明らかな性差は認められなかった。皮下投与時の AUC_{0-168h} はほぼ用量比で上昇した。また、最終投与時の AUC_{0-168h} は初回投与時に比べて、皮下投与では1.8~2.1倍に、静脈内投与では1.4倍に上昇し、週1回投与では本薬が蓄積する傾向が認められた。なお、最終投与後において、1.0mg/kg皮下投与群の雌1例、10mg/kg皮下投与群の雄3例及び雌1例、並びに10mg/kg静脈内投与群の雄2例及び雌4例以外の個体から抗デノスマブ抗体が検出されたが、抗デノスマブ抗体陰性例が少数であったため、当該陽性例も含めて解析された。

雌雄サルに本薬を反復皮下投与又は反復静脈内投与したときのPKパラメータ*1

投与経路	投与量 (mg/kg)	初回投与			最終投与			
		t_{max}^{*2} (h)	C_0^{*3} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max}^{*2} (h)	C_0^{*3} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
全例 (n=12)	皮下	0.1	72 (24, 120)	1.51±0.486	195±65.7	12 (4, 168) *4	2.53±4.95	133±234
		1.0	72 (72, 168)	14.0±3.14	1,800±430	24 (4, 120)	27.5±14.0	3,410±2,080
		10	120 (72, 168)	155±27.6	20,200±3,640	10 (8, 120)	302±151	42,000±22,700
	静脈内	10	—	615±183	48,700±14,400	—	663±133	68,600±23,000
雄性 (n=6)	皮下	0.1	72 (24, 72)	1.69±0.253	220±44.1	4 (4, 24) *5	2.92±6.92	27.7±58.3
		1.0	72 (72, 72)	13.9±3.14	1,780±296	24 (4, 120)	23.9±15.2	3,430±2,360
		10	96 (72, 120)	171±26.0	22,600±2,590	42 (8, 120)	330±150	46,600±23,500
	静脈内	10	—	678±191	59,500±10,900	—	589±126	60,200±31,200
雌性 (n=6)	皮下	0.1	72 (72, 120)	1.34±0.620	170±77.8	24 (4, 168)	2.16±2.43	237±300
		1.0	120 (72, 168)	14.1±3.43	1,820±564	18 (4, 24)	31.2±13.1	3,390±1,990
		10	120 (72, 168)	139±18.9	17,800±2,890	8 (8, 72)	274±161	37,300±23,100
	静脈内	10	—	553±166	37,900±7,490	—	737±98.4	77,100±4,750

平均値±標準偏差、*1：最終投与後において、1.0mg/kg皮下投与群の雌1例、10mg/kg皮下投与群の雄3例及び雌1例、並びに10mg/kg静脈内投与群の雄2例及び雌4例以外の個体から抗デノスマブ抗体が検出されたが、当該個体も含めて解析されている、*2：中央値（範囲）、*3：皮下投与ではC_{max}、*4：n=11、*5：n=5、

雌雄サルに本薬1～50mg/kgを月1回、12カ月間反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。最終投与時のAUC_{0-τ}は初回投与時に比べて低値を示した。

雌雄サルに本薬を反復皮下投与したときのPKパラメータ*1

投与量 (mg/kg)	初回投与				最終投与					
	n	t _{max} ^{*2} (h)	C _{max} (μg/mL)	C _{last} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	n	t _{max} ^{*2} (h)	C _{max} (μg/mL)	C _{last} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)
1	16	96 (48, 96)	15.8±1.81	0.965±2.17	4,100±1,150	0	—	—	—	—
10	16	96 (48, 336)	162±25.4	36.0±39.1	61,500±16,000	4	24 (12, 96)	115±37.1	30.6±20.8	48,200±21,100
50	16	96 (48, 96)	853±79.3	203±105	343,000±52,200	7	48 (24, 96)	666±156	209±101	268,000±90,300

平均値±標準偏差（雌雄全例の結果を併合）、*1：抗デノスマブ抗体陰性例の結果、*2：中央値（範囲）

抗デノスマブ抗体は、1、10及び50mg/kg群でそれぞれ16/16例、12/16例及び5/16例に認められ、中和抗体はそれぞれ13/16例、8/16例及び7/16例に認められた。最終投与後において、抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陽性例のC_{max}及びAUC_{0-τ}は、抗デノスマブ抗体陰性例のそれぞれ5%及び1%以下に低下した。抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陰性例はいずれも血清中本薬濃度が定量限界以下であった。

雌性サルに本薬25又は50mg/kgを月1回、16カ月間反復皮下投与したとき、最終投与時のAUC_{0-τ}は初回投与時に比べて高値を示し、上記の12カ月反復投与試験と異なる傾向が認められた。これは個体間変動に起因する可能性が考えられるが、明確な理由は明らかではない、と申請者は説明している。

雌性サルに本薬を反復皮下投与したときのPKパラメータ*1

投与量 (mg/kg)	初回投与				最終投与					
	n	t _{max} ^{*2} (h)	C _{max} (μg/mL)	C _{last} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (mg·h/mL)	n	t _{max} ^{*2} (h)	C _{max} (μg/mL)	C _{last} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (mg·h/mL)
25	15	96 (24, 168)	143±58.7	40.7±21.5	59.6±22.9	14	96 (48, 168)	222±49.9	80.8±29.9	101±26.1
50	17	48 (48, 96)	336±67.6	109±51.6	139±34.6	17	48 (24, 96)	413±160	142±81.4	171±72.4

平均値±標準偏差、*1：抗デノスマブ抗体陰性例の結果、*2：中央値（範囲）

抗デノスマブ抗体は、25及び50mg/kg群でそれぞれ7/20例及び7/20例に認められ、中和抗体はそれぞれ5/20例及び3/20例に認められた。最終投与後において、抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陰性例のC_{max}及びAUC_{0-τ}は抗デノスマブ抗体陰性例と同様であったが、抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陽性例のC_{max}及びAUC_{0-τ}は、抗デノスマブ抗体陰性例のそれぞれ6%及び0.6%以下に低下した。

妊娠サルに本薬2.5～12.5mg/kgを妊娠20～50日に週1回反復皮下投与したとき、投与5回目のAUC_{0-τ}は初回投与時に比べて高値を示し、本薬が蓄積する傾向が認められた。

妊娠サルに本薬を反復皮下投与したときのPKパラメータ*1

投与量 (mg/kg)	初回投与		投与5回目	
	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (mg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (mg·h/mL)
2.5	25.9±8.12	3.59±1.19	58.8±19.8*2	8.80±3.05*2
5.0	56.6±20.1	7.46±2.95	114±52.3*3	15.5±6.35*3
12.5	122±39.8	16.7±5.52	282±89.6*4	41.0±10.6*4

平均値±標準偏差、n=16、*1：抗デノスマブ抗体陰性例の結果、*2：n=7、*3：n=10、*4：n=14

(2) 分布

雌性サルに¹²⁵I標識した本薬0.1又は1.0mg/kgを単回皮下投与し、放射能の組織分布が検討された。なお、組織中放射能の存在形態（¹²⁵I標識された本薬未変化体由来、遊離した¹²⁵I由来等）は、検討されていない。また、最終測定時点まで生存した全動物で抗デノスマブ抗体が検出されたが、当該抗体が放射能の分布に及ぼした影響は不明である。

放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は甲状腺/副甲状腺を除いて投与後12時間又は120時間に最高値を示したが、その濃度は投与部位、腋窩リンパ節及び甲状腺/副甲状腺を除いて血清中より低かった。検討した組織の中で放射能濃度が高く推移した組織（注射部位、甲状腺/副甲状腺、腋窩及び鼠径リンパ節、脾臓、卵巣、並びに肺）のうち、卵巣及び肺以外の組織では最終測定時点（投与後56日）において血清中より高い濃度を示した。卵巣は、投与後120時間において、投与部位及び甲状腺/副甲状腺を除き、最も放射能濃度が高い組織であった。なお、大腿骨等の骨組織における放射能濃度は血清中と比較して低値で推移し、骨組織への本薬の特異的な取込み等は示唆されなかった。

リンパ節及び脾臓で放射能の残留が認められた点について、申請者は以下のように説明している。

サルにおけるRANKLの組織発現は明らかにされていないものの、ヒト等ではリンパ節、脾臓、T細胞及びB細胞に発現することが報告されていること（J Biol Chem 1997; 272: 25190-4等）から、当該組織に発現するRANKLへ本薬が結合したことに起因する可能性が考えられる。また、甲状腺で放射能が高値を示した理由として、遊離した¹²⁵Iが甲状腺に能動的に取り込まれた可能性が考えられる。なお、サル反復投与毒性試験において、リンパ節、脾臓及び甲状腺に毒性学的に意義のある所見は認められていない（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

雌雄サルを用いた定量的全身オートラジオグラフィーによる検討において、放射能の組織分布に明らかな性差は認められず、また、上記検討と同様の組織分布を示す結果が得られた。眼（角膜）への放射能の残留が認められたが、ヒト等において角膜にRANKLは発現していないこと（Proc Natl Acad Sci 2004; 101: 6062-7）から、遊離した¹²⁵Iが涙液に分泌されたこと（J Nucl Med 1998; 39: 1452-4）に起因すると推察される、と申請者は説明している。

本薬の胎児移行性に関する検討は実施されていないが、①ヒト及びヒト以外の霊長類において、IgGは新生児のFcRnを介した能動輸送により胎盤を通過して母体から胎児へ移行することが報告されていること（Birth Defects Res (Part B) 2009; 86: 328-44等）、並びに②妊娠サルを用いた本薬の胚・胎児発生試験において、臍帯血から本薬が検出されたことから、本薬は胎盤を通過して胎児に移行すると考えられる。なお、本薬が胚・胎児発生に及ぼす影響に関する評価結果を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬投与を禁忌に設定し、注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している（「(iii) <審査の概略> 胚・胎児発生に及ぼす影響について」の項参照）。

(3) 代謝

本薬はヒト型IgG2抗体であり、内因性のIgGと同様に、主に細網内皮系におけるペプチド又はアミノ酸への分解（Prog Allergy 1969; 13: 1-110）により消失すると考えられることから、代謝に関する検討は行わなかった、と申請者は説明している。

(4) 排泄

組織分布の検討（「(2) 分布」の項参照）において、本薬投与後28日及び56日までの放射能の尿中及び糞中回収率（投与量に対する%）が検討された。尿中回収率は0.1及び1.0mg/kg群でそれぞれ87.5%及び77.9%、糞中回収率はそれぞれ2.5%及び2.0%であり、放射能は主に尿中へ排泄された。尿中放射能のTCA不溶性画分の割合は、0.1及び1.0mg/kg群でそれぞれ4.6%及び5.9%であったことから、¹²⁵I標識された本薬由来の放射能は、主に遊離した¹²⁵I又は

¹²⁵I標識されたペプチド断片として排泄されると考えられる、と申請者は説明している。

なお、本薬の乳汁への移行に関する検討は行われていないが、ヒトIgは乳汁中に移行すること (Vaccine 2003; 21: 3374-6) から、添付文書では、授乳婦に本薬を投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

薬物動態学的相互作用に関する検討は実施されていない。

なお、ALNからの切替え投与時の本薬のPKが検討されている。雌性サルに、①ALN 50µg/kgを2週間間隔で6カ月間投与後、本薬25mg/kgを4週間間隔で6カ月間投与、②溶媒対照を4週間間隔で6カ月間投与後、本薬25mg/kgを4週間間隔で6カ月間投与、又は③本薬25mg/kgを4週間間隔で12カ月間投与したとき、本薬初回投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{0-336h}は群間で同様であり、ALNの前投与により、本薬のC_{max}及びAUC_{0-336h}は顕著に変化しないことが示された、と申請者は説明している。

(6) 原薬の製造工程の変更が及ぼす影響

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われている (「2. <提出された資料の概略> (1) 5) 製造工程の開発の経緯」の項参照)。

CP1原薬とCP2_{C所*}原薬を比較することを目的として、本薬0.1mg/kgを雌性サルに単回皮下投与し、血清中本薬濃度及びPDの指標として尿中NTX/Crが検討された。投与後14日時点で抗デノスマブ抗体の発現が認められなかったCP1原薬群5/8例及びCP2_{C所*}原薬群3/8例について、PKパラメータ (下表) 及び血清中濃度推移は同様であった。また、尿中NTX/Crの投与前値からの変化率は、投与後3日まではCP2_{C所*}原薬群に比べてCP1原薬群で小さかったものの、投与後7日及び14日では同様であった。以上から、少数例での検討結果ではあるものの、CP1原薬及びCP2_{C所*}原薬のPK及びPDに明らかな差異は認められていない、と申請者は説明している。

雌雄サルに本薬0.1mg/kgを単回皮下投与したときのPKパラメータ*1

原薬	N	t _{max} *2 (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-336h} (µg·h/mL)
CP1原薬	5	72 (24, 168)	958±479	188±46.4
CP2 _{C所*} 原薬	3	78 (48, 72)	785±163	163±40.4

平均値±標準偏差、*1: 抗デノスマブ抗体陰性例における結果、*2: 中央値 (範囲)

(7) 本薬のPKに及ぼす抗デノスマブ抗体の影響

12カ月間及び16カ月反復皮下投与試験 (「(1) 2) 反復投与」の項参照) における抗デノスマブ抗体又は中和抗体陽性例と抗デノスマブ抗体抗体陰性例とのPKの比較結果から、抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陽性例では、抗体陰性例と比較して曝露量の低下が認められ、中和抗体産生により本薬の消失速度が上昇することが示唆された。この原因として、中和抗体陽性例では、①本薬は、本薬とRANKLの結合を利用したELISA法によって測定されるため、中和抗体によって本薬とRANKLとの結合が阻害され、本薬の検出が阻害されること、及び②抗デノスマブ抗体と本薬との結合により本薬の消失が引き起こされることにより、本薬の血清中濃度が低下した可能性が考えられる。なお、16カ月反復投与試験の抗デノスマブ抗体陽性かつ中和抗体陰性例では、抗デノスマブ抗体が産生されたにも係らず、曝露量の低下が認められなかったが、この理由は明らかではない、と申請者は説明している (機構注: 12カ月間及び16カ月反復投与試験のプラセボ群ではそれぞれ5/16例 (31%) 及び3/40例 (8%) が抗デノスマブ抗体「陽性」と判定されている。抗デノスマブ抗体測定法では5%の割合で「偽陽性」が生じることが容認されているが、特に12カ月間反復投与試験のプラセボ群における抗体陽性率は5%を大きく上回っており、抗デノスマブ抗体が適切に評価されていない可能性も考えられることから、当該試験成績を基に、抗デノスマブ抗体

が本薬のPKに及ぼす影響について検討することは困難と考える。)

(8) 本薬のPKの線形性に関する申請者の考察

マウス及びラットでは検討された用量範囲において本薬のCLはほぼ一定であったが、サルでは低用量で本薬のCLは用量の増加に伴い低下し、高用量でほぼ一定であった(「(1) 吸収」の項参照)。サルに低用量を投与したときに認められた本薬のPKの非線形性については、①本薬はマウス及びラットのRANKLに対して交差反応性を示さないものの、サルのRANKLとは結合すること、並びに②huRANKL KIマウスでは野生型マウスに比べて本薬のCLが上昇したことから、本薬と標的抗原であるRANKLとの結合が関与していることが示唆される。すなわち、本薬とRANKLとの結合により、本薬のCLは上昇するが、投与量の増加に伴い、本薬とRANKLとの結合が飽和し、高用量ではCLが線形性を示したものと考えられる。

マウス、ラット及びサル(高用量投与時)では本薬のPKは線形性を示したが、FcRn欠損マウスのCLが野生型マウスと比較して高いことも踏まえると、この非飽和性の消失過程には、他のIgと同様に、細網内皮系での非特異的分解が寄与していることが示唆される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

本薬の組織分布について

ラットを用いた2つの組織分布試験では、雌性ラットの卵巣への放射能の分布・残留が認められている。機構は、卵巣に放射能が分布・残留した機序、及び臨床使用時に本薬が卵巣に影響を及ぼす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サル組織を用いた交差反応性試験において、本薬は卵巣に特異的な結合を示しておらず、組織分布試験で卵巣に放射能が分布・残留した機序は明らかではない。しかしながら、①ヒト組織を用いた交差反応性試験において本薬は卵巣と特異的な結合を示していないこと、②毒性試験において卵巣への毒性を示唆するような所見は認められていないこと、及び③本薬の臨床試験においても、卵巣に対する毒性を示唆するような副作用は認められていないことから、臨床使用時に卵巣への毒性が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、組織分布試験で卵巣に放射能が分布・残留した機序は明らかではないものの、ヒト組織を用いた交差反応性試験及び毒性試験の結果、並びに現時点での本薬の臨床試験における副作用の発現状況も踏まえて、申請者の回答は概ね了承可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の主な毒性試験は、本薬に対する交差反応性が認められるカニクイザルを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。

しかしながら、①安全性薬理試験(「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 1) 心血管系及び呼吸器系に対する作用」の項参照)において、雄性カニクイザルに本薬 0、0.3、3.0又は 30mg/kg が単回皮下投与され、本薬投与に起因した影響は認められなかったこと、及び②6又は12カ月反復皮下投与毒性試験(「(2) 2) サル6又は12カ月反復皮下投与毒性試験」の項参照)において、雌雄カニクイザルに本薬 0、1、10又は50mg/kg が皮下投与され、初回投与後に本薬投与に起因した影響は認められなかったことから、本薬の皮下投与による概略の致死量は50mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル1カ月反復皮下又は静脈内投与毒性試験

雌雄カニクイザルに本薬0、0.1、1又は10mg/kgが週1回、4週間反復皮下投与又は静脈内投与(本薬10mg/kgのみ)され、最終投与後13週間の休薬期間が設定された。

血液化学検査では、血清アルカリフォスファターゼ(以下、「ALP」)濃度の低値(10mg/kg群(両投与経路)の雄、本薬投与群の雌)及び血清Ca濃度の低値(1及び10mg/kg群(両投与経路)の雄)が認められた。また、本薬投与により、骨吸収マーカーである血清NTX濃度は雌雄ともに急速に低下し、骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度も低下した。末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法による骨密度測定では、脛骨近位端及び橈骨遠位端の総骨密度は1mg/kg群の雄で増加し、10mg/kg群の雄でも増加傾向が認められた。これらの変化は骨代謝回転の抑制を示唆しており、本薬の薬理作用に起因するものと考えられた。なお、本薬投与による血液化学検査値及び骨代謝マーカーの変化は休薬により回復又は回復傾向が認められたが、骨密度の変化は回復性に乏しかった。

投与終了後の剖検時に10mg/kg群(静脈内投与)の雌で甲状腺重量の増加が認められ、休薬期間終了後の剖検時においても増加傾向を示した。甲状腺重量の変化については、①病理組織学的変化を伴わなかったこと、②6又は12カ月反復皮下投与毒性試験では認められていないこと、及び③認められた重量の変化は試験実施施設内背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

以上より、本試験における無毒性量(以下、「NOAEL」)は10mg/kgと判断された。本試験において、本薬10mg/kgを皮下投与したときの C_{max} (最終投与後)及び $AUC_{0-4weeks}$ *はそれぞれ302 μ g/mL及び168,000 μ g \cdot h/mLであり、ヒトに臨床用量である本薬120mgを4週間に1回、皮下投与した場合の定常状態における C_{max} (6.94 μ g/mL)及び $AUC_{0-4weeks}$ (18,048 μ g \cdot h/mL)のそれぞれ44倍及び9.3倍であった。

2) サル6又は12カ月反復皮下投与毒性試験

雌雄カニクイザルに本薬0、1、10又は50mg/kgが月1回、6又は12カ月間反復皮下投与され、12カ月間の投与終了後に13週間の休薬期間が設定された。

体重、眼科学的所見及び心血管系(心電図及び血圧)に変化は認められなかった。血液化学検査では、血清ALP(10及び50mg/kg群の雌雄)、リン(10mg/kg群の雌及び50mg/kg群の雌雄)及びCa濃度(50mg/kg群の雄)の低値が認められたものの、その他の臨床病理学的パラメータ(血液検査、血液化学検査値、血液凝固検査値及び尿検査値)に本薬投与に関連した明らかな影響は認められなかった。

本薬の薬理作用に起因した骨への影響として、10及び50mg/kg群の雌雄で、骨密度及び骨塩量の高値、並びに血清オステオカルシン濃度、血清CTX濃度及び尿中NTX/Crの低値が認められ、病理組織学的検査では、脛骨、胸骨及び大腿骨における骨端成長板の肥厚、軟骨破裂の減少、並びに骨芽細胞数及び破骨細胞数の減少が認められた。

対照群(0mg/kg群)と50mg/kg群との比較において、血清Ig濃度(IgG、IgM及びIgA)及びリンパ球分画数(T細胞、B細胞及びナチュラルキラー細胞)は個体間変動が大きかったものの、免疫毒性を示唆する明らかな差異は認められなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは50mg/kgと判断された。本試験において、本薬50mg/kgを皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-4weeks}$ は、抗デノスマブ抗体非産生例では、それぞれ666 μ g/mL及び268,000 μ g \cdot h/mLであり、ヒトに臨床用量を投与した場合の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-4weeks}$ のそれぞれ96倍及び15倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、天然型アミノ酸で構成される分子量約150kDaの組換えタンパク質であり、①細

* $AUC_{0-4weeks}$ 値は、週1回投与時の AUC_{0-4h} 値の4倍として算出された。

胞膜を通過してDNAや他の染色体成分と直接相互作用する可能性がないこと、及び②無機又は有機リンカーや遺伝毒性を懸念させる非タンパク質成分を含まないことから、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられたため、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

①本薬は、げっ歯類のRANKLに対して交差反応性を示さないこと、②カニクイザルを用いた6又は12カ月反復皮下投与毒性試験（「提出された資料の概略」(2)2)サル6又は12カ月反復皮下投与毒性試験」の項参照）及び卵巣摘出カニクイザルを用いた16カ月間反復投与試験（「3.(i)提出された資料の概略」(3)2)中枢神経系に対する作用」の項参照）において、過形成性の病変が認められていないこと、並びに③本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられること（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌性カニクイザルに本薬0、2.5、5.0又は12.5mg/kgが週1回、交配前の月経周期2回から妊娠確定まで（交配後約4週間）反復皮下投与された。その結果、本薬投与による月経周期、ホルモン濃度（血清プロゲステロン、17β-エストラジオール及び黄体形成ホルモン）、及び受胎能への影響は認められなかったことから、雌受胎能に関するNOAELは12.5mg/kgと判断された。

本薬が雄授胎能に及ぼす影響は、6又は12カ月間反復皮下投与毒性試験で評価された。精巣上体尾部精子の運動能検査、フローサイトメトリーによる精巣の細胞集団検査、及び精巣の病理組織学的検査が実施され、50mg/kg群においても、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠カニクイザルに本薬0、2.5、5.0又は12.5mg/kgが妊娠20～50日に週1回反復皮下投与され、妊娠100日に帝王切開された。母動物への毒性は認められず、また、胎児体重、胎盤重量、胎児の身体計測値、器官重量、外表検査所見、内臓検査所見及び骨格検査所見にも本薬投与による影響は認められなかったことから、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関するNOAELはともに12.5mg/kgと判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。

しかしながら、卵巣摘出カニクイザルを用いた16カ月間反復皮下投与試験（「3.(i)提出された資料の概略」(3)2)中枢神経系に対する作用」の項参照）において、製造販売用製剤と同濃度（70mg/mL）に調製された本薬50mg/kgを月1回、16カ月間反復皮下投与し、本薬の局所刺激性を評価した結果、注射部位に局所刺激性を示す所見は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施されていない。

しかしながら、①カニクイザルを用いた6又は12カ月反復皮下投与毒性試験において、血清中Ig値及びリンパ球分画数に本薬投与による明らかな影響は認められなかったこと

(「(2) 2) サル 6 又は 12 カ月反復皮下投与毒性試験」の項参照)、及び②卵巣摘出カニクイザルを用いた 16 カ月間反復皮下投与試験 (「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 2) 中枢神経系に対する作用」の項参照) において、キーホールリンパ節へモシアニンに対する T 細胞依存性抗体反応に本薬投与による影響は認められなかったことから、本薬は免疫毒性を示さないと判断された。

2) 組織交差反応性試験

ヒト、カニクイザル、ラット及びウサギの組織を用いた組織交差反応性試験が間接免疫ペルオキシダーゼ法により実施された。ヒト及びサルのリンパ節において、表皮質辺縁のリンパ球の細胞膜上に陽性反応が認められた。なお、ヒト組織を用いた検討では、リンパ節以外の組織で特異的な陽性反応は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用を禁忌とした上で、本薬の臨床使用は可能と判断した。

胚・胎児発生に及ぼす影響について

妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、検討された本薬の投与時期は、IgG の胎盤透過性が低いとされる妊娠初期 (妊娠 20~50 日 ; Jpn J Med Sci Biol 1983; 36: 171-6) のみに限られていた (「<提出された資料の概略> (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」の項参照)。

機構は、IgG の胎盤透過性が上昇する妊娠後期に投与された場合に、本薬が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

新生児ラットに huOPG-Fc を投与した試験成績 (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 2) 新生仔の歯芽萌出及び骨に対する作用」の項参照)、並びに RANK KO マウス及び RANKL KO マウスを用いた検討 (Genes Dev 1999; 13: 2412-24, Nature 1999; 397: 315-23) により、RANKL 阻害は、リンパ節形成及び骨代謝に関連した発生に影響を及ぼすことが確認されている。また、妊娠後期に本薬が投与された場合に、本薬が胎児に移行することは否定できないこと (「ii) <提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照) を踏まえ、妊娠後期に本薬が投与された場合には、本薬がヒト胎児のリンパ節形成や骨代謝に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

さらに、現在、妊娠カニクイザルに本薬 0 又は 50mg/kg を妊娠 20~22 日から 4 週間に 1 回、最大で 6 回皮下投与する生殖発生毒性試験 (拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験) が実施されており、妊娠後期まで本薬が投与された場合の胚・胎児発生及び出生後の発生への影響を検討中である。当該試験の中間成績では、死産率及び出生後死亡率の上昇が認められ、出生児には骨量の増加、骨髄腔の狭小化に伴う造血障害 (貧血及び血小板減少)、末梢リンパ節 (腋窩、鼠径、下顎及び腸間膜リンパ節) の形成不全等の毒性所見が認められており、これらは本薬の RANKL 阻害作用に起因した変化と考える。なお、当該試験の最終報告書は 2011 年 10 月に完成予定である。

機構は、上記のリスク評価を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して使用されるべきでないことから、当該患者に対する本薬投与を禁忌に設定し、添付文書等で注意喚起を行うこととする。

機構は、本薬が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与を禁忌とする旨の申請者の回答について、了承

可能と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) 本薬の定量法

ヒト血清中の本薬の定量は、①固相化したRANKLとHRP標識したRANKLを用いたELISA法、又は②固相化したRANKL、ビオチン化したウサギ抗デノスマブ抗体及びHRP標識ストレプトアビジンを用いたELISA法により行われた。

2) 尿中NTXの定量法

ヒト血清中の尿中NTXの定量は、固相化したNTX、HRP標識したマウス抗NTXを用いたELISA法により行われた。

3) 血清中CTX1の定量法

ヒト血清中のCTX1の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化したマウス抗CTX1モノクローナル抗体及びHRP標識したマウス抗CTX1モノクローナル抗体を用いたELISA法により行われた。

4) 抗デノスマブ抗体の定量法

ヒト血清中抗デノスマブ抗体は、ビオチン化した本薬、固相化したストレプトアビジン及びルテニウム標識した本薬を用いたECL法により検討された。ECL法で「陽性」を示した場合、バイオアッセイにより中和抗体の有無が検討された。当該バイオアッセイでは、RANKL刺激により破骨細胞に分化するRAW264.7細胞をRANKLと反応させ、分化マーカーとされるTRAP遺伝子のmRNA発現量を指標として、本薬に対する中和抗体の存在の有無が検討された。

(2) 海外第I相試験 (5.3.1.2-1: 20050227試験<20●●年●●月~20●●年●●月>)

健康成人122例 (PK解析対象は119例) を対象に、CP2A所*原薬とCP2C所*原薬とを比較することを目的として、本薬1.0mg/kgを単回皮下投与する非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。血清中本薬濃度推移は両群で同様であり、AUC_{0-16weeks} (主要評価項目) 及びC_{max}の幾何平均値の比 (CP2A所*原薬/CP2C所*原薬) に対する90%信頼区間 (Confidence interval、以下、「CI」) は0.80~1.25の範囲内であった (下表)。また、血清CTX1の最大抑制率及びAUEC_{0-16weeks}に両群で明らかな差異は認められなかった。

本薬1.0mg/kgを単回皮下投与したときのPKパラメータ

	N		幾何平均値		幾何平均値の比 (90%CI)
	CP2A所*	原薬	CP2C所*	原薬	(CP2A所*原薬/CP2C所*原薬)
AUC _{0-16weeks} (ng·day/mL)	58		59		404,193 / 425,936 0.95 [0.86, 1.05]
C _{max} (ng/mL)	59		60		8,899.7 / 8,759.2 1.02 [0.92, 1.12]

(3) 海外第I相試験 (5.3.1.2-2: 20060286試験<20●●年●●月~20●●年●●月>)

健康成人116例を対象に、CP2B所*原薬とCP2C所*原薬とを比較することを目的として、本薬60mgを単回皮下投与する非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。血清中本薬濃度推移は両群で同様であり、AUC_{0-16weeks} (主要評価項目) 及びC_{max}の幾何平均値の比 (CP2B所*原薬/CP2C所*原薬) に対する90%CIは0.80~1.25の範囲内であった (下表)。また、血清CTX1の最大抑制率及びAUEC_{0-16weeks}に両群で明らかな差異は認められなかった。

本薬60mgを単回皮下投与したときのPKパラメータ

	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%CI) (CP2 _{B所*} 原薬/CP2 _{C所*} 原薬)
	CP2 _{B所*} 原薬	CP2 _{C所*} 原薬	
AUC _{0-16weeks} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	242	245	0.99 [0.88, 1.11]
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.14	5.10	1.01 [0.91, 1.11]

n=58

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-3 : 20060446 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人116例 (PK解析対象は114例) を対象に、 mg/mL 製剤 ($\text{mL}\times$ バイアル) と 70mg/mL製剤 (1.7mL \times 1バイアル) とを比較することを目的として、本薬120mgを単回皮下投与する非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。血清中本薬濃度推移は両群で同様であり、AUC_{0-18weeks} (主要評価項目) 及びC_{max}の幾何平均値の比 (mg/mL 製剤/70mg/mL製剤) に対する90%CIは0.80~1.25の範囲内であった (下表)。また、血清CTX1の最大抑制率及びAUEC_{0-18weeks}に両群で明らかな差異は認められなかった。

本薬120mgを単回皮下投与したときのPKパラメータ

	N		幾何平均値		幾何平均値の比 (90%CI) (mg/mL 製剤/70mg/mL製剤)
	mg/mL 製剤	70mg/mL製剤	mg/mL 製剤	70mg/mL製剤	
AUC _{0-18weeks} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	56	55	576.27	539.21	1.07 [0.95, 1.20]
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	58	56	11.16	11.09	1.01 [0.91, 1.11]

(5) 原薬及び製剤の製造工程の変更が及ぼす影響

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われており (「2. <提出された資料の概略> (1) 5) 製造工程の開発の経緯」及び「(3) 3) 製造工程の開発の経緯」の項参照)、患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験では主に mg/mL 製剤 (CP2_{C所*} 原薬) が、第 III 相試験 (20050136試験、20050103試験及び20050244試験) では70mg/mL製剤 (CP2_{C所*} 原薬又はCP2_{A所*} 原薬) が使用されている。一方、製造販売用製剤は、70mg/mL製剤 (CP2_{A所*} 原薬又はCP2_{B所*} 原薬) である。

原薬については、①品質に係る試験成績、②20050227試験及び20060286試験において比較した原薬間でPK等に明らかな差異は認められなかったこと等を踏まえ、臨床試験用原薬であるCP2_{C所*} 原薬と臨床試験用かつ製造販売用原薬であるCP2_{A所*} 原薬、及びCP2_{A所*} 原薬ともう1つの製造販売用原薬であるCP2_{B所*} 原薬はそれぞれ同等/同質であると判断されている。また、製剤については、品質に係る試験成績、及び20060446試験において比較した製剤間でPK等に明らかな差異は認められなかったこと等を踏まえ、臨床試験用製剤である mg/mL 製剤と臨床試験用かつ製造販売用製剤である70mg/mL製剤は同等/同質であると判断されている。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬のヒトにおけるPK (単独投与時又は腫瘍用剤 (ホルモン剤、ステロイド剤を含む) との併用時) は健康成人及び悪性腫瘍患者を対象として検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : 20010124 試験<20 年 月~20 年 月>)

閉経後健康女性105例 (PK解析対象は75例) を対象に、本薬0mg/kg (プラセボ)、0.01~3.0mg/kgを単回皮下投与若しくは静脈内投与、又は本薬0.1mg/kgを3カ月間隔で2回皮下投与

し、本薬のPK及びPDが検討された。本試験におけるPKの結果について、申請者は以下のように説明している。なお、PKパラメータは下表のとおりであった。

- 単回静脈内投与後の血清中本薬濃度は三相性（ α 相、 β 相及び γ 相）に低下し、本薬曝露の大部分を占める β 相の半減期（ $t_{1/2,\beta}$ ）は、8.3～37.3日であった。一方、単回皮下投与後の血清中本薬濃度推移では、吸収過程のため分布相は観察されず、投与後7～18日に C_{max} に達した後、0.01mg/kgより高い用量で二相性に低下し、 $t_{1/2,\beta}$ は19.5～33.2日であった。
- 単回投与では、いずれの投与経路においても、検討用量（0.01～3.0mg/kg）の範囲で用量比を超えた $AUC_{0-\infty}$ の上昇及び用量依存的な CL/F の低下が認められ、本薬のPKは非線形性を示した。PKの非線形性は、1.0mg/kg未満の用量で特に顕著であり、本薬の消失は血清中濃度が低いほど速やかであった。
- 反復皮下投与において、初回投与時と2回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は同様であり、本薬の累積は認められなかった。
- 皮下投与後の各投与量における絶対的BAの範囲は、36～78%であった。
- V_{ss} はヒト血漿容積（43mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と類似していたことから、本薬は血管外にほとんど分布しないことが示唆された。

本薬を皮下投与又は静脈内投与したときのPKパラメータ

		投与量 (mg/kg)	n	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	C_{max}^{*1} (ng/mL)	t_{max}^{*2} (day)	$t_{1/2,\beta}$ (day)	CL/F^{*3} (mL/day/kg)	V_0 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	
皮下投与	単回	0.01	6	0.77±0.27	49.9±16.0	7 (3, 7)	—	14.9±4.1	—	—	
		0.03	3	3.77±2.04	157±67.3	7 (5, 14)	23.3±2.44	12.4±9.7	—	—	
		0.1	6	20.4±4.08	721±103	7 (3, 14)	19.5±3.15	5.09±1.06	—	—	
		0.3	6	115±42.1	2,230±873	14 (7, 56)	33.2±9.5	3.04±1.34	—	—	
		1.0	6	538±224	8,990±3,340	18 (7, 42)	30.2±7.04	2.15±0.85	—	—	
		3.0	7	2,070±483	36,200±7,280	10 (5, 42)	29.5±5.46	1.52±0.35	—	—	
	反復	0.1 (初回投与)	6	23.3±9.04	730±243	11 (7, 21)	—	5.69±3.02	—	—	
		0.1 (投与2回目)	5	22.2±6.75	724±231	14 (3, 28)	—	5.78±3.22	—	—	
	投与 静脈内	単回	0.01	6	2.16±0.83	506±153	0 (0, 0.2)	—	5.23±1.36	21.0±5.18	28.9±6.80
			0.03	6	6.00±0.73	1,040±36.5	0 (0, 0.2)	8.3±1.16	4.56±0.511	28.7±0.997	33.9±3.94
0.1			6	33.7±5.71	3,830±779	0 (0, 0)	12.7±3.30	3.05±0.547	26.9±4.74	39.9±7.15	
0.3			6	180±48.3	10,600±1,730	0 (0, 0)	24.4±5.83	1.80±0.586	29.1±5.51	44.9±7.13	
1.0			6	688±195	35,200±10,400	0 (0, 0)	35.1±4.96	1.55±0.454	30.2±7.59	54.1±5.67	
3.0			6	2,760±738	110,000±26,600	0 (0, 0.2)	37.3±6.96	1.19±0.463	28.8±7.54	54.5±9.70	

平均値±標準偏差、*1：静脈内投与では C_0 、*2：中央値（範囲）、*3：静脈内投与では CL

PDについて、皮下投与後において、骨吸収マーカーである尿中NTX/Cr及び血清中NTX、並びに骨形成マーカーであるBone-specific alkaline phosphatase（以下、「BSAP」）は、いずれも用量依存的に低下する傾向が認められた。なお、静脈内投与後においても、尿中NTX/Cr、血清中NTX及びBSAPについて、皮下投与後と同様の変化が認められた。

2) 海外第I相試験（5.3.3.1-4：20030180試験<2003年11月～2004年11月>）

閉経後健康女性46例（PK解析対象は35例）を対象に、本薬0mg/kg（プラセボ）、0.03～3.0mg/kgを単回皮下投与し、本薬のPK及びPDが検討された。PKパラメータは下表のとおりであり、本試験におけるPKの結果は20010124試験と概ね同様であった。なお、試験実施計画書の規定と異なる用量が投与された被験者が5例認められたが、このうち用量の逸脱が試験実施計画書で規定された投与量の±20%以内であった4例はPK解析対象とされた。当該4例を解析対象から除外した場合においても、本試験で得られたPKに関する結論が大きく変わるものではなかった、と申請者は説明している。

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	n	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	CL/F (mL/day/kg)
0.03	7	3.63±2.59	201±129	7 (3, 10)	13.2±9.13
0.1	6	14.8±6.0	563±149	8.5 (7, 14)	7.84±3.34
0.3	8	78.3±44.6 ^{*2}	2,050±876 ^{*3}	10 (7, 14) ^{*3}	5.52±3.69 ^{*2}
1.0	7	476±201	9,530±4,270	7 (2, 14)	2.64±1.68
3.0	7	1,660±227	30,800±8,510	7 (1, 10)	1.84±0.27

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=6、*3：n=7

また、本試験におけるPDの結果について、申請者は以下のように説明している。

- 尿中NTX/Crは初回測定時点（投与後1日）までにnadir値付近まで速やかに低下し、投与前値に対する最大低下率及び低下の持続時間は用量依存的な傾向が認められた。また、血清中CTX1も、用量依存的な低下傾向が認められた。
- BSAPは、尿中NTX/Crと同様、用量依存的な低下傾向を示した。

3) 海外第I相試験（5.3.3.1-1：20030148 試験<2011年11月～2012年11月>）

50歳以上の健康男性51例（PK解析対象は32例）を対象に、本薬0mg/kg（プラセボ）、0.1～3.0mg/kgを単回皮下投与し、本薬のPK及びPDが検討された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、閉経後健康女性を対象とした20010124試験及び20030180試験と同様に、本薬のPKは非線形性を示した。

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (day)	CL/F (mL/day/kg)
0.1	24.9±6.5	854±232	7 (3, 14)	4.24±1.05
0.3	105±22	2,600±400	10 (7, 14)	2.96±0.6
1.0	479±74	8,850±1,910	7 (5, 14)	2.14±0.4
3.0	1,990±540	34,900±6,600	10 (4, 14)	1.6±0.4

平均値±標準偏差、n=8、*：中央値（範囲）

PDについて、尿中NTX/Cr及び血清中CTX1は、20010124試験及び20030180試験と同様に本薬投与後に低下し、最大低下率はそれぞれ71～78%及び83～88%であった。また、BSAPについても、本薬投与群間で同程度の低下が認められた。

4) 国内第I相試験（5.3.3.1-3：20030164 試験<2011年11月～2012年11月>）

閉経後健康女性45例（PK解析対象は30例）を対象に、本薬0mg/kg（プラセボ）、0.03～3.0mg/kgを単回皮下投与し、本薬のPK及びPDが検討された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、外国人の閉経後健康女性を対象とした20010124試験及び20030180試験と同様に、本薬のPKは非線形性を示した。

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (day)	CL/F (mL/day/kg)
0.03	2.06±0.53	99.6±25.8	7 (7, 10)	15.3±4.2
0.1	15.2±6.7	492±166	12 (7, 21)	8.31±4.97
0.3	84.3±20.1	1,910±658	14 (7, 21)	3.72±0.89
1.0	481±131	8,690±2,170	14 (10, 21)	2.20±0.56
3.0	1,790±650	27,400±7,880	14 (14, 42)	1.85±0.58

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）

PDについて、尿中NTX/Cr、血清CTX1及びBSAPは、20010124試験及び20030180試験と同様に、本薬投与後に用量依存的な低下傾向を示した。

(2) 悪性腫瘍患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 20010123 試験<2001年11月~2002年10月>)

MM患者25例及び骨転移を有する進行乳癌患者29例 (PK解析対象はそれぞれ19例及び24例) を対象に、本薬0.1~3.0mg/kgを単回皮下投与又はPAM 90mgを単回静脈内投与し、PK及びPDが検討された。悪性腫瘍患者において、本薬のPKは、健康被験者と同様、非線形性を示した。また、本薬のAUC₀₋₄の個体間変動はいずれの用量群においても大きく、個体間変動が大きい傾向は以下に示す国内第 I 相試験(20040176試験)及び海外第 II 相試験(20040113試験及び20040114試験)でも認められた。

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ (乳癌患者)

投与量 (mg/kg)	n	AUC ₀₋₄ (µg·day/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (day)	t _{1/2β} (day)
0.1	7	9.76±4.19	448±282	14 (3, 21)	—
0.3	7	58.2±31.4	1,430±758	14 (7, 28)	20.7±4.5
1.0	7	245±122	4,850±2,550	14 (7, 28)	29.7±6.7
3.0	3	1,130±440	19,800±6,520	21 (14, 28)	46.3±16.7

平均値±標準偏差、* : 中央値 (範囲)

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ (MM患者)

投与量 (mg/kg)	n	AUC ₀₋₄ (µg·day/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (day)	t _{1/2β} (day)
0.1	3	20.9±11.3	625±314	7 (7, 14)	—
0.3	4	103±32.8	2,420±572	7 (7, 14)	19.5±3.1
1.0	3	469±226	8,260±3,590	21 (7, 28)	38.6±13.9
3.0	9	866±408	20,000±6,420	14 (3, 21)	33.3±21.7*2

平均値±標準偏差、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=8

本試験におけるPDの結果について、申請者は以下のように説明している。

- MM患者及び乳癌患者のいずれにおいても、尿中NTX/Crは初回測定時点 (投与後1日) に低下した。投与前値に対する尿中NTX/Cr低下率の最大値はMM患者及び乳癌患者でそれぞれ35~78%及び60~80%であり、1.0mg/kg以下では用量依存的に低下する傾向が認められた。投与後12週における本薬投与群における尿中NTX/Cr低下率はMM患者及び乳癌患者でそれぞれ25~77%及び17~72%であり、乳癌患者の0.1mg/kg群を除いて20%超を示した。また、血清中NTXについても、用量依存的に低下する傾向が認められた。
- PAM投与後の尿中NTX/Cr低下率の最大値はMM患者及び乳癌患者でそれぞれ47%及び77%であり、低下作用の持続期間は本薬0.3~3.0mg/kg群に比べて短かった。血清中NTXについても、尿中NTX/Crと同様の結果であった。
- 本薬群及びPAM群のいずれにおいてもBSAPの低下が認められたが、低下率の最大値はPAM群に比べて本薬群で高値を示した。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : 20040176 試験<2004年11月~2005年10月>)

骨転移を有する進行乳癌患者19例 (PK解析対象は18例) を対象に、本薬60若しくは180mgを単回皮下投与又は1回180mgを4週間間隔で3回皮下投与し、本薬のPK及びPDが検討された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、単回投与後のAUC₀₋₄はほぼ用量に比例して上昇した。反復投与後のAUC₀₋₄は初回投与時の約2倍に上昇し、累積が認められた。

本薬を皮下投与したときのPKパラメータ

	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{0-τ} (μg·day/mL)	t _{1/2β} (day)
単回投与	60	7,730±3,130	8 (7, 28)	351±144	24.7±2.44
	180	31,100±14,900	10 (4, 28)	1,320±640	29.1±7.15
反復投与	180 (初回投与)	24,100±5,130	18 (7, 28)	545±123	—
	180 (投与3回目)	48,000±9,340	14 (7, 21)	1,210±240	—

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）

投与前値に対する尿中NTX/Cr低下率は60mg群及び180mg群でそれぞれ91%及び61%であり、180mg群より60mg群で高値を示した。血清CTX1及びBSAPについては、群間で同程度の低下が認められた。これらの変化は反復投与時においても認められた。

3) 海外第II相試験 (5.3.4.2-1: 20040113 試験<2000年0月~2000年0月>)

ビスフォスフォネート（以下、「BP」）製剤の治療歴がない骨転移を有する進行乳癌患者255例（PK解析対象は194例）を対象に、本薬30、120若しくは180mgを4週間間隔で皮下投与、本薬60若しくは180mgを12週間間隔で皮下投与、又はBP製剤を4週間間隔で静脈内投与し、PK及びPDが検討された。

本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、4週間及び12週間間隔投与時のAUC_{0-τ}は、投与5回目までのいずれの時点においても、ほぼ用量に比例して上昇した。4週間間隔投与では投与3回目及び5回目のAUC_{0-τ}は初回投与の約2倍に上昇し、反復投与による累積が認められたが、12週間間隔投与では初回投与と投与2回目のAUC_{0-τ}は同程度であった。

本薬を反復皮下投与したときのPKパラメータ

投与間隔	投与量 (mg)	測定時期	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-τ} (μg·day/mL)		t _{1/2β} (day)		t _{max} * (day)	
			n		n		n		n	
4週間	30	初回投与	33	3,190±1,390	33	67.9±28.6	—	—	—	—
		投与3回目	39	7,300±3,940	39	152±81.3	—	—	—	—
		投与5回目	39	7,830±4,320	39	168±80.1	—	—	—	—
		投与6回目	—	—	—	—	19	26.1±10.1	—	—
	120	初回投与	34	13,500±6,130	34	287±130	—	—	—	—
		投与3回目	36	22,800±9,440	36	539±215	—	—	—	—
		投与5回目	35	27,100±14,800	35	723±684	—	—	—	—
		投与6回目	—	—	—	—	29	28.8±9.5	—	—
	180	初回投与	36	22,000±7,300	36	478±154	—	—	—	—
		投与3回目	39	46,300±20,300	39	1,030±381	—	—	—	—
		投与5回目	38	45,300±15,300	38	1,090±356	—	—	—	—
		投与6回目	—	—	—	—	28	34.8±12.4	—	—
12週間	60	初回投与	36	6,170±2,640	36	295±118	35	29.0±16.9	36	7.0 (6.0, 69)
		投与2回目	35	5,800±2,290	34	280±125	34	26.1±10.1	35	28.0 (26, 63)
	180	初回投与	41	20,800±7,620	41	932±373	41	30.2±13.1	41	7.0 (5.0, 28)
		投与2回目	41	16,700±7,120	38	854±380	37	26.9±8.07	41	28 (19, 53)

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

PDについて、投与後12週時点（主要評価項目）及び投与後24週時点（副次評価項目）における尿中NTX/Crの投与前値からの変化率は、いずれの時点においても、本薬の各用量群で同様であり、用量反応性は認められなかった（下表）。本薬群の変化率はBP製剤群と同程度であった。また、血清CTX1、BSAP等についても、本薬群及びBP製剤群で同程度の低下が認められた。

本薬を反復皮下投与したときの尿中NTX/Cr変化率

投与間隔	尿中NTX/Cr変化率 (%) (中央値 [95%CI])					
	4週間			12週間		4週間
投与量 (mg)	30	120	180	60	180	BP製剤群
n	41	40	43	42	42	41
投与後12週時点	-73.9 [-83.3, -22.4]	-79.9 [-74.4, -34.1]	-70.8 [-70.6, -44.1]	-68.2 [-71.7, -31.7]	-70.8 [-58.7, 21.8]	-77.7 [-78.8, 58.5]
投与後24週時点	-79.4 [-87.6, -19.4]	-73.7 [-78.4, -7.9]	-76.7 [-73.7, -45.2]	-76.0 [-68.0, -15.6]	-60.1 [-62.6, -17.3]	-70.6 [-65.4, -13.6]

4) 海外第II相試験 (5.3.4.2-2 : 20040114 試験<2004年12月~2008年1月>)

8週間以上のBP製剤の治療歴があり、かつ尿中NTX/Crが50nM/mMを超える疾患患者 (MM、骨疾患、及び骨転移を有する進行固形癌患者) 111例 (PK解析対象は60例) を対象に、本薬180mgを4週間間隔若しくは12週間間隔で皮下投与、又はBP製剤を4週間間隔で静脈内投与し、PK及びPDが検討された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。

本薬180mgを反復皮下投与したときのPKパラメータ

投与間隔	測定時期	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-12h} (µg·day/mL)		t _{1/2β} (day)		t _{max} [*] (day)	
		n		n					
4週間	初回投与	31	16,600±6,130	30	373±136	—	—	—	—
	投与3回目	31	33,800±13,100	28	606±262	—	—	—	—
	投与5回目	29	37,300±15,300	22	802±273	—	—	—	—
	投与6回目	—	—	—	—	12	33.1±12.4	—	—
12週間	初回投与	29	16,800±9,330	29	715±355	28	28.9±12.9	29	7 (6, 58)
	投与2回目	28	14,600±7,720	26	648±311	26	25.0±11.0	28	28 (21, 60)

平均値±標準偏差、* : 中央値 (範囲)

PDについて、投与後12週時点の尿中NTX/Crが50nM/mM未満の被験者の割合 [95%CI] は、本薬4週間間隔投与群、12週間間隔投与群及びBP製剤群でそれぞれ77.8% [60.8%, 89.9%]、63.6% [45.1%, 79.6%] 及び28.6% [14.6%, 46.3%] であり、BP製剤群に比べて本薬群で高値を示した。

20040113試験と20040114試験におけるPK及びPDについて、同様の患者集団で比較するため、本薬180mgが12週間間隔投与された乳癌患者 (20040113試験 : 43例、20040114試験 : 13例) で検討したところ、両試験における本薬のトラフ濃度及び尿中NTX/Cr変化率は同様であり、BP製剤の投与歴によるPK及びPDに明らかな影響は認められなかった、と申請者は説明している。

5) 国際共同第III相試験 (5.3.5.1-2 : 20050136 試験<2006年4月~実施中 [主解析のデータカットオフ : 2009年3月] >)

骨転移を有する進行乳癌患者2,049例 (PK解析対象は92例) を対象に、本薬120mg (皮下投与) 及びZOLのプラセボ (静脈内投与)、又はZOL 4mg (静脈内投与) 及び本薬のプラセボ (皮下投与) をそれぞれ4週間間隔で投与したとき、本薬群の初回投与及び投与6回目のトラフ濃度の平均値はそれぞれ9,660ng/mL及び20,700ng/mLであり、約2倍に上昇した。一方、投与6~24回目では、トラフ濃度の平均値は、ほぼ一定の濃度 (範囲 : 20,700~23,000ng/mL) で推移した。

6) 海外第III相試験 (5.3.5.1-1 : 20050103 試験<2006年5月~実施中 [主解析のデータカットオフ : 2009年10月] >)

骨転移を有するCRPC患者1,904例 (PK解析対象は82例) を対象に、本薬120mg (皮下投与) 及びZOLのプラセボ (静脈内投与)、又はZOL 4mg (静脈内投与) 及び本薬のプラセボ (皮

下投与)をそれぞれ4週間間隔で投与したとき、本薬群の初回投与及び投与6回目のトラフ濃度の平均値はそれぞれ7,190ng/mL及び16,400ng/mLであり、約2倍に上昇した。一方、投与6～24回目投与後では、トラフ濃度の平均値はほぼ一定の濃度(範囲:16,100～17,700ng/mL)で推移した。

7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: 20050244 試験<2006年6月～2009年4月> [主解析のデータカットオフ: 2009年4月] >)

MM患者及び骨転移を有する進行固形癌(乳癌及びCRPCを除く)患者1,779例(PK解析対象は73例)を対象に、本薬120mg(皮下投与)及びZOLのプラセボ(静脈内投与)、又はZOL 4mg(静脈内投与)及び本薬のプラセボ(皮下投与)をそれぞれ4週間間隔で投与したとき、本薬群の初回投与、投与6回目及び投与12回目のトラフ濃度の平均値はそれぞれ6,870ng/mL、16,800ng/mL及び19,100ng/mLであり、投与12回目では初回投与の約2.8倍に上昇した。

(3) 腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.3-1: 20040245試験<2006年4月～2006年8月>)

腎機能の異なる被験者55例(PK解析対象は54例)を対象に、本薬60mgを単回皮下投与し、本薬のPKに及ぼす腎機能障害及び血液透析の影響が検討された。被験者は、腎機能別(クレアチンクリアランス値)に5段階に分類された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-16weeks}$ の差異は個体間変動の範囲内であり、腎機能障害の程度によって明らかなPKの差異は認められなかった。

本薬を単回皮下投与したときのPKパラメータ

	腎障害の程度 (CCr)				
	正常 (80mL/min 超)	軽度 (50～80mL/min)	中等度 (30～49mL/min)	重度 (30mL/min 未満)	透析 (要血液透析)
n	11	13	13	9	8
$AUC_{0-16weeks}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	217±76* ²	266±143* ³	322±154	295±120	208±107
C_{max} (ng/mL)	5,160±1,770	6,200±2,880	7,040±3,060	6,020±2,320	5,370±2,590
t_{max}^{*1} (day)	10 (3, 14)	10 (2, 28)	10 (3, 28)	10 (7, 14)	10 (5, 21)

平均値±標準偏差、*1: 中央値(範囲)、*2: n=9、*3: n=11

(4) 母集団薬物動態 (PPK) /PD解析

健康被験者、悪性腫瘍患者、及び低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性を対象として国内外で実施された本薬の臨床試験20試験(第Ⅰ相試験9試験、第Ⅱ相試験6試験、及び第Ⅲ相試験5試験)のPKデータ(2,315例、24,603測定点)を基に、線形な末梢コンパートメントへの分布、線形及び非線形の並行する消失を仮定した、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルを用いてPPK解析が実施された。また、20010123試験、20040176試験、20040113試験、20050136試験及び20050244試験のPDデータ(尿中NTX/Cr)(331例、2,115測定点)を基に、シグモイド型 I_{Max} モデルを用いてPPK/PD解析が実施された。本解析の結果について、申請者は以下のように説明している。

<PPK解析>

- 体重66kgの被験者の定常状態における分布容積は3.96Lと推定され、ヒト循環血液量と同程度であった。また、CLは、血清中本薬濃度依存的に41mL/hから3mL/hに低下し、本薬濃度が約185ng/mLのときに大きく変化した。
- 本薬120mgの4週間間隔投与では、定常状態における推定RANKL占有率は、95%超の被験者で投与間隔を通して97.5%超と推定された。
- 検討された共変量(年齢、体重、人種、疾患、アロマターゼ阻害剤の治療歴)のうち、体重はCL(線形)、Q、 V_c 及び V_p 、疾患(MM、乳癌、前立腺癌、巨細胞腫、固形癌(乳

癌及び前立腺癌を除く)、人種(黒人、ヒスパニック)、及びアロマトラーゼ阻害剤の治療歴はCL(線形)、人種(黒人)は V_c 、年齢は k_a においてそれぞれ選択された。このうち、体重は本薬のPKパラメータに最も大きい影響を及ぼす共変量であったが、曝露量のモデル予測値を基にすると、120mg/bodyの投与によって、遊離型RANKLのベースラインからの低下は、広い体重範囲で同程度になると考えられることから、体重によるPKの個体間変動は本薬の薬理作用の発現に顕著な差を生じさせず、臨床的意義はないと考えられる。

<PPK/PD解析>

- 固形癌患者における尿中NTX/Crに対する I_{Max} は93.0%(個体間変動:25%)、尿中NTX/Crに対する IC_{50} は41.2ng/mL(個体間変動:244%)と推定され、これらのPDパラメータの個体間変動は大きいことが示唆された。
- 尿中NTX/Cr値が50nM/mMを超える患者では骨合併症及び病勢進行を起こすリスクが2倍になることが報告されている(J Clin Oncol 2005; 23: 4925-35)。PPK/PD解析の結果、血清中本薬濃度の上昇に伴い尿中NTX/Crが低下する傾向が認められ、本薬120mgの4週間間隔投与では、定常状態において、尿中NTX/Cr値が50nM/mM未満の被験者の割合が95%を超えることが示唆された。
- モデルに基づくシミュレーションの結果、90%超の尿中NTX/Cr低下率が得られる被験者の割合は、30mg(4週間間隔投与)より120mg(4週間間隔投与)で高く、またこの割合はすべての用量範囲において、12週間間隔投与より4週間間隔投与で高いことが示唆された。
- 検討された共変量(年齢、性別、体重、人種、悪性腫瘍)のうち、悪性腫瘍(MM)を除いて、PDパラメータへの明らかな影響は認められなかった。MM患者は固形癌患者に比べてベースラインの尿中NTX/Crは53%低く、 I_{Max} は32%低く、 IC_{50} は29%高く、またCL(線形)は23~49%高かった。これらの結果は、MM患者と固形癌の病理学的差異に起因している可能性もあるが、解析対象とされたMM患者が少数(24例)であったことを考慮すると、結論付けることは困難と考える。

(5) 本薬のPK及びPDに及ぼす抗デノスマブ抗体の影響について

今般の承認申請で提出された臨床試験のうち、20050147試験を除いた計17試験、3,508例のうち、抗デノスマブ抗体は15例(0.4%)で検出され、本薬投与開始後から抗デノスマブ抗体陽性を示した症例は10例(0.3%)であった。15例のうち、中和抗体はいずれの被験者からも検出されなかった。抗デノスマブ抗体陽性例における血清中本薬濃度及び尿中NTX/Crは、抗体陰性例における観測値の変動範囲内であり、抗デノスマブ抗体による本薬のPK及びPDへの明らかな影響は認められていないと考える、と申請者は説明している。

(6) 申請者による考察

1) 本薬のPKの線形性について

健康成人を対象とした20010124試験、20030148試験、20030164試験及び20030180試験、並びにMM患者及び骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした20010123試験において、本薬のPKは、0.1~1.0mg/kgの用量範囲で非線形を示したが、1.0及び3.0mg/kgでは本薬の曝露量はほぼ用量に比例して上昇した。また、20040176試験及び20040113試験においてそれぞれ60~180mg/body及び30~180mg/bodyを投与したとき、30mg/body(0.5mg/kg相当)以上の用量範囲で曝露量は概ね用量に比例して上昇した。本薬の消失には、①血清中濃度が低いときに支配的である飽和性の機序、及び②血清中濃度が高いときに支配的である非飽和性の機序が存在すると考えられ、①の機序には本薬とRANKLとの結合が関与していると考えられる(「3. ii」<提出された資料の概略>(8)本薬のPKの線形性に関する申請者の考察)の項参照)。また、②の機序については、細網内皮系での非特異的な異化と考えら

れ、本薬 1.0~3.0mg/kg を投与したときのクリアランスはヒト Ig の文献値 (0.09~0.12mL/h/kg、Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 235-41) と同程度であった。

2) 本薬の PK 及び PD に及ぼす共変量の影響

申請用量 (本薬 120mg) が投与された、20060446 試験 (健康成人) 及び 20040113 試験 (乳癌患者) の成績に基づき、本薬の PK 及び PD に及ぼす体重/BMI、年齢及び性別の影響が検討された。その結果、いずれの試験においても、体重増加とともに本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) が低下する傾向が認められたが、20040113 試験における本薬反復投与後の尿中 NTX/Cr 変化率については体重による明らかな影響は認められなかったことから、本薬 120mg の 4 週間間隔投与で得られる曝露量は、体重に関わりなく、骨吸収 (尿中 NTX/Cr) の抑制作用を発現するために十分であり、申請用量使用時には体重と曝露量との関係に臨床的な意義はほとんどないと考えられる。年齢及び性別については、いずれの試験においても PK 及び PD への明らかな影響は認められなかった。

3) 健康成人及び悪性腫瘍患者における本薬の PK について

健康成人、固形癌患者 (乳癌及び CRPC を含む) 又は MM 患者を対象とした 20060446 試験、20040113 試験、20050136 試験、20050244 試験及び 20050103 試験における投与後 1 カ月、3 カ月及び 6 カ月における本薬の血清トラフ濃度を比較した結果、いずれの時点においても健康成人と固形癌患者 (乳癌及び前立腺癌を含む) に明らかな差異は認められなかった。一方、MM 患者 (20050244 試験) では投与後 1 カ月及び 3 カ月における血清トラフ濃度は、健康成人及び固形癌患者と比較して 42~50% 低値を示したものの、投与後 6 カ月では健康成人及び固形癌患者と同程度であった。また、MM 患者及び乳癌患者を対象とした 20010123 試験では、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、0.1~1.0mg/kg の用量範囲では乳癌患者に比べて MM 患者で高値を示し、逆に 3.0mg/kg の用量では乳癌患者で高値を示した。以上のように、一部の試験では固形癌患者に比べて MM 患者で曝露量が低値を示す結果も得られているものの、一貫しておらず、少数例 (6 例又は 7 例) での検討であったことを考慮すると、MM 患者と他の被験者間で示唆された PK の差異は主に個体間変動に起因するものと考えられる。また、20040113 試験、20050136 試験、20050103 試験及び 20050244 試験において、尿中 NTX/Cr 低下率は MM 患者と固形癌患者と同様であったことを踏まえると、MM 患者と固形癌患者との悪性腫瘍間で示唆された PK の差異に臨床的な意義はないと考えられる。

4) 日本人と外国人における PK 及び PD について

閉経後健康女性を対象に本薬が体重換算用量で投与された国内 20030164 試験、海外 20010124 試験及び海外 20030180 試験、並びに乳癌患者を対象に本薬が固定用量で投与された国内 20040176 試験、海外 20040113 試験及び 20050136 試験における日本人と外国人の PK 及び PD を比較した結果、体重換算用量投与時の PK (血清中本薬濃度推移) 及び PD (尿中 NTX/Cr 抑制の程度及び持続期間) は日本人と外国人で同様であった。一方、固定用量投与時には、外国人に比べて日本人で血清中本薬濃度は高値を示し、20050136 試験では日本人集団における各用量群の平均トラフ濃度は外国人集団に比べて 13~34% 高かった。上記試験では、日本人被験者の平均体重は外国人被験者に比べて低値を示しており (国内 20040176 試験: 55kg、海外 20040113 試験: 69kg、20050136 試験 (日本人集団): 56kg、同試験 (外国人集団): 74kg)、本薬の曝露量は体重増加に伴い低下する傾向が認められていること (「2) 本薬の PK 及び PD に及ぼす共変量の影響」の項参照) から、日本人と外国人との曝露量の差異は主に体重差に起因するものと考えられる。しかしながら、固定用量投与時の尿中 NTX/Cr 変化率に日本人と外国人との間に明確な差異は認められておらず、固定用量投与時における曝露量の人種間での差異が本薬の臨床効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

5) 薬物動態学的相互作用について

臨床試験では、第Ⅲ相試験（20050136 試験、20050244 試験及び 20050103 試験）等において、医師が治療上必要と判断した腫瘍用剤（ホルモン剤及びステロイド剤を含む）が本薬と併用投与された。

本薬の薬物動態学的相互作用に関しては、本薬単独投与時と他剤併用時との PK を直接比較することを目的とした試験は実施されていない。しかしながら、乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20040113 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（20050136 試験）の PK データを併合し、本薬の PK に及ぼす併用薬剤の影響を検討した結果、①本薬と腫瘍用剤との併用投与時（ホルモン剤の併用の有無は問わず）と②本薬とホルモン剤との併用投与時の本薬のトラフ濃度に明らかな差異は認められなかったことから、乳癌患者において、本薬の PK は腫瘍用剤の併用によって影響を受けないことが示唆された。また、本薬は抗体医薬品であり、CYP 分子種等によって代謝されないと考えられることから、薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

なお、TNF- α 等のサイトカインが CYP 分子種活性の調節に関与することが報告されている。RANKL が CYP 分子種に及ぼす影響は不明であり、本薬が CYP 分子種に及ぼす影響は否定できないことから、現在、米国食品医薬品局からの指示に基づき、閉経後骨粗鬆症患者を対象として本薬と CYP3A4 基質（ミダゾラム）との薬物動態学的相互作用を検討する試験を実施中であり、当該報告書は 2012 年 3 月までに完成予定である。

6) 本薬の曝露量と血清 Ca 値との関係

本薬は RANKL を介したシグナル伝達を阻害することにより骨代謝を抑制するため、血清 Ca 値に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、20010123 試験（Ca 及びビタミン D の補給に関する規定なし）、20040113 試験（Ca 及びビタミン D の補給必須）、20040245 試験（腎機能障害患者では Ca 及びビタミン D を補給必須）及び 20040176 試験（Ca 及びビタミン D の補給に関する規定なし）における血清 Ca 値の変化（血清中 Ca 濃度の最大低下量等）と本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）との関係を検討した結果、明確な関係は認められなかった。

7) QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響について

本薬は RANKL に対するモノクローナル抗体であり、本薬が human ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャンネルを直接阻害する可能性は低いと考えられる。

カニクイザルを用いた心血管系に関する安全性薬理試験（「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 1) 心血管系及び呼吸器系に対する作用」の項参照）、及びカニクイザルを用いた 12 カ月反復投与毒性試験（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 2) サル 6 又は 12 カ月反復皮下投与毒性試験」の項参照）において、本薬投与による心電図への影響は認められなかった。また、健康被験者、悪性腫瘍患者、腎機能障害患者等を対象とした本薬の臨床試験 18 試験における心電図モニタリングにおいても、本薬投与により、臨床的に意義のある心電図異常とそれに関連する可能性のある所見は認められなかった。以上から、本薬が心筋細胞に直接的又は間接的（低 Ca 血症）に影響を及ぼして QT/QTc 間隔を延長させる可能性は低いと考える。

8) 用法・用量の設定について

体重換算用量 1.0 及び 3.0mg/kg を固定用量 60 及び 180mg/body にそれぞれ相当するとして、体重換算用量を投与した 20010123 試験と、固定用量を投与した 20040113 試験の PK を比較した結果、曝露量（ AUC_{0-12h} 及び C_{max} ）は、固定用量と体重換算用量でほぼ同様の結果であり、また、固定用量で投与したときの個体間変動は、体重換算用量で投与したときと比較して大きくなかった。固定用量の場合、体重が重い被験者ほど曝露量が低下する傾向

が認められたが、推奨用量では体重と曝露量との関係に臨床的な意義はほとんどないと考えられること（「(2)本薬のPK及びPDに及ぼす共変量の影響」の項参照）、及び尿中NTX/CrとSRE発現との関係が報告されていること（Br J Cancer 2003; 89: 2031-7, J Clin Oncol 2005; 23: 4925-35）から、第Ⅲ相試験（20050136試験、20050244試験及び20050103試験）では、尿中NTX/Crを指標に本薬の用法を設定し、これらの試験成績に基づいて申請用量として固定用量を設定することは適切と考える。

用法は、20040113試験において、5つの用法・用量（本薬30、120及び180mgの4週間間隔投与、並びに本薬60及び180mgの12週間間隔投与）を検討した結果、尿中NTX/Cr変化率の最大値は、すべての本薬投与群で、対照群であるBP製剤投与と同程度であったものの、本薬を12週間間隔で投与した場合の血清中本薬濃度と比較して、4週間間隔で投与した場合に血清中本薬濃度が高く維持された（定常状態で約2倍の累積）。また、本薬120mgの4週間間隔投与では忍容性が良好であったものの、用量が一段階高い180mgの4週間間隔投与ではGrade3の低Ca血症が1例報告された。上記の結果を踏まえ、第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量として、投与期間を通じて血清中本薬濃度を高く維持し、尿中NTX/Crの最大の抑制効果が最大数の患者で得られ、かつ忍容性が良好である「120mgの4週間間隔投与」を選択し、これらの試験成績に基づいて申請用法を設定した。

<審査の概略>

(1) 悪性腫瘍間でのPK及びPDの差異について

MM患者では、固形癌患者に比べて本薬の曝露量が低値を示す可能性が示唆されているが、申請者は、これは個体間変動に基づくものであり、尿中NTX/Cr低下率はMM患者と固形癌患者と同様であったことから、当該PKの差異に臨床的な意義はない、と説明している（「<提出された資料の概略> (6) 3) 健康成人及び悪性腫瘍患者における本薬のPKについて」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

MM患者では、尿中NTX/Crを指標としたPDについても、固形癌患者と異なる可能性を示唆する結果も得られており（「<提出された資料の概略> (4) 母集団薬物動態」の項参照）、MM患者におけるPK及びPDが固形癌患者と異なる可能性は否定できないと考える。しかしながら、限られた症例数での検討結果であり、個々の悪性腫瘍ごとの有効性について結論付けることはできないものの、海外第Ⅲ相試験（20050244試験）において、骨転移を有する進行固形癌患者に比べてMM患者で本薬の有効性（初回SRE発現までの期間）が大きく劣る傾向は認められておらず（「(iii) <審査の概略> (2) 3) ②悪性腫瘍別及び骨病変別の本薬の有効性について」の項参照）、現時点においては、MM患者と固形癌患者のPK及びPDの差異に臨床的な意義は見出されていないと考える。ただし、MM患者におけるPK及びPDについては、限られた症例数での検討結果に留まることから、MM患者と固形癌患者とのPK及びPDの差異については、今後、MM患者を対象として実施予定の国際共同第Ⅲ相試験（●●●0482試験）（「(iii) <審査の概略> (2) 3) ③全生存期間及び全病勢の進行までの期間について」の項参照）の結果を含めて情報を収集し、新たな知見が得られた際には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 日本人と外国人におけるPKについて

本薬の曝露量は外国人に比べて日本人で高値を示す傾向が認められている（「<提出された資料の概略> (6) 4) 日本人と外国人におけるPK及びPDについて」）。

機構は、日本人と外国人で認められたPKの差異については、体重差が一因となっている可能性はあると考える。外国人に比し日本人で発現率が高い有害事象も認められていることから（「(iii) <審査の概略> (3) 2) 日本人患者における安全性について」の項参照）、

血清中本薬濃度は外国人に比べて日本人で高値を示すことについて医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。

なお、本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績も踏まえた用法・用量の設定内容については、「(iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項に記載する。

(3) 本薬の PK 及び PD に及ぼす抗デノスマブ抗体の影響について

臨床試験では、15/3,508 例 (0.4%) で抗デノスマブ抗体が検出されたものの、抗デノスマブ抗体による本薬の PK 及び PD への明らかな影響は認められていない、と申請者は説明している（「<提出された資料の概略> (5) 本薬の PK 及び PD に及ぼす抗デノスマブ抗体の影響について」の項参照）。

機構は、抗デノスマブ抗体を発現した症例は限られていることから、提出された試験成績から、抗デノスマブ抗体と本薬の PK 及び PD (尿中 NTX/Cr) との関係を結論することは困難であるものの、現時点までに得られている情報からは抗デノスマブ抗体に起因すると考えられる PK 及び PD (尿中 NTX/Cr 等) への著しい影響は認められていないと考える。

(4) 薬物動態学的相互作用について

本薬の PK は併用薬剤によって影響を受けないことが示唆された、と申請者は説明している（「<提出された資料の概略> (6) 5) 薬物動態学的相互作用について」の項参照）。

機構は、本薬の薬物動態学的相互作用について、本薬単独投与時と他剤併用投与時の PK を直接比較した結果は得られていないことから、不明であると考え。現時点までは、臨床試験において、薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な問題等は見出されていないと考えるが、本薬の適正使用推進の観点から、本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は非常に限られている点について適切に情報提供を行うとともに、今後も研究報告等を含めて情報を収集していく必要があると考える。また、実施中のミダゾラムとの薬物動態学的相互作用試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験2試験及び国際共同第 III 相試験1試験、並びに海外で実施された第 I 相試験8試験、第 II 相試験2試験及び第 III 相試験2試験の計15試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第 III 相試験（延長盲検投与期）1試験及び海外第 III 相試験（延長盲検投与期）2試験、並びに海外で実施された第 II 相試験2試験及び第 III 相試験1試験の計6試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	20030164	I	健康成人（閉経後女性）	45	プラセボ、又は本薬 0.03、0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0mg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
		20040176	I	骨転移を有する進行乳癌患者	19	本薬 60 若しくは 180mg を単回皮下投与、又は 180mg を 4 週間間隔で 3 回皮下投与	安全性 PK
	共同国際	20050136	III	骨転移を有する進行乳癌患者	2,049 ①1,026 ②1,023	①本薬 120mg 及び ZOL のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ皮下投与及び静脈内投与 ②ZOL 4mg 及び本薬のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ静脈内投与及び皮下投与	有効性 安全性
		20050227	I	健康成人	122	本薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
	海外	20060286	I	健康成人	116	本薬 60mg を単回皮下投与	安全性 PK
		20060446	I	健康成人	116	本薬 120mg を単回皮下投与	安全性 PK
		20010124	I	健康成人（閉経後女性）	105	・ プラセボ、又は本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0mg/kg を単回皮下投与又は静脈内投与 ・ プラセボ又は本薬 0.1mg/kg を 3 カ月間隔で 2 回皮下投与	安全性 PK
		20030180	I	健康成人（閉経後女性）	46	プラセボ、又は本薬 0.03、0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0mg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
		20030148	I	健康成人（50 歳以上の男性）	51	プラセボ、又は本薬 0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0mg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
		20040245	I	腎機能障害患者	55	本薬 60mg を単回皮下投与	安全性 PK
		20010123	I	MM 患者及び骨転移を有する進行乳癌患者	54	本薬 0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0mg/kg を単回皮下投与、又は PAM 90mg を単回静脈内投与	安全性 PK
		20040113	II	骨転移を有する進行乳癌患者	255	本薬 30、120 若しくは 180mg を 4 週間間隔で皮下投与、本薬 60 若しくは 180mg を 12 週間間隔で皮下投与、又は BP 製剤を 4 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK 及び PD
		20040114	II	MM 患者、骨疾患を有する患者、及び骨転移を有する進行固形癌患者	111	本薬 180mg を 4 週間間隔若しくは 12 週間間隔で皮下投与、又は BP 製剤を 4 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK 及び PD
		20050103	III	骨転移を有する CRPC 患者	1,904 ①951 ②953	①本薬 120mg 及び ZOL のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ皮下投与及び静脈内投与 ②ZOL 4mg 及び本薬のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ静脈内投与及び皮下投与	有効性 安全性
		20050244	III	MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び CRPC を除く）患者	1,779 ①889 ②890	①本薬 120mg 及び ZOL のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ皮下投与及び静脈内投与 ②ZOL 4mg 及び本薬のプラセボを 4 週間間隔でそれぞれ静脈内投与及び皮下投与	有効性 安全性
参考	共同国際	20050136 DBE	III	骨転移を有する進行乳癌患者	2,049 ①1,026 ②1,023	20050136 試験と同一	有効性 安全性
		20050103 DBE	III	骨転移を有する CRPC 患者	1,904 ①951 ②953	20050103 試験と同一	有効性 安全性
	海外	20050244 DBE	III	MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び CRPC を除く）患者	1,779 ①889 ②890	20050244 試験と同一	有効性 安全性
		20050134	II	MM 患者	96	本薬 120mg を 1、8、15 及び 29 日目、以降は 4 週間間隔で皮下投与	有効性 安全性
		20040215	II	骨巨細胞腫患者	37	本薬 120mg を 1、8、15 及び 29 日目、以降は 4 週間間隔で皮下投与	有効性 安全性
		20050147	III	骨転移が認められない CRPC 患者	1,435	本薬 120mg 又はプラセボを 4 週間間隔で皮下投与	有効性 安全性

ZOL：ゾレドロン酸水和物、PAM：パミドロン酸二ナトリウム水和物、BP：ビスフォスフォネート、MM：多発性骨髄腫、CRPC：ホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌、PK：薬物動態、PD：薬力学

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人及び腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験8試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-3 : 20030164試験<2000年0月~2000年0月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : 20050227試験<2000年0月~2000年0月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-2 : 20060286試験<2000年0月~2003年0月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-3 : 20060446試験<2000年0月~2000年0月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : 20010124試験<2000年0月~2000年0月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-4 : 20030180試験<2000年0月~2000年0月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 20030148試験<2000年0月~2000年0月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : 20040245試験<2000年0月~2000年0月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : 20040176試験<2004年11月~2005年10月>)

骨転移を有する進行乳癌患者（目標症例数：18例）を対象に、本薬の安全性、PK及びPDを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内3施設で実施された。

用法・用量は、本薬60mg若しくは180mgを単回皮下投与、又は本薬180mgを4週間間隔で3回皮下投与することとされた。

本試験に登録された19例のうち、本薬が1回以上投与された18例が安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中（治験薬最終投与後12週間以内）の死亡は認められなかった。

(3) 国際共同試験

国際共同第III相試験 (5.3.5.1-2 : 20050136試験<2006年4月~実施中 [主解析のデータカットオフ：2009年3月] >)

骨転移を有する進行乳癌患者（目標症例数：各群980例、計1,960例）を対象に、ZOL投与（ZOL群）に対する本薬投与（本薬群）の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、日本を含む35の国又は地域、322施設で実施された。

用法・用量は、本薬群については、4週間間隔で本薬120mgを皮下投与及びZOLのプラセボを静脈内投与することとされ、ZOL群については、4週間間隔でZOL 4mg（ただし、ベースラインのクレアチンクリアランス（以下、「CCr」）が60mL/min未満の場合には、対応する補正投与量）を静脈内投与及び本薬のプラセボを皮下投与することとされた。試験期間中、被験者に高Ca血症が認められない限り、Ca 500mg以上及びビタミンD 400IU以上を毎日服用することが推奨された。なお、ZOL群に対する本薬群の優越性（副次評価項目）が示された場合、その時点において、4週間ごとの評価が継続している患者は、2年間又は本薬が製造販売承認されるまでのいずれか早い時点まで、本薬の投与が可能とされた。

本試験に登録された2,049例（本薬群1,026例、ZOL群1,023例）のうち、同意が適切に得ら

れなかったZOL群の3例を除外した2,046例が最大の解析対象集団 (Full analysis set、以下、「FAS」) として、有効性解析対象集団とされた。また、FASのうち、治験薬が1回以上投与された2,033例 (本薬群1,020例、ZOL群1,013例) が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、初回SRE発現 (病的骨折、骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫) までの期間とされ、Synthesis法 (Stat Med 2003; 22: 213-25) により非劣性 (ZOLの治療効果の少なくとも50%以上を確保) を検討することとされた。また、階層手順に基づき、非劣性が検証された場合には、ZOLに対する本薬の優越性を検討することとされ、副次評価項目として設定された、初回SRE発現までの期間 (優越性)、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間 (優越性) の解析における多重性の調整は、Hochberg法により行われた。

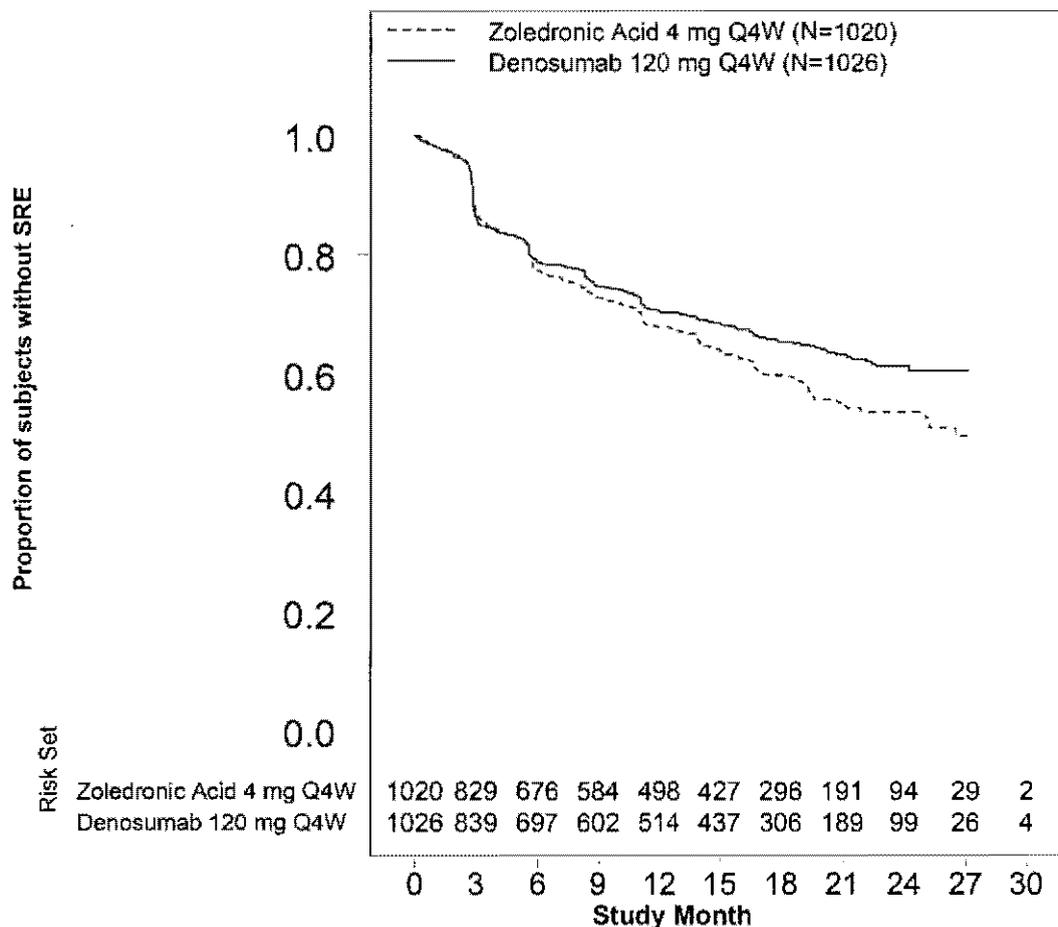
なお、主要盲検投与期は、SREを発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで継続され、被験者は、有効性及び安全性の主要解析が完了するまでの盲検期 (延長盲検投与期) も治験薬投与を継続可能とされた。

有効性について、各群の初回 SRE 発現までの期間の最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、ZOL に対する本薬の非劣性が検証された。なお、本薬が有する ZOL のプラセボに対する効果の保持割合 [95%CI] は 151% [112%, 324%] であった。

初回SRE発現までの期間の最終解析結果 (FAS、2009年3月●日データカットオフ)

	本薬群	ZOL 群
例数	1,026	1,020
初回 SRE 数 (%)	315 (30.7)	372 (36.5)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	NE [NE, NE]	806 [666, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.82 [0.71, 0.95]	
p 値*2 (非劣性)	<0.0001	
p 値*3 (優越性)	0.0101	

NE : 推定できなかった、*1 : Cox比例ハザードモデル (SREの既往 (有無)、経口ビスフオスフォネート製剤の使用歴 (有無)、無作為割付前6週間以内の化学療法 (有無)、及び地域 (日本又はその他の国) により層別)、*2 : Synthesis法 (過去の試験データを基にZOLに対するプラセボのハザード比 [95%CI] は1.58 [1.23, 2.02] と推定された)、*3 : Hochberg法による多重性の調整



初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線 (FAS、2009年3月●日データカットオフ)
 安全性について、試験期間中 (治験薬最終投与後30日以内、又はデータカットオフ日の2009年3月●日まで) の死亡は、本薬群で204/1,020例 (20.0%) に、ZOL群で215/1,013例 (21.2%) に認められた (下表)。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の急性肝不全、急性呼吸窮迫症候群、肝機能異常、虚血性脳卒中及び呼吸不全各1例、ZOL群の急性心筋梗塞、悪液質、溶血性貧血及び肺塞栓症各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)		本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)		本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)
全死亡数	204 (20.0)	215 (21.2)	脳血管発作	1 (<0.1)	2 (0.2)	無力症	0	2 (0.2)
呼吸不全	19 (1.9)	16 (1.6)	慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)	0	細菌性敗血症	0	1 (<0.1)
肝不全	18 (1.8)	12 (1.2)	昏睡	1 (<0.1)	0	骨痛	0	1 (<0.1)
中枢神経系転移	17 (1.7)	12 (1.2) * ¹	対側乳癌	1 (<0.1)	0	癌疼痛	0	1 (<0.1)
肝転移	12 (1.2)	18 (1.8) * ⁴	脳症	1 (<0.1)	0	心停止	0	4 (0.4)
乳癌	11 (1.1)	14 (1.4)	吐血	1 (<0.1)	0	心血管障害	0	1 (<0.1)
全身健康状態低下	11 (1.1) * ¹	8 (0.8) * ⁵	肝性脳症	1 (<0.1)	4 (0.4)	心血管不全	0	1 (<0.1)
呼吸困難	9 (0.9)	3 (0.3)	肝腎不全	1 (<0.1)	0	認知障害	0	1 (<0.1) * ⁵
転移	9 (0.9)	3 (0.3)	肝毒性	1 (<0.1)	0	状態悪化	0	1 (<0.1)
疾患進行	8 (0.8)	8 (0.8)	血液量減少症	1 (<0.1) * ⁵	0	痙攣	0	1 (<0.1)
多臓器不全	8 (0.8) * ²	9 (0.9)	低酸素症	1 (<0.1)	0	脱水	0	1 (<0.1)

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)		本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)		本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)
心肺停止	5 (0.5)	2 (0.2)	イレウス	1 (<0.1)	0	播種性血管内凝固	0	1 (<0.1)
肝機能異常	5 (0.5)	5 (0.5) *	虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0	溺死	0	1 (<0.1)
転移性乳癌	4 (0.4)	10 (1.0)	意識消失	1 (<0.1)	0	薬物毒性	0	1 (<0.1)
悪性新生物進行	4 (0.4)	6 (0.6)	精神障害	1 (<0.1)	0	内分泌性高血圧	0	1 (<0.1)
悪性胸水	4 (0.4)	0	骨転移	1 (<0.1)	0	消化管感染	0	1 (<0.1)
悪液質	3 (0.3) **	6 (0.6)	骨髄転移	1 (<0.1)	2 (0.2)	溶血性貧血	0	1 (<0.1)
心不全	3 (0.3)	3 (0.3)	肺転移	1 (<0.1)	5 (0.5) **	胸水症	0	1 (<0.1)
急性肝不全	2 (0.2)	2 (0.2)	腹膜転移	1 (<0.1)	0	腸閉塞	0	1 (<0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	2 (0.2)	好中球減少症	1 (<0.1)	0	脳室内出血	0	1 (<0.1)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.2)	1 (<0.1)	肺塞栓症	1 (<0.1)	3 (0.3)	肝障害	0	3 (0.3)
腹水	2 (0.2)	1 (<0.1)	肺門腫瘍	1 (<0.1)	0	癌性リンパ管症	0	1 (<0.1)
心肺不全	2 (0.2)	4 (0.4)	肺水腫	1 (<0.1)	0	胸膜転移	0	1 (<0.1)
死因不明	2 (0.2)	1 (<0.1)	呼吸停止	1 (<0.1)	0	新生物進行	0	2 (0.2)
発熱性好中球減少	2 (0.2)	0	敗血症	1 (<0.1) **	2 (0.2) **	好中球減少性大腸炎	0	1 (<0.1)
胃腸出血	2 (0.2)	0	硬膜下出血	1 (<0.1)	0	臓器不全	0	1 (<0.1)
髄膜転移	2 (0.2)	3 (0.3)	突然死	1 (<0.1)	0	活動状態低下	0	2 (0.2)
胸水	2 (0.2)	1 (<0.1)	血小板減少症	1 (<0.1)	0	肺炎	0	2 (0.2)
呼吸窮迫	2 (0.2)	1 (<0.1)	一過性脳虚血発作	1 (<0.1)	0	中毒	0	1 (<0.1)
硬膜下血腫	2 (0.2)	0	腹痛	0	1 (<0.1)	腎不全	0	1 (<0.1)
貧血	1 (<0.1) **	2 (0.2)	急性呼吸不全	0	1 (<0.1)	呼吸抑制	0	1 (<0.1)
脳圧迫	1 (<0.1)	0	アナフィラキシーショック	0	1 (<0.1)	可逆性後白質脳症症候群	0	1 (<0.1)
脳浮腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	食欲不振	0	1 (<0.1) **	敗血症性ショック	0	1 (<0.1)
心原性ショック	1 (<0.1)	0	誤嚥	0	1 (<0.1)	気管閉塞	0	1 (<0.1)

*1：同一被験者において貧血及び全身健康状態低下が報告された、*2：同一被験者において悪液質及び多臓器不全が報告された、*3：同一被験者において血液量減少症及び敗血症が報告された、*4：同一被験者において中枢神経系転移、肝転移及び肺転移が報告された、*5：同一被験者において認知障害及び全身健康状態低下が報告された、*6：同一被験者において敗血症、食欲不振及び肝機能異常が報告された

(4) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-1：20010123試験<2009年11月～2010年11月>)

MM患者及び骨転移を有する進行乳癌患者(目標症例数：64例)を対象に、本薬の安全性、PK及びPDを検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外8施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.1、0.3、1.0若しくは3.0mg/kgを単回皮下投与、又はPAM 90mgを単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された54例全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中(治験薬最終投与12週間以内)の死亡は、本薬0.1mg/kg群1/7例(14.3%)に認められた。死因は悪性新生物進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2-1：20040113試験<2009年11月～2010年11月>)

骨転移を有する進行乳癌患者(目標症例数：各群40例、計240例)を対象に、本薬の安全性、PK及びPDを検討することを目的とした無作為化並行群間比較試験(本薬については二重盲検、対照薬については非盲検)が、海外56施設で実施された。

用法・用量は、本薬30、120若しくは180mgを4週間間隔で皮下投与、本薬60若しくは180mg

を12週間間隔で皮下投与、又はBP製剤を4週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された255例（本薬群212例、BP製剤群43例）のうち、治験薬が1回以上投与された254例が安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中（治験薬最終投与後32週間以内）の死亡は、本薬30mg/kg群4/42例（9.5%）、120mg/kg群6/41例（14.6%）、180mg/kg（4週間間隔投与）群8/43例（18.6%）、60mg/kg群6/42例（14.3%）、180mg/kg（12週間間隔投与）群8/43例（18.6%）、BP製剤群8/43例（18.6%）に認められた。死因は、本薬30mg/kg群では転移性乳癌、悪液質、肝不全及び呼吸窮迫各1例、120mg群では悪液質、心肺停止、心肺不全、脳出血、全身健康状態低下及び呼吸不全各1例、180mg（4週間間隔投与）群では悪液質2例、心タンポナーデ、心肺停止、イレウス、悪性新生物進行、中枢神経系転移及び呼吸不全各1例、60mg群では転移性乳癌、悪液質、肝不全、肝転移、胸水及び敗血症各1例、180mg群（12週間間隔投与）では心肺不全、糖尿病、全身健康状態低下、肝障害、中枢神経系転移、気胸、呼吸窮迫及び上部消化管出血各1例、BP製剤群では乳癌、心肺不全、頭痛、肝不全、多臓器不全、肺転移、再発癌及び呼吸停止各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3) 海外第Ⅱ相試験（5.3.4.2-2：20040114試験＜2004年12月～2008年1月＞）

BP製剤を投与した場合においても尿中NTX/Crが50nM/mMを超えている、MM患者及び骨疾患を有する患者、及び骨転移を有する進行固形癌患者（目標症例数：各群45例、計135例）を対象に、本薬の安全性、PK及びPDを検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外26施設で実施された。

用法・用量は、本薬180mgを4週間間隔若しくは12週間間隔で皮下投与、又はBP製剤を4週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された111例（本薬群74例、BP製剤群37例）のうち、治験薬が1回以上投与された108例（本薬群73例、BP製剤群35例）が安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中（最大で治験薬最終投与後32週間以内）の死亡は、本薬4週間間隔投与群11/38例（28.9%）、本薬12週間間隔投与群12/35例（34.3%）、BP製剤群12/35例（34.3%）に認められた。死因は、本薬4週間間隔投与群では前立腺癌2例、凝血異常、心肺停止、上部消化管出血、気管支肺炎、肺炎、硬膜下血腫、乳癌、髄膜転移及び意識消失各1例、本薬12週間間隔投与群では全身健康状態低下、硬膜下血腫及び前立腺癌各2例、肝不全、肺炎、高Ca血症、乳癌、脳血管発作及び急性腎不全各1例、BP製剤群では心肺不全2例、全身健康状態低下、前立腺癌、悪液質、死因不明、脱水、肺転移、MM、神経原性ショック、呼吸窮迫及び血小板減少症各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：20050103試験＜2006年5月～実施中〔主解析のデータカットオフ：2009年10月〕＞）

骨転移を有するCRPC患者（目標症例数：各群935例、計1,870例）を対象に、ZOL投与（ZOL群）に対する本薬投与（本薬群）の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外342施設で実施された。

用法・用量は、本薬群及びZOL群ともに国際共同第Ⅲ相試験（20050136試験）と同一の設定とされた。

本試験に登録された1,904例（本薬群951例、ZOL群953例）のうち、治験審査委員会における審査が適切に行われなかった治験実施施設で試験に組み入れられた本薬群1例及びZOL群2例を除外した1,901例がFASとして、有効性解析対象集団とされた。また、FASのうち、治験薬が1回以上投与された1,888例（本薬群942例、ZOL群946例）が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、初回SRE発現（病的骨折、骨への放射線治療〔放射性同位体の使用も含む〕、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫）までの期間とされ、Synthesis法（Stat Med 2003; 22: 213-25）により非劣性（ZOLの治療効果の少なくとも50%以上を確保）を検討

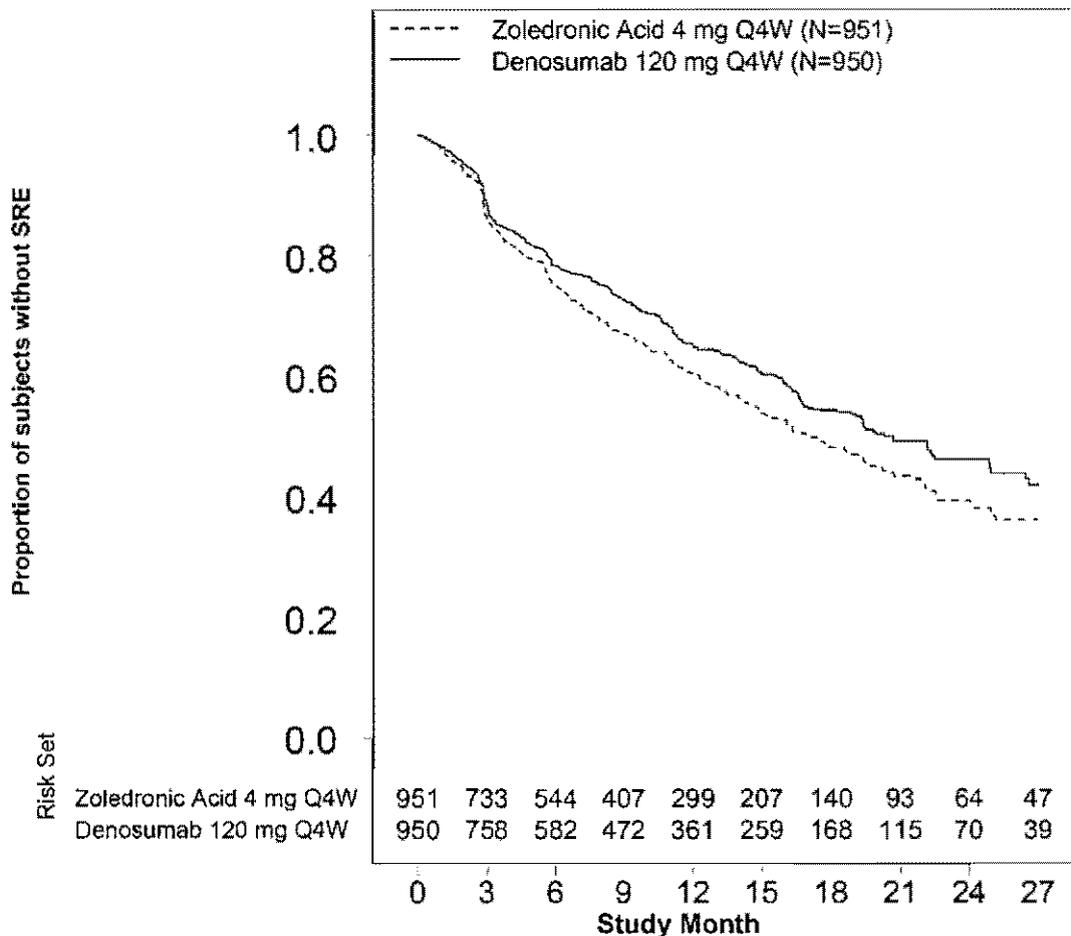
することとされた。また、階層手順に基づき、非劣性が検証された場合には、ZOLに対する本薬の優越性を検討することとされ、副次評価項目として設定された、初回SRE発現までの期間（優越性）と初回及び初回以降のSRE発現までの期間（優越性）の解析における多重性の調整は、Hochberg法により行われた。

なお、主要盲検投与期は、SREを発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで継続され、被験者は、有効性及び安全性の主要解析が完了するまでの盲検期（延長盲検投与期）も治験薬投与を継続可能とされた。

有効性について、各群の初回SRE発現までの期間の最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、ZOLに対する本薬の非劣性が検証された。なお、本薬が有するZOLのプラセボに対する効果の保持割合 [95%CI] は143% [110%, 213%] であった。

	本薬群	ZOL群
例数	951	950
初回 SRE 数 (%)	341 (35.9)	386 (40.6)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	629 [573, 757]	521 [456, 592]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.82 [0.71, 0.95]	
p 値 ^{*2} (非劣性)	0.0002	
p 値 ^{*3} (優越性)	0.0085	

*1 : Cox比例ハザードモデル (SREの既往 (有無)、PSA値 (10ng/mL未満又は10ng/mL以上)、及び無作為割付前6週間以内の化学療法 (有無) により層別)、*2 : Synthesis法 (過去の試験データを基にZOLに対するプラセボのハザード比 [95%CI] は1.47 [1.10, 1.98] と推定された) *3 : Hochberg法による多重性の調整



初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線 (FAS、2009年10月30日データカットオフ)

安全性について、試験期間中（治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2009年10月30日まで）の死亡は本薬群283/943例（30.0%）、ZOL群276/945例（29.2%）に認められた（下表）。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の悪液質、死因不明、播種性血管内凝固、肺塞栓症及び呼吸不全各1例、ZOL群の急性呼吸不全、心不全及び転移性前立腺癌各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)		本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)		本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)
全死亡数	283 (30.0)	276 (29.2)	前立腺特異性抗原増加	2 (0.2)	0	代謝性アシドーシス	1 (0.1)	0
前立腺癌	21 (2.2)	43 (4.6)	慢性腎不全	2 (0.2)	0	膀胱転移	1 (0.1)	0
呼吸不全	18 (1.9)	10 (1.1)	硬膜下血腫	2 (0.2)	0	筋力低下	1 (0.1)	0
心不全	17 (1.8)	18 (1.9)	尿閉	2 (0.2)	0	神経学的代償不全	1 (0.1)	0
多臓器不全	15 (1.6)	16 (1.7)	腎不全	1 (0.1)	6 (0.6)	静脈炎	1 (0.1)	0
全身健康状態低下	11 (1.2)	13 (1.4)	心血管不全	1 (0.1)	3 (0.3)	腎障害	1 (0.1)	0
死因不明	11 (1.2)	10 (1.1)	呼吸困難	1 (0.1)	3 (0.3)	呼吸窮迫	1 (0.1)	0
悪液質	11 (1.2)	9 (1.0)	肺水腫	1 (0.1)	3 (0.3)	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.1)	0
肝不全	10 (1.1)	5 (0.5)	敗血症性シ	1 (0.1)	3 (0.3)	くも膜下出血	1 (0.1)	0

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)		本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)		本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)
			ショック			血		
骨転移	9 (1.0)	6 (0.6) *	播種性血管内凝固	1 (0.1)	2 (0.2)	硬膜下出血	1 (0.1)	0
中枢神経系転移	8 (0.8)	2 (0.2)	肺転移	1 (0.1)	2 (0.2)	尿路性敗血症	1 (0.1)	0
肝転移	8 (0.8)	2 (0.2)	高窒素血症	1 (0.1)	1 (0.1)	急性呼吸不全	0	4 (0.4) *
転移性前立腺癌	7 (0.7)	13 (1.4)	急性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)	髄膜転移	0	3 (0.3)
心肺停止	6 (0.6)	12 (1.3)	循環虚脱	1 (0.1)	1 (0.1)	背部痛	0	2 (0.2)
脳血管発作	6 (0.6)	3 (0.3)	肺障害	1 (0.1)	1 (0.1)	出血性卒中	0	2 (0.2)
肺塞栓症	6 (0.6)	2 (0.2)	心筋虚血	1 (0.1)	1 (0.1)	低血圧	0	2 (0.2)
心筋梗塞	5 (0.5)	4 (0.4)	新生物進行	1 (0.1)	1 (0.1)	腎機能障害	0	2 (0.2)
急性腎不全	5 (0.5)	1 (0.1)	前立腺新生物	1 (0.1)	1 (0.1)	呼吸障害	0	2 (0.2)
肺炎	4 (0.4)	5 (0.5)	胸水	1 (0.1)	1 (0.1)	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.1) *
脳出血	4 (0.4)	2 (0.2)	上部消化管出血	1 (0.1)	1 (0.1)	胆管癌	0	1 (0.1)
敗血症	4 (0.4)	2 (0.2)	不整脈	1 (0.1)	0	胸痛	0	1 (0.1)
活動状態低下	4 (0.4)	0	気管支吸引	1 (0.1)	0	脱水	0	1 (0.1)
心停止	3 (0.3)	3 (0.3)	心房細動	1 (0.1)	0	意識レベルの低下	0	1 (0.1)
突然死	3 (0.3)	2 (0.2)	血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0	疾患進行	0	1 (0.1)
心肺不全	2 (0.2)	6 (0.6)	蜂巣炎	1 (0.1)	0	電解質失調	0	1 (0.1)
無力症	2 (0.2)	4 (0.4)	慢性閉塞性肺炎患	1 (0.1)	0	疲労	0	1 (0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	3 (0.3)	糖尿病性高血糖昏睡	1 (0.1)	0	胃癌	0	1 (0.1)
悪性新生物進行	2 (0.2)	3 (0.3)	塞栓症	1 (0.1)	0	吐血	0	1 (0.1)
貧血	2 (0.2)	2 (0.2)	肺気腫	1 (0.1)	0	肝炎	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	2 (0.2)	2 (0.2)	鼻出血	1 (0.1)	0	胸水症	0	1 (0.1)
急性肺水腫	2 (0.2)	1 (0.1)	硬膜外血腫	1 (0.1)	0	細菌性髄膜炎	0	1 (0.1)
脳虚血	2 (0.2)	1 (0.1)	頭蓋内出血	1 (0.1)	0	リンパ節転移	0	1 (0.1)
転移	2 (0.2)	1 (0.1)	尿路出血	1 (0.1)	0	壊死性筋膜炎	0	1 (0.1)
転移性新生物	2 (0.2)	1 (0.1)	頭部損傷	1 (0.1)	0	汎血球減少症	0	1 (0.1)
尿路感染	2 (0.2)	1 (0.1)	肝性脳症	1 (0.1)	0	肺臓炎	0	1 (0.1)
気管支肺炎	2 (0.2)	0	血液量減少性ショック	1 (0.1)	0	気胸	0	1 (0.1)
心原性ショック	2 (0.2)	0	イレウス	1 (0.1)	0	肺血栓症	0	1 (0.1)
肺感染	2 (0.2)	0	左室不全	1 (0.1)	0	急性腎盂腎炎	0	1 (0.1)
骨髄転移	2 (0.2)	0	下部消化管出血	1 (0.1)	0	血小板減少症	0	1 (0.1)
好中球減少性敗血症	2 (0.2)	0	良性髄膜腫	1 (0.1)	0	心室細動	0	1 (0.1)

*: 同一被験者において急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全及び骨転移が報告された

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : 20050244試験<2006年6月~2009年4月 [主解析のデータカットオフ : 2009年4月] >)

MM患者及び骨転移を有する進行固形癌 (乳癌及びCRPCを除く) 患者 (目標症例数 : 各群845例、計1,690例) を対象に、ZOL投与 (ZOL群) に対する本薬投与 (本薬群) の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外321施設で実施された。

用法・用量は、本薬群及びZOL群ともに国際共同第Ⅲ相試験 (20050136試験) と同一の設定とされた。

本試験に登録された1,779例 (本薬群889例、ZOL群890例) のうち、治験審査委員会における審査が適切に行われなかった治験実施施設で試験に組み入れられた本薬群3例を除外した1,776例がFASとして、有効性解析対象集団とされた。また、FASのうち、治験薬が1回以上投与された1,756例 (本薬群878例、ZOL群878例) が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、初回SRE発現 (病的骨折、骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫) までの期間とされ、Synthesis法 (Stat Med 2003; 22: 213-25) により非劣性 (ZOLの治療効果の少なくとも50%以上を確保) を検討することとされた。また、階層手順に基づき、非劣性が検証された場合には、ZOLに対する本薬の優越性を検討することとされ、副次評価項目として設定された、初回SRE発現までの期間 (優越性) と初回及び初回以降のSRE発現までの期間 (優越性) の解析における多重性の調整は、Hochberg法により行われた。

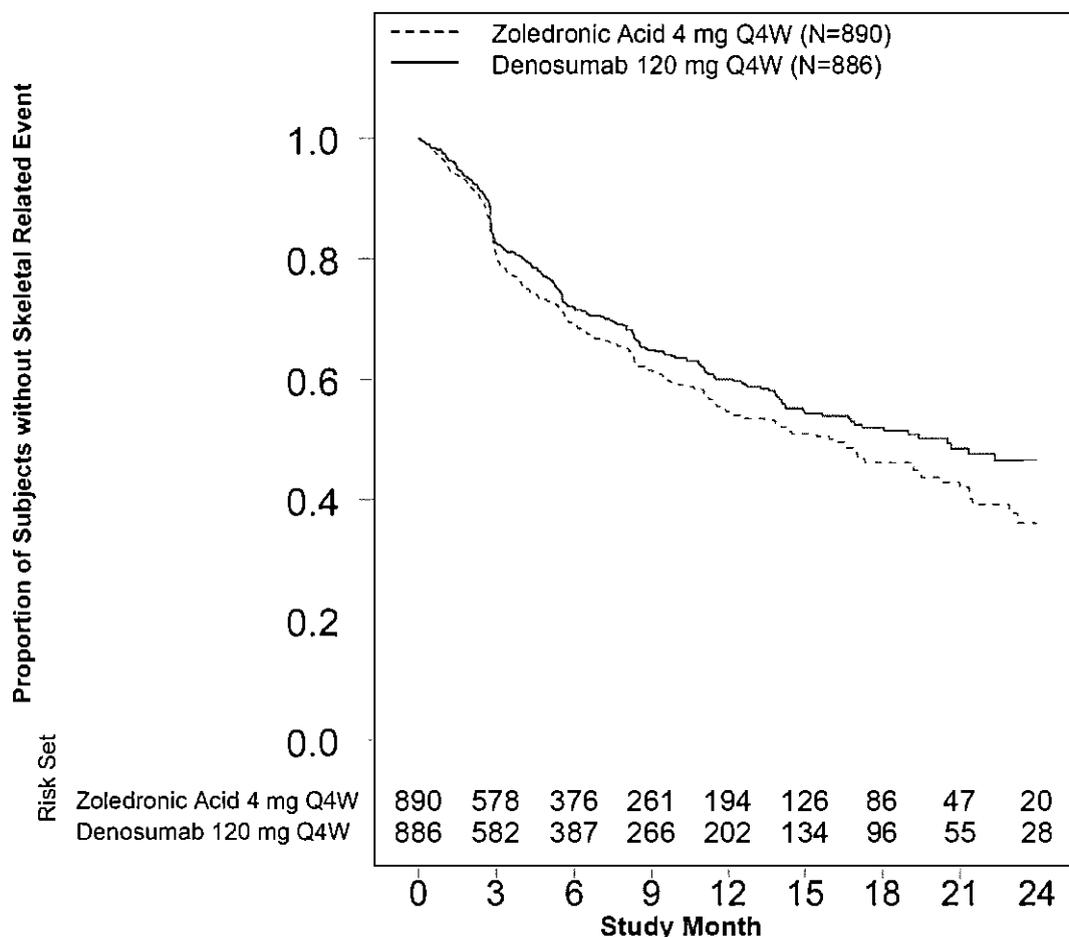
なお、主要盲検投与期は、SREを発現した被験者が約745例に到達すると予想される日まで継続され、被験者は、有効性及び安全性の主要解析が完了するまでの盲検期 (延長盲検投与期) も治験薬投与を継続可能とされた。

有効性について、各群の初回SRE発現までの期間の最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、ZOLに対する本薬の非劣性が検証された。なお、本薬が有するZOLのプラセボに対する効果の保持割合 [97.5%CI] は152% [97%, 382%] であった。

初回SRE発現までの期間の最終解析結果 (FAS、2009年4月 日データカットオフ)

	本薬群	ZOL群
例数	886	890
初回 SRE 数 (%)	278 (31.4)	323 (36.3)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	625 [456, NE]	496 [371, 589]
ハザード比*1 [95%CI]	0.84 [0.71, 0.98]	
p 値*2 (非劣性)	0.0007	
p 値*3 (優越性)	0.0619	

NE : 推定できなかった、*1 : Cox比例ハザードモデル (SREの既往 (有無)、悪性腫瘍に対する化学療法、生物学的製剤、ホルモン療法等による治療歴 (有無)、及び悪性腫瘍の種類 (非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、又はその他の癌) により層別)、*2 : Synthesis法 (過去の試験データを基にZOLに対するプラセボのハザード比 [95%CI] は1.40 [1.11, 1.77] と推定された)、*3 : Hochberg法による多重性の調整



初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線 (FAS、2009年4月●日データカットオフ)

安全性について、試験期間中（治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2009年4月●日まで）の死亡は本薬群329/878例（37.5%）、ZOL群331/878例（37.7%）に認められた（下表）。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の死因不明、心不全、肝不全、中枢神経系転移、腎不全及び呼吸不全各1例、ZOL群の死因不明2例、肺出血1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)		本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)		本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)
全死亡数	329 (37.5)	331 (37.7)	腸閉塞	1 (0.1)	2 (0.2)	尿路障害	1 (0.1)	0
悪性新生物進行	87 (9.9) *1,3	75 (8.5)	臓器不全	1 (0.1)	2 (0.2)	尿路性敗血症	1 (0.1)	0
呼吸不全	29 (3.3) *3	29 (3.3)	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	胸膜転移	0	2 (0.2)
全身健康状態低下	13 (1.5) *2	23 (2.6)	気管支肺炎	1 (0.1)	1 (0.1)	腹痛	0	1 (0.1)
中枢神経系転移	13 (1.5) *1	17 (1.9)	心原性ショック	1 (0.1)	1 (0.1)	急性肺水腫	0	1 (0.1)
呼吸困難	12 (1.4)	12 (1.4)	転移性子宮頸部癌	1 (0.1)	1 (0.1)	有害事象	0	1 (0.1)
肺炎	11 (1.3)	7 (0.8)	出血	1 (0.1)	1 (0.1)	貧血	0	1 (0.1)
心停止	11 (1.3)	2 (0.2)	リンパ節転移	1 (0.1)	1 (0.1)	無気肺	0	1 (0.1)
多臓器不全	9 (1.0)	6 (0.7)	疼痛	1 (0.1)	1 (0.1)	胆管閉塞	0	1 (0.1)

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)		本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)		本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)
心肺不全	7 (0.8)	8 (0.9)	転移性小細胞肺癌	1 (0.1)	1 (0.1)	気管支閉塞	0	1 (0.1)
肝転移	7 (0.8)	8 (0.9)	急性冠動脈症候群	1 (0.1)	0	心障害	0	1 (0.1)
心不全	7 (0.8)	3 (0.3)	狭心症	1 (0.1)	0	脳出血	0	1 (0.1)
疾患進行	6 (0.7)	12 (1.4)	不安	1 (0.1)	0	脳虚血	0	1 (0.1)
死因不明	6 (0.7)	8 (0.9)	不整脈	1 (0.1)	0	胸部不快感	0	1 (0.1)
心肺停止	4 (0.5)	3 (0.3)	心房細動	1 (0.1)	0	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.1)
敗血症性ショック	4 (0.5)	3 (0.3)	骨痛	1 (0.1)	0	自殺既遂	0	1 (0.1)
腎不全	4 (0.5) * ³	2 (0.2)	脳膿瘍	1 (0.1)	0	深部静脈血栓症	0	1 (0.1)
敗血症	3 (0.3)	5 (0.6)	心肺機能窮迫	1 (0.1)	0	播種性血管内凝固	0	1 (0.1)
肺塞栓症	3 (0.3)	3 (0.3)	大脳動脈塞栓症	1 (0.1)	0	脳症	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	3 (0.3)	2 (0.2)	循環虚脱	1 (0.1)	0	胃出血	0	1 (0.1)
転移性肺癌	3 (0.3)	2 (0.2)	尿毒症性昏睡	1 (0.1)	0	頭蓋内出血	0	1 (0.1)
骨転移	3 (0.3)	1 (0.1)	薬物毒性	1 (0.1)	0	肝性脳症	0	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	3 (0.3)	0	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	0	低血圧	0	1 (0.1)
昏睡	2 (0.2)	5 (0.6)	安楽死	1 (0.1)	0	肺障害	0	1 (0.1)
胸水	2 (0.2)	4 (0.5)	胃腸障害	1 (0.1)	0	マラスムス	0	1 (0.1)
肝不全	2 (0.2)	2 (0.2)	吐血	1 (0.1)	0	髄膜転移	0	1 (0.1)
肺転移	2 (0.2)	2 (0.2)	転移性肺癌	1 (0.1)	0	直腸転移	0	1 (0.1)
心筋梗塞	2 (0.2)	2 (0.2)	肝腎不全	1 (0.1)	0	転移性気管支癌	0	1 (0.1)
活動状態低下	2 (0.2)	2 (0.2)	高 Ca 血症	1 (0.1)	0	転移性悪性黒色腫	0	1 (0.1)
肺水腫	2 (0.2)	2 (0.2)	イレウス	1 (0.1)	0	転移部痛	0	1 (0.1)
呼吸窮迫	2 (0.2)	2 (0.2)	黄疸	1 (0.1)	0	転移性腎細胞癌	0	1 (0.1)
急性心不全	2 (0.2)	1 (0.1)	肺膿瘍	1 (0.1)	0	心筋虚血	0	1 (0.1)
転移性結腸癌	2 (0.2)	1 (0.1)	肺感染	1 (0.1)	0	対麻痺	0	1 (0.1)
胃腸出血	2 (0.2)	1 (0.1)	肺浸潤	1 (0.1)	0	腹膜炎	0	1 (0.1)
咯血	2 (0.2)	1 (0.1)	乳様突起炎	1 (0.1)	0	肺臓炎	0	1 (0.1)
低酸素症	2 (0.2)	1 (0.1)	骨髄転移	1 (0.1)	0	気道出血	0	1 (0.1)
肺出血	2 (0.2)	1 (0.1)	膀胱の転移性癌	1 (0.1)	0	後腹膜リンパ節腫脹	0	1 (0.1)
無力症	2 (0.2)	0	転移性非小細胞肺癌	1 (0.1)	0	肉腫	0	1 (0.1)
呼吸停止	2 (0.2)	0	胃閉塞	1 (0.1)	0	脊髄圧迫	0	1 (0.1)
悪液質	1 (0.1)	6 (0.7)	汎血球減少症	1 (0.1)	0	上大静脈閉塞	0	1 (0.1)
転移	1 (0.1)	3 (0.3)	心嚢液貯留	1 (0.1)	0	上室性頻脈	0	1 (0.1)
転移性新生物	1 (0.1)	3 (0.3)	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0	外傷性脳損傷	0	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.1)	3 (0.3)	気道感染	1 (0.1)	0	上部消化管出血	0	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.2)	ショック	1 (0.1)	0			
脳血管発作	1 (0.1) * ²	2 (0.2)	突然死	1 (0.1)	0			

*1：同一被験者において中枢神経系転移及び悪性新生物進行が報告された、*2：同一被験者において脳血管発作及び全身健康状態低下が報告された、*3：同一被験者において悪性新生物進行、腎不全及び呼吸不全が報告された

<参考資料>

(1) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-1 : 20050136DBE試験<2006年4月～実施中 [データカットオフ : 2000年0月] >)

国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験) (「<評価資料> (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験)」の項参照) では、有効性及び安全性の主要解析のためのデータカットオフ日 (2009年3月0日) から当該主要解析が完了するまで (2000年0月0日)、盲検下で本薬又は ZOL の継続投与が可能とされた (延長盲検投与期)。

延長盲検投与期間中 (治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2000年0月0日まで) の死亡は、本薬群で22/1,020例 (2.2%) に、ZOL群で24/1,013例 (2.4%) に認められ (下表)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)		本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)		本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)
全死亡数	22 (2.2)	24 (2.4)	全身健康状態低下	1 (<0.1)	0	転移性乳癌	0	1 (<0.1)
呼吸不全	4 (0.4)	0	高血圧	1 (<0.1)	0	急性心不全	0	1 (<0.1)
肝不全	3 (0.3)	3 (0.3)	多臓器不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	頭蓋内圧上昇	0	1 (<0.1)
乳癌	2 (0.2)	2 (0.2)	胸膜炎	1 (<0.1)	0	白質脳症	0	1 (<0.1)
悪液質	1 (<0.1)	0	肺炎	1 (<0.1)	0	髄膜転移	0	1 (<0.1)
心停止	1 (<0.1)	0	敗血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	転移	0	1 (<0.1)
心肺不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	突然死	1 (<0.1)	0	腎症	0	1 (<0.1)
心肺停止	1 (<0.1)	0	肝転移	0	3 (0.3)	嚥下性肺炎	0	1 (<0.1)
疾患進行	1 (<0.1)	0	中枢神経系転移	0	2 (0.2)	肺高血圧症	0	1 (<0.1)
呼吸困難	1 (<0.1)	0	腹痛	0	1 (<0.1)	急性腎不全	0	1 (<0.1)

また、延長盲検投与期終了後に、本薬群及びZOL群の患者に対して、非盲検下で本薬の継続投与が可能とされ (非盲検投与期)、当該試験成績が120日アップデートレポート (2000年0月0日データカットオフ) として提出された。非盲検投与期間中 (治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2000年0月0日まで) の死亡は、本薬群からの継続投与例で19/317例 (6.0%) に、ZOL群からの切替え投与例で32/334例 (9.6%) に認められ (下表)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群からの継続投与 (317 例)	ZOL 群からの切替え投与 (334 例)		本薬群からの継続投与 (317 例)	ZOL 群からの切替え投与 (334 例)		本薬群からの継続投与 (317 例)	ZOL 群からの切替え投与 (334 例)
全死亡数	19 (6.0)	32 (9.6)	全身健康状態低下	1 (0.3)	2 (0.6)	心停止	0	2 (0.6)
転移性乳癌	3 (0.9)	1 (0.3)	低血圧	1 (0.3)	0	死因不明	0	1 (0.3)
乳癌	2 (0.6)	3 (0.9)	中枢神経系転移	1 (0.3)	4 (1.2)	消化器癌	0	1 (0.3)
肝不全	2 (0.6)	3 (0.9)	肝転移	1 (0.3)	4 (1.2)	肺転移	0	1 (0.3)
肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	髄膜転移	1 (0.3)	1 (0.3)	リンパ節症	0	1 (0.3)
突然死	2 (0.6)	2 (0.6)	敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	リンパ管炎	0	1 (0.3)
脳浮腫	1 (0.3)	0	急性呼吸不全	0	1 (0.3)	呼吸不全	0	1 (0.3)
心不全	1 (0.3)	0	悪液質	0	1 (0.3)			

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-6 : 20050103DBE 試験<2006年5月～実施中 [データカットオフ : 2000年0月] >)

海外第Ⅲ相試験 (20050103 試験) (「<評価資料> (4) 4) 海外第Ⅲ相試験 (20050103 試

験)」の項参照)では、有効性及び安全性の主要解析のためのデータカットオフ日(2009年10月30日)から当該主要解析が完了するまで(2009年11月10日)、盲検下で本薬又はZOLの継続投与が可能とされた(延長盲検投与期)。

延長盲検投与期間中(治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2009年11月10日まで)の死亡は、本薬群で20/943例(2.1%)に、ZOL群で20/945例(2.1%)に認められ(下表)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)		本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)		本薬群 (943例)	ZOL群 (945例)
全死亡数	20 (2.1)	20 (2.1)	骨転移	1 (0.1)	0	発熱性好中球減少症	0	1 (0.1)
死因不明	3 (0.3)	1 (0.1)	肝転移	1 (0.1)	0	胃腸出血	0	1 (0.1)
前立腺癌	3 (0.3)	0	転移性前立腺癌	1 (0.1)	0	髄膜転移	0	1 (0.1)
心不全	2 (0.2)	3 (0.3)	呼吸窮迫	1 (0.1)	0	腹膜炎	0	1 (0.1)
多臓器不全	2 (0.2)	1 (0.1)	敗血症	1 (0.1)	0	肺炎	0	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)	0	心肺停止	0	2 (0.2)	肺敗血症	0	1 (0.1)
悪液質	1 (0.1)	1 (0.1)	無呼吸	0	1 (0.1)	腎不全	0	1 (0.1)
心肺不全	1 (0.1)	0	心停止	0	1 (0.1)	敗血症性ショック	0	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)	0	急性心不全	0	1 (0.1)			
全身健康状態低下	1 (0.1)	0	疾患進行	0	1 (0.1)			

また、延長盲検投与期終了後に、本薬群及びZOL群の患者に対して、非盲検下で本薬の継続投与が可能とされ(非盲検投与期)、当該試験成績が120日アップデートレポート(2009年11月10日データカットオフ)として提出された。非盲検投与期間中(治験薬最終投与後30日以内又はデータカットオフ日の2009年11月10日まで)の死亡は、本薬群からの継続投与例で3/142例(2.1%)に、ZOL群からの切替え投与例で1/115例(0.9%)に認められた。死因は、本薬群からの継続投与例では虫垂炎、心不全及び前立腺癌各1例、ZOL群からの切替え投与例では多臓器不全1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.4-2: 20050244DBE 試験<2006年6月~2006年11月>)

海外第Ⅲ相試験(20050244 試験)(「<評価資料>(4)5 海外第Ⅲ相試験(20050244 試験)」の項参照)では、有効性及び安全性の主要解析のためのデータカットオフ日(2006年4月10日)から当該主要解析が完了するまで(2006年11月10日)、盲検下で本薬又はZOLの継続投与が可能とされた(延長盲検投与期)。

延長盲検投与期間中(治験薬最終投与後30日以内)の死亡は、本薬群で17/878例(1.9%)に、ZOL群で14/878例(1.6%)に認められ(下表)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)		事象名	例数 (%)	
	本薬群 (878例)	ZOL群 (878例)		本薬群 (878例)	ZOL群 (878例)		本薬群 (878例)	ZOL群 (878例)
全死亡数	17 (1.9)	14 (1.6)	マラスムス	1 (0.1)	0	胸痛	0	1 (0.1)
心肺停止	2 (0.2)	2 (0.2)	中枢神経系転移	1 (0.1)	1 (0.1)	肝不全	0	1 (0.1)
呼吸不全	2 (0.2)	0	肝転移	1 (0.1)	0	肺転移	0	1 (0.1)
腹水	1 (0.1)	0	転移性新生物	1 (0.1)	0	多臓器不全	0	1 (0.1)
疾患進行	1 (0.1)	0	多臓器不全	1 (0.1)	0	NSCLC	0	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.1)	転移性 NSCLC	1 (0.1)	0	肺炎	0	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)	0	亜イレウス	1 (0.1)	0	術後創感染	0	1 (0.1) *
肺の悪性新生物	1 (0.1)	0	敗血症性ショック	0	2 (0.2) *	急性腎不全	0	1 (0.1)
悪性新生物進行	1 (0.1)	0	心血管不全	0	1 (0.1)			

*: 同一被験者において敗血症性ショック及び術後創感染が報告された

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-3 : 20050134 試験<2006年2月～実施中 [中間報告のデータカットオフ : 2007年8月] >)

再発及びプラト一期の MM 患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録された 96 例のうち、本薬が 1 回以上投与された 95 例が安全性解析対象とされ、試験期間中 (治験薬最終投与後 30 日以内、又はデータカットオフ日の 2007 年 8 月●日まで) の死亡は 5/95 例 (5.3%) に認められた。死因は、MM 2 例、腎不全、大葉性肺炎及び肺炎各 1 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-4 : 20040215 試験<2006年7月～実施中 [中間報告のデータカットオフ : 2008年4月] >)

再発及び切除不能な骨巨細胞腫患者 (目標症例数 : 35 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

本試験に登録された 37 例全例に本薬が 1 回以上投与され、試験期間中 (治験薬最終投与後 30 日以内、又はデータカットオフ日の 2008 年 4 月●日まで) の死亡は 1/37 例 (2.7%) に認められた。死因は、肺転移であり、治験薬との因果関係は否定された。

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-5 : 20050147 試験<2006年2月～実施中 [中間報告のデータカットオフ : 20●年●月] >)

CRPC 患者 (目標症例数 : 各群 700 例、計 1,400 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 319 施設で実施された。

本試験に登録された 1,435 例全例に本薬が 1 回以上投与され、データカットオフ日までの死亡は 147/1,435 例 (10.2%) に認められた。なお、データカットオフ時点においてデータは盲検化されており、死因の詳細は得られていない。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした 20050136 試験、骨転移を有する CRPC 患者を対象とした 20050103 試験、並びに MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌 (乳癌及び CRPC を除く) 患者を対象とした 20050244 試験の 3 つの第Ⅲ相試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、20050136 試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、20050136 試験、20050103 試験及び 20050244 試験 (以下、「3 つの第Ⅲ相試験」) について、以下に示す検討を行った結果、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、3 つの第Ⅲ相試験における対照として ZOL の 4 週間間隔投与を設定した理由について、以下のように説明している。

3 つの第Ⅲ相試験の計画当時、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における SRE の予防 (発現抑制) を目的として、BP 製剤 (ZOL 又は PAM) の使用が各種ガイドライン等で推奨されていた。これらのうち ZOL は、3 つの第Ⅲ相試験で対象とする悪性腫瘍に対する適応を有していたこと、及びより汎用されていた標準的な治療薬であったことから、対照として選択した。

また、ZOLは3～4週間間隔投与の用法で承認されているものの、①3週間間隔投与と比較して、4週間間隔投与の有効性及び安全性の低下は示されていないこと（Support Cancer Ther 2007; 4: 203-10、J Clin Oncol 2003; 21: 3150-7、J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1458-68、Cancer 2001; 7: 377-87）、②ZOLは、頻回投与によって腎毒性のリスクが高まること（J Support Oncol 2007; 5: 475-82、Support Cancer Ther 2007; 4: 203-10、J Clin Oncol 2003; 21: 4042-57）、並びに③Amgen社の調査により、4週間間隔投与が日常診療で広く使用されていると判断したことから、4週間間隔投与を用法として選択した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 3つの第Ⅲ相試験の設定について

①評価指標及び主要評価項目について

申請者は、3つの第Ⅲ相試験における有効性の評価指標（SRE）及び主要評価項目（初回SRE発現までの期間）について、以下のように説明している。

3つの第Ⅲ相試験の対照であるZOLの承認申請時に提出された臨床試験において、「局所的な不可逆的事象であるi) 病的骨折、ii) 骨への放射線治療〔放射性同位体の使用も含む〕、iii) 骨に対する外科的処置、又はiv) 脊髄圧迫のうち、少なくとも1つの事象が発生すること」が、SREと定義され、評価指標として用いられた。このSREの定義に含まれるi)～iv)の事象は、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者において発現することが多く、臨床的に重要であると認識されていることを踏まえ、3つの第Ⅲ相試験における評価指標として同じ定義のSREを採用した。

また、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対する治療の重要な目的は、SRE発現の低減又は遅延であることから、「初回SRE発現までの期間」を設定した。

機構は、上記のSREの定義は、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者において臨床上的問題となる事象を適切に含んでいること（「平成18年1月18付審査報告書 ソメタ注射液 4mg」参照）から、主要評価項目として初回SRE発現までの期間を設定したことは適切であったと判断した。

②非劣性試験の設定について

機構は、3つの第Ⅲ相試験における非劣性検証の設定について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

3つの第Ⅲ相試験では、Synthesis法を用いて、本薬が、初回SRE発現に関してZOLの効果の少なくとも50%以上を確保することを仮説として、非劣性を検討することとされた。「効果の少なくとも50%以上を確保」については、Rothmann *et al.*により報告（Statist Med 2003; 22: 2395-64）されており、非劣性試験を統計学的に頑健なデザインとするものであると考えた。

また、3つの第Ⅲ相試験では、公表論文から得られる過去の臨床試験成績に基づきZOLに対するプラセボのハザード比を推定した。

骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした20050136試験では、プラセボとZOLを比較した臨床試験成績が限られていたため、類薬であるPAMをプラセボ又はZOLとそれぞれ比較した外国人患者対象の臨床試験成績に基づき、PAMを介してZOLとプラセボを比較した上で、日本人患者を対象にZOLとプラセボを比較した臨床試験成績を加えて、進行乳癌患者におけるZOLに対するプラセボの効果を推定した。

骨転移を有するCRPC患者を対象とした20050103試験では、前立腺癌患者を対象としてZOLとプラセボを比較した臨床試験成績に基づき、前立腺癌患者におけるZOLに対するプラセボの効果を推定した。

MM患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及びCRPCを除く）患者を対象とした

20050244 試験では、当該対象において ZOL とプラセボを直接比較した臨床試験がないため、固形癌（乳癌と前立腺癌を除く）における ZOL をプラセボと比較した臨床試験成績、MM 患者における PAM を介した ZOL とプラセボの比較に基づき、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び CRPC を除く）患者における ZOL に対するプラセボの効果を推定した。

なお、各第Ⅲ相試験と参考にした臨床試験は同様の試験デザインで設計されており、ZOL 群の患者背景及び疾患特性も類似していたことから、constancy assumption については確認されていると考える。

機構は、以下のように考える。

Synthesis 法に基づく非劣性検証の設定においては、対照群の効果が適切に推定されていること、及び constancy assumption が満たされていることが重要であると考え。3 つの第Ⅲ相試験においては、限られた情報に基づいて対照群の効果が推定されており、これらの仮定の適切性について確認することは困難であるものの、ZOL 群に対する本薬群の効果の推定値等を踏まえると、いずれの試験においても一貫して本薬の有効性を示唆する結果が得られていると考える。

3) 有効性の評価結果について

MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における初回 SRE 発現までの期間について、3 つの第Ⅲ相試験により、当該患者で使用される標準的な治療薬である ZOL に対する本薬の非劣性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験)、並びに (4) 4) 海外第Ⅲ相試験 (20050244 試験) 及び 5) 海外第Ⅲ相試験 (20050103 試験)」の項参照)。なお、3 つの第Ⅲ相試験では計画時に設定された目標イベント数 (745 件) が集積されると見積もられた日にデータカットオフが行われたものの、実際にデータベース固定時点で確定されたイベント数は、いずれの試験においても目標イベント数には達していなかった。

機構は、下記の①～③における検討結果を踏まえ、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における、ZOL に対する本薬の有効性が示されたと判断した。

①3 つの第Ⅲ相試験の評価結果について

機構は、3 つの第Ⅲ相試験における本薬の非劣性の評価結果について、以下のように考える。

3 つの第Ⅲ相試験の主要評価項目である初回 SRE 発現までの期間について、いずれの試験においても一定の有効性が認められたことから、ZOL に対する本薬の非劣性は検証されたと判断した。なお、当該試験では、主要解析のためのデータカットオフ日以降も有効性及び安全性の主要解析が完了するまで盲検下で投与することが計画されており（延長盲検投与期）、全盲検投与期（主要盲検投与期及び延長盲検投与期）における初回 SRE 発現までの期間の解析結果（下表）が主要解析結果と同様であったことも確認した。

全盲検投与期における有効性（初回SRE発現までの期間）（FAS）

試験	SRE 発現数 例数 (%)	初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	ハザード比 [95%CI]
20050136 試験	本薬群 (1,026 例)	338 (32.9)	987 [925, NE]
	ZOL 群 (1,020 例)	397 (38.9)	834 [673, 938]
20050103 試験	本薬群 (950 例)	356 (37.5)	629 [554, 756]
	ZOL 群 (951 例)	394 (41.4)	532 [460, 615]
20050244 試験	本薬群 (886 例)	288 (32.5)	579 [456, NE]
	ZOL 群 (890 例)	331 (37.2)	485 [363, 584]

NE：推定できなかった

②悪性腫瘍別及び骨病変別の本薬の有効性について

機構は、骨転移を有する進行固形癌のうち、乳癌及びCRPCにおける本薬の有効性については20050136試験及び20050103試験で悪性腫瘍別に検討されたものの、それ以外の悪性腫瘍については20050244試験の中で纏めて検討されていたことから、本薬の有効性について、悪性腫瘍別及び骨病変別（溶骨性骨病変及び造骨性骨病変）に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

3つの第Ⅲ相試験における悪性腫瘍別の有効性（初回SRE発現までの期間）の結果は、下表のとおりであった。

悪性腫瘍別の有効性（SRE発現数及び初回SRE発現までの期間）（3つの第Ⅲ相試験、FAS）

悪性腫瘍の種類		SRE 発現数 例数 (%)	初回 SRE 発現 までの期間の ハザード比 [95%CI]
乳癌 (20050136 試験)	本薬群 (1,026 例)	315 (30.7)	0.82 [0.71, 0.95]
	ZOL 群 (1,020 例)	372 (36.5)	
CRPC (20050103 試験)	本薬群 (950 例)	341 (35.9)	0.82 [0.71, 0.95]
	ZOL 群 (951 例)	386 (40.6)	
MM、並びに乳癌及びCRPCを除く固形癌 (20050244試験、以下、同様)	本薬群 (886 例)	278 (31.4)	0.84 [0.71, 0.98]
	ZOL 群 (890 例)	323 (36.3)	
乳癌及びCRPCを除く固形癌	本薬群 (799 例)	234 (29.3)	0.81 [0.68, 0.97]
	ZOL 群 (797 例)	277 (34.8)	
NSCLC	本薬群 (350 例)	106 (30.3)	0.85 [0.65, 1.12]
	ZOL 群 (352 例)	112 (31.8)	
腎癌	本薬群 (70 例)	25 (35.7)	0.71 [0.43, 1.17]
	ZOL 群 (85 例)	44 (51.8)	
結腸・直腸癌	本薬群 (55 例)	14 (25.5)	0.74 [0.37, 1.50]
	ZOL 群 (64 例)	21 (32.8)	
小細胞肺癌	本薬群 (61 例)	20 (32.8)	0.75 [0.38, 1.51]
	ZOL 群 (48 例)	15 (31.3)	
膀胱癌	本薬群 (28 例)	7 (25.0)	0.75 [0.27, 2.05]
	ZOL 群 (35 例)	10 (28.6)	
原発不明癌	本薬群 (31 例)	14 (45.2)	2.36 [0.89, 6.22]
	ZOL 群 (27 例)	8 (29.6)	
子宮頸癌	本薬群 (18 例)	4 (22.2)	0.76 [0.21, 2.77]
	ZOL 群 (25 例)	7 (28.0)	
頭頸部癌	本薬群 (24 例)	8 (33.3)	0.70 [0.27, 1.85]
	ZOL 群 (19 例)	10 (52.6)	
胃癌	本薬群 (19 例)	0	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (16 例)	7 (43.8)	
非ホジキンリンパ腫	本薬群 (17 例)	1 (5.9)	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (15 例)	5 (33.3)	
軟部肉腫	本薬群 (18 例)	7 (38.9)	1.46 [0.41, 5.16]
	ZOL 群 (13 例)	6 (46.2)	
子宮体癌	本薬群 (16 例)	3 (18.8)	6.39 [0.63, 64.73]
	ZOL 群 (11 例)	1 (9.1)	
食道癌	本薬群 (10 例)	3 (30.0)	0.36 [0.07, 2.00]
	ZOL 群 (15 例)	6 (40.0)	
その他の癌腫	本薬群 (14 例)	0	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (11 例)	1 (9.1)	
神経内分泌腫瘍/カルチノイド	本薬群 (14 例)	6 (42.9)	1.78 [0.38, 8.35]
	ZOL 群 (10 例)	5 (50.0)	
悪性黒色腫	本薬群 (12 例)	3 (25.0)	0.11 [0.01, 1.12]
	ZOL 群 (11 例)	6 (54.5)	
卵巣癌	本薬群 (12 例)	3 (25.0)	0.31 [0.05, 1.72]

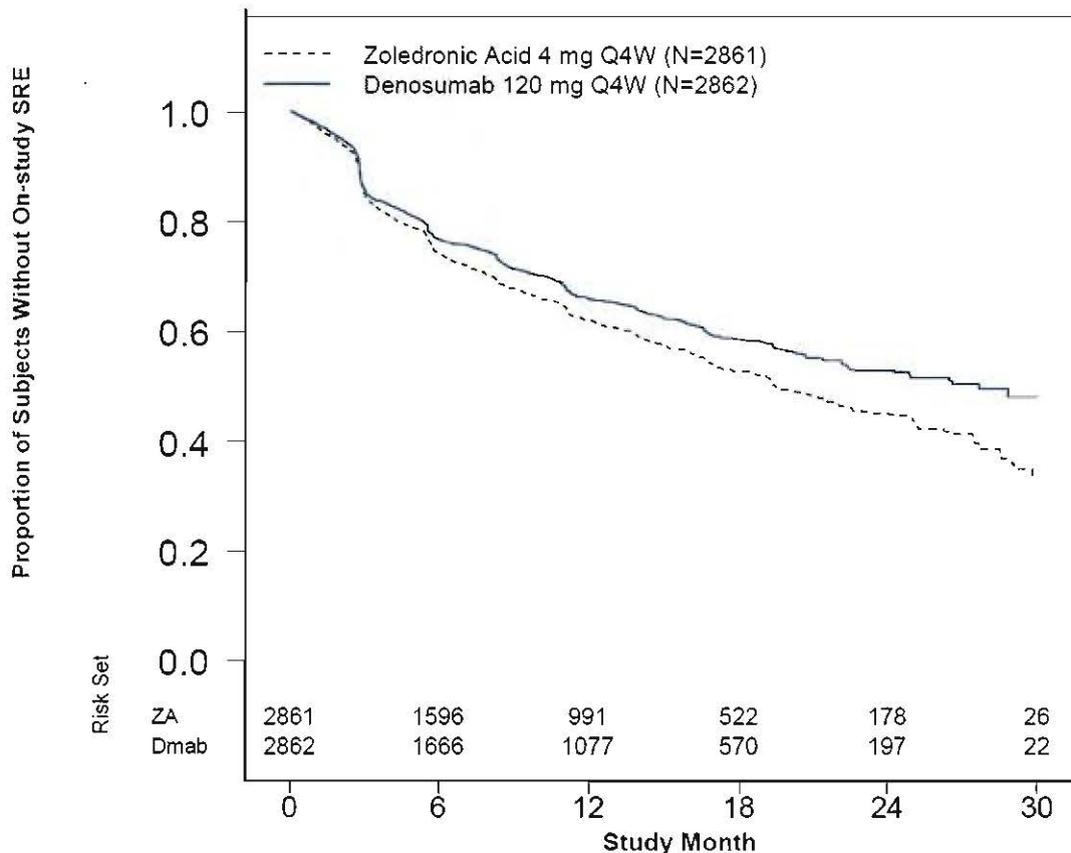
悪性腫瘍の種類		SRE 発現数 例数 (%)	初回 SRE 発現 までの期間の ハザード比 [95%CI]
甲状腺癌	ZOL 群 (7 例)	4 (57.1)	0.50 [0.07, 3.62]
	本薬群 (7 例)	3 (42.9)	
膵臓癌	ZOL 群 (6 例)	3 (50.0)	3.65 [0.33, 40.40]
	本薬群 (3 例)	3 (100.0)	
MM	ZOL 群 (8 例)	1 (12.5)	1.03 [0.68, 1.57]
	本薬群 (86 例)	42 (48.8)	
	ZOL 群 (93 例)	46 (49.5)	

NE : 推定できなかった

また、初回SRE発現までの期間に関する3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、並びに溶骨性骨病変及び造骨性骨病変に関するサブグループ解析結果は、下表及び下図のとおりであった。

本薬の有効性（初回SRE発現までの期間）（3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS）		
	本薬群	ZOL 群
例数	2,862	2,861
初回 SRE 数 (%)	934 (32.6)	1,081 (37.8)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	842 [737, NE]	592 [564, 652]
ハザード比*1 [95%CI]	0.83 [0.76, 0.90]	
p 値*2 (非劣性)	< 0.0001	
p 値 (優越性)	< 0.0001	

NE : 推定できなかった、*1 : Cox比例ハザードモデル（試験、各試験の割付因子により層別）、*2 : Synthesis法



初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線 (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

溶骨性骨病変に対する有効性 (初回SRE発現までの期間) (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

	溶骨性		非溶骨性	
	本薬群	ZOL群	本薬群	ZOL群
例数	380	390	2,482	2,471
初回 SRE 数 (%)	175 (46.1)	173 (44.1)	759 (30.6)	908 (36.7)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	421.0 [272.0, 526.0]	381.0 [295.0, 520.0]	NE [809.0, NE]	630.0 [585.0, 685.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.99 [0.79, 1.23]		0.79 [0.72, 0.87]	

NE: 推定できなかった、*1: Cox比例ハザードモデル (試験、各試験の割付因子により層別)

造骨性骨病変に対する有効性 (初回SRE発現までの期間) (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

	造骨性		非造骨性	
	本薬群	ZOL群	本薬群	ZOL群
例数	1,033	952	1,829	1,909
初回 SRE 数 (%)	302 (29.2)	366 (38.4)	632 (34.6)	715 (37.5)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	NE [NE, NE]	597.0 [539.0, 670.0]	737.0 [629.0, 877.0]	590.0 [518.0, 687.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.71 [0.61, 0.83]		0.90 [0.80, 1.00]	

NE: 推定できなかった、*1: Cox比例ハザードモデル (試験、各試験の割付因子により層別)

以上のサブグループ解析の結果等により、本薬の有効性は、悪性腫瘍及び骨病変の種類に係らず一貫した頑健な治療効果を示していることから、種々の悪性腫瘍による骨病変に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、悪性腫瘍別及び骨病変別の本薬の有効性について、20050244試験で検討された個々の悪性腫瘍の患者数は限られており、悪性腫瘍ごとに本薬の有効性について結論付けることはできないものの、以下に示す理由から、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対する本薬の非劣性は示されたと判断した。

- ZOLは種々の悪性腫瘍による骨病変に対して適応を有しており、本薬も同様に種々の悪性腫瘍に対して有効性が期待されるとの仮説の下で20050244試験が実施され、全患者集団においてZOL群に対する本薬群の非劣性が検証されていること。
- 一貫した試験デザイン、評価項目、統計学的手法等を用いて実施された3つの第Ⅲ相試験の併合解析並びに骨病変の種類別の解析により、MMを含む溶骨性病変、PCを含む造骨性病変ともに本薬の一貫した有効性が示されていること。

③全生存期間及び全病勢の進行までの期間について

申請者は、全生存期間（Overall survival、以下、「OS」）及び全病勢の進行までの期間に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

OSに関する3つの第Ⅲ相試験及びその併合解析の結果は下表のとおりであり、両群間でそれぞれ同様であった。

OS（3つの第Ⅲ相試験及びその併合解析結果、FAS）

	生存*数 (%)	OS*中央値 [95%CI] (日)	ハザード比 [95%CI]
20050136 試験			
ZOL (1,020 例)	715 (70.1)	NE [NE, NE]	
本薬 (1,026 例)	725 (70.7)	894.0 [883.0, NE]	0.95 [0.81, 1.11]
20050244試験			
ZOL (890 例)	416 (46.7)	382.0 [334.0, 423.0]	
本薬 (886 例)	407 (45.9)	366.0 [326.0, 432.0]	0.95 [0.83, 1.08]
20050103試験			
ZOL (951 例)	490 (51.5)	602.0 [551.0, 635.0]	
本薬 (950 例)	476 (50.1)	592.0 [551.0, 660.0]	1.03 [0.91, 1.17]
3試験併合解析			
ZOL (2,861 例)	1,621 (56.7)	678.0 [635.0, 716.0]	
本薬 (2,862 例)	1,608 (56.2)	685.0 [647.0, 726.0]	0.99 [0.91, 1.07]

NE：推定できなかった

20050136試験の日本人患者(136例)のOSについても、全患者集団と同様の結果が示され、また、両群間で同様であった（ハザード比 [95%CI]：1.00 [0.42, 2.39]）。

20050244試験については、i) 割付因子とされたNSCLC、MM及びその他の悪性腫瘍別のOSの解析、並びにii) 10例以上が組み入れられた悪性腫瘍別のOSの解析を行った。

i) については、NSCLC (702例)では本薬群で良好なOSを示し（ハザード比 [95%CI]：0.79 [0.65, 0.95]）、一方、MM (180例)ではZOL群で良好なOSを示した（ハザード比 [95%CI]：2.26 [1.13, 4.50]）。また、その他の悪性腫瘍 (894例)では両群間でOSが類似していた（ハザード比 [95%CI]：1.08 [0.90, 1.30]）。

ii) については、膀胱癌 (63例)では本薬群で良好なOSを示し（ハザード比 [95%CI]：0.45 [0.22, 0.92]）、子宮体癌 (27例)ではZOL群で良好なOSを示した（ハザード比 [95%CI]：10.26 [1.29, 81.61]）。

また、全病勢の進行までの期間に関する3つの第Ⅲ相試験及びその併合解析の結果は下表のとおりであり、両群間でそれぞれ同様であった。

全病勢の進行までの期間（3つの第Ⅲ相試験及びその併合解析結果、FAS）

	増悪*数（%）	全病勢の進行*までの期間 の中央値 [95%CI]（日）	ハザード比 [95% CI]
20050136 試験			
ZOL（1,020 例）	664（65.1）	385.0 [343.0, 420.0]	1.00 [0.89, 1.11]
本薬（1,026 例）	648（63.2）	367.0 [341.0, 398.0]	
20050244試験			
ZOL（890 例）	600（67.4）	176.0 [169.0, 197.0]	1.00 [0.89, 1.12]
本薬（886 例）	612（69.1）	175.0 [164.0, 198.0]	
20050103試験			
ZOL（951 例）	630（66.2）	257.0 [250.0, 283.0]	1.06 [0.95, 1.18]
本薬（950 例）	667（70.2）	256.0 [248.0, 284.0]	
3試験併合解析			
ZOL（2,861 例）	1,894（66.2）	267.0 [256.0, 283.0]	1.02 [0.95, 1.08]
本薬（2,862 例）	1,927（67.3）	261.0 [253.0, 284.0]	

20050136試験の日本人患者（136例）の全病勢の進行までの期間についても、全患者集団と同様の結果が示され、また、両群間で同様であった（ハザード比 [95%CI] : 0.94 [0.63, 1.40]）。

機構は、20050244試験のサブグループ解析の結果、悪性腫瘍の種類によってOSの結果に差異が認められていることから、OSに対する本薬の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3つの第Ⅲ相試験においては、病勢の転帰に対する予後因子を選択基準又は割付因子に加える等の、ベースライン特性に対する特別な対応を行わなかったために本薬群とZOL群の間に不均衡が生じ、OSの結果に影響を及ぼした可能性がある。実際に、20050244試験において、NSCLCではPS 2の患者（本薬群15.4%、ZOL群19.6%）、また、MMでは下記の予後不良因子について、本薬群とZOL群の間に不均衡が認められた。

- ベースライン時の腎機能低下患者（CCr 40mL/min未満）（本薬群9%、ZOL群2%）
- 診断時の病期がI期の患者（本薬群8%、ZOL群14%）
- PS 0の患者（本薬群23%、ZOL群32%）
- 試験開始前又は試験期間中に幹細胞移植による積極的治療が実施された患者（本薬群16%、ZOL群 25%）
- 同意撤回あるいは追跡不能により試験を中止した患者（本薬群14%、ZOL群18%）

なお、20050244試験におけるOSの結果に関する両群間の差異については、検討された個々の悪性腫瘍の患者数が少ないことから、結論付けることはできないと考える。

機構は、以下のように考える。

OS及び全病勢の進行までの期間に関する3つの第Ⅲ相試験及びその併合解析の結果から、ZOL投与と比較して、本薬投与によりOS及び全病勢の進行までの期間を悪化させる傾向は認められていないことを確認した。

また、OSに関する悪性腫瘍別のサブグループ解析において、本薬群と比較してZOL群で良好な結果を示している悪性腫瘍も認められるものの、当該結果はサブグループ解析の結果であることに加えて、提出された3つの第Ⅲ相試験はいずれもOSに対する本薬の影響を検証することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、当該サブグループ解析結果のみを以て、個々の悪性腫瘍におけるOSに対する本薬の影響について判断することは適切ではないと考える。ただし、現時点の臨床試験成績から得られている情報は限られていることから、MM患者を対象として実施予定の国際共同第Ⅲ相試験（0482試験）の結果を含め新たな知見が得られた場合は、速やかに情報提供する必要があると判断した。

4) 日本人患者における有効性について

20050136試験における日本人患者集団の初回SRE発現までの期間は、下表のとおりであった。

日本人患者における有効性（初回SRE発現までの期間）（2009年3月●日データカットオフ）		
	本薬群	ZOL群
例数	69	67
SRE数（%）	11（15.9）	25（37.3）
初回SRE発現までの期間の中央値 [95%CI]（日）	NE [NE, NE]	NE [504.0, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.47 [0.23, 0.96]	

NE：推定できなかった、*：Cox比例ハザードモデル（SREの既往（有無）、経口BP製剤の使用歴（有無）、無作為割付前6週間以内の化学療法（有無）、及び地域（日本又はその他の国）により層別）

機構は、以下のように考える。

日本人患者については、本薬の有効性の検討症例数は限られ、また、骨転移を有する進行乳癌患者の結果しか得られていないものの、骨転移を有する日本人進行乳癌患者の有効性は20050136試験全体の有効性と大きな差異はないこと、また、「(2)3)②悪性腫瘍別及び骨病変別の本薬の有効性について」の項における検討により悪性腫瘍及び骨病変の種類にかかわらず本薬の一貫した試験成績が得られていることも考慮し、日本人MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対して本薬の有効性は期待できるものと判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv)臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、低Ca血症、顎骨壊死（以下、「ONJ」）及び感染症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考えた。

機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 3つの第Ⅲ相試験における安全性プロファイルについて

申請者は、3つの第Ⅲ相試験における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

3つの第Ⅲ相試験において認められた安全性プロファイルの概要は、下表のとおりであった。

重篤な有害事象の発現率に関して、各試験における本薬群とZOL群で大きな差異は認められなかった。一方、試験間で差異が認められたものの、当該差異は各対象集団の悪性腫瘍及び年齢の違い（3つの第Ⅲ相試験における年齢の平均値は、20050136試験の本薬群：56.8、ZOL群：56.6、20050244試験の本薬群：59.3、ZOL群：60.6、20050103試験の本薬群：70.5、ZOL群：71.0）を反映したものであると考えられた。

本薬の安全性の概要 (3つの第Ⅲ相試験)

	2005136 試験 例数 (%)		20050244 試験 例数 (%)		20050103 試験 例数 (%)	
	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)	本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)
全有害事象	977 (95.8)	985 (97.2)	841 (95.8)	842 (95.9)	916 (97.1)	918 (97.1)
重篤な有害事象	453 (44.4)	471 (46.5)	552 (62.9)	581 (66.2)	594 (63.0)	568 (60.1)
死亡	204 (20.0)	215 (21.2)	329 (37.5)	331 (37.7)	283 (30.0)	276 (29.2)
有害事象による試験中止	48 (4.7)	71 (7.0)	131 (14.9)	133 (15.1)	91 (9.7)	76 (8.0)
有害事象による治験薬の投与中止	98 (9.6)	125 (12.3)	91 (10.4)	109 (12.4)	164 (17.4)	138 (14.6)
Grade 3 以上の有害事象	609 (59.7)	635 (62.7)	673 (76.7)	702 (80.0)	718 (76.1)	672 (71.1)

3つの第Ⅲ相試験で発現した主な有害事象は、両群で悪心、貧血、疲労、背部痛、食欲減退、無力症、便秘、呼吸困難、下痢、関節痛、骨痛及び嘔吐（下表）であった。これらの有害事象は3試験間で類似していた。

本薬群又はZOL群で20%以上発現した有害事象 (3つの第Ⅲ相試験)

	2005136 試験 例数 (%)		20050244 試験 例数 (%)		20050103 試験 例数 (%)	
	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)	本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)
悪心	356 (34.9)	384 (37.9)	248 (28.2)	266 (30.3)	272 (28.8)	245 (25.9)
貧血	192 (18.8)	232 (22.9)	242 (27.6)	286 (32.6)	337 (35.7)	341 (36.1)
疲労	301 (29.5)	324 (32.0)	211 (24.0)	220 (25.1)	257 (27.3)	222 (23.5)
背部痛	241 (23.6)	264 (26.1)	173 (19.7)	196 (22.3)	304 (32.2)	287 (30.4)
食欲減退	193 (18.9)	192 (19.0)	196 (22.3)	228 (26.0)	267 (28.3)	274 (29.0)
無力症	196 (19.2)	202 (19.9)	172 (19.6)	180 (20.5)	239 (25.3)	239 (25.3)
便秘	176 (17.3)	205 (20.2)	191 (21.8)	214 (24.4)	236 (25.0)	251 (26.6)
呼吸困難	222 (21.8)	190 (18.8)	220 (25.1)	200 (22.8)	143 (15.2)	117 (12.4)
下痢	231 (22.6)	207 (20.4)	168 (19.1)	171 (19.5)	178 (18.9)	152 (16.1)
関節痛	250 (24.5)	291 (28.7)	126 (14.4)	139 (15.8)	194 (20.6)	202 (21.4)
嘔吐	212 (20.8)	238 (23.5)	186 (21.2)	183 (20.8)	168 (17.8)	149 (15.8)
骨痛	186 (18.2)	238 (23.5)	143 (16.3)	156 (17.8)	235 (24.9)	245 (25.9)
四肢痛	204 (20.0)	222 (21.9)	123 (14.0)	132 (15.0)	197 (20.9)	196 (20.7)
末梢性浮腫	174 (17.1)	150 (14.8)	106 (12.1)	138 (15.7)	192 (20.4)	174 (18.4)
発熱	170 (16.7)	247 (24.4)	139 (15.8)	182 (20.7)	100 (10.6)	133 (14.1)
頭痛	197 (19.3)	214 (21.1)	101 (11.5)	96 (10.9)	62 (6.6)	72 (7.6)

本薬群又はZOL群で5%以上発現した Grade 3 以上の有害事象 (3つの第Ⅲ相試験)

	2005136 試験 例数 (%)		20050244 試験 例数 (%)		20050103 試験 例数 (%)	
	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)	本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)
貧血	69 (6.8)	68 (6.7)	88 (10.0)	114 (13.0)	165 (17.5)	144 (15.2)
呼吸困難	82 (8.0)	61 (6.0)	91 (10.4)	93 (10.6)	50 (5.3)	42 (4.4)
好中球減少症	87 (8.5)	93 (9.2)	69 (7.9)	66 (7.5)	41 (4.3)	34 (3.6)
疲労	62 (6.1)	63 (6.2)	63 (7.2)	66 (7.5)	68 (7.2)	48 (5.1)
無力症	42 (4.1)	41 (4.0)	51 (5.8)	59 (6.7)	83 (8.8)	73 (7.7)
骨痛	31 (3.0)	44 (4.3)	52 (5.9)	58 (6.6)	82 (8.7)	80 (8.5)
背部痛	36 (3.5)	42 (4.1)	48 (5.5)	59 (6.7)	69 (7.3)	85 (9.0)
悪性新生物進行	5 (0.5)	6 (0.6)	110 (12.5)	104 (11.8)	2 (0.2)	3 (0.3)
血小板減少	34 (3.3)	37 (3.7)	54 (6.2)	57 (6.5)	24 (2.5)	17 (1.8)
中枢神経系転移	44 (4.3)	45 (4.4)	47 (5.4)	44 (5.0)	14 (1.5)	8 (0.8)
肺炎	16 (1.6)	21 (2.1)	51 (5.8)	44 (5.0)	35 (3.7)	25 (2.6)
低Ca血症	16 (1.6)	12 (1.2)	37 (4.2)	18 (2.1)	48 (5.1)	15 (1.6)
呼吸不全	21 (2.1)	20 (2.0)	47 (5.4)	41 (4.7)	24 (2.5)	14 (1.5)

	2005136 試験 例数 (%)		20050244 試験 例数 (%)		20050103 試験 例数 (%)	
	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)	本薬群 (878 例)	ZOL 群 (878 例)	本薬群 (943 例)	ZOL 群 (945 例)
四肢痛	22 (2.2)	23 (2.3)	27 (3.1)	23 (2.6)	34 (3.6)	54 (5.7)
前立腺癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	35 (3.7)	53 (5.6)

また、本薬と同じ骨吸収抑制作用を有する BP 製剤では、腎障害を引き起こすこと、及び腎機能障害患者の腎機能を更に悪化させることが知られているものの、作用機序の観点から本薬は腎機能に対して影響を及ぼすことはないと考えられること、及び非臨床試験において腎機能に対する本薬の作用は認められなかったことから、本薬は腎障害を引き起こさないと考える。実際に、3つの第Ⅲ相試験において、血清クレアチニン濃度の異常及び腎毒性と関連する有害事象は、本薬群でそれぞれ 17.0%及び 9.2%、ZOL 群でそれぞれ 20.9%及び 11.8%であり ZOL 群と比較して本薬群で低く、本薬群で認められた腎障害は、抗悪性腫瘍剤や抗生物質等の薬剤によるものであると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性プロファイルは、腎障害等の発現率で ZOL との差異が示唆されているものの、ZOL と概ね類似していると考え。また、3つの第Ⅲ相試験における対象患者の安全性プロファイルについては、試験間での比較は困難であるものの、特定の対象患者でのみ発現率及び重症度が高くなる有害事象は認められないと考える。

ただし、3つの第Ⅲ相試験において、本薬投与により、主な有害事象として悪心、貧血、疲労、背部痛、食欲減退、無力症、便秘、呼吸困難、下痢、関節痛、骨痛、嘔吐等が発現したことから、当該事象が発現する可能性があることについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

2) 日本人患者における安全性について

申請者は、日本人患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

20050136試験において、日本人患者集団と全患者集団における発現率20%以上で認められた有害事象は下表のとおりであった。

本薬群又はZOL群で20%以上発現した有害事象 (20050136試験)

	日本人患者集団 例数 (%)		全患者集団 例数 (%)	
	本薬群 (69 例)	ZOL 群 (67 例)	本薬群 (1,020 例)	ZOL 群 (1,013 例)
疲労	44 (63.8)	53 (79.1)	301 (29.5)	324 (32.0)
悪心	39 (56.5)	39 (58.2)	356 (34.9)	384 (37.9)
食欲減退	33 (47.8)	38 (56.7)	179 (17.5)	177 (17.5)
鼻咽頭炎	32 (46.4)	39 (58.2)	84 (8.2)	94 (9.3)
脱毛症	28 (40.6)	34 (50.7)	159 (15.6)	142 (14.0)
口内炎	26 (37.7)	22 (32.8)	90 (8.8)	71 (7.0)
発熱	23 (33.3)	36 (53.7)	170 (16.7)	247 (24.4)
便秘	21 (30.4)	32 (47.8)	176 (17.3)	205 (20.2)
下痢	20 (29.0)	17 (25.4)	231 (22.6)	207 (20.4)
嘔吐	19 (27.5)	19 (28.4)	212 (20.8)	238 (23.5)
関節痛	17 (24.6)	28 (41.8)	250 (24.5)	291 (28.7)
背部痛	17 (24.6)	20 (29.9)	241 (23.6)	264 (26.1)
そう痒症	17 (24.6)	13 (19.4)	59 (5.8)	66 (6.5)
頭痛	16 (23.2)	22 (32.8)	197 (19.3)	214 (21.1)
肝機能異常	16 (23.2)	7 (10.4)	31 (3.0)	23 (2.3)
不眠症	16 (23.2)	22 (32.8)	124 (12.2)	136 (13.4)

	日本人患者集団 例数 (%)		全患者集団 例数 (%)	
	本薬群 (69例)	ZOL群 (67例)	本薬群 (1,020例)	ZOL群 (1,013例)
発疹	15 (21.7)	24 (35.8)	97 (9.5)	100 (9.9)
体重減少	12 (17.4)	16 (23.9)	79 (7.7)	94 (9.3)
呼吸困難	11 (15.9)	3 (4.5)	222 (21.8)	190 (18.8)
末梢性浮腫	11 (15.9)	14 (20.9)	174 (17.1)	150 (14.8)
貧血	9 (13.0)	10 (14.9)	192 (18.8)	232 (22.9)
四肢痛	9 (13.0)	15 (22.4)	204 (20.0)	222 (21.9)

日本人患者集団において、有害事象の発現率（本薬群97.1%、ZOL群100%）、重篤な有害事象の発現率（40.6%、40.3%）、死亡に至った有害事象の発現率（8.7%、10.4%）、Grade 3以上の有害事象の発現率（50.7%、55.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（5.8%、7.5%）、及び試験の中止に至った有害事象の発現率（1.4%、3.0%）は投与群間で類似していた。治験薬との関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった。

全患者集団の本薬群と比較して、日本人患者集団の本薬群で発現率が10%以上高かった有害事象は、疲労、悪心、食欲減退、鼻咽頭炎、脱毛症、口内炎、発熱、便秘、そう痒症、肝機能異常、不眠症、発疹及び味覚異常であった。このうち、ZOL群と比較して本薬群で5%以上高かった事象は、そう痒症及び肝機能異常であった。そう痒症については、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象は認められず、また、肝機能異常については、死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象（日本人患者集団の本薬群1.4%、ZOL群4.5%、以下、同様）、投与中止に至った有害事象（1.4%、0%）、及びGrade 3以上の有害事象（7.2%、7.5%）は両群間で大きな差異が認められなかった。

以上より、本薬の安全性プロファイルは国内外で異ならず、日本人においても本薬は忍容可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬投与時の安全性が検討された日本人患者は少数であり、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、国内外で安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人患者においても本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬投与の際、日本人においてそう痒症及び肝機能異常の発現率が高かったことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

3) 低Ca血症について

本薬は骨吸収抑制作用を有しており、血清Ca濃度を低下させる可能性があるため、本薬の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、本薬投与中にCa及びビタミンD製剤の投与が推奨されていた。

申請者は、本薬投与による低Ca血症（低Ca血症、血中Ca減少、Ca欠乏及びCaイオン減少）について、以下のように説明している。

3つの第Ⅲ相試験の併合解析（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set、以下、「安全性の併合解析」）の結果、本薬群273/2,841例（9.6%）及びZOL群141/2,836例（5.0%）で低Ca血症を発現した。このうち、重篤な低Ca血症は、本薬群41/2,841例（1.4%）、ZOL群17/2,836例（0.6%）に認められた。また、Grade 3のアルブミン補正血清Ca値の低下は、本薬群72/2,841例（2.5%）及びZOL群33/2,836例（1.2%）、Grade 4のアルブミン補正血清Ca値の低下は、本薬群16/2,841例（0.6%）及びZOL群5/2,836例（0.2%）に認められた。なお、低Ca血症を発現した患者のうち、本薬群104/2,841例（3.6%）及びZOL群47/2,836例（1.7%）にCaが静脈内投与された。

20050136試験の日本人患者集団では、本薬群3/69例（4.3%）及びZOL群4/67例（6.0%）

で低Ca血症を発現した。このうち、重篤な低Ca血症は、本薬群1/69例（1.4%）のみに認められた。また、Grade 3のアルブミン補正血清Ca値の低下は、本薬群2/69例（2.9%）及びZOL群3/67例（4.5%）、Grade 4のアルブミン補正血清Ca値の低下は、ZOL群1/67例（1.5%）のみに認められた。なお、低Ca血症を発現した患者のうち、ZOL群の1/67例（1.5%）にCaが静脈内投与された。

機構は、Ca及びビタミンD製剤投与の有無と低Ca血症の発現との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3つの第Ⅲ相試験では、本薬群2,511/2,841例（88.4%）及びZOL群2,439/2,836例（86.0%）で試験期間中にCa又はビタミンD製剤の補充が行われ、補充を受けた患者と比較して、Ca又はビタミンD製剤の補充を受けなかった患者で低Ca血症の発現率が高く、また、Grade 3又は4の低Ca血症が高かった（下表）。

以上の結果も踏まえると、本薬の製造販売後においても、本薬投与時にはCa及びビタミンDの補充が推奨されることから、添付文書等により、Ca及びビタミンD製剤の補充の必要性について、注意喚起する予定である。

低Ca血症の発現者数（Ca及びビタミンD製剤補充の有無別集計）

低Ca血症*	Ca又はビタミンD製剤 補充あり			Ca又はビタミンD製剤 補充なし		
	本薬群 (2,374例)	ZOL群 (2,380例)	合計 (4,754例)	本薬群 (467例)	ZOL群 (456例)	合計 (923例)
全Grade	126 (5.3)	73 (3.1)	199 (4.2)	147 (31.5)	68 (14.9)	215 (23.3)
Grade 3	48 (1.9)	25 (1.0)	73 (1.5)	24 (6.7)	8 (2.0)	32 (4.2)
Grade 4	9 (0.4)	4 (0.2)	13 (0.3)	7 (2.0)	1 (0.2)	8 (1.1)

*：アルブミン補正血清Ca値の低下

機構は、以下のように考える。

本薬投与による低Ca血症について、ZOL投与と比較して発現率及び重篤度が高い傾向にあり、また、Ca及びビタミンD製剤を併用しなかった場合には、発現率及び重篤度が更なる傾向が認められていることから、注意する必要があると考える。したがって、添付文書において、本薬投与開始前及び投与中はCa、リン等の血清電解質濃度を定期的に測定し、必要に応じてCa及びビタミンD製剤を補充する必要がある旨を記載し、注意喚起することが適切であると考えます。

4) ONJについて

ONJを発現する機序については、複数の報告(Ann Oncol 2006; 17: 1197-204等)がなされ、骨代謝回転の抑制等が考えられている。また、本薬は破骨細胞の形成、活性化及び生存を抑制し、骨代謝回転を抑制する作用を有していること、並びに本薬と同様に骨代謝回転を抑制する作用を有するBP製剤の投与によりONJを発現することが知られていることから、本薬投与によりONJを発現することが懸念されていた。

申請者は、本薬投与によるONJの発現について、以下のように説明している。

3つの第Ⅲ相試験では、治験責任（分担）医師によりONJとして報告されたもの、及び事前に特定した有害事象のリストに該当する事象*として報告されたものについては、ONJ独立判定委員会が評価した。

その併合解析（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set）の結果、本薬群 52/2,841例（1.8%）及びZOL群 37/2,836例（1.3%）でONJが発現し、このうち、死亡例は認められなかった。いずれの投与群においても、ONJと判定された患者の約半数は、歯肉又は口腔感染が認められ、また、ONJに対する外科的治療（大部分は腐骨除去、徹底的な搔爬、軽い搔爬、又は抜歯）を受けた。骨切除が必要とされた患者は本薬群 3/2,841例（0.1%）及びZOL群 1/2,836例（0.03%）と少なかった。また、ONJを発現した患者のうち、①抜歯、口腔衛生不良、又は歯科装置の使用の既往歴があった患者は、本薬群 42/52例（81%）及び

ZOL 群 30/37 例 (81%)、②血管新生阻害剤の投与歴を有する患者は、本薬群 6/52 例 (11.5%) 及び ZOL 群 8/37 例 (21.6%)、③化学療法剤の投与歴を有する患者は、本薬群 36/52 例 (69.2%) 及び ZOL 群 27/37 例 (73.0%)、並びに④BP 製剤の投与歴を有する患者は、本薬群 1/52 例 (1.9%)、ZOL 群 4/37 例 (10.8%) であった。

20050136試験の日本人患者集団では、本薬群1/69例 (1.4%) 及びZOL群1/67例 (1.5%) でONJを発現した。このうち、本薬群の1例については、歯周炎、歯槽膿漏、及び試験開始前1年以内の抜歯歴を有していた。

以上を踏まえ、本薬の添付文書には、BP製剤において一般的に推奨されるONJの予防方法について記載する予定である。

*：顎膿瘍、歯組織の壊死、口腔瘻、骨壊死、口腔膿瘍、歯肉膿瘍、口腔手術、顎痛、歯槽骨炎、歯肉びらん、口腔上顎洞瘻、歯周破壊、骨デブリードマン、歯肉潰瘍、骨切除、歯根膜感染、骨障害、顎部病変部切除、骨炎、歯周手術、骨侵食、顎手術、骨髄炎、第一次腐骨、骨瘻孔、弛緩歯、急性骨髄炎、第二次腐骨、骨梗塞、顎顔面手術、慢性骨髄炎、腐骨摘出、歯瘻、壊死、骨髄炎ドレナージ、及び第三次腐骨

機構は、以下のように考える。

本薬投与により、本薬と同様に骨代謝回転を抑制する ZOL 投与時と同程度の発現率及び重症度で ONJ を発現することが示唆されていることから、本薬投与時においても当該事象の発現に注意する必要があると考える。

したがって、本薬投与により ONJ を発現した患者において、本薬と同様に骨代謝回転を抑制する BP 製剤における ONJ のリスク因子として知られている抜歯、口腔内不衛生、歯科装置の使用等が認められたこと、及び BP 製剤において一般的に推奨される ONJ の予防方法については、資材等により注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与により ONJ を発現する機序、並びに ONJ の予測因子及び予防方法等については、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、本薬投与による ONJ のリスクを最小化するために、医師及び歯科医師に対して適切に情報提供するとともに、患者に対しては ONJ のリスク、歯科受診の必要性及び歯科受診時に本薬の使用を歯科医師に連絡することの重要性について十分な説明を行い、これらの情報を患者が十分理解していることを確認する必要があると判断した。

5) 感染症、皮膚感染症及び皮膚関連有害事象について

申請者は、本薬投与により発現する感染症、皮膚感染症及び皮膚関連有害事象について、以下のように説明している。

RANKL は、活性化した T 細胞及び B 細胞に、RANK は骨髄由来の成熟樹状細胞に発現していること (「3.i」<審査の概略> (2) 1) 免疫系に対する作用」の項参照) から、i) 感染症について検討した。また、下記の理由から、ii) 皮膚感染症、及びiii) 皮膚関連有害事象についても検討した。

- 角化細胞は RANKL を発現し、RANKL 阻害によりマウスの皮膚内に存在する制御性 T 細胞の数が減少し、結果的に炎症性反応が増強したことが報告されていること (Nat Med 2006; 12: 1372-9、Nat Med 2006; 12: 1358-9)。
- 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 20030216 試験において、蜂巣炎 (本薬群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満)、丹毒 (本薬群 0.2%、プラセボ群 0%) 等の重篤な皮膚感染症の発現率に群間差が認められたこと。
- 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 20030216 試験において、皮膚関連有害事象の発現率が、プラセボ群 (1.7%) と比較して本薬群 (3.0%) で高かったこと。

①感染症

安全性の併合解析の結果、感染症全般に関する有害事象は、本薬群で1,233/2,841例 (43.4%)、ZOL群で1,218/2,836例 (42.9%) に認められた。このうち、本薬群又はZOL群

で5%以上発現した個々の有害事象は、尿路感染、鼻咽頭炎及び肺炎であった（下表）。

本薬群又はZOL群で5%以上発現した感染症（3つの第Ⅲ相試験）

	例数 (%)			
	本薬群 (2,841 例)		ZOL群 (2,836 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
尿路感染	220 (7.7)	41 (1.4)	262 (9.2)	46 (1.6)
鼻咽頭炎	149 (5.2)	3 (0.1)	163 (5.7)	1 (<0.1)
肺炎	147 (5.2)	102 (3.6)	130 (4.6)	90 (3.2)

20050136試験の日本人患者集団では、本薬群で42/69例 (60.9%)、ZOL群で50/67例 (74.6%) に感染症が認められた。このうち、本薬群又はZOL群で5%以上発現した個々の有害事象（以下、本薬群、ZOL群の順）は、鼻咽頭炎 (46.4%、58.2%)、膀胱炎 (7.2%、9.0%)、肺炎 (5.8%、6.0%)、蜂巣炎 (1.4%、9.0%) であった。Grade3以上の感染症の発現率は、本薬群2.9%、ZOL群で7.5%であった。

②皮膚感染症

安全性の併合解析の結果、皮膚感染症は、本薬群で3.0%、ZOL群で2.7%に認められ、個々の有害事象は下表のとおりであった。

皮膚感染症（3つの第Ⅲ相試験）

	例数 (%)			
	本薬群 (2,841 例)		ZOL群 (2,836 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蜂巣炎	51 (1.8)	20 (0.7)	47 (1.7)	16 (0.6)
丹毒	17 (0.6)	5 (0.2)	14 (0.5)	4 (0.1)
皮膚感染症	11 (0.4)	2 (<0.1)	10 (0.4)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	8 (0.3)	3 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
感染性皮膚潰瘍	3 (0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊死性筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

20050136試験の日本人患者集団では、本薬群1/69例 (1.4%)、ZOL群6/67例 (9.0%) で皮膚感染症が認められた。このうち、本薬群の1例は蜂巣炎であった。Grade3以上の皮膚感染症は、いずれの群でも認められなかった。

③皮膚関連有害事象

安全性の併合解析の結果、皮膚関連有害事象は、本薬群55/2,841例 (1.9%)、ZOL群46/2,836例 (1.6%) に認められ、個々の有害事象は、下表のとおりであった。

皮膚関連有害事象（3つの第Ⅲ相試験）

	例数 (%)			
	本薬群 (2,841 例)		ZOL群 (2,836 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚炎	31 (1.1)	3 (0.1)	20 (0.7)	1 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	12 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.3)	0 (0.0)
湿疹	9 (0.3)	1 (<0.1)	15 (0.5)	2 (<0.1)
接触性皮膚炎	6 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

20050136試験の日本人患者集団では、本薬群8/69例 (11.6%)、ZOL群10/67例 (14.9%) に皮膚関連有害事象が認められた。このうち、本薬群又はZOL群で認められた個々の有害事象（以下、本薬群、ZOL群の順）は、皮膚炎 (5.8%、4.5%)、接触性皮膚炎 (4.3%、1.5%)、

湿疹（2.9%、9.0%）、アトピー性皮膚炎（0%、1.5%）であった。Grade3以上の皮膚炎が、本薬群で1例に認められた。

機構は、以下のように考える。

皮膚感染症を含めた感染症全般及び皮膚関連有害事象について、申請された資料からは、ZOL群と比較して本薬群で発現率が増加する傾向は認められないと考えるものの、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした20030216試験において、プラセボ群と比較して本薬群で①重篤な皮膚感染症及び②皮膚関連有害事象の発現率が高かったことから、当該結果については、資材等により適切に情報提供する必要があると考える。

また、非臨床試験の結果から、成熟動物の免疫応答にRANKLを介するシグナル伝達は必須ではないことが報告されている（「3. (i) <審査の概略> (2) 1 免疫系に対する作用」の項参照）。一方、ヒトでは、検討された日本人患者数（117例）は限られていることから、製造販売後に皮膚感染症を含めた感染症全般の発現状況について情報収集する必要があると判断した（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。さらに、皮膚関連有害事象については、皮膚感染症や皮膚に存在する免疫系細胞との関連は不明であるものの、製造販売後においても積極的に情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6) その他の有害事象について

申請者は、本薬の臨床試験（海外において骨量減少に関する本薬の承認申請に用いられた臨床試験も含む）において認められた有害事象のうち、本薬の薬理作用に起因する可能性がある①悪性腫瘍、②白内障、③過敏症及び④心臓障害・血管障害について、以下のように説明している。

- ① 骨粗鬆症患者を対象とした20030216試験においても、本薬群187例（4.8%）及びプラセボ群166例（4.3%）で新たな悪性腫瘍を発現し、本薬群とプラセボ群で発現率が同様であった。また、安全性の併合解析の結果、本薬群28例（1.0%）及びZOL群18例（0.6%）で新たな悪性腫瘍を発現し、本薬群とZOL群で発現率が同様であった。
- ② アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者を対象とした20040138試験において、プラセボ群（1.2%）と比較して本薬群（4.7%）で白内障の発現率が高かった。一方、骨転移を有するCRPC患者を対象とした20050103試験では、本薬群4例（0.4%）及びZOL群5例（0.5%）で白内障を発現し、本薬群とZOL群で発現率が同様であった。また、安全性の併合解析の結果、本薬群14例（0.5%）及びZOL群19例（0.7%）で白内障を発現し、本薬群とZOL群で発現率が同様であった。
- ③ 安全性の併合解析の結果、ZOL群108例（3.8%）と比較して本薬群152例（5.4%）で過敏症と関連する可能性のある有害事象（顔面浮腫、過敏症、薬物過敏症、蕁麻疹、顔面腫脹等）の発現率が高かったが、重篤な有害事象については、本薬群14例（0.5%）及びZOL群8例（0.3%）であり、本薬群とZOL群で発現率が同様であった。
- ④ 安全性の併合解析の結果、心臓障害については本薬群381例（13.4%）及びZOL群380例（13.4%）、血管障害については本薬群579例（20.4%）及びZOL群596例（21.0%）に認められ、両事象について本薬群とZOL群で発現率が同様であった。

以上の結果を踏まえると、現時点においては、本薬投与により悪性腫瘍、白内障、過敏症及び心臓障害・血管障害を発現するリスクの上昇は認められていないと考えるものの、重要な潜在的リスクとして製造販売後に情報収集する必要があると考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

悪性腫瘍のリスクについては、骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ群との比較において

も特に発現率の増加は認めておらず、現時点において当該事象について特段の注意喚起をする必要はないと判断した。また、白内障、過敏症及び心血管障害については、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対する本薬の投与により、ZOLを投与した場合の発現リスクを上回る結果が得られていないことを確認した。当該有害事象については添付文書にて注意喚起するとともに、骨量減少に関する本薬の臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で多く認められた白内障については、資材等により適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、今後、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7) 長期投与時の安全性について

3つの第Ⅲ相試験では、Grade 3又は4の有害事象が発現し、治験責任医師が本薬との因果関係があると判断した場合のみ、本薬投与が中止され、それ以外では、SREの発現、骨における病勢の進行、又は全病勢の進行が認められた場合においても、可能な限り本薬の投与を継続することとされた。

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、3つの第Ⅲ相試験では、1,535例（うち、日本人患者数48例）が1年以上、540例（うち、日本人患者数33例）が2年以上、主要盲検投与期として最大で40.5カ月間、本薬が投与され、その結果、①本薬の長期投与による安全性プロファイルの変化は認められなかったこと、及び②長期投与時の安全性プロファイルについて、日本人患者集団と全患者集団で大きな違いはなかったことを説明している。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本薬の投与期間が長くなるにつれて、発現率が高まる有害事象は認められていないと考える。また、本薬投与時の安全性が検討された日本人患者は限られており、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、現時点では国内外で長期投与時の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないとする申請者の説明は了承可能と考える。

8) 抗デノスマブ抗体について

申請者は、抗デノスマブ抗体について、以下のように説明している。

臨床試験において、抗デノスマブ抗体は、15/3,508例（0.4%）で検出されたが、中和抗体はいずれの被験者においても認められなかった。また、抗体の産生が認められた患者において、本薬の安全性プロファイルへの影響は認められておらず、また、抗デノスマブ抗体による本薬のPK及びPDへの明らかな影響も認められていないと考える（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 本薬のPK及びPDに及ぼす抗デノスマブ抗体の影響について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による抗デノスマブ抗体の発現率は低いと考えるものの、現時点において、抗デノスマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に与える影響は不明であると考え。臨床試験における抗デノスマブ抗体の検討結果等については、医療現場に情報提供するとともに、抗デノスマブ抗体に関する新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」と設定することが適切であると判断した。

本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer (v.2.2011), Multiple Myeloma (v.1.2012), Non-Small Cell Lung Cancer (v.1.2012), Prostate Cancer (v.4.2011), and Thyroid Carcinoma (v.3.2011) :
 - 骨転移を有する乳癌患者に対して、抗悪性腫瘍剤又は内分泌療法に加えて、本薬、ZOL 又は PAM が、Ca 及びビタミン D 製剤とともに投与されるべきである。20050136 試験の結果、ZOL と比較して、少なくとも同等の効果を示し、ONJ を含めて有害事象のプロファイルは同様であるが、本薬が腎臓関連の有害事象や急性期の有害事象が少なかった。
 - MM 患者に対して、ZOL 又は PAM が腎機能のモニタリングとともに投与されるべきである。
 - 骨転移を有する NSCLC 患者に対して、本薬又は BP 製剤の投与が検討されるべきである。
 - 骨転移を有する前立腺癌患者に対して、SRE の発現抑制が示されている本薬又は ZOL の投与が推奨される。本薬投与時においては腎機能のモニタリングは不要であるが、CCr が 30mL/min 未満では本薬の投与は推奨できず、60mL/min 未満では重篤な低 Ca 血症の発現が増加する。
 - 骨転移を有する甲状腺癌において、本薬又は BP 製剤の投与が考慮されるべきである。
- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :
 - MM、並びに骨転移を有する乳癌、前立腺癌及びその他の固形癌に対して、BP 製剤の投与は有益である。また、本薬は、ZOL と比較して、骨転移を有する種々の悪性腫瘍における初回 SRE 発現までの期間を延長した。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

有効性に関して、3つの第Ⅲ相試験では、主要評価項目である初回SRE発現までの期間について、いずれの試験においても非劣性が示された。また、乳癌患者及びCRPC患者を対象とした試験では優越性が示され、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者を対象とした試験では、多重性を調整した結果、優越性は示されなかったものの、初回SRE発現のリスク減少率は、それぞれ18%（20050136試験：乳癌）、18%（20050103試験：CRPC）、16%（20050244試験：MM及びその他の固形癌）であり、その程度は3試験で類似していた。加えて、初回SRE発現までの期間の中央値は、20050136試験では中央値に達しなかったため算出できなかったものの、20050103試験及び20050244試験では、ZOL群と比較して本薬群でそれぞれ3.5カ月及び4.2カ月延長で類似しており、本薬の有効性は、3つの第Ⅲ相試験で一貫していたと考える。

安全性に関して、3つの第Ⅲ相試験における本薬の忍容性は良好であり、悪性腫瘍別の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

利便性に関して、本薬はZOLとは異なり、腎機能レベルに応じた用量調節が不要であること（「(5) 4 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」の項参照）、及びZOLが少なくとも15分間以上かけて点滴静脈内投与されるのに対して本薬は皮下投与されることから、本薬の利便性はZOLと比較して優れていると考える。

以上より、本薬は、悪性腫瘍の種類を問わず、ZOLを上回る臨床的有用性を有していると考えられ、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の治療薬として、

第一選択薬になり得ると考える。

機構は、上記の各種教科書及びガイドラインにおける記載内容も踏まえ、以下のように考える。

申請者は、20050136 試験及び 20050103 試験で本薬の優越性が示されたことを以て当該患者に対する第一選択薬になり得ると説明しているものの、当該試験を含む 3 つの第Ⅲ相試験の有効性の結果からは、安全性及び利便性についても踏まえると、ZOL と比較して本薬が特段優れているとは言えないことから、現時点では本薬は MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における SRE の発現抑制を目的とした治療選択肢の 1 つとして位置付けられるものと判断した。

(5) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として120mgを4週間に1回、皮下投与する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意において、本薬によるGrade 3又は4の副作用が発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬することの旨を注意喚起することが適切であると判断した。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

骨転移を有する進行乳癌患者を対象に、本薬の用法・用量の設定を目的として実施した海外第Ⅱ相試験（20040113試験）において、本薬の5つの用法・用量（本薬30、120及び180mgの4週間間隔投与、並びに本薬60及び180mgの12週間間隔投与）を検討した（「(ii) <提出された資料の概略> (6) 8) 用法・用量の設定について」の項参照）。当該試験におけるPK、PD及び安全性の結果に基づき、第Ⅲ相試験における用法・用量として「120mgの4週間間隔投与」を選択し、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。

また、外国人と比較して、日本人における本薬の血清中トラフ濃度がわずかに高い傾向が認められるものの、薬力学（尿中NTX/Cr）のプロファイルは、日本人と外国人で類似していた（「(ii) <提出された資料の概略> (6) 4) 日本人と外国人におけるPK及びPDについて」の項参照）。

以上より、本薬の用法・用量を、「120mgの4週間間隔投与」と設定した。

機構は、以下のように考える。

外国人と比較して日本人で血清中本薬濃度が高値を示す傾向が認められているものの、①日本人と外国人で PD（尿中 NTX/Cr）が同様であったこと、②申請用量である本薬 120mg/body が投与され、本薬の有効性及び安全性が検討された国際共同 20050136 試験において、限られた症例数での検討結果ではあるものの、日本人と外国人との間で本薬の安全性及び有効性に大きな差異は認められていないこと（「(2) 4) 日本人患者における有効性について」及び「(3) 2) 日本人患者における安全性について」の項参照）から、現時点では日本人に対して外国人と異なる投与量を設定する必要性は見出されていないと考える。したがって、本薬の用法・用量として、3 つの第Ⅲ相試験において設定された用法・用量である「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。」を設定することが適切であると判断した。

2) 本薬の減量・休薬基準について

3 つの第Ⅲ相試験では、本薬投与により Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬するよう設定され、減量等の用量調節について設定されていなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬を休薬した場合の有効性の情報は限られるものの、本薬の有効性が検証された3つの海外第Ⅲ相試験で設定された休薬基準を情報提供することが適切であると考え。したがって、本薬投与によりGrade 3又は4の副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬することの旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起する必要があると判断した。

3) 本薬とBP製剤との併用投与、及び本薬とBP製剤との切替えについて

現時点において、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対してBP製剤が承認されている。製造販売後、本薬とBP製剤が併用投与される可能性、及びBP製剤から本薬、又は本薬からBP製剤へ切替えが行われる症例が想定される。

機構は、MM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者において、本薬とBP製剤を併用投与した場合、並びに本薬とBP製剤の切り替え時の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とBP製剤との併用投与について、臨床的な検討は行っていないが、本薬の作用がBP製剤と同様に骨吸収抑制であることを考慮すると、本薬とBP製剤の併用投与による有効性の増強は期待できないと考える。したがって、本薬とBP製剤の併用投与により、それぞれの薬剤の安全性プロファイルは変化しないと考えるものの、本薬とBP製剤との併用投与の臨床的意義はないと考える。

また、本薬とBP製剤の切替えについては、BP製剤投与から本薬投与に変更した場合の検討のみが、海外第Ⅱ相試験（20040114試験）で行われた。本試験は、BP製剤を投与した場合においても尿中NTX/Crが50nM/mMを超えているMM患者、骨転移を有する進行乳癌患者等を対象に、尿中NTX/Crを50nM/mM未満に低下させることを指標として、本薬180mgの4週間間隔投与又は12週間間隔投与で実施された。その結果、本薬投与に変更した群（本薬群）とBP製剤の投与を継続した群（BP製剤群）を比較し、本薬群で有意に骨代謝が抑制された（13週時点において、尿中NTX/Crが50nM/mM未満である患者の割合：本薬群71%、BP製剤群29%、オッズ比7.59 [95%CI : 2.81, 20.48]、 $p < 0.001$ ）。また、25週時点までにSREが発現した患者の割合は、本薬群8%、BP製剤群17%であり、BP製剤群が高かった。一方、安全性について、BP製剤から本薬投与に切り替えた場合においても、新たな安全性上の問題は認められなかった。加えて、卵巣摘出カニクイザルを用いた結果から、BP製剤から本薬に切り替えた場合においても、血清Ca濃度、骨強度及び骨質に明らかな変化は認められなかった。以上の結果を踏まえると、本薬とBP製剤との切り替え投与は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬とBP製剤との併用投与については、骨吸収を抑制する機序が共通しており有効性及び安全性に対する影響は不明であり、臨床的な検討が行われていないことから推奨できないと考える。したがって、当該内容については、資材等により医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。

BP製剤から本薬に変更については、有効性の観点から、BP製剤から本薬に切り替えることを支持する検証的な試験成績は得られておらず、変更を積極的に推奨はできないと考える。一方、安全性の観点からは、非臨床試験及び臨床試験により、BP製剤と本薬との切替え時に注意すべき明らかな懸念は現時点で認められておらず、変更は許容されると考える。ただし、本薬とBP製剤との切替えについて、有効性及び安全性の情報が限られていることを資材等により医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後において情報収集が必要であると判断した（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

4) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（20040245試験）の結果、腎機能障害は、本薬のPKに影響を及ぼさなかったこと（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験」の項参照）から、腎機能障害患者に本薬を投与する際に本薬の用量を調節する必要はないと考える。

一方、腎機能低下は低Ca血症と関連があり、また、本薬は骨吸収抑制作用を有することから、腎機能障害患者に対する本薬の投与時においては、低Ca血症の発現に注意する必要があると考える。実際、20040245試験において、CCrが30mL/min未満の重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では、軽度及び中等度腎機能障害患者並びに正常腎機能成人と比較して、低Ca血症の発現率が高かった。したがって、腎機能障害患者、特に重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者に本薬を投与する場合には、Ca及びビタミンDを適切に補充することが重要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害患者に対する本薬の投与について、申請者の説明を了承した。ただし、①3つの第Ⅲ相試験において、CCrが30mL/min未満の重度腎機能患者は除外されていたこと、並びに②20040245試験において、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者で低Ca血症の発現率が高かったことについては、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

日本人のMM患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における本薬の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的として、調査期間4年間（登録期間2年、観察期間2年）、解析予定症例数3,000例とした製造販売後調査の実施を計画している。

重点調査項目については、低Ca血症、ONJ関連事象、皮膚感染症、その他の感染症、過敏症、心血管系事象、新規悪性腫瘍及び白内障を設定し、製造販売後の使用実態下における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの発現状況を検討する予定である。なお、免疫原性については重要な潜在的リスクと考えるが、抗デノスマブ抗体検査は、抗デノスマブ抗体産生に起因している可能性がある重篤な有害事象が報告され、かつ医療機関から抗デノスマブ抗体検査の要望がなされた場合のみ実施する予定であることから、重点調査項目には設定しない予定である。

また、高齢者、腎機能障害患者及び過去にBP製剤の投与歴のある患者については、特別な背景を有する患者として、副作用及び骨関連事象の発現状況を詳細に検討する予定である。

解析予定症例数については、安全性の併合解析の結果、低Ca血症、ONJ関連事象及び重篤な皮膚感染症の発現率がそれぞれ9.6%、1.8%及び0.9%といずれも0.1%以上であったことを踏まえ、本薬の重要な特定されたリスク（低Ca血症、ONJ関連事象及び入院を要する皮膚感染症）を95%以上の確率で1例以上検出することが可能な症例数である3,000例とし、解析対象からの除外例が約10%と推定し、調査予定症例数として3,300例を登録する予定である。なお、3,300例を登録した場合、2年間観察し得る症例数は、本薬が投与される癌腫（Ⅳ期）の5年生存率（乳癌31%、前立腺癌50%、肺癌4%、全国がん（成人病）センター協議会加盟施設の生存率協同調査、<http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/seizonritu/seizonritu.html>）を考慮すると、1,000例以上になると想定しており、0.3%以上の頻度で発現する有害事象について、少なくとも1事象を95%以上の確率で観察することができる症例数である。

観察期間については、安全性の併合解析の結果、①本薬投与群における有害事象の発現率（うち、重篤な有害事象の発現率）は、0～6カ月で89.6%（30.7%）、6～12カ月で83.4%（27.0%）、及び12カ月以上で82.7%（32.7%）であり、長期投与による本薬の累積的な影響はないと考えられること、並びに②重要な特定されたリスク（低Ca血症、ONJ関連事象及び入院を要す

る皮膚感染症)の発現時期は、概ね本薬の投与開始後2年以内であったことから、本薬の安全性プロファイルは、製造販売後においても投与開始2年以内に概ね把握できると考え、2年と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬は、BP製剤と同様に骨吸収を抑制する作用を有しているものの、その分子レベルの機序はBP製剤と異なることから、本薬の使用実態下における副作用の発現状況等を把握するための製造販売後調査を実施し、得られた情報を医療現場に迅速に情報提供する必要があると判断した。

提出された製造販売後調査計画において設定された調査項目については、以下のとおり考える。

- 「ONJ」については、リスク因子、予防方法及び処置方法の検討に必要な情報を収集すべきであり、このうち、本薬投与前後の歯科処置に関する情報については、確実に収集するための方策を講じる必要がある。
- 「免疫原性」については、医療機関からの要望に応じて抗デノスマブ抗体検査を実施した場合には、当該検査結果を入手し、抗デノスマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について解析すべきである。
- 「新規悪性腫瘍」については、非臨床及び臨床の情報から、本薬投与により新たな悪性腫瘍を発現するリスクが上昇することが現時点では示唆されていないことから、重点調査項目に設定するのではなく、公表論文等での情報収集を継続し、新たな知見が得られた場合に、製造販売後調査等の要否について検討することが適切である。

また、観察期間及び調査予定症例数については、重点調査項目と設定された事象に関して、発現時期は概ね投与開始から2年以内であったこと、及び発現率が0.3%以上であったことを踏まえると、申請者が予定している観察期間最長2年間、解析対象3,000例（うち、2年間観察症例は1,000例）は了承可能と考える。

なお、調査項目、調査期間及び調査予定症例数については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (20030164試験)

有害事象は、0.03mg/kg群2/6例 (33.3%)、0.1mg/kg群3/6例 (50.0%)、0.3mg/kg群5/6例 (83.3%)、1.0mg/kg群6/6例 (100%)、3.0mg/kg群5/6例 (83.3%)、及びプラセボ群6/10例 (60.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ0例、1例 (16.7%)、3例 (50.0%)、4例 (66.7%)、4例 (66.7%)、及び4例 (40.0%) に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.1mg/kg群では鼻咽頭炎2例 (33.3%)、1.0mg/kg群では鼻咽頭炎5例 (83.3%)、鼻漏2例 (33.3%)、3.0mg/kg群では注射部位疼痛2例 (33.3%)、プラセボ群では鼻咽頭炎3例 (30.0%) であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。0.03mg/kg群及び0.3mg/kg群では2例以上に認められた事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(2) 国内第 I 相試験 (20040176試験)

有害事象は、コホート1 (本薬60mg、単回投与) の6/6例 (100%)、コホート2 (本薬180mg、

単回投与)の6/6例(100%)、及びコホート3(本薬180mg、4週間間隔で3回投与)の6/6例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ各3例(50.0%)に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、コホート1では食欲減退、頭痛、下痢、口内炎、脱毛症、関節痛、疲労、好中球数減少、及び白血球数減少各2例(33.3%)、コホート2では倦怠感3例(50.0%)、不眠症、及び悪心各2例(33.3%)、コホート3では頭痛、感覚鈍麻、及び疲労各2例(33.3%)であり、コホート2の倦怠感1例を除いて、いずれの事象もGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、コホート2の2/6例(33.3%)に認められ、内訳は、抑うつ症状、筋炎、転移性脳悪性腫瘍、及び肝転移各1例(16.7%)であった。このうち、筋炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれのコホートにおいても認められなかった。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験(20050136試験)

有害事象は、本薬群977/1,020例(95.8%)及びZOL群985/1,013例(97.2%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ329例(32.3%)及び434例(42.8%)に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象(いずれかの群で発現率5%以上)

器官区分・事象名	例数(%)			
	本薬群(1,020例)		ZOL群(1,013例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	977(95.8)	609(59.7)	985(97.2)	635(62.7)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	84(8.2)	1(<0.1)	94(9.3)	0
尿路感染	72(7.1)	6(0.6)	92(9.1)	11(1.1)
インフルエンザ	57(5.6)	1(<0.1)	54(5.3)	0
上気道感染	55(5.4)	1(<0.1)	58(5.7)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)				
中枢神経系転移	62(6.1)	44(4.3)	59(5.8)	45(4.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	192(18.8)	69(6.8)	232(22.9)	68(6.7)
好中球減少症	125(12.3)	87(8.5)	123(12.1)	93(9.2)
白血球減少症	81(7.9)	46(4.5)	76(7.5)	48(4.7)
血小板減少症	68(6.7)	34(3.3)	60(5.9)	37(3.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	193(18.9)	17(1.7)	192(19.0)	16(1.6)
低Ca血症	56(5.5)	16(1.6)	34(3.4)	12(1.2)
低カリウム血症	40(3.9)	15(1.5)	51(5.0)	22(2.2)
精神障害				
不眠症	124(12.2)	3(0.3)	136(13.4)	1(<0.1)
不安	75(7.4)	4(0.4)	74(7.3)	5(0.5)
うつ病	72(7.1)	3(0.3)	86(8.5)	4(0.4)
神経系障害				
頭痛	197(19.3)	19(1.9)	214(21.1)	16(1.6)
浮動性めまい	106(10.4)	12(1.2)	114(11.3)	8(0.8)
末梢性ニューロパチー	71(7.0)	4(0.4)	71(7.0)	5(0.5)
錯感覚	69(6.8)	3(0.3)	73(7.2)	3(0.3)
感覚鈍麻	51(5.0)	2(0.2)	45(4.4)	3(0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	50(4.9)	1(<0.1)	51(5.0)	2(0.2)
血管障害				
高血圧	67(6.6)	12(1.2)	65(6.4)	15(1.5)
ほてり	66(6.5)	1(<0.1)	70(6.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	222(21.8)	82(8.0)	190(18.8)	61(6.0)
咳嗽	171(16.8)	4(0.4)	180(17.8)	5(0.5)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (1,020 例)		ZOL 群 (1,013 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胸水	64 (6.3)	26 (2.5)	62 (6.1)	22 (2.2)
胃腸障害				
悪心	356 (34.9)	24 (2.4)	384 (37.9)	27 (2.7)
下痢	231 (22.6)	30 (2.9)	207 (20.4)	25 (2.5)
嘔吐	212 (20.8)	26 (2.5)	238 (23.5)	31 (3.1)
便秘	176 (17.3)	8 (0.8)	205 (20.2)	8 (0.8)
腹痛	122 (12.0)	28 (2.7)	119 (11.7)	23 (2.3)
口内炎	90 (8.8)	2 (0.2)	71 (7.0)	1 (<0.1)
上腹部痛	71 (7.0)	3 (0.3)	82 (8.1)	8 (0.8)
歯痛	57 (5.6)	2 (0.2)	37 (3.7)	0
消化不良	52 (5.1)	0	74 (7.3)	1 (<0.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	159 (15.6)	2 (0.2)	142 (14.0)	4 (0.4)
発疹	97 (9.5)	1 (<0.1)	100 (9.9)	4 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	91 (8.9)	15 (1.5)	91 (9.0)	12 (1.2)
そう痒症	59 (5.8)	4 (0.4)	66 (6.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	250 (24.5)	28 (2.7)	291 (28.7)	28 (2.8)
背部痛	241 (23.6)	36 (3.5)	264 (26.1)	42 (4.1)
四肢痛	204 (20.0)	22 (2.2)	222 (21.9)	23 (2.3)
骨痛	186 (18.2)	31 (3.0)	238 (23.5)	44 (4.3)
筋骨格痛	149 (14.6)	10 (1.0)	148 (14.6)	12 (1.2)
筋骨格系胸痛	82 (8.0)	11 (1.1)	81 (8.0)	6 (0.6)
筋肉痛	82 (8.0)	6 (0.6)	106 (10.5)	2 (0.2)
頸部痛	66 (6.5)	10 (1.0)	71 (7.0)	4 (0.4)
全身障害及び投与局所状態				
疲労	301 (29.5)	62 (6.1)	324 (32.0)	63 (6.2)
無力症	196 (19.2)	42 (4.1)	202 (19.9)	41 (4.0)
末梢性浮腫	174 (17.1)	7 (0.7)	150 (14.8)	7 (0.7)
発熱	170 (16.7)	9 (0.9)	247 (24.4)	14 (1.4)
胸痛	93 (9.1)	15 (1.5)	84 (8.3)	9 (0.9)
疼痛	72 (7.1)	10 (1.0)	97 (9.6)	18 (1.8)
粘膜の炎症	69 (6.8)	5 (0.5)	62 (6.1)	3 (0.3)
悪寒	29 (2.8)	1 (<0.1)	58 (5.7)	1 (<0.1)
臨床検査				
体重減少	79 (7.7)	7 (0.7)	94 (9.3)	9 (0.9)
AST 増加	36 (3.5)	11 (1.1)	54 (5.3)	15 (1.5)
傷害、中毒及び処置合併症				
肋骨骨折	83 (8.1)	0	93 (9.2)	0
胸椎骨折	64 (6.3)	2 (0.2)	78 (7.7)	7 (0.7)
腰椎骨折	35 (3.4)	0	56 (5.5)	3 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬群402/1,020例 (39.4%) 及びZOL群408/1,013例 (40.3%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、呼吸困難 (本薬群46例 (4.5%)、ZOL群37例 (3.7%)、以下同順)、中枢神経系転移 (36例 (3.5%)、36例 (3.6%))、嘔吐 (31例 (3.0%)、31例 (3.1%))、貧血 (27例 (2.6%)、30例 (3.0%))、胸水 (24例 (2.4%)、24例 (2.4%))、悪心 (21例 (2.1%)、23例 (2.3%))、発熱 (21例 (2.1%)、26例 (2.6%))、肺炎 (20例 (2.0%)、23例 (2.3%))、発熱性好中球減少症 (15例 (1.5%)、22例 (2.2%))、及び脱水 (13例 (1.3%)、23例 (2.3%)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の骨壊死16例 (1.6%)、嘔吐5例 (0.5%)、下痢4例 (0.4%)、呼吸困難、及び悪心各3例 (0.3%)、貧血、食欲減退、及び低Ca血症各2例 (0.2%)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、適応障害、ALT増加、アナフィラキシー反応、上室性不整脈、AST増加、背部痛、血中ビリルビン増加、血圧上昇、急性心不全、うっ血性心不全、白内障、脳梗塞、胸部不快感、胸痛、悪寒、脱水、浮動性めまい、薬疹、全身健康状態低下、中毒性肝炎、高血圧、低リン酸血症、低酸素症、不眠症、粘膜

の炎症、筋骨格痛、筋肉痛、骨髄線維症、ミオパチー、四肢痛、顎痛、動悸、汎血球減少症、肺炎、発疹、呼吸窮迫、呼吸不全、血栓症、及び体重減少各1例 (<0.1%)、ZOL群の骨壊死11例 (1.1%)、発熱4例 (0.4%)、食欲減退、低Ca血症、関節痛、及び骨痛各2例 (0.2%)、下痢、悪心、うっ血性心不全、胸痛、悪寒、脱水、不眠症、筋肉痛、顎痛、心房細動、深部静脈血栓症、うつ病、湿疹、塞栓症、剥脱性発疹、成長障害、大腿骨骨折、胃炎、溶血性貧血、頭部損傷、頭痛、低血圧、誤った投与経路、肺感染、倦怠感、浮腫、歯根膜感染、羞明、腎不全、及び急性腎不全各1例 (<0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群86/1,020例 (8.4%) 及びZOL群106/1,013例 (10.5%) に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、骨壊死 (本薬群12例 (1.2%)、ZOL群7例 (0.7%)、以下同順)、疲労 (6例 (0.6%)、6例 (0.6%))、呼吸困難 (5例 (0.5%)、5例 (0.5%))、全身健康状態低下 (2例 (0.2%)、5例 (0.5%))、中枢神経系転移 (3例 (0.3%)、7例 (0.7%))、関節痛 (1例 (<0.1%)、5例 (0.5%))、及び高Ca血症 (1例 (<0.1%)、7例 (0.7%)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死12例 (1.2%)、低Ca血症3例 (0.3%)、貧血、呼吸困難、及び顎痛各2例 (0.2%)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、アナフィラキシー反応、不安、上室性不整脈、血中クレアチニン増加、血圧上昇、うっ血性心不全、胸部不快感、胸痛、悪寒、うつ病、全身健康状態低下、歯肉痛、肉芽腫、高血圧、低リン酸血症、低酸素症、不眠症、顎障害、倦怠感、筋肉痛、骨髄線維症、ミオパチー、口腔障害、骨髄炎、歯周炎、発疹、歯の知覚過敏、歯痛、嘔吐、及び体重減少各1例 (<0.1%)、ZOL群の骨壊死7例 (0.7%)、関節痛、及び腎不全各3例 (0.3%)、発熱2例 (0.2%)、低Ca血症、血中クレアチニン増加、悪寒、うつ病、顎障害、筋肉痛、骨髄炎、歯周炎、嘔吐、無力症、心房細動、背部痛、骨痛、食欲減退、下痢、湿疹、好酸球増加症、疲労、歯肉感染、歯肉炎、頭痛、高Ca血症、肺感染、筋骨格痛、悪心、末梢性ニューロパチー、浮腫、骨炎、疼痛、四肢痛、及び羞明各1例 (<0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (20050227試験)

有害事象は、CP2_{A所}* 原薬群19/61例 (31.1%)、及びCP2_{C所}* 原薬群9/61例 (14.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ9例 (14.8%) 及び6例 (9.8%) に認められた。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は、頭痛 (CP2_{A所}* 原薬群7例 (11.5%)、CP2_{C所}* 原薬群3例 (4.9%)) であった。

重篤な有害事象はCP2_{A所}* 原薬群1/61例 (1.6%) にうつ病が認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (20060286試験)

有害事象は、CP2_{B所}* 原薬群32/58例 (55.2%)、及びCP2_{C所}* 原薬群30/58例 (51.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ8例 (13.8%) 及び5例 (8.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	CP2 _{B所} * 原薬群 (58 例)		CP2 _{C所} * 原薬群 (58 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (55.2)	0	30 (51.7)	0
神経系障害				
頭痛	12 (20.7)	0	10 (17.2)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				

器官区分・事象名	例数 (%)			
	CP2 _B 所* 原薬群 (58 例)		CP2 _C 所* 原薬群 (58 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
口腔咽頭痛	5 (8.6)	0	6 (10.3)	0
胃腸障害				
悪心	4 (6.9)	0	7 (12.1)	0
全身障害及び投与局所様態				
疼痛	5 (8.6)	0	6 (10.3)	0
発熱	7 (12.1)	0	4 (6.9)	0

重篤な有害事象は、CP2_B所* 原薬群1/58例 (1.7%) にイレウスが認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (20060446試験)

有害事象は、●mg/mL製剤群 (●mL×●バイアル) 17/58例 (29.3%)、及び70mg/mL製剤群 (1.7mL×1バイアル) 20/58例 (34.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ8例 (13.8%) 及び7例 (12.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	●mg/mL製剤群 (58 例)		70mg/mL製剤群 (58 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (29.3)	0	20 (34.5)	0
神経系障害				
頭痛	8 (13.8)	0	6 (10.3)	0
胃腸障害				
悪心	1 (1.7)	0	7 (12.1)	0

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (20010124試験)

1) 単回皮下投与

有害事象は、0.01mg/kg群5/6例 (83.3%)、0.03mg/kg群5/6例 (83.3%)、0.1mg/kg群4/6例 (66.7%)、0.3mg/kg群4/6例 (66.7%)、1.0mg/kg群6/6例 (100%)、3.0mg/kg群7/7例 (100%)、及びプラセボ群9/12例 (75.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ1例 (16.7%)、0例、1例 (16.7%)、1例 (16.7%)、1例 (16.7%)、3例 (42.9%) 及び1例 (8.3%) に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.01mg/kg群では頭痛、及び背部痛各2例 (33.3%)、0.03mg/kg群では上気道感染2例 (33.3%)、0.1mg/kg群では頭痛2例 (33.3%)、0.3mg/kg群では筋痙縮2例 (33.3%)、1.0mg/kg群では頭痛、及び疲労各2例 (33.3%)、3.0mg/kg群では頭痛、及び背部痛各3例 (42.9%)、咳嗽、口腔咽頭痛、腹痛、及び嘔吐各2例(28.6%)、プラセボ群では上気道感染、及び頭痛各3例(25.0%)、鼓腸、及び筋骨格不快感各2例 (16.7%) であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、0.01mg/kg群1/6例 (16.7%) に腹痛NOS、0.1mg/kg群1/6例 (16.7%) に胆囊炎NOSが認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

2) 単回静脈内投与

有害事象は、0.01mg/kg群4/6例 (66.7%)、0.03mg/kg群3/6例 (50.0%)、0.1mg/kg群5/6例

(83.3%)、0.3mg/kg群3/6例(50.0%)、1.0mg/kg群4/6例(66.7%)、3.0mg/kg群5/6例(83.3%)、及びプラセボ群9/12例(75.0%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ0例、1例(16.7%)、0例、1例(16.7%)、0例、1例(16.7%)、及び0例に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.01mg/kg群では筋痙縮2例(33.3%)、0.1mg/kg群では尿路感染2例(33.3%)、0.3mg/kg群では上気道感染、及び下痢各2例(33.3%)、1.0mg/kg群では下痢2例(33.3%)、3.0mg/kg群では頭痛、四肢痛、及び頸部痛各2例(33.3%)、プラセボ群では上気道感染3例(25.0%)、副鼻腔炎、頭痛、咳嗽、及び非心臓性胸痛各2例(16.7%)であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。0.03mg/kg群では2例以上に認められた事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

3) 反復皮下投与

有害事象は、0.1mg/kg群4/6例(66.7%)、及びプラセボ群2/2例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.1mg/kg群ではGrade 2以下の頭痛2例(33.3%)であり、プラセボ群では認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (20030180試験)

有害事象は、0.03mg/kg群5/7例(71.4%)、0.1mg/kg群5/6例(83.3%)、0.3mg/kg群8/8例(100%)、1.0mg/kg群5/7例(71.4%)、3.0mg/kg群6/7例(85.7%)、及びプラセボ群7/11例(63.6%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ0例、1例(16.7%)、3例(37.5%)、2例(28.6%)、1例(14.3%)及び2例(18.2%)に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.03mg/kgでは尿路感染2例(28.6%)、0.3mg/kg群尿路感染、及び背部痛各2例(25.0%)、1.0mg/kg群では咳嗽、及び腹痛2例(28.6%)、プラセボ群では鼻咽頭炎3例(27.3%)、頭痛、咳嗽、及び気道うっ血各2例(18.2%)であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。0.1mg/kg群及び3.0mg/kg群では2例以上に認められた事象はなかった。

重篤な有害事象は3.0mg/kg群1/7例(14.3%)に腹圧性尿失禁、胃腸炎及び脱水が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (20030148試験)

有害事象は、0.1mg/kg群2/8例(25.0%)、0.3mg/kg群2/8例(25.0%)、1.0mg/kg群5/8例(62.5%)、3.0mg/kg群3/8例(37.5%)、及びプラセボ群5/8例(62.5%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.1mg/kg群の1例(12.5%)でのみ認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、1.0mg/kg群の鼻閉3例(37.5%)であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、3.0mg/kg群1/8例(12.5%)に肺炎及び小細胞肺癌が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (20040245試験)

有害事象は、腎機能正常群6/12例(50.0%)、軽度腎機能障害群10/13例(76.9%)、中等度腎機能障害群12/13例(92.3%)、重度腎機能障害群8/9例(88.9%)、及び末期腎機能障害(要

血液透析) 群8/8例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ0例、6例 (46.2%)、8例 (61.5%)、6例 (66.7%) 及び3例 (37.5%) に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、軽度腎機能障害群では四肢痛3例 (23.1%)、頭痛、悪心、嘔吐、関節痛、及び末梢性浮腫各2例 (15.4%)、中等度腎機能障害群では低Ca血症、及び血管穿刺部位血腫各3例 (23.1%)、尿路感染、続発性副甲状腺機能亢進症、四肢痛、筋痙縮、背部痛、疲労、及び挫傷各2例 (15.4%)、重度腎機能障害群では低Ca血症、口腔咽頭痛、四肢痛、筋痙縮、及び慢性腎不全各2例 (22.2%)、末期腎機能障害群では悪心3例 (37.5%)、低Ca血症、低血糖症、低血圧、及び四肢痛各2例 (25.0%) であり、このうちGrade 3以上の事象は、軽度腎機能障害群の頭痛、及び嘔吐各1例、重度腎機能障害群の低Ca血症1例、末期腎機能障害群の低血糖症1例であった。正常腎機能群では2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、腎機能正常群0/12例、軽度腎機能障害群1/13例 (7.7%)、中等度腎機能障害群2/13例 (15.4%)、重度腎機能障害2/9例 (22.2%)、及び末期腎機能障害群5/8例 (62.5%) に認められ、内訳は、軽度腎機能障害群では嘔吐1例 (7.7%)、中等度腎機能障害群では上腕骨骨折、失神寸前の状態、及び深部静脈血栓症各1例 (7.7%)、重度腎機能障害群では低Ca血症2例 (22.2%)、末期腎機能障害群では心肺停止、心筋症、上室性頻脈、胃腸出血、消化性潰瘍、胸痛、疼痛、動静脈血栓症、転倒・転落、低血糖症、及び失神各1例 (12.5%) であった。このうち、重度腎機能障害群の低Ca血症2例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (20010123試験)

1) 骨転移を有する進行乳癌患者

有害事象は、0.1mg/kg群7/7例 (100%)、0.3mg/kg群7/7例 (100%)、1.0mg/kg群6/7例 (85.7%)、3.0mg/kg群3/3例 (100%)、及びPAM群5/5例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ1例 (14.3%)、4例 (57.1%)、2例 (28.6%)、1例 (33.3%) 及び3例 (60.0%) に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.1mg/kg群では便秘、及び疲労各2例 (28.6%)、0.3mg/kg群では疲労3例 (42.9%)、便秘、及び筋骨格硬直2例 (28.6%)、1.0mg/kg群では骨痛3例 (42.9%)、鼻咽頭炎、筋骨格硬直、及び関節痛各2例 (28.6%)、PAM群では下痢、悪心、疲労、及び悪寒各2例 (40.0%) であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。3.0mg/kg群では2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、0.1mg/kg群2/7例 (28.6%)、及び0.3mg/kg群2/7例 (28.6%) に認められ、内訳は、0.1mg/kg群では脳振盪、股関節部骨折、及び骨転移各1例 (14.3%)、0.3mg/kg群では肝転移、上室性頻脈、胸水、腹水、肺塞栓症、骨転移、及び原発巣不明の転移性新生物NOS各1例 (14.3%) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

2) MM患者

有害事象は0.1mg/kg群4/4例 (100%)、0.3mg/kg群4/4例 (100%)、1.0mg/kg群3/3例 (100%)、3.0mg/kg群9/9例 (100%)、及びPAM群4/5例 (80.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ3例 (75.0%)、0例、1例 (33.3%)、4例 (44.4%) 及び1例 (20.0%) に認められた。

各群で2例以上に認められた有害事象は、0.1mg/kg群では便秘、及び下痢各2例 (50.0%)、0.3mg/kg群では骨痛2例 (50.0%)、1.0mg/kg群では気管支炎、鼻咽頭炎、及び鼻炎各2例 (66.7%)、3.0 mg/kg群では無力症3例 (33.3%)、PAM群では腹痛2例 (40.0%) であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、0.1mg/kg群1/4例 (25.0%)、及びPAM群1/5例 (20.0%) に認められ、

内訳は、0.1mg/kg群では病的骨折、及びMM各1例（25.0%）、PAM群ではMM 1例（20.0%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

(12) 海外第Ⅱ相試験（20040113試験）

有害事象は、コホート1（本薬30mg、4週間間隔投与）39/42例（92.9%）、コホート2（本薬120mg、4週間間隔投与）39/41例（95.1%）、コホート3（本薬180mg、4週間間隔投与）40/43例（93.0%）、コホート4（本薬60mg、12週間間隔投与）41/42例（97.6%）、コホート5（本薬180mg、12週間間隔投与）41/43例（95.3%）、及びコホート6（BP製剤、4週間間隔投与）41/43例（95.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ12例（28.6%）、8例（19.5%）、12例（27.9%）、5例（11.9%）、8例（18.6%）及び13例（30.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）（コホート1～3）

器官区分・事象名	例数 (%)					
	コホート1 (42例)		コホート2 (41例)		コホート3 (43例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (92.9)	17 (40.5)	39 (95.1)	22 (53.7)	40 (93.0)	19 (44.2)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	8 (19.0)	1 (2.4)	5 (12.2)	3 (7.3)	5 (11.6)	0
神経系障害						
頭痛	4 (9.5)	0	6 (14.6)	0	6 (14.0)	0
血管障害						
ほてり	3 (7.1)	0	5 (12.2)	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害						
咳嗽	5 (11.9)	0	6 (14.6)	0	2 (4.7)	0
呼吸困難	1 (2.4)	0	5 (12.2)	2 (4.9)	4 (9.3)	0
胃腸障害						
悪心	10 (23.8)	0	9 (22.0)	2 (4.9)	11 (25.6)	0
嘔吐	11 (26.2)	0	7 (17.1)	3 (7.3)	6 (14.0)	1 (2.3)
下痢	9 (21.4)	0	9 (22.0)	0	6 (14.0)	1 (2.3)
便秘	7 (16.7)	1 (2.4)	5 (12.2)	0	6 (14.0)	0
腹痛	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	5 (11.6)	1 (2.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	7 (16.7)	0	9 (22.0)	1 (2.4)	5 (11.6)	0
骨痛	3 (7.1)	2 (4.8)	8 (19.5)	4 (9.8)	6 (14.0)	0
関節痛	3 (7.1)	0	4 (9.8)	1 (2.4)	9 (20.9)	0
四肢痛	6 (14.3)	1 (2.4)	4 (9.8)	2 (4.9)	7 (16.3)	0
全身障害及び投与局所状態						
無力症	9 (21.4)	0	9 (22.0)	3 (7.3)	5 (11.6)	2 (4.7)
疲労	7 (16.7)	0	5 (12.2)	1 (2.4)	5 (11.6)	0
発熱	2 (4.8)	0	5 (12.2)	0	4 (9.3)	0

有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）（コホート4～6）

器官区分・事象名	例数 (%)					
	コホート4 (42例)		コホート5 (43例)		コホート6 (43例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (97.6)	18 (42.9)	41 (95.3)	17 (39.5)	41 (95.3)	20 (46.5)
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	1 (2.4)	0	5 (11.6)	0	1 (2.3)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	8 (19.0)	3 (7.1)	6 (14.0)	1 (2.3)	2 (4.7)	0
精神障害						
不眠症	5 (11.9)	0	0	0	2 (4.7)	0
神経系障害						
頭痛	8 (19.0)	0	4 (9.3)	0	8 (18.6)	1 (2.3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害						

器官区分・事象名	例数 (%)					
	コホート4 (42例)		コホート5 (43例)		コホート6 (43例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	3 (7.1)	0	2 (4.7)	0	7 (16.3)	0
呼吸困難	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.3)	0	6 (14.0)	2 (4.7)
胃腸障害						
悪心	7 (16.7)	0	10 (23.3)	1 (2.3)	10 (23.3)	1 (2.3)
嘔吐	7 (16.7)	0	5 (11.6)	0	8 (18.6)	2 (4.7)
下痢	5 (11.9)	0	6 (14.0)	0	7 (16.3)	0
便秘	4 (9.5)	0	4 (9.3)	0	7 (16.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	4 (9.5)	0	5 (11.6)	0	4 (9.3)	0
骨痛	5 (11.9)	1 (2.4)	4 (9.3)	0	8 (18.6)	0
関節痛	5 (11.9)	1 (2.4)	3 (7.0)	0	13 (30.2)	1 (2.3)
四肢痛	2 (4.8)	0	2 (4.7)	0	8 (18.6)	1 (2.3)
筋肉痛	1 (2.4)	0	2 (4.7)	0	9 (20.9)	1 (2.3)
全身障害及び投与局所状態						
無力症	6 (14.3)	2 (4.8)	5 (11.6)	1 (2.3)	12 (27.9)	1 (2.3)
疲労	6 (14.3)	0	5 (11.6)	0	5 (11.6)	1 (2.3)
発熱	3 (7.1)	0	4 (9.3)	0	9 (20.9)	1 (2.3)
末梢性浮腫	2 (4.8)	0	6 (14.0)	0	6 (14.0)	0

重篤な有害事象は、コホート1の8/42例 (19.0%)、コホート2の16/41例 (39.0%)、コホート3の14/43例 (32.6%)、コホート4の11/42例 (26.2%)、コホート5の11/43例 (25.6%)、及びコホート6の13/43例 (30.2%) に認められ、内訳は、コホート1では貧血、粘膜の炎症、骨痛、四肢痛、狭心症、有熱性骨髄無形成、低血圧、骨折内固定、代謝性アルカローシス、肺転移、心嚢液貯留、肺塞栓症、呼吸性アルカローシス、変形性脊椎炎、舌の悪性新生物、及び病期不明各1例 (2.4%)、コホート2では貧血、及び胸水各3例 (7.3%)、発熱性好中球減少症、発熱、嘔吐、及び呼吸困難各2例 (4.9%)、中枢神経系転移、悪心、骨痛、肺炎、副鼻腔炎、食欲減退、癌疼痛、咳嗽、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、喀血、頭蓋内圧上昇、大葉性肺炎、及び末梢性浮腫各1例 (2.4%)、コホート3では全身健康状態低下4例 (9.3%)、発熱、嘔吐、心肺不全、呼吸困難、呼吸窮迫、無力症、脱水、胃腸炎、白血球減少症、肝転移、好中球減少症、四肢痛、腹痛、大腿骨骨折、栄養障害、骨転移、肺血栓症、二次性高血圧、及び血小板減少症各1例 (2.3%)、コホート4では胸水、及び発熱性好中球減少症各3例 (7.1%)、貧血2例 (4.8%)、粘膜の炎症、脱水、胃腸炎、イレウス、中心静脈カテーテル感染、コントロール不良の糖尿病、下痢、呼吸困難、大腸菌性敗血症、リンパ浮腫、黄斑浮腫、静脈血栓症、及び硝子体出血各1例 (2.4%)、コホート5では悪心2例 (4.7%)、糖尿病、貧血、発熱、嘔吐、粘膜の炎症、無力症、白血球減少症、好中球減少症、肺炎、副鼻腔炎、上腹部痛、乳癌、潰瘍性大腸炎、カルノフスキ尺度悪化、神経囊虫症、病的骨折、及び急性腎不全各1例 (2.3%)、コホート6では胸水、中枢神経系転移、呼吸困難、及び尿路感染各2例 (4.7%)、発熱性好中球減少症、発熱、粘膜の炎症、無力症、肝転移、好中球減少症、大腿骨骨折、末梢性浮腫、関節痛、カテーテル関連感染、蜂巣炎、頸腕症候群、胆石症、大腸菌性菌血症、歩行障害、片麻痺、肝硬変、筋肉痛、食道炎、疼痛、末梢性運動ニューロパチー、敗血症性ショック、治療薬毒性、尿閉、及び声帯麻痺各1例 (2.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1の1/42例 (2.4%)、コホート2の2/41例 (4.9%)、コホート3の1/43例 (2.3%)、コホート4の2/42例 (4.8%)、及びコホート6の1/43例 (2.3%) に認められ、内訳は、コホート1では脊椎障害1例 (2.4%)、コホート2では中枢神経系転移、顔面不全麻痺、及び筋骨格系胸痛各1例 (2.4%)、コホート3では大腿骨骨折1例 (2.3%)、コホート4では骨痛、及び骨接合各1例 (2.4%)、コホート6では錯感覚1例 (2.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (20040114試験)

有害事象は、12週間間隔投与群 (本薬180mg) 34/35例 (97.1%)、4週間間隔投与群 (本薬180mg) 36/38例 (94.7%)、及びBP群34/35例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ7例 (20.0%) 12例 (31.6%) 及び3例 (8.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)					
	BP 群 (35 例)		12 週間間隔投与群 (35 例)		4 週間間隔投与群 (38 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	34 (97.1)	25 (71.4)	34 (97.1)	19 (54.3)	36 (94.7)	21 (55.3)
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	2 (5.7)	0	2 (5.7)	0	5 (13.2)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
中枢神経系転移	4 (11.4)	4 (11.4)	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)
血液及びリンパ系障害						
貧血	8 (22.9)	5 (14.3)	7 (20.0)	4 (11.4)	10 (26.3)	6 (15.8)
血小板減少症	2 (5.7)	2 (5.7)	4 (11.4)	2 (5.7)	5 (13.2)	3 (7.9)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (11.4)	0	7 (18.4)	1 (2.6)
低 Ca 血症	2 (5.7)	0	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (10.5)	2 (5.3)
精神障害						
うつ病	5 (14.3)	0	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.6)	0
不眠症	4 (11.4)	0	1 (2.9)	0	2 (5.3)	0
神経系障害						
錯感覚	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (11.4)	0	6 (15.8)	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	4 (10.5)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害						
呼吸困難	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (14.3)	1 (2.9)	2 (5.3)	1 (2.6)
咳嗽	4 (11.4)	0	4 (11.4)	0	1 (2.6)	0
胃腸障害						
悪心	7 (20.0)	1 (2.9)	8 (22.9)	0	9 (23.7)	0
便秘	6 (17.1)	0	9 (25.7)	1 (2.9)	7 (18.4)	0
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (14.3)	0	5 (13.2)	0
嘔吐	6 (17.1)	0	5 (14.3)	0	2 (5.3)	0
口内炎	5 (14.3)	2 (5.7)	3 (8.6)	0	3 (7.9)	0
胃炎	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (2.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
骨痛	12 (34.3)	3 (8.6)	13 (37.1)	3 (8.6)	8 (21.1)	4 (10.5)
背部痛	5 (14.3)	1 (2.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	4 (10.5)	1 (2.6)
四肢痛	3 (8.6)	0	5 (14.3)	0	2 (5.3)	0
関節痛	1 (2.9)	0	2 (5.7)	0	4 (10.5)	0
筋骨格痛	4 (11.4)	1 (2.9)	3 (8.6)	0	1 (2.6)	0
全身障害及び投与局所様態						
無力症	7 (20.0)	3 (8.6)	8 (22.9)	1 (2.9)	7 (18.4)	2 (5.3)
末梢性浮腫	1 (2.9)	0	5 (14.3)	0	6 (15.8)	0
疲労	4 (11.4)	0	3 (8.6)	0	5 (13.2)	0
発熱	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	6 (15.8)	0

重篤な有害事象は、12週間間隔投与群13/35例 (37.1%)、4週間間隔投与群15/38例 (39.5%)、及びBP群17/35例 (48.6%) に認められた。内訳は、12週間間隔投与群では貧血4例 (11.4%)、血小板減少症、好中球減少症、骨痛、便秘、及び脱水各2例 (5.7%)、全身健康状態低下、前立腺癌、硬膜下血腫、呼吸困難、腎不全、急性肺水腫、腹水、喘息、脳挫傷、錯乱状態、幻覚、肝腫大、高血圧、肺感染、肝転移、心嚢液貯留、胸膜炎、亜イレウス、甲状腺癌、及び転移性腔癌各1例 (2.9%)、4週間間隔投与群では貧血4例 (10.5%)、血小板減少症3例 (7.9%)、好中球減少症、及び中枢神経系転移各2例 (5.3%)、前立腺癌、全身健康状態低下、骨痛、呼吸困難、肝不全、腎不全、腹部膨満、急性呼吸窮迫症候群、不安、脳出血、複視、

排尿困難、血尿、低カルシウム血症、低リン酸血症、腎腫大、悪性新生物進行、閉塞、転移性前立腺癌、発熱、腎尿細管壊死、洞性徐脈、血栓症、及び尿閉各1例 (2.6%)、BP群では貧血4例 (11.4%)、骨痛、及び中枢神経系転移各3例 (8.6%)、好中球減少症、肺炎、錯乱状態、肺感染、白血球減少症、脊髄圧迫、及び口内炎各2例 (5.7%)、前立腺癌、血小板減少症、腎不全、脳出血、髄膜転移、発熱、上部消化管出血、食欲減退、反射消失、背部痛、骨髄機能不全、カテーテル関連感染、急性胆管炎、下痢、硬膜外腔炎症、顔面不全麻痺、大腿骨頸部骨折、骨転移、転移、悪心、疼痛、細菌性肺炎、肺塞栓症、骨放射線療法、呼吸窮迫、癩痕、ブドウ球菌性敗血症、及びブドウ球菌性尿路感染各1例 (2.9%) であった。このうち、4週間間隔投与群の低リン酸血症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、12週間間隔投与群1/35例 (2.9%)、4週間間隔投与群1/38例 (2.6%)、及びBP群1/35例 (2.9%) に認められた。内訳は、12週間間隔投与群では骨痛1例 (2.9%)、4週間間隔投与群では血小板減少症1例 (2.6%)、BP群では肺塞栓症、癩痕、及びブドウ球菌性敗血症各1例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(14) 海外第Ⅲ相試験 (20050103試験)

有害事象は、本薬群916/943例 (97.1%) 及びZOL群918/945例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ302 (32.0%) 及び303例 (32.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 5%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (943 例)		ZOL 群 (945 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	916 (97.1)	718 (76.1)	918 (97.1)	672 (71.1)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	105 (11.1)	23 (2.4)	124 (13.1)	27 (2.9)
肺炎	48 (5.1)	35 (3.7)	31 (3.3)	25 (2.6)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
前立腺癌	47 (5.0)	35 (3.7)	66 (7.0)	53 (5.6)
血液及びリンパ系障害				
貧血	337 (35.7)	165 (17.5)	341 (36.1)	144 (15.2)
好中球減少症	53 (5.6)	41 (4.3)	46 (4.9)	34 (3.6)
血小板減少症	52 (5.5)	24 (2.5)	37 (3.9)	17 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	267 (28.3)	46 (4.9)	274 (29.0)	39 (4.1)
低 Ca 血症	116 (12.3)	48 (5.1)	51 (5.4)	15 (1.6)
脱水	65 (6.9)	36 (3.8)	52 (5.5)	25 (2.6)
精神障害				
不眠症	89 (9.4)	2 (0.2)	94 (9.9)	2 (0.2)
うつ病	52 (5.5)	6 (0.6)	40 (4.2)	7 (0.7)
不安	46 (4.9)	4 (0.4)	52 (5.5)	4 (0.4)
神経系障害				
頭痛	62 (6.6)	7 (0.7)	72 (7.6)	9 (1.0)
浮動性めまい	56 (5.9)	6 (0.6)	65 (6.9)	5 (0.5)
錯感覚	53 (5.6)	3 (0.3)	71 (7.5)	8 (0.8)
脊髄圧迫	44 (4.7)	33 (3.5)	59 (6.2)	39 (4.1)
血管障害				
高血圧	48 (5.1)	6 (0.6)	45 (4.8)	7 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	143 (15.2)	50 (5.3)	117 (12.4)	42 (4.4)
咳嗽	93 (9.9)	5 (0.5)	83 (8.8)	4 (0.4)
胃腸障害				
悪心	272 (28.8)	18 (1.9)	245 (25.9)	26 (2.8)
便秘	236 (25.0)	10 (1.1)	251 (26.6)	15 (1.6)
下痢	178 (18.9)	21 (2.2)	152 (16.1)	14 (1.5)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (943 例)		ZOL群 (945 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	168 (17.8)	25 (2.7)	149 (15.8)	25 (2.6)
腹痛	74 (7.8)	15 (1.6)	64 (6.8)	15 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	58 (6.2)	2 (0.2)	62 (6.6)	2 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	304 (32.2)	69 (7.3)	287 (30.4)	85 (9.0)
骨痛	235 (24.9)	82 (8.7)	245 (25.9)	80 (8.5)
四肢痛	197 (20.9)	34 (3.6)	196 (20.7)	54 (5.7)
関節痛	194 (20.6)	31 (3.3)	202 (21.4)	31 (3.3)
筋骨格痛	111 (11.8)	13 (1.4)	138 (14.6)	15 (1.6)
筋力低下	58 (6.2)	14 (1.5)	61 (6.5)	17 (1.8)
筋痙攣	51 (5.4)	0	27 (2.9)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	50 (5.3)	5 (0.5)	55 (5.8)	3 (0.3)
筋肉痛	37 (3.9)	2 (0.2)	57 (6.0)	5 (0.5)
腎及び尿路障害				
血尿	88 (9.3)	24 (2.5)	97 (10.3)	28 (3.0)
尿閉	88 (9.3)	43 (4.6)	78 (8.3)	31 (3.3)
排尿困難	64 (6.8)	4 (0.4)	54 (5.7)	4 (0.4)
腎不全	52 (5.5)	29 (3.1)	54 (5.7)	28 (3.0)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	257 (27.3)	68 (7.2)	222 (23.5)	48 (5.1)
無力症	239 (25.3)	83 (8.8)	239 (25.3)	73 (7.7)
末梢性浮腫	192 (20.4)	18 (1.9)	174 (18.4)	17 (1.8)
発熱	100 (10.6)	9 (1.0)	133 (14.1)	12 (1.3)
疼痛	93 (9.9)	28 (3.0)	94 (9.9)	26 (2.8)
胸痛	73 (7.7)	21 (2.2)	70 (7.4)	13 (1.4)
全身健康状態低下	57 (6.0)	37 (3.9)	50 (5.3)	37 (3.9)
臨床検査				
体重減少	151 (16.0)	18 (1.9)	132 (14.0)	13 (1.4)
血中クレアチニン増加	45 (4.8)	11 (1.2)	50 (5.3)	2 (0.2)

重篤な有害事象は、本薬群523/943例 (55.5%) 及びZOL群499/945例 (52.8%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、貧血 (本薬群106例 (11.2%)、ZOL群82例 (8.7%)、以下同順)、肺炎 (37例 (3.9%)、20例 (2.1%))、無力症 (36例 (3.8%)、26例 (2.8%))、呼吸困難 (35例 (3.7%)、26例 (2.8%))、脱水 (36例 (3.8%)、18例 (1.9%))、尿閉 (30例 (3.2%)、35例 (3.7%))、背部痛 (29例 (3.1%)、34例 (3.6%))、全身健康状態低下 (20例 (2.1%)、18例 (1.9%))、尿路感染 (27例 (2.9%)、29例 (3.1%))、腎不全 (25例 (2.7%)、23例 (2.4%))、骨痛 (24例 (2.5%)、34例 (3.6%))、脊髄圧迫 (24例 (2.5%)、33例 (3.5%))、嘔吐 (24例 (2.5%)、22例 (2.3%))、低Ca血症 (24例 (2.5%)、7例 (0.7%))、血尿 (23例 (2.4%)、37例 (3.9%))、疲労 (20例 (2.1%)、9例 (1.0%))、発熱 (19例 (2.0%)、18例 (1.9%))、水腎症 (19例 (2.0%)、12例 (1.3%))、及び四肢痛 (10例 (1.1%)、20例 (2.1%))であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の低Ca血症18例 (1.9%)、骨壊死14例 (1.5%)、腎不全及び錯乱状態各3例 (0.3%)、食欲減退、全身健康状態低下、及び低リン酸血症各2例 (0.2%)、肺塞栓症、呼吸不全、貧血、発熱、骨痛、低血圧、末梢性浮腫、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、齒槽骨炎、関節痛、片側失明、胸痛、播種性血管内凝固、塞栓性脳卒中、疲労、大葉性肺炎、下気道感染、肺浸潤、筋肉痛、食道潰瘍、骨切除、四肢痛、紫斑、皮膚潰瘍、尿路閉塞、及び霧視各1例 (0.1%)、ZOL群の低Ca血症6例 (0.6%)、骨壊死4例 (0.4%)、嘔吐3例 (0.3%)、腎不全、貧血、発熱、狭心症、深部静脈血栓症、及び悪心各2例 (0.2%)、心不全、食欲減退、全身健康状態低下、骨痛、低血圧、末梢性浮腫、急性腎不全、心房細動、心房粗動、下痢、浮動性めまい、呼吸困難、血尿、ヘモグロビン減少、帯状疱疹、高カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、肺感染、口腔内損傷、筋骨格痛、心筋梗塞、嚥下痛、起坐呼吸、骨炎、血小板数減少、直腸出血、慢性腎不全、腎機能障害、

頻脈性不整脈、及び膀胱出血各1例(0.1%)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群144/943例(15.3%)及びZOL群111/945例(11.7%)に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、骨壊死(本薬群14例(1.5%)、ZOL群4例(0.4%)、以下同順)、低Ca血症(12例(1.3%)、0例(0%))、腎不全(11例(1.2%)、4例(0.4%))、全身健康状態低下(9例(1.0%)、5例(0.5%))、無力症(9例(1.0%)、8例(0.8%))、貧血(6例(0.6%)、5例(0.5%))、血中クレアチニン増加(5例(0.5%)、9例(1.0%))、腎機能障害(5例(0.5%)、7例(0.7%))、疲労(5例(0.5%)、6例(0.6%))、脊髄圧迫(4例(0.4%)、5例(0.5%))、食欲減退(2例(0.2%)、5例(0.5%))、及び急性腎不全(1例(0.1%)、5例(0.5%))であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死14例(1.5%)、低Ca血症12例(1.3%)、腎不全3例(0.3%)、腎機能障害、及び全身健康状態低下各2例(0.2%)、血中クレアチニン増加、疲労、慢性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、歯槽骨炎、貧血、関節痛、片側失明、骨痛、錯乱状態、播種性血管内凝固、塞栓性脳卒中、心窩部不快感、低リン酸血症、治癒不良、筋肉痛、悪心、食道潰瘍、四肢痛、顎痛、そう痒症、紫斑、急性腎不全、皮膚潰瘍、及び歯痛各1例(0.1%)、ZOL群の血中クレアチニン増加6例(0.6%)、腎機能障害4例(0.4%)、骨壊死3例(0.3%)、無力症2例(0.2%)、腎不全、疲労、慢性腎不全、血中Ca減少、気管支肺炎、認知障害、食欲減退、深部静脈血栓症、肺感染、心筋梗塞、頸部痛、嚥下痛、口腔障害、骨炎、及び回転性めまい各1例(0.1%)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅲ相試験(20050244試験)

有害事象は、本薬群841/878例(95.8%)及びZOL群842/878例(95.9%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ196例(22.3%)及び203例(23.1%)に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象(いずれかの群で発現率5%以上)

器官区分・事象名	例数(%)			
	本薬群(878例)		ZOL群(878例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	841(95.8)	673(76.7)	842(95.9)	702(80.0)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	67(7.6)	51(5.8)	56(6.4)	44(5.0)
尿路感染	43(4.9)	12(1.4)	46(5.2)	8(0.9)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)				
悪性新生物進行	122(13.9)	110(12.5)	119(13.6)	104(11.8)
中枢神経系転移	58(6.6)	47(5.4)	52(5.9)	44(5.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	242(27.6)	88(10.0)	286(32.6)	114(13.0)
好中球減少症	99(11.3)	69(7.9)	109(12.4)	66(7.5)
血小板減少症	96(10.9)	54(6.2)	102(11.6)	57(6.5)
白血球減少症	51(5.8)	28(3.2)	73(8.3)	32(3.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	196(22.3)	31(3.5)	228(26.0)	33(3.8)
低Ca血症	93(10.6)	37(4.2)	49(5.6)	18(2.1)
脱水	68(7.7)	35(4.0)	70(8.0)	28(3.2)
低カリウム血症	55(6.3)	23(2.6)	65(7.4)	25(2.8)
精神障害				
不眠症	89(10.1)	6(0.7)	94(10.7)	2(0.2)
不安	75(8.5)	8(0.9)	58(6.6)	3(0.3)
うつ病	62(7.1)	3(0.3)	56(6.4)	5(0.6)
神経系障害				
頭痛	101(11.5)	6(0.7)	96(10.9)	11(1.3)
浮動性めまい	70(8.0)	6(0.7)	75(8.5)	10(1.1)
末梢性ニューロパチー	46(5.2)	4(0.5)	42(4.8)	3(0.3)
錯感覚	46(5.2)	8(0.9)	60(6.8)	3(0.3)
血管障害				

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (878 例)		ZOL 群 (878 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧	46 (5.2)	11 (1.3)	46 (5.2)	11 (1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	220 (25.1)	91 (10.4)	200 (22.8)	93 (10.6)
咳嗽	173 (19.7)	8 (0.9)	156 (17.8)	11 (1.3)
胸水	52 (5.9)	21 (2.4)	49 (5.6)	26 (3.0)
呼吸不全	49 (5.6)	47 (5.4)	42 (4.8)	41 (4.7)
胃腸障害				
悪心	248 (28.2)	24 (2.7)	266 (30.3)	18 (2.1)
便秘	191 (21.8)	13 (1.5)	214 (24.4)	22 (2.5)
嘔吐	186 (21.2)	25 (2.8)	183 (20.8)	25 (2.8)
下痢	168 (19.1)	22 (2.5)	171 (19.5)	17 (1.9)
腹痛	96 (10.9)	24 (2.7)	97 (11.0)	24 (2.7)
上腹部痛	51 (5.8)	6 (0.7)	39 (4.4)	5 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	67 (7.6)	3 (0.3)	76 (8.7)	8 (0.9)
脱毛症	48 (5.5)	2 (0.2)	62 (7.1)	7 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	173 (19.7)	48 (5.5)	196 (22.3)	59 (6.7)
骨痛	143 (16.3)	52 (5.9)	156 (17.8)	58 (6.6)
関節痛	126 (14.4)	16 (1.8)	139 (15.8)	31 (3.5)
四肢痛	123 (14.0)	27 (3.1)	132 (15.0)	23 (2.6)
筋骨格痛	97 (11.0)	21 (2.4)	99 (11.3)	22 (2.5)
筋骨格系胸痛	54 (6.2)	9 (1.0)	52 (5.9)	11 (1.3)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	211 (24.0)	63 (7.2)	220 (25.1)	66 (7.5)
無力症	172 (19.6)	51 (5.8)	180 (20.5)	59 (6.7)
発熱	139 (15.8)	13 (1.5)	182 (20.7)	13 (1.5)
末梢性浮腫	106 (12.1)	12 (1.4)	138 (15.7)	13 (1.5)
胸痛	97 (11.0)	32 (3.6)	93 (10.6)	27 (3.1)
疼痛	57 (6.5)	20 (2.3)	52 (5.9)	10 (1.1)
全身健康状態低下	44 (5.0)	41 (4.7)	49 (5.6)	41 (4.7)
粘膜の炎症	43 (4.9)	4 (0.5)	48 (5.5)	3 (0.3)
臨床検査				
体重減少	100 (11.4)	12 (1.4)	106 (12.1)	16 (1.8)
傷害、中毒及び処置合併症				
肋骨骨折	40 (4.6)	1 (0.1)	46 (5.2)	3 (0.3)
胸椎骨折	38 (4.3)	5 (0.6)	46 (5.2)	7 (0.8)

重篤な有害事象は本薬群436/878例 (49.7%) 及びZOL群469/878例 (53.4%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、悪性新生物進行 (本薬群19例 (2.2%)、ZOL群29例 (3.3%)、以下同順)、呼吸困難 (45例 (5.1%)、44例 (5.0%))、肺炎 (45例 (5.1%)、41例 (4.7%))、呼吸不全 (18例 (2.1%)、14例 (1.6%))、中枢神経系転移 (35例 (4.0%)、31例 (3.5%))、脱水 (35例 (4.0%)、34例 (3.9%))、脊髄圧迫 (27例 (3.1%)、25例 (2.8%))、発熱 (26例 (3.0%)、21例 (2.4%))、貧血 (25例 (2.8%)、48例 (5.5%))、胸水 (21例 (2.4%)、25例 (2.8%))、発熱性好中球減少症 (18例 (2.1%)、31例 (3.5%))、嘔吐 (21例 (2.4%)、24例 (2.7%))、無力症 (20例 (2.3%)、16例 (1.8%))、腹痛 (18例 (2.1%)、16例 (1.8%))、血小板減少症 (17例 (1.9%)、23例 (2.6%))、及び背部痛 (15例 (1.7%)、19例 (2.2%)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の低Ca血症10例 (1.1%)、骨壊死7例 (0.8%)、発熱3例 (0.3%)、急性腎不全、無力症、肺炎、食欲減退、及び蜂巣炎各2例 (0.2%)、貧血、骨髄炎、腎不全、動脈瘤、血中クレアチニン増加、心不全、腎CCr減少、下痢、浮動性めまい、胃腸炎、肝不全、創部炎症、肺感染、精神状態変化、急性骨髄炎、四肢痛、化膿性分泌物、皮膚感染、歯膿瘍、抜歯、嘔吐、及び体重減少各1例 (0.1%)、ZOL群の低Ca血症6例 (0.7%)、骨壊死、及び急性腎不全各4例 (0.5%)、発熱、貧血、骨痛、及び脱水各2例 (0.2%)、無力

症、肺炎、骨髄炎、腎不全、関節痛、腹水、心房細動、痙攣、呼吸困難、高カリウム血症、高血圧、低ナトリウム血症、低リン酸血症、大葉性肺炎、意識消失、肺浸潤、筋骨格痛、多発性関節炎、及び血小板減少症各1例（0.1%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群66/878例（7.5%）及びZOL群83/878例（9.5%）に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、悪性新生物進行（本薬群5例（0.6%）、ZOL群8例（0.9%）、以下同順）、呼吸困難（4例（0.5%）、2例（0.2%））、疲労（6例（0.7%）、1例（0.1%））、全身健康状態低下（4例（0.5%）、6例（0.7%））、骨壊死（5例（0.6%）、7例（0.8%））、低Ca血症（4例（0.5%）、0例（0%））、無力症（3例（0.3%）、9例（1.0%））、中枢神経系転移（1例（0.1%）、6例（0.7%））、及び脊髄圧迫（3例（0.3%）、4例（0.5%））であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死5例（0.6%）、低Ca血症4例（0.5%）、骨痛、歯痛、動脈瘤、食欲減退、無力症、心不全、蜂巣炎、感覚鈍麻、骨髄炎、肺炎、処置後腫脹、及び歯牙破折各1例（0.1%）、ZOL群の骨壊死7例（0.8%）、骨痛、歯痛、貧血、血中クレアチニン増加、骨侵食、肺浸潤、口腔内潰瘍形成、悪心、発疹、及び急性腎不全各1例（0.1%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 国際共同第Ⅲ相試験（20050136DBE試験）

有害事象は、本薬群981/1,020例（96.2%）及びZOL群987/1,013例（97.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ343例（33.6%）及び438例（43.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (1,020 例)		ZOL 群 (1,013 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	981 (96.2)	643 (63.0)	987 (97.4)	672 (66.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	205 (20.1)	77 (7.5)	247 (24.4)	75 (7.4)
好中球減少症	133 (13.0)	92 (9.0)	131 (12.9)	97 (9.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	218 (21.4)	22 (2.2)	201 (19.8)	18 (1.8)
精神障害				
不眠症	137 (13.4)	4 (0.4)	147 (14.5)	1 (<0.1)
神経系障害				
頭痛	208 (20.4)	20 (2.0)	225 (22.2)	17 (1.7)
浮動性めまい	116 (11.4)	13 (1.3)	120 (11.8)	8 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	241 (23.6)	91 (8.9)	202 (19.9)	65 (6.4)
咳嗽	190 (18.6)	5 (0.5)	196 (19.3)	7 (0.7)
胃腸障害				
悪心	370 (36.3)	28 (2.7)	404 (39.9)	30 (3.0)
下痢	250 (24.5)	35 (3.4)	222 (21.9)	28 (2.8)
嘔吐	226 (22.2)	30 (2.9)	252 (24.9)	34 (3.4)
便秘	196 (19.2)	9 (0.9)	215 (21.2)	9 (0.9)
腹痛	126 (12.4)	31 (3.0)	130 (12.8)	27 (2.7)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	171 (16.8)	2 (0.2)	148 (14.6)	4 (0.4)
発疹	102 (10.0)	1 (<0.1)	105 (10.4)	4 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	263 (25.8)	30 (2.9)	302 (29.8)	30 (3.0)
背部痛	259 (25.4)	43 (4.2)	286 (28.2)	48 (4.7)
四肢痛	215 (21.1)	25 (2.5)	237 (23.4)	24 (2.4)
骨痛	203 (19.9)	34 (3.3)	249 (24.6)	47 (4.6)
筋骨格痛	160 (15.7)	10 (1.0)	161 (15.9)	15 (1.5)
筋肉痛	87 (8.5)	6 (0.6)	112 (11.1)	3 (0.3)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (1,020 例)		ZOL 群 (1,013 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全身障害及び投与局所状態				
疲労	316 (31.0)	69 (6.8)	339 (33.5)	69 (6.8)
無力症	209 (20.5)	50 (4.9)	217 (21.4)	47 (4.6)
末梢性浮腫	190 (18.6)	9 (0.9)	157 (15.5)	7 (0.7)
発熱	184 (18.0)	11 (1.1)	261 (25.8)	15 (1.5)
疼痛	80 (7.8)	11 (1.1)	109 (10.8)	20 (2.0)
臨床検査				
体重減少	85 (8.3)	11 (1.1)	104 (10.3)	13 (1.3)

重篤な有害事象は、本薬群433/1,020例 (42.5%) 及びZOL群442/1,013例 (43.6%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、呼吸困難 (本薬群53例 (5.2%)、ZOL群38例 (3.8%)、以下同順)、中枢神経系転移 (42例 (4.1%)、38例 (3.8%))、嘔吐 (34例 (3.3%)、34例 (3.4%))、貧血 (29例 (2.8%)、31例 (3.1%))、胸水 (27例 (2.6%)、27例 (2.7%))、発熱 (25例 (2.5%)、30例 (3.0%))、悪心 (23例 (2.3%)、25例 (2.5%))、下痢 (22例 (2.2%)、17例 (1.7%))、肺炎 (21例 (2.1%)、24例 (2.4%))、骨壊死 (20例 (2.0%)、11例 (1.1%))、発熱性好中球減少症 (17例 (1.7%)、22例 (2.2%))、及び脱水 (16例 (1.6%)、25例 (2.5%)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の骨壊死18例 (1.8%)、嘔吐5例 (0.5%)、下痢4例 (0.4%)、呼吸困難、及び悪心各3例 (0.3%)、貧血、食欲減退、低Ca血症、及び顎痛各2例 (0.2%)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、適応障害、ALT増加、アナフィラキシー反応、上室性不整脈、動脈硬化性網膜症、AST増加、背部痛、血中ビリルビン増加、血圧上昇、急性心不全、うっ血性心不全、白内障、脳梗塞、胸部不快感、胸痛、悪寒、脱水、浮動性めまい、薬疹、全身健康状態低下、中毒性肝炎、高血圧、低リン酸血症、低酸素症、不眠症、黄斑浮腫、粘膜の炎症、筋骨格痛、筋肉痛、骨髄線維症、ミオパチー、四肢痛、動悸、汎血球減少症、肺炎、発疹、呼吸窮迫、呼吸不全、網膜静脈閉塞、副鼻腔炎、血小板減少症、血栓症、及び体重減少各1例 (<0.1%)、ZOL群の骨壊死10例 (1.0%)、発熱4例 (0.4%)、食欲減退、低Ca血症、関節痛、及び骨痛各2例 (各0.2%)、下痢、悪心、顎痛、うっ血性心不全、胸痛、悪寒、脱水、不眠症、筋肉痛、心房細動、深部静脈血栓症、うっ病、湿疹、塞栓症、剥脱性発疹、成長障害、大腿骨骨折、胃炎、溶血性貧血、頭部損傷、頭痛、低血圧、誤った投与経路、肺感染、倦怠感、浮腫、骨髄炎、歯根膜感染、羞明、腎不全、及び急性腎不全各1例 (<0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群92/1,020例 (9.0%) 及びZOL群113/1,013例 (11.2%) に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、骨壊死 (本薬群13例 (1.3%)、ZOL群7例 (0.7%)、以下同順)、呼吸困難 (5例 (0.5%)、5例 (0.5%))、疲労 (6例 (0.6%)、6例 (0.6%))、全身健康状態低下 (2例 (0.2%)、6例 (0.6%))、中枢神経系転移 (4例 (0.4%)、7例 (0.7%))、関節痛 (1例 (<0.1%)、5例 (0.5%))、及び高Ca血症 (1例 (<0.1%)、5例 (0.5%)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死13例 (1.3%)、低Ca血症3例 (0.3%)、貧血、呼吸困難、及び顎痛各2例 (0.2%)、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、アナフィラキシー反応、不安、上室性不整脈、動脈硬化性網膜症、血中クレアチニン増加、血圧上昇、うっ血性心不全、胸部不快感、胸痛、悪寒、うっ病、全身健康状態低下、歯肉痛、肉芽腫、高血圧、低リン酸血症、低酸素症、不眠症、顎障害、黄斑浮腫、倦怠感、筋肉痛、骨髄線維症、ミオパチー、口腔障害、骨髄炎、歯周炎、発疹、網膜静脈閉塞、歯の知覚過敏、副鼻腔炎、歯の障害、歯痛、嘔吐、及び体重減少各1例 (<0.1%)、ZOL群の骨壊死7例 (0.7%)、血中クレアチニン増加、関節痛、及び腎不全各3例 (0.3%)、歯肉感染、及び発熱各2例 (0.2%)、低Ca血症、悪寒、うっ病、顎障害、筋肉痛、骨髄炎、歯周炎、嘔吐、無力症、心房細動、背部痛、骨痛、食欲減退、下痢、湿疹、好酸球増加症、疲労、歯肉炎、頭痛、肺感染、筋骨格痛、悪心、末梢性ニューロパチー、浮腫、骨炎、疼痛、四肢痛、及び羞明各1例 (<0.1%) は、治験薬との因果関係が否定

されなかった。

(17) 海外第Ⅲ相試験 (20050103DBE試験)

有害事象は、本薬群923/943例 (97.9%) 及びZOL群920/945例 (97.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ311例 (33.0%) 及び305例 (32.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (943 例)		ZOL 群 (945 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	923 (97.9)	735 (77.9)	920 (97.4)	694 (73.4)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	113 (12.0)	25 (2.7)	129 (13.7)	27 (2.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	358 (38.0)	173 (18.3)	350 (37.0)	149 (15.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	274 (29.1)	46 (4.9)	280 (29.6)	40 (4.2)
低 Ca 血症	120 (12.7)	49 (5.2)	51 (5.4)	15 (1.6)
精神障害				
不眠症	93 (9.9)	2 (0.2)	97 (10.3)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	153 (16.2)	53 (5.6)	120 (12.7)	44 (4.7)
咳嗽	95 (10.1)	5 (0.5)	84 (8.9)	5 (0.5)
胃腸障害				
悪心	276 (29.3)	18 (1.9)	252 (26.7)	27 (2.9)
便秘	244 (25.9)	11 (1.2)	262 (27.7)	15 (1.6)
下痢	182 (19.3)	21 (2.2)	155 (16.4)	14 (1.5)
嘔吐	171 (18.1)	25 (2.7)	157 (16.6)	25 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	309 (32.8)	72 (7.6)	292 (30.9)	88 (9.3)
骨痛	239 (25.3)	89 (9.4)	247 (26.1)	85 (9.0)
関節痛	202 (21.4)	31 (3.3)	213 (22.5)	31 (3.3)
四肢痛	200 (21.2)	35 (3.7)	201 (21.3)	55 (5.8)
筋骨格痛	117 (12.4)	13 (1.4)	142 (15.0)	16 (1.7)
腎及び尿路障害				
血尿	93 (9.9)	25 (2.7)	100 (10.6)	29 (3.1)
全身障害及び投与局所状態				
疲労	262 (27.8)	71 (7.5)	228 (24.1)	49 (5.2)
無力症	250 (26.5)	88 (9.3)	246 (26.0)	75 (7.9)
末梢性浮腫	204 (21.6)	23 (2.4)	179 (18.9)	18 (1.9)
発熱	105 (11.1)	10 (1.1)	139 (14.7)	12 (1.3)
疼痛	96 (10.2)	28 (3.0)	99 (10.5)	27 (2.9)
臨床検査				
体重減少	154 (16.3)	18 (1.9)	138 (14.6)	14 (1.5)

重篤な有害事象は、本薬群547/943例 (58.0%) 及びZOL群523/945例 (55.3%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、貧血 (本薬群114例 (12.1%)、ZOL群86例 (9.1%)、以下同順)、肺炎 (38例 (4.0%)、23例 (2.4%))、無力症 (39例 (4.1%)、28例 (3.0%))、呼吸困難 (39例 (4.1%)、27例 (2.9%))、脱水 (37例 (3.9%)、19例 (2.0%))、尿閉 (30例 (3.2%)、38例 (4.0%))、尿路感染 (31例 (3.3%)、30例 (3.2%))、全身健康状態低下 (22例 (2.3%)、19例 (2.0%))、背部痛 (30例 (3.2%)、35例 (3.7%))、骨痛 (27例 (2.9%)、35例 (3.7%))、腎不全 (26例 (2.8%)、26例 (2.8%))、低Ca血症 (25例 (2.7%)、7例 (0.7%))、血尿 (24例 (2.5%)、38例 (4.0%))、脊髄圧迫 (24例 (2.5%)、33例 (3.5%))、嘔吐 (24例 (2.5%)、23例 (2.4%))、発熱 (20例 (2.1%)、21例 (2.2%))、疲労 (20例 (2.1%)、10例 (1.1%))、水腎症 (19例 (2.0%)、12例 (1.3%))、及び四肢痛 (11例 (1.2%)、20例 (2.1%))

であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の低Ca血症18例 (1.9%)、骨壊死15例 (1.6%)、腎不全4例 (0.4%)、錯乱状態3例 (0.3%)、貧血、食欲減退、全身健康状態低下、及び低リン酸血症各2例 (0.2%)、肺塞栓症、呼吸不全、発熱、骨痛、低血圧、末梢性浮腫、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、歯槽骨炎、関節痛、片側失明、胸痛、播種性血管内凝固、塞栓性脳卒中、疲労、大葉性肺炎、下気道感染、肺浸潤、筋肉疲労、筋肉痛、食道潰瘍、骨切除、四肢痛、紫斑、皮膚潰瘍、尿路閉塞、及び霧視各1例 (0.1%)、ZOL群の低Ca血症6例 (0.6%)、骨壊死4例 (0.4%)、腎不全、及び嘔吐各3例 (0.3%)、貧血、発熱、狭心症、深部静脈血栓症、及び悪心各2例 (0.2%)、心不全、食欲減退、全身健康状態低下、低リン酸血症、骨痛、低血圧、末梢性浮腫、急性腎不全、心房細動、心房粗動、下痢、浮動性めまい、呼吸困難、血尿、ヘモグロビン減少、帯状疱疹、高カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、肺感染、口腔内損傷、筋骨格痛、心筋梗塞、嚥下痛、起坐呼吸、骨炎、血小板数減少、直腸出血、慢性腎不全、腎機能障害、頻脈性不整脈、及び膀胱出血各1例 (0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群134/943例 (14.2%) 及びZOL群113/945例 (12.0%) に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、骨壊死 (本薬群15例 (1.6%)、ZOL群6例 (0.6%)、以下同順)、全身健康状態低下 (9例 (1.0%)、5例 (0.5%))、低Ca血症 (10例 (1.1%)、0例 (0%))、腎不全 (9例 (1.0%)、4例 (0.4%))、無力症 (7例 (0.7%)、10例 (1.1%))、貧血 (7例 (0.7%)、5例 (0.5%))、疲労 (5例 (0.5%)、7例 (0.7%))、脊髄圧迫 (5例 (0.5%)、6例 (0.6%))、血中クレアチニン増加 (4例 (0.4%)、8例 (0.8%))、腎機能障害 (2例 (0.2%)、6例 (0.6%))、及び食欲減退 (2例 (0.2%)、5例 (0.5%)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死15例 (1.6%)、低Ca血症10例 (1.1%)、腎不全、及び全身健康状態低下各2例 (0.2%)、血中クレアチニン増加、腎機能障害、疲労、急性呼吸窮迫症候群、歯槽骨炎、貧血、関節痛、片側失明、骨痛、錯乱状態、播種性血管内凝固、塞栓性脳卒中、心窩部不快感、低リン酸血症、治癒不良、筋肉痛、悪心、食道潰瘍、四肢痛、そう痒症、紫斑、急性腎不全、及び皮膚潰瘍各1例 (0.1%)、ZOL群の骨壊死5例 (0.5%)、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各4例 (0.4%)、腎不全2例 (0.2%)、疲労、無力症、血中Ca減少、気管支肺炎、認知障害、食欲減退、深部静脈血栓症、肺感染、心筋梗塞、頸部痛、嚥下痛、口腔障害、骨炎、慢性腎不全、及び回転性めまい各1例 (0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第Ⅲ相試験 (20050244DBE試験)

有害事象は、本薬群843/878例 (96.0%) 及びZOL群843/878例 (96.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ201例 (22.9%) 及び208例 (23.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (878 例)		ZOL 群 (878 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	843 (96.0)	688 (78.4)	843 (96.0)	714 (81.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
悪性新生物進行	127 (14.5)	112 (12.8)	123 (14.0)	109 (12.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	248 (28.2)	89 (10.1)	297 (33.8)	118 (13.4)
好中球減少症	103 (11.7)	71 (8.1)	111 (12.6)	67 (7.6)
血小板減少症	100 (11.4)	57 (6.5)	103 (11.7)	57 (6.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	206 (23.5)	32 (3.6)	230 (26.2)	33 (3.8)
低 Ca 血症	95 (10.8)	37 (4.2)	50 (5.7)	18 (2.1)
精神障害				
不眠症	95 (10.8)	6 (0.7)	97 (11.0)	2 (0.2)
神経系障害				

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (878 例)		ZOL 群 (878 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頭痛	105 (12.0)	6 (0.7)	98 (11.2)	11 (1.3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	228 (26.0)	95 (10.8)	209 (23.8)	97 (11.0)
咳嗽	176 (20.0)	8 (0.9)	157 (17.9)	11 (1.3)
胃腸障害				
悪心	256 (29.2)	25 (2.8)	268 (30.5)	18 (2.1)
便秘	195 (22.2)	14 (1.6)	220 (25.1)	23 (2.6)
嘔吐	190 (21.6)	25 (2.8)	184 (21.0)	25 (2.8)
下痢	177 (20.2)	23 (2.6)	172 (19.6)	17 (1.9)
腹痛	98 (11.2)	26 (3.0)	98 (11.2)	25 (2.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	177 (20.2)	51 (5.8)	201 (22.9)	61 (6.9)
骨痛	145 (16.5)	53 (6.0)	159 (18.1)	60 (6.8)
関節痛	130 (14.8)	18 (2.1)	140 (15.9)	32 (3.6)
四肢痛	130 (14.8)	30 (3.4)	135 (15.4)	25 (2.8)
筋骨格痛	101 (11.5)	21 (2.4)	102 (11.6)	23 (2.6)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	217 (24.7)	63 (7.2)	226 (25.7)	69 (7.9)
無力症	178 (20.3)	53 (6.0)	185 (21.1)	63 (7.2)
発熱	142 (16.2)	13 (1.5)	184 (21.0)	13 (1.5)
末梢性浮腫	110 (12.5)	12 (1.4)	143 (16.3)	13 (1.5)
胸痛	100 (11.4)	34 (3.9)	94 (10.7)	27 (3.1)
臨床検査				
体重減少	107 (12.2)	12 (1.4)	116 (13.2)	17 (1.9)

重篤な有害事象は、本薬群458/878例 (52.2%) 及びZOL群481/878例 (54.8%) に認められ、いずれかの群で2%以上に認められた事象は、悪性新生物進行 (本薬群17例 (1.9%)、ZOL群33例 (3.8%)、以下同順)、呼吸困難 (48例 (5.5%)、44例 (5.0%))、肺炎 (49例 (5.6%)、45例 (5.1%))、中枢神経系転移 (35例 (4.0%)、29例 (3.3%))、脱水 (35例 (4.0%)、34例 (3.9%))、発熱 (28例 (3.2%)、21例 (2.4%))、脊髄圧迫 (27例 (3.1%)、26例 (3.0%))、貧血 (26例 (3.0%)、50例 (5.7%))、全身健康状態低下 (13例 (1.5%)、8例 (2.1%))、胸水 (21例 (2.4%)、26例 (3.0%))、発熱性好中球減少症 (19例 (2.2%)、32例 (3.6%))、嘔吐 (21例 (2.4%)、24例 (2.7%))、無力症 (20例 (2.3%)、19例 (2.2%))、血小板減少症 (18例 (2.1%)、23例 (2.6%))、腹痛 (18例 (2.1%)、16例 (1.8%))、及び背部痛 (16例 (1.8%)、18例 (2.1%)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の骨壊死12例 (1.4%)、低Ca血症10例 (1.1%)、急性腎不全、発熱、無力症、肺炎、蜂巣炎、及び食欲減退各2例 (0.2%)、貧血、骨髄炎、腎不全、動脈瘤、血中クレアチニン増加、腎CCr減少、下痢、浮動性めまい、肝不全、創部炎症、肺感染、精神状態変化、急性骨髄炎、四肢痛、化膿性分泌物、皮膚感染、歯膿瘍、抜歯、嘔吐、及び体重減少各1例 (0.1%)、ZOL群の骨壊死、及び低Ca血症各6例 (0.7%)、急性腎不全4例 (0.5%)、発熱、貧血、骨痛、及び脱水各2例 (0.2%)、無力症、肺炎、骨髄炎、腎不全、関節痛、腹水、心房細動、痙攣、呼吸困難、高カリウム血症、高血圧、低ナトリウム血症、低リン酸血症、大葉性肺炎、意識消失、肺浸潤、筋骨格痛、多発性関節炎、及び血小板減少症各1例 (0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群76/878例 (8.7%)、ZOL群94/878例 (10.7%) に認められ、いずれかの群で0.5%以上に認められた事象は、悪性新生物進行 (本薬群5例 (0.6%)、ZOL群10例 (1.1%)、以下同順)、骨壊死 (10例 (1.1%)、7例 (0.8%))、疲労 (7例 (0.8%)、1例 (0.1%))、全身健康状態低下 (5例 (0.6%)、10例 (1.1%))、呼吸困難 (4例 (0.5%)、2例 (0.2%))、無力症 (3例 (0.3%)、9例 (1.0%))、中枢神経系転移 (1例 (0.1%)、4例 (0.5%))、及び脊髄圧迫 (3例 (0.3%)、4例 (0.5%)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の骨壊死10例 (1.1%)、低Ca血症3例 (0.3%)、骨痛、動脈瘤、

無力症、心不全、蜂巣炎、食欲減退、感覚鈍麻、骨髓炎、顎痛、肺炎、処置後腫脹、及び歯牙破折各1例（0.1%）、ZOL群では骨壊死7例（0.8%）、骨痛、貧血、血中クレアチニン増加、骨侵食、皮膚炎、歯肉出血、肺浸潤、口腔内潰瘍形成、悪心、発疹、急性腎不全、及び歯痛各1例（0.1%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(19) 海外第Ⅱ相試験（20050134試験）

1) 再発性のMM患者

有害事象は47/53例（88.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は15例（28.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬投与 (53 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	47 (88.7)	17 (32.1)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	9 (17.0)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	10 (18.9)	2 (3.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	8 (15.1)	1 (1.9)
胃腸障害		
下痢	7 (13.2)	0
悪心	6 (11.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	7 (13.2)	1 (1.9)
背部痛	7 (13.2)	1 (1.9)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	8 (15.1)	2 (3.8)

重篤な有害事象は12/53例（22.6%）に認められ、内訳は、貧血、及び血小板減少症各2例（3.8%）、腎不全、無力症、体温上昇、気管支炎、うっ血性心不全、カテーテル関連感染、蜂巣炎、胸痛、冠動脈狭窄、呼吸困難、鼻出血、胃炎、低血圧、低酸素症、骨髓異形成症候群、過量投与、肺炎、レンサ球菌性肺炎、気腹、急性腎不全、及びストレス骨折各1例（1.9%）であった。このうち、呼吸困難及び胃炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は4/53例（7.5%）に認められ、内訳は、血中クレアチニン増加、骨髓異形成症候群、骨壊死、及び形質細胞腫各1例（1.9%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2) プラト一期のMM患者

有害事象は41/42例（97.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は16例（38.1%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 10%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬投与 (42 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (97.6)	12 (28.6)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	12 (28.6)	0
神経系障害		
頭痛	8 (19.0)	0
胃腸障害		
下痢	6 (14.3)	0

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬投与 (42例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害		
四肢痛	7 (16.7)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	8 (19.0)	1 (2.4)
末梢性浮腫	5 (11.9)	0

重篤な有害事象は5/42例 (11.9%) に認められ、内訳は、痙攣、労作性呼吸困難、ヘモフィルス感染、低血糖症、低リン酸血症、腸閉塞、腸管穿孔、精神状態変化、及び敗血症性ショック各1例 (2.4%) であった。このうち、労作性呼吸困難及び低リン酸血症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(20) 海外第Ⅱ相試験 (20040215試験)

有害事象は33/37例 (89.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は10例 (27.0%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬投与 (37例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (89.2)	5 (13.5)
神経系障害		
頭痛	4 (10.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
四肢痛	7 (18.9)	0
背部痛	4 (10.8)	1 (2.7)

重篤な有害事象は5/37例 (13.5%) に認められ、内訳は、呼吸困難2例 (5.4%)、急性呼吸窮迫症候群、足関節部骨折、背部痛、うつ病、下気道感染、悪心、及び肺炎各1例 (2.7%) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は2/37例 (5.4%) に認められ、内訳は、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、及び骨肉腫各1例 (2.7%) であった。このうち、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(21) 海外第Ⅲ相試験 (20050147試験)

データカットオフ時点において、本試験のデータは盲検化されており、各群における有害事象は不明であった。

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いて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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.2-2、5.3.5.1-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験関連業務を実施していた一部の者を治験協力者として指名していなかった事例、治験実施計画書からの逸脱 (検査項目の一部未実施等)、原資料と症例報告書との不整合 (有害事象の未記載) 等が認

められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合等をモニタリングで適切に確認できていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する本薬の有効性は示され、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考える。ヒト RANKL に対する免疫グロブリン G2 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である本薬は、RANKL と結合することにより、破骨細胞及びその前駆細胞の細胞膜上に存在する RANK と RANKL の結合を阻害することを介して、破骨細胞の形成、活性化及び生存を抑制し、悪性腫瘍による骨破壊に起因する骨関連事象の発現を抑制する新有効成分含有医薬品であり、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する治療選択の 1 つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 24 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ランマーク皮下注 120mg
〔一般名〕	デノスマブ (遺伝子組換え)
〔申請者名〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 2 月 28 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。

(1) 有効性について

機構は、提出された、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした 20050136 試験、骨転移を有するホルモン不応性 (去勢抵抗性) の進行前立腺癌 (以下、「CRPC」) 患者を対象とした 20050103 試験、及び多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 及び骨転移を有する進行固形癌患者 (乳癌及び前立腺癌を除く) を対象とした 20050244 試験 (以下、「3 つの第Ⅲ相試験」) において、「骨関連事象* (Skeletal related event、以下、「SRE」)」を評価指標として、主要評価項目とされた「初回 SRE 発現までの期間」について、いずれの試験においても、ゾレドロン酸水和物 (以下、「ZOL」) 群に対する本薬群の非劣性が検証されたことから、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

なお、3 つの第Ⅲ相試験における非劣性検証の設定に Synthesis 法が用いられたことに関して、仮説設定 (ZOL の治療効果の少なくとも 50%以上を確保) の適切性については議論のあるところであり、また、限られた情報に基づいて対照群の効果が推定されていることから、対照群の効果の推定及び constancy assumption の適切性を確認することは困難であると考え。しかし、ZOL 群に対する本薬群の効果の推定値等を踏まえると、いずれの試験においても一貫して本薬の有効性を示唆する結果が得られているものと判断した。

*: 局所的な不可逆的事象である①病的骨折、②骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、③骨に対する外科的処置、又は④脊髄圧迫のうち、少なくとも 1 つの事象が発生すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 3 つの第Ⅲ相試験において、非劣性が検証された場合には、ZOL に対する本薬の優越性を検討することとされており、副次評価項目に設定されていた。当該優越性の検討に対する機構の見解を明確にすることが望ましいと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

3 つの第Ⅲ相試験については、ZOL に対する本薬の非劣性を検証することを主要目的として計画・実施された試験であることから、本薬の優越性の検討結果を検証的位置付けとして評価・解釈することは困難であると考え。したがって、3 つの第Ⅲ相試験において ZOL に対する本薬の優越性について統計学的な検討がなされ、20050136 試験及び 20050103 試験において統計学的に有意であったものの、当該結果を以て 20050136 試験及び 20050103 試験において本薬の優越性が「検証された」とまでは言えないと考える。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、低カルシウム（以下、「Ca」）血症、顎骨壊死（以下、「ONJ」）及び感染症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであると考えるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休業・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬は皮下投与される薬剤であることから、投与部位反応の発現状況も確認する必要がある。
- 抗体医薬品である本薬の場合には、抗体医薬品で特徴的に認められるアレルギー反応（過敏症）の発現状況も確認する必要がある。
- 腎機能が低下した患者に対しても本薬が投与されることが想定されることから、審査報告（1）に記載のあるとおり、本薬が投与されるすべての患者に Ca 及びビタミン D 製剤を漫然と補充するのではなく、血清 Ca 濃度等を定期的に測定し、必要に応じて Ca 及びビタミン D 製剤を補充することが重要であり、その旨を資材等も含めて適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬投与による①投与部位反応（投与部位における皮膚関連有害事象及び皮膚感染症を含む）及び②アレルギー反応（過敏症）について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①投与部位反応（投与部位における皮膚関連有害事象及び皮膚感染症を含む）：

3つの第Ⅲ相試験の併合解析（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set、以下、「安全性の併合解析」）の結果、本薬皮下投与及び ZOL 静脈内投与による注射部位反応（MedDRA 高位語）の発現率はともに低く、類似していた（本薬群 33/2,841 例（1.2%）、ZOL 群 26/2,836 例（0.9%））。また、皮膚関連有害事象*について、発現部位に関する情報は極めて限定的ではあるものの、情報が得られた事象については注射部位との関連性は認められなかった。さらに、本薬群の注射部位（上腕、腹部及び大腿部）における皮膚感染症の発現率は低く、ZOL 群と類似していた（本薬群 84/2,841 例（3.0%）、ZOL 群 77/2,836 例（2.7%））。

以上から、本薬投与により、投与部位反応、並びに投与部位における皮膚関連有害事象及び皮膚感染症を発現するリスクは示されていないと考える。

*：皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、湿疹、接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎

②アレルギー反応（過敏症）：

安全性の併合解析の本薬群（2,841 例）において、アレルギー反応（過敏症）との関連性が考えられる有害事象*の発現率は、投与開始後 3 週間以内では時期による差異はなく（投与開始後 0～1 日：3 例（0.1%）、1 日～1 週間：7 例（0.2%）、1～2 週間：4 例（0.1%）、2～3 週間：5 例（0.2%））、本薬投与とアレルギー反応（過敏症）との関連性は認められなかった。

*：血管浮腫、アナフィラキシー反応、及び重症皮膚副作用の MedDRA 標準検索式（過敏症及び薬物過敏症を含む）により定義される事象。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬投与による投与部位反応及びアレルギー反応（過敏症）については、申請者の回答を了承した。ただし、当該事象について、現時点では特段の懸念は認められないものの、製造販売後に新たな注意喚起が必要な状況が認められた場合には、申請者は適切に対応する必要があると考える。

低 Ca 血症については、血清電解質濃度を定期的に測定し、必要に応じて Ca 及びビタミン D 製剤の補充を行う必要があることについて、添付文書に限らず、情報提供用資材も用いて適切に医療現場に周知するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、本薬と同様に骨吸収の抑制作用を有するビスフォスフォネート（以下、「BP」）製剤の長期投与時に、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現することが報告されたこと（J Bone Miner Res 2010; 26: 2267-94）等を踏まえ、審査報告（I）作成後に、BP 製剤の添付文書に、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折に関する注意喚起が追記された（平成 23 年 11 月 8 日付 薬食安発 1108 第 1 号）。

機構は、上記の BP 製剤の添付文書の改訂を踏まえ、本薬投与による大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本承認申請で提出した臨床試験のうち、20040113 試験、20050103 試験、20050136 試験及び 20050244 試験において、本薬投与により、それぞれ 1 例 (0.5%)、7 例 (0.7%)、18 例 (1.8%) 及び 8 例 (0.9%)、計 34 例で「大腿骨骨折」が報告された。当該 34 例については、大腿骨骨折の発現部位に関する詳細情報は得られていないものの、本薬との因果関係はすべて否定されており、本薬投与による大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折の発現はなかったと考えている。なお、当該試験では、治験責任医師からも非定型骨折の報告はなされていない。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で本薬投与時に認められた大腿骨骨折について、発現部位に関する詳細情報が得られていない状況では、非定型骨折は発現していないとの結論に至ることは困難であると考え。詳細情報は限られるものの、本薬投与時に大腿骨骨折が発現していること、並びに ZOL において大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折の発現が報告され、添付文書において注意喚起されていることから、当該事象については、本薬の添付文書においても注意喚起するとともに、本薬投与患者で大腿骨骨折を発現した際には、詳細部位、投与開始から発現までの期間等について、製造販売後に情報収集する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（I）における「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項での検討を踏まえ、本薬は、現時点では MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における SRE の発現抑制を目的とした薬剤の治療選択肢の 1 つとして位置付けられ、本薬の効能・効果を、申請どおり「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、1) 効能・効果に「多発性骨髄腫による骨病変」を含めること、及び 2) 本薬と ZOL との使い分けについて、下記の議論が行われた。

1) 効能・効果について

専門協議において、専門委員から、本邦における本薬の効能・効果に「多発性骨髄腫による骨病変」を含めることについては慎重に判断する必要があるとの意見が出されたものの、MM 患者の病態の特徴、現在の治療選択肢等を考慮すると MM による骨病変に対して本薬の臨床的意義が認められるとの意見等も出された結果、最終的に「多発性骨髄腫による骨病変」を効能・効果に含めることは可能であると専門委員の見解は一致した。

また、専門委員から、機構の判断を支持する意見に加えて、下記の意見が出された。

<専門委員からの意見>

- ①20050244 試験のサブグループ解析の結果により、ZOL との比較において本薬が MM 患者の OS を悪化させる懸念が示唆されたこと等を踏まえ、欧米における本薬の適応対象に「MM による骨病変」が含まれていないこと、及び②日本人 MM 患者に対する本薬の投与経験がないことから、効能・効果に「多発性骨髄腫による骨病変」を含めることについては、慎重に判断する必要がある。また、MM 患者における本薬の臨床的位置付けについては、実施予定の国際共同第Ⅲ相試験（████0482 試験）の結果等も踏まえ、今後、明確になるものとする。
- 20050244 試験における MM 患者の OS の結果解釈にあたっては、患者の背景因子の不均衡だけでなく、OS に影響を与える可能性のある他の因子（MM に対する治療内容等）についても確認しておく必要がある。
- 20050244 試験の MM 患者では、①MM の予後因子を考慮した割付けがなされておらず、結果的に群間の割付けが不均衡であったこと、及び②ZOL 群の OS が、ZOL が使用された外部対照（Lancet 2010; 376: 1989-99 等）と比較して良好過ぎる結果であったことから、MM 患者に対する ZOL 投与により OS の延長が報告されていること（Lancet 2010; 376: 1989-99）も考慮すると、20050244 試験の MM 患者での OS に関する結果解釈としては、本薬は ZOL ほどの OS 延長効果が認められない可能性を示唆するに過ぎず、当該試験のサブグループ解析結果のみを以て、本薬投与が OS に悪影響を及ぼしていると判断することは適切でないとする。
- MM では腎機能障害を有している患者が多く、ZOL 投与が制限される場合が少なくない。本薬は腎機能障害患者に対しても使用可能であり、かつ MM 患者における SRE の発現抑制効果は ZOL に劣るものではないことから、上記の MM 患者に関する OS のサブグループ解析結果を踏まえても、MM 患者に対する本薬使用の臨床的意義は十分認められる。したがって、実施予定の国際共同第Ⅲ相試験（████0482 試験）の成績が得られる前に承認する意義はあるとする。

機構は、「多発性骨髄腫による骨病変」を効能・効果に含めることについて、専門協議における議論、及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下、「EMA」）における本薬の承認審査においては、MM による骨病変を適応に含めない判断がなされていることを十分に考慮する必要があると考え、本薬の効能・効果の設定にあたり、以下の検討も行った。

機構は、20050244 試験に組み入れられた MM 患者の本薬群と ZOL 群を比較し、実施された治療内容等、OS に影響を与える可能性のある因子の差異、及びこれらの差異が OS に及ぼした影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20050244 試験に組み入れられた MM 患者において、各群に対して試験期間中に実施された造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）及び化学療法の実施状況は下表のとおりであった。HSCT 施行患者は、本薬群と比較して ZOL 群で多く、HSCT の前処置を除く化学療法のうち、サリドマイド及びメルファランが投与された患者は、本薬群と比較して ZOL 群が多かった。なお、特定の併用レジメン、及び治験薬投与中止後の悪性腫瘍治療に関する情報は収集しておらず、これらの影響は評価不能であった。

HSCTを施行した患者（20050244試験）

	例数 (%)	
	本薬群 (87 例)	ZOL 群 (93 例)
HSCT を施行した例数 (%)	15 (17.2)	23 (24.7)

試験期間中の化学療法 (20050244試験)

	例数 (%)	
	本薬群 (86 例)	ZOL 群 (92 例)
デキサメタゾン	52 (60.5)	54 (58.7)
メルファラン	34 (39.5)	48 (52.2)
サリドマイド	32 (37.2)	44 (47.8)
ボルテゾミブ	28 (32.6)	25 (27.2)
シクロホスファミド水和物	25 (29.1)	19 (20.7)
プレドニゾン	24 (27.9)	26 (28.3)
レナリドミド水和物	16 (18.6)	19 (20.7)
VAD (デキサメタゾン、ドキシソルビシン塩酸塩及びビンクリスチン硫酸塩)	12 (14.0)	10 (10.9)
ドキシソルビシン塩酸塩	11 (12.8)	6 (6.5)
ビンクリスチン硫酸塩	6 (7.0)	2 (2.2)
エトボシド	5 (5.8)	3 (3.3)
インターフェロン α-2a	3 (3.5)	0
シスプラチン	2 (2.3)	2 (2.2)
ロムスチン	2 (2.3)	1 (1.1)
ベタメタゾン	2 (2.3)	0
クラリスロマイシン	2 (2.3)	0
CHOP (シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾン及びビンクリスチン硫酸塩)	1 (1.2)	1 (1.1)
抗悪性腫瘍薬及び免疫抑制薬	1 (1.2)	0
三酸化ヒ素	1 (1.2)	0
コルチコステロイド	1 (1.2)	0
ジェチルスチルベストール	1 (1.2)	0
ゲムシタビン塩酸塩	1 (1.2)	0
インターフェロン α-2b	1 (1.2)	0
イダルビシン塩酸塩	0	7 (7.6)
プレドニゾン	0	4 (4.3)
ドキシソルビシン塩酸塩	0	2 (2.2)
シタラビン	0	1 (1.1)
フルダラビンリン酸エステル	0	1 (1.1)

また、ベースライン時の ECOG performance status (PS) 及び腎機能障害、試験開始前及び試験期間中の幹細胞移植、並びに試験期間中の新規薬剤 (サリドマイド、ボルテゾミブ及びレナリドミド水和物) の使用に MM の群間で不均衡が認められたことから、これらを調整した探索的な解析の結果、ZOL に対する本薬の OS のハザード比 [95%信頼区間] は、1.86 [0.90, 3.84] であった。なお、二重盲検期投与終了後に 2 年間の生存追跡調査が実施され、ZOL に対する本薬の OS のハザード比 [95%信頼区間] は、1.99 [1.18, 3.37] (調整未実施) であった。

次に、機構は、腎機能障害を有することが多い悪性腫瘍の 1 つである MM 患者における SRE に対する治療の現状について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- 本邦には MM 患者が約 11,000 名存在し (厚生労働省による平成 17 年患者調査)、MM 患者の 77% が初診時に骨病変を有している (多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版、日本骨髄腫研究会編、2008 年)。また、MM 患者で最も多い症状は骨痛であり、MM 患者の 33.3~66.7% が初診時に骨痛を有している (Medicine 1980; 59: 380-92、Eur J Cancer 1991; 27: 1401-5、Mayo Clin Proc 1975; 50: 29-40、J Clin Oncol 2007; 25: 2464-72 等)。加えて、MM 患者の約 25% が初診時に腎機能障害 (血清クレアチニン 2mg/dL 以上) を有している (Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18: 553-68)。
- 現在、MM による骨病変の適応を有する薬剤は ZOL のみであり、ZOL は急性腎不全の副作用を有すること等から、「多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版」(日本骨髄腫研究会編、2008 年)においても、クレアチニークリアランス (以下、「CCr」) が 30mL/min 以下の

場合には、ZOL を含む BP 製剤の投与を中止することと記載されている。

- 本邦の MM 患者約 11,000 名のうち、腎機能障害等により ZOL が使用できない患者数の概算は困難であるが、当該試験での ZOL 投与中止例の割合を参考にすると少なくとも約 1,500 名程度の MM 患者は、骨病変に対する治療法がないことが想定される。

機構は、専門協議での議論及び上記の検討から、申請効能・効果である「多発性骨髄腫による骨病変」について、以下のように考える。

腎機能障害等の理由により ZOL を使用できない患者については、ZOL の代替となる骨病変に対する治療選択肢はなく、特に、腎機能障害等を有する症例の多い MM 患者においては、ZOL と同程度の SRE の発現抑制効果が確認されている本薬の医療上の必要性は他の悪性腫瘍より相対的に高いものと考えられる。

他方、20050244 試験のサブグループ解析の結果ではあるものの、MM 患者での OS に対して本薬は ZOL と同程度の効果が得られない可能性があることを総合的に判断すると、ZOL が使用可能な MM 患者に対しては本薬よりも ZOL の使用が優先されるよう、添付文書等に 20050244 試験の OS に関する MM 患者のサブグループ解析結果に関する情報を明記し、MM 患者に対する本薬の使用にあたっては、本薬以外の治療法の実施を十分に検討した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると判断した。また、20050244 試験の MM 患者における OS のサブグループ解析の結果については、添付文書を含めて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、添付文書に以下の旨を記載した上で、効能・効果を「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<添付文書に記載する内容>

多発性骨髄腫による骨病変において、本薬投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本薬以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本薬の使用を慎重に判断すること。

加えて、機構は、MM 患者に対する本薬投与に関する情報を今後も積極的に情報収集する必要があると考えることから、下記の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

- MM 患者を対象として実施予定の 0482 試験に本邦からも参加するとともに、承認申請時には日本人 MM 患者に対する本薬の投与経験がないことを踏まえ、実施予定の製造販売後調査では、一定症例数の MM 患者における有害事象の発現状況等の安全性情報を収集すること。

2) 本薬と ZOL との使い分けについて

専門協議において、専門委員から、本薬は、現時点では MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における SRE の発現抑制を目的とした薬剤の治療選択肢の 1 つとして位置付けられるとの機構の判断を支持する意見に加えて、下記の意見が出された。

<専門委員からの意見>

- MM 患者における本薬の臨床的位置付けについては、実施予定の 0482 試験の結果等も踏まえ、今後、明確になるものと考えられる。
- 本薬と ZOL との使い分けについて、明確にすることが望ましい。
- 腎機能障害患者においては、ZOL は CCr に応じて投与量調節が必要であり、重篤な腎機能障害患者には慎重投与とされていることを踏まえると、今後、腎機能障害患者、特に、3 つの第Ⅲ相試験で除外された CCr 30mL/min 未満の腎機能障害患者における本薬の安

全性情報が収集されることで、本薬と ZOL の使い分けが明確になる可能性がある。

機構は、以下のように考える。

MM による骨病変については上記の「1) 効能・効果について」の項で記載したとおり、腎機能障害の有無等により本薬と ZOL との使い分けがなされる可能性があると考えられる。他方、固形癌骨転移による骨病変については、本薬と ZOL との使い分けについては現時点で必ずしも明らかでないことが多く、治療選択肢として位置付けることは可能であると考えられるものの、専門委員の意見を踏まえると、本薬と ZOL との使い分けについて更に明確にするために、腎機能障害を有する固形癌骨転移患者における本薬の安全性情報についても情報収集することは有益であると考え（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) における「(5) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。」と設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、3 つの第Ⅲ相試験で設定された休薬・投与開始基準に関する内容（本薬による Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬すること）を注意喚起することが適切であると判断した。また、本薬の用法・用量に関連して、以下のように判断した。

- 本薬と BP 製剤との併用投与は推奨できないと考えることから、当該内容については、資材等により医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- BP 製剤と本薬との切替えは許容されると考えるが、切替えに関する有効性及び安全性の情報が限られていることを資材等により医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後において情報収集する必要がある。
- 腎機能障害患者に対する本薬の投与量は、調整の必要性はないと考えるが、①3 つの第Ⅲ相試験において、CCr 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者は除外されていたこと、並びに②20040245 試験において、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者で低 Ca 血症の発現率が高かったことについては、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本薬によるグレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードは CTCAE に準ずる）。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人の MM 患者及び骨転移を有する進行固形癌患者における本薬の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的として、低 Ca 血症、ONJ 関連事象、皮膚感染症、その他の感染症、過敏症、心血管系事象、新規悪性腫瘍及び白内障を重点調査項目と設定し、総調査期間 4 年間（登録期間：2 年間、観察期間：2 年間）、解析予定症例数 3,000 例とした製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)における「(6) 製造販売後の検討事項について」の項での検討を踏まえ、以下のように判断した。

- 本薬はBP製剤と同様に骨吸収を抑制する作用を有しているものの、その分子レベルの機序はBP製剤と異なることから、本薬の使用実態下における副作用の発現状況等を把握するための製造販売後調査を実施し、得られた情報を医療現場に迅速に情報提供する必要がある。
- 製造販売後調査において設定された調査項目については概ね了承できるが、下記の点について検討する必要がある。
 - 「ONJ」については、リスク因子、予防方法及び処置方法の検討に必要な情報を収集すべきであり、このうち、本薬投与前後の歯科処置に関する情報については、確実に収集するための方策を講じる必要がある。
 - 「免疫原性」については、医療機関からの要望に応じて申請者が抗デノスマブ抗体検査を実施した場合には、当該検査結果を入手し、抗デノスマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について解析すべきである。
 - 「新規悪性腫瘍」については、非臨床及び臨床の情報から、本薬投与により新たな悪性腫瘍を発現するリスクが上昇する可能性が現時点では示唆されていないことから、重点調査項目に設定するのではなく、公表論文等での情報収集を継続し、新たな知見が得られた場合に、製造販売後調査等の要否について検討することが適切である。
- 観察期間及び調査予定症例数については、重点調査項目と設定された事象に関して、発現時期は概ね投与開始から2年以内であったこと、及び発現率が0.3%以上であったことを踏まえると、申請者が予定している観察期間最長2年間、解析対象3,000例(うち、2年間観察症例は1,000例)は了承可能である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、20050244試験のサブグループ解析の結果により、本薬がMM患者のOSを悪化させる懸念が示唆され、欧米における適応にMMによる骨病変が含まれていないこと等を踏まえ、以下の意見が出された。

- 製造販売後調査において、MM患者について一定数の登録を行い、MM患者における本薬の安全性情報の収集を継続する必要がある。また、MM患者では、腎機能障害を有する患者が多いことから、腎機能障害患者における本薬の安全性情報についても情報収集することが望ましい。
- MM患者を対象として実施予定の██████0482試験に本邦からも参加し、MM患者のOSに対する本薬の影響等について、今後も情報収集する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

国内では、MM患者に対する本薬の投与経験はないことに加えて、欧米での適応にMMによる骨病変が含まれていないことも考慮すると、製造販売後において、日本人MM患者における本薬の情報について引き続き情報収集することは重要であると考え(「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)。また、本薬とZOLとの使い分けが不明であること(「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)を踏まえると、MM患者を含めて腎機能障害を有する患者における本薬の安全性情報についても情報収集することは重要であると考え。

したがって、機構は、MM患者及び腎機能障害患者については、実施予定の製造販売後調査に一定数を組み入れるとともに、MM患者を対象とした██████0482試験に本邦からも参加する必要があると判断した。また、当該結果については、結果が得られ次第、ウェブサイト等を用いて迅速に公表するとともに、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、製造販売後調査及び██████0482試験に関する上記の機構の判断につい

て対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

加えて、機構は、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折について（「(2) 安全性について」の項参照）、製造販売後の使用実態下における発現状況を検討するために、当該事象を重点調査項目に設定し、大腿骨骨折を発現した詳細部位、投与開始から発現までの期間等について情報収集するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) その他

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

- 3つの第Ⅲ相試験はほぼ同時期に開始されているが、本邦からは骨転移を有する乳癌患者を対象とした20050136試験のみ参加している。しかし、薬剤の臨床開発には本邦からも積極的に貢献すべきであり、骨転移を有するCRPC患者を対象とした20050103試験、並びにMM患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及びCRPCを除く）患者を対象とした20050244試験に対しても、国内から参加すべきであったと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、ほぼ同時期に開始された3つの第Ⅲ相試験のうち、20050103試験及び20050244試験に本邦から参加しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験が計画された2019年当時は、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成19年9月28日付 薬食審査発第0928010号）の発出以前であり、国内で国際共同治験が実施可能な施設は限られていた。その中で、国内の乳癌領域の医師は先進的に国際共同治験に取り組んでおり、実績が報告されていた。一方、他の領域の医師は国際共同治験の実施経験が乏しく、適切な施設を一定数確保することが困難であった。したがって、本邦からは、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした20050136試験のみ参加した。

機構は、薬剤の開発において、本邦からもエビデンスの構築に協力していくことは重要であると考えることから、MM患者を対象とした20050482試験を含め、今後実施される臨床試験に対しては、本邦からも積極的に参加するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

Ⅲ. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)作成時に実施中であったカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験の試験報告書が提出された。

機構は、提出された試験成績を検討した結果、審査報告(1)の結論を変更する必要はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

妊娠カニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験

妊娠カニクイザルに対して、妊娠（以下、「GD」）20～22日から、本薬0又は50mg/kgが4週間間隔で最大6回皮下投与された（各群29匹）。分娩後/出生後（以下、「PPD」）1～12日に各群6組の母子が剖検され、残りのカニクイザルはPPD6カ月まで観察後、剖検された。なお、本薬投与開始後から授乳期間中は、母動物にCa（1,200mg/日）及びビタミンD（800IU/日）が投与された。

(1) 母動物に対する本薬投与の影響について

母動物の血液生化学検査では、妊娠中に血清アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）及びリン濃度の低値、分娩後には血清Ca及びリン濃度の低値が認められた。骨バイオマー

カー検査では、GD 76、139 及び PPD1 で血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下、「CTX」）、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b（以下、「TRAP5b」）、オステオカルシン及び骨型 ALP 濃度の低値が認められたが、PPD 91 までに回復し、PPD 180 では対照群より高値になった。乳汁分泌及び乳腺の発育に対して、本薬投与に関連した変化は認められなかった。乳汁中の本薬濃度は、PPD 14 で母動物の血清濃度の 0.186～1.50%、PPD 28 で 0.127～0.261%であったが、PPD 91 では検出されなかった。

(2) 胚・胎児発生に対する本薬投与の影響について

妊娠初期（GD 20～50）における胚喪失率は対照群と本薬群で同程度（対照群 10%（3/29 匹）、本薬群 17%（5/29 匹））であったが、GD 140 以降の死産の増加に起因して妊娠後期（GD 100 以降）の胚喪失率は、対照群と比較して本薬群で高値（対照群 14%（4/29 匹）、本薬群 22%（6/27 匹））であり、出生児は、対照群で 22 匹、本薬群で 16 匹であった。出生後死亡率（哺育不能、切迫屠殺及び死後発見）は、対照群 9%（2/22）と比較して本薬群 50%（8/16）で高値であり、背景データ（0～20%）を上回っていた。出生後（以下、「BD」）1～12 日に剖検された新生児では、①骨髓腔の狭小化又は消失を伴う体軸及び付属肢骨格、並びに頭蓋底の骨における全般的な X 線不透過性の亢進、②骨密度及び骨量の増加、③下顎骨の短縮、④長骨における二次骨化中心の拡大遅延、⑤成長板の肥厚、⑥骨端軟骨下骨折を伴う骨強度の低下、⑦網赤血球数の低値を伴う貧血、⑧血小板減少が認められ、病理組織検査では、①骨組織における破骨細胞低形成、②非増殖性骨化過剰、③歯牙異形成及び歯列不正、④上皮小体における主細胞過形成、⑤肝臓等における髓外造血、並びに⑥末梢リンパ節（腋窩、鼠径、下顎及び腸間膜リンパ節）の欠損/低形成が認められた。

(3) 出生児に対する本薬投与の影響について

BD 1 における本薬群の出生児体重は対照群と同等であった。その後、BD 14 から BD 91 までの本薬群の体重増加量は、対照群と比較して低値であったが、BD 91 以降では対照群と同等であった。筋緊張、神経行動学的検査、歯牙萌出、リンパ球分画数及び単球数に対する本薬投与の影響は認められなかった。骨バイオマーカー検査では、血清 CTX、TRAP5b、オステオカルシン、及び骨型 ALP 濃度の低値が BD 1 及び BD 14 で認められたが、BD 91 では対照群より高値になった。新生児で認められた骨関連病変の多くについては BD 180 までに回復したが、複数の所見（リンパ節の欠損/低形成、髓外造血及び歯牙異形成）は持続していた。剖検した出生児 3 例では細菌感染が認められ、原因として、本薬投与に起因した末梢リンパ節の欠損/低形成による免疫不全又は全身状態の悪化による二次的影響が考えられた。BD 1 における血清中本薬濃度は $269 \pm 110 \mu\text{g/mL}$ （平均±標準偏差）であり、母動物の血清中濃度の 46～216%であった。BD 91 において 3 例中 1 例で血清中に本薬が検出されたが、BD 180（4 例）の血清中では本薬は検出されなかった。

IV. 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	改訂前	改訂後
9	20	MCB 及び WCB 調製時の培地成分には、ウシ由来のグリセロール、トリプシン、ペプトン及びトリプトン、並びにブタ由来のグリセロール、ペプトン及びカルボキシペプチターゼ B が使用されている。	MCB 及び WCB 調製時の培地成分に遺伝子組換えヒトインスリンが含まれており、その製造工程でウシ由来のトリプシン及びトリプトン、並びにブタ由来のカルボキシペプチターゼ B が使用されている。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

[用法・用量] 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤によるグレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること（グレードは CTCAE に準じる）。