

## 審議結果報告書

平成 25 年 2 月 15 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プラリア皮下注60mgシリンジ  
[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24年3月23日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 2 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、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、再審査期間は本剤と有効成分が同一である既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 32 年 1 月 17 日までとし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 22 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]	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[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 24 年 3 月 23 日
[剤形・含量]	1 シリンジ（1 mL）中にデノスマブ（遺伝子組換え）60 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 1 月 22 日

[販 売 名] プラリア皮下注 60 mg シリンジ

[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 24 年 3 月 23 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低カルシウム血症、顎骨壊死等の発現、腎機能障害患者における安全性、男性患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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] 骨粗鬆症

[用法・用量] 通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 14 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[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 24 年 3 月 23 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 シリンジ (1 mL) 中にデノスマブ (遺伝子組換え) 60 mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	骨粗鬆症
[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 60 mg を 6 ヶ月に 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

プラリア皮下注 60 mg シリンジ (以下、「本剤」) の有効成分であるデノスマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、破骨細胞の分化を促す NF- $\kappa$ B 活性化受容体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B、以下、「RANK」) リガンド (RANK ligand、以下、「RANKL」) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、Amgen 社 (米国) により作製された。RANKL は膜結合型又は可溶型として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体である RANK を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須のタンパク質である。本薬は RANK/RANKL 経路を阻害し、破骨細胞の形成、機能及び生存を抑制することで骨吸収を抑制し、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加して骨強度を増強すると考えられている。

本薬は骨吸収の異常亢進を特徴とする様々な骨疾患の治療薬としての可能性が期待され、Amgen 社 (米国) により、閉経後骨粗鬆症、並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした開発が先行して行われ、米国では 2010 年 6 月、2011 年 9 月及び 2012 年 9 月に、それぞれ「閉経後骨粗鬆症」、「前立腺癌及び乳癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少」及び「骨粗鬆症男性の骨密度増加」の適応症を、欧州では 2010 年 5 月に「閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少」の適応症を取得し、2012 年 10 月現在、60 ヶ国以上で承認されている。国内の骨粗鬆症開発は、第 II 相試験までをアムジェン株式会社が行い、第 III 相試験からは申請者が行った。

今般、申請者は国内第 III 相骨折評価試験 (AMG162-A-J301 試験) 等により本剤の骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性が確認されたとして承認申請を行った。なお、国内では、本薬を有効成分とする注射剤がランマーク皮下注 120 mg の販売名で、効能・効果を「多発性骨髄腫による骨病変及び固



表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

安定性試験	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	12	5±3℃	ガラスシリンジ	■ ヲ月 <sup>a)</sup>
加速試験	9	28.5±1.5℃		■ ヲ月
苛酷試験	12	37±2℃		■ ヲ月
光安定性試験	1	■℃、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup>	ガラスシリンジ及び紙箱包装品	—
		■℃、■ lx	ガラスシリンジ、紙箱包装品及びプリスター包装品	■ 日間
凍結融解試験	1	■℃ (■ 時間) 及び ■℃ (■ 時間) の凍結融解 (■ または ■ サイクル) の後、■℃	ガラスシリンジ	■ ヲ月

a) ■ ロットについては、■ ヲ月まで、■ ロットについては、■ ヲ月までの試験成績が提出されている。また、■ ヲ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験 (5±3℃/湿度なりゆき/暗所、■ ヲ月) では、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験 (28.5±1.5℃/湿度なりゆき/暗所、■ ヲ月) では、■ における主ピークの顕著な減少、■ における主ピークのわずかな減少、並びに ■ における主ピークの減少及び高分子量種 (以下、「HMWS」) の増加が認められた。

光安定性試験 (■℃、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>) では、一次包装品 (ガラスシリンジ製剤) で ■ 及び ■ の主ピークの減少、並びに ■ における主ピークの減少及び 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 (紙箱包装品) 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、光安定性試験 (■℃、■ lx、■ 日間) では、一次包装品及びプリスター包装品で ■ 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実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、遮光下、2~8℃で凍結を避けて保存するとき、36 ヲ月とされた。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

## 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>

ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出された資料が再度提出され、申請者は、効力を裏付ける試験について、*in vitro* 試験及び卵巣摘出 (以下、「OVX」) サルを用いた反復投与試験等に基づき説明している。なお、本薬はマウス NF-κB 活性化受容体 (receptor activator for nuclear factor-κB、以下、「RANK」) リガンド (RANK ligand、以下、「RANKL」) に結合せず、げっ歯類において薬力学的作用を示さないことが明らかにされていることから、げっ歯類の骨粗鬆症モデル動物を用いた試験は実施されていない。骨折に対する本薬の影響については、ヒトとマウスのキメラ RANKL (以下、「huRANKL」) 遺伝子のノックインマウスを用いて検討された。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) *In vitro* 試験 (4.2.1.1.1)

*In vitro* 試験において、本薬はヒト RANKL に結合し、結合平衡除外法にて検討された結合解離平衡定数 (Kd) は 3 pmol/L であった。RANKL は腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor) (以下、「TNF」) ファミリー分子であることから、ヒト RANKL に対する競合的結合試験において本薬の結合特異性を検討した結果、可溶性ヒト RANKL では濃度依存的に本薬の結合が阻害された一方で、可溶性 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) 及び CD40 リガンドでは本薬の結合は阻害されなかった。ヒト RANKL で刺激した非付着性のマウス骨髄細胞培養系において、本薬は破骨細胞形成を抑制した (IC<sub>50</sub> 値は 0.01 pmol/L)。

### 2) *In vivo* 試験

#### ① OVX サルにおける 16 ヶ月間反復投与試験 (4.2.1.1.5)

OVX 雌性サル (9~16 歳、14~20 例/群) に OVX の少なくとも 1 ヶ月後<sup>1</sup>から本薬 (25 及び 50 mg/kg) 又は溶媒<sup>2</sup>が月 1 回 16 ヶ月間反復皮下投与され、偽手術群に対して溶媒が同様に投与された。骨代謝マーカー並びに腰椎、大腿骨、橈骨及び脛骨の骨量が経時的に測定され、投与開始から 6 ヶ月及び 12 ヶ月時点に行われた腸骨稜及び肋骨の生検組織、並びに 16 ヶ月時点で摘出された腰椎 (L<sub>2</sub>)、大腿骨近位部、脛骨骨幹部及び肋骨について骨形態計測が実施された。骨量は、二重エネルギー X 線吸収測定法 (以下、「DXA」) 及び末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法 (以下、「pQCT」) により測定され、投与前値からの変化率として評価された。骨強度について、投与開始から 16 ヶ月時点で摘出された腰椎 (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) 及び腰椎 (L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub>) 中心部の圧迫試験、大腿骨骨幹部及び上腕骨コルチカルビームの 3 点折り曲げ試験、並びに大腿骨頸部の剪断試験において生体力学的指標が評価された。また、血清中薬物濃度が経時的に測定された。なお、本薬が投与された 40 例のうち、25 mg/kg 群の 5 例及び 50 mg/kg 群の 3 例について、本薬に対する中和抗体が認められて曝露量が減少し、薬力学的作用の低下又は消失が確認されたため、これらの個体 (以下、「中和抗体陽性例」) は最終解析から除外された<sup>3</sup>。

骨代謝マーカーについて、本薬群 (25 及び 50 mg/kg) では、血清中オステオカルシン (以下、「OC」)、血清中骨型アルカリホスファターゼ (以下、「BSAP」)、血清中骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (以下、「TRACP-5b」)、血清中 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補正尿中 I 型コラーゲン架橋 N テロペプチドは 3 ヶ月以降のいずれの時点においても、OVX 対照群及び偽手術群に比べてそれぞれ有意に低下した。中和抗体陽性例については、3 ヶ月時点ではこれらの骨代謝マーカーが低下したものの、その後、16 ヶ月時点までに OVX 対照群と同程度まで上昇した。

骨量について、DXA による測定の結果、腰椎 (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>)、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び脛骨骨幹部の骨密度は、本薬群では投与期間を通して概ね、OVX 対照群及び偽手術群に比べてそれぞれ増加した。pQCT による測定の結果、橈骨遠位部及び脛骨近位部の骨幹端において、全体積骨密度及び骨塩量並びに皮質骨の骨塩量は、本薬群では 3 ヶ月以降に、OVX 対照群に比べて有意に

<sup>1</sup> 本試験では 28 日間を 1 ヶ月間とした。

<sup>2</sup> 10 mM 酢酸ナトリウム、5%ソルビトール (pH5.2)

<sup>3</sup> 免疫学的及び生物学的検出法により本薬に対する抗体が陽性となり、血清トラフ値として本薬が検出されず、血清中 I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (CTX) の低下が回復した場合に解析から除外された。

増加し、海綿骨の骨密度は、本薬群では6ヵ月以降に、OVX 対照群に比べて有意に増加した。橈骨遠位部及び脛骨近位部の骨幹部における皮質骨の体積骨密度及び骨塩量の変化率は、本薬群では3ヵ月以降にOVX 対照群に比べて有意に増加し、脛骨では本薬群の断面二次モーメントがOVX 対照群に比べて有意に増加した。

骨形態計測のパラメータについて、海綿骨では、6及び12ヵ月時点の腸骨稜並びに16ヵ月時点の腰椎(L<sub>2</sub>)及び大腿骨頸部の破骨細胞面、骨芽細胞面、骨吸収面、骨石灰化面、骨形成速度及び活性化頻度<sup>4</sup>は本薬群ではOVX 対照群に比べて有意に低下し、偽手術群に比べても概ね低下した<sup>5</sup>。皮質骨では、6及び12ヵ月時点の肋骨並びに16ヵ月時点の脛骨骨幹部及び肋骨において、本薬群ではOVX 対照群に比べて皮質骨幅の有意な変化を伴わず<sup>6</sup>、多孔率並びに皮質骨内膜面及びハバース管面における骨形成速度の有意な低下がみられた。骨形成速度は、いずれの時点及び骨部位においても本薬群では偽手術群に比べて有意に低下した。中和抗体陽性例では、以上のパラメータは有意な低下を示さなかった。また、投与終了時、本薬群の大部分の個体で骨生検による骨欠損部位のリモデリングが遅延していた。

骨強度について、本薬群では腰椎(L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>)、腰椎(L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub>)中心部及び大腿骨頸部の平均最大荷重、並びに、腰椎(L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>)、腰椎(L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub>)中心部、大腿骨骨幹部及び大腿骨頸部の平均剛性のOVX 対照群がOVX 対照群に比べて有意に上昇した<sup>7</sup>。また、大腿骨骨幹部における最大荷重とpQCTで測定された皮質骨骨塩量は、中和抗体陽性例を除く全群において正の相関性を示した( $r^2=0.9199$ )。

血清中薬物濃度について、中和抗体陽性例を除くAUC<sub>0-tau</sub>(平均値±標準偏差)は、本薬25 mg/kg群では1、12及び15ヵ月時点においてそれぞれ59.6±22.9、113±21.0及び101±26.1 h・mg/mL、本薬50 mg/kg群ではそれぞれ139±34.6、212±71.9及び171±72.4 h・mg/mLであった。

## ② アレンドロン酸ナトリウム水和物を前投与したOVXサルにおける12ヵ月間反復投与試験(4.2.1.1.6)

OVX 雌性サル(9歳超)が5群に分けられ(10~11例/群)、OVXの翌日から、本薬(1回25 mg/kg、月1回皮下投与)及びアレンドロン酸ナトリウム水和物(以下、「アレンドロネート」)(1回50 µg/kg<sup>8</sup>、2週に1回静脈内投与)が投与開始から6ヵ月時点で切り替えて12ヵ月間反復投与された<sup>9</sup>(投与群の構成は、(a)本薬継続群:本薬を12ヵ月間投与、(b)アレンドロネート/本薬群:アレンドロネートを6ヵ月間投与後、本薬を6ヵ月間投与、(c)溶媒/本薬群:溶媒<sup>10</sup>を6ヵ月間投与後、本薬を6ヵ月間投与、(d)アレンドロネート継続群:アレンドロネートを12ヵ月間投与、(e)溶媒群:溶媒を12ヵ月間投与)。血清カルシウム、骨代謝マーカー並びに全身骨、腰椎、大腿骨、橈骨及び脛骨の骨量が経時的に測定され、投与期間中に行われた腸骨稜

<sup>4</sup> 12ヵ月時点の本薬25 mg/kg群における活性化頻度は欠測。

<sup>5</sup> 6及び12ヵ月時点の本薬25 mg/kg群における骨吸収面、12ヵ月時点の本薬50 mg/kg群における腸骨稜の活性化頻度、16ヵ月時点の本薬25 mg/kg群における大腿骨頸部の骨形成速度及び活性化頻度については偽手術群に比べ有意な減少はみられなかった。

<sup>6</sup> 16ヵ月時点の本薬50 mg/kg群の脛骨骨幹部ではOVX 対照群に比べ有意に増加した。

<sup>7</sup> 25 mg/kg群では大腿骨頸部における平均剛性に有意な上昇は認められなかった。

<sup>8</sup> アレンドロン酸ナトリウム水和物としての投与量。

<sup>9</sup> 本試験では28日間を1ヵ月間とし、6ヵ月時点で薬剤の切り替えを行った。

<sup>10</sup> 本薬の溶媒は10 mM 酢酸ナトリウム、5%ソルビトール(pH5.2)、アレンドロネートの溶媒はダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(カルシウム及びマグネシウムを含まない)であり、各薬剤又は溶媒がそれぞれの投与経路で投与された。

及び肋骨の生検組織<sup>11</sup>、並びに投与開始から 12 ヶ月時点で摘出された腰椎 (L<sub>2</sub>)、脛骨近位部及び脛骨骨幹部について骨形態計測が実施された。骨量は、DXA 及び pQCT により測定され、投与前値からの変化率として評価された。骨強度について、投与開始から 12 ヶ月時点で摘出された腰椎 (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) 及び腰椎 (L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub>) 中心部の圧迫試験、大腿骨骨幹部の 3 点折り曲げ試験並びに大腿骨頸部の剪断試験において生体力学的指標が評価された。また、本薬投与群<sup>12</sup>において血清中薬物濃度が経時的に測定された。なお、本薬が投与された 32 例のうち、本薬継続群の 2 例、アレンドロネート/本薬群の 2 例及び溶媒/本薬群の 3 例は、中和抗体陽性となり最終解析から除外<sup>13</sup>された。

血清カルシウム濃度<sup>14</sup> (平均値±標準偏差) について、本薬継続群では 0 ヶ月時点 (初回投与) の投与 24 時間後に 9.19±0.50 mg/dL (溶媒群に比べて 8.6%の低下) となり、2 ヶ月時点の投与前測定まで溶媒投与群<sup>15</sup>に比べて有意な低下を示した<sup>16</sup>。溶媒/本薬群では 6 ヶ月時点 (本薬投与 1 回目) の投与 24 時間後から 336 時間後まで溶媒群に比べて有意な低下を示し<sup>17</sup>、168 時間後には 8.74±0.37 mg/dL (溶媒群に比べて 15.2%の低下) となったが、9 及び 12 ヶ月時点の投与前には溶媒群との差は認められなかった。アレンドロネート投与群<sup>18</sup>では、0 ヶ月時点の投与 168 時間後に 9.76±0.37 mg/dL となり、溶媒投与群に比べ有意に低下したが、それ以外の各時点ではアレンドロネート継続群及びアレンドロネート/本薬群のいずれにおいても溶媒投与群に比べて有意な低下はみられなかった。また、いずれの個体でも試験期間を通して低カルシウム血症を示唆する臨床症状はみられなかった。

骨代謝マーカーについて、本薬継続群及びアレンドロネート投与群の OC はいずれの測定時点においても溶媒投与群に比べて有意に減少し、本薬投与によりアレンドロネート投与に比べて有意な減少がみられた。溶媒/本薬群では本薬への切り替え後のいずれの測定時点においても、本薬継続群と同程度の OC の減少がみられた。BSAP、TRACP-5b 及び CTX についても OC と同様の推移を示した。

骨量について、DXA による測定の結果、本薬継続群及びアレンドロネート投与群では 6 ヶ月時点の全身及び腰椎 (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) の骨密度が溶媒投与群に比べて有意に増加した。本薬継続群では骨密度の増加が持続し、12 ヶ月時点の全身骨密度はアレンドロネート継続群に比べて有意に増加した。また、大腿骨近位部、橈骨遠位部及び脛骨骨幹部においても同様の傾向がみられた。アレンドロネート/本薬群では、全身、腰椎 (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) 及び大腿骨近位部において、本薬への切り替え後に骨密度増加の傾向がみられた。pQCT による測定の結果、脛骨近位部及び橈骨遠位部の骨幹部において、本薬継続群では全体積骨塩量が溶媒投与群に比べて 3 及び 6 ヶ月時点において有意に増加した。また、これらの部位の全体積骨塩量について、アレンドロネート継続群では減少し、アレンドロネート/本薬群では増加する傾向がみられた。全体積骨塩量における以上の推移は、全体積骨密度、皮質骨の体積骨塩量及び体積骨密度についても同様にみられた。橈骨及び脛骨の骨幹部においては、本薬及びアレンドロネートの投与により皮質骨体積骨密度の減少が抑制された。

<sup>11</sup> 6 ヶ月時点の投与前に実施された。

<sup>12</sup> 本薬が投与された群 (a) 本薬継続群、(b) アレンドロネート/本薬群、(c) 溶媒/本薬群) を指す (以下同様)。

<sup>13</sup> 免疫学的及び生物学的検出法により本薬に対する抗体が陽性となり、血清中薬物濃度の最終測定時に血清中に本薬が検出されず、CTX の低下が回復した場合に解析から除外された。

<sup>14</sup> 0、1、2、3、6、9 及び 12 ヶ月時点の投与前並びに 0 及び 6 ヶ月時点の投与 24、72、168 及び 336 時間後に測定された。

<sup>15</sup> 溶媒が投与された群 (c) 溶媒/本薬群、(e) 溶媒群) を指す (以下同様)。

<sup>16</sup> 試験開始から薬剤切り替えまでは、ベースラインによる補正值が統計解析に用いられた。

<sup>17</sup> 薬剤切り替えから試験終了までは、切り替え前値による補正值が統計解析に用いられた。

<sup>18</sup> アレンドロネートが投与された群 (b) アレンドロネート/本薬群、(d) アレンドロネート継続群) を指す (以下同様)。

骨形態計測のパラメータについて、海綿骨では、6 ヶ月時点における腸骨稜の破骨細胞面、骨吸収面、骨形成速度及び活性化頻度は、本薬投与群及びアレンドロネート投与群において溶媒投与群に比べて有意に低下し、本薬投与群の破骨細胞面についてはアレンドロネート投与群に比べても有意に低下した。12 ヶ月時点の腸骨稜、腰椎 (L<sub>2</sub>) 及び脛骨近位部骨幹端において、骨形成速度及び骨活性化頻度は本薬及びアレンドロネートの投与により低下した。一方、アレンドロネート継続群の破骨細胞面及び骨吸収面では、溶媒群に比べて低下がみられなかった。また、腰椎 (L<sub>2</sub>) の骨吸収面は、アレンドロネート継続群で溶媒群に比べて有意に上昇したが、アレンドロネート/本薬群ではアレンドロネート継続群に比べて有意に低下した。皮質骨では、6 ヶ月時点における肋骨の骨形成速度及び多孔率は、本薬投与群及びアレンドロネート投与群において溶媒投与群に比べて有意に低下した。12 ヶ月時点の肋骨及び脛骨骨幹部において、骨形成速度は本薬及びアレンドロネートの投与により概ね低下したが、多孔率については主にアレンドロネート投与群で溶媒群に比べて有意な低下がみられなかった。

骨強度について、本薬継続群では溶媒群に比べて腰椎 (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) 及び腰椎 (L<sub>5</sub>-L<sub>6</sub>) 中心部における最大荷重、降伏荷重及び剛性が有意に上昇し、腰椎 (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) の剛性はアレンドロネート継続群に比べても有意に上昇した。大腿骨の骨幹部及び頸部では、骨強度パラメータ及び摘出骨の骨量について溶媒群に比べて有意な変化はみられなかった。また、腰椎 (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) における降伏荷重と DXA で測定された骨塩量は中和抗体陽性例を除く全群において正の相関性を示した ( $r^2=0.77$ )。

血清中本薬濃度について、中和抗体陽性例を除く AUC<sub>0-336 h</sub> (平均値±標準偏差) は、本薬継続群では 0 及び 6 ヶ月時点においてそれぞれ 40.3±10.2 及び 90.4±25.8 h・mg/mL と 2.25±0.46 倍となり、アレンドロネート/本薬群及び溶媒/本薬群の 6 ヶ月時点 (本薬の投与としては 1 回目) における AUC<sub>0-336 h</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 43.7±10.8 及び 41.6±10.2 h・mg/mL であった。

### ③ huRANKL 遺伝子ノックインマウスを用いた大腿骨閉鎖性骨折治療モデルにおける 6 週間反復投与試験 (4.2.1.1.7)

huRANKL 遺伝子ノックイン雄性マウス (8~17 週齢、30 例/群) の大腿骨に閉鎖性の骨折手術が施され、2 日後から本薬 (10 mg/kg)、アレンドロネートナトリウム三水合物 (0.1 mg/kg) 又は溶媒<sup>19</sup>が週 2 回、6 週間反復皮下投与された。骨折手術の 21 又は 42 日後に摘出された大腿骨 (15 例/群) を用いてマイクロ CT 解析及びねじり試験が行われた。その結果、マイクロ CT 解析において、骨折骨の骨量比率及び骨塩量は、本薬群では骨折 21 及び 42 日後において、アレンドロネート群では 42 日後において対照群に比べて有意に増加し、42 日後には本薬群ではアレンドロネート群に比べても有意に増加した。骨折骨の仮骨について、本薬群及びアレンドロネート群では対照群に比べて仮骨量、石灰化領域及び低石灰化領域の増加がみられ、破骨細胞数が減少し、本薬群では仮骨における破骨細胞がほぼ消失した。また、21 日後に摘出された骨折骨を用いて定性的な組織学的評価が行われ、低石灰化領域が未吸収の軟骨領域と一致することが示された。TRACP-5b について、アレンドロネート群では対照群と同程度だった一方で、本薬群では経時的に測定されたいずれの時点においても対照群に比べて有意に低下した。骨折骨の骨強度について、アレンドロネート群では骨折 42 日後の最大トルクが対照群に比べて有意に上昇したが、本薬群で

<sup>19</sup> リン酸緩衝生理食塩水

は対照群に比べて有意な変化はみられなかった。また、本薬群では骨折 42 日後のねじり剛性が対照群に比べて有意に上昇した。韌性については本薬群と対照群で有意な変化はみられなかった。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の用法・用量について

機構は、臨床における投与頻度が 6 ヶ月に 1 回とされた一方、OVX サルにおける反復投与試験 (4.2.1.1.5 及び 4.2.1.1.6) では投与頻度が月 1 回 (28 日に 1 回) とされたことについて、用法・用量の妥当性及び本薬の有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。OVX サルにおける 16 ヶ月間反復投与試験 (4.2.1.1.5) について、本薬 25 及び 50 mg/kg 投与時の 6 ヶ月間の推定曝露量  $AUC_{0-6 \text{ months}}$ <sup>20</sup> はそれぞれ 358 及び 834 h・mg/mL であり、臨床用量 (60 mg/回) を日本人骨粗鬆症患者に投与した時の  $AUC_{0-6 \text{ months}}$  (7.61 h・mg/mL)<sup>21</sup> のそれぞれ 47.0 及び 110 倍となる高い曝露量であった。OVX サルを用いた薬理試験における本薬の用量及び投与頻度は、先に実施した反復皮下投与毒性試験における本薬に対する結合抗体の発現を踏まえて設定した。本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg の週 1 回 1 ヶ月間投与又は 1、10 及び 50 mg/kg の月 1 回 1 年間投与において、本薬に対する結合抗体の発現頻度は低用量群かつ曝露期間が長くなるとともに高くなり、結合抗体陽性の個体では、陰性の個体に比べて血清中本薬濃度が低下した。また、結合抗体陰性の個体における薬力学的作用について、それぞれの試験の低用量群では他の 2 群に比べて骨代謝抑制の程度が小さかったが、中用量群と高用量群の間では明らかな用量反応性はみられなかった。以上より、OVX サルにおける 16 ヶ月間反復投与試験は、投与期間を通して本薬の曝露を維持できる用量と考えられた本薬 25 及び 50 mg/kg の月 1 回投与として実施し、両群間の薬理作用に差はみられなかった。なお、月 1 回より長い投与間隔で実施した予備試験は実施しておらず公表文献等もない。一方、本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与した臨床試験について、国内第 III 相骨折評価試験 (AMG162-A-J301 試験) において本剤が 2 年間投与された結果、腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が有意に増加し、椎体骨折及び新規椎体骨折がプラセボ群に比べて有意に減少した。海外第 III 相骨折評価試験 (20030216 試験)<sup>22</sup> では、さらに大腿骨近位部骨折及び非椎体骨折がプラセボ群に比べて有意に減少した。現在進行中である海外第 III 相骨折評価試験の延長試験 (20060289 試験)<sup>23</sup> では、本剤投与 5 年後においても骨密度増加及び骨折抑制の効果が維持されていることを確認しており、当該用法・用量を用いた臨床試験において本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。サルにおいて結合抗体の発現する個体の割合が低くなると考えられた用量を用いて効力を裏付ける試験を実施した結果、臨床用法・用量に比べて高曝露量となったものの、本薬の骨吸収抑制作用に基づく骨量及び骨強度の増加作用は非臨床試験及び臨床試験において示されたと考えるとの申請者の回答は了承可能と考える。しかしながら、本薬の用法の妥当性

<sup>20</sup> OVX サルにおける 16 ヶ月間反復投与試験 (4.2.1.1.5) における初回投与時の投与間隔 (1 ヶ月) の  $AUC_{0-\text{tau}}$  を 6 倍して 6 ヶ月の曝露量に換算。

<sup>21</sup> 国内第 II 相用量設定試験 (20050172 試験) において、日本人閉経後骨粗鬆症患者 (157 例) に本剤 60 mg 初回投与時の投与間隔 (6 ヶ月間) の  $AUC_{0-\text{tau}}$ 。

<sup>22</sup> 外国人閉経後骨粗鬆症患者 (目標症例数 7200 例、各群 3600 例) を対象に本剤の新規椎体骨折発生の抑制効果を検証する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験 (投与期間 36 ヶ月)。プラセボ又は本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与とされ、カルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

<sup>23</sup> 海外第 III 相骨折評価試験 (20030216 試験) を終了した外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する目的で実施された非盲検延長試験 (7 年間)。本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与とされ、カルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

を含めた有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（ヒトにおける有効性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照）。

## (2) 本薬の血清カルシウム濃度に対する影響について

機構は、アレンドロネートを前投与した OVX サルにおける 12 ヶ月間反復投与試験 (4.2.1.1.6) について、溶媒/本薬群において本薬への切り替え後に血清カルシウム濃度の大幅な低下がみられたことから、本薬継続群又はアレンドロネート/本薬群の本薬初回投与時における血清カルシウム濃度と異なる推移を示した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与開始から 6 ヶ月時点において、溶媒/本薬群では本薬継続群の本薬初回投与時に比べて骨代謝マーカー、骨形成速度及び骨活性化頻度等が高値を示し、アレンドロネート/本薬群に比べて骨活性化頻度が高値を示したことから、骨代謝回転が亢進した状態であったと考える。また、溶媒投与群ではアレンドロネート投与群に比べて類骨面が 5 倍程度高値を示したことから、骨基質が活発に石灰化されていたことが示唆される。したがって、溶媒/本薬群では本薬初回投与後 24 時間以内に CTX が急激に低下したことを踏まえると、類骨の石灰化が進行している状態で破骨細胞による骨組織からのカルシウム動員が急激に低下し、血清カルシウム濃度の急激な低下が認められたと考える。一方、投与開始から 12 ヶ月時点の溶媒/本薬群では骨石灰化面及び類骨面が低値となるとともに血清カルシウム濃度の低下が回復しており、アレンドロネート/本薬群では、本薬初回投与時に既に骨リモデリングが抑制されていたため大幅な血清カルシウム濃度の低下がみられなかったと考えた。なお、血清カルシウム濃度は腸管における吸収及び腎臓における再吸収等に影響を受けるため<sup>24</sup>、破骨細胞による骨吸収の寄与を明確にすることは困難と考えるが、骨軟化症等の類骨が広範に存在する状態において、破骨細胞性の骨吸収により血清カルシウムが供給され、類骨の石灰化が持続したとの報告<sup>25</sup>もあることから、本薬投与時における骨代謝回転の亢進と血清カルシウム濃度低下の関連性が示唆されると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承するが、本薬の血清カルシウム濃度低下作用によるヒトへの影響については臨床において引き続き検討したいと考える（ヒトにおける本薬の血清カルシウム濃度低下作用については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 低カルシウム血症」の項を参照）。

## (3) 本薬の骨吸収抑制作用による影響について

機構は、本薬の骨吸収抑制作用により骨に対して悪影響を及ぼす可能性がないか、臨床試験成績等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OVX サルにおける 16 ヶ月間反復投与試験 (4.2.1.1.5) において骨密度、骨代謝マーカー及び骨強度を検討した結果、本薬による骨への悪影響は認められず、骨の基本的な材質特性も変化しないことが示唆された。また、サル 12 ヶ月間反復投与毒性試験においても骨に対する悪影響は認められなかった。さらに、骨折治癒モデルマウスの 6 週間反復投与試験 (4.2.1.1.7) において、本薬投与により骨折骨における軟骨の吸収及び骨折仮骨のリモデリングが遅延したものの、骨折の 6 週間後には対照群と同等以上の骨強度を示したことから、骨折骨における

<sup>24</sup> Parfitt AM, *et al.*, *Bone*, 2003; 33 (3): 259-263、Talmage RV, *et al.*, *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006; 6 (4): 402-407

<sup>25</sup> Brasier AR, *Am J Med.* 1988; 84 (4): 654-660

骨強度の回復に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。臨床試験では、本薬の骨密度増加及び骨折抑制効果が認められ、骨代謝マーカー及び骨形態計測による評価から、本薬の投与中止後、海綿骨及び皮質骨において骨代謝回転の抑制が本薬投与前の水準に戻ることが示唆された。海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）では、本薬投与 24 及び 36 ヶ月後に実施された腸骨骨生検において、全例で正常な層板構造及び石灰化が認められ、骨髄線維化は認められなかった。以上より、本薬投与により長期間に亘り骨代謝回転が抑制された場合の影響については明らかでないものの、現時点では、本薬の長期投与に伴う骨折リスクの増加を示唆する結果は得られていない。なお、現在進行中である海外第 III 相骨折評価試験の延長試験（20060289 試験）では顎骨壊死及び非定型骨折、国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301 試験）では慢性顎骨骨髄炎が認められており、本薬の骨吸収抑制作用とこれらの事象との関係は明らかではないものの、臨床上注意すべき事象であると考ええる。

機構は、回答を了承した（ヒトにおける安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

#### (4) 本薬の RANKL 阻害作用による影響について

機構は、本薬の RANKL 阻害作用により骨を含む各組織に対して悪影響を及ぼす可能性がないか、臨床試験成績等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の組織交差反応性試験において、ヒト及びサルのリンパ節旁皮質辺縁のリンパ球細胞膜上に陽性反応がみられ、検討したその他の組織に対して本薬の結合がみられなかったことから、RANKL の発現について、ヒトとサルにおける種差は認められないと判断した。また、RANK/RANKL はヒト、マウス及びラットにおいて、骨組織以外ではリンパ節、脾臓、免疫細胞、皮膚並びに乳腺等において発現しており、免疫系、血管系及び乳腺発達等の機能に影響を及ぼす可能性を示唆する報告があるものの、その機能及び RANKL 阻害による影響については十分に明らかになっていない。以上を踏まえ、臨床試験において安全性の評価を行った。その結果、免疫細胞機能に対する本薬の臨床的な作用は認められておらず、主要な臨床試験における日和見感染症を含む感染症の有害事象の発現率は本薬群とプラセボ群とで差は認められなかった。入院に至った皮膚感染症は、日本人では認められなかったものの、海外第 III 相骨折評価試験(20030216 試験)では本薬群 0.4%、プラセボ群 0.1%以下に認められ、現時点では本薬投与との関連性を完全には否定できないと考える。また、海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）における重篤な有害事象として、消化器系、泌尿器系、耳及び心内膜の感染症がプラセボ群に比べて本薬群で多く発現したが、少数での発現であり、本薬の曝露期間及び投与時期と重篤な感染症発現との間に明確な関連性は認められなかった。なお、国内外の臨床試験では、心血管事象、骨折遷延治癒及び悪性腫瘍の発現率に本薬群とプラセボ群で差は認められなかった。以上より、本薬の RANKL 阻害作用が骨を含む各組織に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、現在進行中の臨床試験及び市販後において、今後も包括的な安全性評価を継続する予定である。

機構は、回答を了承した（ヒトにおける安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出された試験成績から評価可能と判断され、新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、海外臨床試験 3 試験（20050146、20050227 及び 20060286 試験）の成績が提出された。なお、20050227 及び 20060286 試験の成績は、ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。本剤の臨床開発においては、2 種類の製剤が使用され、各臨床試験で使用された製剤の内訳は表 2 のとおりであった。血清中本薬濃度及び、血清中 I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド（以下、「CTX」）の定量には酵素免疫測定法（ELISA 法）及び CrossLapsELISA 法が用いられ、それぞれの定量下限は 20 ng/mL 及び 0.049 ng/mL であった。血清中の抗デノスマブ抗体の検出は電気化学発光ブリッジング免疫測定法が用いられた。以下に 20050146 試験の成績を記述する。

表 2 各臨床試験で使用された製剤の内訳

試験の種類	製剤	試験番号
I 相試験	バイアル	国内：20030164 <sup>a)</sup> 海外：20010124 <sup>a)</sup> 、20030148 <sup>a)</sup> 、20030180 <sup>a)</sup> 、20040245 <sup>a)</sup> 、20050241
II 相試験	バイアル	国内：20050172 海外（参考）：20010223、20040144、20050179
III 相試験	バイアル	国内：AMG162-A-J301 海外（参考）：20030216、20040132、20040135、20040138、20050141、20050233、20050234、20060237、20060289
	プレフィルドシリンジ （市販予定製剤）	海外（参考）：20060237、20060232、20080098、20060289
BE 試験	バイアル	海外：20050146、20050227 <sup>a)</sup> 、20060286 <sup>a)</sup>
	プレフィルドシリンジ （市販予定製剤）	海外：20050146

BE 試験：生物学的同等性試験

a) ランマーク 120 mg 皮下注の審査時に評価済みの試験。

### 生物学的同等性試験（5.3.1.2-3：20050146 試験<2005年12月～2006年1月>）

外国人健康被験者（目標被験者数：148 例）を対象に、本薬のプレフィルドシリンジ（以下、「PFS」）製剤又はバイアル製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本薬 60 mg を PFS 又はバイアルを用いて、単回皮下投与とされた。なお、カルシウムとビタミン D は投与されなかった。

総投与症例 148 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち中止例を除く 147 例<sup>26</sup>が薬物動態、薬力学解析対象集団とされた。

<sup>26</sup> PFS 群 3 例及びバイアル群 1 例においてサンプル採取期間の終了付近でデータが欠測したため、これらの被験者は AUC<sub>0-16weeks</sub> 及び AUEC<sub>0-16 weeks</sub> のエンドポイント比較については、薬物動態及び薬力学の解析対象から除外された。

薬物動態について、本薬 60 mg 単回皮下投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比 (PFS 群/バイアル群) とその両側 90 %信頼区間は、1.05 [0.96, 1.14] 及び 1.04 [0.94, 1.14] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正)における同等性の判定基準内であった。

薬力学について、本薬 60 mg 単回皮下投与後の  $I_{max}$  及び  $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$  の幾何平均値の比 (PFS 群/バイアル群) とその両側 90 %信頼区間は、それぞれ 0.98 [0.96, 1.01] 及び 0.98 [0.95, 1.02] であった。

安全性について、有害事象は PFS 群の 31.1 % (23/74 例) に 38 件、バイアル群の 29.7 % (22/74 例) に 40 件認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) は PFS 群の 17.6 % (13/74 例) に 16 件 (頭痛 5 件、下痢 2 件、悪心、注射部位疼痛、浮動性めまい、消化不良、注射部位反応、筋攣縮、筋肉痛、咽喉頭膿瘍、嘔吐、各 1 件)、バイアル群の 9.5 % (7/74 例) に 12 件 (頭痛 5 件、悪心 4 件、下痢、注射部位疼痛、胃不快感、各 1 件) 認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛 13 件 (PFS 群 5 件、バイアル群 8 件) であり、このうち 10 件 (PFS 群 5 件、バイアル群 5 件) は副作用と判断された。その他、いずれかの群で 3 件以上に認められた有害事象は悪心 8 件 (PFS 群 1 件、バイアル群 7 件)、下痢 4 件 (PFS 群 3 件、バイアル群 1 件)、接触性皮膚炎 3 件 (PFS 群 3 件) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はバイアル群の 2 例に 2 件 (いずれも肺炎) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はバイアル群の 1 例に 1 件 (頭痛) 認められた。

抗デノスマブ抗体について、ベースライン時にバイアル群の 1 例、ベースライン時と第 57 日目に PFS 群の 1 例<sup>27</sup>、第 29 日目にバイアル群の 1 例で抗体陽性となったが、いずれも中和活性は陰性であった。

低カルシウム血症に関連する有害事象<sup>28</sup>は認められなかった。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値 (平均値±標準偏差) 及び最小値を示した投与開始からの日数 (中央値) は、PFS 群で  $9.05 \pm 0.32 \text{ mg/dL}$ 、 $8.39 \pm 0.28 \text{ mg/dL}$ 、8.0 日、バイアル群で  $9.07 \pm 0.33 \text{ mg/dL}$ 、 $8.41 \pm 0.33 \text{ mg/dL}$ 、29.0 日であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 2 試験 (20030164 及び 20050172 試験)、海外臨床試験 5 試験 (20030148、20010124、20030180、20040245 及び 20050241 試験)、参考資料として、海外臨床試験 (20010223 試験) の成績が提出された。なお、20030148、20010124、20030164、20030180 及び 20040245 試験の成績は、ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。以下に本申請時に新たに提出された 20050241、20050172 及び 20010223 試験の成績を記述する。

## 患者における検討

<sup>27</sup> ベースライン時と第 57 日目に抗体陽性となった PFS 群の 1 例は同一症例である。

<sup>28</sup> 血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少、低カルシウム血症

1) アレンドロネート水和物製剤からの切り替え時の薬物動態試験 (5.3.3.4-1 : 20050241 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人低骨量の閉経後女性<sup>29</sup> (目標被験者数 : 20 例) を対象に、アレンドロネート水和物製剤 (以下、「アレンドロネート」) 投与から本剤投与に切り替えたときの安全性を評価するため、無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 15 又は 60 mg 単回皮下投与とされ、対照群では試験参加前に処方されていた用法・用量のアレンドロネート製剤を継続投与とされた。被験者は本剤群及び対照群に 3 : 1 に割り付けられた。なお、投与前日から投与後 3 日目まで、カルシウム 1000 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上が併用された。その後治験終了まで、カルシウムとビタミン D (投与量は規定されず) を毎日補給することが奨励された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち CTX の測定が不可能であった 2 例を除く 18 例<sup>30</sup>が薬力学的解析対象集団とされ、さらに本剤群の 15 例<sup>31</sup>が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、アレンドロネート投与から本剤 15 及び 60 mg 皮下投与に切り替えたときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 アレンドロネート投与から本剤 15 及び 60 mg 皮下投与に切り替えたときの薬物動態パラメータ

投与群 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-4</sub> (day·ng/mL)	t <sub>1/2,β</sub> (day)	t <sub>max</sub> (day)
本剤 15 mg (N=3)	1100±610	41500±27600	—	21 (14, 21)
本剤 60 mg (N=12)	7570±4410	332000±176000 <sup>a)</sup>	34.1±6.7 <sup>a)</sup>	13 (3, 28)

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)、— : 測定せず

AUC<sub>0-4</sub> : 投与後 0 時間から最終定量可能時点までの AUC、C<sub>max</sub> : 最高血清中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血清中濃度到達時間、t<sub>1/2,β</sub> : β 相の半減期

a) N=10

薬力学について、アレンドロネート投与から本剤 15 及び 60 mg 皮下投与に切り替えたときの CTX の変化率 (%) は表 4 のとおりであった。

表 4 アレンドロネート投与から本剤 15 及び 60 mg 皮下投与に切り替えたときの CTX の変化率 (%)

投与群 (例数)	投与 1 日時点	投与 14 日時点	投与 28 日時点	投与 56 日時点	投与 84 日時点	投与 107 日時点
アレンドロネート群 (N=5)	2.16±12.40	-17.20±13.90	-26.90±11.30	-31.20±16.20	-42.10±10.30	2.83±15.50
本剤 15 mg (N=2)	-18.6±19.4	-59.6±21.6	-59.6±21.6	-59.6±21.6	-58.3±22.9	-30.1±13.6
本剤 60 mg (N=9~11)	-52.2±6.2	-72.8±4.2	-70.9±4.1	-69.6±4.2	-70.5±4.0	-68.4±4.4

平均値±標準誤差

安全性について、有害事象は本剤 15 mg 群で 33 % (1/3 例) に 2 件 (腹痛、腎結石症、各 1 件)、本剤 60 mg 群で 83 % (10/12 例) に 18 件 (副鼻腔炎 2 件、悪心、偶発的死亡、上気道感染、尿道感染、四肢損傷、関節痛、背部痛、筋攣縮、頸部痛、足底筋膜炎、側弯症、脊柱管狭窄症、腱炎、髄膜新生物、副鼻腔うっ血、寝汗、各 1 件) 及びアレンドロネート群で 20 % (1/5 例) に 3 件 (心房細動、甲状腺機能亢進症、高血圧、各 1 件) 認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡例は本剤 60 mg 群で 1 例<sup>32</sup> (偶発的死亡) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 60 mg 群の 1 例に 1 件 (脊柱管狭窄症)、アレンドロネー

<sup>29</sup> 主な選択基準 : アレンドロネート (70 mg を週 1 回又はこれに相当する用量) を少なくとも 1 年間服用している 80 歳以下の低骨量の閉経後女性、スクリーニングの 12 ヶ月以内に測定した腰椎又は大腿骨近位部の骨密度 T スコアが -4 ~ -1 で大腿骨の骨折歴がない者。

<sup>30</sup> 死亡症例 1 例及び追跡不能となった 1 例は得られたポイントのみ解析に含まれている。

<sup>31</sup> AUC<sub>0-4</sub> 及び t<sub>1/2,β</sub> について、不完全なプロファイルの 2 例は薬物動態解析対象から除外された。

<sup>32</sup> 本症例 (78 歳の白人女性) は本剤初回投与 10 日後、運転中の事故により大動脈弁裂傷を発現し手術後死亡に至った。

ト群の1例に1件（心房細動）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

抗デノスマブ抗体及び低カルシウム血症に関連する有害事象は認められなかった。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値（平均値±標準偏差）及び最小値を示した投与開始からの日数（中央値）は、本剤15 mg群で9.57±0.49 mg/dL、8.50±0.17 mg/dL、10.0日、本剤60 mg群で9.41±0.39 mg/dL、8.57±0.30 mg/dL、9.0日、アレンドロネート群で9.12±0.29 mg/dL、8.64±0.40 mg/dL、6.0日であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

## 2) 国内第II相用量設定試験（5.3.4.2-1：20050172試験＜2006年1月～2007年6月＞）

日本人骨粗鬆症患者<sup>33</sup>（目標被験者数：200例）を対象に、本剤投与時の腰椎骨密度に対する効果及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（試験デザイン、有効性及び安全性については、「(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＞（2）第II相試験」の項を参照）。

薬物動態について、初回及び2回目投与時のC<sub>max</sub>（平均値±標準偏差）は本剤14 mg群で1.24±0.37及び1.35±0.72 µg/mL、本剤60 mg群で5.72±1.53及び5.78±1.77 µg/mL、本剤100 mg群で9.54±1.98及び9.71±2.46 µg/mL、AUC<sub>0-tau</sub>は本剤14 mg群で45.6±18.4及び57.9±37.1 day・µg/mL、本剤60 mg群で317±120及び310±125 day・µg/mL、本剤100 mg群で549±162及び548±207 day・µg/mLであった。累積係数（2回目投与時のAUC<sub>0-tau</sub>/初回投与時のAUC<sub>0-tau</sub>で算出）は本剤14、60及び100 mg群において、それぞれ1.14±1.05、0.961±0.224及び0.987±0.199であった。

薬力学について、各本剤群における尿中クレアチニン補正尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（以下、「uNTX/Cr」）のベースラインからの変化率（平均値）は投与7日後において約-52～-57%であり、投与3ヵ月後において-57～-62%であった。本剤60 mg群及び本剤100 mg群において投与4ヵ月以降に徐々に上昇が認められ、6ヵ月後において本剤14 mg群及び本剤60 mg群とともに-30%、本剤100 mg群で-60%程度であった。CTXについては投与7日後から投与3ヵ月後まで-84～-89%で推移し、本剤14 mg群においてはその後上昇傾向が認められ、投与6ヵ月後で約-50%であり、本剤60 mg群及び本剤100 mg群では投与6ヵ月後において-74及び-83%であった。血清中骨型アルカリホスファターゼ（以下、「BSAP」）の変化率は本剤群の投与1ヵ月後において-10～-14%、投与3～6ヵ月後においては-43～-56%であった。骨代謝マーカーに対する本剤の効果は、概ね投与間隔を通して持続したが、14 mg群では、時間とともに抑制効果の減弱が認められた。

## 3) 海外第II相用量設定試験（5.3.4.2-2：20010223試験＜2002年5月～2007年4月＞参考資料）

外国人低骨密度の閉経後女性<sup>34</sup>（目標被験者数：360例）を対象に、本剤投与時の腰椎骨密度に対する効果を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

<sup>33</sup> 主な選択基準：80歳以下の歩行可能な日本人閉経後女性。骨密度のTスコアが腰椎（L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>）で-4.0～-2.5、又は大腿骨頸部若しくは大腿骨近位部で-3.5～-2.5。

<sup>34</sup> 主な選択基準：80歳以下の低骨密度（腰椎で-4.0≤Tスコア≤-1.8、あるいは大腿骨近位部又は大腿骨頸部で-3.5≤Tスコア≤-1.8）の閉経後女性。

用法・用量は、表 5 のとおりであった。なお、カルシウム 1000 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

表 5 用法・用量について

投与群	試験開始から投与 24 ヶ月後まで	投与 24～36 ヶ月後まで	投与 36～48 ヶ月後まで
プラセボ群	プラセボを 3 ヶ月に 1 回皮下投与	プラセボを 6 ヶ月に 1 回皮下投与	
本剤 6 mg Q3M 群	本剤 6 mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与	本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与	
本剤 14 mg Q3M 群	本剤 14 mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与		
本剤 30 mg Q3M 群	本剤 30 mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与	プラセボを 6 ヶ月に 1 回皮下投与	本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与
本剤 14 mg Q6M 群	本剤 14 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与	本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与	
本剤 60 mg Q6M 群	本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与		
本剤 100 mg Q6M 群	本剤 100 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与	プラセボを 6 ヶ月に 1 回皮下投与	
本剤 210 mg Q6M 群	本剤 210 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与		
アレンドロネート群 (非盲検)	アレンドロネート 70 mg を QW 経口投与	アレンドロネート投与は中止し、追跡調査	

Q3M : 3 ヶ月に 1 回、Q6M : 6 ヶ月に 1 回、QW : 1 週間に 1 回

総投与症例 406 例全例が安全性及び薬力学解析対象、307 例が薬物動態解析対象<sup>35</sup>とされた。

薬物動態について、本剤 6、14 及び 30 mg を 3 ヶ月に 1 回 (以下、「Q3M」)、又は本剤 14、60、100 及び 210 mg を 6 ヶ月に 1 回 (以下、「Q6M」) 皮下投与したときの投与開始 12 ヶ月までの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 投与開始 12 ヶ月後までの薬物動態パラメータ

用法・用量	投与回数	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-tau</sub> (day・µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (day)	累積係数	
Q3M	6 mg	1	38	554±244	17.4±8.54	-	3.0 (2.9, 32)	1.23±0.460 <sup>a)</sup>
		3	37	638±276	20.6±11.4	-	3.9 (1.9, 35)	
	14 mg	1	42	1450±621	60.3±25.5	-	4.0 (2.8, 39)	1.27±0.654 <sup>b)</sup>
		3	35	1550±693	68.3±34.5	-	27 (2.0, 93)	
	30 mg	1	40	3540±1590	170±87.5	-	5.0 (2.9, 34)	1.04±0.472
		3	33	3760±1830	193±108	-	4.0 (1.9, 37)	
Q6M	14 mg	1	53	1490±681	64.4±39.0	NA	4.0 (2.0, 35)	1.74±5.14
		2	49	1390±672	59.8±36.5	NA	21 (2.0, 37)	
	60 mg	1	46	7930±2950	503±239	25.4±8.47 <sup>c)</sup>	26 (2.9, 32)	0.910±0.321
		2	44	6940±3180	448±239	27.1±8.99 <sup>d)</sup>	29 (1.9, 42)	
	100 mg	1	40	14200±5300	937±341	30.1±10.3 <sup>e)</sup>	28 (2.9, 38)	1.02±0.415
		2	36	13200±4550	863±319	28.7±7.39 <sup>f)</sup>	22 (2.0, 37)	
	210 mg	1	46	32300±11900	2230±865	32.6±8.84 <sup>g)</sup>	26 (2.9, 35)	1.02±0.399
		2	42	30000±12700	2140±988	33.7±11.9 <sup>h)</sup>	27 (2.9, 39)	

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)、- : 算出せず、NA : 非適用

a) N=36、b) N=34、c) N=32、d) N=33、e) N=32、f) N=31、g) N=40、h) N=40

薬力学について、CTX (中央値) は、投与 4 日後から -72～-84 % 程度の低下が認められ、本剤 6 mg Q3M 群では投与 3 ヶ月後、本剤 14 mg Q6M 群では投与 4 ヶ月後、本剤 60 mg Q6M 群では投与 6 ヶ月後時点で上昇に転じた。本剤 14 mg Q3M、本剤 30 mg Q3M、本剤 100 mg Q6M 群及び本剤 120 mg Q6M 群においては投与期間中、概ね -80 % 以下で推移しており、アレンドロネート群では

<sup>35</sup> 治験中止例はプラセボ群、本剤投与群 (Q3M 及び Q6M 群)、アレンドロネート群においてそれぞれ 17、116 及び 17 例。

最大-70 %前後の低下を示した。uNTX/Cr は投与 4 日後から低下が認められ、ほぼ全ての群で投与 1 ヶ月後において-62~-72 %と最大の低下となった。本剤 6 mg Q3M 群では 3 ヶ月後から、本剤 14 mg Q6M 群では 3 ヶ月後から上昇に転じたが、その他の群は-50 %以下で推移した。アレンドロネート群では 1 ヶ月後以降は-50 %前後であった。BSAP についても本剤群及びアレンドロネート群の両群で投与 1 ヶ月後から低下が認められ、投与 3 ヶ月後においては-47~-63 %、投与 6 ヶ月後において-46~-72 %であり、いずれの用量群も概ね-40 %以下で推移しており、アレンドロネート群も約-45~-67 %で推移した。本剤の各用量群における骨代謝マーカーの最大抑制効果は同程度であった。本剤の低用量群においては、骨代謝マーカーは次回投与前（投与間隔の後半）までにベースライン値に戻る傾向を示した。また、本剤群の休薬時（本剤 30 mg Q3M 群及び本剤 210 mg Q6M 群のプラセボ投与時）には一過性にベースラインを超える上昇が認められた。

安全性について、有害事象の発現割合は、試験開始から投与 24 ヶ月後において、プラセボ群で 93.5 % (43/46 例)、本剤 6 mg Q3M 群で 86.0 % (37/43 例)、本剤 14 mg Q3M 群で 95.5 % (42/44 例)、本剤 30 mg Q3M 群で 92.5 % (37/40 例)、本剤 14 mg Q6M 群で 94.3 % (50/53 例)、本剤 60 mg Q6M 群で 91.5 % (43/47 例)、本剤 100 mg Q6M 群で 95.1 % (39/41 例)、本剤 210 mg Q6M 群で 87.0 % (40/46 例)、アレンドロネート群で 93.5 % (43/46 例) であった。副作用の発現割合はプラセボ群で 17.4 % (8/46 例)、本剤 6 mg Q3M 群で 27.9 % (12/43 例)、本剤 14 mg Q3M 群で 18.2 % (8/44 例)、本剤 30 mg Q3M 群で 12.5 % (5/40 例)、本剤 14 mg Q6M 群で 15.1 % (8/53 例)、本剤 60 mg Q6M 群で 17.0 % (8/47 例)、本剤 100 mg Q6M 群で 19.5 % (8/41 例)、本剤 210 mg Q6M 群で 21.7 % (10/46 例)、アレンドロネート群で 39.1 % (18/46 例) であった。

死亡例は本剤 100 mg Q6M 群で 2 例（胃癌、脳新生物、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はプラセボ群で 8.7 % (4/46 例)、本剤 6 mg Q3M 群で 11.6 % (5/43 例)、本剤 14 mg Q3M 群で 25.0 % (11/44 例)、本剤 30 mg Q3M 群で 22.5 % (9/40 例)、本剤 14 mg Q6M 群で 9.4 % (5/53 例)、本剤 60 mg Q6M 群で 10.6 % (5/47 例)、本剤 100 mg Q6M 群で 14.6 % (6/41 例)、本剤 210 mg Q6M 群で 6.5 % (3/46 例)、アレンドロネート群で 15.2 % (7/46 例) に認められた。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（関節痛）、本剤 6 mg Q3M 群で 2 例（裂肛、結腸癌、各 1 例）、本剤 14 mg Q3M 群で 2 例（卵巣上皮癌、膵癌、各 1 例）、本剤 30 mg Q3M 群で 3 例（アルコール症、骨密度減少、胃癌、各 1 例）、本剤 14 mg Q6M 群で 2 例（骨粗鬆症、痙攣/神経学的症状、各 1 例）、本剤 60 mg Q6M 群で 1 例（脳出血）、本剤 100 mg Q6M 群で 1 例（脳新生物）、本剤 210 mg Q6M 群で 1 例（四肢痛）、アレンドロネート群で 3 例（消化不良、裂孔ヘルニア/食道炎、非ホジキンリンパ腫、各 1 例）に認められた。治験薬中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（関節痛）、本剤 6 mg Q3M 群で 3 例（裂肛、結腸癌、濾胞中心リンパ腫 濾胞グレード 1、2、3 第 3 期、各 1 例）、本剤 14 mg Q3M 群で 4 例（乳房の上皮内癌、良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症、卵巣上皮癌、膵癌、各 1 例）、本剤 30 mg Q3M 群で 3 例（アルコール症、骨密度減少、胃癌、各 1 例）、本剤 14 mg Q6M 群で 2 例（神経学的症状、骨粗鬆症、各 1 例）、本剤 60 mg Q6M 群で 1 例（脳出血）、本剤 100 mg Q6M 群で 0 例、本剤 210 mg Q6M 群で 2 例（乳癌、四肢痛、各 1 例）、アレンドロネート群で 5 例（胃炎/食道炎、消化不良、腹部不快感/消化不良、裂孔ヘルニア/食道炎、非ホジキンリンパ腫、各 1 例）に認められた。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値（平均値 $\pm$ 標準偏差）及び最小値を示した投与開始からの日数（中央値）は、プラセボ群で 9.8 $\pm$ 0.4 mg/dL、9.4 $\pm$ 0.3 mg/dL、113.5 日、本剤 6 mg Q3M 群で 9.7 $\pm$ 0.4 mg/dL、9.2 $\pm$ 0.3 mg/dL、32.0 日、本剤 14 mg Q3M 群で 9.7 $\pm$ 0.4 mg/dL、9.1 $\pm$ 0.3 mg/dL、

32.5 日、本剤 30 mg Q3M 群で 9.7±0.3 mg/dL、9.0±0.3 mg/dL、57.0 日、本剤 14 mg Q6M 群で 9.8±0.4 mg/dL、9.1±0.4 mg/dL、64.0 日、本剤 60 mg Q6M 群で 9.7±0.4 mg/dL、9.1±0.4 mg/dL、63.0 日、本剤 100 mg Q6M 群で 9.8±0.3 mg/dL、9.1±0.3 mg/dL、62.0 日、本剤 210 mg Q6M 群で 9.8±0.4 mg/dL、9.1±0.3 mg/dL、64.0 日、アレンドロネート群で 9.7±0.4 mg/dL、9.2±0.3 mg/dL、95.5 日であった。

投与 24～36 ヶ月後において、有害事象の発現割合は、プラセボ投与例<sup>36</sup>で 72.9 % (70/96 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例<sup>37</sup>で 69.9 % (121/173 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ投与例で 2.1 % (2/96 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 5.8 % (10/173 例) であった。

死亡例は本剤 60 mg Q6M 投与例で 2 例 (脳血管発作 (本剤 14 mg Q3M 群)、腺癌 (本剤 100 mg Q6M 群)、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はプラセボ投与例で 4.2 % (4/96 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 4.6 % (8/173 例) に認められた。治験中止に至った有害事象は、プラセボ投与例で 2 例 (腓骨骨折 (プラセボ群)、骨粗鬆症 (本剤 30 mg Q3M 群)、各 1 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 1 例 (肺繊維症 (本剤 100 mg Q6M 群)) に認められた。治験薬中止に至った有害事象はプラセボ投与例で 2 例 (腓骨骨折 (プラセボ群)、血中アルカリホスファターゼ増加/高カルシウム血症 (本剤 30 mg Q3M 群)、各 1 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 2 例 (乳房の上皮内癌 (本剤 14 mg Q3M 群)、肺繊維症 (本剤 100 mg Q6M 群)、各 1 例) に認められた。

投与 36～48 ヶ月後において、有害事象の発現割合は、プラセボ投与例<sup>38</sup> (Q6M) で 53.5 % (38/71 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例<sup>39</sup>で 59.3 % (112/189 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ投与例で 1.41 % (1/71 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 3.7 % (7/189 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ投与例で 1.4 % (1/71 例)、本剤 60 mg Q6M 投与例で 3.7 % (7/189 例) に認められた。治験中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬中止に至った有害事象はプラセボ投与例で 1 例 (骨密度減少 (本剤 210 mg Q6M 群))、本剤 60 mg Q6M 投与例で 1 例 (骨吸収亢進 (本剤 30 mg Q3M 群)) に認められた。

全期間を通じ、抗デノスマブ抗体の発現は、100 mg Q6M 群の 2 例 (投与 1 ヶ月時、投与 12 ヶ月時、各 1 例) に認められたが、薬物動態、安全性及び有効性に影響は認められなかった。

全期間を通じ、低カルシウム血症に関連する有害事象は認められなかった。

## <審査の概略>

### 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の適切性について、国内外の薬物動態/薬力学の類似性及び国内外の第 II 相用量設定試験結果から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II 相用量設定試験 (20050172 試験) における用法・用量は海外第 II 相用量設定試験 (20010223 試験) の試験開始から投与 12 ヶ月後までの結果を基に選択した。国内第 I 相試験 (20030164 試験<sup>40</sup>)、海外第 I 相試験 (20010124<sup>41</sup>、20030180<sup>42</sup>試験) との

<sup>36</sup> 表 5 におけるプラセボ群、30 mg Q3M 群、210 mg Q6M 群の併合データ。

<sup>37</sup> 表 5 における 6 mg Q3M 群、14 mg Q3M 群、14 mg Q6M 群、60 mg Q6M 群、100 mg Q6M 群の併合データ。

<sup>38</sup> 表 5 におけるプラセボ群、210 mg Q6M 群の併合データ。

<sup>39</sup> 表 5 における 6 mg Q3M 群、14 mg Q3M 群、30 mg Q3M 群、14 mg Q6M 群、60 mg Q6M 群、100 mg Q6M 群の併合データ。

<sup>40</sup> 日本人健康閉経後女性 (目標症例数 40 例、本剤群 30 例、プラセボ群 10 例) を対象に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを評価する目的で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験。プラセボ、本剤 0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回皮下投与とされた。当該試験はランマーク皮下注 120 mg 審査時に評価済み。

比較から、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的プロファイルは類似していると考えられたこと、及び国内第 I 相試験（20030164 試験）から日本人健康閉経後女性における 0.03～3 mg/kg の忍容性が認められたことから、海外第 II 相用量設定試験（20010223 試験）成績を基に、国内第 II 相用量設定試験（20050172 試験）における本剤の用法・用量として 14、60 及び 100 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与と設定した。

なお、海外第 II 相用量設定試験（20010223 試験）の用量は海外第 I 相試験（20010124 試験）を基に設定しており、20010124 試験において 1.0～3.0 mg/kg の用量<sup>43</sup>において投与 6 ヶ月後まで uNTX/Cr の低下の持続が認められたことから、海外第 II 相用量設定試験（20010223 試験）においては 6、14 及び 30 mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与、並びに 14、60、100 及び 210 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与の用法・用量を選択した。その結果、CTX、uNTX/Cr 及び BSAP の最大レベルの抑制は 60 mg 以上の用量で 6 ヶ月間持続していたこと、骨密度、CTX 及び uNTX/Cr について 60 mg を超える用量では一貫した増加は認められなかったこと並びに利便性の観点から、60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与の用法・用量を選択することとした。また、14～60 mg の間の用量については、有効性が 60 mg と比較して減弱する可能性が否定できないこと、有害事象の発現割合と用量の間に関連性が認められず、安全性プロファイルは 60 mg と変わらないと考えられること等を考慮した結果、14～60 mg の間の用量を検討する必要はないと判断した。海外第 II 相用量設定試験（20010223 試験）は低骨密度の閉経後女性を対象とした試験であるが、当該試験成績から、血清中本薬濃度及び CTX 低下率は閉経後骨粗鬆症患者と同程度であり、当該試験を用法・用量の設定根拠の参考とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、用法・用量の妥当性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験（20030164 試験）、海外第 I 相試験 8 試験（20010124、20030148、20030180、20040245、20050146、20050227、20050241 及び 20060286 試験）、国内第 II 相試験（20050172 試験）、国内第 III 相試験（AMG162-A-J301 試験）の成績が提出された。なお、国内第 I 相試験（20030164 試験）、海外第 I 相試験 6 試験（20010124、20030148、20030180、20040245、20050227 及び 20060286 試験）の成績は、ランマーク皮下注 120 mg の承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。また、参考資料として、海外で実施された 16 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

#### (1) 第 I 相試験

<sup>41</sup> 外国人健康閉経後女性（目標症例数 104 例、各コホート 8 例）を対象に本剤皮下又は静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検試験（追跡調査期間は単回投与コホートの 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg で 6 ヶ月間、単回投与コホートの 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 及び反復皮下投与コホートで 9 ヶ月間）。単回投与コホートではプラセボ又は本剤 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg を単回皮下又は静脈内投与、反復皮下投与コホートでは 0.1 mg/kg を反復皮下投与とされた。当該試験はランマーク皮下注 120 mg 審査時に評価済み。

<sup>42</sup> 外国人健康閉経後女性（目標症例数 40 例、各用量群 8 例）を対象に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルの評価を目的で実施された無作為化盲検プラセボ対照試験。プラセボ、本剤 0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回皮下投与とされた。当該試験はランマーク皮下注 120 mg 審査時に評価済み。

<sup>43</sup> 皮下投与群全体の平均体重は 69.55±12.71 kg、静脈内投与群の平均体重は 71.05±13.04 kg。

20050146試験の概略及び安全性成績については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項を参照。20050241試験の概略及び安全性成績については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項を参照。

## (2) 第II相試験

### 国内第II相用量設定試験 (5.3.4.2-1 : 20050172試験<2006年1月~2007年6月>)

日本人閉経後骨粗鬆症患者<sup>44</sup> (目標被験者数 : 200 例) を対象に、本剤投与時の腰椎骨密度に対する効果及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略>患者における検討2) 国内第II相用量設定試験」の項を参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 (14 mg、60 mg 又は 100 mg) を 6 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間皮下投与とされた。なお、カルシウム 600 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

総投与症例 212 例 (プラセボ群 55 例、本剤 14 mg 群 53 例、本剤 60 mg 群 54 例、本剤 100 mg 群 50 例) 全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた<sup>45</sup>。治験中止例は 31 例で、内訳はプラセボ群 5 例 (有害事象 2 例、不適格、同意撤回、管理上の判断、各 1 例)、本剤 14 mg 群 9 例 (同意撤回 4 例、有害事象 3 例、不適格、その他、各 1 例)、本剤 60 mg 群 6 例 (有害事象 3 例、同意撤回 2 例、不適格 1 例)、本剤 100 mg 群 11 例 (同意撤回 8 例、有害事象 2 例、不適格 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 ヶ月時点における二重エネルギー X 線吸収測定法 (以下、「DXA」) による腰椎骨密度のベースラインからの変化率は表 7 のとおりであった。

表 7 投与 12 ヶ月時点における腰椎骨密度のベースラインからの変化率 (%)

投与群	N	腰椎 (L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> ) 骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )		腰椎 (L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> ) 骨密度変化率 (%)	プラセボ群との変化率の群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>a)</sup>
		ベースライン	治療期終了時			
プラセボ群	55	0.6518±0.0399	0.6547±0.0421	0.46±2.55	—	—
本剤 14 mg 群	53	0.6494±0.0489	0.6864±0.0543	5.71±3.42	5.25 [4.10, 6.40]	p<0.0001
本剤 60 mg 群	54	0.6419±0.0514	0.6847±0.0549	6.73±3.74	6.27 [5.06, 7.49]	p<0.0001
本剤 100 mg 群	50	0.6326±0.0512	0.6791±0.0513	7.45±3.78	7.00 [5.76, 8.24]	p<0.0001

平均値±標準偏差、Last Observation Carried Forward (LOCF)

a) t 検定、Hochberg の方法により検定の多重性を調整、有意水準両側 5%

副次評価項目である腰椎以外の部位 (大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3) の骨密度のベースラインからの変化率、骨代謝マーカー及び副甲状腺ホルモン (以下、「iPTH」) のベースラインからの変化率は、表 8、表 9 のとおりであった。

<sup>44</sup> 主な選択基準 : 80 歳以下の歩行可能な日本人閉経後女性。骨密度の T スコアが腰椎 (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) で -4.0~-2.5、又は大腿骨頸部若しくは大腿骨近位部で -3.5~-2.5。

<sup>45</sup> 初回投与時に誤ってプラセボ群の 1 例に本剤 100 mg、本剤 100 mg 群の 1 例にプラセボが投与された。これらの被験者は有効性解析においては、それぞれ無作為化された投与群に含められ、安全性解析においては、ともに本剤 100 mg 群に含められた。

表 8 投与 12 ヶ月時点における腰椎以外の部位の骨密度のベースラインからの変化率 (%)

測定部位	投与群	N	平均値±標準偏差
大腿骨近位部	プラセボ群	55	-0.61±2.49
	本剤 14 mg 群	53	3.29±2.52
	本剤 60 mg 群	54	3.09±2.78
	本剤 100 mg 群	50	3.74±2.52
大腿骨頸部	プラセボ群	55	-0.53±2.90
	本剤 14 mg 群	53	2.90±3.39
	本剤 60 mg 群	54	2.58±4.04
	本剤 100 mg 群	50	2.19±2.88
橈骨遠位端 1/3	プラセボ群	55	-0.54±3.05
	本剤 14 mg 群	53	1.28±2.06
	本剤 60 mg 群	54	0.81±3.03
	本剤 100 mg 群	49	0.61±2.92

表 9 投与 12 ヶ月時点における骨代謝マーカー及び iPTH のベースラインからの変化率 (%)

評価項目 <sup>a)</sup>	投与群	N	平均値±標準偏差
CTX	プラセボ群	52	17.31±37.55
	本剤 14 mg 群	48	-32.99±28.59
	本剤 60 mg 群	49	-57.00±66.55
	本剤 100 mg 群	45	-74.07±37.43
BSAP	プラセボ群	52	-5.29±29.08
	本剤 14 mg 群	48	-46.58±17.18
	本剤 60 mg 群	49	-52.94±22.52
	本剤 100 mg 群	45	-59.84±11.39
uNTX/Cr	プラセボ群	52	-12.73±67.44
	本剤 14 mg 群	48	-33.38±48.94
	本剤 60 mg 群	49	-51.63±41.51
	本剤 100 mg 群	45	-54.02±36.52
オステオカルシン	プラセボ群	52	6.71±27.62
	本剤 14 mg 群	48	-46.65±16.34
	本剤 60 mg 群	49	-55.86±15.34
	本剤 100 mg 群	45	-57.31±14.92
iPTH	プラセボ群	52	-4.56±21.71
	本剤 14 mg 群	48	-5.35±24.14
	本剤 60 mg 群	49	-0.54±26.31
	本剤 100 mg 群	45	15.18±29.98

a) uNTX/Cr を除き血清中の測定値

なお、新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 90.7 % (49/54 例)、本剤 14 mg 群 94.3 % (50/53 例)、本剤 60 mg 群 87.0 % (47/54 例) 及び本剤 100 mg 群 94.1 % (48/51 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ群 16.7 % (9/54 例)、本剤 14 mg 群 13.2 % (7/53 例)、本剤 60 mg 群 9.3 % (5/54 例) 及び本剤 100 mg 群 17.6 % (9/51 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、それぞれ表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用

	プラセボ群 (N=54)		本剤 14 mg 群 (N=53)		本剤 60 mg 群 (N=54)		本剤 100 mg 群 (N=51)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	90.7 (49)	16.7 (9)	94.3 (50)	13.2 (7)	87.0 (47)	9.3 (5)	94.1 (48)	17.6 (9)
鼻咽頭炎	38.9 (21)	0.0 (0)	34.0 (18)	0.0 (0)	40.7 (22)	0.0 (0)	43.1 (22)	0.0 (0)
背部痛	7.4 (4)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	14.8 (8)	0.0 (0)	17.6 (9)	0.0 (0)
湿疹	9.3 (5)	0.0 (0)	11.3 (6)	0.0 (0)	7.4 (4)	0.0 (0)	11.8 (6)	0.0 (0)
頭痛	9.3 (5)	0.0 (0)	13.2 (7)	1.9 (1)	11.1 (6)	3.7 (2)	5.9 (3)	2.0 (1)
上気道の炎症	14.8 (8)	0.0 (0)	7.5 (4)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	11.8 (6)	0.0 (0)
便秘	1.9 (1)	0.0 (0)	9.4 (5)	0.0 (0)	9.3 (5)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)
下痢	7.4 (4)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	5.9 (3)	0.0 (0)
感覚鈍麻	5.6 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	9.8 (5)	2.0 (1)
関節捻挫	3.7 (2)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	9.8 (5)	0.0 (0)
関節痛	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (4)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	14.8 (8)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	7.4 (4)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
筋骨格硬直	3.7 (2)	0.0 (0)	7.5 (4)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
高血圧	1.9 (1)	0.0 (0)	3.8 (2)	1.9 (1)	5.6 (3)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
筋骨格痛	1.9 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
胃腸炎	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)
倦怠感	9.3 (5)	1.9 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)	1.9 (1)	3.9 (2)	2.0 (1)
四肢痛	7.4 (4)	1.9 (1)	3.8 (2)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)
歯肉炎	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
口腔咽頭痛	1.9 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
歯周炎	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	5.9 (3)	0.0 (0)
咽頭炎	1.9 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	1.9 (1)	5.9 (3)	3.9 (2)
腹部不快感	5.6 (3)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
膀胱炎	5.6 (3)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
変形性関節症	5.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	3.9 (2)	0.0 (0)
白内障	1.9 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
帯状疱疹	1.9 (1)	0.0 (0)	7.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃炎	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
口腔ヘルペス	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
動悸	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	1.9 (1)	5.9 (3)	2.0 (1)
関節周囲炎	11.1 (6)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
麦粒腫	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (3)	0.0 (0)
嘔吐	1.9 (1)	0.0 (0)	5.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
齲蝕	7.4 (4)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)
季節性アレルギー	5.6 (3)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で7.4% (4/54例：椎間板突出、大腸炎、出血性関節症、C型肝炎、各1例)、本剤14mg群で11.3% (6/53例：静脈瘤、腸管虚血、結腸ポリープ、メニエール病、硬膜下血腫、虚血性大腸炎、各1例)、本剤60mg群で7.4% (4/54例：肩回旋筋腱板症候群、脳梗塞、動悸/低血圧、乳癌、各1例)及び本剤100mg群で3.9% (2/51例：痔核、大脳動脈塞栓症、各1例)認められ、このうち腸管虚血及び虚血性大腸炎各1例(いずれも本剤14mg群)は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で3.7% (2/54例：浮動性めまい/感覚鈍麻/振戦、変形性関節症、各1例)、本剤14mg群で5.7% (3/53例：上腹部痛、関節リウマチ、虚血性大腸炎、各1例)、本剤60mg群で5.6% (3/54例：脳梗塞、甲状腺機能亢進症、乳癌、各1例)、本剤100mg群で3.9% (2/51例：大脳動脈塞栓症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、各1例)認められた。本剤14mg群1例(虚血性大腸炎)、本剤60mg群1例(乳癌)、本剤100mg群1例(大脳動脈塞栓症)を除き、軽度又は中等度の有害事象であり、本剤14mg群の1例(虚血性大腸炎)は副作用と判断されたが回復した。治験薬中止に至った有害

事象は、プラセボ群で 3.7 % (2/54 例)、本剤 14 mg 群で 5.7 % (3/53 例)、本剤 60 mg 群で 3.7 % (2/54 例)、本剤 100 mg 群で 3.9 % (2/51 例) 認められた。本剤 14 mg 群の 1 例 (虚血性大腸炎) が副作用と判断された。

抗デノスマブ抗体の発現は認められなかった。

低カルシウム血症に関連する有害事象は本剤 14 mg 群で 1 例 (低カルシウム血症) 認められ、副作用と判断されたが無処置で回復した。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値 (平均値±標準偏差) 及び最小値を示した投与開始からの日数 (中央値) は、プラセボ群で 9.4±0.9 mg/dL、9.1±0.4 mg/dL、176.5 日、本剤 14 mg 群で 9.5±0.4 mg/dL、8.8±0.3 mg/dL、62.0 日、本剤 60 mg 群で 9.6±0.3 mg/dL、8.8±0.4 mg/dL、30.0 日、本剤 100 mg 群で 9.5±0.4 mg/dL、8.9±0.5 mg/dL、33.0 日であった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

### (3) 第 III 相試験

#### 国内第 III 相骨折評価試験 (5.3.5.1-1 : AMG162-A-J301 試験<2008 年 6 月~2012 年 6 月>)

日本人原発性骨粗鬆症患者<sup>46</sup>を対象に、本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、24 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (以下、「二重盲検期」) 及び引き続き 12 ヶ月間の非盲検非対照試験 (以下、「非盲検期」) が実施された (治療期として最長 36 ヶ月間)。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ若しくは本剤 60 mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与 (以下、「Q6M」) 又はアレンドロネート 35 mg を週 1 回経口投与 (以下、「QW」) とされ<sup>47</sup>、投与期間は 24 ヶ月とされた。また、非盲検期では本剤 60 mg Q6M とされ、アレンドロネート群は非盲検期に移行しなかった。骨密度、骨代謝マーカー及び抗デノスマブ抗体の結果は、試験の盲検性を確保するため、中央測定機関以外の試験関係者には開示されなかった。なお、カルシウム 600 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

二重盲検期では、総投与症例 1198 例 (プラセボ群 481 例、本剤群 475 例、アレンドロネート群 242 例) が安全性解析対象集団とされ、有効性データが取得されなかった 4 例を除く 1194 例 (プラセボ群 480 例、本剤群 472 例、アレンドロネート群 242 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 164 例で、内訳はプラセボ群 65 例、本剤群 61 例、アレンドロネート群 38 例で、主な中止理由は有害事象 71 例 (プラセボ群 27 例、本剤群 23 例、アレンドロネート群 21 例)、同意撤回 33 例 (プラセボ群 13 例、本剤群 12 例、アレンドロネート群 8 例)、その他 29 例 (プラセボ群 11 例、本剤群 15 例、アレンドロネート群 3 例) であった。

二重盲検期と非盲検期を含む長期投与では、総投与症例 956 例 (プラセボ群 481 例、本剤群 475 例) が安全性解析対象とされ、有効性データが取得されなかった 4 例を除く 952 例 (プラセボ群 480 例、本剤群 472 例) が FAS とされた。また、非盲検期に移行した 810 例 (プラセボ/本剤群 406 例、本剤継続群 404 例) が Open-label Treatment Phase Safety Subset とされた。非盲検期での治験中止例は 35 例で、内訳はプラセボ/本剤群 20 例、本剤継続群 15 例で、主な中止理由は有害事象 14

<sup>46</sup> 主な選択基準 : 50 歳以上の男女で、胸腰椎に 1~4 個の脆弱性骨折を有し、DXA による腰椎 (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) あるいは大腿骨近位部の骨密度が若年成人平均値 (Young Adult Mean; YAM) の 80 %未満の原発性骨粗鬆症患者。

<sup>47</sup> アレンドロネート群は、デノスマブとの臨床的位置づけを探索的に考察するための参照群として設定され、非盲検とされた。

例（プラセボ/本剤群 10 例、本剤継続群 4 例）、同意撤回 6 例（プラセボ/本剤群 4 例、本剤継続群 2 例）、その他 6 例（プラセボ/本剤群 4 例、本剤継続群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率は表 11 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 11 投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率 (%)

投与群	N <sup>a)</sup>	骨折発生日数	骨折の発生率 <sup>b)</sup> (%) [95%信頼区間]	p 値 <sup>c)</sup>	ハザード比 <sup>d)</sup> [95%信頼区間]
プラセボ群	478	46	10.3 [7.8, 13.5]	0.0001	0.343 [0.194, 0.606]
本剤群	467	16	3.6 [2.2, 5.8]		

a) 評価データの欠測により FAS からプラセボ群 2 例、本剤群 5 例が除外されている。

b) Kaplan-Meier 法

c) grouped survival data の log-rank 検定 (Prentice RL, Gloeckler LA. *Biometrics*. 1978; 34: 57-67)、有意水準両側 5%

d) 投与群を共変量とした grouped survival data の Cox 回帰モデル (Prentice RL, Gloeckler LA. *Biometrics*. 1978; 34: 57-67)

なお、参照群とされたアレンドロネート群における投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率 [95%信頼区間] は 7.2 [4.6, 11.4] %であった。

また、Kaplan-Meier 法による脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率の推移は図 1 のとおりであった。

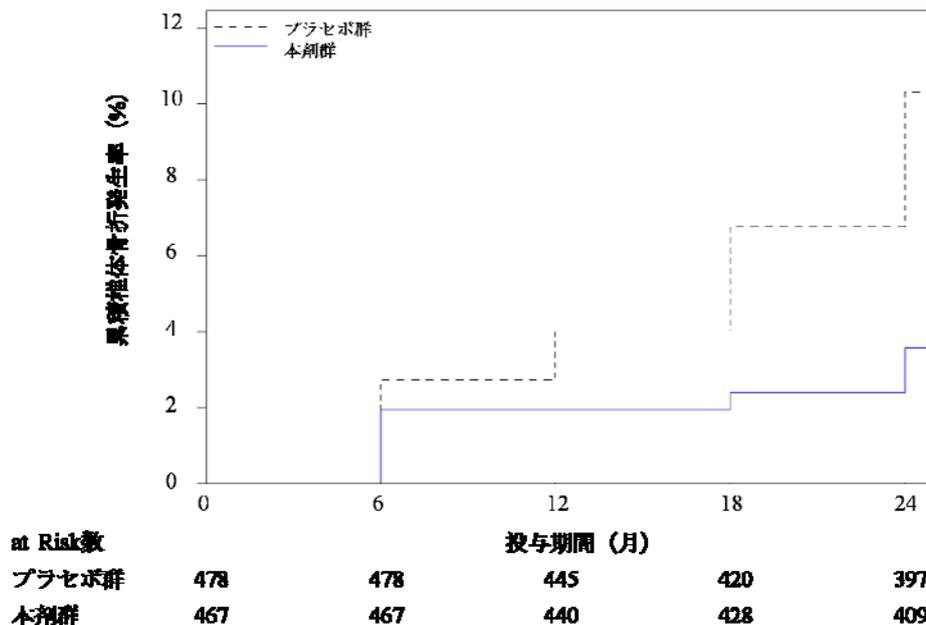


図 1 Kaplan-Meier 法による脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率の推移

副次評価項目である投与 24 ヶ月までの新規椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生率は、表 12 のとおりであった。

表 12 投与 24 ヶ月までの新規椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生率 (%)

評価項目	投与群	N	骨折発生例数	骨折の発生率 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
新規椎体骨折	プラセボ群	478	38	8.6 [6.3, 11.6]
	本剤群	467	10	2.2 [1.2, 4.1]
	アレンドロネート群	241	12	5.1 [3.0, 8.9]
非椎体骨折 <sup>b)</sup>	プラセボ群	480	18	4.1 [2.6, 6.5]
	本剤群	472	18	4.1 [2.6, 6.5]
	アレンドロネート群	242	6	2.7 [1.2, 5.9]
骨粗鬆症による主な 非椎体骨折 <sup>c)</sup>	プラセボ群	480	16	3.7 [2.3, 6.0]
	本剤群	472	7	1.6 [0.8, 3.4]
	アレンドロネート群	242	5	2.3 [0.9, 5.4]
大腿骨近位部骨折	プラセボ群	480	2	0.5 [0.1, 1.9]
	本剤群	472	0	—
	アレンドロネート群	242	0	—

a) Kaplan-Meier 法

b) 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

c) 骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨の骨折

投与 24 ヶ月における DXA による骨密度のベースラインからの変化率は、表 13 のとおりであった。

表 13 投与 24 ヶ月における DXA による骨密度のベースラインからの変化率 (%)

評価部位	投与群	N	平均値±標準偏差	プラセボとの群間差 [95%信頼区間]
腰椎 (L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> )	プラセボ群	424	0.08±4.164	9.04 [8.49, 9.60]
	本剤群	441	9.12±4.132	
	アレンドロネート群	212	7.46±4.803	
大腿骨近位部	プラセボ群	468	-1.09±3.284	5.72 [5.30, 6.14]
	本剤群	464	4.63±3.295	
	アレンドロネート群	233	3.59±3.345	
大腿骨頸部	プラセボ群	468	-1.11±4.317	5.11 [4.55, 5.68]
	本剤群	464	4.00±4.449	
	アレンドロネート群	233	2.85±4.422	
橈骨遠位端 1/3	プラセボ群	451	-1.82±3.850	2.32 [1.87, 2.77]
	本剤群	447	0.50±2.893	
	アレンドロネート群	225	-0.17±3.725	

投与 24 ヶ月における骨代謝マーカー及び iPTH のベースラインからの変化率は、表 14 のとおりであった。

表 14 投与 24 ヶ月における骨代謝マーカー及び iPTH のベースラインからの変化率 (%)

評価項目 <sup>a)</sup>	投与群	N	平均値±標準偏差
CTX	プラセボ群	414	-4.95±48.161
	本剤群	419	-55.93±28.329
	アレンドロネート群	204	-62.94±27.238
BSAP	プラセボ群	414	-9.11±25.331
	本剤群	419	-50.53±16.720
	アレンドロネート群	204	-43.12±27.860
uNTX/Cr	プラセボ群	414	33.66±67.375
	本剤群	419	-35.83±42.539
	アレンドロネート群	204	-45.09±85.965
オステオカルシン	プラセボ群	414	-3.62±31.496
	本剤群	419	-61.57±14.158
	アレンドロネート群	204	-48.38±35.145
iPTH	プラセボ群	414	2.38±27.268
	本剤群	419	6.65±32.774
	アレンドロネート群	204	14.43±36.046

a) uNTX/Cr を除き血清中の測定値

非盲検期について、有効性の評価項目である投与 36 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）、新規椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生率は表 15 のとおりであり、Kaplan-Meier 法による脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率の推移は図 2 のとおりであった。

表 15 投与 36 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）、新規椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生率 (%)

評価項目	投与群	N	骨折発生例数	骨折の発生率 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
脆弱性の椎体骨折	プラセボ/本剤群	478	52	11.8 [9.1, 15.2]
	本剤継続群	467	17	3.8 [2.4, 6.1]
新規椎体骨折	プラセボ/本剤群	478	45	10.3 [7.8, 13.5]
	本剤継続群	467	11	2.5 [1.4, 4.5]
非椎体骨折 <sup>b)</sup>	プラセボ/本剤群	480	28	6.6 [4.6, 9.5]
	本剤継続群	472	22	5.1 [3.4, 7.7]
骨粗鬆症による主な非椎体骨折 <sup>c)</sup>	プラセボ/本剤群	480	23	5.5 [3.7, 8.1]
	本剤継続群	472	9	2.1 [1.1, 4.0]
大腿骨近位部骨折	プラセボ/本剤群	480	3	0.7 [0.2, 2.2]
	本剤継続群	472	0	—

a) Kaplan-Meier 法

b) 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

c) 骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨の骨折

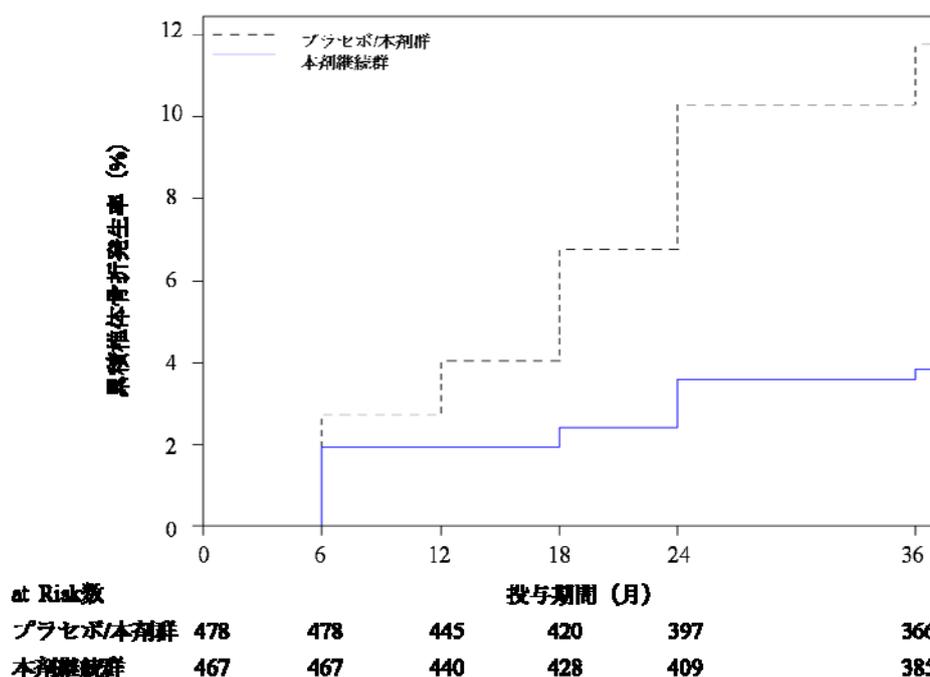


図 2 Kaplan-Meier 法による脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の累積発生率の推移

投与 36 ヶ月における骨代謝マーカーのベースラインからの変化率は、表 16 のとおりであった。

表 16 投与 36 ヶ月における骨代謝マーカーのベースラインからの変化率 (%)

評価項目 <sup>a)</sup>	投与群	N	平均値±標準偏差
CTX	プラセボ/本剤群	384	-59.77±29.001
	本剤継続群	389	-41.26±41.066
BSAP	プラセボ/本剤群	384	-50.86±15.714
	本剤継続群	389	-49.90±14.724
uNTX/Cr	プラセボ/本剤群	384	-31.35±43.730
	本剤継続群	389	-17.93±54.811
オステオカルシン	プラセボ/本剤群	384	-60.65±14.813
	本剤継続群	389	-61.63±16.994
iPTH	プラセボ/本剤群	384	17.28±40.822
	本剤継続群	389	2.82±33.488

a) uNTX/Cr を除き血清中の測定値

安全性について、二重盲検期での有害事象の発現割合はプラセボ群 92.7 % (446/481 例)、本剤群 94.3 % (448/475 例)、アレンドロネート群 94.6 % (229/242 例) であった。副作用の発現割合は、プラセボ群 16.8 % (81/481 例)、本剤群 20.4 % (97/475 例)、アレンドロネート群 22.7 % (55/242 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用は、それぞれ表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及び副作用 (二重盲検期)

	プラセボ群 (N=481)		本剤群 (N=475)		アレンドロネート群 (N=242)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	92.7 (446)	16.8 (81)	94.3 (448)	20.4 (97)	94.6 (229)	22.7 (55)
鼻咽頭炎	42.2 (203)	0.4 (2)	44.4 (211)	0.2 (1)	38.4 (93)	0.4 (1)
挫傷	15.4 (74)	0.0 (0)	16.8 (80)	0.0 (0)	22.3 (54)	0.0 (0)
変形性関節症	8.9 (43)	0.2 (1)	16.2 (77)	0.6 (3)	15.3 (37)	1.7 (4)
齲齒	13.3 (64)	0.6 (3)	15.4 (73)	0.4 (2)	12.0 (29)	0.0 (0)
背部痛	12.5 (60)	0.6 (3)	14.5 (69)	0.8 (4)	11.6 (28)	0.4 (1)
便秘	7.7 (37)	0.2 (1)	10.3 (49)	0.2 (1)	8.7 (21)	0.8 (2)
歯周炎	5.6 (27)	0.4 (2)	8.6 (41)	0.2 (1)	6.6 (16)	0.0 (0)
湿疹	8.5 (41)	1.2 (6)	8.2 (39)	0.6 (3)	6.6 (16)	0.0 (0)
高血圧	7.5 (36)	1.2 (6)	8.2 (39)	1.5 (7)	4.5 (11)	0.0 (0)
関節痛	6.2 (30)	0.0 (0)	8.0 (38)	0.6 (3)	7.0 (17)	0.4 (1)
口内炎	5.0 (24)	0.0 (0)	7.4 (35)	0.4 (2)	2.9 (7)	0.0 (0)
上気道の炎症	7.3 (35)	0.2 (1)	6.5 (31)	0.4 (2)	7.9 (19)	0.4 (1)
膀胱炎	6.0 (29)	0.0 (0)	5.9 (28)	0.2 (1)	3.7 (9)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.6 (22)	0.2 (1)	5.9 (28)	0.4 (2)	6.2 (15)	0.8 (2)
変形性脊椎症	5.0 (24)	0.0 (0)	5.7 (27)	0.2 (1)	5.8 (14)	0.0 (0)
不眠症	4.4 (21)	0.0 (0)	5.5 (26)	0.0 (0)	7.4 (18)	0.8 (2)
白内障	5.6 (27)	0.2 (1)	5.3 (25)	0.2 (1)	5.8 (14)	0.4 (1)
関節周囲炎	5.4 (26)	0.2 (1)	4.8 (23)	0.0 (0)	7.0 (17)	0.4 (1)
下痢	3.1 (15)	0.2 (1)	4.8 (23)	0.4 (2)	6.6 (16)	0.8 (2)
接触性皮膚炎	5.8 (28)	0.2 (1)	4.4 (21)	0.0 (0)	5.8 (14)	0.0 (0)
四肢痛	5.2 (25)	0.2 (1)	4.4 (21)	0.2 (1)	5.0 (12)	0.0 (0)
胃炎	5.4 (26)	0.8 (4)	4.2 (20)	0.8 (4)	5.4 (13)	1.2 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.14.0

死亡例は、プラセボ群で 5 例 (くも膜下出血、外傷性脳出血、結腸癌、交通事故、急性心不全、各 1 例)、本剤群で 5 例 (くも膜下出血 2 例、大腸穿孔、卵巣癌、心不全、各 1 例) 認められ、プラセボ群の 2 例 (結腸癌、急性心不全)、本剤群の 2 例 (心不全、くも膜下出血) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象 (死亡例含む) は、プラセボ群で 14.1 % (68/481 例)、本剤群で 13.9 % (66/475 例)、アレンドロネート群で 12.4 % (30/242 例) 認められた。そのうち、プラセボ群の 8 例 (意識変容状態、狭心症、急性心不全、白内障/結腸ポリープ、結腸癌、高血圧、リンパ腫、卵巣癌)、本

剤群の12例（乳癌、胆石症、虫垂炎、浮動性めまい、脳梗塞、胃腸出血、腰部脊柱管狭窄症、肝機能異常、肺転移、心不全、くも膜下出血、膵癌）、アレンドロネート群4例（白内障、胸痛、腸炎、脊椎すべり症）は副作用と判断された。

治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で0.4%（2/481例：乳癌、結腸癌、各1例）、本剤群で1.1%（5/475例：胆管癌、くも膜下出血、脳梗塞、卵巣癌、乳癌/胃癌/肝転移/肺転移、各1例）、アレンドロネート群で0.8%（2/242例：脳出血、腰部脊柱管狭窄症、各1例）認められた。プラセボ群の1例（結腸癌）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬中止に至った有害事象は、プラセボ群で6.4%（31/481例）、本剤群で4.8%（23/475例）、アレンドロネート群で7.4%（18/242例）認められた。プラセボ群5例（胃癌2例、大腸癌、狭心症、交通事故、各1例）、本剤群の3例（乳癌、卵巣癌、閉塞性大腿ヘルニア）、アレンドロネート群2例（血管芽腫、リンパ腫）を除き、軽度又は中等度の有害事象であった。プラセボ群の2例（乳癌、結腸癌）、本剤群5例（乳癌、胆管癌、脳梗塞、胃癌、肝転移、肺転移、卵巣癌、くも膜下出血）、アレンドロネート群の2例（脳出血、腰部脊柱管狭窄症）は副作用と判断された。

抗デノスマブ抗体は本剤群の1例に認められたが、中和活性は陰性であった。プラセボ群では認められなかった。

低カルシウム血症に関連する有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群の2例（血中カルシウム減少、低カルシウム血症、各1例）、アレンドロネート群の2例（血中カルシウム減少2例）に認められたが、いずれも軽度であった。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値（平均値±標準偏差）及び最小値を示した投与開始からの日数（中央値）は、プラセボ群で9.40±0.33 mg/dL、9.15±0.28 mg/dL、363.0日、本剤群で9.38±0.34 mg/dL、8.90±0.47 mg/dL、36.0日、アレンドロネート群で9.38±0.32 mg/dL、8.96±0.31 mg/dL、185.0日であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

非盲検期での有害事象の発現割合はプラセボ/本剤群で83.5%（339/406例）、本剤継続群で84.9%（343/404例）であった。副作用の発現割合は、プラセボ/本剤群で11.3%（46/406例）、本剤継続群で10.1%（41/404例）であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用は、それぞれ表18のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用

	非盲検期				二重盲検期+非盲検期	
	プラセボ/本剤群 (N=406)		本剤継続群 (N=404)		本剤継続群 (N=475)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	83.5 (339)	11.3 (46)	84.9 (343)	10.1 (41)	96.6 (459)	23.8 (113)
鼻咽頭炎	27.6 (112)	0.5 (2)	30.0 (121)	0.0 (0)	53.1 (252)	0.2 (1)
挫傷	9.6 (39)	0.0 (0)	9.2 (37)	0.0 (0)	21.7 (103)	0.0 (0)
変形性関節症	5.7 (23)	0.0 (0)	5.0 (20)	0.0 (0)	19.8 (94)	0.6 (3)
背部痛	7.4 (30)	0.2 (1)	7.2 (29)	0.5 (2)	19.2 (91)	1.3 (6)
齲歯	7.6 (31)	1.0 (4)	4.5 (18)	0.0 (0)	17.9 (85)	0.4 (2)
便秘	3.0 (12)	0.0 (0)	3.0 (12)	0.2 (1)	12.4 (59)	0.4 (2)
関節痛	3.4 (14)	0.2 (1)	4.5 (18)	0.2 (1)	11.4 (54)	0.8 (4)
湿疹	3.4 (14)	0.0 (0)	4.7 (19)	1.0 (4)	10.7 (51)	1.3 (6)
歯周炎	3.2 (13)	0.7 (3)	3.2 (13)	0.0 (0)	10.7 (51)	0.2 (1)
上気道の炎症	2.5 (10)	0.0 (0)	5.9 (24)	0.0 (0)	9.9 (47)	0.4 (2)
高血圧	2.0 (8)	0.0 (0)	2.2 (9)	0.0 (0)	9.7 (46)	1.5 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.4 (14)	0.0 (0)	4.5 (18)	0.0 (0)	8.4 (40)	0.6 (3)
口内炎	2.2 (9)	0.0 (0)	2.2 (9)	0.5 (2)	8.0 (38)	0.8 (4)
不眠症	2.7 (11)	0.0 (0)	3.2 (13)	0.0 (0)	7.8 (37)	0.0 (0)
膀胱炎	3.4 (14)	0.2 (1)	3.0 (12)	0.0 (0)	7.6 (36)	0.2 (1)
変形性脊椎症	2.0 (8)	0.0 (0)	3.0 (12)	0.0 (0)	7.6 (36)	0.2 (1)
接触性皮炎	3.2 (13)	0.0 (0)	3.7 (15)	0.0 (0)	6.7 (32)	0.0 (0)
白内障	3.7 (15)	0.0 (0)	3.0 (12)	0.0 (0)	6.7 (32)	0.2 (1)
関節周囲炎	1.7 (7)	0.0 (0)	2.5 (10)	0.0 (0)	6.7 (32)	0.0 (0)
四肢痛	2.5 (10)	0.2 (1)	2.7 (11)	0.0 (0)	6.5 (31)	0.2 (1)
下痢	3.9 (16)	0.0 (0)	2.0 (8)	0.0 (0)	6.1 (29)	0.4 (2)
頭痛	2.2 (9)	0.5 (2)	2.0 (8)	0.2 (1)	6.1 (29)	0.2 (1)
胃腸炎	2.2 (9)	0.0 (0)	1.7 (7)	0.2 (1)	6.1 (29)	0.2 (1)
胃炎	1.7 (7)	0.0 (0)	2.0 (8)	0.2 (1)	5.9 (28)	0.8 (4)
咽頭炎	1.5 (6)	0.0 (0)	1.5 (6)	0.0 (0)	5.9 (28)	0.2 (1)
回転性めまい	1.7 (7)	0.0 (0)	3.7 (15)	0.2 (1)	5.7 (27)	0.6 (3)
節足動物刺傷	1.2 (5)	0.0 (0)	2.2 (9)	0.0 (0)	5.7 (27)	0.0 (0)
筋痙縮	1.2 (5)	0.0 (0)	2.2 (9)	0.0 (0)	5.5 (26)	0.2 (1)
浮動性めまい	1.7 (7)	0.0 (0)	2.5 (10)	0.0 (0)	5.3 (25)	0.4 (2)
腹部不快感	2.0 (8)	0.2 (1)	2.0 (8)	0.0 (0)	5.3 (25)	0.0 (0)
気管支炎	2.2 (9)	0.0 (0)	2.5 (10)	0.0 (0)	5.1 (24)	0.0 (0)
結膜炎	1.5 (6)	0.0 (0)	1.7 (7)	0.0 (0)	5.1 (24)	0.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.14.0

死亡例は、プラセボ/本剤群で2例(膵癌、くも膜下出血)、本剤継続群で4例(急性心筋梗塞、溺死、肝不全、肺炎、被核出血)認められ、プラセボ/本剤群の1例(膵癌)、本剤継続群の1例(急性心筋梗塞)については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群で6.7%(27/406例)、本剤継続群で7.4%(30/404例)認められた。そのうち、プラセボ/本剤群の6例(虚血性大腸炎、結腸ポリープ、急性胆嚢炎、胆石症、乳癌、膵癌、各1例)、本剤継続群の6例(結腸癌、肺腺癌/ウイルス感染、膵癌、急性心筋梗塞、結腸ポリープ、過形成性胆嚢症、各1例)は副作用と判断された。

治験中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤群で0.2%(1/406例:くも膜下出血)、本剤継続群で0.2%(1/404例:破裂性脳動脈瘤)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤群で2.2%(9/406例)、本剤継続群で0.5%(2/404例)認められた。そのうち、プラセボ/本剤群の6例(急性胆嚢炎、胆石症、乳癌、膵癌、結腸ポリープ/蕁麻疹、健忘、各1例)、本剤継続群2例(関節リウマチ、慢性腎不全、各1例)は副作用と判断された。

抗デノスマブ抗体の新たな発現は認められなかった。

低カルシウム血症に関連する有害事象は、プラセボ/本剤群で 5 例（血中カルシウム減少 3 例、低カルシウム血症 2 例）、本剤継続群で 2 例（低カルシウム血症、血中カルシウム減少、各 1 例）に認められたが、いずれも軽度であった。そのうち、プラセボ/本剤群の 4 例、本剤継続群の 1 例は副作用と判断された。

血清カルシウム濃度のベースライン、最小値（平均値±標準偏差）及び最小値を示した投与開始からの日数（中央値）は、プラセボ/本剤群で 9.40±0.33 mg/dL、8.94±0.36 mg/dL、757.0 日、本剤継続群で 9.38±0.34 mg/dL、8.85±0.47 mg/dL、185.5 日であった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、骨粗鬆症治療における本剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国の閉経後骨粗鬆症の治療ガイドライン（Watts NB, *et al.*, *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 3)）では、椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の抑制効果が確認されているアレンドロネート、リセドロネートナトリウム水和物（以下、「リセドロネート」）、ゾレドロネート水和物（以下、「ゾレドロネート」）とともに、本剤は第一選択薬に位置付けられている。英国<sup>48</sup>及び仏国<sup>49</sup>のガイドラインでは、本剤はアレンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネートとともに椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の抑制効果のすべてにおいてエビデンスレベルがグレード A と評価されている。国内の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2011 年版）」では、椎体骨折、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折のすべてに対して抑制効果がグレード A（行うよう強く勧められる）と評価されている骨粗鬆症治療薬は、アレンドロネート及びリセドロネートのみである。本剤の骨折抑制効果及び骨量増加効果は臨床試験成績等からアレンドロネートと同等以上と考えられ、忍容性も良好であったこと、投与頻度の少なさから長期間にわたる服薬遵守及び治療継続が期待できると考える。以上を踏まえ、新規作用機序を有する本剤は、本邦においても骨粗鬆症に対する第一選択薬の 1 つになり得ると考える。

機構は、国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301 試験、以下、「J301 試験」）において有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）、また、海外における本剤の臨床的位置付けや臨床試験成績等を踏まえれば、本剤は骨粗鬆症治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。

### (2) 有効性について

#### 1) 椎体骨折抑制効果

申請者は、以下のように説明している。J301 試験における投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折の累積発生率（Kaplan-Meier 法）は本剤群 3.6 %、プラセボ群 10.3 %であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され（ $p=0.0001$ 、grouped survival data の log-rank 検定、有意水準両側 5 %）、本剤群のプラセボ群に対する投与 24 ヶ月までの相対リスク減少率は 66 %であった（ハザード比 [95 %信頼区間] : 0.343 [0.194, 0.606]）。プラセボに対する投与 24 ヶ月までの相対リスク減少率は、新規椎体骨折 74 %（ハザード比 [95 %信頼区間] : 0.260 [0.129, 0.521]）、臨床椎体

<sup>48</sup> National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment. Executive Summary Updated July 2010.

<sup>49</sup> Briot K, *et al.*, *Joint Bone Spine*. 2012; 79(3): 304-313.

骨折 82 % (ハザード比 [95 %信頼区間] : 0.181 [0.062, 0.524] )、及び 2 椎体以上の椎体骨折 83 % (リスク比 [95 %信頼区間] : 0.171 [0.038, 0.758] ) であった。

J301 試験の試験デザインについては、本剤の有効性及び安全性を科学的に検証するため、プラセボ対照二重盲検比較試験とした。評価期間については、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号)では、第 III 相試験において骨折に対する薬効を評価する場合は、通常少なくとも 3 年を要する旨が記載されている。しかしながら、現在国内で市販されているアレンドロネート等のビスホスホネート系薬剤が 2 年間の二重盲検比較試験でその骨折抑制効果を検証していること、J301 試験がビスホスホネート系薬剤の検証試験と同様に骨折リスクを有する骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照試験であることから、倫理的な観点を考慮し本剤の有効性を評価する期間として 24 ヶ月間とすることが妥当と判断した。ただし、本剤の長期投与時の安全性についても評価するため、24 ヶ月間の二重盲検期に加えて 12 ヶ月間の非盲検期を設定した。また、本剤の骨粗鬆症治療における臨床的位置付けを探索的に考察するため、椎体骨折防止効果、非椎体骨折の防止効果、骨密度増加効果を示す臨床データが最も充実しており、その有用性が広く認知され、国際的に汎用されているアレンドロネート (35 mg/週) を 24 ヶ月間の二重盲検期における参照群 (非盲検下) に設定した。

## 2) 非椎体骨折抑制効果

申請者は、以下のように説明している。J301 試験では非椎体骨折発生率における統計学的検出力は有していなかったが、骨粗鬆症による主な非椎体骨折 (骨盤、大腿骨、脛骨 [足関節を除く]、鎖骨・肋骨、上腕骨 [肘を除く]、前腕骨) の投与 24 ヶ月までの累積発生率 (Kaplan-Meier 法) は、本剤群 1.6 %、プラセボ群 3.7 %であり、骨粗鬆症による主な非椎体骨折を抑制する傾向も認められた。新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の投与 36 ヶ月までの累積発生率における本剤のプラセボに対する優越性を検証するために計画され、統計学的検出力を有していた海外第 III 相骨折評価試験 (20030216 試験、参考資料) では、閉経後骨粗鬆症患者においてプラセボに対する投与 36 ヶ月までの相対リスク減少率は新規椎体骨折で 68 % (リスク比 [95 %信頼区間] : 0.32 [0.26, 0.41])、非椎体骨折で 20 % (ハザード比 [95 %信頼区間] : 0.80 [0.67, 0.95])、及び大腿骨近位部骨折で 40 % (ハザード比 [95 %信頼区間] : 0.60 [0.37, 0.97] ) であった。

## 3) 抗体産生による有効性への影響

機構は、抗デノスマブ抗体産生による有効性への影響について説明を求めた。

申請者は、国内で実施された国内第 II 相用量設定試験 (20050172 試験、以下「172 試験」) 及び J301 試験、海外で実施された第 II 相試験 (20010223 試験) と 4 つの第 III 相試験 (20030216、20040132<sup>50</sup>、20040135<sup>51</sup>及び 20040138 試験<sup>52</sup>) において、抗体産生が認められた 37 例における腰

<sup>50</sup> 外国人閉経後女性 (目標症例数 300 例、各群 150 例) を対象に閉経後骨粗鬆症の予防に対する本剤の効果を評価する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 24 ヶ月、非投与期 24 ヶ月)。プラセボ又は本剤 60 mg Q6M とされ、カルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

<sup>51</sup> 外国人非転移性乳癌患者 (目標症例数 208 例、各群 104 例) を対象に骨量減少に対する本剤の効果を評価する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 24 ヶ月、非投与期 24 ヶ月)。プラセボ又は本剤 60 mg Q6M とされ、カルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

<sup>52</sup> 外国人非転移性前立腺癌患者 (目標症例数 1226 例、各群 613 例) を対象に骨量減少に対する本剤の効果を評価する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間 36 ヶ月、非投与期 24 ヶ月)。プラセボ又は本剤 60 mg Q6M とされ、カルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

椎骨密度変化率は同一投与群の結果と類似しており、抗体産生によって有効性が減弱する傾向は認められなかったと回答した。

機構は、1)～3) について以下のように考える。J301 試験でプラセボを対照群に設定したことについては、本剤と同じ作用機序の既承認薬がないことから問題はないと考える。また、主要評価項目である脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の主要評価期間を投与 24 ヶ月までと設定したことについては、12 ヶ月間の非盲検期を含めて投与 36 ヶ月までの骨折抑制効果が検討されたこと、プラセボを 36 ヶ月間投与する場合の試験の実施可能性を踏まえれば許容可能と考える。J301 試験の結果、主要評価項目である投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、本剤群におけるその効果が 36 ヶ月間概ね維持されたことから、本剤の有効性は示されたと考える。また、非椎体骨折抑制効果及び抗体産生による有効性への影響については、臨床試験において特段の問題はみられていないことを確認した。なお、製造販売後調査において引き続き抗体産生による有効性への影響に関して情報収集する必要があると考える。

### (3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。Japan Safety Analysis Set<sup>53</sup>における有害事象及び副作用の発現割合は表 19のとおりであり、プラセボ群又はアレンドロネート群と有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。また、副作用の種類、発現割合及び重症度についても、本剤群とプラセボ群又はアレンドロネート群との間に大きな違いはみられなかった。

表 19 Japan Safety Analysis Set における有害事象及び副作用の発現割合

	172試験（投与12ヵ月）				J301試験（二重盲検期：投与24ヵ月）		
	プラセボ群 (N=54)	本剤14mg群 (N=53)	本剤60mg群 (N=54)	本剤100mg群 (N=51)	プラセボ群 (N=481)	本剤群 <sup>a)</sup> (N=475)	アレンドロネート群 (N=242)
有害事象	90.7 (49)	94.3 (50)	87.0 (47)	94.1 (48)	92.7 (446)	94.3 (448)	94.6 (229)
副作用	16.7 (9)	13.2 (7)	9.3 (5)	17.6 (9)	16.8 (81)	20.4 (97)	22.7 (55)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (5)	1.1 (5)	0.0 (0)
重篤な有害事象	7.4 (4)	11.3 (6)	7.4 (4)	3.9 (2)	14.1 (68)	13.9 (66)	12.4 (30)
治験中止に至った有害事象	3.7 (2)	5.7 (3)	5.6 (3)	3.9 (2)	0.4 (2)	1.1 (5)	0.8 (2)
治験薬中止に至った有害事象	3.7 (2)	5.7 (3)	3.7 (2)	3.9 (2)	6.4 (31)	4.8 (23)	7.4 (18)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤 60 mg 投与

J301試験の非盲検期（投与24～36ヵ月）における有害事象及び副作用の発現割合は表 20のとおりであり、二重盲検期と比較して有害事象の発現が増加する傾向はみられなかった。

<sup>53</sup> 172 試験（投与 12 ヶ月）及び J301 試験（投与 24 ヶ月）で少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての被験者。

表 20 J301 試験の非盲検期（投与 24～36 ヶ月）における有害事象及び副作用の発現割合

	J301試験（非盲検期：投与24～36ヵ月）	
	プラセボ/本剤群 (N=406)	本剤継続群 (N=404)
有害事象	83.5 (339)	84.9 (343)
副作用	11.3 (46)	10.1 (41)
死亡	0.5 (2)	1.0 (4)
重篤な有害事象	6.7 (27)	7.4 (30)
治験中止に至った有害事象	0.2 (1)	0.2 (1)
治験薬中止に至った有害事象	2.2 (9)	0.5 (2)

発現割合%（発現例数）

外国解析対象集団（Primary PMO Safety Analysis Set<sup>54</sup>、Secondary PMO Safety Analysis Set<sup>55</sup>、及び Primary HALT Safety Analysis Set<sup>56</sup>）では、Japan Safety Analysis Setと同様に、有害事象（有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象）の発現割合にプラセボ群又はアレンドロネート群と本剤群合計との間に大きな違いはみられなかった。また、外国解析対象集団でのプラセボ群、本剤群及びアレンドロネート群のいずれかの投与群で発現割合が10%以上であった有害事象について、本剤群と対照群（プラセボ群又はアレンドロネート群）との間に大きな違いはみられず、有害事象はJapan Safety Analysis Setと類似していた。

機構は、以下のように考える。172試験及びJ301試験成績等から、安全性に係る注意喚起等の適切な対応がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。なお、国内外の臨床試験成績、海外の市販後報告等から注目すべき有害事象に関しては個別に検討が必要と考え、以下のように検討した。

### 1) 低カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。Japan Safety Analysis Setにおける低カルシウム血症の有害事象は、プラセボ群合計では認められず、本剤群合計では0.5%（3/633例：172試験本剤14mg群1例、J301試験本剤群2例）であった。いずれも副作用と判断されたが軽度であった。また、本剤群で認められた低カルシウム血症の有害事象は、いずれも本剤初回投与後の最初の検査結果（投与開始1ヵ月後）に基づき報告された。J301試験（非盲検期）における低カルシウム血症の有害事象は、プラセボ/本剤群で5例、本剤継続群で2例に認められた。そのうち副作用は、プラセボ/本剤群の4例、本剤継続群の1例で、いずれも軽度であった。

Primary PMO Safety Analysis Setにおける低カルシウム血症の有害事象は、プラセボ群合計では3例に認められたが、本剤群合計では認められなかった。また、Primary HALT Safety Analysis Setにおける低カルシウム血症の有害事象は、本剤群合計の1例のみであり、重篤であったが治験薬との因果関係は否定された。

海外第III相骨折評価試験の延長試験（20060289試験）における低カルシウム血症の有害事象の発現例数は、プラセボ/本剤群5/2206例、本剤継続群1/2343例であり、いずれも非重篤であったが、重度腎機能障害者において血清カルシウム濃度の低下が増大する傾向が認められた。また、

<sup>54</sup> 閉経後骨粗鬆症患者又は閉経後低骨密度患者を対象とした海外第III相骨折評価試験（20030216試験：投与36ヵ月）及び海外第III相試験（20040132試験：投与24ヵ月）で少なくとも1回は治験薬を投与されたすべての被験者。

<sup>55</sup> 閉経後低骨密度患者を対象とした海外第III相試験（20050141試験：投与12ヵ月）、海外第II相試験（20050179試験：投与12ヵ月）（プラセボ群除く）、海外第III相試験（20050234試験：投与12ヵ月）で少なくとも1回は治験薬を投与されたすべての被験者。

<sup>56</sup> 非転移性乳癌患者を対象とした海外第III相試験（20040135試験：投与24ヵ月）及び非転移性前立腺癌患者を対象とした海外第III相試験（20040138試験：投与36ヵ月）で少なくとも1回は治験薬を投与されたすべての被験者。

20040245 試験では、カルシウム最大 1000 mg/日及びビタミン D 最大 800 IU/日の投与を遵守しなかった末期腎不全患者で無症候性の血清カルシウム濃度の低下が認められた。

海外における本剤の市販後安全性データに基づき、重度の症候性低カルシウム血症と本剤投与との因果関係が否定できなかったため、本剤の副作用として本事象が企業中核データシートに追加された。最新の海外における本剤の市販後収集データ（2011年5月21日～2012年9月30日）のうち、重篤な低カルシウム血症 138 例を検討したところ、これらの事象の多くは、重度の慢性腎疾患又は末期の腎疾患を有する患者で認められた。

以上を踏まえ、添付文書（案）では、低カルシウム血症の患者への投与を禁忌とするとともに、本剤投与中のカルシウム及びビタミン D の補充を患者に指導する旨を注意喚起すること、低カルシウム血症を起こす可能性のある患者には血清カルシウム濃度のモニタリングなどを推奨することで、低カルシウム血症のリスクを最小化できるものとする。

機構は、ランマーク皮下注 120 mg における低カルシウム血症の発現状況及び低カルシウム血症に対する安全対策、骨粗鬆症の治療実態を踏まえ、本剤における低カルシウム血症に対する注意喚起等の対応策の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 120 mg 製剤（海外販売名：XGEVA、国内販売名：ランマーク皮下注 120 mg）の開発において、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした 20050136 試験（国際共同試験）<sup>57</sup>、骨転移を有するホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした 20050103 試験（海外試験）<sup>58</sup>、並びに多発性骨髄腫患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及びホルモン不応性前立腺癌患者を除く）患者を対象とした 20050244 試験（海外試験）<sup>59</sup>における低カルシウム血症の有害事象の発現割合は本薬 120 mg 群 9.6 %（273/2841 例）、ゾレドロネート群 5.0 %（141/2836 例）であった。そのうち、副作用は本薬 120 mg 群 5.8 %（165/2841 例）、ゾレドロネート群 2.8 %（80/2836 例）であった。これらの試験のうち、日本人患者<sup>60</sup>での低カルシウム血症の副作用の発現割合は 4.3 %（3/69 例）であり、1 例は重篤であった。ランマーク皮下注 120 mg の国内市販後（2012年4月17日～2012年8月31日、推定使用患者数はおよそ 7300 例）に重篤な低カルシウム血症の副作用が 32 例報告され、低カルシウム血症との因果関係が否定できない死亡例が 2 例報告されている。これらの状況を踏まえ、安全性速報「ランマーク皮下注 120 mg による重篤な低カルシウム血症について」が発出されたことを受け、添付文書の改訂及び低カルシウム血症の処置についての注意喚起の強化を行った。

本剤の対象患者（骨粗鬆症患者）は低カルシウム血症の発現可能性を高めると考えられる高齢などのリスクファクターを有すること、本剤の対象疾患（骨粗鬆症）では電解質の頻回のモニタリングを一般的に必要としないこと及び低カルシウム血症に対するリスク許容度が低いと考えられる

<sup>57</sup> 骨転移を有する進行乳癌患者（目標症例数 1960 例、各群 980 例）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験（投与期間：2 年間又は本薬が製造販売承認されるまで）。本薬 120 mg 4 週 1 回皮下投与又はゾレドロネート 4 mg 4 週 1 回静脈内投与とされ、ダブルダミー法で実施された。いずれの投与期でもカルシウム 500 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上を併用することが推奨された。なお、日本人患者は本薬群 69 例、ゾレドロネート群 67 例。

<sup>58</sup> 骨転移を有するホルモン不応性前立腺癌患者（目標症例数 1870 例、各群 935 例）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験（投与期間：2 年間又は本薬が製造販売承認されるまで）。本剤 120 mg 4 週 1 回皮下投与又はゾレドロネート 4 mg 4 週 1 回静脈内投与とされ、ダブルダミー法で実施された。いずれの投与期でもカルシウム 500 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上を併用することが推奨された。

<sup>59</sup> 多発性骨髄腫患者及び骨転移を有する進行固形癌（乳癌及びホルモン不応性前立腺癌患者を除く）患者（目標症例数 1690 例、各群 845 例）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験（投与期間：2 年間又は本薬が製造販売承認されるまで）。本剤 120 mg 4 週 1 回皮下投与又はゾレドロネート 4 mg 4 週 1 回静脈内投与とされ、ダブルダミー法で実施された。いずれの投与期でもカルシウム 500 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上を併用することが推奨された。

<sup>60</sup> 20050136 試験に参加した日本人患者。全例において試験期間を通じカルシウム 610 mg/日、ビタミン D 400 IU/日が併用された。

ことから、低カルシウム血症の患者への投与を禁忌とする必要があると考える。J301 試験では、カルシウム及びビタミン D が適切に投与された被験者では重篤な低カルシウム血症の副作用は認められなかった。しかしながら、本剤の海外市販後に重篤な低カルシウム血症が報告されたことから、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること、必要に応じてカルシウム及びビタミン D の投与量を調整すること、低カルシウム血症に関連する症状（痙攣、しびれ、テタニー等）が認められた場合には治療が必要である旨を注意喚起する必要があると考える。また、骨粗鬆症患者の来院頻度が高くないことが想定されることも考慮し、医療従事者だけではなく、患者向けの資料を作成し、カルシウム及びビタミン D の投与の重要性や血清カルシウム濃度等の定期的な検査のための来院の重要性についても注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ランマーク皮下注 120 mg の国内市販後における低カルシウム血症の発現状況を踏まえると、本剤の添付文書においても低カルシウム血症の治療や予防の観点から、カルシウム及びビタミン D の補給、血清カルシウム濃度のモニタリング等について適切に注意喚起する必要があると考える。また、本剤の海外市販後の安全性情報のみならず、ランマーク皮下注 120 mg の安全性情報についても骨粗鬆症治療に従事する医療関係者に適切に伝達する必要があると考える。さらに、製造販売後調査において本剤投与時の低カルシウム血症の発現（カルシウム及びビタミン D の補給との関連性を含む）に関して情報収集する必要があると考える。骨粗鬆症治療における本剤投与時の低カルシウム血症に関する注意喚起を含めた対応策の適切性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

## 2) 顎骨壊死

申請者は、以下のように説明している。172 試験では、顎骨壊死の可能性を示唆する事象は認められなかった。J301 試験では、非盲検期にプラセボ/本剤群の 1 例に顎骨壊死が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。海外第 III 相骨折評価試験の延長試験（20060289 試験）においては、プラセボ群から本剤 60 mg Q6M への移行群の 2 例、本剤 60 mg Q6M 継続群の 1 例に顎骨壊死が認められた。プラセボ群からの 1 例を除き、本剤投与は継続され、いずれの症例においても回復した。顎骨壊死の病態生理が明確ではないこと、本剤は破骨細胞の分化と活性を阻害することによって骨代謝を抑制するため、顎骨壊死の発現リスクを増加させる可能性が否定できないことから、添付文書（案）の重要な基本的注意の項に顎骨壊死を記載するとともに、顎骨壊死の予防方法についても記載する。

機構は、顎骨壊死に関する注意喚起の方法に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

## 3) 感染症、皮膚感染症及び皮膚関連事象

申請者は、以下のように説明している。Japan Safety Analysis Set での、器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合は、プラセボ群合計では 55.5 %（297/535 例）、本剤群合計では 58.8 %（372/633 例）であった。そのうち、副作用の発現割合はプラセボ群合計では 2.8%（15/535 例）、本剤群合計では 2.4 %（15/633 例）と同様であった。J301 試験（非盲検期）では、プラセボ/本剤群では 41.4 %（168/406 例）、本剤継続群では 42.3 %（171/404 例）であった。そのうち副作用は、プラセボ/本剤群では 2.2 %（9/406 例）、本剤継続群では 1.0 %（4/404 例）であった。

Primary PMO Safety Analysis Set 及び Primary HALT Safety Analysis Set での器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合において、プラセボ群と本剤群との間に大きな違いは認められなかった。

海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）では、蜂巣炎（プラセボ群 0.1 %（1/3876 例）、本剤群 0.2 %（6/3886 例）、以下同順）及び丹毒（0.0 %（0/3876 例）、0.2 %（7/3886 例））を含んだ重篤な皮膚感染症の発現割合に群間差が認められた。重篤な皮膚感染症を発現した多くの患者は、試験開始前から丹毒又は蜂巣炎のリスク因子（高齢であること、静脈性潰瘍、静脈瘤、創傷など）を有していた。丹毒は典型的な下肢に発現した局所感染であり、蜂巣炎も一般的な下肢の局所感染であった。有害事象発現と治験薬投与との時間的関連性はなく、ほとんどの患者では本剤が継続投与され、また、再発することなく回復している。Japan Safety Analysis Set における細菌性蜂巣炎の有害事象の発現割合は、プラセボ群合計では 0.6 %（3/535 例）、本剤群合計では 1.1 %（7/633 例）であった。J301 試験（非盲検期）では、いずれの群でも発現は認められなかった。すべての有害事象が軽度又は中等度であり、入院を要する重篤な皮膚感染症は認められなかった。

以上から、本剤による皮膚感染症による入院は、国内臨床試験では認められなかったものの、海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）ではプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、現段階で皮膚における RANKL 活性との関連性を完全に否定することはできないため、添付文書（案）において重篤な皮膚感染症を重大な副作用として記載するとともに、十分な観察を行い、皮膚感染症の発現時には適切な処置を行う旨を注意喚起する。

機構は、本剤投与に起因すると考えられる皮膚関連事象の発現について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Japan Safety Analysis Set における湿疹の有害事象の発現割合について、本剤群とプラセボ群との間に違いは認められなかった。また、部分集団解析の結果から、特定の被験者層にて湿疹の有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかった。海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）における湿疹の発現割合は、プラセボ群 1.7 % 及び本剤群 3.0 % であったのに対し、Primary HALT Safety Analysis Set では両群間に差は認められなかった。当該試験で湿疹が発現した被験者において、湿疹の既往歴を有していた被験者が本剤群でプラセボ群より多かったことが確認されたことから、本剤投与と湿疹の有害事象発現を明確に関連付けるものではないと考えた。以上より、国内外の臨床試験成績から、ヒトにおける本剤投与と湿疹の有害事象の発現機序及び共通する背景因子は不明であるものの、非臨床において RANKL 阻害が皮膚の免疫反応に影響を与える旨の複数の報告があることから、引き続き皮膚関連事象に関して監視していく。

機構は、重篤な皮膚感染症に関する注意喚起について特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き感染症、皮膚感染症及び皮膚関連事象に関して情報収集する必要があると考える。

#### 4) 膝炎

機構は、海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）における本剤群で膝炎の発現割合が高かった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験における本剤群で膝炎（膝炎、急性膝炎、慢性膝炎及び膝仮性嚢胞の発現割合の合計）の発現割合が高かった理由は明確ではない。Primary PMO Safety Analysis Set における発現割合はプラセボ群合計では 0.1 % 未満（3/4041 例）、本剤群合計では 0.2 %（8/4050 例）、Primary HALT Safety Analysis Set における発現割合はプラセボ群合計では 0.5 %（4/845

例)、本剤群合計では 0.1 % (1/860 例) と、全般的に膵炎の発現割合は本剤群とプラセボ群で類似していた。しかしながら、本剤との因果関係が疑われた膵炎の死亡例が 2 例報告された。重篤な有害事象として報告された膵炎の有害事象(急性膵炎、膵炎及び慢性膵炎)を発現した被験者背景(8 例)を精査したところ、膵炎の既往、胆石、十二指腸憩室破裂、腹膜炎の合併及び胆嚢切除を基礎疾患として有していた被験者も存在した。プラセボ群と本剤群との間で事象の発現までの時間に特定の傾向は認められなかった。これまでの非臨床及び臨床試験の結果から、本剤投与と膵炎を関連付ける生物学的な機序は知られていない。なお、男性低骨密度患者を対象とした海外第 III 相試験(20080098 試験<sup>61</sup>)における膵炎の発現割合は低く、プラセボ群及び本剤群とも 0.8 % (各 1 例)であった。以上、非臨床試験において本剤投与後に膵炎を示唆する変化が確認されていないこと、他の臨床試験において膵炎の有害事象の発現頻度が高くなかったこと、全般的に膵炎の発現割合はプラセボ群と本剤群で類似していたこと、重篤な膵炎有害事象を発現した被験者において膵炎に関連する基礎疾患を有する被験者が存在したことから、本剤投与と膵炎発現の関連性は低いと判断している。なお、製造販売後に膵炎の発現状況を確認し、必要に応じて適切な措置を講じる予定である。

機構は、回答を了承するが、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

## 5) その他

機構は、非定型骨折、骨折遅延治癒、悪性腫瘍、心血管系リスク、白内障、過敏症、注射部位反応、抗体産生による安全性への影響についても検討し、現時点で特段の問題がみられていないことを確認した。また、非定型骨折、白内障及び過敏症について、添付文書(案)において注意喚起がなされていることは適切と考えるが、製造販売後調査において引き続き非定型骨折、骨折遅延治癒、悪性腫瘍、心血管系リスク、白内障、過敏症、注射部位反応、抗体産生による安全性への影響に関して情報収集する必要があると考える。

### (4) 効能・効果について

機構は、国内の申請効能・効果が海外の効能・効果と異なることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国(販売名:Prolia)の効能・効果は、「Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture」であり、「at high risk for fracture」は骨粗鬆症性の骨折歴、複数の骨折リスク因子を有する、又は他の骨粗鬆症治療が継続不可能な閉経後骨粗鬆症患者として定義されている。これまで FDA は閉経後骨粗鬆症治療に対して 2 つのタイプの効能・効果で承認してきた。1 つは、一般的な効能・効果である「Treatment of postmenopausal osteoporosis」で、もう 1 つは骨折リスクの高い女性に限定した効能・効果である「Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture」である。海外第 III 相骨折評価試験(20030216 試験)において、骨折リスクの程度によらず閉経後骨粗鬆症患者の椎体、非椎体、及び大腿骨近位部骨折のリスクを減少させることが示されたことから、Prolia の効能・効果は「Treatment of postmenopausal osteoporosis」が適切と考えた。しかしながら、FDA 諮問委員会において長期投与

<sup>61</sup> 外国人男性低骨密度患者(目標症例数 232 例、各群 116 例)を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(投与期間 12 ヶ月)及び継続非盲検試験(投与期間 12 ヶ月)。二重盲検期にはプラセボ又は本剤 60 mg Q6M とされ、非盲検期は本剤 60 mg Q6M とされた。いずれの投与期でもカルシウム 1000 mg/日以上とビタミン D 400 IU/日以上が併用された。

による安全性データが被験者数及び試験期間の観点から限定的であると判断され<sup>62</sup>、効能・効果は「Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture」とされた。欧州の The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis では、骨粗鬆症治療のための薬剤介入の目的は骨折発生率を減少させることであり、骨粗鬆症の要因は閉経及び年齢とされ、高齢の閉経後骨粗鬆症患者では骨折リスクが増大することから、本ガイドラインでの効能・効果は、通常、「Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture」と記載されている。欧州規制当局によって、最近承認された骨粗鬆症治療薬（ゾレドロネート、イバンドロネート、バゼドキシフェン）の効能・効果も「Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture」であり、欧州では「at increased risk of fracture」は閉経後骨粗鬆症治療の標準的な記載である。Prolia は、海外第 III 相骨折評価試験（20030216 試験）で骨折リスクの程度に関わらず閉経後骨粗鬆症患者において椎体、非椎体、及び大腿骨近位部骨折のリスクを減少させることが示されたことから、欧州では標準的な効能・効果である「Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture」とされた。なお、欧州での Prolia の効能・効果は、米国での「at high risk for fracture」と異なり対象患者を限定するものではない。また、J301 試験における原発性骨粗鬆症の適格基準は「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」に準じており、当該試験の対象患者集団は、日本で「骨粗鬆症」の効能・効果で承認されている薬剤が評価された骨折評価試験の患者集団と類似している。

機構は、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とすることに特段の問題はないと考え、回答を了承するが、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える。

##### (5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 172 試験では、本剤（14、60、及び 100 mg）が Q6M で反復投与され、12 ヶ月間投与した後の腰椎骨密度は、プラセボに比べ 14、60 及び 100 mg で用量依存的に増加し、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 でも、すべての本剤群及び測定部位でプラセボと比較し有意に増加する傾向にあった。一方、本剤 14 mg 群では、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカーを低値で十分に維持できず、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカーを低値で維持できる本剤の最小用量は 60 mg であった。骨密度増加効果及び骨代謝抑制効果において、本剤 60 mg 群と本剤 100 mg 群の間に明確な違いは認められず、本剤 60 mg 群では骨密度増加と骨代謝マーカー低下が一貫して認められたため、本剤 60 mg Q6M を臨床推奨用法・用量として J301 試験を実施した。その結果、原発性骨粗鬆症患者を対象とした J301 試験において、本剤のプラセボに対する有意な骨折抑制効果が検証された（ $p=0.0001$ 、grouped survival data の log-rank 検定、有意水準両側 5%）。以上より、本邦の用法・用量として「60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する」と設定することは適切と考える。

機構は、172 試験において、骨密度の T スコアが腰椎で -4.0~-2.5 又は大腿骨頸部若しくは大腿骨近位部で -3.5~-2.5 の被験者が対象とされたことから、国内における「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」及び「薬物治療開始基準」（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版）

<sup>62</sup> U.S Food and Drug Administration. Summary Review. Application Number: 125320.

(以下、「両基準」)に合致した症例における結果を示し、両基準の相違が172試験の評価に影響を与えていないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。172試験において、両基準に合致した症例はFASのうちプラセボ群54/55例、本剤14mg群45/53例、本剤60mg群52/54例、本剤100mg群49/50例であった。これらの症例の12ヵ月時点におけるDXAによる腰椎骨密度のベースラインからの変化率は表21のとおりであり、本解析(表7)と同様であった。

表 21 172試験の国内基準合致例での投与12ヵ月時点における腰椎骨密度のベースラインからの変化率(%)

投与群	N	腰椎(L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> )骨密度(g/cm <sup>2</sup> )		腰椎(L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> )骨密度変化率(%)	プラセボ群との変化率の群間差 [95%信頼区間]
		ベースライン	治療終了時		
プラセボ群	54	0.6510±0.0398	0.6545±0.0425	0.55±2.47	—
本剤14mg群	45	0.6399±0.0469	0.6772±0.0528	5.84±3.42	5.29 [4.11, 6.47]
本剤60mg群	52	0.6395±0.0509	0.6831±0.0554	6.87±3.73	6.32 [5.10, 7.53]
本剤100mg群	49	0.6312±0.0507	0.6776±0.0507	7.46±3.82	6.90 [5.66, 8.15]

平均値±標準偏差

Last Observation Carried Forward (LOCF)

安全性について、有害事象の発現割合、個々の事象の発現割合及び重篤度についても安全性解析対象集団と同様の結果であった。以上から、172試験の一部に低骨密度の被験者が含まれたことが、用量反応関係及び安全性の評価に影響を与えてはいないと考える。

機構は、以下のように考える。172試験の結果からJ301試験における本剤の用法・用量として60mgの6ヵ月に1回投与が選択されたことに特段の問題はないと考える。また、J301試験において当該用法・用量における有効性が示され(「(2)有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること(「(3)安全性について」の項を参照)から、本邦の用法・用量として「60mgを6ヵ月に1回、皮下投与する」と設定することに問題はないと判断し、回答を了承した。

## (6) 特別な患者集団について

### 1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能の低下は低カルシウム血症と関連し、25-ヒドロキシビタミンDから活性型である1,25-ジヒドロキシビタミンD(カルシトリオール)への変換の減少が一因とされる。この変換が低下することによりカルシウムの消化管吸収が低下し、血清カルシウム濃度が低下するため、副甲状腺ホルモン(PTH)による骨からのカルシウム流出が起こる。これに対して血清カルシウム濃度を維持しようとするが、骨吸収抑制剤の投与はこの機序に対して抵抗性を示す。したがって、腎機能が低下した患者に骨吸収抑制薬を投与すると、骨からのカルシウム流出がさらに低下し、低カルシウム血症を発現するリスクが高まる可能性がある。腎機能障害患者を対象に実施した20040245試験<sup>63</sup>では、組み入れられた19例中3例で臨床的に意味のある低カルシウム血症が認められたが、これらの被験者はいずれもカルシウム及びビタミンDの補充を受けていなかった。その後、低カルシウム血症を発現する可能性を最小限にするため、同意取得後より最大1000mg/日のカルシウム及び800IU/日のビタミンDを補充する旨、並びに重度腎機能障害患者に除外基準を追加する旨の治験実施計画書の改訂を行い試験を継続した。その結果、断続的な低カルシウム血症の既往があり、カルシウムの補充を遵守しなかった末期腎不全患者2例におい

<sup>63</sup> 腎機能の異なる被験者(目標症例数 正常12例、軽度及び中等度の慢性腎疾患各10例、重度慢性腎疾患及び末期腎疾患各7例)を対象に本剤単回投与時の薬物動態を評価する目的で実施された非盲検試験。本剤60mg Q6Mとされ、重度の腎機能不全における低カルシウム血症の発現を踏まえ、その後腎疾患の被験者にはカルシウム最大1000mg/日とビタミンD最大800IU/日が併用された。

て、血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満への低下が発現（無症候性）した以外、臨床的に意味のある低カルシウム血症は認められなかった。本試験の被験者集団で、本剤投与と腎機能障害との関連を示す安全性上の重要な所見は認められず、また、本試験で認められた有害事象の発現割合及び種類は他の臨床試験での結果と類似していた。カルシウム及びビタミン D を十分に補充されていた骨粗鬆症患者を対象とした Japan Safety Analysis Set について、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）に基づき、被験者を 15～30 mL/min（本剤群 9 例、プラセボ群 1 例、以下同順）、30～60 mL/min（144 例、121 例）、60～90 mL/min（362 例、312 例）、90 mL/min 以上（117 例、101 例）に分類した。投与 1 ヶ月後の血清カルシウム濃度について、Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) グレードのベースライン値から臨床的に意味のある変化（グレードの 1 段階以上の変化を示した被験者）、グレード 2 以上の低下を示した被験者、及びグレード 3 又はグレード 4 の低下を示した被験者の割合を確認した結果、ベースライン時のクレアチニンクリアランス別部分集団で違いは認められなかった。試験期間を通じて血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合においても、ベースライン時のクレアチニンクリアランス別部分集団で違いは認められなかった。以上より、腎機能低下患者における本剤による低カルシウム血症の発現リスクは、カルシウム及びビタミン D を十分に補充することで低減されることが示唆されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があり、また、腎機能障害患者以外の患者を含めた低カルシウム血症に対する対応策の適切性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える（「(3) 安全性について 1) 低カルシウム血症」の項を参照）。

## 2) 男性患者

機構は、男性骨粗鬆症患者における有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。J301 試験の男性骨粗鬆症患者 59 例（プラセボ群 24 例、本剤群 23 例、アレンドロネート群 12 例）において、主要評価項目である投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率はプラセボ群 12.5 %（3/24 例）、本剤群 0.0 %（0/23 例）、アレンドロネート群 8.3 %（1/12 例）であり、プラセボ群と比較し本剤群で椎体骨折の抑制傾向が認められた。女性患者のみの投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）の発生率は、プラセボ群 9.5 %（43/454 例）、本剤群 3.6 %（16/444 例）、アレンドロネート群 7.0 %（16/229 例）であり、男性患者での検討例数は少数であるが、男性患者に対する椎体骨折抑制効果は、女性患者のみの結果と同様の傾向を示していると考えた。J301 試験の男性患者での投与 24 ヶ月における DXA による腰椎（L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>）骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.17±3.702 %、本剤群 7.35±3.382 %であり、プラセボ群と比較して本剤群にて増加する傾向が認められた。女性患者のみの投与 24 ヶ月後の腰椎（L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>）骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）でも、それぞれ、プラセボ群 0.07±4.189、本剤群 9.20±4.149 %と、プラセボ群と比較して、本剤群で増加する傾向が認められた。これらの結果から、男性患者の結果は、女性患者のみの結果と同様の傾向を示していると考えた。男性患者における安全性については、Japan Safety Analysis Set の性別による部分集団にて検討された。大部分の有害事象において、性別間及び各性別における本剤群とプラセボ群の間で、発現割合に大きな違い（数値上 10 %以上の差）はみられなかった。また、治験薬との因果関係があると判

断された各有害事象の発現割合においても、性別間及び投与群間で大きな違いは認められなかった。なお、齲歯（本剤群 17.4%（4/23 例）、プラセボ群 4.2%（1/24 例）、以下同順）、歯周炎（21.7%（5/23 例）、0.0%（0/24 例））、口内炎（13.0%（3/23 例）、0.0%（0/24 例））、及び筋痙縮（0.0%（0/23 例）、12.5%（3/24 例））の有害事象については、男性患者の投与群間で発現割合に違いが認められたが、これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定され、男女を含む全患者での発現割合には大きな違いはみられなかった。また、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象の発現割合でも、性別間及び投与群間で大きな違いはみられなかった。以上の結果から、女性患者と男性患者で安全性プロファイルに大きな違いはないと考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性及び安全性について、性別により大きな違いはみられていないとの申請者の回答は了承できるものの、日本人男性患者の検討例数は少数であることから、添付文書において男性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き男性患者における有効性及び安全性に関して情報収集する必要があると考える。

#### **(7) 製造販売後調査について**

申請者は、以下のように説明している。製造販売後の使用実態下での副作用の発現状況、頻度、重篤度、その他の詳細情報を得るとともに、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる因子を把握することを目的に評価予定症例数 3000 例、観察期間 3 年の特定使用成績調査を実施する予定である。本調査では重点調査項目として低カルシウム血症、顎骨壊死、入院に至った皮膚感染症、過敏症、感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、非定型骨折、骨折遷延治癒について情報収集する。また、腎機能障害と低カルシウム血症発現との関連性についても情報収集する予定である。

機構は、提示された製造販売後調査計画に大きな問題はないと考えるが、詳細については専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

#### **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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（不要な採血及び採尿の実施）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、本剤の骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規作用機序を有する骨粗鬆症治療薬であり、骨粗鬆症の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり臨床的意義があると考え、低カルシウム血症、顎

骨壊死等の発現、腎機能障害患者における安全性、男性患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[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 24 年 3 月 23 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、J301 試験でプラセボを対照群に設定したことについては、本剤と同じ作用機序の既承認薬がないことから特段の問題はないと考えた。また、主要評価項目である脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪) の主要評価期間を投与 24 ヶ月までと設定したことについては、12 ヶ月間の非盲検期を含めて投与 36 ヶ月までの骨折抑制効果が検討されたこと、プラセボを 36 ヶ月間投与する場合の試験の実施可能性を踏まえれば許容可能であると考えた。J301 試験の結果、主要評価項目である投与 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪) の発生率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、本剤群においてその効果が 36 ヶ月間概ね維持されたことから、本剤の有効性は示されたと考えた。また、非椎体骨折抑制効果及び抗体の影響については、臨床試験において特段の問題はみられていないことを確認した。なお、製造販売後調査において引き続き抗体産生による有効性への影響に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (2) 低カルシウム血症について

機構は、ランマーク皮下注 120 mg の国内市販後における低カルシウム血症の発現状況を踏まえると、本剤の添付文書においても低カルシウム血症の治療や予防の観点から、腎機能障害の有無に関わらず、カルシウム及びビタミン D の補給、血清カルシウム濃度のモニタリング等について適切に注意喚起する必要があると考えた。また、本剤の海外市販後の安全性情報のみならず、ランマーク皮下注 120 mg の安全性情報についても骨粗鬆症治療に従事する医療関係者に適切に伝達する必要があると考えた。さらに、製造販売後調査において本剤投与時の低カルシウム血症の発現 (カルシウム及びビタミン D の補給との関連性を含む) に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。専門委員からの主な意見として、ランマーク皮下注 120 mg の状況に鑑み、本剤においても低カルシウム血症に関する十分な注意喚起が必要であること、

カルシウム及びビタミン D については原則併用を推奨することが適切であること、血清カルシウム濃度のモニタリングについても確実に実行されるよう注意喚起が必要であることが示された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミン D を補給する旨、投与後早期及びその後も定期的に血清カルシウム濃度を測定し、測定値の変動、自覚症状及び他覚所見に注意する旨を記載するよう申請者に求めた。また、情報提供資料においてカルシウム及びビタミン D の補給、血清カルシウム濃度のモニタリングに加えて、国内外の市販後におけるデノスマブ（遺伝子組換え）投与から低カルシウム血症発現までの期間、臨床試験における血清カルシウム濃度の変動の状況、腎機能障害患者における注意喚起等を記載し、それらに関して医療現場に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、指摘された内容について添付文書及び情報提供資料を用いて注意喚起すると回答した。機構は、適切な対応がなされたことを確認し、回答を了承した。

### (3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、効能・効果を「骨粗鬆症」とすること、用法・用量を「60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する」と設定することに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### (4) 製造販売後調査について

機構は、提示された製造販売後調査計画に大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から、初回投与後の血清カルシウム濃度について確実に情報収集する旨、カルシウム及びビタミン D の補給の状況、他の併用薬の投与状況について情報収集する必要がある旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。特定使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 3 年間）において、カルシウム及びビタミン D 又は活性型ビタミン D の補給状況（薬剤名、用法・用量）、血清カルシウム濃度（投与開始前、投与後 1 回目、その後次回投与までの間の測定結果）について情報収集し、本剤投与時の低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況（カルシウム及びビタミン D 又は活性型ビタミン D の補給との関連性を含む）について検討する。また、顎骨壊死、感染症、皮膚感染症及び皮膚関連事象、肺炎、非定型骨折、骨折遅延治癒、悪性腫瘍、心血管系リスク、白内障、過敏症、注射部位反応、抗体産生による安全性及び有効性への影響、男性患者における有効性及び安全性についても情報収集する。さらに、腎機能障害を有する患者における安全性については、クレアチニンクリアランス値を算出し、腎機能障害の程度別に考察する。

機構は、回答を了承した。

## III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。なお、本剤の再審査期間は本剤と有効成分が同一である既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 32 年 1 月 17 日までとすることが適当であると判断する。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]

骨粗鬆症

[用法・用量]

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。