

目次

1. 製品開発の根拠.....	6
1.1 骨粗鬆症.....	6
1.1.1 疾患の背景及び病態生理.....	6
1.1.2 現行の治療法と未対応のニーズ.....	7
1.2 デノスマブ.....	8
1.3 重要な規制ガイダンス.....	9
1.4 デノスマブ臨床開発計画の概要.....	12
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	15
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	17
3.1 目的.....	17
3.2 デノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び曝露－反応関係.....	17
3.2.1 試験の分類.....	17
3.2.2 主な試験結果.....	18
3.2.2.1 薬物動態.....	18
3.2.2.2 薬力学特性.....	18
3.3 本承認申請で推奨する用法・用量の設定.....	19
3.4 デノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす因子の影響.....	20
3.4.1 骨粗鬆症患者.....	20
3.4.2 腎機能障害患者.....	20
3.4.3 ビスフォスフォネート製剤による治療歴.....	20
3.4.4 人口統計学的特性の影響（体重、BMI、年齢、性別、及び人種）.....	21
3.5 デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響.....	21
3.6 血清カルシウム濃度の変化量とデノスマブの曝露量の関係.....	21
3.7 QT 間隔に及ぼすデノスマブの影響.....	22
3.8 オステオプロテゲリン濃度に及ぼすデノスマブの影響.....	22
3.9 母集団薬物動態解析.....	22
4. 有効性の概括評価.....	24
4.1 骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験デザイン.....	24
4.1.1 評価項目の妥当性.....	26
4.1.1.1 骨折.....	26
4.1.1.2 骨密度.....	26
4.1.1.3 骨代謝マーカー.....	26
4.1.1.4 骨質.....	27
4.1.2 統計手法.....	27
4.1.3 ベースライン特性.....	27

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

4.2	有効性の結果	28
4.2.1	骨折抑制効果	28
4.2.2	骨密度に対する効果	32
4.2.3	骨代謝マーカーに対する効果	35
4.2.4	骨質に対する効果	37
4.2.4.1	骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価	37
4.2.4.2	海綿骨及び皮質骨構造	37
4.2.4.3	骨強度パラメータ	37
4.3	効果の持続、耐薬性	38
4.3.1	骨折抑制効果	38
4.3.2	骨密度に対する効果	39
4.3.3	骨代謝マーカーに対する効果	39
4.4	投与中止後の骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に及ぼす影響	40
4.5	用法に対する選好度及び満足度	40
4.6	全般的な有効性の結論	41
5.	安全性の概括評価	43
5.1	デノスマブの曝露量	43
5.2	安全性の評価	44
5.3	人口統計学的特性とベースライン特性	45
5.4	安全性の結果	45
5.4.1	有害事象の概要	45
5.4.1.1	比較的良好に見られる有害事象	46
5.4.1.2	死に至った有害事象	47
5.4.1.3	その他の重篤な有害事象	48
5.4.2	その他の重要な有害事象	49
5.4.2.1	低カルシウム血症	49
5.4.2.2	顎骨壊死 (ONJ)	50
5.4.2.3	感染症	50
5.4.2.4	悪性腫瘍	51
5.4.2.5	心血管系事象	52
5.4.2.6	過敏症	54
5.4.2.7	湿疹	54
5.4.2.8	膵炎	55
5.4.2.9	骨折遷延治癒	55
5.4.2.10	非定型骨折	56
5.4.3	骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価	56
5.4.4	免疫原性	57

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

5.4.5	臨床検査とバイタルサイン	57
5.4.6	心電図評価.....	58
5.4.7	男性患者における安全性	58
5.4.8	腎機能障害患者における安全性	59
5.4.9	ビスフォスフォネート使用歴のある被験者での安全性.....	60
5.4.10	長期投与時の安全性	60
5.4.11	妊娠及び授乳時の使用	61
5.4.12	過量投与に対する反応	62
5.4.13	その他の疾患でのデノスマブの安全性	62
5.4.13.1	関節リウマチ患者	62
5.4.13.2	骨転移を有する進行固形癌患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験、 並びに骨巨細胞腫患者を対象とした第 II 相試験の要約.....	63
5.4.14	製造施設間及び剤型間でのデノスマブの安全性.....	63
5.4.15	薬物相互作用	63
5.4.16	薬物乱用.....	64
5.4.17	離脱症状及び反跳現象	64
5.4.17.1	治療休止の影響.....	64
5.4.17.2	離脱後の治療再開の影響.....	64
5.4.18	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	64
5.5	世界における市販後使用経験.....	65
5.6	安全性監視及びリスク最小化.....	66
5.7	安全性に関する全体的な結論.....	67
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	70
6.1	ベネフィット	70
6.1.1	デノスマブは、アレンドロネートと同等以上の強い骨折抑制効果を有し、そ の効果を長期間維持する。	70
6.1.2	デノスマブは、投与早期から椎体のみならず皮質骨の多い大腿骨近位部及び 橈骨の骨密度も増加させる。	70
6.1.3	デノスマブは、正常な骨組織を維持し、海綿骨の構造を改善し皮質骨幅を増 加させる。	71
6.1.4	デノスマブの予定される用法・用量 6 ヶ月 1 回 60 mg 皮下投与（1 mL）は、 長期にわたる骨粗鬆症の治療と効果の持続を可能とする。	71
6.2	リスク	72
6.2.1	デノスマブは、一過性に投与直後に血清カルシウム濃度を低下させる。	72
6.2.2	デノスマブは、サル胎児器官形成期試験で死産を含む、胎児の器官形成異 常が認められた。	72

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

6.2.3	包括的な安全性監視計画を通してデノスマブのリスクを特定する必要がある。	
	73	
6.3	骨粗鬆症の薬物治療におけるデノスマブの位置付け	73
6.3.1	デノスマブは、アレンドロネートと同等以上に、椎体骨折及び新規椎体骨折の新たな発生、並びに複数の椎体骨折の発生を強力に抑制する新規の骨粗鬆症治療薬である。	73
6.3.2	デノスマブは、投与早期から椎体のみならず皮質骨の多い大腿骨近位部及び橈骨の骨密度も増加させ、また、海綿骨の構造を改善し皮質骨幅を増加させる新規の骨粗鬆症治療薬である。	73
6.3.3	デノスマブは、潜在的なリスクを有するが、日本人骨粗鬆症患者に対して一般的にプラセボと同等の安全性プロファイルを示している。	74
7.	参考文献	75

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

略語一覧

略号又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
A所*	製造所A（英名）*	製造所A（和名）*
D所*	製造所D（英名）*	製造所D（和名）*
C所*	製造所C（英名）*	製造所C（和名）*
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
B所*	製造所B（英名）*	製造所B（和名）*
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	肥満度指数
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HALT	hormone ablation therapy	ホルモン抑制療法
hERG	human ether-à-go-go-related gene	－
HR-pQCT	high-resolution peripheral quantitative computed tomography	in vivo 高解像度末梢定量的コンピュータ断層撮影
huRANKL	human RANKL	ヒト RANKL
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
NIH	National Institutes of Health	アメリカ国立衛生研究所
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PMO	postmenopausal osteoporosis	閉経後骨粗鬆症
Q3M	once every 3 months	3 ヶ月に 1 回
Q6M	once every 6 months	6 ヶ月に 1 回
QCT	quantitative CT	定量的コンピュータ断層撮影
QW	once every week	1 週間に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SD	standard deviation	標準偏差
SQ 法	Semiquantitative assessment	SQ 法
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand	TNF 関連アポトーシス誘導リガンド
WHO	World Health Organization	世界保健機関
YAM	Young Adult Mean	若年成人平均値

デノスマブ

1. 製品開発の根拠

1.1 骨粗鬆症

1.1.1 疾患の背景及び病態生理

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患と定義されている。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度が骨強度のほぼ70%を説明するとされている。骨質には、微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、及び骨組織の石灰化などが関与している（[NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001](#)）。

骨粗鬆症の診断には、世界保健機関（The World Health Organization: WHO）が提唱している診断基準（[Kanis, 1994](#)、[WHO, 2003](#)）を多くの国で受け入れており、骨粗鬆症は、「骨密度が健康な若年成人の平均値と比較して2.5標準偏差（SD）下回る状態（Tスコア < -2.5）」として定義されている。国内では日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会により「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」が提唱され（[折茂肇, 他, 2001](#)）、この基準は男性にも適用されており（[折茂肇代表, 2011](#)）、骨粗鬆症は、脆弱性骨折を既に有している場合には、骨密度が若年成人平均値（young adult mean: YAM）の70%以上80%未満、脆弱性骨折がない場合には、YAMの70%未満と定義している（[折茂肇代表, 2011](#)）。

骨粗鬆症による骨折は、自立機能を障害し、寝たきりを含めて高齢者の生活の質を低下させるなど生命予後を悪化させるとともに、死亡を早める原因ともなり、社会的負担を増大させる（[Kanis et al, 2004](#)、[Cree et al, 2003](#)）。閉経後女性及び50歳以降の男性において、いずれも50歳以降に大腿骨近位部又は椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討する（[折茂肇代表, 2011](#)）。椎体骨折は、続発する椎体骨折の予測因子であるとともに、長期的な背部痛、身体障害、及びその他の合併症と関連することが報告されている（[Watts et al, 2003](#)、[Papaioannou et al, 2002](#)、[Tosteson et al, 2001](#)、[Nevitt et al, 2000](#)）。また、椎体骨折の既往歴は、大腿骨近位部骨折などの骨粗鬆症性骨折の予測因子にもなっている

（[Kanis et al, 2005](#)、[Kanis et al, 2004](#)）。大腿骨近位部骨折が起こると、ほとんどの場合、外科的処置を必要とし、身体障害を招いたり、自立した生活ができなくなるなど、重篤な事態を招く（[Cummings and Melton, 2002](#)、[Cree et al, 2000](#)）。大腿骨近位部骨折や椎体骨折が発生した患者では、1年以内の死亡率が有意に高くなるとの報告（[Johnell et al, 2004](#)、[Leibson et al, 2002](#)、[Cooper et al, 1993](#)）や、少なくともその後5年間の死亡リスクが高くなるとの報告がある（[Magaziner et al, 1997](#)）。

罹患者数に関する調査では、骨粗鬆症患者は世界で約2億人と報告されている（[Reginster and Burlet, 2006](#)）。我が国の骨粗鬆症患者は、骨粗鬆症の年代別有病率を2005年の年齢別人口構成に当てはめて推定すると、1280万人（男性300万人、女性980万人）となり、その後の発生率から推定した骨粗鬆症の発生数は、年間約97万人（男性16万人、女性81万人）となっており、大腿骨近位部骨折の発生率は上がり続けている（[折茂肇代表, 2011](#)、[折茂肇, 2011](#)）。骨粗鬆症治療によって骨折発生患者数を抑制することは、患者個人及び社会にとって急務であり、非常に意義が高いと考えられる。

デノスマブ

1.1.2 現行の治療法と未対応のニーズ

骨粗鬆症の治療は、骨折危険性を抑制し QOL の維持改善をはかることが目的である（折茂肇代表, 2011）。

日本での骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会において、国内及び外国のエビデンスに基づいた薬物治療効果の評価が行われた。骨粗鬆症に対する保険適用があり、椎体骨折、非椎体骨折又は大腿骨近位部骨折の抑制効果で最高のグレード A（行うよう強く勧められる）と評価された薬剤は、活性型ビタミン D₃ 薬のエルデカルシトール、ビスフォスフォネート薬（アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロン酸）、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ラロキシフェン、バゼドキシフェン）及び副甲状腺ホルモン薬のテリパラチド（遺伝子組み換え）である（折茂肇代表, 2011）。しかし、各薬剤には治療上支障となるような使用上の注意点がある。

活性型ビタミン D₃ 薬のエルデカルシトールは、高カルシウム血症の懸念があり、血清カルシウム値を定期的にモニタリングすることが定められている（エディロール[®], 2011）。ビスフォスフォネート薬（アレンドロネート、リセドロネート、及び、ミノドロン酸）は、胃腸障害の副作用のため、特に食道狭窄、アカラシア（食道弛緩不能症）など食道通過を遅延させるような障害を有する患者では禁忌とされており、服用に際しての制約がある。また、腎排泄型薬剤のため、高度・重篤な腎機能障害のある患者では排泄が遅延する恐れがあり、添付文書において禁忌又は使用上の注意で注意喚起されている（フォサマック[®], 2011、ボナロン[®], 2011、アクトネル[®], 2011、ベネット[®], 2011、リカルボン[®], 2011、及びボノテオ[®], 2011）。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ラロキシフェン及びバゼドキシフェン）は、ほてり及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、及び網膜静脈血栓症を含む）を引き起こすことがある（エビスタ[®], 2010、ビビアント[®], 2010）。また、冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象とした外国臨床試験において、脳卒中による死亡率が高かったとの報告がある（エビスタ[®], 2010）。

副甲状腺ホルモン薬のテリパラチド（遺伝子組み換え）は、骨肉腫患者、悪性腫瘍の骨転移例は禁忌とされている。連日皮下投与の投与期間は 24 ヶ月（フォルテオ[®], 2011）、週 1 回皮下投与の投与期間は 72 週間（テリボン[®], 2011）に制限されている。両薬剤ともに頻回の皮下投与であること、制限された投与期間以降、活性型ビタミン D₃ 薬、ビスフォスフォネート薬又は選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどに切り替えて薬物治療を継続する必要がある。

薬物療法により骨粗鬆症の骨折危険性を低下させるようになったが、その程度は骨強度の低下した患者において 3～5 割にすぎないとされている（折茂肇代表, 2011）。さらに、骨粗鬆症の薬物治療においては、上記のような使用制限及び安全性上の理由により、治療開始後 1 年で 45.2%が処方どおりの服薬ができず、5 年以内に 52.1%が脱落してしまうとされており、服薬率が不足した患者では骨折の抑制率が低下している（折茂肇代表, 2011）。なお、服薬率を改善する目的で、ビスフォスフォネート薬の静注薬が開発、承認されている。

以上のような薬物治療の問題点を解決するには、長期間にわたる服薬遵守及び治療継続に

デノスマブ

つながる特性を兼ね備え、薬物治療開始早期から既存の薬剤を上回る骨量増加効果及び骨折抑制効果を有する新たな骨粗鬆症治療薬が必要とされている。

1.2 デノスマブ

骨粗鬆症は、RANK リガンド (RANK ligand: RANKL) の過剰産生との関連性が示されている (Eghbali-Fatourehchi et al, 2003、Kostenuik et al, 2001、Bucay et al, 1998)。RANKL は、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) ファミリーに属する膜結合型及び可溶型のたん白質として存在する (Lacey et al, 1998)。RANKL は、破骨細胞又は破骨細胞前駆細胞表面の RANK に結合することで、破骨細胞の形成、活性化、及び生存に重要なメディエーターとして機能する (Burgess et al, 1999、Lacey et al, 1998、Yasuda et al, 1998)。RANKL を欠損したノックアウトマウスでは、破骨細胞が存在せず、骨密度の増加がみられた (Kong et al, 1999)。また、RANKL を阻害したモデルでは、皮質骨及び海綿骨の両方で骨密度、骨量、及び骨強度が顕著に増大した。

デノスマブは RANKL に対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、ヒト RANKL に高い親和性を示し ($K_d: 3 \times 10^{-12}$ M)、その結合は膜貫通型及び可溶型のヒト RANKL に特異的である (モジュール 2.6.2)。デノスマブの RANKL に対する結合の特異性は高く、TNF α 、TNF β 、TNF 関連アポトーシス誘導リガンド、又は CD40 リガンドなどを含む TNF ファミリーの他の分子種には結合しない (Elliott et al, 2006)。デノスマブは RANKL に結合することで、RANK の活性化を抑え、破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制する (図 1-1)。その結果、破骨細胞の数が減少するとともに、破骨細胞の機能が低下して骨吸収が抑制され、皮質骨及び海綿骨の骨密度、骨量、及び骨強度が増大する (Kostenuik, 2005)。このように、デノスマブは、新規で特異的な作用機序を有することから、骨粗鬆症患者を対象に、骨折発生抑制効果を検討する臨床試験を実施した。

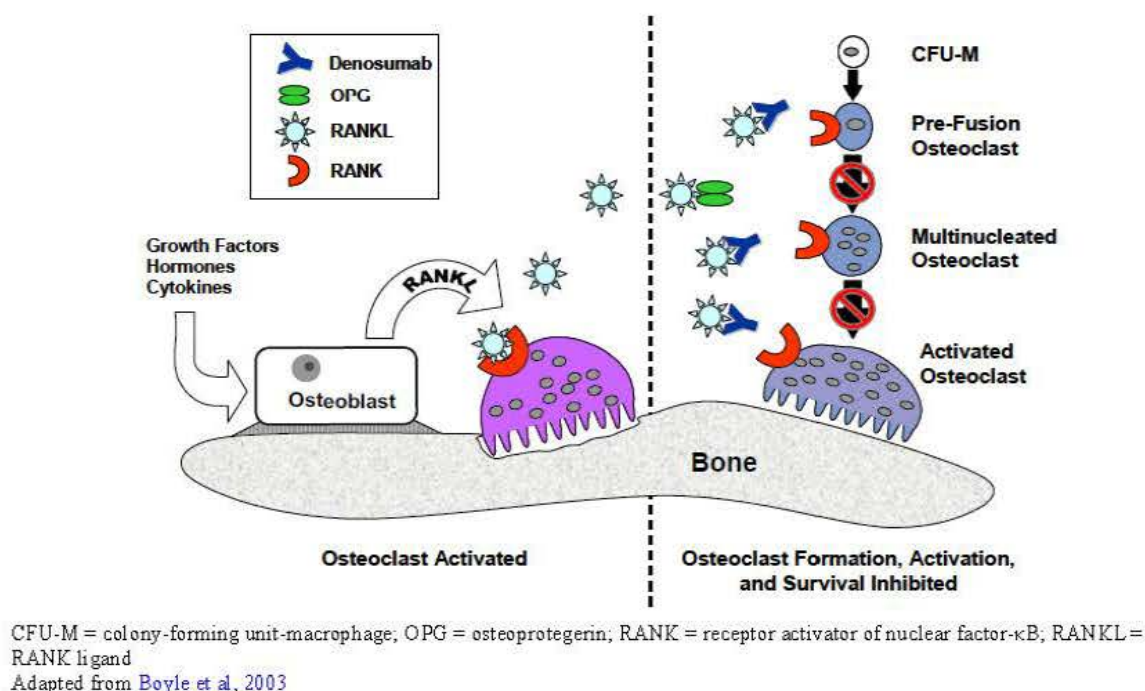


図 1-1 OPG/RANK/RANKL 経路

1.3 重要な規制ガイダンス

デノスマブに関する国内の臨床開発は、臨床試験のデザイン及び報告手順、安全性及び有効性の評価、評価項目の選択、並びに統計の原則について、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 11 年 4 月 15 日 医薬審第 742 号）などを考慮して計画した。臨床試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）を遵守して実施した。

外国試験では「Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women」

（CPMP/EWP/552/95 rev1, CPMP/EWP/552/95 rev2）及び「Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis」（FDA 1994 年 4 月）に準拠して実施した。

以下に、国内における医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との協議の経緯を要約する。協議に関する議事録はモジュール 1.13 に添付した。

1) 相談（20 年 月）

にあたり 相談を実施し、機構から以下の助言を得た。

- ・
- ・

デノスマブ

■■■■■ 機構から以下の助言を得た。

-
- | Question | Yes (%) | No (%) |
|------------------------------------|---------|--------|
| 1. Do you have a job? | 95 | 5 |
| 2. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 3. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 4. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 5. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 6. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 7. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 8. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 9. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 10. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 11. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 12. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 13. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 14. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 15. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 16. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 17. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 18. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 19. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 20. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 21. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 22. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 23. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 24. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 25. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 26. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 27. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 28. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 29. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 30. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 31. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 32. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 33. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 34. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 35. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 36. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 37. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 38. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 39. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 40. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 41. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 42. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 43. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 44. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 45. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 46. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 47. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 48. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 49. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 50. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 51. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 52. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 53. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 54. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 55. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 56. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 57. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 58. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 59. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 60. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 61. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 62. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 63. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 64. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 65. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 66. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 67. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 68. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 69. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 70. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 71. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 72. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 73. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 74. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 75. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 76. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 77. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 78. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 79. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 80. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 81. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 82. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 83. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 84. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 85. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 86. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 87. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 88. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 89. Do you have a dryer? | 95 | 5 |
| 90. Do you have a car? | 95 | 5 |
| 91. Do you have a house? | 95 | 5 |
| 92. Do you have a bank account? | 95 | 5 |
| 93. Do you have a credit card? | 95 | 5 |
| 94. Do you have a phone? | 95 | 5 |
| 95. Do you have a computer? | 95 | 5 |
| 96. Do you have a television? | 95 | 5 |
| 97. Do you have a refrigerator? | 95 | 5 |
| 98. Do you have a microwave? | 95 | 5 |
| 99. Do you have a washing machine? | 95 | 5 |
| 100. Do you have a dryer? | 95 | 5 |

• [REDACTED]

[REDACTED]

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

• [REDACTED]

[REDACTED]

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]について、機構から以下の助言を得た。

• [REDACTED]
[REDACTED]

• [REDACTED] [REDACTED]

• [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

について、機構から以下の助言を得た。

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]について相談し、以下の助言を得た。

[illegible]

1.4 デノスマブ臨床開発計画の概要

本製造販売承認申請（以下、承認申請）に用いた臨床試験は、日本で閉経後女性及び骨粗鬆症患者（閉経後骨粗鬆症患者含む）を対象に 20 年 月 から 20 年 月 までに実施した 3 試験（試験 20030164、20050172、及び AMG162-A-J301）、並びに北米、欧州、中南米、及びオーストラリアを含むその他の地域で健康被験者、骨粗鬆症患者、ホルモン抑制療法による骨量減少、関節リウマチ、及び腎機能障害患者を対象に 20 年 月 から 20 年 月 までに実施した 24 試験（進行中の試験を含む）の国内外合計 27 試験が含まれる（図 1-2）。評価資料には 11 試験（評価試験 20050227、20060286、20050146、20030164、20010124、20030180、20030148、20040245、20050241、20050172、及び AMG162-A-J301）、参考資料には 16 試験（参考試験 20010223、20030216、20040132、20050141、20050179、20050234、20050233、20060289、20060232、20060237、20040144、20040135、20040138、20080098、20080287、及び 20080747）を用いた。評価試験のうち、3 試験（20050241、20050172、及び AMG162-A-J301）は骨粗鬆症患者（閉経後骨粗鬆症患者含む）を対象とした。試験 20050241 はアレンドロネートから切り替えた際の薬物動態及び薬力学的情報を得る試験として、試験 20050172 は日本人における用量反応を検討する試験として、試験 AMG162-A-J301 は日本人でのプラセボに対する骨折抑制効果を検証する試験として実施した。残りの 8 試験（試験 20050227、20060286、20050146、20030164、20010124、20030180、20030148、及び 20040245）は、デノスマブの初期有効性及び初期忍容性に加えて生物薬剤学的情報及び臨床薬理学的情報を得る試験として実施した。

本承認申請での主たる有効性評価は、ピボタル試験と位置づけた第 III 相試験 AMG162-A-J301 の成績を用いた（第 4 項）。主たる安全性評価は、日本人骨粗鬆症患者を対象とした試験 20050172 及び試験 AMG162-A-J301 の併合解析（Japan Safety Analysis Set）の結果を用いた。なお、死に至った有害事象とその他の重篤な有害事象は評価試験及び参考試験のすべての国内外臨床試験を対象とした（第 5 項）。

評価試験とした試験 20050227、20060286、20030164、20010124、20030180、20030148、及び 20040245 は、本邦で 2012 年 1 月 18 日に製造販売承認を取得したランマーク皮下注 120 mg の申請時に提出済みであるため、試験 20050146、20050241、20050172、及び AMG162-A-J301 の試験デザイン概略を以下に記載した。

- 試験 20050146 は、健康被験者（外国人）を対象としてデノスマブの 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評価する無作為化非盲検並行群間試験である。
- 試験 20050241 は、低骨密度の閉経後女性（外国人）を対象としてアレンドロネート投与からデノスマブ単回投与に切り替えたときの安全性を評価する無作為化第 I 相試験である。
- 試験 20050172 は、閉経後骨粗鬆症患者（日本人）を対象としてデノスマブを 6 ヶ月に

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

1 回 (Q6M) 皮下投与 (14、60、及び 100 mg) した無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験 (第 II 相) である。

- 試験 AMG162-A-J301 は、原発性骨粗鬆症患者 (日本人、性別不問) を対象としてデノスマブ 60 mg を Q6M で皮下投与した無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較による骨折評価試験 (第 III 相) である。なお、本試験では、デノスマブを二重盲検下にて 24 ヶ月間皮下投与した後、さらに非盲検下にてデノスマブを 12 ヶ月間継続投与し、計 36 ヶ月の安全性及び有効性についても検討した。

評価試験の成績を補完する目的で外国での承認申請に用いた主な臨床試験を参考試験として含めた。

参考資料として、外国人閉経後骨粗鬆症並びに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を対象とした約 10000 名の被験者におけるデノスマブ 60 mg の Q6M で皮下投与の安全性プロファイルをまとめた「[閉経後骨粗鬆症及びホルモン抑制療法に伴う骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4](#)」を本承認申請資料に添付した (モジュール 5.3.5.4)。

国内では、本承認申請に先立ち、同じ有効成分を含有するランマーク皮下注 120 mg が、本剤と異なる用法・用量 (120 mg 4 週間に 1 回皮下投与) で、「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」の適応症で 2012 年 1 月 18 日に承認された。外国では、アムジェン社が、外国人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承認申請を米国、カナダ、欧州、スイス、及びオーストラリアで行い、米国では 2010 年 6 月に閉経後骨粗鬆症の適応症を、2011 年 9 月に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た。その後、米国では、男性骨粗鬆症についても 2012 年 9 月に追加承認された。

20■年■月現在、デノスマブは、国内外で関節リウマチ患者における構造的損傷の防止、骨転移リスクの高い前立腺癌患者における骨転移の抑制、標準的な術前／術後補助療法を受けている再発リスクの高い早期乳癌女性患者における術後補助療法、骨巨細胞腫の治療、悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療、及び外国で多発性骨髄腫による骨病変に関して開発中である。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

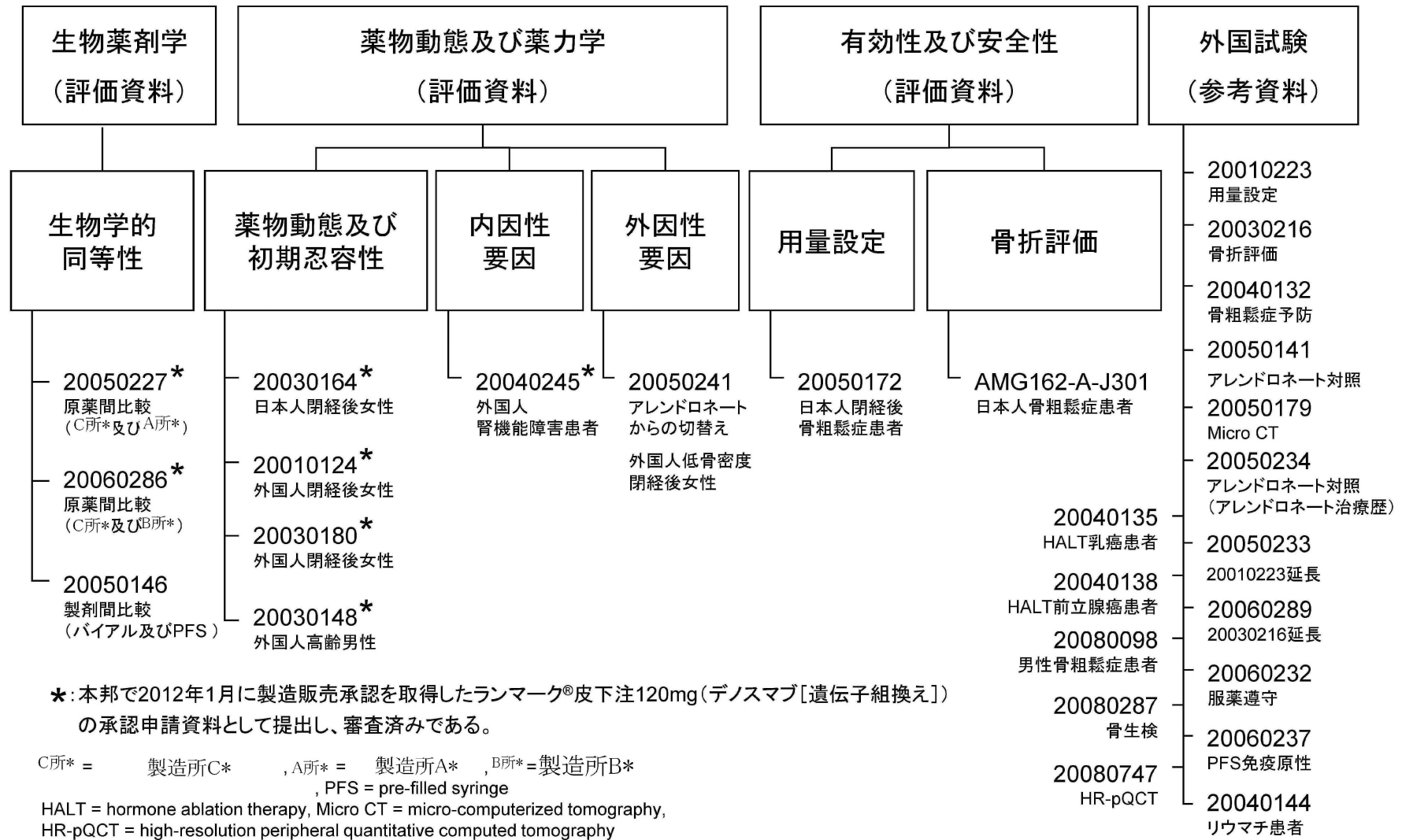


図 1-2 申請書に含まれるデノスマブ臨床試験の構成

デノスマブ

2. 生物薬剤学に関する概括評価

骨粗鬆症を対象とした本承認申請の市販用製剤は、製造所A（和名）*（製造所A（英：A所*）、製造所B（和名）*（製造所B（英名）*：B所*）、又は製造所D（和名）*（製造所D（英名）*：D所*）で製造されたデノスマブ原薬を含有する PFS 製剤である。PFS 製剤には 1 本あたりデノスマブが 60 mg/mL × 1 mL 含有される。

本承認申請のデータパッケージに含めた国内外の臨床試験では A所* 及びB所* の 2 箇所の製造施設に加え、製造所C（和名）*（製造所C（英名）*：C所*）で製造したデノスマブ原薬も使用された（モジュール 2.3.S 第 2.6.2 項）。

臨床試験に用いられた製剤は、国内では 60 mg/mL の滅菌ガラスバイアル製剤であった。外国では滅菌ガラスバイアル製剤又は PFS 製剤であった。

上記 3 箇所（C所*、A所*、及びB所*）の施設で製造したデノスマブ原薬の同等性／同質性及び PFS 製剤とバイアル製剤の同等性／同質性を評価するため、生物学的同等性試験を実施した。

生物学的同等性試験は、外国人健康成人を対象とした無作為化、単回投与、並行群間比較による、以下の 3 つの試験を実施した。

- 試験 20050227 は、A所* 原薬と C所* 原薬（いずれもバイアル製剤）の薬物動態プロファイルと比較した。
- 試験 20060286 は、B所* 原薬と C所* 原薬（いずれもバイアル製剤）の薬物動態プロファイルと比較した。
- 試験 20050146 は、PFS 製剤とバイアル製剤（いずれも A所* 原薬）の薬物動態プロファイルと比較した。

生物学的同等性は、デノスマブの曝露量に基づいて評価した。デノスマブのように長時間作用する抗体医薬の場合、有効性は、ピーク濃度ではなく血清中濃度-時間曲線下面積（area under the serum concentration time curve: AUC）との間に良好な相関が認められることから、AUC を主要評価項目とし、デノスマブ総曝露量の大部分を把握できると考えられる投与後 16 週までの AUC を薬物動態パラメータとして選択した。副次評価項目として、デノスマブの最高血清中濃度（maximum observed concentration: C_{max}）及び血清中 C-テロペプチド-I（C-telopeptide-1: CTX1）の投与後 16 週までの効果曲線下面積を評価した。

これらの試験は、現行の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠してデザインした。なお、20 年 月 日の医薬品生物学的同等性試験等相談時に、「薬物動態の同等性は、AUC 及び C_{max} を主要評価項目として判定すべきであり、承認申請時には、C_{max} を評価する上でも問題のない被験者数であったことを説明すること」との助言を受け、上記生物学的同等性試験は、C_{max} で生物学的同等性を評価する上でも十分な被験者数であったことを確認した（モジュール 2.7.1 第 3.2 項）。

これらの生物薬剤学的試験の主要評価項目の結果から、上記 3 施設（C所*、A所*、及びB所*）で製造したデノスマブ原薬の生物学的同等性、及び PFS 製剤とバイアル製剤の生物学的同等

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

性が示された。副次評価項目でも生物学的同等性が支持された（モジュール 2.7.1 第 2 項）。安全性に、各原薬及び製剤間で違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項）。

閉経後骨粗鬆症患者などを対象とした国内外第 II 相及び第 III 相臨床試験でも、薬力学及び安全性プロファイルは市販用原薬製造施設（C所*、A所*、及びB所*）や製剤によらず一貫しており（モジュール 2.7.1 第 3.1 項）、デノスマブの原薬及び製剤の違いによって全身性又は局所性の過敏症、アレルギー反応、又は免疫原性などの発現リスクが増加する傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項、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を効能・効果とする承認時のモジュール 2.7.4 第 5.2.2 項）。

以上より、市販での使用を計画しているデノスマブの原薬（A所* 原薬、B所* 原薬）及び製剤（60 mg/mL PFS 製剤）は、国内第 II 相及び第 III 相試験に使用した原薬（C所* 原薬、A所* 原薬）及び製剤（60 mg/mL バイアル製剤）との間に同等性／同質性及び生物学的同等性が認められ、国内外の臨床試験での薬物動態、薬力学、及び安全性プロファイルは一貫している（モジュール 2.7.1 第 3.1 項）。なお、市場への安定供給を確実にするため、原薬製造施設に製造所D（和名）*（製造所D（英名）* : D所*）を追加した。D所* 原薬は、A所* 原薬及びB所* 原薬との同等性／同質性が認められている（モジュール 2.3.S 第 2.6 項）。

以上より、デノスマブの原薬（A所* 原薬、B所* 原薬、D所* 原薬）及び製剤（60 mg/mL PFS 製剤）は、骨粗鬆症を効能・効果（案）とする市販後の使用に妥当である。

デノスマブ

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 目的

デノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び曝露－反応関係を明らかにするため、健康被験者、骨粗鬆症患者、又は骨量減少患者を対象とした臨床薬理試験を計画した。薬物動態及び薬力学データは、以下の項目を検討する目的にも用いた。

- 本承認申請で推奨する用法・用量の設定
- 以下の要因がデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響
 - 骨粗鬆症患者
 - 腎機能障害
 - ビスフォスフォネート製剤による治療歴
 - 人口統計学的特性（体重、BMI、年齢、性別、及び人種）
- デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響
- デノスマブの曝露量と血清カルシウム濃度の変化量の関係
- デノスマブによる QT 間隔延長の可能性
- オステオプロテゲリンに及ぼすデノスマブの影響
- デノスマブ原薬及び製剤の製造変更（[モジュール 2.7.1](#) 及びモジュール 3 に要約）

また、母集団薬物動態解析を実施し、デノスマブの薬物動態モデル（分布、消失、吸収）、生物学的利用率、吸収半減期、推定標的（RANKL）占有率、累積、人口統計学的特性に伴う用量調節の必要性などを検討した。

3.2 デノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び曝露－反応関係

3.2.1 試験の分類

デノスマブの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学プロファイルの評価には、17 試験（評価 10 試験、参考 7 試験）を用いた。このうち、試験 20030164 及び 20050172 は日本で実施された。

- 第 I 相臨床薬理試験として計画した評価試験 6 試験のうち、試験 20010124、20030148、20030164、及び 20030180 は健康被験者での薬物動態及び初期忍容性、試験 20040245 は内因性要因（腎機能障害）、及び試験 20050241 は外因性要因（ビスフォスフォネートからの切り替え）を評価した。
- 第 II 相用量設定試験として計画した 2 試験（評価試験 20050172 及び参考試験 20010223）は、日本人閉経後骨粗鬆症患者及び外国人閉経後骨粗鬆症患者又は低骨密度の閉経後女性に対する薬力学解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。
- その他の目的で計画した 9 試験は、薬物動態及び薬力学データが含まれている（評価試験 20050146、20050227、20060286、及び参考試験 20030216、20040132、20050233、20040135、20040138、20040144）。

なお、試験 20050241 は薬物相互作用試験ではないが、デノスマブの薬物動態に及ぼすビスフォスフォネートの治療歴の影響を評価した試験である。デノスマブは RANKL に対する特

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

異性が高いことから、他の薬剤と薬力学的相互作用を起こすことは考えにくいこと、また、モノクローナル抗体であることから、肝臓の代謝機構により消失しないため、肝機能障害による影響を受けず、また他の薬物との薬物相互作用を起こさないと推察される。このことは、米国で実施したミダゾラム（CYP3A4 基質）との相互作用を確認する試験（[1131](#)）によって裏付けられた。

デノスマブはモノクローナル抗体であるため、血漿たん白質と結合する可能性が低いことから、血漿たん白質結合に関する臨床評価は実施しなかった。また、デノスマブは皮下投与されるため、経口吸収、経口投与時の生物学的利用率、食事の影響、及び in vitro（溶出）－in vivo 相関を評価する臨床試験は適切ではなく、実施しなかった。

3.2.2 主な試験結果

3.2.2.1 薬物動態

国内第 I 相試験 20030164 では、健康閉経後女性を対象にデノスマブを 0.03～3.0 mg/kg の範囲で体重換算用量を、国内第 II 相試験 20050172 では、閉経後骨粗鬆症患者を対象に 14、60、及び 100 mg の範囲で固定用量を皮下投与し、薬物動態と用量との関係を検討した（体重換算投与量 1.0 mg/kg は、固定用量 60 mg に概ね相当する [[モジュール 2.7.2 第 3.2 項](#)]）。デノスマブの曝露量は、今回検討した用量の中で低い用量範囲（体重換算用量 0.03～1.0 mg/kg 並びに固定用量 14 及び 60 mg）では非線形を示したが、高い用量範囲（体重換算用量 1.0 及び 3.0 mg/kg 並びに固定用量 60 及び 100 mg）では用量にほぼ比例して増加し、線形性を示した（[モジュール 2.7.2 第 3.1 項](#)）。これらのデータは、デノスマブの 2 つの消失機序と一致している（[モジュール 2.7.2 第 3.6.4 項](#)）。一方は、低用量又は血清中濃度が低いときに支配的であり、血清中濃度が増大すると飽和する機序であり、もう一方は、高用量又は血清中濃度が高いときに支配的な非飽和性の機序である。飽和性の消失機序には、デノスマブと RANKL の結合及びその複合体の消失と関係している可能性が高く（[モジュール 2.6.4](#)）、非飽和性の消失機序には、細網内皮系の細胞内における非特異的な異化が関係していると考えられる（[Waldman and Strober, 1969](#)）。

国内第 II 相試験 20050172 では、閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを Q6M で反復皮下投与した。すべての用量コホート（14、60、及び 100 mg）で、デノスマブの血清中での累積は認められず、薬物動態が時間とともに変化しないことが示された（[モジュール 2.7.2 第 2.4.1.1 項](#)）。

3.2.2.2 薬力学特性

デノスマブの薬力学的特性は、骨代謝マーカー（主に骨吸収マーカーの一つである CTX1 をもとに検討した。国内第 I 相試験 20030164 では、血清 CTX1 は、デノスマブの投与後 1 日以内にすべての用量（0.03～3.0 mg/kg）で低下した。このうち 0.3 mg/kg 以上の用量では、血清 CTX1 の抑制速度と最大抑制はほぼ同様であった（この用量範囲には固定用量 60 mg に概ね相当する 1.0 mg/kg が含まれる）。国内第 II 相試験 20050172 では、デノスマブは検討した

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

すべての用量（14、60、及び 100 mg Q6M）で迅速かつ持続的に血清 CTX1 を抑制し、すべてのコホートで同程度の最大抑制効果を示した。いずれの試験においても、血清 CTX1 の抑制は、血清中デノスマブ濃度が時間とともに低下するにしたがって可逆的に回復した。また、血清 CTX1 の最大抑制が持続する期間は、用量とともに延長した（モジュール 2.7.2 第 2.1.3 項及びモジュール 2.7.2 第 2.4.1.1 項）。

3.3 本承認申請で推奨する用法・用量の設定

骨粗鬆症を目標適応症とする本承認申請では、デノスマブの用法・用量を、「60 mg Q6M 皮下投与」とした。本用法・用量の妥当性は、以下の薬物動態、薬力学特性、有効性、及び安全性プロファイルによって裏付けられた。

国内第 II 相用量設定試験 20050172 では、閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブの固定用量（14、60、及び 100 mg）を Q6M で反復皮下投与した。デノスマブを 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、すべての群及び測定部位でプラセボと比較し有意に増加した（100 mg の橈骨遠位端 1/3 [p = 0.054] 以外）。骨代謝マーカーに対するデノスマブの効果は、概ね投与期間を通して持続したが、14 mg Q6M では投与間隔を通して骨代謝マーカーの抑制を十分に維持することができず、これと整合して、投与間隔の終了時点では多くの被験者で血清中デノスマブ濃度が定量測定限界未満まで低下した。60 mg Q6M では、投与後約 1 ヶ月以内に血清中デノスマブ濃度が C_{max} に達した後、半減期約 30 日で減衰したが、Q6M 投与間隔の最後の約 2 ヶ月では血清中デノスマブ濃度の消失が速まり、RANKL への結合が飽和しないと考えられる濃度まで低下した。一方、骨代謝マーカーの血清 CTX1 は、投与後 7 日（投与後初回評価時）から最大抑制が認められ、その抑制効果は治療期間を通じて持続的であった。なお、腰椎骨密度は治療期間を通じて持続的な増加を示したことから、Q6M 投与間隔の最後の約 2 ヶ月に血清 CTX1 の抑制が回復しても、腰椎骨密度の増加に対して顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。デノスマブの 60 mg と 100 mg では、骨代謝マーカーの最大抑制率及び骨密度の増加率に大きな違いは認められなかった。デノスマブを 14、60、及び 100 mg の用量で 6 ヶ月に 1 回皮下投与したときの忍容性は概ね良好であり、有害事象の発現に用量依存的な関係性は認められなかった（有害事象の発現率は、デノスマブ 14 mg 群: 94.3%、60 mg 群: 87.0%、100 mg 群: 94.1%、プラセボ群: 90.7%）。外国人の低骨密度の閉経後女性を対象とした第 II 相試験（20010223: デノスマブ 6、14、30 mg 3 ヶ月に 1 回 [Q3M] 又は 14、60、100、210 mg Q6M で皮下投与）での有効性及び安全性の結果は、試験 20050172 の結果と比べて大きな違いは認められず、60 mg Q6M と 30 mg Q3M の骨密度変化率は同程度であった。

以上から、患者の利便性を考慮して、第 III 相試験では、デノスマブ 60 mg Q6M 皮下投与を臨床推奨用法・用量とした。

国内第 III 相試験 AMG162-A-J301 では、本推奨用法・用量 60 mg Q6M で皮下投与し、主要評価項目である投与開始 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折で、デノスマブのプラセボに対する

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

有意な抑制効果が認められた。投与開始 24 ヶ月のベースラインからの骨密度変化率は、すべての測定部位において、プラセボと比較して有意な増加が認められた。有害事象はデノスマブ群で 94.3%、プラセボ群で 92.5%に、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群で 20.4%、プラセボ群 16.8%に発現した。各事象の発現率及び重篤度はいずれも両群で同程度であり、デノスマブの安全性プロファイルはプラセボと比べ大きな違いは認められなかった。

本第 III 相試験の 2 年間の盲検期（治療期 1）以降、さらにデノスマブを 1 年間延長投与したデノスマブ継続群での 3 年間の椎体骨折発生率は、治療期 1 の 2 年間の発生率と同様に低かった。1 年延長投与による新たな安全性の所見（有害事象発現率の明らかな増加を含む）は認められなかった。

以上より、デノスマブ 60 mg Q6M 皮下投与は、国内の骨粗鬆症患者集団における推奨用法・用量として妥当である（[モジュール 2.7.2 第 3.1 項](#)、[モジュール 2.7.3 第 4 項](#)）。

3.4 デノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす因子の影響

3.4.1 骨粗鬆症患者

閉経後骨粗鬆症を有する日本人患者（試験 20050172）にデノスマブを 60 mg Q6M 皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移を、健康閉経後日本人女性（試験 20030164）に 1.0 mg/kg 単回皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移と比較した。その結果、血清中デノスマブ濃度推移は両試験間で類似しており、評価期間を通じて概ね重なり合っていた（[モジュール 2.7.2 第 3.2 項](#)）。

以上から、健康閉経後女性及び閉経後骨粗鬆症患者の薬物動態は大きく異ならないと考えられた。

3.4.2 腎機能障害患者

重症度の異なる腎機能障害を有する外国人患者（試験 20040245）を対象として、デノスマブの薬物動態及び血清 CTX1 の低下率を検討したところ、腎機能障害（軽度、中等度、及び重度の腎疾患、並びに透析を要する末期腎不全）は、その程度にかかわらず、デノスマブを 60 mg 皮下投与後の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさなかった（[モジュール 2.7.2 第 2.2 項](#)及び[第 3.3 項](#)）。

以上から、腎機能障害を伴う患者に対してデノスマブの用量調節は不要と考えられた。

3.4.3 ビスフォスフォネート製剤による治療歴

ビスフォスフォネート製剤の一つであるアレンドロネートからデノスマブへの切り替え試験（20050241 及び 20050234）を実施し、アレンドロネートの治療歴がデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した。

アレンドロネートの治療歴がある閉経後女性でのデノスマブの薬物動態は、ビスフォスフォネートの治療歴のない被験者と同様に、用量依存的な非線形性を示し（試験 20050241）、

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

曝露量も、ビスフォスフォネートの治療歴のない健康成人女性（試験 20050146）と大きく異ならなかった。アレンドロネートの治療歴がある閉経後女性での血清 CTX1 は、ビスフォスフォネートの治療歴のない被験者と同様に、デノスマブの投与後速やかに低下し（試験 20050234 及び 20050241）、その抑制作用の大きさと持続時間は用量依存的であった（試験 20050241）（[モジュール 2.7.2 第 3.4 項](#)）。

以上から、ビスフォスフォネートの治療歴は、デノスマブの薬物動態及び薬力学に影響を与えないことが示された。

3.4.4 人口統計学的特性の影響（体重、BMI、年齢、性別、及び人種）

デノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは、年齢、性別、及び人種によって顕著な影響を受けなかった。デノスマブの曝露量は、体重又は BMI の増加とともに低下する傾向が認められたが、デノスマブの薬力学プロファイルは、体重又は BMI の影響を受けなかったことから、この傾向に臨床的意義はないと考えられた（[モジュール 2.7.2 第 3.5 項](#)）。

3.5 デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響

たん白質製剤は、生体内で免疫反応を引き起こし、薬物動態に影響を与える可能性があるため、デノスマブに対する免疫反応と薬物動態の関係を検討した。

外国人の閉経後骨粗鬆症患者、低骨密度の閉経後患者、又はホルモン抑制療法に伴う骨量減少患者を対象とした第 III 相試験（20030216、20040132、20040135、及び 20040138）において、結合抗体が陽性となった被験者 6 名について、投与 1 ヶ月後の血清中デノスマブ濃度、及び投与 12 又は 24 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率を検討した。これらの被験者の血清中デノスマブ濃度及び骨密度の変化は、試験 20040138 での被験者 1 名を除き、結合抗体が陰性であった被験者での測定値のばらつきの範囲内であった。当該被験者での結合抗体の発現は一過性であった（[モジュール 2.7.2 第 4.1 項](#)、[Integrated Immunogenicity Report](#) [[モジュール 5.3.5.3](#)]）。

参考として、血清中デノスマブ濃度測定が計画されていなかった試験 AMG162-A-J-301 では、投与 1 ヶ月後に結合抗体が陽性となった被験者 1 名が認められたが、薬力学プロファイルに影響を与えていないことが確認された。

なお、国内外の臨床試験では、デノスマブに対する中和抗体は認められていない（[モジュール 2.7.2 第 4.1 項](#)、[Integrated Immunogenicity Report](#) [[モジュール 5.3.5.3](#)]）。

以上から、デノスマブに対する結合抗体の発現は、薬物動態又は薬力学プロファイルに大きな影響を与えていないことが示された。

3.6 血清カルシウム濃度の変化量とデノスマブの曝露量の関係

デノスマブは骨代謝を抑制するため、血清カルシウム値が変化することが予想される。日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相試験 20050172 のデータをもとに、デノスマブ曝露量（AUC 及び C_{max} ）と血清カルシウム値の変化との関係を検討した結果、これらの間に

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

有意な関係は認められなかった。腎機能の影響を検討した第 I 相試験 20040245 のデータをもとに、デノスマブの曝露量 (AUC 及び C_{max}) と血清カルシウム値の変化との関係を同様に解析した結果、これらの間に有意な相関は認められなかった (モジュール 2.7.2 第 4.2 項、モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1 項及び第 3.1 項)。

重度の腎疾患を有する患者又は透析を有する末期腎不全患者は、尿中カルシウムの再吸収能や消化管でのカルシウム吸収能が低下しているため、カルシウム供給源の多くを骨に依存している。したがって、血清カルシウムが低下しやすい患者には、カルシウム及びビタミン D の十分な補給が確実に行われる必要がある。

3.7 QT 間隔に及ぼすデノスマブの影響

デノスマブは RANKL に対する高い親和性 ($K_d: 3 \times 10^{-12}$ M) と特異性を有し、また、分子量は約 147 kD であることから、in vivo での心筋細胞の細胞内区画への分布は制限される。したがって、human ether-à-go-go-related gene (hERG) カリウムチャネルを阻害する低分子の「薬物様」阻害物質とは異なり、デノスマブには hERG チャネルを直接阻害する作用はないと考えられる。

国内外の臨床試験で確認した QT 間隔への影響の詳細を第 5.4.6 項に示す。

3.8 オステオプロテゲリン濃度に及ぼすデノスマブの影響

生体には、RANKL 阻害物質としてオステオプロテゲリンが内在することから、デノスマブが RANKL に結合すると、理論的には競合により循環血液中の遊離型オステオプロテゲリン濃度が上昇する可能性がある。オステオプロテゲリン濃度に及ぼすデノスマブの影響をプラセボと比較した結果 (試験 20030216 及び 20040132)、これらの群間に濃度差は認められなかった (モジュール 2.7.2 第 4.4 項)。

以上から、デノスマブは循環血液中のオステオプロテゲリン濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.9 母集団薬物動態解析

健康被験者、低骨密度の閉経後女性、骨粗鬆症の閉経後女性、及びがん患者を対象とした全 20 試験 (第 I 相 9 試験、第 II 相 6 試験、及び第 III 相 5 試験) のデータをもとに、母集団薬物動態解析を実施した。

デノスマブの血清中濃度は、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、並びに 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントの薬物動態モデルで記述された。デノスマブを皮下投与後の絶対生物学的利用率は 62%、平均吸収半減期は 3.14 日であった。デノスマブを 60 mg Q6M で反復皮下投与したときの定常状態での推定標的 (RANKL) 占有率は、典型的な日本人閉経後骨粗鬆症患者で投与 4 ヶ月後まで 80%を超え、その後約 6%まで低下した。この結果と合致して、反復皮下投与による血清中のデノスマブ濃度の累積はほとんど認められず、時間に依存しない薬物動態を示した。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

デノスマブの薬物動態パラメータは、年齢、性別、及び人種によって顕著な影響を受けなかった。体重はいくつかの薬物動態パラメータとの関連性が認められたが、薬力学パラメータ（腰椎骨密度、血清 CTX1）に顕著な差を生じさせず、臨床的意義はないと考えられた（[モジュール 2.7.2 第 3.6 項、Population Pharmacokinetic Report](#) [[モジュール 5.3.3.5](#)]）。

以上から、骨粗鬆症患者では、年齢、性別、人種、及び体重によって用量調節の必要はないと判断した。

デノスマブ

4. 有効性の概括評価

4.1 骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験デザイン

骨粗鬆症患者の治療に対するデノスマブの有効性評価を、日本人骨粗鬆症患者における第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（AMG162-A-J301）によって示す。本試験のデザインは、機構の助言及び「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 日付医薬審第 742 号）で解説されている原則に準拠している。機構との主な協議内容を第 1.3 項に要約した。

本試験の主要評価項目は、骨粗鬆症の診断基準の一つであり、脆弱性骨折の判定に汎用されている、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と定義）の投与開始 24 ヶ月までの発生率とし、プラセボに対するデノスマブの優越性を検証した。副次評価項目には、非椎体骨折発生率、大腿骨近位部骨折発生率、骨密度のベースラインからの変化率、骨代謝マーカーのベースラインからの変化率など 9 項目を含めて、プラセボに対するデノスマブの効果を評価した。

対象は、プラセボ対照試験であることから倫理性を考慮した上で、「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」（折茂肇, 他, 2001）に準じて、胸腰椎に 1～4 個の脆弱性椎体骨折を有し、腰椎又は大腿骨近位部における骨密度が YAM 値の 80%未満の患者で、年齢は 50 歳以上、性別は不問とした。半定量評価法（semiquantitative assessment: SQ 法）により、1 つ以上のグレード 3 又は 3 つ以上のグレード 2 の既存脆弱性椎体骨折を有する患者、及び治験薬投与前に血清 25(OH)D 濃度が 12 ng/ml 未満の患者は除外した。

デノスマブの用法・用量は、第 3.3 項に示す設定根拠により、60 mg Q6M 皮下投与とした。

対照薬は、デノスマブが新規作用機序の薬剤であることから、その有効性及び安全性を科学的に検証するため、プラセボとした。参考対照として、デノスマブの骨粗鬆症治療における臨床的位置づけを探索的に考察するため、骨折抑制効果及び骨密度増加効果を示す臨床試験成績が最も充実しており、その有用性が広く認知されているアレンドロネートを置いた。アレンドロネートの用法・用量は、服薬コンプライアンスの向上が期待できる 35 mg QW（経口投与）とした。併用療法として、すべての被験者は、カルシウム（600 mg 以上）及びビタミン D（400 IU 以上）を観察期開始時から治験終了あるいは中止時まで毎日服用とした。

投与期間は、「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 日付医薬審第 742 号）では、第 III 相骨折試験の試験期間の目安として 3 年間と記載されているが、国内で市販されているビスフォスフォネート製剤が 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、本試験が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、デノスマブのプラセボに対する骨折抑制効果を検証する二重盲検期間として 2 年間が必要最低限の期間と判断した。ただし、デノスマブの 3 年間投与時の安全性及び有効性も評価するため、24 ヶ月（2 年）間の二重盲検期（治療期 1）の後、引き続き 12 ヶ月間の非盲検下でのデノスマブ投与期（治療期 2）を設定した。

計画時の被験者数は、主要評価項目においてデノスマブのプラセボに対する統計的な優越性を検証しうる 1100 名（デノスマブ群 440 名、プラセボ群 440 名、アレンドロネート群 220

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

名)とした。

デノスマブの骨折抑制効果又は骨密度に対する効果を検討した外国第 III 相試験 (参考) のデザインの概略を以下に記述する。いずれの試験も、デノスマブの用法・用量は 60 mg Q6M 皮下投与である。試験デザインは、「Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women」(CPMP/EWP/552/95 rev1, CPMP/EWP/552/95 rev2) 及び「Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis」(FDA 1994 年 4 月) に準拠して設定した。なお、「Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women」の評価項目は、「CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis」(EMA 2007 年 5 月) と一致している。

試験 20030216 は、外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象として、デノスマブの骨折抑制効果を検証したプラセボ対照試験である。デノスマブ又はプラセボのいずれかの投与群に、盲検下で被験者を無作為に 1:1 の割合で割り付け、治験薬を 3 年間投与した。主要評価項目は、36 ヶ月間の新規椎体骨折の発生率、副次評価項目は非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の発生率として、プラセボに対するデノスマブの効果を評価した。計画時の被験者数は、7200 名 (各群 3600 名) とした。

試験 20040132 は、外国人閉経後低骨密度患者を対象として、デノスマブの骨密度に対する効果を評価したプラセボ対照試験である。デノスマブ又はプラセボのいずれかの投与群に、盲検下で被験者を無作為に 1:1 の割合で割り付け、治験薬を 2 年間投与し、続く 2 年間は非投与による経過観察とした。主要評価項目は、投与 24 ヶ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率とし、プラセボに対するデノスマブの効果を評価した。計画時の被験者数は、300 名 (各群 150 名) とした。

試験 20050141 は、骨粗鬆症に対する治療歴のない外国人閉経後低骨密度患者を対象として、デノスマブの骨密度に対する効果を評価したアレンドロネート実薬対照試験である。デノスマブ又はアレンドロネート (70 mg QW 経口投与) のいずれかの投与群に、盲検下で被験者を無作為に 1:1 の割合で割り付け、治験薬を 1 年間投与した。主要評価項目は、投与 12 ヶ月後における大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率とし、アレンドロネートとデノスマブの効果を比較した。計画時の被験者数は、1100 名 (各群 550 名) とした。

試験 20050234 は、6 ヶ月以上アレンドロネートの治療歴がある外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象として、デノスマブの骨密度に対する効果を評価したアレンドロネート実薬対照試験である。デノスマブ又はアレンドロネート (70 mg QW 経口投与) のいずれかの投与群に、盲検下で被験者を無作為に 1:1 の割合で割り付け、治験薬を 1 年間投与した。主要評価項目は、投与 12 ヶ月後における大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率とし、アレンドロネートとデノスマブの効果を比較した。計画時の被験者数は、500 名 (各群 250 名) とした。

試験 20050179 は、低骨密度の外国人閉経後女性を対象として、デノスマブ及びアレンドロネートの皮質骨幅に対する効果を評価するプラセボ対照試験である。本試験では、デノスマ

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ブ、アレンドロネート、又はプラセボのいずれかの投与群に、盲検化で被験者を無作為に 1:1:1 の割合で割り付け、治験薬を 1 年間投与した。有効性の主要評価項目は、投与 12 ヶ月後に in-vivo マイクロコンピュータ断層撮影 (XtremeCT[®]) で測定した橈骨遠位端の皮質骨幅 (mm) のベースラインからの変化率とし、デノスマブによる変化率をアレンドロネート又はプラセボと比較した。計画時の被験者数は 240 名 (各群 80 名) とした。

4.1.1 評価項目の妥当性

デノスマブの臨床試験は、国内試験では「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 日付医薬審第 742 号)、外国試験では「CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis」(EMA 2007 年 5 月)及び「Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis」(FDA 1994 年 4 月)に準じて、骨折(椎体及び非椎体)、骨密度(腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 など)、骨代謝マーカー(骨吸収マーカー及び骨形成マーカー)、及び骨質(骨梁関連の構造パラメータ、皮質骨幅など)を主な有効性評価に用いた。

4.1.1.1 骨折

骨粗鬆症の治療は、骨折危険性を抑制し、QOL の維持と改善をはかることが目的である(折茂肇代表, 2011)。「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)においても、骨折に対する効果の臨床評価を推奨している。

以上を踏まえ、試験 AMG162-A-J301 では骨粗鬆症の診断基準の一つであり、脆弱性骨折の判定に汎用されている椎体骨折(新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪と定義)の投与開始 24 ヶ月までの発生率を主要評価項目として評価した。

4.1.1.2 骨密度

骨強度は骨密度と骨質の 2 つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ 70%を説明するとされている(NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001)。「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)においても、骨量と骨折リスクとの間には関連が見られ、骨量の評価により骨折リスクを効果的に評価することができると述べられている。

4.1.1.3 骨代謝マーカー

骨代謝状態に強い影響を持つ薬物(ビスフォスフォネート、SERM、女性ホルモン、テリパラチドなど)による治療の効果は骨代謝マーカーの変化により評価可能である(折茂肇代表, 2011)。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

4.1.1.4 骨質

上述のとおり、骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するとされているが、残りの30%は骨質（微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、及び骨組織の石灰化など）が関与するとされている（[NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001](#)）。骨密度は骨折リスクの主な決定因子であるが（[Kulak and Bilezikian, 1999](#)）、非臨床及び臨床での所見から、DXAによる面積骨密度の変化だけでは治療効果としての骨強度又は骨折リスクの変化を完全に説明できないことが示されている（[Li et al, 2001](#)、[Cummings and Melton, 2002](#)、[Sarkar et al, 2002](#)、[Delmas and Seeman, 2004](#)）。骨質も骨強度を説明する上で重要な因子である。

4.1.2 統計手法

試験 AMG162-A-J301 における有効性の主要評価項目は、投与開始24ヵ月までの椎体骨折発生率であり、最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）を対象に「脆弱性の椎体骨折発生までの期間」について有意水準両側5%のgrouped survival dataのログランク検定を行い、優越性を検証した。時点ごと（6、12、18、及び24ヵ月）の累積椎体骨折発生率の推移は、Kaplan-Meier推定量及びGreenwoodの公式による両側95%信頼区間（confidence interval: CI）を算出した。デノスマブのプラセボに対するハザード比の推定には、脆弱性の椎体骨折発生までの期間について投与群を共変量としたgrouped survival dataの比例ハザードモデルを当てはめ、ハザード比とその95%CIを算出した。グラフはKaplan-Meier曲線を表示した。また、投与群ごとに、区間ごとの椎体骨折発生率及び時点ごとの割合などを算出した。

外国試験を含めた他の評価項目の統計手法は、[モジュール 2.7.3 第 1.2.3 項](#)に示した。

4.1.3 ベースライン特性

試験 AMG162-A-J301 では、目標適応となる骨粗鬆症に罹患した1262名の骨粗鬆症患者が割り付けられ、FASは1194名（デノスマブ群472名、プラセボ群480名、アレンドロネート群242名）であった。

試験 AMG162-A-J301 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群で類似していた。性別は、女性1135名（95.1%）及び男性59名（4.9%）であった。組み入れ時の平均年齢（SD）は69.6（7.49）歳であり、その範囲は50～91歳であった。骨折歴は、被験者の98.3%が既存椎体骨折歴を、30.3%が非椎体骨折歴を有していた。腰椎（L1～L4）、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部のベースラインの骨密度Tスコアの平均値（SD）は、それぞれ-2.74（0.89）、-1.98（0.77）、及び-2.32（0.70）であった。骨代謝マーカーである血清CTX1及び骨型アルカリフォスファターゼ

（bone-specific alkaline phosphatase: BSAP）のベースラインの中央値（四分位範囲）は、それぞれ0.58（0.43, 0.78）ng/mL及び17.22（13.82, 22.09）µg/Lであった。

外国試験では、様々な程度の低骨密度、骨折歴、骨代謝に影響を及ぼす薬剤に対する治療歴を有する患者を対象としたことから、幅広い患者集団におけるデノスマブの有効性を検討

デノスマブ

する上で参考となる（[モジュール 2.7.3 第 2.2 項](#)）。

4.2 有効性の結果

4.2.1 骨折抑制効果

日本人の骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相骨折評価試験 AMG162-A-J301 でのデノスマブの椎体骨折に対する抑制効果は、投与後早期から認められ、デノスマブ 60 mg Q6M で 2 年間皮下投与したときの椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 3.6%（2.2, 5.8）、プラセボ群 10.3%（7.8, 13.5）であり、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、 $p = 0.0001$ ）。プラセボ群では時間の経過とともに骨折発生率が増加したが、デノスマブ群では骨折抑制効果が早期から認められた。デノスマブのプラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 66%であった（[表 4-1](#)、[図 4-1](#)）。

新規椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、2 年間の Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 2.2%（1.2, 4.1）、プラセボ群 8.6%（6.3, 11.6）であり、プラセボに対する有意な骨折抑制効果が認められた（ $p < 0.0001$ ）。デノスマブのプラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 74%であった（[表 4-1](#)、[図 4-2](#)）。

臨床椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、2 年間の Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群 0.9%（0.3, 2.3）、プラセボ群 6.8%（4.2, 10.9）であり、プラセボに対する有意な骨折抑制効果が認められ（ $p = 0.0004$ ）、プラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 82%であった（[表 4-1](#)）。

2 椎体以上の椎体骨折の発生率は、2 年間でデノスマブ群 0.4%、プラセボ群 2.5%であり、プラセボに対する骨折抑制効果が認められた（ $p = 0.0124$ ）。デノスマブのプラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 83%であった（[表 4-1](#)、[図 4-3](#)）。

年齢、骨密度、既存椎体骨折、及び性別の部分集団解析でも一貫したデノスマブの椎体骨折抑制効果が認められた。

参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）の 2 年間の椎体骨折、新規椎体骨折、及び臨床椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、2 年間の Kaplan-Meier 推定値で 7.2%（4.6, 11.4）、5.1%（3.0, 8.9）、及び 1.8%（0.7, 4.7）であった。2 年間の 2 椎体以上の椎体骨折の累積発生率は、1.2%であった（[表 4-1](#)）。

非椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、2 年間の Kaplan-Meier 推定値でデノスマブ群及びプラセボ群ともに 4.1%（2.6, 6.5）であった（ $p = 0.9951$ ）（[表 4-1](#)）。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）の累積発生率はデノスマブ群でプラセボ群よりも低く、2 年間の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）でデノスマブ群 1.6%（0.8, 3.4）及びプラセボ群 3.7%（2.3, 6.0）であった（ $p = 0.0577$ ）（[表 4-1](#)、[図 4-4](#)）。大腿骨近位部骨折は、プラセボ群の 2 名に認められ、2 年間の Kaplan-Meier 推定値（95% CI）で 0.5%（0.1, 1.9）であった。デノスマブ群では認められなかった（[表 4-1](#)）。

参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）の 2 年間の非椎体骨折及び骨粗鬆症による主な非椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、2 年間の Kaplan-Meier 推

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

定値で 2.7% (1.2, 5.9) 及び 2.3% (0.9, 5.4) であった。大腿骨近位部骨折は、認められなかった (表 4-1)。

外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の 3 年間の累積発生率におけるデノスマブ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試験 20030216 (参考) では、プラセボに対する骨折発生リスクを新規椎体骨折で 68% ($p < 0.0001$)、非椎体骨折で 20% ($p = 0.0106$)、及び大腿骨近位部骨折で 40% ($p = 0.0362$) 低下させ、強力な骨折抑制効果が示された。また、部分集団によらず、主評価項目の新規椎体骨折に対する一貫した抑制効果が示された (モジュール 2.7.3 第 3.2.1.2.2 項)。

以上から、デノスマブは、骨粗鬆症患者に対して強い骨折抑制効果を有することが示された。デノスマブの骨折抑制効果は、性別、骨密度、既存椎体骨折、及び年齢の部分集団でも一貫して示された。参考対照群としたアレンドロネート (35 mg QW 経口投与) は、投与 2 年間で骨折抑制効果が認められたが、デノスマブを数値上で上回るものではなかった。

表 4-1 骨折評価結果の概要 (投与 24 ヶ月後) (試験 AMG162-A-J301)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		ハザード比又はリスク比 ^b Rate (95% CI)	p ^c	アレンドロネート 35 mg QW	
	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)			N1	骨折発生率 ^a (95% CI)
椎体骨折 ^d	478	10.3 (7.8, 13.5)	467	3.6 (2.2, 5.8)	0.343 (0.194, 0.606)	0.0001	241	7.2 (4.6, 11.4)
臨床椎体骨折	478	6.8 (4.2, 10.9)	467	0.9 (0.3, 2.3)	0.181 (0.062, 0.524)	0.0004	241	1.8 (0.7, 4.7)
新規椎体骨折	478	8.6 (6.3, 11.6)	467	2.2 (1.2, 4.1)	0.260 (0.129, 0.521)	<0.0001	241	5.1 (3.0, 8.9)
2 椎体以上の 椎体骨折	478	2.5	467	0.4	0.171 (0.038, 0.758)	0.0124	241	1.2
非椎体骨折 ^e	480	4.1 (2.6, 6.5)	472	4.1 (2.6, 6.5)	1.002 (0.521, 1.926)	0.9951	242	2.7 (1.2, 5.9)
骨粗鬆症による主 な非椎体骨折 ^f	480	3.7 (2.3, 6.0)	472	1.6 (0.8, 3.4)	0.434 (0.178, 1.055)	0.0577	242	2.3 (0.9, 5.4)
大腿骨近位部骨折	480	0.5 (0.1, 1.9)	472	0.0 (-, -)	0.000 (0.000, -)	0.1568	242	0.0 (-, -)

N1 = 各骨折の解析セットでの被験者数

a: 24 ヶ月時の Kaplan-Meier 推定値 (2 椎体以上の椎体骨折を除く)、

24 ヶ月までの粗発生率 (2 椎体以上の椎体骨折)

b: ハザード比 (2 椎体以上の椎体骨折を除く)、リスク比 (2 椎体以上の椎体骨折)

c: grouped survival data のログランク検定 (椎体骨折、新規椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較)、ログランク検定 (臨床椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折でのプラセボとデノスマブの比較)、Fisher's exact test (2 椎体以上の椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較)

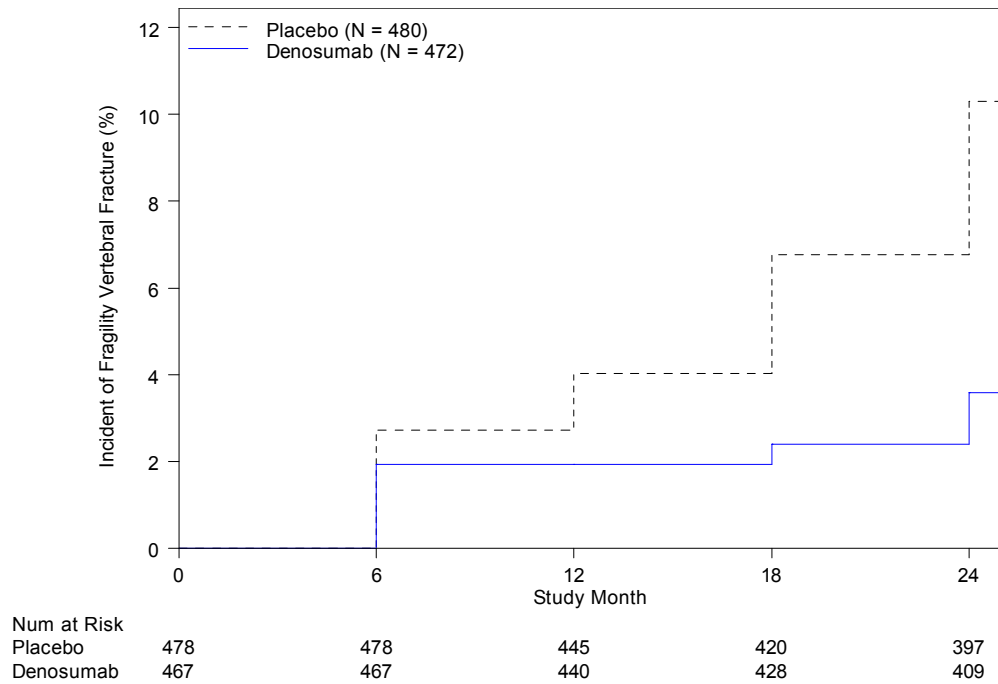
d: 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪

e: 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

f: 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

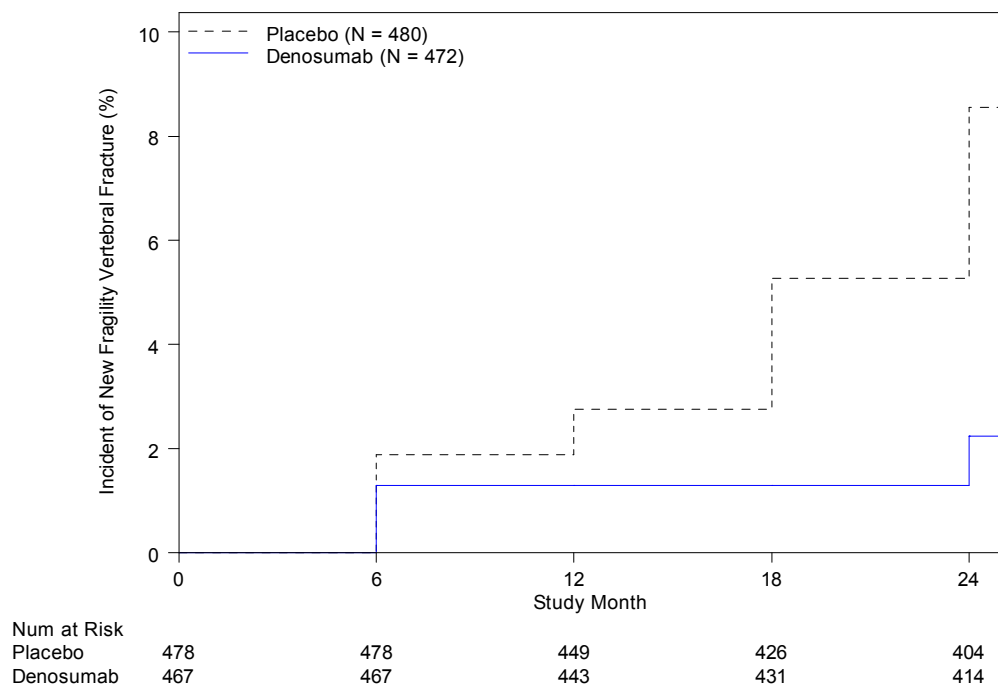
2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

図 4-1 Kaplan-Meier 推定による累積椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

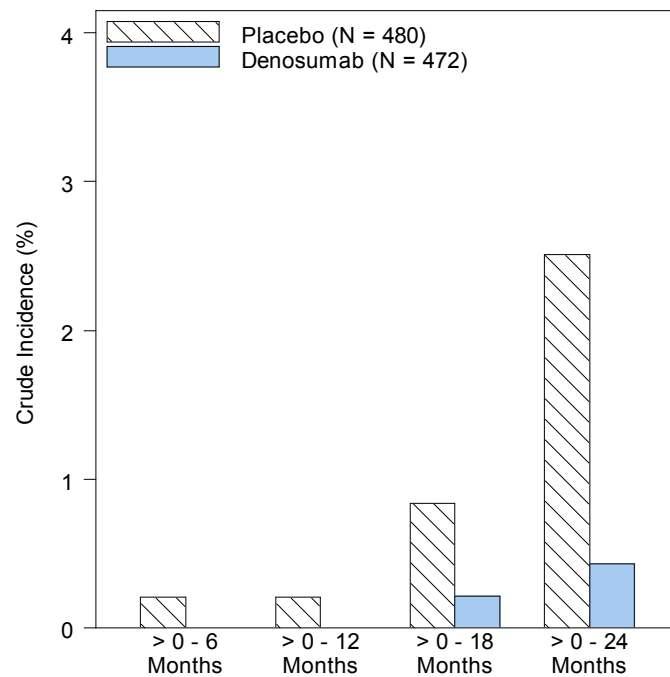


N = Number of subjects in the analysis set

図 4-2 Kaplan-Meier 推定による累積新規椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

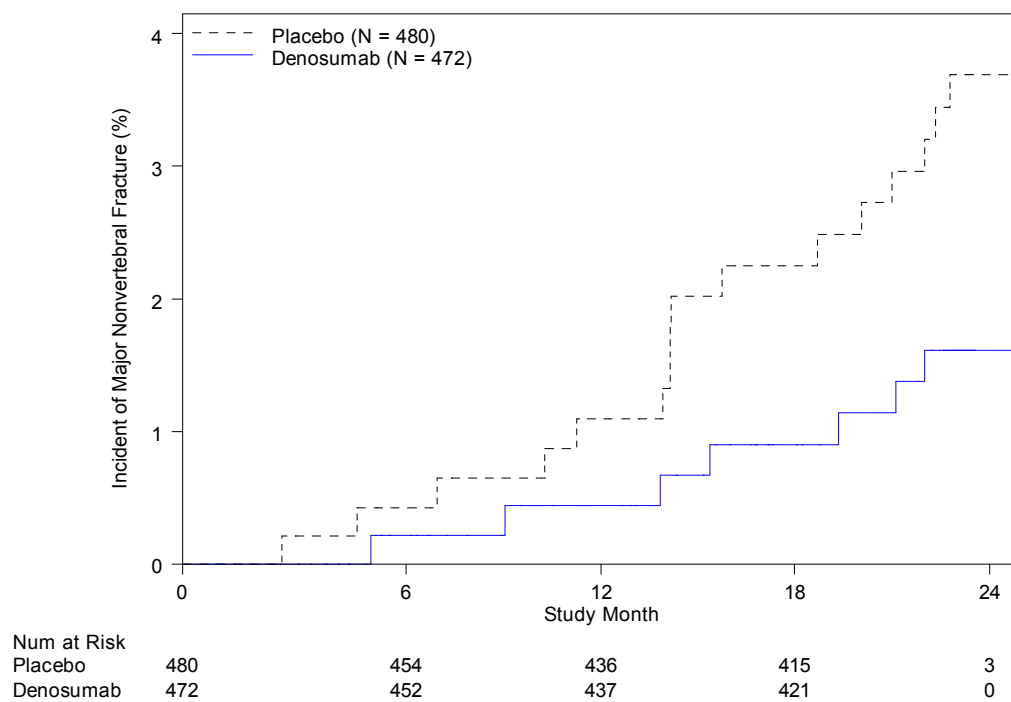
2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

図 4-3 2 椎体以上の椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）



N = Number of subjects in the analysis set

図 4-4 Kaplan-Meier 推定による累積の骨粗鬆症による主な非椎体骨折骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

デノスマブ

4.2.2 骨密度に対する効果

試験 AMG162-A-J301 では、デノスマブ 60 mg Q6M 皮下投与によって骨密度を、初回測定時点（腰椎 [L1-L4]、大腿部近位部、及び大腿骨頸部は投与 3 ヶ月後、橈骨遠位端 1/3 は投与 6 ヶ月後）から投与期間を通じて持続的に、海綿骨又は皮質骨を主とするすべて部位で、プラセボと比較して有意に増加させた（すべての測定時期、測定部位ともに $p < 0.0001$ ）（図 4-5～図 4-8）。ベースラインから投与 24 ヶ月後の骨密度変化率の平均値 (SD) は、腰椎 (L1-L4) では 9.12% (4.13%)、大腿部近位部では 4.63% (3.30%)、大腿骨頸部では 4.00% (4.45%)、及び橈骨遠位端 1/3 では 0.50% (2.89%) であった（表 4-2）。

既存椎体骨折で最も重症度の高い Genant のグレードが重度の集団を除き、デノスマブは検討したすべての部分集団で骨密度を増加させた（モジュール 2.7.3 第 3.3.2.1 項、及び第 3.3.2.2 項）。この結果は Genant のグレードで重度の症例数が少ないことが原因と考えられた。

参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）のベースラインから投与 24 ヶ月後の骨密度変化率の平均値 (SD) は、腰椎 (L1-L4) では 7.46% (4.80%)、大腿部近位部では 3.59% (3.35%)、大腿骨頸部では 2.85% (4.42%)、及び橈骨遠位端 1/3 では -0.17% (3.73%) であった。

表 4-2 ベースラインからの骨密度変化率の概要（投与 24 ヶ月後）（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		差 (デノスマブ ープラセボ) (95% CI)	p^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)			n	平均 (SD)
腰椎 (L1-L4)	424	0.08 (4.164)	441	9.12 (4.132)	9.04 (8.49, 9.60)	< 0.0001	212	7.46 (4.803)
大腿骨近位部	468	-1.09 (3.284)	464	4.63 (3.295)	5.72 (5.30, 6.14)	< 0.0001	233	3.59 (3.345)
大腿骨頸部	468	-1.11 (4.317)	464	4.00 (4.449)	5.11 (4.55, 5.68)	< 0.0001	233	2.85 (4.422)
橈骨遠位端 1/3	451	-1.82 (3.850)	447	0.50 (2.893)	2.32 (1.87, 2.77)	< 0.0001	225	-0.17 (3.725)

n = 各骨密度の解析セットでの被験者数

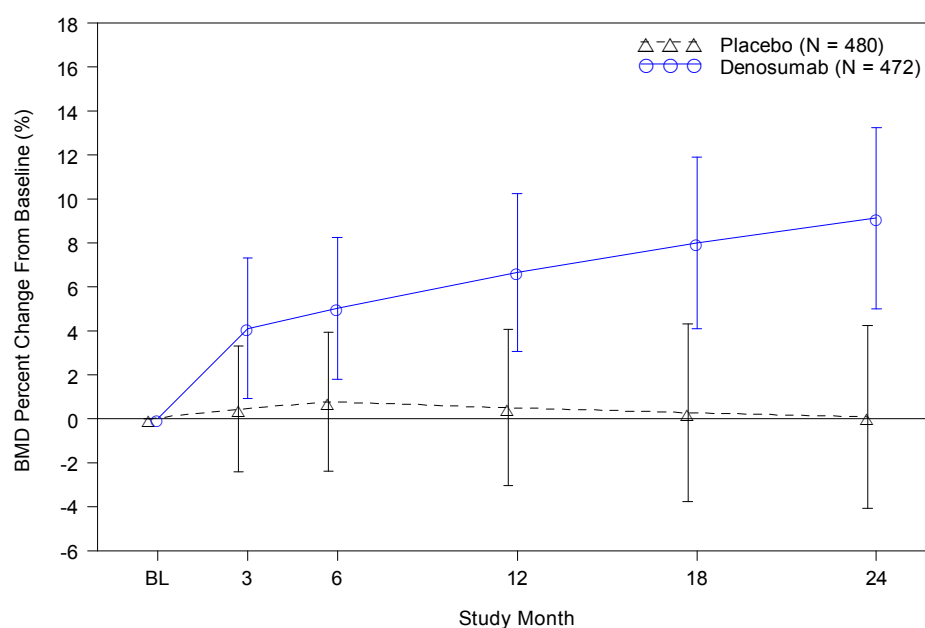
a: t 検定（プラセボとデノスマブの比較）

外国第 III 相骨折評価試験（20030216）及び外国アレンドロネート対照試験（20050141 及び 20050234）においても、デノスマブは、投与開始早期からすべての測定部位（腰椎 [L1-L4]、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3）で骨密度の有意な増加がみられ、投与期間を通じて増加が維持された。骨粗鬆症に対する治療歴のない被験者及びアレンドロネートによる治療歴のある被験者のいずれにおいても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群の骨密度に対する効果は有意に大きかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.3 項）。

以上から、デノスマブは、部分集団を問わず、投与後早期から投与期間を通じて持続的に海綿骨及び皮質骨を主とするすべての測定部位の平均骨密度変化率を増加させることが示された。参考対照群としたアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）は、皮質骨の割合が高い橈骨遠位端 1/3 以外で、投与期間を通じて、平均骨密度変化率を増加させたが、すべての測定時期、測定部位において、デノスマブを上回るものではなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

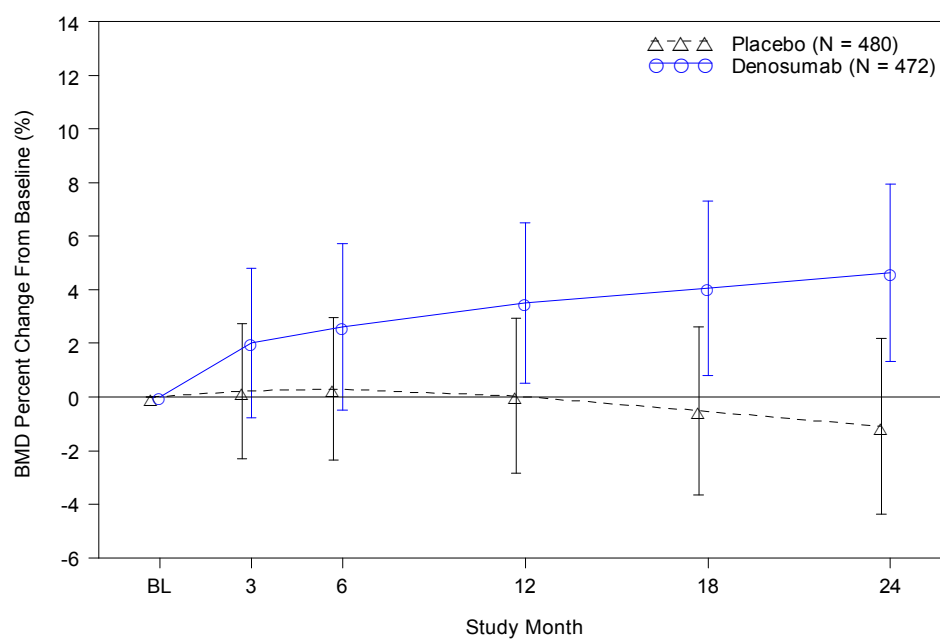
デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

図 4-5 腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率の推移（LOCF）
（試験 AMG162-A-J301）



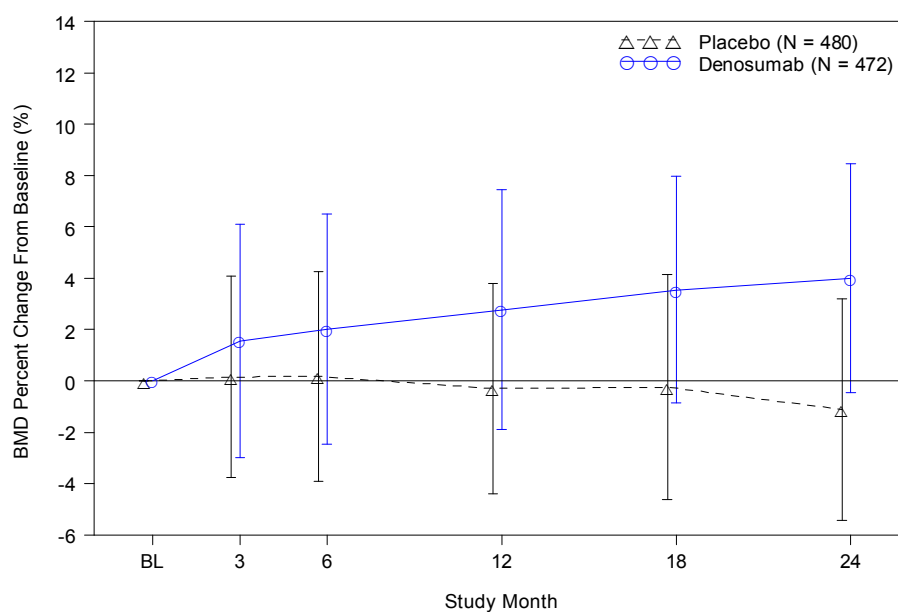
N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

図 4-6 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移（LOCF）
（試験 AMG162-A-J301）

2.5 臨床に関する概括評価

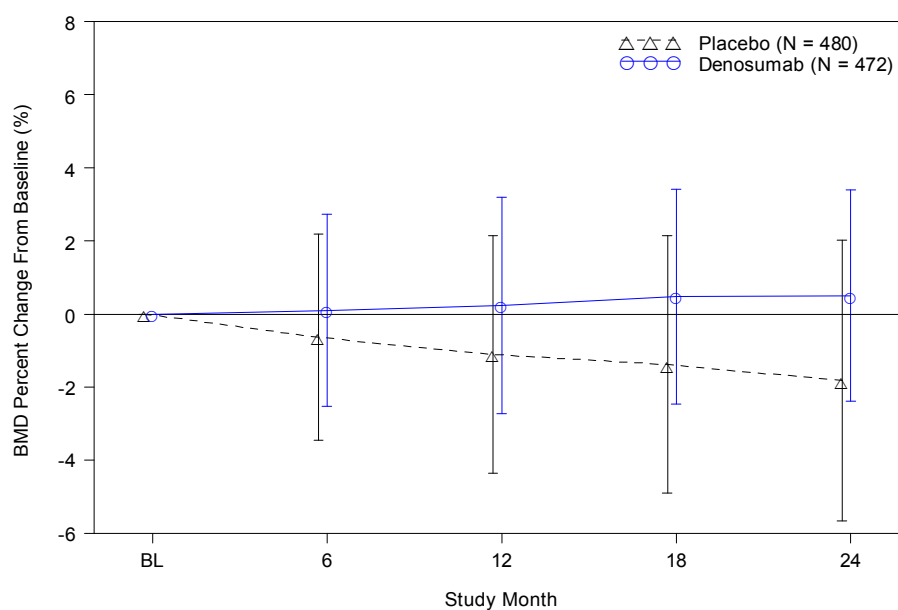
デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

図 4-7 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

図 4-8 橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

4.2.3 骨代謝マーカーに対する効果

試験 AMG162-A-J301 では、デノスマブ 60 mg Q6M の 2 年間皮下投与により、骨吸収マーカーである血清 CTX1 濃度を投与 1 ヶ月後から著明に、かつ持続的に低下させた。血清 CTX1 に引き続き、骨形成マーカーである BSAP を投与 1 ヶ月後から 3 ヶ月後にわたり著明に、かつ持続的に低下させた（血清 CTX1 濃度、BSAP とともに $p < 0.0001$ ）（表 4-3、[図 4-9](#) 及び [図 4-10](#)）。

参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）による骨代謝マーカー（血清 CTX1 及び BSAP）の低下率は、投与開始 6 ヶ月以降の測定時点で、数値上デノスマブと同程度になったが、投与開始 3 ヶ月まではデノスマブの低下率を上回るものではなかった（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期]）。

表 4-3 ベースラインからの骨代謝マーカー変化率の概要（投与 24 ヶ月後）
（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		p 値 ^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	中央値 (四分位範囲)	n	中央値 (四分位範囲)		n	中央値 (四分位範囲)
血清 CTX1	478	-12.93 (-35.05, 12.06)	470	-62.98 (-76.14, -45.16)	< 0.0001	241	-70.19 (-77.79, -56.48)
BSAP	478	-12.90 (-26.27, 3.49)	470	-52.63 (-61.42, -41.78)	< 0.0001	241	-47.31 (-58.35, -36.69)

n = 各骨代謝マーカーの解析セットでの被験者数

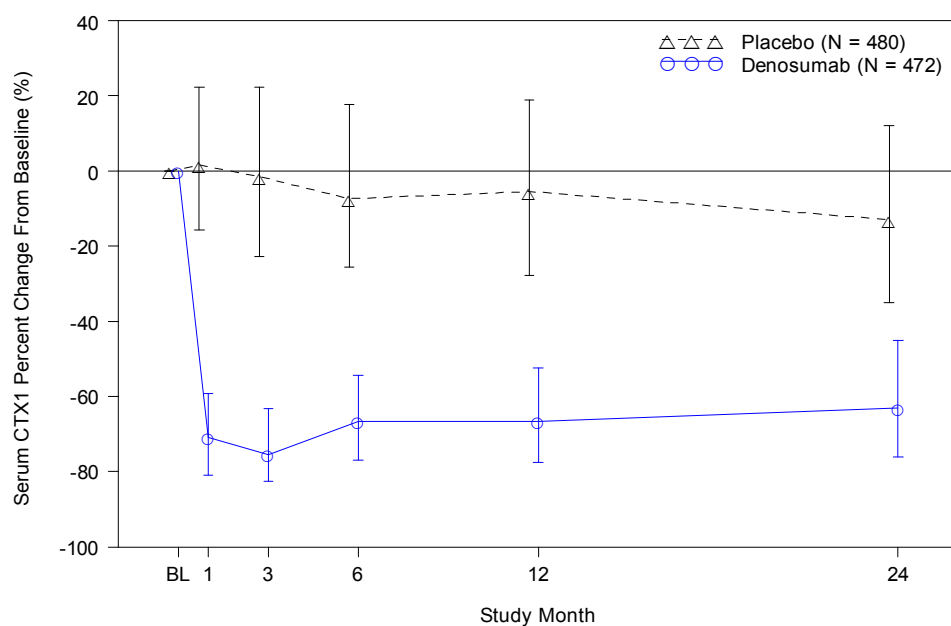
a: Wilcoxon の順位和検定（プラセボとデノスマブの比較）

外国第 III 相骨折評価試験（20030216）及び外国アレンドロネート対照試験（20050141 及び 20050234）においても、プラセボ及びアレンドロネートと比較し、デノスマブは、血清 CTX1 濃度を有意に低下させた。その作用は迅速かつ著明であり、さらに持続的であった（[モジュール 2.7.3 第 3.2.4.1.2、第 3.2.4.1.3 項](#)）。また、引き続き骨形成マーカー（BSAP）を低下させ、かつ持続的に維持した（[モジュール 2.7.3 第 3.2.4.2.2 項](#)）。

以上から、デノスマブは早期かつ持続的に骨代謝マーカーを低下させた。

2.5 臨床に関する概括評価

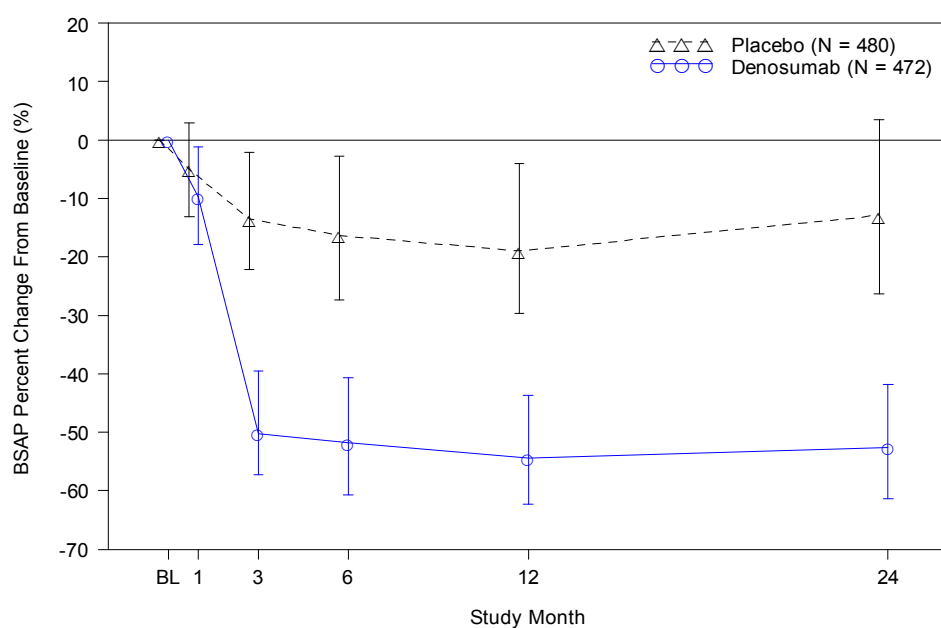
デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Median (interquartile range)

図 4-9 血清 CTX1 のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301）



N = Number of subjects in the analysis set

Median (interquartile range)

図 4-10 BSAP のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301）

デノスマブ

4.2.4 骨質に対する効果

4.2.4.1 骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価

試験 20010223 (12 ヶ月)、試験 20050234 (12 ヶ月)、試験 20030216 (24 ヶ月及び／又は 36 ヶ月) 及び試験 20080098 のそれぞれの骨生検サブスタディーにおいて、骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価を実施した。デノスマブは、骨代謝回転を低下させるものの、正常な層板骨及び正常な石灰化の所見が認められた (モジュール 2.7.4 第 4.3 項)。

4.2.4.2 海綿骨及び皮質骨構造

1) 骨梁関連の構造パラメータ

試験 20030216 (参考) では、マイクロ CT を用いて骨生検検体の微細構造を評価した。デノスマブ投与 24 ヶ月及び 36 ヶ月後において、骨梁数、骨梁間距離、骨体積など、いくつかの骨梁関連の構造パラメータで、プラセボと比較して改善する傾向が認められ、骨代謝の抑制により骨量及び骨構造が維持されていることが示された (モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項)。

2) 皮質骨幅

試験 20030216 (参考) では、QCT を用いて橈骨遠位端及び橈骨骨幹部の皮質骨幅を評価した。プラセボと比較して、デノスマブは、投与 36 ヶ月後の橈骨遠位端及び橈骨骨幹部の皮質骨幅を有意に増加させた (いずれも $p < 0.0001$) (モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項)。

試験 20050179 (参考) では、XtremeCT[®]測定を用いて橈骨遠位端及び脛骨遠位端における皮質骨幅を評価した。プラセボと比較して、デノスマブは、投与 6 ヶ月後から橈骨遠位端における皮質骨幅を著明に増加させた。アレンドロネートは、投与 6 ヶ月及び 12 ヶ月後の橈骨遠位端における皮質骨幅をプラセボよりも増加させたが、デノスマブを上回るものではなかった。脛骨遠位端の皮質骨幅においても類似した効果が認められた。さらに、QCT を用いて橈骨の遠位端、超遠位端、及び骨幹部における皮質骨幅を評価した結果も、XtremeCT[®]の結果及び試験 20030216 の QCT の評価結果と一貫していた (モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項)。

4.2.4.3 骨強度パラメータ

試験 20030216 (参考) では、QCT を用いて、橈骨の超遠位端、遠位端、及び骨幹部の骨断面全体の極慣性モーメント (ねじれに対する抵抗の指標) を評価した。プラセボと比較して、デノスマブは、投与 36 ヶ月後での橈骨の超遠位端、遠位端、及び骨幹部における骨断面全体の極慣性モーメントを有意に増加させた (いずれの部位も、 $p < 0.0001$) (モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項)。

試験 20050179 (参考) も、試験 20030216 (参考) と同様に、デノスマブは、骨強度に関連するパラメータである極慣性モーメントを増加させた。デノスマブの極慣性モーメント平均増加率は、アレンドロネート群よりも大きかった (モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項)。

試験 20030216 サブスタディー (参考) では、DXA を用いた HSA 法により大腿骨頸部 (最狭部)、大腿骨転子部、大腿骨骨幹部の骨強度を表す平均断面係数 (曲げ荷重に対する抵抗の

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

指標）及び坐屈比（buckling ratio）を評価した。プラセボと比較して、デノスマブは、大腿骨頸部（最狭部）及び大腿骨転子部では投与 6 ヶ月後から、大腿骨骨幹部では投与 12 ヶ月後から平均断面係数（曲げ荷重に対する抵抗の指標）を有意に増加させた。坐屈比（buckling ratio）においても大腿骨頸部（最狭部）及び大腿骨転子部では投与 6 ヶ月後から、大腿骨骨幹部では投与 12 ヶ月後から有意に減少させた。プラセボと比較して、デノスマブは、測定した 3 つの部位すべてで、坐屈比（buckling ratio）を減少させ、骨密度、断面積、断面二次モーメント、及び平均皮質骨幅を増加させた（いずれも $p \leq 0.0005$ ）（[モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項](#)）。

試験 20040132（参考）における DXA を用いた HSA 法による評価結果も、試験 20030216 サブスタディーの評価結果と一貫していた（[モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項](#)）。

以上から、デノスマブは、正常な骨組織を維持し、皮質骨幅の増加、骨梁関連の構造パラメータ、及び骨強度パラメータを改善することが示された。

4.3 効果の持続、耐薬性

国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）では、2 年間の盲検期（治療期 1）を終了後、3 年目の非盲検期（治療期 2）を実施した。本項では、デノスマブの 3 年間投与による有効性の結果を第 4.3.1 項～[第 4.3.3 項](#)に示した（2 年間の治療期 1 にプラセボを投与し、続く 1 年間の治療期 2 にデノスマブを投与したプラセボからの移行群での有効性の結果は[モジュール 2.7.3](#)を参照）。本試験では、2 年間の治療期 1 を完了し、3 年目の治療期 2 に移行した被験者数は 810 名、治療期 2 を完了した被験者数は 775 名であった。

外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした外国試験 20060289 は、試験 20030216 の投与期間 3 年を完了した 4550 名の被験者が組み入れられており、20██年██月██日時点でデノスマブを最長 5 年以上投与している。試験期間全体を通じて、デノスマブは骨折抑制効果、骨密度及び骨代謝マーカーに対する効果が維持された。試験 20050233 は、試験 20010223 の投与期間 4 年を完了した 124 名の被験者が組み入れられており、そのうち 90 名が 4 年間のデノスマブ投与を完了した（合計 8 年間）。被験者は試験 20010223 の最初の 2 年間に異なる用法・用量のデノスマブを投与されたが、試験 20010223 の後半の 2 年間及び試験 20050233 の 4 年間はデノスマブ 60 mg Q6M の投与を受けた。試験期間全体を通じて、デノスマブは骨密度を時間の経過に伴い増加させ、骨代謝マーカー（血清 CTX1 及び BSAP）の低下を投与期間中、継続的に維持した（[モジュール 2.7.3 第 5.1.2 項](#)）。

上記国内外の成績では、デノスマブの投与開始後 3 年目以降も骨折抑制効果、骨密度及び骨代謝マーカーに対する効果は維持されることが示唆された。

4.3.1 骨折抑制効果

国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）では、デノスマブ継続群での 3 年間の椎体骨折の累積発生率（95% CI）は Kaplan-Meier 推定値で 3.8%（2.4, 6.1）であり、治療期 1 の 2 年間の発生率 3.6%（2.2, 5.8）と同様に低かった（[モジュール 2.7.3 第 5.1.1.1 項](#)）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

デノスマブ継続群での3年間の非椎体骨折の累積発生率（95% CI）は、Kaplan-Meier 推定値で5.1%（3.4, 7.7）であり、治療期1の2年間の発生率4.1%（2.6, 6.5）と同程度であった（表4-4、モジュール2.7.3 第5.1.1.2.1項）。

大腿骨近位部骨折は、デノスマブ継続群では認められなかった（モジュール2.7.3 第5.1.1.2.2項）。

表 4-4 36 カ月までの椎体骨折及び非椎体骨折発生率の推移
（試験 AMG162-A-J301、デノスマブ継続群）

	N1	36 カ月時の粗発生率（%）	Kaplan-Meier 推定値（95% CI） ^a		
			0-12M	0-24M	0-36M
椎体骨折	467	3.6	1.9 (1.0, 3.7)	3.6 (2.2, 5.8)	3.8 (2.4, 6.1)
非椎体骨折	472	4.7	1.3 (0.6, 2.9)	4.1 (2.6, 6.5)	5.1 (3.4, 7.7)

N1 = Number of subjects in the analysis set

a: 95% CI is calculated using Greenwood's formula

4.3.2 骨密度に対する効果

国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）でのデノスマブ継続群では、3年間継続して各部位（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3）の骨密度の増加が認められた（表4-5、モジュール2.7.3 第5.1.1.3項）。

表 4-5 36 カ月までのベースラインからの骨密度変化率
（試験 AMG162-A-J301、デノスマブ継続群）

	投与 12 カ月後		投与 24 カ月後		投与 36 カ月後	
	n	平均（SD） %	n	平均（SD） %	n	平均（SD） %
腰椎（L1-L4）	441	6.64 (3.587)	441	9.13 (4.132)	441	11.03 (4.988)
大腿骨近位部	464	3.50 (2.993)	464	4.63 (3.295)	464	5.26 (3.559)
大腿骨頸部	464	2.77 (4.671)	464	4.00 (4.449)	464	4.80 (4.924)
橈骨遠位端 1/3	446	0.24 (2.959)	447	0.50 (2.893)	447	0.87 (3.001)

n = 各骨密度の解析セットでの被験者数

4.3.3 骨代謝マーカーに対する効果

国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）では、骨吸収マーカーである血清 CTX1 濃度は、投与 25 カ月後の測定時点で、デノスマブ継続群、プラセボからの移行群ともに低下し、抑制率は同程度であった。投与 36 カ月後での中央値（四分位範囲）は、デノスマブ継続群では-50.73%（-70.23%～-27.23%）、プラセボからの移行群では-67.74%（-77.71%～-52.90%）であった。デノスマブ継続群におけるベースラインから投与 36 カ月後の血清 CTX1 濃度の変化率（中央値）は 50%程度の低下を維持していた。プラセボからの移行群は、デノスマブ継続群の1年目と同様の推移を示した（モジュール2.7.3 第5.1.1.4.1項）。

骨形成マーカーである BSAP 濃度は、投与 25 カ月後の測定時点で、デノスマブ継続群で低下が維持され、プラセボからの移行群は低下し、投与 36 カ月後での中央値（四分位範囲）は、

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

デノスマブ継続群では-51.82% (-59.20%~-41.88%)、プラセボからの移行群では-53.31% (-61.36%~-42.70%) であった。デノスマブ継続群におけるベースラインから投与 36 ヶ月後の BSAP 濃度の変化率（中央値）は 50%程度の低下を維持した。プラセボからの移行群では、デノスマブ継続群の 1 年目と同様の推移を示した（モジュール 2.7.3 第 5.1.1.4.2 項）。

以上より、デノスマブの骨代謝マーカーに対する効果は、投与開始後 3 年目も維持されることが示された。

4.4 投与中止後の骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に及ぼす影響

骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に対するデノスマブ投与の中止の影響について、外国参考試験 20010223、20040132、20080747 及び 20080287 から得られたデータを示す。

試験 20040132 では、デノスマブ 24 ヶ月間投与後、投与を中止し、24 ヶ月間経過観察した。腰椎及び大腿骨近位部の骨密度は、デノスマブ投与中止後 12 ヶ月の間で、ほぼベースラインレベルに戻り、投与中止後 12~24 ヶ月の間は、減少の傾向を示した（モジュール 2.7.3 第 5.2 項）。デノスマブ群における骨吸収マーカーは、デノスマブ投与終了後 3 ヶ月以内にベースラインを超える値まで増加し、投与 18 ヶ月後までにプラセボと同程度まで低下した。骨吸収マーカーに続いて骨形成マーカーの増加も認められ、デノスマブ投与終了後 6 ヶ月以内にベースライン値を超える値まで増加した。投与 24 ヶ月後の骨形成マーカーの値は、ベースライン値と同程度であった（モジュール 2.7.3 第 5.2 項）。

試験 20010223（24 ヶ月間投与中止）においてデノスマブ投与を中止したときの結果は、試験 20040132 の結果と一貫していた（モジュール 2.7.3 第 5.2 項）。

上記の 2 試験では、デノスマブ投与中止後に、骨折発生頻度の明らかな増加は認められなかった。

試験 20080747 では、デノスマブ投与中止後の橈骨遠位端及び脛骨遠位端の皮質骨幅を HR-pQCT にて評価した結果、プラセボ群よりも高値を保ちつつ、治療前のレベル（試験 20050179 の初回デノスマブ投与前）にまで戻ることが確認された（モジュール 2.7.3 第 5.2 項）。

試験 20080287（試験 20050179、20050141、20060237、及び 20030216 を終了・中止した被験者の骨組織を用いた）において、デノスマブ投与中止後の骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価を実施し、デノスマブの骨代謝に与える影響は可逆的であることが示唆された。

以上より、デノスマブ投与中止により、骨密度、骨代謝マーカー、皮質骨幅は、投与開始前のレベルに戻ることが示され、デノスマブの骨に対する作用は可逆的であることが示唆された。現在得られているデータからは、投与中止後の過度の骨折リスクは示されていない。

4.5 用法に対する選好度及び満足度

外国試験 20050141 及び 20050234（いずれも参考）において、デノスマブ 60 mg Q6M 皮下投与とアレンドロネート 70 mg QW 経口投与との選好度及び満足度について調査した。いずれの試験においても、毎週投与の経口剤よりも 6 ヶ月ごとの皮下投与の方が好まれ、6 ヶ月

デノスマブ

ごとの投与頻度に関する満足度も高かった。

4.6 全般的な有効性の結論

本承認申請でのピボタル試験である国内第 III 相骨折評価試験 AMG162-A-J301 では日本人骨粗鬆症患者に対する 2 年間の椎体骨折の累積発生率（Kaplan- Meier 推定値）で、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された（主要評価項目、表 4-1）。正常及び既に骨折を有する椎体の骨折（新規椎体骨折及び増悪を含む椎体骨折）、新規椎対骨折、臨床症状を伴う椎体骨折（臨床椎体骨折）、及びそれに続く椎体骨折の連鎖（2 椎体以上の骨折）に対する抑制効果が認められた。試験 AMG162-A-J301 は、非椎体骨折発生率における統計学的検出力を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）に対する抑制傾向が認められた。外国人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の 3 年間の累積発生率におけるデノスマブ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外国試験 20030216（参考）では、プラセボに対する 3 年間の相対リスク減少率を新規椎体骨折で 68%（ $p < 0.0001$ ）、非椎体骨折で 20%（ $p = 0.0106$ ）、及び大腿骨近位部骨折で 40%（ $p = 0.0362$ ）低下させた。デノスマブの骨粗鬆症患者に対する強い骨折抑制効果は、骨密度、既存椎体骨折、年齢、及び性別の部分集団でも一貫して示された。アレンドロネート（35 mg QW 経口投与）は、投与 2 年間で骨折抑制効果を有することが認められたが、数値上、デノスマブを上回るものではなかった（表 4-1）。デノスマブは、部分集団を問わず、投与後早期から投与期間を通じて持続的に海綿骨及び皮質骨を主とするすべての測定部位の平均骨密度変化率を増加させた。アレンドロネート（35 mg QW 経口投与）は、投与期間を通じて、平均骨密度変化率を増加させたが、すべての測定時期、測定部位において、デノスマブを上回るものではなく、皮質骨の割合が高い橈骨遠位端 1/3 では骨密度増加は認められなかった。

デノスマブ群では、骨吸収マーカー（血清 CTX1）が迅速に低下した後、骨形成マーカー（BSAP）が低下し、その効果は持続した。アレンドロネート（35 mg QW 経口投与）の骨代謝マーカーに対する効果は、投与開始 6 ヶ月以降、数値上デノスマブと同程度となったが、投与開始 3 ヶ月まではデノスマブを上回るものではなかった。

デノスマブは、正常な骨組織を維持し、皮質骨幅の増加、骨梁関連の構造パラメータ、及び骨強度パラメータを改善することが示された。

デノスマブは、投与開始後 3 年目以降も、骨密度及び骨代謝マーカーに対する効果を維持することが示唆され、投与開始後 2 年間の骨折発生率と同様に低かった。

デノスマブ投与中止により、骨密度、骨代謝マーカー、皮質骨幅は、投与開始前のレベルに戻り、デノスマブの骨に対する作用は可逆的であることが示唆された。現在得られているデータからは、デノスマブ投与中止後、過度の骨折リスクは示されていない。

デノスマブ 60 mg Q6M 皮下投与とアレンドロネート 70 mg QW 経口投与との選好度及び満足度について調査した結果、毎週投与の経口剤よりも 6 ヶ月ごとの皮下投与の方が好まれ、6

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ヵ月ごとの投与頻度に対する満足度も高かった。

デノスマブ

5. 安全性の概括評価

デノスマブの安全性評価は、国内外 27 試験（評価試験 11 試験、参考試験 16 試験）で行った（図 1-2）。主たる安全性評価の解析対象集団は、本剤の使用が想定される患者集団である日本人骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相試験 20050172（12 ヶ月）及び第 III 相試験 AMG162-A-J301（24 ヶ月の二重盲検期）から構成される Japan Safety Analysis Set とした。試験 AMG162-A-J301 については、デノスマブ継続群（デノスマブを 3 年間継続投与）及びプラセボからの移行群（プラセボを 2 年間及びデノスマブを 1 年間投与）の安全性について記述した。死に至った有害事象は、評価試験及び参考試験のすべての国内外臨床試験を対象とした。外国で承認申請時に提出した 3 つの解析対象集団（Primary PMO Safety Analysis Set、Secondary PMO Safety Analysis Set、Primary HALT Safety Analysis Set）も必要に応じて参照し、安全性を評価した。

- Japan Safety Analysis Set: 日本人骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相試験 20050172 及び第 III 相試験 AMG162-A-J301 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を対象とした（試験 20050172 [12 ヶ月] 及び試験 AMG162-A-J301 [投与 24 ヶ月の二重盲検期] のデータを併合した）。また、試験 AMG162-A-J301 で参考対照群（非盲検）として設定されたアレンドロネート群に割り付けられ、治験薬の投与を少なくとも 1 回は投与された被験者も本データセットの対象とした。
- Primary PMO Safety Analysis Set (参考): 外国人閉経後骨粗鬆症患者又は外国人閉経後低骨密度患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験で、少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての外国人被験者を対象とした（試験 20030216 及び 20040132 投与期[24 ヶ月] のデータを併合した）。
- Secondary PMO Safety Analysis Set (参考): 外国人閉経後骨粗鬆症患者又は外国人閉経後低骨密度患者を対象とした実薬（アレンドロネート）対照試験にて、少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての外国人被験者を対象とした（試験 20050141、20050179、及び 20050234 のデータを併合した。試験 20050179 のプラセボ投与群は本解析対象集団から除外した）。
- Primary HALT Safety Analysis Set (参考): ホルモン抑制療法（hormone-ablation therapy: HALT）に伴う外国人骨量減少患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験で、少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての外国人被験者を対象とした（試験 20040135 投与期 [24 ヶ月] 及び 20040138 投与期 [36 ヶ月] のデータを併合した）。

5.1 デノスマブの曝露量

本承認申請の評価試験には第 I 相試験 9 試験、第 II 相試験 1 試験、及び第 III 相試験 1 試験の合計 11 試験が含まれ、合計で 1265 名にデノスマブが少なくとも 1 回投与された。

第 I 相試験 9 試験では、本承認申請における推奨用量である 60 mg を投与した 331 名を含む、632 名にデノスマブを 1 回以上投与した。国内試験 20030164 では、日本人閉経後女性 30 名にデノスマブ 0.03～3.0 mg/kg を単回皮下投与した（モジュール 2.7.4 第 1.2.1 項）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Japan Safety Analysis Set では、デノスマブを投与した被験者 633 名 (14 mg: 53 名、60 mg: 529 名、100 mg: 51 名)、プラセボを投与した被験者 535 名、及びアレンドロネート 35 mg を投与した被験者 242 名が含まれる。本解析対象集団でのデノスマブの曝露期間は 12 ヶ月以上が 585 名、24 ヶ月以上が 421 名であり、最大累積投与量は 240 mg、曝露人年は 1035.9 人・年、被験者 1 人あたりの累積曝露 (平均値 [SD]) は約 1.64 (0.54) 年であった (モジュール 2.7.4 第 1.2.2 項)。

試験 AMG162-A-J301 の 1 年間の非盲検延長投与 (盲検投与期と合わせて 3 年間投与) のデノスマブ 60 mg Q6M 継続投与群では、曝露期間 24 ヶ月以上が 421 名、曝露期間 36 ヶ月以上が 391 名であった。最大累積投与量は 360 mg、曝露人年は 1283.0 人・年であり、被験者 1 人あたりの累積曝露 (平均値 [SD]) は約 2.70 (0.73) 年であった (モジュール 2.7.4 第 1.2.2 項)。

アムジェン社が閉経後骨粗鬆症及び骨量減少を伴う疾患に対する適応取得を目的に、外国での承認申請にて提出した安全性解析対象集団では、デノスマブ 60 mg が少なくとも 1 回投与された被験者は、合計 5839 名 (Primary PMO Safety Analysis Set [4050 名]、Secondary PMO Safety Analysis Set [929 名]、Primary HALT Safety Analysis Set [860 名])、プラセボが少なくとも 1 回は投与された被験者数は、合計 4886 名 (Primary PMO Safety Analysis Set [4041 名]、Primary HALT Safety Analysis Set [845 名])、アレンドロネート 70 mg が少なくとも 1 回投与された被験者数は Secondary PMO Safety Analysis Set で 916 名であった (モジュール 2.7.4 第 1.2.3 項)。

試験 20060289 では、デノスマブ 60 mg Q6M 投与での曝露期間 5 年までのデータ (2343 名) が得られている。試験 20050233 では、デノスマブの曝露期間 8 年までのデータ (124 名) が得られている。

5.2 安全性の評価

デノスマブの臨床開発計画全体にわたり、治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者を対象に、治療中に発現した有害事象を収集し、それら有害事象の重症度、重篤度、治験薬との関連性、発現時期と継続期間、転帰を評価することにより、安全性評価を行った。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図、バイタルサイン (心拍数、収縮期及び拡張期血圧) は定期的に評価した。安全性解析に用いる重要な血液学的及び血液生化学的パラメータの測定は中央検査機関を用いて均一性を保った。

試験 AMG162-A-J301 では、データモニタリング委員会において盲検下で定期的に安全性データが監視された。顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) が疑われた事象は、歯科口腔外科領域の医学専門家により中央判定された。

試験 20030216 及び 20040138 では、外部専門家委員会において、心血管系の重篤な有害事象及び ONJ が判定された。

デノスマブ

5.3 人口統計学的特性とベースライン特性

日本人骨粗鬆症患者で構成される Japan Safety Analysis Set のベースライン時の人口統計学的特性は、平均年齢 (SD) はデノスマブ群合計 68.8 (7.5) 歳、プラセボ群合計 68.6 (7.7) 歳、及びアレンドロネート群 71.0 (7.3) 歳、平均体重 (SD) はデノスマブ群合計 50.99 (6.90) kg、プラセボ群合計 51.36 (7.80) kg、及びアレンドロネート群 50.51 (6.75) kg であった。女性はすべて閉経後であった。女性の割合は、デノスマブ群合計 96.4%、プラセボ群合計 95.5%、及びアレンドロネート群 95.0%、男性の割合はデノスマブ群合計 3.6%、プラセボ群合計 4.5%、及びアレンドロネート群 5.0% であり、デノスマブ群合計とプラセボ群合計で大きな違いは認められなかった。アレンドロネート群の人口統計学的特性は、デノスマブ群合計及びプラセボ群合計と大きな違いは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 1.3.1 項)。

Japan Safety Analysis Set を構成する試験 AMG162-A-J301 と試験 20050172 の人口統計学的特性は、それぞれの試験での適格性基準の違いによる平均年齢 (SD) (69.6 [7.5] 歳と 65.1 [6.8] 歳)、及び平均閉経後経過年数 [SD] (20.4 [8.9] 年と 15.8 [7.3] 年) の違いを除き、概ね類似していた (モジュール 2.7.4 第 1.3.1 項)。したがって、日本人骨粗鬆症患者における幅広い年齢層でのデノスマブの安全性評価するために、Japan Safety Analysis Set は妥当な解析集団と判断された。試験 AMG162-A-J301 の 1 年間の非盲検期 (盲検投与期と合わせて 3 年間投与) での人口統計学的特性は、Japan Safety Analysis Set と類似していた (モジュール 2.7.4 第 1.3.1 項)。

外国解析対象集団 (Primary PMO Safety Analysis Set、Secondary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set) では、ベースライン時の人口統計学的特性に、デノスマブ群と、対照群間 (プラセボ群又はアレンドロネート群) で大きな違いは認められなかった。Primary HALT Safety Analysis Set での大部分の被験者は、試験登録時点で 6 ヶ月を超える HALT を受けていた (モジュール 2.7.4 第 1.3.2 項)。

5.4 安全性の結果

比較的良好に見られる有害事象、死に至った有害事象、その他の重篤な有害事象を第 5.4.1 項に記載した。デノスマブの骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、モノクローナル抗体投与に対する反応、及び先行するデノスマブの臨床試験成績 (骨粗鬆症以外の効能・効果も含む) に基づき、その他の重要な有害事象として低カルシウム血症、ONJ、感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症、湿疹、骨折遷延治癒、膵炎、非定型骨折を設定し、デノスマブとの関連性を第 5.4.2 項に記載した。骨組織学的評価、骨組織形態学的評価、免疫原性、臨床検査値とバイタルサイン、及び心電図評価への影響を第 5.4.3 項～第 5.4.6 項に記載した。

5.4.1 有害事象の概要

Japan Safety Analysis Set 1168 名 (デノスマブ群合計 633 名、プラセボ群合計 535 名) での有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 93.7% (593/633) 及びプラセボ群合計 92.5% (495/535)、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群合計 18.6% (118/633) 及び

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

プラセボ群合計 16.8% (90/535) であった。死に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 0.8% (5 名) 及びプラセボ群合計 0.9% (5 名)、治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は、デノスマブ群合計 0.3% (2 名) 及びプラセボ群合計 0.4% (2 名) であった (第 5.4.1.2 項)。重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 12.3% (78/633) 及びプラセボ群合計 13.5% (72/535)、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群合計 2.2% (14/633)、プラセボ群合計 1.5% (8/535) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 4.7% (30/633) 及びプラセボ群合計 6.2% (33/535)、治験薬との関連性があると判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群合計 0.8% (5/633) 及びプラセボ群合計 1.5% (8/535) であった。試験の中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 2.1% (13/633)、プラセボ群合計 0.7% (4/535)、治験薬との関連性があると判定された試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群合計 0.2% (1/633) 及びプラセボ群合計 0.2% (1/535) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1 項)。Japan Safety Analysis Set のアレンドロネート群 (242 名) の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験の中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群合計と大きな違いはなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1 項)。

試験 AMG162-A-J301 の 1 年間の非盲検延長投与 (盲検投与期と合わせてデノスマブ 3 年間投与) で、累積曝露期間延長による安全性への影響は認められていない (第 5.4.10 項)。

外国解析対象集団 (Primary PMO Safety Analysis Set、Secondary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set) では、Japan Safety Analysis Set と同様に、有害事象 (有害事象全体、治験薬との関連性があると判定された有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験の中止に至った有害事象) の発現率にデノスマブ群とプラセボ又はアレンドロネート対照群との間で大きな違いは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1 項)。

デノスマブの曝露期間 5 年の患者を有する試験 20060289 及び曝露期間 8 年の患者を有する試験 20050233 で、累積曝露期間延長による安全性への影響は認められていない (第 5.4.10 項)。

以上より、有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現率、並びに治験薬との関連性があると判定された有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現率に、デノスマブとプラセボとの間で大きな違いは認められなかった。

5.4.1.1 比較的良好に見られる有害事象

Japan Safety Analysis Set 1168 名 (デノスマブ群合計 633 名、プラセボ群合計 535 名) において比較的良好に見られた有害事象 (デノスマブ群合計又はプラセボ群合計で発現率 5%以上) は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (デノスマブ群合計 43.1%、プラセボ群合計 41.9%)、背部痛 back pain (14.1%、12.0%)、挫傷 contusion (13.6%、15.3%)、変形性関節症 osteoarthritis (12.8%、8.6%)、齲歯 dental caries (11.8%、12.7%)、便秘 constipation (9.6%、7.1%)、湿疹 eczema (8.7%、8.6%)、歯周炎 periodontitis (7.3%、5.2%)、高血圧 hypertension (7.1%、6.9%)、関

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

節痛 arthralgia (7.1%、5.6%)、上気道の炎症 upper respiratory tract inflammation (7.0%、8.0%)、口内炎 stomatitis (6.2%、4.7%)、頭痛 headache (6.2%、4.5%)、膀胱炎 cystitis (5.1%、6.0%)、白内障 cataract (4.6%、5.2%)、関節周囲炎 periarthritits (4.1%、6.0%)、四肢痛 pain in extremity (4.1%、5.4%)、及び接触性皮膚炎 dermatitis contact (3.6%、5.4%) であった。多くの有害事象は、軽度又は中等度であった。グレード3 (重度) の有害事象 (デノスマブ群合計 3.8%、プラセボ群合計 2.6%)、グレード4 (生命を脅かす) の有害事象 (0%、0.2%)、又はグレード5 (死に至った) の有害事象 (0.8%、0.9%) が認められた (モジュール 2.7.4 第 2.1.1.1 項)。治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群合計 18.6%、プラセボ群合計 16.8%) のうち、いずれかの投与群で発現率 2%以上の治験薬との関連性があると判定された有害事象は認められなかった。治験薬との関連性があると判定された有害事象の多くは、軽度又は中等度であった。グレード3 の有害事象の発現率 (デノスマブ群合計 0.9%、プラセボ群合計 0.2%)、グレード4 及びグレード5 の有害事象の発現率は、両投与群ともそれぞれ 0.4% 以下であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.1.1 項)。Japan Safety Analysis Set のアレンドロネート群 (242 名) に比較的良好に見られた有害事象 (種類、発現率、及び重症度) 及び治験薬との関連性があると判定された有害事象 (種類、発現率、及び重症度) は、デノスマブ群合計と大きな違いはなかった。(モジュール 2.7.4 第 2.1.1.1 項)。

外国解析対象集団 (Primary PMO Safety Analysis Set、Secondary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set) でのデノスマブ、プラセボ、及びアレンドロネートいずれかの投与群で発現率 10%以上の有害事象は、デノスマブ群と対照群 (プラセボ又はアレンドロネート) との間で大きな違いは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.1.2 項)。また、その有害事象は Japan Safety Analysis Set と類似していた。

以上より、比較的良好に見られる有害事象並びに治験薬との関連性があると判定された有害事象と、その発現率及び重症度は、デノスマブとプラセボとの間で大きな違いは認められず、その多くは軽度から中等度であったことから、重要な臨床的転帰には至らないことが示唆された。

5.4.1.2 死に至った有害事象

評価試験 11 試験では合計 17 名 (試験 AMG162-A-J301 の治療期 1 のデノスマブ群 5 名及びプラセボ群 5 名。試験 AMG162-A-J301 の治療期 2 のデノスマブ継続群 4 名及びプラセボからの移行群 2 名。試験 20050241 のデノスマブ 60 mg 単回皮下投与群 1 名) に死に至った有害事象が認められた。治験薬との関連性があると判断された事象は、試験 AMG162-A-J301 の治療期 1 のデノスマブ群 2 名 (心不全 cardiac failure、くも膜下出血 subarachnoid haemorrhage) 及びプラセボ群 2 名 (結腸癌 colon cancer、急性心不全 cardiac failure acute)、並びに試験 AMG162-A-J301 の治療期 2 のデノスマブ継続群 1 名 (急性心筋梗塞 acute myocardial infarction) 及びプラセボからの移行群 1 名 (膵癌 pancreatic carcinoma) であった。その他の事象は、すべて治験薬との関連性は否定された (モジュール 2.7.4 第 2.1.2.1 項)。

Primary PMO Safety Analysis Set で 160 名 (デノスマブ群 70 名、プラセボ群 90 名)、Secondary

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

PMO Safety Analysis Set で 3 名（デノスマブ群 2 名、アレンドロネート群 1 名）、及び Primary HALT Safety Analysis Set で 92 名（デノスマブ群 45 名、プラセボ群 47 名）に、死に至った有害事象が認められた。その他の試験では、試験 20010223 で 4 名（デノスマブ群）、試験 20050233 で 6 名（デノスマブ群）、試験 20060289 で 26 名（デノスマブ群）、試験 20080098 で 1 名（デノスマブ群）に死に至った有害事象が認められた。Primary PMO Safety Analysis Set において死に至った有害事象を発現した被験者のうちデノスマブ群の 5 名に、治験薬との関連性があると判定された事象が認められ（小脳腫瘍 cerebellar tumor、心筋梗塞 myocardial infarction、卵巣癌 ovarian cancer、膵炎 pancreatitis、急性膵炎 acute pancreatitis）、その他の試験で死に至った有害事象はすべて治験薬との関連性は否定された（[モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2 項](#)）。

5.4.1.3 その他の重篤な有害事象

Japan Safety Analysis Set 1168 名（デノスマブ群合計 633 名、プラセボ群合計 535 名）における重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群合計の 12.3%（78/633）及びプラセボ群合計の 13.5%（72/535）であった。いずれかの投与群で発現率 2%以上であった重篤な有害事象はなく、いずれかの投与群で 3 名以上に認められた重篤な有害事象は、椎間板突出 intervertebral disc protrusion（デノスマブ群合計 0.6%、プラセボ群合計 0.2%）、脳梗塞 cerebral infarction（0.6%、0%）、乳癌 breast cancer（0.5%、0.6%）、腰部脊柱管狭窄症 lumbar spinal stenosis（0.5%、0.2%）、変形性関節症 osteoarthritis（0.5%、0.2%）、くも膜下出血 subarachnoid haemorrhage（0.5%、0.2%）、白内障 cataract（0.3%、1.3%）、及び結腸ポリープ colonic polyp（0.3%、0.9%）であった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群合計の 2.2%（14/633）及びプラセボ群合計の 1.5%（8/535）であった。2 名以上で治験薬との関連性は否定できないと判断された重篤な有害事象は、デノスマブ群での虚血性大腸炎 colitis ischaemic（2 名 [0.3%]）の 1 事象であり、特定の事象への偏りは認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.3.1 項](#)）。Japan Safety Analysis Set のアレンドロネート群（242 名）の重篤な有害事象に、デノスマブ群合計と大きな違いは認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.3.1 項](#)）。

外国解析対象集団（Primary PMO Safety Analysis Set、Secondary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set）における重篤な有害事象の発現率にデノスマブ群と対照群（プラセボ又はアレンドロネート）との間で大きな違いは認められなかった。比較的頻度の高い重篤な有害事象は、Primary PMO Safety Analysis Set では骨関節炎 osteoarthritis（デノスマブ群 1.6%、プラセボ群 2.0%）、Secondary PMO Safety Analysis Set では憩室炎 diverticulitis（デノスマブ群 0.4%、アレンドロネート群 0%）、乳癌 breast cancer（0.2%、0.5%）、頸動脈狭窄 carotid artery stenosis（0.2%、0%）、胆石症 cholelithiasis（0.2%、0%）、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain（0.1%、0.3%）、肺炎 pneumonia（0.1%、0.3%）、脳血管発作 cerebrovascular accident（0.1%、0.2%）、脛骨骨折 tibia fracture（0.1%、0.2%）、歯牙破折 tooth fracture（0%、0.2%）、及び一過性脳虚血発作 transient ischemic attack（0%、0.2%）、Primary HALT Safety Analysis Set では心筋梗塞 myocardial infarction（デノスマブ群 1.7%、プラセボ群 2.1%）であった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.3.3 項](#)）。また、その有害事象は Japan Safety Analysis Set と類似

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

していた。

以上より、重篤な有害事象とその発現率は、デノスマブとプラセボとの間で大きな違いは認められなかった。日本人骨粗鬆症患者において、デノスマブ投与による発現率が1%以上の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象に関して、特定の事象への偏りは認められなかった。

5.4.2 その他の重要な有害事象

本項は、デノスマブの骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、モノクローナル抗体投与に対する反応、及び先行するデノスマブの臨床試験成績（骨粗鬆症以外の効能・効果も含む）に基づいて設定した事象であり、アレンドロネートの評価は適切ではなく、実施しなかった。

5.4.2.1 低カルシウム血症

デノスマブは骨吸収を抑制し、その結果として、血清カルシウム濃度を低下させる可能性があるため、十分なカルシウムとビタミン D を補給した上で、デノスマブと低カルシウム血症の有害事象（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項](#)で定義）との関連性を検討した。

Japan Safety Analysis Set での低カルシウム血症の有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 0.5% (3/633) であり、プラセボ群では認められなかった。すべての有害事象が軽度の低カルシウム血症 hypocalcaemia（デノスマブ群合計 0.3%）及び血中カルシウム減少 blood calcium decreased (0.2%) として報告され、治験薬との関連性は否定できないと判断された（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1.1 項](#)）。なお、試験 AMG162-A-J301 のデノスマブ群において血中カルシウム減少（発現時の血清カルシウム値 8.1 mg/dL）から約 1 年後に軽度かつ非重篤の筋痙縮 muscle spasm を発現した被験者が 1 名認められた。本被験者は血中カルシウム減少発現後にカルシウム及びビタミン D の一日投与量をそれぞれ 915 mg 及び 600 IU に増量されており、筋痙縮発現期間中の血清カルシウム値は 8.5～9.2 mg/dL の範囲であった。治験責任医師は両事象を治験薬との関連性ありと判断したが、いずれも軽度かつ非重篤であり治験中止又は治験薬投与中止には至らなかった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1.1 項](#)）。

Primary PMO Safety Analysis Set では、デノスマブ群に低カルシウム血症は認められなかった。Primary HALT Safety Analysis Set では、低カルシウム血症の有害事象はデノスマブ群に 0.1% (1/860) 認められた。本事象は、重篤であり、重症度はグレード 3 であったが、治験薬との関連性は否定された（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1.2 項](#)）。

試験 20060289 において、デノスマブ継続投与群の 0.1%未満 (1/2343) 及びプラセボからデノスマブへの移行群の 0.2% (5/2206) に低カルシウム血症が認められたが、いずれも非重篤で一過性の事象であった。重度腎機能障害群で血清カルシウムの低下が増大する傾向が見られた（[モジュール 2.7.4 第 5.1.3.3 項](#)）。

試験 20040245 では腎機能の程度別にアルブミン補正血清カルシウムの変化を分析した結果、腎機能の程度による違いはほとんど認められなかったが、カルシウム及びビタミン D の補充を遵守しなかった末期腎不全患者での無症候性のアルブミン補正血清カルシウム濃度

デノスマブ

7.5 mg/dL 未満への低下が認められた（第 5.4.8 項）。

以上の国内外臨床試験からデノスマブの投与によって、骨粗鬆症患者での発現頻度は低いものの、低カルシウム血症の発現が認められる。腎機能の程度による低カルシウム血症の発現頻度の違いは認められないものの、カルシウム及びビタミン D の補充を遵守しなかった末期腎不全患者にカルシウム濃度の低下が認められたことから、本承認申請の添付文書（案）では、低カルシウム血症の患者を禁忌とするとともに、デノスマブ投与中、必要に応じてカルシウム及びビタミン D の補充を患者に指導するよう注意喚起すること、さらに低カルシウム血症を発症する可能性の高い患者に対して、血清カルシウム値をモニタリングなどを行うことを記載することとした。

5.4.2.2 顎骨壊死（ONJ）

デノスマブは破骨細胞の分化と活性を阻害することによって、骨代謝を抑制することから、ONJ 発現のリスクを上昇させる可能性があるため、デノスマブと ONJ 発現との関連性を検討した。

国内第 III 相試験 AMG162-A-J301 では、歯科口腔外科領域の医学専門家による中央判定を実施し、ONJ と判定された事象が治療期 2 で認められた（詳細は第 5.4.10 項に示す）。国内第 II 相試験 20050172 では、医学専門家による中央判定を行っていないが、ONJ の可能性を示唆する事象は認められなかった。

Primary PMO Safety Analysis Set 及び Primary HALT Safety Analysis Set のいずれにおいても、ONJ と判定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.4 項）。

試験 20060289（試験 20030216 を完了した被験者を対象とした、非盲検、単一投与群試験）では、プラセボからの移行群 2 名（0.1% [20 年 月 日カットオフの中間解析]）及びデノスマブ継続群で 1 名（カットオフ日以降発現）で ONJ と判定された事象が認められた。プラセボからの移行群の 2 名は、ONJ 発現前に抜歯処置を受けていた。デノスマブ継続群の 1 名には ONJ のリスク因子として知られている合併症及び併用薬などは認められなかった。プラセボからの移行群の 1 名を除き、デノスマブ投与は継続され、いずれの被験者においても ONJ は回復した（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.4.2 項）。

デノスマブを使用している進行中の全試験で、ONJ を引き続き積極的に監視している。なお、本承認申請の添付文書（案）には、ONJ を重要な基本的注意の項に記載するとともに、推奨される ONJ の予防方法を記載することとした。

5.4.2.3 感染症

RANKL は、活性化 T 細胞及び B 細胞上、並びにリンパ節に発現しており、デノスマブと感染症発現との関連性を検討した。

Japan Safety Analysis Set での、器官別大分類「感染症及び寄生虫症 infections and infestations」に含まれる有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 58.8% (372/633)、プラセボ群合計 55.5% (297/535) であった。治験薬との関連性があるものの発現率は、デノスマブ群合計 2.4%

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

(15/633)、プラセボ群合計 2.8% (15/535) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.2.2 項)。

Primary PMO Safety Analysis Set 及び Primary HALT Safety Analysis Set での器官別大分類「感染症及び寄生虫症 infections and infestations」に含まれる有害事象の発現率に、デノスマブとプラセボ投与群間で大きな違いは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.2.3 項)。

試験 20030216 では、重篤及び非重篤を含んだ丹毒 erysipelas 及び蜂巣炎 cellulitis の有害事象の発現率は、投与群間で大きな違いは認められなかった (蜂巣炎: 各投与群 0.5%、丹毒: デノスマブ群 0.7% 及び プラセボ群 0.5%) が、蜂巣炎 (デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1% 未満) 及び丹毒 (0.2%、0%) を含んだ重篤な皮膚感染症の発現率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。丹毒は典型的に下肢に発現した局所感染であり、蜂巣炎も一般的に下肢の局所感染であった。皮膚感染症に該当する有害事象の平均入院期間は 5.5 日 (範囲: 1~22 日) であり、多くの患者は抗生物質の投与により回復した。有害事象発現と治験薬投与との時間的関連性はなく、ほとんどの患者は、デノスマブ投与を継続し、再発することなく回復している (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.2.3 項)。Japan Safety Analysis Set において、細菌性蜂巣炎の有害事象は、デノスマブ群合計 1.1% (7/633)、プラセボ群合計 0.6% (3/535) に発現した。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 (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.2.2 項)。

Japan Safety Analysis Set において、器官別大分類「感染症及び寄生虫症 infections and infestations」に含まれる有害事象の発現率に、デノスマブとプラセボとの間で大きな違いは認められなかった。また、デノスマブによる皮膚感染症による入院も認められなかったが、外国試験 20030216 ではプラセボ群と比較してデノスマブ群で発現頻度が高く、現段階で、皮膚における RANKL 活性との関連を完全に否定することはできないため、添付文書 (案) には、入院を要する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、発現時には適切な処置を行うよう注意喚起することとした。

5.4.2.4 悪性腫瘍

デノスマブと悪性腫瘍発現との関連性を検討した。

非臨床試験において、デノスマブ又は RANKL 阻害剤が細胞生存又は増殖、又は腫瘍血管新生の機序を有さないことが示されており、免疫系の評価では、カニクイザルへのデノスマブの長期投与により、リンパ系組織の病理組織学的所見、血中の免疫系細胞又は抗原刺激に対する抗体反応に変化は生じなかった。また、げっ歯類に対するプロトタイプ RANKL 阻害剤 (OPG-Fc) の投与は、基本的な免疫系、ウイルス又は細菌抗原に対する反応、過敏症反応、T 細胞依存性の抗原特異的反応又は自己免疫疾患の経過に影響を与えなかった。

臨床試験成績からは、デノスマブが末梢血免疫細胞サブセットプロファイルや免疫グロブリン産生に意味のある影響を及ぼしたり、日和見真菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染などの免疫不全を引き起こしたりすることはないということが確認されている。さらに、現在までに得られている第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の臨床データからは、健康者集団、免疫

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

低下患者集団のいずれでも、デノスマブ投与に伴って新規悪性腫瘍又は悪性腫瘍の進行に関してリスクがないことを支持している。なお、デノスマブは、日本においてランマーク皮下注 120 mg の販売名で、「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」の適応症で、2012 年 1 月 18 日に承認されている。

Japan Safety Analysis Set での悪性腫瘍（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.3.1 項で定義）の有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 1.6% (10/633) 及びプラセボ群合計 2.1% (11/535) であり、デノスマブ群とプラセボ群の投与群間で大きな差は認められなかった。デノスマブ投与により発現した癌種に特定の傾向は認められなかった。治験薬との関連性があるものの発現率は、デノスマブ群 0.5% (3/633: 乳癌 breast cancer、肺転移 metastases to lung、及び膵癌 pancreatic carcinoma)、プラセボ群 0.6% (3/535: 結腸癌 colon cancer、リンパ腫 lymphoma、及び卵巣癌 ovarian cancer) であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.3.1 項）。

Primary PMO Safety Analysis Set を構成する試験 20030216 の悪性腫瘍の発現率（デノスマブ群 4.8%及びプラセボ群 4.3%）、及び Primary HALT Safety Analysis Set を構成する試験 20040138 新規原発性悪性腫瘍の発現率（デノスマブ群 5.1%、プラセボ群 4.6%）に投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.3.2 項）。デノスマブ群の原発性悪性腫瘍又は新規原発性悪性腫瘍の発現率（全発現率、並びに主な器官部位及び癌種別）は、対応する米国一般集団で予測される発現率と同等以下であると考えられた。

以上より、デノスマブによる悪性腫瘍の発現リスクは低いことが示唆された。

5.4.2.5 心血管系事象

血管の生物学的特性に対する RANKL 阻害の役割は不明である。文献にも相反する結果がみられ、RANKL 阻害によって心血管障害が抑制されることを示すデータもあれば（Crisafulli et al, 2005、Kaden et al, 2004、Kiechl et al, 2004、Malyankar et al, 2000、Min et al, 2000、Bucay et al, 1998）、RANKL 阻害によって心血管障害のリスクが高まることを示した対照的なデータもある（Hofbauer and Schoppet, 2004、Kudlacek et al, 2003、Ueland et al, 2004）。また、RANKL 阻害と動脈硬化性プラーク形成との関連性について、非臨床の文献に様々な報告があるが（Helas et al, 2009、Panizo et al, 2009、Choi et al, 2008、Morony et al, 2008、Bennett et al, 2006、Price et al, 2001、Min et al, 2000）、最近の文献では、抗 RANKL 活性を有する分子は血管石灰化及び動脈硬化性事象のいずれも抑制する可能性が示唆されている（Alexander, 2009、Kiechl et al, 2006、Tintut and Demer, 2006）。

デノスマブが QTc 間隔に間接的又は直接的に影響を与えることを示す所見は認められていない。デノスマブは RANKL に高い親和性 ($K_d: 3 \times 10^{-12} \text{ M}$) を示し、特異的に結合すること、また、デノスマブの分子量は約 150 kD と大きいことから、in vivo で心筋細胞の細胞内への分布は制限される。このため、デノスマブには、カリウムチャネルに対する直接作用はないと考えられる。カニクイザルを用いた心血管系の安全性薬理学試験及び心電図をモニタリングした 12 ヶ月毒性試験などの非臨床試験で、デノスマブは QT/QTc 間隔を直接的又は間接的に延長しないことが確認された（モジュール 2.4 第 2.3 項）。デノスマブの第 I 相及び第 II 相

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

臨床試験では、心電図や QTc に対する影響や、心血管系の有害事象及び重篤な有害事象などを対象とした広範な心血管系の評価を実施したが、デノスマブ投与による心血管系リスクは確認されなかった（モジュール 2.7.4 第 4.2 項）。特に、心電図評価を実施した試験では、デノスマブの投与と臨床的に意味のある心電図の異常との関連性はなく、また、アルブミン補正血清カルシウム濃度の正常範囲を下回る低下が見られた被験者において、心電図の異常及び臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった。

Japan Safety Analysis Set での器官別大分類別「心臓障害 cardiac disorders」の発現率は、デノスマブ群合計 4.3% (27/633) 及びプラセボ群合計 3.2% (17/535) であり、いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いは認められず、特定の傾向も認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.9.1 項）。治験薬との関連性がある有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 0.8% (5/633)、プラセボ群合計 0.9% (5/535) であった。器官別大分類別「心臓障害」での重篤な有害事象の発現率はデノスマブ群合計で 0.9%、プラセボ群合計で 0.9%であり、2 名以上に認められた重篤有害事象は狭心症 angina pectoris (0.3%、0.2%) であった。また、死に至った有害事象は急性心不全 cardiac failure acute (デノスマブ群合計 0.2%) 及び心不全 cardiac failure (プラセボ群合計 0.2%) であった。器官別大分類別「血管障害 vascular disorders」の発現率は、デノスマブ群合計 9.6% (61/633) 及びプラセボ群合計 9.5% (51/535) であり、デノスマブ群とプラセボ群の投与群間で大きな差は認められず、特定の傾向も認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.9.1 項）。治験薬との関連性がある有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 1.3% (8/633)、プラセボ群合計 1.7% (9/535) であった。器官別大分類別「血管障害」での重篤な有害事象の発現率はデノスマブ群合計 0.6%、プラセボ群合計 0.4%であり、2 名以上に認められた重篤有害事象は静脈瘤 varicose vein (0.3%、0%) であった。死に至った有害事象は認められなかった。

外国解析対象集団 (Primary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set) でも「心臓障害 cardiac disorders」及び「血管障害 vascular disorders」の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群との間で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.9.2 項）。

Primary PMO Safety Analysis Set を構成する試験 20030216 では、外部専門家委員会で心血管系の重篤な有害事象と判定された被験者の割合はデノスマブ群 4.8%、プラセボ群 4.6%であった。また、ベースライン時に心血管系事象の発現リスクの高かった被験者集団において、大動脈石灰化に関するスコアのベースラインからの変化で確認した結果、デノスマブとプラセボの投与群間に差は認められなかった。Primary HALT Safety Analysis Set を構成する試験 20040138 でも外部専門家委員会で心血管系の重篤な有害事象と判定された被験者の割合に、投与群間で大きな差は認められなかった（デノスマブ群 10.9%、プラセボ群 11.0%）（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.9.2 項）。

以上から、デノスマブは有害な心血管作用を誘発するリスクは低いと考えられる。

デノスマブ

5.4.2.6 過敏症

デノスマブはヒト型モノクローナル抗体であることから、過敏症のリスクは低いと考えられるものの、すべてのモノクローナル抗体は、理論上、アナフィラキシー様の事象を含む過敏症反応との関連が考えられるため、デノスマブと過敏症との関連性を検討した。

Japan Safety Analysis Set では、過敏症と関連する可能性のある有害事象（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.6.1 項](#)で定義）の発現率は、デノスマブ群合計 18.3%（116/633）及びプラセボ群合計 21.1%（113/535）であり、いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いは認められず、すべての事象が軽度又は中等度であった。治験薬との関連性がある過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 1.4%（9/633）、プラセボ群合計 1.5%（8/535）であった。

外国解析対象集団（Primary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis Set）では、過敏症と関連する可能性のある有害事象（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.6.2 項](#)で定義）の発現率に、デノスマブ群とプラセボ群との間で大きな違いは認められなかった。

以上から、デノスマブによるアナフィラキシー様の事象を含む過敏症反応に関連した有害事象の発現リスクは低いと考えられる。

5.4.2.7 湿疹

Primary PMO Safety Analysis Set で、事後解析した結果、湿疹の有害事象（皮膚炎 dermatitis、アレルギー性皮膚炎 dermatitis allergic、アトピー性皮膚炎 dermatitis atopic、接触性皮膚炎 dermatitis contact、及び湿疹 eczema の合計）の発現率に、デノスマブ群とプラセボ群の投与群間でわずかな違いが認められたため（デノスマブ群 3.1%、プラセボ群 1.7%）、デノスマブと湿疹との関連性を検討した。なお、多くは非重篤かつ軽度であり、治験薬との関連性は否定されている（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.7 項](#)）。また、Primary HALT Safety Analysis Set における湿疹の有害事象の発現率は、投与群間で大きな違いは認められていない（デノスマブ群 1.2%、プラセボ群 1.4%）（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.7.2 項](#)）。

Japan Safety Analysis Set での湿疹の有害事象（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.7.1 項](#)で定義）の発現率は、デノスマブ群合計 14.5%（92/633）及びプラセボ群合計 16.4%（88/535）であり、比較的良好に見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は、湿疹 eczema（デノスマブ群合計 8.7%、プラセボ群合計 8.6%）及び接触性皮膚炎 dermatitis contact（3.6%、5.4%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いは認められず、すべての事象が軽度又は中等度であった。治験薬との関連性があるものは、デノスマブ群合計 0.8%（5/633）、プラセボ群合計 1.3%（7/535）であり、このうちいずれかの投与群で 2 名以上に認められたものは湿疹 eczema（デノスマブ群合計 0.5%、プラセボ群合計 1.1%）であった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.7.1 項](#)）。

投与部位に関連した有害事象（注射部位疼痛 injection site pain、紅斑 erythema、血腫 hematoma、そう痒感 pruritis、刺激感 irritation など）が認められた被験者はほとんどなかった（Japan Safety Analysis Set のデノスマブ群合計及びプラセボ群合計ともに 0.2% [各 1 名]、Primary PMO

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Safety Analysis Set の両投与群 [デノスマブ及びプラセボ] とともに 1%未満、及び Primary HALT Safety Analysis Set の両投与群 [デノスマブ及びプラセボ] とともに約 1%) (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.7 項)。

以上から、デノスマブによる湿疹及び投与部位に関連した有害事象の発現リスクは低いと考えられる。

5.4.2.8 膵炎

Primary PMO Safety Analysis Set を構成する試験 20030216 において、膵炎 pancreatitis による死に至った有害事象の発現率に、デノスマブ群とプラセボ群の投与群間で、数値上の違いが認められたため、膵炎の有害事象について検討した。なお、他の国内外の臨床試験では数値上の違いは認められていない (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.10 項)。

Japan Safety Analysis Set において MedDRA 基本語を特定して集計した急性膵炎 pancreatitis acute の有害事象の発現率は、デノスマブ群合計 6.8% (43/633)、プラセボ群合計 6.4% (34/535) であった。このうち比較的良く見られた有害事象 (いずれかの投与群で発現率 2%以上) は上腹部痛 abdominal pain upper (デノスマブ群合計 2.7%、プラセボ群合計 1.3%) であった。デノスマブ群で膵炎 pancreatitis 及び急性膵炎 pancreatitis acute (いずれも基本語) は認められていない (IAS 表 4-7.8.1、モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.10.1 項)。

Primary PMO Safety Analysis Set 全体で膵炎の有害事象の発現率は、デノスマブ群 0.2%及びプラセボ群 0.1%未満であった。デノスマブ群とプラセボ群の間で、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。試験 20030216 で重篤な有害事象として報告された膵炎の被験者は、胆石、膵炎、十二指腸憩室破裂、腹膜炎の病歴、及び胆嚢切除を含む膵炎に関連する他の病態が認められた (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.10.2 項)。

Primary HALT Safety Analysis Set では、膵炎の有害事象の発現率は、デノスマブ群 0.1% (1 名) 及びプラセボ群 0.5% (4 名) であった。死に至った事象は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.10.2 項)。

デノスマブと膵炎との関連を示す生物学的な機序は明らかになっておらず、発症した患者には膵炎に関連する病態の影響も考えられることから、デノスマブによる膵炎の発現リスクは低いと考えられる。

5.4.2.9 骨折遷延治癒

骨折の修復は骨芽細胞と破骨細胞が関与する複雑な形態形成過程である。骨量減少患者は骨折のリスク及び発現頻度が高い上、骨吸収抑制薬による骨吸収の抑制は、骨リモデリングにおける骨形成の抑制にもつながり (Nakamura et al, 2003、Marie et al, 1985)、骨折治癒を遅らせる恐れがあることが理論的に懸念されることから、デノスマブ投与被験者の骨折遷延治癒について検討した。

非臨床試験では、huRANKL ノックインマウスにおいて、骨折の 2 日後からデノスマブ又はアレンドロネートの投与を開始し、骨折の修復を評価した。デノスマブ及びアレンドロネ

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ートは、軟骨の除去及び骨折仮骨のリモデリングを遅延したが、これらの薬剤を投与したマウスの骨折部位の骨強度は低減しなかった（[モジュール 2.4 第 2.1 項](#)）。

Japan Safety Analysis Set では、非椎体骨折の治癒時間が延長した被験者は認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.5.1 項](#)）。

Primary PMO Safety Analysis Set を構成する試験 20030216 では、非椎体骨折がデノスマブ群の 386 名（9.9%）、プラセボ群の 465 名（12.0%）に発現した。評価可能であった被験者について、非椎体骨折の骨折遷延治癒の発現は、デノスマブ群で 2 名（0.1%）、プラセボ群で 3 名（0.1%）と割合は低く、投与群間で大きな違いは認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.5.2 項](#)）。

Primary HALT Safety Analysis Set では、非椎体骨折がデノスマブ群の 64 名（7.4%）、プラセボ群の 70 名（8.3%）に発現した。評価可能であった被験者について、デノスマブ群では骨折遷延治癒は認められず、プラセボ群の 1 名（0.1%）で治癒遷延化が認められた（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.5.2 項](#)）。

以上から、デノスマブによる骨折遷延治癒の発現リスクは低いと考えられる。

5.4.2.10 非定型骨折

非定型骨折と長期アレンドロネート投与との間の関連性を指摘する報告があるが（[Odvina et al, 2009](#)、[Odvina et al, 2005](#)、[Lenart et al, 2008](#)）、一方で、ビスフォスフォネートの長期使用に伴う非定型骨折の増加は認められなかったとする大規模疫学的検討もある（[Abrahamsen et al, 2009](#)）。このように、非定型骨折の発生とビスフォスフォネート投与に伴う骨代謝低下の関連性は確立していないが、デノスマブは骨に対する直接作用を有する薬剤であることから、非定型骨折との関連性を検討した。

Japan Safety Analysis Set（試験 AMG162-A-J301 及び 20050172）では、非定型骨折は認められなかった。実施中の臨床試験において、2 名の非定型骨折が報告されている（[モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.8 項](#)）。

5.4.3 骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価

試験 20010223（12 ヶ月）、20050234（12 ヶ月）、試験 20030216（24 ヶ月及び／又は 36 ヶ月）及び 20080098 のそれぞれの骨生検サブスタディー、並びに試験 20080287（試験 20050179、20050141、20060237、及び 20030216 の各試験の中止後）において骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価を実施した（[モジュール 2.7.4 第 4.3 項](#)）。骨組織学的評価の結果、正常な層板骨及び正常な石灰化の所見が認められた。骨軟化症又は線維性骨の所見は認められなかった。骨組織形態学的評価の結果、デノスマブ群では、プラセボ群又はアレンドロネート群と比較して骨リモデリングの低下が示された。一方、デノスマブ投与中止後に骨組織学的評価及び骨組織形態学的評価を実施した試験 20080287 の結果、デノスマブが骨代謝に与える効果は可逆的であることが示唆された（[モジュール 2.7.4 第 4.3 項](#)）。

以上から、デノスマブは、骨代謝回転を低下させるものの、正常な層板骨及び正常な石灰

デノスマブ

化の所見が認められ、デノスマブ投与中止後に骨代謝に与える効果は可逆的であることから、有害な転帰につながらないと示唆される。

5.4.4 免疫原性

たん白質製剤の投与は、免疫反応を誘発する可能性がある。デノスマブはヒト型モノクローナル抗体であるため、6ヵ月以上デノスマブを投与されたヒト以外の霊長類では、高い割合で結合抗体（35%～76%）及び中和抗体（20%～47%）の形成が認められた。これらの抗体により、デノスマブのクリアランスは増加し、薬力学的パラメータの変化は小さくなった。ただし、抗体産生に起因する毒性学的所見はなかった（[モジュール 2.4 第 4.7.1 項](#)）。

臨床試験では、抗体産生が認められた被験者は少なかった。本承認申請に用いた臨床試験でデノスマブを投与し、抗体検査を受けた 10895 名の被験者（日本人被験者を対象とした試験 20030164、20050172、及び AMG162-A-J301 を含む）のうち、0.4%に一過性の結合抗体陽性が認められた。結合抗体が陽性であった被験者で、デノスマブの安全性プロファイルに影響は認められていない。デノスマブの臨床開発計画（他の疾患領域を含む）全体で、これまでに中和抗体は認められていない（[モジュール 2.7.4 第 3.2 項](#)）。

5.4.5 臨床検査とバイタルサイン

Japan Safety Analysis Set において、CTCAE グレード上の変化を指標とした血液生化学検査及び血液学的検査結果への影響を検討したが、ほとんどの検査項目でデノスマブ群合計とプラセボ群合計の間に明らかな違いは認められなかった。デノスマブ群にてアルブミン補正カルシウム値減少、血清マグネシウム値増加、及び血清リン値減少の変動を示した被験者の割合がプラセボ群と比較し数値上高い傾向を示したが、有害事象として報告されたものはまれであり、多くの変動が治験責任医師により臨床上問題となるものではないと判断された（[モジュール 2.7.4 第 3.3.1 項](#)）。

グレード 3 又は 4 のトランスアミナーゼ値増加は両投与群間で認められなかった。グレード 3 のビリルビン増加を示した被験者はプラセボ群合計 0.2%（1/535）であり、デノスマブ群合計には認められていない（[モジュール 2.7.4 第 3.3.1 項](#)）。

試験 AMG162-A-J301 及び 20050172 では、デノスマブの骨吸収抑制作用に基づくアルブミン補正血清カルシウム値低下、リン値低下、及び ALP 値減少を除き、臨床的に重要な血液生化学検査及び血液学的検査の変化は認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 3.3.1 項](#)）。

Primary PMO Safety Analysis Set 及び Primary HALT Safety Analysis Set では、血液生化学検査及び血液学的検査に投与群間で明らかな違いは認められなかった。各血液生化学検査及び血液学的検査結果において、CTCAE グレード上の変化はまれであり、大部分の被験者でベースライン値からの臨床的に意味のある変化（グレードの 1 段階以上の変化）は認められなかった。グレード 3 又は 4 の臨床検査異常の頻度は低く、発現率に投与群間で違いは認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 3.3.2 項](#)）。

Japan Safety Analysis Set、Primary PMO Safety Analysis Set、及び Primary HALT Safety Analysis

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Set のいずれの試験においても、収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、体重、又は BMI に対し、デノスマブの影響は認められなかった。バイタルサインに係る臨床的事象（低血圧、高血圧、頻脈、徐脈、発熱、低体温）の発現率に、デノスマブ群とプラセボ群との間で違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 4.1 項）。

5.4.6 心電図評価

デノスマブは RANKL に対する高い親和性 ($K_d: 3 \times 10^{-12}$ M) と特異性を有し、また、分子量は約 150 kD であることから、in vivo での心筋細胞の細胞内区画への分布は制限される。したがって、human ether-à-go-go-related gene (hERG) カリウムチャネルを阻害する低分子の「薬物様」阻害物質とは異なり、デノスマブには hERG チャネルを直接阻害する作用はないと考えられる。非臨床評価では、カニクイザルを用いた心血管系の安全性薬理試験の他、12 ヶ月間毒性試験で投与期間中および回復期間中に心電図評価を行い、デノスマブは QT/QTc 間隔を直接的又は間接的に延長しないことが確認された（モジュール 2.4 第 2.3 項）。

健康な日本人閉経後女性を対象とした試験 20040164 及び日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験 20050172 では、心電図検査を実施した。いずれの試験においても、臨床的に意味のある所見は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 4.2 項）。

これら 2 試験を含む 17 試験から得られた心電図評価結果の統合概要（モジュール 5.3.5.3）には、心電図評価を実施した全試験で報告されたすべての心電図異常の一覧表を含めた。一般的に、デノスマブ投与による臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。さらに、正常範囲を下回る血清カルシウム値の低下が認められた被験者においても、臨床的に重要な心電図異常は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 4.2 項）。

5.4.7 男性患者における安全性

Japan Safety Analysis Set での男性骨粗鬆症患者は、デノスマブ群合計 23 名、プラセボ群合計 24 名であった。性別間で有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。男性の被験者で投与群間の発現率に違いが見られた有害事象は、齲歯 dental caries（デノスマブ群合計 17.4%、プラセボ群合計 4.2%）、歯周炎 periodontitis（21.7%、0%）、口内炎 stomatitis（13.0%、0%）、及び筋痙縮 muscle spasms（0%、12.5%）であったが、女性を含めた Japan Safety Analysis Set では発現率には大きな違いは認められなかったことから、男性の被験者数が少ないことに起因していると考えられた（モジュール 2.7.4 第 5.1.2 項）。

男性骨粗鬆症患者を対象とした外国試験 20080098（参考）の試験開始 1 年後までの中間安全性データでは、デノスマブ群（120 名）とプラセボ群（120 名）の有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1.2 項）。

デノスマブを投与された日本人男性の骨粗鬆症患者数は、女性と比較して多くはないが、外国試験での結果も含めた男性骨粗鬆症患者に対するデノスマブの安全性プロファイルは、

デノスマブ

主に女性によって得られた安全性プロファイルと大きく異ならないと考えられた。

5.4.8 腎機能障害患者における安全性

腎機能の低下は低カルシウム血症と関連しており、これは、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ている。この変換が減少することにより、カルシウムの消化管吸収が減少し、血清カルシウム値が低下するため、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) による骨からのカルシウム流出が起これ、血清カルシウム値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試験 20040245 では、試験開始後に組み入れられた 19 名の被験者のうち 3 名で、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、治験実施計画書に、同意取得後より最大 1000 mg のカルシウムと 800 IU のビタミン D を補充、及び重度腎機能障害患者に除外基準を追加する改訂を行い、試験を継続した。その後、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 名で、無症候性のアルブミン補正血清カルシウム濃度 7.5 mg/dL 未満への低下が発現した以外、臨床的に意味のある低カルシウム血症は腎機能の程度によらず認められなかった。(モジュール 2.7.4 第 5.1.3.1 項)。本試験の被験者集団で、デノスマブ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率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 の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 (デノスマブ群 9 名、プラセボ群 1 名)、30~< 60 mL/min (144 名、121 名)、60~< 90 mL/min (362 名、312 名)、90 mL/min 以上 (117 名、101 名) に分類した。投与 1 ヶ月後のアルブミン補正血清カルシウムについて、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 (モジュール 2.7.4 第 5.1.3.2 項)。

腎機能低下患者におけるデノスマブ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。

デノスマブ

5.4.9 ビスフォスフォネート使用歴のある被験者での安全性

ビスフォスフォネート（アレンドロネート）投与からデノスマブに移行したときの安全性を、評価試験 20050241、並びに参考試験 20050234、20050233、及び 20060232 を対象として検討した結果、アレンドロネート投与からデノスマブ投与への移行によって発現する安全性のリスクは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.2.1 項）。

5.4.10 長期投与時の安全性

Japan Safety Analysis Set における各投与期間（0～6 ヶ月、6～12 ヶ月、12～18 ヶ月、及び 18～24 ヶ月）における個々の有害事象及び重篤有害事象の発現状況はいずれの期間でも投与群間で大きな違いはなく、長期投与により特定の有害事象の発現数が増加する傾向も認められなかった。治験薬との関連性がある有害事象及び重篤有害事象についても同様であった。100 人・年ごとの有害事象発現率において、比較的良好に見られた有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）及び重篤な有害事象は、投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.6.1 項）。

試験 AMG162-A-J301 で、デノスマブ 2 年投与後、さらに 1 年延長投与（合計 3 年間）による有害事象、重篤な有害事象、臨床検査所見、骨折発生及び治癒、又は抗体産生に関し、長期曝露における新たな所見（有害事象発現率の明らかな増加を含む）は認められなかった（詳細はモジュール 2.7.4 第 2.1.6.1 項に示す）。

試験 AMG162-A-J301 のデノスマブ継続群の 3 年間（治療期 1 及び治療期 2）の有害事象の発現率は 96.6%（459/475）、このうち治験薬との関連性があるものは 23.8%（113/475）であった。死に至った有害事象は 1.9%（9/475）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものは 0.6%（3/475）であった。重篤な有害事象は 19.2%（91/475）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものは 3.6%（17/475）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.5%（26/475）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものは 1.5%（7/475）であった。試験の中止に至った有害事象は 1.3%（6/475）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。投与期間ごとの有害事象の集計から、すべての有害事象及び重篤な有害事象、治験薬との関連性があると判定された有害事象及び重篤な有害事象、並びにその他の重要な有害事象の発現数は、治療期 1 と比較して治療期 2 で上昇する傾向はなく、デノスマブの長期投与による影響は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.6.1 項）。

試験 AMG162-A-J301 のプラセボからの移行群について、デノスマブを投与した 1 年間（治療期 2）に発現した有害事象を以下に記載する。本集計では、治療期 2 に発現した事象並びに治療期 1 から継続していた有害事象で治療期 2 に重篤度又は重症度が悪化した事象を対象とした。その結果、有害事象の発現率は 83.5%（339/406）、このうち治験薬との関連性があるものは 11.3%（46/406）であった。死に至った有害事象は 0.5%（2/406）、このうち治験薬との関連性のあるものは 0.2%（1/406）であった。重篤な有害事象は 6.7%（27/406）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものは 1.5%（6/406）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.2%（9/406）、このうち治験薬との関連性があると判定されたものは

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

1.5% (6/406) であった。試験の中止に至った有害事象は 0.2% (1/406)、このうち治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。その他の重要な有害事象の一つである低カルシウム血症の有害事象の発現率は 1.2% (5/406) であったが、いずれも軽度かつ非重篤と判定された。また、ONJ と判定された事象が治療期 2 に 1 名 (0.2%) 認められたが、抗生剤処置、口内洗浄及び搔爬により本事象は消失した。治験責任医師は本事象を中等度、非重篤として報告し、治験薬の特性から関連性は否定できないと判断した。上記の有害事象を含むその他の重要な有害事象について、新たな安全性上の知見は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.6.1 項)。

Primary PMO Safety Analysis Set 及び Primary HALT Safety Analysis Set でも曝露期間 1 年ごと (0~1 年、1~2 年、2~3 年) の有害事象及び重篤な有害事象に、投与群間で大きな違いは認められず、また、全投与期間での発現率と一致していたことから、有害事象の発現に対して曝露期間の影響は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.6.2 項)。

試験 20060289 は、試験 20030216 からの延長投与試験であり、投与 5 年までのデータ (2343 名) が得られている。また、試験 20050233 は、試験 20010223 からの延長投与試験であり、投与 8 年までのデータ (124 名) が得られている。これらの試験では、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査所見、骨折発生及び治癒、又は抗体産生に関し、長期曝露における新たな所見 (有害事象発現率の明らかな増加を含む) は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.6.2 項)。

以上より、デノスマブの長期曝露による安全性プロファイルへの影響は認められていない。

5.4.11 妊娠及び授乳時の使用

妊娠カニクイザルに器官形成期 (妊娠 20~22 日) から分娩時までデノスマブを 50 mg/kg で 1 ヶ月に 1 回皮下投与した結果 (最大 6 回)、死産の増加が認められた (モジュール 2.4 第 4.5.3 項)。RANK/RANKL シグナル伝達系の遺伝子を欠損させた RANK/RANKL ノックアウトマウスでは、妊娠中に小葉腺胞構造が発達せず、母動物は新生仔に十分に授乳できなかった (モジュール 2.4 第 2.2.2 項)。ラット新生仔に骨吸収を強く抑制する高用量の OPG を投与した場合、臼歯の萌出が抑制されたが、OPG-Fc 投与を中止することで部分的な可逆性を示した (モジュール 2.4 第 2.2.3 項)。さらに、OPG-Fc を投与したラット新生仔は、骨密度及び骨強度を上昇させたが、骨長及び骨靱性を低下させ、成長板の異常な発達が認められた。骨の成長と成長板の変化は可逆性を示した (モジュール 2.4 第 2.2.3 項)。試験 R-0340 (新生仔ラット試験) のデザイン及び結果に関する詳細を含め、雌の受胎能及び生殖発生毒性に関する非臨床評価の包括的な概要はモジュール 2.4 に示す。

妊婦を対象としたデノスマブの試験は実施していないが、デノスマブの開発プログラムが開始されて以降、20 年 月 日までの間に妊娠した被験者が 11 名報告された (適応症を問わない全臨床試験からの情報)。該当例の臨床的転帰は、4 名は合併症を伴わず、正常な妊娠期間後に出産した (うち 1 名は父親及び母親の両名がデノスマブに曝露された)。2 名は人工中絶手術を選択した (家族計画によるもの)。1 名は自然流産した。4 名の臨床的転帰は不

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

明であった（うち1名は父親がデノスマブに曝露された）（モジュール 2.7.4 第 5.4 項）。

以上より、妊婦、授乳婦へのデノスマブの使用は推奨しない。デノスマブがヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、乳児に対するデノスマブの潜在的な副作用のため、授乳の中止又は投与の中止を判断する必要がある。本承認申請の添付文書（案）には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」として適切な注意喚起を行うこととする。

5.4.12 過量投与に対する反応

デノスマブの反復投与トキシコキネティクスは、最高用量 50 mg/kg の月 1 回皮下投与を用いてカニクイザルで 16 ヶ月まで評価されている（モジュール 2.6.4 第 8.2 項）。曝露量は検討用量の範囲では、ほぼ用量に比例して増加し、顕著な蓄積（2 倍超）は認められなかった。デノスマブを 12 ヶ月間投与されたカニクイザルの無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）は皮下投与で 50 mg/kg/月である（モジュール 2.4 第 4.2 項）。この用量を 6 ヶ月間の全身曝露量に換算すると、臨床推奨用量である 60 mg Q6M による全身曝露量の 150 倍である（投与間隔全体での濃度-時間曲線下面積 [AUC] に基づく）。

試験 20030164 では、日本人閉経後健康女性を対象に、最高 3 mg/kg（n = 6）までの単回投与を行った。試験 20050172 では、日本人閉経後骨粗鬆症女性を対象に、最高用量として 100 mg Q6M（n = 50）の 2 回投与を行った。試験 20010223 では、外国人閉経後低骨密度患者を対象に、最高用量として 210 mg Q6M（n = 46）の 4 回投与を行った。試験 20040176 では、日本人乳癌骨転移患者を対象に、最高 180 mg Q4W（n = 6）の 3 回投与を行った。試験 20050136（全盲検投与期）では、骨転移を有する進行乳癌患者（日本人又は外国人）を対象に、120 mg Q4W（n = 69）の平均（中央値）25 回投与（最大 38 回投与）を行った。試験 20040113 及び試験 20040114 では、外国人進行がん骨転移患者を対象に、180 mg Q4W（試験 20040113: n = 43、試験 20040114: n = 38）の 6 回投与を行った。デノスマブは、臨床試験で様々な用法・用量で評価されているが、用量制限毒性の徴候は認められていないため、単回投与量として安全に投与可能なデノスマブの最大用量は決定していない（モジュール 2.7.4 第 5.5 項）。

5.4.13 その他の疾患でのデノスマブの安全性

5.4.13.1 関節リウマチ患者

試験 20040144 において、メトトレキサートにより治療中の関節リウマチ患者に対するデノスマブの有効性と安全性を検討した。最初の 12 ヶ月間はデノスマブ 60 mg、180 mg もしくはプラセボを投与開始時と初回投与 6 ヶ月後の 2 回皮下投与し（治療期）、その後の 12 ヶ月間は無治療にて追跡調査を行った（無治療期）。有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群の投与群間に大きな違いは認められなかった。試験期間を通じて治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象はなかった。死亡は認められず、デノスマブに対する結合抗体及び中和抗体は検出されなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1.4.1 項）。

デノスマブ

5.4.13.2 骨転移を有する進行固形癌患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験、並びに骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相試験の要約

本剤と同じ有効成分を有する製剤として、ランマーク皮下注 120 mg が、「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」の適応症で、デノスマブ 120 mg の 4 週間に 1 回皮下投与を用法・用量として、2012 年 1 月 18 日に承認されており、その承認申請データパッケージに骨病変を有する進行がん患者における安全性データを示している。提出された資料から、本剤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範囲であると判断された（審査報告書作成日: 20 年 月 日）。

5.4.14 製造施設間及び剤型間でのデノスマブの安全性

健康被験者を対象とした、3 つの無作為化、単回投与、並行群間比較、生物学的同等性試験（試験 20050227、20060286、及び 20050146）の結果、C所* 原薬、A所* 原薬、及びB所* 原薬の安全性に違いは認められず、また、バイアル製剤と PFS 製剤の比較においても安全性の違いは認められなかった（モジュール 2.7.1 第 3.1 項）

A所* 原薬の薬力学及び安全性プロファイルを試験 20050233 で、A所* 原薬の安全性プロファイル、及び PFS 製剤とバイアル製剤におけるデノスマブ 60 mg/mL の安全性及び免疫原性を試験 20060237 で評価した。これらの試験から得られた結果を、試験 20010223（試験 20050233 の親試験）を含む他の試験から得られた C所* 原薬の結果と比較した結果、低骨密度閉経後女性に A所* 原薬を投与したときの安全性、免疫原性、及び薬力学は、C所* 原薬で観察された結果と異なるものではなかった。また、低骨密度閉経後女性におけるデノスマブ 60 mg PFS 製剤の安全性及び免疫原性は、60 mg バイアル製剤の結果と一致していた（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項）。

試験 20060289 の中間解析（24 ヶ月）の結果、バイアル製剤（C所* 原薬）及び PFS 製剤（B所* 原薬）の安全性及び免疫原性に関する新たな所見は認められていない（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項）。

デノスマブは、製造施設及び剤型を問わず、一貫した安全性プロファイル（有害事象及び免疫原性解析に関する）を示した。

5.4.15 薬物相互作用

デノスマブは RANKL に特異的なモノクローナル抗体であり、チトクローム P450（CYP）などの肝臓の代謝機構では消失しない。CYP の発現調節に対する RANKL の関与は示されておらず、デノスマブが炎症性サイトカインの量や活性に影響を与えるという非臨床及び臨床試験の結果は得られていない。したがって、デノスマブが CYP の発現や活性に対して直接的又は間接的に影響を与える可能性は低い。また、デノスマブと他のモノクローナル抗体の併用による薬物相互作用は、抗体医薬の特異性や生体内での高い IgG 異化能を踏まえると考えにくい（モジュール 2.7.4 第 5.3 項）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

米国では、「骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の治療」の適応症に関する承認取得時に、製造販売後の要件として、デノスマブと CYP3A4 基質との潜在的な薬物相互作用のリスクを評価する臨床薬物相互作用試験の実施を FDA より指示され、閉経後骨粗鬆症被験者を対象としたデノスマブとミダゾラム（CYP3A4 基質）との臨床薬物相互作用試験（XXXXXXXXXX1131）を実施した。その結果、ミダゾラムの薬物動態はデノスマブの併用投与によって変化しないことが示された。

ビスフォスフォネート投与からデノスマブ投与に移行した被験者におけるデノスマブの薬物動態プロファイルは、ビスフォスフォネートを投与していなかった被験者と類似しており、また、これらの被験者での安全性プロファイルは他の臨床試験と一致していた（[モジュール 2.7.2 第 2.4 項](#)及び[第 3.4 項](#)）。

5.4.16 薬物乱用

デノスマブに習慣性及び依存性を示唆する所見は認められていない。

5.4.17 離脱症状及び反跳現象

国内で実施した試験 20030164 及び試験 20050172 における薬物動態・薬力学的評価及び試験 AMG162-AJ301 の薬力学的評価の結果、デノスマブの 60 mg Q6M の効果は少なくとも 6 ヶ月間持続すると考えられた。複数の外国試験でのデノスマブ投与終了後の長期的な影響（[第 5.4.17.1 項](#)）及び投与中断後（上限 2 年）の投与再開の影響（[第 5.4.17.2 項](#)）を検討した。

5.4.17.1 治療休止の影響

試験 20010223、20040132、20040144、及び 20030216 の結果、デノスマブ投与終了後の評価期間中の有害事象プロファイルにデノスマブ群とプラセボ群で違いは認められなかった。血液生化学検査又は血液学的検査に特定の傾向は認められず、デノスマブの投与終了と臨床検査値の変化に関連性は認められなかった。

骨折発現率の解析では、デノスマブの作用が可逆的であることによる臨床的な徴候は認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 5.7.1 項](#)）。

5.4.17.2 離脱後の治療再開の影響

試験 20050233 の結果、1～2 年間のデノスマブ投与中断後の投与再開により、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果（例：血清カルシウム低下）、骨折発生及び治癒、又は抗体産生に関して、新たな所見は認められなかった（[モジュール 2.7.4 第 5.7.2 項](#)）。

5.4.18 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デノスマブの投与を受けている被験者において、自動車運転及び機械操作に対する影響を確認する試験は実施されていない。

デノスマブ

5.5 世界における市販後使用経験

デノスマブは2010年5月26日（国際誕生日）に、EUにて骨量減少に関連した適応症（閉経後骨粗鬆症患者もしくはHALTに伴う骨量減少）にてProlia®の商標名で最初に承認された。2012年10月現在、60 mg（バイアル製剤もしくはPFS製剤）、6ヵ月に1回皮下投与の用法用量にて60ヵ国以上で承認されている。承認国の詳細並びに欧州及び米国の承認内容をモジュール1.6に示した。デノスマブの市販後、これまでに4回の定期的安全性最新報告（PSUR Number 01～PSUR Number 04 [モジュール5.3.6]）が各地域の規制当局に提出された。以下にその内容を要約する（モジュール2.7.4 第6章）。

デノスマブの開発プログラム開始からこれまでに（20██年██月██日カットオフ）、累積でアムジェン社が主導する臨床試験にて12847名の患者（38922患者・年）に、また、アムジェン社の提携先である第一三共株式会社及びグラクソスミスクライン社が主導する臨床試験にて1178名の患者及び140名の患者にそれぞれデノスマブが投与された。加えて、デノスマブの承認以降、331895患者・年がデノスマブの市販製剤を投与された。

現在、注意して調査すべきデノスマブの有害事象として監視されている事象には、低カルシウム血症 hypocalcaemia、顎骨壊死 ONJ、入院に至った皮膚感染症 skin infections leading to hospitalization、感染症 infection、過敏症反応 hypersensitivity reaction、顎以外の骨壊死 osteonecrosis outside the jaw（無腐性壊死 avascular necrosis）、骨折の遷延治癒 fracture healing complications or delayed fracture healing、心血管障害 cardiovascular events、悪性腫瘍 malignancy、免疫原性 immunogenicity、白内障 cataracts in all indications、非定型骨折 atypical fracture、膵炎 pancreatitis、及び皮膚関連事象 dermatological events がある。

アムジェン社は市販後データを対象に以下の安全性解析、すなわちデノスマブ投与による過敏症発現に関する評価、低カルシウム血症と筋痙縮発現に関する評価、肺炎発現に関する評価、製品情報に記載されていない重篤な感染症発現の関連に関する評価、及び四肢痛を除く筋骨格痛発現に関する評価を実施した。これら安全性解析は、前者2項目はデノスマブ市販後第1回の定期的安全性最新報告（PSUR Number 01）、後者3項目は第2回目の定期的安全性最新報告（PSUR Number 02）に対する欧州規制当局による評価報告書中に記載された要求により実施した。また、第3回目の定期的安全性最新報告（PSUR Number 03）に記載された肺炎発現に関する評価、製品概要に記載されていない重篤な感染症発現の関連の評価に対し、欧州規制当局から追加要求があったため、追加の安全性解析を実施した。以下に、市販後に新たな知見が認められた有害事象について記述する。

薬物過敏症に関する安全性自発報告を精査したところ、デノスマブ投与と過敏症（発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面浮腫 face oedema、及び紅斑 erythema など）との発現が示唆された。このため、過敏症反応を市販後の安全性報告対象に追加し、中核データシート（Core Data Sheet: CDS）と各地域のデノスマブの添付文書に追加した。

低カルシウム血症はデノスマブ投与による特定されたリスクとして同定されており、本事象のリスクはCDS中の禁忌、重要な基本的注意事項、及び副作用の項目に記載されている低カルシウム血症と筋痙縮に関しての報告はまれであり、当該事象が発現した患者でもその患

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

者背景が事象発現の要因になっていることが示された。なお、これまでにデノスマブ投与による低カルシウム血症が合計で 219 件 (64.5/100000 患者・年) がアムジェン社に報告されている。これらの中に重篤な低カルシウム血症の報告 (報告時期: 20 年 月 日～20 年 月 日) があったため、包括的な安全評価を行った。重篤な低カルシウム血症が自発報告された 37 名のうち、デノスマブ投与と時間的関連性がある重度又は症候性の低カルシウム血症として 8 名が報告された。このうち 7 名が慢性腎疾患、腎不全、末期腎疾患による透析等の背景を有していた。安全性評価の結果、重度の症候性低カルシウム血症と本剤投与との関連性を否定するには至らなかった。そのため、重度の低カルシウム血症が本剤の副作用として CDS の改訂版に追加された (PSUR Number 04 第 9.1.2 項)。

肺炎の有害事象及び製品概要に記載されていない重篤な感染症との関連を精査したところ、デノスマブ投与の関連性は示唆されなかった。そのため、本有害事象に関する安全性情報の変更は不要と判断された。これらの感染症に関する評価結果に対し、規制当局はそれぞれ妥当との判断を示したが、肺炎に関しては事象の叙述の追加するよう要求したためこれに対応した。また、製品概要に記載されていない重篤な感染症との関連の評価に関しては、重篤な皮膚感染症を含め事象の発現傾向と潜在性又は無症候性の感染症に対してデノスマブ投与が与える影響を評価するよう要求した。評価の結果、臨床試験データ及び市販後データのいずれからでもデノスマブ投与が潜在性又は無症候性の感染症に対して悪影響を与える傾向は認められず、現時点において、デノスマブに関連する安全性情報を変更する必要はないと考えられた。また、重篤な皮膚感染症に関しても、追加情報によりこれまでのデノスマブに関連する安全性情報を変更する必要はないと考えられた。

第 4 回定期安全性最新報告のデータカットオフ以降、臨床試験から報告された 2 件の大腿骨骨幹部骨折が非定型骨折として同定されたため、非定型骨折を警告及び使用上の注意の項目に追加するため CDS を改訂した。

その他に得られた Prolia® の安全性情報は、これまでの臨床試験での安全性情報の内容と一貫するものであった。

現在のところ、本薬剤の全体的なリスクベネフィットは現在の適応症への使用に対して有益なものである。第一三共株式会社及びアムジェン社は今後も臨床試験及び市販後から得られるデノスマブの安全性情報を定期的に監視する (モジュール 2.7.4 第 6 項)。

5.6 安全性監視及びリスク最小化

第一三共株式会社は、日本人におけるデノスマブの医薬品安全性監視計画として、デノスマブの予測されるリスクについて、外国臨床試験成績及び国内臨床試験成績から検討し、本邦における骨粗鬆症患者に対するリスクを最小に留められるよう、必要な情報を添付文書に記載することで使用医師への注意を喚起する (第 5.4.2.1 項～第 5.4.2.3 項)。また、市販後調査及び製造販売後調査などを通じて必要な情報の収集と分析・評価、得られた情報の規制当局への報告、及び医療関係者への情報提供を実施する。なお、予定する使用成績調査などについては、製造販売後調査基本計画書 (モジュール 1.11) に明記する。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

アムジェン社は、骨量減少に関する適応症におけるデノスマブのベネフィット／リスクプロファイルについて継続的に評価するために、添付文書及び患者への情報提供を通してリスク最小化を図るとともに、必要な情報を収集して包括的な安全性監視計画を実行する。ベネフィット／リスクの評価には、進行がん患者における大規模なデノスマブの安全性監視計画も考慮される。これらの計画では、本承認申請のモジュール1.11に参考として示したように、製造販売後の使用経験、並びにデノスマブの実施中及び計画中の臨床試験において、特定の事象についてデータを解析する。

5.7 安全性に関する全体的な結論

日本人骨粗鬆症患者に対するデノスマブの予測されるリスクを最小に留めるよう、Japan Safety Analysis Set の 1168 名の被験者から得られた安全性データを中心に、国内外 27 試験（評価試験 11 試験、参考試験 16 試験）の成績から検討した結果を、以下に記載する。なお、デノスマブの用法・用量が 60 mg Q6M であった日本人骨粗鬆症患者は 529 名であった。

デノスマブは、性別を問わず、有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現率、並びに治験薬との関連性があると判定された有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現率において、プラセボとの間で大きな違いは認められなかった。アレンドロネートの有害事象の概要に、デノスマブと大きな違いは認められなかった。

比較的良好に見られる有害事象は、デノスマブとプラセボとの間で大きな違いは認められなかった。その多くが軽度又は中等度であり、重要な臨床的転帰には至らないことが示唆された。アレンドロネートの比較的良好に見られた有害事象とその発現率及び重症度に、デノスマブと大きな違いは認められなかった。

日本人骨粗鬆症患者において、デノスマブ投与による発現率が 1%以上の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象に関して、特定の事象への偏りは認められなかった。アレンドロネートの重篤な有害事象とその発現率及び重症度に、デノスマブと大きな違いは認められなかった。

評価試験の 11 試験で合計 17 名に死に至った有害事象が認められた。試験 AMG162-A-J301 の治療期 1 ではデノスマブ群 5 名及びプラセボ群 5 名に、治療期 2 ではデノスマブ継続投与群 4 名及びプラセボからの移行群 2 名に死に至った有害事象が発現した。また、試験 20050241 のデノスマブ 60 mg 単回皮下投与群 1 名に死に至った有害事象が発現した。このうち治験薬との関連性があると判定された事象は、試験 AMG162-A-J301 の治療期 1 ではデノスマブ群 2 名及びプラセボ群 2 名、治療期 2 ではデノスマブ継続群 1 名及びプラセボからの移行群 1 名であった。その他の事象は、すべて治験薬との関連性は否定された。

デノスマブの骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、モノクローナル抗体投与に対する反応、及び先行するデノスマブの臨床試験成績（骨粗鬆症以外の効能・効果も含む）に基づいて設定した重要な有害事象を、臨床試験でのプラセボとの比較により検討した結果、本承認申請の

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

添付文書（案）にて注意喚起する事象を、低カルシウム血症 hypocalcaemia、顎骨壊死 ONJ、入院に至った皮膚感染症 skin infections leading to hospitalization とした。該当事象ごとに適切な処置を記載し、発現リスクを最小化する。外国での市販後、薬物過敏症に関する安全性自発報告を精査したところ、デノスマブと過敏症（発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面浮腫 face oedema、及び紅斑 erythema など）との発現が示唆されたため、過敏症反応を市販後の安全性報告報告対象に追加し、中核データシート（Core Data Sheet）とデノスマブの添付文書の副作用欄に記載し、注意喚起することで発現リスクを最小化する。その他、重要な事象の発現リスクは本承認申請の評価試験及び非臨床試験から同定されなかったが、本承認申請の添付文書（案）に記載する事象（低カルシウム血症 hypocalcaemia、顎骨壊死 ONJ、入院に至った皮膚感染症 skin infections leading to hospitalization、過敏症 [発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面浮腫 face oedema、及び紅斑 erythema など]）とともに、デノスマブの潜在的なリスクとして市販直後調査及び製造販売後調査などを通じて必要な情報の収集と分析・評価、得られた情報の規制当局への報告及び医療関係者への情報提供を実施する。

臨床的に重要な血液生化学検査及び血液学的検査の変化は、デノスマブの骨吸収抑制作用に基づくアルブミン補正血清カルシウム値低下、リン値低下、及び ALP 値減少を除き、認められなかった。収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、体重、BMI、バイタルサイン（低血圧、高血圧、頻脈、徐脈、発熱、低体温）、及び臨床的に重要な心電図異常に対するデノスマブの影響は認められなかった。

臨床試験では、0.4%に一過性の結合抗体陽性が認められたが、結合抗体陽性であった被験者で、デノスマブの安全性プロファイルに影響は認められていない。デノスマブの臨床開発計画（他の疾患領域を含む）全体で、これまでに中和抗体は認められていない。

腎機能低下患者におけるデノスマブ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。

アレンドロネート投与からデノスマブ投与への移行によって発現する安全性のリスクは認められなかった。

デノスマブの長期曝露による安全性プロファイルへの影響は認められないことが示唆される。

デノスマブ投与中止及び投与中断後の投与再開により、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果（例：血清カルシウム低下）、骨折発生及び治癒、又は抗体産生に関して、新たな所見は認められなかった。

日本人閉経後健康女性を対象に最高 3 mg/kg までの単回投与を、日本人閉経後骨粗鬆症女性を対象に最高 100 mg Q6M の 2 回投与を、外国人閉経後低骨密度患者を対象に最高 210 mg Q6M の 4 回投与を行った。日本人乳癌骨転移患者を対象に、最高 180 mg Q4W の 3 回投与を、骨転移を有する進行乳癌患者（日本人又は外国人）を対象に、120 mg Q4W の最大 38 回投与を行った。外国人進行がん骨転移患者を対象に、180 mg Q4W の 6 回投与を行った。国内外を含めた最高用量である 210 mg Q6M を投与された患者の安全性プロファイルは、推奨用量を投与された患者での安全性プロファイルと大きく異ならなかった。デノスマブは、臨床試験で様々な用法・用量で評価されているが、用量制限毒性の徴候は認められていないため、

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

単回投与量として安全に投与可能なデノスマブの最大用量は決定していない。

デノスマブは、製造施設及び剤型を問わず、有害事象及び免疫原性解析に関して一貫した安全性プロファイルを示した。

デノスマブと他のモノクローナル抗体の併用による薬物相互作用は、抗体医薬の特異性や生体内での高いIgG異化能を踏まえると考えにくい。

非臨床試験の成績に基づき、妊婦、授乳婦へのデノスマブの使用は推奨しない。本承認申請の添付文書（案）には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」として適切な注意喚起を行い、リスクを最小化する。

デノスマブ

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

6.1.1 デノスマブは、アレンドロネートと同等以上の強い骨折抑制効果を有し、その効果を長期間維持する。

本承認申請でのピボタル試験である国内第 III 相骨折評価試験 AMG162-A-J301 での日本人骨粗鬆症患者に対する 2 年間の椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は、Kaplan- Meier 推定値で、デノスマブ群 3.6% (2.2, 5.8)、プラセボ群 10.3% (7.8, 13.5) であり、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された (ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 $p = 0.0001$)。デノスマブのプラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は 66%であった。デノスマブは、正常な椎体の骨折 (新規椎体骨折)、臨床症状を伴う椎体骨折 (臨床椎体骨折)、及びそれに続く椎体骨折の連鎖 (2 椎体以上の椎体骨折) に対しても強い抑制効果を示した。プラセボに対する 2 年間の相対リスク減少率は、新規椎体骨折 74%、臨床椎体骨折 82%、及び 2 椎体以上の椎体骨折 83%であった。これらの椎体骨折抑制効果は、骨密度、既存椎体骨折、年齢、及び性別の部分集団でも一貫して認められている。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) における 2 年間の累積発生率 (95% CI) は、デノスマブ群 1.6% (0.8, 3.4)、プラセボ群 3.7% (2.3, 6.0) であり (ログランク検定 $p = 0.0577$)、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 3 年間の累積発生率におけるデノスマブ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外国試験 20030216 (参考) では、閉経後骨粗鬆症患者を対象に、プラセボに対する 3 年間の相対リスク減少率を新規椎体骨折で 68% ($p < 0.0001$)、非椎体骨折で 20% ($p = 0.0106$)、及び大腿骨近位部骨折で 40% ($p = 0.0362$) 低下させた。

試験 AMG162-A-J301 で参考対照群として設定したアレンドロネート (35 mg QW 経口投与) の 2 年間の椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は、Kaplan- Meier 推定値で、7.2% (4.6, 11.4) と骨折抑制効果は認められたが、数値上、デノスマブを上回るものではなかった。その他の骨折抑制効果も類似した傾向が認められた。

国内第 III 相骨折評価試験 (AMG162-A-J301) で、デノスマブは投与開始後 3 年目以降も骨折抑制効果は維持されている。デノスマブを 5 年間投与した外国試験 20060289 においても、骨折抑制効果は維持されている。

国内外の臨床試験の結果から、デノスマブは、日本人骨粗鬆症患者に対してアレンドロネートと同等以上の強い骨折抑制効果を有することが示された。

6.1.2 デノスマブは、投与早期から椎体のみならず皮質骨の多い大腿骨近位部及び橈骨の骨密度も増加させる。

国内第 III 相骨折評価試験 AMG162-A-J301 で、デノスマブは、投与 1 ヶ月後には骨吸収マーカー (血清 CTX1 濃度) を著明に低下させ (約 70%)、持続的に 6 ヶ月間維持させた。引

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

き続き、骨形成マーカー（BSAP）を投与1ヵ月後から6ヵ月後にわたり著明に低下させ（約50%）、持続的に6ヵ月間維持させた。血清CTX1及びBSAPともにプラセボと比較しデノスマブで有意な低下が認められた（プラセボと比較して各測定時点で $p < 0.0001$ ）。この骨代謝マーカーに対する効果によって、投与3ヵ月後には腰椎L1-L4、大腿部近位部、大腿骨頸部、投与6ヵ月後には橈骨遠位端1/3の骨密度を増加させた。デノスマブは投与期間を通じて持続的に、プラセボと比較し有意に骨密度を増加させた（各測定時点及び部位で $p < 0.0001$ ）。投与24ヵ月後の骨密度変化率の平均値は、腰椎L1-L4 9.12%、大腿部近位部 4.63%、大腿骨頸部 4.00%、及び橈骨遠位端1/3 0.50%であり、皮質骨の割合が高い部位（大腿骨頸部及び橈骨遠位端1/3）においてもデノスマブは骨密度を増加させた。性別、年齢、体重、BMI、並びにベースラインの腰椎及び大腿骨近位部骨密度の部分集団でも一貫した骨密度の増加が認められた。

参考対照群として設定したアレンドロネート（35 mg QW 経口投与）は、骨代謝マーカーを抑制し、橈骨遠位端1/3以外で骨密度を増加させた。投与24ヵ月後の平均骨密度変化率は、腰椎L1-L4 7.46%、大腿部近位部 3.59%、大腿骨頸部 2.85%、及び橈骨遠位端1/3 -0.17%であり、すべての測定部位において、数値上、デノスマブを上回るものではなかった。

デノスマブの3年間の投与期間中、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端1/3の骨密度は継続して上昇した。

6.1.3 デノスマブは、正常な骨組織を維持し、海綿骨の構造を改善し皮質骨幅を増加させる。

試験20010223（12ヵ月）、20050234（12ヵ月）、20030216（24ヵ月及び／又は36ヵ月）、及び20080098のそれぞれの骨生検サブスタディー、並びに試験20080287において、デノスマブは、正常な骨組織を維持することが示された。試験20030216、20050179、及び20040132において、デノスマブは、皮質骨幅の増加、骨梁関連の構造パラメータ、及び骨強度パラメータを改善することが示された。なお、デノスマブの骨代謝に対する作用は可逆的であり、投与中止後に、投与開始前のレベルに戻ることが示された。

6.1.4 デノスマブの予定される用法・用量6ヵ月1回60 mg 皮下投与（1 mL）は、長期にわたる骨粗鬆症の治療と効果の持続を可能とする。

デノスマブの骨粗鬆症に対して予定される用法・用量は、60 mg Q6M 皮下投与（1 mL）であり、プレフィルドシリンジ製剤として供給され、医療機関での投与を想定している。デノスマブは簡便な皮下投与であり、投与頻度が少なく患者負担が少ないことから、既存の骨粗鬆症治療薬の問題の1つである投薬遵守の不良による効果の減弱を回避し、投薬遵守により長期にわたる治療と効果の持続を可能とする特性を有する。

外国試験20050141及び20050234（いずれも参考）において、Q6M 皮下投与と1週間に1回経口投与との選好度及び満足度について調査した結果、毎週投与の経口剤よりも6ヵ月ごとの皮下投与の方が好まれ、6ヵ月ごとの投与頻度に対する満足度も高かった。

デノスマブ

6.2 リスク

6.2.1 デノスマブは、一過性に投与直後に血清カルシウム濃度を低下させる。

日本人骨粗鬆症患者を対象とした Japan Safety Analysis Set での低カルシウム血症の発現率は、デノスマブ群合計 0.5% (3/633) であり、プラセボ群では認められなかった。すべての事象は、重篤な低カルシウム血症ではなく、軽度であった。国内第 III 相試験 AMG162-A-J301 では、デノスマブを 3 年間投与したデノスマブ継続投与群で 0.6% (3/475) の被験者に、デノスマブを 1 年間投与したプラセボからの移行群で 1.2% (5/406) の被験者に低カルシウム血症が認められたが、すべての事象が軽度かつ非重篤と判定された。Primary PMO Safety Analysis Set では、デノスマブ群に低カルシウム血症は認められなかった。Primary HALT Safety Analysis Set では、重度かつ重篤な低カルシウム血症の有害事象がデノスマブ群の 0.1%

(1/860) の被験者に認められたが、治験薬との関連性は否定された。試験 20060289 では、デノスマブ継続群の 0.1%未満 (1/2343) 及びプラセボからの移行群の 0.2% (5/2206) に低カルシウム血症が認められたが、いずれも非重篤で一過性の事象であった。また、本試験では、重度腎機能障害群で血清カルシウムの低下が増大する傾向が見られた。試験 20040245 では、カルシウム及びビタミン D の補充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。

市販後の自発報告では、重篤な低カルシウム血症が報告されており、デノスマブ投与と時間的関連性がある重度又は症候性の低カルシウム血症として 8 名が報告された。このうち 7 名が慢性腎疾患、腎不全、末期腎疾患による透析等の背景を有していた。安全性評価の結果、重度の症候性低カルシウム血症と本剤投与との関連性を否定するには至らなかった。

デノスマブは、その骨吸収抑制作用により、一過性に血清カルシウム濃度を低下させる。国内外臨床試験及び市販後の自発報告から骨粗鬆症患者での低カルシウム血症の発現頻度は低かった。低カルシウム血症を発現した被験者の多くは、慢性腎疾患、腎不全、末期腎疾患による透析等の背景を有していた。腎機能の程度による低カルシウム血症の発現頻度の違いは認められないものの、カルシウム及びビタミン D の補充を遵守しなかった末期腎不全患者でのカルシウム濃度の低下が認められた。したがって、本承認申請の添付文書（案）では、低カルシウム血症の患者を禁忌とするとともに、デノスマブ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よう注意喚起すること、さらに低カルシウム血症を起こす恐れのある患者には血清カルシウム値のモニタリングなどを推奨することで、十分にリスクは最小化され则认为られる。

6.2.2 デノスマブは、サル胎児器官形成期試験で死産を含む、胎児の器官形成異常が認められた。

非臨床試験の概括評価で記載したように（モジュール 2.4 第 4.5.3 項）、妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までにデノスマブを 50 mg/kg で 1 ヶ月に 1 回皮下投与した結果（最大 6 回）、死産の増加が認められた。妊婦又は授乳婦を対象としたデノスマブの臨床試験は実施していない。したがって、妊婦、授乳婦へのデノスマブの使用は推奨しない。デノスマブが

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、乳児に対するデノスマブの潜在的な副作用のため、授乳の中止又は投与の中止を判断する必要がある。

以上より、本承認申請の添付文書（案）に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」として適切な注意喚起を行うこととする。これにより、日本人女性骨粗鬆症に対するリスクは最小化され则认为られる。

6.2.3 包括的な安全性監視計画を通してデノスマブのリスクを特定する必要がある。

Japan Safety Analysis Set を中心として有害事象、臨床検査値、及びデノスマブの骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、モノクローナル抗体投与に対する反応、及び先行するデノスマブの臨床試験結果を考慮した重要な有害事象（低カルシウム血症、ONJ、感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症、湿疹、骨折遷延治癒、肺炎、非定型骨折）を検討した結果、添付文書にて注意喚起する事象を低カルシウム血症 hypocalcaemia、顎骨壊死 ONJ、入院に至った皮膚感染症 skin infections leading to hospitalization、及び非定型骨折 atypical fracture とした。

また、外国での安全性自発報告に基づき、過敏症（発疹 rash、蕁麻疹 urticaria、顔面浮腫 face oedema、及び紅斑 erythema など）を添付文書の副作用に記載する。今後も、適切な注意喚起によりリスクを低減し、さらに製造販売後調査等を含む包括的な安全性監視計画を通してデノスマブのリスクを特定する必要がある。

6.3 骨粗鬆症の薬物治療におけるデノスマブの位置付け

6.3.1 デノスマブは、アレンドロネートと同等以上に、椎体骨折及び新規椎体骨折の新たな発生、並びに複数の椎体骨折の発生を強力に抑制する新規の骨粗鬆症治療薬である。

デノスマブは、日本人骨粗鬆症患者に対して、既存の椎体骨折の有無にかかわらず、幅広い対象患者で椎体骨折の発生及び増悪を抑制することができる（プラセボに対する新規椎体骨折及び増悪を含む椎体骨折、新規椎体骨折、及び臨床椎体骨折の2年間の相対リスク減少率 66%、74%、及び 82%）。また、治療期間内における複数の椎体骨折の発生を強力に抑制し、椎体骨折発生の連鎖を断ち切ることができる（プラセボに対する2つ以上の椎体骨折: 2年間の相対リスク減少率 83%）。外国の臨床試験成績からは、非椎体骨折を抑制するエビデンスも確立されている。代表的な骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートよりも、デノスマブの椎体骨折発生率が、総じて低かったことから、デノスマブの強力な椎体骨折抑制効果が裏付けられている。

6.3.2 デノスマブは、投与早期から椎体のみならず皮質骨の多い大腿骨近位部及び橈骨の骨密度も増加させ、また、海綿骨の構造を改善し皮質骨幅を増加させる新規の骨粗鬆症治療薬である。

デノスマブは、日本人骨粗鬆症患者に対して、投与3ヵ月後には腰椎 L1-L4、大腿部近位

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

部、大腿骨頸部の骨密度を増加させる。投与6ヵ月後には橈骨遠位端1/3の骨密度を増加させる。すべての測定部位でアレンドロネートよりも数値上大きな骨密度の増加率を認めた。外国試験において、正常な骨組織を維持した上で骨質の状態を表す指標である海綿骨構造の強化と皮質骨幅の増加効果も示す新規の骨粗鬆症治療薬である。

6.3.3 デノスマブは、潜在的なリスクを有するが、日本人骨粗鬆症患者に対して全般的にプラセボと同等の安全性プロファイルを示している。

日本人骨粗鬆症患者に対するデノスマブの安全性プロファイルは、全般的に、プラセボと同等である。今後は、適切な注意喚起によりリスクを低減し、さらに包括的な安全性監視計画を通してデノスマブのリスクを特定する。

骨粗鬆症治療の目的は、骨折危険性を抑制し、生活の質の維持と改善をはかることである。デノスマブは、投与早期から骨密度を増加させ、椎体骨折及び新規椎体骨折の新たな発生、それに続く椎体骨折の連鎖、さらに臨床症状を伴う椎体骨折を強力に抑制し、その効果は参考対照としたアレンドロネートを数値上で上回っている新規の骨粗鬆症治療薬である。また、外国臨床試験で大腿骨近位部骨折並びに非椎体骨折に対する抑制効果のエビデンスも確立されている。安全性プロファイルは全般的にプラセボと同等である。予定されている用法・用量及び製剤は6ヵ月1回60 mg/1 mL皮下投与のプレフィルドシリンジ製剤であり、長期にわたる骨粗鬆症の治療継続を可能とする特性を有する。

以上の有効性、安全性、及び投与方法の特性から、幅広い骨粗鬆症患者の治療に早期から使用される第一選択薬として位置づけられる。

デノスマブ

7. 参考文献

折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 他; 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 2000 年度改訂版. 日本骨代謝学会雑誌. 2001;18:76-82.

折茂肇代表; 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版. 2006.

折茂肇代表; 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版. 2011.

折茂肇. 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン UPDATE. Clinical Calcium 2011;21:123-143.

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. J Bone Miner Res. 2009;24:1095-1102.

Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. Circ Res. 2009;104:1032-1034.

Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2117-2124.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423:337-342.

Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev. 1998;12:1260-1268.

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol. 1999;145:527-538.

Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. Eur J Clin Invest. 2008;38:211-217.

Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 1993;137:1001-1005.

Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2000;48:283-288.

Cree MW, Juby AG, Carriere KC. Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. Osteopor Int. 2003;14:722-727.

Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. Clin Sci. 2005;109:389-395.

Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

2002;359:1761-1767.

Delmas PD, Seeman P. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*. 2004;34:599-604.

Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003;111:1221-1230.

Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl*. 2006;4:62.

EMA. CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis, (May 2007).

FDA. Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, (April 1994).

Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Path*. 2009;175(2):473-478.

Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490-495.

Johnell O, Kanis J, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:38-42.

Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:57-66.

Kanis JA.; WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int*. 1994;4:368-381.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-382.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581-589.

Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2175-2180.

Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:801-811.

Kong Y, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999;402:304-309.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, et al. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2001;142:4295-4304.

Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry, and strength. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:618-625.

Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, et al.; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone*. 2003;32:681-686.

Kulak CA, Bilezikian JP. Bone mass measurement in identification of women at risk for osteoporosis. *Int. J. Fertility & Women's Med*. 1999;44:269-278.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-176.

Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1644-1650.

Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *New Engl J Med*. 2008;358:1304-1305.

Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Statist Med*. 2001;20:3175-3188.

Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Publ Health*. 1997;87:1630-1636.

Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, et al. Osteoprotegerin is an $\alpha_v\beta_3$ -induced NF- κ B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275:20959-20962.

Marie PJ, Hott M, Garba MT. Inhibition of bone matrix apposition by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (AHPBP) in the mouse. *Bone*. 1985;6:193-200.

Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med*. 2000;192:463-474.

Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*(-/-) mice. *Circulation*. 2008;117:411-420.

Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, et al. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption. *Endocrinol*. 2003;144:5441-5449.

Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al.; Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med.* 2000;160:77-85.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-795.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294-1301.

Odvina C, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 2010;72:161-168.

Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104:1041-1048.

Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med.* 2002;113:220-228.

Price PA, June HH, Buckley JR, et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1610-1616.

Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 2006;38(2 suppl 1):S4-S9.

Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1-10.

Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. *J Invest Med.* 2006;54:395-401.

Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001;12:1042-1049.

Ueland T, Jemtland R, Godang K, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1970-1976.

Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: P Kallos P, Waksman BH, eds. *Progress in Allergy*, vol 13, Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.

Watts NB, Lindsay R, Li Z, et al. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int.* 2003;14:437-441.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3597-3602.

アクトネル錠 2.5mg／アクトネル錠 17.5mg [添付文書]. 味の素製薬株式会社, エーザイ株式会社; 2011 Nov.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

エディロールカプセル 0.5 μ g／エディロールカプセル 0.75 μ g [添付文書]. 中外製薬株式会社, 大正富山医薬品株式会社; 2011 Jul.

エビスタ錠 60mg [添付文書]. 中外製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社; 2010 Jun.

テリボン皮下注用 56.5 μ g [添付文書]. 旭化成ファーマ株式会社; 2011 Sep.

ビビアント錠 20mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2010 Jul.

フォサマック錠 5／フォサマック錠 35mg [添付文書]. MSD 株式会社; 2011 Nov.

フォルテオ皮下注キット 600 μ g [添付文書]. 日本イーライリリー株式会社; 2011 Oct.

ベネット錠 2.5mg／ベネット錠 17.5mg [添付文書]. 武田薬品工業株式会社; 2011 Nov.

ボナロン錠 5mg／ボナロン錠 35mg [添付文書]. 帝人ファーマ株式会社; 2011 Nov.

ボノテオ錠 1mg／ボノテオ錠 50mg [添付文書]. アステラス製薬株式会社; 2011 Nov.

リカルボン錠 1mg／リカルボン錠 50mg [添付文書]. 小野薬品工業株式会社; 2011 Nov.