

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ランマーク皮下注120mg
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 26 年 4 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ランマーク皮下注 120mg
[一 般 名]	デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル（1.7mL）中にデノスマブ（遺伝子組換え）120mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 306 号、平成 25 年 6 月 17 日付け薬食審査発 0617 第 1 号）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 24 日

I. 申請品目

[販売名]	ランマーク皮下注 120mg
[一般名]	デノスマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.7mL) 中にデノスマブ (遺伝子組換え) 120mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>1. 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</u> <u>2. 骨巨細胞腫</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>1. 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</u> 通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。 <u>2. 骨巨細胞腫</u> <u>通常、デノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

骨巨細胞腫 (以下、「GCTB」) では、破骨細胞様巨細胞に発現する NF- κ B 活性化受容体 (以下、「RANK」) と、間質細胞に発現する RANK のリガンド (以下、「RANKL」) が結合することにより、破骨細胞様巨細胞が活性化し、骨破壊が引き起こされると考えられている。

デノスマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、米国 Amgen 社により創製された、ヒト RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、RANKL と結合することによって、破骨細胞様巨細胞に発現する RANK に対する RANKL の結合を阻害することで、破骨細胞様巨細胞の活性化を抑制し、骨破壊を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、GCTB 患者を対象とした第 II 相試験 2 試験 (20040215 試験及び 20062004 試験) が米国 Amgen 社により、それぞれ 2006 年 7 月及び 2008 年 9 月から実施された。米国及び ■■■ では、Amgen 社により、上記の第 II 相試験 2 試験の成績を基に、2012 年 12 月に GCTB に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、米国では 2013 年 6 月に「Xgeva is indicated for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.」を効能・効果として承認され、■■■ では審査中である。

なお、2014 年 1 月時点において、本薬は GCTB に関する効能・効果にて 7 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、GCTB 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (AMG162-B-J201 試験、以下、「J201 試験」) が申請者により、2011 年 11 月から実施された。

今般、2013 年 8 月に 20040215 試験、20062004 試験及び J201 試験を主要な試験成績として、「骨巨細胞腫」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、本薬は「骨巨細胞腫」を予定される効能・効果として、2013 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (25 薬) 第 306 号)。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

申請者は、デノスマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の初回承認申請時に提出された資料及び公表論文における以下の情報等から、骨巨細胞腫 (以下、「GCTB」) に対する本薬の有効性は期待できる旨を説明しており、機構は、申請者の説明を了承した。なお、GCTB の動物モデル及び GCTB 由来細胞株は確立されていない。

- 本薬は、NF- κ B 活性化受容体リガンド (以下、「RANKL」) と結合することによって NF- κ B 活性化受容体 (以下、「RANK」) に対する RANKL の結合を阻害し、RANK を介したシグナルを阻害することが示されていること (「平成 23 年 11 月 24 日付け審査報告書 ランマーク皮下注 120mg」参照)。
- GCTB は、RANKL を発現する単核間質細胞、RANK を発現する破骨細胞様巨細胞等から構成され、RANKL が RANK と結合することにより、破骨細胞様巨細胞が活性化し、骨破壊が引き起こされると考えられていること (Lancet Oncol 2010; 11: 275-80、Clin Cancer Res 2012; 18: 4415-24)。
- GCTB 由来の初代培養細胞を用いた *in vitro* の検討において、内因性 RANKL 阻害因子であるオステオプロテゲリンを用いて RANKL を阻害することにより、破骨細胞様巨細胞の形成及び活性化が阻害されることが示されたこと (Bone 2001; 28: 370-7)。
- 悪性腫瘍の骨転移の動物では、RANKL 阻害により破骨細胞の形成及び活性化が阻害されることで、骨における腫瘍の増殖抑制が示されており (「ランマーク 120mg 皮下注初回承認申請資料概要」参照)、GCTB も破骨細胞様巨細胞が活性化される腫瘍であるため、同様の腫瘍増殖抑制が期待できること。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

海外第Ⅱ相試験 (20062004 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (AMG162-B-J201 試験、以下、「J201 試験」) では、既承認のデノスマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 製剤である 70mg/mL 製剤が使用され、海外第Ⅱ相試験 (20040215 試験) では 60mg/mL 製剤が使用された。なお、70mg/mL 製剤と 60mg/mL 製剤は生物学的に同等であることが示されている (「平成 23 年 11 月 24 日付け審査報告書 ランマーク皮下注 120mg」参照)。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

骨巨細胞腫 (以下、「GCTB」) 患者における本薬の薬物動態 (以下、「PK」) は、単独投与時において検討された。

(1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : 20040215 試験<2006 年 7 月~2010 年 11 月>)

切除不能又は再発 GCTB 患者 37 例 (PK 解析対象 37 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (20040215 試験) が実施された。

用法・用量は、本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は 4 週間間隔 (以下、「Q4W」) で皮下投与することとされ、本薬の血清中トラフ濃度が検討された (下表)。

本薬 120mg の Q4W 投与時における本薬の血清中トラフ濃度の中央値(第 57～337 日)は、投与回数の増加によらず概ね一定であった。負荷投与終了時点(第 29 日)での本薬の血清中トラフ濃度の中央値は初回投与後(第 8 日)の約 2 倍であり、負荷投与により血清中本薬濃度が速やかに定常状態に到達した。また、いずれの患者においても、抗デノスマブ抗体の発現は認められなかった。

本薬の血清中トラフ濃度

測定日	第 8 日	第 15 日	第 29 日	第 57 日	第 85 日	第 169 日	第 337 日
n	32	28	33	32	32	24	17
平均値±標準偏差 (ng/mL)	19,000 ±24,100	31,600 ±27,300	36,400 ±20,600	27,500 ±17,300	23,400 ±12,100	20,100 ±9,580	19,000 ±9,600
中央値 (ng/mL)	14,400	25,400	29,600	23,900	22,800	23,100	22,000

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5:AMG162-B-J201<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ: 20 年 月 日] >)

切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB 患者 17 例 (PK 解析対象 17 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (J201 試験) が実施された。

用法・用量は、本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与することとされ、本薬の血清中トラフ濃度が検討された (下表)。

本薬 120mg の Q4W 投与時における本薬の血清中トラフ濃度の中央値(第 57～337 日)は、投与回数の増加によらず概ね一定であった。負荷投与終了時点(第 29 日)での本薬の血清中トラフ濃度の中央値は初回投与後(第 8 日)の約 2.5 倍であり、負荷投与により血清中本薬濃度が速やかに定常状態に到達した。また、いずれの患者においても、抗デノスマブ抗体の発現は認められなかった。

本薬の血清中トラフ濃度

測定日	第 8 日	第 15 日	第 29 日	第 57 日	第 85 日	第 169 日	第 337 日
n	17	17	17	17	17	14	4
平均値±標準偏差 (ng/mL)	11,700 ±3,830	22,200 ±5,720	29,600 ±8,100	25,500 ±7,960	23,800 ±8,090	25,400 ±10,500	25,200 ±11,000
中央値 (ng/mL)	12,200	20,900	30,300	25,400	23,300	25,300	24,300

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 2 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	AMG162-B-J201	II	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB 患者	17	本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	20040215	II	切除不能又は再発 GCTB 患者	37	本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与	有効性 安全性 PK
		20062004	II	切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB 患者	282	本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与	安全性
参考	国際共同	20050136	III	骨転移を有する乳癌患者	2,046 ①1,026 ②1,020	①本薬 120mg 及び ZOL のプラセボ又は②本薬のプラセボ及び ZOL 4mg を Q4W でそれぞれ皮下投与及び静脈内投与	安全性
	海外	20050103	III	骨転移を有する CRPC 患者	1,901 ①950 ②951	①本薬 120mg 及び ZOL のプラセボ又は②本薬のプラセボ及び ZOL 4mg を Q4W でそれぞれ皮下投与及び静脈内投与	安全性
		20050147	III	骨転移がない CRPC 患者	1,435 ①718 ②717	①本薬 120mg 又は②プラセボを Q4W で皮下投与	安全性

GCTB：骨巨細胞腫、Q4W：4週間間隔、PK：薬物動態、ZOL：ゾレドロン酸水和物、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第II相試験 (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5：AMG162-B-J201 試験<2011年11月～実施中 [データカットオフ：20██年██月██日]>)

切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB 患者*1 (目標症例数：10例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (J201 試験) が、国内5施設で実施された。

用法・用量は、本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与することとされ、病勢進行、治験責任医師・治験依頼者による投与中止、患者による投与中止の希望、又は併用禁止とされた治療の実施のいずれかまで投与を継続することとされた。ただし、腫瘍の完全切除が行われた患者では、病理学的な完全奏効 (以下、「CR」) 又は部分奏効 (以下、「PR」) が認められた後、本薬を Q4W で 6 回投与することとされた。また、事前に高カルシウム血症が認められた場合を除き、すべての患者にカルシウム 600mg 以上及びビタミン D 400IU 以上を連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 17 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央読影機関判定による①modified RECIST (version 1.1) 基準*2 (以下、「mRECIST 基準」)、②modified EORTC 基準*3 (以下、「mEORTC 基準」) (Eur J Cancer 1999; 35: 1773-82) 又は③density/size 基準*4 のいずれかで客観的奏効が認められた患者の割合は、下表のとおりであった。

- *1：成人又は体重 45kg 以上かつ骨格が成熟した（放射線撮影で 1 つ以上の成熟した長骨が認められた）未成年の患者。
- *2：骨病変（軟部組織の成分の有無によらない）及び放射線治療後の部位は標的病変とすることが可能とされた。また、CR 又は PR の場合の評価確定（CR 又は PR から一定期間後の再評価）は実施されないこととされた。
- *3：①CR は標的病変における fluorodeoxyglucose（以下、「FDG」）の取り込みの完全な消失、②PR は Standardized Uptake Value（以下、「SUV」）の最大値の合計がベースラインから 25%以上減少、③安定（SD）は SUV の最大値の合計がベースラインから 25%未満の増加、又は 25%未満の減少、④病勢進行（PD）は SUV の最大値の合計がベースラインから 25%以上の増加、又は新規の FDG 陽性病変の出現と定義された。
- *4：Choi らの方法（J Clin Oncol 2007; 25: 1753-9）について、CT 密度（ハウンスフィールド単位（HU））の基準（15%以上の低下が奏効の定義の一つとされていた）を変更し、CT 密度の 15%以上の増加を奏効の定義の一つとすることとされた。

最良総合効果及び奏効率（中央読影機関判定、17 例）

最良総合効果	例数 (%)			
	①～③いずれか 17 例	①mRECIST 基準 17 例	②mEORTC 基準 17 例	③density/size 基準 17 例
完全奏効 (CR)	4 (23.5)	0	4 (23.5)	0
部分奏効 (PR)	11 (64.7)	6 (35.3)	10 (58.8)	12 (70.6)
安定 (SD)	2 (11.8)	11 (64.7)	3 (17.6)	5 (29.4)
病勢進行 (PD)	0	0	0	0
評価不能	0	0	0	0
奏効 (CR+PR) 率	88.2	35.3	82.4	70.6
[95%CI] (%)	[63.6, 98.5]	[14.2, 61.7]	[56.6, 96.2]	[44.0, 89.7]

CI：信頼区間

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2：20040215 試験<2006年7月～2010年11月>）

切除不能又は再発 GCTB 患者（目標症例数：35 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（20040215 試験）が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与することとされ、腫瘍の完全切除、病勢進行、治験責任医師・治験依頼者による投与中止、患者による投与中止の希望、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニン若しくはインターフェロン α -2a 製剤の投与のいずれかまで投与を継続することとされた。また、事前に高カルシウム血症が認められた場合を除き、カルシウム 500mg 以上及びビタミン D 400IU 以上を連日経口投与することが強く推奨された。

本試験に登録された 37 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、2 例（データカットオフ時点で 25 週までのデータが得られていなかった 1 例、及び 10mm 以上の病変を有さず選択基準を満たさなかった 1 例）を除く、35 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験実施計画書で定義された効果*が認められた患者の割合 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は、85.7% [69.7%, 95.2%] (30/35 例) であった。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1 例に認められた。死因は病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

*：次の①～③のいずれかを満たす場合、効果ありと判定された。①病理組織検査で巨細胞数のベースラインからの減少率が 90%以上であること、②病理組織検査で腫瘍細胞に占める巨細胞の割合が 5%未満の場合は、巨細胞が完全に消失すること、③病理組織学的評価が得られていない場合は、第 25 週の画像評価で標的病変の進行を示す所見が認められないこと。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3 : 20062004 試験<2008年9月～実施中 [データカットオフ : 2011年3月25日] >)

切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている GCTB 患者*1 (目標症例数 : 500 例) を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (20062004 試験) が、海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日に、その後は Q4W で皮下投与することとされ、病勢進行、治験責任医師・治験依頼者による投与中止、患者による投与中止の希望、又は併用禁止とされた治療の実施のいずれかまで投与を継続することとされた。ただし、腫瘍の完全切除が行われた患者では、病理学的な CR 又は PR が認められた後、本薬を Q4W で 6 回投与することとされた。また、事前に高カルシウム血症が認められた場合を除き、カルシウム 500mg 以上及びビタミン D 400IU 以上を連日経口投与することが強く推奨された。

本試験の治療期に登録された 282 例 (コホート 1 : 170 例、コホート 2 : 101 例、コホート 3 : 11 例) *2 のうち、本薬初回投与前に同意が撤回された 1 例 (コホート 1) を除く 281 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1 例 (コホート 1) に認められた。死因は呼吸不全であり、本薬との因果関係は否定された。

*1 : 成人又は体重 45kg 以上かつ骨格が成熟した未成年の患者。

*2 : ①コホート 1 は、切除不能な患者 (例 : 仙骨若しくは脊椎の GCTB、又は肺転移等の多発性病巣を有する患者)、②コホート 2 は、試験中に重度の後遺症が残る手術 (例 : 関節切除、手足の切断又は片側骨盤切断) が予定されている患者、③コホート 3 は、20040215 試験から移行した患者とされた。

<参考資料>

(1) 国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-1 : 20050136 試験 (非盲検投与期) <2010年11月～2012年4月>)

骨転移を有する進行乳癌患者 (目標症例数 : 1,960 例) を対象に、本薬群とゾレドロン酸水和物 (以下、「ZOL」) 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験 (20050136 試験) が、日本を含む 222 施設で実施された。

本試験の非盲検投与期に登録された 667 例 (二重盲検投与期における本薬群 325 例、ZOL 群 342 例) のうち、652 例 (本薬群 318 例、ZOL 群 334 例) に治験薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 48/318 例 (15.1%)、ZOL 群 61/334 例 (18.3%) に認められた。死因は、本薬群では肝不全 6 例、遠隔転移を有する乳癌及び乳癌各 5 例、突然死 4 例、全身健康状態低下 3 例、肝転移、呼吸不全、肝機能異常及び多臓器不全各 2 例、中枢神経系転移、心停止、髄膜転移、発熱性好中球減少症、敗血症、脳浮腫、心不全、病勢進行、呼吸困難、脳症、高ビリルビン血症、低血圧、黄疸、腹膜転移、心筋梗塞、処置後出血及び腔出血各 1 例、ZOL 群では肝不全 9 例、中枢神経系転移 6 例、遠隔転移を有する乳癌、全身健康状態低下及び肝転移各 5 例、乳癌及び突然死各 3 例、呼吸不全、心停止、髄膜転移及び肺転移各 2 例、肝機能異常、発熱性好中球減少症、敗血症、急性呼吸不全、悪液質、心原性ショック、原因不明の死亡、胃出血、消化器癌、肝壊死、リンパ節症、リンパ管炎、遠隔転移を有する新生物、活動状態低下、胸水、飢餓性衰弱及び全身性真菌症各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

* : 主解析において、ZOL に対する本薬の優越性が示されたため、非盲検下において本薬の投与が可能とされた (非盲検投与期)。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-2 : 20050103 試験 (非盲検投与期) <2010年11月～2012年2月>)

月>)

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者（目標症例数：1,870 例）を対象に、本薬群と ZOL 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験（20050103 試験）が、海外 139 施設で実施された。

本試験の非盲検投与期*に登録された 281 例（二重盲検投与期における本薬群 153 例、ZOL 群 128 例）のうち、265 例（本薬群 147 例、ZOL 群 118 例）に治験薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 29/147 例（19.7%）、ZOL 群 29/118 例（24.6%）に認められた。死因は、本薬群では全身健康状態低下 6 例、前立腺癌 3 例、心不全、心肺不全及び敗血症各 2 例、急性呼吸不全、虫垂炎、脳血管発作、呼吸困難、胃腸出血、間質性肺疾患、中枢神経系転移、肺転移、遠隔転移を有する前立腺癌、腎不全、呼吸不全、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、腸骨骨折及び損傷各 1 例、ZOL 群では遠隔転移を有する前立腺癌 5 例、病勢進行、多臓器不全、腎不全、心不全、前立腺癌及び全身健康状態低下各 2 例、急性心筋梗塞、脳浮腫、脳虚血、出血性卒中、高カリウム血症、腹腔内出血、髄膜新生物、骨転移、肺炎、肺水腫、突然死及び呼吸不全各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

*：主解析において、ZOL に対する本薬の優越性が示されたため、非盲検下において本薬の投与が可能とされた（非盲検投与期）。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.4-3, 5.3.5.4-4：20050147 試験（全盲検投与期）＜2006 年 2 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日] >）

骨転移がない CRPC 患者（目標症例数：1,400 例）を対象に、本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験（20050147 試験）が、海外 319 施設で実施された。

本試験に登録された 1,432 例（本薬群 716 例、プラセボ群 716 例）のうち 1,425 例（本薬群 716 例、プラセボ群 709 例）に治験薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 82/720 例（11.4%）、プラセボ群 72/705 例（10.2%）に認められた。死因は、本薬群では前立腺癌 8 例、心筋梗塞 7 例、腎不全 6 例、原因不明の死亡及び敗血症各 4 例、脳血管発作、リンパ節転移、骨転移、心不全及び心肺不全各 3 例、急性腎不全、多臓器不全、遠隔転移を有する前立腺癌及び肺塞栓症各 2 例、心停止、肝転移、腹水、自殺既遂、呼吸困難、中枢神経系転移、突然死、尿路性敗血症、急性冠動脈症候群、急性肝不全、急性心筋梗塞、急性肺水腫、貧血、無尿、心房細動、心感染、心肺停止、外傷性脳出血、病勢進行、水腎症、肺感染、倦怠感、腹腔内転移、転移、筋力低下、閉塞性尿路疾患、肺臓炎、敗血症性ショック、尿管閉塞及び尿閉各 1 例、プラセボ群では前立腺癌 11 例、肺炎 5 例、原因不明の死亡 4 例、心筋梗塞、敗血症、急性腎不全及び呼吸不全各 3 例、腎不全、脳血管発作、リンパ節転移、多臓器不全、心停止、肝転移及び悪液質各 2 例、骨転移、遠隔転移を有する前立腺癌、肺塞栓症、腹水、自殺既遂、呼吸困難、中枢神経系転移、突然死、尿路性敗血症、誤嚥、心臓弁膜疾患、心原性ショック、転移性結腸癌、冠動脈血拴症、コントロール不良の糖尿病、胃腸出血、全身健康状態低下、腹腔内出血、膀胱転移、膝癌、膝新生物、肺線維症、直腸癌、交通事故、小腸閉塞及び血拴症各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、GCTB 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

有効性の評価項目及び有効性評価結果について

申請者は、GCTB 患者を対象として実施された臨床試験における有効性の評価項目につい

て、以下のように説明している。

GCTB 患者に対する基本的な治療は外科的切除であるが、当該患者において奏効が持続的に得られることで、痛みの改善、可動性の向上、機能の向上等の生活の質の改善、及び病勢進行の抑制に繋がることが期待される。また、切除可能な GCTB 患者においては、痛みの改善等が期待されることに加えて、重度の後遺症が残る手術が回避される可能性も考えられる。したがって、GCTB 患者において、奏効が得られることは、臨床的に意義があると考える。

以上を踏まえ、海外第Ⅱ相試験（20040215 試験）では、本薬投与前後での生検検体を病理組織学的に評価（本薬投与後の生検検体を採取できなかった場合のみ、画像により評価）することとし、主要評価項目を治験実施計画書で定義された効果（「<提出された資料の概略><評価資料>（2）海外臨床試験 1）海外第Ⅱ相試験」の項参照）が認められた患者の割合と設定した。しかしながら、当該評価項目において、巨細胞の消失は生検検体での評価であり、腫瘍切除による手術検体での評価が必須とされていなかったこと等の理由により、評価の客観性に限界があると考えられた。したがって、国内第Ⅱ相試験（J201 試験）の主要評価項目としては、以下の点も考慮し、中央読影機関判定に基づく 3 つの異なる基準（mRECIST 基準、mEORTC 基準及び density/size 基準）のいずれかにより客観的奏効を認めた患者の割合と設定した。

- GCTB 患者は、必ずしも測定可能な軟部組織病変を有するとは限らないことから、主に軟部組織病変における腫瘍縮小を評価する mRECIST 基準のみでは評価に限界があると考えたこと。
- 原発性骨腫瘍である GCTB では、mRECIST 基準に基づく腫瘍縮小が認められない場合でも、腫瘍代謝活性の低下又は腫瘍存在部位における骨形成の増加により、増殖性の間質細胞が分化した非増殖性の高密度の線維性骨に置き換わることで、臨床転帰が改善する旨が報告されている（Clin Cancer Res 2012; 18: 4415-24）ことから、mEORTC 基準により腫瘍代謝活性、及び density/size 基準により GCTB 病変の密度上昇（骨形成の増加）を評価することが可能と考えたこと。
- GCTB に対する有効性評価項目は確立されておらず、異なる基準による評価を実施して総合的に検討することが適切と考えたこと。

また、申請者は、GCTB 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

J201 試験において、主要評価項目とされた中央読影機関判定に基づく mRECIST 基準、mEORTC 基準又は density/size 基準のいずれかにより客観的奏効を認めた患者が一定程度認められた（「<提出された資料の概略><評価資料>（1）国内臨床試験」の項参照）。さらに、海外第Ⅱ相試験 2 試験（20040215 試験及び 20062004 試験）において本薬が投与された全患者（303 例）のうち、試験中の少なくとも 1 時点で評価可能な画像が得られた患者全例（190 例）について、本薬の有効性をレトロスペクティブに評価した結果、中央読影機関判定に基づく mRECIST 基準、mEORTC 基準又は density/size 基準のいずれかにより客観的奏効を認めた患者の割合は、下表のとおりであった。

3 つの基準に基づく奏効率（中央読影機関判定、190 例）

	①～③いずれか 190 例	①mRECIST 基準 187 例	②mEORTC 基準 26 例	③density/size 基準 176 例
奏効 (CR+PR) (例)	136	47	25	134
奏効率 [95%CI] (%)	71.6 [64.6, 77.9]	25.1 [19.1, 32.0]	96.2 [80.4, 99.9]	76.1 [69.1, 82.2]

CI：信頼区間

加えて、J201 試験、及び海外第Ⅱ相試験 2 試験（20040215 試験及び 20062004 試験）における主な副次評価項目の結果は、下表のとおりであった。

J201 試験並びに 20040215 試験及び 20062004 試験における主な副次評価項目の結果（有効性解析対象）

	J201試験 17例	20040215試験及び20062004試験 190例
客観的奏効の持続期間* (中央値 [95%CI]) (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
各時点において客観的奏効が持続 していた患者の割合 [95%CI] (%)		
①～③いずれか		
12週間以上	100 [NE, NE]	99.0 [97.1, 100]
24週間以上	100 [NE, NE]	99.0 [97.1, 100]
①mRECIST基準		
12週間以上	100 [NE, NE]	97.3 [92.1, 100]
24週間以上	100 [NE, NE]	94.3 [86.5, 100]
②mEORTC基準		
12週間以上	100 [NE, NE]	100 [NE, NE]
24週間以上	100 [NE, NE]	100 [NE, NE]
③density/size基準		
12週間以上	100 [NE, NE]	99.0 [97.0, 100]
24週間以上	100 [NE, NE]	99.0 [97.0, 100]
客観的奏効までの期間 (中央値 [95%CI]) (カ月)	3.0 [2.9, 3.1]	2.8 [2.76, 2.89]

Kaplan-Meier 法により推定、NE：推定不能、CI：信頼区間

*：客観的奏効が認められてから病勢進行が認められるまでの期間。

機構は、以下のように考える。

有効性の評価項目について、手術以外の標準的な治療法が確立していない GCTB 患者において、奏効が得られることは、痛みの改善、可動性の向上等に繋がる可能性が期待できることから、臨床的意義があると考えられる。加えて、GCTB において腫瘍縮小効果の評価基準が確立されていないことを踏まえると、3つの異なる基準（mRECIST 基準、mEORTC 基準及び density/size 基準）に基づき客観的奏効を総合的に評価することは受け入れ可能と考える。

また、有効性の評価結果について、J201 試験及び海外第 II 相試験 2 試験（20040215 試験及び 20062004 試験）の併合解析の結果、本薬投与により 3つの異なる基準（mRECIST 基準、mEORTC 基準及び density/size 基準）いずれにおいても奏効が認められ、かつ一定の奏効期間が得られたことから、GCTB 患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、GCTB 患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の「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」（以下、「既承認適応」）に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（低カルシウム血症、顎骨壊死（以下、「ONJ」）及び感染症（「平成 23 年 11 月 24 日付け審査報告書 ランマーク皮下注 120mg」参照））に加え、製造販売後の症例集積を踏まえて添付文書で注意喚起されたアナフィラキシー並びに大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（以下、「AFF」）であり、製造販売後の安全対策については、現行の内容を継続して実施する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、GCTB の診断、薬物治療に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、GCTB における本薬の安全性プロファイルについて、J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験の安全性情報に基づき、以下のように説明している。

J201 試験並びに 20040215 試験及び 20062004 試験の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要 (J201 試験並びに 20040215 試験及び 20062004 試験)	
	J201 試験 17 例	例数 (%) 20040215 試験及び 20062004 試験 304 例
全有害事象	17 (100)	259 (85.2)
Grade 3 以上の有害事象	4 (23.5)	59 (19.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.7)
重篤な有害事象	4 (23.5)	34 (11.2)
投与中止に至った有害事象	0	16 (5.3)
休薬に至った有害事象	4 (23.5)	14 (4.6)

J201 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 5/17 例 (29.4%)、齲歯、インフルエンザ、注射部位反応及び倦怠感各 4/17 例 (23.5%)、悪心及び発熱各 3/17 例 (17.6%)、関節痛、膀胱炎、頭痛、歯周炎、気胸及び歯痛各 2/17 例 (11.8%) であり、Grade 3 以上の有害事象は、気胸 2/17 例 (11.8%)、疼痛及び神経膠芽細胞腫各 1/17 例 (5.9%) であった。重篤な有害事象は、気胸 2/17 例 (11.8%)、疼痛及び神経膠芽細胞腫各 1/17 例 (5.9%) であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、休薬に至った有害事象は、歯肉痛、神経膠芽細胞腫、インフルエンザ及び気胸各 1/17 例 (5.9%) であった。

20040215 試験及び 20062004 試験の併合結果において、発現率が 10%以上の有害事象は、関節痛 64/304 例 (21.1%)、頭痛 56/304 例 (18.4%)、悪心 54/304 例 (17.8%)、背部痛 53/304 例 (17.4%)、疲労 51/304 例 (16.8%)、四肢痛 49/304 例 (16.1%) であり、発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症 9/304 例 (3.0%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、骨髄炎及び ONJ 各 2/304 例 (0.7%) であり、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ONJ 2/304 例 (0.7%) であった。また、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、骨髄炎、ONJ、顎痛、歯膿瘍、歯痛及び創傷各 2/304 例 (0.7%) であった。

機構は、GCTB 患者と既承認適応患者との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GCTB 患者を対象とした 3 試験 (J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験) の併合データ (321 例) と既承認適応患者を対象とした 3 試験 (20050136 試験、20050103 試験及び 20050244 試験) の併合データ (2,841 例) を用いて検討した。

その結果、既承認適応患者と比較して GCTB 患者で発現率が 5%以上高かった有害事象 (GCTB 患者、既承認適応患者、以下、同順) は、頭痛 (18.1%、12.7%) であり、発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症 (2.8%、1.2%) であった。一方、GCTB 患者と比較して既承認適応患者で発現率が 10%以上高かった有害事象 (GCTB 患者、既承認適応患者、以下、同順) は、貧血 (3.7%、27.1%)、食欲減退 (3.7%、23.1%)、呼吸困難 (3.4%、20.6%)、悪心 (17.8%、30.8%)、便秘 (6.9%、21.2%)、下痢 (6.9%、20.3%)、嘔吐 (8.7%、19.9%)、骨痛 (2.5%、19.9%)、疲労 (16.2%、27.1%) 及び無力症 (3.7%、21.4%) であり、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (0%、3.6%)、悪性新生物進行 (0.3%、4.1%)、中枢神経系転移 (0%、3.7%)、貧血 (0.9%、11.3%)、好中球減少症 (0.3%、6.9%)、血小板減少症 (0%、3.9%)、白血球減少症 (0%、3.2%)、低カルシウム血症 (0.3%、3.6%)、食欲減退 (0%、3.3%)、呼吸困難 (0%、7.8%)、骨痛 (0%、5.8%)、背部痛 (1.2%、5.4%)、疲労 (0%、6.8%)、無力症 (0%、6.2%) 及び

全身健康状態低下（0%、3.6%）であった。

GCTB 患者及び既承認適応患者において、本薬投与開始から 30 日以内に発現した全有害事象はそれぞれ 59.8%（192/321 例）及び 57.8%（1,642/2,841 例）であり、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 3.7%（12/321 例）及び 14.3%（407/2,841 例）であった。また、本薬投与開始から 30 日以内に発現した有害事象のうち、既承認適応患者と比較して GCTB 患者で発現率が 5%以上高かった有害事象（GCTB 患者、既承認適応患者、以下同順）は、頭痛（11.5%、2.4%）であり、発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症（1.2%、0.2%）であった。

GCTB 患者で認められた頭痛は、本薬投与開始 30 日以内に 43 件（本薬 2 回投与後では 24 件）、本薬投与開始 30 日以降に 76 件認められた。また、GCTB 患者で認められた Grade 3 以上の低リン酸血症は、本薬投与開始 30 日以内に 4 件（いずれも本薬 2 回投与後）、本薬投与開始 30 日以降に 6 件認められた。

既承認適応患者と比較して GCTB 患者で発現率が高い有害事象として、本薬投与開始から 30 日以内及び試験期間中のいずれにおいても頭痛及び Grade 3 以上の低リン酸血症が認められたものの、当該事象については既承認適応患者において既知の有害事象であった。また、既承認適応患者と GCTB 患者との間で投与開始 4 週までにおける用法・用量の差異（GCTB における負荷投与）があるが、本薬投与開始から 30 日以内に発現した有害事象について、既承認適応患者と比較して GCTB 患者で発現率が高い傾向は認められておらず、また、頭痛及び Grade 3 以上の低リン酸血症以外に GCTB 患者で特定の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。以上より、既承認適応患者と GCTB 患者との間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

既承認適応患者と比較して GCTB 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象については既承認適応患者において既知の有害事象であった。また、GCTB 患者で認められた重篤な有害事象、本薬の休薬又は投与中止に至った有害事象のうち、本薬との因果関係が否定されなかった気胸については、現行の添付文書において注意喚起がなされていないことから、当該事象の発現状況を添付文書で注意喚起する必要があると考える。しかしながら、気胸を含めた有害事象について適切な注意喚起を行い、GCTB 患者の診療に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、GCTB 患者に対しても本薬は忍容可能と考える。

2) 国内外の安全性の差異について

機構は、GCTB 患者における国内外の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

外国人 GCTB 患者（20040215 試験及び 20062004 試験の併合データ：304 例）と比較して日本人 GCTB 患者（J201 試験：17 例）で発現率が 10%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、倦怠感（23.5%、0%）、注射部位反応（23.5%、0.7%）、鼻咽頭炎（29.4%、7.9%）、インフルエンザ（23.5%、3.0%）、齲歯（23.5%、1.6%）、発熱（17.6%、4.6%）、歯周炎（11.8%、0.3%）及び気胸（11.8%、0.7%）であった。日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、四肢痛（0%、16.1%）、背部痛（5.9%、17.4%）及び疲労（5.9%、16.8%）であった。

外国人 GCTB 患者と比較して日本人 GCTB 患者で発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、気胸（11.8%、0%）、神経膠芽細胞腫（5.9%、0%）及び疼痛（5.9%、0%）であった。日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）

は、低リン酸血症 (0%、3.0%)、背部痛 (0%、1.3%)、四肢痛 (0%、1.3%)、貧血 (0%、1.0%)、うつ病 (0%、1.0%) 及び筋骨格痛 (0%、1.0%) であった。

国内外の安全性の差異について、日本人の GCTB 患者数は極めて限られていることから、外国人の GCTB 患者との安全性プロファイルの厳密な比較は困難と考える。したがって、本薬の製造販売後において、日本人 GCTB 患者の安全性情報を収集し、当該患者における安全性プロファイルを明確にする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

J201 試験における日本人患者数は極めて限られているため、当該試験成績から国内外の差異の有無に関して考察を行うことには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象については、日本人患者に対する本薬使用時には特に注意が必要であり、資材等により情報提供する必要があると考える。

申請者は、GCTB 患者において、本薬の負荷投与 (第 8 日及び第 15 日の投与) に伴って血清補正カルシウム値の確認に関する注意喚起を追加する旨を説明していることを踏まえ、以下の項では、低カルシウム血症について、検討を行った。

3) 低カルシウム血症

申請者は、本薬投与による低カルシウム血症について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験 2 試験 (20040215 試験及び 20062004 試験) の併合データ (304 例) において、低カルシウム血症は、全 Grade では 15/304 例 (4.9%)、Grade 3 以上では 1/304 例 (0.3%) に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。低カルシウム血症が認められた患者のうち、1 例で筋痙攣・筋線維束収縮 (Grade 1) が認められた。

また、国内第Ⅱ相試験 (J201 試験) において、低カルシウム血症は、全 Grade では 1/17 例 (5.9%) に認められたが、Grade 3 以上の事象、重篤な有害事象及び低カルシウム血症に関連した症状を伴う事象は認められなかった。なお、20040215 試験及び 20062004 試験では、48/304 例でカルシウム及びビタミン D が一度も投与されなかったものの、当該患者において低カルシウム血症の発現は認められなかった。また、J201 試験では、カルシウム及びビタミン D の投与が義務付けられていたため、カルシウム及びビタミン D が投与されなかった患者は認められなかった。

低カルシウム血症の発現時期について、J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験において低カルシウム血症の発現が認められた患者 16 例の内訳は、第 8 日に 4 例、第 15 日に 4 例、第 29 日に 2 例、第 29 日以降に 6 例であった。なお、負荷投与 (第 8 日及び第 15 日の投与) が実施されていない既承認適応患者を対象とした市販直後調査の結果において、低カルシウム血症の発現時期は、初回投与後 28 日以内では 111 例、28 日以降では 18 例であった。

既承認適応患者を対象とした 3 試験 (20050136 試験、20050103 試験及び 20050244 試験) の併合データ (2,841 例) において、低カルシウム血症は、全 Grade では 265/2,841 例 (9.3%)、Grade 3 以上では 101/2,841 例 (3.6%)、重篤な有害事象は 41/2,841 例 (1.4%) に認められた。なお、既承認適応における本薬の製造販売後において、低カルシウム血症との因果関係が否定できない死亡例が 2 例報告されたことを踏まえ、2012 年 9 月に安全性速報 (ブルーレター) の発出及び警告を含めた添付文書の改訂が行われた。低カルシウム血症に関する副作用 (重篤な副作用) は、2012 年 4 月 17 日から当該安全性速報 (ブルーレター) の発出までの間では 133 例 (45 例)、安全性速報 (ブルーレター) の発出後から 2013 年 9 月 30 日までの間では 111 例 (37 例) に認められた。低カルシウム血症との因果関係が否定できない死亡は、安全性速報 (ブルーレター) の発出後から 2013 年 9 月 30 日までの間では認められていない。

以上より、既承認適応患者と比較して GCTB 患者で、①低カルシウム血症の発現率は増

大していないこと、及び②低カルシウム血症の発現時期に明らかな差異は認められないことから、現時点では GCTB 患者において当該事象の発現リスクが増加することを示唆する結果は得られていないと考える。しかしながら、日本人 GCTB 患者に対する負荷投与を含めた本薬の投与経験は限られていることから、特に投与開始第 29 日を含めた負荷投与の期間中には重篤な低カルシウム血症の発現に注意する必要があると考える。したがって、添付文書の警告等における注意喚起に加えて、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項においても、以下の旨を注意喚起する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 骨巨細胞腫患者においては、負荷投与の国内使用経験が少ないことから、第 8 日、第 15 日、第 29 日の本薬投与前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症が是正されるまで、本薬の投与は控えること。なお、必要に応じ、入院下での管理を考慮すること。

機構は、以下のように考える。

GCTB 患者を対象とした 3 試験 (J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験) において、本薬投与第 29 日以降においても低カルシウム血症の発現が認められたことから、負荷投与の期間中か否かに係わらず、本薬の投与時には低カルシウム血症の発現に注意が必要と考える。また、本承認申請において追記された上記の用法・用量に関連する使用上の注意の内容については、現行の添付文書において注意喚起している内容に含まれていることも踏まえると、負荷投与の期間中に限定した注意喚起ではなく、添付文書の警告等において、本薬の投与に際しては頻回に血液検査を実施する旨、及び本薬の投与開始前において血清補正カルシウム値の確認を行う旨を引き続き注意喚起することが適切と考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「骨巨細胞腫」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を設定していた。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬を 20 歳未満の GCTB 患者に投与する場合は、骨格が成熟した患者に限ること。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- GCTB の場合、骨格が未成熟な患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- GCTB の場合、患者の年齢、体重等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、海外の診療ガイドラインにおける本薬の記載について、以下の旨であることを確認した。なお、現時点では、腫瘍学の国際的な教科書の一つである Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) 等において、本薬に関する記載がないことを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.1.2014) :
切除可能だが容認できない後遺症を伴う手術が必要となる、又は切除不能の GCTB 患者に対して、本薬が治療選択肢の一つとして推奨される。また、本薬投与により奏効が得られた患者に対しては、病勢進行まで本薬の投与を継続することが推奨される。再発した時点で、切除可能な GCTB 患者に対して、手術の前に本薬の投与を考慮する。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

NCCN ガイドラインにおいて、本薬以外の GCTB に対する非外科的治療として、塞栓術、インターフェロン投与、ビスフォスフォネート投与及び放射線療法が挙げられているものの、十分な治療成績は得られていない。J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験の結果、GCTB 患者に対して本薬の臨床的有用性が認められた（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 20 歳未満の患者に対する本薬の投与について

申請者は、20 歳未満の GCTB 患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

骨格が成熟した（放射線撮影で 1 つ以上の成熟した長骨が認められた）20 歳未満の患者について、当該患者が組み入れられた 2 試験（J201 試験及び 20062004 試験）の併合解析の結果、mRECIST 基準、mEORTC 基準又は density/size 基準により客観的奏効を認めた患者の割合は、いずれかの基準によるものでは 64.3% (9/14 例)、mRECIST 基準では 28.6% (4/14 例)、mEORTC 基準では 100% (3/3 例)、density/size 基準では 69.2% (9/13 例) であった。以上より、骨格が成熟した 20 歳未満の患者に対する試験成績は限定的であるものの、当該患者において一定の奏効が認められ、かつ当該患者について本薬は忍容可能であったことから、本薬の投与は許容され得ると考える。

一方、骨格が未成熟な 20 歳未満の GCTB 患者について、①当該患者における臨床試験成績は得られていないこと、並びに②非臨床試験において、サルの骨端成長板の異常、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出の抑制が認められたことを踏まえると、当該患者に対する本薬の投与は許容されないと考える。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬を 20 歳未満の GCTB 患者に投与する場合は、骨格が成熟した患者に限定する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

20 歳未満の患者に対する本薬の投与に関する上記の申請者の説明については、受け入れ可能と考える。ただし、上記の非臨床試験の結果を踏まえると、20 歳以上であっても骨格が未成熟な場合は、本薬の投与は推奨できないと考えることから、年齢によらず骨格が未成熟な GCTB 患者に対して本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験において「骨格が成熟した患者」が「放射線撮影で 1 つ以上の成熟した長骨が確認されていること」と定義されていたことについては、資材等で情報提供することが適切であると判断した。さらに、J201 試験及び 20062004 試験では、20 歳未満の患者について、骨格が成熟していることに加えて、「12 歳以上」及び「体重 45kg 以上」である旨が設定されていたことを踏まえると、当該試験設定の内容について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する必要があると考える。

- GCTB の場合、患者の年齢、体重等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有

効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を設定していた。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬による Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること。
- 本薬による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 600mg 及び天然型ビタミン D として 400IU の投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミン D の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミン D については活性型ビタミン D を使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。
- GCTB 患者においては、負荷投与の国内使用経験が少ないことから、第 8 日、第 15 日、第 29 日の本薬投与前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症が是正されるまで、本薬の投与は控えること。なお、必要に応じ、入院下での管理を考慮すること。

機構は、「(2) 3 低カルシウム血症」の項、及び以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬による Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること。
- 本薬による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500mg (GCTB の場合は 600mg) 及び天然型ビタミン D として 400IU の投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミン D の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミン D については活性型ビタミン D を使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

GCTB 患者は、痛みを含む重度の合併症を有することから、既承認適応よりも早期に定常状態の血清中本薬濃度に到達することが望ましいと考え、既承認の用法・用量である本薬 120mg の Q4W 投与に加えて、第 8 日及び第 15 日に本薬 120mg の負荷投与を行うこととした。GCTB 患者を対象とした J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたことから、GCTB に対する本薬の申請用法・用量は、当該試験に基づき設定した。なお、20040215 試験において、第 15 日及び第 29 日における血清中本薬濃度トラフ値の中央値は、第 9～49 週の定常状態と同程度（それぞれ<16%～35%の差）であった。

なお、J201 試験及び 20062004 試験では、病勢進行等まで本薬の投与を継続することとされていたが、腫瘍の完全切除が行われた患者に対しては、病勢進行等まで本薬の投与を継

続するのではなく、病理学的な CR 又は PR が認められた後、本薬を 6 回投与して本薬投与を終了することとされていた。しかしながら、J201 試験及び 20062004 試験では、術後における本薬投与時の有効性を評価する計画とされておらず、術後における本薬投与の用法・用量が推奨できるか否か結論付けられないことから、申請用法・用量に設定しなかった。

機構は、以下のように考える。

GCTB 患者に対しては、申請用法・用量以外の用法・用量で本薬の有効性及び安全性が検討されていないことから、設定された用法・用量が最適な設定であるか否かについては不明と考える。しかしながら、J201 試験等において、本薬の一定の有用性が示されたことから、GCTB 患者に対する本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

また、腫瘍の完全切除が行われた患者に対して、病理学的な CR 又は PR が認められた後の投与を継続する回数については、6 回超の継続投与のみならず、現時点では、6 回の継続投与の臨床的意義も不明であると考え。したがって、腫瘍の完全切除が行われた患者に対して、病理学的な CR 又は PR が認められた後に本薬の投与を 6 回、又はそれ以上継続した場合の臨床的意義が不明であることについては、資材等で情報提供することが適切と考える。

2) カルシウム及びビタミンDの併用投与について

機構は、申請時の添付文書案において、1 日あたりのカルシウム投与量が 500mg 以上から 600mg 以上に変更されていたことから、当該変更の理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GCTB 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (J201 試験) では、本邦におけるカルシウム・ビタミン D 製剤の規格を踏まえて、事前に高カルシウム血症が認められた場合を除き、すべての患者にカルシウム 600mg 以上 (ビタミン D は 400IU 以上) を連日経口投与することとされていたことから、1 日あたりのカルシウム投与量を 600mg 以上と設定した。なお、骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験) では、1 日あたりのカルシウム投与量が 500mg 以上と設定されていたものの、日本人患者では J201 試験と同様の対応がなされていた。

以上より、日本人患者では 1 日あたりカルシウム 600mg 以上が投与されていたことを踏まえると、1 日あたりのカルシウム投与量を 600mg 以上に変更し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において引き続き注意喚起することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人 GCTB 患者に対するカルシウム投与量を 600mg 以上と設定することは受け入れ可能と考える。一方で、以下の点を踏まえると、既承認適応患者に対するカルシウム投与量を 500mg 以上から 600mg 以上に変更する必要性は低く、現行どおりの内容を引き続き注意喚起することが適切と判断した。

- 既承認適応患者に対するカルシウム投与量 (500mg 以上) の注意喚起については、低カルシウム血症の発現に関する安全性速報 (ブルーレター) 発出時において国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験) の設定に基づき規定され、当該安全性速報 (ブルーレター) の発出後において、現時点では安全性上重大な懸念は認められていないこと。
- GCTB 患者を対象に実施された臨床試験成績に基づき、既承認適応患者に対する投与量を変更することについては根拠が十分でないこと。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の長期使用時の安全性等を検討することを目的として、本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（J201 試験）及び海外第Ⅱ相試験（20040215 試験及び 20062004 試験）における有害事象の発現状況から、GCTB 患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認適応患者における本薬の安全性プロファイルと同様であると考えことから、本調査の重点調査項目は、既承認適応患者を対象とした特定使用成績調査における重点調査項目と同じ低カルシウム血症、ONJ 関連事象、AFF、過敏症、皮膚感染症、その他の感染症、心血管系事象及び白内障を設定した。

調査予定症例数は、重点調査項目に設定した事象の海外第Ⅱ相試験（20040215 試験及び 20062004 試験）での発現率（低カルシウム血症 4.9%、確定診断された ONJ 1.3%、過敏症関連事象 9.9%、感染症 35.9%、心疾患 3.9%、血管障害 5.9%）がいずれも 1%以上であったことから、1%の事象を 95%の確率で少なくとも 1 例観察できる症例数として 1 例と設定した。なお、白内障及び AFF（発現率はそれぞれ 0.7%（2/304 例）及び 0%）は、症例数設定根拠には含まれていないが、いずれも重点調査項目として設定し、慎重に観察する予定である。

観察期間は、以下の理由から本薬投与開始日から 1 年間と設定した。

- 乳癌又は前立腺癌患者を対象とした臨床試験（それぞれ 20050136 試験及び 20050103 試験）における本薬投与の延長投与期の結果から、長期投与によって ONJ の発現率の増加が認められたこと（ONJ の 100 人あたりの発現率は、治療開始 1 年目では 1.1 人/年、治療開始 2 年目以降では 4.1 人/年、発現時期の中央値（範囲）は 20.6 カ月（4～53 カ月））。
- AFF は、本薬と同様に骨吸収の抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤の長期投与の潜在的合併症として知られており、本薬を長期投与することによって発現する可能性が考えられること。
- ONJ 及び AFF 以外の事象については、長期投与時の安全性を結論付けることは困難であること。
- GCTB 患者に本薬を長期投与した場合の安全性に関する事項は 1 年間の観察期間で適切に観察することができると考えること。

機構は、以下のように考える。

既承認適応患者と GCTB 患者との間で、本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった（「(2) 安全性について」の項参照）。また、既承認適応患者を対象として実施中の製造販売後調査（目標症例数 3,000 例）の中間解析結果（安全性解析対象 498 例、平成 25 年 7 月 10 日データカットオフ）では、初回承認時と比較して新たな安全性上の懸念は特段認められておらず、使用実態下における日本人の一定の安全性情報は蓄積されていると考える。しかしながら、GCTB 患者に対する本薬の使用経験が限られていること、GCTB 患者に対する用法・用量として新たに投与初期に負荷投与が行われることから、本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例を対象に、本邦の使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした調査を実施し、得られた調査結果を速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、以下の理由を踏まえると、GCTB 患者に対しては、低カルシウム血症に特化した調査を実施することで、本薬の負荷投与により一定期間内に低カルシウム血症を発現した患者の発現状況等について、迅速かつ偏りなく情報収集するとともに、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供することがより重要と考える。したがって、当該調査の重点調査項目については、申請者が挙げた検討事項のうち、低カルシウム血症のみを設定することが適切であると判断した。加えて、当該調査の目標症例数及び観察期間は、再度検討する必要があると考える。なお、申請者が提案するように、GCTB 患者における本薬の長期投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切と考える。

- GCTB 患者に対しては負荷投与の用法・用量が設定された一方で、日本人患者に対する当該負荷投与の使用経験が極めて限られていること。

- 低カルシウム血症については、既承認適応の製造販売後において、重篤な副作用が 32 例報告され、このうち因果関係が否定できない副作用による死亡が 2 例であったことを踏まえ、安全性速報（ブルーレター）による注意喚起が実施されたこと。
- 承認申請時において設定された重点調査項目のうち低カルシウム血症以外の事象については、本薬投与開始から 30 日以内を含めて既承認適応患者と GCTB 患者との間で安全性プロファイルに大きな差異が認められておらず（「(2) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）、かつ既承認適応患者 3,000 例を対象に実施中の製造販売後調査において本薬の長期投与時の安全性も含めて検討予定であること。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国内第Ⅱ相試験（AMG162-B-J201 試験）

有害事象は17/17例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は12/17例（70.6%）であった。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	4 (23.5)
胃腸障害		
齲歯	4 (23.5)	0
悪心	3 (17.6)	0
歯痛	2 (11.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位反応	4 (23.5)	0
倦怠感	4 (23.5)	0
発熱	3 (17.6)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	5 (29.4)	0
インフルエンザ	4 (23.5)	0
膀胱炎	2 (11.8)	0
歯周炎	2 (11.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	2 (11.8)	0
神経系障害		
頭痛	2 (11.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
気胸	2 (11.8)	2 (11.8)

重篤な有害事象は、4/17 例（23.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、気胸 2 例（11.8%）、疼痛及び神経膠芽細胞腫各 1 例（5.9%）であった。このうち、気胸 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験（20040215 試験）

有害事象は33/37例（89.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は12/37例（32.4%）であった。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)	
	本薬群 37例	
	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	33 (89.2)	10 (27.0)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (10.8)	0
上気道感染	4 (10.8)	0
神経系障害		
頭痛	6 (16.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	6 (16.2)	0
呼吸困難	4 (10.8)	0
胃腸障害		
悪心	7 (18.9)	1 (2.7)
便秘	6 (16.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	11 (29.7)	0
背部痛	11 (29.7)	1 (2.7)
四肢痛	9 (24.3)	1 (2.7)
筋骨格痛	5 (13.5)	1 (2.7)
筋痙縮	4 (10.8)	0
筋力低下	4 (10.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	6 (16.2)	0
非心臓性胸痛	4 (10.8)	0

重篤な有害事象は、8/37例（21.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、うつ病、呼吸困難、肺炎、膝蓋骨骨折、水腎症、尿路感染、開放創、医療機器排出、大葉性肺炎、背部痛、悪心、足関節部骨折、脳圧低下及び下気道感染各1例（2.7%）であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/37例（5.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ONJ 及び病的骨折各1例（2.7%）であった。このうち、ONJ 1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験（20062004 試験）

有害事象はコホート1の148/169例（87.6%）、コホート2の80/101例（79.2%）及びコホート3の8/11例（72.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ89/169例（52.7%）、48/101例（47.5%）及び3/11例（27.3%）であった。いずれかのコホートで発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかのコホートで発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)					
	コホート1 169例		コホート2 101例		コホート3 11例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	148 (87.6)	38 (22.5)	80 (79.2)	11 (10.9)	8 (72.7)	1 (9.1)
神経系障害						
頭痛	32 (18.9)	1 (0.6)	18 (17.8)	1 (1.0)	1 (9.1)	0
胃腸障害						
悪心	30 (17.8)	0	18 (17.8)	0	0	0
下痢	14 (8.3)	0	3 (3.0)	0	2 (18.2)	0

器官区分・事象名	例数 (%)					
	コホート1 169例		コホート2 101例		コホート3 11例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	36 (21.3)	2 (1.2)	18 (17.8)	0	1 (9.1)	0
背部痛	32 (18.9)	3 (1.8)	10 (9.9)	0	0	0
四肢痛	29 (17.2)	2 (1.2)	11 (10.9)	1 (1.0)	1 (9.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	30 (17.8)	0	15 (14.9)	0	0	0

重篤な有害事象は、コホート1の20/169例 (11.8%)、コホート2の5/101例 (5.0%) に認められ、コホート3では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、コホート1で骨髄炎及び ONJ 各2例 (1.2%)、失神寸前の状態、大静脈損傷、腫瘍疼痛、末梢性感覚ニューロパチー、関節痛、神経節腫、銃創、神経圧迫、筋骨格痛、創し開、胃腸炎、紡錘細胞肉腫、中毒性結節性甲状腺腫、腎結石症、胆石症、貧血、骨巨細胞腫瘍、医療機器関連感染、呼吸不全、副甲状腺機能亢進症、気管内挿管合併症、創傷及び脊椎圧迫骨折各1例 (0.6%)、コホート2で医療機器不具合、骨壊死、脛骨骨折、中枢神経系病変及び虫垂炎各1例 (1.0%) であった。このうち、コホート1の骨髄炎及び ONJ 各2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1の9/169例 (5.3%)、コホート2の5/101例 (5.0%) に認められ、コホート3では認められなかった。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で肺転移、肉腫、紡錘細胞肉腫、骨新生物、腫瘍出血、呼吸不全、四肢痛、関節痛及び ONJ 各1例 (0.6%)、コホート2で処置後感染、歯感染、歯膿瘍、新生物及び貧血各1例 (1.0%) であった。このうち、コホート1の関節痛及び ONJ は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (20050136 試験)

有害事象は本薬群283/318例 (89.0%) 及び ZOL 群303/334例 (90.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ70/318例 (22.0%) 及び68/334例 (20.4%) であった。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 318例		ZOL 群 334例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	283 (89.0)	165 (51.9)	303 (90.7)	187 (56.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	53 (16.7)	26 (8.2)	50 (15.0)	19 (5.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	55 (17.3)	10 (3.1)	57 (17.1)	5 (1.5)
神経系障害				
頭痛	44 (13.8)	3 (0.9)	50 (15.0)	7 (2.1)
浮動性めまい	32 (10.1)	1 (0.3)	30 (9.0)	4 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	52 (16.4)	19 (6.0)	48 (14.4)	14 (4.2)
咳嗽	41 (12.9)	1 (0.3)	47 (14.1)	1 (0.3)
胃腸障害				
悪心	72 (22.6)	7 (2.2)	77 (23.1)	6 (1.8)
嘔吐	51 (16.0)	7 (2.2)	54 (16.2)	8 (2.4)
下痢	50 (15.7)	8 (2.5)	71 (21.3)	6 (1.8)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 318例		ZOL 群 334例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
便秘	45 (14.2)	3 (0.9)	38 (11.4)	3 (0.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	66 (20.8)	8 (2.5)	56 (16.8)	9 (2.7)
関節痛	57 (17.9)	2 (0.6)	61 (18.3)	7 (2.1)
四肢痛	36 (11.3)	1 (0.3)	45 (13.5)	2 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	70 (22.0)	19 (6.0)	74 (22.2)	12 (3.6)
無力症	40 (12.6)	12 (3.8)	48 (14.4)	14 (4.2)
末梢性浮腫	39 (12.3)	4 (1.3)	37 (11.1)	1 (0.3)
発熱	35 (11.0)	1 (0.3)	27 (8.1)	0

ZOL：ゾレドロン酸水和物

重篤な有害事象は、本薬群109/318例 (34.3%) 及び ZOL 群104/334例 (31.1%) に認められた。いずれかの群で5例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 (本薬群11例 (3.5%)、ZOL 群6例 (1.8%)、以下同順)、胸水 (9例 (2.8%)、9例 (2.7%))、嘔吐 (8例 (2.5%)、7例 (2.1%))、腹痛 (8例 (2.5%)、4例 (1.2%))、呼吸困難 (7例 (2.2%)、5例 (1.5%))、悪心 (6例 (1.9%)、5例 (1.5%))、脱水 (6例 (1.9%)、2例 (0.6%))、中枢神経系転移 (5例 (1.6%)、13例 (3.9%))、無力症 (5例 (1.6%)、3例 (0.9%))、発熱性好中球減少症 (5例 (1.6%)、4例 (1.2%))、低カリウム血症 (5例 (1.6%)、0例) 及び全身健康状態低下 (3例 (0.9%)、5例 (1.5%)) であった。認められた重篤な有害事象のうち、ONJ (本薬群3例、ZOL 群4例、以下同順)、骨壊死 (1例、1例)、骨髄炎 (1例、1例)、腓骨骨折 (1例、0例)、脛骨骨折 (1例、0例)、低カルシウム血症 (1例、0例)、十二指腸潰瘍 (0例、1例) 及び過敏症 (0例、1例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群41/318例 (12.9%) 及び ZOL 群43/334例 (12.9%) に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ONJ (本薬群7例 (2.2%)、ZOL 群15例 (4.5%)、以下同順)、疲労 (4例 (1.3%)、0例)、骨壊死 (2例 (0.6%)、3例 (0.9%))、骨髄炎 (2例 (0.6%)、1例 (0.3%))、歯肉炎 (2例 (0.6%)、0例)、胸水 (2例 (0.6%)、0例)、疼痛 (0例、2例 (0.6%))、遠隔転移を有する乳癌 (0例、2例 (0.6%)) 及び中枢神経系転移 (0例、2例 (0.6%)) であった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ONJ (本薬群6例、ZOL 群15例、以下同順)、骨壊死 (2例、3例)、骨髄炎 (1例、1例)、歯痛 (1例、1例)、顎障害 (1例、0例)、顎痛 (1例、0例)、歯肉炎 (1例、0例)、急性骨髄炎 (1例、0例)、歯槽骨炎 (0例、1例)、歯肉退縮 (0例、1例)、歯周病 (0例、1例)、口内炎 (0例、1例)、疼痛 (0例、1例)、過敏症 (0例、1例) 及び肺転移 (0例、1例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅲ相試験 (20050103 試験)

有害事象は本薬群 138/147 例 (93.9%) 及び ZOL 群 105/118 例 (89.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 33/147 例 (22.4%) 及び 19/118 例 (16.1%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 147 例		ZOL 群 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	138 (93.9)	87 (59.2)	105 (89.0)	76 (64.4)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	21 (14.3)	3 (2.0)	9 (7.6)	1 (0.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	34 (23.1)	16 (10.9)	26 (22.0)	13 (11.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	22 (15.0)	1 (0.7)	17 (14.4)	2 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	15 (10.2)	5 (3.4)	9 (7.6)	1 (0.8)
胃腸障害				
悪心	20 (13.6)	0	16 (13.6)	1 (0.8)
下痢	19 (12.9)	0	6 (5.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	29 (19.7)	5 (3.4)	19 (16.1)	6 (5.1)
四肢痛	26 (17.7)	8 (5.4)	17 (14.4)	3 (2.5)
関節痛	25 (17.0)	2 (1.4)	17 (14.4)	0
骨痛	15 (10.2)	3 (2.0)	8 (6.8)	2 (1.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	29 (19.7)	8 (5.4)	11 (9.3)	3 (2.5)
疲労	23 (15.6)	3 (2.0)	15 (12.7)	4 (3.4)
末梢性浮腫	18 (12.2)	0	15 (12.7)	3 (2.5)
臨床検査				
体重減少	23 (15.6)	1 (0.7)	13 (11.0)	5 (4.2)

ZOL：ゾレドロン酸水和物

重篤な有害事象は、本薬群 67/147 例 (45.6%) 及び ZOL 群 49/118 例 (41.5%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 (本薬群 8 例 (5.4%)、ZOL 群 9 例 (7.6%)、以下同順)、肺炎 (4 例 (2.7%)、2 例 (1.7%))、尿路感染 (4 例 (2.7%)、1 例 (0.8%))、血尿 (4 例 (2.7%)、3 例 (2.5%))、尿閉 (4 例 (2.7%)、3 例 (2.5%))、呼吸困難 (4 例 (2.7%)、0 例)、骨髄炎 (3 例 (2.0%)、0 例)、腎不全 (3 例 (2.0%)、1 例 (0.8%))、脊髄圧迫 (3 例 (2.0%)、4 例 (3.4%))、全身健康状態低下 (3 例 (2.0%)、1 例 (0.8%))、ONJ (3 例 (2.0%)、1 例 (0.8%)) 及び背部痛 (2 例 (1.4%)、3 例 (2.5%)) であった。認められた重篤な有害事象のうち、ONJ (本薬群 3 例、ZOL 群 1 例、以下同順)、低カルシウム血症 (1 例、1 例)、骨髄炎 (1 例、0 例)、骨壊死 (0 例、1 例) 及び唾液腺膿瘍 (0 例、1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 18/147 例 (12.2%) 及び ZOL 群 9/118 例 (7.6%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ONJ (本薬群 6 例 (4.1%)、ZOL 群 3 例 (2.5%)、以下同順) 及び骨髄炎 (2 例 (1.4%)、0 例) であった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ONJ (本薬群 5 例、ZOL 群 3 例、以下同順)、骨障害 (1 例、1 例)、歯瘻 (1 例、0 例)、骨髄炎 (1 例、0 例) 及び神経根障害 (0 例、1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (20050147 試験)

有害事象は本薬群 677/720 例 (94.0%) 及びプラセボ群 656/705 例 (93.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 198/720 例 (27.5%) 及びプラセボ群 161/705 例 (22.8%) であった。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)			
	本薬群 720 例		プラセボ群 705 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	677 (94.0)	393 (54.6)	656 (93.0)	365 (51.8)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	113 (15.7)	12 (1.7)	101 (14.3)	12 (1.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	98 (13.6)	28 (3.9)	81 (11.5)	14 (2.0)
胃腸障害				
便秘	130 (18.1)	8 (1.1)	122 (17.3)	6 (0.9)
下痢	113 (15.7)	9 (1.3)	103 (14.6)	4 (0.6)
悪心	98 (13.6)	4 (0.6)	96 (13.6)	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	170 (23.6)	15 (2.1)	159 (22.6)	15 (2.1)
関節痛	123 (17.1)	9 (1.3)	116 (16.5)	7 (1.0)
四肢痛	100 (13.9)	6 (0.8)	89 (12.6)	5 (0.7)
腎及び尿路障害				
尿閉	107 (14.9)	57 (7.9)	83 (11.8)	34 (4.8)
血尿	102 (14.2)	28 (3.9)	103 (14.6)	20 (2.8)
排尿困難	75 (10.4)	6 (0.8)	68 (9.6)	5 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	107 (14.9)	6 (0.8)	97 (13.8)	3 (0.4)
疲労	99 (13.8)	12 (1.7)	81 (11.5)	3 (0.4)
無力症	95 (13.2)	15 (2.1)	96 (13.6)	12 (1.7)

重篤な有害事象は、本薬群 316/720 例 (43.9%) 及びプラセボ群 313/705 例 (44.4%) に認められた。いずれかの群で 15 例以上に認められた重篤な有害事象は、尿閉 (本薬群 56 例 (7.8%)、プラセボ群 32 例 (4.5%)、以下同順)、血尿 (37 例 (5.1%)、24 例 (3.4%))、貧血 (23 例 (3.2%)、12 例 (1.7%)) 及び尿路感染 (15 例 (2.1%)、14 例 (2.0%)) であった。認められた重篤な有害事象のうち、本薬群の ONJ 12 例、心房細動、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び貧血各 2 例、顎骨の外骨腫、顎障害、筋肉痛、骨炎、変形性関節症、徐脈、うっ血性心不全、骨髄炎、急性骨髄炎、肺炎、急性肺水腫、失神、複雑部分発作、血尿、尿路閉塞、結腸癌、口腔粘膜びらん、全身性浮腫及び血管浮腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 87/720 例 (12.1%) 及びプラセボ群 72/705 例 (10.2%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、骨転移 (本薬群 26 例 (3.6%)、プラセボ群 32 例 (4.5%)、以下同順)、ONJ (12 例 (1.7%)、0 例)、全身健康状態低下 (4 例 (0.6%)、1 例 (0.1%))、血尿 (4 例 (0.6%)、0 例)、骨痛 (2 例 (0.3%)、1 例 (0.1%))、顎痛 (2 例 (0.3%)、0 例)、倦怠感 (2 例 (0.3%)、0 例)、急性腎不全 (2 例 (0.3%)、0 例)、骨髄炎 (2 例 (0.3%)、0 例)、便秘 (2 例 (0.3%)、0 例)、脳血管発作 (1 例 (0.1%)、3 例 (0.4%))、前立腺癌 (1 例 (0.1%)、2 例 (0.3%))、疲労 (0 例、3 例 (0.4%)) 及び背部痛 (0 例、2 例 (0.3%)) であった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の ONJ 12 例、骨髄炎及び顎痛各 2 例、歯槽骨炎、血中クレアチニン増加、骨痛、骨スキャン異常、徐脈、結腸癌、複雑部分発作、便秘、易刺激性、倦怠感、筋肉痛、浮腫、口腔粘膜びらん、骨炎、疼痛、発疹、副鼻腔炎、軟部組織障害及び顔面腫脹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、骨巨細胞腫に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はヒト NF- κ B 活性化受容体のリガンド（RANKL）に対するヒト型モノクローナル抗体であり、骨巨細胞腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 16 日

I. 申請品目

[販売名]	ランマーク皮下注 120mg
[一般名]	デノスマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討を踏まえ、手術以外の標準的な治療法が確立していない骨巨細胞腫 (以下、「GCTB」) 患者において、奏効が得られることは、痛みの改善、可動性の向上に繋がる可能性が期待できること等から、臨床的に意義があると判断した。

機構は、GCTB 患者を対象とした国内外の第 II 相試験 3 試験 (AMG162-B-J201 試験 (以下、「J201 試験」)、20040215 試験及び 20062004 試験) の結果、デノスマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 投与により、3 つの異なる基準 (modified RECIST (version 1.1) 基準、modified EORTC 基準又は density/size 基準) のいずれにおいても奏効が認められ、かつ一定の奏効期間が得られたことから、GCTB 患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である「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」(以下、「既承認適応」) に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象 (低カルシウム血症、顎骨壊死 (以下、「ONJ」) 及び感染症) に加え、製造販売後の症例集積を踏まえて添付文書で注意喚起されたアナフィラキシー並びに大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (以下、「AFF」) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、GCTB の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、GCTB 患者に対して本薬は忍容可能と判断した。

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

- J201 試験において、重篤かつ Grade 3 以上の有害事象として認められた気胸 2/17 例 (11.8%) は、いずれも肺転移を有する日本人 GCTB 患者に発現したことから、当該患者に対する本薬投与は慎重に行う必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

J201 試験において、肺転移を有する患者 5 例のうち 2 例に重篤かつ Grade 3 以上の気胸が認められた。また、当該患者 2 例のうち、1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

肺転移を有する GCTB 患者において、本薬投与の有無で気胸の発現率が高くなるか否かについては、患者数が限られていることから明確に結論付けられないものの、肺転移を有する GCTB 患者に対する本薬投与により重篤な気胸が発現する可能性があることから、J201 試験における気胸の発現例に関する情報を医療現場に適切に提供するとともに、当該患者に対しては、患者の状態等を踏まえた上で慎重に投与する必要がある旨を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、本薬は、GCTB 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「骨巨細胞腫」と設定することは可能と判断した。

- GCTB の場合、骨格が未成熟な患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- GCTB の場合、患者の年齢、体重等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

- 下記の点を踏まえると、本薬を適正に使用するため、GCTB に対する本薬の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、GCTB の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行われる必要がある。
 - GCTB は希少疾患であることから、GCTB の診断や治療に精通した医師以外では標準療法である手術との使い分け等を含めた本薬の臨床的位置付けが十分に理解されていない場合が考えられること。
 - GCTB 患者は、既承認適応の対象患者と比較して、より長期に投与されることが予想されること、及び GCTB 患者に対する用法・用量に負荷投与が設定されたことを踏まえると、緊急時に対応可能な施設において本薬が使用されることが適切と考えること。
- 手術可能な GCTB 患者に対する補助療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することの必要性について、下記の対応を行うことを前提とすれば、添付文書での注意喚起は不要と考える。
 - 術前に本薬が投与された患者における臨床試験成績について、資材等により適切に情報提供すること。
 - 本薬の術後投与における臨床的意義は不明であることについて、資材等により適切に情報提供すること。
 - GCTB の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるよう、添付文書で適切に注意喚起すること。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項における上記の「骨格が未成熟な患者」については、対象がより明確となるよう、「骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者」とすることが望ましい。

以上より、機構は、添付文書の警告に以下の内容を設定した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように設定するとともに、手術可能な GCTB 患

者に対する補助療法に関する情報については、資材等で適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<警告>

- GCTB に対する本薬の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、GCTB の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

<効能・効果>

骨巨細胞腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- GCTB の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- GCTB の場合、患者の年齢、体重等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (iii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本薬による Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮すること。
- 本薬による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして 500mg (GCTB の場合は 600mg) 及び天然型ビタミン D として 400IU の投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミン D の活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミン D については活性型ビタミン D を使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

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

- 本薬は長期間の使用が想定されるが、疾患の活動性がコントロールされた患者での中断の適否を含め、投与中止の目安となる知見があれば、医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

投与中止の目安となる情報は、現時点では臨床試験における投与中止基準以外には得られていないと考えることから、J201 試験及び 20062004 試験における投与中止基準について、資材等により適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後において、本薬の投与中止の目安に関する情報を収集するとともに、当該情報が得られた際には、医療現場に情報提供することが適切と考える。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するとともに、投与中止の目安に関する情報提供及び情報収集について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の長期投与時の安全性等を確認することを目的として、本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例を対象とし、調査予定症例数 100 例、観察期間を 3 年間とした製造販売後調査を計画している。また、当該調査の重点調査項目としては、既承認適応患者を対象とした特定使用成績調査における重点調査項目と同じ低カルシウム血症、ONJ 関連事象、AFF、過敏症、皮膚感染症、その他の感染症、心血管系事象及び白内障を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例を対象に、重点調査項目を低カルシウム血症に特化した製造販売後調査を実施し、本薬の負荷投与により一定期間内に低カルシウム血症を発現した患者の発現状況等について、迅速かつ偏りなく情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。加えて、申請者の提案するように、GCTB 患者における本薬の長期投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

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

- 低カルシウム血症に特化した、本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例対象の調査の目的を勘案すると、当該調査の目標症例数及び観察期間については、申請者の提案よりもそれぞれ少数例及び短期間の設定として迅速かつ偏りなく情報収集した上で、得られた情報を速やかに医療現場に提供することも一案である。
- 既承認適応患者と比較して GCTB 患者で、本薬はより長期間投与されることが予想されるため、本薬の長期投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の観察期間については、3 年間以上の期間を設定することも一案である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画について再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬が新たに投与された GCTB 患者全症例を対象に、使用実態下における本薬負荷投与時の低カルシウム血症の発現状況を把握することを目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を実施する。重点調査項目は、低カルシウム血症と設定し、目標症例数については、海外第 II 相試験（20040215 試験及び 20062004 試験）及び国内第 II 相試験（J201 試験）における低カルシウム血症の発現率（それぞれ 4.9% 及び 5.9%）を考慮して 100 例と設定した。観察期間は、負荷投与の実施時期、及び国内外の臨床試験（J201 試験、20040215 試験及び 20062004 試験）で認められた低カルシウム血症の約 70% が投与開始後 3 カ月以内に発現したことを踏まえ、本薬投与開始から 3 カ月間と設定した。

また、本薬の長期投与時の安全性について、上記の専門委員の意見及び本薬の長期投与時における ONJ の発現状況（審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」）を踏まえ、本調査に登録された GCTB 患者のうち 3 カ月間を超えて本薬が投与された一部の患者（約 90 例と推定）を対象に、重点調査項目を低カルシウム血症、ONJ 関連事象、AFF、過敏症、感染症、心血管系事象、白内障及び気胸と設定し、最長 5 年まで観察することとした。

機構は、本薬の製造販売後調査の計画案に関する申請者の説明を了承した。

また、機構は、本項における上記の議論及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動、有効性

に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 低カルシウム血症 ONJ・顎骨骨髄炎 AFF アナフィラキシーを含む過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 感染症 心血管系事象 新規悪性腫瘍 アンドロゲン抑制療法を受けている前立腺癌患者における白内障 気胸 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下におけるがん骨転移患者に対する有効性 使用実態下における GCTB 患者に対する有効性 多発性骨髄腫による骨病変における全生存期間への影響 		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <u>GCTB 患者を対象とした市販直後調査</u> 多発性骨髄腫による骨病変又は固形癌骨転移による骨病変を有する患者を対象とした製造販売後調査 多発性骨髄腫による骨病変を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験 <u>GCTB 患者を対象とした製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 多発性骨髄腫による骨病変又は固形癌骨転移による骨病変を有する患者を対象とした製造販売後調査 多発性骨髄腫による骨病変を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験 <u>GCTB 患者を対象とした製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> <u>GCTB 患者を対象とした市販直後調査による情報提供</u> <u>医療従事者向け資材（低カルシウム血症及び ONJ）の作成と提供</u> <u>患者向け資材（低カルシウム血症及び ONJ）の作成と提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

GCTB 患者を対象とした製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること ①負荷投与時における低カルシウム血症の発現状況の検討 ②長期投与時における安全性の検討
調査方法	中央登録方式 ①全例調査 ②上記①の一部の患者に対する継続調査
対象患者	GCTB 患者
観察期間	①投与開始から 3 カ月間 ②投与開始から 5 年間
予定症例数	①100 例（本薬が新たに投与された患者全例） ②上記①の患者のうち、3 カ月を超えて本薬が投与された一部の患者（約 90 例と推定）
主な調査項目	①投与開始から 3 カ月間： 重点調査項目：低カルシウム血症 上記以外の主な調査項目：カルシウム製剤・ビタミン D 製剤の投与状況、本薬の投与状況、投与継続・中止情報（投与中止理由）、低カルシウム血症以外の有害事象等 ②投与開始 3 カ月以降： 重点調査項目：低カルシウム血症、ONJ 関連事象、AFF、過敏症、感染症、心血管系事象、白内障及び気胸 上記以外の主な調査項目：本薬の投与状況、投与継続・中止情報（投与中止理由）、本薬投与中止時及び中止後の GCTB の疾患状態、歯科的処置、定期的歯科検診等

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

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

1. 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
2. 骨巨細胞腫

[用法・用量]（下線部追加）

1. 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
通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。
2. 骨巨細胞腫
通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29

日、その後は4週間に1回、皮下投与する。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] (下線部追加)

1. 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。
2. 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること。
3. 本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。
4. 骨巨細胞腫に対する本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 骨巨細胞腫の場合、患者の年齢、体重等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること(グレードはCTCAEに準じる)。
2. 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg(骨巨細胞腫の場合は600mg)及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。