

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] プラリア皮下注60mgシリンジ
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 9 月 23 日

[審議結果]

平成 29 年 5 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 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 5 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[一般名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 23 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にデノスマブ（遺伝子組換え）60 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

1. 骨粗鬆症
2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 骨粗鬆症

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

2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 カ月に 1 回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3 カ月に 1 回、皮下投与することができる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告（1）

平成 29 年 4 月 6 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[一 般 名] デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 23 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にデノスマブ（遺伝子組換え）60 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 1. 骨粗鬆症

2. 関節リウマチに伴う関節の構造的損傷の防止

（下線部追加）

[申請時の用法及び用量] 1. 骨粗鬆症

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

2. 関節リウマチに伴う関節の構造的損傷の防止

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、3 カ月に 1 回、皮下投与することができる。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR20 改善率、 ACR50 改善率、 ACR70 改善率	American College of Rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した患者の割合
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTX- I	C-telopeptide type I	I型 C テロペプチド
DMARDs	Disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JSN	Joint space narrowing	関節裂隙狭小化
Q2M	Quaque 2 months	2カ月に1回投与
Q3M	Quaque 3 months	3カ月に1回投与
Q6M	Quaque 6 months	6カ月に1回投与
mTSS	Modified total Sharp score	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RANK	Receptor activator for nuclear factor- κ B	NF- κ B 活性化受容体
RANKL	RANK ligand	—
t _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壞死因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内 RA 診療ガイドライン	—	関節リウマチ診療ガイドライン 2014:一般社団法人日本リウマチ学会 編
本剤	—	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
本薬	—	デノスマブ (遺伝子組換え)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」及び「ランマーク皮下注 120 mg」の有効成分であるデノスマブ（遺伝子組換え）は、米国 Amgen 社により創製された、RANKL を標的としたヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。「プラリア皮下注 60 mg シリンジ」は「骨粗鬆症」を効能・効果として、「ランマーク皮下注 120 mg」は「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌転移による骨病変」及び「骨巨細胞腫」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

関節リウマチ（RA）は、関節局所の炎症に伴う疼痛、腫脹、機能障害に加えて、微熱、倦怠感等の全身症状を伴う原因不明の自己免疫疾患であり、関節の構造的損傷が進行することにより、患者の身体機能が損なわれる。関節の構造的損傷は、骨びらんの進行と関節裂隙の狭小化により進行するとされており、本剤がこれらの進行を抑制することを期待して、本剤の開発が進められた。

RA に伴う関節の構造的損傷の防止に対する本剤の開発は、■■年 ■月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は、2016 年 9 月現在、骨粗鬆症に係る効能・効果で、海外 80 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬はげっ歯類の RANKL に結合しないことから、ラットの内因性 RANKL 阻害物質であるオステオプロテゲリンと免疫グロブリン Fc 領域の融合タンパク質（OPG-Fc）を用いて、関節炎モデル動物に対する作用を検討した試験成績が提出された。

3.1 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-2）

雌性ラットに、ウシⅡ型コラーゲン及び不完全フロイントアジュバントを配合した乳化剤を 1 週間隔で 2 回皮下投与することにより惹起させた関節炎モデルに、OPG-Fc 3 mg/kg が隔日で 5 回皮下投与された。OPG-Fc 投与により、後肢の骨吸収の抑制及び破骨細胞数の減少、腰椎及び足根関節の骨密度増加が認められた。一方、関節症状スコア、後肢体積、炎症スコア、軟骨損傷スコア及びパンヌススコアに対する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の RA に対する作用機序について、以下のとおり説明している。

RA 患者では、健康成人と比較して血清中 RANKL 濃度が高く（Arthritis Rheum 2002; 46: 1744-53）、活性化された滑膜線維芽細胞、T 細胞及び B 細胞において RANKL が高発現し（Nature 2003; 423: 337-42）、RANKL/RANK 経路を介して、破骨細胞の分化、成熟及び活性化が誘導され、関節近傍の骨破壊が誘発されると考えられている（Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 656-64）。ラット関節炎モデルにおいて、RANKL/RANK 経路を阻害したところ、炎症関節における骨組織損傷の進行阻止、骨密度増加、破骨細胞数減少及び骨吸収抑制が認められたことから、本薬により、RA 患者における関節の骨破壊の進行抑制等の効果が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、ランマーク皮下注 120 mg の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度及び血清中 CTX- I 濃度は酵素免疫測定法(定量下限:本薬 20 ng/mL、CTX- I 0.075 ng/mL)により、血清中抗デノスマブ抗体は電気化学発光ブリッジング免疫測定法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、RA 患者を対象とした国内臨床試験 (CTD5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与用量はデノスマブ(遺伝子組換え)としての用量を記載する。

6.2.1 RA 患者における検討

6.2.1.1 第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1-2 : AMG162-D-J201 試験 [■年 ■月～■年 ■月])

RA 患者を対象として、本剤 60 mg を 6 カ月間隔 (Q6M)、3 カ月間隔 (Q3M) 又は 2 カ月間隔 (Q2M) で 12 カ月間皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び骨吸収マーカーである血清中 CTX- I 濃度の推移は表 1 及び 2 のとおりであった。なお、抗デノスマブ抗体はいずれの被験者においても認められなかった。

表 1 本剤を RA 患者に反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群 (例数)	AUC _{0-t} (ng·day/mL) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day)
初回投与後			
60 mg Q6M 群 (85 例)	230,000 ± 110,000 ^{b)}	4,350 ± 1,500	28.0 [19.0, 41.0]
60 mg Q3M 群 (81 例)	211,000 ± 84,100 ^{c)}	4,480 ± 1,510	28.0 [16.9, 38.0]
60 mg Q2M 群 (84 例)	150,000 ± 48,300	4,060 ± 1,240	28.0 [16.0, 35.8]
投与 6 カ月後			
60 mg Q6M 群 (81 例)	251,000 ± 123,000 ^{d)}	4,660 ± 1,550	28.1 [16.0, 56.0]
60 mg Q3M 群 (74 例)	276,000 ± 129,000 ^{d)}	5,390 ± 2,220	28.0 [19.0, 63.0]
60 mg Q2M 群 (78 例)	255,000 ± 106,000	5,780 ± 2,130	28.0 [6.0, 48.9]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) Q6M、Q3M、Q2M でそれぞれ AUC_{0-183day}、AUC_{0-91day}、AUC_{0-61day}

b) 84 例、c) 80 例、d) 78 例、e) 72 例

表2 本剤をRA患者に反復皮下投与したときの血清中CTX-I濃度の推移

投与群(例数)	ベースライン値	投与1カ月後	投与2カ月後(トラフ値) ^{a)}	投与3カ月後(トラフ値) ^{a)}	投与6カ月後(トラフ値)	投与12カ月後(トラフ値)
プラセボ群(88例)	0.42±0.26	0.39±0.22	0.40±0.22	0.39±0.20	0.42±0.23 ^{b)}	0.46±0.25 ^{c)}
60 mg Q6M群(85例)	0.41±0.25	0.14±0.02	0.14±0.01	0.14±0.06 ^{d)}	0.21±0.13 ^{e)}	0.24±0.18 ^{f)}
60 mg Q3M群(82例)	0.40±0.21	0.14±0.04 ^{g)}	0.14±0.03	0.14±0.02	0.15±0.03 ^{g)}	0.15±0.01 ^{g)}
60 mg Q2M群(85例)	0.47±0.30	0.15±0.12	0.14±0.01 ^{g)}	0.14±0.01	0.14±0.01 ^{g)}	0.15±0.01 ^{g)}

平均値±標準偏差(ng/mL)

a) Q3M群は投与2カ月後に、Q6M群は投与2及び3カ月後にプラセボが投与されており、プラセボ投与前の濃度を示す。

b) 86例、c) 81例、d) 84例、e) 83例、f) 78例、g) 79例、h) 72例

6.2.1.2 第III相試験(CTD5.3.5.1-1: AMG162-D-J301 試験 [2013年10月～■年■月データカット])

RA患者を対象として、本剤60 mgを6カ月間隔(Q6M)又は3カ月間隔(Q3M)で12カ月間皮下投与したときの血清中CTX-I濃度の推移は表3のとおりであった。なお、抗デノスマブ抗体はいずれの被験者においても認められなかった。

表3 本剤をRA患者に反復皮下投与したときの血清中CTX-I濃度の推移

投与群(例数)	ベースライン値	投与1カ月後	投与3カ月後(トラフ値) ^{a)}	投与6カ月後(トラフ値)	投与12カ月後(トラフ値)
プラセボ群(218例)	0.46±0.23	0.46±0.22	0.48±0.24	0.49±0.27 ^{b)}	0.45±0.24 ^{c)}
60 mg Q6M群(217例)	0.45±0.25 ^{b)}	0.15±0.02 ^{d)}	0.16±0.06 ^{e)}	0.24±0.15 ^{d)}	0.25±0.16 ^{d)}
60 mg Q3M群(219例)	0.48±0.28 ^{b)}	0.15±0.03 ^{b)}	0.16±0.07 ^{b)}	0.15±0.03 ^{b)}	0.15±0.02 ^{b)}

平均値±標準偏差(ng/mL)

a) Q6M群は投与3カ月後にプラセボが投与されており、プラセボ投与前の濃度を示す。

b) 216例、c) 210例、d) 214例、e) 213例、f) 205例、g) 199例、h) 218例、i) 204例

6.R 機構における審査の概略

申請者は、RA患者と既承認の骨粗鬆症患者における薬物動態を比較し、以下のとおり考察している。
閉経後骨粗鬆症患者(20050172試験)及びRA患者(AMG162-D-J201試験)における薬物動態を比較したとき、表4のとおり、RA患者で骨粗鬆症患者と比較して曝露量が高い傾向は認められず、概ね同じ範囲内であった。また、骨吸収マーカーである血清中CTX-I濃度の推移は、表5のとおりであり、骨粗鬆症と比較してRA患者においてCTX-Iの抑制率が低い傾向にあったが、ベースライン値の差によるものと考える。

表4 本剤を各疾患の患者に反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

対象疾患	用法・用量(例数)	測定時期	AUC _{0-2day} (ng·day/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day)
RA患者 (AMG162-D-J201試験)	60 mg Q6M(84～85例)	初回投与後	230,000±110,000 [60,300, 724,000]	4,350±1,500 [1,440, 8,780]	28 [19, 41]
	60 mg Q6M(78～81例)	2回目投与後	251,000±123,000 [34,000, 746,000]	4,660±1,550 [1,010, 9,470]	28 [16, 56]
骨粗鬆症患者 (20050172試験)	60 mg Q6M(54例)	初回投与後	317,000±120,000 [52,900, 635,000]	5,720±1,530 [1,870, 10,300]	30 [24, 41]
	60 mg Q6M(49～51例)	2回目投与後	310,000±125,000 [83,400, 581,000]	5,780±1,770 [1,500, 10,400]	34 [16, 44]

平均値±標準偏差[範囲]、t_{max}は中央値[範囲]

表5 本剤を各疾患の患者に反復皮下投与したときの血清中 CTX-1 濃度の推移

対象疾患	用法・用量 (例数)	指標	ベースライン	投与1カ月後	投与3カ月後	投与6カ月後 (トラフ値)	投与12カ月後 (トラフ値)
RA 患者 (AMG162-D-J201 試験)	60 mg Q6M 群 (72~85 例)	血清中濃度 (ng/mL)	0.41±0.25	0.14±0.02	0.14±0.06	0.21±0.13	0.24±0.18
		ベースラインから の変化率 (%)	—	-52.77±27.05	-51.29±27.05	-36.30±32.44	-46.30±32.44
骨粗鬆症患者 (20050172 試験)	60 mg Q6M (49~54 例)	血清中濃度 (ng/mL)	0.52±0.20	0.05±0.00	0.05±0.00	0.11±0.08	0.16±0.13
		ベースラインから の変化率 (%)	—	-88.43±8.76	-87.90±9.34	-83.29±33.84	-57.00±66.55

平均値±標準偏差

機構は、申請者の説明のとおり、RA 患者と骨粗鬆症患者の比較において、薬物動態の明らかな差異は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、RA 患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）の成績が提出された。

7.1 第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-2 : AMG162-D-J201 試験 [■年■月～■年■月]）

以下の①から③をすべて満たす RA 患者（目標例数 320 例 [各群 80 例]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

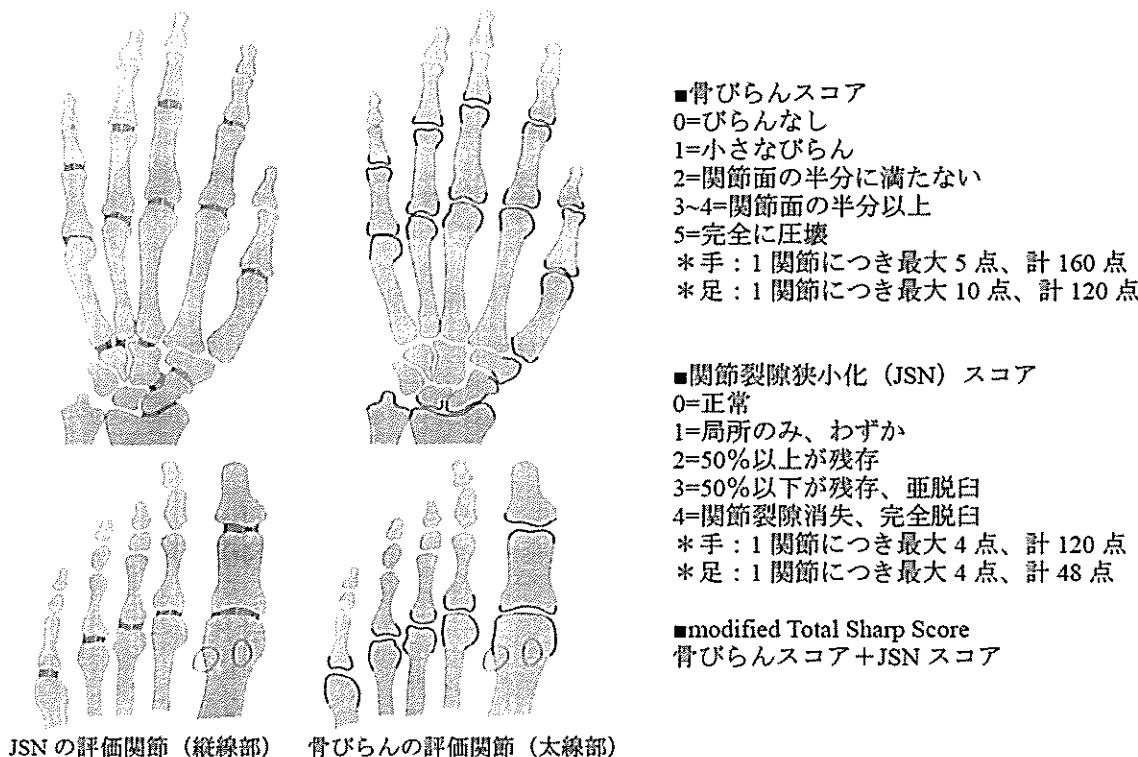
- ① 腫脹関節数が 6 以上
- ② X 線画像にて骨びらん所見が認められる、又は次を満たす: CRP 1.0 mg/dL 以上若しくは ESR 28 mm/h 以上、かつ抗シトルリン化ペプチド抗体陽性若しくはリウマトイド因子 20 IU/mL 以上
- ③ メトレキサート（MTX）が 8 週間以上投与され、治験薬投与前の 4 週間で一定用量の MTX が投与されている

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤 60 mg 又はプラセボを 6 カ月間隔（Q6M）、3 カ月間隔（Q3M）又は 2 カ月間隔（Q2M）で 12 カ月間反復皮下投与することと設定された。なお、本剤投与による低カルシウム血症の発症抑制を目的として、治験薬が投与された全例に天然型ビタミン D 400 IU/日以上及びカルシウム 600 mg/日以上が投与された。

副腎皮質ホルモン剤の使用（有・無）及びリウマトイド因子（陽性・陰性）を層として無作為化された 350 例のうち、治験薬が投与された 346 例（Q6M 群 86 例、Q3M 群 85 例、Q2M 群 85 例、プラセボ群 88 例）が安全性解析対象集団とされ、投与前又は投与後の X 線画像データのない 6 例を除く 340 例（Q6M 群 85 例、Q3M 群 82 例、Q2M 群 88 例、プラセボ群 88 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q6M 群 9.2% (8/87 例)、Q3M 群 14.9% (13/87 例)、Q2M 群 9.1% (8/88 例)、プラセボ群 6.8% (6/88 例) に認められ、主な中止理由は疾患進行（Q6M 群 3 例、Q3M 群 4 例、Q2M 群 3 例、プラセボ群 1 例）等であった。

有効性の主要評価項目として、X 線画像に基づき 32 カ所の両手関節及び 12 カ所の両足関節を骨びらんの程度をスコア化し、各関節のスコアを合計した骨びらんスコアが設定された（図 1 参照）。主要解析

として設定された投与 12 カ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、本剤の各投与群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、X 線画像に基づき 30 カ所の両手関節及び 12 カ所の両足関節を関節列隙の狭小化、関節強直、脱臼の程度によりスコア化し、各関節のスコアを合計した関節裂隙狭小化スコア (JSN スコア、図 1 参照) の変化量は表 6 のとおりであり、投与 12 カ月後の骨びらんスコア及び JSN スコアのベースラインからの変化量の累積分布は図 2 のとおりであった。



X 線画像所見により、骨びらん（手の 32 関節、足の 12 関節）及び関節裂隙狭小化（手の 30 関節、足の 12 関節）の程度をスコア化し、それぞれ合計する。（Baillieres Clin Rheumatol 1996; 10: 435-53 より改変）

図 1 骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、modified Total Sharp Score の算出方法

表 6 投与 12 カ月後の骨びらんスコア及び JSN スコアの変化量 (FAS、線形補完^{a)})

	Q6M 群 (85 例)	Q3M 群 (82 例)	Q2M 群 (85 例)	プラセボ群 (88 例)
骨びらんスコア				
ベースライン	6.39 ± 7.77	5.95 ± 6.75	7.41 ± 8.68	6.61 ± 10.35
投与 12 カ月後	6.66 ± 7.97	6.09 ± 6.78	7.50 ± 9.00	7.60 ± 10.60
変化量	0.27 ± 0.98	0.14 ± 0.53	0.09 ± 1.52	0.99 ± 2.69
p 値 ^{b)}	p=0.0082	p=0.0036	p<0.0001	
JSN スコア				
ベースライン	5.04 ± 8.31	4.07 ± 8.06	5.33 ± 8.70	6.94 ± 14.29
投与 12 カ月後	5.36 ± 8.51	4.42 ± 8.54	5.86 ± 9.49	7.48 ± 14.67
変化量	0.32 ± 0.83	0.35 ± 1.40	0.53 ± 2.10	0.53 ± 1.70

平均値±標準偏差

a) 欠測値は、ベースライン値及び投与 12 カ月後に最も近い時期の測定値を用いた直線外挿法により補完。

b) Shirley-Williams の多重比較法（有意水準片側 2.5%）により、①プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群のいずれもベースライン値からの変化量が等しい、②プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群のいずれもベースラインからの変化量が等しい、③プラセボ群、Q6M 群のいずれもベースラインからの変化量が等しい、の帰無仮説の順に検定が実施された。

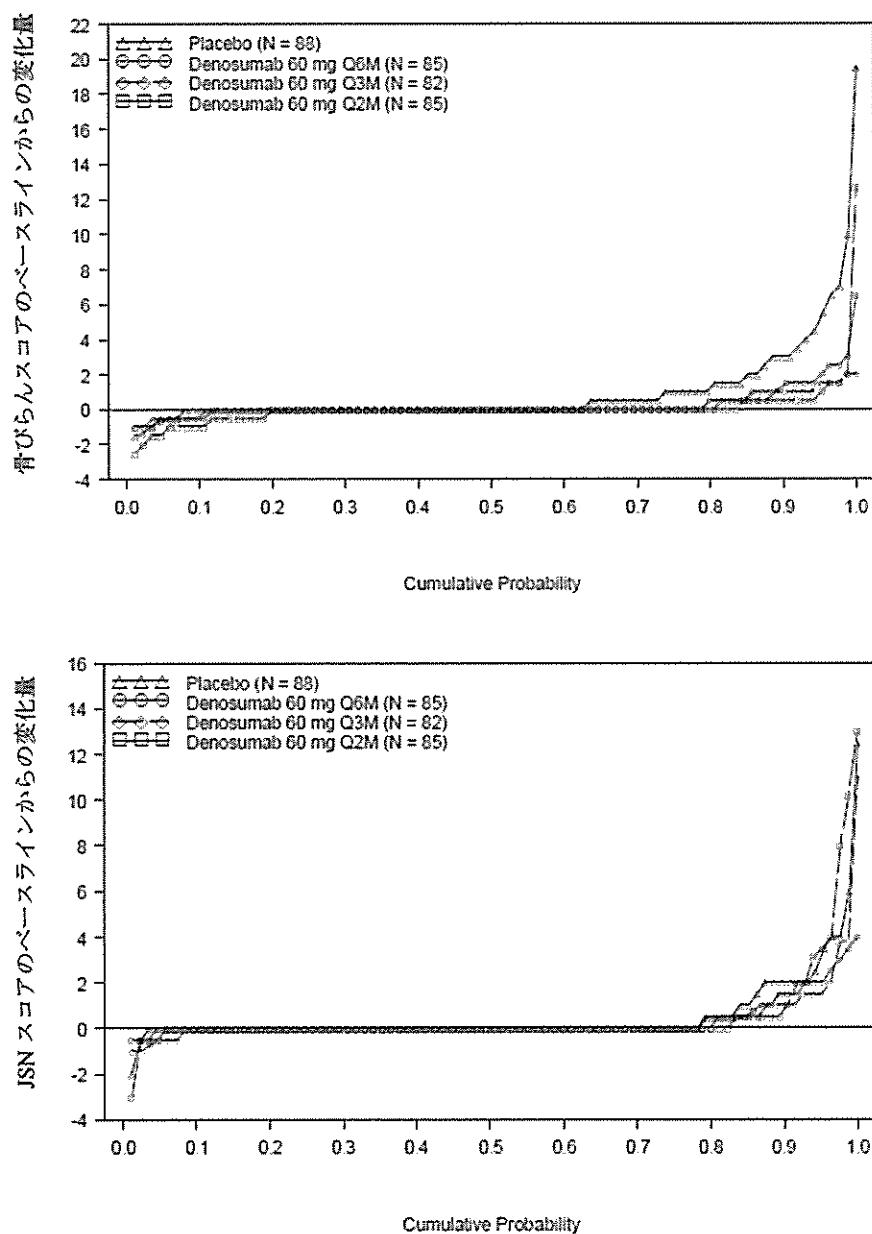


図2 投与12カ月後の骨びらんスコア（上）及びJSNスコア（下）のベースラインからの変化量の累積分布（FAS、線形補完）
△：プラセボ群（88例）、○：本剤60mgQ6M群（85例）、◇：本剤60mgQ3M群（82例）、□：本剤60mgQ2M群（85例）

有害事象は、Q6M群80.2%（69/86例）、Q3M群76.5%（65/85例）、Q2M群94.3%（82/87例）、プラセボ群83.0%（73/88例）に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q6M群4.7%（4/86例）、椎間板突出、細菌性肺炎、皮下組織膿瘍、扁桃炎、各1例）、Q3M群7.1%（6/85例、バルトリン腺炎、帶状疱疹、子宮頸部上皮異形成、脳出血、胆囊癌、虚血性大腸炎/リンパ腫、各1例）、Q2M群9.2%（8/87例、前立腺癌、蜂巣炎、感染性腸炎、腎孟腎炎/尿管結石、気管支肺炎、粘膜潰瘍/ダグラス窓膿瘍、血圧上昇/腎細胞癌、食道癌/胃癌、各1例）、プラセボ群10.2%（9/88例、椎間板突出、椎間板突出/喘息、脊椎圧迫骨折/頸髄症、食道癌、細菌性肺炎、狭心症、結腸ポリープ、細菌性胃腸炎、血栓性脳梗塞、各1例）に認められ、Q6M群の椎間板突出、Q3M群の帶状疱疹及び脳出

血、プラセボ群の食道癌及び結腸ポリープについては治験薬との因果関係は否定されなかつたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、Q6M 群 3.5% (3/86 例、齶歯、特発性血小板減少性紫斑病、細菌性肺炎、各 1 例)、Q3M 群 5.9% (5/85 例、脳出血、胆嚢癌、間質性肺疾患、弛緩歯、リンパ腫、各 1 例)、Q2M 群 3.4% (3/87 例、食道癌、前立腺癌、歯痛、各 1 例)、プラセボ群 3.4% (3/88 例、齶歯/歯周炎/歯周病、歯周炎、喘息、各 1 例) に認められた。

副作用は、Q6M 群 18.6% (16/86 例)、Q3M 群 14.1% (12/85 例)、Q2M 群 20.7% (18/87 例)、プラセボ群 18.2% (16/88 例) に認められ、最も多く認められた事象は肝機能異常 (Q3M 群 1 例、Q2M 群 6 例、プラセボ群 3 例) であった。

表 7 本剤群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	Q6M 群 (86 例)	Q3M 群 (85 例)	Q2M 群 (87 例)	プラセボ群 (88 例)
鼻咽頭炎	21 (24.4)	20 (23.5)	28 (32.2)	23 (26.1)
肝機能異常	7 (8.1)	9 (10.6)	17 (19.5)	14 (15.9)
咽頭炎	7 (8.1)	4 (4.7)	5 (5.7)	7 (8.0)
口内炎	6 (7.0)	5 (5.9)	9 (10.3)	5 (5.7)
背部痛	5 (5.8)	3 (3.5)	6 (6.9)	2 (2.3)
便秘	5 (5.8)	1 (1.2)	3 (3.4)	3 (3.4)
上気道の炎症	4 (4.7)	10 (11.8)	6 (6.9)	5 (5.7)
恶心	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	3 (3.4)
齶歯	3 (3.5)	5 (5.9)	4 (4.6)	3 (3.4)
不眠症	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (3.4)
挫傷	3 (3.5)	0	2 (2.3)	1 (1.1)
気管支炎	2 (2.3)	5 (5.9)	5 (5.7)	3 (3.4)
湿疹	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)	2 (2.3)
白血球数減少	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (3.4)	2 (2.3)
医療機器破損	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)	0
アレルギー性結膜炎	2 (2.3)	0	4 (4.6)	2 (2.3)
浮動性めまい	2 (2.3)	0	3 (3.4)	0
歯周炎	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.3)	5 (5.7)
帶状疱疹	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	4 (4.7)	0	2 (2.3)
鞠帶捻挫	1 (1.2)	3 (3.5)	0	3 (3.4)
胃腸炎	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	2 (2.3)
胃炎	0	5 (5.9)	2 (2.3)	2 (2.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (3.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.4)	3 (3.4)	2 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.4)	3 (3.4)	2 (2.3)
季節性アレルギー	0	0	3 (3.4)	1 (1.1)
例数 (%)				

7.2 第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : AMG162-D-J301 試験 [2013 年 10 月～■年 ■月データカット])

以下の①から③をすべて満たす RA 患者 (目標例数 642 例 [各群 214 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

- ① 腫脹関節数が 6 以上
- ② X 線画像にて骨びらん所見が認められる、又は次を満たす:CRP 1.0 mg/dL 以上若しくは ESR 28 mm/h 以上、かつ抗シトルリン化ペプチド抗体陽性若しくはリウマトイド因子陽性
- ③ 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬¹⁾ (DMARDs) を 8 週間以上投与され、治験薬投与前の 4 週間で

¹⁾ MTX、イグラチモド、レフルノミド、ブシラミン、サラゾスルファビリジン等 (生物製剤及びトファシチニブは除く)。

一定用量の DMARDs が投与されている

用法・用量は、DMARDs 併用下で、本剤 60 mg 又はプラセボを、6 カ月間隔 (Q6M) 又は 3 カ月間隔 (Q3M) で 12 カ月間反復皮下投与することと設定され（二重盲検期）、その後、本剤 60 mg を Q6M 又は Q3M で継続して投与することと設定された（継続投与期²⁾）。なお、本剤投与による低カルシウム血症の発症抑制を目的として、治験薬が投与された全例に天然型ビタミン D 400 IU/日以上及びカルシウム 600 mg/日以上が投与された。

副腎皮質ステロイド剤の使用（有・無）を層として無作為化された 679 例のうち、治験薬が投与された 667 例（Q6M 群 222 例、Q3M 群 222 例、プラセボ群 223 例）が安全性解析対象集団とされ、投与前又は初回投与後の X 線画像データのない 13 例を除く 654 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q6M 群 10.1% (23/228 例)、Q3M 群 9.8% (22/225 例)、プラセボ群 6.6% (15/226 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（Q6M 群 9 例、Q3M 群 2 例、プラセボ群 4 例）等であった。二重盲検期の安全性解析対象集団のうち、継続投与期も引き続き本剤が投与された 562 例（Q6M/Q6M 群 182 例、Q3M/Q3M 群 187 例、プラセボ/Q6M 群 97 例、プラセボ/Q3M 群 96 例）が長期安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目として、JSN スコア及び骨びらんスコアを合計した modified Total Sharp Score (mTSS) が設定された。主要評価項目である、投与 12 カ月後における mTSS のベースラインからの変化量は、表 8 のとおりであり、プラセボ群と本剤 60 mg Q6M 群及び Q3M 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 60 mg Q6M 及び Q3M の優越性が検証された。投与 12 カ月後の TSS のベースラインからの変化量の累積分布は図 3 のとおりであり、投与 12 カ月後の mTSS、骨びらんスコア、JSN スコアの変化量が 0 以下の患者割合は表 9 のとおりであった。

表 8 mTSS、骨びらんスコア及び JSN スコア並びにベースラインからの変化量 (FAS、線形補完^{a)})

	Q6M 群 (217 例)		Q3M 群 (219 例)		プラセボ群 (218 例)	
	スコア	変化量	スコア	変化量	スコア	変化量
mTSS						
ベースライン	15.92 ± 22.21	—	15.17 ± 18.97	—	13.14 ± 21.44	—
投与 6 カ月後	16.54 ± 23.06	0.62 ± 2.66	15.65 ± 19.39	0.48 ± 1.79	14.06 ± 22.06	0.92 ± 2.33
投与 12 カ月後	16.91 ± 23.47 p=0.0235 ^{b,c)}	0.99 ± 3.77 p=0.0055 ^{b,c)}	15.89 ± 19.65	0.72 ± 2.32 p=0.0055 ^{b,c)}	14.63 ± 22.49	1.49 ± 3.76
骨びらんスコア						
ベースライン	7.53 ± 10.11	—	7.16 ± 9.41	—	6.55 ± 10.58	—
投与 6 カ月後	7.87 ± 10.37	0.34 ± 1.38	7.30 ± 9.53	0.13 ± 0.78	7.14 ± 11.06	0.58 ± 1.45
投与 12 カ月後	8.04 ± 10.58	0.51 ± 2.15	7.38 ± 9.59	0.22 ± 0.95	7.53 ± 11.47	0.98 ± 2.48
JSN スコア						
ベースライン	8.39 ± 13.82	—	8.01 ± 10.86	—	6.59 ± 11.94	—
投与 6 カ月後	8.67 ± 14.36	0.28 ± 1.61	8.36 ± 11.16	0.35 ± 1.36	6.92 ± 12.15	0.33 ± 1.13
投与 12 カ月後	8.87 ± 14.60	0.48 ± 2.08	8.51 ± 11.35	0.50 ± 1.76	7.10 ± 12.25	0.51 ± 1.72

平均値±標準偏差

a) 欠測値は、ベースライン値及び評価時期に最も近い時期の測定値を用いた直線外挿法により補完。

b) ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（有・無）を層とした van Elteren 層別順位検定。

c) プラセボ群と Q3M 群、Q6M 群との対比較の順に階層が設定された階層手順により多重性を調整。

²⁾ 二重盲検期に、プラセボから本剤 60 mg Q6M に移行する群（プラセボ/Q6M 群）、プラセボから本剤 60 mg Q3M に移行する群（プラセボ/Q3M 群）、本剤 60 mg Q6M を継続する群（Q6M/Q6M 群）及び本剤 60 mg Q3M を継続する群（Q3M/Q3M 群）に 1:1:2:2 の割合で無作為化された。

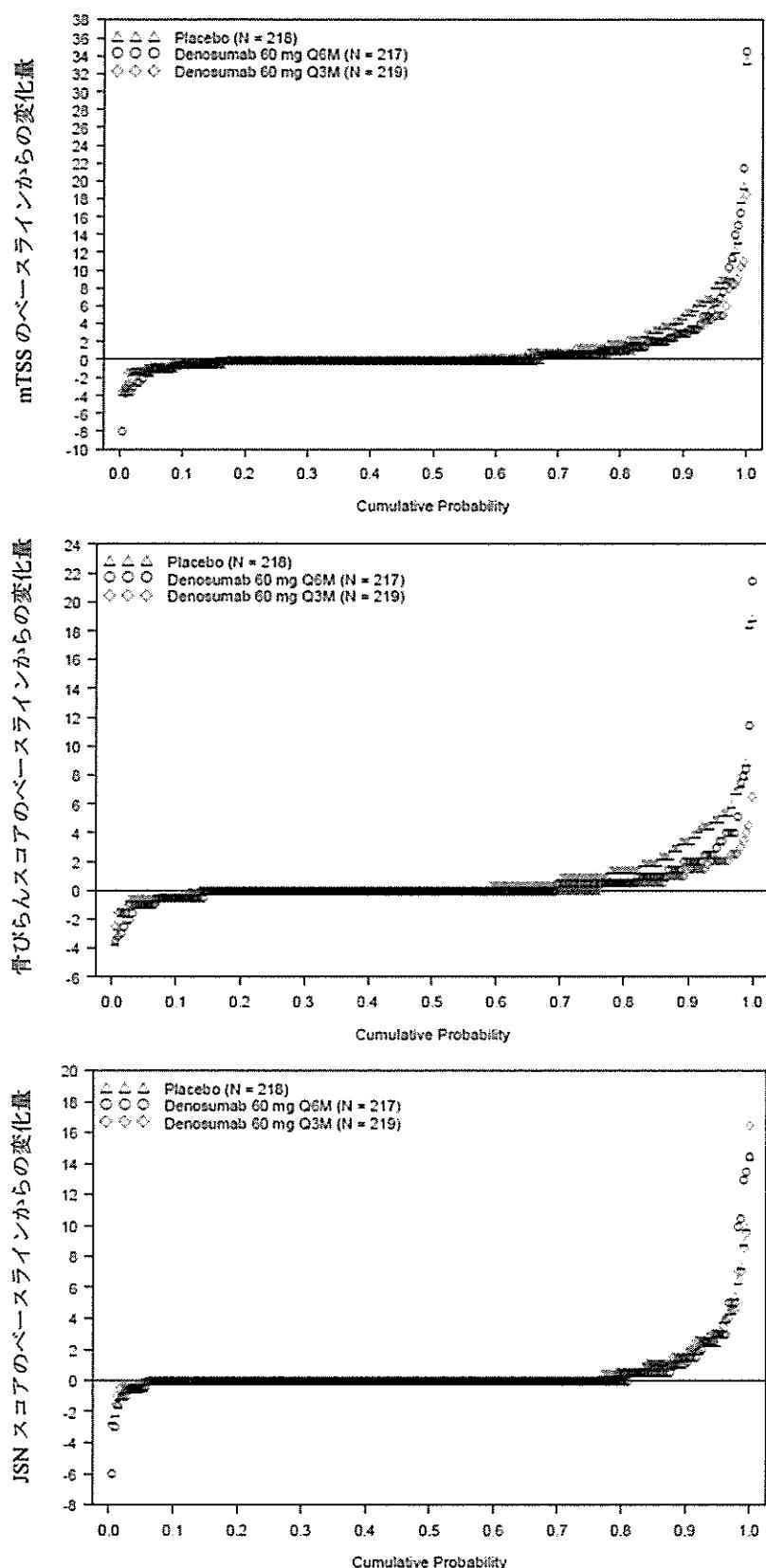


図3 投与 12 カ月後の mTSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量の累積分布
 (上段：mTSS、中段：骨びらんスコア、下段：JSN スコア、FAS、線形補完)
 △：プラセボ群（218例）、○：本剤 60 mg Q6M 群（217例）、◇：本剤 60 mg Q3M 群（219例）

表9 投与12カ月後のmTSS、骨びらんスコア、JSNスコアのペースラインからの変化量が0以下の患者割合（FAS）

	Q6M群	Q3M群	プラセボ群
mTSS	66.4(144/217)	67.6(148/219)	55.5(121/218)
骨びらんスコア	69.1(150/217)	76.3(167/219)	58.7(128/218)
JSNスコア	81.1(176/216)	79.0(173/219)	76.6(167/218)
% (例数)			

二重盲検期の有害事象は、Q6M群85.1%（188/221例）、Q3M群83.3%（185/222例）、プラセボ群83.0%（186/224例）に認められ、主な事象は表10のとおりであった。死亡例はQ3M群1例（間質性肺炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡を除いた重篤な有害事象は、Q6M群8.6%（19/221例、良性前立腺肥大症、顎膿瘍、急性腎盂腎炎/敗血症/急性腎障害、結核、結腸癌/腫瘍浸潤、胃癌/滑膜炎、腎細胞癌、乳癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫/免疫性血小板減少性紫斑病、肺扁平上皮癌、脳梗塞、脳幹梗塞、浮動性めまい、椎間板突出、脊椎すべり症、前立腺炎、腸炎、膀胱結石/腎前性腎不全/良性前立腺肥大症、間質性肺疾患、各1例）、Q3M群8.6%（19/222例、細菌性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、結腸癌、リンパ増殖性障害/心室性頻脈、直腸癌、脳梗塞、一過性脳虚血発作、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、鼠径ヘルニア、脊椎圧迫骨折、足骨折、不整脈、急性胆囊炎、胆石症、血小板数減少、脊髄性筋萎縮症、医療機器位置異常、低血圧、各1例）、プラセボ群5.8%（13/224例、蜂巣炎、憩室炎、結腸癌、乳管内増殖性病変、肺の悪性新生物、裂傷/くも膜下出血/硬膜下血腫、大腸ポリープ、足関節部骨折、大腿骨頸部骨折、筋断裂、腫瘍、突発性難聴、浮動性めまい、各1例）に認められた。このうちQ6M群の脳幹梗塞、顎膿瘍、肺扁平上皮癌、Q3M群のリンパ増殖性障害/心室性頻脈、血小板数減少、直腸癌、プラセボ群の肺の悪性新生物、憩室炎、突発性難聴について、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、肺扁平上皮癌、直腸癌で未回復であったが、その他は回復又は軽快であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、Q6M群4.5%（10/221例）、Q3M群4.1%（9/222例）、プラセボ群3.6%（8/224例）に認められ、本剤群で2例以上に認められた事象は、齶歯（Q6M、Q3M、プラセボ群、各1例）、間質性肺炎（Q6M、Q3M群、各1例）、関節リウマチ（Q3M群2例）であった。

副作用は、Q6M群17.6%（39/221例）、Q3M群16.7%（37/222例）、プラセボ群17.0%（38/224例）に認められ、最も多く認められた事象は慢性胃炎（Q6M群6例、Q3M群1例）であった。

表 10 本剤群で 3%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、二重盲検期）

事象名	Q6M 群 (221 例)	Q3M 群 (222 例)	プラセボ群 (224 例)
鼻咽頭炎	81 (36.7)	69 (31.1)	73 (32.6)
口内炎	22 (10.0)	27 (12.2)	13 (5.8)
上気道の炎症	17 (7.7)	8 (3.6)	9 (4.0)
肝機能異常	14 (6.3)	13 (5.9)	20 (8.9)
咽頭炎	13 (5.9)	16 (7.2)	16 (7.1)
歯痛	12 (5.4)	7 (3.2)	9 (4.0)
胃腸炎	10 (4.5)	4 (1.8)	8 (3.6)
湿疹	9 (4.1)	5 (2.3)	4 (1.8)
インフルエンザ	8 (3.6)	10 (4.5)	12 (5.4)
気管支炎	8 (3.6)	7 (3.2)	10 (4.5)
膀胱炎	8 (3.6)	7 (3.2)	5 (2.2)
下痢	8 (3.6)	4 (1.8)	8 (3.6)
慢性胃炎	8 (3.6)	3 (1.4)	1 (0.4)
便秘	8 (3.6)	2 (0.9)	3 (1.3)
発疹	7 (3.2)	5 (2.3)	8 (3.6)
浮動性めまい	7 (3.2)	4 (1.8)	3 (1.3)
上腹部痛	7 (3.2)	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	6 (2.7)	8 (3.6)	4 (1.8)
背部痛	5 (2.3)	12 (5.4)	7 (3.1)
挫傷	4 (1.8)	8 (3.6)	7 (3.1)
胃食道逆流性疾患	3 (1.4)	8 (3.6)	2 (0.9)
白血球数減少	3 (1.4)	7 (3.2)	7 (3.1)

例数 (%)

低カルシウム血症関連事象は、Q6M 群 0.9% (2/221 例、低カルシウム血症、血中カルシウム減少、各 1 例)、Q3M 群 1.4% (3/222 例、血中カルシウム減少 3 例)、プラセボ群 1.3% (3/224 例、血中カルシウム減少 3 例) で認められ、プラセボ群の 2 例を除いて治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれの事象も重症度は軽度であった。

継続投与期も含めた有害事象の発現率は、Q6M/Q6M 群 92.8% (205/221 例)、Q3M/Q3M 群 89.6% (199/222 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。継続投与期に新たな死亡例が Q3M/Q3M 群で 1 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

継続投与期に認められた重篤な有害事象はプラセボ/Q6M 群 4.8% (5/105 例、肺炎、背部痛、骨折による偽関節、急性心筋梗塞、腱断裂/術後創感染、各 1 例)、プラセボ/Q3M 群 7.8% (8/103 例、胆管結石 2 例、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腰部脊柱管狭窄症、貪食細胞性組織球症、大腸ポリープ、体位性めまい、各 1 例)、Q6M/Q6M 群 6.5% (13/199 例、裂傷、大腸ポリープ、肛門脱、ギラン・バレー症候群、意識消失、帶状疱疹、白内障、喘息、心停止、前立腺癌、鉄欠乏性貧血、メニエール病、筋骨格硬直、各 1 例)、Q3M/Q3M 群 9.5% (19/200 例、肺炎、腸炎、間質性肺疾患、各 2 例、骨髓炎、急性心筋梗塞/憩室炎/大腸ポリープ/狭心症、白内障、気管支炎、腎後性腎不全、パーキンソニズム/胆囊炎、腸閉塞、上腕骨骨折、大腸ポリープ、腱断裂、鎖骨骨折、尿管結石症、胃癌、各 1 例) に認められた。このうち、Q6M/Q6M 群のギラン・バレー症候群、意識消失、Q3M/Q3M 群の骨髓炎、急性心筋梗塞/憩室炎/大腸ポリープ/狭心症、肺炎、大腸ポリープ、尿管結石症、胃癌、プラセボ/Q6M 群の急性心筋梗塞、肺炎、骨折による偽関節、プラセボ/Q3M 群の肺炎について、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復又は軽快であった。

継続投与期も含めた副作用は、Q6M/Q6M 群 25.8% (57/221 例)、Q3M/Q3M 群 25.2% (56/222 例) に認められ、多く認められた事象は慢性胃炎 (Q6M/Q6M 群 8 例、Q3M/Q3M 群 3 例)、鼻咽頭炎 (Q6M/Q6M

群4例、Q3M/Q3M群3例)、血中カルシウム減少(Q6M/Q6M群3例、Q3M/Q3M群3例)であった。

表11 本剤群で5%以上の発現が認められた有害事象(安全性解析対象集団、継続投与期含む)

事象名	Q6M/Q6M群 (221例)	Q3M/Q3M群 (222例)
鼻咽頭炎	107(48.4)	95(42.8)
口内炎	31(14.0)	35(15.8)
上気道の炎症	31(14.0)	14(6.3)
肝機能異常	19(8.6)	18(8.1)
咽頭炎	20(9.0)	23(10.4)
齶歯	17(7.7)	17(7.7)
胃腸炎	19(8.6)	8(3.6)
湿疹	16(7.2)	12(5.4)
便秘	16(7.2)	6(2.7)
背部痛	12(5.4)	17(7.7)
気管支炎	14(6.3)	14(6.3)
インフルエンザ	15(6.8)	15(6.8)
膀胱炎	11(5.0)	7(3.2)
慢性胃炎	12(5.4)	6(2.7)
浮動性めまい	11(5.0)	6(2.7)
挫傷	13(5.9)	15(6.8)
白血球数減少	11(5.0)	9(4.1)
口腔ヘルペス	6(2.7)	13(5.9)
胃食道逆流性疾患	6(2.7)	12(5.4)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

第III相試験(以下、J301試験)では、本剤の薬理作用も考慮し、関節の構造的損傷を防止する効果を示すことを目的として、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成18年2月17日付け薬食審査発第0217001号)を参考に、骨びらんスコアとJSNスコアを合計したmTSSのベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。なお、J301試験では、RAの関節症状の評価指標であるACR改善率の評価は行ったものの、本剤の薬理作用から想定されるように、本剤群とプラセボ群で差は認められなかつた。

表8のとおり、J301試験では、主要評価項目である投与12カ月後のmTSSのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤60mgQ6M群及びQ3M群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。一方、副次評価項目である骨びらんスコアの変化量については、本剤のいずれの投与群においても、プラセボ群と差がある傾向が認められたものの、JSNスコアの変化量については本剤群とプラセボ群とで差がある傾向は認められなかつた(表8参照)。また、同様の傾向は第II相試験(以下、J201試験)でも認められたことから(表6参照)、本剤投与によりJSNスコアの悪化は抑制されないことが示唆されたと考えた。以上を踏まえ、mTSSの変化量に対して認められた本剤の効果は、主に骨びらんスコアの悪化を抑制したことによるものと結論付けた。

骨びらんスコアと身体機能の評価指標であるHealth Assessment Questionnaireスコア³⁾との関連を示す報告等(Ann Rheum Dis 2013; 72: 870-4, Rheumatology 2015; 54: 83-90)を踏まえると、骨びらんスコアの悪化抑制は、RA患者の身体機能の維持に重要であり、骨びらんスコアの悪化を抑制することに一定の臨床

³⁾ 日常生活の活動、動作に関する質問をスコア化し、合計した指標。

的意義はあると考える。

また、RA 患者では、関節の骨破壊が進行した場合には、人工関節置換術等の外科的処置を必要とする場合もあることから、骨破壊の進行抑制は外科的処置の減少に寄与する可能性も考えられる。

機構は、以下のように考える。

J301 試験においてプラセボに対する本剤の優越性が検証された mTSS の変化量は、骨びらんスコアの悪化抑制によるものとの申請者の説明は妥当である。MTX を含む DMARDs で治療中の RA 患者を対象とした臨床試験成績から、本剤を既存の RA 治療に追加併用したときの関節の骨破壊の進行抑制効果は確認できており、既存治療に本剤を追加併用したときの RA 患者に対する有効性は期待できると判断する。また、RA 患者の関節の骨破壊の進行抑制に関する臨床的意義について、患者の身体機能の維持に寄与する可能性もあると考えられ、申請者の説明は理解できる。

なお、本剤は、ACR20 等の RA の関節症状に対する改善効果や、RA に伴う軟骨、腱等の軟部組織の破壊の程度を反映するとされる JSN スコアの悪化抑制効果が示唆されていないことを踏まえて、本剤の効能・効果等を検討する必要がある（7.R.4 参照）。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 RA 患者における安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

RA 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に明らかな差異は認められなかった。

表 12 J201 試験及び J301 試験における有害事象の概要

	J301 試験（二重盲検期）			J201 試験			
	Q6M 群 (221 例)	Q3M 群 (222 例)	プラセボ群 (224 例)	Q6M 群 (86 例)	Q3M 群 (85 例)	Q2M 群 (87 例)	プラセボ群 (88 例)
有害事象	188 (85.1)	185 (83.3)	186 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)	73 (83.0)
副作用	39 (17.6)	37 (16.7)	38 (17.0)	16 (18.6)	12 (14.1)	18 (20.7)	16 (18.2)
死亡	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	19 (8.6)	19 (8.6)	13 (5.8)	4 (4.7)	6 (7.1)	8 (9.2)	9 (10.2)
治験中止に至った有害事象	9 (4.1)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (2.3)	4 (4.7)	2 (2.3)	2 (2.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (4.5)	9 (4.1)	8 (3.6)	3 (3.5)	5 (5.9)	3 (3.4)	3 (3.4)
例数 (%)							

死亡は、J301 試験において 3 例に認められ、原因は間質性肺炎 2 例（Q3M 群：二重盲検期、Q6M/Q6M 群：治験中止後、各 1 例）及びニューモシスチス・イロベチャイ肺炎 1 例（Q3M/Q3M 群：継続投与期）であった。二重盲検期の Q3M 群で認められた間質性肺炎 1 例について、本剤との因果関係は否定されなかった。

また、RA 患者又は骨粗鬆症患者を対象とした国内臨床試験における、有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。骨粗鬆症患者と比べて、RA 患者では肝機能異常及び口内炎の発現率が高かったものの、肝機能異常については、プラセボと本剤での発現率に明らかな差はない（7.2 参照）、併用薬等の影響と考えられた。口内炎については、プラセボ群と比較して本剤群で高い発現率が認められたが（7.2 参照）、治

験薬との因果関係が否定されなかった事象は4例のみであり、重症度はいずれも軽度であった。また、その他、RAで発現率が高い傾向にあった事象は骨粗鬆症において認められている既知の事象であり、追加の措置は必要ないと考える。

表13 RA又は骨粗鬆症における有害事象の発現状況

	RA ^{a)}	骨粗鬆症 ^{b)}	
	60 mg Q6M (221例)	60 mg Q3M (222例)	本剤併合群 (633例)
全有害事象(例数[%])	213 (96.4)	210 (94.6)	593 (93.7)
重篤な有害事象(例数[%])	31 (14.0)	33 (14.9)	78 (12.3)
曝露人・年	399.3	404.5	1,035.9
主な有害事象(例数[100人・年当たりの発現割合])			
鼻咽頭炎	248 (62.1)	217 (53.6)	515 (49.7)
口内炎	66 (16.5)	64 (15.8)	46 (4.4)
上気道の炎症	43 (10.8)	18 (4.4)	60 (5.8)
気管支炎	26 (6.5)	15 (3.7)	19 (1.8)
肝機能異常	25 (6.3)	23 (5.7)	10 (1.0)
歯痛	24 (6.0)	17 (4.2)	88 (8.5)
咽頭炎	22 (5.5)	34 (8.4)	36 (3.5)
胃腸炎	20 (5.0)	8 (2.0)	30 (2.9)

a) RA患者対象のAMG162-D-J301試験の維続投与期も含めた試験成績。

b)骨粗鬆症患者対象のAMG162-A-J301試験の本剤14 mg Q6M、60 mg Q6M、100 mg Q6Mの併合解析。

機構は、J201及びJ301試験成績等を踏まえると、骨粗鬆症患者に対する使用時と同様の注意喚起等がなされることを前提とすれば、本剤のRA患者における安全性は管理可能と判断する。

また、本剤の注目すべき有害事象に関して、以下のように検討した。

7.R.2.2 低カルシウム血症

申請者は、本剤投与時の低カルシウム血症の発現リスクについて、以下のように説明している。

低カルシウム血症関連事象⁴⁾について、RAの国内2試験併合データでの発現率はQ6M群0.7%（2/307例）、Q3M群1.3%（4/307例）及びプラセボ群1.0%（3/312例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向は認められず、認められた事象も全て軽度であった。また、骨粗鬆症の臨床試験（AMG162-A-J301、20050172試験）における発現率0.5%（3/633例）と大きく異なるものではなかった。

本剤投与群におけるアルブミン補正血清カルシウム値の推移は、図4に示すとおり、本剤投与に伴う低下が認められたが、その後、回復傾向が認められた。また、Q6M群では投与後6カ月の時点でベースライン時と同程度まで回復した一方、Q3M群では投与期間を通じて、ベースライン値未満で推移した。

⁴⁾補正カルシウム減少、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少、クボステック徵候、低カルシウム血症性痙攣、トルソー徵候で定義された。

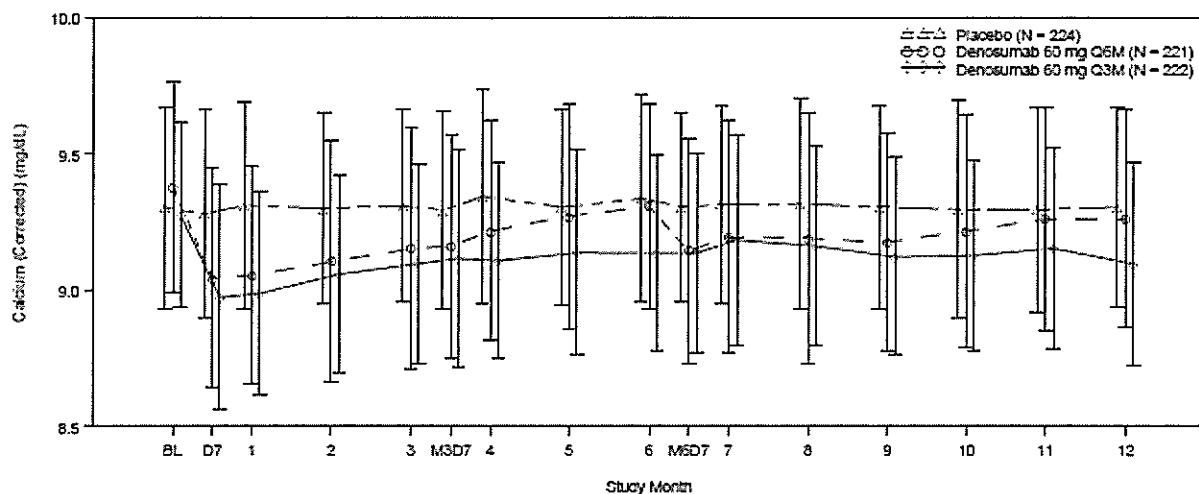


図4 J301試験におけるアルブミン補正血清カルシウム値の推移（平均値±標準偏差）

△：プラセボ群（224例）、○：本剤 60 mg Q6M 群（221例）、◇：本剤 60 mg Q3M 群（222例）

骨粗鬆症患者における国内製造販売後安全性データとして、重篤な低カルシウム血症が65件報告され、そのうち39例は重度の腎機能障害を有する患者（CLcrが30 mL/min未満、又は血清クレアチニン値が3 mg/mL以上）であることが確認されている。また、骨粗鬆症患者を対象とした特定使用成績調査の中間解析において、正常な腎機能を有する集団と重度の腎機能障害を有する集団での低カルシウム血症の発現率はそれぞれ1.6%（3/194例）、7.6%（19/249例）であり、腎機能障害によりその発現率が高くなる傾向が示唆されている。

以上、臨床試験成績からは、骨粗鬆症患者と比較して、RA患者で低カルシウム血症の発現リスクが高くなる傾向は示唆されていない。しかし、骨粗鬆症患者における製造販売後安全性データからは、重度の腎機能障害のある患者で重篤な低カルシウム血症が報告されていることを踏まえると、RA患者でも、重度の腎機能障害を有する場合には、低カルシウム血症の発現に特に注意すべきと考える。なお、臨床試験におけるアルブミン補正血清カルシウム値の推移を踏まえると、本剤60 mgを6カ月に1回投与した場合と比較し、3カ月に1回投与した場合の低カルシウム血症の発現リスクは潜在的に高いと考えられる。

なお、ランマーク皮下注120 mgの製造販売後、重篤な低カルシウム血症による死亡例が認められたことを受け、2012年9月、安全性速報が発出されるとともに、重篤な低カルシウム血症の発現に係る注意喚起のため、添付文書が改訂されている。これを踏まえ、本剤の添付文書では、禁忌の項に「低カルシウム血症の患者」を、慎重投与の項に「重度の腎機能障害のある患者」を記載して注意喚起し、さらに、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること、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を補充すること、低カルシウム血症に関連する症状（痙攣、しびれ、テタニー等）が認められた場合には治療が必要である旨を注意喚起している。RA患者での使用に際しても、これまで同様、低カルシウム血症の発現に対し十分に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、骨粗鬆症患者と比較して、RA患者で低カルシウム血症の発現リスクが増

大することは示されていない。しかし、骨粗鬆症患者の製造販売後安全性データでは重度の腎機能障害を有する患者で重篤な低カルシウム血症が報告されていること、また、RA 患者では骨粗鬆症患者と比較して腎機能障害を有する患者の割合が高いこと (Rheumatology 2008; 47: 350-4) を踏まえると、承認後、RA 患者で低カルシウム血症の発現が増大する可能性は否定できない。したがって、承認後も、本剤投与時の低カルシウム血症の発現（カルシウム及びビタミン D の補給との関連等を含む）に関して情報収集する必要がある。本剤投与時の低カルシウム血症に関する注意喚起を含めた対応策の適切性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.2.3 頸骨壊死

申請者は、本剤投与時の頸骨壊死の発現状況について、以下のように説明している。

J301 試験の本剤 Q3M/Q3M 群において、治験中止後に抜歯した患者 1 例で、非重篤の頸骨壊死が認められた。また、骨粗鬆症患者における国内製造販売後安全性データとして、重篤な頸骨壊死が 15 例報告されている。そのうち 9 例は侵襲的歯科治療、口腔の不衛生等のリスク因子を有する患者であることが確認されている。現在、添付文書の重大な副作用の項に頸骨壊死を記載して注意喚起しており、重要な基本的注意の項に頸骨壊死の予防方法について記載している。RA 患者での使用に際しても、同様の注意喚起を行い、頸骨壊死の発現、及び重症化の軽減に努めることとする。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、骨粗鬆症患者と比較して、RA 患者において頸骨壊死の発現リスクが増大することは示されてないものの、臨床試験における検討例数は限られており、提出された資料から頸骨壊死の発現リスクを評価することは困難である。RA は頸骨壊死のリスク因子であることが指摘されていること (Oral Dis 2016; 22: 543-8) 等を踏まえると、承認後も、本剤投与時の頸骨壊死の発現状況に関して情報収集する必要がある。

7.R.2.4 間質性肺炎

申請者は、以下のように説明した。

J301 試験における死亡 2 例⁵⁾は、いずれも本剤投与前から間質性肺炎を合併していた症例であり、1 例は本剤の投与開始 228 日目にリウマチ性間質性肺炎の悪化がみられ、もう 1 例は本剤の投与開始 424 日目に間質性肺炎の再増悪がみられている。1 例は本剤投与との因果関係は否定されている。もう 1 例は否定されなかつたものの、基礎疾患の増悪による可能性が考えられ、本剤投与により間質性肺炎が発現した可能性は低いと考える。

骨粗鬆症患者における国内製造販売後安全性データとして、重篤な間質性肺炎関連事象（間質性肺疾患、肺臓炎又は肺障害）が 4 例報告されているが、報告された症例は、特発性肺線維症等を合併する患者、RA を合併し RA 治療薬を併用している患者等であり、本剤投与と間質性肺炎発現との関連は示唆されなかつた。また、本剤の非臨床試験の成績から、肺組織に対する毒性や免疫系への影響は認められておらず、本剤が間質性肺炎を惹起あるいは増悪させる可能性は低いと考える。以上、間質性肺炎の発現と本剤投与との関連を明確に示す情報は得られていないと考える。

⁵⁾ 二重盲検期に Q3M 群の 1 例、治験中止後に Q6M/Q6M 群の 1 例が死亡した

機構は、以下のように考える。

RA 患者には間質性肺炎の合併例も多く、現時点で間質性肺炎の発現と本剤投与との関連を明確に示唆する情報は得られていないものの、臨床試験において死亡例が認められていること、本剤の製造販売後に間質性肺炎に関する報告が集積していることを踏まえると、本剤投与による間質性肺炎の発現リスクについては、承認後も引き続き検討する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内 RA 診療ガイドラインでは、RA 発症初期から MTX を含む DMARDs による治療を行い、臨床的寛解に至らない場合には、DMARDs の增量や腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤等の生物製剤や、ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリー阻害剤の投与を検討することが推奨されている。一方で、DMARDs の增量や TNF 阻害剤及び JAK ファミリー阻害剤の使用には、副作用として重篤な感染症等の懸念があり、時に致死的な転帰に至ることがある。こうした安全性上の懸念から、DMARDs による治療で臨床的寛解に至らない場合でも、DMARDs の增量や TNF 阻害剤等の適用が困難な患者は存在する。現状では、これらの患者では臨床的寛解を目的とした十分な治療が行えず、疾患活動性が残存するため、関節の骨破壊の進行が想定される（Ann Rheum Dis 2009; 68: 823-7、Ann Rheum Dis 2010; 69: 631-7）。こうした DMARDs による治療中に関節の骨破壊の進行をきたす患者に対して、本剤は、追加治療として投与されると考える。

MTX 又は DMARDs による治療を 8 週間以上施行されている RA 患者を対象とした J201 試験及び J301 試験において、本剤を既存の RA 治療に追加併用したとき、骨破壊の進行抑制効果が示唆されている（7.1、7.2 及び 7.R.1 参照）。以上、DMARDs による治療下においても関節の骨破壊の進行をきたす RA 患者に対する追加治療として、本剤を提供することには意義があると考える。

なお、TNF 阻害剤等による治療下でも関節の骨破壊の進行をきたす患者や、DMARDs による治療歴がなく新たに RA と診断された患者のうち、骨破壊の進行リスクが高いと考えられる患者は、臨床試験の対象患者として検討されていないものの、骨吸収を直接抑制するという本薬の薬理作用等を踏まえると、本剤の投与対象になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において確認された骨破壊の進行抑制効果を踏まえると（7.R.1 参照）、本剤は、DMARDs による抗炎症治療を十分に行っても骨破壊の進行が認められる場合に使用される、補助的な位置付けの薬剤であると判断する。

一方、国内 RA 診療ガイドラインでは、DMARDs による治療で効果不十分の場合、TNF 阻害剤等の生物製剤や JAK ファミリー阻害剤による治療を検討することが推奨されている。これらの薬剤による治療でも骨破壊の進行が認められる患者に対する本剤の投与経験はなく、本剤併用投与時の有効性及び安全性は確立していないことから、個々の患者で想定されるリスクとベネフィットを勘案した上で、本剤投与の必要性を慎重に判断することが重要である。

また、新たに RA と診断され DMARDs による治療歴のない患者については、DMARDs 等の治療による骨破壊の進行抑制効果も考えられることから、当該患者においては、特に、骨破壊の進行リスクが極めて

高いと考えられるが、合併症により治療選択肢が限られる等の場合に限り、リスクとベネフィットをとりわけ慎重に勘案した上で、本剤投与の必要性を判断することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本申請に係る臨床試験において、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は示されていないこと、本剤により期待し得る効果は関節の骨破壊の進行抑制であることを踏まえ（7.R.1 参照）、効能・効果を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請に係る効能・効果を「関節リウマチに伴う関節の構造的損傷の防止」から、「関節リウマチに伴う関節の骨破壊の抑制」に変更すると回答した。

機構は、RA の病態において骨破壊の進行は関節で認められることを踏まえ、効能・効果を以下のとおり整備するとともに、7.R.1 及び 7.R.3 の項の検討を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下のとおり注意喚起することが必要と判断した。

＜効能・効果＞

関節リウマチに伴う骨破壊の進行抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤は、原則として、メトトレキサート等の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、骨破壊の進行が認められる場合に使用すること。
- ・ 本剤の臨床試験において、関節症状の改善は認められていない。また、骨破壊の進行を抑制する効果は認められているが、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。本剤の薬理作用及び臨床試験成績について十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

以上の機構の判断については専門協議において、議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量を「60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。患者の状態に応じて、3 カ月に 1 回、皮下投与する」と設定した根拠について、以下のように説明している。

J301 試験において、プラセボに対する本剤 60 mg Q6M 及び Q3M の優越性が検証されており、有害事象の発現状況についても、本剤 60 mg Q6M 群と Q3M 群との間に大きな差異は認められていない（7.2 参照）。しかし、Q3M 群では、アルブミン補正血清カルシウム値がベースライン値より低く推移しており（図 4 参照）、低カルシウム血症の発現リスクを考慮すると、通常の用法・用量として、本剤 60 mg の 6 カ月間隔投与と設定することが適切と考える。

また、J301 試験の患者背景別の部分集団解析において、疾患活動性の高い患者では、本剤 60 mg の 6 カ月間隔投与では十分な効果は得られず、3 カ月間隔投与がより適切と示唆されている（表 14 参照）。したがって、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案し、疾患活動性が高く関節の骨破壊の

進行が早いと考えられる患者には、投与開始時から、本剤 60 mg の 3 カ月間隔投与が選択可能となるよう設定した。

なお、臨床試験成績を踏まえると、本剤の使用に際してはDMARDsとの併用が必須であり、その旨を十分に注意喚起する必要があると考える。

表 14 投与 12 カ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の部分集団解析（J201 及び J301 試験併合解析、線形補完^{a)}）

	ベースライン CRP 値 1 mg/dL 未満			ベースライン CRP 値 1 mg/dL 以上		
	本剤 Q6M 群 (246 例)	本剤 Q3M 群 (263 例)	プラセボ群 (262 例)	本剤 Q6M 群 (56 例)	本剤 Q3M 群 (38 例)	プラセボ群 (44 例)
ベースライン	6.67 ± 7.59	6.30 ± 8.53	6.11 ± 10.01	9.57 ± 15.19	10.51 ± 9.60	9.30 ± 12.84
投与 12 カ月後	6.93 ± 7.81	6.42 ± 8.58	6.92 ± 10.57	10.83 ± 5.94	11.24 ± 10.12	11.30 ± 14.00
ベースラインからの変化量	0.26 ± 1.23	0.12 ± 0.76	0.81 ± 2.07	1.26 ± 3.47	0.73 ± 1.22	2.00 ± 4.30
	ベースライン腎臓関節数 10 未満			ベースライン腎臓関節数 10 以上		
	本剤 Q6M 群 (187 例)	本剤 Q3M 群 (179 例)	プラセボ群 (179 例)	本剤 Q6M 群 (115 例)	本剤 Q3M 群 (122 例)	プラセボ群 (127 例)
ベースライン	7.27 ± 10.56	6.88 ± 9.39	6.78 ± 9.13	7.11 ± 7.52	6.76 ± 7.82	6.28 ± 12.20
投与 12 カ月後	7.58 ± 10.88	7.01 ± 9.54	7.74 ± 9.99	7.77 ± 8.17	7.05 ± 7.96	7.30 ± 12.77
ベースラインからの変化量	0.31 ± 1.99	0.13 ± 0.76	0.96 ± 2.58	0.66 ± 1.71	0.29 ± 0.97	1.02 ± 2.47

平均値±標準偏差

a) 欠測値は、ベースライン値及び投与 12 カ月後に最も近い時期の測定値を用いた直線外挿法により補完。

機構は、以下のように考える。

J301 試験において、本剤 60 mg の 6 カ月に 1 回投与の有効性は確認され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であること（7.R.2 参照）から、通常の用法・用量として、本剤 60 mg の 6 カ月間隔投与と設定することは可能と判断する。

一方、3 カ月間隔の用法・用量について、本剤 60 mg Q3M 群の有効性は Q6M 群を上回る傾向が認められているものの（表 8 参照）、表 14 等の少數例の部分集団解析の結果に基づいて、当該用法・用量が必要な患者を特定することは困難である。また、3 カ月間隔投与では、低カルシウム血症の発現リスクが潜在的に高いと考えられること（7.R.2.1 参照）を踏まえると、6 カ月間隔投与から開始し、それでも骨破壊の進行が確認された場合に、併用する抗リウマチ薬の增量・変更等も検討した上で、本剤の 3 カ月間隔投与への変更を考慮することが適切と判断する。

以上より、用法・用量、並びに用法・用量に関連する使用上の注意を下記のとおりとすることが妥当と判断するが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

<用法・用量>

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 カ月に 1 回の投与により、骨破壊の進行が認められた場合には、3 カ月に 1 回、皮下投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を関節リウマチに伴う骨破壊の進行抑制に使用する場合には以下の点に注意すること。

- ・ メトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
- ・ 関節の画像検査所見等を踏まえ、6 カ月に 1 回投与においても関節の骨破壊の進行が確認された場合には、ベネフィットとリスクを勘案した上で、3 カ月に 1 回投与を考慮すること。

7.R.6 製造販売後の安全対策について

機構は、RA に対しても骨粗鬆症と同様に、低カルシウム血症、顎骨壊死等の発現に対する注意喚起や防止策等を注意喚起する必要があると考える。また、本剤投与により RA の疾患活動性は抑制されず、従来の抗 RA 薬とは期待される臨床的効果が異なることから、本剤の特性、使用方法及び対象患者について十分に臨床現場に情報提供され、RA 治療に精通した医師により本剤が使用されることが重要であると考える。

以上の機構の判断については専門協議において、議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備
- ・一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた再同意取得に係る不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の RA に伴う関節の骨破壊の進行の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、RA 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。臨床試験成績等より、本剤の安全性は既承認の効能・効果に対して使用する場合と比較して特段の問題は認められていないが、製造販売後調査等において、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について更に検討する必要がある。

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

以上

審査報告（2）

平成 29 年 5 月 12 日

申請品目

[販 売 名]	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
[一 般 名]	デノスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 9 月 23 日

1. 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。

1.1 安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載したプラリア皮下注 60 mg シリンジ（以下、「本剤」）の安全性に関する機構の判断は専門委員より支持された。

1.2 有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量に関する機構の意見は支持され、追加で以下の意見が専門委員より出された。

- ・ 本剤の臨床試験で確認されたのは骨びらんの進行抑制であることを効能・効果においてより明確に示すべきである。
- ・ 本剤の適用対象を選択する際や、本剤の投与間隔を 6 カ月間隔から 3 カ月間隔へ変更する際に確認が必要な骨びらん進行の有無は、現時点では、画像検査結果に基づき判断することが重要である。
- ・ 本剤はリウマチ治療における補助的な位置付けの薬剤であることから、本剤に関する十分な知識及び関節リウマチの薬物治療の十分な経験をもつ医師により、基本となる抗リウマチ薬による適切な治療が行われた上で、本剤投与のベネフィットとリスクを踏まえて、本剤投与の必要性が判断されることが重要である。
- ・ 本剤長期投与時の骨びらんの進行抑制による、患者の身体機能の維持や、人工関節置換術等の外科的処置の減少等への寄与に関する情報を可能な範囲で収集し、適宜臨床現場に情報提供することが申請者に望まれる。

機構は、専門協議での議論等も踏まえ、効能・効果、用法・用量及び添付文書における注意喚起を以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、申請者は承認後、特定使用成績

調査とは別に、企業主導の調査や観察研究等により、本剤長期投与時の患者の身体機能等への影響について検討し、適宜臨床現場に情報提供することを説明し、機構はこれを了承した。

[効能又は効果]

関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、メトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、画像検査で骨びらんの進行が認められる場合に使用すること。
- (2) 臨床試験（投与期間：1年間）において、骨びらんの進行を抑制する効果は認められているが、関節症状又は身体機能を改善する効果、関節裂隙の狭小化を抑制する効果は認められていない。「臨床成績」の項の内容及び本剤が抗リウマチ薬の補助的な位置づけの薬剤であることを十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

[用法及び用量]

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として60mgを6カ月に1回、皮下投与する。なお、6カ月に1回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には、3カ月に1回、皮下投与することができる。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) メトレキサート等の抗炎症作用を有する抗リウマチ薬と併用すること。
- (2) 6カ月に1回の投与においても、関節の画像検査で骨びらんの進行が認められる場合には、併用する抗リウマチ薬の增量等、より適切な関節リウマチの治療への変更を検討し、本剤のベネフィットとリスクを勘案した上で、3カ月に1回の投与を考慮すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、製造販売後調査について、以下の意見が専門委員より出された。

- ・ 本剤の6カ月間隔投与から3カ月間隔投与へ変更した患者における安全性についても検討可能な計画とする必要がある。
- ・ 本剤の薬理作用を踏まえ、骨代謝が正常な関節リウマチ患者における非定型骨折等の発現について検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）「7.R.6 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表15に示す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、表16に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）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 ・頸骨壊死・顎骨骨髓炎 ・アナフィラキシー ・大腿骨の非定型骨折 ・重篤な皮膚感染症 ・治療中止後の多発性椎体骨折（骨粗鬆症） 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象 ・間質性肺炎（関節リウマチ） 	<ul style="list-style-type: none"> ・男性への投与時の安全性（骨粗鬆症）
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骨粗鬆症患者に対する有効性 ・使用実態下における関節リウマチ患者に対する有効性 		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 ・関節リウマチ患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 ・医療情報データベースを用いた安全性監視活動（低カルシウム血症） ・市販直後調査（関節リウマチ） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 ・患者向け資材の提供 ・市販直後調査（関節リウマチ）による情報提供

機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 17 のとおり、関節リウマチ患者を対象に、観察期間を 2 年間、安全性解析対象症例として 1,000 例を目標例数とする長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、表 15 に示す医薬品リスク管理計画（案）の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、使用実態下での情報を収集する。また、血中カルシウム濃度の推移や本剤の適正使用状況等については、医療情報データベースを用いた安全性監視活動を実施し検討する。

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ患者
観察期間	2 年間
目標例数	1,000 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（罹病期間、重症度、合併症、既往歴、前治療歴、臨床検査） ・本剤の使用状況 ・併用薬剤/併用療法の使用/実施状況 ・有効性評価 ・有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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。本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. 骨粗鬆症
2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制関節の構造的損傷の防止

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

1. 骨粗鬆症

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

2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制関節の構造的損傷の防止

通常、成人にはデノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。なお、6 カ月に 1 回の投与においても、骨びらんの進行が認められる場合には患者の状態に応じて、3 カ月に 1 回、皮下投与することができる。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上