

## 再審査報告書

令和3年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プラリア皮下注 60 mg シリンジ
有 効 成 分 名	デノスマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	第一三共株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>骨粗鬆症</u> 2. 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>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。</u> 2. 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。
承 認 年 月 日	1. <u>平成 25 年 3 月 25 日</u> 2. 平成 29 年 7 月 3 日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>平成 25 年 3 月 25 日～令和 2 年 1 月 17 日</u> ※ <sup>1</sup> 2. 4 年
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。※ <sup>2</sup>
備 考	※ <sup>1</sup> 再審査期間は同一有効成分のランマーク皮下注 120 mg（承認年月日：平成 24 年 1 月 18 日）の残余期間とされた。 ※ <sup>2</sup> 承認事項一部変更承認時（平成 29 年 7 月 3 日、関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プラリア皮下注 60 mg シリンジ（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的とした。なお、本調査は使用成績調査も兼ねた。
重点調査項目	低カルシウム血症、顎骨壊死、アナフィラキシーを含む過敏症、大腿骨の非定型骨折、入院に至った皮膚感染症、感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、骨折遷延治療、白内障、低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況、男性患者における安全性及び有効性、腎機能障害患者における安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	骨粗鬆症と診断され、本剤を初めて投与された患者
実施期間	調査期間：平成 25 年 7 月～平成 29 年 12 月（4.5 年間）
目標症例数	3,000 例 なお、男性患者（150 例以上）及び腎機能障害患者（300 例以上）を含む。
観察期間	投与開始後 3 年間。中止・脱落症例はその時点までとした。
実施施設数	578 施設
収集症例数	3,609 例
安全性解析対象症例数	3,534 例 男性患者 362 例 腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）を指標として層別） ・ CLcr 30mL/min 未満（重度腎機能障害）：261 例、 ・ CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満（中等度腎機能障害）：1,491 例、 ・ CLcr 60mL/min 以上 90mL/min 未満（軽度腎機能障害）：977 例 を含む。
有効性解析対象症例数	3,534 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 特定使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 8.4%（298/3,534 例）、副作用発現件数は 362 件であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 18.0%（159/881 例）を上回ることはなかった。また、副作用の種類に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかった。

本調査における主な副作用（基本語別で 10 例以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	168	4.8
低カルシウム血症*	138	3.9
低リン酸血症	34	1.0
胃腸障害	33	0.9
悪心	10	0.3

\* 表3の重点調査項目とは異なり、表2では基本語の低カルシウム血症のみ

MedDRA/J version 21.0

#### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表3のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における低カルシウム血症及び血中カルシウム減少を合算した副作用発現割合は0.8%（7/881例）であり、本調査では4.1%（145/3,534例）と高かったが、そのリスク因子はCLcr 30 mL/min未満、本剤投与開始前の血清カルシウム値 8.5 mg/dL未満、本剤投与開始前のカルシウム製剤及びビタミンD製剤の使用等（多重ロジスティック回帰分析）であり、本調査には通常、臨床試験では除外される重度の腎機能障害患者等が含まれるため、患者背景の違いによるものと考えられた。その他の重点調査項目とした副作用の発現状況については、承認時までの国内臨床試験の結果を大きく上回るものではなく、新たな安全対策は不要と考えた。

表3 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数	発現割合%
低カルシウム血症※1	145	4.1
顎骨壊死※2	15	0.4
アナフィラキシーを含む過敏症※3	13	0.4
大腿骨の非定型骨折※4	0	0
入院に至った皮膚感染症※5	3	0.1
感染症※6	18	0.5
悪性腫瘍※7	1	0.03
心血管系事象※8	2	0.1
骨折遷延治癒※9	0	0
白内障※10	1	0.03
高カルシウム血症※11	4	0.1
男性患者における副作用発現（評価対象362例）	46	12.7
女性患者における副作用発現（評価対象3,172例）	252	7.9
腎機能障害患者における安全性	—	—
CLcr 30mL/min未満（評価対象261例）	44	16.9
CLcr 30mL/min以上60mL/min未満（評価対象1,491例）	130	8.7
CLcr 60mL/min以上90mL/min未満（評価対象977例）	65	6.7
CLcr 90mL/min以上（評価対象203例）	13	6.4

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※1：PT低カルシウム血症及び血中カルシウム減少に該当する事象

※2：PT骨髄炎又は顎骨壊死に該当する事象

※3：SMQ「アナフィラキシー反応」、「過敏症」又は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」のいずれかに該当する事象

※4：PT非定型大腿骨骨折に該当する事象

※5：SOC「感染症および寄生虫症」の中で、事象名に「皮膚」が含まれるもの及びSOC「皮膚および皮下組織障害」の中のHLGT「皮膚および皮下組織感染および外寄生」のいずれかに該当する事象

※6：SOC「感染症および寄生虫症」のうち、上記「皮膚感染症」以外

※7：SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に該当する事象

※8：SOC「心臓障害」又は「血管障害」に該当する事象

※9：PT骨折の遷延治癒に該当する事象

※10：PT白内障に該当する事象

※11：PT高カルシウム血症に該当する事象

男性及び女性における副作用発現割合はそれぞれ 12.7% (46/362 例) 及び 7.9% (252/3,172 例) であり、性別による大きな差は認められなかった<sup>1)</sup>。また、性別による副作用の種類に差は認められず、副作用の転帰にも大きな違いは認められなかった。

また、腎機能障害患者において、特に CLCr 30mL/min 未満の患者における副作用発現割合が高かったが、上述した低カルシウム血症以外に特記すべき副作用は認められておらず、重度の腎機能障害は低カルシウム血症のリスク因子と考えられた。なお、重度の腎機能障害のある患者については、添付文書において注意喚起されていることから、新たな安全対策は不要と判断した。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 421 例 451 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が 370 例 534 件、未知・非重篤な副作用は 3,465 例 4,732 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で総数 50 件以上の副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	3,766	5,266	370	534	3,465	4,732
代謝および栄養障害	236	249	33	36	206	213
高カルシウム血症	99	101	7	7	92	94
食欲減退	87	88	8	8	79	80
神経系障害	492	538	31	36	462	502
頭痛	59	60	1	1	58	59
感覚鈍麻	203	208	3	3	200	205
振戦	77	79	6	6	71	73
心臓障害	102	110	22	23	81	87
動悸	50	52	1	1	49	51
胃腸障害	1,537	1,778	26	32	1,511	1,746
便秘	67	67	0	0	67	67
齲歯	83	83	0	0	83	83
下痢	74	75	2	2	72	73
歯肉痛	92	92	1	1	91	91
歯肉腫脹	222	223	1	1	221	222
歯の障害	361	363	5	5	356	358
歯痛	143	143	0	0	143	143
歯不快感	61	61	0	0	61	61
弛緩歯	114	114	2	2	112	112
筋骨格系および結合組織障害	503	563	27	30	477	533
筋痙縮	62	65	0	0	62	65
筋力低下	52	54	4	4	48	50
顎痛	101	101	1	1	100	100
筋骨格硬直	49	53	1	1	48	52
一般・全身障害および投与部位の状態	361	397	46	59	316	338
異常感	60	62	2	2	58	60
疼痛	50	51	1	1	49	50

<sup>1)</sup> 性別、診断名、肝疾患（合併症）、腎機能障害の程度（CLCr）、副腎皮質ステロイド薬の併用、プロトンポンプ阻害薬の併用を因子としたロジスティック回帰分析の結果、オッズ比 [95%信頼区間] は 1.410 [0.989, 2.011] であった。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

傷害、中毒および処置合併症	241	256	59	64	184	192
歯牙破折	51	51	2	2	49	49
外科および内科処置	119	121	20	21	99	100
抜歯	72	72	0	0	72	72

MedDRA/J version 22.1

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な事象はなかったことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 3,534 例における本剤の新規脆弱性骨折に及ぼす影響は表5、本剤の骨密度変化率に及ぼす影響は表6のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、いずれの結果も承認時までの国内第III相試験（441例）における有効性（36カ月後の椎体骨折の発症率：3.8%、36カ月後の腰椎骨密度変化率：11.0%）と類似した結果であった。以上の結果から、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表5 累積新規脆弱性骨折発生率の推移

評価時期	リスク集団の数	累積新規脆弱性骨折発生率* 平均値 [95%信頼区間] (%)
投与開始時	3,534	—
12カ月	2,708	1.8 [1.4, 2.3]
24カ月	2,230	2.6 [2.1, 3.2]
36カ月	1,874	3.3 [2.7, 4.1]

\* Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

表6 骨密度変化率の推移

評価時期	骨密度変化率*					
	腰椎		大腿骨近位部		橈骨	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与開始時	2,101	—	1,970	—	455	—
3カ月	498	3.42±6.88	476	1.80±8.20	147	2.25±7.94
6カ月	1,501	4.37±7.29	1,428	2.13±8.65	311	1.86±8.77
12カ月	1,570	6.69±8.69	1,505	2.86±9.67	340	1.72±9.77
24カ月	1,405	9.53±9.82	1,334	4.67±10.33	271	3.08±9.92
36カ月	1,035	11.43±10.30	959	5.43±10.90	177	4.75±14.76

\* 各部位の骨密度は Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) 法により測定し、投与開始時からの骨密度 (DXA 測定値) の変化率を平均値±標準偏差 (%) として示す。

男女別の新規脆弱性骨折の発症割合は女性 2.6% (82/3,172 例)、男性 3.3% (12/362 例) であり、大きな差は認められず、骨折予防効果に懸念が生じる程度ではないと考えた。また、36カ月後の腰椎骨密度変化率は女性 11.6%、男性 9.9% であり、大きな差は認められないことから、男性患者

における本剤の有効性に新たな懸念はないと考えた。

特定使用成績調査における男性患者 362 名の安全性及び有効性の検討結果を踏まえ、現行の添付文書の「15. その他の注意」の項の「骨粗鬆症の場合、男性患者に対する使用経験は少ない。」の記載を削除することは妥当と考えた。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 20 件、研究報告は 2 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告*	<ul style="list-style-type: none"> <li>① オーストラリアの添付文書（AUPI）及び 120 mg 製剤の米国添付文書（USPI）に重度の低カルシウム血症が追記された（平成 25 年 4 月）。</li> <li>② 米国等において、120 mg 製剤の添付文書に長期投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎（ONJ）の発現率増加が追記された（平成 25 年 4 月）。</li> <li>③ AUPI 及び 120 mg 製剤の欧州製品概要（SmPC）等に非定型大腿骨骨折のリスクが追記された（平成 25 年 4 月）。</li> <li>④ USPI 等及び 120 mg 製剤の SmPC にアナフィラキシーを含む過敏症が追記された（平成 25 年 4 月）。</li> <li>⑤ 120 mg 製剤の企業中核データシート（CDS）等に避妊方法等の患者への指導等が追記された（平成 25 年 6 月）。</li> <li>⑥ CDS、SmPC 等に筋骨格痛が追記された（平成 25 年 9 月）。</li> <li>⑦ 米国において、プレフィルドシリンジにセルロース混入が認められたため、自主回収（1 バッチ）した（平成 25 年 10 月）。</li> <li>⑧ CDS、SmPC 等にカルシウム値のモニタリングが追記された（平成 26 年 6 月）。</li> <li>⑨ CDS、SmPC 等に ONJ リスク因子に関する情報が追記された（平成 26 年 6 月）。</li> <li>⑩ USPI、SmPC 等に重度の腎障害患者での副甲状腺ホルモンの増加が追記された（平成 26 年 7 月）。</li> <li>⑪ 欧州当局等から SmPC 及び 120 mg 製剤の AUPI の ONJ の最新知見を追記するよう勧告された（平成 27 年 5 月）。</li> <li>⑫ 120 mg 製剤の SmPC、CDS 等に、骨が成長中の患者における治療中止後の高カルシウム血症に関する注意が追記された（平成 27 年 6 月）。</li> <li>⑬ CDS、USPI 等に治療中止後の多発性椎体骨折が追記された（平成 28 年 5 月）。</li> <li>⑭ SmPC に外耳道骨壊死を追記することが勧告された（平成 29 年 4 月）。</li> <li>⑮ 120 mg 製剤の CDS、USPI 等に治療中止後の多発性椎体骨折が追記された（平成 29 年 5 月）。</li> <li>⑯ 120 mg 製剤の CDS、カナダの添付文書等に骨巨細胞腫患者への投与中止後の高カルシウム血症が追記された（平成 29 年 9 月）。</li> <li>⑰ 120 mg 製剤の SmPC に新規悪性腫瘍の記載を追記することが勧告された（平成 30 年 5 月）。</li> <li>⑱ USPI に治療開始前に妊娠検査をすることが追記された（平成 30 年 6 月）。</li> <li>⑲ SmPC に低カルシウム血症の致死性の症例に関する注意が追記された（令和元年 5 月）。</li> <li>⑳ USPI に他のカルシウム低下薬及びカルシウム受容体作動薬との併用に関する注意が追記された（令和元年 5 月）。</li> </ul>
-------	--

表 7 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	① 120 mg 製剤の新規原発性悪性腫瘍のリスクに関する報告（平成 29 年 12 月）。 ② 120 mg 製剤の治療中止後の多発性椎体骨折に関する報告（平成 30 年 10 月）。
備考	※ 本剤の姉妹品（120 mg 製剤）の措置が含まれるため、120 mg 製剤のみが該当する場合、「120 mg 製剤の」と明記した。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

なお、機構は、本剤の添付文書の「15. その他の注意」の項の「骨粗鬆症の場合、男性患者に対する使用経験は少ない。」の記載を削除することについては、了承できると判断した。

以上