審議結果報告書

平 成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　イベニティ皮下注105mgシリンジ
［一　般　名］　ロモソズマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 28 年 12 月 19 日

［審 議 結 果］
平成 30 年 12 月３日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

［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 30 年 11 月 15 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］　イベニティ皮下注 105 mg シリンジ
［一　般　名］　ロモソズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 28 年 12 月 19 日
［剤形・含量］　1 シリンジ中にロモソズマブ（遺伝子組換え）105 mg を含有する水性注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ロモソズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロスチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Romosozumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human sclerostin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. Romosozumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Romosozumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］
アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

L 鎖

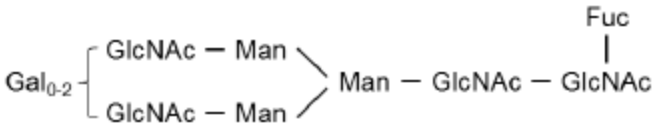
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPML
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1
糖鎖結合：H 鎖 N299
部分的プロセシング：H 鎖 K449
鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23－L 鎖 C88、L 鎖 C134－L 鎖 C194、H 鎖 C22－H 鎖 C96、H 鎖 C150－H 鎖 C206、H 鎖 C263－H 鎖 C323、H 鎖 C369－H 鎖 C427
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C225、H 鎖 C137－H 鎖 C226、H 鎖 C229－H 鎖 C229、H 鎖 C232－H 鎖 C232
又は
鎖内ジスルフィド結合：L 鎖 C23－L 鎖 C88、L 鎖 C134－L 鎖 C194、H 鎖 C22－H 鎖 C96、H 鎖 C150－H 鎖 C206、H 鎖 C229－H 鎖 C232、H 鎖 C263－H 鎖 C323、H 鎖 C369－H 鎖 C427
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C225、H 鎖 C137－H 鎖 C226

主な糖鎖構造の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAC：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：$C_{6452}H_{9926}N_{1714}O_{2040}S_{54}$（タンパク質部分）
分子量：約 149,000

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］
　別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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。

［効能又は効果］

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

［用法及び用量］

通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。

［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 30 年 10 月 15 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］　イベニティ皮下注 105 mg　シリンジ
［一　般　名］　ロモソズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 28 年 12 月 19 日
［剤形・含量］　1 シリンジ中にロモソズマブ（遺伝子組換え）105 mg を含有する水性注射剤

［申請時の効能又は効果］　骨折の危険性の高い骨粗鬆症
［申請時の用法及び用量］　通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 回皮下投与する。

［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 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
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 7
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 17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 19
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 29
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 40
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 100
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 100

［略語等一覧］
別記のとおり。

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

本薬は、米国 Amgen 社により開発された、スクレロスチンに対するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である。骨細胞により産生される糖タンパク質スクレロスチンは、β-カテニンの分解抑制を介する Wnt シグナル経路である古典的 Wnt シグナル経路の負の調節因子である。スクレロスチンによる骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制は、骨芽細胞による骨形成を抑制し、破骨細胞による骨吸収を促進する。本薬はスクレロスチンに結合し、骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制を阻害することで、骨形成を促進及び骨吸収を抑制し、海綿骨及び皮質骨の骨量を増加させて骨強度を増強すると考えられている。

今般、申請者は骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、2016 年 7 月に米国、[redacted]年[redacted]月に[redacted]、20[redacted] 年 [redacted]月に[redacted]及び[redacted]において承認申請がなされたが、本邦での承認申請当初に海外で実施中であった実薬対照比較試験（20110142 試験）において、対照群であるアレンドロン酸群と本剤群との群間で重篤な心血管系有害事象の発現割合に不均衡が認められたことから、米国で 2017 年 7 月に Complete Response Letter が発表された。その後、海外 20110142 試験を含む 3 つの第 III 相試験の再解析が実施され、当該 Complete Response Letter に応じた再申請が 2018 年 7 月に行われており、2018 年 10 月時点では、いずれの国又は地域においても本剤は承認には至っていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

スクレロスチン遺伝子を欠損したマウスに、遺伝子組換え完全長成熟ヒトスクレロスチンを免疫し、その脾細胞とマウスミエローマ細胞を融合させることにより作製されたハイブリドーマから、[redacted]、[redacted]等を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンから得られた重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子配列をヒト化し、ヒトハイブリドーマ由来 [redacted] [redacted]及び [redacted] [redacted]の遺伝子配列とそれぞれ融合することにより、重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片が作製された。これらの遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、重鎖及び軽鎖遺伝子発現構成体がそれぞれ構築された。両遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け　医薬審第 329 号、ICH Q5A（R1）ガイドライン）、「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け　医薬審第 3 号、ICH Q5B ガイドライン）及び「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け　医薬審第 873 号、ICH Q5D ガイドライン）に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は[redacted]℃[redacted]で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2　製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、[redacted]、[redacted]、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／ダイアフィルトレーション、[redacted]及びろ過・充填・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、[redacted]でプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1　細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。

なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウスマイニュートウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過 a)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧18.29 a)	≧19.32 a)	≧11.15 a)	≧7.88

a) ウイルス除去ろ過工程については、マウスマイニュートウイルスを用いた試験のみ実施された。申請者は、マウスマイニュートウイルスのクリアランス指数を推定値として加算した場合の異種指向性マウス白血病ウイルス、仮性狂犬病ウイルス及びレオウイルス 3 型に対する総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ≧23.44、≧24.47 及び≧16.30 であると説明している。

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、国内外で実施された本剤の第 III 相試験では製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 A から製法 B：[redacted]（[redacted]から[redacted]）、[redacted]及び[redacted]工程における[redacted]条件及び[redacted]成分、[redacted]工程における各[redacted]工程の[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等。
- 製法 B から申請製法：[redacted]、[redacted]、[redacted]成分に対する[redacted]の追加等。

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。また、製法 B 及び申請製法の原薬から製造された製剤を用いた生

物学的同等性試験が実施され、両製剤の生物学的同等性が確認されている（「6.1.1　原薬の製造所及び製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験」の項を参照）。

製造工程の開発にはQbDの手法が利用されている（「2.3　QbD」の項を参照）。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2　特性解析における評価項目

一次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、酸化、アスパラギン脱アミド化、[redacted]、糖化、N結合型糖鎖付加部位
高次構造	二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、ジスルフィドアイソフォーム、トリスルフィド結合、チオエーテル基、遊離チオール基、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷バリアント、サイズバリアント、非グリコシル化重鎖
糖鎖構造	N結合型糖鎖、非コンセンサスN結合型グリコシル化、シアリル化、非ヒト型糖鎖、O結合型糖鎖
生物活性	スクレロスチン結合活性、スクレロスチン阻害活性、新生児型Fc受容体結合活性

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、目的物質関連物質A*、目的物質関連物質B*
目的物質関連物質C*、目的物質関連物質D*、目的物質関連物質E*、目的物質関連物質F*、
目的物質関連物質G*、目的物質関連物質H*、目的物質関連物質I*、
目的物質関連物質J*、目的物質関連物質K*、目的物質関連物質L*
が目的物質関連物質とされた。また、目的物質由来不純物A*、目的物質由来不純物B*、目的物質由来不純物C*、目的物質由来不純物D*及び目的物質由来不純物E*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、　目的物質由来不純物C*　及び目的物質由来不純物E*を除き、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。なお、　目的物質由来不純物C*　及び目的物質由来不純物E*は製造工程により十分に低値で管理可能として、規格及び試験方法による管理は設定されていない。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA及び製造工程由来不純物A*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、確認試験（ELISA）、純度試験（[redacted]）、エンドトキシン、微生物限度、力価（[redacted]阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、含量及び定量法は承認申請後の審査の過程において設定された。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	3	−30±[redacted]℃	60 カ月	[redacted]容器
	申請製法	3		[redacted]カ月 a)	
加速試験	製法 B	3	5±[redacted]℃	6 カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	製法 B	3	25±[redacted]℃	6 カ月	
	申請製法	3			
	製法 B	3	40±[redacted]℃	3 カ月	
	申請製法	3			

a) [redacted]ロットは[redacted]カ月まで実施、60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]又は[redacted]における高分子量分子種の増加傾向が認められた。

苛酷試験（25℃）では、[redacted]又は[redacted]における高分子量分子種の増加、[redacted]における[redacted]及び[redacted]ピークの増加傾向、並びに[redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少傾向が認められた。

苛酷試験（40℃）では、[redacted]又は[redacted]における高分子量分子種の増加、[redacted]における[redacted]及び[redacted]ピークの増加、並びに[redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]容器を用いて、[redacted]、[redacted]±[redacted]℃で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、[redacted]製シリンジ（1.17 mL）中に本薬 105 mg を含有する注射剤である。製剤には、無水酢酸カルシウム、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、針付きシリンジに薬液を充填したコンビネーション製品である。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解・プール・混合、希釈・混合、プレろ過、無菌ろ過、充填・打栓、シリンジ組立て・包装・表示、保管・試験工程からなる。重要工程は、[redacted]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、主に処方（有効成分濃度）、[redacted]（[redacted]から[redacted]又は[redacted]製シリンジ）、[redacted]及び[redacted]の変更が行われた。これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。また、製剤の処方変更時には生物学的同等性試験が実施され、各製剤間の生物学的同等性が確認されている（「6.1.1　原薬の製造所及び製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験」及び「6.1.2　本薬濃度が異なる製剤の生物学的同等性試験」の項を参照）。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3　QbD」の項を参照）。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 及びペプチドマップ）、純度試験（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]（[redacted]））、採取容量、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、力価（[redacted]阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、[redacted]については、工程内試験（[redacted]）がリアルタイムリリース試験として最終製剤に対する規格試験の代替とされている。なお、ペプチドマップは承認申請後の審査の過程において設定された。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の製法 a)	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	3	5±3℃	[redacted]カ月	クロロブチルゴム製プランジャー付き[redacted]製シリンジ
	申請製法	3		[redacted]カ月 b)	
加速試験	製法 B	3	25±[redacted]℃	6 カ月	
	申請製法	3			
	製法 B	1	30±[redacted]℃	3 カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	製法 B	3	40±[redacted]℃		
	申請製法	3			
光安定性試験	申請製法	1	積算照度 120 万 lux･h 及び 総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2 以上		
温度サイクル試験	申請製法	1	−30℃で[redacted]保存後、[redacted]℃で[redacted]、その後 40℃で[redacted]保存を 1 サイクルとし[redacted]回繰返す		

a) 申請製法の原薬を用いて製造された製剤は、製剤の申請製法により製造された。製法 B の原薬を用いて製造された製剤は、製剤の申請製法と[redacted]、[redacted]等が異なる製法により製造された。
b) [redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験（25℃及び 30℃）では、[redacted] における[redacted]及び[redacted]ピークの増加傾向、[redacted] 又は [redacted]における高分子量分子種（主に[redacted]）の増加傾向、並びに [redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]における[redacted]及び[redacted]ピークの増加、[redacted] 又は [redacted]における高分子量分子種（主に[redacted]）の増加、並びに [redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

温度サイクル試験の結果、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上の安定性試験成績を踏まえ、製剤の有効期間は、クロロブチルゴム製プランジャー付き [redacted] 製シリンジを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3　QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

・　CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関連する品質特性について、本剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- [redacted]、[redacted]、外来性ウイルス又はマイコプラズマ、[redacted]、無菌性又は[redacted]

・ 工程の特性解析

CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において、CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）の特定がなされた。

・ 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3　製造工程由来不純物」の項を参照）。

2.R　機構における審査の概略

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

2.R.1　新添加剤について

製剤には、皮下投与において使用前例のない新添加剤である無水酢酸カルシウムが含有されている。機構は、提出された資料に基づき、無水酢酸カルシウムの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、安全性について、提出された資料に基づき、本剤の臨床使用（臨床推奨用量：210 mg）において安全性上の問題はないものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において本薬のスクレロスチン結合親和性等の作用機序に関する検討、*in vivo* においてラット及びサルの骨粗鬆症モデルを用いて骨量及び骨質等に対する影響が検討された。副次的薬理試験として、変形性関節症モデル動物における作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　*in vitro* 試験（CTD4.2.1.1-1～3）

in vitro 試験において、本薬はヒト、サル及びラットのスクレロスチンに結合し、結合平衡除外法にて検討された Kd はそれぞれ 11、23 及び 3 pmol/L であった。また、ラット抗スクレロスチン抗体である r13C7 のラットスクレロスチンに対する Kd は 6 pmol/L であった。

スクレロスチンは LRP4、5 及び 6 に結合し、古典的 Wnt シグナル伝達を抑制すると考えられている（FASEB J 2005; 19: 1842-4、J Exp Med 2004; 199: 805-14）。免疫沈降法にて本薬のヒトスクレロスチン

と LRP4、5 及び 6 の細胞外領域の結合に対する影響が検討された結果、本薬はスクレロスチンと LRP5 及び 6 との結合を阻害し、LRP4 との結合を阻害しなかった。

アスコルビン酸及びβ-グリセロールリン酸により分化誘導されたマウス頭蓋冠由来骨芽細胞系細胞株（MC3T3-E1-BF 細胞）において、ヒト、サル、ラット及びマウスのスクレロスチンはいずれも濃度依存的に石灰化を抑制し、本薬（0、10、20 及び 40 μg/mL）は上記検討種由来のスクレロスチンによる石灰化抑制作用を濃度依存的に阻害した。

3.1.2 骨粗鬆症モデル動物を用いた検討

3.1.2.1 OVX ラットにおける 52 週間反復投与試験（CTD4.2.1.1-5）

雌性ラット（6 カ月齢、20～50 例/群）に OVX が施され、OVX の 2 カ月後から本薬（3、10 及び 50 mg/kg）又は溶媒[1)]が週 1 回、52 週間皮下投与された。また、偽手術群（6 カ月齢、20 例）に対して溶媒が同様に投与された。血清中薬物濃度及び抗薬物抗体が経時的に測定され、抗体陽性例はすべての解析から除外された[2)]。

腰椎及び大腿骨について DXA 法、脛骨について pQCT 法により、骨量が経時的[3)]に測定された結果、腰椎及び大腿骨の骨密度並びに脛骨骨幹端の海綿骨骨密度の変化率[4)]は経時的に増加し、投与 12/13 週後以降に本薬 3 mg/kg 以上の群で用量依存的かつ OVX 対照群と比較して増加し、投与 12/13 週後以降に偽手術群と比較して高い傾向を示した。また、脛骨骨幹の皮質骨骨密度の変化率は経時的に増加し、本薬 3 mg/kg 群では投与 51/52 週後、本薬 10 mg/kg 以上の群では投与 12/13 週後以降に OVX 対照群と比較して増加した。

骨代謝マーカーが経時的[5)]に測定された結果、血清中 OC 及び血清中 CTX は、本薬群で投与 11 週後以降 OVX 対照群と比較して高値を示す傾向が認められた。尿中 DPD について、本薬投与による影響は認められなかった。

投与 52 週後に摘出された脛骨及び腰椎について骨形態計測が行われた結果、腰椎及び脛骨骨幹端の骨形成速度は、本薬 3 mg/kg 以上の群で OVX 対照群と比較して増加したが、破骨細胞面、類骨量及び類骨面について、本薬投与による影響は認められなかった。腰椎及び脛骨骨幹端の骨梁幅並びに腰椎の骨単位壁幅は、本薬 3 mg/kg 以上の群で用量依存的かつ OVX 対照群と比較して増加した。脛骨骨幹の内骨面及び骨膜面における骨形成速度は、本薬群で OVX 対照群と比較して上昇する傾向が認められたが、内骨面の浸食面について本薬投与による影響は認められなかった。本薬 3 mg/kg 以上の群で用量依存的かつ OVX 対照群と比較して有意な皮質骨幅の増加及び骨髄腔の減少が認められ、内骨周囲長の減少及び骨膜周囲長の増加と一致していた。マイクロフォーカス断層撮影（マイクロ CT）法により、投与 52 週後に摘出された腰椎及び大腿骨頸部の骨構造が評価された結果、同様の傾向が認められた。

---

1) 55 mmol/L 酢酸塩、13 mmol/L カルシウム、6%ショ糖、0.006%ポリソルベート 20（pH5.2）

2) 投与 12 週後以降における抗薬物抗体陽性例は試験から除外することとされたが、解析対象例数を確保するため、本薬が投与された抗薬物抗体陽性例のうち投与 12 週後における腰椎骨密度の増加が大きい順に解析対象に含めることとされ、偽手術群の 20 例、OVX 対照群の 20 例、本薬 3 mg/kg 群の 18 例、本薬 10 mg/kg 群の 18 例、本薬 50 mg/kg 群の 20 例が投与 52 週後まで投与継続された。さらに、投与 52 週後において、S/N 比（ネガティブコントロールとの比）が高く、血清中薬物濃度が低かった動物等が解析から除外され、投与 52 週後の解析対象例は偽手術群 10 例、OVX 対照群 15 例、本薬 3 mg/kg 群 15 例、本薬 10 mg/kg 群 10 例、本薬 50 mg/kg 群 15 例とされた。

3) 投与 0、12/13、25/26 及び 51/52 週後に測定された。

4) 被験薬又は溶媒投与開始時に対する変化率

5) 投与 0、11、24、39 及び 50 週後に測定された。

投与 52 週後に摘出された腰椎の圧迫試験、大腿骨骨幹の 3 点曲げ試験、大腿骨頸部の剪断試験により骨強度が測定された。その結果、腰椎の最大荷重は用量依存的に増加した。大腿骨頸部及び大腿骨骨幹における最大荷重は、本薬群で概ね用量依存的かつ OVX 対照群と比較して増加した。なお、投与 52 週後における腰椎及び大腿骨頸部の最大荷重は骨塩量（腰椎：pQCT 法、大腿骨頸部：DXA 法）と、大腿骨骨幹の最大荷重は皮質骨骨塩量（pQCT 法）と正の相関を示した。

3.1.2.2　OVX ラットにおける 26 週間投与試験（CTD4.2.1.1-4）

雌性ラット（4 カ月齢、10～12 例/時点/群）に OVX が施され、OVX の 2 カ月後からラット抗スクレロスチン抗体（r13C7：25 mg/kg）が週 1 回又は溶媒[6)]が週 1～2 回、26 週間皮下投与された。また、偽手術群（4 カ月齢、10～12 例/時点）に対して溶媒が週 1～2 回、26 週間皮下投与された。

DXA 法により、腰椎及び後肢の骨量が経時的[7)]に測定された結果、骨密度は r13C7 群で投与 26 週後まで経時的に増加し、投与 3 週後以降に OVX 対照群と比較して、投与 6 週後以降に偽手術群と比較して高値を示した。

骨代謝マーカーが経時的 [7)]に測定された結果、r13C7 群で、血清中 OC は投与 12 週後まで、血清中 P1NP は投与 26 週後まで、OVX 対照群と比較して高値を示した。血清中 TRACP5b は投与 6 及び 9 週後に OVX 対照群と比較して低値を示したが、その他の時点では OVX 対照群と同程度で推移した。

投与 0、6、12 及び 26 週後に摘出された腰椎及び脛骨について骨形態計測が行われた結果、腰椎及び脛骨骨幹端の骨梁面並びに脛骨骨幹の内骨面及び骨膜面における骨形成速度は、r13C7 群で投与 6 週後に最大となり、OVX 対照群と比較して高値を示した後に、低下した。腰椎及び脛骨骨幹端の骨梁面並びに脛骨骨幹の内骨面における侵食面及び破骨細胞面は、概ね投与期間を通して r13C7 群で OVX 対照群と比較して低下した。腰椎の骨梁面における類骨幅について、r13C7 投与による影響は認められなかった。また、投与 6、12 及び 26 週後に採取された大腿骨骨髄を用いて TRAP 染色による破骨細胞形成について検討した結果、OVX による破骨細胞の増加は、投与 6 週後に r13C7 群で抑制されたが、投与 12 及び 26 週後では r13C7 投与による影響は認められなかった。

マイクロ CT 法により、投与 0、6 及び 26 週後に摘出された腰椎及び大腿骨の骨構造が評価された結果、腰椎海綿骨の骨梁幅及び大腿骨骨幹の皮質骨幅は、投与 6 及び 26 週後において r13C7 群で OVX 対照群及び偽手術群と比較して有意に増加し、腰椎海綿骨の骨梁数は OVX 対照群及び偽手術群と比較して有意に減少した。

投与 0、6 及び 26 週後に摘出された腰椎の圧迫試験、大腿骨骨幹の 3 点曲げ試験及び大腿骨頸部の剪断試験において骨強度が測定された結果、腰椎及び大腿骨頸部の最大荷重は投与 6 及び 26 週後において、大腿骨骨幹の最大荷重は投与 26 週後において、OVX 対照群及び偽手術群と比較して増加した。なお、投与 26 週後における腰椎及び大腿骨頸部の最大荷重は骨塩量（マイクロ CT 法）と、大腿骨骨幹の最大荷重は皮質骨骨塩量（マイクロ CT 法）と正の相関を示した。

3.1.2.3　OVX サルにおける 52 週間反復投与試験（CTD4.2.1.1-6）

雌性サル（8.5 歳以上、16 例/群）に OVX が施され、OVX の 4 カ月後から本薬（3 及び 30 mg/kg）又は溶媒 [1)]が週 1 回、52 週間皮下投与された。また、雌性サル（8.5 歳以上、16 例）に OVX の 4 カ月後か

---

6) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.0）

7) 投与 0、3、6、9、12、15、18、22 及び 26 週後に測定された。

ら本薬（30 mg/kg）が週 1 回 26 週間皮下投与された後、溶媒が週 1 回 26 週間皮下投与された（本薬 30 mg/kg/溶媒群）。さらに、偽手術群（8.5 歳以上、16 例）に対して溶媒が週 1 回、52 週間皮下投与された。血清中薬物濃度及び抗薬物抗体が経時的に測定され、抗体陽性例はすべての解析から除外された[8)]。

腰椎及び大腿骨等については DXA 法、脛骨及び橈骨については pQCT 法により、骨量が経時的[9)]に測定された結果、腰椎骨密度変化率[4)]は本薬 3 及び 30 mg/kg 群で投与 52 週後まで経時的に増加し、投与 9/10 週後以降に OVX 対照群と比較して増加し、偽手術群を上回る増加傾向が認められた。大腿骨骨密度変化率、脛骨及び橈骨の骨幹端の海綿骨骨密度変化率についても同様の傾向が認められた。橈骨骨幹の皮質骨骨密度変化率は、投与 11/12 及び 24/25 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して低い傾向を示したが、投与 51/52 週後には OVX 対照群と同程度に回復した。また、橈骨の骨幹の皮質骨幅変化率は、本薬 3 及び 30 mg/kg 群で投与期間を通して用量依存的に増加し、骨膜周囲長の増加及び内骨周囲長の減少と一致していた。

骨代謝マーカーが経時的[10)]に測定された結果、血清中 BAP、OC、P1NP 及び CTX の変化率[4)]は、本薬 3 及び 30 mg/kg 群で用量依存的に上昇し、概ね投与 9/10 週後に最大となった後、低下した。血清中 NTX の変化率は、本薬 3 及び 30 mg/kg 群で投与期間を通して OVX 対照群と比較して高い傾向を示した。血清中カルシウム濃度の変化率は本薬 30 mg/kg 群で投与 9/10 及び 23/24 週後に一過性の低下を示し、血清中 PTH 及び $1,25(OH)_2$ ビタミン D 濃度の変化率[4)]は投与期間を通して本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して高い傾向を示した。

投与 13 及び 27 週後の肋骨及び腸骨の骨生検並びに投与 52 週後の腰椎、大腿骨及び肋骨の摘出により、骨形態計測が行われた。その結果、腸骨の海綿骨では、投与 13 及び 27 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して骨量及び骨梁幅の増加並びに骨梁間隔の減少が認められ、骨形成速度は投与 13 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して増加した後に、投与 27 週後ではやや減弱した。また、投与 13 週後に用量依存的な浸食面の減少及び骨単位活性化率の増加が認められたが、投与 27 週後には本薬投与による影響は認められなかった。投与 13 及び 27 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して骨形成面の増加及び休止面の減少が認められた。腰椎及び大腿骨頸部の海綿骨では、投与 52 週後に本薬 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較し有意な骨量及び骨梁幅の増加が認められたが、骨形成速度に本薬投与による影響は認められなかった。類骨幅及び骨石灰化遅延時間について、投与期間を通して本薬投与による影響は認められなかった。肋骨の皮質骨では、投与 13、27 及び 52 週後に本薬 30 mg/kg 群で骨髄領域の減少とともに OVX 対照群と比較して皮質骨幅の増加が認められ、本薬 3 mg/kg 群でも同様の傾向が認められた。投与 13 週後に本薬 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して内骨面及び骨膜面における骨形成速度の増加が認められた後に、経時的に減少した。内骨面における浸食面は、投与 13 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で、投与 27 週後に本薬 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較して減少したが、投与 52 週後では本薬投与による影響は認められなかった。また、投与 13 及び 27 週後に本薬 3 及び 30 mg/kg 群で OVX 対照群と比較してハバース骨形成速度の増加傾向が認められたが、投与 52 週後では本薬投与による影響は認められなかった。

---

8) 本薬 3 mg/kg 及び本薬 30 mg/kg 群については投与 52 週後まで、本薬 30/0 mg/kg 群については投与 26 週後までに、①抗薬物抗体陽性かつ S/N 比＞1000、②中和抗体陽性、かつ③血清中本薬濃度が定量下限未満に該当した動物が解析から除外され、解析対象例は本薬 3 mg/kg 群の 6 例、本薬 30 mg/kg 群の 15 例、本薬 30/0 mg/kg 群の 14 例とされた。

9) 投与 0 週時、投与 11/12、24/25 及び 51/52 週後に測定された。

10) OVX 時、投与 0 週時、投与 9/10、23/24、37 及び 49/50 週後に測定された。

マイクロ CT 法により、腰椎等の骨構造が評価された結果、腰椎海綿骨の骨梁幅は用量依存的かつ OVX 対照群と比較して増加したが、骨梁数には影響は認められなかった。骨梁構造の指標である SMI は用量依存的かつ OVX 対照群と比較して減少した。

投与 52 週後に摘出された腰椎及び腰椎中心部の圧迫試験、大腿骨骨幹の 3 点曲げ試験、大腿骨頸部の剪断試験等により骨強度が測定された結果、腰椎及び腰椎中心部では本薬 3 及び 30 mg/kg 群、大腿骨骨幹及び大腿骨頸部では本薬 30 mg/kg 群で、最大荷重が OVX 対照群と比較して高値を示した。さらに、大腿骨骨幹の最大荷重と皮質骨骨塩量（pQCT 法）は、正の相関を示した。腰椎の最大荷重と骨塩量（pQCT 法）及び大腿骨頸部の最大荷重と骨塩量（DXA 法）は、本薬 3 mg/kg 群以外の群では正の相関を示した。

本薬 30 mg/kg/溶媒群において、溶媒への切替えにより骨量及び骨強度（最大荷重）に対する影響は減弱し、投与 52 週後には本薬 3 mg/kg 群又は偽手術群と同程度であった。骨代謝マーカーは、投与 52 週後までに OVX 対照群と同程度まで低下した。骨形態計測の指標に対する影響は概して OVX 対照群と同程度まで減弱し、腰椎及び大腿骨頸部の海綿骨における骨梁幅及び骨形成速度は OVX 対照群と同程度であった。肋骨及び大腿骨骨幹の皮質骨幅並びに骨膜面、内骨面及びハバース骨における骨形成速度は概ね OVX 対照群と同程度であった。大腿骨頸部の海綿骨及び肋骨の内骨面における浸食面は OVX 対照群と比較して高い傾向を示した一方、大腿骨骨幹の内骨面では OVX 対照群と比較して低い傾向を示した。

3.1.2.4　OVX サルにおける 26 週間反復投与試験（CTD4.2.1.1-7）

雌性サル（9～16 歳、12～32 例/群）に OVX が施され、OVX の 4 カ月後から本薬（3 mg/kg）又は溶媒[1)]が週 1 回、26 週間皮下投与された。投与 12 及び 26 週後に抗薬物抗体が測定され、抗体陽性例はすべての解析から除外された[11)]。

腰椎等については DXA 法、橈骨等については pQCT 法及び高分解能抹消骨定量的コンピュータ断層撮影（HRpQCT）法により、骨量が経時的[12)]に測定された結果、投与 25/26 週後の腰椎の骨密度変化率[4)]（DXA 法）、投与 12/13 及び 25/26 週後の橈骨骨幹端の海綿骨骨密度変化率（pQCT 法）は、OVX 対照群と比較して高値を示し、投与 25/26 週後における橈骨骨幹端の海綿骨の骨梁幅は OVX 対照群と比較して高値を示した（HRpQCT 法）。橈骨骨幹の皮質骨組織骨密度変化率は OVX 対照群と比較して低値を示したが（HRpQCT 法）、投与 12/13 及び 25/26 週後の橈骨骨幹の皮質骨幅変化率は、OVX 対照群と比較して高値を示した（pQCT 法）。

骨代謝マーカーが経時的[13)]に測定された結果、血清中 P1NP、OC 及び BAP の変化率[4)]は、投与 1 又は 4 週後から投与 24 週後まで本薬群で OVX 対照群と比較して上昇し、投与 4～7 週後に最高値を示した。血清中 CTX の変化率について、投与 7 週後から投与 24 週後まで本薬群で OVX 対照群と比較して上昇が認められ、投与 10 週後に最高値を示した。血清中カルシウム濃度の変化率は投与 10 週後に OVX 対照群に対して一過性に低い傾向を示し、血清中 PTH 及び $1,25(OH)_2$ ビタミン D 濃度の変化率は概ね投与期間を通して本薬群で OVX 対照群と比較し有意に高値を示した。

投与 26 週後に摘出された橈骨等について骨形態計測が行われた結果、本薬群で投与 26 週後にハバース骨形成速度が OVX 対照群と比較して高値を示した。橈骨骨幹の内骨面の浸食面は OVX 対照群と比較

11) 抗薬物抗体、S/N 比、中和抗体及び血清中本薬濃度等に基づき、投与 12 週後における抗薬物抗体陽性例のうち 9 例が試験から除外され、23 例が投与 26 週後まで投与継続された。さらに、投与 26 週後における抗薬物抗体陽性例のうち 2 例等が解析から除外され、投与 26 週後の解析対象例は 19 例であった。

12) 投与 0、12/13（pQCT 法及び HRpQCT 法のみ）及び 25/26 週後に測定された。

13) 投与 0、1、4、7、10、17 及び 24 週後に測定された。

して減少傾向が認められた一方、橈骨骨幹の皮質骨多孔率を含む構造パラメータに本薬投与による影響は認められなかった。また、橈骨骨幹の骨膜面及び内骨面における約 4 週間毎の石灰化速度は投与期間を通して本薬群で OVX 対照群と比較して高い傾向を示した。投与 26 週後における橈骨の皮質骨内における骨単位数について、本薬群で OVX 対照群と比較して増加が認められた。

投与 26 週後に摘出された橈骨骨幹の 3 点曲げ試験、橈骨骨幹端の圧縮試験において骨強度が測定された結果、橈骨骨幹では本薬群で OVX 対照群と比較して最大荷重の低下が認められたが、骨減少期終了時の皮質骨骨塩量を共変量とした共変量解析では群間差は認められず、橈骨骨幹の最大荷重は橈骨骨幹の皮質骨骨塩量（HRpQCT 法）と正の相関を示した。橈骨骨幹端の最大荷重に本薬投与による影響は認められなかったが、骨減少期終了時の全骨塩量を共変量とした共変量解析では最大荷重の増加が認められ、橈骨骨幹端の骨塩量（HRpQCT 法）と正の相関を示した。

3.1.2.5　OVX ラットにおける再投与試験（CTD4.2.1.1-10）

雌性ラット（4.5 カ月齢、8 例/時点/群）に OVX が施され、OVX の 11 週後からラット抗スクレロスチン抗体（r13C7：5 mg/kg）又は溶媒[14)]が週 2 回、12 週間皮下投与された後、12 週間投与中止とされた。また、雌性ラット（4.5 カ月齢、8 例/群）に OVX の 11 週後から r13C7（5 mg/kg）が週 2 回、12 週間皮下投与された後（初回投与期）、12 週間投与を中止され（休薬期）、その後 r13C7（5 mg/kg）又は溶媒が週 2 回、6 週間皮下投与された（再投与期）。さらに、偽手術群（4.5 カ月齢、8 例）に対して溶媒が週 2 回 12 週間皮下投与された後、12 週間投与を中止され、その後溶媒が週 2 回、6 週間皮下投与された。

DXA 法により、腰椎及び肢の骨量が経時的[15)]に測定された結果、骨密度は r13C7 群で経時的に増加し、投与 14 週後（休薬 2 週後）に最高値を示した後、経時的に低下した。投与 24 週後（休薬 12 週後）において、腰椎では偽手術群と同程度であり、肢では偽手術群と比較して高い傾向を示した。

骨代謝マーカーが経時的[15)]に測定された結果、血清 OC 及び P1NP は r13C7 群で投与 2 又は 4 週後に最高値を示した後、投与 12 週後まで経時的に低下し、投与 24 週後（休薬 12 週後）まで OVX 対照群と同程度で推移した。血清 TRACP-5b は r13C7 群で投与 6 週後まで OVX 対照群と比較して低値を示したが、休薬期では概ね OVX 対照群と比較して高値を示した。

投与 6、12、24 及び 26 週後に摘出された腰椎及び脛骨について骨形態計測が行われた結果、腰椎の骨梁面、脛骨骨幹の内骨面及び骨膜面の骨形成速度は、r13C7 群で投与 6 週後に最高値を示した後、休薬期に減少し、投与 24 週後（休薬 12 週後）において OVX 対照群と比較して同程度又は低い傾向を示した。また、腰椎の骨梁面及び脛骨骨幹の内骨面の浸食面は、r13C7 群で投与 6 及び 12 週後において OVX 対照群と比較して減少したが、休薬期に増加し、腰椎では投与 24 週後において OVX 対照群と比較して高値を示した。腰椎の骨量及び骨梁幅並びに脛骨骨幹の皮質骨骨量及び皮質骨幅は、投与 6 及び 12 週後において OVX 対照群と比較して高値を示し、休薬期に減少したものの投与 24 週後においても OVX 対照群と比較して高値を示した。

再投与期において、骨密度、骨代謝マーカー及び骨組織形態の指標は、初回投与期と同様の変動を示した。

---

14) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）

15) 投与 30 週後まで 2 週間毎に測定された。

3.1.3　その他の作用

3.1.3.1　雄性サルにおける骨モデリング/リモデリングに及ぼす影響（CTD4.2.1.1-12）

腓骨切断術を施した雄性サル（「3.1.4.1　雄性サルにおける腓骨切断術後の骨治癒に及ぼす影響」の項を参照）を用いて、投与 10 週後に摘出された腰椎、大腿骨等の骨形態計測が実施された。その結果、本薬群では腰椎の骨梁面及び大腿骨骨幹の内骨面においてモデリングに基づく骨形成（MBF）面の増加並びに休止面及び骨吸収面の減少が認められたのに対し、いずれの部位でもリモデリングに基づく骨形成（RBF）面に本薬投与による影響は認められなかった。また、いずれの部位においても MBF 面における骨石灰化面及び骨形成速度は本薬群で高値を示したが、RBF 面においては本薬投与による影響は認められなかった。さらに、いずれの部位においても骨形成期間の延長が示唆された。

3.1.3.2　雄性サルにおける骨リモデリングに及ぼす影響（CTD4.2.1.1-13）

雄性サル[16)]（10～12 歳、10～12 例/群）に本薬（30 mg/kg）又は溶媒[6)]が 2 週間に 1 回、28 週間皮下投与された。定期的に標識物質が投与され、9 例/群から摘出された腰椎について骨形態計測及び再建動態指標分析（Bone 1992; 13: 147-52）が実施された[17)]。その結果、本薬群で骨多細胞単位における骨単位壁幅は対照群と比較して 89%増加し、骨吸収深度は 13%減少した。また、骨吸収期間及び骨形成期における骨石灰化遅延時間の短縮が認められた。骨吸収深度と骨単位壁幅の差を指標とした骨リモデリングのバランスは、対照群で負の値を示したのに対し、本薬群で正の値を示した。

3.1.4　骨折治癒に対する影響

3.1.4.1　雄性サルにおける腓骨切断術後の骨治癒に及ぼす影響（CTD4.2.1.1-12）

雄性サル（4～5 歳、21～22 例/群）に腓骨切断術が施され、その翌日から本薬（30 mg/kg）又は溶媒[14)]が 2 週間に 1 回、10 週間皮下投与された[18)]。その結果、本薬群で X 線所見に基づく骨折間隙は小さく、いずれの投与群においても偽関節の発生は少なかった（対照群：2/21 例、本薬群：1/20 例）。また、骨折部位の仮骨について、本薬群で軟骨性仮骨の割合は少なく、骨塩量の増加及び骨強度（最大トルク、吸収エネルギー及び剛性）の増加傾向が認められた。

3.1.4.2　雄性ラットにおける大腿骨非開放性骨折モデルの骨折治癒に及ぼす影響（CTD4.2.1.2-4）

雄性ラット（12 週齢、8～26 例/時点/群）に大腿骨骨幹の非開放性骨折が施され、その翌日から、ラット抗スクレロスチン抗体（r13C7 : 25 mg/kg）又は溶媒[6)]が週 2 回、9 週間皮下投与された。骨形態計測、DXA 法、pQCT 法及びマイクロ CT 法による骨量、ねじり強度（最大トルク、剛性）が経時的[19)]に測定された。その結果、いずれの投与群においても骨折部位の骨量及びねじり強度は投与 9 週後まで経時的に上昇した。外仮骨の大きさは投与 3～5 週後に最大となった後減少傾向であり、外仮骨骨量及び骨髄容積の増加に伴う線維骨及び軟骨の減少が認められた。r13C7 群において、投与 5～9 週後に骨折部位の骨量が対照群と比較して高値を示し、投与 9 週後にねじり強度が対照群と比較して高値を示した。また、r13C7 群では、投与 5 及び 9 週後に対照群と比較して外仮骨骨量の有意な増加及び骨髄容積の減少

16) 尺骨骨幹の間隙損傷モデルにおける骨折治癒に対する影響を検討する試験において摘出された試料を用いて検討された。
17) 血清中薬物濃度の低下が認められた本薬群の 1 例及び骨組織形態の指標が異常値を示した対照群の 1 例が解析から除外された。
18) 投与 6 週までに血清中に被験物質が検出できなかった本薬群の 4 例が解析から除外された。
19) 骨形態計測は、投与 1、2、3、5、7 及び 9 週後、骨量及びねじり強度は投与 3、5、7 及び 9 週後に測定された。

が認められたが、線維骨及び軟骨の割合には影響を及ぼさなかった。なお、r13C7 群で大腿骨遠位端の長軸方向の成長速度が一過性に増加したが、投与 9 週後では対照群と同程度であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 変形性関節症モデル動物における作用（CTD4.2.1.2-5、4.2.1.2-6）

雄性ラット（20 例/群）に右膝関節の半月板損傷が施され、同日から、ラット抗スクレロスチン抗体（r13C7：25 mg/kg）又は溶媒が週 2 回、3 週間皮下投与された。その結果、体重負荷及び歩行状態に投与群間で明らかな違いは認められなかった。また、右膝関節の病理組織学的所見において、すべての個体で軟骨変性及び骨棘が認められ、軟骨変性幅及び骨棘サイズを含む病理組織学的所見に投与群間で有意な違いは認められなかった。なお、r13C7 群において、総関節スコア[20]及び軟骨面積比の軽度な減少が認められたが投与群間で有意な違いはなかった。

雄性ラット（20 例/群）に右膝関節の半月板損傷が施され、その 3 日前から、抗スクレロスチン抗体の抗原結合フラグメント（385 μg）、対照抗原結合フラグメント（385 μg）又は溶媒が週 2 回、3 週間関節内投与された。その結果、体重負荷及び歩行状態に投与群間で明らかな違いは認められなかった。また、右膝関節の病理組織学的所見において、すべての個体で軟骨変性、骨棘及び滑膜炎が認められ、軟骨変性幅及び骨棘サイズを含む病理組織学的所見について、いずれの抗原結合フラグメント投与群においても対照群と大きな違いはなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 5 に示す試験が提出された。

表 5　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット（雌雄各 5 例/群）	機能観察総合評価（FOB）法	0, 30, 100, 300 mg/kg	静脈内投与	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系/呼吸系	カニクイザル（雌 4 例/群）	血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血液ガス（無麻酔下）	0, 30, 100, 300 mg/kg	静脈内投与	300 mg/kg 群で対照群と比較して心拍数及び血圧の有意な上昇並びに呼吸数の増加傾向が認められた。	4.2.1.3-2

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。古典的 Wnt シグナル伝達経路は骨形成抑制に関与しており、Wnt シグナル伝達は、Wnt リガンドが LRP5/6 及び Frizzled 受容体からなる共役受容体複合体に結合することにより開始される（Bone Biology and Structure 2007; 852: 250-6、J Clin Invest 2006; 116: 1202-9）。スクレロスチンは骨細胞により産生・分泌される糖タンパク質であり、LRP4 及び 5/6 の細胞外領域に結合し Wnt リガンドの結合を阻害することにより、古典的 Wnt シグナル伝達を抑制し、骨芽細胞系細胞において骨形成を抑制すると考えられている（FASEB J 2005; 19: 1842-4、EMBO J 2003; 22: 6267-76 等）。

本薬はスクレロスチンに結合するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である。本薬は、*in vitro* 試験においてヒト、サル及びラットスクレロスチンに対する結合親和性（CTD4.2.1.1-1）、ヒトスクレロスチンのヒト LRP5/6 への結合阻害作用（CTD4.2.1.1-2）、骨芽細胞系細胞におけるスクレロスチンによる石灰化抑制作用の阻害作用（CTD4.2.1.1-3）を有することが示されており、スクレロスチンに対する中和活性を示した。

20) 大腿骨及び脛骨における軟骨変性スコア及び骨棘スコアの総和。各スコアは 5 段階でスコア化され、数値が大きいほど重症。

骨粗鬆症モデル動物に抗スクレロスチン抗体を投与した *in vivo* 試験では、骨量及び骨強度の回復が認められ、骨形成が促進する時期と一致して腸骨海綿骨の骨形成面の増加及び休止面の減少が認められること、及び腰椎の骨梁面及び大腿骨骨幹の内骨面において MBF 面の増加並びに休止面及び骨吸収面の減少が認められることから、本薬は海綿骨及び皮質骨において主に休止面上でのライニング細胞の活性化を要する骨モデリングに基づく骨形成を促進すると考えられた（CTD4.2.1.1-6、4.2.1.1-12、J Bone Miner Res 2017; 32: 788-801、J Bone Miner Res 2015; 30: 1457-67）。また、本薬による骨形成促進作用は、投与開始後比較的早期にピークに達した後、投与継続により経時的に低下して対照群と同程度まで低下する傾向が認められた（CTD4.2.1.1-4、4.2.1.1-6）。ラットにおいては、椎骨の骨芽細胞数の増加が認められた後に、骨芽細胞数及び骨芽細胞密度の低下が認められたが（CTD4.2.3.7.3-2、4.2.3.7.3-3）、骨形成促進作用の減弱に先立ち、骨前駆細胞数の減少、細胞分裂と細胞周期の調節に関与する因子（p53、Rb、Cdkn1a 及び c-Myc）の mRNA 発現の変動が認められた（CTD4.2.3.7.3-2）。以上より、本薬の長期投与時には、細胞分裂と細胞周期を抑制する転写変化が生じ、骨前駆細胞数が減少することにより、骨芽細胞密度及び骨形成指標が低下し、骨形成促進作用が減弱する可能性が考えられた。なお、骨細胞においては、古典的 Wnt シグナルに対する細胞外 Wnt 抑制因子（SOST 及び Dkk1）の mRNA 発現増加が認められ、Wnt シグナル伝達のネガティブフィートバック機構が示唆された（CTD4.2.3.7.3-2）。

本薬の骨吸収に対する作用に関しては、OVX ラットにおける破骨細胞数を反映する血清 TRACP5b 及び破骨細胞面等の骨吸収指標の低下、*ex vivo* 骨髄細胞培養における破骨細胞形成の低下が認められ（CTD4.2.1.1-4）、骨梁面及び内骨面における骨吸収指標の低下が認められた（CTD4.2.1.1-5、4.2.1.1-6）。

骨質への影響について、本薬投与により概して骨梁幅及び皮質骨幅の増加が認められ、皮質骨多孔率には影響しなかったが、骨梁幅の増加に伴う骨梁数の減少や、皮質骨幅の増加に伴う骨髄腔の減少が認められた。OVX ラット及び OVX サルにおける骨量の増加は骨強度の改善と正の相関を示し、骨質は維持又は改善していると考えられた。なお、本薬による類骨幅の増加等は認められず、石灰化動態に影響しないと考えられた。

以上より、本薬は主に骨モデリングに基づく骨形成を促進するとともに、骨吸収を抑制し、骨量及び骨強度の増加作用を示すと考える。

機構は、本薬の骨形成促進作用に基づく骨量及び骨強度の増加作用は示されていると考える。

3.R.2　本薬のスクレロスチン阻害作用による副次的影響について

申請者は、本薬のスクレロスチン阻害作用による骨形成促進作用以外の影響について、以下のように説明している。

ヒト、ラット及びサルにおいてスクレロスチンは主に骨細胞に発現しているが、成長板と関節軟骨の軟骨細胞、石灰化血管及び心臓弁の血管平滑筋細胞、歯のセメント細胞等においても発現が報告されている（Am J Hum Genet 2001; 68: 577-89、J Heart Valve Dis 2013; 22: 317-25 等）。また、マウス、ラット、サル及びヒトの正常組織を用いて *Sost* 遺伝子の mRNA 発現を検討した結果、主に骨及び大動脈に発現が認められ、ヒトでは腎臓においても発現が認められた（Hum Mol Genet 2001; 10: 537-43、CTD4.2.1.2-7、4.2.1.2-8）。

成長板軟骨細胞に発現するスクレロスチンは、軟骨細胞の成熟及び肥大並びに軟骨骨化と長軸方向の骨成長を抑制的に調節する機能を有すると考えられる（J Biol Chem 2005; 280: 19185-95、J Dent Res 2009; 88: 569-74）。スクレロスチンを完全に欠失した硬結性骨化症患者が高身長を呈する一方、スクレロスチ

ンの発現低下を呈する *Sost* 遺伝子変異のヘテロ接合体保有者及び van Buchem 病患者において高身長は認められない（Clin Genet 2003; 63: 192-7、J Bone Miner Res 2013; 28: 848-54 等）。大腿骨非開放性骨折モデルラットを用いた検討において、臨床推奨用量投与時の曝露量の 19 倍に相当する本薬を投与したとき、骨折骨の対側の大腿骨骨幹端における長軸方向の成長速度は投与 3～7 週まで軽度かつ一過性に増加したが、軽微な変化であり 9 週時点では対照群と同程度であり（CTD4.2.1.2-4）、骨端線の閉鎖した骨粗鬆症患者集団では当該懸念は小さいと考える。

また、スクレロスチンは関節軟骨細胞で発現することが報告されており、関節軟骨におけるスクレロスチン及び古典的 Wnt シグナル伝達の機能は明らかではないが、古典的 Wnt シグナル伝達が過剰又は欠失したマウスモデルにおいて、軟骨変性や変形性関節症様変化を呈することが報告されている（Arthritis Rheum 2007; 56: 4095-103、Arthritis 2008; 58: 2053-64 等）。内側半月板を不安定化させた *Sost*$^{-/-}$ マウスにおいてより重症な軟骨変性が認められることが報告されており、損傷に応じた軟骨変性を悪化させることが示唆されている（Arthritis Rheum 2013; 65: 721-31、Arthritis Res Ther 2015; 17: 24）。ラットの半月板損傷モデルにラット抗スクレロスチン抗体を皮下投与又は抗原結合フラグメントを関節内投与したとき、軟骨変性幅及び骨棘サイズを含む病理組織学的パラメータに対する影響は認められなかったことから（CTD4.2.1.2-5、4.2.1.2-6）、変形性関節症においてスクレロスチンが意義のある機能を有していないことが示唆されるが、投与された抗体が関節軟骨の病変部位に到達していない可能性も否定できない。なお、硬結性骨化症及び van Buchem 病患者において変形性関節症を認めるという報告はない（Clin Genet 2003; 63: 192-7）。

大動脈にもスクレロスチンは発現しており、その機能は明確ではないが、骨石灰化抑制因子であるスクレロスチンの阻害による血管石灰化の誘発又は悪化の懸念があると考える。交差反応性試験においてサルで本薬の大動脈への結合が認められたが、サル 26 週間反復投与毒性試験において肉眼的又は病理組織学的に血管石灰化を示す所見は認められず（CTD4.2.3.2-8）、OVX サルに本薬 30 mg/kg を週 1 回 52 週間投与したとき、X 線所見に基づく血管石灰化所見は認められなかった（CTD4.2.1.1-6）。硬結性骨化症及び van Buchem 病患者において血管石灰化の悪化に関連する心血管系疾患が増加するとの報告はない（Clin Genet 2003; 63: 192-7）。

スクレロスチンは成熟マウス及びヒトの歯のセメント細胞で発現することが報告されており（J Periodontal Res 2010; 45: 246-54、J Dent Res 2009; 88: 569-74）、古典的 Wnt シグナル伝達は歯の発生において重要であることが知られているが、成熟した歯におけるスクレロスチンの機能は不明である。Wnt シグナル伝達の活性化又は抑制により象牙質厚が増加する所見が報告されており（Biochem Biophys Res Commun 2012; 424: 170-5、J Bone Miner Res 2014; 29: 892-901）、*Sost*$^{-/-}$マウスでは臼歯セメント質増殖症が報告されている（Int J Oral Sci 2014; 6: 70-6）。成熟げっ歯類においては一生涯にわたり門歯の成長が持続するため Wnt シグナル伝達による影響を受けると考えられ、ラットがん原性試験において門歯の象牙質の肥厚が認められたが、異常象牙質、小歯、臼歯摩耗、エナメル芽細胞変性、奇形歯及び歯のくぼみ等の非腫瘍性病変の発生率に本薬投与による影響は認められなかった（CTD4.2.3.4-1.1）。乳歯及び永久歯の発生がおきる年齢の小児における本薬の影響は否定できないが、硬結性骨化症及び van Buchem 病において明らかなセメント質の変化に関する報告はなく、永久歯を有する成人患者に本薬を投与したときに影響が認められる可能性は低いと考える。

以上より、スクレロスチンの発現に基づく理論的な影響として長軸方向の骨成長、変形性関節症、血管石灰化、歯への影響等の可能性が考えられるが、非臨床試験成績並びにスクレロスチンの欠如又は発現低下を来たす硬結性骨化症及び van Buchem 病患者における知見等からは、骨及び歯の成熟した成人

の骨粗鬆症患者に本剤の臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したとき、臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、ヒトにおける生体内スクレロスチン阻害に伴う潜在的な懸念にについては、「7.R.2.5　変形性関節症」及び「7.R.2.6　心血管系事象」の項においても引き続き検討する。

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

本薬をラットに単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。げっ歯類では本薬投与により抗薬物抗体が産生するため、一部のラットを用いた試験では、マウス又はラットの抗スクレロスチン抗体が用いられた。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中の本薬濃度、マウス抗スクレロスチン抗体であるm13C7濃度及びラット抗スクレロスチン抗体であるr13C7濃度は、ELISA法により検討された。血清中本薬濃度の定量下限は、試験により、ラットでは、5、10、99.2、100又は150 ng/mL、サルでは10、50.0又は875 ng/mLであった。血清中m13C7濃度及び血清中r13C7濃度の定量下限は、ラットでそれぞれ4.88 ng/mL及び100 ng/mLであった。血清中抗薬物抗体及び中和抗体は、ECL法により検出された。以下に、主な試験の成績を示す。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与（CTD4.2.2.2-1、4.2.3.6-3、4.2.3.7.3-1）

雌雄ラットに本薬、マウス抗スクレロスチン抗体（m13C7）又はラット抗スクレロスチン抗体（r13C7）を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。ラットに m13C7 0.1～10 mg/kg を単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）（平均値）は、36.8～58.7 mL/kg であった。

表 6　本薬、m13C7 又は r13C7 をラットに単回投与したときの薬物動態パラメータ

試験薬	性別	投与経路	用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0\text{-}168\ h}$（μg･h/mL）	CL（mL/h/kg）
本薬	雌	皮下投与	5 [b]	16 [d]	24.0	48	－	2070	2.42 [h]
			35 [b]	16 [d]	193	48	－	25800	－
			35 [c]	16 [d]	184	48	－	22700	－
		静脈内投与	35 [c]	12 [d]	612	－	－	45100	－
m13C7	雄	皮下投与	1	4	7.24±1.11	24［24, 72］	20.1±1.40	481±109 [f]	2.16±0.496 [h]
		静脈内投与	0.1	4	2.94±0.28	－	5.93±0.854	23.1±3.33 [f]	4.40±0.617
			1	4	19.9±9.9	2.0［0, 24］	18.8±0.937	472±22.0 [f]	2.12±0.095
			10	4	326±22.5	－	28.2±2.78	18000±1260 [f]	0.558±0.037
r13C7	雌 [a]	皮下投与	100	31 [e]	403	96	－	112000 [g]	－

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値又は中央値［範囲］、－：未算出
C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、$AUC_{0\text{-}168\ h}$：投与後 0 時間～168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス
a) OVX ラット、b) 10 mg/mL 製剤、c) 70 mg/mL 製剤、d) 4 例/時点、e) 5～8 例/時点、f) AUC_{inf}（投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）、g) $AUC_{0\text{-}672\ h}$：投与後 0 時間～672 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、h) CL/F：見かけのクリアランス

4.1.2　反復投与（CTD4.2.1.1-5、4.2.2.2-2、4.2.3.2-1～2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-6～8）

雌雄ラットに本薬を週 1 回反復皮下投与又は反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。抗薬物抗体は、1 カ月間の反復投与試験において、後観察期を含む試験開始後 99 日目までに 10、100 及び 300 mg/kg 群の 13/24 例、12/24 例及び 21/24 例、6 カ月間の反復投与試験におい

て、試験開始後 26 週目までに 3、10 及び 100 mg/kg 群の 13/20 例、4/20 例及び 5/20 例に認められた。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

表 7　本薬をラットに反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	用量（mg/kg/週）	投与経路	例数	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}168\ h}$（μg･h/mL）	
				初回投与後	反復投与後 a)	初回投与後	反復投与後 a)
14 日間	30	皮下投与	16 c)	204	315	24400	41700
	100		16 c)	504	855	68400	107000
	300		16 c)	1150	2090	158000	254000
	300	静脈内投与	16 c)	6760	7990	437000	608000
1 カ月間	10	皮下投与	24 d)	46.4	55.7	5400	5960
	100		24 d)	519	1190	66400	147000
	300		24 d)	1160	1540	157000	176000
6 カ月間 b)	3	皮下投与	20 e)	15.8	15.9	1420	931
	10		20 e)	64.9	92.4	6930	10700
	100		20 e)	684	776	80500	94400

平均値

C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}168\ h}$：投与後 0 時間～168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

a) 各投与期間（14 日間、1 カ月間及び 6 カ月間）における反復投与後の評価時期は、それぞれ投与 8 日目、22 日目及び 183 日目であった。

b) 抗薬物抗体陽性例は薬物動態パラメータの算出から除外された。

c) 雌雄各 4 例/時点、d) 雌雄各 3 例/時点、e) 雌雄各 2 例/時点

雌雄サルに本薬を週 1 回（一部の試験は月 1 回）反復皮下投与又は反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。抗薬物抗体は、1 カ月間の反復投与試験において、後観察期を含む試験開始後 99 日目までに 10、30、300 mg/kg 群（皮下投与）及び 300 mg/kg 群（静脈内投与）の 0/10 例、2/10 例、2/10 例及び 2/10 例、6 カ月間の反復投与試験において、後観察期を含む試験開始後 40 週目までに 3、10 及び 100 mg/kg 群の 3/12 例、3/12 例及び 2/12 例、1 年間の反復投与試験において、試験開始後 52 週目までに 3 及び 30 mg/kg 群の 12/16 例及び 10/16 例に認められ、このうち中和抗体は 1 カ月間の反復投与試験において、30 及び 300 mg/kg 群（皮下投与）の 1/10 例及び 1/10 例、6 カ月間の反復投与試験において、3、10 及び 100 mg/kg 群の 1/12 例、3/12 例及び 1/12 例、1 年間の反復投与試験において、3 及び 30 mg/kg 群の 10/16 例及び 1/16 例に認められた。

表 8　本薬をサルに反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	用量（mg/kg/週）	投与経路	性別	例数	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}168\ h}$（μg･h/mL）	
					初回投与後	反復投与後 a)	初回投与後	反復投与後 a)
14 日間	30	皮下投与	雌	3	221±6	353±20	29600±2100	43400±3300
	100			3	913, 1040 g)	1270±140	120000, 122000 g)	140000±63000
	300			3	2400±1210	3800±1860	295000±150000	487000±255000
	300	静脈内投与		3	5180±480	7290±1010	413000±55000	597000 l)
1 カ月間	10	皮下投与	雌雄	10 e)	67.5±22.2	205±82	8270±2540	23800±10500
	30			10 e)	289±56	569±125	37800±5900	77200±21800
	300			10 e)	2500±660	5180±720	304000±46000	645000±101000
	300	静脈内投与		10 e)	5910±1600	7630±1310	407000±75000	588000±163000
2 カ月間	3 c)	皮下投与	雌	3	17.7±0.6	14.2±2.3	2570±440 j)	1690±280 j)
	10 c)			3	79.9±6.3	60.0±3.3	13600±1400 j)	9890±1330 j)
	30 c)			3	210±18	163±30	54300±6600 j)	36600±14700 j)
6 カ月間 b)	3	皮下投与	雌雄	12 f)	29.5±5.04	30.6±5.36 h)	3060±261	3490±722 h)
	10			12 f)	107±16.6	139±27.0 i)	13100±1980	17100±1920 i)
	100			12 f)	1590±346	2280±249	178000±30500	301000±45700
1 年間 b)	3	皮下投与	雌 d)	16	23.0±1.26	32.3±9.93	2930±242 k)	4130±1520 k)
	30			16	295±34.8	538±99.3	38900±4060 k)	70800±13600 k)

平均値±標準偏差、3 例未満の場合は個々の値

C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}168\ h}$：投与後 0 時間～168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

a) 各投与期間（14 日間、1 カ月間、2 カ月間、6 カ月間及び 1 年間）における反復投与後の評価時期は、それぞれ投与 8 日目、22 日目、29 日目、176 日目、365 日目であった。

b) 抗薬物抗体陽性例は薬物動態パラメータの算出から除外された。

c) 月 1 回投与（mg/kg/月）、d) OVX サル、e) 雌雄各 5 例、f) 雌雄各 6 例、g) 2 例、h) 10 例、i) 9 例、j) AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、k) AUC_{last}：投与後 0 時間～最終測定時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、l) 1 例、

4.2　分布（CTD4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-3）

ラット（各群 4 例/時点）に本薬 10、60 及び 300 mg/kg を週 1 回、交配 6 週間前から皮下投与したとき、最終投与時（妊娠 13 日目）から 168 時間後（妊娠 20 日目）における母体の血清中本薬濃度に対する胎児の血清中本薬濃度比（胎児/母体）は 0.89、0.79 及び 0.41 であった。また、妊娠ラット（各群 4 例/時点）に本薬 30、100 及び 300 mg/kg を妊娠 6 日目及び 13 日目に皮下投与したとき、妊娠 19 日目における母体の血清中本薬濃度に対する胎児の血清中本薬濃度比（胎児/母体）は 0.80、0.53 及び 0.36 であった。

4.3　代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4　排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R　機構における審査の概略

4.R.1　本薬の薬物動態の線形性及び非線形性について

申請者は、以下のように説明している。本薬はスクレロスチンに特異的に結合するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体であり、本薬の消失経路には、生体内で標的分子であるスクレロスチンとの特異的な結合を介した飽和性の標的介在性消失経路と、内因性の免疫グロブリンの代謝過程と同様の細網内皮系を介した非飽和性の非特異的消失経路が関与すると考えられる。ラットを用いた単回投与試験の結果から、0.1～10 mg/kg の低い用量範囲での検討において、用量比を上回って曝露量（$AUC_{0\text{-}168\,h}$）が増加する傾向が認められ、非線形性の薬物動態が認められた（表 6）。一方、ラット又はサルを用いた反復投与試験の結果から、10～300 mg/kg の高い用量範囲での検討においては、用量に比例して曝露量（$AUC_{0\text{-}168\,h}$）が増加する傾向が認められ、線形性の薬物動態が認められた（表 7 及び表 8）。なお、臨床試験では本剤 70～210 mg を月 1 回投与した国内第 II 相試験（20101291 試験）及び海外第 II 相試験（20060326 試験）において、検討された用量範囲内で非線形性の薬物動態が認められ、用量比を上回って曝露量が増加する傾向が認められた。

以上、低用量内では主に標的介在性消失経路が関与すると考えられ、その範囲内において用量が増加するにつれてスクレロスチンとの結合が飽和することで、用量比を上回る曝露量を示したものと考えられる。一方、高用量ではスクレロスチンとの結合が飽和している状態であり、主に細網内皮系を介した非飽和性の非特異的消失経路が関与していると考えられ、用量に比例した曝露量の増加を示したものと考えられる。なお、このような薬物動態の特徴は、他の IgG 分子においても同様に報告されている（J. Pharm Sci 2004; 93: 2645-68、J. Pharm Sci 2012; 101: 4367-82 等）。

機構は、本薬の線形性及び非線形性に関する薬物動態学的特徴に関する申請者の説明を了承した。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（作用機序検討試験、交差反応性試験等）が実施された。本薬の毒性試験は、本薬がヒト、ラット及びカニク

イザルのスクレロスチンに同様の親和性を示すことから、ラット及びカニクイザルを用いて実施された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与による安全性薬理試験、並びに反復皮下及び静脈内投与毒性試験の初回投与から、本薬の急性毒性が評価された。主な試験成績は、表 9 のとおりであり、死亡及び急性毒性の兆候は観察されず、概略の致死量はいずれの動物種及び投与経路においても 300 mg/kg 超と判断された。

表 9　主な単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄 ラット（SD）	静脈内	本薬 0 [a)]、30、100、300	急性毒性について安全性薬理試験（中枢神経系）にて評価：毒性変化なし	300 超	4.2.1.3-1
雌雄 ラット（SD）	皮下	本薬 0 [a)]、10、100、300	急性毒性について 4 週間反復皮下投与毒性試験にて評価：毒性変化なし	300 超	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	皮下及び静脈内	本薬 0 [a)]、10、30、300（皮下）、300（静脈内）	急性毒性について 4 週間反復皮下投与毒性試験にて評価：毒性変化なし	300 超	4.2.3.2-7

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 10）。主な変化として、本薬の薬理作用に基づく骨形成の増加及びその二次的影響と考えられる変化（ラット：代償性の髄外造血を伴う再生性貧血、血小板容積の増加、血小板数減少、血清リンの増加等、サル：血清カルシウム及びリンの減少等）が認められたが、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

ラットに週 1 回、26 週間投与したときの無毒性量（100 mg/kg）投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は雄 66.7 mg･h/mL、雌 112 mg･h/mL であり、ヒトに本剤の臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したときの曝露量[21)]のそれぞれ約 21 及び 35 倍であった。また、サルに週 1 回、26 週間投与したときの無毒性量（100 mg/kg）投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}\tau}$）は雄 302 mg･h/mL、雌 300 mg･h/mL であり、臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したときの曝露量[21)]のそれぞれ約 94 倍及び 93 倍であった。

[21)] 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1～3）から算出した、本剤 210 mg を月 1 回投与したときの投与間隔毎の $AUC_{0\text{-}\tau}$（12,888 μg･h/mL）

表 10　反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット（SD）	皮下	4 週間（週 1 回）＋休薬 10 週	本薬 0 [a]、10、100、300 [b]	≧10 [g]：網赤血球の増加、赤血球数の減少、骨形成マーカー（総 ALP 及び OC）及び血中尿素窒素の増加、pQCT 法による皮質骨及び海綿骨の骨量の増加（面積、容積骨密度及び容積骨塩量）、胸骨及び脛骨の骨化亢進、脾臓重量の増加 ≧100 [g]：血小板数の減少並びに血小板容積及び血清リンの増加 回復性：あり [h]	300	4.2.3.2-2
雌雄ラット（SD）	皮下	26 週間（週 1 回）＋休薬 14 週	本薬 0 [a]、3、10、100 [c]	≧3 [g]：骨形成マーカー（総 ALP 及び OC）の増加、脛骨、胸骨及び腰椎の骨化亢進並びに骨髄腔の減少、血小板数の減少、血小板容積の増加 ≧10 [g]：赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値等）の減少、網赤血球の増加、皮質骨及び海綿骨の骨量増加、頭蓋冠及び長骨の肥厚 100 [g]：血清リン、血中尿素窒素及び血清グロブリンの増加等 回復性：あり [h]	100	4.2.3.2-4
雌雄ラット（SD）	皮下	6 週間（週 1 回）	本薬 0 [a]、3、10、50 [d]	≧3 [i]：頭蓋骨の骨量増加 ≧10 [i]：鼻腔の骨量増加	－	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	皮下及び静脈内	4 週間（週 1 回）＋休薬 10 週	本薬 0 [a]、10、30、300（皮下）、300（静脈内） [e]	≧10 [g]：骨形成マーカー（総 ALP、BAP、P1NP 及び OC）の増加、骨密度の増加、胸骨及び脛骨の骨化亢進等 ≧30 [g]：赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量）の減少 300 [g]：血清カルシウムの減少 回復性：あり [h]	300	4.2.3.2-7
雌雄カニクイザル	皮下	26 週間（週 1 回）＋休薬 14 週	本薬 0 [a]、3、10、100 [f]	≧3 [g]：骨形成マーカー（総 ALP、BAP、P1NP 及び OC）の増加、皮質骨及び海綿骨の骨量の増加、骨強度の増加、胸骨・脛骨・腰椎（L1）の骨化亢進、赤血球パラメータ（赤血球数及びヘマトクリット値）の減少 100 [g]：血清カルシウム及びリンの減少 回復性：あり [h]	100	4.2.3.2-8

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）
b) 投与終了時に本薬 10、100 及び 300 mg/kg 群で抗薬物抗体が 15/54 例、2/54 例及び 12/54 例、休薬期終了時に 17/34 例、13/34 例及び 27/34 例に認められた。
c) 投与終了時に本薬 3、10 及び 100 mg/kg 群で抗薬物抗体が 23/50 例、10/49 例及び 8/49 例、休薬期終了時に 17/30 例、11/28 例及び 15/29 例に認められた。投与 26 週時に抗薬物抗体陽性で、投与 27 週時の本薬の血清中濃度が定量下限未満又は各投与群の抗薬物抗体陰性動物の平均値の半分未満の個体が投与終了時の解析から除外された。投与 26 週時に抗薬物抗体陽性で、投与 28 週時に本薬の血清中濃度が定量下限未満であった固体が回復性試験の解析から除外された。
d) 投与終了時に本薬 3、10 及び 50 mg/kg 群で抗薬物抗体が 17/45 例、5/36 例及び 3/33 例に認められた。投与 22 及び 43 日時に抗薬物抗体の有無、ADA 応答の強さ、血清中本薬濃度に基づき、一部の個体が除外された。
e) 投与終了時に本薬 30 mg/kg 群（皮下投与）で抗薬物抗体が 1/10 例に認められ、休薬期終了時において本薬 30 及び 300 mg/kg 群（皮下投与）の 2/4 及び 2/4 例、本薬 100 mg/kg 群（静脈内投与）の 1/4 例に認められた。休薬期間終了時では中和活性も測定され、本薬 30 及び 300 mg/kg 群（皮下投与）の各 1/4 例に中和抗体が認められた。
f) 投与終了時に 3 及び 10 mg/kg 群で抗薬物抗体が 2/12 例及び 3/12 例、休薬期終了時に本薬 10 及び 100 mg/kg 群の 2/4 例及び 2/4 例に認められた。このうち中和抗体は、投与終了時に本薬 3 及び 10 mg/kg 群の 1/12 例及び 2/12 例、休薬期終了時において本薬 10 及び 100 mg/kg 群の 2/4 例及び 1/4 例に認められた。抗薬物抗体陽性例が解析から除外された。
g) 本薬の薬理作用に基づく骨形成の増加又はその二次的影響と考えられる変化と判断されている。
h) 本薬の薬理作用に基づく骨形成関連病変が一部認められたが、本薬の消失過程における骨形成の持続の結果と判断され、その他は回復又は回復傾向が認められた。
i) 本薬の薬理作用に基づく付加的な膜内骨化によって生じたものと考えられ、未分化間葉系細胞からなる線維性骨形成とは異なる病理像と判断されている。

5.3　遺伝毒性試験

本薬は、天然アミノ酸で構成される遺伝子組換えタンパク質であり、無機若しくは合成有機リンカー又はその他の非タンパク部分を含まないことから、DNA 及びその他の染色体物質に直接相互作用する可能性は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験（CTD4.2.3.4.1-1）

本薬の発がんリスクを評価するため、ラットのがん原性試験が実施された（表 11）。また、免疫原性を持つ異種抗体を生涯曝露した時の長期投与時の影響を評価するため、薬理学的に非活性でラットに免疫原性を示すが、ヒトには反応しない IgG2（AMG 589）を用いたラットがん原性試験が実施された（表 12）。その結果、本薬及び AMG 589 投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった。

ラットに本薬の非発がん量（50 mg/kg）を週 1 回投与したときの曝露量（$AUC_{0-\tau}$：62000 μg･h/mL）はラット 26 週間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）の 26 週投与時の曝露量から推定され、臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したときの曝露量[21]の約 19 倍であった。

表 11　本薬を用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	本薬（mg/kg）[a]				非発がん量（mg/kg）	CTD
					0 [b]	3	10	50		
				匹	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌 54、雄 60		
雌雄ラット（SD）	皮下	雄：90～91 週 雌：98 週 （週 1 回）	腫瘍性病変						50	4.2.3.4.1-1
			脛骨：骨肉腫	雄	0	0	0	1		
				雌	0	0	0	0		
			頭蓋冠、大腿骨、腰骨、胸骨：骨肉腫	雄	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	0		
			その他の骨：骨肉腫	雄	0	0	0	1		
				雌	0	0	0	0		
			腎臓：脂肪腫	雄	0	1	0	0		
				雌	1	0	0	3 [c]		
			非腫瘍性病変							
			大腿骨：骨芽細胞過形成	雄	0	0	1	0		
				雌	0	0	0	0		
			その他の非腫瘍性病変	雄雌	≧3：骨化亢進、骨量増加並びその二次的変化と考えられる肝臓及び脾臓における髄外造血 対照群を含む投与群：投与部位の炎症 [d]					

a) 投与 13 週時に抗薬物抗体が測定され、本薬 3、10、50 mg/kg 群の雌及び雄で抗薬物抗体はそれぞれ 49/150 例及び 105/149 例、15/80 例及び 22/79 例、20/79 例及び 34/80 例に認められた。このうち中和抗体は、本薬 3、10 及び 50 mg/kg 群の雄の 50/149 例、10/79 例及び 24/80 例、本薬 50 mg/kg 群の雌の 12/79 例に認められた。投与 13 週時に抗薬物抗体陽性であった動物は試験から除外することとされた。60 例/群を超える場合は個体番号の小さい順に解析対象に含めることとされ、60 例/群未満になる場合は、抗薬物抗体陽性例のうち中和抗体陰性かつ個体番号の大きい順に解析対象に含めることとされた。

b) 55 mmol/L 酢酸塩、13mmol/L カルシウム、6% ショ糖、0.006% ポリソルベート 20（pH 5.2）

c) 雌の背景値（0～4%）をわずかに上回ったが、前がん病変を示唆する変化は本試験を含めて認められなかったこと、対照群に認められた脂肪腫と薬物群に認められた脂肪腫の特徴並びに形態が類似していたことから、本薬に起因する変化とは判断されなかった

d) 単核細胞浸潤、被験物質投与群で発生頻度・程度が高い傾向が認められた。

表 12　AMG 589 を用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	AMG 589（mg/kg）[a]			非発がん量（mg/kg）	CTD
					0 [b]	0 [c]	50		
				匹	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60		
雌雄ラット（SD）	皮下	雄：91 週 雌：98 週 （週 1 回）	腫瘍性病変	雌	なし			50	4.2.3.4.1-2
			非腫瘍性病変	雄	投与部位の炎症 [d]				

a) 投与 13 週時に抗薬物抗体が測定され、抗薬物抗体が AMG 589 50 mg/kg 群の 77/119 例に認められた。

b) 生理食塩液

c) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）

d) 単核細胞浸潤、被験物質投与群で発生頻度・程度が高い傾向が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬はウサギで免疫複合体に起因する状態悪化及び途中剖検を含む顕著な免疫原性を示したことから（CTD4.2.3.2-5）、生殖発生毒性試験はラットを用いて実施された（表 13）。その結果、本薬投与に起因し、第 6 頸椎椎弓化骨不全の頻度増加が 300 mg/kg 群に認められた（表 13 の注釈 f）参照）。また、300 mg/kg 群の 1 匹の母動物から生まれた複数の同腹胎児に外表奇形（指）及び骨格奇形（指以外の異常も含む）が認められた（表 13 の注釈 g）及び「5.R.3　胚・胎児発生に関する試験で認められた外表及び

骨格奇形について」の項を参照）。しかしながら、これらの変化のヒトへの外挿性は乏しいと判断され、ラットにおける生殖及び発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg と判断されている。

妊娠 13 日目における無毒性量（300 mg/kg）投与時の母動物の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：179760 μg･h/mL）は、臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したときの曝露量[21]の約 56 倍であった。300 mg/kg 群における妊娠 20 日目の母動物及び胎児の血清中本薬濃度はそれぞれ 277 及び 114 μg/mL、交配前（投与 36 日目）及び哺育 21 日目の母動物の血清中本薬濃度はそれぞれ 1780 及び 539～1610 μg/mL、出生児の平均血清中本薬濃度（分娩 21 日目）は 680～963 μg/mL であった。

表 13　生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	CTD
生殖能及び胚・胎児発生試験	雄ラット（SD）	皮下	交配前 6 週～交配 6 週間後（1 回/週）	本薬 0 a)、10、60、300 c)	親動物：毒性変化なし	親動物（一般毒性及び生殖能 j)）：300	4.2.3.5.2-3
	雌ラット（SD）	皮下	交配前 6 週～妊娠 15 日（1 回/週）		親動物：毒性変化なし 胎児： 300：骨格変異（第 6 頸椎椎弓化骨不全）f)	親動物（一般毒性及び生殖能 j)）：300 胚・胎児発生：300	
胚・胎児発生試験	雌ラット（SD）	皮下	妊娠 6 日～13 日（1 回/日）	本薬 0 b)、10、60、300 d)	母動物：毒性変化なし 胎児： 300：外表奇形（前肢又は後肢の多指、合指）、骨格奇形（過剰趾、過剰趾節骨、脛骨大型化、中足骨未骨化、不規則性腸骨、肋骨肥大、中手骨未骨化、指節骨不完全骨化、中手骨配列異常、尺骨大型化、過剰指、指節骨過剰、指節骨癒合、不規則性中手骨、中足骨配列異常又は脛骨弯曲）g)、骨格変異（第 6 頸椎椎弓化骨不全）f)	親動物（一般毒性）：300 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体機能試験	雌ラット（SD）	皮下	母動物：交配 6 週間前～授乳 20 日（1 回/日）	本薬 0 a)、10、60、300 e)	母動物： ≧60：摂餌量減少（一過性） 300：粗毛 h) F1 出生児： ≧10：大腿骨の骨量又は皮質骨形状の軽微な変化等 i)	母動物（一般毒性）：300 F1 出生児の発生：300	4.2.3.5.3-1

a) 55 mmol/L 酢酸塩、13 mmol/L カルシウム、6%ショ糖、0.006%ポリソルベート 20（pH5.2）
b) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）
c) 投与 4 週時に 10、60 及び 300 mg/kg 群の雄及び雌に抗薬物抗体がそれぞれ 20/60 例及び 10/59 例、29/60 例及び 22/58 例、47/60 例及び 33/59 例に認められた。また、投与 11 週時の雄にそれぞれ 4/25 例、0/25 例、11/25 例、妊娠 20 又は 21 日目の雌にそれぞれ 2/28 例、1/29 例、9/29 例に認められた。投与 4 週時に抗薬物抗体陽性であった一部の個体が試験から除外された（解析対象例数を確保するために、抗薬物抗体陽性例のうち、ADA 応答の強さが弱く本薬の血清中濃度が高い個体が解析対象に含められた）
d) 妊娠 21 日目に 30、100 及び 300 mg/kg 群の 6/24 例、5/25 例、16/25 例に認められた。
e) 投与 6 週時に 10、60 及び 300 mg/kg 群の 9/50 例、15/50 例及び 28/50 例に抗薬物抗体が認められた。投与 6 週時に抗薬物抗体陽性であった一部の個体が試験から除外された（解析対象例数を確保するために、抗薬物抗体陽性例のうち、ADA 応答が低く本薬の血清中濃度が高い個体が解析対象に含められた）。
f) 第 6 頸椎椎弓化骨不全の頻度増加については、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験の出生児に当該変化は認められず、ラットの正常な発育における骨格の発育遅延及びヒトにはない解剖学的構造物における変化であるとの考察を踏まえて、毒性学的意義はない変化と判断されている。
g) 試験実施施設の背景値を上回っていたが、スクレロスチンの機能欠失変異での奇形は指に限定されていること、より高曝露の本薬を投与された母動物ではそれら奇形が認められなかったこと等から、本薬投与との関連性はないものと判断されている
h) 60 mg/kg 以上の群で交配期間に一過性の摂餌量減少が、300 mg/kg で交配前、妊娠期間及び授乳期間に粗毛の動物が多くみられたが、母動物の生存率、体重、体重変化、性周期、生殖能、出産、授乳、哺育行動又は肉眼所見に本投与に関連した影響は認められなかったため、毒性学的意義はない変化と判断されている。
i) 哺育 21 日の評価において、大腿骨骨幹端部の全骨及び皮質／皮質下 vBMC と vBMD（雌雄）及び海綿骨 vBMC と vBMD（雌）が、60 mg/kg 以上でわずかに減少した。海綿骨 vBMD は 10 mg/kg の雌で増加した。皮質形状（例えば、皮質面、皮質骨骨膜周囲長及び皮質骨内膜周囲長）のわずかな減少が本薬群の雄でみられた。以上の変化が認められたが、有害な影響とは判断されていない。
j) 生殖能に関して、雌雄の交配及びに受胎能評価に加え、雄では精子運動能、精子濃度及び生殖器の器官重量測定、雌では性周期及び子宮重量が評価されている。

5.6 局所刺激性試験（CTD4.2.3.6-1、4.2.3.6-2～3＜参考資料＞）

雌雄 SD ラットを用いた局所刺激性試験において、異なる濃度の本薬（10 又は 70 mg/mL）[22]、製法 A（70 mg/mL 酢酸ナトリウム製剤）又は製法 B（64、118 又は 120 mg/mL 酢酸カルシウム製剤）による原薬を用いて製造された製剤を用いた検討が実施された（表 14）。その結果、局所反応は原薬濃度に依存し、同程度の原薬濃度では製法 A 及び製法 B の原薬を用いて製造された製剤間において局所反応に差は認められなかった。また、反復投与毒性試験における投与部位の評価において、本薬投与により軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。以上より、本薬の局所刺激性について、重篤な刺激性は確認されず、忍容性は良好であった。

表 14　局所刺激性試験の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雄 ラット （SD）	皮下	本薬 0 [a]若しくは 70 mg/mL の酢酸ナトリウム製剤又は 0 [b]若しくは 120 mg/mL 酢酸カルシウム製剤 1.2mL を右側肩甲部に単回投与	≧70：投与部位に肉芽腫性炎症（投与量に応じて発現頻度及び程度が増加したが、媒体間で質的な差はなし）	4.2.3.6-1
	皮下	本薬 0 [b]、64 又は 118 mg/mL の酢酸カルシウム製剤 1.2mL を左側肩甲部に単回投与、媒体を右側肩甲部に単回投与	≧64：投与部位に用量依存的な肉芽腫性炎症反応、周囲組織への混合細胞浸潤、不整形の蛋白様物質沈着、浮腫等（肉眼的に 118 mg/mL の 1 例で痂皮及び隆起が発現）	4.2.3.6-2 参考資料
雌 ラット （SD）	皮下 又は 静脈内	本薬 0 [a]、5 若しくは 35 mg/kg を単回皮下投与又は本薬 35 mg/kg を単回静脈内投与し、経時的（投与後 2、24、72 又は 168 時間）に観察	≧5：投与部位に炎症細胞浸潤（高濃度の方が強く、その強度は、投与 24 時間でピークに達し、その後は低下）	4.2.3.6-3 参考資料

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）
b) 27 mmol/L 酢酸、14 mmol/L 酢酸カルシウム、6%ショ糖、0.006%ポリソルベート 20（pH5.2）

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 交差反応性試験（CTD4.2.3.7.7-1）

本薬のヒト、カニクイザル、ウサギ及びラット正常組織に対する交差反応性試験が検討された。その結果、ヒト、カニクイザル及びウサギの骨細胞に本薬との結合が確認されたが、ラットの骨細胞には、本薬との特異的な結合は観察されなかった。また、サルの 1 例で心臓切片における大動脈と肺動脈の間質線維に本薬との結合が観察された。ラットの骨細胞において、本薬との結合が確認されなかった理由は不明であるが、ラットは本薬に対し薬理学的な感受性を有することが確認されていると申請者は説明している。

5.7.2 Fc エフェクター機能に関する評価

以下の点を踏まえ、本薬による Fc エフェクター機能に基づく毒性発現の可能性は乏しいと申請者は説明している。

- 本薬は IgG2 抗体であり、Fc エフェクター機能発現に関係するすべての Fcγ 受容体に対して低親和性である（Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 101-11）。
- ヒト IgG2 は、*in vitro* ではヒト又はカニクイザルの末梢血単核細胞存在下での ADCC 活性はない又はわずかであり（J Immunol, 2011; 186: 341-9、J Immunol 2012; 188: 4405-11）、IgG2 は補体 C1q と効果的に結合せず、ヒト補体存在下で CDC を惹起できない（J Exp Med 1988; 168: 127-42、Front Immunol 2014; 5: 520 等）。
- IgG2 による補体経路の活性化は、エピトープが高密度に存在する場合にのみ生じる（Clin Exp Immunol 1991; 84: 1-8）。

[22] 溶媒：10 mmol/L 酢酸塩（水酸化ナトリウムで pH5.2 に調整）、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20

- CDC には、細胞表面に整列した IgG の 6 量体が必要である（Science 2014; 343: 1260-3）。
- スクレロスチンは単量体で 1 個のエピトープを持ち、本薬の 1 分子のみと結合するため、補体経路の活性化は想定されない。
- ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験での本薬 300 mg/kg までの投与においても、スクレロスチンを発現している組織で ADCC、ADCP 又は CDC を介した作用の兆候及び毒性変化は認められていない。

5.7.3 作用機序検討試験

抗スクレロスチン抗体の骨芽細胞系におけるの転写に対する影響を評価するため、OVX ラットを用いた単回及び反復皮下投与毒性試験等が実施された（表 15）。

表 15　作用機序検討試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌 ラット（SD） （6 カ月齢に OVX を実施）	OVX の 2 カ月後にラット抗スクレロスチン抗体（r13C7）0 [a]又は 100 mg/kg を単回皮下投与 投与 6、24、72 及び 168 時間後の腰椎から、LCM 法により採取された骨細胞、骨芽細胞及びライニング細胞について、TaqMan 及びマイクロアレイ法により mRNA 発現解析を実施	転写プロファイル： ・骨細胞、骨芽細胞及びライニング細胞で転写プロファイルが類似。 ・投与 168 時間において、Wnt 標的遺伝子である *Twist1* 等並びに細胞外マトリックス関連遺伝子である *Lox* 及び *Omd* 等の発現量が増加（Wnt 標的遺伝子の増加は多くの細胞外マトリックス関連遺伝子の発現量の増加と一致）。 ・p53 標的遺伝子で細胞周期の停止に関連する遺伝子である *Cdkn1a*（p21）及び *Cgref1* 並びに B 細胞分化に関連する遺伝子である *Cxcl12* の発現が増加。 以上より、*in vivo* では骨細胞、骨芽細胞及びライニング細胞において、r13C7 は細胞外マトリックス関連遺伝子の発現増加に関係する古典的 Wnt 標的遺伝子の調節に影響することが示された。	4.2.3.7.3-1
雌 ラット（SD） （6 カ月齢に OVX を実施）	OVX の 2 カ月後からラット抗スクレロスチン抗体（r13C7）0 [a]、3 又は 50 mg/kg を週 1 回、26 週間皮下投与 ＋ 休薬 12～18 週間（各群に回復性試験群を設定） 腰椎について骨形態計測及び免疫組織学的評価による骨芽細胞系細胞数の検討が行われ、また、LCM 法により採取された骨細胞、骨芽細胞及びライニング細胞について、TaqMan 及びマイクロアレイ法により mRNA 発現解析を実施 [b]	骨形態計測： ・骨形成速度及び骨芽細胞面の上昇が認められたが（概ね投与 29 日目に最高値）、投与 183 日目までに対照群と同程度まで回復。休薬により骨形成速度及び骨芽細胞面は減少し、休薬期終了時までに対照群と同程度まで回復。 ・破骨細胞面は投与期間中に減少し、休薬期で増加。 免疫組織学的評価： ・総骨芽細胞数は投与 8 及び 29 日目に対照群と比較して増加したが、投与 183 日目までに対照群と同程度まで回復。 ・骨前駆細胞は投与 29 及び 183 日目に対照群と比較して減少。骨芽細胞及び骨形成の減少より先に骨前駆細胞の減少を観察。 転写プロファイル： ・骨形成速度の最高値を示した投与 29 日目において、骨細胞で細胞周期進行を抑制するシグナル伝達経路（TP53（p53）、CDKN1a（p21）、CDKN2a、RB1（Rb）等）の発現上昇、及び有糸分裂誘発を促進するシグナル伝達経路（c-Myc、E2F1、FOXM1 等）の発現低下を観察 ・その他に、古典的 Wnt 経路に係わる細胞外抑制因子（SOST、DKK1 等）の誘導や、TGF-β1 経路（TGFB1）、Hippo 経路（Lats2）、非古典的 Wnt 経路（Wnt5b）等（Science 2002; 296: 1646-7、Biochem Biophys Res Commun 2009; 387: 207-11）の誘導を観察 以上より、有糸分裂誘発及び細胞周期進行の抑制が r13C7 の長期投与で認められる骨形成の抑制に寄与する可能性が示唆された。	4.2.3.7.3-3

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20（pH5.2）

b) 骨形態計測については投与 8、29、85、183、197、237、267 及び 309 日後、骨芽細胞系細胞数については投与 8、29、183、267 及び 309 日後、mRNA 発現（マイクロアレイ法）については投与 8、29、85、183、237 及び 309 日後、mRNA 発現（Taqman 法）については投与 8、183 及び 309 日後に検討された。

表 15　作用機序検討試験成績の概略（続き）

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌雄 ラット（SD）	本薬 0 [c]若しくは 50 mg/kg を週 1 回、4 若しくは 26 週間皮下投与、又は rhPTH（1-34）75 μg/kg を 1 日 1 回、4 若しくは 26 週間経口投与 [d] 投与 4 及び 26 週後に免疫組織学的評価による骨芽細胞系細胞数の検討、及び骨形態計測解析を実施	免疫組織学的評価： ・骨芽細胞数について、rhPTH（1-34）群では投与 4 及び 26 週後に増加が認められたが、本薬群では投与 4 週後に増加した後に、投与 26 週後で減少を観察。本薬群で認められた投与 26 週後における骨芽細胞数の減少は骨前駆細胞数の減少と相関。 ・骨芽細胞密度及び骨芽細胞フットプリントについて、rhPTH（1-34）群では骨芽細胞密度の増加及び骨芽細胞フットプリントの減少が認められたが、本薬群では投与 26 週後に骨芽細胞密度の減少及び骨芽細胞フットプリントの増加を観察。 ・骨芽細胞活性について、rhPTH（1-34）群では影響は認められなかったが、本薬群では投与 4 及び 26 週後にも骨芽細胞活性の増加を観察。 以上より、rhPTH（1-34）群で投与 26 週後まで骨前駆細胞及び骨芽細胞の増加が認められた一方、本薬群では投与 4 週後より骨芽細胞活性の増加が認められ、投与 26 週後には骨芽細胞密度及び骨前駆細胞数の減少が認められた。	4.2.3.7.3-2

c) 55 mmol/L 酢酸塩、13mmol/L カルシウム、6% ショ糖、0.006% ポリソルベート 20（pH 5.2）
d) 抗薬物抗体が 4 週間投与群の場合は投与 29 日時、26 週間投与群の場合は投与 85 及び 183 日時に測定された。4 週間投与群の投与 29 日時に本薬 3 及び 50 mg/kg 群の 7/40 例、11/36 例、26 週間投与群の投与 85 日時に 26/100 例、7/40 例、投与 183 日時に 1/24 例、2/24 例に抗薬物抗体が認められた。26 週間投与群では、投与 85 日時に抗薬物抗体陽性例が試験から除外された。

5.R　機構における審査の概略

5.R.1　発がんリスクについて

申請者は、本薬の発がんリスクについて、以下のように説明している。

本薬は天然アミノ酸で構成される遺伝子組換えタンパクであり、無機若しくは合成有機リンカー又はその他非タンパク部分を含まず、DNA 又は染色体物質と直接反応する可能性はない。また、ヒト及びマウスでのスクレロスチン機能喪失型突然変異において、がんの発生が増加する旨の報告はされていない（Ther Adv Musculoskelet Dis 2014; 6: 48-57、J Bone Miner Res 2008; 23: 860-9 等）。ラットがん原性試験において、本薬 50 mg/kg 群の 3.7%（2/54 例）に骨肉腫（脛骨近位部、頭蓋骨）が認められたが、骨芽細胞過形成及び間質増殖巣等の増殖性変化や良性骨腫瘍等の連続性の変化ではなかった。また、病理組織学的検査以外に X 線撮影による感度が高い評価によって評価されたが、試験実施施設の背景値（0～3.33%）を大きく上回るものではなかった（CTD4.2.3.4.1-1）。以上より、本薬 50 mg/kg 群に認められた骨肉腫は本薬投与に関連した変化ではなく、自然発生性の変化と考える。

なお、既承認の骨形成促進薬である rhPTH（1-34）では、2 年間のラットがん原性試験において、骨芽細胞過形成及び間質細胞増殖を伴う骨肉腫及び良性骨腫瘍の発生率の用量依存的かつ投与期間依存的な増加が認められ（Toxicol Pathol 2002; 30: 312-21、J Toxicol Sci 2012; 37: 617-29 等）、ラットにおいて発がん性を示すことが明らかとなっているが、本薬の作用機序解明のための試験（「5.7.3　作用機序検討試験」の項を参照）の結果、本薬と rhPTH（1-34）とは骨形成と骨芽細胞の発生に対して異なる作用機序を有することが明らかとなり、rhPTH（1-34）では継続投与により骨芽細胞密度及び骨芽細胞数の増加が持続的に認められた一方、本薬では継続投与により骨形成促進作用の減弱が認められた（「3.R.1　本薬の作用機序について」の項を参照）。この作用機序の差異が本薬において発がん性を示さなかった要因になっているものと考えられる。

機構は、毒性学的観点から申請者の回答を了承し、毒性試験からは本剤の発がん性を示唆する結果は得られていないものと判断するが、ヒトにおける安全性については、「7.R.2.9　TNF に関連する炎症性疾患、悪性腫瘍」の項において引き続き検討する。

5.R.2　過骨症に伴う神経学的リスクについて

申請者は、以下のように説明している。本薬の薬理作用の二次的影響として、骨の過剰形成による神経系への影響が想定される。ラット 26 週間反復投与毒性試験（投与開始時：13 週齢[23)]）において、頭蓋冠、脊椎及び長骨の肥厚が認められたが、一般状態観察、定期的な詳細な臨床状態の観察、眼科学的検査、並びに脳、脊髄、坐骨神経及び視神経の肉眼的及び病理組織学的検査からは、神経学的機能障害又は神経圧迫を示唆する所見は認められていない（CTD4.2.3.2-4）。また、サル 26 週間反復投与毒性試験（投与開始時：3～5 歳[24)]）でも、一般状態観察、定期的な詳細な臨床状態の観察、眼科学的検査、心電図、血圧測定、並びに脳、脊髄、座骨神経及び視神経の肉眼的及び病理組織学的検査からは、神経機能障害又は神経圧迫を示唆する所見は認められていない（CTD4.2.3.2-8）。より長期間の投与を行ったラットがん原性試験（投与開始時：8 週齢[25)]）においても、神経学的機能障害又は神経圧迫を示唆する所見は認められていない（CTD4.2.3.4-1.1）。さらに、スクレロスチンノックアウトマウスにおいても、神経機能障害についての報告はない。これらの反復投与毒性試験において神経学的リスクを示唆する変化は認められていない一方、ヒトにおけるスクレロスチンの欠損又は発現低下をきたす硬結性骨化症及び van Buchem 病において、スクレロスチンが完全に欠如する *Sost* 遺伝子変異のホモ接合体保有者では、骨膜及び皮質骨面上の過剰な骨沈着の結果として、特に頭蓋神経の絞扼を生じ、顔面神経麻痺、聴覚障害等が生じることが報告されている（J Bone Miner Res 2013; 28; 848-54、J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6392-5）。脳神経絞扼の発現に関しては、ヒトにおける多数の脳神経通過孔を収容する側頭骨錐体部の構造と関連している可能性が考えられ、ヒトにおいて感受性が高いものと考えられるが、骨量及び骨形成マーカーが *Sost* 遺伝子変異のホモ接合体保有者と非保有者の中間程度であるスクレロスチンの発現低下を呈する患者では、神経学的な影響は必ずしも特徴的な変化ではなかった（J Bone Miner Res 2011; 26: 2804-11、J Bone Miner Res 2013; 28: 848-54）。また、第 I 相試験（20060220 試験）における本薬 0.1～10 mg/kg を単回皮下投与した被験者での薬力学的反応（血清 P1NP 等）に基づくと、ヒトに本剤の臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したとき、本薬は生体内のスクレロスチンに対する結合は飽和には至らないと推察される。さらに、本薬の投与対象は骨格的に成熟している成人の骨粗鬆症患者であり、本薬のヒトにおける臨床試験成績からは過剰な骨成長や神経学的な影響は認められていない。以上より、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に本薬を投与したときの過骨症（骨過剰成長）に伴う神経学的リスクは乏しいと考える。

機構は、実施された非臨床試験から神経学的リスクを示唆する変化は認められなかったとする申請者の説明を了承するが、本薬のヒトにおける神経学的リスクについては「7.R.2.4　過骨症」の項において引き続き検討する。

5.R.3　胚・胎児発生に関する試験で認められた外表及び骨格奇形について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）で認められた外表及び骨格奇形について、本薬投与との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）の本薬 300 mg/kg を投与した 1/22 例の母動物の胎児（7/16 例の同腹仔）に認められた外表奇形（指）及び骨

23) ヒトの 16～17 歳程度に相当
24) ヒトの 12～17 歳程度に相当
25) ヒトの 10 歳程度に相当

格奇形（指以外の異常も含む）について、その発生頻度が試験実施施設の背景値（0.04%）を上回った。また、スクレロスチンノックアウトマウス及びヒト硬結性骨化症患者において、それぞれ 4%及び 75%の合指症の発生が報告されている（Clin Genet 1984; 25: 175-81、Dev Biol 2013; 38: 90-105）。さらに、ラットの指の形成期[26)]における本薬の曝露（胎児移行性）について、ラット器官形成期における IgG2 の胎盤移行性を踏まえると（妊娠 7 日と 14 日に IgG2 の 300 mg/kg を母動物に静脈内投与したとき、妊娠 13～19 日において胎児の血漿中 IgG2 濃度が母体の血漿中 IgG2 濃度の 0.2%から 5.9%に進行性に増加する（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2014; 101: 178-88））、本薬の胎児の曝露量（AUC）は約 206～10605 μg·h/mL と推定される。ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）における骨への薬理作用を示した 3 mg/kg 投与時の曝露量（1416 μg·h/mL）を踏まえると、胎児における推定曝露量は本薬の薬理作用を発現し得る濃度と考えられた。そのため、本薬の胎児移行性及び発現機序の観点から、本薬投与と指の奇形とが関連する可能性が考えられる。しかしながら、ラット胚・胎児発生に関する予備試験（CTD4.2.3.5.2-1）、ラット生殖能及び胚・胎児発生毒性試験（CTD4.2.3.5.2-3）並びに出生前及び出生後発生に関する試験（CTD4.2.3.5.3-1）において、異常の認められた母動物の血中曝露量（妊娠 21 日時：83.9 μg/mL）よりも高い血中曝露量を示した他の母動物における胎児では当該奇形は認められず、再現性はなかった。また、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）で認められた奇形は、指のほかに中手骨未骨化、前肢又は後肢の脛骨弯曲等の骨格奇形、指節骨不完全骨化、中手骨配列異常、尺骨大型化、中足骨配列異常、脛骨大型化、不規則性中手骨、肋骨肥大、不規則性腸骨等の骨格変異が認められたが、スクレロスチンノックアウトマウス及びヒト硬結性骨化症患者で認められる奇形は指に限定されており、指のほかに発育性骨格奇形は報告されていない。以上より、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）の同腹胎児 7 例に認められた変化は、本薬に関連する変化ではないものと判断した。

なお、ヒトでは、指の形成は妊娠の第 1 三半期に生じるとされているが、妊娠第 1 三半期に母親の免疫グロブリンの胎盤移行性は非常に低いこと（Am J Obstet Gynecol 1961; 82, 167-71、Hum Reprod 1995; 10: 3297-300）、IgG2 の胎盤移行は効率が低いこと（Am J Reprod Immunol 1996; 36, 248-55、Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 528-35）が知られている。また、ヒト硬結性骨化症患者ではスクレロスチンが完全に欠如する *Sost* 遺伝子変異のホモ接合体保有者で指の奇形が認められるが（Clin Genet 1984; 25: 175-81）、スクレロスチンの発現低下を来たすヘテロ接合体保有者では指の奇形は認められず、ヒトで指の奇形が起こるには受胎時から胚胎児発生を通してスクレロスチンの完全欠損が起こる必要があることが示唆されている（J Bone Miner Res 2011; 26: 2804-11）。さらに、第 I 相試験（20060220 試験）における本薬 0.1～10 mg/kg を単回皮下投与した被験者での薬力学的反応（血清 P1NP 等）に基づくと、ヒトに本剤の臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したとき、本薬は生体内のスクレロスチンに対する結合は飽和には至らないと推察される。以上を踏まえ、本薬がヒト胎児の指の発育過程に影響を及ぼすリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。ラット胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）で認められたラット胎児における奇形について、以下の状況等を踏まえると、ラット胎児における指の奇形を含む外表及び骨格奇形と本薬投与との関連性を否定できるまでには至っていないと考える。

・　同腹胎児 7 例の変化ではあるが、本薬はラットの指の器官形成期に胎盤移行する可能性があること

26) ラットの指は妊娠 13～17 日前後の器官形成後期に形成されるとされている（Developmental and reproductive toxicology: a practical approach. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis; 2006. p147-97.）

・　スクレロスチンノックアウトマウスにおいて類似の指の奇形が認められていること
・　異常が認められた胎児における本薬の曝露等の状況が不明であること
・　胚・胎児発生に関する試験における試験実施施設の背景値を上回っており、試験実施施設においてこれまで認められていない変化が存在すること

一方、ヒト胎児におけるリスクについては、ヒトの妊娠第 1 三半期（指の形成時期）における免疫グロブリンの胎盤移行性が非常に低いこと、当該奇形の毒性試験における非発現用量（60 mg/kg）投与時の曝露量（60500 μg･h/mL）は、本剤の臨床推奨用量（210 mg 月 1 回）を投与したときの曝露量と比べて 18.8 倍の安全域が存在すること等から、本薬を妊婦に投与した際に指の奇形を誘発するリスクは低いとの申請者の説明は受入れ可能と考えるが、ラット胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）で認められた事象については、添付文書にて情報提供する必要があると考える。

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

本剤の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 16 のとおりであった。開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われたが、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各変更前後の原薬又は製剤の同等性／同質性が確認されている（「2.1.4　製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3　製造工程の開発の経緯」の項を参照）。なお、申請製剤は、申請製法の原薬を用いて製造された PFS（90 mg/mL）製剤である。

表 16　主な臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	製剤の種類（本薬の濃度）	開発の相（試験名）	
		国内試験	海外試験（国際共同治験を含む）
製法 A	バイアル（70 mg/mL）	－	第 I 相試験（20090378 [a]、20060220、20060221 及び 20[redacted]0223 試験） 第 II 相試験（20060326 試験）
製法 B	PFS（70 mg/mL）	第 II 相試験（20101291 試験）	第 I 相試験（20[redacted]0277、20110227 試験） 第 II 相試験（20060326 試験） 第 III 相試験（20070337 [b]、20110174 [b]、20080289 及び 20120156 試験）
	PFS（90 mg/mL）	－	第 I 相試験（20[redacted]0277 及び 20[redacted]0197 試験） 第 III 相試験（20120156 試験）
申請製法	PFS（90 mg/mL）	－	第 I 相試験（20[redacted]0197 試験）

－：該当なし
a) 米国在住の日本人被験者を含む第 I 相試験
b) 日本人被験者を含む国際共同治験

血清中本薬濃度の定量には、ELISA法が用いられ、定量下限は50 ng/mLであった。ヒト血清中抗薬物抗体及び中和抗体の検出にはECL法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外で実施された生物学的同等性試験（20[redacted]0197 試験）、参考資料として海外で実施された生物学的同等性試験（20[redacted]0277、20[redacted]1180 及び 20[redacted]0418 試験）及び相対的バイオアベイラビリティ試験（20[redacted]0274 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.1.1　原薬の製造所及び製造方法が異なる製剤の生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-2：20[redacted]0197 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

外国人健康成人（目標被験者数 184 例、各群 92 例）を対象に、製造所及び製造工程が異なる原薬を用いて製造された製剤の生物学的同等性を比較検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、申請製法の原薬を用いて製造された PFS（90 mg/mL）製剤 210 mg（以下、「申請製剤」）又は製法 B の原薬を用いて製造された PFS（90 mg/mL）製剤 210 mg（以下、「製法 B 製剤」）を単回皮下投与とされ、その後 85 日間の観察期間が設けられた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500 mg/日以上 2000 mg 以下）及びビタミン D（400 IU/日以上）[27)]が投与された。

無作為化され治験薬が投与された 188 例（申請製剤群 92 例、製法 B 製剤群 96 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち早期に治験を中止したため薬物動態パラメータを算出できなかった申請製剤群 2 例を除く 186 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、製法 B 製剤に対する申請製剤の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（申請製剤/製法 B 製剤）とその 90%信頼区間は、0.92［0.86, 0.98］及び 0.91［0.84, 0.99］であり、申請製剤と製法 B 製剤は生物学的に同等であると判断された。

抗薬物抗体について、投与 85 日時までに 1 回以上抗薬物抗体陽性であった被験者は、申請製剤群 6.5%（6/92 例）、製法 B 製剤群 3.1%（3/96 例）であった。このうち、投与 85 日時における中和抗体陽性例は、申請製剤群 1.1%（1/92 例）、製法 B 製剤群 1.0%（1/96 例）に認められた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、申請製剤群 44.6%（41/92 例）及び 18.5%（17/92 例）、製法 B 製剤群 55.2%（53/96 例）及び 18.8%（18/96 例）であった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、製法 B 製剤群で 1 例（回帰性リウマチ）認められ、副作用と判断された。

臨床検査値について、アルブミン補正血清カルシウム濃度は、いずれの投与群においても基準値範囲内で推移した。血清 iPTH 濃度は、両群でベースライン値より上昇して投与 29 日時に最高値を示し、投与 57 日時までにベースライン値まで減少した。

心電図及びバイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.1.2　本薬濃度が異なる製剤の生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2-1：20[redacted]0277 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞参考資料）

外国人健康成人（目標被験者数 160 例、各群 80 例）を対象に、本薬濃度が異なる製剤の生物学的同等性を比較検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、製法 B の原薬を用いて製造された PFS（90 mg/mL）製剤 210 mg（以下、「90 mg/mL 製剤」）又は製法 B の原薬を用いて製造された PFS（70 mg/mL）製剤 210 mg（以下、「70 mg/mL 製剤」）を単回皮下投与とされ、その後 85 日間の観察期間が設けられた。

無作為化され治験薬が投与された 172 例（90 mg/mL 製剤群 85 例、70 mg/mL 製剤群 87 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち早期に治験を中止したため、薬物動態パラメータを算出できなかった 90 mg/mL 製剤群 1 例及び 70 mg/mL 製剤群 5 例を除く 166 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、70 mg/mL 製剤に対する 90 mg/mL 製剤の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（90 mg/mL 製剤 / 70 mg/mL 製剤）とその 90%信頼区間は、0.99［0.91, 1.08］及び 0.90［0.81, 0.99］であり、90 mg/mL 製剤と 70 mg/mL 製剤は生物学的に同等であると判断された。

抗薬物抗体について、投与 85 日時までに 1 回以上抗薬物抗体陽性であった被験者は、90 mg/mL 製剤群 4.7%（4/85 例）、70 mg/mL 製剤群 12.6%（11/87 例）であった。このうち、投与 85 日時における中和抗体陽性例は、90 mg/mL 製剤群 1.2%（1/85 例）、70 mg/mL 製剤群 3.4%（3/87 例）に認められた。

---

27) カルシウム及びビタミン D（天然型ビタミン D）はサプリメントを用いて投与された。本審査報告における基礎治療薬については以下同様。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、90 mg/mL 製剤群 40.0%（34/85 例）及び 23.5%（20/85 例）、70 mg/mL 製剤群 31.0%（27/87 例）及び 24.1%（21/87 例）であった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、90 mg/mL 製剤群で 1 例（片麻痺性片頭痛）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、アルブミン補正血清カルシウム濃度は、いずれの投与群においてもベースライン値より低下し、投与 29 日時に最低値を示したが、投与 85 日時までにベースライン値まで回復した。血清 iPTH 濃度は、両群でベースライン値より上昇して投与 29 日時に最高値を示し、投与 85 日時においてもベースライン値より高値であった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内 1 試験（20101291 試験）、海外 7 試験（20090378[28)]、20060220、20060221、20[redacted]0223、20060326、20080289 及び 20120156 試験）及び国際共同 2 試験（20070337 及び 20110174 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外 4 試験（20110227、20090153、20110253 及び 20110142 試験）の成績及び薬物動態解析の結果が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 日本人及び外国人閉経後健康女性を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.1-2：20090378 試験＜2010 年 5 月～11 月＞）

米国在住の日本人及び外国人閉経後健康成人女性（目標被験者数 30 例：日本人 24 例、外国人 6 例）を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、日本人を対象としたコホート 1、2 及び 4 では、プラセボ又は本剤 1、3 若しくは 5 mg/kg を単回皮下投与、外国人を対象としたコホート 3 では、プラセボ又は本剤 3 mg/kg を単回皮下投与とされ、その後 8 日間の観察期間が設けられた。コホート 1、2 及び 4 では、各コホートの被験者（8 例）はプラセボ群又は本剤群に 1：3 の割合で無作為化され、コホート 3 では、被験者（6 例）はプラセボ群又は本剤群に 1：2 の割合で無作為化された。

無作為化され治験薬が投与された 30 例（日本人 24 例（プラセボ群 6 例、本剤群 18 例）、外国人 6 例（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例））全例が安全性及び薬力学の解析対象集団とされ、本剤群 22 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17　本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	対象	例数	C_{max}（μg /mL）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	t_{max}（day）	$t_{1/2}$（day）	CL/F（mL/day/kg）
1 mg/kg	日本人	6	4.1±1.5	64.7±26.8	5.0［5.0, 8.0］	5.82±1.05	18.6±10.0
3 mg/kg	日本人	6	17.1±4.7	347±90	5.0［3.0, 12］	6.31±1.14	9.27±2.64
3 mg/kg	外国人	4	18.6±1.1	421±147	5.0［5.0, 7.0］	6.81±2.69	7.91±2.68
5 mg/kg	日本人	6	33.8±8.1	806±323	5.0［5.0, 7.0］	7.19±1.55	6.98±2.35

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス

28) 米国在住の日本人被験者を含む第 I 相試験

薬力学的作用について、骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移は、表 18 のとおりであった。

表 18　骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移（%）

	用量	対象	例数	投与3日時	投与4日時	投与8日時	投与12日時	投与22日時	投与29日時	投与43日時	投与57日時
血清P1NP	1 mg/kg	日本人	6	−2.30±5.77	2.11±6.35	54.6±13.3	59.2±12.2	55.7±12.0	36.9±9.22	14.8±6.20	2.34±5.84
	3 mg/kg	日本人	6	0.74±3.83	8.02±2.69	52.3±10.6	75.4±14.7	103±18.3	85.1±22.4	10.6±17.3	−8.97±6.76
	3 mg/kg	外国人	4	0.66±2.25	18.5±3.49	72.4±15.3	118±13.8	164±35.6	127.0±21.6	49.9±21.2	15.0±14.3
	5 mg/kg	日本人	6	14.1±6.74	29.7±11.0	89.4±19.1	132±24.7	196±29.8	169±25.9	96.0±19.3	9.74±15.1
血清CTX	1 mg/kg	日本人	6	−0.71±12.4	−12.7±7.99	−10.5±8.56	−16.2±7.36	1.03±12.9	2.96±9.46	18.3±10.2	8.66±6.72
	3 mg/kg	日本人	6	−16.5±3.18	−26.1±2.28	−35.9±1.94	−33.4±5.12	−29.0±1.97	−17.3±9.89	−25.2±9.63	−11.4±4.29
	3 mg/kg	外国人	4	−30.7±7.93	−26.0±10.8	−43.3±9.96	−30.1±11.9	−37.1±9.93	−31.3±13.9	−14.6±11.6	−19.3±11.2
	5 mg/kg	日本人	6	−26.4±6.54	−31.2±5.60	−39.2±5.13	−35.0±7.42	−15.3±18.9	0.30±27.5	4.84±22.2	31.7±33.2

平均値±標準誤差、
P1NP：1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド、CTX：I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

抗薬物抗体について、いずれの時点においても本剤群で抗薬物抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、日本人ではプラセボ群 6/6 例及び 2/6 例、1 mg/kg 群 4/6 例及び 1/6 例、3 mg/kg 群 3/6 例及び 2/6 例、5 mg/kg 群 6/6 例及び 1/6 例、外国人ではプラセボ群 2/2 例及び 0/2 例、3 mg/kg 群 4/4 例及び 0/6 例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、血清カルシウム濃度は、日本人及び外国人の本剤群でベースライン値から低下したが、投与 57 日時までにベースライン値近くまで回復した。血清 iPTH 濃度は、日本人及び外国人の本剤群でベースライン値から上昇したが、投与 57 日時までにベースライン値まで減少した。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2　低骨量を呈する被験者及び骨粗鬆症患者における検討

6.2.2.1　低骨量を呈する外国人男性及び閉経後女性を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.2-1：20060221 試験＜2007 年 11 月～2008 年 12 月＞）

低骨量を呈する外国人男性及び閉経後女性（目標被験者数 48 例：男性 16 例、女性 32 例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。主な選択基準は、スクリーニング前 6 カ月以内に骨折歴がなく、スクリーニング時の腰椎又は大腿骨近位部の骨密度の T スコアが−2.5 以上−1 以下の 45～80 歳の男性又は閉経後女性とされた。

本試験は、スクリーニング期（最大 21 日間）、治験薬投与期（3 カ月間）及び追跡期（3 カ月間）から構成された。

用法・用量は、女性を対象としたコホート 1～4 では、プラセボ若しくは本剤（1 mg/kg、2 mg/kg）を 2 週に 1 回（Q2W）、又はプラセボ若しくは本剤（2 mg/kg、3 mg/kg）を 4 週に 1 回（Q4W）、3 カ月間皮下投与とされた。男性を対象としたコホート 5～6 では、プラセボ若しくは本剤 1 mg/kg を 2 週に 1 回（Q2W）、又はプラセボ若しくは本剤 3 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）、3 カ月間皮下投与とされた。各コホートの被験者（8 例）は、プラセボ群又は本剤群に 1：3 の割合で無作為に割り付けられた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500 mg/日以上）及びビタミン D（400 IU/日以上 1000 IU/日以下）が経口投与された。

無作為化され治験薬が投与された 48 例（プラセボ群 12 例、本剤群 36 例）全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、本剤群 36 例が薬力学的作用の解析対象集団とされ、このうち、

本剤 1 mg/kg Q2W 群 2 例（女性 1 例：本剤の過去の治験で抗薬物抗体陽性、男性 1 例：同意撤回）及び本剤 3 mg/kg Q4W 群 1 例（女性 1 例：複数回の検体採取不能）を除く 33 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を 3 カ月間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19　本剤を 3 カ月間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	性別	例数	測定時点	C_{max}（μg /mL）	AUC[a)]（μg･day/mL）	t_{max}（day）	$t_{1/2}$（day）
1 mg/kg Q2W 群	女	5	初回投与後	6.8±1.9	66±16	3.0［2.0, 5.0］	－
			3 回目投与後	14.2±4.3	141±41	3.0［0, 5.0］	7.02±3.52
	男	5	初回投与後	8.1±1.6	71±12	3.0［3.0, 5.0］	－
			3 回目投与後	13.4±4.4	136±42	3.0［3.0, 5.0］	6.77±1.92
2 mg/kg Q2W 群	女	6	初回投与後	14.8±6.0	152±63	4.5［3.0, 7.0］	－
			3 回目投与後	27.8±8.4	321±97	3.5［3.0, 5.0］	9.32±1.88
2 mg/kg Q4W 群	女	6	初回投与後	15.7±4.6	202±48	3.0［3.0, 5.0］	－
			3 回目投与後	16.7±3.3	231±58	3.0［1.0, 4.0］	6.51±1.37
3 mg/kg Q4W 群	女	5	初回投与後	24.5±6.8	340±73	3.0［3.0, 5.0］	－
			3 回目投与後	29.5±8.7	462±97	5.0［2.0, 7.0］	6.84±1.79
	男	6	初回投与後	27.7±4.2	434±81	5.0［3.0, 5.0］	－
			3 回目投与後	37.1±8.1	555±181	3.0［3.0, 5.0］	6.07±1.50

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］、－：未算出

C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

a) Q2W 群は $AUC_{0\text{-}14\ days}$（投与後 0 時間～14 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積）、Q4W 群は $AUC_{0\text{-}28\ days}$（投与後 0 時間～28 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積）

薬力学的作用について、骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移は、表 20 のとおりであった。

表 20　骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移（%）

骨代謝マーカー		投与群	性別	投与15日時	投与29日時	投与43日時	投与57日時	投与71日時	投与85日時	投与169日時
骨形成マーカー	血清 P1NP	1 mg/kg Q2W群	女	58.0±11.5	81.5±20.4	69.9±20.5	51.7±20.7	51.3±15.3	35.6±11.5	4.79±7.31
			男	58.8±12.5	88.2±12.0	98.5±17.2	77.0±12.1	60.6±14.7	54.1±11.1	5.78±9.42
		2 mg/kg Q2W群	女	76.7±21.3	118.2±17.0	93.2±20.3	95.2±21.5	88.5±15.1	79.8±20.5	1.42±6.81
		2 mg/kg Q4W群	女	66.1±14.6	26.4±10.4	62.2±24.0	3.28±10.7	20.0±13.2	−3.90±10.1	−16.9±7.34
		3 mg/kg Q4W群	女	103.7±7.37	74.5±16.3	129±21.1	77.0±20.3	65.0±21.8	24.9±9.30	11.7±11.5
			男	123.9±39.1	115.1±26.8	140±31.5	74.2±19.6	113.6±19.1	44.4±22.4	−7.07±10.5
	血清 OC	1 mg/kg Q2W群	女	23.6±10.8	49.4±16.0	45.5±12.4	49.3±10.5	39.5±13.0	41.4±11.9	−7.12±7.84
			男	45.2±13.5	55.6±10.4	57.6±13.4	69.2±19.2	51.7±16.4	48.7±12.5	2.19±10.8
		2 mg/kg Q2W群	女	33.2±9.05	81.7±19.2	77.2±14.9	70.8±16.5	81.0±20.7	63.7±12.0	16.8±12.4
		2 mg/kg Q4W群	女	21.2±6.94	39.5±11.3	30.8±14.4	−0.80±15.2	28.0±11.9	19.1±9.44	−20.3±8.66
		3 mg/kg Q4W群	女	70.2±15.2	90.1±7.79	90.1±17.1	74.7±8.81	77.5±7.93	77.2±16.8	24.6±12.8
			男	24.7±5.35	79.5±17.1	82.0±14.9	81.2±16.3	79.7±20.0	81.9±31.3	−13.7±10.56
	血清 BAP	1 mg/kg Q2W群	女	31.7±14.4	56.1±19.3	49.3±14.0	41.4±11.3	34.3±11.3	26.0±12.2	−1.37±6.27
			男	15.6±4.69	36.7±10.5	27.6±8.68	38.5±12.2	25.5±15.1	18.7±9.63	−4.76±5.36
		2 mg/kg Q2W群	女	33.7±8.61	65.1±14.7	68.5±12.8	65.3±9.34	52.8±7.72	69.9±21.4	2.33±4.19
		2 mg/kg Q4W群	女	32.0±6.28	36.5±8.85	39.3±10.5	38.1±11.2	16.3±6.39	7.70±5.59	−5.72±5.75
		3 mg/kg Q4W群	女	52.0±5.28	61.7±13.2	66.7±10.4	47.4±6.06	44.7±9.30	38.3±4.20	16.3±7.56
			男	46.4±8.63	35.6±13.8	52.3±13.5	44.5±11.6	47.5±9.99	42.5±14.5	−0.42±6.39
骨吸収マーカー	血清 CTX	1 mg/kg Q2W群	女	−14.4±9.41	0.310±6.08	3.91±9.40	14.4±10.3	26.6±14.9	15.0±13.5	−1.13±8.37
			男	−39.3±2.85	−32.8±4.85	−28.5±6.07	−25.3±12.3	−11.0±18.1	−16.9±16.8	−15.6±11.7
		2 mg/kg Q2W群	女	−35.3±4.30	−25.4±6.08	−34.0±3.35	−23.7±6.45	−18.2±7.26	−13.1±9.08	−0.920±15.3
		2 mg/kg Q4W群	女	−35.1±8.69	−21.1±8.86	−13.8±15.1	−4.53±18.0	−14.4±11.8	8.97±10.9	−9.38±12.6
		3 mg/kg Q4W群	女	−33.0±7.65	−21.5±11.0	−20.5±12.7	−13.5±15.7	−14.0±13.6	13.8±22.2	−0.270±10.4
			男	−48.7±5.56	−34.5±8.14	−44.6±7.31	−31.5±7.89	−38.4±4.37	−17.2±10.1	−10.1±9.54

平均値±標準誤差、各群 6 例

P1NP：1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド、OC：オステオカルシン、BAP：骨型アルカリホスファターゼ、CTX：I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド

抗薬物抗体について、追跡期終了時（投与 6 カ月時）までに 1 回以上抗薬物抗体陽性であった被験者は、女性では本剤 1 mg/kg Q2W 群 2/6 例、本剤 2 mg/kg Q2W 群 2/6 例、本剤 2 mg/kg Q4W 群 2/6 例、本剤 3 mg/kg Q4W 群 3/6 例、男性では、本剤 1 mg/kg Q2W 群 1/6 例、本剤 3 mg/kg Q4W 群 3/6 例に認められた。このうち、中和抗体陽性例は、本剤 1 mg/kg Q2W 群の女性 1 例、本剤 2 mg/kg Q4W 群の女性 1 例、本剤 3 mg/kg Q4W 群の男性 1 例に認められた。

安全性について、有害事象及び副作用は、女性ではプラセボ群 8/8 例及び 5/8 例、本剤 1 mg/kg Q2W 群 6/6 例及び 1/6 例、本剤 2 mg/kg Q2W 群 6/6 例及び 4/6 例、本剤 2 mg/kg Q4W 群 6/6 例及び 1/6 例、本剤 3 mg/kg Q4W 群 5/6 例及び 3/6 例、男性ではプラセボ群 2/4 例及び 1/4 例、本剤 1 mg/kg Q2W 群 5/6 例及び 3/6 例、本剤 3 mg/kg Q4W 群 5/6 例及び 2/6 例に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 3 mg/kg Q4W 群の女性 1 例（血便排泄/出血性貧血）及び男性 1 例（冠動脈疾患）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 3 mg/kg Q4W 群の女性 1 例（そう痒症）に認められ、副作用と判断された。

臨床検査値について、血清全カルシウム濃度は、すべての本剤群で 8.5 mg/dL 超を維持し、血清イオン化カルシウム濃度は、本剤 2 mg/kg Q2W 群及び本剤 2 mg/kg Q4W 群では 4.8 mg/dL 超を維持したが、その他の本剤群では、男女ともに 4.8 mg/dL 未満の一時的な低下が認められた。ベースライン後の血清イオン化カルシウムの最低値に用量依存性はみられず、男女とも同様の値であった。血清 iPTH 濃度は、すべての本剤群でベースライン値から上昇したが、投与 71～141 日時までにベースライン値まで減少した。本剤 3 mg/kg Q4W 群の 1 例で軽度の低カルシウム血症が認められ、副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.2　国内第 II 相試験（CTD5.3.5.1-3：20101291 試験＜2012 年 10 月～2015 年 1 月＞）

日本人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 220 例：各群 55 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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.1　国内第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 21 のとおりであった。

表 21　本剤を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

	1 カ月時	2 カ月時	3 カ月時	6 カ月時	9 カ月時	12 カ月時
本剤 70 mg 群	0.815±0.567 （62 例）	0.777±0.658 （60 例）	0.845±0.681 （54 例）	0.911±0.756 （54 例）	0.883±0.878 （53 例）	0.884±0.772 （54 例）
本剤 140 mg 群	3.73±2.21 （61 例）	4.21±2.71 （62 例）	3.78±2.50 （58 例）	4.45±2.92 （61 例）	4.59±3.12 （60 例）	4.50±3.58 （62 例）
本剤 210 mg 群	6.06±2.67 （61 例）	8.30±4.52 （59 例）	8.09±5.77 （56 例）	9.04±6.19 （55 例）	10.3±6.29 （58 例）	10.4±6.62 （57 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

6.2.2.3　海外第 II 相試験（CTD5.3.5.1-2：20060326 試験＜2009 年 6 月～2016 年 3 月＞）

低骨量を呈する外国人閉経後女性（目標被験者数 400 例：各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.2　海外第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、初期投与期において本剤を月 1 回 24 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は表 22、再投与期に移行した被験者において本剤 210 mg を月 1 回皮下投与したときの初期投与期及び再投与期における血清中本薬濃度のトラフ値の推移は表 23 のとおりであった。

表 22　初期投与期における血清中本薬濃度のトラフ値の推移

	1 カ月時	2 カ月時	3 カ月時	6 カ月時	9 カ月時	12 カ月時	24 カ月時
本剤 70 mg Q1M 群 [a)]	0.675±0.518（48 例）	0.757±0.730（45 例）	0.886±0.925（40 例）	0.713±0.656（37 例）	1.07±0.972（39 例）	0.943±0.784（36 例）	0.940±0.812（29 例）
本剤 140 mg Q1M 群 [a)]	2.92±1.90（47 例）	2.78±1.95（42 例）	3.54±2.55（41 例）	3.71±3.23（40 例）	3.98±3.91（42 例）	4.77±4.25（42 例）	6.05±4.84（33 例）
本剤 210 mg Q1M 群 [a)]	5.64±2.89（48 例）	5.92±3.68（42 例）	6.30±4.25（40 例）	7.20±4.87（43 例）	8.05±4.64（43 例）	9.32±5.66（44 例）	9.38±5.55（33 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

a) 本剤 70 mg、140 mg 又は 210 mg を月 1 回投与

表 23　初期投与期及び再投与期における血清中本薬濃度のトラフ値の推移

	初期投与期 [c)]						再投与期 [c)]				
	1 カ月時	2 カ月時	6 カ月時	9 カ月時	12 カ月時	24 カ月時	37 カ月時	38 カ月時	42 カ月時	45 カ月時	48 カ月時
本剤 210 mg Q1M / プラセボ/本剤群 [a)]	6.33±3.18（18 例）	6.49±4.04（17 例）	7.49±6.02（19 例）	9.16±5.77（18 例）	10.4±6.56（19 例）	10.7±6.79（14 例）	6.49±2.79（12 例）	8.09±3.98（17 例）	10.5±6.29（18 例）	12.1±7.63（15 例）	10.2±7.39（15 例）
本剤 210 mg Q1M / Dmab/本剤群 [b)]	4.92±2.89（20 例）	5.57±3.98（18 例）	6.57±4.22（17 例）	6.80±3.82（18 例）	7.63±5.22（19 例）	7.97±4.75（14 例）	4.70±3.20（11 例）	9.03±5.45（14 例）	10.7±8.71（15 例）	10.9±7.75（11 例）	6.67±3.40（14 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

a) 本剤 210 mg を月 1 回投与（初期投与期）→プラセボを 6 カ月に 1 回投与（デノスマブ投与期）→本剤 210 mg を月 1 回投与（再投与期）

b) 本剤 210 mg を月 1 回投与（初期投与期）→デノスマブを 6 カ月に 1 回投与（デノスマブ投与期）→本剤 210 mg を月 1 回投与（再投与期）

c) 初期投与期には製法 A の原薬を用いて製造されたバイアル（70 mg/mL）製剤が、再投与期には製法 B の原薬を用いて製造された PFS（70 mg/mL）製剤が用いられた。

6.2.2.4　閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1：20070337 試験＜2012 年 3 月～継続中（2015 年 12 月データカットオフ）＞）

日本人及び外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 6600 例：各群 3300 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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2.1　閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 24 のとおりであった。

表 24　本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

1 カ月時	3 カ月時	6 カ月時	9 カ月時	12 カ月時
5.93±3.48（325 例）	8.05±5.51（324 例）	8.46±6.15（366 例）	9.51±6.37（362 例）	9.87±6.90（381 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

6.2.2.5　男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-6：20110174 試験＜2014 年 6 月～2016 年 4 月＞）

日本人及び外国人男性骨粗鬆症患者（目標被験者数 225 例：本剤群 150 例、プラセボ群 75 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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2.2　男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 25 のとおりであった。

表 25　本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

1 カ月時	3 カ月時	6 カ月時	12 カ月時
6.22±3.18（152 例）	7.92±4.84（142 例）	7.95±5.17（128 例）	9.03±5.51（124 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

6.2.3　内因性要因の検討

6.2.3.1　腎機能障害者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3-1：20110227 試験＜2013 年 4 月～2014 年 2 月＞参考資料）

外国人成人男女（目標被験者数 24 例）を対象に、腎機能正常者（eGFR[29]：80 mL/min/1.73 m^2 以上）及び腎機能障害者（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m^2（重度）、15 mL/min/1.73 m^2 未満（血液透析を必要とする ESRD 患者））における本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 210 mg を単回皮下投与とされた。なお、すべての被験者において、組入れ時に 50000 IU のビタミン D を経口投与することとされた。さらに、腎機能正常者では、組入れ時にカルシウムとして 500 mg/日以上及びビタミン D として 400 IU/日以上を経口投与することとされ、重度腎機能障害者及び ESRD 患者では、スクリーニング時にアルブミン補正血清カルシウム濃度が 9.6 mg/dL 未満の場合は、組入れ時に 1000 mg/日以上のカルシウム及び 800 IU/日以上のビタミン D を、9.6 mg/dL 以上の場合は、組入れ時及びその前日に 500 mg/日以上のカルシウム及び 400 IU/日以上のビタミン D を経口投与することとされた。重度腎機能障害者及び ESRD 患者では、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（1000 mg/日以上）及びビタミン D（800 IU/日以上）が経口投与された。

総投与例数 24 例（腎機能正常者、重度腎機能障害者、ESRD 患者、各 8 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 210 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 26 のとおりであった。腎機能正常者に対する重度腎機能障害者及び ESRD 患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）とその 90%信頼区間は、重度腎機能障害者では 1.313［0.945, 1.824］及び 1.425［1.048, 1.937］、ESRD 患者では 0.895［0.638, 1.256］及び 0.989［0.723, 1.354］であった。

表 26　本剤 210 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	t_{max}（day）
腎機能正常者	8	22.4±10.3	445±143	5.0［3.0, 7.0］
重度腎機能障害者	8	28.9±10.8	642±221	5.0［3.0, 7.0］
ESRD 患者	8	19.8±7.3	447±154	5.0［3.0, 7.0］

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間

抗薬物抗体について、治験期間中に 1 回以上抗薬物抗体陽性であった被験者は、腎機能正常者の 1/8 例に認められ、重度腎機能障害者及び ESRD 患者では認められなかった。中和抗体陽性例は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、腎機能正常者で 0/8 例及び 0/8 例、重度腎機能障害者で 7/8 例及び 5/8 例、ESRD 患者で 6/8 例及び 6/8 例に認められた。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、重度腎機能障害者で 1 例（貧血）、ESRD 患者で 1 例（僧帽弁疾患）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化率（平均値）の最低値は、腎機能正常者、重度腎機能障害者及び ESRD 患者において、それぞれ－1.9%（投与 15 日時）、－4.8%（投与 22 日時）及び－12.9%（投与 22 日時）であり、治験終了時（投与 85 日時）には腎機能正常者及び重度腎機能障害者ではベースライン値まで回復したが、ESRD 患者のベースラインからの変化

[29] 腎機能障害の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式（eGFR（mL/min/1.73 m^2）=194×血清クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×［0.739（女性の場合）］）に基づき分類された。

率（平均値）は−3.9%であった。また、血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の最高値（平均値）は、腎機能正常者、重度腎機能障害者及び ESRD 患者において、それぞれ 94%（投与 29 日時）、150%（投与 29 日時）及び 290%（投与 22 日時）であり、治験終了時には、腎機能正常者及び重度腎機能障害者ではベースライン値まで減少したが、ESRD 患者の治験終了時におけるベースラインからの変化率（平均値）は 119%であった。低カルシウム血症は、重度腎機能障害者で 4/8 例、ESRD 患者で 1/8 例に認められ、いずれも副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.4 薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

健康被験者、低骨量の被験者及び閉経後骨粗鬆症患者を対象に国内外で実施された 11 試験（第 I 相：20060220、20060221、20[redacted]0223、20090378、20[redacted]1180、20[redacted]0277、20110227 及び 20110253 試験、第 II 相：20060326 及び 20101291 試験、第 III 相：20070337 試験）の 1459 例［健康被験者 341 例（男性 138 例、女性 203 例）、低骨量の男性被験者 12 例、低骨量の閉経後女性 442 例、閉経後骨粗鬆症患者 664 例］から得られた 13346 点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（使用ソフトウエア：NONMEM（ver.7.2））。

PPK 解析対象とされた被験者の各被験者背景［中央値（最小値, 最大値）］について、年齢は 66（20, 89）歳、体重は 61（33, 109）kg、eGFR は 80（7, 144）mL/min/1.73 m^2、腰椎骨密度は 0.8（0.53, 1.41）g/cm^2 であった。被験者の人種は、白人 51%、日本人 14%、ヒスパニック 7%、黒人 4%、日本人以外のアジア人 2%及びその他 21%であった。

基本モデルとして、末梢コンパートメントへの線形分布、中心コンパートメントにおける並行線形消失及び末梢コンパートメントにおける標的介在性非線形消失からなる 3-コンパートメントモデルが構築された。各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、ベースライン時の体重、eGFR[29]、年齢、血清中スクレロスチン濃度、性、人種（日本人、外国人）、被験者の分類（健康被験者、低骨量の閉経後女性又は閉経後骨粗鬆症患者）、抗薬物抗体の有無、原薬の製造工程が異なる製剤（製法 A、製法 B）、アレンドロ酸の治療歴の有無、並びに骨粗鬆症治療薬の治療歴の有無が、変数増加法及び変数減少法により検討された。その結果、CL に対してはベースライン時の体重及び eGFR、人種、並びに原薬の製造工程が異なる製剤（製法 A、製法 B）、中心コンパートメントにおける V_2 に対してはベースライン時の体重、年齢及び性別が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、ベースライン時の体重が 10 kg 増量すると CL 及び V_2 はそれぞれ約 18%及び約 20%増加することが推定された。eGFR（mL/min/1.73 m^2、以下同様）が 80 以下の被験者では、eGFR が 20 減少すると CL が約 5%減少し、eGFR が 80 超の被験者では、eGFR が 20 増加すると CL が約 4%増加することが推定された。日本人は外国人と比較して CL が 11%高く、製法 B の製剤は製法 A の製剤と比較して CL が 11%低いことが推定された。66 歳超の被験者では、年齢が 10 歳高くなると V_2 が約 11%増加し、女性は男性と比較して V_2 が 24%増加することが推定された。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者、本剤投与中に血液透析の実施を予定していない ESRD 患者の C_{max} 及び AUC の平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）とその 90%信頼区間は、軽度腎機能障害者では 1.04［1.02, 1.06］及び 1.08［1.04, 1.12］、中等度腎機能障害者では 1.10［1.07, 1.15］及び 1.19［1.12, 1.27］、重度腎機能障害者では 1.20［1.14, 1.26］及び 1.36［1.26, 1.48］、ESRD 患者では 1.32［1.23, 1.43］及び 1.59［1.43, 1.78］と推定された。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　国内外の薬物動態の比較について

機構は、本剤の日本人及び外国人における薬物動態の類似性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人及び外国人閉経後健康成人女性を対象とした第 I 相試験（20090378 試験）において本剤 3 mg/kg を投与したときの薬物動態について、C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値±標準偏差）は、日本人で 17.1±4.7 μg/mL 及び 347±90 μg･day/mL、外国人で 18.6±1.1 μg/mL 及び 421±147 μg･day/mL であった（表 17）。当該試験における検討例数が少なく個体間変動が大きかったため、厳密な比較は困難であったが、国内外の薬物動態に大きな違いはなかった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験（20101291 試験）及び低骨量を呈する閉経後女性を対象とした海外第 II 相試験（20060326 試験）において、本剤 210 mg を月 1 回投与したときの投与 1 カ月～12 カ月時の血清中本薬濃度のトラフ値（平均値）は、日本人で 6.06～10.4 μg/mL、外国人で 5.64～9.32 μg/mL であり（表 21、表 22）、日本人では外国人と比較してトラフ値が約 20%高い傾向が認められ、日本人と外国人における体重の違いが影響していると考えられた（両試験における組入れ時の体重の平均値:日本人 49.3 kg、外国人 64.7 kg）。男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）においても同様の傾向が認められ、本剤 210 mg を月 1 回投与したときの投与 1 カ月～12 カ月時の血清中本薬濃度のトラフ値（平均値）は、日本人で 6.96～9.72 μg/mL（組入れ時の体重の平均値:57.7 kg）、外国人で 6.09～8.93 μg/mL（組入れ時の体重の平均値 : 73.5 kg）であり、日本人では外国人と比較してトラフ値が約 15%高かった。

PPK 解析の結果から、体重は本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量と考えられ、本解析に用いた 1459 例の体重の中央値である 61 kg での AUC を基準としたとき、体重が 43～83 kg の範囲（PPK 解析対象における体重の 2.5%～97.5%分位点）では AUC が 1.46～0.69 倍に変動することが予測され、体重の増加に伴って、AUC が低下することが示唆された。しかしながら、当該体重の範囲内における AUC の変動が骨密度に及ぼす影響を PK/PD モデル[30)]を用いて検討した結果、本剤 210 mg を 12 カ月間投与したときのベースラインからの骨密度変化率の変動の範囲は 1.15～0.85 倍程度と推定され、臨床的に大きな影響を及ぼさない変動であると推定された。

機構は、国内外の薬物動態の比較について、日本人で外国人と比較して曝露量は上昇する傾向が認められ、体重の違いが主な要因であるとする申請者の説明を了承するが、曝露量の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項において引き続き検討する。

6.R.2　腎機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。モノクローナル抗体は高分子であり、尿中への排泄は想定されないが、いくつかのモノクローナル抗体では腎機能の程度がその薬物動態に影響を及ぼす因子であることが報告されている（J Clin Pharmacol 2010; 50: 754-66、J Clin Pharmacol 2013; 53: 711-20 等）。そのため、本剤の腎機能障害者における薬物動態を検討するため、重度腎機能障害患者及び ESRD 患者を対象とした 20110227 試験を実施した。その結果、腎機能正常者に対する重度腎機能障害者及び ESRD 患者

30) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相試験（20101291 試験）及び低骨量を呈する閉経後女性を対象とした海外第 II 相試験（20060326 試験）から得られた 662 例のデータを基に PK/PD 解析が実施され、骨粗鬆症患者における骨代謝マーカー及び腰椎骨密度に対する血清中本薬濃度の影響について、semi-mechanistic 骨代謝回転モデルが構築された。

の血清中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）は 1.31 及び 0.90、AUC_{inf} の幾何平均値の比は 1.43 及び 0.99 であり、重度腎機能障害者において曝露量が増加した。健康成人と比較して、ESRD 患者の曝露量に増加する傾向が認められなかった要因の一つとして、本試験に参加した ESRD 患者は治験期間中に週 3 回の血液透析を受けていたため、透析による影響が考えられたが、その詳細は不明である。

また、PPK 解析の結果、腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び本剤投与中に血液透析の実施を予定していない ESRD 患者の C_{max} の平均値の比（腎機能障害者/腎機能正常者）は 1.04、1.10、1.20 及び 1.32、AUC の平均値の比は 1.08、1.19、1.36 及び 1.59 と推定され、腎機能障害の程度に応じて、曝露量が増加する傾向が認められた。AUC の増加が最も高かった ESRD 患者において、その AUC の増加が骨密度に与える影響を PK/PD モデル [30]を用いて検討した結果、本剤 210 mg を 12 カ月間投与したときのベースラインからの骨密度変化率の変動は 1.08 倍程度と推定された。

なお、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内外の第 II 相試験（20060326 及び 20101291 試験）及び国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 未満の患者は組み入れられなかったが、ベースライン時の eGFR 分類（15 以上 30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上）別に有害事象の発現状況を検討した。eGFR が 15 以上 30 未満の患者は限られることから厳密な評価は困難であったが、腎機能障害の程度別で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった（表 92）。しかしながら、重度腎機能障害患者や ESRD 患者では、$1,25(OH)_2$ ビタミン D を産生する能力が低下しており、その結果、需要に応じた腸管からのカルシウム吸収能が低下している。また、本剤投与時には、骨形成促進に伴いカルシウム需要が高まる一方、骨吸収抑制によりカルシウムの骨からの供給が減少し、低カルシウム血症を発現するリスクが高いと考えられる。したがって、添付文書において重度腎機能障害者及び ESRD 患者を慎重投与に設定し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本剤の腎機能障害者における薬物動態について、20110227 試験及び PPK 解析結果から腎機能の低下に伴って曝露量の上昇が認められていること、また、特に重度腎機能障害を有する又は ESRD の骨粗鬆症患者は臨床試験における検討例数も限られ、かつ低カルシウム血症を発現するリスクが高いと想定されることを踏まえると、腎機能障害患者には慎重に投与する必要があると考える。なお、腎機能障害患者における本剤投与時の有効性及び安全性については、「7.R.5.1　腎機能障害患者について」の項において引き続き検討する。

6.R.3　抗体産生による薬物動態への影響について

申請者は、抗体産生による本剤の薬物動態への影響について以下のように説明している。国内第 II 相試験（20101291 試験）、海外第 II 相試験（20060326 試験）及び閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間皮下投与したときの抗薬物抗体及び中和抗体産生の有無別の血清中本薬濃度のトラフ値は、表 27 のとおりであった。抗薬物抗体陽性例では、陰性例と比較して本剤投与 3、6 及び 9 カ月時のトラフ値（平均値）が最大 25%減少する傾向が認められたが、投与 12 カ月時のトラフ値は同程度であった。また、中和抗体陽性例は限られ厳密な比較は困難であるが、陰性例と比較してトラフ値（平均値）は低い傾向を示した。

表 27　抗体産生の有無別における血清中本薬濃度のトラフ値（20101291、20060326 及び 20070337 試験の併合データ）

評価時期	1 カ月時	3 カ月時	6 カ月時	9 カ月時	12 カ月時
抗薬物抗体陰性	5.96±3.33（342 例）	8.23±5.62（339 例）	8.81±6.13（379 例）	9.82±6.35（369 例）	10.0±6.70（392 例）
抗薬物抗体陽性	5.77±3.27（91 例）	6.40±4.44（80 例）	6.63±5.40（85 例）	8.03±5.54（93 例）	8.98±7.00（89 例）
中和抗体陽性	5.27±3.47（5 例）	4.76±1.86（3 例）	3.75±3.11（6 例）	4.61±4.16（5 例）	4.75±4.39（6 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：μg/mL

機構は、以下のように考える。20101291、20060326 及び 20070337 試験の併合データより、抗体産生の有無別における血清中本薬濃度のトラフ値を比較した結果、中和抗体陽性例は極めて限られていることから、中和抗体の産生による薬物動態への影響を検討するには限界があると考える。しかしながら、抗薬物抗体陰性例と比較して抗薬物抗体陽性例及び中和抗体陽性例ではトラフ値が低い傾向を示していることから、抗体産生が本剤の有効性に及ぼす影響については、「7.R.1.3　抗体産生による有効性への影響について」の項において引き続き検討する。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す 6 試験が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 8 試験（20[redacted]0418、20[redacted]1180、20[redacted]0274、20[redacted]0277、20090153、20110227、20110253 及び 20110142 試験）の成績が提出された。

表 28　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	20101291	II	閉経後骨粗鬆症患者	252	プラセボ又は本剤（70 mg、140 mg 又は 210 mg）を 1 カ月に 1 回 12 カ月皮下投与	有効性 安全性
	海外	20060326	II	閉経後低骨密度女性	419	初期投与期：プラセボ若しくは本剤（70 mg、140 mg 又は 210 mg）を 1 カ月に 1 回又はプラセボ若しくは本剤（140 mg 又は 210 mg）を 3 カ月に 1 回、24 カ月間。実薬群として、アレンドロン酸 70 mg を週 1 回、12 カ月間経口投与した後に、本剤 140 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与、又はテリパラチド 20 μg を 1 日 1 回、12 カ月間皮下投与（テリパラチド群に割り付けられた被験者は、12 カ月間で治験期間を終了） デノスマブ投与期：プラセボ又はデノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与 再投与期：本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与 追跡期：無治療又はゾレドロン酸 5 mg を単回静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	20070337	III	閉経後骨粗鬆症患者	7180	プラセボ又は本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与した後、デノスマブを 6 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	20110174	III	男性骨粗鬆症患者	245	プラセボ又は本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回 12 カ月皮下投与	有効性 安全性
	海外	20120156	III	閉経後骨粗鬆症患者	294	本薬 70 mg/mL 製剤（210 mg）若しくはそのプラセボ、又は本薬 90 mg/mL 製剤（210 mg）若しくはそのプラセボを 1 カ月に 1 回 6 カ月皮下投与	有効性 安全性
	海外	20080289	III	閉経後骨粗鬆症患者	436	本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回又はテリパラチド 20 μg を 1 日 1 回 12 カ月皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を示す。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験（CTD5.3.5.1-3：20101291 試験＜2012 年 10 月～2015 年 1 月＞）

閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 220 例：各群 55 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（薬物動態については、「6.2.2.2 国内第 II 相試験」の項を参照）。主な選択基準は、椎体骨折又は大腿骨近位部骨折の既往歴がなく、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 以下の 55～85 歳の閉経後女性とされた。なお、腰椎の骨密度の T スコアが－4.0 以下、大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.5 以下、又は血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 未満の被験者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最大 35 日間）、治療期（12 カ月間）及び追跡期（3 カ月間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（70 mg、140 mg 又は 210 mg）を 1 カ月に 1 回、腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下投与とされた。なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500 mg/日以上）及びビタミン D[31)]（600 IU/日以上）が経口投与された。

無作為化された 252 例（各群 63 例）全例が FAS とされ、治験薬が投与された 252 例（各群 63 例）全例が安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬を 10 回以上投与され、ベースライン値に欠測がなく、ベースライン後に 1 つ以上の測定値を有する 235 例（プラセボ群 59 例、本剤 70 mg 群 55 例、本剤 140 mg 群 62 例、本剤 210 mg 群 59 例）が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 17 例で、その内訳はプラセボ群 4 例（同意撤回 4 例）、本剤 70 mg 群 8 例（同意撤回 7 例、有害事象 1 例）、本剤 140 mg 群 1 例（死亡 1 例）及び本剤 210 m 群 4 例（同意撤回 3 例、有害事象 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率は表 29 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対して有意な増加が認められた。

表 29　ベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（有効性解析対象集団）

評価項目	プラセボ群 （59 例）	本剤 70 mg 群 （55 例）	本剤 140 mg 群 （62 例）	本剤 210 mg 群 （59 例）
ベースライン時の T スコア	－2.72±0.50	－2.70±0.59	－2.64±0.65	－2.71±0.41
ベースラインからの変化率（%）	0.9［0.1, 1.8］	8.4［7.6, 9.3］	13.3［12.1, 14.5］	16.9［15.5, 18.4］
プラセボ群との群間差	－	7.5［6.5, －］	12.4［11.1, －］	16.0［14.6, －］
p 値 [a)]	－	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］
骨密度のベースライン値、DXA の機種、DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用、来院、投与群、来院と投与群の交互作用を固定効果とし、無構造の被験者内分散共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル
a) 有意水準片側 5%、逐次検定及び Hochberg 法の組合せにより多重性を調整した。

主な副次評価項目であるベースラインから投与 6 及び 12 カ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は表 30 のとおりであった。また、骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移は、図 1 のとおりであった。

31) 天然型ビタミン D_3 が用いられ、天然型ビタミン D_3 が利用できない場合は天然型ビタミン D_2 が用いられた。

表 30　ベースラインから投与 6 及び 12 カ月時までの骨密度変化率（有効性解析対象集団）

評価項目		プラセボ群 （59 例）	本剤 70 mg 群 （55 例）	本剤 140 mg 群 （62 例）	本剤 210 mg 群 （59 例）
腰椎 （L1-L4）	ベースライン時の T スコア	−2.72±0.50	−2.70±0.59	−2.64±0.65	−2.71±0.41
	投与 6 カ月時（%）	1.2［0.5, 1.9］	6.5［5.7, 7.2］	10.2［9.2, 11.2］	13.1［11.7, 14.5］
	投与 12 カ月時（%）	0.9［0.1, 1.8］	8.4［7.6, 9.3］	13.3［12.1, 14.5］	16.9［15.5, 18.4］
大腿骨近位部	ベースライン時の T スコア	−1.98±0.58	−2.02±0.57	−1.83±0.68	−1.96±0.66
	投与 6 カ月時（%）	0.6［0.0, 1.3］	1.2［0.5, 2.0］	2.3［1.7, 2.9］	3.2［2.5, 3.9］
	投与 12 カ月時（%）	0.6［0.0, 1.3］	2.1［1.4, 2.8］	3.2［2.6, 3.9］	4.7［4.0, 5.5］
大腿骨頸部	ベースライン時の T スコア	−2.30±0.48	−2.32±0.52	−2.26±0.65	−2.31±0.61
	投与 6 カ月時（%）	0.6［−0.1, 1.4］	1.0［0.1, 1.8］	1.9［1.0, 2.9］	3.3［2.1, 4.4］
	投与 12 カ月時（%）	0.3［−0.6, 1.2］	1.9［1.0, 2.7］	2.9［2.1, 3.8］	3.8［2.7, 4.9］

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］
骨密度のベースライン値、DXA の機種、DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用、来院、投与群、来院と投与群の交互作用を固定効果とし、無構造の被験者内分散共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

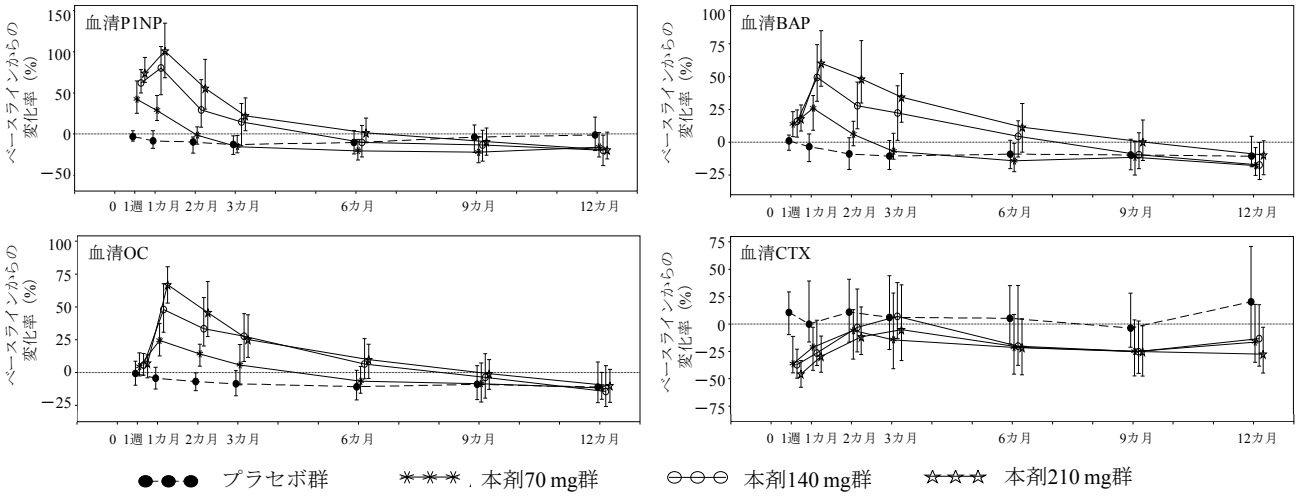


図 1　ベースラインから投与 12 カ月時までの骨代謝マーカー変化率の推移（中央値と四分位範囲）（有効性解析対象集団）

安全性について、治療期においていずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 31 のとおりであった。副作用は、プラセボ群の 1 例（心室性期外収縮）、本剤 70 mg 群の 4 例（投与部位疼痛/注射部位紅斑、投与部位反応、注射部位疼痛、浮動性めまい）、本剤 140 mg 群の 1 例（注射部位そう痒感）、本剤 210 mg 群の 1 例（注射部位内出血）に認められた。

表 31　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 （63 例）	本剤 70 mg 群 （63 例）	本剤 140 mg 群 （63 例）	本剤 210 mg 群 （63 例）
すべての事象	68.3（43）	77.8（49）	71.4（45）	74.6（47）
鼻咽頭炎	12.7（8）	27.0（17）	25.4（16）	31.7（20）
変形性関節症	0（0）	0（0）	3.2（2）	6.3（4）
変形性脊椎症	0（0）	1.6（1）	1.6（1）	6.3（4）
白内障	0（0）	0（0）	0（0）	6.3（4）
背部痛	6.3（4）	3.2（2）	7.9（5）	4.8（3）
上腹部痛	6.3（4）	0（0）	1.6（1）	4.8（3）
靭帯捻挫	6.3（4）	0（0）	0（0）	4.8（3）
高血圧	3.2（2）	0（0）	7.9（5）	1.6（1）
湿疹	1.6（1）	6.3（4）	4.8（3）	1.6（1）
挫傷	7.9（5）	9.5（6）	3.2（2）	1.6（1）
接触性皮膚炎	1.6（1）	6.3（4）	1.6（1）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.17.1

死亡例は、治療期において認められなかった。追跡期において、本剤 140 mg 群に 1 例（急性心筋梗塞）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治療期において、プラセボ群 6.3%（4/63 例：狭心症、子宮内膜肥大、半月板損傷、心室性期外収縮）、本剤 70 mg 群 9.5%（6/63 例：くも膜下出血/第二度房室ブロック、蜂巣炎、胆石症、冠動脈狭窄、うつ病、パーキンソン病）、本剤 140 mg 群 3.2%（2/63 例：脳梗塞、大腸ポリープ/処置後出血）及び本剤 210 mg 群 3.2%（2/63 例：不安定狭心症/白内障/硝子体出血、乳癌）に認められ、このうちプラセボ群の 1 例（心室性期外収縮）は副作用と判断された。追跡期において、プラセボ群 2 例（熱中症、腰椎骨折）、本剤 140 mg 群 1 例（急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、治療期において、本剤 70 mg 群 2 例（浮動性めまい、くも膜下出血）、本剤 210 mg 群 1 例（心気症）に認められ、本剤 70 mg 群の 1 例（浮動性めまい）は副作用と判断された。追跡期において、本剤 70 mg 群の 1 例（血管性認知症）が治験中止に至った。

バイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

7.1.2　海外第 II 相試験（CTD5.3.5.1-2：20060326 試験＜2009 年 6 月～2016 年 3 月＞）

閉経後女性（目標被験者数 400 例：各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化並行群間比較試験が米国、カナダ等で実施された（薬物動態については、「6.2.2.3　海外第 II 相試験」の項を参照）。主な選択基準は、50 歳以降に椎体骨折又は脆弱性骨折（手根骨、上腕骨、大腿骨近位部又は骨盤）の既往歴がなく、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.5 以上－2.0 以下の 55～85 歳の閉経後女性とされた。なお、血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 未満、アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清 iPTH 濃度が基準値範囲外の被験者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最大 35 日間）、初期投与期（24 カ月間）、デノスマブ投与期（12 カ月間）、再投与期（12 カ月間）及び追跡期（24 カ月間）から構成された。

用法・用量は、初期投与期では、プラセボ若しくは本剤（70 mg、140 mg 又は 210 mg）を 1 カ月に 1 回（Q1M）、又はプラセボ若しくは本剤（140 mg 又は 210 mg）を 3 カ月に 1 回（Q3M）、24 カ月間皮下投与とされた。プラセボ及び本剤の各用量については二重盲検下で投与されたが、用法については盲検化されなかった。また、実薬群として、非盲検下でアレンドロン酸又はテリパラチドが投与された。ALN 群ではアレンドロン酸として 70 mg を週 1 回、12 カ月間経口投与された後、本剤 140 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与とされた。TPTD 群ではテリパラチドとして 20 μg を 1 日 1 回 12 カ月間皮下投与とされ、12 カ月時点で治験終了とされた。

デノスマブ投与期では、初期投与期の TPTD 群を除く各投与群の被験者[32)]を無作為にプラセボ群又は Dmab 群に割り付け、二重盲検下でプラセボ又はデノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与とされた。

再投与期では、初期投与期に本剤群又はプラセボ群に割り付けられた被験者のうち、デノスマブ投与期を完了した被験者[33)]に、非盲検下で本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月間皮下投与とされた。

---

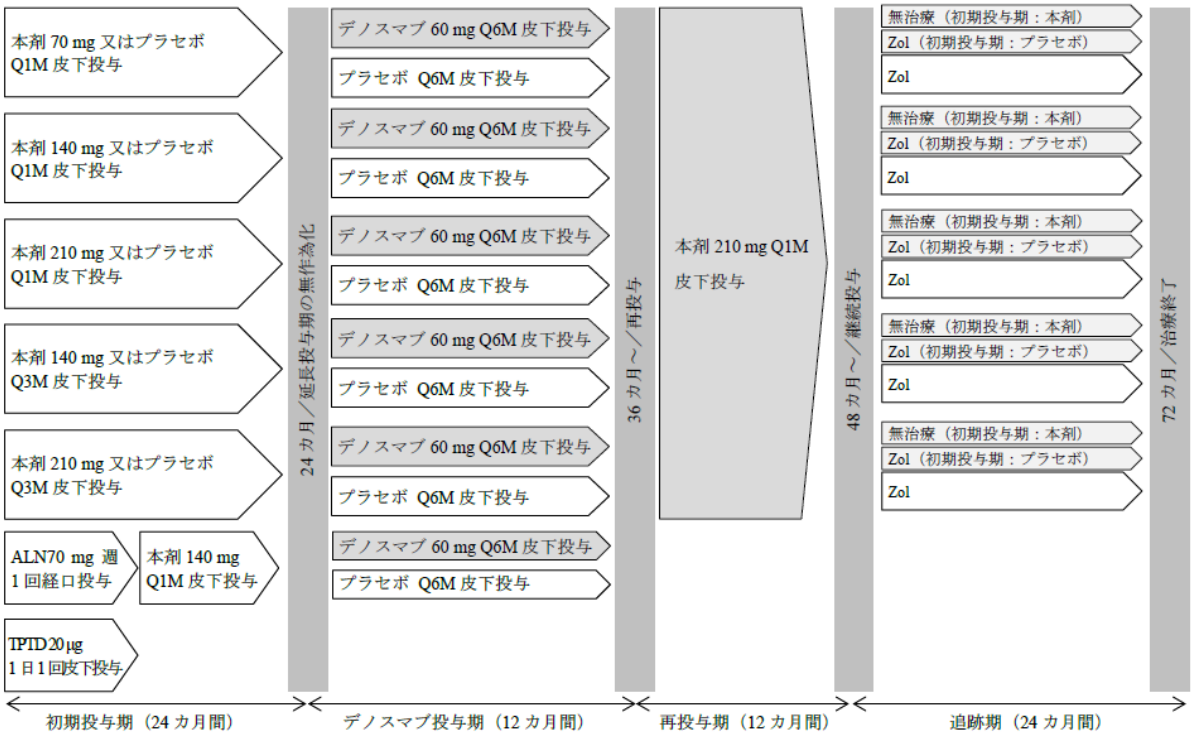
32) 投与 21～24 カ月時までの直近のアルブミン補正血清カルシウム濃度が正常値であり、投与 24 カ月時までに臨床椎体骨折又は脆弱性骨折（手根骨、上腕骨、大腿骨近位部又は骨盤）が発生しておらず、ベースラインから投与 18 カ月時までの骨密度変化率が 7%以上減少しておらず、デノスマブの禁忌に該当しない被験者が対象とされた。

33) 投与 30～36 カ月時までの直近のアルブミン補正血清カルシウム濃度が正常値の被験者が対象とされた。

追跡期では、再投与期を完了した被験者のうち、初期投与期に本剤が投与され、かつデノスマブ投与期にデノスマブが投与された被験者[34]は無治療とされ（無治療群）、それ以外の被験者[35]には、非盲検下でゾレドロン酸 5 mg を単回静脈内投与とされた（Zol 群）。

なお、試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（1000 mg/日以上）及びビタミン D（800 IU/日以上）が経口投与された。また、再投与期の投与開始時（投与 36 カ月時）に 50000～60000 IU のビタミン D が投与された。

本試験のデザイン及び用法・用量の概略は、図 2 のとおりである。



Q1M：1 カ月に 1 回、Q3M：3 カ月に 1 回、Q6M：6 カ月に 1 回、ALN：アレンドロン酸、TPTD：テリパラチド（遺伝子組換え）、Zol：ゾレドロン酸

図 2　20060326 試験のデザイン及び用法・用量の概略

初期投与期では、無作為化された 419 例（プラセボ群 52 例、本剤 70 mg Q1M 群 51 例、本剤 140 mg Q1M 群 51 例、本剤 210 mg Q1M 群 52 例、本剤 140 mg Q3M 群 54 例、本剤 210 mg Q3M 群 53 例、ALN 群 51 例、TPTD 群 55 例）全例が FAS とされ、FAS のうち、骨密度のベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の測定値を有する 402 例（プラセボ群 50 例、本剤 70 mg Q1M 群 49 例、本剤 140 mg Q1M 群 48 例、本剤 210 mg Q1M 群 50 例、本剤 140 mg Q3M 群 52 例、本剤 210 mg Q3M 群 53 例、ALN 群 51 例、TPTD 群 49 例）が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 410 例（プラセボ群 50 例、本剤 70 mg Q1M 群 50 例、本剤 140 mg Q1M 群 48 例、本剤 210 mg Q1M 群 51 例、本剤 140 mg Q3M 群 53 例、本剤 210 mg Q3M 群 53 例、ALN 群 51 例、TPTD 群 54 例）全例が安全性解析対象集団とされた。投与 0～12 カ月時における治験中止例は 38 例で、内訳はプラセボ群 5 例（同意撤回 3 例、有害事象 1 例、死亡 1 例）、本剤 70 mg Q1M 群 6 例（同意撤回 2 例、治験実施計画逸脱 1 例、有害事象 1 例、死亡 1 例、その他 1 例）、本剤 140 mg Q1M 群 5 例（同意撤回 4 例、治験実施計画逸脱 1 例）、本剤 210 mg Q1M 群 3 例（同意撤回 3 例）、本剤 140 mg Q3M 群 5 例（同意撤回 4 例、追跡不能 1 例）、本剤 210 mg Q3M 群 3 例（同意撤回 2 例、有害事象 1 例）、ALN 群 2 例（同意撤回 1 例、有害

34) 投与 24～48 カ月時までに臨床椎体骨折又は脆弱性骨折（手根骨、上腕骨、大腿骨近位部又は骨盤）が発生しておらず、投与 48 カ月時の腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 超の被験者が対象とされた。

35) ゾレドロン酸の禁忌に該当する被験者は除外された。

事象 1 例）、TPTD 群 9 例（同意撤回 4 例、追跡不能 2 例、コンプライアンス不良 1 例、有害事象 1 例、医師等の判断 1 例）であった。投与 12～24 カ月時における治験中止例は 19 例で、内訳はプラセボ群 1 例（同意撤回 1 例）、本剤 70 mg Q1M 群 5 例（同意撤回 4 例、有害事象 1 例）、本剤 140 mg Q1M 群 3 例（同意撤回 2 例、有害事象 1 例）、本剤 210 mg Q1M 群 1 例（同意撤回 1 例）、本剤 140 mg Q3M 群 3 例（同意撤回 1 例、有害事象 1 例、その他 1 例）、本剤 210 mg Q3M 群 2 例（同意撤回 2 例）、ALN-本剤 140 mg Q1M 群 4 例（有害事象 1 例、同意撤回 2 例、その他 1 例）であった。

デノスマブ投与期に移行した 260 例（プラセボ/プラセボ群 18 例、プラセボ/Dmab 群 18 例、本剤/プラセボ群 93 例、本剤/Dmab 群 90 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/プラセボ群 20 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/Dmab 群 21 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、デノスマブ投与期に治験薬が投与された 252 例（プラセボ/プラセボ群 18 例、プラセボ/Dmab 群 18 例、本剤/プラセボ群 90 例、本剤/Dmab 群 88 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/プラセボ群 19 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/Dmab 群 19 例）全例が安全性解析対象集団とされた。デノスマブ投与期における治験中止例は 12 例で、その内訳はプラセボ/プラセボ群 1 例（治験実施計画逸脱）、本剤/プラセボ群 5 例（コンプライアンス不良 1 例、有害事象 1 例、同意撤回 1 例、その他 2 例）、本剤/Dmab 群 2 例（同意撤回 1 例、その他 1 例）、ALN-本剤 140 mg Q1M/プラセボ群 2 例（有害事象 1 例、その他 1 例）、ALN-本剤 140 mg Q1M/Dmab 群 2 例（その他 2 例）であった。

再投与期に移行した 167 例（プラセボ/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 12 例、プラセボ/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 16 例、本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 72 例、本剤/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 67 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のすべての被験者に、再投与期に治験薬が投与され、167 例全例が安全性解析対象集団とされた。再投与期における治験中止例は 11 例で、その内訳はプラセボ/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 2 例（有害事象 1 例、同意撤回 1 例）、本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 6 例（有害事象 3 例、同意撤回 2 例、追跡不能 1 例）、本剤/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 3 例（同意撤回 2 例、その他 1 例）であった。

追跡期に移行した 141 例（無治療群 51 例、Zol 群 90 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、全例が安全性解析対象集団[36)]とされた。追跡期における治験中止例は 3 例で、内訳は無治療群 1 例（死亡）及び Zol 群 2 例（選択・除外基準違反 1 例、同意撤回 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率は、表 32 のとおりであった。すべての本剤群において、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた。

表 32　ベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（有効性解析対象集団 a)）

	プラセボ群	本剤 70 mg Q1M 群	本剤 140 mg Q1M 群	本剤 210 mg Q1M 群	本剤 140 mg Q3M 群	本剤 210 mg Q3M 群	ALN 群	TPTD 群
ベースライン時の T スコア	−2.31±0.66 (50 例)	−2.31±0.78 (49 例)	−2.26±0.78 (48 例)	−2.36±0.59 (50 例)	−2.45±0.70 (52 例)	−2.23±0.68 (53 例)	−2.09±0.69 (51 例)	−2.26±0.57 (49 例)
ベースラインからの変化率 (%)	−0.1 [−1.2, 0.9] (47 例)	5.4 [4.3, 6.4] (44 例)	9.1 [8.0, 10.2] (46 例)	11.3 [10.3, 12.4] (49 例)	5.4 [4.4, 6.5] (49 例)	5.5 [4.4, 6.6] (51 例)	4.1 [3.0, 5.1] (47 例)	7.1 [6.1, 8.2] (46 例)
プラセボ群との群間差	−	5.5 [4.0, 7.0]	9.2 [7.8, 10.7]	11.5 [10.0, 12.9]	5.6 [4.1, 7.0]	5.6 [4.2, 7.1]	−	−
p 値 b)	−	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001	＜0.0001	−	−

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］（評価例数）、－：未算出
骨密度のベースライン値、DXA の機種、DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用、地域、来院、投与群、来院と投与群の交互作用を共変量とし、無構造の被験者内分散共分散構造を仮定した反復測定線形混合効果モデル
a) ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の測定値を有する被験者が対象とされた。
b) 有意水準両側 5%、Hochberg 法により多重性を調整した。

36) Zol 群に割り付けられた被験者のうち、ゾレドロン酸の投与を受けなかった 3 例（再投与期の本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 3 例）は別途解析した。

また、ベースラインから投与 24 カ月時（初期投与期終了時）までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率の推移は、図 3 のとおりであった。

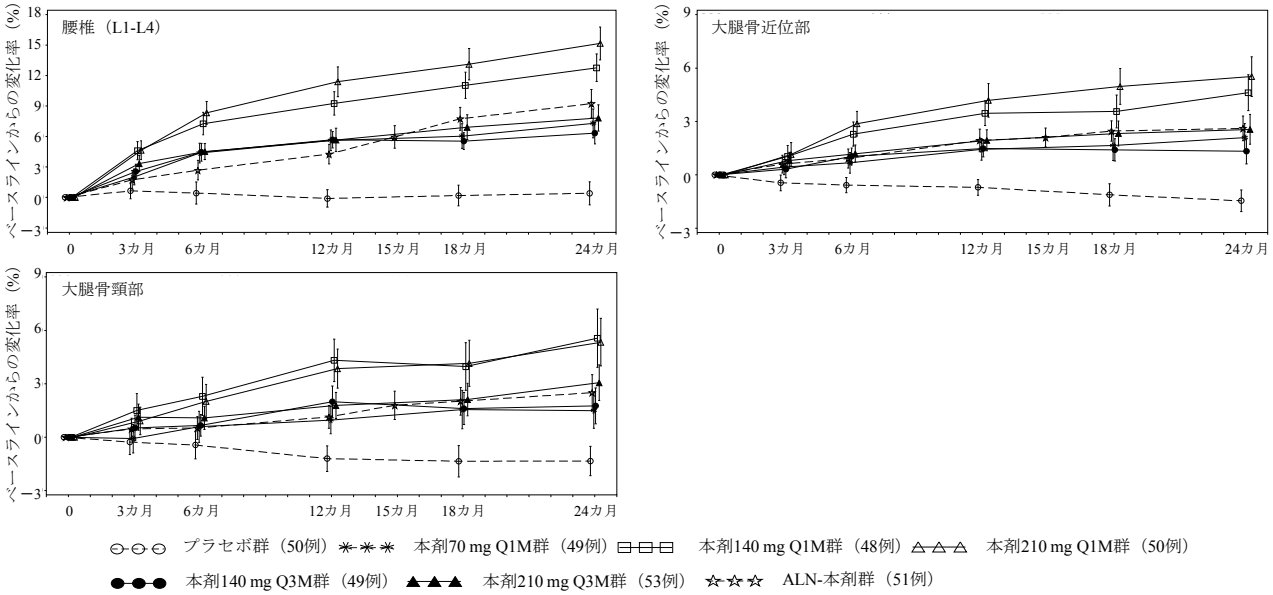


図 3　ベースラインから初期投与期終了時（投与 24 カ月時）までの骨密度変化率の推移（平均値とその 95%信頼区間）（有効性解析対象集団）

ベースラインから投与 12 カ月時までの骨代謝マーカーの変化率の推移は、図 4 のとおりであった。

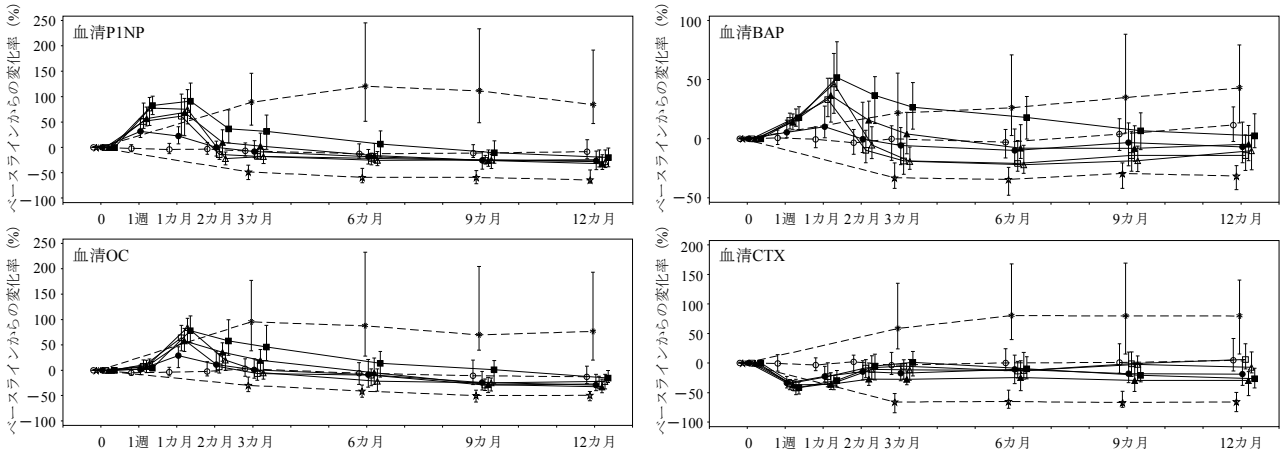


図 4　ベースラインから投与 12 カ月時までの骨代謝マーカー変化率（中央値と四分位範囲）（有効性解析対象集団）

ベースラインから再投与期終了時（投与 48 カ月時）までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率並びに骨代謝マーカーの変化率の推移は、図 5 及び図 6 のとおりであった。なお、初期投与期にプラセボ又は本剤 210 mg（Q1M）が投与された患者のうち、デノスマブ投与期及び再投与期に移行した被験者の結果を提示した。

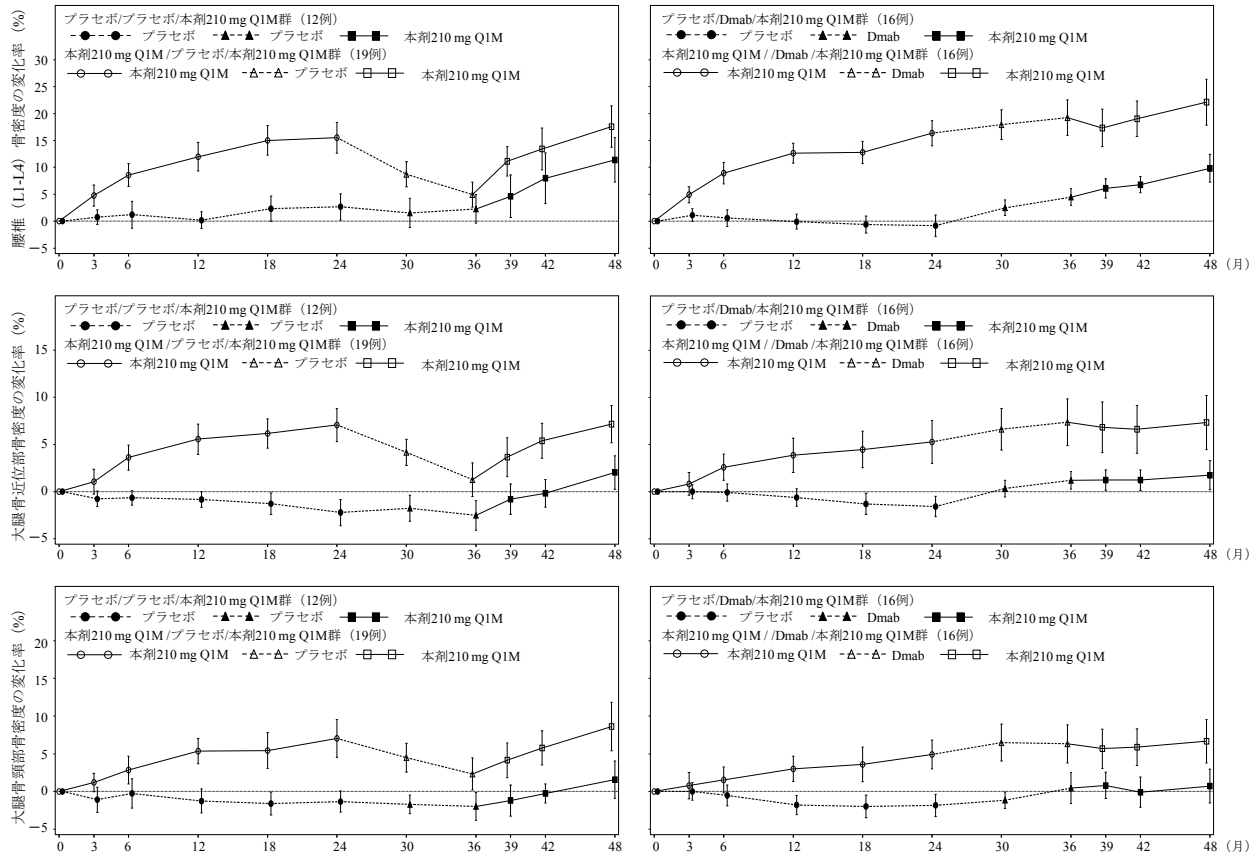


図 5　ベースラインから再投与期終了時（投与 48 カ月時）までの骨密度変化率の推移（平均値とその 95%信頼区間）
（有効性解析対象集団）

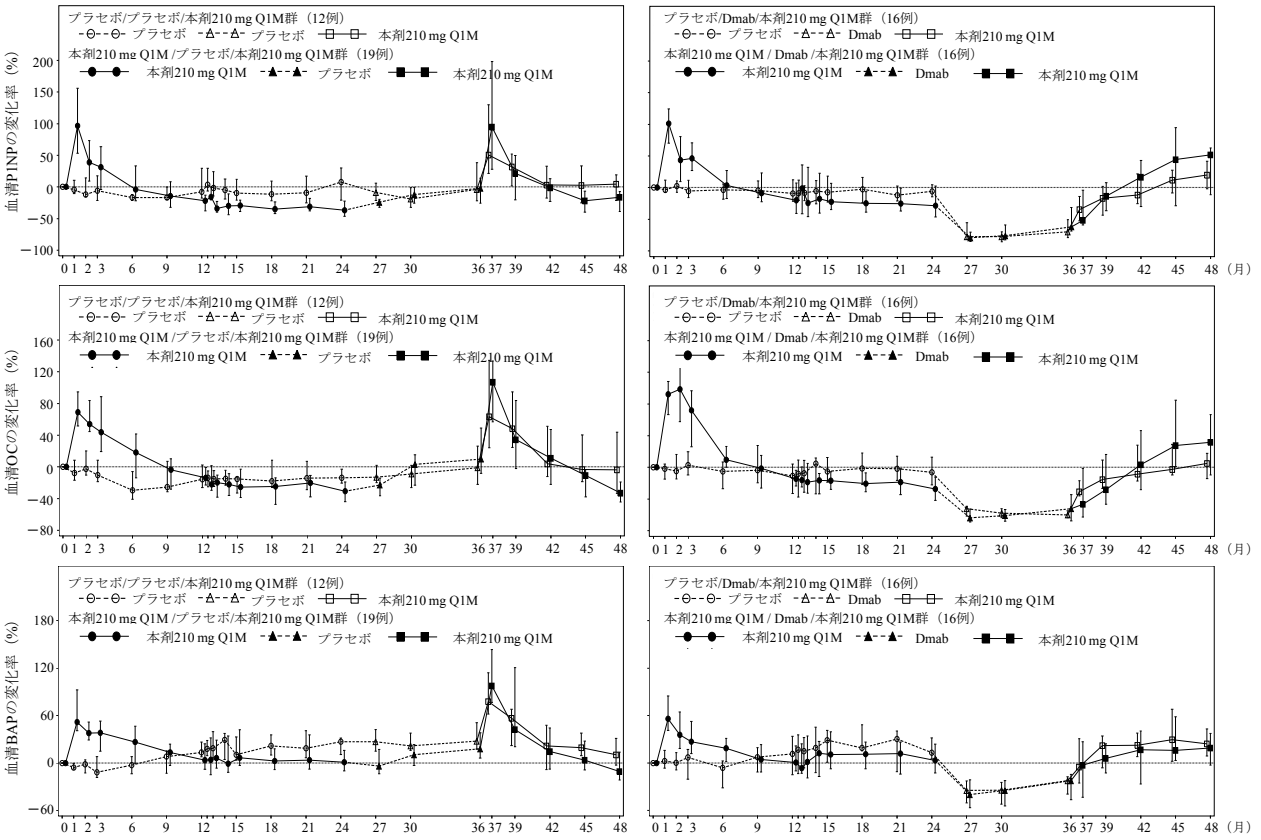


図 6　ベースラインから再投与期終了時（投与 48 カ月時）までの骨代謝マーカー変化率の推移（中央値と四分位範囲）
（有効性解析対象集団）

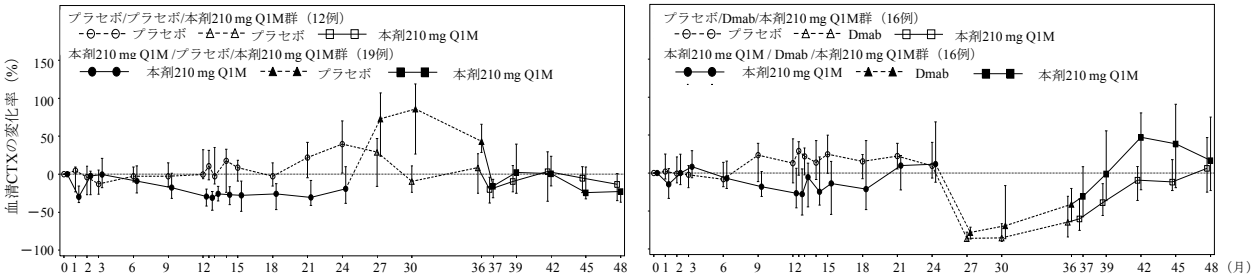


図 6　ベースラインから再投与期終了時（投与 48 カ月時）までの骨代謝マーカー変化率の推移（中央値と四分位範囲）（有効性解析対象集団）（続き）

ベースラインから追跡期終了時（投与 72 カ月時）までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、表 33 のとおりであった。

表 33　ベースラインから追跡期終了時（投与 72 カ月時）までの骨密度変化率（%）（有効性解析対象集団 a)）

骨密度	評価時点	無治療群（51 例）	Zol 群（90 例）
腰椎（L1-L4）	投与 48 カ月時	17.3±7.1（48 例）	14.2±6.2（80 例）
	投与 72 カ月時	4.2±6.3（47 例）	12.8±6.6（77 例）
大腿骨近位部	投与 48 カ月時	5.2±3.4（48 例）	4.2±3.6（79 例）
	投与 72 カ月時	−1.6±4.3（46 例）	4.2±4.8（77 例）
大腿骨頸部	投与 48 カ月時	5.3±4.3（48 例）	4.2±4.9（79 例）
	投与 72 カ月時	−1.2±4.8（46 例）	4.4±6.1（77 例）

平均値±標準偏差

a) ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の測定値を有する被験者が対象とされた。

安全性について、初期投与期（投与 12 カ月間及び投与 24 カ月間）において、いずれかの投与群で 10%（投与 12 カ月間）又は 15%以上（投与 24 カ月間）に発現した有害事象の発現状況は、表 34 及び表 35 のとおりであった。また、投与 24 カ月間でいずれかの投与群で 5%以上に発現した副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、疲労及び頭痛であった。

表 34　投与 12 カ月間においていずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象の発現状況（12 カ月解析時：安全性解析対象集団）

（初期投与期：安全性解析対象集団）事象名	プラセボ群（50 例）	本剤 70 mg Q1M 群（50 例）	本剤 140 mg Q1M 群（48 例）	本剤 210 mg Q1M 群（51 例）	本剤 140 mg Q3M 群（53 例）	本剤 210 mg Q3M 群（53 例）	ALN 群（51 例）	TPTD 群（54 例）
すべての有害事象	90.0（45）	96.0（48）	87.5（42）	82.4（42）	81.1（43）	86.8（46）	86.3（44）	68.5（37）
鼻咽頭炎	14.0（7）	38.0（19）	27.1（13）	15.7（8）	18.9（10）	9.4（5）	5.9（3）	7.4（4）
胃腸炎	6.0（3）	6.0（3）	8.3（4）	15.7（8）	3.8（2）	9.4（5）	3.9（2）	1.9（1）
四肢痛	4.0（2）	20.0（10）	10.4（5）	11.8（6）	13.2（7）	5.7（3）	3.9（2）	9.3（5）
上気道感染	2.0（1）	8.0（4）	2.1（1）	11.8（6）	1.9（1）	0（0）	3.9（2）	1.9（1）
頭痛	16.0（8）	8.0（4）	6.3（3）	9.8（5）	13.2（7）	5.7（3）	7.8（4）	5.6（3）
咳嗽	4.0（2）	16.0（8）	8.3（4）	7.8（4）	5.7（3）	1.9（1）	7.8（4）	0（0）
関節痛	8.0（4）	16.0（8）	12.5（6）	5.9（3）	17.0（9）	9.4（5）	9.8（5）	9.3（5）
背部痛	6.0（3）	10.0（5）	14.6（7）	5.9（3）	7.5（4）	13.2（7）	9.8（5）	5.6（3）
筋痙縮	0（0）	0（0）	2.1（1）	5.9（3）	3.8（2）	0（0）	2.0（1）	14.8（8）
気管支炎	4.0（2）	10.0（5）	6.3（3）	3.9（2）	9.4（5）	1.9（1）	2.0（1）	3.7（2）
疲労	4.0（2）	10.0（5）	10.4（5）	3.9（2）	1.9（1）	1.9（1）	3.9（2）	0（0）
悪心	4.0（2）	16.0（8）	4.2（2）	0（0）	3.8（2）	0（0）	2.0（1）	9.3（5）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.13.1

表 35　投与 24 カ月間においていずれかの投与群で 15%以上に発現した有害事象の発現状況
（24 カ月解析時：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（50 例）	本剤 70 mg Q1M 群（50 例）	本剤 140 mg Q1M 群（49 例）	本剤 210 mg Q1M 群（51 例）	本剤 140 mg Q3M 群（52 例）	本剤 210 mg Q3M 群（53 例）	ALN/本剤群（51 例）
すべての有害事象	96.0（48）	100.0（50）	93.9（46）	94.1（48）	92.3（48）	100（53）	98.0（50）
鼻咽頭炎	24.0（12）	40.0（20）	34.7（17）	27.5（14）	26.9（14）	18.9（10）	17.6（9）
胃腸炎	6.0（3）	8.0（4）	8.2（4）	17.6（9）	3.8（2）	9.4（5）	7.8（4）
咳嗽	8.0（4）	16.0（8）	16.3（8）	15.7（8）	9.6（5）	5.7（3）	11.8（6）
インフルエンザ	16.0（8）	14.0（7）	8.2（4）	15.7（8）	5.8（3）	9.4（5）	17.6（9）
上気道感染	4.0（2）	14.0（7）	6.1（3）	15.7（8）	5.8（3）	3.8（2）	5.9（3）
関節痛	24.0（12）	22.0（11）	14.3（7）	13.7（7）	21.2（11）	17.0（9）	21.6（11）
頭痛	16.0（8）	10.0（5）	6.1（3）	13.7（7）	17.3（9）	7.5（4）	11.8（6）
四肢痛	8.0（4）	24.0（12）	12.2（6）	11.8（6）	15.4（8）	9.4（5）	5.9（3）
尿路感染	6.0（3）	10.0（5）	8.2（4）	11.8（6）	7.7（4）	17.0（9）	13.7（7）
背部痛	18.0（9）	16.0（8）	24.5（12）	9.8（5）	15.4（8）	17.0（9）	23.5（12）
筋骨格痛	6.0（3）	18.0（9）	4.1（2）	3.9（2）	5.8（3）	7.5（4）	5.9（3）
悪心	6.0（3）	18.0（9）	6.1（3）	2.0（1）	3.8（2）	0（0）	2.0（1）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.15.0

デノスマブ投与期（投与 24～36 カ月）における有害事象の発現割合は、プラセボ群 75.6%（96/127 例）、Dmab 群 79.2%（99/125 例）であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群 8.7%、Dmab 群 12.0%、以下同順）、関節痛（3.9%、5.6%）、背部痛（2.4%、5.6%）であった。

再投与期（投与 36～48 カ月）において、全集団で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36　再投与期において全集団で 5%以上に発現した有害事象の発現状況（再投与期（投与 36～48 カ月）：安全性解析対象集団）

初期投与期（投与 0～24 カ月）	プラセボ			本剤			全集団（167 例）
継続投与期（投与 24～36 カ月）	プラセボ	Dmab	合計（27 例）	プラセボ	Dmab	合計（140 例）	
再投与期（投与 36～48 カ月）	本剤 210 mg（12 例）	本剤 210 mg（15 例）		本剤 210 mg（72 例）	本剤 210 mg（68 例）		
すべての有害事象	100（12）	80.0（12）	88.9（24）	81.9（59）	85.3（58）	84.3（118）	84.4（141）
鼻咽頭炎	25.0（3）	20.0（3）	22.2（6）	11.1（8）	14.7（10）	12.9（18）	14.4（24）
インフルエンザ	16.7（2）	6.7（1）	11.1（3）	9.7（7）	10.3（7）	10.0（14）	10.2（17）
背部痛	16.7（2）	0（0）	7.4（2）	8.3（6）	11.8（8）	10.0（14）	9.6（16）
関節痛	16.7（2）	0（0）	7.4（2）	6.9（5）	11.8（8）	9.3（13）	9.0（15）
高血圧	16.7（2）	6.7（1）	11.1（3）	4.2（3）	8.8（6）	6.4（9）	7.2（12）
下痢	16.7（2）	0（0）	7.4（2）	2.8（2）	7.4（5）	5.0（7）	5.4（9）
四肢痛	8.3（1）	13.3（2）	11.1（3）	5.6（4）	2.9（2）	4.3（6）	5.4（9）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.16.1

追跡期（投与 48～72 カ月）において Zol 群で 10%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37　追跡期において Zol 群で 10%以上に発現した有害事象の発現状況（追跡期（投与 48～72 カ月）：安全性解析対象集団）

事象名	無治療群（51 例）	Zol 群（87 例）
すべての有害事象	72.5（37）	83.9（73）
インフルエンザ様疾患	0（0）	16.1（14）
筋肉痛	0（0）	13.8（12）
関節痛	3.9（2）	12.6（11）
インフルエンザ	2.0（1）	12.6（11）
鼻咽頭炎	7.8（4）	11.5（10）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.18.1

死亡例は、初期投与期の投与 0～12 カ月において、プラセボ群に 1 例（結腸癌）及び本剤 70 mg Q1M 群に 1 例（術後イレウス）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。初期投与期の投与 12～24 カ月、デノスマブ投与期（投与 24～36 カ月）及び再投与期（投与 36～48 カ月）において、死亡例は認められなかった。追跡期（投与 48～72 カ月）において、死亡例は無治療群に 1 例（心肺停止）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、初期投与期の投与 0～12 カ月において、プラセボ群 14.0%（7/50 例）、本剤 70 mg Q1M 群 10.0%（5/50 例）、本剤 140mg Q1M 群 2.1%（1/48 例）、本剤 210 mg Q1M 群 9.8%（5/51 例）、本剤 140 mg Q3M 群 7.5%（4/53 例）、本剤 210 mg Q3M 群 3.8%（2/53 例）、ALN 群 7.8%（4/51 例）、TPTD 群 9.3%（5/54 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。初期投与期の投与 12～24 カ月間において、プラセボ群 9.3%（4/43 例）、本剤 70 mg Q1M 群 9.5%（4/42 例）、本剤 140 mg Q1M 群 13.6%（6/44 例）、本剤 210 mg Q1M 群 2.2%（1/46 例）、本剤 140 mg Q3M 群 12.8%（6/47 例）、本剤 210 mg Q3M 群 4.3%（2/47 例）、ALN-本剤 140 mg Q1M 群 8.3%（4/48 例）に認められ、本剤 140 mg Q3M 群の 1 例（腎結石症）は副作用と判断された。デノスマブ投与期（投与 24～36 カ月）において、プラセボ群 5.5%（7/127 例：プラセボ/プラセボ群 2 例、本剤/プラセボ群 3 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/プラセボ群 2 例）及び Dmab 群 6.4%（8/125 例：プラセボ/Dmab 群 1 例、本剤/Dmab 群 7 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。再投与期（投与 36～48 カ月）において、プラセボ/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 6.7%（1/15 例）、本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 4.2%（3/72 例）、本剤/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 4.4%（3/68 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。追跡期（投与 48～72 カ月）において、無治療群 15.7%（8/51 例）、Zol 群 13.8%（12/87 例）に認められ、Zol 群の 1 例（虹彩毛様体炎）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、初期投与期の投与 0～12 カ月において、プラセボ群 4.0%（2/50 例）、本剤群 70 mg Q1M 群 4.0%（2/50 例）、本剤 140 mg Q1M 群 2.1%（1/48 例）、本剤 210 mg Q1M 群 3.9（2/51 例）、本剤 210 mg Q3M 群 1.9%（1/53 例）、ALN 群 3.9%（2/51 例）、TPTD 群 5.6%（3/54 例）に認められ、本剤 140 mg Q1M 群の 1 例（四肢痛）、本剤 210 mg Q1M 群の 1 例（浮動性めまい/感覚鈍麻/筋痙縮/錯感覚）及び TPTD 群の 1 例（浮動性めまい）は副作用と判断された。初期投与期の投与 12～24 カ月において、プラセボ群 2.3%（1/43 例）、本剤 70 mg Q1M 群 2.4%（1/42 例）、本剤 140 mg Q1M 群 4.5%（2/44 例）、本剤 210 mg Q1M 群 2.2%（1/46 例）、本剤 140 mg Q3M 群 4.3%（2/47 例）、本剤 210 mg Q3M 群 2.1%（1/47 例）、ALN-本剤群 2.1%（1/48 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。デノスマブ投与期（投与 24～36 カ月）において、プラセボ群 1.6%（2/127 例：本剤/プラセボ群 1 例、ALN-本剤 140 mg Q1M/プラセボ群 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。再投与期（投与 36～48 カ月）において、プラセボ/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 6.7%

（1/15 例）、本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群 2.8%（2/72 例）、本剤/Dmab/本剤 210 mg Q1M 群 1.5%（1/68 例）に認められ、本剤/プラセボ/本剤 210 mg Q1M 群の 2 例（アレルギー性皮膚炎/注射部位発疹、注射部位発疹）は副作用と判断された。追跡期（投与 48～72 カ月）において、投与（治験）中止に至った有害事象は認められなかった。

心電図及びバイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

7.2 国際共同第 III 相試験

7.2.1 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1：20070337 試験＜2012 年 3 月～2016 年 12 月＞）

日本人及び外国人[37]閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 6600 例：各群 3300 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（薬物動態については、「6.2.2.4　閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。主な選択基準は、大腿骨近位部骨折の既往歴又は重度の椎体骨折若しくは 3 つ以上の中等度の椎体骨折がなく、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.5 超－2.5 以下の 55～90 歳の閉経後女性とされた。なお、血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 未満、アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清 iPTH 濃度が基準値範囲外の被験者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最大 35 日間）、二重盲検期（12 カ月間）、非盲検期（12 カ月間）及び延長投与期（12 カ月間）から構成された。なお、以下では、非盲検期までの成績を記載する。

用法・用量は、二重盲検期ではプラセボ又は本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回、腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下投与とされ、非盲検期及び延長投与期ではいずれの投与群においてもデノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回皮下投与とされた。なお、スクリーニング時に血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 以上 40 ng/mL 以下の場合は、50000～60000 IU のビタミン D[31]を治験薬の初回投与の 1 週間以内に投与することとされ（初期負荷）、40 ng/mL 超の場合は、治験担当医師の判断により初期負荷が実施された。試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500～1000 mg/日以上）及びビタミン D[31]（600～800 IU/日以上）が経口投与された。以下では、二重盲検期のみの成績を示す場合はプラセボ群及び本剤群と表記し、非盲検期も含む成績を示す場合はプラセボ/Dmab 群及び本剤/Dmab 群と表記した。

無作為化された 7180 例（プラセボ群 3591 例（うち日本人 245 例）、本剤群 3589 例（うち日本人 247 例））全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された[38]7157 例（プラセボ群 3576 例（うち日本人 244 例）、本剤群 3591 例（うち日本人 245 例））が安全性解析対象集団とされた。二重盲検期における治験中止例は 790 例で、その内訳はプラセボ群 386 例（同意撤回 253 例（うち日本人 15 例）、有害事象 39 例（うち日本人 8 例）、死亡 20 例、追跡不能 21 例、コンプライアンス不良 16 例、選択・除外基準違反 6 例（うち日本人 1 例）、治験実施計画逸脱 3 例、代替治療が必要とされた症例 2 例、医師等の判断 2 例（うち日本人 1 例）、その他 24 例）、本剤群 404 例（同意撤回 261 例（うち日本人 22 例）、有害事象 39 例（うち日本人 5 例）、死亡 27 例（うち日本人 1 例）、追跡不能 22 例、コンプライアンス不良 9 例（うち日本人 1 例）、選択・除外基準違反 7 例（うち日本人 3 例）、治験実施計画逸脱 2 例、代替治療が必要とされた症例 2 例、医師等の判断 1 例、その他

37) 米国、ポーランド、チェコ共和国、ハンガリー、リトアニア、エストニア、ラトビア、ルーマニア、英国、デンマーク、ドイツ、スペイン、スイス、ベルギー、コロンビア、ブラジル、アルゼンチン、ドミニカ共和国、メキシコ、香港、インド、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド

38) 二重盲検期（12 カ月間）では二重盲検期に 1 回以上治験薬が投与された被験者、全治療期（24 カ月間）では二重盲検期及び非盲検期にそれぞれ 1 回以上治験薬が投与された被験者とされた。

34 例）であった。非盲検期における治験中止例は 364 例で、その内訳は、プラセボ/Dmab 群 173 例（同意撤回 61 例（うち日本人 4 例）、死亡 24 例、コンプライアンス不良 17 例、有害事象 14 例、追跡不能 21 例（うち日本人 1 例）、医師等の判断 13 例（うち日本人 1 例）、選択・除外基準違反 2 例、治験実施計画逸脱 1 例、その他 20 例）、本剤/Dmab 群 191 例（同意撤回 85 例（うち日本人 9 例）、死亡 22 例（うち日本人 1 例）、医師等の判断 19 例（うち日本人 2 例）、追跡不能 27 例（うち日本人 2 例）、有害事象 8 例（うち日本人 3 例）、コンプライアンス不良 6 例、代替治療の必要性 2 例、選択・除外基準違反 1 例、治験実施計画逸脱 1 例、その他 20 例（うち日本人 2 例））であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 及び 24 カ月時における新規椎体骨折の発生率は表 38 のとおりであり、全集団においていずれの時点でも本剤/Dmab 群でプラセボ/Dmab 群に対して有意な骨折発生率の低下が認められた。

表 38　新規椎体骨折発生率（有効性解析対象集団 [a)]）

全集団	プラセボ/Dmab 群（3591 例）	本剤/Dmab 群（3589 例）	リスク比 [b)]［95%信頼区間］	p 値 [c)]
投与 12 カ月時	1.8（59/3322）	0.5（16/3321）	0.27［0.16, 0.47］	＜0.001
投与 24 カ月時	2.5（84/3327）	0.6（21/3325）	0.25［0.16, 0.40］	＜0.001
日本人部分集団	プラセボ/Dmab 群（245 例）	本剤/Dmab 群（247 例）	リスク比 [b)]［95%信頼区間］	
投与 12 カ月時	3.7（9/243）	1.7（4/237）	0.45［0.15, 1.33］	
投与 24 カ月時	4.5（11/243）	1.7（4/237）	0.37［0.13, 1.09］	

骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、LOCF
a) ベースライン及びベースライン後に 1 回以上椎体骨折の評価を実施された被験者が対象とされた。
b) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。
c) 投与を主効果、年齢及び既存椎体骨折の有無を共変量としたロジスティック回帰モデルを用い、スコア検定により算出、有意水準両側 5%

主な副次評価項目である投与 12 及び 24 カ月時における椎体骨折の発生率並びに Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折等の累積発生率は、表 39 及び表 40 のとおりであった。また、ベースラインからの骨密度変化率は表 41 のとおりであった。

表 39　椎体骨折発生率（有効性解析対象集団 [a)]）

全集団		プラセボ/Dmab 群（3591 例）	本剤/Dmab 群（3589 例）	リスク比 [b)]［95%信頼区間］
椎体骨折（新規＋増悪）[c)]	投与 12 カ月時	1.8（59/3322）	0.5（17/3321）	0.29［0.17, 0.49］
	投与 24 カ月時	2.5（84/3327）	0.7（22/3325）	0.26［0.16, 0.42］
複数の椎体骨折（新規＋増悪）[d)]	投与 12 カ月時	0.3（9/3322）	＜0.1（1/3321）	0.11［0.01, 0.87］
	投与 24 カ月時	0.5（17/3327）	＜0.1（1/3325）	0.06［0.01, 0.44］
日本人部分集団		プラセボ/Dmab 群（245 例）	本剤/Dmab 群（247 例）	リスク比 [b)]［95%信頼区間］
椎体骨折（新規＋増悪）[c)]	投与 12 カ月時	3.7（9/243）	2.1（5/237）	0.56［0.20, 1.54］
	投与 24 カ月時	4.5（11/243）	2.1（5/237）	0.47［0.17, 1.26］
複数の椎体骨折（新規＋増悪）[d)]	投与 12 カ月時	1.6（4/243）	0.4（1/237）	0.28［0.03, 2.42］
	投与 24 カ月時	2.5（6/243）	0.4（1/237）	0.19［0.02, 1.54］

骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、LOCF
a) ベースライン及びベースライン後に 1 回以上椎体骨折の評価を実施された被験者が対象とされた。
b) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。
c) 新規椎体骨折及び椎体骨折の悪化、d) 複数の新規椎体骨折又は椎体骨折の悪化

表 40　Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折等の累積発生率（FAS）

全集団		プラセボ/Dmab 群（3591 例）	本剤/Dmab 群（3589 例）	ハザード比 a)［95%信頼区間］
臨床骨折 b)	投与 12 カ月時	2.5（90/3591）	1.6（58/3589）	0.64［0.46, 0.89］
	投与 24 カ月時	4.1（147/3591）	2.8（99/3589）	0.67［0.52, 0.87］
すべての非椎体骨折	投与 12 カ月時	2.1（75/3591）	1.6（56/3589）	0.75［0.53, 1.05］
	投与 24 カ月時	3.6（129/3591）	2.7（96/3589）	0.75［0.57, 0.97］
主要な非椎体骨折 c)	投与 12 カ月時	1.5（55/3591）	1.0（37/3589）	0.67［0.44, 1.02］
	投与 24 カ月時	2.8（101/3591）	1.9（67/3589）	0.67［0.49, 0.91］
大腿骨近位部骨折	投与 12 カ月時	0.4（13/3591）	0.2（7/3589）	0.54［0.22, 1.35］
	投与 24 カ月時	0.6（22/3591）	0.3（11/3589）	0.50［0.24, 1.04］
主要な骨粗鬆症性骨折 d)	投与 12 カ月時	1.8（63/3591）	1.1（38/3589）	0.60［0.40, 0.90］
	投与 24 カ月時	3.1（110/3591）	1.9（68/3589）	0.62［0.46, 0.84］
日本人部分集団		プラセボ/Dmab 群（245 例）	本剤/Dmab 群（247 例）	ハザード比 a)［95%信頼区間］
臨床骨折 b)	投与 12 カ月時	4.5（11/245）	2.0（5/247）	0.50［0.17, 1.44］
	投与 24 カ月時	6.1（15/245）	2.8（7/247）	0.52［0.21, 1.27］
すべての非椎体骨折	投与 12 カ月時	3.3（8/245）	1.6（4/247）	0.54［0.16, 1.80］
	投与 24 カ月時	4.9（12/245）	2.4（6/247）	0.54［0.20, 1.45］
主要な非椎体骨折 c)	投与 12 カ月時	1.2（3/245）	0.8（2/247）	0.75［0.13, 4.51］
	投与 24 カ月時	2.4（6/245）	1.2（3/247）	0.56［0.14, 2.26］
大腿骨近位部骨折	投与 12 カ月時	0.4（1/245）	0（0/247）	－
	投与 24 カ月時	0.8（2/245）	0（0/247）	－
主要な骨粗鬆症性骨折 d)	投与 12 カ月時	2.0（5/245）	1.2（3/247）	0.69［0.16, 2.88］
	投与 24 カ月時	2.9（7/245）	1.6（4/247）	0.66［0.19, 2.27］

累積骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、LOCF、－：未算出

a) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした層化 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

b) 臨床椎体骨折及び臨床非椎体骨折を含む、c) 骨盤、大腿骨遠位部、脛骨近位部、肋骨、上腕骨近位部、前腕及び大腿骨近位部骨折、d) 大腿骨近位部、手関節及び上腕骨の非椎体骨折並びに臨床椎体骨折

表 41　ベースラインからの骨密度変化率（%）（有効性解析対象集団 a)）

全集団	投与群	ベースライン時の T スコア	投与 12 カ月時の変化率	投与 24 カ月時の変化率
腰椎（L1-L4）	プラセボ/Dmab 群	－2.71±1.04（3174 例）	0.4［0.2, 0.5］（3148 例）	5.5［5.3, 5.7］（2877 例）
	本剤/Dmab 群	－2.73±1.04（3170 例）	13.1［12.8, 13.3］（3151 例）	16.6［16.3, 16.8］（2861 例）
大腿骨近位部	プラセボ/Dmab 群	－2.46±0.47（3251 例）	0.3［0.1, 0.4］（3210 例）	3.2［3.1, 3.3］（2918 例）
	本剤/Dmab 群	－2.48±0.47（3238 例）	6.0［5.9, 6.2］（3197 例）	8.5［8.3, 8.7］（2903 例）
大腿骨頸部	プラセボ/Dmab 群	－2.74±0.30（3251 例）	0.3［0.1, 0.5］（3210 例）	5.5［5.2, 5.7］（3197 例）
	本剤/Dmab 群	－2.75±0.28（3238 例）	5.5［5.2, 5.7］（3197 例）	7.3［7.0, 7.5］（2903 例）
日本人部分集団	投与群	ベースライン時の T スコア	投与 12 カ月時の変化率	投与 24 カ月時の変化率
腰椎（L1-L4）	プラセボ/Dmab 群	－2.45±0.83（230 例）	0.3［－0.2, 0.7］（230 例）	7.3［6.7, 7.8］（205 例）
	本剤/Dmab 群	－2.42±0.90（217 例）	15.2［14.4, 16.0］（216 例）	20.2［19.3, 21.2］（190 例）
大腿骨近位部	プラセボ/Dmab 群	－2.44±0.47（241 例）	0.5［0.1, 0.9］（241 例）	2.9［2.4, 3.4］（205 例）
	本剤/Dmab 群	－2.45±0.48（234 例）	5.3［4.8, 5.8］（232 例）	7.9［7.2, 8.5］（200 例）
大腿骨頸部	プラセボ/Dmab 群	－2.82±0.30（241 例）	0.8［0.2, 1.5］（241 例）	3.6［2.8, 4.4］（205 例）
	本剤/Dmab 群	－2.84±0.31（234 例）	5.4［4.7, 6.1］（232 例）	7.9［6.9, 8.8］（200 例）

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］、LOCF

投与群、年齢、既存椎体骨折の有無、骨密度のベースライン値、DXA の機種、DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用を共変量とした共分散分析

a) ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上測定値が得られている被験者が解析対象とされた。

安全性について、二重盲検期における全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（二重盲検期（12 カ月間）：安全性解析対象集団）

事象名	全集団			
	プラセボ群（3576 例）		本剤群（3581 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.7（2850）	13.8（494）	78.4（2806）	16.6（596）
関節痛	12.0（429）	1.7（62）	13.0（467）	2.0（72）
鼻咽頭炎	12.2（438）	1.0（34）	12.8（459）	1.0（36）
背部痛	10.6（378）	0.6（20）	10.5（375）	0.7（24）
四肢痛	8.4（302）	1.1（38）	7.8（279）	1.6（56）
転倒	8.9（318）	0（0）	7.1（254）	＜0.1（1）
頭痛	5.7（205）	0.5（19）	6.5（233）	0.6（22）
高血圧	7.2（259）	0.2（6）	6.3（225）	0.2（7）
ウイルス性上気道感染	6.3（277）	0.6（21）	5.8（206）	0.8（28）
変形性関節症	6.2（220）	0.3（10）	5.2（186）	0.2（8）
インフルエンザ	5.1（182）	0.1（4）	4.7（169）	＜0.1（2）
事象名	日本人部分集団			
	プラセボ群（244 例）		本剤群（245 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.9（190）	7.0（17）	81.6（200）	7.8（19）
鼻咽頭炎	25.8（63）	0（0）	29.4（72）	0.1（1）
背部痛	7.0（17）	0.8（2）	10.6（26）	0.4（1）
便秘	7.4（18）	0（0）	7.8（19）	0（0）
挫傷	5.7（14）	0（0）	7.8（19）	0（0）
転倒	7.0（17）	0（0）	6.1（15）	0（0）
変形性関節症	6.1（15）	0（0）	5.7（14）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.18.1

また、二重盲検期及び非盲検期において、全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（二重盲検期＋非盲検期（24 カ月間）：安全性解析対象集団）

事象名	全集団			
	プラセボ/Dmab 群（3576 例）		本剤/Dmab 群（3581 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	85.8（3069）	15.6（557）	85.3（3053）	18.2（65.3）
関節痛	15.8（565）	1.9（67）	16.3（585）	2.2（79）
鼻咽頭炎	15.3（546）	1.0（36）	15.6（557）	1.1（39）
背部痛	14.4（516）	0.6（22）	12.9（463）	0.7（26）
転倒	12.8（457）	0（0）	10.8（387）	＜0.1（1）
四肢痛	10.2（363）	1.1（39）	10.1（362）	1.6（59）
高血圧	9.8（352）	0.2（6）	9.2（328）	0.3（9）
頭痛	6.7（241）	0.6（22）	7.6（272）	0.7（26）
変形性関節症	8.3（298）	0.3（10）	7.6（272）	0.3（10）
筋骨格痛	6.1（192）	0.9（32）	6.4（228）	0.9（31）
ウイルス性上気道感染	7.0（249）	0.6（21）	6.2（223）	0.8（28）
上気道感染	6.3（225）	0.2（7）	6.2（221）	0.1（4）
インフルエンザ	6.1（217）	0.1（5）	5.9（211）	＜0.1（2）
尿路感染	6.3（226）	0.2（8）	5.7（204）	0.1（4）
浮動性めまい	5.4（192）	0.6（21）	5.4（194）	0.6（23）
筋痙縮	5.1（181）	0.4（13）	5.3（189）	0.6（22）
便秘	5.3（188）	0.3（9）	4.8（171）	0.2（6）

表 43　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（二重盲検期＋非盲検期（24 カ月間）：安全性解析対象集団）（続き）

事象名	日本人部分集団			
	プラセボ/Dmab 群（244 例）		本剤/Dmab 群（245 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	88.1（215）	10.2（25）	87.3（214）	9.8（24）
鼻咽頭炎	33.2（81）	0（0）	37.6（92）	0.4（1）
背部痛	11.1（27）	0.8（2）	12.2（30）	0.4（1）
便秘	8.6（21）	0（0）	11.0（27）	0（0）
挫傷	9.4（23）	0（0）	11.8（29）	0（0）
転倒	9.8（24）	0（0）	10.6（26）	0（0）
変形性関節症	10.7（26）	0（0）	9.0（22）	0.4（1）
関節痛	5.7（14）	0.8（2）	6.1（15）	0.4（1）
高血圧	4.9（12）	0.4（1）	6.1（15）	0.4（1）
湿疹	7.0（17）	0.4（1）	6.5（16）	0（0）
齲歯	4.5（11）	0（0）	5.7（14）	0（0）
浮動性めまい	4.9（12）	0（0）	5.3（13）	1.2（3）
歯周炎	4.9（12）	0（0）	5.3（13）	0.4（1）
関節周囲炎	6.6（16）	0（0）	4.5（11）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.18.1

死亡例は、二重盲検期において、プラセボ群 23 例、本剤群 29 例に認められ、プラセボ群の 1 例（突然死）及び本剤群の 1 例（深部静脈血栓症）は副作用と判断された。日本人では、本剤群 1 例（うっ血性心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。非盲検期において、プラセボ/Dmab 群 24 例、本剤/Dmab 群 23 例に認められ、本剤/Dmab 群の 1 例（肺の悪性新生物）は副作用と判断された。日本人では、本剤/Dmab 群 1 例（多臓器不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、二重盲検期において、プラセボ群 8.7%（312/3576 例）、本剤群 9.6%（344/3581 例）に認められ、このうちプラセボ群 13 例（慢性腎臓病 2 例、肺の悪性新生物/突然死、胆汁うっ滞/肝細胞損傷、女性乳癌、眼球内黒色腫、直腸癌第 2 期、憩室穿孔、急性膵炎、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常、うっ血性心不全、気管支拡張症）及び本剤群 16 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ウイルス性肝炎、細菌性咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、乾癬、斑状皮疹、喉頭扁平上皮癌、形質細胞性骨髄腫、腹痛、非心臓性胸痛、過敏症、トランスアミナーゼ上昇、深部静脈血栓症）は副作用と判断された。日本人では、プラセボ群 6.6%（16/244 例）、本剤群 6.1%（15/245 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。非盲検期において、プラセボ/Dmab 群 9.0%（279/3112 例[39)]）、本剤/Dmab 群 9.0%（279/3087 例[39)]）に認められ、プラセボ/Dmab 群 7 例（帯状疱疹、細菌性肺炎、形質細胞性骨髄腫、結腸腺癌、大動脈弁狭窄、心房細動、顎痛）及び本剤/Dmab 群 15 例（四肢膿瘍、蜂巣炎、血管中心性リンパ腫、胃癌、肺の悪性新生物、膵癌、大腸ポリープ（日本人）、歯痛、粘膜乾燥、悪性貧血（日本人）、白内障、変形性関節症（日本人）、顎骨壊死（日本人）、認知障害、慢性閉塞性肺疾患）は副作用と判断された。日本人では、プラセボ/Dmab 群 6.9%（15/218 例）、本剤/Dmab 群 9.5%（20/211 例）に認められ、本剤/Dmab 群の 4 例が副作用と判断された。

39) 非盲検期に治験薬が 1 回以上投与された患者における発現割合

投与中止に至った有害事象は、二重盲検期において、プラセボ群 2.6%（94/3576 例）、本剤群 2.9%（103/3581 例）に認められ、プラセボ群 46 例[40]及び本剤群 54 例[41]が副作用と判断された。日本人では、プラセボ群 4.9%（12/244 例）、本剤群 2.9%（7/245 例）に認められ、プラセボ群 4 例及び本剤群 2 例は副作用と判断された。非盲検期において、プラセボ/Dmab 群 0.5%（16/3112 例）、本剤/Dmab 群 0.6%（19/3087 例）に投与中止に至った有害事象が認められ、プラセボ/Dmab 群 4 例（湿疹/疲労/浮腫/異物感/尿閉/視力低下/顎痛/関節腫脹、発疹、顎痛、腹痛）及び本剤/Dmab 群 6 例（血管中心性リンパ腫、膵癌、四肢痛、消化不良、帯状疱疹、錯感覚）は副作用と判断された。日本人では、プラセボ/Dmab 群 0%（0/218 例）、本剤/Dmab 群 1.4%（3/211 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

心電図及びバイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

7.2.2　男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-6：20110174 試験＜2014 年 6 月～2016 年 4 月＞）

日本人及び外国人[42]男性骨粗鬆症患者（目標被験者数 225 例：本剤群 150 例、プラセボ群 75 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（薬物動態については、「6.2.2.5　男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照）。主な選択基準は、大腿骨近位部骨折の既往歴がなく、以下の①又は②の基準を満たす 55～90 歳の男性とされた（①腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 以下、②腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－1.5 以下、かつ脆弱性の非椎体骨折又は椎体骨折の既往歴あり）。なお、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.5 以下、又は血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 未満、アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清 iPTH 濃度が基準値範囲外の被験者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最大 35 日間）、治療期（12 カ月間）、追跡期（3 カ月間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回、腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下投与とされた。なお、スクリーニング時に血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 以上 40 ng/mL 以下の場合は、50000～60000 IU のビタミン D[31]を治験薬の初回投与の 1 週間以内に投与することとされ（初期負荷）、40 ng/mL 超の場合、治験担当医師の判断により初期負荷が実施された。試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500～1000 mg/日以上）及びビタミン D[31]（600～800 IU/日以上）が経口投与された。

無作為化された 245 例（プラセボ群 82 例（うち日本人 9 例）、本剤群 163 例（うち日本人 18 例））全例が FAS とされ、1 回以上治験薬が投与された 244 例（プラセボ群 81 例（うち日本人 9 例）、本剤群

---

40) 筋骨格痛 4 例、うっ血性心不全、全身性そう痒症、各 2 例、関節痛/無力症/浮動性めまい/倦怠感/発熱、関節痛/紅斑/疲労、脊椎痛/関節痛/下痢、無力症/多汗症/感覚鈍麻、背部痛/筋骨格痛（日本人）、筋力低下/傾眠、関節痛/筋肉痛、ほてり/頻脈、健忘/非心臓性胸痛、筋骨格痛/脊椎痛、浮動性めまい/骨痛、肝細胞損傷/胆汁うっ滞、下痢/疲労、注射部位内出血/注射部位疼痛、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、肝機能検査異常、リウマチ性多発筋痛、肝酵素上昇、女性乳癌、筋痙縮、そう痒性皮疹、四肢痛（日本人）、湿疹（日本人）、背部痛（日本人）、直腸癌第 2 期、注射部位疼痛、筋肉痛、肺の悪性新生物、眼の母斑、咳嗽、浮動性めまい、疲労、憩室穿孔、動悸、皮膚病変、変形性関節症、慢性腎臓病、各 1 例

41) 関節痛、アレルギー性皮膚炎、四肢痛、各 3 例、骨痛、疲労、悪心、筋骨格痛、各 2 例、労作性呼吸困難/頭痛/感覚鈍麻/非心臓性胸痛/変形性関節症/疼痛/四肢痛/全身性そう痒症、下腹部痛/上腹部痛/下痢/嘔吐/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（日本人）、関節痛/関節障害/背部痛（日本人）、注射部位紅斑/傾眠/皮膚乾燥、筋力低下/四肢痛、腹部痛/悪心、呼吸困難/動悸、関節痛/筋肉痛、骨痛/四肢痛、背部痛/四肢痛、四肢痛/脊椎痛、下痢/頻尿、そう痒症/発疹、過敏症、胸痛、多形紅斑、胃食道噴流性疾患、全身性エリテマトーデス、頭痛、心房粗動、発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、胃腸出血、耳鳴、喉頭扁平上皮癌、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、加齢黄斑変性、皮膚障害、喘息、注射部位疼痛、斑状皮疹、注射部位反応、筋骨格硬直、歯の障害、肋軟骨炎、各 1 例

42) 米国、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、ポーランド、ロシア、スイス、コロンビア、メキシコ

163 例（うち日本人 18 例））が安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の骨密度測定値を有する 236 例（プラセボ群 79 例（うち日本人 9 例）、本剤群 157 例（うち日本人 18 例））が主たる有効性解析対象集団とされた。治療期における治験中止例は 14 例（すべて非日本人）で、その内訳はプラセボ群 3 例（同意撤回 1 例、追跡不能 1 例、死亡 1 例）、本剤群 11 例（同意撤回 7 例、選択・除外基準違反 2 例、追跡不能 1 例、死亡 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率は表 44 のとおりであり、全集団において本剤群でプラセボ群に対して有意な増加が認められた。

表 44　ベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（有効性解析対象集団）

全集団	プラセボ群（79 例）	本剤群（157 例）	群間差	p 値 a)
ベースライン時の T スコア	−2.31±1.44	−2.19±1.16	−	−
ベースラインからの変化率（%）	1.2［0.2, 2.2］	12.1［11.2, 13.0］	10.9［9.6, 12.2］	＜0.0001
日本人部分集団	プラセボ群（9 例）	本剤群（18 例）	群間差	
ベースライン時の T スコア	−2.15±2.62	−2.46±1.07	−	
ベースラインからの変化率（%）	1.7［−1.6, 5.0］	13.5［10.7, 16.4］	11.8［7.2, 16.4］	

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］、LOCF、−：未算出
投与群、骨密度のベースライン値、テストステロンのベースライン値及び地域を主効果、DXA の機種及び DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用を共変量とした共分散分析
a) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目であるベースラインから投与 6 及び投与 12 カ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部における骨密度変化率は表 45 のとおりであった。

表 45　ベースラインから投与 6 及び 12 カ月時までの骨密度変化率（有効性解析対象集団）

全集団		プラセボ群	本剤群	群間差
腰椎（L1-L4）	ベースライン時の T スコア	−2.31±1.44（79 例）	−2.19±1.16（157 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	0.3［−0.6, 1.2］（78 例）	9.0［8.2, 9.7］（156 例）	8.7［7.6, 9.7］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	1.2［0.2, 2.2］（78 例）	12.1［11.2, 13.0］（156 例）	10.9［9.6, 12.2］
大腿骨近位部	ベースライン時の T スコア	−1.92±0.66（79 例）	−1.91±0.60（158 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	0.2［−0.2, 0.7］（78 例）	1.6［1.2, 2.0］（157 例）	1.4［0.8, 2.0］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	−0.5［−1.1, 0.1］（79 例）	2.5［2.1, 2.9］（158 例）	3.0［2.3, 3.7］
大腿骨頸部	ベースライン時の T スコア	−2.30±0.52（79 例）	−2.33±0.52（158 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	0.0［−0.7, 0.7］（78 例）	1.2［0.6, 1.8］（157 例）	1.3［0.4, 2.1］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	−0.2［−1.0, 0.6］（79 例）	2.2［1.5, 2.9］（158 例）	2.4［1.5, 3.3］
日本人部分集団		プラセボ群	本剤群	群間差
腰椎（L1-L4）	ベースライン時の T スコア	−2.15±2.62（9 例）	−2.46±1.07（18 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	−1.2［−4.5, 2.1］（9 例）	10.5［7.7, 13.3］（18 例）	11.7［7.1, 16.3］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	1.7［−1.6, 5.0］（9 例）	13.5［10.7, 16.4］（18 例）	11.8［7.2, 16.4］
大腿骨近位部	ベースライン時の T スコア	−2.37±0.47（9 例）	−2.15±0.46（18 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	1.3［−0.6, 3.1］（9 例）	1.0［−0.1, 2.0］（18 例）	−0.3［−2.5, 2.0］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	0.9［−1.0, 2.7］（9 例）	2.1［0.9, 3.3］（18 例）	1.2［−1.1, 3.6］
大腿骨頸部	ベースライン時の T スコア	−2.49±0.17（9 例）	−2.40±0.37（18 例）	−
	投与 6 カ月時の変化率（%）	1.0［−0.5, 2.6］（9 例）	1.0［−0.6, 2.5］（18 例）	−0.1［−2.4, 2.3］
	投与 12 カ月時の変化率（%）	0.8［−1.4, 3.0］（9 例）	1.4［−0.3, 3.1］（18 例）	0.6［−2.3, 3.5］

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］、LOCF、−：未算出
投与群、骨密度のベースライン値、テストステロンのベースライン値及び地域を主効果、DXA の機種及び DXA の機種と骨密度のベースライン値の交互作用を共変量とした共分散分析

安全性について、治療期における全集団のいずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 46 のとおりであった。日本人部分集団における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 88.9%（8/9 例）及び 0%（0/9 例）、本剤群 77.8%（14/18 例）及び 0%（0/18 例）であり、日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 22.2%（2/9 例）、本剤群 38.9%（7/18 例）、以下同順）、便秘（11.1%（1/9 例）、16.7%（3/18 例））、咽頭炎（0%（0/9 例）、11.1%（2/18 例））、細菌性上気道感染（22.2%（2/9 例）、5.6%（1/18 例））、扁桃炎（22.2%（2/9 例）、0%（0/18 例））であり、副作用は認められなかった。

表 46　いずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（81 例）		本剤群（163 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.2（65）	8.6（7）	75.5（123）	11.7（19）
鼻咽頭炎	27.2（22）	1.2（1）	21.5（35）	0.6（1）
背部痛	4.9（4）	0（0）	7.4（12）	0（0）
高血圧	6.2（5）	0（0）	7.4（12）	0（0）
頭痛	7.4（6）	0（0）	6.1（10）	1.2（2）
便秘	1.2（1）	0（0）	5.5（9）	0.6（1）
関節痛	8.6（7）	0（0）	4.9（8）	0（0）
変形性関節症	1.2（1）	0（0）	4.9（8）	0（0）
処置による疼痛	7.4（6）	0（0）	4.9（8）	0.6（1）
四肢痛	2.5（2）	0（0）	3.7（6）	0（0）
良性前立腺肥大症	0（0）	0（0）	3.1（5）	0.6（1）
咳嗽	1.2（1）	0（0）	3.1（5）	0（0）
浮動性めまい	1.2（1）	0（0）	3.1（5）	0.6（1）
転倒	2.5（2）	0（0）	3.1（5）	0（0）
インフルエンザ様疾患	0（0）	0（0）	3.1（5）	0（0）
筋骨格痛	0（0）	0（0）	3.1（5）	0.6（1）
肺炎	0（0）	0（0）	3.1（5）	0（0）
上気道感染	4.9（4）	0（0）	3.1（5）	0（0）
下痢	4.9（4）	1.2（1）	2.5（4）	0.6（1）
注射部位疼痛	0（0）	0（0）	2.5（4）	2.5（4）
咽頭炎	1.2（1）	0（0）	2.5（4）	0（0）
筋痙縮	6.2（5）	1.2（1）	1.8（3）	0（0）
筋肉痛	6.2（5）	0（0）	1.8（3）	0.6（1）
疲労	4.9（4）	1.2（1）	1.2（2）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.18.1

死亡例は、治療期においてプラセボ群に 1 例（死亡）及び本剤群に 2 例（心肺停止及び死亡）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人において死亡例は認められなかった。また、追跡期において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、治療期においてプラセボ群 12.3%及び本剤群 12.9%に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人では、プラセボ群 1 例（心臓弁膜症）、本剤群 2 例（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、胆嚢炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。追跡期において、重篤な有害事象はプラセボ群 1 例及び本剤群 3 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、治療期においてプラセボ群 1.2%（1/81 例）及び本剤群 3.1%（5/163 例）に認められ、このうち本剤群 2 例（浮動性めまい、頭痛/非心臓性胸痛）は副作用と判断された。日本人では投与中止に至った有害事象は認められなかった。追跡期において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

心電図及びバイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

7.3　海外第 III 相試験

7.3.1　海外第 III 相製剤間比較試験（CTD5.3.5.1-4：20120156 試験＜2013 年 12 月～2014 年 12 月＞）

閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 272 例：プラセボ群 50 例、本剤 70 mg/mL 群 111 例、本剤 90 mg/mL 群 111 例）を対象に、臨床試験用製剤である本薬 70 mg/mL 製剤及び市販予定製剤である本薬 90 mg/mL 製剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ポーランド及びチェコ共和国で実施された。主な選択基準は、大腿骨近位部骨折の既往歴がなく、脆弱性骨折の既往又は骨折の臨床的危険因子を 2 つ以上有し（骨折の臨床的危険因子：①70 歳以上、②腰椎、大腿骨近位部

又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.0 以下、③喫煙、④アルコール 1 日 3 杯以上、⑤両親の脆弱性骨折の既往歴、⑤体重が 56 kg 以下）、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 以下の 55～90 歳の閉経後女性とされた。なお、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－3.5 以下、又は血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 未満、アルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清 iPTH 濃度が基準値範囲外の被験者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（最大 35 日間）、治療期（6 カ月間）、追跡期（3 カ月間）から構成された。

用法・用量は、本薬 70 mg/mL 製剤（210 mg）若しくはそのプラセボ（プレフィルドシリンジ 3 本）、又は本薬 90 mg/mL 製剤（210 mg）若しくはそのプラセボ（プレフィルドシリンジ 2 本）を 1 カ月に 1 回、腹部、大腿部、上腕部のいずれかに皮下投与とされた。なお、スクリーニング時に血清 25(OH)ビタミン D が 20 ng/mL 以上 40 ng/mL 以下の場合、50000～60000 IU のビタミン D[31]を治験薬の初回投与の 1 週間以内に投与することとされ（初期負荷）、40 ng/mL 超の場合、治験担当医師の判断により初期負荷が実施された。試験期間を通して、基礎治療薬として、カルシウム（500～1000 mg/日以上）及びビタミン D[31]（600～800 IU/日以上）が経口投与された。

無作為化された 294 例（プラセボ群 53 例、本剤 70 mg/mL 群 118 例、本剤 90 mg/mL 群 123 例）全例が FAS とされ、治験薬が投与された 294 例（プラセボ群 52 例[43]、本剤 70 mg/mL 群 119 例[43]、本剤 90 mg/mL 群 123 例）全例が安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、ベースライン値及びベースライン後に 1 つ以上の骨密度測定値を有する 273 例（プラセボ群 46 例、本剤 70 mg/mL 群 110 例、本剤 90 mg/mL 群 117 例）が主たる有効性解析対象集団とされた。治療期における治験中止例は 15 例で、その内訳はプラセボ群 6 例（同意撤回 5 例、追跡不能 1 例）、本剤 70 mg/mL 群 5 例（同意撤回 4 例、追跡不能 1 例）、本剤 90 mg/mL 群 4 例（同意撤回 3 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 6 カ月時までの腰椎骨密度変化率は表 47 のとおりであった。本剤 70 mg/mL 群と本剤 90 mg/mL 群の変化率の差とその 95%信頼区間は、－0.4［－1.5, 0.7］%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（－2.0%[44]）を上回っていたことから、本剤 90 mg/mL 群の本剤 70 mg/mL 群に対する非劣性が示された。

なお、感度解析として実施された Per Protocol Set[45]におけるベースラインから投与 6 カ月時までの腰椎骨密度変化率（最小二乗平均［95%信頼区間］）は、プラセボ群 0.7［－0.5, 2.0］%、本剤 70 mg/mL 群 9.6［8.8, 10.4］%、本剤 90 mg/mL 群 9.3［8.5, 10.0］%であり、本剤 70 mg/mL 群と本剤 90 mg/mL 群の群間差とその 95%信頼区間は－0.3［－1.5, 0.8］%であった。

表 47　ベースラインから投与 6 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（有効性解析対象集団）

	プラセボ群 （46 例）	本剤 70 mg/mL 群 （110 例）	本剤 90 mg/mL 群 （117 例）	本剤 70 mg/mL 群と 本剤 90 mg/mL 群の群間差
ベースライン時の T スコア	－2.83±1.06	－2.96±0.97	－3.04±0.70	－
ベースラインからの変化率（%）	0.8［－0.4, 2.1］	9.6［8.8, 10.4］	9.2［8.4, 10.0］	－0.4［－1.5, 0.7］

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］、LOCF、－：未算出
投与群及び腰椎（L1-L4）骨密度のベースライン時の T スコアを主効果とした共分散分析

43) プラセボ群に割り付けられたものの、誤って本剤 70 mg/mL 製剤が 1 回投与された症例については、安全性解析対象集団では本剤 70 mg/mL 製剤群として取り扱った。

44) 海外第 II 相試験（20060326 試験）における 70 mg/mL 濃度製剤を用いた本剤 210 mg Q1M 群とプラセボ群の投与 6 カ月時の腰椎骨密度のベースラインからの変化率の群間差に基づき、群間差 7.95［6.6, 9.3］%の 95%信頼区間の下限値の 30%の値として設定された。

45) 主な有効性解析対象集団のうち、割付けされた治験薬を 5 回以上投与され、選択・除外基準に抵触しなかった 269 例（プラセボ群 44 例、本剤 70 mg/mL 群 109 例、本剤 90 mg/mL 群 116 例）が Per Protocol Set とされた。

主な副次評価項目である大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインから投与 6 カ月時までの骨密度変化率は表 48 のとおりであった。

表 48　大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインから投与 6 カ月時までの骨密度変化率（有効性解析対象集団）

		プラセボ群 （46 例）	本剤 70 mg/mL 群 （110 例）	本剤 90 mg/mL 群 （116 例）
大腿骨近位部	ベースライン時の T スコア	−2.07±0.67	−1.81±0.69	−1.85±0.64
	ベースラインからの変化率（%）	−0.0［−0.9, 0.8］	3.9［3.4, 4.4］	3.4［2.9, 4.0］
大腿骨頸部	ベースライン時の T スコア	−2.31±0.54	−2.13±0.62	−2.03±0.60
	ベースラインからの変化率（%）	−0.5［−1.5, 0.5］	3.1［2.5, 3.8］	2.6［2.0, 3.3］

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］、LOCF
投与群及び腰椎（L1-L4）骨密度のベースライン時の T スコアを主効果とした共分散分析

安全性について、治療期においていずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 49　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 （52 例）		本剤 70 mg/mL 群 （119 例）		本剤 90 mg/mL 群 （123 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	57.7（30）	19.2（10）	54.6（65）	19.3（23）	58.5（72）	18.7（23）
鼻咽頭炎	5.8（3）	0（0）	7.6（9）	0.8（1）	15.4（19）	0（0）
尿路感染	1.9（1）	0（0）	0.8（1）	0.8（1）	5.7（7）	0（0）
注射部位紅斑	0（0）	0（0）	1.7（2）	1.7（2）	5.7（7）	5.7（7）
注射部位疼痛	0（0）	0（0）	5.9（7）	5.9（7）	2.4（3）	2.4（3）
上気道感染	5.8（3）	0（0）	0.8（1）	0（0）	1.6（2）	0（0）
頭痛	5.8（3）	3.8（2）	1.7（2）	0（0）	1.6（2）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.17.1

死亡例は、治療期においてプラセボ群 1 例（死亡）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。追跡期において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、治療期においてプラセボ群 7.7%（4/52 例）、本剤 70 mg/mL 群 5.0%（6/119 例）、本剤 90 mg/mL 群 2.4%（3/123 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。追跡期において、プラセボ群 5.8%（3/52 例）、本剤 70 mg/mL 群 1.7%（2/119 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、本剤 90 mg/mL 群で重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、治療期においてプラセボ群 3.8%（2/52 例）、本剤 70 mg/mL 群 1.7%（2/119 例）、本剤 90 mg/mL 群 2.4%（3/123 例）に認められ、このうちプラセボ群 2 例（頭痛/変形性脊椎症、便秘/頭痛）、本剤 70 mg/mL 群 1 例（尿路の炎症）及び本剤 90 mg/mL 群 2 例（注射部位過敏反応 2 例）は副作用と判断された。

心電図及びバイタルサインについて、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

7.R.1.1　閉経後骨粗鬆症患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）での全集団における有効性に関し、主要評価項目である新規椎体骨折の発生率について、投与 12 カ月時で本剤群のプラセボ群に対する優越性及び投与 24 カ月時で本剤/Dmab 群のプラセボ/Dmab 群に対する優越性が示され、リスク比［95%信頼区間］はそれぞれ 0.27［0.16, 0.47］及び 0.25［0.16, 0.40］であった（表 38）。また、副次評価項目とされたすべての非椎体骨折の発生率について、

本剤群（投与 12 カ月時）及び本剤/Dmab 群（投与 24 カ月時）で対照群と比較して低値を示し、ハザード比［95%信頼区間］はそれぞれ 0.75［0.53, 1.05］及び 0.75［0.57, 0.97］であった（表 40）。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。骨粗鬆症に関する外因性民族的要因について、骨粗鬆症は低骨量と骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大する疾患であると国際的に定義されており、成因及び病態に大きな違いはない。日本人では、近年は椎体骨折の発生率が減少し、一方大腿骨近位部骨折の発生率が増加しており、骨折発生率の傾向は欧米人と近似してきている。診断基準について、WHO の骨粗鬆症の診断基準（WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level (Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004). Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007）及び国内の原発性骨粗鬆症の診断基準（J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-57）ではいずれも脆弱性骨折の有無及び骨密度の YAM（若年成人平均値）からの減少による判定を明記している。また、非外傷性椎体骨折の診断基準についても、国内外ともに X 線像に基づく椎体高の減少を指標に判定される。なお、各国の医療経済等を考慮してカットオフ値は異なるものの、国内外において低骨密度、骨粗鬆症性骨折の既往、グルココルチコイドの長期投与、年齢等の骨折リスク因子による主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の 10 年リスクを評価する FRAX（骨折リスク評価ツール）スコアが治療開始基準として取り入れられている。骨粗鬆症の予防及び治療の目的は骨折予防であり、治療法として食事療法、運動療法又は薬物療法があり、推奨摂取量等に国内外差はみられるが、十分なカルシウム及びビタミン D の摂取が重要とされている点は国際的に共通している。薬物療法の種類について、ビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体調節薬等の骨吸収抑制薬又はテリパラチド製剤（骨形成促進薬）が標準的に用いられており、国内外に大きな違いはない。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、日本人部分集団及び全集団におけるベースラインの被験者背景は表 50 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、主に体重及び BMI が低く、腰椎骨密度 T スコアが高い傾向にあった。

表 50　日本人部分集団及び全集団におけるベースラインの被験者背景（20070337 試験：FAS）

被験者背景			日本人部分集団		全集団	
			プラセボ群（245例）	本剤群（247例）	プラセボ群（3591例）	本剤群（3589例）
年齢（歳）			70.4±6.6	71.3±6.8	70.8±6.9	70.9±7.0
身長（cm）			150.6±5.5	150.2±5.6	153.1±7.4	153.2±7.3
体重（kg）			48.40±6.50	47.44±6.43	57.96±11.10	57.91±10.83
BMI（kg/m^2）			21.37±2.84	21.06±2.93	24.74±4.42	24.66±4.30
骨密度 Tスコア	腰椎		−2.45±0.82（232例）	−2.41±0.90（229例）	−2.71±1.04（3481例）	−2.72±1.04（3498例）
	大腿骨近位部		−2.44±0.47（245例）	−2.44±0.48（247例）	−2.46±0.47（3590例）	−2.48±0.47（3589例）
	大腿骨頸部		−2.82±0.30（245例）	−2.84±0.30（247例）	−2.74±0.29（3590例）	−2.76±0.28（3589例）
既存椎体骨折		あり	46（18.8）	59（23.9）	645（18.0）	672（18.7）
		なし	193（78.8）	186（75.3）	2839（79.1）	2795（77.9）
		不明	6（2.4）	2（0.8）	107（3.0）	122（3.4）
45歳以降の骨粗鬆症性骨折歴		あり	94（38.4）	95（38.5）	1258（35.0）	1270（35.4）
		なし	151（61.6）	152（61.5）	2333（65.0）	2319（64.6）
補正血清カルシウム値（mg/dL）			9.43±0.35（244例）	9.47±0.36（245例）	9.75±0.38（3584例）	9.73±0.38（3582例）
血清25(OH)ビタミンD値（ng/dL）			29.6±7.3（244例）	30.6±7.9（245例）	29.5±11.5（3584例）	29.6±10.6（3581例）

平均値±標準偏差、既存椎体骨折及び 45 歳以降の骨粗鬆症性骨折歴の有無：該当例数（割合%）

日本人部分集団における有効性について、主要評価項目である新規椎体骨折、副次評価項目である臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）及びすべての非椎体骨折等の発生率は、日本人部分集団では全集団と同様に、本剤群（投与 12 カ月時）及び本剤/Dmab 群（投与 24 カ月時）で対照群と比較して低かった（表 38 及び表 40）。また、副次評価項目であるベースラインから投与 12 及び 24 カ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、日本人部分集団では全集団と同様に、本剤群（投与 12 カ月時）及び本剤/Dmab 群（投与 24 カ月時）で対照群と比較して高かった（表 41）。全集団と日

本人部分集団間の被験者背景の違いによる有効性への影響について、ベースラインの BMI 及び腰椎骨密度 T スコアによる部分集団解析を検討した結果、日本人部分集団及び全集団において本剤の骨折抑制効果に部分集団間で大きな違いはなかった（表 51）。

表 51　被験者背景別の投与 12 カ月時における新規椎体骨折発生率（20070337 試験：有効性解析対象集団）

	日本人部分集団				全集団			
	被験者背景	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)]［95%信頼区間］	被験者背景	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)]［95%信頼区間］
BMI（kg/m^2）	19.8以下	2.5（2/81）	1.1（1/90）	0.45［0.04, 4.87］	22.5以下	2.0（22/1107）	0.5（6/1105）	0.26［0.11, 0.66］
	19.8超 22.4以下	5.8（5/86）	2.9（2/69）	0.50［0.10, 2.49］	22.5超 26.1以下	1.6（18/1145）	0.4（4/1123）	0.23［0.08, 0.67］
	22.4超	2.6（2/76）	1.3（1/78）	0.49［0.05, 5.26］	26.1超	1.8（19/1067）	0.6（6/1087）	0.31［0.12, 0.77］
腰椎骨密度 Tスコア	−3.0以下	6.9（4/58）	3.1（2/65）	0.45［0.08, 2.35］	−3.0以下	2.6（35/1337）	0.9（12/1402）	0.33［0.17, 0.62］
	−3.0超 −2.5以下	5.0（3/60）	0（0/47）	−	−3.0超 −2.5以下	1.8（11/619）	0（0/639）	−
	−2.5超	0.9（1/113）	0.9（1/109）	1.04［0.07, 16.37］	−2.5超	0.7（9/1272）	0.2（3/1205）	0.34［0.09, 1.27］

新規椎体骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、−：未算出
a) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。

以上より、本試験の全集団で本剤投与時の骨折抑制効果は認められ、日本人部分集団においても同様にその有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、主要評価項目である新規椎体骨折の発生率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることから、本剤の閉経後骨粗鬆症患者に対する骨折抑制効果は示されたと考える。

日本人における有効性については、検討された外因性民族的要因に関する内容について、大きく国内外で異なるものではなく、本剤の国際共同治験を評価するにあたって影響する因子は特段認められないと考える。20070337 試験における主要評価項目である投与 12 及び 24 カ月時の新規椎体骨折発生率について、日本人部分集団では全集団と比較しリスク比の点推定値は大きい傾向にあるものの、対照群と比べて本剤/Dmab 群で改善傾向が認められている点は日本人部分集団と全集団で同様である。さらに、各部位の骨密度変化率については日本人部分集団と全集団で大きな違いがないこと、日本人部分集団と全集団で差がある傾向にあった被験者背景に関する項目の部分集団解析について、部分集団間で大きな違いがなかったこと、並びに海外第 II 相試験（20060326 試験）及び国内第 II 相試験（20101291 試験）においては腰椎骨密度変化率に関する用量反応関係に同様の傾向が認められたことから、日本人閉経後骨粗鬆症患者においても全集団と同様に骨折抑制効果は期待できると考える。なお、内因性民族的要因について、日本人においては外国人と比較して本剤の曝露量が高い傾向が認められたが（「6.R.1　国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、上記の 20070337 試験に関する結果を踏まえると、認められた本剤の曝露量の差は有効性に特段影響を及ぼさないものと考えられる。

7.R.1.2　男性骨粗鬆症患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）での全集団における有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表 44）。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。20110174 試験での日本人部分集団及び全集団におけるベースラインの被験者背景は表 52 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、主に体重、BMI 及び大腿骨近位部骨密度 T スコアが低い傾向にあった。

表 52　日本人部分集団及び全集団におけるベースラインの被験者背景（20110174 試験：FAS）

被験者背景		日本人部分集団		全集団	
		プラセボ群（9例）	本剤群（18例）	プラセボ群（82例）	本剤群（163例）
年齢（歳）		75.3±3.0	75.0±7.0	71.5±6.9	72.4±7.4
身長（cm）		162.8±6.7	161.3±9.0	168.6±8.0	168.4±9.1
体重（kg）		53.22±6.33	57.62±7.12	70.84±13.58	71.74±13.43
BMI（kg/m^2）		20.17±2.78	22.18±2.49	24.84±3.99	25.23±3.82
骨密度 Tスコア	腰椎	−2.15±2.62	−2.46±1.07	−2.33±1.41	−2.22±1.19
	大腿骨近位部	−2.37±0.47	−2.15±0.46	−1.92±0.65	−1.92±0.59
	大腿骨頸部	−2.49±0.17	−2.40±0.37	−2.30±0.52	−2.34±0.52
補正血清カルシウム値（mg/dL）		9.53±0.23	9.59±0.39	9.62±0.33	9.59±0.33
血清25(OH)ビタミンD値（ng/dL）		26.7±6.8	26.9±4.8	28.1±5.9	28.9±8.5

平均値±標準偏差

有効性について、ベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、日本人部分集団で全集団と同様に、本剤群でプラセボ群と比較して高かった（表 45）。全集団と日本人部分集団間の被験者背景の違いによる有効性への影響について、ベースラインの BMI 及び大腿骨近位部骨密度 T スコアによる部分集団解析を検討した結果、日本人部分集団及び全集団においてベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率はいずれの部分集団においても一貫して増加しており（表 53）、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率においても同様の傾向が認められた。

表 53　被験者背景別の投与 12 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（%）（2011174 試験：有効性解析対象集団）

	日本人部分集団			全集団			
	被験者背景	プラセボ群（9例）	本剤群（18例）	被験者背景	プラセボ群（79例）	本剤群（157例）	群間差
BMI（kg/m^2）	21.7以下	2.3（−0.3, 5.9）（6例）	10.8（7.6, 29.9）（8例）	23.2以下	1.0［−0.9, 2.9］（26例）	13.8［11.9, 15.8］（53例）	12.9［10.6, 15.1］
	21.7超	−2.5（−3.4, 5.8）（3例）	16.3（11.2, 18.8）（10例）	23.2超 26.6以下	0.9［−0.7, 2.6］（27例）	12.6［11.0, 14.2］（53例）	11.7［9.4, 13.9］
				26.6超	1.9［0.1, 3.7］（26例）	9.4［8.1, 10.6］（51例）	7.5［5.4, 9.6］
大腿骨近位部骨密度Tスコア	−2.5以下	1.1, 5.4（2例）	14.9（10.6, 23.6）（4例）	−2.5以下	−3.0［−7.1, 1.2］（14例）	13.3［10.5, 16.1］（21例）	16.3［11.6, 20.9］
	−2.5超	0.0（−3.4, 5.9）（7例）	11.9（5.2, 21.8）（14例）	−2.5超	1.7［0.6, 2.7］（65例）	11.9［10.9, 12.8］（136例）	10.2［8.9, 11.5］

中央値（最小値, 最大値）、最小二乗平均値［95%信頼区間］（評価例数）、3 例未満の場合は個々の値

以上より、日本人部分集団については被験者数が少数であったため結果解釈には限界があるが、本試験の全集団で本剤投与時の骨密度増加作用は認められ、日本人部分集団においても同様にその効果は期待できると考える。

次に、男性骨粗鬆症患者における骨折抑制効果に関して、20110174 試験における骨密度変化率を、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）と比較した。なお、健康成人を対象とした 20[redacted]1180 試験[46]及び 20[redacted]0277 試験において、薬物動態及び安全性について男性と女性で大きな違いがないことから、20110174 試験では 20070337 試験と同じ用法・用量を用いて検討している。男性（20110174 試験）及び女性（20070337 試験）におけるベースライン時の被験者背景を比較した結果、身長、体重以外では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインの骨密度 T スコアが男性で女性と比較して高い傾向にあったことを除き、試験間で大きな違いはなかった（表 54）。

46) 外国人健康成人の男女（目標被験者数：136 例）を対象に、製法 B の原薬を用いて製造した PFS（70 mg/mL）製剤及び PFS（120 mg/mL）製剤を 210 mg 単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価することを目的として実施された第 I 相臨床試験。

表 54　男性（20110174 試験）及び女性（20070337 試験）におけるベースライン時の被験者背景

被験者背景		男性（20110174試験）		女性（20070337試験）	
		プラセボ群（82例）	本剤群（163例）	プラセボ群（3591例）	本剤群（3589例）
年齢（歳）		71.5±6.9	72.4±7.4	70.8±6.9	70.9±7.0
身長（cm）		168.6±8.0	168.4±9.1	153.1±7.4	153.2±7.3
体重（kg）		70.84±13.58	71.74±13.43	57.96±11.10	57.91±10.83
BMI（kg/m^2）		24.84±3.99	25.23±3.82	24.74±4.42	24.66±4.30
骨密度Tスコア	腰椎	−2.33±1.41（82例）	−2.22±1.19（163例）	−2.71±1.04（3481例）	−2.72±1.04（3498例）
	大腿骨近位部	−1.92±0.65（82例）	−1.92±0.59（163例）	−2.46±0.47（3590例）	−2.48±0.47（3589例）
	大腿骨頸部	−2.30±0.52（82例）	−2.34±0.52（163例）	−2.74±0.29（3590例）	−2.76±0.28（3589例）
補正血清カルシウム値（mg/dL）		9.62±0.33（82例）	9.59±0.33（163例）	9.75±0.38（3584例）	9.73±0.38（3582例）
血清25(OH)ビタミンD値（ng/dL）		28.1±5.9（82例）	28.9±8.5（163例）	29.5±11.5（3584例）	29.6±10.6（3581例）

平均値±標準偏差

男性（20110174 試験）及び女性（20070337 試験）におけるベースラインから投与 12 カ月時までの骨密度変化率は、表 55 のとおりであった。両試験において、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度が本剤群でプラセボ群と比較して増加した。骨密度変化率は、20070337 試験の本剤群で 20110174 試験の本剤群と比較して大きかったが、女性では男性と比較してベースラインの骨密度 T スコアが低かったことが理由と考えられた。

表 55　男性（20110174 試験）及び女性（20070337 試験）におけるベースラインから投与 12 カ月時までの骨密度変化率（%）
（有効性解析対象集団）

評価部位	男性（20110174試験）		女性（20070337試験）	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
腰椎（L1-L4）	1.2［0.2, 2.2］（79例）	12.1［11.2, 13.0］（157例）	0.4［0.2, 0.5］（3148例）	13.1［12.8, 13.3］（3151例）
大腿骨近位部	−0.5［−1.1, 0.1］（79例）	2.5［2.1, 2.9］（158例）	0.3［0.1, 0.4］（3210例）	6.0［5.9, 6.2］（3197例）
大腿骨頸部	−0.2［−1.0, 0.6］（79例）	2.2［1.5, 2.9］（158例）	0.3［0.1, 0.5］（3210例）	5.5［5.2, 5.7］（3197例）

最小二乗平均値［95%信頼区間］（評価例数）

以上より、男性骨粗鬆症患者における骨密度増加効果は閉経後骨粗鬆症患者と類似しており、男性骨粗鬆症患者においても骨折抑制効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることから、本剤の男性骨粗鬆症患者に対する骨密度増加作用は示されたと考える。

日本人における有効性については、本剤の国際共同治験を評価するにあたって影響する因子は特段認められていないと考える点（「7.R.1.1　閉経後骨粗鬆症患者における有効性について」の項を参照）に加え、20110174 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率について日本人部分集団と全集団で大きな違いがないこと、及び日本人部分集団と全集団で差がある傾向にあった被験者背景に関する項目の部分集団解析において、いずれの部分集団でも腰椎骨密度の増加が認められていることから、日本人男性骨粗鬆症患者においても全集団と同様に骨密度増加作用は期待できると考える。

また、男性骨粗鬆症患者における骨折抑制効果について、男性骨粗鬆症患者と閉経後骨粗鬆症患者での骨密度変化率の比較から、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率が男性骨粗鬆症患者で小さい傾向が認められた原因は必ずしも明らかではないが、いずれの患者においてもプラセボ群と比べて本剤群で増加していること、さらに、腰椎では閉経後骨粗鬆症患者と同程度の変化率が認められていることを踏まえると、男性骨粗鬆症患者でも一定の有効性は期待できると考える。

7.R.1.3　抗体産生による有効性への影響について

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）及び男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）の本剤群において、投与開始後 15 カ月時までの抗体産生の有無別のベースラインからの腰椎骨密度変化率について検討した結果、抗体産生の有無別で大きな違いはなかった（表 56）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率についても同様の傾向が認められた。

表 56　抗体産生の有無別の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率（20070337 試験の本剤群 a)、20110174 試験の本剤群 b)）

	評価項目	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性
20070337試験	ベースライン時のTスコア	−2.7±1.0（2534例）	−2.8±1.0（636例）	−2.7±1.0（25例）
	投与12カ月時の変化率（%）	13.1±6.0（2510例）	13.1±5.9（631例）	11.6±5.0（25例）
	投与24カ月時の変化率（%）	16.7±7.0（2267例）	16.7±7.2（588例）	15.1±7.7（23例）
20110174試験	ベースライン時のTスコア	−2.2±1.2（125例）	−2.2±1.2（32例）	−3.0（1例）
	投与6カ月時の変化率（%）	9.0±4.7（124例）	9.2±4.0（32例）	14.1（1例）
	投与12カ月時の変化率（%）	12.7±5.9（117例）	12.7±5.1（30例）	18.9（1例）

平均値±標準偏差（評価例数）
a) ベースライン及び投与 24 カ月時までの腰椎骨密度測定値と、投与 15 カ月時までの抗体データを有する被験者
b) ベースライン及び投与 12 カ月時までの腰椎骨密度測定値と、投与 15 カ月時までの抗体データを有する被験者

海外第 II 相試験（20060326 試験）では、初期投与期（投与 0〜24 カ月）における抗薬物抗体及び中和抗体陽性の被験者割合に用量及び投与間隔に関連した傾向はみられなかった。投与開始後 27 カ月時までの抗体産生の有無別のベースラインからの腰椎骨密度変化率について検討した結果、抗体産生の有無別で大きな違いはなかった（表 57）。再投与期（投与 36〜48 カ月）における抗体産生の有無別のベースラインからの腰椎骨密度変化率について検討した結果､少数の抗薬物抗体陽性例での検討ではあるが、抗薬物抗体陽性例で抗薬物抗体陰性例と比較して低くなる傾向はなかった（表 58）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率についても同様の傾向が認められた。

表 57　抗体産生の有無別の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率（20060326 試験の初期投与期の本剤群 a)）

	本剤70 mg Q1M群（49例）			本剤140 mg Q1M群（48例）			本剤210 mg Q1M群（50例）		
	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性
ベースライン時のTスコア	−2.4±0.6（36例）	−2.2±1.1（13例）	—	−2.2±0.8（41例）	−2.4±0.3（7例）	—	−2.3±0.6（42例）	−2.5±0.7（8例）	−1.5（1例）
投与24カ月時の変化率（%）	7.1±4.4（27例）	7.5±3.9（11例）	—	12.7±4.6（36例）	12.3±2.8（7例）	—	14.8±5.9（40例）	16.5±3.8（8例）	20.9（1例）
	本剤140 mg Q3M群（52例）			本剤210 mg Q3M群（53例）					
	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性			
ベースライン時のTスコア	−2.4±0.7（37例）	−2.7±0.7（15例）	−2.9±0.3（5例）	−2.3±0.7（36例）	−2.1±0.7（17例）	−2.0±0.6（5例）			
投与24カ月時の変化率（%）	6.3±2.8（31例）	6.4±4.8（12例）	3.5±3.7（4例）	8.3±4.9（32例）	6.8±3.5（16例）	5.7±4.1（5例）			

平均値±標準偏差（評価例数）、−：該当なし
a) ベースライン及び投与 24 カ月時までの腰椎骨密度測定値と、投与 27 カ月時までの抗体データを有する被験者

表 58　抗体産生の有無別の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率（20060326 試験の再投与期 a)）

	本剤210 mg Q1M/Dmab/本剤210 mg群（16例）		本剤210 mg Q1M/プラセボ/本剤210 mg群（19例）		プラセボ/Dmab/本剤210 mg群（16例）		プラセボ/プラセボ/本剤210 mg群（12例）	
	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性
ベースライン時のTスコア	−2.3±0.6（14例）	−3.3, −2.6（2例）	−2.4±0.5（16例）	−2.5±0.9（3例）	−2.3±0.5（12例）	−2.5±0.4（4例）	−2.3±0.7（9例）	−2.3±0.6（3例）
投与48カ月時の変化率（%）	21.9±7.7（12例）	18.3, 28.9（2例）	17.1±7.9（13例）	19.8±3.0（3例）	8.8±4.1（10例）	13.3±3.1（3例）	9.4±4.5（8例）	19.2, 19.3（2例）

平均値±標準偏差（評価例数）、3 例未満の場合は個々の値
a) ベースライン及び投与 48 カ月時までの腰椎骨密度測定値と、投与 48 カ月時までの抗体データを有する被験者
再投与期では、抗薬物抗体陽性例のうち中和抗体陽性例は本剤 210 mg Q1M/プラセボ/本剤 210 mg 群の 1 例であったため、中和抗体別の解析は行われていない。

国内第 II 相試験（20101291 試験）において、投与開始後 15 カ月時までの抗薬物抗体及び中和抗体陽性の被験者割合に用量に関連した傾向はみられなかった。投与開始後 15 カ月時までの抗体産生の有無別の腰椎骨密度のベースラインからの変化率について検討した結果、抗体産生の有無別で大きな違いはなかった（表 59）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部骨密度変化率についても同様の傾向が認められた。

表 59　抗体産生の有無別の腰椎（L1-L4）骨密度のベースラインからの変化率（20101291 試験の本剤群 a)）

	本剤70 mg群（63例）			本剤140 mg群（63例）			本剤210 mg群（63例）		
	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性	抗薬物抗体陰性	抗薬物抗体陽性	中和抗体陽性
ベースライン時のTスコア	−2.7±0.6（43例）	−2.8±0.4（20例）	−2.9±0.6（3例）	−2.6±0.7（41例）	−2.7±0.6（22例）	−3.0±0.3（5例）	−2.7±0.4（48例）	−2.7±0.4（15例）	−3.0（1例）
投与6カ月時の変化率（%）	6.4±2.8（43例）	6.2±2.6（20例）	7.1±1.2（3例）	10.1±4.4（41例）	10.5±3.1（22例）	10.1±3.4（5例）	12.8±5.0（48例）	13.0±6.8（15例）	18.1（1例）
投与12カ月時の変化率（%）	8.5±4.1（39例）	7.9±2.2（18例）	5.3, 8.0（2例）	13.3±5.1（41例）	12.8±4.6（22例）	9.0±4.5（5例）	17.0±5.1（45例）	16.6±7.2（14例）	20.4（1例）

平均値±標準偏差（評価例数）
a) ベースライン及び投与 12 カ月時までの腰椎骨密度測定値と、投与 15 カ月時までの抗体データを有する被験者

海外第 III 相製剤間比較試験（20120156 試験）において、投与開始後 9 カ月時までの抗薬物抗体及び中和抗体陽性の被験者割合について、臨床試験用製剤である本薬 70 mg/mL 濃度製剤と市販予定製剤である本薬 90 mg/mL 濃度製剤で大きな違いはなかった。

機構は、臨床試験によっては抗薬物抗体又は中和抗体陽性例が限られているため厳密な検討は困難であるものの、国内外の臨床試験では抗体産生例においても本剤投与による有効性が期待できる傾向にあることを確認した。

7.R.2　安全性について

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）における安全性について、投与 12 及び 24 カ月時までの日本人部分集団及び全集団における有害事象の発現状況は表 60 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであり、いずれも集団間で大きな違いはなかった。

表 60　日本人部分集団及び全集団における有害事象の発現状況（20070337 試験：安全性解析対象集団）

二重盲検期（12カ月間）	日本人部分集団		全集団	
	プラセボ群（244例）	本剤群（245例）	プラセボ群（3576例）	本剤群（3581例）
すべての有害事象	77.9（190）	81.6（200）	79.7（2850）	78.4（2806）
すべての副作用	7.0（17）	7.8（19）	13.8（494）	16.6（596）
重篤な有害事象	6.6（16）	6.1（15）	8.7（312）	9.6（344）
投与中止に至った有害事象	4.9（12）	2.9（7）	2.6（94）	2.9（103）
治験中止に至った有害事象	3.7（9）	2.4（6）	1.4（50）	1.2（44）
死亡	0（0）	0.4（1）	0.6（23）	0.8（29）
二重盲検期＋非盲検期（24カ月間）	日本人部分集団		全集団	
	プラセボ Dmab 群（244例）	本剤/Dmab 群（245例）	プラセボ/Dmab 群（3576例）	本剤/Dmab 群（3581例）
すべての有害事象	88.1（215）	87.3（214）	85.8（3069）	85.3（3053）
すべての副作用	10.2（25）	9.8（24）	15.6（557）	18.2（653）
重篤な有害事象	11.5（28）	13.9（34）	15.1（540）	15.8（565）
投与中止に至った有害事象	4.9（12）	4.1（10）	3.1（110）	3.4（122）
治験中止に至った有害事象	3.7（9）	3.7（9）	1.6（56）	1.5（52）
死亡	0（0）	0.8（2）	1.3（47）	1.5（52）

発現割合%（発現例数）

日本人部分集団と全集団の間で異なる傾向が認められた被験者背景であるベースラインの BMI 及び腰椎骨密度 T スコアについて部分集団解析を行った結果、日本人部分集団及び全集団において投与 12 カ月時までの有害事象の発現割合はいずれの部分集団においても本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 61）。

表 61　被験者背景別の有害事象の発現状況（20070337 試験、二重盲検期（12 カ月間）：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団			全集団		
	被験者背景	プラセボ群（244例）	本剤群（245例）	被験者背景	プラセボ群（3576例）	本剤群（3581例）
BMI（kg/m^2）	19.8以下	73.2（60/82）	74.7（68/91）	22.5以下	77.4（913/1179）	78.9（935/1185）
	19.8超 22.4以下	76.7（66/86）	90.3（65/72）	22.5超 26.1以下	80.1（984/1229）	78.3（959/1224）
	22.4超	84.2（64/76）	81.7（67/82）	26.1超	81.5（950/1165）	77.8（906/1165）
腰椎骨密度 Tスコア	−3.0以下	81.0（47/58）	85.1（57/67）	−3.0以下	77.9（1115/1431）	77.3（1154/1492）
	−3.0超 −2.5以下	77.0（47/61）	81.3（39/48）	−3.0超 −2.5以下	80.5（540/671）	79.4（547/689）
	−2.5超	77.0（87/113）	80.7（92/114）	−2.5超	81.5（1115/1368）	80.0（1053/1317）

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

以上より、20070337 試験の安全性に日本人部分集団と全集団で大きな違いはないと考える。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団[47)]における有害事象の発現状況は、表 62 のとおりであった。有害事象の発現割合は投与群間で類似しており、本剤群でプラセボ群より 2%以上発現割合が高い有害事象はなかった。死亡例のうち副作用と判断されたのは 20070337 試験のプラセボ群 1 例（突然死）、本剤群 1 例（深部静脈血栓症）であった。また、発現時期別の有害事象の発現状況について、各発現時期及び投与群間で大きな違いはなかった。

47) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験（20070337、20060326 及び 20101291 試験）におけるプラセボ群及び本剤 210 mg 群の併合解析対象集団

表62　発現時期別の有害事象の発現状況（プラセボ及び本剤210 mg群の安全性併合解析対象集団）

	投与0～3カ月		投与3～6カ月		投与6～9カ月		投与9～12カ月		投与0～12カ月	
	プラセボ群（3689例）	本剤群（3695例）	プラセボ群（3556例）	本剤群（3558例）	プラセボ群（3456例）	本剤群（3463例）	プラセボ群（3372例）	本剤群（3381例）	プラセボ群（3689例）	本剤群（3695例）
すべての有害事象	50.7（1870）	52.1（1924）	49.2（1748）	49.4（1758）	47.7（1648）	45.9（1589）	46.1（1556）	43.2（1461）	79.6（2938）	78.4（2896）
すべての副作用	8.3（306）	9.7（360）	4.4（155）	5.6（201）	3.2（109）	4.5（156）	2.3（79）	3.0（102）	13.6（501）	16.3（604）
重篤な有害事象	3.0（109）	2.5（92）	2.7（95）	3.2（113）	2.3（81）	2.9（100）	2.3（79）	2.6（88）	8.8（323）	9.5（352）
投与中止に至った有害事象	1.5（56）	1.4（50）	0.6（20）	0.9（32）	0.3（12）	0.6（20）	0.3（9）	0.1（5）	2.6（96）	2.9（106）
治験中止に至った有害事象	0.7（26）	0.7（25）	0.3（11）	0.2（6）	0.1（5）	0.4（13）	0.2（8）	＜0.1（3）	1.4（50）	1.2（45）
死亡	＜0.1（2）	＜0.1（3）	0.3（9）	0.3（10）	0.3（10）	0.2（6）	＜0.1（3）	0.3（10）	0.7（24）	0.8（29）

発現割合%（発現例数）

さらに、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48)]における有害事象の単位時間あたりの発現例数は表 63 のとおりであり、有害事象の単位時間あたりの発現例数について用量に関連した傾向は認められなかった。

表 63　有害事象の発現状況（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団）

	プラセボ群（3741例）	本剤70 mg群（113例）	本剤140 mg群（112例）	本剤210 mg群（4155例）	本剤併合群（4485例）
すべての有害事象	215.4（2969）	263.5（99）	196.7（91）	209.0（3193）	211.2（3484）
すべての副作用	16.0（512）	18.1（22）	17.2（21）	20.5（697）	19.9（760）
重篤な有害事象	9.7（329）	10.3（15）	6.6（10）	10.3（379）	10.0（418）
投与中止に至った有害事象	2.8（99）	3.3（5）	1.9（3）	3.1（118）	3.0（130）
治験中止に至った有害事象	1.4（50）	1.3（2）	0.6（1）	1.2（45）	1.1（50）
死亡	0.7（24）	0.7（1）	0（0）	0.8（30）	0.7（31）

単位時間あたりの発現例数：発現例数/100 人・年（発現例数）

12 カ月を超える本剤長期投与時の安全性について、海外第 II 相試験（20060326 試験）の初期投与期（投与 0～24 カ月）の投与 0～12 カ月及び投与 12～24 カ月における有害事象の発現状況は、プラセボ群と本剤各群で同程度であった（表 64）。死亡例は投与 0～12 カ月において 2 例（プラセボ群 1 例：結腸癌、本剤 70 mg Q1M 群 1 例：術後イレウス）に認められたが、投与 12～24 カ月に死亡例は認められなかった。

表 64　20060326 試験の初期投与期（投与 0～24 カ月）における発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与 0～12 カ月								
	プラセボ群（50 例）	本剤 70 mg Q1M 群（50 例）	本剤 140 mg Q1M 群（48 例）	本剤 210 mg Q1M 群（51 例）	本剤 140 mg Q3M 群（53 例）	本剤 210 mg Q3M 群（53 例）	ALN 群（51 例）	TPTD 群（54 例）
すべての有害事象	90.0（45）	96.0（48）	87.5（42）	82.4（42）	81.1（43）	86.8（46）	86.4（44）	68.5（37）
すべての副作用	12.0（6）	38.0（19）	39.6（19）	13.7（7）	15.1（8）	13.2（7）	11.8（6）	22.2（12）
重篤な有害事象	14.0（7）	10.0（5）	2.1（1）	9.8（5）	7.5（4）	3.8（2）	7.8（4）	9.3（5）
投与中止に至った有害事象	4.0（2）	4.0（2）	2.1（1）	3.9（2）	0（0）	1.9（1）	3.9（2）	5.6（3）
治験中止に至った有害事象	0（0）	2.0（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1.9（1）

48) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（20070337 試験（12 カ月間）、20060326 試験（24 カ月間）、20101291 試験（12 カ月間）、20080289 試験（12 カ月間：脚注 51）参照）及び 20120156 試験（6 カ月間））におけるプラセボ群及び本剤群の併合解析対象集団

表 64　20060326 試験の初期投与期（投与 0～24 カ月）における発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

投与 12～24 カ月							
	プラセボ群（43 例）	本剤 70 mg Q1M 群（42 例）	本剤 140 mg Q1M 群（44 例）	本剤 210 mg Q1M 群（46 例）	本剤 140 mg Q3M 群（47 例）	本剤 210 mg Q3M 群（47 例）	ALN/本剤群（48 例）
すべての有害事象	83.7（36）	90.5（38）	88.6（39）	80.4（37）	89.4（42）	85.1（40）	93.8（45）
すべての副作用	2.3（1）	2.4（1）	6.8（3）	2.2（1）	4.3（2）	4.3（2）	12.5（6）
重篤な有害事象	7.0（3）	9.5（4）	13.6（6）	2.2（1）	12.8（6）	4.3（2）	10.4（5）
投与中止に至った有害事象	2.3（1）	2.4（1）	4.5（2）	2.2（1）	4.3（2）	0（0）	4.2（2）
治験中止に至った有害事象	0（0）	2.4（1）	2.3（1）	0（0）	0（0）	0（0）	2.1（1）

発現割合%（発現例数）
ALN：アレンドロン酸、TPTD：テリパラチド（遺伝子組換え）

男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）における安全性について、日本人部分集団及び全集団における有害事象の発現状況は表 65 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 4 例以上（日本人部分集団については 2 例以上）に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、「7.2.2　男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項及び表 46 に示したとおりであり、いずれも集団間で大きな違いはなかった。

表 65　日本人部分集団及び全集団における有害事象の発現状況（20110174 試験：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団		全集団	
	プラセボ群（9例）	本剤群（18例）	プラセボ群（81例）	本剤群（163例）
すべての有害事象	88.9（8）	77.8（14）	80.2（65）	75.5（123）
すべての副作用	0（0）	0（0）	8.6（7）	11.7（19）
重篤な有害事象	11.1（1）	11.1（2）	12.3（10）	12.9（21）
重篤な副作用	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	1.2（1）	3.1（5）
投与中止に至った副作用	0（0）	0（0）	0（0）	1.2（2）
死亡	0（0）	0（0）	1.2（1）	0.6（1）

発現割合%（発現例数）

日本人部分集団と全集団の間で異なる傾向が認められた被験者背景であるベースラインの BMI 及び大腿骨近位部の骨密度 T スコアについて部分集団解析を行った結果、日本人部分集団及び全集団において有害事象の発現割合はいずれの部分集団においても本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 66）。

表 66　被験者背景別の有害事象の発現状況（20110174 試験：安全性解析対象集団）

	日本人部分集団			全集団		
	被験者背景	プラセボ群（9例）	本剤群（18例）	被験者背景	プラセボ群（81例）	本剤群（163例）
BMI（kg/m^2）	21.7以下	83.3（5/6）	75.0（6/8）	23.2以下	74.1（20/27）	77.8（42/54）
	21.7超	100.0（3/3）	80.0（8/10）	23.2超 26.6以下	78.6（22/28）	73.2（41/56）
				26.6超	88.5（23/26）	75.5（40/53）
大腿骨近位部骨密度Tスコア	−2.5以下	50.0（1/2）	75.0（3/4）	−2.5以下	78.6（11/14）	81.8（18/22）
	−2.5超	100.0（7/7）	78.6（11/14）	−2.5超	80.6（54/67）	74.5（105/141）

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

以上より、日本人部分集団については被験者数が少数であったため結果の解釈には限界があるが、20110174 試験の安全性に日本人部分集団と全集団で大きな違いはないと考える。

なお、男性骨粗鬆症患者の本剤群（20110174 試験、表 65）における有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、閉経後骨粗鬆症患者の本剤群（12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団[47)]、表 62）と同程度であり、男性骨粗鬆症患者と閉経後骨粗鬆症患者における安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人においては、外国人と比較して曝露量が高くなる傾向が認められたものの（「6.R.1　国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、本剤投与時の安全性について有害事象の発現状況等を中心に検討した結果、国際共同第 III 相試験（20070337 及び 20110174 試験）において日本人部分集団と全集団との間に臨床的に問題となるような安全性上の違いはなかったことを確認した。また、申請者が説明するとおり、男性骨粗鬆症患者における安全性について、閉経後骨粗鬆症患者と比較して特段の懸念はないことを確認した。

本剤の作用機序、国内外の臨床試験成績を踏まえ、本剤投与時に注目すべき有害事象に関しては以下に個別に検討したが、以下の検討を踏まえた安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1　低カルシウム血症

申請者は、以下のように説明している。本剤投与後に骨形成が促進し基質石灰化のためのカルシウムの需要が増大する結果、血清カルシウム濃度が減少する可能性があることから、低カルシウム血症の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団 [47)]における低カルシウム血症関連事象[49)]は、プラセボ群 0/3689 例、本剤群 1/3695 例に認められた。本剤群で認められた 1 例について、20070337 試験の二重盲検期（12 カ月間）に低カルシウム血症の有害事象が報告され、非重篤で重症度は中等度であった。本症例は本剤投与開始後 336 日（本剤投与後 1 日）に重篤なうっ血性心不全で入院し、閉塞性肺疾患（重篤）、脳症、転倒、肺高血圧症を合併していた。本剤投与開始後 339 日（本剤投与後 4 日）に低カルシウム血症（測定値不明）を発現したが、治験薬との因果関係は否定され、カルシウム及びビタミン D 製剤が投与された。日本人被験者において、低カルシウム血症関連事象の発現は認められなかった。

骨折の危険性が高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 20080289 試験[50)]では、本剤群に低カルシウム血症関連事象が 3/218 例（血中カルシウム減少 2 例、低カルシウム血症 1 例）認められたが、いずれも非重篤であった。低カルシウム血症の 1 例は、本剤投与開始後 48 日（本剤投与後 19 日）に便秘及び無力症の有害事象とともに症候性低カルシウム血症が報告され、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。血中カルシウム減少の 2 例はそれぞれ本剤投与開始後 34 日（本剤投与後 34 日）及び 185 日（本剤投与後 37 日）に発現し、いずれも重症度は軽度かつ無症候性であり、治験薬との因果関係は否定された。投与中止又は治験中止に至った低カルシウム血症関連事象は認められなかった。

---

49) 以下の MedDRA（PT）に該当する事象：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、クボステック徴候、低カルシウム血症、低カルシウム血症性痙攣、トルソー徴候

50) 骨折の危険性の高い外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 400 例、各群 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するテリパラチド対照無作為化非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、スクリーニング前に 3 年間以上ビスホスホネート系薬剤（直近の 1 年間はアレンドロン酸 70 mg を週に 1 回又は同等の用法・用量）を経口投与されており、椎体骨折又は 50 歳超での非椎体骨折の既往歴を有し、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 以下の 55～95 歳の閉経後女性とされた。用法・用量は、本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回又はテリパラチド 20 μg を 1 日 1 回、皮下投与とされた。治療期は 12 カ月間とされた。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした海外 20110142 試験[51)]では、二重盲検期において低カルシウム血症関連事象が本剤群で 1/2040 例（低カルシウム血症）、アレンドロン酸群で 1/2014 例（低カルシウム血症）認められたが、いずれも非重篤であった。

海外第 II 相試験（20060326 試験）の初期投与期（投与 0～24 カ月）、海外第 III 相製剤間比較試験（20120156 試験）及び男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）では低カルシウム血症関連事象は認められなかった。

アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団[47)]では、投与 1 カ月時までに本剤群で最低値（中央値）が認められ、ベースラインから投与 1 カ月時までの変化率（中央値）は、プラセボ群で 0.0%、本剤群で－2.2%であったが、徐々に回復し、投与 12 カ月時ではプラセボ群 0.0%、本剤群－1.0%であった。また、アルブミン補正血清カルシウム濃度がベースラインから CTCAE[52)] Grade1 に該当する低下が認められた被験者は、プラセボ群 3/3689 例、本剤群 7/3695 例、Grade2 に該当する低下が認められた被験者数はプラセボ群 1/3689 例、本剤群 7/3695 例であり、本剤群において CTCAE Grade 3 又は 4 に該当するアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められた被験者はいなかった。上記のアルブミン補正血清カルシウム濃度低下が認められた被験者において、アルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められた時期に一定の傾向は認められなかった。また、20070337 試験の骨代謝マーカーサブスタディ[53)]におけるベースラインからのアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化率は表 67 のとおりであり、本剤群では投与 14 日から 1 カ月時点で最低値に達し、投与 6 カ月＋14 日までにベースライン値付近まで回復した。さらに、20070337 試験のカルシウムサブスタディ[54)]において、投与 14 日時にいずれの投与群でもアルブミン補正血清カルシウム濃度の 7.5 mg/dL 未満への低下は認められなかった。

---

51) 骨折の危険性の高い外国人閉経後骨粗鬆症患者（目標被験者数 4000 例、各群 2000 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するアレンドロン酸対照無作為化二重盲検及び非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、①1 箇所以上の中等度若しくは重度の椎体骨折又は 2 箇所以上の軽度の椎体骨折を有し、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.5 以下、②無作為化の 3～24 カ月前の大腿骨近位部骨折の既往歴又は 2 箇所以上の中等度若しくは重度の椎体骨折を有し、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度の T スコアが－2.0 以下の、55～90 歳の閉経後女性とされた。用法・用量は、二重盲検期（12 カ月間）において本剤 210 mg を 1 カ月に 1 回皮下投与又はアレンドロン酸 70 mg を週 1 回経口投与とされた後、全例にアレンドロン酸 70 mg を週 1 回経口投与とされた（本審査報告中では、それぞれ本剤/ALN 群及び ALN 継続群と記載した）。330 例以上に臨床骨折が生じ、かつ全例が 24 カ月間投与された時点にて主要解析を実施することとされた。試験期間は、440 例以上に非椎体骨折が生じる時点まで継続することとされた。

52) 低カルシウム血症の CTCAE Grade 分類：
Grade 1：アルブミン補正血清カルシウム濃度が 8.0 mg/dL 以上基準値下限未満又は血清イオン化カルシウム濃度が 1.0 mmol/L 以上基準値下限未満
Grade 2：アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満、血清イオン化カルシウム濃度が 0.9 mmol/L 以上 1.0 mmol/L 未満又は症状がある
Grade 3：アルブミン補正血清カルシウム濃度が 6.0 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 未満、血清イオン化カルシウム濃度が 0.8 mmol/L 以上 0.9 mmol/L 未満、又は入院を要する
Grade 4：アルブミン補正血清カルシウム濃度が 6.0 mg/dL 未満、血清イオン化カルシウム濃度が 0.8 mmol/L 未満、又は生命を脅かす

53) 骨代謝マーカーの検討を目的としたサブスタディ（目標被験者数約 150 例）が実施された。同意が得られた 130 例のうち、ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上測定値が得られている 129 例（プラセボ/Dmab 群 65 例、本剤/Dmab 群 64 例）が対象とされた。なお、日本人被験者は当該サブスタディには組み入れられなかった。

54) 低カルシウム血症の検討を目的としたカルシウムサブスタディ（目標被験者数約 920 例）が実施された。1687 例（プラセボ群 854 例、本剤群 833 例）が対象とされた。このうち日本人は 82 例（各群 41 例）組み入れられた。

表 67　アルブミン補正血清カルシウム濃度の変化率（%）（20070337 試験、骨代謝マーカーサブスタディ）

	ベースライン a)	投与 14 日	投与 1 カ月	投与 3 カ月	投与 3 カ月 ＋14 日	投与 6 カ月	投与 6 カ月 ＋14 日
プラセボ群	9.70 (8.7, 10.5) (65 例)	0.0 (－8.7, 9.2) (58例)	0.0 (－9.6, 13.8) (64例)	0.0 (－8.2, 10.3) (例)	－1.0 (－6.1, 11.5) (57例)	0.0 (－7.8, 11.5) (59例)	0.3 (－9.5, 9.2) (54例)
本剤群	9.70 (8.7, 10.5) (64 例)	－3.0 (－10.3, 4.7) (56例)	－3.1 (－10.0, 7.1) (60例)	－2.1 (－11.0, 4.3) (58例)	－2.1 (－9.7, 5.2) (57例)	－1.9 (－7.3, 5.3) (62例)	－1.0 (－8.4, 6.1) (56例)

中央値（最小値, 最大値）（評価例数）
a) 単位：mg/dL

閉経後骨粗鬆症を対象とした安全性併合解析対象集団[48]において、アルブミン補正血清カルシウム濃度の CTCAE Grade 1 以上に該当する低下について、単位時間あたりの発現例数（発現例数/100 人・年）は、プラセボ群 0.1、本剤 70 mg 群 1.3、本剤 140 mg 群 0.0、本剤 210 mg 群 0.7、本剤併合群 0.6 であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験では、本剤群におけるベースラインから投与 1 カ月時までのアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化率（中央値）はプラセボ群 0.0%、本剤群－2.2%であり、軽度の低下が認められたが、徐々に回復し、ベースラインから投与 12 カ月時ではプラセボ群－0.9%、本剤群－1.3%であった。アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインから CTCAE Grade 1 以上に該当する低下が本剤群の 1 例に認められた。

腎機能障害者における薬物動態試験（20110227 試験）では、低カルシウム血症が重度腎機能障害者の 1/8 例、ESRD 患者の 4/8 例に認められた。ESRD 患者の 1 例に投与開始後 6～7 日に CTCAE Grade3 に該当する低カルシウム血症が 2 件発現したが、いずれも無症候性であり、その他の事象はいずれも CTCAE Grade2 以下であった。また、アルブミン補正血清カルシウム濃度が最低値を示した時点におけるベースラインからの平均変化率（平均値）は、健康被験者で－1.9%（投与後 15 日）、重度腎機能障害者で－4.8%（投与後 22 日）、ESRD 患者で－12.9%（投与後 22 日）であった。

以上より、国内外の臨床試験成績において、本剤投与後に血清カルシウム濃度の一過性の低下が認められ、概ね投与 1 カ月時で最低値となる傾向が認められた。本剤群で低カルシウム血症関連事象の発現は少なく、ほとんどの事象は一過性で、無症候性であった。また、アルブミン補正血清カルシウム濃度で CTCAE Grade3 以上の低下が認められた被験者はいなかった。しかしながら、国内外の臨床試験で CTCAE Grade1 又は 2 のアルブミン補正血清カルシウム濃度低下を示した被験者が認められたこと、重度腎機能障害者又は ESRD 患者では低カルシウム血症が多く認められたこと、低カルシウム血症は悪化した場合重篤な転帰を辿る可能性があることから、低カルシウム血症の患者への投与を禁忌に設定し、本剤投与中には低カルシウム血症の徴候及び症状がないか観察する旨並びに医師の判断により適切なカルシウム及びビタミン D の補給を行う旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後において引き続き低カルシウム血症の発現状況について情報収集する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤投与時の有害事象としての低カルシウム血症の発現例は少なく、重篤又は重症度が重度の事象は認められなかった。しかしながら、低カルシウム血症の患者は除外されていたこと、また、試験期間を通して基礎治療薬としてカルシウム及びビタミン D が併用されていたことが、血清カルシウム濃度の維持に寄与していた可能性が考えられる。各試験において、特に本剤投与初期に一過性のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められていることも踏まえると、本剤投与による低カルシウム血症の発現については注意する必要がある。したがって、低カルシウム血症の患者への投与を禁忌とすること、低カルシウム血症やマグネシウム、iPTH

等の骨・ミネラル代謝障害がある場合には本剤投与前にあらかじめ治療を行う旨、低カルシウム血症の治療や予防の観点から、本剤投与中はカルシウム及びビタミン D を適切に補給する旨等について注意喚起することが必要である。また、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験において、重度腎機能障害者又は ESRD 患者では低カルシウム血症が一定数認められたことから、当該患者への投与に関しては慎重に対応するよう、添付文書等で注意喚起を行う必要がある（「7.R.5.1　腎機能障害患者について」の項を参照）。なお、製造販売後においても、低カルシウム血症の発現状況について腎機能障害の合併の有無別での検討も含め、引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.2.2　過敏症

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団 [47)]における過敏症関連事象[55)]の発現割合はプラセボ群 6.9%（253/3689 例）、本剤群 6.7%（249/3695 例）であり、副作用はプラセボ群 0.6%（22/3689 例）、本剤群 1.5%（55/3695 例）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 1 件（アナフィラキシー反応）、本剤群 7 例 10 件（斑状皮疹（2 件）/剥奪性皮膚炎/血管浮腫、循環虚脱、過敏症、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性胞隔炎（日本人）、免疫性血小板減少性紫斑病、皮膚炎）に認められ、このうち本剤群の 4 例 5 件（斑状皮疹（2 件）、過敏症、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎）は副作用と判断されたが、転帰はいずれも回復であった。また、本剤群の 1 例が循環虚脱により死亡に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象はプラセボ群 6 例（アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹、歯肉腫脹、そう痒性皮疹、アレルギー性鼻炎）、本剤群 11 例（アレルギー性皮膚炎 3 例、発疹 2 例、薬疹、多形紅斑/眼部腫脹、過敏症、注射部位発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹）に認められ、プラセボ群の 2 例（アレルギー性鼻炎、歯肉腫脹）及び本剤群の 1 例（眼部腫脹）を除き副作用と判断された。治験中止に至った事象はプラセボ群 2 例（湿疹、アレルギー性皮膚炎）、本剤群 2 例（アレルギー性胞隔炎（日本人）、薬疹）に認められ、このうちプラセボ群の 1 例（皮疹）、本剤群の 1 例（薬疹）は副作用と判断された。発現時期別の過敏症関連事象の発現割合は、治験薬投与後 2 日以内でプラセボ群 0.9%（32/3689 例）、本剤群 1.3%（48/3695 例）、治験薬投与後 3～7 日以内でプラセボ群 1.0%（38/3689 例）、本剤群 1.5%（54/3695 例）であった。日本人被験者における過敏症関連事象の発現割合は、プラセボ群 12.4%（38/307 例）、本剤群 9.4%（29/308 例）であり、本剤群で認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団 [48)]における過敏症関連事象の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100 人・年）は、プラセボ群 7.6、本剤 70 mg 群 14.2、本剤 140 mg 群 8.8、本剤 210 mg 群 7.4、本剤併合群 7.7 であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験では、過敏症関連事象の発現割合は、プラセボ群 4.9%（4/81 例）、本剤群 4.9%（8/163 例）であり、このうち本剤群の 2 例（アレルギー性皮膚炎、注射部位過敏反応）は副作用と判断された。重篤な有害事象は認められなかった。日本人被験者では、プラセボ群の 1/9 例（適用部位皮膚炎）及び本剤群の 2/18 例（アレルギー性咽頭炎、アレルギー性鼻炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

20070337 試験の二重盲検期（12 カ月間）において、World Allergy Organization Guidelines 2012（Curr

55) MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症」

Opin AllergyClin Immunol 2012; 12: 389-399）のアナフィラキシー反応の診断基準に合致する事象は認められなかった。

なお、国内外の第 II 相及び第 III 相試験では本剤の 70 mg/mL 製剤を用いて検討した（「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。臨床試験用製剤（70 mg/mL 製剤）と市販予定製剤（90 mg/mL 製剤）の腰椎骨密度変化率に対する非劣性を検討した海外 20110156 試験において、過敏症関連事象[55)]の発現割合は、プラセボ群 5.8%（3/52 例）、70 mg/mL 群 2.5%（3/119 例）、90 mg/mL 群 11.4%（14/123 例）であり、90 mg/mL 群では 70 mg/mL 群と比較して発現割合が高かった。このうち、70 mg/mL 群の 2 例（アレルギー性皮膚炎、注射部位過敏反応）、90 mg/mL 群の 6 例（注射部位過敏反応 2 例、湿疹/発疹、そう痒性皮疹、アレルギー性鼻炎、そう痒症）は副作用と判断された。90 mg/mL 群の注射部位過敏反応 2 例は投与中止に至ったが、重篤な有害事象は認められず、本薬の濃度依存的なリスクの上昇はなく、90 mg/mL 製剤においても忍容性は良好であると考える。また、70 mg/mL 製剤を 3 回注射するよりも 90 mg/mL 製剤を 2 回注射することにより、注射による患者負担を軽減することは重要であると考える。

以上より、国内外の臨床試験成績において、本剤群ではプラセボ群と比較して過敏症関連事象の発現割合が高い傾向は認められなかったが、本剤はモノクローナル抗体製剤であり、本剤群で血管浮腫、多形紅斑及び蕁麻疹等、臨床的に重要な過敏症反応が認められていることから、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、国内外の臨床試験において過敏症に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った事象が本剤群でプラセボ群と比較して多く認められていること、及び市販予定製剤（90 mg/mL 製剤）において臨床試験用製剤（70 mg/mL 製剤）よりも過敏症関連事象が多く認められていることから、過敏症の発現状況については、添付文書において情報提供する必要がある。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.2.3　注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団[47)]における注射部位反応関連事象[56)]の発現割合はプラセボ群 2.9%（107/3689 例）、本剤群 5.2%（192/3695 例）であり、副作用はプラセボ群 1.5%（54/3689 例）、本剤群 3.5%（130/3695 例）であった。重篤な有害事象は認められず、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の事象はプラセボ群及び本剤群で各 1 例（注射部位疼痛、いずれも副作用）に認められたのみであった。投与中止に至った事象はプラセボ群 2 例（注射部位内出血/注射部位疼痛（日本人）、注射部位疼痛）、本剤群 5 例（注射部位紅斑 2 例、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位反応）に認められ、本剤群の 2 例（注射部位紅斑、注射部位発疹）を除き副作用と判断された。治験中止に至った事象はプラセボ群 2 例（注射部位内出血/注射部位疼痛、注射部位疼痛）、本剤群 1 例（注射部位疼痛）に認められ、いずれも副作用と判断された。日本人被験者において、注射部位反応関連事象の発現割合は、プラセボ群 1.3%（4/307 例）、本剤群 3.2%（10/308 例）であり、このうちプラセボ群の 3 例（注射部位疼痛 3 例）、本剤群の 7 例（注射部位疼痛 2 例、注射部位内出血 2 例、注射部位紅斑/注射部位腫脹、注射部位紅斑/注射部位掻痒症、注射部位紅斑/注射部位疼痛）は副作用と判断された。

56)　申請者が事前に定義した基本語のリストに基づき収集された。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48]における注射部位反応関連事象の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100 人・年）は、プラセボ群 3.1、本剤 70 mg 群 11.2、本剤 140 mg 群 10.2、本剤 210 mg 群 6.3、本剤併合群 6.6 であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験では、注射部位反応関連事象の発現割合は、プラセボ群 3.7%（3/81 例）、本剤群 5.5%（9/163 例）であり、いずれも副作用と判断された。重篤な有害事象及び重症度が重度の事象は認められなかった。日本人被験者において注射部位関連事象の発現は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績において、注射部位反応の発現割合は本剤群では対照群と比較して高かったが、いずれも非重篤で回復が認められ、臨床的に許容可能であると考える。

機構は、本剤群でプラセボ群と比較して注射部位反応が多く認められているものの、申請者も説明するとおり、臨床試験で認められた注射部位反応の重症度を考慮すると、本事象は臨床的に大きな問題になる可能性は低いものと考える。ただし、注射部位反応の発現状況については、添付文書において情報提供する必要がある。

7.R.2.4　過骨症

申請者は、以下のように説明している。硬結性骨化症及び van Buchem 病において、神経障害を伴う過骨症が認められることから、非臨床試験における検討（「5.R.2　過骨症に伴う神経学的リスクについて」の項を参照）に加え、臨床試験においても過骨症の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団[47]における過骨症関連事象[57]の発現割合はプラセボ群 0.8%（29/3689 例）、本剤群 0.5%（19/3695 例）であり、投与群間で同程度であった。副作用はプラセボ群 1 例（外骨腫）、本剤群 2 例（外骨腫 2 例）に認められた。主な事象は、腰部脊柱管狭窄症（プラセボ群 8 例、本剤群 9 例）、外骨腫（プラセボ群 13 例、本剤群 6 例）、脊柱管狭窄症（プラセボ群 7 例、本剤群 3 例）であった。重篤な有害事象はプラセボ群 5 例（脊柱管狭窄症 3 例、腰部脊柱管狭窄症 2 例）、本剤群 1 例（脊柱管狭窄症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象は認められなかった。治験中止に至った事象はプラセボ群 1 例（腰部脊柱管狭窄症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、MedDRA 高位語（HLGT）「脊髄及び神経根疾患」、「脳神経障害（新生物を除く）」及び「聴覚障害」に含まれる事象の発現割合（以下同順）は、プラセボ群 1.8%（65/3689 例）、0.4%（14/3689 例）及び 0.9%（32/3689 例）、本剤群 1.8%（66/3695 例）、0.3%（11/3695 例）及び 0.8%（30/3695 例）であり、投与群間で同程度であった。日本人被験者において、過骨症関連事象の発現割合は、プラセボ群 2.6%（8/307 例）、本剤群 3.2%（10/308 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められなかった。HLGT「脊髄及び神経根疾患」、「脳神経障害（新生物を除く）」及び「聴覚障害」に含まれる事象の発現割合についても、投与群間で同程度であった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48]における過骨症関連事象の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100 人・年）は、プラセボ群 0.8、本剤 70 mg 群 2.7、本剤 140 mg 群 0.6、本剤 210 mg 群 0.5、本剤併合群 0.6 であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験では、過骨症関連事象は認められなかった。

---

57) 以下の MedDRA（PT）に該当する事象：後天性大後頭孔狭窄、先端過成長、骨形成亢進、頸部脊柱管狭窄症、内骨腫、外骨腫、外耳道の外骨腫、顎骨の外骨腫、骨外性骨化、大後頭孔狭窄、高回転型骨症、頭蓋内圧上昇、腰部脊柱管狭窄症、大下顎症、メロレオストーシス、老人性剛直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間孔狭窄、脊椎骨棘

本剤投与時に骨密度が過剰に増加することによる安全性への影響について、20070337 試験における投与開始後の骨密度（腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部）の最大 T スコア別（0～1、1～2、2 超）の有害事象の発現状況を確認した結果、各部分集団において投与群間で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった（表 68）。また、過骨症関連事象は、投与開始後の骨密度の最大 T スコアが 0～1 の部分集団のプラセボ群 1 例及び本剤群 2 例のみに発現した。

表 68　投与開始後の骨密度の最大 T スコア別の有害事象の発現状況（20070337 試験：安全性解析対象集団）

	骨密度の最大Tスコア0～1		骨密度の最大Tスコア1～2		骨密度の最大Tスコア2超	
	プラセボ群（40例）	本剤群（127例）	プラセボ群（6例）	本剤群（31例）	プラセボ群（1例）	本剤群（14例）
すべての有害事象	75.0（30）	84.3（107）	83.3（5）	80.6（25）	100（1）	85.7（12）
すべての副作用	12.5（5）	18.1（23）	16.7（1）	6.5（2）	0（0）	28.6（4）
重篤な有害事象	12.5（5）	10.2（13）	16.7（1）	0（0）	100（1）	21.4（3）
投与中止に至った有害事象	5.0（2）	1.6（2）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
治験中止に至った有害事象	2.5（1）	0.8（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
過骨症関連事象	2.5（1）	1.6（2）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）

過骨症に関連する事象として、神経圧迫による難聴が発現する可能性があることから、20070337 試験において聴覚に関するサブスタディ[58)]が実施された。投与 12 カ月時の難聴（聴器毒性に関する米国音声言語聴覚協会の基準：［1］単一周波数で 20 dB 以上の難聴、［2］2 つの隣接周波数で 10 dB 以上の難聴又は［3］これまでに反応が得られた 3 つの連続周波数で反応が消失、のいずれか 1 つを満たす場合を難聴と定義）の発現割合は、プラセボ群 23.4%（43/184 例）、本剤群 25.8%（54/209 例）であり、投与群間で同程度であった。また、ベースラインから投与 12 カ月時までの聴覚閾値変化量（純音聴力の最小二乗平均のベースラインからの変化量）は、プラセボ群 0.3（178 例）、本剤群 1.0（204 例）と、投与群間で有意な違いは認められなかった。

機構は、骨端線閉鎖前の小児等への投与時における過骨症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。スクレロスチンの欠損を呈する硬結性骨化症の患者では、頭蓋骨硬化症及び脳神経の絞扼による不可逆的な障害が認められることから、急速かつ持続的に頭蓋が成長している 10 歳未満の小児に対して本剤を使用することについては重大な潜在的リスクがあると考える。その他、スクレロスチンは成長板の肥大軟骨細胞で発現することが報告されており、スクレロスチン欠損を呈する硬結性骨化症では高身長を特徴とすることからも、骨端線閉鎖前の小児等に投与される場合には、骨の長軸方向の成長に影響する可能性がある。また、スクレロスチンは歯のセメント細胞にも発現することが報告されており、硬結性骨化症及び van Buchem 病患者では歯奇形及びセメント質増殖等の症状は報告されていないが、歯の発生が活動的である小児に投与される場合には潜在的なリスクがあると考える。本剤の小児患者における有効性及び安全性は検討されておらず、その影響は不明であることから、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序を踏まえると、本剤投与により過骨症が生じる可能性が考えられるものの、成人を対象とした国内外の臨床試験成績からは、本剤投与による過骨症のリスク

58) 難聴及び聴力に対する影響の検討を目的とした聴覚に関するサブスタディ（目標被験者数約 400 例）が実施された。498 例（プラセボ群 243 例、本剤群 255 例）が対象とされた。なお、日本人被験者は当該サブスタディには組み入れられなかった。

について、特段大きな問題は認められていないと考える。非臨床試験結果からも過骨症に伴う神経学的リスクを示唆する変化は認められていないことも踏まえると（「5.R.2　過骨症に伴う神経学的リスクについて」の項を参照）、現時点では添付文書等において過骨症に関する注意喚起は不要と考える。ただし、製造販売後には引き続き過骨症とそれに伴う神経障害の発現について注視し、発現状況に応じて速やかに新たな注意喚起の要否を検討する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.5　変形性関節症

申請者は、以下のように説明している。スクレロスチンが関節軟骨に発現すること、古典的 Wnt シグナル伝達経路が関節軟骨の形成維持に関与することが示唆されていることから（Arthritis Rheum 2007; 56: 4095-103、Arthritis 2008; 58: 2053-64）、非臨床試験における検討（「3.R.2　本薬のスクレロスチン阻害作用による副次的影響について」の項を参照）に加え、臨床試験における変形性関節症の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団 [47)]における変形性関節症関連事象[59)]の発現割合はプラセボ群 8.7%（320/3689 例）、本剤群 7.9%（291/3695 例）、副作用はプラセボ群 0.4%（15/3689 例）、本剤群 0.4%（16/3695 例）であり、投与群間で同程度であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 17 例（変形性関節症 15 例（うち日本人 2 例）、変形性脊椎症 2 例）、本剤群 7 例（変形性関節症 6 例、関節障害 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象は、プラセボ群 2 例（変形性関節症 2 例）、本剤群 3 例（変形性関節症 2 例、関節障害（日本人））に認められ、プラセボ群の 1 例（変形性関節症）、本剤群の 2 例（変形性関節症、関節障害（日本人））は副作用と判断された。治験中止に至った事象は本剤群 2 例（変形性関節症、関節障害（日本人））に認められ、いずれも副作用と判断された。なお、日本人閉経後骨粗鬆症を対象とした国内第 II 相試験（20101291 試験）における変形性関節症関連事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/63 例）、本剤 70 mg 群 1.6%（1/63 例）、本剤 140 mg 群 3.2%（2/63 例）、本剤 210 mg 群 15.9%（10/63 例）と、本剤の用量依存的に増加する傾向であった。本剤群で認められた有害事象の種類は、変形性脊椎症、変形性関節症、関節炎及び椎間関節症候群であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、重症度が重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。多くの事象の重症度は軽度であったが、本剤 210 mg 群において中等度の事象が 5 例に認められた。また、本剤 210 mg 群の 5/10 例には、変形性関節症の既往歴が認められた。一方、外国人低骨密度閉経後女性を対象とした海外第 II 相試験（20060326 試験）の初期投与期（投与 0～24 カ月）において、変形性関節症関連事象の発現割合は、プラセボ群 12.0%（6/50 例）、本剤 70 mg Q1M 群 12.0%（6/50 例）、本剤 140 mg Q1M 群 10.2%（5/49 例）、本剤 210 mg Q1M 群 3.9%（2/51 例）であり、用量依存的に増加する傾向は認められなかった。さらに、20070337 試験の日本人部分集団における変形性関節症関連事象の発現割合はプラセボ群 10.2%（25/244 例）、本剤群 10.2%（25/245 例）であり、投与群間で同程度であった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団 [48)]において、変形性関節症関連事象の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100 人・年）は、プラセボ群 9.6、本剤 70 mg 群 4.8、本剤 140 mg 群

59) 以下の MedDRA（PT）に該当する事象：足関節形成、関節炎、関節障害、外骨腫、椎間関節症候群、股関節形成、関節形成、膝関節形成、単関節炎、結節性変形性関節症、変形性関節症、骨関節障害、多発性関節炎、急速進行性変形性関節症、肩関節形成、変形性脊椎症、脊椎骨棘

4.6、本剤 210 mg 群 8.5、本剤併合群 8.2 であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験では、変形性関節症関連事象の発現割合は、プラセボ群 4.9%（4/81 例）、本剤群 4.9%（8/163 例）と投与群間で同程度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群の 1 例（変形性関節症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象及び治験中止に至った事象は認められなかった。日本人被験者において変形性関節症関連事象の発現は認められなかった。

さらに、20070337 試験の変形性関節症サブスタディ[60)]において、変形性膝関節症の進行について検討された。本サブスタディにおける変形性関節症関連事象の発現割合は、プラセボ群 12.0%（21/175 例）、本剤群 7.7%（13/168 例）であった。投与 12 カ月時における Western Ontario and McMaster Universities ArthritisIndex（WOMAC）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、プラセボ群－1.3±1.6（122 例）、本剤群－2.2±1.6（123 例）であり、投与群間で大きな違いはなかった。変形性膝関節症の悪化（WOMAC 合計スコアが 10 ポイント以上増加と定義）の発現割合についても、プラセボ群 20.5%（25/122 例）、本剤群 17.1%（21/123 例）と、投与群間で同程度であり、本剤群で変形性膝関節症の顕著な進行は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験成績において、本剤投与による変形性関節症の発現リスクの懸念はみられないと考えられた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明のとおり、国内外の臨床試験成績においても、本剤投与時の変形性関節症の発現リスクに関する特段の懸念は認められていない。変形性関節症について非臨床試験等からも明らかな懸念は認められていない（「3.R.2　本薬のスクレロスチン阻害作用による副次的影響について」の項を参照）ことも踏まえると、現時点で特段の注意喚起は不要と考えるが、当該事象の発現について引き続き留意する必要があると考える。

7.R.2.6　心血管系事象

申請者は、以下のように説明している。大動脈及び血管の石灰化巣にスクレロスチンの発現が認められると報告されていることから（PLoS One 2011; 6: e19595）、非臨床試験における検討（「3.R.2　本薬のスクレロスチン阻害作用による副次的影響について」の項を参照）に加え、臨床試験における心血管系事象の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12カ月間のプラセボ及び本剤210 mg群の安全性併合解析対象集団[47)]における器官別大分類（SOC）「心臓障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群4.6%（170/3689例）、本剤群4.9%（181/3695例）、副作用の発現割合はプラセボ群0.2%（9/3689例）、本剤群0.2%（8/3695例）であり、投与群間で同程度であった。基本語別の有害事象の発現割合は投与群間で概して同様であり、いずれかの投与群で0.5%以上に認められた事象は、動悸（プラセボ群0.7%（27/3689例）、本剤群0.7%（26/3695例））及び心房細動（プラセボ群0.4%（16/3689例）、本剤群0.5%（18/3695例））であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群1.1%（42/3689例）、本剤群1.3%（48/3695例）であり、プラセボ群の2例（うっ血性心不全、心室性期外収縮（日本人））は副作用と判断された。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48)]におけるSOC「心臓障害」の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100人・年）は、プラセボ群5.0、本剤70 mg群2.7、本剤140 mg群5.5、本剤210 mg

60) 変形性膝関節症の進行の検討を目的とした変形性関節症サブスタディ（目標被験者数約 300 例）が実施された。343 例（プラセボ群 175 例、本剤群 168 例）が対象とされた。なお、日本人被験者は当該サブスタディには組み入れられなかった。

群5.3、本剤併合群5.1であった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100人・年）は、プラセボ群1.2、本剤70 mg群1.3、本剤140 mg群1.3、本剤210 mg群1.4、本剤併合群1.4であった。

男性骨粗鬆症患者を対象とした20110174試験におけるSOC「心臓障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群8.6%（7/81例）、本剤群5.5%（9/163例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。基本語別の有害事象の発現割合は投与群間で概して同様であり、いずれかの投与群で2例以上に認められた心臓障害の有害事象は、狭心症（プラセボ群0%（0/81例）、本剤群1.2%（2/163例））及び心筋虚血（プラセボ群0%（0/81例）、本剤群1.2%（2/163例））であった。重篤な有害事象はプラセボ群1.2%（1/81例）、本剤群3.7%（6/163例）に発現した。

また、20070337試験及び20110174試験においては、治験責任医師によって心血管性の病因である可能性があると判断されたすべての死亡及び重篤な有害事象について、治験依頼者が設置した独立判定委員会により心血管系事象であるか否か判定された。その結果、20070337試験及び20110174試験の二重盲検期（12カ月間）における重篤な心血管系事象の発現状況は、表69のとおりであった。日本人被験者では、20070337試験において、心血管死が本剤群の1例（うっ血性心筋症）、重篤な心血管系事象がプラセボ群の1例（脳梗塞）及び本剤群の2例（脳出血、急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、20110174試験では重篤な心血管系事象及び心血管死は認められなかった。20110174試験において、重篤な心血管系事象が本剤群で多く認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、評価例数及び発現例数が少なく結果の解釈には限界がある。

表 69　重篤な心血管系事象の発現状況（20070337 試験、20110174 試験）

	20070337試験		20110174試験	
	プラセボ群（3576例）	本剤群（3581例）	プラセボ群（81例）	本剤群（163例）
重篤な心血管系事象	1.3（46）	1.3（46）	2.5（2）	4.9（8）
心血管死	0.4（15）	0.5（17）	1.2（1）	1.2（2）
虚血性心事象	0.4（16）	0.4（16）	0（0）	1.8（3）
心不全	0.1（5）	0.2（7）	0（0）	0.6（1）
脳血管事象	0.3（11）	0.3（10）	1.2（1）	1.8（3）
血管再建術を要しない末梢性血管事象	＜0.1（1）	0.1（4）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）

また、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施された海外20110142試験[51)]において、同様に独立判定委員会による心血管系事象の評価が行われた結果、重篤な心血管系事象と判定された事象の発現状況は表70のとおりであり、投与12カ月時までの重篤な心血管系事象の発現割合に対照薬であるALN群との間に不均衡が認められ、主に虚血性心事象及び脳血管事象の発現に起因すると考えられた。なお、心血管系事象の発現に関連すると考えられるリスク因子について、年齢、喫煙歴、並びに高コレステロール血症、高血圧、糖尿病及び心血管系疾患の既往歴の被験者背景は、投与群間で類似していた。

表 70　重篤な心血管系事象の発現状況（海外 20110142 試験）

	投与12カ月時まで		主解析時まで[a)]	
	ALN群（2014例）	本剤群（2040例）	ALN継続群（2014例）	本剤/ALN群（2040例）
重篤な心血管系事象	1.9（38）	2.5（50）	6.1（122）	6.5（133）
心血管死	0.6（12）	0.8（17）	2.7（55）	2.8（58）
虚血性心事象	0.3（6）	0.8（16）	1.0（20）	1.5（30）
心不全	0.4（8）	0.2（4）	1.1（23）	0.6（12）
脳血管事象	0.3（7）	0.8（16）	1.3（27）	2.2（45）
血管再建術	0.2（5）	0.1（3）	0.5（10）	0.3（6）
血管再建術を要しない末梢性血管事象	＜0.1（2）	0（0）	0.2（5）	＜0.1（2）

発現割合%（発現例数）
ALN：アレンドロン酸
a) 330例以上に臨床骨折が生じ、かつ全例が24カ月間投与された時点

2つの大規模な骨折抑制試験（20070337及び海外20110142試験[51)]）における重篤な心血管系事象の発現状況について、MACE[61)]を事後的に定義して検討した結果、投与12カ月時までのMACEの発現割合は、20070337試験のプラセボ群で0.8%（29/3576例）、本剤群で0.8%（30/3581例）とプラセボ群と同程度である一方、海外20110142試験のALN群で1.1%（22/2014例）、本剤群で2.0%（41/2040例）とALN群に対して多く認められ、重篤な心血管系事象と同様の傾向が認められた。海外20110142試験における被験者背景について、20070337試験と比較して年齢が高く、高血圧又は心血管疾患の既往歴を有する被験者の割合が高い傾向が認められたことから、これらの被験者背景別の重篤な心血管系事象の発現状況について検討した結果、いずれの試験においても対照群と本剤群の群間差について、被験者背景の部分集団間で明らかな違いは認められなかった（表71）。

表 71　被験者背景別の重篤な心血管系事象の発現状況（20070337 試験、海外 20110142 試験：12 カ月間）

		20070337試験		20110142試験	
		プラセボ群（3576例）	本剤群（3581例）	ALN群（2014例）	本剤群（2040例）
年齢	75歳未満	0.8（20/2461）	0.7（17/2464）	1.7（16/965）	1.7（17/972）
	75歳以上	2.3（26/1115）	2.6（29/1117）	2.1（22/1049）	3.1（33/1068）
高血圧の既往歴	あり	2.0（38/1919）	1.9（36/1890）	2.6（32/1227）	3.4（42/1248）
	なし	0.5（8/1657）	0.6（10/1691）	0.8（6/787）	1.0（8/792）
心血管疾患の既往歴	あり	1.7（40/2331）	1.6（38/2327）	2.3（34/1456）	3.1（46/1497）
	なし	0.5（6/1245）	0.6（8/1254）	0.7（4/558）	0.7（4/543）
脳血管障害の既往歴	あり	3.2（6/190）	4.0（7/173）	3.3（6/183）	4.8（7/147）
	なし	1.2（40/3386）	1.1（39/3408）	1.7（32/1831）	2.3（43/1893）

発現割合%（発現例数）

さらに、20070337試験の解析対象集団のうち、海外20110142試験の選択基準に合致する被験者集団（大腿骨近位部又は大腿骨頸部の骨密度のTスコアが－2.5以下かつ1箇所以上の中等度若しくは重度の椎体骨折又は2箇所以上の椎体骨折を有する患者）における重篤な心血管系事象の発現状況を確認した結果、プラセボ群0.9%（3/319例）、本剤群1.4%（5/354例）であり、症例数が限定されているため結果解釈に限界があるものの、20070337試験の全集団と同様の傾向が認められた。

以上より、海外20110142試験で認められた重篤な心血管系事象の発現割合の群間の不均衡について、本剤群におけるリスク因子は特定されなかった。

アレンドロン酸を含むビスホスホネート系製剤については、心血管系リスクの低下又は上昇と関連性があるとする報告及び関連性はないとする報告があり、対照群における心血管系リスクの解釈は困難である。海外20110142試験のALN群及び本剤群における重篤な心血管系有害事象の発現率は20例/1000人・年及び26例/1000人・年、このうち虚血性心事象の発現率は3例/1000人・年及び8例/1000人・年、脳血管事象の発現率は4例/1000人・年及び8例/1000人・年であった。これは、一般高齢女性及び閉経後骨粗鬆症

61)　心血管死、虚血性心事象のうち心筋梗塞、脳血管事象のうち脳卒中（出血性脳卒中、虚血性脳梗塞、その他の脳卒中）

患者において報告されている心血管疾患、心筋梗塞及び脳卒中等の発現率（Osteoporos Int 2014; 25: 757-62、J Bone Miner Res 2005; 20: 1912-20等）と同程度又は下回っており、年齢並びにその他の臨床的リスク因子等の被験者特性、地域、評価期間、心血管転帰の定義及び確認方法、統計手法等の相違が存在することから直接的な比較は困難であるものの、臨床的に問題となる発現率ではないと考える。

また、ラット及びサルを用いた薬理試験及び毒性試験（CTD4.2.1.3-2、4.2.3.2-8、4.2.1.1-6、4.2.3.4.1-1）の結果、加齢に関連する血管石灰化開始又は既存の血管中膜石灰化の増悪はスクレロスチンを阻害しても変わらないことが示唆された。更に、追加で実施した以下の非臨床試験等の結果も、本剤は心血管系機能又は有害な心血管イベントに意義のある影響を及ぼす可能性が低いことを裏付けるものであった。

- 公開されているデータベースであるUKバイオバンクのゲノムワイド関連解析（GWAS）を用いて、SNPと脳卒中又は心筋梗塞との関連について検討した。*Sost*遺伝子座において最も有意に骨密度に関連しているSNPであるSNP rs2741856によるスクレロスチンの発現減少をもたらす遺伝子修飾は、骨生理学的に有意な正の効果を及ぼすものの、心筋梗塞又は脳卒中のリスクに対する影響は認められないことが示された。
- *in vitro*のヒト血小板活性化の測定系において、本薬により血小板活性化はみられなかった。
- 摘出ヒト冠状動脈標本において、本薬又はスクレロスチンは血管収縮に影響しなかった。
- ヒト頸動脈及び大腿動脈の動脈内膜切除検体における粥状硬化病変（プラーク）でのスクレロスチンの発現を免疫組織化学染色法により評価した結果、ほとんどのプラークでスクレロスチンの発現は認められなかった。スクレロスチンの発現が認められた検体では、その発現はプラーク発現部位の中膜で認められたが、正常大動脈の中膜と比較して弱く、プラークの破裂又はびらん病変と関連している部位である内膜及び外膜ではスクレロスチンの発現は認められなかった。スクレロスチン発現と内膜切除術を実施した時の年齢、動脈疾患の病歴、炎症誘発性サイトカインプロファイル、プラーク内出血、マクロファージ浸潤、コラーゲン含量、平滑筋細胞含量及び脂質コアサイズとの相関はみられなかった。
- *ApoE*$^{-/-}$マウス（粥状硬化症マウスモデル）にマウス抗スクレロスチン抗体（m13C7）を投与した結果、プラーク容積及び石灰化プラーク容積の増加、並びに壊死及び線維軟骨化生の発現は認められず、また、大動脈アテローム性硬化プラーク関連の遺伝子の転写及び組織学的変化又は循環血中の炎症性サイトカインにも影響はみられなかった。

以上の検討、及び海外20110142試験における主要評価項目である投与24カ月時までの新規椎体骨折及び主解析時までの臨床骨折の発生率について、本剤群でALN群と比較して有意な抑制が認められていることから、本剤の骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対するベネフィット・リスクバランスは良好であると考える。一方、骨粗鬆症患者の年齢層は比較的高齢であり、心血管系リスク発現に関連する背景因子を伴う患者も一定の割合で存在すると想定されることを踏まえると、本剤投与時のベネフィットとリスクのバランスについて、特に心筋梗塞又は脳卒中の発現リスクが高い患者では、本剤投与の適否について患者毎に慎重に検討することが適切である。医師が心血管系事象の発現に対する懸念を患者毎に考慮した上で本剤の処方を検討し、また、心血管系事象に関する症候が認められた場合は速やかに対応する必要があることから、添付文書において、海外臨床試験において心虚血事象及び脳血管障害を含む心血管系事象の発現に不均衡が認められた旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。海外20110142試験では本剤群でALN群と比較して重篤な心血管系事象が多く認められる結果が得られたが、日本人が参加した主たる第III相試験（20070337試験）では、プラセボ群と比較して本剤群で心血管系事象の発現状況に特段の違いは認められておらず、非臨床試験においても本剤による心血管系への特段の影響は認められていない。

本剤の骨折抑制効果については、20070337及び海外20110142試験ともに、プラセボ群又はALN群に対する本剤群の優越性が示されていることを踏まえると、本剤のベネフィット・リスクバランスの観点から、本剤投与時の心血管系事象に関する安全性プロファイルは臨床上許容可能と判断できる。しかしながら、海外20110142試験における重篤な心血管系事象に関する結果は、特に骨粗鬆症治療薬の選択の観点から重要視すべきであり、医師が海外20110142試験の結果も考慮して薬剤を選択できるよう、適切な注意喚起を海外20110142試験成績の情報提供とともに本剤の添付文書で対応する必要がある。なお、製造販売後において引き続き本剤投与時の心血管系事象の発現に関して情報収集し、他の骨粗鬆症治療薬投与下での発現状況と比較・検討する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.7　顎骨壊死

申請者は、以下のように説明している。顎骨壊死について、ビスホスホネート系薬剤を長期投与された骨粗鬆症患者で発生したとの報告があり、本剤も骨吸収抑制作用を有することから、顎骨壊死の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 20070337 試験において、顎骨壊死と判定[62)]された被験者が、二重盲検期の本剤群の 1 例及び非盲検期の本剤/Dmab 群の 1 例（日本人）に認められた。二重盲検期の本剤群の 1 例は 6[redacted] 歳女性で、ビスホスホネート系薬剤使用歴、化学療法歴、放射線治療歴及び癌の既往がなく、本剤投与開始後 363 日に治癒不良を発現した。本剤投与開始後 109 日に非外傷性の歯損傷を 2 本認めたため 4 本を抜歯し、義歯を装着されたが、抜歯と異なる部位で口蓋粘膜に創を形成し、骨露出を認めた。4 カ月経過しても完全治癒しないため、歯肉治癒遅延と判断され、同日に焼灼術が施行され、12 日後に治癒と判断された。本事象は重篤かつ治験薬の投与中止に至ったが、重症度は軽度であり、不適合義歯の継続使用が原因と判断され、治験薬との因果関係は否定された。非盲検期の本剤/Dmab 群の 1 例は 6[redacted] 歳女性（日本人）で、非重篤な歯周炎の有害事象の既往があり、ビスホスホネート系薬剤使用歴、化学療法歴、放射線治療歴及び癌の既往がなく、デノスマブ初回投与後 66 日に顎骨壊死の有害事象を発現した。デノスマブ投与開始約 1 カ月後に右上顎犬歯の急性根尖性歯周炎と診断され抜歯が行われたが、抜歯の 22 日後に、抜歯穴の治癒不良及び骨露出が認められ、顎骨壊死と診断された。抗菌薬等による治療が行われたが、顎骨壊死発現後 545 日の時点で転帰は未回復であった。本事象は重篤かつ重症度は中等度であり、治験中止に至ったが、非盲検期に投与されたデノスマブによる副作用と判断され、二重盲検期に投与された本剤との因果関係は否定された。20060326、20080289 及び 20110174 試験において、顎骨壊死と判定された被験者は認められなかった。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした海外 20110142 試験 [51)]において 3 例が顎骨壊死と判定され、いずれも 1 年間の本剤（2 例）又はアレンドロン酸（1 例）投与後、非盲検下でのアレンドロン酸投与時又は投与終了後に発現した。これらの事象は、試験開始後 22 カ月、27 カ月、及び非盲検下でア

62) 20070337、20060326、20080289、20110174 及び 20110142 試験において、事前に規定された MedDRA の基本語で特定された顎骨壊死又は非定型大腿骨骨折と考えられる有害事象について、治験依頼者が設置した独立判定委員会により判定された。20101291 試験においては事象の判定が実施されなかった。

レンドロン酸を 12 カ月した後、アレンドロン酸の投与が中止され、その後 55 カ月で発現した。二重盲検期にアレンドロン酸が投与され、試験開始後 22 カ月で発現した症例については非盲検期のアレンドロン酸との因果関係は否定されなかった。

以上より、認められた各試験における顎骨壊死について、その病因は明らかでなく、その発現例数も少ないが、本剤は骨吸収抑制作用を有しており、顎骨壊死のリスクを増大させる可能性があることから、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、国内外の臨床試験において少数例ではあるが本剤群で顎骨壊死が認められていること、臨床試験における投与期間が限られていること、及び本剤は骨吸収抑制作用も有することを踏まえると、本剤による顎骨壊死の発現に対する懸念について、骨吸収抑制作用を有する他の薬剤と同様に添付文書において注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.8　非定型大腿骨骨折

申請者は、以下のように説明している。非定型大腿骨骨折について、ビスホスホネート系薬剤を長期投与された骨粗鬆症患者で発生したとの報告があり、本剤も骨吸収抑制作用を有することから、非定型大腿骨骨折の発現状況を検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした20070337試験において、非定型大腿骨骨折と判定[62)]された被験者が、二重盲検期の本剤群の1例（大腿骨骨折）に認められた。本症例は6[redacted]歳女性で、ビスホスホネート薬剤及びデノスマブの使用歴はなかった。投与後101日に立位から転倒し、右大腿骨骨幹部骨折を認め、入院した。X線画像所見では、大腿骨転子下又は骨幹部に非粉砕単純横骨折又は短い斜骨折が生じており、骨接合術が行われて治癒した。本事象は重篤な有害事象と判断されたが、投与中止に至らず、治験開始前から骨折部位に疼痛があったこと、スクリーニング時に血清25(OH)ビタミンDが19.2 ng/mLと低値であったこと、本剤投与開始後3.5カ月で発現したことから、本剤との因果関係は否定された。20060326、20080289及び20110174試験において、非定型大腿骨骨折と判定された被験者は認められなかった。

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした海外20110142試験[51)]において、7例が非定型大腿骨骨折と判定され、いずれも1年間の本剤（3例）又はアレンドロン酸（4例）投与後、非盲検下でアレンドロン酸投与時に発現した。これらの事象は、非盲検期の開始後約4カ月、5カ月、1年4カ月（2例）、1年9カ月、2年、2年8カ月後で発現した。二重盲検期にアレンドロン酸が投与され、非盲検期開始後4カ月で発現した症例については二重盲検期のアレンドロン酸及び非盲検期のアレンドロン酸と、二重盲検期に本剤が投与され、非盲検期開始後1年4カ月で発現した症例については非盲検期のアレンドロン酸と、二重盲検期にアレンドロン酸が投与され、非盲検期開始後2年で発現した症例については非盲検期のアレンドロン酸との因果関係が否定されなかった。

以上より、国内外の臨床試験において非定型大腿骨骨折の発現症例は少ないが、本剤は骨吸収抑制作用を有しており、非定型大腿骨骨折のリスクを増大させる可能性があることから、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、国内外の臨床試験において少数例ではあるが本剤群で非定型大腿骨骨折が認められていること、臨床試験における投与期間が限られていること、及び本剤が骨吸収抑制作用も有することを踏まえると、本剤による非定型大腿骨骨折の発現に対する懸念について骨吸収抑制作用を有する他の薬剤と同様に添付文書において注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.9　TNFに関連する炎症性疾患、悪性腫瘍

申請者は、以下のように説明している。滑膜におけるTNF-α産生の負の調節因子としてのスクレロスチンの役割が提唱されており、関節リウマチ患者の滑膜細胞にスクレロスチンの発現が認められると報告されていることから（Sci Transl Med 2016; 8: 330）、TNFに関連する炎症性疾患の発現状況について検討した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12カ月間のプラセボ及び本剤210 mg群の安全性併合解析対象集団[47)]における、TNFに関連する炎症性疾患[63)]の発現割合は、プラセボ群0.4%（14/3689例）、本剤群0.2%（7/3695例）であり、このうち副作用はプラセボ群の3例（乾癬3例）、本剤群の1例（乾癬）であった。TNFに関連する炎症性疾患の既往歴の有無に関わらず、本剤群ではプラセボ群に比較して発現割合が低かった。重篤な有害事象は、プラセボ群1例（乾癬性関節症）、本剤群2例（乾癬2例）に認められ、本剤群の1例（乾癬）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48)]におけるTNFに関連する炎症性疾患の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100人・年）は、プラセボ群0.4、本剤70 mg群0.7、本剤140 mg群0.6、本剤210 mg群0.2、本剤併合群0.2であった。本剤群において関節リウマチの発現は認められなかったが、20070337試験の本剤群で1例の回帰性リウマチが報告された。本症例は7[redacted]歳女性で、回帰性リウマチの病歴を有し、投与後76～128日に非重篤の回帰性リウマチの悪化が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、健康成人女性を対象とした海外第I相試験（20[redacted]0197試験）の1例（6[redacted]歳女性）においても、投与後10日に回帰性リウマチが発現し、重篤な副作用と判断された。

男性骨粗鬆症患者を対象とした20110174試験では、TNFに関連する炎症性疾患の発現は、本剤群1.2%（2/163例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、投与中止に至った事象及び治験中止に至った事象は認められなかった。

悪性腫瘍について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12カ月間のプラセボ及び本剤210 mg群の安全性解析併合対象集団[47)]におけるSMQ「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現割合はプラセボ群1.9%（71/3689例）、本剤群1.7%（61/3695例）であり、投与群間で同程度であった。いずれかの投与群で0.2%以上に認められた有害事象は、基底細胞癌（プラセボ群0.5%（17/3689例）、本剤群0.2%（7/3695例））及び甲状腺新生物（プラセボ群0.3%（10/3689例）、本剤群0.2%（7/3695例））であった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48)]におけるSMQ「悪性又は詳細不明の腫瘍」の単位時間あたりの発現例数（発現例数/100人・年）は、プラセボ群2.0、本剤70 mg群0.0、本剤140 mg群1.3、本剤210 mg群1.8、本剤併合群1.7であった。死亡例は、本剤210 mg群の4例（肺の悪性新生物4例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの事象は、本剤投与開始後47～132日に発現し、いずれの症例も喫煙中又は過去に喫煙歴があり、1例では基底細胞癌の既往及び1例では詳細不明の癌の家族歴があった。

---

63) 以下の MedDRA（PT）に該当する事象：急性散在性脳脊髄炎、急性出血性潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、自己免疫性関節炎、自己免疫性大腸炎、自己免疫性ぶどう膜炎、軸性脊椎関節炎、心サルコイドーシス、脳サルコイドーシス、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、クローン病、皮膚サルコイドーシス、乾癬様皮膚炎、乾癬性紅皮症、フェルティ症候群、滴状乾癬、汗腺炎、炎症性腸疾患、若年性特発性関節炎、若年性乾癬性関節症、若年性脊椎関節障害、喉頭病変を伴う関節リウマチ、肝サルコイドーシス、マールブルグ型多発性硬化症、多発性硬化症、多発性硬化症再発、多発性硬化症再発予防、筋サルコイドーシス、爪乾癬、眼サルコイドーシス、ペリツェウス・メルツバッハー病、一次性進行型多発性硬化症、進行性多巣性白質脳症、進行性多発性硬化症、進行再発型多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節症、肺サルコイドーシス、膿疱性乾癬、リバウンド乾癬、再発寛解型多発性硬化症、関節リウマチ、リウマチ肺、リウマトイド好中球性皮膚症、リウマトイド結節、リウマトイド強膜炎、リウマチ性血管炎、サルコイドーシス、二次性進行型多発性硬化症、血清反応陰性関節炎、脊椎関節障害、成人発症スチル病

男性骨粗鬆症患者を対象とした20110174試験では、SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現割合は、プラセボ群2.5%（2/81例）、本剤群1.8%（3/163例）であり、投与群間で同程度であった。追跡期において、本剤群で重篤な基底細胞癌が報告されたが、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、国内外の臨床試験成績におけるTNFに関連する炎症性疾患及び悪性腫瘍の発現状況について、特段の懸念は認められなかった。

機構は、国内外の臨床試験結果から、TNFに関連する炎症性疾患又は悪性腫瘍に関して臨床的に問題となる懸念は現時点で認められていないと考える。

7.R.2.10　抗体産生

申請者は、以下のように説明している。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性解析対象集団[47)]及び閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[48)]において、抗体産生の有無別の有害事象、重篤な有害事象、SMQ「過敏症」、注射部位反応関連事象[56)]及び HLGT「自己免疫障害」の発現状況について検討した結果、いずれの有害事象についても抗体産生により発現が高率となる傾向は認められなかった（表 72 及び表 73）。

表 72　抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（プラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性解析併合対象集団[a)]）

	抗薬物抗体陰性（2821例）	抗薬物抗体陽性[b)]（669例）	中和抗体陽性（27例）
すべての有害事象	80.1（2261）	79.1（529）	77.8（21）
すべての副作用	15.8（446）	19.0（127）	11.1（3）
重篤な有害事象	9.7（274）	8.2（55）	11.1（3）
SMQ「過敏症」	7.0（197）	7.2（48）	3.7（1）
注射部位反応関連事象	5.0（141）	6.9（46）	7.4（2）
HLGT「自己免疫障害」	0.9（26）	0.7（5）	0（0）

発現割合%（発現例数）

a) ベースライン後、投与 15 カ月時までに抗体データを有する被験者

b) ベースライン時に抗薬物抗体陰性又は欠測の被験者のうち、投与 15 カ月時までに 1 回以上抗薬物抗体陽性となった被験者（ベースライン時に抗体陽性であった 22 例を除く）

表 73　抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団、本剤併合群[a)]）

	抗薬物抗体陰性（3411例）	抗薬物抗体陽性[b)]（852例）	中和抗体陽性（49例）
すべての有害事象	212.5（2708）	201.3（664）	183.3（38）
すべての副作用	19.0（566）	21.9（163）	22.5（11）
重篤な有害事象	10.0（325）	8.0（68）	9.6（5）
SMQ「過敏症」	7.8（253）	7.5（63）	5.4（3）
注射部位反応関連事象	6.2（202）	8.3（68）	15.7（8）
HLGT「自己免疫障害」	0.8（28）	0.7（6）	0（0）

単位時間あたりの発現例数：発現例数/100 人・年（発現例数）

a) ベースライン後、20060326 試験では投与 27 カ月までの、20070337 及び 20101291 試験では投与 15 カ月までの、20080289 試験では投与 12 カ月までの、20120156 試験では投与 9 カ月時までに抗体データを有する被験者

b) ベースライン時に抗体陰性又は欠測の被験者のうち、20060326 試験では投与 27 カ月までの、20070337 及び 20101291 試験では投与 15 カ月までの、20080289 試験では投与 12 カ月までの、20120156 試験では投与 9 カ月時までに 1 回以上抗薬物抗体陽性となった被験者（ベースライン時に抗体陽性であった 24 例を除く）

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験において、抗体産生の有無別の有害事象、重篤な有害事象、SMQ「過敏症」、注射部位反応関連事象[56)]及び HLGT「自己免疫障害」の発現状況は、表 74 のとおりであった。

表 74　抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（20110174 試験：安全性解析対象集団 a)）

	抗薬物抗体陰性（130例）	抗薬物抗体陽性b)（28例）	中和抗体陽性（1例）
すべての有害事象	74.6（97）	82.1（23）	100.0（1）
すべての副作用	10.0（13）	14.3（4）	0（0）
重篤な有害事象	13.8（18）	17.9（5）	0（0）
SMQ「過敏症」	4.6（6）	7.1（2）	0（0）
注射部位反応関連事象	4.6（6）	7.1（2）	0（0）
HLGT「自己免疫障害」	0.8（1）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）
a) ベースライン後、投与 15 カ月時までに抗体データを有する被験者
b) ベースライン時に抗薬物抗体陰性又は欠測の被験者のうち、投与 15 カ月時までに 1 回以上抗薬物抗体陽性となった被験者（ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった 4 例を除く）

20060326 試験の再投与期（投与 36～48 カ月）において、初期投与期（投与 0～24 カ月）に本剤が投与された 140 例のうち、初期投与期に 1 回以上抗薬物抗体陽性であった 33 例中 11 例、初期投与期に抗薬物抗体陰性であった 107 例中 2 例で抗薬物抗体が陽性であった。投与 36 カ月時に抗薬物抗体陽性であった 8 例（うち中和抗体陽性 2 例）のうち 5 例（うち中和抗体陽性 1 例）では、再投与期においても抗薬物抗体が継続して認められた。再投与期における抗体産生の有無別の有害事象の発現割合は、抗薬物抗体陽性例で 73.7%（14/19 例）、抗薬物抗体陰性例で 84.8%（117/138 例）と同程度であった。

以上より、抗体産生による安全性への影響は認められなかった。

機構は、臨床試験によっては抗薬物抗体又は中和抗体陽性例が限られているため厳密な検討は困難であるものの、抗体陽性例と陰性例とで本剤投与による安全性に特段の違いは認められていないことを確認した。

7.R.3　本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.3.1　本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者では、短期間に骨量及び骨強度を速やかに改善し、かつ骨折に効果がある治療を施行することが特に重要である。また、最近、骨粗鬆症の Goal-Directed Treatment に関する ASBMR-NOF ワーキンググループ（ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis）は、経過報告の中で、最近骨折した患者又は T スコアが−2.5 を大幅に下回る患者に対して、骨折リスクを速やかに低下させ骨密度を上昇させる効力のある治療薬を初期療法として検討すべきであり、骨形成促進薬の投与後に骨吸収抑制薬を投与することが、最適な治療の順序であると指摘している（J Bone Miner Res 2017; 32: 3-10）。本邦における骨粗鬆症の治療及び骨粗鬆症性骨折の予防に対する薬物治療には、骨吸収抑制薬（ビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体調節薬、デノスマブ）、骨形成促進薬（PTH 類似体のテリパラチド製剤）、活性型ビタミン D_3 及びビタミン K_2 製剤による治療等があり、ビスホスホネート系薬剤が標準的治療法として用いられている。既存の骨粗鬆症治療薬では、主要な臨床試験において骨折抑制効果を示すのに 2～3 年間以上を要する場合が多いが（Bone 49 2011; 605-12 等）、本剤は投与 12 カ月時までに新規椎体骨折発生率を 73%低減した（表 38）。また、本剤は速やかな骨密度の増加作用を示し、20070337 試験における本剤の 1 年間投与による腰椎及び大腿骨近位部の骨密度 T スコアの変化率は、それぞれデノスマブを約 4.5 年間及び 3 年間投与で認められた上昇（N Engl J Med 2009; 361:756-65）と同程度であった。骨形成促進作用を有するテリパラチド製剤は、骨リモデリングを促進することにより骨形成及び骨吸収の双方を促進する一方、本剤はスクレロスチンを阻害することにより骨形成の促進及び骨吸収の抑制作用を示す。

20060326 試験及び 20080289 試験では、本剤群及びテリパラチド群におけるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率が検討され、いずれの部位においても、本剤群ではテリパラチド群と比較して増加していた。

以上を踏まえると、本剤は、本剤は骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して新たな治療の選択肢となると考える。

7.R.3.2　効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（20070337 試験）は閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施されている一方、以下の理由から、申請効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とした。

「骨折の危険性が高い骨粗鬆症」について、国内外ともに臨床的見地から統一された定義は存在しないが、骨折のリスク因子として、低骨密度に加え、骨折の既往や年齢等が挙げられる。「骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者」について、①原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）（日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改定検討委員会 編）において独立したリスク因子とされた「腰椎骨密度が−3.3 SD 未満」、「2 個以上の既存椎体骨折がある」、「半定量評価法によるグレード 3 の既存椎体骨折がある」のいずれか 1 つ以上を有する場合、又は②WHO による重症骨粗鬆症（骨密度の T スコアが−2.5 SD 以下であり、かつ 1 個以上の脆弱性骨折を有する者）と定義した場合の、20070337 及び 20110174 試験における骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者における有効性について検討した。その結果、新規椎体骨折発生率及び骨密度変化率のプラセボ群との群間差について、いずれの定義に基づく「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」においても全集団と一貫した結果が認められ、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する本剤の有効性が認められた（表 75 及び表 76）。

表 75　骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における新規椎体骨折発生率（20070337 試験）

	投与12カ月間			投与24カ月間		
骨折リスク	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)] ［95%信頼区間］	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)] ［95%信頼区間］
全集団	1.8（59/3322）	0.5（16/3321）	0.27［0.16, 0.47］	2.5（84/3591）	0.6（21/3325）	0.25［0.16, 0.40］
ハイリスク集団①[b)]	3.4（36/1070）	0.6（7/1083）	0.19［0.09, 0.43］	4.7（50/1072）	0.8（9/1085）	0.18［0.09, 0.36］
非ハイリスク集団①	1.0（23/2252）	0.4（9/2238）	0.39［0.18, 0.85］	1.5（34/2255）	0.5（12/2240）	0.35［0.18, 0.68］
ハイリスク集団②[c)]	2.5（20/786）	1.0（8/818）	0.38［0.17, 0.87］	3.9（31/787）	1.1（9/818）	0.28［0.13, 0.58］
非ハイリスク集団②	1.5（39/2536）	0.3（8/2503）	0.21［0.10, 0.45］	2.1（53/2540）	0.5（12/2507）	0.23［0.12, 0.43］

骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）

a) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。

b) 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）（日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改定検討委員会 編）において独立したリスク因子とされた「腰椎骨密度が−3.3 SD 未満」、「2 個以上の既存椎体骨折がある」、「半定量評価法によるグレード 3 の既存椎体骨折がある」のいずれか 1 つ以上を有する場合

c) WHO による重症骨粗鬆症（骨密度の T スコアが−2.5 SD 以下であり、かつ 1 個以上の脆弱性骨折を有する者）

表 76　骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における骨密度変化率（%）のプラセボ群との群間差（20070337 及び 20110174 試験）

	評価時期	全集団	ハイリスク集団①[a)]	非ハイリスク集団①	ハイリスク集団②[b)]	非ハイリスク集団②
20070337 試験						
腰椎（L1-L4）	投与 12 カ月時	12.7［12.4, 12.9］	14.9［14.5, 15.4］	11.6［11.3, 11.8］	12.5［12.0, 13.0］	12.7［12.5, 13.0］
	投与 24 カ月時	11.1［10.8, 11.4］	13.0［12.4, 13.6］	10.1［9.8, 10.5］	10.7［10.1, 11.4］	11.2［10.9, 11.5］
大腿骨近位部	投与 12 カ月時	5.8［5.6, 6.0］	6.9［6.5, 7.2］	5.3［5.1, 5.5］	5.7［5.3, 6.0］	5.8［5.6, 6.0］
	投与 24 カ月時	5.3［5.1, 5.5］	6.3［5.9, 6.7］	4.8［4.6, 5.1］	5.0［4.5, 5.4］	5.4［5.2, 5.6］
大腿骨頸部	投与 12 カ月時	5.2［4.9, 5.4］	6.1［5.7, 6.5］	4.7［4.5, 5.0］	5.1［4.6, 5.5］	5.2［4.9, 5.4］
	投与 24 カ月時	4.9［4.7, 5.2］	5.7［5.3, 6.2］	4.5［4.2, 4.8］	4.8［4.3, 5.4］	5.0［4.7, 5.2］
20110174 試験						
腰椎（L1-L4）	投与 12 カ月時	10.9［9.6, 12.2］	15.4［11.9, 18.8］	10.1［8.7, 11.5］	11.1［8.8, 13.4］	10.7［9.1, 12.3］
大腿骨近位部	投与 12 カ月時	3.0［2.3, 3.7］	2.9［1.1, 4.6］	3.2［2.4, 4.1］	3.8［2.4, 5.1］	2.5［1.7, 3.3］
大腿骨頸部	投与 12 カ月時	2.4［1.5, 3.3］	1.9［−0.7, 4.5］	2.4［1.4, 3.5］	3.1［1.3, 4.8］	1.9［0.8, 2.9］

最小二乗平均［95%信頼区間］
a) 表 75 の注釈 b）と同様
b) 表 75 の注釈 c）と同様

また、ベースラインの骨密度 T スコア別の骨密度変化率は、表 77 のとおりであった。

表 77　ベースラインの骨密度 T スコア別のベースラインから投与 12 カ月時までの骨密度変化率（20070337 及び 20110174 試験）

	ベースライン時の T スコア	プラセボ群	本剤群	群間差
20070337 試験				
腰椎（L1-L4）	−3.0 以下	0.5［0.2, 0.7］（1302 例）	15.1［14.7, 15.5］（1350 例）	14.6［14.2, 15.0］
	−3.0超−2.5以下	0.7［0.1, 1.3］（606 例）	13.1［12.4, 13.8］（628 例）	12.4［11.9, 12.9］
	−2.5 超	0.3［0.1, 0.5］（1240 例）	11.0［10.7, 11.3］（1173 例）	10.7［10.3, 11.0］
大腿骨近位部	−3.0 以下	0.6［0.0, 1.2］（389 例	7.4［6.8, 8.1］（402 例）	6.8［6.2, 7.5］
	−3.0超−2.5以下	0.3［0.0, 0.6］（1273 例）	6.7［6.4, 7.0］（1294 例）	6.4［6.1, 6.7］
	−2.5 超	0.1［−0.1, 0.3］（1548 例）	5.1［4.9, 5.3］（1501 例	5.0［4.8, 5.2］
20110174 試験				
腰椎（L1-L4）	−3.0 以下	0.4［−1.9, 2.7］（25 例）	15.1［12.7, 17.5］（38 例）	14.7［12.0, 17.4］
	−3.0超−2.5以下	0.3［−5.2, 5.7］（19 例）	10.3［5.3, 15.2］（34 例）	10.0［6.9, 13.1］
	−2.5 超	1.1［−0.4, 2.7］（35 例）	10.7［9.5, 11.8］（85 例）	9.5［7.7, 11.4］

最小二乗平均［95%信頼区間］（評価例数）

さらに、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 20080289 試験[50)]において、ベースラインから投与 12 カ月時までの大腿骨近位部骨密度変化率（%）の最小二乗平均［95%信頼区間］は、本剤群で 2.6［2.2, 3.0］（206 例）、テリパラチド群で−0.6［−1.0, −0.2］（209 例）、群間差は 3.2［2.7, 3.8］であり、本剤群でテリパラチド群に対する有意な増加が認められ、腰椎及び大腿骨頸部骨密度変化率についても、同様の傾向が認められた。また、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 20110142 試験[51)]において、ベースラインから投与 24 カ月時までの新規椎体骨折及び主解析時までの臨床骨折の発生について、本剤/ALN 群で ALN 継続群に対する有意な抑制が認められている。

安全性について、ハイリスク集団及び全集団における有害事象の発現状況は表 78 のとおりであり、ハイリスク集団における安全性プロファイルは全集団と同様であった。

表 78　骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における有害事象の発現状況（20070337 試験、20110174 試験：12 カ月間）

	全集団		ハイリスク集団①[a)]		ハイリスク集団②[b)]	
20070337試験						
	プラセボ群（3576例）	本剤群（3581例）	プラセボ群（1149例）	本剤群（1159例）	プラセボ群（860例）	本剤群（890例）
すべての有害事象	79.7（2850）	78.4（2806）	78.1（897）	76.5（887）	81.4（700）	79.3（706）
すべての副作用	13.8（494）	16.6（596）	13.6（156）	17.4（202）	14.4（124）	15.8（141）
重篤な有害事象	8.7（312）	9.6（344）	8.4（96）	8.9（103）	9.7（83）	10.3（92）
投与中止に至った有害事象	2.6（94）	2.9（103）	2.7（31）	2.4（28）	2.8（24）	3.3（29）
治験中止に至った有害事象	1.4（50）	1.2（44）	1.5（17）	0.9（11）	1.6（14）	1.6（14）
死亡	0.6（23）	0.8（29）	0.4（5）	0.9（10）	0.3（3）	0.8（7）
20110174試験						
	プラセボ群（81例）	本剤群（163例）	プラセボ群（18例）	本剤群（23例）	プラセボ群（32例）	本剤群（50例）
すべての有害事象	80.2（65）	75.5（123）	72.2（13）	65.2（15）	87.5（28）	76.0（38）
すべての副作用	8.6（7）	11.7（19）	0（0）	8.7（2）	6.3（2）	12.0（6）
重篤な有害事象	12.3（10）	12.9（21）	22.2（4）	0（0）	15.6（5）	12.0（6）
投与中止に至った有害事象	1.2（1）	3.1（5）	5.6（1）	0（0）	3.1（1）	2.0（1）
死亡	1.2（1）	0.6（1）	5.6（1）	0（0）	3.1（1）	2.0（1）

発現割合%（発現例数）
a) 表 75 の注釈 b）と同様
b) 表 75 の注釈 c）と同様

また、20070337 試験において除外されていた患者層（大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部骨密度の T スコアが－3.5 以下の患者又は大腿骨近位部骨折の既往歴のある患者）については、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外 20080289 試験 [50)]で組み入れられている。その結果、大腿骨近位部骨折の既往歴がある、又は大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部骨密度の T スコアが－3.5 以下の部分集団では、ベースラインから投与 6 カ月及び 12 カ月時までの大腿骨近位部、大腿骨頸部及び腰椎の骨密度変化率は、その他の部分集団（大腿骨近位部骨折の既往歴がなく、かつ大腿骨近位部及び大腿骨頸部骨密度の T スコアが－3.5 超）と比較してわずかに大きく、いずれの部分集団においてもベースラインからの骨密度変化率は、本剤群でテリパラチド群と比較して大きかった（表 79）。

表 79　大腿骨近位部骨折の既往歴がある又は骨密度 T スコアが－3.5 以下の部分集団におけるベースラインからの骨密度変化率（20080289 試験）

		大腿骨近位部骨折の既往歴がある又はTスコアが－3.5以下部分集団		その他の部分集団	
		本剤群（19例）	テリパラチド群（20例）	本剤群（199例）	テリパラチド群（198例）
大腿骨近位部	ベースライン時のTスコア	－3.4±0.5（18例）	－3.2±0.9（20例）	－2.1±0.7（189例）	－2.1±0.6（189例）
	投与6カ月時の変化率（%）	2.8［0.7, 4.8］（17例）	1.2［－0.7, 3.2］（20例）	2.2［1.8, 2.6］（186例）	－1.0［－1.4, －0.6］（183例）
	投与12カ月時の変化率（%）	4.4［2.3, 6.5］（17例）	2.2［0.2, 4.2］（18例）	2.7［2.2, 3.1］（180例）	－0.8［－1.2, －0.3］（184例）
大腿骨頸部	ベースライン時のTスコア	－3.5±0.5（18例）	－3.3±0.8（20例）	－2.4±0.6（188例）	－2.3±0.6（189例）
	投与6カ月時の変化率（%）	2.6［0.2, 5.1］（17例）	0.5［－1.8, 2.7］（20例）	2.0［1.4, 2.6］（186例）	－1.2［－1.8, －0.6］（183例）
	投与12カ月時の変化率（%）	4.1［1.3, 6.9］（17例）	3.3［0.6, 5.9］（18例）	3.1［2.4, 3.7］（180例）	－0.6［－1.2, 0.0］（184例）
腰椎（L1-L4）	ベースライン時のTスコア	－3.3±1.1（18例）	－3.5±1.3（20例）	－2.8±1.1（188例）	－2.8±1.0（189例）
	投与6カ月時の変化率（%）	7.9［4.9, 10.9］（18例）	5.1［2.2, 8.0］（19例）	7.2［6.6, 7.8］（185例）	3.3［2.7, 3.9］（185例）
	投与12カ月時の変化率（%）	10.0［6.8, 13.2］（17例）	8.1［5.0, 11.1］（18例）	9.8［9.1, 10.5］（180例）	5.1［4.4, 5.8］（183例）

平均値±標準偏差、最小二乗平均値［95%信頼区間］（評価例数）

以上より、本剤は骨折の危険性の程度に関わらず骨折のリスクを低減し、安全性に違いはないと考える。また、特に骨折の危険性の高い患者において、より早期に骨量増加及び骨折抑制効果を示すことが

重要であると考えることから、本剤の効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることは適切であると考える。

機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について以下のように考える。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、本剤の新規椎体骨折の抑制効果が検証されており、男性骨粗鬆症患者においても一定の有効性は期待できる（「7.R.1　有効性について」の項を参照）。閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者における安全性については、適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば、許容可能と判断できる（「7.R.2　安全性について」の項を参照）。以上から、本剤は骨粗鬆症治療における新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。

本剤の効能・効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることについて、骨折の危険性の高い患者ではより早期に骨量増加及び骨折抑制効果を示すことが重要との申請者の説明は理解可能である。また、本剤投与時の心血管系事象に関する安全性プロファイルは臨床上許容可能と判断できるものの、海外 20110142 試験における重篤な心血管系事象に関する結果も考慮すると（「7.R.2.6　心血管系事象」の項を参照）、骨折の危険性が相対的に高い集団においてより有用性が高いとする申請者の説明について、一定の理解は可能と考える。

一方で、本剤の主な検証試験である 20070337 試験は、特段骨折に関するリスクの程度は考慮されず、閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施されている。また、当該試験では骨折の危険性が高い部分集団と全体集団とで同様の骨密度の増加及び骨折発生率の低減傾向が認められており、安全性プロファイルについても大きな差はない結果が得られていることから、効能・効果に「骨折の危険性が高い」と付すことの適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4　用法・用量について

7.R.4.1　用法・用量及び投与期間について

申請者は、以下のように説明している。用量について、海外第 II 相試験（20060326 試験）の本剤 Q1M 群では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度の増加は、本剤 210 mg Q1M 群で本剤 70 mg Q1M 群及び本剤 140 mg Q1M 群と比較して大きく、骨形成マーカー（血清 P1NP、血清 BAP 及び血清 OC）は最大の上昇を示し、最も長期にわたりベースライン値よりも高値が持続した。一方、骨吸収マーカー（血清 CTX）の低下については用量依存性は小さかった。以上より、月 1 回投与において、本剤 210 mg 投与は本剤 140 mg 投与と比較して骨形成の促進には強い影響を及ぼすが、用量依存的な骨吸収の抑制効果はないことが示唆された。投与間隔について、20060326 試験では、本剤 140 mg Q3M 群及び本剤 210 mg Q3M 群における骨密度及び骨代謝マーカー変化率は、本剤 140 mg Q1M 群及び本剤 210 mg Q1M 群と比較して低く、本剤 210 mg Q3M 群での結果は本剤 70 mg Q1M 群と類似していた。また、本剤 210 mg Q1M 群において、月 1 回投与の他の用量群及び 3 カ月に 1 回の投与群と比較して、有害事象の発現が多い傾向は認められなかった（「7.1.2　海外第 II 相試験」の項を参照）。

投与期間について、海外第 II 相試験（20060326 試験）の初期投与期（投与 0～24 カ月）において、すべての本剤 Q1M 群で、投与 24 カ月時まで継続して腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部骨密度の増加が認められたが、その程度は最初の 12 カ月間で顕著であった（表 80）。また、骨形成マーカー（血清 P1NP、血清 BAP 及び血清 OC）は、投与 1 カ月時で最大となり、投与 9～12 カ月時にベースライン付近又はベースライン値を下回る値となった後、投与継続中はその値が維持されており、骨吸収マーカー（血清 CTX）は投与 24 カ月時まで概ねベースライン値を下回る値が維持されていた（表 81）。

以上より、骨形成を促進及び骨吸収を抑制する本剤の作用は、本剤投与開始後最初の 12 カ月間に最も顕著に現れることが示唆された。なお、20060326 試験における投与 0～12 カ月及び投与 12～24 カ月における有害事象の発現状況は表 82 のとおりであり、投与期間の延長に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

したがって、以降の第 II 相試験及び 20060326 試験の再投与期、並びに第 III 相試験において、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与と設定された。

表 80　ベースラインから投与 24 カ月時までの腰椎骨密度変化率（%）（20060326 試験）

評価時点	プラセボ群 （50例）	本剤70 mg Q1M群 （49例）	本剤140 mg Q1M群 （48例）	本剤210 mg Q1M群 （50例）
投与3カ月時	0.5［－0.4, 1.4］ （50例）	1.9［1.0, 2.8］ （49例）	4.4［3.5, 5.3］ （48例）	4.5［3.6, 5.4］ （50例）
投与6カ月時	0.2［－0.8, 1.2］ （49例）	4.0［3.0, 5.1］ （43例）	7.0［6.0, 8.1］ （47例）	8.2［7.2, 9.2］ （50例）
投与12カ月時	－0.1［－1.2, 1.0］ （48例）	5.3［4.2, 6.4］ （44例）	9.0［7.9, 10.2］ （46例）	11.3［10.2, 12.4］ （48例）
投与18カ月時	0.2［－0.9, 1.4］ （46例）	5.8［4.6, 7.0］ （43例）	10.9［9.6, 12.1］ （44例）	13.0［11.8, 14.1］ （47例）
投与24カ月時	0.5［－0.8, 1.8］ （46例）	6.9［5.6, 8.3］ （38例）	12.5［11.2, 13.9］ （43例）	15.1［13.8, 16.4］ （48例）

最小二乗平均値［95%信頼区間］（評価例数）

表 81　骨代謝マーカーのベースラインからの変化率（%）の推移（20060326 試験：有効性解析対象集団）

骨代謝マーカー	評価時点	投与 1 週時	投与 1 カ月時	投与 3 カ月時	投与 6 カ月時	投与 9 カ月時	投与 12 カ月時	投与 18 カ月時	投与 24 カ月時
骨形成マーカー	血清 P1NP	81.7±28.2 （50 例）	97.7±56.8 （50 例）	31.3±44.0 （50 例）	11.1±39.4 （50 例）	0.5±49.0 （49 例）	－11.8±43.2 （48 例）	－19.0±29.9 （48 例）	－22.7±31.2 （43 例）
	血清 BAP	17.7±15.7 （50 例）	63.5±34.5 （50 例）	31.8±39.4 （50 例）	17.8±31.5 （49 例）	14.4±35.7 （49 例）	12.7±35.7 （48 例）	13.8±32.0 （48 例）	9.1±31.1 （43 例）
	血清 OC	8.8±20.6 （50 例）	83.3±50.0 （50 例）	50.3±54.9 （50 例）	14.6±38.1 （49 例）	0.7±35.7 （49 例）	－8.3±38.7 （48 例）	－16.1±38.6 （48 例）	－21.2±25.8 （43 例）
骨吸収マーカー	血清 CTX	－41.8±16.9 （50 例）	－26.0±21.7 （50 例）	0.0±29.4 （50 例）	－3.7±34.9 （50 例）	－9.6±44.5 （49 例）	－13.9±53.7 （48 例）	－15.3±40.3 （48 例）	2.1±47.0 （43 例）

平均値±標準偏差（評価例数）

表 82　投与 0～12 カ月及び投与 12～24 カ月における有害事象の発現状況（20060326 試験）

	投与0～12カ月			投与12～24カ月		
	プラセボ群 （50例）	本剤210 mg Q1M群 （51例）	本剤併合群 （255例）	プラセボ群 （43例）	本剤210 mg Q1M群 （46例）	本剤併合群 （226例）
すべての有害事象	90.0（45）	82.4（42）	86.7（221）	83.7（36）	80.4（37）	86.7（196）
すべての副作用	12.0（6）	13.7（7）	23.5（60）	2.3（1）	2.2（1）	4.0（9）
重篤な有害事象	14.0（7）	9.8（5）	6.7（17）	7.0（3）	2.2（1）	8.4（19）
投与中止に至った有害事象	4.0（2）	3.9（2）	2.4（6）	2.3（1）	2.2（1）	2.7（6）
治験中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0.4（1）	0（0）	0（0）	0.9（2）
死亡	2.0（1）	0（0）	0.4（1）	0（0）	0（0）	0（0）
低カルシウム血症関連事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
SMQ「過敏症」	8.0（4）	7.8（4）	9.0（23）	7.0（3）	4.3（2）	5.8（13）
注射部位反応関連事象	4.0（2）	5.9（3）	12.5（32）	0（0）	0（0）	4.0（9）
SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍」	4.0（2）	2.0（1）	0.8（2）	2.3（1）	2.2（1）	1.3（3）
過骨症関連事象	4.0（2）	0（0）	1.6（4）	0（0）	0（0）	0.4（1）
変形性関節症関連事象	10.0（5）	0（0）	3.5（9）	4.7（2）	4.3（2）	8.8（20）

発現割合%（発現例数）

国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与した際の新規椎体骨折発生率が評価され、骨折抑制効果が検証された。また、男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）の結果、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与したとき、ベースライン

からの腰椎骨密度変化率は、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高く、男性においても女性と同様の骨密度増加作用を示した（「7.R.1　有効性について」の項を参照）。

日本人では、国内第 II 相試験（20101291 試験）において、海外第 II 相試験（20060326 試験）と同様に、本剤 210 mg 月 1 回投与が有害事象を増加させることなく最大の有効性が得られる用法・用量と特定された。さらに、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与したときの骨折抑制効果が、日本人部分集団と全集団で一貫していることが示された（表 38 及び表 40）。また、男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）においても、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与したときのベースラインからの腰椎骨密度変化率が、日本人部分集団と全集団で同様であった（表 44）。以上より、日本人骨粗鬆症患者に対する本剤の用法・用量について、本剤 210 mg を月 1 回 12 カ月間投与とすることは適切であると考える。なお、承認申請時には、用法・用量において投与回数を 12 回と規定していたが、審査の過程において投与期間を 12 カ月に整備した。

機構は、本剤の投与期間が 12 カ月間とされていることについて、本剤投与終了後の薬物療法の必要性及び薬剤選択について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。20060326 試験において、初期投与期（投与 0～24 カ月）に本剤が投与され、デノスマブ投与期にプラセボが投与された被験者では、初期投与期に増加した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度の低下が認められた（図 5）。また、骨代謝マーカーについて、血清 P1NP は投与 24 カ月時にベースライン値よりも低値を示し、投与 36 カ月時までにベースライン付近に戻った。血清 CTX は投与 24 カ月時にベースライン付近の値を示し、プラセボ投与期間中にベースライン値を超えて上昇した後、投与 36 カ月時までにベースライン付近の値に戻った（図 6）。追跡期（投与 48～72 カ月）の無治療群においても同様の傾向が認められ、本剤の骨密度及び骨代謝マーカーに対する作用は可逆的であった。一方、初期投与期（投与 0～24 カ月）に本剤が投与され、デノスマブ投与期にデノスマブが投与された被験者では、骨形成及び骨吸収マーカーの低下並びに骨密度の持続的な増加が認められ（図 5 及び図 6）、本剤投与中止後には骨粗鬆症治療を継続する必要があると考える。骨吸収抑制薬であるデノスマブの治療中止後において、骨吸収マーカーのベースラインを超える一過性の上昇、骨密度の低下、多発性椎体骨折の発現が報告されている。本剤の投与中止後の骨折発生リスクについて、20060326 試験のデノスマブ投与期における有害事象としての骨折発生率は、本剤/プラセボ群 3.9%（5/127 例）、本剤/Dmab 群 3.2%（4/125 例）と大きな違いはなく、このうち本剤/Dmab 群の 2 例に椎体骨折が報告されたが、いずれの群においても多発椎体骨折の報告はなかった。継続治療の薬剤選択について、20060326 及び 20070337 試験において骨吸収抑制薬であるデノスマブ又はゾレドロン酸への切替えにおいて骨密度を維持することが可能であった（表 25 及び表 34）。その他の骨粗鬆症治療薬（エストロゲン受容体調節薬、活性型ビタミン D_3 製剤等）については検討されていないが、本剤投与中止後の骨吸収亢進を軽減する上で同様に有益であると推察される。なお、骨形成促進薬であるテリパラチド製剤への切替え時の有効性及び安全性は不明である。

以上より、添付文書において、本剤の治療中止後の骨密度の低下、及び本剤の投与終了後には適切な骨粗鬆症治療の継続を検討する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量について、海外第 II 相試験（20060326 試験）では、本剤 210 mg Q1M 群において、月 1 回投与の他の用量群及び 3 カ月に 1 回の投与群と比較して有害事象の発現が高い傾向は認められず、20060326 試験及び国内第 II 相試験（20101291 試験）において、本剤

210 mg Q1M 群では本剤 70 mg Q1M 群及び本剤 140 mg Q1M 群と比較して骨密度の増加が大きかったこと、及び国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、投与 12 カ月時までの新規椎体骨折発生率について、本剤 210 mg の月 1 回投与でプラセボ群に対する優越性が示されたことを踏まえると、本剤の用法・用量として 210 mg を月 1 回投与することとしたことは適切である。

本剤の投与期間については、海外第 II 相試験（20060326 試験）において、本剤 210 mg を月 1 回 24 カ月間投与したときの骨密度の増加効果が認められ、安全性についても特段の問題は認められていない。一方で、骨形成マーカーの経時推移からは、本剤は投与開始後最初の 12 カ月間に最大の薬理作用が期待できるとの申請者の判断に基づき、投与期間を 12 カ月として実施された第 III 相試験において本剤の有効性が認められる結果が得られていることを考慮すると、投与期間を 12 カ月間と規定することは受入れ可能と考える。また、添付文書において治療中止後における骨密度及び骨代謝マーカーの変動並びに本剤の 12 カ月間の治療終了後の継続治療について情報提供することも適切である。以上の用法・用量及び注意喚起の適切性については、専門協議で最終的に判断したい。

7.R.4.2　再投与について

申請者は、以下のように説明している。本剤の再投与時の有効性について、20060326 試験の再投与期（投与 36～48 カ月）における、再投与期開始時（投与 36 カ月時）からの腰椎骨密度変化率は、表 83 のとおりであった。デノスマブ投与期（投与 24～36 カ月）にプラセボが投与された被験者では、再投与期においても本剤の初期投与期と同様の腰椎骨密度増加が認められた（初期投与期の本剤 210 mg Q1M 群における腰椎骨密度変化率は、投与 3 カ月時で 4.6±3.2%（50 例）、投与 6 カ月時で 8.3±3.9%（50 例）、投与 12 カ月時で 11.3±5.0%（49 例）であった）。デノスマブ投与期にデノスマブが投与された被験者では、デノスマブ投与期にプラセボが投与された被験者と比較して腰椎骨密度増加率が小さかったが、初期投与期（投与 0～24 カ月）の投与群にかかわらず増加が認められた。ベースラインからの推移では、試験開始期間を通して 48 カ月間にわたり継続して本剤又はデノスマブが投与された被験者で最も大きく増加した（表 84）。再投与期における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、腰椎骨密度変化率と同様の傾向を示した。

表 83　再投与期開始時（投与 36 カ月時）から再投与期終了時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（%）（20060326 試験）

初期投与期（投与0～24カ月）	プラセボ		本剤	
デノスマブ投与期（投与24～36カ月）	プラセボ	Dmab	プラセボ	Dmab
再投与期（投与36～48カ月）	本剤210 mg（12例）	本剤210 mg（16例）	本剤210 mg（72例）	本剤210 mg（67例）
再投与期開始時（投与36カ月時）のTスコア	−2.13±0.70（12例）	−2.01±0.48（16例）	−2.15±0.75（72例）	−1.37±0.87（67例）
投与39カ月時	2.5±3.3（11例）	1.6±2.6（16例）	6.6±3.1（70例）	0.0±2.5（65例）
投与42カ月時	6.0±4.2（11例）	2.5±2.4（14例）	9.6±3.4（67例）	0.2±3.0（63例）
投与48カ月時	9.1±4.5（11例）	5.3±3.5（13例）	13.1±4.0（64例）	2.4±3.7（62例）

平均値±標準偏差（評価例数）、Dmab：デノスマブ（遺伝子組換え）

表 84　ベースラインから再投与期終了時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（%）（20060326 試験）

初期投与期（投与0～24カ月）	プラセボ		本剤	
デノスマブ投与期（投与24～36カ月）	プラセボ	Dmab	プラセボ	Dmab
再投与期（投与36～48カ月）	本剤210 mg（12例）	本剤210 mg（16例）	本剤210 mg（72例）	本剤210 mg（67例）
ベースライン時のTスコア	−2.29±0.62（12例）	−2.35±0.44（16例）	−2.35±0.65（72例）	−2.42±0.59（67例）
投与12カ月時	0.2±2.4（12例）	−0.1±2.6（16例）	8.4±4.7（71例）	8.0±4.5（67例）
投与24カ月時	2.7±3.9（12例）	−0.8±3.7（16例）	11.0±5.7（72例）	10.6±5.6（66例）
投与36カ月時	2.3±4.1（12例）	4.5±2.9（16例）	2.8±4.9（72例）	14.4±6.3（67例）
投与39カ月時	4.7±5.5（10例）	6.1±3.3（16例）	9.0±5.3（63例）	14.2±5.6（63例）
投与42カ月時	8.0±6.6（10例）	6.8±2.6（14例）	11.9±5.7（60例）	14.4±6.0（61例）
投与48カ月時	11.4±5.7（10例）	9.8±4.3（13例）	15.9±6.8（57例）	17.3±6.8（60例）

平均値±標準偏差（評価例数）、Dmab：デノスマブ（遺伝子組換え）

再投与期における骨代謝マーカーの推移は図 6 のとおりであり、初期投与期及びデノスマブ投与期の投与群に関わらず本剤投与時に骨形成マーカーの上昇が認められた。デノスマブ投与期にプラセボが投与された被験者では、急激な血清 P1NP の上昇及び血清 CTX の低下を示し、再投与期では初期投与期と同様の推移を示した。デノスマブ投与期にデノスマブが投与された被験者では、デノスマブ投与期に血清 P1NP 及び血清 CTX 濃度が低下しており、再投与期中に徐々に上昇して投与 42 カ月時までにベースライン付近に達した。その後、血清 P1NP は投与 48 カ月時まで引き続き上昇し、血清 CTX はベースライン付近の値が維持された。

以上より、20060326 試験成績から、12 カ月間のプラセボ投与後に本剤を再投与したときの骨密度の増加及び骨代謝マーカーの変化は、本剤を初回投与した時と同様であることが示された。また、12 カ月間のデノスマブ投与後に本剤を再投与したときの再投与期開始時からの骨密度の増加は、本剤を初回投与したときと比べて小さかったが、再投与期終了時（投与 48 カ月時）におけるベースラインからの骨密度の増加は、プラセボ投与後に本剤を再投与したときよりも大きかった。

本剤の再投与時の安全性について、再投与期（投与 36～48 カ月）における有害事象の発現割合は表 85 のとおりであり、本剤投与歴の有無による違いはなく、再投与期に新たな死亡例は報告されなかった。本剤投与歴のある集団の 1 例で CTCAE Grade 1 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められたが、低カルシウム血症関連事象とはされず、無処置で回復した。

以上より、20060326 試験成績から、本剤の再投与時の安全性プロファイルは、本剤の初期投与時と大きく異ならないと考えられた。

表 85　再投与期（投与 36～48 カ月）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

初期投与期 （投与 0～24 カ月）	プラセボ			本剤			全集団
デノスマブ投与期 （投与 24～36 カ月）	プラセボ	Dmab	合計 （27 例）	プラセボ	Dmab	合計 （140 例）	
再投与期 （投与 36～48 カ月）	本剤 210 mg （12 例）	本剤 210 mg （15 例）		本剤 210 mg （72 例）	本剤 210 mg （68 例）		本剤 210 mg （167 例）
すべての有害事象	100.0（12）	80.0（12）	88.9（24）	83.3（60）	85.3（58）	84.3（118）	85.0（142）
すべての副作用	0（0）	20.0（3）	11.1（3）	13.9（10）	13.2（9）	13.6（19）	13.2（22）
重篤な有害事象	0（0）	6.7（1）	3.7（1）	5.6（4）	4.4（3）	5.0（7）	4.8（8）
投与中止に至った有害事象	0（0）	6.7（1）	3.7（1）	4.2（3）	1.5（1）	2.9（4）	3.0（5）
治験中止に至った有害事象	0（0）	6.7（1）	3.7（1）	4.2（3）	1.5（1）	2.9（4）	3.0（5）
低カルシウム血症関連事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
SMQ「過敏症」	8.3（1）	6.7（1）	7.4（2）	6.9（5）	8.8（6）	7.9（11）	7.8（13）
注射部位反応関連事象	0（0）	13.3（2）	7.4（2）	8.3（6）	5.9（4）	7.1（10）	7.2（12）
過骨症関連事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.18.1、最終時解析、Dmab：デノスマブ（遺伝子組換え）

以上より、本剤の初期投与時の 12 カ月間の治療後に、治療中止又は他の骨粗鬆症治療薬による継続治療が実施され、その後再度骨折の危険性が高いと判断された場合には、有効性及び安全性の観点から、本剤の再投与による治療は有用であると考えられる。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績における本剤を再投与した経験は限られているものの、初期投与時と比較して再投与時の有効性及び安全性に大きな懸念は認められていない。適切な再投与のタイミングに関する知見は限られている状況ではあるが、本剤による治療後に適切な骨粗鬆症に対する治療がなされた上で、さらに本剤による治療が再度必要と判断された患者に対して、本剤の再投与を制限する必要性は低いと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3　高用量ビタミン D 初期負荷について

申請者は、以下のように説明している。低骨密度の閉経後女性を対象とした 20060326 試験の初期投与期において、本剤投与によって速やかな骨密度の増加が認められ、その際アルブミン補正血清カルシウム濃度は基準値範囲内でわずかに低下したものの安定していた一方で、血清 iPTH 濃度の一過性の上昇が認められたことから、骨量増加に伴うカルシウム等のミネラル需要の増加に対する代償性反応が生じたと考えられた。当該結果を踏まえ、20060326 試験の再投与期、第 III 相試験（20070337 試験、20110174 試験等）では、本剤投与後早期の骨量増加に際し、腸管からのカルシウム吸収を促進し、骨石灰化におけるカルシウム利用を増加させ、代償性かつ一過性の血清 iPTH の上昇を抑制して本剤の有効性を最大限発揮させるため、ビタミン D の初期負荷投与を実施した。スクリーニング時の血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 20～40 ng/mL の被験者に対して 50000～60000 IU のビタミン D を治験薬の初回投与の 1 週間以内に投与することとし、スクリーニング時の血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 40 ng/mL 超の被験者に対しては治験担当医師の判断により初期負荷投与が実施された。なお、上記 20060326 試験、第 III 相試験（20070337 試験、20110174 試験等）では、初期負荷投与とは別に、基礎治療薬として試験期間を通してカルシウム及びビタミン D の投与が実施された。

ビタミン D 初期負荷が実施された試験（20070337 及び 20110174 試験）と、ビタミン D 初期負荷が実施されなかった試験（20060326 試験の初期投与期及び 20101291 試験）における、アルブミン補正血清カルシウム濃度の変化率は、表 86 のとおりであった。アルブミン補正血清カルシウム濃度は投与 1 カ月時までに最低値を示し、その変化率はビタミン D 初期負荷を実施した試験と実施しなかった試験で大きな違いはなかった。

表 86　本剤 210 mg を月 1 回投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化率（%）
（20101291、20060326、20070337 及び 20110174 試験）

		ベースライン	投与 7 日	投与 1 カ月	投与 3 カ月	投与 6 カ月	投与 12 カ月
初期負荷なし	20101291 試験	9.30 (8.7, 10.1) (63 例)	−1.1 (−12.2, 3.2) (63例)	−3.2 (−11.5, 7.9) (63例)	−2.2 (−11.2, 6.5) (60例)	−1.1 (−10.5, 9.2) (60例)	1.1 (−7.9, 8.9) (59 例)
	20060326 試験	9.60 (8.9, 10.3) (51 例)	−	−3.1 (−8.2, 10.1) (49例)	−3.1 (−13.0, 10.1) (49例)	−1.6 (−6.3, 10.1) (50例)	0.0 (−6.2, 13.8) (48 例)
初期負荷あり	20070337 試験	9.70 (7.9, 12.9) (3581 例)	−	−2.2 (−22.0, 26.6) (3425 例)	−2.1 (−27.6, 22.5) (3337 例)	−1.0 (−22.8, 20.3) (3242 例)	−1.0 (−22.0, 26.2) (3124 例)
	20110174 試験	9.60 (8.4, 10.5) (163 例)	−	−2.1 (−17.7, 7.5) (160 例)	−	−2.0 (−10.6, 12.1) (154 例)	−1.1 (−9.4, 7.8) (147 例)

単位：mg/dL、中央値（最小値, 最大値）（評価例数）、−：測定されていない

さらに、20070337 試験におけるビタミン D 初期負荷の有無別の有効性及び安全性への影響について検討した。20070337 試験の全集団において、ベースラインの血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 20～40 ng/mL でビタミン D 初期負荷が実施された被験者はプラセボ群で 83.0%（2711/3267 例）、本剤群で 83.2%（2708/3254 例）、実施されなかった被験者はプラセボ群で 17.0%（556/3267 例）、本剤群で 16.8%（546/3254 例）、血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 40 ng/mL 超でビタミン D 初期負荷が実施された被験者はプラセボ群で 21.3%（67/315 例）、本剤群で 19.2%（62/323 例）、実施されなかった被験者はプラセボ群で 78.7%（248/315 例）、本剤群で 80.8%（261/323 例）であった。ベースラインの血清 25(OH)ビタミン D 濃度が 20 ng/mL 未満の被験者がプラセボ群の 2/3591 例、本剤群の 4/3589 例に認められ、このうち本剤群の 2 例ではビタミン D 初期負荷が実施された。

ビタミン D 初期負荷の有無別の有効性について、20070337 試験における新規椎体骨折発生率はビタミン D 初期負荷の有無に関わらず､いずれにおいても新規椎体骨折発生率の低下が認められた(表 87)。

表 87　ビタミン D 初期負荷の有無別の新規椎体骨折発生率（20070337 試験）

	初期負荷あり			初期負荷なし		
	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)]［95%信頼区間］	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)]［95%信頼区間］
試験開始12カ月後	1.8（47/2582）	0.5（12/2568）	0.25［0.14, 0.48］	1.6（12/740）	0.5（4/753）	0.33［0.11, 1.02］
試験開始24カ月後	2.7（69/2586）	0.6（16/2571）	0.23［0.13, 0.40］	2.0（15/741）	0.7（5/754）	0.33［0.12, 0.90］

新規椎体骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）

a) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。

また、ビタミン D 初期負荷の有無別のベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率は表 88 のとおりであり、いずれの試験及び評価部位においてもビタミン D 初期負荷の有無は骨密度変化率に影響しないと考える。大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率においても同様の傾向が認められた。

表 88　ビタミン D 初期負荷の有無別のベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎（L1-L4）骨密度変化率（%）

臨床試験	評価時期	初期負荷あり		初期負荷なし	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
20070337 試験	ベースライン時のTスコア	−2.71±1.03（2461例）	−2.70±1.04（2440例）	−2.74±1.06（687例）	−2.82±1.02（711例）
	投与12カ月時	0.3［0.2, 0.5］（2461例）	13.0［12.8, 13.3］（2440例）	0.6［0.3, 0.9］（687例）	13.2［12.7, 13.6］（711例）
20110174 試験	ベースライン時のTスコア	−2.24±1.49（62例）	−2.24±1.16（115例）	−2.57±1.22（17例）	−2.06±1.17（42例）
	投与12カ月時	1.2［0.0, 2.3］（62例）	11.6［10.6, 12.5］（115例）	1.3［−1.0, 3.6］（17例）	13.3［11.0, 15.6］（42例）

平均値±標準偏差、最小二乗平均値［95%信頼区間］（評価例数）、LOCF

ビタミン D 初期負荷の有無別の安全性について、20070337 試験におけるビタミン D 初期負荷の有無別の有害事象の発現状況は表 89 のとおりであり、ビタミン D 初期負荷の有無による大きな違いはなかった。

表 89　高用量ビタミン D 初期負荷の有無別の有害事象の発現状況（20070337 試験（12 カ月間））

	初期負荷あり		初期負荷なし	
	プラセボ群（2772例）	本剤群（2774例）	プラセボ群（804例）	本剤群（807例）
すべての有害事象	80.0（2217）	78.8（2187）	78.7（633）	76.7（619）
すべての副作用	14.0（388）	17.1（475）	13.2（106）	15.0（121）
重篤な有害事象	8.6（239）	9.4（262）	9.1（73）	10.2（82）
投与中止に至った有害事象	2.6（72）	2.8（78）	2.7（22）	3.1（25）
治験中止に至った有害事象	1.3（37）	1.3（36）	1.6（13）	1.0（8）
死亡	0.6（18）	0.8（21）	0.6（5）	1.0（8）
低カルシウム血症関連事象	0（0）	0（0）	0（0）	0.1（1）

発現割合%（発現例数）

20070337 試験の骨代謝マーカーサブスタディ [53)]の対象集団におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は表 90 のとおりであり、本剤投与開始後にアルブミン補正血清カルシウム濃度の一過性の低下及び血清 iPTH 濃度の一過性の上昇がみられたが、ビタミン D 初期負荷の有無による大きな違いはなかった。また、カルシウムサブスタディ [54)]では、ビタミン D 初期負荷の有無にかかわらず、本剤群でアルブミン補正血清カルシウム濃度が投与 14 日時にわずかに低下し（変化率（中央値）は初期負荷ありで−2.1%（531 例）、初期負荷なしで−2.1%（125 例））、投与 12 カ月時までに徐々にベースライン値付近まで戻った。

表 90　ビタミン D 初期負荷の有無別のアルブミン補正血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度の変化率（%）
（20070337試験：骨代謝マーカーサブスタディ）

アルブミン補正血清カルシウム濃度（mg/dL）				
	初期負荷あり		初期負荷なし	
評価時期	プラセボ群（48例）	本剤群（40例）	プラセボ群（17例）	本剤群（24例）
ベースライン	9.7（8.7, 10.5）（48例）	9.7（8.7, 10.5）（40例）	9.8（8.9, 10.5）（17例）	9.6（9.0, 10.5）（24例）
投与14日	0.0（−6.2, 9.2）（43例）	−3.1（−10.3, 4.7）（34例）	0.0（−8.7, 2.6）（15例）	−2.1（−7.6, 4.2）（22例）
投与1カ月	0.0（−8.1, 13.8）（48例）	−3.1（−10.0, 7.1）（39例）	−0.5（−9.6, 1.1）（16例）	−3.0（−9.6, 2.2）（21例）
投与3カ月	0.3（−8.2, 10.3）（46例）	−2.1（−11.0, 4.3）（36例）	0.0（−3.9, 5.1）（15例）	−2.1（−9.5, 2.1）（22例）
投与3カ月＋14日	−0.5（−6.1, 11.5）（44例）	−2.1（−9.7, 5.2）（36例）	−1.0（−5.8, 5.6）（13例）	−2.0（−9.5, 3.3）（21例）
投与6カ月	0.0（−7.2, 11.5）（45例）	−1.5（−6.2, 5.3）（39例）	−1.5（−7.8, 5.2）（14例）	−2.1（−7.3, 2.2）（23例）
投与6カ月＋14日	1.0（−9.1, 9.2）（40例）	−1.0（−8.4, 6.1）（36例）	0.0（−9.5, 7.2）（14例）	−1.0（−5.7, 4.3）（20例）
投与12カ月	0.0（−8.1, 8.0）（45例）	−1.0（−8.4, 10.3）（38例）	−1.0（−7.2, 6.7）（16例）	−1.0（−11.4, 3.1）（22例）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
	初期負荷あり		初期負荷なし	
評価時期	プラセボ群（42例）	本剤群（38例）	プラセボ群（15例）	本剤群（19例）
ベースライン	44.7（14.0, 111.2）（42例）	43.2（10.5, 207.5）（38例）	33.2（18.9, 84.2）（15例）	45.2（12.3, 108.9）（19例）
投与14日	0.0（−42.3, 176.8）（39例）	48.4（−25.2, 197.3）（33例）	28.2（−33.0, 210.2）（13例）	32.3（−18.6, 156.8）（17例）
投与1カ月	0.1（−49.0, 152.1）（40例）	32.4（−18.9, 499.0）（36例）	19.0（−51.4, 185.0）（14例）	40.4（−14.4, 121.6）（15例）
投与3カ月	5.2（−37.4, 93.5）（39例）	28.9（−25.8, 308.3）（35例）	21.9（−50.7, 85.7）（12例）	51.0（−18.7, 153.4）（16例）
投与3カ月＋14日	6.1（−36.9, 86.5）（39例）	48.6（−16.3, 633.2）（33例）	16.4（−24.1, 64.9）（12例）	55.5（2.6, 114.1）（19例）
投与6カ月	5.3（−55.0, 94.2）（39例）	27.2（−32.0, 276.5）（36例）	31.6（−12.8, 69.9）（11例）	32.9（−37.8, 96.3）（17例）
投与6カ月＋14日	7.4（−53.2, 173.5）（37例）	34.1（−39.5, 457.6）（34例）	26.9（−5.8, 103.5）（13例）	41.5（−31.9, 98.2）（17例）
投与12カ月	5.4（−66.5, 117.8）（37例）	29.8（−54.0, 447.6）（33例）	19.1（−38.7, 92.5）（13例）	31.2（−36.7, 71.4）（16例）

中央値（最小値, 最大値）（評価例数）

アルブミン補正血清カルシウムの臨床検査値異常の発現状況について、ビタミン D 初期負荷が実施されなかった 20101291 試験において、CTCAE Grade1 以上に該当するアルブミン補正血清カルシウム値低下を呈した被験者は、本剤 70 mg 群の 1 例（投与 190 日）及び本剤 210 mg 群の 1 例（投与 57 日）で、いずれも CTCAE Grade1 であった。20060326 試験の初期投与期（投与 0～24 カ月）において、CTCAE Grade1 以上に該当するアルブミン補正血清カルシウム値低下を呈した被験者は、本剤 70 mg Q1M 群の 1 例（投与 9 カ月、CTCAE Grade2）のみであった。ビタミン D 初期負荷が実施された 20070337 試験では低カルシウム血症が本剤群の 1 例のみに発現し、当該症例はビタミン D 初期負荷を実施していなかった。20070337 試験のカルシウムサブスタディ [54]において、ビタミン D 初期負荷ありの集団では、CTCAE Grade1 以上に該当するアルブミン補正血清カルシウム値低下がプラセボ群 0.1%（1/682 例：CTCAE Grade 4）、本剤群 0.5%（3/661 例：CTCAE Grade1 が 2 例、Grade2 が 1 例）に認められた。ビタミン D 初期負荷なしの集団では、CTCAE Grade1 以上に該当するアルブミン補正血清カルシウム値低下がプラセボ群 0.6%（1/172 例：CTCAE Grade1）、本剤群 1.7%（3/172 例：いずれも CTCAE Grade2）に認められた。

以上より、国内外の臨床試験におけるビタミン D 初期負荷の有無別の有効性及び安全性に大きな違いはなく、いずれの臨床試験においても本剤投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下はわずかで、重篤な低カルシウム血症を伴うものではなく、代償性の血清 iPTH 濃度の上昇を伴う一過性の変化であったことから、本剤の臨床使用に際し、他の骨粗鬆症治療薬と同様に、基礎治療薬として適切にビタミン D とカルシウムが補充されることを前提とすれば、ビタミン D の初期負荷は不要であると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験においては、申請者の説明のとおり、ビタミン D の初期負荷を行わない場合でも、本剤投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下はわずかであり、試験期間を通して適切にビタミン D とカルシウムを補充することで、臨床的に問題になる低カルシウム血症は認めなかったものと考える。ただし、本剤投与後には代償性の血清 iPTH 濃度の上昇が生じたことにより、血清カルシウム濃度の低下が抑制されたと考えられることから、添付文書において、低カルシウム血症に加え、マグネシウム、iPTH 等の骨・ミネラル代謝障害がある場合には本剤投与前にあらかじめ治療を行う旨等を注意喚起することが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.5　特別な患者集団について

7.R.5.1　腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。有効性について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）における腎機能別 [29]（ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m^2）分類：30≦eGFR＜60、60≦eGFR＜90、90≦eGFR）の新規椎体骨折発生率は、表 91 のとおりであった。ベースライン時の eGFR は、新規椎体骨折発生率の低下に関する本剤群のプラセボ群に対するリスク比に影響しないと考えられた。なお、30 mL/min/1.73 m^2 未満に該当する被験者の組入れはなかった。

表 91　腎機能別の新規椎体骨折発生率（20070337 試験：有効性解析対象集団）

腎機能	投与12カ月時			投与24カ月時		
	プラセボ群	本剤群	リスク比[a)]［95%信頼区間］	プラセボ/Dmab群	本剤/Dmab群	リスク比[a)]［95%信頼区間］
30≦eGFR＜60	2.1（12/581）	0.6（4/664）	0.28［0.09, 0.86］	3.3（19/582）	0.9（6/665）	0.27［0.11, 0.66］
60≦eGFR＜90	1.5（35/2337）	0.4（10/2248）	0.30［0.15, 0.60］	2.1（49/2341）	0.5（12/2249）	0.26［0.14, 0.48］
90≦eGFR	3.0（12/396）	0.5（2/400）	0.16［0.04, 0.70］	4.0（16/396）	0.7（3/402）	0.18［0.05, 0.60］

骨折発生率%（骨折発生例数/評価例数）、LOCF、Dmab：デノスマブ（遺伝子組換え）
a) 年齢及び既存椎体骨折の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法を用いた。

安全性について、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性解析対象集団 [47]における腎機能別（ベースライン時の eGFR 分類：15≦eGFR＜30、30≦eGFR＜60、60≦eGFR＜90、90≦eGFR）の有害事象の発現状況は表 92 のとおりであった。一部の部分集団の被験者数が少なかったため、評価には限界があるが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象及び一部の注目すべき有害事象の発現割合は、腎機能別の各部分集団における投与群間及び各投与群における腎機能別の部分集団間で概ね類似していた。

表 92　腎機能別の有害事象の発現状況（プラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性併合解析対象集団）

	15≦eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
	プラセボ群（8例）	本剤群（10例）	プラセボ群（635例）	本剤群（740例）	プラセボ群（2598例）	本剤群（2475例）	プラセボ群（447例）	本剤群（470例）
すべての有害事象	100.0（8）	90.0（9）	80.3（510）	77.7（575）	79.3（2060）	77.9（1928）	80.3（359）	81.7（384）
すべての副作用	25.0（2）	10.0（1）	14.8（94）	15.1（112）	13.5（352）	17.0（421）	11.6（52）	14.9（70）
重篤な有害事象	25.0（2）	20.0（2）	10.7（68）	12.8（95）	8.7（226）	8.6（214）	6.0（27）	8.7（41）
投与中止に至った有害事象	25.0（2）	0（0）	3.5（22）	3.4（25）	2.4（62）	2.6（64）	2.2（10）	3.6（17）
治験中止に至った有害事象	12.5（1）	0（0）	2.0（13）	1.6（12）	1.2（30）	0.9（23）	1.3（6）	2.1（10）
死亡	0（0）	20.0（2）	0.6（4）	1.1（8）	0.7（19）	0.7（18）	0.2（1）	0.2（1）
低カルシウム血症関連事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	＜0.1（1）	0（0）	0（0）
SMQ「過敏症」	25.0（2）	0（0）	6.3（40）	5.0（37）	6.7（174）	7.0（173）	8.3（37）	8.3（39）
注射部位反応関連事象	25.0（2）	0（0）	2.4（15）	3.8（28）	2.9（75）	5.7（140）	3.4（15）	5.1（24）
過骨症関連事象	0（0）	0（0）	0.6（4）	0.3（2）	0.7（19）	0.5（12）	1.3（6）	1.1（5）

発現割合%（発現例数）

低カルシウム血症は、12 カ月間の閉経後骨粗鬆症患者対象のプラセボ及び本剤 210 mg 群の安全性解析対象集団[47)]において、60≦eGFR＜90 の部分集団の本剤群で 1 例に発現したのみであった。20060326 試験の初期投与期（投与 0～24 カ月）及び再投与期（投与 36～48 カ月）並びに 20120156 試験において、低カルシウム血症は認められなかった。

腎機能障害者における薬物動態試験（20110227 試験）から得られた安全性に関する結果の主な概略は「6.2.3.1　腎機能障害者における薬物動態試験」の項に記載のとおりである。20110227 試験において高頻度に認められた有害事象は、低カルシウム血症 5 例（重度腎機能障害者 1 例、ESRD 患者 4 例）、続発性副甲状腺機能亢進症 4 例（重度腎機能障害者）であった。CTCAE Grade3 の無症候性低カルシウム血症を 2 件発現した 1 例（ESRD 患者）を除き、低カルシウム血症はすべて CTCAE Grade2 以下であった。アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化率（平均値）は、健康被験者（－1.9%）では投与後 15 日、重度腎機能障害者（－4.8%）及び ESRD 患者（－12.9%）では投与後 22 日までに最低値に達し、その後、ベースライン付近まで回復した。また、投与後 29 日における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は、健康被験者で 94%、重度腎機能障害者で 150%、末期腎不全患者で 287%であった。その後、血清 iPTH 濃度は、健康被験者及び重度腎機能障害者では試験終了時（投与後 85 日）までにベースライン付近まで回復したが、ESRD 患者では高値が持続し、試験終了時における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は、健康被験者で 13%、重度腎機能障害者で 41%、ESRD 患者で 119%であった。

以上より、国内外の主な臨床試験において有害事象の発現状況に腎機能の程度による特段の違いは認められなかったが、腎機能障害者における薬物動態試験（20110227 試験）では、重度腎機能障害者及び ESRD 患者において、腎機能正常者と比較して大きな血清中カルシウム濃度の低下及び血清中 iPTH 濃度の上昇が認められた。腎機能障害者における低カルシウム血症発現のリスク（「6.R.2　腎機能障害患者への投与について」の項を参照）も踏まえ、添付文書案において重度腎機能障害患者及び ESRD 患者を慎重投与に設定し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序及び腎機能障害者では 1,25(OH)$_2$ ビタミン D の産生能が低下しており、需要に応じた腸管からのカルシウム吸収能が低下していることを踏まえると、腎機能障害者では本剤投与による低カルシウム血症のリスクが高まるものと想定される。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした安全性併合解析対象集団[47)]での検討においては、腎機能障害の程度により、低カルシウム血症を含む有害事象の発現割合に明確な傾向は認められないものの、これらの臨床試験における重度腎機能障害患者及び ESRD 患者の検討例数は限られている。さらに、腎機能障害者における薬物動態試験（20110227 試験）では、重度腎機能障害者及び ESRD 患者で低カルシウム血症が認められ、健康成人に比較して血清中カルシウム濃度がより低下していること、当該試験及び PPK 解析に基づく検討の結果、腎機能の低下に伴い曝露量の上昇が認められること（「6.R.2　腎機能障害患者への投与について」の項を参照）を踏まえると、重度腎機能障害者及び ESRD 患者を慎重投与に設定し、注意喚起することは適切である。また、特に重度腎機能障害患者及び ESRD 患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後において腎機能障害を有する患者における安全性（特に低カルシウム血症の発現状況）に関して引き続き情報収集する必要がある。以上については、注意喚起の適切性を含め、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、国内外の主な臨床試験成績等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画において注目すべき内容として、低カルシウム血症、過敏症、免疫原性、過骨症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、心血管系事象、胎児へのリスク、腎機能障害患者への投与時の安全性を挙げている。また、低カルシウム血症、心血管系事象、腎機能障害患者への投与時の安全性（低カルシウム血症の発現）については、追加の安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する予定としている。

機構は、申請者が設定している注目すべき項目及び追加の安全性監視活動の実施方針については適切と考えるが、詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

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、治験依頼者の担当者が症例報告書の変更又は修正を行っていたが、治験責任医師は症例報告書の一部の変更又は修正を確認できない状況であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

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、5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-6）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

・　一部の被験者において、X 線の再撮影にあたり、被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった。

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、本品目の骨粗鬆症治療に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は骨粗鬆症治療における新たな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。また機構は、低カルシウム血症、心血管系事象等の発現、腎機能障害患者における安全性等については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本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 30 年 11 月 15 日

申請品目

［販　売　名］　イベニティ皮下注 105 mg シリンジ
［一　般　名］　ロモソズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 28 年 12 月 19 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の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　有効性について

機構は、以下のように考えた。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、主要評価項目である新規椎体骨折の発生率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることから、本剤の閉経後骨粗鬆症患者に対する骨折抑制効果は示されている。また、男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 12 カ月時までの腰椎骨密度変化率について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることから、本剤の男性骨粗鬆症患者に対する骨密度増加作用は示されており、男性骨粗鬆症患者における骨折抑制効果についても一定の期待はできる。さらに、両試験における日本人部分集団と全体集団の結果から、日本人患者においても同様の有効性が期待できる。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2　安全性について

1.2.1　低カルシウム血症について

機構は、以下のように考えた。国内外の臨床試験成績においては、本剤投与時の低カルシウム血症の発現は少なく、重篤又は重度の事象は認められなかったものの、スクリーニング来院時に低カルシウム血症の患者は臨床試験では除外されていたこと、並びに試験期間を通して基礎治療薬としてカルシウム及びビタミン D が併用されていたことが血清カルシウム濃度の維持に寄与していた可能性がある。各試験において、特に本剤投与初期に一過性のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下及び代償性の iPTH 上昇が認められていること、並びに腎機能障害者を対象とした薬物動態試験において、重度腎機能障害者又は末期腎不全患者では低カルシウム血症が一定数認められたことも踏まえると、本剤投与による低カルシウム血症の発現については注意する必要がある。したがって、添付文書においては、低カルシウ

ム血症患者を禁忌とすること及び重度又は透析施行中の腎機能障害を有する患者を慎重投与と設定することに加え、低カルシウム血症等を有する場合には本剤投与前にあらかじめこれらの状態を治療する旨、及び本剤投与中には適切にカルシウム及びビタミン D の補給を行うとともに、特に投与初期に血清カルシウム値の変動に注意する旨を注意喚起することが必要である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.2.2 心血管系事象について

機構は、以下のように考えた。アレンドロン酸を対照とし、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 III 相試験（20110142 試験）では本剤群でアレンドロン酸群と比較して重篤な心血管系事象が多く認められる結果が得られた。一方、日本人閉経後骨粗鬆症患者が参加した主たる第 III 相試験（20070337 試験）では、プラセボ群と比較し、本剤群で心血管系事象の発現状況に特段の違いが認められておらず、本剤の骨折抑制効果については、20070337 試験及び 20110142 試験ともに、プラセボ群又はアレンドロン酸群に対する本剤群の優越性が示されている。以上の臨床成績を考慮すると、本剤のベネフィット・リスクバランスの観点から、本剤投与時の心血管系事象に関する安全性プロファイルは臨床上許容可能と判断した。しかしながら、20110142 試験における重篤な心血管系事象に関する結果は、特に骨粗鬆症治療薬の選択の観点から重要視すべき情報であり、医師が 20110142 試験の結果も考慮して薬剤を選択できるよう、添付文書において 20110142 試験成績の情報提供するとともに、虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断する旨を注意喚起する必要がある。また、製造販売後においても引き続き本剤投与時の心血管系事象の発現に関して情報収集し、他の骨粗鬆症治療薬投与下での発現状況と比較・検討する必要がある。

専門協議では、以上の機構の判断について、専門委員より、以下の意見が示された。また、安全性に係る注意喚起等の適切な対応がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能との機構の判断は、専門委員に支持された。

- 20110142 試験で認められた心血管系事象の結果は本邦においては臨床的に大きな問題とはならないと考えられるものの、20110142 試験でのアレンドロン酸群と本剤群の重篤な心血管系事象の発現割合の差が小さいとまでは判断できず、高齢者、高血圧の既往、心血管疾患の既往、脳血管障害の既往のある集団で重篤な心血管系事象の発現割合が高くなっていること（表 71）から、この結果は偶発的な変化とは考えにくい。したがって、当該試験の結果を考慮して医師が薬剤を選択できるような注意喚起を行うことが適切と考える。
- スクレロスチンが骨石灰化抑制因子であることを考えると、本剤投与により血管の石灰化が促進される可能性が否定できない。また、心臓においては、心不全時において Wnt シグナルが亢進することが知られている。したがって、理論的には本薬が心臓に悪影響を及ぼす可能性は否定できない。
- 骨粗鬆症患者では骨折イベントが患者の予後に及ぼす影響は大きいことから、本剤投与の際には得られるベネフィットとリスクのバランスを十分に検討する必要がある。20110142 試験においては、

アレンドロン酸群に比較して本剤群で有意に骨折の発生率が低いこと[64]、及び投与 24 カ月時点でのアレンドロン酸群と本剤群との重篤な心血管系事象の発現割合の差は投与 12 カ月時点に比較して小さいこと（表 70）を考慮すると、本試験結果は本剤の有用性を否定する結果とまではいえない。

・ 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断する旨に関する注意喚起は、機構の判断のとおり適切に実施する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.3 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）において、本剤の新規椎体骨折の抑制効果が検証されており、男性骨粗鬆症患者においても一定の有効性は期待できる。また、閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者における安全性については、適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば、許容可能と判断できることから、本剤は骨粗鬆症治療における新たな選択肢の 1 つになり得る。

本剤の効能・効果を、承認申請のとおり「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることについて、骨折の危険性の高い患者ではより早期に骨量増加及び骨折抑制効果を示すことが重要であり、本剤投与時の心血管系事象に関する安全性プロファイルは臨床上許容可能と判断できるものの、アレンドロン酸を対照とし、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第 III 相試験（20110142 試験）における重篤な心血管系事象に関する結果も考慮すると、骨折の危険性が相対的に高い集団においてより有用性が高いとする申請者の説明は、一定の理解は可能である。一方で、本剤の主要な検証的試験である 20070337 試験は、特段骨折に関するリスクの程度は考慮されない閉経後骨粗鬆症患者集団を対象に実施され、その結果、骨折の危険性が高い部分集団とそれ以外の集団とで同様の骨密度の増加及び骨折発生率の低減傾向が認められており、安全性プロファイルについても大きな差はない。以上の検証的試験の対象集団及びその結果を重視すると、効能・効果に「骨折の危険性が高い」を付さない効能・効果とすることも可能と考える。

以上を踏まえ、専門協議において、機構は効能・効果の適切性について、専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が示された。

・ 効能・効果は主要な検証的試験の試験デザイン、試験結果に準拠すべきであり、20070337 試験において、骨折の危険性が高い部分集団とそれ以外の集団で同程度の有効性及び安全性が示されていることから、本剤の主要な試験結果から検討すると本剤の効能・効果は「骨粗鬆症」とすることが適切である。

・ 重篤な心血管系事象に関する懸念が払拭されていない状況であることも重要視すべきであり、より有用性の高い患者を示すという観点からは、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果とすることも理解できる。

[64] 主要評価項目である投与 24 カ月の新規椎体骨折発現率はアレンドロン酸群で 8.0%（147/1834 例）、本剤/アレンドロン酸群（本剤 12 カ月投与後、アレンドロン酸を 12 カ月投与）で 4.1%（74/2046 例）であり、リスク比［95%信頼区間］は 0.50［0.38, 0.66］であった。

以上を踏まえ、機構は、以下のように判断した。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）等において本剤の有効性が示されており、また 20070337 試験での骨折の危険性が高い患者集団とそれ以外の患者集団における有効性についても大きな差がなかったことから、本剤は骨折に関するリスクの程度に関係なく骨粗鬆症患者に対して有効性は示されていると考える。一方、安全性については、心血管系事象に関する安全性プロファイルは臨床上許容可能と判断しているものの、本剤は新規の作用機序を有する薬剤であり、心血管系事象を始め、「7.R.2　安全性について」の項に記載した本剤の作用機序に起因すると考えられる複数の潜在的なリスクも想定される。以上の状況下で、「1.2.2　心血管系事象について」の項及び本項に示した専門委員の各意見も踏まえると、本剤の効能・効果としては、本剤投与時に懸念されるリスクを考慮し、骨折の危険性が相対的に高い集団に投与対象を明確に限定することが総合的に適切と考えた。ただし、医療現場において本剤の投与の適否を決定するにあたっては、20070337 試験や 20110142 試験の結果等、対照薬又はプラセボと比較した本剤の有効性及び心血管系事象を含む安全性の結果について十分に確認することが必要であり、その旨を明確に注意喚起及び情報提供する必要があると考えた。機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果等について申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように説明した。一般に骨粗鬆症患者の年齢層は比較的高齢であり、心血管系事象の発現に関連すると考えられる背景因子を有する患者も一定の割合で存在すると想定される。したがって、本剤の対象患者の選択に際しては、20110142 試験における心血管系事象の発現率の結果も考慮されることが妥当と考える。また、本剤はスクレロスチンを阻害するという新規の作用機序を有するため、その安全性については、臨床試験時と比べてより多くの患者に使用されることとなる製造販売後において慎重に確認されるべきである。さらに、本剤投与終了後に他の骨粗鬆症治療薬で継続治療が行われている中で、新たな骨折の発現等の理由により本剤が仮に再度投与された場合、累積の投与期間として長期になった場合の安全性情報は限られている。一方、ASBMR-NOF ワーキンググループ（ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis）の報告の中では、最近骨折した患者又は T スコアが－2.5 を大幅に下回る患者に対しては、骨形成促進薬を治療初期に用い、その後骨吸収抑制薬を投与する逐次療法が最適な治療順序であるとする提言がなされている（J Bone Miner Res 2017; 32: 3-10）。既存の骨粗鬆症治療薬では、骨折抑制効果は 2～3 年間以上を要する場合が多いが、本剤は投与 12 カ月時までに新規椎体骨折の抑制が認められたことから、骨形成促進薬の役割を担うと考えられる。以上より、本剤の潜在的なリスク及び本剤により最もベネフィットが得られる集団を考慮すると、本剤の効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」とすることが適切である。なお、日常診療において「骨折の危険性が高い」と医師に判断されない骨粗鬆症患者に対しては、本剤よりも既存の他の治療薬が優先して選択されると考える。また、製造販売後においては、20110142 試験結果等、本剤の有効性及び安全性に関する情報提供資材を作成し、適切な患者へ本剤が投与されるよう医療現場に周知徹底する。

機構は、効能・効果及び添付文書における注意喚起を以下のとおりにすること、適切な患者に投与されるよう投与対象となる骨折の危険性が高い患者の選択方法について資材で周知することを申請者に求め、申請者は了解し、効能・効果等について適切な対応がなされたことを確認した。

［効能・効果］

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

［効能・効果に関連する使用上の注意］

（1）本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

（2）海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象（虚血性心疾患又は脳血管障害）の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること［「重要な基本的注意」、「その他の注意」及び【臨床成績】の項参照］。

1.4　用法・用量について

1.4.1　用法・用量及び投与期間について

機構は、以下のように考えた。海外第 II 相試験（20060326 試験）結果に基づき設定された閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20070337 試験）及び男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（20110174 試験）の用法・用量のとおり、本剤の用法・用量は 1 カ月に 1 回、本薬 210 mg を 12 カ月間皮下投与とすることが適切と考える。

また、海外第 II 相試験（20060326 試験）において、本剤投与後にプラセボが投与された被験者では、プラセボ投与時に本剤投与により増加した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度の低下が認められたことに加え、骨吸収マーカーが本剤投与前に比較して上昇したことから、添付文書においては、本剤による治療終了後には適切な骨粗鬆症薬による継続治療の必要性に関する注意喚起が必要と考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起を以下のとおりにするよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

［用法・用量］

通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

本剤の骨折抑制効果は 12 カ月の投与で検証されており、12 カ月を超えた投与では検討されていない。

また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。

1.4.2　再投与について

機構は、以下のように考えた。海外第 II 相試験（20060326 試験）において、本剤を再投与した際の有効性及び安全性に大きな懸念は認められていないことから、本剤による治療後に適切な骨粗鬆症に対する治療がなされた上で、さらに本剤による治療が再度必要と判断された患者に対しては、本剤の再投与を敢えて制限するような情報は得られていないと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、本剤を再投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られていることは十分留意する必要がある旨の意見は示されたが、本剤の再投与を敢えて制限する必要はないとの判断は専門委員に支持された。

1.4.3　高用量ビタミン D 初期負荷について

機構は、以下のように考えた。臨床試験においては、高用量ビタミン D 初期負荷を行わない場合でも、本剤投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下はわずかであり、臨床的に問題になる低カルシウム血症は認めなかった。ただし、本剤投与後には代償性の血清 iPTH 濃度の上昇が生じたことにより、血清カルシウム濃度の低下が抑制されたと考えられることから、添付文書において、低カルシウム血症に加え、マグネシウム、iPTH 等の骨・ミネラル代謝障害がある場合には本剤投与前にあらかじめ治療を行う旨等を注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5　特別な背景を有する患者集団（腎機能障害患者）ついて

機構は、以下のように考えた。本薬の作用機序、腎機能障害者ではカルシウム吸収能が低下していること、腎機能の低下に伴い本薬の曝露量の上昇が認められ、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験において重度腎機能障害者又は末期腎不全患者では低カルシウム血症の発現が一定数認められていること等を踏まえると、重度腎機能障害者及び透析施行中の患者を慎重投与とすることが適切であり、製造販売後において腎機能障害を有する患者における安全性（特に低カルシウム血症の発現状況）に関して引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持され、また、腎機能障害患者のうち、特に透析患者では心血管系事象の発現リスクも高いため、腎機能障害患者における心血管系事象についても製造販売後に情報収集することが適切との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後において腎機能障害患者での心血管系事象についても情報収集するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.6　医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 93 に示す安全性検討事項を設定すること、表 94 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 93　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
・過敏症 ・低カルシウム血症	・重篤な心血管系事象 ・顎骨壊死 ・非定型大腿骨骨折 ・過骨症 ・胎児へのリスク ・抗体産生の影響 ・治療終了・中止後の安全性	・腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 94　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
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性） ・製造販売後データベース調査（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性）	・市販直後調査による情報提供 ・患者カード（顎骨壊死）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	8	軟骨面積比の軽度な減少	軟骨における骨基質の面積比の軽度な減少
21	表 10 注釈 e)	本薬 100 mg/kg 群（静脈内投与）の 1/4 例に認められた。	本薬 300 mg/kg 群（静脈内投与）の 2/4 例に認められた。
52	19～20	椎体骨折の発生率並びに Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折等の累積発生率は、	椎体骨折の発生率及び臨床骨折等の累積発生率は、
53	表 40	Kaplan-Meier 推定法に基づく臨床骨折等の累積発生率（FAS）	臨床骨折等の累積発生率（FAS）

3. 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・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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。

［効能・効果］

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

［用法・用量］

通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。

［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

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食活性
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	bone alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BMI	Body mass index	体格指数
CAL	Cells at the limit of *in vitro* cell age used for production	*in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTX	type I collagen cross-linked C-telopeptide	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
[redacted]	[redacted]	－（該当なし）
DPD	Deoxypyridinoline	デオキシピリジノリン
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hPTH	human parathyroid hormone	ヒト副甲状腺ホルモン
rhPTH（1-34）	recombinant human parathyroid hormone（1-34）	遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン（1-34）
HRpQCT	high-resolution peripheral quantitative computed tomography	高分解能抹消骨定量的コンピュータ断層撮影
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iPTH	intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
Kd	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LCM	laser capture microdissection	レーザーキャプチャーマイクロダイセクション
LRP	low-density lipoprotein receptor-related protein	低比重リポタンパク質受容体関連タンパク
m13C7	－（該当なし）	マウス抗スクレロスチン抗体
MACE	Meta-analysis of Positively Adjudicated Cardiovascular Adverse Events	主要な心疾患系有害事象
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク

MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MBF	Modeling-based bone formation	－（該当なし）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	Osteocalcin	オステオカルシン
OVX	ovariectomized	卵巣摘出
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pQCT	peripheral quantitative computed tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層撮影
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
P1NP	type I procollagen-N-propeptide	I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
Q1M	every month	1 カ月に 1 回
Q3M	every 3 months	3 カ月に 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週に 1 回
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand	NFκB 活性化受容体リガンド
r13C7	－（該当なし）	ラット抗スクレロスチン抗体
RBF	Remodeling-based bone formation	－（該当なし）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SNP	single nucleotide polymorphism	－（該当なし）
SMI	Structure Model Index	－（該当なし）
TRACP5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b
V_2	volume of distribution of the central compartment	中心コンパートメントにおける分布容積
vBMC	Volumeric bone mineral content	容積骨塩量
vBMD	Volumeric bone mineral density	容積骨塩密度
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
テリパラチド	Teriparatide（Genetical Recombination）	テリパラチド（遺伝子組換え）
デノスマブ	Denosumab（Genetical Recombination）	デノスマブ（遺伝子組換え）
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	イベニティ皮下注
本薬	－（該当なし）	ロモソズマブ（遺伝子組換え）