

日本標準商品分類番号

873999

2021年7月改訂（第9版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

イベニティ[®] 皮下注105mg シリンジ

ロモソズマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

EVENTITY[®]

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イベニティ皮下注105mgシリンジ 1シリンジ(1.17mL)中ロモソズマブ(遺伝子組換え)105mgを含有
一般名	和名:ロモソズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Romosozumab(Genetical Recombination)(JAN)、 romosozumab(r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2019年1月8日 薬価基準収載年月日:2019年2月26日 販売開始年月日:2019年3月4日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アムジェン株式会社 発売:アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120 - 790 - 549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120 - 189 - 371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2021年7月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分

留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………7
2. 製品の治療学的特性……………7
3. 製品の製剤学的特性……………8
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………8
6. RMPの概要……………9

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………10
2. 一般名……………10
3. 構造式又は示性式……………10
4. 分子式及び分子量……………10
5. 化学名(命名法)又は本質……………10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………10

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………11
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………11
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………12
2. 製剤の組成……………12
3. 添付溶解液の組成及び容量……………13
4. 力価……………13
5. 混入する可能性のある夾雑物……………13
6. 製剤の各種条件下における安定性……………13
7. 調製法及び溶解後の安定性……………13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………13
9. 溶出性……………13
10. 容器・包装……………13
11. 別途提供される資材類……………14
12. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 効能又は効果に関連する注意……………15
3. 用法及び用量……………16
4. 用法及び用量に関連する注意……………16
5. 臨床成績……………17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………49
2. 薬理作用……………49

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………55
2. 薬物速度論的パラメータ……………58
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………59
4. 吸収……………59
5. 分布……………59
6. 代謝……………60
7. 排泄……………60
8. トランスポーターに関する情報……………61
9. 透析等による除去率……………61
10. 特定の背景を有する患者……………61
11. その他……………61

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………62
2. 禁忌内容とその理由……………63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………63
5. 重要な基本的注意とその理由……………64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………65
7. 相互作用……………66
8. 副作用……………67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………80
10. 過量投与……………80
11. 適用上の注意……………80
12. その他の注意……………81

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………82
2. 毒性試験……………82

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………86
2. 有効期間……………86
3. 包装状態での貯法……………86
4. 取扱い上の注意……………86
5. 患者向け資材……………86
6. 同一成分・同効薬……………86
7. 国際誕生年月日……………86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………86
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容……………86
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び

その内容	87
11.再審査期間	87
12.投薬期間制限に関する情報	87
13.各種コード	87
14.保険給付上の注意	87

XI. 文献

1. 引用文献	88
2. その他の参考文献	91

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	92
2. 海外における臨床支援情報	93

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	96
2. その他の関連資料	96

略語表

略語	英語	日本語
ADA	antidrug antibodies	抗薬物抗体
ALN	alendronate	アレンドロネート
AUC	area under the curve	曲線下面積
BMD	bone mineral density	骨密度
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリフォスファターゼ
CDS	core data sheet	中核データシート
Cmax	maximum serum concentration	最高血中濃度
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
ECDs	extracellular domain	細胞外領域
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全患者
FEA	finite element analysis	有限要素解析法
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型Fc受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン
intact-PTH	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
LRP	low-density lipoprotein receptor-related protein	低比重リポタンパク受容体関連タンパク
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
PD	pharmacodynamic	薬力学
Q2W、Q4W	every 2 weeks、every 4 weeks	2週間に1回、4週間に1回
QM	every month	月に1回
QCT	quantitative computed tomography	定量的コンピューター断層撮影
sCTX	serum type 1 collagen C-telopeptide	血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド
SQ法	semiquantitative method	半定量的評価法
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

骨粗鬆症は低骨量と骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大する疾患である¹⁾。骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折は主に閉経後女性において重要な問題となっている一方で、男性においても重要な臨床的及び公衆衛生上の問題となっている。高齢化に伴い、骨粗鬆症が主な原因である骨折やそれに伴う医療費への負担が今後大きく増加することが予想されているが、日本でも高齢化が進むにつれて、骨粗鬆症の患者数が増加しており、日本における骨粗鬆症の患者数は約1280万人(男性300万人、女性980万人)と推定されている^{2,3)}。骨粗鬆症に伴う骨折は患者にとって大きな障害となるだけでなく、社会にとっても大きな経済的負担となる⁴⁾。したがって、骨折の危険性の高い患者では、骨量及び骨強度を速やかに改善し、かつ骨折リスクの低下に効果がある治療が特に重要であるが、そのニーズはいまだ満たされていない。

スクレロスタチンは骨細胞によって骨の内部で産生される糖タンパク質であり、Wntシグナル伝達の負の調節因子である。骨芽細胞系細胞でのスクレロスタチンによるWntシグナル伝達の抑制は、骨芽細胞による骨形成を抑制すると共に破骨細胞による骨吸収を刺激する^{5~7)}。

イベニティ皮下注[一般名:ロモソズマブ(遺伝子組換え)、以下イベニティ]は、米国Amgen社により開発されたスクレロスタチンに結合してこれを阻害するヒト化抗スクレロスタチンモノクローナル抗体であり、骨形成を促進し、また骨吸収を抑制することにより、海綿骨及び皮質骨の骨量が急速に増加し、骨の構造及び強度が向上することで骨折リスクを低下させると考えられる。このような作用機序を基にイベニティは、海外において2007年に第I相試験が開始され、本邦では、閉経後骨粗鬆症の効能又は効果を目的として2012年に国内第II相試験及び国際共同第III相試験並びに2014年に骨粗鬆症の効能又は効果を目的として男性患者対象の国際共同第III相試験を開始した。主要な国際共同第III相試験の結果から、イベニティの有効性・安全性が確認され、本邦では2019年1月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能又は効果として承認を取得した。海外においては2019年4月に米国、2019年12月に欧州で「骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者に対する治療」の適応を取得した。

2. 製品の治療学的特性

イベニティは下記のような治療学的特徴を有している。

1. ヒト化抗スクレロスタチンモノクローナル抗体で、スクレロスタチンに結合してこれを阻害する新規作用機序の骨粗鬆症治療薬であり、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能又は効果とする。本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における重症度を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とする。(「V.治療に関する項目 1.効能又は効果」、「V.治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」、「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」の項参照)
2. 健康な閉経後女性を対象とした単回投与試験において、単回投与後に骨形成マーカーのI型プロコラーゲン-N-プロペプチド(P1NP)の上昇及び骨吸収マーカーの血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(sCTX)の低下が認められた。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照)
3. 閉経後骨粗鬆症患者及び男性骨粗鬆症患者において、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度(BMD)はプラセボに比べて有意に増加した。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照)
4. 閉経後骨粗鬆症患者において、プラセボと比べて12ヵ月までに新規椎体骨折リスクを有意に低減(73%)し、その効果は24ヵ月まで持続した。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照)
5. 通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1ヵ月に1回、12ヵ月皮下投与する。本剤の骨折抑制効果は12ヵ月の投与で検証されており、12ヵ月を超えた投与では検討されていない。(「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」、「V.治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)
6. 骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照国際共同第III相試験(20070337試験及び20110174試験)で本剤の投与を受けた3744例中615例(16.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(1.9%)、注射部位疼痛(1.3%)、注射部位紅斑(1.1%)、鼻咽頭炎(1.0%)であった。(承認時:2019年1

月)〔Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用〕の項参照)

7. 禁忌及び重大な副作用として低カルシウム血症が設定されている。臨床試験では低カルシウム血症の患者は除外されており、試験期間を通じ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。したがって、本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。(〔Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由〕、〔Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用〕の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
医薬品リスク管理計画書(RMP)	有	(〔Ⅰ. 概要に関する項目 6. RMPの概要〕の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材: ・イベニティの適正使用について (〔XⅢ. 備考〕の項参照) 患者向け資材: ・患者カード ・イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと (〔XⅢ. 備考〕の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	薬価基準の一部改正に伴う留意事項(保医発0225第9号 平成31年2月25日、保医発0913第1号 令和元年9月13日) (〔X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意〕の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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 治療終了・中止後の安全性 抗体産生の影響	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		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材(イベニティの適正使用について)の作成、配布 ・患者向け資材(患者カード)の作成、配布 ・患者向け資材(イベニティ治療を受ける患者さんとご家族へ イベニティ治療でご注意くださいこと)の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イベニティ皮下注105mgシリンジ

(2) 洋名

EVENTY Subcutaneous Injection 105mg Syringes

(3) 名称の由来

海外における製品名「EVENTY」に準じた

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロモソズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名（命名法）

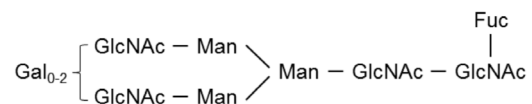
Romosozumab (Genetical Recombination) (JAN)、romosozumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体: -zumab

3. 構造式又は示性式

主な糖鎖の推定構造:



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{6452}\text{H}_{9926}\text{N}_{1714}\text{O}_{2040}\text{S}_{54}$ (タンパク質部分, 4本鎖)

$\text{C}_{1031}\text{H}_{1605}\text{N}_{275}\text{O}_{337}\text{S}_6$: 軽鎖

$\text{C}_{2195}\text{H}_{3376}\text{N}_{582}\text{O}_{683}\text{S}_{21}$: 重鎖

分子量: 約149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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シ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(γ 2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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AMG 785

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	60ヵ月	規格に適合。
加速試験	5℃	6ヵ月	高分子量分子種の増加傾向が認められた。
苛酷試験	25℃	6ヵ月	高分子量分子種の増加、分子変化体の増加傾向が認められた。
	40℃	3ヵ月	高分子量分子種及び分子変化体の増加が認められた。

測定項目:性状、色、澄明性、純度、pH、力価

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:酵素免疫測定法(ELISA)

定量法:紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

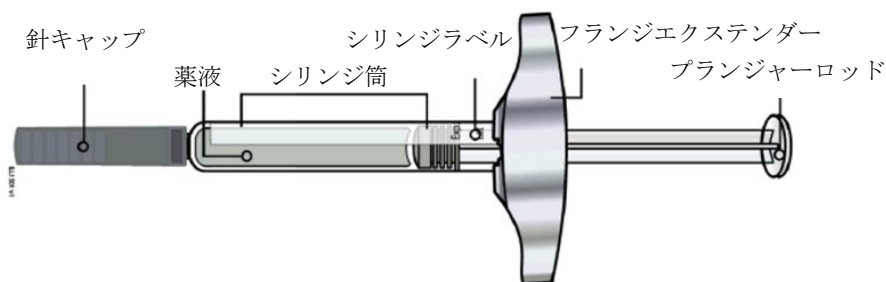
1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きシリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の水性注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観:



性状: 無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.2

浸透圧比: 約1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イベニティ皮下注105mgシリンジ	1.17mL中の分量
有効成分	ロモソズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	105mg
添加剤	無水酢酸カルシウム	2.41mg
	氷酢酸	2.04mg
	精製白糖	70mg
	ポリソルベート20	0.070mg
	pH調節剤	適量

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量分子種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

イベニティ皮下注105mgシリンジ

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	48ヵ月	規格に適合。
加速試験	25℃	6ヵ月	高分子量分子種及び分子変化体の増加傾向が認められた。
	30℃	3ヵ月	
苛酷試験	40℃	3ヵ月	高分子量分子種及び分子変化体の増加が認められた。
光安定性試験	5℃	積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	非包装では、分子変化体の増加、及び色の僅かな変化が認められた。
	25℃	8000lux、84時間	
温度サイクル試験	-30～40℃	3サイクル	品質特性に明確な変化は認められなかった。

測定項目:性状、色、澄明性、純度、pH、力価

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ2本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ筒:シクロオレフィンポリマー

注射針:ステンレス鋼、シリコーン油

針カバー:合成ゴム、ポリプロピレン

プランジャーストッパー:塩化ブチルゴム、テフロン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<解説>

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:FRAME)⁸⁾等において本剤の有効性が示されており、またFRAME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、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や、本剤との因果関係は明確ではないものの、虚血性心疾患や脳血管障害も潜在的リスクとして考慮すべきと考えられることから、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られる。また、2017年の骨粗鬆症のGoal-Directed Treatmentに関するASBMR-NOF ワーキンググループの報告の中で、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おり⁹⁾、骨折の危険性が相対的に高い集団が最も本剤によるベネフィットが得られる集団と考えられる。このような背景から本剤の効能又は効果を「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」と設定した。

*)国際共同第Ⅲ相試験⁸⁾において、原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)¹⁰⁾中の記載を踏まえて特定した骨折の危険性の高い(ハイリスク)閉経後骨粗鬆症患者は以下のとおりであった。

- 腰椎骨密度が-3.3SD未満、
 - 既存椎体骨折の数が2個以上、
 - 半定量評価法によるグレード3の既存椎体骨折がある
- のいずれかを満たす。

[参考]WHOの重症骨粗鬆症の定義¹¹⁾は以下のとおりであった。

- 骨密度値が-2.5SD以下で、1個以上の脆弱性骨折を有する

**)若年齢女性の平均BMD値を0、標準偏差を1SDと規定した骨粗鬆症診断基準に用いられる指標¹⁰⁾

ASBMR-NOF: The American Society for Bone and Mineral Research and the United States National Osteoporosis Foundation

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。[1.参照]

- ・骨密度値が-2.5SD以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- ・腰椎骨密度が-3.3SD未満
- ・既存椎体骨折の数が2個以上
- ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3

5.2 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。[1.、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

<解説>

5.1 本剤の適用において、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を選択するにあたり、World Health Organization(WHO)の重症骨粗鬆症の定義¹¹⁾ならびに日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の原発性骨粗鬆症の診断基準¹⁰⁾における重症度に関する記載等を参考に具体的に記載した。

5.2 臨床試験成績及び市販後の副作用収集状況から、「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「その他の注意」、「臨床成績」を考慮し、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よう記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ相試験(20101291試験)¹²⁾において、海外第Ⅱ相試験(20060326試験)¹³⁾と同様の本剤210mgの1か月に1回投与が有害事象を増加させることなく最も高い効果が得られる用法及び用量として設定された。さらに、本剤210mgの1か月に1回投与の骨折抑制効果を検証した国際共同第Ⅲ相試験(20070337試験:FRAME)⁸⁾で、本剤210mgの1か月に1回12か月投与の骨折抑制効果が日本人患者と患者全体で一貫していることが示された。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:BRIDGE)¹⁴⁾において日本人集団で統計学的な差を示す検出力はなかったが、腰椎BMDのベースラインからの変化率及び変化量は日本人集団と全体集団で同様であった。

20060326試験での本剤の投与期間は24か月であったが、BMDの増加速度と増加量及び骨形成マーカー上昇の程度から、最大の効果は投与開始後最初の12か月間に得られることが示されたことから、以降の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験、並びに20060326試験の再投与期における本剤の投与期間として12か月間を選択した。

FRAME試験では、本剤投与開始後、骨形成マーカーであるP1NPは1か月目に最高値に達した後ベースラインに復した一方で、骨吸収マーカーであるsCTXは一過性に低下し、以後ベースライン付近を推移した。腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDは、本剤投与6か月から12か月を通じて増加し、プラセボと比較した椎体骨折リスク及び臨床骨折リスクの低下は最初の1年間を通じてみられた。このように骨形成を促進させ骨吸収を抑制する本剤特有の骨代謝回転に対する作用は、本剤投与開始後最初の12か月間に最も顕著にあらわれることが示された。

以上を踏まえ、本剤の用法及び用量を「210mgを1か月に1回、12か月皮下投与」と設定した。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の骨折抑制効果は12か月の投与で検証されており、12か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。[8.4、17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 ロモソズマブ（遺伝子組換え）210mgを投与するために、本剤2本を皮下に投与すること。
- 7.3 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1か月間隔で投与すること。

<解説>

- 7.1 本剤の骨折抑制効果は、国際共同第Ⅲ相試験(20070337試験:FRAME)⁸⁾における210mgの1か月に1回12か月投与で検証されている。また、本剤の12か月を超える投与試験において、BMDの継続的な増加が見られたが、骨折抑制効果は検討していないため、その旨を記載した。また、海外第Ⅱ相試験(20060326試験)¹³⁾において本剤投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことに基づき、本剤投与後の骨粗鬆症治療薬による治療継続についてもあわせて記載した。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)

- 7.2 本剤210mgを確実に投与するために記載した。
- 7.3 月1回投与の適正使用を図るため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

健康成人及び低骨量の被験者に対する第 I 相試験 (評価資料)

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 ^{a)} 又は 投与頻度/投与期間
I	20060220 ¹⁵⁾ [米国]	単回皮下又は静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価	外国人 健康な男性及び閉経後女性74例	単施設、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 用量漸増 単回 投与試験	皮下/単回: 0.1、0.3、1、3、5、10mg/kg 静脈内/単回: 1、5mg/kg (各投与方法に対してプラセボ)
	20090378 ¹⁶⁾ [米国]	単回皮下投与時の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価	日本人 健康閉経後女性 24例 外国人(アジア人・白人) 健康閉経後女性 6例	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 単回投与試験	単回: 1、3、5mg/kg プラセボ
	20060221 ¹⁷⁾ [米国]	反復皮下投与時の安全性、忍容性及び免疫原性を評価	外国人 低骨量の健康男性16例 低骨量の健康閉経後女性32例	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 用量漸増 反復 投与試験	2週間に1回/6回投与: 1、2mg/kg 4週間に1回/3回投与: 2、3mg/kg (各投与頻度に対してプラセボ)
	20xx0223 ¹⁸⁾ [米国]	アレンドロン酸ナトリウムから切替え時の薬力学の特性を明らかにし、未治療の被験者での薬力学と比較	外国人 アレンドロン酸ナトリウムによる治療を継続している低骨量の閉経後女性34例 未治療の低骨量の閉経後女性6例	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 単回投与試験	単回: 3mg/kg アレンドロン酸ナトリウム(経口) ^{b)}

a) 投与方法の記載のないものは皮下投与

b) アレンドロン酸ナトリウム70mgを週に1回経口投与又は当量経口投与

低BMD被験者及び骨粗鬆症患者に対する第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（評価資料）

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 ^{a)} 又は 投与頻度/投与期間
Ⅱ	20060326 ¹³⁾ [米国他、 計7カ国]	12ヵ月間皮下投与時の腰椎BMDのベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価	外国人 閉経後低BMD被験者 419例	国際多施設共同、 無作為化、 プラセボ対照、 並行群間比較 試験	1ヵ月に1回/24ヵ月間: 70、140、210mg 3ヵ月に1回/24ヵ月間: 140、210mg (各投与頻度に対してプラセボ)
	20101291 ¹²⁾ [日本]	12ヵ月間皮下投与時の腰椎BMDのベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価	日本人 閉経後骨粗鬆症患者 252例	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較 試験	1ヵ月に1回/12ヵ月間: 70、140、210mg、プラセボ
Ⅲ	20070337 ⁸⁾ FRAME [米国、欧州、中央/ラテンアメリカ、日本含むアジア、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドの計25カ国]	<ul style="list-style-type: none"> 新規椎体骨折の発生率に対する12ヵ月間投与時の効果をプラセボと比較 新規椎体骨折の発生率に対する本剤12ヵ月間投与後にデノスマブ12ヵ月間投与時の効果を、プラセボ12ヵ月間投与後にデノスマブ12ヵ月間投与時の効果と比較 	閉経後骨粗鬆症患者 7180例 (日本人492例含む)	国際多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較 試験	<u>12ヵ月まで</u> 1ヵ月に1回/12ヵ月間: 210mg、プラセボ <u>12～24ヵ月</u> デノスマブ ^{b)}
	20110174 ¹⁴⁾ BRIDGE [米国、欧州、日本、中央/ラテンアメリカの計10カ国]	12ヵ月間皮下投与時の腰椎BMDの変化率に対する効果をプラセボと比較	男性骨粗鬆症患者245例 (日本人27例含む)	国際多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照 試験	1ヵ月に1回/12ヵ月間: 210mg、プラセボ
	20080289 ¹⁹⁾ STRUCTURE [北米、ラテンアメリカ、欧州]	12ヵ月間皮下投与時の有効性を、大腿骨近位部BMDを用いてテリパラチドと比較	外国人 ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症患者436例	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 テリパラチド対照 試験	1ヵ月に1回/12ヵ月間: 210mg テリパラチド ^{c)}

a) 投与方法の記載のないものは皮下投与

b) デノスマブ60mgを6ヵ月間に1回投与

c) テリパラチド20µgを1日1回投与

閉経後骨粗鬆症患者に対する第Ⅲ相試験（参考資料）

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 ^{a)} 又は 投与頻度/投与期間
Ⅲ	20110142 ²⁰⁾ ARCH [北米、欧州、ラテンアメリカ、アジア、オーストラリア他 計41カ国]	24ヵ月時点までに1つ以上の新規椎体骨折が発生、又は主要解析時まで臨床骨折が発生した患者数及び割合をアレンドロン酸ナトリウムと比較	外国人 閉経後骨粗鬆症患者 4093例	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 アレンドロン酸ナトリウム対照試験	12ヵ月まで 1ヵ月に1回/12ヵ月間: 210mg アレンドロン酸ナトリウム(経口) ^{b)} 12~24ヵ月 アレンドロン酸ナトリウム(経口) ^{b)}

a) 投与方法の記載のないものは皮下投与

b) アレンドロン酸ナトリウム70mgを週1回経口投与

特殊な被験者に対する第Ⅰ相試験（参考資料）

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 ^{a)} 又は 投与頻度/投与期間
Ⅰ	20110227 ²¹⁾ [米国]	単回皮下投与時の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価	外国人 健康被験者8例、 ステージ4の腎機能障害患者8例 血液透析を必要とするステージ5の末期腎不全患者8例	多施設共同、 非盲検、 単回投与試験	単回: 210mg

a) 投与方法の記載のないものは皮下投与

製剤に関する臨床試験（評価資料）

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 ^{a)} 又は 投与頻度/投与期間
Ⅰ	20xx0197 ²²⁾ [米国]	2ヵ所で製造した原薬(ATO及びARI製造原薬 ^{b)})の薬物動態学的同等性を評価	外国人 健康被験者 188例	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 並行群間試験	単回: 210mg
Ⅲ	20120156 ²³⁾ [米国、ポーランド、チェコ共和国]	本剤90mg/mL濃度製剤を用いて月1回6ヵ月間投与した時の、70mg/mL濃度製剤を用いて投与した時の腰椎BMDの変化率に対する非劣性を検証	外国人 閉経後骨粗鬆症患者 294例	多施設共同、 無作為化、 反復投与試験	1ヵ月に1回/6ヵ月間: 210mg (各投与製剤に対してプラセボ)

a) 投与方法の記載のないものは皮下投与

b) ATO: Amgen Thousand Oaks, ARI: Amgen Rhode Island

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

<単回投与試験:外国人データ>(20060220試験)¹⁵⁾

健康な男性及び閉経後女性72例を対象に、本剤0.1、0.3、1、3、5、10mg/kg又はプラセボ(各群6～14例)を単回皮下投与、及び本剤1、5mg/kg又はプラセボ(各群4～6例)を単回静脈内投与した時の安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連のある有害事象は、皮下投与では本剤群(全体)で42例中18例(43%)、プラセボ群14例中5例(36%)、静脈内投与では本剤群(全体)で12例中2例(17%)、プラセボ群4例中0例に認められた。本剤投与群の皮下投与での主な治験薬と関連のある有害事象は注射部位紅斑9例(21%)、注射部位出血3例(7%)、関節痛3例(7%)、背部痛3例(7%)、下痢2例(5%)、浮動性めまい2例(5%)、頭痛2例(5%)であった。静脈内投与での治験薬と関連のある有害事象は便秘及び頭痛が各1例(8%)であった。各投与方法、各用量において有害事象による中止例はなく、死亡例も認められなかった。重篤な有害事象が、本剤10mg/kg皮下投与群に1例(悪心、嘔吐を伴った非特異的肝炎)認められ、26日目に回復した(治験薬と関連あり)。本剤を単回皮下及び静脈内投与した時、忍容性は全般的に良好であった。

<単回投与試験:日本人データ>(20090378試験)¹⁶⁾

健康な閉経後の日本人女性24例を対象に、本剤1、3、5mg/kg又はプラセボ(各群6例)を単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群(全体)で18例中4例(22%)、プラセボ群6例中2例(33%)に認められた。本剤投与群の治験薬と関連のある有害事象は注射部位血腫3例(17%)、注射部位出血1例(6%)、頭痛1例(6%)であった。これらの事象の重症度はいずれも軽度であった。各用量において有害事象による中止例はなく、重篤な有害事象又は死亡例も認められなかった。日本人被験者に本剤を投与した時の忍容性は良好であった。

<反復投与試験:外国人データ>(20060221試験)¹⁷⁾

低骨量の健康男性及び健康閉経後女性48例に本剤1、2mg/kgを2週毎に6回、2、3mg/kgを4週毎に3回(各群6例)又はそれぞれのプラセボ(各群2例)を反復皮下投与した時の安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は本剤群(全体)では36例中14例(39%)に、プラセボ群では12例中6例(50%)に発現した。2mg/kgを2週1回投与群で治験薬と関連のある有害事象の発現が最も多かった(6例中4例[67%])。本剤が投与された被験者の2例以上で発現した治験薬と関連のある有害事象は、頭痛(本剤群6例[17%]、プラセボ群2例[17%])、注射部位疼痛及び注射部位反応(本剤群各3例[各8%]、プラセボ群各0例)であった。

有害事象による中止例は1例であり、本剤3mg/kgを単回投与後に発現したそう痒症により治験を中止した(治験薬と関連あり)。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現例又は死亡例は認められなかった。本剤を反復皮下投与した時の忍容性は概して良好であった。

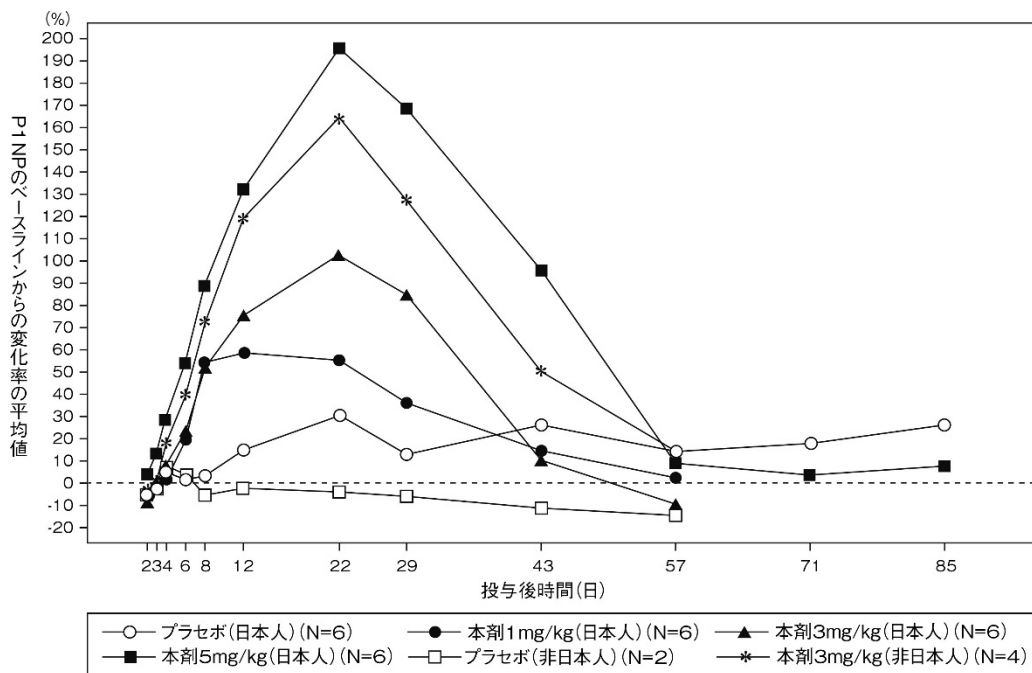
注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1カ月に1回、12ヵ月皮下投与する。」である。

2) 薬力学的試験

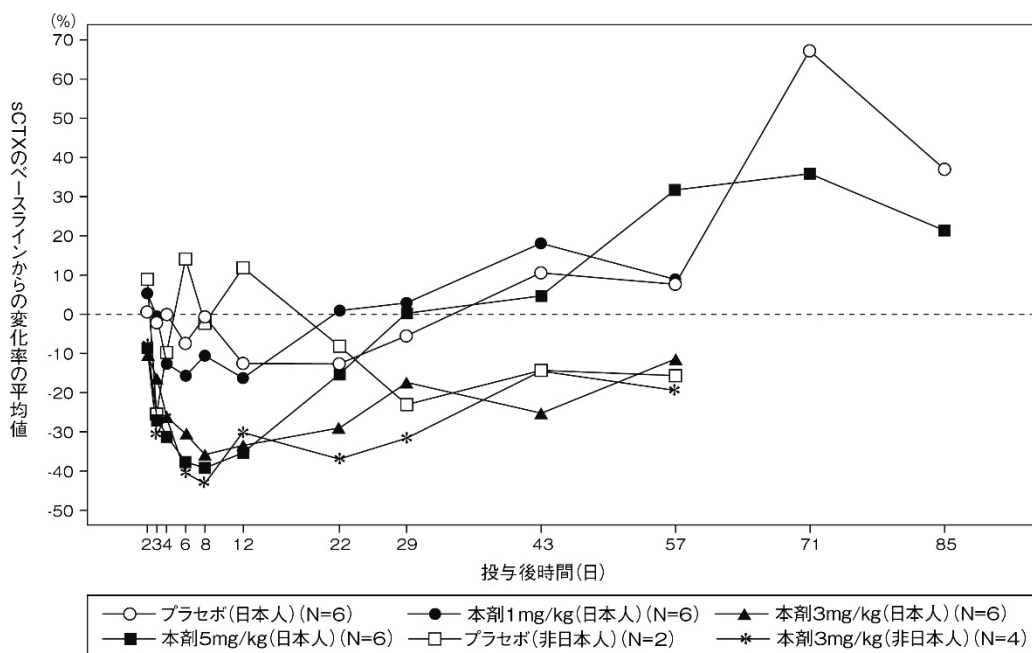
<日本人データ>(20090378 試験)¹⁶⁾

健康な閉経後の日本人女性24例を対象に、本剤1、3、5mg/kg又はプラセボ(各群6例)を単回皮下投与した。日本人被験者では、すべての用量で骨形成マーカーP1NPの上昇、骨吸収マーカーsCTXの低下が認められた。

健康な閉経後の日本人女性におけるP1NPのベースラインからの変化率(%)



健康な閉経後の日本人女性におけるsCTXのベースラインからの変化率(%)



注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1カ月に1回、12ヵ月皮下投与する。」である。

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考>

個々の治験における心電図の解析から、ロモソズマブの臨床的に重要な影響は示されなかった²⁴⁾。心電図データの併合解析を実施しなかった。

第Ib相反復投与試験(20060221試験)では、低骨量の健康な男性又は閉経後女性にロモソズマブ1mg/kgを2週間ごと(Q2W)に6回又はロモソズマブ3mg/kgを4週間ごと(Q4W)に3回皮下投与して検討し、さらに低骨量の健康な閉経後女性にロモソズマブ2mg/kg Q4Wを3回又はロモソズマブ2mg/kg Q2Wを6回皮下投与して検討した。合計36例にロモソズマブ、12例にプラセボを投与した。心電図評価は全48例で実施した。投与後のFridericia補正法により補正したQTc(QTcF)若しくはBazett補正法により補正したQTc(QTcB)の最大値が480msecを超えた被験者、又はQTcF若しくはQTcBの最大変化(ベースラインと比較)が60msecを超えた被験者はいなかった。QTcF及びQTcBのベースラインからの最大変化が30~60msecを超えた被験者は、ロモソズマブ投与群ではそれぞれ36例中7例(19%)及び36例中7例(19%)、プラセボ投与被験者ではそれぞれ12例中2例(17%)及び12例中1例(8%)であった。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

海外第II相試験(20060326試験)では、閉経後骨粗鬆症を対象に複数の用量と投与頻度でロモソズマブ単独投与の安全性及び有効性を検討した(12ヵ月間の主要解析データ)。本治験では合計255例にロモソズマブを投与し、QTcFが500msecを超えた被験者はいなかった。ロモソズマブ群の3例(1例は210mg QM群、2例は70mg QM群)のQTcBは500msecを超えていた。これらの被験者のいずれにも不整脈、低カルシウム血症、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の有害事象は認められなかったが、これらの全被験者に上記所見の原因と考えられる心既往歴があった。

(3) 用量反応探索試験

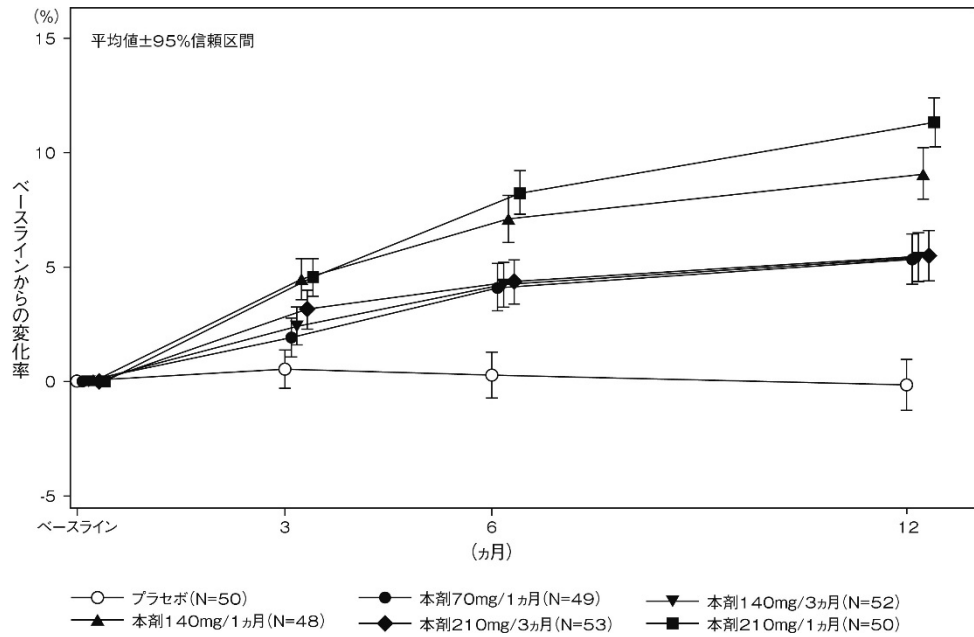
①海外第Ⅱ相用量設定試験

<外国人データ>(20060326試験)^{13,25~27)}

閉経後低BMD被験者を対象に5つの用法又は用量の本剤を24ヵ月間投与し、12ヵ月時点の腰椎BMDのベースラインからの変化率を主要評価項目として、本剤投与群とプラセボ投与群で比較した。本試験では、以下の表中に示す主要及び副次評価項目以外にも、探索的目的として非盲検下にアレンドロン酸ナトリウム又はテリパラチドを12ヵ月間投与する群も設けられて評価が行われ、15、18、24、30、36、42、48、60及び72ヵ月時点のデータに基づき探索的解析を実施した。

項目	内容																																	
試験デザイン	国際多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験																																	
治験対象	閉経後低BMD被験者 419例																																	
主要選択基準	・年齢55歳以上85歳以下の閉経後女性 ・腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-2.0以下-3.5以上																																	
主要除外基準	・椎体骨折又は脆弱性骨折の既往(50歳超) ・骨粗鬆症の治療薬又は骨代謝に影響を及ぼす薬剤が投与されている閉経後女性																																	
方法	本剤の5つの用法・用量(70、140、210mgの1ヵ月に1回投与、140、210mgの3ヵ月に1回投与)又はそれぞれのプラセボのいずれかに無作為に割付、24ヵ月間皮下投与した。24ヵ月以降は、プラセボもしくはデノスマブ60mgに無作為割付され、12ヵ月間の二重盲検治療を実施した。36ヵ月以降は、本剤210mgを1ヵ月に1回、12ヵ月間皮下投与した。なお、試験期間中、全被験者は少なくともカルシウム1000mg、ビタミンD 800IUを毎日服用した。																																	
主要評価項目	12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率																																	
副次評価項目	－6ヵ月時点におけるBMD(腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部)のベースラインからの変化率 －12ヵ月時点におけるBMD(大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部)のベースラインからの変化率 －1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月時点における骨代謝マーカー(P1NP、sCTX、オステオカルシン及び骨型アルカリフォスファターゼ(BSAP))のベースラインからの変化率																																	
結果	<p>有効性(主要評価項目)</p> <p>12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率は、いずれの用法群(1ヵ月に1回投与:8.6%、3ヵ月に1回投与:5.5%)、用量群(140mg:7.3%、210mg:8.4%)も、本剤群がプラセボ群(-0.1%)と比べて有意に増加した(いずれの用法・用量でも$P<0.001$)。本剤の用法と用量の間の交互作用も有意であり($P=0.0003$、線形混合効果モデルにおける交互作用項)、用法・用量によって治療効果に有意な差があることが示された。腰椎BMDが最も大きく増加したのは、本剤210mg/1ヵ月群であった。</p> <p style="text-align: center;">12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ (N=47)</th> <th colspan="5">本剤</th> </tr> <tr> <th>70mg/ 1ヵ月 (N=44)</th> <th>140mg/ 3ヵ月 (N=49)</th> <th>140mg/ 1ヵ月 (N=46)</th> <th>210mg/ 3ヵ月 (N=51)</th> <th>210mg/ 1ヵ月 (N=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均 (95%信頼区間)</td> <td>-0.1 (-1.2, 0.9)</td> <td>5.4 (4.3, 6.4)</td> <td>5.4 (4.4, 6.5)</td> <td>9.1 (8.0, 10.2)</td> <td>5.5 (4.4, 6.6)</td> <td>11.3 (10.3, 12.4)</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 最小二乗平均 (95%信頼区間)</td> <td></td> <td>5.5 (4.0, 7.0)</td> <td>5.6 (4.1, 7.0)</td> <td>9.2 (7.8, 10.7)</td> <td>5.6 (4.2, 7.1)</td> <td>11.5 (10.0, 12.9)</td> </tr> <tr> <td>P値^{a)}</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Hochberg法で補正した。 DXAで測定した腰椎BMDのベースラインから投与12ヵ月時点での変化率を従属変数とした線形混合効果モデルを用いた。独立変数としてベースラインのBMD、測定機種、地域、ベースラインのBMDと測定機種の交互作用、評価時点、投与群(カテゴリー変数)、投与群と評価時点の交互作用を含めた。 12ヵ月以降のデータはモデルから除外した。</p>		プラセボ (N=47)	本剤					70mg/ 1ヵ月 (N=44)	140mg/ 3ヵ月 (N=49)	140mg/ 1ヵ月 (N=46)	210mg/ 3ヵ月 (N=51)	210mg/ 1ヵ月 (N=49)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.1 (-1.2, 0.9)	5.4 (4.3, 6.4)	5.4 (4.4, 6.5)	9.1 (8.0, 10.2)	5.5 (4.4, 6.6)	11.3 (10.3, 12.4)	プラセボとの群間差 最小二乗平均 (95%信頼区間)		5.5 (4.0, 7.0)	5.6 (4.1, 7.0)	9.2 (7.8, 10.7)	5.6 (4.2, 7.1)	11.5 (10.0, 12.9)	P値 ^{a)}		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	プラセボ (N=47)			本剤																														
		70mg/ 1ヵ月 (N=44)	140mg/ 3ヵ月 (N=49)	140mg/ 1ヵ月 (N=46)	210mg/ 3ヵ月 (N=51)	210mg/ 1ヵ月 (N=49)																												
最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.1 (-1.2, 0.9)	5.4 (4.3, 6.4)	5.4 (4.4, 6.5)	9.1 (8.0, 10.2)	5.5 (4.4, 6.6)	11.3 (10.3, 12.4)																												
プラセボとの群間差 最小二乗平均 (95%信頼区間)		5.5 (4.0, 7.0)	5.6 (4.1, 7.0)	9.2 (7.8, 10.7)	5.6 (4.2, 7.1)	11.5 (10.0, 12.9)																												
P値 ^{a)}		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001																												

来院日毎の腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)

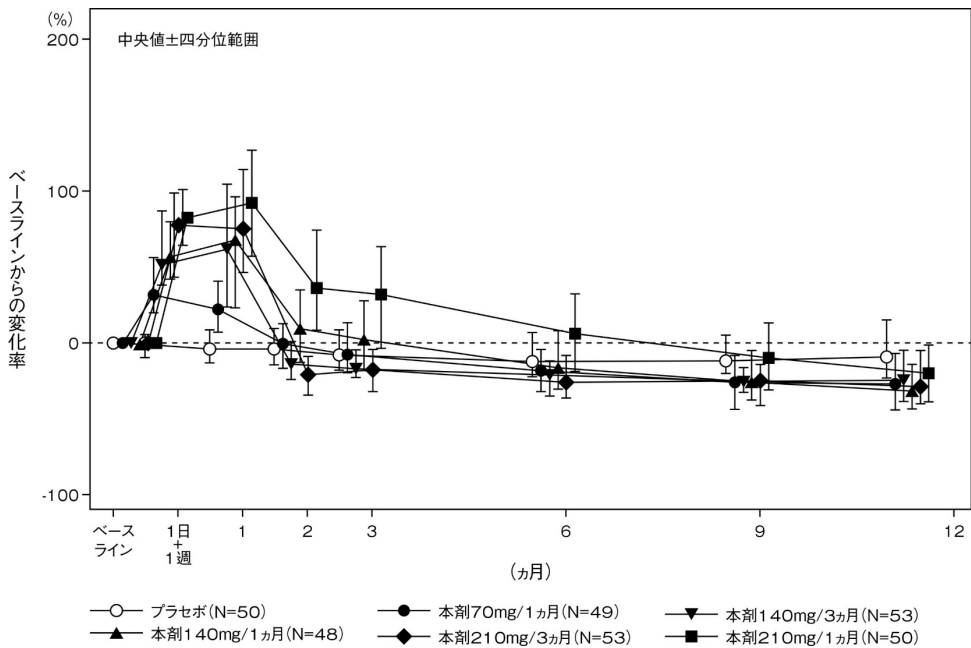


DXAで測定した腰椎BMDのベースラインから投与3、6及び12ヵ月時点での変化率を従属変数とした線形混合効果モデルを用いた。独立変数としてベースラインのBMD、測定機種、地域、ベースラインのBMDと測定機種との交互作用、評価時点、投与群(カテゴリー変数)、投与群と評価時点の交互作用を含めた。12ヵ月以降のデータはモデルから除外した。

有効性(副次評価項目)

骨形成マーカー(P1NP)のベースラインからの変化率は、本剤群で用量依存的な上昇を示し1ヵ月目にピークに達したのに対し、プラセボ群では上昇は認められなかった。その後、P1NPは投与前の値に向けて低下し、9ヵ月から12ヵ月目の間にベースラインに戻った後、投与継続中はP1NPはベースライン値を維持した。

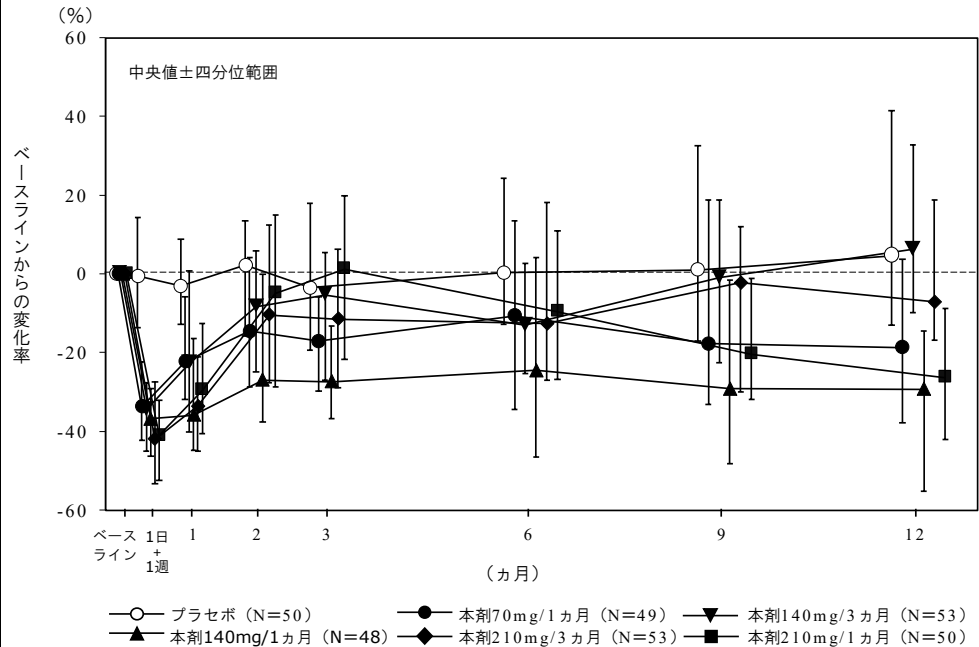
来院日毎のP1NPのベースラインからの変化率(%)



12ヵ月以降のデータはモデルから除外した。

骨吸収マーカー (sCTX) のベースラインからの変化率の推移を下図に示す。すべての本剤月1回投与群で治験開始後ベースラインから低下し1ヵ月時点までに最低値となり、12ヵ月時点でもベースライン未満のままであった。本剤投与中は投与前より低値で維持されたが、本剤治療終了3ヵ月目、6ヵ月目及び12ヵ月目 (最終投与から4ヵ月目、7ヵ月目及び13ヵ月目) にはそれぞれ投与前の1.8倍、1.9倍及び1.6倍 (中央値) であった。

来院日毎のsCTXのベースラインからの変化率 (%)



12ヵ月以降のデータはモデルから除外した。

有効性 (探索的評価項目)

24～36ヵ月

本剤210mg月1回 (n=40) からデノスマブに移行した群 (n=20) においてBMDは増加したが、プラセボ移行群 (n=20) では治療前のBMDレベルに戻った。本剤210mg月1回24ヵ月投与し、36ヵ月までデノスマブを投与した群では、24ヵ月時点から平均して腰椎2.6%、大腿骨近位部1.9%、大腿骨頸部1.4%のBMD増加が認められた。

本剤210mgからデノスマブに移行した群において血清P1NPおよび血清CTXのいずれも低下が認められた。プラセボに移行した群では、血清P1NPは徐々に治療前のレベルに復し、血清CTXは急速に増加し、ベースラインを大幅に上回り、36ヵ月目でもベースラインを上回っていた。

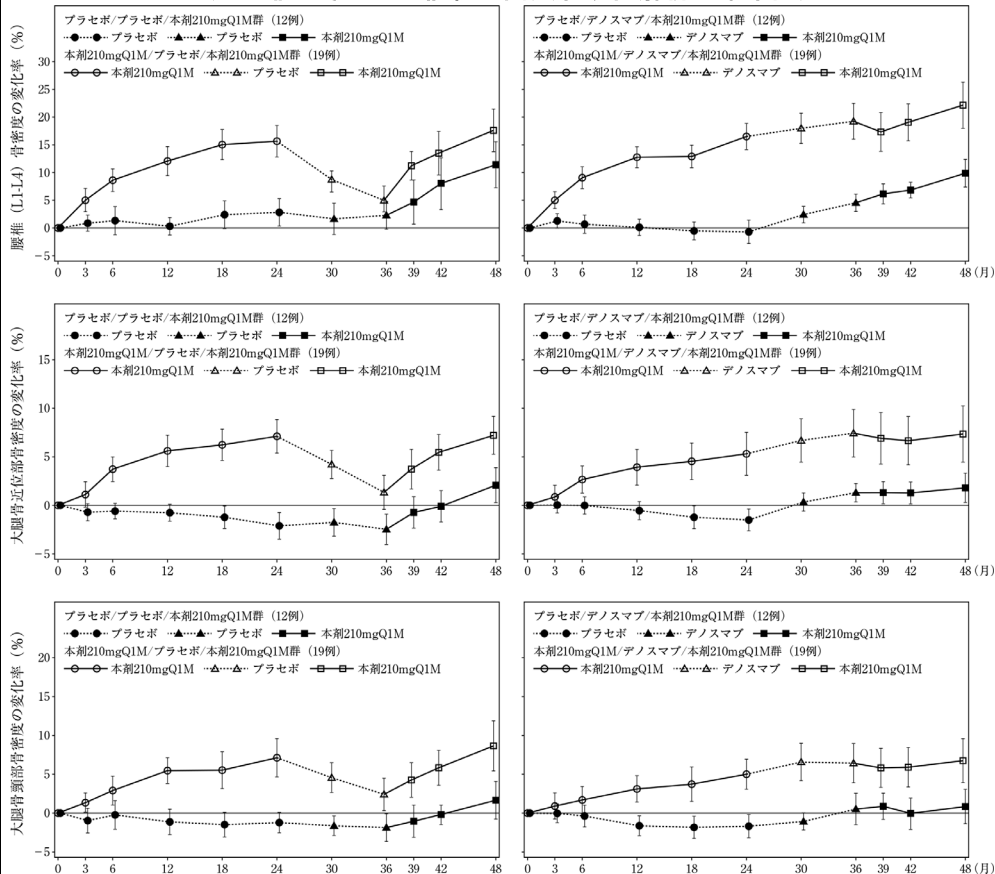
36～48ヵ月

プラセボ期を挟んで本剤210mg月1回を再投与した群 (n=19) においては大きなBMDの増加が認められたが、デノスマブ投与期後、本剤210mg月1回の再投与を行った群 (n=19) では、本剤初回投与よりもBMDの変化率は小さかった。プラセボ期後の本剤210mg再投与群では、36ヵ月時点からのBMDの平均変化率は、腰椎12.4%、大腿骨近位部6.0%、大腿骨頸部6.3%の増加が各々認められた。また、デノスマブ投与期後に本剤210mgを再投与した群では、36ヵ月時点からのBMDの平均変化率は、腰椎で2.3%、大腿骨頸部では0.8%の増加が各々認められたが、大腿骨近位部ではBMDは維持されるにとどまった。

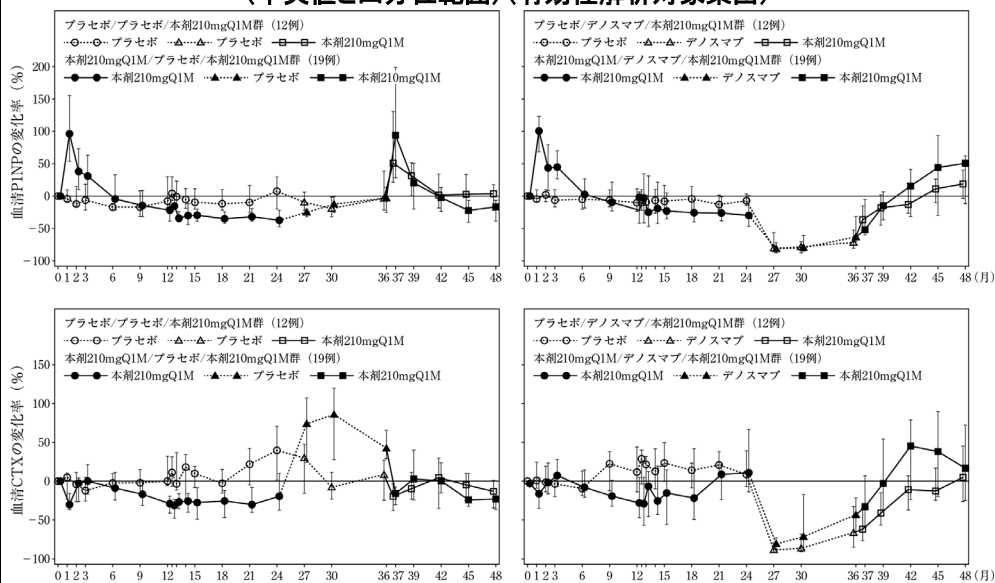
血清P1NP及び血清CTXの変化率の中央値の推移は、プラセボ期後の本剤210mg月1回再投与群では、本剤初回投与時と再投与時と同様であった。血清P1NPは、本剤210mg再投与開始の翌月 (37ヵ月目) に最大の上昇が認められた後、42ヵ月までにベースラインに復し、その後48ヵ月までベースラインレベルを維持した。血清CTXは、39ヵ月までにベースラインレベル近くに低下し、45及び48ヵ月でベースライン値を下回った。デノスマブ投与期後本剤210mg月1回再投与した群においては、デノスマブ投与期間中に低下したP1NPは、本剤再投与により、48ヵ月までベースラインを超える上昇が認められた。また、デノス

マブ投与期間中に低下した血清CTXは36ヵ月から上昇し、42ヵ月までベースラインを超えた上昇が認められ、48ヵ月までにベースラインに復した。

ベースラインから再投与期終了時(48ヵ月)までのBMD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)



ベースラインから再投与期終了時(48ヵ月時)までの骨代謝マーカ―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

・24ヵ月時点までに発現した治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群で50例中8例(16.0%)、本剤群で255例中68例(26.7%)に認められた(下表)。本剤群全体で最も発現率が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位疼痛で18例(7.1%)に認められた。

24ヵ月時点までの主な副作用(本剤群で2例以上)

投与群	プラセボ		プラセボ群合計	アレンドロン酸ナトリウム →本剤群1回140mg群	本剤群1回			本剤群3ヵ月に1回		本剤群合計
	月1回群	3ヵ月に1回群			70mg群	140mg群	210mg群	140mg群	210mg	
安全性解析対象例数	30	20	50	51	50	49	51	52	53	255
副作用発現例数	6 (20.0)	2 (10.0)	8 (16.0)	12 (23.5)	19 (38.0)	21 (42.9)	8 (15.7)	10 (19.2)	10 (18.9)	68 (26.7)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (6.0)	5 (10.2)	3 (5.9)	3 (5.8)	4 (7.5)	18 (7.1)
注射部位血腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (10.2)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)	12 (4.7)
注射部位紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	7 (2.7)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)	6 (2.4)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
頭痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	4 (1.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)

MedDRA version 15.0

・24ヵ月時点までに死亡が本剤群1例(術後イレウス)、プラセボ群1例(結腸癌)に認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。24ヵ月時点までに重篤な有害事象が認められた患者は、本剤群全体で36例(14.1%)、プラセボ群で9例(18.0%)であった。本剤群全体で2例以上に発現が認められた重篤な有害事象は、変形性関節症、肺炎、虫垂炎及び乳癌であった。これらの事象の発現率はすべて、いずれの群でも2%未満であった。本剤群の1例に発現した重篤な有害事象の腎結石症は、治験担当医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された(本事象は15日後に回復した)。当該患者には治験中にその他2つの腎結石症が報告されているが、いずれも非重篤で治験薬と関連がないと判断された。

・24~36ヵ月時点までの有害事象および重篤な有害事象の報告数は、いずれの群でも同程度であり、治験薬の中止や死亡は認められなかった。また、心臓、血管、または神経系の障害に関連する重篤な有害事象は各群間で同程度だった。

	・36～48ヵ月で実施された2回目のロモソズマブ投与による新たな安全性の所見は認められず、1回目の投与と変わらなかった。
--	--

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1ヵ月に1回、12ヵ月皮下投与する。」である。

②国内第Ⅱ相用量設定試験

<日本人データ>(20101291試験)^{12,28)}

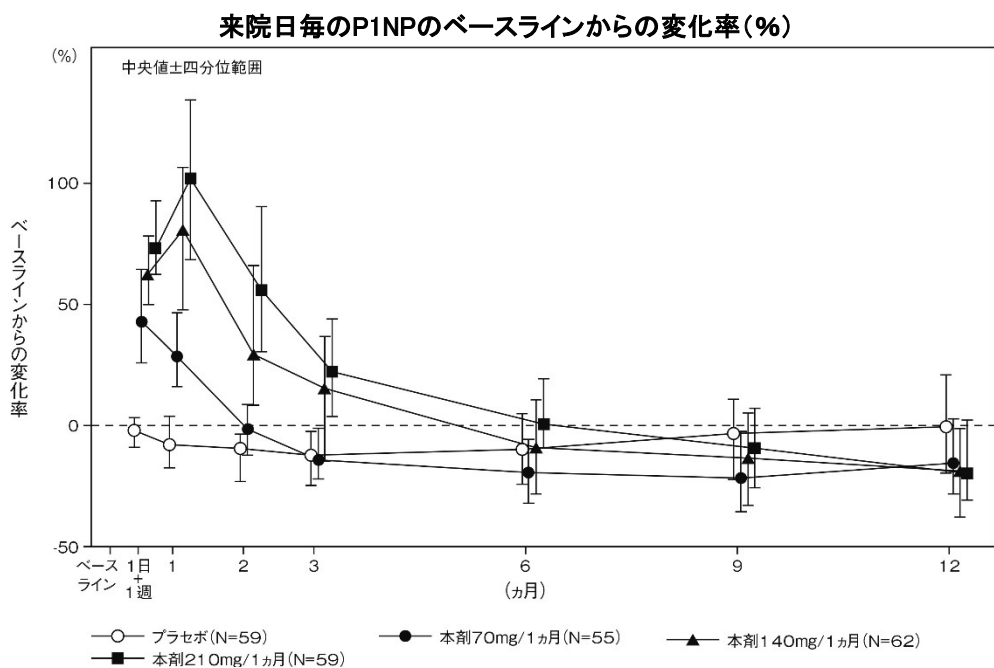
閉経後骨粗鬆症日本人患者を対象に3用量の本剤を12ヵ月間投与し、12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率を主要評価項目として、本剤投与群とプラセボ投与群で比較した。

項目	内容																												
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																												
治験対象	閉経後骨粗鬆症患者 252例																												
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢55歳以上85歳以下の閉経後女性 ・二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)による腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部のBMD Tスコアが-2.50以下 																												
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・腰椎のBMD Tスコアが-4.00以下、又は大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMD Tスコアが-3.50以下 ・椎体骨折又は大腿骨近位部骨折の既往 ・代謝障害又は骨疾患(骨粗鬆症を除く)を有する ・重大な臨床検査値異常を有する ・骨代謝に影響する薬剤を使用している(一部治療法については許容可能な休薬期間あり) 																												
方法	本剤の3つの用量(70、140、210mg)又はプラセボの1ヵ月に1回投与のいずれかに無作為に割付、12ヵ月間皮下投与した。 なお、試験期間中、全患者は少なくともカルシウム500mg、ビタミンD 600IUを毎日服用した。																												
主要評価項目	12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率																												
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> －6ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率 －6ヵ月及び12ヵ月時点における大腿骨近位部BMD、大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率 －1日+1週、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月時点における骨代謝マーカー(P1NP、オステオカルシン、BSAP及びsCTX)のベースラインからの変化率 －12ヵ月間のP1NPのAUC 																												
結果	<p>有効性(主要評価項目)</p> <p>12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率は、本剤群がプラセボ群と比較して用量依存的な増加を示した。最も大きな増加が認められたのは、本剤210mg投与群であった。本剤各群とプラセボ群との比較、及び本剤群間での比較で、変化率は統計的に有意な差を示した(P≤0.0001)。</p> <p style="text-align: center;">12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ (N=59)</th> <th colspan="3">本剤</th> </tr> <tr> <th>70mg (N=55)</th> <th>140mg (N=62)</th> <th>210mg (N=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均 (95%信頼区間)</td> <td>0.9 (0.1, 1.8)</td> <td>8.4 (7.6, 9.3)</td> <td>13.3 (12.1, 14.5)</td> <td>16.9 (15.5, 18.4)</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 (95%信頼区間) P値^{a)}</td> <td></td> <td>7.5 (6.5, -) <0.0001</td> <td>12.4 (11.1, -) <0.0001</td> <td>16.0 (14.6, -) <0.0001</td> </tr> <tr> <td>70mg群との群間差 (95%信頼区間) P値^{b)}</td> <td></td> <td></td> <td>4.9 (3.6, -) <0.0001</td> <td>8.5 (7.1, -) <0.0001</td> </tr> <tr> <td>140mg群との群間差 (95%信頼区間) P値^{b)}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3.6 (2.0, -) 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Hochberg法で補正した。 b) 多重性の補正を行わなかった。</p> <p>腰椎BMDのベースラインから投与6ヵ月及び12ヵ月時点での変化率を従属変数とした反復測定モデルを用いた。モデルでは非構造の分散共分散構造を用い、独立変数としてベースラインのBMD、測定機種、BMDと測定機種との交互作用、評価時点(カテゴリー変数)、投与群(カテゴリー変数)、投与群と評価時点の交互作用を含めた。プラセボ群との比較及び本剤群間での比較においては、片側P値及び95%信頼区間を示した。</p>		プラセボ (N=59)	本剤			70mg (N=55)	140mg (N=62)	210mg (N=59)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	0.9 (0.1, 1.8)	8.4 (7.6, 9.3)	13.3 (12.1, 14.5)	16.9 (15.5, 18.4)	プラセボとの群間差 (95%信頼区間) P値 ^{a)}		7.5 (6.5, -) <0.0001	12.4 (11.1, -) <0.0001	16.0 (14.6, -) <0.0001	70mg群との群間差 (95%信頼区間) P値 ^{b)}			4.9 (3.6, -) <0.0001	8.5 (7.1, -) <0.0001	140mg群との群間差 (95%信頼区間) P値 ^{b)}				3.6 (2.0, -) 0.0001
	プラセボ (N=59)			本剤																									
		70mg (N=55)	140mg (N=62)	210mg (N=59)																									
最小二乗平均 (95%信頼区間)	0.9 (0.1, 1.8)	8.4 (7.6, 9.3)	13.3 (12.1, 14.5)	16.9 (15.5, 18.4)																									
プラセボとの群間差 (95%信頼区間) P値 ^{a)}		7.5 (6.5, -) <0.0001	12.4 (11.1, -) <0.0001	16.0 (14.6, -) <0.0001																									
70mg群との群間差 (95%信頼区間) P値 ^{b)}			4.9 (3.6, -) <0.0001	8.5 (7.1, -) <0.0001																									
140mg群との群間差 (95%信頼区間) P値 ^{b)}				3.6 (2.0, -) 0.0001																									

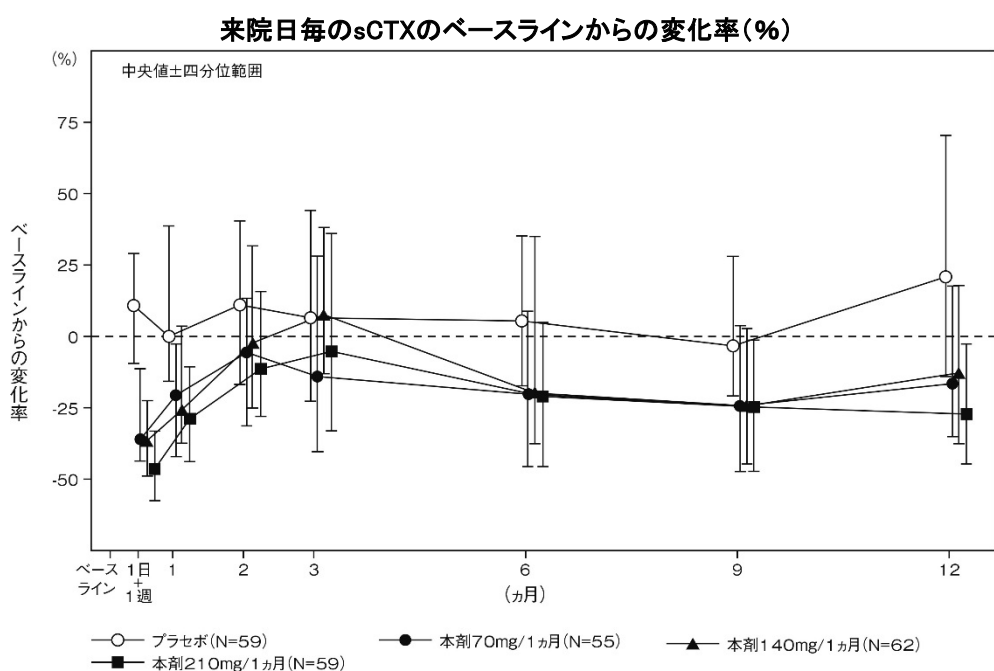
有効性(副次評価項目)

12ヵ月時点における大腿骨近位部BMD及び大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率についても、本剤群はプラセボと比較して用量依存的な増加を示した。最も大きな増加が認められたのは、本剤210mg投与群であった。

骨形成マーカー (P1NP) のベースラインからの変化率の推移を下図に示す。本剤群でP1NPは、プラセボ群と比較して急速かつ一時的で用量依存的な増加を示し、1ヵ月までにピークに達した。その後、本剤群では、数値はベースラインに向けて低下し、12ヵ月時点までにプラセボ群の値と同程度又はそれ以下となった。



骨吸収マーカー (sCTX) のベースラインからの変化率の推移を下図に示す。本剤群のsCTXは、プラセボ群と比較して投与期間中の早期に低下し(1日+1週に最も低下)、12ヵ月時点でもプラセボ群と比較して低値であった。



安全性

・12カ月の治療期間において治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群で63例中1例(1.6%)、本剤群(全体)で189例中6例(3.2%)に認められた(下表)。

	プラセボ	本剤(全体)
安全性解析対象例数	63	189
治験薬と関連のある有害事象 発現例数(%)	1 (1.6)	6 (3.2)
治験薬と関連のある有害事象の種類	治験薬と関連のある有害事象 発現例数(発現率%)	
投与部位疼痛	0	1 (0.5)
投与部位反応	0	1 (0.5)
注射部位内出血	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.5)
注射部位疼痛	0	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0

MedDRA version 17.1

・12カ月の治療期間中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象が認められた患者は、プラセボ群4例(6.3%)、本剤群10例(5.3%)であった。2例以上の患者に発現した重篤な有害事象はなかった。本剤群の1例が、重篤なくも膜下出血により治験薬の投与を中止した。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1カ月に1回、12ヵ月皮下投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（閉経後骨粗鬆症患者を対象）

＜外国人データを含む＞(20070337試験、FRAME試験)^{8,29,30)}

閉経後骨粗鬆症患者を対象とし、本剤210mg又はプラセボを1か月に1回、12か月間投与後に、両群にデノスマブ60mgを6か月に1回、12か月間投与し、12か月及び24か月時点の新規椎体骨折の発生率を主要評価項目として、本剤投与群とプラセボ投与群で比較した。

項目	内容
試験デザイン	国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験対象	閉経後骨粗鬆症患者 7180例(日本人492例含む)
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢55歳以上90歳以下の閉経後女性 ・大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-2.50以下
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-3.50以下 ・大腿骨近位部骨折の既往(時期を問わない) ・重度の椎体骨折又は3つ以上の中等度の椎体骨折 ・重度の代謝性疾患又は骨疾患 ・重大な臨床検査値異常 ・骨代謝に影響を及ぼす薬剤を使用(特定の治療薬は無作為化前の休薬期間を設けることで組入れ可能とした)
方法	<p>本剤210mg又はプラセボの1か月に1回、12か月間皮下投与に無作為化し、12か月以降は両群ともデノスマブ60mgの6か月に1回投与に切替え、12か月間皮下投与した。</p> <p>なお、試験期間中、全患者は少なくともカルシウム500mg、ビタミンD 600IUを毎日服用した。ベースライン時の血清25(OH)ビタミンD値が20ng/mL～40ng/mLの場合、ビタミンDの初回負荷量として50,000～60,000IUを投与した。</p>
主要評価項目	12か月及び24か月までの新規椎体骨折の発生率
副次評価項目	<p>以下の発生率について12か月及び24か月時点まで評価</p> <ul style="list-style-type: none"> －臨床骨折(非椎体骨折及び臨床椎体骨折) －非椎体骨折 －新規椎体骨折又は椎体骨折悪化 －主要な非椎体骨折(骨盤、大腿骨遠位部、脛骨近位部、肋骨、上腕骨近位部、前腕、大腿骨近位部) －大腿骨近位部骨折 －主要な骨粗鬆症骨折(大腿骨近位部、手関節、上腕骨、臨床椎体) －多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化 <p>腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率</p>
結果	<p><u>有効性(主要評価項目)</u></p> <p>12か月までの新規椎体骨折の発生率は、本剤群がプラセボ群と比較して有意に低下させ(オッズ比=0.27、P<0.001)、相対リスク低下率は73%であった(リスク比=0.27[95%信頼区間:0.16, 0.47])。</p> <p>新規椎体骨折の発生率の低下は、最初に本剤群に割付られた患者で24か月間の治験期間を通して持続した。本剤を12か月間投与後にデノスマブを12か月間投与した群は、プラセボを12か月間投与後にデノスマブを12か月間投与した群よりも新規椎体骨折の発生率を有意に低下させ(オッズ比=0.24、P<0.001)、相対リスク低下率は75%であった(リスク比=0.25[95%信頼区間:0.16, 0.40])。</p>

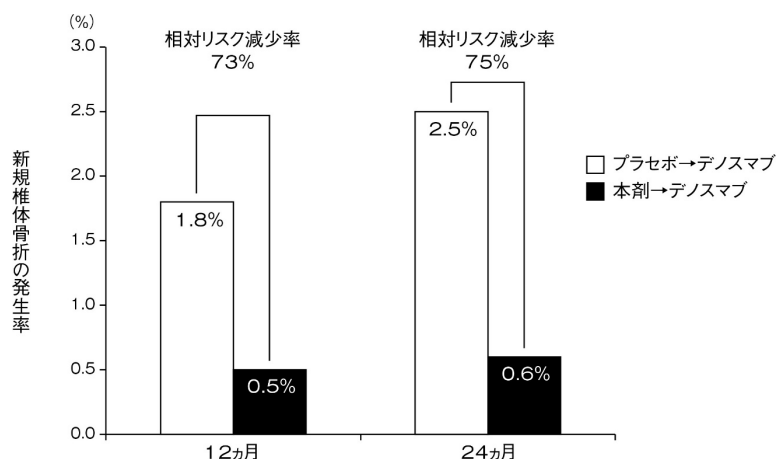
12及び24ヵ月までの新規椎体骨折の発生率

	発生率 ^{a)}		リスク比	P値 ^{b)}
	プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ		
新規椎体骨折 (12ヵ月時)	1.8% [59/3322]	0.5% [16/3321]	0.27 (0.16, 0.47) ^{c)}	< 0.001
新規椎体骨折 (24ヵ月時)	2.5% [84/3327]	0.6% [21/3325]	0.25 (0.16, 0.40) ^{c)}	< 0.001

a) 上段:発生率(%) 下段: [発生例数/評価例数]

b) 年齢、既存椎体骨折の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

c) リスク比(95%信頼区間):マンテレーヘンツェル検定法により年齢、既存椎体骨折の有無で調整し算出した。



日本人集団における新規椎体骨折の累積発生率は、患者集団全体と同様に、12ヵ月及び24ヵ月目までのいずれも、本剤群の方がプラセボよりも一貫して低かった。

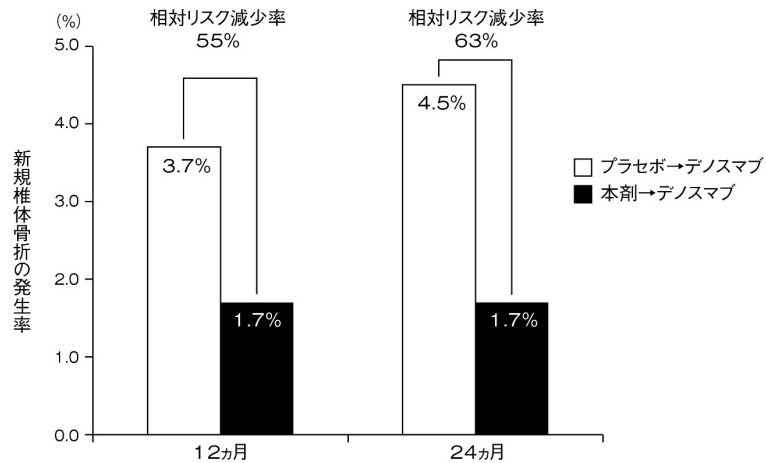
日本人集団における12及び24ヵ月までの新規椎体骨折の発生率

	発生率 ^{a)}		リスク比	P値 ^{b)}
	プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ		
新規椎体骨折 (12ヵ月時)	3.7% [9/243]	1.7% [4/237]	0.45 (0.15, 1.33) ^{c)}	0.15
新規椎体骨折 (24ヵ月時)	4.5% [11/243]	1.7% [4/237]	0.37(0.13, 1.09) ^{c)}	0.070

a) 上段:発生率(%) 下段: [発生例数/評価例数]

b) 年齢、既存椎体骨折の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

c) リスク比(95%信頼区間):マンテレーヘンツェル検定法により年齢、既存椎体骨折の有無で調整し算出した。



有効性(副次評価項目)

・骨折の副次評価項目

本剤とプラセボ(12ヵ月)及び本剤/デノスマブとプラセボ/デノスマブ(24ヵ月)を比較した結果を以下の表に示す。主要評価項目がそれぞれ統計学的に有意であることが判明した後、多重性を調整するために事前に規定した逐次検定手順を継続し、12ヵ月の臨床骨折の評価項目を評価した。本剤は12ヵ月までに臨床骨折(非椎体骨折及び臨床[すなわち症候性]椎体骨折)のリスクをプラセボと比較して有意に36%低下させた(95%信頼区間: 11, 54)(P=0.008)。

検定手順における次のステップは、副次評価項目である12及び24ヵ月までの非椎体骨折の発生率を同時に比較することであった。これらの評価項目はいずれの時点でも相対リスク低下率が25%(95%信頼区間: -5, 47[12ヵ月]及び95%信頼区間: 3, 43[24ヵ月])であり、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。

12及び24ヵ月までの新規骨折の発生率(副次評価項目)

	評価時点	発生率(%)		相対リスク減少(%) (95%信頼区間)	補正P値 ^{c)}
		プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ		
臨床骨折 ^{a)}	12ヵ月	2.5 (90/3591)	1.6 (58/3589)	36 (11, 54)	0.008
	24ヵ月	4.1 (147/3591)	2.8 (99/3589)	33 (13, 48)	0.096
非椎体骨折 ^{a)}	12ヵ月	2.1 (75/3591)	1.6 (56/3589)	25 (-5, 47)	0.096
	24ヵ月	3.6 (129/3591)	2.7 (96/3589)	25 (3, 43)	0.057
主要な非椎体骨折 ^{a)}	12ヵ月	1.5 (55/3591)	1.0 (37/3589)	33 (-2, 56)	0.096
	24ヵ月	2.8 (101/3591)	1.9 (67/3589)	33 (9, 51)	0.096
新規椎体骨折又は椎体骨折悪化 ^{b)}	12ヵ月	1.8 (59/3322)	0.5 (17/3321)	71 (51, 83)	0.096
	24ヵ月	2.5 (84/3327)	0.7 (22/3325)	74 (58, 84)	0.096
大腿骨近位部骨折 ^{a)}	12ヵ月	0.4 (13/3591)	0.2 (7/3589)	46 (-35, 78)	0.18
	24ヵ月	0.6 (22/3591)	0.3 (11/3589)	50 (-4, 76)	0.12
主要な骨粗鬆症骨折 ^{a)}	12ヵ月	1.8 (63/3591)	1.1 (38/3589)	40 (10, 60)	- ^{d)}
	24ヵ月	3.1 (110/3591)	1.9 (68/3589)	38 (16, 54)	- ^{d)}
多発性の新規椎体骨折/椎体骨折悪化 ^{b)}	12ヵ月	0.3 (9/3322)	<0.1 (1/3321)	89 (13, 99)	- ^{d)}
	24ヵ月	0.5 (17/3327)	<0.1 (1/3325)	94 (56, 99)	- ^{d)}

- a) 相対リスク減少はハザード比から算出し、ハザード比の群間比較には年齢及び既存椎体骨折の有無で調整したcox比例ハザードモデルを用いた。
- b) 相対リスク減少はマンテル-ヘンツェル検定法により年齢、既存椎体骨折の有無で調整し算出した。群間比較には、これらの層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
- c) 有意水準0.05で比較するため、逐次検定法とHochberg法の組み合わせにより補正P値を算出した。
- d) 逐次検定の対象外であるため、補正P値は該当しない。

・BMDの副次評価項目

12ヵ月時点で、本剤はプラセボと比較して腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部BMDを有意に増加させた(P<0.001)。

12及び24ヵ月におけるBMDのベースラインからの変化率(%)

	プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ	プラセボ→ デノスマブ との差
腰椎			
ベースライン値のTスコア ^{*,a)}	-2.71 (1.04) [3481]	-2.72 (1.04) [3498]	-
12ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	0.4 (0.2, 0.5) [3148]	13.1 (12.8, 13.3) [3151]	12.7 (12.4, 12.9)
24ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	5.5 (5.3, 5.7) [2877]	16.6 (16.3, 16.8) [2861]	11.1 (10.8, 11.4)
大腿骨近位部			
ベースライン値のTスコア ^{*,a)}	-2.46 (0.47) [3590]	-2.48 (0.47) [3589]	-
12ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	0.3 (0.1, 0.4) [3210]	6.0 (5.9, 6.2) [3197]	5.8 (5.6, 6.0)
24ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	3.2 (3.1, 3.3) [2918]	8.5 (8.3, 8.7) [2903]	5.3 (5.1, 5.5)
大腿骨頸部			
ベースライン値のTスコア ^{*,a)}	-2.74 (0.29) [3590]	-2.76 (0.28) [3589]	-
12ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	0.3 (0.1, 0.5) [3210]	5.5 (5.2, 5.7) [3197]	5.2 (4.9, 5.4)
24ヵ月時点におけるベース ライン値からの変化率 (%) ^{b)}	2.3 (2.1, 2.6) [2918]	7.3 (7.0, 7.5) [2903]	4.9 (4.7, 5.2)

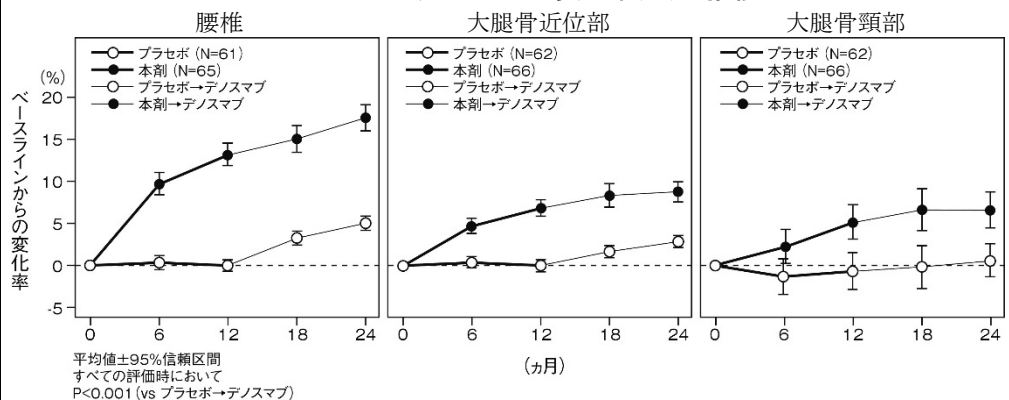
*: 若年女性性の平均BMD値を0、標準偏差を1SDと規定した骨粗鬆症診断基準に用いられる指標¹⁰⁾。

a) 上段:平均(標準偏差) 下段:[評価例数]。

b) 上段:最小二乗平均(95%信頼区間) 下段:[評価例数]

投与群、年齢、既存椎体骨折の有無、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用で調整した共分散分析にて算出した。

BMDのベースラインからの変化率(%)の推移



点推定値、95%信頼区間及びP値は、投与群、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の交互作用で調整した共分散分析モデルにより算出した。

安全性

・12ヵ月間の二重盲検期間での治験薬と関連のある有害事象は、本剤群では596例(16.6%)、プラセボ群では494例(13.8%)で報告された。主な治験薬と関連のある有害事象は、関節痛、四肢痛、筋肉痛、注射部位疼痛、注射部位紅斑であった。24ヵ月間の治験期間に、本剤/デノスマブ群では653例(18.2%)、プラセボ/デノスマブ群では557例(15.6%)に治験薬と関連のある有害事象が報告された。本剤/デノスマブ群又はプラセボ/デノスマブ群の1.0%超で報告された治験薬と関連のある有害事象はそれぞれ関節痛、四肢痛、筋肉痛、骨痛、注射部位疼痛、注射部位紅斑、鼻咽頭炎であった。

	12ヵ月時点まで		24ヵ月時点まで	
	プラセボ	本剤	プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ
安全性解析対象例数	3576	3581	3576	3581
治験薬と関連のある有害事象発現例数(%)	494 (13.8)	596 (16.6)	557 (15.6)	653 (18.2)
治験薬と関連のある有害事象の種類 (本剤群で1.0%以上)	治験薬と関連のある有害事象 発現例数(発現率%)		治験薬と関連のある有害事象 発現例数(発現率%)	
関節痛	62 (1.7)	72 (2.0)	67 (1.9)	79 (2.2)
四肢痛	38 (1.1)	56 (1.6)	39 (1.1)	59 (1.6)
筋肉痛	35 (1.0)	45 (1.3)	38 (1.1)	49 (1.4)
注射部位疼痛	32 (0.9)	42 (1.2)	32 (0.9)	42 (1.2)
注射部位紅斑	3 (<0.1)	38 (1.1)	3 (<0.1)	40 (1.1)
鼻咽頭炎	34 (1.0)	36 (1.0)	36 (1.0)	39 (1.1)
骨痛	17 (0.5)	32 (0.9)	23 (0.6)	39 (1.1)

MedDRA version 18.1

・12ヵ月間の二重盲検期間に報告された、治験薬投与中止に至った治験薬と関連のある主な有害事象は四肢痛(本剤群:0.2%、プラセボ群:0.1%未満、以下同順)及び筋骨格痛(0.1%未満、0.2%)であった。24ヵ月間の治験期間に、0.2%以上で報告された治験薬投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は四肢痛(0.3%、0.1%未満)及び筋骨格痛(0.1%未満、0.2%)であった。

・12ヵ月間の二重盲検期間に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は本剤群では16例(0.4%) (クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、ウイルス性肝炎など各1例*)、プラセボ群では13例(0.4%) (慢性腎臓病2例、女性乳癌1例など*)で報告され、すべての有害事象はいずれの投与群でも0.1%未満であった。24ヵ月間の治験期間に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は本剤/デノスマブ群では31例(0.9%) (クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、ウイルス性肝炎など各1例*)、プラセボ/デノスマブ群では20例(0.6%) (慢性腎臓病2例、帯状疱疹1例など*)で報告され、すべての有害事象はいずれの投与群でも0.1%未満であった。

*Amgen社内資料

・12ヵ月間の二重盲検期間に、本剤群では29例(0.8%)、プラセボ群では23例(0.6%)が死亡した。治験薬と関連ありと判断された死に至った有害事象は、本剤群では1件の深部静脈血栓症、プラセボ群では1件の突然死であった。24ヵ月間の治験期間に、本剤/デノスマブ群では23例、プラセボ/デノスマブ群では24例が死亡し、累積死亡例数は本剤/デノスマブ群が52例(1.5%)、プラセボ/デノスマブ群が47例(1.3%)であった。本剤/デノスマブ群で死に至った有害事象の肺の悪性新生物は、治験薬と関連ありと判断された。

	12ヵ月時点まで		24ヵ月時点まで	
	プラセボ	本剤	プラセボ→ デノスマブ	本剤→ デノスマブ
安全性解析対象例数	3576	3581	3576	3581
治験薬と関連のある 重篤な有害事象 発現例数(%)	13 (0.4)	16 (0.4)	20 (0.6)	31 (0.9)
投与中止に至った 治験薬と関連のある 有害事象発現例数(%)	46 (1.3)	54 (1.5)	50 (1.4)	60 (1.7)
治験薬と関連のある 死亡例数(%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

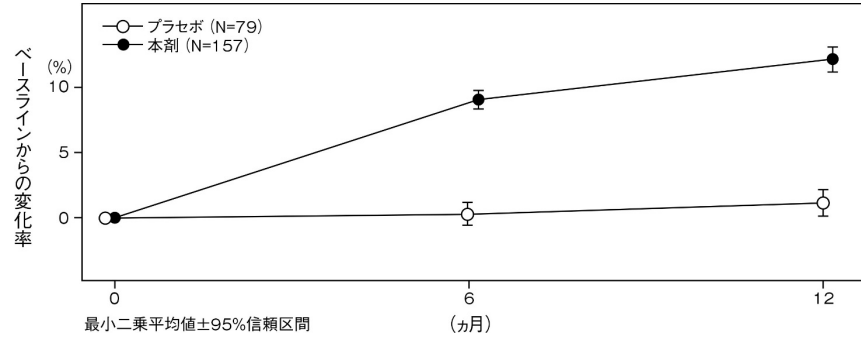
②国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（男性骨粗鬆症患者を対象）

＜外国人データ含む＞(20110174試験、BRIDGE試験)^{14,31)}

男性骨粗鬆症患者を対象に、本剤210mg又はプラセボを1か月に1回、12か月間投与し、12か月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率を主要評価項目として、本剤投与群とプラセボ投与群で比較した。

項目	内容										
試験デザイン	国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験										
治験対象	男性骨粗鬆症患者 245例(日本人27例含む)										
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢55歳以上90歳以下の男性 ・腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-2.50以下 ・腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-1.50以下で、脆弱性の非椎体骨折若しくは椎体(胸椎若しくは腰椎)骨折歴がある 										
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-3.50以下 ・大腿骨近位部骨折歴あり ・重度の代謝性疾患又は骨疾患 ・重大な臨床検査値異常 ・骨代謝に影響を及ぼす薬剤を使用している(特定の治療薬は無作為化前の休薬期間を設けることで組入れ可能とした) 										
方法	本剤210mg又はプラセボに無作為化し、1か月に1回、12か月間皮下投与した。なお、試験期間中、全患者は少なくともカルシウム500mg、ビタミンD 600IUを毎日服用した。ベースライン時の血清25(OH)ビタミンD値が20ng/mL～40ng/mLの場合、ビタミンDの初回負荷量として50,000～60,000IUを投与した。										
主要評価項目	12か月時点における腰椎BMD(二重エネルギーX線吸収測定法:DXAにより評価)のベースラインからの変化率										
副次評価項目	-12か月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部のDXA BMDのベースラインからの変化率 -6か月時点における腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部のDXA BMDのベースラインからの変化率										
結果	<p>有効性(主要評価項目)</p> <p>12か月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率は、本剤群12.1%、プラセボ群1.2%で、本剤群がプラセボ群より有意に高かった(P<0.0001)。</p> <p style="text-align: center;">12か月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ (N=79)</th> <th>本剤 (N=157)</th> <th>プラセボとの差</th> <th>P値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腰椎BMD</td> <td>1.2 (0.2, 2.2)</td> <td>12.1 (11.2, 13.0)</td> <td>10.9 (9.6, 12.2)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>データは最小二乗平均(95%信頼区間)</p> <p>a) 投与群、投与前BMD値、測定機器の機種、投与前BMD値と測定機種の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析で算出した。</p>		プラセボ (N=79)	本剤 (N=157)	プラセボとの差	P値 ^{a)}	腰椎BMD	1.2 (0.2, 2.2)	12.1 (11.2, 13.0)	10.9 (9.6, 12.2)	<0.0001
	プラセボ (N=79)	本剤 (N=157)	プラセボとの差	P値 ^{a)}							
腰椎BMD	1.2 (0.2, 2.2)	12.1 (11.2, 13.0)	10.9 (9.6, 12.2)	<0.0001							

腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)の推移



点推定値、95%信頼区間は、投与群、投与前BMD値、測定機器の機種、投与前BMD値と測定機器の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析で算出した。

BMDのベースラインからの増加は、日本人患者集団でも同様に認められ、本剤はプラセボと比較して12ヵ月目に腰椎のBMDを有意に増加させた(P<0.0001)。

日本人集団での12ヵ月時点における腰椎BMDのベースラインからの変化率(%)

	プラセボ (N=9)	本剤 (N=18)	プラセボとの差	P値 ^{a)}
腰椎BMD	1.7 (-1.6, 5.0)	13.5 (10.7, 16.4)	11.8 (7.2, 16.4)	<0.0001

データは最小二乗平均(95%信頼区間)

a) 投与群、投与前BMD値、投与前のテストステロン値で調整した共分散分析で算出した。

有効性(副次評価項目)

12ヵ月時点における大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率は、本剤群2.5%、プラセボ群-0.5%、大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率は、本剤群2.2%、プラセボ群-0.2%であった。両部位で、本剤群がプラセボ群より有意に高かった(補正済みP<0.0001)。

12ヵ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率(%)

	プラセボ	本剤	プラセボとの差
大腿骨近位部			
ベースライン値のTスコア ^{*,a)}	-1.92 (0.65) [82]	-1.92 (0.59) [163]	-
12ヵ月時点におけるベースライン値からの変化率 (%) ^{b)}	-0.5 (-1.1, 0.1) [79]	2.5 (2.1, 2.9) [158]	3.0 (2.3, 3.7)
大腿骨頸部			
ベースライン値のTスコア ^{*,a)}	-2.30 (0.52) [82]	-2.34 (0.52) [163]	-
12ヵ月時点におけるベースライン値からの変化率 (%) ^{b)}	-0.2 (-1.0, 0.6) [79]	2.2 (1.5, 2.9) [158]	2.4 (1.5, 3.3)

*: 若年齢女性の平均BMD値を0、標準偏差を1SDと規定した骨粗鬆症診断基準に用いられる指標¹⁰⁾。

a) 上段: 平均(標準偏差) 下段: [評価例数]。

b) 上段: 最小二乗平均(95%信頼区間) 下段: [評価例数]

投与群、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析にて算出した。

また、6か月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率の推移を下表に示す。

6か月時点におけるBMDのベースラインからの変化率(%)

	プラセボ (N=78)	本剤 (N=156)	プラセボとの差	補正P値 ^{a,b)}
腰椎BMD	0.3 (-0.6, 1.2)	9.0 (8.2, 9.7)	8.7 (7.6, 9.7)	<0.0001
	プラセボ (N=78)	本剤 (N=157)	プラセボとの差	補正P値 ^{a,b)}
大腿骨近位部 BMD	0.2 (-0.2, 0.7)	1.6 (1.2, 2.0)	1.4 (0.8, 2.0)	<0.0001
大腿骨頸部 BMD	0.0 (-0.7, 0.7)	1.2 (0.6, 1.8)	1.3 (0.4, 2.1)	0.0033

データは最小二乗平均(95%信頼区間)

a) 投与群、投与前BMD値、測定機器の機種、投与前BMD値と測定機種の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析で検定した。

b) Hochberg法による多重性の補正を行った。

安全性

・12か月時点における治験薬と関連のある有害事象は、本剤群では19例(11.7%)、プラセボ群では7例(8.6%)であった。主な治験薬と関連のある有害事象(本剤群で2例以上に報告)は、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び頭痛であった(下表)。

12か月時点	プラセボ	本剤
安全性解析対象例数	81	163
治験薬と関連のある有害事象発現例数(%)	7 (8.6)	19 (11.7)
治験薬と関連のある有害事象の種類 (本剤群で2例以上)	治験薬と関連のある有害事象 発現例数(発現率%)	
注射部位疼痛	0	4 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)
頭痛	0	2 (1.2)

MedDRA version 18.1

・12か月までに治験薬と関連のある死亡、治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

・治験薬の中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、本剤群に2例(浮動性めまい1例、頭痛及び非心臓性胸痛1例)が認められた。

③海外第Ⅲ相非盲検比較試験（テリパラチドとの比較）

<外国人データ>(20080289試験、STRUCTURE試験)^{19,32,33)}

ビスホスホネートによる治験経験のある閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤210mg、1か月間に1回、12か月間投与し、12か月時点までの大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率を主要評価項目として、本剤投与群とテリパラチド投与群で比較した。

項目	内容										
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、テリパラチド対照試験										
治験対象	ビスホスホネートによる治験経験のある閉経後骨粗鬆症患者 436例										
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢55歳以上90歳以下の閉経後女性 ・腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部BMDのTスコアが-2.50以下 ・過去に非椎体骨折(50歳以降)又は椎体骨折の経験がある ・閉経後骨粗鬆症患者に対する承認用量のビスホスホネートを無作為化以前に3年以上経口投与(直近の1年間はアレンドロン酸ナトリウム70mgを週1回又は等価用量を投与) 										
方法	<p>本剤210mg、1か月間に1回、又はテリパラチド20µg、1日1回皮下投与する群のいずれかに無作為化し非盲検下で12か月間投与した。</p> <p>なお、試験期間中、全患者は少なくともカルシウム500mg、ビタミンD 600IUを毎日服用した。ベースライン時の血清25(OH)ビタミンD値が40ng/mL以下の場合、ビタミンDの初回負荷量として50,000～60,000IUを投与した。</p>										
主要評価項目	12か月時点における大腿骨近位部BMD(二重エネルギーX線吸収測定法:DXAにより評価)のベースラインからの変化率										
副次評価項目	<p>下記項目のベースラインからの変化率(主要な副次評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> －投与6か月時点のDXAによる大腿骨近位部BMD －投与12か月時点のDXAによる大腿骨近位部BMD －投与6か月時点のQCTによる大腿骨近位部の皮質BMD －投与12か月時点のQCTによる大腿骨近位部の皮質BMD －投与6か月時点のQCTによる大腿骨近位部のすべての領域を含むBMD －投与12か月時点のQCTによる大腿骨近位部のすべての領域を含むBMD －投与6か月時点のFEAによる大腿骨近位部の推定骨強度 －投与12か月時点のFEAによる大腿骨近位部の推定骨強度 <p>(注)QCT:定量的コンピューター断層撮影、FEA:有限要素解析法</p>										
結果	<p>有効性(主要評価項目)</p> <p>12か月時点(投与6か月及び12か月時点での治療効果の平均)における大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率は、本剤群が2.6%、テリパラチド群が-0.6%であり、本剤群で有意に改善していた(補正済みP<0.0001)。</p> <p style="text-align: center;">12か月時点における大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率(%)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>テリパラチド (N=209)</th> <th>本剤 (N=206)</th> <th>テリパラチド との差</th> <th>P値^{a), b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>大腿骨近位部 BMD</td> <td>-0.6 (-1.0, -0.2)</td> <td>2.6 (2.2, 3.0)</td> <td>3.2 (2.7, 3.8)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>データは最小二乗平均(95%信頼区間)</p> <p>a) 投与群、評価時点、sCTX投与前値、BMD投与前値、測定機器の機種、BMD投与前値と測定機種の交互作用で調整した反復測定モデルで解析した。モデルでは非構造の分散共分散構造を用いた。</p> <p>b) 多重性の補正を行った。</p>		テリパラチド (N=209)	本剤 (N=206)	テリパラチド との差	P値 ^{a), b)}	大腿骨近位部 BMD	-0.6 (-1.0, -0.2)	2.6 (2.2, 3.0)	3.2 (2.7, 3.8)	<0.0001
	テリパラチド (N=209)	本剤 (N=206)	テリパラチド との差	P値 ^{a), b)}							
大腿骨近位部 BMD	-0.6 (-1.0, -0.2)	2.6 (2.2, 3.0)	3.2 (2.7, 3.8)	<0.0001							

有効性(副次評価項目)

6ヵ月及び12ヵ月時点におけるDXAにより評価した大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化率のほか、6ヵ月及び12ヵ月時点におけるQCTにより評価した大腿骨近位部の皮質BMD及び全ての領域を含むBMDの変化率並びにFEAにより算出した大腿骨近位部の推定骨強度は、本剤群で統計学的に有意に改善していた(P<0.0001)。

6及び12ヵ月時点におけるBMDのベースラインからの変化率(%)

時点	項目	テリパラチド	本剤	テリパラチドとの差	P値
6ヵ月	大腿骨近位部BMD	-0.8 (-1.2, -0.4) N=203	2.3 (1.9, 2.7) N=203	3.1 (2.5, 3.7)	<0.0001 ^{a)}
	大腿骨近位部の皮質BMD	-2.7 (-3.1, -2.3) N=156	0.7 (0.3, 1.1) N=163	3.4 (2.8, 4.0)	<0.0001 ^{b)}
	大腿骨近位部の全ての領域を含むBMD	-0.8 (-1.1, -0.4) N=156	2.3 (1.9, 2.7) N=163	3.1 (2.5, 3.6)	<0.0001 ^{b)}
12ヵ月	大腿骨近位部BMD	-0.5 (-0.9, -0.0) N=202	2.9 (2.5, 3.4) N=197	3.4 (2.8, 4.0)	<0.0001 ^{a)}
	大腿骨近位部の皮質BMD	-3.6 (-4.1, -3.1) N=159	1.1 (0.6, 1.6) N=163	4.6 (3.9, 5.3)	<0.0001 ^{b)}
	大腿骨近位部の全ての領域を含むBMD	-0.2 (-0.7, 0.3) N=159	3.4 (2.9, 3.8) N=163	3.6 (2.9, 4.2)	<0.0001 ^{b)}

データは最小二乗平均(95%信頼区間)

- a) 投与群、評価時点、sCTX投与前値、BMD投与前値、測定機器の機種、BMD投与前値と測定機種の交互作用、投与群と時点の交互作用で調整した反復測定モデルで解析した。モデルでは非構造の分散共分散構造を用いた。
- b) 投与群、評価時点、sCTX投与前値、BMD投与前値、投与群と評価時点の交互作用で調整した反復測定モデルで解析した。モデルでは非構造の分散共分散構造を用いた。

6及び12ヵ月時点における推定骨強度のベースラインからの変化率(%)

時点	項目	テリパラチド	本剤	テリパラチドとの差	P値 ^{a)}
6ヵ月	大腿骨近位部の推定骨強度	-1.0 (-1.5, -0.6) N=163	2.1 (1.6, 2.5) N=164	3.1 (2.4, 3.8)	<0.0001
12ヵ月	大腿骨近位部の推定骨強度	-0.7 (-1.5, 0.1) N=155	2.5 (1.7, 3.2) N=159	3.2 (2.1, 4.3)	<0.0001

データは最小二乗平均(95%信頼区間)

- a) 投与群、評価時点、sCTX投与前値、推定骨強度投与前値、投与群と評価時点の交互作用で調整した反復測定モデルで解析した。モデルでは非構造の分散共分散構造を用いた。

有効性(探索的評価項目)

治験薬投与1ヵ月後のP1NP値が、ベースライン値より10 μg/Lを超える上昇を示した症例で、12ヵ月時点での大腿骨近位部BMD変化率に3%以上の増加が認められた症例の割合は、本剤群46%、テリパラチド群18%であった。同様に、12ヵ月時点の腰椎BMD変化率に3%以上の増加が認められた症例の割合は、本剤群91%、テリパラチド群では66%であった。

安全性

・治験薬と関連のある有害事象は、本剤群で218例中46例(21.1%)、テリパラチド群で214例中39例(18.2%)に認められた。発現率の高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位疼痛(本剤群:2.8%、テリパラチド群0.9%)及び鼻咽頭炎(2.8%、1.4%)であった。

12ヵ月時点	テリパラチド	本剤
安全性解析対象例数	214	218
治験薬と関連のある有害事象発現例数(%)	39 (18.2)	46 (21.1)
治験薬と関連のある有害事象の種類 (本剤群で1%以上)	治験薬と関連のある有害事象発現例数(発現率%)	
注射部位疼痛	2 (0.9)	6 (2.8)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	6 (2.8)
関節痛	6 (2.8)	5 (2.3)
筋肉痛	3 (1.4)	5 (2.3)
四肢痛	3 (1.4)	5 (2.3)
疲労	4 (1.9)	4 (1.8)
筋骨格痛	2 (0.9)	4 (1.8)
頭痛	4 (1.9)	3 (1.4)
注射部位紅斑	1 (0.5)	3 (1.4)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.4)
尿路感染	2 (0.9)	3 (1.4)

MedDRA version 18.0

・治験薬と関連のある死亡、治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、本剤群4例(1.8%)、テリパラチド群6例(2.8%)に認められた。

④海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（アレンドロン酸ナトリウムとの比較）

<外国人データ>（20110142試験、ARCH試験）^{20,34)}

閉経後骨粗鬆症患者を対象に、本剤210mgを1か月に1回又はアレンドロン酸ナトリウム70mgを1週間に1回、12か月間投与した後、両群にアレンドロン酸ナトリウム70mgを1週間に1回、12か月間投与した。臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）及び新規椎体骨折の発生率を主要評価項目として、本剤12か月間投与とそれに続くアレンドロン酸ナトリウム12か月間投与の効果をアレンドロン酸ナトリウム単独投与と比較した。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、アレンドロン酸ナトリウム対照比較試験
治験対象	閉経後骨粗鬆症患者 4093例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢55歳以上90歳以下の歩行可能な閉経後女性 ・一方の大腿骨近位部が二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)で測定可能 ・BMD及び骨折に関する下記基準1)または2)の少なくとも1つに合致 <ol style="list-style-type: none"> 1) 大腿骨近位部又は大腿骨頸部のBMD Tスコアが-2.50以下、かつ1つ以上の中重度(SQ2)又は重度(SQ3)の椎体骨折、又は2つ以上の軽度(SQ1)の椎体骨折 2) 大腿骨近位部又は大腿骨頸部のBMD Tスコアが-2.00以下、かつ2つ以上の中重度(SQ2)又は重度(SQ3)の椎体骨折、又は無作為化前3～24か月以内に発現した大腿骨近位部骨折 (注) SQ: 半定量的評価法
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・代謝性疾患又は骨疾患の既往 ・重度及び著明な臨床検査値異常 ・臓器移植又は骨髄移植 ・多発性骨髄腫又は類縁のリンパ増殖性疾患あるいはその疑い ・骨代謝に影響を及ぼす薬剤を使用(ただし、特定の治療薬は無作為化前夜の休薬期間を設けることで組入れ可能とした)
方法	<p>本剤210mgを1か月に1回皮下投与又はアレンドロン酸ナトリウム70mgを1週間に1回経口投与する群のいずれかに1:1の割合で無作為化し、それぞれ二重盲検下で12か月間投与した。その後、盲検性を維持したまま両群にアレンドロン酸ナトリウム70mgを週1回、12か月間経口投与した。</p> <p>なお、試験期間中、全患者は少なくともカルシウム500mg、ビタミンD 600IUを毎日服用した。ベースライン時の血清25(OH)ビタミンD値が40ng/mL以下の場合、ビタミンDの初回負荷量として50,000～60,000IUを投与した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> －24か月間の新規椎体骨折の発生率 －主要解析期間の臨床骨折(非椎体骨折及び臨床椎体骨折)の発生率 <p>主要解析期間は、試験開始から330例以上の患者に臨床骨折が確認され、かつ全患者が24か月時点の治験来院を完了した時までとした。</p>
副次評価項目	<p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> －主要解析期間の非椎体骨折の発生率 －主要解析期間及び12か月時点における腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部BMDのベースラインからの変化率
結果	<p><u>有効性(主要評価項目)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・24か月間の新規椎体骨折の発生率 <p>本剤12か月間投与とそれに続くアレンドロン酸ナトリウム12か月間投与により、24か月時点に新規椎体骨折リスクをアレンドロン酸ナトリウム単独投与と比較して有意に50%低下させた(相対リスク=0.50、補正済みP<0.001)。</p>

24ヵ月間の新規椎体骨折の発生率(%)

新規椎体骨折発生率(%)		絶対リスク減少(%) ^{a)} (95%信頼区間)	相対リスク減少(%) ^{a)} (95%信頼区間)	リスク比	補正P値 ^{b)}
アレンドロン酸 ナトリウム→ アレンドロン酸 ナトリウム	本剤→ アレンドロン酸 ナトリウム				
8.0(147/1834)	4.1(74/1825)	4.03(2.50, 5.57)	50(34, 62)	0.50	<0.001

a) 絶対リスク減少及び相対リスク減少はマンテルーヘンツェル検定法により年齢、大腿骨近位部BMDのTスコア(≤ 2.5, >2.5)及び既存の重篤な椎体骨折の有無で調整し算出した。群間比較には、これらの層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

b) 有意水準0.05で比較するため、逐次検定法とHochberg法の組み合わせにより補正P値を算出した。

・主要解析期間の臨床骨折(非椎体骨折及び臨床椎体骨折)の発生率

主要解析時点までに臨床骨折が発生した464例に基づき、本剤とそれに続くアレンドロン酸ナトリウム投与により、臨床骨折のリスクをアレンドロン酸ナトリウム単独投与と比較して有意に27%低下させた(補正済みP<0.001)。

主要解析期間の臨床骨折の発生率(%)

臨床骨折発生率(%)		ハザード比 ^{a)} (95%信頼区間)	補正P値 ^{b)}
アレンドロン酸ナトリウム→ アレンドロン酸ナトリウム	本剤→ アレンドロン酸ナトリウム		
13.0(266/2047)	9.7(198/2046)	0.73(0.61, 0.88)	<0.001

a) ハザード比は年齢、大腿骨近位部BMDのTスコア及び既存の重篤な椎体骨折の有無で調整したcox比例ハザードモデルを用いて算出した。

b) 有意水準0.05で比較するため、逐次検定法とHochberg法の組み合わせにより補正P値を算出した。臨床椎体骨折のデータ欠損は、last observation carried forward法により補完した。

有効性(副次評価項目)

・主要解析期間の非椎体骨折の発生率

主要解析時点までに非椎体骨折が発生した395例に基づき、本剤とそれに続くアレンドロン酸ナトリウム投与により、非椎体骨折のリスクをアレンドロン酸ナトリウム単独投与と比較して有意に19%低下させた(片側検定の名目上のP=0.019^{a)}、補正済みP=0.040^{b)}、層別cox比例ハザードモデル)。

a) 多重性の調整は行わなかった。なお、群逐次デザインを用い、Lan-DeMetsのα消費関数にて Pocock境界を近似して(0.0233、片側)、主要解析時における非椎体骨折の有意性を判断した結果、名目上のP値はこのα水準に対して有意であった。

b) 多重性を調整した両側P値(固定順序法及び群逐次検定で調整)

・主要解析期間及び12ヵ月間のBMDの変化率

本剤とそれに続くアレンドロン酸ナトリウム投与により、主要解析期間における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDをアレンドロン酸ナトリウム単独投与と比較して有意に上昇させ、ベースラインからの最小二乗平均値の差はそれぞれ8.1%、3.8%及び3.8%であった(すべての部位で補正済みP<0.001、共分散分析)。

また、本剤投与により、12ヵ月時点までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDをアレンドロン酸ナトリウム投与と比較して有意に上昇させ、ベースラインからの最小二乗平均値の差はそれぞれ8.7%、3.3%及び3.2%であった(すべての部位で補正済みP<0.001、共分散分析)。

安全性

・12ヵ月間の二重盲検期間及び主要解析期間における全有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった(下表)。

12ヵ月間に、本剤群又はアレンドロン酸ナトリウム群で10%以上に報告された主な有害事象は、鼻咽頭炎(本剤群:10.4%、アレンドロン酸ナトリウム群:10.8%、以下同順)及び背部痛(9.1%、11.3%)であった。主要解析期間に、本剤/アレンドロン酸ナトリウム群及びアレンドロン酸ナトリウム/アレンドロン酸ナトリウム群で報告された主な有害事象は、鼻咽頭炎(17.8%、18.5%)、背部痛(16.1%、19.5%)、関節痛(16.1%、18.0%)、転倒(13.8%、16.7%)、高血圧(11.1%、11.2%)、四肢痛(11.0%、12.2%)、上気道感染(9.8%、10.9%)、変形性関節症(9.6%、10.1%)及び尿路感染(9.1%、12.1%)であった。12ヵ月間に、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群では299例(14.7%)、アレンドロン酸ナトリウム群では310例(15.4%)で報告された。

12ヵ月間に、本剤群又はアレンドロン酸ナトリウム群に発現した重篤な有害事象*は、262例(12.8%) (肺炎16例、大腿骨骨折11例など)、278例(13.8%) (肺炎17例、大腿骨骨折12例など)、投与中止に至った有害事象*は70例(3.4%) (悪心、消化不良各4例など)、64例(3.2%) (筋肉痛5例、上腹部痛4例など)であった。12ヵ月間に、本剤群又はアレンドロン酸ナトリウム群の2例以上に発現した死亡に至った有害事象(基本語)は、急性心筋梗塞(3例、0例)、心不全(2例、1例)、尿路性敗血症(2例、0例)、肺炎(1例、3例)、脳血管発作(1例、2例)、死亡(1例、2例)及び突然死(1例、2例)であった。

*Amgen社内資料

	12ヵ月間(二重盲検期間)		主要解析期間	
	ALN	本剤	ALN→ALN	本剤→ALN
解析対象症例数	2014	2040	2014	2040
全有害事象の発現例数(%)	1584 (78.6)	1544 (75.7)	1784 (88.6)	1766 (86.6)
重篤な有害事象の発現例数(%)	278 (13.8)	262 (12.8)	605 (30.0)	586 (28.7)
投与中止に至った有害事象の発現例数(%)	64 (3.2)	70 (3.4)	146 (7.2)	133 (6.5)
死亡に至った有害事象の発現例数(%)	21 (1.0)	30 (1.5)	90 (4.5)	90 (4.4)

解析対象症例数は、12ヵ月間の二重盲検期間に治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者数

主要解析期間の発現率は、12ヵ月間の二重盲検期間に起こった事象をすべて含む。

ALN:アレンドロン酸ナトリウム

・注目すべき有害事象

12ヵ月間の二重盲検期間に、過敏症、低カルシウム血症、治験期間中に認められた癌、及び変形性関節症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。過骨症の有害事象は、本剤群では2例(0.1%未満)、アレンドロン酸ナトリウム群では12例(0.6%)で報告された。注射部位反応(主に軽度)は、本剤群では4.4%、アレンドロン酸ナトリウム群では2.6%で報告された。重篤と判断された注射部位反応はなかった。非定型大腿骨骨折と判定された事象及び顎骨壊死と判定された事象は発現しなかった。

12ヵ月間の二重盲検期間終了後の非盲検アレンドロン酸ナトリウム投与期間に、非定型大腿骨骨折と判定された事象は、本剤/アレンドロン酸ナトリウム群では3例、アレンドロン酸ナトリウム/アレンドロン酸ナトリウム群では4例で報告された。すべての事象が重篤な有害事象と判断された。この期間に、顎骨壊死と判定された事象は、本剤/アレンドロン酸ナトリウム群で2例(非重篤)、アレンドロン酸ナトリウム/アレンドロン酸ナトリウム群で1例

(重篤)発現した。						
<p>・重篤な心血管系有害事象と判定された事象 12ヵ月間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、本剤群2.5%、アレンドロン酸ナトリウム群1.9%であり、その差は主に虚血性心血管と脳血管の有害事象の発現率に起因していた(下表)。</p>						
	12ヵ月間 (二重盲検期間)		主要解析期間		全試験期間	
	ALN	本剤	ALN→ ALN	本剤→ ALN	ALN→ ALN	本剤→ ALN
重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率(%)	1.9	2.5	6.1	6.5	6.8	7.1
虚血性心血管の有害事象の発現率(%)	0.3	0.8	1.0	1.5	1.2	1.6
脳血管の有害事象の発現率(%)	0.3	0.8	1.3	2.2	1.3	2.3
ALN:アレンドロン酸ナトリウム						

2) 安全性試験

「V. 治療に関する項目 5(4)検証的試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・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)

目的	使用実態下における低カルシウム血症のリスク因子を検討する。また、腎機能障害と低カルシウム血症発現との関連性を検討する。
安全性検討事項	低カルシウム血症、腎機能障害患者における安全性
調査方法	MID-NETを用いた製造販売後データベース調査 詳細については、疫学調査相談等を踏まえて検討する。

・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)

目的	本剤処方後の重篤な心血管系事象の発現頻度と、類薬処方後の重篤な心血管系事象の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と重篤な心血管系事象の発現との関連性を評価する。また、腎機能障害と重篤な心血管系事象との関連性を検討する。
安全性検討事項	重篤な心血管系事象、腎機能障害患者における安全性
調査方法	MID-NETを用いた製造販売後データベース調査 詳細については、疫学調査相談等を踏まえて検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

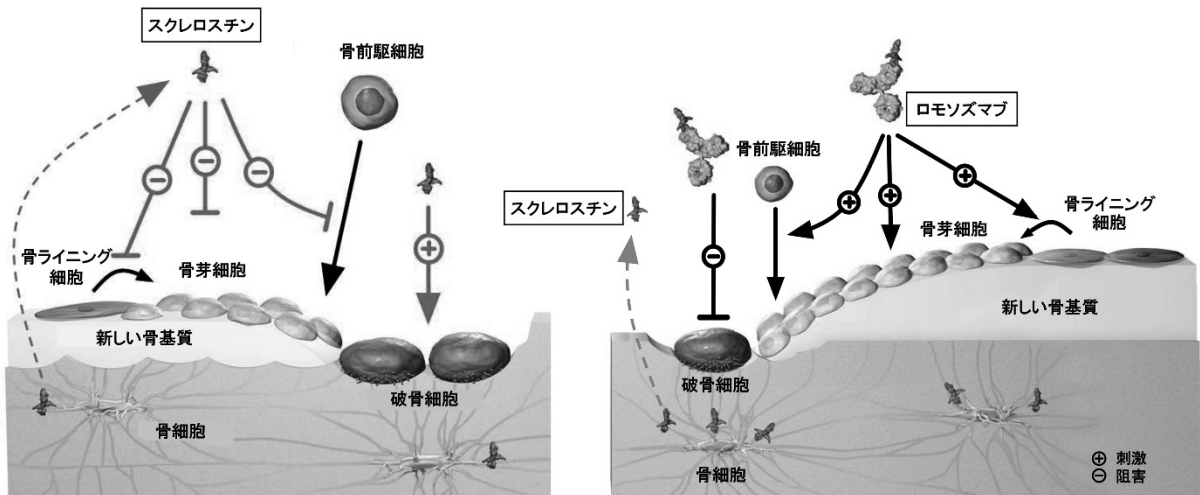
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロモソズマブはスクレロスチンに結合してこれを阻害するヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体である。スクレロスチンは骨細胞によって骨の内部で産生される糖タンパク質であり、Wntシグナル伝達の負の調節因子である。骨芽細胞系細胞でのスクレロスチンによるWntシグナル伝達の抑制は、骨芽細胞による骨形成を抑制すると共に破骨細胞による骨吸収を刺激する^{5~7)}(下図左)。

ロモソズマブは、スクレロスチンを阻害することにより骨ライニング細胞を活性化し、骨芽細胞による骨基質産生を促進し、骨前駆細胞を動員することで骨形成を促進する³⁵⁾。また、ロモソズマブは複数のシグナル伝達経路を介して、骨吸収を抑制していることを示唆している³⁶⁾(下図右)。



左:スクレロスチンの作用、右:ロモソズマブの作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) スクレロスチンに対する結合親和性 (*in vitro*)³⁷⁾

動物のスクレロスチンに対するロモソズマブの親和性を明らかにするために結合平衡除外法を用いて結合試験を実施した。ロモソズマブは、ヒト、カンクイザル及びラットのスクレロスチンにそれぞれ11、23及び3pMのKd値(平衡解離定数)で結合した。

2) ヒト低比重リポタンパク質受容体関連タンパク(LRP4、LRP5及びLRP6)の細胞外領域へのスクレロスチンの結合に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁸⁾

骨形成抑制因子としてのスクレロスチンの活性は、古典的Wntシグナル伝達に参与するLRPs(LRP4、LRP5及びLRP6)の細胞外領域(ECDs)への結合に依存することが知られており、なかでもLRP5並びにLRP6はWntリガンドやFrizzled受容体とともにWntシグナル伝達複合体に存在する共受容体であることが知られている³⁹⁾。

スクレロスチンのLRP4、LRP5及びLRP6への結合に対するロモソズマブの作用を評価するために*in vitro*結合試験を実施した。ロモソズマブは組換えLRP5並びにLRP6のECDsとスクレロスチンとの結合を阻害したが、組換えLRP4のECDsとスクレロスチンとの結合は阻害しなかった。

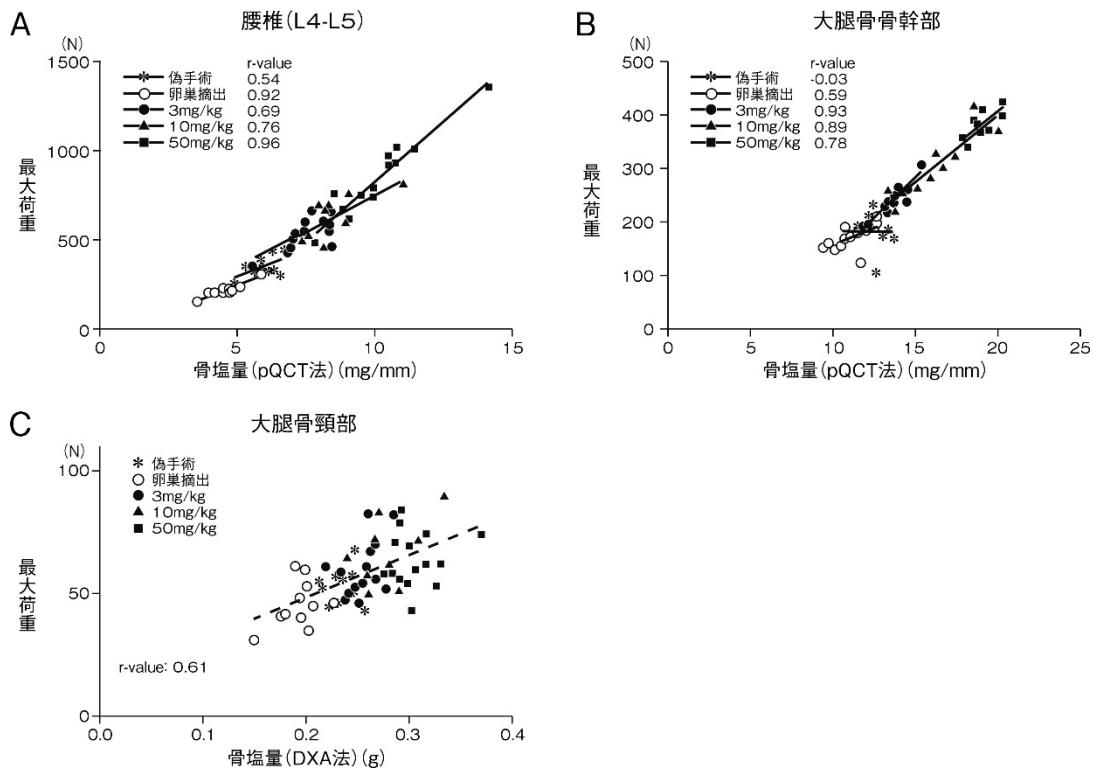
3) 骨芽細胞系細胞石灰化試験におけるスクロステン中和活性 (*in vitro*)⁴⁰⁾

ロモズマブ(10、20及び40 μ g/mL)は、マウスの頭蓋冠由来骨芽細胞系細胞株であるMC3T3-E1-BF細胞の細胞外基質の石灰化(リン酸カルシウム沈着量を測定)試験において、ヒト、ラット、カンクイザル及びマウスの組換えスクロステン(1 μ g/mL)による石灰化抑制作用を阻害し、種特異的なスクロステンすべてに対して中和活性を示した。

4) 卵巣摘出Sprague Dawleyラットにおける骨質に及ぼす作用⁴¹⁾

卵巣摘出ラットにロモズマブ3、10及び50mg/kgを週1回、52週間皮下投与した結果(各群n=35~50)、すべての用量で大腿骨骨幹部、大腿骨頸部及び腰椎における骨量及び骨強度がそれぞれ有意($P \leq 0.05$ 、Dunnett's t-test)かつ用量依存的に増加及び増強した。卵巣摘出の対照群と比較して、ロモズマブ投与群では最大荷重が大腿骨骨幹部(最高121%増加)、大腿骨頸部(最高46%増加)及び腰椎(L4-L5:最高270%増加)で有意に増加した($P \leq 0.05$ 、Dunnett's t-test)。さらに、生体力学的パラメータと骨塩量及びBMDの両方又はどちらかをを用いた回帰分析では、骨量の増加と骨強度との間に有意な正の相関が認められた($P \leq 0.05$ 、Pearson相関解析)(下図)。

卵巣摘出ラットにおけるロモズマブの52週間投与後の骨量と骨強度の関連性の維持又は改善



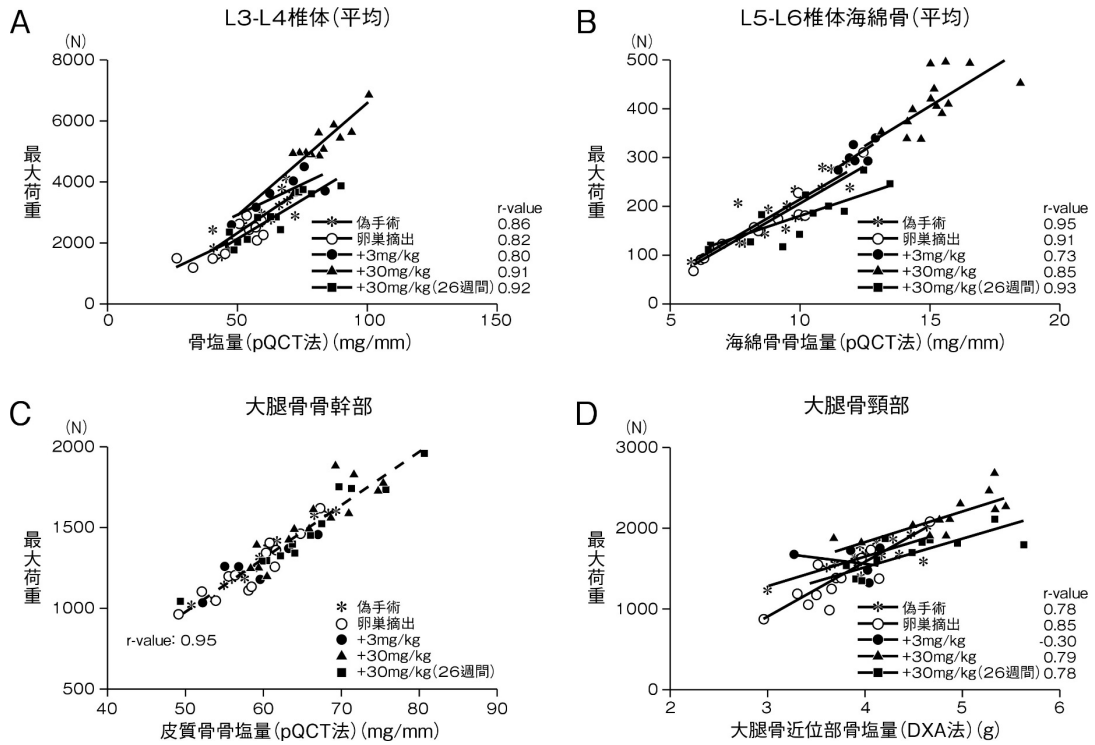
骨塩量(BMC)は、L4-L5椎体(pQCT法)、大腿骨骨幹部(pQCT法)及び大腿骨近位部(DXA法)で測定した。これらの部位での最大荷重を求めるため生体力学検査を実施した。L4-L5椎体(平均)、大腿骨骨幹部及び大腿骨頸部において、BMCと最大荷重との線形回帰分析を行い、回帰直線と相関係数(r-value)を各群又は全体について表示した。

各群n=10~15

5) 卵巣摘出老齢カニクイザルにおける骨質に及ぼす作用⁴²⁾

卵巣摘出した骨格成熟サル(8.5歳以上)にロモズマブ3又は30mg/kgを週1回、52週間皮下投与、30mg/kgを週1回、26週間皮下投与した結果(各群n=16)、正常な骨基質の石灰化、海綿骨の微細構造の改善及び骨形状の強化を伴う急速で顕著かつ用量依存的な皮質骨量及び海綿骨量の増加が認められた。これに伴って大腿骨骨幹部、大腿骨頸部及び腰椎の生体力学的骨強度パラメータが有意($P \leq 0.05$, Dunnett's t-test)かつ用量依存的に増加した。これらの部位で骨塩量と最大荷重の間に正の回帰直線が得られることからロモズマブの投与によって骨量と骨強度の正常な関係が維持されていることが裏付けられた(下図)。

卵巣摘出サルにおけるロモズマブの52週間投与後の骨量及び骨強度の関連性の維持又は改善

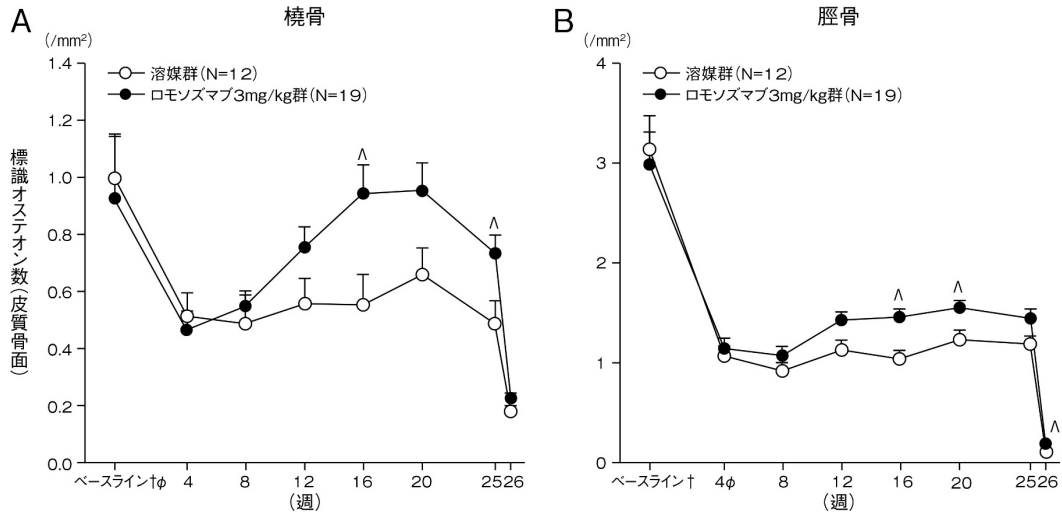


骨塩量(BMC)は、L3-L4椎体(pQCT法)、L5-L6椎体海綿骨(pQCT法)、大腿骨骨幹部(pQCT法)及び大腿骨近位部(DXA法)で測定した。これらの部位での最大荷重を求めるため生体力学検査を実施した。L3-L4椎体(平均)、L5-L6海綿骨(平均)、大腿骨骨幹部及び大腿骨頸部において、BMCと最大荷重との線形回帰分析を行い、回帰直線と相関係数(r-value)を各群又は全体について表示した。各群n=6~16

6) 卵巣摘出老齢カニクイザルにおける薬力学試験⁴³⁾

卵巣摘出した骨格成熟カニクイザル(9歳齢以上)にロモズマブ3mg/kgを週1回26週間皮下投与し(n=32)、橈骨における皮質骨と海綿骨の骨量及び骨強度に及ぼす作用を検討した。皮質骨組織のBMDは投与6か月で橈骨の骨幹及び骨幹端部位で有意に減少し(P<0.05)、橈骨骨幹部の皮質骨内リモデリングの一過性上昇と一致していた。一方、脛骨骨幹部では皮質骨BMDは減少せず、皮質骨内リモデリングの増加の程度は低かった(下図)。

卵巣摘出老齢カニクイザルにおけるロモズマブによる皮質骨内リモデリングの一過性亢進



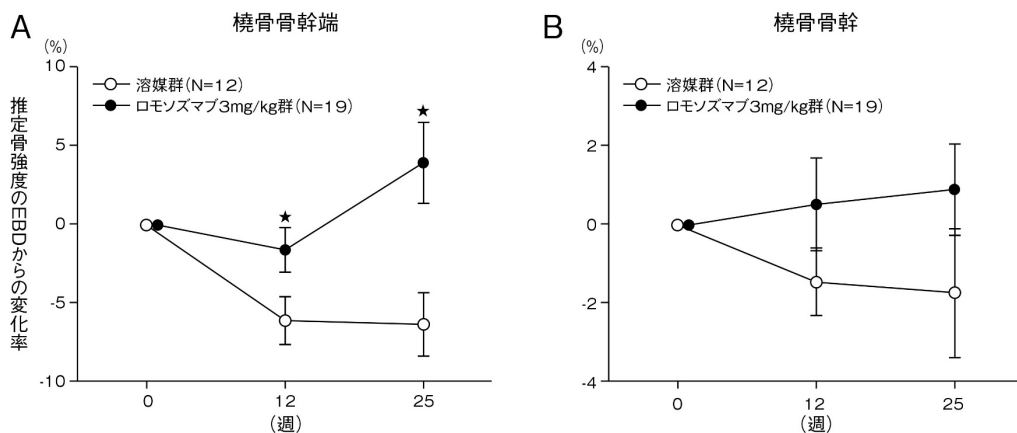
データは平均±標準誤差

△: P<0.05(溶媒群との比較, t-test)、φで示す時点はlog2変換値を用い同様の解析を行った。

†: ベースラインの標識は最初の投与の7日前に行った。

また、実験強度データ及び有限要素解析による推定骨強度の共変数分析に基づくと、ロモズマブ投与により骨強度は橈骨骨幹端で改善されていたが、橈骨骨幹では投与による影響は認められなかった(下図)。

卵巣摘出老齢カニクイザルにおけるロモズマブによる橈骨の有限要素推定骨強度の改善



BMD測定は、橈骨骨幹端及び橈骨骨幹で高解像度pQCT法により骨減少期の終了前(EBD, 0週)、投与12及び25週後に実施した。その画像を記録し、骨強度を推定する有限要素モデル構築に用いた。推定骨強度はEBDからの変化率(%)で示した。各群での降伏荷重の縦方向の変化率をA)橈骨骨幹端及びB)橈骨骨幹につき表示した。

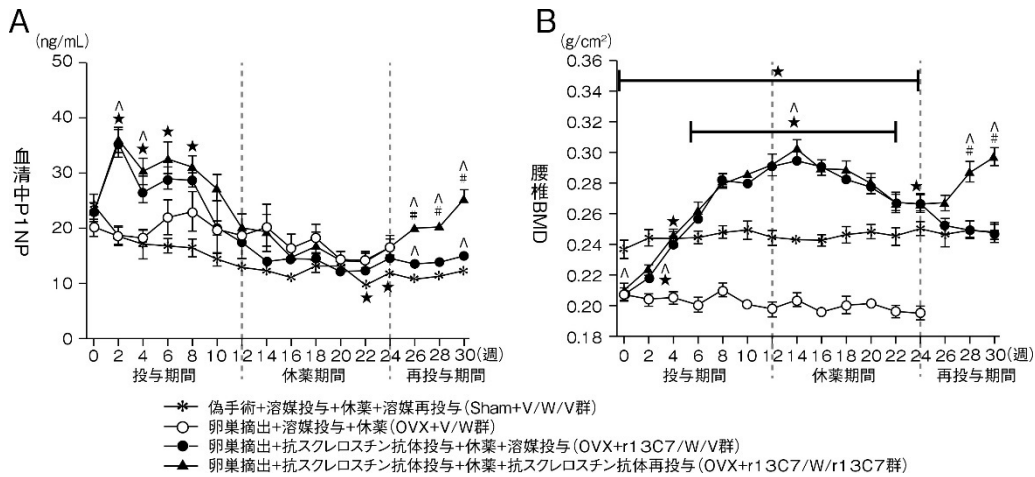
データは平均±標準誤差

★: P<0.05(溶媒群との比較, t-test)

7) 卵巣摘出ラットの骨に及ぼす抗スクレロステチン抗体再投与の作用⁴⁴⁾

卵巣摘出ラットにラット抗スクレロステチン抗体(r13C7)5mg/kgを12週間、週2回皮下投与し(初期投与期間)、その後13から24週まで投与せず(休薬期間)、その後25から30週まで投与した(再投与期間)(各群n=8)。その結果、r13C7は初期投与期間と休薬期間後の再投与により安定的に骨形成とBMDを増加させ、骨吸収を低下させた(下図)。

卵巣摘出ラットにおける骨形成マーカーP1NPと腰椎BMDに及ぼす抗スクレロステチン抗体再投与の作用



データは平均±標準誤差

Δ : P<0.05(Sham+V/W/V群との比較)、★ : P<0.05(OVX+V/W/V群との比較)、# : P<0.05(OVX+r13c7/W/V群との比較)。群間の比較には、一元配置分散分析を行いTukeyの多重比較検定を用いた。

8) 若齢雄性カニクイザルにおける腓骨切断術後の骨治癒に及ぼす作用⁴⁵⁾

雄性サル(4~5歳齢)に内部固定を伴う両側腓骨切断術を施し、溶媒又は30mg/kgのロモズマブを外科手術翌日から2週間に1回、10週間皮下投与した(各群n=21~22)。その結果、ロモズマブは骨折部位で有意に骨量及び骨強度を増加させた(P<0.05、t-test)。10週間の治癒期間後、ロモズマブ投与群の骨折部位では軟骨性仮骨が少なく、骨折のすき間が小さく、より多くの骨を含み、また線維血管性組織も少なかった。骨折部位におけるこれらの改善は、非骨折皮質骨部位(大腿骨骨幹)及び骨梁(腰椎)部位の骨形成、骨量及び骨強度でも同様に認められた。

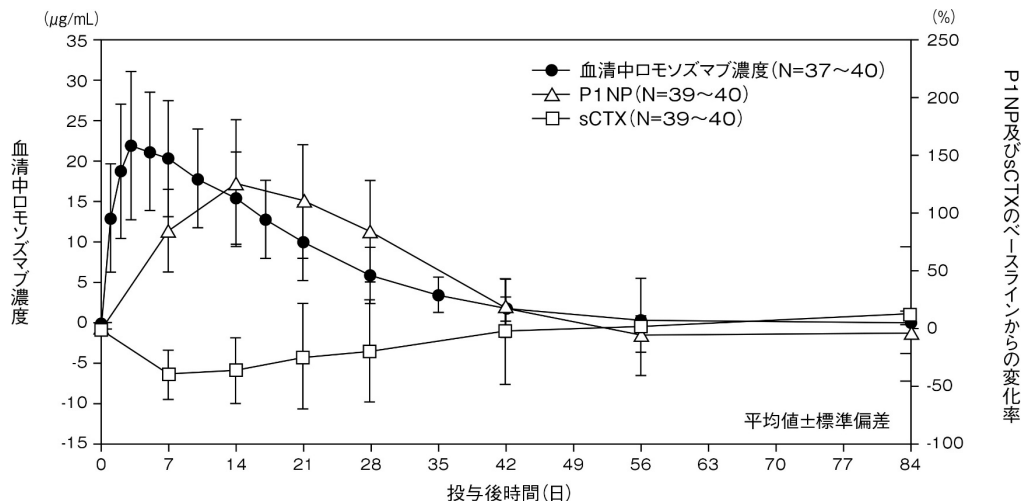
(3) 作用発現時間・持続時間⁴⁶⁾

＜外国人データを含む＞(20060220、20090378及び20xx0277試験)

ロモズマブを用いた試験において、1mg/kg以上を単回又は反復投与した時、骨形成マーカー(P1NP)の増加及び骨吸収マーカー(sCTX)の減少で示される骨に対する2つの作用が認められた。

ロモズマブを投与後2から4週間でP1NP濃度は最大値となり、その最大効果はおおむねベースラインの100%から150%であり、P1NP濃度は8から12週までにベースラインまで回復した。sCTX濃度は投与後1から2週間に最低値となり、投与後約8から12週間でベースライン付近まで回復した。

健康女性にロモズマブ210mgを単回投与後のロモズマブ濃度並びにP1NP及びsCTXのベースラインからの変化率(20xx0277試験)



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

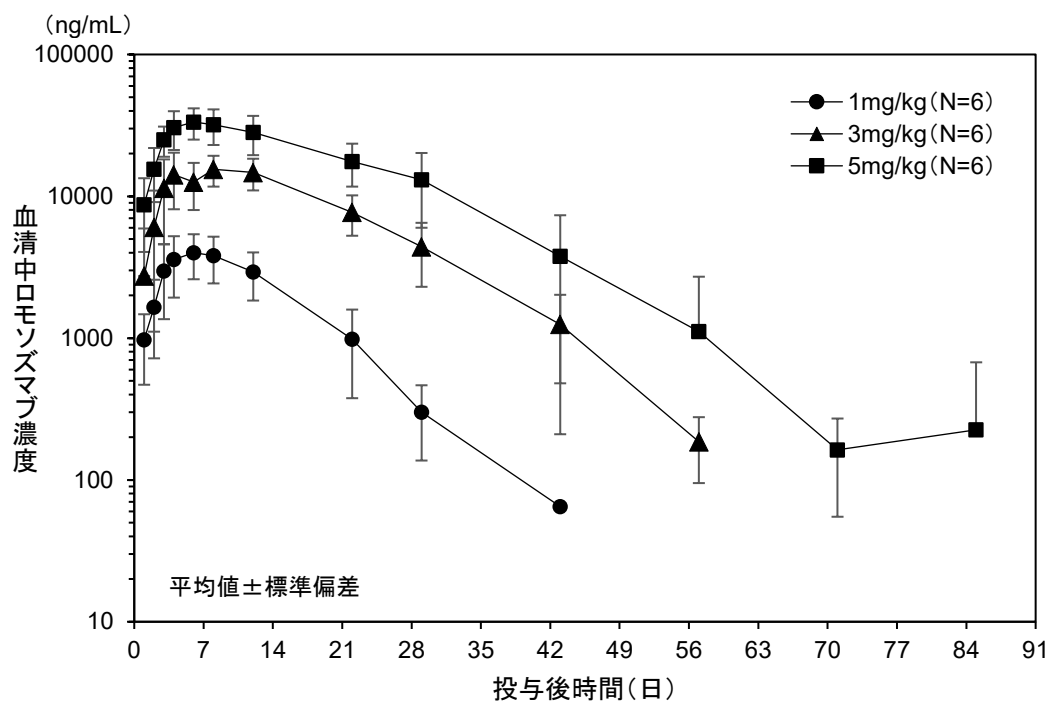
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(健康成人)

<日本人データ>(20090378試験)¹⁶⁾

閉経後健康成人女性に本剤 1、3又は5mg/kg (各群6例)を単回皮下投与した時の血清中ロモズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータについて検討したところ、 C_{max} 及びAUCは3mg/kgから5mg/kgの間で用量にほぼ比例して増加した。定常状態の半減期 $t_{1/2\beta}$ は15.1日から16.2日の間で、終末相の半減期 $t_{1/2\gamma}$ は5.82日から7.19日の間であった。

閉経後健康成人女性に単回皮下投与した時の血清中ロモズマブの濃度時間推移



閉経後健康成人女性に単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

用量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	t _{1/2β} (day)	t _{1/2γ} (day)
1mg/kg	6	5.0 (5.0-8.0)	4.06 (1.45)	64.0 (27.0)	NA	5.82 (1.05)
3mg/kg	6	5.0 (3.0-12)	17.1 (4.7)	344 (90)	15.1 (NA)	6.31 (1.14)
5mg/kg	6	5.0 (5.0-7.0)	33.8 (8.1)	804 (320)	16.2 (4.1)	7.19 (1.55)

t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)、C_{max}、AUC_{last}、t_{1/2β}、t_{1/2γ}: 平均値 (標準偏差)

NA: 算出していない

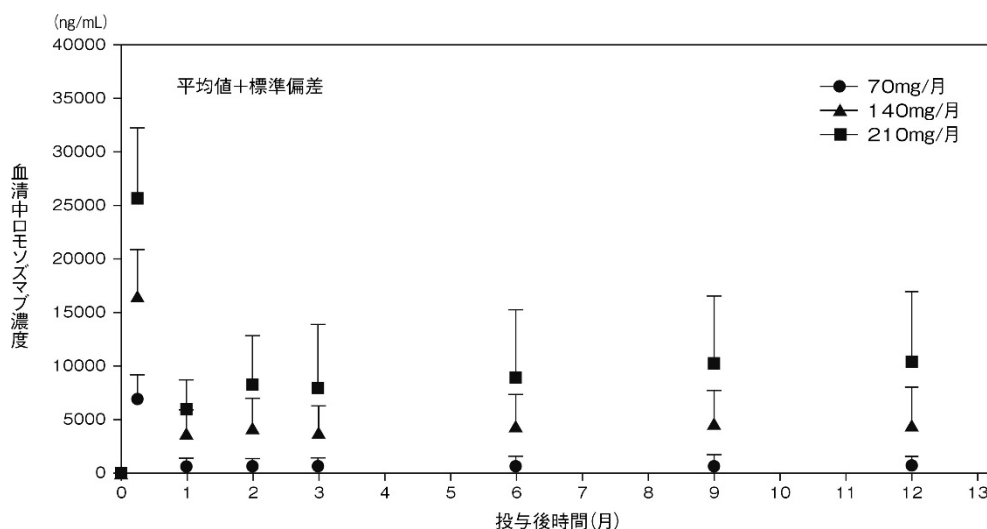
注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1か月に1回、12か月皮下投与する。」である。

2) 反復投与 (骨粗鬆症患者)

<日本人データ>(20101291試験)^{12,28)}

閉経後骨粗鬆症患者に本剤70、140又は210mg(各群63例)を1か月に1回反復皮下投与した時の、初回投与1週目の血清中ロモソズマブ濃度は70、140、210mg群でそれぞれ7150、16500及び25600ng/mLであった。トラフ濃度は70mgから210mgの間で用量比以上に増加したが、140mgから210mgの間ではほぼ用量に比例して増加した。全ての用量群で、おおむね投与3か月後に定常状態となった。

閉経後骨粗鬆症患者に反復皮下投与した時のロモソズマブの血清中トラフ濃度時間推移



用量	1週目	1か月目	3か月目	6か月目	12か月目
70mg	7150 (2070) [63]	815 (567) [62]	845 (681) [54]	911 (756) [54]	884 (772) [54]
140mg	16500 (4410) [63]	3730 (2210) [61]	3780 (2500) [58]	4450 (2920) [61]	4500 (3580) [62]
210mg	25600 (6570) [62]	6060 (2670) [61]	8090 (5770) [56]	9040 (6190) [55]	10400 (6620) [57]

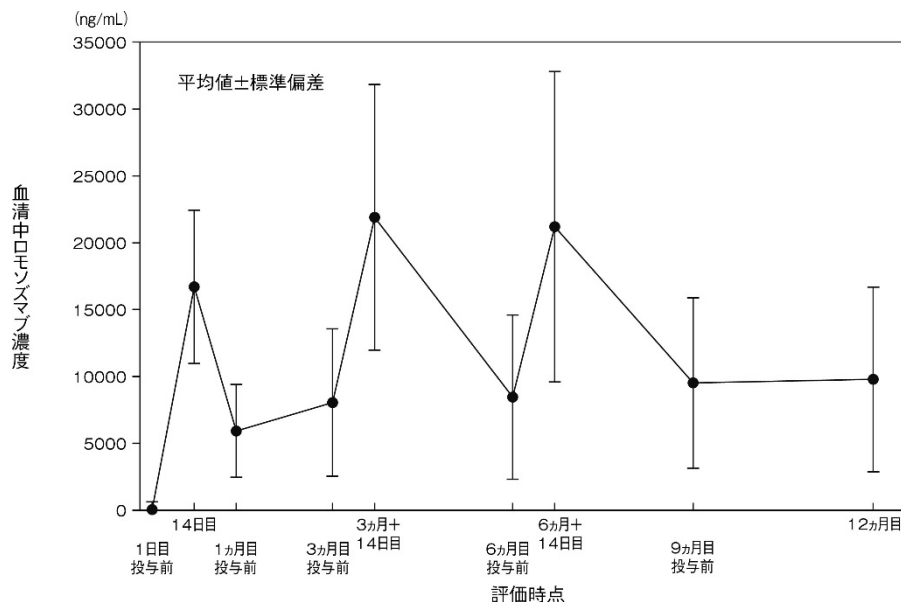
上段: 血清中濃度 (ng/mL)、平均値 (標準偏差)、下段: [例数]

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはロモソズマブ(遺伝子組換え)として210mgを1か月に1回、12か月皮下投与する。」である。

<外国人データを含む>(20070337試験)⁸⁾

閉経後骨粗鬆症患者に本剤210mgを月1回投与後の定常状態におけるロモソズマブの平均血清中トラフ濃度は8460～9780ng/mLであったのに対し、定常状態における投与14日目の平均濃度は21200～21900ng/mLであった。本剤の曝露量は、3ヵ月までに定常状態に達すると考えられた。

閉経後骨粗鬆症患者に本剤210mgを月1回皮下投与した時のトラフ及び投与14日目血清中濃度



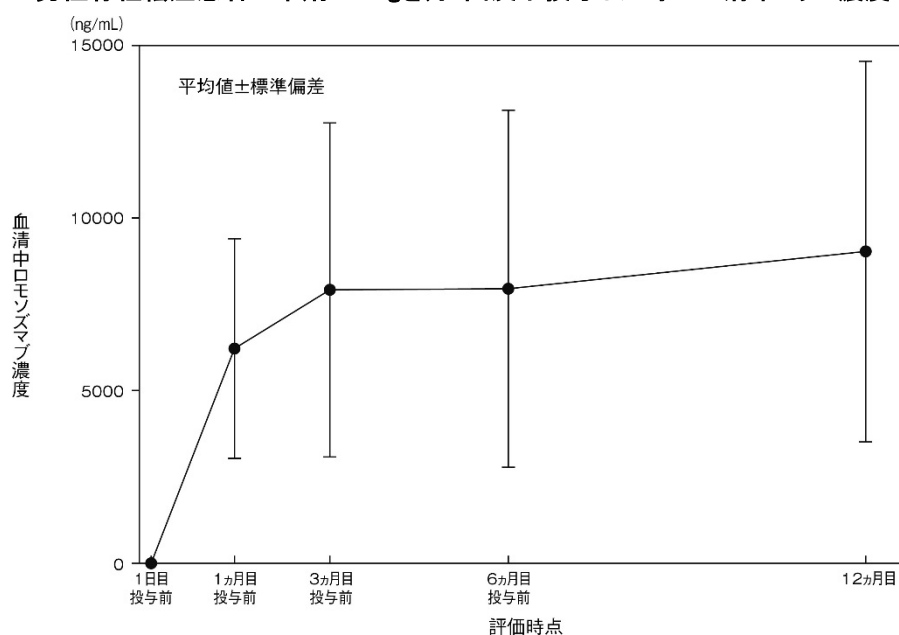
評価時点	1日目 投与前 (N=469)	14日目 (N=125)	1ヵ月目 投与前 (N=325)	3ヵ月目 投与前 (N=324)	3ヵ月+ 14日目 (N=51)	6ヵ月目 投与前 (N=366)	6ヵ月+ 14日目 (N=54)	9ヵ月目 投与前 (N=362)	12ヵ月目 (N=381)
濃度; ng/mL	37.3 (574)	16700 (5730)	5930 (3480)	8050 (5510)	21900 (9940)	8460 (6150)	21200 (11600)	9510 (6370)	9780 (6900)

平均値 (標準偏差)

<外国人データを含む>(20110174試験)¹⁴⁾

男性骨粗鬆症患者に本剤210mgを月1回投与した時のロモソズマブの平均血清中トラフ濃度は6220～9030ng/mLであった。本剤のトラフ濃度は3ヵ月までに定常状態に達すると考えられた。

男性骨粗鬆症患者に本剤210mgを月1回皮下投与した時の血清中トラフ濃度



評価時点	1日目投与前 (N=160)	1ヵ月目投与前 (N=152)	3ヵ月目投与前 (N=142)	6ヵ月目投与前 (N=128)	12ヵ月目 (N=124)
濃度; ng/mL	0.0 (0.0)	6220 (3180)	7920 (4840)	7950 (5170)	9030 (5510)

平均値 (標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

最終の母集団薬物動態解析モデルは、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mammillary 3-compartmentモデルであった⁴⁷⁾。

(2) 吸収速度定数

<外国人データを含む>

母集団薬物動態解析により、全ての用量で平均吸収時間は4.2日で、吸収相は約14日で完了した。非結合型の本剤の吸収部位における一次吸収速度定数(K_{a1})は0.240L/dayであった⁴⁷⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<外国人データを含む>

母集団薬物動態解析により、線形クリアランスは、本剤濃度によらず、12mL/hと推定され(個体間変動は中等度で32.2%)、内因性免疫グロブリン(IgG)のクリアランス(10mL/h)と同程度であった。ロモソズマブ-スクレロスチン複合体の非線形クリアランスは本剤濃度及びスクレロスチン濃度に依存し、検討した用量範囲における最大クリアランスは284mL/hと推定された⁴⁷⁾。

(5) 分布容積

<外国人データを含む>

母集団薬物動態解析により、推定容積は2.9L/61kg(個体間変動は29.2%)であり、定常状態の分布容積は3.92L/61kgであったことから、血漿以外への組織分布はわずかであることが示唆された⁴⁷⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

最終の母集団薬物動態解析モデルは、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mammillary 3-compartmentモデルであった⁴⁷⁾。

(2) パラメータ変動要因⁴⁷⁾

母集団薬物動態解析は、健康被験者、低BMDの患者、骨減少症又は骨粗鬆症の閉経後女性患者での臨床試験11試験(第I相試験:8試験、第II相試験:2試験、第III相試験:1試験)より集積された1459例(血清中ロモソズマブ濃度13346点)のデータを基に実施した。

本剤のPKに健康被験者と低BMD又は骨粗鬆症の閉経後女性患者との間で差は認められなかった。アレンドロン酸ナトリウム又は閉経後骨粗鬆症の治療歴、抗ロモソズマブ抗体の存在(抗薬物抗体[ADA])及びベースライン時のスクレロスチンは、PKに影響しなかった。

体重、年齢、性別、人種(日本人、非日本人)及び推算糸球体ろ過量(eGFR)はPKに影響することが示された。体重の影響(対クリアランス及び容積の双方)及びeGFRの影響(対クリアランス)が最も大きく、体重又はeGFRが低いほど本剤の曝露量が増加した。一方、PK/PDモデルからは、体重及びeGFRは12ヵ月後のBMDの増加にほとんど影響せず、体重43~86kg又は様々なステージの腎機能障害の場合、BMDの増加は典型的な被験者と同程度(±15%)であった。また、解析に含まれた最低体重(43kg未満)の被験者又は末期腎不全患者(eGFRが15mL/min未満)では、210mgを月1回投与後の推定曝露量(95%上限)が、治験で忍容性が確認された10mg/kg投与後の曝露量よりもそれぞれ約60%及び50%低かった。したがって、これらの共変量に基づく用量調整は不要である。

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

<外国人データを含む>

母集団薬物動態解析により、本剤210mg皮下投与後のバイオアベイラビリティは81%であった⁴⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

免疫グロブリンG(Immunoglobulin G:IgG)抗体は、その分子サイズのために血清から組織への分布が限られ、循環血中の抗体濃度に対する脳内濃度の割合は、定常状態で0.1～0.2%と推定されている⁴⁸⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット

ラットの胚・胎児発生毒性試験(108057試験、108061試験)では、本剤の胎児中濃度は母動物血清中濃度の36～89%の間であり、本剤が胎盤を通過することを示していた⁴⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告^{50,51)}されており、乳汁中のIgG抗体は出生児の消化管内に発現するFcRnを介して吸収されるとの報告⁵²⁾があるので、出生児に移行する可能性がある。

ラットの出生前及び出生後発生試験では、本剤を皮下投与した母動物のF1出生児について、離乳前の臨床症状、肉眼所見、生存率又は体重に、本剤に関連した影響はなかった^{51,53)}。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、ヒト化IgG抗体であることから、異化作用によりペプチドあるいはアミノ酸へと分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

本剤は、IgG抗体であり、その分子サイズから腎排泄はないと推定される⁵⁴⁾。

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者

<外国人データ>(20110227試験)²¹⁾

腎機能正常者(eGFR:80mL/min/1.73m²以上)、重度腎機能障害者(eGFR:15~29mL/min/1.73m²)及び血液透析を必要とする末期腎不全患者(ESRD患者)(eGFR:15mL/min/1.73m²未満)に本剤210mgを単回皮下投与したときの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_{last}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1.31[0.95, 1.82]及び1.42[1.05, 1.93]、ESRD患者では0.90[0.64, 1.26]及び0.99[0.72, 1.35]であった。

腎機能障害患者に本剤210mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	重度腎機能障害患者 (N=8)	末期腎不全患者(透析中) (N=8)	健康被験者 (N=8)
t _{max} (day)	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (3.0-7.0)
C _{max} (µg/mL)	28.9 (10.8)	19.8 (7.3)	22.4 (10.3)
健康被験者との幾何平均比	1.313	0.895	
AUC _{last} (µg·day/mL)	637 (218)	444 (154)	443 (143)
健康被験者との幾何平均比	1.422	0.988	
AUC _{in} (µg·day/mL)	642 (221)	447 (154)	445 (143)
健康被験者との幾何平均比	1.425	0.989	

平均値 (標準偏差)、t_{max}は中央値 (範囲)

母集団薬物動態解析⁴⁷⁾で得られた本剤の曝露量は、腎機能障害の重症度に依存して増加した。しかし、母集団薬物動態解析に基づくこの曝露量の増加の臨床的意義は小さく、腎機能障害患者で用量調整は必要ない。

2) 肝機能障害患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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。また、市販後において、本剤との関連性は明確ではないが、重篤な心血管系事象を発現し死亡に至った症例も報告されている。

本剤の投与にあたっては、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。

また、本剤による治療中は、心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに、徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[5.1、5.2、8.3、9.1.1、15.1.1、17.1.1-17.1.3 参照]

<解説>

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。また、市販後においても、本剤との関連性は明確ではないが、本剤投与後の心血管系事象に関連した副作用報告が認められていることから、本剤の投与を行う際には、骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを十分に理解した上で、適用患者を選択する必要がある旨を記載した。また、本剤による治療中は、心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに、徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導する旨を記載した。

<参考情報>

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骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験(20110142試験:ARCH)(日本人は含んでいない)²⁰⁾において、投与12ヵ月時までの重篤な心血管系事象の発現率に本剤群と対照薬(アレンドロン酸ナトリウム)との間の不均衡が認められた。一方、日本人を含む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:FRAME)⁸⁾において、投与12ヵ月時までの重篤な心血管系事象の発現率は対照薬(プラセボ)と同程度であった(下表)。

重篤な心血管系事象の発現状況(20070337試験、20110142試験:12ヵ月間)

	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)
重篤な心血管系事象	1.3(46)	1.3(46)	1.9(38)	2.5(50)
心血管死	0.4(15)	0.5(17)	0.6(12)	0.8(17)
虚血性心事象	0.4(16)	0.4(16)	0.3(6)	0.8(16)
心不全	0.1(5)	0.2(7)	0.4(8)	0.2(4)
脳血管事象	0.3(11)	0.3(10)	0.3(7)	0.8(16)
血管再建術	—	—	0.2(5)	0.1(3)
血管再建術を要しない末梢性血管事象	<0.1(1)	0.1(4)	<0.1(2)	0(0)

発現率%(発現例数)

ALN:アレンドロン酸ナトリウム

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低カルシウム血症の患者[低カルシウム血症が悪化するおそれがある][8.1、8.2、9.2.1、11.1.1 参照]

<解説>

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。

2.2 本剤の作用機序から、本剤投与により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一方、骨吸収抑制により骨からのカルシウムの供給が減少し、血清カルシウム濃度が低下する可能性があるため設定した。低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH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すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH等の骨・ミネラル代謝異常がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。[2.2、8.2、9.2.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意すること。なお、臨床試験では、本剤投与後2週間から1ヵ月の時点で血清カルシウム値の低下が認められている。[2.2、8.1、9.2.1、11.1.1参照]
- 8.3 本剤を投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.、5.2、9.1.1、15.1.1参照]
- 8.4 本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、本剤の治療を終了又は中止する場合には、本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。[7.1、17.1.1、17.1.3参照]
- 8.5 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。[11.1.2参照]
- ・リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
 - ・本剤の投与前は、口腔内の管理状態を確認すること。また、患者に対し、必要に応じて、適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。
 - ・患者に対し、本剤投与中は口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知することを説明し、異常が認められた場合には歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - ・本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者に対し、歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
 - ・本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。
- 8.6 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性又は軽微な外力による大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部、鼠径部、前腕部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の部位の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]

<解説>

- 8.1及び8.2 本剤投与後に骨形成が促進し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あるため設定した。
低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH等の骨・ミネラル代謝障害がある場合は本剤投与前に治療を行うこと。また、臨床試験において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から、本剤投与中は低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、適切なカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。
- 8.3 本剤を投与するすべての患者に対する注意喚起とした。
- 8.4 本剤投与終了後に骨吸収が一過性に亢進したことから設定した。
- 8.5及び8.6 本剤は骨形成を促進し、また骨吸収を抑制する作用を有する。骨吸収抑制薬の使用により顎骨壊死や大腿骨転子下、近位大腿骨骨幹部、近位尺骨骨幹部等の非定型骨折が認められていることから、類薬の添付文書を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者

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、本剤の骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを考慮して判断すること。少なくとも、過去1年以内の虚血性心疾患又は脳血管障害の既往歴のある患者に対して、本剤の投与は避けること。[1.、5.2、8.3、15.1.1、17.1.1-17.1.3 参照]

<解説>

虚血性心疾患又は脳血管障害の発現リスクの高い患者に対して、本剤を適用する際の注意として記載した。また、国内外の疫学データを参考に、少なくとも過去1年以内の心筋梗塞又は脳卒中の既往歴のある患者等、虚血性心疾患又は脳血管障害の発現リスクが高い患者に対して、本剤の投与は避けることとした。

<参考>

虚血性心疾患又は脳血管障害を発症するリスクは、心筋梗塞又は脳卒中等の発現後早期に高く、その再発リスクは経時的に低下することが心血管系事象発症後の予後を検討した国内外の疫学データからも認められている^{55~57)}。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者(eGFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満)あるいは透析を受けている患者

低カルシウム血症が発現しやすい。[2.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

<解説>

重度の腎機能障害患者(eGFR が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満)あるいは透析を受けている患者を対象とした薬物動態試験において、低カルシウム血症の発現が認められたこと、本剤の作用機序及び腎機能障害患者では $1,25(\text{OH})_2$ 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可能性があることを踏まえ設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量(ロモズマブ 210mg を1か月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第6頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている⁵¹⁾。また、ヒトの曝露量(ロモズマブ 210mg を1か月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した75匹中1匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形(合指症や多指症を含む)が認められた。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は検討していないことから設定した。なお動物を用いた生殖発生毒性試験において以下の所見が認められている。

ラットでの生殖発生毒性試験(108057 試験、108059 試験、108061 試験、108062 試験)^{53,58~60)}において、本剤投与により第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められた。

生殖発生毒性試験の母動物 75 匹中(胎児・出生児 1021 匹)、300mg/kg を投与された 1 匹の母動物の 7 匹の胎児において、骨格異常(合指及び多指)が認められた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ロモソズマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。

<解説>

授乳婦への投与に関する安全性は検討していないこと、また、本剤のヒト乳汁中への移行性は検討していないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている⁵⁰⁾ことから設定した。

なお、ラットの出生前及び出生後発生試験では、本剤を皮下投与した母動物の F1 出生児について、離乳前の臨床症状、肉眼所見、生存率又は体重に、本剤に関連した影響はなかった^{51,53)}。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症(頻度不明)

QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。[2.2、8.1、8.2、9.2.1参照]

11.1.2 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明)

[8.5参照]

11.1.3 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折(頻度不明)

[8.6参照]

<解説>

- 11.1.1 本剤の投与により低カルシウム血症があらわれる可能性があるため、CDS(Core Data Sheet;中核データシート)及び骨吸収抑制薬の添付文書を参考に記載した。
安全性併合解析集団[閉経後骨粗鬆症患者を対象とした12ヵ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)^{8,12,13}]におけるプラセボ群及び本剤210mg群の併合解析対象集団]において、低カルシウム血症はプラセボ群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例は非重篤で重症度は中等度であり、本剤との関連性は否定された。また、日本人患者において低カルシウム血症の発現は認められなかった(臨床試験では低カルシウム血症の患者は除外されており、試験期間を通じ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)。
- 11.1.2 本剤の使用により顎骨壊死が認められていることからCDS及び骨吸収抑制薬の添付文書を参考に記載した。閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験(20070337試験:FRAME)⁸)において12ヵ月間の二重盲検期の本剤群に1例及び、本剤からデノスマブに移行した群(本剤/デノスマブ群)のデノスマブ投与期間中の1例(日本人)に顎骨壊死が認められた。本剤群の1例は重篤かつ治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。本剤/デノスマブ群の1例は重篤かつ重症度は中等度であった。本症例はデノスマブによる副作用と判断され、本剤との因果関係は否定された。
- 11.1.3 本剤の使用により非定型大腿骨骨折が認められていることからCDS及び骨吸収抑制薬の添付文書を参考に記載した。
閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験(20070337試験:FRAME)⁸)において12ヵ月間の二重盲検期の本剤群の1例に非定型大腿骨骨折が認められた。本事象は重篤な有害事象と判断されたが、本剤との因果関係は否定された。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(疼痛、紅斑等)	末梢性浮腫
免疫系障害		過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	
神経系障害		頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	頸部痛、筋痙縮

<解説>

本剤で実施した臨床試験(閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験⁸⁾、並びに男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験¹⁴⁾及びCDSに基づき設定した(CDSにてAdverse Reactionsとして特定されている事象を記載した)。なお、本剤臨床試験結果はMedDRAの基本語を用いて集計した。

副作用頻度一覧表

骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験(20070337試験及び20110174試験)で本剤の投与を受けた3744例中615例(16.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(1.9%)、注射部位疼痛(1.3%)*、注射部位紅斑(1.1%)*、鼻咽頭炎(1.0%)であった。(承認時)

<解説>

本剤で実施した臨床試験(閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験⁸⁾、並びに男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験¹⁴⁾及びCDS(Core Data Sheet;中核データシート)に基づき記載した。なお、本剤の臨床試験結果はMedDRAの基本語を用いて集計した。

*)注射部位疼痛(注射部位疼痛と投与部位疼痛の合算値)、注射部位紅斑(注射部位紅斑と投与部位紅斑の合算値)。

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
副作用発現例数 (発現率%)	7 (8.6)	19 (11.7)	494 (13.8)	596 (16.6)	501 (13.7)	615 (16.4)
筋骨格系及び 結合組織障害	1 (1.2)	1 (0.6)	208 (5.8)	256 (7.1)	209 (5.7)	257 (6.9)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (1.7)	72 (2.0)	62 (1.7)	72 (1.9)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (1.1)	56 (1.6)	38 (1.0)	56 (1.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.6)	35 (1.0)	45 (1.3)	35 (1.0)	46 (1.2)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.5)	32 (0.9)	17 (0.5)	32 (0.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)	29 (0.8)	28 (0.8)	29 (0.8)	29 (0.8)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.6)	24 (0.7)	20 (0.5)	24 (0.6)
筋痙縮	1 (1.2)	0 (0.0)	13 (0.4)	22 (0.6)	14 (0.4)	22 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.3)	8 (0.2)	10 (0.3)	8 (0.2)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨喪失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
デュプイトラン拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨折痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
崮径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
関節摩擦音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋肉疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害及び 投与部位の状態	4 (4.9)	10 (6.1)	100 (2.8)	182 (5.1)	104 (2.8)	192 (5.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)	32 (0.9)	42 (1.2)	32 (0.9)	46 (1.2)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)	3 (<0.1)	38 (1.1)	4 (0.1)	41 (1.1)
注射部位そう痒感	2 (2.5)	1 (0.6)	6 (0.2)	24 (0.7)	8 (0.2)	25 (0.7)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.3)	21 (0.6)	10 (0.3)	21 (0.6)
注射部位腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)	15 (0.4)	2 (<0.1)	15 (0.4)
疲労	1 (1.2)	0 (0.0)	15 (0.4)	13 (0.4)	16 (0.4)	13 (0.3)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.2)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	9 (0.3)	1 (<0.1)	9 (0.2)
注射部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
悪寒	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
投与部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
医療機器排出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位知覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
苦悶感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口渴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	2 (2.5)	2 (1.2)	97 (2.7)	112 (3.1)	99 (2.7)	114 (3.0)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.6)	34 (1.0)	36 (1.0)	35 (1.0)	37 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (0.6)	28 (0.8)	21 (0.6)	28 (0.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	3 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
ウイルス性鼻炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (1.8)	64 (1.8)	66 (1.8)	64 (1.8)	69 (1.8)
頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)	19 (0.5)	22 (0.6)	19 (0.5)	24 (0.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	19 (0.5)	21 (0.6)	19 (0.5)	22 (0.6)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	7 (0.2)	9 (0.2)	7 (0.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頸動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
第7脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚及び 皮下組織障害	1 (1.2)	1 (0.6)	57 (1.6)	68 (1.9)	58 (1.6)	69 (1.8)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)	12 (0.3)	8 (0.2)	12 (0.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	9 (0.3)	4 (0.1)	9 (0.2)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
全身性そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
爪線状隆起	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
爪甲離床症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
裂毛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
爪甲脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.2)	3 (1.8)	63 (1.8)	59 (1.6)	64 (1.8)	62 (1.7)
悪心	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (0.2)	16 (0.4)	8 (0.2)	17 (0.5)
下痢	1 (1.2)	1 (0.6)	12 (0.3)	12 (0.3)	13 (0.4)	13 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)
便秘	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.2)	6 (0.2)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
酸消化性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
弛緩歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
憩室穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
急性隣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.4)	19 (0.5)	14 (0.4)	19 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	9 (0.3)	4 (0.1)	9 (0.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
気管支拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
喉頭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	15 (0.4)	15 (0.4)	15 (0.4)	16 (0.4)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)
血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛細血管脆弱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
くも状静脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管脆弱化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
静脈障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.3)	12 (0.3)	11 (0.3)	12 (0.3)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性腎臓病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
血液及びリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.3)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
免疫性血小板 減少性紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
耳及び迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.4)	10 (0.3)	14 (0.4)	10 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乗物酔い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
聴覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
混合性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.3)	9 (0.3)	12 (0.3)	9 (0.2)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	9 (0.3)	7 (0.2)	9 (0.2)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血液量減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
錯覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気分変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
チック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
良性、悪性及び 詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
形質細胞性骨髄腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
女性乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	20110174試験 ¹⁴⁾		20070337試験 ⁸⁾		合計	
	プラセボ群 81例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 163例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3576例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3581例(安全性 解析対象症例数)	プラセボ群 3657例(安全性 解析対象症例数)	本剤群 3744例(安全性 解析対象症例数)
眼の母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼球内黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
直腸癌第2期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒及び 処置合併症	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
生殖系及び乳房障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝細胞損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外科及び内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

MedDRA version 18.1.

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与の影響又は過量投与に対する解毒剤は知られていない。

海外第 I 相試験(20060220試験)¹⁵⁾において、ロモソズマブ最大10mg/kgを皮下投与、最大5mg/kgを静脈内に単回投与し、全ての用量で忍容性を示した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態(外箱に入れた状態)で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

<解説>

14.1.1 投与時の冷温による不快感を防ぐために、本剤を使用する際に遮光した状態(外箱に入れた状態)で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 一般的に、振とうがタンパク質の立体構造に影響を与えることが知られていることから、本剤を振とうしないようにすること。

14.1.3 内容物を目視により確認し、薬液の変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用を中止すること。

14.2 本剤の注射部位は上腕部、腹部又は大腿部が適している。短期間に同一部位への反復投与は行わないこと。

また、本剤投与時に注射部位の投与部位反応が認められているので、皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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対照試験²⁰⁾ (4054例)の二重盲検期(12ヵ月間)において、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合は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た(心血管系事象による死亡:本剤群17例(0.8%)及びアレンドロン酸ナトリウム群12例(0.6%)、心筋梗塞:本剤群16例(0.8%)及びアレンドロン酸ナトリウム群5例(0.2%)、脳卒中:本剤群13例(0.6%)及びアレンドロン酸ナトリウム群7例(0.3%))。一方、国際共同第III相プラセボ対照比較試験⁸⁾ (7157例:日本人489例を含む)の二重盲検期(12ヵ月間)では、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった(心血管系事象による死亡:本剤群17例(0.5%)及びプラセボ群15例(0.4%)、心筋梗塞:本剤群9例(0.3%)及びプラセボ群8例(0.2%)、脳卒中:本剤群8例(0.2%)及びプラセボ群10例(0.3%))。[1.、5.2、8.3、9.1.1参照]
- 15.1.2 本剤210mgを1ヵ月に1回投与された閉経後女性5914例において、抗ロモズマブ抗体が1072例(18.1%)に、中和抗体が50例(0.8%)に認められた。本剤210mgを1ヵ月に1回投与された男性162例において、抗ロモズマブ抗体が28例(17.3%)、中和抗体が1例(0.6%)に認められた。

<解説>

- 15.1.1 閉経後骨粗鬆症患者を対象としたアレンドロン酸ナトリウム対照海外第III相試験(20110142試験)(日本人は含まない)²⁰⁾において、本剤群でアレンドロン酸ナトリウム群と比較して重篤な心血管系事象発現の懸念が認められたため臨床試験成績を提供するとともに、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べきであることを注意喚起するため記載した。
- 15.1.2 国内外で実施した臨床試験の結果に基づき記載した。臨床試験による抗ロモズマブ抗体又は中和抗体陽性例の報告が限られているため厳密な検討は困難なものの、抗体陽性例と陰性例とで本剤投与による有効性及び安全性に差は認められていない。
- なお、20110142試験のアレンドロン酸ナトリウム(経口)の投与量は、国内承認用量(5mgを1日1回又は35mgを週に1回投与)とは異なり、70mgを1週間に1回投与であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種/系統 [性別:n]	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響 ⁶¹⁾ 評価項目 機能観察総合評価、臨床症状、体温、 体重、摂餌量、臨床病理検査、臓器重量	ラット/SDラット [雌雄:5匹/性/ 群]	静脈内 単回	0、30、100、 300	影響なし 無毒性量:300mg/kg
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (テレメトリー試験) ⁶²⁾ 評価項目 臨床症状、心電図、血圧、腹腔内体温、 体重、摂餌量、呼吸数、血液ガス	サル(無麻酔)/ カニクイザル [雌:4匹/群]	静脈内 単回	0、30、100、 300	有害な影響なし 無毒性量:300mg/kg

(3) その他の薬理試験^{63~68)}

副次的薬理試験では、閉経後骨粗鬆症の動物モデル以外の、高齢の骨粗鬆症患者で生じる病態に関連した動物モデルでの抗スクレロスチン抗体の作用を検討した。

抗スクレロスチン抗体は、アンドロゲン除去、炎症及び骨への非荷重/後肢懸垂のモデルにおいて骨形成を増加し、疾患に関連した骨量及び骨強度の低下予防に有効であった。抗スクレロスチン抗体は、げっ歯類の骨折修復モデルにおいて骨折仮骨の骨量を増加させ、結果的に機能強度を改善した。スクレロスチンの軟骨細胞における発現が報告されていることから、変形性関節症モデルである内側半月板損傷ラットを用いて抗スクレロスチン抗体又は抗スクレロスチン抗体のFabフラグメントの作用を検討した。これら2つの試験の結果では、抗スクレロスチン抗体は誘発した変形性関節症の進行に対して有意な影響を与えなかった(t-test、Mann-Whitney U test又はANOVA)。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

安全性薬理試験でカニクイザル又はラットに単回静脈内投与(300mg/kg)した時^{61,62)}、反復投与毒性試験でカニクイザル又はラットに300mg/kgまでの用量で静脈内あるいは皮下に初回投与した時^{69~75)}、急性毒性は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与期間[休薬期間]	投与量 (mg/kg/回)	試験結果 [無毒性量]
ラット/SDラット ⁶⁹⁾ [雌雄:各15匹]	皮下(1週間に1回) 4週間[+10週間]	0、10、100、300	毒性所見なし 雌雄:300mg/kg
ラット/SDラット ⁷¹⁾ [雌雄:各10~25匹]	皮下(1週間に1回) 6週間	0、3、10、50	毒性所見なし 薬理作用として頭蓋骨の軽微から軽度 の骨量増加 雌雄:50mg/kg
ラット/SDラット ⁷²⁾ [雌雄:各9~15匹]	皮下(1週間に1回) 6ヵ月間[+14週間]	0、3、10、100	毒性所見なし 雌雄:100mg/kg
サル/カニクイザル ⁷³⁾ [雌雄:各5匹]	皮下及び静脈内 (1週間に1回) 4週間[+10週間]	皮下:0、10、30、 300 静脈内:300	毒性所見なし 雌雄、両投与経路:300mg/kg
サル/カニクイザル ⁷⁵⁾ [雌雄:各4~6匹]	皮下(1週間に1回) 6ヵ月間[+14週間]	0、3、10、100	毒性所見なし 雌雄:100mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

動物種/系統 等 [性別:n/群]	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
ラット/SDラット ⁷⁶⁾ [雌雄:各60匹、 50mg/kgの雄群のみ 54匹]	皮下(1週間に1回) 雄:91週間 雌:98週間	0、3、10、50 (mg/kg/回)	本剤投与に関連した所見は、骨に対する薬理 効果の直接又は間接作用のいずれかによるも のに限定され、死亡、死因あるいは腫瘍性変 化には関与していなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与期間[休薬期間]	投与量 (mg/kg/回)	試験結果 [無毒性量]
胚・胎児発生毒性試験 ⁶⁰⁾			
妊娠ラット/SDラット [各25匹]	皮下(妊娠6、13日に投与)	0、30、100、300	F0(母動物):300mg/kg F1(胎児):300mg/kg 300mg/kgを投与した母動物は22匹で、うち1匹の母動物の同腹16匹の胎児中7匹に外表奇形(前肢あるいは後肢の奇形)が認められた。また4匹の母動物の5匹の胎児において、骨格異常として第6頸椎椎弓化骨不全(第7頸椎椎弓の外観をもった第6頸椎椎弓)が認められた。この骨格異常は発育遅延と考えられ、ヒトには存在しない解剖学的構造であった。
生殖能及び胚・胎児発生毒性試験 ⁵⁹⁾			
ラット/SDラット [雌雄:各25匹]	皮下(1週間に1回) 雌:交配前(6週間)～交配期間及び器官形成期(雄は交配後6週間)	0、10、60、300	F0(雌雄):300mg/kg F1(胎児):300mg/kg 交配、生殖能又は雄の生殖器(精子パラメータ又は臓器重量)に、本剤投与の影響はなかった。性周期、卵巣又は子宮関連パラメータあるいは胚・胎児生存及び胎児体重に対する影響も認められなかった。 300mg/kgを投与した母動物3匹の胎児3匹に、第6頸椎椎弓化骨不全(第7頸椎椎弓の外観をもった第6頸椎椎弓)が観察された。この骨格異常は発育遅延と考えられた。
出生前及び出生後発生に関する試験 ⁵³⁾			
雌ラット/SDラット [各50匹、対照群は25匹]	皮下(1週間に1回) 交配前(6週間)～交配期間、妊娠期間及び授乳期間	0、10、60、300	本剤投与により、F1出生児において大腿骨の骨量又は皮質骨形状に軽微な変化がみられたが、出生前及び出生後発生及び母体機能に有害な影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験

動物種/系統 等 [性別:n/群]	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
雄ラット/SDラット ⁷⁷⁾ [各5匹]	皮下(右肩甲部) 単回 (各媒体を左肩甲部に単回皮下投与)	84mg/1.2mL(70mg/mL酢酸ナトリウム製剤)、 144mg/1.2mL(120mg/mL酢酸カルシウム製剤)	死亡はなく、皮膚局所刺激性スコア、各投与部位の肉眼所見に本剤投与による影響は認められなかった。 病理組織学的検査では、タンパク性の異物に関連した肉芽腫性炎症反応が両製剤の投与部位に観察された。反応は、高濃度製剤(120mg/mL)でより高頻度であったが、媒体間には実質的な差はなかった。

(7) その他の特殊毒性

動物種/系統 等 [性別:n/群]	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
組織交差反応性試験 ⁷⁸⁾			
ヒト組織/ヒト サル組織/カニクイザル ウサギ組織/New Zealand whiteウサギ ラット組織/SDラット	<i>in vitro</i> 凍結組織切片に添加	Biotin化製剤(濃度2又は20µg/mL)	ヒト、カニクイザル及びウサギの骨細胞ではロモズマブの結合が認められたが、ラットの骨については特異的な結合は観察されなかった。1匹のサルの心臓切片の大動脈と肺動脈の間質線維にも、本剤の結合が観察された。(ラットにおける本アッセイでは多くの技術的限界があるとされている) ^{79,80)}

<参考>免疫原性ラット、ウサギ、及びサル

免疫原性を評価することを目的とした非臨床試験は実施していない。

一般毒性試験において各動物種での免疫原性を評価した結果、本剤はラット、ウサギ、及びサルにおいて免疫原性を示し、抗ロモズマブ抗体の出現率はそれぞれ18～45%^{53,58～60,69,72,76)}、80%⁸¹⁾及び3～13.9%^{73,75)}であった。中和抗体の出現率については、ラットで15.6%(抗ロモズマブ抗体全体では40%)⁷⁶⁾、サルで8.3%(13.9%)⁷⁵⁾であった。

<参考>免疫毒性サル

Sost^{-/-}マウスでは骨髄B細胞の減少が報告されているため⁸²⁾、カニクイザルの52週間骨質試験において循環血液中のB細胞数をフローサイトメトリーで評価した⁴²⁾。その結果、循環血液中のB細胞数に本剤投与は影響しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: イベニティ皮下注105mgシリンジ

生物由来製品、

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ロモソズマブ(遺伝子組換え)

2. 有効期間

有効期間: 36箇月(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

非包装下では光により分子変化体の増加、および色の僅かな変化が認められた。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材(「I. 概要に関する項目 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照):

患者カード

イベニティ治療を受ける患者さんとご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: テリパラチド(遺伝子組換え)、テリパラチド酢酸塩

7. 国際誕生年月日

2019年1月8日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2019年1月8日

承認番号: 23100AMX00004000

薬価基準収載年月日: 2019年2月26日

販売開始年月日: 2019年3月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年:2019年1月8日～2027年1月7日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イベニティ皮下注 105mgシリンジ	3999449G1025	3999449G1025	126686301	622668601

14. 保険給付上の注意

(1) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項(保医発0225第9号 平成31年2月25日、保医発0913第1号 令和元年9月13日)

イベニティ皮下注105mgシリンジ

- ① 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意に、「本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載等を参考に、骨折の危険性の高い患者を対象とすること。
 - ・骨密度値が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
 - ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
 - ・既存椎体骨折の数が2個以上
 - ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤の用法・用量に「1か月に1回、12か月皮下投与する」とされ、これに関連する使用上の注意に、「本剤の骨折抑制効果は12か月の投与で検証されており、12か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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ③ 本製剤を12か月投与した後に本製剤を再投与する場合、再投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ア 骨折の危険性が高いと判断した理由
 - イ 本製剤を再投与するまでに投与した骨粗鬆症治療薬の品名

XI 文献

1. 引用文献

- 1) World Health Organization. WHO Press; 2007
<http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf> (2021年7月2日確認)
- 2) Orimo H et al. Arch Osteoporos. 2012;7:3-20 /R-07916/ROM00185 (PMID: 23203733)
- 3) Yoshimura N et al. J Bone Miner Metab. 2009;27:620-628 /R-07917/ROM00186 (PMID: 19568689)
- 4) Cosman F et al. Osteoporos Int. 2014;25:2359-2381 /R-07861/ROM00033 (PMID: 25182228)
- 5) Poole KE et al. FASEB J. 2005;19:1842-1844 /R-07918/ROM00187 (PMID: 16123173)
- 6) van Bezooijen RL et al. J Exp Med. 2004;199:805-814 /R-07919/ROM00188 (PMID: 15024046)
- 7) Winkler DG et al. EMBO Journal. 2003;22:6267-6276 /R-07920/ROM00189 (PMID: 14633986)
- 8) 社内資料:20070337試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FRAME)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.13) /DIR180335/ROM90001
- 9) Cummings SR et al. J Bone Miner Res. 2017;32:3-10 /R-07921/ROM00190 (PMID: 27864889)
- 10) 日本骨代謝学会. Osteopor Jpn. 2013;21:9-21 /R-07087/ROM00191
- 11) World Health Organization. (1998). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis.
Geneva : World Health Organization.
<http://www.who.int/iris/handle/10665/42088> (2021年7月2日確認)
- 12) 社内資料:20101291試験 閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象とした国内第Ⅱ相試験
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.15) /DIR180338/ROM90004
- 13) 社内資料:20060326試験 海外第Ⅱ相用量設定試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.14)
/DIR180350/ROM90016
- 14) 社内資料:20110174試験 骨粗鬆症男性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BRIDGE)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.18) /DIR180339/ROM90005
- 15) 社内資料:20060220試験 海外第Ⅰ相臨床試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.6) /DIR180351/ROM90017
- 16) 社内資料:20090378試験 閉経後健康日本人女性を対象とした第Ⅰ相試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.7)
/DIR180337/ROM90003
- 17) 社内資料:20060221試験 海外第Ⅰ相臨床試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.8) /DIR180352/ROM90018
- 18) 社内資料:低骨量状態の閉経後女性を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.10) /DIR180353/ROM90019
- 19) 社内資料:20080289試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (STRUCTURE)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.17) /DIR180349/ROM90015
- 20) 社内資料:20110142試験 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARCH)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.19) /DIR180336/ROM90002
- 21) 社内資料:20110227試験 腎機能障害患者における薬物動態試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3.1)
/DIR180341/ROM90007
- 22) 社内資料:健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2)
/DIR180354/ROM90020
- 23) 社内資料:20120156試験 海外第Ⅲ相試験 (90mg/mL濃度製剤の非劣性検証)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.16) /DIR180356/ROM90022
- 24) 社内資料:バイタルサイン及び心電図 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.4.4.1) /DIR200050/ROM90051
- 25) McClung MR et al. N Engl J Med. 2014;370:412-420 /EVN-00009/ROM00089 (PMID: 24382002)
- 26) McClung MR et al. J Bone Miner Res. 2018;33:1397-1406 /EVN-00092/ROM00265 (PMID: 29694685)
- 27) Kendler DL et al. Osteoporos Int. 2019;30:2437-2448 /EVN-00177/ROM00288 (PMID: 31628490)

- 28) Ishibashi H et al. Bone. 2017;103:209-215 /EVN-00021/ROM00165 (PMID: 28687496)
- 29) Cosman F et al. N Engl J Med. 2016;375:1532-1543 /EVN-00010/ROM00032 (PMID: 27641143)
- 30) Miyauchi A et al. Arch osteoporos. 2019;14:59 /EVN-00134/ ROM00266 (PMID: 31168657)
- 31) Lewiecki EM et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:3183-3193 /EVN-00099/ROM00184 (PMID: 29931216)
- 32) Langdahl BL et al. Lancet. 2017;390:1585-1594 /EVN-00042/ROM00075 (PMID: 28755782)
- 33) Takada j et al. J Bone Miner Metab. 2020;38:310-315 /EVN-00182/ROM00289 (PMID: 31707465)
- 34) Saag KG et al. N Engl J Med. 2017;377:1417-1427 /EVN-00036/ROM00117 (PMID: 28892457)
- 35) Ominsky MS et al. Bone. 2015;81:380-391 /EVN-00004/ROM00104 (PMID: 26261096)
- 36) Taylor S et al. Bone. 2016;84:148-159 /R-07819/ROM00131 (PMID: 26721737)
- 37) 社内資料:R2006058試験 スクレロスタチンに対するロモソズマブの結合親和性
(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1.1) /DIR180342/ROM90008
- 38) 社内資料:R20130040試験 LRP4、LRP5及びLRP6の細胞外領域へのスクレロスタチン
(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1.2) /DIR180343/ROM90009
- 39) Baron R et al. Endocrinology. 2007;148:2635-2643 /R-07814/ROM00007 (PMID: 17395698)
- 40) 社内資料:R2006057試験 骨芽細胞系細胞石灰化試験(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1.3)
/DIR180344/ROM90010
- 41) 社内資料:107899試験 卵巣摘出SDラットにおける骨質に及ぼす作用(2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2)
/DIR180345/ROM90011
- 42) 社内資料:107903試験 卵巣摘出カニクイザルにおける骨質に及ぼす作用
(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.2.1.3)/DIR180346/ROM90012
- 43) 社内資料:118025試験 卵巣摘出カニクイザルにおける薬力学(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.2.1.4)
/DIR180347/ROM90013
- 44) 社内資料:卵巣摘出SDラットにおける再投与試験(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.1)
/DIR180348/ROM90014
- 45) 社内資料:108288試験 若齢雄性カニクイザルにおける腓骨切断術後10週間の骨治癒に及ぼすAMG785の作
用(2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.2.3.1)/DIR180357/ROM90023
- 46) 社内資料:薬力学の特性(P1NP、OC、BSAP、sCTX、TRACP-5b)
(2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3.1.4) /DIR180514/ROM90048
- 47) 社内資料:母集団薬物動態試験報告書(2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3.6)/DIR180340/ROM90006
- 48) Yu YJ et al. Neurotherapeutics. 2013;10:459-472 /R-07145/ROM00146 (PMID: 23549647)
- 49) 社内資料:生殖発生毒性試験のトキシコキネティクス(2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.3.3)
/DIR180515/ROM90049
- 50) Kim K et al. Acta Paediatr. 1992;81:113-118 /R-07227/EVO00158 (PMID: 1515753)
- 51) Walker RA et al. Skeletal and developmental anatomy for students of chiropractic. 2002, 90-91
/R-07882/ROM00151
- 52) Jones EA et al. J Clin Invest. 1972;51:2916-2927 /R-07883/ROM00152 (PMID: 5080417)
- 53) 社内資料:108062試験 SDラットにおける出生前及び出生後発生に関する試験
(2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.2.5.4)/DIR180377/ROM90043
- 54) Keizer RJ et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507 /R-07144/ROM00069 (PMID: 20608753)
- 55) Kiyohara Y et al. Stroke. 2003;34:2343-2348 /R-08184/ ROM00275 (PMID: 14500930)
- 56) Ishihara M et al. Circ J. 2017;81:958-965 /R-08179 / EVO00387 (PMID: 28320999)
- 57) Johansson S et al. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17:53 /R-08177/ ROM00274 (PMID: 28173750)
- 58) 社内資料:108057試験 ラットにおける皮下投与による生殖発生毒性用量設定試験
(2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.2.5.1)/DIR180359/ROM90025

- 59) 社内資料:108061試験 ラットにおける生殖能及び胚・胎児発生毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.5.3)/DIR180360/ROM90026
- 60) 社内資料:108059試験 ラットにおける皮下投与による胚・胎児発生毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.5.2)/DIR180376/ROM90042
- 61) 社内資料:106335試験 ラットにおける単回静脈内投与による毒性及び中枢神経系安全性薬理試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.4.1)/DIR180367/ROM90033
- 62) 社内資料:105781試験 テレメトリー装着カニクイザルにおける単回静脈内投与による心血管系及び呼吸系安全性薬理試験(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.4.2)/DIR180368/ROM90034
- 63) 社内資料:骨減少を伴う精巣摘出ラットの骨に対する抗スクレロスチン抗体の作用
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.1.1)/DIR180361/ROM90027
- 64) 社内資料:炎症性骨減少状態におけるラット抗スクレロスチン抗体によるスクレロスチンの中和
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.1.2)/DIR180362/ROM90028
- 65) 社内資料:成熟雌性マウスにおける機械的荷重の減少による骨の脆弱化に対する抗スクレロスチン抗体の抑制作用(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.1.3)/DIR180363/ROM90029
- 66) 社内資料:雄性Sprague Dawleyラットの大腿骨非開放性骨折モデルにおける抗スクレロスチン抗体の経時的作用(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.2) /DIR180364/ROM90030
- 67) 社内資料:ROA/AMG-14 3週間のラット半月板損傷による変形性関節症モデルに対する抗スクレロスチン抗体(25mg/kgを週2回皮下投与)の作用(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.3.1) /DIR180365/ROM90031
- 68) 社内資料:ROA/AMG-15 3週間のラット半月板損傷による変形性関節症にScl-AbのFabフラグメント(385 μ gを週2回関節内投与)の作用(2019年1月8日承認, CTD 2.6.2.3.3.2) /DIR180366/ROM90032
- 69) 社内資料:105908試験 SDラットにおける10週間休薬期間を含む1ヵ月間皮下反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.2)/DIR180369/ROM90035
- 70) 社内資料:105909試験 SDラットにおける14日間皮下及び静脈内反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.1)/DIR180370/ROM90036
- 71) 社内資料:121854試験 SDラットにおける週1回皮下投与による6週間反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.3)/DIR180371/ROM90037
- 72) 社内資料:107425試験 SDラットにおける14週間休薬期間を含む週1回皮下投与による6ヵ月間反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.4)/DIR180372/ROM90038
- 73) 社内資料:105776試験 カニクイザルにおける10週間休薬期間を含む1ヵ月間皮下及び静脈内反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.7)/DIR180373/ROM90039
- 74) 社内資料:105779試験 カニクイザルにおける14日間皮下又は静脈内反復投与毒性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.6)/DIR180374/ROM90040
- 75) 社内資料:107426試験 カニクイザルにおける14週間休薬期間を含む週1回皮下投与による6ヵ月間反復投与毒性試験(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.8) /DIR180375/ROM90041
- 76) 社内資料:107895試験 SDラットにおける104週間皮下投与による生涯投与試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.4.5.1) /DIR180378/ROM90044
- 77) 社内資料:112795試験 SDラットにおける単回皮下投与による局所刺激性試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.6.2) /DIR180379/ROM90045
- 78) 社内資料:105783試験 Biotin化AMG785のヒト、カニクイザル、New Zealand Whiteウサギ及びSDラットにおける組織交差反応性試験(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.7.7.1) /DIR180380/ROM90046
- 79) Leach MW et al. Toxicol Pathol. 2010;38:1138-1166 /R-07869/ROM00076 (PMID: 20926828)
- 80) Bussiere JL et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;59:493-502 /R-07821/ROM00022 (PMID: 20951178)
- 81) 社内資料:117870試験 New Zealand White雌ウサギにおける29日間皮下投与による探索TK及び薬力学試験
(2019年1月8日承認, CTD 2.6.6.2.2.5)/DIR180381/ROM90047

82) Cain CJ et al. J Bone Miner Res. 2012;27:1451-1461 /R-07844/ROM00023 (PMID: 22434688)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

ロモズマブは2019年1月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を適応として、日本で初めて承認を受けた。2021年1月現在、ロモズマブは46カ国で承認されている。

主要国での承認状況(2020年2月時点)

国名	販売名	承認年月	効能又は効果
米国	EVENTY	2019年4月	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者に対する治療
カナダ	EVENTY	2019年6月	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者に対する治療
オーストラリア	EVENTY	2019年6月	骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者に対する治療
欧州*	EVENTY	2019年12月	骨折の危険性の高い閉経後女性の重症骨粗鬆症の治療

*EUおよびEEA(欧州経済領域)(ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン)を含む。

(2) 外国における効能又は効果、用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

米国における効能又は効果、用法及び用量(2021年7月時点)

効能又は効果	<p>1.1 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者に対する治療</p> <p>本剤は、骨粗鬆症性骨折の既往歴を有するもしくは骨折の危険因子を複数有する骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者、又は他の骨粗鬆症治療が無効もしくは忍容できない患者を適応とする。</p> <p>1.2 使用に関する制限事項</p> <p>本剤の骨形成促進作用は、1カ月に1回、12回の投与後は減弱する。したがって、本剤の使用期間は1カ月に1回、12カ月に制限すること。その後も骨粗鬆症治療が必要とされる場合、骨吸収抑制薬による治療の継続を考慮すること。</p>
用法及び用量	<p>2.1 用法及び用量に関する重要な指示</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤210 mgを投与するためには、2本のシリンジ(2回の皮下注射)が必要である。105 mg/1.17 mLプレフィルドシリンジ2本を続けて注射すること。 ● 本剤は医療従事者が投与すること。 <p>2.2 推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の推奨用量は210 mgであり、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与する。本剤は1カ月に1回投与すること。 ● 本剤の投与期間は1カ月に1回、12カ月である。 ● 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミンDの補給を行うこと。 ● 本剤の投与が遅れた場合、スケジュールを組み直し、できるだけ早く投与すること。以後、その最終投与日を基点として1カ月間隔の投与スケジュールを組み直すことができる。

欧州における効能又は効果、用法及び用量(2021年7月時点)

効能又は効果	<p>4.1 治療適応</p> <p>本剤は、骨折の危険性の高い閉経後女性の重症骨粗鬆症の治療に適応される。</p>
用法及び用量	<p>4.2 用法及び用量および投与方法</p> <p>本剤による治療は、骨粗鬆症の治療経験がある専門医によって開始および管理すること。</p> <p><u>用法及び用量</u></p> <p>推奨用量は、ロモソズマブ210 mg(各105 mgの皮下注射を2本投与)を月1回12ヵ月間である。</p> <p>患者は、治療の前後にカルシウムとビタミンDを適切に補給すること。</p> <p>本剤で治療される患者には、患者向け添付文書と患者警告カードを渡すこと。</p> <p>本剤による治療終了後、本剤で得られた治療効果を12ヵ月以上延長するために、骨吸収抑制剤の使用が推奨される。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>皮下注射</p> <p>210 mgの用量を投与するには、本剤を腹部、大腿、または上腕に2回皮下注射すること。2回目の注射は、最初の注射の直後に、別の注射部位に行う。</p> <p>投与は、注射技術の訓練を受けた者が実施する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量(ロモソズマブ210mgを1ヵ月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第6頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている⁵¹⁾。また、ヒトの曝露量(ロモソズマブ210mgを1ヵ月に1回投与時のAUC)の約31倍の曝露量となる用量を投与した75匹中1匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形(合指症や多指症を含む)が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ロモソズマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。

米国及び欧州添付文書上の記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年4月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>EVENTITY is not indicated for use in women of reproductive potential. In animal reproduction studies, weekly administration of romosozumab-aqqg to pregnant rats during the period of organogenesis at exposures greater than 31 times the clinical exposure produced skeletal abnormalities in the offspring. Administration of romosozumab-aqqg to rats prior to mating and through to the end of lactation produced minimal to slight decreases in femoral bone mineral density and/or cortical circumferences in the offspring at 1.4 to 54 times the expected exposure in humans.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data</p> <p>Reproductive and developmental effects of romosozumab-aqqg were assessed in the rat in a preliminary and definitive embryo-fetal development study, a combined fertility and embryo-development study, and a pre- and postnatal development study.</p> <p>Skeletal malformations including syndactyly and polydactyly occurred in 1 out of 75 litters across all rat reproductive toxicity studies, in the litter of a dam given weekly subcutaneous romosozumab-aqqg doses of 300 mg/kg (equivalent to at least 31 times the clinical exposure observed in humans following a monthly subcutaneous dose of 210 mg, based on area under the concentration-time curve [AUC] comparison).</p> <p>In the offspring of female rats given weekly romosozumab-aqqg doses from 6 weeks before cohabitation through mating and lactation, femoral periosteal and endocortical circumferences were slightly decreased at 10, 60, and 300 mg/kg (equivalent to 1.4, 18, and 54 times the clinical exposure following a monthly subcutaneous dose of 210 mg, based on AUC comparison). Cortical thickness was increased at 300 mg/kg (equivalent to 54 times expected clinical exposure). Femoral metaphyseal bone mineral density was slightly decreased at 60 and 300 mg/kg (equivalent to 18 and 54 times expected clinical exposure).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>EVENTITY is not indicated for use in women of reproductive potential. In animal studies where pregnant rats were given weekly doses of romosozumab-aqqg from 6 weeks before cohabitation through mating and lactation at 10, 60, or 300 mg/kg (equivalent to 1.4, 18 or 54 times the clinical exposure following a monthly subcutaneous dose of 210 mg, based on AUC comparison), romosozumab-aqqg was dose-dependently present in the serum of offspring on postnatal day 21 at 0.01 to 2.4 times maternal exposure due to gestational and/or lactational exposure.</p>

<p>欧州の添付文書 (2020年3月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Romozumab is not indicated for use in women of child-bearing potential or in pregnant women. There are no data from the use of romozumab in pregnant women. Skeletal malformations (including syndactyly and polydactyly) were observed at a low incidence in a single study with romozumab in rats. A risk for malformations of developing digits in the human foetus is low following romozumab exposure due to the timing of digit formation in the first trimester in humans, a period when placental transfer of immunoglobulins is limited.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Romozumab is not indicated for use in breast-feeding women.</p> <p>No data are available on excretion of romozumab in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No data are available on the effect of romozumab on human fertility. Animal studies in female and male rats did not show any effects on fertility endpoints.</p>
------------------------------	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

米国及び欧州添付文書上の記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年4月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of EVENITY have not been established in pediatric patients.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年3月)</p>	<p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of romozumab in paediatric patients (age <18 years) have not yet been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料:

・イベニティの適正使用について:

https://www.amgen.co.jp/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Evenity/evenity_92001a01.pdf(2021年7月2日確認)

・AskAm (アスクアン・AIチャットボット)

<https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians/medical-information/terms>(2021年7月16日確認)

患者向け資料:

・患者カード(以下参照):

https://www.amgen.co.jp/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Evenity/evenity_27001a01.pdf(2021年7月2日確認)

・イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ イベニティ治療でご注意いただきたいこと(以下参照):

https://www.amgen.co.jp/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Evenity/evenity_27002a01.pdf(2021年7月2日確認)

・患者カード

「イベニティ」(ロモソズマブ/ヒト化抗スクロスチンモノクローナル抗体)で骨粗鬆症の治療を受けています。

RMP 歯科・口腔外科の先生へ

- ① 「顎骨壊死・顎骨骨髄炎」があらわれることがあるので、拔牙等の処置はできる限り避けてください。
- ② 口腔内の管理状況を確認いただき、歯科治療にあたり処方変更や中止の必要性をイベニティ処方医にご相談ください。
- ③ 口腔内を清潔に保ち定期的に歯科検査を受けること、口腔内の異常を感じた場合は速やかに受診することを、患者さんにお伝えください。

循環器科、脳神経内科・外科、救急等で心血管系疾患の治療をされた先生へ

- ④ イベニティを使用されている患者さんに心血管系事象の発現が認められた場合は、その内容についてイベニティ処方医へご連絡ください。

アムジェン株式会社 アステラス製薬株式会社 (20年4月印刷)IS-NK EVN94002A01 ROM201001IS3

あなたが投与中のお薬は **イベニティ** です。

投与期間
年 月 ~ 年 月

連絡先(医療機関名)

歯科治療や心血管系疾患(心臓病や脳卒中など)の治療を受けられる場合は、このカードをご提示ください。

● イベニティで治療を受ける患者さんへ ●

ご注意ください

この薬剤の治療中に、あごの骨に炎症が生じ、さらに壊死(えし)する「顎骨壊死、顎骨骨髄炎」があらわれることがあります。また、心臓病や脳卒中などの「心血管系事象」があらわれることがあります。

【顎骨壊死、顎骨骨髄炎】

- ① 拔牙などの歯科治療が必要な場合は、この薬剤を始める前にできる限り済ませてください。
- ② この薬剤で治療中には、
 - ✓ ブラッシングなどで、口の中を清潔に保ってください。
 - ✓ 定期的な歯科検査を受けてください。
 - ✓ 歯科、口腔外科で治療を受ける際には、このカードを提示してください。
 - ✓ 以下の症状があらわれた場合は、担当医、歯科医、薬剤師などにご相談ください。
 - あごの痛み ● 歯ぐきの痛み、はれ ● 歯のぐらつき

【心血管系事象】

- ③ この薬剤で治療中に、
 - ✓ 以下の症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診してください。
 - しめ付けられるような胸の痛み
 - 胸を強く押さえられた感じ ● 冷汗が出る
 - 突然の意識の低下 ● 突然の意識の消失
 - 突然片側の手足が動かしにくくなる

・イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ イベニティ治療でご注意ください

医薬品リスク管理計画 (RMP)

イベニティ治療を受ける患者さんご家族へ

**イベニティ治療で
ご注意ください**

製造販売
アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1