目次

1. **製品開発の根拠** 9
1.1 骨病変を有する進行がん 9
1.1.1 疾患の背景及び病態生理 9
1.1.2 現在の治療法と未充足ニーズ 9
1.2 デノスマブ 13
1.3 規制当局によるガイダンス及び助言 14
1.4 デノスマブの臨床開発計画の概要 18
2. **生物薬剤学に関する概括評価** 23
3. **臨床薬理に関する概括評価** 24
4. **有効性の概括評価** 28
4.1 進行がん患者を対象とした臨床試験デザイン 28
4.1.1 試験デザイン 28
4.1.2 評価項目の妥当性 29
4.1.3 統計手法 31
4.1.4 ベースライン特性 33
4.2 有効性の結果 35
4.2.1 SREに対するデノスマブの効果 35
4.2.2 痛みに対するデノスマブの効果 45
4.2.3 病勢の進行及び全生存期間に対するデノスマブの効果 48
4.3 デノスマブの長期有効性 56
4.4 全般的な有効性の結論 56
5. **安全性の概括評価** 58
5.1 デノスマブへの曝露 58
5.2 安全性評価 58
5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 60
5.4 安全性の結果 60
5.4.1 有害事象の概要 60
5.4.1.1 比較的よく見られた有害事象 62
5.4.1.2 重篤な有害事象 64
5.4.1.3 死亡 65
5.4.2 その他の重要な有害事象 66
5.4.2.1 低カルシウム血症 70
5.4.2.2 顎骨壊死（ONJ） 71
5.4.2.3 感染症 72
5.4.2.4 悪性腫瘍 73

5.4.2.5 心血管系事象 74
5.4.2.6 過敏症 76
5.4.2.7 湿疹 77
5.4.2.8 アンドロゲン抑制療法（ADT）を受けている前立腺癌男性患者における白内障 77
5.4.2.9 腎毒性と関連する可能性のある有害事象 78
5.4.2.10 急性期反応と関連する可能性のある有害事象 80
5.4.3 免疫原性 80
5.4.4 臨床検査及びバイタルサイン 81
5.5 過去にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を受けた被験者における安全性 82
5.6 長期安全性 82
5.7 安全性監視及びリスク最小化 83
5.8 安全性に関する全体的な結論 83
6. **ベネフィットとリスクに関する結論** 85
6.1 骨病変を有する進行がん患者におけるSRE発現抑制を目的とした治療のためのデノスマブ 85
6.2 特別な患者集団におけるデノスマブの使用 87
6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 88
7. **参考文献** 92

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

要約

進行がん患者において、骨転移及びそれに伴う続発症は、高い頻度で発現し、患者への負担が大きい合併症である（Coleman, 2006、Carlin and Andriole, 2000、Coleman, 1997、Viadana et al, 1973、米田俊之, 2006、森脇昭介, 1993、湯本東吉, 吉田春彦, 1992）。骨転移は、破骨細胞の活性化を特徴とし、重大な骨関連事象（skeletal-related event［SRE］：病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）を引き起こすことが知られている（Roodman, 2004、Yonou et al, 2004、Coleman, 2006）。そのため、骨転移を有する患者には、現在、抗悪性腫瘍薬による治療に加えてビスフォスフォネート製剤（例: ゾレドロン酸［Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010］）を用いた治療が承認され、推奨されている（Carlson et al, 2008、Theriault et al, 2006、Warr et al, 2004、Hillner et al, 2003、日本乳癌学会編, 2007、日本泌尿器科学会, 2006、日本骨髄腫研究会, 2008）。

骨転移の基礎病態生理では、原発の癌種及びその放射線画像にかかわらず、破骨細胞の活性が亢進し、局所で骨リモデリングの速度が病的に上昇している（Roodman, 2004、Yonou et al, 2004）。RANKリガンド（RANK ligand: RANKL）は、破骨細胞の形成、活性化、及び生存に関する必須のメディエーターであり（Burgess et al, 1999、Lacey et al, 1998、Yasuda et al, 1998）、これまでの知見から、腫瘍細胞と骨組織が相互作用してRANK/RANKL系を刺激することによって、腫瘍による骨破壊が誘導されることが示されている（Roodman and Dougall, 2008）。RANKLは腫瘍による骨破壊において中心的な役割を果たすため、RANKLを阻害することによってビスフォスフォネート製剤よりも病的骨吸収を強く抑制する可能性がある（Morony et al, 2005）。デノスマブは完全ヒト型モノクローナル抗体であり、RANKLを阻害してRANKの活性化を阻止することによって破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制し、その結果として、骨吸収及び腫瘍による骨破壊を抑制する。このように、デノスマブは、新規で特異的な作用機序を有することから、骨病変を有する進行がん患者を対象にSRE発現の抑制効果を検討する臨床試験を実施した。

今回、進行がん患者（3 つのピボタル第 III 相試験の被験者数: 約 5700 名［最大曝露期間: 40 ヵ月］、うち、日本から参加した日本人被験者数: 136 名［最大曝露期間: 30 ヵ月］）、健康被験者、及び腎障害患者を対象として、20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施した 18 件の臨床試験結果（評価資料 15 試験、参考資料 3 試験）に基づき、製造販売承認申請（以下、承認申請）を行った。本承認申請における 3 つのピボタル第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）では、骨病変を有する進行がん患者を対象に、デノスマブの SRE 抑制効果をゾレドロン酸と直接比較した。骨転移を有する患者にとって、SRE に関連した合併症は臨床的に重要であり、ビスフォスフォネート製剤による治療が広く用いられているため、プラセボ対照試験を実施することは困難であると考えられた。このため、第 III 相試験では、初回 SRE 発現までの期間について、標準治療とされているゾレドロン酸との非劣性（主要評価項目）又は優越性（副次評価項目、非劣性が検証できた場合のみ優越性検定）を検討するデザインとした。また、初回及び初回以降の SRE 発現（同一被験者における多重イベント）についても、ゾレドロン酸に対する優越性を検討した。これらの 3 つの第 III 相試験では、被

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

験者集団、ゾレドロン酸の用法・用量、及び統計手法について、進行がん患者を対象に実施されたゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様の設定とした。また、評価項目についても同様にSRE発現の抑制とし、複合指標であるSREの定義についても同様に、病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置とした。試験デザインについては、規制当局の助言、及び米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration: FDA）が最近発出したガイダンス案（2010年3月）「Guidance for industry: Non-inferiority Clinical Trials」（FDA, 2010）、並びに現行の欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMA）のヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP）のヒトにおける抗悪性腫瘍薬の評価に関するガイドライン（EMEA CHMP, 2006）で概説されている原則に合致している。

本申請における主要な有効性及び安全性の結果を以下に要約した。

- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした試験20050136では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高いSRE発現抑制効果を示した（初回SRE発現までの期間: ハザード比0.82［95%信頼区間（confidence interval: CI）: 0.71, 0.95］、p = 0.0101［未調整及び調整済］、初回及び初回以降のSRE発現までの期間: rate ratio 0.77［95% CI: 0.66, 0.89］、p = 0.0006［未調整］及びp = 0.0012［調整済］）（第4項）。
- 骨転移を有する進行固形癌（乳癌と前立腺癌を除く）患者及び多発性骨髄腫患者を対象とした試験20050244では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し初回SRE発現までの期間の中央値を4ヵ月延長し、非劣性が確認された（ハザード比0.84［95% CI: 0.71, 0.98］、p = 0.0007［非劣性］）。なお、多重性の調整の結果、優越性は確認されなかった（p = 0.0619）（p = 0.0309［未調整］）。また、初回及び初回以降のSRE発現について、ゾレドロン酸と比較したデノスマブのrate ratio（95% CI）は0.90（0.77, 1.04）であり、p値は0.1447であった（未調整及び調整済）（第4項）。
- 骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌患者を対象とした試験20050103では、デノスマブはゾレドロン酸と比較し有意に高いSRE発現抑制効果を示した（初回SRE発現までの期間: ハザード比0.82［95% CI: 0.71, 0.95］、p = 0.0085［未調整及び調整済］、初回及び初回以降のSRE発現までの期間: rate ratio 0.82［95% CI: 0.71, 0.94］、p = 0.0044［未調整］及びp = 0.0085［調整済］）（第4項）。
- 初回SRE発現までの期間について、デノスマブのゾレドロン酸に対するハザード比は、個々の試験間でほとんど一致していた（試験20050136、20050244、及び20050103で、それぞれ0.82、0.84、及び0.82）。また、乳癌及び前立腺癌を有する被験者では、初回及び初回以降のSRE発現リスクがゾレドロン酸と比較し有意に低下した（それぞれ、0.77及び0.82）。3つのピボタル試験の併合解析では、骨病変を有する進行がん患者における初回SRE発現までの期間（ハザード比0.83［95% CI: 0.76, 0.90］、p < 0.0001）、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間（rate ratio 0.82［95% CI: 0.75, 0.89］、p < 0.0001］）について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示された（第4項）。

デノスマブ

- 3 つのピボタル第III相試験の個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、全生存期間、病勢の進行、及び骨における病勢の進行について、両群間で違いは認められなかった（ハザード比の範囲: それぞれ、0.95～1.03、1.00～1.06、0.92～0.99）。また、ホルモン不応性前立腺癌患者における前立腺特異抗原（prostate-specific antigen: PSA）のベースラインからの変化は、両群間で類似しており、変化量の中央値（Q1, Q3）は、第 49 週で、デノスマブ群 43（0.2, 275.2）ng/mL及びゾレドロン酸群 34（−0.6, 297.9）ng/mL、第 73 週でそれぞれ、32（1.5, 264.5）ng/mL及び 61（−0.1, 389.2）ng/mLであった（試験 20050103、第4項）。
  - ◊ 骨転移を有する進行固形癌（乳癌と前立腺癌を除く）患者（多発性骨髄腫患者を含む）を対象とした試験 20050244 では、全生存期間は両群間で類似していた（ハザード比 0.95［95% CI: 0.83, 1.08］）。層別割付に用いた癌種別の解析の結果、非小細胞肺癌ではデノスマブ群で良好な全生存期間を示し（ハザード比［95% CI］: 0.79［0.65, 0.95］、n = 702）、多発性骨髄腫ではゾレドロン酸群で良好な全生存期間を示した（ハザード比［95% CI］: 2.26［1.13, 4.50］、n = 180）。その他の固形癌では両群間で類似していた（ハザード比［95% CI］: 1.08［0.90, 1.30］、n = 894）。これら 3 つの癌種別の結果は追加解析によるものであり、生存予後因子や抗悪性腫瘍治療に関して特別な無作為化コントロールを行っていないため、全生存期間について癌種別に論じることはできない。
- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第III相試験（20050136）に参加した日本人被験者においても、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較し初回SRE発現リスク、並びに初回及び初回以降のSRE発現リスクを、それぞれ、53%（ハザード比［95% CI］: 0.47［0.23, 0.96］）並びに 61%（rate ratio［95% CI］: 0.39［0.19, 0.78］）低下させ、本試験全体の結果と同様の結果が示された（第4項）。全生存期間、病勢の進行、及び骨における病勢の進行についても、本試験全体の結果と同様に、両群間で違いは認められなかった（ハザード比: それぞれ、1.00、0.94、1.04）（第4項）。
- デノスマブ 120 mgの 4 週間に 1 回（Q4W）皮下投与の忍容性は全般的に良好であった。両群の有害事象の傾向は、3 つのピボタル第III相試験を通して全般的に類似しており、試験間の有害事象プロファイルの違いは、主に、評価対象集団の癌種の違いを反映していた。3 試験の併合解析の結果、全有害事象（デノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%）、重篤な有害事象（56.3%、57.1%）、死に至った有害事象（28.7%、29.0%）、及びグレード 3～5 の有害事象（70.4%、70.8%）のいずれにおいても、発現率は両群間で同程度であった。また、投与中止に至った有害事象（12.4%、13.1%）、及び試験中止に至った有害事象（9.5%、9.9%）の発現率においても、両群間で類似していた（すべての安全性評価項目の結果については第5項参照、主要な結果は以下に要約）。
  - ◊ デノスマブとゾレドロン酸で予測された骨代謝の抑制に伴う事象である低カルシウム血症について、以下に要約した。低カルシウム血症は、ゾレドロン酸と比較

してデノスマブで高頻度に発現した(デノスマブ群 9.6%、ゾレドロン酸群 5.0%)。ほとんどの低カルシウム血症は、投与開始後 6 ヵ月間に発現した。いずれの投与群においても、血清カルシウム値（中央測定）の低下は一時的であった。血清カルシウム値のベースラインからの低下（中央値）は、いずれの測定時点においても約 5%以内であり、80%を超える被験者で、治療期間中の測定値が 8 mg/dL 以上であった。アルブミン補正血清カルシウム値のグレード 3 又は 4 の低下が認められた被験者は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群で、それぞれ、約 3%及び 1%であった（ピボタル第 III 相試験では、カルシウムとビタミン D の補充を強く推奨した)。

◊ ビスフォスフォネート製剤で治療された患者では、顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）の発現が報告されており、機序の一つとして、骨代謝の抑制が挙げられている。このため、ONJ については、あらかじめ規定した標準的な基準を用いて、盲検下で独立判定委員会が評価した。その結果、ONJ と判定された被験者は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群で、それぞれ、1.8%（52 名）及び 1.3%（37 名）であった。ONJ を発現した被験者は、いずれのピボタル第 III 相試験においても、主に、ONJ の他のリスク因子として知られている進行がん、口腔衛生不良、侵襲性歯科処置、化学療法、又は血管新生阻害薬治療などを有していた。いずれの投与群においても、ONJ と判定された被験者の約半数は、局所の歯肉又は口腔感染を起こしていた。また、残りの約半数は、ONJ に対する外科的治療が必要とされた。外科的治療の大部分は限定的な施術であり（すなわち、腐骨除去、徹底的な掻爬、軽い掻爬、及び抜歯)、骨切除が必要とされた被験者は少なかった（デノスマブ群 3 名、ゾレドロン酸群 1 名)。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在で、デノスマブ群の約 35%及びゾレドロン酸群の約 27%が回復した。ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 63%及びゾレドロン酸群の 59%は、治験薬の投与を中止した。

◊ ゾレドロン酸は、腎毒性及びインフルエンザ様症候群などの急性期反応を引き起こすことが知られている。これらのゾレドロン酸の副作用は、ピボタル第 III 相試験でも確認された。ゾレドロン酸の腎毒性のリスクを最小化するために、ゾレドロン酸の添付文書に従い用量調節を行ったにもかかわらず、血清クレアチニン値の異常及び腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群でそれぞれ 17.0%及び 9.2%、ゾレドロン酸群でそれぞれ 20.9%及び 11.8%であり、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で多く認められた。発熱、悪寒、及びその他の急性期反応の症状は、特に初回投与に関して、デノスマブ群（8.7%）と比較し、ゾレドロン酸群（20.2%）で多く認められた。

- 免疫原性に関する臨床評価の結果、デノスマブに免疫原性リスクはほとんどないと考えられた。抗体検査の結果、抗デノスマブ抗体陽性の発現率は 1%未満であり、抗デノスマブ抗体が安全性又は薬力学プロファイルに及ぼす影響は見られなかった。現在までに、デノスマブを投与した被験者のうち、中和抗体が認められた被験者はいない。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第 III 相試験（20050136）に参加した日本人被験者においても、試験全体と同様の安全性プロファイルが確認され、日本人被験者に特有の有害事象は認められなかった。

3 つのピボタル第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）の結果、SRE の発現抑制に関して、癌種を問わず、一貫したデノスマブの治療効果が示された。すなわち、すべての SRE 関連評価項目において、個々の試験又は併合解析のいずれにおいても、標準的治療薬であるゾレドロン酸と比較しデノスマブの優越性又はデノスマブに良好な有効性が示された。デノスマブの効果は、ゾレドロン酸と比較して SRE 発現までの期間の延長、及び全 SRE 発現件数の減少をもたらし、プラセボに対して 40%～48%リスクを低下（ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験結果に基づき算出）させたことから、臨床的意義が高いと考えられる。

低カルシウム血症及び ONJ の有害事象は、デノスマブに起因し、作用機序を反映したものであり、ゾレドロン酸でも発現が認められた事象である。いずれの事象も、適切な予防及び治療により十分対処可能である。一方、ピボタル第 III 相試験では、ゾレドロン酸の副作用として、腎毒性及びインフルエンザ様症候群などの急性期反応が確認された。これらの事象については、デノスマブとの関連はないと考えられる。ゾレドロン酸の腎毒性のリスクを最小化するために、ゾレドロン酸の添付文書に従い用量調節を行ったにもかかわらず、デノスマブと比較し、ゾレドロン酸で血清クレアチニン値の異常が多く認められた。また、デノスマブと比較し、ゾレドロン酸で発熱、悪寒、及びその他の急性期反応の症状が多く見られた。

全生存期間及び病勢の進行などのがんの転帰については、両群間で類似していた。

以上のことから、骨病変を有する進行がん患者の SRE の予防（発現抑制）を目的とした治療として、デノスマブの 120 mg Q4W 皮下投与のベネフィット／リスクプロファイルは、ベネフィットが上回り、かつ、既存の標準治療であるゾレドロン酸と比較して臨床的意義が高いと考えられる。

以上のように、頑健かつ広範囲の臨床試験から得られた結果は、進行がん患者を対象としたデノスマブの承認申請を支持するものである。本モジュールでは、本剤の臨床開発における、製品開発の根拠（第1項）、生物薬剤学（第2項）、臨床薬理（第3項）、有効性（第4項）、安全性（第5項）、及び申請適応症に対するデノスマブのベネフィット／リスクプロファイル（第6項）について要約する。

略語一覧

略号又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
A所＊	製造所A（英名）＊	製造所A（和名）＊
ADT	androgen-deprivation therapy	アンドロゲン抑制療法
C所＊	製造所C（英名）＊	製造所C（和名）＊
AUC	area under the serum denosumab concentration-time profile	血清中デノスマブ濃度－時間曲線下面積
B所＊	製造所B（英名）＊	製造所B（和名）＊
BMI	body mass index	肥満度指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	簡易疼痛調査用紙 – 縮小版
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通毒性基準
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
CYP	cytochrome p450 enzyme	チトクローム P450
DBE	double-blind extension	二重盲検延長投与期
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸臨床腫瘍研究グループ
EMA（EMEA）	European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁
ESRD	end-stage renal disease	末期腎疾患
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCM	hypercalcemia of malignancy	悪性腫瘍による高カルシウム血症
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MID	minimal important difference	最小限の重要な差
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
Q3W	once every 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	once every 4 weeks	4 週間に 1 回
Q12W	once every 12 weeks	12 週間に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SD	standard deviation	標準偏差
SMR	skeletal morbidity rate	SRE の年間発現率
SRE	skeletal-related event	骨関連事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand	TNF 関連アポトーシス誘導リガンド
uNTX	urine N-telopeptide	尿中 N-テロペプチド
uNTX/Cr	urine N-telopeptide corrected for urine creatinine	尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド

＊新薬承認情報公開時に置き換えた

デノスマブ

1. 製品開発の根拠

1.1 骨病変を有する進行がん

1.1.1 疾患の背景及び病態生理

骨転移は、全世界で 150 万人以上、日本においても 10～20 万人のがん患者に発症しており（Coleman and Brown, 2005、厚生労働省がん研究助成金. がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編, 2004）、前立腺癌、乳癌、及び肺癌で多く認められ、転移性がん患者の 75%が骨転移を有している（Buijs and Pluijm, 2009、Selvaggi and Scagliotti, 2005、Carlin and Andriole, 2000、Coleman, 1997、Viadana et al, 1973、森脇昭介, 1993、湯本東吉, 吉田春彦, 1992）。また、多発性骨髄腫患者は、びまん性の骨溶解と多数の溶骨性病変を特徴とする骨髄腫骨病変（発現率 95%～100%）を有する（Coleman, 1997）。骨転移は生活に支障を来たす合併症を引き起こすことがある（Coleman, 2006）。この合併症には、放射線治療及び麻薬性鎮痛薬を用いた積極的治療が必要となるような身体を衰弱させる痛み、歩行障害を招く病的骨折、病的骨折の予防又は治療や疼痛管理のための外科的処置、しびれ感や脱力、尿／便失禁、及び麻痺に至る可能性がある脊髄圧迫がある。

骨転移の基礎病態生理では、原発の癌種及びその放射線画像にかかわらず、破骨細胞の活性が亢進し、局所で骨リモデリングの速度が病的に上昇している（Roodman, 2004、Yonou et al, 2004）。破骨細胞活性の亢進は、組織学的にも（Roudier et al, 2008）、血清中の骨吸収マーカーの上昇によっても確認できる（Demers et al, 2003）。この骨吸収マーカーの上昇によって示される骨吸収の亢進は、重大な骨関連合併症に対する予後の悪化と関連することが報告されている（Coleman et al, 2005）。

骨転移における病的な骨リモデリングに伴う破骨細胞活性の亢進は、骨折、骨痛コントロールや切迫骨折防止のために施行される骨に対する放射線治療又は外科的処置、脊髄圧迫又は神経圧迫、及び悪性腫瘍による高カルシウム血症（hypercalcemia of malignancy: HCM）といった臨床的合併症を引き起こす場合がある。複合指標として、局所的な不可逆的事象（病的骨折、骨への放射線治療、脊髄圧迫、又は骨に対する外科的処置）は骨関連事象（skeletal related event: SRE）と定義されるが、HCM は病態としては関連があるものの、全身性で潜在的に可逆的であり、SRE の要素とされていない。

以上のような進行がん患者における骨転移の病態及び SRE の発現には、国内外で大きな違いはないと考えられる。

1.1.2 現在の治療法と未充足ニーズ

骨転移に伴う骨関連の合併症を管理する重要な目的は、骨溶解の異常亢進を抑制し、骨破壊、腫瘍の増殖、そしてさらなる骨破壊という悪循環を断ち切ることであり、それによって骨転移による合併症の発症を予防又は遅延させることである。この適応症に対する薬物療法として、現在、主にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与が行われており（表 1-1）、標準的な抗悪性腫瘍薬による治療を受けている骨転移を有する進行がん患者において、SREの発現率の低下が報告されている（Kohno et al, 2005、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002、Rosen et

al, 2001、Theriault et al, 1999、Berenson et al, 1996、Hortobagyi et al, 1996)。この効果は、成熟破骨細胞のアポトーシス及び機能喪失によって骨吸収を抑制させる作用によるものとされている（Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010)。また、骨吸収マーカー及び骨形成マーカーの抑制作用が、ビスフォスフォネート製剤投与後に認められている（Body, 2003)。これらのデータは、非臨床モデルのデータ（Roodman and Dougall, 2008）と同様に、破骨細胞活性の抑制が腫瘍による骨破壊を抑制することを示唆している。

骨転移患者には、全身的な抗悪性腫瘍薬による治療に加えてビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を用いた治療（表 1-1）が推奨されている（Carlson et al, 2008、Theriault et al, 2006、Warr et al, 2004、Hillner et al, 2003、日本乳癌学会編, 2007、日本泌尿器科学会, 2006、日本骨髄腫研究会, 2008)。現在、利用可能なビスフォスフォネート製剤を地域及び適応症（癌種）ごとに表 1-1 に示した。これらの治療薬のうち、ゾレドロン酸が標準的な治療薬とされており、様々な癌種で有効性が確認され（Kohno et al, 2005、Saad et al, 2002、Rosen et al, 2003、Rosen et al, 2001)、他のビスフォスフォネート製剤よりも有効性が高いとされている（Gutta and Louis, 2007)。

ゾレドロン酸では、承認申請時に、骨転移又は骨髄腫骨病変を有する約 3300 名の進行がん患者（乳癌、前立腺癌、その他の固形癌、及び多発性骨髄腫）を対象に、SREの発現抑制を検討する 4 つの臨床試験（Novartis 010、011、039、及び 1501）が実施された（Kohno et al, 2005、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002、Rosen et al, 2001)。これらの試験では、投与期間は 9～15 ヵ月間に固定され、対照薬には、対象となる癌種に対する承認薬の有無に応じて、プラセボ又は実薬（パミドロン酸）が用いられた。これらの試験ではゾレドロン酸の用量として 4 mg と 8 mgが用いられたが、8 mgは腎毒性のため中止され、4 mgのみが承認された（Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010)。

ゾレドロン酸の承認申請時のそれぞれの試験では、局所性及び不可逆性の事象の複合指標である SRE（病的骨折、骨への放射線治療［放射性同位体の使用を含む］、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫の 1 つ以上の発現と定義）が評価項目とされた。

乳癌女性又は多発性骨髄腫の患者では、初回 SRE 発現までの期間及び SRE を発現した被験者の割合のいずれにおいても、ゾレドロン酸はパミドロン酸に対して非劣性であった（n = 1648、Novartis 010［Rosen et al, 2001］)。肺癌及びその他固形癌の患者ではゾレドロン酸はプラセボと比較し、初回 SRE 発現までの期間を有意に減少させたが、SRE を発現した被験者の割合は有意に減少させなかった（n = 773、Novartis 011［Rosen et al, 2003］)。前立腺癌の男性患者では、初回 SRE 発現までの期間及び SRE を発現した被験者の割合のいずれにおいても、ゾレドロン酸はプラセボと比較し統計的に有意な減少を示した（n = 643、Novartis 039［Saad et al, 2002］)。日本人の乳癌患者では、初回 SRE 発現までの期間及び SRE を発現した被験者の割合のいずれにおいても、ゾレドロン酸はプラセボと比較し有意な減少を示した（n = 228、Novartis 1501［Kohno et al, 2005］)。全生存期間及び病勢の進行を評価した 3 つの試験（Novartis 010、011、及び 039）では、投与群間で統計的な差は認められなかった（Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002、Rosen et al, 2001)。これらの試験の結果をもとに、ゾレドロン酸の 4 mg は骨

デノスマブ

病変を有する進行がん患者における SRE の予防目的で広く汎用されている。

しかし、ゾレドロン酸などのビスフォスフォネート製剤による治療にもかかわらず、骨転移患者の骨関連合併症の管理は十分とは言えず（Clark et al, 2008、Coleman et al, 2008）、現時点においても、相当な割合の患者でこれらの合併症が発現しており、新たな治療が必要とされている（Rosen et al, 2004、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002）。さらに、腎機能障害のためにビスフォスフォネート製剤による治療を受けられない患者やビスフォスフォネート製剤に対する忍容性が不良な患者もおり、ビスフォスフォネート製剤は、重度の腎機能障害を有する患者には推奨されていない（Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010、Aredia®, 2008、アレディア®, 2010）。腎機能低下は進行がん患者に多く見られ、乳癌などの固形癌患者では、約 50%～60%に腎機能低下が認められる（Launey-Vacher et al, 2008、Kleber et al, 2007）。したがって、これらの患者の治療においては、ビスフォスフォネート製剤など、腎機能低下リスクを高める可能性がある薬剤の曝露を最小限にすることを十分考慮しなければならない。さらに、重度の腎機能障害患者ではビスフォスフォネートの静脈内投与が推奨されていないため、SREの発現リスクに対して未治療の状態である（Zometa®, 2009、ゾメタ®, 2010、Aredia®, 2008、アレディア®, 2010）。また、ゾレドロン酸は、投与開始後に急性期反応が生じることがあり（Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010）、重症な場合や投与が制限される場合がある（Diel et al, 2007、Olson and Van Poznak, 2007）。このように、腎機能障害の患者及びビスフォスフォネート製剤に対する忍容性が不良な患者にとって、安全で効果的な新たな治療法が求められている。

また、ゾレドロン酸の用法・用量は、以下の理由により複雑である。

1）投与開始前に、開始用量を決定するために、クレアチニンクリアランスを算出しなければならない
2）治療期間中、各投与前に血清クレアチニンを測定しなければならず、腎機能の悪化が認められた場合は投薬を中止しなければならない
3）クレアチニン値がベースラインの 10%以内に回復した場合のみ、治療が再開できる（外国添付文書のみ）
4）15 分以上かけて点滴しなければならない（実際には、平均点滴時間は約 30 分であり、化学療法と同時に投与する場合は、最大 1 時間まで延長する場合がある［Oglesby et al, 2009］）
5）ゾレドロン酸はカルシウムや二価陽イオンを含む点滴用液と混合することができないため、他のすべての薬剤とラインを分けて単体で静脈内投与しなければならない

さらに、ゾレドロン酸の静脈内投与は、特に、静脈アクセスがない患者、又は全身薬物療法がすぐに行えない患者では使用が制限されている。

以上のように、骨転移を有する進行がん患者に対する標準的な治療薬としてゾレドロン酸の有用性が国内外で広く認知され、同一の用法・用量で汎用されているが、上記のような点から、新たな治療法が必要とされている。

デノスマブ

表 1-1　骨転移による骨関連合併症の抑制を適応とした既承認のビスフォスフォネート製剤

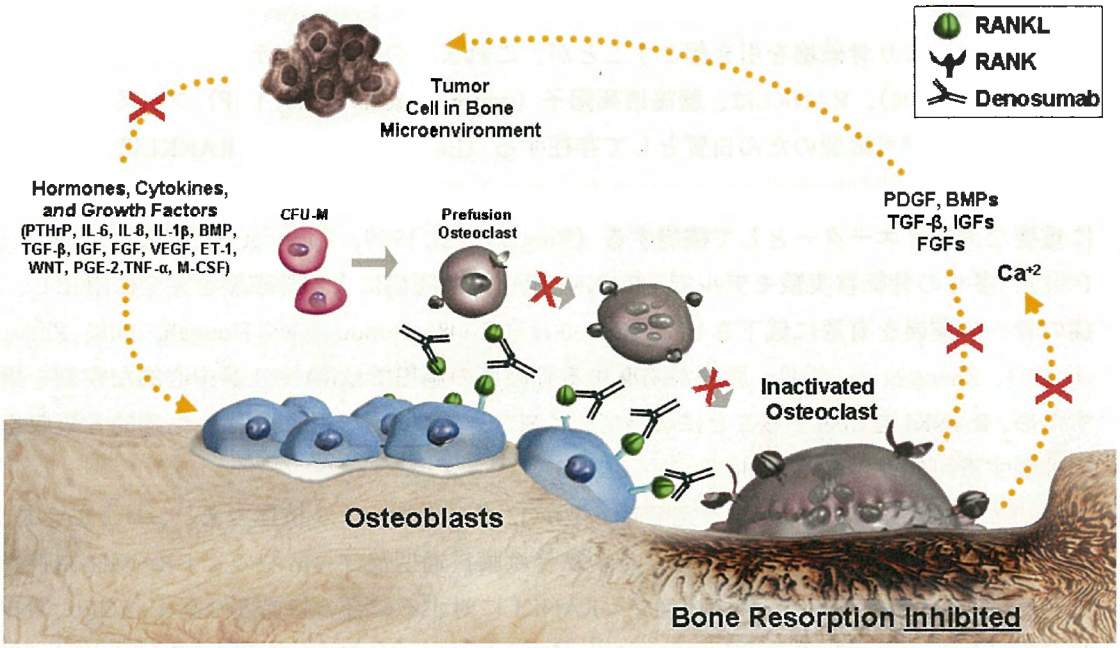
Therapy	Brand Name (Disease Populaions) in Region				
	US	EU	Canada	Australia	日本
Zoledronic acid	Zometa (solid tumors with bone metastases[a]; multiple myeloma)	Zometa (advanced malignancies involving bone)	Zometa (solid tumors and bone metastases; multiple myeloma and osteolytic lesions)	Zometa (advanced malignancies involving bone)	ゾメタ 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
Pamidronate	Aredia (breast cancer with osteolytic bone metastases; multiple myeloma and osteolytic lesions)	Aredia; pamidronate disodium (breast cancer with osteolytic bone metastases; multiple myeloma and osteolytic lesions)	Aredia (predominantly lytic bone metastases; multiple myeloma)	Aredia (breast cancer with predominantly lytic bone metastases; advanced multiple myeloma)	アレディア 乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること）
Ibandronate	–	Bondronat (breast cancer and bone metastases)	–	–	–
Clodronate	–	Bonefos; Clasteon; Loron (breast cancer with osteolytic bone metastases; multiple myeloma and osteolytic lesions)	Bonefos (malignant tumors with bone metastases)	Bonefos (breast cancer with osteolytic bone metastases; multiple myeloma and osteolytic lesions)	–

–= 現在当該適応を取得していない
[a] ホルモン不応性前立腺癌のみ含む

1.2 デノスマブ

腫瘍細胞は、骨組織と相互作用してRANK/RANKリガンド（RANK ligand: RANKL）系を刺激することにより骨破壊を引き起こすことが、これまでの知見から示されている（Roodman and Dougall, 2008）。RANKLは、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）ファミリーに属する膜貫通型及び可溶型のたん白質として存在する（Lacey et al, 1998）。RANKLは、破骨細胞又は破骨細胞前駆細胞表面のRANKに結合することで、破骨細胞の形成、活性化、及び生存に重要なメディエーターとして機能する（Burgess et al, 1999、Lacey et al, 1998、Yasuda et al, 1998）。多くの骨転移実験モデルで、RANKL阻害剤は腫瘍による骨破壊を完全に阻止し、腫瘍の骨への進展を有意に低下させた（Canon et al, 2008、Roodman and Dougall, 2008、Zhang et al, 2003、Zhang et al, 2001）。腫瘍が誘導する骨破壊の過程ではRANKLが中心的な役割を果たすため、RANKLを阻害することによって、ビスフォスフォネート製剤よりも病的骨吸収を強く抑制する可能性がある（Morony et al, 2005）。

デノスマブはRANKLに対する完全ヒト型IgG2 モノクローナル抗体であり、ヒトRANKLに高い親和性を示し（Kd: 3×10^{-12} M）、その結合は膜貫通型及び可溶型のヒトRANKLに特異的である（モジュール 2.6.2）。デノスマブのRANKLに対する結合の特異性は高く、TNFα、TNFβ、TNF関連アポトーシス誘導リガンド（TNF-related apoptosis-inducing ligand: TRAIL）、又はCD40リガンドなどを含むTNFファミリーの他の分子種には結合しない（Elliott et al, 2006）。デノスマブはRANKLに結合することで、RANKの活性化を抑え、破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制する（図 1-1）。その結果、骨吸収及び腫瘍による骨破壊が減少する。このように、デノスマブは、新規で特異的な作用機序を有することから、骨病変を有する進行がん患者を対象に、SRE（病的骨折、脊髄圧迫、骨への放射線治療、又は骨に対する外科的処置）に対する効果を検討する臨床試験を実施した。



BMP = bone morphogenetic proteins, Ca^{2+} = calcium, CFU-M = macrophage colony-forming unit; ET1 = endothelin-1, FGF = fibroblast growth factors, IGF = insulin-like growth factors, IL-1 (IL-6, IL-8) = interleukin-1 (-6, -8), M-CSF = macrophage colony-stimulating factor, PDGF = platelet-derived growth factor; PGE2 = prostaglandin E2, PTHrP = parathyroid hormone-related peptide, RANKL = RANK ligand, TGF β = transforming growth factor β, TNF α = tumor necrosis factor α; VEGF = vascular endothelial growth factor; WNT = wingless-type protein-1
Source: Adapted from Clezardin and Teti, 2007

図 1-1 デノスマブの作用機序

1.3 規制当局によるガイダンス及び助言

デノスマブに関する臨床開発は、臨床試験のデザイン及び報告手順、安全性及び有効性の評価、評価項目の選択、並びに統計的原則について、該当するガイドラインを考慮して計画した。臨床試験は、日米 EU の医薬品の規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation: ICH）E6（ICH, 1996）に記述された医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、及び各国と地域の規則に従って実施した。また、目標適応症案に関する規制ガイドラインはないが、ヒトにおける抗悪性腫瘍薬の評価に関する現行の欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMA）のヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP）ガイドラインの関連セクション（EMEA CHMP, 2006）を考慮した。

デノスマブの臨床試験は、北米、欧州、中南米、及びオーストラリアと日本を含む他の地域の医療機関で実施した。いくつかの地域における臨床試験の申請や米国、欧州、カナダ、及び日本における規制当局との公式な会議を通して、開発計画全体及び試験デザインに関する助言を得た。デノスマブの第III相試験計画については、当初、骨転移を有する乳癌患者を対象とした試験 20050136 及び骨転移を有するホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした試験 20050103 の 2 試験について規制当局に相談した。その後、幅広い癌種のデータを取得する

ために、骨転移を有するその他の進行固形癌患者（多発性骨髄腫を含む）を対象とした試験20050244を追加した。デノスマブの進行がん患者を対象とした臨床開発計画に関する外国規制当局との主要な検討事項を表1-2に要約する。これらの相談の結果として、主要評価項目では、非劣性の検討にsynthesis methodを用いることとし、副次評価項目では、非劣性が検証された場合に優越性の検討を行うこと、並びにHochbergの手順を用いて多重性の調整を行うこととした。主要な有効性評価項目及び統計解析方法を、それぞれ、第4.1.2項及び第4.1.3項に記述する。

国内においては、[redacted]にあたり、[redacted]相談を実施し、医薬品機構（現: 医薬品医療機器総合機構）から以下の助言を得た（20[redacted]年[redacted]月）。

- [redacted]
- [redacted]

また、[redacted]にあたり、[redacted]相談を実施し、医薬品医療機器総合機構から以下の助言を得た（20[redacted]年[redacted]月）。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

各地域の規制当局との協議の議事録をモジュール1.13に示す。

デノスマブ

表 1-2　デノスマブの臨床開発計画に関する外国規制当局との主要な検討事項の要約

年月	機関	ガイダンス
2[redacted]年[redacted]月 ～ 2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施した。[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施した[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施し[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施した。[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]助言を開発計画に組み入れた。[redacted]

略語は表の最終ページを参照

デノスマブ

表 1-2　デノスマブの臨床開発計画に関する外国規制当局との主要な検討事項の要約

年月	機関	ガイダンス
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談では、[redacted]協議した。[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]通知された[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施し、[redacted]助言を得た。[redacted]
2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]相談を実施した。[redacted]

Page 2 of 2

BGTD = Biologics and Genetic Therapies Directorate; BLA = Biologics License Application; CMC = Chemistry, Manufacturing, and Controls; CTA = Clinical Trial Application; EMEA = European Medicines Agency（現 EMA）; FDA = United States Food and Drug Administration; MAA = Marketing Authorisation Application; MPA = Medical Products Agency; NDS = New Drug Submission; PDCO = Paediatric Committee; PEI = Paul-Erlich-Institute; PIP = Paediatric Investigation Plan; ScAWG = Scientific Advice Working Group; SRE = skeletal-related event

1.4 デノスマブの臨床開発計画の概要

本製造販売承認申請（以下、承認申請）は、北米、欧州、中南米、及びオーストラリアと日本を含むその他の地域で、20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月に実施した18件の臨床試験結果（評価資料15試験、参考資料3試験）に基づくものである（図1-2）。これらの試験は、進行がん患者（3つのピボタル第III相試験の被験者数: 約5700名、うち、日本から参加した日本人被験者数: 136名）、健康被験者、及び腎障害患者を対象として実施した。これらの試験のうち、7試験は、SRE抑制に対するデノスマブの効果を検討する試験として、進行がん患者を対象に実施した。また、8試験は、デノスマブの初期有効性及び初期忍容性に加えて生物薬剤学的及び臨床薬理学的情報を得る試験として実施した。他の3試験は、進行がん患者を対象としたが、本承認申請の適応症とは別の適応症を対象とした試験である（それぞれ、多発性骨髄腫の治療、巨細胞腫の治療、及び骨転移発現のリスクが高いホルモン不応性前立腺癌患者における骨転移の抑制）。

骨病変を有する進行がん患者のSRE抑制を目的とした治療に対するデノスマブの臨床開発計画では、デノスマブのゾレドロン酸（Zometa®）に対する非劣性（主要評価項目: 初回SRE発現までの期間）又は優越性（副次評価項目［非劣性が検証された場合のみ優越性検定］: 初回SRE発現までの期間、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間）を検証するための3つの第III相国際共同実薬対照無作為化二重盲検試験、すなわち、骨転移を有する進行乳癌の患者を対象とした試験20050136、骨転移を有するその他の固形癌又は多発性骨髄腫の患者を対象とした試験20050244、及び骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌の男性患者を対象とした試験20050103をピボタル試験とした。これらの試験では、種々の癌種を有する患者集団を組み入れたが、一貫した試験デザイン、評価項目、及び統計手法を用いた。ゾレドロン酸は最も強力なビスフォスフォネート製剤であり（Gutta and Louis, 2007）、これらの試験で対象とする癌種を含め広く適応を有しており（表1-1）、進行がん患者で最も汎用されていることから、同剤を実薬対照として選択した。対照薬の選定については、各規制当局の合意を得ており、デノスマブのピボタル第III相試験では、第4.1項に記載したように、評価項目の定義（SRE発現の抑制に関する評価項目としてのSRE複合指標）、統計手法、被験者集団、及びゾレドロン酸の用法・用量について、進行がん患者を対象に実施されたゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様の設定とした。

各第III相ピボタル試験の主要解析結果（すなわち、主要盲検投与期に得られた有効性及び安全性の結果）は、治験総括報告書に記載し、本承認申請資料に含めた。また、試験20050136、20050244、及び20050103の全盲検投与期（主要盲検投与期、及び主要盲検投与期後の約4ヵ月の延長盲検投与期を含む）の結果についても別途要約し、本承認申請資料に含めた（試験20050136、20050244、及び20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書）。

進行がん患者を対象とした第II相試験は、試験20040113及び20040114である。試験20040113は、過去にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与による治療を受けていない骨転移を有する進行乳癌患者を対象に、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を対照薬として、デノスマブ30、120、又は180 mgの4週間に1回投与（Q4W）、及び60又は180 mgの12

週間に 1 回投与（Q12W）を評価した第 II 相実薬対照部分盲検用量設定試験である。本試験は完了しており、最終解析結果を治験総括報告書に記載し、本承認申請資料に含めた。試験 20040114 は、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与においても、尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド（urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr）の値が 50 nM/mM を超えていた骨転移を有する進行がん患者を対象とした実薬対照非盲検第 II 相試験である。本試験は、試験 20040113 と並行して実施し、デノスマブの 180 mg Q4W 又は Q12W（試験 20040113 の最高用量）を評価した。本試験は、主要解析対象期間と定義した 25 週間の投与期間が終了しており、主要解析結果及び延長投与に参加しなかった全被験者の追跡調査結果を治験総括報告書に記載し、本承認申請資料に含めた。

他の進行がんの適応を対象とした2つの試験（20050134 及び 20040215）の結果についても、主要解析結果をまとめた治験総括報告書が完成しているため、参考として本承認申請資料に含めた。試験 20050134 は、多発性骨髄腫を対象とした第 II 相臨床試験である。多発性骨髄腫では、非臨床（Yaccoby et al, 2002、Pearse et al, 2001）及び臨床（Terpos et al, 2003）の研究において RANKL の役割が示唆されている。この試験では、デノスマブは治験実施計画書で規定したレベルまで血清 M たん白を減少させなかった。デノスマブは多発性骨髄腫の再発性又はプラトー期のいずれの患者においても、良好な忍容性を示した。デノスマブは多発性骨髄腫患者における RANKL 経路を阻害し骨代謝を抑制した。試験 20040215 は、RANKL に依存して増殖する巨細胞腫（Szendroi et al, 2003、Szendroi, 2004）を対象とした第 II 相プルーフオブコンセプト（proof-of-concept: POC）試験である。この試験では、デノスマブは巨細胞腫患者に対して治療効果を示した。また、デノスマブ投与により骨代謝が抑制された。デノスマブの忍容性は良好であった。試験 20050147 は、ホルモン不応性前立腺癌患者における無骨転移生存期間の延長を評価する第 III 相プラセボ対照二重盲検試験である。本試験は進行中であり、盲検下にある。したがって、盲検下の重篤な有害事象データを記載した概要、及び解析対象とした20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集した限定的な人口統計学的データを本承認申請資料に含めた。

本承認申請のCTDにおける臨床試験の構成を図 1-2に示す。このうち、健康被験者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験 20030164、骨転移を有する乳癌患者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験 20040176 は、日本でアムジェン株式会社が実施した試験である。また、骨転移を有する乳癌患者を対象とした第III相検証試験である試験 20050136 は、日本が参加した国際共同試験である（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までアムジェン株式会社が実施し、同年[redacted]月[redacted]日以降は第一三共株式会社が実施）。本データパッケージにおける外国人試験成績を本承認申請に利用することの妥当性の根拠として、本モジュールでは、本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルは民族的要因によって顕著な影響を受けないこと、及び骨転移を有する乳癌患者を対象とした試験 20050136 における日本人被験者集団（日本から参加した日本人被験者）の有効性及び安全性の結果が、試験全体の結果と一貫していることを示す（図 1J-1）。

これらの臨床試験については、試験の目的、試験のデザイン、治験薬、主な選択基準、試験期間、及び登録被験者数について要約し、臨床試験一覧表としてモジュール 5.2 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

デノスマブでは、本承認申請に先立ち、別途、閉経後骨粗鬆症並びに前立腺癌及び乳癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少を適応症とした承認申請（以下、骨量減少に関する承認申請）を米国、カナダ、欧州連合、スイス及びオーストラリアで提出している（米国では平成22年6月に閉経後骨粗鬆症の適応症を、欧州では平成22年5月に閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を取得した。国内では、骨粗鬆症患者を対象とした第III相骨折評価試験を実施中)。閉経後骨粗鬆症並びに前立腺癌及び乳癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少を対象とした約10000名の被験者におけるデノスマブ60 mgの6ヵ月1回投与の安全性プロファイル（主にプラセボとの比較）をまとめた「閉経後骨粗鬆症及びホルモン抑制療法に伴う骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4（以下、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4)」を参考資料として本承認申請資料に添付した。

さらに、デノスマブは、骨転移リスクの高い前立腺癌患者における骨転移の抑制（試験20050147)、標準的な術前／術後補助療法を受けている再発リスクの高い早期乳癌女性患者における術後補助療法、巨細胞腫の治療、悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療、男性骨粗鬆症の治療、多発性骨髄腫の治療、及び関節リウマチ患者における構造的損傷の防止に関して、現在開発中である。

デノスマブ

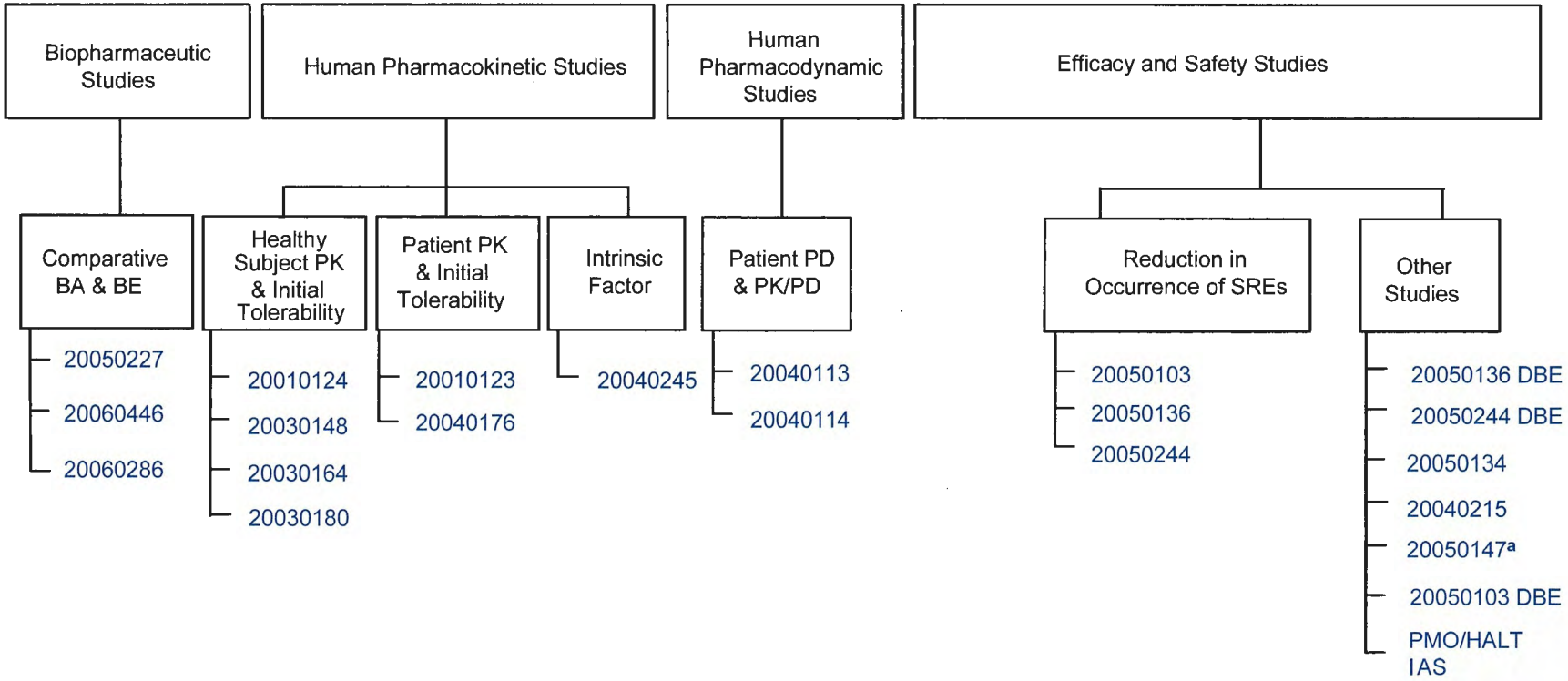


図 1-2　本申請資料におけるデノスマブの臨床試験の構成

[a] blinded demographic and safety data only
BA = bioavailability, BE = bioequivalence, DBE = double-blind extension, HALT = hormone ablation therapy, IAS = integrated analysis of safety, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics, PMO = postmenopausal osteoporosis, SRE = skeletal-related event.
日本で実施した臨床試験: 20030164、20040176
日本が参加した国際共同試験: 20050136、20050136 DBE

デノスマブ

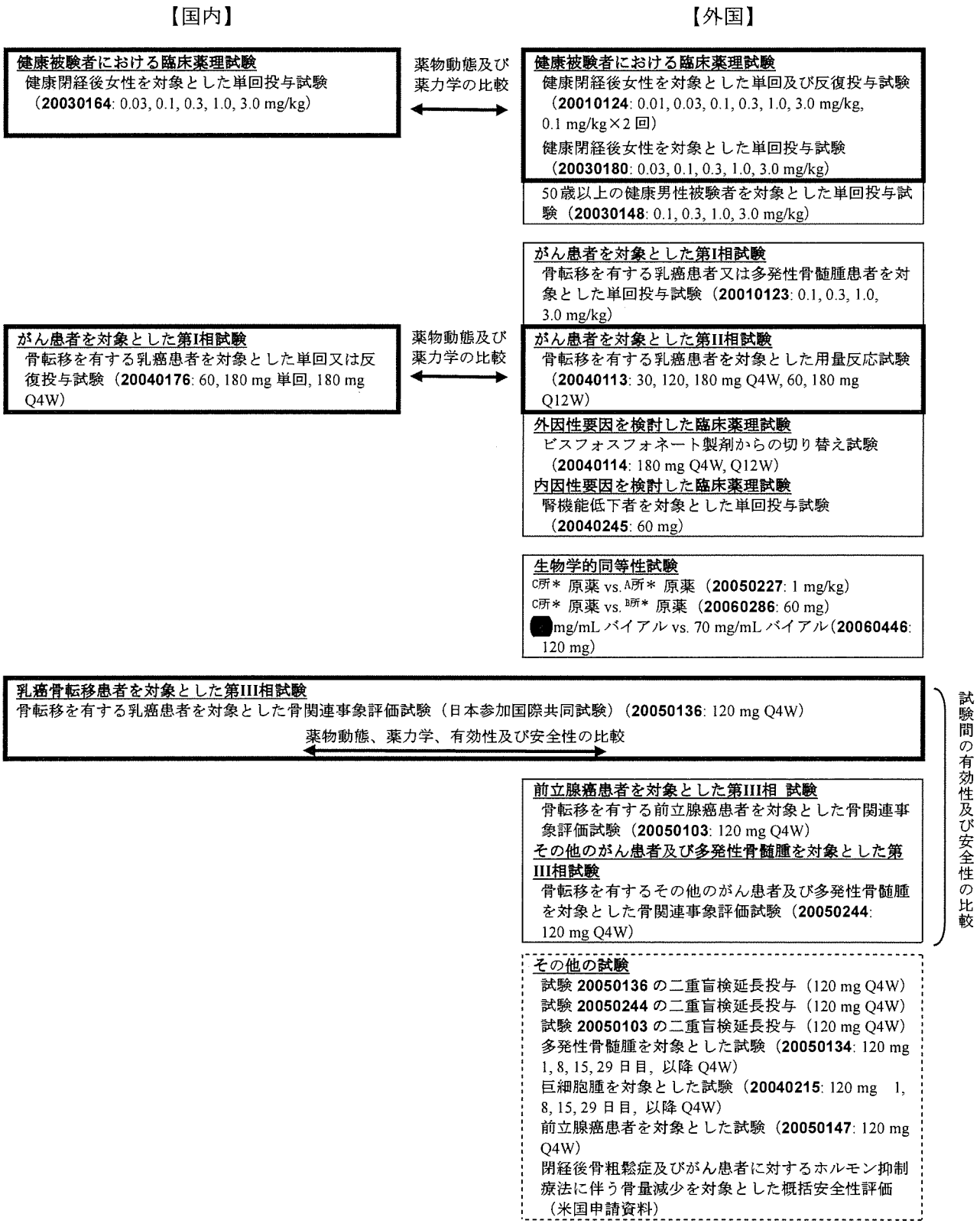


図 1J-1　臨床データパッケージの概略図

＊新薬承認情報公開時に置き換えた

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ピボタル第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）で使用し、本承認申請の対象となる市販用製剤は、総投与量 120 mg を含有する単回投与バイアル製剤（70 mg/mL バイアル製剤）であり、日本を含む全世界で共通の市販予定製剤である。 製造所C（和名）＊ （製造所C（英名）＊:C所＊、市販用製造工程により治験用原薬を生産）、並びに 製造所A（和名）＊ （製造所A（英名）＊:A所＊）及び 製造所B（和名）＊ （ 製造所B（英名）＊ :B所＊）（これら 2 施設は、市販用原薬を生産する予定の施設で、市販用製造工程により治験用原薬を生産）の 3 ヵ所の製造施設で製造したデノスマブ原薬の臨床的同等性／同質性を評価するため、臨床生物薬剤学試験を実施した。また、デノスマブ 120 mg を投与するにあたり、70 mg/mL バイアル製剤（1.7 mL）1 本での投与と、[redacted]mg/mL バイアル製剤 [redacted]mL）[redacted]本（70 mg/mL バイアル製剤と同じ原薬を用いて製造）での投与との臨床的同等性／同質性についても確認した。なお、臨床試験で使用されたデノスマブ製剤について生化学的な品質評価から同等性／同質性が示されている（モジュール 2.3）。

デノスマブの生物薬剤学的特性は、健康被験者を対象とした臨床試験で評価した。生物学的同等性は、主要評価項目であるデノスマブの曝露量（投与後 16 週［120 mgを投与した試験では 18 週］までの血清中濃度－時間曲線下面積［AUC］）に基づいて評価した。また、それ以外の薬物動態パラメータ（デノスマブの最高血清中濃度［C_{max}］）及び薬力学パラメータ（血清中C-テロペプチド-I［C-telopeptide-1: CTX1］低下の投与後 16 週［120 mgを投与した試験では 18 週］までの効果曲線下面積）によっても生物学的同等性が支持された。これらの試験は、現行の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠してデザインした。

これらの生物薬剤学的試験の結果、上記 3 施設（C所＊、A所＊、及びB所＊）で製造したデノスマブ原薬の生物学的同等性、並びに 70 mg/mL バイアル製剤 1 本で 120 mg 皮下投与した場合と、[redacted]mg/mL バイアル製剤（70 mg/mL バイアル製剤と同じ原薬を用いて製造した）[redacted]本で 120 mg 皮下投与した場合の生物学的同等性が示された（モジュール 2.7.1）。

また、健康被験者を対象とした生物学的同等性試験に加えて、進行がん患者又は閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験でも、薬力学及び安全性プロファイルは市販用原薬製造施設（A所＊ 又はB所＊）や製剤によらず一貫しており、製造工程の違いによって全身性又は局所性の過敏症、アレルギー反応、又は免疫原性などの発現リスクが増加する傾向は認められなかったことから（モジュール 2.7.4 第 5.2.2 項、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 5.2.4 項）、デノスマブの原薬並びに製剤間の同等性／同質性が裏付けられた。

結論として、これらの一連の生物薬剤学的試験によって、C所＊ 原薬、A所＊ 原薬、及びB所＊ 原薬の同等性／同質性、また、[redacted]mg/mL バイアル製剤と 70 mg/mL バイアル製剤の同等性／同質性が示された。以上の同等性／同質性データは、本承認申請の市販用原薬製造施設で製造された原薬を使用した 70 mg/mL バイアル製剤の市販後の使用を支持するものである。

3. 臨床薬理に関する概括評価

デノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び曝露－反応関係を明らかにするため、健康被験者及び骨病変を有する進行がん患者を対象とした臨床薬理試験を計画した。また、ここで得られた薬物動態及び薬力学データは、以下の項目を検討する目的にも用いた。

- 第 III 相試験での用法・用量の選択
- 用量と曝露量の関係及び曝露量と薬力学反応の関係
- デノスマブ原薬及び製剤の製造変更（第2項）
- 以下の要因がデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響
  - 腎機能障害
  - ビスフォスフォネート製剤による治療歴
  - 化学療法やホルモン療法の併用
  - 人口統計学的特性（体重、肥満度指数［body mass index: BMI］、年齢、性別、人種、及び病態）
  - 抗デノスマブ抗体
- デノスマブによる QT 間隔延長の可能性
- デノスマブの曝露量と血清中カルシウム濃度の変化量の関係

デノスマブは RANKL に特異的なモノクローナル抗体であり、肝臓の代謝機構（チトクローム P450［CYP］など）によって消失しない。モジュール 2.7.2 第 1.3.1 項で述べたように、RANKL は CYP の発現調節に関与しておらず、デノスマブが炎症性サイトカインの濃度や活性に影響を及ぼさないことが、非臨床及び臨床試験の結果から示されている。つまり、デノスマブが CYP の発現や活性に対して直接的又は間接的に影響を与える可能性は低い。さらに、抗体医薬の特異性や生体内での高い IgG 異化能を踏まえると、デノスマブと他のモノクローナル抗体（トラスツズマブやベバシズマブなど）の併用による薬物相互作用は考えにくい。したがって、肝機能障害による影響及び薬物相互作用（CYP 阻害剤などによる）を評価する臨床試験は実施していない。デノスマブはモノクローナル抗体であるため、血漿たん白質と結合する可能性が低いことから、血漿たん白質結合に関する臨床評価は実施しなかった。また、デノスマブは皮下投与されるため、経口吸収、経口投与時の生物学的利用率、食事の影響、及び in vitro（溶出）－in vivo 相関を評価する臨床試験は実施しなかった。

本臨床薬理試験から、デノスマブの薬物動態プロファイルについて以下の点が明らかとなった。他のモノクローナル抗体で見られるように、デノスマブは広い用量範囲にわたって非線形性の薬物動態を示す。これが要因となり、低用量又は低血清中濃度では消失が速やかであり、被験者間での薬物動態のばらつきが大きかった。しかし、60 mg以上の用量では用量比例的な曝露量の上昇が認められており、デノスマブに飽和性と不飽和性の並行する消失経路が存在することと一致する（モジュール 2.7.2 第 2 項及び第 3.1 項）。デノスマブを 120 mg の用量で皮下投与した場合のC_{max}は投与の 1～4 週間後に認められる。デノスマブを 120 mg Q4Wで反復皮下投与したとき、定常状態において血清中デノスマブ濃度は予測されたとおり約 2 倍の累積を示した。定常状態下の曝露量は投与を継続することによりその後も同レベル

に維持された（モジュール 2.7.2 第 2 項及び第 3.1 項）。最終投与後、血清中濃度は 6～8 ヵ月後まで認められ、平均半減期は約 29 日であった（モジュール 2.7.2 第 2.5.1 項）。皮下投与後のデノスマブの生物学的利用率は 62%であった（モジュール 2.7.2 第 3.7.1 項）。

デノスマブの薬力学については、進行がん又は多発性骨髄腫患者での骨転移の有無や大きさ（進行）（Costa et al, 2002、 Lipton et al, 2001）並びに骨合併症（Brown et al, 2003、Menssen et al, 2002）と相関することが知られている骨吸収マーカーのuNTXを主要測定項目として検討した。デノスマブを 120 mg Q4Wで投与すると、uNTX/Crは速やかに低下し、そのまま維持された。uNTX/Crは投与後 1～4 週間以内に最大抑制に達し、デノスマブのC_{max}が得られる時期と一致した。uNTX/Crの最大抑制はQ4Wの投与間隔を通じて維持された。最終投与後、血清中デノスマブ濃度の低下に伴ってuNTX/Crの抑制は回復しており、uNTX/Crの抑制が可逆的であることを示している（モジュール 2.7.2 第 3.1 項）。

デノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは、体重、BMI、年齢、性別、人種（日本人を含む）、又は病態によって顕著な影響を受けない（モジュール 2.7.2 第 3.6 項及び第 3.7.1 項）。健康被験者に比べ進行がん患者でクリアランスがやや高くなる傾向が認められたが、その差の程度は、健康被験者（閉経後女性及び高齢男性を含む）と骨転移を有する進行がん患者の両方で認められたデノスマブの薬物動態及び薬力学パラメータの個体間のばらつきに比べて小さかった（モジュール 2.7.2 第 3.2 項及び第 3.7.1 項）。日本で健康閉経後女性を対象として実施した第 I 相試験 20030164 においてデノスマブを体重換算用量（0.3～3 mg/kg）で単回投与したときの薬物動態及び薬力学（uNTX/Cr）プロファイルは、健康閉経後女性を対象として外国で実施した第 I 相試験 20010124 及び 20030180 での結果と類似していた（モジュール 2.7.2 第 3.6.4 項）。また、骨転移を有する乳癌患者を対象として日本で実施した第 I 相試験 20040176 においてデノスマブを固定用量 180 mg Q4W で投与したときの薬物動態及び薬力学（uNTX/Cr）プロファイルと外国で実施した第 II 相試験 20040113 の結果の比較、並びに骨転移を有する乳癌患者を対象として日本が参加した第 III 相試験 20050136 においてデノスマブを固定用量 120 mg Q4W で投与したときの薬物動態及び薬力学（uNTX/Cr）プロファイルの日本人被験者と外国人被験者の比較では、デノスマブの血清中トラフ濃度が外国人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められたが、被験者間のばらつきの大きさと比べれば小さいものであり、uNTX/Cr の低下には違いが認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.6.4 項）。

ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与からデノスマブ投与に切り替えた被験者におけるデノスマブの曝露量は、ビスフォスフォネート製剤を投与していなかった被験者と同程度であった。デノスマブ投与に切り替えた被験者で、uNTX/Cr はさらに低下したが、血清中カルシウムの低下は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 2.4 項及び第 3.4 項）。また、乳癌患者が受ける抗悪性腫瘍薬の併用療法の種類（すなわち、化学療法又はホルモン療法）によってデノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは影響を受けなかった（モジュール 2.7.2 第 3.5 項）。さらに、腎機能障害（重度の腎不全及び末期腎臓疾患［end-stage renal disease: ESRD］）はデノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルに影響を及ぼさなかった（モジュ

ール 2.7.2 第 2.3 項及び第 3.3 項)。デノスマブに対する結合抗体の発現によって、デノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルが影響されるという結果は得られていない(モジュール 2.7.2 第 4.1 項)。

推奨臨床用法・用量である 120 mg Q4Wでは、デノスマブ投与後の血清中カルシウム濃度の変化量とデノスマブの曝露量(AUC及びC_{max})との関連性は見られなかった(モジュール 2.7.2 第 4.2 項)。さらに、デノスマブがQT間隔を延長するという非臨床試験及び臨床試験の結果は得られていない(モジュール 2.7.2 第 4.3 項)。

進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相試験で用いたデノスマブの用法・用量(120 mg Q4W 皮下投与)は、がん細胞によって骨局所で誘導される RANKL 発現により生じる過剰な病的骨破壊の状態を考慮して選択した。用法・用量は、第 I 相及び第 II 相試験で認められた薬物動態及び薬力学プロファイルのばらつきを考慮し、以下の 3 つの条件に合致するものを選択した。

1) 最大の骨吸収抑制効果が種々の進行がん患者において最も高い割合で認められること
2) 投与間隔を通じて骨吸収の最大抑制効果が持続すること
3) 良好な安全性プロファイルを有すること

デノスマブの用法・用量は、進行がん患者を対象として実施した第 I 相及び第 II 相試験の安全性、薬物動態、及び薬力学(uNTX)の評価結果に基づいて選択した。その中で、骨転移を有する 255 名の乳癌患者を対象とした第 II 相用量設定試験 20040113 では、デノスマブの 30、120、及び 180 mg Q4W 並びに 60 及び 180 mg 12 週間に 1 回(Q12W)の 5 つの用法・用量と、対照薬のビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を評価した(モジュール 2.7.2 第 2.5.1 項)。その結果、骨吸収マーカー(uNTX/Cr)を指標として、すべてのデノスマブ投与群で、ビスフォスフォネート製剤と同程度の明確な生物活性が認められた。uNTX/Cr(平均値)の最大抑制はすべての投与群で同程度であった。

試験 20040113 の薬物動態については、予測されたとおり Q12W の投与群では血清中デノスマブ濃度の累積が認められず、Q4W の投与群では定常状態で約 2 倍の累積が認められた。デノスマブの薬物動態及び薬力学のばらつきが大きいことから、第 III 相試験では、治療期間中の uNTX/Cr の最大抑制効果が持続する被験者数を最大にするため、投与間隔を通じて血清中デノスマブ濃度を高く維持することが必須であると考えた。Q12W の用法・用量は、血清中デノスマブ濃度を投与間隔を通じて高く維持できなかったことから、第 III 相試験の用法・用量とはしなかった。

試験 20040113 の Q4W の投与群(30、120、及び 180 mg)では、予測されたとおりデノスマブの血清中トラフ濃度が用量に伴って上昇したが、180 mg Q4W で 120 mg Q4W を上回る uNTX/Cr の抑制効果は認められなかった。なお、180 mg Q4W 投与群では、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)第 3 版のグレード 2 の低カルシウム血症が 5 名の被験者で、また、グレード 3 の低カルシウム血症が 1 名の被験者で発現した(120 mg Q4W 投与群ではグレード 2 以上の低カルシウム血症の報告はなかった)。以上より、忍容性が良好

であり、投与間隔を通じて高い血清中デノスマブ濃度が得られ、uNTX/Cr の最大抑制効果が多くの被験者で持続できる 120 mg Q4W を、第 III 相試験の用法・用量として選択した。デノスマブは RANKL を阻害するため、癌種によらず同程度の病的骨吸収の臨床転帰（すなわち SRE 及び疼痛）を示すことが期待されたことから、進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相試験では、すべての癌種に対して同じ用法・用量である 120 mg Q4W 皮下投与を用いた（第 1.1.1 項及び第 1.2 項に要約した）。

母集団薬物動態／薬力学解析の結果により、上述のように設定した（最大の骨吸収抑制効果が種々の進行がん患者において最も高い割合で認められること、投与間隔を通じて骨吸収の最大抑制効果が維持すること、また、良好な安全性プロファイルを有することを条件として設定）進行がん患者集団でのデノスマブの推奨用法・用量の妥当性が示された（モジュール 2.7.2 第 3.7.2 項）。モデリング&シミュレーションの手法により、120 mg Q4W の用法・用量について、以下の 4 つの特性が示された。1）uNTX/Cr 値が 50 nM/mM 未満に抑制される被験者の割合が 30 mg Q4W の用法・用量よりも多い、2）uNTX/Cr 抑制が 90%を超える被験者の割合が Q12W と比較して Q4W で多い、3）120 mg は、Q4W の中で uNTX/Cr 抑制効果が 90%を超える被験者の割合が高い最低用量である、4）uNTX/Cr のばらつき（絶対誤差）をベースラインと比較して著しく小さくする。

3 つのピボタル第 III 相試験における 120 mg Q4W 皮下投与の有効性（第 4 項及びモジュール 2.7.3）及び安全性（第 5 項及びモジュール 2.7.4）の結果が得られた。本試験では骨病変を有する進行がん患者を対象に、ゾレドロン酸と比較して有意かつ臨床的に意義のある SRE 発現リスクの低減が示された。また、この用法・用量は、ゾレドロン酸に対して有意（$p < 0.0001$）な uNTX/Cr 抑制効果を示した（第 13 週における抑制率［中央値］はゾレドロン酸 68%に対しデノスマブ 80%）（表 IAE4-10.1）。この結果と SRE 発現の低減に関する成績を踏まえれば、uNTX/Cr の最大抑制を指標として用法・用量を選択する方法は適切であったと考えられる。さらに、ピボタル第 III 相試験において、デノスマブの 120 mg 皮下投与の忍容性は良好であった。なお、上述したように、母集団薬物動態／薬力学解析の結果は、デノスマブの本用法・用量の妥当性を裏付けている（モジュール 2.7.2 第 3.7.2 項）。以上より、デノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与を、進行がん患者集団における推奨用法・用量とした。

4. 有効性の概括評価

4.1 進行がん患者を対象とした臨床試験デザイン

骨病変を有する進行がん患者の治療に対するデノスマブの効果は、SRE発現のリスク低下をゾレドロン酸と比較する3つのピボタル第III相国際共同実薬対照無作為化二重盲検試験、すなわち、骨転移を有する進行乳癌の患者を対象とした試験20050136（日本が参加した国際共同試験）、骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）又は多発性骨髄腫の患者を対象とした試験20050244、及び骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌の男性患者を対象とした試験20050103によって示す（第1.4項）。これらの試験は、デノスマブのゾレドロン酸に対する非劣性（主要評価項目：初回SRE発現までの期間）又は優越性（副次評価項目［非劣性が検証された場合のみ優越性を検定］：初回SRE発現までの期間、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間）を検証する試験として計画した。試験デザインについては、規制当局の助言、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration: FDA）が最近発出したガイダンス案（2010年3月）「Guidance for industry: Non-inferiority Clinical Trials」（FDA, 2010）、及び現行のEMAのCHMPのヒトにおける抗悪性腫瘍薬の評価に関するガイドライン（EMEA CHMP, 2006）で概説されている原則に合致している。規制当局との協議の主要な点を第1.3項に要約した。

4.1.1 試験デザイン

試験20050136、20050244、及び20050103では、種々の癌種を有する患者集団を組み入れたが、試験デザイン、評価項目、及び統計手法は同様のものとした。また、これら3つのピボタル第III相試験のデザインは、被験者集団、ゾレドロン酸の用法・用量、及び評価項目の定義（SRE発現の抑制）について、進行がん患者を対象としたゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様の計画とし（第1.1.2項及びモジュール2.7.3 第1.3.1項）、プラセボと比較した承認申請時の試験のゾレドロン酸の治療効果と同程度の効果がデノスマブの試験においても発揮されるよう設計した（すなわち、第4.1.3項、並びに試験20050136、20050244、及び20050103 治験総括報告書 第7.10.2項に記載したconstancy assumptionを満たすよう設計した）。なお、多発性骨髄腫は、ゾレドロン酸とデノスマブのいずれにおいても、進行がんを対象とした第III相試験計画の部分集団として含められており、ゾレドロン酸の場合は乳癌を対象としたNovartis 010に、デノスマブの場合はその他の固形癌を対象とした試験20050244に含めた。

デノスマブの3つのピボタル試験では、骨病変を有する進行がん患者のSRE発現抑制に対する治療効果の評価を行うのに適した適格基準を設定した。いずれの試験においても、組織学的又は細胞学的に進行がんと診断され、現在又は過去の放射線画像で1つ以上の骨転移が認められる被験者を対象とした。

いずれの試験においても、被験者を1:1の比率でデノスマブ投与（120 mg Q4W 皮下投与）又はゾレドロン酸投与（4 mg Q4W 静脈内投与）に盲検下で無作為に割り付けた。

主要盲検投与期、すなわち、SREを発現した被験者が約745名に到達すると予想される日

（主要解析対象期間の終了日）までの有効性及び安全性の主要解析が完了するまで、治験薬を投与する計画とした。いずれの試験においても、主要評価項目である初回 SRE 発現までの期間についてゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検証し、かつ、2 つの副次的評価項目（初回 SRE 発現までの期間、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間）のうち少なくとも 1 つの評価項目でゾレドロン酸に対する優越性を検証し得る十分な検出力（90%以上）を有する被験者数を設定した。

有効性及び安全性の主要解析が完了するまで、主要解析データのカットオフ日以降も被験者に治験薬を投与した（延長盲検投与期）。

デノスマブの用法・用量は第 3 項に記載した根拠に基づき設定した。ゾレドロン酸の添付文書（Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010）に従い、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min未満の被験者を除外した。また、静脈内投与の治験薬（ゾレドロン酸又はゾレドロン酸のプラセボ）については、クレアチニンクリアランスのベースライン値に基づいて投与量を調整し、治療期間中に血清クレアチニン値がゾレドロン酸の添付文書に規定された値まで上昇した場合は静脈内投与の治験薬を中断した。ゾレドロン酸の添付文書では、投与間隔は 3 週間に 1 回投与（Q3W）又はQ4Wとされている（Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010）。今回の試験では、以下の理由により、ゾレドロン酸のQ4Wを用いた。

1） Q3Wと比較して有効性又は忍容性の低下は示されていない（Kretzschmar et al, 2007、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002、Rosen et al, 2001、Zometa®, 2009a、Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010）
2） 頻回投与により、腎毒性発現リスクが高まる可能性がある（Diel et al, 2007、Kretzschmar et al, 2007、Hillner et al, 2003）
3） Q3W と比較し Q4W が広く用いられている（アムジェン社内資料）

以上のことから、ピボタル第 III 相試験では、ゾレドロン酸の用法・用量として、腎毒性のリスクを最小化し、広く用いられている Q4W を用いた。

試験期間中に高カルシウム血症（2.9 mmol/L 又は 11.5 mg/dL を超えるアルブミン補正血清カルシウム、あるいは 1.5 mmol/L を超えるカルシウムイオン）の発現が確認されない限り、毎日の補充療法として、500 mg 以上のカルシウム及び 400 IU 以上のビタミン D の服用を強く推奨した。

全盲検投与期終了後、試験 20050136 及び 20050103 の被験者には、当該試験で優越性が確認されたため、非盲検下にてデノスマブ 120 mg の Q4W 皮下投与を受けられることとした。試験 20050244 では、優越性が検証されなかったため、盲検下での治験薬投与終了後、2 年間にわたり生存期間を追跡調査している。これらの試験デザインについては、試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 第 7 項に詳細に記載し、モジュール 5 に添付した。

4.1.2 評価項目の妥当性

第 1.1.1 項に示したように、骨転移は生活に支障を来たす合併症を引き起こすことがある（Coleman, 2006）。これらの合併症には、放射線治療及び麻薬性鎮痛薬を用いた積極的治療

が必要となるような身体を衰弱させる痛み、歩行障害を招く病的骨折、病的骨折の予防又は治療や疼痛管理のための外科的処置、しびれ感や脱力、尿／便失禁、及び麻痺に至る可能性がある脊髄圧迫がある。すなわち、SRE（病的骨折、脊髄圧迫、骨への放射線治療、又は骨に対する外科的処置）は、骨病変を有する進行がん患者において、臨床的に重要な合併症である。

ピボタル第 III 相試験の SRE 評価項目は、他の既承認薬の事例及び規制当局の助言に基づいて決定した。ピボタル第 III 相試験の有効性の主要解析における SRE の定義及び評価方法は、本適応症の実薬対照であるゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験で用いられたものを採用した（第 1.1.2 項）。主要評価項目及び副次評価項目では、SRE 発現までの期間に対するデノスマブの有効性を評価した。さらに、探索的評価項目には、SRE の 1 年当たりの発現率（skeletal morbidity rate: SMR）、症候性 SRE（治験責任医師及び分担医師により症候性と判断され、中央判定にて病的骨折及び脊髄圧迫が確認された SRE、並びにすべての骨への放射線治療及び外科的処置）を含む他の SRE 評価項目を含めた。評価の客観性を確保するため、病的骨折及び脊髄圧迫に対する SRE 評価については、[redacted]に中央判定を委託し、詳細に定めた標準業務手順書（盲検下で少なくとも 2 名の放射線科医が独立して画像を判定）を用いて実施した。また、骨への放射線治療及び外科的処置については、実施医療機関からの報告に対して治験担当者が原資料から確認した。初回以降に発現した SRE については、直前の発現から 21 日以上経過後に発現した場合のみ、SRE の発現とした。この定義により、病的骨折に対して 21 日経過する前に実施された外科的処置は、SRE とはみなされない。ゾレドロン酸の第 III 相試験においても、SRE の多重イベント解析では、この 21 日の設定が用いられている（Rosen et al, 2004、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2004）。

腫瘍による骨破壊は、骨からのカルシウム放出を促し、骨転移の合併症として、全身性で、可逆的であるものの致死的となり得る HCM を引き起こす場合がある（Coleman, 2006、Van Poznak, 2006、Solimando, 2001）。したがって、骨代謝抑制薬の HCM 抑制効果を評価することは臨床的に意義があるため、探索的評価項目として初回 SRE 又は HCM 発現までの期間について評価した。骨代謝マーカーは、骨関連合併症と関連することが示されているため（Brown et al, 2003、Costa et al, 2002、Menssen et al, 2002、Lipton et al, 2001）、探索的評価項目として評価した。

進行がん患者の 60%～90%が痛みを有し、このうち 2/3 は、がんの浸潤によるものとされている（Christo and Mazloomdoost, 2008）。骨転移患者における痛みは、しばしば身体を衰弱させる合併症として臨床的に重要であり、放射線療法、外科的手術、及び麻薬性鎮痛薬を用いた積極的管理が必要となる場合があることから、痛みに対する評価を探索的評価項目として加え、デノスマブの効果をゾレドロン酸と比較した。簡易疼痛調査用紙－縮小版（Brief Pain Inventory-Short Form: BPI-SF）を用いて 4 週ごとの来院時に痛みを評価した。これは、がん患者における痛みを評価することに特化してデザインされたものであり、信頼性及び妥当性が十分に確立された指標である（Cleeland, 1991）。承認申請データに用いられた前例があり、ゾレドロン酸（Zometa®, 2009a）を含む他の薬剤の添付文書にも記載されている。各第III相

試験では、BPI-SFを用いた痛みの評価項目として、痛みの改善（最もひどい痛みのスコアの2ポイント以上の減少）までの期間、痛みの悪化（最もひどい痛みのスコアの2ポイント以上の増加）までの期間、中等度又は重度の痛み（4ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）までの期間、及びそれぞれの発現率を探索的に評価した。BPI-SFの2ポイントの変化は、BPI-SFの最もひどい痛みのスコアにおける最小限の重要な差（minimal important difference: MID）を推定するために用いた分布に基づく手法とアンカーに基づく手法によって得られたデータから、臨床的に意義があると考えられた（アムジェン社報告書）。さらに、BPI-SFの最もひどい痛みの平均スコア、ベースラインからの平均変化量、及びベースラインに対するAUCを、併合解析及び個々の第III相試験で評価した。

転移性がん患者では、がんの転帰を評価することは重要である。したがって、各第III相試験では、客観的評価項目として、以下の3つの方法を用いて病勢の進行に関する厳密かつ頑健なデータ収集及び評価を行った。

1) 骨における病勢の進行（主に12週ごとの骨調査を用い、一人の評価者が盲検下で中央画像判定した）
2) 全病勢の進行（治験期間を通して治験責任医師又は分担医師が判定し、所定の症例報告書に記載して報告した。本書式では、病勢の進行の判定に用いた方法を記録した）
3) 治験期間を通して判定した全生存期間

また、試験20050103では、前立腺特異抗原（prostate-specific antigen: PSA）値のベースラインからの変化（中央検査機関で3ヵ月ごとに測定）についても、病勢の進行の評価に加えた。3試験のすべてにおいて、被験者は、原疾患であるがんに対する標準的治療とその評価を受けることに加えて、治験実施計画書に従って、毎月1回の来院が求められた。その中で、病勢の進行に対する定期的な評価が行われた。病勢の進行に関する事象については、有害事象としてではなく、別途用意した症例報告書に記録するよう、治験責任医師又は分担医師を指導した。また、病勢の進行を示唆する有害事象が報告された場合には、該当する記載事項を病勢の進行に関する症例報告書にも記載することを徹底した。

4.1.3 統計手法

個々の第III相試験では、一定の期間に被験者を組み入れ、試験ごとに定めた主要解析のカットオフ日まで追跡した。そのため、第III相試験は、被験者ごとに追跡期間が異なるデザインとし、早期打ち切りにも対応可能な最適かつ効率的な統計手法として、事象が発現するまでの期間に基づく解析を用いた。

初回SRE発現までの期間については、投与群を独立変数とし、無作為割付に用いた割付因子を層とするCox比例ハザードモデル（Cox, 1972）を用いて解析した。個々の第III相試験及び併合解析のそれぞれで、主要評価項目の非劣性の検討及び副次評価項目の優越性の検討を行った。非劣性の検討には、統計的効率性を高めるため、synthesis method（固定マージン法ではなくpreservation-test method［Hung et al, 2003］）を用いた。Synthesis methodでは、プラセボに対する被験薬の治療効果を推定するために、過去の試験データに基づくプラセボに対す

る対照薬の治療効果の推定を、非劣性試験における対照薬に対する被験薬の治療効果の推定と組み合わせた。デノスマブの臨床試験では、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験結果に基づき（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 表 14-4.1.5）、プラセボに対するゾレドロン酸の推定ハザード比（95%信頼区間［confidence interval: CI］）を、乳癌を対象とした試験 20050136、固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）又は多発性骨髄腫を対象とした試験 20050244、前立腺癌を対象とした試験 20050103 で、それぞれ、1.58（1.23, 2.02）、1.40（1.11, 1.77）、1.477（1.10, 1.98）とした。この手法は、治験薬とプラセボを間接的に比較するものであり、非劣性マージンの設定に関するEMAのCHMPガイダンスと一致するものである（EMEA CHMP, 2005）。これらは、第 1.3 項に要約したように、規制当局と協議の上、設定した。

これらの試験は、被験者集団、ゾレドロン酸の用法・用量、及び評価項目の定義に関して、ゾレドロン酸の承認申請のために実施された臨床試験と同様の設定とした。これは、プラセボと比較した承認申請時の試験におけるゾレドロン酸の治療効果と同程度の効果が今回の試験でのゾレドロン酸群でも発揮されることを目的としたためである（すなわち、constancy assumption を満足するため）。以下に基づき、constancy assumption は満たされていると考えられた。

- デノスマブの試験デザインとゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験のデザインは類似している。
- デノスマブの試験におけるゾレドロン酸投与群の人口統計学的特性及び疾患の特徴は、概ね関連するゾレドロン酸の承認申請時の試験におけるゾレドロン酸投与群と類似していた。3 試験のすべてにおいて、SRE の既往歴がある被験者の割合は、ゾレドロン酸の承認申請時の試験と比較して低かった。これは、骨転移に対して骨吸収抑制療法を早期に開始することが普及したためと考えられる。ゾレドロン酸は SRE の既往歴がない被験者においても、SRE の既往歴がある被験者と同等以上の有効性を示していることから（Kohno et al, 2005、Saad et al, 2004）、プラセボと比較したゾレドロン酸の効果が、ゾレドロン酸の承認申請時の試験と比較して、これらの試験で劣ることはないと考えられる。

さらに、デノスマブの試験では、初回 SRE 発現までの期間について、デノスマブはゾレドロン酸の効果の少なくとも 50%以上を確保する必要があることとし、これを下回る効果であった場合は、臨床的に意味がないこととした。効果の 50%以上の確保は、Rothmann ら（2003）により引用されており、非劣性試験を統計的に頑健なデザインとするものである。この厳密な方法により、デノスマブがゾレドロン酸に対して非劣性であることを結論付けるためは、観察されたハザード比がデノスマブに対して良好であるか（すなわち、1 未満）、1.05 未満でなければならない。実際、併合解析、試験 20050136 及び 20050103 で示された優越性の結論では、初回 SRE 発現までの期間について、デノスマブはゾレドロン酸の治療効果の 100%を超える効果を有していたことを示していた。また、試験 20050244 の結果は、当該試験におけるゾレドロン酸の治療効果の 97%以上をデノスマブが有していたことを示していた。

デノスマブ

いずれの試験においても、非劣性が検証された後、副次評価項目における優越性の検討を行った。この解析では、初回 SRE 発現までの期間について、Cox 比例ハザードモデルの結果を用いてデノスマブのゾレドロン酸に対する優越性を検討した。感度分析として、初回 SRE 発現までの期間について、層別ログランク検定を用いた優越性検定を追加で行った。初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析）については、ロバスト分散による Andersen and Gill approach（Andersen and Gill, 1982）を用いた。多重性の調整は、全体の有意水準を維持するため、階層手順と Hochberg の手順（Hochberg, 1988）を組み合わせて行った。なお、併合解析では多重性を調整しなかった。

BPI-SFの最もひどい痛みのスコア及び鎮痛薬の使用に関するベースラインからの変化量は、piecewise growth curve model（Fairclough et al, 2004）を用いて経時的に推定した。BPI-SF の最もひどい痛みの評価項目に関する事象発現までの期間は、Kaplan-Meier法を用いて推定し、事象発現率の評価項目（最もひどい痛みスコアが 2 ポイント以上の減少を基準とした事象）については、ロジスティック回帰モデルを用いて群間比較した。また、追加解析として、最もひどい痛みの評価項目に関する事象発現までの期間について、ハザード比の解析を行った。

第4.1.2項に述べたように、各第III相試験において、全生存期間及び病勢の進行に関する評価を行った。これらのデータは、Kaplan-Meier法、及び層別割付に用いた因子を層とし、癌の状態、ベースラインのEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）statusスコア、及び抗悪性腫瘍薬治療歴などの重要な予後リスク因子を共変量として調整したCox比例ハザードモデル（Cox, 1972）を用いて解析した。感度分析として、病勢の進行にあらゆる原因による死亡を含めた解析も行った。

ゾレドロン酸に対するデノスマブの相対的な効果をより詳細に解析し、部分集団におけるデノスマブの有効性プロファイルを検討するために、3 つのピボタル第 III 相試験データを併合解析した。これらの試験では種々の癌種を有する患者集団を組み入れたが、試験デザイン及び評価項目が一貫していたため、適切にデータ併合ができ、得られた有効性に関する情報には意義があると考えられる。さらに、初回 SRE 発現までの期間、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間について、「試験と治療効果」の交互作用の有無を確認した結果（それぞれ、$p = 0.9865$、$p = 0.4173$）、個々の試験間の治療効果の類似性が示されたことから、本併合解析のためのデータ併合は妥当であると考えられた（表 IAE4-1.10 及び表 IAE4-2.10）。

試験 20050136 に組み入れられた日本人被験者集団についても、本試験全体と同様の解析を実施したが、記述的に要約し、有意差検定は実施しなかった。

4.1.4 ベースライン特性

デノスマブの第 III 相臨床開発計画における適格基準は、本承認申請の対象適応症を広く代表する患者集団の評価が可能となるように設定し、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様のものとした。すべての試験参加者は成人で、骨転移と診断された患者集団であった。これらの 3 つの試験では、骨転移を引き起こす幅広い癌種の患者を組み入れた。試験 20050136 では、乳癌患者を対象とし、試験 20050244 では、その他の固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）

及び多発性骨髄腫の患者を対象とした。試験 20050103 では、前立腺癌患者を対象とした。試験 20050244 では、事前に定めた無作為層別割付の結果、各群で、約 40%が非小細胞肺癌を原発巣とする被験者であり、約 10%が多発性骨髄腫であった。

主要な予後因子、試験開始前のがん治療を含む人口統計学的特性、及びベースライン特性は、いずれの第 III 相試験においても、デノスマブ群及びゾレドロン酸群の間で偏りはなく、典型的な成人の進行がん患者集団の特性を示していた（モジュール 2.7.3 第 3.1.3 項）。それぞれの試験における年齢の中央値は、原疾患の癌種の患者集団を反映しており、試験 20050136、20050244、及び 20050103 で、それぞれ、約 56、60、及び 71 歳であった。3 つの第 III 相試験の併合解析において、両投与群の年齢の中央値は約 63 歳で、被験者の約 46%が 65 歳以上であり、75 歳以上の被験者は約 17%であった。

これらの 3 試験のベースライン疾患特性は、対象とした癌種の進行した状態を表しており、ほとんどの被験者（99%）が全身腫瘍組織量の減少を目的とした抗悪性腫瘍薬による治療を受けていた。また、選択基準に従いすべての被験者が骨転移を有していた。内臓転移は、試験 20050136 及び 20050244 では約 50%であり、試験 20050103 では 20%未満であった。SRE の既往歴を有する被験者は、試験 20050136、20050244、及び 20050103 で、それぞれ、約 40%、50%、及び 26%であった（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 第 8.3.2 項）。試験 20050244 では、試験 20050136 及び 20050103 よりも ECOG performance status スコアが 0 又は 1 の被験者の割合が低く（試験 20050244: 約 80%、試験 20050136 及び 20050103: >90%）、対象とした癌種（肺癌など）を反映していた。骨転移の診断から無作為割付までの期間の中央値は、試験 20050136 及び 20050244 では両群とも約 2 ヵ月であり、試験 20050103 ではデノスマブ群で約 4 ヵ月、ゾレドロン酸群では約 5 ヵ月であった。また、3 試験の併合解析では、両群とも約 2 ヵ月であった。

実薬対照薬であるゾレドロン酸の腎毒性のリスクを考慮して、第 III 相試験への参加に際して、被験者は十分な腎機能を有することとした（クレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 以上と定義）。ベースラインのクレアチニンクリアランス算出値が 90 mL/min 以上、89～60 mL/min、59～30 mL/min の被験者は、3 試験の併合解析で、それぞれ、約 44%、39%、16%であった（表 IAS7-48.500）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者集団のベースライン特性は、体重を除き、本試験全体のベースライン特性と類似しており、両群間で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.3 第 3.1.3 項）。

日本人被験者集団の年齢は約 57 歳（範囲: 27～89 歳）で、約 30%が 65 歳以上であり、75 歳以上の被験者は約 4%であった。日本人被験者のほとんどが ECOG performance status スコアが 0 又は 1 であった（デノスマブ群 100%、ゾレドロン酸群 99%）。日本人被験者集団の骨転移診断から本試験への無作為割付までの期間の中央値は約 2 ヵ月であった。日本人被験者の約 64%が内臓転移を有していた。SRE の既往歴がある日本人被験者は、デノスマブ群 30.4%及びゾレドロン酸群 32.8%であった。日本人被験者の約 62%が腎機能正常（クレアチニンクリアランス算出値が 90 mL/min 以上）であり、約 90%でクレアチニンクリアランス算出値が

60 mL/min を超えていた。

日本人被験者集団の平均体重（標準偏差［standard deviation: SD］）は、デノスマブ群 55.19（8.95）kg 及びゾレドロン酸群 55.43（9.70）kg であり、試験 20050136 全体集団（デノスマブ群 70.06［15.74］kg 及びゾレドロン酸群 69.33［14.93］kg）と比較し軽かった。

4.2 有効性の結果

4.2.1 SRE に対するデノスマブの効果

デノスマブは、SRE 発現の予防又は遅延に対して、個々の第 III 相試験及び併合解析のいずれにおいても、臨床的意義のある効果を示した。初回 SRE 発現までの期間について、試験 20050136 ではゾレドロン酸に対する優越性、試験 20050244 ではゾレドロン酸に対する非劣性、試験 20050103 ではゾレドロン酸に対する優越性が示され、これら 3 試験の併合解析では、ゾレドロン酸に対する優越性が示された。

試験 20050136 では、ゾレドロン酸と比較して、統計的に有意な初回SRE発現リスクの減少が認められた（リスク減少率 18%、非劣性: $p < 0.0001$、優越性: $p = 0.0101$［未調整及び調整済］）（表 4-1、図 4-1、及び試験 20050136 治験総括報告書 表 9-1）。試験 20050244 では、初回SREの発現に関して、デノスマブはゾレドロン酸に対して非劣性であった（非劣性: $p = 0.0007$）（ハザード比 0.84［95% CI: 0.71, 0.98］）（表 4-1）。しかし、多重性の調整の結果、統計的に有意な優越性は認められなかった（$p = 0.0619$［調整済］）（$p = 0.0309$［未調整］）（表 4-1及び試験 20050244 治験総括報告書 表 9-1）。試験 20050103 では、ゾレドロン酸と比較して、統計的に有意な初回SRE発現リスクの減少が認められた（リスク減少率 18%、非劣性: $p = 0.0002$、優越性: $p = 0.0085$［未調整及び調整済］）（表 4-1、図 4-1、及び試験 20050103 治験総括報告書 表 9-1）。また、併合解析においても、ゾレドロン酸と比較して、統計的に有意な初回SRE発現リスクの減少が認められた（リスク減少率 17%、非劣性及び優越性: $p < 0.0001$）（表 4-1及び図 4-1）。さらに、追加の感度分析として、層別ログランク検定を用いた優越性検定を行ったところ、個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、Cox比例ハザードモデルと一致した結果が得られた（表IAE4-10.8）。

デノスマブによる初回 SRE 発現リスクの減少は、いずれの試験においてもゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現までの期間を延長させており、臨床的に意義があると考えられる。試験 20050136 では、ゾレドロン酸群の初回 SRE 発現までの期間は 26.4 ヵ月で中央値に到達したが、デノスマブ群では中央値に到達しなかった（表 IAE4-1.2）。試験 20050244 ではゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現までの期間が 4.2 ヵ月、試験 20050103 では 3.5 ヵ月延長した（表 IAE4-1.2）。3 試験の併合解析では、デノスマブはゾレドロン酸と比較して初回 SRE 発現までの期間を 8.2 ヵ月延長させており、個々の試験結果を支持するものであった（表 IAE4-1.2）。これらの結果の臨床的意義は、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験結果を用いてデノスマブとプラセボとの比較に置き換えても説明できる。すなわち、デノスマブの初回 SRE 発現リスクの減少は、プラセボと比較した場合、試験 20050136、20050244、及び 20050103 で、それぞれ、約 48%、40%、及び 44%に相当する。

デノスマブ

デノスマブは、初回SRE発現までの期間に対する改善効果と同様に、ゾレドロン酸と比較して初回及び初回以降のSRE発現のリスクを、試験20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、23%、10%、18%、及び18%低下させた（図4-2及び表4-1）。この結果は試験20050136では統計的に有意であった（p = 0.0006［未調整］及び0.0012［調整済］）（表4-1及び試験20050136 治験総括報告書 表9-1）。試験20050244では、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで初回及び初回以降のSRE発現のリスクが低下したが、統計的に有意ではなかった（p = 0.1447［未調整及び調整済］）（表4-1及び試験20050244 治験総括報告書 表9-1）。試験20050103では統計的に有意であった（p = 0.0044［未調整］及び0.0085［調整済］）（表4-1及び試験20050103 治験総括報告書 表9-1）。また、併合解析においても統計的に有意であった（p < 0.0001）（表4-1）。

これらの試験で発現したSREの総計は（直前のSRE発現後21日以内の事象を除く）、デノスマブ群で1360件、ゾレドロン酸群で1628件であり（表IAE4-2.1）、デノスマブによる初回及び初回以降のSRE発現リスク低下の臨床的意義は、約5700名の被験者における合計SRE発現の268件の差に相当する。直前のSRE発現後21日以内の事象もSREとして含めた場合、SRE発現総件数は、デノスマブ群で1996件、ゾレドロン酸群で2422件であり、デノスマブの臨床的意義は426件の差に相当する（表IAE4-10.7）。

探索的なSRE評価項目の結果は、主要及び副次評価項目の結果と一致していた。年間SMRの平均値は、各試験及び併合解析のいずれにおいても、ゾレドロン酸と比較してデノスマブ群で低かった（試験20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、p = 0.0040、p = 0.0529、p = 0.0327、及びp < 0.0001）（表IAE4-4.1）。人年法による年間SRE発現率についても、各試験及び併合解析で、ゾレドロン酸と比較してデノスマブ群で低かった（試験20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、デノスマブ群48.8%対ゾレドロン酸群63.1%、78.0%対87.6%、74.6%対94.7%、及び64.2%対79.1%）（表IAE4-4.2）。さらに、被験者当たりの平均事象発現数は、試験20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、デノスマブ群0.46対ゾレドロン酸群0.60、0.44対0.49、0.52対0.61、及び0.48対0.57であった（モジュール2.7.3 表3-10）。

デノスマブのSRE発現抑制に対する効果は、長期にわたり持続し、効果の減衰は認められなかった。Kaplan-Meier推定及びKaplan-Meier曲線の分岐から、SRE抑制に対するデノスマブの効果は投与早期から認められ、2.5年間にわたって持続することが示されている（図4-1及び図4-2）。

試験間を通して、複合指標であるSREだけでなく、複合指標を構成する各評価項目においても、デノスマブの効果の一貫性が示された。併合解析では、各SRE構成評価項目の初回事象発現までの期間は、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで低く、病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫で、それぞれ、ハザード比0.86（95% CI: 0.76, 0.96、p = 0.0093）、0.77（0.69, 0.87、p < 0.0001）、0.86（0.61, 1.21、p = 0.3810）、及び0.89（0.65, 1.21、p = 0.4633）であった（表4-1及び表IAE4-10.3）。デノスマブの効果の大きさは、各構成評価項目で類似しており、多くの発現が認められた評価項目では、統計的に有意であった。さら

に、初回SRE発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SREの 4 事象（病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫）について、個々の第III相試験の解析（試験 20050136、20050244、及び 20050103 で、それぞれ、p = 0.4775、0.7908、及び 0.7059）並びに併合解析（p = 0.5377）で矛盾する結果は認められなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.2 項）。

SRE又はHCMの発現についても、デノスマブはゾレドロン酸と比較してリスクを低下させ、試験 20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、18%（p = 0.0074）、17%（p = 0.0215）、17%（p = 0.0134）、及び 17%（p < 0.0001）であった（表 4-1）。また、症候性SREの発現についても、デノスマブはゾレドロン酸と比較してリスクを低下させ、20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、24%（p = 0.0092）、16%（p = 0.0738）、22%（p = 0.0051）、及び 21%（p < 0.0001）であった（表 4-1）。

デノスマブの SRE 発現抑制効果は、進行がんを有する幅広い患者集団で認められた。併合解析データを用いた部分集団解析の結果、年齢、人種、性別、地域、骨病変の種類、及び SRE 既往歴の有無に関わらず、デノスマブの初回 SRE 発現、並びに初回及び初回以降の SRE 発現に対するリスク減少効果は、ゾレドロン酸と比較し少なくとも同等又はそれ以上であった（ハザード比の範囲: 0.71～0.99、rate ratio の範囲: 0.70～0.98）（モジュール 2.7.3 第 3.3 項）。

さらに、試験間（試験 20050136 における乳癌及び 20050103 における前立腺癌）並びに試験 20050244 の癌種間を通して、デノスマブの効果は、癌種によらず一貫していた。試験 20050244 では、初回 SRE 発現までの期間、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間について、層別因子とした癌種別の解析（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、及びその他の固形癌）、追加解析として実施したすべての固形癌での解析、並びに 10 名以上の被験者が組み入れられた個々の固形癌別の解析（合計 20 種類の癌種、初回 SRE 発現までの期間に対する解析のみ実施）を実施した結果、デノスマブの効果はゾレドロン酸と比較して、ほぼ同等か、又はそれ以上であった（モジュール 2.7.3 第 2.2 項及び試験 20050244 治験総括報告書 第 9.2.2.1 項）。また、試験 20050244 では、層別因子とした 3 つの癌種間で、有意な量的交互作用は認められなかった。以上のように、部分集団解析の結果から、進行がんを有するすべての患者集団において、デノスマブの 120 mg Q4W は有効であると考えられる。

デノスマブの骨吸収抑制作用は、骨代謝マーカーを用いて確認された。ピボタル第 III 相試験では、ゾレドロン酸と比較して有意に大きい uNTX/Cr の抑制効果が認められた（第 13 週の低下率［中央値］: デノスマブ群 80%、ゾレドロン酸群 68%、p < 0.0001）（表 IAE4-10.1）。デノスマブ（180 mg Q4W 又は Q12W）は、過去にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を受けていた被験者においても uNTX/Cr の抑制に有効であった。治験前のビスフォスフォネート製剤の静脈内投与によっても uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている骨転移を有する進行がん患者（多発性骨髄腫を含む）を対象とした第 II 相試験 20040114 では、デノスマブはビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を継続している群と比較して、投与第 13 週において uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満となった被験者の割合を有意に増加させた（デノスマブ群全体で 71%、ビスフォスフォネート群で 29%、オッズ比［95% CI］: 7.59［2.81, 20.48］、p < 0.001）

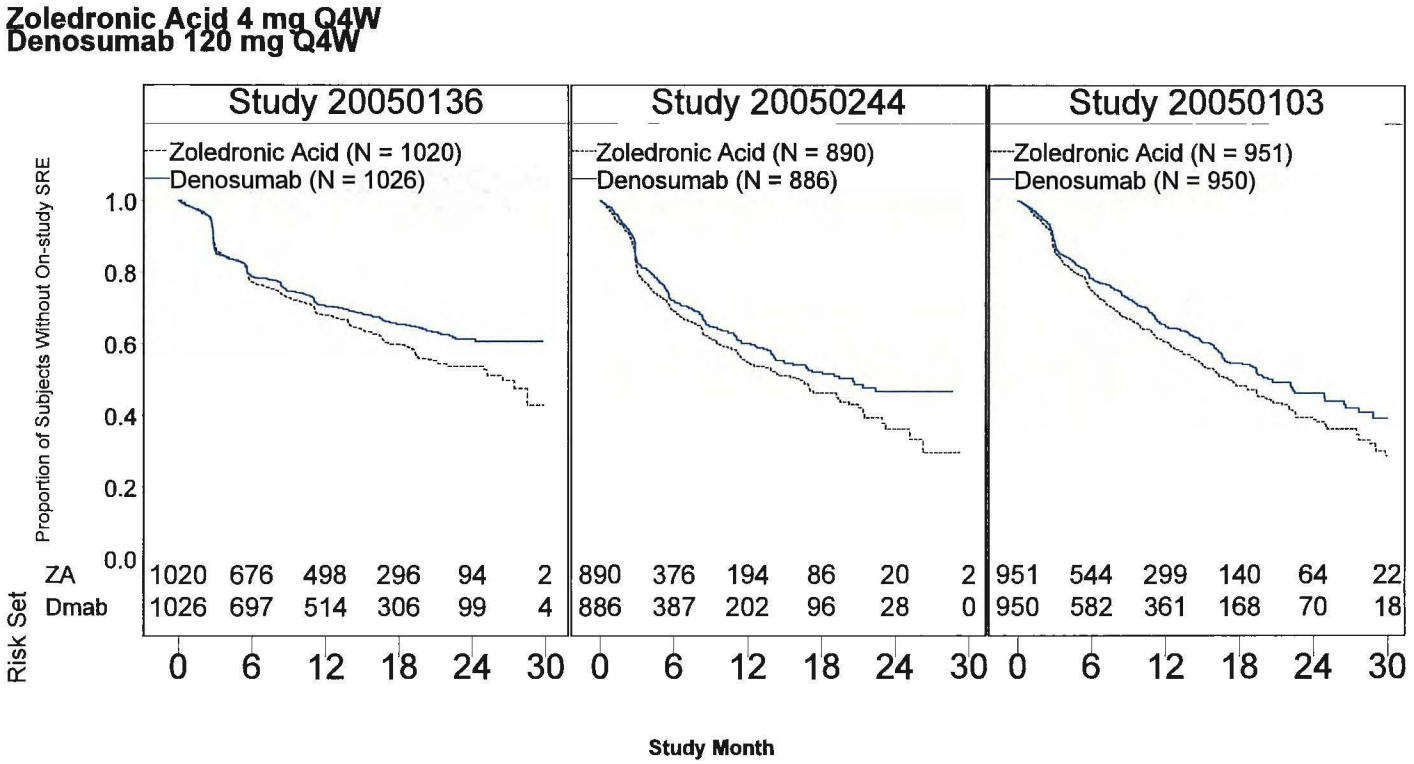
デノスマブ

（モジュール 2.7.3 第 3.4 項）。デノスマブ群の uNTX/Cr 抑制率の中央値は、ビスフォスフォネート群と比較して有意に大きく（デノスマブ群全体 78%、ビスフォスフォネート群 33%、$p < 0.001$）、uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間の中央値は、有意に短かった（25 週時点でデノスマブ群全体 9 日、ビスフォスフォネート群 65 日、$p < 0.001$）（モジュール 2.7.3 第 3.4 項）。さらに、6 ヵ月の治療期間で SRE を発現した被験者の割合は、デノスマブ群（8%）よりもビスフォスフォネート群（17%）で大きかった（モジュール 2.7.3 第 3.4 項）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、以下のとおり、本試験全体と同様の結果が示された（表 4J-1）。

骨転移を有する進行乳癌の日本人被験者において、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較し初回 SRE 発現リスクを 53%低下させ（ハザード比［95% CI］: 0.47［0.23, 0.96］）、初回 SRE の発現率は、デノスマブ群 15.9%、ゾレドロン酸群 37.3%であった。Kaplan-Meier 曲線から、SRE 抑制に対するデノスマブの効果は投与早期から長期間にわたって持続することが示された（モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項）。また、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較して初回及び初回以降の SRE 発現リスクを 61%低下させた（rate ratio［95% CI］: 0.39［0.19, 0.78］）。年間 SMR の平均値（SD）は、デノスマブ群 0.16（0.47）及びゾレドロン酸群 0.44（0.75）であり、人年法による年間 SRE 発現率は、デノスマブ群 26.1%及びゾレドロン酸群 46.9%であった（モジュール 2.7.3 第 3.2.7 項）。骨への放射線治療実施のリスクについては、ゾレドロン酸との比較で 74%低下し（ハザード比［95% CI］: 0.26［0.05, 1.25］）、病的骨折発現のリスクについては 44%低下した（ハザード比［95% CI］: 0.56［0.26, 1.19］）。さらに、デノスマブは、ゾレドロン酸と比較し SRE 又は HCM の発現リスクを 51%低下させ、症候性 SRE の発現リスクを 53%低下させた。試験 20050136 に参加した日本人被験者集団においても、年齢、SRE 既往歴、現行化学療法の有無、溶骨性病変又は造骨性病変によらず、一貫したデノスマブの有効性が確認された（モジュール 2.7.3 第 3.3 項）。

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

[redacted]

図 4-1　初回 SRE 発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）

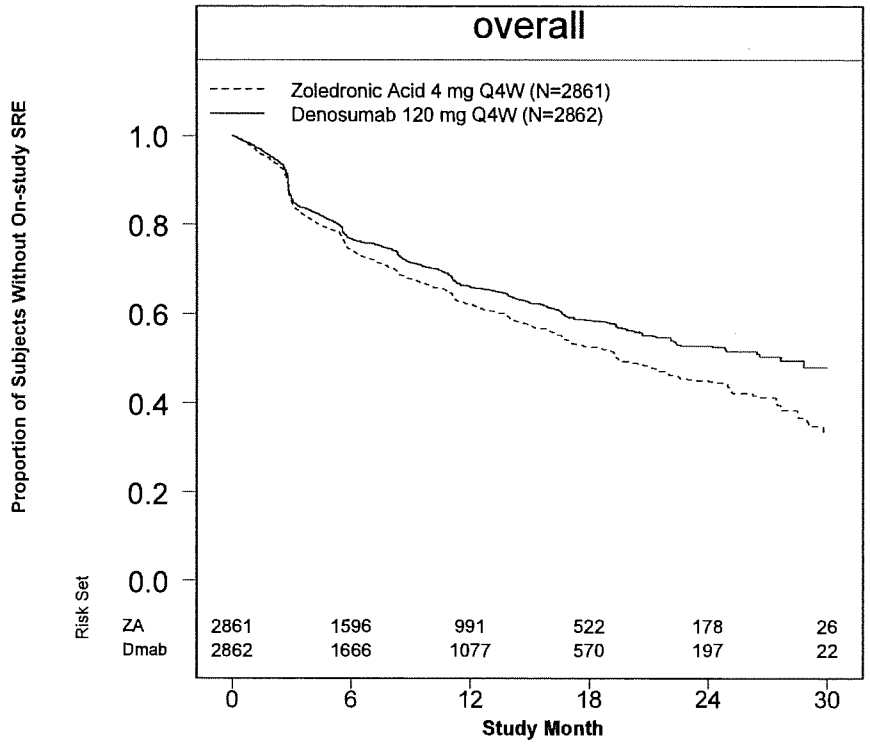
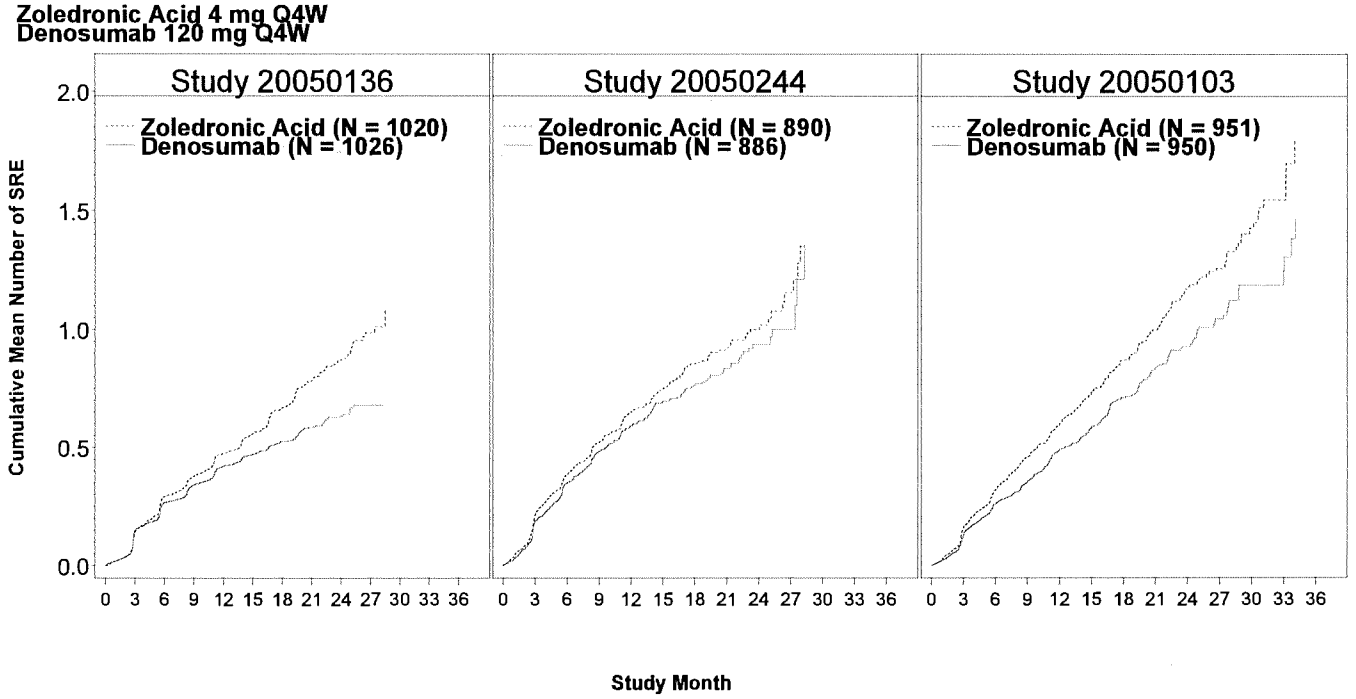


図 4-1　初回SRE発現までの期間に関するKaplan-Meier曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ



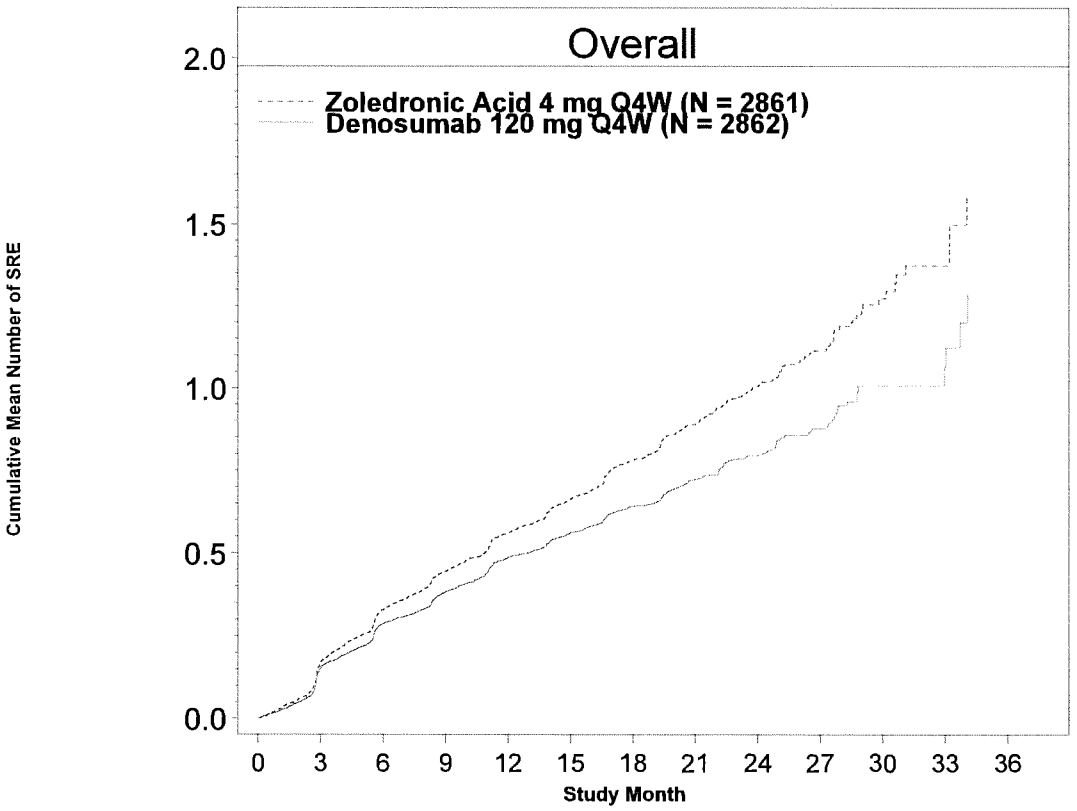
N = Number of subjects randomized
Only events occurring >= 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time.

[redacted]

Page 1 of 2

図 4-2　初回及び初回以降の SRE 発現累積曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ



N = Number of subjects randomized
Only events occurring >= 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time.

[redacted]

図 4-2　初回及び初回以降のSRE発現累積曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ

表 4-1　骨関連事象に関する評価項目の要約

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比又はRate Ratio [a]							
	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	点推定値 (95% CI)	p-値[a]	点推定値 (95% CI)	p-値[a]	点推定値 (95% CI)	p-値[a]	点推定値 (95% CI)	p-値[a]
初回SRE発現までの期間　(非劣性) [b]	0.82 (0.71, 0.95)	< 0.0001	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.83 (0.76, 0.90)	< 0.0001
初回SRE発現までの期間　(優越性) [c]	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101	0.84 (0.71, 0.98)	0.0309	0.82 (0.71, 0.95)	0.0085	0.83 (0.76, 0.90)	< 0.0001
初回及び初回以降のSRE発現までの期間[d]	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006	0.90 (0.77, 1.04)	0.1447	0.82 (0.71, 0.94)	0.0044	0.82 (0.75, 0.89)	< 0.0001
初回SRE又はHCM発現までの期間[c]	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074	0.83 (0.71, 0.97)	0.0215	0.83 (0.72, 0.96)	0.0134	0.83 (0.76, 0.90)	< 0.0001
骨への初回放射線治療までの期間[c]	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121	0.78 (0.63, 0.97)	0.0256	0.78 (0.66, 0.94)	0.0071	0.77 (0.69, 0.87)	< 0.0001
初回病的骨折発現までの期間[c]	0.83 (0.70, 0.99)	0.0404	0.87 (0.69, 1.08)	0.2048	0.89 (0.71, 1.10)	0.2797	0.86 (0.76, 0.96)	0.0093
初回症候性SRE発現までの期間[c]	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092	0.84 (0.69, 1.02)	0.0738	0.78 (0.66, 0.93)	0.0051	0.79 (0.71, 0.88)	< 0.0001

[a]: 1 未満のハザード比又はrate ratioは、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。p-値は未調整。
[b]:投与群を独立変数とし、試験（併合解析のみ）及び割付因子に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。デノスマブが、プラセボと比較したゾレドロン酸の効果の 50%を保持することを仮説とした非劣性の検討には、systhesis methodを用いた（ハザード比［95% CI］：試験 20050136 で 1.58［1.231, 2.024］、試験 20050244 において 1.4［1.11, 1.77］、試験 20050103 で 1.477［1.101, 1.98］及び併合解析で 1.48［1.25, 1.76］[表IAE4-0.1 に要約]）。
[c]:投与群を独立変数とし、試験（併合解析のみ）及び割付因子に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。
[d]:割付に用いた因子を層としたAndersen-Gillモデルに基づくゾレドロン酸に対するrate ratio。多重イベントについては、直前のSRE発現後 21 日以降の事象をSREとした。

Source:　*Table IAE4-1.1, Table IAE4-1.2, Table IAE4-1.21, Table IAE4-1.22, Table IAE4-1.23, Table IAE4-2.1, and Table IAE4-10.6*

デノスマブ

表 4J-1　日本人被験者における骨関連事象に関する評価項目の要約

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比又はRate Ratio [a]			
	試験 20050136 日本人被験者		試験 20050136 全被験者	
	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値[a]
初回SRE発現までの期間 （非劣性）[b]	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	< 0.0001
初回SRE発現までの期間 （優越性）[c]	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101
初回及び初回以降のSRE発現までの期間[d]	0.39 (0.19, 0.78)	-	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006
初回SRE又はHCM発現までの期間[c]	0.49 (0.24, 0.96)	-	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074
骨への初回放射線治療までの期間[c]	0.26 (0.05, 1.25)	-	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121
初回病的骨折発現までの期間[c]	0.56 (0.26, 1.19)	-	0.83 (0.70, 0.99)	0.0404
初回症候性SRE発現までの期間[c]	0.47 (0.14, 1.59)	-	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092

[a]: 1 未満のハザード比又はrate ratioは、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。p-値は未調整。
[b]: 投与群を独立変数とし、割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。デノスマブが、プラセボと比較したゾレドロン酸の効果の 50%を保持することを仮説とした非劣性の検討には、systhesis methodを用いた（ハザード比[95% CI]: 1.58[1.231、2.024]）。
[c]: 投与群を独立変数とし、割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。
[d]: 割付に用いた因子を層としたAndersen-Gillモデルに基づくゾレドロン酸に対するrate ratio。多重イベントについては、直前のSRE発現後 21 日以降の事象をSREとした。

Source: *Table 14J-4.1.1, Table 14J-4.2.1, Table 14J-4.3.1, Table 14J-4.5, Table 14J-4.6, Table 1J-4.1.21, and Table 4J-1.105*

4.2.2 痛みに対するデノスマブの効果

第 1.1.1 項及び第 4.1.2 項に記載したように、痛みは、骨に対する放射線治療又は外科的処置を必要とするような、身体を衰弱させる臨床的に重要な合併症である。そのため、ピボタル第 III 相試験では、痛みの予防（痛みの悪化又は中等度から重度の痛みの発現の遅延）及び痛みの緩和（痛みの改善）について評価した。

個々の第 III 相試験及び併合解析において、BPI-SF の最もひどい痛みのスコアの平均値はデノスマブ群とゾレドロン酸群で類似していた（モジュール 2.7.3 第 3.2.8 項）。試験 20050136 及び 20050244 では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で、痛みが悪化するまでの期間及び中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間が延長した（表 4-2）。試験 20050103 では、痛みが悪化するまでの期間及び中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間は、両群間で同程度であった（表 4-2）。3 試験の併合解析では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で、痛みが悪化するまでの期間及び中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間が延長した（表 4-2）。また、各第 III 相試験及び併合解析において、ベースラインで痛みが軽度か又は痛みがなかった被験者（最もひどい痛みのスコアが 4 以下）では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群では中等度又は重度の痛みの発現が遅延した（表 4-2）。痛みが改善するまでの期間（最もひどい痛みのスコアでベースラインから 2 ポイント以上の減少）は、各第 III 相試験及び併合解析のいずれにおいても、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（表 4-2）。さらに、各第 III 相試験及び併合解析のいずれにおいても、鎮痛薬の使用に両群間で有意な差は認められなかったことから、痛みの結果に影響を及ぼさなかったと考えられる（モジュール 2.7.3 第 3.2.9 項）。

痛みに対するすべての評価項目（BPI-SF の最もひどい痛みのスコアのベースラインからの平均変化量及びベースラインに対する AUC を含む）の結果は、モジュール 2.7.3 第 3.2.8 項及び試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 第 10.1.2.2 項に要約する。

試験 20050136 試験に参加した日本人被験者集団では、痛みが悪化するまでの期間について、両群間で大きな違いはないと考えられたが、デノスマブ群の方がゾレドロン酸群と比較して、中等度から重度の痛みが発現するまでの期間を延長する傾向が認められた（表 4J-2）。

痛みが改善するまでの期間については、両群間で類似していた（表 4J-2）。また、鎮痛薬の使用についても、両群間で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.9 項）。

デノスマブ

表 4-2　痛みの評価項目の要約（PRO Analysis Set）

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比[a]							
	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値
痛みが悪化するまでの期間[b]	0.90 (0.80, 1.01)	0.0822	0.85 (0.73, 0.98)	0.0233	0.97 (0.86, 1.09)	0.6437	0.92 (0.86, 0.99)	0.0263
中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間[c]	0.87 (0.79, 0.97)	0.0094	0.91 (0.82, 1.02)	0.1092	0.93 (0.84, 1.03)	0.1677	0.91 (0.85, 0.96)	0.0016
中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間（リスク集合）[c]	0.78 (0.67, 0.92)	0.0024	0.81 (0.67, 0.99)	0.0369	0.89 (0.77, 1.04)	0.1416	0.83 (0.76, 0.92)	0.0002
痛みが改善するまでの期間[d]	1.02 (0.91, 1.15)	0.7245	1.01 (0.88, 1.16)	0.8716	0.93 (0.81, 1.07)	0.3390	0.99 (0.92, 1.07)	0.8441

[a] 投与群、ベースラインの骨転移、ベースラインの鎮痛薬スコア、ベースラインの最もひどい痛みスコア、地域、人種及び性別（試験20050244及び併合解析のみ）を独立変数とし、試験（併合解析のみ）と割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。
痛みが悪化するまでの期間及び中等度又は重度の痛みが発現までの期間に対する 1 未満のハザード比は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。痛みが改善するまでの期間に対する 1 を超えるハザード比は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。
[b] BPI-SFの最もひどい痛みのスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の増加
[c] 4 ポイントを超えるBPI-SFの最もひどい痛みのスコア（リスク集合は、ベースラインスコアが 4 ポイント以下の被験者）
[d] BPI-SFの最もひどい痛みのスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の減少

Source: *Table IAE4-6.10, Table IAE4-7.50, Table IAE4-7.51, and Table IAE4-7.54*

デノスマブ

表 4J-2　日本人被験者における痛みの評価項目の要約（PRO Analysis Set）

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比[a]			
	試験 20050136 日本人被験者		試験 20050136 全被験者	
	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値
痛みが悪化するまでの期間 [b]	0.98 (0.63, 1.51)	-	0.90 (0.80, 1.01)	0.0822
中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間 [c]	0.72 (0.48, 1.10)	-	0.87 (0.79, 0.97)	0.0094
中等度又は重度の痛みが発現するまでの期間（リスク集合） [c]	0.95 (0.53, 1.70)	-	0.78 (0.67, 0.92)	0.0024
痛みが改善するまでの期間[d]	1.16 (0.72, 1.89)	-	1.02 (0.91, 1.15)	0.7245

[a] 投与群、ベースラインの骨転移、ベースラインの鎮痛薬スコア、ベースラインの最もひどい痛みスコア、地域を独立変数として、割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。
痛みが悪化するまでの期間及び中等度又は重度の痛みが発現までの期間に対する 1 未満のハザード比は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。痛みが改善するまでの期間に対する 1 を超えるハザード比は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。
[b] BPI-SFの最もひどい痛みのスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の増加
[c] 4 ポイントを超えるBPI-SFの最もひどい痛みのスコア（リスク集合は、ベースラインスコアが 4 ポイント以下の被験者）
[d] BPI-SFの最もひどい痛みのスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の減少

Source: *Table 14J-4.24.1, Table 14J-4.24.2, Table 14J-4.24.3, and Table 1J-1.1.5*

4.2.3 病勢の進行及び全生存期間に対するデノスマブの効果

第4.1.2項及び第4.1.3項で述べたように、個々の試験の客観的評価項目に加えて、進行がん患者のがんの進行を評価した。ここでは、全生存期間、死亡を除く全病勢の進行、死亡を含む全病勢の進行、及び骨における病勢の進行について、がんの状態、ベースラインのECOG performance status、及び抗悪性腫瘍薬治療歴などの重要な予後リスク因子を用いたモデルで評価した。また、試験 20050103 では、ベースラインからのPSA値の変化（3 ヵ月ごとの中央測定）についても評価した。

第 III 相試験の被験者数は、SRE の発現に関してゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検討し得る検出力に基づいて、あらかじめ設定した。事後的に、対象被験者数の合計（5520名）、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験における生存期間又は病勢の進行までの期間の中央値、3 つの第 III 相試験の被験者組み入れ率、脱落率、並びに追跡期間に対する推定値に基づき、検出力を算出したところ、今回対象とした被験者数は、全生存期間及び病勢の進行に対して臨床的に意味のある影響を検出するのに十分であった（全生存期間に対しては、15%のリスク増加について 98%、10%のリスク増加について 84%の検出力があり、病勢の進行に対しては、15%のリスク増加について>99%、10%のリスク増加について 90%の検出力があった）（モジュール 2.7.3 第 3.2.10 項及び第 3.2.12 項）。

がんの進行に関する各評価項目について、個々の第III相試験及び併合解析のいずれにおいても、デノスマブとゾレドロン酸の間で差は認められなかった（ハザード比の範囲: 0.92～1.06）（表 4-3、図 4-3、及び図 4-4）。併合解析では、95% CIの上限が、それぞれ、1.07（全生存期間）、1.08（死亡を含む又は除く病勢の進行）、及び 1.04（骨における病勢の進行）であり、デノスマブはゾレドロン酸と比較して、これらの値を超えるような悪影響を及ぼす可能性は少ないことを示している。さらに、試験 20050103 において、PSAのベースラインからの変化は、両群間で類似していた（モジュール 2.7.3 第 2.3 項及び試験 20050103 治験総括報告書 第 9.2.3.10 項）。PSAのベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、第 49 週でそれぞれ、デノスマブ群 43（0.2, 275.2）ng/mL及びゾレドロン酸群 34（−0.6, 297.9）ng/mLであり、第 73 週でそれぞれ、32（1.5, 264.5）ng/mL及び 61（−0.1, 389.2）ng/mLであった（試験 20050103 治験総括報告書 第 9.2.3.10 項）

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、本試験全体と同様の結果が示され、全生存期間、死亡を除く全病勢の進行、死亡を含む全病勢の進行、及び骨における病勢の進行のいずれにおいても、両群間で同様の結果であった（表 4J-3）。

試験 20050244 では、SRE 評価項目と同様に、全生存期間及び病勢の進行についても追加解析を行い、層別割付に用いた 3 つの癌種別の解析（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、及びその他の固形癌）、すべての固形癌での解析、並びに 10 名以上の被験者が組み入れられた個々の固形癌別の解析（合計 20 種類の癌種）を行った（モジュール 2.7.3 第 2.2 項）。全患者集団における解析と一致して、ほとんどの癌種で両群間の全生存期間は類似していた。非小細胞肺癌ではデノスマブ群で良好な全生存期間を示し（ハザード比[95% CI]: 0.79[0.65, 0.95]、n = 702）、多発性骨髄腫ではゾレドロン酸群で良好な全生存期間を示した（ハザード比 [95%

CI]：2.26［1.13, 4.50］、n = 180）。その他の固形癌では両群間で類似していた（ハザード比［95% CI］：1.08［0.90, 1.30］、n = 894）（試験 20050244 治験総括報告書 表 14T-4.23.100）。癌種別の病勢の進行は、全生存期間の結果と相関していた（r = 0.7500）。これらの生存期間の結果に交絡している可能性がある因子について解析を行った。非小細胞肺癌の被験者では、ECOG performance status の不均衡が、デノスマブに有利な影響を及ぼした可能性がある。一方、多発性骨髄腫の被験者では、ベースラインの疾患特性（腎機能障害を含む）、幹細胞移植、同意撤回による中止あるいは追跡不能などの不均衡が、ゾレドロン酸に有利な影響を及ぼした可能性がある。本試験では、癌種別に生存予後因子や抗悪性腫瘍治療に関して特別な無作為化コントロールを行っていないため、全生存期間について癌種別に論じることはできない。

デノスマブ

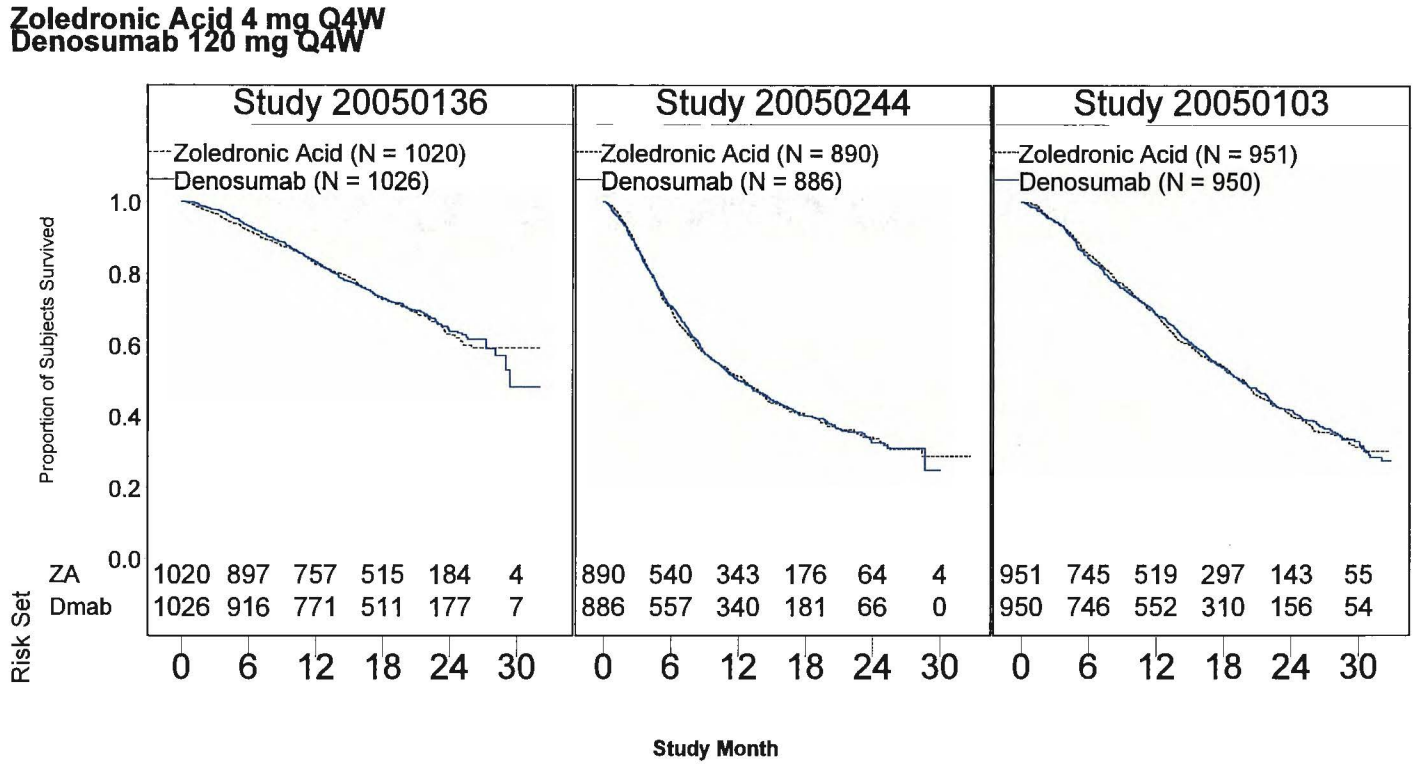
表 4-3　病勢の進行に関連する評価項目の要約

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比[a]							
	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値
全生存期間	0.95 (0.81, 1.11)	0.4921	0.95 (0.83, 1.08)	0.4305	1.03 (0.91, 1.17)	0.6511	0.99 (0.91, 1.07)	0.7120
死亡を除く全病勢の進行	1.00 (0.89, 1.11)	0.9302	1.00 (0.89, 1.12)	0.9979	1.06 (0.95, 1.18)	0.3000	1.02 (0.95, 1.08)	0.6328
死亡を含む全病勢の進行	1.00 (0.90, 1.11)	0.9551	1.01 (0.91, 1.13)	0.8499	1.05 (0.95, 1.16)	0.3542	1.02 (0.96, 1.08)	0.5456
骨における病勢の進行	0.99 (0.87, 1.13)	0.8674	0.98 (0.83, 1.16)	0.8188	0.92 (0.80, 1.06)	0.2629	0.96 (0.88, 1.04)	0.2913

[a]: 全生存期間及び病勢の進行について
試験（併合解析のみ）及び割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づくゾレドロン酸に対するハザード比。なお、以下を独立変数とする。
投与群、年齢、最初の原発癌の診断から最初の転移所見までの期間、最初の原発癌の診断から最初の骨転移までの期間、内臓転移、ホルモン受容体の状態（試験20050136及び併合解析のみ）、Her-2の状態（試験20050136及び併合解析のみ）、補助療法の治療歴（試験20050136及び併合解析のみ）、閉経後の状態（試験20050136及び併合解析のみ）、ベースライン時ECOG、Gleasonスコア（試験20050103及び併合解析のみ）、及び性別（試験20050244及び併合解析のみ）（並びに骨における病勢の進行についてのみ、ベースライン時の骨病変の種類、人種、及び過去のビスフォスフォネート製剤使用歴［試験20050103のみ］）。
1 未満のハザード比は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。p 値は未調整。

Source: *Table IAE4-3.1, Table IAE4-3.2, Table IAE4-3.3, and Table IAE4-3.4*

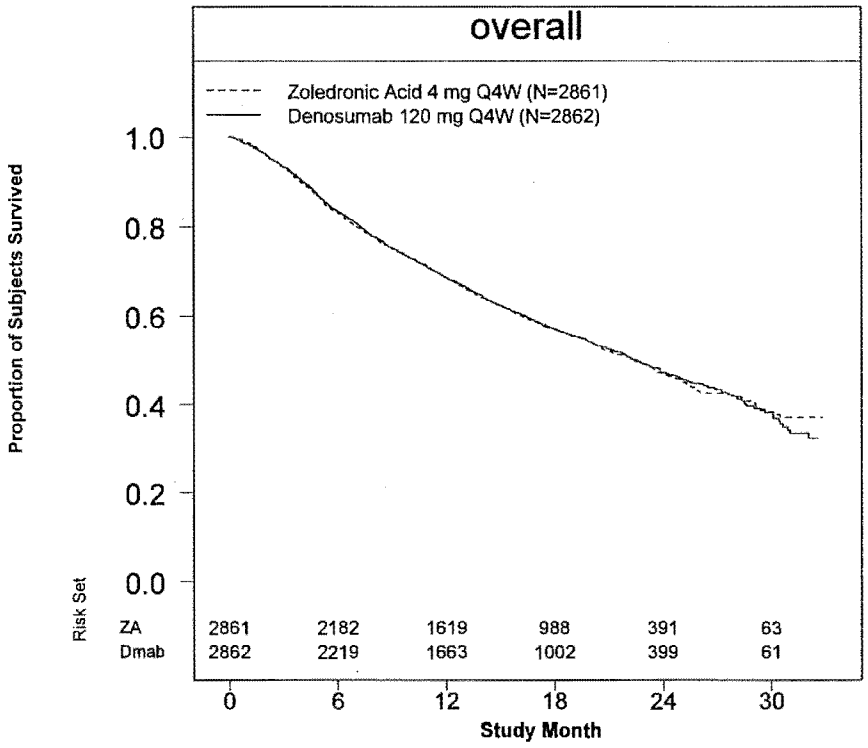
デノスマブ



N = Number of subjects randomized

[redacted]

図 4-3　全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）

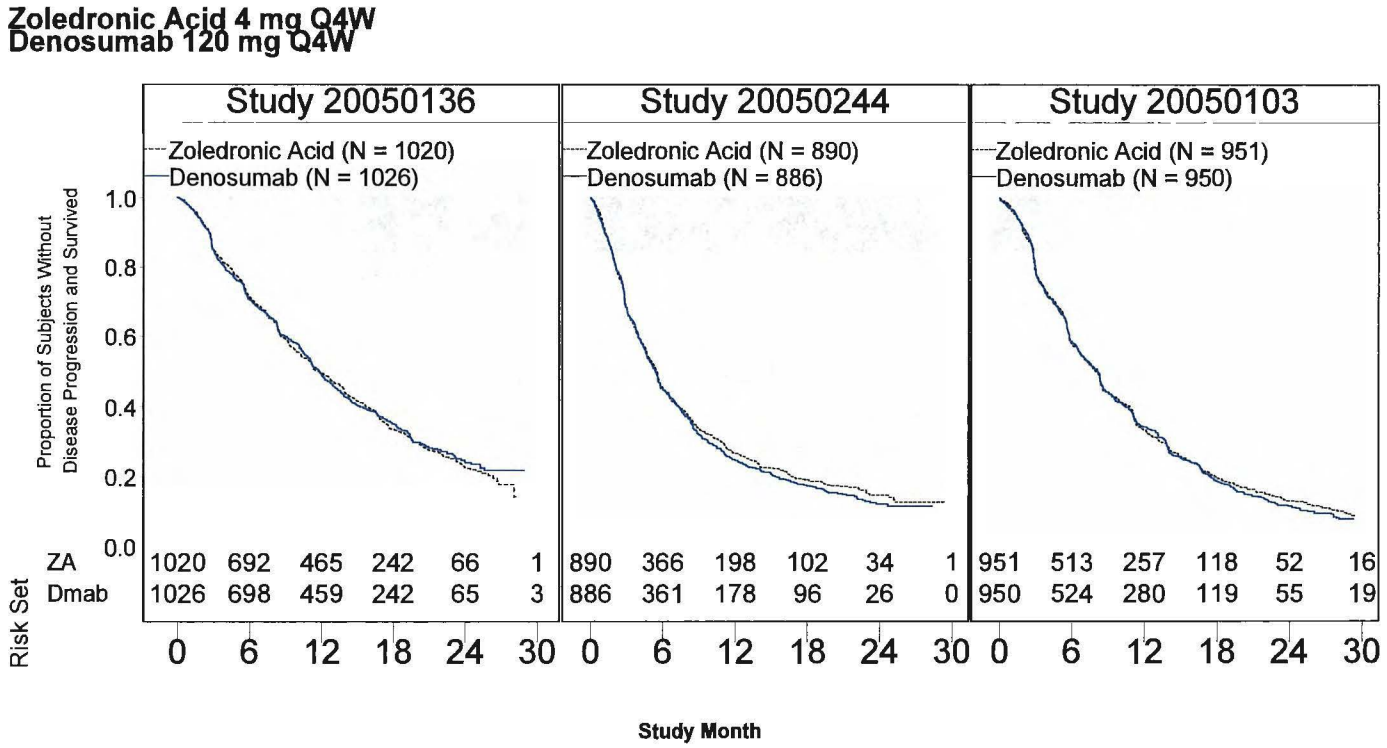


N = Number of subjects randomized

[redacted]

図 4-3　全生存期間に関するKaplan-Meier曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ

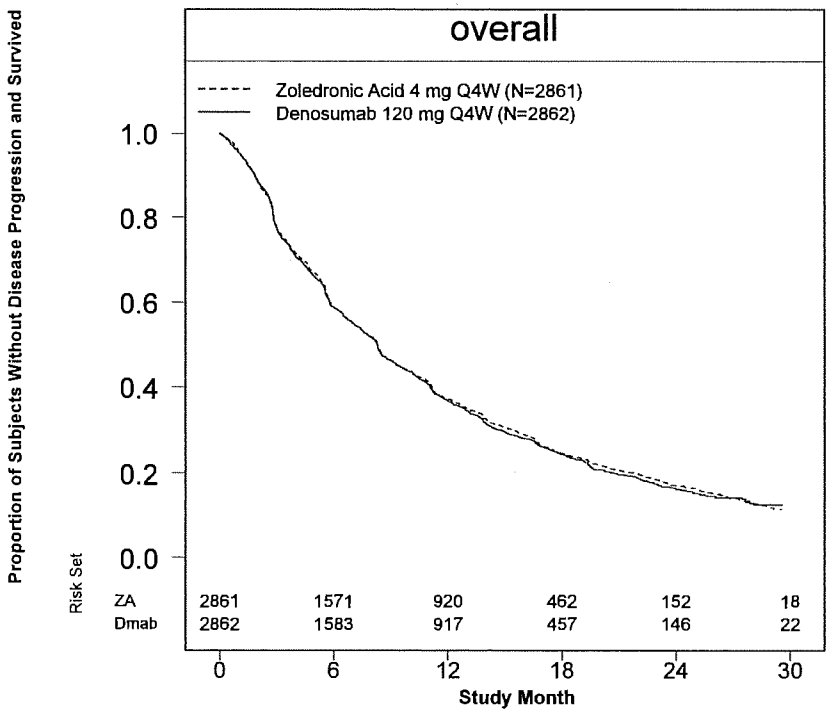


N = Number of subjects randomized

[redacted]

図 4-4　全病勢の進行までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ



[redacted]

図 4-4　全病勢の進行までの期間に関するKaplan-Meier曲線（最大の解析対象集団）

デノスマブ

表 4J-3　日本人被験者における病勢の進行に関連する評価項目の要約

評価項目	デノスマブ 対 ゾレドロン酸 ハザード比[a]			
	試験 20050136 日本人被験者		試験 20050136 全被験者	
	点推定値 (95% CI)	p-値	点推定値 (95% CI)	p-値
全生存期間	1.00 (0.42, 2.39)	-	0.95 (0.81, 1.11)	0.4921
死亡を除く全病勢の進行	0.94 (0.63, 1.40)	-	1.00 (0.89, 1.11)	0.9302
死亡を含む全病勢の進行	0.94 (0.63, 1.40)	-	1.00 (0.90, 1.11)	0.9551
骨における病勢の進行	1.04 (0.63, 1.71)	-	0.99 (0.87, 1.13)	0.8674

[a]: 全被験者については、投与群、年齢、最初の原発癌の診断から最初の転移所見までの期間、最初の原発癌の診断から最初の骨転移までの期間、内臓転移、ホルモン受容体の状態、Her-2 の状態、補助療法の治療歴、閉経後の状態、ベースライン時ECOG（「骨における病勢の進行」についてのみ、さらに、ベースライン時の骨病変の種類及び民族／人種）を独立変数とし、割付に用いた因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。日本人被験者については、上記と同様の共変量を用いたCox比例ハザードモデルに基づく（ただし、割付因子"日本/日本以外"は除く）。備考：日本人被験者の解析に用いたモデルにおいて、ホルモン受容体の状態が不明の 1 名は陽性に組み入れた。また、ベースライン時のECOGのカテゴリを、「0」と「1 以上」とした（「2 又は 2 以上」に該当する被験者が 1 名のみであったため）。ハザード比が 1 より小さい場合は、デノスマブの方が良好な結果であることを示す。

Source: *Table 14J-4.15, Table 14J-4.16.1, Table 14J-4.16.2, and Table 14J-4.17*