

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

4.3 デノスマブの長期有効性

本承認申請では、デノスマブの長期曝露に関する大規模なデータとして（540名で2年以上）（モジュール 2.7.4 表 1-2）、試験 20050136、20050244、及び 20050103 の主要盲検投与期における 40.5 ヶ月までの曝露データを含めた（第 5.1 項）。また、試験 20050136 及び 20050244 の延長盲検投与期としての約 4 ヶ月の追加曝露データについても、本承認申請資料に含めた（試験 20050136 及び 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書）。

有効性評価項目に関するKaplan-Meier曲線は、デノスマブの効果が長期に持続することを示しており、それぞれの第III相試験及び併合解析のいずれにおいても、初回SRE発現までの期間（図 4-1及び図 14J-4.1.1）、並びに初回及び初回以降のSRE発現までの期間（図 4-2及び図 14J-4.5.8）における主要盲検投与期の結果は、デノスマブとゾレドロン酸の効果の差が持続していることを示している。また、それぞれの第III相試験及び併合解析のいずれにおいても、全生存期間及び病勢の進行に対する両投与群の類似した効果は、試験期間を通して持続した（図 4-3 及び図 4-4）。主要盲検投与期と延長盲検投与期をあわせた全盲検投与期の結果は、主要盲検投与期と一致していた。初回SRE発現までの期間の延長は、試験 20050136 と 20050244 でそれぞれ、5 ヶ月及び 3.1 ヶ月であり、デノスマブの効果の持続性を示した（モジュール 2.7.3 第 2.1 項及び第 2.2 項に要約、試験 20050136 及び 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書）。アムジェン社は、2010 年 5 月 14 日、FDAに承認申請を行った後、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書を、承認申請の追補として、2010 年 8 月 23 日にFDAへ提出した。本試験の全盲検投与期の結果は主要盲検投与期の結果と一致しており、初回SRE発現までの期間は 3.1 ヶ月延長した（本承認申請資料では、要約をモジュール 2.7.6 第 21.2 項に、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書をモジュール 5 に含めた）。

4.4 全般的な有効性の結論

これら 3 つのピボタル第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）の結果、デノスマブは、種々の癌種における SRE の発現抑制に対して、一貫した頑健な治療効果を有していることが確認された。特に、SRE に関連するすべての評価項目において、個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、デノスマブはゾレドロン酸と比較して有意に上回るか、又は良好な結果を示した。デノスマブの有効性は試験期間を通して持続した。デノスマブの効果は、各 SRE 構成評価項目を通して一貫しており、併合解析では、いずれの SRE 構成評価項目においても、事象発現例数及び件数は、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで少なかった。デノスマブの SRE 発現抑制効果は、幅広い癌種及び部分集団にわたって確認され、広範な進行がん患者における臨床的ベネフィットを示した。また、第 II 相試験（20040114）では、ビスフォスフォネート静脈内投与にもかかわらず骨吸収が亢進している骨転移を有する進行がん患者に対し、デノスマブは、ビスフォスフォネート静脈内投与と比較して、有意に骨代謝を抑制する可能性が示された。以上のピボタル第 III 相試験及び第 II 相試験の結果から、デノスマブの初回 SRE 発現までの期間に対する臨床的意義のある延長、SRE の総発現件数の減少、並びにゾレドロン酸を有意に上回る有効性が示された。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

初回 SRE 発現、並びに初回及び初回以降の SRE 発現に対するデノスマブの抑制効果と一貫して、試験 20050136、20050244、及び併合解析では、ゾレドロン酸群と比較して、デノスマブ群の痛みの悪化に対する遅延効果が認められた。また、デノスマブ群とゾレドロン酸群のいずれにおいても、同程度の痛みの改善効果が認められた。

全生存期間、死亡（死因に関わらず）を含む又は含まない全病勢の進行、並びに骨における病勢の進行は、個々の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の間で差を認めておらず、ハザード比は 0.92～1.06 であった。これらの 95% CI の上限値から、ゾレドロン酸と比較して、デノスマブは、全生存期間又は全病勢の進行において、それぞれ 7%又は 8%を超える悪影響を及ぼす可能性がないこと、また、骨における病勢の進行において 4%を超える悪影響を及ぼす可能性がないことが示されている。試験 20050244 における全生存期間に対する癌種別の追加解析の結果、非小細胞肺癌では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群に良好な全生存期間が認められ（ $n=702$ ）、その他の固形癌では、全生存期間は両群間で類似していた（ $n=894$ ）。多発性骨髄腫では、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で良好な全生存期間が認められた（ $n=180$ ）。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ができない。前立腺癌の病勢の進行のマーカーである PSA のベースラインからの変化量の平均値は、骨転移を進行させるリスクの高いホルモン不応性前立腺癌の男性患者において、デノスマブ群とゾレドロン酸群の間で類似していた。以上より、骨病変を有する進行がん患者において、デノスマブはゾレドロン酸と比較してがんの進行又は死亡のリスクを増加させる作用を有していないと考えられる。

以上のことから、デノスマブは、骨病変を有する進行がん患者の SRE を予防する治療薬として臨床的に有用な薬剤である。

また、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の結果は、本試験全体の結果と同様であったことから、デノスマブは、日本人の骨病変を有する進行がん患者においても SRE を抑制すると考えられる。

デノスマブ

5. 安全性の概括評価

5.1 デノスマブへの曝露

第1.4項に述べたように、デノスマブの臨床計画は大規模かつ包括的なものであり、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：136 名）、健康被験者、及び腎障害患者など、多くの集団を対象とした全 18 件の臨床試験の被験者数は約 6880 名であった。このうち、デノスマブに曝露した被験者数の合計は 3900 名を超える（モジュール 2.7.4 第 1.2 項）。全般的に、被験者のコンプライアンスは全試験にわたって高かった。本承認申請の当該適応症に関する安全性評価には、3つのピボタル第III相試験（20050136、20050244、及び 20050103）でデノスマブを投与した 2841 名の被験者のデータが含まれており、曝露人年は 3096.3 人・年であった。これら 3 試験の比較対照群であるゾレドロン酸は 2836 名の被験者に投与され、曝露人年は 3045.6 人・年であった。個々の試験の累積曝露期間の中央値（Q1, Q3）は、試験 20050136 では両群とも 16 カ月（9, 21）、試験 20050244 ではデノスマブ群で 7 カ月（3, 14）、ゾレドロン酸群で 6 カ月（3, 13）、試験 20050103 ではデノスマブ群で 12 カ月（6, 18）、ゾレドロン酸群で 10 カ月（5, 17）であった（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 表 11-2）。これら 3 試験の併合解析による累積曝露期間の中央値（Q1, Q3）は、デノスマブ群で 1 年（5, 19 カ月〔範囲：0～40.5 カ月〕）、ゾレドロン酸で 1 年（5, 18 カ月〔範囲：0～37.4 カ月〕）であった（モジュール 2.7.4 表 1-9）。

日本で実施した試験に参加した被験者数は、試験 20030164 の健康閉経後女性 40 名（デノスマブ群 30 名、プラセボ群 10 名：全員単回投与）及び試験 20040176 の乳癌患者 18 名（デノスマブ群 18 名：単回投与 12 名、57 日間投与 6 名）であった。日本から試験 20050136 に参加した乳癌患者は 138 名（デノスマブ群 69 名、ゾレドロン酸群 69 名）であったが、文書同意取得に問題があった 2 名が除外され、136 名（デノスマブ群 69 名及びゾレドロン酸群 67 名）が解析対象となった。試験 20050136 の日本人被験者の曝露人年は、デノスマブ群で 98.7 人・年、ゾレドロン酸群で 101.8 人・年であり、平均累積曝露期間は両群とも 17 カ月（最大 30 カ月）であった（モジュール 2.7.4 第 1.2 項）。日本人被験者における最高用量としては、試験 20040176 で 180 mg が 4 週ごとに 3 回投与された。

本承認申請では、アムジェン社の施設である C所*（n=2114）及び A所*（n=2764）、並びに B所*（n=58）で製造したデノスマブを投与された被験者のデータを要約した（モジュール 2.7.4 表 1-4）。日本人被験者に対しては、試験 20030164 及び試験 20040176 では C所* で製造されたデノスマブが投与され、試験 20050136 では、21 名の被験者に C所* で製造されたデノスマブが、48 名の被験者に C所* 及び A所* で製造されたデノスマブが投与された（モジュール 2.7.4 第 1.2.1 項）。ピボタル試験では単一の規格（70 mg/mL バイアル [1.7 mL 溶液]）の製剤（120 mg 含有）を使用した。これは市販用を意図した製剤である。

5.2 安全性評価

デノスマブの臨床開発計画全体にわたり、重篤な有害事象を含む治療中に発現した有害事

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

象を収集し、それら有害事象の重症度、治療との関連性、発現時期と継続期間、転帰を評価することにより、安全性評価を行った。3つのピボタル第III相試験では、探索的解析として、すべての有害事象及び重篤な有害事象を対象に、基本語別、及び高位グループ用語／高位語別に、個々の試験ではFisher's testを、併合解析ではCochran-Armitage exact testを用いて両群間で比較した。これら3試験では、骨吸収抑制活性、RANKLの阻害、又はモノクローナル抗体投与への反応性に関連する可能性がある有害事象、並びに過去のデノスマブの臨床試験で認められた有害事象を、重要な有害事象（低カルシウム血症、感染症、顎骨壊死 [osteonecrosis of the jaw: ONJ]、新規原発性悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症と関連する可能性がある有害事象、湿疹、及び白内障）として特定した。ONJが疑われる事象に関しては、盲検下で独立した外部判定委員会が評価した（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。独立判定委員会によりONJと判定された事象の発現率については、Fisher's testを用いて両群間で比較した（個々の試験では事前に規定し、併合解析では追加解析として実施した）。さらに、腎毒性又は急性期反応と関連する可能性がある有害事象は、ゾレドロン酸の副作用として知られているため（Zometa[®], 2009a、Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）、別途要約した。

血液学的検査、血液生化学検査については、すべての臨床試験で定期的に（ピボタル第III相試験では毎月）測定し、評価した。安全性解析に用いる重要な血液学的及び血液生化学的パラメータの測定を一律にするために中央検査機関を用いた。バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧）は、すべての臨床試験で定期的に（ピボタル第III相試験では毎月）測定し、心電図（electrocardiogram: ECG）については、第I相試験及び進行がん患者を対象とした第II相試験で評価した。また、ピボタル第III相試験ではECOG performance statusを評価した。

ピボタル第III相試験の期間中、外部のデータモニタリング委員会が被験者の安全性を継続的に監視した（モジュール 2.7.4 第 1.1.1 項）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者についても、同じデータモニタリング委員会による安全性モニタリングが行われた。また、ONJが疑われた日本人被験者についても、同じONJ判定委員会の評価を受けた。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set は、3つのピボタル第III相試験の主要盲検投与期を対象とし、実薬治療薬の投与を1回以上受けたすべての無作為割付された被験者のデータを用いた。この解析セットには、無作為割付された全被験者の99%を超える被験者のデータが含まれている（試験 20050136、20050244、及び 20050103 において、それぞれ n = 2033 [うち、日本人被験者 n = 136]、1756、及び 1888）（モジュール 2.7.4 表 1-8）。安全性の解析は、個々の第III相試験及び3試験の併合データで行った。被験者は、最初に投与された治療薬に基づき、投与群別に解析した。

試験 20050136 に参加した日本人被験者についても、有意差検定を除き上記と同様の集計を行った。

添付文書（案）には、低カルシウム血症、ONJ、皮膚感染症、薬物過敏症、及び免疫原性に関して記載し、注意喚起することとした。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性については、第4.1.4項に記載した。

5.4 安全性の結果

以下の項では、第5.2項で述べたように、有害事象、重篤な有害事象、死亡に関する情報（第5.4.1項）、並びに特定の安全性評価に関する要約（第5.4.2項）を示し、それぞれの項における安全性の考察はPrimary Advanced Cancer Safety Analysis Setの主要な解析結果を中心に記載した。モジュール2.7.4では、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set及びSupportive Advanced Cancer Safety Analysis Setから得られた安全性データを示した。また、海外で先に申請した骨量減少を対象とした約13,000名の被験者の安全性データを、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4にまとめ、本承認申請の参考として添付した。

5.4.1 有害事象の概要

骨病変を有する進行がん患者において、デノスマブの120 mg Q4W皮下投与は、良好な忍容性を示した。3つのピボタル第III相試験では、デノスマブの作用機序による低カルシウム血症及びONJを含む重要な有害事象が認められた。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。

有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、グレード3～5の有害事象の発現率は、投与群間で同様であり、投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現率についても、投与群間で同様であった（表5-1）。

被験者の病期が進行したステージであること、及び試験参加期間が平均で約1年間であることから予想されるように、両投与群の大部分の被験者で1件以上の有害事象が発現した（デノスマブ群96%、ゾレドロン酸群97%）。しかし、ほとんどの場合、有害事象によって治験薬又は試験の中止に至ることはなかった。また、被験者の進行した病勢の状態を反映して、デノスマブ群で56%、ゾレドロン酸群で57%に重篤な有害事象が発現した。有害事象の大部分はグレード3以上であり、両群とも約29%に死に至った有害事象が認められた。両投与群ともに、約3分の1の被験者に、治験薬との関連性があると判定された有害事象が発現した。

試験20050136に参加した日本人被験者についても、デノスマブ120 mg Q4W皮下投与の忍容性は良好であった。デノスマブ及びゾレドロン酸の両投与群間で有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、グレード3～5の有害事象の発現率に違いは認められず、投与中止又は試験の中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても少なかった（表5J-1）。また、治験薬との関連性がある有害事象の発現は、ゾレドロン酸群と比較しデノスマブ群で少ない傾向があり、重篤な有害事象及び投与又は試験の中止を必要とした有害事象のうち、治験薬との関連性がある事象は、いずれの投与群においてもわずかであった（表5J-1）。なお、日本人被験者において、治験薬との関連性がある死に至った有害事象は認められなかった（表5J-1）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

表 5-1 有害事象の発現率の要約 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	ゾレドロン 酸 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	デノスマ ブ 120 mg Q4W (N=1020) n (%)	ゾレドロン 酸 4 mg Q4W (N=878) n (%)	デノスマ ブ 120 mg Q4W (N=878) n (%)	ゾレドロン 酸 4 mg Q4W (N=945) n (%)	デノスマ ブ 120 mg Q4W (N=943) n (%)	ゾレドロン 酸 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
有害事象 (因果関係を問わない)								
すべての有害事象	985 (97.2)	977 (95.8)	842 (95.9)	841 (95.8)	918 (97.1)	916 (97.1)	2745 (96.8)	2734 (96.2)
重篤な有害事象	471 (46.5)	453 (44.4)	581 (66.2)	552 (62.9)	568 (60.1)	594 (63.0)	1620 (57.1)	1599 (56.3)
死に至った有害事象	215 (21.2)	204 (20.0)	331 (37.7)	329 (37.5)	276 (29.2)	283 (30.0)	822 (29.0)	816 (28.7)
治験の中止に至った有害事象	71 (7.0)	48 (4.7)	133 (15.1)	131 (14.9)	76 (8.0)	91 (9.7)	280 (9.9)	270 (9.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	125 (12.3)	98 (9.6)	109 (12.4)	91 (10.4)	138 (14.6)	164 (17.4)	372 (13.1)	353 (12.4)
CTCAE グレード 3~5 の有害事象	635 (62.7)	609 (59.7)	702 (80.0)	673 (76.7)	672 (71.1)	718 (76.1)	2009 (70.8)	2000 (70.4)
治験薬との関連性がある有害事象 ^a								
すべての有害事象	434 (42.8)	329 (32.3)	203 (23.1)	196 (22.3)	303 (32.1)	302 (32.0)	940 (33.1)	827 (29.1)
重篤な有害事象	36 (3.6)	52 (5.1)	32 (3.6)	36 (4.1)	40 (4.2)	59 (6.3)	108 (3.8)	147 (5.2)
死に至った有害事象	4 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)	16 (0.6)
治験の中止に至った有害事象	15 (1.5)	20 (2.0)	6 (0.7)	10 (1.1)	14 (1.5)	19 (2.0)	35 (1.2)	49 (1.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	32 (3.2)	41 (4.0)	17 (1.9)	19 (2.2)	27 (2.9)	51 (5.4)	76 (2.7)	111 (3.9)
CTCAE グレード 3~5 の有害事象	63 (6.2)	62 (6.1)	50 (5.7)	61 (6.9)	62 (6.6)	91 (9.7)	175 (6.2)	214 (7.5)

Page 1 of 1

N=少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けた被験者数

CTCAE version 3.0

治療中に発現した有害事象のみ集計

^a治験責任医師及び分担医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象

[REDACTED]

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

表 5J-1 日本人被験者における有害事象の発現率の要約
(Safety Analysis Set) (試験 20050136 Primary Analysis Data)

	試験 20050136 日本人被験者		試験 20050136 全被験者	
	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N=67) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N=69) n (%)	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
有害事象 (因果関係を問わない)				
すべての有害事象	67 (100.0)	67 (97.1)	985 (97.2)	977 (95.8)
重篤な有害事象	27 (40.3)	28 (40.6)	471 (46.5)	453 (44.4)
死に至った有害事象	7 (10.4)	6 (8.7)	215 (21.2)	204 (20.0)
治験の中止に至った有害事象	2 (3.0)	1 (1.4)	71 (7.0)	48 (4.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (7.5)	4 (5.8)	125 (12.3)	98 (9.6)
CTCAE グレード 3～5 の有害事象	37 (55.2)	35 (50.7)	635 (62.7)	609 (59.7)
治験薬との関連性がある有害事象 ^a				
すべての有害事象	48 (71.6)	30 (43.5)	434 (42.8)	329 (32.3)
重篤な有害事象	2 (3.0)	5 (7.2)	36 (3.6)	52 (5.1)
死に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	5 (0.5)
治験の中止に至った有害事象	1 (1.5)	0 (0.0)	15 (1.5)	20 (2.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (4.5)	1 (1.4)	32 (3.2)	41 (4.0)
CTCAE グレード 3～5 の有害事象	7 (10.4)	5 (7.2)	63 (6.2)	62 (6.1)

Page 1 of 1

N = 少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けた被験者数

CTCAE version 3.0

治療中に発現した有害事象のみ集計

^a 治験責任医師及び分担医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象

5.4.1.1 比較的良好に見られた有害事象

有害事象の発現率は投与群間で類似していた (デノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%) (表 5-1 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.1 項)。いずれかの投与群で比較的良好に見られた有害事象 (基本語) は、悪心 nausea (デノスマブ群 30.8%、ゾレドロン酸群 31.6%)、貧血 anemia (27.1%、30.3%)、疲労 fatigue (27.1%、27.0%)、背部痛 back pain (25.3%、26.3%)、食欲減退 decreased appetite (23.1%、24.5%)、無力症 asthenia (21.4%、21.9%)、便秘 constipation (21.2%、23.6%)、呼吸困難 dyspnea (20.6%、17.9%)、下痢 diarrhea (20.3%、18.7%)、関節痛 arthralgia (20.1%、22.3%)、骨痛 bone pain (19.9%、22.5%)、及び嘔吐 vomiting (19.9%、20.1%) であった (モジュール 2.7.4 表 2-2)。比較的良好に見られた有害事象は、3 つのピボタル第 III 相試験間で類似していた。

ほとんどの有害事象は両群間で発現率が類似していた (表 IAS6-27.1)。すべての有害事象 (基本語) について、探索的に両群間で統計的な比較を行った結果、26 件の有害事象の発現率はゾレドロン酸群の方が高く ($p < 0.05$ [未補正])、17 件の有害事象の発現率はデノスマブ群の方が高かった。ゾレドロン酸群で発現率が高かった事象の多くは、急性期反応 (発熱

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

pyrexia、悪寒 chillsなど）、腎毒性（腎不全 renal failure）、及び筋骨格痛（骨痛 bone pain、関節痛 arthralgia）に関するものであった。これらは、貧血 anemia、便秘 constipation、及び浮腫 edema（いずれもゾレドロン酸群で発現率が高かった）とともに、ゾレドロン酸投与による副作用として報告されている（Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）。デノスマブ群で発現率が高かった 17 件の事象については、モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項に記載した。17 事象のうち、8 事象（呼吸困難 dyspnea、低カルシウム血症 hypocalcemia、低リン酸血症 hypophosphatemia、薬物過敏症 drug hypersensitivity、脳血管発作 cerebrovascular accident、toothache 歯痛、tooth extraction 抜歯、及び tooth injury 歯牙損傷）については、本項（呼吸困難について）、又は本モジュールの他の項（その他の 7 事象について）に記載した。

呼吸困難 dyspnea は、デノスマブ群で 20.6%、ゾレドロン酸群で 17.9% に認められ、個々の試験で同様の傾向が見られた（試験 20050136、20050244、20050103 で、それぞれ、21.8% 対 18.8%、25.1% 対 22.8%、15.2% 対 12.4%）（表 IAS6-2.2）。呼吸困難は、重篤な有害事象としてはデノスマブ群で 5.1%、ゾレドロン酸群で 4.2% に認められ、死に至った有害事象としては、デノスマブ群で 0.8%、ゾレドロン酸群で 0.6% に認められた。呼吸困難により治験薬の投与中止又は試験中止に至った被験者は、両群ともに少なかった（いずれも 0.4% 以下）。両群ともほとんどの呼吸困難は消失した。呼吸困難は、様々な病状（例えば、肺疾患、感染症、心不全、貧血、腎不全、不安など）で起こり得る非特異的な症状である。癌種（例えば、試験 20050244 の肺癌、各試験では肺転移）も呼吸困難の症状の原因となり得る。特に、試験 20050244 では、両群で呼吸困難の発現率が最も高かったが（デノスマブ群 25.1%、ゾレドロン酸群 22.8%）、両群の 40% が肺癌患者であり、また、ベースライン時に肺転移があった被験者の割合は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高かった（デノスマブ群 27.0%、ゾレドロン酸群 18.2%）（試験 20050244 治験総括報告書 第 8.3.2.1 項）。肺転移の有無の違いが、本試験の呼吸困難の発現率に関する両群間の差に影響している可能性がある。また、3 試験のすべてにおいて、呼吸困難の引き金となる急性疾患（胸水、病勢の進行、肺炎、うっ血性心不全、及び重度の貧血）が両群間で多種多様に認められた。さらに、現在の科学的理解及び RANKL 阻害に関する非臨床試験結果から、デノスマブの投与と呼吸困難の関連性を示唆する生物学的機序は認められておらず、また、デノスマブ又はゾレドロン酸の投与と呼吸困難の発現の間に時間的な関連性は認められなかった。

試験 20050136 に参加した日本人被験者で認められた有害事象は、デノスマブ群 97.1% 及びゾレドロン酸群 100% であった（表 5J-1）。日本人被験者で比較的良好に見られた有害事象は、疲労 fatigue（デノスマブ群 63.8%、ゾレドロン酸群 79.1%）、悪心 nausea（56.5%、58.2%）、食欲不振 anorexia（47.8%、56.7%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（46.4%、58.2%）、脱毛症 alopecia（40.6%、50.7%）、口内炎 stomatitis（37.7%、32.8%）、発熱 pyrexia（33.3%、53.7%）、便秘 constipation（30.4%、47.8%）、及び下痢 diarrhoea（29.0%、25.4%）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項）。デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で 5% 以上多く認められた有害事象（基本語）は 34 事象であり、ゾレドロン酸群と比較しデノスマブ群で 5% 以上多く発現した有害事象（基本語）は 6 事象であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項）。デノスマブ群で多く見ら

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

れた6事象は、そう痒感 pruritus(デノスマブ群 17名[24.6%]、ゾレドロン酸群 13名[19.4%])、肝機能異常 hepatic function abnormal (16名[23.2%]、7名[10.4%])、呼吸困難 dyspnea (11名[15.9%]、3名[4.5%])、歯痛 toothache (9名[13.0%]、4名[6.0%])、体重増加 weight increased (8名[11.6%]、3名[4.5%]) 及び胃炎 gastritis (6名[8.7%]、2名[3.0%]) であり、重症度及び治験薬との因果関係等を検討したところ、いずれも日本人被験者で特有にリスクが増大したものではないと考えられた (モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項)。

試験 20050136 に参加した日本人被験者で認められた治験薬との関連性がある有害事象は、デノスマブ群で 43.5%、ゾレドロン酸群で 71.6%であった (表 5J-1)。治験薬との関連性がある有害事象のうち、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で 5%以上多く発現した事象はなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項)。

5.4.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群で 56.3%及びゾレドロン酸群では 57.1%であった。対象のがんの予後を反映して、試験 20050244 (デノスマブ群 62.9%、ゾレドロン酸群 66.2%) 及び試験 20050103 (63.0%、60.1%) の両投与群において、試験 20050136 (44.4%、46.5%) よりも重篤な有害事象の発現率が高かった (表 5-1)。重篤な有害事象は、主に原疾患を反映しており、治験薬投与又は試験の中止に至った事象は少なかった (表 5-1 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。

いずれかの投与群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (基本語) は、貧血 anemia (デノスマブ群 5.6%、ゾレドロン酸群 5.7%)、呼吸困難 dyspnea (5.1%、4.2%)、肺炎 pneumonia (3.9%、3.3%)、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression (各 3.9%)、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (3.7%、3.4%)、及び呼吸不全 respiratory failure (3.1%、2.6%) であった (モジュール 2.7.4 表 2-6)。すべての重篤な有害事象 (基本語) について、探索的に両群間で統計的な比較を行った結果、4 件の重篤な有害事象 (前立腺癌 prostate cancer、気胸 pneumothorax、腰椎骨折 lumbar vertebral fracture、嗜眠 lethargy) の発現率はゾレドロン酸群で高く ($p < 0.05$ [未調整])、5 件の重篤な有害事象 (低カルシウム血症 hypocalcemia、骨壊死 osteonecrosis、脳血管発作 cerebrovascular accident、転移 metastasis、疲労 fatigue) の発現率はデノスマブ群で高かった (図 IAS1-1.505 及びモジュール 2.7.4 図 2-4)。これらの 5 件の事象については、モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項に詳細を記載した。低カルシウム血症 (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.6%) については第 5.4.2.1 項に、他の 4 事象については以下に述べる。

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の第 12.1 版では、骨壊死 osteonecrosis (基本語) には (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.7%)、すべての部位における重篤な骨壊死の有害事象が含まれる。これらの事象はすべて、大腿骨に認められた 2 名 (同部位に転移があった) を除き、顎に発現した。盲検下で独立判定委員会により ONJ と判定された事象については、第 5.4.2.2 項で述べる。

脳血管発作 cerebrovascular accident (基本語) の発現率は、デノスマブ群 0.8%、ゾレドロン

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ン酸群 0.3%であった。しかし、脳出血及び虚血性脳卒中などの脳血管発作に関連するすべての基本語を含む中枢神経系血管障害 central nervous system vascular disorders (高位グループ用語) の発現率は、両群間で類似していた (デノスマブ群 1.7%、ゾレドロン酸群 1.6%)。したがって、脳血管発作という単一の基本語で発現率に差が認められたものの、デノスマブによる中枢神経系障害に含まれる血管系事象のリスクの増加は認められないと考えられた。

第 III 相試験では、進行がん患者の腫瘍の進展について、客観的評価項目として系統的に評価している (第 4.2.3 項)。転移 metastasis (デノスマブ群 0.7%、ゾレドロン酸群 0.2%) として報告されたすべての事象は、病勢の進行として報告されており、病勢の進行の解析に含まれている。病勢の進行及び全生存期間について、両群間で差は認められていない。

疲労は、がん患者でよく見られる症状であり、重篤な疲労 fatigue の発現率増加 (デノスマブ群 1.6%、ゾレドロン酸群 0.7%) に関する臨床的な意義は不明である。個々の事象を詳細に検討した結果、基礎病態として、急性呼吸不全、貧血、病勢の進行、及び胸水が認められた。これらの事象については、両群間で差は認められていない。

試験 20050136 に参加した日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、デノスマブ群 40.6%及びゾレドロン酸群 40.3%であり (表 5J-1)、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群 2.9% (2 名) 及びゾレドロン酸群 3.0% (2 名) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。ゾレドロン酸群と比較しデノスマブ群で 2%以上多く発現した重篤な有害事象は、呼吸困難 dyspnoea (デノスマブ群 7.2%、ゾレドロン酸群 0%)、脱水 dehydration (4.3%、1.5%)、悪心 nausea (4.3%、0%)、肺炎 pneumonia (4.3%、1.5%)、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (2.9%、0%)、及び好中球減少症 neutropenia (2.9%、0%) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。一方、デノスマブ群と比較しゾレドロン酸群で 2%以上多く発現した重篤な有害事象は、貧血 anaemia (2.9%、6.0%)、肝機能異常 hepatic function abnormal (1.4%、4.5%)、腹水 ascites (0%、3.0%)、及び胸水 pleural effusion (0%、4.5%) であった。いずれも病勢の悪化又は併用した抗悪性腫瘍薬などによるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された (モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。試験 20050136 に参加した日本人被験者で認められた治験薬との関連性がある重篤な有害事象は、デノスマブ群で 7.2% (5 名)、ゾレドロン酸群で 3.0% (2 名) であった (表 5J-1)。治験薬との関連性がある重篤な有害事象は、デノスマブ群で適応障害 adjustment disorder (1 名)、急性心不全 cardiac failure acute及び脳梗塞 cerebral infarction (1 名)、動悸 palpitations (1 名)、貧血 anaemia (1 名)、並びに低カルシウム血症 hypocalcaemia (1 名) であり、ゾレドロン酸群でうつ病 depression及び深部静脈血栓症 deep vein thrombosis (1 名)、並びに骨壊死osteonecrosis (1 名) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。治験薬との関連性がある重篤な有害事象うち、治験薬の投与中止に至った事象は、デノスマブ群では認められなかったが、ゾレドロン酸群では 1 名 (うつ病 depression) が治験薬の投与中止に至った (モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項)。

5.4.1.3 死亡

死に至った有害事象の発現は、進行がん患者の病勢の進行に関連しており、デノスマブ又

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

はゾレドロン酸の作用を示唆するような特定の傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.2 項）。

死に至った有害事象（すなわち、治験期間中の死亡）の発現率について、デノスマブ群（28.7%）とゾレドロン酸群（29.0%）の間で差は認められなかった（表 5-1）。試験 20050136 の両投与群における死に至った有害事象の発現率は他の 2 試験よりも低く、これは、試験 20050244 及び 20050103 の被験者の人口統計学的特性、並びにより予後の悪い癌種であったことに起因する。

また、3 つのピボタル第 III 相試験では、第 4.2.3 項に示したように、客観的な有効性評価項目として全生存期間を評価した。

試験 20050136 に参加した日本人被験者で認められた死に至った有害事象は、デノスマブ群 8.7%及びゾレドロン酸群 10.4%であった（表 5J-1）。ゾレドロン酸群で認められた 2 名の肝機能異常hepatic function abnormalを除き、両群とも、いずれの死に至った有害事象についても各 1 名ずつの発現であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（モジュール 2.7.4 第 2.1.2 項）。

5.4.2 その他の重要な有害事象

低カルシウム血症、感染症、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び白内障（アンドロゲン抑制療法 [ADT] を受けている前立腺癌男性）を重要な有害事象とし、これらの有害事象とデノスマブの投与との関連性について検討した。さらに、腎毒性又は急性期反応と関連する可能性のある有害事象については、ゾレドロン酸の副作用として知られている（Zometa[®], 2009a、Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）。これらの重要な有害事象の発現率を表 5-2 及び表 5J-2 に示し、それぞれ、第 5.4.2.1 項～第 5.4.2.10 項に要約した。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

表 5-2 重要な有害事象の発現率の要約 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

有害事象の分類	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 878) n (%)	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 945) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 943) n (%)	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 2836) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 2841) n (%)
低カルシウム血症 Hypocalcemia								
有害事象	35 (3.5)	57 (5.6)	51 (5.8)	95 (10.8)	55 (5.8)	121 (12.8)	141 (5.0)	273 (9.6)
重篤な有害事象	2 (0.2)	5 (0.5)	9 (0.9)	12 (1.4)	7 (0.7)	24 (2.5)	18 (0.6)	41 (1.4)
顎骨壊死 Osteonecrosis of the Jaw								
ONJ と判定された事象	14 (1.4)	20 (2.0)	11 (1.3)	10 (1.1)	12 (1.3)	22 (2.3)	37 (1.3)	52 (1.8)
全感染症 All Infections								
有害事象	494 (48.8)	473 (46.4)	349 (39.7)	358 (40.8)	375 (39.7)	402 (42.6)	1218 (42.9)	1233 (43.4)
重篤な有害事象	83 (8.2)	71 (7.0)	118 (13.4)	128 (14.6)	108 (11.4)	130 (13.8)	309 (10.9)	329 (11.6)
皮膚感染症 Skin Infections								
有害事象	35 (3.5)	33 (3.2)	15 (1.7)	20 (2.3)	27 (2.9)	31 (3.3)	77 (2.7)	84 (3.0)
重篤な有害事象	5 (0.5)	9 (0.9)	5 (0.6)	7 (0.8)	9 (1.0)	9 (1.0)	19 (0.7)	25 (0.9)
新規原発性悪性腫瘍 New Primary Malignancy								
有害事象	5 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.6)	10 (1.1)	18 (1.9)	18 (0.6)	28 (1.0)
心臓障害 Cardiac Disorders								
有害事象	109 (10.8)	101 (9.9)	111 (12.6)	129 (14.7)	160 (16.9)	151 (16.0)	380 (13.4)	381 (13.4)
重篤な有害事象	42 (4.1)	34 (3.3)	53 (6.0)	77 (8.8)	97 (10.3)	90 (9.5)	192 (6.8)	201 (7.1)
血管障害 Vascular Disorders								
有害事象	258 (25.5)	245 (24.0)	155 (17.7)	156 (17.8)	183 (19.4)	178 (18.9)	596 (21.0)	579 (20.4)
重篤な有害事象	33 (3.3)	20 (2.0)	45 (5.1)	40 (4.6)	33 (3.5)	34 (3.6)	111 (3.9)	94 (3.3)

Page 1 of 2

N = 少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けた被験者数;
治療中に発現した有害事象のみ集計

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

表 5-2 重要な有害事象の発現率の要約 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

有害事象の分類	試験 20050136		試験 20050244		試験 20050103		3 試験併合解析	
	ゾレドロン酸	デノスマブ	ゾレドロン酸	デノスマブ	ゾレドロン酸	デノスマブ	ゾレドロン酸	デノスマブ
	4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	120 mg Q4W (N = 1020) n (%)	4 mg Q4W (N = 878) n (%)	120 mg Q4W (N = 878) n (%)	4 mg Q4W (N = 945) n (%)	120 mg Q4W (N = 943) n (%)	4 mg Q4W (N = 2836) n (%)	120 mg Q4W (N = 2841) n (%)
過敏症 Hypersensitivity								
有害事象	44 (4.3)	53 (5.2)	26 (3.0)	56 (6.4)	38 (4.0)	43 (4.6)	108 (3.8)	152 (5.4)
湿疹 Eczema								
有害事象	29 (2.9)	29 (2.8)	7 (0.8)	17 (1.9)	10 (1.1)	9 (1.0)	46 (1.6)	55 (1.9)
重篤な有害事象	1 (< 0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (< 0.1)	0 (0)
腎毒性 Renal Toxicity								
有害事象	86 (8.5)	50 (4.9)	96 (10.9)	73 (8.3)	153 (16.2)	139 (14.7)	335 (11.8)	262 (9.2)
重篤な有害事象	15 (1.5)	2 (0.2)	34 (3.9)	24 (2.7)	53 (5.6)	56 (5.9)	102 (3.6)	82 (2.9)
投与開始後 3 日以内の急性期反応 Acute Phase Reaction Within 3 days of First Dose								
有害事象	277 (27.3)	106 (10.4)	127 (14.5)	61 (6.9)	168 (17.8)	79 (8.4)	572 (20.2)	246 (8.7)
重篤な有害事象	10 (1.0)	0 (0)	4 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	17 (0.6)	2 (< 0.1)

Page 2 of 2

N = 少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けた被験者数;
治療中に発現した有害事象のみ集計

Source: Table IAS6-2.1, Table IAS6-8.1, Table IAS6-32.1, Table IAS6-33.2, Table IAS6-34.2, Table IAS6-35.1, Table IAS6-36.1, Table IAS6-36.2, Table IAS6-41.2, Table IAS6-42.1, Table IAS6-41.500, Table IAS6-42.505, and Tables 14-6.9 of Study 20050136 and 20050244 CSRs and Table 14-6.13.6 of Study 20050103 CSR

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

表 5J-2 日本人被験者における重要な有害事象の発現率の要約
(Safety Analysis Set) (試験 20050136 Primary Analysis Data)

有害事象の分類	試験 20050136 日本人被験者		試験 20050136 全被験者	
	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 67) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 69) n (%)	ゾレドロン酸 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	デノスマブ 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
低カルシウム血症 Hypocalcemia				
有害事象	4 (6.0)	3 (4.3)	35 (3.5)	57 (5.6)
重篤な有害事象	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.2)	5 (0.5)
顎骨壊死 Osteonecrosis of the Jaw				
ONJ と判定された事象	1 (1.5)	1 (1.4)	14 (1.4)	20 (2.0)
全感染症 All Infections				
有害事象	50 (74.6)	42 (60.9)	494 (48.8)	473 (46.4)
重篤な有害事象	3 (4.5)	4 (5.8)	83 (8.2)	71 (7.0)
皮膚感染症 Skin Infections				
有害事象	6 (9.0)	1 (1.4)	35 (3.5)	33 (3.2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	5 (0.5)	9 (0.9)
新規原発性悪性腫瘍 New Primary Malignancy				
有害事象	0 (0)	0 (0)	5 (0.5)	5 (0.5)
心臓障害 Cardiac Disorders				
有害事象	4 (6.0)	9 (13.0)	109 (10.8)	101 (9.9)
重篤な有害事象	0 (0)	3 (4.3)	42 (4.1)	34 (3.3)
血管障害 Vascular Disorders				
有害事象	21 (31.3)	12 (17.4)	258 (25.5)	245 (24.0)
重篤な有害事象	1 (1.5)	0 (0)	33 (3.3)	20 (2.0)
過敏症 Hypersensitivity				
有害事象	5 (7.5)	3 (4.3)	44 (4.3)	53 (5.2)
湿疹 Eczema				
有害事象	10 (14.9)	8 (11.6)	29 (2.9)	29 (2.8)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (< 0.1)	0 (0)
腎毒性 Renal Toxicity				
有害事象	2 (3.0)	3 (4.3)	86 (8.5)	50 (4.9)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	15 (1.5)	2 (0.2)
投与開始後 3 日以内の急性期反応 Acute Phase Reaction Within 3 days of First Dose				
有害事象	26 (38.8)	8 (11.6)	277 (27.3)	106 (10.4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	10 (1.0)	0 (0)

N = 少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けた被験者数;
治療中に発現した有害事象のみ集計

Source: Table 14J-6.14.1, Table 14J-6.3.2, Table 14J-6.13.2, Table 14J-6.2.1, Table 14J-6.2.2, Table 14J-6.12.2, Table 14J-6.12.1, Table 14J-6.9, Table 14J-6.15.1, Table 14J-6.11, Table 14J-6.10, Table 1J-6.138, Table 14J-6.8.3, and Table 1J-6.8.4

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

5.4.2.1 低カルシウム血症

デノスマブは骨吸収を抑制し、その結果として、血清カルシウム濃度を低下させる可能性があるため、第 II 相及び第 III 相臨床試験では、標準的な治療として、カルシウム及びビタミン D 製剤による補充療法を強く推奨した。デノスマブのすべての臨床試験では、低カルシウム血症の有害事象及び血清カルシウムの異常を詳細に検討した。第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験は様々な設定で実施したが、デノスマブによる血清カルシウムの変化は、全般的に約 3%~8%の一過性の減少であり、デノスマブ投与後の最初の 2 週間以内に最も顕著に認められた (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項)。

進行がん患者を対象とした第 III 相試験では、血清カルシウムの低下は、デノスマブ及びゾレドロン酸の両群とも、ほとんどの場合、一過性であった。治療期間中、ベースラインからの血清カルシウムの低下の中央値はいずれの測定時点においても約 5%以内であり、両群とも 80%を超える被験者が 8 mg/mL 以上の血清カルシウム値を維持していた (モジュール 2.7.4 第 3.1 項)。デノスマブ群で認められた低カルシウム血症の高い発現率は、個々の試験においても認められ、試験 20050136 ではデノスマブ群 5.6%及びゾレドロン酸群 3.5%、試験 20050244 では 10.8%及び 5.8%、試験 20050103 では 12.8%及び 5.8%であった (表 5-2)。併合解析においても、ゾレドロン酸群と比較して、デノスマブ群で低カルシウム血症の有害事象の発現率が高く (デノスマブ群 9.6%、ゾレドロン酸群 5.0%、 $p < 0.05$ [未調整])、CTCAE グレード 3 (2.5%、1.2%) 及び 4 (0.6%、0.2%) に相当するアルブミン補正血清カルシウムの低下が認められた (表 5-2、モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項及び第 3.1 項)。試験間及び投与群間を通じて、ほとんどの低カルシウム血症の発現は軽度から中等度であり、死に至ったものはなかった。両群とも、低カルシウム血症が発現した被験者のほとんどは 1 回のみの発現であり、ほとんどの場合、無処置で回復したか、又は経口カルシウムの補充により回復した (表 IAS6-32.501)。いずれの投与群においても、重篤な低カルシウム血症の発現 (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.6%)、又は治験薬の投与中止に至った低カルシウム血症の発現 (0.7%、 $< 0.1\%$) は少なかった。低カルシウム血症が発現し、カルシウムの静脈内投与を受けた被験者は、デノスマブ群の約 3%及びゾレドロン酸群の約 2%であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項)。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、低カルシウム血症がデノスマブ群 3 名 (4.3%) 及びゾレドロン酸群 4 名 (6.0%) に認められ (表 5J-2)、いずれも治験薬との関連性があると判定された (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項)。重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群の 1 名 (1.4%) にのみ認められた (表 5J-2)。治験薬の投与中止に至った低カルシウム血症は、いずれの投与群でも認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項)。

添付文書 (案) では、低カルシウム血症を重大な副作用として記載するとともに、カルシウム及びビタミン D 製剤の補充に関して注意喚起することとした (第 6.3 項)。

腎機能が著明に低下している患者に骨吸収抑制薬を投与すると低カルシウム血症が悪化する可能性があるため、ピボタル第 III 相試験の併合解析によりクレアチニンクリアランス値別に血清カルシウムの変化を検討した。その結果、ベースラインの腎機能によって、アルブ

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ミン補正血清カルシウム値の推移に違いは認められなかった（クレアチニンクリアランス値 ≤ 60 mL/min, > 60 mL/min）（図 IAS1-3.502 及び図 IAS1-3.503）。試験 20040245（腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験）では、重度腎疾患（クレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 未満）及び ESRD を有する被験者が低カルシウム血症を発現する可能性は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者（それぞれ、クレアチニンクリアランス算出値が 50～80 mL/min、30～49 mL/min）、及び腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス算出値が > 80 mL/min）より高い傾向が認められた（モジュール 2.7.2 第 2.3 項）。高度の腎機能障害を有する患者へのデノスマブの投与に際しては、カルシウム及びビタミン D 製剤による適切な補充療法を確実に行うことが重要であると考えられるため、添付文書（案）に記載して注意喚起することとした。

5.4.2.2 顎骨壊死（ONJ）

ONJ は、ビスフォスフォネート製剤の投与を受けている患者で報告されており、その大部分は進行がん患者である（Woo et al, 2006）。ONJ 発現の病態生理は明らかではないが、機序に関する仮説の一つとして、骨代謝の抑制が考えられる（Van den Wyngaert et al, 2006）。デノスマブは、破骨細胞の分化及び活性化を抑制することによって骨代謝を抑制するため、ONJ 発現のリスクを上昇させる可能性がある。したがって、ONJ の可能性が考えられる有害事象については、外部の独立判定委員会が標準的な基準に基づいて盲検下で評価した。

個々の試験及び併合解析において、独立判定委員会により ONJ と判定された事象の発現率に両群間で統計的に有意な差は認められなかった（試験 20050136、20050244、20050103、及び併合解析で、それぞれ、 $p = 0.3876$ 、 1.0000 、 0.0864 、及び 0.1343 ）（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。独立判定委員会により ONJ と判定された事象の発現率は、試験 20050136、20050244、20050103、及び併合解析の順で、それぞれ、デノスマブ群 2.0%（20 名）、1.1%（10 名）、2.3%（22 名）、及び 1.8%（52 名）、ゾレドロン酸群 1.4%（14 名）、1.3%（11 名）、1.3%（12 名）、及び 1.3%（37 名）であった（表 5-2 及び表 IAS6-33.2）。ONJ の累積発現率は、1 年目でデノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.5%であり、2 年目ではそれぞれ、1.8%及び 1.0%、3 年目ではそれぞれ、1.8%及び 1.3%であった（表 IAS6-33.500）。個々の試験においても、累積発現率に同様の傾向が認められた（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 第 11.8.3 項）。試験 20050136 に参加した日本人被験者では、各投与群でそれぞれ 1 名ずつ ONJ が認められた（表 5J-2、モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。

両投与群において、ONJ と判定された被験者のほとんどで（81%）、抜歯の既往、口腔衛生不良、又は歯科装置の使用があった。また、ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 12%及びゾレドロン酸群の 22%は血管新生阻害薬を投与中又は過去に投与を受けた被験者、それぞれ 69%及び 73%は化学療法による治療中又は化学療法による治療歴がある被験者、それぞれ 2%及び 11%は過去にビスフォスフォネート製剤の投与を受けた被験者であった。

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、治験薬投与を中止した。それ以外の被験者は ONJ にもかかわらず治験薬を継続したが、このうち、

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

デノスマブ群の1名で事象が消失した。ゾレドロン酸群で消失した被験者はいなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。

個々の事象を検討した結果、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（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項）。実際には、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、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び拔牙）、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）。

ONJ と判定された被験者については、定期的にモニタリングし、経過を観察した。2017 年 12 月 1 日までに、医療機関から入手した追跡データでは、事象の転帰は両群間で類似していた。ONJ と判定された被験者の約 3 分の 1 は事象が回復し（デノスマブ群 35%、ゾレドロン酸群 27%）、それ以外の被験者では、事象が継続していたか（29%、27%）、又は死亡時点で事象が継続していた（21%、35%）。なお、残りの少数の被験者については、転帰が不明であった（すなわち、同意撤回による中止、追跡不能、死亡時点の転帰が不明、又は現時点の転帰が不明など）。

第 5.4.1.1 項に示したように、デノスマブ群では、歯痛 toothache（デノスマブ群 3.8%、ゾレドロン酸群 2.8%）、拔牙 tooth extraction（1.5%、0.8%）、及び歯牙損傷 tooth injury（0.2%、0%）の有害事象が多く発現した（ $p < 0.05$ [未調整]）。歯痛、拔牙、又は歯牙損傷が発現した被験者のうち、ONJ と判定された事象が発現した割合が両群間で類似していることから（各群 0.4%）、デノスマブ群で認められたこれらの事象の増加は、ONJ 発現リスクの増加に関連しないと考えられる。また、個々の事象を検討した結果、歯牙損傷は歯冠又は歯の損傷であり、ONJ とは無関係であった。

添付文書（案）には、ONJ を重大な副作用として記載するとともに、推奨される ONJ の予防方法について記載することとした（第 6.3 項）。

5.4.2.3 感染症

RANKL は、活性化した T 細胞及び B 細胞、並びにリンパ節に発現しており、RANKL の阻害による免疫調節作用に関する報告があることから（Loser et al, 2006、Padigel et al, 2003、Green et al, 2002、Bachmann et al, 1999）、感染症について個別に要約した。しかし、これらの非臨床試験の結果、RANK/RANKL 経路が成人の免疫系では必須ではないことが示唆されており、感染性病原体に対して正常な免疫反応を開始する機能は RANKL に依存しないことが示されている（Miller et al, 2007、Stolina et al, 2003、Bachmann et al, 1999）。霊長類を用いたデノスマブの試験では、免疫抑制又は感染症リスクの増加を示す所見は認められなかった（モジュール 2.4 第 2.2.1 項）。健康な高齢男性、閉経後女性、及び低骨密度の閉経後女性を対象とした試験では、デノスマブ投与により、末梢血免疫細胞サブセットプロファイル及び免疫グロブリン産生に対して臨床的に問題となる作用は認められなかった（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 2.1.4.3 項）。

進行がん患者を対象とした第 III 相試験において、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで感

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

感染症リスクの増加は認められなかった（表 5-2）。すべての感染症（デノスマブ群 43.4%、ゾレドロン酸群 42.9%）、重篤な感染症（11.6%、10.9%）、死に至った感染症（1.6%、1.3%）、及び治験薬の投与中止に至った感染症（0.8%、0.7%）のいずれにおいても、デノスマブ群とゾレドロン酸群の間で発現率は類似していた（表 5-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、すべての感染症（デノスマブ群 60.9%、ゾレドロン酸群 74.6%）、重篤な感染症（5.8%、4.5%）、死に至った感染症（0%、1.5%）、及び治験薬の投与中止に至った感染症（0%、1.5%）の発現率に両群間で大きな違いは認められなかった（表 5J-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

デノスマブ群の皮膚感染症の発現率は、ほとんどのデノスマブの臨床試験で、比較対照薬群と同程度であった。しかし、閉経後骨粗鬆症を対象とした試験 20030216 では、重篤な皮膚感染症の発現率がプラセボと比較して高く（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 2.1.4.2.1 項）、皮膚において RANKL 活性との理論上の関連性が存在し得るため

（Loser et al, 2006, Yamaguchi and Sakaguchi, 2006）、皮膚感染症についても事前に解析対象として特定した。

進行がん患者を対象とした第III相試験において、皮膚感染症（デノスマブ群 3.0%、ゾレドロン酸群 2.7%）及び重篤な皮膚感染症（0.9%、0.7%）の発現率は両群間で類似していた（表 5-2、モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。皮膚感染症により死に至った被験者は、各群 1 例（<0.1%）ずつであった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。全般的に、重篤な皮膚感染症が認められた被験者は、合併症により皮膚感染症の素因子を有していた（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。ほとんどの事象は、標準的な抗生物質治療で良好に回復した。試験 20050136 に参加した日本人被験者では、皮膚感染症の発現率は、デノスマブ群 1.4% 及びゾレドロン酸群 9.0% であり、重篤な皮膚感染症は、両群において認められなかった（表 5J-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

添付文書（案）には、入院を要する皮膚感染症を重大な副作用として記載するとともに、十分な観察を行い、発現時には適切な処置を行うよう注意喚起することとした（第 6.3 項）。

5.4.2.4 悪性腫瘍

デノスマブには、遺伝毒性がないと考えられるため、がんを誘発する機序として直接的な DNA 損傷は考えにくく、不適切な細胞の生存、増殖、又は免疫学的監視機能の低下による発がん作用との関連も認められていない。非臨床試験の結果、細胞の生存又は増殖に対するデノスマブの作用は認められておらず、その一方で、RANKL の阻害によって、乳房上皮の細胞増殖が著明に減少した（Branstetter et al, 2008）。また、腫瘍細胞に対する RANK 及び RANKL の直接作用を検討した *in vitro* 試験では、RANKL はヒト乳癌、前立腺、又はメラノーマ細胞株において増殖を誘導せず、遊走を誘導したが、RANKL の阻害によって抑制された

（Armstrong et al, 2008, Mori et al, 2007, Jones et al, 2006）。実際に、RANKL 阻害は、すべての骨関連モデルにおいて有益な効果を示しており、乳癌モデルではがんの誘発を抑制して生存期間を著明に延長し、げっ歯類の癌モデルを用いた多数の *in vivo* 試験では、単独で用いて

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

も、細胞毒性薬、標的治療薬、及びホルモン剤との併用で用いても、広範囲のヒト腫瘍皮下異種移植に対して悪影響を及ぼさないことが示されている（モジュール2.4 第2.1項）。さらに、RANKL阻害によって、広範囲のヒト癌種に対して、他の治療薬との相加的併用効果を示すか、あるいは腫瘍の反応に変化は見られなかった（モジュール2.4 第2.1項、Canon et al, 2010、Canon et al, 2008、Holland et al, 2010、Ignatowski et al, 2008、Miller et al, 2008）。また、様々な血管新生モデルにおいて、RANK/RANKL/OPG系に関連のある明らかな血管新生作用は認められていない（モジュール2.4 第2.2.4.1項）。以上のことから、非臨床試験では、デノスマブにがんを誘発するリスクは認められておらず、むしろ、がんの増殖及び転移を抑制する可能性が示されている。

現在までのデノスマブの臨床試験計画全体を通して、デノスマブ投与による悪性腫瘍の発現又は進展に関するリスクの上昇は認められていない。閉経後骨粗鬆症（試験20040132及び20030216）、骨転移のない乳癌、又は前立腺癌患者のホルモン抑制療法による骨量減少（試験20040135及び20040138）を対象とした第III相プラセボ対照試験では、悪性腫瘍の発現率はデノスマブ群とプラセボ群で類似していた（モジュール2.7.4 第5.1.4.1項及び第5.1.4.2項）。さらに、ホルモン抑制療法により骨量が減少した前立腺癌患者を対象とした試験20040138において、PSA、骨シンチグラフィー、全生存期間といった客観的指標を用いて病勢の進行を評価した結果、デノスマブ投与と前立腺癌の進行との関連は認められなかった（モジュール2.7.4 第5.1.4.2項）。

デノスマブ投与によって成人の免疫監視機能に対する変化や他の発がん性事象は認められていないが、がん患者集団において新規悪性腫瘍の発現及びがんの転帰を評価することは重要であるため、これらについて検討した。新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群とゾレドロン酸群の間で類似しており、試験20050136ではデノスマブ群0.5%及びゾレドロン酸群0.5%、試験20050244ではそれぞれ0.6%及び0.3%、試験20050103ではそれぞれ1.9%及び1.1%、これらの併合解析ではそれぞれ1.0%及び0.6%であった（表5-2及びモジュール2.7.4 第2.1.4.4項）。ほとんどの場合、1事象ずつの発現であり、新規悪性腫瘍の種類に関する傾向は見られなかった。

さらに、3つのピボタル第III相試験では、客観的評価項目として、病勢の進行及び骨における病勢の進行について厳密かつ頑健にデータを収集し評価した。また、試験20050103では、PSAの変化についても評価した。各試験及び併合解析のいずれにおいても、これらのがんの進行に関する評価について、デノスマブ群とゾレドロン酸群の間で差は認められなかった（第4.2.3項）。

試験20050136に参加した日本人被験者では、新規原発性悪性腫瘍の発現は認められず（表5J-2）、全生存期間、病勢の進行及び骨における病勢の進行において、両群間で違いは認められなかった（モジュール2.7.4 第2.1.4.4項）。

5.4.2.5 心血管系事象

デノスマブは高い親和性（ $K_d: 3 \times 10^{-12}$ M）で特異的にRANKLに結合すること、また、デ

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ノスマブの分子量は約 150 kDであることから、in vivoにおける心筋細胞の細胞内区画への分布は制限されるため、デノスマブには、カリウムチャンネルに対する直接作用はないと考えられる。デノスマブの非臨床試験では、QT間隔の評価などの包括的な一連の評価を通して、心血管系毒性の所見は認められていない（モジュール 2.4 第 2.3 項）。また、RANKL阻害と動脈硬化性プラーク形成との関連性について、非臨床の文献に様々な報告があるが（Helas et al, 2009, Panizo et al, 2009, Choi et al, 2008, Morony et al, 2008, Bennett et al, 2006, Price et al, 2001, Min et al, 2000）、最近の文献では、抗RANKL活性を有する分子は血管石灰化及び動脈硬化性事象のいずれも抑制する可能性が示唆されている（Alexander, 2009, Kiechl et al, 2006, Tintut and Demer, 2006）。

さらに、現在までに公表された臨床試験では、デノスマブと心臓伝導障害のリスク上昇との関係を示す所見は得られていない。ビスフォスフォネート製剤と心房細動との関係を示唆するいくつかの公表文献があるものの、Loke ら (2009) による最近のメタアナリシスでは、様々な異なるデータがあること及び一部の薬剤に関する情報が不足していることから、正確なリスクに関して結論を出すことはできないとしている。本申請データパッケージの第 I 相及び第 II 相臨床試験では、ECG、QTc に対する影響や、心血管系の有害事象及び重篤な有害事象を含む広範な心血管系の評価を実施したが、デノスマブ投与による心血管系リスクは確認されなかった（モジュール 2.7.4 第 4.2 項）。特に、ECG 評価を実施した試験では、デノスマブの投与と臨床的に意味のある ECG の異常との関連性はなく、また、アルブミン補正血清カルシウム濃度の正常範囲を下回る低下が見られた被験者において、ECG の異常及び臨床的に意味のある ECG 所見は認められなかった。閉経後骨粗鬆症又はホルモン抑制療法による骨量減少を対象としたデノスマブの大規模な臨床試験計画では、外部専門家で構成される判定委員会による判定に基づく心血管系事象の発現率について、デノスマブ群とプラセボ群の間に差は認められなかった。また、閉経後骨粗鬆症を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 20030216 では、ベースライン時に心血管系リスクの高かった被験者集団において、デノスマブ群とプラセボ群の間に、大動脈石灰化に関するスコアのベースラインからの変化に差は認められなかった（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 2.1.5.1.1 項）。

これらの臨床データと矛盾することなく、進行がん患者を対象としたピボタル第III相試験では、心臓障害及び血管障害の有害事象の発現率は投与群間で類似していた（表 5-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.5.1 項）。心臓障害は両群とも 13.4%に認められ、血管障害はデノスマブ群 20.4%及びゾレドロン酸群 21.0%に認められた。重篤な心臓障害はデノスマブ群 7.1%及びゾレドロン酸群 6.8%に認められ、重篤な血管障害はそれぞれ、3.3%及び 3.9%に認められた。死に至った心臓障害はそれぞれ、3.5%及び 3.4%に認められ、死に至った血管障害は両群とも 0.3%に認められた。試験 20050136 に参加した日本人被験者では、心臓障害は、デノスマブ群の 13.0%及びゾレドロン酸群の 6.0%に認められ、重篤な心臓障害は、デノスマブ群の 4.3%に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった（表 5J-2及びモジュール 2.7.4 第 2.1.5.1 項）。血管障害は、デノスマブ群の 17.4%及びゾレドロン酸群の 31.3%に認められ、重篤な血管障害は、ゾレドロン酸群の 1.5%に認められ、デノスマブ群では認められなかった（表 5J-2

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

及びモジュール 2.7.4 第 2.1.5.1 項)。

個々の試験では、試験 20050244 でデノスマブ群に重篤な心臓事象が多かったが（デノスマブ群 8.8%、ゾレドロン酸群 6.0%）、試験 20050136（3.3%、4.0%）及び試験 20050103（9.5%、10.3%）ではいずれもゾレドロン酸群に多かった（表 5-2）。試験 20050244 の重篤な心臓障害の発現率が高いのは、主に、心停止 cardiac arrest の発現率（デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.3%）が高いことに起因している（試験 20050136 での発現率 [$<0.1\%$ 、 0.4%] と比較し）（表 IAS6-8.1）。これらの事象については、実際には、デノスマブ群の 12 名中 10 名、ゾレドロン酸群の 3 名中 2 名は、心血管系事象ではないと判断された（試験 20050244 治験総括報告書 第 11.8.5 項）。これらの被験者の死因は、がんの進行、がん関連合併症、又は原因不明によるものと考えられた。

以上のことから、デノスマブと心血管系事象との間には関連性がないと考えられる。

5.4.2.6 過敏症

すべてのモノクローナル抗体投与は、理論上、アナフィラキシー様症状などの過敏症反応との関連が考えられる。完全ヒト型モノクローナル抗体の場合、そのリスクは低く、閉経後骨粗鬆症を対象とした臨床試験では、デノスマブと過敏症との関連性は認められていない。したがって、デノスマブと過敏症反応（血管浮腫、アナフィラキシー反応、重症皮膚副作用の MedDRA 標準検索式 [過敏症及び薬物過敏症を含む] により定義された、過敏症と関連する可能性がある有害事象）との関連性を検討するため、該当する事象について、発現時期、重症度、及び転帰を評価した。

過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群（3.8%）と比較してデノスマブ群（5.4%）で高かった（表 5-2 及び表 IAS6-34.2）。いずれかの群で比較的良好に見られた過敏症と関連する可能性のある有害事象は、顔面浮腫 face edema（デノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 0.6%）、過敏症 hypersensitivity（0.9%、0.7%）、薬物過敏症 drug hypersensitivity（0.9%、0.4%）、蕁麻疹 urticaria（0.6%、0.5%）、及び顔面腫脹 face swelling（0.6%、0.4%）であった。

これらの過敏症と関連する可能性のある有害事象について、発現時期及び期間を検討した結果、治験薬の投与開始との関連性、あるいは投与期間との関連性は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項）。また、過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象の発現率は、両群とも低かった（デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.3%）（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項）。デノスマブ群の 3 名（0.1%）（循環虚脱 circulatory collapse）及びゾレドロン酸群の 2 名（ $<0.1\%$ ）（アナフィラキシーショック anaphylactic shock [1 名] 及び循環虚脱 circulatory collapse [1 名]）が過敏症と関連する可能性のある有害事象により死に至った（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項）。さらに、治験責任医師及び分担医師による報告では、循環虚脱 circulatory collapse が過敏症反応と関連することを示す所見は見られなかった（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 付録 11）。死に至った事象のうち、治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

第 5.4.1.1 項に述べたように、薬物過敏症の発現率は、デノスマブ群で有意に高かった ($p < 0.05$ [未調整])。薬物過敏症に関するすべての有害事象を確認した結果、試験 20050103 の 1 名を除くすべてにおいて、薬物過敏反応との関連が知られている他の薬剤 (例: パクリタキセル [Taxol®]) との関連性が示唆された。試験 20050103 の 1 名では、デノスマブの初回投与後、薬物過敏症が発現したが、重症度は中等度であった。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、デノスマブ群で 3 名 (4.3%) に、ゾレドロン酸群で 5 名 (7.5%) に過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められたが (表 5J-2)、重篤なものは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項)。また、両群において、薬物過敏症は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.5 項)。

以上のことから、デノスマブは過敏症反応のリスクを上昇させないと考えられたが、添付文書 (案) には、薬物過敏症に関して記載し、注意喚起することとした。

5.4.2.7 湿疹

ほとんどのデノスマブの臨床試験では、湿疹の有害事象の発現率はデノスマブ群と比較対照薬群の間で類似していた。しかし、閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした試験 20030216 では、湿疹の有害事象の発現率は、プラセボ群 (1.7%) と比較してデノスマブ群 (3.0%) で高かった。これらの事象は、全般的に、軽度で治験薬との関連はないと報告され、ほとんどの事象は重篤ではなかった。この発現率の差の結果を受け、進行がん患者を対象とした第 III 相試験では、湿疹について別途解析した。

ピボタル第 III 相試験において、湿疹の有害事象を合計した発現率は、デノスマブ群 (1.9%) 及びゾレドロン酸群 (1.6%) で類似していた (表 5-2 及び表 IAS6-35.1)。湿疹の有害事象を基本語別にみると、皮膚炎 dermatitis (デノスマブ群 1.1%、ゾレドロン酸群 0.7%)、アレルギー性皮膚炎 dermatitis allergic (0.4%、0.3%)、湿疹 eczema (0.3%、0.5%)、接触性皮膚炎 dermatitis contact (0.2%、0.1%)、及びアトピー性皮膚炎 dermatitis atopic (0%、<0.1%) であった。

湿疹の有害事象の重症度は全般的に軽度から中等度であり、湿疹の重篤な有害事象を発現した被験者はデノスマブ群にはなく、ゾレドロン酸群では 1 名 (0.1%未満) であった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.6 項)。湿疹の有害事象が複数回発現した被験者は少なかった (デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.2%)。また、治験薬の投与開始との時間的関連性は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 2.1.4.6 項)。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、デノスマブ群で 11.6%及びゾレドロン酸群で 14.9%に湿疹の有害事象が認められた (表 5J-2)。重篤な湿疹は認められなかった (表 5J-2)。

以上のことから、デノスマブの投与と湿疹のリスク上昇との間に関連性はないと考えられた。

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

試験 20040138 は、前立腺癌の治療のためにアンドロゲン抑制療法 (androgen-deprivation

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

therapy: ADT) を受けている男性患者を対象とした3年間のプラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同試験である。この試験において、白内障の有害事象(基本語の白内障 cataract)は、プラセボ群(1.2%)と比較してデノスマブ群(4.7%)で多く認められた。これらの事象の多くは白内障の既往歴があった被験者で認められた(デノスマブ群で白内障を発現した被験者のうち38.2%、プラセボ群で白内障を発現した被験者のうち22.2%)(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2.1.1.2項)。さらに、細隙灯顕微鏡検査による白内障の罹患率は、70~79歳の高齢白人男性で47%を超えており(Eye Disease Prevalence Research, 2004)、75歳以上では約70%であることが報告されており(Klein et al, 2002)、試験20040138における白内障の有害事象の発現率の差は偶発的な結果の可能性はある。現在、前立腺癌の治療のためにADTを受けている男性患者を対象に、デノスマブ投与による白内障の発現を詳細に評価するための臨床試験(20080560)を実施中である。

ホルモン不応性前立腺癌を有する男性患者を対象とした試験20050103における白内障の有害事象の発現率は低く、投与群間で類似していた(デノスマブ群0.4%、ゾレドロン酸群0.5%)(表IAS6-2.2)。また、併合解析では、白内障の有害事象の発現率は、デノスマブ群0.5%、ゾレドロン酸群0.7%であった(表IAS6-2.2)。これらの結果から、前立腺癌男性患者及びその他の進行がん患者における白内障の発現は、デノスマブ投与によるものではないと考えられた。

5.4.2.9 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

進行がん患者では、腎毒性を有する化学療法(プラチナ製剤など)、抗生物質(アミノグリコシドなど)、及びがんに関連した疾患経過(尿路閉塞など)といった様々な原因により腎合併症を発現する頻度が高く(約50%~60%)(Launey-Vacher et al, 2008、Oh et al, 2007、Cimino et al, 1987、Ries and Klastersky, 1986)、腎機能が低下するリスクを継続的に有している。ビスフォスフォネート製剤による骨吸収抑制治療は、これらの患者の腎機能をさらに悪化させる可能性があり(Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010、Aredia®, 2008、アレディア®, 2010、Chang et al, 2003)、治療の複雑さを増大させる要因となっている。これらの患者の治療を考える上で、腎毒性のリスクを増加させる薬剤への曝露を最小化することは重要である。さらに、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重度の腎機能障害患者では、SREの発現リスクに対して未治療の状態であることに留意すべきである(Zometa®, 2009b、ゾメタ®, 2010、Aredia®, 2008、アレディア®, 2010)。

デノスマブは、非常に特異的なRANKLに対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、腎機能に対する作用は認められていない(モジュール2.4)。その作用機序及び薬理学的プロファイルから、腎機能に対する副作用はないと考えられ、非臨床試験においても、腎機能に対する作用は認められていない(モジュール2.4)。さらに、閉経後骨粗鬆症、並びに乳癌及び前立腺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10000名以上の臨床試験データでは、デノスマブの腎毒性は認められていない(骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4)。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

一方、腎毒性は、ゾレドロン酸の副作用として知られている（Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）。そのため、3つのピボタル第III相試験では、腎毒性を示すMedDRAの基本語を特定して集計した。ビスフォスフォネート製剤との関連が知られている腎毒性（Zometa[®], 2009a、Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010、Aredia[®], 2008、アレディア[®], 2010）を最小化するため、ゾレドロン酸の添付文書（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未満の患者はこれらの第III相試験の除外対象とした。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスによって静脈内投与の治験薬の用量を調節し、治療期間中、血清クレアチニン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止した。デノスマブについては、その作用機序及び薬理学的プロファイルから、用量調節の必要はないと考えられた。

上記の対応を行ったものの、ゾレドロン酸投与群では依然として腎毒性が顕在化した。血清クレアチニンの上昇により静脈内投与の治験薬を1回以上中止した被験者は、ゾレドロン酸群で277名（9.8%）及びデノスマブ群（静脈内投与のプラセボ治験薬）で192名（6.8%）であった（表 IAS5-6.1）。さらに、腎毒性と関連する可能性のある有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群（それぞれ、9.2%及び2.9%）と比較して、ゾレドロン酸群（それぞれ、11.8%及び3.6%）で高かった（表 5-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項）。デノスマブには腎毒性を示唆する所見はなく、また、進行がん患者では、化学療法や抗生物質などの腎毒性を有する薬剤により（ビスフォスフォネート製剤の使用とは無関係に）腎機能が低下しているため、デノスマブ群で認められた腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群の発現率の比較対照となる進行がん患者の背景情報を示していると考えられる。ゾレドロン酸群で発現率が高かった有害事象として、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased（デノスマブ群 3.7%、ゾレドロン酸群 4.7%）、腎不全 renal failure（2.6%、3.7%）、急性腎不全 acute renal failure（1.2%、1.6%）、腎機能障害 renal impairment（0.9%、1.2%）、及び血中尿素上昇 blood urea increased（0.4%、0.7%）があげられる。ベースラインのクレアチニンクリアランスが60 mL/min以下の被験者においても、腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率は、デノスマブ群（16.9%）と比較して、ゾレドロン酸群（24.7%）で高かった（モジュール 2.7.4 表 2-8）。腎毒性と関連する可能性のある有害事象により、死に至った被験者が、デノスマブ群の0.5%及びゾレドロン酸群の0.6%に認められ、治験薬の投与中止に至った被験者がデノスマブ群の1.1%及びゾレドロン酸群の1.4%に認められた（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項）。血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの検査値については、第 5.4.4 項に示した。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、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3名（4.3%）、ゾレドロン酸群で2名（3.0%）に認められた（表 5J-2）。腎毒性と関連する可能性のある重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 5J-2、モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項）。腎毒性と関連する可能性のある有害事象のうち、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased（デノスマブ群 1.4%及びゾレドロン酸群 3.0%）が治験薬との関連性があると判断された（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

5.4.2.10 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

急性期反応（インフルエンザ様症候群）は、ビスフォスフォネート静脈内投与により高頻度（33%～44%）で認められるが（Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）、デノスマブ投与では想定されていない。また、これらの事象は、重症な場合や治療が制限される場合がある（Diel et al, 2007、Olson and Van Poznak, 2007）。3つのピボタル第III相試験では、治験薬の初回投与直後（すなわち3日以内）の期間及び治験薬投与開始後の最初の4週間について、急性期反応を示すMedDRAの基本語を特定して集計した。

初回投与後3日以内の急性期反応の発現率は、デノスマブ群（8.7%）と比較してゾレドロン酸群（20.2%）で高かった（表 5-2 及びモジュール 2.7.4 第 2.1.4.8 項）。比較的良好に見られた急性期反応は、発熱 pyrexia（デノスマブ群 0.6%、ゾレドロン酸群 7.2%）であった。重篤な急性期反応の発現率は、初回投与後3日以内で、デノスマブ群では0.1%未満でありゾレドロン酸群では0.6%であった。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、初回投与後3日以内の急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群 11.6%、ゾレドロン酸群 38.8%に認められた（表 5J-2）。重篤なものは認められなかった（表 5J-2）。

5.4.3 免疫原性

たん白質製剤の投与は、免疫反応を誘導する可能性がある。すべてのデノスマブの臨床試験では、あらかじめバリデートした高感度の測定法を用いて免疫原性検査を実施した。デノスマブの臨床計画全体を通して実施した包括的な臨床免疫学評価の結果、デノスマブは免疫原性に対してほとんど影響を及ぼさないと考えられた。デノスマブは完全ヒト型であるため、抗体を中和するリスクは低く、抗体の発現頻度は低いと考えられた。

本承認申請に用いた臨床試験でデノスマブを投与し、抗体検査を行った被験者のうち、いずれかの時点で結合抗体陽性が認められた被験者は1.0%未満（3508名中15名）であったが（日本人被験者で抗デノスマブ抗体は検出されなかった）、検出されたほとんどは、一時的なものであった。デノスマブの臨床開発計画において、これまでに中和抗体は認められていない。結合抗体陽性を示した被験者において、デノスマブの薬力学プロファイル又は安全性プロファイルに及ぼす影響は認められていない（免疫原性に関する併合報告書 Integrated Immunogenicity Report をモジュール 5.3.5.3 に添付した）。また、異なる施設で製造したデノスマブ（すなわち、C所*、A所*、又はB所* で製造したデノスマブ）を投与した後の免疫原性についても検討した。その結果、免疫原性のリスクの上昇及び原薬製造施設による安全性プロファイルの違いは認められなかった。

以上のことから、デノスマブの免疫原性の発現率は低く、臨床的合併症の発現との関連性はなかった。

これらのデータについては、添付文書（案）に記載し情報提供することとした。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

5.4.4 臨床検査及びバイタルサイン

進行がんの患者集団では、投与した治験薬に関わらず原疾患に起因した臨床検査異常が認められた（モジュール 2.7.4 第 3 項）。また、骨吸収抑制薬の薬理作用に基づき、デノスマブ及びゾレドロン酸のいずれの投与後においても、血清カルシウムの一過性の低下及び血清リンの低下が認められた（モジュール 2.7.4 第 3.1 項及び第 3.2 項）。血清カルシウム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、80%を超える被験者で治療期間中の血清カルシウム値は 8 mg/dL以上であった。第 5.4.2.1 項に記載したように、低カルシウム血症の有害事象（デノスマブ群 9.6%、ゾレドロン酸群 5.0%、 $p < 0.05$ [未調整]）、並びにアルブミン補正血清カルシウム値のCTCAEグレード 3（2.5%、1.2%）及び 4（0.6%、0.2%）の低下が、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で多く見られた。また、低リン酸血症の有害事象（デノスマブ群 2.1%、ゾレドロン酸群 1.1%、 $p < 0.05$ [未調整]）、並びに血清リン値のCTCAEグレード 3（14.7%、7.2%）及び 4（0.6%、0.1%）の低下が、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で多く見られた（モジュール 2.7.4 第 2.1.1 項及び第 3.2 項）。

グレード 3 及び 4 の高カルシウム血症の発現率は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かったが（グレード 3 及び 4 の合計発現率：デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 1.0%）（モジュール 2.7.4 第 3.1 項）、有効性の評価項目である初回SRE又はHCM発現までの期間の結果と一致するものであり（第 4.2.1 項）、このことは、デノスマブと比較してゾレドロン酸の骨代謝抑制作用が弱いことに起因すると考えられる。

第 4.1 項及び 5.4.2.9 項に記載したように、3 つのピボタル第 III 相試験では、ゾレドロン酸の添付文書（Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010）に従って腎毒性を最小化するために、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min未満の患者を除外対象とし、静脈内投与の治験薬についてはベースラインのクレアチニンクリアランス値に従って用量を調整するとともに、治療期間中に血清クレアチニン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には静脈内投与を中止した（1 回以上の静脈内投与の中止：デノスマブ群 6.8%、ゾレドロン酸群 9.8%）。これらの対応を行ったものの、治験薬投与後の血清クレアチニンのCTCAEグレードが 1 から 4 であった被験者は、デノスマブ群（合計 17.0%）と比較してゾレドロン酸群（合計 20.9%）で多かった（モジュール 2.7.4 第 3.3 項）。さらに、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min以上の被験者のうち、60 mL/min未満に低下した被験者の割合は、デノスマブ群（428 名 [18.2%]）と比較してゾレドロン酸群で多かった（502 名 [21.3%]）（表 IAS7-48.500）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者では、低カルシウム血症の有害事象はデノスマブ群 4.3%及びゾレドロン酸群 6.0%であり（第 5.4.2.1 項）、アルブミン補正血清カルシウム値のCTCAE グレード 3 の低下はそれぞれ 2.9%及び 4.5%、グレード 4 の低下はそれぞれ 0%及び 1.5%であった（モジュール 2.7.4 第 3.1 項）。低リン酸血症の有害事象はデノスマブ群 2.9%及びゾレドロン酸群 1.5%であり、グレード 3 の低下はそれぞれ 5.8%及び 4.5%であった（グレード 4 の低下は両群とも認められなかった）（モジュール 2.7.4 第 3.2 項）。なお、血清カルシウム値のグレード 3 又は 4 の上昇は、各群 1 名ずつに認められた（モジュール 2.7.4 第 3.1 項）。

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

試験 20050136 の日本人被験者集団において、血清クレアチニンの上昇は、CTCAE グレード 1 から 4 の合計でデノスマブ群 30.4%、ゾレドロン酸群 38.8%に認められた（モジュール 2.7.4 第 3.3 項）。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の被験者のうち、60 mL/min 未満に低下した被験者の割合は、デノスマブ群 9 名（13.0%）及びゾレドロン酸群 10 名（14.9%）であった（表 1J-7.47.1）。

その他に臨床検査について、投与群間に明らかな傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 3.6 項）。

すべてのデノスマブの臨床試験を通して、収縮期及び拡張期の血圧及び心拍数の平均値及び中央値について、ゾレドロン酸と比較して臨床的に意味のあるデノスマブの影響は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 4 項）。来院ごとの ECOG performance status の変化についても、各第 III 相試験で両群間に差は認められなかった（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 第 11.12 項）

また、日本人被験者で特有に変動した臨床検査値及びバイタルサインは認められず（モジュール 2.7.4 第 3 項及び第 4 項）、ECOG performance status の変化についても、両群間に顕著な差は認められなかった（表 14J-8.29.2）。

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

第 II 相試験 20040114 では、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移行した骨転移を有する進行がん患者（多発性骨髄腫を含む）を対象としてデノスマブ投与の効果を評価した。この試験では、治験開始前の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被験者を対照群として用いた。デノスマブの累積投与量は、6 ヶ月間で 1080 mg に相当した。ビスフォスフォネート未治療でデノスマブの 120 mg Q4W 皮下投与を受けた被験者と、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与から移行してデノスマブの 180 mg Q4W 皮下投与を受けた被験者の安全性プロファイルは類似していた。

5.6 長期安全性

本承認申請では、デノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与の長期曝露のデータとして（540 名が 2 年以上）（モジュール 2.7.4 表 1-2）、第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）の主要盲検投与期における 40.5 ヶ月までの曝露データ示した（第 5.1 項）。試験 20050136 及び 20050244 の延長盲検投与期における約 4 ヶ月間の追加曝露データについても示した。試験 20050136 及び 20050244 の全盲検投与期（主要盲検投与期及び延長盲検投与期）の結果については、試験 20050136 及び 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書をモジュール 5 に添付した。また、これら 2 試験の全盲検投与期のデータと試験 20050103 の主要盲検投与期のデータを併合して解析した結果をモジュール 2.7.4 に要約した。

これら 2 試験の全盲検投与期の結果は、主要盲検投与期の結果と一致していた。さらに、3 つのピボタル第 III 相試験データ全体を通して、デノスマブの安全性プロファイルは、有害

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

事象（低カルシウム血症、感染症、ONJ、悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症、湿疹、白内障、腎毒性、及び急性期反応）、重篤な有害事象、臨床検査（血清カルシウム低下など）、及び抗体産生に関して、骨病変を有する進行がん患者に対する長期投与で変化しなかった（試験 20050136 に参加した日本人被験者を含む、モジュール 2.7.4 第 2.1.6 項）。アムジェン社は、2010 年 5 月 14 日、FDA に承認申請を行った後、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書を、承認申請の追補として、2010 年 8 月 23 日に FDA へ提出した（本承認申請資料では、要約をモジュール 2.7.6 第 21.2 項に、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書をモジュール 5 に含めた）。また、2010 年 9 月 10 日に 120 日安全性アップデートを FDA に提出した（本承認申請資料ではモジュール 5 に含めた）。その結果、申請時に示したデータとの間で、安全性上の所見に差は認められなかった。したがって、添付文書（案）では、この患者集団におけるデノスマブの用法・用量を「120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。」とし、長期投与に伴う投与量又は投与スケジュールの変更はない。

5.7 安全性監視及びリスク最小化

アムジェン社は、進行がん患者におけるデノスマブのベネフィット／リスクプロファイルについて継続的に評価するために、添付文書及び患者への情報提供を通してリスク最小化を図るとともに、必要な情報を収集して包括的な安全性監視計画を実行する。ベネフィット／リスクの評価には、骨量減少に関する適応症における大規模なデノスマブの安全性監視計画も考慮される。これらの計画では、本承認申請のモジュール 1.11 に参考として示したように、製造販売後の使用経験、並びにデノスマブの実施中及び計画中の臨床試験において、特定の事象についてデータを解析する。

第一三共株式会社は、日本人におけるデノスマブの医薬品安全性監視計画として、デノスマブの予測されるリスクについて、外国臨床試験成績及び国内臨床試験成績から検討し、本邦における進行がん患者に対するリスクを最小に留められるよう、必要な情報を添付文書に記載することで使用医師への注意を喚起する（第 4.2.3 項、第 5.4.2.1 項～第 5.4.2.3 項、第 5.4.2.6 項、第 5.4.3 項）。また、市販直後調査及び製造販売後調査等を通じて必要な情報の収集と分析・評価、得られた情報の規制当局への報告、及び医療関係者への情報提供を実施する。なお、予定する使用成績調査等については、製造販売後調査基本計画書（モジュール 1.11）に明記する。

5.8 安全性に関する全体的な結論

3 つのピボタル第 III 相臨床試験の約 5700 名の被験者から得られたデータから、デノスマブの 120 mg Q4W 皮下投与は、骨病変を有する進行がん患者に対して良好な忍容性を示し、有害事象及び重篤な有害事象の発現率はゾレドロン酸と類似していた。デノスマブの安全性プロファイルは、最大 40.5 ヶ月の投与期間を通して大きく変わらなかった。骨吸収抑制に関連する 2 つの有害事象、すなわち、低カルシウム血症及び ONJ がデノスマブ群で認められた。低カルシウム血症の発現はゾレドロン酸と比較してデノスマブで多く認められたが、主に非

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

重篤で一過性であり、自然に回復するか、又はカルシウムの補充により回復した。ONJの発現は両投与群で認められたが、発現頻度は低く、その臨床的特徴は両投与群で類似していた。ゾレドロン酸と比較し、デノスマブで臨床的に問題となる事象、すなわち、全生存期間の減少、病勢の進行、新規悪性腫瘍、感染症（重篤な皮膚感染を含む）、湿疹、白内障、又は心血管障害に関連する有害事象のリスクの上昇は認められなかった。ゾレドロン酸の副作用として知られている腎機能悪化又は急性期反応と関連する有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群と比較しデノスマブ群で低かった。以上のことから、包括的な安全性評価の結果、デノスマブは骨病変を有する進行がん患者に対して、良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルを示した。

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安全性プロファイルが確認されたことから、3つのピボタル第III相試験の併合解析結果を含め、外国臨床試験で確認された本剤の安全性プロファイルは、日本人においても同様であると考えられた。

デノスマブ

6. ベネフィットとリスクに関する結論

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

骨関連事象は、骨病変を有する進行がん患者の重篤かつ身体を衰弱させる合併症であり、前立腺癌、乳癌、及び肺癌に最も多く認められ (Selvaggi and Scagliotti, 2005、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)、全世界で 100 万人を超える進行がん患者に発現している (Buijs and Pluijm, 2009、Coleman and Brown, 2005、Parkin et al, 2005、Coleman, 1997、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)。病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫といった SRE の発現リスクを減少させることが治療の目標とされている。現在、SRE の予防目的でビスフォスフォネート製剤による治療が行われているが、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)、多くの割合の患者でこれらの合併症が発現している (Rosen et al, 2004、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002)。さらに、ビスフォスフォネート製剤は、腎障害を悪化させるリスクがあるため、重度の腎機能障害を有する患者への使用は推奨されておらず、また、ゾレドロン酸では、厳密な用量調節にもかかわらず、依然として腎毒性が発現している (Zometa[®], 2009a、Zometa[®], 2009b、ゾメタ[®], 2010、Aredia[®], 2008、アレディア[®], 2010)。このように、骨転移患者の骨合併症管理を目的としたビスフォスフォネート製剤による現行治療には改善すべき余地がある (Clark et al, 2008、Coleman et al, 2008)。

デノスマブが特異的に標的とする作用機序 (RANKL 阻害) は、骨吸収及び腫瘍による骨破壊を減少させ、骨病変を有する進行がん患者の治療を改善する可能性がある。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。本用法・用量は、投与間隔全体を通して最大の骨代謝抑制が維持される患者の割合が高い最低用量である。

3 つのピボタル第 III 相試験 (20050136、20050244、及び 20050103) では、デノスマブによる SRE 発現抑制効果は、癌種を問わず一貫していた。個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、すべての SRE 関連評価項目で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性、又はゾレドロン酸と比較してデノスマブに良好な結果が示された。また、デノスマブの効果は長期間持続した。複合指標である SRE の各構成評価項目間で、一貫した有効性が認められ、併合解析では、デノスマブ群で認められた SRE 構成評価項目の発現被験者数及び件数は、いずれの評価項目においてもゾレドロン酸群と比較して少なかった。デノスマブの SRE 発現抑制効果は、幅広い癌種及び部分集団で確認され、広範囲の進行がん患者集団に対するベネフィットが示された。幅広い癌種に対するデノスマブの SRE 発現抑制効果の臨床的意義は、初回 SRE 発現までの延長期間によっても示された。進行乳癌患者では、ゾレドロン酸群の初回 SRE 発現までの期間の中央値は 26.4 ヶ月であったが、デノスマブ群では主要解析カットオフ時点で中央値に到達しなかった。その他の進行固形癌患者 (乳癌及び前立腺癌を除く) 又は多発

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

性骨髄腫患者では、初回 SRE 発現までの期間が 4 ヶ月延長し、進行前立腺癌患者では 3.5 ヶ月延長した。すべての癌種を含めた併合解析では 8.2 ヶ月以上延長した。

さらに、SRE に対する効果と一致して、デノスマブはゾレドロン酸と比較して痛みの悪化を遅延させた。痛みの改善に関しては、両群で同様の効果を示した。

また、3つのピボタル第 III 相試験では、全生存期間、全病勢の進行、骨における病勢の進行、及び PSA 値（前立腺癌患者）に関する厳密かつ頑健な評価において、デノスマブはゾレドロン酸と比較してがんの進行又は死亡のリスクを上昇させなかった。第 4.2.3 項に記載したように、多発性骨髄腫患者における全生存期間の結果については（試験 20050244）、被験者数が少なく（3 試験データセット中、約 3%）、ベースラインの疾患特性、腫瘍に対する治療、及び被験者の治験中止などに不均衡があったことから、結論を論じることができない。

骨病変を有する進行がん患者において、デノスマブは全般的に良好な忍容性を示し、有害事象及び重篤な有害事象の発現率はゾレドロン酸と類似しており、デノスマブの安全性プロファイルは、最大 40.5 ヶ月の投与期間を通して大きく変わらなかった。

デノスマブ群では、その骨吸収抑制作用により、低カルシウム血症がゾレドロン酸群と比較して多く認められたが、大部分は非重篤で一過性であり、自然に回復するか、又はカルシウムの補充により回復した。

独立判定委員会により ONJ と判定された事象の発現率は両群ともに低く、その臨床的特徴は両群間で類似していた。ONJ を発現した被験者は、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、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び拔牙）、骨切除が必要とされた被験者は少なかった。両投与群の約 1/3 で回復が認められた。

ゾレドロン酸と比較し、デノスマブで臨床的に問題となる事象、すなわち、新規悪性腫瘍、感染症（重篤な皮膚感染を含む）、湿疹、白内障、又は心血管障害に関連する有害事象のリスクの上昇は認められなかった。

腎機能悪化と関連した有害事象、腎機能検査値（血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）の変化、及びインフルエンザ様症候群の有害事象（急性期反応と関連する有害事象）の発現率は、デノスマブと比較しゾレドロン酸で高かった。

上記のデノスマブの有効性及び安全性プロファイルは、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、同様であることが確認された。

外国において、アムジェン社は、添付文書による情報提供及び大規模な安全性監視計画によって進行がん患者におけるデノスマブのベネフィット／リスクプロファイルについて継続的に評価するとともに、骨量減少に関する適応症を含め、包括的な情報提供及び安全性監視計画を実行する。リスク最小化計画及び安全性監視計画を本承認申請のモジュール 1.11 に参

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

考として添付した。

本邦においても、日本人におけるデノスマブの医薬品安全性監視計画として、添付文書による適正使用の推進、市販直後調査及び製造販売後調査等を通じた安全性情報の収集・評価、得られた情報の規制当局への報告、及び医療関係者への情報伝達を実施する。なお、製造販売後調査基本計画書（案）については、モジュール 1.11 に添付した。

6.2 特別な患者集団におけるデノスマブの使用

デノスマブの治療対象（がん患者）を反映して、被験者の 40%以上が 65 歳以上であり、65 歳以上と 65 歳未満の被験者の間で、安全性又は有効性に差は認められなかった。

デノスマブの薬物動態及び薬力学は、腎機能の影響を受けず、デノスマブと腎機能悪化との間に関連性は認められなかった。したがって、腎機能障害を有する患者にデノスマブを投与する際に、用量調節又は腎機能モニタリングの必要はないと考えられる。一方、重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）又は透析を受けている患者では、低カルシウム血症を発現するリスクが比較的高かった。したがって、添付文書（案）に記載したように、これらの患者においては、十分なカルシウムとビタミン D の補給が強く推奨される。

肝障害を有する被験者を対象とした特別な臨床試験は実施していない。デノスマブはたん白質製剤であるため、デノスマブのクリアランスが肝障害の影響を受けることは考え難い。したがって、肝障害を有する患者についても、用量調節の必要はないと考えられる。

非臨床試験の概括評価に記載したように、デノスマブの RANKL 阻害によって、若齢サルで骨端成長板の肥厚が認められた（モジュール 2.4 第 2.2.3 項）。ラット新生仔への OPG 投与では、歯萌出の抑制が認められたが、OPG 投与の中止によって一部回復した（モジュール 2.4 第 2.2 項）。また、ラットでは骨量及び骨強度の増加が認められたが、骨長及び靱性の低下、及び成長板の形成異常が認められた。これらの変化は、RANKL 阻害を中断すると部分的に可逆性を示した（モジュール 2.4 第 2.2 項）。小児患者におけるデノスマブの臨床的な安全性及び有効性は確立されていない。したがって、添付文書（案）に記載したように、デノスマブの小児患者への使用は推奨されない。

妊婦を対象に計画した臨床試験は実施していない。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を 4 週間に 1 回皮下投与し、母動物、妊娠、出生前及び出生後の発生に対する影響を評価した結果、死産の増加、出生児の死亡の増加、骨の形態異常、末梢リンパ節の形成不全などの発生異常が認められた（モジュール 2.4 第 4.5 項）。したがって、添付文書（案）では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。

妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を 4 週間に 1 回皮下投与した結果、親動物の血清中デノスマブ濃度に対し、乳汁中のデノスマブ濃度は 1% 以下であり、デノスマブの乳汁中への移行がわずかであることが確認された（モジュール 2.6.6 第 6.3 項）。デノスマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、添付文書（案）に記載

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

したように、乳児において副作用が発現する可能性は否定できないため、授乳を中止するかデノスマブによる治療を行うかを判断する必要がある。

6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

デノスマブは、作用機序の新規性により、良好な安全性プロファイルとともに、骨病変を有する進行がん患者の重大な合併症である SRE の発現リスクをゾレドロン酸より強く抑制する臨床上の意義が高い薬剤である。さらに、デノスマブは、ビスフォスフォネート製剤に対する忍容性が不良、又はビスフォスフォネート製剤による治療が困難な患者に対し、大きく貢献できる薬剤であると考えられる。また、デノスマブは、過去にビスフォスフォネート製剤による治療を受けたにもかかわらず骨吸収の亢進が持続している患者に対しても、恩恵を与えることができる薬剤である。デノスマブの簡便な投与方法（固定用量 120 mg、皮下投与）は、腎機能障害やその他の理由による用量調節を必要としないため、コンプライアンスの向上が期待され、また、静脈投与アクセスのない患者にとって、代替薬となり得る。

以下に、本承認申請における臨床試験データを要約する。

- 骨吸収の必須メディエーターである RANKL を選択的に阻害することは、骨吸収及び腫瘍による骨破壊を減少させる効果的な標的治療法となる。
- 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% 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]）。
- 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 ヶ月延長し、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）。
- 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]）。
- 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、

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

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。

- 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 PSA 値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）。

◇ 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ができない。

- 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 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。

◇ 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

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

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 ヶ月間に発現した。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、デノスマブ及びゾレドロン酸で、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、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、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び拔牙)、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 年 月 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。
- 以上の安全性プロファイル全体を考慮し、低カルシウム血症、ONJ、入院を要する皮膚感染症、多発性骨髄腫患者における全生存期間について、添付文書（案）に記載し注意喚起することとした。

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。

デノスマブ

7. 参考文献

- Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. *Circ Res*. 2009;104:1032-1034.
- Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Statistics*. 1982;10(4): 1100-1120.
- Aredia® (pamidronate disodium) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey; 2008.
- Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *The Prostate*. 2008;68:92-104.
- Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med*. 1999;189: 1025-1031.
- Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26: 2117-2124.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;334: 488-493.
- Body J-J. Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. *The Breast*. 2003;Suppl 2: S37-S44.
- Branstetter D, Gonzalez-Suarez E, Jones J, Erwert R, Chaisson-Blake M, Dougall WC. RANKL inhibition decreases the incidence of mammary adenocarcinomas in wild type (WT) and MMTV-RANK transgenic mice. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2008, San Antonio, Texas.
- Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, Gutter SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2003;89: 2031-2037.
- Buijs JT, Pluijm GVD. Osteoporotic cancers: From primary tumor to bone. *Cancer Letters*. 2009;273: 177-193.
- Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999;145: 527-538.
- Canon J, Bryant R, Roudier M, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis. *Bone*. 2010. In press.
- Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25: 119-129.
- Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88: 2989-2994.
- Carlson RW, Anderson BO, Edge SB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Breast Cancer, V.1.2009. 2008. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: www.nccn.org.
- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1676-1678.
- Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

- OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38: 211-217.
- Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1138:278-298.
- Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Medicine.* 1987;83(6):1091-1097.
- Clark JCM, Dass CR, Choong PFM. Current and future treatments of bone metastases. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2008;13(4): 609-627.
- Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D, ed. *Effect of Cancer on Quality of Life.* Boca Raton FL: CRC Press. 1991: 293-305.
- Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24: 599-608.
- Coleman RE, Guise TA, Lipton A, et al. Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the second cambridge conference. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20): 6387-6395.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Suppl): 6243s-6249s.
- Coleman RE, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. In: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. *Textbook of Bone Metastases.* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005;105.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22): 4925-4935.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80: 1588-1594.
- Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type 1 cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol.* 2002;20: 850-856.
- Cox, DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Stat Soc, Series B.* 1972;34: 187-220.
- Demers L, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop.* 2003;415(Suppl): S138-147.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol.* 2007;5(10):475-482.
- Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl.* 2006;4: 62.
- EMA CHMP. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2, June 2006.
- EMA CHMP. Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin. EMA/CPMP/EWP/2158/99, July 2005.
- Fairclough DL, Gagnon D, Papadopoulos G. Planning analyses of quality-of-life studies: a case example with migraine prophylaxis. *J Biopharm Stat.* 2004;14: 31-51.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

- Green EA, Choi Y, Flavell RA. Pancreatic lymph node-derived CD4(+)CD25(+) Treg cells: highly potent regulators of diabetes that require TRANCE-RANK signals. *Immunity*. 2002;16(2): 183-191.
- Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(2): 186-193.
- Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol*. 2009;175(2): 473-478.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(21): 4042-4057.
- Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75:800-802.
- Holland PM, Miller R, Jones J, et al. Combined therapy with the RANKL inhibitor RANK-Fc and rhApo2L/TRAIL/dulanermin reduces bone lesions and skeletal tumor burden in a model of breast cancer skeletal metastasis. *Cancer Biol Ther*. 2010 Apr 20;9(7). [Epub ahead of print].
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med*. 1996;335: 1785-1791.
- Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, et al. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Statistics Med*. 2003;22: 213-225.
- Ignatowski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, et al. RANKL inhibition is an effective adjuvant for docetaxel in a prostate cancer bone metastases model. *Prostate*. 2008;68(8):820-829.
- International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). June 1996.
- Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, Sarosi I, Morony S, Rubin E, Sarao R, Hojilla CV, Komnenovic V, Kong Y-Y, Schreiber M, Dixon SJ, Sims SM, Khokha R, Wada T, Penninger JM. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*. 2006;440:692-696.
- Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4: 801-811.
- Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol*. 2007;18: 950-958.
- Klein BEK, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract over a 10-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109:2052-2057.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese woman with bone metastases from breast cancer: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23: 3314-3321.
- Kretschmar A, Wiegel T, Al-Batran SE, et al. Rapid and sustained influence of intravenous zoledronic Acid on course of pain and analgesics consumption in patients with cancer with bone metastases: a multicenter open-label study over 1 year. *Support Cancer Ther*. 2007 Sep 1;4(4):203-210.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93: 165-176.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat.* 15 Aug 2008 [epub ahead of print]. Available at: <http://www.springerlink.com/content/7wn516x52u7g3823>. Accessed 19 August 2009.

Lipton A, Costa L, Ali SM, et al. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev.* 2001;27: 181-185.

Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis. *Drug Safety.* 2009;32: 219-228.

Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory Tcell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med.* 2006;12: 1372-1379.

Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20: 2353-2359.

Miller RE, Roudier M, Jones J, Armstrong A, Canon J, Dougall WC. RANK ligand inhibition plus docetaxel improves survival and reduces tumor burden in a murine model of prostate cancer bone metastasis. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(7):2160-2169.

Miller RE, Branstetter D, Armstrong A, Kennedy B, Jones J, Cowan L, et al. Receptor activator of NF- κ B ligand inhibition suppresses bone resorption and hypercalcemia but does not affect host immune response to influenza infection. *J Immunol.* 2007;179: 266-274.

Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin Reverses Osteoporosis by Inhibiting Endosteal Osteoclasts and Prevents Vascular Calcification by Blocking a Process Resembling Osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000;192(4): 463-474.

Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Redini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of Nf κ B: new insights in the prostate cancer bone metastasis process. *Bone.* 2007;40:981-990.

Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*($-/-$) mice. *Circulation.* 2008;117: 411-420.

Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression on bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology.* 2005;146(8):3235-3243.

Oglesby A, Sherif B, Odom D, Leahy M, Qian Y. Time and costs associated with preparing and administering zoledronic acid in patients with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. *Community Oncol.* 2009;6(11):494-505.

Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer.* 2007;109:1090-1096.

Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Practice.* 2007;13:223-229.

Padigel UM, Kim N, Choi Y, Farrell JP. TRANCE-RANK costimulation is required for IL 12 production and the initiation of a Th1-type response to *Leishmania major* infection in CD40L-deficient mice. *J Immunol.* 2003;171: 5437-5441.

Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104: 1041-1048.

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55: 74-108.

Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple Myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98: 11581-11586.

Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21: 1610-1616.

Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis.* 1986;8(5):368-379.

Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34: 92-101.

Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350: 1655-1664.

Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004;100: 36-43.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16): 3150-3157.

Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer.* 2001;7(5): 377-387.

Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GYH, Temple R, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. *Statist Med.* 2003;22:239-264.

Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. *J Urol.* 2008;180(3): 1154-1160.

Saad F, Gleason D, Murray M, et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96: 879-882.

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19): 1458-1468.

Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2005;56: 365-378.

Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2001;58(22, Suppl 3): S4-S7.

Stolina M, Guo J, Faggioni R, Brown H, Senaldi G. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. *Clin Immunol.* 2003;109: 347-354.

Szendroi M. Giant-cell tumor of bone. *Br Editorial Soc of Bone and Joint Surg.* 2004;86-B:5-12.

Szendroi M, Kiss J, Antal I. Surgical treatment and prognostic factors in giant cell tumor of bone. *Acta Chir Traumatol Cech.* 2003;70: 142-150.

Terpos E, Szydlo R, Apperly JF, et al. Soluble receptor activator for nuclear factor- κ B

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*. 2003;102:1064-1069.

The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:487-494.

Theriault RL, Biermann JS, Brown E, et al. NCCN task force report: Bone health and cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4 Suppl 2: S1-S20.

Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(3): 846-854.

Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. *J Invest Med*. 2006;54: 395-401.

US FDA. Draft Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials, March 2010.

Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol*. 2006;17: 1197-1204.

Van Poznak C. Hypercalcemia of malignancy remains a clinically relevant problem. *Cancer J*. 2006;12(1): 21-23.

Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross IDJ. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. *Cancer Res*. 1973;33: 179-181.

Warr D, Johnston M, Breast Cancer Disease Site Group. Use of bisphosphonates in women with breast cancer: practice guideline report #1-11 (version 2.2002). Hamilton, ON: Cancer Care Ontario, Program in Evidence-based Care; 2004. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/breast-ebs/>.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144:753-761.

Yaccoby S, Pearce RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Brit J Haematol*. 2002;116(2): 278-290.

Yamaguchi T, Sakaguchi S. Skin controls immune regulators. *Nat Med*. 2006;12: 1358-1359.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95: 3597-3602.

Yonou H, Ochiai A, Goya M, et al. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. *Prostate*. 2004;58: 406-413.

Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res*. 2003;63: 7883-90.

Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest*. 2001;107(10): 1235-1244.

Zometa[®] (zoledronic acid) [Summary of Product Characteristics]. Horsham, West Sussex, United Kingdom: Novartis Europharm Limited; 2009(a).

Zometa[®] (zoledronic acid) [United States Prescribing Information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2009(b).

2.5 臨床に関する概括評価

デノスマブ

アレディア®点滴静注用 15mg／アレディア®点滴静注用 30mg [添付文書]．ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.

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．骨転移治療ハンドブック．東京：金原出版; 2004.

ゾメタ®点滴静注用 4mg [添付文書]．ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.

日本骨髄腫研究会．多発性骨髄腫の診療指針（第2版）；2008.

日本乳癌学会編．乳癌診療ガイドライン1 薬物療法 2007年版; 2007.

日本泌尿器科学会．厚生科学研究班編．前立腺癌診療ガイドライン 2006年版; 2006.

森脇昭介．病理解剖からみた脊椎癌転移の病態と統計学的考察（特集-脊椎癌転移の手術的治療）．整形・災害外科. 1993;36: 233-241.

湯本東吉, 吉田春彦．剖検例よりみた癌骨転移の頻度．福岡久俊編．整形外科 MOOK. 1992;63:11-18.

米田俊之．固形癌に見られる溶骨性骨転移の病態と成立のメカニズム. Clin Calcium. 2006;16(4):548-556.