

目次

1.	背景及び概観.....	8
1.1	緒言.....	8
1.2	ヒト生体試料を用いた試験の概要.....	10
1.3	薬物動態及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要.....	10
1.3.1	試験の分類.....	10
1.3.2	主な試験評価項目.....	13
1.3.2.1	薬物動態評価項目.....	13
1.3.2.2	薬力学評価項目.....	14
1.3.2.3	抗体検査.....	15
2.	個々の試験結果の要約.....	16
2.1	健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験.....	22
2.1.1	試験 20010124.....	22
2.1.2	試験 20030148.....	26
2.1.3	試験 20030164.....	30
2.1.4	試験 20030180.....	34
2.2	患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験.....	38
2.2.1	試験 20010123.....	38
2.2.2	試験 20040176.....	44
2.3	内因性要因試験（20040245）.....	47
2.4	外因性要因試験（20040114）.....	54
2.5	骨転移を有する進行がん患者での薬物動態及び薬力学情報を与えるその他の試験.....	60
2.5.1	第II相用量設定試験（20040113）.....	60
2.5.2	進行がん患者を対象とした第III相試験（20050136、20050244、20050103）.....	69
2.5.2.1	試験 20050136.....	69
2.5.2.2	試験 20050244.....	70
2.5.2.3	試験 20050103.....	71
2.6	申請する適応症以外の進行がん患者での薬物動態及び薬力学情報を与える試験.....	72
3.	全試験を通しての結果と比較の解析.....	73
3.1	用量選択のための薬物動態及び薬力学的考察.....	73
3.2	進行がん患者（多発性骨髄腫を含む）.....	84
3.3	腎機能障害患者.....	88
3.4	ビスフォスフォネート製剤の曝露歴を有する患者.....	89
3.5	化学療法又はホルモン療法併用患者.....	91
3.6	デノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす人口統計学的特性の影響.....	93
3.6.1	体重及びBMI.....	93

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

3.6.2	年齢	98
3.6.3	性別	100
3.6.4	人種	101
3.7	母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析	107
3.7.1	薬物動態解析	108
3.7.1.1	目的	108
3.7.1.2	母集団解析対象データ	108
3.7.1.3	母集団薬物動態モデルの構築	109
3.7.1.4	主な結果	111
3.7.1.5	骨転移を有する日本人乳癌患者に 120 mg Q4Wで投与後の経験ベイズ推定に基づく薬物動態	115
3.7.2	薬物動態／薬力学解析	116
3.7.2.1	目的	116
3.7.2.2	解析対象データ	117
3.7.2.3	母集団PK/PDモデルの構築	117
3.7.2.4	主な結果	118
4.	特別な試験	123
4.1	デノスマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響	123
4.2	デノスマブの薬物動態及び血清カルシウム変化の関係	126
4.3	QT間隔に及ぼすデノスマブの影響	135
4.4	オステオプロテゲリン（OPG）に及ぼすデノスマブの影響	135
5.	付録	136
5.1	参考文献	136
5.2	血清中デノスマブの測定方法	139
5.3	全試験の表	148

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

要約

デノスマブは完全ヒト型 IgG モノクローナル抗体であり、ヒト RANKL に高い親和性を示し ($K_d: 3 \times 10^{-12}$ M)、その結合は膜結合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、TNF α 、TNF β 、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。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。

本臨床薬理の概要では、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-反応関係を示す臨床試験の結果を記述する。これらの試験結果に基づき、固定用量 120 mg の 4 週間に 1 回 (Q4W) 皮下投与を推奨用法・用量とした。以下にその根拠を示す。

- 単回静脈内投与、単回皮下投与、及び反復皮下投与後のデノスマブの忍容性は、健康被験者及び患者のいずれに対しても良好であった (第 2 項)。
- 推奨する皮下投与経路での投与において、
 - ◇ 他のモノクローナル抗体でも見られるように、デノスマブは広い用量範囲で非線形の薬物動態を示す。ただし、60 mg 以上の用量では用量比例的な曝露量 (血清中濃度-時間曲線下面積 [AUC] 及び最高血清中濃度 [C_{max}]) の上昇が認められており、このことはデノスマブに飽和性 (非線形) と不飽和性 (線形) の並行する消失経路が存在することと一致する (第 2 項及び第 3.1 項)。
 - ◇ 120 mg の用量では、投与の 1~4 週後に C_{max} が認められる。最終投与後、血清中濃度は 6~8 ヶ月後まで認められ、平均半減期は約 29 日であった (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 (第 3.7.1 項)。
 - ◇ デノスマブを 120 mg Q4W で反復投与したとき、定常状態 (初回投与から 4~5 ヶ月後) 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 (第 2 項及び第 3.1 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。また、中和抗体が発現した被験者はいなかった (第 4.1 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、肥満度指数、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 (第 3.6 項及び第 3.7.1 項)。
 - ◇ デノスマブを 120 mg Q4W で反復投与したとき、デノスマブの血清中トラフ濃度は非日本人と比較して日本人でわずかに高い傾向が認められた。これは、日本人被験者が

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

- 全体的に低体重であったことによると考えられた。体重差あるいは人種差に伴う曝露量の差によって、尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド (uNTX/Cr) の低下に違いが認められなかったことから、人種間の曝露量の差は治療効果に影響しないと考えられる (第 3.6.4 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個体間のばらつきに比べて小さかった (第 3.2 項及び第 3.7.1 項)。
 - デノスマブはモノクローナル抗体であり、肝臓 (チトクローム P450 [CYP] など) では代謝されないこと、またデノスマブは RANKL に対して特異性が高く、RANKL は CYP の発現調節に関与していないことから、薬物間相互作用の可能性は極めて小さい。
 - ◇ 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、薬力学的指標の 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 (第 2.4 項及び第 3.4 項)。
 - ◇ 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 [ホルモン療法併用のあり又はなし] 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 (第 3.5 項)。
 - 腎機能障害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 (第 2.3 項及び第 3.3 項)。
 - 進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相試験におけるデノスマブの用法・用量 (120 mg を Q4W 皮下投与) は、第 I 相及び第 II 相試験の安全性、薬物動態、及び薬力学 (uNTX) のデータ、特に第 II 相用量設定試験 20040113 で得られた幅広い用量 (30 ~ 180 mg) 及び投与間隔 (Q4W 及び 12 週間に 1 回 [Q12W]) による皮下投与の評価結果に基づいて選択した。本用法・用量は、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持続すること、及び良好な安全性プロファイルを有することを条件として選択した。120 mg Q4W 皮下投与によって得られる血清中デノスマブ濃度では、種々の進行がん患者で良好な安全性プロファイルが示され、また、最大の骨代謝抑制効果 (uNTX/Cr に基づく) が投与間隔を通じて持続した被験者の割合が高かった (第 3.1 項、第 3.2 項、及び第 3.6 項)。uNTX/Cr データの薬物動態/薬力学モデリングから、進行がん患者における 120 mg Q4W の用法・用量選択の妥当性が裏付けられた。したがって、進行がん患者に対するデノスマブの本用法・用量は適切である。
 - デノスマブの投与を中止した後、血清中デノスマブ濃度の低下に伴って骨吸収活性が上昇し (すなわち、uNTX/Cr が上昇し)、デノスマブの薬力学的作用が可逆的であることが示された (第 3.1 項)。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

- デノスマブは RANKL の阻害を通じて骨代謝を抑制し、このデノスマブの薬力学的作用によって血清中カルシウム濃度は低下すると考えられるが、推奨臨床用法・用量である 120 mg Q4W では、血清中カルシウム濃度の変化量とデノスマブの曝露量との関連性は見られなかった（第 4.2 項）。
- デノスマブが直接的又は間接的に 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（第 4.3 項）。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

略号の一覧

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
%CV	percent coefficient of variation	%変動係数
A所*	製造所A（英名）*	製造所A（和名）*
C所*	製造所C（英名）*	製造所C（和名）*
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-16 weeks}	AUC from time zero to 16 weeks postdose	投与後 0 時間から第 16 週までの AUC
AUC _{0-18 weeks}	AUC from time zero to 18 weeks postdose	投与後 0 時間から第 18 週までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time zero to the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{0-tau}	AUC during the dosing interval	投与間隔ごとの AUC
B所*	製造所B（英名）*	製造所B（和名）*
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	肥満度指数
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects	有害事象共通用語基準
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
HALT	hormone-ablation therapy	ホルモン抑制療法
IC ₅₀	half-maximal inhibition	50%阻害濃度
I _{Max}	maximal inhibition	最大抑制
iPTH	intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
IV	intravenous, intravenously	静脈内投与
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
K _{ss}	quasi-steady-state constant	擬定常状態定数
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
nC _{max}	dose normalized C _{max}	用量補正した C _{max}
NTX	N-telopeptide	N-テロペプチド
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
PINP	procollagen type 1 N-terminal propeptide	1 型プロコラーゲン N-プロペプチド
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
R _{max}	baseline RANKL	ベースライン RANKL
SD	standard deviation	標準偏差
SRE	skeletal-related event	骨関連事象
t _{1/2,β}	beta-phase half-life	β相の半減期
t _{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
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
TRAP 5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b
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

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
Vc	distribution volume of the central compartment:	中心コンパートメントの分布容積

デノスマブ

1. 背景及び概観

1.1 緒言

骨転移は、全世界で150万人以上、日本でも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、肺癌、及び乳癌で多く認められ、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)。骨転移は、生活に支障を来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のある脊髄圧迫がある。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)。

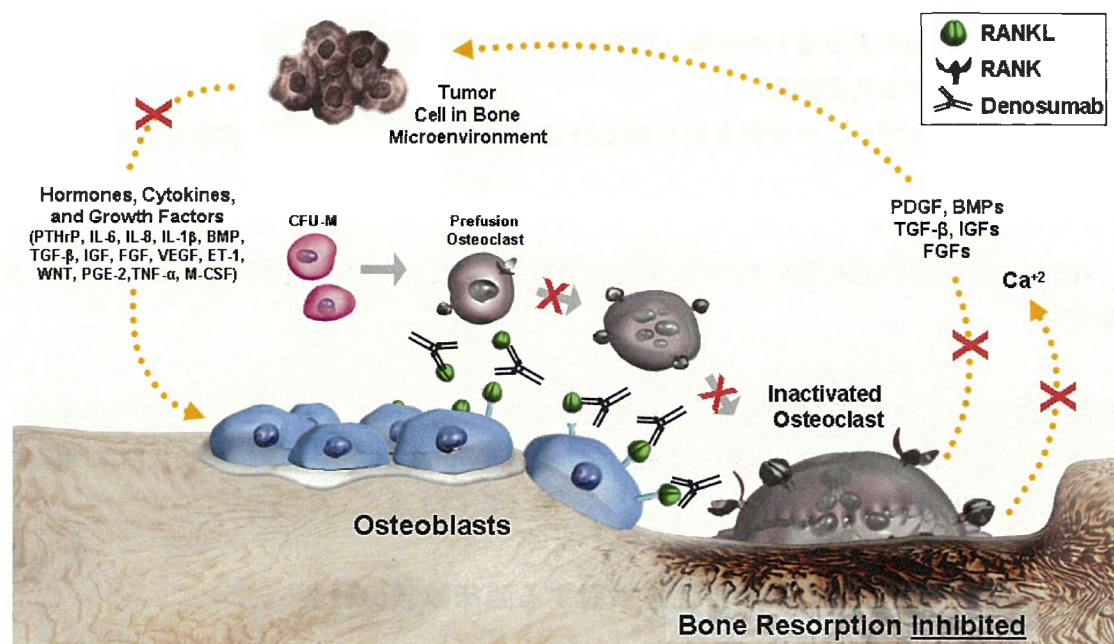
骨転移の基礎病態生理では、原発の癌種及びその放射線画像に関わらず、破骨細胞の活性が亢進し、局所で骨リモデリングの速度が病的に上昇している (Roodman, 2004、Yonou et al, 2004)。

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結合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、及び生存に必須の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 阻害剤が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 ($K_d: 3 \times 10^{-12}$ M)、その結合は膜結合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、TNF α 、TNF β 、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抑制される。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、骨関連事象 (skeletal-related event: 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。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ



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

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的反応の関係
- ・ デノスマブ原薬及び製剤の製造変更（モジュール 2.7.1 及びモジュール 3 に要約）
- ・ 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
 - ・ 化学療法及びホルモン療法の併用
 - ・ 人口統計学的特性（体重、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

デノスマブの主な薬物動態及び薬力学特性は、以下の試験を通じて評価した。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

- 体重換算用量による初期第 I 相試験（対象被験者：健康な閉経後女性、50 歳以上の健康男性被験者、及び骨転移を有する乳癌又は多発性骨髄腫患者）
- 固定用量による第 I 相試験（対象被験者：健康被験者、腎機能障害患者、及び骨転移を有する乳癌患者）
- 少数サンプリングを伴う第 II 相及び III 相試験（対象被験者：骨病変を有する進行がん患者）

なお、これらの試験を用いた解析、及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果を第 3 項に要約する。

1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を使用した in vitro 膜透過性試験、in vitro 代謝試験、及び薬物代謝に関する in vitro 薬物間相互作用試験は実施しなかった（第 1.3.1 項）。

1.3 薬物動態及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要

1.3.1 試験の分類

本製造販売承認申請（以下、承認申請）資料に含まれる 18 件の臨床試験のうち、デノスマブの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学プロファイルに関するデータを提供する試験は試験 20050147 を除く 17 試験である（表 1-1 及び 図 5-1）（試験 20050147 は 20 年 月 日現在、盲検下で進行中である。本試験でこれまでに得られた安全性及び人口統計学に関するデータを、モジュール 5 試験 20050147 の治験総括報告書に示す）。このうち、試験 20030164 及び 20040176 は日本で実施され、それぞれ健康な閉経後の日本人女性 30 名及び骨転移を有する日本人の乳癌患者 18 名にデノスマブが投与された。試験 20050136 は日本を含む国際共同試験であり、骨転移を有する日本人の乳癌患者 69 名がデノスマブ群に組み入れられ、このうち 40 名が薬物動態サブスタディーに参加した。

上記 18 試験の試験目的は以下のとおりである。

- 7 試験は、第 I 相臨床薬理試験として計画し、健康被験者での薬物動態及び初期忍容性（試験 20010124、20030148、20030164、及び 20030180）、患者での薬物動態及び初期忍容性（試験 20010123 及び 20040176）、又は内因性要因（腎機能障害）（試験 20040245）を評価した。
- 2 試験は、第 II 相臨床薬理試験として計画し、患者での薬力学解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した（試験 20040113 及び 20040114）。試験 20040114 は外因性要因（ビスフォスフォネート製剤静脈内投与による治療歴）を検討した試験、試験 20040113 は用量設定試験である。
- 9 試験は、臨床薬理以外の目的（生物薬剤学や、有効性及び安全性など）で計画したが、薬物動態及び薬力学データが含まれている。9 試験のうち 3 試験は、本承認申請適応以外（多発性骨髄腫の治療、巨細胞腫の治療、又は骨転移リスクが高いホ

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

ホルモン不応性前立腺癌患者での骨転移予防) の患者集団を対象として実施したが、本承認申請での推奨用量 (120 mg) と同用量のデノスマブを使用しているため、参考として簡潔な要約を示す。

試験デザインの特徴と主な結果は、臨床薬理試験については表 2-1、臨床薬理試験以外の試験については表 5-6～表 5-8 にまとめた。この分類別に試験の要約を第 2 項に記載する。生物薬剤学試験についてはモジュール 2.7.1 に示し、20 年 月 日現在で進行中の試験 20050147 については前述のとおりとする。

モノクローナル抗体であるデノスマブは肝臓の代謝機構 (チトクローム P450 [CYP] など) により消失しないため、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 RANKL に対する特異性が高いことから、他の薬剤との薬力学的相互作用が起きることは考えにくい。サイトカインには CYP の発現を調節することが判明しているものがあるが (例: インターロイキン 1、インターロイキン 6)、RANKL による CYP の発現調節への関与は今日まで示されていない (in vitro 及び非臨床試験の文献の調査に基づく)。RANKL は、ヒト成人の肝臓には恒常的には発現していないと考えられている (Su et al, 2004)。また、RANKL の受容体である RANK は、ヒト成人の肝臓で発現していないことが mRNA の発現データから示されている (Su et al, 2004)。このことは、CYP の発現調節に関与するサイトカインでは、対応する受容体が肝細胞上に発現していることと対照的である。以上のことから、循環血液中の (全身性) RANKL が肝細胞表面の RANK と結合して CYP の発現を調節することは考えにくい。デノスマブが炎症性サイトカインを介して CYP の発現調節に二次的な影響を与えることも理論的には考えられるが、げっ歯類の動物を用いた複数の試験では RANKL 阻害が炎症性サイトカインの血中濃度に影響を及ぼすという結果は得られていない (Stolina et al, 2009; Stolina et al, 2007)。さらに、デノスマブは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、臨床データ (モジュール 2.7.4 第 5.1.4.6 項) 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。IgG 抗体医薬による生体内の全 IgG (血中 IgG 濃度の正常範囲は 8～18 mg/mL [American Society for Clinical Laboratory Science, 2010]) の上昇はわずかであることから (デノスマブの推奨用量での C_{max} は約 0.03 mg/mL [試験 20040113]、トラスツズマブの市販用量での C_{max} は約 0.12 mg/mL [Herceptin®, 2009])、IgG の異化に関わる経路、例えば新生仔型 Fc 受容体への結合に影響を及ぼすことは考えにくい。

薬物相互作用試験は行わなかったが、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試験 20040114 と、ビスフォスフォネート製剤の治療歴がない被験者を対象とした試験 20040113 の結果を比較することにより、デノスマブの薬物動態に及ぼすビスフォスフォネート製剤の治療歴の影響を間接的に評価した。さらに、化学療法 (ホルモン療法の併用あり又はなし) 又はホルモン療法単独との併用治療がデノスマブの薬物動態及び薬

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

力学に及ぼす影響を、骨転移を有する乳癌患者を対象とした第 II 相試験 20040113 及び第 III 相試験 20050136 のデータを比較することで評価した。

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適切ではなく、実施しなかった。

各臨床試験で使用した原薬及び製剤に関する情報は、モジュール 2.7.1 表 4-1 に要約した。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 1-1 デノスマブの臨床薬理試験の分類^a

Study	Healthy Volunteers	Patients	Initial PK/ Tolerability	Intrinsic Factor PK	Extrinsic Factor PK	PD	PK Sampling ^b
Healthy Volunteer Pharmacokinetics and Initial Tolerability							
20010124	☐		●			☐	intense
20030148	☐		●			☐	intense
20030164 ^g	☐		●			☐	intense
20030180	☐		●			☐	intense
Patient Pharmacokinetics and Initial Tolerability (Advanced Cancer)							
20010123		☐	●			☐	intense
20040176 ^g		☐	●			☐	intense & limited ^c
Intrinsic Factor Pharmacokinetics							
20040245	☐ ^d			●		☐	intense
Extrinsic Factor Pharmacokinetics ^e							
20040114		☐			●	☐	limited
Other Studies Contributing Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data							
Biopharmaceutics Studies ^f							
20050227	☐		☐			☐	intense
20060286	☐		☐			☐	intense
20060446	☐		☐			☐	intense
Dose-ranging Studies in the Prevention of SREs							
20040113		☐			●	☐	limited
Safety and Efficacy Studies in the Prevention of SREs							
20050136 ^h		☐			●	☐	sparse
20050244		☐				☐	sparse
20050103		☐				☐	sparse
Safety and Efficacy Studies in Other Indications							
20040215		☐				☐	sparse
20050134		☐				☐	sparse

(●) primary clinical pharmacology category; (□) provides specified clinical pharmacology data;

PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SREs = skeletal-related events

^a The organogram of all clinical studies in this marketing application is provided in Figure 5-1.

^b intense = ≥ 9 samples collected after at least 1 dose; limited = 3 to 8 samples collected after at least 1 dose; sparse = trough and < 3 samples collected after at least 1 dose

^c intense sampling for single dose cohort and limited sampling for multiple dose cohort

^d healthy volunteers and subjects with kidney disease

^e assessed effects of previous bisphosphonate treatment and concomitant treatment with chemotherapy or hormone therapy on denosumab PK and PD

^f described in Module 2.7.1 of this marketing application

^g Studies 20030164 and 20040176 were conducted in Japan.

^h Study 20050136 includes subjects from Japan.

1.3.2 主な試験評価項目

1.3.2.1 薬物動態評価項目

各試験の薬物動態用採血の方法（頻回 [intense]、限定的 [limited] あるいは少数 [sparse]

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

サンプリング) を表 1-1 に示す。血清中デノスマブ濃度は、バリデートされた標準的なサンドイッチ酵素免疫測定法を用いて定量した。血清中デノスマブ濃度の測定法の詳細は、標準物質及び品質管理 (QC) サンプルの真度・精度、及び長期安定性の情報と併せて表 5-1～表 5-4 に示す。この測定法 (表 5-1) では、測定用プレートに結合したRANKLによってデノスマブを捕捉し、標識されたRANKL又は抗デノスマブ抗体を用いて検出することから、遊離形のデノスマブが測定される。

1.3.2.2 薬力学評価項目

デノスマブはRANKL 阻害剤であり、in vitro で破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制すること、また in vivo で骨吸収を抑制することが非臨床試験で示されている (モジュール 2.6.4)。デノスマブを投与したカニクイザルでは、骨吸収マーカーである血清中 C-テロペプチド (C-telopeptide-1: CTX1) 及び尿中 N-テロペプチド (urinary N-telopeptide: uNTX) の低下が骨塩量の増大と相関した。

骨吸収マーカー、特に uNTX の濃度は、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) と相関することがこれまでの臨床試験から示唆されている。uNTX は、他剤 (例: ゼレドロン酸) の臨床試験で、骨転移を有するがん患者での非侵襲性バイオマーカーとして使用され、骨転移を有するがん患者の予後予測性と骨吸収抑制の薬力学マーカーとしての有用性が示されている。尿中クレアチニン補正 uNTX (uNTX corrected for urine creatinine: uNTX/Cr) のベースライン値が 100 nM/mM を超えた患者では、100 nM/mM 未満の患者と比較して、静脈内ビスフォスフォネート投与を開始して最初の 3 ヶ月間に SRE の発現又は死亡に至る可能性が高いことが、Brown et al (2003) の結果から示唆されている。その後実施された多発性骨髄腫、もしくは骨転移を有する乳癌、前立腺癌、又はその他の固形癌患者を対象としたゼレドロン酸の大規模無作為化第 III 相試験からも同様の解析結果が得られており、uNTX/Cr 値と臨床転帰に有意な相関関係が示された (Brown et al, 2005、Coleman et al, 2005)。具体的には、試験期間中の uNTX/Cr 値が 50 nM/mM を超えると、骨合併症、病勢の進行、及び死亡のリスクが 2 倍以上増大していた。したがって、uNTX 濃度の上昇が認められる骨転移を有する進行がん患者では、破骨細胞を抑制して uNTX 濃度を正常化すれば、SRE 発現を減少させる臨床的ベネフィットが得られる可能性がある。

デノスマブの初期臨床試験では、薬力学エンドポイントの評価指標として、バリデートされた酵素免疫測定法が利用可能であったuNTX及び骨型アルカリホスファターゼ

(bone-specific alkaline phosphatase: BSAP) を測定した。uNTXの尿中濃度の試料間のばらつきは尿中クレアチニン値で補正した。血清中CTX1 は、バリデートされた酵素免疫測定法を構築した後、薬力学エンドポイントに追加した。上述のとおり、uNTX/Cr値の上昇とSRE及び骨における病勢の進行には一貫して関連性が認められていたことから、uNTXを複数試験を用いた解析及び母集団解析の評価指標とした。血清中CTX1 及びuNTX測定法の詳細は、表 5-1～表 5-4 に示す。これらの測定法とその他の薬力学パラメータの評価の詳細は、各試験

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

の治験総括報告書中にも示した。

骨転移を有する進行がん患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でも、骨代謝マーカーに対するデノスマブの効果を検討した。健康被験者で認められたデノスマブの骨代謝マーカーに対する効果は、第 II 相及び第 III 相試験においても認められた。

1.3.2.3 抗体検査

デノスマブを投与した被験者での抗デノスマブ抗体の発現を各試験期間を通して観察し、可能な場合は抗体発現がデノスマブの安全性、薬物動態、及び薬力学に及ぼす影響を検討した。抗体検査に使用した方法は第 4.1 項に要約し、測定法の詳細は免疫原性に関する併合報告書 [Integrated Immunogenicity Report](#) (モジュール 5.3.5.3-AC) に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

2. 個々の試験結果の要約

試験デザインの特徴及び主な結果について、臨床薬理試験は表 2-1 に、その他の試験は表 5-6～表 5-8 にそれぞれ示す。臨床薬理試験（骨転移を有する進行乳癌患者での用量設定試験を含む）に関する個々の試験の要約は、試験の分類別に第 2.1 項～第 2.5.1 項に示し、主要な薬物動態及び薬力学の結果は試験ごとに表 5-5 に示す。薬物動態及び薬力学データが得られたその他の試験に関する個々の試験の要約は、以下に示すとおり、本承認申請資料中の関連する項に示す。これらの試験（3 つの生物学的同等性試験及び 20●●年●●月●●日現在で進行中の試験 20050147 を除く）の個々の簡潔な要約を第 2.5.2 項～第 2.6 項に示す。すべての試験の概要及び治験総括報告書は、それぞれモジュール 2.7.6 及びモジュール 5 に示す。

- 健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（20050227、20060286、及び 20060446）は、モジュール 2.7.1 に示す。
- SRE 発現予防に関する安全性及び有効性試験（20050103、20050136、及び 20050244）は、モジュール 2.7.3 に示す。
- 他の適応症に関する安全性及び有効性試験（多発性骨髄腫の治療 [試験 20050134]、巨細胞腫の治療 [試験 20040215]、骨転移リスクの高いホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした骨転移予防 [試験 20050147]) は、モジュール 2.7.4 に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-1 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、 及び投与経路	主な組み入れ 基準	無作為割付された 被験者数 (曝露された被験者 数)	臨床薬理の主な結果
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験					
20010124	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び抗体反応を評価する、第1相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与試験	単回投与: デノスマブ (0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg) あるいはプラセボの皮下又は静脈内投与 反復投与: デノスマブ (0.1 mg/kg) 又はプラセボの 84 日間隔で 2 回皮下投与	健康閉経後女性 年齢: 40～70 歳	105 名 (デノスマブ群 79 名、プラセボ群 26 名)	デノスマブは概ね良好な忍容性を示し、非線形性の薬物動態を示した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量で、骨代謝マーカーの低下は投与後 6 ヶ月以上持続した。
20030148	薬物動態、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する、第1相、無作為化、盲検、プラセボ対照、単回投与試験	デノスマブ (0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg) 又はプラセボの単回皮下投与	健康男性 年齢: 50 歳以上	51 名 (デノスマブ群 32 名、プラセボ群 8 名)	デノスマブは良好な忍容性を示し、非線形性の薬物動態を示した。すべての用量で、プラセボと比較し、骨代謝マーカーが速やかに低下し、デノスマブの高用量でより持続した。年齢 50～64 歳と 65 歳以上で薬物動態に明らかな相違は認められなかった。
20030164	安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する、第1相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験	デノスマブ (0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg) 又はプラセボの単回皮下投与	閉経後日本人女性 年齢: 40～64 歳	45 名 (デノスマブ群 30 名、プラセボ群 10 名)	デノスマブは良好な忍容性を示し、非線形性の薬物動態を示し、プラセボと比較し骨代謝マーカーが速やかに低下した。この効果の持続期間は、用量とともに増加した。
20030180	薬物動態、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する、第1相、無作為化、盲検、プラセボ対照、単回投与試験	デノスマブ (0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg) 又はプラセボの単回皮下投与	健康閉経後女性 年齢: 40～64 歳	46 名 (デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名)	デノスマブは良好な忍容性を示し、非線形性の薬物動態を示し、プラセボと比較し骨代謝マーカーが速やかに低下した。この効果の持続期間は、用量とともに増加した。

Page 1 of 5

(Footnotes on last page of table)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-1 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、 及び投与経路	主な組み入れ 基準	無作為割付された 被験者数 (曝露された被験者 数)	臨床薬理の主な結果
患者における薬物動態及び初期忍容性試験					
20010123	安全性、忍容性、パミド ロン酸と比較した薬力 学、薬物動態、及びデノ スマブに対する抗体反 応を評価する、第 I 相、 無作為化、二重盲検、実 薬対照、ダブルダミー 法、単回投与試験	単回投与: デノスマブ (0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg) 皮下投与とパミ ドロン酸のプラセボの静 脈内投与、又は パミドロン酸 (90 mg) 静 脈内投与とデノスマブの プラセボの皮下投与	多発性骨髄腫又は 乳癌患者の男女 で、骨病変/骨転 移が確認され、予 想される生存期間 が 6 ヶ月以上の者 年齢: 19 歳以上	54 名 (多発性骨髄腫: デ ノスマブ群 20 名、パ ミドロン酸群 5 名、 乳癌: デノスマブ群 24 名、パミドロン酸 群 5 名)	デノスマブはすべての用量で良好な忍容性を示し、 uNTX/Cr が速やかに低下した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以下では、uNTX/Cr の低下は用量依存的で あった。乳癌患者の 0.1 mg/kg 投与群を除き、すべて の用量で、投与 12 週後まで uNTX/Cr の顕著な低下が 認められた。デノスマブは非線形性の薬物動態を示し た。
20040176	安全性、薬物動態、抗体 反応、及び薬力学を評価 する、第 I 相、非盲検、 用量漸増、単回及び反復 投与試験	単回投与: デノスマブ 60 又は 180 mg の皮下投与 反復投与: デノスマブ 180 mg Q4W (3 回) の皮下 投与	日本人乳癌女性 で、放射線学的検 査で骨転移が 1 個 所以上認められ、 ECOG の performance status が 2 以下の者 年齢: 20~74 歳	19 名 (デノスマブ群 18 名)	デノスマブを、60 又は 180 mg の単回皮下投与あるい は 180 mg の反復皮下投与したときの忍容性は良好で あった。デノスマブの曝露量は、ほぼ用量に比例して 増加した。180 mg Q4W では、3 回目の投与後に 1 回 目と比較して約 2.2 倍の累積が認められた。すべての 用量で、デノスマブ投与により骨代謝マーカーの速や か、かつ持続的な低下が認められた。

Page 2 of 5

(Footnotes on last page of table)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-1 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、 及び投与経路	主な組み入れ 基準	無作為割付された 被験者数 (曝露された被験 者数)	臨床薬理の主な結果
内因性要因を検討した薬物動態試験					
20040245	薬物動態、安全性、及び 忍容性を評価する、第 I 相、非盲検、単回投与試 験	デノスマブ (60 mg) の単 回皮下投与	腎機能正常 (健康) 及び重症度の異な る腎機能障害を有 する男性及び女性 年齢: 18 歳以上	55 名 (デノスマブ群 55 名)	腎機能障害は、デノスマブの薬物動態に影響を及ぼさ ないことが示され、デノスマブを腎機能障害患者に投 与する際に、用量調節の必要はないことが示された。 デノスマブの投与により、いずれの腎機能レベルにお いても、血清 CTX1 濃度のベースラインからの低下が、 速やか、かつ持続的に認められた。また、本試験で認 められた有害事象の発現率及び種類は、デノスマブの 他の試験で認められたものと類似していた。デノスマ ブが骨吸収抑制剤であることから、また、他の試験 の結果からも予想されるように、デノスマブ投与後に 血清カルシウム値の一過性の低下が認められた。ただ し、重度腎疾患及び ESRD の被験者では、低カルシウ ム血症を発症する可能性が、軽度又は中等度腎疾患の 被験者及び正常腎機能の被験者と比較して高いと思わ れた。これは、重度腎疾患及び ESRD の被験者では、 尿からのカルシウム再吸収能及び消化管からのカルシ ウムの吸収能が低下しているために、カルシウム供給 源として骨により大きく依存するためと考えられた。 そのため、骨吸収抑制剤による治療において、このよ うな被験者には血清カルシウム値の低下が生じやす い。本試験では、臨床的に意味のある低カルシウム血 症のリスクを低減するために、カルシウム及びビタミン D の補充が有効であった。

Page 3 of 5

(Footnotes on last page of table)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-1 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、 及び投与経路	主な組み入れ 基準	無作為割付された 被験者数 (曝露された被験 者数)	臨床薬理の主な結果
外因性要因を検討した薬物動態試験					
20040114	有効性 (uNTX/Cr)、安全性、薬力学、及び薬物動態を評価する、第 II 相、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	デノスマブ (180 mg Q4W 又は Q12W) の皮下投与 又は 市販のビスフォスフォネート製剤 Q4W の静脈内投与 (用量は添付文書に従う)	固形癌 (肺癌以外) 又は多発性骨髄腫を有し、骨転移巣の治療のためにビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を受けている男性又は女性 年齢: 18 歳以上	111 名 (デノスマブ群 73 名、ビスフォスフォネート群 35 名)	第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を示した被験者の割合は、デノスマブ群の方がビスフォスフォネート群よりも有意に高かった。この結果は、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与による治療歴がある患者に対しては、デノスマブ皮下投与の方がビスフォスフォネート製剤静脈内投与を継続するよりも骨代謝回転を強く抑制できることを示唆している。デノスマブ 180 mg Q4W 群では、第 3 回目及び第 5 回目の投与後に約 2 倍の累積が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。ビスフォスフォネート製剤の治療歴は、デノスマブの薬物動態又は薬力学に影響を及ぼさないことが示された。デノスマブは、概ね良好な忍容性を示した。

Page 4 of 5

(Footnotes on last page of table)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-1 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

治験番号	治験デザイン 目的	治験薬、用量・用法、 及び投与経路	主な組み入れ 基準	無作為割付された 被験者数 (曝露された被験 者数)	臨床薬理の主な結果
20040113	有効性 (uNTX/Cr) 、 安全性、薬力学、及び 薬物動態の評価、並び にデノスマブの用量設 定を行う、第 II 相、無 作為化、二重盲検、実 薬対照、並行群間比較 試験	デノスマブ (30、120、 180 mg Q4W、又は 60、 180 mg Q12W) の皮下 投与 又は 市販のビスフォスフォ ネート製剤 Q4W の静 脈内投与 (用量は添付 文書に従う)	ビスフォスフォネート 製剤静脈内投与による 治療歴がない骨転移を 有する進行乳癌女性 年齢: 18 歳以上	255 名 (デノスマブ群 211 名、ビスフォス フォネート群 43 名)	デノスマブのすべての投与群で、uNTX/Cr をビス フォスフォネート群と同程度まで速やかに低下さ せ、その作用が持続していた。また、デノスマブ 群とビスフォスフォネート群で、初回 SRE 発現ま での期間は同程度であったことから、デノスマブ は重要な臨床作用も有することが示された。デノ スマブの血清曝露量は、デノスマブ Q4W 及び Q12W 群のいずれにおいても、ほぼ用量と比例し て増加し、反復投与から得られたデータは、時間 に依存しない薬物動態を示した。デノスマブはす べての用量で良好な忍容性を示し、カルシウム値 変化の全体のプロファイルは、ビスフォスフォネ ート群と類似していた。

Page 5 of 5

CTX1 = C-テロペプチド; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ); ESRD = 末期腎不全; Q4W = 4 週間に 1 回; Q12W = 12 週間に 1 回; uNTX/Cr = 尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

2.1 健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験

2.1.1 試験 20010124

健康閉経後女性を対象として皮下又は静脈内に AMG 162 (デノスマブ) を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、健康閉経後女性を対象とした第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与試験である。

本試験の主目的は、閉経後女性を対象として、デノスマブを皮下又は静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。副次目的は、閉経後女性にデノスマブを皮下又は静脈内投与したときの、薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル (骨代謝マーカーの変化により骨吸収抑制活性を評価)、及び抗デノスマブ抗体の発現の有無を評価することである。

本試験では、プラセボ又はデノスマブ (0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg) の皮下投与又は静脈内投与の 12 コホート、及び 0.1 mg/kg のデノスマブを 3 ヶ月間隔で 2 回皮下投与する 1 コホートの計 13 コホートを評価した。骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤 (カルシトニン及びカルシトリオールを含む) の服用を禁止し、試験期間中はベースラインのカルシウム補給量を維持することとした。0.1 mg/kg 以下の用量では第 169 日まで、0.3 mg/kg 以上の用量では第 253 日まで、薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 105 名 (デノスマブ群 79 名、プラセボ群 26 名) の被験者が組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された。骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは各コホート間で類似していた。被験者の全員が女性で、主な人種は白人 (デノスマブ群 77%、プラセボ群 65%) であった。各コホートの被験者の平均年齢は 50 歳以上であり、年齢の範囲は 48~70 歳であった。デノスマブ群 (皮下投与コホート [単回及び反復投与] 及び静脈内投与コホート) の平均体重は 60~74 kg であり、デノスマブ群に組み入れられた各被験者の体重の範囲は 48~96 kg であった。プラセボ群の平均体重は、皮下単回投与及び静脈内投与コホートでは 73 kg、皮下反復投与コホートでは 75 kg であり、プラセボ群に組み入れられた各被験者の体重の範囲は 52~98 kg であった。

薬物動態

デノスマブは、0.01~3.0 mg/kg の皮下投与及び静脈内投与において、非線形性の薬物動態を示し、1.0 mg/kg より低い用量で非線形性は顕著であった。投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積 (area under the serum concentration-time curve: $AUC_{0-\infty}$) の平均値は、皮下及び静脈内投与の両経路において、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間ではほぼ用量比例的

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

に上昇（4 倍）した。また、皮下及び静脈内投与後の初回観測時点の血清中デノスマブ濃度及び $C_{\max}$ の平均値も、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間ではほぼ用量比例的に上昇（3～4 倍）した。デノスマブの各用量群において、皮下投与後の AUC をもとにした曝露量は、静脈内投与後の曝露量の約 35%～80%であった。単回皮下投与コホートでは、中央値で 10 日目（範囲: 3～56 日）に $C_{\max}$ に達した。デノスマブの曝露量の大部分の体内動態を反映する半減期

（beta-phase half-life: $t_{1/2,\beta}$ ）は、1.0 mg/kg 投与ではその平均値（SD）が 30.2 日（7.04）であった。0.1 mg/kg のデノスマブを 3 ヶ月間隔で 2 回皮下投与するコホートでは、曝露量は 2 回の投与間で概ね一致しており、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の差はそれぞれ 1%及び 5%未満であった。これらの結果から、デノスマブの薬物動態は、時間や投与回数によって変化しないことが示唆された。

デノスマブの定常状態の分布容積の平均値は、静脈内投与の用量範囲ではわずかに増加した（29～55 mL/kg）。これらの容積は、他のモノクローナル抗体と同様に、血漿の分布容積（43 mL/kg）に近似していた（Rowinsky et al, 2004、den Broeder et al, 2002）。

非線形性は、血清中デノスマブ濃度－時間プロファイルからも明らかであり（皮下投与プロファイルは図 2-1 に示す）、デノスマブは用量（0.3 mg/kg未満）及び血清中濃度が低いほど速やかに消失することが示された。1.0 mg/kg投与と 3.0 mg/kg投与の平均血清中濃度は、長期にわたって（投与後 24 週間前後まで）平行して低下し、その期間はデノスマブの総曝露量の大部分を反映した（図 2-1）。皮下投与と静脈内投与の間に半減期の平均値に差は認められなかった（それぞれ約 30 日と約 36 日）。血清中デノスマブの低濃度域で観察された急速な薬物消失相に相当する半減期の平均値は、すべての用量群で約 3～10 日の範囲であった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

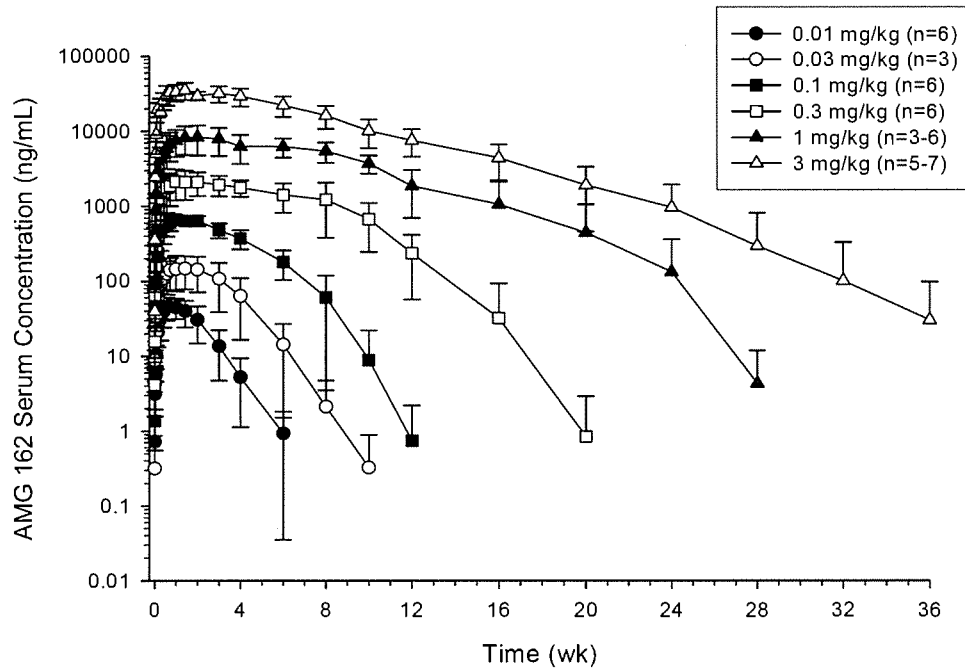


図 2-1 健康閉経後女性におけるデノスマブ（AMG 162）の血清中濃度－時間プロファイル（平均値 ± SD）（試験 20010124、単回皮下投与コホート）

薬力学

骨吸収マーカーであるuNTX/Crの低下は、デノスマブ投与の12時間後（最初の評価時点）という早い時点で認められた。単回皮下投与コホートでは、uNTX/Crの低下率（平均値）の最大値は、0.01 mg/kg投与群で約43%を示し、1.0 mg/kg投与群で82%、3.0 mg/kg投与群で84%に上昇した（図 2-2）。uNTX/Cr抑制の持続時間は、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、及び3.0 mg/kgの皮下投与では用量とともに延長し、投与6ヵ月後の低下率（平均値）は、それぞれ22%、59%、及び81%であった。血清中NTXの変化はuNTX/Crと一致しており、検討したデノスマブの用量範囲において、低下率（平均値）の最大値は約30%～60%であった。骨形成マーカーであるBSAPの平均値も、すべてのデノスマブ用量群で用量依存的に低下し、このことは骨形成と骨吸収の骨代謝サイクルが維持されていることを示している。デノスマブの静脈内投与コホートでも、骨代謝マーカーの抑制は概ね皮下投与と同様の傾向が認められた。プラセボ群では、試験期間中にuNTX/Cr、血清NTX、及びBSAPの顕著な低下は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

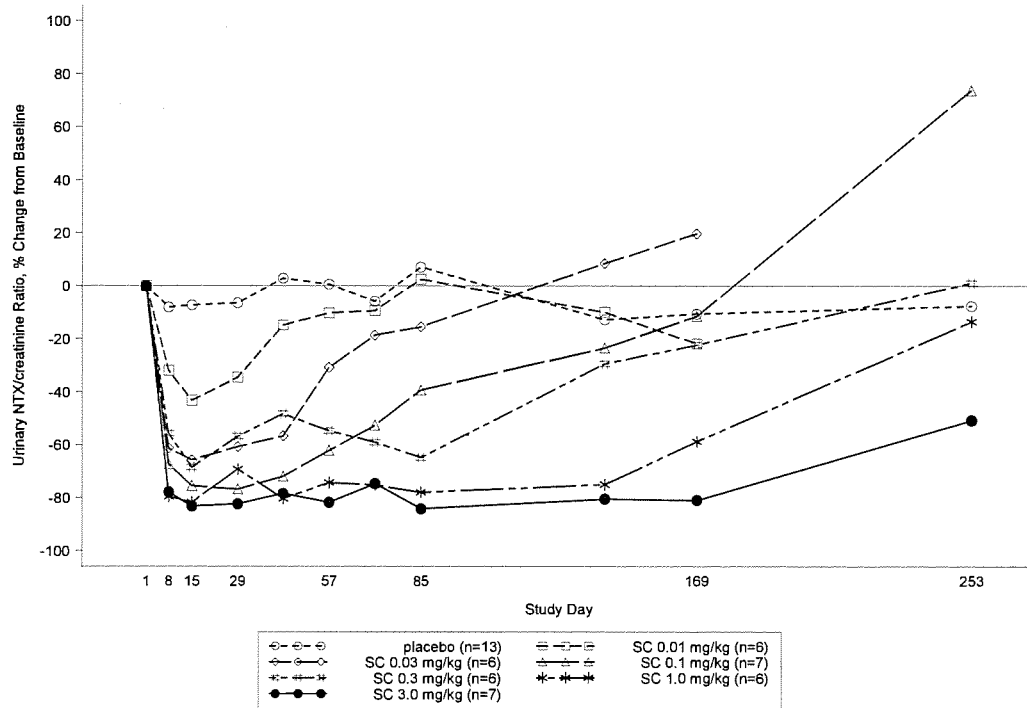


図 2-2 健康閉経後女性における uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値）
（試験 20010124、単回投与コホート）

安全性

被験者の多く（デノスマブ群 59 名 [75%]、プラセボ群 20 名 [77%]）で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象（腹痛 abdominal pain 及び胆嚢炎 cholecystitis）は、デノスマブ群の 2 名（3%）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 10 名（13%）及びプラセボ群の 1 名（4%）に認められた。

アルブミン補正血清カルシウム値の一過性の低下がデノスマブ群で認められたが、すべての群でその平均値は試験期間を通してベースラインから 10%以内で維持された。デノスマブ群では、血清カルシウム値の低下に起因するインタクト副甲状腺ホルモン（intact parathyroid hormone: iPTH）の一過性の上昇も認められた。この上昇は、一過性のカルシウム値の低下に対して予想された代償的な反応であり、低骨密度（bone mineral density: BMD）の患者にデノスマブやビスフォスフォネート製剤を投与した場合に認められている。

デノスマブの薬効から予想される骨代謝パラメータの変化が見られた以外、凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、並びに T 細胞及び B 細胞数に臨床

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

的に意味のある変化は認められなかった。心電図については、デノスマブ群とプラセボ群で同様であり、QTc 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。デノスマブに対する抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

結論

本試験において、デノスマブの最高 3.0 mg/kg までの単回皮下投与及び静脈内投与、並びに 0.1 mg/kg の 2 回皮下投与は、概ね良好な忍容性を示した。デノスマブは、静脈内投与及び皮下投与とも広範囲の用量 (0.01~3.0 mg/kg) にわたって、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。骨代謝マーカーの抑制の程度と持続期間は、ほぼ用量とともに増加した。骨代謝マーカーである uNTX/Cr 及び血清 NTX の低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となる可能性が示唆された。

2.1.2 試験 20030148

50 歳以上の健康男性被験者を対象として AMG 162 (デノスマブ) を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験

試験の目的及びデザイン

本試験は 50 歳以上の健康男性被験者を対象とした、第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。

本試験の主目的は、50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル (uNTX の抑制) を評価することである。副次目的は、50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを皮下投与したときの uNTX 以外の薬力学プロファイル (BSAP 及び iPTH)、安全性、及び忍容性を評価することである。

被験者を年齢により層別化した (50~64 歳及び 65 歳以上)。各層内で、被験者をそれぞれプラセボ又はデノスマブ (0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg) を単回皮下投与する群に 1:4 の比で無作為に割り付けた。骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤 (カルシトニン、カルシトリオール、ビタミン D の補給 [>1000 IU/day] を含む) の服用を禁止し、試験期間中はベースラインのカルシウム補給量を維持することとした。0.1 mg/kg 投与群では第 113 日まで、0.3 mg/kg 投与群では第 169 日まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 253 日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 51 名が組み入れられ、そのうち 40 名 (デノスマブ群 32 名、プラセボ群 8 名) が治験薬の投与を受けた。骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは各

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

投与群間で類似していた。被験者の全員が男性で、主な人種は白人（デノスマブ群 84%、プラセボ群 75%）であった。被験者の平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で 63（8.8）歳、プラセボ群で 63（9.6）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で 79（60～95）kg、プラセボ群で 83（69～98）kg であった。

薬物動態

50 歳以上の健康男性におけるデノスマブの薬物動態プロファイルは、試験 20010124（第 2.1.1 項）及び試験 20030180（第 2.1.4 項）の健康閉経後女性における薬物動態プロファイルに類似していた。デノスマブは 0.1～3.0 mg/kg の用量範囲において、非線形性の薬物動態を示し、非線形性は低用量（<1.0 mg/kg）で最も顕著であった。すべての投与群において、中央値で 9 日目（範囲: 3～14 日）に C_{max} に達した。 AUC_{0-inf} の平均値は、0.1 mg/kg から 3.0 mg/kg への用量増加（30 倍）に伴い約 80 倍の上昇を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では、ほぼ用量比例的に上昇した（4 倍）。 C_{max} の平均値は、0.1 mg/kg から 3.0 mg/kg への用量増加（30 倍）に伴い、ほぼ用量比例的に上昇（40 倍）した。さらに、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値に基づく曝露量については、50～64 歳と 65 歳以上で差は認められなかった（差は 21%以下）。

50 歳以上の健康男性における血清中デノスマブ濃度－時間プロファイル（図 2-3）は、試験 20010124 及び試験 20030180 で等用量を投与した閉経後女性のプロファイル（図 2-1 及び図 2-7）とほぼ類似しており、これら被験者集団のいずれにおいても、デノスマブは用量及び血清中濃度が低いほど速やかに消失することが示された。1.0 mg/kg 投与群と 3.0 mg/kg 投与群では、平均血清中濃度は長期にわたって（投与後 20 週間まで）平行して低下し、この期間はデノスマブの総曝露量の大部分を反映した。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

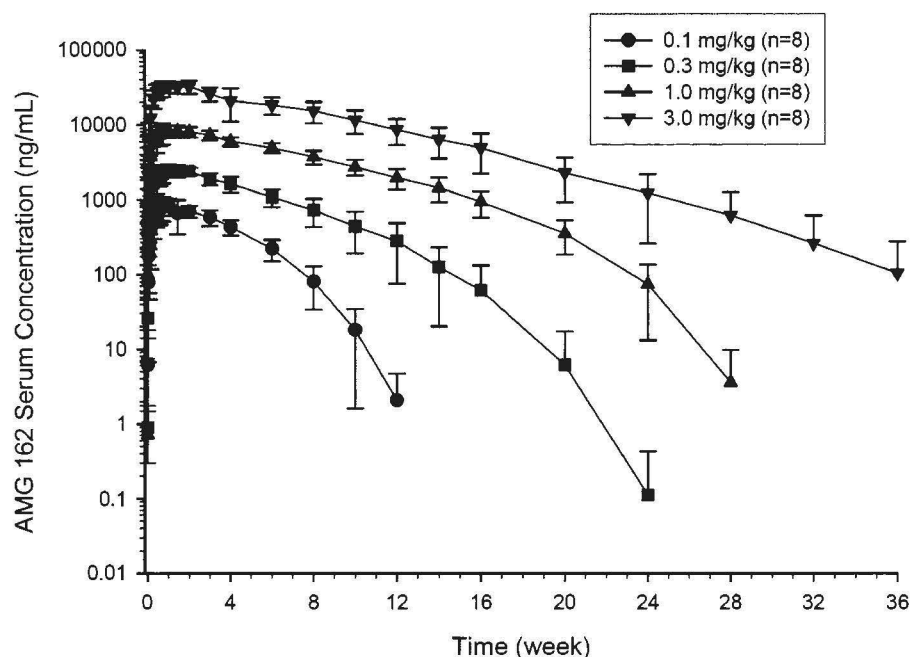


図 2-3 50 歳以上の健康男性における単回皮下投与後の血清中デノスマブ（AMG 162）濃度（平均値 ± SD）（試験 20030148）

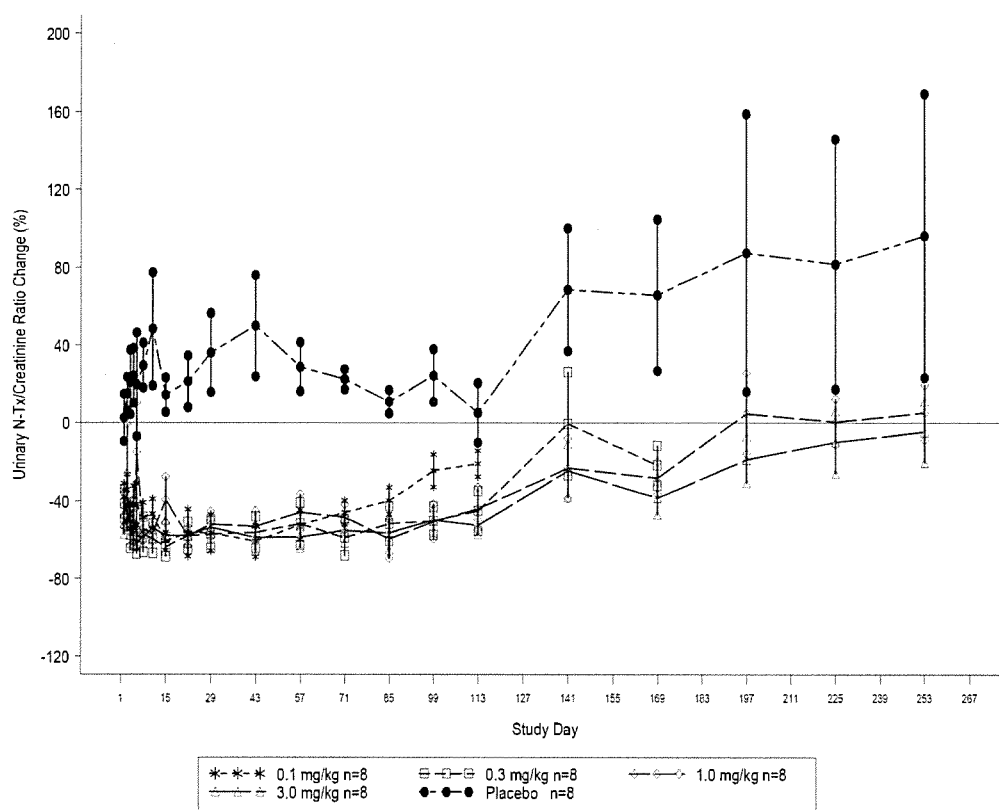
薬力学

50 歳以上の健康男性におけるデノスマブの薬力学プロファイルは、試験 20010124（第 2.1.1 項）及び試験 20030180（第 2.1.4 項）の健康閉経後女性における薬力学プロファイルに類似していた。骨吸収マーカーである uNTX/Cr（図 2-4）及び血清 CTX1 の低下は、デノスマブ投与後 1 日以内（最初の評価時点）に認められた。いずれの評価時点でもベースラインからの uNTX/Cr の低下率（平均値）の最大値は、0.1 mg/kg から 3.0 mg/kg まで同程度であり、71%～78% の範囲であった。プラセボ群と比較して有意な ($p < 0.05$) 低下率が認められた期間は、0.1 mg/kg 投与群では、約 3.5 ヶ月間（99 日目まで）、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 投与群では約 6 ヶ月間（169 日目まで [0.3 mg/kg 投与群の最終評価時点]）であった。血清 CTX1 の低下率（平均値）も 0.1 mg/kg から 3.0 mg/kg まで同程度であり、低下率は 83%～88% の範囲であった。uNTX/Cr に対するデノスマブの作用と同様に、血清 CTX1 の低下も高用量ほど持続性が高く、投与 6 ヶ月後の血清 CTX1 の低下率（平均値）は 0.3 mg/kg 投与群で 49%、1.0 mg/kg 投与群で 81%、及び 3.0 mg/kg 投与群で 84% であった。プラセボ群では試験期間中、uNTX/Cr 及び血清 CTX1 の顕著な低下は認められなかった。

デノスマブ群では、プラセボ群と比較して試験終了時の骨密度が増加しており、大腿骨近位部、腰椎、及び大腿骨頸部で、最大の増加効果が認められた。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ



Note: 0.3 mg/kg : n = 7 at study day 2, 15; 1.0 mg/kg : n = 7 at day 15, 57, 85, 141; 3.0 mg/kg : n = 7 at day 99; placebo : n = 7 at day 71, n = 6 at day 141, 169, n = 4 at day 197, 225, 253.

図 2-4 50 歳以上の健康男性における単回皮下投与後の uNTX/Cr の変化率（平均値 ± SE）
（試験 20030148）

安全性

デノスマブ群の 12 名（38%）及びプラセボ群の 5 名（63%）で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた。デノスマブの用量と有害事象の発現率との間に一定の傾向は認められなかった。デノスマブ群で 2 名以上に発現した有害事象は、鼻閉 nasal congestion（デノスマブ群 3 名、プラセボ群 0 名）及び副鼻腔うっ血 sinus congestion（デノスマブ群 2 名、プラセボ群 0 名）であった。デノスマブ投与の約 8 ヶ月後に 1 名の被験者に発現した 2 件の重篤な有害事象（肺炎 pneumonia [242 日目] 及び肺癌 lung cancer [252 日目]）を除き、有害事象の重症度はすべて軽度であった。2 件の重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 1 名に認められた（軽度の挫傷 bruising）。

アルブミン補正血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びプラセボ群で試験期間を

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

通してベースラインから 10%以内で維持され、低下率（平均値）の最大値はデノスマブ群で 7%、プラセボ群で 3%であった。試験期間のいずれの時点においても、アルブミン補正血清カルシウム値が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満になった被験者はいなかった。デノスマブを投与した被験者では、iPTH の上昇が認められ、最終評価時点でのベースラインからの変化率の平均値は 36%～71%であった。この上昇は、一過性のカルシウム値の低下に対して予想された代償的な反応である。iPTH のわずかな上昇がプラセボを投与した被験者にも認められた（最終評価時でのベースラインからの変化率の平均値は 15%）。

骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、臨床検査値、心電図、及びバイタルサインに一定の傾向は認められなかった。デノスマブ群の 2 名に、デノスマブに対する結合抗体の発現が一過性に認められた。別の 2 名（デノスマブ群及びプラセボ群各 1 名）の投与前の血清サンプルでは、デノスマブに対する結合抗体が陽性であった。これらの抗体が、デノスマブの安全性プロファイルに影響を及ぼすことはなく、薬物動態又は骨代謝マーカーに対する影響も認められなかった。さらに、デノスマブに対する中和抗体が検出された被験者はいなかった。

結論

年齢 50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを単回皮下投与した結果、3.0 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。デノスマブは、0.1～3.0 mg/kg の用量範囲にわたって、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。50～64 歳の男性と 65 歳以上の男性との間で、デノスマブの薬物動態に明らかな差は認められなかった。すべての用量（0.1～3.0 mg/kg）で、プラセボと比較して uNTX/Cr の有意な低下が認められ、その低下は 3.5～6 ヶ月間持続した。

2.1.3 試験 20030164

日本人閉経後女性を対象として AMG 162（デノスマブ）を単回皮下投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、日本人の健康閉経後女性を対象とした第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。

本試験の主目的は、日本人の閉経後女性を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。副次目的は、日本人の閉経後女性を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを評価することである。

本試験は 5 コホートからなり、各コホート内で被験者はプラセボ又はデノスマブ（0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg）を皮下投与する群に 1:3 の比で無作為に割り付けられた。骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤（カルシトニン、カルシトリオール、及びビタミン D の補給を

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

含む〔骨粗鬆症治療のためのフルオライド及びビスフォスフォネート製剤は、過去 12 ヶ月からの使用を禁止〕の服用を禁止し、試験期間中はベースラインのカルシウム補給量を維持することとした。0.1 mg/kg 以下の投与群では第 113 日まで、0.3 mg/kg 投与群では第 169 日まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 253 日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 45 名が組み入れられ、そのうち 40 名（デノスマブ群 30 名、プラセボ群 10 名）が治験薬の投与を受けた。骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは各投与群間で類似していた。被験者の全員が日本人の女性であり、被験者の平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で 59（3.3）歳、プラセボ群で 60（3.1）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で 52（38～68）kg、プラセボ群で 54（49～60）kg であった。

薬物動態

日本人の健康閉経後女性におけるデノスマブの薬物動態プロファイルは、試験 20010124（第 2.1.1 項）及び試験 20030180（第 2.1.4 項）の健康閉経後女性における薬物動態プロファイル、並びに試験 20030148（第 2.1.2 項）の 50 歳以上の健康男性における薬物動態プロファイルに類似していた。デノスマブは 0.03～3.0 mg/kg の用量範囲において、非線形性の薬物動態を示し、非線形性は低用量（<1.0 mg/kg）で最も顕著であった。すべての投与群において、中央値で 12 日目（範囲: 7～42 日）に $C_{\max}$ に達した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ の平均値は、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間でほぼ用量比例的に上昇（4 倍）した。

非線形性は、血清中デノスマブ濃度－時間プロファイルからも明らかであり（図 2-5）、デノスマブは用量（0.3 mg/kg未満）及び血清中濃度が低いほど速やかに消失されることが示された。1.0 mg/kg投与群と 3.0 mg/kg投与群では、平均血清中濃度は長期にわたって（投与後 20 週間まで）平行して低下し、この期間はデノスマブの総曝露量の大部分を反映した。

デノスマブ

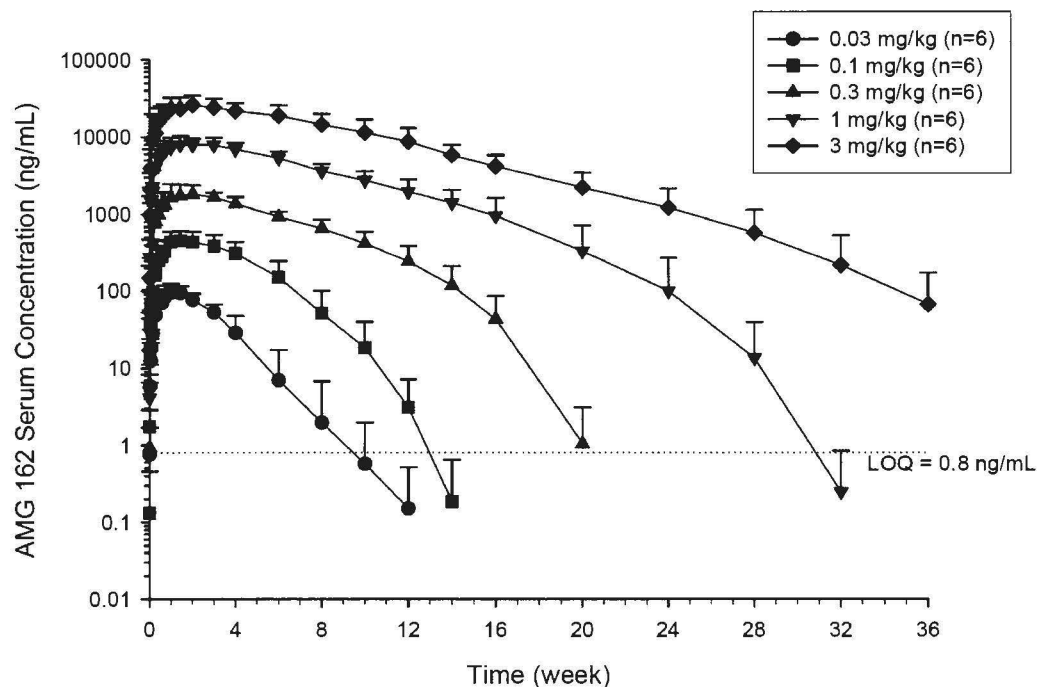


図 2-5 日本人の閉経後女性における単回皮下投与後の血清中デノスマブ（AMG 162）濃度（平均値 + SD）（試験 20030164）

薬力学

日本人の健康閉経後女性におけるデノスマブの薬力学プロファイルは、試験 20010124（第 2.1.1 項）及び試験 20030180（第 2.1.4 項）の健康閉経後女性における薬力学プロファイル、並びに試験 20030148（第 2.1.2 項）の 50 歳以上の健康男性における薬力学プロファイルに類似していた。uNTX/Cr の低下は、0.1 mg/kg 以上の用量ではデノスマブ投与後 1 日以内に認められ、0.03 mg/kg の用量ではデノスマブ投与後 2 日以内に認められた（図 2-6）。uNTX/Cr の低下率（平均値）の最大値は、0.03 mg/kg 投与群の約 51% から 0.1 mg/kg 投与群で 71%、3.0 mg/kg 投与群で 84% に上昇した。uNTX/Cr 抑制の持続時間は用量の増加とともに延長し、投与 6 カ月後の低下率（平均値）は、0.3 mg/kg 投与群で 41%、1.0 mg/kg 投与群で 48%、及び 3.0 mg/kg 投与群で 78% であった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

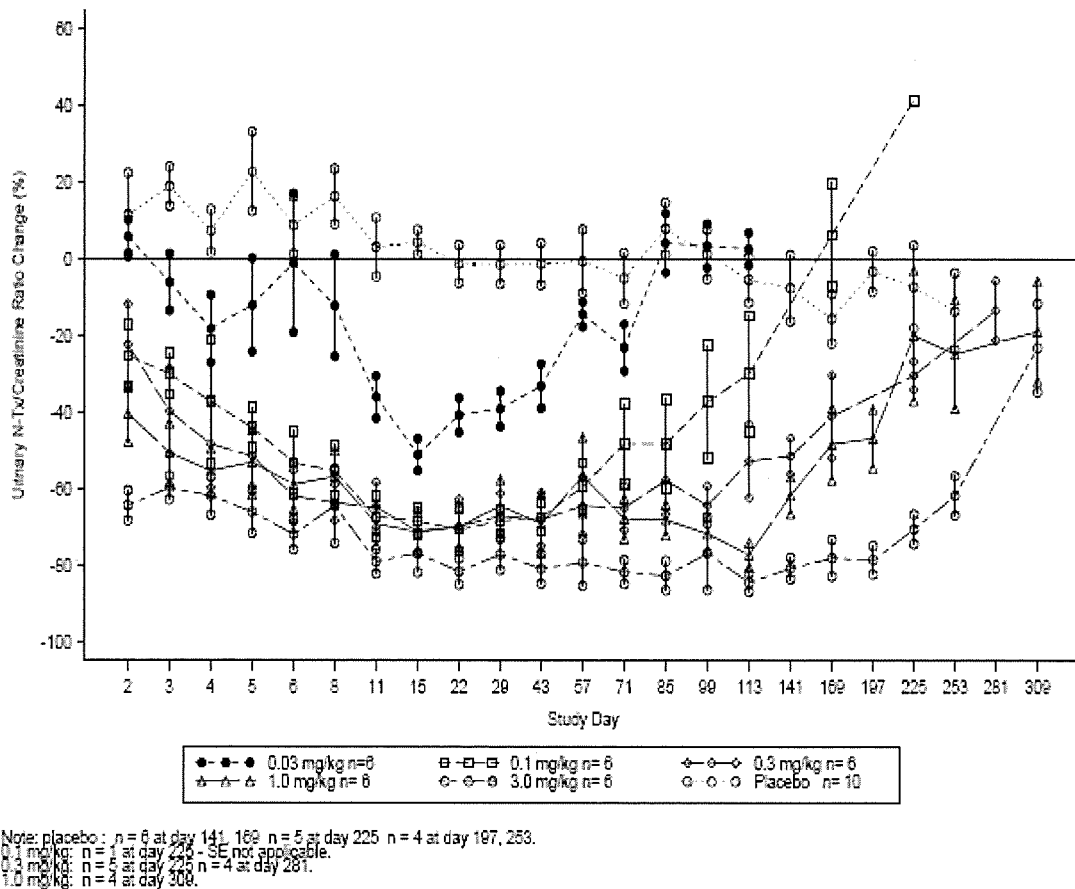


図 2-6 日本人の閉経後女性における単回皮下投与後の uNTX/Cr の変化率（平均値 ± SE）
（試験 20030164）

血清 CTX1 の変化は uNTX/Cr で見られた変化と類似していた。血清 CTX1 の低下は、投与 1 日後の早期に認められ、CTX1 の低下率（平均値）の最大値は、0.03 mg/kg 投与群の約 64% から、それ以上の高用量で 91%以上に上昇した。血清 CTX1 の抑制の持続時間は用量の増加とともに延長し、投与 6 ヶ月後の低下率（平均値）は、0.1～3.0 mg/kg で 17%～93%であった（0.03 mg/kg 投与群の投与 6 ヶ月後での血清 CTX1 は測定されなかった）。すべてのデノスマブ用量群で BSAP の平均値の低下が認められ、このことは骨形成と骨吸収の骨代謝サイクルが維持されていることを示している。プラセボ群では、試験期間中に uNTX/Cr、血清 CTX1、及び BSAP の顕著な低下は認められなかった。

安全性

被験者の多く（デノスマブ群 21 名 [70%]、プラセボ群 6 名 [60%]）で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた。デノスマブ群で比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (30%、30%)、鼻漏 rhinorrhea (10%、0%)、及

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

び注射部位疼痛 injection site pain (10%, 0%) であった。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象は認められなかった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 12 名 (40%)、プラセボ群の 4 名 (40%) に認められた。

アルブミン補正血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びプラセボ群の両群とも試験期間を通してベースラインから 11% 以内で維持された。デノスマブの 3.0 mg/kg 投与群の 2 名では、アルブミン補正血清カルシウム値で 2.0 mmol/L (8.0 mg/dL) 未満の低下が認められたが、低カルシウム血症及びカルシウム値の低下と関連して発現した臨床症状は認められなかった。デノスマブ群では、血清カルシウム値の低下に起因する iPTH の一過性の上昇も認められた。

骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、T 細胞及び B 細胞数、バイタルサイン、及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。デノスマブに対する抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

結論

本試験において、デノスマブの 3.0 mg/kg までの単回皮下投与は、良好な忍容性を示した。デノスマブは、0.03~3.0 mg/kg の用量範囲にわたって、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカーの低下が少なくとも 6 ヶ月間維持された。骨代謝マーカーである uNTX/Cr 及び血清 CTX1 の低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となり得ることが示唆された。

2.1.4 試験 20030180

健康閉経後女性を対象とした AMG 162 (デノスマブ) の薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、健康閉経後女性を対象とした第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験である。

本試験の主目的は、健康閉経後女性を対象として、デノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル (uNTX の抑制) を評価することである。副次目的は、健康閉経後女性を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの uNTX 以外の薬力学プロファイル (BSAP 及び iPTH)、安全性、及び忍容性を評価することである。本試験のデザイン及び被験者集団は試験 20010124 (第 2.1.1 項) に類似しており、閉経後女性における薬物動態及び薬力学のデータを追加収集するために実施した。

本試験は 5 コホートからなり、各コホート内で被験者はプラセボ又はデノスマブ (0.03、

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg) を単回皮下投与する群に 1:3 の比で無作為に割り付けられた。骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤（カルシトニン、カルシトリオール、及びビタミン D の補給を含む）の服用を禁止し、試験期間中はベースラインのカルシウム補給量を維持することとした。0.1 mg/kg 以下の投与群では第 113 日まで、0.3 mg/kg 投与群では第 169 日まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 253 日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 46 名（デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名）の被験者が組み入れられ、治験薬を投与された。予定被験者数は 40 名（デノスマブ群 30 名、プラセボ群 10 名）であった。6 名（デノスマブ群 5 名、プラセボ群 1 名）で、投与量計算時に間違った体重を使用したために誤投与したことが判明した。そのため、新たに 6 名（デノスマブ群 5 名、プラセボ 1 名）を組み入れ、治験薬を投与した。用量の逸脱は、デノスマブ投与群の 4 名が $\pm 20\%$ 以内であり 1 名が 44%であった。

骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは各コホート間で類似していた。被験者の全員が女性で、主な人種は白人（デノスマブ群 89%、プラセボ群 91%）であった。平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で 57（4.8）歳、プラセボ群で 55（3.8）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で 75（52～100）kg、プラセボ群で 78（55～98）kg であった。

薬物動態

用量の逸脱が $\pm 20\%$ 以内であった誤投与された 4 名のデータは、薬物動態解析に使用した。用量の逸脱が 44%であった 0.3 mg/kg 投与群の 1 名のデータは、薬物動態解析の要約統計から除外した。誤投与された 5 名全員を除外しても、デノスマブの用量と曝露量の関係について全般的な結論に影響は認められなかった。

健康閉経後女性を対象にした試験 20010124（第 2.1.1 項）と同様に、デノスマブは 0.03～3.0 mg/kg の用量範囲で、非線形性の薬物動態を示し、非線形性は低用量（< 1.0 mg/kg）で最も顕著であった。AUC_{0-inf} の平均値に基づく曝露量は、1.0 mg/kg と 3.0 mg/kg の間でほぼ用量比例的に上昇（3.5 倍）した。C_{max} の平均値は、すべての用量範囲にわたりほぼ用量比例的に上昇した。1.0 mg/kg 投与群では、中央値で 7 日目（範囲: 2～14 日）に C_{max} に達した。

非線形性は、血清中デノスマブ濃度－時間プロファイルからも明らかであり（図 2-7）、デノスマブは用量（0.3 mg/kg 未満）及び血清中濃度が低いほど速やかに消失することが示された。1.0 mg/kg 投与群と 3.0 mg/kg 投与群では、平均血清中濃度は長期にわたって（投与後 24 週間まで）平行して低下し、この期間はデノスマブの総曝露量の大部分を反映した。

デノスマブ

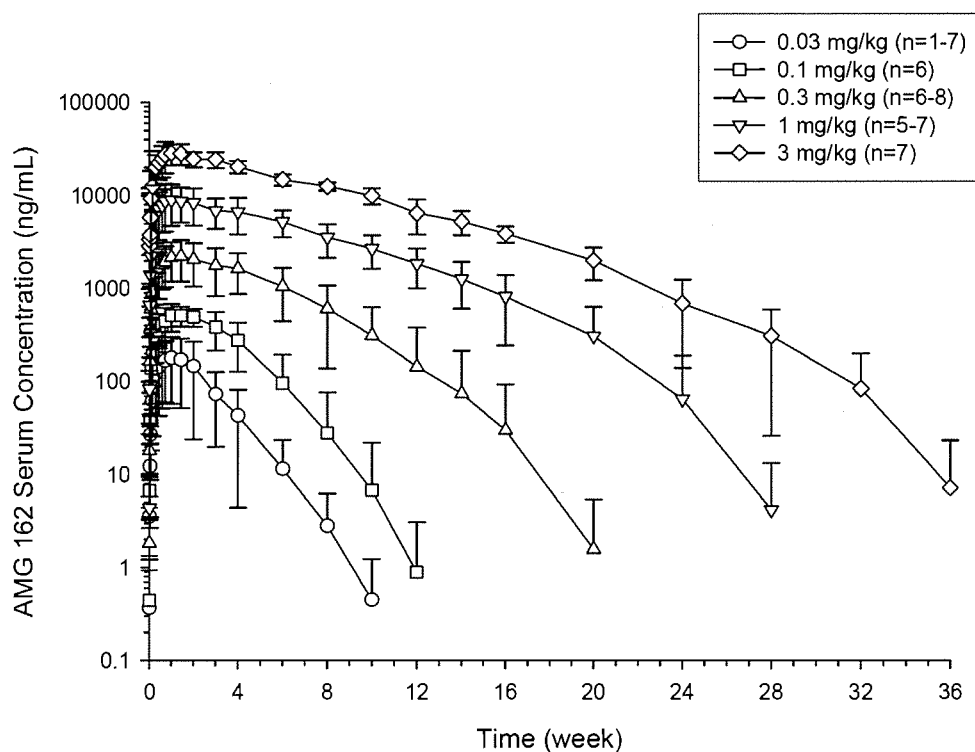


図 2-7 健康閉経後女性における単回皮下投与後の血清中デノスマブ（AMG 162）濃度（平均値 ± SD）（試験 20030180）

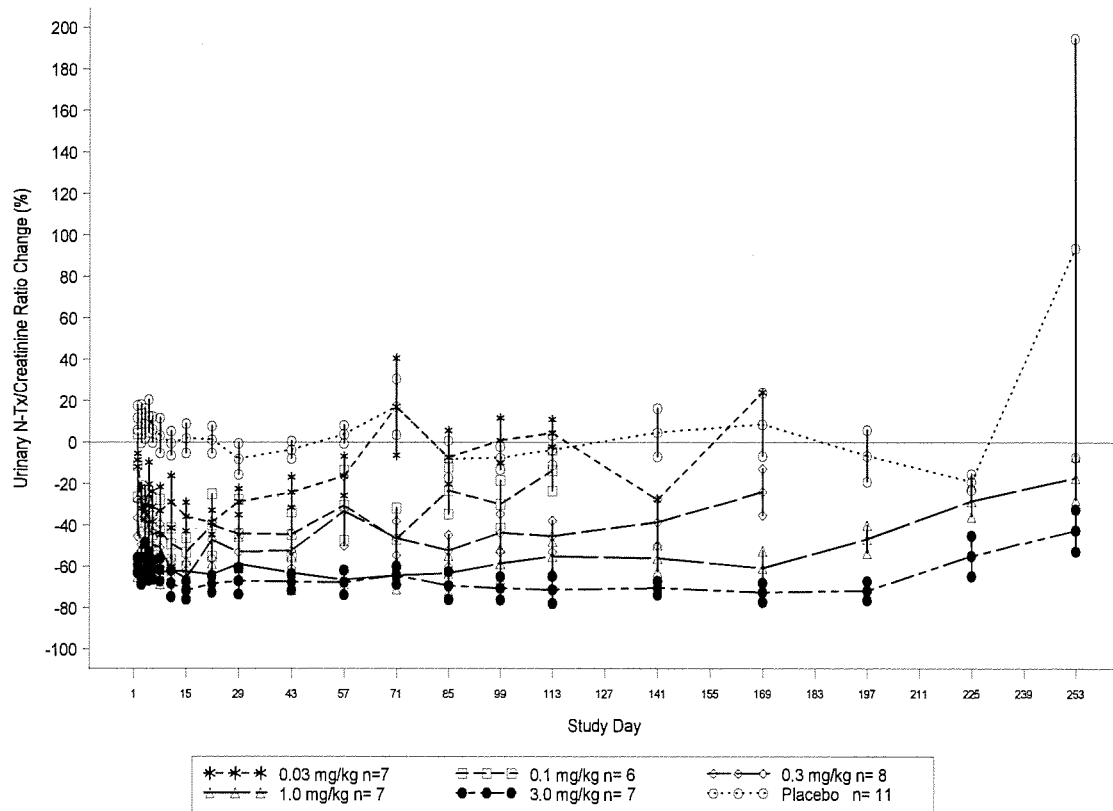
薬力学

デノスマブ投与によって、uNTX/Crはプラセボと比較して有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。uNTX/Crの有意な低下は、0.3 mg/kg以上の用量ではデノスマブ投与後1日以内（最初の評価時点）に認められ、0.03 mg/kg及び0.1 mg/kgの用量では投与後2日以内に認められた。いずれの評価時点においてもuNTX/Crのベースラインからの低下率（平均値）の最大値は、0.03 mg/kg投与群の約50%から3.0 mg/kg投与群で82%に上昇した（図 2-8）。uNTX/Cr抑制の持続時間は用量の増加とともに延長し、投与6ヵ月後の低下率（平均値）は、0.3 mg/kg投与群で24%、1.0 mg/kg投与群で61%、及び3.0 mg/kg投与群で73%であった。血清CTX1の変化もuNTX/Crで見られた変化と類似しており、低下率（平均値）は約67%～90%であり、すべての用量範囲にわたり用量依存的な低下が認められた。プラセボ群では試験期間中、uNTX/Cr及び血清CTX1の平均値に顕著な低下は認められなかった。デノスマブ群ではBSAPの平均値についても、0.1～3.0 mg/kgでは用量依存的な低下が認められ、このことは骨形成と骨吸収の骨代謝サイクルが維持されていることを示している。0.03 mg/kgの用量ではBSAPの低下は認

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

められなかった。



The analysis based upon nominal visit window.

Note: 0.03 mg/kg: (n=6) at day 5, 22, 85, (n=1) at day 141, 169; 0.1 mg/kg: (n=4) at day 57
 0.3 mg/kg: (n=7) at day 29, 43, 57, 1, 85, 169, (n=6) at day 99, 113, 141
 1.0 mg/kg: (n=6) at day 3, 43, 57, 197, 225, 253
 3.0 mg/kg: (n=6) at day 57, 225
 placebo: (n=10) at day 85, (n=8) at day 57, (n=6) at day 141, 169, (n=4) at day 197, 253, (n=3) at day 225

図 2-8 健康閉経後女性における単回皮下投与後の uNTX/Cr の変化率（平均値 ± SE）
 （試験 20030180）

安全性

被験者の多く（デノスマブ群 29 名 [83%]、プラセボ群 7 名 [64%]）で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた。デノスマブの用量と有害事象の発現率との間に一定の傾向は認められなかった。比較的好く見られた有害事象（器官別大分類）は、「感染症及び寄生虫症」であった（デノスマブ群 46%、プラセボ群 27%）。両群間での「感染症及び寄生虫症」の発現の違いは、プラセボ群と比較してデノスマブ群で、主として尿路感染 urinary tract infections（デノスマブ群 17%、プラセボ群 0%）及び上気道感染 upper respiratory infections（デノスマブ群 9%、プラセボ群 0%）の発現率が高いことによるものであった。デノスマブ群で 3 名以上に発現した有害事象は、これら 2 事象に加えて腰痛 low back pain（デノスマブ群 9%、プラセボ群 0%）であった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

デノスマブを投与した1名に発現した2件の重度の有害事象(胃腸炎 gastroenteritis 及び脱水 dehydration)を除いて、有害事象の重症度は、軽度から中程度であった。同一被験者に発現したこれら2件の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。当該被験者には、中等度の腹圧性尿失禁 urinary stress incontinence も発現した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象の発現率は、デノスマブ群(20%)とプラセボ群(18%)で同程度であった。

アルブミン補正血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びプラセボ群の両群とも試験期間を通してベースラインから10%以内で維持され、低下率(平均値)の最大値はデノスマブ群で8%、プラセボ群で2%であった。試験期間のいずれの時点においても、アルブミン補正血清カルシウム値が2.0 mmol/L (8.0 mg/dL) 未満になった被験者はいなかった。デノスマブを投与した被験者では、0.03 mg/kgを除くすべての用量で、iPTHの平均値の上昇(39%~68%)が投与後1日以内(2日目まで)に認められた。この上昇は、一過性のカルシウム値の低下に対して予想された代償的な反応である。プラセボ群では、iPTHはベースラインから2日目時点で平均9%、最終評価時点で平均16%上昇した。

骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、臨床検査値、心電図、及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。デノスマブに対する抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

結論

40~64歳の健康閉経後女性を対象にデノスマブの3.0 mg/kgまでの単回皮下投与は、良好な忍容性を示した。デノスマブは、0.03~3.0 mg/kgの用量範囲にわたって、非線形性の薬物動態を示したが、1.0 mg/kgと3.0 mg/kgの間では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。評価したすべての用量(0.03~3.0 mg/kg)において、プラセボと比較してuNTX/Cr及び血清CTX1が有意に低下し、その作用は22日間(最低用量)から約8ヵ月間(最高用量)持続した。

2.2 患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験

2.2.1 試験 20010123

がん骨転移患者を対象としたAMG 162(デノスマブ)の安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検実薬対照単回投与第I相試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、多発性骨髄腫又は骨転移を有する乳癌患者を対象とした第I相、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、単回投与試験である。

本試験の主目的は、骨転移を有するがん患者を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性をパミドロン酸と比較することである。副次目的は、単回皮下投

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

与後の薬物動態プロファイル、抗体反応の有無、及び薬力学プロファイル（骨代謝マーカーの変化により評価する骨吸収抑制作用）をパミドロン酸と比較することである。

本試験では、用量漸増フェーズ及び並行投与フェーズの2フェーズが実施された。各フェーズにおいて、被験者は疾患（骨髄腫又は乳癌）により層別化された。用量漸増フェーズでは、デノスマブの安全性と忍容性を評価するため、各疾患内の被験者を低用量のコホートから順番に割り付けた。各コホート内で、デノスマブ（0.1、0.3、1、及び3 mg/kg）の皮下投与又はパミドロン酸（90 mg）の静脈内投与に、3:1の比になるように無作為に割り付けた。並行投与フェーズでは、デノスマブの薬物動態プロファイル、薬力学的効果（骨代謝マーカー〔NTX、BSAP〕の変化）、安全性及び忍容性を明らかにするため、さらに被験者を組み入れた。本フェーズのデノスマブの用量及び各疾患層に対する無作為割付の比率は、用量漸増フェーズの結果に基づき決定した。乳癌患者については、デノスマブの0.1、0.3、及び1 mg/kgの用量に対して、1:1:1の比で無作為に割り付けた。用量漸増フェーズでパミドロン酸を投与した被験者から十分なデータが得られたため、乳癌患者では並行投与フェーズで新たにパミドロン酸への割付を行わなかった。多発性骨髄腫患者については、デノスマブの3 mg/kgとパミドロン酸に対して、約3:1の比で無作為に割り付けた。試験期間中は骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤（カルシトニン及びカルシトリオールを含む）の服用を禁止した。用量漸増フェーズ及び並行投与フェーズともに、第85日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計54名が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。乳癌患者29名（デノスマブ群24名、パミドロン酸群5名）が無作為割付され、用量漸増フェーズに17名（デノスマブ群12名、パミドロン酸群5名）、並行投与フェーズに12名（すべてデノスマブ群）が割り付けられた。多発性骨髄腫患者25名（デノスマブ群20名、パミドロン酸群5名）が無作為割付され、用量漸増フェーズに18名（デノスマブ群14名、パミドロン酸群4名）、並行投与フェーズに7名（デノスマブ群6名、パミドロン酸群1名）が割り付けられた。

骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは、被験者数が少ないために多少の不均衡が認められたが、各疾患層内の投与群間でほぼ類似していた。乳癌患者では、被験者の全員が女性であり、1名を除いて白人であった。平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で55（9.7）歳、パミドロン酸群で59（16.5）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で74（56～104）kg、プラセボ群で71（48～92）kgであった。

多発性骨髄腫患者では、デノスマブ群全体の40%、パミドロン酸群の60%が女性であった。2名（両群各1名）以外は、白人であった。平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で60（9.4）歳、パミドロン酸群で68（8.8）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で75（44～108）kg、プラセボ群で72（58～86）kgであった。

2.7.2 臨床薬理の概要

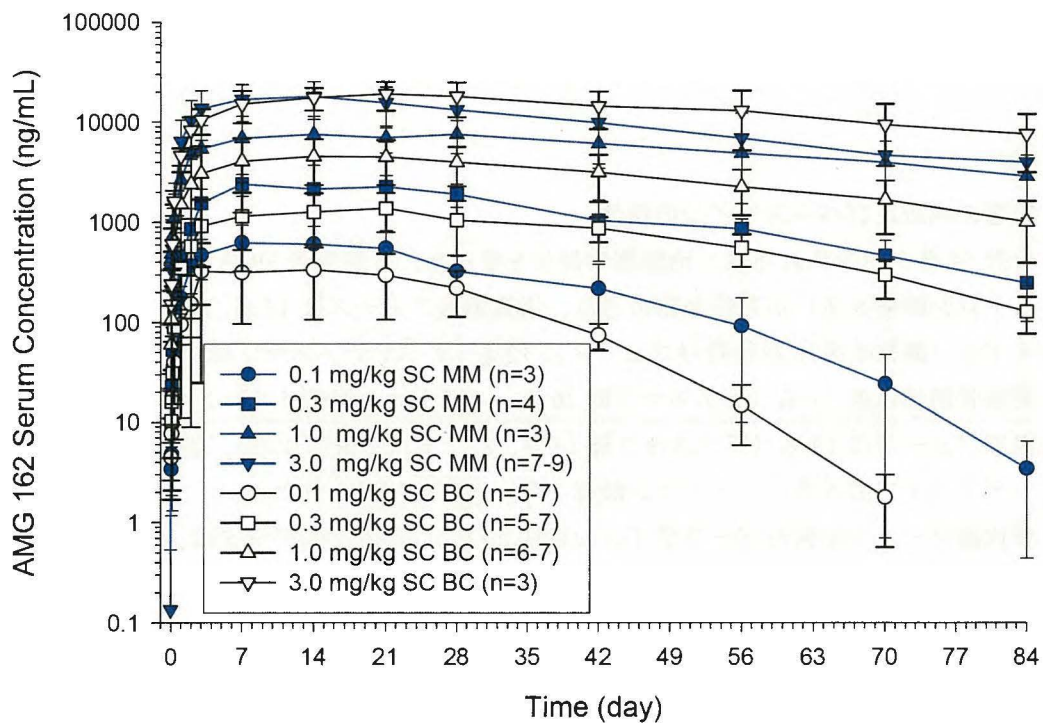
デノスマブ

薬物動態

健康被験者を対象にした試験と同様に、乳癌患者及び多発性骨髄腫患者においても、デノスマブは0.1~3.0 mg/kgの用量範囲で非線形性の薬物動態を示し、非線形性は低用量

(<1.0 mg/kg)で最も顕著であった。乳癌患者では、投与後0時間から最終定量可能時点までのAUC (AUC_{0-t})に基づく曝露量は、0.1 mg/kg から1.0 mg/kg への用量増加に伴い約25倍の増加を示したが、1.0 mg/kg と3.0 mg/kgの間では約4.6倍であった。多発性骨髄腫患者では、 AUC_{0-t} の増加は、0.1 mg/kg から1.0 mg/kg への用量増加に伴い約22倍、1.0 mg/kg と3.0 mg/kgの間では約1.8倍であった。両疾患群とも、 C_{max} の平均値はすべての用量範囲にわたりほぼ用量比例的に上昇した。すべての用量群で被験者間変動が大きかった (AUC_{0-t} の変動係数 [%] は31.9%~53.9%)。

0.1~1 mg/kgの用量では、平均的に乳癌患者は多発性骨髄腫患者と比べて、血清中デノスマブ濃度が低かった(約50%) (図2-9)。これより高用量(3.0 mg/kg)を投与したときの血清中デノスマブ濃度は第28日目までは両疾患間で同程度であり、以後第84日目までは乳癌患者で高い傾向にあった。



MM = multiple myeloma; BC = breast cancer; SC = subcutaneous

図2-9 乳癌患者及び多発性骨髄腫患者におけるデノスマブ (AMG 162) の血清中濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD) (試験 20010123)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

薬力学

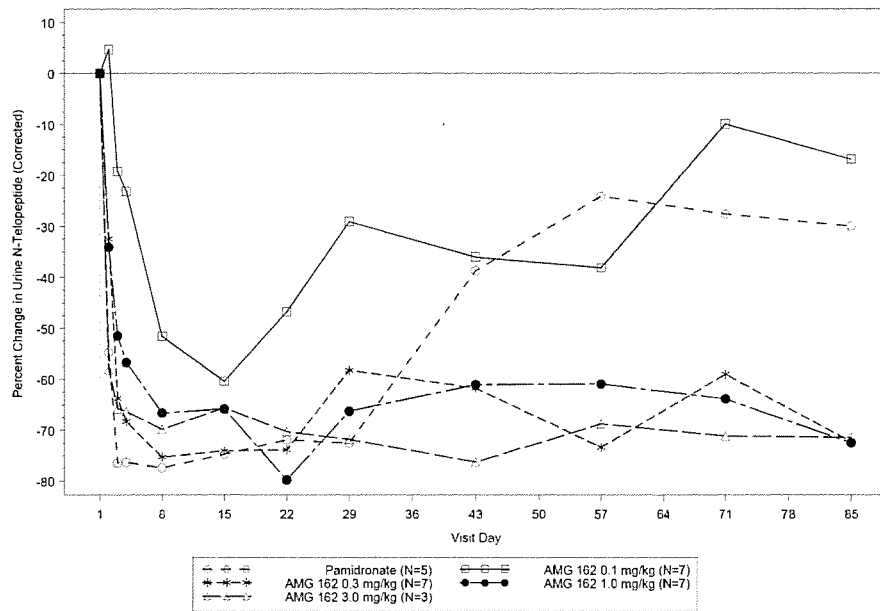
乳癌及び多発性骨髄腫の被験者のいずれも、デノスマブ投与から1日目（初回評価時点）にuNTX/Crの低下が認められた（図 2-10 及び 図 2-11）。デノスマブの 1.0 mg/kg以下の用量では、uNTX/Crの低下率（中央値）の最大値は用量とともに上昇し、乳癌患者では約 60%から約 80%に、多発性骨髄腫患者では約 35%から約 78%に上昇した。デノスマブの 3.0 mg/kgの用量でのuNTX/Crの低下率（中央値）の最大値は、乳癌患者で約 76%、多発性骨髄腫患者で約 52%であった。uNTX/Crの低下率は乳癌患者の 0.1 mg/kgの用量を除き、すべての用量で試験終了（投与 12 週間後）まで 20%を超えていた。試験終了時点でのベースラインからの低下率（中央値）は、乳癌患者で 17%～72%、多発性骨髄腫患者で 25%～77%の範囲であった。血清NTXの傾向もuNTX/Crで認められたものと一致しており、低下率（中央値）の最大値は、乳癌患者で 27%～63%、多発性骨髄腫患者で 27%～46%であった。20%を超える血清NTXの低下は、乳癌患者ではすべてのデノスマブの用量（0.1 mg/kgを除く）で、多発性骨髄腫患者では 1.0 mg/kg以上の用量で認められ、試験終了まで持続した。パミドロン酸を投与した被験者にもuNTX/Cr及び血清NTXの低下は認められ、低下率（中央値）の最大値は、乳癌患者でそれぞれ 77%及び 52%、多発性骨髄腫患者で 47%及び 29%であった。これらの骨代謝マーカーの抑制作用の持続時間は、デノスマブの 0.3 mg/kg以上の用量ほど長くはなかった。

BSAP の 10%を超える低下が、乳癌患者では 0.1 mg/kgを除くすべてのデノスマブの用量で、多発性骨髄腫患者では 1.0 mg/kg 及び 3.0 mg/kg の用量で認められ、このことは骨形成と骨吸収の骨代謝サイクルが維持されていることを示している。低下率（中央値）の最大値は、試験終了時点で認められ、乳癌患者では 0.3 mg/kg で 48%、1.0 mg/kg で 33%、3.0 mg/kg で 25%であり、多発性骨髄腫患者では 1.0 mg/kg で 50%、3.0 mg/kg で 28%であった。これに対して、パミドロン酸投与群での BSAP の低下率は、乳癌患者で 10%以下、多発性骨髄腫患者で 16%以下であった。

多発性骨髄腫患者では、血清中パラプロテインに関してデノスマブ群とパミドロン酸群との間で変化のパターンに相違は認められなかった。ただし、評価した被験者が少なかつたため、解析には限界があった。

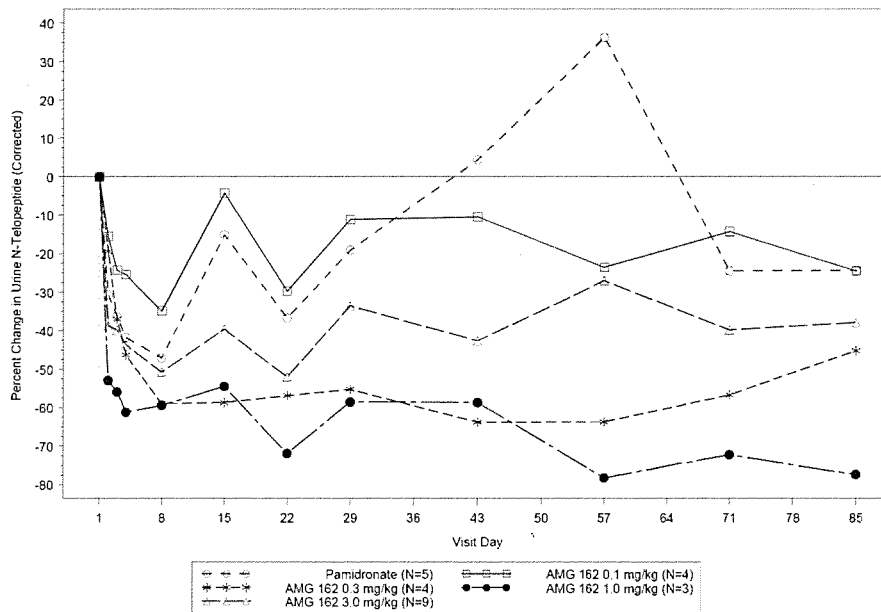
2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ



Note: The subject number (n) = N, with the following exceptions: At various timepoints from day 4 to 71, n = 6 or 5 in the 0.1 and 1-mg dose cohorts and n = 6 in the 0.3-mg dose cohort. At day 85, n = 6 for all 3 of these cohorts.

図 2-10 uNTX/Cr の変化率（中央値）（試験 20010123、乳癌患者）



Note: The subject number (n) = N, with the following exceptions: In the 0.1-mg/kg dose cohort, n = 3 from day 43 to 85. In the 3-mg/kg dose cohort, n = 8 on day 15. In the pamidronate group, n = 4 from day 29 to 57, and n = 3 on days 71 and 85.

図 2-11 uNTX/Cr の変化率（中央値）（試験 20010123、多発性骨髄腫患者）

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

安全性

乳癌患者では、デノスマブ群の1名を除くすべての被験者で、少なくとも1件の有害事象が認められた。比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群、パミドロン酸群の順）は、疲労 fatigue（25%、40%）、筋硬直 muscle stiffness（21%、0%）及び骨痛 bone pain（17%、0%）であった。デノスマブを投与した5名（21%）に重篤な有害事象が発現したが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。これらの事象は病勢の悪化に関連するものがほとんどであり、1件は死に至るものであった（この被験者は有害事象のため試験中止と記録）。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象は、デノスマブ群の33%及びパミドロン酸群の60%に発現した。これらの事象の多くは軽度から中等度の疲労 fatigue 又は筋硬直 muscle stiffness であった。

多発性骨髄腫患者では、パミドロン酸群の1名を除くすべての被験者で、少なくとも1件の有害事象が認められた。比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群、パミドロン酸群の順）は、無力症 asthenia（20%、20%）、骨痛 bone pain（20%、20%）及び鼻炎 NOS rhinitis not otherwise specified（15%、0%）であった。重篤な有害事象が2名（各群1名）に認められ、それらは病的骨折（左鎖骨）及び骨髄腫悪化（デノスマブ群）、並びに骨髄腫悪化（パミドロン酸群）であったが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。死亡のおそれのある有害事象又は死に至った有害事象は認められなかった。3名（デノスマブ群1名[5%]、パミドロン酸群2名[40%]）が、病勢の進行に伴う有害事象により試験を中止した。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象は、デノスマブ群で40%、パミドロン酸群で20%に認められた。そのうち2名以上に認められた有害事象は、無力症 asthenia のみであった（デノスマブ群2名、パミドロン酸群1名）。

両疾患ともにアルブミン補正血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びパミドロン酸群のいずれも試験期間を通してベースラインから10%以内で維持された。アルブミン補正血清カルシウム値のベースラインからの低下率（平均値）の最大値は、乳癌患者ではデノスマブ群で6%、パミドロン酸群で8%であり、多発性骨髄腫患者ではデノスマブ群で7%、パミドロン酸群で2%であった。アルブミン補正血清カルシウム値が試験期間中に2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満に低下した被験者は、乳癌患者では認められず、多発性骨髄腫患者では1名に認められた。この被験者で血清カルシウム値の低下と関連して発現した臨床症状は認められなかった。骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、デノスマブ群及びパミドロン酸群において、臨床検査値、心電図、免疫グロブリン（多発性骨髄腫患者のみ）、及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。デノスマブに対する抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

結論

骨転移を有する乳癌又は多発性骨髄腫と診断された被験者を対象にデノスマブの3.0 mg/kg までの単回皮下投与は、良好な忍容性を示した。デノスマブは非線形性の薬物動態を示し、非線形性は1.0 mg/kg 以下の用量で最も顕著であった。1.0～3.0 mg/kg の範囲では曝

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

露量は、ほぼ用量比例的に増加した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以下の用量では、uNTX/Cr の低下率（中央値）の最大値は用量とともに増加し、乳癌患者では約 60%から約 80%、多発性骨髄腫患者では約 35%から約 78%に増加した。

2.2.2 試験 20040176

日本人乳癌骨転移患者における AMG 162（デノスマブ）単回及び反復投与時の安全性、薬物動態、及び薬力学評価試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、日本でのデノスマブの開発を目的に実施した、日本人乳癌骨転移患者を対象とした第 I 相、非盲検、用量漸増、単回及び反復投与試験である。

本試験の主目的は、日本人乳癌骨転移患者を対象として、デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg を Q4W で 3 回皮下投与したときの安全性プロファイルを明らかにすることである。副次目的は、日本人乳癌骨転移患者を対象として、デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg を Q4W で 3 回皮下投与したときの薬物動態プロファイル、抗デノスマブ抗体の発現の有無、及び薬力学プロファイル（骨吸収抑制作用）を評価することである。

デノスマブ 60 mg の単回投与、デノスマブ 180 mg の単回投与、及びデノスマブ 180 mg の Q4W の 3 回投与の 3 コホートのいずれかに、適格な被験者を順次試験に組み入れた。試験期間中は骨代謝活性に影響を及ぼす薬剤（カルシトニン及びカルシトリオールを含む）の服用を禁止した。低カルシウム血症が発現した場合は、カルシウム及びビタミン D の補給を推奨した。単回投与コホートでは、第 85 日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。Q4W コホートでは、初回投与後第 29 日及び最終投与後第 141 日まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 19 名が組み入れられ、そのうち 18 名（各コホート 6 名）が治験薬の投与を受けた。骨代謝マーカーを含むベースラインの特性及び人口統計学的データは、被験者数が少ないために多少の不均衡が認められたが、各コホート間でほぼ類似していた。被験者の全員が日本人の女性で、3 コホート全体で、平均年齢（SD）は 55（9.8）歳で、平均体重（範囲）は 58（46～86）kg であった。

薬物動態

日本人の乳癌女性では、評価したデノスマブの用法・用量において、60 から 180 mg に用量が 3 倍に増えると、血清中曝露量の平均値はほぼ用量比例的に増加し、 C_{max} 及び AUC_{0-4} の平均値は、それぞれ 4.0 及び 3.8 倍上昇した。被験者間変動は大きく、 AUC_{0-4} の変動係数 [%]

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

は 60 mg 単回投与群で 41.0%、180 mg 単回投与群 48.3% であった。デノスマブの単回皮下投与では中央値で投与後 8～10 日目に C_{max} に達し、Q4W では中央値で投与後 14～18 日目に C_{max} に達した。180 mg の Q4W では、予想されたとおり 3 回目の投与後に 1 回目と比較して約 2.2 倍の累積が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。60 mg 単回投与群（25 日）と 180 mg 単回投与群（29 日）との間で $t_{1/2, \beta}$ の平均値に差は認められなかった。デノスマブの血清中濃度－時間プロファイルを図 2-12 に示す。

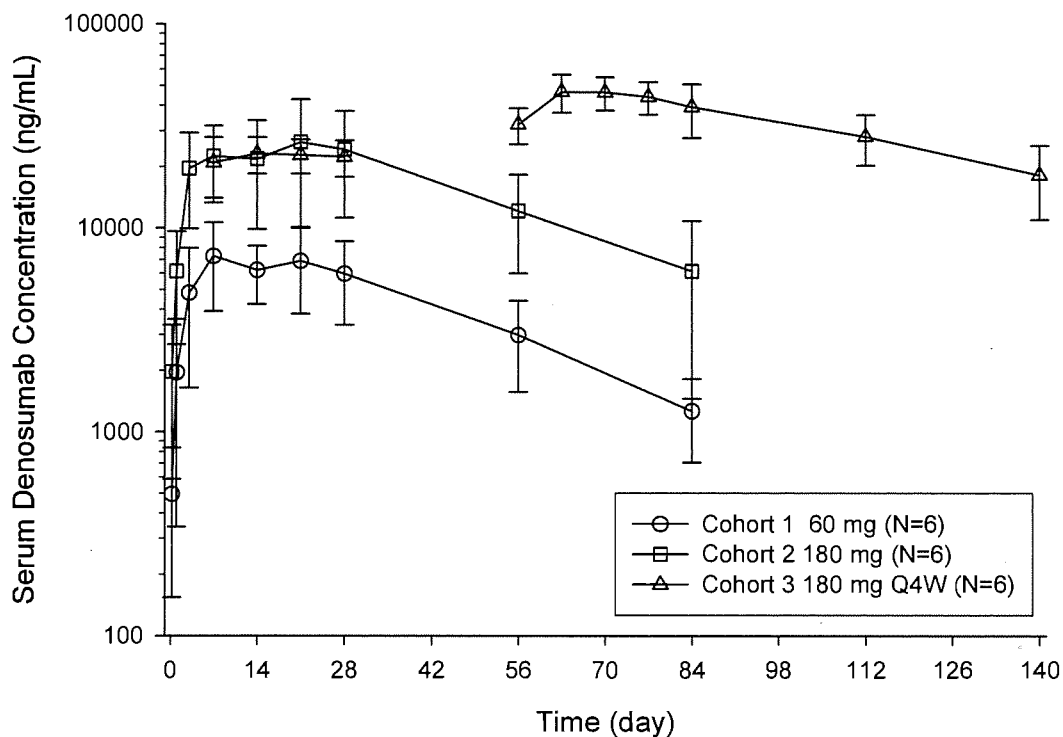


図 2-12 日本人乳癌骨転移患者におけるデノスマブの血清中濃度（平均値 ± SD）
（試験 20040176）

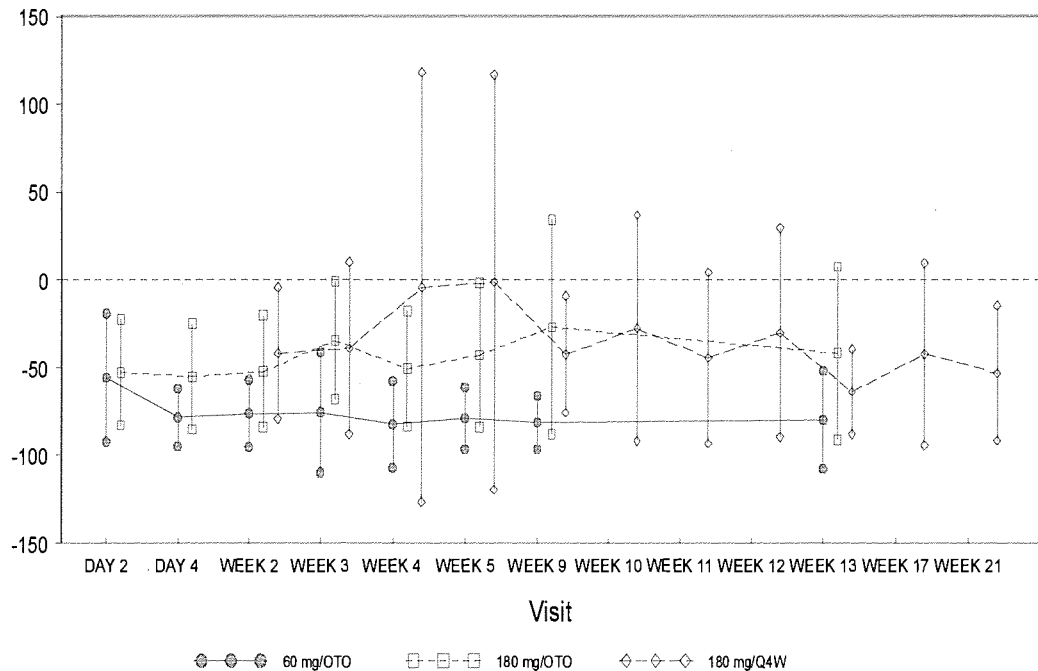
薬力学

いずれの投与群でも初回評価時点で uNTX/Cr の低下が認められた（60 mg 及び 180 mg 単回投与群で第 2 日、180 mg Q4W 投与群で第 2 週）（図 2-13）。低下の大きさと持続時間は 180 mg よりも 60 mg の単回投与時に大きかったが、これは 60 mg 投与群の uNTX/Cr のベースライン値が高かったためと考えられる（ベースラインの中央値は、60 mg 投与群が 108 nM/mM、180 mg 投与群が 44 nM/mM）。60 mg 投与群及び 180 mg 投与群における uNTX/Cr の低下率（中央値）の最大値は、それぞれ 92% 及び 67% であり、第 13 週での低下率（中央値）は、それぞれ 91% 及び 61% であった。180 mg Q4W 投与群では、初回投与の 4 週間後（36%、第 5 週）と 2 回目投与の 4 週間後（44%、第 9 週）の uNTX/Cr の低下率（中央値）に差はなく、3 回目投与の 4

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

週間後（60%、第13週）よりも低かった。しかし、180 mg単回投与群及び180 mg Q4W投与群の初回投与の12週間後（それぞれ61%及び60%）と、180 mg Q4W投与群の3回目投与の8週間後及び12週間後（それぞれ66%及び62%）とで低下率に差は認められなかった。



OTO = one time only

図 2-13 日本人乳癌骨転移患者におけるベースラインからの uNTX/Cr の変化率
(平均値 ± SD) (試験 20040176)

いずれの投与群でも、初回評価時点で血清 CTX1 の低下が認められた。2つの単回投与群間に低下率の差は認められず、低下率（中央値）の最大値は60 mg 投与群で89%、180 mg 投与群で80%であり、最終評価時点（第13週）での低下率（中央値）は、それぞれ89%及び76%であった。時間に伴う低下率の変化も180 mgの単回投与群とQ4W投与群との間に差は認められず、Q4W投与群の3回の投与間にも差は認められなかった。3つの投与群すべてで骨形成マーカーであるBSAP及びオステオカルシンの中央値の低下が認められ、このことは骨形成と骨吸収の骨代謝サイクルが維持されていることを示している。

安全性

投与した18名の被験者全員に、少なくとも1件の有害事象が認められた。比較的によく見られた有害事象は、疲労 fatigue（全体で28%）であった。デノスマブ用量と有害事象の種類に

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

一定の傾向は認められず、デノスマブ投与群間で有害事象の発現率に差は認められなかった。死亡又は有害事象による試験を中止した被験者はいなかった。治験責任医師により重篤と判定された有害事象が、2名に認められた（1名が筋炎 myositis、転移性脳悪性腫瘍 brain cancer metastatic、及び抑うつ症状 depressive symptom で、他の1名が肝転移 metastases to liver）。これらの事象のうち、筋炎のみが治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された。筋炎が認められた患者について、治験責任医師は、筋炎の主な原因として、腫瘍随伴症候群の可能性があると判断した。また、他の原因として、デノスマブに加え他の3種類の薬剤の可能性もあると判断された。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象が、9名（50%）に認められた。これらの事象のうち2件は、軽度又は中等度の低カルシウム血症であった。このうち1件は治療をせずに回復したが、1件はカルシウムの静脈内投与後に回復した。

ベースラインで高カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値が 12.4 mg/dL [3.1 mmol/L]）を有していた1名の被験者で、60 mg 単回投与後4日目に、血清カルシウム値が 9.6 mg/dL (2.4 mmol/L) の正常範囲に低下し、試験が終了する第13週まで適切にコントロールされた。デノスマブ 180 mg を単回投与した1名で、試験期間中にアルブミン補正血清カルシウム値が 2.0 mmol/L (8.0 mg/dL) 未満に低下したが、無症候性であった。血清カルシウム値の低下及び骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。デノスマブ 60 mg を単回投与した1名に、臨床的に意味のある心電図の異常所見が認められた（投与後10日目に1度の房室ブロック [血清カルシウム値は正常]）。本被験者には試験登録前に1度の房室ブロックが認められていたことから、この事象については治験責任医師は有害事象とは考えなかった。デノスマブに対する抗体検査で陽性を示した被験者はいなかった。

結論

日本人乳癌骨転移患者を対象にデノスマブ 180 mg の固定用量で単回皮下投与又は Q4W で3回反復投与したときの忍容性は良好であった。デノスマブの曝露量は、60 mg と 180 mg との間では用量に比例して増加した。予想されたとおり、Q4W 投与によって約2.2倍の累積が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。デノスマブを投与した被験者では、骨吸収マーカーは速やかで、かつ持続的な低下が認められた。

2.3 内因性要因試験（20040245）

第1.3項に示したように、デノスマブはモノクローナル抗体であり、肝代謝（CYP など）による消失ではないことから、肝機能障害の被験者を対象とした試験は実施しなかった。以下に、腎機能障害の被験者を対象としたデノスマブの試験について記載する。

試験 20040245

腎機能の程度が異なる被験者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の非盲検単回投与薬物

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

動態試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、健康被験者、並びに軽度から重度の腎疾患及び透析を要する末期腎不全 (end-stage renal disease: ESRD) の被験者を対象とした第 I 相、非盲検、単回投与試験である。

本試験の主目的は、腎機能の程度が異なる被験者を対象として、デノスマブの単回投与時の薬物動態を評価することである。副次目的は、腎機能の程度が異なる被験者を対象として、デノスマブの単回投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

Cockcroft-Gault の計算式 (Cockcroft and Gault, 1976) で算出したクレアチニンクリアランス (creatinine clearance: CrCL) に基づいて、腎機能正常 (CrCL > 80 mL/min)、軽度腎疾患 (CrCL = 50~80 mL/min)、中等度腎疾患 (CrCL = 30~49 mL/min)、重度腎疾患 (CrCL < 30 mL/min) の腎機能グループに被験者を割り付けた。血液透析の必要な ESRD の被験者は 5 つ目のグループに割り付けた。すべての被験者にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与した。予定組み入れ被験者数は、40 名 (腎機能正常群が 12 名、腎機能障害群が各 7 名) であった。カルシウムの補給不足及びビタミン D の低値が原因と見られる臨床的に意味のある低カルシウム血症が 3 名 (軽度腎疾患 1 名、重度腎疾患 2 名) に認められたため、低カルシウム血症の発現の可能性を最小限に抑えるため、複数のリスク軽減措置を含めるよう治験実施計画書を改訂した。これらの変更には、カルシウム及びビタミン D の補給をすること、すべての被験者でビタミン D 値をモニターすること、重度腎疾患及び ESRD の被験者ではベースラインの iPTH 値及び 1,25 水酸化ビタミン D 値が腎機能不全の程度に応じて正常範囲にあること、すべての被験者で試験第 6 日の採血を追加しアルブミン補正血清カルシウム値を評価することが含まれた。改訂された治験実施計画書では予定組み入れ被験者数は 46 名 (腎機能正常群が 12 名、軽度及び中等度腎疾患群が各 10 名、重度腎疾患及び ESRD 群が各 7 名) であり、重度腎疾患被験者の組み入れを継続するかどうかは、治験実施計画書の改訂以降に組み入れられた軽度及び中等度腎疾患被験者 6 名 (各 3 名) の第 15 日の安全性データをもとに決定した。第 197 日 (投与 6 ヶ月後) の試験終了まで薬物動態用に頻回サンプリングを実施する予定であったが、その後に第 113 日 (投与 4 ヶ月後) まで実施することに変更した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 55 名が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。このうち 12 名が腎機能正常、13 名が軽度腎疾患、13 名が中等度腎疾患、9 名が重度腎疾患、及び 8 名が ESRD の被験者であった。被験者の人口統計学的データは腎機能グループ間でほぼ類似していた。組み入れられた被験者の性別は、男性 (49%) と女性 (51%) でほぼ同数であり、主な人種は白人 (69%) であった。ベースラインの平均年齢 (SD) は 64 (14.8) 歳であり、平均体重 (SD) 及び平均 BMI (SD) は、80.3 (16.6) kg 及び 28.3 (5.7) kg/m² であった。腎機能グループ間でベースラインのアルブミン補正カルシウム値 (中央値) に差は認められず、カルシウム及びビタミン D

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

の補給を義務づけた治験実施計画書の改訂の前後で比較しても、差は認められなかった。(改訂前の中央値は 2.4 mmol/L、改訂後の中央値は 2.3 mmol/L)。

薬物動態

デノスマブの薬物動態プロファイルは、腎機能障害の程度の違いによって大きく影響を受けることはなかった (図 2-14)。各腎機能障害グループと腎機能正常グループとの間で、投与後 0 時間から第 16 週までの AUC ($AUC_{0-16 \text{ weeks}}$) (図 2-15) 及び $C_{\max}$ の平均値の差は、腎機能正常グループ内の被験者間で見られる曝露量のばらつきと比較して小さいものであった。パラメトリック及びノンパラメトリック解析のいずれにおいても、腎機能と薬物動態パラメータとの間に明らかな関係は認められなかった。これらの結果は、腎機能障害の程度の違いによって、デノスマブの薬物動態が変化を受けないという結論を支持するものである。

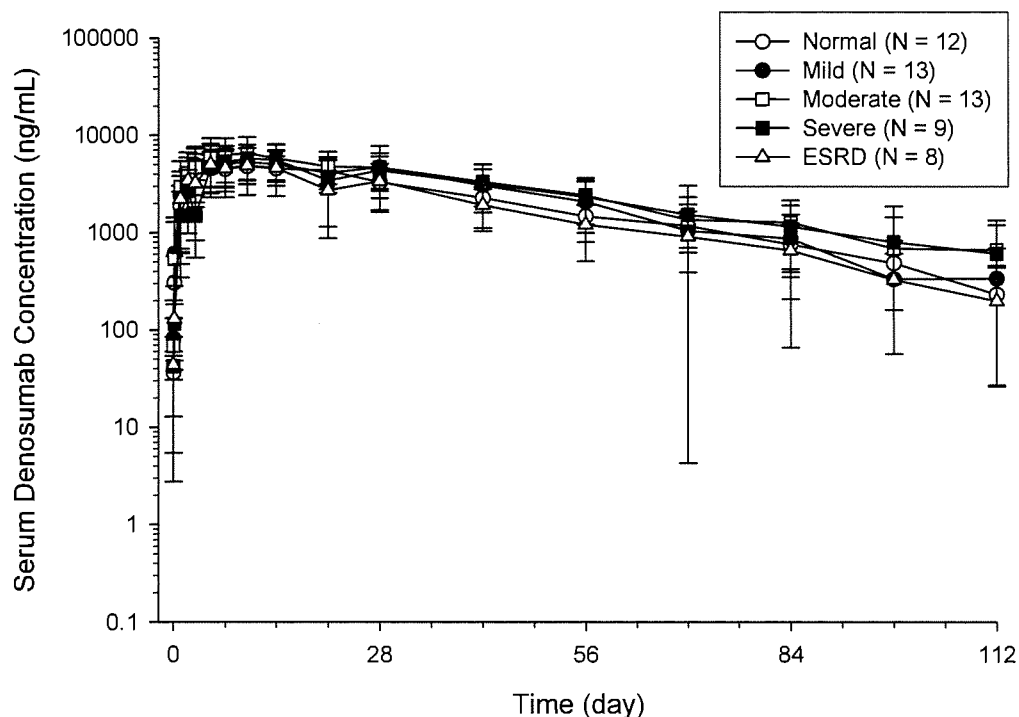


図 2-14 腎機能の程度が異なる被験者にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル (平均値 $\pm$ SD) (試験 20040245)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

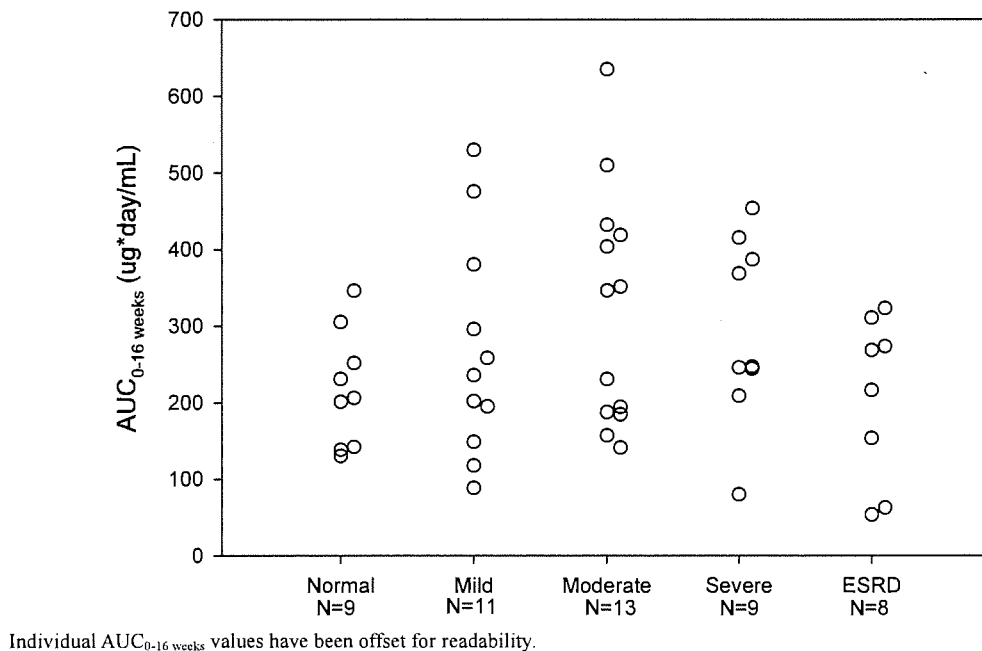


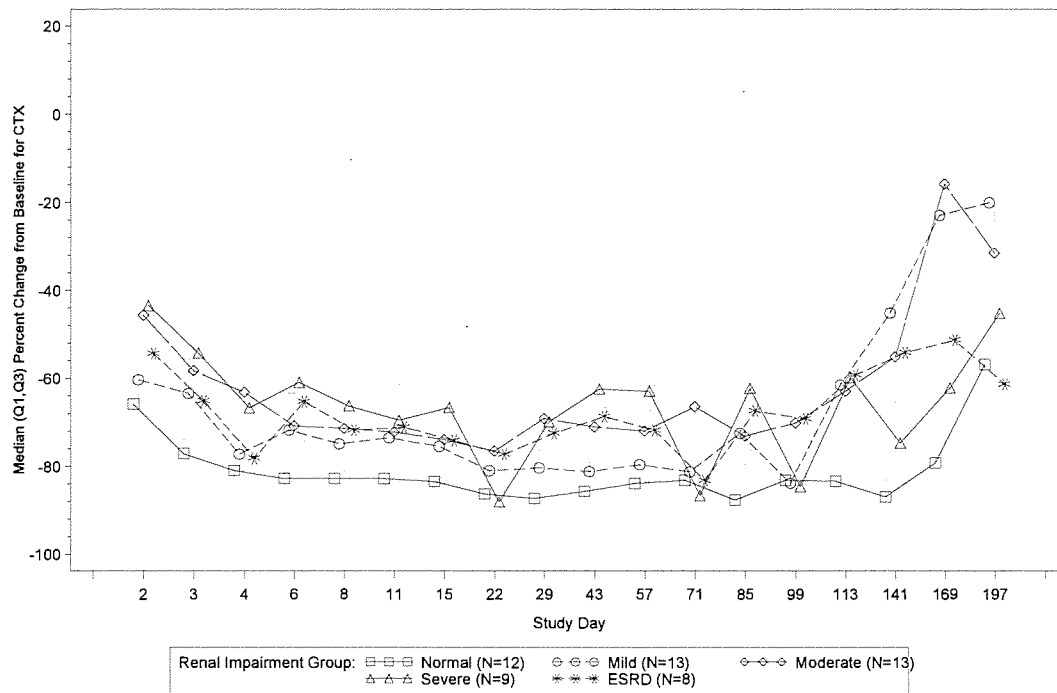
図 2-15 腎機能の程度が異なる被験者にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与した後の各被験者の AUC_{0-16 weeks} (試験 20040245)

薬力学

デノスマブの薬力学プロファイル（血清CTX1 の変化）は、腎機能障害の程度の違いによって大きく影響を受けることはなかった（図 2-16）。デノスマブの投与により、いずれの腎機能レベルにおいても、血清CTX1 濃度のベースラインからの低下が、一貫して速やかに、かつ持続的に認められた。予想されたとおり、ESRDグループ群では、腎機能障害によってCTX1 のクリアランスが低下するため（Pagani et al, 2000）、他のグループよりもベースラインの血清CTX1 の中央値が高かった。しかし、CTX1 濃度の低下率（中央値）については、腎機能グループ間でほとんど差が認められなかった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ



ESRD=End-stage renal disease.

Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.

図 2-16 腎機能の程度が異なる被験者にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与したときの血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（試験 20040245）

安全性

腎機能正常グループ 6 名（50%）、軽度腎疾患グループ 10 名（77%）、中等度腎疾患グループ 12 名（92%）、重度腎疾患グループ 8 名（89%）、及び ESRD グループ 8 名（100%）の計 44 名（80%）で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度から中等度であった。有害事象の種類は、検討した各グループにおける基礎疾患の随伴症状と一致していた。全体での発現率が 10%以上の有害事象（全体；腎機能正常グループ、軽度腎疾患グループ、中等度腎疾患グループ、重度腎疾患グループ、及び ESRD グループの順）は、低カルシウム血症 hypocalcemia（15%；0%、8%、23%、22%、25%）、四肢痛 pain in extremity（15%；0%、23%、15%、22%、13%）、及び悪心 nausea（11%；0%、15%、8%、0%、38%）であった。治験薬との関連性がある有害事象（治験責任医師の判定による）は、23 名（42%）に認められた。全体での発現率が 5%以上の治験薬との関連性のある有害事象（全体；腎機能正常グループ、軽度腎疾患グループ、中等度腎疾患グループ、重度腎疾患グループ、及び ESRD グループの順）は、低カルシウム血症 hypocalcemia（13%；0%、8%、15%、22%、25%）、血管穿刺部位血腫 vessel puncture site hematoma（9%；0%、8%、23%、11%、0%）、続発性副甲状腺機能亢進症 secondary hyperparathyroidism（5%；0%、0%、15%、0%、13%）、及び筋痙縮 muscle spasms（5%；0%、0%、8%、22%、0%）であった。重篤な有害事象は、10 名（18%）

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

に認められた。そのうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものは、2名に認められた低カルシウム血症 hypocalcemia であった。いずれも重度腎疾患の被験者であり、カルシウム及びビタミンDの補充を必要とした治験実施計画書の改訂以前に組み入れられた被験者であった。その他に複数の被験者に認められた重篤な有害事象はなく、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象もなかった。試験期間中に、有害事象による試験の中止又は死亡は認められなかった。

低カルシウム血症を有害事象として報告する基準を特に規定していなかったため、広範囲の血清カルシウム値の被験者で低カルシウム血症の有害事象が報告されたが、このうちの多くは正常範囲内にあり、必ずしも症候性ではなかった。このことから、本試験期間中に頻回に測定した臨床検査の血清カルシウム値について、以下に考察する。アルブミン補正血清カルシウム値が一過性に 7.5 mg/dL (1.9 mmol/L) 未満（治験実施計画書で臨床的に意味のある低カルシウム血症と定義）に低下した被験者が5名認められた（表 2-2）。上述したように、このうち3名（軽度腎疾患1名〔被験者 *****0001*〕及び重度腎疾患2名〔被験者 *****0002* 及び *****0003*〕は、カルシウム及びビタミンDの補充を必要とした治験実施計画書の改訂以前に組み入れた被験者であった。血清カルシウム値が低値を示した重度腎疾患の2名は入院したため、治験責任医師は重篤な有害事象として報告した。被験者 *****0003* は症候性であったが、被験者 *****0002* は無症候であった。7.5 mg/dL (1.9 mmol/L) 未満のカルシウム値が認められたその他の2名（被験者 *****0004* 及び *****0005*）はESRDの被験者であり、カルシウム及びビタミンDの補充を必要とした治験実施計画書の改訂後に組み入れた。治験責任医師によると、これら2名はカルシウム補充を順守せず、間欠性の低カルシウム血症の既往歴があった。

試験期間中に、アルブミン補正血清カルシウム値が1回以上 8.0 mg/dL (<2.0 mmol/L) 未満に低下した被験者は12名であった（表 2-2）。これら12名（上記の5名を含む）はいずれも、試験終了までに 8.0 mg/dL (2.0 mmol/L) を超える値に回復した。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-2 アルブミン補正血清カルシウム値が 8.0 mg/dL (2.0 mmol/L) 未満となった被験者の
アルブミン補正血清カルシウム値の最小値 (試験 20040245)

Subject ID	Renal Function Group	Enrolled Before or After Amendment ^a	Minimum Calcium Value ^b		
			mg/dL	mmol/L	grade ^c
*****0001 *	Mild	Before	7.10	1.77	2
*****0006 *	Moderate	Before	7.70	1.92	2
*****0007 *	Moderate	Before	< 8.00 ^d	< 2.00 ^d	2
*****0002 *	Severe	Before	6.20	1.55	3
*****0003 *	Severe	Before	7.30	1.82	2
*****0008 *	ESRD	Before	7.70	1.93	2
*****0009 *	Mild	After	7.98	< 2.00 ^d	2
*****0010 *	Severe	After	7.90	1.97	2
*****0011 *	ESRD	After	7.52	1.88	2
*****0012 *	ESRD	After	7.90	1.97	2
*****0004 *	ESRD	After	7.28	1.82	2
*****0005 *	ESRD	After	7.36	1.84	2

^a Protocol amendment requiring calcium and Vitamin D supplementation

^b calcium = albumin-adjusted serum calcium concentration

^c grade = Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 grade 2 (< 8.0 to 7.0 mg/dL [< 2.0 to 1.75 mmol/L]) or grade 3 (< 7.0 to 6.0 mg/dL [< 1.75 to 1.5 mmol/L])

^d calcium values rounded up to 8.00 mg/dL (or 2.0 mmol/L)

ESRD = end-stage renal disease

Source: Listing 14, Study 20040245 CSR

デノスマブの薬効から予想されるアルブミン補正血清カルシウム値、リン、及び総アルカリホスファターゼの低下、並びに iPTH (代償反応) の上昇が見られた以外、血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間中、腎機能障害グループの数名に心電図の異常 (QTc 間隔 > 480 msec、ベースラインからの QTc 間隔 > 30 msec の変化又は治験責任医師が臨床的に意味があると判定した異常) が認められたが、腎機能正常グループの被験者に心電図の異常は認められなかった。このデータに影響を与えたと考えられる併存疾患として、心血管疾患、虚血性心疾患、高血圧症及び電解質異常が考えられた。心電図の異常とデノスマブ投与との関連性は認められなかった。さらに、上述の低カルシウム血症/血中カルシウム値低下の有害事象と関連して報告された心血管系事象はなかった。

デノスマブに対する結合抗体が発現した被験者はいなかった。

結論

本試験の結果から、腎機能障害は、デノスマブの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないことが示され、デノスマブを腎機能障害患者に投与する際に、用量調節の必要はないことが示された。さらに、本試験で報告された有害事象の発現率及び種類について、デノスマブ 60 mg を投与した他の試験で報告されたものとほとんど差は認められなかった。デノスマブが骨吸収抑制剤であることから、また、他の試験の結果からも予想されるように、デノスマブ投与後に血清カルシウム値の一過性の低下が認められた。ただし、重度腎疾患及び ESRD の被験者では、低カルシウム血症を発症する可能性が、軽度又は中等度腎疾患の被験者及び

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

腎機能正常の被験者と比較して高いと思われた。これは、重度腎疾患及び ESRD の被験者では、尿からカルシウムを再吸収する能力及び消化管からのカルシウムの吸収能が低下し、カルシウム供給源として骨により大きく依存するためと考えられた。そのため、骨吸収抑制剤による治療において、このような被験者には血清カルシウム値の低下が生じやすい。本試験では、臨床的に意味のある低カルシウム血症のリスクを低減するために、カルシウム及びビタミン D の補充が有効であった。

2.4 外因性要因試験 (20040114)

第 1.3 項に示したように、デノスマブはモノクローナル抗体であり、肝代謝 (CYP など) により消失されないことから、薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。さらに、薬物代謝酵素の CYP が局在する部位である肝細胞には、IgG 免疫複合体はほとんど取り込まれないことが報告されている (Johansson and Lovdal, 1996)。外因性要因試験としては、ビスフォスフォネート製剤の治療歴 (8 週間以上) がある骨転移を有する進行がん患者 (多発性骨髄腫患者を含む) を対象として、デノスマブの薬物動態及び薬力学を評価する試験 20040114 を実施し、本項にその結果を要約した。骨転移を有する進行乳癌患者にデノスマブ 180 mg を 12 週間に 1 回 (Q12W) で投与したときに得られた本試験の薬物動態及び薬力学データを、同じ用法・用量を用いたビスフォスフォネート製剤の治療歴のない骨転移を有する乳癌患者を対象とした試験 20040113 と比較することにより、骨に存在するビスフォスフォネートがデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価することが可能である。これらの試験間の比較は第 3.4 項に記載する。また、化学療法 (ホルモン療法あり又はなし) 又はホルモン療法単独との併用治療がデノスマブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価した結果を第 3.5 項に記載する。

試験 20040114

ビスフォスフォネート製剤静脈内投与中の進行がん患者を対象とした AMG 162 (デノスマブ) の無作為化実薬対照非盲検試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、試験前のビスフォスフォネート製剤静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている進行がん患者を対象とした、第 II 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、反復投与試験である。

本試験の主目的は、骨転移を有する進行がん患者 (多発性骨髄腫患者を含む) のうち、試験前のビスフォスフォネート製剤静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている患者を対象に、uNTX/Cr を 50 nM/mM 未満に低下させることを指標として、デノスマブの有効性を評価することである。副次目的は、デノスマブ 180 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与したときの安全性プロファイルを、ビスフォスフォネート製剤を Q4W で静脈内投与した場合と比較することである。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

被験者をデノスマブ 180 mg Q4W、デノスマブ 180 mg Q12W、又はビスフォスフォネート製剤 Q4W を 25 週間投与する群のいずれかに 1:1:1 となるように無作為に割り付けた（治療期）。無作為割付では、癌種（乳癌、前立腺癌、固形癌〔肺癌を除く〕／多発性骨髄腫）及びスクリーニング検査時の uNTX（50～100 nM/mM 又は >100 nM/mM）を層別化因子として、均等に割り付けた。治療期の 25 週間の投与を完了した被験者は、105 週間の延長投与期に参加することができる。すべての被験者について、投与完了後に 32 週間の追跡調査を行った。高カルシウム血症が認められない限り、すべての被験者に毎日カルシウム及びビタミン D を補充した。

第 25 週まで薬物動態用の限定的サンプリング（limited sampling）を実施した。延長投与期に参加しなかった被験者については、32 週間の追跡調査期間に少数サンプリング（sparse sampling）を実施した。本承認申請資料には、治療期のすべての被験者のデータ及び延長投与期に参加しなかった被験者の 32 週間の追跡調査期間のデータが含まれる。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

治療期では、合計 111 名の被験者を無作為に割り付け、108 名（デノスマブ群 73 名、ビスフォスフォネート群 35 名）に治療薬を少なくとも 1 回投与した。人口統計学的データ及びベースラインの特性は、各投与群間で類似していた。111 名の被験者のうち、56 名（50%）が女性で、55 名（50%）が男性であった。主な人種は、白人（57%）及びヒスパニック／ラテンアメリカ人（40%）であった。被験者の平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で 63（11.9）歳、ビスフォスフォネート群で 62（11.7）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で 69（47～103）kg、プラセボ群で 68（35～98）kg であった。

有効性（薬力学を含む）

第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合（主要評価項目）は、デノスマブ群全体で 71%、ビスフォスフォネート群で 29%と、デノスマブ群の方が有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、オッズ比は 7.59 [95%CI: 2.81, 20.48]）。デノスマブの用法別の比較でも、デノスマブ群（Q12W 群 64%、Q4W 群 78%）の方がビスフォスフォネート群（29%）よりも有意に大きかった（オッズ比は、それぞれ 5.33 [95%CI: 1.74, 16.36、 $p = 0.002$] 及び 12.28 [95%CI: 3.35, 45.03、 $p < 0.001$]）。

uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間の中央値は、デノスマブ群全体で 9 日、デノスマブ Q12W 群で 9 日、デノスマブ Q4W 群で 10 日と、いずれもビスフォスフォネート群の 65 日より有意に短かった（ $p < 0.001$ ）。

uNTX/Cr の第 13 週時点でのベースラインからの低下率（中央値）は、デノスマブ群全体で 78%、デノスマブ Q12W 群で 73%、デノスマブ Q4W 群で 82%と、いずれもビスフォスフォネート群の 33%よりも有意に大きかった（ $p \leq 0.001$ ）。uNTX/Cr の第 25 週時点でのベースラインからの低下率（中央値）も、デノスマブ群全体で 80%、デノスマブ Q12W 群で 80%、

2.7.2 臨床薬理の概要

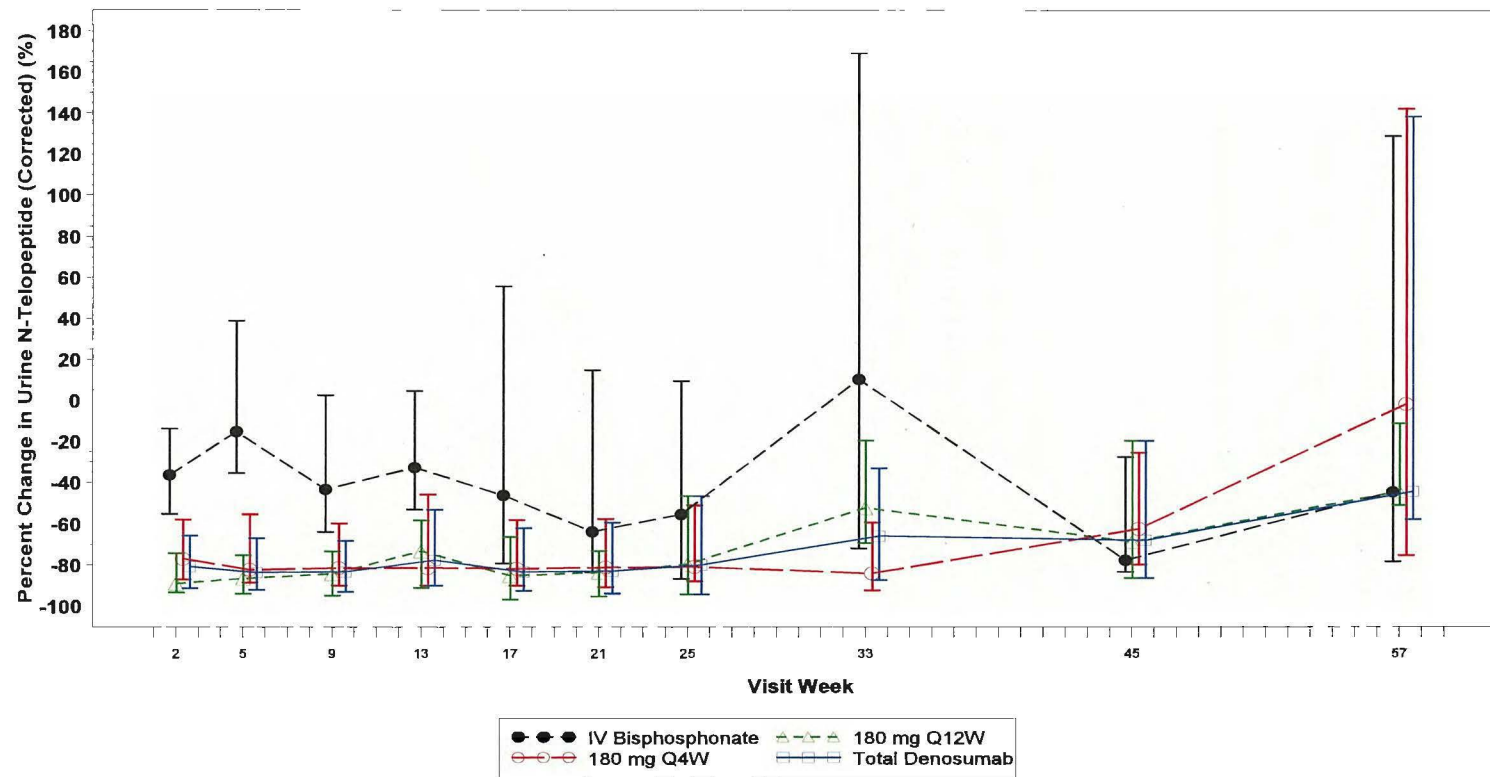
デノスマブ

デノスマブ Q4W 群で 81%と、いずれもビスフォスフォネート群の 56%より大きかったが、統計的に有意な差は認められなかった。また、血清 CTX1 の第 25 週時点でのベースラインからの低下率（中央値）は、デノスマブ群全体で 80%、デノスマブ Q12W 群で 82%、デノスマブ Q4W 群で 76%と、いずれもビスフォスフォネート群の 45%より大きかった。

治療期間及び追跡調査期間におけるuNTX/Crのベースラインからの変化率（すなわち、ベースラインから第 57 週時点まで）を図 2-17 に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ



Subjects were not on active dose after week 21.

Treatment phase is defined as treatment phase treatment period (first 25 weeks) plus treatment phase follow up (from week 25 to week 57).

図 2-17 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（試験 200040114 [治療期の主要有効性解析対象集団]）

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

第25週時点までに、デノスマブ群の6名(8%)及びビスフォスフォネート群の6名(17%)でSREが発現した。

ビスフォスフォネート群の被験者における第13週時点のオステオカルシン(+2%の中央値の変化)を除き、1型プロコラーゲンN-プロペプチド (procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP)、BSAP、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b (tartrate resistant acid phosphatase 5b: TRAP 5b)、及びオステオカルシンのベースラインからの低下(低下率の中央値)が、すべての投与群の第13週及び第25週の両時点で認められた。第13週時点では、これらの骨代謝マーカーのそれぞれの低下率は、両デノスマブ群ともビスフォスフォネート群より大きかった。第25週時点では、骨代謝マーカーによって投与群間の差にばらつきが認められた。

薬物動態

血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル(平均値 ± SD)を図2-18に示す。デノスマブQ4W群では、3及び5回目の投与後に約2倍の累積(1.7~2.3倍)が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。 $t_{1/2, \beta}$ はデノスマブQ4W群及びQ12W群の両群で同程度であり、23~33日であった。先に実施したがん患者対象のデノスマブの試験(第I相試験20010123及び20040176、第II相試験20040113[表5-5])と同様に、全投与群の曝露量で大きな被験者間変動が認められた。

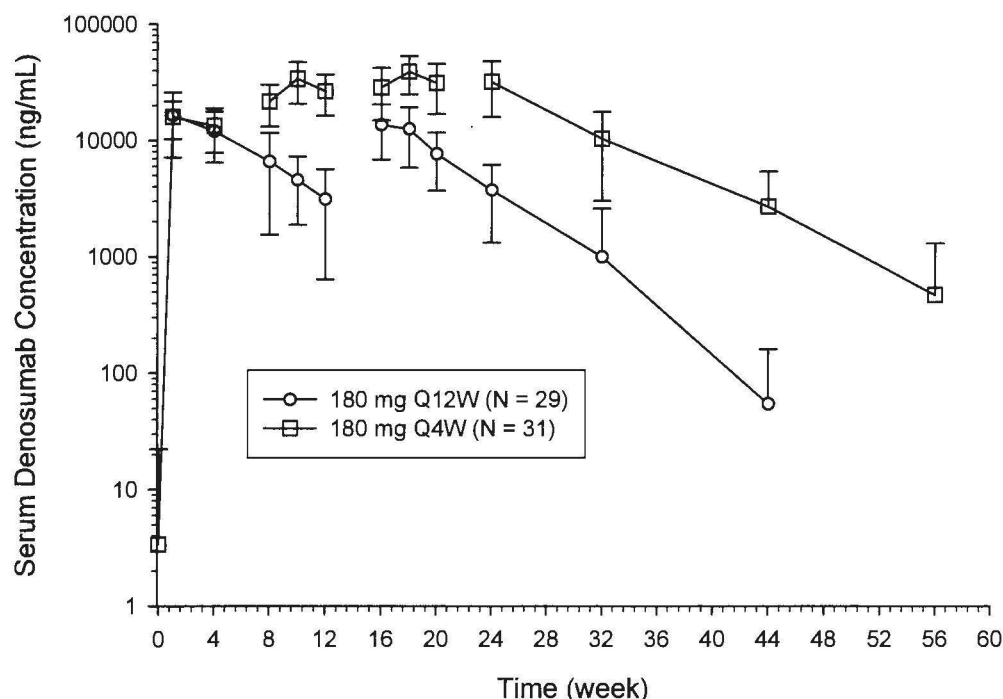


図2-18 デノスマブを180 mg Q4W及びQ12Wで反復皮下投与後の血清中デノスマブ濃度-時間プロファイル(平均値 ± SD)(試験20040114)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

安全性

合計 108 名の被験者（デノスマブ群 73 名、ビスフォスフォネート群 35 名）を治療期の安全性解析対象集団とした。25 週間の投与期間に発現した有害事象及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象を含め、治療期に発現した有害事象は、デノスマブ Q12W 群の 97%、デノスマブ Q4W 群の 95%、ビスフォスフォネート群の 97%に認められた。いずれかの投与群で発現率が 20%を超えた有害事象（デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群の順）は、骨痛 bone pain（37%、21%、34%）、貧血 anaemia（20%、26%、23%）、悪心 nausea（23%、24%、20%）、便秘 constipation（26%、18%、17%）、及び無力症 asthenia（23%、18%、20%）であった。治験薬との関連性がある有害事象は、デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群で、それぞれ 7 名、12 名、3 名（20%、32%、9%）に報告された。事象別に見ると、低カルシウム血症を除いた場合、治験薬との関連性がある有害事象の発現は、いずれの投与群でも 2 名以下（6%以下）であった。有害事象による中止は、デノスマブ群の 4 名（6%）（Q12W 群 1 名 [3%]、Q4W 群 3 名 [8%]）及びビスフォスフォネート群の 3 名（9%）であった。このうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

重篤な有害事象の発現は、デノスマブ群の 37 名（51%）（Q12W 群 46%、Q4W 群 55%）及びビスフォスフォネート群の 19 名（54%）に認められた。個々の重篤な有害事象の発現率又は種類に、用量との相関傾向は認められなかった。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された重篤な有害事象は、デノスマブ Q4W 群の 1 名（3%）に報告された低リン酸血症のみであった。この被験者は、4 次治療として化学療法を受けていた骨転移を有する前立腺癌患者であり、低リン酸血症を発現する前に 2 件の低カルシウム血症の有害事象が発現し、それらは軽度の低カルシウム血症（治験薬との関連性あり）及び重度の重篤な低カルシウム血症（治験薬との関連性なし）であった。治療期で、デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群のそれぞれ 12 名、11 名、12 名（34%、29%、34%）の被験者が死亡した。このうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

25 週間の投与期間及び治療期の追跡調査期間中に、顎骨壊死（ONJ）は認められなかった。デノスマブ群の 21 名（29%）及びビスフォスフォネート群の 13 名（37%）に感染症が認められた。このうち、治験薬との関連性があると判定されたものはなく、感染症の種類に投与群間で明らかな差は認められなかった。重篤な有害事象として、ビスフォスフォネート群の 6 名（17%）及び各デノスマブ群の 2 名ずつ（Q12W 群 6%及び Q4W 群 5%）に感染症が認められた。

デノスマブ群の 7 名（10%）及びビスフォスフォネート群の 2 名（6%）に低カルシウム血症が認められた。このうち、治験薬との関連性があると判定されたものは、デノスマブ群の 7 名及びビスフォスフォネート群の 1 名であった。また、デノスマブ Q4W 群の 1 名は、低カルシウム血症が重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との関連性は治験責

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

任医師により否定された。治療期を通してすべての投与群で、アルブミン補正カルシウム値（中央値）の10%未満の低下が認められ、その最大低下率は、2週時点で認められ、デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、及びビスフォスフォネート群で、それぞれ 6.9%、7.3%、及び 3.9%であった。デノスマブ Q12W 群及びデノスマブ Q4W 群の各 3 名（それぞれ 9%及び 8%）、並びにビスフォスフォネート群の 1 名（3%）で、グレード 3 のアルブミン補正カルシウム値の低下が認められた。また、デノスマブ Q4W 群の 1 名（3%）で、グレード 4 のアルブミン補正カルシウム値の低下が認められた。アルブミン補正カルシウム値が 2.0 mmol/L 未満の被験者では、アルブミン補正カルシウム値の低下又はデノスマブの投与量と臨床症状との関連性を確認することはできなかった。

デノスマブ及びビスフォスフォネートの薬理作用から予想される骨代謝マーカー及び血清カルシウムの変化を除いて、臨床検査値、バイタルサイン、又は QTc 間隔には、治験薬又は投与量の影響を示す変化は認められなかった。抗体検査を行った 106 名中 2 名で、デノスマブに対する非中和結合抗体の陽性が認められた。1 名は第 13 週時点で一過性に抗デノスマブ結合抗体が陽性となり、他の 1 名はベースライン及び第 33 週時点で結合抗体が陽性を示した。これら 2 名について、抗デノスマブ抗体の存在が、安全性、有効性、及び薬物動態プロファイルに影響を及ぼすことを示す所見は認められなかった。バイオアッセイによる評価では、すべての被験者で中和抗体が陰性を示し、すべての被験者でベースライン以降の最終評価時点での結合抗体も陰性を示した。

結論

第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を示した被験者の割合は、デノスマブ群の方がビスフォスフォネート群よりも有意に高かった。この結果は、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与による治療歴がある患者に対しては、デノスマブ皮下投与の方がビスフォスフォネート製剤静脈内投与を継続するよりも骨代謝回転を強く抑制できることを示唆している。ビスフォスフォネート製剤静脈内投与による治療歴がある骨転移を有する進行がん患者に、デノスマブ 180 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与したとき、全般的に良好な忍容性を示した。

2.5 骨転移を有する進行がん患者での薬物動態及び薬力学情報を与えるその他の試験

これらの試験のデザインの特徴及び主な結果は、試験の分類別に表 5-5 及び表 5-7 に示す。

2.5.1 第 II 相用量設定試験（20040113）

ビスフォスフォネート製剤による治療歴がない乳癌骨転移患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の無作為化実薬対照比較試験

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

試験の目的及びデザイン

本試験は、ビスフォスフォネート製剤静脈内投与による治療歴がない進行乳癌患者を対象とした、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検（一部、非盲検の群を含む）、用量設定、実薬対照、並行群間比較試験である。

本試験の主目的は、ビスフォスフォネート製剤による治療歴がない骨転移を有する乳癌患者を対象として、第 13 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率を指標に、用法・用量の違いによるデノスマブの効果を評価することである。副次目的は、デノスマブを 30、60、120、又は 180 mg で皮下投与したときの安全性プロファイル及び骨代謝マーカーに対する長期有効性の特徴を明らかにすること、SRE 及び高カルシウム血症に対するデノスマブの効果を評価すること、用法・用量が異なるデノスマブを投与したときの薬物動態パラメータを評価することである。

被験者を 6 群（デノスマブ 30、120、及び 180 mg Q4W 並びに 60 及び 180 mg Q12W、ビスフォスフォネート製剤静脈内投与 Q4W [非盲検]）のうち、いずれかに無作為に割り付けた（各群約 40 名）。無作為割付は、被験者が試験組み入れ時に受けていた治療（化学療法又はホルモン療法、両方の治療を受けていた場合は化学療法に分類）により層別化した。すべての被験者に対し、カルシウム及びビタミン D のサプリメントを毎日服用するよう指示した。ベースライン時に治療を受けていた化学療法又はホルモン療法は継続した。被験者の本試験への参加期間は、25 週間の投与期と投与終了後の 3 回（第 33 週、第 45 週、第 57 週）の追跡調査のための来院を含め 57 週間であった。第 57 週まで、薬物動態用に投与後に限定的サンプリング（limited sampling）を実施した。

結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

255 名の被験者を組み入れ、デノスマブの用法・用量が異なる 5 群（30 mg Q4W [n = 42]、120 mg Q4W [n = 42]、180 mg Q4W [n = 43]、60 mg Q12W [n = 42]、180 mg Q12W [n = 43]）又はビスフォスフォネート群（n = 43）のいずれかの群に無作為に割り付けた。1 名（デノスマブ 120 mg Q4W）を除くすべての被験者に治験薬の投与を行った。

被験者の全員が女性であり、主な人種は白人（デノスマブ群全体 73%、ビスフォスフォネート群 58%）であった。被験者の平均年齢（SD）は、デノスマブ群全体で 58（11.4）歳、ビスフォスフォネート群で 52（10.7）歳であった。平均体重（範囲）は、デノスマブ群全体で 69（43～127）kg、プラセボ群で 71（50～105）kg であった。

有効性（薬力学を含む）

デノスマブ投与による第 13 週及び第 25 週時点での uNTX/Cr の抑制は、ビスフォスフォネート製剤静脈内投与と同程度であった。第 13 週時点での uNTX/Cr の変化率（主要評価項目）の中央値は、デノスマブ群全体で -73%、ビスフォスフォネート群で -78% であった。デノスマブ投与群の間で低下率は同程度であったが、デノスマブ 30 及び 120 mg Q4W 群は

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

uNTX/Crの中央値の比較で最も大きな抑制を示した（-74% [30 mg Q4W]、-80% [120 mg Q4W]）。第25週時点では、uNTX/Crのベースラインからの変化率（中央値）は、デノスマブ群全体（-75%）とビスフォスフォネート群（-71%）で同程度であり、デノスマブ群で用量反応性は認められなかった（-79% [30 mg Q4W]、-74% [120 mg Q4W]、-77% [180 mg Q4W]、-76% [60 mg Q12W]、-60% [180 mg Q12W]）。治験薬投与後の追跡調査期（第25週以降）では、骨吸収活性の上昇が認められた。この期間は標準治療としてビスフォスフォネート製剤を投与することが許容されていた。uNTX/Crの増加は、第45週及び第57週時点で特に顕著であった。被験者間でuNTX/Crプロファイルに大きなばらつきが認められたが、第57週時点でのuNTX/Crの変化率（中央値）は、デノスマブ群全体（-21%）とビスフォスフォネート群（-30%）で類似していた。治療期及び追跡調査期間（ベースラインから第57週まで）におけるuNTX/Crのベースラインからの変化率を図2-19に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

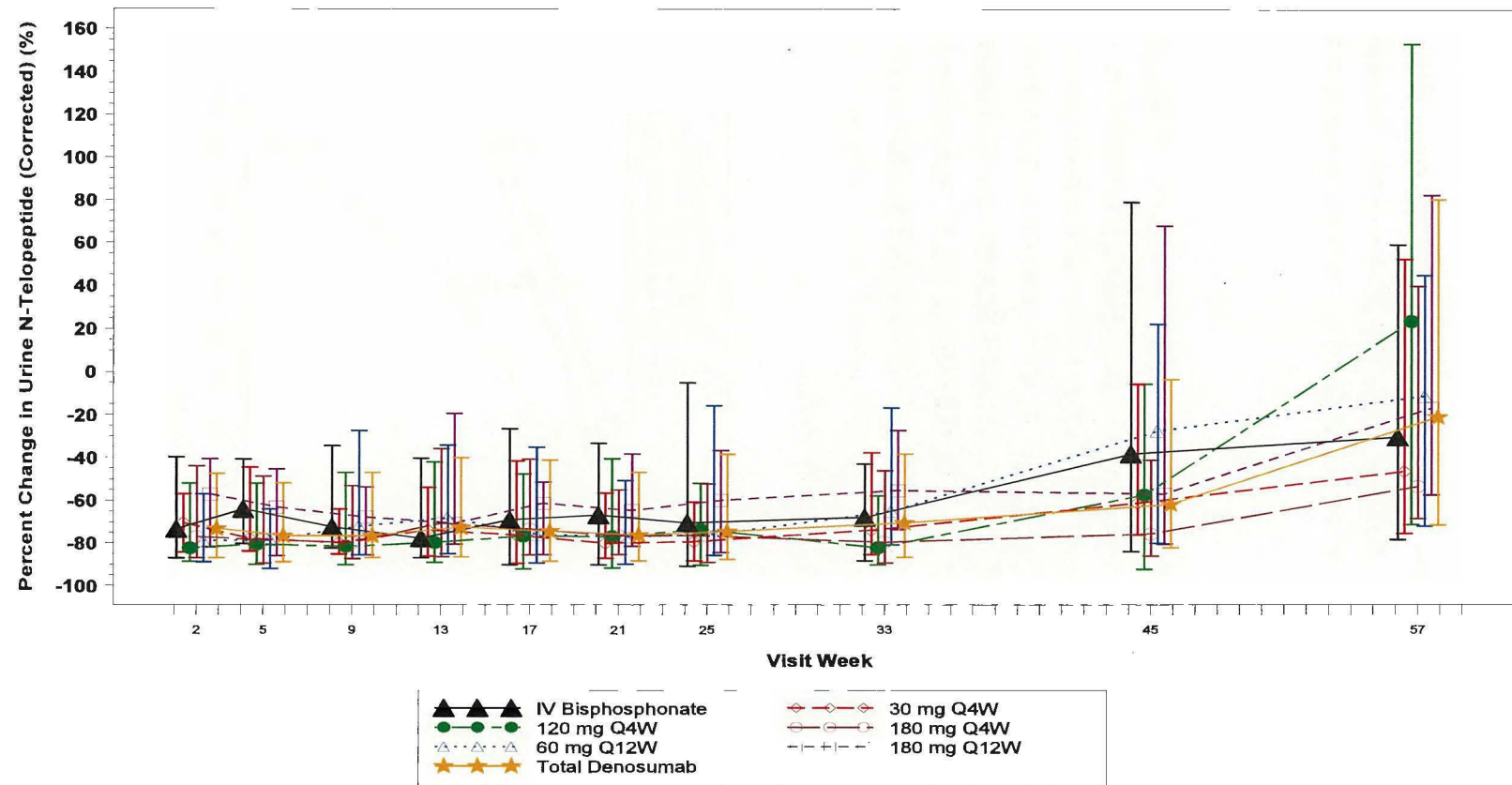


図 2-19 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（試験 200040113 [主要有効性解析対象集団]）

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

第13週及び第25週時点までにデノスマブ群で認められたSREの発現率(それぞれ10%及び12%)は、ビスフォスフォネート群での発現率(それぞれ14%及び16%)と同程度であった。

他の副次マーカーである骨吸収マーカー(血清CTX1、PINP、及びTRAP5b)、骨形成マーカー(BSAP及びオステオカルシン)、及び破骨細胞活性に関するマーカー(TRAP5b)は、uNTX/Crと同様のパターンを示し、すべての群を通じてベースラインからの低下率は同程度であった。

薬物動態

デノスマブ30、120、180 mg Q4W群の1、3、及び5回目の投与において、平均 C_{max} 及び投与間隔ごとのAUC(AUC_{0-168h})値に基づく曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した(図2-20、表2-3)。デノスマブ60及び180 mg Q12W投与群の1及び2回目の投与においても、曝露量はほぼ用量に比例して増加した(図2-21、表2-4)。すべてのデノスマブQ4W群では、3及び5回目の投与後に約2倍の累積が認められ、本剤の時間に依存しない薬物動態を示した。 $t_{1/2, \beta}$ の値はすべてのデノスマブQ4W及びQ12W群で同程度であり、その範囲は26~35日であった。すべての投与群において、曝露量に大きな被験者間変動が認められたが、進行がん患者で実施したデノスマブの試験(第I相試験20010123[第2.2.1項]及び20040176[第2.2.2項])で認められたばらつきと同程度であった。

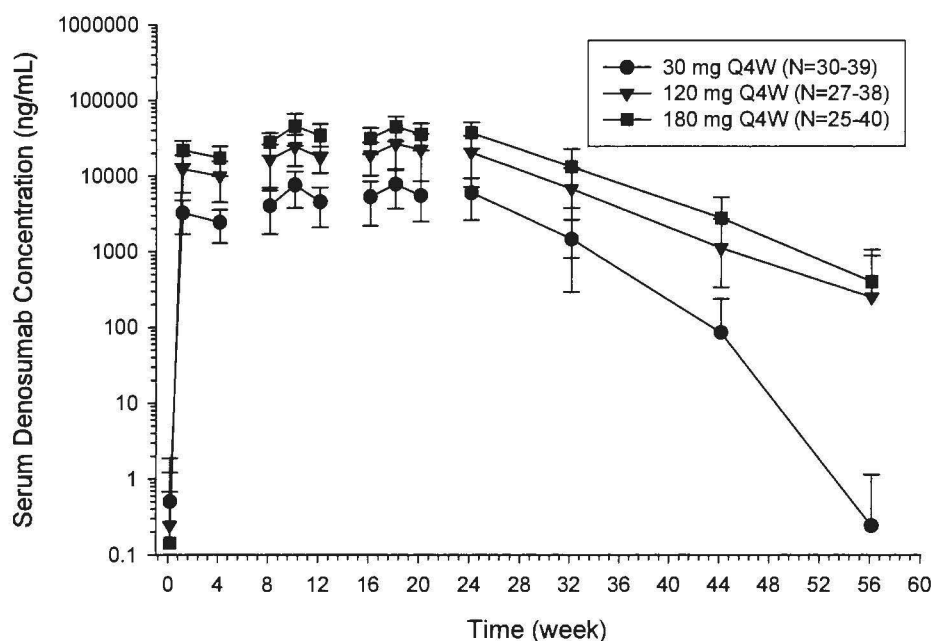


図 2-20 デノスマブを 30、120、及び 180 mg Q4W で反復皮下投与後の血清中デノスマブ濃度－時間プロファイル (平均値 ± SD) (試験 20040113)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-3 デノスマブを 30、120、及び 180 mg Q4W で反復皮下投与後の薬物動態パラメータ（平均値、SD）（試験 20040113）

Dose Group		Q4W Dosing									
		Dose 1		Dose 3			Dose 5			Dose 6	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tau} (ng·day/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tau} (ng·day/mL)	AR ₁	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tau} (ng·day/mL)	AR ₂	C _{4 week} (ng/mL)	t _{1/2,β} (day)
30 mg	N	33	33	39	39	-	39	39	-	34	19
	Mean	3190	67900	7300	152000	2.24	7830	168000	2.47	6090	26.1
	SD	1390	28600	3940	81300	2.84	4320	80100	2.80	3360	10.1
	%CV*	43.4	42.1	54.0	53.4	1.27	55.2	47.8	1.14	55.1	38.8
120 mg	N	34	34	36	36	-	35	35	-	35	29
	Mean	13500	287000	22800	539000	1.88	27100	723000	2.52	20500	28.8
	SD	6130	130000	9440	215000	1.66	14800	684000	5.26	13500	9.5
	%CV*	45.5	45.3	41.4	40.0	0.883	54.7	94.5	2.09	65.8	32.9
180 mg	N	36	36	39	39	-	38	38	-	33	28
	Mean	22000	478000	46300	1030000	2.15	45300	1090000	2.27	38200	34.8
	SD	7300	154000	20300	381000	2.48	15300	356000	2.31	13000	12.4
	%CV*	33.2	32.1	43.9	37.1	1.16	33.8	32.7	1.02	34.0	35.6

Summary statistics are presented to 3 significant figures, except for standard deviation (SD), which is presented to the same precision as its respective mean value.

C_{max} = Maximum observed serum concentration; C_{4 week} = Serum concentration 4 weeks postdose; AUC_{0-tau} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval; t_{1/2,β} = Beta-phase half-life

*Percent Coefficient of Variation calculated as: (SD/Mean)*100

AR₁ = Accumulation ratio = AUC_{0-tau, dose 3} / AUC_{0-tau, dose 1}; AR₂ = Accumulation ratio = AUC_{0-tau, dose 5} / AUC_{0-tau, dose 1}

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

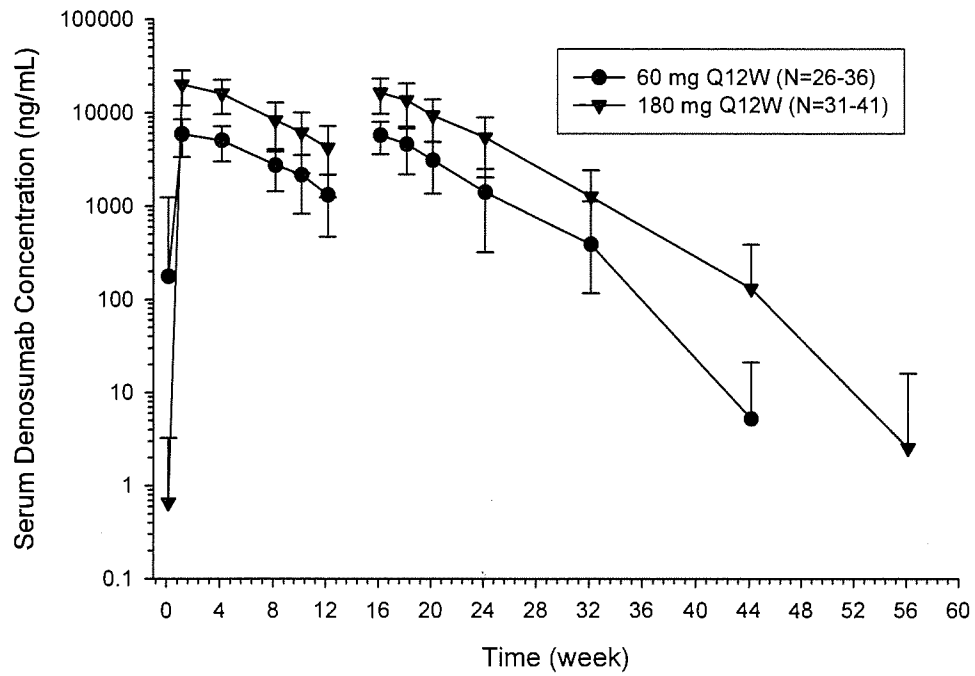


図 2-21 デノスマブを 60 及び 180 mg Q12W で反復皮下投与後の血清中デノスマブ濃度
—時間プロファイル (平均値 ± SD) (試験 20040113)

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

表 2-4 デノスマブを 60 及び 180 mg Q12W で反復皮下投与後の薬物動態パラメータ（平均値、SD）（試験 20040113）

		Q12W Dosing							
Dose Group		Dose 1				Dose 2			
		T _{max} (day)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·day/mL)	t _{1/2, β} (day)	T _{max} (day)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·day/mL)	t _{1/2, β} (day)
60 mg	N	36	36	36	35	35	35	34	34
	Mean	7.0	6170	295000	29.0	28.0	5800	280000	26.1
	SD	6.0 - 69	2640	118000	16.9	26 - 63	2290	125000	10.1
	%CV*	96.2	42.8	40.0	58.4	26.4	39.5	44.7	38.6
180 mg	N	41	41	41	41	41	41	38	37
	Mean	7.0	20800	932000	30.2	28	16700	854000	26.9
	SD	5.0 - 28	7620	373000	13.1	19 - 53	7120	380000	8.07
	%CV*	72.8	36.6	40.0	43.3	19.6	42.7	44.5	30.0

Summary statistics are presented to 3 significant figures, except for SD, which is presented to the same precision as its respective mean.

C_{max} = Maximum observed serum concentration

T_{max} = Time at which C_{max} was observed, presented as median (range), to 2 significant figures.

AUC_{0- τ} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval.

t_{1/2, β} = Beta-phase half-life

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

安全性

すべての群のほとんどの被験者で試験期間中に1件以上の有害事象が認められた（デノスマブ群 95%、ビスフォスフォネート群 95%）。有害事象の発現率と用量との関係に一定の傾向は認められなかった。デノスマブ群全体で比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群全体、ビスフォスフォネート群の順）は、悪心 nausea（22%、23%）、嘔吐 vomiting（17%、19%）、下痢 diarrhoea（17%、16%）、無力症 asthenia（16%、28%）、背部痛 back pain（14%、9%）、疲労 fatigue（13%、12%）、頭痛 headache（13%、19%）、骨痛 bone pain（12%、19%）、便秘 constipation（12%、16%）、関節痛 arthralgia（11%、30%）、貧血 anaemia（11%、5%）、及び四肢痛 pain in extremity（10%、19%）であった。デノスマブ群全体で認められたその他の有害事象の発現率はすべて 10%未満であった。治験薬との関連性のある有害事象の発現は、デノスマブ群全体で 45 名（21%）、ビスフォスフォネート群で 13 名（30%）であった。

デノスマブ群の 32 名（15%）及びビスフォスフォネート群の 8 名（19%）に死に至った有害事象が認められ、死亡の多くは病勢の進行又は進行乳癌に伴う合併症によるものであった。有害事象による中止は、両群とも 2%の被験者に認められた。重篤な有害事象の報告は、デノスマブ群（36%）とビスフォスフォネート群（35%）とで同程度であった。死に至った有害事象、有害事象による中止、又は重篤な有害事象のうち、治験薬との関連性のあるものはなかった。

低カルシウム血症又は血中カルシウム低下として有害事象が報告された被験者は、デノスマブ群全体で 4 名（2%）（30 mg Q4W 群 1 名 [2%]、180 mg Q4W 群 2 名 [5%]、180 mg Q12W 群 1 名 [2%]）及びビスフォスフォネート群で 3 名（7%）であった。これらの事象の重症度は、いずれも軽度から中等度であった。

アルブミン補正血清カルシウム値が 2.0 mmol/L（8 mg/dL）未満に低下した被験者は、デノスマブ群で 16 名（8%）、ビスフォスフォネート群で 3 名（7%）であった。血清カルシウム値が 2 mmol/L 未満となった被験者の割合は、デノスマブ 180 mg Q4W 及び Q12W 群で他のデノスマブ群よりわずかに高く（30 mg Q4W 群 1 名 [2%]、180 mg Q4W 群 6 名 [14%]、60 mg Q12W 群 4 名 [10%]、180 mg Q12W 群 5 名 [12%]）、デノスマブ 180 mg Q4W 群の 1 名のみに有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Effects: CTCAE）第 3 版のグレード 3 の低カルシウム血症が認められた。しかし、投与群内の被験者数が少ないため、結論を出すには限界がある。これらのカルシウム値の低下は一過性であり、これらの被験者でのカルシウム値の低下と有害事象との間に相関は認められなかった。血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

デノスマブに対する非中和結合抗体が 3 名に報告された（120 mg Q4W 群の 2 名及び 180 mg Q4W 群の 1 名）。これらの抗体は 2 名では一過性であり、1 名では試験の最終時点でのみ陽性であった。デノスマブに対する中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

結論

本試験の結果、uNTX/Cr がデノスマブのすべての投与群でビスフォスフォネート群と同程度まで速やかに低下し、その作用が持続していた。また、デノスマブ群とビスフォスフォネート群で、初回 SRE 発現までの期間は同程度であったことから、デノスマブは重要な臨床的効果を有することが示された。デノスマブはすべての用量で良好な忍容性を示し、カルシウム値変化の全体のプロファイルはビスフォスフォネート群と類似していた。デノスマブの血清曝露量は、デノスマブ Q4W 及び Q12W 群のいずれにおいても、ほぼ用量と比例して増加し、反復投与から得られたデータは、本剤の時間に依存しない薬物動態を示した。 $t_{1/2,\beta}$ の値もデノスマブのすべての用量で同程度であり、以前実施したデノスマブの試験で認められた値と類似していた。

2.5.2 進行がん患者を対象とした第 III 相試験（20050136、20050244、20050103）

試験 20050136、20050244、及び 20050103 から得られた重要な薬物動態及び薬力学のデータは第 3.2 項に示し、本項では、これらの試験から得られた薬物動態及び薬力学の結果について簡単に要約する。

2.5.2.1 試験 20050136

本試験は、骨転移を有する進行乳癌患者を対象として、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する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照比較試験であり、現在も継続中である。被験者は Q4W でデノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与（デノスマブ群）、又は Q4W でゾレドロン酸 4 mg（又は腎機能で補正した投与量）の静脈内投与及びデノスマブのプラセボの皮下投与（ゾレドロン酸群）を受け、約 745 名の被験者が試験期間中に少なくとも 1 回の SRE を発現し（主要解析データのカットオフ日）、その有効性と安全性の主要解析が完了するまで投与を継続した。ゾレドロン酸と比較してデノスマブの優越性が示されたため、その後 2 年間又はデノスマブが承認されるまでのどちらか早い時点まで、被験者は非盲検下でデノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与を受けており、この非盲検投与期に参加しなかった被験者は、盲検投与期での治験薬投与後に 2 年間の追跡調査を実施中である。本承認申請資料には、主要盲検投与期（最初の被験者の組み入れ日から主要解析データのカットオフ日まで）及び全盲検投与期（最初の被験者の組み入れ日から延長盲検投与期の終了日まで）から得られたデータを含めた。薬物動態のサブスタディーに参加した被験者集団は、盲検投与期の治験薬投与終了までの期間に薬物動態用の少数サンプリング（sparse sampling）を実施した。薬力学及び薬物動態の結果は、下記に簡単に記載し、本試験の要約はモジュール 2.7.3 に記載する。

主要盲検投与期の薬物動態解析対象集団は 92 名であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディーに参加し、デノスマブを 1 回以上投与され、血清中デノスマブ濃

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

度の有効な測定値が1点以上存在する被験者とした。1ヵ月（第5週）時点で、血清中デノスマブ濃度の平均値は9660 ng/mLであった。血清中トラフ濃度に基づく曝露量は予想どおり増加し、投与6ヵ月（第25週）後に約2倍の血清中濃度（平均値: 20700 ng/mL）が認められた。投与6～24ヵ月（第25週～第97週）後に得られた血清中トラフ濃度の平均値は同程度であり（範囲: 20700～23000 ng/mL）、時間に依存しない薬物動態を示した。全盲検投与期の結果はこれらと一貫した結果を示した（試験 20050136 延長盲検投与期の治験総括報告書）。

主要盲検投与期では、デノスマブを3ヵ月間投与した後の骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び BSAP）の低下率は、ゾレドロン酸と比較して大きかった（ $p < 0.0001$ ）。第13週でのuNTX/Crの変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-80%（-89%, -57%）、ゾレドロン酸群で-68%（-81%, -40%）であった。第13週でのBSAP変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-44%（-56%, -29%）、ゾレドロン酸群で-37%（-51%, -20%）であった。全盲検投与期の結果はこれらと一貫した結果を示した（試験 20050136 延長盲検投与期の治験総括報告書）。

本試験は日本を含む国際共同試験であり、骨転移を有する日本人の乳癌患者69名がデノスマブ群に組み入れられ、このうち40名が薬物動態サブスタディーに参加した。日本人における薬物動態及び薬力学の概要は、第3.6.4項及び第3.7.1.5項に記載した。

2.5.2.2 試験 20050244

本試験は、骨転移を有する進行がん（乳癌及び前立腺癌を除く）又は溶骨性病変を有する多発性骨髄腫を対象として、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する、第III相、無作為化、二重盲検、実薬対照比較試験であり、現在も継続中である。被験者はQ4Wでデノスマブ120 mgの皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与（デノスマブ群）、又はQ4Wでゾレドロン酸4 mg（又は腎機能で補正した投与量）の静脈内投与及びデノスマブのプラセボの皮下投与（ゾレドロン酸群）を受け、約745名の被験者が試験期間中に少なくとも1回のSREを発現し（主要解析データのカットオフ日）、その有効性と安全性の主要解析が完了するまで投与を継続した。被験者は現在、盲検投与期での治験薬投与後の2年間の追跡調査を実施中である。本承認申請資料には、主要盲検投与期（最初の被験者の組み入れ日から主要解析データの cutoff 日まで）及び全盲検投与期（最初の被験者の組み入れ日から延長盲検投与期の終了日まで）から得られたデータを含めた。薬物動態のサブスタディーに参加した被験者集団は、盲検投与期の治験薬投与終了までの期間に薬物動態用の少数サンプリング（sparse sampling）を実施した。薬力学及び薬物動態の結果は、下記に簡単に記載し、本試験の要約はモジュール 2.7.3 に記載する。

主要盲検投与期の薬物動態解析対象集団は、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、及び他の固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）の被験者73名であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディーに参加し、デノスマブを1回以上投与され、血清中デノスマブ濃度

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

の有効な測定値が1点以上存在する被験者とした。1ヵ月（第5週）時点で、血清中デノスマブ濃度の平均値は6870 ng/mLであった。血清中トラフ濃度に基づく曝露量は予想どおり増加し、投与12ヵ月（第49週）後に約2.8倍の血清中濃度（平均値: 19100 ng/mL）が認められた。投与6ヵ月（第25週）後と投与12ヵ月（第49週）後に得られた血清中トラフ濃度の平均値は15%未満の差であり、時間に依存しない薬物動態を示した。全盲検投与期の結果はこれらと一貫した結果を示した（試験 20050244 延長盲検投与期の治験総括報告書）。

主要盲検投与期では、デノスマブを3ヵ月間投与した後の骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び BSAP）の低下率は、ゾレドロン酸と比較して大きかった（ $p < 0.0001$ ）。第13週での uNTX/Cr の変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-76%（-88%, -56%）、ゾレドロン酸群で-65%（-80%, -35%）であった。第13週での BSAP 変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-37%（-51%, -18%）、ゾレドロン酸群で-29%（-44%, -11%）であった。全盲検投与期の結果はこれらと一貫した結果を示した（試験 20050244 延長盲検投与期の治験総括報告書）。

2.5.2.3 試験 20050103

本試験は、骨転移を有するホルモン不応性（去勢抵抗性）の男性前立腺癌患者を対象として、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する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対象比較試験であり、現在も継続中である。被験者は Q4W でデノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与（デノスマブ群）、又は Q4W ゾレドロン酸 4 mg（又は腎機能で補正した投与量）の静脈内投与及びデノスマブのプラセボの皮下投与（ゾレドロン酸群）を受け、約 745 名の被験者が試験期間中少なくとも1回の SRE を発現し（主要解析データのカットオフ日）、その有効性と安全性の主要解析が完了するまで投与を継続した。ゾレドロン酸と比較してデノスマブの優越性が示されたため、その後2年間又はデノスマブが承認されるまでのどちらか早い時点まで、被験者は非盲検下でデノスマブ 120 mg の皮下投与を受けており、この非盲検投与期に参加しなかった被験者は、盲検投与期での治験薬投与後に2年間の追跡調査を実施中である。本承認申請資料には、主要盲検投与期（最初の被験者の組み入れ日から主要解析データのカットオフ日まで）から得られたデータを含めた。薬物動態のサブスタディに参加した被験者集団は、盲検投与期の治験薬投与終了までの期間に薬物動態用の少数サンプリング（sparse sampling）を実施した。薬力学及び薬物動態の結果は、下記に簡単に記載し、本試験の要約はモジュール 2.7.3 に記載する。

主要盲検投与期の薬物動態解析対象集団は82名であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディに参加し、デノスマブを1回以上投与され、血清中デノスマブ濃度の有効な測定値が1点以上存在する被験者とした。1ヵ月（第5週）時点で、血清中デノスマブ濃度の平均値は7190 ng/mLであった。血清中トラフ濃度に基づく曝露量は予想どおり増加し、投与6ヵ月（第25週）後に約2倍の血清中濃度（平均値: 16400 ng/mL）が認

2.7.2 臨床薬理の概要

デノスマブ

められた。投与 6～24 ヶ月（第 25 週～第 97 週）後に得られた血清中トラフ濃度の平均値は同程度であり（範囲: 16100～17700 ng/mL）、時間に伴って変動しないデノスマブの薬物動態学的性質と一致した。

主要盲検投与期では、デノスマブを 3 ヶ月間投与した後の骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び BSAP）の低下率は、ゾレドロン酸と比較して大きかった（ $p < 0.0001$ ）。第 13 週での uNTX/Cr の変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-84%（-92%, -66%）、ゾレドロン酸群で-69%（-83%, -43%）であった。第 13 週での BSAP 変化率（中央値）（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-35%（-54%, -3%）、ゾレドロン酸群で-27%（-47%, +16%）であった。

なお、20●●年●●月●●日現在、延長盲検投与期は継続中である。

2.6 申請する適応症以外の進行がん患者での薬物動態及び薬力学情報を与える試験

本承認申請資料には、骨転移を有する進行がん患者における SRE 発現予防の適応症以外に関連する 2 試験（20040215 及び 20050134）の薬物動態及び薬力学のデータを含め、全面開示を目的にそれらを要約する。試験 20040215 は、20●●年●●月●●日現在で進行中の再発又は切除不能な巨細胞腫が組織学的に確認された患者を対象としたデノスマブの非盲検、単一群、第 II 相試験である。本試験では、主要解析期（35 名の被験者で 25 週間の治療が完了）が終了している。試験 20050134 は、20●●年●●月●●日現在で進行中の再発性又はプラトー期の多発性骨髄腫の患者を対象とした、第 II 相、非盲検、非比較、プルーフオブコンセプト試験である。本試験では、主要解析期（すべての被験者で少なくとも 6 サイクルの化学療法が完了）が終了している。これら 2 試験の要約は、モジュール 2.7.4 を参照。

両試験ともデノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与を行い、1 サイクル目の第 8 日及び第 15 日に追加負荷投与した。これら 2 試験の結果から、すべての被験者集団でデノスマブの薬物動態プロファイル及び薬力学プロファイルは類似していることが示された。負荷投与方法で予想されるように、血清中トラフ濃度に基づくデノスマブの曝露量は増加した。また、定常状態での血清中デノスマブ濃度（トラフ値）は、経時的に変化せず、反復投与でも変化は認められず、時間に依存しない薬物動態を示した。デノスマブ投与により、巨細胞腫患者及び多発性骨髄腫患者（再発性及びプラトー期）で、骨代謝マーカーの変化を指標とした骨吸収抑制作用（試験 20040215: uNTX/Cr、血清 CTX1、BSAP、オステオカルシン、TRAP 5b、試験 20050134: 血清 CTX1、BSAP）が効果的に認められた。