

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 目次

1. 医薬品への曝露 .....	12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 .....	13
1.1.1 デノスマブ臨床開発プログラムの概要 .....	13
1.1.2 安全性評価計画の概要 .....	17
1.1.3 試験結果の要約 .....	22
1.2 全般的な曝露状況 .....	22
1.2.1 原薬製造施設別の曝露状況 .....	26
1.2.2 年齢別の曝露状況 .....	26
1.2.3 性別の曝露状況 .....	27
1.2.4 人種/民族別の曝露状況 .....	27
1.2.5 腎機能障害の程度別の曝露状況 .....	28
1.2.6 進行がん患者を対象とした第III相試験での曝露状況 .....	29
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 .....	37
2. 有害事象 .....	45
2.1 有害事象の解析 .....	45
2.1.1 比較的良好に見られる有害事象 .....	49
2.1.2 死亡 .....	73
2.1.3 その他の重篤な有害事象 .....	84
2.1.4 その他の重要な有害事象 .....	100
2.1.4.1 低カルシウム血症 .....	101
2.1.4.2 顎骨壊死 (ONJ) .....	103
2.1.4.3 感染症 .....	106
2.1.4.4 悪性腫瘍 .....	111
2.1.4.5 過敏症と関連する可能性のある有害事象 .....	123
2.1.4.6 湿疹 .....	125
2.1.4.7 アンドロゲン除去療法 (ADT) 中の前立腺癌男性における白内障 .....	126
2.1.4.8 急性期反応と関連する可能性のある有害事象 .....	127
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 .....	127
2.1.5.1 心血管系事象に関する特異的評価 .....	128
2.1.5.2 腎毒性と関連する可能性のある有害事象に関する特異的評価 .....	131
2.1.6 長期曝露の安全性 .....	134
2.2 個別有害事象の文章による説明 .....	144
3. 臨床検査値の評価 .....	144
3.1 アルブミン補正血清カルシウム値 .....	145
3.2 リン .....	147

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

3.3	血清クレアチニン	148
3.4	クレアチンクリアランス	149
3.5	抗デノスマブ抗体形成	149
3.6	その他の全臨床検査パラメータ	150
4.	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	152
4.1	バイタルサイン	152
4.2	心電図評価	152
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	154
5.1	内因性要因	154
5.1.1	部分集団解析の安全性の結果	154
5.1.2	腎機能障害患者での安全性解析	158
5.1.3	デノスマブの用量選択の評価	162
5.1.4	その他の疾患でのデノスマブの安全性	162
5.1.4.1	閉経後骨粗鬆症患者	162
5.1.4.2	ホルモン抑制療法による骨量減少患者	164
5.1.4.3	多発性骨髄腫患者	166
5.1.4.4	巨細胞腫患者	167
5.1.4.5	ホルモン不応性（去勢抵抗性）の前立腺癌患者	167
5.1.4.6	関節リウマチ患者	168
5.2	外因性要因	168
5.2.1	実施地域別の安全性評価	168
5.2.2	原薬製造施設別の安全性評価	169
5.3	薬物相互作用	170
5.4	妊娠及び授乳時の使用	171
5.5	過量投与	172
5.6	薬物乱用	172
5.7	離脱症状及び反跳現象	172
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	173
6.	市販後データ	173
7.	付録	174

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 要約

#### 臨床安全性の要約と主たる結論

デノスマブは、RANK リガンド (RANK ligand: 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性のヒト 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、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)  $\alpha$ 、TNF $\beta$ 、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、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。

がん患者、健康被験者、及び腎障害患者を対象とした 18 件の臨床試験 (図 1-2) に基づいて、広くデノスマブの安全性を評価した。

本モジュールでは、進行がん患者を対象とした 3 つの第 III 相試験の評価に用いた申請用量である 120 mg (バイアル製剤) の 4 週間に 1 回 (Q4W) 皮下投与の安全性データを中心にまとめた。これには、進行乳癌 (試験 20050136: 被験者 2033 名 [デノスマブ 1020 名、ゾレドロン酸 1013 名])、他の固形癌又は多発性骨髄腫 (試験 20050244: 被験者 1756 名 [デノスマブ群 878 名、ゾレドロン酸群 878 名])、及び進行前立腺癌 (試験 20050103: 被験者 1888 名 [デノスマブ 943 名、ゾレドロン酸 945 名]) の患者を対象とする 3 つのピボタル第 III 相試験が含まれる。このうち、試験 20050136 は日本が参加した国際共同試験であり、日本から参加した被験者数は 136 名 (デノスマブ群 69 名、ゾレドロン酸群 67 名) であった。第 III 相試験で用いたゾレドロン酸の用法・用量は 4 mg Q4W とし、腎機能に応じて調節した。

安全性データの併合解析には Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set を使用した。これには、3 つのピボタル第 III 相試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 (デノスマブ群 2841 名、ゾレドロン酸群 2836 名) が含まれており、デノスマブの曝露人年は 3096.3 人・年、ゾレドロン酸の曝露人年は 3045.6 人・年であった。

約 5700 名の本承認申請の 3 つのピボタル第 III 相試験の結果から、デノスマブの安全性に関して、以下の結論を得た。

- 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を示した。
  - 有害事象の発現率 (デノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%)、重篤な有害事象の発現率 (56.3%、57.1%)、死に至った有害事象の発現率 (28.7%、29.0%)、重症度グレード 3~5 の有害事象の発現率 (70.4%、70.8%) は投与群間で類似しており、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率 (12.4%、13.1%)、試験の中止に至った有害事象の発現率 (9.5%、9.9%) も同様に投与群間で類似していた。
  - 全生存期間 (ハザード比 0.99 [95% CI: 0.91, 1.07])、全病勢の進行までの期間 (死亡

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

を除く) (ハザード比 1.02 [95% CI: 0.95, 1.08])、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を含む) (ハザード比 1.02 [95% CI: 0.96, 1.08])、骨における病勢の進行までの期間 (ハザード比 0.96 [95% CI: 0.88, 1.04]) は、いずれもデノスマブ群及びゾレドロン酸群で類似していた。

- 進行固形癌 (乳癌及び前立腺癌を除く) 患者及び多発性骨髄腫患者を対象とした試験 20050244 では、全生存期間は投与群間で類似していた (ハザード比 0.95 [95% CI: 0.83, 1.08])。層別化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に良好な全生存期間を示し (ハザード比 0.79 [95% CI: 0.65, 0.95], n = 702)、多発性骨髄腫ではゾレドロン酸群に良好な全生存期間を示した (ハザード比 2.26 [95% CI: 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 1.08 [95% CI: 0.90, 1.30], n = 894)。これら 3 つの癌種別の結果は追加解析によるものであり、生存予後因子や抗悪性腫瘍治療に関して特別な無作為化コントロールを行っていないため、全生存期間について癌種別に論じることはできない。

デノスマブの臨床開発計画では、骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、又はモノクローナル抗体投与に対する反応性に関連する可能性のある有害事象、並びに過去に実施したデノスマブの臨床試験結果を考慮し、いくつかの有害事象カテゴリーに分類して、別途集計した。以下にその結果の要約を記載する。

- 低カルシウム血症は、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ため、以下に要約した。低カルシウム血症は、ゾレドロン酸群と比較しデノスマブ群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 ヶ月以内に発現した。いずれの投与群においても、血清カルシウム値 (中央測定) の低下は一時的であった。血清カルシウム値のベースラインからの低下 (中央値) は、いずれの測定時点においても約 5%以内であり、80%を超える被験者で、治療期間中の測定値が 8 mg/dL 以上であった。アルブミン補正血清カルシウム値のグレード 3 又は 4 の低下が認められた被験者は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群で、それぞれ、約 3%及び 1%であった (ピボタル第 III 相試験では、カルシウムとビタミン D の補充を強く推奨した)。
- ビスフォスフォネート製剤で治療された患者では、顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) の発現が報告されており、機序の一つとして、骨代謝の抑制が挙げられている。このため、ONJ については、あらかじめ規定した標準的な基準を用いて、盲検下で独立判定委員会が評価を行った。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、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

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

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、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、及び抜歯）、骨切除が必要とされた被験者は少なかった（デノスマブ群3名、ゾレドロン酸群1名）。2017年12月31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。

- 閉経後骨粗鬆症を対象としたプラセボ対照試験では、重篤な感染症、特に、皮膚感染症の発現に差が認められた。このため、感染症及び皮膚感染症の発現について、別途集計した。進行がん患者を対象としたピボタル第III相試験では、感染症（デノスマブ群43.4%、ゾレドロン酸42.9%）及び重篤な感染症（11.6%、10.9%）の発現率は投与群間で類似していた。皮膚感染症（デノスマブ群3.0%、ゾレドロン酸2.7%）及び重篤な皮膚感染症（0.9%、0.7%）の発現率は低く、投与群間で類似していた。
- 新規原発性悪性腫瘍の発現率は投与群間で類似していた（デノスマブ群1.0%、ゾレドロン酸群0.6%）。ほとんどの場合、1事象ずつの発現であり、新規原発性悪性腫瘍の種類に明らかな傾向はなかった。
- アテローム性動脈硬化におけるオステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）/RANK/RANKL経路の役割は明らかではない。閉経後骨粗鬆症を対象としたプラセボ対照試験において、広範な心血管系データの評価を行った結果、デノスマブ投与による心血管系リスクの増加は認められていない。心血管系事象に関して慎重に評価を行った結果、心血管系の有害事象の発現は、投与群間で類似していた。
  - － 心臓障害の発現率は両投与群とも13.4%であり、重篤な心臓障害は、デノスマブ群7.1%、ゾレドロン酸群6.8%であった。これらの事象を精査した結果、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで心血管系リスクが上昇する所見は認められなかった。
  - － 血管障害の発現率はデノスマブ群20.4%、ゾレドロン酸群21.0%であり、重篤な血管障害は、それぞれ3.3%、3.9%であった。
- 閉経後骨粗鬆症を対象としたプラセボ対照試験では、湿疹の発現に差が認められた。このため、湿疹の発現について、別途集計した。湿疹の発現率はデノスマブ群1.9%、ゾレドロン酸群1.6%であった。
- アンドロゲン抑制療法（androgen-deprivation therapy: ADT）を受けている男性前立腺癌患者を対象としたプラセボ対照試験では、白内障の発現に差が認められた。このため、白内障の発現について、別途集計した。白内障の発現率は、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（デノスマブ群0.4%、ゾレドロン酸0.5%）及び3つのピボタル第III相試験の併合解析（0.5%、0.7%）のいずれにおいても類似していた。
- 進行がん患者では、様々な原因（化学療法、抗生物質など）により腎合併症を発現する頻度が高い（Launey-Vacher et al, 2008、Cimino et al, 1987、Ries and Klastersky, 1986）。ピ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

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る (Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010、Aredia<sup>®</sup>, 2008、アレディア<sup>®</sup>, 2010)。デノスマブは、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、また、非臨床及び臨床試験において、腎機能に対する作用は確認されていない。ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与との関連が知られている腎毒性のリスク (Zometa<sup>®</sup>, 2009a、Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010、Aredia<sup>®</sup>, 2008、アレディア<sup>®</sup>, 2010) を最小化するために、ピボタル第 III 相試験では、ゾレドロン酸の添付文書 (Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010) に従い、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者を対象から除外した。また、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よって用量を調節した。さらに、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。ゾレドロン酸の腎毒性を最小化するために、これらの対応を行ったものの、以下の結果が得られた。

- 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 9.2%に対し、ゾレドロン酸群 11.8%に認められた。特に、ベースラインのクレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 以下の被験者では、腎毒性と関連する可能性のある有害事象がデノスマブ群 16.9%に対し、ゾレドロン酸群 24.7%に認められた。
- デノスマブ群と比較しゾレドロン酸群では、治験薬投与後の血清クレアチニン値の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレードが 1 から 4 であった被験者が多く (デノスマブ群 17.0%、ゾレドロン酸群 20.9%)、また、ベースラインのクレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 以上から 60 mL/min 未満に低下した被験者の割合は、デノスマブ群 18.2%に対し、ゾレドロン酸群 21.3%であった。
- 急性期反応 (インフルエンザ様症候群) は、ゾレドロン酸の副作用として知られているが (Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010)、デノスマブ投与では想定されていない。治験薬投与開始後 3 日以内に発現した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 8.7%に対し、ゾレドロン酸 20.2%に認められた。

本承認申請に含めた 18 試験から得られたその他の安全性の結論を以下に要約する。

- 第 II 相試験 20040114 の結果、ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与未治療でデノスマブ 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デノスマブ投与に移行した被験者における安全性プロファイルは類似していた。
- 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。本承認申請に含めた臨床試験で抗体検査を行った 3508 名のデノスマブ投与を受けた被験者のうち、抗デノスマブ抗体陽性の発現率は 0.4%であり、抗体発現は一時的であった。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。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

また、試験 20050136 及び 20050244 の延長盲検投与期（主要解析までの期間以降約 4 ヶ月間盲検投与継続）から得られた結果は、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の結果と一致しており、骨病変を有する進行がん患者に対するデノスマブの安全性プロファイルは、曝露の増加によって変化しないことが示された。

本モジュールでは、欧米で別途既提出の閉経後骨粗鬆症（PMO）及びホルモン抑制療法（HALT）による骨量減少に関する製造販売承認申請（以下、「骨量減少に関する製造販売承認申請」とする）に含まれる約 13000 名の被験者の安全性データも参考に示した。これらのデータは、PMO 及び HALT を対象とした患者集団におけるデノスマブ 60 mg 6 ヶ月に 1 回投与と主にプラセボ又は経口ビスフォスフォネート製剤とを比較した安全性プロファイルを示しており、閉経後骨粗鬆症及びホルモン抑制療法に伴う骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4（以下、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4）として本申請資料に添付した。

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、発現率は低く、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。

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。日本人被験者の安全性の結論を以下に要約する。

- 日本人被験者においても、デノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与の忍容性は良好であった。有害事象の発現率（デノスマブ群 97.1%、ゾレドロン酸群 100%）、重篤な有害事象の発現率（40.6%、40.3%）、死に至った有害事象の発現率（8.7%、10.4%）、重症度グレード 3～5 の有害事象の発現率（50.7%、55.2%）は投与群間で類似しており、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（5.8%、7.5%）、試験の中止に至った有害事象の発現率（1.4%、3.0%）も同様に投与群間で類似していた。また、治

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

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（デノスマブ群 43.5%、ゾレドロン酸群 71.6%）、治験薬との関連性がある重篤な有害事象（7.2%、3.0%）、治験薬との関連性がある治験薬の投与中止に至った有害事象（1.4%、4.5%）、及び治験薬との関連性がある試験の中止に至った有害事象（0%、1.5%）は、いずれの投与群においてもわずかであった。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。

- 日本人被験者においても、全生存期間、全病勢の進行までの期間、骨における病勢の進行までの期間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）。
- 日本人被験者における低カルシウム血症の発現は、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、グレード 3 以上の低カルシウム血症は、デノスマブ群 2 名（2.9%）及びゾレドロン酸群 4 名（6.0%）に認められた。
- 日本人被験者においても、デノスマブ群 1 名（1.4%）、ゾレドロン酸群 1 名（1.5%）に ONJ が発現した。
- 日本人被験者においても、感染症の発現率（デノスマブ群 60.9%、ゾレドロン酸群 74.6%）、重篤な感染症の発現率（5.8%、4.5%）に両群間で大きな違いは認められなかった。皮膚感染症の発現はデノスマブ群 1 名（1.4%）、ゾレドロン酸群 6 名（9.0%）であり、重篤な皮膚感染症は認められなかった。
- 日本人被験者において、いずれの投与群においても、新規原発性悪性腫瘍の発現は認められなかった。
- 日本人被験者における心臓障害の発現は、デノスマブ群 9 名（13.0%）、ゾレドロン酸群 4 名（6.0%）に認められ、血管障害の発現は、デノスマブ群 12 名（17.4%）、ゾレドロン酸群 21 名（31.3%）に認められた。このうち、重篤な心臓障害及び血管障害の発現は、それぞれ、デノスマブ群 3 名（4.3%）及びゾレドロン酸 0 名（0%）、デノスマブ群 0 名（0%）及びゾレドロン酸群 1 名（1.5%）であった。
- 日本人被験者においても、湿疹の発現率（デノスマブ群 11.6%、ゾレドロン酸群 14.9%）に両群間で大きな違いは認められなかった。
- 日本人被験者における腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現は、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。治験薬投与後の血清クレアチニン値が CTCAE グレード 1~4 であった割合は、デノスマブ群 30.4% 及びゾレドロン酸群 38.8% であった。
- 日本人被験者においても、投与開始後 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ゾレドロン酸群（38.8%）がデノスマブ群（11.6%）に比べ高かった。

以上のように、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

#### 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

えられた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 略号の一覧

略号又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
AC	advanced cancer	進行がん
A所*	製造所A（英名）*	製造所A（和名）*
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン抑制療法
ALT	alanine amino transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate amino transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C所*	製造所C（英名）*	製造所C（和名）*
B所*	製造所B（英名）*	製造所B（和名）*
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨特異的アルカリホスファターゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C反応性たん白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects	有害事象共通用語基準
CTXI	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-1
DBE	double-blind extension	延長盲検投与期
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸臨床腫瘍研究グループ
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCT	giant cell tumor	巨細胞腫
HALT	hormone ablation therapy	ホルモン抑制療法
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
IAS	integrated analysis of safety	併合安全性解析
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iPTH	intact parathyroid hormone	（血清中）インタクト副甲状腺ホルモン（インタクト PTH）
iSAP	integrated statistical analysis plan	併合統計解析計画
kD	kilodalton	キログルトン
Kd	dissociation constant	解離定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
PMO	postmenopausal osteoporosis	閉経後骨粗鬆症
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
Q6M	once every 6 months	6 ヶ月間に 1 回
Q4W	once every 4 weeks	4 週間に 1 回
Q12W	once every 12 weeks	12 週間に 1 回
qSAP	quantitative statistical analysis plan	定量的統計解析計画

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

略号又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SRE	skeletal-related event(s)	骨関連事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand	TNF 関連アポトーシス誘発リガンド
TRAP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b

## デノスマブ

## 1. 医薬品への曝露

## 骨病変を有する進行がん

骨転移は、全世界で 150 万人以上、日本においても 10~20 万人のがん患者に発症しており (Coleman and Brown, 2005、厚生労働省がん研究助成金. がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編, 2004)、前立腺癌、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)。また、多発性骨髄腫患者は、びまん性の骨溶解と多数の溶骨性病変を特徴とする骨髄腫骨病変 (発現率 95%~100%) を有する (Coleman 1997)。骨転移は、生活に支障を来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／便秘、及び麻痺に至る可能性のある脊髄圧迫がある。

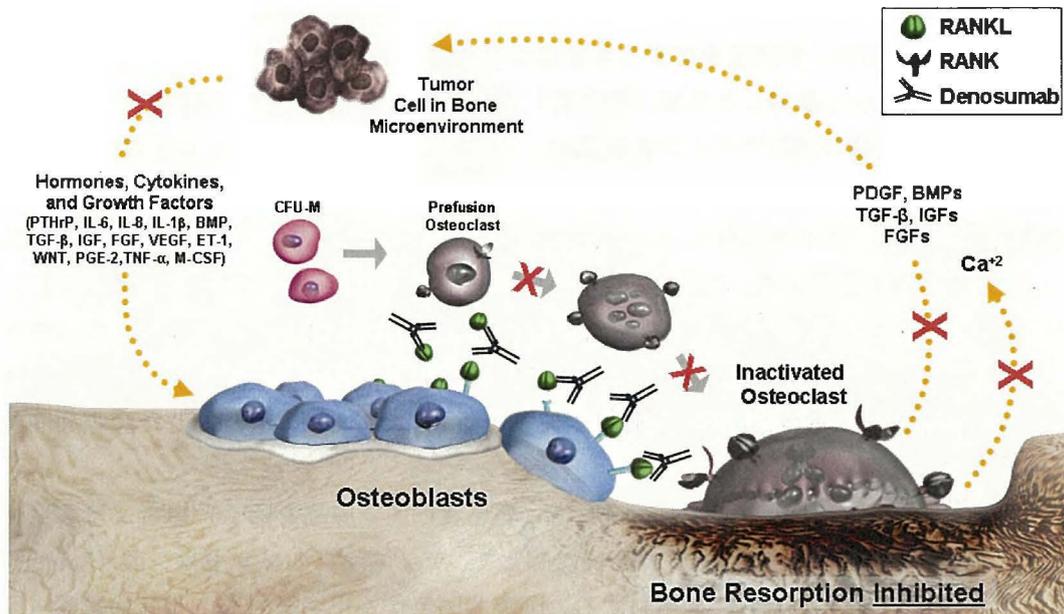
骨転移の基礎病態生理では、原発の癌種及びその放射線画像に関わらず、破骨細胞の活性が亢進し、局所で骨リモデリングの速度が病的に上昇している (Roodman, 2004、Yonou et al, 2004)。破骨細胞活性の亢進は、組織学的にも (Roudier et al, 2008)、血清中の骨吸収マーカーの上昇によっても確認できる (Demers et al, 2003)。この骨吸収マーカーの上昇によって示される骨吸収の亢進は、重大な骨関連合併症に対する予後の悪化と関連することが報告されている (Coleman et al, 2005)。

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性のたんぱく質として存在する (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 阻害剤は腫瘍による骨破壊を完全に阻止し、腫瘍の骨への進展を有意に低下させた (Canon et al, 2008、Roodman and Dougall, 2008、Zhang et al, 2003、Zhang et al, 2001)。腫瘍が誘導する骨破壊の過程では RANKL が中心的な役割を果たすため、RANKL を阻害することによって、ビスフォスフォネート製剤よりも病的骨吸収を強く抑制する可能性がある (Morony et al, 2005)。

デノスマブは RANKL に結合することで、RANK の活性化を抑え、破骨細胞の形成、活性化、及び生存を抑制する (図 1-1)。その結果、骨吸収及び腫瘍による骨破壊が減少する。このように、デノスマブは、新規で特異的な作用機序を有することから、骨病変を有する進行がん患者を対象に、SRE (病的骨折、脊髄圧迫、骨への放射線治療、又は骨に対する外科的処置) に対する効果を検討する臨床試験を実施した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 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  $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ , TNF  $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor; WNT = wingless-type protein-1

Source: Adapted from Clezardin and Teti, 2007

図 1-1 デノスマブの作用機序

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 1.1.1 デノスマブ臨床開発プログラムの概要

北南米、欧州、及びオーストラリアや日本を含むその他の地域で、2011年11月から2012年12月に実施した18件の臨床試験結果（評価資料15試験、参考資料3試験）を用いて、デノスマブの安全性を評価した（試験の詳細はモジュール5.2に示す）。これらの試験は、進行がん患者（3つのピボタル第III相試験より約5700名、そのうち、日本から参加した日本人被験者数:136名）、健康被験者、及び腎障害患者を対象として実施した。評価資料とした15試験のうち、3つのピボタル第III相試験を含む7試験は、デノスマブのSRE発現遅延又は抑制効果を検討する試験として、骨病変を有する進行がん患者を対象に実施した。また、8試験は、デノスマブの初期有効性及び初期忍容性に加えて、生物薬剤学的及び臨床薬理学的情報を得る試験として実施した。参考資料である3試験は本承認申請の適応とは別の患者集団を対象とした試験である（それぞれ、多発性骨髄腫患者の治療、巨細胞腫患者の治療、及び骨転移発現リスクが高いホルモン不応性前立腺癌患者における骨転移の抑制）。本承認申請に用いたデノスマブの臨床試験の概要を図1-2に示す。このうち、健康被験者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験20030164、骨転移を有する乳癌患者を対象に薬物動態及び忍容性を検討した試験20040176は、日本で実施した。また、骨転移を有する乳癌患者を対象とした第III相検証試験である試験20050136は日本が参加した国際共同試験である。本データ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

パッケージにおける外国人試験成績を本承認申請に利用することの妥当性の根拠の一つとして、本モジュールでは、骨転移を有する乳癌患者を対象とした試験 20050136 における日本人被験者集団（日本から参加した日本人被験者）の成績が、本試験全体の成績と一貫していることを示す。各試験の試験デザインの詳細は、モジュール 5.2「臨床試験一覧表」及びモジュール 2.7.6 に示す。

本承認申請では、以下の重要な 3 つの実薬対照第 III 相試験（20050136、20050244、及び 20050103）を中心に記述する。また、この 3 つの試験を本モジュールの併合解析に使用した。

- 試験 20050136: 骨転移を有する乳癌患者を対象に、初回 SRE の発現に関して、デノスマブのゾレドロン酸（Zometa<sup>®</sup>、ゾメタ<sup>®</sup>）に対する非劣性を検討する、国際共同無作為化実薬対照二重盲検試験（評価可能被験者数 n = 2033: 日本も参加した国際共同試験 [日本人被験者数 n = 136]）
- 試験 20050244: 骨転移を有する固形癌（乳癌及び前立腺癌を除く）患者又は多発性骨髄腫患者を対象に、初回 SRE の発現に関して、デノスマブのゾレドロン酸（Zometa<sup>®</sup>、ゾメタ<sup>®</sup>）に対する非劣性を検討する、国際共同無作為化実薬対照二重盲検試験（評価可能被験者数 n = 1756）
- 試験 20050103: 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に、初回 SRE の発現に関して、デノスマブのゾレドロン酸（Zometa<sup>®</sup>、ゾメタ<sup>®</sup>）に対する非劣性を検討する、国際共同無作為化実薬対照二重盲検試験（評価可能被験者数 n = 1888）

ゾレドロン酸は、最も強力なビスフォスフォネート製剤で（Gutta and Louis, 2007）、デノスマブの臨床試験で評価対象とするすべての癌種に対して広く適応を有しており、進行がん患者に対して最もよく処方されるビスフォスフォネート静脈内投与製剤であるため、対照薬として選定した。デノスマブの臨床試験では、評価項目の定義、統計手法、被験者集団、及びゾレドロン酸の用法・用量について、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験と同様の設定とし、規制当局からの助言にも合致する計画とした。ゾレドロン酸では、承認申請時に、骨転移又は骨髄腫骨病変を有する約 3300 名の患者（進行乳癌、前立腺癌、その他の固形癌、及び多発性骨髄腫）を対象に、SRE の発現抑制を検討する 4 つの臨床試験（Novartis 010、011、039、及び 1501）が実施された（Kohno et al, 2005、Rosen et al, 2003、Saad et al, 2002、Rosen et al, 2001）。これらの試験では、投与期間は 9～15 ヶ月間に固定され、対照薬には、対象となる癌種に対する承認薬の有無に応じて、プラセボ又は実薬（パミドロン酸）が用いられた。これらの試験では、ゾレドロン酸の用量として 4 mg と 8 mg が用いられたが、8 mg は腎毒性のため中止され、4 mg のみが承認された（Zometa<sup>®</sup>, 2009a、Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010）。このため、デノスマブのピボタル第 III 相試験ではゾレドロン酸の 4 mg を用いた。

本資料では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation: ICH）ガイドライン（M4E）に従いデータを取り纏めた。

デノスマブの第 III 相試験では、外部のデータモニタリング委員会（data monitoring committee: DMC）が、非盲検下で定期的に安全性を評価することにより監視を行った。試験

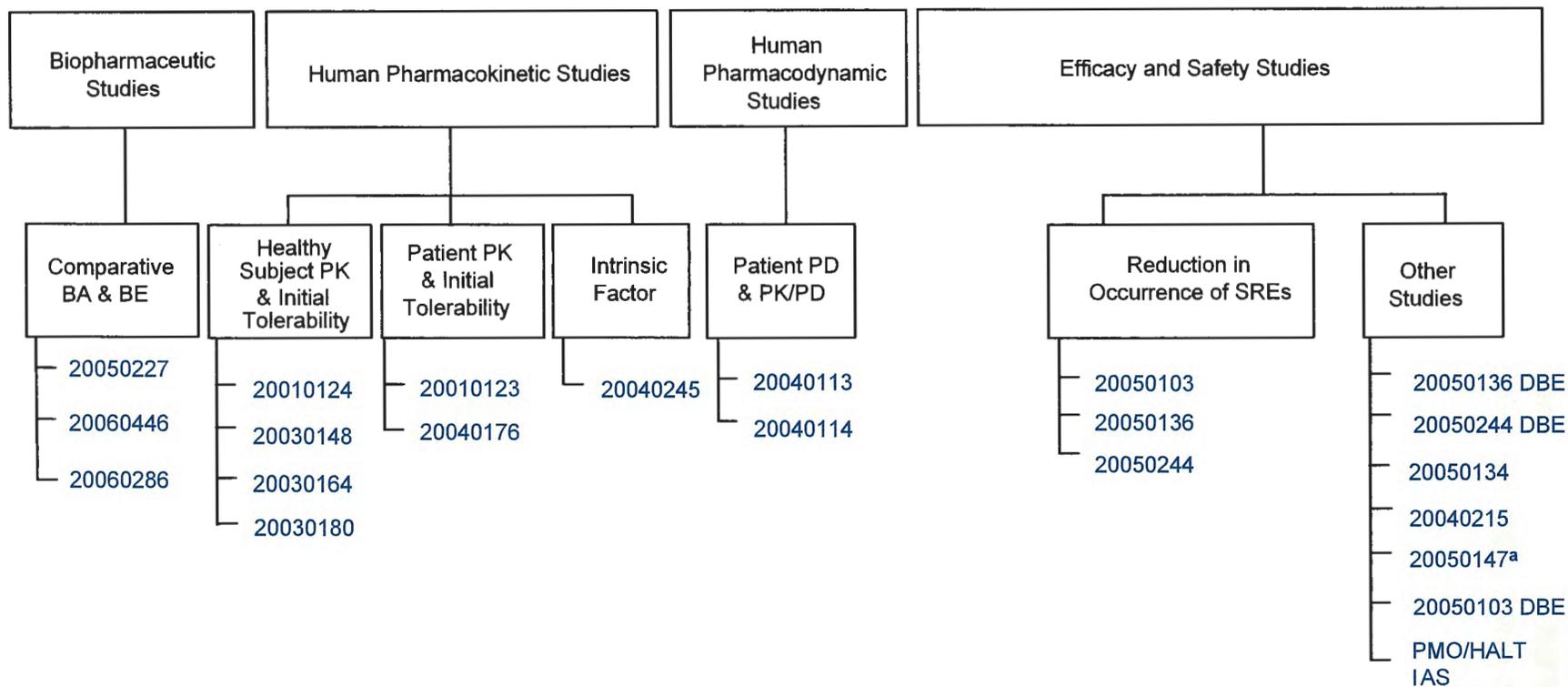
## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

20050136 に参加した日本人被験者についても同じ DMC による安全性の監視が行われた。DMC 会議の議事録及び最新の DMC 手順書をモジュール 5.3.5.3 に示す。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



<sup>a</sup> blinded demographic and safety data only

BA = bioavailability, BE = bioequivalence, DBE = double-blind extension; HALT = hormone ablation therapy, IAS = integrated analysis of safety, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics, PMO = postmenopausal osteoporosis, SRE = skeletal-related event

Refer to Module 5.2 (Table of All Studies Included in This Marketing Application) for additional information on the study designs and subject populations for the above-listed studies.

日本で実施した臨床試験: 20030164、20040176

日本が参加した国際共同試験: 20050136、20050136DBE

図 1-2 本承認申請におけるデノスマブの臨床試験の構成

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 1.1.2 安全性評価計画の概要

本モジュールでは、約 5700 名の進行がん患者を対象とした 3 つのピボタル第 III 相試験 (20050136、20050244、及び 20050103) から得られた安全性データ (すなわち、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set、以下に定義を要約) を中心に、試験 20050136 における 136 名の日本人被験者の結果とともにまとめた。また、進行がん患者、健康被験者、又は腎障害患者を対象に、デノスマブの幅広い用量を投与した 15 試験から得られた安全性データについてもまとめた。18 試験の個々の詳細な安全性情報はモジュール 5 に添付したそれぞれの治験総括報告書に示した。また、併合した安全性データの解析結果はモジュール 5.3.5.3 「安全性の併合解析 (integrated analysis of safety: IAS) -進行がん (advanced cancer: AC)」に示した。

本承認申請資料の安全性解析に使用したデータ併合方法の概要を以下に簡潔に要約する。

本承認申請の安全性の解析には、ピボタル第 III 相試験の主要解析から 3 つの安全性併合データセットを用い、試験ごとに横並びで結果を示すとともに 3 試験を併合した結果を示した。各解析集団は以下のとおりである。

- Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set: 本モジュールで主に用いたデータセットである。進行がんを対象とした 3 つのピボタル第 III 相実薬対照試験 (20050136、20050244、及び 20050103) のいずれかに無作為割付され、少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての被験者を対象とした。本解析集団は各試験の主要盲検投与期のデータを含んでおり、本モジュールの主要な解析に使用した。データは、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。
- Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set: 進行がんを対象とした 3 つのピボタル第 III 相実薬対照試験 (20050136、20050244、及び 20050103) のいずれかに無作為割付されたすべての被験者を対象とした。本解析対象集団は被験者の内訳及び人口統計学的基準値の要約に使用し、実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群別に解析した。
- Exposure Analysis Set: 図 1-2 に示す 18 試験のいずれかに無作為割付されたか、もしくは組み入れられ、少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての被験者を対象とした。本解析対象集団は全曝露量の要約に使用し、実際の投与群別に解析した。試験 20050136 及び 20050244 は、試験終了日又は全盲検投与期のカットオフ日のいずれか早い方の日までのデータを含んでいる。試験 20050147 は使用可能な情報が限られていること及び依然として盲検下にあることから、この試験の曝露データは含まれていない。また、骨量減少に関する臨床試験の曝露データは、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 に示す。

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set として、試験 20050136 及び 20050244 の延長盲検投与期 (主要解析までの期間以降約 4 ヶ月間盲検投与継続) のデータについても、3 試験の主要盲検投与期のデータと併合し、より長期間のデノスマブ曝露による安全性について追加解析を行った。この解析集団は、少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての被験者を

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

対象とし、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。

また、本承認申請では、欧米で既提出の骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 も参考として添付する。これらのデータは、閉経後骨粗鬆症 (PMO) 及びホルモン抑制療法 (HALT) を対象とした約 10000 名の患者集団におけるデノスマブ 60 mg 6 ヶ月に 1 回 (Q6M) 投与の主にプラセボ又は経口ビスフォスフォネート製剤と比較した安全性プロファイルを示している。本承認申請の適応とは異なるこれらの被験者集団の安全性データは該当する項に簡潔に要約する。

今回の進行がん患者を対象とした承認申請用の安全性併合解析の統計手法は、モジュール 5.3.5.3-AC に添付した臨床的安全性の概要「併合統計解析計画 (integrated statistical analysis plan: iSAP)」に詳述する。さらに、あらかじめ策定した「定量的安全性解析計画 (quantitative statistical analysis plan: qSAP)」をモジュール 5.3.5.3-AC に示す。iSAP 第 5 項には安全性解析で使用した用語の定義について、第 6 項には解析対象集団について、第 8 項には本モジュールで用いた解析手法について記載した。本モジュールの有害事象の分析には、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA, Version 12.1) を用い、本承認申請資料のモジュール 5.3.5.3-AC に添付した「ICH 活動で作成された MedDRA ユーザーのためのガイド 医薬品副作用/有害事象および医学的・社会的背景、適応症に対する適用」の「MedDRA 用語選択: 考慮事項」に記載のコーディングガイドラインに基づいて分類した。また、別途実施した試験 20050136 に組み入れられた日本人被験者集団解析の計画書をモジュール 5 に添付した。

### 治験薬の曝露状況の解析

Exposure Analysis Set を用い、デノスマブ又はゾレドロン酸を 1 回以上投与された被験者数及びその投与期間を、試験の種類別 (第 I 相試験、第 II 相試験、進行がんを対象とした第 III 相試験、並びに他の適応症の第 II 相及び第 III 相試験)、原薬製造施設別 (製造所 C (和名) \* [製造所 C (英名) \* : C所\*] のみ、製造所 A (和名) \* [製造所 A (英名) \* : A所\*] のみ、C所\* と A所\*、又は 製造所 B (和名) \* [製造所 B (英名) \* : B所\*])、年齢別、性別、及び人種/民族別に集計した。

以下の解析には Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Analysis Set を使用した。

- 試験期間 (日)、投与回数、及び治験薬累積曝露量
- 血清クレアチニンの上昇により治験薬の投与を中止した被験者数
- デノスマブ又はゾレドロン酸を少なくとも 1 回投与された被験者数、及び腎機能障害の程度別曝露期間

### 有害事象の解析

有害事象、重篤な有害事象、及び死亡について、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Analysis Set を用いて以下の解析を実施した。

- 有害事象発現被験者数 (すべての有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

治験薬との関連性がある有害事象、治験薬との関連性がある重篤な有害事象、治験薬との関連性がある死に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、試験の中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った治験薬と関連性がある有害事象、及び試験の中止に至った治験薬との関連性がある有害事象)

- National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0 を用いた、責任医師による重症度判定別の有害事象及び治験薬との関連性がある有害事象の発現被験者数
- 曝露人年で調整した有害事象及び重篤な有害事象発現率
- 期間 (0～6 ヶ月、6～12 ヶ月、及び 12 ヶ月超) ごとの有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 本承認申請に用いるすべての臨床試験で発現した試験期間中の死亡の一覧表

有害事象及び重篤な有害事象の投与群別の記述統計量による要約に加え、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setを対象に、有害事象（基本語、高位語、及び高位グループ用語別）及び重篤な有害事象（基本語、高位語、及び高位グループ用語別）の追加併合解析を実施し、リスク差とそのp値を要約した。p値は、多重性を調整せず、試験を層としたCochran-Armitage検定を用いて算出した (Dmitrienko et al, 2005)。また、リスク差（割合の差 = デノスマブ群の割合 - ゴレドロン酸群の割合）及びその 95%信頼区間 (confidence interval: CI) は、試験を層としたMantel-Haenszel法を用いて算出した (Agresti and Hartzel, 2000)。本解析の結果を第 2.1.1 項 (有害事象) 及び第 2.1.3 項 (重篤な有害事象) に示す。

### その他の重要な有害事象の解析

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set を用いて、さらに解析を行うため、表 1-1 に概要を示すように、特定の有害事象を選定した (低カルシウム血症、感染症 [入院に至った皮膚感染症を含む]、顎骨壊死 [osteonecrosis of the jaw: ONJ]、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、白内障、心血管障害、過敏症と関連する可能性がある有害事象)。加えて、ゴレドロン酸の副作用として知られている、腎毒性と関連する可能性がある有害事象又は急性期反応と関連する可能性がある有害事象をそれぞれ要約した (Zometa<sup>®</sup>, 2009a、Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010)。これらの有害事象を3つのピボタル第 III 相試験のそれぞれで解析し、その上で、これら3試験を併合した。新規原発性悪性腫瘍の有害事象は、試験対象集団の原疾患の癌種が試験間で異なることから (試験 20050136 は進行乳癌、試験 20050244 は進行固形癌及び多発性骨髄腫、試験 20050103 は進行前立腺癌)、それぞれの試験ごとに解析した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

表 1-1 重要な有害事象を対象に実施した解析

有害事象	評価
低カルシウム血症	MedDRA 基本語を特定して集計した低カルシウム血症の発現率 (付録 D) 血清カルシウムの臨床検査値の評価 (下記の「臨床検査値の解析」に記載)
顎骨壊死 (ONJ)	独立判定委員会で ONJ と判定された事象の発現率 独立判定委員会に判定を依頼した ONJ の可能性のあるすべての有害事象名 (基本語) を付録 D に示す。独立判定委員会に判定を依頼したすべての症例の一覧表をモジュール 5.3.5.3-AC に添付する。 それぞれの試験で、独立判定委員会により ONJ と判定された事象が発現した被験者の割合を事前に定めた Fisher exact 検定を用いて投与群間で比較した。
感染症	感染症の有害事象及び重篤な有害事象発現率 (MedDRA の器官別大分類の「感染症および寄生虫症」) 付録 D で定義する皮膚感染症の有害事象及び重篤な有害事象発現率 第 2.1.4.3 項に記載した免疫グロブリン産生の変化の評価 (第 I 相試験 20010124 及び 20030148)
悪性腫瘍	新規原発性悪性腫瘍の有害事象発現率: 試験 20050136 では、MedDRA 基本語を特定して集計した (試験 20050136 治験総括報告書 付録 10)。試験 20050244 及び 20050103 では、盲検下にて MedDRA 器官別大分類の新生物内の悪性腫瘍に関係する有害事象を目視で抽出することにより、新規原発性悪性腫瘍を特定した。 また、全生存期間、病勢の進行、骨における病勢の進行、及び前立腺特異抗原 (PSA) の変化 (試験 20050103 のみ) を 3 つのピボタル第 III 相試験で有効性の評価項目として評価した。
過敏症と関連する可能性がある有害事象	血管浮腫、アナフィラキシー反応、及び重症皮膚副作用の 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の発現率 (付録 D)
湿疹	MedDRA 基本語を特定して集計した湿疹の有害事象発現率 (付録 D)
アンドロゲン抑制療法 (ADT) にて前立腺癌を治療中の男性患者での白内障	試験 20050103 における白内障 (基本語) の発現率
急性期反応と関連する可能性がある有害事象	MedDRA 基本語を特定して集計した、試験開始後 3 日間又は開始後 4 週間の急性期反応と関連する可能性がある有害事象の発現率 (付録 D)
心臓/血管障害	MedDRA の器官別大分類の「心臓障害」及び「血管障害」に分類される心血管有害事象及び重篤な有害事象発現率 (デノスマブ開発計画を通して) 第 4.2 項 (第 I 相及び第 II 相試験) に示す心電図 (ECG) の評価
腎毒性と関連する可能性がある有害事象	MedDRA 基本語を特定して集計した、腎毒性と関連する可能性がある有害事象の発現率 (付録 D) (全被験者を対象とした解析及びベースラインのクレアチニンクリアランスに基づく部分集団解析 [ $\leq 60$ 及び $> 60$ mL/min]) 腎毒性と関連する可能性がある有害事象が発現した被験者の血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスの一覧表 血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの臨床検査値の評価 (下記の「臨床検査値の解析」に記載)

### 臨床検査値の解析

臨床検査の安全性を評価するため、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set を用いて以下の解析を実施した。

- 臨床検査のグレードの変化
- 臨床検査の測定値及びベースラインからの変化 (血清カルシウム、リン、アルカリホ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

スファターゼ、及びクレアチニンクリアランス [Cockcroft-Gault 式で算出 (Cockcroft and Gault, 1976)] は、ベースラインからの変化率も示す)

NCI CTCAE Version 3.0 グレード評価にあたっては、各被験者の臨床検査結果に関するすべてのグレードを集計するのではなく、各被験者に認められた最も高いグレード (各被験者の「最も悪い」臨床検査結果) を集計した (例えば、試験中にグレード3とグレード4が認められた被験者は、グレード4が認められた被験者として1回のみ集計した)。グレード3及びグレード4の臨床検査値の発現率、グレード2以上の血清カルシウム低下の発現率、及び血清カルシウム値のグレードがベースラインから2つ以上低下した被験者の割合についても、投与群別に要約した。各臨床検査項目のグレード別の NCI CTCAE Version 3.0 分類を付録表 7-8 (付録 E) に示す。

血清カルシウム濃度の解析にあたり、血清アルブミン濃度が 40 g/L 未満の場合には、次の式を用いてカルシウム濃度をアルブミンで補正した。

アルブミン補正血清カルシウム濃度 (mmol/L) = 血清カルシウム濃度 (mmol/L) + [40 g/L - 血清アルブミン濃度 (g/L)] × 0.02

本式の適用有無により、カルシウム濃度にはアルブミン補正值と非補正值が含まれるが、これらをまとめて「アルブミン補正血清カルシウム」という用語を用いた。

本承認申請資料に含まれる全試験でのデノスマブに対する抗体発現について要約するため、「免疫原性に関する併合報告書」を別途作成した。本報告書はモジュール 5.3.5.3-AC に添付する。本モジュールでは抗デノスマブ結合抗体及び中和抗体を発現した被験者を要約した (第 3.5 項)。

### バイタルサインの解析

バイタルサインについて、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set を用いて以下の表集計分析を行った。

- バイタルサインの測定値及び臨床的に意味のあるバイタルサインの変化

### 心電図の評価

- ピボタル第 III 相試験では心電図 (electrocardiogram: ECG) による評価を行わなかったため、試験間での結果の併合は実施しなかった。ただし、第 I 相試験の ECG データを第 4.2 項にまとめた。

### 部分集団解析

事前に定義した以下の部分集団について、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 及び Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set を用い、有害事象及び重篤な有害事象の発現率を解析した。

- 性別
- 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

- 人種/民族（白人、黒人、ヒスパニック系）
- 実施国（北米、南米、欧州、その他）
- 体重（70 kg 未満、70 kg 以上）
- 原薬製造施設（C所\*のみ、A所\*のみ、C所\*とA所\*）

さらに、表 1-1 に示すように、腎毒性と関連する可能性がある有害事象の発現率を、ベースラインのクレアチニンクリアランスに基づく部分集団別に解析した。

癌種別（乳癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、及びその他）部分集団解析も併合統計解析計画で事前に取り決めていた。その後、ゾレドロン酸の承認申請時の臨床試験で用いられた部分集団解析がより適していると考え、非小細胞肺癌とその他の固形癌を分けた部分集団とするよりも、固形癌として1つの部分集団で評価することとした。この変更は、試験 20050244 の盲検解除後に行ったが、データの解析に影響を与えるものではないと考える。その結果、癌種別部分集団解析では、乳癌、前立腺癌、その他の固形癌、及び多発性骨髄腫について有害事象及び重篤な有害事象を評価した。

試験 20050136 に組み入れられた日本人被験者集団の解析についても、同様の方法で解析し、本試験全体の解析結果とともに示した。なお、性別、人種/民族、実施国、原薬製造施設に関する部分集団解析は実施しなかった。また、体重の部分集団解析については 55 kg をカットオフとした（55 kg 未満、55 kg 以上）。

### 1.1.3 試験結果の要約

各試験結果の要約については、モジュール 2.7.6 に記載した。主に安全性の評価に利用した、本承認申請とは異なる適応症を対象とした試験（20040215、20050134、及び 20050147）の要約については、本モジュールの付録 C にも記載した。また、臨床生物学的同等性試験（20050227、20060286、及び 20060446）及び臨床薬物動態学・薬力学試験（20010123、20010124、20030148、20030164、20030180、20040113、20040114、20040176、及び 20040245）の要約については、それぞれ、モジュール 2.7.1 及びモジュール 2.7.2 にも示した。

## 1.2 全般的な曝露状況

骨病変を有する進行がん患者の SRE 発現を抑制する治療法として、3 つの第 III 相試験で様々な進行がん患者集団を対象に、デノスマブ 120 mg の 4 週間に 1 回（Q4W）投与を評価した。また、前述したように、欧米では、本承認申請に先立って、PMO 及び HALT に伴う骨量減少の治療を適応とした承認申請を行ない（臨床推奨用量 60 mg Q6M 投与）（骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 に安全性データを要約）、米国では平成 22 年 6 月に閉経後骨粗鬆症の適応症を、欧州では平成 22 年 5 月に閉経後骨粗鬆症及び前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の適応症を取得した（国内では骨粗鬆症を対象とした第 III 相骨折評価試験を実施中）。他の適応である多発性骨髄腫の治療、骨巨細胞腫の治療、及び骨転移発現リスクが高い前立腺癌男性患者の骨転移の予防については、現時点では評価中であるが、本承認申請資料にデータを添付する。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

デノスマブの3 mg/kg までの単回皮下投与及び点滴静注は、様々な被験者集団を対象に評価している。低骨密度閉経後女性では、1回210 mg までの固定用量でのQ6M 皮下投与を最大24 ヶ月間評価し、また60 mg Q6M 皮下投与を最大5年間評価した（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1.2項）。がん骨転移患者では、1回180 mg までのQ4W 皮下投与又は12週間に1回（Q12W）皮下投与を最大25週間評価した。本モジュールでは、進行がん患者を対象とした3つのピボタル第III相試験（20050136、20050244、及び20050103）で3年を超える評価を行ったデノスマブの用量（120 mg Q4W 皮下投与）を中心に記載する。

本承認申請資料に含まれる18件の臨床試験のいずれかに組み入れられ、少なくとも1回は実薬を投与された被験者6828名（デノスマブ [n=3904]、ゾレドロン酸 [n=2924]）のデータに基づく曝露状況を表1-2及び表1-3に示した。デノスマブを投与された3904名中1729名はデノスマブを1年以上、540名は2年以上、10名は3年以上投与された。ゾレドロン酸を投与された2924名中1524名はゾレドロン酸を1年以上、545名は2年以上、10名は3年以上投与された（表IAS5-2.2）。本承認申請の3つのピボタル第III相試験（20050136、20050244、及び20050103）での、デノスマブの累積曝露期間は0.1~40.5 ヶ月、デノスマブの曝露人年は3096.3 人・年、ゾレドロン酸の曝露人年は3045.6 人・年であった（表1-5）。

日本で実施した試験に参加した被験者数は、試験20030164の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18名（デノスマブ群18名：単回投与12名、57日間Q4W投与6名）であった。日本から試験20050136に組み入れられた被験者数は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（\*\*\*\*\*0023\*、\*\*\*\*\*0024\*）が除外され（一覧表1-1.8）、136名（デノスマブ69名、ゾレドロン酸67名）が解析対象となり、デノスマブを投与された69名中48名はデノスマブを1年以上、33名はデノスマブを2年以上投与された（表14JIAS-5.1）。試験20050136の日本人被験者のデノスマブの累積曝露期間は1.0~30.2 ヶ月、デノスマブの曝露人年は98.7 人・年、ゾレドロン酸群の曝露人年は101.8 人・年であった。（表14J-5.1）。

日本人被験者では、最高用量として、試験20040176で180 mg が4週ごとに3回投与された。

本承認申請で提出する進行がんを対象としたデータに加え、欧米で既提出の骨量減少に関する製造販売承認申請資料では、30件のデノスマブの臨床試験に組み入れられ、少なくとも1回は、デノスマブ（n=7848）、プラセボ（n=5199）、又はアレンドロネート（n=916）を投与された被験者13000名以上のデータを示している。その中で、デノスマブの曝露人年は約13000 人・年である（骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4 表2及び表3）。

Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set の曝露データを第1.2.6項に示す。

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 1-2 デノスマブの投与を受けた被験者数及び累積曝露期間（試験の種類別）（Exposure Analysis Set）

	Denosumab					
	≥ 1 Dose	≥ 1 Month	≥ 6 Months	≥ 1 Year	≥ 2 Years	≥ 3 Years
Overall total exposure	3904	3870	2526	1729	540	10
Phase 1 studies <sup>a</sup>	647	645	75	0	0	0
Phase 2 supportive studies <sup>b</sup>	284	279	238	169	0	0
Phase 3 advanced cancer studies <sup>c</sup>	2841	2814	2151	1535	540	10
Phase 2 studies in other indications <sup>d</sup>	132	132	62	25	0	0

Page 1 of 1

Data included in this analysis are the same as that used for the primary analysis CSRs included in this marketing application, with the exception of Studies 20050136 and 20050244, for which data are included up to end of study date or entire blinded treatment cutoff date, whichever occurred first

<sup>a</sup> Includes studies 20010123, 20010124, 20030148, 20030164, 20030180, 20040176, 20040245, 20050227, 20060286, and 20060446

<sup>b</sup> Includes studies 20040113 and 20040114

<sup>c</sup> Includes studies 20050136, 20050244 and 20050103

<sup>d</sup> Includes studies 20050134 and 20040215



2.7.4 臨床的安全性の概要

表 1-3 ソレドロン酸の投与を受けた被験者数及び累積曝露期間（試験の種類別）（Exposure Analysis Set）

	Zoledronic Acid					
	≥ 1 Dose	≥ 1 Month	≥ 6 Months	≥ 1 Year	≥ 2 Years	≥ 3 Years
Overall total exposure	2924	2905	2176	1524	545	10
Phase 1 studies <sup>a</sup>	10	10	0	0	0	0
Phase 2 supportive studies <sup>b</sup>	78	77	60	44	0	0
Phase 3 advanced cancer studies <sup>c</sup>	2836	2818	2116	1480	545	10
Phase 2 studies in other indications <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-

Page 1 of 1

Data included in this analysis are the same as that used for the primary analysis CSRs included in this marketing application, with the exception of Studies 20050136 and 20050244, for which data are included up to end of study date or entire blinded treatment cutoff date, whichever occurred first

<sup>a</sup> Includes studies 20010123, 20010124, 20030148, 20030164, 20030180, 20040176, 20040245, 20050227, 20060286, and 20060446. Exposure from study 20010123 is based on pamidronate use.

<sup>b</sup> Includes studies 20040113 and 20040114. Exposure from these two studies is based on bisphosphonate use.

<sup>c</sup> Includes studies 20050136, 20050244 and 20050103. Exposure from these three studies is based on zoledronic acid use.

<sup>d</sup> Includes studies 20050134 and 20040215



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 1.2.1 原薬製造施設別の曝露状況

本承認申請では、アムジェン社の施設である<sup>C所\*</sup> (n=1082)、<sup>A所\*</sup> (n=1732)、及び<sup>C所\*</sup>と<sup>A所\*</sup>の両方 (n=1032)、並びに<sup>B所\*</sup> (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 (表 1-4)。長期 (1年以上) 投与を受けたほとんどの被験者で、<sup>A所\*</sup> 製造のデノスマブが使用された。

日本人被験者に対しては、試験 20030164 及び試験 20040176 では<sup>C所\*</sup> 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<sup>C所\*</sup> で製造されたデノスマブが、48名の被験者に<sup>C所\*</sup> と<sup>A所\*</sup> で製造されたデノスマブの両方が投与された (表 14JIAS-5.7)。

異なる原薬製造施設のデノスマブを用いた3つの第I相生物学的同等性試験 (20050227、20060286、及び 20060446) の評価の結果を、モジュール 2.7.1 に示し、デノスマブ製造施設間で比較した安全性、免疫原性、及び薬力学所見の概要を第 5.2.2 項にまとめた。

表 1-4 デノスマブの投与を受けた被験者数及び累積曝露期間 (原薬製造施設別)  
(Exposure Analysis Set)

		Denosumab					
		≥ 1Dose	≥ 1 Month	≥ 6 Months	≥ 1 Year	≥ 2 Years	≥ 3 Years
Manufacturing site							
製造所 <sup>C*</sup>	only <sup>a</sup>	1082	1066	422	199	1	0
製造所 <sup>A*</sup>	only <sup>b</sup>	1732	1714	1164	817	162	0
製造所 <sup>C*</sup>	and 製造所	1032	1032	940	713	377	10
<sup>A*</sup>	<sup>c</sup>						
製造所 <sup>C*</sup>		1032	1031	213	38	0	0
製造所 <sup>A*</sup>		1032	1024	785	582	251	0
製造所 <sup>B*</sup>	<sup>d</sup>	58	58	0	0	0	0

Data included in this analysis are the same as that used for the primary analysis CSRs included in this marketing application, with the exception of Studies 20050136 and 20050244, for which data are included up to end of study date or entire blinded treatment cutoff date, whichever occurred first

<sup>a</sup> Includes studies 20010123, 20010124, 20030148, 20030164, 20030180, 20040113, 20040114, 20040176, 20040215, 20040245, 20050227, 20060286, 20050134, 20050136, 20050244 and 20050103

<sup>b</sup> Includes studies 20060446, 20050227, 20050136, 20050244 and 20050103

<sup>c</sup> Includes studies 20050136, 20050244 and 20050103

<sup>d</sup> Includes study 20060286

#### 1.2.2 年齢別の曝露状況

少なくとも1回は治験薬を投与された、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setに含まれる被験者のうち、デノスマブ群の1581名及びゾレドロン酸群の1513名は65歳未満であり、デノスマブ群の1260名及びゾレドロン酸群の1323名は65歳以上であった (表 1-5)。65歳

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

未満の被験者では、デノスマブの曝露人年は 1757.0 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 1673.1 人・年であった。65 歳以上の被験者では、デノスマブの曝露人年は 1339.3 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 1372.5 人・年であった。

試験 20050136 に参加した日本人被験者のうち、デノスマブ群の 48 名及びゾレドロン酸群の 49 名が 65 歳未満であり、デノスマブ群の 21 名及びゾレドロン酸群の 18 名が 65 歳以上であった。65 歳未満の被験者では、デノスマブの曝露人年は 73.5 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 75.1 人・年であった (表 14J-5.6)。65 歳以上の被験者では、デノスマブの曝露人年は 25.2 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 26.6 人・年であった (表 14J-5.6)。

表 1-5 年齢及び性別の曝露状況  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Age Group	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836)				Denosumab 120 mg Q4W (N=2841)			
	Number of Subjects		Total Subj-yr		Number of Subjects		Total Subj-yr	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
< 65 years	555	958	483.2	1189.9	634	947	597.9	1159.1
≥ 65 years	943	380	933.1	439.4	901	359	910.2	429.1
< 75 years	1109	1248	1054.8	1522.4	1148	1221	1133.4	1495.9
≥ 75 years	389	90	361.6	106.9	387	85	374.7	92.4

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product

Subj-yr = Subject-years of follow-up, including the time period from the first active dose of investigational product to the end of study date or the primary data cutoff date, whichever comes first.

Subjects remain in the age category determined at randomization.

### 1.2.3 性別の曝露状況

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、男性 1535 名及び女性 1306 名にデノスマブを投与し、男性 1498 名及び女性 1338 名にゾレドロン酸を投与した (表 1-5)。女性では、デノスマブの曝露人年は 1588.2 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 1629.3 人・年であった。男性では、デノスマブの曝露人年は 1508.1 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 1416.3 人・年であった。

### 1.2.4 人種／民族別の曝露状況

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set での、人種／民族別の曝露状況を表 1-6 に示す。主に、3 つのピボタル第 III 相試験に組み入れられた被験者の人口統計学的データ (第 1.3 項) を反映しており、曝露人年は白人で最も高く (デノスマブ 2633.7 人・年、ゾレドロン酸 2543.5 人・年)、続いてヒスパニック (デノスマブ 154.3 人・年、ゾレドロン酸 161.7 人・年)、日本人 (デノスマブ 101.4 人・年、ゾレドロン酸 104.7 人・年) であった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-6 人種／民族別の曝露状況  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Race	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836)		Denosumab 120 mg Q4W (N=2841)	
	Number of Subjects	Total Subj-yr	Number of Subjects	Total Subj-yr
White or Caucasian	2373	2543.5	2404	2633.7
Black or African American	88	93.7	83	86.1
Hispanic or Latino	150	161.7	153	154.3
Asian	105	87.2	89	75.5
Japanese	70	104.7	72	101.4
American Indian or Alaska Native	2	3.2	0	-
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2	2.9	2	1.7
Other	46	48.7	38	43.8

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product  
Subj-yr = Subject-years of follow-up, including the time period from the first active dose of investigational product to the end of study date or the primary data cutoff date, whichever comes first.



### 1.2.5 腎機能障害の程度別の曝露状況

少なくとも1回は治験薬を投与された Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set に含まれる被験者のうち、978名はベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下であり（デノスマブ群 496名、ゾレドロン酸群 482名）、4652名は 60 mL/min を超えていた（デノスマブ群 2326名、ゾレドロン酸群 2326名）（表 1-7）。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下の被験者のデノスマブの曝露人年は 465.9 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 439.0 人・年であった。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min より高い被験者のデノスマブの曝露人年は 2609.3 人・年であり、ゾレドロン酸の曝露人年は 2573.8 人・年であった。

試験 20050136 に参加した日本人被験者は 14 名（デノスマブ群 9 名、ゾレドロン酸群 5 名）がクレアチニンクリアランス値 60 mL/min 以下で、122 名（デノスマブ群 60 名、ゾレドロン酸群 62 名）がクレアチニンクリアランス値 60 mL/min を上回っていた（表 14J-5.5）。クレアチニンクリアランス値 60 mL/min 以下のデノスマブ群の曝露人年は 12.0 人・年、ゾレドロン酸群の曝露人年は 6.5 人・年であり、クレアチニンクリアランス値 60 mL/min を上回るデノスマブ群の曝露人年は 86.7 人・年、ゾレドロン酸群の曝露人年は 95.2 人・年であった（表 14J-5.5）。

腎機能障害被験者でのデノスマブの安全性（試験 20040245）を第 5.1.2 項にまとめる。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

表 1-7 腎機能障害の程度別曝露状況

(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Baseline Creatinine Clearance	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836)		Denosumab 120 mg Q4W (N=2841)	
	Number of Subjects	Total Subj-yr	Number of Subjects	Total Subj-yr
≤ 60 mL/min	482	439.0	496	465.9
> 60 mL/min	2326	2573.8	2326	2609.3
Missing	28	32.7	19	21.2

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product  
 Subj-yr = Subject-years of follow-up, including the time period from the first active dose of investigational product to the end of study date or the primary data cutoff date, whichever comes first.

### 1.2.6 進行がん患者を対象とした第 III 相試験での曝露状況

#### 進行がん患者を対象とした第 III 相試験の被験者の内訳

進行がん患者を対象とした第 III 相試験には計 5723 名の被験者が組み入れられ（デノスマブ群 2862 名、ゾレドロン酸群 2861 名）、このうち、1 回以上治験薬を投与された被験者は 5677 名（デノスマブ群 2839 名、ゾレドロン酸群 2838 名）であった。

各試験の主要解析対象期間の終了日時点（試験 20050136: 2009 年 3 月 日、試験 20050244: 2009 年 4 月 日、試験 20050103: 2009 年 10 月 日）で、デノスマブ群の被験者の約 70% 及びゾレドロン酸群の被験者の約 71% が治験薬の投与を中止していた（表 1-8）。治験薬の投与中止率については、試験 20050244 及び 20050103 の原疾患の癌種の予後が悪いことから予測されたように、試験間で差が認められた（試験 20050244: デノスマブ群 80.0%、ゾレドロン酸群 79.8%、試験 20050103: 76.3%、78.8%、試験 20050136: 55.5%、56.0%）。全体的に、多く認められた治験薬投与中止理由は試験間で一致していた。多く認められた治験薬投与中止理由は、死亡（デノスマブ群 22.4%、ゾレドロン酸群 21.8%）、病勢の進行（15.0%、14.5%）、及び同意撤回（10.7%、11.8%）であった。

各試験の主要解析対象期間の終了日時点で、デノスマブ群の約 69.4%、ゾレドロン酸群の 70.4% が試験を中止していた（表 IAS1-1.1）。試験中止の理由も治験薬投与中止の主な理由と同様であった。

試験ごと及び併合での治験薬投与中止までの期間及び試験中止までの期間を図 IAS1-4.500.1、図 IAS1-4.500.2、図 IAS1-4.501.1、及び図 IAS1-4.501.2 に示す。

試験 20050136 に参加した日本人被験者集団は、136 名（デノスマブ群 69 名、ゾレドロン酸群 67 名）であった。デノスマブ群 43.5% 及びゾレドロン酸群 52.2% が主要解析対象期間の終了日までに治験薬投与を中止した（表 14J-1.3）。多く認められた治験薬投与中止理由は、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

同意撤回（デノスマブ群 13.0%、ゾレドロン酸群 17.9%）、患者の希望（7.2%、10.4%）、病勢の進行（5.8%、7.5%）であった。また、デノスマブ群 43.5%及びゾレドロン酸群 49.3%が主要解析対象期間の終了日までに試験を中止した（表 14J-1.2）。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-8 治験薬の投与中止理由  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)
Randomized	1020	1026	890	886	951	950	2861	2862
Received IP	1014 (99.4)	1019 (99.3)	878 (98.7)	878 (99.1)	946 (99.5)	942 (99.2)	2838 (99.2)	2839 (99.2)
Received IP through primary data analysis cut-off date	443 (43.4)	450 (43.9)	168 (18.9)	169 (19.1)	197 (20.7)	217 (22.8)	808 (28.2)	836 (29.2)
Discontinued IP prior to primary data analysis cut-off date	571 (56.0)	569 (55.5)	710 (79.8)	709 (80.0)	749 (78.8)	725 (76.3)	2030 (71.0)	2003 (70.0)
Death	139 (13.6)	151 (14.7)	247 (27.8)	245 (27.7)	238 (25.0)	246 (25.9)	624 (21.8)	642 (22.4)
Disease progression	145 (14.2)	134 (13.1)	137 (15.4)	156 (17.6)	134 (14.1)	140 (14.7)	416 (14.5)	430 (15.0)
Consent withdrawn <sup>a</sup>	88 (8.6)	87 (8.5)	119 (13.4)	109 (12.3)	130 (13.7)	110 (11.6)	337 (11.8)	306 (10.7)
Adverse event	73 (7.2)	57 (5.6)	81 (9.1)	67 (7.6)	69 (7.3)	94 (9.9)	223 (7.8)	218 (7.6)
Subject request <sup>b</sup>	65 (6.4)	69 (6.7)	47 (5.3)	42 (4.7)	98 (10.3)	73 (7.7)	210 (7.3)	184 (6.4)
Other	13 (1.3)	13 (1.3)	31 (3.5)	35 (4.0)	28 (2.9)	23 (2.4)	72 (2.5)	71 (2.5)
Noncompliance	6 (0.6)	10 (1.0)	18 (2.0)	19 (2.1)	13 (1.4)	7 (0.7)	37 (1.3)	36 (1.3)
Lost to follow-up	6 (0.6)	9 (0.9)	9 (1.0)	19 (2.1)	13 (1.4)	8 (0.8)	28 (1.0)	36 (1.3)
Requirement for alternative therapy	7 (0.7)	7 (0.7)	10 (1.1)	12 (1.4)	13 (1.4)	15 (1.6)	30 (1.0)	34 (1.2)
Administrative decision	15 (1.5)	17 (1.7)	2 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	21 (0.7)	21 (0.7)

Page 1 of 2

IP = Investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long term follow-up

<sup>b</sup> Subject does not wish to attend any further Q4W assessments, but agrees to be contacted for survival follow-up



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-8 治験薬の投与中止理由  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid	Denosumab						
	4 mg Q4W n (%)	120 mg Q4W n (%)	4 mg Q4W n (%)	120 mg Q4W n (%)	4 mg Q4W n (%)	120 mg Q4W n (%)	4 mg Q4W n (%)	120 mg Q4W n (%)
Protocol-specified criteria	9 (0.9)	9 (0.9)	7 (0.8)	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	20 (0.7)	13 (0.5)
Protocol deviation	4 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.4)	8 (0.3)	8 (0.3)
Ineligibility determined	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)
Never received IP	6 (0.6)	7 (0.7)	12 (1.3)	8 (0.9)	5 (0.5)	8 (0.8)	23 (0.8)	23 (0.8)

Page 2 of 2

IP = Investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long term follow-up

<sup>b</sup> Subject does not wish to attend any further Q4W assessments, but agrees to be contacted for survival follow-up



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set の曝露状況

本承認申請に使用する 18 件の臨床試験で無作為割付されたすべての被験者の曝露状況を第 1.2 項に示す。本項では Exposure Analysis Set (試験 20050136、20050244、及び 20050103) における曝露状況を示す。無作為割付された被験者 5723 名のうち 5677 名 (99%) が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた (デノスマブ皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボ点滴静注 2839 名 [99%]、ゾレドロン酸点滴静注及びデノスマブのプラセボ皮下投与 2838 名 [99%]) (表 1-9)。

治験薬の曝露量はデノスマブ群とゾレドロン酸群でほぼ同様であった (表 1-9)。試験期間の平均月数 (標準偏差 [standard deviation: SD]) はデノスマブ群 12.98 (8.19) ヶ月、ゾレドロン酸群 12.79 (8.26) ヶ月であった。平均投与回数 (SD) はデノスマブ皮下投与で 13.5 (8.8) 回 (ゾレドロン酸のプラセボ点滴静注 13.2 [8.7] 回)、ゾレドロン酸点滴静注で 12.7 (8.6) 回 (デノスマブのプラセボ皮下投与 13.2 [8.8] 回) であった。第 2.1.5.2 項に示したように、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した値 (Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010) まで上昇した場合には、静脈内投与の治験薬を中止することとし、皮下投与の治験薬については特に制限しなかった。このため、両投与群における静脈内投与の平均投与回数より皮下投与の平均投与回数のほうが多くなった。

全体で、デノスマブ群の 50.2%及びゾレドロン酸群の 46.3%に治験薬を 1 年以上 (13 回以上) 投与し、デノスマブ群の 31.0%及びゾレドロン酸群の 27.4%に治験薬を 1.5 年以上 (19 回以上) 投与した。累積曝露量の中央値 (Q1, Q3) はデノスマブ群で 11.99 (5.32, 18.92) ヶ月 (平均値 [SD] 12.55 [8.15] ヶ月)、ゾレドロン酸群で 11.07 (4.67, 18.43) ヶ月 (平均値 [SD] 12.06 [8.14] ヶ月) であった。

試験別の曝露量は、試験 20050136 (乳癌) 及び試験 20050103 (去勢抵抗性前立腺癌) よりも試験 20050244 (非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、及びその他の癌種) の被験者で低く、試験 20050244 の原疾患の癌種の予後が悪いこと及びより早期に試験を中止していたことを反映していた (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.4 項)。試験期間の中央値 (Q1, Q3) は、試験 20050136 ではデノスマブ群 16.85 (9.89, 21.45) ヶ月 (平均値 [SD] 15.76 [7.40] ヶ月)、ゾレドロン酸群 16.97 (9.79, 21.91) ヶ月 (平均値 [SD] 15.85 [7.65] ヶ月) であった。試験 20050244 の試験期間の中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群 7.33 (3.58, 14.32) ヶ月 (平均値 [SD] 9.60 [7.46] ヶ月)、ゾレドロン酸群 7.13 (3.45, 14.46) ヶ月 (平均値 [SD] 9.58 [7.51]) であった。試験 20050103 の試験期間の中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群 12.19 (5.88, 18.46) ヶ月 (平均値 [SD] 13.14 [8.49] ヶ月)、ゾレドロン酸群 11.20 (5.65, 17.45) ヶ月 (平均値 [SD] 12.50 [8.38]) であった。平均投与回数 (SD) は、試験 20050136 でデノスマブ群 16.5 (8.1) 回、ゾレドロン酸群 16.3 (8.4) 回、試験 20050244 でそれぞれ 9.9 (7.8) 回、9.4 (7.5) 回、試験 20050103 でそれぞれ 13.5 (9.0) 回、12.1 (8.5) 回であった。累積曝露量の平均値 (SD) は、試験 20050136 でデノスマブ群 15.34 (7.47) ヶ月、ゾレドロン酸群 15.23 (7.73) ヶ月、試験 20050244 でそれぞれ 9.23 (7.40) ヶ月、8.91 (7.24) ヶ月、試験 20050103 でそれぞれ 12.63 (8.38) ヶ月、11.59 (8.13) ヶ月であった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

日本から試験 20050136 に参加した日本人被験者 136 名（デノスマブ 69 名、ゾレドロン酸 67 名）の試験期間の平均月数（SD）はデノスマブ群 17.16（8.41）ヵ月、ゾレドロン酸群 18.23（6.97）ヵ月であった。平均投与回数（SD）はデノスマブ皮下投与 18.6（9.3）回（ゾレドロン酸プラセボ静注 18.6 [9.4] 回）、ゾレドロン酸静注 18.8（7.7）回（デノスマブプラセボ皮下投与 19.2 [7.6] 回）であった。また、1 年以上（13 回以上）投与された被験者はデノスマブ群の 69.6%、ゾレドロン酸群の 73.1%であり、1.5 年以上（19 回以上）についてはデノスマブ群の 65.2%、ゾレドロン酸群の 59.7%であった。平均累積曝露期間（SD）はデノスマブ群が 17.02（8.56）ヵ月、ゾレドロン酸群が 17.41（7.07）ヵ月であった（表 14J-5.1）。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-9 治験薬の投与状況  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC
Number of subjects	2861		2862	
Number of months on study <sup>a</sup>				
n	2861		2862	
Mean	12.79		12.98	
SD	8.26		8.19	
Median	12.12		12.60	
Q1, Q3	5.45, 19.38		5.59, 19.38	
Min, Max	0.0, 37.4		0.0, 40.5	
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	2838	2838	2838	2839
Number of doses received				
n	2838	2838	2838	2839
Mean	12.7	13.2	13.2	13.5
SD	8.6	8.8	8.7	8.8
Median	11.0	12.0	12.0	13.0
Q1, Q3	5.0, 19.0	5.0, 20.0	5.0, 20.0	6.0, 20.0
Min, Max	1, 41	1, 41	1, 44	1, 44
Number of doses received - n (%)				
1 - 6	906 (31.9)	872 (30.7)	856 (30.2)	818 (28.8)
7 - 12	617 (21.7)	571 (20.1)	595 (21.0)	596 (21.0)
13 - 18	536 (18.9)	558 (19.7)	545 (19.2)	546 (19.2)
$\geq 19$	779 (27.4)	837 (29.5)	842 (29.7)	879 (31.0)

Page 1 of 2

<sup>a</sup>Defined as the time period from the first active dose of investigational product, or randomization date if subjects did not take any dose to the end of study date or primary data cutoff date, whichever comes first

<sup>b</sup>Based on the number of doses received divided by the number of scheduled doses up to the end of investigational product administration for each subject

<sup>c</sup>Exposure is defined as the time period from the first active dose of investigational product to the last dose of investigational product and adding 28 days.



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-9 治験薬の投与状況  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC
Percent of dose received <sup>b</sup>				
n	2838	2838	2838	2839
Mean	87.0	89.9	88.3	90.1
SD	16.5	13.5	15.6	13.8
Median	92.9	95.0	94.1	95.2
Q1, Q3	80.0, 100.0	84.6, 100.0	83.3, 100.0	85.7, 100.0
Min, Max	10, 100	22, 100	13, 100	17, 100
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>c</sup>				
n	2838	2838	2838	2839
Mean	12.06	12.36	12.37	12.55
SD	8.14	8.21	8.13	8.15
Median	11.07	11.56	11.55	11.99
Q1, Q3	4.67, 18.43	4.86, 18.96	5.06, 18.60	5.32, 18.92
Min, Max	0.0, 37.4	0.0, 37.4	0.1, 40.5	0.1, 40.5

Page 2 of 2

<sup>a</sup>Defined as the time period from the first active dose of investigational product, or randomization date if subjects did not take any dose, to the end of study date or primary data cutoff date, whichever comes first

<sup>b</sup>Based on the number of doses received divided by the number of scheduled doses up to the end of investigational product administration for each subject

<sup>c</sup>Exposure is defined as the time period from the first active dose of investigational product to the last dose of investigational product and adding 28 days.



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

デノスマブの臨床開発計画における適格基準は、本承認申請の対象適応症を広く代表する患者集団の評価が可能となるように設定した。進行がん患者集団を評価したこと及びデノスマブの臨床試験の被験者がすべて成人であったことから、本承認申請では小児被験者に対するデノスマブの使用に関するデータはない。妊娠中又は授乳中の女性については、すべてのデノスマブの臨床試験で除外した。デノスマブの臨床試験に参加した妊娠する可能性のある女性及び男性は、試験参加中、効果的な避妊法（例えば、コンドーム／殺精子剤、子宮内器具など）を実施することに同意した。

本承認申請資料に含まれるすべての臨床試験について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約をそれぞれモジュール 2.7.6 に示した。また、詳細はモジュール 5 の個々の治験総括報告書に示した。本項では、臨床的安全性の概要の中心である 3 つのピボタル第 III 相試験（試験 20050136、20050244、及び 20050103）に無作為割付されたすべての被験者（Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set）の人口統計学的及び他のベースラインデータの特性を示す。なお、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はモジュール 2.7.3 第 3.1.3 項にも示す。

Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set のベースラインの人口統計学的特性について、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で全体的に大きな差は認められなかった（表 1-10）。試験 20050136 に組み入れられた被験者はほぼ全員が女性であり、試験 20050244 に組み入れられた被験者は半数以上が男性であり（デノスマブ群 66.4%、ゾレドロン酸群 62.0%）、試験 20050103 に組み入れた被験者は全員男性であった。ほとんどの被験者は白人であり（デノスマブ群 84.6%、ゾレドロン酸群 83.6%）、その他の人種／民族は、その他（白人、黒人又はヒスパニック系以外の人種／民族）（デノスマブ群 7.1%、ゾレドロン酸群 7.9%）、ヒスパニック系（両投与群とも 5.3%）、又は黒人（2.9%、3.1%）であった。両投与群とも被験者の多くは欧州からの参加者であり（デノスマブ群 54.2%、ゾレドロン酸群 52.7%）、続いて北米（19.6%、19.7%）、南米（17.9%、17.7%）、その他の地域（8.3%、9.8%）であった。平均年齢（SD）に、両投与群で差は認められなかった（デノスマブ群 62.1 [12.2] 歳、ゾレドロン酸群 62.6 [12.1] 歳）。試験 20050103 の被験者が最も高齢であり（平均値 [SD] デノスマブ群 70.5 [8.7] 歳、ゾレドロン酸群 71.0 [8.4] 歳）、続いて試験 20050244 の被験者（59.3 [11.4] 歳、60.6 [10.7] 歳）、最も若かったのが試験 20050136 の被験者（56.8 [11.5] 歳、56.6 [11.6] 歳）であった。両投与群のほぼ半数の被験者が 65 歳以上であり（デノスマブ群 44.4%、ゾレドロン酸群 46.7%）、65 歳以上の被験者の割合が最も高かったのは試験 20050103（デノスマブ群 73.4%、ゾレドロン酸群 77.3%）、続いて試験 20050244（33.7%、37.8%）及び試験 20050136（26.8%、26.1%）であった。

平均体重（SD）はデノスマブ群（74.17 [16.31] kg）とゾレドロン酸群（74.26 [16.38] kg）で同様であった（表 IAS2-2.1）。性別による体重の違いに一致して、平均体重（SD）は試験 20050103 で最も重く（デノスマブ群 81.09 [15.55] kg、ゾレドロン酸群 80.91 [15.34] kg）、続いて試験 20050244（71.56 [15.36] kg、72.85 [16.70] kg）及び試験 20050136（70.06 [15.74] kg、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

69.33 [14.93] kg) であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-10 ベースラインの人口統計学的特性  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2861)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2862)
Sex - n (%)								
Female	1011 (99.1)	1018 (99.2)	338 (38.0)	298 (33.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1349 (47.2)	1316 (46.0)
Male	9 (0.9)	8 (0.8)	552 (62.0)	588 (66.4)	951 (100.0)	950 (100.0)	1512 (52.8)	1546 (54.0)
Ethnic group / race - n (%)								
White or Caucasian	813 (79.7)	822 (80.1)	770 (86.5)	770 (86.9)	810 (85.2)	829 (87.3)	2393 (83.6)	2421 (84.6)
Black or African American	25 (2.5)	26 (2.5)	29 (3.3)	20 (2.3)	35 (3.7)	38 (4.0)	89 (3.1)	84 (2.9)
Hispanic or Latino	59 (5.8)	59 (5.8)	36 (4.0)	49 (5.5)	57 (6.0)	45 (4.7)	152 (5.3)	153 (5.3)
Other	123 (12.1)	119 (11.6)	55 (6.2)	47 (5.3)	49 (5.2)	38 (4.0)	227 (7.9)	204 (7.1)
Age (years)								
n	1020	1026	890	886	951	950	2861	2862
Mean	56.6	56.8	60.6	59.3	71.0	70.5	62.6	62.1
SD	11.6	11.5	10.7	11.4	8.4	8.7	12.1	12.2
Median	56.0	57.0	61.0	60.0	71.0	71.0	63.0	63.0
Q1, Q3	49.0, 65.0	49.0, 65.0	53.0, 69.0	52.0, 67.0	66.0, 77.0	64.0, 77.0	54.0, 72.0	54.0, 71.0
Min, Max	24, 90	27, 91	22, 87	18, 89	38, 91	40, 93	22, 91	18, 93

Page 1 of 2

N = Number of subjects randomized



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-10 ベースラインの人口統計学的特性  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2861)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2862)
Age 65 years or over at enrollment - n (%)								
< 65 years	754 (73.9)	751 (73.2)	554 (62.2)	587 (66.3)	216 (22.7)	253 (26.6)	1524 (53.3)	1591 (55.6)
≥ 65 years	266 (26.1)	275 (26.8)	336 (37.8)	299 (33.7)	735 (77.3)	697 (73.4)	1337 (46.7)	1271 (44.4)
Age 75 years or over at enrollment - n (%)								
< 75 years	957 (93.8)	965 (94.1)	816 (91.7)	812 (91.6)	604 (63.5)	612 (64.4)	2377 (83.1)	2389 (83.5)
≥ 75 years	63 (6.2)	61 (5.9)	74 (8.3)	74 (8.4)	347 (36.5)	338 (35.6)	484 (16.9)	473 (16.5)
Geographic region - n (%)								
North America	188 (18.4)	194 (18.9)	208 (23.4)	197 (22.2)	169 (17.8)	170 (17.9)	565 (19.7)	561 (19.6)
Latin America	176 (17.3)	173 (16.9)	130 (14.6)	146 (16.5)	201 (21.1)	193 (20.3)	507 (17.7)	512 (17.9)
Europe	522 (51.2)	536 (52.2)	482 (54.2)	491 (55.4)	505 (53.1)	524 (55.2)	1509 (52.7)	1551 (54.2)
Other	134 (13.1)	123 (12.0)	70 (7.9)	52 (5.9)	76 (8.0)	63 (6.6)	280 (9.8)	238 (8.3)

Page 2 of 2

N = Number of subjects randomized



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

ベースラインの疾患特性について、全体的に投与群間で大きな差は認められなかった。試験の選択基準を反映して、ほぼすべての被験者が、ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status スコアが、0 (デノスマブ群 40.6%、ゾレドロン酸群 40.2%)、1 (49.7%、48.8%)、又は 2 (9.5%、10.6%) であった。選択基準に抵触する ECOG performance status スコア 3 は 3 名 (両投与群とも <0.1%) であった (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 8.2 項参照) (表 1-11)。試験 20050244 では原疾患の癌種を反映して、同試験の ECOG performance status スコア 2 の被験者の割合 (デノスマブ群 15.3%、ゾレドロン酸群 17.6%) が、他の 2 試験よりも高かった (試験 20050103: 7.2%、6.8% 及び 試験 20050136: 6.6%、8.0%)。

クレアチニンクリアランスのベースライン値は、投与群間で類似しており (平均値 [SD] : デノスマブ群 89.7 [32.1] mL/min、ゾレドロン酸群 89.4 [31.5] mL/min)、試験 20050136 (平均値 [SD] : 95.9 [31.9] mL/min、94.8 [30.8] mL/min) 及び試験 20050244 (90.0 [33.1] mL/min、90.0 [33.2] mL/min) に比べ、試験 20050103 で最も低かった (82.8 [30.0] mL/min、83.0 [29.5] mL/min) (表 1-11)。クレアチニンクリアランスのベースライン値が 60 mL/min 以下の被験者の割合は、デノスマブ群で 17.4%、ゾレドロン酸群で 17.1% であり、60 mL/min を超える被験者はそれぞれ 82.0%、81.9% であった。クレアチニンクリアランスのベースライン値が欠測であった被験者の割合は、デノスマブ群 0.7%、ゾレドロン酸群 1.1% であった。表 1-11 にはベースラインのクレアチニンクリアランスとして 30 mL/min 未満の値が存在するが、クレアチニンクリアランスの適格性は、集中測定機関の測定値ではなく、各施設の測定値及び算出に基づき決定したためである。

アルブミン補正カルシウム濃度の平均値 (SD) は両投与群で同じ値であった (2.45 [0.12] mmol/L)。一部の被験者に、2.9 mmol/L を超えるアルブミン補正カルシウム濃度が観察されたが、これらは選択基準からの逸脱であった (詳細は試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 8.2 項参照)。

試験 20050136 に参加した日本人被験者集団のベースラインの特性は、体重を除き、本試験全体のベースラインの特性と類似しており、両群間に大きな違いは認められなかった。日本人被験者集団の平均体重 (SD) は、デノスマブ群 55.19 (8.95) kg、ゾレドロン酸群 55.43 (9.70) kg であり、試験 20050136 全体集団と比較し軽かった (表 14J-2.5)。平均年齢 (SD) は、デノスマブ群 56.1 (12.2) 歳、ゾレドロン酸群 57.8 (10.8) 歳であり、デノスマブ群の 30.4%、ゾレドロン酸群の 26.9% が 65 歳以上であった (表 14J-2.1)。日本人被験者の ECOG performance status スコアは、0 (デノスマブ群 72%、ゾレドロン酸群 70%)、1 (28%、28%)、2 (0%、1%)、3 (0%、0%) であった (表 14J-2.2)。日本人被験者のベースラインの平均クレアチニンクリアランス値 (SD) は、デノスマブ群で 99.5 (32.3) mL/min、ゾレドロン酸群で 99.0 (31.0) mL/min であり、クレアチニンクリアランスのベースライン値が 60 mL/min を超える被験者の割合は、デノスマブ群で 87.0%、ゾレドロン酸群で 92.5% であった。平均アルブミン補正カルシウム値 (SD) は、デノスマブ群で 2.35 (0.11) mmol/L、ゾレドロン酸群で 2.37 (0.09) mmol/L であった (表 14J-2.6)。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-11 ベースラインの疾患特性  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2861)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2862)
ECOG performance status at study entry - n (%)								
0	488 (47.8)	504 (49.1)	236 (26.5)	240 (27.1)	426 (44.8)	418 (44.0)	1150 (40.2)	1162 (40.6)
1	444 (43.5)	451 (44.0)	492 (55.3)	508 (57.3)	460 (48.4)	464 (48.8)	1396 (48.8)	1423 (49.7)
2	82 (8.0)	68 (6.6)	157 (17.6)	136 (15.3)	65 (6.8)	68 (7.2)	304 (10.6)	272 (9.5)
3	2 (0.2)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Missing	4 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.6)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	4 (0.1)
Albumin-adjusted calcium (mmol/L)								
n	1020	1025	887	886	950	950	2857	2861
Mean	2.45	2.45	2.47	2.47	2.44	2.44	2.45	2.45
SD	0.12	0.11	0.13	0.13	0.10	0.11	0.12	0.12
Median	2.45	2.45	2.45	2.45	2.43	2.44	2.45	2.45
Q1, Q3	2.38, 2.53	2.38, 2.53	2.40, 2.53	2.38, 2.53	2.38, 2.50	2.38, 2.50	2.38, 2.53	2.38, 2.53
Min, Max	2.0, 3.4	2.0, 3.0	2.1, 3.2	2.0, 2.9	2.1, 3.0	2.0, 2.9	2.0, 3.4	2.0, 3.0

Page 1 of 3

N = Number of subjects randomized

Source Table IAS2-3.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-11 ベースラインの疾患特性  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2861)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2862)
Creatinine (umol/L)								
n	1009	1021	887	886	951	950	2847	2857
Mean	66.99	66.68	80.66	80.70	88.78	90.07	78.53	78.81
SD	17.42	16.98	28.10	26.25	24.36	26.32	25.20	25.35
Median	64.53	65.42	70.72	79.56	88.40	88.40	71.60	71.60
Q1, Q3	55.69, 75.14	55.69, 74.26	61.88, 88.40	61.88, 97.24	70.72, 97.24	70.72, 97.24	61.88, 88.40	61.88, 88.40
Min, Max	24.8, 240.4	26.5, 228.1	26.5, 300.6	35.4, 265.2	35.4, 212.2	44.2, 371.3	24.8, 300.6	26.5, 371.3
Calculated creatinine clearance (mL/min)								
n	1008	1019	879	882	943	942	2830	2843
Mean	94.8	95.9	90.0	90.0	83.0	82.8	89.4	89.7
SD	30.8	31.9	33.2	33.1	29.5	30.0	31.5	32.1
Median	90.0	92.0	85.0	85.0	80.0	79.0	85.0	85.0
Q1, Q3	74.0, 112.0	74.0, 115.0	66.0, 111.0	67.0, 107.0	63.0, 100.0	61.0, 100.0	67.0, 107.0	67.0, 108.0
Min, Max	29, 238	28, 232	30, 223	22, 290	22, 222	24, 223	22, 238	22, 290

Page 2 of 3

N = Number of subjects randomized

Source Table IAS2-3.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 1-11 ベースラインの疾患特性  
(Primary Advanced Cancer Randomized Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2861)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2862)
Calculated creatinine clearance level - n (%)								
≤ 60 mL/min	112 (11.0)	119 (11.6)	164 (18.4)	151 (17.0)	212 (22.3)	227 (23.9)	488 (17.1)	497 (17.4)
> 60 mL/min	896 (87.8)	900 (87.7)	715 (80.3)	731 (82.5)	731 (76.9)	715 (75.3)	2342 (81.9)	2346 (82.0)
Missing	12 (1.2)	7 (0.7)	11 (1.2)	4 (0.5)	8 (0.8)	8 (0.8)	31 (1.1)	19 (0.7)

Page 3 of 3

N = Number of subjects randomized

Source Table IAS2-3.1

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

## 2. 有害事象

本項では以下、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setの有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象に関する安全性情報について記載する。

表 1-1 に示すその他の重要な有害事象に関する解析結果については、低カルシウム血症は第 2.1.4.1 項に、感染症は第 2.1.4.3 項に、ONJは第 2.1.4.2 項に、新規原発性悪性腫瘍は第 2.1.4.4 項に、心血管系事象は第 2.1.5.1 項に、過敏症と関連する可能性のある有害事象は第 2.1.4.5 項に、湿疹は第 2.1.4.6 項に、アンドロゲン抑制療法（androgen deprivation therapy: ADT）施行中の前立腺癌男性患者での白内障は第 2.1.4.7 項に示す。3つのピボタル第III相試験では客観的エンドポイントを採用することにより、病勢の進行（第 2.1.4.4 項）に関するデータを収集し、評価した。また、腎毒性（第 2.1.5.2 項）又は急性期反応（第 2.1.4.8 項）と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン酸の副作用として知られている事象であることから、別途要約した。

さらに、事前に定めた部分集団別（性別、年齢、体重、人種、地域、癌種、及び原薬製造施設）に有害事象及び重篤な有害事象を表にまとめた。部分集団別安全性解析は第 5.1 項（内因性要因）及び第 5.2 項（外因性要因）に示す。

### 2.1 有害事象の解析

試験 20050136、20050244、及び 20050103 の骨病変を有する進行がん患者において、デノスマブの忍容性は全般的に高かった。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。

有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率、死に至った有害事象の発現率、及びグレード 3～5 の有害事象の発現率について、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で差は認められなかった。同様に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率、試験の中止に至った有害事象の発現率についても同様に、投与群間で差は認められなかった（表 2-1）。

治験薬が 1 回以上投与され、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setに含められた被験者 5677 名のうち、試験期間中に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合はデノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%であった（表 2-1）。有害事象の詳細は第 2.1.1 項に示す。

重篤な有害事象はデノスマブ群の 56.3%及びゾレドロン酸群の 57.1%で認められ、全般に進行がんに伴う疾患を反映していた（表 2-1）。重篤な有害事象の詳細は第 2.1.3 項に示す。グレード 3、4、及び 5 (CTCAE Version 3.0) の有害事象の全体の発現率はデノスマブ群で 70.4%、ゾレドロン酸群で 70.8%であった。

死に至った有害事象はデノスマブ群 816 名 (28.7%)、ゾレドロン酸群 822 名 (29.0%) に認められ、投与群間で発現率に差はなく、全般的に病勢の進行によるものであった。死に至った有害事象及び全生存期間の解析の詳細は第 2.1.2 項に示す。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

治験薬の投与中止に至った有害事象はデノスマブ群の 12.4%及びゾレドロン酸群の 13.1%に認められ、試験の中止に至った有害事象はデノスマブ群の 9.5%、ゾレドロン酸群の 9.9%に認められた (表 2-1)。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象についての詳細は第 2.1.1 項に示す。

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 29.1%、ゾレドロン酸群の 33.1%に認められた。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群の 5.2%、ゾレドロン酸群の 3.8%に認められた (表 2-1)。

治験薬との関連性があるグレード 3、4、及び 5 の有害事象はデノスマブ群の 7.5%、ゾレドロン酸群の 6.2%に認められた。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象はデノスマブ群 16 名 (0.6%)、ゾレドロン酸群 10 名 (0.4%) であった (表 2-1)。

治験薬の投与中止に至った治験薬との関連性がある有害事象は、デノスマブ群で 3.9%、ゾレドロン酸群で 2.7%に認められた。試験の中止に至った治験薬との関連性がある有害事象は、デノスマブ群で 1.7%、ゾレドロン酸群で 1.2%に認められた (表 2-1)。

試験 20050136 の日本人被験者では 136 名中、デノスマブ群の 97.1%、ゾレドロン酸群の 100%に試験期間中 1 回以上の有害事象が認められた (表 2J-1)。重篤な有害事象はデノスマブ群 40.6%、ゾレドロン酸群 40.3%に認められた。グレード 3, 4, 及び 5 (CTCAE Version 3.0) の有害事象はデノスマブ群 50.7%、ゾレドロン酸群 55.2%に認められた。死に至った有害事象はデノスマブ群 6 名 (8.7%)、ゾレドロン酸群 7 名 (10.4%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はデノスマブ群 4 名 (5.8%)、ゾレドロン酸群 5 名 (7.5%) に認められた。試験の中止に至った有害事象はデノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 3.0%に認められた。治験薬との関連性がある有害事象はデノスマブ群 43.5%、ゾレドロン酸群 71.6%に認められた。このうち、重篤なものはデノスマブ群 5 名 (7.2%)、ゾレドロン酸群 2 名 (3.0%) と低頻度であった。治験薬との関連性があるグレード 3, 4, 5 の有害事象はデノスマブ群 5 名 (7.2%)、ゾレドロン酸群 7 名 (10.4%) に認められた。治験薬の投与中止に至った治験薬との関連性がある有害事象はデノスマブ群 1 名 (1.4%)、ゾレドロン酸群 3 名 (4.5%) に認められた。試験の中止に至った治験薬との関連性がある有害事象はデノスマブ群 0 名 (0%)、ゾレドロン酸群 1 名 (1.5%) に認められた。両群で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。以上のように、日本人被験者においても有害事象の発現率は両投与群間で類似しており、本試験の全体集団と同様の傾向が認められた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-1 有害事象発現率の要約  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=878) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=943) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
<b>Adverse events regardless of relationship</b>								
All	985 (97.2)	977 (95.8)	842 (95.9)	841 (95.8)	918 (97.1)	916 (97.1)	2745 (96.8)	2734 (96.2)
Serious	471 (46.5)	453 (44.4)	581 (66.2)	552 (62.9)	568 (60.1)	594 (63.0)	1620 (57.1)	1599 (56.3)
Fatal	215 (21.2)	204 (20.0)	331 (37.7)	329 (37.5)	276 (29.2)	283 (30.0)	822 (29.0)	816 (28.7)
Leading to study discontinuation	71 (7.0)	48 (4.7)	133 (15.1)	131 (14.9)	76 (8.0)	91 (9.7)	280 (9.9)	270 (9.5)
Leading to investigational product discontinuation	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 Grade 3, 4, or 5	635 (62.7)	609 (59.7)	702 (80.0)	673 (76.7)	672 (71.1)	718 (76.1)	2009 (70.8)	2000 (70.4)
<b>Adverse events related to investigational product<sup>a</sup></b>								
All	434 (42.8)	329 (32.3)	203 (23.1)	196 (22.3)	303 (32.1)	302 (32.0)	940 (33.1)	827 (29.1)
Serious	36 (3.6)	52 (5.1)	32 (3.6)	36 (4.1)	40 (4.2)	59 (6.3)	108 (3.8)	147 (5.2)
Fatal	4 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)	16 (0.6)
Leading to study discontinuation	15 (1.5)	20 (2.0)	6 (0.7)	10 (1.1)	14 (1.5)	19 (2.0)	35 (1.2)	49 (1.7)
Leading to investigational product discontinuation	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 Grade 3, 4, or 5	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 = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product  
CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product



Adverse events regardless of relationship

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-1 有害事象発現率の要約 (Japan vs All)  
(Safety Analysis Set)  
(20050136 Primary Analysis Data)

	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
<b>Adverse events regardless of relationship</b>				
All	67 (100.0)	67 (97.1)	985 (97.2)	977 (95.8)
Serious	27 (40.3)	28 (40.6)	471 (46.5)	453 (44.4)
Fatal	7 (10.4)	6 (8.7)	215 (21.2)	204 (20.0)
Leading to study discontinuation	2 (3.0)	1 (1.4)	71 (7.0)	48 (4.7)
Leading to investigational product discontinuation	5 (7.5)	4 (5.8)	125 (12.3)	98 (9.6)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	37 (55.2)	35 (50.7)	635 (62.7)	609 (59.7)
<b>Adverse events related to investigational product<sup>a</sup></b>				
All	48 (71.6)	30 (43.5)	434 (42.8)	329 (32.3)
Serious	2 (3.0)	5 (7.2)	36 (3.6)	52 (5.1)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	5 (0.5)
Leading to study discontinuation	1 (1.5)	0 (0.0)	15 (1.5)	20 (2.0)
Leading to investigational product discontinuation	3 (4.5)	1 (1.4)	32 (3.2)	41 (4.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	7 (10.4)	5 (7.2)	63 (6.2)	62 (6.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of investigational product  
CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

Japan vs All = Japanese subjects in Study 20050136 vs. All subjects in Study 20050136



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setのほとんどの被験者に、試験期間中1件以上の有害事象が認められたが、これは被験者が進行がん患者であること及び試験参加期間（平均値 [SD]：デノスマブ群 13.0 [8.3] ヲ月、ゾレドロン酸群 12.8 [8.2] ヲ月）を考慮すると、予想された結果であった（表 1-9 及び表 2-2 参照）。有害事象の発現率については、投与群間（デノスマブ群 96.2%、ゾレドロン酸群 96.8%）、及び試験間（試験 20050136: 95.8%と 97.2%、試験 20050244: 95.8%と 95.9%、試験 20050103: 両群とも 97.1%）のいずれにおいても、類似していた。

ほとんどの個々の有害事象の発現率はデノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（表 IAS6-27.1）。MedDRA基本語でみると、いずれかの投与群で比較的良好に見られた有害事象は、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（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。

MedDRA 器官別大分類では、比較的良好に見られたのは、「全身障害および投与局所様態 general disorders and administration site conditions」（デノスマブ群 65.4%、ゾレドロン酸群 68.8%）、「筋骨格系および結合組織障害 musculoskeletal and connective tissue disorders」（63.1%、67.4%）、及び「胃腸障害 gastrointestinal disorders」（60.2%、59.8%）であった（表 IAS6-2.4）。高位語別及び高位グループ用語別の有害事象をそれぞれ表 IAS6-2.3 及び表 IAS6-2.4 に示す。

治験薬との関連性があると判定された有害事象の発現率は、デノスマブ群 29.1%、ゾレドロン酸群 33.1%であった（表 IAS6-3.2）。治験薬との関連性がある有害事象の発現率は、試験 20050136 でデノスマブ群 32.3%、ゾレドロン酸群 42.8%、試験 20050244 でそれぞれ 22.3%、23.1%、試験 20050103 でそれぞれ 32.0%、32.1%であった（表 IAS6-3.2）。いずれかの投与群で比較的良好に見られた治験薬との関連性がある有害事象は、低カルシウム血症 hypocalcemia（デノスマブ群 5.7%、ゾレドロン酸群 2.7%）、疲労 fatigue（2.7%、3.5%）、悪心 nausea（2.6%、4.6%）、及び発熱 pyrexia（1.2%、7.1%）であった。

有害事象の発現率を曝露人年で調整しても、ゾレドロン酸と比較したデノスマブの安全性プロファイル全般に変化は認められなかった（表 IAS6-4.1 及び表 IAS6-4.2）。

器官別大分類、基本語、及び期間別にみた有害事象を表 IAS6-40.1 に示す。

グレード3、4、及び5の有害事象の発現率は、デノスマブ群 70.4%、ゾレドロン酸群 70.8%であった（表 IAS6-29.2）。発現率の高いグレード3、4、及び5の有害事象は貧血 anemia（デノスマブ群 11.3%、ゾレドロン酸群 11.5%）、呼吸困難 dyspnea（7.8%、6.9%）、及び好中球減少症 neutropenia（6.9%、6.8%）であった。

重症度別には、デノスマブ群の 28.8%とゾレドロン酸群の 29.0%にグレード3（重度）の有害

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

有害事象が、両群の 12.9%にグレード 4 (生命を脅かす) の有害事象が、デノスマブ群 28.7%とゾレドロン酸群 29.0%にグレード 5 (死に至った) の有害事象が認められた (表 IAS6-28.2)。

治験薬との関連性がある有害事象の発現率を重症度別に集計すると、グレード 3 の治験薬との関連性がある有害事象が両群とも 5.1%、グレード 4 の治験薬との関連性がある有害事象がデノスマブ群 1.9%及びゾレドロン酸群 0.7%、グレード 5 の治験薬との関連性がある有害事象がそれぞれ 0.6%及び 0.4%であった (表 IAS6-30.2)。死に至った治験薬との関連性がある有害事象については、試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.5 項で考察し、治験総括報告書の付録 11 に詳細を記載する。

いずれかの投与群で 1%以上及び 10%以上発現した有害事象をそれぞれ表 1-6.3 及び表 1-6.1 に示す。

規制ガイダンスに従い、薬剤に関連する肝障害 drug-related hepatic disorders の MedDRA 標準検索式 (Standard MedDRA Query: SMQ) を用いた包括的検索に基づく解析を行った (表 IAS6-36.500)。この SMQ に該当する有害事象の発現率は、投与群間で類似していた。器官別大分類の「肝胆道系障害 hepatobiliary」と肝機能検査のグレード 3 及び 4 の上昇についても有害事象の発現率は、投与群間で類似していた (表 IAS6-2.1 及び第 3.6 項)。デノスマブ群の器官別大分類の「肝胆道系障害」の重篤な有害事象と肝機能検査値上昇の重篤な有害事象の症例について、個別に検討したところ、治験薬との関連性を裏付ける所見は認められなかった (一覧表 IAS5-1)。したがって、デノスマブが薬剤性肝障害を引き起こす可能性は低いと考えられる。

重篤な有害事象は第 2.1.3 項に、死に至った有害事象は第 2.1.2 項に記載する。

試験 20050136 の日本人被験者において比較的良好に見られた有害事象 (基本語) 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%)、及び発熱 pyrexia (33.3%、53.7%) であった (表 2J-2、表 14J-6.3.1)。また、日本人被験者において比較的良好に見られた有害事象 (器官別大分類) も本試験の全体集団と同様に、「全身障害および投与局所様態 general disorders and administration site conditions」(79.7%、95.5%) 及び「胃腸障害 gastrointestinal disorders」(78.3%、92.5%) であった (表 14J-6.6.4)。

試験 20050136 の日本人被験者では治験薬との関連性がある有害事象はデノスマブ群 43.5%、ゾレドロン酸群 71.6%に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性がある有害事象は、疲労 fatigue (デノスマブ群 7.2%、ゾレドロン酸群 19.4%)、そう痒症 pruritus (5.8%、4.5%)、歯痛 toothache (5.8%、3.0%) であった (表 14J-6.3.5)。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デノスマブ群で 5%以上多く発現した事象はなかった。有害事象の発現率を曝露人年で調整しても、ゾレドロン酸と比較したデノスマブの安全性プロファイル全般に変化は認められなかった (表 14J-6.4.1 及び表 14J-6.5.1)。

日本人被験者では、デノスマブ群 50.7%及びゾレドロン酸群 55.2%でグレード 3 以上の有害事象が認められた。このうち、比較的良好に見られた有害事象は、好中球減少症 neutropenia

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

(デノスマブ群 13.0%、ゾレドロン酸群 13.4%)、食欲不振 anorexia (10.1%、3.0%)、及び肝機能異常 hepatic function abnormal (7.2%、7.5%) であった (表 14J-6.3.8)。重症度別には、デノスマブ群 30.4%とゾレドロン酸群 28.4%にグレード3 (重度) の有害事象が、デノスマブ群 11.6%とゾレドロン酸群 16.4%にグレード4 (生命を脅かす) の有害事象が、デノスマブ群 8.7%とゾレドロン酸群 10.4%にグレード5 (死に至った) の有害事象が認められた (表 1J-6.29.1)。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が ≥5%）  
 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab
	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 (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	985 (97.2)	977 (95.8)	842 (95.9)	841 (95.8)	918 (97.1)	916 (97.1)	2745 (96.8)	2734 (96.2)
Nausea	384 (37.9)	356 (34.9)	266 (30.3)	248 (28.2)	245 (25.9)	272 (28.8)	895 (31.6)	876 (30.8)
Anaemia	232 (22.9)	192 (18.8)	286 (32.6)	242 (27.6)	341 (36.1)	337 (35.7)	859 (30.3)	771 (27.1)
Fatigue	324 (32.0)	301 (29.5)	220 (25.1)	211 (24.0)	222 (23.5)	257 (27.3)	766 (27.0)	769 (27.1)
Back pain	264 (26.1)	241 (23.6)	196 (22.3)	173 (19.7)	287 (30.4)	304 (32.2)	747 (26.3)	718 (25.3)
Decreased appetite	192 (19.0)	193 (18.9)	228 (26.0)	196 (22.3)	274 (29.0)	267 (28.3)	694 (24.5)	656 (23.1)
Asthenia	202 (19.9)	196 (19.2)	180 (20.5)	172 (19.6)	239 (25.3)	239 (25.3)	621 (21.9)	607 (21.4)
Constipation	205 (20.2)	176 (17.3)	214 (24.4)	191 (21.8)	251 (26.6)	236 (25.0)	670 (23.6)	603 (21.2)
Dyspnoea	190 (18.8)	222 (21.8)	200 (22.8)	220 (25.1)	117 (12.4)	143 (15.2)	507 (17.9)	585 (20.6)
Diarrhoea	207 (20.4)	231 (22.6)	171 (19.5)	168 (19.1)	152 (16.1)	178 (18.9)	530 (18.7)	577 (20.3)
Arthralgia	291 (28.7)	250 (24.5)	139 (15.8)	126 (14.4)	202 (21.4)	194 (20.6)	632 (22.3)	570 (20.1)
Vomiting	238 (23.5)	212 (20.8)	183 (20.8)	186 (21.2)	149 (15.8)	168 (17.8)	570 (20.1)	566 (19.9)

Page 1 of 4

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 5% frequency



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 5\%$ ）  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=878) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=943) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
Bone pain	238 (23.5)	186 (18.2)	156 (17.8)	143 (16.3)	245 (25.9)	235 (24.9)	639 (22.5)	564 (19.9)
Pain in extremity	222 (21.9)	204 (20.0)	132 (15.0)	123 (14.0)	196 (20.7)	197 (20.9)	550 (19.4)	524 (18.4)
Oedema peripheral	150 (14.8)	174 (17.1)	138 (15.7)	106 (12.1)	174 (18.4)	192 (20.4)	462 (16.3)	472 (16.6)
Cough	180 (17.8)	171 (16.8)	156 (17.8)	173 (19.7)	83 (8.8)	93 (9.9)	419 (14.8)	437 (15.4)
Pyrexia	247 (24.4)	170 (16.7)	182 (20.7)	139 (15.8)	133 (14.1)	100 (10.6)	562 (19.8)	409 (14.4)
Headache	214 (21.1)	197 (19.3)	96 (10.9)	101 (11.5)	72 (7.6)	62 (6.6)	382 (13.5)	360 (12.7)
Musculoskeletal pain	148 (14.6)	149 (14.6)	99 (11.3)	97 (11.0)	138 (14.6)	111 (11.8)	385 (13.6)	357 (12.6)
Weight decreased	94 (9.3)	79 (7.7)	106 (12.1)	100 (11.4)	132 (14.0)	151 (16.0)	332 (11.7)	330 (11.6)
Insomnia	136 (13.4)	124 (12.2)	94 (10.7)	89 (10.1)	94 (9.9)	89 (9.4)	324 (11.4)	302 (10.6)
Abdominal pain	119 (11.7)	122 (12.0)	97 (11.0)	96 (10.9)	64 (6.8)	74 (7.8)	280 (9.9)	292 (10.3)
Neutropenia	123 (12.1)	125 (12.3)	109 (12.4)	99 (11.3)	46 (4.9)	53 (5.6)	278 (9.8)	277 (9.8)
Alopecia	142 (14.0)	159 (15.6)	62 (7.1)	48 (5.5)	62 (6.6)	58 (6.2)	266 (9.4)	265 (9.3)
Hypocalcaemia	34 (3.4)	56 (5.5)	49 (5.6)	93 (10.6)	51 (5.4)	116 (12.3)	134 (4.7)	265 (9.3)
Chest pain	84 (8.3)	93 (9.1)	93 (10.6)	97 (11.0)	70 (7.4)	73 (7.7)	247 (8.7)	263 (9.3)
Dizziness	114 (11.3)	106 (10.4)	75 (8.5)	70 (8.0)	65 (6.9)	56 (5.9)	254 (9.0)	232 (8.2)

Page 2 of 4

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 5\%$  frequency



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 5\%$ ）  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab
	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 (%)
Pain	97 (9.6)	72 (7.1)	52 (5.9)	57 (6.5)	94 (9.9)	93 (9.9)	243 (8.6)	222 (7.8)
Urinary tract infection	92 (9.1)	72 (7.1)	46 (5.2)	43 (4.9)	124 (13.1)	105 (11.1)	262 (9.2)	220 (7.7)
Thrombocytopenia	60 (5.9)	68 (6.7)	102 (11.6)	96 (10.9)	37 (3.9)	52 (5.5)	199 (7.0)	216 (7.6)
Anxiety	74 (7.3)	75 (7.4)	58 (6.6)	75 (8.5)	52 (5.5)	46 (4.9)	184 (6.5)	196 (6.9)
Rash	100 (9.9)	97 (9.5)	76 (8.7)	67 (7.6)	25 (2.6)	29 (3.1)	201 (7.1)	193 (6.8)
Musculoskeletal chest pain	81 (8.0)	82 (8.0)	52 (5.9)	54 (6.2)	55 (5.8)	50 (5.3)	188 (6.6)	186 (6.5)
Depression	86 (8.5)	72 (7.1)	56 (6.4)	62 (7.1)	40 (4.2)	52 (5.5)	182 (6.4)	186 (6.5)
Dehydration	42 (4.1)	46 (4.5)	70 (8.0)	68 (7.7)	52 (5.5)	65 (6.9)	164 (5.8)	179 (6.3)
Paraesthesia	73 (7.2)	69 (6.8)	60 (6.8)	46 (5.2)	71 (7.5)	53 (5.6)	204 (7.2)	168 (5.9)
Abdominal pain upper	82 (8.1)	71 (7.0)	39 (4.4)	51 (5.8)	43 (4.6)	45 (4.8)	164 (5.8)	167 (5.9)
Leukopenia	76 (7.5)	81 (7.9)	73 (8.3)	51 (5.8)	28 (3.0)	33 (3.5)	177 (6.2)	165 (5.8)
Rib fracture	93 (9.2)	83 (8.1)	46 (5.2)	40 (4.6)	27 (2.9)	35 (3.7)	166 (5.9)	158 (5.6)
Pleural effusion	62 (6.1)	64 (6.3)	49 (5.6)	52 (5.9)	26 (2.8)	37 (3.9)	137 (4.8)	153 (5.4)
Myalgia	106 (10.5)	82 (8.0)	32 (3.6)	31 (3.5)	57 (6.0)	37 (3.9)	195 (6.9)	150 (5.3)
Nasopharyngitis	94 (9.3)	84 (8.2)	31 (3.5)	25 (2.8)	38 (4.0)	40 (4.2)	163 (5.7)	149 (5.2)

Page 3 of 4

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 5\%$  frequency

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が ≥5%）

(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=878) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=943) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
Thoracic vertebral fracture	78 (7.7)	64 (6.3)	46 (5.2)	38 (4.3)	30 (3.2)	47 (5.0)	154 (5.4)	149 (5.2)
Hypertension	65 (6.4)	67 (6.6)	43 (4.9)	33 (3.8)	45 (4.8)	48 (5.1)	153 (5.4)	148 (5.2)
Neuropathy peripheral	71 (7.0)	71 (7.0)	42 (4.8)	46 (5.2)	29 (3.1)	30 (3.2)	142 (5.0)	147 (5.2)
Pneumonia	43 (4.2)	32 (3.1)	56 (6.4)	67 (7.6)	31 (3.3)	48 (5.1)	130 (4.6)	147 (5.2)
Stomatitis	71 (7.0)	90 (8.8)	32 (3.6)	33 (3.8)	12 (1.3)	23 (2.4)	115 (4.1)	146 (5.1)
Dyspepsia	74 (7.3)	52 (5.1)	39 (4.4)	38 (4.3)	34 (3.6)	42 (4.5)	147 (5.2)	132 (4.6)
Hypokalaemia	51 (5.0)	40 (3.9)	65 (7.4)	55 (6.3)	40 (4.2)	35 (3.7)	156 (5.5)	130 (4.6)
Neck pain	71 (7.0)	66 (6.5)	38 (4.3)	29 (3.3)	35 (3.7)	30 (3.2)	144 (5.1)	125 (4.4)

Page 4 of 4

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 5% frequency



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 10\%$ ）

(Japan vs All)

(Safety Analysis Set)

(20050136 Primary Analysis Data)

Preferred Term	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	67 (100.0)	67 (97.1)	985 (97.2)	977 (95.8)
Fatigue	53 (79.1)	44 (63.8)	324 (32.0)	301 (29.5)
Nausea	39 (58.2)	39 (56.5)	384 (37.9)	356 (34.9)
Anorexia	38 (56.7)	33 (47.8)	177 (17.5)	179 (17.5)
Nasopharyngitis	39 (58.2)	32 (46.4)	94 (9.3)	84 (8.2)
Alopecia	34 (50.7)	28 (40.6)	142 (14.0)	159 (15.6)
Stomatitis	22 (32.8)	26 (37.7)	71 (7.0)	90 (8.8)
Pyrexia	36 (53.7)	23 (33.3)	247 (24.4)	170 (16.7)
Constipation	32 (47.8)	21 (30.4)	205 (20.2)	176 (17.3)
Diarrhoea	17 (25.4)	20 (29.0)	207 (20.4)	231 (22.6)
Vomiting	19 (28.4)	19 (27.5)	238 (23.5)	212 (20.8)
Arthralgia	28 (41.8)	17 (24.6)	291 (28.7)	250 (24.5)
Back pain	20 (29.9)	17 (24.6)	264 (26.1)	241 (23.6)
Pruritus	13 (19.4)	17 (24.6)	66 (6.5)	59 (5.8)
Headache	22 (32.8)	16 (23.2)	214 (21.1)	197 (19.3)
Hepatic function abnormal	7 (10.4)	16 (23.2)	23 (2.3)	31 (3.0)
Insomnia	22 (32.8)	16 (23.2)	136 (13.4)	124 (12.2)
Rash	24 (35.8)	15 (21.7)	100 (9.9)	97 (9.5)
Musculoskeletal pain	11 (16.4)	13 (18.8)	148 (14.6)	149 (14.6)
Dysgeusia	13 (19.4)	12 (17.4)	49 (4.8)	49 (4.8)
Weight decreased	16 (23.9)	12 (17.4)	94 (9.3)	79 (7.7)
Dyspnoea	3 (4.5)	11 (15.9)	190 (18.8)	222 (21.8)
Oedema peripheral	14 (20.9)	11 (15.9)	150 (14.8)	174 (17.1)
Neutropenia	10 (14.9)	10 (14.5)	123 (12.1)	125 (12.3)
Abdominal pain upper	8 (11.9)	9 (13.0)	82 (8.1)	71 (7.0)
Anaemia	10 (14.9)	9 (13.0)	232 (22.9)	192 (18.8)
Pain in extremity	15 (22.4)	9 (13.0)	222 (21.9)	204 (20.0)
Toothache	4 (6.0)	9 (13.0)	37 (3.7)	57 (5.6)
Hypoaesthesia	11 (16.4)	8 (11.6)	45 (4.4)	51 (5.0)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received at least one active dose of investigational product.

n = Number of subjects reporting at least one adverse event.

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in either treatment group for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 10\%$  frequency.

Japan vs All = Japanese subjects in Study 20050136 vs. All subjects in Study 20050136

Source: Table 14J-6.3.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-2 比較的良好に見られた有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が $\geq 10\%$ ）  
 (Japan vs All)  
 (Safety Analysis Set)  
 (20050136 Primary Analysis Data)

Preferred Term	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
Weight increased	3 (4.5)	8 (11.6)	30 (3.0)	30 (2.9)
Abdominal pain	5 (7.5)	7 (10.1)	119 (11.7)	122 (12.0)
Cancer pain	8 (11.9)	7 (10.1)	17 (1.7)	10 (1.0)
Cough	16 (23.9)	7 (10.1)	180 (17.8)	171 (16.8)
Musculoskeletal chest pain	7 (10.4)	7 (10.1)	81 (8.0)	82 (8.0)
Myalgia	16 (23.9)	7 (10.1)	106 (10.5)	82 (8.0)
Oedema	15 (22.4)	7 (10.1)	40 (3.9)	22 (2.2)
Bone pain	14 (20.9)	5 (7.2)	238 (23.5)	186 (18.2)
Leukopenia	8 (11.9)	5 (7.2)	76 (7.5)	81 (7.9)
Musculoskeletal stiffness	9 (13.4)	5 (7.2)	25 (2.5)	19 (1.9)
Nail disorder	19 (28.4)	5 (7.2)	44 (4.3)	42 (4.1)
Oropharyngeal pain	8 (11.9)	5 (7.2)	44 (4.3)	42 (4.1)
Neuropathy peripheral	16 (23.9)	4 (5.8)	71 (7.0)	71 (7.0)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	9 (13.4)	4 (5.8)	91 (9.0)	91 (8.9)
Dizziness	7 (10.4)	3 (4.3)	114 (11.3)	106 (10.4)
Peripheral sensory neuropathy	12 (17.9)	2 (2.9)	51 (5.0)	50 (4.9)
Somnolence	7 (10.4)	2 (2.9)	24 (2.4)	17 (1.7)
Vertigo	7 (10.4)	2 (2.9)	44 (4.3)	31 (3.0)
Skin hyperpigmentation	10 (14.9)	1 (1.4)	19 (1.9)	7 (0.7)
Erythema	8 (11.9)	0 (0.0)	33 (3.3)	36 (3.5)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received at least one active dose of investigational product.

n = Number of subjects reporting at least one adverse event.

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in either treatment group for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 10\%$  frequency.

Japan vs All = Japanese subjects in Study 20050136 vs. All subjects in Study 20050136

Source: Table 14J-6.3.1

全有害事象（基本語）の投与群間比較を行い、p値及びリスク差を要約して図IASI-1.504に示した（統計解析法の詳細は第1項を参照）。この解析は多重性の調整を行っておらず、探索的位置付けの解析である。p < 0.05であったすべての基本語について、リスク差の点推定値及び95% CIを図2-1に示した（統計解析法の詳細は第1.1.2項を参照）。左にプロットされた基本語はゾレドロン酸群で発現率が高くデノスマブ群で発現率が低い有害事象であり、逆に、右にプロットされた基本語はデノスマブ群で発現率が高くゾレドロン酸群で発現率が低い有害事象である。この解析で認められた両群間の差は、すべての試験間で概ね類似していた。個々の試験における解析結果は、それぞれ、試験20050136、20050244、及び20050103治験総括報告書 第11.9項に示した。

図2-1に示す本解析では、ゾレドロン酸群でより発現率が高かった有害事象（基本語）は

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

26 事象（図 2-1 の中央より左側）であった（発熱 pyrexia、貧血 anemia、骨痛 bone pain、便秘 constipation、関節痛 arthralgia、悪寒 chills、筋肉痛 myalgia、尿路感染 urinary tract infection、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、腎不全 renal failure、浮腫 edema、振戦 tremor、激越 agitation、耳感染 ear infection、便失禁 fecal incontinence、意識レベルの低下 depressed level of consciousness、逆流性食道炎 reflux esophagitis、徐脈 bradycardia、C 反応性蛋白増加 C-reactive protein increased、眼充血 ocular hyperemia、神経根痛 radicular pain、乾癬 psoriasis、期外収縮 extrasystoles、関節摩擦音 joint crepitation、両麻痺 diplegia、及び舌障害 tongue disorder）。ゾレドロン酸群で、デノスマブ群より発現率の高かった事象の多くは急性期反応（発熱、悪寒など）、腎毒性（腎不全）、及び筋骨格痛（骨痛、関節痛）に関連する事象のほか、貧血、便秘、及び浮腫であり、ゾレドロン酸投与と関連性があることが知られている（Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010）。

デノスマブ群でより発現率の高い有害事象（基本語）は 17 事象であった（低カルシウム血症 hypocalcemia、呼吸困難 dyspnea、多汗症 hyperhidrosis、低リン酸血症 hypophosphatemia、歯痛 toothache、抜歯 tooth extraction、遊離前立腺特異性抗原増加 prostate-specific antigen increased、薬物過敏症 drug hypersensitivity、脳血管発作 cerebrovascular accident、視力低下 visual acuity reduced、心嚢液貯留 pericardial effusion、栄養障害 malnutrition、血中カリウム増加 blood potassium increased、乾燥症 xerosis、歯牙損傷 tooth injury、処置後出血 post procedural hemorrhage、及び十二指腸炎 duodenitis）。低カルシウム血症（デノスマブ群 9.3%、ゾレドロン酸群 4.7%）については第 2.1.4.1 項で考察する。薬物過敏症（デノスマブ群 0.9%、ゾレドロン酸群 0.4%）については第 2.1.4.5 項で考察する。歯痛（デノスマブ群 3.8%、ゾレドロン酸群 2.8%）、抜歯（1.5%、0.8%）、及び歯牙損傷（0.2%、0%）については第 2.1.4.2 項で考察する。前立腺特異抗原（prostate-specific antigen: PSA）増加については、第 2.1.4.4 項で考察する。心嚢液貯留（0.8%、0.4%）については第 2.1.5.1 項で考察する。栄養障害、血中カリウム増加、乾燥症、処置後出血、十二指腸炎の有害事象（基本語）については、デノスマブの投与によると思われる生物学的妥当性がないこと、その有害事象（基本語）を含む高位語及び高位グループ用語では一貫した投与群間差が認められなかったこと、及び数字的な差が小さいこと（デノスマブ群で 5~12 名、0.02%~0.4%）から、本モジュールで詳細な考察はしなかった。

呼吸困難がデノスマブ群の 20.6%、ゾレドロン酸群の 17.9%に認められた。また、労作性呼吸困難 exertional dyspnea がデノスマブ群 2.0%、ゾレドロン酸群 1.9%に認められた（表 IAS6-2.2）。重篤な呼吸困難はデノスマブ群で 5.1%、ゾレドロン酸群で 4.2%に認められた（第 2.1.3 項）。死に至った呼吸困難はデノスマブ群で 22 名（0.8%）、ゾレドロン酸群で 18 名（0.6%）に認められた（表 IAS6-7.2）。治験薬の投与中止に至った呼吸困難は両投与群とも 0.4%、試験の中止に至った呼吸困難はデノスマブ群で 0.3%、ゾレドロン酸群で 0.2%に認められた（表 IAS6-12.2 及び表 IAS6-16.2）。治験薬との関連性がある呼吸困難は両投与群とも同じ頻度（0.5%）で認められた（表 IAS6-3.1）。両投与群ともにほとんどの呼吸困難は回復した（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の一覧表 1-4.1）。呼吸困難とデノス

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

マブ又はゾレドロン酸の投与との間の時間的な相関や因果関係は確立していない。

呼吸困難は様々な基礎疾患（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。癌種と病勢の進行（試験 20050244 の肺癌と肺転移）も呼吸困難の症状の原因となり得る。特に両投与群ともに呼吸困難の発現率が最も高かった試験 20050244 では（デノスマブ群 25.1%、ゾレドロン酸群 22.8%）、肺癌の患者の割合が多く（39.5%、39.6%）、また、ベースライン時にゾレドロン酸群よりもデノスマブ群の被験者が肺転移を多く持っていた（27.0%、18.2%）（試験 20050244 治験総括報告書 第 8.3.2.1 項）。試験 20050244 の肺転移を持つ患者数の違いがこのような呼吸困難の有害事象の発現率の違いを生じさせた可能性がある。

重篤な呼吸困難が認められた被験者（デノスマブ群 5.1%、ゾレドロン酸群 4.2%）（表 IAS6-8.2）を検討したところ、両投与群とも被験者の 96%に、治験責任医師が呼吸困難の根本原因として同定した急性事象又は呼吸困難の症状が予期される急性期病状が 1 回以上認められた（社内資料）。呼吸困難に至る原因の急性事象は両投与群とも様々で多岐にわたっていた。この中でよく見られた急性事象は、試験 20050136 と 20050244 では心嚢液貯留、疾患進行、及び肺炎であった。また、試験 20050103 ではうっ血性心不全、疾患進行、重症貧血、及び心嚢液貯留であった。呼吸困難のほぼすべての被験者が急性事象又は病状と関連していたこと、また、試験 20050244 では、呼吸困難が発現しやすくなると予想される肺転移を有する被験者がデノスマブ群で多かったこと、これらを考慮するとデノスマブの投与と呼吸困難との因果関係は恐らくないと考えられる。また、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ような呼吸器系有害事象との関連性を示唆する生物学的機序は認められていない。

多汗症はデノスマブ群 2.3%、ゾレドロン酸群 1.3%に認められた（表 IAS6-2.2）。重篤な多汗症は認められなかった（表 IAS6-8.2）。ほとんどすべての被験者の重症度は軽度から中等度であった。重症の多汗症は両投与群とも 0.1%未満であった（表 IAS6-28.2）。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った多汗症は、両投与群とも 0%であった（表 IAS6-12.2 及び表 IAS6-16.2）。治験薬との関連性がある多汗症は各投与群 0.1%未満であった（表 IAS6-3.2）。多汗症の発現率の違いは試験 20050244（デノスマブ群 2.5%、ゾレドロン酸群 1.3%）と試験 20050103（3.3%、1.2%）で認められたが、試験 20050136 での発現率は同程度であった（1.3%、1.4%）。多汗症の発現率の投与群間差は、主に男性で認められた（男性: デノスマブ群 3.2% 及びゾレドロン酸群 1.4%、女性: 1.3%及び 1.1%）（表 IAS6-26.1）。

低リン酸血症はデノスマブ群 2.1%、ゾレドロン酸群 1.1%に認められた（表 IAS6-2.2）。重篤な低リン酸血症の発現率は低かった（デノスマブ群 0.2%、ゾレドロン酸群 0.1%未満）（表 IAS6-8.2）。重篤な低リン酸血症は概して他の電解質異常（例: 低カルシウム血症）との併発で起こり、経口又は静注のリン酸補給の処置が行われた（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の付録 11）。治験薬の投与中止に至った低リン酸血症はデノスマブ群で 0.1%に認められ、ゾレドロン酸群では認められず、試験の中止に至った低リン酸血症はデノスマブ群で 0.1%未満に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった（表 IAS6-16.1

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

及び表 IAS6-12.1)。治験薬との関連性がある低リン酸血症はデノスマブ群 0.6%、ゾレドロン酸群 0.3%に認められた (表 IAS6-3.2)。低リン酸血症の発現は血清リン値の臨床検査結果と整合していた。臨床検査で認められた血清リン値の低下はデノスマブ群 (グレード 3: 14.7%、グレード 4: 0.6%) でゾレドロン酸群 (グレード 3: 7.2%、グレード 4: 0.1%) よりも多く認められた (表 IAS7-50.1、第 3.2 項)。

脳血管発作はデノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.4%に認められた (表 IAS6-2.2)。重篤な脳血管発作はデノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.3%に認められた (表 IAS6-8.2)。死に至った脳血管発作は、投与群間で類似していた (デノスマブ群 8 名 [0.3%]、ゾレドロン酸群 7 名 [0.2%]) (表 IAS6-7.2)。治験薬の投与中止に至った脳血管発作は、両投与群とも 0.1%に認められ、試験の中止に至った脳血管発作は両投与群とも 0.1%未満に認められた (表 IAS6-16.1 及び表 IAS6-12.1)。脳血管発作の投与群間の違いは主に試験 20050103 で認められた (試験 20050136: デノスマブ群 0.3%及びゾレドロン酸群 0.2%、試験 20050244: 0.7%及び 0.3%、試験 20050103: 1.6%及び 0.5%)。脳血管発作が認められたすべての被験者で治験薬との関連性が否定された (表 IAS6-3.2)。脳血管発作が認められたほとんどの被験者 (>85%) が高血圧、脂質異常症、虚血性心疾患、又は血栓症薬の使用といった脳血管発作のリスク因子を 1 つ以上持っていた (社内資料)。また、中枢神経系で起こったすべての血管障害 (脳出血、虚血性脳卒中など) を包含する高位グループ用語である中枢神経系血管障害 central nervous system vascular disorders の発現率は、両投与群とも 2.1%であった (表 IAS6-2.4) (いずれの投与群でも数名の被験者で 2 つ以上の事象が認められた)。以上のことから、脳血管発作という 1 つの有害事象 (基本語) で認められた不均衡は、デノスマブ投与による中枢神経系の血管障害のリスク増加を示すものではないと考えられる。

視力低下はデノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 0.5%に認められた (表 IAS6-2.2)。重篤な視力低下はデノスマブ群で 0.1%未満に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった (表 IAS6-8.2)。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った視力低下は認められなかった (表 IAS6-16.1 及び表 IAS6-12.1)。治験薬との関連性がある視力低下はデノスマブ群で 0.1%未満に認められた (表 IAS6-3.2)。個々の事象を検討した結果、試験 20050136 では、すべての被験者で、視力低下 (デノスマブ群 1.3%、ゾレドロン酸群 0.5%) は、脳又は眼への転移、あるいは視力低下の副作用が知られている併用薬と関係していた (社内資料)。試験 20050244 では、すべての被験者で、視力低下 (デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.2%) は、眼の障害の既往歴又は試験期間中の脳転移発現と関係していた。試験 20050103 では、デノスマブ群の約 3 分の 2 の被験者及びゾレドロン酸群の 1 名の被験者で、視力低下 (デノスマブ群 1.2%、ゾレドロン酸群 0.7%) は、同時期に発現したその他の事象又は眼の障害の既往歴と関係していた。視力低下とデノスマブ又はゾレドロン酸の投与との間の時間的關係は認められなかった。視力低下と白内障との関係も認められなかった。試験 20050136 のデノスマブ群で、視力低下が発現した 1 名の被験者に白内障も発現した (白内障の診断は視力低下が報告された約 1 週間後であった)。

発現率の群間差が 2%以上の有害事象 (基本語) を表 IAS6-27.1 に示す。これらの有害事象

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

については、いずれも前述の有害事象（基本語）の群間比較で言及した。

試験 20050136 の日本人被験者では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で 5%以上多く認められた有害事象（基本語）は 6 事象であり、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 事象であった（表 2J-3）。デノスマブ群で多く認められた 6 事象は、そう痒症 pruritus、肝機能異常 hepatic function abnormal、呼吸困難 dyspnea、歯痛 toothache、体重増加 weight increased、及び胃炎 gastritis であった（表 2J-3）。これらの 6 事象については、以下に示すように、いずれもデノスマブ投与に関連して日本人被験者で特有に多く見られたものではないと考えられた。

日本人被験者で認められたそう痒症 pruritus は、デノスマブ群で 17 名（24.6%）及びゾレドロン酸群で 13 名（19.4%）であった（表 2J-3）。このうち、重篤なそう痒症は認められなかった（表 14J-6.3.2）。また、そう痒症の重症度は、すべての被験者で軽度から中等度であった（表 1J-6.29.1）。発現回数は、多くの被験者が 1 回のみであった。そう痒症が発現した被験者のうち、デノスマブ群の 7 名（41%）、ゾレドロン酸群の 4 名（31%）では、皮膚および皮下組織障害の既往歴・合併症が認められた。また、高位グループ用語である表皮及び皮膚異常 epidermal and dermal conditions の発現率は、デノスマブ群 50.7%（35 名）、ゾレドロン酸群 59.7%（40 名）であった（表 14J-6.6.4）。なお、試験 20050136 の全被験者におけるそう痒症の発現は、デノスマブ群 5.8%及びゾレドロン酸群 6.5%であり、3 つのピボタル第 III 相試験の併合解析（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set）におけるそう痒症の発現は、デノスマブ群 3.8%及びゾレドロン酸群 3.9%であった。以上のことから、日本人被験者で特有にリスクが増加したものではないと考えられた。

日本人被験者で認められた肝機能異常 hepatic function abnormal は、デノスマブ群で 16 名（23.2%）及びゾレドロン酸群で 7 名（10.4%）であった（表 2J-3）。このうち、重篤な肝機能異常の発現は、デノスマブ群で 1 名（1.4%）、ゾレドロン酸群で 3 名（4.5%）であった（表 14J-6.3.2）。また、死に至った肝機能異常は、ゾレドロン酸群の 2 名（3.0%）に認められたが、デノスマブ群では認められなかった（表 14J-6.3.7）。肝機能異常の重症度は、両群間で類似しており、デノスマブ群の 16 名中 11 名及びゾレドロン酸群の 7 名中 2 名で軽度から中等度であった（表 1J-6.29.1）。両投与群とも治験薬投与開始から肝機能異常発現までの期間に特筆する傾向は認められなかった。また、肝機能に関連した臨床検査値の推移において、両群間で顕著な差は認められなかった（第 3.6 項）。なお、試験 20050136 の全被験者における肝機能異常の発現は、デノスマブ群 3.0%及びゾレドロン酸群 2.3%であった。また、3 つのピボタル第 III 相試験の併合解析（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set）における肝機能異常の発現は、デノスマブ群 1.3%及びゾレドロン酸群 1.0%であり、薬剤に関連する肝障害の SMQ を用いた解析では、該当する有害事象の発現頻度について、両群間で差は認められなかった。また、器官別大分類「肝胆道系障害 hepatobiliary disorders」並びに肝機能検査グレード 3 及び 4 の上昇について、両群間で差は認められなかった。以上のことから、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。

日本人被験者で認められた呼吸困難 dyspnea は、デノスマブ群で 11 名（15.9%）及びゾレ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

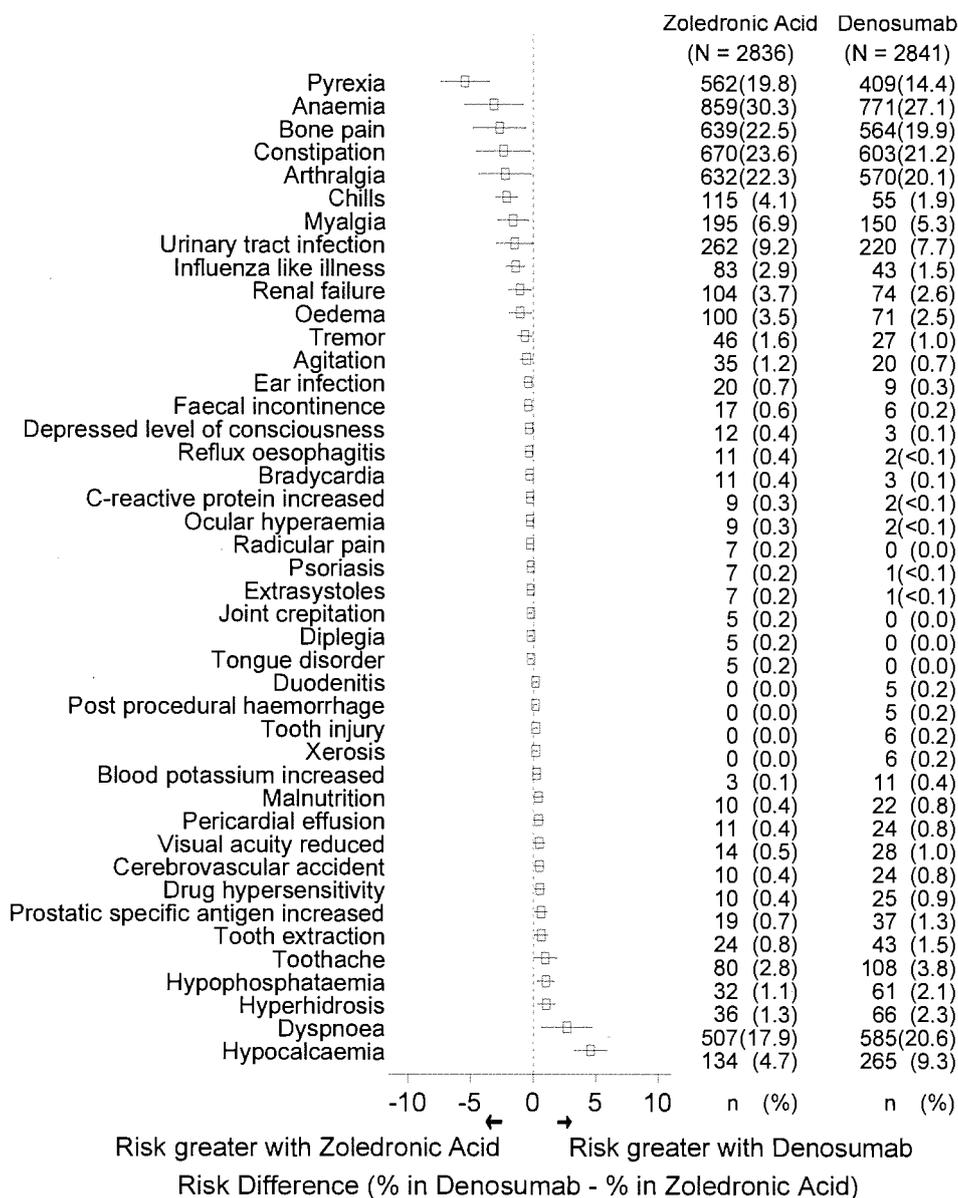
ドロン酸群で3名(4.5%)であった(表 2J-3)。このうち、重篤な呼吸困難はデノスマブ群で5名(7.2%)に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった(表 14J-6.3.2、第 2.1.3 項)。死に至った呼吸困難は、デノスマブ群で1名(1.4%)に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった(表 14J-6.3.7)。呼吸困難の重症度は、両群間で類似しており、デノスマブ群の11名中7名及びゾレドロン酸群の3名中2名で軽度から中等度であった(表 1J-6.29.1)。なお、試験 20050136 の全被験者における呼吸困難の発現は、デノスマブ群 21.8%及びゾレドロン酸群 18.8%であった。また、3つのピボタル第 III 相試験の併合解析(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)における呼吸困難の発現は、デノスマブ群 20.6%及びゾレドロン酸群 17.9%であり、多くの場合、呼吸困難を誘発すると考えられる急性期事象を伴っており、デノスマブ投与との関連は恐らくないと考えられた。日本人被験者においても同様に、両投与群で類似の急性期事象を伴った事例が散見された。以上のことから、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。

日本人被験者で認められた歯痛 toothache は、デノスマブ群で9名(13.0%)及びゾレドロン酸群で4名(6.0%)であった(表 2J-3)。このうち、重篤な歯痛は認められなかった(表 14J-6.3.2)。また、歯痛の重症度は、すべての被験者で軽度から中等度であり(表 1J-6.29.1)、ONJ の発現が認められた被験者はいなかった。なお、試験 20050136 の全被験者における歯痛の発現は、デノスマブ群 5.6%及びゾレドロン酸群 3.7%であり、3つのピボタル第 III 相試験の併合解析(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)における歯痛の発現は、デノスマブ群 3.8%及びゾレドロン酸群 2.8%であった。以上のことから、日本人被験者で特有にリスクが増加したものではないと考えられた。

日本人被験者で認められた体重増加 weight increased はデノスマブ群で8名(11.6%)及びゾレドロン酸群で3名(4.5%)であり、胃炎 gastritis はデノスマブ群で6名(8.7%)及びゾレドロン酸群で2名(3.0%)であった(表 2J-3)。重篤な体重増加及び胃炎は認めなかった(表 14J-6.3.2)。また、いずれも治験薬との関連は否定された(表 14J-6.3.5)。なお、試験 20050136 の全被験者における体重増加及び胃炎の発現は、それぞれ、デノスマブ群 2.9%及びゾレドロン酸群 3.0%、デノスマブ群 2.4%及びゾレドロン酸群 2.5%であり、3つのピボタル第 III 相試験の併合解析(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)における体重増加及び胃炎の発現は、それぞれ、デノスマブ群 1.7%及びゾレドロン酸群 1.9%、デノスマブ群 1.8%及びゾレドロン酸群 2.1%であった。以上のことから、日本人被験者で特有にリスクが増加したものではないと考えられた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product; n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event. Unadjusted p-value is calculated from Cochran-Armitage test stratified by study. Risk difference is based on Mantel-Haenszel method adjusting for the stratification variable of study.

図 2-1 P-value < 0.05 (未調整) の有害事象 (基本語) の Forest Plot (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-3 両群間の発現率の差が ≥5%の有害事象（基本語）（Japan vs All）  
 （Safety Analysis Set）  
 （20050136 Primary Analysis Data）

Preferred Term	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
Denosumab > Zoledronic acid				
Pruritus	13 (19.4)	17 (24.6)	66 (6.5)	59 (5.8)
Hepatic function abnormal	7 (10.4)	16 (23.2)	23 (2.3)	31 (3.0)
Dyspnoea	3 (4.5)	11 (15.9)	190 (18.8)	222 (21.8)
Toothache	4 (6.0)	9 (13.0)	37 (3.7)	57 (5.6)
Weight increased	3 (4.5)	8 (11.6)	30 (3.0)	30 (2.9)
Gastritis	2 (3.0)	6 (8.7)	25 (2.5)	24 (2.4)
Denosumab < Zoledronic acid				
Fatigue	53 (79.1)	44 (63.8)	324 (32.0)	301 (29.5)
Nasopharyngitis	39 (58.2)	32 (46.4)	94 (9.3)	84 (8.2)
Anorexia	38 (56.7)	33 (47.8)	177 (17.5)	179 (17.5)
Pyrexia	36 (53.7)	23 (33.3)	247 (24.4)	170 (16.7)
Alopecia	34 (50.7)	28 (40.6)	142 (14.0)	159 (15.6)
Constipation	32 (47.8)	21 (30.4)	205 (20.2)	176 (17.3)
Arthralgia	28 (41.8)	17 (24.6)	291 (28.7)	250 (24.5)
Rash	24 (35.8)	15 (21.7)	100 (9.9)	97 (9.5)
Headache	22 (32.8)	16 (23.2)	214 (21.1)	197 (19.3)
Insomnia	22 (32.8)	16 (23.2)	136 (13.4)	124 (12.2)
Back pain	20 (29.9)	17 (24.6)	264 (26.1)	241 (23.6)
Nail disorder	19 (28.4)	5 (7.2)	44 (4.3)	42 (4.1)
Cough	16 (23.9)	7 (10.1)	180 (17.8)	171 (16.8)
Myalgia	16 (23.9)	7 (10.1)	106 (10.5)	82 (8.0)
Neuropathy peripheral	16 (23.9)	4 (5.8)	71 (7.0)	71 (7.0)
Weight decreased	16 (23.9)	12 (17.4)	94 (9.3)	79 (7.7)
Oedema	15 (22.4)	7 (10.1)	40 (3.9)	22 (2.2)
Pain in extremity	15 (22.4)	9 (13.0)	222 (21.9)	204 (20.0)
Bone pain	14 (20.9)	5 (7.2)	238 (23.5)	186 (18.2)
Peripheral sensory neuropathy	12 (17.9)	2 (2.9)	51 (5.0)	50 (4.9)
Skin hyperpigmentation	10 (14.9)	1 (1.4)	19 (1.9)	7 (0.7)
Musculoskeletal stiffness	9 (13.4)	5 (7.2)	25 (2.5)	19 (1.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	9 (13.4)	4 (5.8)	91 (9.0)	91 (8.9)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received at least one active dose of investigational product.

n = Number of subjects reporting at least one adverse event.

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in either treatment group for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.0.

Japan vs All = Japanese subjects in Study 20050136 vs. All subjects in Study 20050136

Source: Table 14J-6.3.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-3 両群間の発現率の差が ≥5%の有害事象（基本語）（Japan vs All）  
 (Safety Analysis Set)  
 (20050136 Primary Analysis Data)

Preferred Term	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)
Erythema	8 (11.9)	0 (0.0)	33 (3.3)	36 (3.5)
Dizziness	7 (10.4)	3 (4.3)	114 (11.3)	106 (10.4)
Somnolence	7 (10.4)	2 (2.9)	24 (2.4)	17 (1.7)
Vertigo	7 (10.4)	2 (2.9)	44 (4.3)	31 (3.0)
Eczema	6 (9.0)	2 (2.9)	11 (1.1)	6 (0.6)
Genital haemorrhage	6 (9.0)	2 (2.9)	7 (0.7)	3 (0.3)
Hot flush	6 (9.0)	2 (2.9)	70 (6.9)	66 (6.5)
Cellulitis	6 (9.0)	1 (1.4)	19 (1.9)	20 (2.0)
Dry skin	5 (7.5)	1 (1.4)	32 (3.2)	29 (2.8)
Thoracic vertebral fracture	5 (7.5)	1 (1.4)	78 (7.7)	64 (6.3)
Dry eye	4 (6.0)	0 (0.0)	19 (1.9)	11 (1.1)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received at least one active dose of investigational product.

n = Number of subjects reporting at least one adverse event.

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in either treatment group for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.0.

Japan vs All = Japanese subjects in Study 20050136 vs. All subjects in Study 20050136

Source: Table 14J-6.3.1

有害事象（高位グループ用語）（図 2-2）及び有害事象（高位語）（図IAS1-2.502）についても、上記と同じ比較を行った。これらの解析結果は、全般的に有害事象（基本語）の比較の結果と整合しており、上記のように発現率の高い基本語が属する高位グループ用語及び高位語の発現率も高かった（例えば、発熱という基本語の発現率がゾレドロン酸群で高いため、体温異常 body temperature conditionsという高位グループ用語の発現率もゾレドロン酸群で高い）。1つの例外が脳血管発作cerebrovascular accidentで、前述のように高位グループ用語レベルでは群間差は認められなかった。

ゾレドロン酸群でより発現率の高い有害事象（高位グループ用語）は 10 事象: 体温異常 body temperature conditions、筋骨格系および結合組織障害 NEC musculoskeletal and connective tissue disorders not elsewhere classified、非溶血性貧血と骨髄抑制 nonhemolytic anemias and marrow depression、筋障害 muscle disorders、腎障害（腎症を除く）renal disorders (excluding nephropathies)、腎尿路系検査および尿検査 renal and urinary tract investigations and urinalyses、運動障害（パーキンソニズムを含む）movement disorders (including Parkinsonism)、内耳および第 8 脳神経障害 inner ear and VIIIth cranial nerve disorders、悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 reproductive neoplasms, male, malignant, and unspecified、及び投薬過誤 medication errors であった。これらの有害事象（高位グループ用語）のうち、投薬過誤（デノスマブ群 0%、ゾレドロン酸群 0.2%）は、有害事象（基本語）の過量投与 overdose（デノスマブ群 0%、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

ゾレドロン酸群 0.2%) が反映されたものであった (表 IAS6-2.4)。それ以外の有害事象 (高位グループ用語) は前述のゾレドロン酸で多く見られた有害事象 (基本語) が反映されたものであった。

デノスマブ群でより発現率の高い有害事象 (高位グループ用語) は 8 事象: 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害 bone, calcium, magnesium and phosphorus metabolism disorders、歯牙および歯肉の状態 dental and gingival conditions、投与部位反応 administration site reactions、医療行為および医療機器関連損傷および合併症 NEC procedural and device-related injuries and complications not elsewhere classified、免疫学およびアレルギー検査 immunology and allergy investigations、甲状腺障害 thyroid gland disorders、頭頸部治療手技 head and neck therapeutic procedures、及び心膜障害 pericardial disorders であった。このうち、投与部位反応及び甲状腺障害を除き、いずれも前述のデノスマブ群で多く見られた有害事象 (基本語) が反映されたものであった。投与部位反応 (デノスマブ群 3.2%、ゾレドロン酸群 2.3%) は、カテーテル関連合併症 catheter-related complication (0.6%、0.4%) 及び注射部位反応 injection site reaction (0.4%、0.2%) など、多数の有害事象 (基本語) の発現率の僅差が反映されたものであった。投与部位反応は種々の病態 (注射部位疼痛、注射部位紅斑など) を総括する非特異的用語である。加えて、これらの有害事象 (基本語) のほとんどはカテーテル関連であり、デノスマブが皮下投与であることから、デノスマブとの臨床的関連は不明である (表 IAS6-2.4)。すべての試験で共通して見られた傾向はなく、各基本語の発現率の差も理由が明確ではないことから、これらがデノスマブ投与の作用によるものである可能性は低いと考えられる。

甲状腺障害 (デノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 0.4%) は、甲状腺機能低下症 hypothyroidism (0.6%、0.2%) 及び甲状腺機能亢進症 hyperthyroidism (0.2%、0%) が反映されたものであった。しかし、試験中に甲状腺ホルモン補充療法又は抗甲状腺剤療法を受けた被験者の数はデノスマブ群とゾレドロン酸群で類似していた (各投与群 6.3%)。したがって、初発あるいは増悪した甲状腺機能亢進、又は低下症については、投与群間で差はみられなかった (表 IAS8-10.501)。

ゾレドロン酸群でより発現率の高い有害事象 (高位語) は、16 事象であった (図 IAS1-2.502)。錯感覚および異常感覚 paresthesias and dysesthesias (デノスマブ群 6.6%、ゾレドロン酸群 8.3%)、内耳徴候および症状 inner ear signs and symptoms (2.8%、3.8%)、悪性前立腺新生物 malignant prostatic neoplasms (2.0%、3.0%)、炭水化物耐性検査 (糖尿病を含む) carbohydrate tolerance analyses (including diabetes) (0.5%、0.9%) (表 IAS6-2.3) を除いて、ゾレドロン酸群で多く認められたすべての高位語は、前述のゾレドロン酸群で多く見られた有害事象 (基本語) 又は高位グループ用語が反映されたものであった。錯感覚および異常感覚は主に有害事象 (基本語) の錯感覚 paresthesia (デノスマブ群 5.9%、ゾレドロン酸群 7.2%) が反映されたものであった。内耳徴候および症状は有害事象 (基本語) の回転性めまい vertigo (2.2%、3.0%) によるもの、悪性前立腺新生物は前立腺癌 prostate cancer (1.7%、2.3%) と転移性前立腺癌 metastatic prostate cancer (0.5%、0.8%) によるもの、炭水化物耐性検査は血中ブドウ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

糖増加 blood glucose increased (0.4%、0.7%) によるものであった。

デノスマブ群でより発現率の高い有害事象(高位語)は、12 事象であった(図 IAS1-2.502)。これらは、皮膚組織および軟部組織感染 skin structures and soft tissue infections (デノスマブ群 2.3%、ゾレドロン酸群 1.4%)、ブドウ球菌感染 staphylococcal infections (0.5%、0.2%)、恐怖症状および恐怖症性障害(社会恐怖症を含む) fear symptoms and phobic disorders (including social phobia) (0.2%、0%) を除き、前述のデノスマブ群で多く見られた有害事象(基本語)又は高位グループ用語が反映されたものであった(図 IAS1-2.502)。感染症については第 2.1.4.3 項で述べる。皮膚組織および軟部組織感染は、有害事象(基本語)の爪囲炎 paronychia (0.5%、0.2%)、爪感染 nail infection (0.4%、0.2%)、及び皮下組織膿瘍 subcutaneous abscess (0.3%、0.1%) が反映されたものであった(表 IAS6-2.3)。これら 3 つの有害事象(基本語)で、重篤なものは両投与群とも 0.1%未満と同程度であった(表 IAS6-8.2)。恐怖症状及び社会恐怖症の発現率の差は、有害事象(基本語)の恐怖 fear (0.1%、0%)、恐怖症 phobia (<0.1%、0%)、社会恐怖症 social phobia (<0.1%、0%) の発現率のわずかな違いが反映されたものであり、臨床的な意味については明確ではない。

試験 20050136 の日本人被験者では、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で 5%以上多く認められた有害事象(高位グループ用語)は 3 事象であり、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(高位グループ用語)は 26 事象であった(表 14J-6.6.4)。デノスマブ群で多く見られた 3 事象は、肝および肝胆道系障害 hepatic and hepatobiliary disorders、尿路系徴候および症状 urinary tract signs and symptoms、電解質および水分バランス異常 electrolyte and fluid balance conditions であった(表 14J-6.6.4)。これらの 3 事象のうち、肝および肝胆道系障害 hepatic and hepatobiliary disorders (デノスマブ群 18 名 [26.1%]、ゾレドロン酸群 12 名 [17.9%]) は主に前述の有害事象(基本語)の肝機能異常 hepatic function abnormal (16 名 [23.2%]、7 名 [10.4%]) を反映したものであり(表 14J-6.6.4)、前述の如く、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。

日本人被験者で認められた尿路系徴候および症状 urinary tract signs and symptoms (デノスマブ群 6 名 [8.7%]、ゾレドロン酸群 2 名 [3.0%]) は主に有害事象(基本語)の排尿困難 dysuria (デノスマブ群 3 名 [4.3%]、ゾレドロン酸群 0 名 [0%]) が反映されたものであった(表 14J-6.6.4)。また、日本人被験者で認められた電解質および水分バランス異常 electrolyte and fluid balance conditions (デノスマブ群で 7 名 [10.1%]、ゾレドロン酸群で 3 名 [4.5%]) は主に有害事象(基本語)の脱水 dehydration (4 名 [5.8%]、1 名 [1.5%]) 及び低カリウム血症 hypokalemia (3 名 [4.3%]、1 名 [1.5%]) が反映されたものであった(表 14J-6.6.4)。いずれも発現頻度の僅かな違いが反映されたものであり、日本人被験者で特有にこれらの事象のリスクが増大したものではないと考えられた。

試験 20050136 の日本人被験者で、ゾレドロン酸群に比較してデノスマブ群で 5%以上多く認められた有害事象(高位語)は 8 事象であり、デノスマブ群に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(高位語)は 35 事象であった(表 14J-6.6.3)。デノスマブ群で多く見られた 8 事象は、歯痛および歯の感覚障害 dental pain and sensation disorders、胃炎(感

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

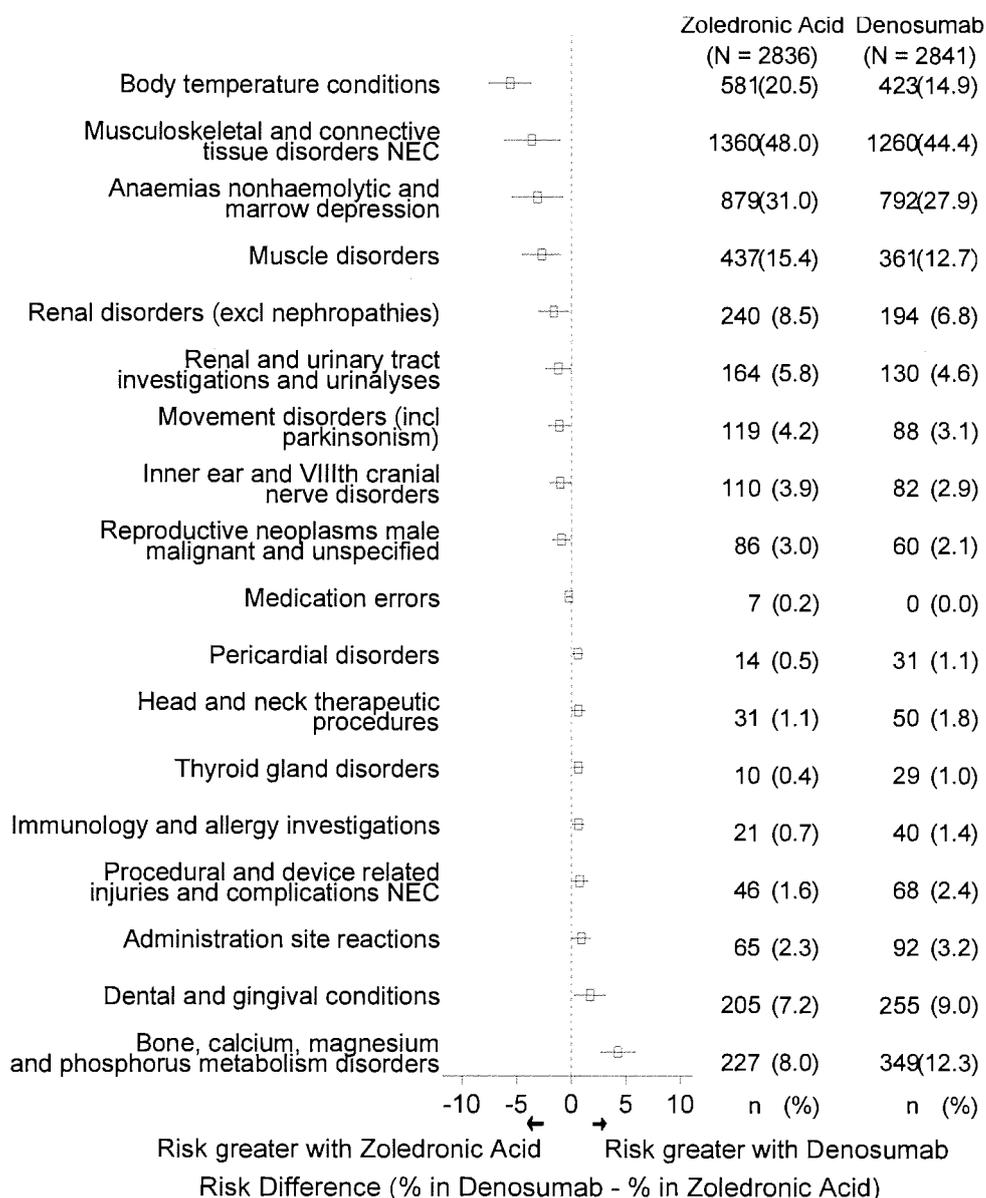
### デノスマブ

染性を除く) gastritis (excl infective)、そう痒症 NEC pruritus NEC、麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く） paralysis and paresis (excl cranial nerve)、呼吸異常 breathing abnormalities、肝酵素および肝機能障害 hepatic enzymes and function abnormalities、部位不明の損傷 NEC non-site specific injuries NEC、膀胱および尿道症状 bladder and urethral symptoms であった（表 14J-6.6.3）。これらの 8 事象のうち、麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く） paralysis and paresis (excl cranial nerve)及び部位不明の損傷 NEC non-site specific injuries NEC を除き、前述の有害事象（基本語）又は有害事象（高位グループ用語）が反映されたものであり、前述の如く、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。

日本人被験者で認められた麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く） paralysis and paresis (excl cranial nerve)（デノスマブ群 4 名 [5.8%]、ゾレドロン酸群 0 名 [0%]）は主に有害事象（基本語）の麻痺 paralysis (3 名 [4.3%]、0 名 [0%]) が反映されたものであり（表 14J-6.6.3）、部位不明の損傷 NEC non-site specific injuries NEC（デノスマブ群 5 名 [7.2%]、ゾレドロン酸群 1 名 [1.5%]）は主に有害事象（基本語）の節足動物咬傷 arthropod bite (2 名 [2.9%]、0 名 [0%]) 及び創合併症 wound complication (2 名 [2.9%]、0 名 [0%]) が反映されたものであった（表 14J-6.6.3）。いずれも発現頻度の僅かな違いが反映されたものであり、日本人被験者で特有にこれらの事象のリスクが増大したものではないと考えられた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product; n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event.  
 Unadjusted p-value is calculated from Cochran-Armitage test stratified by study.  
 Risk difference is based on Mantel-Haenszel method adjusting for the stratification variable of study.

図 2-2 P-value < 0.05 (未調整) の有害事象 (高位グループ用語) の Forest Plot  
 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

### 治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群で 12.4%、ゾレドロン酸群で 13.1% に認められた (表 2-3)。治験薬の投与中止に至った有害事象には様々な基本語及び器官別大分類が含まれていた (表 2-3 及び表 IAS6-16.1)。治験薬の投与中止に至った個々の有害事象は、骨壊死 osteonecrosis (デノスマブ群 1.1%、ゾレドロン酸群 0.6%) (第 2.1.4.2 項で考察)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

を除いて各投与群とも発現率は 1%未満であった。治験薬との関連性がある治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 3.9%及びゾレドロン酸群の 2.7%に認められた（表 IAS6-17.2）。その中で比較的好く見られた事象は、骨壊死osteonecrosis（デノスマブ群 1.1%、ゾレドロン酸群 0.6%）（第 2.1.4.2 項で考察）及び低カルシウム血症 hypocalcemia（0.7%、<0.1%）（第 2.1.4.1 項で考察）であった。

3つのピボタル第 III 相試験では、組み入れられた被験者は治験薬の投与中止後も治験調査を予定通り継続することを治験実施計画書で規定した。このため、治験薬の投与中止に至った有害事象とは別に、試験の中止に至った有害事象についても評価した。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群 9.5%、ゾレドロン酸群 9.9%に認められた（表 IAS6-12.2）。その中で比較的好く見られた事象は、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression（各群 1.2%）、全身健康状態低下 general physical health deterioration（各群 0.7%）、及び無力症 asthenia（デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.6%）であった。

治験薬との関連性がある試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 1.7%及びゾレドロン酸群の 1.2%に認められた（表 IAS6-13.2）。その中で比較的好く見られた事象は骨壊死 osteonecrosis（デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.3%）及び低カルシウム血症 hypocalcemia（0.3%、<0.1%）であった。

試験 20050136 の日本人被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群 5.8%（4名）及びゾレドロン酸群 7.5%（5名）であった。いずれの事象も発現は 1名のみであり、特定の傾向は認められなかった（表 14J-6.3.4）。このうち、治験薬との関連性があると判定された事象は、デノスマブ群 1.4%（1名）、ゾレドロン酸群 4.5%（3名）であり、デノスマブ群で関連性があると判定されたのは、歯肉痛 gingival pain の 1名のみであった（表 14J-6.3.13）。なお、歯肉痛 gingival pain の 1名に、ONJ の発現は認められていない。

試験 20050136 の日本人被験者において、試験の中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群 1.4%（1名）及びゾレドロン酸 3.0%（2名）であった。いずれの事象も発現は 1名のみであり、特定の傾向は認められなかった（表 14J-6.3.3）。このうち、治験薬との関連性があると判定された事象は、デノスマブ群 0%、ゾレドロン酸群 1.5%（1名）であった（表 14J-6.3.12）。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-3 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が>0.1%）  
 (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=1020) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=878) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=943) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
Number of subjects reporting adverse events leading to investigational product discontinuation	125 (12.3)	98 (9.6)	109 (12.4)	91 (10.4)	138 (14.6)	164 (17.4)	372 (13.1)	353 (12.4)
Osteonecrosis	7 (0.7)	12 (1.2)	7 (0.8)	5 (0.6)	4 (0.4)	14 (1.5)	18 (0.6)	31 (1.1)
Hypocalcaemia	1 (<0.1)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	12 (1.3)	1 (<0.1)	20 (0.7)
General physical health deterioration	5 (0.5)	4 (0.4)	9 (1.0)	5 (0.6)	9 (1.0)	10 (1.1)	23 (0.8)	19 (0.7)
Fatigue	6 (0.6)	6 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.7)	6 (0.6)	5 (0.5)	13 (0.5)	17 (0.6)
Asthenia	3 (0.3)	2 (0.2)	9 (1.0)	3 (0.3)	8 (0.8)	9 (1.0)	20 (0.7)	14 (0.5)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (<0.1)	13 (1.5)	12 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.5)	13 (0.5)
Renal failure	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)	11 (1.2)	12 (0.4)	12 (0.4)
Dyspnoea	5 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	11 (0.4)	12 (0.4)
Metastases to central nervous system	9 (0.9)	4 (0.4)	7 (0.8)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.4)	16 (0.6)	11 (0.4)
Anaemia	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.5)	6 (0.6)	8 (0.3)	9 (0.3)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

Source: Table IAS6-16.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-3 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が> 0.1%）

(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	Study 20050136		Study 20050244		Study 20050103		Overall	
	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab	Zoledronic Acid	Denosumab
	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 (%)
Spinal cord compression	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.4)	10 (0.4)	8 (0.3)
Blood creatinine increased	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	9 (1.0)	5 (0.5)	12 (0.4)	7 (0.2)
Hepatic failure	4 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	7 (0.2)
Decreased appetite	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)	8 (0.3)	6 (0.2)
Dehydration	4 (0.4)	1 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	6 (0.2)	6 (0.2)
Metastases to liver	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)
Renal impairment	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.7)	5 (0.5)	9 (0.3)	5 (0.2)
Pneumonia	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.2)	5 (0.2)
Disease progression	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)	5 (0.2)
Toothache	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.2)
Prostate cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.0)	4 (0.4)	9 (0.3)	4 (0.1)
Arthralgia	5 (0.5)	1 (<0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	7 (0.2)	4 (0.1)
Renal failure acute	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)	7 (0.2)	4 (0.1)
Respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.2)	4 (0.1)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the overall denosumab group and coded using MedDRA Version 12.1.

Source: Table IAS6-16.2