

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 2.1.2 死亡

本項では死に至った有害事象及び全生存期間を考察する。全生存期間は、基礎疾患としてがん罹患している患者の腫瘍の進行を評価するため、客観的エンドポイントの1つとして3つのピボタル第III相試験の評価項目に含めたものであり、モジュール2.7.3 第3.2.10項にも記述している。

#### 死に至った有害事象

本項では、本承認申請資料に含まれる3つのピボタル第III相試験（20050136、20050244、及び20050103）のいずれかで治験薬を投与した被験者（Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set）の死亡について述べる。また、本承認申請に含めたすべての試験で発現した死亡を要約するとともに、本承認申請に含まれる試験（20050147を除く）のいずれかで発現した死に至った有害事象、あるいは試験終了時又は安全性追跡症例報告書で「死亡」と報告された全死亡の一覧をモジュール5.3.5.3 IAS-ACに示す。すべての死に至った有害事象の詳細は個々の治験総括報告書に記載した（モジュール5）。

本承認申請に含めたすべての試験を通して、実施医療機関の治験責任医師及び分担医師が治験薬との関連性があると判定した死に至った有害事象はほとんどなかった。死に至った有害事象は一般的に病勢の進行によるものであった。また、死に至った有害事象の種類において、デノスマブ又はゾレドロン酸との関連性を示唆する特定の傾向は見られなかった。さらに、3つのピボタル第III相試験での全生存期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で類似していた（モジュール2.7.3 第3.2.10項）。

本承認申請に含めたすべての試験（平成●●年●●月●●日現在でデータの盲検が解除されていない試験20050147を除く）で死に至った有害事象が発現した被験者の割合は、第I相試験のデノスマブ群で0.2%（647名中1名）、今回承認申請する適応を対象とした第II相臨床試験のデノスマブ群で19.4%（284名中55名）、今回承認申請する適応以外（多発性骨髄腫又は巨細胞癌の治療）の進行がん患者を対象とした第II相臨床試験のデノスマブ群で12.9%（132名中17名）であった（表IAS5-2.1、一覧表IAS1-1.1、一覧表IAS1-1.2、及び一覧表IAS1-1.4）（なお、第I相臨床試験で死に至った有害事象は、がん骨転移患者を対象とした試験20010123にて、悪性腫瘍の進行のために死亡したもので、治験薬との関連性は否定されている〔試験20010123の治験総括報告書 第11.5項〕）。本承認申請資料に含まれる第I相臨床試験のビスフォスフォネート群で死に至った有害事象はなく（10名中0）、第II相試験でゾレドロン酸群の25.6%（78名中20名）に死に至った有害事象が発現した。本承認申請資料に含まれる今回申請する適応以外の第II相試験ではビスフォスフォネート群で死に至った有害事象の発現は認められなかった（表IAS5-2.2及び一覧表IAS1-1.2）。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setでは、死に至った有害事象（すなわち試験中の死亡）の発現率は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で類似しており、進行性転移性がん患者の原疾患の状態を反映していた（表2-4）。デノスマブ群の816名（28.7%）及びゾレドロン酸群の822名（29.0%）に死に至った有害事象が発現した。試験20050244の死に至っ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

た有害事象の発現率（デノスマブ群 37.5%、ゾレドロン酸群 37.7%）と試験 20050103 の死に至った有害事象の発現率（30.0%、29.2%）は、試験 20050136 の死に至った有害事象の発現率（20.0%、21.2%）よりも高かった。試験 20050244 と試験 20050103 における死に至った有害事象の高い発現率は、この試験に組み入れられた被験者の患者層と原疾患の癌種の予後がより悪いことと一致する。

死に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で比較的良好に見られた事象（基本語）は、全般に原疾患の進行がんに関連しており、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression（デノスマブ群 3.3%、ゾレドロン酸群 3.0%）、呼吸不全 respiratory failure（2.3%、1.9%）、中枢神経系転移 metastases to central nervous system（1.3%、1.1%）、全身健康状態低下 general physical health deterioration（1.2%、1.6%）、多臓器不全 multiorgan failure（各群 1.1%）、肝不全 hepatic failure（1.1%、0.7%）、肝転移 metastases to liver（各群 1.0%）、心不全 cardiac failure（1.0%、0.8%）、呼吸困難 dyspnea（0.8%、0.6%）、及び前立腺癌 prostate cancer（0.7%、1.5%）であった（表 2-4）。

試験 20050136 及び 20050103 よりも試験 20050244 で発現率の高かった死に至った有害事象は、悪性新生物進行、呼吸不全、全身健康状態低下、及び呼吸困難であり、試験 20050244 の被験者の原疾患の癌種の予後が、より悪いことと一致していた。

死に至った有害事象のうち、比較的良好に見られた事象（器官別大分類）は、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）neoplasms, benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)」（デノスマブ群 9.1%、ゾレドロン酸群 9.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic, and mediastinal disorders」（4.8%、4.4%）、「全身障害および投与局所様態 general disorders and administration site conditions」（4.2%、4.8%）、「心臓障害 cardiac disorders」（3.5%、3.4%）、「感染症および寄生虫症 infections and infestations」（1.6%、1.3%）、「肝胆道系障害 hepatobiliary disorders」（1.4%、1.1%）、及び「神経系障害 nervous system disorders」（1.1%、1.2%）であった（表 IAS6-7.1）。悪性腫瘍については第 2.1.4.4 項で、心血管障害については第 2.1.5.1 項で、感染症については第 2.1.4.3 項にそれぞれ記載する。

試験 20050136 の日本人被験者では、デノスマブ群 8.7%及びゾレドロン酸群 10.4%に死に至った有害事象が発現した。デノスマブ群で認められた死に至った有害事象は、乳癌 breast cancer、転移性乳癌 breast cancer metastatic、呼吸困難 dyspnea、悪性胸水 malignant pleural effusion、肝転移 metastases to liver、腹膜転移 metastases to peritoneum の各 1 名ずつであった（表 2J-4 及び表 14J-6.3.7）。ゾレドロン酸群で認められた死に至った有害事象は、転移性乳癌 breast cancer metastatic、肝転移 metastases to liver、食欲不振 anorexia、腹水 ascites、癌疼痛 cancer pain、肝機能異常 hepatic function abnormal、骨髄転移 metastases to bone marrow、敗血症 sepsis であり、肝機能異常が 2 名に認められたが、その他の死に至った有害事象は各 1 名ずつであった（表 2J-4 及び表 14J-6.3.7）。また、両投与群ともにいずれも治験薬との関連性は否定された（表 14J-6.3.14）。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-4 死に至った有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 0.2\%$ ）

(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 with fatal adverse events	215 (21.2)	204 (20.0)	331 (37.7)	329 (37.5)	276 (29.2)	283 (30.0)	822 (29.0)	816 (28.7)
Malignant neoplasm progression	6 (0.6)	4 (0.4)	75 (8.5)	87 (9.9)	3 (0.3)	2 (0.2)	84 (3.0)	93 (3.3)
Respiratory failure	16 (1.6)	19 (1.9)	29 (3.3)	29 (3.3)	10 (1.1)	18 (1.9)	55 (1.9)	66 (2.3)
Metastases to central nervous system	12 (1.2)	17 (1.7)	17 (1.9)	13 (1.5)	2 (0.2)	8 (0.8)	31 (1.1)	38 (1.3)
General physical health deterioration	8 (0.8)	11 (1.1)	23 (2.6)	13 (1.5)	13 (1.4)	11 (1.2)	44 (1.6)	35 (1.2)
Multi-organ failure	9 (0.9)	8 (0.8)	6 (0.7)	9 (1.0)	16 (1.7)	15 (1.6)	31 (1.1)	32 (1.1)
Hepatic failure	12 (1.2)	18 (1.8)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.5)	10 (1.1)	19 (0.7)	30 (1.1)
Metastases to liver	18 (1.8)	12 (1.2)	8 (0.9)	7 (0.8)	2 (0.2)	8 (0.8)	28 (1.0)	27 (1.0)
Cardiac failure	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	7 (0.8)	18 (1.9)	17 (1.8)	24 (0.8)	27 (1.0)
Dyspnoea	3 (0.3)	9 (0.9)	12 (1.4)	12 (1.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	18 (0.6)	22 (0.8)
Prostate cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (4.6)	21 (2.2)	43 (1.5)	21 (0.7)
Death	1 (<0.1)	2 (0.2)	8 (0.9)	6 (0.7)	10 (1.1)	11 (1.2)	19 (0.7)	19 (0.7)

Page 1 of 3

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

n = Number of subjects with  $\geq 1$  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.

All deaths due to disease progression may not be included.

Source: Table IAS6-7.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-4 死に至った有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が ≥ 0.2%）

(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 (%)
Cachexia	6 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.7)	1 (0.1)	9 (1.0)	11 (1.2)	21 (0.7)	15 (0.5)
Cardio-respiratory arrest	2 (0.2)	5 (0.5)	3 (0.3)	4 (0.5)	12 (1.3)	6 (0.6)	17 (0.6)	15 (0.5)
Pneumonia	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.8)	11 (1.3)	5 (0.5)	4 (0.4)	14 (0.5)	15 (0.5)
Disease progression	8 (0.8)	8 (0.8)	12 (1.4)	6 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	21 (0.7)	14 (0.5)
Cardiac arrest	4 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	11 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	9 (0.3)	14 (0.5)
Metastases to bone	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	6 (0.6)	9 (1.0)	7 (0.2)	13 (0.5)
Metastasis	3 (0.3)	9 (0.9)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.2)	12 (0.4)
Cardiopulmonary failure	4 (0.4)	2 (0.2)	8 (0.9)	7 (0.8)	6 (0.6)	2 (0.2)	18 (0.6)	11 (0.4)
Breast cancer	14 (1.4)	11 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.5)	11 (0.4)
Pulmonary embolism	3 (0.3)	1 (<0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.6)	8 (0.3)	10 (0.4)
Sepsis	2 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.6)	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	9 (0.3)	8 (0.3)
Cerebrovascular accident	2 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	6 (0.6)	7 (0.2)	8 (0.3)
Prostate cancer metastatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.4)	7 (0.7)	13 (0.5)	7 (0.2)
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.5)	6 (0.2)	7 (0.2)
Performance status decreased	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.1)	6 (0.2)

Page 2 of 3

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

n = Number of subjects with ≥ 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.

All deaths due to disease progression may not be included.

Source: Table IAS6-7.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-4 死に至った有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 0.2\%$ ）  
(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 (%)
Renal failure acute	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.5)	4 (0.1)	6 (0.2)
Renal failure	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.6)	1 (0.1)	9 (0.3)	5 (0.2)
Acute myocardial infarction	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.2)	5 (0.2)
Septic shock	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (0.3)	4 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.2)	5 (0.2)
Pleural effusion	1 (<0.1)	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.2)
Hepatic function abnormal	5 (0.5)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	5 (0.2)
Respiratory distress	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.2)
Sudden death	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (<0.1)	5 (0.2)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
Breast cancer metastatic	10 (1.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	4 (0.1)
Metastases to lung	5 (0.5)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	9 (0.3)	4 (0.1)
Asthenia	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.2)	4 (0.1)
Pulmonary oedema	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.1)

Page 3 of 3

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

n = Number of subjects with  $\geq 1$  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.

All deaths due to disease progression may not be included.

Source: Table IAS6-7.2

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

表 2J-4 死に至った有害事象（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 (%)
Number of subjects with fatal adverse events <sup>a</sup>	7 (10.4)	6 (8.7)	215 (21.2)	204 (20.0)
Breast cancer	0 (0.0)	1 (1.4)	14 (1.4)	11 (1.1)
Breast cancer metastatic	1 (1.5)	1 (1.4)	10 (1.0)	4 (0.4)
Dyspnoea	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.3)	9 (0.9)
Malignant pleural effusion	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
Metastases to liver	1 (1.5)	1 (1.4)	18 (1.8)	12 (1.2)
Metastases to peritoneum	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Anorexia	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Ascites	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (0.2)
Cancer pain	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	2 (3.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	5 (0.5)
Metastases to bone marrow	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (<0.1)
Sepsis	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (<0.1)

Page 1 of 1

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 the denosumab group and coded using MedDRA version 12.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events

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

Source: Table 14J-6.3.7

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の発現率は両群ともに低かった（デノスマブ群 16 名 [0.6%]、ゾレドロン酸群 10 名 [0.4%]）（表 2-5）。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の種類に、明らかな群間差を示す傾向は認められなかった。ほとんどの有害事象の基本語は、1 名ずつの発現であった。試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の表 11-4 に示す被験者の原疾患の状態及び関連する病歴が、治験薬との関連性の解釈を全般的に難しくしている。

試験 20050136 の日本人被験者では、治験薬との関連性がある死に至った有害事象は認められなかった（表 14J-6.3.14）。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-5 治験薬との関連性がある死に至った有害事象（基本語）  
 (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 with investigational product-related fatal adverse events	4 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)	16 (0.6)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Cachexia	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Cardiac failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pulmonary embolism	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Acute hepatic failure	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Acute respiratory distress syndrome	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Hepatic failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Ischaemic stroke	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Metastases to central nervous system	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects with ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

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



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-5 治験薬との関連性がある死に至った有害事象（基本語）  
 (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 (%)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Acute myocardial infarction	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Acute respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Haemolytic anaemia	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Prostate cancer metastatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects with ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

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



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

生存期間は、薬剤の有効性だけでなく安全性の重要な尺度でもあることから、ピボタル第 III 相試験では、いくつかの客観的有効性エンドポイントの1つとして全生存期間を採用した。この結果を下記に要約する（モジュール 2.7.3 第 3.2.10 項参照）。

### 全生存期間

第 III 相試験では、大規模なデータセットで重要な予後リスク因子を用いた統計手法により、全生存の解析を実施した。

これらの試験の被験者数は、SRE の発現に関してゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検討し得る検出力を最優先に設定したが、今回の試験の被験者数は、全生存期間に対して臨床的に意味のある影響を検出するのに十分な被験者数であった。3つの第 III 相試験を併合した進行がん患者集団全体で、全生存期間に対する 15%のリスク増加について 98%、10%のリスク増加について 84%の検出力があった。これは、併合した被験者数 5520 名、試験 20050136、20050244、及び 20050103 で規定した生存期間の中央値（それぞれ 837 日 [Rosen et al, 2001、FDA medical review]、202.5 日 [Rosen et al, 2004]、及び 546 日 [Saad et al, 2002]）、並びに試験の組み入れ率、脱落率、及び追跡期間に関する適切な推定に基づき算出したものである。

各試験を通してすべての被験者の生存状態（生存の追跡も含む）を評価した。同意撤回により試験を中止した後又は追跡不能になった後の生存状態のデータに関しては、評価に利用できず、生存状態の解析に含めなかった（試験 20050136: デノスマブ群 126 名 [12.3%]、ゾレドロン酸群 124 名 [12.2%]、試験 20050244: デノスマブ群 146 名 [16.5%]、ゾレドロン酸群 159 名 [17.9%]、試験 20050103: デノスマブ群 156 名 [16.4%]、ゾレドロン酸群 177 名 [18.6%]、併合解析: デノスマブ群 428 名 [15%]、ゾレドロン酸群 460 名 [16.1%]）（表 IAE1-1.1）。これらのデータは、欠損データが少なく、解析に十分量のデータであることを示している。

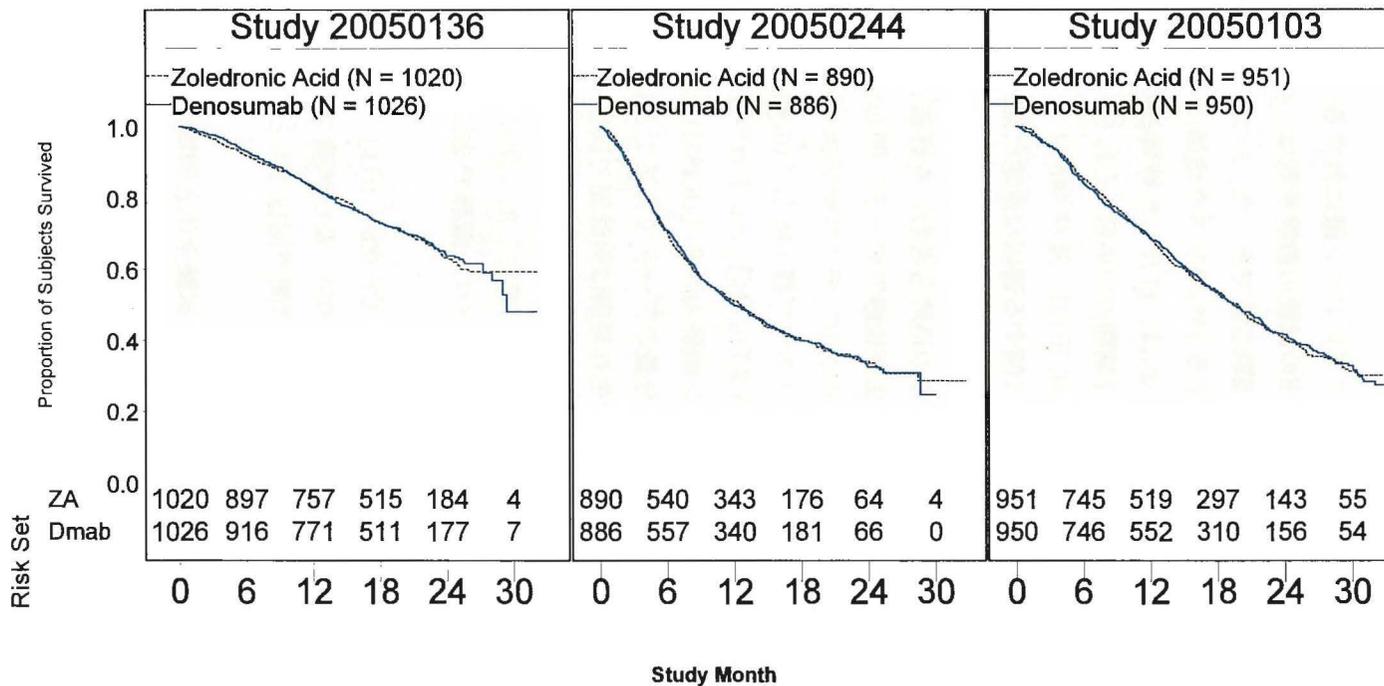
3つの第 III 相試験による併合解析において、全生存期間は両群間で同様であった（ハザード比 0.99 [95% CI: 0.91, 1.07]、 $p = 0.7120$ ）（表 IAE4-3.1 及び図 2-3）。デノスマブ群の計 1254 名（43.8%）及びゾレドロン酸群の計 1240 名（43.3%）が死亡した（表 IAE4-3.1）。生存期間の中央値は、デノスマブ群で 22.5 ヶ月（685 日）、ゾレドロン酸群で 22.3 ヶ月（678 日）であった（表 IAE4-3.1 及び図 2-3）。

全生存期間は、試験 20050136（ハザード比 0.95 [95% CI: 0.81, 1.11]、 $p = 0.4921$ ）、試験 20050244（ハザード比 0.95 [95% CI: 0.83, 1.08]、 $p = 0.4305$ ）、及び試験 20050103（ハザード比 1.03 [95% CI: 0.91, 1.17]、 $p = 0.6511$ ）においても両群間で同様であった（表 IAE4-3.1 及び図 2-3）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、本試験全体と同様の結果が示され、全生存期間は両群間で同様であった（ハザード比 1.00 [95% CI: 0.42, 2.39]）（表 14J-4.15 及び図 14J-4.2）。

デノスマブ

**Zoledronic Acid 4 mg Q4W  
Denosumab 120 mg Q4W**



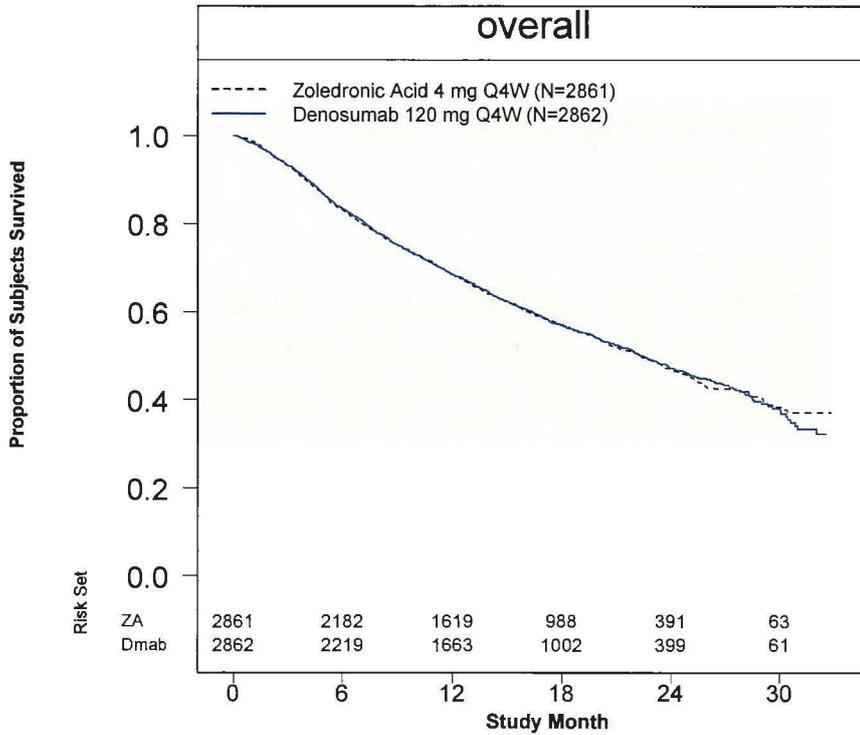
N = Number of subjects randomized



図 2-3 全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線  
(Full Analysis Set)

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects randomized



Page 2 of 2

図 2-3 全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線  
(Full Analysis Set)

試験 20050244 では、SRE の評価項目の解析とともに、全生存期間に関して、層別化に用いた 3 つの癌種（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、その他の癌）を用いた追加解析、並びにすべての固形癌及び 10 名以上の被験者を組み入れた個々の固形癌種（合計 20 種類の癌）を用いた追加解析を実施した（試験 20050244 治験総括報告書 第 9.2.3.6 項）。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）（試験 20050244 治験総括報告書 表 14T-4.23.100）。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。

非小細胞肺癌及び多発性骨髄腫の患者について、生存期間の結果に対する交絡因子の解析を実施した。非小細胞肺癌患者では、ECOG performance status スコアの偏りが、デノスマブ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

に良好な生存期間解析に影響した可能性がある。多発性骨髄腫患者では、ベースラインの患者特性（腎機能障害を含む）、幹細胞移植治療、同意撤回、又は追跡不能による中止の偏りが、ゾレドロン酸に良好な結果に影響した可能性がある。本試験では、癌種別に生存予後因子や抗悪性腫瘍治療に関して特別な無作為化コントロールを行っていないため、全生存期間について癌種別に論じることはできない。

### 2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、死に至った事象、生命を脅かした事象、治療のため入院又は入院期間の延長を必要とした事象、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥った事象、あるいは先天異常を来した事象と定義した。さらに、これらのいずれにも該当しないが治験責任医師及び分担医師が医学的に重要な状態であるとみなした有害事象も重篤な有害事象に分類した。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setでは、重篤な有害事象の発現は全般的に投与群間で類似しており、原疾患を反映していた。また、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った重篤な有害事象は少なかった（表IAS6-14.2及び表IAS6-18.2）。重篤な有害事象の発現率はデノスマブ群 56.3%、ゾレドロン酸群 57.1%であった（表 2-6）。試験 20050244 及び 20050103 に組み入れた被験者の原疾患の癌種の予後がより悪いことから予想されたとおり、重篤な有害事象が発現した被験者数は試験 20050136（デノスマブ群 44.4%、ゾレドロン酸群 46.5%）よりも試験 20050244（62.9%、66.2%）及び 20050103（63.0%、60.1%）で高かった（表 2-6）。

重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で比較的良好に見られた事象（基本語）は、貧血 anemia（5.6%、5.7%）、呼吸困難 dyspnea（5.1%、4.2%）、肺炎 pneumonia（3.9%、3.3%）、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression（各群 3.9%）、中枢神経系転移 metastases to central nervous system（3.7%、3.4%）、及び呼吸不全 respiratory failure（3.1%、2.6%）であった（表 2-6）。重篤な有害事象のうち、比較的良好に見られた事象（器官別大分類）も、全般的に進行がん患者で予想されるものと一致しており、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）neoplasms, benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)」（デノスマブ群 15.7%、ゾレドロン酸群 16.1%）、「全身障害および投与局所様態 general disorders and site administration site conditions」（各群 13.6%）、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害 respiratory, thoracic, and mediastinal disorders」（12.8%、12.2%）であった（表IAS6-8.4）。悪性腫瘍の有害事象及び病勢の進行については第 2.1.4.4 項で考察する。MedDRA高位語及び高位グループ用語別の重篤な有害事象を、それぞれ、表IAS6-8.3 及び表IAS6-8.4 に示す。

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 147 名（5.2%）及びゾレドロン酸群 108 名（3.8%）に発現した（表 IAS6-9.2）。治験薬との関連性がある重篤な有害事象の発現率はデノスマブ群の方が高かったが、重篤な有害事象全体の発現率は前述のように両投与群で類似していた（デノスマブ群 56.3%、ゾレドロン酸群 57.1%）（表 2-6）。治験薬との関連性がある重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で比較的良好に見られた事象（基本語）は、骨壊死 osteonecrosis（デノスマブ群 1.3%、ゾレドロン酸群 0.7%）、低カルシウム血症 hypocalcemia（1.1%、0.5%）、食欲減退 decreased appetite（0.2%、0.1%）、嘔吐

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

vomiting (0.1%、0.3%)、下痢 diarrhea (0.2%、<0.1%)、発熱 pyrexia (0.1%、0.3%)、貧血 anemia (各群 0.1%)、腎不全 renal failure (各群 0.1%)、呼吸不全 respiratory failure (0.1%、0%)、急性腎不全 acute renal failure (0.1%、0.2%)、及び悪心 nausea (各群 0.1%)、であった。治験薬との関連性がある重篤な有害事象を MedDRA 器官別大分類別に表 IAS6-9.1 に示す。

重篤な有害事象の発現率を曝露量で補正しても、ゾレドロン酸と比較したデノスマブの全般的な有害事象プロファイルに違いは見られなかった (表 IAS6-10.1 及び表 IAS6-10.2)。人年法による重篤な有害事象発現率は、デノスマブ群 154.9 件/人・年、ゾレドロン酸群 158.4 件/人・年であった (表 IAS6-10.2)。

重篤な有害事象を器官別大分類、基本語、及び期間別に表 IAS6-40.2 に示す。

試験 20050136 の日本人被験者では、デノスマブ群 40.6%、ゾレドロン酸群 40.3%に重篤な有害事象が発現した (表 2J-5 及び表 14J-6.3.2)。このうち、治験薬との関連性がある重篤な有害事象は、デノスマブ群で 7.2% (5 名)、ゾレドロン酸群で 3.0% (2 名) であった。デノスマブ群で認められた治験薬との関連性がある重篤な有害事象は、いずれも 1 名ずつのみの発現であった (表 14J-6.3.6)。各群で発現した治験薬との関連性がある重篤な有害事象の詳細をそれぞれ表 2J-6 及び表 2J-7 に示す。

試験 20050136 の日本人被験者について、重篤な有害事象発現率を曝露量で補正した場合もデノスマブの安全性プロファイルは同様であった (表 14J-6.4.2 及び表 14J-6.5.2)。人年法による重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群で 60.8 件/人・年、ゾレドロン酸群で 51.1 件/人・年であった (表 14J-6.5.2)。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-6 重篤な有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 1\%$ ）  
 (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 serious adverse events	471 (46.5)	453 (44.4)	581 (66.2)	552 (62.9)	568 (60.1)	594 (63.0)	1620 (57.1)	1599 (56.3)
Anaemia	32 (3.2)	27 (2.6)	49 (5.6)	25 (2.8)	82 (8.7)	108 (11.5)	163 (5.7)	160 (5.6)
Dyspnoea	38 (3.8)	53 (5.2)	54 (6.2)	55 (6.3)	28 (3.0)	36 (3.8)	120 (4.2)	144 (5.1)
Pneumonia	25 (2.5)	20 (2.0)	44 (5.0)	52 (5.9)	24 (2.5)	40 (4.2)	93 (3.3)	112 (3.9)
Malignant neoplasm progression	7 (0.7)	6 (0.6)	100 (11.4)	103 (11.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	110 (3.9)	111 (3.9)
Metastases to central nervous system	46 (4.5)	47 (4.6)	44 (5.0)	43 (4.9)	6 (0.6)	14 (1.5)	96 (3.4)	104 (3.7)
Respiratory failure	20 (2.0)	20 (2.0)	40 (4.6)	45 (5.1)	14 (1.5)	24 (2.5)	74 (2.6)	89 (3.1)
Dehydration	24 (2.4)	13 (1.3)	34 (3.9)	35 (4.0)	19 (2.0)	36 (3.8)	77 (2.7)	84 (3.0)
Vomiting	31 (3.1)	31 (3.0)	24 (2.7)	21 (2.4)	22 (2.3)	24 (2.5)	77 (2.7)	76 (2.7)
General physical health deterioration	15 (1.5)	20 (2.0)	38 (4.3)	26 (3.0)	28 (3.0)	29 (3.1)	81 (2.9)	75 (2.6)
Asthenia	14 (1.4)	12 (1.2)	16 (1.8)	21 (2.4)	29 (3.1)	37 (3.9)	59 (2.1)	70 (2.5)
Pyrexia	26 (2.6)	21 (2.1)	21 (2.4)	26 (3.0)	18 (1.9)	19 (2.0)	65 (2.3)	66 (2.3)
Pleural effusion	25 (2.5)	24 (2.4)	27 (3.1)	23 (2.6)	9 (1.0)	12 (1.3)	61 (2.2)	59 (2.1)

Page 1 of 3

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.

Source: Table IAS6-8.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-6 重篤な有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 1\%$ ）  
(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 (%)
Spinal cord compression	8 (0.8)	6 (0.6)	26 (3.0)	27 (3.1)	33 (3.5)	24 (2.5)	67 (2.4)	57 (2.0)
Back pain	14 (1.4)	8 (0.8)	19 (2.2)	15 (1.7)	36 (3.8)	29 (3.1)	69 (2.4)	52 (1.8)
Pulmonary embolism	18 (1.8)	11 (1.1)	18 (2.1)	19 (2.2)	16 (1.7)	20 (2.1)	52 (1.8)	50 (1.8)
Metastases to liver	28 (2.8)	20 (2.0)	13 (1.5)	16 (1.8)	5 (0.5)	13 (1.4)	46 (1.6)	49 (1.7)
Febrile neutropenia	22 (2.2)	17 (1.7)	31 (3.5)	21 (2.4)	8 (0.8)	8 (0.8)	61 (2.2)	46 (1.6)
Fatigue	5 (0.5)	15 (1.5)	6 (0.7)	11 (1.3)	10 (1.1)	20 (2.1)	21 (0.7)	46 (1.6)
Bone pain	13 (1.3)	10 (1.0)	15 (1.7)	11 (1.3)	34 (3.6)	24 (2.5)	62 (2.2)	45 (1.6)
Diarrhoea	16 (1.6)	19 (1.9)	13 (1.5)	14 (1.6)	13 (1.4)	12 (1.3)	42 (1.5)	45 (1.6)
Urinary tract infection	9 (0.9)	7 (0.7)	9 (1.0)	9 (1.0)	30 (3.2)	28 (3.0)	48 (1.7)	44 (1.5)
Nausea	23 (2.3)	21 (2.1)	16 (1.8)	14 (1.6)	14 (1.5)	8 (0.8)	53 (1.9)	43 (1.5)
Abdominal pain	14 (1.4)	15 (1.5)	17 (1.9)	18 (2.1)	12 (1.3)	8 (0.8)	43 (1.5)	41 (1.4)
Hypocalcaemia	2 (0.2)	5 (0.5)	8 (0.9)	12 (1.4)	7 (0.7)	24 (2.5)	17 (0.6)	41 (1.4)
Neutropenia	14 (1.4)	16 (1.6)	11 (1.3)	14 (1.6)	4 (0.4)	10 (1.1)	29 (1.0)	40 (1.4)
Thrombocytopenia	11 (1.1)	12 (1.2)	23 (2.6)	17 (1.9)	5 (0.5)	10 (1.1)	39 (1.4)	39 (1.4)
Osteonecrosis	11 (1.1)	18 (1.8)	4 (0.5)	7 (0.8)	4 (0.4)	14 (1.5)	19 (0.7)	39 (1.4)
Renal failure	9 (0.9)	1 (<0.1)	13 (1.5)	10 (1.1)	28 (3.0)	26 (2.8)	50 (1.8)	37 (1.3)

Page 2 of 3

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.

Source: Table IAS6-8.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-6 重篤な有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 1\%$ ）

(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 (%)
Cardiac failure	7 (0.7)	6 (0.6)	5 (0.6)	10 (1.1)	23 (2.4)	21 (2.2)	35 (1.2)	37 (1.3)
Multi-organ failure	9 (0.9)	9 (0.9)	8 (0.9)	10 (1.1)	18 (1.9)	18 (1.9)	35 (1.2)	37 (1.3)
Urinary retention	0 (0.0)	1 (<0.1)	9 (1.0)	3 (0.3)	35 (3.7)	32 (3.4)	44 (1.6)	36 (1.3)
Hepatic failure	16 (1.6)	24 (2.4)	4 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.6)	10 (1.1)	26 (0.9)	36 (1.3)
Prostate cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (5.9)	34 (3.6)	56 (2.0)	34 (1.2)
Pain	8 (0.8)	4 (0.4)	6 (0.7)	12 (1.4)	12 (1.3)	16 (1.7)	26 (0.9)	32 (1.1)
Haematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	8 (0.9)	37 (3.9)	23 (2.4)	39 (1.4)	31 (1.1)
Decreased appetite	8 (0.8)	10 (1.0)	7 (0.8)	7 (0.8)	13 (1.4)	13 (1.4)	28 (1.0)	30 (1.1)
Sepsis	4 (0.4)	2 (0.2)	11 (1.3)	16 (1.8)	11 (1.2)	12 (1.3)	26 (0.9)	30 (1.1)
Renal failure acute	6 (0.6)	0 (0.0)	15 (1.7)	10 (1.1)	16 (1.7)	18 (1.9)	37 (1.3)	28 (1.0)
Chest pain	9 (0.9)	5 (0.5)	10 (1.1)	14 (1.6)	13 (1.4)	9 (1.0)	32 (1.1)	28 (1.0)
Deep vein thrombosis	8 (0.8)	4 (0.4)	13 (1.5)	15 (1.7)	8 (0.8)	8 (0.8)	29 (1.0)	27 (1.0)
Cachexia	7 (0.7)	6 (0.6)	10 (1.1)	4 (0.5)	12 (1.3)	14 (1.5)	29 (1.0)	24 (0.8)
Pain in extremity	3 (0.3)	8 (0.8)	7 (0.8)	5 (0.6)	20 (2.1)	10 (1.1)	30 (1.1)	23 (0.8)
Disease progression	12 (1.2)	11 (1.1)	13 (1.5)	8 (0.9)	2 (0.2)	0 (0.0)	27 (1.0)	19 (0.7)

Page 3 of 3

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.

Source: Table IAS6-8.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-5 重篤な有害事象（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 (%)
Number of subjects reporting serious adverse events <sup>a</sup>	27 (40.3)	28 (40.6)	471 (46.5)	453 (44.4)
Dyspnoea	0 (0.0)	5 (7.2)	38 (3.8)	53 (5.2)
Dehydration	1 (1.5)	3 (4.3)	24 (2.4)	13 (1.3)
Nausea	0 (0.0)	3 (4.3)	23 (2.3)	21 (2.1)
Pneumonia	1 (1.5)	3 (4.3)	25 (2.5)	20 (2.0)
Anaemia	4 (6.0)	2 (2.9)	32 (3.2)	27 (2.6)
Anorexia	1 (1.5)	2 (2.9)	7 (0.7)	10 (1.0)
Fatigue	2 (3.0)	2 (2.9)	5 (0.5)	15 (1.5)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	2 (2.9)	22 (2.2)	17 (1.7)
Malignant pleural effusion	2 (3.0)	2 (2.9)	6 (0.6)	8 (0.8)
Metastases to central nervous system	1 (1.5)	2 (2.9)	46 (4.5)	47 (4.6)
Neutropenia	0 (0.0)	2 (2.9)	14 (1.4)	16 (1.6)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
Adjustment disorder	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Atrioventricular block second degree	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Bone pain	1 (1.5)	1 (1.4)	13 (1.3)	10 (1.0)
Breast cancer	0 (0.0)	1 (1.4)	17 (1.7)	17 (1.7)
Breast cancer metastatic	1 (1.5)	1 (1.4)	11 (1.1)	7 (0.7)
Cancer pain	2 (3.0)	1 (1.4)	3 (0.3)	1 (<0.1)
Cardiac failure acute	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
Cerebral infarction	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Cough	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Diabetes mellitus	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Duodenal ulcer	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Haemoglobin decreased	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.2)	3 (0.3)

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 the denosumab group and coded using MedDRA version 12.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events

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

Source: Table 14J-6.3.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-5 重篤な有害事象（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 (%)
Hepatic function abnormal	3 (4.5)	1 (1.4)	7 (0.7)	10 (1.0)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.2)	5 (0.5)
Leukopenia	1 (1.5)	1 (1.4)	6 (0.6)	6 (0.6)
Metastases to liver	2 (3.0)	1 (1.4)	28 (2.8)	20 (2.0)
Metastases to meninges	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (0.6)	5 (0.5)
Metastases to peritoneum	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (<0.1)	2 (0.2)
Oedema	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Palpitations	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
Pharyngitis	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Pneumothorax	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (0.5)	2 (0.2)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (1.4)	26 (2.6)	21 (2.1)
Sinus bradycardia	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Spinal cord compression	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (0.8)	6 (0.6)
Urinary hesitation	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Ascites	2 (3.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	10 (1.0)
Back pain	1 (1.5)	0 (0.0)	14 (1.4)	8 (0.8)
Deep vein thrombosis	1 (1.5)	0 (0.0)	8 (0.8)	4 (0.4)
Depression	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Disease progression	1 (1.5)	0 (0.0)	12 (1.2)	11 (1.1)
Epigastric discomfort	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Fracture	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (<0.1)
Gait disturbance	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
General physical health deterioration	1 (1.5)	0 (0.0)	15 (1.5)	20 (2.0)
Hepatic congestion	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Metastases to bone marrow	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.3)
Osteonecrosis	1 (1.5)	0 (0.0)	11 (1.1)	18 (1.8)
Pain	1 (1.5)	0 (0.0)	8 (0.8)	4 (0.4)
Pericarditis malignant	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pleural effusion	3 (4.5)	0 (0.0)	25 (2.5)	24 (2.4)
Sepsis	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.4)	2 (0.2)
Speech disorder	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Streptococcal bacteraemia	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Thermal burn	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	1 (1.5)	0 (0.0)	11 (1.1)	12 (1.2)
Vomiting	1 (1.5)	0 (0.0)	31 (3.1)	31 (3.0)

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 the denosumab group and coded using MedDRA version 12.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events

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

Source: Table 14J-6.3.2

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-6 日本人被験者に発現した治験薬との関連性がある重篤な有害事象  
(デノスマブ群)

被験者番号	重篤な有害事象	経過
*****0025 *	適応障害 Adjustment disorder (729 日目発現)	病歴: 骨、骨髄、肝臓、肺、脳に転移した乳癌、再発性咽頭神経麻痺 脳転移に対するガンマナイフ治療実施 以前に腫瘍摘出手術実施 併用薬: カペシタビン、トラスツズマブ、シクロフォスファミド、メソトレキセート 被験者は下肢脱力、しびれが軽快しないことにより悲観的になっていた。 有害事象発現の前日に治験薬を投与していた。 約 20 日後回復し、退院した。
*****0026 *	急性心不全 Cardiac failure acute (27 日目発現)	心疾患の既往歴、家族歴はなし。エピルピシンを含む化学療法も急性心不全発症の被疑薬の可能性が高い。エピルピシン、フロセミド、カルペリチドも脳梗塞発症の被疑薬である。脳梗塞は利尿剤療法により被験者が一時的な脱水になったため生じた可能性がある。 脳梗塞は発症翌日に軽快したが、急性心不全は 3 ヶ月後でも未回復であった。同意撤回のため追加の情報は得られていない。
	脳梗塞 Cerebral infarction (30 日目発現)	
*****0027 *	動悸 Palpitations (511 日目発現)	病歴: 乳癌骨転移、甲状腺機能低下症、高脂血症、高血圧、胃炎、不眠、腰痛、肝転移 併用薬: チラーヂン、タガメット、タキソール、デキサート、ザンタック、レスタミン、テオスロー 治験薬投与後に有害事象が発現したため関連性は否定できない 36 日後症状は消失した。
*****0028 *	貧血 Anemia (679 日目発現)	病歴: 乳癌、高脂血症 併用薬: タモキシフェン、ロキソプロフェン、オキシコンチン、センノシド A・B、アトルバスタチン 第 97 週の来院時、治験薬投与するとともにタモキシフェン投与開始、その際の Hgb 値は 9.0。その 7 日後ヘモグロビン値が 6.4 となり翌日入院。上部消化管内視鏡検査を行うが異常なし。赤血球輸血及び鉄剤投与により回復。第 113 週に治験薬投与を再開した。 鉄欠乏が貧血を起こした可能性も考えられるが被験者のヘモグロビン値の変動の程度から鉄欠乏性貧血であると判断することはできない。そのため、治験薬との関連性は否定できない。 49 日後回復した。
*****0029 *	低カルシウム血症 Hypocalcemia (44 日目発現)	病歴: 甲状腺癌 (甲状腺摘出術)、乳癌骨転移、肝転移、便秘、低カルシウム血症 投与前カルシウム値は 7.5 mg/dL。治験中処方されたカルシウムサプリメントの服用状況は良好ではなかった。治験薬投与開始約 6 週後、しびれ感、大腿部脱力、吐き気発現。3 日後、検査と治療のため入院。翌日のカルシウム値は 5.5 mg/dL。L-アスパラギン酸カルシウムの投与を開始した。その後、被験者の原疾患が進行し、入院約 11 週後に敗血症で死亡した。甲状腺摘出術が低カルシウム血症とビタミン D 欠乏の原因となったと考えられるが、治験薬との関連性も否定できない。死亡に至った経過は原疾患の悪化又は原疾患に伴う敗血症によるものであり、治験薬との関連性はない。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-7 日本人被験者に発現した治験薬との関連性がある重篤な有害事象  
(ゾレドロン酸群)

被験者番号	重篤な有害事象	経過
*****0030*	うつ病 Depression (229 日目発現) 深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis (233 日目発現)	発熱 (39 度) と頭痛が発現、感染症が疑われ緊急入院となり、抗生剤の投与を開始した。血液培養検査にてレンサ球菌性菌血症と判明。入院時よりうつ症状が発現、グレード 3 のうつ病と診断される。精神科療法を開始した。4 日目に左足浮腫発現、超音波検査にてグレード 3 の深部静脈血栓症と診断、抗血栓薬を開始した。うつ症状のため治験中止と判断した。治験薬投与中の事象であり、うつ病、深部静脈血栓症については治験薬との関連性を否定できないと判断した。その後うつと深部静脈血栓症は軽快している。また、レンサ球菌性菌血症は回復した。
*****0031*	骨壊死 Osteonecrosis (379 日目発現)	8~9 年前に抜歯の既往があるが、組み入れ前 1 年以内の口腔内外科治療、インプラント埋入はなかった。毎日アルコール 500~800 mL とタバコ 10 本を摂取していた。また、被験者は義歯を使用していた。初回投与約 11 ヶ月後口腔内検査にて右下 6 部に歯肉の腫脹が見られた。潰瘍はなし。約 40 日後、左側部に瘻孔と排膿を認める。外歯瘻の疑い。約 40 日後、歯肉腫脹が軽減するとともに下顎前歯部の腐骨露出を確認 (右下 1, 2 部と左下 1~3 部)。完全回復にはまだ至っていない (2017 年 12 月 1 日現在)。

重篤な有害事象 (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 IAS1-1.505 に示した。また、 $p < 0.05$  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 2-4 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、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。なお、この解析では多重性の調整を行っていないため、探索的解析である。

本解析では、ゾレドロン酸群で発現率が高かった有害事象 (基本語) は 4 事象であったのに対して、デノスマブ群で発現率が高かった有害事象 (基本語) は 5 事象であった。ゾレドロン酸群で、デノスマブ群より発現率が高かった重篤な有害事象は、前立腺癌 prostate cancer、気胸 pneumothorax、腰椎骨折 lumbar vertebral fracture、及び嗜眠 lethargy であった。デノスマブ群で発現率の高かった重篤な有害事象は、疲労 fatigue、低カルシウム血症 hypocalcemia、骨壊死 osteonecrosis、脳血管発作 cerebrovascular accident、及び転移 metastasis であった。低カルシウム血症については第 2.1.4.1 項で述べる。MedDRA Version 12.1 の基本語の骨壊死 osteonecrosis は、各部位の骨壊死を含んでいる。重篤な有害事象の骨壊死 (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.7%) は、2 名を除くすべての被験者で顎に発現した (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の付録 11)。これら 2 名の重篤な骨壊死の発現部位は、右大腿骨であったが (試験 20050136 の被験者 \*\*\*\*\*0032\* 及び \*\*\*\*\*0033\*)、いずれも右大腿骨に骨転移があった。顎骨壊死 (ONJ) 判定に関する詳細は第 2.1.4.2 項に示す。転移 metastasis (デノスマブ群 0.7%、ゾレドロン酸群 0.2%) については、がんを原疾患とするこれらの患者で腫瘍の進行を評価するために、客観的エンドポイントによって体系的に評価した (第 2.1.4.4

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

項 [病勢の進行] 及び第 2.1.2 項 [全生存期間])。転移のすべての被験者は病勢の進行として報告され、病勢の進行の解析にも含めた (社内資料、第 2.1.4.4 項)。それらの解析の結果、病勢の進行と全生存期間は、ともにデノスマブ群とゾレドロン酸群で同様であった。

重篤な有害事象の疲労 fatigue は、デノスマブ群で 1.6%、ゾレドロン酸群で 0.7%の被験者に認められた (図 2-4)。すべての疲労の有害事象 (重篤、非重篤を合わせたもの) は、両投与群間で類似していた (デノスマブ群 27.1%、ゾレドロン酸群 27.0%) (表 IAS6-2.2)。治験薬の投与中止に至った重篤な疲労は、デノスマブ群 0.1%、ゾレドロン酸群 0.1%未満に認められ、試験の中止に至った重篤な疲労は、それぞれ 0.1%未満、0%に認められた (表 IAS6-18.2 及び表 IAS6-14.2)。治験薬との関連性がある重篤な疲労は、デノスマブ群 0.1%未満、ゾレドロン酸群 0%に認められた (表 IAS6-9.2)。重篤な疲労がデノスマブ群で多かったことの臨床的意義は不明であり、疲労はがん患者によく見られる症状である。個々の発現被験者の詳細を確認したところ、病態として、急性呼吸不全、貧血、病勢の進行、及び胸水が認められた。これらの発現率については、全般的にデノスマブ群とゾレドロン酸群との間で差は認められていない (試験 20050136、20050244 及び 20050103 治験総括報告書 一覧表 1-4.1、第 2.1.4.4 項参照)。

重篤な有害事象の脳血管発作 cerebrovascular accident は、デノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.3%に認められた (図 2-4)。治験薬との関連性がある脳血管発作は認められなかった (表 IAS6-3.1)。第 2.1.1 項に述べたように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、又は血栓薬の使用といった脳血管発作のリスク因子を 1 つ以上有していた (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) を包む高位グループ用語である重篤な中枢神経系血管障害 central nervous system vascular disorders で差は認められなかった (デノスマブ群 1.7%、ゾレドロン酸群 1.6%) (表 IAS6-8.4)。このことから、重篤な脳血管発作という 1 つの基本語で認められた群間差が、デノスマブによる中枢神経系血管イベント発現のリスク増加を示すものではないと考えられる。

発現率の群間差が 0.5%以上の重篤な有害事象の基本語を表 IAS6-27.2 に示す。

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 2%以上多く認められた重篤な有害事象は 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 2%以上多く認められた重篤な有害事象は 4 事象であった (表 2J-5)。デノスマブ群で多く見られた 6 事象は、呼吸困難 dyspnea、脱水 dehydration、悪心 nausea、肺炎 pneumonia、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia、及び好中球減少症 neutropenia であった (表 2J-5)。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た事象として日本人被験者で特有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重篤な有害事象の呼吸困難 dyspnea はデノスマブ群で 5 名 (7.2%)、ゾレドロン酸群で 0 名 (0%) であった (表 2J-5)。いずれも、病勢の悪化及びそれに伴う合併症によるものであり、デノスマブとの関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。なお、試験 20050136 の全被験者における重篤な有害事象の呼吸困難の発現は、デノスマブ群 5.2%

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

及びゾレドロン酸群 3.8%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) における重篤な有害事象の呼吸困難の発現は、デノスマブ群 5.1%及びゾレドロン酸群 4.2%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のではないと考えられた。

日本人被験者で認められた重篤な有害事象の脱水 dehydration はデノスマブ群で 3 名 (4.3%)、ゾレドロン酸群で 1 名 (1.5%) であった (表 2J-5)。いずれも、病勢の悪化又は併用薬 (利尿剤、もしくは化学療法剤・鎮痛剤投与に伴う嘔吐に起因) によるものであり、デノスマブとの関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。なお、試験 20050136 の全被験者における重篤な有害事象の脱水の発現は、デノスマブ群 1.3%及びゾレドロン酸群 2.4%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) における重篤な有害事象の脱水の発現は、デノスマブ群 3.0%及びゾレドロン酸群 2.7%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のではないと考えられた。

日本人被験者で認められた重篤な有害事象の悪心 nausea はデノスマブ群で 3 名 (4.3%)、ゾレドロン酸群で 0 名 (0%) であった (表 2J-5)。いずれも病勢の悪化によるものであり、デノスマブとの関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。なお、試験 20050136 の全被験者における重篤な有害事象の悪心の発現は、デノスマブ群 2.1%及びゾレドロン酸群 2.3%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) における重篤な有害事象の悪心の発現は、デノスマブ群 1.5%及びゾレドロン酸群 1.9%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のではないと考えられた。

日本人被験者で認められた重篤な有害事象の肺炎 pneumonia はデノスマブ群で 3 名 (4.3%)、ゾレドロン酸群で 1 名 (1.5%) であった (表 2J-5)。いずれも病勢の悪化によるもの又は直前に罹患したインフルエンザに伴うものであり、デノスマブとの関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。なお、試験 20050136 の全被験者における重篤な有害事象の肺炎の発現は、デノスマブ群 2.0%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) における重篤な有害事象の肺炎の発現は、デノスマブ群 3.9%及びゾレドロン酸群 3.3%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のではないと考えられた。

日本人被験者で認められた発熱性好中球減少症 febrile neutropenia はデノスマブ群で 2 名 (2.9%) 及びゾレドロン酸群で 0 名 (0%)、好中球減少症 neutropenia はデノスマブ群で 2 名 (2.9%) 及びゾレドロン酸群で 0 名 (0%) であった (表 2J-5) いずれも併用薬 (化学療法) によるものであり、デノスマブとの関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。なお、試験 20050136 の全被験者における重篤な有害事象の発熱性好中球減少症及び好中球減少症の発現は、それぞれ、デノスマブ群 1.7%及びゾレドロン酸群 2.2%、デノスマブ群 1.6%及びゾレドロン酸群 1.4%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) における重篤な有害事象の発熱性好中球減少症及び好中球減少症の発現は、それぞれ、デノスマブ群 1.6%及びゾレドロン酸群 2.2%、デノスマブ群 1.4%及びゾレドロン酸群 1.0%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のではないと考えられ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

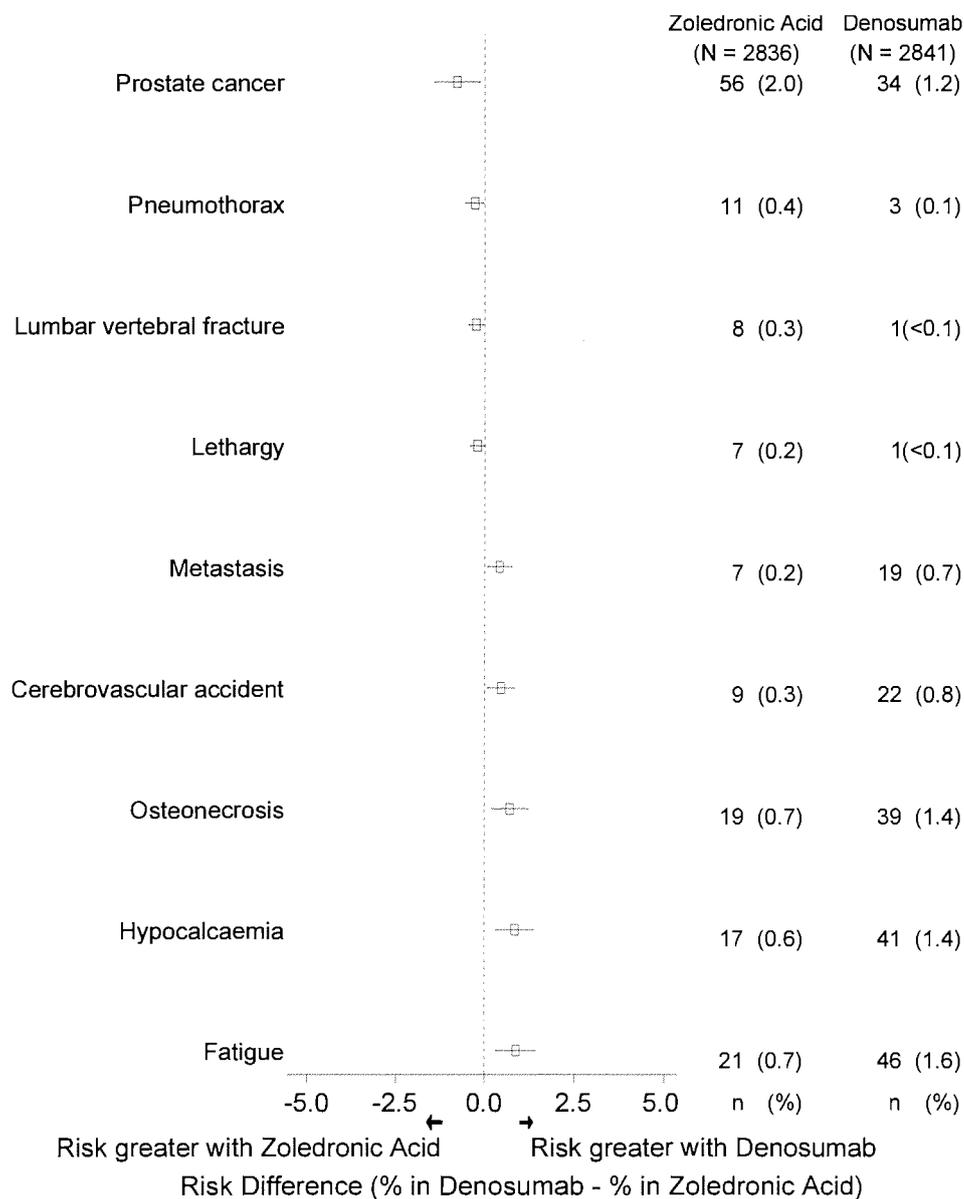
### デノスマブ

た。

一方、デノスマブ群に比較してゾレドロン酸群で 2%以上多く発現した重篤な有害事象の発現は、貧血 anemia がデノスマブ群 2 名 (2.9%) 及びゾレドロン酸群 4 名 (6.0%)、肝機能異常 hepatic function abnormal がデノスマブ群 1 名 (1.4%) 及びゾレドロン酸群 3 名 (4.5%)、腹水 ascites がデノスマブ群 0 名 (0%) 及びゾレドロン酸群 2 名 (3.0%)、及び胸水 pleural effusion がデノスマブ群 0 名 (0%) 及びゾレドロン酸群 3 名 (4.5%) であった (表 2J-5 及び表 14J-6.3.2)。いずれも病勢の悪化あるいは併用した抗悪性腫瘍薬によるものと考えられ、ゾレドロン酸との関連性は否定された (表 14J-6.3.6)。

## 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 2-4 P-value < 0.05 (未調整) の重篤な有害事象 (基本語) の Forest Plot (Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

重篤な有害事象 (高位グループ用語) 及び重篤な有害事象 (高位語) についても、上記と同じ投与群間比較を行った (図 2-5 及び図 IAS1-2.503)。これらの解析結果は全般的に重篤な有害事象 (基本語) の比較結果と整合しており、前述の発現率の高い基本語では、これが属する高位グループ用語又は高位語の発現率も高かった (例えば、前立腺癌という基本語の発

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

現率がゾレドロン酸群で高いため、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] という高位グループ用語の重篤な有害事象の発現率もゾレドロン酸群で高い)。これらの解析の結果、ゾレドロン酸群で発現率の高い重篤な有害事象（高位グループ用語）は 4 事象であった：筋骨格系および結合組織障害 NEC musculoskeletal and connective tissue disorders not elsewhere classified、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)、運動障害（パーキンソニズムを含む） movement disorders (including Parkinsonism)、及び脳症 encephalopathies。そのうち運動障害（パーキンソン病を含む）（デノスマブ群 0.6%、ゾレドロン酸群 1.3%）、及び脳症（0.1%、0.4%）を除き、いずれも前述のゾレドロン酸群で多く見られた重篤な有害事象（基本語）が反映されたものであった。運動障害の発現率の違いは、有害事象（基本語）の不全単麻痺 monoparesis（デノスマブ群 <0.1%、ゾレドロン酸群 0.2%）、及び対麻痺 paraplegia（0.1%、0.3%）が反映されたものであった（表 IAS6-8.4）。脳症は、有害事象（基本語）の肝性脳症 hepatic encephalopathy（デノスマブ群 <0.1%、ゾレドロン酸群 0.3%）が反映されたものであった。デノスマブ群で発現率の高い重篤な有害事象（高位グループ用語）はなかった。

ゾレドロン酸群で発現率の高い重篤な有害事象（高位語）は 7 事象であった：筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort、悪性前立腺新生物 prostatic neoplasms malignant、麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く） paralysis and paresis (excluding cranial nerve)、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC gastrointestinal atonic and hypomotility disorders not elsewhere classified、カリウムバランス障害 potassium imbalance、呼吸器系障害 NEC respiratory disorders not elsewhere classified、及び便異常 NEC fecal abnormalities not elsewhere classified（図 IAS1-2.503）。デノスマブ群で発現率の高い重篤な有害事象（高位語）は 5 事象であった：無力症 asthenic conditions、骨障害 NEC bone disorders not elsewhere classified、カルシウム代謝障害 calcium metabolism disorders、不明部位への転移 metastases to unknown and unspecified sites、及び脳損傷 NEC cerebral injuries not elsewhere classified。このうち、脳損傷 NEC（デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.2%）以外のデノスマブ群で発現率が高かった重篤な有害事象（高位語）は、前述の重篤な有害事象（基本語）が反映されたものであった（図 IAS1-2.503）。脳損傷 NEC は、主に重篤な有害事象（基本語）の硬膜下血腫 subdural hematoma（デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.1%）が反映されたものであり、主に試験 20050136 及び 20050103 で発現したものである（試験 20050136 [0.3%、0%]、試験 20050244 [0%、0.1%]、試験 20050103 [0.7%、0.2%]）（表 IAS6-8.3）。個々の事象を検討した結果、重篤な硬膜下血腫が発現した被験者は全員、転倒又は事故といった引き金となる事象を経験していたか、凝固異常のような他のリスク因子を有していたか、高血圧の既往歴又は降圧薬の投薬があった（社内資料）。

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 2%以上多く認められた重篤な有害事象（高位グループ用語）は 4 事象であり、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で 2%以上多く発現した重篤な有害事象（高位グループ用語）は 5 事象で

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

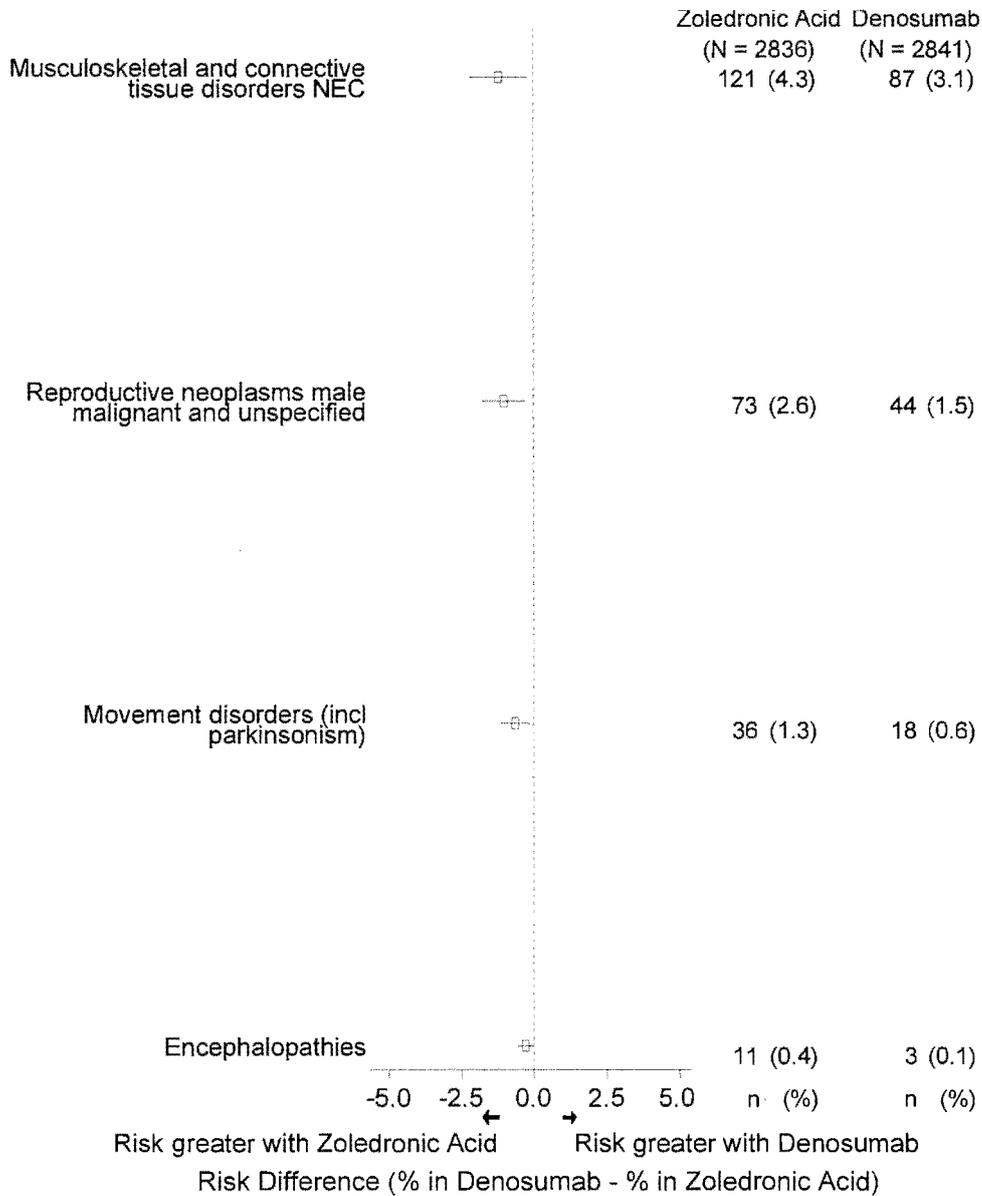
### デノスマブ

あった(表 14J-6.6.6)。デノスマブ群で多く見られた 4 事象は呼吸器系障害 NEC respiratory disorders NEC、電解質および水分バランス異常 electrolyte and fluid balance conditions、白血球障害 white blood cell disorders、詳細不明な感染体による感染症 infections - pathogen unspecified であった(表 14J-6.6.6)。これらの 4 事象はいずれも主に前述の重篤な有害事象(基本語)を反映したものであり、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、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で 2%以上多く認められた重篤な有害事象(高位語)は 5 事象あり、デノスマブ群に比較してゾレドロン酸群で 2%以上多く発現した重篤な有害事象(高位語)も 5 事象であった(表 14J-6.6.5)。デノスマブ群で多く見られた 5 事象は、呼吸異常 breathing abnormalities、全体液量減少 total fluid volume decreased、好中球減少症 neutropenias、悪心および嘔吐症状 nausea and vomiting symptoms、下気道および肺感染 lower respiratory tract and lung infections であった(表 14J-6.6.5)。これらの 5 事象はいずれも主に前述の重篤な有害事象(基本語)を反映したものであり、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 2-5 P-value < 0.05 (未調整) の重篤な有害事象 (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重篤な有害事象

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群 8.4%、ゾレドロン酸群 8.6%であった (表 IAS6-18.2)。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で比較的好く見られた事象は、骨壊死 osteonecrosis (デノスマブ群 0.8%、ゾレド

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

ロン酸群 0.4%)、全身健康状態低下 general physical health deterioration (各群 0.4%)、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (0.4%、0.5%)、呼吸困難 dyspnea (0.4%、0.2%)、及び悪性新生物進行 malignant neoplasm progression (0.3%、0.4%) 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重篤な有害事象は、デノスマブ群の 2.1%及びゾレドロン酸群の 1.1%に発現した。(表 IAS6-19.2)。これらの事象は、骨壊死 osteonecrosis (デノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.4%)、低カルシウム血症 hypocalcemia (0.3%、<0.1%)、及び全身健康状態低下 general physical health deterioration (0.1%、0%) などであった。

試験の中止に至った重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群 7.2%、ゾレドロン酸群 7.4% であった (表 IAS6-14.2)。試験の中止に至った重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群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 1.0%)、骨壊死 osteonecrosis (デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.2%)、全身健康状態低下 general physical health deterioration (各群 0.3%)、無力症 asthenia (0.3%、0.2%)、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (0.3%、0.5%)、及び脊髄圧迫 spinal cord compression (各群 0.2%) であった。

治験薬との関連性がある試験の中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1.1%及びゾレドロン酸群の 0.7%に発現した (表 IAS6-15.2)。これらの事象は、骨壊死 osteonecrosis (デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.2%)、低カルシウム血症 hypocalcemia (0.1%、<0.1%)、及び全身健康状態低下 general physical health deterioration (<0.1%、0%) などであった。

試験 20050136 の日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象がデノスマブ群 2.9% (2 名)、ゾレドロン酸群 3.0% (2 名) に認められた。これらの事象はいずれも 1 名ずつの発現であった (表 14J-6.3.11)。このうち、治験薬との関連性がある治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はデノスマブ群には認められず、ゾレドロン酸群 1.5% (1 名) に認められた (表 14J-6.3.16)。また、日本人被験者のうち、試験の中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群 1.4% (1 名)、ゾレドロン酸群 3.0% (2 名) に認められた。これらの事象はいずれも 1 名ずつの発現であった (表 14J-6.3.10)。このうち、治験薬との関連性がある試験の中止に至った重篤な有害事象はデノスマブ群には認められず、ゾレドロン酸群 1.5% (1 名) に認められた (表 14J-6.3.15)。

### 2.1.4 その他の重要な有害事象

デノスマブの臨床開発計画では、骨吸収抑制活性、RANKL 阻害、及びモノクローナル抗体投与に対する反応として考えられる関連性、並びにデノスマブの先行する臨床試験結果を考慮し、低カルシウム血症、ONJ、感染症、心血管系事象、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び ADT 施行中の被験者での白内障について、個別に集計した。また、転移がん患者ではがんの転帰を評価することが重要であるため、新規原発性悪性腫瘍の発現率を評価した。加えて、がんを原疾患とするこれらの患者で腫瘍の増悪を体系的に評価するために、客観的エンドポイントとしてデータを収集し評価した病勢の進行についても本項に記載した。さらに、腎毒性又は急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

酸の副作用として知られていることから、これらも個別に集計した。

これらの有害事象分類の評価は、第 1.1.2 項に記載した方法で実施し、これらの有害事象とデノスマブ投与との関連性について検討した。本項の以下に、低カルシウム血症、ONJ、感染症、悪性腫瘍、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、ADT 施行中の被験者での白内障、及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象について要約する。心血管系事象及び腎毒性に関連する有害事象の解析については、第 2.1.5 項にまとめる。

低カルシウム血症、皮膚感染症、ONJ 独立判定委員会が判定した ONJ の可能性のある有害事象、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、急性期反応と関連する可能性のある有害事象、及び腎毒性と関連する可能性のある有害事象の集計に使用した MedDRA Version 12.1 の基本語を付録 D に示す。試験 20050136 の新規原発性悪性腫瘍の評価には、器官別大分類の「新生物」から良性腫瘍、再発性悪性腫瘍、及び病勢の進行（原発性癌種又は転移に関連する用語）を除いた「悪性腫瘍」の基本語を特定し集計した。当該治験の新規原発性悪性腫瘍の集計に用いた基本語を試験 20050136 の治験総括報告書の付録 10 に示す。試験 20050244 及び 20050103 の新規原発性悪性腫瘍の評価は、器官別大分類の「新生物」に該当した有害事象の中から、盲検下で悪性腫瘍に該当する事象を目視で抽出して行った。

感染症及び心血管系事象の有害事象の集計については、MedDRA 器官別大分類の「感染症および寄生虫症 infections and infestations」、「心臓障害 cardiac disorders」、及び「血管障害 vascular disorders」を使用した。白内障については、MedDRA Version 12.1 の基本語の白内障 cataract を集計した。

上述の有害事象分類の解析に加えて、がんを原疾患とするこれらの患者で腫瘍の増悪を体系的に評価するために、3 つのピボタル第III相試験では客観的エンドポイントとして病勢の進行（全病勢の進行、死亡を含む全病勢の進行、骨における病勢の進行、及びPSAの変化 [試験 20050103 のみ]）を評価した。この解析の結果を悪性腫瘍の項（第 2.1.4.4 項）に示し、モジュール 2.7.3（第 3.2.11 項 [骨における病勢の進行] 及び第 3.2.12 項 [病勢の進行]）にも記述した。全生存期間については、本モジュールの第 2.1.2 項及びモジュール 2.7.3 第 3.2.10 項に要約した。

#### 2.1.4.1 低カルシウム血症

デノスマブは骨吸収を抑制し、その結果として、血清カルシウム濃度を低下させる可能性があるため、低カルシウム血症の有害事象及び血清カルシウム異常をデノスマブのすべての臨床試験で評価した。

第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験は様々な設定で実施したが、デノスマブによる血清カルシウム値の変化は全般的に約 3~8%の一過性の低下であり、デノスマブ投与後の最初の 2 週間以内に最も顕著に認められた。

デノスマブの第 II 相及び第 III 相試験では、標準的な治療として、カルシウム及びビタミン D の補充療法を強く推奨した。

本項では低カルシウム血症の有害事象について考察する。アルブミン補正血清カルシウム

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

値は第 3.1 項に記載する。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、低カルシウム血症の有害事象が、デノスマブ群 (273 名、9.6%) で、ゾレドロン酸群 (141 名、5.0%) よりも多く認められた。デノスマブ群で認められた低カルシウム血症の有害事象 (基本語) は、低カルシウム血症 hypocalcemia (9.3%) 及び血中カルシウム減少 blood calcium decreased (0.5%) であった (表 IAS6-32.1)。ゾレドロン酸群で認められた低カルシウム血症の有害事象 (基本語) は、低カルシウム血症 (4.7%)、血中カルシウム減少 (0.2%)、カルシウム欠乏 calcium deficiency (<0.1%)、及びカルシウムイオン減少 calcium ionized decreased (<0.1%) であった。デノスマブ群の低カルシウム血症の有害事象発現率は、試験 20050103 (デノスマブ群 12.8%、ゾレドロン酸群 5.8%) 及び 20050244 (10.8%、5.8%) で、試験 20050136 (5.6%、3.5%) よりも高かった。重症度については、各試験及び両投与群とも、被験者の大部分 (両投与群の 60%以上) が軽度から中等度であった (表 IAS6-28.1)。低カルシウム血症が認められた大半の被験者で、治験薬の初回投与から 6 ヶ月以内に低カルシウム血症の発現が認められた (デノスマブ群: 187 名 [6.6%]、ゾレドロン酸群: 91 名 [3.2%]) (表 IAS6-40.1)。

低カルシウム血症の有害事象が発現した被験者のうち、デノスマブ群の 104 名 (3.6%) 及びゾレドロン酸群の 47 名 (1.7%) にはカルシウムの静脈内投与が実施された (表 IAS8-9.500 及び一覧表 IAS4-1.500)。デノスマブ群の 95 名 (3.3%) 及びゾレドロン酸群の 48 名 (1.7%) では、低カルシウム血症が 2 回以上発現したが、多くの被験者の低カルシウム血症は 1 回のみで発現であった (表 IAS6-32.500)。ほとんどの場合、無処置で回復したか、又は経口カルシウムの補充により回復した (表 IAS6-32.501)。

重篤な低カルシウム血症の発現は少数であった (デノスマブ群の 41 名 [1.4%]、ゾレドロン酸群 17 名 [0.6%])。重篤な血中カルシウム減少はゾレドロン酸群の 1 名 (<0.1%) に発現した (表 IAS6-8.2)。これらの重篤な低カルシウム血症が発現した被験者の多くには、カルシウムの静脈内投与又は経口投与が実施された (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書 第 11.8.1 項)。いずれの事象も死に至るものではなかった (表 IAS6-7.2)。

治験薬の投与中止又は試験の中止に至った低カルシウム血症が発現した被験者の割合は両群ともわずかであった (治験薬の投与中止 [デノスマブ群 0.7%、ゾレドロン酸群<0.1%]、試験の中止 [0.3%、<0.1%]) (表 IAS6-16.2 及び表 IAS6-12.2)。

治験薬との関連性があると判定された低カルシウム血症は、デノスマブ群の 5.7%及びゾレドロン酸群の 2.7%に認められた (表 IAS6-3.2)。治験薬との関連性がある血中カルシウム減少は、デノスマブ群の 0.2%及びゾレドロン酸群の 0.1%に発現し、治験薬との関連性があるカルシウム欠乏は、デノスマブ群では発現せず、ゾレドロン酸群では 0.1%未満であった。重篤な低カルシウム血症で治験薬との関連性がある事象は、デノスマブ群の 1.1%及びゾレドロン酸群の 0.5%に認められた (表 IAS6-9.2)。

用途に関わらず、試験参加中にカルシウム (塩化カルシウム又はグルコン酸カルシウム) の静脈内投与を受けた Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の全被験者の一覧を一覧表 IAS4-1.500 に示す。カルシウムの静脈内投与を受けた被験者の多く (デノスマブ群 104 名中

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

96名、ゾレドロン酸群 47名中 42名)が低カルシウム血症に対する投与であった(表 IAS8-9.500)。

低カルシウム血症の有害事象が報告された被験者のアルブミン補正血清カルシウム値を試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の一覧表 1-4.24 に示す。血清カルシウム値については、第 3.1 項に記載する。

試験 20050136 の日本人被験者における低カルシウム血症 hypocalcemia 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%) であった(表 14J-6.14.1)。グレード 3 以上の低カルシウム血症は、デノスマブ群の 2名 (2.9%) 及びゾレドロン酸群の 4名 (6.0%) に認められた(表 14J-6.2.8)。日本人被験者では特に低カルシウム血症の発現時期に傾向は認められなかった(表 14J-6.6.1)。重篤な低カルシウム血症の発現は、デノスマブ群 1名 (1.4%) にのみ認められた(表 14J-6.3.2)。低カルシウム血症の発現により、治験薬の投与中止に至った被験者及び試験中止に至った被験者は、いずれの投与群においても認められなかった(表 14J-6.3.3 及び表 14J-6.3.4)。治験薬との関連性がある低カルシウム血症は、デノスマブ群で 3名 (4.3%)、ゾレドロン酸群で 4名 (6.0%) に認められた(表 14J-6.3.5)。重篤な低カルシウム血症のうち、治験薬との関連性があるものは、デノスマブ群 1名 (1.4%) のみであった(表 14J-6.3.6)。低カルシウム血症が発現した被験者のうち、ゾレドロン酸群の 1名でカルシウムの静脈内投与が行われたが、他にカルシウムの静脈内投与による補充を必要とした被験者はなかった。

### 2.1.4.2 顎骨壊死 (ONJ)

主に進行がんでビスフォスフォネートの投与を受けている患者において、ONJが発現することがあることが報告されている (Woo et al, 2006)。ONJ発現の病態生理は明確ではなく、骨代謝の抑制を含む、いくつかの機序が考えられている (Van den Wyngaert et al, 2006)。デノスマブは破骨細胞の分化と活性を阻害することによって、骨代謝を抑制することから、デノスマブの投与時も ONJ のリスクが高まるおそれがある。そのため、治験責任医師及び分担医師が ONJ として報告したもの、及び事前に特定した有害事象 (基本語) のリストに該当する有害事象のすべてを、骨量減少 (PMO 及び HALT) 及び進行がん開発における ONJ 独立判定委員会が評価した。また、試験 20050136 に日本から参加した被験者についても、ONJ 又は ONJ の可能性があるとして判断された場合は、同じ ONJ 独立判定委員会の評価を受けた。

独立判定委員会にて ONJ の判定が行われる有害事象は、1) 口腔内検査の症例報告書に記載されている情報、及び 2) 事前に定めた口腔関連の MedDRA 基本語のリスト (付録 D を参照) を用いて特定した。ONJ の可能性があるとして判断される有害事象の同定方法の詳細は、モジュール 5.3.5.3-AC の ONJ 手続要覧 ONJ Manual of Procedures に記載する。

ONJ と判定された事象の詳細は、試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の付録 11 に示す。さらに、試験 20050136 及び 20050244 については延長盲検投与期のデータカットオフ日までに、試験 20050103 については主要解析データのデータカットオフ日までに、ONJ 独立判定委員会に提出されたすべての有害事象 (確定診断されなかった事象を含む) を、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

転帰及びその他の詳細に関する最新情報（20●●年●月●日までに受領したもの）とともに、モジュール 5.3.5.3-AC の一覧表に示す。この一覧表には、ONJ 独立判定委員会で評価されることとなった有害事象の情報を、事象名（基本語）、発現日、終了日、独立判定委員会による評価結果とともに記載した。またこの他に、ONJ と判定された事象については、露出骨の粘膜被覆と定義した ONJ の治癒に関する追跡情報を記載している。なお、ONJ と判定された事象の回復に関するこの情報は、治験責任医師から独立判定委員会に報告された有害事象の終了日とは異なる場合がある。ONJ と判定されたすべての事象の治癒に関する追跡情報については、3 ヶ月ごとの収集を継続している。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、ONJ と判定された事象の発現率は、デノスマブ群 1.8%（52 名）及びゾレドロン酸群 1.3%（37 名）であった（表 IAS6-33.2）。個々の試験及び併合解析のいずれにおいても、投与群間で有意な差は認められなかった（試験 20050136、20050244、20050103、及び併合解析において、それぞれ、 $p=0.3876$ 、 $1.0000$ 、 $0.0864$ 、及び  $0.1343$ ）（試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8 項、並びに表 IAS6-33.501）。

有害事象（基本語）の骨壊死 osteonecrosis の全発現率（すなわち、骨壊死とコード化された有害事象の自発報告）は、デノスマブ群 1.8%（52 名）、ゾレドロン酸群 1.2%（34 名）であった（表 IAS6-2.2）。3 名を除きすべて顎に発現した事象であった。これら 3 名の骨壊死は、大腿骨に発現した。有害事象（基本語）が骨壊死であったデノスマブ群 52 名中 41 名、ゾレドロン酸群 34 名中 27 名が ONJ と判定された（試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 一覧表 1-4.1、並びに一覧表 1-6.106、一覧表 1A-2.600、及び一覧表 1-6.105.1）。ONJ と判定された事象のうち骨壊死以外の有害事象（基本語）は、顎痛 pain in jaw（デノスマブ群 11 名、ゾレドロン酸群 8 名）、骨髄炎 osteomyelitis（1 名、1 名）、顎障害 jaw disorder（1 名、1 名）、治癒不良 impaired healing（1 名、1 名）、歯槽炎 alveolar osteitis（2 名、0 名）、骨びらん bone erosion（0 名、1 名）、歯感染 tooth infection（0 名、1 名）、歯痛 toothache（0 名、1 名）、歯周感染 periodontal infection（0 名、1 名）、骨炎 osteitis（0 名、1 名）、口腔障害 oral disorder（0 名、1 名）、歯肉潰瘍 gingival ulceration（1 名、0 名）、歯肉びらん gingival erosion（1 名、0 名）、及び骨障害 bone disorder（1 名、0 名）であった（試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.3 項）。ONJ と判定された事象の中で、死に至った有害事象（グレード 5）はなかった。

いずれの投与群においても、ONJ と判定された被験者の約半数は、歯肉又は口腔感染を起こしていた（社内資料）。また、いずれの投与群においても、ONJ と判定された被験者の約半数は、ONJ に対する外科的治療を受けた（社内資料）。実際には、外科的治療の大部分は限定的な施術であり（すなわち、腐骨除去、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び抜歯）、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）。このことより、ONJ と判定された事象の重症度は、両投与群で類似していたと言える。

ONJ と判定された事象のうちデノスマブ群の 52 名中 18 名（35%）及びゾレドロン酸群の 37 名中 10 名（27%）は、20●●年●月●日現在、ONJ が治癒（露出骨の粘膜被覆）していた

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

(モジュール 5.3.5.3-AC 一覧表 1-6.106、一覧表 1A-2.600、及び一覧表 1-6.105.1)。20●●年●●月●●日現在、ONJ と判定された事象のうち、デノスマブ群 15 名とゾレドロン酸群 10 名で ONJ は未回復であった。デノスマブ群 11 名及びゾレドロン酸群 13 名は、死亡するまで ONJ は未回復であった。デノスマブ群 8 名及びゾレドロン酸群 4 名は、追跡調査が打ち切られ、ONJ の転帰は不明のままであった (すなわち、同意撤回、追跡不能、死亡時の状態不明)。

ONJ と判定された事象のうち、デノスマブ群の 52 名中 33 名及びゾレドロン酸群の 37 名中 22 名は ONJ により治験薬を中止し、残りのデノスマブ群の 19 名及びゾレドロン酸群の 15 名は ONJ が発現したにも関わらず治験薬の投与を継続した (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.3 項)。個々の事象を検討した結果、デノスマブ群で ONJ と判定された事象のうち 1 名、ゾレドロン酸群のうち 0 名が治験薬の投与継続にも関わらず、ONJ が治癒していた (モジュール 5.3.5.3-AC 一覧表 1-6.106、一覧表 1A-2.600、及び一覧表 1-6.105.1)。この被験者は 1 回分のデノスマブの投与を見送られたが、ONJ の治癒まで治験薬の投与が継続された。

両投与群とも ONJ と判定された事象のほとんど (各群 81%) が抜歯、口腔衛生不良、又は歯科装置の使用の既往歴があった (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.3 項)。デノスマブ群の 52 名中 6 名 (11.5%) 及びゾレドロン酸群の 37 名中 8 名 (21.6%) は血管新生阻害薬を投与中又は過去に投与を受けており、デノスマブ群の 36 名 (69.2%) 及びゾレドロン酸群の 27 名 (73.0%) は化学療法剤を投与中又は過去に投与を受けており、デノスマブ群の 1 名 (1.9%) 及びゾレドロン酸群の 4 名 (10.8%) は過去にビスフォスフォネート製剤の投与を受けていた (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.3 項)。

デノスマブ群及びゾレドロン酸群の ONJ の発現時期については、試験の最初の 12 ヶ月ではデノスマブ群 22 名 (0.8%) 及びゾレドロン酸群 15 名 (0.5%)、24 ヶ月ではそれぞれ 51 名 (1.8%) 及び 28 名 (1.0%)、36 ヶ月ではそれぞれ 52 名 (1.8%) 及び 36 名 (1.3%) であった (表 IAS6-33.500)。このことはデノスマブ群で ONJ が発現したほとんどの被験者が最初の 2 年以内に発現していたことを示す。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set で、歯痛 toothache (デノスマブ群 3.8%、ゾレドロン酸群 2.8%)、抜歯 tooth extraction (1.5%、0.8%)、歯牙損傷 tooth injury (0.2%、0%) はデノスマブ群で多く発現した (図 2-1)。歯痛 toothache は、いずれの被験者においても重篤ではなかった (表 IAS6-8.2)。治験薬の投与中止に至った歯痛はデノスマブ群 0.2% 及びゾレドロン酸群 0.1% 未満であり、試験の中止に至った歯痛はそれぞれ 0.1% 未満及び 0% であった (表 IAS6-16.2 及び表 IAS6-12.2)。治験薬との関連性がある歯痛はデノスマブ群 0.8% 及びゾレドロン酸群 0.6% であった (表 IAS6-3.1)。

抜歯 tooth extraction は、デノスマブ群 1 名 (<0.1%) 及びゾレドロン酸群 0 名で重篤であった (表 IAS6-8.2)。治験薬の投与中止に至った抜歯は、デノスマブ群 0% 及びゾレドロン酸群 0.1% 未満であり、試験の中止に至った抜歯は両群とも認められなかった (表 IAS6-16.2 及び表 IAS6-12.2)。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

歯牙損傷 tooth injury は、いずれの被験者においても重篤ではなく、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った被験者もおらず、いずれも治験薬との関連性は否定された(表 IAS6-8.2、表 IAS6-16.2、表 IAS6-12.2、及び表 IAS6-3.2)。歯牙損傷の有害事象は、全般的に歯冠の損傷又は歯の損傷であり、ONJ とは関連がなかった(試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書 一覧表 1-4.1、モジュール 5.3.5.3-AC の一覧表 1-6.106、一覧表 1A-2.600、及び一覧表 1-6.105.1)。

歯痛、歯牙損傷、又は抜歯が発現した被験者で ONJ と判定された事象の発現率は投与群間で類似していた(各群 0.4%)。したがって、デノスマブ群で認められたこれらの有害事象の増加は、ONJ 発現リスクの増加に関連しないと考えられる(表 IAS6-33.502)。

試験 20050136 の日本人被験者では、デノスマブ群 1 名(1.4%)、ゾレドロン酸群 1 名(1.5%)に ONJ が認められた(表 14J-6.13.1)。デノスマブ群の 1 名にはリスク因子として、歯周炎、歯槽膿漏、及び試験開始前 1 年以内の抜歯が認められた。ONJ に対する処置として抗生物質が投与され、外科的な処置は行われなかった。治験薬の投与は中止された。ONJ は未回復であった(20[ ]年[ ]月[ ]日現在)。ゾレドロン酸群の 1 名にはリスク因子として、義歯、飲酒、及び喫煙が認められた。ONJ に対する処置として抗生物質投与、腐骨除去、下顎骨の軽い搔爬が行われた。ONJ は未回復であり、治験薬の投与は中断中である(20[ ]年[ ]月[ ]日現在)。

表 2-7 独立判定委員会により ONJ と判定された事象の発現率  
(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 (%)
Number of subjects having adjudicated positive ONJ AE	14 (1.4)	20 (2.0)	11 (1.3)	10 (1.1)	12 (1.3)	22 (2.3)	37 (1.3)	52 (1.8)

Page 1 of 1

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

Includes only treatment-emergent adverse events

ONJ = Osteonecrosis of the jaw

### 2.1.4.3 感染症

RANKL は、活性化 T 細胞及び B 細胞上、並びにリンパ節に発現しているため、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では感染症について解析を行った。しかし、非臨床試験の結果、RANK/RANKL 経路が成人の免疫機能では必須ではないことが示唆されており(Loser et al, 2006、Padigel et al, 2003、Green et al, 2002、Bachmann et al, 1999)、いくつかの試験では、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

感染性病原体に対して正常な免疫反応を開始する機能は RANKL に依存しないことが示されている (Miller et al, 2007, Stolina et al, 2003, Bachmann et al, 1999)。霊長類を用いたデノスマブの試験でも、免疫抑制又は感染症のリスクの増大を示す所見は認められなかった (モジュール 2.4 第 2.2.1 項)。

健康な高齢男性 (試験 20030148) 又は健康な閉経後女性 (試験 20010124、20030164、及び 20030180) を対象とした第 I 相試験、並びに低骨密度の閉経後女性を対象とした第 II 相試験 20010223 では、デノスマブ投与により、末梢血免疫細胞サブセットプロファイルに対して臨床的に問題となる作用は認められなかった (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項)。また、免疫グロブリンの産生に対するデノスマブ投与の影響も認められなかった (試験 20010124 及び 20030148)。しかし、感染症に関する臨床下での包括的な評価を継続した。

感染症全体の解析に加えて、皮膚感染症の解析も実施した (皮膚感染症の集計に用いた MedDRA 基本語を付録 D に示す)。皮膚感染症の発現率については、ほとんどの臨床試験でデノスマブ群と比較対照群との間に差は認められなかった。しかし、閉経後骨粗鬆症を対象とした試験 20030216 では、蜂巣炎 cellulitis (デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 <0.1%) 及び丹毒 erysipelas (デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 0%) を含め、重篤な皮膚感染症の発現率に群間差が認められた (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1 項)。これらの事象は下肢に多く、皮膚創傷及び静脈性潰瘍などの危険因子に関連していた。デノスマブの投与期間又は最終投与からの時間とこれらの事象との間に時間的関連性は認められず、事象の発現率が時間とともに増加することはなかった。

皮膚感染症の全体の発現率が増加していないため、試験 20030216 でデノスマブ投与により皮膚感染症による入院が増加したことについては解釈が困難である。角化細胞が RANKL を発現しており、マウスで RANKL を阻害すると、皮膚内の制御性 T 細胞の数が減少し、結果的に炎症性反応が増強したという報告がある (Loser et al, 2006, Yamaguchi and Sakaguchi, 2006)。試験 20030216 で入院を必要とした蜂巣炎がデノスマブ群でより重症であったかどうか、あるいは炎症性反応がデノスマブ群でより強かったために、入院に至る病変が生じたかどうかについては不明である。

試験 20030216 で重篤な皮膚感染症の発現率に差が見られたことに加えて (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.1 項)、皮膚での RANKL 活性と理論上の関連性が存在し得ることから、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の解析項目として皮膚感染症をあらかじめ設定した。

### 全感染症

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、器官別大分類「感染症および寄生虫症 infections and infestations」に含まれる有害事象の発現率は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で類似していた (デノスマブ群 43.4%、ゾレドロン酸群 42.9%) (表 IAS6-2.1)。感染症のうち、比較的良好に見られた事象 (基本語) (いずれかの投与群で発現率 5%以上) は、尿路感染

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

urinary tract infection (デノスマブ群 7.7%、ゾレドロン酸群 9.2%)、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (5.2%、5.7%)、及び肺炎 pneumonia (5.2%、4.6%) であった。感染症の発現率は、試験 20050136 でデノスマブ群 46.4%及びゾレドロン酸群 48.8%、試験 20050244 でそれぞれ 40.8%及び 39.7%、試験 20050103 でそれぞれ 42.6%及び 39.7%であった。治験薬との関連性がある器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現率は、デノスマブ群 2.2%、ゾレドロン酸群 2.4%であった (表 IAS6-3.1)。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群 11.6%、ゾレドロン酸群 10.9%であった (表 IAS6-8.1)。重篤な感染症のうち、比較的好く見られた事象 (基本語) は、肺炎 pneumonia (デノスマブ群 3.9%、ゾレドロン酸群 3.3%)、尿路感染 urinary tract infection (1.5%、1.7%)、及び敗血症 sepsis (1.1%、0.9%) であった。重篤な感染症の発現率は、試験 20050136 でデノスマブ群 7.0%及びゾレドロン酸群 8.2%、試験 20050244 でそれぞれ 14.6%及び 13.4%、試験 20050103 でそれぞれ 13.8%及び 11.4%であった。この試験間の差については、試験 20050244 及び 20050103 の被験者の原疾患の癌種の予後がより悪いことに起因しており、そのために、これらの試験では重篤な有害事象全体の発現率が高かったと思われる。

重篤な肺炎 pneumonia は、デノスマブ群で 3.9%、ゾレドロン酸群で 3.3%に認められた。投与群間の発現率の違いは、試験間で一貫したものではなかった (試験 20050136 [2.0%、2.5%]、試験 20050244 [5.9%、5.0%]、試験 20050103 [4.2%、2.5%])。重篤な肺炎が発現したほぼすべての被験者は、高齢、心血管疾患又は糖尿病の病歴、又はコルチコステロイド、化学療法、オピオイドなどの併用薬を含む肺炎のリスク因子を有していた。死に至った肺炎の発現率は、後述するように両群で同じであった (各群 0.5%) (表 IAS6-7.2)。治験薬の投与中止に至った重篤な肺炎は両投与群で 0.2%、試験の中止に至った重篤な肺炎は両投与群で 0.1%であった (表 IAS6-18.2 及び表 IAS6-14.2)。治験薬との関連性があると判定された重篤な肺炎は、デノスマブ群 0.1%、ゾレドロン酸群 0.1%未満に認められた (表 IAS6-9.1)。その他の個々の重篤な感染症の発現率については、投与群間で類似していた。

重篤な感染症について個々の事象を検討した結果、重篤な感染症が認められた被験者のほとんどは原因微生物の種類が不明であった (デノスマブ群 74.2%、ゾレドロン酸群 69.9%) (表 IAS6-39.1)。細菌に起因する重篤な感染症の発現率は両投与群間で類似していた (デノスマブ群 3.4%、ゾレドロン酸群 3.5%)。器官別に分類しても、重篤な感染症の発現率は両投与群間で類似していた (表 IAS6-37.3)。両群とも、重篤な有害事象として複数の感染症が認められた被験者はほとんどいなかった (デノスマブ群 2.1%、ゾレドロン酸群 2.0%) (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.2 項)。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の中の日和見感染 opportunistic infection の有害事象 (基本語) が発現した被験者について検討したが、ゾレドロン酸群と比較して、デノスマブ群で日和見感染の発現率の増加は認められなかった (表 IAS6-2.4)。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の死に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群 1.6%、ゾレドロン酸群 1.3%であった (表 IAS6-7.1)。死に至った感染症のうち、比較的好く

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

見られた事象（基本語）は、肺炎 pneumonia（各群 0.5%）、敗血症 sepsis（各群 0.3%）、及び敗血症性ショック septic shock（各群 0.2%）であった。重篤な感染症と同様に、死に至った感染症の発現率も試験 20050136（デノスマブ群<0.1%、ゾレドロン酸群 0.7%）より試験 20050244（2.8%、1.8%）及び 20050103（2.1%、1.5%）で高かった。治験薬との関連性がある死に至った感染症は認められなかった（表 IAS6-7.3）。

治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は低く、両投与群間で類似していた（デノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.7%）（表 IAS6-16.1）。試験の中止に至った感染症についても、同様の傾向が見られた（0.5%、0.4%）（表 IAS6-12.1）。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症（各群 0.6%）及び試験の中止に至った重篤な感染症（0.5%、0.4%）の発現率も、両投与群間で類似していた（表 IAS6-18.1 及び表 IAS6-14.1）。

有害事象（高位語）のブドウ球菌感染 staphylococcal infections（0.5%、0.2%）は、デノスマブ群に多く認められた（第 2.1.1 項及び表 IAS6-2.3）。ブドウ球菌感染は有害事象（基本語）のブドウ球菌感染 staphylococcal infection（デノスマブ群 0.2%、ゾレドロン酸群<0.1%）、ブドウ球菌性敗血症（0.2%、0%）、ブドウ球菌性蜂巣炎 staphylococcal cellulitis（<0.1%、0%）のわずかな差によるものであった（表 IAS6-2.3）。ブドウ球菌感染の基本語を含む高位グループ用語の細菌感染症 bacterial infectious disorders については投与群間で差が認められなかった（デノスマブ群 4.6%、ゾレドロン酸群 4.4%）（表 IAS6-2.4）。

試験 20050136 の日本人被験者での器官別大分類「感染症および寄生虫症 infections and infestations」に含まれる有害事象の発現率は、デノスマブ群 60.9%、ゾレドロン酸群 74.6%であった（表 14J-6.2.1）。比較的良好に見られた感染症は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（46.4%、58.2%）、膀胱炎 cystitis（7.2%、9.0%）、肺炎 pneumonia（5.8%、6.0%）、蜂巣炎 cellulitis（1.4%、9.0%）であった。治験薬との関連性がある感染症の発現は、デノスマブ群では認められず、ゾレドロン酸群で 10.4%に認められた（表 14J-6.2.5）。重篤な感染症の発現率は、デノスマブ群で 5.8%、ゾレドロン酸群で 4.5%であった（表 14J-6.2.2）。比較的良好に見られた重篤な感染症は、肺炎 pneumonia（デノスマブ群 4.3%、ゾレドロン酸群 1.5%）であった。重篤な感染症の原因微生物については、デノスマブ群 4 名中 2 名及びゾレドロン酸群 3 名中 2 名が細菌感染であったが、それ以外の被験者では特定されなかった（表 14J-6.7.1）。感染症により死に至った被験者は、ゾレドロン酸群の 1 名（1.5%）に認められ、敗血症 sepsis によるものであった（表 14J-6.2.7）。また、治験薬の投与中止に至った感染症は、ゾレドロン酸群 1 名（1.5%）に骨髄炎 osteomyelitis が認められたが、非重篤であり本被験者は試験を継続した（表 14J-6.2.4 及び表 14J-6.2.3）。

### 皮膚感染症

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、皮膚感染症の発現率は投与群間で類似していた（デノスマブ群 3.0%、ゾレドロン酸群 2.7%）。皮膚感染症の具体的な事象別に見ても、発現率は投与群間で類似しており（表 IAS6-36.1）、蜂巣炎 cellulitis（デノスマブ群 1.8%、ゾレドロン酸群 1.7%）、丹毒 erysipelas（0.6%、0.5%）、皮膚感染症 skin infection（各群 0.4%）、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

皮下組織膿瘍 subcutaneous abscess (0.3%、0.1%)、感染性皮膚潰瘍 infected skin ulcer (0.1%、<0.1%)、膿痂疹 impetigo (<0.1%、0%)、及び壊死性筋膜炎 necrotizing fasciitis (0%、<0.1%) であった。皮膚感染症の発現率は、試験 20050244 (デノスマブ群 2.3%、ゾレドロン酸群 1.7%) で、試験 20050136 (3.2%、3.5%) 及び 20050103 (3.3%、2.9%) よりも低かった。しかし、他の皮膚感染症については、各試験での発現率は投与群間で類似していた。

重篤な皮膚感染症の発現率は、デノスマブ群 0.9%、ゾレドロン酸群 0.7%であった (表 IAS6-36.2)。重篤な皮膚感染症を有害事象 (基本語) で見ると、蜂巣炎 cellulitis (デノスマブ群 0.6%、ゾレドロン酸群 0.4%)、丹毒 erysipelas (0.2%、<0.1%)、皮膚感染症 skin infection (各群 <0.1%)、皮下組織膿瘍 subcutaneous abscess (各群 <0.1%)、感染性皮膚潰瘍 infected skin ulcer (<0.1%、0%)、及び壊死性筋膜炎 necrotizing fasciitis (0%、<0.1%) であった。

重篤な皮膚感染症が 2 件以上認められたのは、デノスマブ群の 2 名 (<0.1%) (\*\*\*)<sup>0034\*</sup> 及び (\*\*\*)<sup>0035\*</sup>) 及びゾレドロン酸群の 1 名 (\*\*\*)<sup>0036\*</sup>) であり、それぞれ蜂巣炎/丹毒の重篤な有害事象が 2 件以上認められ、各事象の持続期間は 13 H 以内であった (試験 20050136 及び 20050244 治験総括報告書の第 11.8.2 項)。全般的に、重篤な皮膚感染症が認められた被験者は、糖尿病、リンパ浮腫、菌状息肉症、汎血球減少症、静脈血栓症、四肢の軟部組織外傷、心血管疾患による下肢浮腫、貧血、対麻痺を伴う脊髄圧迫、動脈不全、皮膚感染症発現部位での丹毒の既往歴のほか、直近の化学療法、ステロイド療法、又は放射線療法の施行歴など、皮膚感染症の危険因子を試験前から有していた。皮膚感染症が回復しなかった被験者がデノスマブ群及びゾレドロン酸群の各 4 名に認められたが、皮膚感染症が発現したその他の被験者は標準的な抗生物質治療により回復した (試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.2 項)。

試験 20050103 では、デノスマブ群の被験者に発現した蜂巣炎 cellulitis (治験薬投与開始後約 20 ヶ月、最終投与後 3 週間) 及びゾレドロン酸群の被験者に発現した壊死性筋膜炎 necrotizing fasciitis (治験薬投与開始後 1.5 ヶ月、最終投与後 1 ヶ月) の 2 件は死に至った皮膚感染症であった (表 IAS6-7.1 及び試験 20050103 治験総括報告書 第 11.8.2 項)。これらは、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性は否定された (表 IAS6-7.3)。

治験薬の投与中止に至った重篤な皮膚感染症は、蜂巣炎 cellulitis (デノスマブ群の 1 名 [<0.1%]) 及び感染性皮膚潰瘍 infected skin ulcer (デノスマブ群の 1 名 [<0.1%]) であった (表 IAS6-18.1)。感染性皮膚潰瘍を発現した被験者は試験を中止した (表 IAS6-14.1)。ほとんどの皮膚感染症は治験薬との関連性は否定された (表 IAS6-3.2)。

3 つのピボタル第 III 相試験の結果、全般的にみて、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群の感染 (重篤な皮膚感染症を含む) のリスクが高いということはない。

試験 20050136 の日本人被験者で認められた皮膚感染症は、デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 9.0%であり、認められた事象は蜂巣炎 cellulitis (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 9.0%) のみであった (表 14J-6.12.2)。重篤な皮膚感染症は認められなかった (表 14J-6.12.1)。また、治験薬の投与及び試験の中止に至った被験者も認められなかった (表 14J-6.3.3 及び表 14J-6.3.4)。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 2.1.4.4 悪性腫瘍

本項には新規原発性悪性腫瘍、並びに骨における病勢の進行及び全病勢の進行までの期間に関するデータを含めた。

デノスマブは、非臨床試験の結果、発がん性のリスクはなく、がんの増殖と転移を抑制する可能性が示されている。デノスマブには、遺伝毒性がないと考えられるため、がんを誘発する機序として直接的な DNA 損傷は考えにくく、不適当な細胞の生存又は増殖、あるいは免疫学的監視機能の低下による発がん作用との関連も認められていない。非臨床試験の結果、細胞の生存又は増殖に対するデノスマブの作用は認められておらず、その一方で、RANKL 阻害によって、乳腺上皮の細胞増殖が顕著に減少した (Branstetter et al, 2008)。また、腫瘍細胞に対する RANK 及び RANKL の直接作用を検討した *in vitro* 試験では、RANKL はヒト乳癌、前立腺癌、又はメラノーマ細胞株において増殖を誘導せず、遊走を誘導したが、RANKL の阻害によって抑制された (Jones et al, 2006、Mori et al, 2007、Armstrong et al, 2006)。RANKL 阻害はすべての骨関連モデルで有益な効果を示しており、乳癌マウスモデルでは、がんの誘発を抑制して生存期間を著明に延長し、げっ歯類のがんモデルを用いた多数の *in vivo* 試験では、単独で用いても、細胞毒性薬、標的治療薬、及びホルモン剤との併用で用いても、広範囲のヒト腫瘍皮下異種移植に対して悪影響を及ぼさないことが示されている。さらに RANKL 阻害は、広範囲のヒト癌種に対して、他の治療薬との併用により相加的効果を示すか、あるいは他の治療薬の抗腫瘍効果に影響を及ぼさなかった (モジュール 2.4 第 2.1 項 [試験 R20080161 及び R20080162]、Canon et al, 2010、Canon et al, 2008、Holland et al, 2010、Ignatowski et al, 2008、Miller et al, 2009、Miller et al, 2008)。また、関連する *in vivo* モデルで、オステオプロテゲリン (osteoprotegerin: OPG) /RANK/RANKL 経路の血管新生に関連する有意な活性は示されていない (モジュール 2.4 第 2.2.4.1 項)。

現在までのデノスマブの非臨床及び臨床試験では、デノスマブ投与に伴う悪性腫瘍のリスクの増大又は悪性腫瘍の進行は見られなかった。実際、免疫応答性マウスに RANKL 阻害薬 (OPG-Fc 又は RANK-Fc) を投与したところ、腫瘍形成、腫瘍増殖、又は転移の減少が認められた (Canon et al, 2008、モジュール 2.4 第 2.1 項)。閉経後骨粗鬆症又はホルモン抑制療法に伴う骨量減少を対象とした第 III 相試験では、悪性腫瘍の発現率はデノスマブ群とプラセボ群との間で類似しており、がん患者の集団とがん患者でない集団の間においても差が認められなかった (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項)。さらに、デノスマブによる宿主反応又は細胞性免疫の低下を示唆するがんの増加や、特定の癌種の群発もなく、新規悪性腫瘍の発現率は対象とした患者集団における一般的な発現率と同程度であった。前立腺癌の治療で ADT を受けている被験者を対象とした試験 20040138 では、PSA、骨シンチグラフィ、及び全生存期間などの客観的指標によって評価したが、デノスマブ投与による癌の進行は認められなかった。

デノスマブ投与によって成人の免疫監視機能に対する変化や他の発がん性事象は認められていないが、がん患者集団において新規悪性腫瘍の発現及びがんの転帰を評価することは重

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

要であるため、これらについて検討した。

MedDRA 器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）neoplasm benign malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」を用いても、新生物の有害事象について、おおまかには解析可能であるが、この分類にはポリープや嚢胞などの良性新生物も含まれることから、参考として、新生物の器官別大分類の有害事象発現率を記載する。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、新生物の器官別大分類に含まれる有害事象（デノスマブ群 25.2%、ゾレドロン酸群 24.8%）及び重篤な有害事象の発現率（15.7%、16.1%）は投与群間で類似していた（表 IAS6-2.1 及び表 IAS6-8.1）。

試験 20050136 の日本人被験者では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）neoplasm benign malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」の器官別大分類の有害事象が、デノスマブ群で 21.7%及びゾレドロン酸群で 28.4%発現し、「新生物」に含まれる重篤な有害事象が、デノスマブ群で 11.6%及びゾレドロン酸群で 11.9%に発現した（表 14J-6.2.1 及び表 14J-6.2.2）。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の試験 20050136 では、器官別大分類の「新生物」から良性腫瘍、再発性悪性腫瘍、及び病勢の進行（原発のがん又は転移に関連する基本語）を除く、悪性腫瘍に該当する基本語を集計し、新規原発性悪性腫瘍を特定した（試験 20050136 治験総括報告書 第 11.8.4 項）。試験 20050244 及び 20050103 では、器官別大分類の「新生物」の中から悪性腫瘍を盲検下で目視により抽出することで、新規原発性悪性腫瘍を特定した。3 試験で対象とした原発癌はそれぞれ異なるため、新規原発性悪性腫瘍のデータは併合せず、試験ごとに個別に提示した。

さらに、3つのピボタル第 III 相試験では客観的エンドポイントとして病勢の進行に関するデータを収集し評価した。

これらのエンドポイントでは、全生存期間（本モジュールの第 2.1.2 項）、全病勢の進行（死亡を除く）、死亡を含む全病勢の進行、及び骨における病勢の進行について評価した。病勢の進行については以下の項で考察するほか、モジュール 2.7.3（第 3.2.10 項「全生存期間」、第 3.2.11 項「骨における病勢の進行」、及び第 3.2.12 項「病勢の進行」）にも記載している。また、試験 20050103 の PSA 値の概要についても記載した。

### 新規原発性悪性腫瘍

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。新規原発性悪性腫瘍の発現率に関して、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間に特筆すべき差は認められず、試験 20050136 ではデノスマブ群 5 名（0.5%）及びゾレドロン酸群 5 名（0.5%）に、試験 20050244 ではそれぞれ 5 名（0.6%）及び 3 名（0.3%）に、試験 20050103 ではそれぞれ 18 名（1.9%）及び 10 名（1.1%）に発現した。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の全体では、新規原発性悪性腫瘍はデノスマブ群 28 名（1.0%）、ゾレドロン酸群 18 名（0.6%）に発現した（試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の第 11.8.4 項、並びに試験 20050136 治験総括報告書 表 14-6.9、試験 20050244 治験総括報告書 表 14-6.9、及び試験 20050103 治験総括報告

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

書表 14-6.13.6)。新規原発性悪性腫瘍の種類に明確な傾向はなく、多数の癌種にわたりほとんどが1事象ずつの発現であった。治験薬との関連の可能性があると判定された新規原発性悪性腫瘍は1件のみであり(試験 20050136 のデノスマブ群1名の急性リンパ性白血病 acute lymphocytic leukemia)、併用薬のエピルビシンも被疑薬として報告された(試験 20050136 治験総括報告書の第 11.8.4 項)。

試験 20050136 の日本人被験者では、いずれの投与群においても、新規原発性悪性腫瘍が発現した被験者はいなかった(表 14J-6.9)。

### 全病勢の進行までの期間

第 III 相試験では、大規模なデータセットで重要な予後リスク因子を用いた統計手法により、病勢の進行の解析を実施した。

これらの試験の被験者数は、SRE の発現に関してゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検討し得る検出力を最優先に設定したが、今回の試験の被験者数は、病勢の進行に対して臨床的に意味のある影響を検出するのに十分な被験者数であった。3つの第 III 相試験を併合した進行がん患者集団全体で、病勢の進行に対する 15% のリスク増加について >99%、10% のリスク増加について 90% の検出力があった。これは、併合した被験者数 5520 名、試験 20050136、20050244、及び 20050103 で規定した病勢の進行までの期間の中央値(それぞれ 136 日 [Rosen et al, 2001]、89 日 [Rosen et al, 2004]、及び 84 日 [Saad et al, 2002])、並びに試験の組み入れ率、脱落率、及び追跡期間に関する適切な推定値に基づき算出したものである。

各試験を通してすべての被験者の病勢の進行を評価した。病勢の進行又は死亡以外の理由により試験を中止し、中止前に病勢の進行の報告がない被験者の中止後の病勢の状態に関するデータについては、評価に利用できず、病勢の進行の解析に含めなかった(試験 20050136: デノスマブ群 117 名 [11.4%]、ゾレドロン酸群 120 名 [11.8%]、試験 20050244: デノスマブ群 126 名 [14.2%]、ゾレドロン酸群 126 名 [14.2%]、試験 20050103: デノスマブ群 131 名 [13.8%]、ゾレドロン酸群 171 名 [18.0%]、併合解析 デノスマブ群 374 名 [13.1%]、ゾレドロン酸群 417 名 [14.6%]) (表 IAE1-10.1)。これらのデータは、欠損データが少なく、解析に十分量のデータであることを示している。

3つの第 III 相試験による併合解析において、病勢の進行(死亡を除く)は両群間で同様であった(ハザード比 1.02 [95% CI: 0.95, 1.08]、 $p = 0.6328$ ) (表 IAE4-3.2 及び 図 2-6)。デノスマブ群の計 1927 名 (67.3%) 及びゾレドロン酸群の計 1894 名 (66.2%) に病勢の進行(死亡を除く)が認められた(表 IAE4-3.2)。病勢の進行までの期間(死亡を除く)の中央値は、デノスマブ群で 8.6 ヶ月 (261 日)、ゾレドロン酸群で 8.8 ヶ月 (267 日)であった(表 IAE4-3.2 及び 図 2-6)。

病勢の進行までの期間(死亡を除く)は、試験 20050136 (ハザード比 1.00 [95% CI: 0.89, 1.11]、 $p = 0.9302$ )、試験 20050244 (ハザード比 1.00 [95% CI: 0.89, 1.12]、 $p = 0.9979$ )、及び試験 20050103 (ハザード比 1.06 [95% CI: 0.95, 1.16]、 $p = 0.3000$ ) においても両群間で同様であっ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

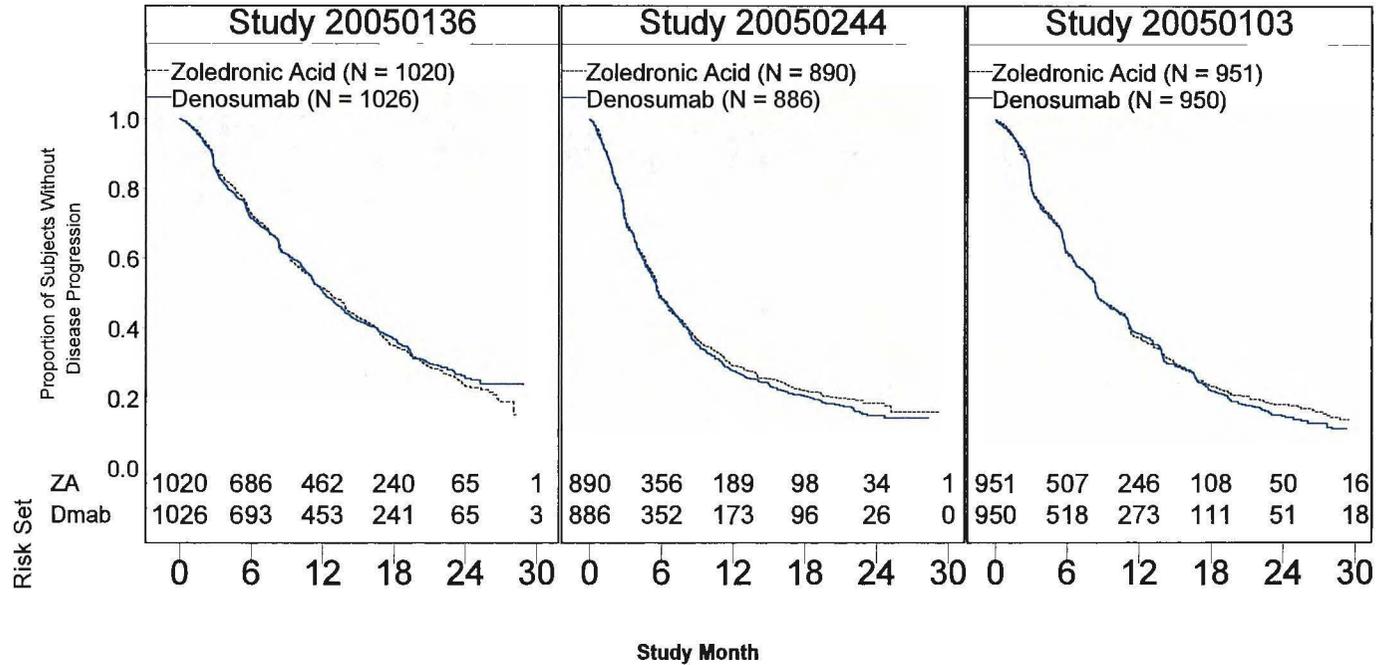
### デノスマブ

た（表IAE4-3.2 及び 図 2-6）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、本試験全体と同様の結果が示され、病勢の進行は両群間で同様であった（ハザード比 0.94 [95% CI: 0.63, 1.40]）（表 14J-4.16.1 及び 図 14J-4.3.1）。

試験 20050244 では、SRE の評価項目に関する解析とともに、病勢の進行を評価する追加解析を層別化に用いた 3 つの癌種（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、その他の癌）について、また、すべての固形癌、及び 10 名以上の被験者を組み入れた個々の固形癌種（合計 20 種類の癌）についても同様に実施した。その結果、個々の癌種での病勢の進行の結果は、生存期間の結果と相関していた（ $r = 0.7500$ ）（第 2.1.2 項、及び試験 20050244 治験総括報告書の第 9.2.3.8 項）。

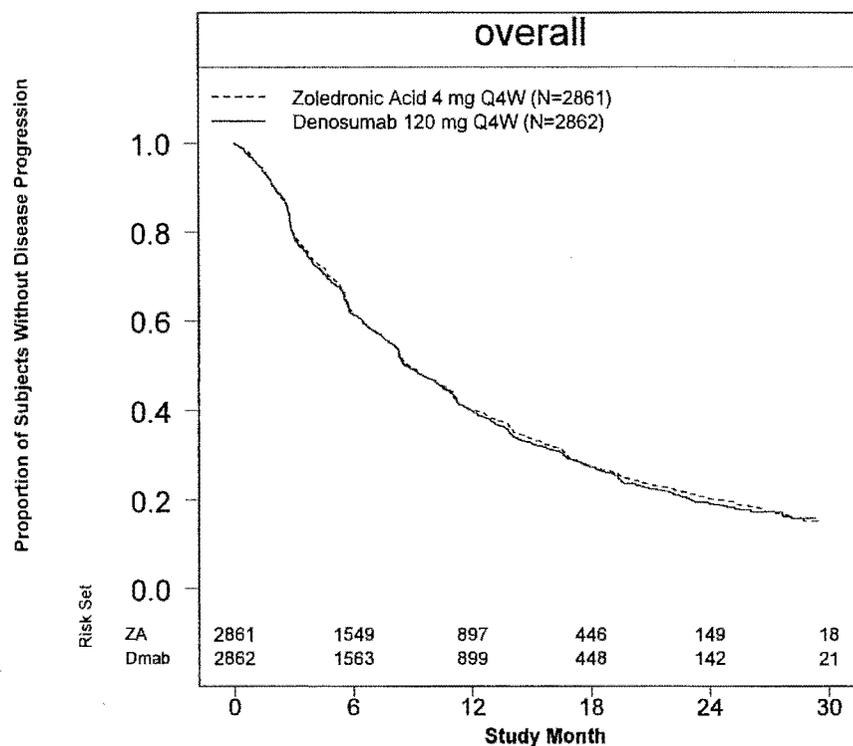
Zoledronic Acid 4 mg Q4W  
Denosumab 120 mg Q4W



N = Number of subjects randomized



図 2-6 全病勢の進行までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線  
(Full Analysis Set)



N = Number of subjects randomized



図 2-6 全病勢の進行までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

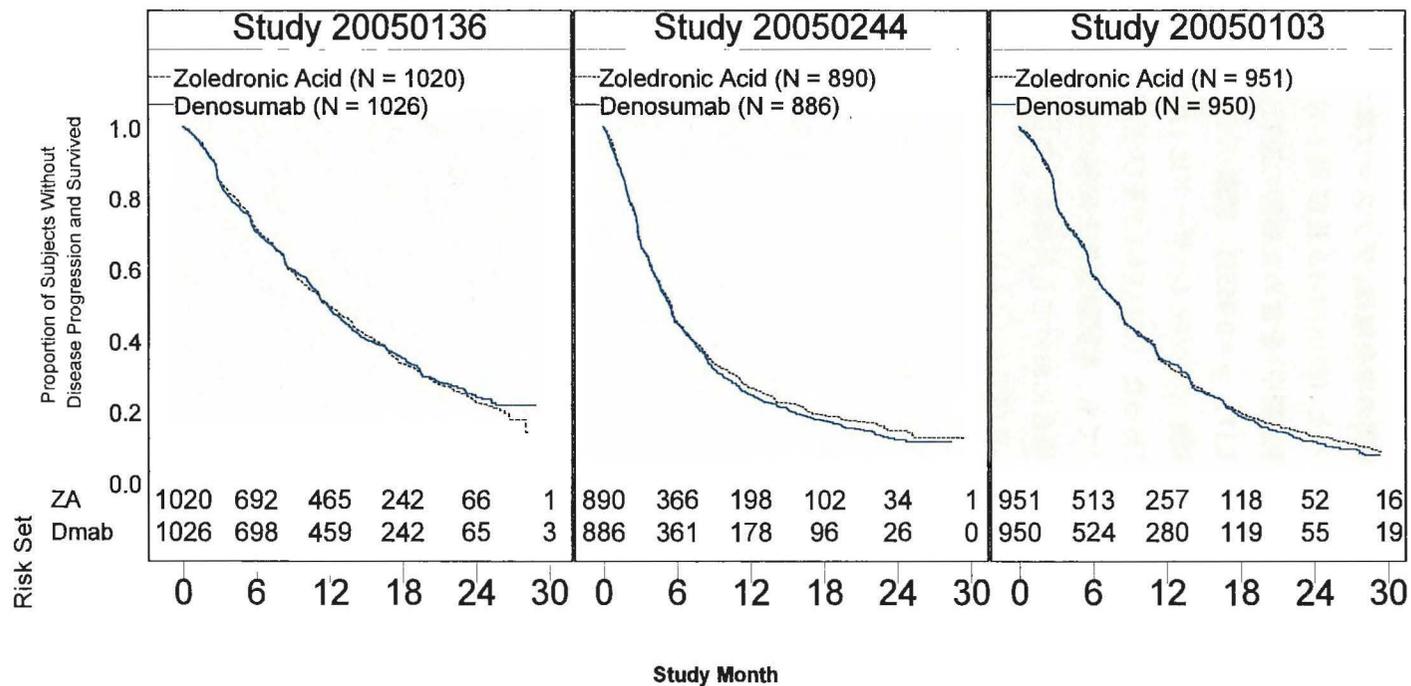
3つの第III相試験による併合解析において、病勢の進行までの期間は、あらゆる原因による死亡（試験期間中及び追跡期間中）を含めた場合においても両群間で同様であった（ハザード比 1.02 [95% CI: 0.96, 1.08]、 $p = 0.5456$ ）（表IAE4-3.3 及び 図 2-7）。デノスマブ群の計 2137 名（74.7%）及びゾレドロン酸群の計 2112 名（73.8%）に病勢の進行又は死亡が認められた（表IAE4-3.3）。病勢の進行又は死亡までの期間の中央値は、デノスマブ群で 8.3 ヶ月（252 日）、ゾレドロン酸群で 8.3 ヶ月（252 日）であった（表IAE4-3.3 及び 図 2-7）。

あらゆる原因による死亡（試験期間中及び追跡期間中）を含めた病勢の進行までの期間は、試験 20050136（ハザード比 1.00 [95% CI: 0.90, 1.11]、 $p = 0.9551$ ）、試験 20050244（ハザード比 1.01 [95% CI: 0.91, 1.13]、 $p = 0.8499$ ）、及び試験 20050103（ハザード比 1.05 [95% CI: 0.95, 1.16]、 $p = 0.3542$ ）においても投与群間で同様であった（表IAE4-3.3 及び 図 2-7）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、本試験全体と同様の結果が示され、病勢の進行は、あらゆる原因による死亡を含んだ場合においても両群間で同様であった（ハザード比 0.94 [95% CI: 0.63, 1.40]）（表 14J-4.16.2 及び 図 14J-4.3.3）。

デノスマブ

**Zoledronic Acid 4 mg Q4W  
Denosumab 120 mg Q4W**

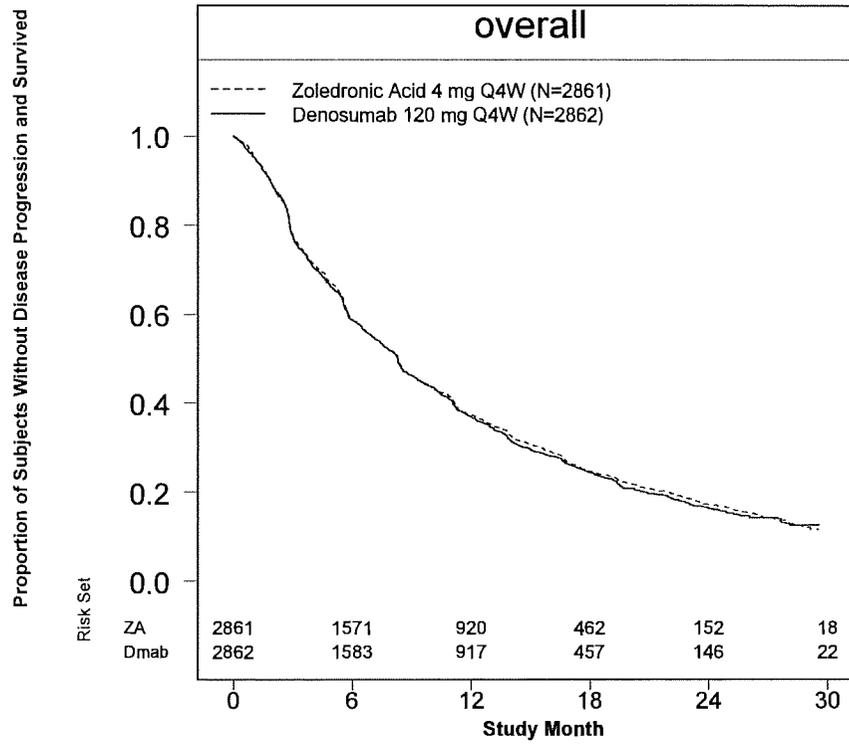


N = Number of subjects randomized



図 2-7 全病勢の進行又は死亡までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線  
(Full Analysis Set)

2.7.4 臨床的安全性の概要



N = Number of subjects randomized



図 2-7 全病勢の進行又は死亡までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 骨における病勢の進行までの期間

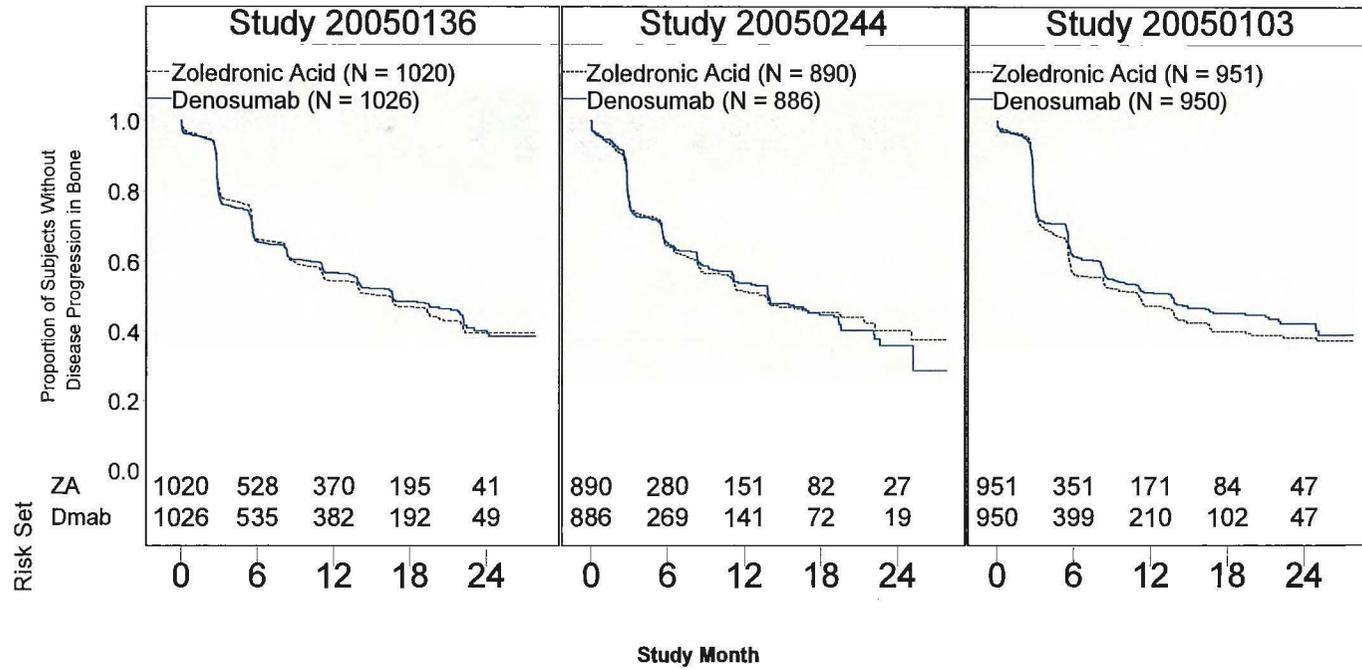
第 III 相試験では、大規模なデータセットで重要な予後リスク因子を用いた統計手法により、骨における病勢の進行の解析を実施した。

3 つの第 III 相試験による併合解析において、骨における病勢の進行については両群間で同様であった（ハザード比 0.96 [95% CI: 0.88, 1.04]、 $p = 0.2913$ ）（表 IAE4-3.4 及び 図 2-8）。デノスマブ群の計 1116 名（39.0%）及びゾレドロン酸群の計 1143 名（40.0%）に骨における病勢の進行が認められた（表 IAE4-3.4）。骨における病勢の進行までの期間の中央値は、デノスマブ群で 14.1 ヶ月（431 日）、ゾレドロン酸群で 13.8 ヶ月（420 日）であった（表 IAE4-3.4 及び 図 2-8）

骨における病勢の進行は、試験 20050136（ハザード比 0.99 [95% CI: 0.87, 1.13]、 $p = 0.8674$ ）、試験 20050244（ハザード比 0.98 [95% CI: 0.83, 1.16]、 $p = 0.8188$ ）、及び試験 20050103（ハザード比 0.92 [95% CI: 0.80, 1.06]、 $p = 0.2629$ ）においても両群間で同様であった（表 IAE4-3.4 及び 図 2-8）。

試験 20050136 に参加した日本人被験者においても、本試験全体と同様の結果が示され、骨における病勢の進行は両群間で同様であった（ハザード比 1.04 [95% CI: 0.63, 1.71]）（表 14J-4.17 及び 図 14J-4.3.2）。

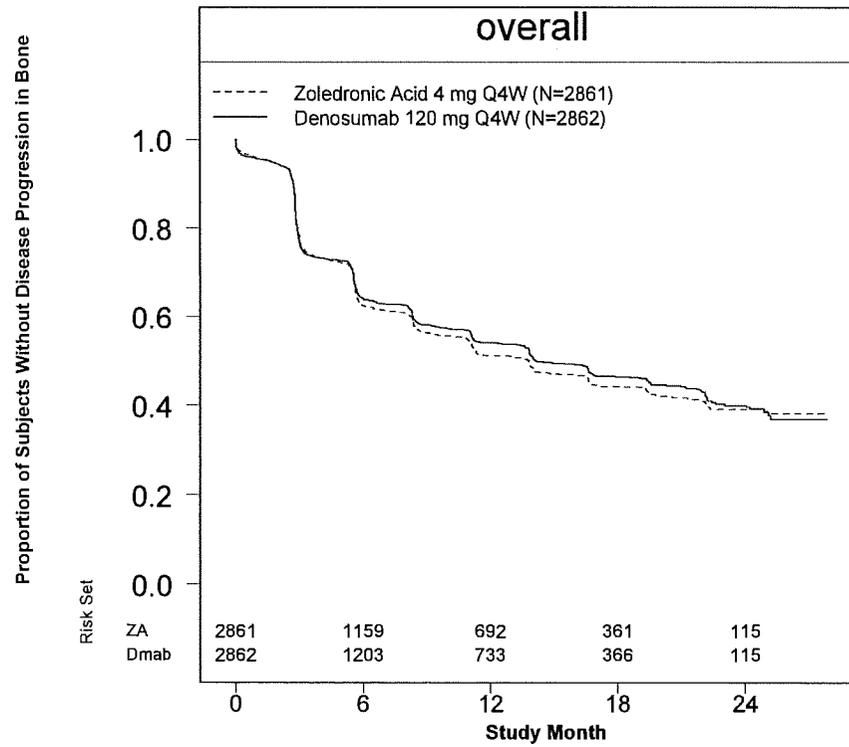
Zoledronic Acid 4 mg Q4W  
Denosumab 120 mg Q4W



N = Number of subjects randomized



図 2-8 骨における病勢の進行までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線  
(Full Analysis Set)



N = Number of subjects randomized



図 2-8 骨における病勢の進行までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### PSA 値

試験 20050103 において、PSA値を中央検査機関で3ヵ月ごとに測定した。ベースライン時のPSAの中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群で 58.5 (18.2, 225.6) ng/mL及びゾレドロン酸群で 60.0 (19.8, 202.2) ng/mLであった (試験 20050103 治験総括報告書の表 14-4.53.1 及び図 14A-4.5.10)。PSA (中央値) は、第 145 週まで両群ともベースラインと比較して同程度の上昇が認められた (試験 20050103 治験総括報告書 第 9.2.3.10 項及び図 2-9)。PSAのベースラインからの変化量の中央値 (Q1, Q3) は、第 49 週でそれぞれ、デノスマブ群 43 (0.2, 275.2) ng/mL及びゾレドロン酸群 34 (-0.6, 297.9) ng/mLであり、第 73 週でそれぞれ、32 (1.5, 264.5) ng/mL及び 61 (-0.1, 389.2) ng/mLであった。

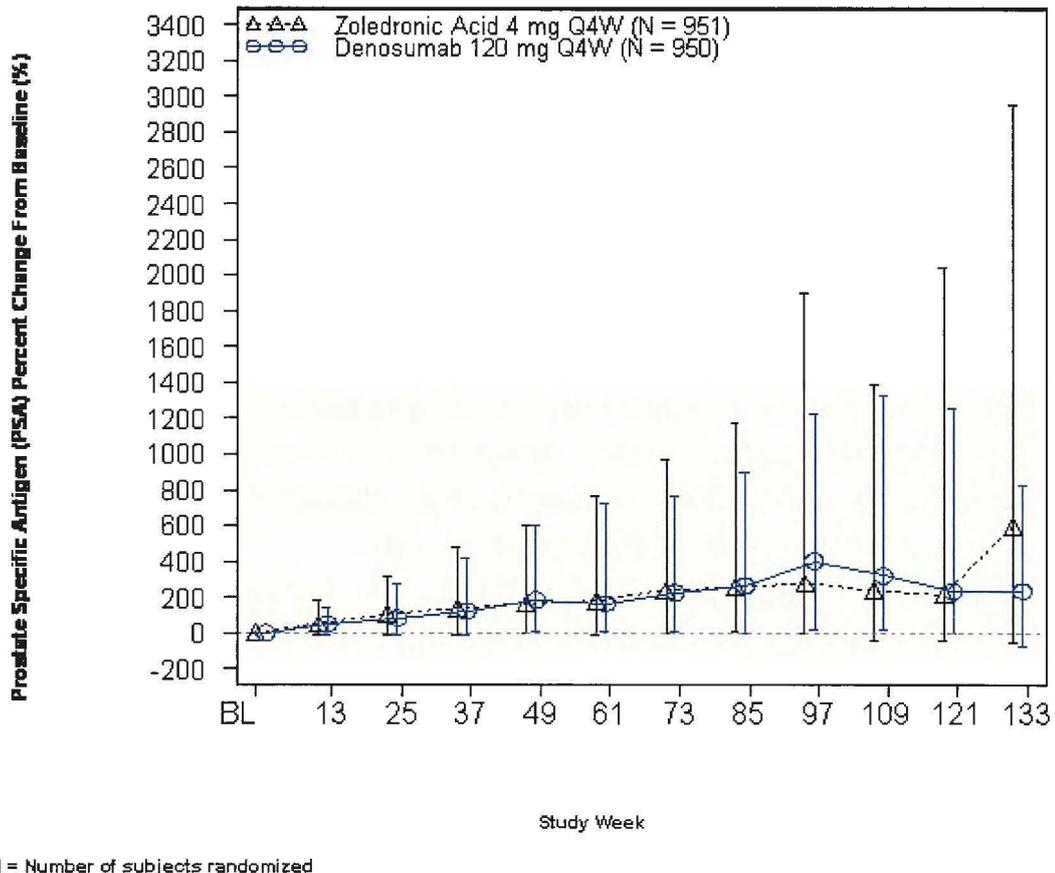


図 2-9 PSA のベースラインからの変化率  
(Full Analysis Set)

#### 2.1.4.5 過敏症と関連する可能性のある有害事象

すべてのモノクローナル抗体は、理論上、過敏症反応との関連が考えられる。完全ヒト型

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

モノクローナル抗体の場合、そのリスクは低く、閉経後骨粗鬆症を対象とした臨床試験では、デノスマブと過敏症との関連性は認められていない。デノスマブと過敏症反応（血管浮腫 angioedema、アナフィラキシー反応 anaphylactic reaction、重症皮膚副作用 severe cutaneous adverse reaction の MedDRA 標準検索式 [SMQ] [過敏症 hypersensitivity 及び薬物過敏症 drug hypersensitivity を含む] により定義した）との関連性を検討するため、該当する事象について、発現時期、重症度、及び転帰を評価した。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、デノスマブ群 152 名 (5.4%)、ゾレドロン酸群 108 名 (3.8%) に、過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められた (表 IAS6-34.2)。いずれかの投与群で認められた過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、比較的好く見られた事象は、顔面浮腫 face edema (デノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 0.6%)、過敏症 hypersensitivity (0.9%、0.7%)、薬物過敏症 drug hypersensitivity (0.9%、0.4%)、蕁麻疹 urticaria (0.6%、0.5%)、及び顔面腫脹 face swelling (0.6%、0.4%) であった。これらの過敏症と関連する可能性のある有害事象について、発現時期及び期間を検討した結果、治験薬の投与開始との関連性、あるいは投与期間との関連性は認められなかった (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項)。大半の被験者で認められた事象は 1 件であり、投与を継続しても有害事象の再発は認められなかった (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項)。

上述したように、薬物過敏症 drug hypersensitivity は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群でそれぞれ 0.9% 及び 0.4% の被験者に認められた (表 IAS6-2.2 及び図 2-1)。試験 20050103 の被験者の一名が、デノスマブの初回投与後に中等度の薬物過敏症を発現した。薬物過敏症に関するすべての有害事象を確認した結果、当該症例を除くすべてにおいて、薬物過敏反応との関連が知られている他の薬剤 (例: paclitaxel [Taxol<sup>®</sup>]) との関連性が示唆された (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項)。

過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、デノスマブ群 14 名 (0.5%)、ゾレドロン酸群 8 名 (0.3%) に認められた。デノスマブ群の 3 名 (0.1%) (循環虚脱 circulatory collapse) 及びゾレドロン酸群の 2 名 (< 0.1%) (アナフィラキシーショック anaphylactic shock 及び循環虚脱 circulatory collapse) が過敏症と関連する可能性のある有害事象により死に至った。なお、MedDRA のコードがバージョン 12.0 (治験総括報告書で使用) とバージョン 12.1 (本モジュールで使用) で変更されているため、試験 20050244 におけるデノスマブ群の循環虚脱 (死に至った有害事象の一つ) は、試験 20050244 の治験総括報告書では、ショック shock と報告されている。これらの有害事象は、治験責任医師又は分担医師により、治験薬との関連性が否定された (試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項)。循環虚脱が認められた 4 名の詳細を確認し、過敏症反応との関連性について検討した。4 名のうち 2 名は、循環虚脱は過敏症とは異なる病因であると治験責任医師又は分担医師から報告された。残りの 2 名に関しては、循環虚脱の原因に関して評価した情報は得られておらず、治験薬投与との時間的関連性も示されていない。(試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の付録 11)。死に至った過敏症と関連する可能性のある有害事象の詳細は、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項に記載した。

治験薬の投与中止に至った過敏症に関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群で 2 名 (<0.1%) (アナフィラキシー反応 anaphylactic reaction、蕁麻疹 urticaria)、ゾレドロン酸群で 1 名 (<0.1%) (歯肉浮腫 gingival edema) に認められた。アナフィラキシー反応及び蕁麻疹は、治験薬との関連性があると判定された (試験 20050136 及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.6 項)。アナフィラキシー反応の有害事象はグレード 4 であり、トラスツズマブを被験者に初回投与した後に発現した。治験責任医師又は分担医師からは、トラスツズマブも被疑薬であると報告された (試験 20050136 治験総括報告書 第 11.8.6 項及び一覧表 1-4.10)。試験の中止に至った過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群で 1 名 (<0.1%)、ゾレドロン酸群で 1 名 (<0.1%) (ともに循環虚脱 circulatory collapse) に認められた (表 IAS6-16.2 及び表 IAS6-12.2)。

過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、治験薬との関連性があると判定されたものは、デノスマブ群で 16 名 (0.6%)、ゾレドロン酸群で 10 名 (0.4%) に認められた (表 IAS6-34.2 及び表 IAS6-3.2)。

重篤な皮膚関連有害事象の発現率を表 IAS6-37.500 に示す。

試験 20050136 の日本人被験者では、デノスマブ群で 3 名 (4.3%) 及びゾレドロン酸群で 5 名 (7.5%) に過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められた (表 14J-6.15.2)。このうち、比較的好く見られた事象は蕁麻疹 urticaria であった (デノスマブ群 4.3%、ゾレドロン酸群 1.5%)。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は認められなかった (表 14J-6.15.2、表 14J-6.3.2)。両群 1 名ずつで治験薬との関連性があると判定された (表 14J-6.15.2 及び表 14J-6.3.5)。また、いずれの投与群でも薬物過敏症 drug hypersensitivity は認めなかった (表 14J-6.3.1)。

### 2.1.4.6 湿疹

ほとんどのデノスマブの臨床試験では、湿疹の有害事象の発現率は、デノスマブ群と対照群の間で類似していた。しかし、閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした試験 20030216 では、湿疹の有害事象の発現率は、プラセボ群 (1.7%) と比較してデノスマブ群 (3.0%) で高かった。これらの事象は全般的に軽度で、治験薬との関連性は否定され、ほとんどの事象は重篤ではなかった。しかし、試験 20030216 での湿疹の有害事象の発現率の差の意義はまだ明らかではないため、湿疹を解析するようあらかじめ設定した。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set での湿疹の有害事象の発現率は、デノスマブ群 1.9%、ゾレドロン酸群 1.6% であり、両群間で類似していた (表 IAS6-35.1)。基本語別の湿疹の有害事象の内訳は、皮膚炎 dermatitis (デノスマブ群 1.1%、ゾレドロン酸群 0.7%)、アレルギー性皮膚炎 allergic dermatitis (0.4%、0.3%)、湿疹 eczema (0.3%、0.5%)、接触性皮膚炎 contact dermatitis (0.2%、0.1%)、及びアトピー性皮膚炎 atopic dermatitis (0%、< 0.1%) であった。湿疹の有害事象の発現率は、試験 20050136 ではデノスマブ群 2.8%及びゾレドロン酸群 2.9%、試験 20050244 ではそれぞれ 1.9%及び 0.8%、試験 20050103 ではそれぞれ 1.0%

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

及び1.1%であった。高位語レベルでは、上皮及び真皮病態 epidermal and dermal conditions の発現率は投与群間で類似していた(デノスマブ群 18.4%、ゾレドロン酸群 18.7%) (表 IAS6-2.4)。湿疹の有害事象の重症度は全般的に軽度から中等度であった(試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.7 項)。湿疹の有害事象が複数回発現した被験者は少なく(デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.2%)、治験薬の投与開始との時間的関連性は認められなかった(表 IAS6-35.500、試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の第 11.8.7 項)。

湿疹の重篤な有害事象は、デノスマブ群で 0 名、ゾレドロン酸群で 1 名 (< 0.1%) に認められた(表 IAS6-8.2)。治験薬の投与中止及び試験の中止に至った湿疹の有害事象は、ゾレドロン酸群の 1 名 (< 0.1%) に認められた(表 IAS6-35.1、表 IAS6-16.2、及び表 IAS6-12.2)。

湿疹の有害事象のうち、デノスマブ群の 2 名 (0.1%) 及びゾレドロン酸群の 8 名 (0.3%) が、治験薬との関連性があると判定された(表 IAS6-3.2)。

試験 20050136 の日本人被験者では、デノスマブ群で 11.6%及びゾレドロン酸群で 14.9%に湿疹の有害事象が認められた(表 14J-6.11)。報告された事象は、皮膚炎 dermatitis (デノスマブ群 5.8%、ゾレドロン酸群 4.5%)、接触性皮膚炎 dermatitis contact (4.3%、1.5%)、湿疹 eczema (2.9%、9.0%)、アトピー性皮膚炎 dermatitis atopic (0%、1.5%) であった(表 14J-6.11)。重篤な湿疹は認められなかった(表 14J-6.3.2)。湿疹の有害事象のうち、デノスマブ群の 1 名 (1.4%)、ゾレドロン酸群の 2 名 (3.0%) が治験薬との関連性があると判定された(表 14J-6.11 及び表 14J-6.3.5)。

### 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

ADT 中の前立腺癌男性を対象とした 3 年間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である試験 20040138 で、白内障の有害事象(基本語の白内障 cataract)が、プラセボ群 (1.2%) と比較してデノスマブ群 (4.7%) で多く認められた(骨量減少に関する製造販売承認申請時の IAS 表 SH-6.2.15)。これらの事象の多くは、白内障の既往歴のあった被験者で発現した(デノスマブ群で白内障を発現した被験者のうち 38.2%、プラセボ群で白内障を発現した被験者のうち 22.2%) (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.1.2 項)。さらに、細隙灯顕微鏡検査による白内障の罹患率は、70~79 歳の高齢白人男性で 47%を超えており (Eye Disease Prevalence Research, 2004)、75 歳以上では約 70%であることが報告されており (Klein et al, 2002)、試験 20040138 における白内障の有害事象の発現率の差は偶発的な結果の可能性がある。

ホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌を有する男性患者を対象とした試験 20050103 において、白内障の発現率は投与群間で類似していた(デノスマブ群 0.4%、ゾレドロン酸群 0.5%)。白内障の重篤な有害事象は、ゾレドロン酸群の 1 名 (< 0.1%) に認められた。いずれの白内障事象例も、治験薬との関連性は否定されており、治験薬の投与中止又は試験の中止はなかった。これらの結果から、ADT 中の前立腺癌患者における白内障発現は、デノスマブ投与によるものではないと考えられた。さらに、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set での白

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

内障の有害事象（基本語の白内障 cataract）の発現率は低く、投与群間で類似していた（デノスマブ群 0.5%、ゾレドロン酸群 0.7%）（表 IAS6-2.2）。

#### 2.1.4.8 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

ゾレドロン酸投与は、急性期反応と関連性があることが知られているが、(Zometa<sup>®</sup>, 2009b, ズメタ<sup>®</sup>, 2010)。デノスマブ投与では想定されていない。事前に設定したとおり、治験薬の初回投与直後（3 日以内）及び治験薬投与開始後 4 週間について、急性期反応を示唆する MedDRA 基本語を特定して集計した（付録 D）。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set において、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の発現率は、ゾレドロン酸群（20.2%）の方がデノスマブ群（8.7%）より高かった（表 IAS6-41.2）。この傾向は 3 つの第 III 相試験すべてで観察されたが、投与開始後 3 日以内の急性期反応の発現率は、試験 20050136（デノスマブ群 10.4%、ゾレドロン酸群 27.3%）の方が、試験 20050103（8.4%、17.8%）又は 20050244（6.9%、14.5%）より高かった。最も発現率が高かった有害事象は発熱 pyrexia で、投与開始後 3 日以内にデノスマブ群の 0.6%及びゾレドロン酸群の 7.2%に発現した。

体温について全般的には差は認められなかったが、有害事象の発熱の発現率は、ゾレドロン酸群（19.8%）よりもデノスマブ群（14.4%）の方が低かった（表 IAS6-2.2）。

急性期反応の個々の基本語の発現率は、大半の基本語でゾレドロン酸群の方がデノスマブ群より高かった。急性期反応と関連する可能性のある重篤な有害事象の投与開始後 3 日以内の発現率は、デノスマブ群で 0.1%未満及びゾレドロン酸群で 0.6%であった（表 IAS6-41.500）。

投与開始後 3 日以内の急性期反応により治験薬投与を中止した被験者は、デノスマブ群では認められず、ゾレドロン酸群で 3 名（0.1%）に認められた（表 IAS6-41.502）。

投与開始後 3 日以内の結果と同様、投与開始後 4 週以内の急性期反応と関連する可能性のある有害事象の発現率は、デノスマブ群で 26.0%及びゾレドロン酸群で 35.7%であった（表 IAS6-41.1）。

試験 20050136 の日本人被験者では、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デノスマブ群 11.6%、ゾレドロン酸群 38.8%に認められた（表 14J-6.8.3）。日本人被験者においても、発熱 pyrexia が最も多く発現し、デノスマブ群で 2.9%、ゾレドロン酸群で 28.4%に発現した。急性期反応と関連する可能性のあるすべての事象がゾレドロン酸群で多く認められた。投与 4 週以内の急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群 31.9%、ゾレドロン酸群 58.2%に認められた（表 14J-6.8.1）。

#### 2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

有害事象、死に至った有害事象、及びその他の重篤な有害事象における器官別大分類別の発現率については、それぞれ、第 2.1.1 項、第 2.1.2 項、及び第 2.1.3 項で検討した。この項では、心血管系事象及び腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率について記載する。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 2.1.5.1 心血管系事象に関する特異的評価

デノスマブは RANKL に対する高い親和性 ( $K_d: 3 \times 10^{-12}$  M) と特異性を有し、また、分子量は約 150 kD であることから、in vivo における心筋細胞の細胞内区画への分布は制限され、デノスマブがカリウムチャンネルに直接作用することは考えられない。デノスマブの非臨床試験では、QT 間隔の評価などの包括的な一連の評価を通して、心血管系毒性の所見は認められていない（モジュール 2.4 第 2.3 項）。

RANKL 阻害と動脈硬化性プラーク形成の関係については、非臨床の文献に様々な報告がある (Helas et al, 2009, Panizo et al, 2009, Choi et al, 2008, Morony et al, 2008, Bennett et al, 2006, Price et al, 2001, Min et al, 2000)。横断的研究により、OPG 濃度の上昇と冠動脈疾患との関連性が報告されているが、この報告は、OPG 欠損又は RANKL 過剰状態が心石灰化と関連するという非臨床研究及び疫学研究で示された結果と矛盾する。ヒトを対象とした横断的研究で、OPG 濃度と血管石灰化の程度の相関が示されており、石灰化した血管病変部では OPG の発現量が低下する (Kiechl et al, 2006, Knudsen et al, 2003)。900 名を超える被験者集団を対象とした大規模前向き試験 (Kiechl et al, 2007, Crisafulli et al, 2005) から、血清中 RANKL 濃度が血管系リスクの極めて重要かつ独立した予測因子として選択され、また、ヒト及びアテローム性動脈硬化症げっ歯類モデルでは RANKL のアップレギュレーションが安定プラークから不安定プラークへの移行に寄与する可能性が示されている (Sandberg et al, 2006)。そのため、最近の文献では抗 RANKL 活性を有する分子が血管石灰化及びアテローム性動脈硬化の両方を抑制する可能性が示唆されている (Alexander, 2009, Kiechl et al, 2006, Tintut and Demer, 2006)。

現在までの臨床試験では、デノスマブと心伝導障害のリスク上昇の関係性を示唆する所見は得られていない。さらに、ビスフォスフォネートと心房細動の関連性を示唆する報告文献はあるが、得られた所見の多くは明らかな関連性を示すものではない (Bunch et al, 2009, Grosso et al, 2009, Kuehn, 2009, Loke et al, 2009, Eisman et al, 2008, Sorensen et al, 2008, Karam et al, 2007, Lyles et al, 2007, Cummings et al, 1998)。Loke et al (2009) による最近のメタアナリシスでは、得られているデータが不均一であること及び他の薬剤に関する情報が一部不足していることから、リスクの正確な性質を解明することは不可能であると結論付けている。

デノスマブの閉経後骨粗鬆症又はホルモン抑制療法に伴う骨量減少を対象とした臨床試験の結果、外部専門家委員会で判定された心血管系の重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群で同程度であった。また、試験 20030216 の投与開始時に心血管系リスクが高かった部分集団では、大動脈石灰化スコアの投与開始時からの変化について、投与群間で差は認められなかった（骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.1 項）。骨量減少に関する製造販売承認申請時の臨床試験における心血管系有害事象の結果は、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 2.1.5.1 項に要約した。骨量減少に関する製造販売承認申請（及び本承認申請の試験 20050244）における心血管系事象の評価方法は、骨量減少に関する製造販売承認申請時のモジュール 5.3.5.3 に示した。

デノスマブと心血管系事象の因果関係を示す臨床結果はないが、慎重にこれらの事象の評

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

評価を行った。この項では、心臓障害及び血管障害の器官別大分類の有害事象について検討する。

#### 心臓障害

本承認申請の Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、器官別大分類「心臓障害 cardiac disorders」の有害事象は投与群間で類似しており、デノスマブ群 381 名 (13.4%)、ゾレドロン酸群 380 名 (13.4%) に認められた (表 IAS6-2.1)。心臓障害のうち、比較的良好に見られた事象 (基本語) は、頻脈 tachycardia (デノスマブ群 2.8%、ゾレドロン酸群 2.6%)、心不全 cardiac failure (1.7%、1.8%)、心房細動 atrial fibrillation (1.5%、1.3%)、及び動悸 palpitations (1.1%、0.9%) であった。

投与群間で 0.5%以上発現率に差があった心臓障害は認められなかったが、心嚢液貯留 pericardial effusion (デノスマブ群 0.8%、ゾレドロン酸群 0.4%) はデノスマブ群で多く認められた (図 2-1)。心嚢液貯留が発現した被験者について検討したところ、その多くは、心嚢を侵す基礎疾患、肺及び胸膜への転移、又は縦隔への放射線照射に起因して発現したものと考えられ、デノスマブ投与によるものではないと考えられた (社内資料)。心嚢液貯留の重篤な有害事象の発現率は、投与群間で類似していた (デノスマブ群 0.3%、ゾレドロン酸群 0.2%) (表 IAS6-8.1)。

高位語別では、心嚢障害 NEC pericardial disorders not elsewhere classified (0.9%、0.4%) (事象の多くは前述の心嚢液貯留であった) を除き、心臓障害の発現は投与群間で類似していた (表 IAS6-2.3)。

器官別大分類「心臓障害」の重篤な有害事象は、デノスマブ群 201 名 (7.1%)、ゾレドロン酸群 192 名 (6.8%) に認められた (表 IAS6-8.1)。重篤な心臓障害のうち、比較的良好に見られた事象は、心不全 cardiac failure (デノスマブ群 1.3%、ゾレドロン酸群 1.2%)、心房細動 atrial fibrillation (各群 0.7%)、心停止 cardiac arrest (0.6%、0.4%)、心肺停止 cardiorespiratory arrest (0.6%、0.7%)、うっ血性心不全 congestive cardiac failure (各群 0.5%)、及び心肺不全 cardiopulmonary failure (0.4%、0.7%) であった。個々の重篤な心臓障害の発現率は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度 (1%以下の差) であった。

試験 20050244 ではデノスマブ群の方が重篤な心臓障害の発現率が高かったが (デノスマブ群 8.8%、ゾレドロン酸群 6.0%)、試験 20050136 及び 20050103 ではゾレドロン酸群の方が重篤な心臓障害の発現率が高かった (試験 20050136 [3.3%、4.0%]、試験 20050103 [9.5%、10.3%])。試験 20050244 における重篤な心臓障害の高い発現率は、主に心停止 cardiac arrest の発現率 (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0.3%) が試験 20050136 (デノスマブ群 < 0.1%、ゾレドロン酸群 0.4%) に比べて高かったことに起因していた (表 IAS6-2.1)。この差は試験開始 1 年目で認められた (このうち、試験開始後 6 ヶ月以内が顕著であった) (試験 20050244 治験総括報告書の表 14-6.6.2)。

試験 20050244 では、心停止について、盲検下で外部専門家委員会による評価を行った。その結果、デノスマブ群 12 名のうち 10 名及びゾレドロン酸群 3 名のうち 2 名は、実際には、心血管性の心停止ではないと判断された (試験 20050244 治験総括報告書の第 11.8.5 項)。こ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

これらの被験者の死因は、心臓障害ではなく、がんの増悪及びがん関連合併症、又は原因不明によるものと考えられた。同試験での死亡及び生存は、投与群間で類似していた。

死に至った心臓障害は、デノスマブ群 99 名 (3.5%)、ゾレドロン酸群 96 名 (3.4%) に認められた (表 IAS6-7.1)。死に至った心臓障害で発現率が高かったのは、心不全 cardiac failure (デノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 0.8%)、心肺停止 cardiorespiratory arrest (0.5%、0.6%)、心停止 cardiac arrest (0.5%、0.3%)、及び心肺不全 cardiopulmonary failure (0.4%、0.6%) であった。死に至った心臓障害は、試験 20050244 では、前述した心停止に起因してデノスマブ群で多く認められたが (デノスマブ群 4.7%、ゾレドロン酸群 2.8%)、試験 20050136 (1.3%、1.6%) 及び 20050103 (4.8%、5.7%) では同程度であった。

デノスマブ群で 2 名、ゾレドロン酸群で 1 名の死に至った心臓障害が治験薬との関連性があると判定された (試験 20050244 のデノスマブ群 1 名 [心不全 cardiac failure]、試験 20050103 のデノスマブ群 1 名 [心不全 cardiac failure]、及び試験 20050136 のゾレドロン酸群 1 名 [急性心筋梗塞 acute myocardial infarction]) (表 IAS6-7.3)。すべての死亡について、試験 20050136、20050244、及び 20050103 の治験総括報告書の付録 11 に記述している。

治験薬との関連性がある心臓障害の発現率は、デノスマブ群で 0.4%、ゾレドロン酸群で 0.6%であった (表 IAS6-3.1)。治験薬との関連性がある重篤な心臓障害の発現率は、デノスマブ群 0.2%、ゾレドロン酸群 0.3%であった (表 IAS6-9.1)。

試験 20050136 の日本人被験者における器官別大分類「心臓障害 cardiac disorders」の有害事象は、デノスマブ群 9 名 (13.0%)、ゾレドロン酸群 4 名 (6.0%) に認められた (表 14J-6.2.1)。主な事象は動悸 palpitations (デノスマブ群 7.2%、ゾレドロン酸群 6.0%) であった。また、発現被験者数で 2 名以上の差が認められた高位語はなかった。日本人被験者では重篤な心臓障害が、デノスマブ群の 3 名 (4.3%) に認められたが、ゾレドロン酸群では認められなかった (表 14J-6.2.2)。デノスマブ群で認められた重篤な心臓障害は第二度房室ブロック atrioventricular block second degree、急性心不全 cardiac failure acute、動悸 palpitations、洞性徐脈 sinus bradycardia の各 1 名ずつであった。日本人被験者では、死に至った心臓障害はいずれの投与群においても認められなかった (表 14J-6.2.7)。治験薬との関連性がある心臓障害は、デノスマブ群 3 名 (4.3%)、ゾレドロン酸群 2 名 (3.0%) に認められた (表 14J-6.2.5)。また、治験薬との関連性がある重篤な心臓障害は、デノスマブ群 2 名 (2.9%)、ゾレドロン酸群 0 名であり (表 14J-6.2.6)、表 2J-6 に詳細を示した。デノスマブ群で認められた急性心不全及び動悸がこれに該当する。

### 血管障害

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、器官別大分類「血管障害 vascular disorders」の有害事象は、デノスマブ群 579 名 (20.4%)、ゾレドロン酸群 596 名 (21.0%) に認められた (表 IAS6-2.1)。発現率が高かった血管障害は、高血圧症 hypertension (デノスマブ群 5.2%、ゾレドロン酸群 5.4%)、低血圧 hypotension (3.9%、3.5%)、ほてり hot flush (3.3%、3.5%)、深部静脈血栓症 deep vein thrombosis (1.8%、1.9%)、リンパ浮腫 lymphedema (1.7%、1.5%)、

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

及び静脈炎 phlebitis (各群 1.1%) であった。

重篤な血管障害は、デノスマブ群 94 名 (3.3%)、ゾレドロン酸群 111 名 (3.9%) に認められた (表 IAS6-8.1)。発現率が高かった重篤な血管障害は深部静脈血栓症 deep vein thrombosis (各群 1.0%) であった。

死に至った血管障害は、各投与群で 8 名 (0.3%) に認められた (表 IAS6-7.1)。循環虚脱 circulatory collapse はデノスマブ群で 3 名 (0.1%) 及びゾレドロン酸群で 1 名 (< 0.1%) (死に至った循環虚脱の詳細については第 2.1.4.5 項 [過敏症と関連する可能性のある有害事象] に詳細を述べた)、出血 hemorrhage は各投与群で 1 名 (< 0.1%) に認められた。その他の死に至った血管障害で 2 名以上に認められた事象はなかった。死に至った血管障害で、治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。すべての死亡について、試験 20050136、20050244、及び 20050103 治験総括報告書の付録 11 に記述している。

治験薬との関連性がある血管障害の発現率は、各投与群間とも 1.1% であった (表 IAS6-3.1)。治験薬との関連性がある重篤な血管障害の発現率は、デノスマブ群で 0.1%、ゾレドロン酸群 0.2% であった (表 IAS6-9.1)。

試験 20050136 の日本人被験者では、器官別大分類「血管障害 vascular disorders」の有害事象は、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 (表 14J-6.2.1)。主な事象は、低血圧 hypotension (デノスマブ群 4.3%、ゾレドロン酸群 3.0%) 及びほてり hot flush (2.9%、9.0%) であった。重篤な血管障害は、ゾレドロン酸群の 1 名 (1.5%) に深部静脈血栓症 deep vein thrombosis が認められ、治験薬との関連性があると判定された (表 14J-6.2.2、表 14J-6.2.6)。デノスマブ群では重篤な血管障害は認めなかった (表 14J-6.2.2)。日本人被験者では、死に至った血管障害はいずれの投与群においても認められなかった (表 14J-6.2.7)。日本人被験者では、治験薬との関連性がある血管障害は、デノスマブ群 2 名 (2.9%)、ゾレドロン酸群 3 名 (4.5%) に認められた (表 14J-6.2.5)。

### 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

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, 1987)。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、非常に特異的な RANKL に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、その作用機序及び薬理学的プロファイルから、腎機能に対する副作用はないと考えられ、非臨床試験においても、腎機能に対する作用は認められていない (モジュール 2.4)。さらに、閉経後骨粗鬆症、並びに乳癌及び前立腺癌患者のホルモン抑制療法に伴う骨量減少を対象とした 10000 名以上の臨床試験データでは、デノスマブの腎毒性は認められていない (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4)。

一方、腎毒性は、ゾレドロン酸の副作用として知られている (Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010)。そのため、3つのピボタル第 III 相試験では、腎毒性を示す MedDRA の基本語を特定

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

して集計した(付録D)。ビスフォスフォネート製剤との関連が知られている腎毒性(Zometa<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、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未満の患者はこれらの第III相試験の除外対象とした。また、ベースラインのクレアチニンクリアランスによって静脈内投与の治験薬の用量を調節し、治療期間中、血清クレアチニンがゾレドロン酸の添付文書に規定された値まで上昇した場合は、静脈内投与の治験薬を中止した。デノスマブについては、その作用機序及び薬理学的プロファイルから、用量調節の必要はないと考えられた。

上記の対応を行ったものの、ゾレドロン酸群では依然として腎毒性が顕在化した。腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率は、デノスマブ群(262名、9.2%)と比較してゾレドロン酸群(335名、11.8%)で高く(表IAS6-42.1)、ほとんどの基本語でゾレドロン酸群の方が発現率が高かった。

デノスマブには腎毒性を示唆する所見はなく、また、進行がん患者では、化学療法や抗生物質などの腎毒性を有する薬剤により(ビスフォスフォネート製剤の使用とは無関係に)腎機能が低下しているため、デノスマブ群で認められた腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群の発現率の比較対照となる進行がん患者の背景情報を示していると考えられる。発現率が高かった腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased(デノスマブ群3.7%、ゾレドロン酸群4.7%)、腎不全 renal failure(2.6%、3.7%)、急性腎不全 acute renal failure(1.2%、1.6%)、腎機能障害 renal impairment(0.9%、1.2%)、及び血中尿素増加 blood urea increased(0.4%、0.7%)であった。

腎毒性と関連する可能性のある重篤な有害事象(例: 重篤な腎不全 renal failure)の発現率は、デノスマブ群よりもゾレドロン酸群の方が高かった(デノスマブ群2.9%、ゾレドロン酸群3.6%)(表IAS6-42.505)。腎毒性と関連する可能性のある重篤な有害事象は、腎不全 renal failure(デノスマブ群1.3%、ゾレドロン酸群1.8%)、急性腎不全 acute renal failure(1.0%、1.3%)、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased(0.3%、0.1%)、無尿 anuria(各群0.1%)、腎機能障害 renal impairment(<0.1%、0.2%)、高窒素血症 azotemia(<0.1%、0.1%)、慢性腎不全 chronic renal failure(各群<0.1%)、及び乏尿 oliguria(<0.1%、0%)であった。

(表IAS6-42.505)。死に至っ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15名(0.5%)、ゾレドロン酸群16名(0.6%)に認められた(表IAS6-7.1)。

治験薬の投与中止に至っ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31名(1.1%)、ゾレドロン酸群41名(1.4%)に認められた(表IAS6-16.500)。

治験薬との関連性がある腎毒性と関連している可能性がある有害事象は、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased(デノスマブ群1.3%、ゾレドロン酸群2.1%)、腎不全 renal failure(0.5%、0.7%)、急性腎不全 acute renal failure(0.1%、0.2%)、血中尿素増加 blood urea increased(0%、0.2%)、乏尿 oliguria(各群<0.1%)、高クレアチン血症 hypercreatinemia(0%、<0.1%)、慢性腎不全 chronic renal failure(各群<0.1%)、creatinine renal clearance decreased 腎クレアチニン・クリアランス減少(各群<0.1%)、及び高窒素血症 azotemia(0%、<0.1%)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

であった (表 IAS6-3.1)。

ベースラインのクレアチンクリアランスが 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及び重篤な有害事象の発現率は、ゾレドロン酸群 (それぞれ、24.7%及び 7.9%) の方がデノスマブ群 (それぞれ、16.9%及び 6.3%) より高かった (表 2-8 及び表 IAS6-25.500)。

これらの事象のうち、クレアチンクリアランスが 60 mL/min 以下の被験者で発現率が高かった事象は、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased (デノスマブ群 6.0%、ゾレドロン酸群 9.3%) 及び腎不全 renal failure (5.2%、8.1%) であった。

試験 20050136 の日本人被験者では、腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群で 3 名 (4.3%)、ゾレドロン酸群で 2 名 (3.0%) に認められた (表 14J-6.10)。認められた事象は乏尿 oliguria (デノスマブ群 2.9%、ゾレドロン酸群 0%) 及び血中クレアチニン増加 blood creatinine increased (1.4%、3.0%) であった。腎毒性と関連する可能性のある重篤な有害事象は認められなかった (表 14J-6.2.2)。また、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった (表 14J-6.2.4 及び表 14J-6.2.3)。治験薬との関連性がある有害事象として、血中クレアチニン増加 (デノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 3.0%) が認められた (表 14J-6.2.5)。また、ベースラインのクレアチンクリアランス値が 60mL/min 以下の日本人被験者では、腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった (表 14J-6.10.1)。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-8 ベースラインクレアチニンクリアランス別の腎毒性と関連する可能性のある有害事象（基本語）（いずれかの群で発現率が  $\geq 2\%$ ）  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Preferred Term	$\leq 60$ mL/min		$> 60$ mL/min	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=482) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=496) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2326) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2326) n (%)
Number of subjects reporting adverse events of renal toxicity <sup>a</sup>	119 (24.7)	84 (16.9)	209 (9.0)	177 (7.6)
Blood creatinine increased	45 (9.3)	30 (6.0)	88 (3.8)	74 (3.2)
Renal failure	39 (8.1)	26(5.2)	62 (2.7)	48 (2.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  active dose of investigational product and had a non-missing baseline creatinine clearance

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  $\geq 2\%$  frequency

### 2.1.6 長期曝露の安全性

本承認申請に含めた3つのピボタル第III相試験（20050136、20050244、及び20050103）の主要解析結果から、表1-2に示したように長期間（2年以上）にわたるデノスマブの曝露データが得られている。

3つのピボタル第III相試験では、進行がん患者1535名が1年以上、540名が2年以上にわたってデノスマブに曝露された（表1-2）。特に、試験20050136、20050244、及び20050103の主要盲検投与期では、デノスマブに0.1から40.5ヵ月間継続的に曝露された。加えて、試験20050136及び20050244では延長盲検投与期としてさらに曝露された（試験20050136は2000年11月1日～2001年11月1日、試験20050244は2000年11月1日～2001年11月1日）。

デノスマブは投与期間全体を通じて固定用量で投与されており、かつ、投薬遵守率が高いことから、累積用量又は平均用量に基づく有害事象発現率の解析は実施しなかった。代わりに、投与期間ごとに有害事象を集計するとともに、人年法を用いた発現率の集計を行った（試験期間の差及び個々の被験者の試験参加期間の差を調整するため）。各投与群の有害事象の発現率は、いずれの期間（0～6ヵ月、6～12ヵ月、12ヵ月以降）においても同様であった（表IAS6-40.1）。有害事象の発現率は、0～6ヵ月の期間（デノスマブ群89.6%、ゾレドロン酸群90.9%）の方がその後の期間（6～12ヵ月 [デノスマブ群83.4%、ゾレドロン酸群83.0%]、12ヵ月以降 [デノスマブ群82.7%、ゾレドロン酸群83.8%]）よりやや高く、デノスマブ又はゾ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

レドロン酸の長期投与による累積的な影響はないことが示唆された。

同様に、重篤な有害事象の発現率についても、時間の経過とともに高くなることはなかった(0～6ヵ月[デノスマブ群 30.7%、ゾレドロン酸群 32.8%]、6～12ヵ月[デノスマブ群 27.0%、ゾレドロン酸群 26.7%]、12ヵ月以降 [各群 32.7%])。重篤な有害事象の発現率においても、デノスマブ又はゾレドロン酸の長期投与の累積的な影響はないことが示唆された(表 IAS6-40.2)。

曝露期間で評価した場合(100人・年ごとの有害事象発現率)の、比較的よく見られた有害事象及び重篤な有害事象は、通常の被験者単位での結果と一致していた(表 IAS6-4.2 及び表 IAS6-10.2)。

試験 20050136 の日本人被験者集団では、69名にデノスマブが平均 17.16ヵ月投与された(表 14J-5.1)。日本人被験者においても 0～6ヵ月の有害事象発現率は、デノスマブ群 91.3%、ゾレドロン酸群 98.5%であり、6～12ヵ月(デノスマブ群 89.3%、ゾレドロン酸群 100.0%)及び 12ヵ月以降(89.6%、96.2%)においても、デノスマブ群の発現率はほぼ同様であり、長期投与による累積的影響は示唆されなかった(表 14J-6.6.1)。0～6ヵ月の重篤な有害事象の発現率はデノスマブ群 18.8%、ゾレドロン酸群 9.0%であり、6～12ヵ月(デノスマブ群 14.3%、ゾレドロン酸群 12.9%)及び 12ヵ月以降(20.8%、28.8%)においても、デノスマブ群の発現率はほぼ同様であり、長期投与による累積的影響は示唆されなかった(表 14J-6.6.2)。これらの傾向は全体集団の結果と整合していた。一方、ゾレドロン酸群では時間経過とともに重篤な有害事象が増える傾向が見られた。有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、曝露期間で評価した場合の有害事象及び重篤な有害事象の発現率(100人・年ごとの発現率)においても同様であった(表 14J-6.5.1 及び表 14J-6.5.2)。試験 20050136 の日本人被験者では、血清中デノスマブ濃度と有害事象の相関を検討した。各被験者におけるデノスマブの血清中トラフ濃度の最大値が、全被験者の中央値以下の群(N=15)と上回る群(N=15)に分け、有害事象の発現率を比較した。有害事象発現率は、中央値以下の群で 100%、中央値を上回る群では 93.3%であり、差は認められなかった(表 14J-6.31)。個々の事象別に発現率を検討した結果、デノスマブの血中トラフ濃度の違いに関連した明らかな傾向は認められなかった(表 14J-6.29)。

また、試験 20050136 及び 20050244 では、盲検投与期を主要解析対象期間の終了日から各試験の有効性及び安全性の主要解析が終了する時期まで延長した。試験 20050136 の延長盲検投与期は 20( )年( )月( )日から 20( )年( )月( )日のデータから成り、試験 20050244 の延長盲検投与期は 20( )年( )月( )日から 20( )年( )月( )日のデータから成る。試験 20050136 と 20050244 の全盲検投与期(主要盲検投与期と延長盲検投与期から成る)のデータは、以下に簡潔に要約するとともに、より詳細をモジュール 5 のこれらの試験の治験総括報告書概要に記載している(試験 20050136 延長盲検投与期及び試験 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書)。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

加えて、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set として、試験 20050136 と 20050244 の（主要盲検投与期と延長盲検投与期からなる）全盲検投与期の結果と試験 20050103 の主要盲検投与期の結果を併合した結果を、試験ごとの結果と併せて記載した。すなわち、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set に含まれるデータに、試験 20050136 及び 20050244 の延長盲検投与期のデータ（試験 20050136 延長盲検投与期及び試験 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書）を加えたものが Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set である。

### Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set の安全性の結果は、全般に Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の安全性の結果と一致するものであった。このことは、骨病変を有する進行がんの被験者にデノスマブの曝露を延長しても、デノスマブの安全性プロファイルは変わらないことを示唆する。

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set における曝露状況は表 IASDP5-1.1 及び表 IASDP5-6.1 に示す。延長盲検投与期（試験 20050136 及び 20050244 でそれぞれ約 4 ヶ月）の内容に一致して、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set での曝露は、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set での曝露よりもわずかに多かった。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set での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・年であるのに対し、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set での、デノスマブの曝露人年は 3309.8 人・年、ゾレドロン酸の曝露人年は 3260.1 人・年であった（すなわち、曝露は各群 7%、約 200 人・年増加した）（表 IASDP5-5.1 及び第 1.2 項）。

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set の人口統計学的特性及びベースラインの主要な特性を表 IASDP2-1.1～表 IASDP2-3.1 に示す。延長盲検投与期で新たに加わった被験者はいないため、人口統計学的特性及びベースラインの主要な特性は、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set と一致していた。

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set の結果は、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set と有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象、並びに治験薬との関連性があると判定された有害事象及び重篤な有害事象の発現率について全般的に一致していた（表 2-9 及び第 2.1 項）。

Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set で、比較的良好に見られた有害事象（基本語）は、悪心 nausea（デノスマブ群 31.6%、ゾレドロン酸群 32.3%）、貧血 anemia（27.8%、31.2%）、疲労 fatigue（各群 27.8%）、背部痛 back pain（26.0%、27.3%）、食欲減退 decreased appetite（24.3%、24.9%）、及び便秘 constipation（22.1%、24.2%）であった（表 IASDP6-2.2）。重篤な有害事象のうち、比較的良好に見られた事象（基本語）は、貧血 anemia（5.7%、5.9%）、呼吸困難 dyspnea（5.4%、4.3%）、肺炎 pneumonia（4.1%、3.5%）、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression（4.0%、4.1%）、中枢神経系転移 metastases to central nervous system（3.9%、3.5%）、呼吸不全 respiratory failure（3.4%、2.7%）、脱水 dehydration（3.1%、2.8%）、嘔吐 vomiting（各群 2.8%）、全身健康状態低下 general physical health deterioration（2.7%、2.9%）、発熱 pyrexia

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

(2.5%、2.4%)、及び無力症 *asthenia* (2.5%、2.2%) であった (表 IASDP6-8.2)。有害事象と重篤な有害事象のいずれにおいても、事象の発現率とその順位にわずかな数値の違いがあるものの、これらの事象の全般的な傾向は、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set と Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set で一貫していた (有害事象: 表 IASDP6-2.2 及び表 IAS6-2.2、重篤な有害事象: 表 IASDP6-8.2 及び表 IAS6-8.2)。

試験 20050136 の日本人被験者集団では、全盲検投与期 (主要盲検投与期と延長盲検投与期から成る) の曝露は、デノスマブ群 112.5 人・年、ゾレドロン酸群 113.5 人・年であり、主要盲検投与期の曝露 (デノスマブ群 98.7 人・年、ゾレドロン酸群 101.8 人・年) よりわずかに多かった。有害事象の発現について、全盲検投与期と主要盲検投与期で全般的に一致していた (表 2J-8)。

全盲検投与期で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 65.2%、ゾレドロン酸群 82.1%)、悪心 *nausea* (59.4%、61.2%)、食欲減退 *decreased appetite* (55.1%、58.2%)、鼻咽頭炎 *nasopharyngitis* (46.4%、58.2%)、脱毛症 *alopecia* (43.5%、50.7%)、口内炎 *stomatitis* (42.0%、32.8%)、及び発熱 *pyrexia* (36.2%、55.2%) であった (表 14J-6.3.1-DBE)。有害事象と重篤な有害事象のいずれにおいても、事象の発現率とその順位にわずかな違いはあるものの、全盲検投与期と主要盲検投与期で全般的な傾向は一貫していた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-9 有害事象発現率の要約  
(Supportive 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 (%)
Adverse events regardless of relationship								
All	987 (97.4)	981 (96.2)	843 (96.0)	843 (96.0)	918 (97.1)	916 (97.1)	2748 (96.9)	2740 (96.4)
Serious	509 (50.2)	489 (47.9)	595 (67.8)	576 (65.6)	568 (60.1)	594 (63.0)	1672 (59.0)	1659 (58.4)
Fatal	242 (23.9)	230 (22.5)	350 (39.9)	349 (39.7)	276 (29.2)	283 (30.0)	868 (30.6)	862 (30.3)
Leading to study discontinuation	77 (7.6)	54 (5.3)	146 (16.6)	140 (15.9)	76 (8.0)	91 (9.7)	299 (10.5)	285 (10.0)
Leading to investigational product discontinuation	136 (13.4)	107 (10.5)	120 (13.7)	103 (11.7)	138 (14.6)	164 (17.4)	394 (13.9)	374 (13.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	672 (66.3)	643 (63.0)	714 (81.3)	688 (78.4)	672 (71.1)	718 (76.1)	2058 (72.6)	2049 (72.1)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>								
All	438 (43.2)	343 (33.6)	208 (23.7)	201 (22.9)	303 (32.1)	302 (32.0)	949 (33.5)	846 (29.8)
Serious	36 (3.6)	57 (5.6)	34 (3.9)	40 (4.6)	40 (4.2)	59 (6.3)	110 (3.9)	156 (5.5)
Fatal	4 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)	15 (0.5)
Leading to study discontinuation	18 (1.8)	22 (2.2)	8 (0.9)	14 (1.6)	14 (1.5)	19 (2.0)	40 (1.4)	55 (1.9)
Leading to investigational product discontinuation	34 (3.4)	45 (4.4)	19 (2.2)	22 (2.5)	27 (2.9)	51 (5.4)	80 (2.8)	118 (4.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	62 (6.1)	66 (6.5)	51 (5.8)	61 (6.9)	62 (6.6)	91 (9.7)	175 (6.2)	218 (7.7)

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



2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-8 有害事象発現率の要約  
(20050136 Japanese Subset)  
(Primary and Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set)

	Primary Blinded Treatment Phase		Entire Blinded Treatment Phase	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=69) n (%)
Adverse events regardless of relationship				
All	67 (100.0)	67 (97.1)	67 (100.0)	67 (97.1)
Serious	27 (40.3)	28 (40.6)	32 (47.8)	32 (46.4)
Fatal	7 (10.4)	6 (8.7)	9 (13.4)	5 (7.2)
Leading to study discontinuation	2 (3.0)	1 (1.4)	3 (4.5)	1 (1.4)
Leading to investigational product discontinuation	5 (7.5)	4 (5.8)	6 (9.0)	5 (7.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	37 (55.2)	35 (50.7)	39 (58.2)	39 (56.5)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>				
All	48 (71.6)	30 (43.5)	50 (74.6)	32 (46.4)
Serious	2 (3.0)	5 (7.2)	3 (4.5)	7 (10.1)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	3 (4.5)	1 (1.4)	3 (4.5)	2 (2.9)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	7 (10.4)	5 (7.2)	7 (10.4)	6 (8.7)

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

Source: Table 14J-6.1 in both Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set and Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

事前に特定した重要な有害事象についても全般的な傾向は、表 2-10 に示すように Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set と Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set で一貫していた。予想したとおり、それぞれの事象の発現率は、曝露が増加することにより、両群ともわずかに高くなった。

原薬製造施設、実施国、性別、年齢、人種、体重、癌種、及び腎機能状態による部分集団解析の全般的な傾向についても、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set と Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set で一貫していた（表 IASDP6-20.1～表 IASDP6-26.2）。

バイタルサイン及び臨床検査値（アルブミン補正血清カルシウム値、リン、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスを含む）についても、Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set と Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set で一貫していた（表 IASDP7-1.1～表 IASDP8-7.1）。

試験 20050136 の日本人被験者集団においても、事前に特定した重要な有害事象の全般的な傾向は、全盲検投与期と主要盲検投与期で一貫していた（表 2J-9）。バイタルサイン及び臨床検査値についても全般的な傾向は一貫していた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2-10 重要な有害事象の発現率の要約  
(Primary and Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Sets)

Adverse Event Category	Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set		Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2841) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N=2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N=2841) n (%)
Hypocalcemia				
Adverse events	141 (5.0)	273 (9.6)	144 (5.1)	280 (9.9)
Serious adverse events	18 (0.6)	41 (1.4)	18 (0.6)	42 (1.5)
Osteonecrosis of the Jaw				
Adjudicated positive events <sup>a</sup>	37 (1.3)	52 (1.8)	43 (1.5)	62 (2.2)
All Infections				
Adverse events	1218 (42.9)	1233 (43.4)	1237 (43.6)	1257 (44.2)
Serious adverse events	309 (10.9)	329 (11.6)	323 (11.4)	343 (12.1)
Skin Infections				
Adverse events	77 (2.7)	84 (3.0)	86 (3.0)	97 (3.4)
Serious adverse events	19 (0.7)	25 (0.9)	20 (0.7)	25 (0.9)
New Primary Malignancy				
Adverse events	18 (0.6)	28 (1.0)	27 (1.0)	38 (1.3)
Cardiac Disorders				
Adverse events	380 (13.4)	381 (13.4)	396 (14.0)	395 (13.9)
Serious adverse events	192 (6.8)	201 (7.1)	203 (7.2)	207 (7.3)
Vascular Disorders				
Adverse events	596 (21.0)	579 (20.4)	617 (21.8)	607 (21.4)
Serious adverse events	111 (3.9)	94 (3.3)	112 (3.9)	99 (3.5)
Hypersensitivity				
Adverse events	108 (3.8)	152 (5.4)	114 (4.0)	158 (5.6)
Eczema				
Adverse events	46 (1.6)	55 (1.9)	50 (1.8)	61 (2.1)
Serious adverse events	1 (<0.1)	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)
Renal Toxicity				
Adverse events	335 (11.8)	262 (9.2)	348 (12.3)	277 (9.8)
Serious adverse events	102 (3.6)	82 (2.9)	104 (3.7)	85 (3.0)
Acute Phase Reaction Within 3 Days of First Dose				
Adverse events	572 (20.2)	246 (8.7)	585 (20.6)	251 (8.8)
Serious adverse events	17 (0.6)	2 (<0.1)	16 (0.6)	2 (<0.1)

Page 1 of 1

IP = investigational product; N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational product;  
Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> Adjudicated positive ONJ events for both the Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set and the Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set are provided up to a data cutoff of 2012-06-30.  
Source: Table IAS6-2.1, Table IASDP6-2.1, Table IAS6-8.1, Table IASDP6-8.1, Table IAS6-32.1, Table IASDP6-32.1, Table IAS6-33.2, Table IASDP6-33.2, Table IAS6-34.2, Table IASDP6-34.2, Table IAS6-35.1, Table IASDP6-35.1, Table IAS6-36.2, Table IASDP6-36.2, Table IAS6-41.2, Table IASDP6-41.2, Table IAS6-42.1, Table IASDP6-42.1, Table IAS6-41.500, Table IASDP6-41.500, Table IAS6-42.505, Table IASDP6-42.505; Tables 14-6.9 of Study 20050136 and 20050244 and Table 14-6.13.6 of Study 20050103; Table 14-6.9 of Study 20050136 DBE and 20050244 DBE CSRs.

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 2J-9 重要な有害事象の発現率の要約  
(20050136 Japanese Subset)  
(Primary and Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Adverse Event Category	Primary Blinded Treatment Phase		Entire Blinded Treatment Phase	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69) n (%)
Hypocalcemia				
Adverse events	4 (6.0)	3 (4.3)	4 (6.0)	4 (5.8)
Serious adverse events	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (1.4)
Osteonecrosis of the Jaw				
Adjudicated positive events	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (3.0)	2 (2.9)
All Infections				
Adverse events	50 (74.6)	42 (60.9)	50 (74.6)	44 (63.8)
Serious adverse events	3 (4.5)	4 (5.8)	4 (6.0)	4 (5.8)
Skin Infections				
Adverse events	6 (9.0)	1 (1.4)	6 (9.0)	2 (2.9)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
New Primary Malignancy				
Adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cardiac Disorders				
Adverse events	4 (6.0)	9 (13.0)	4 (6.0)	9 (13.0)
Serious adverse events	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	3 (4.3)
Vascular Disorders				
Adverse events	21 (31.3)	12 (17.4)	23 (34.3)	14 (20.3)
Serious adverse events	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
Hypersensitivity				
Adverse events	5 (7.5)	3 (4.3)	6 (9.0)	3 (4.3)
Eczema				
Adverse events	10 (14.9)	8 (11.6)	12 (17.9)	8 (11.6)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal Toxicity				
Adverse events	2 (3.0)	3 (4.3)	2 (3.0)	3 (4.3)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Acute Phase Reaction Within 3 days of First Dose				
Adverse events	26 (38.8)	8 (11.6)	27 (40.3)	8 (11.6)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IP = investigational product; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product;  
Includes only treatment-emergent adverse events

Source: Table 14J-6.14.1, Table 14J-6.3.2, Table 14J-6.13.2, Table 14J-6.2.1, Table 14J-6.2.2, Table 14J-6.12.2, Table 14J-6.12.1, Table 14J-6.9, Table 14J-6.15.1, Table 14J-6.11, Table 14J-6.10, Table 1J-6.138, Table 14J-6.8.3, and Table 1J-6.8.4 in Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set  
Table 14J-6.14.1, Table 14J-6.3.2, Table 14J-6.13.2, Table 14J-6.2.1, Table 14J-6.2.2, Table 14J-6.12.2, Table 14J-6.12.1, Table 14J-6.9, Table 14J-6.15.1, Table 14J-6.11, Table 14J-6.10, Table 1J-6.138, Table 14J-6.8.3, and Table 1J-6.8.4 in Supportive Advanced Cancer Safety Analysis Set

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 試験 20050136 及び 20050244 の盲検投与期

試験 20050136 及び 20050244 の全盲検投与期の結果は、一般的に主要盲検投与期の結果と一貫していた(試験 20050136 延長盲検投与期及び試験 20050244 延長盲検投与期 治験総括報告書)。これらの試験のデータ全体は、骨病変を有する進行がんの被験者で曝露を延長しても、デノスマブの安全性プロファイルが有害事象(低カルシウム血症、ONJ、感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、過敏症、湿疹、白内障、腎毒性、急性期反応を含む)の発現、重篤な有害事象の発現、臨床検査値(例:血清カルシウム減少)、及び抗体形成に関して安定していることを示している。試験 20050136 及び 20050244 の主要盲検投与期と延長盲検投与期の結果の概要に関しては、モジュール 2.7.6 に記述するとともに、試験 20050136 延長盲検投与期及び試験 20050244 延長盲検投与期治験総括報告書をモジュール 5 に添付した。

#### 120 日安全性アップデート

アムジェン社は、2010 年 5 月 14 日、FDA に承認申請を行った後、2010 年 9 月 10 日に 120 日安全性アップデートを提出した(本承認申請資料ではモジュール 5 に含めた)。これに先立ち、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書を、承認申請の追補として、2010 年 8 月 23 日に FDA へ提出した(本承認申請資料では、要約をモジュール 2.7.6 第 21.2 項に、試験 20050103 延長盲検投与期 治験総括報告書をモジュール 5 に含めた)。

120 日安全性アップデートには、以下の情報が含まれる。

- ・ 試験 20050136: 非盲検投与期(延長盲検投与期終了日 [20●●年●●月●●日] から 20●●年●●月●●日までの間)に発現したすべての重篤な有害事象の叙述、並びにその期間に有害事象のため死に至った又は中止に至った被験者の症例報告書。本試験の被験者は、報告対象期間に非盲検下でデノスマブ 120 mg Q4W 投与を受けていた。
- ・ 試験 20050244: 追跡生存調査期(延長盲検投与期終了日 [20●●年●●月●●日] から 20●●年●●月●●日に最も近いプロトコールで規定した 12 週間隔の調査日)の間で発現したすべての重篤な有害事象の叙述、並びに死亡した被験者の一覧表。本試験の被験者は、報告対象期間に追跡生存調査に参加していた。
- ・ 試験 20050103: 非盲検投与期(延長盲検投与期終了日 [20●●年●●月●●日] から 20●●年●●月●●日までの間)に発現したすべての重篤な有害事象の叙述、並びにその期間に有害事象のため死に至った又は中止に至った被験者の症例報告書。本試験の被験者は、報告対象期間に非盲検下でデノスマブ 120 mg Q4W 投与を受けていた。
- ・ 20●●年●●月●●日開催のタイプ B デノスマブ進行がん申請前相談で提出した資料の第 7.6.4 項(臨床的に重要な有害事象)を、3 つのピボタル第 III 相試験(20050136、20050244、及び 20050103)の盲検投与期の併合解析結果(Blinded Advanced Cancer Safety Analysis Set)、並びに試験 20050136 及び 20050103 の 20●●年●●月●●日までの非盲検延長投与期のデータにより更新した。なお、試験 20050244 では非盲検延長投与期は設定されていない。

本報告対象期間に収集された追加の安全性データより、以下のように結論付けられた。