

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

- ・ 全般的に、その他の重要な有害事象について、報告対象期間に収集されたデータと、申請時に示したデータとの間で安全性上の所見に差は認められなかった。
- ・ 報告対象期間に収集し、本文書に示した追加の安全性データは、申請時に示した安全性の所見と一貫している。そのため、申請した添付文書（案）を変更する必要はないと判断された。

## 2.2 個別有害事象の文章による説明

試験参加中に死に至った又はその他の重篤な有害事象が認められた被験者と、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象（重篤及び非重篤）が認められた被験者については、各治験総括報告書に記述した（本承認申請のモジュール 5.3）。ONJ と判定された事象が認められた被験者についても、第 III 相試験（試験 20050136、20050244、及び 20050103）の各治験総括報告書に記述した。ONJ と判定されなかった事象を含め、ONJ 判定委員会へ判定が依頼されたすべての有害事象の一覧をモジュール 5.3.5.3 IAS-AC に添付した。

## 3. 臨床検査値の評価

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set を構成する 3 つの第 III 相試験の被験者について、各試験来院日の血液生化学検査及び血液学的検査の結果を評価した。主な臨床検査値の異常値の発現率は、NCI CTC 第 3.0 版に従って定義した重症度評価基準によって評価した。臨床検査項目について、グレード別の NCI CTC（第 3.0 版）基準を付録 表 7-8 に示す。本項に示すすべての結果は、各被験者の臨床検査結果に関するすべてのグレードを集計するのではなく、各被験者に認められた最も高いグレード（各被験者の「最も悪い」臨床検査結果）を集計した（例えば、試験中にグレード 3 とグレード 4 が認められた被験者は、グレード 4 が認められた被験者として 1 回のみ集計した）。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set における測定したすべての臨床検査項目について、実測値の要約統計量及びベースラインからの変化をまとめた。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set でグレードが利用可能な測定項目については、シフト表についてもモジュール 5.3.5.3 IAS-AC に提示した。本項ではこれらのデータについて記述する。血清カルシウムの評価は第 3.1 項、リンは第 3.2 項、血清クレアチニンは第 3.3 項、クレアチンクリアランスは第 3.4 項、抗デノスマブ抗体評価は第 3.5 項、その他の臨床検査パラメータは第 3.6 項に記載する。

本被験者集団は進行がん患者であることから、投与した治験薬にかかわらず、臨床検査値の異常が予想され、実際に認められた。骨吸収抑制という機序から予想されるとおり、デノスマブとゾレドロン酸のいずれにおいても、投与後に血清カルシウムの一過性の低下（血清カルシウムのベースラインからの低下の平均値が 5%以下）が認められた。また、血清リン及び総アルカリホスファターゼの低下についても、作用機序から予想されたものであった。高カルシウム血症の発現率は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低く、初回 SRE 又は HCM の発現までの期間に対する有効性の結果（モジュール 2.7.3 第 3.2.4 項）と一致していた。さらに、血清クレアチニン上昇とクレアチンクリアランス低下の発現率はデノスマ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

ブ群と比較してゾレドロン酸群で高く、腎毒性と関連する可能性のある有害事象の発現率が高かったこと（第 2.1.5.2 項）と一致していた。その他には、特記すべき臨床検査値の傾向は投与群間で認められなかった。

### 3.1 アルブミン補正血清カルシウム値

デノスマブの投与により、アルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められた。健康被験者を対象に、カルシウム又はビタミン D の補助療法を行わずに実施した第 I 相試験では、デノスマブ投与開始後 2 週間以内に血清カルシウム値の中央値が一時的に約 3%~8%低下した。認められた血清カルシウム値の変化のほとんどが臨床検査基準値の範囲内であった（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 3.1 項、詳細についてはモジュール 5 の各第 I 相試験総括報告書及びモジュール 2.7.2 の第 I 相試験結果の要約を参照）。すべての第 II 相及び第 III 相デノスマブ臨床試験では、被験者にカルシウム及びビタミン D を補充することを推奨した。

ベースラインのアルブミン補正カルシウム値の中央値 (Q1, Q3) は、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set の投与群間で同じであった (2.45 [2.38, 2.53] mmol/L、又は 9.80 [9.50, 10.10] mg/dL) (表 IAS7-1.1 及び表 IAS7-1.2)。カルシウム値の中央値は、試験期間を通じて基準値の正常範囲内であった (図 3-1)。ベースラインからカルシウム値の 5%以内の低下が認められ (表 IAS7-1.5)、投与期間を通して 80%を超える被験者で、カルシウム値は 8 mg/dL 以上であった。(表 IAS7-29.1)。試験期間全体のアルブミン補正カルシウム値について、ベースラインの腎機能 (クレアチニンクリアランス:  $\leq 60$  mL/min、 $> 60$  mL/min) による差は認められなかった (図 IAS1-3.502 及び図 IAS1-3.503)。

カルシウムのCTCAEグレードの変動を表IAS7-29.1に要約する。CTCAEグレードによるカルシウム低値の発現率は、デノスマブ群の方がゾレドロン酸群よりやや高く、有害事象として低カルシウム血症がデノスマブ群で多く認められたことと一致していた (第 2.1.4.1 項)。CTCAEグレード 2 以上のカルシウム低値を、表 3-1 に示し、ベースラインからグレード 2 以上の変動を表IAS7-49.1に示した。グレード 3 及び 4 の血清カルシウム低値は、デノスマブ群の 3.1%、ゾレドロン酸群の 1.4%で認められた (表 3-1)。

全体として、臨床症状とアルブミン補正カルシウム値の低下との間に関連性は認められなかった (試験 20050103、20050136、及び 20050244 治験総括報告書の第 11.10.1 項)。

2.7.4 臨床的安全性の概要

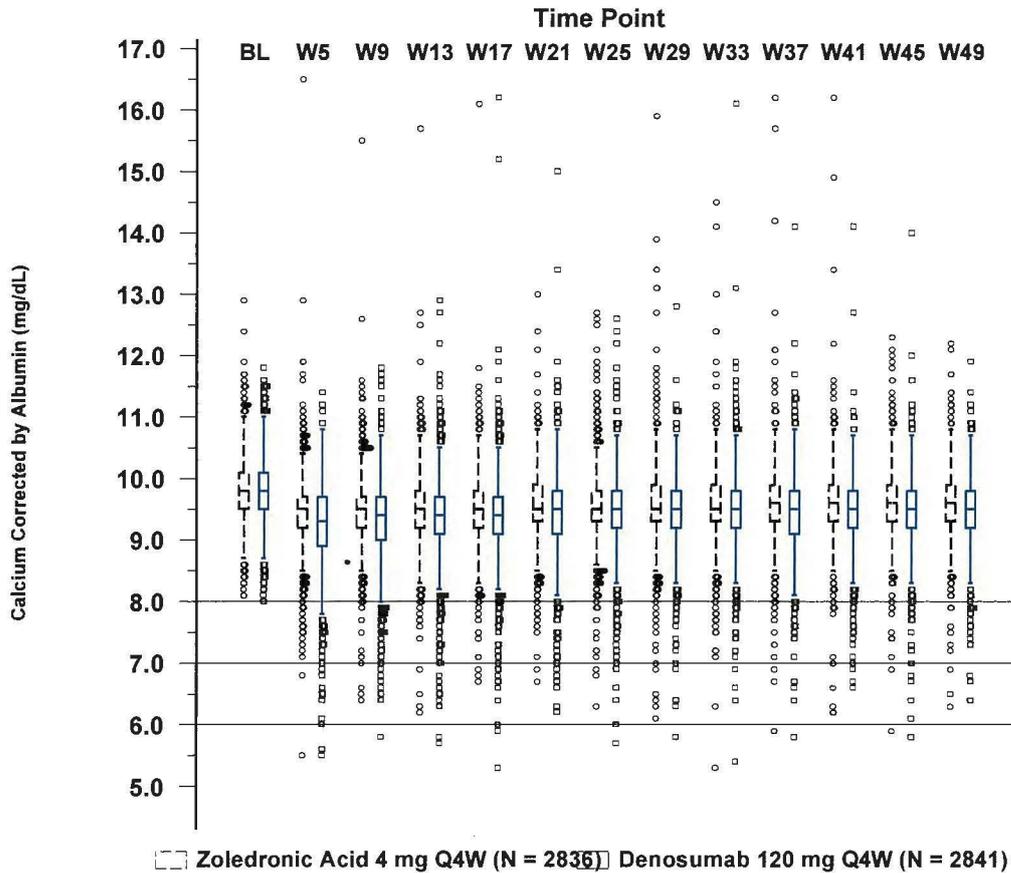
デノスマブ

表 3-1 CTCAE グレード 2 以上のアルブミン補正カルシウム低値の発現率  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set)

Laboratory Parameters	Relationship to Normal	Grade	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 2836) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 2841) n (%)
Calcium (Corrected)	Below	Grade 2	111 (3.9)	265 (9.3)
		Grade 3	33 (1.2)	72 (2.5)
		Grade 4	5 (0.2)	16 (0.6)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 active dose of investigational product  
The maximum toxicity grade experienced by each subject based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0



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



図 3-1 アルブミン補正カルシウム値の箱ひげ図  
(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set, First-year Data Only)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

高カルシウム血症の発現率は、デノスマブ群の方がゾレドロン酸群より低かった。この差はゾレドロン酸の方がデノスマブに比べて骨代謝の抑制が少ないことに起因すると考えられる。グレード3及び4のカルシウム高値は、デノスマブ群及びゾレドロン群でそれぞれ0.4%及び1.0%に認められた(表 IAS7-47-1)。

試験 20050136 の日本人被験者集団におけるアルブミン補正カルシウムのベースライン値(中央値 [Q1, Q3])は、デノスマブ群 2.33 [2.28, 2.43] mmol/L 又は 9.30 [9.10, 9.70] mg/dL、ゾレドロン酸群 2.38 [2.30, 2.40] mmol/L 又は 9.50 [9.20, 9.60] mg/dL であった(表 14J-7.1.1 及び表 14J-7.1.3)。中央値は試験期間を通して正常範囲内であり、いずれの投与群においても、投与後、ベースラインからカルシウム値の5%未満の一過性の低下が認められ(表 14J-7.1.5)、投与期間を通して両投与群の85%を超える被験者で、カルシウム値は8 mg/dL 以上であった(表 14J-7.29.1)。カルシウム値のベースライン値及び投与後最大変動値に対するCTCAEグレードのシフトを表 14J-7.29.1 に示す。CTCAE グレード2, 3, 及び4のアルブミン補正カルシウム低値が、それぞれ、デノスマブ群 4.3%、2.9%、及び0%、ゾレドロン酸群 6.0%、4.5%、及び1.5%に認められた(表 14J-7.48.3)。また、ベースラインからグレード2以上の低下が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 7.2%、ゾレドロン酸群で 11.9%であった(表 14J-7.29.1)。

試験 20050136 の日本人被験者では、グレード3のアルブミン補正カルシウム高値はデノスマブ群 0%、ゾレドロン酸群 1.5%、グレード4の高値はデノスマブ群 1.4%、ゾレドロン酸群 0%に認められた(表 14J-7.48.2)。

### 3.2 リン

ベースラインのリン値の中央値(Q1, Q3)は、デノスマブ群が 1.16 (1.03, 1.32) mmol/L (3.60 [3.20, 4.10] mg/dL)、ゾレドロン群が 1.16 (1.07, 1.32) mmol/L (3.60 [3.30, 4.10] mg/dL) であった(表 IAS7-3.1 及び表 IAS7-3.2)。リンの中央値は、試験全体を通じて正常範囲内であった。血清リン値の低下は、試験期間を通してゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で大きかった。(表 IAS7-3.1~表 IAS7-3.5)。

低リン酸血症の発現率は臨床検査におけるリン値の結果と一致しており、リン低値の発現率は、ゾレドロン酸群(グレード3: 7.2%、グレード4: 0.1%)と比較してデノスマブ群(グレード3: 14.7%、グレード4: 0.6%)で高かった(表 IAS7-50.1)。CTCAEグレードとリン値の正常範囲が重なっていたので、リン低値は予想外ではなかった。具体的には、本試験の集中測定機関のリンの正常範囲は、0.710~1.647 mmol/L (2.2~5.1 mg/dL) であるが、CTCAEグレード分類では、グレード1のリン酸低値は、正常範囲の下限~0.8 mmol/L (2.5 mg/dL、つまり本試験の正常範囲内)、グレード2は0.8未満~0.6 mmol/L (2.5~2.0 mg/dL、一部正常範囲内)、グレード3は0.6未満~0.3 mmol/L (2.0~1.0 mg/dL、正常範囲外)、グレード4は0.3 mmol/L (1.0 mg/dL、正常範囲外) 未満である。このようにCTCAEグレードは集中測定機関の正常範囲と重なっており、集中測定機関の正常範囲下限値の付近の値であってもグレ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

ード3のリン酸低値として判定される。リン値のCTCAEのグレードの変動を表IAS7-31.1に示す。

20050136試験の日本人被験者集団におけるリンのベースライン値(中央値[Q1, Q3])は、デノスマブ群 1.19 [1.10, 1.29] mmol/L 又は 3.70 [3.40, 4.00] mg/dL、ゾレドロン酸群 1.19 [1.10, 1.32] mmol/L 又は 3.70 [3.40, 4.10] mg/dLであった(表14J-7.19.1及び表14J-7.19.3)。中央値は試験期間を通して正常範囲内であり、いずれの投与群においても、投与後の一過性の低下の後、ほぼベースライン値に回復していた(図14J-9.8、及び表14J-7.19.1～表14J-7.19.5)。リンのベースライン値及び投与後最大変動値に対するCTCAEグレードのシフト表を表14J-7.41.1に示す。CTCAEグレード3の低下がデノスマブ群5.8%、ゾレドロン酸群4.5%に認められたが、グレード4の低下はいずれの投与群においても認められなかった(表14J-7.48.1)。有害事象として報告された低リン酸血症 hypophosphatemia は、デノスマブ群2.9%、ゾレドロン酸群1.5%に認められたが、重篤な低リン酸血症は認められなかった(表14J-6.3.1及び表14J-6.3.2)。また、治験薬との関連性がある低リン酸血症はデノスマブ群1.4%、ゾレドロン酸群1.5%に認められた(表14J-6.3.5)。

### 3.3 血清クレアチニン

ゾレドロン酸の投与は、腎毒性と関連することが知られている(Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010)。そのため、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Setの血清クレアチニン値とクレアチンクリアランスについて、それぞれ記述する。

ベースラインのクレアチニン値の中央値(Q1, Q3)は、両投与群で同じであった(71.60 [61.88, 88.40]  $\mu$ mol/L [0.81 (0.70, 1.00) mg/dL]) (表IAS7-2.1及び表IAS7-2.2)。クレアチニン値の中央値は、両群とも試験期間を通じてベースラインと類似しており、正常範囲内であった。投与群全体で特記すべき傾向は認められなかった(表IAS7-2.1～表IAS7-2.4)。

第2.1.5.2項に示したように、クレアチンクリアランス値が30 mL/min未満の被験者は対象から除外した。また、ゾレドロン酸及びそのプラセボはベースラインのクレアチンクリアランス値で投与量を調整した。腎毒性を最小限にするためにゾレドロン酸の添付文書(Zometa<sup>®</sup>, 2009b、ゾメタ<sup>®</sup>, 2010)にしたがって、第III相試験の投与期間中に血清クレアチニン値がゾレドロン酸の添付文書に記載された値まで上昇した場合、ゾレドロン酸又はそのプラセボの投与を中断した(デノスマブ群6.8%、ゾレドロン酸群9.8%)。

このような条件で測定を実施したにも関わらず、治験薬投与後の血清クレアチニン値がグレード1～4であった割合は、ゾレドロン酸群(20.9%)の方がデノスマブ群(17.0%)よりも多く、腎毒性と関連する可能性のある有害事象発現の結果と一致していた(第2.1.5.2項、表IAS7-30.1)。ベースラインからのクレアチニン値の変動は、CTCAEグレードが1上昇した被験者は、デノスマブ群で13%及びゾレドロン酸群で15%、グレードが2上昇した被験者はそれぞれ3%及び5%、グレードが3上昇した被験者は両投与群で1%未満、グレードが4上昇した被験者はそれぞれ0%及び1%未満であった(表IAS7-30.1)。

試験20050136の日本人被験者集団における血清クレアチニンのベースライン値(中央値

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

[Q1, Q3]) は、デノスマブ群 53.04 [44.20, 53.04]  $\mu\text{mol/L}$  又は 0.60 [0.50, 0.60]  $\text{mg/dL}$ 、ゾレドロン酸群 44.20 [44.20, 53.04]  $\mu\text{mol/L}$  又は 0.50 [0.50, 0.60]  $\text{mg/dL}$  であった (表 14J-7.11.1 及び表 14J-7.11.3)。中央値は試験期間を通して大きな変動を示さなかった (表 14J-7.11.1～表 14J-7.11.4)。血清クレアチニン値のベースライン値及び投与後最大変動値に関する CTCAE グレードのシフト表を表 14J-7.35.1 に示す。治験薬投与後の血清クレアチニン値が CTCAE グレード 1～4 であった割合はデノスマブ群 30.4%及びゾレドロン酸群 38.8%であった。CTCAE グレード 1 の変動がデノスマブ群 29%及びゾレドロン酸群 34%に、グレード 2 の変動がデノスマブ群 1%及びゾレドロン酸群 3%に、グレード 3 の変動がデノスマブ群 0%及びゾレドロン酸群 1%に認められた。グレード 4 の変動はいずれの投与群においても認められなかった (表 14J-7.35.1)。

### 3.4 クレアチンクリアランス

ベースラインのクレアチンクリアランスの中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群が 85.5 (67.0, 108.0)  $\text{mL/min}$ 、ゾレドロン酸群が 85.0 (67.0, 107.0)  $\text{mL/min}$  であった (表 IAS7-28.1)。クレアチンクリアランスの中央値は、両群とも試験全体を通じてベースラインと同程度であり、正常範囲内であった。投与群内又は投与群間に特記すべき傾向は認められなかった (表 IAS7-28.1～表 IAS7-28.3)。

ベースラインから試験期間中の最小値までのクレアチンクリアランス値の変動を、ベースラインのクレアチンクリアランスごとに示した (<15、15～<30、30～<60、60～<90、及び  $\geq 90$   $\text{mL/min}$ ) (表 IAS7-48.500)。ゾレドロン酸による腎毒性リスクの上昇は、ベースラインのクレアチンクリアランス値が 60  $\text{mL/min}$  以上の被験者でも認められ、60  $\text{mL/min}$  未満に低下した被験者の割合は、デノスマブ群 (18.2%) と比較してゾレドロン酸群 (21.3%) で多かった。

試験 20050136 の日本人被験者集団におけるクレアチンクリアランスのベースライン値 (中央値 [Q1, Q3]) は、デノスマブ群 95.0 [76.0, 116.0]  $\text{mL/min}$ 、ゾレドロン酸群 99.0 [82.0, 112.0]  $\text{mL/min}$  であった (表 14J-7.28.1)。中央値は試験期間を通して大きな変動を示さなかった (表 14J-7.28.1～表 14J-7.28.3)。また、ベースラインのクレアチンクリアランスが 60  $\text{mL/min}$  以上の被験者のうち、60  $\text{mL/min}$  未満に低下した被験者の割合は、デノスマブ群 9名 (13.0%) 及びゾレドロン酸群 10名 (14.9%) であった (表 1J-7.47.1)。

### 3.5 抗デノスマブ抗体形成

たん白質製剤の投与は、免疫反応を誘発する可能性がある。デノスマブは完全ヒト型抗体であるため、6 ヶ月以上デノスマブを投与されたヒト以外の霊長類では、高頻度で結合抗体 (35%～76%) 及び中和抗体 (20%～47%) の形成が認められた。これらの抗体により、デノスマブのクリアランスは増加し、薬力学的パラメータの変化は小さくなった。その他には高い抗体産生に起因する毒性学的所見は見られなかった (モジュール 2.4 第 4.7.1 項)。一方、臨床試験における抗体産生の頻度は低かった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

すべての非臨床試験及び臨床試験で抗体を検出するため、感度の高い特異的な分析手法を開発し、妥当性を検証した。電気化学発光ブリッジング免疫測定法により、結合抗体の有無をスクリーニングした。陽性の場合、細胞を用いた化学発光 mRNA 発現の測定により、中和抗体の確認を行った。免疫原性測定法に関する詳細な手順及び個々の試験結果は、モジュール 5.3.5.3-AC 免疫原性に関する併合報告書に示す。

本承認申請に用いた臨床試験でデノスマブを投与し、抗体検査を受けた 3508 名の被験者のうち 0.4%に結合抗体陽性が認められたが、検出されたほとんどは一時的なものであった。デノスマブの臨床開発計画において、これまでに中和抗体は認められていない。また、結合抗体陽性を示した被験者において、デノスマブの安全性プロファイルに影響は認められていない。以上のことから、デノスマブ抗体の発現率は低く、関連した臨床症状の発現は認められなかった。

試験 20050136、20030164、及び 20040176 の日本人被験者では、治験薬投与前後で抗デノスマブ結合抗体が認められた被験者はなかった（表 14J-8.9.1、試験 20030164 及び 20040176 治験総括報告書）。

異なる施設（C所\*、A所\*、又は B所\*）で製造したデノスマブを投与したときの免疫原性を検討した結果、原薬製造施設による免疫原性のリスクの上昇及び安全性プロファイルの変化は認められなかった（モジュール 2.7.1 第 3 項参照）。

### 3.6 その他の全臨床検査パラメータ

本項では、前項で取り上げなかった臨床検査項目を中心に記載する（血清カルシウムの評価は第 3.1 項、リンは第 3.2 項、血清クレアチニンは第 3.3 項、クレアチニンクリアランスは第 3.4 項で要約）。

全体的に、カルシウム、リン、クレアチニンに関して前述したものを除き、その他の臨床検査項目において、投与に関連する毒性を示す傾向又は投与群間の特記すべき差は認められなかった。

アルカリホスファターゼの中央値は、両投与群ともすべての測定時点でベースラインより低下し、第 13 週以降は試験期間を通して、20%を超える低下が認められた（表 IAS7-6.3）。この結果は骨代謝の抑制を反映したものと考えられる。

その他のグレード 3 及び 4 の肝酵素上昇は、両投与群間で類似していた。グレード 3 及び 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇は、デノスマブ群でそれぞれ 3.9% 及び 0.2%、ゾレドロン酸群でそれぞれ 3.7%及び 0.2%であった（表 IAS7-50.1）。グレード 3 及び 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇は、デノスマブ群でそれぞれ 2.9% 及び 0.1%未満、ゾレドロン酸群でそれぞれ 2.8%及び 0.1%未満であった。薬剤に関連する肝障害 drug-related hepatic disorders の SMQ を用いた解析の結果、薬剤に関連する肝障害の発現率は、投与群間で類似していた（第 2.1.1 項参照）。

ベースラインのマグネシウムの中央値（Q1, Q3）は、デノスマブ群及びゾレドロン酸群ともに 0.91 (0.82, 0.95) mmol/L であった（表 IAS7-17.1）。マグネシウムの中央値は、いずれの

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

投与群においても試験期間を通してベースラインと類似しており、正常範囲内であった。投与群内又は投与群間に特記すべき傾向は認められなかった(表 IAS7-17.1 及び表 IAS7-17.2)。グレード3 及び4 のマグネシウム低値は、投与群間で類似していた(デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順: グレード3 [0.4%、0.3%]、グレード4 [<0.1%、<0.1%]) (表 IAS7-50.1)。グレード3 のマグネシウム高値は、デノスマブ群で1.3%、ゾレドロン酸群で1.0%であった。

グレード3 又は4 のヘモグロビン濃度の低下は、ゾレドロン酸群の方が高かった(デノスマブ群9.2%、ゾレドロン酸群10.9%) (表 IAS7-50.1)。貧血については、第2.1.1 項参照。

臨床検査値及び臨床検査値の変化は表 IAS7-1.1～表 IAS7-28.3 に示す。臨床検査項目のグレードの変化は表 IAS7-29.1～表 IAS7-46.1 に示す。グレード3 及び4 の臨床検査値は表 IAS7-50.1 に要約する。

試験 20050136 の日本人被験者では、第13 週以降でアルカリホスファターゼの中央値の>20%の低下が認められた(表 14J-7.4.5)。グレード3 及び4 のASTの上昇は、デノスマブ群でそれぞれ5.8%及び1.4%、ゾレドロン酸群でそれぞれ6.0%及び3.0%に認められた(表 14J-7.48.1)。グレード3 のALT 上昇は、デノスマブ群で4.3%、ゾレドロン酸群で7.5%に認められた(表 14J-7.48.1)。グレード3 のマグネシウム上昇は、デノスマブ群で2.9%、ゾレドロン酸群で6.0%に認められた。また、グレード3 のマグネシウム低下は、デノスマブ群では認められず、ゾレドロン酸群で1.5%に認められた(表 14J-7.48.1)。グレード3 及び4 のヘモグロビン低下は、デノスマブ群でそれぞれ8.7%及び1.4%、ゾレドロン酸群でそれぞれ7.5%及び6.0%に認められた(表 14J-7.48.1)。グレード4 のALT 上昇、マグネシウム上昇、及びマグネシウム低下は、いずれの投与群においても認められなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set のバイタルサインのデータ及び臨床的に意味のあるバイタルサインの変化について要約する。

##### 4.1 バイタルサイン

収縮期・拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、及び体重の試験期間中の平均値及び中央値、また、それらの変化量について、ゾレドロン酸と比較してデノスマブで臨床的に意味のある作用は認められなかった（表 IAS8-1.1～表 IAS8-7.1）。心拍数及び血圧に投与群間で差が認められなかったことは、関連する有害事象（低血圧、高血圧、頻脈、及び徐脈）の発現率に両投与群間で差が認められなかったことと一致している。体温に全体的な差は認められなかったが、第 2.1.4.8 項（表 IAS6-2.2）に記述したように、発熱 pyrexia の発現率はデノスマブ群（14.4%）の方がゾレドロン酸群（19.8%）より低かった。

試験 20050136 の日本人被験者においても、収縮期・拡張期血圧、心拍数、体温で臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 14J-8.1.1～表 14J-8.1.4）。また、試験 20050136 の日本人被験者においても、発熱 pyrexia の発現率はデノスマブ群（33.3%）でゾレドロン酸群（53.7%）よりも低かった（表 14J-6.3.1）。

##### 4.2 心電図評価

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 での心筋細胞の細胞内区画への分布は制限される。したがって、human ether-à-go-go-related gene (hERG) カリウムチャネルを阻害する低分子の「薬物様」阻害物質とは異なり、デノスマブには hERG チャネルを直接阻害する作用はないと考えられる。アムジェン社が、デノスマブの非臨床及び臨床試験で、心筋への直接作用により QT 間隔が延長する可能性を評価した結果、影響は認められなかった。非臨床評価では、カニクイザルを用いた心血管系の安全性薬理試験の他、12 ヶ月間毒性試験でホルター ECG モニタリングを行った。これらの試験についてはモジュール 2.4 第 2.3 項で要約する。

進行がん患者を対象としたピボタル第 III 相臨床試験では、心電図評価を実施しなかった。しかし、進行がん患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験（試験 20010123、20040113、20040114、及び 20040176）、また、健康被験者、あるいは低骨量、関節リウマチ、又は腎機能障害被験者を対象としたいくつかの試験では、ECG の評価を骨量減少に関する製造販売承認申請におけるデノスマブの安全性評価の一環として実施している。これらの評価の要約を骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 4.2 項に示す。また、ECG を評価した試験で報告されたすべての ECG の異常の一覧表を含む ECG の結果の概要を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 に添付する。進行がんに対する本承認申請用の文書の更新情報を要約した補遺は 5.3.5.3-AC に添付する。

全体的にみて、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 4.2 項に記載したように、第 I 相、第 II 相、及び第 III 相臨床試験の ECG データは、デノスマブ投与が臨床的に

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

意味のある ECG 異常と関連がないことを示している。さらに、血清カルシウム値について、概ね正常範囲内の軽度の一過性の低下が認められたが、正常範囲を下回る血清カルシウム値の低下が認められた被験者でも、ECG の異常や臨床的に意味のある所見は認められなかった。

第 I 相臨床試験での ECG 結果の要約を以下に示す。

#### デノスマブ第 I 相臨床試験における ECG 結果の概要

健康閉経後女性、50 歳を超える男性、及びがん患者を対象に最高 3 mg/kg までのデノスマブを投与した第 I 相試験では、プラセボ又はアレンドロネート対照群と比較し、デノスマブは、QT 間隔に対する直接的又は間接的（すなわち、低カルシウム血症）な作用を示さなかった。加えて、アレンドロネートからデノスマブに治療を変更した低骨量の閉経後女性における ECG 評価でも、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

腎機能が正常な被験者から透析を要する末期腎疾患まで様々な腎機能障害を有する被験者を対象にデノスマブの投与を評価した第 I 相試験 20040245 では、ECG の異常とデノスマブ投与との間に関連性は認められなかった。腎機能障害群の一部の被験者で ECG の異常（QTc >480 msec、ベースラインからの QTc の変化 >30 msec、もしくは治験責任医師及び分担医師の判断による臨床的に意味のある異常を含む）が認められたが、腎機能正常群の被験者では ECG の異常は認められなかった。既存の心血管疾患、虚血性心疾患、高血圧症、電解質異常、並びに特に透析を受けている慢性腎疾患患者の不整脈の高い有病率及び併用薬剤の高い使用率といった合併症及び併用薬が、この結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。

健康被験者を対象とした第 I 相試験と、低骨量、がん、又は腎機能障害のいずれかを有する患者を対象とした第 I 相試験の結果から、最高 3 mg/kg までのデノスマブ投与によって QT 延長又は ECG の異常は生じないと考えられる。

日本人閉経後健康女性を対象として、デノスマブ 0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg を単回皮下投与した第 I 相試験（20030164）、及び骨転移を有する日本人乳癌患者を対象として、デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg Q4W 3 回皮下投与した第 I 相試験（20040176）では心電図測定を行った。試験 20030164 では臨床的に意味のある所見は認められなかった（試験 20030164 治験総括報告書）。試験 20040176 では、60 mg 単回皮下投与にて投与 10 日目に第 1 度房室ブロック（PR = 236 msec）が臨床的に意味のある所見として認められた。しかし、この被験者はスクリーニング時には正常であった（PR = 200 msec）ものの、試験組み入れ以前に第 1 度房室ブロックの既往があったため、有害事象とは判定されなかった。180 mg 単回皮下投与及び 180 mg 反復皮下投与では、臨床的に意味のある所見は認められなかった（試験 20040176 治験総括報告書）。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

デノスマブの安全性に対する、様々な内因性及び外因性要因の影響を評価するため、包括的な解析を実施した。性別、年齢、人種/民族、体重、及び癌種といった内因性の人口統計学的因子及び疾患関連因子について、有害事象及び重篤な有害事象の部分集団解析を実施した(第 5.1.1 項)。加えて、被験者のベースラインのクレアチニンクリアランス別 ( $\leq 60$  及び  $> 60$  mL/min) に、腎毒性与関連する可能性がある有害事象の部分集団解析を実施し(第 2.1.5.2 項)、また、腎機能が正常な被験者から末期腎疾患の被験者まで、程度の異なる腎機能障害被験者を対象にデノスマブ投与の影響を検討する第 I 相試験 (20040245) を実施した。この試験の安全性の結果は第 5.1.2 項に要約する。

外因性要因には、実施国及び原薬製造施設を含めた(第 5.2.1 項及び第 5.2.2 項)。妊娠、過量投与、投与中止、及び投与中止後の投与再開といったその他の特殊集団及び特殊状況での安全性も以下の項で評価する。

#### 5.1 内因性要因

##### 5.1.1 部分集団解析の安全性の結果

あらかじめ特定した人口統計学的因子及び疾患関連因子(性別、年齢、人種/民族、体重、及び癌種)について、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set を用いて、有害事象及び重篤な有害事象の部分集団解析を実施した。各因子に評価可能な例数の被験者が含まれるよう、部分集団の範囲を広く設定したが、一部の部分集団(癌種が多発性骨髄腫、人種/民族がヒスパニック系/ラテン系及び「その他」)の被験者数は、解析対象集団全体に占める割合が 10%以下であった。これらの部分集団解析の解釈にあたっては、被験者数が少ないことを考慮する必要がある。

各内因性要因による部分集団解析の結果をそれぞれ以下に記述する。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 全体のデータと同様に、選定した各部分集団の被験者のほとんどで有害事象が 1 件以上発現し、有害事象及び重篤な有害事象の部分集団間、並びにデノスマブ群とゾレドロン酸群間の発現率の差はわずかであった(概して 5%未満)(表 IAS6-20.1~表 IAS6-21.2、表 IAS6-23.1~表 IAS6-23.2、及び表 IAS6-26.1.1~表 IAS6-26.2)。

性別(男性又は女性)の有害事象及び重篤な有害事象の解析結果を表 IAS6-26.1 及び表 IAS6-26.2 に示す。有害事象の全発現率は、女性と男性で類似しており、その範囲は、96.2%~97.0%であった。一方、重篤な有害事象は、男性(デノスマブ群 63.8%、ゾレドロン酸群 63.0%)の方が女性(47.4%、50.6%)より高頻度であり、試験 20050244(組み入れた被験者の多くは男性)及び 20050103(組み入れた被験者の全員が男性)において重篤な有害事象が多かったことと一致した。デノスマブ群とゾレドロン酸群の両群における有害事象全体の傾向は同様であった。また、試験間で被験者の人口統計学的背景に差があったため、有害事象発現プロファイルの性別の部分集団間の差の解釈は複雑であり、性別の差は被験者集団の疾患状態の差と関係している可能性がある。デノスマブとゾレドロン酸の投与群間で、有害事象全体の傾向は類似しており、下記の事象で差が認められた。発熱 pyrexia は、男性及び女

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

性の両方において、デノスマブ群よりもゾレドロン酸群に多く認められた（男性：デノスマブ群 12.8%及びゾレドロン酸群 16.8%、女性：16.2%及び23.2%）。その他の有害事象について、投与群間で5%以上の差が認められた有害事象は、女性において貧血 anemia（デノスマブ群 20.2%、ゾレドロン酸群 25.6%）、男性において低カルシウム血症 hypocalcemia（デノスマブ群 11.6%、ゾレドロン酸群 5.5%）であった。

年齢別（65歳未満又は65歳以上）の有害事象及び重篤な有害事象の解析結果を表 IAS6-20.1 及び表 IAS6-20.2 に示す。年齢又は投与群間で有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった（表 IAS6-20.1）。試験 20050103 では、試験 20050136 及び 20050244 と比較して65歳以上の被験者が多かったため（第 1.3 項参照）、試験 20050103 と他の試験で認められた試験間の差異は、65歳以上の部分集団でも反映されている。65歳以上の被験者集団において、投与群間で発現率に5%以上の差が認められた有害事象は認められなかった。65歳未満の被験者集団においては、貧血 anemia（デノスマブ群 23.7%、ゾレドロン酸群 28.6%）及び発熱 pyrexia（デノスマブ群 16.9%、ゾレドロン酸群 25.4%）で、それぞれ4.9%、8.5%の発現率の差が投与群間で認められた。重篤な有害事象の発現率及び種類は、年齢及び投与群間で全体的に一貫していた（表 IAS6-20.2）。

人種／民族別（白人、黒人、ヒスパニック系／ラテン系、及びその他）の有害事象及び重篤な有害事象の解析結果を表 IAS6-21.1 及び表 IAS6-21.2 に示す。人種／民族（白人、黒人、ヒスパニック系／ラテン系、及びその他）間で有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び種類に数値上の差が認められた。しかし、黒人及びヒスパニック系／ラテン系の被験者数は少なく、どちらも全被験者に占める割合は10%未満であったことから、認められた差は偶発的であった可能性がある。貧血 anemia、発熱 pyrexia、及び低カルシウム血症 hypocalcemia の有害事象を除き、人種／民族部分集団における有害事象又は重篤な有害事象発現率の投与群間の差に一定の傾向は認められなかった。貧血 anemia 及び発熱 pyrexia は、ゾレドロン酸群で一貫して高く、低カルシウム血症は、デノスマブ群で一貫して高かった。（これらの所見は、他の部分集団及び Primary Safety Analysis Set 全体での結果と一致している。）有害事象の発現率は人種／民族間で類似しており、95.9%～100%の範囲であった（表 IAS6-21.1）。人種／民族間、並びに黒人及びヒスパニック系／ラテン系（各群とも Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set に占める被験者の割合は10%未満）の投与群間で、多くの有害事象（基本語）の発現率に約10%～20%の数値上の差が認められたが、投与群間の差に一貫した傾向は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、黒人を除き人種／民族間で同様であった。黒人での重篤な有害事象の発現率（デノスマブ群 61.4%、ゾレドロン酸群 67.0%）は、白人（56.5%、57.2%）、ヒスパニック系／ラテン系（54.7%、53.6%）、及びその他（53.7%、53.8%）より（特にゾレドロン酸群で）高かった（表 IAS6-21.2）。同様に、一部の個々の重篤な有害事象の発現率は、黒人で他の人種より高かったが、認められた差は主に少ない被験者数（主に5～10名）に起因していると考えられた。発現率に差が見られた有害事象の多くは、黒人の一方の投与群で観察されたが、他の人種／民族では同様の傾向が認められないことから、少ない被験者数が

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

この不均衡に寄与したと考えられる。

上記の部分集団の被験者数は白人に比べて少ないことから、部分集団を白人及び非白人として有害事象の解析を実施した。有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、人種部分集団において類似しており、個々の有害事象の投与群間の差に一定の傾向は認められなかった。有害事象は、デノスマブ・白人群 95.9%、ゾレドロン酸・白人群 96.7%、デノスマブ・非白人群 98.2%、ゾレドロン酸・非白人群 97.2%であり、重篤な有害事象は、デノスマブ・白人群 56.5%、ゾレドロン酸・白人群 57.2%、デノスマブ・非白人群 55.1%、ゾレドロン酸・非白人群 56.6%であった（表 IAS6-21.500 及び表 IAS6-21.501）。白人の部分集団において、投与群間で5%以上の差が認められた有害事象は、発熱 pyrexia（デノスマブ群 13.4%、ゾレドロン酸群 18.4%）のみであった（表 IAS6-21.500）。非白人の部分集団において、投与群間で5%以上の差が認められた有害事象は、貧血 anemia（19.9%、27.4%）、呼吸困難 dyspnea（22.4%、16.2%）、関節痛 arthralgia（22.4%、27.4%）、骨痛 bone pain（14.2%、20.1%）、発熱 pyrexia（19.9%、27.0%）、及び筋肉痛 myalgia（5.5%、10.8%）であった（表 IAS6-21.500）。白人及び非白人の部分集団解析では、投与群間で5%以上の差が認められた重篤な有害事象はなかった（表 IAS6-21.501）。

さらに、日本人被験者を対象に、有効性、用量設定、薬物動態、及び安全性・忍容性を評価するため、進行がん患者を対象とした試験（試験 20040176）を日本で実施した。試験 20040176 では、骨転移を有する日本人乳癌患者に対するデノスマブ（3つの固定用量を単回又は反復皮下投与、最高用量 180 mg Q4W）の良好な忍容性が示された。この試験結果の要約はモジュール 2.7.2 に示す。試験 20040176 治験総括報告書はモジュール 5 に添付する。

もう1つの試験（試験 20050172、本承認申請には含まれていない）では、日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象に、デノスマブ 14 mg、60 mg、又は 100 mg を Q6M で皮下投与したときの効果をプラセボと 12 ヶ月間（つまり 2 回投与）比較した。日本人閉経後骨粗鬆症患者に対するデノスマブの良好な忍容性を示した本試験結果は、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 5.1.1.1 項に要約している。

体重別（70 kg 未満又は 70 kg 以上）の有害事象及び重篤な有害事象を表 IAS6-23.1 及び表 IAS6-23.2 に示す。有害事象の発現率は体重間及び投与群間で一貫していた。体重の部分集団及び投与群において、個々の有害事象（基本語）の発現率に 5%以上の差が認められたのは発熱 pyrexia のみであり、いずれの体重部分集団においてもゾレドロン酸群で高かった（70 kg 未満 [デノスマブ群 15.6%、ゾレドロン酸群 21.3%]、70 kg 以上 [13.5%、18.7%]）。体重の部分集団間において、重篤な有害事象の発現率は類似していた（表 IAS6-23.2）。個々の重篤な有害事象で、体重間又は投与群間の発現率に 5%以上の差が認められた事象はなかった。

前述したとおり、乳癌患者を対象とした試験 20050136、固形癌及び多発性骨髄腫患者を対象とした試験 20050244、及びホルモン不応性（去勢抵抗性）の前立腺癌患者を対象とした試験 20050103 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率を第 2 項に示した。これらのデータにおいて、有害事象の発現率は、試験間及びそれぞれの試験の主な癌種で概ね類似していた。さ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

らに、癌種別（乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、及びその他の固形癌）部分集団の有害事象及び重篤な有害事象を表 IAS6-26.1.1 及び表 IAS6-26.1.2 に示す（事前に規定した癌種別部分集団解析に対する変更内容は第 1.1.2 項を参照）。Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set 全体に占める多発性骨髄腫の被験者の割合は 3%であり、この癌種での結果の解釈には限界がある。

有害事象の発現率は、概ね癌種間及び投与群間で類似していた（乳癌[デノスマブ群 95.8%、ゾレドロン酸群 97.2%]、前立腺癌 [両群とも 97.1%]、多発性骨髄腫 [97.7%、98.9%]、その他の固形癌 [95.6%、95.5%]）（表 IAS6-26.1.1）。重篤な有害事象の発現率は、その他の癌種で最も高く（デノスマブ群 63.4%、ゾレドロン酸群 67.9%）、続いて前立腺癌（63.0%、60.1%）、多発性骨髄腫（58.1%、51.1%）、乳癌（44.4%、46.5%）の順であった（表 IAS6-26.1.2）。癌種別の全生存期間については、第 2.1.2 項に示した。

また、試験 20050136 の日本人被験者においても、部分集団解析を行った。年齢部分集団（65 歳未満又は 65 歳以上）ごとの有害事象及び重篤な有害事象を表 1J-6.20.1 及び表 1J-6.20.2 に示す。デノスマブ群における年齢部分集団間で 10%以上かつ投与群間（65 歳未満又は 65 歳以上）で 10%以上の発現率の差が認められた有害事象（デノスマブ・65 歳未満、ゾレドロン酸・65 歳未満 vs デノスマブ・65 歳以上、ゾレドロン酸・65 歳以上）は、疲労 fatigue（68.8%、83.7% vs 52.4%、66.7%）、食欲不振 anorexia（52.1%、67.3% vs 38.1%、27.8%）、脱毛症 alopecia（52.1%、57.1% vs 14.3%、33.3%）、口内炎 stomatitis（47.9%、30.6% vs 14.3%、38.9%）、頭痛 headache（29.2%、34.7% vs 9.5%、27.8%）、不眠症 insomnia（27.1%、32.7% vs 14.3%、33.3%）、発疹 rash（27.1%、38.8% vs 9.5%、27.8%）、歯痛 toothache（16.7%、6.1% vs 4.8%、5.6%）、咳嗽 cough（14.6%、26.5% vs 0%、16.7%）、筋肉痛 myalgia（14.6%、26.5% vs 0%、16.7%）、及び膀胱炎 cystitis（10.4%、4.1% vs 0%、22.2%）であった。これらについて、特定の傾向は認められず、年齢の違いによってデノスマブの安全性プロファイルは異ならないと考えられた。

試験 20050136 の日本人被験者での体重部分集団（55 kg 未満又は 55 kg 以上）ごとの有害事象及び重篤な有害事象を表 14J-6.2.24 及び表 14J-6.2.25 に示す。デノスマブ群における体重部分集団間（55 kg 未満又は 55 kg 以上）で 10%以上かつ投与群間で 10%以上の発現率の差が認められた有害事象（デノスマブ群・55 kg 未満、ゾレドロン酸群・55 kg 未満 vs デノスマブ群・55 kg 以上、ゾレドロン酸群・55 kg 以上）は、疲労 fatigue（75.0%、80.0% vs 54.1%、78.1%）、関節痛 arthralgia（31.3%、45.7% vs 18.9%、37.5%）、そう痒症 pruritus（18.8%、28.6% vs 29.7%、9.4%）、頭痛 headache（31.3%、45.7% vs 16.2%、18.8%）、肝機能異常 hepatic function abnormal（15.6%、11.4% vs 29.7%、9.4%）、発疹 rash（12.5%、40.0% vs 29.7%、31.3%）、末梢性浮腫 oedema peripheral（6.3%、22.9% vs 24.3%、18.8%）、四肢痛 pain in extremity（3.1%、28.6% vs 21.6%、15.6%）、歯痛 toothache（18.8%、8.6% vs 8.1%、3.1%）、及び筋骨格系胸痛 musculoskeletal chest pain（0%、14.3% vs 18.9%、6.3%）であった。これらについて、特定の傾向は認められず、体重の違いによってデノスマブの安全性プロファイルは異ならないと考えられた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

以上より、有害事象及び重篤な有害事象に関するデノスマブとゾレドロン酸の比較結果は、本承認申請の解析のためにあらかじめ特定した人口統計学的部分集団及び疾患関連部分集団において一貫していることが示された。

### 5.1.2 腎機能障害患者での安全性解析

健康被験者及び腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (20040245) を実施し、デノスマブの薬物動態、安全性、及び忍容性を検討した。試験 20040245 における安全性の結果を以下に要約する。本試験の要約はモジュール 2.7.2 に示し、治験総括報告書はモジュール 5 に添付した。さらに、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set における腎毒性と関連する可能性のある有害事象、血清クレアチニン、及びクレアチニンクリアランスの結果を、それぞれ第 2.1.5.2 項、第 3.3 項、及び第 3.4 項にまとめた。

デノスマブは、その作用機序 (骨吸収の抑制) から、血清カルシウム値を低下させる可能性がある。これは、特に腎機能障害患者にとって重要である。腎機能の低下は低カルシウム血症と関連しており、これは、25-ヒドロキシビタミン D から活性型である 1,25-ジヒドロキシビタミン D (カルシトリオール) への変換の減少が一因とされている。この変換が減少することにより、カルシウムの消化管吸収が減少し、また、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) による骨からのカルシウム流出に対して抵抗性を示す。

また、ゾレドロン酸の投与は腎毒性の発現と関連していることから、MedDRA 基本語 (バージョン 12.1) を特定し集計することにより、腎毒性と関連する可能性のある有害事象の解析を実施した (この集計に使用した MedDRA 基本語の一覧を付録 D に示す)。これらの事象についてはベースラインのクレアチンクリアランス別でも解析し、第 2.1.5.2 項に要約した。

### 20040245 試験の安全性の結果

試験 20040245 では、腎機能障害患者を対象にデノスマブ (60 mg) の薬物動態、安全性、及び忍容性を評価した。治験実施計画書にて、臨床的に意味のある低カルシウム血症を、アルブミン補正血清カルシウム濃度 7.5 mg/dL 未満 (1.9 mmol/L 未満) 又は症候性の低カルシウム血症と定義した。臨床的に意味のある低カルシウム血症は、試験に組み入れられた最初の 19 名の被験者のうち 3 名 (軽度腎機能障害 1 名、重度腎機能障害 2 名) で認められた。3 件中 2 件が重篤な有害事象として報告され、両被験者 (被験者 \*\*\*\*\*0002\* 及び \*\*\*\*\*0003\*) ともグルコン酸カルシウムの静脈内投与を受けた。重要な点として、臨床的に意味のある低カルシウム血症が発現した 3 名の被験者はいずれもカルシウム及びビタミン D の補充を受けておらず、3 名中 2 名は重度の腎機能障害及び続発性の副甲状腺機能亢進症を合併していた。これらの事象の発現後、米国食品医薬品局 (FDA) との協議を経て、腎機能障害を有する被験者での低カルシウム血症発現の可能性を最小限に抑えるため、治験実施計画書を修正した。修正した治験実施計画書の下では、腎機能が正常な被験者、あるいは軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する被験者のいずれにおいても、治験実施計画書で定義した臨床的に意味のある低カルシウム血症 (血清カルシウム濃度 <7.5 mg/dL [ $<1.9$  mmol/L]) 又は症候性の低

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

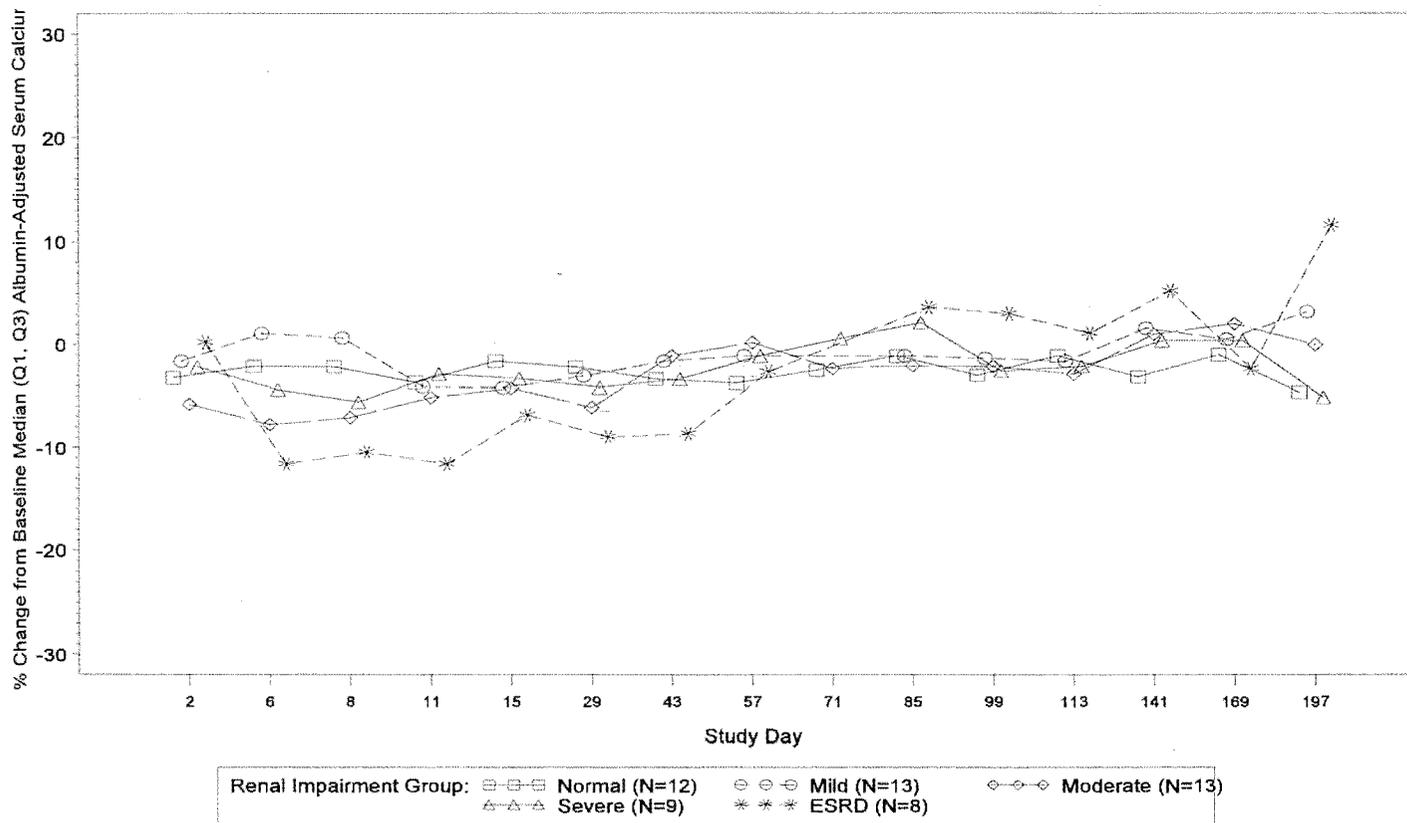
カルシウム血症)は認められなかった。修正した治験実施計画書の下で組み入れられた透析を受けている末期腎疾患患者 2 名に、無症候性のアルブミン補正血清カルシウム濃度 7.5 mg/dL 未満への低下が認められた(被験者\*\*\*\*\*0004\* は投与 8 日目に 7.28 mg/dL [1.82 mmol/L]、被験者\*\*\*\*\*0005\* は投与 43 日目に 7.36 mg/dL [1.84 mmol/L]) (試験 20040245 一覧表 9.1)。しかし、両被験者ともカルシウムの補充を遵守しておらず、断続的な低カルシウム血症の既往があった(試験 20040245 第 11.8.1 項及び一覧表 4)。いずれの被験者においてもカルシウム値の低下と関連した有害事象の発現はなかった。各腎機能群におけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の中央値 (Q1, Q3) のベースラインからの変化率を図 5-1 に、アルブミン補正血清カルシウム濃度の中央値 (Q1, Q3) のベースラインからの変化量を図 5-2 に示す。

本試験の被験者集団で、デノスマブ投与と腎機能障害との関連を示す安全性上の重要な所見は認められず、また、本試験で認められた有害事象の発現率及び種類は 60 mg の用量を使用した他の臨床試験で発現したものと同様であった。デノスマブの骨吸収抑制作用から予想されたアルブミン補正血清カルシウム、リン、及び総アルカリホスファターゼの低下、並びに血清インタクト副甲状腺ホルモン (intact parathyroid hormone: iPTH) の上昇 (代償性反応) を除き、血液生化学検査、血液学的検査、又は尿検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。安全性の結果に加え、本試験では腎機能障害がデノスマブの薬物動態に影響しないことが示された。

全体を通じ、本試験の結果から、腎機能障害患者への投与にあたり、デノスマブの用量調節を行う必要はないことが示された。本試験において、重度腎機能障害及び末期腎疾患患者では、軽度又は中等度腎機能障害患者や腎機能正常被験者に比べ、低カルシウム血症を発現する可能性が高いことが示唆された。この所見は、重度慢性腎疾患又は末期腎疾患患者は尿からのカルシウムの再吸収及び胃腸管でのカルシウムの吸収が損なわれており、そのためカルシウムの提供源として骨により強く依存していることによる可能性が高い。したがって、これらの被験者は骨吸収抑制薬による治療中、血清カルシウムの低下による影響を受けやすい可能性がある。そのため、重度腎機能障害又は末期腎疾患患者にデノスマブを投与する際は、カルシウム及びビタミン D を十分かつ確実に補充することが重要である。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



ESRD=End-stage renal disease.

Baseline is defined as the latest non-missing value prior to the first dose of study drug.

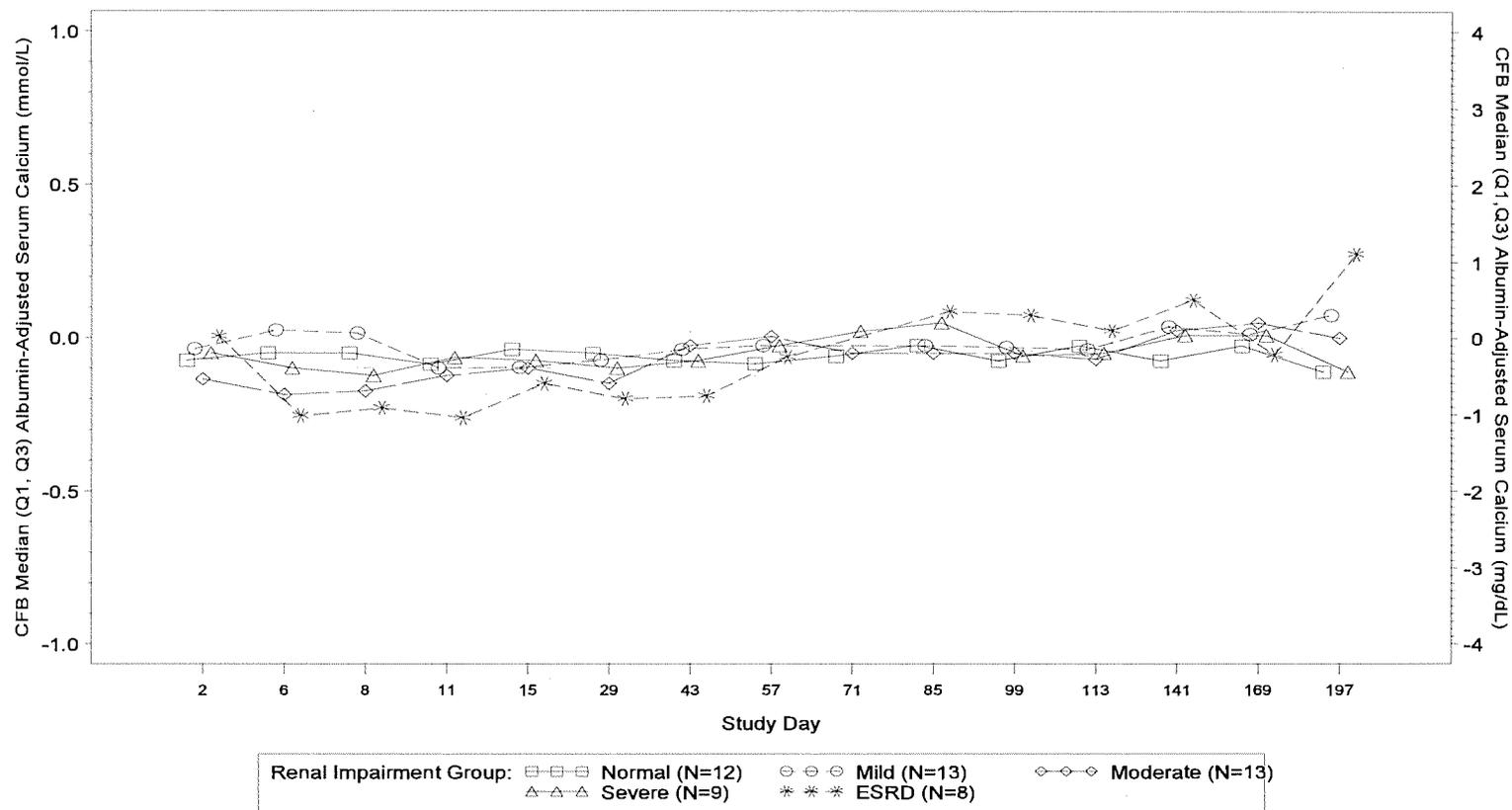
Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.



図 5-1 アルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）の推移（ベースラインの腎機能別）  
 (Study 20040245)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ



CFB=Change from Baseline. ESRD=End-stage renal disease.  
 Baseline is defined as the latest non-missing value prior to the first dose of study drug.  
 Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.

図 5-2 アルブミン補正カルシウム値の変化量（中央値 [Q1, Q3]）の推移（ベースラインの腎機能別）  
 (Study 20040245)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 5.1.3 デノスマブの用量選択の評価

3つのピボタル第III相試験のデノスマブの用法・用量は、進行がん患者を対象とした第I相及び第II相試験で得られた安全性、薬物動態、及び薬力学データに基づいて選択した。用法・用量は、幅広い進行がん患者において骨吸収の最大抑制効果が得られる被験者の割合が最も多いこと、投与期間全体を通じて骨吸収の最大抑制効果が得られること、及び良好な安全性プロファイルを示すこと、を意図して選択した。デノスマブ 120 mg を Q4W 皮下投与する用法・用量での血清デノスマブ濃度は、投与被験者の大多数で良好な安全性プロファイルを示し、次回投与まで骨代謝の最大抑制を維持した (uNTX/Cr に基づく)。このように、本用法・用量は、進行がん患者に対するデノスマブの投与方法として妥当である。また、本承認申請で要約した3つのピボタル第III相試験の安全性の結果から、120 mg Q4W の用量選択は妥当であったと考えられる。用量設定の根拠の詳細は、モジュール 2.7.3 第4項に示す。

モジュール 2.7.2 に示したように日本人と非日本人の薬物動態及び薬力学データに大きな違いは認められず、モジュール 2.7.3 に示したように試験 20050136 に参加した日本人被験者集団に対するデノスマブの有効性は本試験全体の成績と類似していた。さらに、本モジュールに示したように、試験 20050136 に参加した日本人被験者集団に対するデノスマブの安全性プロファイルは本試験全体の成績と類似していたことから、日本人においても 120 mg Q4W 皮下投与が臨床推奨用量として妥当であると考えられる。

#### 5.1.4 その他の疾患でのデノスマブの安全性

##### 5.1.4.1 閉経後骨粗鬆症患者

閉経後骨粗鬆症患者におけるデノスマブの安全性は、骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 に要約している。この被験者集団における安全性プロファイルを以下に示す。骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 完成以降に実施された重要な解析結果も含めて、より詳細な情報を示す。

デノスマブ、プラセボ、又は実対照薬を投与された低骨密度又は骨粗鬆症の女性約 10000 名のデータを示した。安全性の評価は 2 つの主要なプラセボ対照第 III 相試験を中心に行った。2 つのプラセボ対照第 III 相試験とは、閉経後骨粗鬆症女性に対する 3 年間の曝露データを示した試験 20030216 (n = 7762)、及び閉経後低骨密度女性に対する 2 年間の曝露データを示した試験 20040132 (n = 329) である。これらの試験で、デノスマブの忍容性は概ね良好であり、有害事象の多くは軽度から中等度で、デノスマブ群とプラセボ群の間で全体的に有害事象発現率は類似していた。有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群の間で類似しており、治験薬との関連性がある治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。デノスマブ投与による血清カルシウムの低下は軽度で (すなわち、ベースラインからの血清カルシウムの低下は 3%以下)、一過性であり、臨床的に意味のあるものではなかった。血清カルシウムが 7.5 mg/dL 以下へ低下した被験者の割合は、いずれの投与群においても 0.04%であった。ECG、心血管系の有

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

害事象及び重篤な有害事象、すべての重篤な心血管系有害事象の外部専門医による判定、並びに側面脊椎X線を使用した大動脈石灰化サブスタディーを含む心血管系データを検討した結果、デノスマブ投与による心血管系のリスクは認められなかった。試験 20030216 において、湿疹の有害事象は、デノスマブ群 (3.0%) により多く発現した。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした承認申請時は、独立判定委員会により ONJ と判定された事象は認められなかった。骨量減少に関する製造販売承認申請 (2010 年 2 月) の後、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験 20060289 (試験 20030216 の延長試験、長期投与、非盲検) において、独立判定委員会により ONJ と判定された事象が認められた。

骨折の遷延治癒の発現率は低く、投与群間で類似していた。投与 6 年目まで、非定型骨折は認められていない。デノスマブにより過敏症又は過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は増加しなかった。

閉経後骨粗鬆症患者における感染症の有害事象 (非重篤及び重篤な有害事象の合計) は、デノスマブ群で 53.2%、プラセボ群で 54.7% であった。重篤な感染症の発現率は、デノスマブ群で 4.1%、プラセボ群で 3.3% であった。治験薬の投与中止に至った感染症についても、投与群間で類似していた (閉経後骨粗鬆症: デノスマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%)。死に至った感染症についても、Primary PMO Safty Analysis Set の投与群間で類似していた (デノスマブ群 0.1%、プラセボ群 0.1%)。重篤な有害事象として報告された感染症の発現率に認められた数値上の差 (デノスマブ群 4.1%、プラセボ群 3.3%) は、主に蜂巣炎/丹毒、憩室炎、及び膀胱炎/尿路感染症によるものであった。結核及び侵襲性真菌症を含む、日和見感染の可能性のある重篤な有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で類似していた (デノスマブ群、プラセボ群とも 0.1%)。憩室炎及び基本語で憩室炎の合併症として分類された事象の重篤な有害事象報告書について、個々の被験者ごとに詳細に検討した結果、全体として、これらの事象の発現は投与群間で比較的類似していると考えられた。個々の尿路感染症に数値上の差が認められたが、尿路に関係する重篤な感染症の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群で類似していた (デノスマブ群 0.7%、プラセボ群 0.5%)。

皮膚感染症については、投与群間で差は認められなかった (デノスマブ群 1.5%、プラセボ群 1.2%)。重篤な皮膚感染症の発現率は低かったが、閉経後骨粗鬆症を対象とした試験 (20030216 及び 20040132 の合計) では、主に蜂巣炎について、投与群間で差が認められた (デノスマブ群 0.4%、プラセボ群 0.1%)。重篤な有害事象として報告された皮膚感染症は、大半が局所的な下肢の蜂巣炎であった。これらの事象が認められた被験者には、概して蜂巣炎に対する既存のリスク因子が存在していた。投与期間又は最終投与からの時間と有害事象の発現に一定の関係は認められなかった。治療には通常、短期入院及び 1 コースの抗生物質投与が行われた。

閉経後骨粗鬆症患者での悪性腫瘍の発現率に、投与群間で差は認められなかった (試験 20030216) (デノスマブ群 4.8%、プラセボ群 4.3%)。最も発現率の高い悪性腫瘍は乳癌であった (デノスマブ群 0.8%、プラセボ群 0.6%)。乳癌の既往歴がない被験者のうち、デノスマブ群の 28 名 (0.9%) 及びプラセボ群の 26 名 (0.7%) が試験中、新規の乳癌と診断された。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

両投与群の乳癌の発現率は、同年齢の女性の標準的な乳癌発現率から予測した発現率より低かった。新規の乳癌と診断された被験者の臨床病期、リンパ節転移の数、又はホルモン受容体の状態といった主要な癌の特性には、デノスマブ群とプラセボ群の間で差は認められなかった。このように、新規の乳癌と診断された被験者の頻度に、投与群間で差は認められず、また、診断時の癌の臨床状態は各投与群間で同様であった。乳癌の診断と関連した試験の中止又は治験薬の投与中止は、プラセボ群に比べデノスマブ群で0.2%高かった。この差は、試験開始後1ヵ月以内に新規乳癌と診断された被験者の脱落率の差又は診断時に比較的乳癌が進行していた被験者の脱落率の差が一因であった。デノスマブ群の被験者6名(0.2%)及びプラセボ群の被験者2名(0.1%)で試験中に乳癌再発が認められた。恐らく集中的な抗癌治療及び注意深いモニタリングが必要なことから、これら乳癌再発のほとんど(8件中6件)が中止となった。

閉経後骨粗鬆症女性に対するデノスマブの包括的な安全性の要約は、申請資料中の骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4を参照のこと。

### 5.1.4.2 ホルモン抑制療法による骨量減少患者

ホルモン抑制療法による骨量減少患者に対するデノスマブの安全性は、申請資料中の骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール2.7.4に要約している。

前立腺癌又は乳癌に対するホルモン抑制療法を受けていた約1700名の男性及び女性被験者のデータを示した。安全性の評価は2つの主要なプラセボ対照第III相試験を中心に行った。2つのプラセボ対照第III相試験は、乳癌に対してアロマターゼ阻害剤による治療を受けていた女性を対象に2年間の曝露データを示した試験20040135(n=249)、及び前立腺癌に対してADTを受けていた男性を対象に3年間の曝露データを示した試験20040138(n=1456)である。これらの試験で、デノスマブの忍容性は概ね良好で、有害事象プロファイルは上記の閉経後骨粗鬆症被験者集団と一致していた(第5.1.4.1項)。ホルモン抑制療法による骨量減少患者を対象とした承認申請時は、独立判定委員会によりONJと判定された事象は認められなかった。

注目すべき点として、湿疹の発現率は、試験20030216の被験者ではデノスマブ群の方がプラセボ群より高かったが(それぞれ3.0%及び1.7%)、悪性腫瘍に対するホルモン抑制療法を受けていた被験者では差は認められなかった(デノスマブ群1.2%、プラセボ群1.4%)。第2.1.4.7項で述べたように、前立腺癌に対するADTを受けていた男性を対象とした試験20040138では、白内障の有害事象(基本語の白内障)がデノスマブ群(4.7%)でプラセボ群(1.2%)より多く発現した(骨量減少に関する製造販売承認申請時のIAS表SH-6.2.15)。この投与群間の差は他のデノスマブの臨床試験では認められていない。

なお、ホルモン抑制療法による骨量減少患者を対象とした試験の被験者には基礎疾患として癌があることから、これらの試験では病勢の進行に対する評価を追加して実施した。これらの評価から、ホルモン抑制療法中の前立腺癌集団(試験20040138)及びホルモン抑制療法中の乳癌集団(試験20040135)において、デノスマブの投与により新規の悪性腫瘍が発現す

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

るリスク又は既存の悪性腫瘍が増悪するリスクの上昇は認められなかった。試験 20040138 では、MedDRA 器官別大分類「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）」に該当する有害事象の発現率が、デノスマブ群（16.3%）でプラセボ群（11.9%）に比べて高かった。この器官別大分類の中で、新規原発性悪性腫瘍の発現率は概ね類似しており（デノスマブ群 5.1%、プラセボ群 4.6%）、デノスマブ群に特定の癌種の発現は認められず、また、新規の悪性腫瘍の発現率はこの被験者集団で予想される範囲内であった（National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results [NCI SEER] による、前立腺癌患者で観察された二次性悪性腫瘍の推定発現率に基づく）。良性の非侵襲性新生物の発現率は、デノスマブ群で 30 名（4.1%）、プラセボ群で 19 名（2.6%）であった。良性新生物の約 40%は基底細胞癌であった（デノスマブ群 13 名 [1.8%]、プラセボ群 7 名 [1.0%]）。基底細胞癌は主に日光の曝露と関連しており、侵襲性ではない。

前立腺癌の病勢の進行の評価は、PSA、骨シンチグラフィ、及び全生存期間という 3 つの客観的な指標を用いて実施し、その結果、基礎疾患である前立腺癌に対して、デノスマブによる病勢の進行は認められなかった。事前に規定した PSA の顕著な増加（最下値から 50%以上の増加かつ絶対値 5.0 ng/mL 以上と定義）が認められた被験者の割合の解析（生化学的な病勢の進行の発現率）では、投与群間に差は認められなかった（デノスマブ群 13.6%、プラセボ群 13.0%）。基礎疾患の前立腺癌と関連があると判定された有害事象の発現率は、デノスマブ群で 7.8%（57/731）、プラセボ群で 5.0%（36/725）であった。いずれの投与群においても、前立腺癌の増悪を示唆する有害事象が認められた被験者の約 3 分の 1 で、PSA の増加（最下値から 50%以上の PSA 増加かつ絶対値 2.0 ng/mL 以上と定義）は認められなかった。PSA による裏付けがないことから、これらの有害事象は基礎疾患の癌の病勢の進行を反映していない可能性があり、また、有害事象報告を用いて実際の前立腺癌の病勢の進行を把握することに対する限界が示唆された。骨シンチグラフィによる評価では、骨における病勢の進行は投与群間で同程度であった。最後に、前立腺癌の病勢の進行について、ベースラインのリスク因子で調整した全生存期間解析を実施した。3 年目の全生存率は両投与群とも 94.1% で、ハザード比は 0.99（95% CI : 0.65, 1.52、 $p = 0.9749$ ）であり、デノスマブは生存期間に対して影響がないことが示された。

試験 20040135（非転移性乳癌、 $n = 249$ ）については、全生存期間を除き、癌の病勢の進行に関してあらかじめ規定した解析を行うデザインではなかった。しかし、試験期間中、乳癌の有害事象に差は無く、デノスマブ群では 4 件（3%）の乳癌の病勢の進行が、プラセボ群では 3 件（3%）の乳癌の病勢の進行が認められた。両投与群とも基礎疾患の乳癌による死亡は 1 件であった。このように、試験 20040135 の結果、二次性悪性腫瘍の増加及び基礎疾患である乳癌の病勢の進行とデノスマブとの関連性は示されなかった。したがって、これらホルモン抑制療法中の被験者集団から得られた結果より、デノスマブによって新たな悪性腫瘍が発現するリスク及び基礎疾患である悪性腫瘍の病勢が進行するリスクの上昇は認められなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 5.1.4.3 多発性骨髄腫患者

試験 20050134 は、前治療を受けている再発性 (n = 53) 又はプラト一期 (n = 43) の骨髄腫患者を対象に、デノスマブを投与する (120 mg を 1、8、15、及び 29 日目、29 日目以降は Q4W で皮下投与)、第 II 相、非盲検、非比較、2 コホート、プルーフ・オブ・コンセプト試験である (20●●年●月●日現在継続中)。主解析は、最後に組み入れられた被験者にデノスマブの投与を開始してから 168 日後 (つまり、全被験者が 1 サイクル 28 日間の治療を少なくとも 6 回受けるのと同様の期間、範囲 = 1~20 サイクル) に実施した。ここでは解析結果を簡略にまとめ、試験結果の概要は本資料の付録 C 及びモジュール 5 試験 20050134 の治験総括報告書に示す。再発性群の被験者の 21%、プラト一期群の被験者の 46% で病勢が安定していたにもかかわらず、M たん白が完全奏効、部分奏効、又は最小奏効の範囲まで減少した被験者は認められなかった。デノスマブは両群で血清中 C-テロペプチド-I (C-telopeptide-1: CTX1) 及び骨型アルカリホスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase: BSAP) を抑制した。再発性群では、データカットオフまでの約 17 ヶ月を超える試験期間において、11 名 (21%) の被験者は病勢が安定しており、42 名 (79%) の被験者は病勢が進行した。病勢の進行までの期間の中央値は 2.7 ヶ月であった。病勢が進行した 42 名の被験者において、無増悪生存期間の中央値 (95%CI) は、2.7 (2.53, 3.48) ヶ月であった。

デノスマブ投与スケジュール及び投与量の忍容性は、両群ともに良好であった。再発性群の被験者で比較的良好に見られた有害事象 (発現率 10%以上) は、貧血 anemia (19%)、上気道感染 upper respiratory tract infection (17%)、疲労 fatigue (15%)、関節痛 arthralgia、背部痛 back pain、下痢 diarrhoea、及び呼吸困難 dyspnea (各 13%)、及び悪心 nausea (11%) であった。プラト一期群の被験者で比較的良好に見られた有害事象 (発現率 10%以上) は、上気道感染 upper respiratory tract infection (29%)、疲労 fatigue 及び頭痛 headache (各 19%)、四肢痛 pain in extremity (17%)、下痢 diarrhoea (14%)、末梢性浮腫 peripheral edema (12%)、並びに不安 anxiety、背部痛 back pain、骨痛 bone pain、便秘 constipation、咳嗽 cough、筋痙縮 muscle spasms、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、悪心 nausea、及び咽喉頭疼痛 pharyngolaryngeal pain (各 10%) であった。5 名 (5%) の被験者が試験期間中に死亡した。死亡のうち、2 名は多発性骨髄腫の悪化 worsening of multiple myeloma、1 名は大葉性肺炎 lobar pneumonia、1 名は肺炎 pneumonia、1 名は病勢の進行による腎不全 renal failure、うっ血性心不全 congestive heart failure、及び低血圧 hypotension によるものと判断され、治験薬との関連性は治験責任医師及び分担医師により否定された。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は、再発性群の被験者の 38%、プラト一期群の被験者の 45% に認められた。試験期間を通じ、ベースライン以降のアルブミン補正血清カルシウム値の中央値は 9.30~10.90 mg/dL (2.33~2.72 mmol/L) であった。ONJ は、過去にゾレドロン酸の投与があり、化学療法、放射線療法、複数回の歯の修復、脊椎圧迫骨折、椎体形成術、及び自家幹細胞移植の既往歴がある 1 名の被験者 (\*\*\*\*\*0037\*) に認められた。治験責任医師及び分担医師はデノスマブと因果関係はほとんど関連なしと判定した。

さらに、Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set では、多発性骨髄腫患者は試験

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

20050244 に含まれている。多発性骨髄腫の部分集団を含む安全性の部分集団解析の結果は、第 5.1.1 項に示した。

#### 5.1.4.4 巨細胞腫患者

試験 20040215 は、再発又は切除不能な巨細胞腫患者 (n=37) を対象に、デノスマブを 120 mg Q4W で皮下投与する、第 II 相、単一群、非盲検試験である (20●●年●月●日現在継続中)。ここでは治療期の主要解析の結果を簡略にまとめる。結果は本モジュールの付録 C でも要約しており、試験 20040215 治験総括報告書はモジュール 5 に添付した。

主解析では、35 名の被験者が有効性の解析に含まれ、そのうち 86% (95% CI: 69.7, 95.2) で、治験実施計画書で定義した治療反応が認められた。X 線写真の計測による標的病巣の最長径の変化は主要評価項目の解析結果と概ね一致していた。反応が認められた被験者の割合は、年齢又はビスフォスフォネート使用経験の有無によって影響を受けなかった。uNTX/Cr 及び血清中 CTX1 は、第 5 週以降一貫して抑制された (ベースラインの約 80%)。その他の骨代謝マーカー (BSAP、オステオカルシン、及び酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b [tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRAP-5b]) もベースラインから低下し、試験期間を通じてベースライン値よりも低値を示した。デノスマブ投与により、骨の石灰化の増加、病変部の骨修復など、臨床上的有益性が示された。

本試験の被験者集団でのデノスマブの忍容性は良好であった。比較的好く見られた有害事象は、四肢痛 pain extremity (19%)、背部痛 back pain (11%)、及び頭痛 headache (11%) であった。2 名の被験者 (5%) にグレード 1 の低カルシウム血症が認められた。いずれも治験責任医師及び分担医師によって治験薬との因果関係があり、非重篤と判定された。データカットオフ日現在、ONJ 及び新規原発性悪性腫瘍は報告されていない。主要解析のデータカットオフ日以降に、本試験での ONJ の発現が報告された (社内資料)。感染症 (器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる事象) は 11 名 (30%) に認められたが、治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。

1 名の被験者でアルブミン補正血清カルシウム濃度が 1.9 mmol/L を示し、これは低カルシウム血症の有害事象としても報告されているが、本事象と他の有害事象との関連は認められなかった。本被験者以外にアルブミン補正血清カルシウム濃度が 2.0 mmol/L 未満となった被験者はいなかった。

#### 5.1.4.5 ホルモン不応性 (去勢抵抗性) の前立腺癌患者

試験 20050147 は、ホルモン不応性 (去勢抵抗性) の前立腺癌男性を対象に、無骨転移生存期間の延長に対するデノスマブ 120 mg Q4W の効果を評価する、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験のデータは 20●●年●月●日現在盲検下にある。20●●年●月●日時点の、盲検下での被験者背景及び重篤な有害事象を要約した試験 20050147 治験総括報告書 (中間) はモジュール 5 に添付しており、試験の概要は本モジュールの付録 C に添付した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 5.1.4.6 関節リウマチ患者

関節リウマチ患者に対するデノスマブの安全性は、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 5.1.4.1 項に要約した。関節リウマチ患者を対象にデノスマブを評価した試験 20040144 は、メトトレキサートの投与量が固定されている軽度から中等度の活動性の関節リウマチ患者を対象に、デノスマブの 60 mg 及び 180 mg の Q6M 皮下投与を評価する、第 II 相プラセボ対照試験である。この試験では 12 ヶ月間の投与期間（つまり治験薬 2 回投与）とそれに続く 12 ヶ月間の安全性追跡調査期間を設定した。本試験の 218 名の被験者に 1 回以上の治験薬が投与され（デノスマブ群 143 名 [66%]、プラセボ群 75 名 [34%]）、そのうち 204 名（94%）に 2 回の治験薬が投与された。

有害事象、治験薬との関連性がある有害事象、重篤な有害事象（感染症及び新生物に関連する事象を含む）、又は 12 ヶ月間の投与期間中に中止に至った有害事象の発現率に、デノスマブ群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。試験期間中、死に至った有害事象は認められなかった。MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は、デノスマブ群 50%、プラセボ群 49%で認められた。デノスマブの投与は、C 反応性たん白（C-reactive protein: CRP）に影響を与えず、ベースラインの CRP 濃度が最も高い被験者においても、3、6、又は 12 ヶ月時点におけるベースラインからの変化について、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった（社内資料）。臨床的に意味のある QT の異常は観察されなかった。

## 5.2 外因性要因

この項では、有害事象及び重篤な有害事象を実施地域別（第 5.2.1 項）及びデノスマブ製造施設別（第 5.2.2 項）に要約する。

### 5.2.1 実施地域別の安全性評価

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set について、有害事象及び重篤な有害事象の実施地域別（北米、中南米、欧州、その他）の部分集団解析を実施した（表 IAS6-22.1 及び表 IAS6-22.2）。有害事象の発現率に、実施地域間及び投与群間で大きな差は認められなかった（表 IAS6-22.1）。いくつかの有害事象の発現率に、数値上の差が認められた。例えば、疲労 fatigue は北米の両投与群の被験者で比較的多かった（デノスマブ群 50.5%、ゾレドロン酸群 51.5%）（他の実施地域の範囲: 9.4%~43.3%）。しかし、数値上の差に明らかな一定の傾向は認められなかった。実施地域間では個々の有害事象の発現率に差が認められたものの、投与群間の個々の有害事象の発現率は類似していた（ほぼすべての有害事象及び実施地域で、その差は 5%未満）。投与群間で有害事象の発現率に 5%以上の差が認められたのは、いずれも一地域のみであったことから、部分集団の被験者数が少ないことが原因であった可能性が示唆される。

重篤な有害事象の発現率も、概ね実施地域間及び投与群間で類似しており、発現率は欧州におけるデノスマブ群の 50.1%から北米におけるゾレドロン酸群の 60.4%の範囲内であった

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

(表 IAS6-22.2)。重篤な有害事象の基本語の発現率も、概ね部分集団間で類似しており、投与群間の差に一定の傾向は認められなかった。部分集団間の発現率に 5%以上の差が認められた重篤な有害事象は、北米で最も発現率が高かった肺炎 pneumonia (デノスマブ群 9.3%、ゾレドロン酸群 5.3%; その他の実施地域での範囲: 2.1%~4.4%)、北米で最も発現率が高かった悪性新生物進行 malignant neoplasm progression (6.6%、5.5%; その他の実施地域での範囲: 0.4%~4.5%)、中南米で最も発現率が高かった呼吸不全 respiratory failure (9.3%、6.0%; その他の実施地域での範囲: 1.4%~2.5%)、及び北米で最も発現率が高かった脱水 dehydration (7.1%、5.2%; その他の実施国の範囲: 1.0%~5.0%) であった。実施地域の部分集団内で、投与群間に 5%以上の差が認められた重篤な有害事象は無かった。

### 5.2.2 原薬製造施設別の安全性評価

デノスマブの原薬は、遺伝子組み換えしたチャイニーズハムスター卵巣細胞により、[REDACTED]の[REDACTED]工程を用いて製造される。本承認申請に含まれているデノスマブの非臨床試験及び大半の臨床試験は、当初<sup>C所\*</sup>で製造されたデノスマブ原薬を使用した。デノスマブの市販に備えて、臨床試験用デノスマブ原薬の供給に使用していた工程をA所\*及び<sup>B所\*</sup>の両原薬製造施設に技術移転した。本モジュールでは、原薬の製造場所(<sup>C所\*</sup>、A所\*、又は<sup>B所\*</sup>)別の安全性について記述する。3つのピボタル第 III 相試験(20050136、20050244、及び 20050103)で使用した製剤及び本承認申請の対象となる市販用製剤は、70 mg/mL のバイアル製剤(120 mg 投与用としての 1.7 mL 製剤)である。

アムジェン社は、ピボタル第 III 相臨床試験で使用したデノスマブ原薬と製剤及び最終的に市販後の使用を予定している原薬と製剤の同等性/同質性を検討するため、並びに申請する市販用製剤の臨床効果に関する十分なデータを示すため、臨床生物薬剤学試験(健康被験者を対象とした3つの無作為化単回投与並行群間生物学的同等性試験)を実施した。

- A所\* 原薬(A所\*で製造)と<sup>C所\*</sup> 原薬(<sup>C所\*</sup>で製造)(いずれも[REDACTED]mg/mL バイアル製剤)の薬物動態プロファイルを比較した試験 20050227
- <sup>B所\*</sup> 原薬(<sup>B所\*</sup>で製造)と<sup>C所\*</sup> 原薬(<sup>C所\*</sup>で製造)(いずれも[REDACTED]mg/mL バイアル製剤)の薬物動態プロファイルを比較した試験 20060286
- A所\* 原薬 120 mg を単回投与するにあたり、70 mg/mL バイアル製剤 1.7 mL の 1 本投与と、[REDACTED]mg/mL バイアル製剤[REDACTED]mL (70 mg/mL バイアル製剤と同じ原薬を用いて製造)の[REDACTED]本投与の薬物動態プロファイルを比較した試験 20060446 (前立腺癌患者を対象とした試験 20050147 では、[REDACTED]mg/mL バイアル製剤[REDACTED]mL[REDACTED]本を使用して 120 mg 投与するため、同試験を実施した)

これらの生物学的同等性試験の結果から、A所\* 原薬及び<sup>B所\*</sup> 原薬はいずれも<sup>C所\*</sup> 原薬と生物学的に同等であること、並びに 70 mg/mL バイアル製剤 1 本を用いてデノスマブ 120 mg を投与した場合は[REDACTED]mg/mL バイアル製剤[REDACTED]本を用いてデノスマブ 120 mg を投与した場合と生物学的に同等であることが示された。これらの結果はモジュール 5 の治験総括報告書に示した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

第 I 相の生物学的同等性試験に加え、骨量減少患者集団を対象とした第 II 相、第 III 相臨床試験の結果、市販用製造設備 (A所\* 又は B所\*) 又は製剤の違いを問わず、デノスマブの忍容性は概ね良好であり、製造工程の違いにより有害事象発現リスクを上昇させる傾向は認められなかった (潜在的な全身性又は局所的な過敏症、アレルギー反応又は免疫原性など) (骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 第 5.2.4 項)。

Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set を用いて、デノスマブ製造施設別 (C所\*、A所\*、及び C所\* と A所\* の両方) に、有害事象及び重篤な有害事象の解析を実施した (表 IAS6-24.1 及び表 IAS6-24.2)。254 名の被験者に C所\* 原薬のみを、1554 名の被験者に A所\* 原薬のみを、1033 名の被験者に C所\* 原薬と A所\* 原薬の両方を投与した。有害事象の全発現率は、C所\* 原薬のみを投与された被験者で 94.7%、A所\* 原薬のみを投与された被験者で 95.9%、C所\* 原薬と A所\* 原薬の両方を投与された被験者で 95.9%であった (表 IAS6-24.1)。重篤な有害事象は、C所\* 原薬と A所\* 原薬の両方を投与された被験者で 53.0%、A所\* 原薬のみを投与された被験者で 56.0%であった (表 IAS6-24.2)。C所\* 原薬が投与された被験者は少なく (n=254)、A所\* 原薬が使用可能となる以前の組み入れ期間中に、死亡又は試験を中止した。この被験者集団での重篤な有害事象の発現率 (71.3%) は、これらの試験で早期に死亡又は中止した被験者の臨床状態を反映している。過敏症と関連する可能性のある基本語及び器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象 (発疹など) について、製造施設の異なる原薬を投与された被験者間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

その他のデノスマブの製剤評価に関する臨床試験の詳細は、モジュール 2.7.1 に示す。デノスマブの原薬製造工程の開発は、モジュール 3.2.S.2.6 でより詳細に説明する。デノスマブの製剤に関する詳細は、モジュール 3.2.P.2.3 に示す。

## 5.3 薬物相互作用

デノスマブの薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない (モジュール 2.7.2 第 1.3.1 項)。すべてのデノスマブの臨床試験で、がんに対する標準治療を行うことを許容している (Herceptin® [trastuzumab]、Avastin® [bevacizumab] など)。デノスマブは RANKL に特異的なモノクローナル抗体であり、肝臓では代謝されない (例えば、チトクローム P450 [CYP] などにより代謝されない)。CYP の発現調節に対する RANKL の関与は示されておらず、デノスマブが炎症性サイトカインの量や活性に影響を与えるという非臨床及び臨床試験の結果は得られていない。つまり、デノスマブが CYP の発現や活性に対して直接的又は間接的に影響を与える可能性は低い。また、デノスマブと他のモノクローナル抗体 (trastuzumab や bevacizumab など) の併用による薬物相互作用は、抗体医薬の特異性や生体内での高い IgG 異化能を踏まえると考えにくい。したがって、肝機能障害による影響及び薬物相互作用 (CYP 阻害剤などによる) を評価する臨床試験は実施していない。

ビスフォスフォネート静脈内投与からデノスマブ投与に移行した被験者におけるデノスマブの曝露量は、ビスフォスフォネートを投与していなかった被験者と同程度であり、また、これらの被験者での安全性プロファイルは他の臨床試験と一致していた (モジュール 2.7.2

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

第 2.4 項、第 3.4 項)。また、乳癌患者が受ける抗悪性腫瘍薬の併用療法の種類（すなわち、化学療法又はホルモン療法）によってデノスマブの薬物動態及び薬力学は影響を受けなかった（モジュール 2.7.2 第 3.5 項）。

## 5.4 妊娠及び授乳時の使用

RANK/RANKL シグナル伝達系の遺伝子を欠損させたマウス（RANK<sup>-/-</sup>及び RANKL<sup>-/-</sup>）では、妊娠中に小葉腺胞構造が発達せず、乳汁を分泌しなかった（モジュール 2.4 第 2.2 項）。ラット新生仔に OPG を投与した場合、歯の萌出が抑制されたが、OPG 投与を中止することで部分的な可逆性を示した（モジュール 2.4 第 2.2 項）。さらに、OPG を投与したラット新生仔は、骨密度及び骨強度を上昇させたが、骨長及び骨靱性を低下させ、成長板の異常な発達が認められた。骨の成長と成長板の変化は可逆性を示した（モジュール 2.4 第 2.2 項）。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を 4 週間に 1 回皮下投与し、母動物、妊娠、出生前及び出生後の発生に対する影響を評価した結果、死産の増加、出生児の死亡の増加、骨の形態異常、末梢リンパ節の形成不全などの発生異常が認められた（モジュール 2.4 第 4.5 項）。また、親動物の乳腺はほぼ正常に発達していた（モジュール 2.6.6 第 6.3 項）。その他、試験 R-0340（新生仔ラット試験）のデザイン及び結果に関する詳細を含め、雌の受胎能及び生殖発生毒性に関する非臨床評価の包括的な概要についてはモジュール 2.4 に示す。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を 4 週間に 1 回皮下投与した結果、親動物の血清中デノスマブ濃度に対し、乳汁中のデノスマブ濃度は 1%以下であり、デノスマブの乳汁中への移行がわずかであることが確認された（モジュール 2.6.6 第 6.3 項）。

妊婦又は授乳婦を対象としたデノスマブの試験は実施していない。添付文書（案）では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。また、デノスマブがヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、乳児に対するデノスマブの潜在的な副作用のため、授乳の中止又は投与の中止を判断する必要がある。

妊婦を対象としたデノスマブの試験は実施していないが、少数の被験者（n=4）がデノスマブの臨床試験参加中に妊娠した。生物学的同等性試験 20050146 に参加した 2 名の健康被験者（被験者 \*\*\*\*\*0038\* 及び \*\*\*\*\*0039\*）はデノスマブ投与後 6 ヶ月以内に妊娠した。いずれの被験者もデノスマブ 60 mg が単回投与されており、アムジェン社の臨床試験グループ、アムジェン社の安全性調査グループ、並びに治験責任医師、分担医師、及び実施医療機関の職員が妊娠の経過及び転帰の追跡を試みたが、追跡不能となった。3 件目の妊娠は生物学的同等性試験 20050227 で確認されている。被験者 \*\*\*\*\*0040\*（健康な女性被験者）及び \*\*\*\*\*0041\*（彼女の健康な男性パートナー）のそれぞれに対し、デノスマブが単回投与（各 60 mg 及び 78 mg）された。被験者はデノスマブ投与後 3 ヶ月以内に妊娠が確認されたが、外見上健康な子を出産した。4 件目の妊娠は、生物学的同等性試験 20060286 に参加した健康被験者（被験者 \*\*\*\*\*0042\*）で認められた。この妊娠は 60 mg のデノスマブの単回投与後約 2 ヶ月以内に確認され、この被験者は外見上健康な子を出産した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

デノスマブの受胎に対するリスクを評価するための男性を対象とした試験は行われていない。

### 5.5 過量投与

デノスマブ反復投与のトキシコキネティクスは、最高用量 50 mg/kg の月 1 回皮下投与を用いてカニクイザルで 16 ヶ月まで評価されている（モジュール 2.6.4 第 8.2 項）。曝露量は検討用量の範囲では、ほぼ用量に比例して増加し、顕著な蓄積（2 倍超）は認められなかった。デノスマブを 12 ヶ月間投与されたカニクイザルの無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）は皮下投与で 50 mg/kg/月である（モジュール 2.4 第 4.2 項）。この用量を 6 ヶ月間の全身曝露量に換算すると、臨床推奨用量である 120 mg Q4W による全身曝露量の約 15 倍に相当する。

デノスマブは、臨床試験で様々な用量及び投与スケジュールで評価されており、単回投与量として安全に投与可能なデノスマブの最大用量は決定していない。様々な被験者集団を対象に、体重に基づく最高 3 mg/kg の単回皮下投与及び静脈内投与を実施した（モジュール 5.2）。進行がん患者では、最高 180 mg Q4W 又は Q12W の皮下投与を最大 25 週間評価した（試験 20040114）。本承認申請で中心的に記述している 3 つのピボタル第 III 相試験では、用量の制限が必要な毒性を示す徴候は無く、120 mg Q4W の皮下投与を 1535 名の被験者で 1 年以上、540 名の被験者で 2 年以上評価した（表 IAS5-2.1）。骨量減少に関する試験では、低骨量の閉経後女性を対象に最高 210 mg の固定用量で Q6M 反復皮下投与を 24 ヶ月間（すなわち 4 回投与）実施し（試験 20010223）、最大で 200 名の被験者を対象に 60 mg Q6M の皮下投与を最長で 5 年間実施した（骨量減少に関する外国承認申請時のモジュール 2.7.4 付録 C）。

デノスマブの過量投与に関する情報は無い。

### 5.6 薬物乱用

デノスマブに習慣性及び依存性を示唆する所見は認められていない。

### 5.7 離脱症状及び反跳現象

進行がん患者を対象としたデノスマブの投与中止による影響を検討するための臨床試験は実施していない。治験薬を投与しない追跡の生存調査期間を設けた進行がん試験（20040113、20040114 及び 20050134）では、他の試験の進行がん被験者（対照群を設定していない試験 20050134）又はビスフォスフォネートを静脈内投与された被験者（ビスフォスフォネートを静脈内投与する対照群が設定された試験 20040113 及び 20040114）のいずれにおいても、デノスマブを投与された被験者で死亡率の上昇は認められなかった（試験 20040113、20040114、及び 20050134 治験総括報告書）。また、25 週間の治験薬投与期間及びその後の 32 週間の投与後追跡調査期間を設定した試験 20040113 では、追跡調査期間の重篤な有害事象の発現率は両投与群で類似していた（デノスマブ群 23.1%、ビスフォスフォネート静脈内投与群 28.9%）（表 14-6.1.503 及び表 14-6.5.3.503）。試験 20040113 の追跡調査期間では、標準治療であるビ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

スフォスフォネートの静脈内投与を可能としていたが、骨吸収活性の上昇が認められた（モジュール 2.7.2 第 2.5.1 項）。uNTX/Cr の上昇は第 45 週及び第 57 週時点で最も顕著であった。被験者ごとの uNTX/Cr の変動は大きかったが、第 57 週の uNTX の変化率の中央値はデノスマブ群（-21%）とビスフォスフォネート静脈内投与群（-30%）で同程度であった。これはデノスマブの投与中止による影響が可逆的であることを示している。

### 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デノスマブの投与を受けている被験者において、運転又は重機の操作に対する影響を確認する試験は実施されていない。

## 6. 市販後データ

2010 年 5 月 14 日現在でデノスマブはいずれの地域でも市販されていないため、市販後データはない。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

### 7. 付録

#### 付録 A. 参考文献

Agresti A and Hartzel J. Tutorial in biostatistics: strategies for comparing treatment on a binary response with multi-centre data. *Statist Med.* 2000;1115-1139.

Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. *Circ Res.* 2009;104;1032-1034.

Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate.* 2008;68:92-104

Aredia® (pamidronate disodium) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey; 2008

Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med.* 1999;189:1025-1031.

Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2117-2124.

Branstetter D, Jacob A., Gonzalez-Suarez E, et al. (2008). RANKL Inhibition Decreases the Incidence of Mammary Adenocarcinomas in Wild Type (WT) and MMTV RANK Transgenic Mice. Presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2008, San Antonio, TX, Abstract #4167.

Buijs JT, Pluijm GVD. Osteoporotic cancers: From primary tumor to bone. *Cancer Letters.* 2009;273:177-193.

Bunch TJ, Anderson JL, May HT, et al., Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103:824-828.

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 1999;145:527-538.

Canon J, Bryant R, Roudier M, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis. *Bone.* 2010. In press.

Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25:119-129.

Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2000;88:2989-2994.

Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:211-217.

Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Medicine.* 1987;83(6):1091-1097.

Clezardin P and Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24:599-608.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Suppl):6243s-6249s.
- Coleman RE, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. In: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. *Textbook of Bone Metastases.* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005;105.
- Coleman R. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80:1588-1594.
- Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *Clin Sci.* 2005;109:389-395.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-2082.
- Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop.* 2003; 415 Suppl:S138-147.
- Dmitrienko A, Molenberghs G, Chuang-Stein C, and Offen W. *Analysis of Clinical Trials Using SAS: A Practical Guide.* Cary, NC: SAS Institute; 2005.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35:488-497.
- Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl.* 2006;4:62.
- The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:487-494.
- Green EA, Choi Y, Flavell RA. Pancreatic lymph node-derived CD4(+)CD25(+) Treg cells: highly potent regulators of diabetes that require TRANCE-RANK signals. *Immunity.* 2002;16(2):183-91.
- Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE.* 2009;4:e4720.
- Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):186-193.
- Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175(2):473-478.
- Holland PM, Miller R, Jones J, et al. Combined therapy with the RANKL inhibitor RANK-Fc and rhApo2L/TRAIL/dulanermin reduces bone lesions and skeletal tumor burden in a model of breast cancer skeletal metastasis. *Cancer Biol Ther.* 2010 Apr 20;9(7). [Epub ahead of print].
- Ignatowski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, et al. RANKL inhibition is an effective adjuvant for docetaxel in a prostate cancer bone metastases model. *Prostate.* 2008;68(8):820-829.
- Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature.* 2006;440:692–696.
- Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:712-713.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Xu Q, Willeit J. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease. *Circulation*. 2007;116(4):385-391.

Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:801-811.

Klein BEK, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract over a 10-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109:2052-2057.

Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:39-42.

Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese woman with bone metastases from breast cancer: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:3314-3321.

Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA*. 2009;301:710-711.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-176.

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

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

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

Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON recurrent fracture trial. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-1809.

Miller R, Jones J, Roudier M, et al. The RANKL inhibitor OPG-Fc, either alone or in combination with docetaxel, blocks lung cancer-induced osteolytic lesions and reduces skeletal tumor burden in a murine model of non-small cell lung cancer in bone [abstract]. Presented at the IX International Meeting on Cancer Induced Bone Disease Arlington, VA October 28-31, 2009. Abstract 99.

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

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

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

Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Rédini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NF $\kappa$ B: New insights in the prostate cancer bone metastasis process. *Bone*. 2007;40:981-990.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sandberg WJ, Yndestad A, Oie E, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:857-863.

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

Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *Br Med J*. 2008;336:813-816.

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

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

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

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

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

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

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

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

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

Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res.* 2003;63:7883-7890.

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

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

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

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

厚生労働省がん研究助成金. がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編. 骨転移治療ハンドブック. 東京: 金原出版; 2004.

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

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

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

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

### 付録 B. すべての臨床試験の一覧表

本承認申請に用いたすべての試験の一覧表をモジュール 5.2 に添付した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 付録 C. 安全性解析に用いられた臨床試験の記述

本付録では、安全性評価に用いられた臨床試験（20040215、20050134、及び20050147）について記述した。

#### 試験 20040215

**試験の標題：再発又は切除不能な巨細胞腫患者を対象としてデノスマブ（AMG 162）の安全性及び有効性を評価する非盲検多施設共同第 II 相試験**

#### 試験の目的及びデザイン

試験 20040215 は、骨巨細胞腫（giant cell tumor: GCT）が組織学的に確認された患者を対象としたデノスマブの非盲検、単一群、第 II 相試験であり、20●●年●月●日現在も継続中である。

主目的は、再発又は切除不能な GCT 患者におけるデノスマブの治療に対する効果を検討することである。デノスマブの治療に対する効果があると定義したものは、1) 巨細胞数のベースラインからの減少率が 90%以上、2) 腫瘍細胞に占める巨細胞の割合が 5%未満の場合は巨細胞の完全消失、3) 病理組織学的評価が得られていない場合は、第 25 週の放射線検査で標的病変の進行を示す所見なし、であった。副次目的は、デノスマブの血清中トラフ濃度を測定すること、骨代謝抑制の程度を検討すること、デノスマブの安全性プロファイルを検討すること、血清中抗デノスマブ抗体の発現率を検討すること、である。

被験者にデノスマブ 120 mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 29 日（第 5 週）に皮下投与し、その後は、腫瘍の完全切除、病勢の進行、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニン、もしくはインターフェロン  $\alpha$ -2a の投与のいずれかに至るまで、Q4W で投与した。カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。デノスマブの最終投与後、安全性データの収集を 6 ヶ月に 1 回の頻度で最長 2 年間行う。本申請に使用した主要解析データは、20●●年●月●日までに収集されたデータである。

#### 結果

##### 被験者の内訳及びベースラインの特性

37 名の被験者を本試験に組み入れ、20 名（54%）が女性で 17 名（46%）が男性であった。ほとんどの被験者（73%）は白人であった。データカットオフ時点でデノスマブの投与を継続中の被験者は 23 名であり、14 名はデノスマブの投与を中止した。デノスマブの投与を中止した被験者のうち、8 名は完全切除術を受け、6 名はその他の理由（有害事象と病勢の進行を含む）により中止した。

#### 有効性

有効性の解析対象集団である 35 名のうち、86%（95% CI: 69.7, 95.2）に治験実施計画書で

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

定義した治療効果が認められた。放射線検査による病変の最大径の変化は、主要評価項目（奏効率）の解析結果と概ね一致した。奏効率は、年齢及びビスフォスフォネートの投与歴を問わず一致していた。uNTX/Cr と血清中 CTX1 の抑制は、第 5 週以降一貫して観察された（ベースラインから約 80%減少）。その他の骨代謝マーカー（BSAP、オステオカルシン及び TRAP-5b）も投与後に低下し、試験期間を通してベースライン値よりも低値を示した。デノスマブの投与により、骨石灰化の増加、病変部の骨修復、及び臨床的ベネフィットが認められた。

### 薬物動態

負荷投与の終了時点（第 5 週）でのデノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、初回投与後の測定値の約 2 倍であったことから、負荷投与により全身曝露量が予想した目標値まで増加したことが示された。第 9 週から第 49 週までの間でトラフ濃度の平均値及び中央値の変動は、それぞれ 22%未満及び 10%未満であり、Q4W 投与期間中の曝露量は安定していた。このことから、デノスマブの薬物動態は経時的に変化せず、反復投与でも変化しないことが示された。

### 安全性

データカットオフ日時点で 37 名が安全性の解析対象集団とされた。被験者の多く（89%）に 1 件以上の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。比較的好く見られた有害事象（10%以上の被験者で認められたもの）は、四肢痛 pain in extremity（19%）、背部痛 back pain（11%）、及び頭痛 headache（11%）であった。デノスマブとの関連性があると判定された有害事象が 10 名（27%）に認められた。治験薬との関連性があると判定された有害事象のうち、比較的好く見られたものは（5%以上の被験者で認められたもの）、下痢 diarrhea（5%）、疲労 fatigue（5%）、頭痛 headache（5%）、低カルシウム血症 hypocalcemia（5%）、及び低リン酸血症 hypophosphatemia（5%）であった。

重篤な有害事象が 5 名（14%）に認められた。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は認められなかった。比較的好く見られた重篤な有害事象は、呼吸困難 dyspnea（2 名 [5%]）であった。1 名（3%）が病勢の進行（肺転移）のため試験期間中に死亡した。CTCAE のグレード 3、4、又は 5 に分類される重篤な有害事象が 3 名に認められた。これらの重篤な有害事象は、背部痛 back pain（グレード 3）、胸部感染 chest infection（グレード 3）、呼吸困難 dyspnea（グレード 3）、悪心 nausea（グレード 3）、急性呼吸窮迫症候群 acute respiratory distress syndrome（グレード 4）、足関節部骨折 ankle fracture（グレード 4）、及び肺転移 metastasis to the lung（グレード 5）であった。

2 名（8%）が病勢の進行に関連した有害事象（骨肉腫 bone sarcoma 及び肺転移 metastasis to the lung）により試験を中止し、そのうち 1 名がその後に死亡した。骨肉腫 bone sarcoma は、ベースライン時に既に発現していた可能性があり、必ずしも GCT の病勢の進行ではなかった可能性がある。このほかに 1 名が非重篤な有害事象の血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

increased blood human chorionic gonadotropin により、デノスマブの投与を中止した。グレード 1 の低カルシウム血症が 2 名 (5%) に認められ、いずれも治験薬との関連性がある非重篤な有害事象と判定された。データカットオフ日時点で、ONJ 又は新規原発性悪性腫瘍 new primary malignancies は報告されていない。感染 (「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に該当する事象) が 11 名 (30%) に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

被験者の 1 名で、アルブミン補正血清カルシウム値が 1.9 mmol/L を示し、有害事象として低カルシウム血症と報告されたが、その他に有害事象は認められなかった。その他に、アルブミン補正血清カルシウム値が 2.0 mmol/L を下回る被験者は認められなかった。血清カルシウム値及びリン値に予想どおりの変化が認められた以外、臨床検査値及びバイタルサインに変化は認められなかった。抗デノスマブ抗体の検査を行った 31 名の被験者において、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

### 結論

デノスマブを GCT 患者に投与した結果、良好なベネフィット/リスクプロファイルが確認された。デノスマブを投与した GCT 患者では治療効果及び骨代謝の抑制が認められ、忍容性も良好であった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 試験 20050134

試験の標題: 再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫患者を対象としたデノスマブの非盲検多施設共同第 II 相試験

#### 試験の目的及びデザイン

試験 20050134 は、再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫の患者を対象とした、多施設共同、非盲検、非比較、2 コホート、第 II 相、プルーフ・オブ・コンセプト試験であり、20 年 月 日現在も継続中である。

本試験の主目的は、再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫の各群における客観的奏効率(完全奏効 [CR] 及び部分奏効 [PR]) を推定することである。副次目的は、各群の全奏効率 (CR、PR、最小奏効 [MR]) 及び CR 率を推定し、有害事象、抗体形成、及び生存に関して、デノスマブの全般的な安全性プロファイルを明らかにすることである。

被験者に対して、28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目の第 1 日、第 8 日、第 15 日 (第 8 日、第 15 日は追加負荷投与)、及び 2 サイクル目以降の各第 1 日にデノスマブ 120 mg を皮下投与した。デノスマブの投与は、治験責任医師又は治験依頼者が中止を勧告するまで、あるいは理由を問わず被験者が治験薬の中止を決定するまで、あるいは病勢が悪化するまで継続した。主要解析は、最後に組み入れた被験者にデノスマブの投与を開始してから約 168 日後に実施した (168 日は 28 日サイクルの 6 回分に相当する)。

#### 結果

##### 被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 96 名が組み入れられ、そのうち再発性の多発性骨髄腫の群が 53 名、プラト一期の多発性骨髄腫の群が 43 名であった。

再発性の多発性骨髄腫の群では、被験者の多くが男性 (75%) であり、主な人種は白人 (74%) であった。平均年齢 (SD) は 62.9 (9.2) 歳であった。再発性の多発性骨髄腫の 53 名の被験者全員に治験薬を 1 回以上投与し、全員が 1 サイクル目の最初の 7 日間を完了した。1 サイクル目の終了までに、2 名の被験者が試験を中止し、試験の進行に伴い中止する被験者が増加した。データカットオフ時点で、被験者はデノスマブの投与を 1~18 サイクル完了していた。50 名 (94%) の被験者が試験を中止しており、3 名 (6%) がデノスマブ投与を継続中であった。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、被験者の多くが女性 (60%) であり、主な人種は白人 (81%) であった。平均年齢 (SD) は 61.1 (11.4) 歳であった。43 名のうち 42 名の被験者に治験薬を 1 回以上投与し、41 名 (95%) が 1 サイクル目を完了した。2 サイクル目までに、2 名の被験者が試験への参加を中止し、試験の進行に伴い中止する被験者が増加した。データカットオフ時点で、被験者はデノスマブの投与を 1~20 サイクル完了していた。26 名 (60%) の被験者が試験を中止しており、17 名 (40%) がデノスマブ投与を継続中であった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 有効性

再発性の多発性骨髄腫の群では、事前に定めた全奏効（CR、PR、及びMR）の範囲に入るMたん白の低下が認められた被験者はいなかった。観察された全奏効率は0%であり、信頼区間上限は6%であった。11名（21%）で病態が安定し、その期間は最長18ヵ月間であった。骨代謝マーカー（血清中CTX1及びBSAP）の中央値は、デノスマブ投与後、ベースラインから低下した。血清中CTX1のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、4サイクル目で-69.5%（-95.9%～-62.0%）、7サイクル目で-65.8%（-91.4%～-0.0%）であった。BSAPのベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、4サイクル目で-33.0%（-73.9%～33.5%）、7サイクル目で-46.6%（-61.9%～-52.2%）であった。以上のように骨吸収が抑制され、RANKLの阻害が認められた。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、事前に定めた全奏効（CR、PR、及びMR）の範囲に入るMたん白の低下が認められた被験者はいなかった。観察された全奏効率は0%であり、信頼区間の上限は7%であった。19名（46%）で病態が安定し、その期間は最長20ヵ月間であった。骨代謝マーカー（血清中CTX1及びBSAP）は、デノスマブ投与後、ベースラインから低下した。血清中CTX1のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、4サイクル目で-46.5%（-85.5%～-63.5%）、7サイクル目で-49.2%（-87.7%～-32.4%）であった。BSAPのベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、4サイクル目で-12.2%（-43.4%～68.2%）、7サイクル目で-4.8%（-58.7%～51.4%）であった。以上のように骨吸収が抑制され、RANKLの阻害が認められた。

再発性の多発性骨髄腫の群では、データカットオフ日までの約17ヵ月の試験期間を通して、病態が安定していた被験者は11名（21%）であり、病勢の進行が認められた被験者は42名（79%）であった。病勢の進行までの期間の中央値は2.7ヵ月であった。病勢が進行した42名について、無増悪生存期間の中央値（95%CI）は2.7（2.53, 3.48）ヵ月であった。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、病態が安定していた被験者は19名（46%）であった。病勢の進行が認められた被験者は22名（54%）であった。病勢が進行した22名について、無増悪生存期間の中央値（95%CI）は8.0（5.32, 算出できず）ヵ月であった。

#### 薬物動態

1サイクル目の第8日及び第15日（負荷投与期）の血清中デノスマブ濃度の平均値は、再発性及びプラト一期の多発性骨髄腫の被験者間で同程度であった（第8日が7980 vs. 10900 ng/mL及び第15日が16200 vs. 19500 ng/mL）。トラフ濃度に基づいた曝露量は、予想通り負荷投与により上昇し、第1ヵ月時点での血清中濃度の平均値は、想定定常状態の濃度（2ヵ月目以降に到達）より約1.2倍高かった。第14ヵ月時点（各群n≥4）までのトラフ濃度の平均値は、再発性及びプラト一期の多発性骨髄腫の被験者間で同程度であったが（<36%）、再発性の多発性骨髄腫の被験者では曝露量がわずかに少なくなる傾向があった。第16ヵ月時点（n≥6）までの血清中トラフ濃度の平均値は、すべての被験者で14400～23600 ng/mLの範囲にあり、その差は2倍未満で同程度であったことから、デノスマブの薬物動態は経時的に

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

変化しないことが示された。

#### 安全性

再発性の多発性骨髄腫の群では、47名(89%)の被験者に1件以上の有害事象が発現した。比較的好く見られた有害事象(≥15%)は、貧血 anemia (19%)、上気道感染 upper respiratory tract infection (17%)、及び疲労 fatigue (15%)であった。被験者の28%に、治験責任医師がデノスマブと関連あり(すなわち治験薬との関連性がある)と判定した有害事象が発現した。これらの有害事象の中で比較的好く見られたものは、下痢 diarrhea (3名、6%)、貧血 anemia (2名、4%)、及び嗜眠 lethargy (2名、4%)であった。4名(8%)の被験者で、有害事象の発現により、デノスマブの投与又は試験が中止された。このうち1名(年齢67歳)に発現した骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndrome は重篤と報告された。中止例の中に、治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、14名(26%)に発現し、このうち2名(呼吸困難 dyspnea 及び胃炎 gastritis)が治験薬との関連性があると判定された。本試験の投与期間中に4名(8%)の被験者が死亡した。治験責任医師により、これらの死亡は、2名が多発性骨髄腫の悪化 worsening of multiple myeloma、1名が大葉性肺炎 lobar pneumonia、1名が病勢の進行によるうっ血性心不全 congestive heart failure、低血圧 hypotension、腎不全 renal failure によるものと判断され、治験薬との関連性は否定された。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、再発性の多発性骨髄腫の被験者の38%に報告された。再発性の多発性骨髄腫の被験者では、低カルシウム血症 hypocalcemia は報告されなかった。血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通して9.50~10.90 g/dL(2.39~2.72 mmol/L)であった。ONJは、再発性の多発性骨髄腫の被験者の1名(2%)で報告された。デノスマブ投与開始9日後に過去に抜歯した部位に発現した。この被験者には、2年間のゾレドロン酸投与に加えて化学療法、放射線療法、複数回の歯の修復、脊椎圧迫骨折、椎体形成術、自己幹細胞移植の病歴があった。この事象は恐らく数ヵ月前から発現しており、治験責任医師はデノスマブとの因果関係の可能性は低いと判断した。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、被験者42名中41名(98%)に1件以上の有害事象が発現した。比較的好く見られた有害事象(≥15%)は、上気道感染 upper respiratory tract infection (29%)、疲労 fatigue (19%)、頭痛 headache (19%)、及び四肢痛 pain in extremity (17%)であった。被験者の38%に、治験責任医師がデノスマブと関連あり(すなわち治験薬との関連性がある)と判定した有害事象が発現した。これらの有害事象の中で比較的好く見られたものは、頭痛 headache (4名、10%)、疲労 fatigue (3名、7%)、不安 anxiety (2名、5%)、及び口内乾燥 dry mouth (2名、5%)であった。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、1名(2%)の被験者で、重篤な有害事象(肺炎 pneumonia)の発現により、デノスマブの投与及び試験が中止された。本事象のために被験者は死亡したが、治験責任医師は、治験薬との関連性を否定した。本群での投与期間中の死亡は、本被験者のみであった。治験薬との関連性がある有害事象の発現によりデノスマブの投与を中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象は6名(14%)に発現し、このうち2名

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

(5%) (労作性呼吸困難 exertional dyspnea 及び低リン酸血症 hypophosphatemia) が治験薬との関連性があると判定された。

プラト一期の多発性骨髄腫の群では、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象が被験者の45%に報告された。治験責任医師により、プラト一期の多発性骨髄腫の被験者2名(5%)に低カルシウム血症が報告された。プラト一期の多発性骨髄腫の被験者で、ONJの発現は認められなかった。血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通じて9.30～10.20 g/dL (2.33～2.55 mmol/L)であった。

再発性の多発性骨髄腫の群の1名(2%)のベースライン検体で結合抗体の発現が認められた。プラト一期の多発性骨髄腫の群では、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

### 結論

デノスマブにより、血清Mたん白が、治験実施計画書に規定されているレベルまで低下することはなかった。本試験から、デノスマブは許容できる安全性プロファイルを示し、再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫の被験者で良好な忍容性を示すことが示された。デノスマブはRANKL経路を効果的に阻害し、骨代謝を抑制した。RANKL経路の阻害による直接的な細胞傷害活性は示さなかったが、RANKL経路の阻害が骨髄腫疾患の安定化につながる可能性が示唆された。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

#### 試験 20050147

**試験の標題:** ホルモン不応性の男性前立腺癌患者を対象としてデノスマブの無骨転移生存期間の延長を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

#### 試験の目的及びデザイン

試験 20050147 は、ホルモン不応性の男性前立腺癌患者を対象とした、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験であり、20●●年●●月●●日現在も継続中である。

本試験の主目的は、ベースライン時に骨転移が認められないホルモン不応性（アンドロゲン非依存性）の男性前立腺癌患者を対象として、デノスマブ投与による無骨転移生存期間延長効果をプラセボと比較することである。副次目的は、初回骨転移発現までの期間（死亡を除く）及び全生存期間におけるデノスマブの治療効果、並びにデノスマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較することである。

被験者をデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与する群又はプラセボを Q4W で皮下投与する群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付は、PSA 値による分類基準（PSA 値 8.0 ng/mL 以上及び PSA 倍加時間 10.0 ヶ月以下の基準を満たしているか否か）、及び前立腺癌に対する化学療法（前治療又は現治療）の有無により層別化して行った。プラセボと比較し、デノスマブのベネフィット/リスクプロファイルが良好であると判断された場合、4 週間ごとの評価を継続中のすべての被験者は、骨転移が発現するまで、又は本試験対象患者がデノスマブの市販品を使用できるまで、又は最大 3 年間のいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg の皮下投与を受けられることとした。良好なベネフィット/リスクプロファイルが認められなかった場合、すべての被験者について、盲検下での治験薬の最終投与から 3 年間の追跡生存調査を行う。

本試験では、20●●年●●月●●日現在、データの盲検性は維持されている。データカットオフ日（20●●年●●月●●日）までに盲検下で報告されたすべての重篤な有害事象を含むデータを下記に記載する。

### 結果

#### 被験者の内訳

データカットオフ日（20●●年●●月●●日）時点で、1435 名の被験者が本試験に組み入れられ、そのうち 873 名（61%）が治験薬投与を中止した。

### 安全性

20●●年●●月●●日時点で、重篤な有害事象の発現率は、43%（619/1435）であった。器官別大分類別で、比較的良好に見られた重篤な有害事象（5%以上）は、「腎および尿路障害 renal and urinary disorders」（226 名、16%）、「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)」（128

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### デノスマブ

名、9%)、「感染症および寄生虫症 infections and infestations」(109名、8%)、「心臓障害 cardiac disorders」(95名、7%)、「胃腸障害 gastrointestinal disorders」(88名、6%)、及び「全身障害および投与局所様態 general disorders and administration site conditions」(71名、5%)であった。基本語別で比較的良好に見られた重篤な有害事象(5%以上)は、尿閉 urinary retention (85名、6%)であった。本試験では、ONJを確定するため、事前に設定した MedDRA 基本語のリストに該当する口腔の事象の判定を継続中である。

データカットオフ日時点で、147名(10%)が死亡した。器官別大分類別で、比較的良好に見られた死に至った有害事象(2%以上)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)」(54名、4%)、「心臓障害 cardiac disorders」(28名、2%)、「腎および尿路障害 renal and urinary disorders」(27名、2%)、「感染症および寄生虫症 infections and infestations」(24名、2%)、及び「全身障害および投与局所様態 general disorders and administration site conditions」(22名、2%)であった。基本語別で、死に至った有害事象のうち1%を超える有害事象は認められなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

### 付録 D. 有害事象集計用の MedDRA 基本語

複合事象カテゴリーを規定するために使用した有害事象集計用の MedDRA 基本語を提示する。集計は治験薬投与後に発現した有害事象について行った。

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-1 低カルシウム血症の定義に使用した MedDRA 基本語

MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>
Blood calcium decreased
Calcium deficiency
Calcium ionized decreased
Hypocalcaemia

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

表 7-2 皮膚感染症の定義に使用した MedDRA 基本語

MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	
Bullous impetigo	Necrotising fasciitis streptococcal
Cellulitis	Skin bacterial infection
Cellulitis enterococcal	Skin infection
Cellulitis staphylococcal	Staphylococcal impetigo
Cellulitis streptococcal	Staphylococcal skin infection
Erysipelas	Streptococcal impetigo
Impetigo	Subcutaneous abscess
Infected skin ulcer	
Necrotising fasciitis	
Necrotising fasciitis staphylococcal	

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-3 ONJ 独立判定委員会で判定することとした事象の定義に使用した MedDRA 基本語

<b>MedDRA Preferred Term<sup>a</sup></b>			
Abscess jaw	Dental necrosis	Oral cavity fistula	Osteonecrosis
Abscess oral	Gingival abscess	Oral surgery	Pain in jaw
Alveolar osteitis	Gingival erosion	Oroantral fistula	Periodontal destruction
Bone debridement	Gingival ulceration	Ostectomy	Periodontal infection
Bone disorder	Jaw lesion excision	Osteitis	Periodontal operation
Bone erosion	Jaw operation	Osteomyelitis	Primary sequestrum
Bone fistula	Loose tooth	Osteomyelitis acute	Secondary sequestrum
Bone infarction	Maxillofacial operation	Osteomyelitis chronic	Sequestrectomy
Dental fistula	Necrosis	Osteomyelitis drainage	Tertiary sequestrum

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-4 過敏症と関連する可能性のある有害事象の定義に使用した MedDRA 基本語

MedDRA Preferred Term <sup>a,b</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a,b</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a,b</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a,b</sup>
Acute generalised exanthematous pustulosis	Drug hypersensitivity	Kounis syndrome	Swelling face
Allergic oedema	Epidermal necrosis	Laryngeal oedema	Swollen tongue
Anaphylactic reaction	Epiglottic oedema	Laryngotracheal oedema	Tongue oedema
Anaphylactic shock	Erythema multiforme	Lip oedema	Toxic epidermal necrolysis
Anaphylactic transfusion reaction	Exfoliative rash	Lip swelling	Toxic skin eruption
Anaphylactoid reaction	Eye oedema	Oculorespiratory syndrome	Tracheal oedema
Anaphylactoid shock	Eye swelling	Oedema mouth	Type I hypersensitivity
Angioedema	Eyelid oedema	Oropharyngeal swelling	Urticaria
Circulatory collapse	Face oedema	Palatal oedema	Urticaria cholinergic
Circumoral oedema	First use syndrome	Periorbital oedema	Urticaria chronic
Conjunctival oedema	Gingival oedema	Pharyngeal oedema	Urticaria papular
Corneal oedema	Gingival swelling	Scleral oedema	
Cutaneous vasculitis	Gleich's syndrome	Shock	
Dermatitis bullous	Hereditary angioedema	Skin necrosis	
Dermatitis exfoliative	Hypersensitivity	Small bowel angioedema	
Dermatitis exfoliative generalised	Idiopathic urticaria	Stevens-Johnson syndrome	

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

<sup>b</sup> Adverse events used in search strategy were derived from a narrow search specifications for MedDRA subject matter queries angioedema, anaphylactic reaction, and severe cutaneous adverse reactions, plus the preferred terms hypersensitivity and drug hypersensitivity.

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-5 湿疹の定義に使用した MedDRA 基本語

MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	
Application site dermatitis	Eczema herpticum
Application site eczema	Eczema impetiginous
Dermatitis	Eczema infected
Dermatitis allergic	Eczema nummular
Dermatitis atopic	Eczema vaccinatum
Dermatitis contact	Eczema vesicular
Dermatitis infected	Eczema weeping
Eczema	Injection site dermatitis
Eczema asteatotic	Injection site eczema
Eczema eyelids	

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-6 急性期反応と関連する可能性のある有害事象の定義に使用した MedDRA 基本語

| MedDRA Preferred Term <sup>a</sup> |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Acute phase reaction               | Fatigue                            | Influenza like illness             | Myofascial pain syndrome           |
| Arthralgia                         | Feeling cold                       | Lethargy                           | Non-cardiac chest pain             |
| Asthenia                           | Feeling hot                        | Listless                           | Pain                               |
| Back pain                          | Feeling of body temperature change | Malaise                            | Pain in extremity                  |
| Bone pain                          | Flank pain                         | Muscle tightness                   | Pyrexia                            |
| Chest pain                         | Flushing                           | Musculoskeletal discomfort         | Sluggishness                       |
| Chills                             | Headache                           | Musculoskeletal pain               | Tenderness                         |
| Decreased activity                 | Hyperpyrexia                       | Musculoskeletal stiffness          |                                    |
| Decreased appetite                 | Hyperthermia                       | Myalgia                            |                                    |
| Discomfort                         | Inflammatory pain                  | Myalgia intercostal                |                                    |

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

表 7-7 腎毒性と関連する可能性のある有害事象の定義に使用した MedDRA 基本語

MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>
Acute prerenal failure	Creatinine renal clearance decreased	Protein urine present	Renal tubular necrosis
Albuminuria	Dialysis	Proteinuria	Tubulointerstitial nephritis
Anuria	Dialysis device complication	Pyelogram retrograde abnormal	Ultrasound kidney abnormal
Artificial kidney device user	Glomerular filtration rate abnormal	Renal amyloidosis	Urea renal clearance decreased
Azotaemia	Glomerular filtration rate decreased	Renal failure	Ureteroscopy abnormal
Biopsy kidney abnormal	Haemodialysis	Renal failure acute	Urinary casts present
Blood creatinine abnormal	Hypercreatininaemia	Renal failure chronic	Urinary system x-ray abnormal
Blood creatinine increased	Nephritis	Renal function test abnormal	Urine output decreased
Blood urea abnormal	Nephropathy toxic	Renal impairment	Urogram abnormal
Blood urea increased	Oedema due to renal disease	Renal injury	Venogram renal abnormal
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	Oliguria	Renal scan abnormal	
Complications of transplanted kidney	Peritoneal dialysis	Renal transplant	
Continuous haemodiafiltration	Postoperative renal failure	Renal tubular disorder	

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Adverse events used in search strategy based on MedDRA Version 12.1.

2.7.4 臨床的安全性の概要

デノスマブ

付録 E. 米国国立がん研究所 CTCAE による臨床検査結果の重症度等級基準

表 7-8 米国国立がん研究所 共通毒性基準 (Version 3.0)

Category Adverse Event	Grade				
	0	1	2	3	4
<b>Blood/Bone Marrow</b>					
Hemoglobin	WNL	<LLN - 100 g/L	80 - <100 g/L	65 - <80 g/L	<65 g/L
Leukocytes (total WBC)	WNL	<LLN - 3.0x10 <sup>9</sup> /L	≥2.0 - <3.0x10 <sup>9</sup> /L	≥1.0 - <2.0x 0 <sup>9</sup> /L	<1.0x 0 <sup>9</sup> /L
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0x10 <sup>9</sup> /L	≥0.5 - <1.0x10 <sup>9</sup> /L	<0.5x 0 <sup>9</sup> /L	-
Platelets	WNL	<LLN - 75.0x10 <sup>9</sup> /L	≥50.0 - <75.0x10 <sup>9</sup> /L	≥10.0 - <50.0x10 <sup>9</sup> /L	<10.0x10 <sup>9</sup> /L
<b>Hepatic</b>					
Alkaline phosphatase	WNL	>ULN - 2.5xULN	>2.5 - 5.0x LN	>5.0 - 20.0xULN	>20.0xULN
Bilirubin	WNL	>ULN - 1.5xULN	>1.5 - 3.0xULN	>3.0 - 10.0xULN	>10.0xULN
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN - 3 g/dL	≥2 - <3 g/dL	<2 g/dL	-
Aspartate Aminotransferase	WNL	>ULN - 2.5xULN	>2.5 - 5.0xULN	>5.0 - 20.0xULN	>20.0xULN
Alanine Aminotransferase	WNL	>ULN - 2.5xULN	>2.5 - 5.0xULN	>5.0 - 20.0xULN	>20.0xULN
<b>Metabolic/Laboratory</b>					
Bicarbonate	WNL	<LLN - 16 mEq/dL	11 - 15 mEq/dL	8 - 10 mEq/dL	<8 mEq/dL
Hypoalbuminemia	WNL	-	2 - < 3.0 g/dL	1.7 - < 2.2 mmol/L	-
Hypocalcemia	WNL	<LLN - 2.0 mmol/L	1.75 - <2.0 mmol/L	1.5 - <1.75 mmol/L	<1.5 mmol/L
Hypercalcemia	WNL	>ULN - 2.9 mmol/L	>2.9 - 3.1 mmol/L	>3.1 - 3.4 mmol/L	>3.4 mmol/L
Hypokalemia	WNL	<LLN - 3.0 mmol/L	-	2.5 - <3.0 mmol/L	<2.5 mmol/L
Hyperkalemia	WNL	>ULN - 5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L	>6.0 - 7.0 mmol/L	>7.0 mmol/L
Hypoglycemia	WNL	-	2.2 - < 3.0 mmol/L	1.7 - < 2.2 mmol/L	< 1.7 mmol/L
Hyperglycemia	WNL	>ULN - 8.9 mmol/L	>8.9 - 13.9 mmol/L	>13.9 - 27.8 mmol/L	>27.8 mmol/L
Hypomagnesemia	WNL	<LLN - 0.5 mmol/L	0.4 - <0.5 mmol/L	0.3 - <0.4 mmol/L	<0.3 mmol/L
Hypermagnesemia	WNL	>ULN - 1.23 mmol/L	-	>1.23 - 3.30 mmol/L	>3.30 mmol/L
Hyponatremia	WNL	<LLN - 130 mmol/L	-	120 - <130 mmol/L	<120 mmol/L
Hypernatremia	WNL	>ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L	>160 mmol/L
Hypophosphatemia	WNL	<LLN - 0.8 mmol/L	≥0.6 - <0.8 mmol/L	≥0.3 - <0.6 mmol/L	<0.3 mmol/L
<b>Renal/Genitourinary</b>					
Creatinine	WNL	>ULN - 1.5xULN	>1.5 - 3.0xULN	>3.0 - 6.0xULN	>6.0xULN

Source: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 3.0

Note: WNL = within normal limits, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal.