

デノスマブ

目次

2.7.1 で引用した文献	2
2.7.2 で引用した文献	2
2.7.3 で引用した文献	5
2.7.4 で引用した文献	9

2.7.5 参考文献

デノスマブ

2.7.1 で引用した文献

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 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.

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

Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl.* 2006;4:62.

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

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. *Endocrinology.* 2005;146(8):3235-3243.

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

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.

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.

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.

2.7.2 で引用した文献

Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2008;35:401-421.

American Society for Clinical Laboratory Science. Chemistry Tests. Available at: <http://www.ascls.org/labtesting/labchem.asp>. Accessed 02 April 2010.

Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2001;28:481-504.

Bergstrand M, Karlsson MO. Handling Data Below the Limit of Quantification in Mixed Effect Models. *The AAPS Journal.* 2009;11:371-380.

Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:59-69.

Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer.* 2003;89:2031-2037.

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

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 1999;145:527-538.
- Byon W, Fletcher CV, Brundage RC. Impact of censoring data below an arbitrary quantification limit on structural model misspecification. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008;35:101-116.
- 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.
- Clezardin P, 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.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Suppl):6243s-6249s.
- Coleman RE, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. In: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. *Textbook of Bone Metastases.* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005;105.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23:4925-4935.
- Coleman R. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80:1588-1594.
- Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clinical Oncology.* 2002;20:850-856.
- den Broeder A, van de Putte L, Rau R, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2288-2298.
- Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl.* 2006;4:62.
- Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63(5):548-561.
- Herceptin[®] (trastuzumab) US Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2009.
- Johansson AG, Lovdal T. Liver cell uptake and degradation of soluble immunoglobulin G Immune Complexes in vivo and in vitro in rats. *Hepatology.* 1996;24(1):169-175.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-176.
- Lipton A, Costa L, Ali SM, et al. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rv.* 2001;27:181-185.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2353-2359.
- 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. *Endocrinology.* 2005;146(8):3235-3243.
- Ng CM, Stefanich E, Anand BS, Fielder PJ, Vaickus L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. *Pharm Res.* 2006;23(1):95-103.
- Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, Garovoy MR, Bauer RJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. *Pharm Res.* 2005;22(7):1088-1100.
- Pagani F, Bonetti G, Stefini F, Panteghini M. Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(11):1111-1113.
- Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:92-101.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350:1655-1664.
- Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3003-3015.
- Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2005;56:365-378.
- Stolina M, Schett G, Dwyer D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF-alpha or anti-IL-1 therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R187.
- Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS, et al. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphorganogenesis or functional immune responses. *J Immunol.* 2007;179:7497-7505.
- Su AI, Wiltshire T, Batalov S, et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(16):6062-6067.
- Thürmann PA, Sonnenburg C, Valentová K, Gregora E, Freischläger F, Lissner R. Pharmacokinetics of viral antibodies after administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukaemia or multiple myeloma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(3):235-241.
- Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross IDJ. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. *Cancer Res.* 1973;33:179-181.
- Waldmann, TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: P Kallos P, Waksman BH, eds. *Progress in Allergy*, vol 13, Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.
- Xolair® (Omalizumab) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2010.
- 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.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

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

Zhang J, Dai J, 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.

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.

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.

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

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

2.7.3 で引用した文献

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

Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Statistics*. 1982;10(4):1100-1120.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;334:488-493.

Body JJ. Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. *Breast*. 2003;12 (suppl 2):S37-S44.

Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2031-2037.

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

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

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

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

Carlson RW, Anderson BO, Edge SB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Breast Cancer, V.1.2009. 2008. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org.

Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1138:278-298.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Clark JCM, Dass CR, Choong PFM. Current and future treatments of bone metastases. *Expert Opin Emerging Drugs*. 2008;13(4):609-627.
- Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D, ed. *Effect of Cancer on Quality of Life*. Boca Raton FL: CRC Press. 1991:293-305.
- Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis*. 2007;24:599-608.
- Coleman RE, Guise TA, Lipton A, et al. Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the second cambridge conference. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6387-6395.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Suppl):6243s-6249s.
- Coleman RE, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. In: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. *Textbook of Bone Metastases*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005;105.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*. 2005;23:4925-4935.
- Coleman R. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80:1588-1594.
- Cox, DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Stat Soc, Series B*. 1972;34:187-220.
- Delea T, Langer C, McKierman J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology*. 2004;67:390-396.
- Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop*. 2003; 415 Suppl:S138-S147.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*. 2007;5(10):475-482.
- Elliott R, Kostenuik P, Chen C, et al. Denosumab is a selective inhibitor of human receptor activator of NF- κ B ligand that blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Eur J Ca Suppl*. 2006;4:62.
- Fairclough DL, Gagnon D, Papadopoulos G. Planning analyses of quality-of-life studies: a case example with migraine prophylaxis. *J Biopharm Stat*. 2004;14:31-51.
- Gail MH, Simon, R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patients subsets. *Biometrics*. 1985;41:361-372.
- Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(2):186-193.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:4042-4057.
- Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:72-79.
- Hirsh V, Tchekmedyan S, Rosen L, Zheng M, Hei Y. Clinical Benefit of Zoledronic Acid in Patients with Lung Cancer and Other Solid Tumors: Analysis Based on History of Skeletal Complications. *Clinical Lung Cancer*. 2004;6:170-174.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75:800-802.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med*. 1996;335:1785-1791.
- Hung HM, Wang S, Tsong Y, et al. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Statistics Med*. 2003;22:213-225.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481
- Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol*. 2007;18:950-958.
- 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.
- Kretzschmar A, Wiegel T, Al-Batran SE, et al. Rapid and sustained influence of intravenous zoledronic Acid on course of pain and analgesics consumption in patients with cancer with bone metastases: a multicenter open-label study over 1 year. *Support Cancer Ther*. 2007 Sep 1;4(4):203-210.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-176.
- Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, Jun S. The cost of treating skeletal-related in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care*. 2008;14:317-322.
- 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.
- Major PP, Cook R. Efficacy of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications of Bone Metastases and Selection of Clinical Endpoints. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:S10-S18.
- 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. *Endocrinology*. 2005;146:3235-3243.
- Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:92-101.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-1664.
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004;100:36-43.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-3157.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- 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. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458-1468.
- Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2005;56:365-378.
- Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2001;58(22, Suppl 3):S4-S7.
- Theriault RL, Biermann JS, Brown E, et al. NCCN task force report: Bone health and cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4 Suppl 2:S1-S20
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):846-854.
- US FDA. Draft Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials, March 2010.
- Van Elteren PH. On the combination of independent two-sample test of Wilcoxon. *Bull Int Stat Inst*. 1960;37:352-361.
- Van Poznak C. Hypercalcemia of malignancy remains a clinically relevant problem. *Cancer J*. 2006;12(1):21-23.
- Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross IDJ. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. *Cancer Res*. 1973;33:179-181.
- Warr D, Johnston M, Breast Cancer Disease Site Group. Use of bisphosphonates in women with breast cancer: practice guideline report #1-11 (version 2.2002). Hamilton, ON: Cancer Care Ontario, Program in Evidence-based Care; 2004. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/breast-eb/>
- Wei, LJ, Lin, DY, Weissfeld L. Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modelling Marginal Distributions. *J Am Stat Assoc*. 1989; 84 (408): 1065-1073.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:3597-3602.
- Yonou H, Ochiai A, Goya M, et al. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. *Prostate*. 2004;58:406-413.
- Zhang J, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res*. 2003;63:7883-7890.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

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; 2009a.

Zometa[®] (zoledronic acid) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey; 2009b.

アレディア[®]点滴静注用 15 mg/アレディア[®]点滴静注用 30 mg (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 4 mg (添付文書). ノバルティス ファーマ株式会社; 2010 Jun.

日本骨髄腫研究会. 多発性骨髄腫の診療指針 (第2版), 2008.

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

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

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

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

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

2.7.4 で引用した文献

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^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2117-2124.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Branstetter D, Jacob A., Gonzalez-Suarez E, et al. 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.
- Cleazardin 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.
- 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-S147.
- Dmitrienko A, Molenberghs G, Chuang-Stein C, and Offen W. *Analysis of Clinical Trials Using SAS: A Practical Guide*. Cary, NC: SAS Institute; 2005.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- 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- κ 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):183-191.
- 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.
- 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.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat.* 15 Aug 2008 [epub ahead of print]. Available at: <http://www.springerlink.com/content/7wn516x52u7g3823>. Accessed 19 August 2009.
- Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis. *Drug Safety.* 2009;32:219-228.
- Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory Tcell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med.* 2006;12:1372-1379.
- 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- κ B ligand inhibition suppresses bone resorption and hypercalcemia but does not affect host immune response to influenza infection. *J Immunol.* 2007;179:266-274.
- Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin Reverses Osteoporosis by Inhibiting Endosteal Osteoclasts and Prevents Vascular Calcification by Blocking a Process Resembling Osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000;192(4):463-474.
- Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Rédini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NF κ B: New insights in the prostate cancer bone metastasis process. *Bone.* 2007;40:981-990.
- Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice. *Circulation.* 2008;117:411-420.
- Morony S, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression 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.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

- 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, Tchekmedyan 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.
- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken 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.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
- 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.

2.7.5 参考文献

デノスマブ

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; 2009a.

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

アレディア[®]点滴静注用 15 mg / アレディア[®]点滴静注用 30 mg [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 4 mg (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.* 1993;36:233-241.

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

略号の一覧

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
A所*	製造所A（英名）*	製造所A（和名）*
AMG 162	development code of denosumab	デノスマブの開発コード
AR	accumulation ratio	累積係数
C所*	製造所C（英名）*	製造所C（和名）*
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-16 weeks}	area under the serum concentration-time curve from time zero to 16 weeks postdose	投与後 0 時間から第 16 週までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-18 weeks}	area under the serum concentration-time curve from time zero to 18 weeks postdose	投与後 0 時間から第 18 週までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔ごとの血清中濃度－時間曲線下面積
AUEC _{0-16 weeks}	area under the effect curve from time 0 to 16 weeks postdose	投与後 0 時間から第 16 週までの作用曲線下面積
AUEC _{0-18 weeks}	area under the effect curve from time 0 to 18 weeks postdose	投与後 0 時間から第 18 週までの作用曲線下面積
B所*	製造所B（英名）*	製造所B（和名）*
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	肥満度指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎疾患
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-I
EC ₅₀	half-maximum effective concentration	50%最大作用をもたらす濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	maximum effect	最大作用
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions	健康関連 QOL の尺度として用いられる調査票
ESRD	end-stage renal disease	末期腎疾患
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast cancer	乳癌治療における QOL 調査票
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General	癌治療における QOL 調査票
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate cancer	前立腺癌治療における QOL 調査票
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCT	giant cell tumor	骨巨細胞腫
GLM	general linear model	一般線形モデル
HCM	hypercalcemia of malignancy	悪性腫瘍による高カルシウム血症
HRQOL	health-related quality of life	健康関連 QOL
I _{max}	maximum inhibition	最大抑制率
iPTH	intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Authorities	ICH 国際医薬用語集
MR	minimal response	最小奏効
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NTX	N-telopeptide	N-テロペプチド
ODMB	osteoprotegerin data monitoring board	オステオプロテゲリンデータ評価委員会
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide	1型プロコラーゲンN-プロペプチド
PD	progressive disease	病勢の悪化
PPS	per-protocol analysis set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者自身の報告によるアウトカム
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
Q12W	once every 12 weeks	12週間に1回
Q4W	once every 4 weeks	4週間に1回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
SD	standard deviation	標準偏差
SMR	skeletal morbidity rate	人年法で計算した1人/年当たりのSREの発現率
SRE	skeletal-related event	骨関連事象
$t_{1/2, \beta}$	half-life associated with the beta phase	β 相の半減期
$t_{1/2, \gamma}$	half-life associated with the gamma phase	γ 相の半減期
t_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$t_{max, CTX1}$	time to reach the maximum inhibition in serum CTX1	血清 CTX1 の最大抑制到達時間
TOI	trial outcome index	トライアルアウトカムインデックス
TRAP 5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b
uNTX	urinary N-telopeptide	尿中 N-テロペプチド
uNTX/Cr	urine N-telopeptide corrected for urine creatinine	尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド
V_0	initial volume of distribution	投与直後の分布容積
VAS	visual analogue scale	視覚評価法
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

臨床試験一覧表

項番号	治験実施 計画書番号	試験名	第5部 項番号	頁
生物薬剤学試験				
生物学的同等性試験				
1	20050227	健康被験者を対象として 製造所A (和名) * (製造所A (英名) * ; A所*) 又は 製造所C (和名) * (製造所C (英名) * ; C所*) で製造されたデノスマブを単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験 (海外試験)	5.3.1.2-1	5
2	20060286	健康被験者を対象として 製造所C (和名) * (製造所C (英名) * ; C所*) 又は 製造所B (和名) * (製造所B (英名) * ; B所*) で製造されたデノスマブを単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験 (海外試験)	5.3.1.2-2	15
3	20060446	健康被験者を対象としてデノスマブ 120 mg を ● mg/mL 製剤● 本又は 70 mg/mL 製剤 I 本で単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験 (海外試験)	5.3.1.2-3	24
臨床薬物動態 (PK) 試験				
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験				
4	20030148	50 歳以上の健康男性被験者を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験 (海外試験)	5.3.3.1-1	34
5	20010124	健康閉経後女性を対象として皮下又は静脈内に AMG 162 を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験 (海外試験)	5.3.3.1-2	46
6	20030164	日本人閉経後女性を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (国内試験)	5.3.3.1-3	62
7	20030180	健康閉経後女性を対象とした AMG 162 の薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験 (海外試験)	5.3.3.1-4	73
患者における PK 及び初期忍容性試験				
8	20010123	がん骨転移患者を対象とした AMG 162 の安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検実薬対照単回投与第 I 相試験 (海外試験)	5.3.3.2-1	87
9	20040176	日本人乳癌骨転移患者における AMG 162 単回及び反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学評価試験 (国内試験)	5.3.3.2-2	104
内因性要因を検討した PK 試験				
10	20040245	腎機能の程度が異なる被験者を対象とした AMG 162 の非盲検単回投与薬物動態試験 (海外試験)	5.3.3.3-1	115
臨床薬力学 (PD) 試験				
患者における PD 試験及び PK/PD 試験				
11	20040113	ビスフォスフォネートによる治療歴がない乳癌骨転移患者を対象とした AMG 162 の無作為化実薬対照比較試験 (海外試験)	5.3.4.2-1	127
12	20040114	ビスフォスフォネート静脈内投与中の進行がん患者を対象とした AMG 162 の無作為化実薬対照非盲検試験 (海外試験)	5.3.4.2-2	145

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

項番号	治験実施 計画書番号	試験名	第5部 項番号	頁
有効性及び安全性試験				
申請する適応症に関する比較対照試験				
13	20050103	骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含まない)	5.3.5.1-1	165
14	20050136	骨転移を有する進行乳癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含む)	5.3.5.1-2	202
15	20050244	骨転移を有する進行固形癌 (乳癌及び前立腺癌を除く) 患者又は多発性骨髄腫患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含まない)	5.3.5.1-3	247
その他の臨床試験 (参考資料)				
16	20050136 DBE	骨転移を有する進行乳癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含む)	5.3.5.4-1	282
17	20050244 DBE	骨転移を有する進行固形癌 (乳癌及び前立腺癌以外) 患者又は多発性骨髄腫患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含まない)	5.3.5.4-2	302
18	20050134	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 (海外試験)	5.3.5.4-3	315
19	20040215	再発又は切除不能な骨巨細胞腫 (giant cell tumor: GCT) 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 (海外試験)	5.3.5.4-4	330
20	20050147	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 (国際共同試験: 日本を含まない)	5.3.5.4-5	341
21	20050103 DBE	骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa [®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験 (国際共同試験: 日本を含まない)	5.3.5.4-6	347

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

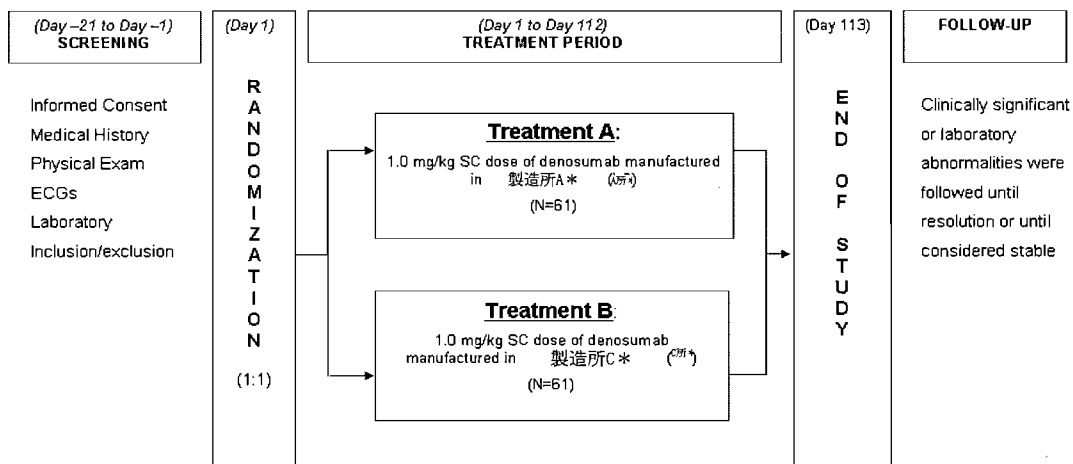


図 1-1 試験デザイン

製造所A* (A所*) = 製造所A* (A所*)
 製造所C* (C所*) = 製造所C* (C所*)

表 1-1 評価スケジュール

Time relative to Dosing	Screening	Check-in	Treatment Period																	End of Study		
			Weeks																			
			-3 to 1	w1							w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15		w17	
Days	-21	-1	d1		d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113		
Hours			0h	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h							
In house residency		X	X	X	X	X	X	X														
Denosumab Dosing			X																			
Medical History	X																					
Physical Examination	X	X																				X
Vital Signs	X	X	X*					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height	X																					
Weight	X	X																				
12-lead ECG	X	X	X*																			X
Clinical Chemistry	X	X											X				X		X		X	X
Hematology	X	X															X		X		X	X
Urinalysis	X	X																				X
Serum Pregnancy Test	X	X																				X
HIV Ab, Hb,Ag, HepC Ab	X																					
Urine Alcohol and Drug Screen	X	X																				
Serum C-Telopeptide	X	X	X*					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Denosumab Concentrations			X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antibodies to Denosumab			X*																			X
Adverse Events and Concomitant medications			Recorded on the case report form when reported																			

1.1.7 被験者数

計画時: 各群 61 名

組み入れ時: 122 名 (各群 61 名)

1.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 18~65 歳の男女
- 体重が 120 kg 以下で、肥満度指数 (body mass index: BMI) が 18~35 kg/m² であること
- 全身健康状態が良好であること

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- 骨疾患の診断を過去に受けたことがないこと、又は骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと
- 他の医薬品又はハーブ系サプリメントを試験開始前の4週間又は半減期の5倍の期間（いずれか長いほう）使用していないこと

1.1.9 治験薬、用量及び投与方法

1.1.9.1 被験薬

A所* 及びC所* で製造されたデノスマブは、pH●●の●●mM●●、●●%●●を含む処方緩衝液を用いて●●mg/mLのデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。各被験者には、デノスマブを1.0 mg/kgの用量で単回皮下投与した。

1.1.10 投与期間

約19週間（スクリーニング期間、治験薬投与〔単回皮下投与〕及び追跡調査を含む）

1.1.11 評価項目

1.1.11.1 主要評価項目

- A所* 原薬とC所* 原薬の薬物動態パラメータ $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する90%信頼区間（confidence interval: CI）

1.1.11.2 副次評価項目

- その他の薬物動態パラメータ
- 有害事象の発現率
- バイタルサイン、身体検査、臨床検査値、及び心電図
- 中和抗体の発現率

1.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、投与群別に記述統計量で示した。連続変数は、平均値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。薬物動態パラメータの最高血清中濃度到達時間（time to reach maximum serum concentration: t_{\max} ）は、中央値及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いて示した。

血清中デノスマブ濃度－時間のデータは、ノンコンパートメント法で解析した。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ 及び最高血清中濃度（maximum serum concentration: C_{\max} ）は対数変換値をもとに、投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ 及び C_{\max} の対数変換値の平均値の差に対する90% CIを算出し、これらの信頼限界値を元の尺度に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比に対する90% CIを得た。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

比の 90% CI が 0.80~1.25 の範囲内のとき A所* 原薬と C所* 原薬は生物学的に同等であるとみなすこととした。

追加解析として、骨吸収のバイオマーカーである血清 C-テロペプチド-I (C-telopeptide-1: CTX1) の最大抑制率 (maximum inhibition: I_{max}) 及び投与後 0 時間から第 16 週までの作用曲線下面積 (area under the effect curve from time 0 to 16 weeks postdose: $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$) についても、投与群を因子として一元配置分散分析を用いて解析した。 $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$ の対数変換値の平均値の差に対する 90% CI を算出し、これらの信頼限界値を元の尺度に変換することによりパラメータの幾何平均値の比に対する 90% CI を得た。血清 CTX1 の最大抑制到達時間 (time to reach the maximum inhibition in serum CTX1: $t_{max, CTX1}$) を投与群別に要約した。

1.2 結果の要約

1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1-2 に示す。

合計 122 名の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与した。そのうち 119 名 (98%) が、第 113 日までの試験期間を完了した。A所* 原薬群及び C所* 原薬群の各 1 名が、個人的な理由により、治験を中止し (それぞれ第 3 日及び第 24 日)、A所* 原薬群の 1 名が、第 103 日以降追跡不能であった。

表 1-2 被験者の内訳

	AMG 162		Total
	Denosumab ^{A所*}	Denosumab ^{C所*}	
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects enrolled	61	61	122
Test Article Accounting			
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	61 (100)	61 (100)	122 (100)
Subjects who completed test article	61 (100)	61 (100)	122 (100)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting			
Subjects who completed study	59 (97)	60 (98)	119 (98)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	2 (3)	1 (2)	3 (2)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled
A所* = 製造所A*, C所* = 製造所C*

Source: Table 8-1

1.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 1-3 に示す。

組み入れられた被験者のうち、81 名 (66%) が女性であり、112 名 (92%) が白人であった。平均年齢は 35.7 歳であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 1-3 人口統計学的データ

	AMG 162		Total (N = 122)
	Denosumab ^{A所*} (N = 61)	Denosumab ^{C所*} (N = 61)	
Sex - n(%)			
Female	41 (67)	40 (66)	81 (66)
Male	20 (33)	21 (34)	41 (34)
Race/Ethnicity, n(%)			
White or Caucasian	57 (93)	55 (90)	112 (92)
Black or African American	2 (3)	6 (10)	8 (7)
Asian	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Other	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Age - years			
N	61	61	122
Mean	36.15	35.25	35.70
SD	14.57	15.25	14.86
Median	31.00	29.00	31.00
Min, Max	18.0, 63.0	18.0, 64.0	18.0, 64.0

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized; n = non missing values; SD = Standard Deviation.

A所* = 製造所A* C所* = 製造所C*

Source: Table 8-2

1.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 1-2 に、薬物動態パラメータを表 1-4 に示す。

1.0 mg/kg 単回皮下投与後の平均血清中デノスマブ濃度-時間プロファイルは、A所* 原薬群と C所* 原薬群で、ほぼ重なり合っていた。AUC_{0-16 weeks} の幾何平均値の A所* : C所* 比の点推定値は 0.95 で、90% CI は 0.86~1.05 であった。AUC_{0-16 weeks} の幾何平均値の比の 90% CI が、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、A所* 原薬と C所* 原薬は、生物学的に同等であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

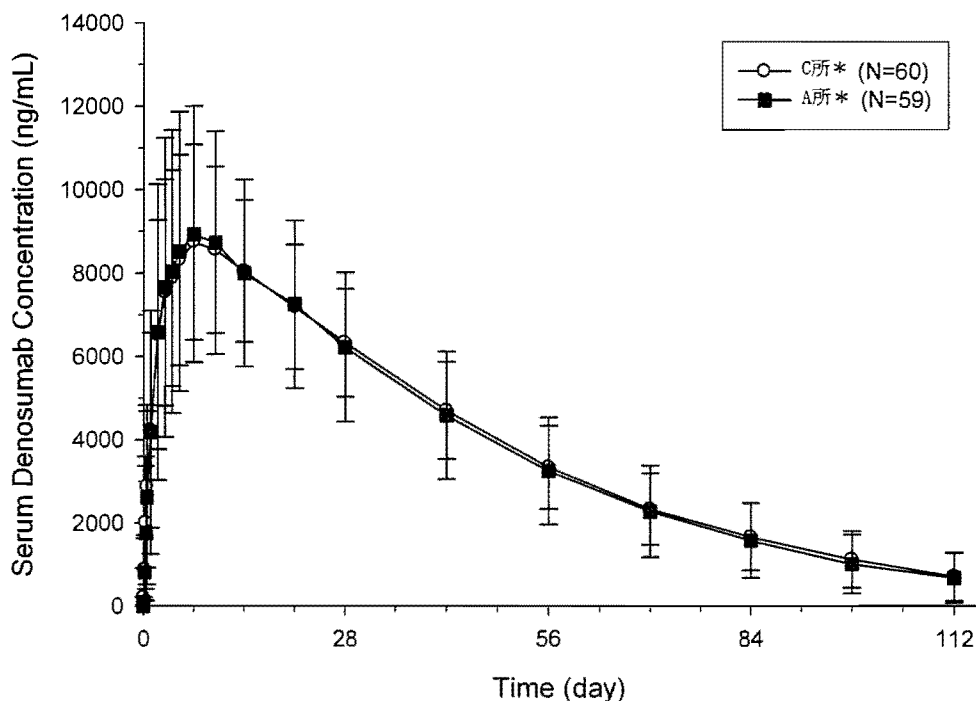


図 1-2 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 1-4 薬物動態パラメータ

Parameter	Sample Sizes		Geometric Means		Ratio (A所*/C所*)	P-value	90% Confidence Interval	
	A所* ^a	C所* ^a	A所* ^a	C所* ^a			Lower	Upper
AUC _{0-16 weeks} (day·ng/mL)	58	59	404193	425936	0.95	0.3903	0.86	1.05
C _{max} (ng/mL)	59	60	8899.7	8759.2	1.02	0.7815	0.92	1.12

^aA所* = 製造所A* ^aC所* = 製造所C*

Note: The ratio and confidence interval are based on natural log scale data converted back to the original scale. This table was modified from the original.

Page 1 of 1

Source: Table 10-1

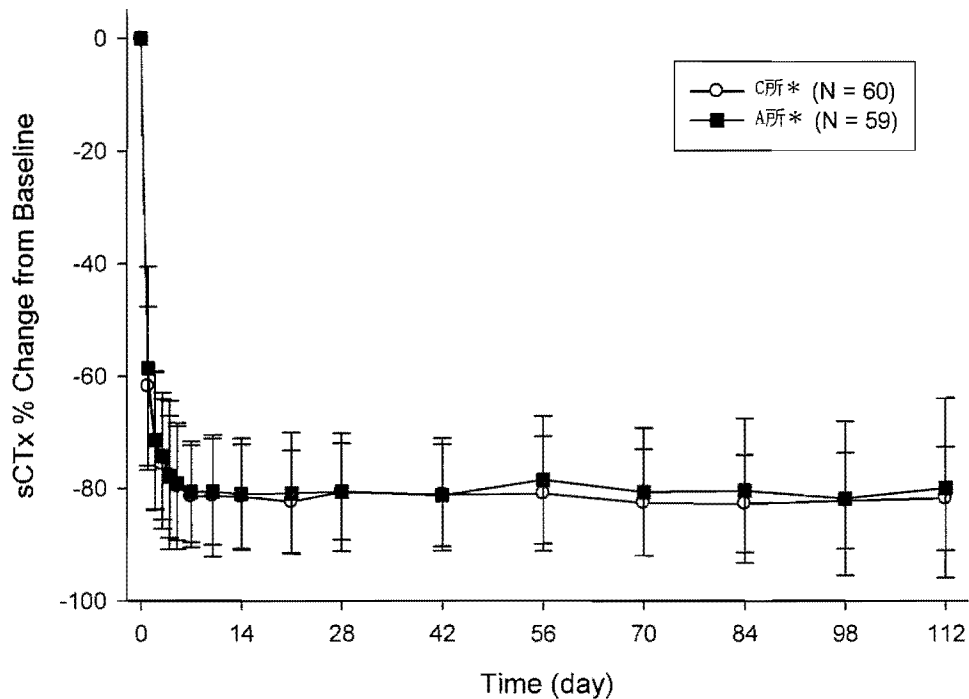
1.2.4 薬力学の結果

血清CTX1のベースラインからの変化率を図1-3に示す。

血清CTX1の低下率の平均値の最大値は、A所*原薬群とC所*原薬群で、同程度であった(それぞれ85.7%、85.5%)。AUEC_{0-16 weeks}の幾何平均値のA所*/C所*比の点推定値は0.98で、90% CIは0.95~1.02であった。これらの薬力学の結果は、薬物動態の結果に基づくA所*原薬とC所*原薬の生物学的同等性を支持するものであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



sCTX = serum CTX1

図 1-3 血清 CTX1 のベースラインからの変化率 (平均値 ± SD)

1.2.5 安全性の結果

1.2.5.1 有害事象

1.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 1-5 に、有害事象の発現状況を表 1-6 に示す。

有害事象の発現は、A所* 原薬群の 31% (19/61) 及びC所* 原薬群の 15% (9/61) に認められた。A所* 原薬群は、C所* 原薬群に比べ、感染症及び頭痛の発現頻度が高かった (感染症はA所* 原薬群及びC所* 原薬群でそれぞれ 11% [7/61] 及び 7% [4/61]、頭痛はそれぞれ 11% [7/61] 及び 5% [3/61])。本試験期間中に発現した有害事象の種類及び頻度は、これまでに実施したデノスマブの臨床試験で報告されたものとほぼ一致していた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。A所* 原薬群の 1 名に重篤な有害事象 (中等度のうつ病) が発現し、入院したが、デノスマブとの因果関係は否定された。試験期間中に、死亡又は有害事象による治験中止は認められなかった。バイタルサイン又は心電図に関して、臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 1-5 有害事象の要約

	AMG 162		Total (N = 122) n (%)
	Denosumab ^{A所*} (N = 61) n (%)	Denosumab ^{C所*} (N = 61) n (%)	
EVALUABLE FOR SAFETY	61 (100)	61 (100)	122 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	19 (31)	9 (15)	28 (23)
Serious adverse events	1 (2)	0 (0)	1 (1)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	9 (15)	6 (10)	15 (12)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

^aDeath occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

A所* = 製造所A* , C所* = 製造所C*

Source: Table 11-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 1-6 有害事象の発現状況

Preferred Term	AMG 162		Total (N = 122) n (%)
	Denosumab ^{A所*} (N = 61) n (%)	Denosumab ^{C所*} (N = 61) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	19 (31)	9 (15)	28 (23)
Headache	7 (11)	3 (5)	10 (8)
Nausea	2 (3)	2 (3)	4 (3)
Abdominal Pain Upper	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Arthralgia	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Bronchitis	1 (2)	2 (3)	3 (2)
Dyspepsia	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Injection Site Pain	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Nasopharyngitis	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Pain In Extremity	1 (2)	2 (3)	3 (2)
Sweat Gland Infection	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Upper Respiratory Tract Infection	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Abdominal Infection	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Asthenia	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Back Pain	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Bone Pain	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Depression	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Dermatitis Contact	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Diarrhoea	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Hot Flush	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Influenza Like Illness	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Muscle Strain	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Pain	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Paranasal Sinus Hypersecretion	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Pyrexia	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Rhinitis Allergic	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Stomach Discomfort	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Tooth Infection	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Vessel Puncture Site Haematoma	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Vomiting	0 (0)	1 (2)	1 (1)

A所* = 製造所A* , C所* = 製造所C*

MedDRA version 9.0

Source: Table 11-2

1.2.5.1.2 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象の発現は、A所* 原薬群の 15% (9/61) 及び C所* 原薬群の 10% (6/61) 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うち、最もよく見られた有害事象は、頭痛 headache であり、A所* 原薬群の 8% (5/61) 及び C所* 原薬群の 2% (1/61) に認められた。

1.2.5.2 血清カルシウム値及びリン値

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。その他の臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。血清カルシウム値のベースラインからの変化率の平均値の最大値は、A所* 原薬群で-8.5%、C所* 原薬群で-8.6%と両群で同程度であった。血清カルシウム値の最小値到達時間の中央値は、両群とも 57 日であった。血清リン値のベースラインからの変化率の平均値の最大値は、A所* 原薬群で-25%、C所* 原薬

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

群で-23%であった。血清リン値の最小値到達時間の中央値は、A所* 原薬群で 57 日、C所* 原薬群で 29 日であった。カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現した臨床症状は認められなかった。

1.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

合計 118 名の被験者が、デノスマブに対する結合抗体陰性であった。A所* 原薬群の 1 名が、治験薬投与前及び投与後にデノスマブに対する結合抗体陽性であった。本被験者のサンプル中に中和抗体活性は認められず、試験期間中に有害事象の報告もなかった。

1.3 結論

デノスマブの $AUC_{0-16\text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.86~1.05 で、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、A所* 原薬と C所* 原薬は生物学的に同等であることが示された。血清 CTX1 の $AUEC_{0-16\text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.95~1.02 で、これも 0.80~1.25 の範囲内であった。このことは、A所* 原薬と C所* 原薬との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。本試験では、A所* 原薬及び C所* 原薬は、忍容性が良好であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

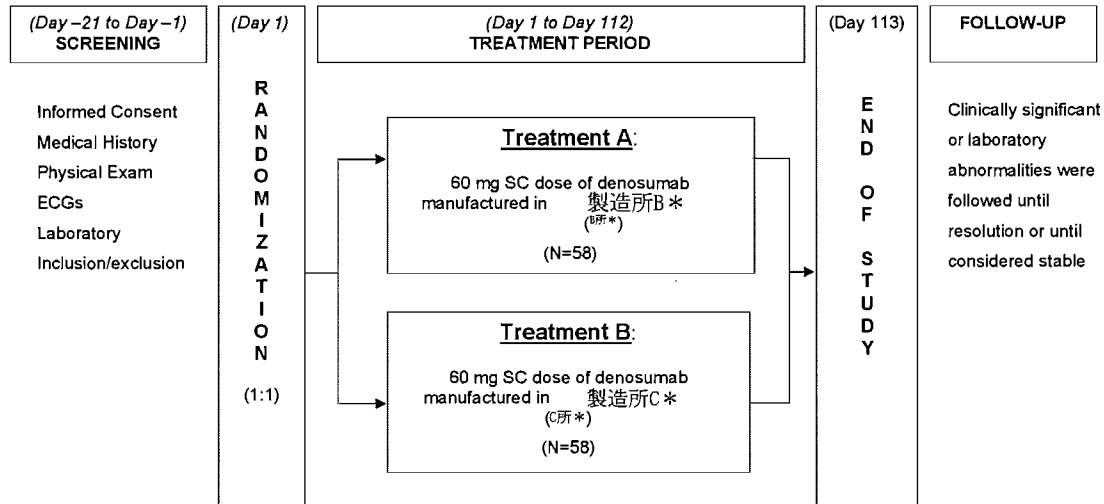


図 2-1 試験デザイン

表 2-1 評価スケジュール

Time Relative to Dosing	Screening	Check-in	Treatment Period																	End of Study								
			w1	d1	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h	w2	w3	w4		w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	
Weeks	-3 to 1																											
Days	-21	-1	d1							d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113			
Hours			0h	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h													
In House Residency		X	X	X	X	X	X	X																				
Informed Consent	X																											
Denosumab Administration			X																									
Medical History	X																											
Physical Examination	X	X																								X		
Vital Signs (BP and Heart Rate)	X	X	X ²					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Height	X																											
Weight	X	X																										
12-Lead ECG	X	X																								X		
Clinical Chemistry	X	X											X ²					X					X		X	X		
Hematology	X	X																X					X		X	X		
Urinalysis	X	X																								X		
Serum Pregnancy Test (females only)	X	X																				X				X		
HV Ab, Hb ₂ Ag, HepC Ab	X																											
Urine Alcohol & Drug Screen ³	X	X																										
Serum C-Telopeptide	X	X	X ⁴					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PK Concentrations			X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Antibodies (Seroreactivity)			X ⁴																		X	X	X			X		
Concomitant Medications	←-----																											
Adverse Events	←-----																											

² To be performed pre-dose.

³ Re-screening of the subject within 48 hours of positive result is permitted.

⁴ Only serum calcium will be collected on Day 6.

2.1.7 被験者数

計画時: 各群 58 名

組み入れ時: 116 名 (各群 58 名)

2.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 18～65 歳の男女
- BMI が 18～35 kg/m² であること
- 全身健康状態が良好であること

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- 骨疾患の診断を過去に受けたことがないこと、又は骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと
- 他の医薬品又はハーブ系サプリメントを試験開始前の4週間又は半減期の5倍の期間（いずれか長いほう）使用していないこと

2.1.9 治験薬、用量及び投与方法

2.1.9.1 被験薬

^{C所*} 及び ^{B所*} で製造されたデノスマブは、pH \blacksquare の \blacksquare mM \blacksquare 、 \blacksquare % \blacksquare を含む処方緩衝液を用いて \blacksquare mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。各被験者には、デノスマブを 60 mg の用量で単回皮下投与した。

2.1.10 投与期間

約 19 週間（スクリーニング期間、治験薬投与 [単回皮下投与] 及び追跡調査を含む）

2.1.11 評価項目

2.1.11.1 主要評価項目

- ^{B所*} 原薬と ^{C所*} 原薬の薬物動態パラメータ $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI

2.1.11.2 副次評価項目

- その他の薬物動態パラメータ
- 薬力学パラメータ
- 有害事象の発現率
- バイタルサイン、身体的検査、臨床検査値、及び心電図
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現率

2.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、投与群別に記述統計量で示した。連続変数は、平均値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。薬物動態パラメータ t_{\max} は、中央値及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いて示した。

血清中デノスマブ濃度-時間のデータは、ノンコンパートメント法で解析した。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ 及び C_{\max} は対数変換値をもとに、投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ 及び C_{\max} の対数変換値の平均値の差に対する 90% CI を算出し、これらの信頼限界値を元の尺度に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比に対する 90% CI を得た。 $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比の 90% CI が 0.80~1.25 の範囲内のとき、^{B所*}

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

原薬とC所* 原薬は生物学的に同等であるとみなすこととした。

血清CTX1については、AUEC_{0-16 weeks}及びI_{max}の幾何平均値の比の90% CIを算出した。

AUC_{0-16 weeks}及びC_{max}は、投与群を因子として一元配置分散分析を用いて解析した。

t_{max}及びt_{max, CTX1}は要約統計量を用いて要約した。

有害事象の発現率は、器官分類別、基本語別、及び投与群別に表に示した。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に関して、臨床的に意味のある変化について記載した。

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳

合計116名の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与した。そのうち116名(100%)が、113日目までの試験期間を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。

2.2.2 被験者背景

人口統計学データを表2-2に示す。

組み入れられた被験者のうち、50名(43%)が女性であり、110名(95%)が白人であった。平均年齢は30.9歳であった。

表 2-2 人口統計学的データ

	Denosumab ^{B所*} ^a (N = 58)	Denosumab ^{C所*} ^a (N = 58)	Total (N = 116)
Sex - n(%)			
Female	24 (41)	26 (45)	50 (43)
Male	34 (59)	32 (55)	66 (57)
Race/Ethnicity, n(%)			
White or Caucasian	56 (97)	54 (93)	110 (95)
Black or African American	2 (3)	1 (2)	3 (3)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Other	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Age - years			
n	58	58	116
Mean	32.1	29.7	30.9
SD	9.8	9.8	9.8
Median	30.0	27.0	28.0
Min, Max	19, 58	18, 61	18, 61

SD = Std. Deviation.

^{B所*} = 製造所B*

^{C所*} = 製造所C*

Page 1 of 1

Source: Table 8-2

2.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図2-2に、薬物動態パラメータを表2-3に示す。

AUC_{0-16 weeks}及びC_{max}の平均値の群間の差は2%未満であった。AUC_{0-16 weeks}の幾何平均値の^{B所*}:^{C所*}比の点推定値は0.99で、90% CIは0.88~1.11であった。AUC_{0-16 weeks}の幾何平均値の比の90% CIが、生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内であったことか

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ら B所* 原薬と C所* 原薬は生物学的に同等であると考えられた。C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI も 0.80~1.25 の範囲内であり、また、t_{max} の中央値及び範囲も両群間で同程度であった。このことから、皮下投与後の B所* 原薬と C所* 原薬の吸収特性はほぼ同じであることが示唆された。

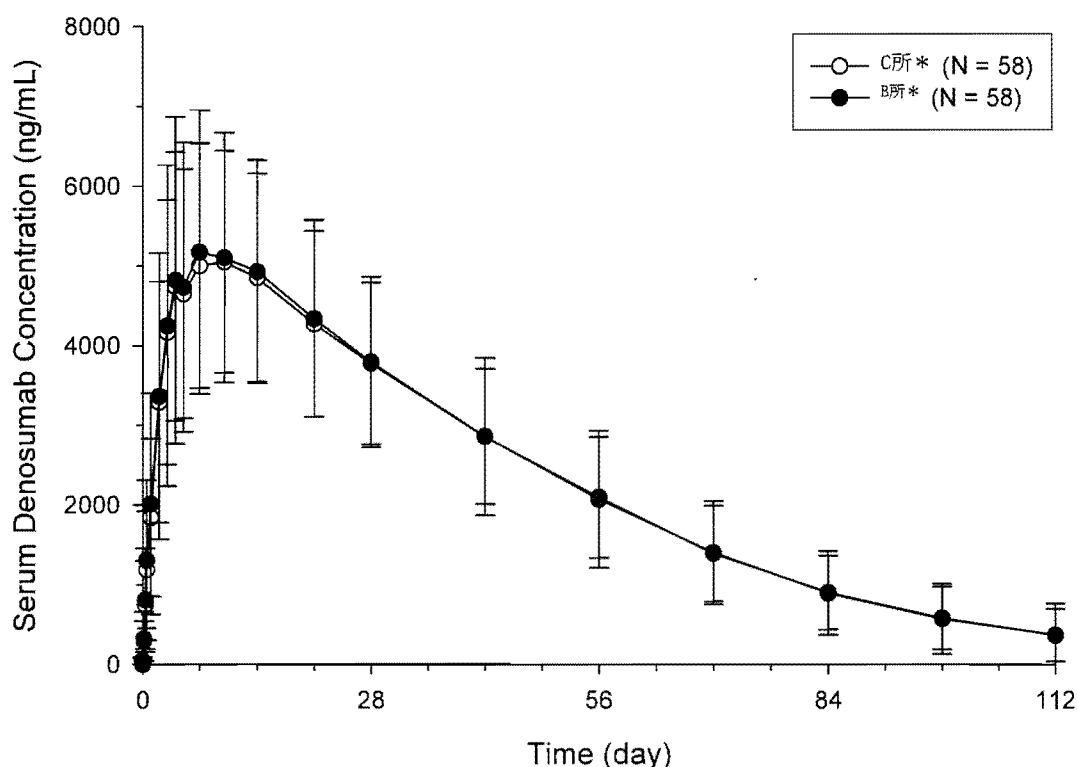


図 2-2 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 2-3 薬物動態パラメータ

Parameter	Mean (SD) ^a		Geometric Mean ^a		PE ^b (90%CI)
	C所* (N = 58)	B所* (N = 58)	C所* (N = 58)	B所* (N = 58)	
AUC _{0-16 weeks} (µg·day/mL)	258 (81)	259 (91)	245	242	0.99 (0.88, 1.11)
C _{max} (µg/mL)	5.33 (1.53)	5.43 (1.82)	5.10	5.14	1.01 (0.91, 1.11)
t _{max} ^c (day)	10 (3.0, 21)	7.0 (3.0, 28)	--	--	--

AUC_{0-16 weeks} = area under serum denosumab concentration-time curve from 0 to 16 weeks

C_{max} = maximum observed concentration

t_{max} = time at which C_{max} is observed and presented as median (range)

^aMean values rounded to 3 significant figures (2 for t_{max}), SD are reported to the same precision as its respective mean; all calculations were performed using unrounded values

^bPoint Estimate (PE) and 90% confidence intervals (CI) are for the ratio (B所*/C所*) for AUC_{0-16 weeks} and C_{max}

^cThe (Q1, Q3) of the two groups are (7, 10) and (5, 14).

Source: Table 10-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

2.2.4 薬力学の結果

血清CTX1のベースラインからの変化率を図2-3に示す。

t_{max} 及び $AUEC_{0-16\text{ weeks}}$ の平均値の群間の差は、それぞれ2%及び3%であった。いずれの差も統計的に有意ではなく、90% CIは1を挟んでいた。したがって、これらの血清CTX1のデータは、薬物動態の結果に基づく^{B所*} 原薬と^{C所*} 原薬の生物学的同等性を支持するものである。 $t_{max, CTX1}$ の中央値は異なっていたが(^{C所*} 原薬群が42日、^{B所*} 原薬群が14日)、血清CTX1のベースラインからの変化率の平均値は、両群とも第7日から第112日までほぼ一定であった。このことから、 $t_{max, CTX1}$ の中央値の差は、ランダム誤差によるものと考えられた。原因の如何にかかわらず、この中央値の差は臨床的に重要なものではないと考えられた。

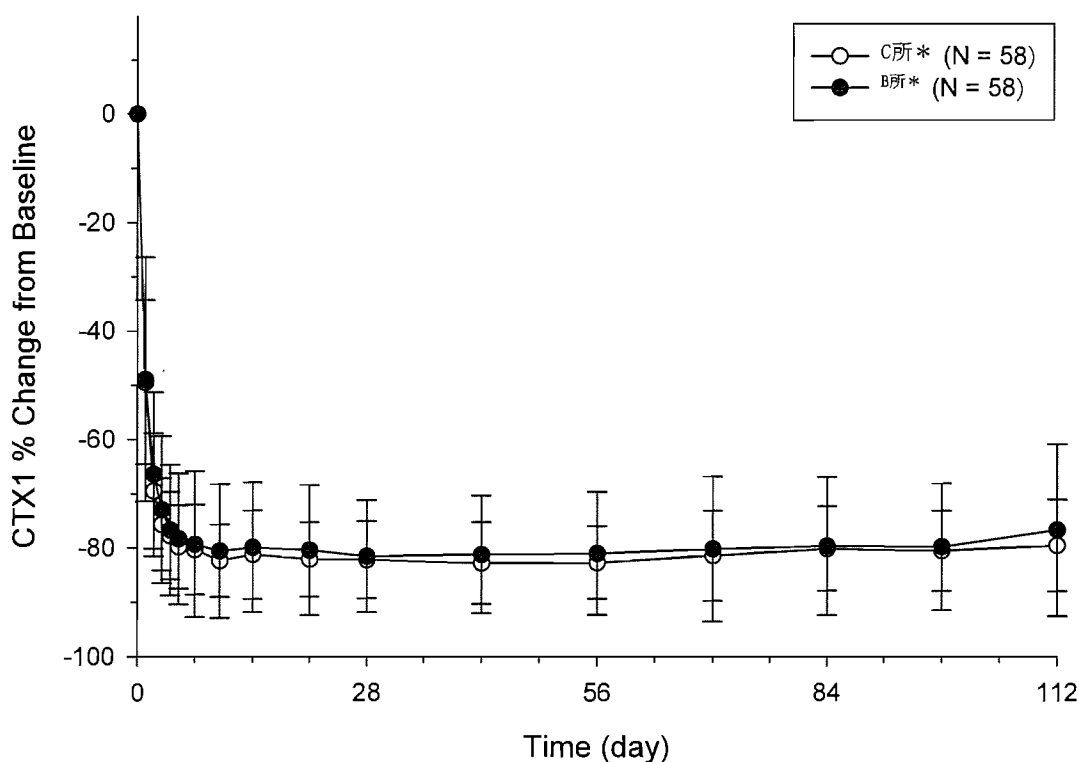


図2-3 血清CTX1のベースラインからの変化率(平均値 ± SD)

2.2.5 安全性の結果

2.2.5.1 有害事象

2.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表2-4に示す。

有害事象の発現は、^{B所*} 原薬群の55% (32/58) 及び^{C所*} 原薬群の52% (30/58) に認められた。本試験期間中に発現した有害事象の種類及び頻度は、これまでに実施したデノスマブ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の臨床試験で報告されたものとほぼ一致していた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。^{b所*} 原薬群の1名に重篤な有害事象（中等度のイレウス）が発現し、入院したが、デノスマブとの因果関係は否定された。試験期間中に、死亡又は有害事象による試験中止は認められなかった。バイタルサイン又は心電図に関して、臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

表 2-4 有害事象の要約

	Denosumab ^{b所*} ^a (N = 58) n (%)	Denosumab ^{C所*} ^a (N = 58) n (%)	Total (N = 116) n (%)
Evaluable for safety	58 (100)	58 (100)	116 (100)
All adverse events	32 (55)	30 (52)	62 (53)
Serious adverse events	1 (2)	0 (0)	1 (1)
All treatment-related adverse events	8 (14)	5 (9)	13 (11)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuations due to adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deaths on study ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

^{a所*} = 製造所B*

^{C所*} = 製造所C*

^bDeath occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

Source: Table 11-1

2.2.5.1.2 比較的良好に見られる有害事象

発現率が5%以上（全体）であった有害事象を表 2-5 に示す。

発現率が5%以上（全体）の有害事象は、頭痛 headache（19% [22/116]）、悪心 nausea、疼痛 pain、咽喉頭疼痛 pharyngolaryngeal pain、発熱 pyrexia（各10% [11/116]）、咳嗽 cough 及び副鼻腔うっ血 sinus congestion（各9% [10/116]）、嘔吐 vomiting（7% [8/116]）、鼻閉 nasal congestion、及び気道うっ血 respiratory tract congestion（各6% [7/116]）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 2-5 発現率が 5%以上（全体）であった有害事象

Preferred Term	Denosumab ^{B所*} a (N = 58) n (%)	Denosumab ^{C所*} a (N = 58) n (%)	Total (N = 116) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	32 (55.2)	30 (51.7)	62 (53.4)
Headache	12 (20.7)	10 (17.2)	22 (19.0)
Nausea	4 (6.9)	7 (12.1)	11 (9.5)
Pain	5 (8.6)	6 (10.3)	11 (9.5)
Pharyngolaryngeal Pain	5 (8.6)	6 (10.3)	11 (9.5)
Pyrexia	7 (12.1)	4 (6.9)	11 (9.5)
Cough	5 (8.6)	5 (8.6)	10 (8.6)
Sinus Congestion	5 (8.6)	5 (8.6)	10 (8.6)
Vomiting	5 (8.6)	3 (5.2)	8 (6.9)
Nasal Congestion	5 (8.6)	2 (3.4)	7 (6.0)
Respiratory Tract Congestion	3 (5.2)	4 (6.9)	7 (6.0)
Abdominal Pain	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.6)
Paranasal Sinus Hypersecretion	3 (5.2)	0 (0)	3 (2.6)
Sinus Headache	3 (5.2)	0 (0)	3 (2.6)

^{B所*} = 製造所B*

^{C所*} = 製造所C*

MedDRA version 11.0

Source: Table 11-2

2.2.5.1.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、^{B所*} 原薬群の 14% (8/58) 及び^{C所*} 原薬群の 9% (5/58) 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、最もよく見られた有害事象は、頭痛であり ^{B所*} 原薬群の 9% (5/58) 及び^{C所*} 原薬群の 5% (3/58) に認められた。

2.2.5.2 血清カルシウム値及びリン値

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。その他の臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。血清カルシウム値の最小値到達時間の平均値は、^{B所*} 原薬群が 38.3 日、^{C所*} 原薬群が 42.6 日と、両群で類似していた。血清カルシウム値の最小値到達時間の中央値は、両群とも 29 日であった。血清リン値の最小値到達時間の平均値は、^{B所*} 原薬群で 68 日、^{C所*} 原薬群で 61.9 日であった。血清リン値の最小値到達時間の中央値は、^{B所*} 原薬群で 85 日、^{C所*} 原薬群で 29 日であった。カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現した臨床症状は認められなかった。

2.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

116 名の被験者全員が、デノスマブに対する結合抗体が陰性であった。

2.3 結論

デノスマブの $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.88~1.11 で、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、^{B所*} 原薬と ^{C所*} 原薬は生物学的に同等であることが示された。血清 CTX1 の $AUEC_{0-16 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

は 0.94~1.01 で、これも 0.80~1.25 の範囲内であった。このことは、^{B所*} 原薬と ^{C所*} 原薬との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。本試験では、^{B所*} 原薬及び ^{C所*} 原薬は、忍容性が良好であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

3. 試験 20060446 (生物学的同等性試験 [海外試験])

健康被験者を対象としてデノスマブ 120 mg を [redacted] mg/mL 製剤 [redacted] 本又は 70 mg/mL 製剤 1 本で単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化非盲検並行群間試験

3.1 試験方法の概要

3.1.1 治験責任医師

[redacted]

3.1.2 治験実施医療機関

[redacted]

3.1.3 試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (最初の被験者の投与日) ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (最後の被験者の最終来院日)

3.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主目的

健康被験者にデノスマブ 120 mg を単回皮下投与したときのデノスマブの曝露量 (投与後 0 時間から第 18 週までの血清中濃度-時間曲線下面積 [area under the serum concentration-time curve from time zero to 18 weeks postdose: AUC_{0-18 weeks}]) をもとに、[redacted] mg/mL 製剤 [redacted] mL を [redacted] 本皮下投与したときと 70 mg/mL 製剤 1.7 mL を 1 本皮下投与したときの生物学的同等性を評価する。

3.1.5.2 副次目的

健康被験者にデノスマブ 120 mg の単回皮下投与を [redacted] mg/mL 製剤 [redacted] 本又は 70 mg/mL 製剤 1 本で皮下投与したときの AUC 以外の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ、及び安全性プロファイルを評価する。

3.1.6 試験方法

被験者を [redacted] mg/mL 製剤 [redacted] mL を [redacted] 本皮下投与する群 (A 群) 又は 70 mg/mL 製剤 1.7 mL を 1 本皮下投与する群 (B 群) に 1:1 の比で無作為に割り付け、デノスマブとして 120 mg を単回投与した。被験者を治験薬投与前日に治験実施医療機関に入院させ、投与翌日まで滞在させた。入院期間中及び投与期間中に一定の間隔で薬物動態、薬力学、及び安全性を評価した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

試験デザインを図 3-1 に、評価スケジュールを表 3-1 に示す。

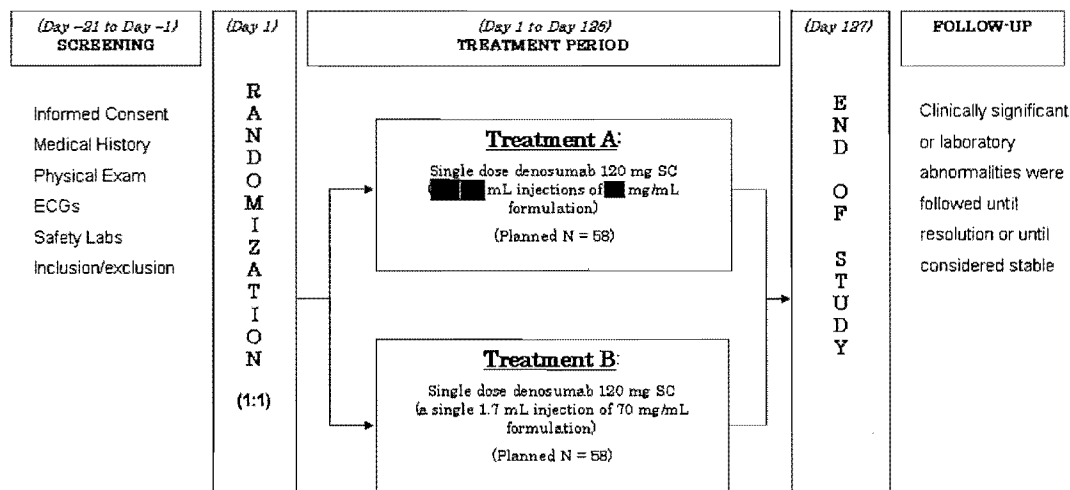


図 3-1 試験デザイン

表 3-1 評価スケジュール

Time relative to Dosing	Screening	Check-in	Treatment Period																			End of Study
	Weeks	Days	Hours	w1	w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w19							
	-3 to 1	-1	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d127		
In house residency		X	X	X	X	X	X	X														
Denosumab administration		X																				
Medical History	X																					
Physical Examination	X	X																			X	
Vital Signs (BP and Heart Rate)	X	X	X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X																					
Weight	X	X																				
12-lead ECG	X	X																			X	
Clinical Chemistry	X	X								X ^c			X				X				X	
Hematology	X	X												X					X		X	
Urinalysis	X	X																			X	
Serum Pregnancy Test	X	X															X				X	
HIV Ab, Hb, Ag, HepC Ab	X																					
Urine Alcohol and Drug Screen ^b	X	X																				
Serum C-Telopeptide	X	X	X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK Concentrations			X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Antibodies (Seroreactivity)			X ^a											X		X					X	
Concomitant medications	<<----->>																					
Adverse Events	<<----->>																					

^a To be performed predose

^b Re-screening of the subject within 48 hours of a positive result is permitted.

^c Only serum calcium will be collected on Day 8

3.1.7 被験者数

計画時: 各群 58 名

組み入れ時: 116 名 (各群 58 名)

3.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- ・ 年齢が 18~65 歳の男女

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- BMI が 18～35 kg/m² であること
- 全身健康状態が良好であること
- 骨疾患の診断を過去に受けたことがないこと、又は骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと
- 他の医薬品又はハーブ系サプリメントを試験開始前の 4 週間又は半減期の 5 倍の期間（いずれか長いほう）使用していないこと

3.1.9 治験薬、用量及び投与方法

3.1.9.1 被験薬

デノスマブは、pH 〇.〇 の 〇 mM 〇.〇% を含む処方緩衝液を用いて 〇 又は 〇 mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブとして、〇 mg/mL 製剤 〇 mL を 〇 本（A 群）又は 70 mg/mL 製剤 1.7 mL を 1 本（B 群）用いて、各被験者に 120 mg 単回皮下投与した。

3.1.10 投与期間

約 21 週間（スクリーニング期間、治験薬投与 [単回皮下投与] 及び追跡調査を含む）

3.1.11 評価項目

3.1.11.1 主要評価項目

- デノスマブの薬物動態パラメータ $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比（A 群/B 群）に対する 90% CI

$AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ は、過去の臨床試験の結果から、投与後 0 時間から無限大（投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積 [area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity: AUC_{0-inf}]）までではなくとも、平均して曝露量の約 95% を捕捉できると予想されたことから選択した。

3.1.11.2 副次評価項目

- その他の薬物動態パラメータ
- 薬力学パラメータ
- 有害事象の発現率
- バイタルサイン、身体的検査、臨床検査値、及び心電図
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現率

3.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、投与群別に記述統計量で示した。連続変数は、平均値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いて示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

血清中デノスマブ濃度－時間のデータは、ノンコンパートメント法で解析した。AUC_{0-18 weeks} 及び C_{max} は対数変換値をもとに、投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。AUC_{0-18 weeks} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差に対する 90% CI を算出し、これらの信頼限界値を元の尺度に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比 (A 群 / B 群) に対する 90% CI を得た。AUC_{0-18 weeks} の幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内のとき、●mg/mL 製剤●mL の●本皮下投与と 70 mg/mL 製剤 1.7 mL の 1 本皮下投与は生物学的に同等であるとみなすこととした。

血清 CTX1 については、投与後 0 時間から 18 週目までの作用曲線下面積 (area under the effect curve from time 0 to 18 weeks postdose: AUEC_{0-18 weeks}) 及び I_{max} の対数変換値の平均値の差に対する 90% CI を算出し、これらの信頼限界値を元の尺度に変換することにより、パラメータの幾何平均値の比に対する 90% CI を得た。

AUC_{0-18 weeks}、対数変換した AUEC_{0-18 weeks}、C_{max}、及び I_{max} も対数変換値をもとに、対数変換した投与群を因子とする一元配置分散分析を用いて解析した。

t_{max} 及び t_{max, CTX1} は、要約統計量を用いて示した。

有害事象の発現率は、器官分類別、基本語別、及び投与群別に表に示した。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に関して、臨床的に意味のある変化について記載した。

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3-2 に示す。

合計 116 名の被験者を組み入れ、治験薬を単回皮下投与した。そのうち 110 名 (95%) が、第 127 日までの試験期間を完了した。両群各 3 名の合計 6 名が試験を中止した。そのうち 5 名は同意撤回、1 名は追跡不能であった。

表 3-2 被験者の内訳

	Treatment A ^a n (%)	Treatment B ^a n (%)	Total n (%)
Subjects randomized ^b	58	58	116
Subjects who completed study	55 (95)	55 (95)	110 (95)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	3 (5)	3 (5)	6 (5)
Consent withdrawn	3 (5)	2 (3)	5 (4)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (2)	1 (1)

Note: Percentages based on subjects randomized

^a Treatment A = 120 mg SC ●●● mL injections, ● mg/mL formulation); Treatment B = 120 mg SC (single 1.7 mL injection, 70 mg/mL formulation).

^b Subject *****0043* was mistakenly assigned a randomization number before eligibility was confirmed. This subject was not eligible for the study based on screening urinalysis results, was not considered to be enrolled in the study, and did not receive investigational product. This subject is not included in this table.

Source: Table 8-1

3.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 3-3 に示す。

組み入れられた被験者のうち、60 名 (52%) が女性であり、107 名 (92%) が白人であっ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た。平均年齢は 32.6 歳であった。

表 3-3 人口統計学的データ

	Treatment A ^a (N = 58)	Treatment B ^a (N = 58)	Total (N = 116)
Sex - n(%)			
Female	26 (45)	34 (59)	60 (52)
Male	32 (55)	24 (41)	56 (48)
Race/Ethnicity, n(%)			
White or Caucasian	54 (93)	53 (91)	107 (92)
Black or African American	2 (3)	5 (9)	7 (6)
American Indian or Alaska Native	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Age - years			
n	58	58	116
Mean	31.0	34.2	32.6
SD	9.5	11.2	10.5
Median	28.0	33.5	30.0
Min, Max	18, 60	19, 60	18, 60

SD = standard deviation

^a Treatment A = 120 mg SC (1.7 mL injections, 70 mg/mL formulation); Treatment B = 120 mg SC (single 1.7 mL injection, 70 mg/mL formulation).

Source: Table 8-2

3.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 3-2 に、薬物動態パラメータを表 3-4 に示す。

120 mg 単回皮下投与後の血清中デノスマブ濃度平均値-時間プロファイルは、A 群と B 群で、ほぼ重なり合っていた。AUC_{0-18 weeks} の幾何平均値の A 群:B 群比の点推定値は 1.07、及び 90% CI は 0.95~1.20 であった。AUC_{0-18 weeks} の幾何平均値の比 (A 群:B 群) の 90% CI が、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であることから、70 mg/mL 製剤 1.7 mL の 1 本皮下投与と 70 mg/mL 製剤 1.7 mL の 1 本皮下投与は生物学的に同等であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

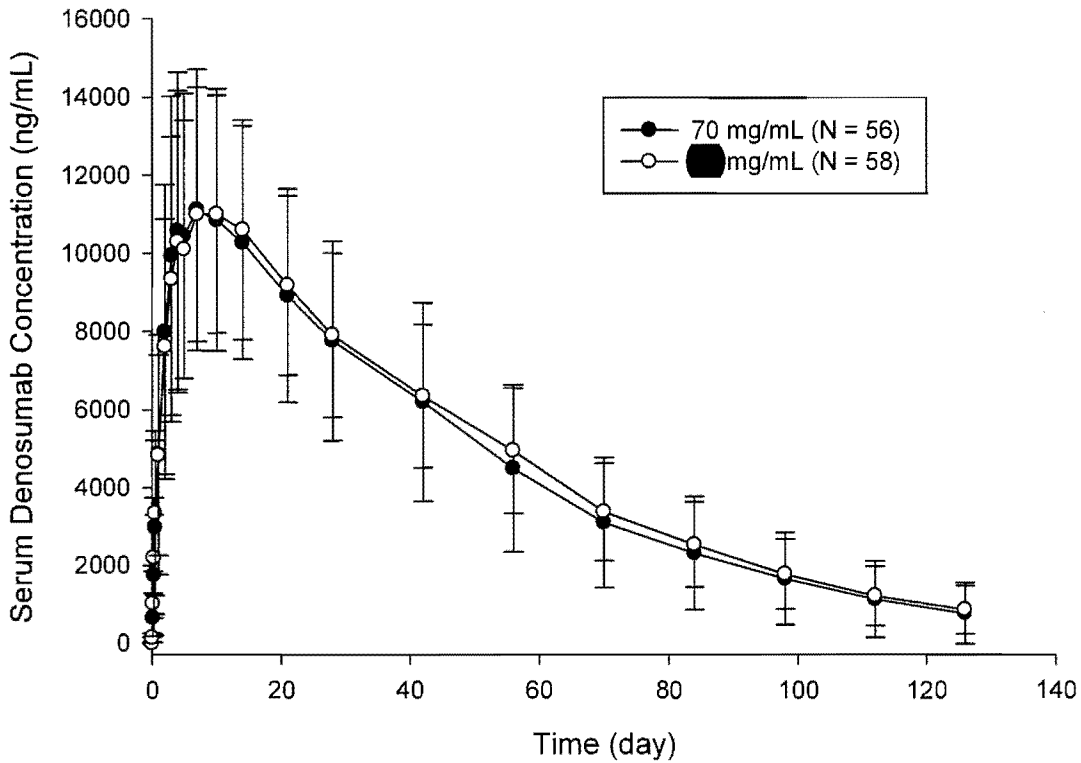


図 3-2 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 3-4 薬物動態パラメータ

Parameter	120 mg/mL (A)		70 mg/mL (B)		Ratio of A/B	Confidence Interval	
	N	LSM	N	LSM		Lower 90%	Upper 90%
AUC _{0-18 weeks} (day·µg/mL)	56	576.27	55	539.21	1.07	0.95	1.20
C _{max} (µg/mL)	58	11.16	56	11.09	1.01	0.91	1.11

Page 1 of 1

Treatment A = 120 mg SC 120 mg/mL injections, 120 mg/mL formulation); Treatment B = 120 mg SC (single 1.7 mL injection, 70 mg/mL formulation).

LSM are Geometric Least Square Means from the SAS PROC Mixed procedure.

The ratio and confidence limits are based on natural log scale data converted back to the original scale.

Source: Table 10-1

3.2.4 薬力学の結果

血清CTX1 のベースラインからの変化率を図 3-3 に示す。

血清 CTX1 の最大抑制率 (幾何平均値) は、A 群 (85%) と B 群 (87%) で、ほぼ同程度であった。AUEC_{0-18 weeks} の幾何平均値の A 群:B 群比の点推定値は 0.96、90% CI は 0.92~1.00 であった。これらの薬力学の結果は、薬物動態の結果に基づくデノスマブの 120 mg/mL 製剤と 70 mg/mL 製剤の生物学的同等性を支持するものであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

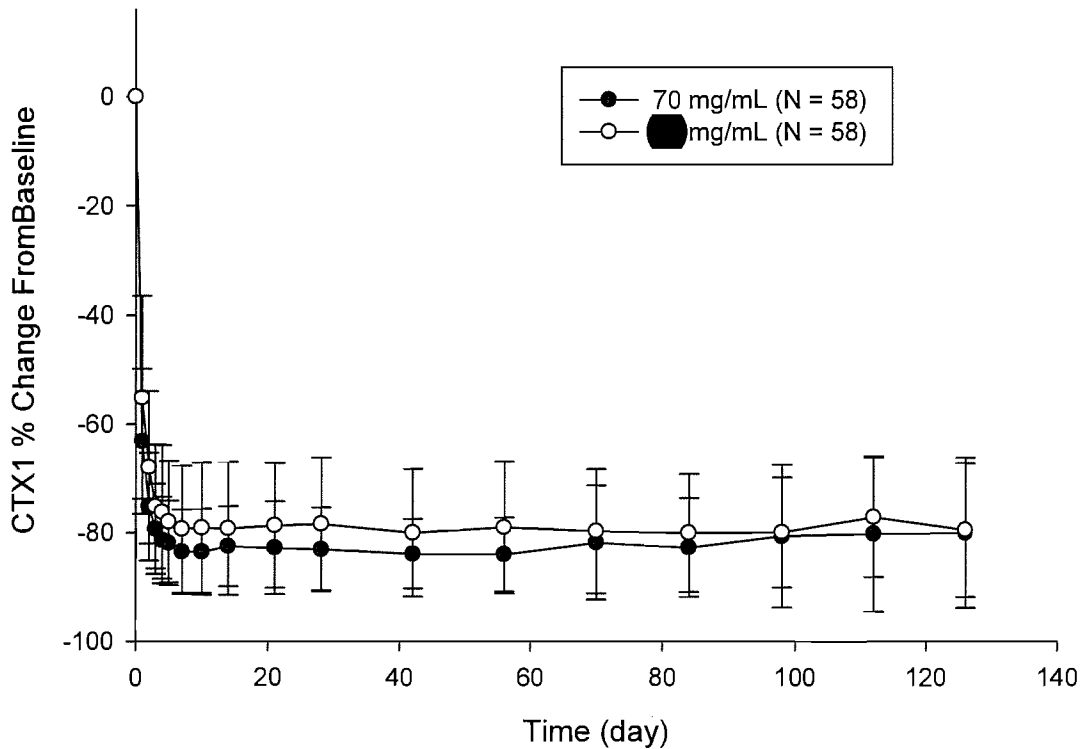


図 3-3 血清 CTX1 のベースラインからの変化率 (平均値 ± SD)

3.2.5 安全性の結果

3.2.5.1 有害事象

3.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 3-5 に示す。

有害事象の発現は、A 群の 29% (17/58) 及び B 群の 34% (20/58) に認められた。本試験期間中に発現した有害事象の種類及び発現率は、以前実施したデノスマブの第 I 相試験で報告されたものと概ね一致していた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による試験中止も認められなかった。バイタルサイン又は心電図に関して、臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 3-5 有害事象の要約

	Treatment A ^a (N = 58) n (%)	Treatment B ^a (N = 58) n (%)	Total (N = 116) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	58 (100)	58 (100)	116 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	17 (29)	20 (34)	37 (32)
Serious adverse events ^b	0 (0)	1 (2)	1 (1)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	8 (14)	7 (12)	15 (13)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^aTreatment A = 120 mg SC (1.7 mL injections, 70 mg/mL formulation); Treatment B = 120 mg SC (single 1.7 mL injection, 70 mg/mL formulation).

^bAn adverse event of appendicitis (moderate severity, not treatment related) was recorded as a serious adverse event for subject *****0044*; after database lock, this event was determined by the investigator to be not serious

^cDeath occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

Source: Table 11-1

3.2.5.1.2 比較的良好に見られる有害事象

被験者 2 名以上に発現した有害事象を表 3-6 に示す。

有害事象（全体）の発現率が 5%以上であったものは、頭痛 headache (12% [14/116])、悪心 nausea (7% [8/116])、及び咽喉頭疼痛 pharyngolaryngeal pain (6% [7/116]) であった。悪心の発現率は、B 群 (12% [7/58]) で A 群 (2% [1/58]) より高く、咽喉頭疼痛の発現率は、A 群 (9% [5/58]) で B 群 (3% [2/58]) より高かった。その他の有害事象の発現率は、両群でほぼ同じであった (差は 5%未満)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 3-6 有害事象の発現状況 (2名以上に発現した有害事象)

Preferred Term	Treatment A ^a (N = 58) n (%)	Treatment B ^a (N = 58) n (%)	Total (N = 116) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	17 (29.3)	20 (34.5)	37 (31.9)
Headache	8 (13.8)	6 (10.3)	14 (12.1)
Nausea	1 (1.7)	7 (12.1)	8 (6.9)
Pharyngolaryngeal Pain	5 (8.6)	2 (3.4)	7 (6.0)
Pyrexia	2 (3.4)	3 (5.2)	5 (4.3)
Cough	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (3.4)
Nasal Congestion	1 (1.7)	3 (5.2)	4 (3.4)
Pain	3 (5.2)	1 (1.7)	4 (3.4)
Rhinorrhoea	3 (5.2)	1 (1.7)	4 (3.4)
Vomiting	1 (1.7)	3 (5.2)	4 (3.4)
Abdominal Pain Upper	2 (3.4)	0 (0)	2 (1.7)
Diarrhoea	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.7)
Fatigue	2 (3.4)	0 (0)	2 (1.7)
Pain In Extremity	0 (0)	2 (3.4)	2 (1.7)

^aTreatment A = 120 mg SC (●●●● mL injections, ● mg/mL formulation); Treatment B = 120 mg SC (single 1.7 mL injection, 70 mg/mL formulation).

MedDRA version 10.0

Source: Table 11-2

3.2.5.1.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、A群の14%(8/58)及びB群の12%(7/58)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、最もよく見られた有害事象は、頭痛 headache であり、両群とも被験者の7%(4/58)に発現した。

3.2.5.2 血清カルシウム値及びリン値

血清カルシウム値及びリン値のベースラインからの低下は、両群で同程度であった。その他の臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。血清カルシウム値のベースラインからの最大変化率の平均値は、A群で約-11%、B群で約-9%であった。血清リン値のベースラインからの最大変化率の平均値は、A群で約-21%、B群で約-17%であった。カルシウム値又はリン値の変化と関連して発現した臨床症状は認められなかった。

3.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

合計115名の被験者が、デノスマブに対する結合抗体陰性であった。ベースライン時のデノスマブに対する結合抗体陰性であったB群の1名で、試験最終日(第127日)の来診時にデノスマブに対する結合抗体が認められたが、中和活性は認められなかった。

3.3 結論

デノスマブの $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する90% CIは0.95~1.20で、生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内であることから、● mg/mL 製剤 ● mL の● 本皮下投与と70 mg/mL 製剤 1.7 mL の1本皮下投与は、生物学的に同等であることが示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

また、血清 CTX1 の $AUEC_{0-18 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比に対する 90% CI は 0.92~1.00 であり、これも 0.80~1.25 の範囲内であったことも、 \bullet mg/mL 製剤 \bullet mL の \bullet 本皮下投与と 70 mg/mL 製剤 1.7 mL の 1 本皮下投与との生物学的同等性が示された薬物動態の結果を支持するものである。本試験では、両群とも忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

4. 試験 20030148（健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 [海外試験]）

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

4.1 試験方法の概要

4.1.1 治験責任医師

4.1.2 治験実施医療機関

4.1.3 試験期間

2()年()月()日（最初の被験者の無作為割付日）～2()年()月()日（最後の被験者の追跡調査終了日）

4.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

4.1.5 目的

4.1.5.1 主目的

50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル（尿中 N-テロペプチド [urinary N-telopeptide: uNTX] の抑制）を評価する。

4.1.5.2 副次目的

50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを皮下投与したときの uNTX 以外の薬学プロファイル（骨型アルカリホスファターゼ [bone-specific alkaline phosphatase: BSAP] 及び intact 副甲状腺ホルモン [intact parathyroid hormone: iPTH]）、安全性、及び忍容性を評価する。

4.1.6 試験方法

被験者を年齢により層別化した（50～64 歳及び 65 歳以上、各層 20 名）。各年齢層内で、被験者をそれぞれデノスマブ（0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg、各用量 4 名）又はプラセボ（デノスマブ各用量につき 1 名）を単回投与する群に 4:1 の比で無作為に割り付けた。薬物動態、薬力学、及び安全性の評価は、0.1 mg/kg 投与群では第 17 週まで、0.3 mg/kg 投与群では第 25 週まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 37 週まで行った。

試験デザインを図 4-1 に、評価スケジュールを表 4-1、表 4-2、及び表 4-3 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

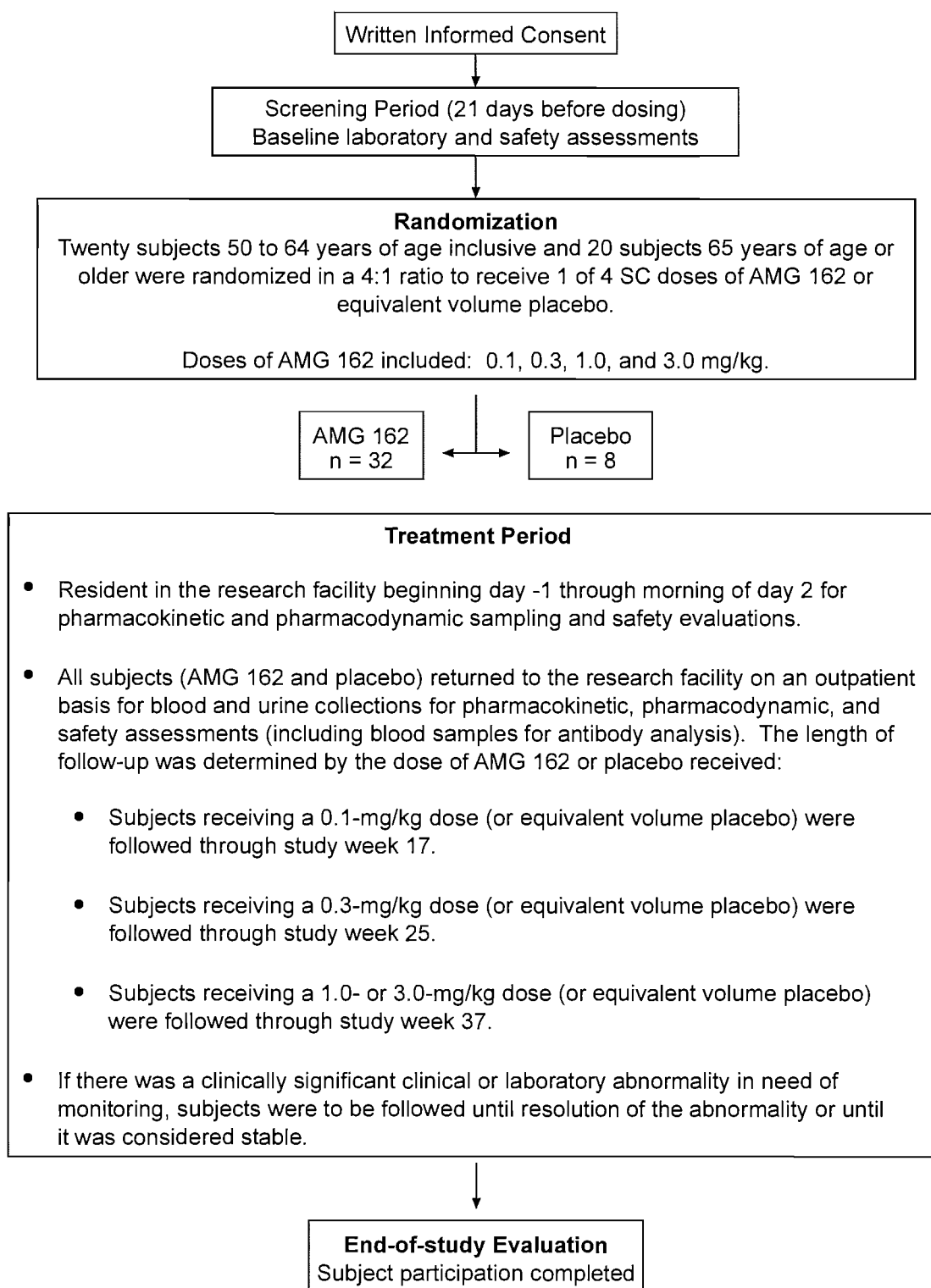


図 4-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 4-1 評価スケジュール (0.1 mg/kg 投与)

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																	End of study			
Weeks	-3 to 1		w1										w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	
Days:	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h							
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x														
AMG 162 Dosing			x																				
Medical History	x																						
Physical Examination	x	x																					x
Vital Signs	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																						
Weight	x	x																					x
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a						x			x			x	x	x					x	x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a											x		x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x ^a						x	x		x		x		x		x		x		x	x
Immunoglobulins			x ^a														x						x
T and B cell enumeration			x ^a						x					x									x
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x ^a														x					x	x
Adverse Events and Concomitant medications				Recorded on the case report form when reported																			

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone
^a These assessments were performed predose
^b On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject

表 4-2 評価スケジュール (0.3 mg/kg 投与)

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																	End of study					
Weeks	-3 to 1		w1										w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	
Days:	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h									
In house residency		x	x		x	x	x	x																	
AMG 162 Dosing			x																						
Medical History	x																								
Physical Examination	x	x																						x	
Vital Signs	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Height	x																								
Weight	x	x																						x	
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a						x			x		x	x	x					x		x	x	
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	
Hematology	x	x							x			x		x	x			x		x		x	x	x	
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x	
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Intact PTH			x ^a						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	
Immunoglobulins			x ^a														x							x	
T and B cell enumeration			x ^a						x					x										x	
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Bone Mineral Density	x																							x	
AMG 162 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Antibodies to AMG 162			x ^a														x					x	x	x	
Adverse Events and Concomitant medications				Recorded on the case report form when reported																					

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone
^a These assessments were performed predose
^b On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 4-3 評価スケジュール (1.0 及び 3.0 mg/kg 投与)

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																								End of study			
Weeks	-3 to -1	-1	w1												w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w29	w33	w37	
Days	-21	-1	d1			d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d28	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d253				
Hours			0h	5 min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h														
In house residency		X	X	X	X	X	X	X	X																					
AMG 162 Dosing			X																											
Medical History	X																													
Physical Examination	X	X																											X	
Vital Signs	X	X	X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X																													
Weight	X	X																											X	
12-lead ECG ^b	X	X	X ^a					X					X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinical chemistry	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematology	X	X						X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinalysis	X	X										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bone Specific Alk Phos	X		X ^a									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Intact PTH			X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Immunoglobulins			X ^a													X					X								X	
T and B cell enumeration			X ^a					X				X									X								X	
Urine N-Telopeptide	X	X	X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serum C-Telopeptide	X	X	X ^a					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bone Mineral Density	X																												X	
AMG 162 Concentrations			X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Antibodies to AMG 162			X ^a													X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events and Concomitant medications				Recorded on the case report form when reported																										

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone

^a These assessments were performed predose.

^b On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.

4.1.7 被験者数

計画時: 40名 (デノスマブ群 32名、プラセボ群 8名)

組み入れ時: 51名が本試験に組み入れられ、そのうち40名が治験薬の投与を受けた。

4.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 50歳以上の男性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

4.1.9 治験薬、用量及び投与方法

4.1.9.1 被験薬

デノスマブは、無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の凍結注射用剤として、単回使用の5.0 mL ガラスバイアル中に入れて提供した。デノスマブは、2種類の濃度 (●及び70 mg/mL) で提供した (pH ●の●mM ●、●を含む処方緩衝液を用いて●又は●mg/mLのデノスマブに調整した)。デノスマブは、0.1、0.3、1.0、又は3.0 mg/kgの用量で、皮下投与した。

4.1.9.2 対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

4.1.10 投与期間

- 0.1 mg/kg 投与群: 約 19 週間
- 0.3 mg/kg 投与群: 約 27 週間
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 約 39 週間

投与期間は、21 日間のスクリーニング期間、治験薬投与（単回皮下投与）、及び追跡調査を含む。

4.1.11 評価項目

4.1.11.1 主要評価項目

- 50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを単回投与したときの薬物動態及び薬力学パラメータ（尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド [urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr] の抑制）

4.1.11.2 副次評価項目

- BSAP 及び iPTH の変化
- 有害事象（身体検査の臨床的に意味のある変化を含む）を発現した被験者数
- 安全性に関する臨床検査値、心電図、又はバイタルサインの臨床的に意味のある変化を示した被験者数
- 抗デノスマブ抗体を発現した被験者数

4.1.11.3 探索的評価項目

- 血清 CTX1 の抑制
- 骨密度（bone mineral density: BMD）の変化
- 血清オステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）の変化
- RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）の変化
- 血清カルシウム値の変化
- uNTX/Cr がベースライン値の 50%以下に抑制されるまでの時間
- uNTX/Cr の最大変化量及び最大変化までの時間

OPG 及び RANKL 測定用サンプルは採取したが、本試験では測定を行わなかった。

4.1.12 統計手法

ベースラインの特性、並びに人口統計学的、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、記述統計で示した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いた。要約統計量は投与群別に示した。uNTX/Cr のベースラインからの変化（抑制）を投与群及び年齢を因子とした二元配値分散分析を用いて解析した。各デノスマブとプラセボ群との比較には Dunnett 検定を用いた。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、及び因果関係別に表に示した。血液学的検

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

査、血液生化学検査、免疫グロブリン、T細胞及びB細胞数、尿検査、心電図、及びバイタルサインのデータは、被験者ごとに一覧表に示した。

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 4-4 に示す。

51名（デノスマブ群 41名、プラセボ群 10名）が本試験に組み入れられ、そのうち 40名が治験薬の投与を受けた（最初に 40名が無作為に割り付けられたが、そのうち 11名が適格性基準を満たさないことが判明した。これらの被験者は治験薬投与前に試験を中止し、新たに 11名を追加した結果、合計 51名が組み入れられた）。治験薬が投与された 40名全員が試験を完了した。このうち 20名（デノスマブ群 16名、プラセボ群 4名）が 50～64歳で、残りの 20名（デノスマブ群 16名、プラセボ群 4名）が 65歳以上であった。

表 4-4 被験者の内訳

	AMG 162					All AMG 162 n (%)
	Placebo n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	
Subjects enrolled	10	13	10	8	10	41
Test Article Accounting						
Subjects who never received test article	2 (20)	5 (38)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	9 (22)
Subjects who received test article	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who completed test article	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting						
Subjects who completed study	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who discontinued study	2 (20)	5 (38)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	9 (22)

Note: Percentages based on subjects enrolled

Page 1 of 1

Source: Table 8-1

4.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 4-5 に示す。

組み入れられた被験者はすべて男性であり、人種は白人が主であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 4-5 人口統計学的データ

	AMG 162					All AMG 162 (N = 32)
	Placebo (N = 8)	0.1 mg/kg (N = 8)	0.3 mg/kg (N = 8)	1.0 mg/kg (N = 8)	3.0 mg/kg (N = 8)	
Sex - n(%)						
Male	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
Race/Ethnicity, n(%)						
White or Caucasian	6 (75)	7 (88)	6 (75)	8 (100)	6 (75)	27 (84)
Black or African American	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hispanic or Latino	1 (13)	1 (13)	2 (25)	0 (0)	2 (25)	5 (16)
Age - years						
n	8	8	8	8	8	32
Mean	63.13	59.88	65.00	64.75	61.38	62.75
SD	9.63	7.41	8.83	9.82	9.35	8.75
Median	63.00	60.50	65.00	64.50	62.00	64.50
Min, Max	50.0, 78.0	50.0, 69.0	52.0, 80.0	53.0, 78.0	50.0, 75.0	50.0, 80.0

Page 1 of 1

SD = Std. Deviation

Source: Table 14-2.1

4.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 4-2 に、薬物動態パラメータを表 4-6 に示す。

皮下投与後のデノスマブは、速やかに、かつ持続的に吸収された。さらに、デノスマブは、検討した用量及び濃度範囲において、用量及び濃度依存的な非線形性の薬物動態を示した。デノスマブの血清中濃度-時間曲線下面積の増加は、用量の増加に比例した値よりも大きく、見かけのクリアランス (apparent clearance: CL/F) 及び平均滞留時間 (mean residence time: MRT) にも顕著な用量依存性が認められた。ピーク時の血清中濃度は、すべての用量範囲にわたってほぼ直線的に増加したことから、非線形性の薬物動態は吸収速度よりも消失速度に関連していることが示唆され、CL/F 及び MRT が用量依存性を示すことと一致する。デノスマブの血清中濃度は、検討した最高用量で9ヵ月間まで維持された。デノスマブの体内動態に対する年齢の影響は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

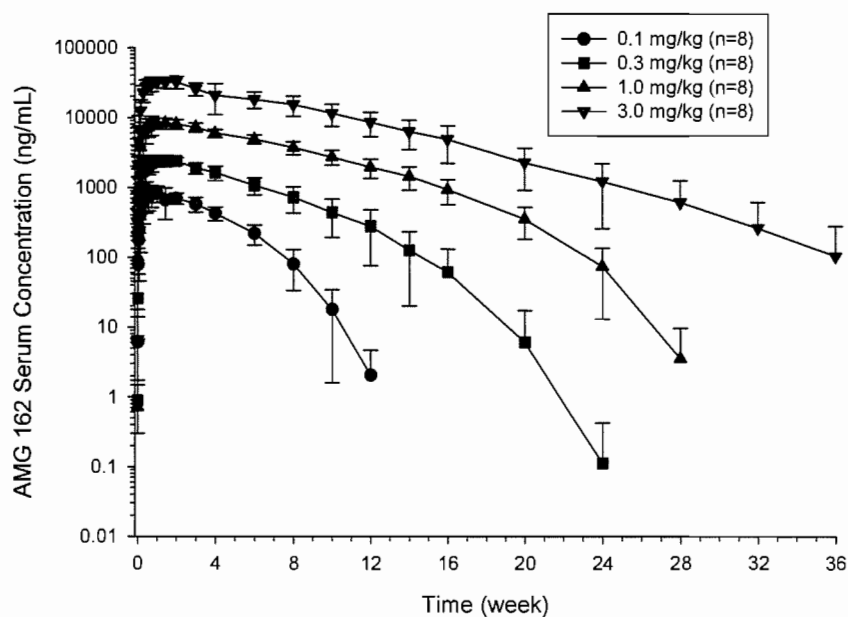


図 4-2 血清中デノスマブ濃度推移

表 4-6 薬物動態パラメータ

Parameter ^a	Units	AMG 162 Subcutaneous Dose Level							
		0.1 mg/kg (N = 8)		0.3 mg/kg (N = 8)		1.0 mg/kg (N = 8)		3.0 mg/kg (N = 8)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
AUC _(0-t) ^b	µg·day/mL	24.9	6.5	105	22	479	74	1990	540
C _{max} ^c	µg/mL	0.854	0.232	2.60	0.40	8.85	1.91	34.9	6.6
t _{max} ^d	day	7.00	(3.00, 14.0)	10.0	(7.00, 14.0)	7.00	(5.00, 14.0)	10.0	(4.0, 14.0)
CL/F ^e	mL/day/kg	4.24	1.05	2.96	0.60	2.14	0.40	1.60	0.40
MRT _(0-t) ^f	day	20.9	2.2	31.1	7.1	42.6	6.3	48.7	9.1

^aMean values reported to 3 significant figures, SD values reported to same precision as mean values, ^bArea under the curve from time zero to time of last quantifiable serum concentration, ^cMaximum concentration, ^dTime maximum concentration was observed (median value and range are reported), ^eApparent clearance, ^fMean Residence Time from time zero to time of last quantifiable serum concentration

Source: Table 10-1

4.2.4 薬力学の結果

uNTX/Crのベースラインからの変化率を図 4-3 に示す。

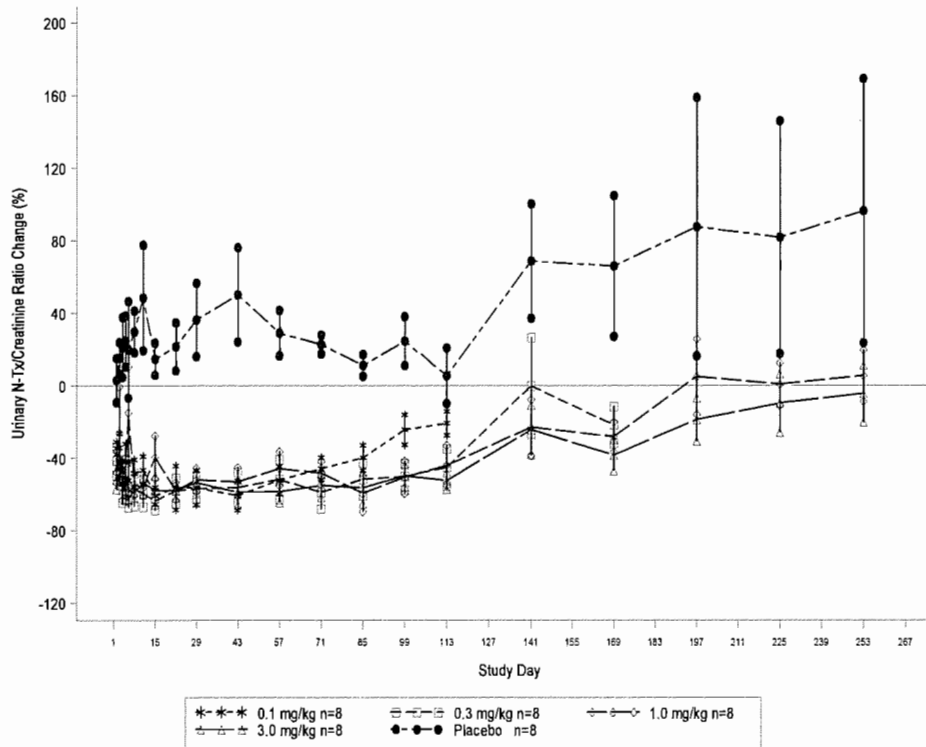
デノスマブの薬力学的反応に関して、年齢による差は認められなかった。50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを 0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の用量で単回皮下投与したところ、プラセボと比較して uNTX/Cr の有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。デノスマブの 0.1 mg/kg 投与群では、プラセボと比較して有意な低下率が投与後 1 日から第 99 日まで観察され、その他のデノスマブ群では第 169 日まで観察された (以後ベースライン値に回復した)。uNTX/Cr がベースラインの 50%未満に低下するまでの時間は、各デノスマブ群で 3~8 日間の範囲であった。uNTX/Cr のベースラインからの低下率の最大値は、各デノスマブ群で約 74%~80% であった。血清 CTX1 は、uNTX/Cr と同様に低下した。デノスマブ投与では、iPTH 濃度が第

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

2日から試験終了時まで顕著に上昇し、BSAP濃度は第43日から試験終了時まで顕著に低下した。これに対し、プラセボ群ではiPTH濃度の上昇は比較的小さく、BSAPについても上昇が認められた。デノスマブ投与により、アルブミンで補正した血清カルシウム値のベースラインからの軽度の低下（第3日から第11日にかけて最大7%）が認められた。

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



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

図 4-3 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SE）

4.2.5 安全性の結果

4.2.5.1 有害事象

4.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 4-7 に、有害事象の発現状況を表 4-8 に示す。

試験期間中の有害事象の発現は、デノスマブ群の 12 名 (38%) 及びプラセボ群の 5 名 (63%) に認められた。有害事象の発現率とデノスマブの用量との間に一定の傾向は認められなかった。デノスマブ群で、2 名以上に発現した有害事象は、鼻閉 nasal congestion（デノスマブ群 3 名 [9%]、プラセボ群 0 名）及び副鼻腔うっ血 sinus congestion（デノスマブ群 2 名 [6%]、プラセボ群 0 名）であった。重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1 名に 2 件（肺炎 pneumonia 及び肺癌 lung cancer）発現したが、これらは治験責任医師により治験薬との因果関係が否定

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

された。他の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の1名に発現した軽度の挫傷であった。有害事象による試験中止はなく、試験期間中に死亡は認められなかった。

デノスマブの薬理作用に関連した uNTX/Cr、血清 CTX1、BSAP、iPTH、及び血清カルシウム値の変化（上記参照）を除いて、治験薬投与に関連した臨床検査値の変化は認められなかった。試験期間のいずれの時点においても、血清カルシウム値（必要な場合アルブミンで補正）が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満になった被験者はいなかった。バイタルサイン及び心電図に関して、デノスマブ群とプラセボ群との間で顕著な差は認められなかった。

表 4-7 有害事象の要約

	AMG 162					All AMG 162 (N = 32) n (%)
	Placebo (N = 8) n (%)	0.1 mg/kg (N = 8) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 8) n (%)	3.0 mg/kg (N = 8) n (%)	
EVALUABLE FOR SAFETY	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	5 (63)	2 (25)	2 (25)	5 (63)	3 (38)	12 (38)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

^aDeath occurring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.

Source: Table 11-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 4-8・有害事象の発現状況

Preferred Term	Placebo (N = 8) n (%)	AMG 162				All AMG 162 (N = 32) n (%)
		0.1 mg/kg (N = 8) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 8) n (%)	3.0 mg/kg (N = 8) n (%)	
Number of Subjects Reporting Treatment-Emergent Adverse Events	5 (63)	2 (25)	2 (25)	5 (63)	3 (38)	12 (38)
Nasal Congestion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (38)	0 (0)	3 (9)
Sinus Congestion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (13)	2 (6)
Abdominal Pain Lower	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Blood Pressure High	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Bradycardia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Bruise	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Bruising Of Arm	1 (13)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Cold	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Cough	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Fever	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Flank Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Headache	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hematocrit Decreased	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Pneumonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Rectal Bleeding	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Respiratory Tract Congestion	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Runny Nose	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinus Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Small Cell Lung Cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Stiff Neck	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Urinary Tract Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Diaphoresis	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Bruising	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Light Headedness	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nasal Sinus Congestion	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain In Hip	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain In Spine	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Painful Joints	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pale	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Shoulder Pain	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tooth Pain	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

MedDRA version 7.0

Source: Table 14-6.3

4.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブ群の2名に、デノスマブに対する結合抗体の発現が一過性に認められた。別の2名（デノスマブ群及びプラセボ群各1名）の投与前の血清サンプルでは、デノスマブに対する結合抗体が陽性であった。これらの抗体が、デノスマブの安全性プロファイルに影響を及ぼすことはなく、薬物動態又は骨代謝マーカーに対する影響も認められなかった。さらに、本試験のどの時点においても、デノスマブに対する中和抗体が検出された被験者はいなかった。

4.3 結論

年齢 50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを単回皮下投与した結果、3.0 mg/kg まで良

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

好な忍容性が認められた。50～64歳の男性と65歳以上の男性との間で、薬物動態又は薬力学反応／測定値に明らかな差は認められなかった。デノスマブの血清中濃度は、3.0 mg/kgの用量では9ヵ月間維持された。また、すべての用量（0.1～3.0 mg/kg）で、プラセボと比較してuNTX/Crの有意な低下が認められ、その低下は3.5～6ヵ月間持続した。これらの結果は、骨吸収の亢進を特徴とする骨疾患（骨転移、骨粗鬆症など）を有する男性を対象とした、デノスマブの低頻度皮下投与の臨床試験の実施を支持するものである。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

5. 試験 20010124 (健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 [海外試験])

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

5.1 試験方法の概要

5.1.1 治験責任医師

■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■

5.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■

5.1.3 試験期間

20■■年■■月■■日 (最初の被験者の無作為割付日) ~ 20■■年■■月■■日 (最後の被験者の最終来院日)

5.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主目的

閉経後女性を対象として、デノスマブを皮下又は静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

5.1.5.2 副次目的

閉経後女性にデノスマブを皮下又は静脈内投与したときの、薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル (骨代謝マーカーの変化により骨吸収抑制活性を評価)、及び抗デノスマブ抗体の発現の有無を評価する。

5.1.6 試験方法

本試験は、閉経後女性を対象とした第 I 相、多施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験である。各コホート 8 名 (デノスマブ群 6 名、プラセボ群 2 名) とし、単回投与では、単回皮下投与の 6 コホート及び単回静脈内投与の 6 コホートの計 12 コホートとした。また、反復投与では、3 ヶ月間隔で 2 回皮下投与する 1 コホートとした。

すべての被験者が、スクリーニング期間を完了し、スクリーニング期間開始後の 4 週間以内に治験薬を投与した。0.01、0.03、及び 0.1 mg/kg 単回投与コホートでは、6 ヶ月間 (169 日間) 追跡調査した。0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 単回投与コホート並びに反復皮下投与コホートでは、初回投与から 9 ヶ月間 (253 日間) 追跡調査した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブ群又はプラセボ群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。すべてのベースライン値の測定終了後、治験薬を皮下又は静脈内投与した。反復皮下投与コホートでは、初回投与の84日後に2回目の投与を行った（用量及び被験者の割付は初回と同じ）。反復投与コホートのデノスマブの用量は、0.1 mg/kg とした。

各コホートの割付を表 5-1 に、試験デザインを図 5-1 に示す。

表 5-1 各コホートの割付

Cohort	Dose Administered (AMG 162 or placebo) (mg/kg)	Route	Frequency
1	0.01	SC	Once
2	0.03	SC	Once
3	0.1	SC	Once
4	0.3	SC	Once
5	1.0	SC	Once
6	3.0	SC	Once
7	0.01	IV	Once
8	0.03	IV	Once
9	0.1	IV	Once
10	0.3	IV	Once
11	1.0	IV	Once
12	3.0	IV	Once
13	0.1	SC	Twice

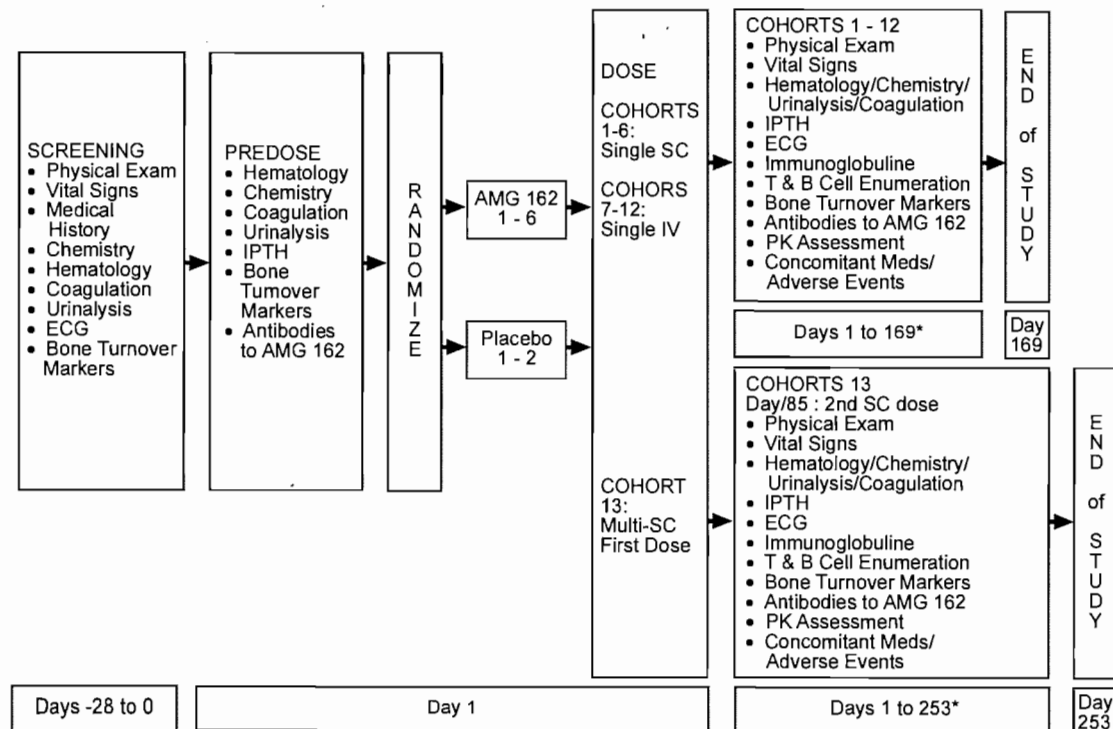


図 5-1 試験デザイン

薬物動態検討用のサンプル採取、血液生化学検査、血液学的検査、凝固パラメータの測定、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

尿検査、バイタルサインの測定、身体検査、心電図検査、血清中及び尿中骨代謝マーカーの測定、T細胞及びB細胞数の計測、並びに血清中抗デノスマブ抗体の測定を治験薬投与後に一定の間隔で実施した。すべての被験者について、試験期間中の併用薬及び有害事象のデータを収集した。

評価スケジュールを表 5-2 に示す。

表 5-2 評価スケジュール

Procedures	Screening	Scheduled Visit (days)																				
		1	2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	43	57	71	85	113	141	169	197 ^a	225 ^a	253 ^a
Medical history	x																					
Medication history	x																					
Physical exam	x		x			x				x		x				x			x			
Vital signs ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Hematology	x	x	x			x			x	x		x			x		x	x	x			
Serum chemistry	x	x	x	x		x	x	x	x	x		x			x		x	x	x			
Coagulation parameters	x	x						x		x		x			x		x	x	x			
Serum intact PTH		x	x	x		x		x		x		x			x		x	x	x			
Immunoglobulins ^b		x										x				x			x			
T and B cell enumeration ^b		x	x					x								x			x			
Serum BSAP	x	x						x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum and urine NTX	x	x ^c	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x						x		x		x			x		x	x	x			
Urine Ca, P		x	x					x		x		x			x		x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162		x						x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Electrocardiogram	x		x			x										x			x			
PK assessment		x ^d	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

^a Vital Signs: temperature, blood pressure and heart rate to be obtained just before obtaining each PK sample

^b Only assessed for SC single-dose and SC multidose cohorts

^c Urine: predose and 10 to 12 hours after dosing

^d Day 1 serum PK collections: predose and postdose at 5 minutes, 1 hour, 4 hours, 8 hours, and 12 hours

^e SC multidose cohort and selected single-dose cohorts only

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase

Ca = calcium

NTX = N-telopeptide

P = phosphorus

PK = pharmacokinetic

PTH = parathyroid hormone

5.1.7 被験者数

計画時:

13 コホート各 8 名、合計 104 名

各コホートの中で、6 名をデノスマブ群に、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

組み入れ時:

105名（デノスマブ群79名、プラセボ群26名）

3.0 mg/kg の単回皮下投与コホートのみ、9名（デノスマブ群7名、プラセボ群2名）であった。これは、デノスマブ群の1名が所定の日に数回来院しなかったため、治験実施計画書の規定に従い、代替りの被験者を加えたが、その後当該被験者が再び来診するようになり追跡調査を完了したためである。

5.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が40～70歳の閉経後の女性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

5.1.9 治験薬、用量及び投与方法

5.1.9.1 被験薬

デノスマブを0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、及び3.0 mg/kgの用量で、皮下又は静脈内投与した。デノスマブは、pH 6.5の0.5 mM 2-ヒドロキシエタノールを含む処方緩衝液を用いて0.5 mg/mLのデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の凍結注射用剤として提供した。

5.1.9.2 対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

5.1.10 投与期間

0.01、0.03、及び0.1 mg/kg 単回投与コホート：169日

反復投与コホート、並びに0.3、1.0、及び3.0 mg/kg 単回投与コホート：253日

投与期間は、治験薬投与及び追跡調査を含む。

5.1.11 評価項目

5.1.11.1 主要評価項目

- 有害事象の発現率

さらに、臨床検査値及びバイタルサインの変化も検討した。

5.1.11.2 副次評価項目

- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化率（uNTX 及び血清 N-テロペプチド [N-telopeptide: NTX]）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- デノスマブの血清中濃度に基づく薬物動態パラメータ
- 抗デノスマブ抗体の有無

5.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースラインの特性は、投与量、投与経路別に記述統計により要約した。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係別に表に示した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）及びバイタルサインのベースラインからの変化は、評価時点、用量、及び投与経路ごとに記述的に表に示した。骨代謝マーカーの変化、薬物動態パラメータ、及び抗体検査の結果は、投与群及びコホートごとに要約した。

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 105 名（デノスマブ群 79 名、プラセボ群 26 名）の全員が、治験薬を少なくとも 1 回投与され、また反復皮下投与コホートの 6 名（75%）が計画どおり 2 回の投与を受けた。各コホートの被験者数は、3.0 mg/kg の単回皮下投与コホートの 9 名（デノスマブ群 7 名、プラセボ群 2 名）以外、すべて 8 名（デノスマブ群 6 名、プラセボ群 2 名）であった。反復皮下投与コホートの 2 名は、2 回目の治験薬投与を受けなかったが、追跡調査のための来院は完了した。単回投与コホートの全員が 169 日の試験期間を完了し、また反復投与コホートの全員が 253 日の試験期間を完了した。0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 単回投与コホートのうち、皮下投与コホートの 4 名及び静脈内投与コホートの 5 名は、169 日以降の 12 週間の追跡調査を完了しなかった。

5.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 5-3 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性であり、人種は白人が主であった。

表 5-3 人口統計学的データ

	SC Single-dose cohorts		SC Multi-dose Cohort		IV Cohorts	
	AMG 162 (N = 37)	Placebo (N = 12)	AMG 162 (N = 6)	Placebo (N = 2)	AMG 162 (N = 36)	Placebo (N = 12)
Mean (SD) Age (yr)	60.4 (6.5)	54.3 (1.9)	56.8 (5.8)	57.5 (9.2)	58.3 (7.1)	58.9 (5.0)
Ethnicity						
white	81%	58%	67%	100%	75%	67%
black	3%	17%	0	0	3%	8%
Hispanic	16%	25%	33%	0	22%	25%

SD = standard deviation

Transcribed from Tables 14-3.1, 14-3.2, and 14-3.3

ベースラインの人口統計学的特性、生殖能、及び骨代謝マーカーを含むその他のベースラインの特性は、投与群間でほぼ同様であった。単回投与コホートの約 75%及び反復皮下投与

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

コホートの約 50%は、自然閉経であった。閉経後の年数は、2~27 年であった。被験者の約 32%は子宮摘出を受けており、また 10%は両側卵巣摘出を受けていた。

5.2.3 薬物動態の結果

デノスマブは、用量依存的な非線形性の薬物動態を示した。0.01 mg/kg の投与では、皮下投与時の CL/F 及び静脈内投与時の平均クリアランス (clearance: CL) は、3.0 mg/kg の投与と比較して、それぞれ 9.8 及び 4.4 倍大きかった。

皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移を 図 5-2、図 5-3 に、薬物動態パラメータを表 5-4 に示す。

皮下投与後のデノスマブは、速やかに、かつ持続的に吸収され、血清中濃度は投与 1 時間後から検出され、投与後 7.0~17.5 日に最大血清中濃度に到達した。0.01 mg/kg より高い用量で、 β 相が認められ、 β 相の半減期 (half-life associated with the beta phase: $t_{1/2, \beta}$) は 19.5~33.2 日であった。皮下投与コホートでは、 γ 相の半減期 (half-life associated with the gamma phase: $t_{1/2, \gamma}$) は 4.9~10.3 日であり、静脈内投与の場合と類似していた。0.1 mg/kg のデノスマブを 2 回皮下投与後にデノスマブの蓄積は認められず、また、単回皮下投与と比較して薬物動態パラメータに変化は認められなかった。

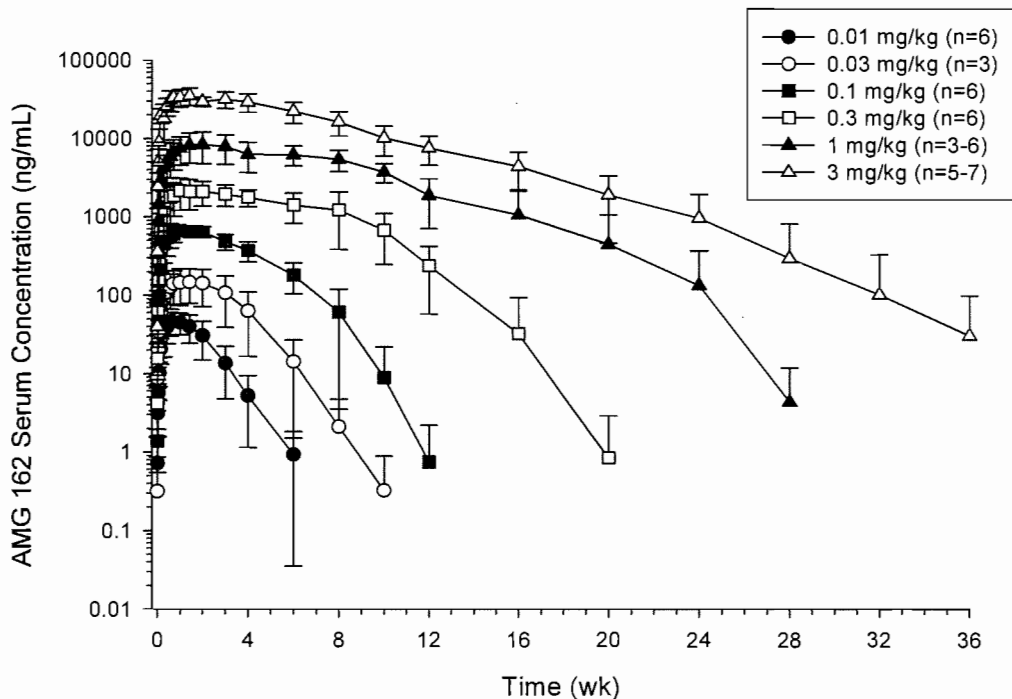


図 5-2 単回皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 \pm SD)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-4 単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

	AMG 162 (mg/kg)											
	0.01 (N=6)		0.03 (N=3)		0.1 (N=6)		0.3 (N=6)		1.0 (N=6)		3.0 (N=7)	
	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD
t _{max} ^a (day)	7 (3, 7)	N/A	7 (5, 14)	N/A	7 (3, 14)	N/A	14 (7, 56)	N/A	17.5 (7, 42)	N/A	10 (5, 42)	N/A
C _{max} ^b (ng/mL)	49.9	16.0	157	67.3	721	103	2230	873	8990	3340	36200	7280
t _{1/2,β} ^c (day)	N/A	N/A	23.3	2.44	19.5	3.15	33.2	9.5	30.2	7.04	29.5	5.46
t _{1/2,γ} ^d (day)	5.54	0.958	4.92	0.879	4.96	0.425	7.21	0.875	8.00	0.975	10.3	0.783
AUC _(0-∞) (day·μg/mL)	0.771	0.268	3.77	2.04	20.4	4.08	115	42.1	538	224	2070	483
CL/F ^e (mL/hr/kg)	0.620	0.172	0.520	0.403	0.212	0.0441	0.127	0.0558	0.0897	0.0356	0.0634	0.0146
MRT _(0-∞) ^f (day)	12.0	2.30	15.8	3.84	20.6	3.52	34.5	4.5	44.2	6.96	45	8.83
F ^g (% dose)	35.6	N/A	62.8	N/A	60.6	N/A	63.6	N/A	77.9	N/A	74.8	N/A

^a t_{max} is expressed as median (range)

^b Maximum observed concentration

^c Half-life associated with the beta phase

^d Half-life associated with the gamma phase

^e Apparent clearance

^f Mean residence time from time 0 to infinity

^g Relative exposure

Source: Table 10-1

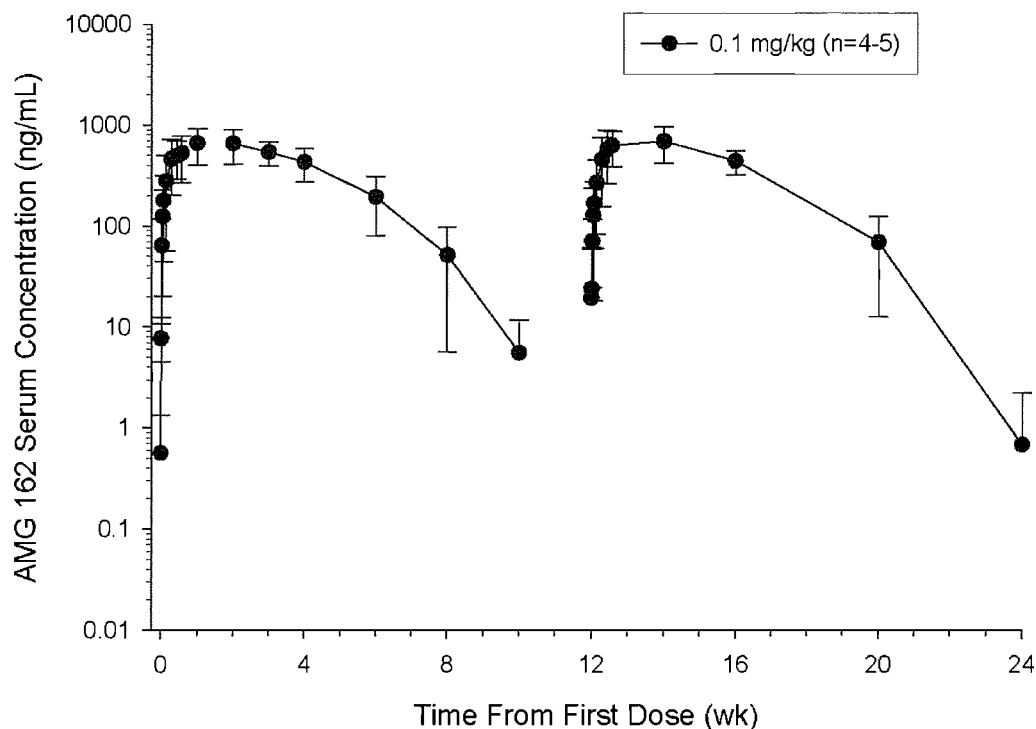


図 5-3 反復皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

静脈内投与後の血清中デノスマブ濃度推移を図 5-4 に、薬物動態パラメータを表 5-5 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

静脈内投与後の血清中濃度の低下は、三相性を示した。投与直後の分布容積 (initial volume of distribution: V_0) の平均値は、すべての用量で類似していた (範囲: 21.0~30.2 mL/kg)。定状態の分布容積 (volume of distribution at steady state: V_{ss}) の平均値は、 V_0 よりわずかに大きく (範囲: 28.9~54.5 mL/kg)、血漿容積 (40 mL/kg) と類似していた。このことは、デノスマブが血管外には、ほとんど分布しないことを示唆している。0.03 mg/kg 以上の用量では β 相が認められ、 $t_{1/2, \beta}$ は 8.29~37.3 日であった。 $t_{1/2, \gamma}$ は 3.43~9.00 日であった。

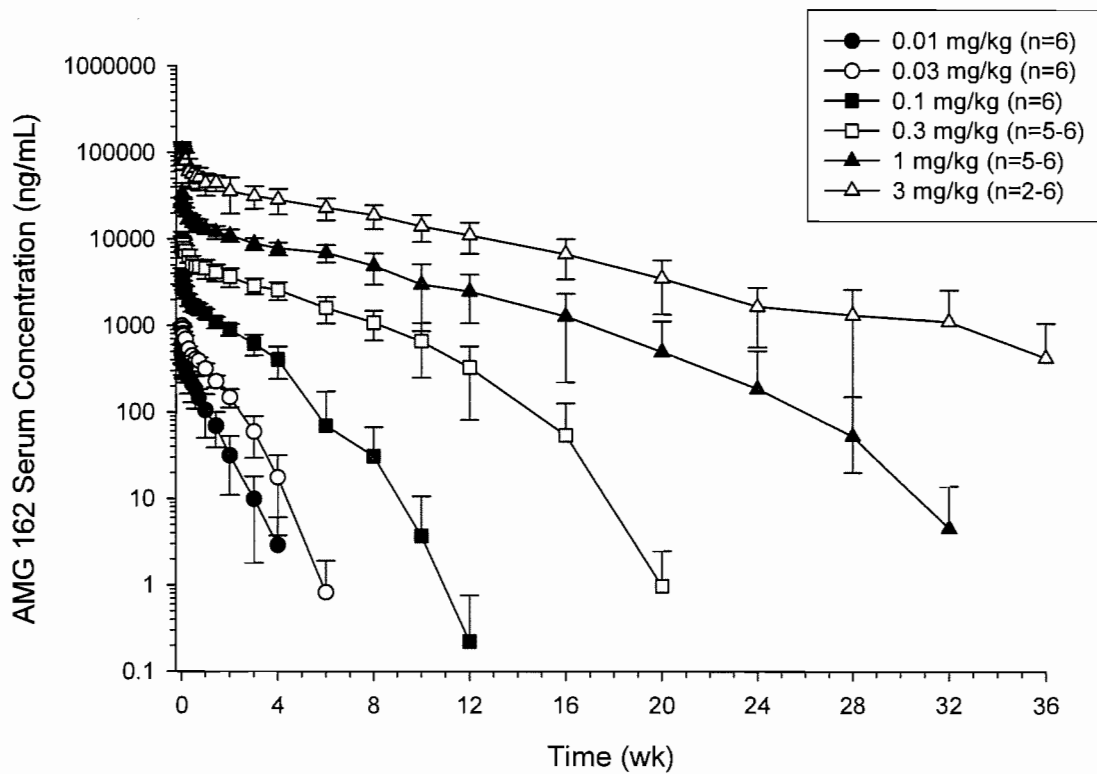


図 5-4 単回静脈内投与後の血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 \pm SD)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-5 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	AMG 162 (mg/kg)											
	0.01 (N = 6)		0.03 (N = 6)		0.1 (N = 6)		0.3 (N = 6)		1.0 (N = 6)		3.0 (N = 6)	
	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD	Mean ^a	SD
t_{max}^a (day)	0 (0, 0.167)	N/A	0 (0, 0.167)	N/A	0 (0, 0.0416)	N/A	0.0208 (0, 0.0417)	N/A	0 (0, 0.0417)	N/A	0.0417 (0, 0.167)	N/A
C_0^b (ng/mL)	506	153	1040	36.5	3830	779	10600	1730	35200	10400	110000	26600
$t_{1/2, \alpha}^c$ (day)	1.16	0.429	1.16	0.258	1.07	0.259	1.19	0.346	1.19	0.406	1.58	0.521
$t_{1/2, \beta}^c$ (day)	N/A	N/A	8.29	1.16	12.7	3.30	24.4	5.83	35.1	4.96	37.3	6.96
$t_{1/2, \gamma}^c$ (day)	3.62	0.754	3.43	0.504	4.54	0.646	6.58	1.28	8.00	1.60	7.71	2.61
AUC _(0-∞) ^c (day·µg/mL)	2.16	0.833	6.00	0.729	33.7	5.71	180	48.3	688	195	2760	738
CL ^d (mL/hr/kg)	0.218	0.0567	0.190	0.0213	0.127	0.0228	0.0750	0.0244	0.0644	0.0189	0.0495	0.0193
MRT _(0-∞) ^e (day)	5.58	0.817	7.50	1.18	13.4	2.92	26.0	4.42	37.3	10.6	49.6	15.0
V_{ss}^f (mL/kg)	28.9	6.80	33.9	3.94	39.9	7.15	44.9	7.13	54.1	5.67	54.5	9.70
V_d^g (mL/kg)	21.0	5.18	28.7	0.997	26.9	4.74	29.1	5.51	30.2	7.59	28.8	7.54

^a t_{max} is expressed as median (range)

^b Initial concentration

^c Half-life associated with the alpha phase

^d Clearance

^e Volume of distribution at steady state

^f Initial volume of distribution

Source: Table 10-3

uNTX/Cr のベースラインからの変化率とデノスマブの血清中濃度との関係を用いたシグモイド最大作用 (maximum effect: E_{max}) モデルから算出した E_{max} 及び 50%最大作用をもたらす濃度 (half-maximum effective concentration: EC_{50}) から判断して、デノスマブは極めて低い濃度から uNTX/Cr に対する作用を示すと考えられる。

5.2.4 薬力学の結果

単回皮下投与後のuNTX/Crのベースラインからの変化率を図 5-5 に示す。

デノスマブの投与を受けた被験者では、uNTX/Cr は用量依存的に速やかに低下し (投与後 12 時間以内)、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では 6 ヶ月間持続した。いずれの用量でも、uNTX/Cr の平均値はベースラインから約 50%~80%低下し、この結果は血清 NTX が約 30%~60%低下したことと一致していた。プラセボ群では、uNTX/Cr 及び血清 NTX の平均値は、試験期間を通してベースライン値と同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

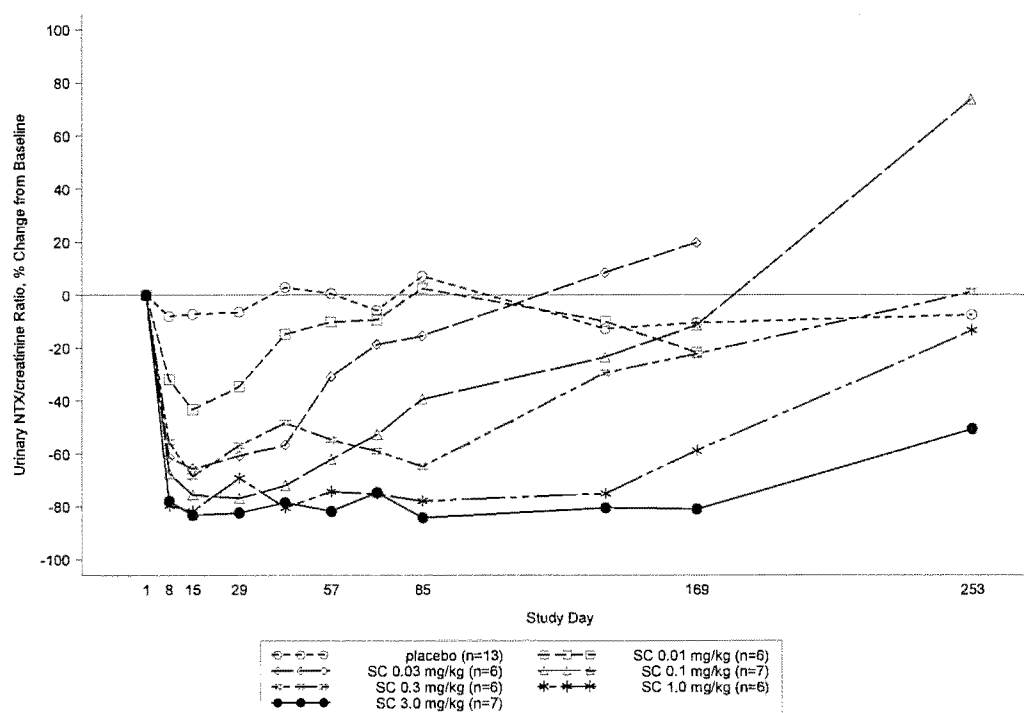


図 5-5 単回皮下投与後の uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）

デノスマブの投与を受けた被験者では、骨形成マーカーである BSAP も用量依存的に低下し、NTX よりも少し遅れて低下した。このことは、デノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用していることを示唆しており、骨リモデリングの基礎単位である basic multicellular unit (BMU) での骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。デノスマブ群の多くの被験者では、BSAP は試験期間を通して、プラセボ群と比較しベースラインより低値で維持されていたが、プラセボ群ではベースライン値と同程度であった。

アルブミンで補正した血清カルシウム及びリン値の一過性の低下が認められた。アルブミンで補正した血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びプラセボ群とも試験期間を通して、ベースラインから 10%以内で維持された。血清カルシウムが低下したため、iPTH が代償的に上昇したが、時間とともにベースラインに回復した。

5.2.5 安全性の結果

5.2.5.1 有害事象

有害事象の要約を表 5-6 に、有害事象の発現状況を表 5-7、表 5-8、表 5-9 に示す。

重篤な有害事象が、2 件（デノスマブ群 2 名）認められ、それらは腹痛 abdominal pain 及び胆嚢炎 cholecystitis であった。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。被験者の多く（デノスマブ群 75% [59/79]、プラセボ群 77% [20/26]）で、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

少なくとも1件の有害事象が認められた。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は11件（デノスマブ群10名、プラセボ群1名）であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、並びにT細胞及びB細胞数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図については、デノスマブ群とプラセボ群で同様であり、QTc 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 5-6 有害事象の要約

	SC Single-dose Cohorts		SC Multi-dose Cohort		IV Single-dose Cohorts	
	All				All	
	Placebo (N = 12)	AMG 162 (N = 37)	Placebo (N = 2)	AMG 162 (N = 6)	Placebo (N = 12)	AMG 162 (N = 36)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any event regardless of relationship	9 (75)	31 (84)	2 (100)	4 (67)	9 (75)	24 (67)
Serious adverse events	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Treatment-related adverse events	1 (8)	7 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
Serious treatment-related adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuing due to adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

This table includes events with a start date on or after the first date of investigational product administration.

n = All subjects receiving at least 1 dose of investigational product.

Note: For the SC and IV single-dose cohorts, All AMG 162 includes all subjects who received AMG 162 by the specified route of administration.

Source: Table 9-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-7 有害事象の発現状況（単回皮下投与コホート）

Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 162 (mg/kg)						Total (N = 37) n (%)
		0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 7) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	9 (75)	5 (83)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	6 (100)	7 (100)	31 (84)
Headache	3 (25)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	3 (43)	9 (24)
Back Pain	1 (8)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (43)	7 (19)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	3 (25)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (14)	6 (16)
Cough	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (29)	5 (14)
Abdominal Pain NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (29)	4 (11)
Dermatitis Contact	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
Dyspepsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (8)
Muscle Cramp	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (14)	3 (8)
Pharyngolaryngeal Pain	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	3 (8)
Viral Infection NOS	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
Vomiting NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	3 (8)
Arthralgia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Contusion	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Diarrhoea NOS	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Dry Skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Headache NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	2 (5)
Musculoskeletal Pain	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Nasal Congestion	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (5)
Tooth Abscess	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Toothache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Abdominal Distension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Chest Tightness	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Cholecystitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctival Haemorrhage	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Disorientation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Fall	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Feeling Hot	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gastroenteritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Burning	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Stinging	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

Page 1 of 2

MedDRA version 4.1
Source: Table 14-12.1.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-7 有害事象の発現状況（単回皮下投与コホート）

Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 162 (mg/kg)						Total (N = 37) n (%)
		0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 7) n (%)	
Labyrinthitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Limb Discomfort NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Musculoskeletal Stiffness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Myalgia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nasopharyngitis	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Oedema Peripheral	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pain NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pharyngitis	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Rash NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Rhinorrhoea	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinusitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Sneezing	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Thirst	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Tooth Caries NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Vaginal Soreness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Vaginitis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctivitis	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ear Pain	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flatulence	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Laryngitis NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal Discomfort	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain In Extremity	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Restlessness	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rigors	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 2 of 2

MedDRA version 4.1
Source: Table 14-12.1.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-8 有害事象の発現状況（反復皮下投与コホート）

Preferred Term	Placebo	AMG 162 (mg/kg)
	(N = 2) n (%)	(N = 6) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	2 (100)	4 (67)
Headache NOS	0 (0)	2 (33)
Cough	0 (0)	1 (17)
Nasal Congestion	0 (0)	1 (17)
Nausea	0 (0)	1 (17)
Pharyngolaryngeal Pain	0 (0)	1 (17)
Syncope	0 (0)	1 (17)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	1 (50)	1 (17)
Ecchymosis	1 (50)	0 (0)
Pharyngitis NOS	1 (50)	0 (0)

Page 1 of 1

MedDRA version 4.1
Source: Table 14-12.2.1

表 5-9 有害事象の発現状況（単回静脈内投与コホート）

Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 162 (mg/kg)						Total (N = 36) n (%)
		0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 6) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	9 (75)	4 (67)	3 (50)	5 (83)	3 (50)	4 (67)	5 (83)	24 (67)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	3 (25)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	7 (19)
Pain In Extremity	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	4 (11)
Diarrhoea NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (8)
Headache	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (8)
Muscle Cramp	1 (8)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
Abdominal Pain NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Arthralgia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Cough	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Gastroenteritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
Loose Stools	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (6)
Pharyngolaryngeal Pain	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
Urinary Tract Infection NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
(R) Hip Musculoskeletal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Appetite Increased NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Back Pain	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Bronchitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)

Page 1 of 2

MedDRA version 4.1
Source: Table 14-12.3.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 5-9 有害事象の発現状況（単回静脈内投与コホート）

Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 162 (mg/kg)						Total (N = 36) n (%)
		0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 6) n (%)	
Chest Wall Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctivitis Infective	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Contusion	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Cystitis NOS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dry Skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Excoriation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Flatulence	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Flushing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Gastritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Herpes Simplex	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hypertension NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Injection Site Reaction NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Migraine NOS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Musculoskeletal Discomfort	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Pain NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Pyrexia	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Righ Arm Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Righ Shoulder Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Rash NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Skin Discolouration	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Upper Respiratory Tract Infection Viral NOS	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Vaginitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Visual Acuity Reduced	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Vomiting NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Anxiety	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chest Pain	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Costochondritis	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis Contact	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye Injury NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoesthesia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal Pain	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Postnasal Drip	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Scar	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensation Of Block In Ear	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis NOS	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 2 of 2

MedDRA version 4.1
Source: Table 14-12.3.1

5.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブに対する結合抗体陽性又は中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。

5.3 結論

本試験において、デノスマブの最高 3.0 mg/kg までの単回皮下投与及び静脈内投与、並びに 0.1 mg/kg の 2 回皮下投与は、概ね良好な忍容性を示した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカーの低下が少なくとも 6 ヶ月間持続した。この結果は、今後の臨床試験において 60 mg のデノスマブを 6 ヶ月ごとに投与することが有効であることを示唆して

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

いる。骨代謝マーカーの uNTX/Cr 及び血清 NTX の低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となる可能性が示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

薬物動態検討用のサンプル採取、血液生化学検査、血液学的検査、凝固パラメータの測定、尿検査、バイタルサインの測定、身体的検査、心電図検査、血清中及び尿中骨代謝マーカーの測定、T細胞及びB細胞数の計測、及び血清中抗デノスマブ抗体の測定を、治験薬投与後に一定の間隔で実施した。すべての被験者について、試験期間中の併用薬及び有害事象のデータを収集した。

試験デザインを図 6-1 に、評価スケジュールを表 6-1、表 6-2、表 6-3 に示す。

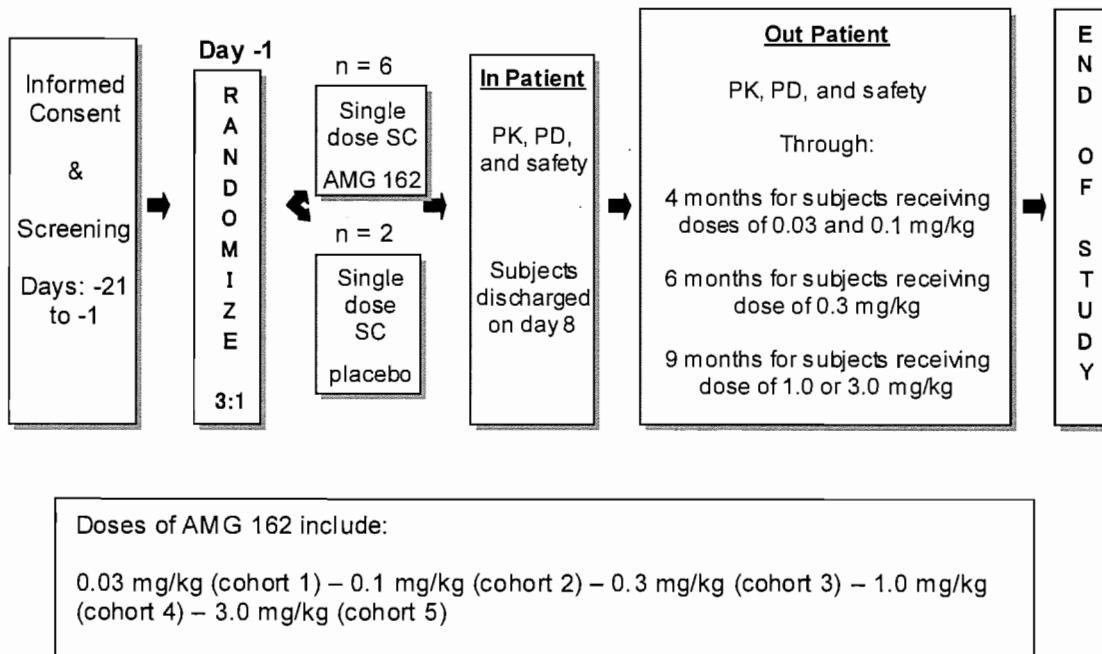


図 6-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 6-3 評価スケジュール (1 及び 3 mg/kg 投与)

Time relative to dosing:	Screening	Checkin	Treatment Period																												End of study	
			w1														w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w28	w33		w37
			d1				d2	d3	d4	d5	d6	d3	d11	d15	d22	d28	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d253					
Hours	0h	5 min	1h	4h	6h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h																		
In house residency	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																		
AMG 182 Dosing			x																													
Medical History	x																															
Physical Examination	x	x											x															x				
Vital Signs	x	x	x ^a					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Height	x																															
Weight	x	x																										x				
HIV, HBS, HCV, Syphilis	x																															
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a					x		x			x	x	x						x		x	x	x	x	x	x				
Clinical chemistry	x	x					x	x		x	x	x	x	x			x				x	x	x	x	x	x	x	x				
Hematology	x	x					x			x	x	x	x	x			x				x	x	x	x	x	x	x	x				
Coagulation parameters	x	x												x														x				
Urine Laboratory Assessments	x	x										x			x		x				x	x	x	x	x		x	x				
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a									x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Intact PTH			x ^a				x	x		x		x		x		x					x	x	x	x	x	x	x	x				
Immunoglobulins			x ^a												x						x							x				
T and B cell enumeration			x ^a				x					x									x							x				
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
AMG 182 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Antibodies to AMG 182			x ^a																		x							x				
Adverse Events and Concomitant medications				← Recorded on the case report form when reported →																												

a. To be performed predose
 b. Upon admission on day -1, three ECGs performed no less than 1 hour apart will be collected on each subject

6.1.7 被験者数

計画時: 40 名

組み入れ時: 45 名 (デノスマブ群 33 名、プラセボ群 12 名)

6.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 40～64 歳の閉経後の女性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

6.1.9 治験薬、用量及び投与方法

6.1.9.1 被験薬

デノスマブを 0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の用量で皮下投与した。デノスマブは、pH 6.5 の 0.1 mM 塩化ナトリウム緩衝液を含む処方緩衝液を用いて 0.1 mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の凍結注射用剤として提供した。

6.1.9.2 対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

6.1.10 投与期間

- 0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群: 4 ヶ月
- 0.3 mg/kg 投与群: 6 ヶ月
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 9 ヶ月

投与期間は、治験薬投与（単回皮下投与）及び追跡調査を含む。

6.1.11 評価項目

6.1.11.1 主要評価項目

- 安全性評価項目（試験期間中の有害事象の発現率、安全性に関する臨床検査値、心電図、及びバイタルサイン）

6.1.11.2 副次評価項目

- 薬物動態パラメータ
- uNTX、BSAP、及び iPTH のベースラインからの変化

6.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースラインの特性は、投与量別に要約した。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤性、及び治験薬との因果関係別に表に示した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）及びバイタルサインのベースラインからの変化は、時点、投与量ごとに記述的に表示した。骨代謝マーカー、薬物動態パラメータ、及び抗体検査の結果は、投与群ごとに要約した。

6.2 結果の要約

6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 6-4 に示す。

45 名（デノスマブ群 33 名、プラセボ群 12 名）が本試験に組み入れられ、そのうち 40 名が治験薬（デノスマブ又はプラセボ）の単回投与を受けた。治験薬を投与された 40 名全員（デノスマブ群 30 名、プラセボ投与群 10 名）が試験を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 6-4 被験者の内訳

	AMG 162						All AMG 162 n (%)
	Placebo n (%)	0.03 mg/kg n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	
Subjects enrolled	12	6	6	8	7	6	33
Test Article Accounting							
Subjects who never received test article	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	0 (0)	3 (9)
Subjects who received test article	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who completed test article	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting							
Subjects who completed study	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who discontinued study	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	0 (0)	3 (9)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled

Source: Table 14-1.1

6.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 6-5 に示す。

組み入れられた被験者はすべて日本人の女性であった。

表 6-5 人口統計学的データ

	Placebo (N = 10)	AMG 162					All AMG 162 (N = 30)
		0.03 mg/kg (N = 6)	0.1 mg/kg (N = 6)	0.3 mg/kg (N = 6)	1.0 mg/kg (N = 6)	3.0 mg/kg (N = 6)	
Sex - n(%)							
Female	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Race/Ethnicity, n(%)							
Japanese	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Age - years							
n	10	6	6	6	6	6	30
Mean	59.60	59.67	59.50	60.33	55.50	58.67	58.73
SD	3.06	2.34	3.39	3.14	3.39	2.34	3.25
Median	59.50	59.00	59.50	60.00	56.00	58.50	59.00
Min, Max	55.0, 64.0	57.0, 63.0	55.0, 64.0	55.0, 64.0	51.0, 59.0	56.0, 62.0	51.0, 64.0

Page 1 of 1

SD = Std. Deviation.

Source: Table 14-2.1

6.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 6-2 に、薬物動態パラメータを表 6-6 に示す。

デノスマブは非線形の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。デノスマブは、皮下投与後速やかに吸収され、すべての群において血清中濃度は投与 1 時間後から検出された。C_{max} 到達時間は長く、7~14 日後に最高濃度に到達した。0.03 mg/kg を超える用量では、C_{max} 到達後の血清中濃度-時間プロファイルは 2 相性を示し、初期の β 相では血清中濃度は最高濃度からほぼ直線的に低下し、より急速な γ 相へと移行した。デノスマブの C_{max} 及び AUC は、用量の増加に比例した値以上に上昇した。さらに、用量を 0.03 mg/kg から 3 mg/kg に増加させると CL/F は 88%低下し、MRT は 3 倍以上上昇した。この挙動はデノ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

スマブの消失が用量及び濃度依存性を示すことと一致する。

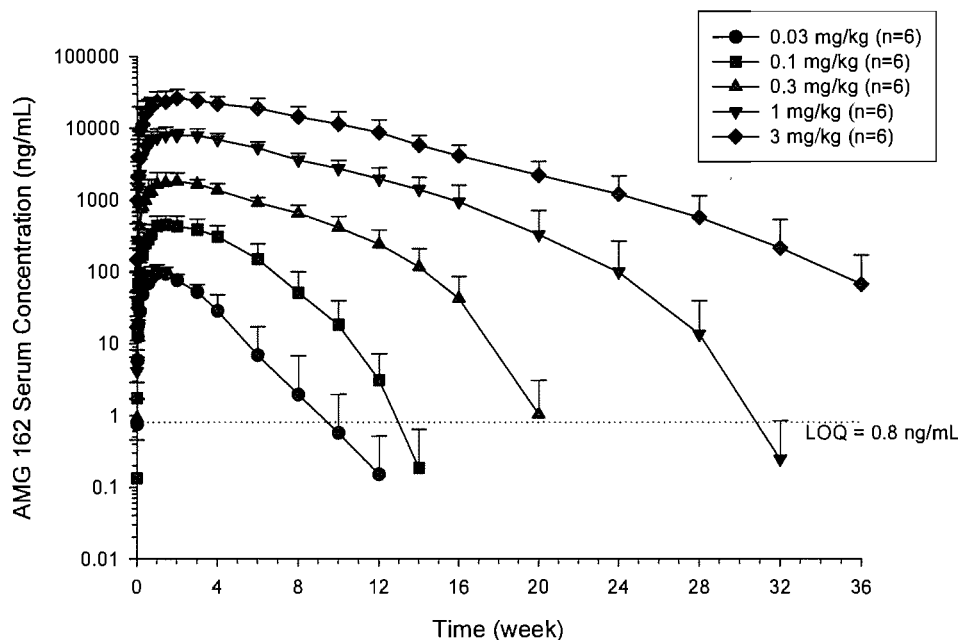


図 6-2 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 6-6 薬物動態パラメータ

Parameter ^a	Units	0.03 mg/kg (N = 6)		0.1 mg/kg (N = 6)		0.3 mg/kg (N = 6)		1 mg/kg (N = 6)		3 mg/kg (N = 6)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
AUC _{0-t} ^b	μg·day/mL	2.06	0.53	15.2	6.7	84.3	20.1	481	131	1790	650
C _{max} ^c	ng/mL	99.6	25.8	492	166	1910	658	8690	2170	27400	7880
t _{max} ^d	day	7.00	(7, 10)	12.0	(7, 21)	14.0	(7, 21)	14.0	(10, 21)	14.0	(14, 42)
CL/F ^e	mL/day/kg	15.3	4.2	8.31	4.97	3.72	0.89	2.20	0.56	1.85	0.58
MRT _{0-t} ^f	day	15.5	4.7	22.5	3.9	33.6	5.8	42.6	7.0	51.4	5.8

^a Mean values reported to 3 significant figures; SD values reported to same precision as mean values

^b Area under the curve from time 0 to time of last quantifiable serum concentration

^c Maximum observed concentration

^d Time of maximum observed concentration (median value and range are reported)

^e Apparent clearance

^f Mean residence time from time 0 to time of last quantifiable serum concentration

Source: Table 10-1

6.2.4 薬力学の結果

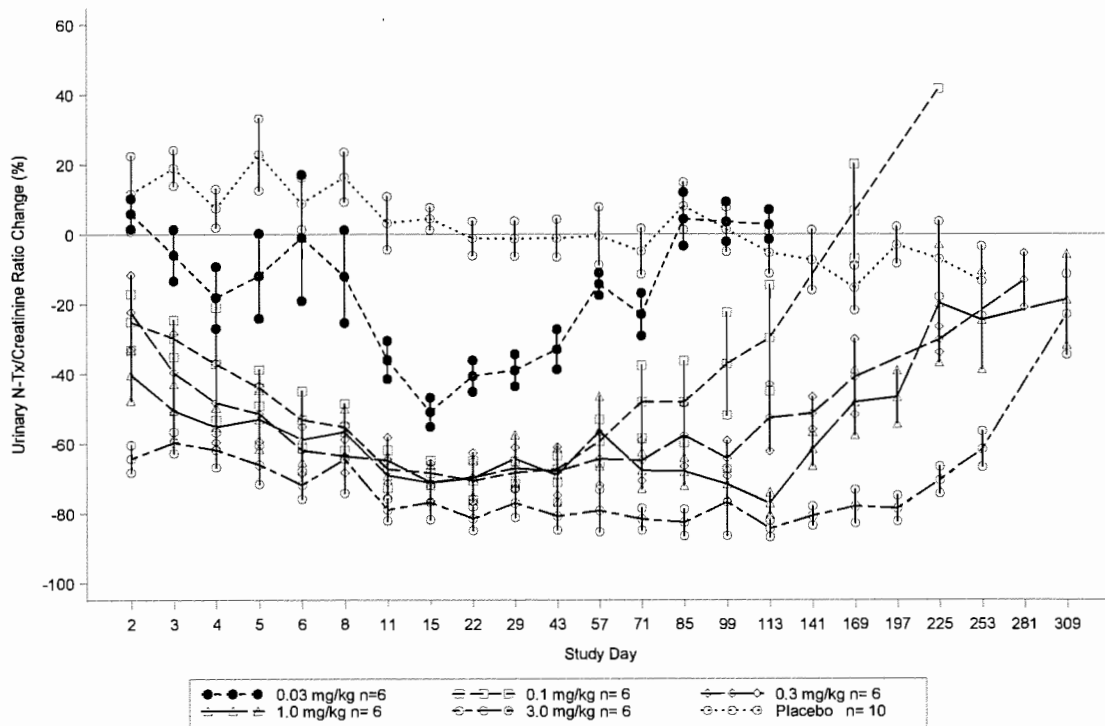
uNTX/Crのベースラインからの変化率を図 6-3 に示す。

デノスマブ群では、uNTX/Cr は速やかに（投与後 2 日以内）かつ用量依存的に低下した。すべてのデノスマブ群において、uNTX/Cr のベースラインからの低下率の平均値の最大値は約 50%~85%であり、また血清 CTX1 のベースラインからの変化率は約 65%~95%であった。uNTX/Cr の低下は、3.0 mg/kg 投与群では 8 ヶ月間、1.0 mg/kg 投与群では 7 ヶ月間持続した。プラセボ群では、uNTX/Cr 及び血清 CTX1 の平均値は、試験期間中を通してベースライン値と同程度であった。デノスマブ群では、BSAP 濃度の平均値が用量依存的に低下し、ほとん

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

どの被験者で試験期間中を通してベースライン値より低い値であった。一方、プラセボ群では、BSAP 濃度の平均値は、試験期間中を通してベースライン値と同程度であった。BSAP が遅れて低下したことは、デノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用していることを示唆しており、骨リモデリングの基礎単位である basic multicellular unit (BMU) での骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。アルブミンで補正した血清カルシウム及びリン値の平均値が一過性の低下を示したが、これはデノスマブの骨吸収抑制作用によるものと考えられる。血清カルシウム値の低下に応じて iPTH の平均値が上昇したが、時間とともにベースライン値に回復した。



Note: placebo: n = 6 at day 141, 169 n = 5 at day 225 n = 4 at day 197, 253.
 0.1 mg/kg: n = 1 at day 225 - SE not applicable.
 0.3 mg/kg: n = 3 at day 225 n = 4 at day 261.
 1.0 mg/kg: n = 4 at day 309.

図 6-3 uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (平均値 ± SE)

6.2.5 安全性の結果

6.2.5.1 有害事象

6.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 6-7 に、有害事象の発現状況を表 6-8 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 70% (21/30) 及びプラセボ群の 60% (6/10) に認められた。最もよく見られた有害事象は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (デノスマブ群 30% [9/30]、プラセボ投与群 30% [3/10]) であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は、16 名 (デノスマブ群 40% [12/30]、プラセボ群 40% [4/10]) に認められた。こ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の16名について、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象が、25件認められた。それらは、3件の注射部位疼痛 injection site pain (1.0 mg/kg 投与群 1件、3.0 mg/kg 投与群 2件)、2件の関節痛 arthralgia (0.3 mg/kg 投与群 1件、1.0 mg/kg 投与群 1件)、2件の倦怠感 malaise (0.3 mg/kg 投与群 1件、1.0 mg/kg 投与群 1件)、2件の口内炎 stomatitis (0.3 mg/kg 投与群 1件、1.0 mg/kg 投与群 1件)、並びに心房細動 atrial fibrillation (0.1 mg/kg 投与群)、口唇炎 cheilitis、胸部不快感 chest discomfort、及び帯状疱疹 herpes zoster (0.3 mg/kg 投与群)、腹痛 abdominal pain、背部痛 back pain、及び筋肉疲労 muscle fatigue (1.0 mg/kg 投与群)、結膜炎 conjunctivitis、湿疹 eczema、注射部位紅斑 injection site erythema、及び歯根膜感染 periodontal infection (3.0 mg/kg 投与群)、皮膚炎 dermatitis、歯肉出血 gingival bleeding、肝酵素上昇 hepatic enzyme increased、注射部位出血 injection site hemorrhage、及び耳鳴 tinnitus (プラセボ群) の各1件であった。これらのうち、皮膚炎 dermatitis (プラセボ群) 及び耳鳴 tinnitus (プラセボ群) のみ重症度が中等度と判定された。重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。デノスマブ投与群の2名に、血清アルブミンで補正したカルシウム値の一過性の低下が認められたが、いずれも無症候性であった。凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、T細胞及びB細胞数、バイタルサイン、又は心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。本試験では、抗デノスマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

表 6-7 有害事象の要約

	Placebo (N = 10) n (%)	AMG 162					
		0.03 mg/kg (N = 6) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 6) n (%)	1.0 mg/kg (N = 6) n (%)	3.0 mg/kg (N = 6) n (%)	All AMG 162 (N = 30) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	6 (60)	2 (33)	3 (50)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	21 (70)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	4 (40)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	4 (67)	4 (67)	12 (40)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^aDeath occurring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.

Page 1 of 1

Source: Table 14-6.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 6-8 有害事象の発現状況

Preferred Term	Placebo (N = 10) n (%)	AMG 162					All AMG 162 (N = 30) n (%)
		0.03 mg/kg (N = 6) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 6) n (%)	1.0 mg/kg (N = 6) n (%)	3.0 mg/kg (N = 6) n (%)	
Number of Subjects Reporting Treatment-Emergent Adverse Events	6 (60)	2 (33)	3 (50)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	21 (70)
Nasopharyngitis	3 (30)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	5 (83)	1 (17)	9 (30)
Injection Site Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (10)
Rhinorrhoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (10)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Arthralgia	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Back Pain	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Chest Discomfort	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
Eczema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (7)
Headache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Malaise	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Stomatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Thermal Burn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (7)
Atrial Fibrillation	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Blepharospasm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Blister	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Bronchitis Acute	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Cheilitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctival Haemorrhage	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Contusion	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dermatitis Contact	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diarrhoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Dizziness	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Gastritis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Haemorrhage Subcutaneous	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Herpes Zoster	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hypoaesthesia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Erythema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Muscle Fatigue	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Periarthritis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Periodontal Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Seasonal Allergy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sensation Of Block In Ear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Spondylosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Tinnitus	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Chest Pain	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gingival Bleeding	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatic Enzyme Increased	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Haemorrhage	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lip Blister	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgia	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis Allergic	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomach Discomfort	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA version 7.0
Source: Table 14-6.1.2

Page 1 of 1

6.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

本試験では、抗デノスマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

6.3 結論

本試験において、デノスマブの最高 3.0 mg/kg までの単回皮下投与は、概ね良好な安全性及び忍容性を示した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカーの低下が少

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

なくとも6ヵ月間維持された。骨代謝マーカーであるuNTX/Cr及び血清CTX1の低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となり得ることが示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

7. 試験 20030180 (健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 [海外試験])

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

7.1 試験方法の概要

7.1.1 治験責任医師

■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■

7.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■

7.1.3 試験期間

20■■年■■月■■日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ 20■■年■■月■■日 (最後の被験者の最終来院日)

7.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

7.1.5 目的

7.1.5.1 主目的

健康閉経後女性にデノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル (uNTX の抑制) を評価する。

7.1.5.2 副次目的

健康閉経後女性にデノスマブを皮下投与したときの uNTX 以外の薬力学的プロファイル (BSAP 及び iPTH)、安全性及び忍容性を評価する。

7.1.6 試験方法

被験者を 0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg のデノスマブ、又は同一溶液量のプラセボを単回投与する群に 3:1 の比で無作為に割り付けた。薬物動態、薬力学、及び安全性の評価は、0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群では第 17 週まで、0.3 mg/kg 投与群では第 25 週まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 37 週まで実施した。各デノスマブ投与群について、追跡調査終了時に、被験者の血清 CTX1 がベースラインレベル (当該被験者のベースラインの CTX1 値の $\pm 20\%$ 以内と定義) 又は基準値の範囲内 (0.05~1.85 ng/mL: 212 名の閉経後女性のサンプルをアッセイして決定) に回復しない場合は、CTX1 がベースラインレベル又は基準値の範囲内に回復するまで 2 ヶ月間隔で追跡調査することとした。

試験デザインを図 7-1 に、評価スケジュールを表 7-1、表 7-2、表 7-3 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

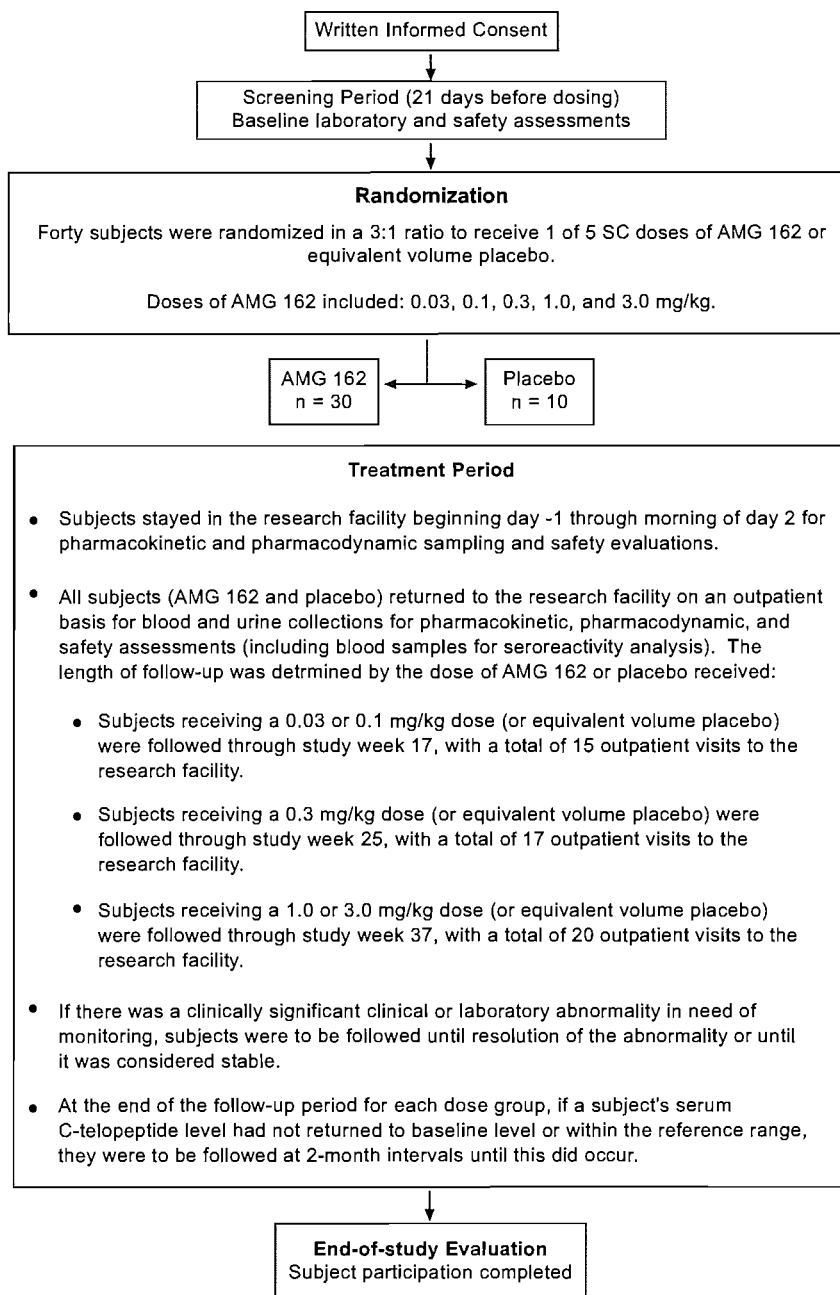


図 7-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 7-1 評価スケジュール (0.03 及び 0.1 mg/kg 投与)

Time relative to dosing:	Screening		Checkin		Treatment Period																			End of study		
	-3 to 1		w1													w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13		w15	w17
	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113			
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h										
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x																	
AMG 162 Dosing			x																							
Medical History	x																									
Physical Examination	x	x																								x
Vital Signs	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																									
Weight	x	x																								x
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a													x										x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x						x			x	x
Hematology	x	x							x			x					x	x				x			x	x
Urinalysis	x	x													x		x	x				x			x	x
Serum FSH or Estradiol	x																									
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a												x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x ^a						x	x		x			x		x	x				x			x	x
Immunoglobulins			x ^a																							x
T and B cell enumeration			x ^a						x						x											x
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum PINP	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Endogenous Rank ligand and OPG		x																								x
Trap 5b		x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seroactivity to AMG 162			x ^a																							x
Adverse Events and Concomitant medications																										

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

^a These assessments were performed predose.

^b On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.

表 7-2 評価スケジュール (0.3 mg/kg 投与)

Time relative to dosing:	Screening		Checkin		Treatment Period																			End of study				
	-3 to 1		w1													w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13		w15	w17	w21	w25
	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113		d141	d169		
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h												
In house residency		x	x			x	x	x	x																			
AMG 162 Dosing			x																									
Medical History	x																											
Physical Examination	x	x																								x		
Vital Signs	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Height	x																											
Weight	x	x																								x		
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a													x										x		
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x							x			x	x		
Hematology	x	x							x			x										x			x	x		
Urinalysis	x	x													x		x	x				x			x	x		
Serum FSH or Estradiol	x																											
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a												x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Intact PTH			x ^a						x	x		x			x		x	x				x			x	x		
Immunoglobulins			x ^a																							x		
T and B cell enumeration			x ^a						x						x											x		
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Serum PINP	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Endogenous Rank ligand and OPG		x																								x		
Trap 5b		x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
AMG 162 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Seroactivity to AMG 162			x ^a																							x		
Adverse Events and Concomitant medications																												

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

^a These assessments were performed predose.

^b On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 7-3 評価スケジュール (1.0 及び 3.0 mg/kg 投与)

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																												End of study
			w1							w2	w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w29	w33	w37							
Weeks	-3 to -1		d1							d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d253	
Days	-21	-1	0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h															
Hours																															
In house residency		x	x		x	x	x	x																							
AMG 162 Dosing			x																												
Medical History	x	x																													
Physical Examination	x	x																												x	
Vital Signs	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Height	x	x																													
Weight	x	x																												x	
12-lead ECG ^b	x	x	x ^a														x									x				x	
Clinical chemistry	x	x							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Hematology	x	x							x								x													x	
Urinalysis	x	x															x													x	
Serum FSH or Estradiol	x																														
Bone Specific Alk Phos	x		x ^a														x													x	
Intact PTH			x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Immunoglobulins			x ^a																											x	
T and B cell enumeration			x ^a														x													x	
Urine N-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum C-Telopeptide	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum PINP	x	x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Endogenous Rankin and OPG		x																													x
Trap 5b		x	x ^a						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
AMG 162 Concentrations			x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Seroreactivity to AMG 162			x ^a																												
Adverse Events and Concomitant medications				Recorded on the case report form when reported																											

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

^a These assessments were performed predose.

^b On day -1, 3 ECGs, which were performed \geq 1 hour apart, were collected for each subject.

7.1.7 被験者数

計画時: 約 40 名 (デノスマブ群 30 名 [各用量群 6 名]、プラセボ群 10 名 [各用量群 2 名])
組み入れ時: 46 名 (デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名)

7.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- ・ 年齢が 40~64 歳の閉経後女性
- ・ 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- ・ 骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

7.1.9 治験薬、用量及び投与方法

7.1.9.1 被験薬

デノスマブは、無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の凍結注射用剤として、単回使用の 5.0 mL ガラスバイアル中に入れて提供した。デノスマブは、2 種類の濃度 () 又は 70 mg/mL) で提供した (pH () の () mM ()、() を含む処方緩衝液を用いて () 又は () mg/mL のデノスマブに調整した)。デノスマブは、0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg の用量で、単回皮下投与した。

7.1.9.2 対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用い

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た。

7.1.10 投与期間

- 0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群: 約 19 週間
- 0.3 mg/kg 投与群: 約 27 週間
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 約 39 週間

投与期間は、21 日間のスクリーニング期間、治験薬投与（単回皮下投与）、及び追跡調査を含む。

さらに、各用量群の投与期間終了時に被験者の血清 CTX1 レベルがベースラインレベル又は基準値の範囲内に回復しなかった場合は、ベースラインレベル又は基準値内に回復するまで 2 ヶ月間隔で追跡調査した。

7.1.11 評価項目

7.1.11.1 主要評価項目

- 健康閉経後女性にデノスマブを単回投与したときの薬物動態パラメータ及び薬力学プロファイル（uNTX/Cr の抑制）

7.1.11.2 副次評価項目

- BSAP 及び iPTH 変化
- 試験期間中に有害事象（身体的検査、安全性に関する臨床検査値、心電図、及びバイタルサインの臨床的に意味のある変化を含む）を発現した被験者数
- 抗デノスマブ抗体を発現した被験者数

7.1.11.3 探索的評価項目

- 血清 CTX1 の抑制
- 血清カルシウム値の変化
- 血清 OPG の変化
- RANKL の変化
- 血清中 1 型プロコラーゲン N-プロペプチド（procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP）の変化
- 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ 5b（tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRAP 5b）の変化
- uNTX/Cr がベースライン値の 50%以下に抑制されるまでの時間
- uNTX/Cr の最大変化量及び最大変化までの時間

OPG、RANKL、P1NP、及び TRAP 5b に関しては、測定用サンプルは採取したが、本試験では測定を行わなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

7.1.12 統計手法

人口統計学的、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、記述統計で示した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を使用した。要約統計量は投与群別に示した。主要な薬力学的測定項目である uNTX/Cr のベースラインからの変化（抑制）は、各時点について投与群を因子とした一元配置分散分析を用いて解析した。各デノスマブ群とプラセボ群との比較には Dunnett 検定を用いた。CTX1、iPTH、及び BSAP のベースラインからの変化を用量群別及び来院日別に要約した。

試験期間中に発現したすべての有害事象の被験者数及び割合、並びに各有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にした。

7.2 結果の要約

7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 7-4 に示す。

46 名（デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名）が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。最初に 40 名が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。試験終了前に、これらの被験者のうち 6 名（デノスマブ群 5 名、プラセボ群 1 名）で、投与量計算時に間違っただ体重を使用したため、誤投与したことが判明した。そのため新たに 6 名の被験者を組み入れ、誤投与した被験者に割り付けられた用量を投与した。被験者 46 名中 2 名（デノスマブ投与）が個人的理由により試験を中止した。他の被験者は全員試験を完了した。

表 7-4 被験者の内訳

	Placebo n (%)	AMG 162					All AMG 162 n (%)
		0.03 mg/kg n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	
Subjects enrolled	11	7	6	8	7	7	35
Test Article Accounting							
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Subjects who completed test article	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting							
Subjects who completed study	11 (100)	7 (100)	6 (100)	7 (88)	6 (86)	7 (100)	33 (94)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	2 (6)

Note: Percentages based on subjects enrolled

Page 1 of 1

Source: Table 8-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

7.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 7-5 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性であり、主な人種は白人であった。

表 7-5 人口統計学的データ

	AMG 162						All AMG 162 (N = 35)
	Placebo (N = 11)	0.03 mg/kg (N = 7)	0.1 mg/kg (N = 6)	0.3 mg/kg (N = 8)	1.0 mg/kg (N = 7)	3.0 mg/kg (N = 7)	
Sex - n (%)							
Female	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Race/Ethnicity, n (%)							
White or Caucasian	10 (91)	7 (100)	6 (100)	6 (75)	7 (100)	5 (71)	31 (89)
Black or African American	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	2 (29)	3 (9)
Asian	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Age - years							
n	11	7	6	8	7	7	35
Mean	55.18	56.29	54.67	59.88	58.00	55.43	57.00
SD	3.84	5.74	5.05	4.29	3.46	4.35	4.75
Median	54.00	57.00	53.50	61.50	59.00	56.00	57.00
Min, Max	50.0, 63.0	49.0, 64.0	50.0, 64.0	52.0, 64.0	52.0, 63.0	47.0, 61.0	47.0, 64.0

Page 1 of 1

SD = Std. Deviation.

Source: Table 8-3

7.2.3 薬物動態の結果

上述のとおり、被験者 5 名が間違った体重に基づいて算出した用量のデノスマブを投与された。44%の過剰投与を受けた 0.3 mg/kg 投与群の 1 名を除いて、他の 4 名の用量の逸脱は、 $\pm 20\%$ 以内であった。44%の過剰投与を受けた被験者のデータは、当該の用量群を表すデータではないため、薬物動態解析の要約から除外した。その他の被験者のデータは、すべてこれらの解析に含めた。結果を以下に記述する。

血清中デノスマブ濃度推移を図 7-2 に、薬物動態パラメータを表 7-6 に示す。

デノスマブは、非線形性の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。デノスマブは、速やかに吸収され、すべての用量において血清中濃度は投与 5 分後から検出された。 C_{max} に到達するまでの時間は長く、投与 7~10 日後に最高濃度に到達した。用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加するに伴い、 C_{max} は 201 ng/mL から 30800 ng/mL に増加した。0.03 mg/kg を超える用量では、 C_{max} 到達後の血清中濃度-時間プロファイルは 2 相性を示し、初期の β 相では血清中濃度は最高濃度からほぼ直線的に低下し、より急速な γ 相へと移行した。この挙動は、デノスマブの消失が用量及び濃度依存性を示すことと一致しており、また、CL/F 及び MRT に対する用量の影響からも明らかである。すなわち、皮下投与後の CL/F の平均値は、用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加するに従い 86%低下した。さらに、MRT は、用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加すると 14 日から 48 日に増加した。デノスマブの体内動態が非線形であることは、用量で補正した平均血清中濃度のプロファイルが互いに

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

重なり合わないことから示される。

誤った用量のデノスマブを投与された5名全員を除外して感度分析を行った結果、デノスマブの用量と曝露量の関係について得られた結論に影響は認められなかった。

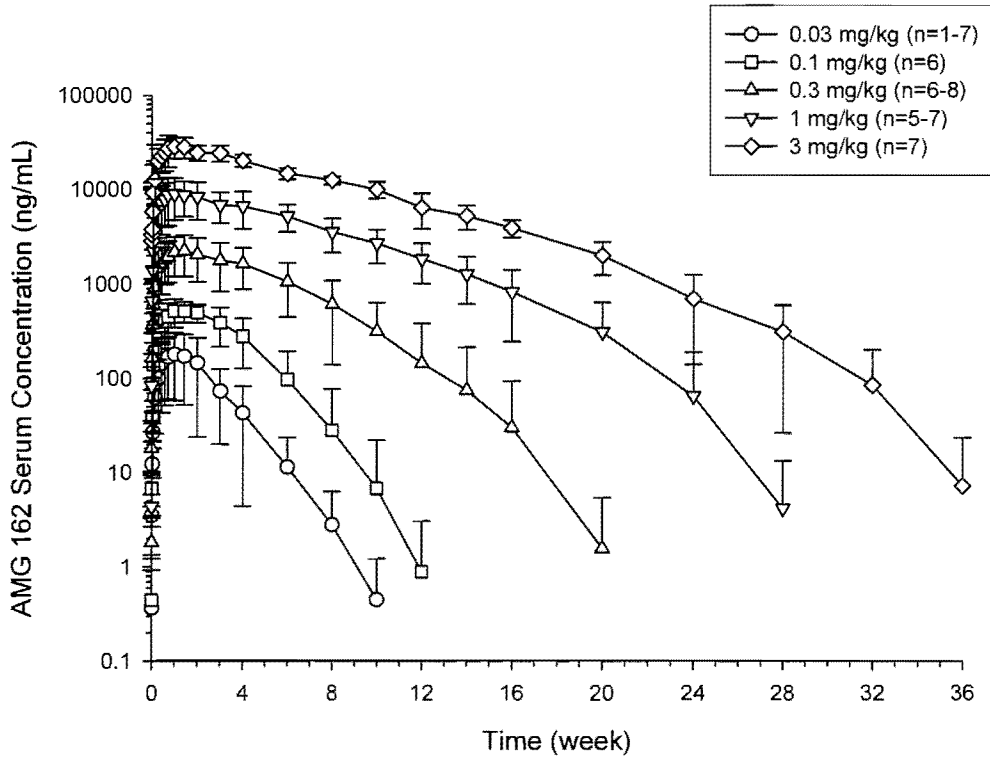


図 7-2 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 7-6 薬物動態パラメータ

Parameter ^a	Units	0.03 mg/kg (N = 7)		0.1 mg/kg (N = 6)		0.3 mg/kg (N = 6-8)		1 mg/kg (N = 7)		3 mg/kg (N = 7)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
AUC _(0-t) ^b	μg·day/mL	3.63	2.59	14.8	6.0	78.3 ^{g,h}	44.6 ^{g,h}	476	201	1660	227
C _{max} ^c	ng/mL	201	129	563	149	2050 ^h	876 ^h	9530	4270	30800	8510
t _{max} ^d	day	7.00	(3, 10)	8.5	(7, 14)	10.00 ^h	(7, 14) ^h	7.00	(2, 14)	7.00	(1, 10)
CL/F ^e	mL/day/kg	13.2	9.13	7.84	3.34	5.52 ^{g,h}	3.69 ^{g,h}	2.64	1.68	1.84	0.27
MRT _(0-t) ^f	day	14.4	2.9	18.2	4.7	24.7 ^{g,h}	4.9 ^{g,h}	40.5	5.05	47.8	7.4

^aMean values reported to 3 significant figures, SD values reported to same precision as mean values

^bArea under the curve from time zero to time of last quantifiable serum concentration

^cMaximum concentration

^dTime maximum concentration was observed (median value and range are reported)

^eApparent clearance

^fMean Residence Time from time zero to time of last quantifiable serum concentration

^gOne subject (*****0045*) in this cohort withdrew from the study before Day 56 and had insufficient serum concentration data to estimate complete AUC. Therefore, Mean and SD for AUC and parameters derived from AUC (CL/F, and MRT(0-t)) are based on n = 7 subjects

^hThe dose for one subject (*****0046*) in this cohort deviated 43.7% from the nominal dose, hence this subject's data were excluded from the summary statistics.

Source: Table 10-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

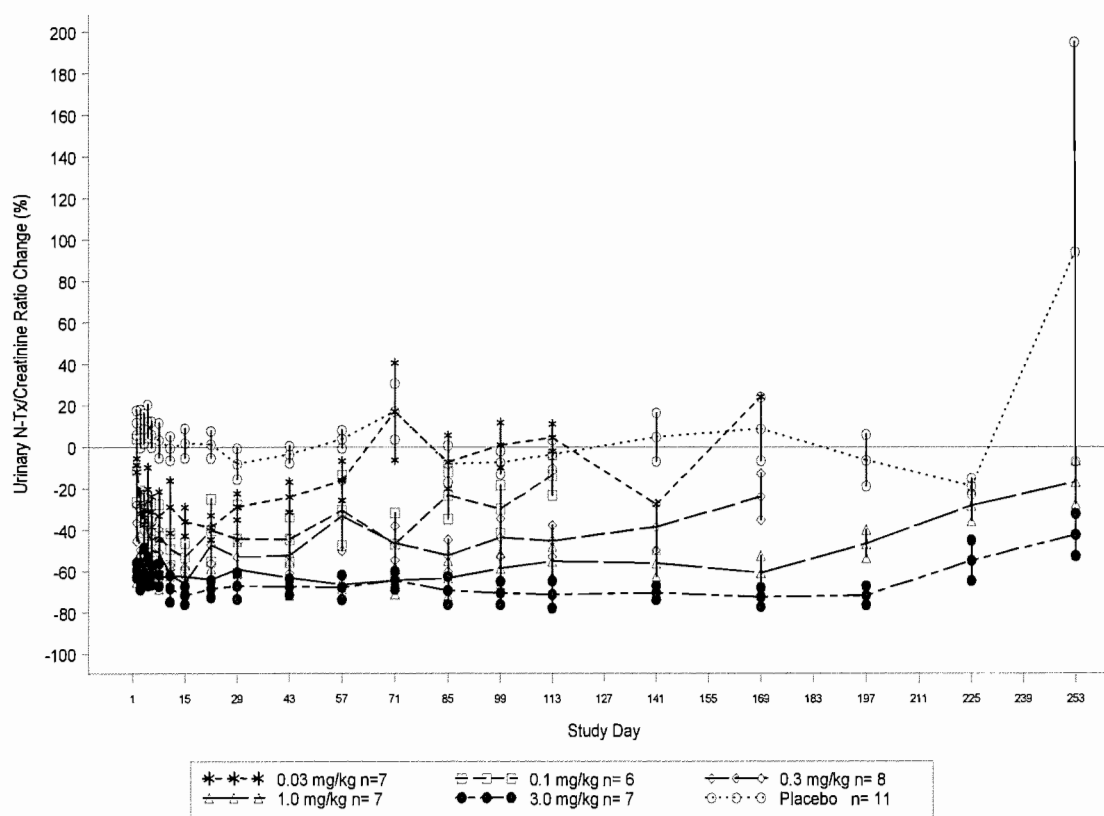
7.2.4 薬力学の結果

uNTX/Crのベースラインからの変化率を図 7-3 に示す。

デノスマブの投与により、プラセボと比較して有意な uNTX/Cr の低下が認められた ($p < 0.05$)。uNTX/Cr の低下は急速に起こり、0.3 mg/kg 以上では第 2 日 (投与 1 日後) に、0.03 及び 0.1 mg/kg では第 3 日に有意な低下が認められた。有意な低下は、0.03 mg/kg 投与群では第 22 日まで、0.1 mg/kg 投与群では第 71 日まで、0.3 mg/kg 投与群では第 141 日まで、1.0 mg/kg 投与群では第 197 日まで、及び 3.0 mg/kg 投与群では第 225 日まで認められた。各デノスマブ用量群での uNTX/Cr の低下率の平均値の最大値は、約 50% (最低用量) から 82% (最高用量) であり、また最大低下に至るまでの時間は、約 2 週間 (最低用量) から 16 週間 (1.0 mg/kg) であった。血清 CTX1 は、uNTX/Cr と同様に低下した。デノスマブ群では、iPTH 濃度も顕著に上昇し、その上昇はおよそ第 2 日から認められ、第 15 日にピークに達した。0.1 ~ 3.0 mg/kg のデノスマブ群では、BSAP 濃度の低下は、概ね第 43 日から試験終了まで認められた。0.03 mg/kg のデノスマブ群では、BSAP の平均値の低下は認められなかった。デノスマブ群では、アルブミン補正血清カルシウム値が、試験期間中にベースラインからわずかに低下 (第 5 日 ~ 第 15 日に最高 5% ~ 8% の低下) した。誤投与された 6 名を解析対象から除外して解析した結果、薬力学の結果に対する影響は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



The analysis based upon nominal visit window.
 Note: 0.03 mg/kg; (n=6) at day 5, 22, 85, (n=1) at day 141, 169; 0.1 mg/kg; (n=4) at day 57
 0.3 mg/kg; (n=7) at day 29, 43, 57, 71, 85, 169, (n=6) at day 99, 113, 141
 1.0 mg/kg; (n=6) at day 3, 43, 57, 197, 225, 253
 3.0 mg/kg; (n=6) at day 57, 225
 placebo; (n=10) at day 85, (n=8) at day 57, (n=6) at day 141, 169, (n=4) at day 197, 253, (n=3) at day 225

図 7-3 uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (平均値 ± SE)

7.2.5 安全性の結果

7.2.5.1 有害事象

7.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 7-7 に、有害事象の発現状況を表 7-8 に示す。

有害事象の発現は、デノスマブ群の 83% (29/35) 及びプラセボ群の 64% (7/11) に認められた。有害事象の発現率とデノスマブの用量との間に一定の傾向は認められなかった。比較的良好に見られた有害事象 (器官別大分類) は、感染症及び寄生虫症であった (デノスマブ群 16 名 [46%]、プラセボ群 3 名 [27%])。両群間での感染症及び寄生虫症の発現の違いは、プラセボ群と比較してデノスマブ群で、主として尿路感染 urinary tract infections (デノスマブ群 6 名 [17%]、プラセボ群 0 名) 及び上気道感染 upper respiratory infections (デノスマブ群 3 名 [9%]、プラセボ群 0 名) の発現率が高いことによるものであった。デノスマブ群で 3 名以上に発現した有害事象は、尿路感染 urinary tract infections、上気道感染 upper respiratory infections 及び腰痛 low back pain (デノスマブ群 3 名 [9%]、プラセボ群: 0 名) であった。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象の発現率は、デノスマブ群 (20%) とプラセボ群 (18%) で同程度であった (いずれも「感染症及び寄生虫症」以外の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

事象)。デノスマブ群の1名に、3件の重篤な有害事象（中等度の腹圧性尿失禁 urinary stress incontinence [膀胱瘤の手術で回復]、重度の胃腸炎 gastroenteritis、及びそれによる重度の脱水 dehydration [輸液静注で2日後に回復]）が発現した。これらの重篤な事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定された。その他の有害事象の重症度は、軽度から中程度であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。また、試験期間中の死亡も認められなかった。デノスマブの薬理作用に関連した uNTX/Cr、血清 CTX1、BSAP、iPTH、及び血清カルシウム値の変化を除いて、血液生化学検査、血液学的検査、又は尿検査に関して臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に、血清カルシウム値（必要に応じてアルブミン値で補正）が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満になった被験者はいなかった。バイタルサイン及び心電図に関して、デノスマブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

表 7-7 有害事象の要約

	AMG 162						All AMG 162 (N = 35) n (%)
	Placebo (N = 11) n (%)	0.03 mg/kg (N = 7) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 7) n (%)	3.0 mg/kg (N = 7) n (%)	
EVALUABLE FOR SAFETY	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	7 (64)	5 (71)	5 (83)	8 (100)	5 (71)	6 (86)	29 (83)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	2 (18)	0 (0)	1 (17)	3 (38)	2 (29)	1 (14)	7 (20)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

^aDeath occurring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.

Source: Table 11-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 7-8 有害事象の発現状況

Preferred Term	AMG 162						All AMG 162 (N = 35) n (%)
	Placebo (N = 11) n (%)	0.03 mg/kg (N = 7) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 7) n (%)	3.0 mg/kg (N = 7) n (%)	
Number of Subjects Reporting Treatment-Emergent Adverse Events	7 (64)	5 (71)	5 (83)	8 (100)	5 (71)	6 (86)	29 (83)
Urinary Tract Infection	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	1 (14)	6 (17)
Low Back Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	1 (14)	3 (9)
Upper Respiratory Infection	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	3 (9)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (6)
Constipation	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Cough	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (6)
Hypercholesterolemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Hypercholesterolemia Aggravated	0 (0)	1 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Nasal Congestion	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Nausea	1 (9)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Sinus Congestion	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Sinus Infection	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Vomiting	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Abdominal Cramps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Back Ache	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Bronchitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Chest Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Common Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Dehydration	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Depression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Depression Aggravated	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diarrhea	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dry Eyes	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dyspepsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Earache	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Epigastric Burning	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Flatulence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Flu	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Fluid In Middle Ear	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gallstones	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Gastroenteritis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Hand Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Head Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Headache	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Heartburn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Hoarseness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Page 1 of 2

All AE's whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

MedDRA version 7.0
Source: Table 14-6.1.2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 7-8 有害事象の発現状況

Preferred Term	AMG 162						All AMG 162 (N = 35) n (%)
	Placebo (N = 11) n (%)	0.03 mg/kg (N = 7) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 7) n (%)	3.0 mg/kg (N = 7) n (%)	
Hypertension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Hypertension Worsened	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Indigestion	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Pruritus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Itchy Eyes	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Laryngitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Lightheadedness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Muscle Spasms	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nasal Polyps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Nosebleed	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Otitis Externa	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pain In Elbow	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Pain In Hip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Pain In Thumb	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Pneumonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Polyps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Postnasal Drip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Respiratory Tract Congestion	2 (18)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Runny Nose	1 (9)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Stomach Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Stress Incontinence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Tendinitis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Tooth Abscess	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Type II Diabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Upper Back Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Vaginal Yeast Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Allergic Rhinitis	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ankle Sprain	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema Of Lower Extremities	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerd	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General Body Pain	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leg Cramps	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nasal Stuffiness	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteoarthritis Aggravated	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain Back	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sneezing	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sore Throat	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 2 of 2

All AE's whose start date and time are after the first administration of the investigational product are considered treatment emergent.

MedDRA version 7.0
Source: Table 14-6.1.2

7.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

試験期間中、抗デノスマブ抗体が発現した被験者はいなかった。

7.3 結論

年齢 40～64 歳の健康閉経後女性にデノスマブを単回皮下投与した結果、最高 3.0 mg/kg の用量まで良好な忍容性が認められた。デノスマブは、非線形性の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。検討したすべての用量 (0.03～3.0 mg/kg) において、uNTX/Cr がプラセボと比較して有意に低下し、22 日間 (最低用量の場合) から約 8 ヶ月間 (最高用量の場合) 持続した。これらの結果は、以前に実施したデノスマブの臨床試験の結果と一致しており、骨吸収の亢進を特徴とする骨疾患 (骨転移、骨粗鬆症など) に対する治療を目的と

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

したデノスマブの臨床試験の実施を支持するものである。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

8. 試験 20010123（患者における PK 及び初期忍容性試験 [海外試験]）

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

8.1 試験方法の概要

8.1.1 治験責任医師

●●●●●●●●●● 他 7 名

8.1.2 治験実施医療機関

●●●●●●●●●● 他 7 施設（フランス、ベルギー、英国、及び米国）

8.1.3 試験期間

20●●年●月●日（最初の被験者の組み入れ日）～20●●年●月●日（最後の被験者の試験完了日）

8.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

8.1.5 目的

8.1.5.1 主目的

骨転移を有するがん患者を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性をパミドロン酸と比較して評価する。

8.1.5.2 副次目的

- ・ デノスマブの単回皮下投与後の薬物動態プロファイル、抗体反応の有無、及びパミドロン酸を対照とした薬力学プロファイル（骨代謝マーカーの変化による骨吸収抑制活性の評価）を明らかにする。
- ・ 有害事象及び骨代謝抑制プロファイルに基づいて、デノスマブの至適用量を推定する。

8.1.6 試験方法

本試験は、多発性骨髄腫又は骨転移を有する乳癌患者を対象とした第 I 相、単回投与、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照（パミドロン酸）、多施設共同試験である。本試験では、用量漸増フェーズ及び並行投与フェーズの 2 フェーズが実施された。各フェーズにおいて、被験者は疾患（骨髄腫又は乳癌）により層別化された。

用量漸増フェーズでは、デノスマブの安全性と忍容性を評価するため、各疾患内で 4 用量のコホート（0.1、0.3、1、及び 3 mg/kg）とした。各疾患の被験者を低用量のコホートから

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

順番に割り付け、各コホート内でデノスマブ又はパミドロン酸を投与する群に、約 3:1 の比になるように無作為に割り付けた。パミドロン酸群に無作為割付された被験者には、パミドロン酸 90 mg を投与した。パミドロン酸とデノスマブの投与経路が異なるため、治験責任医師によるバイアスを減少させる目的で、ダブルダミー法を用いた。すなわち、デノスマブ群では、デノスマブの皮下投与及び生理食塩水の静脈内投与を行い、パミドロン酸群では、プラセボの皮下投与及びパミドロン酸の静脈内投与を行った。

用量漸増フェーズの試験デザインを図 8-1 に示す。

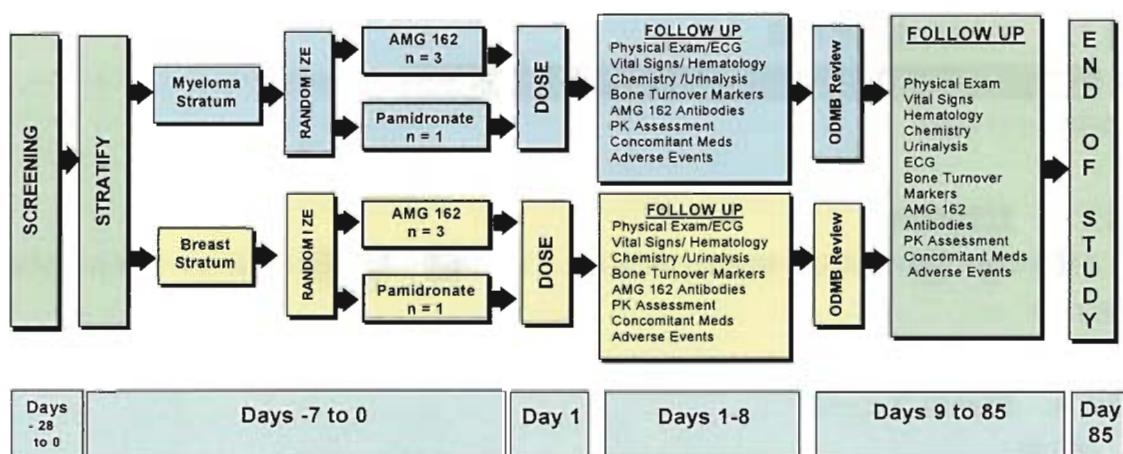


図 8-1 試験デザイン (用量漸増フェーズ)

並行投与フェーズでは、デノスマブの薬物動態プロファイル及び薬力学的効果（骨代謝マーカーの変化）を明らかにするため、さらに被験者を組み入れ、各投与群に無作為に割り付けた。本フェーズのデノスマブの用量及び各疾患層に対する無作為割付の比率は、用量漸増フェーズのすべてのデノスマブ群について安全性、忍容性、及び骨代謝マーカーの変化を評価した後に、オステオプロテゲリンデータ評価委員会（osteoprotegerin data monitoring board: ODMB）によって決定された。乳癌患者については、ODMB はデノスマブの 0.1、0.3、及び 1 mg/kg の用量に対して、1:1:1 の比で無作為に割り付けることを決定した。多発性骨髄腫患者については、ODMB はデノスマブの 3 mg/kg とパミドロン酸に対して、約 3:1 の比で無作為に割り付けることを決定した。本フェーズでは、さらに安全性及び忍容性も評価した。

並行投与フェーズの試験デザインを図 8-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

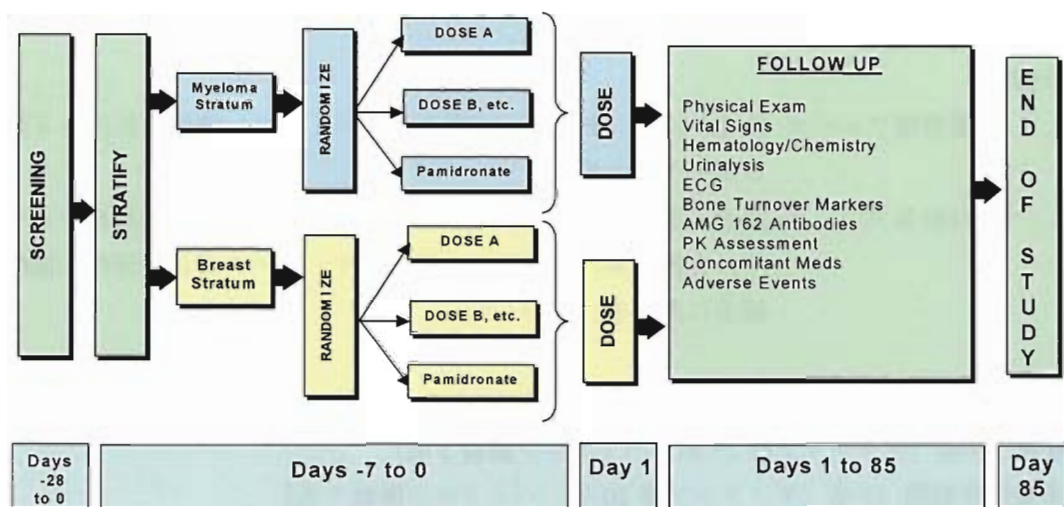


図 8-2 試験デザイン（並行投与フェーズ）

被験者の評価（薬物動態検討用サンプル採取、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査、心電図、血清中及び尿中骨代謝マーカー、並びに血清中抗デノスマブ抗体）は、治験薬投与後の一定の間隔で実施した。試験期間中の併用薬及び有害事象のデータを収集した。すべての被験者を投与後 12 週間まで追跡調査した。

評価スケジュールを表 8-1 に示す。

表 8-1 評価スケジュール

Procedures	Screening	Study day												
		1	2	3	4	8	15	22	29	43	57	71	85	
Medical history	x													
Medication history	x													
Physical exam	x	x		x		x	x		x		x		x	
Dosing		x												
Vital signs	x	x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Radiological assessment ^b	x													
Hematology	x	x ^a						x		x		x	x	
Serum chemistry	x	x ^a	x	x	x	x	x		x		x		x	
Urinalysis ^c		x ^a	x				x		x				x	
Serum human chorionic gonadotropin (premenopausal women only)	x													
Serum N-telopeptide	x ^d	x ^d	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Urinary N-telopeptide	x ^{d,c}	x ^d	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum bone-specific alkaline phosphatase	x ^d	x ^d					x	x	x	x	x	x	x	
Serum immunoglobulin profile ^f		x ^a	x				x		x				x	
AMG-162 antibody assay		x ^a					x	x		x		x	x	
Pharmacokinetic assessments ^g		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Electrocardiogram		x ^a	x				x		x				x	
Concomitant medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Adverse event collection		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

^a Assessments were performed before administration of investigational product.

^b Bone involvement was evaluated. A skeletal survey done within 90 days before enrollment was sufficient to confirm eligibility.

^c Urine samples were collected after the first morning void, but before 10 AM. Analysis included Bence-Jones protein (subjects with multiple myeloma only).

^d Two baseline samples were obtained ≥ 24 hours apart (first baseline obtained during screening period, second baseline obtained predose on day 1).

^e A screening sample was to be obtained only if the subject received chemotherapy within 21 days before randomization.

^f The profile was assessed for subjects with multiple myeloma only and included IgA, IgM, IgG IgD, IgE, and kappa/lambda light chains.

^g Serum pharmacokinetic collections were performed: predose, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h (day 2).

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

8.1.7 被験者数

計画時:

- 用量漸増フェーズ: 32名 (4名 [デノスマブ群3名、パミドロン酸群1名] × 4用量
コホート × 2層)
- 並行投与フェーズ: 32名 (実際の被験者数と無作為割付の比率は、用量漸増フェーズ
での有害事象の発現率及び骨代謝マーカーの変化の信頼区間幅の
減少に基づき、決定した)。

組み入れ時: 54名

乳癌: 29名 (デノスマブ群24名、パミドロン酸群5名)

多発性骨髄腫: 25名 (デノスマブ群20名、パミドロン酸群5名)

8.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 予想される生存期間が6ヵ月間以上の多発性骨髄腫又は溶骨性骨病変もしくは溶骨性
と造骨性の混合型骨病変を有する乳癌と診断された18歳を超えた男性又は女性
- 骨代謝に影響する薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患(がんに
よる骨病変を除く)がないこと

8.1.9 治験薬、用量及び投与方法

8.1.9.1 被験薬

デノスマブは、pH●●の●●mM●●●●●●●●●●を含む処方緩衝液を用いて●●mg/mL
のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の凍結
注射用剤として提供した。デノスマブは、0.1、0.3、1、又は3mg/kgの用量で、皮下投与し
た。

なお、試験の盲検性を維持するために、デノスマブを投与された被験者には、生理食塩水
の静脈内投与(一定速度で約4時間かけて投与)も行った。

8.1.9.2 対照薬

パミドロン酸を対照薬とし、約500mLの生理食塩水に溶解したパミドロン酸90mgを一
定速度で約4時間かけて単回静脈内投与した。治験責任医師は、所属医療機関の薬剤部の承
認を受けたサプライヤーから入手したパミドロン酸及び生理食塩水を使用し、盲検性を確保
した上で投与した。なお、試験の盲検性を維持するために、パミドロン酸を投与された被験
者には、プラセボの皮下投与も行った。プラセボは、有効たん白質成分を除き、デノスマブ
と同一の製剤組成及び包装形態で提供した。

8.1.10 投与期間

最大16週間(4週間のスクリーニング期間、治験薬投与[単回皮下投与]及び12週間の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

追跡調査)

8.1.11 評価項目

8.1.11.1 主要評価項目

- ・ 有害事象の発現率

さらに、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の変化も検討した。

8.1.11.2 副次評価項目

- ・ 血清中デノスマブ濃度に基づく薬物動態パラメータ
- ・ 血清中抗デノスマブ抗体の有無
- ・ uNTX 及び血清 NTX のベースラインからの変化率
- ・ uNTX 及び血清 NTX に関して時間補正された曲線下面積のベースラインからの変化率
- ・ uNTX 及び血清 NTX のベースラインからの低下率の最大値
- ・ uNTX 及び血清 NTX のベースラインからの低下率が最大となるまでの時間
- ・ BSAP のベースラインからの変化率
- ・ 多発性骨髄腫患者におけるパラプロテインの変化

8.1.12 統計手法

統計解析の一般的手法を用いて、有害事象の発現率及び骨代謝マーカーの変化を評価した。被験者の内訳、人口統計学的データ、疾患の状態、及びベースラインの特性を要約した。有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、及び治験薬との関連性別に表に示した。試験期間中の死亡、重篤な有害事象、及び重要な有害事象（有害事象による試験の中止を含む）について、表あるいは叙述又はその両方で示した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）及びバイタルサインのベースラインからの変化は、測定時点、投与群、用量コホート、及び疾患層別に記述的に表に示した。骨代謝マーカーの変化、薬物動態パラメータ、パラプロテイン（多発性骨髄腫患者）の変化、及び抗デノスマブ抗体の有無について、投与群、用量コホート、及び疾患別に記述的に要約した。

8.2 結果の要約

8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 8-2、表 8-3 に示す。

乳癌患者 29 名（デノスマブ群 24 名、パミドロン酸群 5 名）が、本試験に組み入れられ、無作為割付された。29 名全員が治験薬を投与され、デノスマブ群の 22 名（92% [22/24]）及びパミドロン酸群の 5 名全員が試験を完了した。多発性骨髄腫患者 25 名（デノスマブ群 20 名、パミドロン酸群 5 名）が、本試験に組み入れられ、無作為割付された。25 名全員が治験薬を投与され、デノスマブ群の 19 名（95% [19/20]）及びパミドロン酸群の 3 名（60% [3/5]）が試験を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 8-2 被験者の内訳（乳癌患者）

	Pamidronate n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total n (%)
		0.1 n (%)	0.3 n (%)	1.0 n (%)	3.0 n (%)	
Subjects enrolled	5	7	7	7	3	24
Investigational Product Accounting						
Subjects who never received investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received investigational product	5 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	3 (100)	24 (100)
Subjects who completed investigational product	5 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	3 (100)	24 (100)
Subjects who discontinued investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting						
Subjects who completed study	5 (100)	6 (86)	6 (86)	7 (100)	3 (100)	22 (92)
Subjects who discontinued study	0 (0)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (8)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled

Source: Table 8-1

表 8-3 被験者の内訳（多発性骨髄腫患者）

	Pamidronate n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total n (%)
		0.1 n (%)	0.3 n (%)	1.0 n (%)	3.0 n (%)	
Subjects enrolled	5	4	4	3	9	20
Investigational Product Accounting						
Subjects who never received investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received investigational product	5 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	20 (100)
Subjects who completed investigational product	5 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	20 (100)
Subjects who discontinued investigational product	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting						
Subjects who completed study	3 (60)	3 (75)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	19 (95)
Subjects who discontinued study	2 (40)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled

Source: Table 8-2

8.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 8-4、表 8-5 に示す。

組み入れられた被験者のうち、乳癌患者ではすべてが女性であった。一方、多発性骨髄腫患者では女性がデノスマブ群で 40%、パミドロン酸群で 60%であった。主な人種は、乳癌患者及び多発性骨髄腫患者ともに白人であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 8-4 人口統計学的データ（乳癌患者）

	Pamidronate (N = 5)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 24)
		0.1 (N = 7)	0.3 (N = 7)	1.0 (N = 7)	3.0 (N = 3)	
Sex - n(%)						
Male	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Female	5 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	3 (100)	24 (100)
Race - n(%)						
White	5 (100)	6 (86)	7 (100)	7 (100)	3 (100)	23 (96)
Black	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Hispanic	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Age - years						
n	5	7	7	7	3	24
Mean	59.0	51.9	56.9	54.1	61.0	55.1
SD	16.5	9.5	7.4	12.1	9.8	9.7
SE	7.4	3.6	2.8	4.6	5.7	2.0
Median	65.0	54.0	56.0	57.0	64.0	55.0
Q1, Q3	56.0, 67.0	46.0, 62.0	52.0, 59.0	45.0, 65.0	50.0, 69.0	48.5, 62.5
Min, Max	32.0, 75.0	36.0, 63.0	49.0, 72.0	35.0, 68.0	50.0, 69.0	35.0, 72.0
Geriatric Age Group - n(%)						
≥65	3 (60)	0 (0)	1 (14)	2 (29)	1 (33)	4 (17)
≥75	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: Table 8-3

Page 1 of 1

表 8-5 人口統計学的データ（多発性骨髄腫患者）

	Pamidronate (N = 5)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 20)
		0.1 (N = 4)	0.3 (N = 4)	1.0 (N = 3)	3.0 (N = 9)	
Sex - n(%)						
Male	2 (40)	2 (50)	3 (75)	2 (67)	5 (56)	12 (60)
Female	3 (60)	2 (50)	1 (25)	1 (33)	4 (44)	8 (40)
Race - n(%)						
White	4 (80)	3 (75)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	19 (95)
Black	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hispanic	1 (20)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Age - years						
n	5	4	4	3	9	20
Mean	68.4	62.8	62.0	53.3	60.4	60.2
SD	8.8	3.6	12.8	6.8	10.5	9.4
SE	3.9	1.8	6.4	3.9	3.5	2.1
Median	70.0	63.5	62.5	51.0	65.0	61.5
Q1, Q3	61.0, 71.0	60.0, 65.5	51.0, 73.0	48.0, 61.0	50.0, 67.0	50.5, 67.0
Min, Max	59.0, 81.0	58.0, 66.0	49.0, 74.0	48.0, 61.0	46.0, 73.0	46.0, 74.0
Geriatric Age Group - n(%)						
≥65	3 (60)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	5 (56)	9 (45)
≥75	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: Table 8-5

Page 1 of 1

8.2.3 薬物動態の結果

8.2.3.1 乳癌患者

乳癌患者における血清中デノスマブ濃度推移を図 8-3 に、薬物動態パラメータを表 8-6 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブは、用量依存的で非線形性の薬物動態を示し、用量が 0.1 から 3 mg/kg に増加するのに伴い、半減期が濃度依存的に増加した (5.6 倍の増加)。皮下投与後のデノスマブは、速やかに、かつ持続的に吸収され、血清中濃度は投与後 1 時間で既に検出可能であった。 C_{max} には投与後 14~21 日で到達し、 C_{max} の平均値は 448 ng/mL (0.1 mg/kg) から 19800 ng/mL (3 mg/kg) であった。最大濃度到達後、血清中濃度は徐々に低下し、用量が 0.3 から 3 mg/kg に増加するのに伴い、半減期の平均値は 20.7 日から 46.3 日に増加した。0.1 mg/kg の用量では、血清中デノスマブ濃度は、いったん 200 ng/mL 以下になると、より急速に低下し、半減期の平均値は 8.3 日であった。

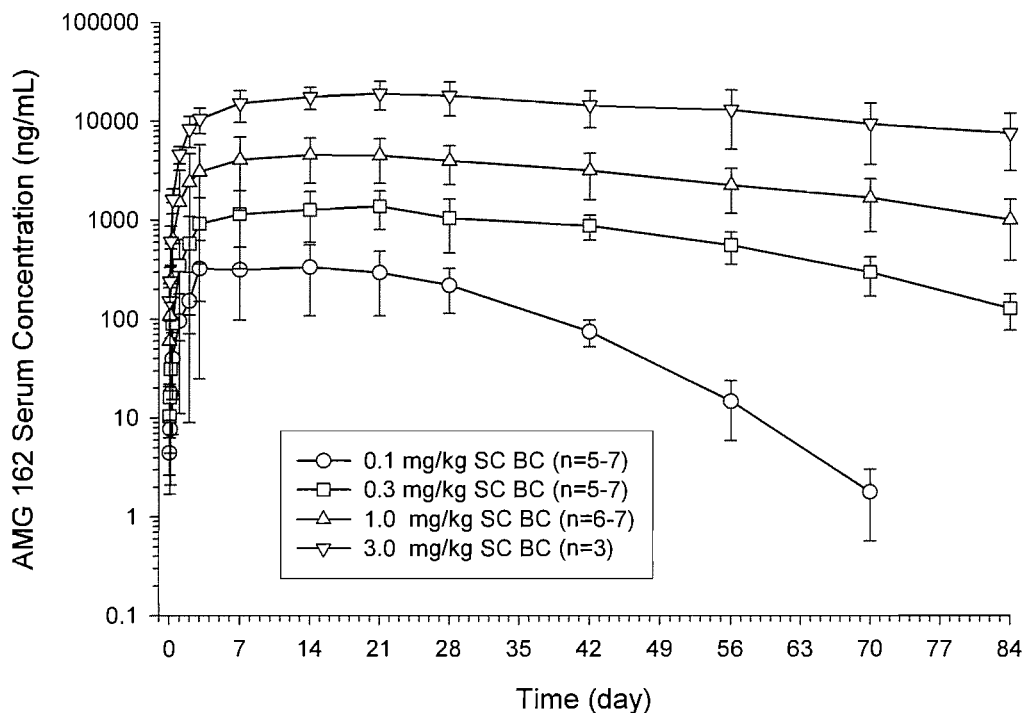


図 8-3 乳癌患者における血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 8-6 乳癌患者における薬物動態パラメータ

Cohort:		5			6			7			8		
Dose	mg/kg	0.1			0.3			1.0			3.0		
Parameter	Units	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
t_{\max}^a	day	14	(3, 21)	7	14	(7, 28)	7	14	(7, 28)	7	21	(14, 28)	3
C_{\max}	ng/mL	448	282	7	1430	758	7	4850	2550	7	19800	6520	3
DN C_{\max}	ng/mL / mg/kg	4480	2820	7	4770	2530	7	4850	2550	7	6610	2170	3
$t_{1/2, \beta}$	day	NE	NE	N/A	20.7	4.5	7	29.7	6.7	7	46.3	16.7	3
$t_{1/2, \gamma}$	day	8.26	5.01	7	NE	NE	N/A	NE	NE	N/A	NE	NE	N/A
$AUC_{(0-t)}$	$\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$	234	101	7	1400	754	7	5870	2940	7	27200	10500	3

Note: Values are reported to 3 significant figures.

^a Median and range are reported.

t_{\max} = time maximum concentration was observed; C_{\max} = maximum observed concentration;

DN C_{\max} = dose-normalized maximum observed concentration; $t_{1/2, \beta}$ = half-life associated with the beta (plateau) phase;

NE = Not able to accurately estimate; $t_{1/2, \gamma}$ = half-life associated with the gamma (terminal) phase;

N/A = Not applicable; $AUC_{(0-t)}$ = area under the serum concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration

Source: Table 10-1

8.2.3.2 多発性骨髄腫患者

多発性骨髄腫患者における血清中デノスマブ濃度推移を図 8-4 に、薬物動態パラメータを表 8-7 に示す。

デノスマブは、用量依存的で非線形性の薬物動態を示し、用量が 0.1 から 3 mg/kg に増加するに伴い、半減期が濃度依存的に増加した (5.1 倍の増加)。皮下投与後のデノスマブは、急速かつ持続的に吸収され、血清中濃度は投与後 1 時間で既に検出可能であった。 C_{\max} には投与後 7~21 日で到達し、 C_{\max} の平均値は 625 ng/mL (0.1 mg/kg) から 20000 ng/mL (3.0 mg/kg) であった。最大濃度到達後、血清中濃度は徐々に低下し、用量が 0.3 から 3 mg/kg に増加するに伴い、半減期の平均値は 19.5 日から 33.3 日に増加した。0.1 mg/kg の用量では、血清中デノスマブ濃度は、いったん 200 ng/mL 以下になると、より急速に低下し、半減期の平均値は 6.6 日であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

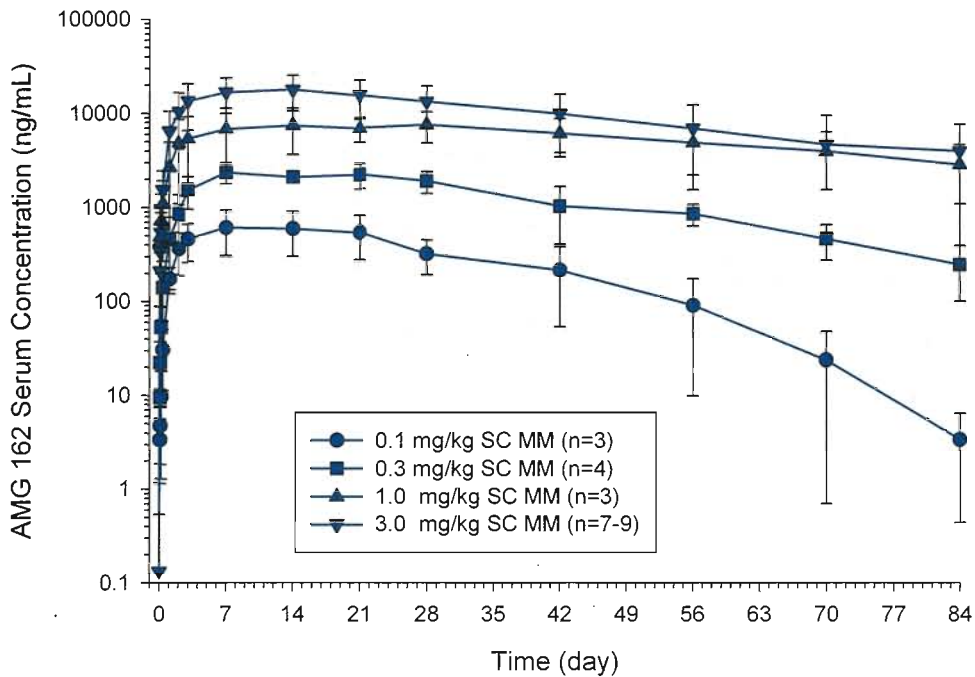


図 8-4 多発性骨髄腫患者における血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 8-7 多発性骨髄腫患者における薬物動態パラメータ

Cohort: Dose Parameter	mg/kg Units	1 0.1			2 0.3			3 1.0			4 3.0		
		Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
t_{max}^a	day	7	(7, 14)	3	7	(7, 14)	4	21	(7, 28)	3	14	(3, 21)	9
C_{max}	ng/mL	625	314	3	2420	572	4	8260	3590	3	20000	6420	9
DN C_{max}	ng/mL / mg/kg	6250	3140	3	8080	1910	4	8260	3590	3	6660	2140	9
$t_{1/2, \beta}$	day	NE	NE	N/A	19.5	3.1	4	38.6	13.9	3	33.3	21.7	8
$t_{1/2, \gamma}$	day	6.56	0.28	3	NE	NE	N/A	NE	NE	N/A	NE	NE	N/A
$AUC_{(0-t)}$	$\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$	502	270	3	2460	787	4	11300	5430	3	20800	9780	9

Note: Values are reported to 3 significant figures.

^a Median and range are reported.

t_{max} = time maximum concentration was observed; C_{max} = maximum observed concentration;

DN C_{max} = dose-normalized maximum observed concentration; $t_{1/2, \beta}$ = half-life associated with the beta (plateau) phase;

NE = Not able to accurately estimate; $t_{1/2, \gamma}$ = half-life associated with the gamma (terminal) phase;

N/A = Not applicable; $AUC_{(0-t)}$ = area under the serum concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration

Source: Table 10-2

8.2.3.3 乳癌患者と多発性骨髄腫患者との比較

乳癌患者及び多発性骨髄腫患者における血清中デノスマブ濃度推移を図 8-5 に示す。

0.1~1 mg/kg の用量では、乳癌患者は多発性骨髄腫患者と比べて、血清中デノスマブ濃度が平均して約 50%低い傾向にあった。 t_{max} や半減期のような他の薬物動態パラメータは両疾患間で同様であり、これらの差異は、消失過程よりむしろ吸収過程の差によるものであることが示唆された。最高用量 (3 mg/kg) では、血清中デノスマブ濃度は、投与 28 日後までは両疾患間で同程度であり、以後第 84 日までは乳癌患者で高い傾向にあった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

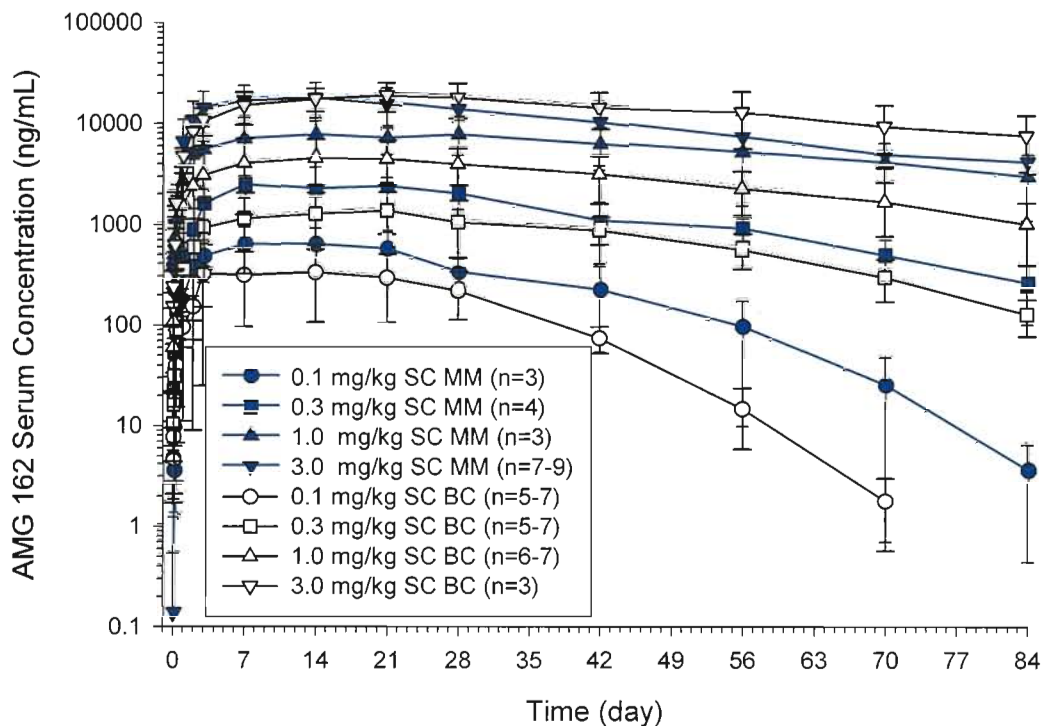


図 8-5 乳癌患者と多発性骨髄腫患者の血清中デノスマブ濃度推移の比較
(平均値 ± SD)

8.2.4 薬力学の結果

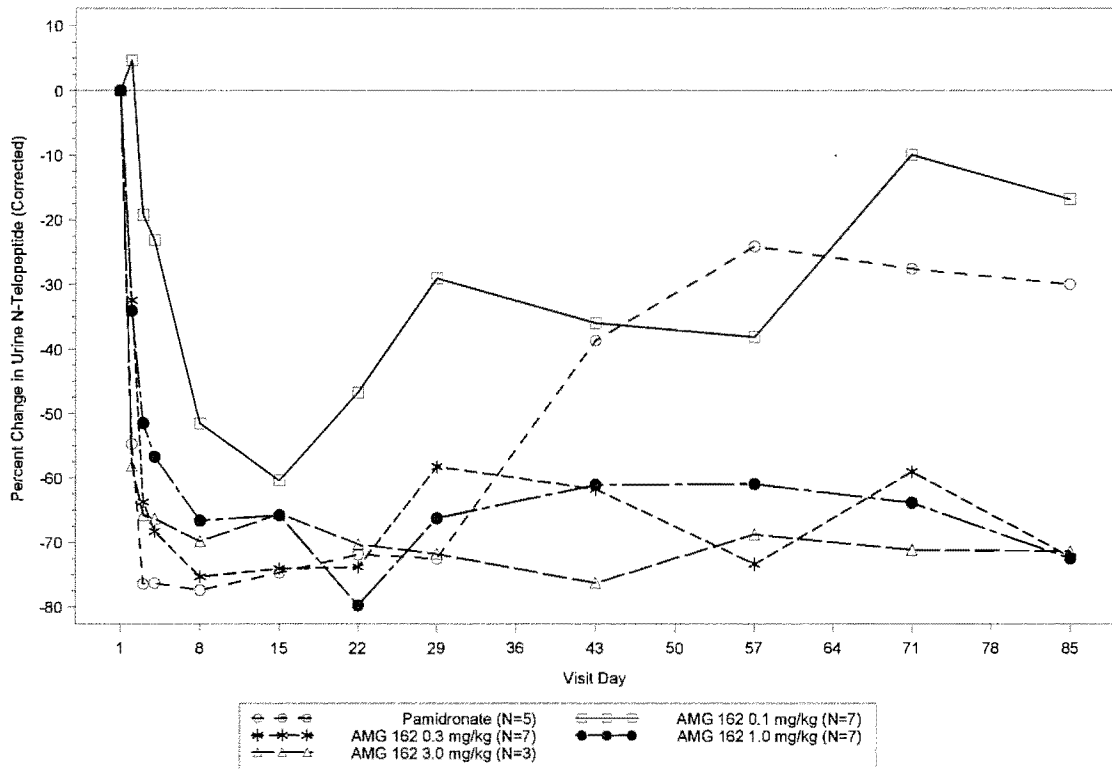
8.2.4.1 乳癌患者

乳癌患者におけるuNTX/Crのベースラインからの変化率を図 8-6 に示す。

デノスマブ投与後、uNTX/Crの急速な低下(1日以内)が認められた。デノスマブ群の各用量におけるuNTX/Crのベースラインからの低下率(中央値)の最大値は60%~80%であり、デノスマブの用量の増加に伴い低下率が最大となるまでの時間が延長した。これらの結果は、デノスマブ群の各用量の血清NTX濃度の変化と一致しており、血清NTX濃度の低下率(中央値)の最大値は27%~63%であった。0.1 mg/kgの用量を除くすべてのデノスマブ群で、uNTX/Cr(中央値)及び血清NTX濃度(中央値)の顕著な(>20%)低下が試験終了時(第85日)まで持続し、その低下率は、それぞれ71%~72%及び25%~63%であった。パミドロン酸群でも、uNTX/Cr及び血清NTX濃度は急速に低下した。パミドロン酸群でのuNTX/Crの低下率(中央値)の最大値は77%であり、血清NTX濃度の低下率(中央値)の最大値は52%であった。これらの効果は、デノスマブ(高用量)ほどには持続せず、試験終了時のuNTX/Cr及び血清NTX濃度の低下率は、それぞれ30%及び12%であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Urine N-Telopeptide (Corrected) (% Change) in Patients with Breast Cancer (a Drop of the Medians)

図 8-6 乳癌患者における uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値）

0.1 mg/kg の用量を除くすべてのデノスマブ群で、デノスマブ投与後に BSAP 濃度の低下が認められた。これらの変化は、uNTX/Cr 及び血清 NTX 濃度が低下した後に認められた。このことはデノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用することを示唆しており、骨リモデリングにおける骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。BSAP 濃度の低下は、試験終了時まで持続し、試験終了時の低下率（中央値）が最も大きく、その値は 25%~48%であった。パミドロン酸群での BSAP 濃度の低下は、ごくわずかであり、BSAP 濃度の低下率（中央値）の最大値は 10%で、第 57 日と試験終了時に認められた。

デノスマブ群及びパミドロン酸群の両群で、骨吸収抑制活性を反映し、アルブミン値補正血清カルシウム値（中央値）のわずかな低下が認められた。しかし、血清カルシウム値（中央値）は、両群とも試験期間を通して正常範囲内であった。

8.2.4.2 多発性骨髄腫患者

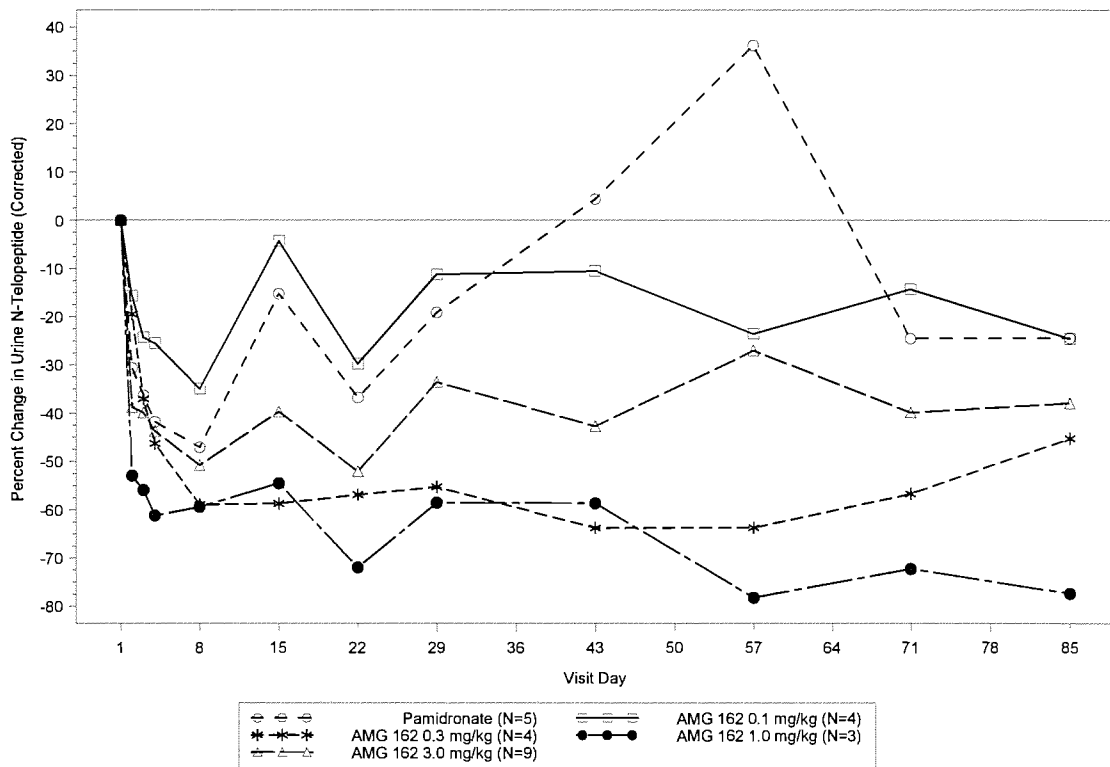
多発性骨髄腫患者における uNTX/Cr のベースラインからの変化率を 図 8-7 に示す。

デノスマブ投与後、uNTX/Cr の急速な低下（1 日以内）が認められた。各用量のデノスマブ群における uNTX/Cr のベースラインからの低下率（中央値）の最大値は 35%~78%であり、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

低下率が最大となるまでの時間は用量間で異なっていた。これらの結果は、デノスマブ群の各用量の血清 NTX 濃度の変化と一致しており、血清 NTX 濃度の低下率（中央値）の最大値は 27%~46%であった。デノスマブ群のすべての用量で、uNTX/Cr（中央値）の低下が試験終了時（第 85 日）まで持続し、その低下率は 24%~77%であった。血清 NTX 濃度（中央値）の低下も 0.3 mg/kg の用量を除くすべてのデノスマブ群で試験終了時まで持続し、その低下率（中央値）は 30%~36%であった。パミドロン酸群でも、uNTX/Cr 及び血清 NTX 濃度は急速に低下した。パミドロン酸群での uNTX/Cr の低下率（中央値）の最大値は 47%であり、血清 NTX 濃度の低下率（中央値）の最大値は 28%であった。パミドロン酸群での効果は、デノスマブ（高用量）と同程度には持続せず、試験終了時の uNTX/Cr の低下率（中央値）は 24%であり、血清 NTX 濃度（中央値）は 4%増加した。



Urine N-Telopeptide (Corrected) (% Change) in Patients with Multiple Myeloma (a Graph of the Medians)

図 8-7 多発性骨髄腫患者における uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値）

1 及び 3 mg/kg の用量のデノスマブ群では、顕著な BSAP 濃度の低下が認められた。これらの変化は、uNTX/Cr 及び血清 NTX 濃度が低下した後に認められた。このことはデノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用することを示唆しており、骨リモデリングにおける骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。BSAP 濃度の低下は、試験終了時まで持続し、試験終了時の低下率（中央値）が最も大きかった

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

(1 mg/kg: 50%、3 mg/kg: 28%)。パミドロン酸群でも BSAP 濃度の低下が認められたが、この低下は試験終了時までは持続しなかった。パミドロン酸群での BSAP 濃度の低下率（中央値）の最大値は 16%で、第 57 日に認められた。

デノスマブ群及びパミドロン酸群の両群で、骨吸収抑制活性を反映し、アルブミン値補正血清カルシウム値（中央値）のわずかな低下が認められた。しかし、血清カルシウム値（中央値）は、両群とも試験期間を通して正常範囲内であった。

試験期間を通して血清中パラプロテインの変化を解析した結果、デノスマブ群全体とパミドロン酸群との間でパターンの相違は認められなかった。ただし、被験者数が少なかったため解析に限界があること、及びデノスマブのコホート間で結果が異なっていることに留意する必要がある。

8.2.5 安全性の結果

8.2.5.1 有害事象

8.2.5.1.1 有害事象の要約

8.2.5.1.1.1 乳癌患者

有害事象の要約を表 8-8 に、有害事象の発現状況を表 8-9 に示す。

試験期間中、有害事象は 1 名（デノスマブ群）を除くすべての被験者に認められた。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象は、11 名（デノスマブ群 8 名 [33%]、パミドロン酸群 3 名 [60%]）に認められた。これらの事象の多くは、軽度から中等度の疲労 fatigue 又は筋硬直 muscle stiffness であった。重篤な有害事象がデノスマブ群の 5 名（21%）に認められた。これらの事象の多くは、病勢の進行に起因するものであり、すべて治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。試験期間中に、1 名が悪性腫瘍の進行のため死亡した。重度の有害事象が、デノスマブ群の 3 名（13%）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が否定された。死亡のおそれのある有害事象は認められなかった。デノスマブ及びパミドロン酸の薬理作用に起因するものを除き、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、又は心電図測定結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 8-8 有害事象の要約（乳癌患者）

	Pamidronate (N = 5) n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 24) n (%)
		0.1 (N = 7) n (%)	0.3 (N = 7) n (%)	1.0 (N = 7) n (%)	3.0 (N = 3) n (%)	
		Any Event Regardless of Relationship	5 (100)	7 (100)	7 (100)	
Severe	0 (0)	1 (14)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	3 (13)
Life Threatening	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Serious	0 (0)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	5 (21)
Treatment-Related Adverse Events	3 (60)	1 (14)	4 (57)	2 (29)	1 (33)	8 (33)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Life Threatening	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuing Due to Adverse Events	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (4)

Page 1 of 1

This table includes events with a start date on or after the first date of study drug.

N = All subjects receiving at least 1 dose of study drug.

Source: Table 11-1

表 8-9 有害事象の発現状況（乳癌患者、発現率 10%以上）

Preferred Term	Pamidronate (N = 5) n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 24) n (%)
		0.1 (N = 7) n (%)	0.3 (N = 7) n (%)	1.0 (N = 7) n (%)	3.0 (N = 3) n (%)	
		Number of Subjects Reporting Adverse Events	5 (100)	7 (100)	7 (100)	
Fatigue	2 (40)	2 (29)	3 (43)	0 (0)	1 (33)	6 (25)
Muscle Stiffness	0 (0)	1 (14)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	5 (21)
Bone Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (43)	1 (33)	4 (17)
Constipation	1 (20)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	4 (17)
Nasopharyngitis	0 (0)	1 (14)	1 (14)	2 (29)	0 (0)	4 (17)

Page 1 of 1

MedDRA version 6.0

Source: Table 14-5.2

8.2.5.1.1.2 多発性骨髄腫患者

有害事象の要約を表 8-10 に、有害事象の発現状況を表 8-11 に示す。

試験期間中、有害事象は 1 名（パミドロン酸群）を除くすべての被験者に認められた。治験責任医師が治験薬との関連性があると判定した有害事象は、9 名（デノスマブ群 8 名 [40%]、パミドロン酸群 1 名 [20%]）に認められた。2 名以上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は、無力症 asthenia のみであった（デノスマブ群 2 名 [10%]、パミドロン酸群 1 名 [20%]）。重篤な有害事象が 2 名（デノスマブ群 1 名 [5%]、パミドロン酸群 1 名 [20%]）に認められた（デノスマブ群: 病的骨折 pathological fracture 及び骨髄腫悪化 myeloma progression、パミドロン酸群: 骨髄腫悪化 myeloma progression）。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。重度の有害事象が、5 名（デノスマブ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

群 3 名 [15%]、パミドロン酸群 2 名 [40%]) に認められた。それらの多くは病勢の進行に起因したものであり、すべて治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。死亡のおそれのある有害事象又は死に至った有害事象は認められなかった。3 名 (デノスマブ群 1 名 [5%]、パミドロン酸群 2 名 [40%]) が、病勢の進行に伴う有害事象により試験を中止した。デノスマブ及びパミドロン酸の薬理作用に起因するものを除き、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、バイタルサイン、又は心電図測定結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 8-10 有害事象の要約 (多発性骨髄腫患者)

	Pamidronate (N = 5) n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 20) n (%)
		0.1 (N = 4) n (%)	0.3 (N = 4) n (%)	1.0 (N = 3) n (%)	3.0 (N = 9) n (%)	
Any Event Regardless of Relationship	4 (80)	4 (100)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	20 (100)
Severe	2 (40)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (15)
Life Threatening	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious	1 (20)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Treatment-Related Adverse Events	1 (20)	3 (75)	0 (0)	1 (33)	4 (44)	8 (40)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Life Threatening	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuing Due to Adverse Events	2 (40)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Page 1 of 1

This table includes events with a start date on or after the first date of study drug.
N = All subjects receiving at least 1 dose of study drug.

Source: Table 11-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 8-11 有害事象の発現状況（多発性骨髄腫患者、発現率 10%以上）

Preferred Term	Pamidronate (N = 5) n (%)	AMG 162 (mg/kg)				Total (N = 20) n (%)
		0.1 (N = 4) n (%)	0.3 (N = 4) n (%)	1.0 (N = 3) n (%)	3.0 (N = 9) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	4 (80)	4 (100)	4 (100)	3 (100)	9 (100)	20 (100)
Asthenia	1 (20)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (33)	4 (20)
Bone Pain	1 (20)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (11)	4 (20)
Rhinitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (11)	3 (15)
Bronchitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	2 (10)
Constipation	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)
Diarrhoea NOS	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)
Erythema	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (10)
Nasopharyngitis	1 (20)	0 (0)	1 (25)	1 (33)	0 (0)	2 (10)
Nausea	1 (20)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	2 (10)
Paraesthesia	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (11)	2 (10)
Pharyngitis	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (10)
Pharyngolaryngeal Pain	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (11)	2 (10)
Pruritus	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	2 (10)

MedDRA version 6.0
Source: Table 14-5.9

Page 1 of 1

8.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

8.3 結論

骨転移を有する乳癌患者又は多発性骨髄腫患者へのデノスマブの 3 mg/kg までの単回皮下投与は、良好な忍容性を示した。さらに、デノスマブの薬物動態及び薬力学に関する結果から、デノスマブの間歇皮下投与は、骨吸収の亢進を特徴とした骨疾患（骨転移など）に対する治療となる可能性が示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

9. 試験 20040176 (患者における PK 及び初期忍容性試験 [国内試験])

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

9.1 試験方法の概要

9.1.1 治験責任医師

●●●●●、他 2 名

9.1.2 治験実施医療機関

●●●●●、他 2 施設

9.1.3 試験期間

2004 年 11 月 ●● 日 (最初の被験者の投与日) ~ 2005 年 10 月 ●● 日 (最後の被験者の最終来院日)

9.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

9.1.5 目的

9.1.5.1 主目的

日本人乳癌骨転移患者を対象として、デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg の 4 週間に 1 回 (Q4W) 皮下投与を 3 回行ったときの安全性プロファイルを明らかにする。

9.1.5.2 副次目的

日本人乳癌骨転移患者を対象として、デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を単回皮下投与、又は 180 mg を Q4W で 3 回皮下投与したときの以下の項目を評価する。

- ・ 薬物動態プロファイル
- ・ 抗デノスマブ抗体生成の有無
- ・ 薬力学プロファイル (日本人乳癌骨転移患者での骨吸収抑制作用)

9.1.6 試験方法

本試験は、日本人乳癌骨転移患者を対象とした非盲検、多施設共同、用量漸増、単回及び反復投与試験である。

試験デザインを図 9-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

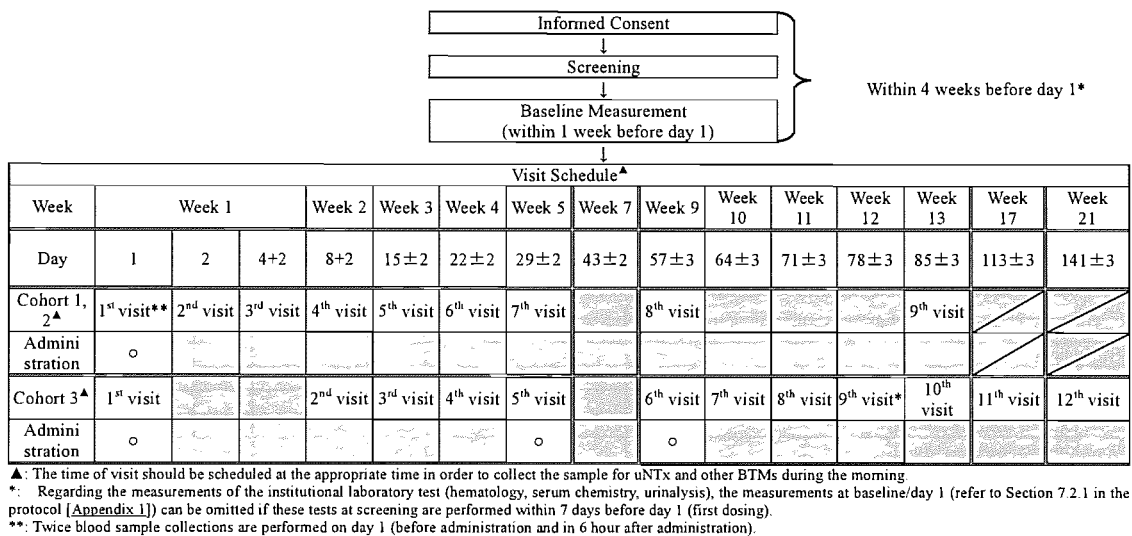


図 9-1 試験デザイン

適格な被験者を順次試験に組み入れ、以下の3コホートのいずれかに割り付けた（各コホート6名）。

コホート1: デノスマブ 60 mg を単回投与

コホート2: デノスマブ 180 mg を単回投与

コホート3: デノスマブ 180 mg をQ4Wで3回投与

すべてのコホートで、デノスマブを皮下投与した。各コホートに組み入れられた6名について、安全性を第8日（+2日）まで確認した後、次のコホートへの組み入れを開始した。安全性、薬物動態、及び薬力学を評価するため、コホート1及び2ではデノスマブの単回投与後12週間の追跡調査を行い、コホート3ではデノスマブの最終投与後12週間の追跡調査を行った。

評価スケジュールを表9-1、表9-2に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 9-2 評価スケジュール (コホート 3)

Procedures	Screening		Study Visit ⁶											
	[-4~0 weeks (Day -1)]	Baseline [-1~0week (Day -1)]	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
			Wk 1	Wk 2	Wk 3	Wk 4	Wk 5	Wk 9	Wk 10	Wk 11	Wk 12	Wk 13	Wk 17	Wk 21
			Day 1 ⁶	8±2	15±2	22±2	29±2	57±3	64±3	71±3	78±3	85±3	113±3	141±3
Dosing			x				x	x						
Medical and medication history	x													
Physical exam (including ECOG scale)	x		x				x	x				x		x
Vital signs, weight	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x													
ECG ¹		x ⁹	x						x			x		x
Hematology ²	x	x ^{9,10}					x	x				x		x
Serum chemistry ³	x	x ^{9,10}	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinalysis ⁷	x	x ^{9,10}					x	x				x		x
Bone turnover markers (Serum) ⁴			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone turnover markers (Urine) ⁸			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Denosumab antibody assay			x				x					x		x
Serum denosumab level			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medications			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AE collection														
Pregnancy test ⁵	x													x
Skeletal event recording														x
Image assessments (plain film x-rays of spine)	x											x		x

- ECG chart at each time-point should be attached to CRF.
- RBC, Hb, Hct, WBC, differential, Platelets
- Ca, P, Mg, Na, K, Cl, glucose, AST, ALT, total bilirubin, creatinine, Albumin, total protein, ALP, BUN, LDH. Sample to be taken in the morning, or prior to dose administration.
- Bone Turnover Markers; sCTx, BSAP, and OC. Sample to be taken in the morning, or prior to dose administration.
- Subjects who has reproductive potential only. Pregnancy test must be completed prior to dosing. If the result is positive, the dosing must be stopped. Pregnancy test is performed by urine or serum. If the principal investigator regards the need to perform during the study procedure, the test may be performed.
- Day 1 procedures will be completed prior to dosing.
- Protein, Blood, Glucose, Ketones, Specific gravity, pH, Urinary sediment
- Bone Turnover Markers; uNTx and Cr. Sample to be taken after first morning void, before noon, or prior to dose administration
- ECG, Hematology, serum chemistry and urinalysis on day 1 can be performed within 7 days before day 1, and they are compatible with screening test.
- The measurements at baseline/day 1 of hematology, serum chemistry, urinalysis can be omitted if these tests at screening are performed within 7 days before day 1.

9.1.7 被験者数

計画時: 18名 (各コホート 6名)

組み入れ時: 19名 (コホート 1 及び 3 は各 6名、コホート 2 は 7名)

コホート 2 の 1名は、病勢の進行のため、治験薬投与前に試験を中止した。

9.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 20~74 歳の乳癌女性
- 少なくとも 1 個所の骨転移があること
- 米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) の performance status が 0~2 であること
- 臓器機能が十分であること

9.1.9 治験薬、用量及び投与方法

9.1.9.1 被験薬

デノスマブ 60 又は 180 mg を単回皮下投与、あるいはデノスマブ 180 mg を Q4W で 3 回皮下投与した。デノスマブは、pH 〇.〇 の 〇.〇 mM 〇.〇% 〇.〇% を含む処方緩衝液を用いて 〇.〇 mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

剤無添加の注射用剤として提供した。

9.1.9.2 対照薬

該当せず

9.1.10 投与期間

コホート 1 及び 2: 16 週間

(4 週間のスクリーニング期間、治験薬投与後 12 週間の追跡調査)

コホート 3: 24 週間

(4 週間のスクリーニング期間、治験薬の Q4W の 3 回投与、及び最終投与後 12 週間の追跡調査)

9.1.11 評価項目

9.1.11.1 主要評価項目

- 試験期間中の有害事象の発現率 (身体所見を含む)、並びに臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の変化

9.1.11.2 副次評価項目

- 第 85 日時点での uNTX のベースラインからの変化率
- 血清中抗デノスマブ抗体の有無
- 血清中濃度-時間推移データに基づいてノンコンパートメント法で算出した薬物動態パラメータ: C_{max} 、 t_{max} 、AUC、累積係数 [accumulation ratio: AR]、及び $t_{1/2, \beta}$

9.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、及びベースラインの特性をコホート別に要約した。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との治験薬の関連性別に表に示した。臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査) 及びバイタルサインのベースラインからの変化は、測定時点、用量、及び投与方法ごとに記述的に表に示した。骨代謝マーカー、薬物動態パラメータ、及び抗体検査の結果は、コホートごとに記述的に要約した。

9.2 結果の要約

9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 9-3 に示す。

19 名の被験者が本試験に組み入れられた。コホート 2 の 1 名は、病勢の進行のため、治験薬投与前に試験を中止した。他の 18 名 (各コホート 6 名) に治験薬が投与され、試験を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 9-3 被験者の内訳

	AMG 162			Total n (%)
	60 mg/OTO n (%)	180 mg/OTO n (%)	180 mg/Q4W n (%)	
Subjects enrolled	6	7	6	19
Investigational. Product Accounting				
Subjects who never received investigational. product	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (5)
Subjects who received investigational. product	6 (100)	6 (86)	6 (100)	18 (95)
Subjects who completed investigational. product	6 (100)	6 (86)	6 (100)	18 (95)
Subjects who discontinued investigational. product	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting				
Subjects who completed study	6 (100)	6 (86)	6 (100)	18 (95)
Subjects who discontinued study	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (5)

Page 1 of 1

OTO = one time only

Note: Percentages based on subjects enrolled

Source: Table 14-1.2

9.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 9-4 に示す。

被験者の全員が日本人の女性で、3 コホート全体で、平均年齢 (SD) は 55 (9.8) 歳で、平均体重 (範囲) は 58 (46~86) kg であった。

表 9-4 人口統計学的データ

	AMG 162			Total (N = 18)
	60 mg/OTO (N = 6)	180 mg/OTO (N = 6)	180 mg/Q4W (N = 6)	
Sex - n(%)				
Female	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Race - n(%)				
Japanese	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Age - years				
n	6	6	6	18
Mean	58.8	47.7	57.8	54.8
SD	4.8	12.5	7.7	9.8
SE	2.0	5.1	3.1	2.3
Median	58.0	47.0	59.5	57.0
Q1, Q3	57.0, 62.0	42.0, 61.0	51.0, 63.0	48.0, 62.0
Min, Max	52.0, 66.0	28.0, 61.0	47.0, 67.0	28.0, 67.0
Geriatric Age Group - n(%)				
≥65	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (11)
≥75	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

OTO = one time only

Source: Table 14-2.1

9.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 9-2 に、薬物動態パラメータを表 9-5 に示す。

デノスマブは、今回評価した用量及び投与方法において、用量に対してほぼ直線的な薬物動態を示した。デノスマブを日本人乳癌女性患者に皮下投与した後、デノスマブは速やかに吸収され、単回投与では 8~10 日後、4 週間ごとの投与では 14~18 日後に最大曝露が認められ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た。用量が3倍に増えると（60 から 180 mg）、平均血清中曝露量は、ほぼ用量に比例して増加し、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 4.0 及び 3.8 倍増加した。4 週間ごとに投与するコホート 3 では、3 回目の投与後に 1 回目と比較して約 2.2 倍の累積が認められた。評価した用量及び試料採取期間において、血清中濃度-時間プロファイルは、吸収相及び最大濃度の直後に続く β 相による二相性を示した。 $t_{1/2,\beta}$ は、コホート 1 及び 2 で同程度（25~29 日）であった。

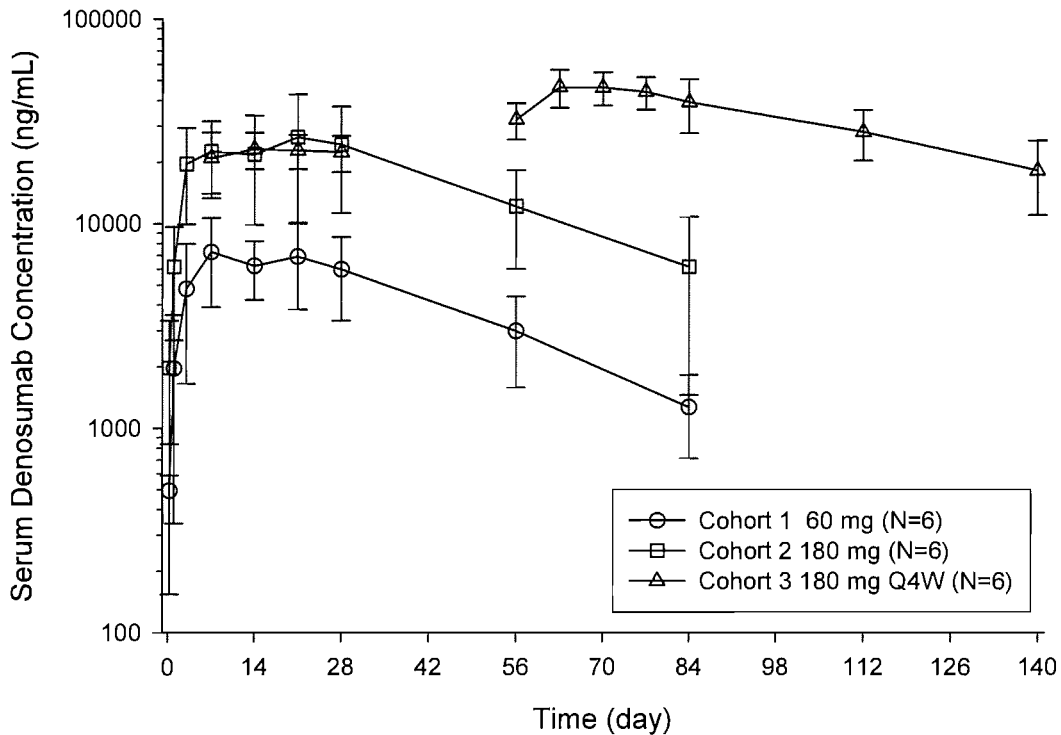


図 9-2 血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 9-5 薬物動態パラメータ

Cohort	Dose (mg)	Dose	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-t} (ng·day/mL)	t _{1/2, β} (day)	AR
1	60	Single	7730	8.0	351000	24.7	NA
			(3130)	(7.0, 28)	(144000)	(2.44)	NA
2	180	Single	31100	10	1320000	29.1	NA
			(14900)	(4.0, 28)	(640000)	(7.15)	NA
3	180 Q4W	1	24100	18	545000	NA	2.24 (0.175)
			(5130)	(7.0, 28)	(123000)	NA	
		3	48000	14	1210000	NA	
			(9340)	(7.0, 21)	(240000)	NA	

C_{max} = Maximum observed serum concentration

t_{max} = Time at which C_{max} was observed, presented as median and range

AUC_{0-t} = Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observation
(which corresponds to AUC₀₋₈₄ for cohorts 1 and 2, and AUC₀₋₂₈ for cohort 3)

t_{1/2, β} = Beta-phase half-life

AR = Accumulation ratio, calculated as AUC₀₋₂₈ (dose 3)/AUC₀₋₂₈ (dose 1)

NA = Not applicable

Source: Table 10-1

9.2.4 薬力学の結果

uNTX/Crのベースラインからの変化率を図 9-3 に示す。

第 2 日 (投与約 24 時間後) 時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (中央値) は、コホート 1 で-70.1%、コホート 2 で-67.1%であった。コホート 3 では第 2 日の測定は計画されていなかったが、第 2 週 (コホート 3 での最初の測定時点) 時点での uNTX/Cr ベースラインからの変化率 (中央値) は-39.5%であった。第 85 日時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (中央値) は、コホート 1~3 でそれぞれ-90.8%、-61.1%、及び-60.0%であった。コホート 1 は、コホート 2 及び 3 よりベースラインの uNTX/Cr の中央値が高く、これによりコホート 1 の uNTX/Cr の低下率が他のコホートより大きくなったと考えられる。血清 CTX1、BSAP 及び OC などのその他の骨代謝マーカーについては、uNTX と同様の抑制プロファイルを示した。試験期間中に、骨関連事象の発現は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

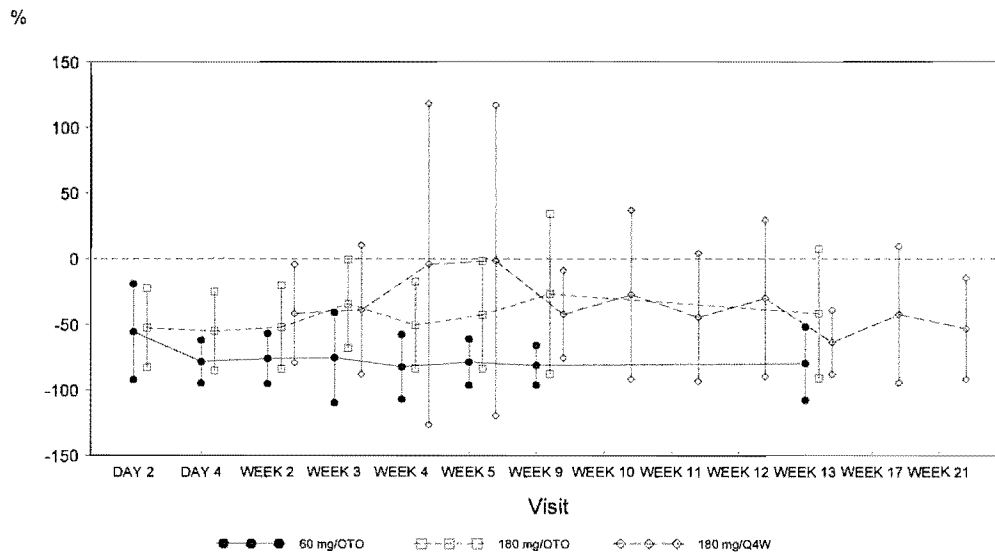


図 9-3 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 ± SD）

9.2.5 安全性の結果

9.2.5.1 有害事象

9.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 9-6 に、有害事象の発現状況を表 9-7 に示す。

デノスマブが少なくとも 1 回投与された 18 名全員に、試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度であった。治験薬との関連性があると判定された有害事象が、9 名（50%）に認められた。

試験期間中に、死亡又は有害事象による試験中止は認められなかった。4 件の重篤な有害事象が、2 名に認められた。1 名が筋炎 myositis、転移性脳悪性腫瘍 brain cancer metastatic、及び抑うつ症状 depressive symptom で、他の 1 名が肝転移 metastases to liver であった。筋炎を除き、これらの事象は試験責任医師により治験薬との関連性は否定された。筋炎が認められた患者について、治験責任医師は、筋炎の主な原因として、腫瘍随伴症候群の可能性があると判断した。また、他の原因として、デノスマブに加え他の 3 種類の薬剤の可能性もあると判断された。

6 件の重度の有害事象（貧血 anemia、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia、嚥下障害 dysphagia、倦怠感 malaise、肝障害 liver disorder、及び帯状疱疹 herpes zoster）が、コホート 2（180 mg 単回投与）の 2 名に認められた。発熱性好中球減少症を除き、これらの事象はすべて筋炎と同一の被験者に認められた。貧血、嚥下障害、及び倦怠感は、治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められず、デノスマブの用量と臨床検査値の変化との間に一定の傾向は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブ投与後に 12 誘導心電図の異常所見が、コホート 1 の 4 名に認められた。異常所見は、左脚前枝ブロックを伴う一過性洞性頻脈、上室性期外収縮、及び房室ブロックの既往のある被験者で認められた一過性第一度房室ブロック、及び一過性 ST 上昇などであった。これらはいずれも有害事象とは判定されなかった。ただし、房室ブロックは、治験責任医師により臨床的に意味のある所見と判定された。コホート 2 又は 3 の被験者には、心電図の異常所見は認められなかった。

有害事象の発現率に各用量間で差はなく、用量と有害事象との間に一定の傾向は認められなかった。

表 9-6 有害事象の要約

	AMG 162			
	60 mg/OTO	180 mg/OTO	180 mg/Q4W	Total
	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 18) n (%)
All adverse events	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Severe adverse events	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)
All treatment-related adverse events	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (50.0)
Related severe adverse events	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Related life-threatening adverse events	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Related fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related serious adverse events	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Withdrawals due to adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths on study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

OTO = one time only
Source: Table 14-3.1

Page 1 of 1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 9-7 有害事象の発現状況（発現率 10%以上）

Preferred Term	AMG 162			Total (N = 18) n (%)
	60 mg/OTO (N = 6) n (%)	180 mg/OTO (N = 6) n (%)	180 mg/Q4W (N = 6) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Fatigue	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (27.8)
Anorexia	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)
Headache	2 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	4 (22.2)
Malaise	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	4 (22.2)
Nausea	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)
Arthralgia	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	3 (16.7)
Constipation	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
Diarrhoea	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	3 (16.7)
Metastases To Bone	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
Oedema	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
Shoulder Pain	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
Stomatitis	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0)	3 (16.7)
Alopecia	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	2 (11.1)
Chest Pain	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	2 (11.1)
Hot Flush	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
Hypoaesthesia	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	2 (11.1)
Hypocalcaemia	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	2 (11.1)
Insomnia	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	2 (11.1)
Metastases To Liver	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
Nasopharyngitis	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	2 (11.1)
Neutrophil Count Decreased	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	2 (11.1)
Pain In Extremity	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	2 (11.1)
White Blood Cell Count Decreased	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	2 (11.1)

Page 1 of 1

OTO = one time only
MedDRA version 8.0
Source: Table 14-3.6

9.2.5.2 抗デノスマブ抗体の発現率

本試験では、抗デノスマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

9.3 結論

骨転移を有する日本人乳癌患者に対して、デノスマブを 60 mg、180 mg で単回皮下投与又は 180 mg Q4W で 3 回反復投与したときの忍容性は良好であった。デノスマブが投与された被験者では、骨吸収マーカーの急速かつ持続的な抑制が認められた。これらの結果は、骨転移の治療に対して、デノスマブの開発を進めることを支持するものである。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

10. 試験 20040245（内因性要因を検討した PK 試験 [海外試験]）

腎機能の程度が異なる被験者を対象とした AMG 162 の非盲検単回投与薬物動態試験

10.1 試験方法の概要

10.1.1 治験責任医師

■■■■■■■■■■ 他 11 名

10.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■ 他 11 施設（米国）

10.1.3 試験期間

20■■年■■月■■日（最初の被験者の組み入れ日）～20■■年■■月■■日（最後の被験者の最終来院日）

10.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

10.1.5 目的

10.1.5.1 主目的

腎機能の程度が異なる被験者を対象として、デノスマブの単回投与時の薬物動態を評価する。

10.1.5.2 副次目的

腎機能の程度が異なる被験者を対象として、デノスマブの単回投与時の安全性及び忍容性を評価する。

10.1.6 試験方法

本試験は、適格な被験者にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与する非盲検試験である。スクリーニング期間中に、Cockcroft-Gault の計算式で算出したクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CrCL）に基づいて、被験者を各腎機能グループに割り付けた。治験実施計画書に定めた各腎機能グループ及び各グループの予定組み入れ被験者数は、以下のとおりである。

グループ 1: 腎機能正常 (CrCL > 80 mL/min) : 12 名

グループ 2: 軽度の慢性腎疾患 (chronic kidney disease: CKD) (CrCL 50~80 mL/min) : 10 名

グループ 3: 中等度の CKD (CrCL 30~49 mL/min) : 10 名

グループ 4: 重度の CKD (CrCL < 30 mL/min) : 7 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

グループ 5: 血液透析が必要な末期腎疾患 (end-stage renal disease: ESRD) : 7名

各腎機能群の被験者を組み入れ、順次試験を行った。第 15 日までのすべての安全性データ (有害事象、安全性に関する臨床検査値、心電図、及びバイタルサイン) を検討し、忍容性が良好であった場合に次のステップの腎機能群に投与した。グループ 4 の被験者に、臨床的に意味のある低カルシウム血症 (アルブミン補正血清カルシウム値 <7.5 mg/dL [<1.9 mmol/L]、又は低カルシウム血症の症状) が認められ、事前に定めた中止基準を満たしたため、試験を中断した。この低カルシウム血症は、重度の腎機能不全被験者に対するカルシウム及びビタミン D の補充不足が原因と考えられた。治験実施計画書を以後改訂 (改訂第 4 版) し、CKD の被験者には全員、組み入れ時からカルシウムとビタミン D を毎日補充することとした。また、グループ 4 及び 5 の組み入れ基準として、ベースラインの iPTH 及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度がその腎機能不全の程度に対して正常であることとした。治験実施計画書の改訂により、グループ 2 及び 3 の被験者をさらに各 3 名追加した (上記の予定組み入れ被験者数には、これらの被験者が含まれている)。治験実施計画書の改訂第 5 版及び第 6 版では、第 15 日時点でのアルブミン補正血清カルシウム値、並びに低カルシウム血症の徴候及び症状のモニタリングの実施を明記し、グループ 2 及び 3 に新たに被験者を追加するにあたって、「グループ 2 及び 3 に追加される被験者の低カルシウム血症の発現率が 20%以上 (6 名中 2 名以上) であればその後の組み入れを中止する」という中止基準を追加した。グループ 2 及び 3 の被験者全員について、第 15 日までの安全性データ (有害事象、臨床検査値、心電図、及びバイタルサイン) を評価し、良好と判断した後にグループ 4 への組み入れを再開した。

デノスマブ投与前から第 113 日までの特定の時点で、薬物動態及び薬力学解析用の血液サンプルを採取した。被験者は第 113 日に試験を完了した。なお、本試験は当初 6 ヶ月間の試験として計画されたが、治験実施計画書の改訂第 7 版では試験期間を 4 ヶ月間に短縮した。これは $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ が、総 AUC の約 95%を示すことが明らかになったためである。したがって、改訂第 7 版以前に試験を完了した被験者については、最終来院日は第 197 日であり、第 113 日～第 197 日の間にも血液サンプルを採取している。

評価スケジュールを表 10-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 10-1 評価スケジュール

	Screening		Treatment Period											End of Study
	-3 to I		W1				W2	W3	W5	W7	W9	W13	W17	
	-2I	-1	D1	D2	D3	D6	D8	D11	D15	D29	D43	D57	D85	D113 ^a
In-house residency (optional)	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Denosumab dose	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medical history	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical examination	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Creatinine clearance ^b	X	---	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X
Vital signs	X	X	X ^c	X	-	-	-	X	X	X	-	X	X	X
Height	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Weight	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
12-lead ECG	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	X	X
Clinical chemistry ^{d,e}	X	X	-	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology ^d	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	-	X	X	X
Alcohol breath test	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum C-telopeptide ^d	-	X	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
iPTH ^{d,e}	X ^f	X	-	-	-	-	-	-	X	X	-	X	X	X
25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D ^{d,e}	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Denosumab concentration ^d	-	-	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antibodies to denosumab ^d	-	-	X ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Adverse events and concomitant medications	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

^a The study design initially included visits at days 141, 169, and 197, but was amended to end at day 113.

^b This was measured using the Cockcroft-Gault equation twice during screening with at least 1 week separating assessments. This was not required for Group 5 (hemodialysis).

^c These were measured predose.

^d Blood collections were performed before the subject had taken the required daily supplement of calcium and vitamin D.

^e Additional measurements of albumin-adjusted serum calcium were performed between days 15 and 29 if a subject's calcium concentration was trending downwards on day 15 or at any time a subject had an albumin-adjusted serum calcium concentration <8.0 mg/dL (<2.0 mmol/L). The subject's albumin-adjusted serum calcium concentration was monitored at least every other day until it returned to within normal limits (>8.0 mg/dL [>2.0 mmol/L]). The subject's concentrations of 25 hydroxyvitamin D, 1,25 dihydroxyvitamin D, iPTH, and magnesium also were assessed at least every other day.

^f Screening iPTH was collected before day -7 and up to day -10 (ie, 7 to 10 days before day 1).

10.1.7 被験者数

計画時: 46名 (健康被験者 12名、CKD 被験者 34名)

組み入れ時: 合計 55名

10.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 18歳以上の男女
- 腎機能正常又は程度の異なる CKD の被験者

10.1.9 治験薬、用量及び投与方法

10.1.9.1 被験薬

デノスマブは、pH () の () mM () () を含む処方緩衝液を用いて () mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射剤として提供した。被験薬 1 mL を皮下投与した。

10.1.9.2 対照薬

該当せず

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

10.1.10 投与期間

113 日間（治験実施計画書最終版による）

10.1.11 評価項目

10.1.11.1 主要評価項目

- ・ 薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max} ）

10.1.11.2 副次評価項目

- ・ 有害事象の発現率
- ・ バイタルサイン、身体検査、臨床検査、及び心電図の臨床的に意味のある変化
- ・ 抗デノスマブ抗体の発現率

10.1.11.3 探索的評価項目

- ・ 血清 CTX1 及び iPTH 濃度

10.1.12 統計手法

治験薬を投与した被験者全員を安全性及び薬力学的解析の対象とした。薬物動態パラメータが得られた被験者全員を薬物動態パラメータ解析の対象とした。

ベースラインの特性、並びに人口統計学的、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、腎機能グループ（CrCL で分類）別に記述統計で示した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、25 パーセンタイル値、75 パーセンタイル値、及び欠測値でないオブザベーション数 n を用いて記述的に要約した。名義変数及びカテゴリカル変数については、頻度及び百分率で示した。

デノスマブの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。程度の異なる腎機能によるデノスマブの曝露への影響については、ノンパラメトリック検定によりトレンド解析を行った。薬物動態パラメータと CrCL の関係を検討した。また、薬物動態パラメータと血清カルシウム値の関係についても検討した。

CTX1 濃度の実測値及びベースラインからの変化率、並びに iPTH の実測値を表及びグラフで示した。

各有害事象の発現率は、器官別大分類及び基本語（ICH 国際医薬用語集 [Medical Dictionary for Regulatory Authorities: MedDRA] 第 10.0 版を用いてコード化）別に表に示した。バイタルサイン、心電図、及び臨床検査値は、被験者ごとに一覧表に示した。抗デノスマブ抗体の有無を要約した。

10.2 結果の要約

10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 10-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

合計 55 名の被験者を本試験に組み入れ、デノスマブを単回投与した。そのうちの 95% (52/55) が試験を完了した。試験中止の理由は、同意撤回、追跡不能、及びその他（被験者の希望）であり、各 1 名であった。

表 10-2 被験者の内訳

	Renal Function Group					Total n (%)
	Normal n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	ESRD n (%)	
Subjects enrolled	12	13	13	9	8	55
Subjects who completed study	11 (92)	12 (92)	13 (100)	8 (89)	8 (100)	52 (95)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	1 (8)	1 (8)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	3 (5)
Ineligibility determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Consent withdrawn	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Disease progression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Administrative decision	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (2)

Note: Percentages based on subjects enrolled
ESRD = End-stage renal disease.

Page 1 of 1

Source: Table 8-1

10.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 10-3 に示す。

組み入れられた被験者の性別は、男性（49%）と女性（51%）でほぼ同数であり、主な人種は白人（69%）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 10-3 人口統計学的データ

	Renal Function Group					Total (N = 55)
	Normal (N = 12)	Mild (N = 13)	Moderate (N = 13)	Severe (N = 9)	ESRD (N = 8)	
Sex - n(%)						
Female	7 (58)	8 (62)	6 (46)	5 (56)	2 (25)	28 (51)
Male	5 (42)	5 (38)	7 (54)	4 (44)	6 (75)	27 (49)
Race/Ethnicity, n(%)						
White or Caucasian	10 (83)	7 (54)	11 (85)	8 (89)	2 (25)	38 (69)
Black or African American	0 (0)	5 (38)	0 (0)	1 (11)	5 (63)	11 (20)
Hispanic or Latino	2 (17)	1 (8)	2 (15)	0 (0)	1 (13)	6 (11)
Age - years						
n	12	13	13	9	8	55
Mean	53.92	62.62	71.54	66.11	67.38	64.09
SD	9.21	10.36	11.13	23.68	14.93	14.83
Median	52.50	65.00	74.00	77.00	66.50	68.00
Min, Max	41.0, 74.0	40.0, 74.0	44.0, 85.0	27.0, 87.0	42.0, 89.0	27.0, 89.0

Page 1 of 1

SD = Std. Deviation.

ESRD = End-stage renal disease.

Source: Table 8-3

10.2.3 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 10-1 に、各腎機能グループ別の $AUC_{0-16 \text{ weeks}}$ を図 10-2 に、薬物動態パラメータを表 10-4 に示す。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

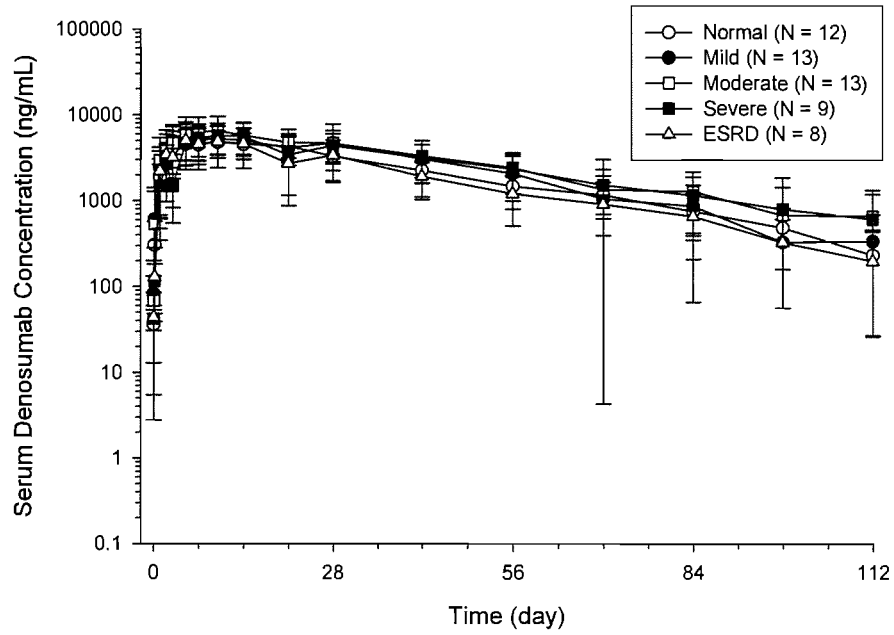


図 10-1 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

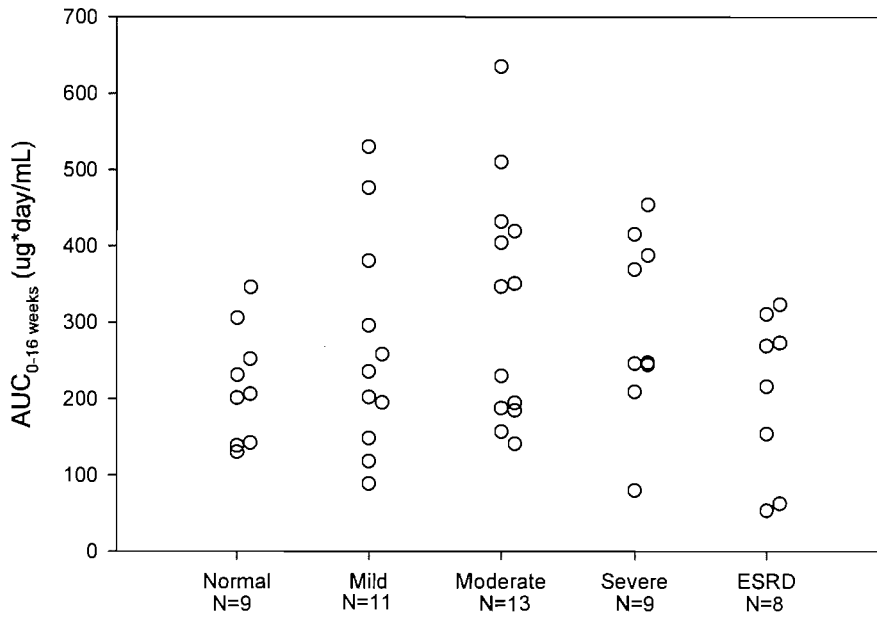


図 10-2 各腎機能グループ別の AUC_{0-16 weeks}

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 10-4 薬物動態パラメータ

Parameter	Renal Function					p-Value	
	Normal (N = 11 ^a)	Mild (N = 13 ^a)	Moderate (N = 13 ^a)	Severe (N = 9 ^a)	ESRD (N = 8 ^a)	Jonckheere- Terpstra ^b	Linear Regression ^c
AUC _{0-16 weeks} (µg·day/mL)	217 (76)	266 (143)	322 (154)	295 (120)	208 (107)	0.595	0.173 (estimate = -0.0028)
C _{max} (ng/mL)	5160 (1770)	6200 (2880)	7040 (3060)	6020 (2320)	5370 (2590)	0.511	0.334 (estimate = -0.0018)
t _{max} (day)	10 (3.0, 14)	10 (2.0, 28)	10 (3.0, 28)	10 (7.0, 14)	10 (5.0, 21)	-	-

^a N for AUC_{0-16 weeks}: 9, 11, 13, 9, and 8 for Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRD, respectively.

^b p-Value was obtained from non-parametric Jonckheere-Terpstra trend test

^c regression analysis of the relationship between CrCL and PK parameters

AUC_{0-16 weeks} = area under serum denosumab concentration-time curve from 0 to 16 weeks postdose

C_{max} = maximum observed concentration

t_{max} = time at which C_{max} is observed and presented as median (range)

Mean values rounded to 3 significant figures (2 for t_{max}). SD are reported to the same precision as its respective mean; all calculations were performed using non-rounded values.

Source: Table 9-1

10.2.4 薬力学の結果

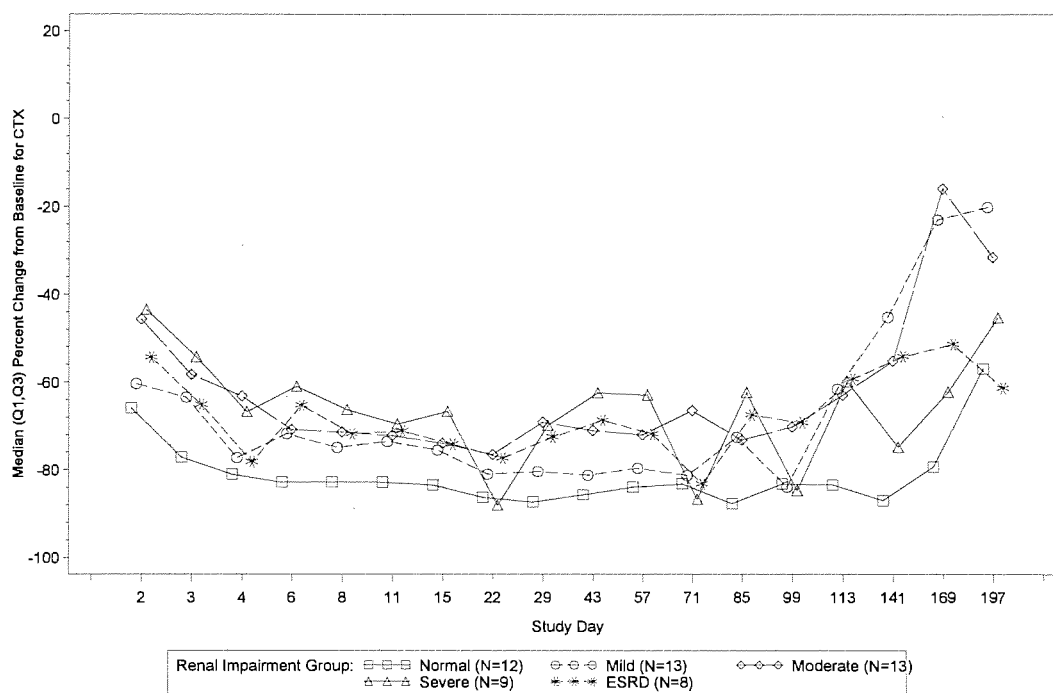
血清CTX1のベースラインからの変化率を図10-3に示す。

デノスマブの投与により、いずれの腎機能レベルにおいても、血清CTX1濃度のベースラインからの速やかな低下が認められた。この低下は2日目から認められ、その後、試験終了時まで持続した。ESRDグループでは、腎機能障害によってCTX1のクリアランスが低下するため (Pagani et al, 2000)、他のグループよりもベースラインのCTX1濃度が高かった。その結果、ESRDグループでのCTX1濃度の絶対値は、試験期間中を通して他の群より高値で推移した。しかし、試験期間中のCTX1濃度のベースラインからの低下率(中央値)は、すべての腎機能障害グループの間で同程度であった(低下率[中央値]の最大値は約65%~85%)。多くの時点で、血清CTX1の低下率は、腎機能正常グループが最も大きかった。この結果は、腎機能障害を有する被験者では血清CTX1が蓄積することに起因すると考えられる。

すべての腎機能グループで、試験期間中にiPTH濃度が一過性に上昇し、第15日又は第29日に最大となった。このiPTH濃度の一過性的上昇は、デノスマブ投与によって誘発された血清カルシウム値の低下に対する代償性反応として起こったものと考えられる。ESRDグループで、iPTH濃度が最も上昇した。これは、ESRDグループでは、アルブミン補正血清カルシウム値の最低値が他のグループより低いことによるものと考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



ESRD=End-stage renal disease.

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

図 10-3 血清 CTX1 のベースラインからの変化率 (中央値 [Q1、Q3])

10.2.5 安全性の結果

10.2.5.1 有害事象

10.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 10-5 に、有害事象の発現状況を表 10-6 に示す。

合計 55 名の被験者が、デノスマブ 60 mg の単回皮下投与を受け、安全性評価対象となった。有害事象の発現率は、全体で 80%、腎機能正常、軽度 CKD、中等度 CKD、重度 CKD、及び ESRD グループで、それぞれ 50%、77%、92%、89%、及び 100%であった。有害事象の多くは、軽度又は中等度であった。有害事象の種類は、検討した各グループにおける基礎疾患の随伴症状と一致していた。全体での発現率が 10%以上の有害事象（全体；腎機能正常グループ、軽度 CKD グループ、中等度 CKD グループ、重度 CKD グループ、及び ESRD グループの順）は、低カルシウム血症 hypocalcemia (15%；0%、8%、23%、22%、25%)、四肢痛 pain in extremity (15%；0%、23%、15%、22%、13%)、及び悪心 nausea (11%；0%、15%、8%、0%、38%)であった。治験薬との関連性がある有害事象（治験責任医師の判定による）は、23 名（42%）に認められた。全体での発現率が 5%以上の治験薬との関連性のある有害事象（全体；腎機能正常グループ、軽度 CKD グループ、中等度 CKD グループ、重度 CKD グループ、及び ESRD グループの順）は、低カルシウム血症 hypocalcemia (13%；0%、8%、15%、22%、25%)、血管穿刺部位血腫 vessel puncture site hematoma (9%；0%、8%、23%、11%、0%)、続発性副甲状腺機能亢進症 secondary hyperparathyroidism (HPT) (5%；0%、0%、15%、0%、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13%)、及び筋痙縮 muscle spasms (5%; 0%、0%、8%、22%、0%) であった。重篤な有害事象は、10名 (18%) に認められた (腎機能正常グループ 0名、軽度 CKD グループ 1名 [8%]、中等度 CKD グループ 2名 [15%]、重度 CKD グループ 2名 [22%]、及び ESRD グループ 5名 [63%])。そのうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものは、2名に認められた低カルシウム血症 hypocalcemia であった。いずれも重度の CKD であり、カルシウム及びビタミン D の補充を必要とした治験実施計画書の改訂 (第 4 版) 以前に組み入れられた被験者であった。その他に複数の被験者に認められた重篤な有害事象はなく、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象もなかった。試験期間中に、有害事象による試験の中止又は死亡は認められなかった。

血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査では、アルブミン補正血清カルシウム値、リン、及び総アルカリホスファターゼの予想された低下を除いて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 10-5 有害事象の要約

	Renal Function Group					Total (N = 55) n (%)
	Normal (N = 12) n (%)	Mild (N = 13) n (%)	Moderate (N = 13) n (%)	Severe (N = 9) n (%)	ESRD (N = 8) n (%)	
EVALUABLE FOR SAFETY	12 (100)	13 (100)	13 (100)	9 (100)	8 (100)	55 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	6 (50)	10 (77)	12 (92)	8 (89)	8 (100)	44 (80)
Serious adverse events	0 (0)	1 (8)	2 (15)	2 (22)	5 (63)	10 (18)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	0 (0)	6 (46)	8 (62)	6 (67)	3 (38)	23 (42)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	0 (0)	2 (4)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

ESRD = End-stage renal disease

^aDeath occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

Source: Table 11-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 10-6 有害事象の発現状況（発現率 5%以上）

Preferred Term	Renal Function Group					Total (N = 55) n (%)
	Normal (N = 12) n (%)	Mild (N = 13) n (%)	Moderate (N = 13) n (%)	Severe (N = 9) n (%)	ESRD (N = 8) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	6 (50)	10 (77)	12 (92)	8 (89)	8 (100)	44 (80)
Hypocalcaemia	0 (0)	1 (8)	3 (23)	2 (22)	2 (25)	8 (15)
Pain In Extremity	0 (0)	3 (23)	2 (15)	2 (22)	1 (13)	8 (15)
Nausea	0 (0)	2 (15)	1 (8)	0 (0)	3 (38)	6 (11)
Vessel Puncture Site Haematoma	0 (0)	1 (8)	3 (23)	1 (11)	0 (0)	5 (9)
Arthralgia	0 (0)	2 (15)	1 (8)	1 (11)	0 (0)	4 (7)
Headache	0 (0)	2 (15)	1 (8)	1 (11)	0 (0)	4 (7)
Hyperparathyroidism Secondary	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (25)	4 (7)
Muscle Spasms	0 (0)	0 (0)	2 (15)	2 (22)	0 (0)	4 (7)
Pharyngolaryngeal Pain	1 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	1 (13)	4 (7)
Urinary Tract Infection	0 (0)	1 (8)	2 (15)	1 (11)	0 (0)	4 (7)
Back Pain	0 (0)	1 (8)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Contusion	0 (0)	1 (8)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Oedema Peripheral	1 (8)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (8)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Vomiting	0 (0)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	3 (5)

ESRD = End-stage renal disease.

MedDRA version 10.0

Source: Table 11-4

10.2.5.2 血清カルシウム値

アルブミン補正血清カルシウム値が 8.0 mg/dL 未満 (<2.0 mmol/L) 及び臨床的に意味のある低カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値<7.5 mg/dL [<1.9 mmol/L] 又は症候性低カルシウム血症と定義）について評価した。試験期間中に、アルブミン補正血清カルシウム値が 1 回以上 8.0 mg/dL 未満に低下した被験者が 12 名、最低値が 7.5~8.0 mg/dL の被験者が 7 名、7.5 mg/dL 未満の被験者が 5 名であった。血清カルシウム値が 7.5~8.0 mg/dL の被験者 7 名のうち 3 名（中等度 CKD グループ 2 名、ESRD グループ 1 名）は、カルシウム及びビタミン D の補充を必要とした試験実施計画書の改訂（第 4 版）以前に組み入れられ、4 名（中等度 CKD グループ 1 名、重度 CKD グループ 1 名、ESRD グループ 2 名）は、カルシウム及びビタミン D の補充が必要とされるようになってから組み入れられた。7 名とも無症状で、アルブミン補正血清カルシウム値は、各被験者の試験終了時までには >8.0 mg/dL (>2.0 mmol/L) に回復した。アルブミン補正血清カルシウム値が 7.5 mg/dL 未満の被験者 5 名のうち 3 名（軽度 CKD グループ 1 名、重度 CKD グループ 2 名）は、カルシウム及びビタミン D の補充を必要とした試験実施計画書の改訂（第 4 版）以前に組み入れられた被験者であった。2 名（ESRD グループ）は、カルシウム及びビタミン D の補充が必要とされるようになってから組み入れられたが、治験責任医師の報告によると、両名ともカルシウム補充を順守せず、間欠性の低カルシウム血症の既往歴があった。5 名中 1 名を除き、いずれも無症状であり、アルブミン補正血清カルシウム値は、各被験者の試験終了時までには >8.0 mg/dL (>2.0 mmol/L) に回復した。症候性低カルシウム血症の 1 名（被験者番号 *****0047*）が、口周囲のしびれ感、並びに足のしびれ感及びピリピリ感を示した。この被験者は、重度の CKD

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

患者であり、カルシウム及びビタミンDの補充を必要とした治験実施計画書の改訂（第4版）以前に組み入れられた。

低カルシウム血症又は血中カルシウム低値の有害事象が、10名（軽度CKDグループ2名、中等度CKDグループ3名、重度CKDグループ3名、ESRDグループ2名）に認められた。これらの有害事象は、1件を除き、無症候性の血清カルシウム値低下であった。重度CKDグループの2名は、カルシウム及びビタミンDの補充を必要とした治験実施計画書の改訂（第4版）以前に組み入れられ、重度の低カルシウム血症を示した。このうち1名は、無症候性であり、もう1名（被験者番号*****0047*）は、口周囲のしびれ感、並びに足のしびれ感及びピリピリ感を示した。低カルシウム血症／血中カルシウム低下に関連した心血管系事象は認められなかった。

10.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブに対する結合抗体が認められた被験者はいなかった。

10.3 結論

本試験の結果から、腎機能障害は、デノスマブの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないことが示され、デノスマブを腎機能障害患者に投与する際に、用量調節の必要はないことが示された。デノスマブが骨吸収抑制剤であることから、また、他の試験の結果からも予想されるように、デノスマブ投与後に血清カルシウム値の一過性の低下が認められた。ただし、重度CKD及びESRDの被験者では、低カルシウム血症を発症する可能性が、軽度又は中等度CKDの被験者及び正常腎機能の被験者と比較して高いと思われた。これは、重度CKD及びESRDの被験者では、尿からカルシウムを再吸収する能力及び消化管からのカルシウムの吸収能が低下しているために、カルシウム供給源として骨により大きく依存するためと考えられた。そのため、骨吸収抑制剤による治療において、このような被験者には血清カルシウム値の低下が生じやすい。したがって、腎機能障害患者、特に重症腎疾患又はESRDの患者では、カルシウムとビタミンDを適切に補充することが重要である。本試験において、その他の有害事象の発現率と内容は、以前実施したデノスマブの臨床試験で見られたものと同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

11. 試験 20040113（患者における PD 及び PK/PD 試験 [海外第 II 相]）

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

11.1 試験方法の概要

11.1.1 治験責任医師

██████████、他 55 名

11.1.2 治験実施医療機関

██████████████████████、他 55 医療機関（オーストラリア、カナダ、EU、メキシコ、米国）

11.1.3 試験期間

20██年██月██日（最初の被験者の無作為割付日）～20██年██月██日（最後の被験者の試験完了日）

11.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

11.1.5 目的

11.1.5.1 主目的

- ビスフォスフォネート静脈内投与による治療歴がない骨転移を有する乳癌患者を対象として、第 13 週時点での uNTX のベースラインからの変化率を指標に、用法・用量の違いによるデノスマブの効果を評価する。

11.1.5.2 副次目的

- デノスマブを 30、60、120、又は 180 mg で皮下投与したときの安全性プロファイル及び骨代謝マーカーに対する長期有効性の特徴を明らかにする。
- 骨関連事象（skeletal-related event: SRE）及び高カルシウム血症に対するデノスマブの効果を評価する。
- 用法・用量が異なるデノスマブを投与したときの薬物動態パラメータを評価する。

11.1.5.3 探索的目的

- 尿、血清、及び血漿の生化学的分析により有用なバイオマーカーを検討する。
- 疼痛コントロールに対する効果の可能性を評価する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

11.1.6 試験方法

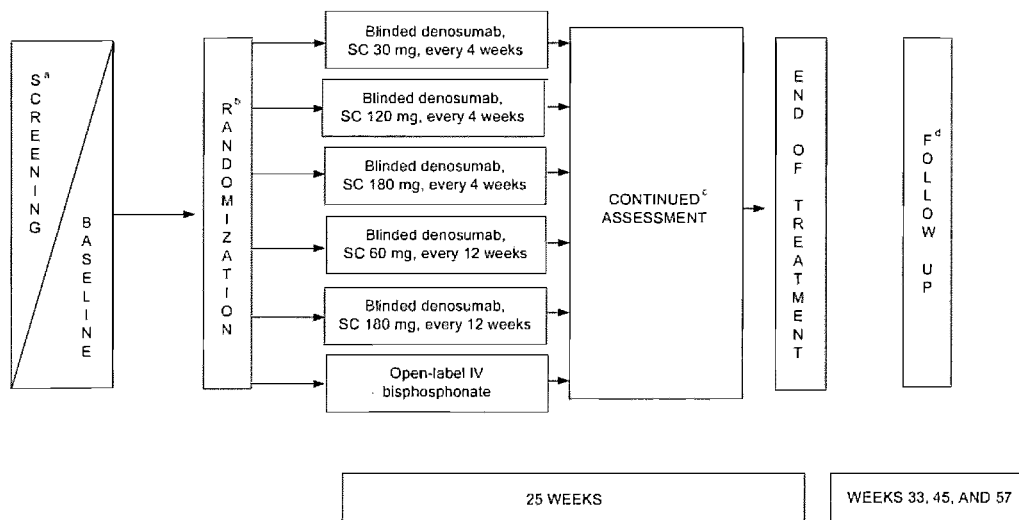
本試験は、ビスフォスフォネート静脈内投与による治療歴がない骨転移を有する乳癌患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検（一部、非盲検の群を含む）、用量設定、実薬対照、並行群間比較試験である。

試験デザインを図 11-1 に示す。

被験者を以下の 6 群のいずれかに無作為に割り付けた。

- デノスマブ 30 mg Q4W 皮下投与
- デノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与
- デノスマブ 180 mg Q4W 皮下投与
- デノスマブ 60 mg 12 週間に 1 回 (Q12W) 皮下投与
- デノスマブ 180 mg Q12W 皮下投与
- ビスフォスフォネート Q4W 静脈内投与 (非盲検)

無作為割付は、被験者が試験組み入れ時に受けていた治療（化学療法又はホルモン療法、両方の治療を受けていた場合は化学療法に分類）により層別化して行った。被験者の本試験への参加期間は 57 週間であり、25 週間の投与期間の後、第 33 週、第 45 週、及び第 57 週に 3 回の追跡調査を行った。



IV = intravenous; SC = subcutaneous

^a All screening procedures were completed within 4 weeks before randomization, with the exception of screening hematology and chemistry, which were completed within 2 weeks before randomization, and the negative pregnancy test, which, if applicable, was done within 7 days before randomization.

^b Day 1 (first dose of denosumab or IV bisphosphonate) occurred within 5 days of randomization.

^c Refer to Table 11-1 for details on the assessments performed.

^d Follow up for safety assessments and samples for bone turnover markers, pharmacokinetics, and antibody testing.

図 11-1 試験デザイン

被験者に対し、カルシウム及びビタミン D のサプリメントを毎日服用するよう指示した。試験期間中に事前に定めた一定の間隔で、バイタルサイン、臨床検査値、SRE の発現率、併

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

用薬の使用、及び骨代謝マーカーを評価した。デノスマブ濃度、抗デノスマブ抗体の発現、及び探索的バイオマーカーの評価のため、治験薬投与前、投与期間中、及び投与終了後に血清サンプルを採取した。試験期間を通じて継続的に被験者の安全性をモニターした。

評価スケジュールを表 11-1 に示す。

表 11-1 評価スケジュール

Procedures	Screening/Baseline (-4 to 0 weeks)	Baseline ^a	Day 1	Treatment Period										End of Treatment	Post-treatment Follow-up	
			wk 1	wk 2	wk 5	wk 9	wk 10 to 12 ⁱ	wk 13	wk 17	wk 18 to 20 ⁱ	wk 21	wk 25	wks 33, 45, and 57 ^j			
Medical and medication history	x															
Physical exam (including ECOG)	x		x ^g		x	x			x	x			x	x		
Vital signs (TPR, BP), weight	x		x		x	x			x	x			x	x		
Height	x													x		
ECG		x							x					x		
Radiologic evaluation of the spine	x								x					x		
Hematology ^b	x		x		x	x			x	x			x	x		
Serum chemistry ^c	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Urine collection for uNTx/Cr ^d			x ^h	x	x	x			x	x			x	x		x
Serum for bone turnover markers ^e			x ^h	x	x	x			x	x			x	x		x
Denosumab antibody assay			x		x				x					x		x
Serum denosumab level			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Investigational product/placebo administration ^f			x		x	x			x	x			x			
Concomitant medications			x		x	x			x	x			x	x		
Adverse event collection			x		x	x			x	x			x	x		x ^l
Skeletal event recording			x		x	x			x	x			x	x		
Samples for biomarker development ^k			x		x				x					x		

BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOT = end of treatment; TPR = temperature, pulse, and respiration; wk = week; uNTx/Cr = creatinine-adjusted urinary N telopeptide

- ^a Baseline assessments were completed before the first dose of investigational product and were completed up to 1 week before study day 1.
- ^b Samples for hematology assessments (red blood cells, hemoglobin, hematocrit, white blood cells with differential, platelets) were collected and shipped to the central laboratory for analysis.
- ^c Samples for chemistry assessments were collected and shipped to the central laboratory for analysis.
- ^d Urinary NTx was collected in the morning (after the first morning void, before noon), before investigational product administration, at each visit. The time of sample collection was documented.
- ^e Serum for C-telopeptide (CTx), procollagen 1 N-terminal peptide (PINP), bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b), and osteocalcin were taken before investigational product administration.
- ^f Denosumab was given by subcutaneous injection; bisphosphonate was given intravenously in accordance with the product information sheet.
- ^g Day 1 procedures were completed before investigational product administration.
- ^h These samples were not necessary if the baseline sample had been collected within 1 week of study day 1.
- ⁱ Subjects must have had blood drawn 1 time during this 3-week period.
- ^j Post-treatment follow up visits were conducted approximately once every 12 weeks after the last dose of investigational product. The last visit was completed no later than week 57.
- ^k Plasma, serum, and urine samples for biomarker development assessment were processed and sent to the central lab. The central lab was responsible for forwarding them to another Amgen-designated central lab, where the samples were coded to protect subject confidentiality and stored for up to 5 years.
- ^l Only serious adverse events were to be reported during the post-treatment follow-up period.

11.1.7 被験者数

計画時: 240名 (各群 40名)

組み入れ時: 255名 (デノスマブ群 212名、ビスフォスフォネート静脈内投与群 [ビスフォスフォネート群] 43名)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

11.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢 18 歳以上の女性
- 本試験に関連する何らかの手順を行う前に文書同意を取得していること
- ECOG の performance status スコアが 0、1、又は 2 であること
- 組織学的又は細胞学的に乳癌（腺癌）であることが確認されていること
- 放射線検査（核磁気共鳴画像法 [magnetic resonance imaging: MRI]、コンピュータ断層撮影 [computed tomography: CT]、骨スキャンなど）で少なくとも 1 個所の骨転移が認められること
- 治験実施計画書に定める基準に従い、臓器機能が十分であること
- 経口ビスフォスフォネート剤を使用した経験がないか、経口ビスフォスフォネート剤累積使用期間が 8 週間以内であり、無作為割付前の 2 週間以内に経口ビスフォスフォネート剤を使用していないか、又は経口ビスフォスフォネート剤累積使用期間が 8 週間を超えているが、無作為割付前の 24 週間以内に経口ビスフォスフォネート剤を使用していないこと
- 試験開始後の最初の 12 週間に化学療法又はホルモン療法の投与計画又は治療薬の変更が予定されていないこと

11.1.9 治験薬、用量及び投与方法

11.1.9.1 被験薬

デノスマブ 30、120、又は 180 mg を Q4W、あるいは 60 又は 180 mg を Q12W で皮下投与した。デノスマブは、pH 7.0 の 0.5 mM の 0.4% の含有液を含む処方緩衝液を用いて 0.5 mg/mL のデノスマブに調整した、盲検化されたガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。

11.1.9.2 対照薬

非盲検実薬対照薬として、市販のビスフォスフォネート静脈内投与製剤を用いた。投与方法は添付文書に従った。プラセボ（デノスマブ投与群で投与量及び投与間隔の盲検性を維持するために使用）は、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の液体として提供した。プラセボの外観及び組成は、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。治験実施医療機関が入手したビスフォスフォネート静脈内投与製剤及び生理食塩水を使用した。

11.1.10 投与期間

57 週間（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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

11.1.11 評価項目

11.1.11.1 有効性評価項目

11.1.11.1.1 主要評価項目

- 第 13 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率 ($100 \times [\text{第 13 週時点の uNTX/Cr} - \text{ベースラインの uNTX/Cr}] / \text{ベースラインの uNTX/Cr}$)

11.1.11.1.2 副次評価項目

- 第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率
- 第 13 週及び第 25 週時点での CTX1、P1NP、TRAP 5b、BSAP、及びオステオカルシンのベースラインからの変化率
- 第 13 週及び第 25 週時点で uNTX/Cr がベースラインレベルから 65%以上低下した被験者の割合
- uNTX/Cr がベースラインから 65%以上低下するまでの期間
- SRE が発現した被験者の割合及び初回 SRE 発現までの期間
SRE は、病的骨折（椎体又は非椎体）、骨に対する外科的処置、骨への放射線治療、又は脊髄圧迫と定義した。
- 高カルシウム血症の発現率

11.1.11.2 安全性評価項目

- 治療期間中の有害事象の発現率
- 臨床検査評価項目のベースラインからの変化量（補正カルシウム値及び推算糸球体濾過量を含む）
- 抗デノスマブ抗体の発現率

11.1.11.3 薬物動態評価項目

- デノスマブの薬物動態パラメータ

11.1.11.4 探索的評価項目

- 薬物動態パラメータと体重の関連
- 疼痛コントロール不良が発現するまでの期間（オピオイド鎮痛剤を必要とした時点までの期間）

11.1.12 統計手法

11.1.12.1 有効性

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、少なくとも 1 回のデノスマブ又はビスフォスフォネートの投与を受け、uNTX/Cr のベースライン測定値があり、ベースライン後に少なくとも 1 回の測定が行われている、すべての被験者を対象として実施した。主要評価項

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

目 (uNTX/Cr の第 13 週時点でのベースラインからの変化率) は、各投与群及びデノスマブ投与群全体について、無作為割付の層別因子及び投与群別に、変化率の中央値 (25 及び 75 パーセンタイル値、最小値、及び最大値も算出) 並びに平均変化率及び 95% CI を用いて要約した。すべての有効性評価項目について、各投与群及び投与群全体の要約統計量及び CI を統計的推論の主要なアプローチとして用いた。デノスマブの治療効果の推定は、共分散分析、ロジスティック回帰モデル、及び Cox 回帰モデルなどの方法を用いて実施し、投与群間の差の補足的な評価のために統計的検定を実施した。デノスマブの効果を評価するため、ビスフォスフォネート群を記述的な比較対照とした。

11.1.12.2 安全性

安全性評価項目の解析は、デノスマブ又はビスフォスフォネートを 1 回以上投与したすべての被験者を対象として実施した。各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表にまとめた。臨床検査値は、記述統計量又はシフトテーブルを用いて要約した。バイタルサイン、体重、及び血清中デノスマブ濃度は、記述統計量を用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を表に示した。

11.1.12.3 薬物動態

薬物動態解析は、安全性解析対象集団の中で評価可能な血清中デノスマブ濃度-時間プロファイルが 1 回以上測定されている被験者の部分集団を対象として、ノンコンパートメント薬物動態法を用いて実施した。ノンコンパートメントパラメータの推定値は、WinNonlin[®] Professional (バージョン 4.1e) を使用して算出した。

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 11-2 に示す。

255 名の被験者を組み入れ、デノスマブ又はビスフォスフォネート群のいずれかに無作為に割り付けた (各群 42~43 名)。1 名を除く全被験者に治験薬の投与を行った。デノスマブ群全体の 70%、ビスフォスフォネート群の 67%が、第 57 週の安全性追跡調査に来院し、試験を完了した。試験を完了できなかった理由として最も多かったのは、死亡 (デノスマブ群 13%、ビスフォスフォネート群 14%) 及び同意の撤回 (デノスマブ群 5%、ビスフォスフォネート群 9%) であった。デノスマブ群全体の 87%、ビスフォスフォネート群 84%が、予定した治験薬の投与をすべて完了し、群間で治験薬投与中止率に大きな差は認められなかった (デノスマブ群 10%~17%、ビスフォスフォネート群 16%)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-2 被験者の内訳

	IV Bisphosphonate n (%)	Denosumab					Total n (%)
		30 mg Q4W n (%)	120 mg Q4W n (%)	180 mg Q4W n (%)	60 mg Q12W n (%)	180 mg Q12W n (%)	
Subjects randomized	43	42	42	43	42	43	212
Inv. Product Accounting							
Subjects who never received inv. product	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Subjects who received inv. product	43 (100)	42 (100)	41 (97.6)	43 (100)	42 (100)	43 (100)	211 (99.5)
Subjects who completed inv. product	36 (83.7)	38 (90.5)	37 (88.1)	37 (86.0)	35 (83.3)	37 (86.0)	184 (86.8)
Subjects who discontinued inv. product	7 (16.3)	4 (9.5)	4 (9.5)	6 (14.0)	7 (16.7)	6 (14.0)	27 (12.7)
Study Completion Accounting							
Subjects who completed study	29 (67.4)	31 (73.8)	30 (71.4)	29 (67.4)	27 (64.3)	32 (74.4)	149 (70.3)
Subjects who discontinued study	14 (32.6)	11 (26.2)	12 (28.6)	14 (32.6)	15 (35.7)	11 (25.6)	63 (29.7)

Note: Percentages based on subjects randomized

Six subjects completed 25 weeks treatment period with missed investigational product doses.

Completing the study means attending the follow-up visit at Week 57. Completing investigational product means completing investigational product at week 21.

Source: Table 8-1

11.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 11-3 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性であり、平均年齢はデノスマブ群全体が 57.8 歳でビスフォスフォネート群が 52.0 歳であった。人種は白人が主であった（デノスマブ群全体 73%、ビスフォスフォネート群 58%）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-3 人口統計学的データ

	IV Bisphosphonate (N = 43)	Denosumab					Total (N = 212)
		30 mg Q4W (N = 42)	120 mg Q4W (N = 42)	180 mg Q4W (N = 43)	60 mg Q12W (N = 42)	180 mg Q12W (N = 43)	
Sex - n(%)							
Female	43 (100)	42 (100)	42 (100)	43 (100)	42 (100)	43 (100)	212 (100)
Race - n(%)							
White or Caucasian	25 (58.1)	28 (66.7)	30 (71.4)	33 (76.7)	29 (69.0)	34 (79.1)	154 (72.6)
Hispanic or Latino	16 (37.2)	13 (31.0)	10 (23.8)	10 (23.3)	13 (31.0)	9 (20.9)	55 (25.9)
Asian	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Age - years							
n	43	42	42	43	42	43	212
Mean	52.0	56.5	57.4	57.6	59.2	58.2	57.8
SD	10.7	10.8	11.0	13.9	12.3	9.1	11.4
SE	1.6	1.7	1.7	2.1	1.9	1.4	0.8
Median	49.0	59.0	56.5	58.0	59.0	59.0	58.0
Q1, Q3	43.0, 59.0	49.0, 64.0	49.0, 65.0	46.0, 69.0	50.0, 68.0	51.0, 65.0	49.5, 65.5
Min, Max	36.0, 81.0	31.0, 74.0	33.0, 82.0	35.0, 84.0	31.0, 82.0	37.0, 81.0	31.0, 84.0
Geriatric Age Group - n(%)							
≥65	7 (16.3)	9 (21.4)	13 (31.0)	15 (34.9)	17 (40.5)	11 (25.6)	65 (30.7)
≥75	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	6 (14.0)	5 (11.9)	2 (4.7)	15 (7.1)

Source: Table 8-3

11.2.3 有効性の結果

11.2.3.1 主要評価項目

第 13 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率を表 11-4 に示す。

有効性の主要評価項目である uNTX/Cr の第 13 週時点でのベースラインからの変化率について、デノスマブ群全体とビスフォスフォネート群で、uNTX/Cr の抑制レベルは同程度であり、第 13 週時点の uNTX/Cr 変化率の中央値は、デノスマブ群で-73%、ビスフォスフォネート群で-78%であった。デノスマブ投与量群の間で低下率は同程度であったが、デノスマブ 120 mg Q4W 群は uNTX/Cr の中央値の比較で最も大きな抑制を示した (-74% [30 mg Q4W]、-80% [120 mg Q4W]、-71% [180 mg Q4W]、-68% [60 mg Q12W]、-71% [180 mg Q12W])。Q12W 投与群では、第 13 週時点で uNTX/Cr 抑制作用の減弱が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-4 第 13 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率

	IV Bisphosphonate (N = 41)	Denosumab					Total (N = 208)
		30 mg Q4W (N = 41)	120 mg Q4W (N = 40)	180 mg Q4W (N = 43)	60 mg Q12W (N = 42)	180 mg Q12W (N = 42)	
All Anti-Neoplastic Therapies							
n	38	40	38	40	38	40	196
Mean	-10.19	-52.87	-54.21	-57.36	-51.73	-18.46	-46.80
SD	208.84	95.14	61.34	41.46	60.85	125.86	83.36
95% CI							
Mean	-78.83, 58.46	-83.29,	-74.37,	-70.62,	-71.73,	-58.71, 21.79	-58.54,
Median	-77.74	-73.93	-79.86	-70.75	-68.16	-70.81	-72.66
Q1, Q3	-86.91, -40.26	-86.21, -53.93	-89.12, -42.08	-86.46, -35.86	-85.09, -34.23	-80.53, -19.41	-86.48, -40.05
Min, Max	-93.2, 841.7	-97.3, 511.8	-97.1, 134.1	-96.7, 89.5	-96.3, 258.8	-96.1, 487.8	-97.3, 511.8

Baseline value is the last value that was captured before first dose was taken.

Page 1 of 1

Source: Table 14-4.1.1

11.2.3.2 副次評価項目

11.2.3.2.1 第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率

第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率を表 11-5 に示す。

第 25 週時点では、uNTX/Cr のベースラインからの変化率の中央値は、デノスマブ群全体 (-75%) とビスフォスフォネート群 (-71%) で同程度であった。uNTX/Cr 低下率の中央値は、デノスマブ 180 mg Q12W 群を除き、ビスフォスフォネート群よりデノスマブ群でわずかに大きい傾向が認められた (-79% [30 mg Q4W]、-74% [120 mg Q4W]、-77% [180 mg Q4W]、-76% [60 mg Q12W]、-60% [180 mg Q12W]、-71% [ビスフォスフォネート])。

表 11-5 第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率

	IV Bisphosphonate (N = 41)	Denosumab					Total (N = 208)
		30 mg Q4W (N = 41)	120 mg Q4W (N = 40)	180 mg Q4W (N = 43)	60 mg Q12W (N = 42)	180 mg Q12W (N = 42)	
All Anti-Neoplastic Therapies							
n	34	36	34	38	32	35	175
Mean	-39.52	-53.46	-43.16	-59.41	-41.79	-39.96	-47.92
SD	74.16	100.77	101.08	43.31	72.61	65.85	78.90
95% CI							
Mean	-65.40, -13.64	-87.55, -19.36	-78.43, -7.89	-73.65, -45.18	-67.97, -15.61	-62.58, -17.34	-59.69, -36.15
Median	-70.59	-79.43	-73.72	-76.74	-75.98	-60.08	-74.67
Q1, Q3	-90.91, -5.09	-88.36, -60.81	-90.48, -52.01	-89.11, -52.33	-85.81, -15.70	-84.56, -36.72	-87.72, -38.41
Min, Max	-96.3, 243.7	-96.9, 511.8	-98.0, 342.9	-97.1, 56.7	-98.4, 176.8	-97.5, 176.5	-98.4, 511.8

Baseline value is the last value that was captured before first dose was taken.

Page 1 of 1

Source: Table 9-2

uNTX/Cr の変化率 (中央値) の推移を図 11-2 に示す。

治験薬投与後の追跡調査期 (第 25 週～第 57 週) では、骨吸収活性の上昇がデノスマブ投与終了後に認められ、第 45 週及び第 57 週時点で特に顕著であった。第 57 週時点での uNTX/Cr の変化率の中央値は、デノスマブ群全体で -21%、ビスフォスフォネート群で -30% であった。ただし、被験者は第 25 週にデノスマブ又はビスフォスフォネートが最終投与され、その後の 32 週間の追跡調査期間中にビスフォスフォネートを投与することが許容されていた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

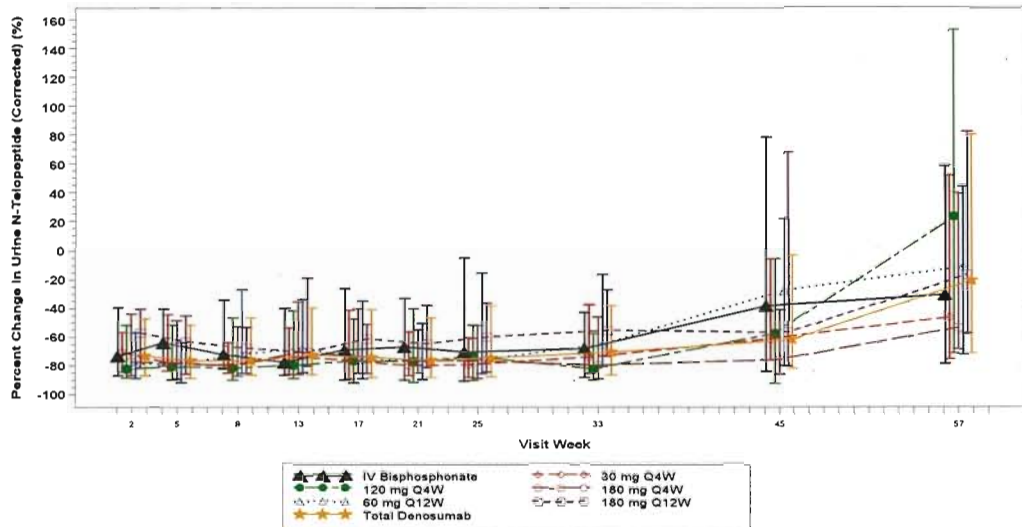


図 11-2 uNTX/Cr の変化率（中央値）の推移

11.2.3.2.2 第 13 週及び第 25 週時点での骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

他の副次マーカーである骨吸収マーカー（血清 CTX1、PINP、TRAP5b）、骨形成マーカー（BSAP、オステオカルシン）、及び破骨細胞活性に関するマーカー（TRAP5b）は、uNTX/Cr と同様のパターンを示し、すべての群を通じてベースラインからの低下率は同程度であった。これらの副次マーカーの第 13 週時点での低下率の中央値（デノスマブ群全体及びビスフォスフォネート群）は、血清 CTX1 で-85%及び-80%、PINP で-63%及び-60%、TRAP5b で-59%及び-41%、BSAP で-40%及び-43%、オステオカルシンで-20%及び-10%であった。第 25 週時点での低下率の中央値（デノスマブ群全体及びビスフォスフォネート群）は、血清 CTX1 で-85%及び-80%、PINP で-71%及び-66%、TRAP5b で-60%及び-44%、BSAP で-51%及び-49%、オステオカルシンで-35%及び-28%であった。

11.2.3.2.3 第 13 及び第 25 週時点で uNTX/Cr がベースラインレベルから 65%以上低下した被験者の割合

試験期間を通じて、デノスマブ群の被験者の 85%及びビスフォスフォネート群の被験者の 83%で uNTX/Cr がベースラインから 65%以上低下した。第 13 週時点で uNTX/Cr がベースラインから 65%以上低下していた被験者の割合は、デノスマブ群全体で 55%（各デノスマブ群: 48%~65%）、ビスフォスフォネート群で 61%であった。第 25 週時点で uNTX/Cr がベースラインから 65%以上低下していた被験者の割合は、デノスマブ群全体（52%、各デノスマブ群: 36%~61%）とビスフォスフォネート群（46%）で同程度であった。

11.2.3.2.4 uNTX/Cr がベースラインから 65%以上低下するまでの期間

uNTX/Cr が 65%以上低下するまでの期間の中央値（95%CI）は、デノスマブ 180 mg Q12W 群で長かった以外は投与群を通じて同程度であった（30 mg Q4W 群: 13 日 [9, 29]、120 mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

Q4W 群: 11 日 [9, 15]、180 mg Q4W 群: 10 日 [8, 29]、60 mg Q12W 群: 9 日 [9, 16]、180 mg Q12W 群: 30 日 [16, 58]、ビスフォスフォネート群: 10 日 [9, 55]。)

11.2.3.2.5 SRE が発現した被験者の割合及び初回 SRE 発現までの期間

第 13 及び第 25 週時点までのデノスマブ群での SRE の発現率(それぞれ 10%及び 12%)は、ビスフォスフォネート群での発現率(それぞれ 14%及び 16%)とほぼ同様であった。ほとんどの SRE は第 13 週時点までに発現したことから(デノスマブ群で SRE が発現した被験者 26 名中 22 名 [85%]、ビスフォスフォネート群で SRE が生じた被験者 7 名中 6 名 [86%])、SRE は 25 週間の投与期間の初期に生じる傾向があると考えられた。

被験者の大半に SRE が発現せず、それらの被験者は打ち切りとなったために、初回 SRE 発現までの期間の中央値は算出しなかったが、Kaplan-Meier による解析から、第 5 週、第 9 週、第 13 週時点での SRE の推定発現率は、投与群間で同程度であった。

SREの推定発現率を表 11-6 に示す。

第 13 週時点までの SRE の推定発現率はデノスマブ群全体で 9.3% (95% CI: 6.0%, 14.2%)、ビスフォスフォネート群で 10.1% (95% CI: 3.9%, 24.7%) であった。第 17 週時点においても、SRE の Kaplan-Meier 推定による発現率は、デノスマブ群全体 (11.8% [95% CI: 8.1%, 18.1%]) とビスフォスフォネート群 (18.2% [95% CI: 9.1%, 34.6%]) で同程度であった*。Kaplan-Meier 推定による SRE 発現率に関して、デノスマブ群の用量に関連する発現パターンは見られなかった。

* 第 17 週以降は SRE が少数で、打ち切りとなった被験者数が多かったことから、第 17 週時点の推定値は第 25 週時点の推定値より信頼性が高いと考えられた。そのため、Kaplan-Meier 推定値には第 17 週時点の値を使用した。

表 11-6 SRE の推定発現率

	IV Bisphosphonate (N = 43) % (95% CI)	Denosumab					Total (N = 211) % (95% CI)
		30 mg Q4W (N = 42) % (95% CI)	120 mg Q4W (N = 41) % (95% CI)	180 mg Q4W (N = 43) % (95% CI)	60 mg Q12W (N = 42) % (95% CI)	180 mg Q12W (N = 43) % (95% CI)	
Day 28 (Study Week 4)	2.38 (0.34, 15.72)	2.44 (0.35, 16.08)	2.44 (0.35, 16.08)	4.65 (1.18, 17.34)	2.50 (0.36, 16.45)	6.98 (2.30, 20.09)	3.84 (1.94, 7.53)
Day 56 (Study Week 9)	7.33 (2.42, 21.03)	7.38 (2.44, 21.17)	5.01 (1.27, 18.58)	4.65 (1.18, 17.34)	7.50 (2.48, 21.48)	9.36 (3.62, 23.06)	6.77 (4.07, 11.17)
Day 84 (Study Week 13)	10.05 (3.89, 24.66)	9.88 (3.83, 24.24)	7.57 (2.51, 21.69)	11.99 (5.17, 26.45)	7.50 (2.48, 21.48)	9.36 (3.62, 23.06)	9.29 (6.03, 14.18)
Day 112 (Study Week 17)	18.23 (9.11, 34.56)	9.88 (3.83, 24.24)	17.84 (8.93, 33.83)	14.43 (6.75, 29.35)	7.50 (2.48, 21.48)	9.36 (3.62, 23.06)	11.82 (8.08, 17.13)

Source: Table 9-5

11.2.3.2.6 高カルシウム血症の発現率

有害事象として報告された高カルシウム血症(臨床的に意味のある高カルシウム血症)の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

発現率（有効性評価項目）は 0%であった。グレード 1 を超えるカルシウム値の上昇を示した被験者は認められなかった。

11.2.4 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 11-3、図 11-4 に、薬物動態パラメータを表 11-7、表 11-8 に示す。

デノスマブ 30、120、及び 180 mg Q4W 群での 1、3、及び 5 回目の投与、並びに 60 及び 180 mg Q12W 投与群での 1 及び 2 回目の投与において、平均 C_{max} 及び投与間隔ごとの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve over the dosing interval: AUC_{0-tau} ）の値に基づいた曝露量がほぼ用量に比例して増加した。すべてのデノスマブ Q4W 群では、3 及び 5 回目の投与後に約 2 倍の累積が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。 β 相半減期の値は、すべてのデノスマブ Q4W 及び Q12W 群で同程度であり、その範囲は 26～35 日であった。すべての投与群において、曝露量に大きな被験者間変動が認められたが、以前実施したデノスマブの臨床試験（第 1 相試験 20010123 及び 20040176）で認められたばらつきと同程度であった。

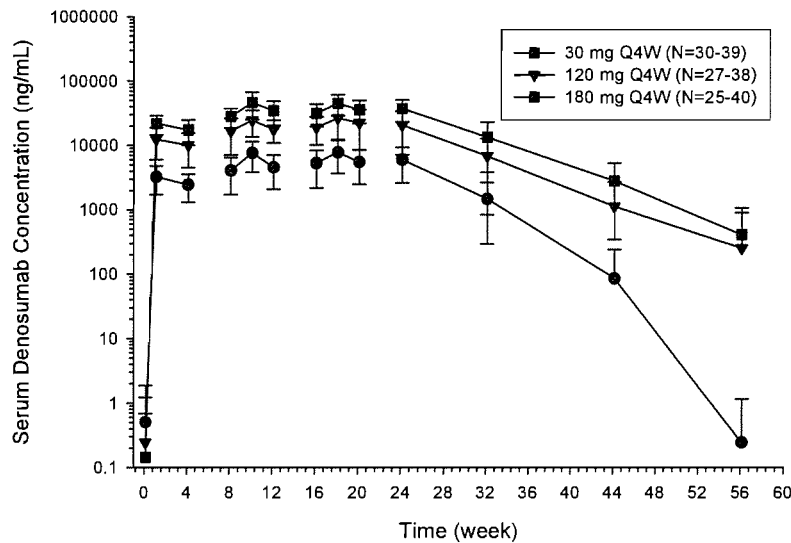


図 11-3 血清中デノスマブ濃度推移（30、120、及び 180 mg Q4W）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

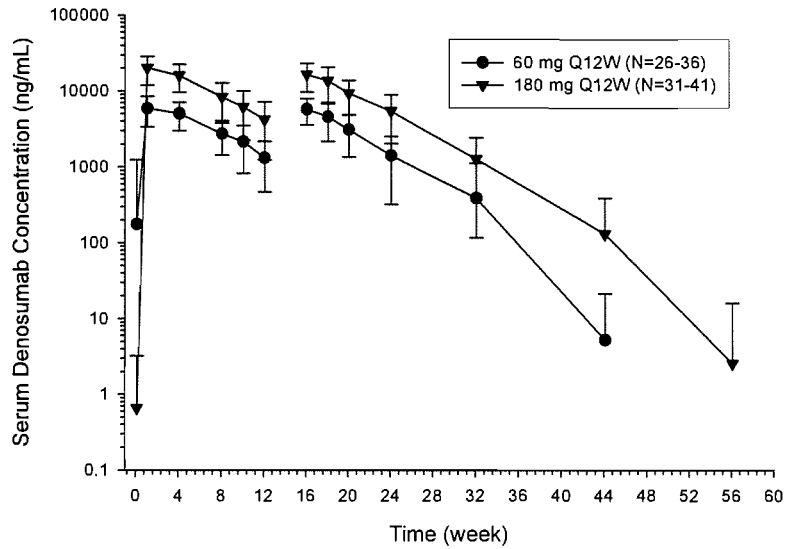


図 11-4 血清中デノスマブ濃度推移 (60 及び 180 mg Q12W)

表 11-7 薬物動態パラメータ (デノスマブ 30、120、及び 180 mg Q4W)

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

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

C_{max} = Maximum observed serum concentration

C_{4 week} = Serum concentration 4 weeks postdose

AUC_{0-1au} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval

t_{1/2, β} = Beta-phase half-life

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

AR₁ = Accumulation ratio = AUC_{0-1au} dose 3/AUC_{0-1au} dose 1

AR₂ = Accumulation ratio = AUC_{0-1au} dose 5/AUC_{0-1au} dose 1

Source: Table 10-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-8 薬物動態パラメータ (デノスマブ 60 及び 180 mg Q12W)

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

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

C_{max} = Maximum observed serum concentration

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

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

$t_{1/2, \beta}$ = Beta-phase half-life

Source: Table 10-2

11.2.5 安全性の結果

11.2.5.1 有害事象

11.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 11-9 に示す。

試験期間中にすべての投与群で多くの被験者に 1 件以上の有害事象が認められた (デノスマブ群: 200 名 [95%]、ビスフォスフォネート群: 41 名 [95%])。デノスマブ群の 32 名 (15%) 及びビスフォスフォネート群の 8 名 (19%) に死に至った有害事象が認められ、死亡例の多くは病勢の進行又は進行性乳癌に伴う合併症によるものであった。デノスマブ群 13 名 (6%) 及びビスフォスフォネート群の 2 名 (5%) に生命を脅かす有害事象が報告された。デノスマブ群の 82 名 (39%) 及びビスフォスフォネート群の 17 名 (40%) に重度の有害事象が報告された。重篤な有害事象の報告は、デノスマブ群及びビスフォスフォネート群で同程度であった (デノスマブ群: 75 名 [36%]、ビスフォスフォネート群: 15 名 [35%])。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-9 有害事象の要約

	IV Bisphosphonate (N = 43) n (%)	Denosumab					Total (N = 211) n (%)
		30 mg Q4W (N = 42) n (%)	120 mg Q4W (N = 41) n (%)	180 mg Q4W (N = 43) n (%)	60 mg Q12W (N = 42) n (%)	180 mg Q12W (N = 43) n (%)	
Subjects evaluable for safety	43 (100)	42 (100)	41 (100)	43 (100)	42 (100)	43 (100)	211 (100)
All Adverse Events	41 (95.3)	39 (92.9)	39 (95.1)	40 (93.0)	41 (97.6)	41 (95.3)	200 (94.8)
Severe Adverse Events	17 (39.5)	16 (38.1)	21 (51.2)	18 (41.9)	15 (35.7)	12 (27.9)	82 (38.9)
Life-threatening Adverse Events	2 (4.7)	3 (7.1)	0 (0.0)	3 (7.0)	3 (7.1)	4 (9.3)	13 (6.2)
Fatal Adverse Events	8 (18.6)	4 (9.5)	6 (14.6)	8 (18.6)	6 (14.3)	8 (18.6)	32 (15.2)
Serious Adverse Events	15 (34.9)	11 (26.2)	19 (46.3)	16 (37.2)	14 (33.3)	15 (34.9)	75 (35.5)
All Treatment-related Adverse Events	13 (30.2)	12 (28.6)	8 (19.5)	12 (27.9)	5 (11.9)	8 (18.6)	45 (21.3)
Related Severe Adverse Events	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related Life-threatening Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related Fatal Adverse Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related Serious Adverse Events ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Withdrawals due to Adverse Events	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (2.3)	5 (2.4)
Deaths on Study	8 (18.6)	4 (9.5)	6 (14.6)	8 (18.6)	6 (14.3)	8 (18.6)	32 (15.2)

^a The serious treatment-related adverse event in the 120-mg Q4W denosumab group was determined to be unrelated to treatment after the study database lock; the database was not unlocked to reflect this change in relationship to treatment (see database errata provided in Appendix 21). Adverse events are reported for the treatment and follow-up periods; however, during the follow-up period, only serious adverse events are reported. Source: Table 11-1

11.2.5.1.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象を表 11-10 に示す。

デノスマブ群で比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群全体、ビスフォスフォネート群の順）は、悪心 nausea (22%、23%)、嘔吐 vomiting (17%、19%)、下痢 diarrhea (17%、16%)、無力症 asthenia (16%、28%)、背部痛 back pain (14%、9%)、疲労 fatigue (13%、12%)、頭痛 headache (13%、19%)、骨痛 bone pain (12%、19%)、便秘 constipation (12%、16%)、関節痛 arthralgia (11%、30%)、貧血 anemia (11%、5%)、及び四肢痛 pain in extremity (10%、19%) であった。

デノスマブ群全体とビスフォスフォネート群で発現率に10%以上の差があった有害事象（デノスマブ群全体、ビスフォスフォネート群の順）は、無力症 asthenia (16%、28%)、関節痛 arthralgia (11%、30%)、発熱 pyrexia (9%、21%)、及び myalgia 筋痛 (4%、21%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-10 いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

PREFERRED TERM	IV Bisphosphonate (N = 43) n (%)	Denosumab					Total (N = 211) n (%)
		30 mg Q4W (N = 42) n (%)	120 mg Q4W (N = 41) n (%)	180 mg Q4W (N = 43) n (%)	60 mg Q12W (N = 42) n (%)	180 mg Q12W (N = 43) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events	41 (95.3)	39 (92.9)	39 (95.1)	40 (93.0)	41 (97.6)	41 (95.3)	200 (94.8)
NAUSEA	10 (23.3)	10 (23.8)	9 (22.0)	11 (25.6)	7 (16.7)	10 (23.3)	47 (22.3)
VOMITING	8 (18.6)	11 (26.2)	7 (17.1)	6 (14.0)	7 (16.7)	5 (11.6)	36 (17.1)
DIARRHOEA	7 (16.3)	9 (21.4)	9 (22.0)	6 (14.0)	5 (11.9)	6 (14.0)	35 (16.6)
ASTHENIA	12 (27.9)	9 (21.4)	9 (22.0)	5 (11.6)	6 (14.3)	5 (11.6)	34 (16.1)
BACK PAIN	4 (9.3)	7 (16.7)	9 (22.0)	5 (11.6)	4 (9.5)	5 (11.6)	30 (14.2)
FATIGUE	5 (11.6)	7 (16.7)	5 (12.2)	5 (11.6)	6 (14.3)	5 (11.6)	28 (13.3)
HEADACHE	8 (18.6)	4 (9.5)	6 (14.6)	6 (14.0)	8 (19.0)	4 (9.3)	28 (13.3)
BONE PAIN	8 (18.6)	3 (7.1)	8 (19.5)	6 (14.0)	5 (11.9)	4 (9.3)	26 (12.3)
CONSTIPATION	7 (16.3)	7 (16.7)	5 (12.2)	6 (14.0)	4 (9.5)	4 (9.3)	26 (12.3)
ARTHRALGIA	13 (30.2)	3 (7.1)	4 (9.8)	9 (20.9)	5 (11.9)	3 (7.0)	24 (11.4)
ANAEMIA	2 (4.7)	3 (7.1)	4 (9.8)	2 (4.7)	8 (19.0)	6 (14.0)	23 (10.9)
PAIN IN EXTREMITY	8 (18.6)	6 (14.3)	4 (9.8)	7 (16.3)	2 (4.8)	2 (4.7)	21 (10.0)
ANOREXIA	3 (7.0)	6 (14.3)	3 (7.3)	5 (11.6)	3 (7.1)	1 (2.3)	18 (8.5)
COUGH	7 (16.3)	5 (11.9)	6 (14.6)	2 (4.7)	3 (7.1)	2 (4.7)	18 (8.5)
PYREXIA	9 (20.9)	2 (4.8)	5 (12.2)	4 (9.3)	3 (7.1)	4 (9.3)	18 (8.5)
ABDOMINAL PAIN	4 (9.3)	3 (7.1)	1 (2.4)	5 (11.6)	2 (4.8)	3 (7.0)	14 (6.6)
ALOPECIA	3 (7.0)	3 (7.1)	2 (4.9)	3 (7.0)	3 (7.1)	3 (7.0)	14 (6.6)
OEDEMA PERIPHERAL	6 (14.0)	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (7.0)	2 (4.8)	6 (14.0)	14 (6.6)
DYSPNOEA	5 (11.6)	1 (2.4)	5 (12.2)	4 (9.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	12 (5.7)
HOT FLUSH	2 (4.7)	3 (7.1)	5 (12.2)	0 (0)	2 (4.8)	2 (4.7)	12 (5.7)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0 (0)	1 (2.4)	4 (9.8)	3 (7.0)	1 (2.4)	2 (4.7)	11 (5.2)
NASOPHARYNGITIS	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	5 (11.6)	11 (5.2)
PAIN	2 (4.7)	3 (7.1)	0 (0)	3 (7.0)	3 (7.1)	2 (4.7)	11 (5.2)
PARAESTHESIA	4 (9.3)	1 (2.4)	3 (7.3)	3 (7.0)	3 (7.1)	1 (2.3)	11 (5.2)
PLEURAL EFFUSION	3 (7.0)	0 (0)	4 (9.8)	1 (2.3)	4 (9.5)	2 (4.7)	11 (5.2)
MUCOSAL INFLAMMATION	2 (4.7)	3 (7.1)	0 (0)	1 (2.3)	4 (9.5)	2 (4.7)	10 (4.7)
NEUTROPENIA	3 (7.0)	1 (2.4)	0 (0)	3 (7.0)	3 (7.1)	3 (7.0)	10 (4.7)
RADIOTHERAPY TO BONE	3 (7.0)	2 (4.8)	3 (7.3)	2 (4.7)	2 (4.8)	1 (2.3)	10 (4.7)
INSOMNIA	2 (4.7)	0 (0)	3 (7.3)	1 (2.3)	5 (11.9)	0 (0)	9 (4.3)

Page 1 of 2

Adverse events are reported for the treatment and follow-up periods; however, during the follow-up period, only serious adverse events are reported.

MedDRA version 9.0.

Source: Table 14-6.4

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 11-10 いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

PREFERRED TERM	IV Bisphosphonate (N = 43) n (%)	Denosumab					Total (N = 211) n (%)
		30 mg Q4W (N = 42) n (%)	120 mg Q4W (N = 41) n (%)	180 mg Q4W (N = 43) n (%)	60 mg Q12W (N = 42) n (%)	180 mg Q12W (N = 43) n (%)	
MUSCLE SPASMS	1 (2.3)	2 (4.8)	2 (4.9)	3 (7.0)	1 (2.4)	1 (2.3)	9 (4.3)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	2 (4.7)	3 (7.1)	0 (0)	2 (4.7)	1 (2.4)	3 (7.0)	9 (4.3)
ABDOMINAL PAIN UPPER	3 (7.0)	3 (7.1)	0 (0)	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (2.3)	8 (3.8)
DEPRESSION	3 (7.0)	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	8 (3.8)
HYPERTENSION	3 (7.0)	2 (4.8)	0 (0)	2 (4.7)	3 (7.1)	1 (2.3)	8 (3.8)
LETHARGY	2 (4.7)	1 (2.4)	4 (9.8)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	8 (3.8)
MYALGIA	9 (20.9)	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.7)	8 (3.8)
SHOULDER PAIN	3 (7.0)	0 (0)	2 (4.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	3 (7.0)	8 (3.8)
DIZZINESS	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.9)	0 (0)	3 (7.1)	1 (2.3)	7 (3.3)
GASTRITIS	0 (0)	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	3 (7.1)	1 (2.3)	6 (2.8)
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	4 (9.3)	0 (0)	1 (2.3)	6 (2.8)
LYMPHOEDEMA	1 (2.3)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.3)	3 (7.1)	0 (0)	6 (2.8)
DRY MOUTH	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0)	3 (7.0)	0 (0)	1 (2.3)	5 (2.4)
FEBRILE NEUTROPENIA	1 (2.3)	0 (0)	2 (4.9)	0 (0)	3 (7.1)	0 (0)	5 (2.4)
INJECTION SITE PAIN	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	3 (7.0)	1 (2.4)	0 (0)	5 (2.4)
MUSCULAR WEAKNESS	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.3)	5 (2.4)
PATHOLOGICAL FRACTURE	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0)	3 (7.0)	0 (0)	1 (2.3)	5 (2.4)
INFLUENZA	3 (7.0)	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)	2 (4.8)	0 (0)	4 (1.9)
URINARY TRACT INFECTION	3 (7.0)	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.3)	0 (0)	1 (2.3)	4 (1.9)
DIABETES MELLITUS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.0)	3 (1.4)
HYPOCALCAEMIA	3 (7.0)	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	1 (2.3)	3 (1.4)
PALPITATIONS	1 (2.3)	0 (0)	3 (7.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.4)
RHINORRHOEA	3 (7.0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0)	3 (1.4)
DYSPNOEA EXERTIONAL	3 (7.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	1 (0.5)
NEURALGIA	3 (7.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 2 of 2

Adverse events are reported for the treatment and follow-up periods; however, during the follow-up period, only serious adverse events are reported.

MedDRA version 9.0.

Source: Table 14-6.4

11.2.5.1.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性のある有害事象（治験責任医師の判定による）が報告された被験者の割合は、デノスマブ群全体（21%）のほうがビスフォスフォネート群（30%）より低かった。デノスマブ群では、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定されたすべての有害事象の重症度は、軽度から中等度と報告された。ビスフォスフォネート群の2名に治験薬との関連性のある重度の有害事象が発現した。デノスマブ群全体で治験薬との関連性があると治験責任医師が判定した有害事象（デノスマブ群全体、ビスフォスフォネート群の順）のうち主なものは、頭痛 headache（2%、0%）、注射部位疼痛 injection site pain（2%、0%）、無力症 asthenia（1%、2%）、骨痛 bone pain（1%、5%）、疲労 fatigue（1%、0%）、関節痛 arthralgia（1%、7%）、殿部痛 buttock pain（1%、0%）、便秘 constipation（1%、0%）、発疹 rash（1%、2%）、及び嘔吐 vomiting（1%、5%）であった。ビスフォスフォネート群で治験薬との関連性があると治験責任医師が判定した有害事象（デノスマブ群全体、ビスフォスフォネート群の順）のうち主なものは、関節痛 arthralgia（1%、7%）、発熱 pyrexia（1%、7%）、骨痛 bone pain（1%、5%）、低カルシウム血症 hypocalcemia（1%、5%）、嘔吐 vomiting（1%、5%）、及

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

び悪寒 chills (0%、5%) であった。

11.2.5.1.4 血清カルシウム値

血清カルシウム値変化の全体のプロファイルは、デノスマブ群とビスフォスフォネート群とで類似しており、デノスマブ群で14%、ビスフォスフォネート群で9%にグレード1の（アルブミン補正）低カルシウム血症が報告され、デノスマブ群及びビスフォスフォネート群のそれぞれ7%にグレード2の低カルシウム血症が報告された。デノスマブ 180 mg Q4W 群の1名 (<1%) にグレード3の低カルシウム血症が報告された。

11.2.5.1.5 抗デノスマブ抗体の発現率

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

11.3 結論

本試験の結果から、デノスマブのすべての投与群で uNTX/Cr をビスフォスフォネート群と同程度まで速やかに低下させ、その作用が持続していたことから、デノスマブは生物学的活性を有することが示された。また、デノスマブ群とビスフォスフォネート群で、初回 SRE 発現までの期間は同程度であったことから、デノスマブは重要な臨床作用も有することが示された。デノスマブはすべての用量で良好な忍容性を示し、カルシウム値変化の全体のプロファイルはビスフォスフォネート群と類似していた。デノスマブの血清曝露量は、デノスマブ Q4W 及び Q12W 群のいずれにおいても、ほぼ用量と比例して増加し、時間に依存しない薬物動態を示した。β 相の半減期の値もデノスマブのすべての用量で同程度であり、以前実施したデノスマブの臨床試験で認められた値と類似していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

12. 試験 20040114 (患者における PD 及び PK/PD 試験 [海外第 II 相])

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

12.1 試験方法の概要

12.1.1 治験責任医師名

■■■■■■■■■■, 他 25 名

12.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■, 他 25 医療機関 (米国、カナダ、ヨーロッパ、メキシコ)

12.1.3 試験期間

2004 年 12 月 ■■ 日 (最初の被験者の組み入れ) ~ 2008 年 1 月 ■■ 日 (治療期後の追跡調査期間における最後の被験者の死亡日)

延長投与期 (追跡調査を含む) は継続中 (20■■年■■月■■日現在)。

12.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

12.1.5 目的

12.1.5.1 主目的

- 骨転移を有する進行がん患者 (多発性骨髄腫及び骨疾患を含む) のうち、試験前のビスフォスフォネート静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている患者を対象に、uNTX/Cr を 50 nM/mM 未満に低下させることを指標として、デノスマブの有効性を評価する。

12.1.5.2 副次目的

- デノスマブ 180 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与したときの安全性プロファイルを、ビスフォスフォネートを Q4W で静脈内投与した場合と比較する。

12.1.5.3 探索的目的

- 尿、血清、及び血漿の生化学的分析に基づいて有用なバイオマーカーを検討する。
延長投与期での目的は、探索的であり、骨転移を有する進行がん患者 (多発性骨髄腫及び骨疾患を含む) を対象としたデノスマブ長期投与時の安全性の評価、uNTX/Cr の 50 nM/mM 未満への低下を指標とした有効性の評価、並びに延長投与期中の uNTX/Cr のベースラインからの変化の検討を行う。

2.7.6 個々の試験のまとめ

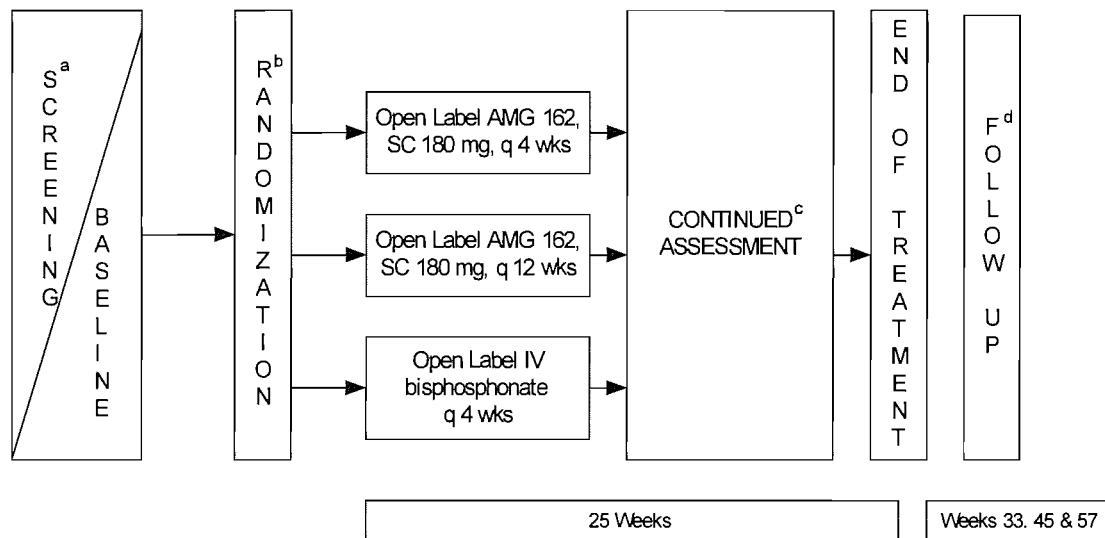
デノスマブ

12.1.6 試験方法

本試験は、骨転移を有する進行がん患者（多発性骨髄腫及び骨疾患を含む）のうち、試験前のビスフォスフォネート静脈内投与においても、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えている患者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、反復投与、並行群間比較試験である。本試験は、治療期と任意の延長投与期から構成され、治療期では、被験者をデノスマブ 180 mg Q4W、デノスマブ 180 mg Q12W、又はビスフォスフォネート Q4W を 25 週間投与する群のいずれかに無作為 (1:1:1) に割り付けた。無作為割付では、癌種（乳癌、前立腺癌、固形癌 [肺癌を除く] / 多発性骨髄腫）及びスクリーニング検査時の uNTX (50~100 nM/mM 又は >100 nM/mM) を層別化因子として、均等に割り付けた。延長投与期に参加しなかった被験者については、25 週間の投与完了後、32 週間の追跡調査を実施した。

治療期 25 週間の投与を完了し、延長投与期に参加した被験者は、治療期の無作為割付に基づき次の 2 つのデノスマブ群のいずれかに割り付けられた。すなわち、治療期にデノスマブ 180 mg Q4W 群又はビスフォスフォネート静脈内投与群の被験者は、延長投与期にはデノスマブ 180 mg Q4W 群に割り付けられ、治療期にデノスマブ 180 mg Q12W 群の被験者は、延長投与期もデノスマブ 180 mg Q12W の投与が継続された。治験薬は最長 105 週間（2 年間）投与し、投与完了後に 32 週間の追跡調査を行った。

試験デザインを 図 12-1、図 12-2 に示す。



^a All screening procedures were completed within 4 weeks before randomization, with the following exceptions: the screening hematology and chemistry was completed within 2 weeks before randomization, negative pregnancy test (if applicable) was required within 7 days before randomization, electrocardiograph within 7 days before randomization, and screening uNTX within 4 weeks before study day 1.

^b Day 1 (first dose of investigational product) was planned for within 5 days of randomization.

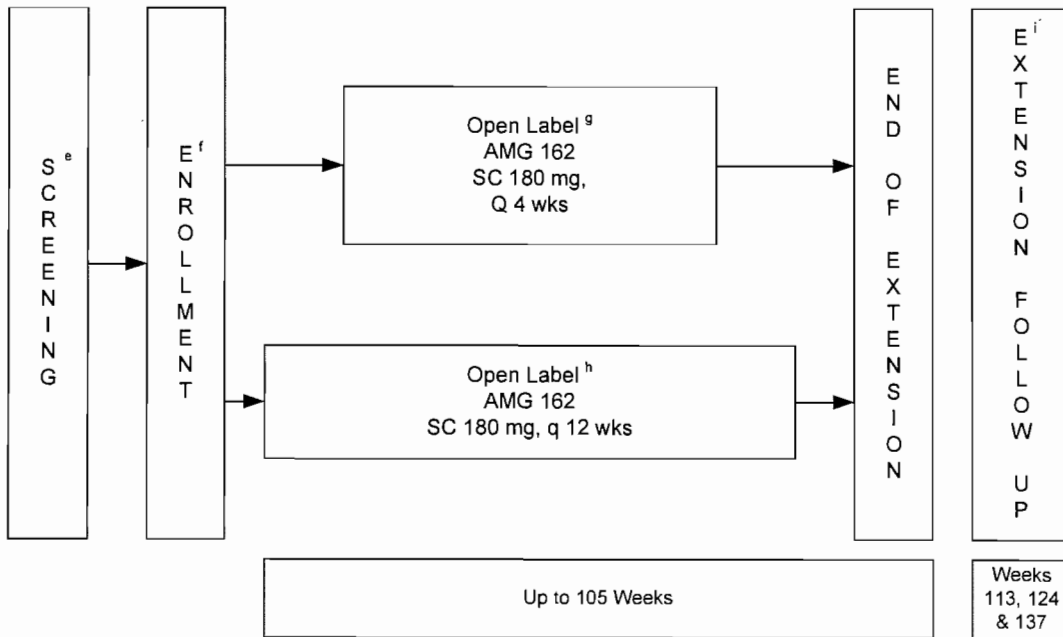
^c Refer to Table 12-1 for clarification

^d Follow up for bone turnover markers, pharmacokinetics, antibody and safety. Subjects completing through week 25/ End of Treatment were eligible to participate in the extension phase of the study.

図 12-1 試験デザイン（治療期）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



- ^e All extension screening procedures were completed within 4 weeks of enrollment into the extension phase. An oral/dental exam, which was not a requirement at the Treatment Phase week 25 end-of-treatment visit, was performed for all subjects.
- ^f Enrollment in the extension was registered in the Interactive Voice Response System (IVRS).
- ^g Subjects randomized to either IV bisphosphonates or denosumab 180 mg Q4W during the treatment phase were eligible to receive a fixed dose of denosumab 180 mg Q4W during the extension phase.
- ^h Subjects randomized to denosumab 180 mg Q12W during the treatment phase were eligible to continue to receive a fixed dose of denosumab 180 mg Q12W during the extension phase.
- ⁱ Post-extension follow up for safety labs and serious adverse event collection.

図 12-2 試験デザイン（延長投与期）

治療期及び延長投与期のいずれにおいても、治験実施計画書に規定した時点で、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、SRE、併用薬、及び骨代謝マーカーを評価した。デノスマブ濃度、抗デノスマブ抗体、及び探索的バイオマーカーの評価のために血清サンプルも採取した。被験者の安全性については、治療期中に加え、延長投与期も継続してモニターした。

治療期の評価スケジュールを表 12-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-1 評価スケジュール（治療期）

Treatment Procedures	Screening/ Baseline (-4 to 0 weeks)		Treatment Period (±3 days from visit day)										EOT ¹⁰	Post-treatment follow up
	visit -2	visit -1	wk 1	wk 2	wk 5	wk 9	Wk 10-12 ¹⁵	wk 13	wk 17	Wk 18-20 ¹⁵	wk 21	wk 25		
			Day 1	Day 8	Day 29	Day 57	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169	wk ¹³ 33, 45 & 57			
Medical and medication history		x												
Physical exam (including ECOG) ³		x ¹⁶	x ⁸		x	x		x	x		x	x		
Vital signs (TPR, B/P), weight ⁴		x	x		x	x		x	x		x	x		
Height		x										x		
Electrocardiograph		x ²						x				x		
Radiographic evaluation of spine ³		x						x				x		
Chest X-ray		x												
Hematology ^{3,4}		x	x		x	x		x	x		x	x		
Serum chemistry ^{3,4}		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
uNTX and uCr (urine collection) ^{3,5}	x ¹		x	x	x	x		x	x		x	x	x	
Bone turnover markers ^{3,6}			x	x	x	x		x	x		x	x	x	
Denosumab antibody assay ³			x		x			x				x	x	
Serum denosumab level ³			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum M protein, Multiple Myeloma patients ONLY			x		x	x		x				x	x ¹⁴	
Inv. Product Q12 WK COHORT ONLY			x						x					
Inv. Product/IV bisphos. Q4 WK COHORTS ONLY			x		x	x		x	x		x			
Concomitant medications ³			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Adverse event collection ³			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ¹²	
Samples for Biomarker Development (plasma, serum, urine) ^{3,9}			x		x			x				x		

- TPR = temperature, pulse, respiratory rate; B/P = blood pressure; uCr = urine creatinine; ET = early termination
- ¹ One screening uNTX value of more than 50 nM/mM was obtained within 4 weeks before study day 1. This screening uNTX was in addition to the day 1 uNTX. This screening assay was conducted before completing the remainder of the screening evaluations.
- ² Baseline electrocardiograph was required before the first dose of investigational product and could have been completed up to 7 days before study day 1.
- ³ On days when investigational product was administered, all procedures were completed before dose administration.
- ⁴ Samples were collected and shipped to the central laboratory for analysis (hematology = red blood cells, hemoglobin, hematocrit, white blood cells with differential, and platelets) (serum chemistry = calcium, phosphorus, magnesium, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, glucose, AST, ALT, total bilirubin, creatinine, albumin, total protein, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen). A screening pregnancy test was required within 7 days before randomization for all subjects of child-bearing potential.
- ⁵ Urine NTx had to be collected in the morning (after the first morning void, before noon) before investigational product administration at each visit. Time of sample collections were documented.
- ⁶ The additional serum bone turnover markers, sCTX, PINP, BSAP, TRAP 5b, and osteocalcin, were collected before administration of investigational product.
- ⁷ Denosumab was administered by SC injection; Bisphosphonate was administered by IV infusion per product information sheet.
- ⁸ Physical exam, including ECOG assessment, did not need to be repeated on study day 1 if the screening physical exam was performed within 1 week before study day 1.
- ⁹ Plasma, serum, and urine samples for biomarker development were processed and sent to the central lab. The central lab was responsible for forwarding the samples to another Amgen-designated central lab where the samples were coded to prevent the exposure of the subject's information and identity and stored for up to 5 years. This coding process allows Amgen to have the samples destroyed at the subject's request. The subject will continue to retain the right to have the sample material destroyed at any time by contacting the Principal Investigator.
- ¹⁰ All noted procedures/assessments were obtained if subject terminated study prior to week 25.
- ¹¹ Post-treatment follow up visit had to be conducted at least 12 weeks after the last dose of investigational product.
- ¹² Serious adverse events only.
- ¹³ Week 33 and 45 visits were conducted ±14 days from planned visit date. Week 57 visit was conducted up to 14 days prior to planned week 57 visit.
- ¹⁴ Serum for serum M protein analysis by serum electrophoresis at week 33 follow-up visit only.
- ¹⁵ Subjects had blood drawn 1 time during this 3-week period.
- ¹⁶ Screening physical exam included a dental/oral exam.

治療期 25 週間の投与期間における全被験者から収集したデータ、及び 105 週間の延長投与期に参加しなかった被験者について、投与完了後の 32 週間の追跡調査期間に収集したデータをもとに解析した。

12.1.7 被験者数

計画時: 135 名

組み入れ時: 111 名 (デノスマブ群 74 名、ビスフォスフォネート静脈内投与群 [ビスフォスフォネート群] 37 名)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

12.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢 18 歳以上
- 組織学的に固形癌（肺癌を除く）又は多発性骨髄腫が確認されていること
- 放射線検査（MRI、骨スキャン、CT、X 線検査など）で少なくとも 1 個所の骨病変が認められること
- 骨転移巣の治療のためにビスフォスフォネートを 8 週間以上静脈内投与されていること
- 治験薬投与前の 4 週間以内の測定で、uNTX/Cr が 50 nM/mM を超えていること
- ECOG の performance status スコアが 0、1、又は 2 であること
- 臓器機能が十分であること
- 治験薬の初回投与前後 4 週間以内に、抗腫瘍療法の変更が予定されていないこと

12.1.9 治験薬、用量及び投与方法

12.1.9.1 被験薬

デノスマブは、180 mg Q4W 又は 180 mg Q12W で皮下投与した。デノスマブは、pH 〇の 〇mM 〇% 〇を含む処方緩衝液を用いて 〇mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。

12.1.9.2 対照薬

非盲検実薬対照薬として、市販のビスフォスフォネート静脈内投与製剤（パミドロン酸、ゾレドロン酸など）を用いた。投与方法は添付文書に従った。

12.1.10 投与期間

治療期では最長 25 週間、延長投与期では最長 105 週間

12.1.11 評価項目

12.1.11.1 有効性

12.1.11.1.1 主要評価項目

- 第 13 週時点での uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に到達した被験者の割合

12.1.11.1.2 副次評価項目

- 試験期間中に uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に到達した被験者の割合
- uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間
- 第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率
- uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を維持した期間
- 第 25 週時点での血清 CTX1 のベースラインからの変化率
- SRE が発現した被験者の割合及び試験期間中の初回 SRE 発現までの期間

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

SRE は、病的骨折（椎体及び非椎体）、脊髄圧迫、骨に対する外科的処置、又は骨への放射線治療（放射性同位体の使用を含む）と定義した。

- ・ 高カルシウム血症の発現率

12.1.11.1.3 探索的評価項目

- ・ 尿、血清、血漿の生化学的分析による有用なバイオマーカーの検討
- ・ 第 25 週時点での PINP、TRAP 5b、BSAP、及びオステオカルシンのベースラインからの変化率

12.1.11.2 安全性

- ・ 治療期間中の有害事象の発現率
- ・ アルブミン補正カルシウム値、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）、血液検査、尿検査、及び免疫学的検査パラメータを含む臨床検査値のベースラインからの変化量
- ・ 抗デノスマブ抗体の発現率

12.1.11.3 薬物動態

- ・ デノスマブの AUC、 C_{max} 、及び AR
- ・ デノスマブの薬物動態パラメータと被験者の体重の関連

12.1.12 統計手法

12.1.12.1 有効性

SRE 及び高カルシウム血症を除く有効性の評価項目の解析は、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、uNTX/Cr のベースライン測定値があり、ベースライン後に少なくとも 1 回の測定が行われている、すべての被験者（治療期の主要有効性解析対象集団）を対象として実施した。試験期間中の SRE 及び高カルシウム血症は、治療期の安全性解析対象集団を用いて評価した。各投与群並びにデノスマブ Q4W 及び Q12W 群全体について、主要評価項目（第 13 週時点で uNTX/Cr < 50 nM/mM であった被験者の割合）及びその 95% CI を算出した。ビスフォスフォネート群と両デノスマブ群全体との差を、癌種及びスクリーニング検査時の uNTX 値で層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて検定した。その差が有意水準 0.05 で統計的に有意であった場合、Hochberg のステップアップ手順を使用してビスフォスフォネート群と各デノスマブ群間の差を別々に検定した。これらの主要評価項目の解析は、重大な適格性基準違反がなく、治験薬を 1 回以上投与した全被験者からなる治験実施計画書に合致した解析対象集団に対しても実施した。

副次評価項目については、第 25 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合を、有効性の主要評価項目（第 13 週時点）と同様の手順で解析した。イベント発現までの期間を、Kaplan-Meier 法により評価し、投与群間の差を Cox 回帰法により検定した。共分散

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

分析を用いて uNTX/Cr 及び血清 CTX1 の変化率を投与群間で比較し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて SRE 発現被験者の割合を投与群間で比較した。他の評価項目では、連続変数は、n (欠測値でないオブザーベーション数)、平均値、SD、中央値、25 及び 75 パーセンタイル値、最小値、及び最大値などの記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いて要約した。

12.1.12.2 安全性

安全性評価項目の解析は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与した、治療期のすべての被験者 (治療期の安全性解析対象集団) を対象として実施した。各有害事象の発現率を、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、並びに治験薬との関連性別に表に示した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

12.1.12.3 薬物動態

デノスマブの血清中濃度-時間データは、ノンコンパートメント法により解析した。解析には実際の採血時間を使用した。要約統計量の算出では、定量下限未満のデノスマブの血清中濃度を 0 として扱った。

12.2 結果の要約

12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 12-2 に示す。

治療期では、111 名の被験者を無作為に割り付け、108 名 (97%) に治験薬を少なくとも 1 回投与した (デノスマブ Q12W 群 35 名、デノスマブ Q4W 群 38 名、ビスフォスフォネート群 35 名)。25 週間の投与期間を完了した被験者の割合は、デノスマブ群 72%、ビスフォスフォネート群 68%であった。また、治療期後の追跡調査期間を完了した被験者の割合は、デノスマブ群及びビスフォスフォネート群でそれぞれ 20%及び 27%、延長投与期に参加した被験者の割合は、それぞれ 20%及び 11%であった。25 週間の投与期間及び追跡調査期間の両期間で最も多く認められた試験中止理由は死亡であった (25 週間の投与期間ではデノスマブ群で 15%、ビスフォスフォネート群で 19%、追跡調査期間ではそれぞれ 14%及び 16%)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-2 被験者の内訳

	IV Bisphosphonate n (%)	Denosumab		Total n (%)	All Subjects n (%)
		180 mg Q12W n (%)	180 mg Q4W n (%)		
Subjects Randomized	37 (100)	36 (100)	38 (100)	74 (100)	111 (100)
Investigational Product Accounting					
Never received IP	2 (5.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.7)
Received IP	35 (94.6)	35 (97.2)	38 (100)	73 (98.6)	108 (97.3)
Completed IP	25 (67.6)	30 (83.3)	29 (76.3)	59 (79.7)	84 (75.7)
Discontinued IP	10 (27.0)	5 (13.9)	9 (23.7)	14 (18.9)	24 (21.6)
Study Completion Accounting					
Completed 25 weeks of study	25 (67.6)	25 (69.4)	28 (73.7)	53 (71.6)	78 (70.3)
Completed treatment phase follow-up	10 (27.0)	5 (13.9)	10 (26.3)	15 (20.3)	25 (22.5)
Discontinued in treatment phase follow-up	11 (29.7)	13 (36.1)	10 (26.3)	23 (31.1)	34 (30.6)
Entered the extension phase	4 (10.8)	7 (19.4)	8 (21.1)	15 (20.3)	19 (17.1)
Discontinued prior to week 25	12 (32.4)	11 (30.6)	10 (26.3)	21 (28.4)	33 (29.7)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects randomized.

Completing investigational product means completing investigational product at week 21 for those who were randomized to IV Bisphosphonate group or to denosumab 180 mg Q4W group, or at week 13 for those who were randomized to denosumab 180 mg Q12W group.

Completing 25 weeks of study means attending week 25 visit and/or follow-up visits.

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

Source: Table 8-1

12.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 12-3 に、疾患のベースライン特性を表 12-4 に示す。

無作為割付された被験者は、女性 56 名 (50%)、男性 55 名 (50%) であり、主な人種は白人 (57%) とヒスパニック/ラテンアメリカ人 (40%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-3 人口統計学的データ

	IV Bisphosphonate (N = 37)	Denosumab		Total (N = 74)	All Subjects (N = 111)
		180 mg Q12W (N = 36)	180 mg Q4W (N = 38)		
Sex - n(%)					
Female	18 (49)	19 (53)	19 (50)	38 (51)	56 (50)
Male	19 (51)	17 (47)	19 (50)	36 (49)	55 (50)
Race - n(%)					
White or Caucasian	22 (59)	19 (53)	22 (58)	41 (55)	63 (57)
Black or African American	0 (0.0)	1 (3)	0 (0.0)	1 (1)	1 (1)
Hispanic or Latino	13 (35)	15 (42)	16 (42)	31 (42)	44 (40)
Asian	1 (3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1)
Native Hawaiian or other pacific islander	1 (3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1)
Other	0 (0.0)	1 (3)	0 (0.0)	1 (1)	1 (1)
Age - years					
n	37	36	38	74	111
Mean	61.6	65.3	60.6	62.9	62.5
SD	11.7	12.7	10.7	11.9	11.8
SE	1.9	2.1	1.7	1.4	1.1
Median	61.0	65.5	62.0	62.5	62.0
Q1, Q3	54.0, 71.0	55.0, 78.0	53.0, 68.0	55.0, 72.0	54.0, 72.0
Min, Max	39, 88	43, 86	36, 77	36, 86	36, 88
Height - cm					
n	36	34	37	71	107
Mean	166.1	164.1	165.4	164.8	165.2
SD	9.3	7.5	10.3	9.0	9.1
SE	1.5	1.3	1.7	1.1	0.9
Median	165.5	165.0	165.0	165.0	165.0
Q1, Q3	160.5, 175.0	156.2, 170.0	159.0, 171.0	158.0, 170.2	158.7, 172.0
Min, Max	148, 181	150, 178	143, 197	143, 197	143, 197
Weight - kg					
n	37	34	38	72	109
Mean	68.3	69.3	68.7	69.0	68.7
SD	13.5	11.4	12.3	11.8	12.4
SE	2.2	2.0	2.0	1.4	1.2
Median	66.0	68.5	69.0	69.0	68.0
Q1, Q3	60.0, 76.6	62.0, 76.0	59.0, 77.7	59.3, 76.9	60.0, 76.6
Min, Max	35, 98	47, 98	47, 103	47, 103	35, 103

Page 1 of 1

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

Source: Table 8-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-4 疾患のベースライン特性

	IV Bisphosphonate (N = 37)	Denosumab		Total (N = 74)	All Subjects (N = 111)
		180 mg Q12W (N = 36)	180 mg Q4W (N = 38)		
Cancer Type - n(%)					
Breast Cancer	16 (43.2)	14 (38.9)	16 (42.1)	30 (40.5)	46 (41.4)
Prostate Cancer	17 (45.9)	16 (44.4)	17 (44.7)	33 (44.6)	50 (45.0)
Multiple Myeloma	3 (8.1)	4 (11.1)	2 (5.3)	6 (8.1)	9 (8.1)
Other Solid Tumor	1 (2.7)	2 (5.6)	3 (7.9)	5 (6.8)	6 (5.4)
ECOG Performance Status - n(%)					
0	9 (24.3)	6 (16.7)	9 (23.7)	15 (20.3)	24 (21.6)
1	23 (62.2)	18 (50.0)	18 (47.4)	36 (48.6)	59 (53.2)
2	5 (13.5)	10 (27.8)	11 (28.9)	21 (28.4)	26 (23.4)
Missing	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.8)
Bone Metastasis - n(%)					
≤2 bone metastases	3 (8.1)	3 (8.3)	2 (5.3)	5 (6.8)	8 (7.2)
>2 bone metastases	34 (91.9)	32 (88.9)	36 (94.7)	68 (91.9)	102 (91.9)
Missing	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
Prior SREs (y/n) - n(%)					
No	21 (56.8)	13 (36.1)	14 (36.8)	27 (36.5)	48 (43.2)
Yes	16 (43.2)	23 (63.9)	24 (63.2)	47 (63.5)	63 (56.8)
Time Since Diagnosis of Bone Metastases (years)					
n	37	35	38	73	110
Mean	1.4	1.8	1.3	1.5	1.5
SD	1.9	3.5	1.5	2.6	2.4
Median	0.9	0.6	0.7	0.6	0.7
Q1, Q3	0.2, 1.7	0.3, 1.6	0.4, 1.5	0.4, 1.6	0.3, 1.6
Min, Max	0.0, 8.6	0.0, 19.8	0.1, 6.1	0.0, 19.8	0.0, 19.8
Months on Bisphosphonate Therapy					
n	37	35	38	73	110
Mean	17.53	12.69	13.15	12.93	14.48
SD	26.94	13.40	18.04	15.87	20.27
Median	6.50	8.00	7.05	7.40	7.30
Q1, Q3	3.10, 14.30	3.50, 17.50	3.30, 11.50	3.40, 14.00	3.30, 14.30
Min, Max	1.6, 106.3	2.0, 61.3	1.8, 72.7	1.8, 72.7	1.6, 106.3

Page 1 of 1

Some subjects received intermittent therapy or interruptions in BP therapy.

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

Source: Table 8-4

12.2.3 有効性の結果

合計 104 名の被験者を治療期の主要有効性解析対象集団とした。

12.2.3.1 主要評価項目

第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合を表 12-5 に示す。

第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合は、デノスマブ群全体で 71%、ビスフォスフォネート群で 29%と、デノスマブ群のほうが有意に大きかった ($p < 0.001$ 、オッズ比は 7.59 [95%CI: 2.81, 20.48])。デノスマブの用法別の比較でも、デノスマブ群 (Q12W 群 64%、Q4W 群 78%) のほうがビスフォスフォネート群 (29%) よりも有意に大きかった (オッズ比は、それぞれ 5.33 [95%CI: 1.74, 16.36; $p = 0.002$] 及び 12.28 [95%CI: 3.35, 45.03; $p < 0.001$])。癌種、スクリーニング検査時の uNTX/Cr、並びに SRE 既往別の部分集団解析においても、一貫した結果であった。治験実施計画書に適合した解析対象集団での結果も主要な解析結果と一致しており、結果の頑健性が確認された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-5 第 13 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合

	IV Bisphosphonate (N = 35)	Denosumab		
		180 mg Q12W (N = 33)	180 mg Q4W (N = 36)	Total (N = 69)
All Subjects	10/35 (28.6)	21/33 (63.6)	28/36 (77.8)	49/69 (71.0)
95% CI of %	14.6, 46.3	45.1, 79.6	60.8, 89.9	58.8, 81.3
Screening uNTx was 50 - 100 nM BCE/mM Creatinine	7/17 (41.2)	11/17 (64.7)	15/17 (88.2)	26/34 (76.5)
95% CI of %	18.4, 67.1	38.3, 85.8	63.6, 98.5	58.8, 89.3
Screening uNTx > 100 nM BCE/mM Creatinine	3/18 (16.7)	10/16 (62.5)	13/19 (68.4)	23/35 (65.7)
95% CI of %	3.6, 41.4	35.4, 84.8	43.4, 87.4	47.8, 80.9
Total Breast Cancer Subjects	5/15 (33.3)	9/13 (69.2)	13/16 (81.3)	22/29 (75.9)
95% CI of %	11.8, 61.6	38.6, 90.9	54.4, 96.0	56.5, 89.7
Breast Cancer with Screening uNTx 50 - 100 nM BCE/mM Creatinine	2/7 (28.6)	5/8 (62.5)	7/8 (87.5)	12/16 (75.0)
95% CI of %	3.7, 71.0	24.5, 91.5	47.3, 99.7	47.6, 92.7
Breast Cancer with Screening uNTx > 100 nM BCE/mM Creatinine	3/8 (37.5)	4/5 (80.0)	6/8 (75.0)	10/13 (76.9)
95% CI of %	8.5, 75.5	28.4, 99.5	34.9, 96.8	46.2, 95.0
Total Prostate Cancer Subjects	3/16 (18.8)	11/16 (68.8)	11/16 (68.8)	22/32 (68.8)
95% CI of %	4.0, 45.6	41.3, 89.0	41.3, 89.0	50.0, 83.9
Prostate Cancer with Screening uNTx 50 - 100 nM BCE/mM Creatinine	3/6 (50.0)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	10/12 (83.3)
95% CI of %	11.8, 88.2	35.9, 99.6	35.9, 99.6	51.6, 97.9
Prostate Cancer with Screening uNTx > 100 nM BCE/mM Creatinine	0/10 (0.0)	6/10 (60.0)	6/10 (60.0)	12/20 (60.0)
95% CI of %	-, 30.8	26.2, 87.8	26.2, 87.8	36.1, 80.9
Total Other solid tumor [except lung]/multiple myeloma Subjects	2/4 (50.0)	1/4 (25.0)	4/4 (100.0)	5/8 (62.5)
95% CI of %	6.8, 93.2	0.6, 80.6	39.8, 100.0	24.5, 91.5
Total Other solid tumor [except lung]/multiple myeloma Subjects with Screening uNTx 50 - 100 nM BCE/mM Cre	2/4 (50.0)	1/3 (33.3)	3/3 (100.0)	4/6 (66.7)
95% CI of %	6.8, 93.2	0.8, 90.6	29.2, 100.0	22.3, 95.7
Total Other solid tumor [except lung]/multiple myeloma Subjects with Screening uNTx > 100 nM BCE/mM Crea	0/0	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	1/2 (50.0)
95% CI of %	-	-, 97.5	2.5, 100.0	1.3, 98.7

Page 1 of 1

Confidence interval is computed using the exact method.

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

Source: Table 9-1

12.2.3.2 副次評価項目

12.2.3.2.1 試験期間中に uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に到達した被験者の割合

試験期間中の uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に到達した被験者の割合を表 12-6 に示す。

第 5 週から第 25 週時の測定で、uNTX/Cr が少なくとも 1 回 50 nM/mM 未満となった被験者の割合は、デノスマブ群全体では 97%、ビスフォスフォネート群では 71% であり、デノスマブ群のほうが有意に大きかった ($p < 0.001$ 、オッズ比は 12.66 [95%CI: 2.45, 65.44])。デノスマブの用法別でも、デノスマブ Q12W 群及び Q4W 群のほうがビスフォスフォネート群よ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

りも有意に大きかった（それぞれ $p=0.007$ 及び $p=0.004$ ）。癌種別及びスクリーニング検査時の uNTX/Cr 別の部分集団解析の結果は、デノスマブ群全体の結果とほぼ一致していた。第 25 週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満であった被験者の割合は、デノスマブ群全体で 64%、ビスフォスフォネート群で 37%と、デノスマブ群のほうが有意に大きく（ $p=0.010$ ）、各デノスマブ群別でも同様の結果が認められ、第 13 週時点及び全投与期間の解析結果とも一致していた。第 25 週時点での部分集団解析の結果も、第 13 週時点の結果とほぼ一致していた。

表 12-6 uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に到達した被験者の割合

	IV Bisphosphonate (N = 35) n (%)	Denosumab		Total (N = 69) n (%)
		180 mg Q12W (N = 33) n (%)	180 mg Q4W (N = 36) n (%)	
By Week 25	25 (71.4)	32 (97.0)	35 (97.2)	67 (97.1)
At Week 2				
<50	12 (34.3)	30 (90.9)	31 (86.1)	61 (88.4)
missing	5 (14.3)	2 (6.1)	1 (2.8)	3 (4.3)
At Week 5				
<50	8 (22.9)	31 (93.9)	31 (86.1)	62 (89.9)
missing	1 (2.9)	1 (3.0)	3 (8.3)	4 (5.8)
At Week 9				
<50	14 (40.0)	25 (75.8)	31 (86.1)	56 (81.2)
missing	2 (5.7)	4 (12.1)	4 (11.1)	8 (11.6)
At Week 13				
<50	10 (28.6)	21 (63.6)	28 (77.8)	49 (71.0)
missing	5 (14.3)	5 (15.2)	6 (16.7)	11 (15.9)
At Week 17				
<50	14 (40.0)	21 (63.6)	27 (75.0)	48 (69.6)
missing	7 (20.0)	10 (30.3)	7 (19.4)	17 (24.6)
At Week 21				
<50	14 (40.0)	27 (81.8)	26 (72.2)	53 (76.8)
missing	12 (34.3)	6 (18.2)	8 (22.2)	14 (20.3)
At Week 25				
<50	13 (37.1)	21 (63.6)	23 (63.9)	44 (63.8)
missing	12 (34.3)	8 (24.2)	10 (27.8)	18 (26.1)

Page 1 of 1

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

Source: Table 14-4.2.12

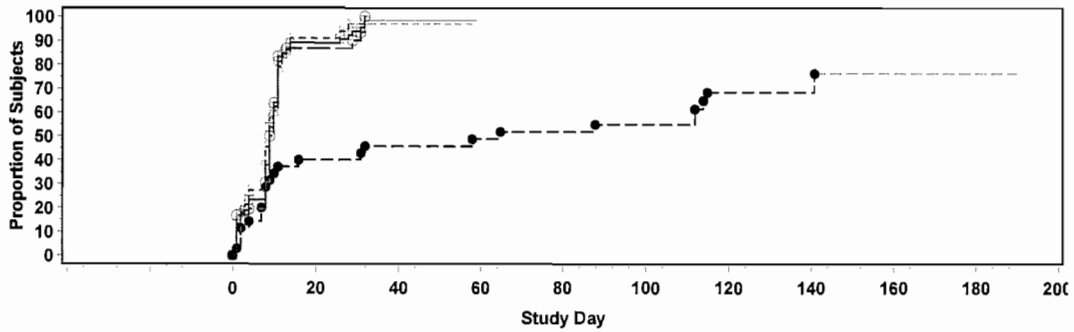
12.2.3.2.2 uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間

uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間の Kaplan-Meier plot を 図 12-3 に示す。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Subjects at risk:

IV Bisphosphonate	35	21	18	17	16	14	9	9	6	1
180 mg Q12W	33	3	1	0	0	0	0	0	0	0
180 mg Q4W	36	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Denosumab	69	7	1	0	0	0	0	0	0	0

●●●● IV Bisphosphonate - - - - 180 mg Q12W
 ○○○○ 180 mg Q4W = = = = Total Denosumab

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

図 12-3 uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満に低下するまでの期間の Kaplan-Meier Plot

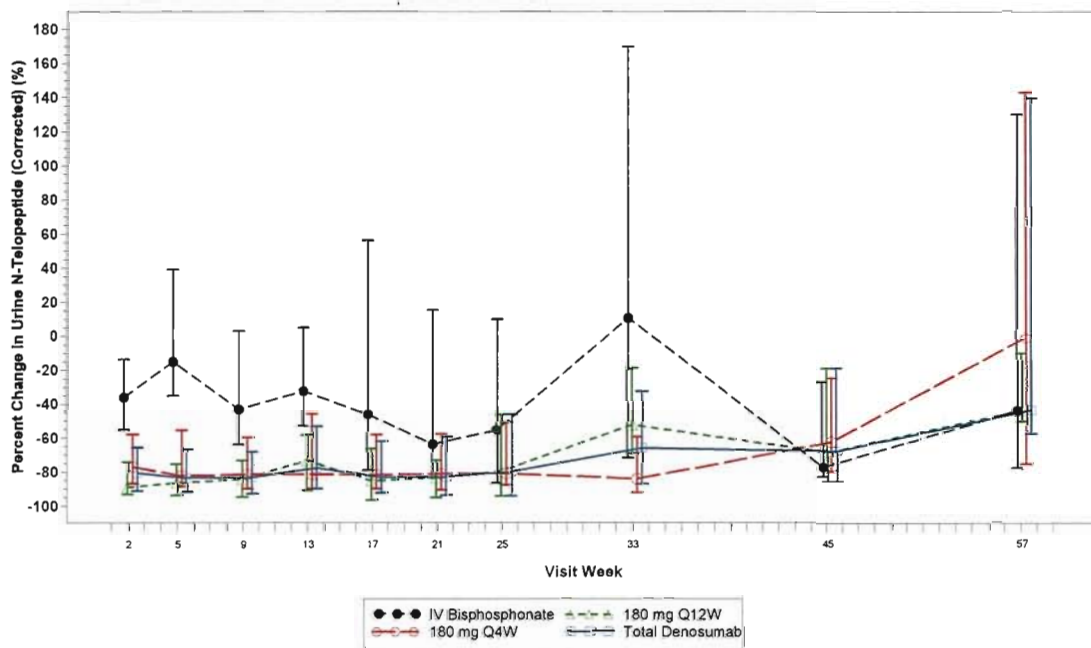
12.2.3.2.3 第 13 週及び第 25 週時点での uNTX/Cr のベースラインからの変化率

uNTX/Cr のベースラインからの変化率の推移を図 12-4 に示す。

uNTX/Cr の第 13 週時点でのベースラインからの変化率の中央値は、デノスマブ群全体で -78%、デノスマブ Q12W 群で -73%、Q4W 群で -82% と、いずれもビスフォスフォネート群の -33% よりも有意に大きかった ($p \leq 0.001$)。uNTX/Cr の第 25 週時点でのベースラインからの変化率の中央値も、デノスマブ群全体で -80%、デノスマブ Q12W 群で -80%、Q4W 群で -81% と、いずれもビスフォスフォネート群の -56% よりも大きかったが、統計的に有意な差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Subjects were not on active dose after week 21.

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

図 12-4 uNTX/Cr のベースラインからの変化率の推移

12.2.3.2.4 uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を維持した期間

多くの被験者（デノスマブ Q12W 群の 70%、Q4W 群の 78%）が、uNTX/Cr 50 nM/mM 未満を維持したため又は uNTX/Cr が 50 nM/mM を超える前に試験を中止したために第 25 週時点で打ち切りとなった。このため、いずれのデノスマブ群においても uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を維持した期間の中央値を算出できなかった。

12.2.3.2.5 第 25 週時点での血清 CTX1 のベースラインからの変化率

また、血清 CTX1 の第 25 週時点でのベースラインからの低下率の中央値は、デノスマブ群全体で-80%、デノスマブ Q12W 群で-82%、Q4W 群で-76%と、いずれもビスフォスフォネート群の-45%よりも大きかった。

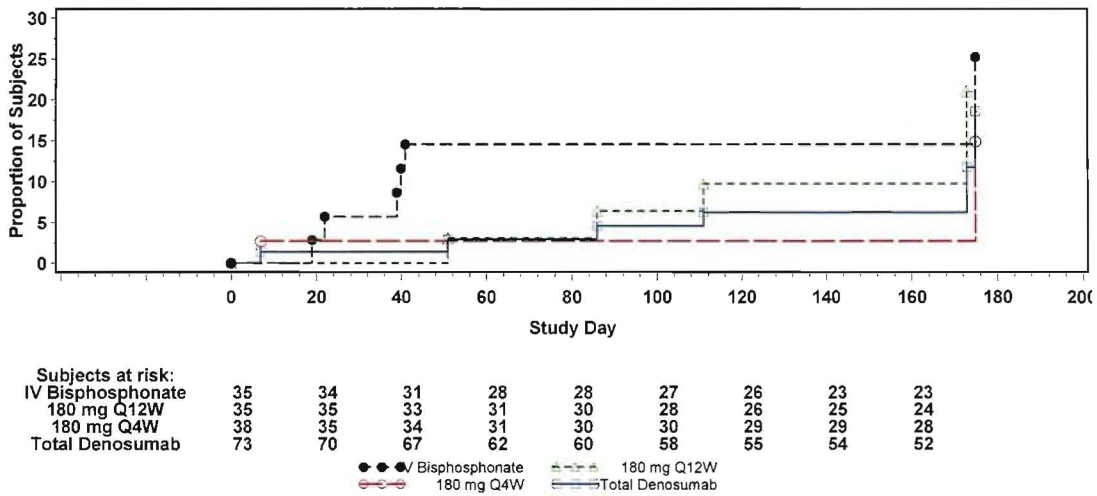
12.2.3.2.6 SRE が発現した被験者の割合及び試験期間中の初回 SRE 発現までの期間

試験期間中の初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier plotを 図 12-5 に示す。

第 25 週時点までに、デノスマブ群の被験者 6 名（8%）及びビスフォスフォネート群の被験者 6 名（17%）で SRE が発現した。各投与群の多くの被験者（83%以上）が SRE を発現せずに 25 週時点で打ち切りとなったため、初回 SRE 発現までの期間の中央値は算出できなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Treatment phase is defined as treatment phase treatment period (first 25 weeks) plus treatment phase follow up (from week 25 to week 57). The KM curve is plotted out to Day 175 since the At Risk numbers are very small after Day 175. Two subjects had SREs shortly after Day 175: (****0048*, Day 184, IVBP) (****0049*, Day 183, Q4W). The timing of these 2 SREs is translated to Day 175 so that the KM curve accounts for all SREs.

図 12-5 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier Plot

12.2.3.2.7 高カルシウム血症の発現率

25 週間の投与期間にグレード 3 又は 4 の高カルシウム血症を発現した被験者は認められなかった。

12.2.3.3 探索的評価項目

12.2.3.3.1 第 25 週時点での骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

ビスフォスフォネート群の被験者における第 13 週時点のオステオカルシン (+2% の中央値の変化) を除き、PINP、BSAP、TRAP 5b、及びオステオカルシンのベースラインからの低下 (低下率の中央値) が、すべての投与群の第 13 週及び第 25 週の両時点で認められた。第 13 週時点では、これらの骨代謝マーカーのそれぞれの低下率は、両デノスマブ群のほうがビスフォスフォネート群よりも大きかった。第 25 週時点では、骨代謝マーカーの投与群間の差にばらつきが認められた。

12.2.4 薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 12-6 に、薬物動態パラメータを表 12-7、表 12-8 に示す。

デノスマブ Q4W 群では、3 及び 5 回目の投与後に約 2 倍の累積 (1.7~2.3 倍) が認められ、時間に依存しない薬物動態を示した。β 相の半減期の平均は、デノスマブ Q4W 群及び Q12W 群の両群で同程度であり、23~33 日であった。先に実施したがん患者対象のデノスマブの試験 (第 I 相: 試験 20010123、試験 20040176、第 II 相: 試験 20040113) と同様に、全投与群の曝露量で大きな被験者間変動が認められた。本試験では 1 用量しか探索せず (180 mg Q4W 及び Q12W)、また、180 mg の用量を含む同様のデザインの試験 (試験 20040113) 結果から、有害事象発現率と C_{max} 又はベースラインの体重との間に関連性がないことが確認されてい

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ため、本試験では、デノスマブの薬物動態と体重との関連性は評価しなかった。

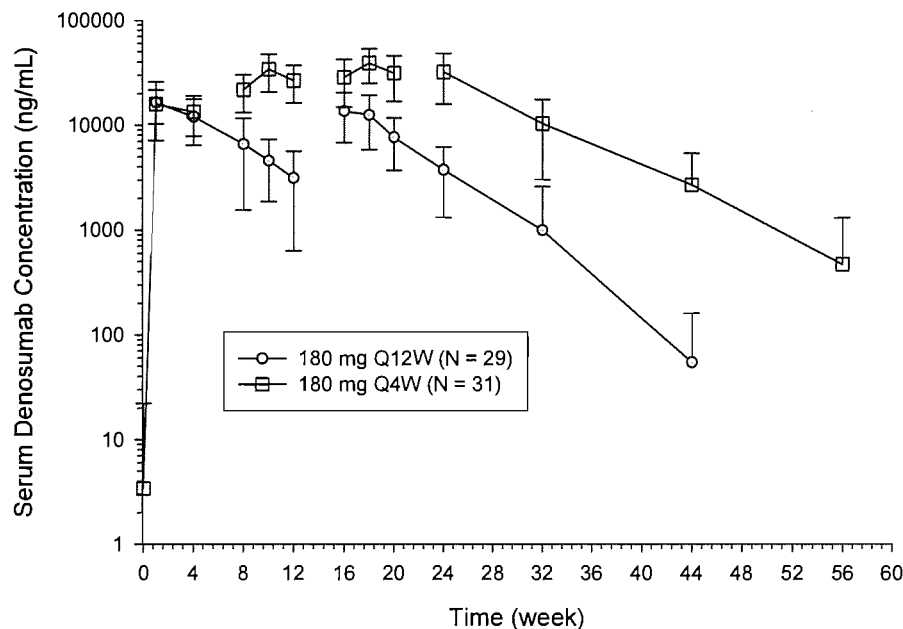


図 12-6 血清中デノスマブ濃度推移 (平均値 ± SD)

表 12-7 薬物動態パラメータ (デノスマブ 180 mg Q4W)

	180 mg Q4W									
	Dose 1		Dose 3			Dose 5			Dose 6	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-1au} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-1au} (day·ng/mL)	AR_1	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-1au} (day·ng/mL)	AR_2	$C_{4\text{ week}}$ (ng/mL)	$t_{1/2, \beta}$ (day)
N	31	30	31	28	27	29	22	21	27	12
Mean	16600	373000	33800	606000	1.73	37300	802000	2.31	30900	33.1
SD	6130	136000	13100	262000	0.738	15300	273000	0.915	16800	12.4
%CV	37.0	36.4	38.7	43.2	42.6	41.1	34.0	39.7	54.5	37.6

Summary statistics are presented to 3 significant figures

AR_1 = Accumulation ratio = $AUC_{0-1au, \text{dose } 3} / AUC_{0-1au, \text{dose } 1}$; AR_2 = Accumulation ratio = $AUC_{0-1au, \text{dose } 5} / AUC_{0-1au, \text{dose } 1}$;

AUC_{0-1au} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval; $C_{4\text{ week}}$ = Serum concentration 4 weeks postdose;

C_{max} = Maximum observed serum concentration; %CV = Percent Coefficient of Variation calculated as: $(SD/Mean) \times 100$; $t_{1/2, \beta}$ = Beta-phase half-life

Source: Table 10-1

表 12-8 薬物動態パラメータ (デノスマブ 180 mg Q12W)

	180 mg Q12W							
	Dose 1				Dose 2			
	t_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-1au} (day·ng/mL)	$t_{1/2, \beta}$ (day)	t_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-1au} (day·ng/mL)	$t_{1/2, \beta}$ (day)
N	29	29	29	28	28	28	26	26
Mean	7.0	16800	715000	28.9	28	14600	648000	25.0
SD	(6.0, 58)	9330	355000	12.9	(21, 60)	7720	311000	11.0
%CV	95.6	55.5	49.7	44.6	27.7	53.0	47.9	44.0

Summary statistics are presented to 3 significant figures

AUC_{0-1au} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval (0 - 84 days for Dose 2); C_{max} = Maximum observed serum concentration;

%CV = Percent Coefficient of Variation calculated as: $(SD/Mean) \times 100$; $t_{1/2, \beta}$ = Beta-phase half-life; t_{max} = Time at which C_{max} was observed, presented as median (range), to 2 significant figures

Source: Table 10-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

12.2.5 安全性の結果

合計 108 名の被験者（デノスマブ群 73 名、ビスフォスフォネート群 35 名）を治療期の安全性解析対象集団とした。

12.2.5.1 有害事象

12.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 12-9 に示す。

25 週間の投与期間に何らかの有害事象が発現した被験者及び治療期追跡調査期間に重篤な有害事象が発現した被験者を含め、治療期に発現した有害事象は、デノスマブ Q12W 群の 97%、デノスマブ Q4W 群の 95%、ビスフォスフォネート群の 97%に認められた。

治療期で、デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群のそれぞれ 12 名、11 名、12 名（34%、29%、34%）の被験者が死亡した。このうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

有害事象による中止は、デノスマブ群の 4 名（6%）（Q12W 群 1 名 [3%]、Q4W 群 3 名 [8%]）及びビスフォスフォネート群の 3 名（9%）であった。このうち、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

重篤な有害事象の発現は、デノスマブ群の 37 名（51%）（Q12W 群 46%、Q4W 群 55%）及びビスフォスフォネート群の 19 名（54%）に認められた。個々の重篤な有害事象の発現率又は種類に、用量との相関傾向は認められず、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) のグレード 3、4、又は 5 の有害事象の発現率は、デノスマブ Q12W 群で 54%、デノスマブ Q4W 群で 55%であった。これらのことから、デノスマブ Q12W 群と Q4W 群間の有害事象発現率の差は、デノスマブの曝露量の差によるものではないと考えられる。

25 週間の投与期間及び治療期の追跡調査期間中に、顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) は認められなかった。

デノスマブ群の 21 名（29%）及びビスフォスフォネート群の 13 名（37%）に感染症が報告された。このうち、治験薬との関連性があると判定されたものはなく、感染症の種類に投与群間で明らかな差は認められなかった。重篤な有害事象として、ビスフォスフォネート群の 6 名（17%）及び各デノスマブ群の 2 名ずつ（Q12W 群 6%、Q4W 群 5%）に感染症が認められた。

デノスマブ及びビスフォスフォネートの薬理作用から予想される骨代謝マーカー及び血清カルシウムの変化を除いて、臨床検査値、バイタルサイン、又は QTc 間隔には、治験薬又は投与量の影響を示す変化は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-9 有害事象の要約

	IV Bisphosphonate (N = 35) n (%)	Denosumab		Total (N = 73) n (%)
		180 mg Q12W (N = 35) n (%)	180 mg Q4W (N = 38) n (%)	
Adverse events regardless of relationship				
All	34 (97.1)	34 (97.1)	36 (94.7)	70 (95.9)
Serious	19 (54.3)	16 (45.7)	21 (55.3)	37 (50.7)
Leading to study discontinuation	3 (8.6)	1 (2.9)	3 (7.9)	4 (5.5)
Leading to investigational product discontinuation	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (2.7)
CTCAE Grade 3, 4 or 5	25 (71.4)	19 (54.3)	21 (55.3)	40 (54.8)
Fatal adverse events	12 (34.3)	12 (34.3)	11 (28.9)	23 (31.5)
Adverse events related to investigational product				
All	3 (8.6)	7 (20.0)	12 (31.6)	19 (26.0)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.4)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4 or 5	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.3)	3 (4.1)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product

n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event

Adverse events are reported for the treatment and follow-up periods; however, during the follow-up period, only serious adverse events are reported. Treatment phase is defined as treatment phase treatment period (first 25 weeks) plus treatment phase follow up (from week 25 to week 57).

Source: Table 11-1

12.2.5.1.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 12-10 に示す。

いずれかの投与群で発現率が 20%を超えた有害事象（デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群の順）は、骨痛 bone pain (37%、21%、34%)、貧血 anemia (20%、26%、23%)、悪心 nausea (23%、24%、20%)、便秘 constipation (26%、18%、17%)、無力症 asthenia (23%、18%、20%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 12-10 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象

Preferred Term	IV Bisphosphonate (N = 35) n (%)	Denosumab		Total (N = 73) n (%)
		180 mg Q12W (N = 35) n (%)	180 mg Q4W (N = 38) n (%)	
Number of Subjects Reporting Adverse Events ^a	34 (97.1)	34 (97.1)	36 (94.7)	70 (95.9)
Bone pain	12 (34.3)	13 (37.1)	8 (21.1)	21 (28.8)
Anaemia	8 (22.9)	7 (20.0)	10 (26.3)	17 (23.3)
Nausea	7 (20.0)	8 (22.9)	9 (23.7)	17 (23.3)
Constipation	6 (17.1)	9 (25.7)	7 (18.4)	16 (21.9)
Asthenia	7 (20.0)	8 (22.9)	7 (18.4)	15 (20.5)
Oedema peripheral	1 (2.9)	5 (14.3)	6 (15.8)	11 (15.1)
Diarrhoea	4 (11.4)	5 (14.3)	5 (13.2)	10 (13.7)
Paraesthesia	3 (8.6)	4 (11.4)	6 (15.8)	10 (13.7)
Thrombocytopenia	2 (5.7)	4 (11.4)	5 (13.2)	9 (12.3)
Back pain	5 (14.3)	4 (11.4)	4 (10.5)	8 (11.0)
Fatigue	4 (11.4)	3 (8.6)	5 (13.2)	8 (11.0)
Anorexia	2 (5.7)	3 (8.6)	4 (10.5)	7 (9.6)
Dyspnoea	4 (11.4)	5 (14.3)	2 (5.3)	7 (9.6)
Hypocalcaemia	2 (5.7)	3 (8.6)	4 (10.5)	7 (9.6)
Pain in extremity	3 (8.6)	5 (14.3)	2 (5.3)	7 (9.6)
Pyrexia	1 (2.9)	1 (2.9)	6 (15.8)	7 (9.6)
Urinary tract infection	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (13.2)	7 (9.6)
Vomiting	6 (17.1)	5 (14.3)	2 (5.3)	7 (9.6)
Arthralgia	1 (2.9)	2 (5.7)	4 (10.5)	6 (8.2)
Stomatitis	5 (14.3)	3 (8.6)	3 (7.9)	6 (8.2)
Cough	4 (11.4)	4 (11.4)	1 (2.6)	5 (6.8)
Depression	5 (14.3)	3 (8.6)	1 (2.6)	4 (5.5)
Musculoskeletal pain	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.6)	4 (5.5)
Insomnia	4 (11.4)	1 (2.9)	2 (5.3)	3 (4.1)
Gastritis	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (2.7)
Metastases to central nervous system	4 (11.4)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.7)

Page 1 of 1

^a Includes all adverse events, not only those occurring with $\geq 10\%$ frequency.

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product

n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event

Adverse events are reported for the treatment and follow-up periods; however, during the follow-up period, only serious adverse events are reported. MedDRA version 10.0.

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

Source: Table 11-5

12.2.5.1.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性がある有害事象は、デノスマブ Q12W 群、デノスマブ Q4W 群、ビスフォスフォネート群で、それぞれ 7 名、12 名、3 名 (20%、32%、9%) に報告された。事象別に見ると、低カルシウム血症の 9 名を除いた場合、治験薬との関連性がある有害事象の発現は、いずれの投与群でも 2 名以下 (6%以下) であった。

治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ Q4W 群の 1 名 (3%) に報告された低リン酸血症のみであった。

12.2.5.2 血清カルシウム値

デノスマブ群の 7 名 (10%) 及びビスフォスフォネート群の 2 名 (6%) に低カルシウム血症が報告された。このうち、治験薬との関連性があると判定されたものは、デノスマブ群の 7 名及びビスフォスフォネート群の 1 名であった。また、デノスマブ Q4W 群の 1 名は、低カルシウム血症が重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との関連性は治験責任医師により否定された。治療期を通してすべての投与群で、アルブミン補正カルシウム値 (中央値)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

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

12.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

抗体検査を行った106名中2名で、デノスマブに対する非中和結合抗体の陽性が認められた。1名は第13週時点で一過性に抗デノスマブ結合抗体が陽性となり、他の1名はベースライン及び33週時点で結合抗体が陽性を示した。これら2名について、抗デノスマブ抗体の存在が、安全性、有効性、及び薬物動態プロファイルに影響を及ぼすことを示す所見は認められなかった。バイオアッセイによる評価では、すべての被験者で中和抗体陰性を示し、すべての被験者でベースライン以降の最終評価時点でも結合抗体陰性を示した。

12.3 結論

第13週時点で uNTX/Cr が 50 nM/mM 未満を示した被験者の割合は、デノスマブ群のほうがビスフォスフォネート群よりも有意に大きかった。この結果は、デノスマブの生物学的活性を示しており、ビスフォスフォネート静脈内投与による治療歴がある患者に対しては、デノスマブ皮下投与のほうがビスフォスフォネート静脈内投与を継続するよりも骨代謝回転を大きく抑制できることを示唆している。ビスフォスフォネート静脈内投与による治療歴がある骨転移を有する進行がん患者に、デノスマブ 180 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与した場合、全般的に良好な忍容性を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13. 試験 20050103 (申請する適応症に関する比較対照試験 [国際共同第 III 相試験、日本を含まない])

骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa[®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

13.1 試験方法の概要

13.1.1 治験責任医師

■■■■■■■■■■, 他 341 名

13.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■, 他 341 施設 (39 カ国)

13.1.3 試験期間

主要盲検投与期: 2006 年 5 月 ■■■ 日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ 2009 年 10 月 30 日 (主要解析データのカットオフ日)

主要解析データの cutoff 日以降の盲検投与期 (延長盲検投与期) の結果は、第 21 項に記載する。非盲検投与期 (非盲検投与期に移行せず、非盲検投与期のデノスマブの投与を受けなかった被験者の追跡生存調査を含む) は、継続中。

13.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

13.1.5 目的

13.1.5.1 主目的

- 骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象として、初回 SRE (病的骨折、骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫) 発現までの期間について、デノスマブのゾレドロン酸に対する非劣性を検証する。

13.1.5.2 副次目的

- 初回 SRE 発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析) について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- ゾレドロン酸を対照として、デノスマブの安全性及び忍容性を評価する。

13.1.5.3 探索的目的

- 初回 SRE 又は悪性腫瘍による高カルシウム血症 (hypercalcemia of malignancy: HCM)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の発現に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。

- 骨への初回放射線治療実施を指標としたデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 全生存期間、骨における病勢の進行、及び全病勢の進行に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 疼痛に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 鎮痛薬の使用に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 第 49 週、及び主要解析データのカットオフ日までの SRE の発現割合を評価する。
- 医療効用及び患者自身の報告によるアウトカム (patient-reported outcome: PRO) に対する治療効果を評価する。
- 血清中デノスマブ濃度 (トラフ値) を測定する。
- 骨代謝マーカーの変化率を評価する。

13.1.6 試験方法

本試験は、骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象として、デノスマブとゾレドロン酸を比較する、国際共同、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。盲検下にて被験者を以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

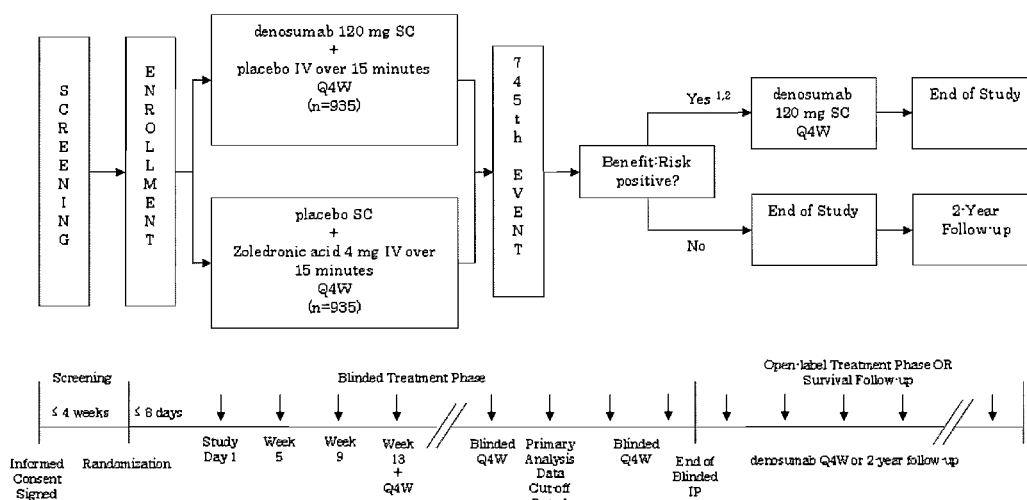
- Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与を行う群 (デノスマブ群)
- Q4W で、デノスマブのプラセボの皮下投与及びゾレドロン酸 4 mg (ベースラインの CrCL が 60 mL/min 以下の被験者では、対応する CrCL 補正投与量) の静脈内投与を行う群 (ゾレドロン酸群)

SRE の既往 (有無)、前立腺特異性抗原 (prostate-specific antigen: PSA) 値 (10 ng/mL 未満又は 10 ng/mL 以上)、及び現行 (無作為割付前 6 週間以内と定義) の化学療法 (有無) を層別因子として、各層内で 1:1 となるように均等に被験者を割り付けた。有効性及び安全性の主要解析が完了するまで、各被験者に治験薬を盲検下で投与した (主要盲検投与期)。試験期間中、被験者に高カルシウム血症 (アルブミン補正血清カルシウム値 >2.9 mmol/L 又は >11.5 mg/dL、あるいはカルシウムイオン値 >1.5 mmol/L) が認められない限り、カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。

試験デザインを図 13-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



1. End of Blinded Investigational Product: If positive benefit:risk confirmed, all subject were to be offered open-label denosumab until subjects have access to commercially available product or for up to 2 years, which ever comes first. If positive benefit:risk not confirmed, all subjects were to be followed for survival for 2 years.
 2. Subjects not consenting to the open-label treatment phase will be followed for survival for 2 years
 3. Primary Analysis Data Cut-off Date: data cut-off date for the primary efficacy analysis in anticipation of 745 subjects having experienced an on-study SRE
- SC = subcutaneous, IP = investigational product, IV = intravenous, Q4W = every 4 weeks

図 13-1 試験デザイン

有効性及び安全性の主要解析で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示されたため(有効性及び安全性の概要を参照)、その後4週間ごとの評価を継続中のすべての被験者は、2年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時期まで、非盲検下にてデノスマブ120mgをQ4Wで皮下投与を受けられることとした。英国及びチェコ共和国を除くすべての実施医療機関では、本治験実施計画書(20050103)にて非盲検期を実施中である。英国及びチェコ共和国では、規制当局の要請により、治験実施計画書(20080540)を用いて非盲検期を実施中である。非盲検期に組み入れられなかった被験者については、盲検下での治験薬の最終投与から2年間の追跡生存調査を実施中である。

盲検投与期では、治験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、臨床検査値、SRE、併用薬(鎮痛薬の使用を含む)、抗デノスマブ抗体の発現、及びPRO(簡易疼痛調査用紙[縮小版][Brief Pain Inventory-Short Form: BPI-SF]を含む)を評価した。病勢の進行の評価には、

(1) 骨における病勢の進行(主にQ12Wの骨調査で得られる放射線画像を盲検下で中央画像判定した)、(2) 全病勢の進行(試験期間を通して治験責任医師又は分担医師が判定し、所定の症例報告書に記載して報告した。本書式には、病勢の進行の判定に用いた方法を記録した)、(3) 試験期間を通して判定した全生存期間、(4) PSAのベースラインからの変化(Q12Wの測定)の4種類の方法を用いた。バイタルサイン及び医療効用についても、すべての被験者を対象に評価した。また、一部の実施医療機関で約150名の被験者の血清中デノスマブ濃度を測定した。盲検期では、外部の独立データモニタリング委員会が安全性及び有効性データを定期的に評価した。非盲検期の結果は別途報告する予定である。非盲検投与期では、治

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、血液生化学検査、SRE、併用薬（鎮痛薬の使用を含む）、抗デノスマブ抗体の発現、及びPRO（BPI-SF）を評価した。

13.1.7 被験者数

計画時: 1870 名（各群 935 名）

組み入れ時: 1904 名（デノスマブ群 951 名、ゾレドロン酸群 953 名）

治験審査委員会における適切な審議が確認されなかった場合、その被験者をすべての解析対象から除外することを、開鍵前に決定した。これによりデノスマブ群の1名及びゾレドロン酸群の2名が除外された。したがって、本試験の解析対象集団は、1901名（デノスマブ群 950名、ゾレドロン酸群 951名）であった。

13.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- ・ 組織学的にホルモン不応性前立腺癌であると診断された 18 歳以上の男性
- ・ 現在又は以前に放射線検査で 1 個以上の骨転移が認められること
- ・ ECOG の performance status が 2 以下であること
- ・ 臓器機能が十分であること
- ・ 予想される生存期間が 6 ヶ月間以上であること
- ・ 現在又は以前にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与又は骨転移の治療のための経口ビスフォスフォネート製剤の投与を受けたことがないこと

13.1.9 治験薬、用量及び投与方法

13.1.9.1 被験薬

盲検投与期では、デノスマブ群の被験者に Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内点滴投与を行った。非盲検投与期では、デノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与した。デノスマブは、盲検化された（盲検投与期のみ）単回使用の 3.0 mL ガラスバイアルに入った無菌、保存剤無添加の液体で、pH 6.2 の 0.1 mM の 0.1% 溶液 1.7 mL 当たり 120 mg のデノスマブを含む注射用剤（1.7 mL）として提供した。ゾレドロン酸のプラセボは、Zometa®（ゾレドロン酸の市販名）を模した不活性成分（16 mM クエン酸ナトリウム及び 4.4% マンニトール）を含む pH 6.2 の液体製剤として盲検下で提供した。

13.1.9.2 対照薬

盲検投与期では、ゾレドロン酸群の被験者に Q4W で、ゾレドロン酸 4 mg（CrCL で補正）の少なくとも 15 分間以上の静脈内点滴投与及びデノスマブのプラセボの皮下投与を行った。ゾレドロン酸は、無菌注射液として盲検下で提供した。市販されているゾレドロン酸製剤からの変更はなかった。ゾレドロン酸溶液 5 mL 中には、4 mg の無水ゾレドロン酸に相当する

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

4.264 mg のゾレドロン酸一水和物を含有し、マンニトール 220 mg、注射用水、及びクエン酸ナトリウム 24 mg から成る不活性成分が含まれている。デノスマブのプラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

13.1.10 投与期間

盲検投与期: 約 41 ヶ月間 (スクリーニング期間を除く)

有効性及び安全性の主要解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。

有効性及び安全性の主要解析で、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性が示されたため (有効性及び安全性の結果の概要を参照)、その後 4 週間ごとの評価を継続中の被験者は、2 年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時期まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与を受けられることとした。

13.1.11 評価項目

13.1.11.1 有効性評価項目

13.1.11.1.1 主要評価項目

- ・ 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

13.1.11.1.2 副次評価項目

- ・ 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)
- ・ 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

13.1.11.1.3 探索的評価項目

- ・ 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間
- ・ SRE を発現した被験者の割合
- ・ SMR
- ・ 症候性 SRE 発現までの期間
- ・ 症候性 SRE を発現した被験者の割合
- ・ 骨への初回放射線治療実施までの期間
- ・ 全生存期間、骨における病勢の進行、全病勢の進行
- ・ PSA (測定値、変化率、及びベースラインからの変化)
- ・ 骨代謝マーカー (測定値、変化率、及びベースラインからの変化)

13.1.11.1.4 PRO 及び医療効用

- ・ BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア
- ・ 鎮痛薬の使用
- ・ BPI-SF (現時点での痛み、疼痛が機能面に干渉する程度、及び痛みの強度の合成スケ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ール)、Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate cancer (FACT-P) (総合スコア、身体面、機能面、Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G] 総合スコア、及びトリアリアルアウトカムインデックス [trial outcome index: TOI])、EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) による効用値 (健康への効用の評価)

- ・ 医療効用

13.1.11.2 安全性評価項目

- ・ 治療期間中の有害事象の発現率
- ・ 臨床検査値の変化
- ・ 抗デノスマブ抗体 (結合抗体及び中和抗体) の発現率

13.1.11.3 薬物動態評価項目

- ・ 血清中デノスマブ濃度

13.1.12 統計手法

盲検期の主要解析データのカットオフ日までに収集したデータの解析手法を要約する。

13.1.12.1 有効性

13.1.12.1.1 主要及び副次評価項目

有効性の主要及び副次評価項目は、最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) を用いて解析した。FASは無作為割付されたすべての被験者とした (開鍵前に除外された3名を除く)。副次的な解析として、治験実施計画書に適合した対象集団 (per-protocol analysis set: PPS) を使用した。PPSは、治験実施計画書に定義された診断を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、少なくとも1回は実薬治験薬を投与されたすべての被験者とした。

初回 SRE 発現までの期間は、投与群を独立変数とし、層別割付に用いた因子を層とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。本試験では、被験者集団、ゾレドロン酸の投与量及び投与方法、並びに評価項目の定義に関して、ゾレドロン酸の申請のために実施された臨床試験と同様の設定とした。これは、過去の臨床試験におけるプラセボと比較したゾレドロン酸の治療効果と同程度の効果が本試験においても発揮されることを目的としたためである。主要評価項目の非劣性の検討に際しては、synthesis approach を用いた。非劣性が検証された場合のみ、それに引き続き、優越性の検討を行った。初回 SRE 発現までの期間については、Cox 比例ハザードモデルの結果を用い、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析) については、Andersen and Gill approach を用いて、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性を検討した。

13.1.12.1.2 探索的評価項目

初回 SRE 又は HCM 発現、骨への初回放射線治療実施、死亡、骨における病勢の進行、全

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

病勢の進行（死亡を含む場合と死亡を含まない場合）、及び症候性 SRE 発現までの期間は、FAS を対象として、Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。PSA の測定値、ベースラインからの変化、及びベースラインからの変化率は、記述統計量を用いて要約した。SRE を発現した被験者の割合、症候性 SRE を発現した被験者の割合、及び SMR は、FAS を対象として、記述統計量を用いて要約した。SMR については、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較も行った。BPI-SF の最もひどい痛みのスコアのベースラインからの変化量については、PRO 解析集団を対象として、一般線形モデル (general linear model: GLM) を用いて第 8 日及び他の規定した時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。レスポnder解析（最もひどい痛みのスコアが 4 を超えるポイント [中等度又は重度の疼痛]、2 ポイント以上の増加 [疼痛の悪化]、2 ポイント以上の減少 [疼痛の改善]）では、Kaplan-Meier 法を用いて、BPI-SF における最もひどい痛みの評価項目のイベント発現までの期間を推定し、ロジスティック回帰モデルを用いて、これらのイベント発現（最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上の減少を含む）を投与群間で比較した。鎮痛薬の使用の変化量は、FAS を対象として、GLM を用いて第 8 日時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。その他の BPI-SF、FACT、及び EQ-5D の評価項目については、PRO 解析集団を対象として、経時変化量では piecewise-growth-curve モデル、事象発現までの期間では Kaplan-Meier 法、被験者の割合では記述統計量を用いて解析した。医療効用、血清中デノスマブ濃度、及び骨代謝マーカーは、記述統計量を用いて要約した。骨代謝マーカーの変化率は、van Elteren 層別順位検定を用いて投与群間で比較した。

13.1.12.2 安全性

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団（少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての無作為割付された被験者）を用いて解析した。この解析対象集団の被験者は、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。各有害事象の発現率は、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、腎毒性と関連する可能性のある有害事象、及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象を、別途要約した。独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象の発現率を、Fischer exact 検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体を発現した被験者の割合を算出した。

13.2 結果の要約

13.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 13-1 に示す。

合計 1901 名の被験者を本試験に組み入れ、そのうち 950 名がデノスマブ群に、951 名がゾ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

レドロン酸群に無作為に割り付けられた。無作為割付に用いた層別因子の割合は、SREの既往が24%、PSA値10 ng/mL未満が15%、及び現行の化学療法が14%であった。無作為割付した被験者のうち、1888名に治験薬が少なくとも1回投与された（デノスマブ群942名、ゾレドロン酸群946名）。主要解析データのカットオフ日までに、デノスマブ群の76.3%及びゾレドロン酸群の78.8%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の76.0%及びゾレドロン酸群の78.1%が試験を中止した。

表 13-1 被験者の内訳

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	951	950	1901
On study through primary data analysis cut-off date	208 (21.9)	228 (24.0)	436 (22.9)
Discontinued prior to primary data analysis cut-off date	743 (78.1)	722 (76.0)	1465 (77.1)
Received IP	946 (99.5)	942 (99.2)	1888 (99.3)
Received IP through primary data analysis cut-off date	197 (20.7)	217 (22.8)	414 (21.8)
Discontinued IP prior to primary data analysis cut-off date	749 (78.8)	725 (76.3)	1474 (77.5)
Never received IP	5 (0.5)	8 (0.8)	13 (0.7)

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

Source: Tables 8-1

13.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 13-2 に、ベースラインの特性を表 13-3 に示す。

人口統計学的データ、及び主要な予後因子や組み入れ前に受けていたがん治療を含むベースラインの特性に、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で不均衡は認められなかった。すべての被験者が男性であり、86%が白人であった。平均年齢は70.8歳で、平均体重は81.0 kgであった。骨転移と診断されてから無作為割付までの期間の中央値は4.62ヵ月であった。被験者の84.7%がベースライン時のPSAが10 ng/mL以上であり、試験参加時点で、被験者の93%がECOGのperformance statusが1以下であった。両群とも約55%の被験者では、ベースライン時点で最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-2 人口統計学的データ (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	All (N = 1901)
Sex - n (%)			
Male	951 (100.0)	950 (100.0)	1901 (100.0)
Ethnic group/race - n (%)			
White or Caucasian	810 (85.2)	829 (87.3)	1639 (86.2)
Black or African American	35 (3.7)	38 (4.0)	73 (3.8)
Hispanic or Latino	57 (6.0)	45 (4.7)	102 (5.4)
Asian	26 (2.7)	22 (2.3)	48 (2.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Other	22 (2.3)	15 (1.6)	37 (1.9)
Age (years)			
n	951	950	1901
Mean	71.0	70.5	70.8
SD	8.4	8.7	8.6
Median	71.0	71.0	71.0
Q1, Q3	66.0, 77.0	64.0, 77.0	65.0, 77.0
Min, Max	38, 91	40, 93	38, 93
Age group - n (%)			
<65 years	216 (22.7)	253 (26.6)	469 (24.7)
≥65 years	735 (77.3)	697 (73.4)	1432 (75.3)
Geriatric age group - n (%)			
≥75 years	347 (36.5)	338 (35.6)	685 (36.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized
Source: Tables 8-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-3 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	All (N = 1901)
ECOG performance status at study entry - n (%)			
0	426 (44.8)	418 (44.0)	844 (44.4)
1	460 (48.4)	464 (48.8)	924 (48.6)
2	65 (6.8)	68 (7.2)	133 (7.0)
Primary tumor stage at diagnosis - n (%)			
T1 - T2a	98 (10.3)	116 (12.2)	214 (11.3)
T2 or T2b - T2c	260 (27.3)	251 (26.4)	511 (26.9)
T3 or T3a	275 (28.9)	257 (27.1)	532 (28.0)
T3b - T4 ^a	178 (18.7)	183 (19.3)	361 (19.0)
Tx	139 (14.6)	143 (15.1)	282 (14.8)
Missing	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Regional lymph node at diagnosis - n (%)			
N0	349 (36.7)	356 (37.5)	705 (37.1)
N1	121 (12.7)	123 (12.9)	244 (12.8)
Nx	480 (50.5)	471 (49.6)	951 (50.0)
Missing	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Presence of distant metastasis at diagnosis - n (%)			
M0	422 (44.4)	410 (43.2)	832 (43.8)
M1	336 (35.3)	326 (34.3)	662 (34.8)
Mx	192 (20.2)	214 (22.5)	406 (21.4)
Missing	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Time from initial diagnosis of bone metastasis to randomization (months)			
n	951	949	1900
Mean	13.18	12.06	12.62
SD	20.56	18.34	19.49
Median	5.19	3.94	4.62
Q1, Q3	1.31, 16.10	1.22, 15.67	1.25, 15.93
Min, Max	0.0, 156.7	0.0, 207.3	0.0, 207.3
Time from initial prostate cancer diagnosis to randomization (months)			
n	951	949	1900
Mean	55.68	55.35	55.51
SD	47.31	50.80	49.07
Median	41.20	37.52	39.16
Q1, Q3	18.30, 81.97	18.10, 75.40	18.17, 79.46
Min, Max	0.5, 249.7	0.7, 484.8	0.5, 484.8
Number of metastatic lesions in bone at baseline (by central read of skeletal survey) - n (%)			
≤2	623 (65.5)	632 (66.5)	1255 (66.0)
>2	328 (34.5)	318 (33.5)	646 (34.0)

Page 1 of 2

N = Number of subjects randomized

Percentages based on number of subjects randomized

^a One subject with T3c of primary tumor stage at diagnosis

Source: Tables 8-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-3 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 951)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 950)	All (N = 1901)
Type of bone lesion at baseline (by central read of skeletal survey) - n (%)			
Osteoblastic	537 (56.5)	601 (63.3)	1138 (59.9)
Osteolytic	39 (4.1)	32 (3.4)	71 (3.7)
Mixed	150 (15.8)	128 (13.5)	278 (14.6)
Unable to evaluate	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Not seen	223 (23.4)	188 (19.8)	411 (21.6)
Presence of visceral metastases - n (%)			
Liver - n (%)	20 (2.1)	16 (1.7)	36 (1.9)
Lung - n (%)	32 (3.4)	26 (2.7)	58 (3.1)
Other - n (%)	153 (16.1)	141 (14.8)	294 (15.5)
Gleason sum at diagnosis - n (%)			
2-6	180 (18.9)	175 (18.4)	355 (18.7)
7	280 (29.4)	273 (28.7)	553 (29.1)
8-10	408 (42.9)	394 (41.5)	802 (42.2)
Missing	83 (8.7)	108 (11.4)	191 (10.0)
Castration - n (%)			
Chemical only	637 (67.0)	619 (65.2)	1256 (66.1)
Surgical only	37 (3.9)	55 (5.8)	92 (4.8)
Both	277 (29.1)	276 (29.1)	553 (29.1)
Time since initiation of castration to randomization (months)			
n	950	950	1900
Mean	45.94	45.79	45.87
SD	40.48	39.10	39.78
Median	32.61	32.49	32.51
Q1, Q3	15.67, 62.85	16.20, 64.82	15.95, 63.80
Min, Max	1.1, 338.6	0.7, 220.7	0.7, 338.6
Time since initiation of castration to randomization - n (%)			
≤3 years	513 (53.9)	508 (53.5)	1021 (53.7)
>3 years	437 (46.0)	442 (46.5)	879 (46.2)
Missing	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
PSA level used for randomization (ng/mL) - n (%)			
<10	145 (15.2)	145 (15.3)	290 (15.3)
≥10	806 (84.8)	805 (84.7)	1611 (84.7)

Page 2 of 2

N = Number of subjects randomized

Percentages based on number of subjects randomized

* One subject with T3c of primary tumor stage at diagnosis

Source: Tables 8-5

13.2.3 有効性の結果

主要解析の結果を表 13-4 に示す。

主要盲検投与期（主要解析データのカットオフ日まで）の有効性評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 1901 名（デノスマブ群 950 名、ゾレドロン酸群 951 名）であった。PPS の 1874 名（デノスマブ群 935 名、ゾレドロン酸群 939 名）を用いて感度分析を実施した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-4 有効性評価項目の要約

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a			
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.82	(0.71, 0.95)	0.0002	0.0002
Time to first on-study SRE (superiority)	0.82	(0.71, 0.95)	0.0085	0.0085
Time to first and subsequent on-study SRE	0.82	(0.71, 0.94)	0.0044	0.0085
Time to first on-study SRE or HCM	0.83	(0.72, 0.96)	0.0134	
Time to first symptomatic SRE	0.78	(0.66, 0.93)	0.0051	
Time to radiation in bone	0.78	(0.66, 0.94)	0.0071	
Overall survival	1.03	(0.91, 1.17)	0.6511	
Time to disease progression in bone	0.92	(0.80, 1.06)	0.2629	
Time to overall disease progression	1.06	(0.95, 1.18)	0.3000	
Time to overall disease progression or death (any cause)	1.05	(0.95, 1.16)	0.3542	

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.17, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, and Table 14-4.8

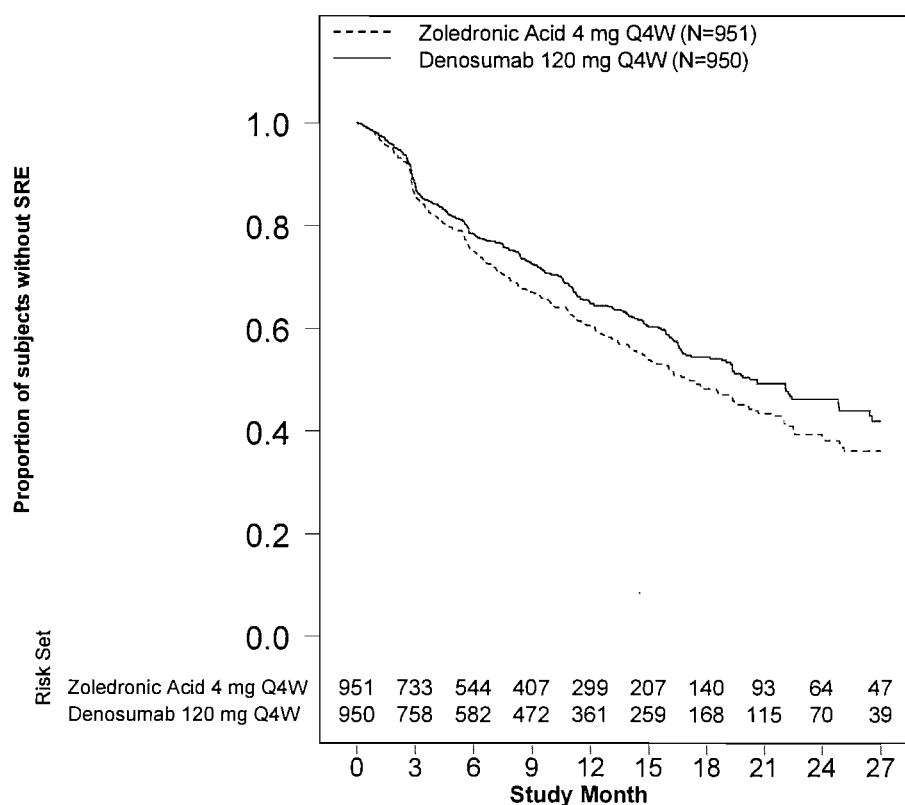
13.2.3.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 13-2 に示す。

主要盲検投与期における初回 SRE 発現は、デノスマブ群の 341 名 (35.9%) 及びゾレドロン酸群の 386 名 (40.6%) に認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、非劣性 $p = 0.0002$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.70, 0.95]、非劣性 $p = 0.0002$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析 (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.71, 0.96]、非劣性 $p = 0.0003$) の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群で 20.7 ヶ月 (629 日) 及びゾレドロン酸で 17.1 ヶ月 (521 日) であった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった ($p = 0.7059$)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 13-2 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.2 副次評価項目

13.2.3.2.1 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、優越性 $p = 0.0085$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.70, 0.95]、優越性 $p = 0.0084$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析 (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.71, 0.96]、優越性 $p = 0.0106$) の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。

13.2.3.2.2 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

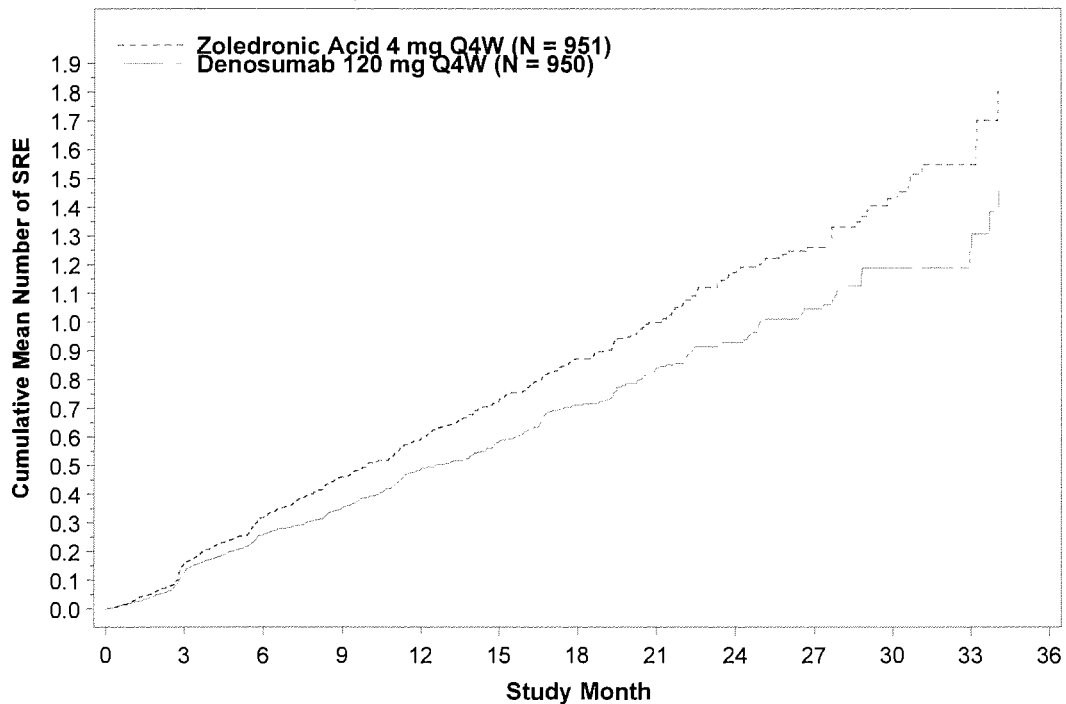
SREの累積平均事象数を 図 13-3 に示す。

主要盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 494 件及びゾレドロン酸群で 584 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.52 及びゾレドロン酸群で 0.61 であった。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.94]、 $p = 0.0044$ [未調整]、 $p = 0.0085$ [調整済])。すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから (21 日

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

間に発現した事象を除かなかった場合、rate ratio [95% CI] : 0.83 [0.71, 0.96]、 $p = 0.0112$)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる。



N = Number of subjects randomized
Only events occurring ≥ 21 days after the previous event are counted.

図 13-3 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

13.2.3.3 探索的評価項目

13.2.3.3.1 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間

初回 SRE 又は HCM 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 図 13-4 に示す。

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクが 17% 低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.72, 0.96]、 $p = 0.0134$)。主要盲検投与期における初回 SRE 又は HCM の発現は、デノスマブ群の 343 名 (36.1%) 及びゾレドロン酸群の 386 名 (40.6%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

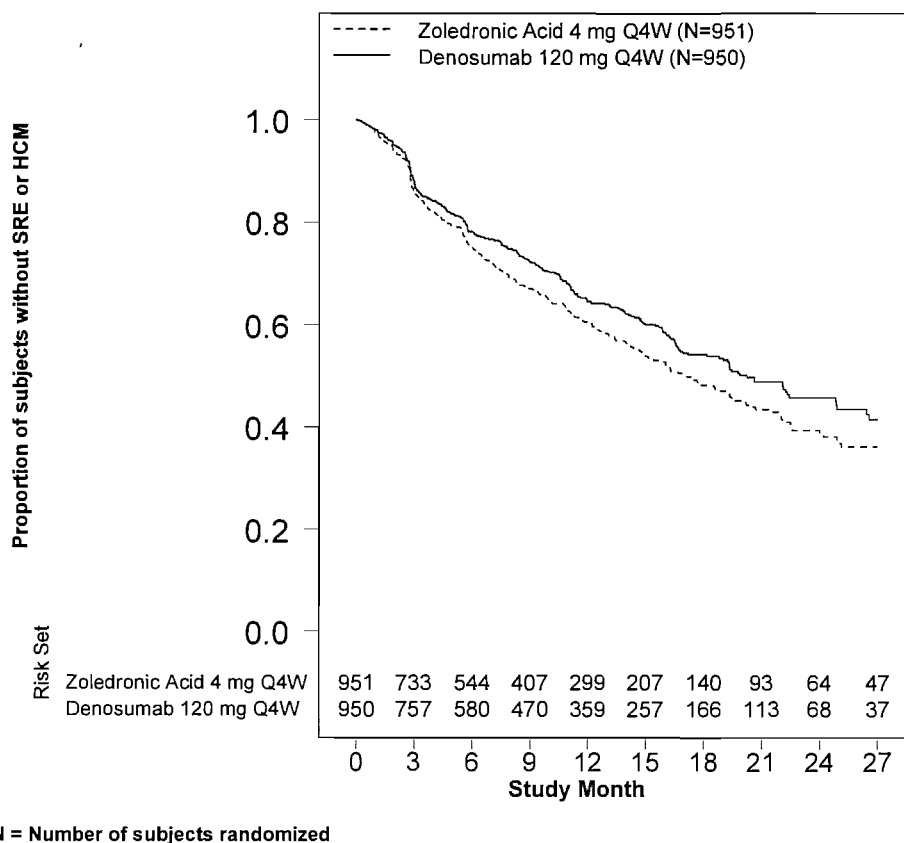


図 13-4 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.3.2 SRE を発現した被験者の割合

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が絶対値で 4.7%低下し (デノスマブ群 341 名 [35.9%]、ゾレドロン酸群 386 名 [40.6%])、SRE の合計件数が約 18%減少した (デノスマブ群 494 件、ゾレドロン酸群 584 件)。

13.2.3.3.3 Skeletal Morbidity Rate (SMR)

年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR [SD] : デノスマブ群 0.79 [3.08]、ゾレドロン酸群 0.83 [1.93]、 $p=0.0327$)。

13.2.3.3.4 症候性 SRE を発現した被験者の割合

症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、治験責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE 発現のリスクが 22%低下し (ハザード比 [95% CI] : 0.78 [0.66, 0.93]、 $p=0.0051$)、粗発現率はデノスマブ群で 25.4%、ゾレドロン酸群で 30.4%であった。

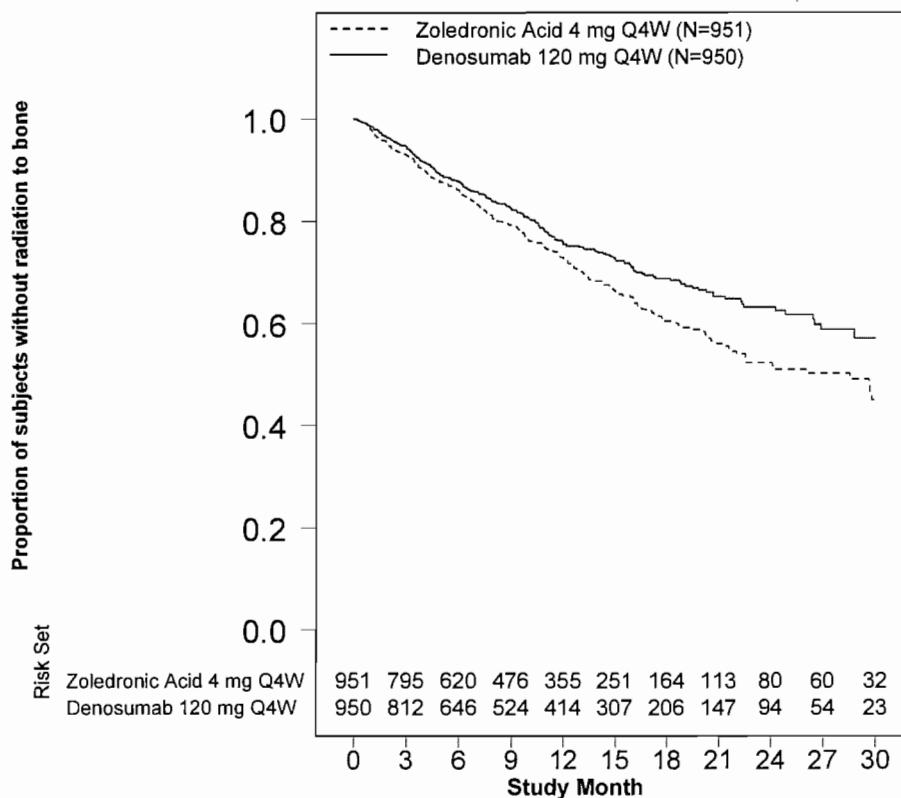
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.3.3.5 骨への初回放射線治療実施までの期間

骨への初回放射線治療実施までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 13-5 に示す。

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクも 22%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.78 [0.66, 0.94]、 $p = 0.0071$)。



N = Number of subjects randomized

図 13-5 骨への初回放射線治療実施までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

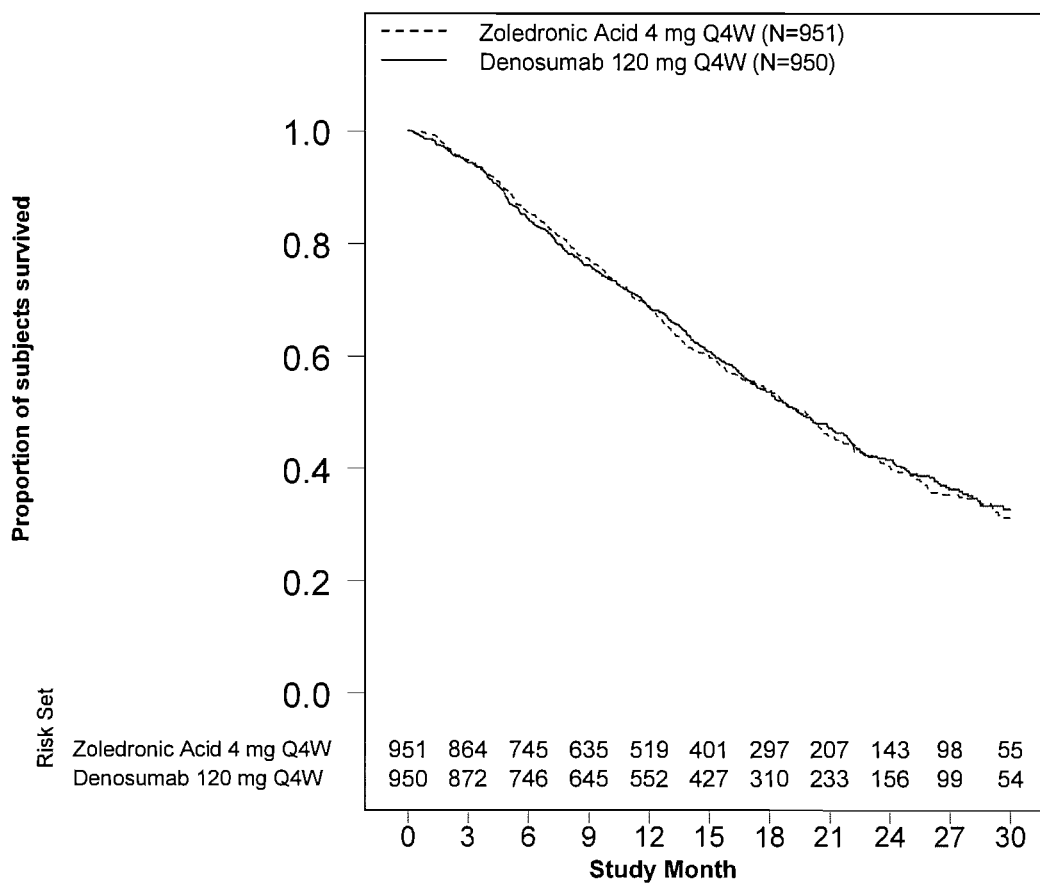
13.2.3.3.6 全生存期間

全生存期間のKaplan-Meier曲線を 図 13-6 に示す。

全生存期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった (ハザード比 [95% CI] : 1.03 [0.91, 1.17]、 $p = 0.6511$)。主要盲検投与期における死亡は、デノスマブ群の 474 名 (49.9%) 及びゾレドロン酸群の 461 名 (48.5%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 13-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.3.7 骨における病勢の進行

骨における病勢の進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 図 13-7 に示す。

骨における病勢の進行までの期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった (ハザード比 [95% CI] : 0.92 [0.80, 1.06]、 $p = 0.2629$)。主要盲検投与期での骨における病勢の進行は、デノスマブ群の 387 名 (40.7%) 及びゾレドロン酸群の 402 名 (42.3%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

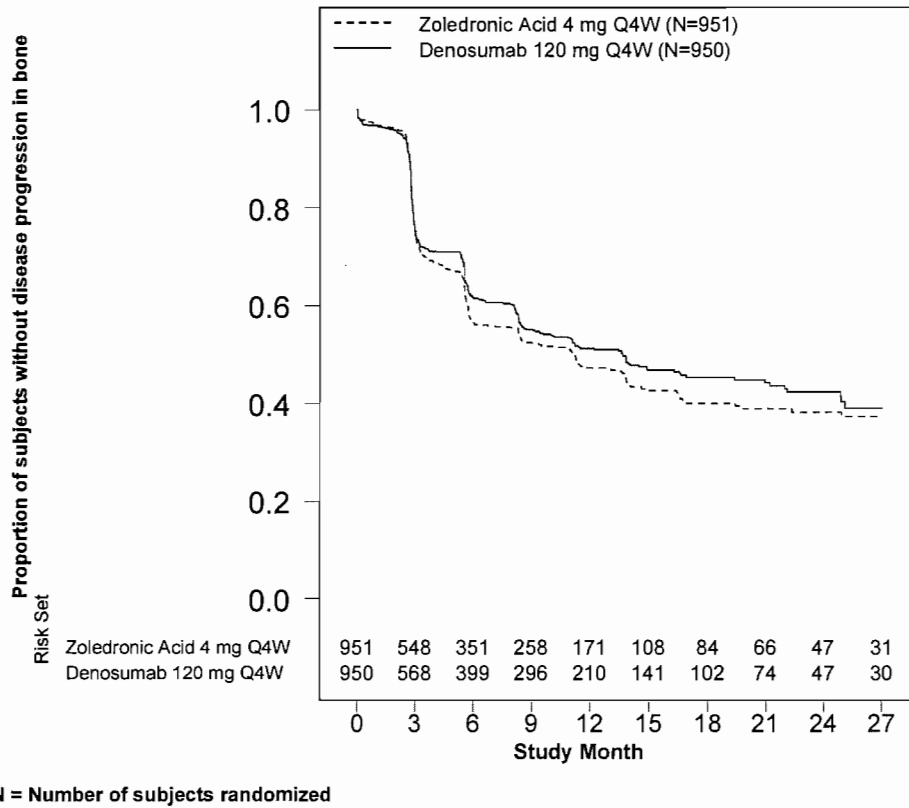


図 13-7 骨における病勢の進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

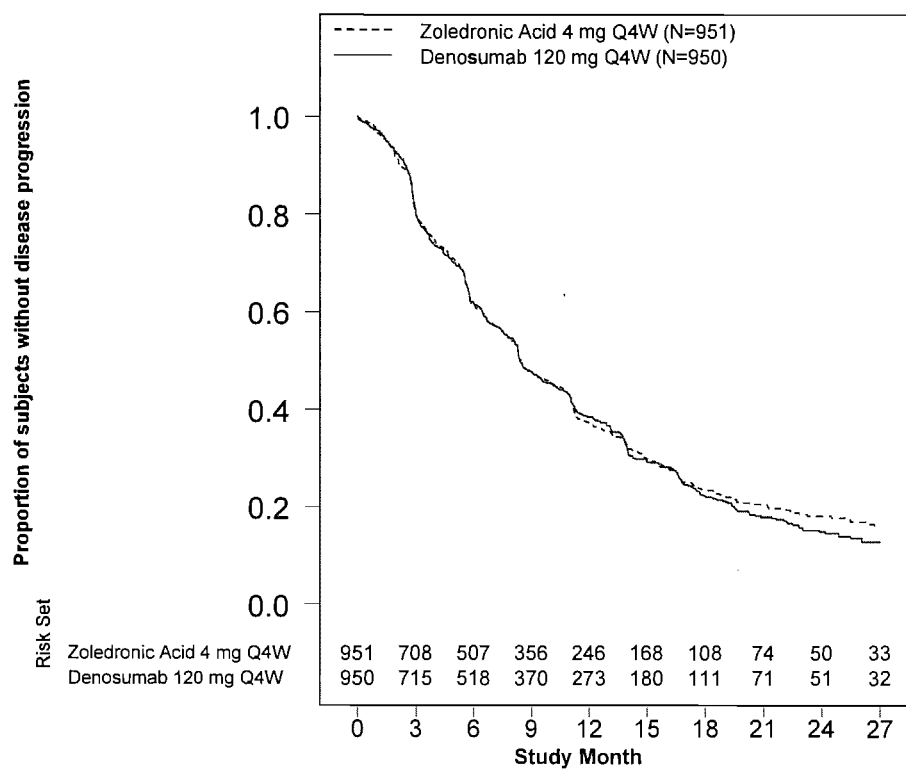
13.2.3.3.8 全病勢の進行

全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）の Kaplan-Meier 曲線を 図 13-8 に示す。

全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）（ハザード比 [95% CI] : 1.06 [0.95, 1.18]、 $p = 0.3000$ ）、全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を含む）（ハザード比 [95% CI] : 1.05 [0.95, 1.16]、 $p = 0.3542$ ）は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 13-8 全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）

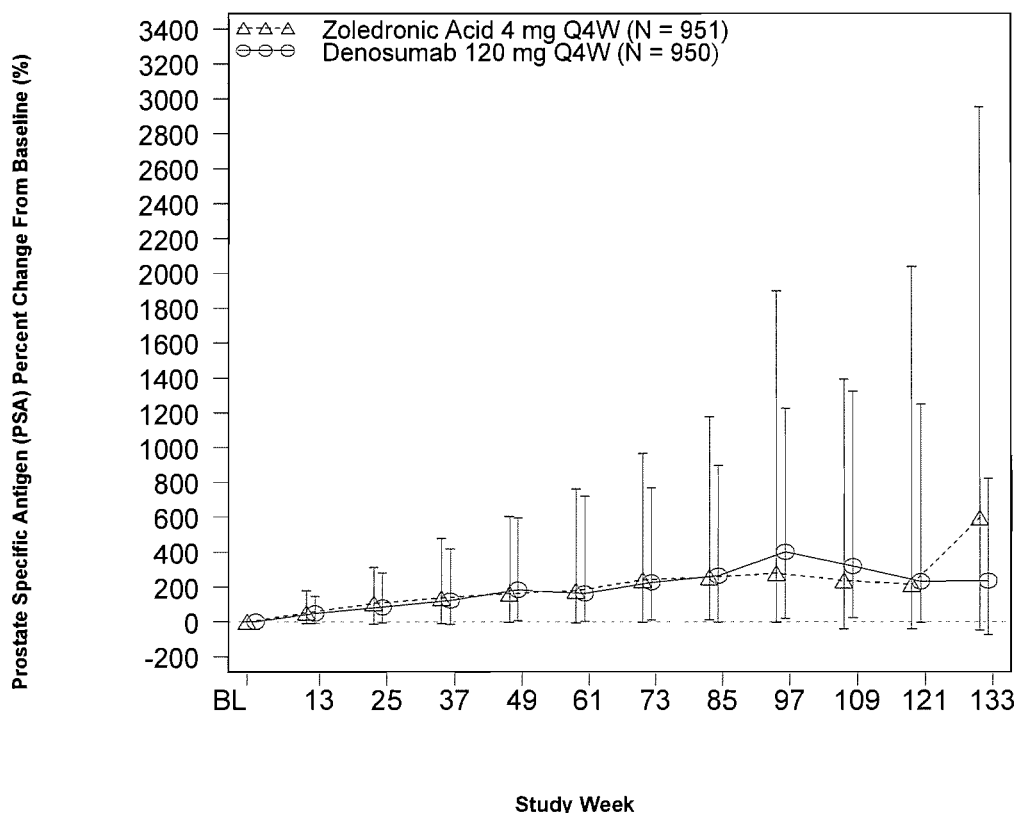
13.2.3.3.9 PSA 値

PSA 値のベースラインからの変化率を図 13-9 に示す。

ベースライン時の PSA の中央値は投与群間で同程度であり、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 13-9 PSA 値のベースラインからの変化率（中央値及び [Q1, Q3]）（Full Analysis Set）

13.2.3.3.10 骨代謝マーカーの変化率

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

13.2.3.4 PRO

鎮痛薬の使用及びPROの評価は第73週まで行った。その時点までに、被験者の50%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。

13.2.3.4.1 鎮痛薬の使用

デノスマブ群及びゾレドロン酸群ともに鎮痛薬スコアは低く（スコアの平均値は、デノスマブ群で1.1~1.7、ゾレドロン酸群で1.1~1.6）、第73週までの期間、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で鎮痛薬スコアに差は認められなかった（ $p = 0.2574$ ）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

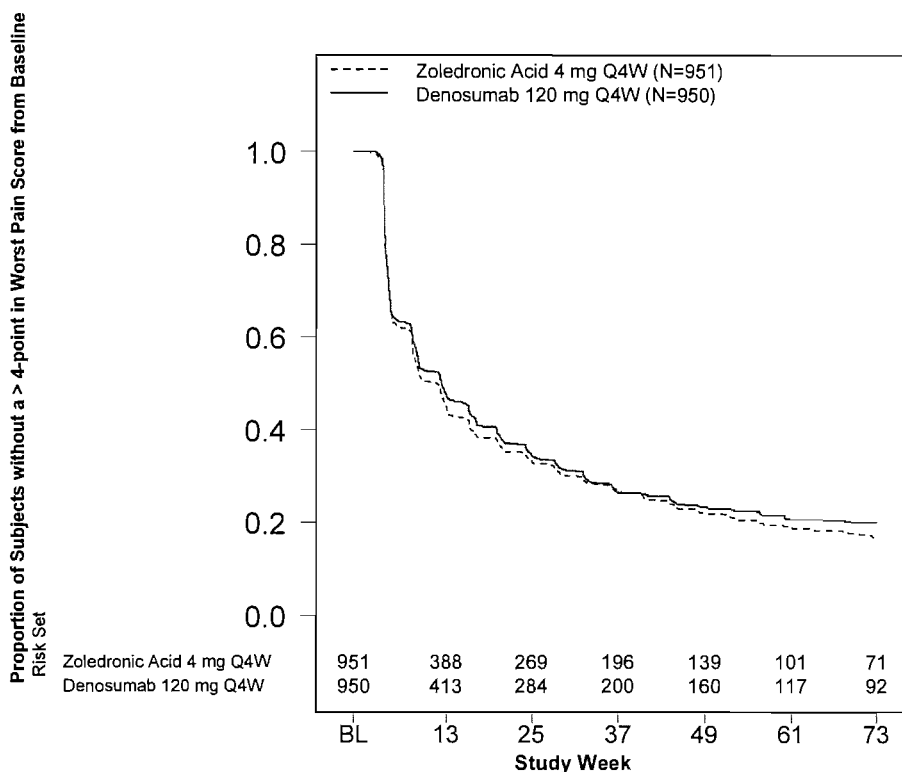
13.2.3.4.2 BPI-SF の最もひどい痛みのスコア

デノスマブ群及びゾレドロン酸群のそれぞれ約 58%及び 59%では、ベースライン時点での最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった。18 ヶ月間の投与期間で、痛みの変化の平均値は、両群とも初期に減少し、第 21 週と第 25 週の間で増加し始め、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で顕著な差は認められなかった。

13.2.3.4.2.1 中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）

BPI-SFの最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間のKaplan-Meier曲線を図 13-10 に示す。

中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超えるひどい痛みのスコア）までの期間の中央値は、デノスマブ群で 86 日及びゾレドロン酸群で 80 日であった（ハザード比[95% CI]: 0.93 [0.84, 1.03]、 $p = 0.1677$ ）。



N = Number of subjects randomized
Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図 13-10 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

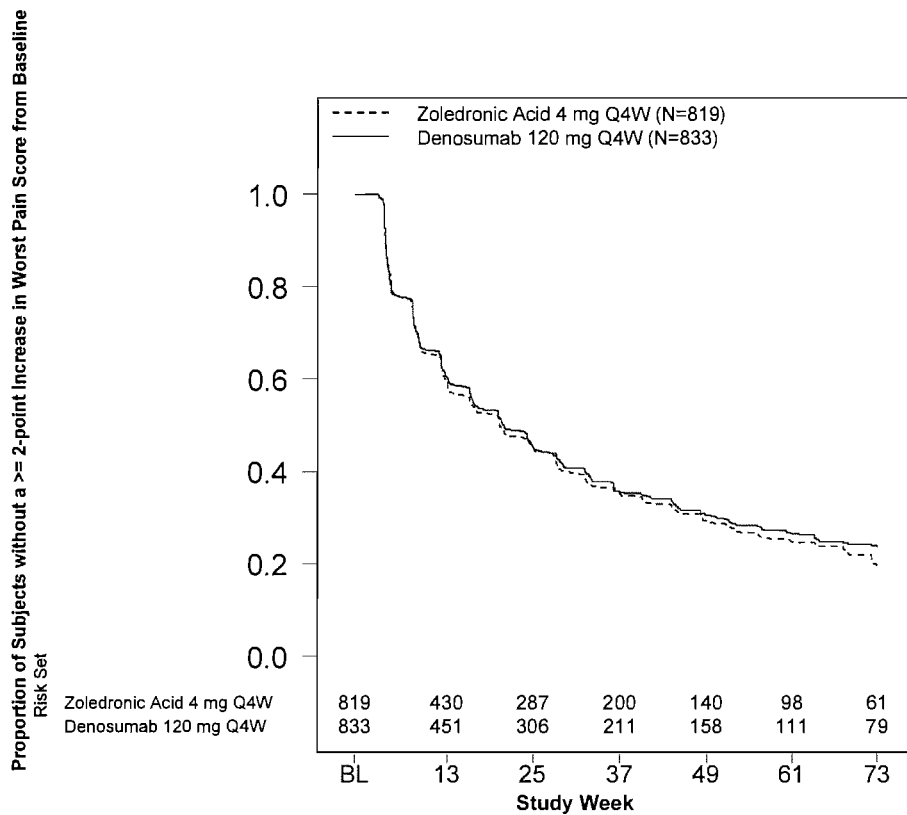
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.3.4.2.2 疼痛の悪化（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の増加）

BPI-SFの最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上増加するまでの期間のKaplan-Meier曲線を図13-11に示す。

疼痛の悪化（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の増加）までの期間の中央値は、デノスマブ群で145日及びゾレドロン酸群で142日であった（ハザード比 [95% CI] : 0.97 [0.86, 1.09]、 $p = 0.6437$ ）。



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≤ 8
Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図13-11 BPI-SFの最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上増加するまでの期間のKaplan-Meier曲線（PRO Analysis Set）

13.2.3.4.2.3 疼痛の改善（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の減少）

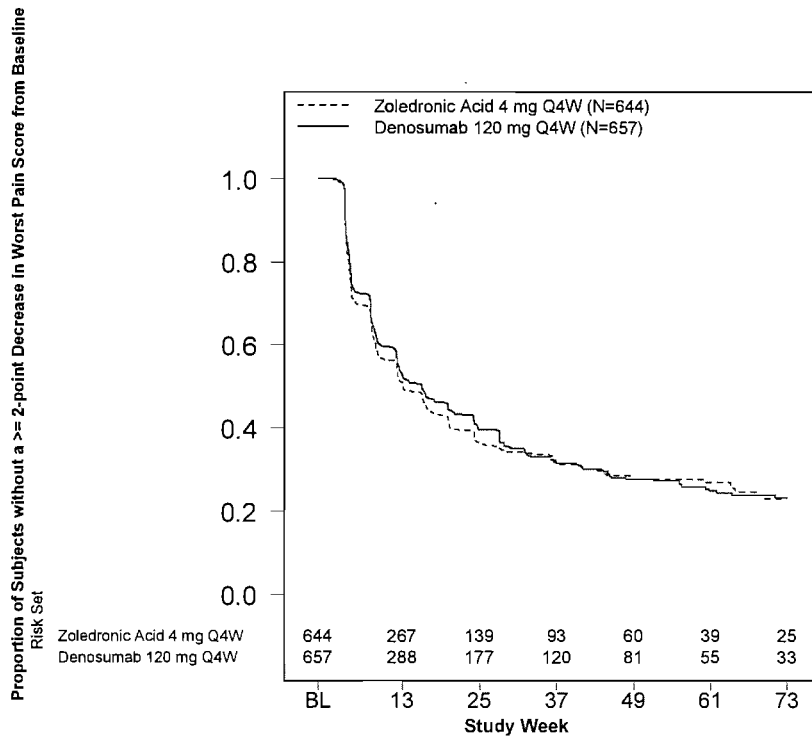
BPI-SFの最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上減少するまでの期間のKaplan-Meier曲線を図13-12に示す。

疼痛の改善（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の減少）まで

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の期間の中央値は、デノスマブ群で 113 日及びゾレドロン酸群で 92 日であった（ハザード比 [95% CI] : 0.93 [0.81, 1.07]、 $p = 0.3390$ ）。



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≥ 2
 Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図 13-12 BPI-SF の最もひどい痛みスコアがベースラインから 2 ポイント以上減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

13.2.3.4.3 FACT スコア

ベースライン時点では、FACT-P の総合スコアの平均値、身体面、機能面、FACT-G の総合スコア、及び FACT-P の TOI スコアは、過去に報告された遠隔転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者の FACT-P スコアと類似していた。FACT スコアのベースラインからの変化から、両群で健康関連 QOL (health-related quality of life: HRQOL) の減少が示されたが、投与群間では顕著な差は認められなかった。

13.2.3.4.4 EQ-5D による効用値

ベースライン時点での EQ-5D の健康状態指数の平均値 (デノスマブ群 0.6541、ゾレドロン酸群 0.6656) 及び視覚評価法 (visual analogue scale: VAS) スコアの平均値 (デノスマブ群 64.6、ゾレドロン酸群 65.2) は、投与群間で類似していた。デノスマブ群では、各来院時における健康状態指数のベースラインからの低下はわずかであった。VAS スコアのベースラインから

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の変化については、両群で顕著な差は認められなかった。

13.2.3.5 医療効用

全体として、緊急治療室の受診件数、クリニックの受診件数、及び入院件数の平均値は、両群で同程度であり、入院期間の平均値も両群で同程度であった。しかし、放射線腫瘍科の受診件数は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で22%低かった。いずれの投与群でも、試験期間中に SRE が発現した被験者では、試験期間中に SRE が発現しなかった被験者と比較して医療施設の利用度が高かった。

13.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図を図 13-13 に示す。

薬物動態解析対象集団は 82 名であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディーに参加し、デノスマブを 1 回以上投与され、血清中デノスマブ濃度の有効な測定値が 1 つ以上存在する被験者とした。1 ヶ月（第 5 週）時点で、デノスマブの血清中トラフ濃度の平均値は 7190 ng/mL であった。血清中トラフ濃度を基にした曝露量は、予想どおり上昇し、6 ヶ月（第 25 週）時点で約 2 倍の血清中濃度（平均値: 16400 ng/mL）が認められた。6 ヶ月（第 25 週）から 24 ヶ月（第 97 週）時点までの血清中トラフ濃度の平均値は類似しており（範囲: 16100~17700 ng/mL）、時間に伴って変動しないデノスマブの薬物動態学的性質と一致した。

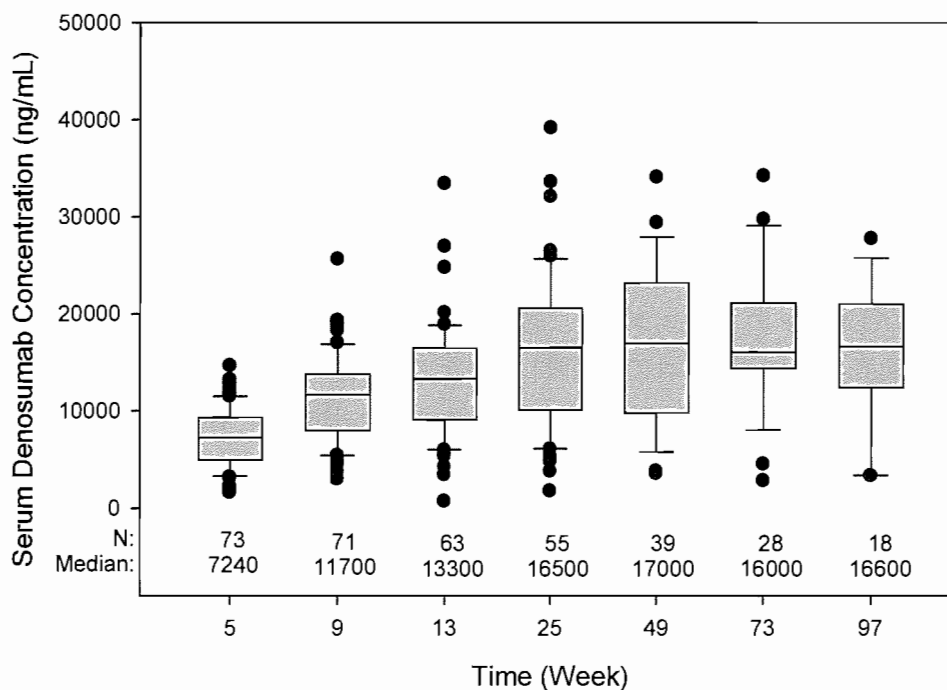


図 13-13 デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.5 安全性の結果

主要盲検投与期における安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1888 名（デノスマブ群 943 名、ゾレドロン酸群 945 名）を用いて評価した。

13.2.5.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 13-5 に示す。

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 13.14 ヶ月 (8.49)、ゾレドロン酸群で 12.50 ヶ月 (8.38) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 13.5 回 (9.0) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 13.0 回 [8.9])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 12.1 回 (8.5) (デノスマブプラセボの皮下投与が 12.8 回 [8.8]) であった。デノスマブ群の 50.2%及びゾレドロン酸群の 41.5%の被験者が少なくとも 1 年間の治験薬投与 (13 回以上の投与) を受け、デノスマブ群の 27.6%及びゾレドロン酸群の 20.1%の被験者が少なくとも 1.5 年間の治験薬投与 (19 回以上の投与) を受けた。平均累積曝露期間 (SD) は、デノスマブ群で 12.63 ヶ月 (8.38)、ゾレドロン酸群で 11.59 ヶ月 (8.13) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-5 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC
Number of subjects randomized	951		950	
Number of months on study ^a				
n	951		950	
Mean	12.50		13.14	
SD	8.38		8.49	
Median	11.20		12.19	
Q1, Q3	5.65, 17.45		5.88, 18.46	
Min, Max	0.0, 37.4		0.1, 40.5	
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	946	946	941	942
Number of doses received				
n	946	946	941	942
Mean	12.1	12.8	13.0	13.5
SD	8.5	8.8	8.9	9.0
Median	10.5	11.0	12.0	13.0
Q1, Q3	5.0, 17.0	6.0, 18.0	6.0, 19.0	6.0, 19.0
Min, Max	1, 41	1, 41	1, 44	1, 44
Number of doses received - n (%)				
1 - 6	304 (32.1)	287 (30.3)	287 (30.5)	263 (27.9)
7 - 12	250 (26.4)	232 (24.5)	206 (21.9)	206 (21.9)
13 - 18	202 (21.4)	207 (21.9)	202 (21.5)	213 (22.6)
≥ 19	190 (20.1)	220 (23.3)	246 (26.1)	260 (27.6)
Percent of doses received ^b				
n	946	946	941	942
Mean	85.0	89.0	86.6	89.6
SD	17.5	14.0	16.7	13.7
Median	90.9	93.3	92.9	94.1
Q1, Q3	76.3, 100.0	83.3, 100.0	80.0, 100.0	85.0, 100.0
Min, Max	10, 100	25, 100	14, 100	17, 100
Cumulative investigational product exposure (months) ^c				
n	946	946	941	942
Mean	11.59	11.99	12.33	12.63
SD	8.13	8.27	8.34	8.38
Median	10.15	10.86	11.20	11.86
Q1, Q3	4.86, 16.56	5.32, 16.85	5.49, 17.58	5.55, 18.17
Min, Max	0.0, 37.4	0.0, 37.4	0.1, 40.5	0.1, 40.5

Page 1 of 1

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

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

^c Exposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

Source: Table 11-2

13.2.5.2 有害事象

13.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 13-6 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 916 名 (97.1%) 及びゾレドロン酸群 918 名 (97.1%) に認められた。重篤な有害事象は、デノスマブ群の 594 名 (63.0%) 及びゾレドロン酸群の 568 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

(60.1%) に認められ、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 283 名 (30.0%) 及びゾレドロン酸群の 276 名 (29.2%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 164 名 (17.4%) 及びゾレドロン酸群の 138 名 (14.6%) に認められ、試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 91 名 (9.7%) 及びゾレドロン酸群の 76 名 (8.0%) に認められた。

表 13-6 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	918 (97.1)	916 (97.1)
Serious	568 (60.1)	594 (63.0)
Fatal	276 (29.2)	283 (30.0)
Leading to study discontinuation	76 (8.0)	91 (9.7)
Leading to investigational product discontinuation	138 (14.6)	164 (17.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	672 (71.1)	718 (76.1)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	303 (32.1)	302 (32.0)
Serious	40 (4.2)	59 (6.3)
Fatal	3 (0.3)	5 (0.5)
Leading to study discontinuation	14 (1.5)	19 (2.0)
Leading to investigational product discontinuation	27 (2.9)	51 (5.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	62 (6.6)	91 (9.7)

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

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

Source: Table 11-1

13.2.5.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 13-7 に示す。

比較的良好に見られた有害事象(デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順)は、貧血 anemia (35.7%、36.1%)、背部痛 back pain (32.2%、30.4%)、食欲減退 decreased appetite (28.3%、29.0%)、悪心 nausea (28.8%、25.3%)、疲労 fatigue (27.3%、23.5%)、便秘 constipation (25.0%、26.6%)、骨痛 bone pain (24.9%、25.9%)、無力症 asthenia (25.3%、25.3%)、関節痛 arthralgia (20.6%、21.4%)、四肢痛 pain in extremity (20.9%、20.7%)、及び末梢性浮腫 peripheral edema (20.4%、18.4%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-7 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 945) n (%)	120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	918 (97.1)	916 (97.1)
Anaemia	341 (36.1)	337 (35.7)
Back pain	287 (30.4)	304 (32.2)
Nausea	245 (25.9)	272 (28.8)
Decreased appetite	274 (29.0)	267 (28.3)
Fatigue	222 (23.5)	257 (27.3)
Asthenia	239 (25.3)	239 (25.3)
Constipation	251 (26.6)	236 (25.0)
Bone pain	245 (25.9)	235 (24.9)
Pain in extremity	196 (20.7)	197 (20.9)
Arthralgia	202 (21.4)	194 (20.6)
Oedema peripheral	174 (18.4)	192 (20.4)
Diarrhoea	152 (16.1)	178 (18.9)
Vomiting	149 (15.8)	168 (17.8)
Weight decreased	132 (14.0)	151 (16.0)
Dyspnoea	117 (12.4)	143 (15.2)
Hypocalcaemia	51 (5.4)	116 (12.3)
Musculoskeletal pain	138 (14.6)	111 (11.8)
Urinary tract infection	124 (13.1)	105 (11.1)
Pyrexia	133 (14.1)	100 (10.6)
Haematuria	97 (10.3)	88 (9.3)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

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

Source: Table 11-8

すべての有害事象（基本語）についてFisher exact検定を用いて投与群間の比較を行った。この解析は探索的であるため、多重性の調整は実施していない。投与群間の比較で、未調整のp値が<0.05であった有害事象のforest plotを図 13-14 に示す。17 事象がゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高く、7 事象がデノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

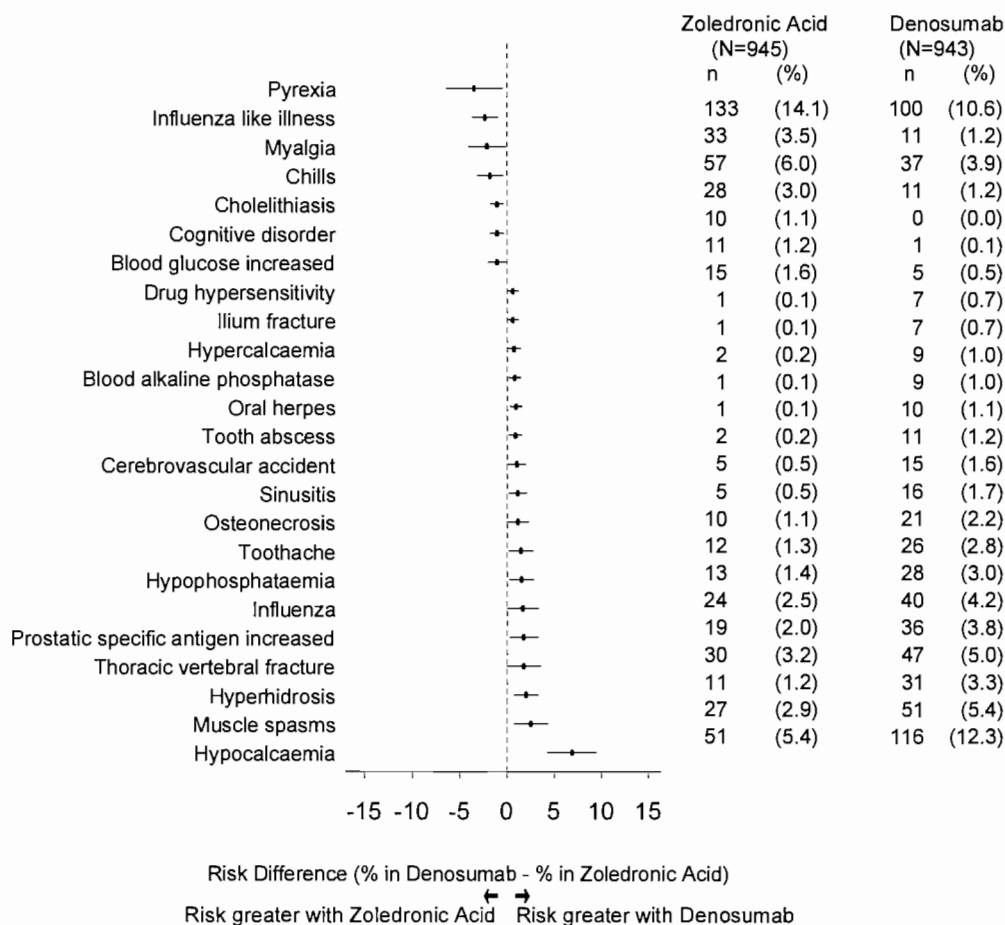


図 13-14 投与群間で未調整の p 値が<0.05 であった有害事象の Forest Plot
(Safety Analysis Set)

13.2.5.2.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 302 名 (32.0%)、ゾレドロン酸群の 303 名 (32.1%) に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、低カルシウム血症 hypocalcemia (7.3%、3.2%)、悪心 nausea (3.2%、4.4%)、疲労 fatigue (3.1%、2.5%)、食欲減退 decreased appetite (2.9%、2.3%)、無力症 asthenia (2.2%、2.6%)、骨壊死 osteonecrosis (2.2%、0.8%)、血中クレアチニン増加 increased blood creatinine (1.7%、2.9%)、筋肉痛 myalgia (0.8%、2.3%)、嘔吐 vomiting (0.8%、2.0%)、発熱 pyrexia (0.7%、3.7%)、及びインフルエンザ様疾患 influenza-like illness (0.4%、2.4%) であった。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は第 13.2.5.2.4 項を、治験薬との関連性があると判定された投与中止に至った有害事象は第 13.2.5.2.5 項を、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第 13.2.5.2.6 項を参照。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.5.2.4 死亡

いずれかの群で発現率が 0.2%以上であった死に至った有害事象を表 13-8 に示す。

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 283 名 (30.0%) 及びゾレドロン酸群の 276 名 (29.2%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。デノスマブ群の 5 名 (0.5%) (悪液質 cachexia、播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation、呼吸不全 respiratory failure、肺塞栓症 pulmonary embolism、死亡 death) 及びゾレドロン酸群の 3 名 (0.3%) (転移性前立腺癌 prostate cancer metastatic、心不全 cardiac failure、急性呼吸不全 acute respiratory failure) が治験薬との関連性があると判定された。

表 13-8 いずれかの群で発現率が 0.2%以上であった死に至った有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 945) n (%)	120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	276 (29.2)	283 (30.0)
Prostate cancer	43 (4.6)	21 (2.2)
Respiratory failure	10 (1.1)	18 (1.9)
Cardiac failure	18 (1.9)	17 (1.8)
Multi-organ failure	16 (1.7)	15 (1.6)
General physical health deterioration	13 (1.4)	11 (1.2)
Death	10 (1.1)	11 (1.2)
Cachexia	9 (1.0)	11 (1.2)
Hepatic failure	5 (0.5)	10 (1.1)
Metastases to bone	6 (0.6)	9 (1.0)
Metastases to central nervous system	2 (0.2)	8 (0.8)
Metastases to liver	2 (0.2)	8 (0.8)
Prostate cancer metastatic	13 (1.4)	7 (0.7)
Cardio-respiratory arrest	12 (1.3)	6 (0.6)
Cerebrovascular accident	3 (0.3)	6 (0.6)
Pulmonary embolism	2 (0.2)	6 (0.6)
Myocardial infarction	4 (0.4)	5 (0.5)
Renal failure acute	1 (0.1)	5 (0.5)
Pneumonia	5 (0.5)	4 (0.4)
Cerebral haemorrhage	2 (0.2)	4 (0.4)
Sepsis	2 (0.2)	4 (0.4)
Performance status decreased	0 (0.0)	4 (0.4)
Cardiac arrest	3 (0.3)	3 (0.3)
Sudden death	2 (0.2)	3 (0.3)
Cardiopulmonary failure	6 (0.6)	2 (0.2)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

All deaths due to disease progression may not be included.

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

Source: Table 11-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 いずれかの群で発現率が 0.2%以上であった死に至った有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Asthenia	4 (0.4)	2 (0.2)
Acute myocardial infarction	3 (0.3)	2 (0.2)
Malignant neoplasm progression	3 (0.3)	2 (0.2)
Renal failure	6 (0.6)	1 (0.1)
Cardiovascular insufficiency	3 (0.3)	1 (0.1)
Dyspnoea	3 (0.3)	1 (0.1)
Pulmonary oedema	3 (0.3)	1 (0.1)
Septic shock	3 (0.3)	1 (0.1)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

All deaths due to disease progression may not be included.

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

Source: Table 11-3

13.2.5.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 164 名 (17.4%) 及びゾレドロン酸群の 138 名 (14.6%) に認められた。デノスマブ群に認められた投与中止に至った有害事象 (基本語) のうち、低カルシウム血症 hypocalcemia 及び骨壊死 osteonecrosis の発現率が高かったことが、両群間での全体的な差の原因と考えられた。治験薬との関連性があると判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 51 名 (5.4%) 及びゾレドロン酸群の 27 名 (2.9%) に認められた。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 108 名 (11.5%) 及びゾレドロン酸群の 91 名 (9.6%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 25 名 (2.7%) 及びゾレドロン酸群の 10 名 (2.7%) が治験薬との関連性があると判定された。

試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 91 名 (9.7%) 及びゾレドロン酸群の 76 名 (8.0%) に認められた。治験薬との関連性があると判定された試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 19 名 (2.0%) 及びゾレドロン酸群の 14 名 (1.5%) に認められた。試験の中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群の 66 名 (7.0%) 及びゾレドロン酸群の 56 名 (5.9%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 13 名 (1.4%) 及びゾレドロン酸群の 8 名 (0.8%) が治験薬との関連性があると判定された。

13.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 13-9 に示す。

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 594 名 (63.0%) 及びゾレドロン酸群の 568 名 (60.1%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、貧血 anemia (11.5%、8.7%)、肺炎 pneumonia (4.2%、2.5%)、無力症 asthenia

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

(3.9%、3.1%)、呼吸困難 dyspnea (3.8%、3.0%)、脱水 dehydration (3.8%、2.0%)、前立腺癌 prostate cancer (3.6%、5.9%)、尿閉 urinary retention (3.4%、3.7%)、背部痛 back pain (3.1%、3.8%)、全身健康状態低下 general physical health deterioration (3.1%、3.0%)、尿路感染 urinary tract infection (3.0%、3.2%)、腎不全 renal failure (2.8%、3.0%)、骨痛 bone pain (2.5%、3.6%)、脊髄圧迫 spinal cord compression (2.5%、3.5%) 及び血尿 hematuria (2.4%、3.9%) であった。そのうち、デノスマブ群の 59 名 (6.3%) 及びゾレドロン酸群の 40 名 (4.2%) が治験薬との関連性があると判定された。

表 13-9 いずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 945) n (%)	120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	568 (60.1)	594 (63.0)
Anaemia	82 (8.7)	108 (11.5)
Pneumonia	24 (2.5)	40 (4.2)
Asthenia	29 (3.1)	37 (3.9)
Dyspnoea	28 (3.0)	36 (3.8)
Dehydration	19 (2.0)	36 (3.8)
Prostate cancer	56 (5.9)	34 (3.6)
Urinary retention	35 (3.7)	32 (3.4)
Back pain	36 (3.8)	29 (3.1)
General physical health deterioration	28 (3.0)	29 (3.1)
Urinary tract infection	30 (3.2)	28 (3.0)
Renal failure	28 (3.0)	26 (2.8)
Bone pain	34 (3.6)	24 (2.5)
Spinal cord compression	33 (3.5)	24 (2.5)
Vomiting	22 (2.3)	24 (2.5)
Respiratory failure	14 (1.5)	24 (2.5)
Hypocalcaemia	7 (0.7)	24 (2.5)
Haematuria	37 (3.9)	23 (2.4)
Cardiac failure	23 (2.4)	21 (2.2)
Pulmonary embolism	16 (1.7)	20 (2.1)
Fatigue	10 (1.1)	20 (2.1)
Pyrexia	18 (1.9)	19 (2.0)
Hydronephrosis	12 (1.3)	19 (2.0)
Multi-organ failure	18 (1.9)	18 (1.9)
Renal failure acute	16 (1.7)	18 (1.9)
Pain	12 (1.3)	16 (1.7)
Cerebrovascular accident	5 (0.5)	15 (1.6)
Cachexia	12 (1.3)	14 (1.5)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

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

Source: Table 11-6

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 945) n (%)	120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Metastases to central nervous system	6 (0.6)	14 (1.5)
Osteonecrosis	4 (0.4)	14 (1.5)
Decreased appetite	13 (1.4)	13 (1.4)
Oedema peripheral	8 (0.8)	13 (1.4)
Metastases to liver	5 (0.5)	13 (1.4)
Diarrhoea	13 (1.4)	12 (1.3)
Sepsis	11 (1.2)	12 (1.3)
Confusional state	10 (1.1)	12 (1.3)
Pleural effusion	9 (1.0)	12 (1.3)
Death	10 (1.1)	11 (1.2)
Arthralgia	9 (1.0)	11 (1.2)
Pain in extremity	20 (2.1)	10 (1.1)
Metastases to bone	9 (1.0)	10 (1.1)
Atrial fibrillation	8 (0.8)	10 (1.1)
Hepatic failure	6 (0.6)	10 (1.1)
Syncope	6 (0.6)	10 (1.1)
Thrombocytopenia	5 (0.5)	10 (1.1)
Neutropenia	4 (0.4)	10 (1.1)
Chest pain	13 (1.4)	9 (1.0)
Myocardial infarction	13 (1.4)	9 (1.0)
Muscular weakness	4 (0.4)	9 (1.0)
Performance status decreased	2 (0.2)	9 (1.0)
Prostate cancer metastatic	17 (1.8)	8 (0.8)
Nausea	14 (1.5)	8 (0.8)
Abdominal pain	12 (1.3)	8 (0.8)
Cardio-respiratory arrest	12 (1.3)	7 (0.7)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

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

Source: Table 11-6

すべての重篤な有害事象（基本語）についてFisher exact検定を用いて投与群間の比較を行った。この解析は探索的であるため、多重性の調整は実施していない。投与群間の比較で、未調整のp値が <0.05 であった重篤な有害事象のforest plotを図 13-15 に示す。9 事象がゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高かった。これらの事象は、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased、低リン酸血症 hypophosphatemia、活動状態低下 performance status decreased、骨壊死 osteonecrosis、脳血管発作 cerebrovascular accident、肺炎 pneumonia、低カルシウム血症 hypocalcemia、脱水dehydration、及び貧血 anemiaであった。カルシウム、リン、及びクレアチニンを含む臨床検査値、低カルシウム血症の有害事象、独立判定委員会によりONJと判定された有害事象、感染、並びに腎毒性と関連する可能性のある有害事象については、後述する。脳血管発作の重篤な有害事象は、デノスマブ群の1.6%及びゾレドロン酸群の0.5%に認められた。これらのほとんどの被験者 (>85%) が、高血圧、脂質異常症、及び虚血性心疾患などの脳血管発作に対する1つ以上のリスク因子を持っていた。中枢神経系に発現したすべての血管イベント（脳出血及び虚血性脳卒中など）が含まれる高位グループ用語の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

「中枢神経系血管障害」に該当する有害事象は、デノスマブ群の 4.0%及びゾレドロン酸群の 3.4%に認められた。活動状態低下 performance status decreased、脱水dehydration、及び貧血 anemiaは、ECOGのperformance status又はクレアチニン及びヘモグロビンの臨床検査パラメータの毎月の測定では確認されなかった。投与群間の比較で、未調整のp値が <0.05 であった重篤な有害事象のうち、1 事象（前立腺癌）がデノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。

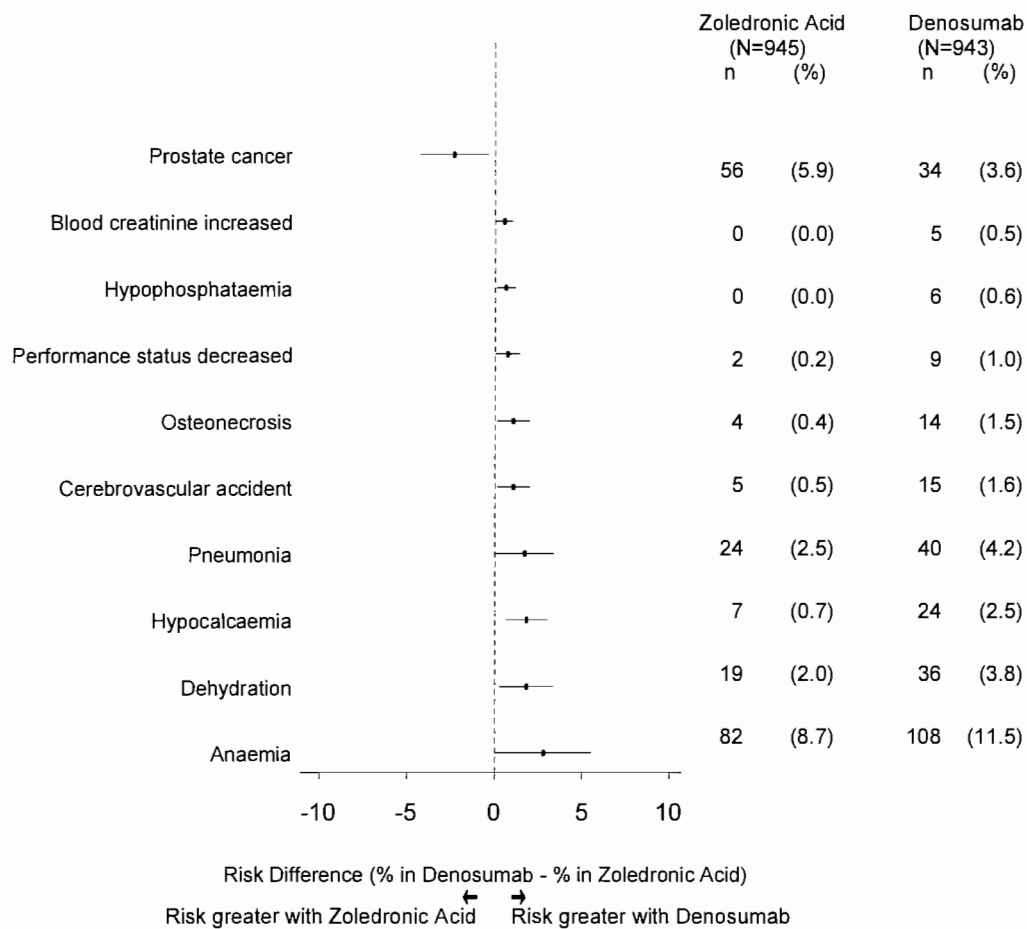


図 13-15 投与群間で未調整の p 値が<0.05 であった重篤な有害事象の Forest Plot (Safety Analysis Set)

13.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び白内障について事前に定め、統計解析計画に従って個別に集計した。また、腎毒性及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン酸の副作用として知られているため、事前に定め、個別に集計した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.5.2.7.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 12.8%、ゾレドロン酸群で 5.8%であった。低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 68%及びゾレドロン酸群の 56%が、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に発現した。これは、デノスマブ又はゾレドロン酸投与により初期に認められる血清カルシウム値の低下によるものである。低カルシウム血症が認められた被験者の多く（デノスマブ群 65% [79/121]、ゾレドロン酸群 73% [40/55]）では発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 41 名 (4.3%) 及びゾレドロン酸群の 15 名 (1.6%) にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 2.5%及びゾレドロン酸群で 0.7%であり、試験の中止に至ったものは、デノスマブ群で 0.4%、ゾレドロン酸群で 0%であった。低カルシウム血症によって、死に至った被験者は認められなかった。

13.2.5.2.7.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 42.6%及びゾレドロン酸群の 39.7%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 13.8%及びゾレドロン酸群の 11.4%に認められた。肺炎 pneumonia の重篤な有害事象が、デノスマブ群の 4.2%及びゾレドロン酸群の 2.5%に認められた。これらの事象のほとんどは、高齢、心疾患、糖尿病、併用薬（コルチコステロイド、抗がん剤、オピオイドなど）の使用などのリスク因子を持った被験者に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 3.3%及びゾレドロン酸群の 2.9%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1.0%及びゾレドロン酸群の 1.0%に認められた。

13.2.5.2.7.3 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群で 2.3%及びゾレドロン酸群で 1.3%であった ($p = 0.0864$)。そのうち、デノスマブ群の 77% (17/22) 及びゾレドロン酸群の 83% (10/12) に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、その多く（デノスマブ群 15 名、ゾレドロン酸群 7 名）は抜歯であった。デノスマブ群の 1 名 (4.5%) では、血管新生阻害薬の投与歴があり（ゾレドロン酸群は 0 名）、デノスマブ群の 15 名 (68%) 及びゾレドロン酸群の 9 名 (75%) では化学療法の施行歴があった。デノスマブ群の 1 名 (4.5%) は、ビスフォスフォネートの経口投与歴があった（ゾレドロン酸群は 0 名）。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 59% (13/22) 及びゾレドロン酸群の 58% (7/12) は、ONJ により治験薬投与を中止した。デノスマブ群の残りの 9 名及びゾレドロン酸群の残りの 5 名は、ONJ 発現後も治験薬投与を継続した。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 50%及びゾレドロン酸群の 25%に局所の歯肉感染又は口腔感染が認められ、デノスマブ群の 55%及びゾレドロン酸群の 33%に ONJ に対する外科治療が行われた。外科的治療は、実際には限定的であり（腐骨除去、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び抜歯）（デノスマブ群 12 名中 10 名、ゾレドロン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

酸群 4 名中 3 名)、いずれの投与群でも骨切除が必要な被験者は少なく (デノスマブ群 2 名、ゾレドロン酸群 1 名)、ONJ の重症度は投与群間で類似していると考えられた。

13.2.5.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群で 1.9%、ゾレドロン酸群で 1.1%であった。2 名以上に認められた同一の悪性腫瘍はなかった。

13.2.5.2.7.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 16.0%及び 9.5%、ゾレドロン酸群の 16.9%及び 10.3%に認められた。器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 18.9%及び 3.6%、ゾレドロン酸群の 19.4%及び 3.5%に認められた。

13.2.5.2.7.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の 43 名 (4.6%) 及びゾレドロン酸群の 38 名 (4.0%) に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなかった。過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、治験薬投与の中止に至ったものは、各群 1 名に認められ、試験の中止に至ったものは、ゾレドロン酸群の 1 名に認められた。被験者の多くは発現が 1 回のみであったことから (デノスマブ群 79%、ゾレドロン酸群 87%)、これらの事象は治験薬を継続投与しても再発しなかったと考えられる。事象名 (基本語) が薬物過敏症である有害事象は、デノスマブ群の 1 名を除き、薬物過敏症反応との関連が報告されている他の薬物 (タキソールなど) との因果関係が認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、デノスマブ群の 4 名及びゾレドロン酸群の 2 名に認められた。

13.2.5.2.7.7 湿疹

湿疹の有害事象の発現は、投与群間で類似していた (デノスマブ群 1.0%、ゾレドロン酸群 1.1%)。

13.2.5.2.7.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 14.7%及びゾレドロン酸群の 16.2%に認められた。

13.2.5.2.7.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 8.4%及びゾレドロン酸群の 17.8%に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.5.2.7.10 白内障

白内障は、デノスマブ群の 0.4%及びゾレドロン酸群の 0.5%に認められた。

13.2.5.2.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

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が予想どおり認められた。アルブミン補正血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通して正常範囲内であった。グレード 3 のアルブミン補正血清カルシウム値の低下がデノスマブ群の 39 名 (4.1%) 及びゾレドロン酸群の 12 名 (1.3%) に認められ、グレード 4 の低下がデノスマブ群の 9 名 (1.0%) 及びゾレドロン酸群の 1 名 (0.1%) に認められた。血清クレアチニン値がグレード 1 から 4 に上昇した被験者の割合は、デノスマブ群で 19.5%及びゾレドロン酸群で 21.9%であった。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又は ECOG performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

13.2.5.2.9 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 820 名のうち、ベースライン後の検体で結合抗体陽性が 2 名認められた (それぞれ第 25 週及び第 49 週) が、いずれも中和抗体陽性ではなかった。

13.3 結論

ホルモン不応性 (去勢抵抗性) の前立腺癌患者を対象に、デノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与したとき、SRE 発現リスクの抑制に関して、ゾレドロン酸に対する優越性が示され、良好なベネフィット/リスクプロファイルを示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14. 試験 20050136（申請する適応症に関する比較対照試験 [国際共同第 III 相試験、日本を含む]）

骨転移を有する進行乳癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸（Zometa[®]）対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

14.1 試験方法の概要

14.1.1 治験責任医師

他 321 名

14.1.2 治験実施医療機関

他 321 施設（35 カ国）

14.1.3 試験期間

主要盲検投与期: 2006 年 4 月 日（最初の被験者の組み入れ日）～2009 年 3 月 日（主要解析データのカットオフ日）

主要解析データの cutoff 日以降の盲検投与期（延長盲検投与期）の結果は、第 16 項に記載する。非盲検投与期（非盲検投与期に移行せず、非盲検投与期のデノスマブの投与を受けなかった被験者の追跡生存調査を含む）は、継続中。

14.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

14.1.5 目的

14.1.5.1 主目的

- 骨転移を有する進行乳癌患者を対象として、初回 SRE（病的骨折、骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫）発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検証する。

14.1.5.2 副次目的

- 初回 SRE 発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析）について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- ゾレドロン酸を対照として、デノスマブの安全性及び忍容性を評価する。

14.1.5.3 探索的目的

- 初回 SRE 又は HCM の発現に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- 骨への初回放射線治療実施を指標としたデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 全生存期間、骨における病勢の進行、及び全病勢の進行に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 疼痛に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 鎮痛薬の使用に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 第 49 週、第 73 週、及び主要解析データのカットオフ日までの SRE の発現割合を評価する。
- 医療効用及び PRO に対する治療効果を評価する。
- 血清中デノスマブ濃度（トラフ値）を測定する。
- 骨代謝マーカーの変化率を評価する。

14.1.6 試験方法

本試験は、骨転移を有する進行乳癌患者を対象として、デノスマブとゾレドロン酸を比較する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験である。盲検下にて被験者を以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

本試験では、日本在住の日本人被験者が組み入れられ、地域（日本又はその他の国）を層別因子の 1 つとした。

- Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与を行う群（デノスマブ群）
- Q4W で、デノスマブのプラセボの皮下投与及びゾレドロン酸 4 mg（ベースラインの CrCL が 60 mL/min 以下の被験者では、対応する CrCL 補正投与量）の静脈内投与を行う群（ゾレドロン酸群）

SRE の既往（有無）、経口ビスフォスフォネート製剤の使用歴（有無）、現行（無作為割付前 6 週間以内と定義）の化学療法（有無）、及び地域（日本又はその他の国）を層別因子として、各層内で 1:1 となるように均等に被験者を割り付けた。有効性及び安全性の主要解析が完了するまで、各被験者に治験薬を盲検下で投与した（主要盲検投与期）。試験期間中、被験者に高カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値 >2.9 mmol/L 又は >11.5 mg/dL、あるいはカルシウムイオン値 >1.5 mmol/L）が認められない限り、カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。

試験デザインを図 14-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

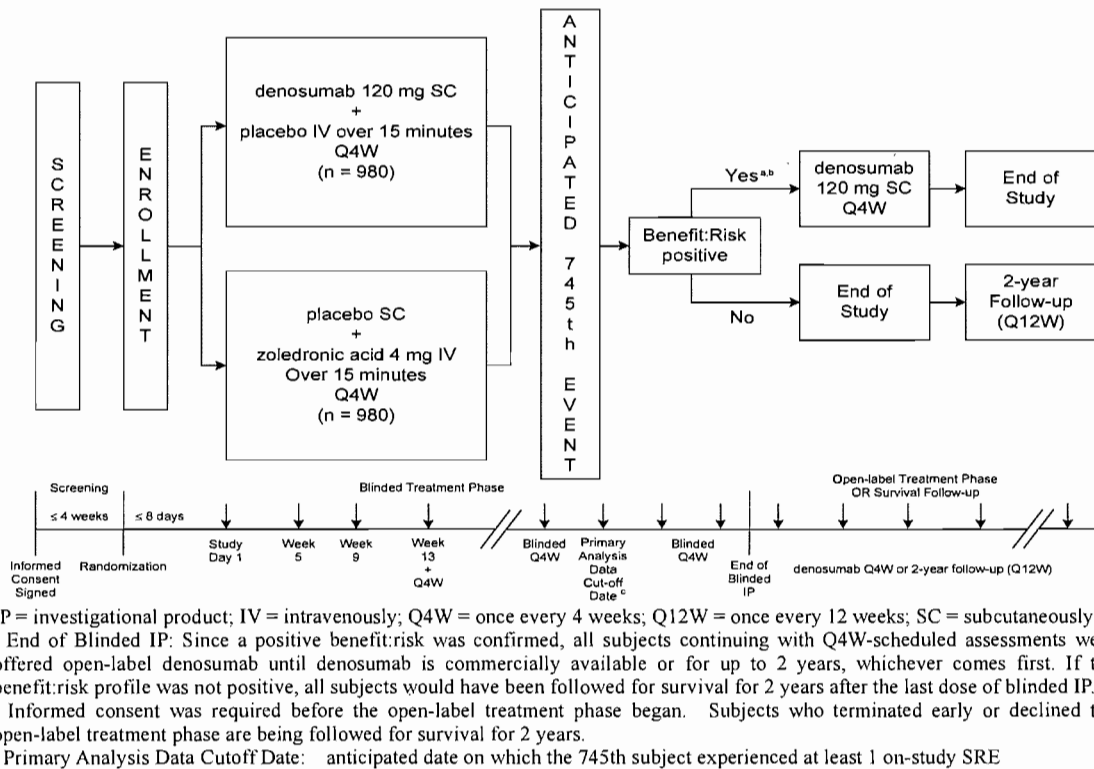


図 14-1 試験デザイン

有効性及び安全性の主要解析で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示されたため(有効性及び安全性の概要を参照)、その後4週間ごとの評価を継続中のすべての被験者は、2年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ120 mgをQ4Wで皮下投与を受けられることとした。英国及びチェコ共和国を除くすべての実施医療機関では、本治験実施計画書(20050136)にて非盲検投与期を実施中である。英国及びチェコ共和国では、規制当局の要請により、治験実施計画書(20080540)を用いて非盲検投与期を実施中である。非盲検投与期に組み入れられなかった被験者については、盲検下での治験薬の最終投与から2年間の追跡生存調査を実施中である。この追跡生存調査は、本治験実施計画書(20050136)にて実施中である。

盲検投与期では、治験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、臨床検査値、SRE、併用薬(鎮痛薬の使用を含む)、抗デノスマブ抗体の発現、バイタルサイン、医療効用、及びPRO(BPI-SFを含む)を評価した。病勢の進行の評価には、(1)骨における病勢の進行(主に12週間に1回の骨調査で得られる放射線画像を盲検下で中央画像判定した)、(2)全病勢の進行(試験期間を通して治験責任医師又は分担医師が判定し、所定の症例報告書に記載して報告した。本書式には、病勢の進行の判定に用いた方法を記録した)、(3)試験期間を通して判定した全生存期間、の3種類の方法を用いた。また、一部の実施医療機関で約180名の被験者の血清中デノスマブ濃度を測定した。盲検投与期では、外部の独立データモニタリング委員会が安全性及び有効性データを定期的に評価した。非盲検投与期では、治験実施計画

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

書に規定した定期的な間隔で、有害事象、血液生化学検査、SRE、併用薬（鎮痛薬の使用を含む）、抗デノスマブ抗体の発現、及びPRO（BPI-SF）を評価した。

14.1.7 被験者数

計画時: 1960名（各群 980名）

組み入れ時: 2049名（デノスマブ群 1026名、ゾレドロン酸群 1023名）

同意が適切に得られなかった被験者をすべての解析対象から除外することを、開鍵前に決定し、これにより3名が除外された。したがって、本試験の解析対象集団は、2046名（デノスマブ群 1026名、ゾレドロン酸群 1020名）であった。

日本人被験者数（組み入れ時）: 138名（デノスマブ群 69名、ゾレドロン酸群 69名）

日本人被験者のうち、文書同意取得に問題があったゾレドロン酸群の2名が除外され、136名が解析対象となった（デノスマブ 69名、ゾレドロン酸 67名）。

14.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- ・ 組織学的又は細胞学的検査で乳癌（腺癌）であると診断された成人
- ・ 現在又は以前に放射線検査で1個所以上の骨転移が認められること
- ・ ECOGのperformance statusが2以下であること
- ・ 臓器機能が十分であること
- ・ 予想される生存期間が6ヵ月以上であること
- ・ 現在又は以前にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与又は骨転移の治療のための経口ビスフォスフォネート製剤の投与を受けたことがないこと

14.1.9 治験薬、用量及び投与方法

14.1.9.1 被験薬

盲検投与期では、デノスマブ群の被験者にQ4Wで、デノスマブ 120 mgの皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内点滴投与を行った。非盲検投与期では、デノスマブ 120 mgをQ4Wで皮下投与した。デノスマブは、pH●●の●●mM●●、●●●●●●を含む処方緩衝液を用いて●●mg/mLのデノスマブに調整した、盲検化された（盲検投与期のみ）単回使用の3.0 mLガラスバイアルに入った無菌、保存剤無添加の注射用剤（1.7 mL）として提供した。ゾレドロン酸のプラセボは、Zometa[®]（ゾレドロン酸の市販名）を模した不活性成分（16 mMクエン酸ナトリウム及び4.4%マンニトール）を含むpH 6.2の液体製剤として盲検下で提供した。

14.1.9.2 対照薬

盲検投与期では、ゾレドロン酸群の被験者にQ4Wで、ゾレドロン酸 4 mg（クレアチニンクリアランスで調整）の少なくとも15分間以上の静脈内点滴投与及びデノスマブのプラセボ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の皮下投与を行った。ゾレドロン酸は、無菌注射液として盲検下で提供した。市販されているゾレドロン酸製剤からの変更はなかった。ゾレドロン酸溶液 5 mL 中には、4 mg の無水ゾレドロン酸に相当する 4.264 mg のゾレドロン酸一水和物を含有し、マンニトール 220 mg、注射用水、及びクエン酸ナトリウム 24 mg から成る不活性成分が含まれている。デノスマブのプラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

14.1.10 投与期間

盲検投与期: 約 34 ヶ月間 (スクリーニング期間を除く)

有効性及び安全性の主要解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。

有効性及び安全性の主要解析で、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性が示されたため (有効性及び安全性の結果の概要を参照)、その後 4 週間ごとの評価を継続中の被験者は、2 年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与を受けられることとした。

14.1.11 評価項目

14.1.11.1 有効性評価項目

14.1.11.1.1 主要評価項目

- ・ 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

14.1.11.1.2 副次評価項目

- ・ 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)
- ・ 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

14.1.11.1.3 探索的評価項目

- ・ 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間
- ・ SRE を発現した被験者の割合
- ・ skeletal morbidity rate (SMR)
- ・ 症候性 SRE を発現した被験者の割合
- ・ 骨への初回放射線治療実施までの期間
- ・ 全生存期間、骨における病勢の進行、全病勢の進行
- ・ 骨代謝マーカーの変化率

14.1.11.1.4 PRO 及び医療効用

- ・ BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア
- ・ 鎮痛薬の使用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- BPI-SF（疼痛が機能面に干渉する程度と痛みの強度の合成スケール）、Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast cancer（FACT-B）（総合スコア、身体面、機能面、TOI）、EQ-5Dによる効用値（健康への効用の評価）
- 医療効用

14.1.11.2 安全性評価項目

- 治療期間中の有害事象の発現率
- 臨床検査値の変化
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現

14.1.11.3 薬物動態評価項目

- 血清中デノスマブ濃度

14.1.12 統計手法

盲検投与期の主要解析データのカットオフ日までに収集したデータの解析手法を要約する。日本人被験者のデータの統計解析は、全被験者のデータの解析と同様の方法を用いて実施した。日本人被験者における有効性及び安全性の結果については、記述的に要約し、p 値は算出しなかった。

14.1.12.1 有効性

14.1.12.1.1 主要及び副次評価項目

有効性の主要及び副次評価項目は、FAS を用いて解析した。FAS は無作為割付されたすべての被験者とした（開鍵前に除外された3名を除く）。副次的な解析として、PPS を使用した。PPS は、治験実施計画書に定義された診断を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、少なくとも1回は実薬治験薬を投与されたすべての被験者とした。

初回 SRE 発現までの期間は、投与群を独立変数とし、層別割付に用いた因子を層とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。本試験では、被験者集団、ゾレドロン酸の投与量及び投与方法、並びに評価項目の定義に関して、ゾレドロン酸の申請のために実施された臨床試験と同様の設定とした。これは、過去の臨床試験におけるプラセボと比較したゾレドロン酸の治療効果と同程度の効果が本試験においても発揮されることを目的としたためである。主要評価項目の非劣性の検討に際しては、synthesis approach を用いた。非劣性が検証された場合のみ、それに引き続き、優越性の検討を行った。初回 SRE 発現までの期間については、Cox 比例ハザードモデルの結果を用い、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析）については、Andersen and Gill approach を用いて、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性を検討した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.1.12.1.2 探索的評価項目

初回 SRE 又は HCM 発現までの期間、骨への初回放射線治療実施までの期間、死亡、骨における病勢の進行、及び全病勢の進行（死亡を含む場合と死亡を含まない場合）は、FAS を対象として、Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。SRE を発現した被験者の割合、症候性 SRE を発現した被験者の割合、及び SMR は、FAS を対象として、記述統計量を用いて要約した。SMR については、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較も行った。BPI-SF の最もひどい痛みのスコアのベースラインからの変化量については、PRO 解析集団を対象として、GLM を用いて第 8 日及び他の規定した時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。レスポンド解析（最もひどい痛みのスコアが 4 を超えるポイント [中等度又は重度の疼痛]、2 ポイント以上の増加 [疼痛の悪化]、2 ポイント以上の減少 [疼痛の改善]）では、Kaplan-Meier 法を用いて BPI-SF における最もひどい痛みの評価項目のイベント発現までの期間を推定し、ロジスティック回帰モデルを用いて、これらのイベント発現（最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上の減少を含む）を投与群間で比較した。鎮痛薬の使用の変化量は、FAS を対象として、GLM を用いて第 8 日時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。その他の BPI-SF、FACT、及び EQ-5D の評価項目については、PRO 解析集団を対象として、経時的变化量では piecewise-growth-curve モデル、事象発現までの期間では Kaplan-Meier 法、被験者の割合では記述統計量を用いて解析した。医療効用、血清中デノスマブ濃度、及び骨代謝マーカーは、記述統計量を用いて要約した。骨代謝マーカーの変化率は、van Elteren 層別順位検定を用いて投与群間で比較した。

14.1.12.2 安全性

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団（少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての無作為割付された被験者）を用いて解析した。この解析対象集団の被験者は、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。各有害事象の発現率は、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、腎毒性と関連する可能性のある有害事象、及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象を、別途要約した。独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象の発現率を、Fischer exact 検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体を発現した被験者の割合を算出した。

14.2 結果の要約

14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 14-1 に示す。

合計 2046 名の被験者を本試験に組み入れ、そのうち 1026 名がデノスマブ群に、1020 名が

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ゾレドロン酸群に無作為に割り付けられた。無作為割付に用いた層別因子は、SRE の既往が 37%、現行の化学療法が 40%、経口ビスフォスフォネート製剤の使用歴が 4%、及び日本での実施が 7%であった。無作為割付した被験者のうち、2033 名に治験薬が少なくとも 1 回投与された（デノスマブ群 1019 名、ゾレドロン酸群 1014 名）。主要解析データのカットオフ日までに、各群の約 56%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の約 54%及びゾレドロン酸群の約 55%が試験を中止した。

日本在住の日本人被験者（以下、日本人被験者）は、合計 136 名が本試験に組み入れられ、そのうち 69 名がデノスマブ群に、67 名がゾレドロン酸群に無作為に割り付けられた。日本人被験者の無作為割付時の層別割付因子の内訳は、SRE の既往（24%）、現行の化学療法（46%）、及び経口ビスフォスフォネート製剤の使用歴（0%）であった（表 14J-1.10）。無作為割付した日本人被験者全員に治験薬が少なくとも 1 回投与された（表 14J-1.3）。日本人被験者では、主要解析データのカットオフ日までに、デノスマブ群の約 44%及びゾレドロン酸群の約 52%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の約 44%及びゾレドロン酸群の約 49%が試験を中止した（表 14J-1.3 及び表 14J-1.2）。日本人被験者の内訳及び無作為割付の結果について、全体の結果と比較して顕著な差は認められなかった。

表 14-1 被験者の内訳

	Japan			All		
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W	All	Zoledronic Acid 4 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W	All
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	67	69	136	1020	1026	2046
On study through primary data analysis cut-off date	34 (50.7)	39 (56.5)	73 (53.7)	461 (45.2)	468 (45.6)	929 (45.4)
Discontinued prior to primary data analysis cut-off date	33 (49.3)	30 (43.5)	63 (46.3)	559 (54.8)	558 (54.4)	1117 (54.6)
Received IP	67 (100.0)	69 (100.0)	136 (100.0)	1014 (99.4)	1019 (99.3)	2033 (99.4)
Received IP through primary data analysis cut-off date	32 (47.8)	39 (56.5)	71 (52.2)	443 (43.4)	450 (43.9)	893 (43.6)
Discontinued IP prior to primary data analysis cut-off date	35 (52.2)	30 (43.5)	65 (47.8)	571 (56.0)	569 (55.5)	1140 (55.7)
Never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	7 (0.7)	13 (0.6)

IP = investigational product
Percentages based on number of subjects randomized
Source: Table 14J-1.2 and 14J-1.3

Page 1 of 1

14.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 14-2 に、ベースラインの特性を表 14-3、表 14-4 に示す。

人口統計学的データ、及び主要な予後因子や組み入れ前に受けていたがん治療を含むベースラインの特性に、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で不均衡は認められなかった。被験者の約 99%が女性であり、80%が白人であった。平均年齢は 57 歳で、平均体重は 70 kg であった。骨転移と診断されてから無作為割付までの期間の中央値は 2.1 ヶ月であった。約 53%の被験者では、骨転移に加え内臓転移も併発していた。試験参加時点で、被験者の 92%が

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ECOG の performance status が 1 以下であった。デノスマブ群及びゾレドロン酸群のそれぞれ約 56%及び 53%では、ベースライン時点で最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった。

日本人被験者では、人口統計学的データ及びベースラインの特性は、体重を除いて全体のデータと同様であり、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で不均衡は認められなかった。

日本人被験者の約 99%が女性であり、平均年齢は 57 歳、平均体重は 55 kg であった(表 14J-2.1 及び表 14J-2.5)。骨転移と診断されてから無作為割付までの期間の中央値は 2.2 ヶ月であった

(表 14J-2.2)。約 64%の被験者では、骨転移に加え内臓転移も併発していた(表 14J-2.2)。

試験参加時点で、日本人被験者の 99%が ECOG の performance status が 1 以下であった(表 14J-2.2)。日本人被験者のうち、各群の約 65%の被験者では、ベースライン時点で最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった(表 1J-1.1.1)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-2 人口統計学的データ (Full Analysis Set)

	Japan			All		
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69)	All (N = 136)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	All (N = 2046)
Sex - n (%)						
Female	65 (97.0)	69 (100.0)	134 (98.5)	1011 (99.1)	1018 (99.2)	2029 (99.2)
Male	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	9 (0.9)	8 (0.8)	17 (0.8)
Ethnic group/race - n (%)						
White or Caucasian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	813 (79.7)	822 (80.1)	1635 (79.9)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (2.5)	26 (2.5)	51 (2.5)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (5.8)	59 (5.8)	118 (5.8)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (3.6)	32 (3.1)	69 (3.4)
Japanese	67 (100.0)	69 (100.0)	136 (100.0)	69 (6.8)	70 (6.8)	139 (6.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.6)	16 (1.6)	32 (1.6)
Age (years)						
n	67	69	136	1020	1026	2046
Mean	57.8	56.1	56.9	56.6	56.8	56.7
SD	10.8	12.2	11.5	11.6	11.5	11.5
Median	58.0	55.0	56.0	56.0	57.0	57.0
Q1, Q3	51.0, 65.0	49.0, 66.0	50.0, 66.0	49.0, 65.0	49.0, 65.0	49.0, 65.0
Min, Max	35, 89	27, 86	27, 89	24, 90	27, 91	24, 91
Age group - n (%)						
< 50 years	14 (20.9)	18 (26.1)	32 (23.5)	287 (28.1)	275 (26.8)	562 (27.5)
≥ 50 years	53 (79.1)	51 (73.9)	104 (76.5)	733 (71.9)	751 (73.2)	1484 (72.5)
Geriatric age group - n (%)						
≥ 65 years	18 (26.9)	21 (30.4)	39 (28.7)	266 (26.1)	275 (26.8)	541 (26.4)
≥ 75 years	3 (4.5)	3 (4.3)	6 (4.4)	63 (6.2)	61 (5.9)	124 (6.1)
Post-menopausal - n (%) ^a						
Yes	48 (73.8)	44 (63.8)	92 (68.7)	831 (82.2)	839 (82.4)	1670 (82.3)
No	17 (26.2)	24 (34.8)	41 (30.6)	170 (16.8)	170 (16.7)	340 (16.8)
Not applicable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.8)	6 (0.6)	14 (0.7)
Missing	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.2)

N = Number of subjects randomized

^a Percentage is based on the total number of females

Source: Table 14J-2.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-3 ベースラインの体重 (Full Analysis Set)

	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Weight (kg)								
Japan								
Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67)	67	55.43	9.70	34.5	49.00	54.00	60.60	88.4
Denosumab 120 mg Q4W (N = 69)	69	55.19	8.95	32.9	47.80	55.50	61.00	76.0
All (N = 136)	136	55.31	9.29	32.9	48.55	55.00	60.90	88.4
All								
Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	1019	69.33	14.93	31.0	58.40	68.00	78.18	139.0
Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	1024	70.06	15.74	32.9	59.35	68.00	79.00	144.6
All (N = 2046)	2043	69.70	15.34	31.0	59.00	68.00	78.64	144.6

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

Source: Table 14J-2.5

表 14-4 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Japan			All		
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69)	All (N = 136)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	All (N = 2046)
ECOG performance status at study entry - n (%)						
0	47 (70)	50 (72)	97 (71)	488 (48)	504 (49)	992 (48)
1	19 (28)	19 (28)	38 (28)	444 (44)	451 (44)	895 (44)
2	1 (1)	0 (0)	1 (1)	82 (8)	68 (7)	150 (7)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	3 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)	2 (0)	6 (0)
Current chemotherapy ^a - n (%)						
Yes	32 (48)	30 (43)	62 (46)	408 (40)	410 (40)	818 (40)
No	35 (52)	39 (57)	74 (54)	612 (60)	616 (60)	1228 (60)
Hormone receptor (ER/PR) status - n (%)						
Negative	13 (19)	11 (16)	24 (18)	163 (16)	163 (16)	326 (16)
Positive	53 (79)	58 (84)	111 (82)	726 (71)	740 (72)	1466 (72)
Unknown	1 (1)	0 (0)	1 (1)	129 (13)	121 (12)	250 (12)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)	4 (0)
Her-2 status - n (%)						
Negative	46 (69)	53 (77)	99 (73)	472 (46)	518 (50)	990 (48)
Positive	14 (21)	10 (14)	24 (18)	194 (19)	183 (18)	377 (18)
Unknown	7 (10)	6 (9)	13 (10)	350 (34)	321 (31)	671 (33)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)	4 (0)	8 (0)
Primary tumor stage at diagnosis - n (%)						
I	6 (9)	3 (4)	9 (7)	105 (10)	104 (10)	209 (10)
II	30 (45)	34 (49)	64 (47)	381 (37)	380 (37)	761 (37)
III	13 (19)	14 (20)	27 (20)	280 (27)	264 (26)	544 (27)
IV	15 (22)	15 (22)	30 (22)	203 (20)	234 (23)	437 (21)
Unknown	2 (3)	2 (3)	4 (3)	49 (5)	42 (4)	91 (4)
Missing	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (0)	2 (0)	4 (0)

Page 1 of 2

N = Number of subjects randomized
 Percentages based on number of subjects randomized
^a Based on randomization

Source: Table 14J-2.2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-4 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Japan			All		
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69)	All (N = 136)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1020)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026)	All (N = 2046)
Time from primary cancer diagnosis to initial diagnosis of bone metastasis (month)						
n	67	69	136	1020	1026	2046
Mean	49.2	61.4	55.4	52.7	52.8	52.8
Sd	42.7	62.7	53.9	58.8	58.2	58.5
Median	45.4	44.6	45.0	35.4	32.8	34.1
Q1, Q3	13.6, 70.2	15.2, 96.8	14.4, 80.2	8.6, 75.5	7.0, 78.7	7.6, 77.1
Min, Max	-0, 208	-1, 307	-1, 307	-5, 344	-2, 394	-5, 394
Time from initial diagnosis of bone metastasis to randomization (month)						
n	67	69	136	1020	1026	2046
Mean	6.8	9.6	8.2	5.7	5.9	5.8
Sd	16.6	16.9	16.7	12.8	11.6	12.2
Median	2.2	2.4	2.2	2.0	2.1	2.1
Q1, Q3	1.0, 5.0	1.3, 7.1	1.2, 6.3	1.1, 4.9	1.0, 5.1	1.1, 5.1
Min, Max	0.2, 120.8	0.1, 75.8	0.1, 120.8	0.1, 191.0	0.0, 138.1	0.0, 191.0
Number of metastatic lesions in bone at baseline (by central read of skeletal survey) - n (%)						
≤2	56 (84)	56 (81)	112 (82)	780 (76)	784 (76)	1564 (76)
>2	11 (16)	13 (19)	24 (18)	240 (24)	242 (24)	482 (24)
Type of bone lesion at baseline (by central read of skeletal survey) - n (%)						
Osteoblastic	17 (25)	18 (26)	35 (26)	285 (28)	281 (27)	566 (28)
Osteolytic	9 (13)	7 (10)	16 (12)	139 (14)	152 (15)	291 (14)
Mixed	13 (19)	18 (26)	31 (23)	256 (25)	254 (25)	510 (25)
Unable to evaluate	2 (3)	0 (0)	2 (1)	4 (0)	3 (0)	7 (0)
Not seen	26 (39)	26 (38)	52 (38)	336 (33)	336 (33)	672 (33)
Presence of visceral metastases - n (%)						
Liver - n (%)	12 (18)	14 (20)	26 (19)	182 (18)	211 (21)	393 (19)
Lung - n (%)	22 (33)	17 (25)	39 (29)	210 (21)	216 (21)	426 (21)
Other - n (%)	35 (52)	26 (38)	61 (45)	369 (36)	369 (36)	738 (36)

N = Number of subjects randomized
 Percentages based on number of subjects randomized
 * Based on randomization

Page 2 of 2

Source: Table 14J-2.2

14.2.3 有効性の結果

主要解析の結果を表 14-5 に示す。

主要盲検投与期 (主要解析データのカットオフ日まで) の有効性評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 2046 名 (デノスマブ群 1026 名、ゾレドロン酸群 1020 名) であった。PPS の 2029 名 (デノスマブ群 1017 名、ゾレドロン酸群 1012 名) を用いて感度分析を実施した。

日本人被験者における主要盲検投与期の有効性評価項目は、FAS を用いて評価し、FAS は 136 名 (デノスマブ群 69 名、ゾレドロン酸群 67 名) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-5 有効性評価項目の要約

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a				
	Japan		All		
	Pt Est (95% CI)	p-value	Pt Est (95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	< 0.0001	< 0.0001
Time to first on-study SRE (superiority)	0.47 (0.23, 0.96)	-	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101	0.0101
Time to first-and-subsequent SRE	0.39 (0.19, 0.78)	-	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006	0.0012
Time to first on-study SRE or HCM	0.49 (0.24, 0.96)	-	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074	-
Time to first symptomatic SRE	0.47 (0.14, 1.59)	-	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092	-
Time to first on-study radiation to bone	0.26 (0.05, 1.25)	-	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121	-
Overall survival	1.00 (0.42, 2.39)	-	0.95 (0.81, 1.11)	0.4921	-
Time to disease progression in bone	1.04 (0.63, 1.71)	-	0.99 (0.87, 1.13)	0.8674	-
Time to overall disease progression	0.94 (0.63, 1.40)	-	1.00 (0.89, 1.11)	0.9302	-
Time to overall disease progression or death (any cause)	0.94 (0.63, 1.40)	-	1.00 (0.90, 1.11)	0.9551	-

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab.

Source: Tables 14J-4.0.1, 14J-4.5, 14J-4.6, 14J-4.15, 14J-4.17, 14J-4.16.1, 14J-4.16.2 and 4J-1.105

14.2.3.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

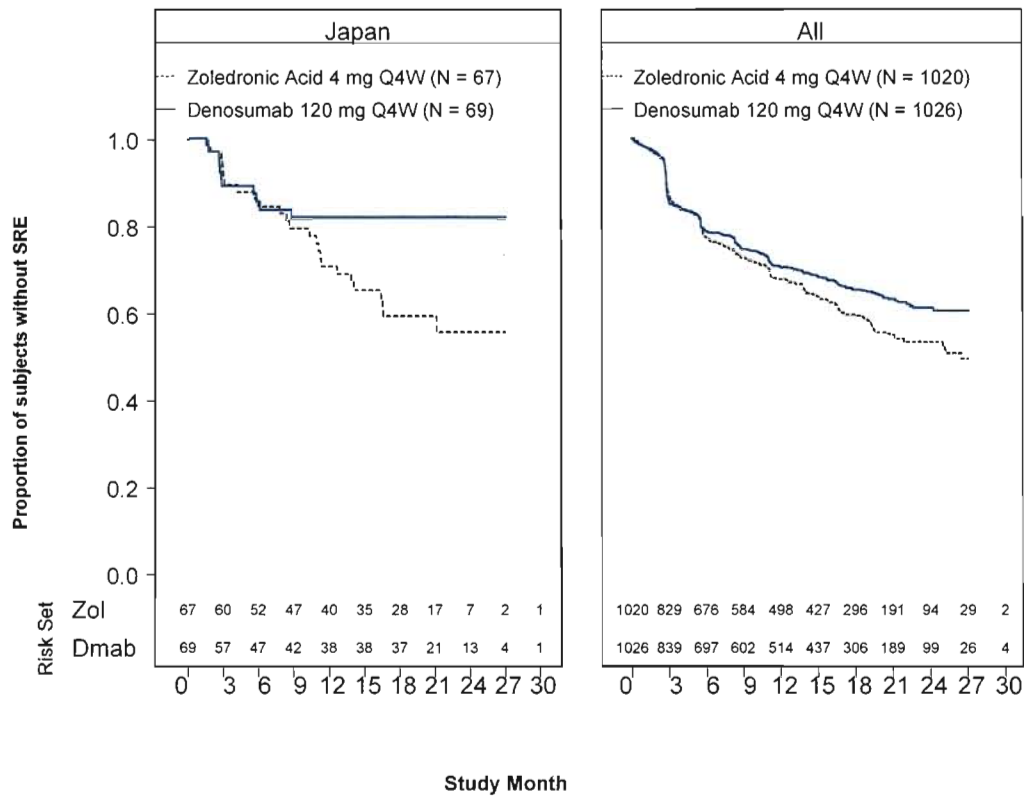
初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を図 14-2 に示す。

主要盲検投与期における初回 SRE 発現は、デノスマブ群の 315 名 (30.7%) 及びゾレドロン酸群の 372 名 (36.5%) に認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、非劣性 $p < 0.0001$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.81 [0.70, 0.95]、非劣性 $p < 0.0001$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析 (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.70, 0.95]、非劣性 $p < 0.0001$) の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、ゾレドロン酸群で 26.4 ヶ月 (806 日) であり、デノスマブ群では主要解析データのカットオフ日の時点で中央値に達していなかった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった ($p = 0.4775$)。

日本人被験者における初回 SRE 発現は、デノスマブ群の 11 名 (15.9%) 及びゾレドロン酸群の 25 名 (37.3%) に認められ、デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが 53%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.47 [0.23, 0.96]、非劣性の検証は未実施) (表 14J-4.2.1)。日本人被験者では、初回 SRE 発現までの期間の中央値は、両群とも主要解析データのカットオフ日の時点で中央値に達していなかった (表 14J-4.2.1)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 14-2 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

14.2.3.2 副次評価項目

14.2.3.2.1 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、優越性 $p = 0.0101$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.81 [0.70, 0.95]、優越性 $p = 0.0088$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析 (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.70, 0.95]、優越性 $p = 0.0094$) の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。

日本人被験者の結果について、優越性の検証は実施しなかった。

14.2.3.2.2 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

SRE の累積平均事象数を 図 14-3 に示す。

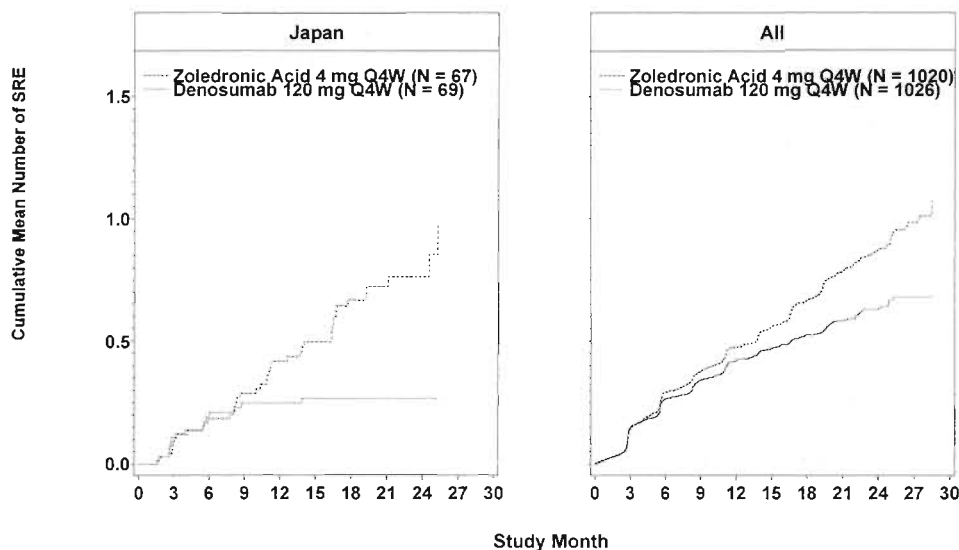
主要盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 474 件及びゾレドロン酸で 608 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.46、ゾレドロン酸群で 0.60 であった。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 23%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.77 [0.66, 0.89]、 $p = 0.0006$)。すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから (21 日間に発現した事象を除かなかった場

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

合、rate ratio [95% CI] : 0.79 [0.67, 0.92]、 $p = 0.0025$)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる。

日本人被験者における初回及び初回以降のSRE発現件数は、デノスマブ群で16件及びゾレドロン酸で42件であった(表 1J-6.108)。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で0.23、ゾレドロン酸群で0.63であった(表 14J-4.3.1)。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降のSREの発現リスクが61%低下した(直前のSRE発現から21日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.39 [0.19, 0.78]、優越性の検証は未実施)(表 14J-4.3.1)。すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから(21日間に発現した事象を除かなかった場合、rate ratio [95% CI] : 0.54 [0.28, 1.07]、有意差検定は未実施)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる(表 14J-4.3.4)。



N = Number of subjects randomized
Only events occurring ≥ 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time

図 14-3 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

14.2.3.3 探索的評価項目

14.2.3.3.1 初回SRE又はHCM発現までの期間

初回SRE又はHCM発現までの期間のKaplan-Meier曲線を図 14-4 に示す。

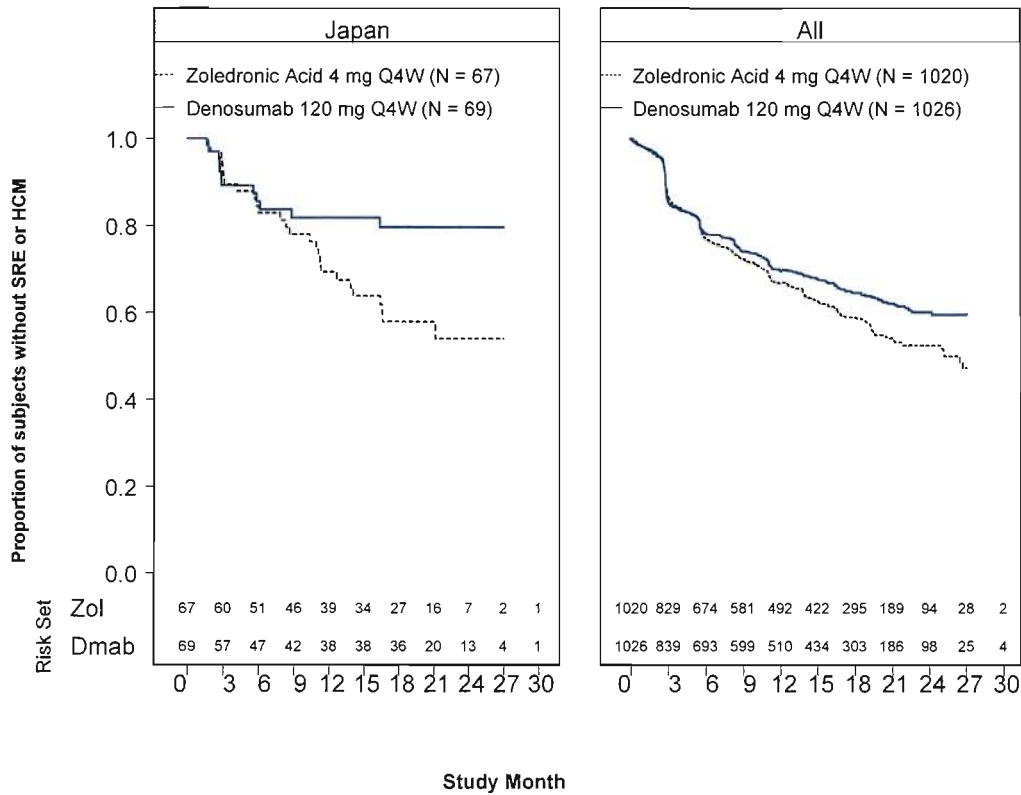
デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較してSRE又はHCM発現のリスクが18%低下した(ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.70, 0.95]、 $p = 0.0074$)。主要盲検投与期における初回SRE又はHCMの発現は、デノスマブ群の323名(31.5%)及びゾレドロン酸群の383名(37.5%)に認められた。

日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸と比較してSRE又はHCM発現のリスクを51%低下させた(ハザード比 [95% CI] : 0.49 [0.24, 0.96]) (表 14J-4.5)。日本人被験者における初回SRE又はHCMの発現は、デノスマブ群の12名(17.4%)及びゾレドロン酸群の26

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

名 (38.8%) に認められた (表 14J-4.5)。



N = Number of subjects randomized

図 14-4 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

14.2.3.3.2 SRE を発現した被験者の割合

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が絶対値で 5.8% 低下し (デノスマブ群 315 名 [30.7%]、ゾレドロン酸群 372 名 [36.5%])。SRE の合計件数が約 22% 減少した (デノスマブ群 474 件、ゾレドロン酸群 608 件)。

日本人被験者では、デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して初回 SRE が発現する被験者の割合が絶対値で 21.4% 低下し (デノスマブ群 11 名 [15.9%]、ゾレドロン酸群 25 名 [37.3%])、SRE の合計件数はデノスマブ群 16 件、ゾレドロン酸群 42 件であった (表 14J-4.2.5 及び表 14J-4.3.7)。

14.2.3.3.3 SMR

年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR [標準偏差]: デノスマブ群 0.45 [1.02]、ゾレドロン酸群 0.58 [1.34]、 $p = 0.0040$)。

日本人被験者では、年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR [標準偏差]: デノスマブ群 0.16 [0.47]、ゾレドロン酸群 0.44 [0.75]) (表 14J-4.4.1)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.3.3.4 症候性 SRE を発現した被験者の割合

症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、治験責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE のリスクが 24%低下し（ハザード比 [95% CI] : 0.76 [0.61, 0.93]、 $p = 0.0092$ ）、粗発現率はデノスマブ群で 15.2%、ゾレドロン酸群で 19.4%であった。

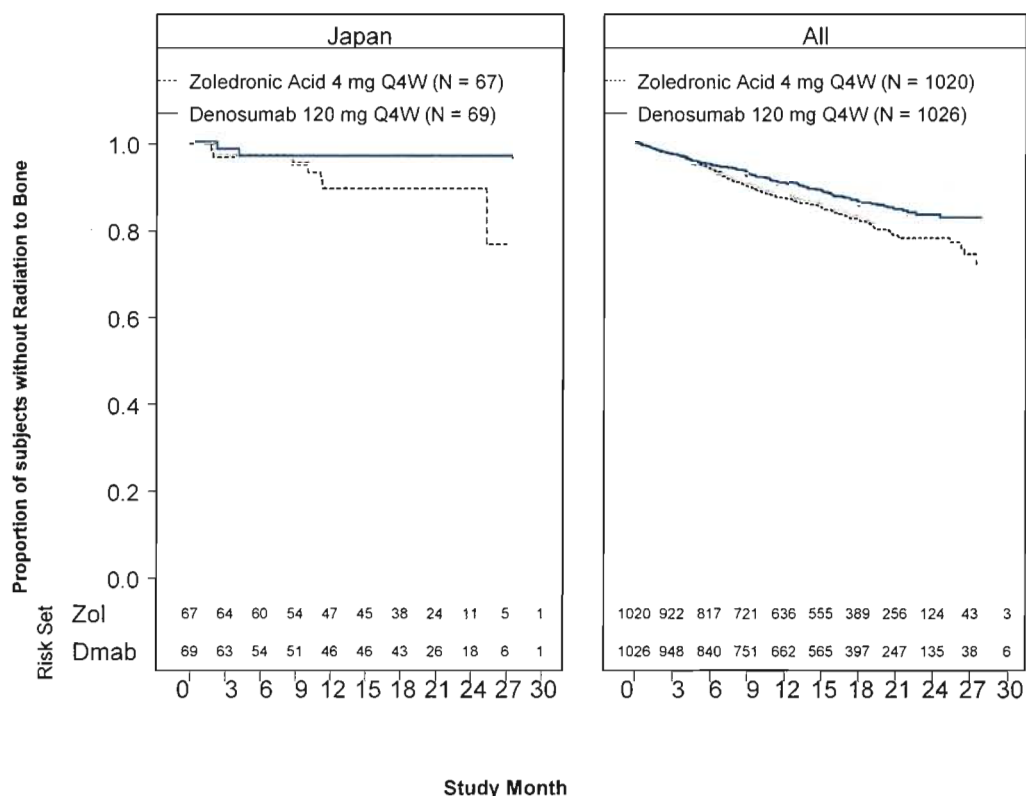
日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE のリスクを 53%低下させ（ハザード比 [95% CI] : 0.47 [0.14, 1.59]）、粗発現率はデノスマブ群で 5.8%、ゾレドロン酸群で 11.9%であった（表 4J-1.105）。

14.2.3.3.5 骨への初回放射線治療実施までの期間

骨への初回放射線治療実施までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 14-5 に示す。

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクが 26%低下した（ハザード比 [95% CI] : 0.74 [0.59, 0.94]、 $p = 0.0121$ ）。

日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクを 74%低下させた（ハザード比 [95% CI] : 0.26 [0.05, 1.25]）（表 14J-4.6）。



N = Number of subjects randomized

図 14-5 骨への初回放射線治療実施までの期間の Kaplan-Meier 曲線
(Full Analysis Set)

2.7.6 個々の試験のまとめ

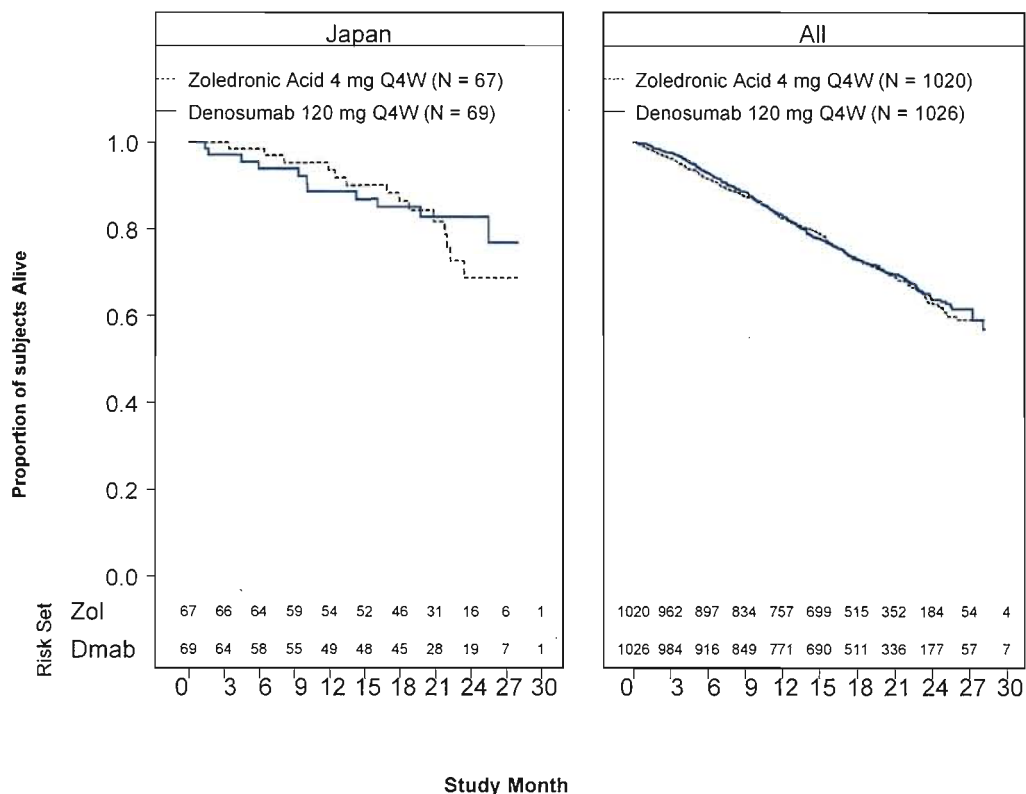
デノスマブ

14.2.3.3.6 全生存期間

全生存期間のKaplan-Meier曲線を 図 14-6 に示す。

全生存期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（ハザード比 [95% CI] : 0.95 [0.81, 1.11]、 $p = 0.4921$ ）。主要盲検投与期における死亡は、デノスマブ群の 301 名及びゾレドロン酸群の 305 名に認められた。

日本人被験者では、全生存期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（ハザード比 [95% CI] : 1.00 [0.42, 2.39]）（表 14J-4.15）。日本人被験者における死亡は、デノスマブ群の 11 名及びゾレドロン酸群の 14 名に認められた（表 14J-4.15）。



N = Number of subjects randomized

図 14-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

14.2.3.3.7 骨における病勢の進行

骨における病勢の進行までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 14-7 に示す。

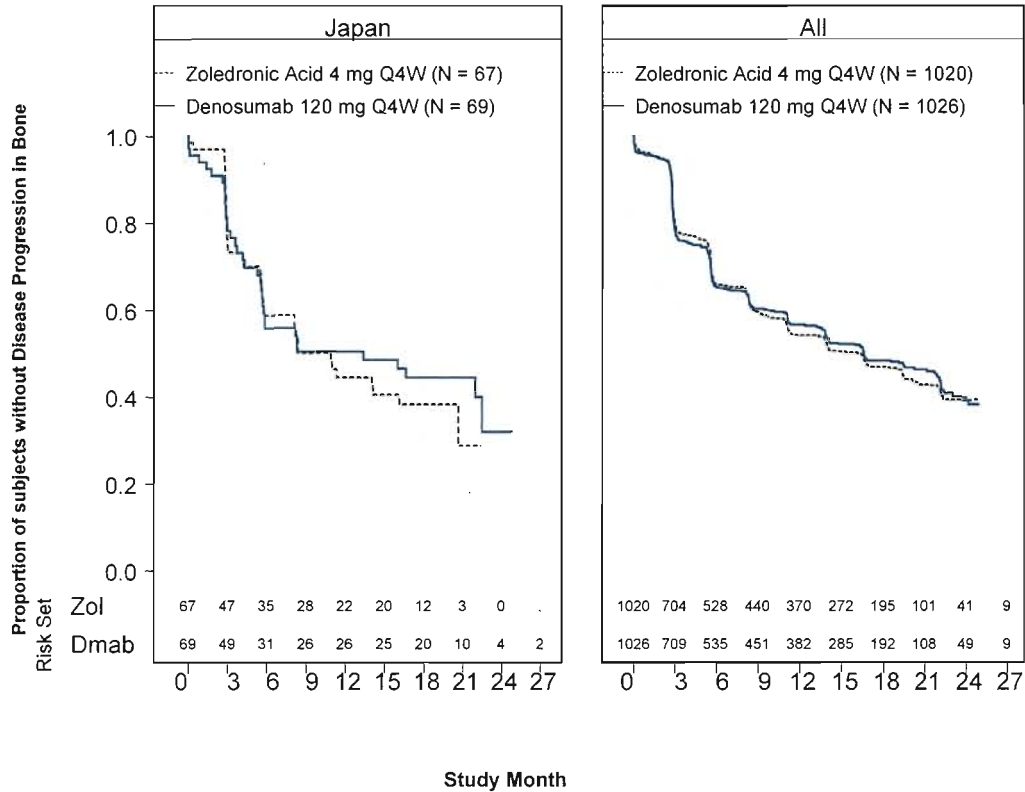
骨における病勢の進行までの期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（ハザード比 [95% CI] : 0.99 [0.87, 1.13]、 $p = 0.8674$ ）。主要盲検投与期での骨における病勢の進行は、デノスマブ群の 446 名（43.5%）及びゾレドロン酸群の 449 名（44.0%）に認められた。

日本人被験者では、骨における病勢の進行までの期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（ハザード比 [95% CI] : 1.04 [0.63, 1.71]）（表 14J-4.17）。日本人被験者

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

での骨における病勢の進行は、デノスマブ群の 35 名 (50.7%) 及びゾレドロン酸群の 38 名 (56.7%) に認められた (表 14J-4.17)。



N = Number of subjects randomized

図 14-7 骨における病勢の進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

14.2.3.3.8 全病勢の進行

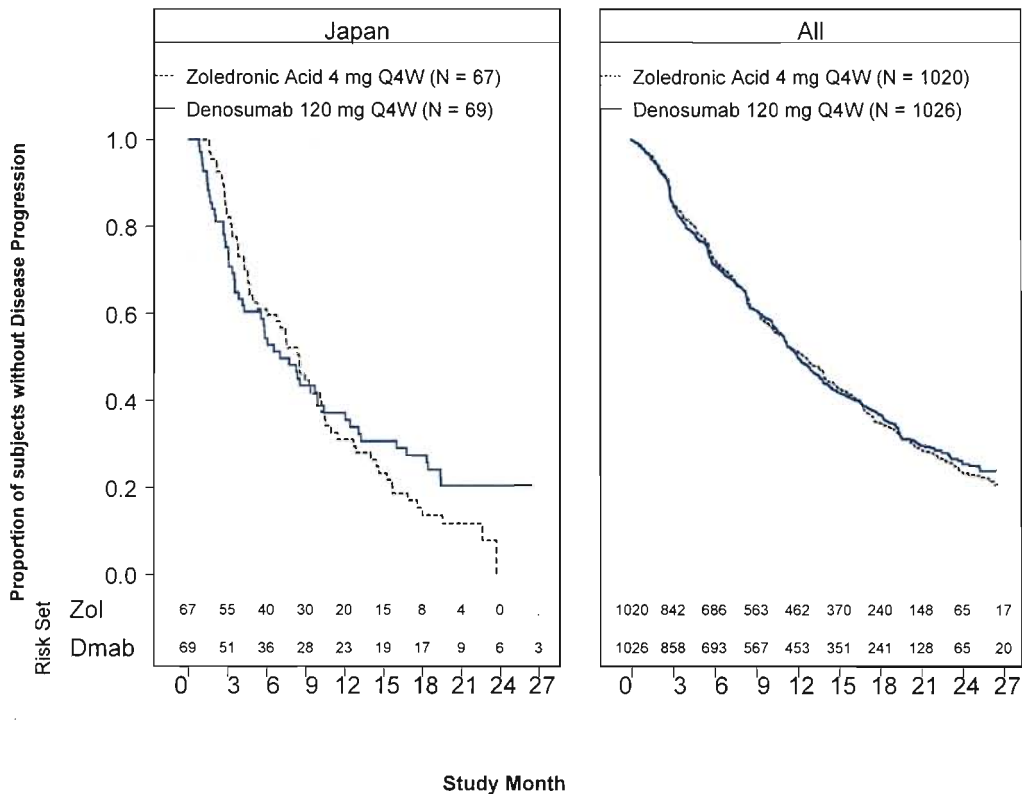
全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く) の Kaplan-Meier 曲線を 図 14-8 に示す。

全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く) (ハザード比 [95% CI] : 1.00 [0.89, 1.11], $p = 0.9302$)、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を含む) (ハザード比 [95% CI] : 1.00 [0.90, 1.11], $p = 0.9551$) は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった。

日本人被験者では、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く) (ハザード比 [95% CI] : 0.94 [0.63, 1.40]) は、デノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であり、あらゆる原因による死亡を含んだ場合も同じ結果であった (表 14J-4.16.1 及び表 14J-4.16.2)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 14-8 全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）

14.2.3.3.9 骨代謝マーカーの変化率

デノスマブを3ヵ月間投与した後の骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び BSAP）の低下率は、ゾレドロン酸と比較して大きかった（ $p < 0.0001$ ）。第13週での uNTX/Cr の変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-80%（-89%、-57%）、ゾレドロン酸群で-68%（-81%、-40%）であった。第13週での BSAP 変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-44%（-56%、-29%）、ゾレドロン酸群で-37%（-51%、-20%）であった。

日本人被験者では、第13週での uNTX/Cr の変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-76%（-84%、-46%）、ゾレドロン酸群で-69%（-81%、-32%）であった（表 14J-4.14.1）。第13週での BSAP 変化率の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で-44%（-56%、-22%）、ゾレドロン酸群で-44%（-54%、-27%）であった（表 14J-4.13.1）。

14.2.3.4 PRO

鎮痛薬の使用及び PRO の評価は第73週まで行った。その時点までに、被験者の30%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.3.4.1 鎮痛薬の使用

デノスマブ群及びゾレドロン酸群ともに鎮痛薬スコアは低く（スコアの平均値は、デノスマブ群で 1.0～1.2、ゾレドロン酸群で 1.1～1.3）、第 73 週までの期間、デノスマブ群とゾレドロン酸群とで鎮痛薬スコアに差は認められなかった（ $p=0.7628$ ）。

日本人被験者では、デノスマブ群及びゾレドロン酸群ともに鎮痛薬スコアは低かった（スコアの平均値は、デノスマブ群で 0.5～0.8、ゾレドロン酸群で 0.6～1.0）（表 14J-4.18.1）。

14.2.3.4.2 BPI-SF の最もひどい痛みのスコア

デノスマブ群及びゾレドロン酸群のそれぞれ約 56%及び 53%では、ベースライン時点の疼痛スコアが軽度か、又は疼痛がなかった（BPI-SF の最もひどい痛みのスコアが 0～4）。18 ヶ月間の投与期間を通じて疼痛スコアの平均値はほとんどで改善が認められ、改善度はデノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。

日本人被験者のうち、各群の約 65%の被験者では、ベースライン時点の疼痛スコアが軽度か、又は疼痛がなかった（BPI-SF の最もひどい痛みのスコアが 0～4）。18 ヶ月間の投与期間を通じて疼痛スコアの平均値はほとんどで改善が認められ、両群間で大きな違いは認められなかった（表 14J-4.20.1、表 14J-4.21.1、及び表 14J-4.22.1）。

14.2.3.4.2.1 中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）

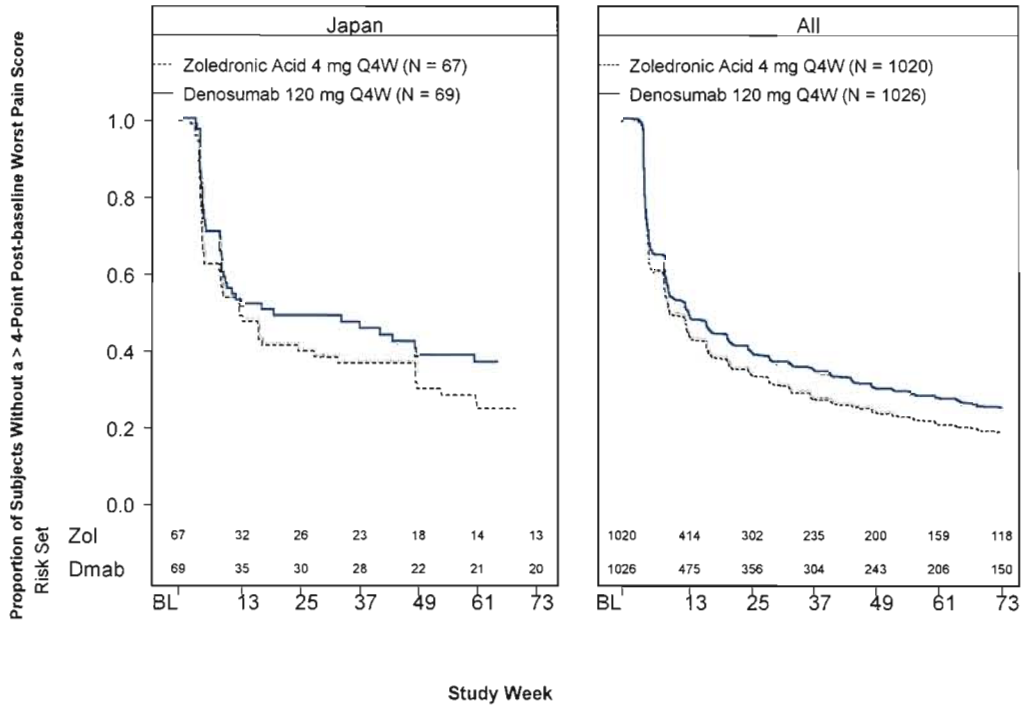
BPI-SFの最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間のKaplan-Meier曲線を図 14-9 に示す。

中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）までの期間の中央値は、ゾレドロン酸群（64 日）と比較してデノスマブ群（88 日）で延長した（ハザード比 [95% CI] : 0.87 [0.79, 0.97]、 $p=0.0094$ ）。

日本人被験者においても、デノスマブ群のほうがゾレドロン酸群と比較し、中等度又は重度の最もひどい痛みが発現するまでの期間を延長する傾向が認められた（中央値: デノスマブ群 135 日、ゾレドロン酸群 86 日、ハザード比 [95% CI] : 0.72 [0.48, 1.10]）（表 14J-4.24.3）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized
 Graph presents data up to the visit when $\geq 30\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図 14-9 BPI-SF の最もひどい痛みスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

14.2.3.4.2.2 疼痛の悪化 (最もひどい痛みスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の増加)

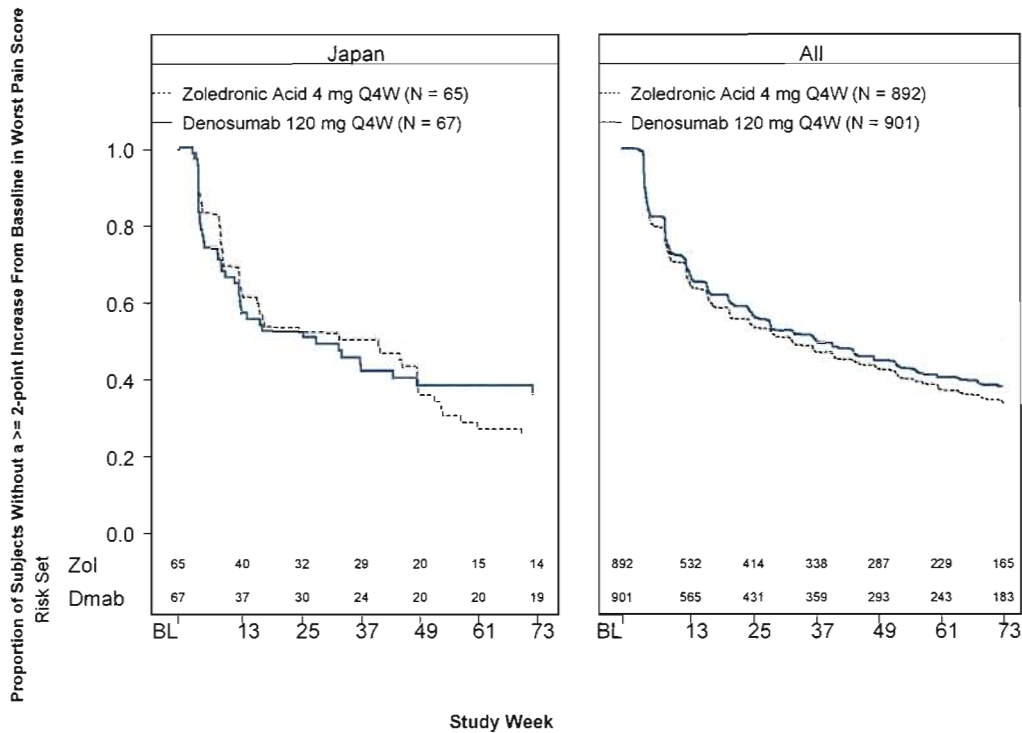
BPI-SFの最もひどい痛みスコアがベースラインから 2 ポイント以上増加するまでの期間のKaplan-Meier曲線を 図 14-10 に示す。

デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して疼痛の悪化 (最もひどい痛みスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の増加) までの期間の中央値が延長した (デノスマブ群 259 日、ゾレドロン酸群 226 日、ハザード比 [95% CI] : 0.90 [0.80, 1.01]、 $p = 0.0822$)。

日本人被験者では、疼痛の悪化までの期間について、両群間で大きな違いはないと考えられた (中央値: デノスマブ群 195 日、ゾレドロン酸群 282 日、ハザード比 [95% CI] : 0.98 [0.63, 1.51]) (表 14J-4.24.2)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≤ 8
Graph presents data up to the visit when ≥ 30% of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図 14-10 BPI-SF の最もひどい痛みスコアがベースラインから 2 ポイント以上増加するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

14.2.3.4.2.3 疼痛の改善 (最もひどい痛みスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の減少)

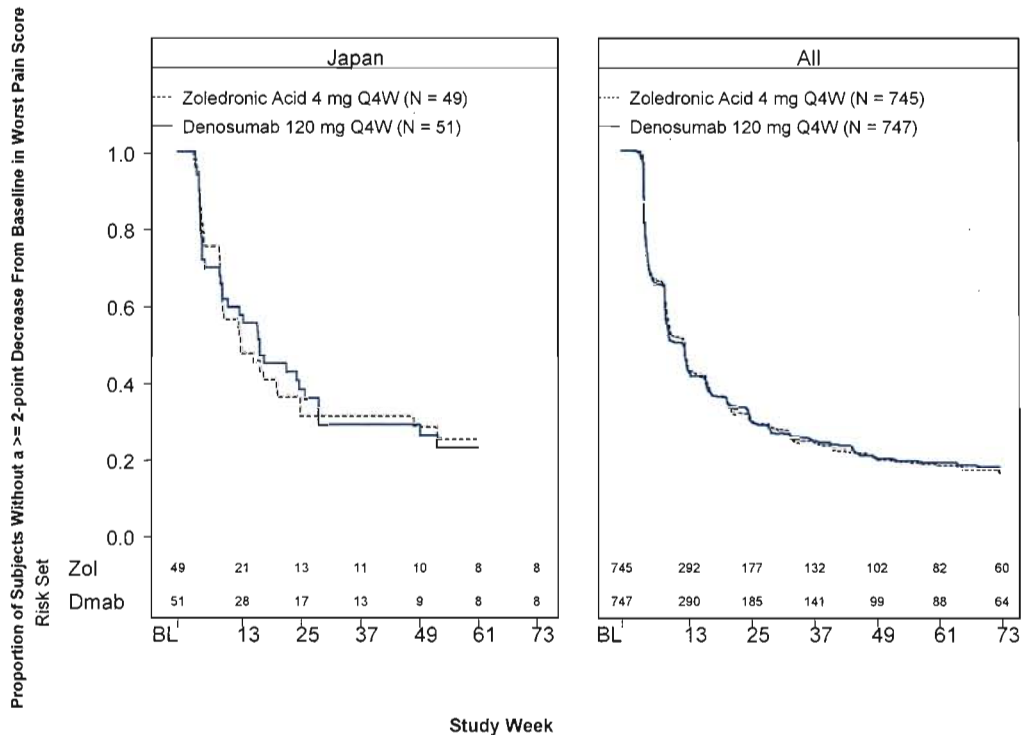
BPI-SFの最もひどい痛みスコアがベースラインから 2 ポイント以上減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を 図 14-11 に示す。

疼痛の改善 (最もひどい痛みスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の減少) までの期間の中央値は、両群で同程度であった (デノスマブ群 82 日、ゾレドロン酸群 85 日、ハザード比 [95% CI] : 1.02 [0.91, 1.15]、 $p = 0.7245$)。

日本人被験者でも、疼痛の改善までの期間について、両群間で大きな違いはないと考えられた (中央値: デノスマブ群 114 日、ゾレドロン酸群 88 日、ハザード比 [95% CI] : 1.16 [0.72, 1.89]) (表 14J-4.24.1)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≥ 2
 Graph presents data up to the visit when $\geq 30\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 73

図 14-11 BPI-SF の最もひどい痛みスコアがベースラインから 2 ポイント以上減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

14.2.3.4.3 FACT スコア

FACT-B、TOI、及び FACT-G のスケールスコアについて、デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して改善傾向が認められた。ベースライン時点では、FACT-B の合計スコアの平均値、FACT-B の身体面、FACT-B の機能面、FACT-G、及び FACT-B の TOI スコアは、過去に報告された遠隔転移を有する乳癌患者の FACT-B スコアと類似していた。ベースライン時点及び各来院時点での FACT-B スコアの平均値は、投与群間で類似していた。FACT-TOI が臨床的に意味のある減少（ベースラインから 5 ポイント以上の悪化）を示すまでの期間の中央値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で延長した。また、HRQOL の臨床的に意味のある改善（FACT-G 合計スコアの 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は、多くの来院時で、ゾレドロン酸群よりデノスマブ群で 3%以上高かった。

日本人被験者でも、ベースライン時点及び各来院時点での FACT-B スコアの平均値は、投与群間で類似していたが、多くの来院時でデノスマブ群のほうが高い傾向を示し（表 14J-4.36.1～表 14J-4.36.5）、FACT-TOI が臨床的に意味のある減少を示すまでの期間の中央値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で延長した（表 14J-4.39.1）。また、HRQOL の臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合は、多くの来院時で、ゾレドロン酸群よりデノスマブ群で高い傾向が認められた（表 14J-4.40.1）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.3.4.4 EQ-5Dによる効用値

ベースライン時点でのEQ-5Dの健康状態指数の平均値（デノスマブ群 0.616、ゾレドロン酸群 0.623）及びVASスコアの平均値（デノスマブ群 64.1、ゾレドロン酸群 64.5）は、投与群間で類似していた。多くの来院時で、ベースラインからのEQ-5Dの健康状態指数及びVASスコアの改善がデノスマブ群及びゾレドロン酸群の両群で認められ、試験期間を通してHRQOLが持続していた。投与群間でEQ-5Dに顕著な差は認められなかった。

日本人被験者でも、EQ-5Dの健康状態指数について両群で顕著な差は認められなかった（表 14J-4.49.1）。日本人被験者では、VASスコアの平均値はゾレドロン酸群よりデノスマブ群で高い傾向が認められた（表 14J-4.49.2）。

14.2.3.5 医療効用

全体として、デノスマブ群での緊急治療室の受診件数、クリニックの受診件数、放射線腫瘍科の受診件数、及び入院件数の平均値は、ゾレドロン酸群と比較して一貫して少なかった。いずれの投与群でも、試験期間中にSREが発現した被験者では、試験期間中にSREが発現しなかった被験者と比較して医療施設の利用度が高く、SREの種類にかかわらず同様であった。また、試験期間中に何らかのSREが発現した被験者については、デノスマブ群のほうがゾレドロン酸群と比較して、クリニックの受診件数、放射線腫瘍科の受診件数、及び入院件数が少なかった。

日本人被験者でも、デノスマブ群での緊急治療室の受診件数、クリニックの受診件数、放射線腫瘍科の受診件数、及び入院件数の平均値は、ゾレドロン酸群と比較して少ない傾向が認められた（表 1J-1.1.6）。

14.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図を図 14-12 に示す。

薬物動態解析対象集団は 92 名（日本人被験者 40 名を含む）であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディーに参加し、デノスマブを 1 回以上投与され、血清中デノスマブ濃度の有効な測定値が 1 つ以上存在する被験者とした。1 ヶ月（第 5 週）時点で、血清中デノスマブ濃度の平均値は 9660 ng/mL であった。トラフ血清中濃度に基づいた曝露量は予想どおり上昇し、6 ヶ月（第 25 週）時点では初回投与後の約 2 倍の血清中濃度（平均値: 20700 ng/mL）が認められた。治験薬投与中の 6～24 ヶ月（第 25 週～第 97 週）に得られた血清中トラフ濃度の平均値は同程度であり（範囲: 20700～23000 ng/mL）、時間に伴って変動しないデノスマブの薬物動態学的性質と一致した。

日本人被験者におけるデノスマブの血清中トラフ濃度は、日本人以外の被験者と比較してわずかに高かった（差の範囲: 18%～36%）。しかし、その傾向は、被験者間変動と比較して十分小さく、民族間で広範囲にわたって重なっていた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

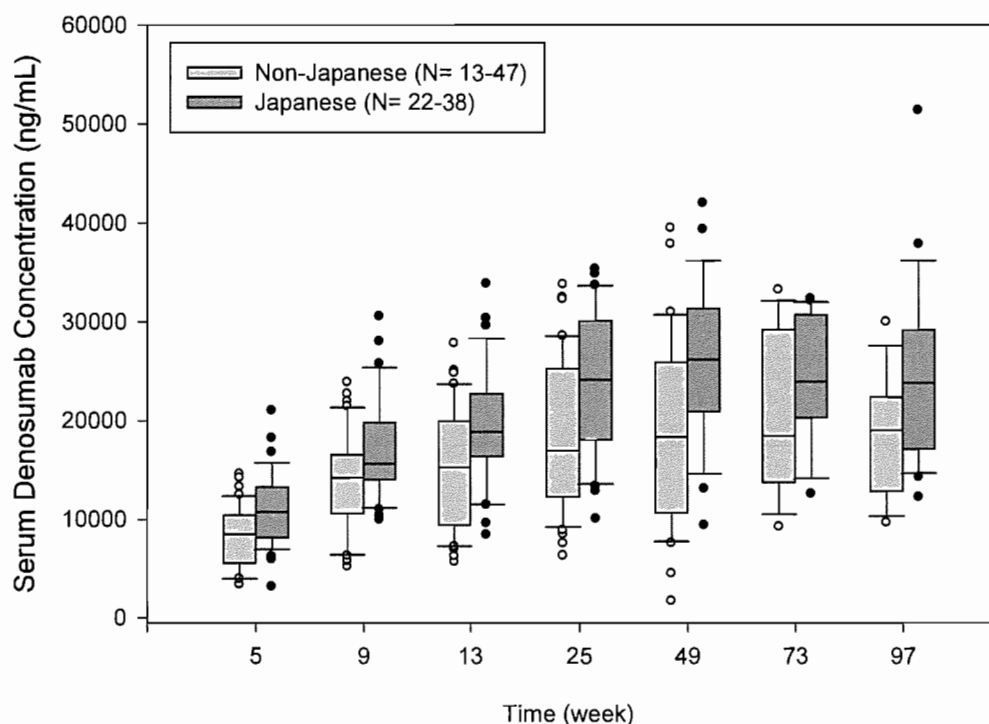


図 14-12 デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図

14.2.5 安全性の結果

主要盲検投与期（主要解析データのカットオフ日まで）における安全性評価項目は、安全性解析対象集団 2033 名（デノスマブ群 1020 名、ゾレドロン酸群 1013 名）を用いて評価した。

14.2.5.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 14-6 に示す。

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 15.76 カ月 (7.40)、ゾレドロン酸群で 15.85 カ月 (7.65) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 16.5 回 (8.1) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 16.3 回 [8.2])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 16.3 回 (8.4) (デノスマブプラセボの皮下投与が 16.6 回 [8.4]) であった。デノスマブ群の 66.8% 及びゾレドロン酸群の 66.5% の被験者が少なくとも 1 年間の治験薬投与 (13 回以上の投与) を受け、デノスマブ群の 45.7% 及びゾレドロン酸群の 45.8% の被験者が少なくとも 1.5 年間の治験薬投与 (19 回以上の投与) を受けた。平均累積曝露期間 (SD) は、デノスマブ群で 15.34 カ月 (7.47)、ゾレドロン酸群で 15.23 カ月 (7.73) であった。

日本人被験者における治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 17.16 カ月 (8.41)、ゾレドロン酸群で 18.23 カ月 (6.97) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 18.6 回 (9.3) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 18.6 回 [9.4])、ゾレドロン酸の静脈内投与

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

が18.8回(7.7)(デノスマブプラセボの皮下投与が19.2回[7.6])であった。デノスマブ群の69.6%及びゾレドロン酸群の73.1%の被験者が少なくとも1年間の治験薬投与(13回以上の投与)を受け、デノスマブ群の65.2%及びゾレドロン酸群の59.7%の被験者が少なくとも1.5年間の治験薬投与(19回以上の投与)を受けた。平均累積曝露期間(SD)は、デノスマブ群で17.02ヵ月(8.56)、ゾレドロン酸群で17.41ヵ月(7.07)であった(表14J-5.1)。

表 14-6 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)

	Japan				All			
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W		Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
Number of subjects randomized	67		69		1020		1026	
Number of months on study ^a	n		n		n		n	
	67		69		1020		1026	
Mean	18.23		17.16		15.85		15.76	
SD	6.97		8.41		7.65		7.40	
Median	20.14		19.68		16.97		16.85	
Q1, Q3	13.86, 22.90		9.43, 23.79		9.79, 21.91		9.89, 21.45	
Min, Max	2.8, 30.2		1.1, 30.2		0.0, 34.2		0.1, 32.0	

Page 1 of 2

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

^bBased on the number of dose received divided the number of scheduled doses during the study for each subject

^cExposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

Source: Table 14J-5.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-6 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)

	Japan				All			
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W		Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
Number of subjects receiving ≥1 dose of investigational product	67	67	69	69	1014	1014	1019	1019
Number of doses received								
n	67	67	69	69	1014	1014	1019	1019
Mean	18.8	19.2	18.6	18.6	16.3	16.6	16.3	16.5
SD	7.7	7.6	9.4	9.3	8.4	8.4	8.2	8.1
Median	21.0	21.0	21.0	21.0	17.0	18.0	17.0	18.0
Q1, Q3	12.0, 24.0	12.0, 25.0	9.0, 26.0	9.0, 26.0	9.0, 23.0	9.0, 23.0	9.0, 23.0	10.0, 23.0
Min, Max	3, 32	3, 32	1, 33	1, 33	1, 38	1, 38	1, 35	1, 35
Number of doses received - n (%)								
1 - 6	5 (7.5)	5 (7.5)	14 (20.3)	13 (18.8)	180 (17.8)	176 (17.4)	172 (16.9)	163 (16.0)
7 - 12	13 (19.4)	12 (17.9)	7 (10.1)	8 (11.6)	160 (15.8)	150 (14.8)	174 (17.1)	175 (17.2)
13 - 18	9 (13.4)	8 (11.9)	3 (4.3)	3 (4.3)	210 (20.7)	208 (20.5)	224 (22.0)	215 (21.1)
≥19	40 (59.7)	42 (62.7)	45 (65.2)	45 (65.2)	464 (45.8)	480 (47.3)	449 (44.1)	466 (45.7)
Percent of doses received ^b								
n	67	67	69	69	1014	1014	1019	1019
Mean	92.5	94.3	94.8	95.0	91.0	92.5	91.2	92.2
SD	12.2	9.6	13.3	12.1	13.5	11.5	13.4	11.8
Median	96.8	100.0	100.0	100.0	95.8	96.3	95.8	96.2
Q1, Q3	90.0, 100.0	91.7, 100.0	96.2, 100.0	96.2, 100.0	87.5, 100.0	90.0, 100.0	88.0, 100.0	88.9, 100.0
Min, Max	44, 100	45, 100	33, 100	33, 100	13, 100	22, 100	23, 100	25, 100
Cumulative investigational product exposure (months) ^c								
n	67	67	69	69	1014	1014	1019	1019
Mean	17.41	17.69	16.99	17.02	15.23	15.42	15.18	15.34
SD	7.07	6.99	8.59	8.56	7.73	7.72	7.51	7.47
Median	18.66	18.66	19.68	19.68	16.48	16.59	16.03	16.46
Q1, Q3	11.07, 22.47	11.07, 22.60	8.31, 23.79	9.20, 23.79	9.10, 21.22	9.23, 21.42	9.03, 21.03	9.23, 21.09
Min, Max	2.6, 30.2	2.6, 30.2	1.0, 30.2	1.0, 30.2	0.3, 34.2	0.3, 34.2	0.1, 32.0	0.1, 32.0

Page 2 of 2

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

^bBased on the number of dose received divided the number of scheduled doses during the study for each subject

^cExposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

Source: Table 14J-5.1

14.2.5.2 有害事象

14.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 14-7 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 977 名 (95.8%) 及びゾレドロン酸群の 985 名 (97.2%) に認められた。重篤な有害事象は、デノスマブ群の 453 名 (44.4%) 及びゾレドロン酸群の 471 名 (46.5%) に認められ、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 204 名 (20.0%) 及びゾレドロン酸群の 215 名 (21.2%) に認められた。有害事象による治験薬の投与中止は、デノス

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

マブ群の 98 名 (9.6%) 及びゾレドロン酸群の 125 名 (12.3%) に認められ、有害事象による試験の中止は、デノスマブ群の 48 名 (4.7%) 及びゾレドロン酸群の 71 名 (7.0%) に認められた。

日本人被験者では、有害事象は、デノスマブ群の 67 名 (97.1%) 及びゾレドロン酸群の 67 名 (100%) に認められた。重篤な有害事象は、デノスマブ群の 28 名 (40.6%) 及びゾレドロン酸群の 27 名 (40.3%) に認められ、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 6 名 (8.7%) 及びゾレドロン酸群の 7 名 (10.4%) に認められた。有害事象による治験薬の投与中止は、デノスマブ群の 4 名 (5.8%) 及びゾレドロン酸群の 5 名 (7.5%) に認められ、有害事象による試験の中止は、デノスマブ群の 1 名 (1.4%) 及びゾレドロン酸群の 2 名 (3.0%) に認められた (表 14J-6.1)。日本人被験者における有害事象の発現率の結果は、全体の結果と類似していた。

表 14-7 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

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

Page I of I

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

CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

^a 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

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.5.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象を表14-8、表14-9に示す。

比較的良好に見られた有害事象(デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順)は、悪心 nausea(34.9%、37.9%)、疲労 fatigue (29.5%、32.0%)、関節痛 arthralgia (24.5%、28.7%)、背部痛 back pain (23.6%、26.1%)、下痢 diarrhea (22.6%、20.4%)、呼吸困難 dyspnea (21.8%、18.8%)、嘔吐 vomiting (20.8%、23.5%)、四肢痛 pain in extremity (20.0%、21.9%)、頭痛 headache (19.3%、21.1%)、貧血 anemia (18.8%、22.9%)、骨痛 bone pain (18.2%、23.5%)、便秘 constipation (17.3%、20.2%)、及び発熱 pyrexia (16.7%、24.4%)であった。

表 14-8 いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	985 (97.2)	977 (95.8)
Nausea	384 (37.9)	356 (34.9)
Fatigue	324 (32.0)	301 (29.5)
Arthralgia	291 (28.7)	250 (24.5)
Back pain	264 (26.1)	241 (23.6)
Diarrhoea	207 (20.4)	231 (22.6)
Dyspnoea	190 (18.8)	222 (21.8)
Vomiting	238 (23.5)	212 (20.8)
Pain in extremity	222 (21.9)	204 (20.0)
Headache	214 (21.1)	197 (19.3)
Asthenia	202 (19.9)	196 (19.2)
Anaemia	232 (22.9)	192 (18.8)
Bone pain	238 (23.5)	186 (18.2)
Anorexia	177 (17.5)	179 (17.5)
Constipation	205 (20.2)	176 (17.3)
Oedema peripheral	150 (14.8)	174 (17.1)
Cough	180 (17.8)	171 (16.8)
Pyrexia	247 (24.4)	170 (16.7)
Alopecia	142 (14.0)	159 (15.6)
Musculoskeletal pain	148 (14.6)	149 (14.6)
Neutropenia	123 (12.1)	125 (12.3)
Insomnia	136 (13.4)	124 (12.2)
Abdominal pain	119 (11.7)	122 (12.0)
Dizziness	114 (11.3)	106 (10.4)
Myalgia	106 (10.5)	82 (8.0)

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.

Source: Table 11-8

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

日本人被験者で比較的良好に見られた有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、疲労 fatigue (63.8%、79.1%)、悪心 nausea (56.5%、58.2%)、食欲不振 anorexia (47.8%、56.7%)、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (46.4%、58.2%)、脱毛症 alopecia (40.6%、50.7%)、口内炎 stomatitis (37.7%、32.8%)、発熱 pyrexia (33.3%、53.7%)、便秘 constipation (30.4%、47.8%)、及び下痢 diarrhea (29.0%、25.4%) であった（表 14J-6.3.1）。

表 14-9 いずれかの群の日本人被験者で発現率が 10%以上であった有害事象
(Safety Analysis Set)

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

Page 1 of 2

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

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

Includes only treatment-emergent adverse events.

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

^a Includes all adverse events, not only those occurring with $\geq 10\%$ frequency.

Source: Table 14J-6.3.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-9 いずれかの群の日本人被験者で発現率が 10%以上であった有害事象
(Safety Analysis Set)

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

Page 2 of 2

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

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

Includes only treatment-emergent adverse events.

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

Source: Table 14J-6.3.1

追加解析として、すべての有害事象について Fisher exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。投与群間の比較で、未調整の p 値が <0.05 であった有害事象の forest plot を 図 14-13 に示す。急性期反応と関連のある有害事象（発熱 pyrexia、悪寒 chills、疼痛 pain、関節痛 arthralgia）、及び腎毒性と関連のある有害事象（腎不全 renal failure、血中尿素増加 blood urea increased、急性腎不全 renal failure acute）は、ゾレドロン酸群に多く認められた。歯痛 toothache 及び低カルシウム血症 hypocalcemia は、デノスマブ群でゾレドロン酸群より高い頻度で認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

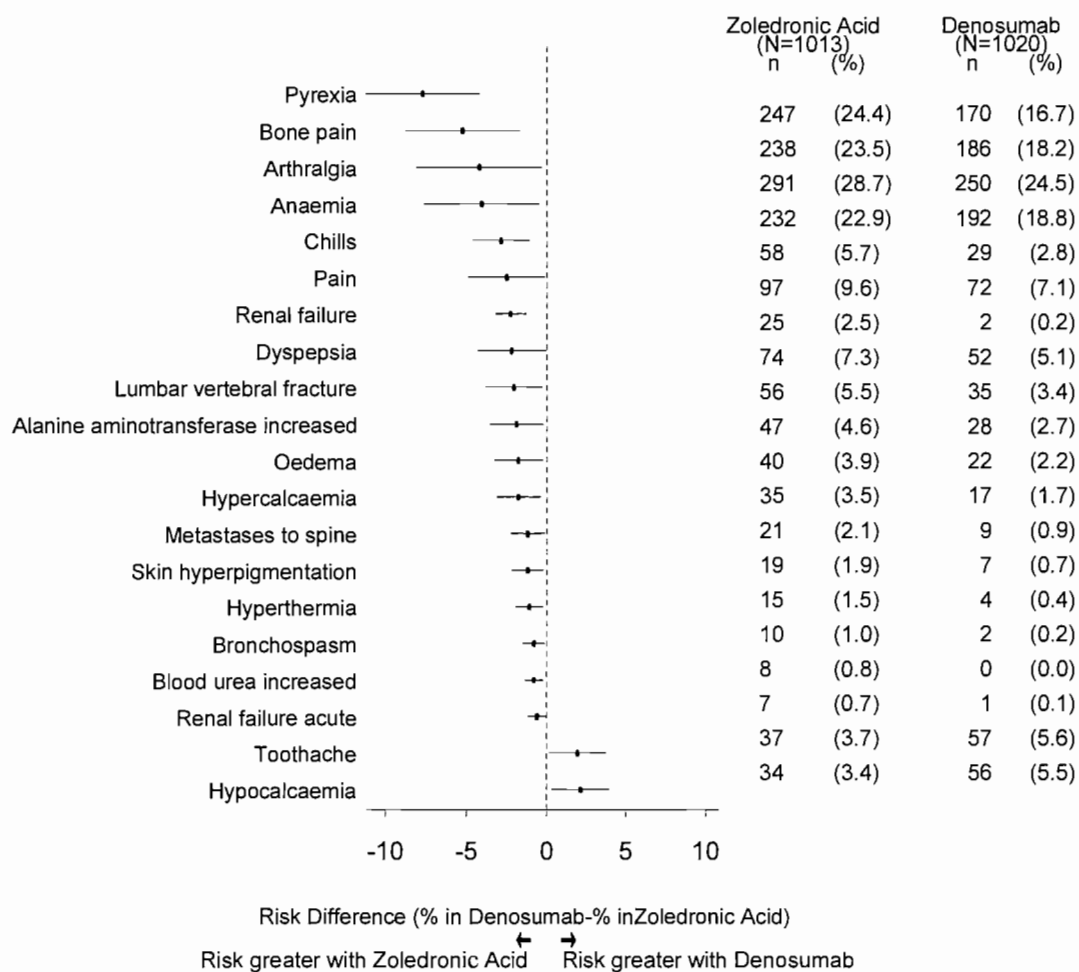


図 14-13 投与群間で未調整の p 値が <0.05 であった有害事象の Forest Plot (Safety Analysis Set)

日本人被験者で、ゾレドロン酸群に比較しデノスマブ群で 5%以上多く認められた有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、そう痒症 pruritus (24.6%、19.4%)、肝機能異常 hepatic function abnormal (23.2%、10.4%)、呼吸困難 dyspnea (15.9%、4.5%)、歯痛 toothache (13.0%、6.0%)、体重増加 weight increased (11.6%、4.5%) 及び胃炎 gastritis (8.7%、3.0%) であった（モジュール 2.7.4 表 2J-3）。一方、デノスマブ群に比較しゾレドロン酸群で 5%以上多く認められた有害事象は、34 事象であった（モジュール 2.7.4 表 2J-3）。

14.2.5.2.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 329 名 (32.3%)、ゾレドロン酸群の 434 名 (42.8%) に認められた。比較的によく見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、関節痛 arthralgia (4.3%、7.0%)、疲労 fatigue (3.7%、6.1%)、低カルシウム血症 hypocalcemia (2.9%、1.9%)、悪心 nausea (2.7%、6.1%)、下痢 diarrhea (2.2%、1.8%)、骨痛 bone pain (2.1%、4.7%)、筋肉痛 myalgia

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

(2.0%、4.5%)、背部痛 back pain (1.9%、3.2%)、頭痛 headache (1.9%、4.0%)、発熱 pyrexia (1.9%、11.9%)、無力症 asthenia (1.5%、2.7%)、筋骨格痛 musculoskeletal pain (1.5%、2.3%)、嘔吐 vomiting (1.5%、2.4%)、四肢痛 pain in extremity (1.2%、2.4%)、血中クレアチニン増加 blood creatinine increased (1.0%、2.2%)、悪寒 chills (0.8%、3.3%)、及びインフルエンザ様疾患 influenza-like illness (0.6%、2.1%) であった。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は 14.2.5.2.4 項を、治験薬との関連性があると判定された投与中止に至った有害事象は 14.2.5.2.5 項を、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 14.2.5.2.6 項を参照。

日本人被験者で、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 30 名 (43.5%)、ゾレドロン酸群の 48 名 (71.6%) に認められた (表 14J-6.3.5)。そのうち比較的よく見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、疲労 fatigue (7.2%、19.4%)、そう痒症 pruritus (5.8%、4.5%)、歯痛 toothache (5.8%、3.0%)、関節痛 arthralgia (4.3%、25.4%)、背部痛 back pain (4.3%、10.4%)、頭痛 headache (4.3%、11.9%)、低カルシウム血症 hypocalcemia (4.3%、6.0%)、及び四肢痛 pain in extremity (4.3%、6.0%) であった (表 14J-6.3.5)。

14.2.5.2.4 死亡

いずれかの群で発現率が 0.2%以上であった死に至った有害事象を表 14-10、表 14-11 に示す。

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 204 名 (20.0%) 及びゾレドロン酸群の 215 名 (21.2%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。デノスマブ群の 5 名 (0.5%) (急性呼吸窮迫症候群 acute respiratory distress syndrome、虚血性脳卒中 ischemic stroke、呼吸不全 respiratory failure, abnormal hepatic function、急性肝不全 acute hepatic failure) 及びゾレドロン酸群の 4 名 (0.4%) (溶血性貧血 hemolytic anemia、肺塞栓症 pulmonary embolism、悪液質 cachexia、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction) が治験薬との関連性があると判定された。

日本人被験者では、試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 6 名 (8.7%) 及びゾレドロン酸群の 7 名 (10.4%) に認められた (表 14J-6.3.7)。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、日本人被験者でも、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。日本人被験者で治験薬との関連性があると判定された有害事象は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-10 いずれかの群で発現率が0.2%以上であった死に至った有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	215 (21.2)	204 (20.0)
Respiratory failure	16 (1.6)	19 (1.9)
Hepatic failure	12 (1.2)	18 (1.8)
Metastases to central nervous system	12 (1.2)	17 (1.7)
Metastases to liver	18 (1.8)	12 (1.2)
Breast cancer	14 (1.4)	11 (1.1)
General physical health deterioration	8 (0.8)	11 (1.1)
Dyspnoea	3 (0.3)	9 (0.9)
Metastasis	3 (0.3)	9 (0.9)
Disease progression	8 (0.8)	8 (0.8)
Multi-organ failure	9 (0.9)	8 (0.8)
Cardio-respiratory arrest	2 (0.2)	5 (0.5)
Hepatic function abnormal	5 (0.5)	5 (0.5)
Breast cancer metastatic	10 (1.0)	4 (0.4)
Malignant neoplasm progression	6 (0.6)	4 (0.4)
Malignant pleural effusion	0 (0.0)	4 (0.4)
Cachexia	6 (0.6)	3 (0.3)
Cardiac failure	3 (0.3)	3 (0.3)
Cardiopulmonary failure	4 (0.4)	2 (0.2)
Metastases to meninges	3 (0.3)	2 (0.2)
Hepatic encephalopathy	4 (0.4)	1 (<0.1)
Metastases to lung	5 (0.5)	1 (<0.1)
Pulmonary embolism	3 (0.3)	1 (<0.1)
Cardiac arrest	4 (0.4)	0 (0.0)
Liver disorder	3 (0.3)	0 (0.0)

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. All deaths due to disease progression may not be included.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 12.0.

Source: Table 11-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-11 いずれかの群の日本人被験者で発現率が 0.2%以上であった死に至った有害事象 (Safety Analysis Set)

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	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)

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.

Source: Table 14J-6.3.7

14.2.5.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 98 名 (9.6%) 及びゾレドロン酸群の 125 名 (12.3%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 41 名 (4.0%) 及びゾレドロン酸群の 32 名 (3.2%) が治験薬との関連性があると判定された。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 76 名 (7.5%) 及びゾレドロン酸群の 63 名 (6.2%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 23 名 (2.3%) 及びゾレドロン酸群の 15 名 (1.5%) が治験薬との関連性があると判定された。

日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 4 名 (5.8%) 及びゾレドロン酸群の 5 名 (7.5%) に認められた (表 14J-6.3.4)。そのうち、デノスマブ群の 1 名 (1.4%) 及びゾレドロン酸群の 3 名 (4.5%) が治験薬との関連性があると判定された (表 14J-6.3.13)。また、日本人被験者で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 名 (2.9%) 及びゾレドロン酸群の 2 名 (3.0%) であった (表 14J-6.3.11)。そのうち、ゾレドロン酸群の 1 名 (1.5%) のみが治験薬との関連性があると判定された (表 14J-6.3.16)。

試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 48 名 (4.7%) 及びゾレドロン酸群の 71 名 (7.0%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 20 名 (2.0%) 及びゾレドロン酸群の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

15名（1.5%）が治験薬との関連性があると判定された。試験の中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群の34名（3.3%）及びゾレドロン酸群の50名（4.9%）に認められた。そのうち、デノスマブ群の14名（1.4%）及びゾレドロン酸群の10名（1.0%）が治験薬との関連性があると判定された。

日本人被験者では、試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の1名（1.4%）及びゾレドロン酸群の2名（3.0%）に認められた（表 14J-6.3.3）。これらは、すべて重篤な有害事象によるもので、ゾレドロン酸群の1名（1.5%）が治験薬との関連性があると判定された（表 14J-6.3.10、表 14J-6.3.12、及び表 14J-6.3.15）。

14.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 14-12 及び表 14-13 に示す。

重篤な有害事象は、デノスマブ群の453名（44.4%）及びゾレドロン酸群の471名（46.5%）に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、呼吸困難 *dyspnea*（5.2%、3.8%）、中枢神経系転移 *metastases to central nervous system*（4.6%、4.5%）、嘔吐 *vomiting*（3.0%、3.1%）、貧血 *anemia*（2.6%、3.2%）、胸水 *pleural effusion*（2.4%、2.5%）、発熱 *pyrexia*（2.1%、2.6%）、肝転移 *metastases to liver*（2.0%、2.8%）、及び肺炎 *pneumonia*（2.0%、2.5%）であった。そのうち、デノスマブ群の52名（5.1%）及びゾレドロン酸群の36名（3.6%）が治験薬との関連性があると判定された。

日本人被験者で重篤な有害事象は、デノスマブ群の28名（40.6%）及びゾレドロン酸群の27名（40.3%）に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、呼吸困難 *dyspnea*（7.2%、0.0%）、脱水 *dehydration*（4.3%、1.5%）、悪心 *nausea*（4.3%、0.0%）、肺炎 *pneumonia*（4.3%、1.5%）、貧血 *anemia*（2.9%、6.0%）、食欲不振 *anorexia*（2.9%、1.5%）、疲労 *fatigue*（2.9%、3.0%）、発熱性好中球減少症 *febrile neutropenia*（2.9%、0.0%）、及び好中球減少症 *neutropenia*（2.9%、0.0%）であった（表 14J-6.3.2）。そのうち、デノスマブ群の5名（7.2%）及びゾレドロン酸群の2名（3.0%）が治験薬との関連性があると判定された（表 14J-6.3.6）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-12 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	471 (46.5)	453 (44.4)
Dyspnoea	38 (3.8)	53 (5.2)
Metastases to central nervous system	46 (4.5)	47 (4.6)
Vomiting	31 (3.1)	31 (3.0)
Anaemia	32 (3.2)	27 (2.6)
Hepatic failure	16 (1.6)	24 (2.4)
Pleural effusion	25 (2.5)	24 (2.4)
Nausea	23 (2.3)	21 (2.1)
Pyrexia	26 (2.6)	21 (2.1)
General physical health deterioration	15 (1.5)	20 (2.0)
Metastases to liver	28 (2.8)	20 (2.0)
Pneumonia	25 (2.5)	20 (2.0)
Respiratory failure	20 (2.0)	20 (2.0)
Diarrhoea	16 (1.6)	19 (1.9)
Osteonecrosis	11 (1.1)	18 (1.8)
Breast cancer	17 (1.7)	17 (1.7)
Febrile neutropenia	22 (2.2)	17 (1.7)
Neutropenia	14 (1.4)	16 (1.6)
Abdominal pain	14 (1.4)	15 (1.5)
Fatigue	5 (0.5)	15 (1.5)
Dehydration	24 (2.4)	13 (1.3)
Headache	9 (0.9)	13 (1.3)
Asthenia	14 (1.4)	12 (1.2)
Thrombocytopenia	11 (1.1)	12 (1.2)
Disease progression	12 (1.2)	11 (1.1)
Femur fracture	12 (1.2)	11 (1.1)
Pulmonary embolism	18 (1.8)	11 (1.1)
Anorexia	7 (0.7)	10 (1.0)
Ascites	5 (0.5)	10 (1.0)
Bone pain	13 (1.3)	10 (1.0)
Hepatic function abnormal	7 (0.7)	10 (1.0)
Back pain	14 (1.4)	8 (0.8)
Convulsion	10 (1.0)	8 (0.8)
Breast cancer metastatic	11 (1.1)	7 (0.7)

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.

Source: Table 11-6

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-13 いずれかの群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象
(Safety Analysis Set)

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	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)
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)

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.

Source: Table 14J-6.3.2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 14-13 いずれかの群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象
(Safety Analysis Set)

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 (%)
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.

Source: Table 14J-6.3.2

追加解析として、すべての重篤な有害事象についてFisher exact検定を用いて投与群間の比較を行った。投与群間の比較で、未調整のp値が <0.05 であった重篤な有害事象のforest plotを 図 14-14 に示す。ゾレドロン酸群では、重篤な腎不全 serious renal failure及び重篤な急性腎不全 serious acute renal failureの発現がより高い頻度で認められた。重篤な有害事象として高カルシウム血症 hypercalcemiaが認められた被験者の割合は、ゾレドロン酸群で高かった(デノスマブ群 0.2%、ゾレドロン酸群 1.0%)。このことは、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で骨代謝回転の抑制が低いことを反映している可能性がある。重篤な有害事象とし

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

て発現した疲労 fatigueは、デノスマブ群でより高い頻度で認められた。

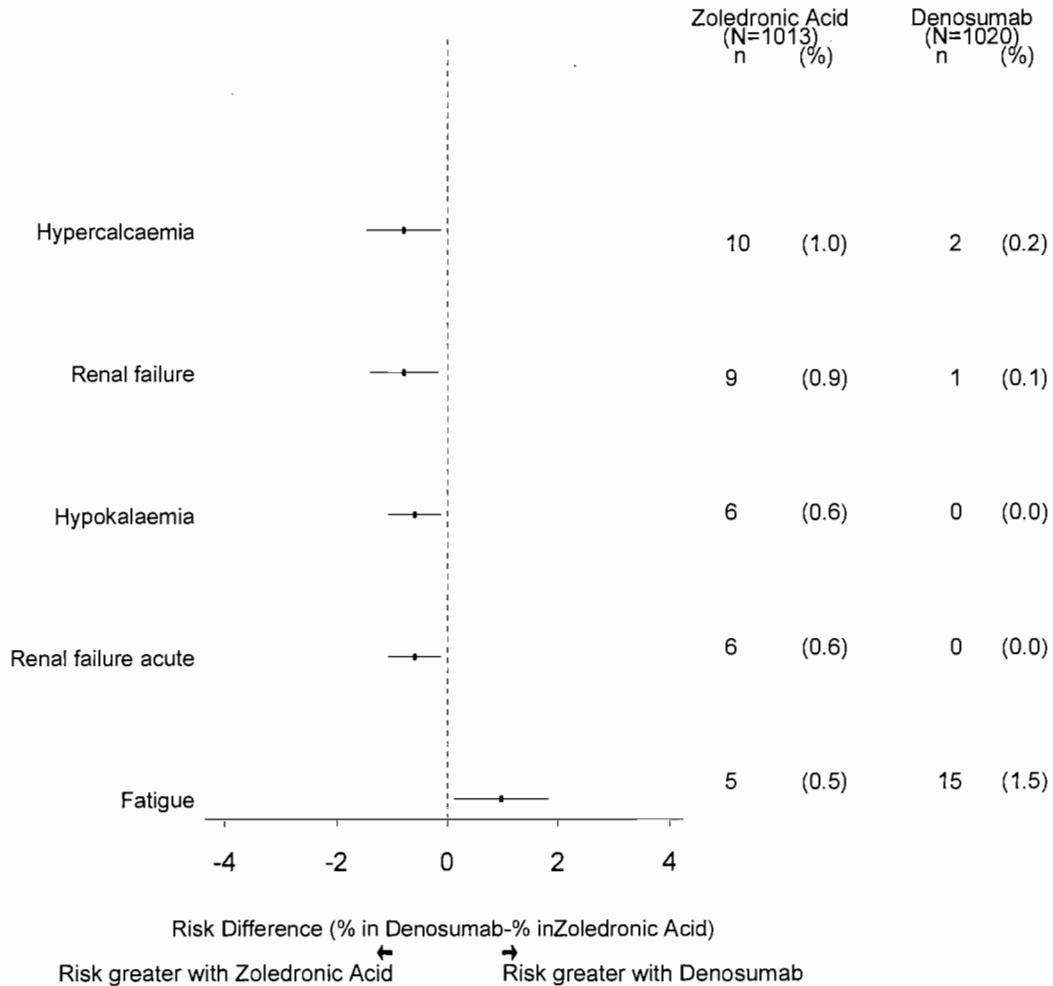


図 14-14 投与群間で未調整の p 値が <0.05 であった重篤な有害事象の Forest Plot (Safety Analysis Set)

日本人被験者で、ゾレドロン酸群に比較しデノスマブ群で 2%以上多く認められた重篤な有害事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、呼吸困難 dyspnea (7.2%、0.0%)、脱水 dehydration (4.3%、1.5%)、悪心 nausea (4.3%、0.0%)、肺炎 pneumonia (4.3%、1.5%)、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (2.9%、0.0%)、及び好中球減少症 neutropenia (2.9%、0.0%) であった（表 14-13）。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、治験薬との関連性は否定された。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は、貧血 anemia (2.9%、6.0%)、肝機能異常 hepatic function abnormal (1.4%、4.5%)、腹水 ascites (0.0%、3.0%)、及び胸水 pleural effusion (0.0%、4.5%) であった（表 14-13）。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た。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、及び湿疹について事前に定め、統計解析計画書に従って個別に集計した。また、腎毒性及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン酸の添付文書に記載されているため、事前に定め、個別に集計した。

14.2.5.2.7.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 5.6%、ゾレドロン酸群で 3.5%であった。そのうちデノスマブ群の 63%及びゾレドロン酸群の 46%は、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に認められた。低カルシウム血症が認められた被験者の多く（デノスマブ群 72%、ゾレドロン酸群 69%）は発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 22.8%（13/57）及びゾレドロン酸群の 22.9%（8/35）にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 0.5%及びゾレドロン酸群で 0.2%であり、試験の中止に至ったものは、デノスマブ群で 0.2%及びゾレドロン酸群で 0.1%未満であった。低カルシウム血症によって、死に至った被験者は認められなかった。

日本人被験者では、有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 4.3%、ゾレドロン酸群で 6.0%であった（表 14J-6.14.1）。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群 1 名のみであり、両群とも試験の中止に至った被験者は認められなかった。

14.2.5.2.7.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 46.4%、ゾレドロン酸群の 48.8%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 7.0%、ゾレドロン酸群の 8.2%に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 3.2%、ゾレドロン酸群の 3.5%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 0.9%、ゾレドロン酸群の 0.5%に認められた。

日本人被験者では、感染症は、デノスマブ群の 60.9%、ゾレドロン酸群の 74.6%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 5.8%、ゾレドロン酸群の 4.5%に認められた（表 14J-6.2.1 及び表 14J-6.2.2）。皮膚感染症は、デノスマブ群の 1.4%、ゾレドロン酸群の 9.0%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は認められなかった（表 14J-6.12.1 及び表 14J-6.12.2）。

14.2.5.2.7.3 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群 20 名（2.0%）とゾレドロン酸群 14 名（1.4%）で同程度であった（ $p=0.3876$ ）。そのうち、デノスマブ群の 90%（18/20）及びゾレドロン酸群の 71%（10/14）に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

用、又はそのいずれかがあり、その多く（デノスマブ群 11 名、ゾレドロン酸群 10 名）は抜歯であった。デノスマブ群の 4 名（20%）及びゾレドロン酸群の 2 名（14%）では、血管新生阻害薬の投与歴があり、デノスマブ群の 15 名（75%）及びゾレドロン酸群の 11 名（79%）では化学療法の施行歴があった。また、ビスフォスフォネートの使用歴があった被験者は、デノスマブ群で 0 名及びゾレドロン酸群で 4 名（29%）あった（ゾレドロン酸群の 1 名は以前にゾレドロン酸を投与されたことがあり、残りの 3 名は経口ビスフォスフォネート製剤を投与されたことがあった）。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 20 名中 16 名及びゾレドロン酸群の 14 名中 8 名は、ONJ により治験薬投与を中止した。デノスマブ群の残りの 4 名及びゾレドロン酸群の残りの 6 名は、ONJ 発現後も治験薬投与を継続した。

日本人被験者では、独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群 1 名（1.4%）とゾレドロン酸群 1 名（1.5%）であった（表 14J-6.13.2）。

14.2.5.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、いずれの群でも 0.5%であった。

日本人被験者では、いずれの群でも新規原発性悪性腫瘍は認められなかった（表 14J-6.9）。

14.2.5.2.7.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 9.9%及び 3.3%、ゾレドロン酸群の 10.8%及び 4.0%に認められた。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 24.0%及び 2.0%、ゾレドロン酸群の 25.5%及び 3.4%に認められた。

日本人被験者では、器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 13.0%及び 4.3%、ゾレドロン酸群の 6.0%及び 0.0%に認められた（表 14J-6.2.1 及び表 14J-6.2.2）。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象は、デノスマブ群の 17.4%及び 0.0%、ゾレドロン酸群の 31.3%及び 1.5%に認められた（表 14J-6.2.1 及び表 14J-6.2.2）。

14.2.5.2.7.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の 53 名（5.2%）及びゾレドロン酸群の 44 名（4.3%）に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなく、デノスマブ群の 77%及びゾレドロン酸群の 75%が 1 回のみ発現であった。有害事象名が薬物過敏症の被験者では、併用薬（タキソールなど）との因果関係が認められた。

日本人被験者では、過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 3 名（4.3%）及びゾレドロン酸群の 5 名（7.5%）に認められた（表 14J-6.15.2）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.2.5.2.7.7 湿疹

湿疹の発現は、両群間で同程度であった（デノスマブ群 2.8%、ゾレドロン酸群 2.9%）。

日本人被験者では、湿疹の発現は、デノスマブ群の 11.6%及びゾレドロン酸群の 14.9%に認められた（表 14J-6.11）。

14.2.5.2.7.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群よりゾレドロン酸群の被験者に多く認められた（デノスマブ群 4.9%、ゾレドロン酸群 8.5%）。

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、デノスマブ群の 4.3%及びゾレドロン酸群の 3.0%に認められた（表 14J-6.10）。

14.2.5.2.7.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 10.4%及びゾレドロン酸群の 27.3%に認められた。

日本人被験者では、治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 11.6%及びゾレドロン酸群の 38.8%に認められた（表 14J-6.8.3）。

14.2.5.2.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

血清カルシウム、リン、総アルカリホスファターゼの低下が予想どおり認められた。血清カルシウム値の平均値の低下は、軽度で一過性であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して高カルシウム血症の発現率が低かった（デノスマブ群ではグレード 3 及びグレード 4 とともに 0.3%、ゾレドロン酸群ではグレード 3 が 0.8%、グレード 4 が 0.9%）。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又は ECOG の performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

日本人被験者でも、血清カルシウム、リン、総アルカリホスファターゼの低下が認められたが、これらの中央値は試験期間を通して正常範囲内であった（図 14J-9.1～図 14J-9.3）。高カルシウム血症の発現率は、両群とも低かった（デノスマブ群ではグレード 3 が 0.0%及びグレード 4 が 1.4%、ゾレドロン酸群ではグレード 3 が 1.5%、グレード 4 が 0.0%）（表 14J-7.48.2）。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又は ECOG の performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

14.2.5.2.9 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 1007 名のうち 1 名が、第 49 週時点でデノスマブに対する結合抗体陽性を示したが、デノスマブに対する中和抗体陰性であった。

日本人被験者では、デノスマブに対する結合抗体が認められた被験者はいなかった（表 14J-8.9.1）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

14.3 結論

本試験では、無作為割付された合計 2046 名の被験者から得られたデータが示された。骨転移を有する乳癌患者を対象にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与したとき、ゾレドロン酸と比較して SRE 発現リスクが有意に低下し、良好な安全性プロファイルが示された。

本試験では、合計 136 名の日本人被験者が無作為割付された。安全性及び有効性について、全体として日本人被験者集団の結果と本試験全体の結果は類似していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

15. 試験 20050244 (申請する適応症に関する比較対照試験 [国際共同第 III 相試験、日本を含まない])

骨転移を有する進行固形癌 (乳癌及び前立腺癌を除く) 患者又は多発性骨髄腫患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa[®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

15.1 試験方法の概要

15.1.1 治験責任医師

他 320 名

15.1.2 治験実施医療機関

他 320 施設 (33 カ国)

15.1.3 試験期間

主要盲検投与期: 2006 年 6 月 日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ 2009 年 4 月 日 (主要解析データのカットオフ日)

主要解析データのカットオフ日以降の盲検期 (延長盲検投与期) の結果は第 17 項に記載する。追跡生存調査は、継続中。

15.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

15.1.5 目的

15.1.5.1 主目的

- 骨転移 (又は多発性骨髄腫による溶解性骨病変) を有する進行がん患者を対象として、初回 SRE (病的骨折、骨への放射線治療 [放射性同位体の使用も含む]、骨に対する外科的処置、又は脊髄圧迫) 発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの非劣性を検証する。

15.1.5.2 副次目的

- 初回 SRE 発現までの期間について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析) について、ゾレドロン酸に対するデノスマブの優越性を検証する。
- ゾレドロン酸を対照として、デノスマブの安全性及び忍容性を評価する。

15.1.5.3 探索的目的

- 初回 SRE 又は HCM の発現に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- 骨への初回放射線治療実施を指標としたデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 全生存期間、骨における病勢の進行、及び全病勢の進行に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 疼痛に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 鎮痛薬の使用に対するデノスマブの治療効果をゾレドロン酸と比較する。
- 第 25 週、第 49 週、及び主要解析データのカットオフ日までの SRE の発現割合を評価する。
- 医療効用及び PRO に対する治療効果を評価する。
- 血清中デノスマブ濃度（トラフ値）を測定する。
- 骨代謝マーカーの変化率を評価する。

15.1.6 試験方法

本試験は、骨転移を有する進行固形癌患者（乳癌及び前立腺癌を除く）又は多発性骨髄腫患者を対象として、デノスマブとゾレドロン酸を比較する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験である。盲検下にて被験者を以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

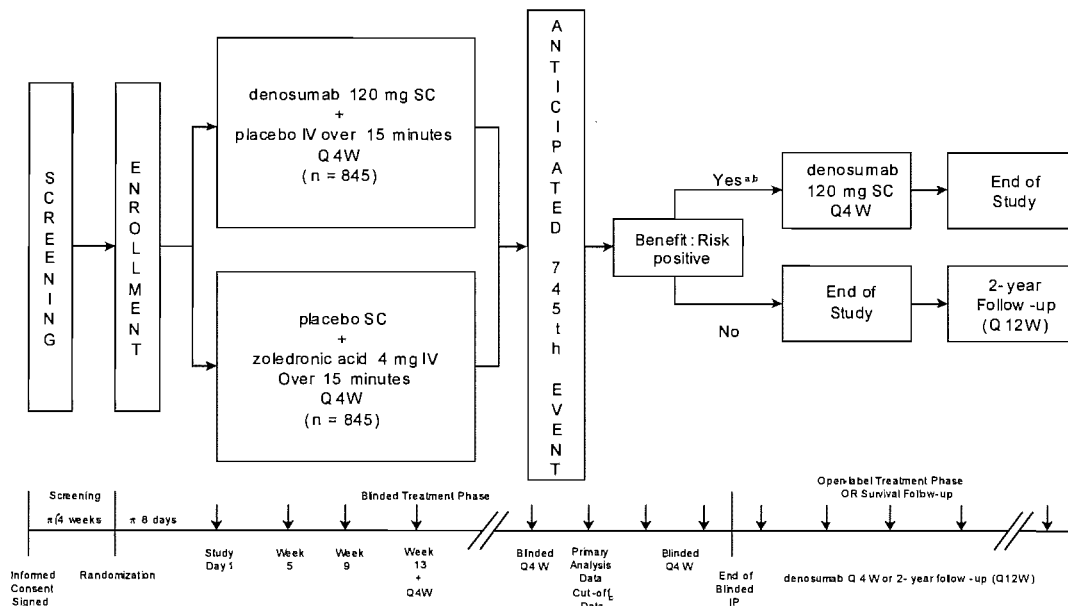
- Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与を行う群（デノスマブ群）
- Q4W で、デノスマブのプラセボの皮下投与及びゾレドロン酸 4 mg（ベースラインの CrCL が 60 mL/min 以下の被験者では、対応する CrCL 補正投与量）の静脈内投与を行う群（ゾレドロン酸群）

癌種（非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、その他）、SRE の既往（有無）、全身抗悪性腫瘍薬（化学療法、生物学的療法、ホルモン療法の有無）を層別因子として、各層内で 1:1 となるように均等に被験者を割り付けた。有効性及び安全性の主要解析が完了するまで、各被験者に治療薬を盲検下で投与した（主要盲検投与期）。試験期間中、被験者に高カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値 >2.9 mmol/L 又は >11.5 mg/dL、あるいはカルシウムイオン値 >1.5 mmol/L）が認められない限り、カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。本試験では、事前に規定した統計解析計画に基づき、有効性評価項目で優越性が検証されなかったため（有効性の結果を参照）、被験者は盲検下での治療薬投与を終了し、非盲検下での延長投与は実施しなかった。盲検下での治療薬の最終投与から 2 年間の追跡生存調査を実施中である。

試験デザインを図 15-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



IP = investigational product; IV = intravenously; Q4W = once every 4 weeks; Q12W = once every 12 weeks; SC = subcutaneously
^a End of Blinded IP: If positive benefit:risk was confirmed, all subjects continuing with Q4W scheduled assessments would be offered open label denosumab until denosumab is commercially available or for up to 2 years, whichever comes first. If the benefit:risk profile was not positive (based on superior efficacy results), all subjects were followed for survival for 2 years after the last dose of blinded IP.

^b Informed consent was required before the open-label treatment phase began. Subjects terminating early or who declined the open-label treatment phase were followed for survival for 2 years.

^c Primary Analysis Data Cut-off Date: anticipated date on which the 745th subject experienced at least 1 on-study SRE

図 15-1 試験デザイン

投与期では、治験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、臨床検査値、SRE、併用薬（鎮痛薬の使用を含む）、抗デノスマブ抗体の発現、バイタルサイン、医療効用、及びPRO（BPI-SFを含む）を評価した。病勢の進行の評価には、(1) 骨における病勢の進行（主に12週間に1回の骨調査で得られる放射線画像を盲検下で中央画像判定した）、(2) 全病勢の進行（試験期間を通して治験責任医師又は分担医師が判定し、所定の症例報告書に記載して報告した。本書式には、病勢の進行の判定に用いた方法を記録した）、(3) 試験期間を通して判定した全生存期間、の3種類の方法を用いた。一部の治験実施医療機関で約150名の被験者の血清中デノスマブ濃度を測定した。投与期では、外部の独立データモニタリング委員会が安全性及び有効性データを定期的に評価した。

15.1.7 被験者数

計画時: 1690名（各群845名）

組み入れ時: 1779名（デノスマブ群889名、ゾレドロン酸群890名）

15.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- ・ 組織学的又は細胞学的検査で進行がん（固形癌、多発性骨髄腫、及びリンパ腫を含む）であると診断された成人
- ・ 現在又は以前に放射線検査で1個所以上の骨転移（又は多発性骨髄腫による溶骨性病

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

変)が認められること

- ECOG の performance status が 2 以下であること
- 臓器機能が十分であること
- 予想される生存期間が 6 ヶ月以上であること
- 現在又は以前にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与又は骨転移/溶骨性病変の治療のための経口ビスフォスフォネート製剤の投与を受けたことがないこと

15.1.9 治験薬、用量及び投与方法

15.1.9.1 被験薬

投与期では、デノスマブ群の被験者に Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内点滴投与を行った。デノスマブは、pH 6.2 の 0.5 mM、0.4% (w/v) を含む処方緩衝液を用いて 0.5 mg/mL のデノスマブに調整した、盲検化された単回使用の 3.0 mL ガラスバイアルに入った無菌、保存剤無添加の注射用剤 (1.7 mL) として提供した。ゾレドロン酸のプラセボは、Zometa® (ゾレドロン酸の市販名) を模した不活性成分 (16 mM クエン酸ナトリウム及び 4.4% マンニトール) を含む pH 6.2 の液体製剤として盲検下で提供した。

15.1.9.2 対照薬

投与期では、ゾレドロン酸群の被験者に Q4W で、ゾレドロン酸 4 mg (クレアチニンクリアランスで補正) の少なくとも 15 分間以上の静脈内点滴投与及びデノスマブのプラセボの皮下投与を行った。ゾレドロン酸は、無菌注射液として盲検下で提供した。市販されているゾレドロン酸製剤からの変更はなかった。ゾレドロン酸溶液 5 mL 中には、4 mg の無水ゾレドロン酸に相当する 4.264 mg のゾレドロン酸一水和物を含有し、マンニトール 220 mg、注射用水、及びクエン酸ナトリウム 24 mg から成る不活性成分が含まれている。デノスマブのプラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

15.1.10 投与期間

主要盲検投与期: 約 34 ヶ月間 (スクリーニング期間を除く)

有効性及び安全性の主要解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。

15.1.11 評価項目

15.1.11.1 有効性評価項目

15.1.11.1.1 主要評価項目

- 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

15.1.11.1.2 副次評価項目

- 初回 SRE 発現までの期間（優越性）
- 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析を用いた優越性）

15.1.11.1.3 探索的評価項目

- 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間
- SRE を発現した被験者の割合
- SMR
- 症候性 SRE を発現した被験者の割合
- 骨への初回放射線治療実施までの期間
- 全生存期間、骨における病勢の進行、全病勢の進行
- 骨代謝マーカーの変化率

15.1.11.1.4 PRO 及び医療効用

- BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア
- 鎮痛薬の使用
- BPI-SF（疼痛が機能面に干渉する程度と痛みの強度の合成スケール）、FACT G（総合スコア、身体面、機能面）、EQ-5D による効用値（健康への効用の評価）
- 医療効用

15.1.11.2 安全性評価項目

- 治療期間中の有害事象の発現率
- 臨床検査値の変化
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現率

15.1.11.3 薬物動態評価項目

- 血清中デノスマブ濃度

15.1.12 統計手法

盲検投与期の主要解析データのカットオフ日までに収集したデータの解析手法を要約する。

15.1.12.1 有効性

15.1.12.1.1 主要及び副次評価項目

有効性の主要及び副次評価項目は、FAS を用いて解析した。FAS は無作為割付されたすべての被験者とした（開鍵前に除外された 3 名を除く）。副次的な解析として、PPS を使用した。PPS は、治験実施計画書に定義された診断を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、少なくとも 1 回は実薬治験薬を投与されたすべての被験者とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

初回 SRE 発現までの期間は、投与群を独立変数とし、層別割付に用いた因子を層とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。本試験では、被験者集団、ゾレドロン酸の投与量及び投与方法、並びに評価項目の定義に関して、ゾレドロン酸の申請のために実施された臨床試験と同様の設定とした。これは、過去の臨床試験におけるプラセボと比較したゾレドロン酸の治療効果と同程度の効果が本試験においても発揮されることを目的としたためである。主要評価項目の非劣性の検討に際しては、synthesis approach を用いた。非劣性が検証された場合のみ、それに引き続き、優越性の検討を行った。初回 SRE 発現までの期間については、Cox 比例ハザードモデルの結果を用い、初回及び初回以降の SRE 発現までの期間（多重イベント解析）については、Andersen and Gill approach を用いて、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性を検討した。

15.1.12.1.2 探索的評価項目

初回 SRE 又は HCM 発現までの期間、骨への初回放射線治療実施までの期間、死亡、骨における病勢の進行、及び全病勢の進行（死亡を含む場合と死亡を含まない場合）は、FAS を対象として、Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。SRE を発現した被験者の割合、症候性 SRE を発現した被験者の割合、及び SMR は、FAS を対象として、記述統計量を用いて要約した。SMR については、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較も行った。BPI-SF の最もひどい痛みのスコアのベースラインからの変化量については、PRO 解析集団を対象として、GLM を用いて第 8 日及び他の規定した時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。レスポンドー解析（最もひどい痛みのスコアが 4 を超えるポイント [中等度又は重度の疼痛]、2 ポイント以上の増加 [疼痛の悪化]、2 ポイント以上の減少 [疼痛の改善]）では、Kaplan-Meier 法を用いて BPI-SF における最もひどい痛みの評価項目のイベント発現までの期間を推定し、ロジスティック回帰モデルを用いて、これらのイベント発現（最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上の減少を含む）を投与群間で比較した。鎮痛薬の使用の変化量は、FAS を対象として、GLM を用いて第 8 日時点で推定し、piecewise growth curve モデルを用いて経時的な推定を行った。その他の BPI-SF、FACT、及び EQ-5D の評価項目については、PRO 解析集団を対象として、経時的変化量では piecewise-growth-curve モデル、事象発現までの期間では Kaplan-Meier 法、被験者の割合では記述統計量を用いて解析した。医療効用、血清中デノスマブ濃度、及び骨代謝マーカーは、記述統計量を用いて要約した。骨代謝マーカーの変化率は、van Elteren 層別順位検定を用いて投与群間で比較した。

15.1.12.2 安全性

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団（少なくとも 1 回は実薬を投与されたすべての無作為割付された被験者）を用いて解析した。この解析対象集団の被験者は、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。各有害事象の発現率は、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象のうち、低カルシウム血

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、腎毒性と関連する可能性のある有害事象、及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象を、別途要約した。独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象の発現率を、Fischer exact 検定を用いて投与群間で比較した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体を発現した被験者の割合を算出した。

15.2 結果の要約

15.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 15-1 に示す。

合計 1776 名の被験者を本試験に組み入れ、そのうち 886 名がデノスマブ群に、890 名がゾレドロン酸群に無作為に割り付けられた。無作為割付は、SRE の既往が 50%、全身抗悪性腫瘍薬療法が 84%であり、癌種別では、非小細胞肺癌が 39%、多発性骨髄腫が 10%、その他が 51%であった。無作為割付した被験者のうち、1756 名に治験薬が少なくとも 1 回投与された（デノスマブ群 878 名、ゾレドロン酸群 878 名）。主要解析データのカットオフ日までに、各群の約 80%が治験薬投与を中止し、各群の約 80%が試験を中止した。

表 15-1 被験者の内訳

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	890	886	1776
On study through primary data analysis cutoff date	178 (20.0)	180 (20.3)	358 (20.2)
Discontinued prior to primary data analysis cutoff date	712 (80.0)	706 (79.7)	1418 (79.8)
Received IP	878 (98.7)	878 (99.1)	1756 (98.9)
Received IP through primary data analysis cutoff date	168 (18.9)	169 (19.1)	337 (19.0)
Discontinued IP prior to primary data analysis cutoff date	710 (79.8)	709 (80.0)	1419 (79.9)
Never received IP	12 (1.3)	8 (0.9)	20 (1.1)

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

Source: Table 8-1

15.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 15-2 に、ベースラインの特性を表 15-3 に示す。

人口統計学的データ、及び主要な予後因子や組み入れ前に受けていたがん治療を含むベースラインの特性に、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で不均衡は認められなかった。被験者の 64.2%が男性であり、87%が白人で、平均年齢は約 60 歳（範囲: 18~89 歳）であった。骨転移と診断されてから無作為割付までの期間の中央値は 1.8 ヶ月であった。約 52%の被験者では、骨転移に加え内臓転移も併発していた。被験者の 83%が ECOG の performance status が 1 以下であった。デノスマブ群及びゾレドロン酸群のそれぞれ約 44%及び 38%では、ベースライン時点で最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-2 人口統計学的データ (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	All (N = 1776)
Sex - n (%)			
Female	338 (38.0)	298 (33.6)	636 (35.8)
Male	552 (62.0)	588 (66.4)	1140 (64.2)
Ethnic group/race - n (%)			
White or Caucasian	770 (86.5)	770 (86.9)	1540 (86.7)
Black or African American	29 (3.3)	20 (2.3)	49 (2.8)
Hispanic or Latino	36 (4.0)	49 (5.5)	85 (4.8)
Asian	44 (4.9)	36 (4.1)	80 (4.5)
Japanese	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
American Indian or Alaska Native	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Other	8 (0.9)	8 (0.9)	16 (0.9)
Age (years)			
n	890	886	1776
Mean	60.6	59.3	59.9
SD	10.7	11.4	11.1
Median	61.0	60.0	60.0
Q1, Q3	53.0, 69.0	52.0, 67.0	53.0, 68.0
Min, Max	22, 87	18, 89	18, 89
Age group - n (%)			
< 60 years	401 (45.1)	437 (49.3)	838 (47.2)
≥ 60 years	489 (54.9)	449 (50.7)	938 (52.8)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	336 (37.8)	299 (33.7)	635 (35.8)
≥ 75 years	74 (8.3)	74 (8.4)	148 (8.3)
Post-menopausal - n (%) ^a			
Yes	293 (86.7)	246 (82.6)	539 (84.7)
No	39 (11.5)	42 (14.1)	81 (12.7)
Missing	3 (0.9)	4 (1.3)	7 (1.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

^a Percentage based on the total number of female.

Source: Table 8-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-3 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	All (N = 1776)
Primary tumor types ^a - n(%)			
Non-small Cell Lung Cancer	352 (39.6)	350 (39.5)	702 (39.5)
Multiple Myeloma	93 (10.4)	87 (9.8)	180 (10.1)
Other	445 (50.0)	449 (50.7)	894 (50.3)
Primary tumor stage at diagnosis - Non-small cell lung cancer ^b - n(%)			
I	12 (3.4)	13 (3.7)	25 (3.6)
II	11 (3.1)	14 (4.0)	25 (3.6)
III	71 (20.2)	51 (14.6)	122 (17.4)
IV	255 (72.4)	270 (77.1)	525 (74.8)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Missing	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
Primary tumor stage at diagnosis - Multiple myeloma ^b - n(%)			
I	13 (14.0)	9 (10.3)	22 (12.2)
II	23 (24.7)	28 (32.2)	51 (28.3)
III	56 (60.2)	49 (56.3)	105 (58.3)
Missing	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Primary tumor stage at diagnosis - Other solid tumors ^b - n(%)			
I	29 (6.5)	37 (8.2)	66 (7.4)
II	67 (15.1)	56 (12.5)	123 (13.8)
III	87 (19.6)	83 (18.5)	170 (19.0)
IV	228 (51.2)	250 (55.7)	478 (53.5)
Other	26 (5.8)	16 (3.6)	42 (4.7)
Missing	8 (1.8)	7 (1.6)	15 (1.7)
Time from initial diagnosis of cancer to first bone metastasis (months)			
n	885	884	1769
Mean	14.3	13.3	13.8
SD	32.0	28.7	30.4
Median	2.9	2.1	2.5
Q1, Q3	0.0, 14.5	0.0, 15.0	0.0, 14.9
Min, Max	-38, 391	-16, 264	-38, 391
Time from initial diagnosis of bone metastasis to randomization (months)			
n	886	884	1770
Mean	4.7	4.4	4.5
SD	10.4	10.7	10.6
Median	1.8	1.7	1.8
Q1, Q3	0.9, 4.1	0.9, 3.8	0.9, 3.9
Min, Max	0, 130	0, 152	0, 152
Systemic anticancer therapy ^a - n(%)			
Yes	747 (83.9)	746 (84.2)	1493 (84.1)
No	143 (16.1)	140 (15.8)	283 (15.9)
ECOG performance status at study entry ^a - n(%)			
0	236 (26.5)	240 (27.1)	476 (26.8)
1	492 (55.3)	508 (57.3)	1000 (56.3)
2	157 (17.6)	136 (15.3)	293 (16.5)
Missing	5 (0.6)	2 (0.2)	7 (0.4)

Page 1 of 2

N = Number of subjects randomized

^a Percentages based on number of subjects randomized^b Percentages based on number of subjects in each tumor type

Source: Table 8-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-3 ベースラインの特性 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 890)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 886)	All (N = 1776)
Number of metastatic lesions in bone at baseline (by central read of skeletal survey) ^a - n(%)			
≤2	746 (83.8)	749 (84.5)	1495 (84.2)
>2	144 (16.2)	137 (15.5)	281 (15.8)
Type of bone lesion at baseline (by central read of skeletal survey) ^a - n(%)			
Osteoblastic	130 (14.6)	151 (17.0)	281 (15.8)
Osteolytic	212 (23.8)	196 (22.1)	408 (23.0)
Mixed	155 (17.4)	155 (17.5)	310 (17.5)
Unable to Evaluate	5 (0.6)	2 (0.2)	7 (0.4)
Not Seen	388 (43.6)	382 (43.1)	770 (43.4)
Presence of visceral metastases ^a - n(%)			
Liver - n(%)	448 (50.3)	474 (53.5)	922 (51.9)
Lung - n(%)	167 (18.8)	171 (19.3)	338 (19.0)
Lung - n(%)	162 (18.2)	239 (27.0)	401 (22.6)
Other - n(%)	340 (38.2)	319 (36.0)	659 (37.1)

Page 2 of 2

N = Number of subjects randomized

^a Percentages based on number of subjects randomized

^b Percentages based on number of subjects in each tumor type

Source: Table 8-5

15.2.3 有効性の結果

主要解析の結果を表 15-4 に示す。

主要盲検投与期（主要解析データのカットオフ日まで）の有効性評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 1776 名（デノスマブ群 886 名、ゾレドロン酸群 890 名）であった。PPS の 1745 名（デノスマブ群 871 名、ゾレドロン酸群 874 名）を用いて感度分析を実施した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-4 有効性評価項目の要約

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a			
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.84	(0.71, 0.98)	0.0007	0.0007
Time to first on-study SRE (superiority)	0.84	(0.71, 0.98)	0.0309	0.0619
Time to first and subsequent on-study SRE	0.90	(0.77, 1.04)	0.1447	0.1447
Time to first on-study SRE or HCM	0.83	(0.71, 0.97)	0.0215	
Time to first symptomatic SRE	0.84	(0.69, 1.02)	0.0738	
Time to radiation in bone	0.78	(0.63, 0.97)	0.0256	
Overall survival	0.95	(0.83, 1.08)	0.4305	
Time to disease progression in bone	0.98	(0.83, 1.16)	0.8188	
Time to overall disease progression	1.00	(0.89, 1.12)	0.9979	
Time to overall disease progression or death (any cause)	1.01	(0.91, 1.13)	0.8499	

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, Table 14-4.17, and Table 14A-4.2.101

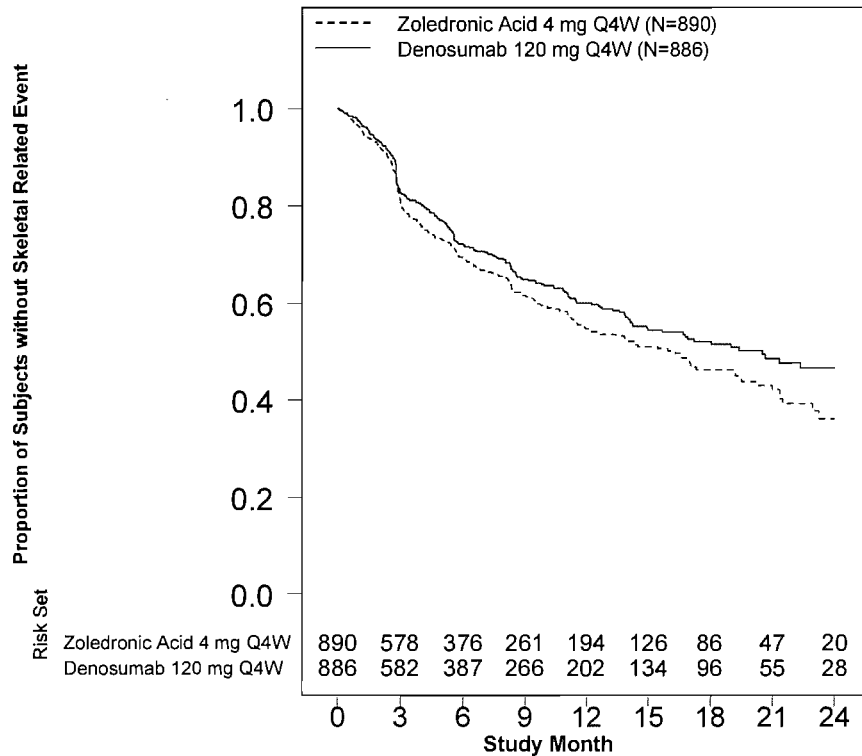
15.2.3.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 15-2 に示す。

主要盲検投与期における初回 SRE 発現は、デノスマブ群の 278 名 (31.4%) 及びゾレドロン酸群の 323 名 (36.3%) に認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE 発現のリスクが 16%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.98]、非劣性 $p = 0.0007$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.72, 1.00]、非劣性 $p = 0.0011$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析 (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.99]、非劣性 $p = 0.0008$) の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群で 20.6 カ月 (625 日)、ゾレドロン酸群で 16.3 カ月 (496 日) であった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった ($p = 0.7908$)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 15-2 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

15.2.3.2 副次評価項目

15.2.3.2.1 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

初回 SRE 発現までの期間に関する優越性については、統計的に有意ではなかった (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.98]、優越性 $p = 0.0309$ [未調整] 及び $p = 0.0619$ [調整済])。

無作為割付因子とした癌種別の初回 SRE 発現までの期間に対するハザード比 (95% CI) は、非小細胞肺癌が 0.84 (0.64, 1.10)、多発性骨髄腫が 1.03 (0.68, 1.57)、その他が 0.79 (0.62, 0.99) であった。これら 3 癌種間で有意な量的交互作用は認められなかった。

15.2.3.2.2 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

SRE の累積平均事象数を 図 15-3 に示す。

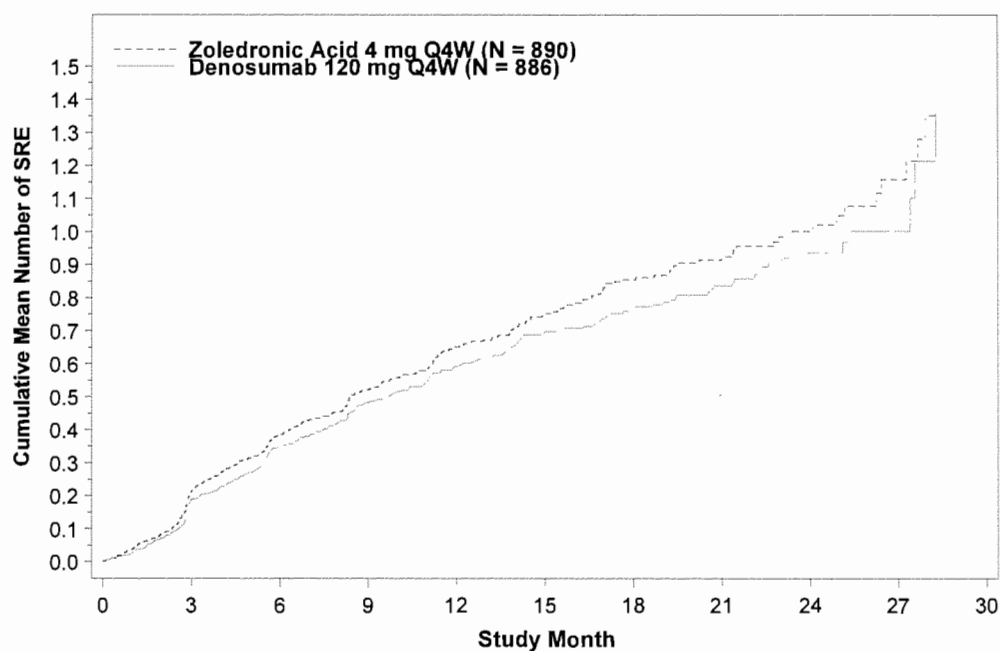
主要盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 392 件及びゾレドロン酸で 436 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.44、ゾレドロン酸群で 0.49 であった。初回及び初回以降の SRE 発現までの期間の rate ratio (95% CI) は 0.90 (0.77, 1.04) であり、 p 値は 0.1447 であった (Anderson-Gill モデルを用いた多重イベント解析、直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く)。すべての事象を解析に含めた場合 (21 日間に発現した事象を除かなかった場合) も同様の結果が認められており (rate ratio [95% CI] : 0.89 [0.77, 1.04]、優越性 $p = 0.1553$ [未調整])、主要解析結果を裏

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

付けるものと考えられる。

無作為割付因子とした癌種別の初回及び初回以降の SRE 発現までの期間に対するハザード比 (95%CI) は、非小細胞肺癌が 0.87 (0.68, 1.12)、多発性骨髄腫が 1.21 (0.86, 1.71)、その他が 0.83 (0.67, 1.03) であった。これら 3 癌種間で有意な量的交互作用は認められなかった。



N = Number of subjects randomized
Only events occurring ≥ 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time

図 15-3 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

15.2.3.3 探索的評価項目

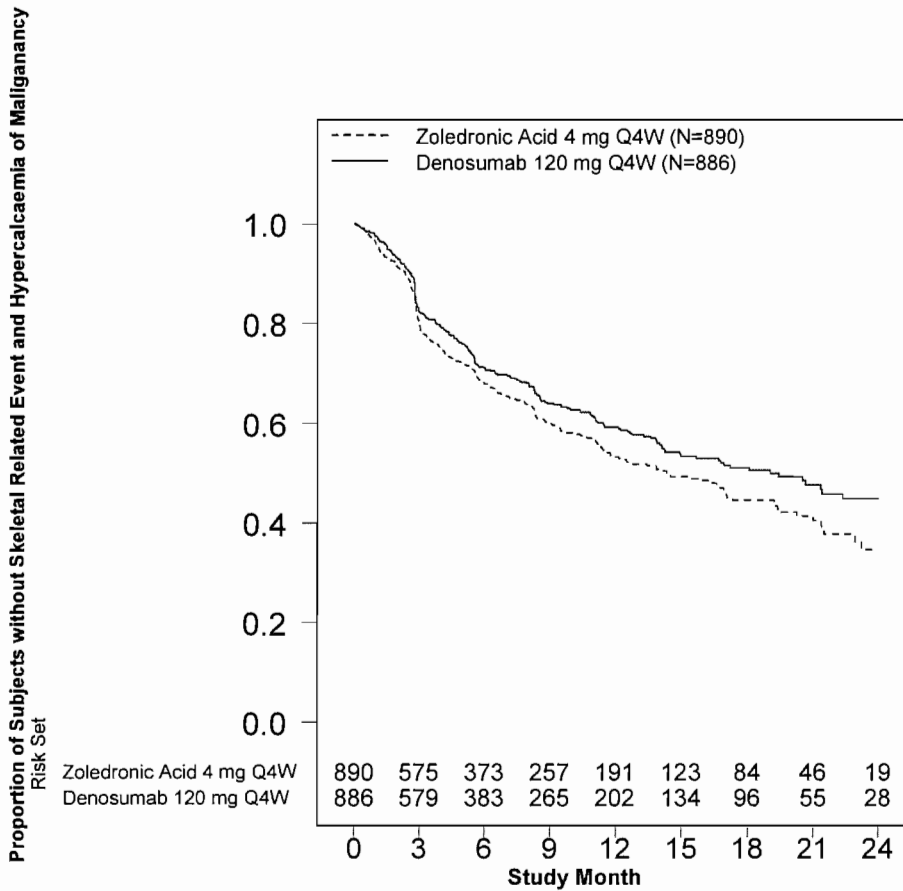
15.2.3.3.1 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間

初回SRE又はHCM発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 15-4 に示す。

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクが 17%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.71, 0.97]、 $p=0.0215$)。主要盲検投与期における初回 SRE 又は HCM の発現は、デノスマブ群の 287 名 (32.4%) 及びゾレドロン酸群の 336 名 (37.8%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Hypercalcemia is defined as a serum calcium value (albumin-adjusted if necessary) of CTCAE version 3.0 grades 2 or 3.
N = Number of subjects randomized

図 15-4 初回 SRE 又は HCM 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

15.2.3.3.2 SRE を発現した被験者の割合

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が絶対値で 4.9%低下し (デノスマブ群 278 名 [31.4%]、ゾレドロン酸群 323 名 [36.3%])、SRE の合計件数が約 10%減少した (21 日間に発現した事象を除かなかった場合、デノスマブ群 392 件、ゾレドロン酸群 436 件)。

15.2.3.3.3 SMR

年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR [標準偏差] : デノスマブ群 0.86 [2.80]、ゾレドロン酸群 1.04 [2.76]、 $p = 0.0529$)。

15.2.3.3.4 症候性 SRE を発現した被験者の割合

症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、治験責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE 発現のリスクが 16%低下し (ハザード

2.7.6 個々の試験のまとめ

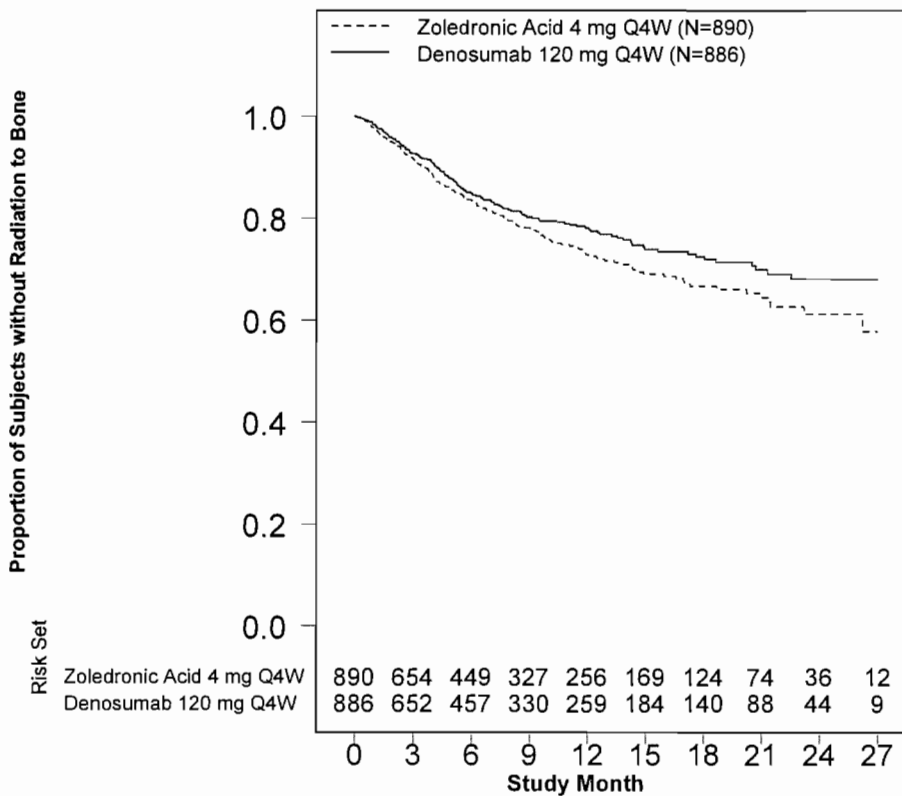
デノスマブ

比: 0.84、 $p = 0.0738$)、粗発現率はデノスマブ群で 22.6%、ゾレドロン酸群で 25.6%であった。

15.2.3.3.5 骨への初回放射線治療実施までの期間

骨への初回放射線治療実施までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 15-5 に示す。

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクも 22%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.78 [0.63, 0.97]、 $p = 0.0256$)。



N = Number of subjects randomized

図 15-5 骨への初回放射線治療実施までの期間の Kaplan-Meier 曲線
(Full Analysis Set)

15.2.3.3.6 全生存期間

全生存期間のKaplan-Meier曲線を 図 15-6 に示す。

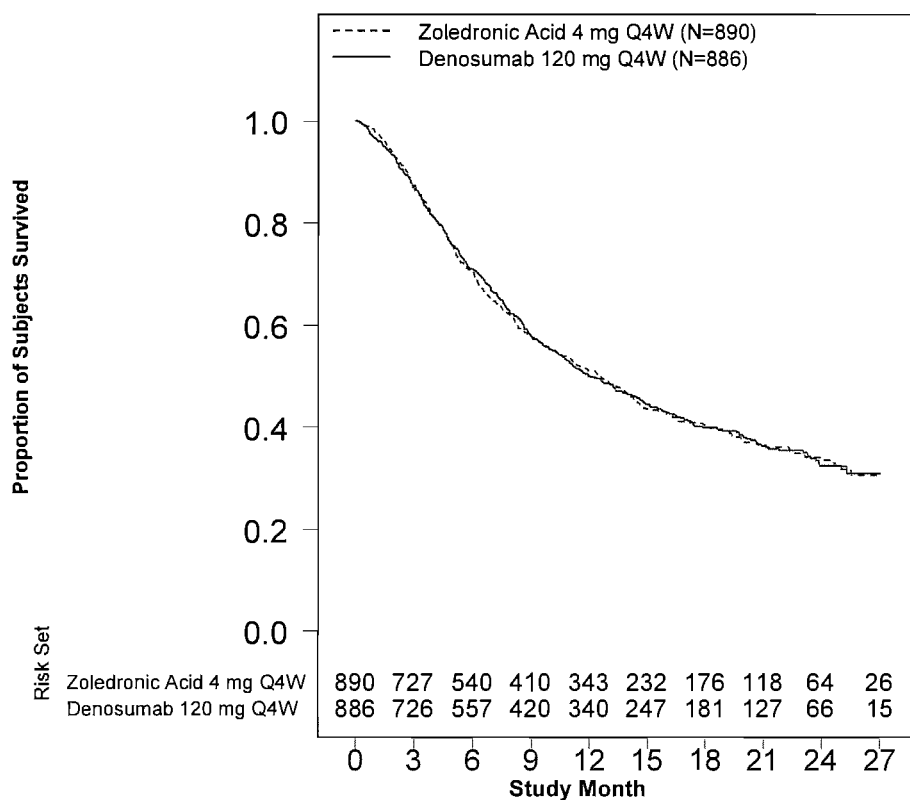
全生存期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった (ハザード比 [95% CI] : 0.95 [0.83, 1.08]、 $p = 0.4305$)。主要盲検投与期における死亡は、デノスマブ群の 479 名及びゾレドロン酸群の 474 名に認められた。

癌種 (20 種) 別の全生存期間について、追加解析を実施した。多くの癌種で全体の結果と同様であったが、非小細胞肺癌 (ハザード比 [95% CI] : 0.79 [0.65, 0.95]、 $n = 702$) 及び膀胱癌 (ハザード比 [95% CI] : 0.45 [0.22, 0.92]、 $n = 63$) はデノスマブ群で優位であり、多発

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

性骨髄腫（ハザード比 [95% CI] : 2.26 [1.13, 4.50]、n = 180）及び子宮内膜癌（ハザード比 [95% CI] : 10.26 [1.29, 81.61]、n = 27）はゾレドロン酸群で優位であった。



N = Number of subjects randomized

図 15-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

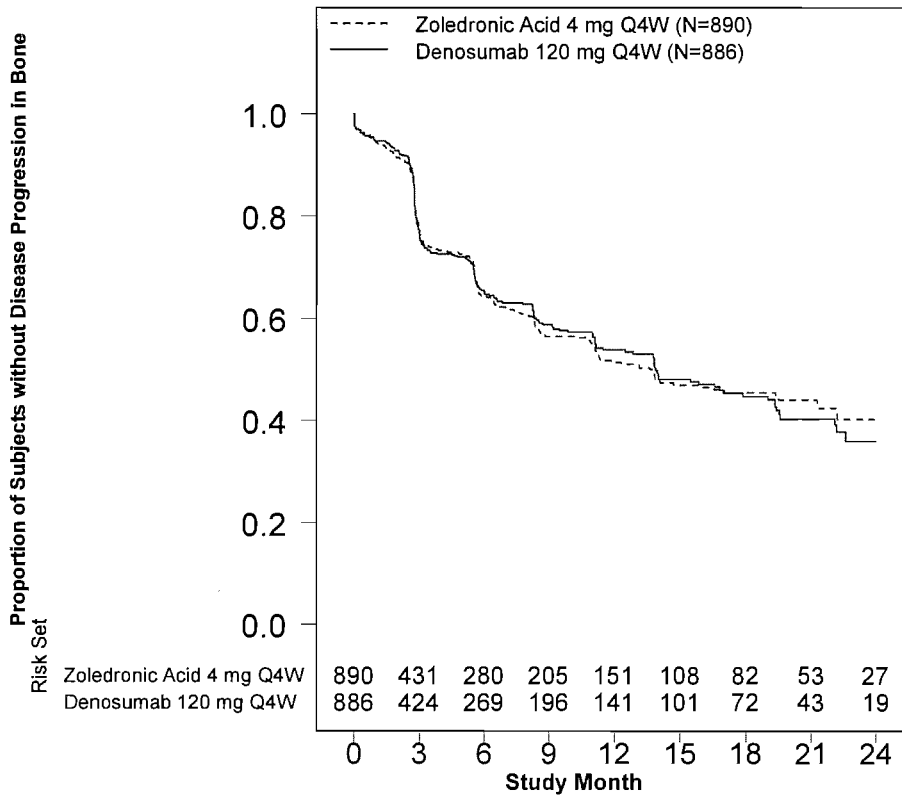
15.2.3.3.7 骨における病勢の進行

骨における病勢の進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 図 15-7 に示す。

骨における病勢の進行までの期間は、デノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった（ハザード比 [95% CI] : 0.98 [0.83, 1.16]、 $P = 0.8188$ ）。主要盲検投与期での骨における病勢の進行は、デノスマブ群の 283 名（31.9%）及びゾレドロン酸群の 292 名（32.8%）に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 15-7 骨における病勢の進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

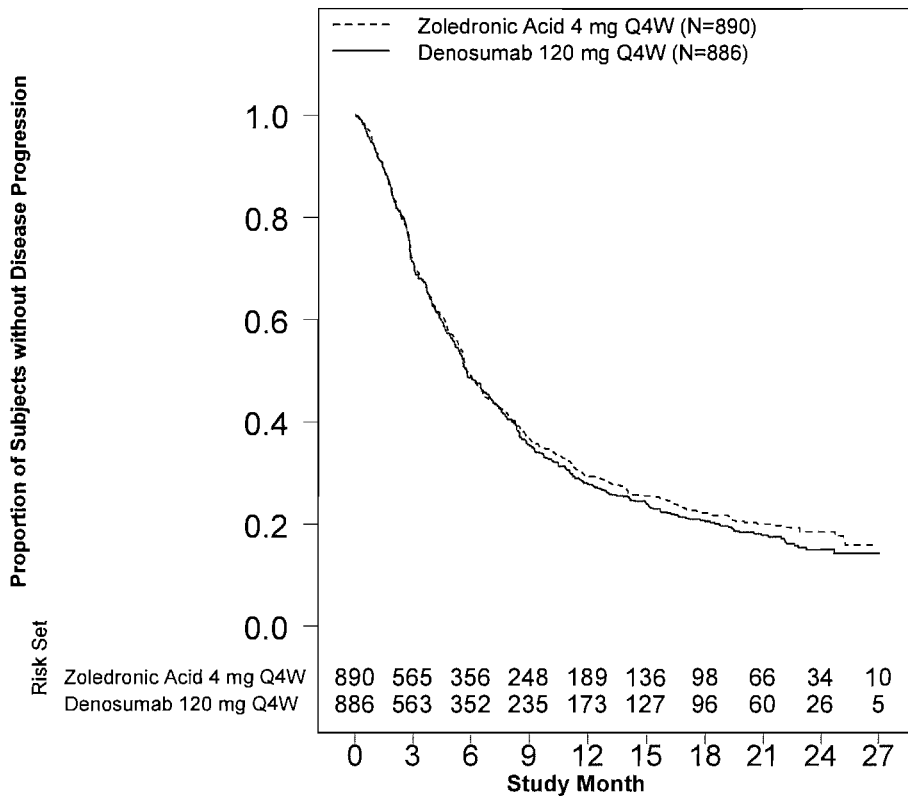
15.2.3.3.8 全病勢の進行

全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く) の Kaplan-Meier 曲線を 図 15-8 に示す。

全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く) (ハザード比 [95% CI] : 1.00 [0.89, 1.12]、 $p = 0.9979$)、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を含む) (ハザード比 [95% CI] : 1.01 [0.91, 1.13]、 $p = 0.8499$) は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 15-8 全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）

15.2.3.3.9 骨代謝マーカーの変化率

デノスマブを3ヵ月間投与した後の骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び BSAP）の低下率は、ゾレドロン酸と比較して大きかった（ $p < 0.0001$ ）。第13週での uNTX/Cr の変化率の中央値（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-76%（-88%、-56%）、ゾレドロン酸群で-65%（-80%、-35%）であった。第13週での BSAP 変化率の中央値（Q1, Q3）は、デノスマブ群で-37%（-51%、-18%）、ゾレドロン酸群で-29%（-44%、-11%）であった。

15.2.3.4 PRO

鎮痛薬の使用及び PRO の評価は第45週（10.5ヵ月）まで行った。その時点までに、被験者の50%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。

15.2.3.4.1 鎮痛薬の使用

デノスマブ群及びゾレドロン酸群ともに鎮痛薬スコアは約2であり、第25週又は第45週までの期間、デノスマブ群とゾレドロン酸群とで鎮痛薬スコアに差は認められなかった（ $p > 0.09$ ）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

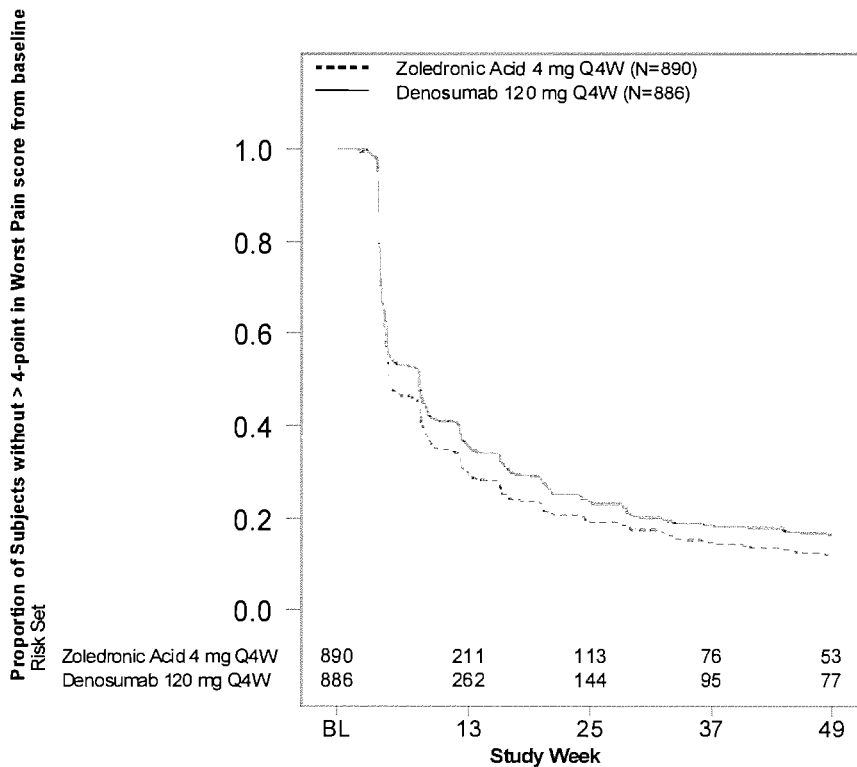
15.2.3.4.2 BPI-SF の最もひどい痛みのスコア

デノスマブ群及びゾレドロン酸群のそれぞれ約 41%及び 36%では、ベースライン時点での最もひどい痛みが軽度か、又は痛みがなかった。10.5 ヶ月間の投与期間を通じて疼痛スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値では、ほとんどで改善が認められ、改善度はデノスマブ群とゾレドロン酸群で同程度であった。

15.2.3.4.2.1 中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）

BPI-SFの最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間のKaplan-Meier曲線を図 15-9 に示す。

中等度又は重度の最もひどい痛み（4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア）までの期間の中央値は、ゾレドロン酸群（36 日）と比較してデノスマブ群（57 日）で延長した（ハザード比 [95% CI] : 0.91 [0.82, 1.02]、 $p = 0.1092$ ）。



N = Number of subjects randomized
Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 45

図 15-9 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（PRO Analysis Set）

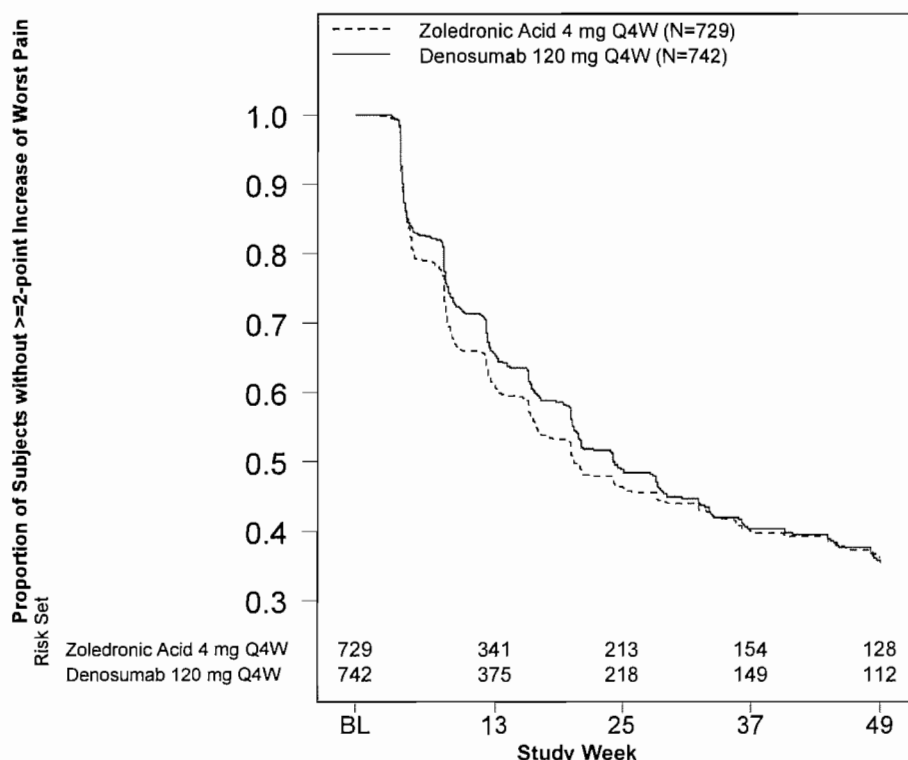
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

15.2.3.4.2.2 疼痛の悪化（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の増加）

BPI-SFの最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上増加するまでの期間のKaplan-Meier曲線を図15-10に示す。

デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して疼痛の悪化（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の増加）までの期間の中央値が延長した（デノスマブ群 169日、ゾレドロン酸群 143日、ハザード比 [95% CI] : 0.85 [0.73, 0.98]、 $p = 0.0233$ ）。



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≤ 8
 Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 45

図 15-10 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上増加するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（PRO Analysis Set）

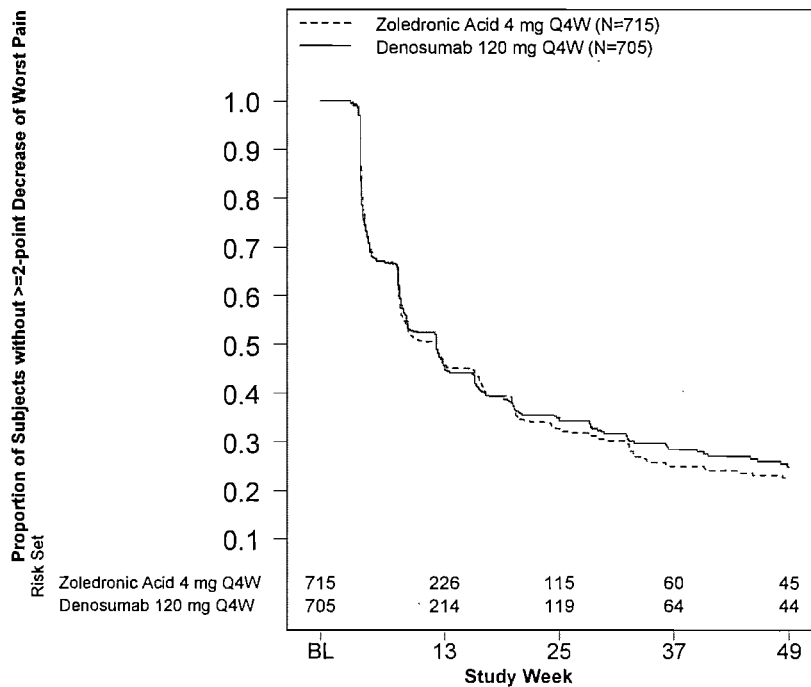
15.2.3.4.2.3 疼痛の改善（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の減少）

BPI-SFの最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上減少するまでの期間のKaplan-Meier曲線を図15-11に示す。

疼痛の改善（最もひどい痛みのスコアのベースラインからの2ポイント以上の減少）までの期間の中央値は、両群で同程度であった（デノスマブ群 85日、ゾレドロン酸群 85日、ハザード比 [95% CI] : 1.01 [0.88, 1.16]、 $p = 0.8716$ ）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects with baseline Worst Pain score ≥ 2
 Graph presents data up to the visit when $\geq 50\%$ of subjects have withdrawn due to death, disease progression or consent withdrawn, which is approximately at week 45

図 15-11 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアがベースラインから 2 ポイント以上減少するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PRO Analysis Set)

15.2.3.4.3 FACT スコア

ベースライン時点では、FACT-G スコアの平均値は、過去に報告された遠隔転移を有する進行がん患者の FACT-G スコアと類似していた。全般的に、FACT-G スコアの平均値は安定しており、投与群間で同程度であったことから、転移性疾患の被験者に対して、デノスマブ及びゾレドロン酸は HRQOL を持続させることが示された。

15.2.3.4.4 EQ-5D による効用値

ベースライン時点での EQ-5D の健康状態指数の平均値及び VAS スコアの平均値は、投与群間で類似していた。多くの来院時で、ベースラインからの EQ-5D の健康状態指数及び VAS スコアの改善がデノスマブ群及びゾレドロン酸群の両群で認められ、試験期間を通して HRQOL が持続していた。投与群間で EQ-5D に顕著な差は認められなかった。

15.2.3.5 医療効用

全体として、デノスマブ群での緊急治療室の受診件数、クリニックの受診件数、放射線腫瘍科の受診件数、及び入院件数の平均値は、ゾレドロン酸群と比較して一貫して少なかった。いずれの投与群でも、試験期間中に SRE が発現した被験者では、試験期間中に SRE が発現しなかった被験者と比較して医療施設の利用度が高く、SRE の種類にかかわらず同様であっ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た。

15.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図を図 15-12 に示す。

薬物動態解析対象集団は 73 名であった。薬物動態解析対象集団は、薬物動態のサブスタディーに参加し、デノスマブを 1 回以上投与され、血清中デノスマブ濃度の有効な測定値が 1 つ以上存在する被験者とした。1 ヶ月（第 5 週）時点で、血清中デノスマブ濃度の平均値は 6870 ng/mL であった。血清中デノスマブ濃度は時間とともに徐々に上昇し、治験薬投与中の 12 ヶ月（第 49 週）時点では約 2.8 倍の血清中濃度（平均値: 19100 ng/mL）が認められた。6 ヶ月（第 25 週）及び 12 ヶ月（第 49 週）時点での血清中トラフ濃度の平均値の差は 15%未満であり、時間に伴って変動しないデノスマブの薬物動態学的性質と一致した。

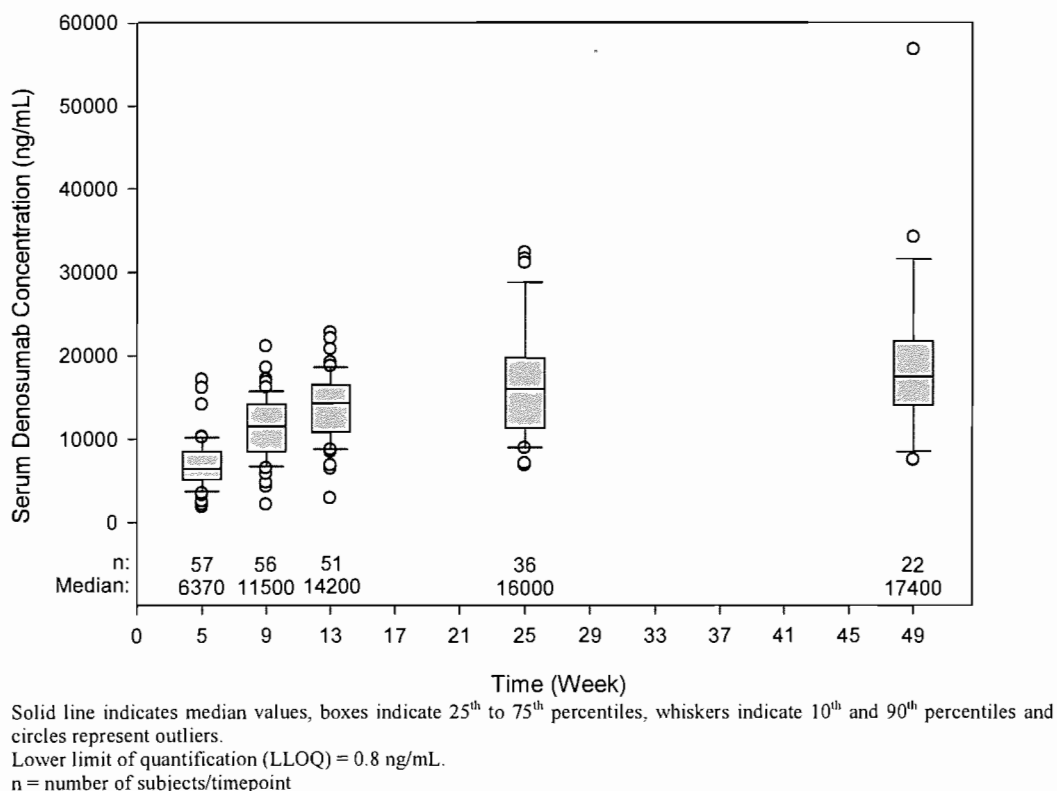


図 15-12 デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図

15.2.5 安全性の結果

主要盲検投与期（主要解析データのカットオフ日まで）における安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1756 名（デノスマブ群 878 名、ゾレドロン酸群 878 名）を用いて評価した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

15.2.5.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 15-5 に示す。

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 9.60 ヶ月 (7.46)、ゾレドロン酸群で 9.58 ヶ月 (7.51) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 9.9 回 (7.8) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 9.7 回 [7.7])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 9.4 回 (7.5) (デノスマブプラセボの皮下投与が 9.8 回 [7.8]) であった。デノスマブ群の 55.3% 及びゾレドロン酸群の 51.9% の被験者が少なくとも 6 ヶ月間の治験薬投与 (7 回以上の投与) を受け、デノスマブ群の 30.8% 及びゾレドロン酸群の 28.3% の被験者が少なくとも 1 年間の治験薬投与 (13 回以上の投与) を受け、デノスマブ群の 17.4% 及びゾレドロン酸群の 14.2% の被験者が少なくとも 1.5 年間の治験薬投与 (19 回以上の投与) を受けた。平均累積曝露期間 (SD) は、デノスマブ群で 9.23 ヶ月 (7.40)、ゾレドロン酸群で 8.91 ヶ月 (7.24) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-5 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W		Denosumab 120 mg Q4W	
	IV	SC	IV	SC
Number of subjects randomized	890		886	
Number of months on study ^a				
N	890		886	
Mean	9.58		9.60	
SD	7.51		7.46	
Median	7.13		7.33	
Q1, Q3	3.45, 14.46		3.58, 14.32	
Min, Max	0.1, 33.4		0.0, 30.0	
Number of subjects receiving ≥1 dose of investigational product	878	878	878	878
Number of doses received				
N	878	878	878	878
Mean	9.4	9.8	9.7	9.9
SD	7.5	7.8	7.7	7.8
Median	7.0	7.0	7.0	7.0
Q1, Q3	4.0, 14.0	4.0, 15.0	3.0, 15.0	4.0, 15.0
Min, Max	1, 36	1, 36	1, 33	1, 33
Number of doses received - n (%)				
1 - 6	422 (48.1)	409 (46.6)	397 (45.2)	392 (44.6)
7 - 12	207 (23.6)	189 (21.5)	215 (24.5)	215 (24.5)
13 - 18	124 (14.1)	143 (16.3)	119 (13.6)	118 (13.4)
≥19	125 (14.2)	137 (15.6)	147 (16.7)	153 (17.4)
Percent of doses received ^b				
n	878	878	878	878
Mean	84.6	87.8	87.0	88.2
SD	17.6	14.7	16.5	15.6
Median	89.5	92.0	92.5	93.8
Q1, Q3	75.0, 100.0	80.0, 100.0	80.0, 100.0	81.8, 100.0
Min, Max	13, 100	33, 100	13, 100	20, 100
Cumulative investigational product exposure (months) ^c				
n	878	878	878	878
Mean	8.91	9.23	9.13	9.23
SD	7.24	7.40	7.35	7.40
Median	6.47	6.64	6.72	6.78
Q1, Q3	3.02, 13.40	3.09, 13.83	3.06, 14.06	3.15, 14.09
Min, Max	0.2, 33.4	0.2, 33.4	0.1, 30.0	0.1, 30.0

Page 1 of 1

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

^b Based on the number of doses received divided by the number of scheduled doses up to the end of investigational product administration for each subject.

^c Exposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

Source: Table Table 11-2

15.2.5.2 有害事象

15.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 15-6 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

有害事象は、デノスマブ群の 841 名 (95.8%) 及びゾレドロン酸群 842 名 (95.9%) に認められた。重篤な有害事象は、デノスマブ群の 552 名 (62.9%) 及びゾレドロン酸群の 581 名 (66.2%) に認められ、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 329 名 (37.5%) 及びゾレドロン酸群の 331 名 (37.7%) に認められた。有害事象による治験薬の投与中止は、デノスマブ群の 91 名 (10.4%) 及びゾレドロン酸群の 109 名 (12.4%) に認められた。有害事象による試験の中止は、デノスマブ群の 131 名 (14.9%) 及びゾレドロン酸群の 133 名 (15.1%) に認められた。

表 15-6 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	842 (95.9)	841 (95.8)
Serious	581 (66.2)	552 (62.9)
Fatal	331 (37.7)	329 (37.5)
Leading to study discontinuation	133 (15.1)	131 (14.9)
Leading to investigational product discontinuation	109 (12.4)	91 (10.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	702 (80.0)	673 (76.7)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	203 (23.1)	196 (22.3)
Serious	32 (3.6)	36 (4.1)
Fatal	3 (0.3)	6 (0.7)
Leading to study discontinuation	6 (0.7)	10 (1.1)
Leading to investigational product discontinuation	17 (1.9)	19 (2.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	50 (5.7)	61 (6.9)

Page 1 of 1

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

CTCAE version 3.0

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

Source: Table 11-1

15.2.5.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 15-7 に示す。

いずれかの群で比較的良好に見られた有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、悪心 nausea (28.2%、30.3%)、貧血 anemia (27.6%、32.6%)、呼吸困難 dyspnea (25.1%、22.8%)、疲労 fatigue (24.0%、25.1%)、便秘 constipation (21.8%、24.4%)、嘔吐 vomiting (21.2%、20.8%)、背部痛 back pain (19.7%、22.3%)、無力症 asthenia (19.6%、20.5%)、食欲不振 anorexia (18.8%、22.2%)、及び発熱 pyrexia (15.8%、20.7%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-7 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 878) n (%)	120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Number of subjects reporting Adverse Events	842 (95.9)	841 (95.8)
Nausea	266 (30.3)	248 (28.2)
Anaemia	286 (32.6)	242 (27.6)
Dyspnoea	200 (22.8)	220 (25.1)
Fatigue	220 (25.1)	211 (24.0)
Constipation	214 (24.4)	191 (21.8)
Vomiting	183 (20.8)	186 (21.2)
Back pain	196 (22.3)	173 (19.7)
Cough	156 (17.8)	173 (19.7)
Asthenia	180 (20.5)	172 (19.6)
Diarrhoea	171 (19.5)	168 (19.1)
Anorexia	195 (22.2)	165 (18.8)
Bone pain	156 (17.8)	143 (16.3)
Pyrexia	182 (20.7)	139 (15.8)
Arthralgia	139 (15.8)	126 (14.4)
Pain in extremity	132 (15.0)	123 (14.0)
Malignant neoplasm progression	119 (13.6)	122 (13.9)
Oedema peripheral	138 (15.7)	106 (12.1)
Headache	96 (10.9)	101 (11.5)
Weight decreased	106 (12.1)	100 (11.4)
Neutropenia	109 (12.4)	99 (11.3)
Musculoskeletal pain	99 (11.3)	97 (11.0)
Chest pain	93 (10.6)	97 (11.0)
Thrombocytopenia	102 (11.6)	96 (10.9)
Abdominal pain	97 (11.0)	96 (10.9)
Hypocalcaemia	49 (5.6)	93 (10.6)
Insomnia	94 (10.7)	89 (10.1)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting at least one adverse 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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.0

Source: Table 11-8

追加解析として、すべての有害事象についてFischer exact検定を用いて投与群間の比較を行った。投与群間の比較で、未調整のp値が <0.05 であった有害事象のforest plotを図 15-13 に示す。8 事象（貧血 anemia、発熱 pyrexia、末梢浮腫 peripheral edema、悪寒 chills、下気道感染 lower respiratory tract infection、徐脈 bradycardia、高血圧クリーゼ hypertensive crisis、及び便失禁 fecal incontinence）の発現率が、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。4 事象（低カルシウム血症 hypocalcemia、痔核出血 hemorrhoidal hemorrhage、心停止 cardiac arrest、及び薬物過敏症 drug hypersensitivity）の発現率が、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高かった。低カルシウム血症 hypocalcemia、心停止 cardiac arrest、及び薬物過敏症 drug hypersensitivityの各事象については、以下に記載する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

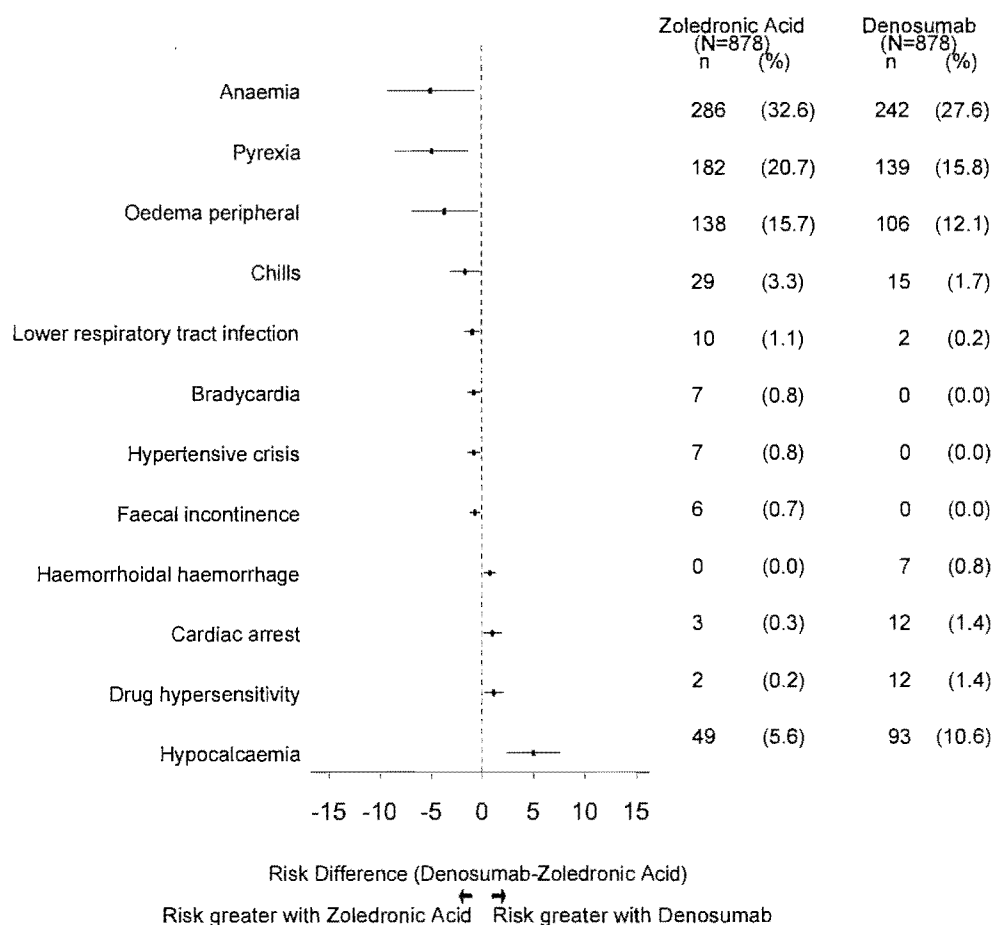


図 15-13 投与群間で未調整の p 値が <0.05 であった有害事象の Forest Plot (Safety Analysis Set)

15.2.5.2.3 治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 196 名 (22.3%)、ゾレドロン酸群の 203 名 (23.1%) に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、低カルシウム血症 hypocalcemia (7.2%、3.2%)、悪心 nausea (1.9%、3.1%)、及び発熱 pyrexia (0.9%、5.0%) であった。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は 15.2.5.2.4 項を、治験薬との関連性があると判定された投与中止に至った有害事象は 15.2.5.2.5 項を、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 15.2.5.2.6 項を参照。

15.2.5.2.4 死亡

いずれかの群で発現率が 0.1%以上であった死に至った有害事象を表 15-8 に示す。

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 329 名 (37.5%) 及びゾレドロン酸

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

群の 331 名 (37.7%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は、デノスマブ群の 6 名 (0.7%) 及びゾレドロン酸群の 3 名 (0.3%) であった。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。

表 15-8 いずれかの群で発現率が 0.1%以上であった死に至った有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Number of subjects with Fatal Adverse Events	331 (37.7)	329 (37.5)
Malignant neoplasm progression	75 (8.5)	87 (9.9)
Respiratory failure	29 (3.3)	29 (3.3)
General physical health deterioration	23 (2.6)	13 (1.5)
Metastases to central nervous system	17 (1.9)	13 (1.5)
Dyspnoea	12 (1.4)	12 (1.4)
Pneumonia	7 (0.8)	11 (1.3)
Cardiac arrest	2 (0.2)	11 (1.3)
Multi-organ failure	6 (0.7)	9 (1.0)
Cardiopulmonary failure	8 (0.9)	7 (0.8)
Metastases to liver	8 (0.9)	7 (0.8)
Cardiac failure	3 (0.3)	7 (0.8)
Disease progression	12 (1.4)	6 (0.7)
Death	8 (0.9)	6 (0.7)
Cardio-respiratory arrest	3 (0.3)	4 (0.5)
Septic shock	3 (0.3)	4 (0.5)
Renal failure	2 (0.2)	4 (0.5)
Sepsis	5 (0.6)	3 (0.3)
Pulmonary embolism	3 (0.3)	3 (0.3)
Acute respiratory failure	2 (0.2)	3 (0.3)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects with at least one adverse event. All deaths due to disease progression may not be included.

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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.0

Source: Table 11-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-8 いずれかの群で発現率が 0.1%以上であった死に至った有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Lung cancer metastatic	2 (0.2)	3 (0.3)
Metastases to bone	1 (0.1)	3 (0.3)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	3 (0.3)
Coma	5 (0.6)	2 (0.2)
Pleural effusion	4 (0.5)	2 (0.2)
Hepatic failure	2 (0.2)	2 (0.2)
Metastases to lung	2 (0.2)	2 (0.2)
Myocardial infarction	2 (0.2)	2 (0.2)
Performance status decreased	2 (0.2)	2 (0.2)
Pulmonary oedema	2 (0.2)	2 (0.2)
Respiratory distress	2 (0.2)	2 (0.2)
Cardiac failure acute	1 (0.1)	2 (0.2)
Colon cancer metastatic	1 (0.1)	2 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.1)	2 (0.2)
Haemoptysis	1 (0.1)	2 (0.2)
Hypoxia	1 (0.1)	2 (0.2)
Pulmonary haemorrhage	1 (0.1)	2 (0.2)
Asthenia	0 (0.0)	2 (0.2)
Respiratory arrest	0 (0.0)	2 (0.2)
Cachexia	6 (0.7)	1 (0.1)
Metastasis	3 (0.3)	1 (0.1)
Metastatic neoplasm	3 (0.3)	1 (0.1)
Renal failure acute	3 (0.3)	1 (0.1)
Acute myocardial infarction	2 (0.2)	1 (0.1)
Cerebrovascular accident	2 (0.2)	1 (0.1)
Intestinal obstruction	2 (0.2)	1 (0.1)
Organ failure	2 (0.2)	1 (0.1)
Metastases to pleura	2 (0.2)	0 (0.0)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects with at least one adverse event. All deaths due to disease progression may not be included.

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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.0

Source: Table 11-3

15.2.5.2.5 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 91 名 (10.4%) 及びゾレドロン酸群の 109 名 (12.4%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 19 名 (2.2%) 及びゾレドロン酸群の 17 名 (1.9%) が治験薬との関連性があると判定された。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 67 名 (7.6%) 及びゾレドロン酸群の 76 名 (8.7%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 11 名 (1.3%) 及びゾレドロン酸群の 7 名 (0.8%) が治験薬との関連性があると判定された。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 131 名 (14.9%) 及びゾレドロン酸群の 133 名 (15.1%) に認められた。そのうち、デノスマブ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ブ群の 10 名 (1.1%) 及びゾレドロン酸群の 6 名 (0.7%) が治験薬との関連性があると判定された。試験の中止に至った重篤な有害事象は、デノスマブ群の 104 名 (11.8%) 及びゾレドロン酸群の 103 名 (11.7%) に認められた。そのうち、デノスマブ群の 5 名 (0.6%) 及びゾレドロン酸群の 2 名 (0.2%) が治験薬との関連性があると判定された。

15.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 15-9 に示す。

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 552 名 (62.9%) 及びゾレドロン酸群の 581 名 (66.2%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression (11.7%、11.4%)、呼吸困難 dyspnea (6.3%、6.2%)、肺炎 pneumonia (5.9%、5.0%)、呼吸不全 respiratory failure (5.1%、4.6%)、中枢神経系転移 metastases to the central nervous system (4.9%、5.0%)、及び貧血 anemia (2.8%、5.6%) であった。そのうち、デノスマブ群の 36 名 (4.1%) 及びゾレドロン酸群の 32 名 (3.6%) が治験薬との関連性があると判定された。

表 15-9 いずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Number of subjects reporting Serious Adverse Events	581 (66.2)	552 (62.9)
Malignant neoplasm progression	100 (11.4)	103 (11.7)
Dyspnoea	54 (6.2)	55 (6.3)
Pneumonia	44 (5.0)	52 (5.9)
Respiratory failure	40 (4.6)	45 (5.1)
Metastases to central nervous system	44 (5.0)	43 (4.9)
Dehydration	34 (3.9)	35 (4.0)
Spinal cord compression	26 (3.0)	27 (3.1)
General physical health deterioration	38 (4.3)	26 (3.0)
Pyrexia	21 (2.4)	26 (3.0)
Anaemia	49 (5.6)	25 (2.8)
Pleural effusion	27 (3.1)	23 (2.6)
Febrile neutropenia	31 (3.5)	21 (2.4)
Vomiting	24 (2.7)	21 (2.4)
Asthenia	16 (1.8)	21 (2.4)
Pulmonary embolism	18 (2.1)	19 (2.2)
Abdominal pain	17 (1.9)	18 (2.1)
Thrombocytopenia	23 (2.6)	17 (1.9)
Metastases to liver	13 (1.5)	16 (1.8)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects reporting at least one adverse 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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.0

Source: Table 11-6

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 15-9 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Sepsis	11 (1.3)	16 (1.8)
Back pain	19 (2.2)	15 (1.7)
Deep vein thrombosis	13 (1.5)	15 (1.7)
Nausea	16 (1.8)	14 (1.6)
Diarrhoea	13 (1.5)	14 (1.6)
Neutropenia	11 (1.3)	14 (1.6)
Chest pain	10 (1.1)	14 (1.6)
Hypocalcaemia	8 (0.9)	12 (1.4)
Pain	6 (0.7)	12 (1.4)
Cardiac arrest	3 (0.3)	12 (1.4)
Bone pain	15 (1.7)	11 (1.3)
Haemoptysis	9 (1.0)	11 (1.3)
Fatigue	6 (0.7)	11 (1.3)
Renal failure acute	15 (1.7)	10 (1.1)
Renal failure	13 (1.5)	10 (1.1)
Multi-organ failure	8 (0.9)	10 (1.1)
Cardiac failure	5 (0.6)	10 (1.1)
Urinary tract infection	9 (1.0)	9 (1.0)
Metastases to bone	8 (0.9)	9 (1.0)
Hypotension	6 (0.7)	9 (1.0)
Disease progression	13 (1.5)	8 (0.9)
Cardiopulmonary failure	9 (1.0)	8 (0.9)
Pancytopenia	11 (1.3)	7 (0.8)
Cachexia	10 (1.1)	4 (0.5)
Confusional state	9 (1.0)	4 (0.5)
Constipation	9 (1.0)	4 (0.5)
Mental status changes	9 (1.0)	4 (0.5)
Arthralgia	9 (1.0)	3 (0.3)
Urinary retention	9 (1.0)	3 (0.3)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects reporting at least one adverse 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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.0

Source: Table 11-6

追加解析として、すべての重篤な有害事象についてFischer exact検定を用いて投与群間の比較を行った。投与群間の比較で、未調整のp値が <0.05 であった重篤な有害事象のforest plotを 図 15-14 に示す。重篤な有害事象のうち、ゾレドロン酸群では貧血 anemia及び咳嗽 coughの発現率が高く、デノスマブ群では病勢の進行と関連した心停止 cardiac arrest (以下に記載)の発現率が高かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

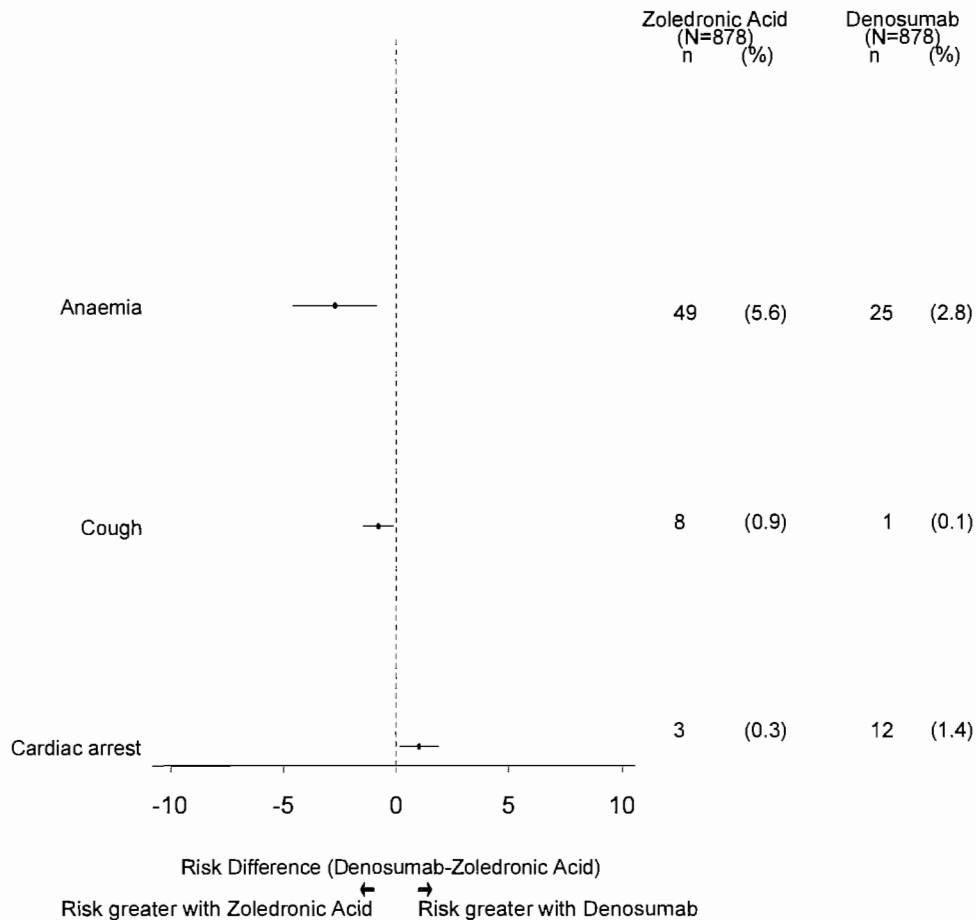


図 15-14 投与群間で未調整の p 値が <0.05 であった重篤な有害事象の Forest Plot (Safety Analysis Set)

15.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、及び湿疹について事前に定め、統計解析計画に従って個別に集計した。また、腎毒性及び急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン酸の添付文書に記載されているため、事前に定め、個別に集計した。

15.2.5.2.7.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 10.8%、ゾレドロン酸群で 5.8%であった。両群で認められた低カルシウム血症のほとんどが、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に発現した（デノスマブ群 82%、ゾレドロン酸群 92%）。低カルシウム血症が認められた被験者の多く（デノスマブ群 61%、ゾレドロン酸群 57%）では発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ブ群の 52.6% (50/95) 及びゾレドロン酸群の 47.1% (24/51) にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 1.4%及びゾレドロン酸群で 0.9%であり、試験の中止に至ったものは、デノスマブ群で 0.2%、ゾレドロン酸群で 0%であった。低カルシウム血症によって、死に至った被験者は認められなかった。

15.2.5.2.7.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 40.8%、ゾレドロン酸群の 39.7%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 14.6%、ゾレドロン酸群の 13.4%に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 2.3%、ゾレドロン酸群の 1.7%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 0.8%、ゾレドロン酸群の 0.6%に認められた。

15.2.5.2.7.3 ONJ

独立判定委員会により陽性と判定された ONJ は、デノスマブ群 (1.1%)、ゾレドロン酸群 (1.3%) で同程度であった ($p=1.000$)。そのうち、デノスマブ群の 70% (7/10) 及びゾレドロン酸群の 91% (10/11) に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、その多く (デノスマブ群 4 名、ゾレドロン酸群 7 名) は抜歯であった。デノスマブ群の 1 名 (10%) 及びゾレドロン酸群の 6 名 (55%) では、血管新生阻害薬の投与歴があり、デノスマブ群の 6 名 (60%) 及びゾレドロン酸群の 7 名 (64%) では化学療法の施行歴があった。いずれの投与群にもビスフォスフォネートの経口又は静脈内投与を受けたことがある被験者はいなかった。陽性と判定された ONJ が発現した被験者のうち、デノスマブ群の 10 名中 4 名及びゾレドロン酸群の 11 名中 7 名は、ONJ により治験薬投与を中止した。デノスマブ群の残りの 6 名及びゾレドロン酸群の残りの 4 名は、ONJ 発現後も治験薬投与を継続した。

15.2.5.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群で 0.6%、ゾレドロン酸群で 0.3%であった。

15.2.5.2.7.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 14.7%及び 8.8%、ゾレドロン酸群の 12.6%及び 6.0%に認められた。器官別大分類の「心臓障害」の中で、心停止の発現率はデノスマブ群が高かった (デノスマブ群 12 名 [1.4%]、ゾレドロン酸群で 3 名 [0.3%])。治験責任医師から心停止として報告されたこれらの有害事象を外部委員会にて判定したところ、デノスマブ群の 12 件中 10 件及びゾレドロン酸群の 3 件中 2 件は、実際には心血管障害ではなかった。これらの被験者は、がんの進行、がん関連の合併症、又は原因不明による死亡と考えられた。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 17.8%及び 4.6%、ゾレドロン酸群の 17.7%及び

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

5.1%に認められた。

15.2.5.2.7.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の 56 名 (6.4%) 及びゾレドロン酸群の 26 名 (3.0%) に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなく、デノスマブ群の 88%及びゾレドロン酸群の 96%が 1 回のみの発現であった。過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、治験薬投与の中止又は試験の中止に至ったものはなく、被験者の多くは発現が 1 回のみであったことから、これらの事象は治験薬を継続投与しても再発しなかったと考えられる。有害事象名が薬物過敏症であるすべての有害事象は、薬物過敏症反応との関連が報告されている他の薬物 (タキソールなど) との因果関係が認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、デノスマブ群の 6 名 (0.7%) 及びゾレドロン酸群の 2 名 (0.2%) に認められた。有害事象名が過敏症又は薬物過敏症である重篤な有害事象が試験期間中に認められた被験者では、治験薬が継続されたが、過敏症反応の再発は認められなかった。

15.2.5.2.7.7 湿疹

湿疹は、デノスマブ群の 1.9%及びゾレドロン酸群の 0.8%に認められた。これらの事象の重症度は、軽度から中等度であり、治験薬投与の開始との時間的関連性は認められなかった。湿疹が複数回発現した被験者の割合は低かった (デノスマブ群 3 名 [0.3%]、ゾレドロン酸群 2 名 [0.2%])。

15.2.5.2.7.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、ゾレドロン酸群の被験者に多く認められた (デノスマブ群 8.3%、ゾレドロン酸群 10.9%)。

15.2.5.2.7.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 6.9%及びゾレドロン酸群の 14.5%に認められた。

15.2.5.2.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

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が予想どおり認められた。血清カルシウム値の中央値の初期の低下は約 5%であり、一過性であった。グレード 3 のアルブミン補正血清カルシウム値の低下がデノスマブ群の 16 名 (1.8%) 及びゾレドロン酸群の 8 名 (0.9%) に認められ、グレード 4 の低下がデノスマブ群の 4 名 (0.5%) 及びゾレドロン酸群の 1 名 (0.1%) に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して高カルシウム血症の発現率が低かった (デノスマブ群ではグレード 3 及びグレード 4 が各 0.3%、ゾレドロン酸群ではグレード 3 及びグレード 4 が各 0.6%)。その他の臨床検査値、バイタルサイ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ン、又は ECOG performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

15.2.5.2.9 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 648 名のうち、ベースライン後の検体で陽性を示した被験者はいなかった。1 名 (0.2%) が、ベースライン時点でデノスマブに対する結合抗体陽性を示したが、デノスマブに対する中和抗体陰性であり、ベースライン後の検体では抗体は認められなかった。

15.3 結論

本試験では、無作為割付された合計 1776 名の被験者から得られたデータが示された。多発性骨髄腫を含む様々な進行がん患者を対象に、デノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与したとき、有効性に関してゾレドロン酸に対する非劣性が示され、初回 SRE 発現までの期間の中央値は、ゾレドロン酸と比較してデノスマブ群で約 4 ヶ月延長した。また、本試験ではデノスマブは良好な忍容性を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

16. 試験 20050136 DBE (その他の臨床試験) : 全盲検投与期

骨転移を有する進行乳癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸 (Zometa[®]) 対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

16.1 試験方法の概要

本試験は、第 14 項の試験 20050136 の主要盲検投与期からの延長投与であるため、試験方法の概要は第 14.1 項を参照のこと。

16.1.1 試験期間

2006 年 4 月 () 日 (最初の患者を組み入れた日) ~ 20() 年 () 月 () 日 (延長盲検投与期のデータカットオフ日)

(主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び延長盲検投与期のデータカットオフ日までの追跡生存調査のデータを含む)

非盲検投与期 (非盲検投与期に移行せず、非盲検投与期のデノスマブの投与を受けなかった被験者の追跡生存調査を含む) は、継続中。

16.1.2 投与期間

有効性及び安全性の解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。全盲検投与期 (主要盲検投与期及び延長盲検投与期) での投与期間の中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群で 19.06 (9.23, 24.21) ヶ月 (平均 [SD] : 17.03 [8.90] ヶ月)、ゾレドロン酸群で 18.43 (9.10, 24.57) ヶ月 (平均 [SD] : 16.94 [9.22] ヶ月) であった。これは主要盲検投与期での投与期間 (中央値 [Q1, Q3] : デノスマブ群 16.46 [9.23, 21.09] ヶ月 [平均 {SD} : 15.34 {7.47} ヶ月]、ゾレドロン酸群 16.48 [9.10, 21.22] ヶ月 [平均 {SD} : 15.23 {7.73} ヶ月]) を含む値である (第 14.2.5.1 項、表 14-6)。有効性及び安全性の主要解析で、デノスマブのゾレドロン酸に対する優越性が示されたため、4 週間ごとの評価を継続中の被験者は、2 年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時期まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与を受けられることとした。

16.1.3 統計手法

全盲検投与期で収集したデータの解析手法を要約する。主要盲検投与期に実施した解析 (第 14.1.12 項) は、追加解析も含めてすべて延長盲検投与期の終了時に再度実施した。この解析は全盲検投与期のデータを対象とした。全盲検投与期終了時の有効性の解析結果は、主要解析の結果を補足するためのものであるため、多重性の調整は行わなかった。

16.2 結果の要約

全盲検投与期 (主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び延長盲検投与期のデータカットオフ日までの追跡生存調査のデータを含む) の結果を以下に記載する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 16-1 に示す。

無作為割付した被験者のうち、2033 名に治験薬が少なくとも 1 回投与された（デノスマブ群 1019 名、ゾレドロン酸群 1014 名）。全盲検投与期のデータカットオフ日までに、デノスマブ群の 65.0%及びゾレドロン酸群の 63.4%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の 65.7%及びゾレドロン酸群の 62.2%が試験を中止した。

表 16-1 被験者の内訳

	Japan			All		
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W	All	Zoledronic Acid 4 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W	All
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	67	69	136	1020	1026	2046
Received IP	67 (100.0)	69 (100.0)	136 (100.0)	1014 (99.4)	1019 (99.3)	2033 (99.4)
Received IP through blinded treatment cutoff date	28 (41.8)	34 (49.3)	62 (45.6)	367 (36.0)	352 (34.3)	719 (35.1)
Discontinued IP prior to blinded treatment cutoff date	39 (58.2)	35 (50.7)	74 (54.4)	647 (63.4)	667 (65.0)	1314 (64.2)
Death	7 (10.4)	2 (2.9)	9 (6.6)	158 (15.5)	170 (16.6)	328 (16.0)
Disease progression	5 (7.5)	5 (7.2)	10 (7.4)	162 (15.9)	166 (16.2)	328 (16.0)
Consent withdrawn ^a	13 (19.4)	9 (13.0)	22 (16.2)	97 (9.5)	106 (10.3)	203 (9.9)
Subject request ^b	8 (11.9)	7 (10.1)	15 (11.0)	79 (7.7)	84 (8.2)	163 (8.0)
Adverse event	3 (4.5)	5 (7.2)	8 (5.9)	78 (7.6)	61 (5.9)	139 (6.8)
Administrative decision	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)	22 (2.2)	21 (2.0)	43 (2.1)
Other	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	15 (1.5)	16 (1.6)	31 (1.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	11 (1.1)	17 (0.8)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.7)	10 (1.0)	17 (0.8)
Protocol-specified criteria	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	11 (1.1)	9 (0.9)	20 (1.0)
Requirement for alternative therapy	1 (1.5)	4 (5.8)	5 (3.7)	7 (0.7)	8 (0.8)	15 (0.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.3)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)	7 (0.7)	13 (0.6)

Page I of 1

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

^a Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long term follow-up

^b Subject does not wish to receive any further investigational product, but will continue with Q4W assessments

Source: Table 14J-1.3

16.2.2 有効性の結果

全盲検投与期の主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目の主な結果を表 16-2、表 16-3 に示す。また、本試験の主要盲検投与期の結果も参考として表 16-2、表 16-3 に示す。主要解析での有効性の結果の詳細は、第 14.2.3 項に記載した。

全盲検投与期の有効性の評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 2046 名（デノスマブ群 1026 名、ゾレドロン酸群 1020 名）であった。PPS の 2029 名（デノスマブ群 1017 名、ゾ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

レドロロン酸群 1012 名)を用いて感度分析を実施した。全盲検投与期での有効性の解析結果は、すべての評価項目で本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

日本人被験者における有効性の評価項目は、FAS を用いて評価し、FAS は 136 名 (デノスマブ群 69 名、ゾレドロロン酸群 67 名)であった。

表 16-2 有効性評価項目の要約（主要盲検投与期及び全盲検投与期）

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est (95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)	Pt Est (95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	<0.0001	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	<0.0001
Time to first on-study SRE (superiority)	0.82 (0.71, 0.95)	0.0101	0.0101	0.82 (0.71, 0.95)	0.0096	0.0096
Time to first and subsequent on-study SRE	0.77 (0.66, 0.89)	0.0006	0.0012	0.78 (0.68, 0.90)	0.0008	0.0016
Time to first on-study SRE or HCM	0.82 (0.70, 0.95)	0.0074		0.82 (0.71, 0.95)	0.0076	
Time to first symptomatic SRE	0.76 (0.61, 0.93)	0.0092		0.79 (0.64, 0.96)	0.0194	
Time to radiation in bone	0.74 (0.59, 0.94)	0.0121		0.76 (0.61, 0.96)	0.0184	
Overall survival	0.95 (0.81, 1.11)	0.4921		0.96 (0.83, 1.11)	0.5605	
Time to disease progression in bone	0.99 (0.87, 1.13)	0.8674		1.00 (0.87, 1.13)	0.9523	
Time to overall disease progression	1.00 (0.89, 1.11)	0.9302		0.98 (0.88, 1.09)	0.7295	
Time to overall disease progression or death (any cause)	1.00 (0.90, 1.11)	0.9551		0.99 (0.89, 1.09)	0.7788	

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

^b Primary analysis through [REDACTED]

^c Entire blinded treatment analysis through [REDACTED]

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, Table 14-4.17, and Table 4-1.105 of the Study 20050136 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, Table 14-4.17, and Table 14-4.8

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-3 日本人被験者における有効性評価項目の要約
(主要盲検投与期及び全盲検投与期)

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value	Pt Est	(95% CI)	p-value
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.47	(0.23, 0.96)	-	0.46	(0.25, 0.87)	-
Time to first on-study SRE (superiority)	0.47	(0.23, 0.96)	-	0.46	(0.25, 0.87)	-
Time to first and subsequent on-study SRE	0.39	(0.19, 0.78)	-	0.34	(0.18, 0.62)	-
Time to first on-study SRE or HCM	0.49	(0.24, 0.96)	-	0.47	(0.26, 0.87)	-
Time to first symptomatic SRE	0.47	(0.14, 1.59)	-	0.46	(0.16, 1.35)	-
Time to radiation in bone	0.26	(0.05, 1.25)	-	0.28	(0.07, 1.03)	-
Overall survival	1.00	(0.42, 2.39)	-	0.74	(0.33, 1.68)	-
Time to disease progression in bone	1.04	(0.63, 1.71)	-	0.91	(0.56, 1.48)	-
Time to overall disease progression	0.94	(0.63, 1.40)	-	0.88	(0.59, 1.30)	-
Time to overall disease progression or death (any cause)	0.94	(0.63, 1.40)	-	0.88	(0.59, 1.30)	-

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

^b Primary analysis through 2017

^c Entire blinded treatment analysis through 2017

Primary Analysis Results Source: 14J-4.0.1, 14J-4.5, 14J-4.6, 14J-4.15, 14J-4.17, 14J-4.16.1, 14J-4.16.2 and 4J-1.105 of the Study 20050136 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: 14J-4.0.1, 14J-4.5, 14J-4.6, 14J-4.15, 14J-4.17, 14J-4.16.1, 14J-4.16.2 and 4J-1.105

16.2.2.1 主要及び副次評価項目

16.2.2.1.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

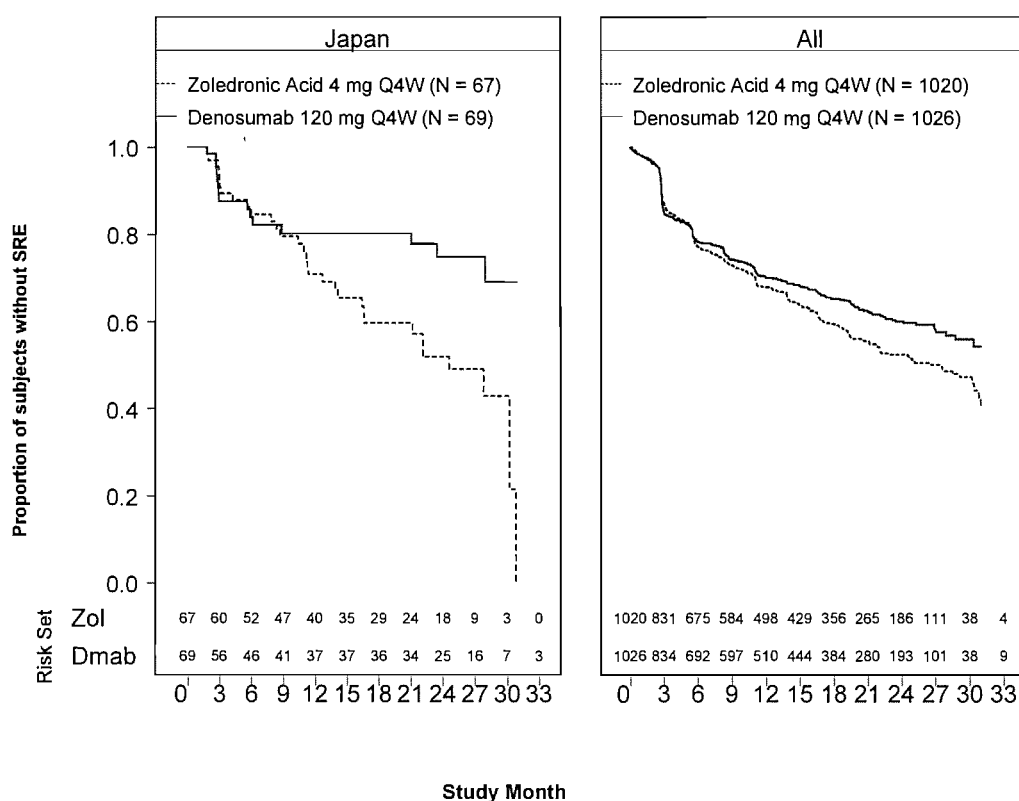
初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 16-1 に示す。

全盲検投与期では、デノスマブ群の 338 名 (32.9%) 及びゾレドロン酸群の 397 名 (38.9%) に初回 SRE 発現が認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した(ハザード比[95% CI]: 0.82[0.71, 0.95]、非劣性 $p < 0.0001$)。この結果は、PPS 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群で 32.4 ヶ月 (987 日)、ゾレドロン酸群で 27.4 ヶ月 (834 日) であった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった ($p = 0.6680$)。

日本人被験者における初回 SRE 発現は、デノスマブ群の 15 名 (21.7%) 及びゾレドロン酸群の 31 名 (46.3%) に認められ、デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが 54%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.46 [0.25, 0.87]、非劣性の検証は未実施)。日本人被験者では、初回 SRE 発現までの期間の中央値は、ゾレドロン酸群で 748 日、デノスマブ群では中央値に達していなかった (表 14J-4.2.1-DBE)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects randomized

図 16-1 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

16.2.2.1.2 副次評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 18%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.95]、優越性 $p = 0.0096$ [未調整] 及び $p = 0.0096$ [調整済])。

日本人被験者の結果について、優越性の検証は実施しなかった。

16.2.2.1.3 副次評価項目: 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間 (多重イベント解析を用いた優越性)

SREの累積平均事象数を図 16-2 に示す。

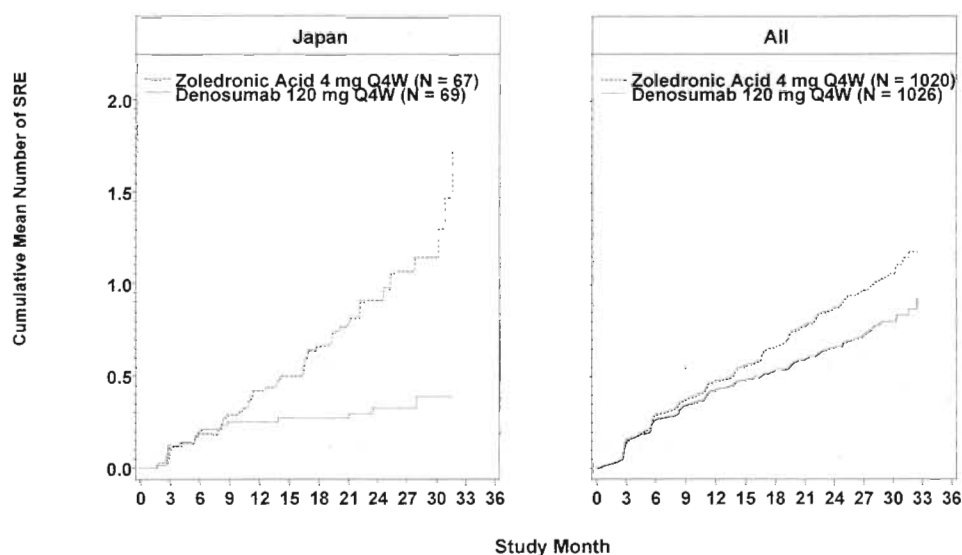
全盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 526 件、ゾレドロン酸群で 669 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.51、ゾレドロン酸群で 0.66 であった。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 22%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.78 [0.68, 0.90]、 $p = 0.0008$)。この結果は、PPS 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。さらに、すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから (21 日間に発現した事象を除かなかった場合、rate ratio [95% CI] は 0.80 [0.68, 0.93]、 $p =$

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

0.0031)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる。

日本人被験者における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 19 件及びゾレドロン酸で 54 件であった (表 14J-4.3.1-DBE)。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.28、ゾレドロン酸群で 0.81 であった (表 14J-4.3.1-DBE)。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降の SRE の発現リスクが 66%低下した (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.34 [0.18, 0.62]、優越性の検証は未実施) (表 14J-4.3.1-DBE)。すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから (21 日間に発現した事象を除かなかつた場合、rate ratio [95% CI] : 0.47 [0.25, 0.87]、有意差検定は未実施)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる (表 14J-4.3.4-DBE)。



N = Number of subjects randomized.
Only events occurring \geq 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time

図 16-2 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

16.2.2.2 探索的評価項目

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクが 18%低下した ($p=0.0076$)。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が低下し (デノスマブ群 338 名 [32.9%]、ゾレドロン酸群 397 名 [38.9%])、SRE の合計件数が減少した (デノスマブ群 526 件、ゾレドロン酸群 669 件)。年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR [標準偏差] : デノスマブ群 0.46 [1.02]、ゾレドロン酸群 0.58 [1.33]、 $p=0.0039$)。症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、治験責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE 発現の相対リスクが 21%低下し (ハザード比 [95% CI] : 0.79 [0.64, 0.96]、 $p=$

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

0.0194)、粗発現率はデノスマブ群で 17.0%、ゾレドロン酸群で 20.8%であった。また、デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクも 24%低下した。全生存期間、全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）、全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を含む）、及び骨における病勢の進行までの期間は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった。

日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクを 53%低下させ（表 14J-4.5-DBE）、年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった（SMR [標準偏差]：デノスマブ群 0.18 [0.46]、ゾレドロン酸群 0.50 [0.80]、有意差検定は未実施）（表 14J-4.4.1-DBE）。日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE のリスクを 54%低下させ、粗発現率はデノスマブ群で 7.2%、ゾレドロン酸群で 14.9%であった（表 4J-1.105-DBE）。また、日本人被験者では、デノスマブはゾレドロン酸と比較して骨への放射線治療のリスクを 72%低下させた（表 14J-4.6-DBE）。全生存期間、全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を除く）、全病勢の進行までの期間（あらゆる原因による死亡を含む）、及び骨における病勢の進行までの期間は、日本人被験者においても、デノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった（表 14J-4.15-DBE、表 14J-4.16.1-DBE、表 14J-4.16.2-DBE、及び表 14J-4.17-DBE）。

16.2.3 PRO 及び医療効用の結果

鎮痛薬の使用及びPROの評価は第 73 週まで行った。その時点までに、被験者の 30%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。全盲検投与期のBPI-SFの最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果を表 16-4、表 16-5 に示す。本試験の主要盲検投与期の結果も参考として表 16-4、表 16-5 に示す。主要解析でのすべてのPRO評価項目の結果の詳細は第 14.2.3.4 項に記載した。全盲検投与期の解析でのPROの結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

本試験の主要盲検投与期の解析中に認められた鎮痛スコアの算出に関する軽微なエラーは、延長盲検投与期の鎮痛スコア及びその他の PRO の評価項目の解析で修正された。PRO の解析で副次的な補完方法として用いた multiple imputation の解析において、本試験の主要盲検投与期の解析時のレスポンドーの割合に対する補完データを要約する際に、延長盲検投与期では修正後の方法を用いた。これらの問題による評価項目への影響は極めて小さかったことから、これらの評価項目の主要解析の結論に影響は及ぼさなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-4 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (all subjects)	0.87	(0.79, 0.97)	0.0094	0.88	(0.79, 0.97)	0.0098
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (subjects with mild or no pain at baseline)	0.78	(0.67, 0.92)	0.0024	0.79	(0.68, 0.92)	0.0031
Time to worsening pain (≥2 point increase from baseline in worst pain score)	0.90	(0.80, 1.01)	0.0822	0.89	(0.79, 1.01)	0.0638
Time to pain improvement (≥2 point decrease from baseline in worst pain score) ^d	1.02	(0.91, 1.15)	0.7245	1.03	(0.91, 1.15)	0.6610
Point estimate for change over time (AUC) in BPI-SF “worst” pain score	0.05	(-0.10, 0.20)	0.5382	0.02	(-0.12, 0.17)	0.7624

^a Hazard ratio < 1 or difference < 0 favors denosumab unless otherwise indicated

^b Primary analysis through 2010

^c Entire blinded treatment analysis through 2010

^d Hazard ratio > 1 favors denosumab

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 1-1.1.5, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.1 of the Study 20050136 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 14A-4.24.4, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.1

表 16-5 日本人被験者における BPI-SF の最もひどい痛みのスコアに関する
主な評価項目の結果

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value	Pt Est	(95% CI)	p-value
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (all subjects)	0.72	(0.48, 1.10)	-	0.76	(0.51, 1.14)	-
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (subjects with mild or no pain at baseline)	0.95	(0.53, 1.70)	-	0.97	(0.56, 1.70)	-
Time to worsening pain (≥2 point increase from baseline in worst pain score)	0.98	(0.63, 1.51)	-	0.98	(0.63, 1.51)	-
Time to pain improvement (≥2 point decrease from baseline in worst pain score) ^d	1.16	(0.72, 1.89)	-	1.09	(0.68, 1.75)	-
Point estimate for change over time (AUC) in BPI-SF “worst” pain score	-0.33	(-0.95, 0.29)	-	-0.32	(-0.93, 0.29)	-

^a Hazard ratio < 1 or difference < 0 favors denosumab unless otherwise indicated

^b Primary analysis through 2010

^c Entire blinded treatment analysis through 2010

^d Hazard ratio > 1 favors denosumab

Primary Analysis Results Source: Table 14J-4.24.3, Table 1J-1.1.5, Table 14J-4.24.2, Table 14J-4.24.1, and Table 14J-4.22.1 of the Study 20050136 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14J-4.24.3, Table 1J-1.1.5, Table 14J-4.24.2, Table 14J-4.24.1, and Table 14J-4.22.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

16.2.4 安全性の結果

全盲検投与期の安全性評価項目は、安全性解析対象集団 2033 名（デノスマブ群 1020 名、ゾレドロン酸群 1013 名）を用いて評価した。全盲検投与期におけるデノスマブの安全性プロファイルは、主要盲検投与期と同様であった。

16.2.4.1 曝露状況

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 17.54 ヶ月 (8.85)、ゾレドロン酸群で 17.70 ヶ月 (9.16) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 18.2 回 (9.6) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 18.0 回 [9.6])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 18.0 回 (9.9) (デノスマブプラセボの皮下投与が 18.4 回 [9.9]) であった。

日本人被験者における治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 19.56 ヶ月 (10.11)、ゾレドロン酸群で 20.33 ヶ月 (8.50) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 20.9 回 (11.0) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 20.9 回 [11.1])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 20.7 回 (9.3) (デノスマブプラセボの皮下投与が 21.1 回 [9.2]) であった (表 14J-5.1-DBE)。

16.2.4.2 有害事象

16.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 16-6 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 981 名 (96.2%) 及びゾレドロン酸群の 987 名 (97.4%) に認められた。

日本人被験者では、有害事象は、デノスマブ群の 67 名 (97.1%) 及びゾレドロン酸群の 67 名 (100%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-6 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	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 (%)
Adverse events regardless of relationship				
All	67 (100.0)	67 (97.1)	987 (97.4)	981 (96.2)
Serious	32 (47.8)	32 (46.4)	509 (50.2)	489 (47.9)
Fatal	9 (13.4)	5 (7.2)	242 (23.9)	230 (22.5)
Leading to study discontinuation	3 (4.5)	1 (1.4)	77 (7.6)	54 (5.3)
Leading to investigational product discontinuation	6 (9.0)	5 (7.2)	136 (13.4)	107 (10.5)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	39 (58.2)	39 (56.5)	672 (66.3)	643 (63.0)
Adverse events related to investigational product ^a				
All	50 (74.6)	32 (46.4)	438 (43.2)	343 (33.6)
Serious	3 (4.5)	7 (10.1)	36 (3.6)	57 (5.6)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	5 (0.5)
Leading to study discontinuation	1 (1.5)	0 (0.0)	18 (1.8)	22 (2.2)
Leading to investigational product discontinuation	3 (4.5)	2 (2.9)	34 (3.4)	45 (4.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	7 (10.4)	6 (8.7)	62 (6.1)	66 (6.5)

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

^a 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

16.2.4.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 16-7 に示す。

追加解析として、すべての有害事象について Fisher exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。急性期反応と関連のある有害事象（発熱 pyrexia、骨痛 bone pain、関節痛 arthralgia、疼痛 pain、悪寒 chills、及び高熱 hyperthermia）、及び腎毒性と関連のある有害事象（腎不全 renal failure 及び血中尿素増加 blood urea increased）は、ゾレドロン酸群に多く認められた。また、ゾレドロン酸群で発現率が高かった有害事象は、貧血 anemia、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 aspartate aminotransferase increased、腰椎骨折 lumbar vertebral fracture、高カルシウム血症 hypercalcemia、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 alanine aminotransferase increased、浮腫 edema、血中アルカリホスファターゼ増加 blood alkaline phosphatase increased、皮膚色素過剰 skin hyperpigmentation、気管支痙攣 bronchospasm、及び耳感染 ear infection であった。高カルシウム血症 hypercalcemia の発現率は、ゾレドロン酸群のほうが高く（デノスマブ群 1.8%、ゾレドロン酸群 3.8%）、このことは骨代謝抑制の程度がデノスマブ群と比べて低いことを示している可能性がある。口腔内出血 mouth hemorrhage、声帯麻痺 vocal cord paralysis、歯周病 periodontal disease、喘鳴 wheezing、歯痛 toothache、低カルシウム血症 hypocalcemia、及び呼吸困難 dyspnea は、デノスマブ群でゾレドロン酸群より高い頻度で認められた。低カルシウム血症 hypocalcemia を除き、いずれの事象もデノスマブ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ブとの関連性は否定された。口腔内出血 mouth hemorrhage 及び歯周病 periodontal disease の事象には、既存の合併症又は併用薬（化学療法の施行歴を含む）による交絡が認められた。歯周病 periodontal disease が認められた各群 1 名が、独立判定委員会により ONJ と判定された。事象名（基本語）が喘鳴 wheezing、呼吸困難 dyspnea、及び声帯麻痺 vocal cord paralysis に該当する高位グループ用語（それぞれ、気管支障害 [新生物を除く] bronchial disorders, excluding neoplasms、呼吸器系障害 NEC respiratory disorders NEC、脳神経障害 [新生物を除く] cranial nerve disorders, excluding neoplasms）の事象の発現率は、投与群間で類似していたことから、個々の基本語で認められた投与群間の差は、全体的な傾向を示すものではないと考えられる。呼吸困難 dyspnea の症例を検討した結果、ベースライン時点で肺又は胸膜転移の既往が認められた被験者が、デノスマブ群で多く認められた。呼吸困難 dyspnea とデノスマブ又はゾレドロン酸の投与との時間的関連性又は因果関係は認められず、両群でほとんどの事象が消失した。呼吸困難 dyspnea は、様々な状態（肺転移 lung metastases 又は感染 infection、心不全 cardiac failure、貧血 anemia、腎不全 renal failure、不安 anxiety など）で起こり得る非特異的な症状である。RANKL 又はオステオプロテグリンと呼吸困難 dyspnea などの呼吸器系の有害事象との関連は確認されていない。

いずれかの群の日本人被験者で発現率が 10%以上であった有害事象を表 16-8 に示す。

日本人被験者で、ゾレドロン酸群に比較しデノスマブ群で 5%以上多く認められた有害事象は（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）、口内炎 stomatitis（42.0%、32.8%）、肝機能異常 hepatic function abnormal（26.1%、16.4%）、呼吸困難 dyspnea（15.9%、4.5%）、歯痛 toothache（13.0%、7.5%）、痔核 hemorrhoids（11.6%、6.0%）、体重増加 weight increased（11.6%、4.5%）、及び胃炎 gastritis（10.1%、3.0%）であった（表 14J-6.3.1-DBE）。これらの有害事象のうち、治験薬との関連性がある事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）は、口内炎 stomatitis（2.9%、6.0%）、肝機能異常 hepatic function abnormal（2.9%、0.0%）、呼吸困難 dyspnea（1.4%、0.0%）及び歯痛 toothache（5.8%、3.0%）であった（表 14J-6.3.5-DBE）。一方、デノスマブ群に比較しゾレドロン酸群で 5%以上多く認められた有害事象は、35 事象であった（表 14J-6.3.1-DBE）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-7 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid	Denosumab
	4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	987 (97.4)	981 (96.2)
Nausea	404 (39.9)	370 (36.3)
Fatigue	339 (33.5)	316 (31.0)
Arthralgia	302 (29.8)	263 (25.8)
Back pain	286 (28.2)	259 (25.4)
Diarrhoea	222 (21.9)	250 (24.5)
Dyspnoea	202 (19.9)	241 (23.6)
Vomiting	252 (24.9)	226 (22.2)
Decreased appetite	201 (19.8)	218 (21.4)
Pain in extremity	237 (23.4)	215 (21.1)
Asthenia	217 (21.4)	209 (20.5)
Headache	225 (22.2)	208 (20.4)
Anaemia	247 (24.4)	205 (20.1)
Bone pain	249 (24.6)	203 (19.9)
Constipation	215 (21.2)	196 (19.2)
Cough	196 (19.3)	190 (18.6)
Oedema peripheral	157 (15.5)	190 (18.6)
Pyrexia	261 (25.8)	184 (18.0)
Alopecia	148 (14.6)	171 (16.8)
Musculoskeletal pain	161 (15.9)	160 (15.7)
Insomnia	147 (14.5)	137 (13.4)
Neutropenia	131 (12.9)	133 (13.0)
Abdominal pain	130 (12.8)	126 (12.4)
Dizziness	120 (11.8)	116 (11.4)
Rash	105 (10.4)	102 (10.0)
Myalgia	112 (11.1)	87 (8.5)
Weight decreased	104 (10.3)	85 (8.3)
Pain	109 (10.8)	80 (7.8)

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 12.1.

Source: Table 14-6.3.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-8 いずれかの群の日本人被験者で発現率が 10%以上であった有害事象
(Safety Analysis Set)

Preferred Term	Japan		All	
	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 67) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 69) n (%)	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 1013) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)
Number of subjects reporting adverse events ^a	67 (100.0)	67 (97.1)	987 (97.4)	981 (96.2)
Fatigue	55 (82.1)	45 (65.2)	339 (33.5)	316 (31.0)
Nausea	41 (61.2)	41 (59.4)	404 (39.9)	370 (36.3)
Decreased appetite	39 (58.2)	38 (55.1)	201 (19.8)	218 (21.4)
Nasopharyngitis	39 (58.2)	32 (46.4)	98 (9.7)	91 (8.9)
Pyrexia	37 (55.2)	25 (36.2)	261 (25.8)	184 (18.0)
Alopecia	34 (50.7)	30 (43.5)	148 (14.6)	171 (16.8)
Constipation	34 (50.7)	22 (31.9)	215 (21.2)	196 (19.2)
Stomatitis	22 (32.8)	29 (42.0)	79 (7.8)	101 (9.9)
Arthralgia	28 (41.8)	18 (26.1)	302 (29.8)	263 (25.8)
Insomnia	25 (37.3)	16 (23.2)	147 (14.5)	137 (13.4)
Headache	24 (35.8)	18 (26.1)	225 (22.2)	208 (20.4)
Rash	24 (35.8)	16 (23.2)	105 (10.4)	102 (10.0)
Vomiting	20 (29.9)	24 (34.8)	252 (24.9)	226 (22.2)
Diarrhoea	19 (28.4)	21 (30.4)	222 (21.9)	250 (24.5)
Back pain	20 (29.9)	19 (27.5)	286 (28.2)	259 (25.4)
Weight decreased	20 (29.9)	12 (17.4)	104 (10.3)	85 (8.3)
Nail disorder	19 (28.4)	6 (8.7)	46 (4.5)	47 (4.6)
Hepatic function abnormal	11 (16.4)	18 (26.1)	27 (2.7)	36 (3.5)
Pruritus	15 (22.4)	18 (26.1)	70 (6.9)	63 (6.2)
Cough	16 (23.9)	8 (11.6)	196 (19.3)	190 (18.6)
Myalgia	16 (23.9)	7 (10.1)	112 (11.1)	87 (8.5)
Neuropathy peripheral	16 (23.9)	6 (8.7)	78 (7.7)	76 (7.5)
Pain in extremity	16 (23.9)	11 (15.9)	237 (23.4)	215 (21.1)
Oedema	15 (22.4)	9 (13.0)	45 (4.4)	26 (2.5)

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 maximum percentage between treatment groups for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.1.

^a Includes all adverse events, not only those occurring with $\geq 10\%$ frequency

Source: Table 14J-6.3.1.2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 16-8 いずれかの群の日本人被験者で発現率が 10%以上であった有害事象
(Safety Analysis Set)

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 (%)
Musculoskeletal pain	12 (17.9)	15 (21.7)	161 (15.9)	160 (15.7)
Bone pain	14 (20.9)	5 (7.2)	249 (24.6)	203 (19.9)
Dysgeusia	14 (20.9)	12 (17.4)	54 (5.3)	51 (5.0)
Oedema peripheral	14 (20.9)	12 (17.4)	157 (15.5)	190 (18.6)
Hypoaesthesia	12 (17.9)	9 (13.0)	47 (4.6)	54 (5.3)
Neutropenia	12 (17.9)	12 (17.4)	131 (12.9)	133 (13.0)
Peripheral sensory neuropathy	12 (17.9)	3 (4.3)	53 (5.2)	59 (5.8)
Anaemia	11 (16.4)	10 (14.5)	247 (24.4)	205 (20.1)
Dyspnoea	3 (4.5)	11 (15.9)	202 (19.9)	241 (23.6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	10 (14.9)	5 (7.2)	99 (9.8)	97 (9.5)
Skin hyperpigmentation	10 (14.9)	1 (1.4)	19 (1.9)	8 (0.8)
Abdominal pain upper	9 (13.4)	9 (13.0)	90 (8.9)	78 (7.6)
Musculoskeletal stiffness	9 (13.4)	5 (7.2)	25 (2.5)	19 (1.9)
Somnolence	9 (13.4)	2 (2.9)	27 (2.7)	17 (1.7)
Abdominal pain	6 (9.0)	9 (13.0)	130 (12.8)	126 (12.4)
Toothache	5 (7.5)	9 (13.0)	39 (3.8)	64 (6.3)
Cancer pain	8 (11.9)	8 (11.6)	17 (1.7)	11 (1.1)
Dizziness	8 (11.9)	5 (7.2)	120 (11.8)	116 (11.4)
Eczema	8 (11.9)	3 (4.3)	14 (1.4)	8 (0.8)
Erythema	8 (11.9)	0 (0.0)	35 (3.5)	37 (3.6)
Leukopenia	8 (11.9)	6 (8.7)	79 (7.8)	87 (8.5)
Oropharyngeal pain	8 (11.9)	5 (7.2)	45 (4.4)	48 (4.7)
Haemorrhoids	4 (6.0)	8 (11.6)	22 (2.2)	23 (2.3)
Weight increased	3 (4.5)	8 (11.6)	32 (3.2)	32 (3.1)
Musculoskeletal chest pain	7 (10.4)	7 (10.1)	87 (8.6)	88 (8.6)
Neck pain	7 (10.4)	4 (5.8)	76 (7.5)	71 (7.0)
Vertigo	7 (10.4)	2 (2.9)	47 (4.6)	33 (3.2)
Gastritis	2 (3.0)	7 (10.1)	28 (2.8)	27 (2.6)
Periodontitis	6 (9.0)	7 (10.1)	13 (1.3)	14 (1.4)

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 maximum percentage between treatment groups for Japanese subjects and coded using MedDRA version 12.1.

Source: Table 14J-6.3.1.2

16.2.4.2.3 死亡

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 230 名 (22.5%) 及びゾレドロン酸群の 242 名 (23.9%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。

日本人被験者では、試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 5 名 (7.2%) 及びゾレドロン酸群の 9 名 (13.4%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた (表 14J-6.2.7-DBE)。上記の探索的有効性の項で述べたように、日本人被験者でも、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

16.2.4.2.4 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 107 名 (10.5%) 及びゾレドロン酸群の 136 名 (13.4%) に認められた。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 54 名 (5.3%) 及びゾレドロン酸群の 77 名 (7.6%) に認められた。

日本人被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 5 名 (7.2%) 及びゾレドロン酸群の 6 名 (9.0%) に認められ、試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 1 名 (1.4%) 及びゾレドロン酸群の 3 名 (4.5%) に認められた (表 14J-6.2.4-DBE 及び表 14J-6.2.3-DBE)。

16.2.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 489 名 (47.9%) 及びゾレドロン酸群の 509 名 (50.2%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、呼吸困難 dyspnea (5.9%、3.8%)、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (5.1%、4.7%)、嘔吐 vomiting (3.3%、3.4%)、貧血 anemia (2.8%、3.3%)、肝不全 hepatic failure (2.8%、1.9%)、胸水 pleural effusion (2.6%、2.8%)、発熱 pyrexia (2.5%、3.0%)、呼吸不全 respiratory failure (2.5%、2.0%)、肝転移 metastases to liver (2.4%、3.3%)、全身健康状態低下 general physical health deterioration (2.3%、1.7%)、悪心 nausea (2.3%、2.5%)、下痢 diarrhea (2.2%、1.7%)、肺炎 pneumonia (2.1%、2.6%)、骨壊死 osteonecrosis (2.0%、1.1%)、乳癌 breast cancer (1.9%、2.0%)、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (1.9%、2.2%)、及び脱水 dehydration (1.6%、2.6%) であった。追加解析として、すべての重篤な有害事象について Fisher exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。重篤な腎不全 renal failure、重篤な急性腎不全 acute renal failure、高カルシウム血症 hypercalcemia、及び低カリウム血症 hypokalemia の発現率は、ゾレドロン酸群で高かった。デノスマブ群では、重篤な有害事象としての呼吸困難 dyspnea がより高い頻度で認められた。

日本人被験者で重篤な有害事象は、デノスマブ群の 32 名 (46.4%) 及びゾレドロン酸群の 32 名 (47.8%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、呼吸困難 dyspnea (7.2%、0.0%)、脱水 dehydration (4.3%、1.5%)、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (4.3%、0.0%)、悪心 nausea (4.3%、0.0%)、肺炎 pneumonia (4.3%、1.5%)、貧血 anemia (2.9%、6.0%)、食欲減退 decreased appetite (2.9%、1.5%)、疲労 fatigue (2.9%、3.0%)、悪性胸水 malignant pleural effusion (2.9%、3.0%)、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (2.9%、3.0%)、好中球減少症 neutropenia (2.9%、0.0%)、転移性乳癌 breast cancer metastatic (1.4%、3.0%)、癌疼痛 cancer pain (1.4%、3.0%)、肝機能異常 hepatic function abnormal (1.4%、4.5%)、肝転移 metastases to liver (1.4%、3.0%)、腹水 ascites (0.0%、3.0%)、及び胸水 pleural effusion (0.0%、4.5%) であった (表 14J-6.3.2-DBE)。日本人被験者で、ゾレドロン酸群に比較しデノスマブ群で 2%以上多く認められた有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、呼吸困難 dyspnea (7.2%、0.0%)、脱水 dehydration (4.3%、1.5%)、発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (4.3%、0.0%)、悪心 nausea (4.3%、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

0.0%)、肺炎 pneumonia (4.3%、1.5%)、及び好中球減少症 neutropenia (2.9%、0.0%) であった。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、治験薬との関連性は否定された。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は、貧血 anemia (2.9%、6.0%)、肝機能異常 hepatic function abnormal (1.4%、4.5%)、腹水 ascites (0.0%、3.0%)、及び胸水 pleural effusion (0.0%、4.5%) であった。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た。

16.2.4.2.6 その他の重要な有害事象

16.2.4.2.6.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 6.1%、ゾレドロン酸群で 3.7%であった。そのうちデノスマブ群の 57%及びゾレドロン酸群の 46%は、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に認められた。低カルシウム血症が認められた被験者の多く (デノスマブ群 71% [44/62]、ゾレドロン酸群 70% [26/37]) は発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められ、カルシウムの静脈内投与が行われた被験者は、デノスマブ群で 14 名 (1.4%)、ゾレドロン酸群で 8 名 (0.8%) であった。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 0.6%及びゾレドロン酸群で 0.2%であった。低カルシウム血症によって試験の中止に至ったものは、デノスマブ群で 0.2%及びゾレドロン酸群で 0.1%未満であった。低カルシウム血症によって、死に至った被験者は認められなかった。

日本人被験者では、有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 5.8%、ゾレドロン酸群で 6.0%であった (表 14J-6.14.1-DBE)。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群 1 名のみであり、両群とも試験の中止に至った被験者は認められなかった。

16.2.4.2.6.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 48.2%、ゾレドロン酸群の 50.0%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 7.9%、ゾレドロン酸群の 8.5%に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 4.3%、ゾレドロン酸群の 3.8%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 0.9%、ゾレドロン酸群の 0.5%に認められた。

日本人被験者では、感染症は、デノスマブ群の 63.8%、ゾレドロン酸群の 74.6%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 5.8%、ゾレドロン酸群の 6.0%に認められた (表 14J-6.2.1-DBE 及び表 14J-6.2.2-DBE)。皮膚感染症は、デノスマブ群の 2.9%、ゾレドロン酸群の 9.0%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は認められなかった (表 14J-6.12.2-DBE 及び表 14J-6.12.1-DBE)。

16.2.4.2.6.3 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群 (2.5%) とゾレドロン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

酸群（1.8%）で同頻度であった（ $p=0.2861$ ）。そのうち、デノスマブ群の92%（24/26）及びゾレドロン酸群の83%（15/18）に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、その多く（デノスマブ群14名、ゾレドロン酸群13名）は抜歯であった。デノスマブ群の5名（19%）及びゾレドロン酸群の3名（17%）では、血管新生阻害薬の投与歴があり、デノスマブ群の19名（73%）及びゾレドロン酸群の14名（78%）では化学療法の施行歴があった。また、ビスフォスフォネートの使用歴があった被験者は、デノスマブ群で0名及びゾレドロン酸群で5名（28%）であった（ゾレドロン酸群の2名は以前にゾレドロン酸の静脈内投与を受けたことがあり、残りの3名は経口ビスフォスフォネート製剤を投与されたことがあった）。独立判定委員会によりONJと判定された被験者のうち、デノスマブ群の26名中18名及びゾレドロン酸群の18名中8名は、ONJにより治験薬投与を中止した。デノスマブ群の残りの8名及びゾレドロン酸群の残りの10名は、ONJ発現後も治験薬投与を継続した。20●●年●●月●●日時点で、独立判定委員会によりONJと判定された被験者のうち、デノスマブ群の10名及びゾレドロン酸群の6名では、治験責任医師により回復したと判定された。

日本人被験者では、独立判定委員会によりONJと判定された被験者は、デノスマブ群2名（2.9%）とゾレドロン酸群2名（3.0%）であった（表14J-6.13.2-DBE）。

16.2.4.2.6.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群で0.5%、ゾレドロン酸群で0.6%であった。

日本人被験者では、いずれの群でも新規原発性悪性腫瘍は認められなかった（表14J-6.9-DBE）。

16.2.4.2.6.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の10.9%及び3.8%、ゾレドロン酸群の11.8%及び4.8%に認められた。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の26.0%及び2.2%、ゾレドロン酸群の26.9%及び3.3%に認められた。

日本人被験者では、器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の13.0%及び4.3%、ゾレドロン酸群の6.0%及び0.0%に認められた（表14J-6.2.1-DBE及び表14J-6.2.2-DBE）。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の20.3%及び0.0%、ゾレドロン酸群の34.3%及び1.5%に認められた（表14J-6.2.1-DBE及び表14J-6.2.2-DBE）。

16.2.4.2.6.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の58名（5.7%）及びゾレドロン酸群の50名（4.9%）に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなく、過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められた被験者

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

のうち、デノスマブ群の76%及びゾレドロン酸群の80%は1回のみでの発現であった。有害事象名が薬物過敏症の被験者では、併用薬（タキソールなど）との因果関係が認められた。

日本人被験者では、過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の3名（4.3%）及びゾレドロン酸群の6名（9.0%）に認められた（表 14J-6.15.2-DBE）。

16.2.4.2.6.7 湿疹

湿疹の発現は、両群間で同程度であった（両投与群とも3.3%）。

日本人被験者では、湿疹の発現は、デノスマブ群の11.6%及びゾレドロン酸群の17.9%に認められた（表 14J-6.11-DBE）。

16.2.4.2.6.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群よりゾレドロン酸群の被験者に多く認められた（デノスマブ群5.4%、ゾレドロン酸群9.4%）。

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、デノスマブ群の4.3%及びゾレドロン酸群の3.0%に認められた（表 14J-6.10-DBE）。

16.2.4.2.6.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後3日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の10.7%及びゾレドロン酸群の28.2%に認められた。

日本人被験者では、治験薬投与開始後3日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の11.6%及びゾレドロン酸群の40.3%に認められた（表 14J-6.8.3-DBE）。

16.2.4.2.7 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

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が予想どおり認められた。血清カルシウム値の中央値の低下は、軽度で一過性であった。デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して高カルシウム血症の発現率が低かった（デノスマブ群ではグレード3が0.3%、グレード4が0.4%、ゾレドロン酸群ではグレード3が1.2%、グレード4が0.9%）。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又はECOGのperformance statusスコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

日本人被験者でも、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が認められたが、これらの中央値は試験期間を通して正常範囲内であった。高カルシウム血症の発現率は、両群とも低かった（デノスマブ群ではグレード3が0.0%及びグレード4が1.4%、ゾレドロン酸群ではグレード3が1.5%、グレード4が0.0%）（表 14J-7.48.2-DBE）。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又はECOGのperformance statusスコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

16.2.4.2.8 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 1008 名のうち 1 名が、第 49 週時点でデノスマブに対する結合抗体陽性を示したが、デノスマブに対する中和抗体陰性であった。

日本人被験者では、デノスマブに対する結合抗体が認められた被験者はいなかった（表 14J-8.9.1-DBE）。

16.3 結論

本試験では、無作為割付された合計 2046 名の被験者から得られたデータが示された。進行乳癌患者を対象とした全盲検投与期の解析の結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。骨転移を有する乳癌患者を対象にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与したとき、ゾレドロン酸と比較して SRE 発現リスクが有意に低下し、良好な安全性プロファイルが示された。

日本人被験者では、全盲検投与期の解析結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

17. 試験 20050244 DBE（その他の臨床試験）：全盲検投与期

骨転移を有する進行固形癌（乳癌及び前立腺癌以外）患者又は多発性骨髄腫患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸（Zometa®）対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

17.1 試験方法の概要

本試験は、第 15 項の試験 20050244 の主要盲検投与期からの延長投与であるため、試験方法の概要は第 15.1 項を参照のこと。

17.1.1 試験期間

2006 年 6 月●●日（最初の被験者の組み入れ日）～20●●年●●月●●日（試験終了日）

（主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び試験終了日までの追跡生存調査のデータを含む）

試験終了日以降の追跡生存調査は、継続中（20●●年●●月●●日現在）。

17.1.2 投与期間

有効性及び安全性の解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。全盲検投与期（主要盲検投与期及び延長盲検投与期）での投与期間の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で 6.78（3.15、15.54）ヵ月（平均 [SD]：9.93 [8.53] ヲ月）、ゾレドロン酸群で 6.47（3.02、14.09）ヵ月（平均 [SD]：9.58 [8.30] ヲ月）であった。これは主要盲検投与期での投与期間（中央値 [Q1、Q3]：デノスマブ群 6.78 [3.15、14.09] ヲ月 [平均 {SD}：9.23 {7.40} ヲ月]、ゾレドロン酸群 6.47 [3.02、13.40] ヲ月 [平均 {SD}：8.91 {7.24} ヲ月]）を含む値である（第 15.2.5.1 項、表 15-5）。

17.1.3 統計手法

全盲検投与期で収集したデータの解析手法を要約する。主要盲検投与期に実施した解析（第 15.1.12 項）は、追加解析も含めてすべて延長盲検投与期の終了時に再度実施した。この解析は全盲検投与期のデータを対象とした。全盲検投与期終了時の有効性の解析結果は、主要解析の結果を補足するためのものであるため、多重性の調整は行わなかった。

17.2 結果の要約

全盲検投与期（主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び試験終了日までの追跡生存調査を含む）の結果を以下に記載する。

17.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 17-1 に示す。

無作為割付した被験者のうち、1756 名に治験薬が少なくとも 1 回投与された（デノスマブ群 878 名、ゾレドロン酸群 878 名）。試験終了日までに、デノスマブ群の 86%、ゾレドロン酸群の 85%が治験薬の投与を中止した。治験薬を 1 回も投与されなかった被験者を含めると、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

試験終了日までに各群の約 86%が試験を中止した。

本解析で組み入れに関する逸脱が認められた被験者は、主要解析時に比べてデノスマブ群で 1 名少なかった（被験者 *****0050*）。主要解析時点では、当該被験者はスクリーニング時の臨床検査用検体の採取が同意取得前に行われたと報告されていたが、本解析のデータ固定前に、検体採取日の誤りが判明し、訂正された。訂正後のデータでは、当該被験者の検体はすべて同意取得後に採取されていたため、本解析のデータでは組み入れに関する逸脱としないこととした。ゾレドロン酸群では組み入れに関する逸脱が認められた被験者が 1 名増え、当該被験者は以前にビスフォスフォネート製剤の投与を受けていたことが主要解析用データの固定後に判明した。

表 17-1 被験者の内訳

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	890	886	1776
Received IP	878 (98.7)	878 (99.1)	1756 (98.9)
Completed IP ^a	122 (13.7)	116 (13.1)	238 (13.4)
Discontinued IP prior to study ended	756 (84.9)	762 (86.0)	1518 (85.5)
Death	265 (29.8)	275 (31.0)	540 (30.4)
Disease progression	150 (16.9)	168 (19.0)	318 (17.9)
Consent withdrawn ^b	122 (13.7)	113 (12.8)	235 (13.2)
Adverse event	87 (9.8)	62 (7.0)	149 (8.4)
Subject request ^c	50 (5.6)	46 (5.2)	96 (5.4)
Other	33 (3.7)	37 (4.2)	70 (3.9)
Noncompliance	17 (1.9)	20 (2.3)	37 (2.1)
Lost to follow-up	11 (1.2)	20 (2.3)	31 (1.7)
Requirement for alternative therapy	10 (1.1)	14 (1.6)	24 (1.4)
Administrative decision	4 (0.4)	4 (0.5)	8 (0.5)
Protocol-specified criteria	7 (0.8)	2 (0.2)	9 (0.5)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)
Never received IP	12 (1.3)	8 (0.9)	20 (1.1)

Page 1 of 1

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

^a Received IP until study ended

^b Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long term follow-up

^c Subject does not wish to receive any further investigational product, but will continue with Q4W assessments

Source: Table 14-1.3

17.2.2 有効性の結果

全盲検投与期の主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目の主な結果を 表 17-2 に示す。また、本試験の主要盲検投与期の結果も参考として 表 17-2 に示す。主要解析での有効性の結果の詳細は、第 15.2.3 項に記載した。

全盲検投与期の有効性の評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 1776 名（デノスマブ群 886 名、ゾレドロン酸群 890 名）であった。PPS の 1745 名（デノスマブ群 872 名、ゾレドロン酸群 873 名）を用いて感度分析を実施した。全盲検投与期での有効性の解析結果は、すべての評価項目で本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 17-2 有効性評価項目の要約（主要盲検投与期及び全盲検投与期）

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Primary Analysis Results) ^b				Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c			
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.84	(0.71, 0.98)	0.0007	0.0007	0.84	(0.71, 0.98)	0.0006	0.0006
Time to first on-study SRE (superiority)	0.84	(0.71, 0.98)	0.0309	0.0619	0.84	(0.71, 0.98)	0.0300	0.0600
Time to first and subsequent on-study SRE	0.90	(0.77, 1.04)	0.1447	0.1447	0.88	(0.76, 1.01)	0.0779	0.0779
Time to first on-study SRE or HCM	0.83	(0.71, 0.97)	0.0215		0.83	(0.71, 0.97)	0.0205	
Time to first symptomatic SRE	0.84	(0.69, 1.02)	0.0738		0.84	(0.70, 1.02)	0.0748	
Time to radiation in bone	0.78	(0.63, 0.97)	0.0256		0.79	(0.64, 0.98)	0.0291	
Overall survival	0.95	(0.83, 1.08)	0.4305		0.94	(0.83, 1.06)	0.2877	
Time to disease progression in bone	0.98	(0.83, 1.16)	0.8188		0.98	(0.83, 1.15)	0.7881	
Time to overall disease progression	1.00	(0.89, 1.12)	0.9979		1.01	(0.90, 1.13)	0.9175	
Time to overall disease progression or death (any cause)	1.01	(0.91, 1.13)	0.8499		1.01	(0.91, 1.12)	0.8523	

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

^b Primary analysis through ████████20██

^c Entire blinded treatment analysis through ████████20██

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, Table 14-4.17, and Table 14A-4.2.101 of the Study 20050244 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, Table 14-4.17, and Table 14A-4.2.101

2.7.6 個々の試験のまとめ

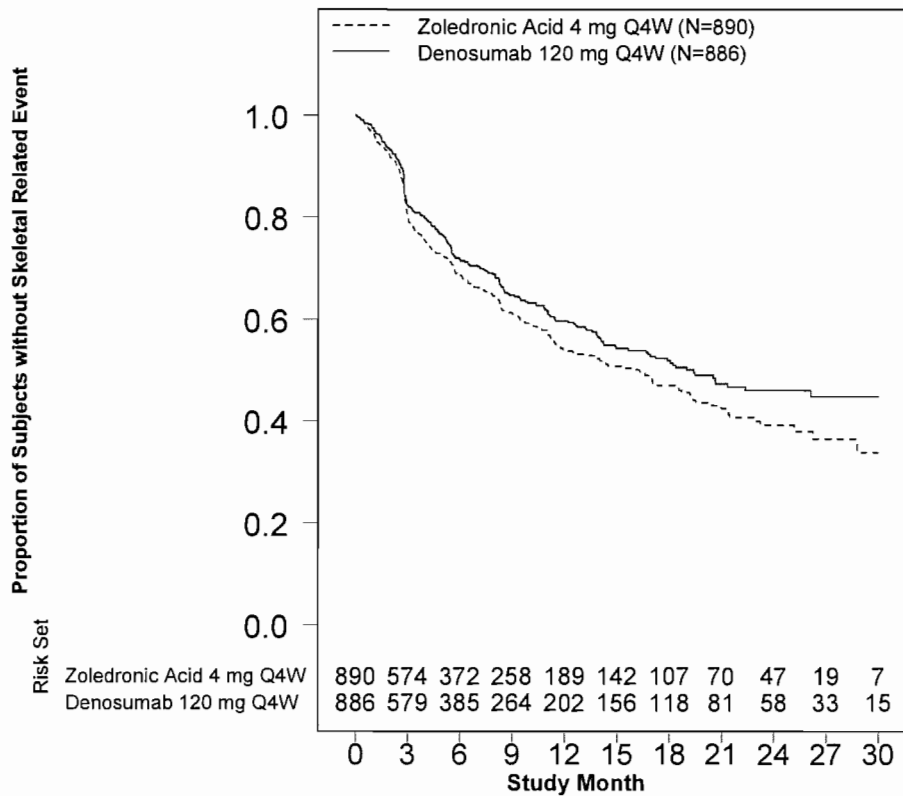
デノスマブ

17.2.2.1 主要及び副次評価項目

17.2.2.1.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 17-1 に示す。

全盲検投与期では、デノスマブ群の 288 名 (32.5%) 及びゾレドロン酸群の 331 名 (37.2%) に初回 SRE 発現が認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE 発現のリスクが 16%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.98]、非劣性 p = 0.0006)。この結果は、PPS 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群で 19.0 ヶ月 (579 日)、ゾレドロン酸群で 15.9 ヶ月 (485 日) であった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった (p = 0.8939)。



N = Number of subjects randomized

図 17-1 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

17.2.2.1.2 副次評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

初回 SRE 発現までの期間に関する優越性については、統計的に有意ではなかった (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71, 0.98]、優越性 p = 0.0300 [未調整] 及び p = 0.0600 [調整済])。

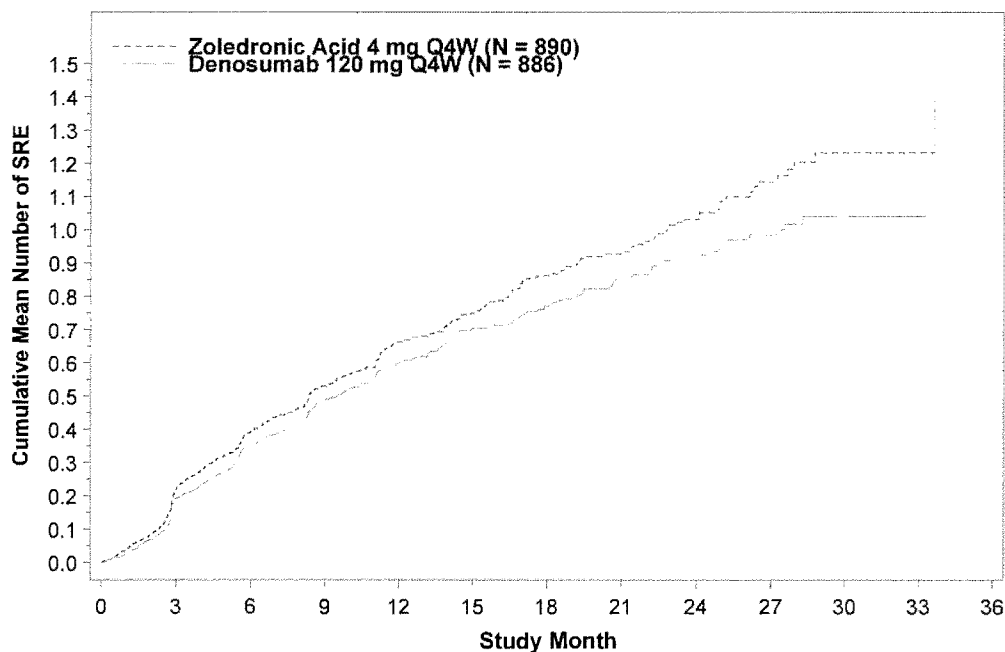
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

17.2.2.1.3 副次評価項目: 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間(多重イベント解析を用いた優越性)

SREの累積平均事象数を 図 17-2 に示す。

全盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 410 件、ゾレドロン酸群で 463 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.46、ゾレドロン酸群で 0.52 であった。初回及び初回以降の SRE 発現までの期間の rate ratio (95% CI) は 0.88 (0.76, 1.01) であり、p 値は 0.0779 であった (直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く)。この結果は、PPS 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。さらに、すべての事象を解析に含めた場合 (21 日間に発現した事象を除かなかった場合) も同様の結果が認められており (rate ratio [95% CI] : 0.87 [0.75, 1.01]、優越性 p = 0.0753 [未調整])、主要解析結果を裏付けるものと考えられる。



N = Number of subjects randomized
Only events occurring \geq 21 days after the previous event are counted.
Curves were displayed up to the last event time

図 17-2 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

17.2.2.1.4 主要及び副次評価項目の部分集団解析

初回 SRE 発現までの期間、並びに初回及び初回以降の SRE 発現までの期間について実施した年齢、性別、人種、地域、SRE の既往 (有無)、癌種 (非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、又はその他による分類、並びにすべての固形癌、多発性骨髄腫、及び個々の固形癌の種類による分類)、及び全身抗悪性腫瘍薬療法の有無による部分集団解析の結果は、本試験の主要盲

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

検投与期の解析結果と一致していた。

17.2.2.2 探索的評価項目

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクが 17%低下した ($p=0.0205$)。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が低下し (デノスマブ群 288 名 [32.5%]、ゾレドロン酸群 331 名 [37.2%])、SRE の合計件数が減少した (21 日間に発現した事象を除かなかった場合、デノスマブ群 410 件、ゾレドロン酸群 463 件)。年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった (SMR[標準偏差]: デノスマブ群 0.87[2.80]、ゾレドロン酸群 1.05[2.76]、 $p=0.0617$)。症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、治療責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE 発現の相対リスクが 16%低下し、粗発現率はデノスマブ群で 23.3%、ゾレドロン酸群で 26.0%であった。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクも 21%低下した ($p=0.0291$)。

全生存期間、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く)、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を含む)、及び骨における病勢の進行までの期間は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった。全生存期間及び全病勢の進行について実施したすべての固形癌及び癌種別の部分集団解析の結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

17.2.3 PRO 及び医療効用の結果

鎮痛薬の使用及び PRO の評価は第 45 週 (10.5 ヶ月) まで行った。その時点までに、被験者の 50%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。全盲検投与期の BPI-SF の最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果を表 17-3 に示す。本試験の主要盲検投与期の結果も参考として表 17-3 に示す。主要解析でのすべての PRO 評価項目の結果の詳細は、第 15.2.3.4 項に記載した。全盲検投与期の解析での PRO の結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 17-3 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (all subjects)	0.91	(0.82, 1.02)	0.1092	0.92	(0.82, 1.02)	0.1238
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score >4 points) (subjects with mild or no pain at baseline)	0.81	(0.67, 0.99)	0.0369	0.83	(0.68, 1.00)	0.0536
Time to pain worsening (≥2-point increase from baseline in worst pain score)	0.85	(0.73, 0.98)	0.0233	0.85	(0.74, 0.98)	0.0274
Time to pain improvement (≥2-point decrease from baseline in worst pain score) ^d	1.01	(0.88, 1.16)	0.8716	1.01	(0.88, 1.17)	0.8362
Point estimate for change over time (AUC) in BPI-SF "worst" pain score	0.18	(-0.03, 0.39)	0.0955	0.18	(-0.02, 0.39)	0.0832

^a Hazard ratio < 1 or difference < 0 favors denosumab unless otherwise indicated

^b Primary analysis through 2012

^c Entire blinded treatment analysis through 2012

^d Hazard ratio > 1 favors denosumab

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 14A-4.24.301, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.2 of the Study 20050244 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 14A-4.24.301, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.2

17.2.4 安全性の結果

全盲検投与期の安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1756 名（デノスマブ群 878 名、ゾレドロン酸群 878 名）を用いて評価した。全盲検投与期におけるデノスマブの安全性プロファイルは、主要盲検投与期と同様であった。

17.2.4.1 曝露状況

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 10.39 ヶ月 (8.70)、ゾレドロン酸群で 10.35 ヶ月 (8.70) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 10.5 回 (8.9) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 10.3 回 [8.7])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 9.9 回 (8.4) (デノスマブプラセボの皮下投与が 10.5 回 [8.8]) であった。

17.2.4.2 有害事象

17.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 17-4 に示す。

有害事象は、両群とも各 843 名 (96.0%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 17-4 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	843 (96.0)	843 (96.0)
Serious	595 (67.8)	576 (65.6)
Fatal	350 (39.9)	349 (39.7)
Leading to study discontinuation	146 (16.6)	140 (15.9)
Leading to investigational product discontinuation	120 (13.7)	103 (11.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	714 (81.3)	688 (78.4)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	208 (23.7)	201 (22.9)
Serious	34 (3.9)	40 (4.6)
Fatal	3 (0.3)	5 (0.6)
Leading to study discontinuation	8 (0.9)	14 (1.6)
Leading to investigational product discontinuation	19 (2.2)	22 (2.5)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	51 (5.8)	61 (6.9)

Page 1 of 1

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

CTCAE version 3.0

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

Source: Table 14-6.1.1

17.2.4.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 17-5 に示す。

追加解析として、すべての有害事象についてFischer exact検定を用いて投与群間の比較を行った。8 事象 (貧血 anemia、発熱 pyrexia、末梢性浮腫 peripheral edema、下気道感染 lower respiratory tract infection、座骨神経痛 sciatica、徐脈 bradycardia、高血圧クリーゼ hypertensive crisis、及び便失禁 fecal incontinence) の発現率が、デノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。3 事象 (低カルシウム血症 hypocalcemia、痔出血 hemorrhoidal hemorrhage、及び薬物過敏症 drug hypersensitivity) の発現率が、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高かった。低カルシウム血症 hypocalcemia及び薬物過敏症 drug hypersensitivityの各事象については、第 17.2.4.2.6.1 項、第 17.2.4.2.6.6 項に記載する。これらの有害事象の発現率は、本試験の主要盲検投与期の解析でもデノスマブ群のほうが高かった。また、心停止 cardiac arrest についても、本試験の主要盲検投与期の解析でゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で発現率が高いと報告されたが (第 15.2.5.2.7.5 項)、本解析では、心停止 cardiac arrest の発現率は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高くはなかった。これは、デノスマブ群の 1 名 (被験者 *****0051*) で、事象名 (基本語) が治験責任医師により「心停止 cardiac arrest」から「肺転移 metastases to lung」に変更されたためである。その結果、本解析において、デノスマブ群で心停止 cardiac arrest が認められた被験者数は 12 名から 11 名となり、群間差の p 値は > 0.05 となった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 17-5 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象 (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 878) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 878) n (%)
Number of subjects reporting Adverse Events	843 (96.0)	843 (96.0)
Nausea	268 (30.5)	256 (29.2)
Anaemia	297 (33.8)	248 (28.2)
Dyspnoea	209 (23.8)	228 (26.0)
Fatigue	226 (25.7)	217 (24.7)
Decreased appetite	230 (26.2)	206 (23.5)
Constipation	220 (25.1)	195 (22.2)
Vomiting	184 (21.0)	190 (21.6)
Asthenia	185 (21.1)	178 (20.3)
Back pain	201 (22.9)	177 (20.2)
Diarrhoea	172 (19.6)	177 (20.2)
Cough	157 (17.9)	176 (20.0)
Bone pain	159 (18.1)	145 (16.5)
Pyrexia	184 (21.0)	142 (16.2)
Arthralgia	140 (15.9)	130 (14.8)
Pain in extremity	135 (15.4)	130 (14.8)
Malignant neoplasm progression	123 (14.0)	127 (14.5)
Oedema peripheral	143 (16.3)	110 (12.5)
Weight decreased	116 (13.2)	107 (12.2)
Headache	98 (11.2)	105 (12.0)
Neutropenia	111 (12.6)	103 (11.7)
Musculoskeletal pain	102 (11.6)	101 (11.5)
Thrombocytopenia	103 (11.7)	100 (11.4)
Chest pain	94 (10.7)	100 (11.4)
Abdominal pain	98 (11.2)	98 (11.2)
Insomnia	97 (11.0)	95 (10.8)
Hypocalcaemia	50 (5.7)	95 (10.8)

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

n = Number of subjects reporting at least one adverse 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 denosumab group.

Coded using MedDRA version 12.1

Source: Table 14-6.3.1

17.2.4.2.3 死亡

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 349 名 (39.7%) 及びゾレドロン酸群の 350 名 (39.9%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。全生存期間及び全病勢の進行について実施したすべての固形癌及び癌種別の部分集団解析の結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

17.2.4.2.4 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 103 名 (11.7%) 及びゾレドロン酸群の 120 名 (13.7%) に認められた。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 140 名 (15.9%) 及びゾレドロン酸群の 146 名 (16.6%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

17.2.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 576 名 (65.6%) 及びゾレドロン酸群の 595 名 (67.8%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、悪性新生物進行 malignant neoplasm progression (12.0%、11.8%)、呼吸困難 dyspnea (6.6%、6.3%)、肺炎 pneumonia (6.4%、5.5%)、呼吸不全 respiratory failure (5.4%、4.8%)、中枢神経系転移 metastases to the central nervous system (5.1%、5.0%)、及び貧血 anemia (3.0%、5.8%) であった。追加解析として、すべての重篤な有害事象についてFischer exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。重篤な有害事象のうち、ゾレドロン酸群では貧血 anemia及び咳嗽 coughの発現率が高く、デノスマブ群で発現率の高い事象はなかった。有害事象の結果と同様に、重篤な有害事象と判定された心停止 cardiac arrestは、以前の報告 (第 15.2.5.2.2 項) では、ゾレドロン酸群に比べてデノスマブ群で発現率が高いことを示す基準 ($p < 0.05$) を満たしていたが、本解析ではその基準を満たさなかった。心停止 cardiac arrestの事象についての判定結果は、第 17.2.4.2.2 項に示した。

17.2.4.2.6 その他の重要な有害事象

17.2.4.2.6.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 10.8%、ゾレドロン酸群で 5.7%であった。両群で認められた低カルシウム血症のほとんどが、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に発現した (デノスマブ群 80%、ゾレドロン酸群 90%)。低カルシウム血症が認められた被験者の多く (デノスマブ群 60%[58/97]、ゾレドロン酸群 58%[30/52]) では発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 52 名 (5.9%) 及びゾレドロン酸群の 25 名 (2.8%) にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 1.4%及びゾレドロン酸群で 0.9%であった。また、重篤な有害事象として血中カルシウム減少が認められた被験者は、デノスマブ群で 0 名、ゾレドロン酸群で 1 名 (0.1%) であった。低カルシウム血症によって試験の中止に至った被験者の割合は、デノスマブ群で 0.2%、ゾレドロン酸群で 0%であった。低カルシウム血症によって、死に至った被験者は認められなかった。

17.2.4.2.6.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 41.3%、ゾレドロン酸群の 40.5%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 15.0%、ゾレドロン酸群の 14.7%に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 2.5%、ゾレドロン酸群の 2.4%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 0.8%、ゾレドロン酸群の 0.7%に認められた。

17.2.4.2.6.3 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群 (1.6%)、ゾレドロン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

酸群（1.5%）で同程度であった（ $p = 1.000$ ）。そのうち、デノスマブ群の 86%（12/14）及びゾレドロン酸群の 92%（12/13）に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、その多く（デノスマブ群 7名、ゾレドロン酸群 9名）は抜歯であった。デノスマブ群の 2名（14%）及びゾレドロン酸群の 6名（46%）では、血管新生阻害薬の投与歴があり、デノスマブ群の 9名（64%）及びゾレドロン酸群の 7名（54%）では化学療法の施行歴があった。ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与歴のある被験者は、デノスマブ群で 1名（7%）に認められ、ゾレドロン酸群では認められなかった。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 14名中 9名及びゾレドロン酸群の 13名中 7名は、ONJにより治験薬投与を中止した。デノスマブ群の残りの 5名及びゾレドロン酸群の残りの 6名は、ONJ発現後も治験薬投与を継続した。20●●年●●月●●日時点で、独立判定委員会により ONJと判定された被験者のうち、デノスマブ群の 4名及びゾレドロン酸群の 2名では、治験責任医師により回復したと判定された。

17.2.4.2.6.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群で 0.6%、ゾレドロン酸群で 0.3%であった。

17.2.4.2.6.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 15.1%及び 8.9%、ゾレドロン酸群の 13.2%及び 6.5%に認められた。器官別大分類の「心臓障害」の中で、心停止 cardiac arrest は、デノスマブ群の 11名（1.3%）及びゾレドロン酸群の 3名（0.3%）に認められた。器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 18.7%及び 4.9%、ゾレドロン酸群の 18.3%及び 5.2%に認められた。

17.2.4.2.6.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の 57名（6.5%）及びゾレドロン酸群の 26名（3.0%）に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなかった。過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、治験薬投与の中止又は試験の中止に至ったものはなく、被験者の多くは発現が 1回のみであったことから（デノスマブ群 90%、ゾレドロン酸群 96%）、これらの事象は治験薬を継続投与しても再発しなかったと考えられる。有害事象名（基本語）が薬物過敏症であるすべての有害事象は、薬物過敏症反応との関連が報告されている他の薬物（タキソールなど）との因果関係が認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、デノスマブ群の 6名（0.7%）及びゾレドロン酸群の 2名（0.2%）に認められた。有害事象名（基本語）が過敏症又は薬物過敏症である重篤な有害事象が試験期間中に認められた被験者では、治験薬が継続されたが、過敏症反応の再発は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

17.2.4.2.6.7 湿疹

湿疹 eczema は、デノスマブ群の 2.1%及びゾレドロン酸群の 0.8%に認められ、これらの事象（デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順）には、皮膚炎 dermatitis（1.1%、0.6%）、アレルギー性皮膚炎 dermatitis allergic（0.6%、0.1%）、湿疹 eczema（各 0.2%）、及び接触性皮膚炎 dermatitis contact（0.1%、0%）が含まれた。これらの事象の重症度は、軽度から中等度であり、治験薬投与の開始との時間的関連性は認められなかった。湿疹が複数回発現した被験者の割合は低かった（デノスマブ群 3 名 [0.3%]、ゾレドロン酸群 2 名 [0.2%]）。

17.2.4.2.6.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群よりゾレドロン酸群の被験者に多く認められた（デノスマブ群 9.5%、ゾレドロン酸群 11.4%）。

17.2.4.2.6.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 7.2%及びゾレドロン酸群の 14.9%に認められた。

17.2.4.2.7 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

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が予想どおり認められた。血清カルシウム値の中央値の初期の低下は約 5%であり、一過性であった。グレード 3 のアルブミン補正血清カルシウム値の低下がデノスマブ群の 15 名（1.7%）及びゾレドロン酸群の 8 名（0.9%）に認められ、グレード 4 の低下がデノスマブ群の 6 名（0.7%）及びゾレドロン酸群の 1 名（0.1%）に認められた。デノスマブ群ではゾレドロン酸群と比較して高カルシウム血症の発現率が低かった（デノスマブ群ではグレード 3 及びグレード 4 が各 0.3%、ゾレドロン酸群ではグレード 3 及びグレード 4 が各 0.6%）。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又は ECOG performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

17.2.4.2.8 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 650 名のうち、ベースライン後の検体で陽性を示した被験者はいなかった。1 名（0.2%）が、ベースライン時点でデノスマブに対する結合抗体陽性を示したが、デノスマブに対する中和抗体陰性であり、ベースライン後の検体では抗体は認められなかった。

17.3 結論

本試験では、無作為割付された合計 1776 名の被験者から得られたデータが示された。多発性骨髄腫を含む様々な進行がん患者を対象とした全盲検投与期の解析結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。本解析では、デノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

したとき、有効性に関してゾレドロン酸に対する非劣性が示され、初回 SRE 発現までの期間の中央値は、ゾレドロン酸と比較してデノスマブ群で約3ヵ月延長した。また、本試験ではデノスマブは良好な忍容性を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

18. 試験 20050134（その他の臨床試験 [海外第 II 相]）：中間報告

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

18.1 試験方法の概要

18.1.1 治験責任医師

■、他 15 名

18.1.2 治験実施医療機関

■、他 15 施設（米国、オーストラリア）

18.1.3 試験期間

2006 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の組み入れ日）～2007 年 8 月 ■ 日（最後に組み入れられた被験者がデノスマブの投与を開始してから 168 日後）

デノスマブの投与を開始してから 168 日後以降も、本試験は継続中である（20■年■月■日現在）。

18.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

18.1.5 目的

18.1.5.1 主目的

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 [complete response: CR] 及び部分奏効 [partial response: PR]）を推定する。

18.1.5.2 副次目的

各群の全奏効率（CR、PR、最小奏効 [minimal response: MR]）及び CR 率を推定する。また、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。

18.1.5.3 探索的目的

- ・ 無増悪期間、奏効期間、初回 SRE（病的骨折 [椎体又は非椎体]、脊髓圧迫、骨に対する外科的処置、又は骨への放射線治療のいずれか 1 つ以上と定義した）発現までの期間、及び無増悪生存期間を評価する。
- ・ 骨代謝マーカー、骨髄腫に関連したバイオマーカー、及び骨髄腫細胞（免疫組織化学検査による）に対する有効性を評価する。
- ・ PRO に対する有効性を評価する。

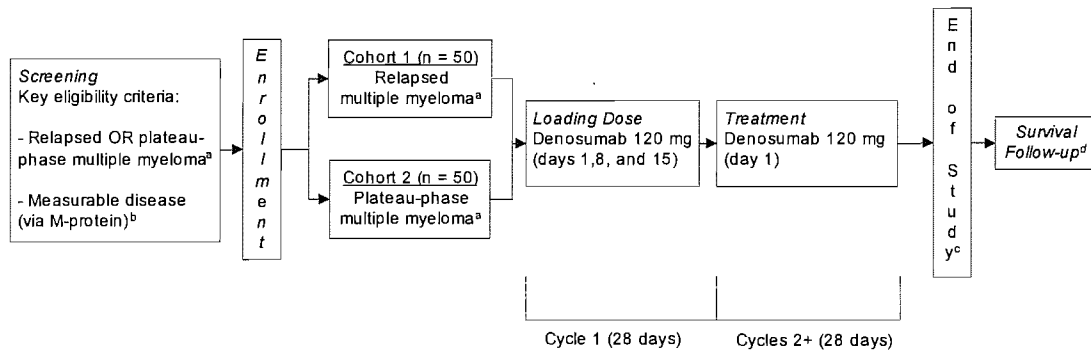
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- デノスマブの血清中トラフ濃度を測定する。

18.1.6 試験方法

本試験は、再発性又はプラトー期の多発性骨髄腫患者を対象とした、第II相、多施設共同、非盲検、非比較、2群、プルーフ・オブ・コンセプト試験であり、現在も継続中である（2020年10月15日現在）。各群（再発性又はプラトー期の多発性骨髄腫）の目標被験者数は50名であった。すべての被験者に対して、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120mg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。試験デザインを図18-1に示す。



- a: Relapsed = had ≥ 2 prior treatment regimens AND relapsed following a response to any conventional multiple myeloma therapy; Plateau-phase = had response to most recent therapy and have residual detectable serum M-protein level that was stable for ≥ 3 months ($< \pm 25\%$ change in M-protein)
- b: Measurable disease, defined as an M-protein spike on serum electrophoresis of ≥ 0.5 g/dL
- c: End of Study was to occur after one of the following: investigator's or Amgen's recommendation of discontinuation, the subject's decision to discontinue for any reason, or progression of disease
- d: All subjects are being followed for survival by clinic visit or telephone contact every 3 months for up to 5 years from start of denosumab treatment

図 18-1 試験デザイン

各サイクルの第20日～第23日に血清Mたん白（パラプロテイン）を測定し、デノスマブの投与に対する反応を評価した。CR、PR、及びMRは、血清Mたん白による評価及び修正Bladé基準（Bladé et al, 1998）に基づき判定した（血清及び尿中Mたん白の低下、骨髄穿刺液又は骨髄生検での形質細胞の割合の低下、並びに新たな溶骨性病変がないことを条件とした）。病勢の悪化（progressive disease: PD）は、最初の判定から少なくとも4～6週間後の再判定で確定するものとした。PDの被験者は治験薬投与を中止し、デノスマブの最終投与から28日以内に試験終了時の来院を完了した。病態の安定は、CR/PR/MR又はPDのいずれの基準にも合致していないことと定義した。

有害事象、併用薬、SRE、及び処置（予定外の骨髄穿刺／生検、骨調査、Mたん白）を、投与期間を通じて記録した。臨床検査値及びバイタルサインについてもベースライン及び規定された間隔で測定した。血清中デノスマブ濃度、抗デノスマブ抗体、骨代謝マーカー、及

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

び探索的骨髄腫マーカーの評価のために、投与前及び投与期間中に血清サンプルを採取した。ベースライン及びデノスマブを投与した各来院時にPROを評価した。追跡調査期間の生存データは、デノスマブの投与開始から5年間が経過するまで3ヵ月ごとに来院又は電話連絡により収集した。評価スケジュールを表 18-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 18-1 評価スケジュール

Procedures	Screening ¹		Treatment Period ²									Confirmation of complete response (CR) ³	Confirmation of partial response (PR) ³	Confirmation of progressive disease (PD) ³	End of Study ⁴	Survival Follow-up ⁵
	≤28	≤7	Cycle 1				Every cycle thereafter (C2, C3, C4, C5, C6, etc.)		Additional tests during every 3 rd Cycle (C4, C7, etc.)							
Cycle Day			1	8	15	20 to 23	1	20 to 23	1	20 to 23						
Subject Assessments																
Informed Consent	x															
Medical History ⁶	x															
Physical Examination ⁷	x								x							x
ECOG ⁷	x								x							x
Laboratory Assessments																
Serum Chemistry ⁸	x		x	x	xX			x				x	x	x	x	
Hematology ⁹	x		x					x				x	x	x	x	
Serum M-protein ¹⁰	x		x			x			x			x	x	x	x	
Urinary M-protein ¹¹		x										x	x			
Pregnancy Test ¹²		x														
Special Laboratory Assessments																
Anti-denosumab Antibody ¹³			xXX													x
Pharmacokinetics ¹⁴			xX	x	x			x				x	x	x	x	x
Bone Turnover Markers ¹⁵			xX							x		x	x	x	x	x
Serum Myeloma Markers ¹⁶			x							x		x	x	x	x	x
Myeloma Cell Markers ¹⁷	x											x				
Tumor Assessments																
Skeletal Survey ¹⁸	x											x	x			x
Bone Marrow Aspirate/Biopsy ¹⁹	x											x				
Investigational Product (IP) Administration																
Denosumab ²⁰			x	x	x			x								
Other Assessments																
Adverse Event Collection ²¹			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant Medications ²²			xX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Patient-reported Outcomes ²³			x					x								x
Skeletal Related Events ²⁴	x							x				x	x	x	x	x
Survival Follow-up																x

- Screening: All Screening tests were completed within 28 days before enrollment. Enrollment occurred within 8 days before study day 1.
- Treatment Period: The treatment period occurred from study day 1 to after the last subject completes their end-of-study visit. It was anticipated that this would occur approximately 9 months after the last subject was enrolled. Each cycle was approximately 28 days in length, began on the day that denosumab was administered, and ended on the day before the next administration of denosumab.
- Confirmation of Partial Response (PR), Complete Response (CR), or Progressive Disease (PD): Confirmation of CR, PR, or PD occurred approximately 4 to 6 weeks after a serum M-protein result showed a ≥ 50% reduction from baseline or an increase in serum M-protein from baseline.
- End of Study: Denosumab was discontinued if 1 of the following occurred: investigator's or Amgen's recommendation of discontinuation, the subject's decision to discontinue, or disease progression. After discontinuation of denosumab, subjects were followed for 28 days before completing the end-of-study visit.
- Survival Follow-up: Follow-up survival data was collected by clinic visit or telephone contact every 3 months for up to 5 years from the first denosumab dose.
- Medical History: Included multiple myeloma history, history of other disease processes (active or resolved), concomitant illnesses and medications.
- Physical Examination & ECOG Status: Included routine physical examination by a physician (or designee) and includes height (screening only), weight, and vital signs (heart rate and blood pressure), ECOG status; not needed if done as standard of care.
- Serum Chemistry: Organ function including monitoring of calcium levels. A complete listing of tests can be found in Section 7.4 of the protocol (Appendix 1).
- Hematology: Hemoglobin, hematocrit, platelet count, and WBC with differential count.
- Serum M-protein: Serum samples were collected for analysis by the central lab. (Local labs may have been used at screening as described in Section 7.4 of the protocol.)
- Urine M-protein: 24-hour urine collection was required.
- Pregnancy Test: Serum or urine test was performed for all women of childbearing potential.
- Anti-Denosumab Antibody Determinations: Serum samples were collected for analysis.
- Pharmacokinetics: Trough level serum samples were collected prior to each dose of denosumab.
- Bone Turnover Markers: Serum samples were collected in a fasted state (if possible) and for analysis of sCTX, TRAP 5b, BSAP, OC.
- Serum Myeloma Markers: Serum samples were collected for analysis of IL-6, ICG-1, VEGF, beta-2-microglobulin, BAFF, APRIL.
- Myeloma Cell Markers: Tissue samples for BAFF and APRIL were collected and shipped to Amgen for analysis.
- Skeletal Survey: Radiograph of skull, spine, chest, pelvis, upper extremities shoulder to elbow, lower extremities hip to knee; not needed if done as standard of care.
- Bone Marrow Aspirate/Biopsy: Aspirate & biopsy (paraffin blocks or 20 unsealed unstained slides) were collected/shipped to Amgen for analysis of RANK, RANKL, OPG, BAFF, and APRIL; not needed if done as standard of care.
- IP Administration: Denosumab was administered at a dose of 120 mg administered subcutaneously (SC) on day 1 of every 28-day cycle, with additional doses on days 8 and 15 (loading doses) of cycle 1. At least 4 days must have separated each dose. Denosumab treatment was to continue until 1 of the following occurred: investigator's or Amgen's recommendation of discontinuation, the subject's decision to discontinue, or disease progression.
- Adverse Events: Adverse events were assessed and documented at each scheduled clinic visit. Subjects were followed for adverse events for 30 days after the last dose of study treatment, or until all investigational product-related toxicities and ongoing SAEs had resolved, whichever was later.
- Concomitant Medications/Treatments: Information regarding type and timing of concomitant medications and treatments was collected.
- Patient-reported Outcomes (PRO): Consisted of BPI-SF, FACT-G, and EQ-5D.
- Recording of Skeletal Related Events (SREs): Subjects were assessed for evidence of SREs (defined as bone fractures including vertebral fracture, surgery or radiation to the bone, spinal cord compression) at baseline and during the study.

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 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)。

18.1.7 被験者数

計画時: 約 100 名 (各群 50 名)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

組み入れ時: 96 名 (再発性の多発性骨髄腫患者 53 名、プラト一期の多発性骨髄腫患者 43 名)

18.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 同意能力がある年齢 18 歳以上の男女
- 再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫患者
 - 再発性の多発性骨髄腫患者は、過去に 2 回以上の治療を受け、従来の多発性骨髄腫療法 (自己移植、免疫療法、放射線療法、又は他の治療薬を含む) に反応を示した後に再発した者とした。
 - プラト一期の多発性骨髄腫患者は、最新の多発性骨髄腫療法 (自己移植又は他の治療薬を含む) に反応を示し、3 ヶ月以上安定して血清 M たん白の残留 (M たん白の $\pm 25\%$ 未満の変化) を検出できた者とした。
- 測定可能病変 (血清電気泳動検査で 0.5 g/dL 以上の M たん白と定義) を有すること
- ECOG の performance status スコアが 0 又は 1 であること
- 平均余命が 3 ヶ月を超えていること
- 臓器機能が十分であること

18.1.9 治療薬、用量及び投与方法

18.1.9.1 被験薬

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 サイクル目以降の第 1 日にデノスマブ 120 mg を皮下投与した。デノスマブは、無菌、無色透明、及び保存剤無添加の \bullet mg/mL の液体 \bullet mL を含有するガラスバイアルで提供した。

18.1.9.2 対照薬

該当せず

18.1.10 投与期間

約 6 ヶ月

さらに、治療で継続的に利益が見込める場合には、それ以上の投与を可とした。被験者は、治験責任医師又は治験依頼者が中止を勧告するまで、理由を問わず被験者が治療薬の中止を判断するまで、あるいは病勢の悪化が認められるまで、デノスマブの投与を継続した。

18.1.11 評価項目

18.1.11.1 主要評価項目

- CR 又は PR が得られた被験者の割合

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

18.1.11.2 副次評価項目

- CR、PR、又はMRが得られた被験者の割合
- CRが得られた被験者の割合
- 治療期間中の有害事象の発現率
- 抗デノスマブ抗体の発現率
- 臨床検査値のベースラインからの変化量
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 全生存期間

18.1.11.3 探索的評価項目

- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化
- 予定来院時のデノスマブの血清中トラフ濃度
- 以下のPROの来院時別のベースラインからの変化
 - BPI-SFから得られる疼痛の重症度及び疼痛緩和スコア
 - FACT-Gから得られる身体面、社会・家族面、心理面、機能面
 - EQ-5Dから得られる有用性スコア

18.1.12 統計手法

各群（再発性及びプラト一期）から得られたデータを群ごとに解析した。

18.1.12.1 有効性

有効性の主要評価項目である客観的奏効率（CR又はPR）について、群ごとに両側90%CIを示した。本試験では、客観的奏効率が20%以上の場合に臨床的意味があるとみなした。副次評価である全奏効率（CR、PR、又はMR）及びCR率は、有効性の主要評価項目と同じ方法で要約した。無増悪期間、奏効期間、初回SRE発現までの期間、及び無増悪生存期間については、Kaplan-Meier法を用いて解析した。

18.1.12.2 安全性

有害事象の内容、発現率、重症度、及び投与との関連性、並びに臨床検査値のグレードの変化を評価することにより安全性プロファイルを明らかにした。デノスマブに対する中和抗体を発現した被験者の数及び割合を来院時別に表に示した。バイタルサインは、来院時別に記述的に要約した。全生存期間は、Kaplan-Meier法を用いて解析した。

18.2 結果の要約

18.2.1 被験者の内訳

18.2.1.1 再発性の多発性骨髄腫患者

被験者の内訳を表18-2に示す。

合計53名の再発性の多発性骨髄腫患者を本試験に組み入れた。すべての被験者に治験薬を

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

1 回以上投与した。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。53 名全員 (100%) 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た (これら 2 名はデノスマブの投与を中止し、最後の来院を完了した後、追跡生存調査期間に移行している)。試験の進行に伴い中止する被験者は増加した。1 名 (2%) の被験者では 18 サイクルのデノスマブの投与を完了した。データカットオフ時点で、50 名 (94%) の被験者が試験を中止しており、3 名 (6%) がデノスマブの投与を継続中であった。

表 18-2 被験者の内訳 (再発性の多発性骨髄腫)

	All n (%)
Subjects Enrolled	53
Investigational Product Accounting	
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)
Subjects who received at least 1 dose of investigational product	53 (100.0)
Subjects who discontinued investigational product and are off study	50 (94.3)
Subjects who discontinued investigational product but are still on study	0 (0.0)
Subjects who continue receiving investigational product	3 (5.7)
Study Subjects Accounting	
Subjects who are ongoing	3 (5.7)
Subjects who ended study	50 (94.3)
Administrative decision	1 (1.9)
Adverse event	2 (3.8)
Consent withdrawn	6 (11.3)
Death	1 (1.9)
Disease progression	36 (67.9)
Requirement for alternative therapy	4 (7.5)

Source: Table 8-7

Page 1 of 1

18.2.1.2 プラト一期の多発性骨髄腫患者

被験者の内訳を表 18-3 に示す。

合計 43 名のプラト一期の多発性骨髄腫患者を本試験に組み入れた。42 名の被験者に治験薬を 1 回以上投与した。データカットオフ時点で、被験者はデノスマブ投与を 1~20 サイクル完了していた。41 名 (95%) がデノスマブ投与の 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た (これら 2 名はデノスマブの投与を中止し、最後の来院を完了した後、追跡生存調査期間に移行している)。試験の進行に伴い中止する被験者は増加した。1 名 (2%) の被験者では 20 サイクルのデノスマブの投与を完了した。データカットオフ時点で 26 名 (61%) の被験者が試験を中止しており、17 名 (40%) がデノスマブの投与を継続中であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 18-3 被験者の内訳（プラト一期の多発性骨髄腫）

	All n (%)
Subjects Enrolled	43
Investigational Product Accounting	
Subjects who never received investigational product	1 (2.3)
Subjects who received at least 1 dose of investigational product	42 (97.7)
Subjects who discontinued investigational product and are off study	25 (58.1)
Subjects who discontinued investigational product but are still on study	0 (0.0)
Subjects who continue receiving investigational product	17 (39.5)
Study Subjects Accounting	
Subjects who are ongoing	17 (39.5)
Subjects who ended study	26 (60.5)
Administrative decision	1 (2.3)
Consent withdrawn	2 (4.7)
Death	1 (2.3)
Disease progression	19 (44.2)
Other	3 (7.0)

Page 1 of 1

Source: Table 8-8

18.2.2 被験者背景

18.2.2.1 再発性の多発性骨髄腫患者

人口統計学的データを表 18-4 に示す。

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。

表 18-4 人口統計学的データ

	All (N = 53)
Sex - n(%)	
Female	13 (25)
Male	40 (75)
Race - n(%)	
Caucasian	39 (74)
African American	7 (13)
Hispanic or Latino	3 (6)
Other	4 (8)
Age (years)	
n	53
Mean	62.9
SD	9.2
Median	63.0
Q1, Q3	58.0, 68.0
Min, Max	34, 81
Age Group - n(%)	
<65	30 (57)
65 - <75	17 (32)
≥75	6 (11)

Page 1 of 1

Source: Table 8-3

18.2.2.2 プラト一期の多発性骨髄腫患者

人口統計学的データを表 18-5 に示す。

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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 18-5 人口統計学的データ

	All (N = 43)
Sex - n(%)	
Female	26 (60)
Male	17 (40)
Race - n(%)	
Caucasian	35 (81)
African American	4 (9)
Hispanic or Latino	1 (2)
Other	3 (7)
Age (years)	
n	43
Mean	61.1
SD	11.4
Median	62.0
Q1, Q3	52.0, 72.0
Min, Max	43, 85
Age Group - n(%)	
<65	25 (58)
65 - <75	14 (33)
≥75	4 (9)

Source: Table 8-5

Page 1 of 1

18.2.3 有効性の結果

18.2.3.1 再発性の多発性骨髄腫患者

本試験に組み入れた再発性の多発性骨髄腫患者全53名が、デノスマブを1回以上投与され、1回目のサイクルを完了した。したがって、全被験者を有効性解析対象集団及び腫瘍縮小効果の評価に含めた。いずれの被験者も、多くの前治療を受けていた。

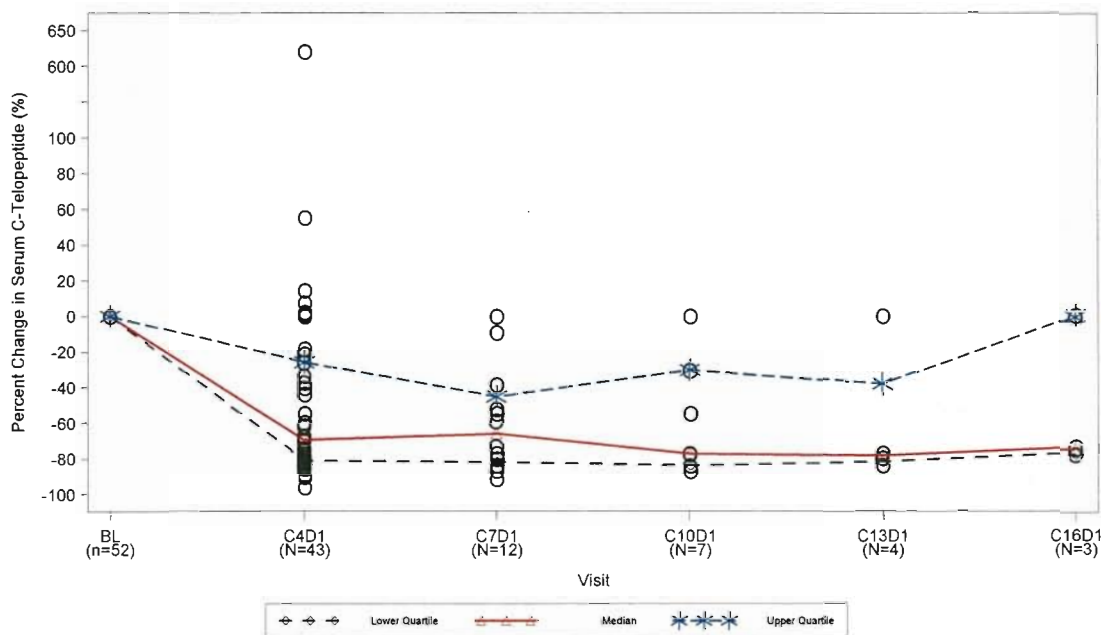
事前に定めた全奏効（CR、PR、及びMR）の範囲に入るMたん白の低下が認められた被験者はいなかった。観察された全奏効率（CR、PR、及びMR）は0%であり、CI上限は6%であった。11名（21%）で病態が安定していた。

血清CTX1のベースラインからの変化率を図18-2に示す。

骨代謝マーカー（血清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。以上に示したように骨吸収は抑制され、RANKLの阻害が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Measurements that are below quantifiable limit (BQL) will be considered equal to the limits of quantification for all analyses unless explicitly noted otherwise.

図 18-2 血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値、Q1、Q3）
（再発性の多発性骨髄腫患者）

18.2.3.2 プラト一期の多発性骨髄腫患者

本試験に組み入れたプラト一期の多発性骨髄腫患者 43 名中 42 名に、デノスマブを 1 回以上投与し、これらの被験者を有効性解析対象集団に含めた。このうち 41 名は、デノスマブを 1 回以上投与され、デノスマブ投与の 1 サイクル目を完了していたことから、腫瘍縮小効果の評価の対象とした。これらの被験者は、多くの前治療を受けていた。

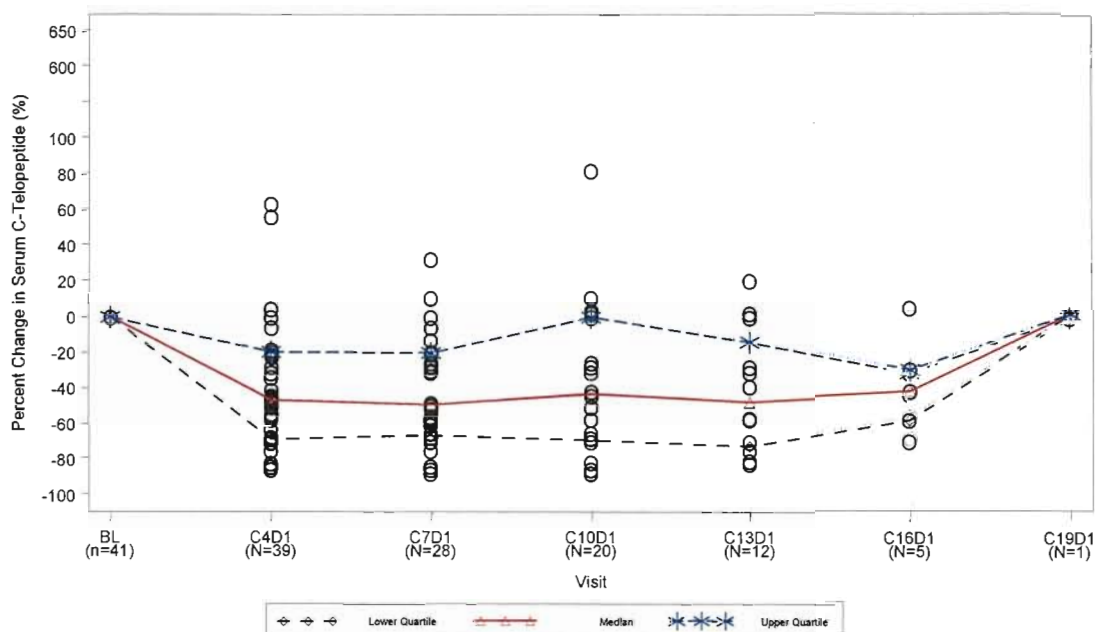
事前に定めた全奏効（CR、PR、及び MR）の範囲に入る M たん白の低下が認められた被験者はいなかった。観察された全奏効率（CR、PR、及び MR）は 0% であり、CI の上限は 7% であった。19 名（46%）で病態が安定していた。

血清 CTX1 のベースラインからの変化率を図 18-3 に示す。

骨代謝マーカー（血清 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 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Measurements that are below quantifiable limit (BQL) will be considered equal to the limits of quantification for all analyses unless explicitly noted otherwise.

図 18-3 血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値、Q1、Q3）
（プラト一期の多発性骨髄腫患者）

18.2.4 PRO の結果

ベースラインで何らかの疼痛を報告した被験者について、再発性の多発性骨髄腫患者 38 名中 12 名及びプラト一期の多発性骨髄腫患者 23 名中 11 名が、試験中のいずれかの時点でベースラインと比較して重症度の低い疼痛スコアを示した。また、再発性の多発性骨髄腫患者の 45%及びプラト一期の多発性骨髄腫患者の 74%が、最もひどい痛みについて、試験期間中に 20%以上の改善を示した。長期的には、再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫患者で、FACT-G 及び EQ-5D のいずれの評価においてもベースラインからの平均スコアの変化は認められなかった。

18.2.5 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を図 18-4 に示す。

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患者で同程度であった（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、予想どおり負荷投与により上昇し、第 1 ヶ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 ヶ月目以降に到達）より約 1.2 倍高かった。第 14 ヶ月時点（各群 $N \geq 4$ ）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患者で同程度であったが（差は 36%未満）、再発性の多発性骨髄腫患者では曝露量がわずかに少なくなる傾向があった。第 16 ヶ月時点（ $N \geq 6$ ）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

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

あり、その差は2倍未満で同程度であることから、デノスマブの薬物動態は経時的に変化しないことが示された。

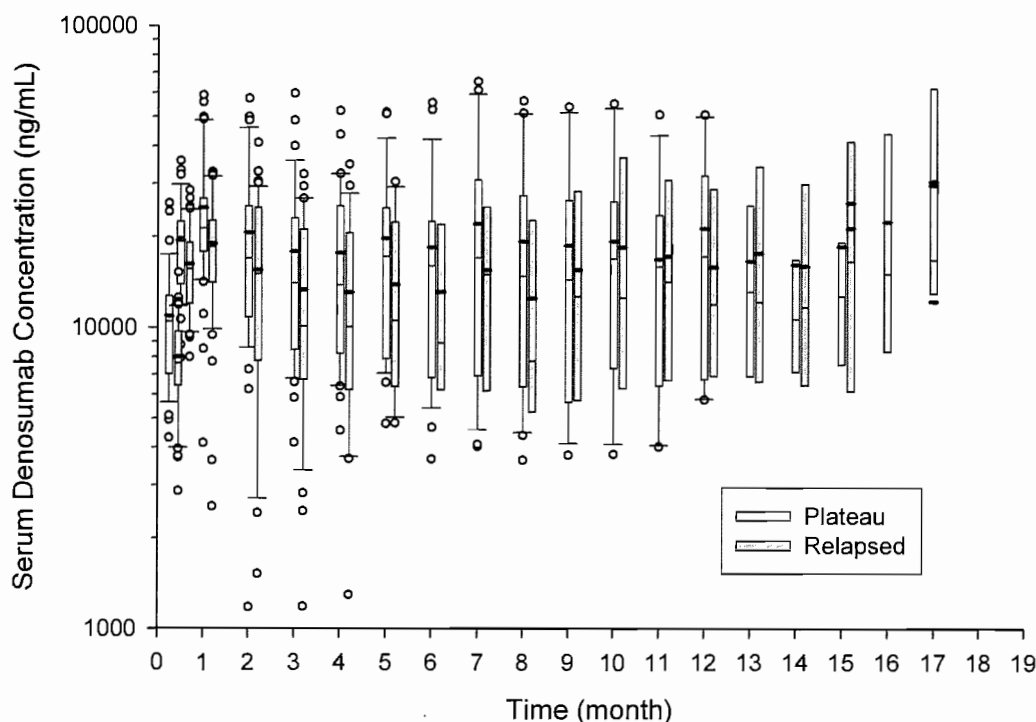


図 18-4 デノスマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図

18.2.6 安全性の結果

18.2.6.1 有害事象

18.2.6.1.1 有害事象の要約

18.2.6.1.1.1 再発性の多発性骨髄腫患者

有害事象の要約を表 18-6 に、有害事象の発現状況を表 18-7 に示す。

本試験に組み入れた再発性の多発性骨髄腫患者全 53 名にデノスマブを 1 回以上投与し、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。試験期間中、47 名 (89%) に 1 件以上の有害事象が認められた。比較的好く見られた有害事象 ($\geq 15\%$) 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。治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された有害事象は、被験者の 28% に認められた。これらのうち、比較的好く見られた有害事象は、下痢 diarrhea (3 名、6%)、貧血 anemia (2 名、4%)、嗜眠 lethargy (2 名、4%) であった。

4 名 (8%) が、有害事象の発現によりデノスマブの投与又は試験の中止に至った。このうち 1 名に認められた骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndrome は重篤な有害事象として報告された。中止した有害事象の中に、治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

重篤な有害事象は、14名（26%）に認められ、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。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「感染症及び寄生虫症」に該当する有害事象が38%に認められた。再発性の多発性骨髄腫患者では、低カルシウム血症 hypocalcemia は認められなかった。血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通して9.50~10.90 g/dL (2.39~2.72 mmol/L)であった。顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw が1名（2%）に認められた。当該被験者には本事象に関連した疾患が既に存在していたことから、治験責任医師によりデノスマブとの関連性は否定された。

試験期間中、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、又は体重の平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 18-6 有害事象の要約（再発性の多発性骨髄腫患者）

	All (N = 53) n (%)
All Adverse Events	47 (89)
Serious adverse Events	14 (26)
Non-serious severe adverse events	10 (19)
Adverse events leading to study withdrawal	4 (8)
Adverse events leading to discontinuation of investigational product	4 (8)
Investigational product related adverse events	15 (28)
Investigational product related serious adverse events	2 (4)
Death	4 (8)

Page 1 of 1

n = Number of subjects reporting at least one event
percent = n/N * 100

Source: Table 11-1

表 18-7 有害事象の発現状況（再発性の多発性骨髄腫患者、発現率 10%以上）

PREFERRED TERM	All (N = 53) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	47 (89)
ANAEMIA	10 (19)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	9 (17)
FATIGUE	8 (15)
ARTHRALGIA	7 (13)
BACK PAIN	7 (13)
DIARRHOEA	7 (13)
DYSPNOEA	7 (13)
NAUSEA	6 (11)

Page 1 of 1

n = Number of subjects reporting at least one event
percent = n/N * 100
Coded using MedDRA version 9.0

Source: Table 11-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

18.2.6.1.1.2 プラト一期の多発性骨髄腫患者

有害事象の要約を表 18-8 に、有害事象の発現状況を表 18-9 に示す。

本試験に組み入れたプラト一期の多発性骨髄腫患者 43 名中 42 名にデノスマブを 1 回以上投与し、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。試験期間中、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。治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された有害事象は、被験者の 38% に認められた。このうち比較的好く見られた有害事象は、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。

1 名 (2%) が、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の中止に至った。本事象のために被験者は死亡したが、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。プラト一期の多発性骨髄腫患者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と判定された有害事象の発現によりデノスマブ投与の中止に至った被験者はいなかった。重篤な有害事象は 6 名 (14%) に認められ、このうち 2 名 (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。

器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に該当する有害事象が 45% に認められた。プラト一期の多発性骨髄腫患者 2 名 (5%) に低カルシウム血症 hypocalcemia が認められた。血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通して 9.30~10.20 g/dL (2.33~2.55 mmol/L) であった。

試験期間中、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、又は体重の平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 18-8 有害事象の要約 (プラト一期の多発性骨髄腫患者)

	All (N = 42) n (%)
All Adverse Events	41 (98)
Serious adverse Events	6 (14)
Non-serious severe adverse events	10 (24)
Adverse events leading to study withdrawal	1 (2)
Adverse events leading to discontinuation of investigational product	1 (2)
Investigational product related adverse events	16 (38)
Investigational product related serious adverse events	2 (5)
Death	1 (2)

Page 1 of 1

n = Number of subjects reporting at least one event
percent = n/N * 100

Source: Table 11-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 18-9 有害事象の発現状況（プラト一期の多発性骨髄腫患者、発現率 10%以上）

PREFERRED TERM	All (N = 42) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	41 (98)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	12 (29)
FATIGUE	8 (19)
HEADACHE	8 (19)
PAIN IN EXTREMITY	7 (17)
DIARRHOEA	6 (14)
OEDEMA PERIPHERAL	5 (12)
ANXIETY	4 (10)
BACK PAIN	4 (10)
BONE PAIN	4 (10)
CONSTIPATION	4 (10)
COUGH	4 (10)
MUSCLE SPASMS	4 (10)
NASOPHARYNGITIS	4 (10)
NAUSEA	4 (10)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	4 (10)

Page 1 of 1

n = Number of subjects reporting at least one event

percent = n/N * 100

Coded using MedDRA version 9.0

Source: Table 11-6

18.2.6.2 抗デノスマブ抗体の発現率

18.2.6.2.1 再発性の多発性骨髄腫患者

ベースライン時点で、1名(2%)の被験者にデノスマブに対する結合抗体が認められたが、デノスマブに対する中和活性はなく、試験終了時のサンプルでは、デノスマブに対する結合抗体は認められなかった。安全性、有効性、又は薬物動態プロファイルに対する免疫原性作用の所見は認められなかった。

18.2.6.2.2 プラト一期の多発性骨髄腫患者

プラト一期の多発性骨髄腫患者の中にデノスマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

18.3 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。デノスマブは再発性又はプラト一期の多発性骨髄腫患者で良好な忍容性を示した。デノスマブの投与により骨吸収の抑制が確認されたことから、RANKL 経路が効果的に阻害されていることが示された。RANKL 経路の阻害による直接的な細胞障害活性は示されなかったが、RANKL 経路の阻害が骨髄腫の病態の安定につながる可能性が示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19. 試験 20040215（その他の臨床試験 [海外第 II 相]）：中間報告

再発又は切除不能な骨巨細胞腫 (giant cell tumor: GCT) 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

19.1 試験方法の概要

19.1.1 治験責任医師

他 7 名

19.1.2 治験実施医療機関

他 7 施設 (米国、オーストラリア、フランス)

19.1.3 試験期間

2006 年 7 月 〇日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ 2008 年 4 月 〇日 (主要解析データのカットオフ日)

2〇〇〇年 〇月 〇日現在、試験は継続中。

19.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

19.1.5 目的

19.1.5.1 主目的

- ・ 再発又は切除不能な GCT 患者を対象にデノスマブの治療効果を評価する。治療効果は以下に定義したものを用いた。
 - 巨細胞数のベースラインからの減少率が 90%以上
 - 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
 - 病理組織学的評価が得られていない場合は、第 25 週での放射線検査で標的病変の進行を示す所見なし

19.1.5.2 副次目的

- ・ デノスマブの血清中トラフ濃度を測定する。
- ・ 骨代謝抑制の程度を評価する。
- ・ デノスマブの安全性プロファイルを評価する。
- ・ 血清中抗デノスマブ抗体の発現率を評価する。

19.1.5.3 探索的目的

- ・ 複数の病変を有し、姑息的切除術が不可能な患者を対象として、すべての測定可能病

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

- 変の画像所見の変化を評価する。
- 罹患部の骨病変の特徴（石灰化、骨修復など）を定性的に評価する。
- BSAP やオステオカルシンなどのその他の薬力学的プロファイルについてベースラインからの変化を評価する。
- TRAP-5b などについて、投与前と投与後の組織サンプルのプロテオミクス解析を実施する。

19.1.6 試験方法

本試験は、骨巨細胞腫が組織学的に確認された患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相試験である。適格と判断されたすべての被験者にデノスマブ 120 mg の皮下投与を、第 1 日、第 8 日、及び第 15 日の負荷投与として行い、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、インターフェロン α -2a の投与のいずれかに至るまで、第 29 日（第 5 週）から Q4W で投与を行った。各被験者の試験終了は、デノスマブの最終投与日とした。投与期間中に生検と放射線スキャンを実施した。また、有害事象のデータ、バイタルサインのデータ、並びに血清及び尿サンプル（臨床検査、骨代謝マーカー測定、薬物動態解析、及び抗デノスマブ抗体検査用）を収集した。さらに、デノスマブの最終投与後、安全性データ（有害事象、併用薬の使用状況、及び抗デノスマブ抗体検査用の血清サンプル）の収集を 6 ヶ月に 1 回の頻度で 2 年間継続する。

試験デザインを図 19-1 に、評価スケジュールを表 19-1 に示す。

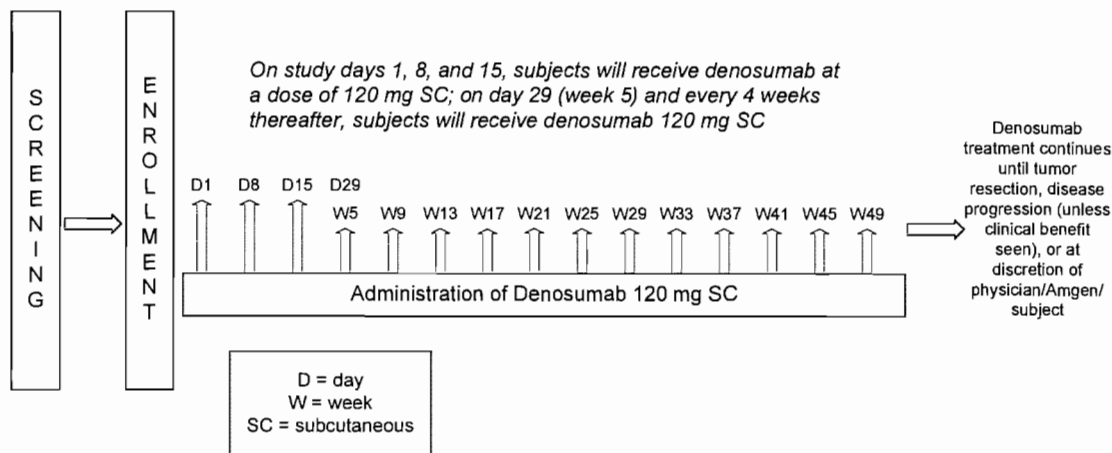


図 19-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 19-1 評価スケジュール

Protocol Activities	Prior to Day 1 Week 1		Treatment Period ^a : (in weeks)																	Safety Follow-Up ^o	
	≤ 28 days	≤ 14 days	First 4-week period (days 1 to 28)			Day 29 (Week [W] 5) and every 4 weeks thereafter															
			Day 1	Day 8	Day 15	(Day 29) W 5	W 9	W 13	W 17	W 21	W 25	W 29	W 33	W 37	W 41	W 45	W 49	W 53	End of Study ⁿ		
Informed Consent	X																				
Medical history	X																				
Histopathology ^b							Biopsy obtained anytime between weeks 9 and 35 if palliative resection not performed														
Additional tissue/biopsies ^c	← To be submitted if obtained during study →																				
Spiral CT scan/MRI ^d	X								X			X			X			X			X
Pet scan ^e									X			X			X			X			X
Physical exam ^f		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^g		X						X			X			X			X			X	
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, weight		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology ^h		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum chemistries ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum and urine bone turnover markers ^j		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Denosumab antibody assay ^k		X								X							X			X	X
Serum denosumab trough levels			X	X	X	X	X	X		X							X			X	
Denosumab administration ^{a, l}			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Calcium and Vitamin D	← Strongly recommended to be taken daily →																				
Adverse event Assessment ^m	← Documented throughout the study →																				

^a Subjects will continue to receive denosumab until complete tumor resection (if applicable), disease progression (unless clinical benefit is seen) physician's or subject's decision, or Amgen's decision to discontinue for any reason, or administration of any of the proscribed therapies listed in Section 7.7.5. Re-treatment may be possible as described in Section 7.1

^b Histopathology samples are to be obtained from fresh or embedded paraffin blocks (or unstained, unsealed slides if institutional practice) prior to administration of the 1st dose of denosumab; at least 1 postdose histology assessment between study weeks 9 and 25, and during re-treatment.

^c In addition to resection and core biopsy samples, fresh or archived paraffin-embedded tumor tissue and corresponding pathology reports for tissue biomarkers analyses by IHC, including Tartrate-resistant acid phosphatase 5 b (TRAP-5b) and osteocalcin.

^d Radiographic measurements via spiral computerized tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) will be conducted at baseline and quarterly during the treatment period (including re-treatment). Scans may be obtained on the day of, or up to 10 calendar days after the scheduled dose of denosumab is given, but not before. There should be consistent use of imaging machines, contrast, and cut size throughout the study.

^e Positron emissions tomography (PET) scan to be obtained prior to resection or guided core biopsy or at anytime during the study that CT/MRI is performed.

^f Physical exam: Includes pulse, blood pressure, respiratory rate, temperature, and height (height only required at baseline).

^g Pregnancy test (urine): For women of childbearing potential

^h Red blood cells, white blood cells, hemoglobin, hematocrit, differential, and platelets.

ⁱ Glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, albumin, total protein, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase (LDH) total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) calcium phosphorus, magnesium, sodium, potassium, chloride, bicarbonate.

^j Serum CTX (sCTX), urine NTX (uNTX), urine creatinine, BSAP, TRAP-5b, and OC samples. Samples are to be obtained prior to administration of denosumab.

^k Serum samples to detect the presence of denosumab antibodies are to be obtained at baseline, Week 25, Week 49 (if the subject is still on study treatment), and at the end of study. Samples will also be collected at each safety follow-up visit and at the end of safety follow-up visit

^l Denosumab given by subcutaneous injection.

^m Adverse event assessment should be documented and recorded at each visit. Subjects must be followed for adverse events until all denosumab treatment-related toxicities resolved

ⁿ End of Study (EOS-Treatment Phase): Obtain all noted procedures/assessments if not completed within the last week (or in the last 8 weeks for CT scan)

^o Safety Follow-Up: Safety data including adverse events and concomitant medications will be collected approximately every 6 months for up to 2 years after the end of study date. Serum samples will also be collected and tests for presence of antidenosumab antibodies.

データカットオフ日までに得られたすべての被験者のデータをもとに、主要解析を実施した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19.1.7 被験者数

計画時: 35 名

組み入れ時: 37 名

19.1.8 診断及び主な組み入れ基準

骨の GCT が組織学的に確認され、放射線検査で確認された再発 GCT の測定可能病変（最大径 10 mm 以上）又は切除不能な GCT のいずれかを有する 18 歳以上の男女

19.1.9 治験薬、用量及び投与方法

19.1.9.1 被験薬

デノスマブ 120 mg の皮下投与を、第 1 日、第 8 日、及び第 15 日に負荷投与として行い、その後、第 29 日から Q4W で投与した。デノスマブは、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の液体として提供した。本剤は、pH [] の [] mM []、[] [] を含む処方緩衝液を用いて [] mg/mL のデノスマブに調整した。

19.1.9.2 対照薬

該当せず

19.1.10 投与期間

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、インターフェロン α -2a の投与のいずれかに至るまで、被験者への投与を継続した。

19.1.11 評価項目

19.1.11.1 主要評価項目

- ・ 評価可能な被験者における奏効率

19.1.11.2 副次評価項目

- ・ デノスマブのトラフ濃度の測定値
- ・ 骨代謝マーカー（uNTX/Cr 及び血清 CTX1）のベースラインからの変化
- ・ 有害事象の種類、頻度、及び重症度、並びに臨床検査値異常に関するデノスマブの全体的な安全性プロファイル
- ・ 血清中抗デノスマブ抗体の発現率

19.1.12 統計手法

すべてのカテゴリカル変数について、頻度及び百分率で示した。連続変数は、平均値、SD、中央値、及び最小値、最大値を用いて記述的に要約した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19.1.12.1 有効性

すべての評価可能な被験者を対象とした。評価可能な被験者とは、ベースライン時の組織学的評価と投与開始後第5週から第25週までの間に1回以上の組織学的評価を受けた被験者、又はベースライン時の放射線学的評価と第5週から第25週までの間に1回以上の放射線学的評価を受けた被験者とした。さらに、デノスマブの初回投与後28日以上試験に参加した被験者を評価可能な被験者とした。すべての評価可能な被験者における奏効率とその95% CIを算出した。

組織サンプルが採取され、病理組織学的評価が得られた被験者では下記のいずれかの場合に治療効果ありと判定した。

- 巨細胞の減少率が90%以上
- 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

放射線検査のみを受けた（病理組織学的評価が得られていない）被験者では下記の場合に効果ありと判定した。

- 第25週の放射線検査でベースラインからの標的病変の進行を示す所見なし

コア生検標本と切除組織標本の両方が得られた被験者では、第25週に最も近い時点の標本を解析に用いた。

19.1.12.2 安全性

デノスマブを1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係ごとに表に示した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

血清中デノスマブ濃度の要約統計量を測定時点ごとに算出した。

19.2 結果の要約

19.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表19-2に示す。

37名の被験者を本試験に組み入れた。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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 19-2 被験者の内訳

	Denosumab 120 mg Q4W	
	n	(%)
Enrolled	37	
Received ≥ 1 dose of denosumab	37	(100.0)
Subjects still on-study	26	(70.3)
Denosumab treatment ongoing	23 ^a	(62.2)
Completed denosumab because of complete resection or anticipation of a complete resection	8 ^b	(21.6)
Discontinued denosumab for reasons other than complete resection	6 ^a	(16.2)
Disease progression	2	(5.4)
Administrative decision	1	(2.7)
Adverse event	1	(2.7)
Consent withdrawn	1	(2.7)
Requirement for alternative therapy	1	(2.7)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects enrolled.

^a Subject *****052* incorrectly reported to have discontinued denosumab for reason "other," but still receiving denosumab as of the data cut-off date (Listing 1-2)

^b Subject *****0053* completed denosumab before the data cut-off date in anticipation of complete resection that occurred after the data cut-off date (data on file at Amgen)

Source: Table 8-1

19.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 19-3 に示す。

被験者のうち 54%が女性であり、主な人種は白人 (73%) であった。

表 19-3 人口統計学的データ

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)
Sex - n (%)	
Female	20 (54)
Male	17 (46)
Ethnic group/race - n (%)	
White or Caucasian	27 (73)
Black or African American	2 (5)
Hispanic or Latino	5 (14)
Asian	3 (8)
Age (years)	
n	37
Mean	33.9
SD	12.3
Median	30.0
Q1, Q3	25.0, 40.0
Min, Max	19, 63
Age group - n (%)	
<35	23 (62)
35 - 39	4 (11)
40 - 44	2 (5)
45 - 49	4 (11)
≥55	4 (11)
Geriatric age group - n (%)	
≥65	0 (0)
≥75	0 (0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects enrolled

Source: Table 8-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19.2.3 有効性の結果

GCT奏効率を表 19-4 に、uNTX/Crのベースラインからの変化率を図 19-2 に示す。

有効性の解析対象集団である 35 名のうち、治験実施計画書で定義された治療効果が認められた被験者の割合は 86% (95% CI: 69.7~95.2) であった。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 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%低下)。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。

表 19-4 GCT 奏効率

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 35)	
	n (%)	(95% CI)
Response ^a	30 (85.7)	(69.7, 95.2)

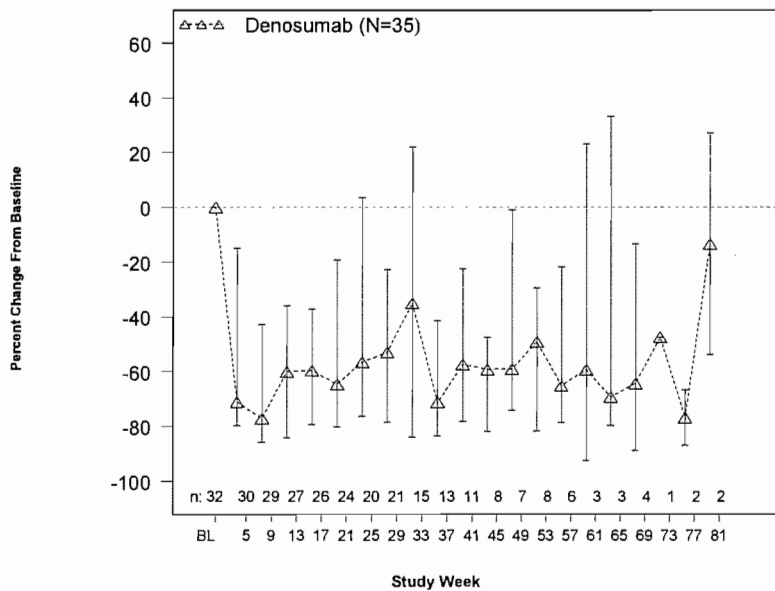
Page 1 of 1

N = Number of subjects who (1) are on study for ≥ 28 days after the first dose of denosumab; and (2) have at least one baseline tissue and at least one post-dose tissue between week 5 and week 25, or have at least one baseline radiograph and at least one post-dose radiograph between week 5 and week 25.

Confidence interval is calculated using exact method.

^a Response is defined per protocol

Source: Table 9-1



N = Number of subjects who (1) are on study for ≥ 28 days after the first dose of denosumab; and (2) have at least one baseline tissue and at least one post-dose tissue between week 5 and week 25, or have at least one baseline radiograph and at least one post-dose radiograph between week 5 and week 25.

図 19-2 uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (中央値 [Q1, Q3])

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を図 19-3 に、記述統計量の要約を表 19-5 に示す。

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 倍であり、負荷投与により全身曝露量が予想した目標値まで上昇した。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。

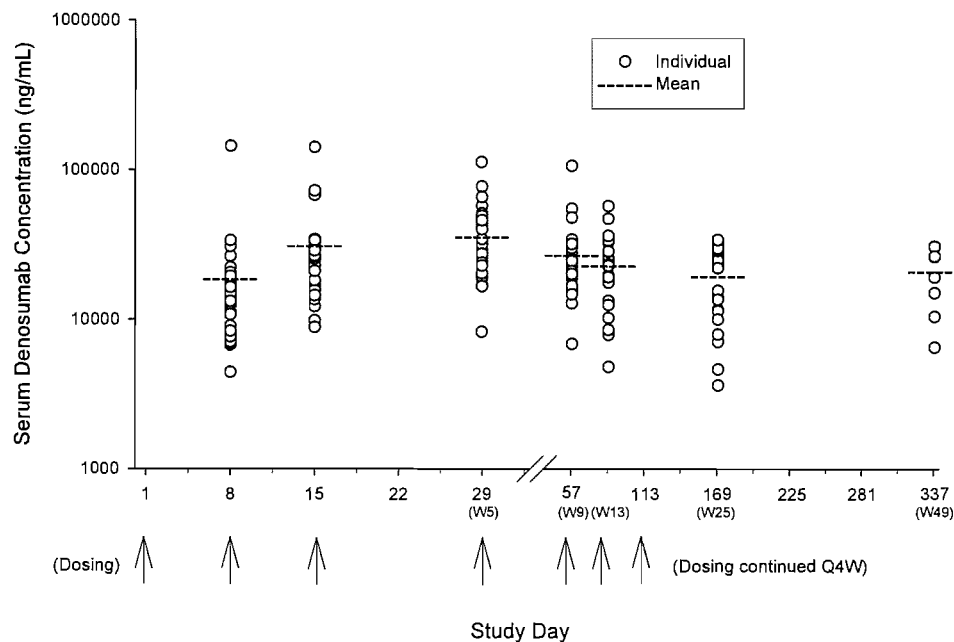


図 19-3 デノスマブの血清中トラフ濃度

表 19-5 デノスマブの血清中トラフ濃度の記述統計量の要約

Summary Statistic	Day 1	Day 8	Day 15	Day 29 (Week 5)	Day 57 (Week 9)	Day 85 (Week 13)	Day 169 (Week 25)	Day 337 (Week 49)
N	32	32	28	33	32	25	23	9
Mean	BQL	19000	31600	36400	27500	23300	19900	21400
SD	BQL	24100	27300	20600	17300	12400	9700	8900
Min	BQL	4430	8840	8260	6860	4840	3620	6520
Median	BQL	14400	25400	29600	23900	22800	22600	26300
Max	2.29	145000	142000	113000	106000	57500	34200	30900

Summary statistics are presented to 3 significant figures, except for SD which is presented to the same precision as its respective mean.
BQL = Below the lower limit of quantification (LLOQ = 0.8 ng/mL)

Source: Table 10-1

19.2.5 安全性の結果

37 名を安全性の解析対象集団とし、データカットオフ日までに得られたすべての安全性データをを用いて安全性の解析を実施した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

19.2.5.1 有害事象

19.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 19-6 に、有害事象の発現状況を表 19-7 に示す。

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。比較的良好に見られた有害事象（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。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象が 10 名（27%）に認められた。治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち、比較的良好に見られたもの（5%以上の被験者で認められたもの）は、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。治験責任医師により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なかった。比較的良好に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 と肺転移 metastasis to the lung）により試験の中止に至り、そのうち 1 名がその後に死亡した。この他に 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 increased blood human chorionic gonadotropin によりデノスマブ投与の中止に至った。グレード 1 の低カルシウム血症が 2 名（5%）に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性の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、顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw 又は新規原発性悪性腫瘍 new primary malignancies は報告されていない。感染症（「感染症及び寄生虫症」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。

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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 19-6 有害事象の要約

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	33 (89.2)
Serious	5 (13.5)
Fatal	1 (2.7)
Leading to study discontinuation	2 (5.4)
Leading to investigational product discontinuation	3 (8.1)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	5 (13.5)
Adverse events related to investigational product ^a	
All	10 (27.0)
Serious	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	1 (2.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (2.7)

Page 1 of 1

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

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

Source: Table 11-1

表 19-7 有害事象の発現状況 (2名以上の発現)

Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	33 (89.2)
Pain in extremity	7 (18.9)
Back pain	4 (10.8)
Headache	4 (10.8)
Arthralgia	3 (8.1)
Diarrhoea	3 (8.1)
Fatigue	3 (8.1)
Nasopharyngitis	3 (8.1)
Nausea	3 (8.1)
Anorexia	2 (5.4)
Asthenia	2 (5.4)
Bronchitis	2 (5.4)
Constipation	2 (5.4)
Cough	2 (5.4)
Dizziness	2 (5.4)
Dyspnoea	2 (5.4)
Hypocalcaemia	2 (5.4)
Hypophosphataemia	2 (5.4)
Influenza	2 (5.4)
Muscle spasms	2 (5.4)
Musculoskeletal pain	2 (5.4)
Upper respiratory tract infection	2 (5.4)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group

Coded using MedDRA version 11.0

Source: Table 11-3

19.2.5.2 血清カルシウム値

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、それ以外に関連する有害事象は認められなかった。その

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

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。

19.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

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。

19.3 結論

デノスマブを GCT 患者に投与した結果、良好な有効性／安全性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。本試験の結果、GCT 患者を対象に、さらにデノスマブの投与を検討することは妥当であると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

20. 試験 20050147（その他の臨床試験 [国際共同第 III 相試験]）：中間報告

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

20.1 試験方法の概要

20.1.1 治験責任医師

██████████、他 318 名

20.1.2 治験実施医療機関

██、他 318 施設（北米、ラテンアメリカ、欧州、南アフリカ、インド、オーストラリア、及びニュージーランド）

20.1.3 試験期間

2006 年 2 月 ███ 日（最初の被験者の組み入れ日）～20██ 年 ███ 月 ███ 日（データカットオフ日）

20.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

20.1.5 目的

20.1.5.1 主目的

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。

20.1.5.2 副次目的

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。

20.1.5.3 探索的目的

- 骨折の発現率、PSA 値の変化、PRO の変化、骨代謝マーカーの変化、前立腺癌の進行（部位を問わない）、及び前立腺癌の無増悪生存期間におけるデノスマブの治療効果をプラセボと比較する。
- デノスマブの血清中トラフ濃度を測定する。

20.1.6 試験方法

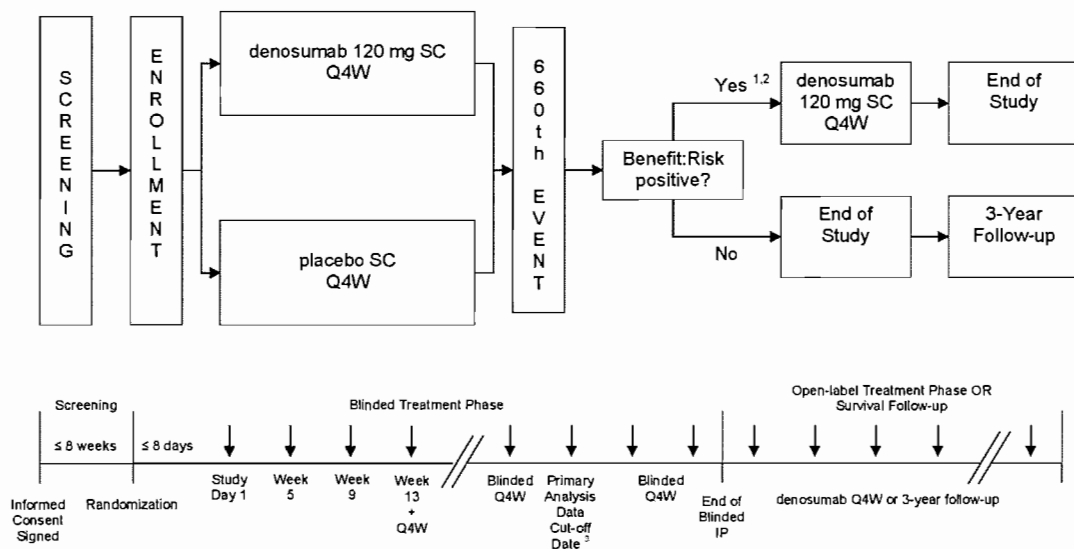
本試験は、ホルモン不応性（アンドロゲン非依存性）の前立腺癌患者を対象とした、国際共同、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者をデノスマブ 120 mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

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。約 660 名の被験者に骨転移の発現又は死亡が認められ、有効性及び安全性の主要解析が終了するまで、治験薬を Q4W で投与する。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。非盲検期の前に試験を終了した被験者又は非盲検期中に投与を終了した被験者については、盲検下での治験薬の最終投与後 3 年間、6 ヶ月ごとの来院又は電話連絡により追跡生存調査のデータを収集する。試験期間中、すべての被験者にカルシウム (500 mg/日以上) 及びビタミン D (400 IU/日以上) を毎日服用することを強く推奨した。盲検期では、データモニタリング委員会は、定期的に安全性及び有効性のデータを評価する。

試験デザインを図 20-1 に示す。



- ¹ End of Blinded Investigational Product: If positive benefit:risk confirmed, all subject will be offered open-label denosumab until subjects have developed a bone metastasis, access to commercially available product in this setting, or for up to 3 years, which ever comes first. If positive benefit:risk not confirmed, all subjects will be followed for survival for 3 years
- ² For subjects ending study participation before the open-label treatment phase or ending treatment during the open-label treatment phase, follow up survival data will be collected by clinic visit or telephone contact every 6 months for up to 3 years after the last dose of blinded investigational product
- ³ Primary Analysis Data Cut-off Date: data cut-off date for the primary efficacy analysis in anticipation of 660 subjects having developed bone metastasis or died

図 20-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

20.1.7 被験者数

計画時: 1400 名 (各群 700 名)

組み入れ時: 1435 名

20.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢 18 歳以上の男性
- ホルモン不応性 (アンドロゲン非依存性) の前立腺癌が組織学的検査で診断されていること
- 化学的去勢又は外科的去勢を受けていること
- 血清総テストステロン濃度が 50 mg/dL (1.72 nmol/L) 未満であること
- 骨転移発現のリスクが高いこと (無作為割付前 3 ヶ月以内の PSA 値が 8.0 ng/mL 以上又は PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下)
- ECOG の performance status が 0 又は 1 であること
- 臓器機能が十分であること
- 骨又は他の臓器への転移がないこと (リンパ節は除く)
- ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与歴がないこと

20.1.9 治験薬、用量及び投与方法

20.1.9.1 被験薬

被験者にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与した。デノスマブは、盲検化されたガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の液体として提供した。本製剤は、pH 〇の 〇mM 〇、〇/〇を含む処方緩衝液を用いて 〇mg/mL のデノスマブに調整した。

20.1.9.2 対照薬

被験者にプラセボを Q4W で皮下投与した。プラセボはデノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

20.1.10 投与期間

約 660 名の被験者に骨転移の発現又は死亡が認められ、有効性及び安全性の主要解析が終了するまで、デノスマブ又はプラセボを投与する。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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

20.1.11 評価項目

20.1.11.1 有効性

20.1.11.1.1 主要評価項目

- ・ 無骨転移生存期間（初回骨転移〔症候性又は無症候性〕発現又は死亡〔死因を問わない〕までの期間）

20.1.11.1.2 副次評価項目

- ・ 初回骨転移（症候性又は無症候性）発現までの期間（死亡は除く）
- ・ 全生存期間

20.1.11.2 安全性

- ・ 治療期間中の有害事象の発現率
- ・ 臨床検査値の変化
- ・ 抗デノスマブ中和抗体の発現率

20.1.12 統計手法

本中間報告では、すべての重篤な有害事象を器官別大分類及び基本語別に表に示した。本報告では、正式な統計学的検定は実施しなかった。

20.2 結果の要約

本試験では、データの盲検性は維持されている（20●●年●●月●●日現在）。本中間報告にはデータカットオフ日（20●●年●●月●●日）までに報告されたすべての重篤な有害事象が含まれる。

20.2.1 被験者の内訳

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

20.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 20-1 に示す。

無作為割付された被験者は、すべて男性であり、主な人種は白人（84.5%）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 20-1 人口統計学的データ

All (N = 1435)	
Sex - n (%)	
Male	1435 (100.0)
Ethnic group/race - n (%)	
White or Caucasian	1213 (84.5)
Black or African American	76 (5.38)
Hispanic or Latino	69 (4.8)
Asian	35 (2.4)
Japanese	2 (0.1)
American Indian or Alaska Native	2 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)
Other	35 (2.4)
Age (years)	
n	1435
Mean	73.2
SD	8.6
Median	74.0
Q1, Q3	67.0, 80.0
Min, Max	44, 97
Geriatric age group - n (%)	
≥65 years	1201 (83.7)
≥75 years	656 (45.7)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

Output is from the data on [REDACTED] 20[REDACTED]

Source: Table 1

20.2.3 安全性の結果

20.2.3.1 有害事象

20.2.3.1.1 重篤な有害事象

カットオフ日時点で臨床データベースに登録されている累積データに基づく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 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 の事象を確定するため、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。

20.2.3.1.2 死に至った有害事象

データカットオフ日までに 147 名 (10%) が死亡した。器官別大分類別で、比較的良好に見

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

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。

20.3 結論

カットオフ日(20●●年●●月●●日)までに報告された重篤な有害事象及びデータが盲検化されていることから、デノスマブの安全性に関する結論を出すことはできない。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21. 試験 20050103 DBE（その他の臨床試験）：全盲検投与期

骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象としたデノスマブのゾレドロン酸（Zometa[®]）対照無作為化二重盲検多施設共同比較試験

21.1 試験方法の概要

本治験は、第 13 項の試験 20050103 の主要盲検投与期からの延長投与であるため、試験方法の概要は第 13.1 項を参照のこと。

21.1.1 試験期間

2006 年 5 月●日（最初の被験者の組み入れ日）～20●年●月●日（延長盲検投与期のデータカットオフ日）

（主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び延長盲検投与期のデータカットオフ日までの追跡生存調査のデータを含む）

非盲検投与期（非盲検投与期に移行せず、非盲検投与期のデノスマブの投与を受けなかった被験者の追跡生存調査を含む）は、継続中。

21.1.2 投与期間

有効性及び安全性の解析が完了するまでデノスマブ又はゾレドロン酸を盲検下で投与した。全盲検投与期（主要盲検投与期及び延長盲検投与期）での投与期間の中央値（Q1、Q3）は、デノスマブ群で 11.99（5.55、19.45）ヵ月（平均 [SD]：13.39 [9.26] ヵ月）、ゾレドロン酸群で 10.18（4.86、17.81）ヵ月（平均 [SD]：12.23 [8.97] ヵ月）であった。これは主要盲検投与期での投与期間（中央値 [Q1、Q3]：デノスマブ群 11.86 [5.55、18.17] ヵ月（平均 [SD]：12.63 [8.38] ヵ月）、ゾレドロン酸群 10.15 [4.86、16.56] ヵ月 [平均 {SD}：11.59 {8.13} ヵ月]）を含む値である（第 13.2.5.1 項、表 13-5）。

21.1.3 統計手法

全盲検投与期で収集したデータの解析手法を要約する。主要盲検投与期に実施した解析（第 13.1.12 項）は、追加解析も含めてすべて延長盲検投与期の終了時に再度実施した。この解析は全盲検投与期のデータを対象とした。全盲検投与期終了時の有効性の解析結果は、主要解析の結果を補足するためのものであるため、多重性の調整は行わなかった。

21.2 結果の要約

全盲検投与期（主要盲検投与期、延長盲検投与期、及び延長盲検投与期のデータカットオフ日までの追跡生存調査のデータを含む）の結果を以下に記載する。

21.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 21-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

無作為割付した被験者のうち、1888名に治験薬が少なくとも1回投与された（デノスマブ群 943名、ゾレドロン酸群 945名）。全盲検投与期のデータカットオフ日までに、デノスマブ群の81.4%及びゾレドロン酸群の84.5%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の81.6%及びゾレドロン酸群の84.4%が試験を中止した。

表 21-1 被験者の内訳

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	951	950	1901
Received IP	946 (99.5)	942 (99.2)	1888 (99.3)
Received IP through blinded treatment cutoff date	142 (14.9)	169 (17.8)	311 (16.4)
Discontinued IP prior to blinded treatment cutoff date	804 (84.5)	773 (81.4)	1577 (83.0)
Death	259 (27.2)	264 (27.8)	523 (27.5)
Disease progression	143 (15.0)	147 (15.5)	290 (15.3)
Consent withdrawn ^a	137 (14.4)	116 (12.2)	253 (13.3)
Adverse event	73 (7.7)	102 (10.7)	175 (9.2)
Subject request ^b	108 (11.4)	78 (8.2)	186 (9.8)
Other	28 (2.9)	23 (2.4)	51 (2.7)
Requirement for alternative therapy	13 (1.4)	15 (1.6)	28 (1.5)
Lost to follow-up	13 (1.4)	10 (1.1)	23 (1.2)
Noncompliance	13 (1.4)	7 (0.7)	20 (1.1)
Protocol deviation	4 (0.4)	4 (0.4)	8 (0.4)
Administrative decision	8 (0.8)	3 (0.3)	11 (0.6)
Protocol-specified criteria ^c	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.3)
Ineligibility determined	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
Never received IP	5 (0.5)	8 (0.8)	13 (0.7)

Page 1 of 1

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

^a Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long-term follow-up.

^b Subject does not wish to receive any further investigational product, but will continue with Q4W assessments.

^c Subject used commercially obtained IV or oral bisphosphonate.

Source: Table 14-1.3

21.2.2 有効性の結果

全盲検投与期の主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目の主な結果を表 21-2 に示す。また、本試験の主要盲検投与期の結果も参考として表 21-2 に示す。主要解析での有効性の結果の詳細は、第 13.2.3 項に記載した。

全盲検投与期の有効性の評価項目は、FAS を用いて評価した。FAS は 1901 名（デノスマブ群 950 名、ゾレドロン酸群 951 名）であった。PPS の 1876 名（デノスマブ群 936 名、ゾレドロン酸群 940 名）を用いて感度分析を実施した。全盲検投与期での有効性の解析結果は、すべての評価項目で本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

表 21-2 有効性評価項目の要約（主要盲検投与期及び全盲検投与期）

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Rate Ratio ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	Pt Est	(95% CI)	p-value (adjusted)
Time to first on-study SRE (noninferiority)	0.82	(0.71, 0.95)	0.0002	0.83	(0.72, 0.96)	0.0003
Time to first on-study SRE (superiority)	0.82	(0.71, 0.95)	0.0085	0.83	(0.72, 0.96)	0.0139
Time to first and subsequent on-study SRE	0.82	(0.71, 0.94)	0.0044	0.83	(0.72, 0.95)	0.0073
Time to first on-study SRE or HCM	0.83	(0.72, 0.96)	0.0134	0.84	(0.73, 0.97)	0.0184
Time to radiation in bone	0.78	(0.66, 0.94)	0.0071	0.80	(0.67, 0.95)	0.0099
Overall survival	1.03	(0.91, 1.17)	0.6511	1.03	(0.91, 1.17)	0.5911
Time to disease progression in bone	0.92	(0.80, 1.06)	0.2629	0.92	(0.80, 1.06)	0.2588
Time to overall disease progression	1.06	(0.95, 1.18)	0.3000	1.06	(0.95, 1.19)	0.2646
Time to overall disease progression or death (any cause)	1.05	(0.95, 1.16)	0.3542	1.06	(0.95, 1.17)	0.2951
Time to first symptomatic SRE	0.78	(0.66, 0.93)	0.0051	0.79	(0.67, 0.93)	0.0060

HCM = hypercalcemia of malignancy; SRE = skeletal-related event

^a Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab

^b Primary analysis through [REDACTED]

^c Entire blinded treatment analysis through [REDACTED]

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.17, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, and Table 4-4.8 of the Study 20050103 Primary Analysis CSR
Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.0.1, Table 14-4.5, Table 14-4.6, Table 14-4.15, Table 14-4.17, Table 14-4.16.1, Table 14-4.16.2, and Table 14-4.8

2.7.6 個々の試験のまとめ

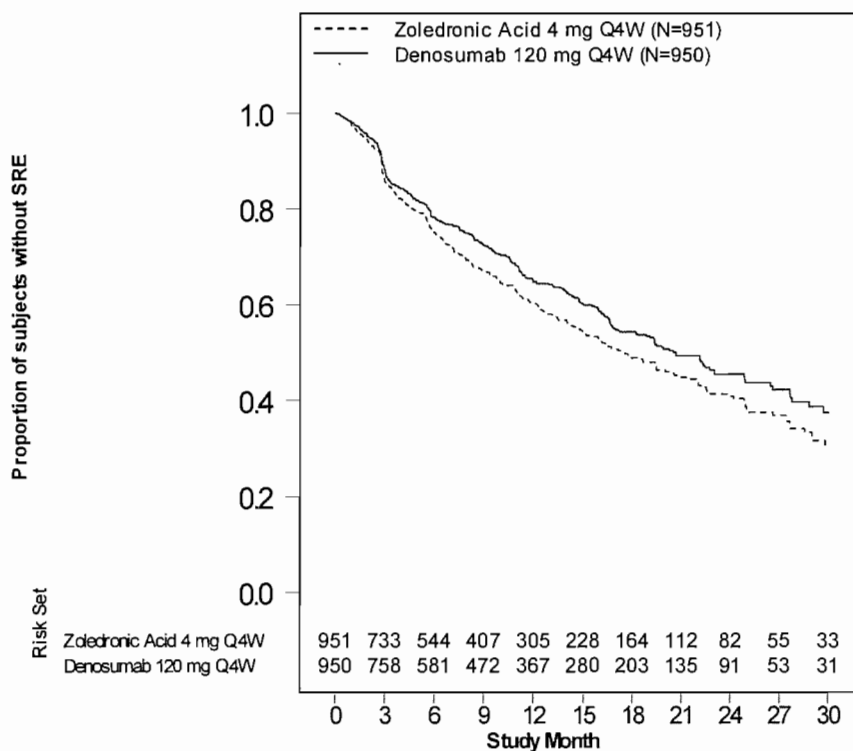
デノスマブ

21.2.2.1 主要及び副次評価項目

21.2.2.1.1 主要評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (非劣性)

初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線を 図 21-1 に示す。

全盲検投与期では、デノスマブ群の 356 名 (37.5%) 及びゾレドロン酸群の 394 名 (41.4%) に初回 SRE 発現が認められた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 17%低下した(ハザード比[95% CI]: 0.83 [0.72, 0.96]、非劣性 $p = 0.0003$)。この結果は、PPS (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.72, 0.96]、非劣性 $p = 0.0004$) 及び実際の無作為割付因子を用いた FAS 解析(ハザード比[95% CI]: 0.84 [0.73, 0.97]、非劣性 $p = 0.0005$)の結果と一致しており、主要解析結果を裏付けるものであった。初回 SRE 発現までの期間の中央値は、デノスマブ群で 629 日及びゾレドロン酸で 532 日であった。初回 SRE 発現までの期間について均質性の検定を実施した結果、SRE の 4 事象 (病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置、及び脊髄圧迫) について一貫性のない結果は認められなかった ($p = 0.6003$)。



N = Number of subjects randomized

図 21-1 初回 SRE 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis set)

21.2.2.1.2 副次評価項目: 初回 SRE 発現までの期間 (優越性)

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE の発現リスクが有意に 17%低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.83 [0.72, 0.96]、優越性 $p = 0.0139$)。

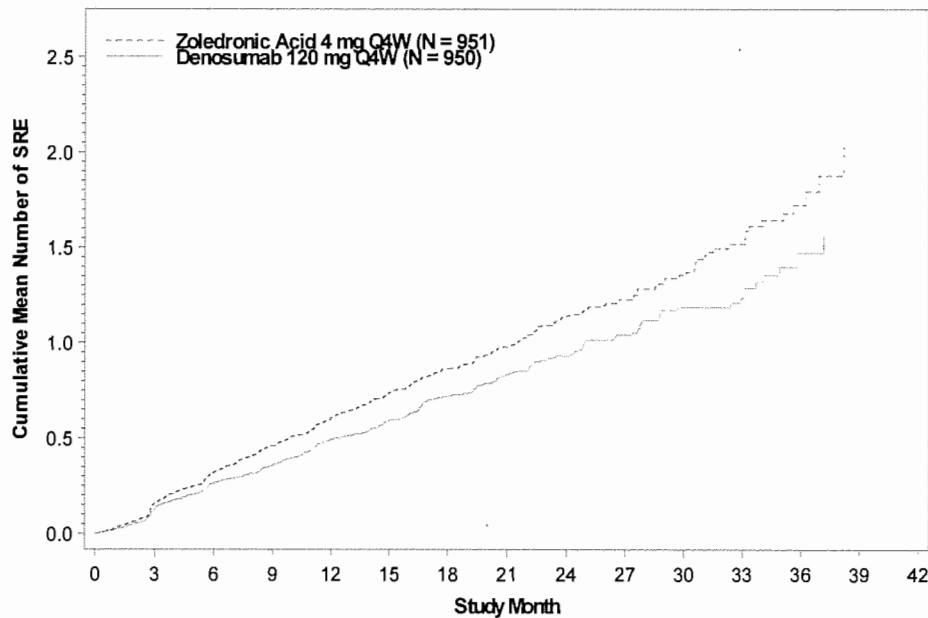
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21.2.2.1.3 副次評価項目: 初回及び初回以降の SRE 発現までの期間(多重イベント解析を用いた優越性)

SREの累積平均事象数を図 21-2 に示す。

全盲検投与期における初回及び初回以降の SRE 発現件数は、デノスマブ群で 525 件及びゾレドロン酸群で 610 件であった。被験者あたりの平均事象数は、デノスマブ群で 0.55 及びゾレドロン酸群で 0.64 であった。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回及び初回以降の SRE の発現リスクが有意に 17%低下した(直前の SRE 発現から 21 日経過する前に発現した事象を除く、rate ratio [95% CI] : 0.83 [0.72, 0.95]、 $p = 0.0073$ [未調整]、 $p = 0.0139$ [調整済])。すべての事象を解析に含めた場合も、同様の結果が認められたことから(21 日間に発現した事象を除かなかった場合、rate ratio [95% CI] : 0.84 [0.72, 0.96]、 $p = 0.0140$)、主要解析結果を裏付けるものと考えられる。



N = Number of subjects randomized
Only events occurring ≥ 21 days after the previous event are counted.

図 21-2 SRE の累積平均事象数 (Full Analysis Set)

21.2.2.2 探索的評価項目

デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して SRE 又は HCM 発現のリスクが 16%低下した(ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.73, 0.97]、 $p = 0.0184$)。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して初回 SRE を発現した被験者の割合が低下し(デノスマブ群 356 名 [37.5%]、ゾレドロン酸群 394 名 [41.4%])、SRE の合計件数が減少した(デノスマブ群 525 件、ゾレドロン酸群 610 件)。年間 SMR の平均値は、ゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で低かった(SMR [標準偏差]: デノスマブ群 0.79 [3.08]、ゾレドロン酸群 0.84 [1.93]、 $p = 0.0583$)。症候性 SRE には、すべての骨に対する外科的処置及びすべての骨への放射線治療の他に、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

治験責任医師又は分担医師により症候性と判定された病的骨折及び脊髄圧迫を含めた。デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して症候性 SRE 発現の相対リスクが 21%低下し (ハザード比 [95% CI] : 0.79 [0.67, 0.93]、 $p = 0.0060$)、粗発現率はデノスマブ群で 26.6%、ゾレドロン酸群で 31.3%であった。また、デノスマブ群では、ゾレドロン酸群と比較して骨への放射線治療のリスクも 20%低下した。全生存期間、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を除く)、全病勢の進行までの期間 (あらゆる原因による死亡を含む)、及び骨における病勢の進行までの期間は、いずれもデノスマブ群とゾレドロン酸群とで同程度であった。

21.2.3 PRO 及び医療効用の結果

鎮痛薬の使用及びPROの評価は第 73 週までに行った。その時点までに、被験者の 50%以上が死亡、病勢の進行、又は同意撤回のために試験を中止した。全盲検投与期のBPI-SFの最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果を表 21-3 に示す。本試験の主要盲検投与期の結果も参考として表 21-3 に示す。主要解析でのすべてのPRO評価項目の結果の詳細は、第 13.2.3.4 項に記載した。全盲検投与期の解析でのPROの結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。

表 21-3 BPI-SF の最もひどい痛みのスコアに関する主な評価項目の結果

Endpoint	Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Primary Analysis Results) ^b			Denosumab vs Zoledronic Acid Hazard Ratio or Difference ^a (Blinded Treatment Analysis Results) ^c		
	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)	Pt Est	(95% CI)	p-value (unadjusted)
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score > 4 points) (all subjects)	0.93	(0.84, 1.03)	0.1677	0.92	(0.83, 1.02)	0.1284
Time to moderate or severe worst pain (worst pain score > 4 points) (subjects with mild or no pain at baseline)	0.89	(0.77, 1.04)	0.1416	0.89	(0.77, 1.03)	0.1189
Time to worsening pain (≥ 2-point increase from baseline in worst pain score)	0.97	(0.86, 1.09)	0.6437	0.98	(0.87, 1.10)	0.6837
Time to pain improvement (≥ 2-point decrease from baseline in worst pain score) ^d	0.93	(0.81, 1.07)	0.3390	0.93	(0.81, 1.07)	0.3344
Point estimate for change over time (AUC) in BPI-SF "worst" pain score	-0.13	(-0.38, 0.11)	0.2940	-0.14	(-0.38, 0.11)	0.2734

^a Hazard ratio < 1 or difference < 0 favors denosumab unless otherwise indicated

^b Primary analysis through 2012

^c Entire blinded treatment analysis through 2012

^d Hazard ratio > 1 favors denosumab

Primary Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 14-4.24.4, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.2 of the Study 20050103 Primary Analysis CSR

Blinded Treatment Analysis Results Source: Table 14-4.24.3, Table 14-4.24.4, Table 14-4.24.2, Table 14-4.24.1, and Table 14-4.22.2

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21.2.4 安全性の結果

全盲検投与期の安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1888 名（デノスマブ群 943 名、ゾレドロン酸群 945 名）を用いて評価した。全盲検投与期におけるデノスマブの安全性プロファイルは、主要盲検投与期と同様であった。

21.2.4.1 曝露状況

治験薬の曝露状況は、デノスマブ群とゾレドロン酸群との間で同程度であった。試験期間の平均月数 (SD) は、デノスマブ群で 13.96 ヶ月 (9.38)、ゾレドロン酸群で 13.23 ヶ月 (9.27) であった。平均投与回数 (SD) は、デノスマブの皮下投与が 14.3 回 (10.0) (ゾレドロン酸プラセボの静脈内投与が 13.8 回 [9.8])、ゾレドロン酸の静脈内投与が 12.6 回 (9.3) (デノスマブプラセボの皮下投与が 13.4 回 [9.7]) であった。

21.2.4.2 有害事象

21.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 21-4 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 923 名 (97.9%) 及びゾレドロン酸群 920 名 (97.4%) に認められた。

表 21-4 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	920 (97.4)	923 (97.9)
Serious	597 (63.2)	622 (66.0)
Fatal	298 (31.5)	305 (32.3)
Leading to study discontinuation	83 (8.8)	98 (10.4)
Leading to investigational product discontinuation	141 (14.9)	157 (16.6)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	694 (73.4)	735 (77.9)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	305 (32.3)	311 (33.0)
Serious	42 (4.4)	63 (6.7)
Fatal	3 (0.3)	5 (0.5)
Leading to study discontinuation	16 (1.7)	20 (2.1)
Leading to investigational product discontinuation	27 (2.9)	45 (4.8)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	62 (6.6)	94 (10.0)

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

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

Source: Table 14-6.1.1

21.2.4.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象を表 21-5 に示す。

すべての有害事象（基本語）について Fisher exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

23 事象（十二指腸炎 duodenitis、乾燥症 xerosis、薬物過敏症 drug hypersensitivity、坐骨骨折 fractured ischium、腸骨骨折 ilium fracture、高カルシウム血症 hypercalcemia、口腔ヘルペス oral herpes、血中アルカリホスファターゼ blood alkaline phosphatase、歯膿瘍 tooth abscess、脳血管発作 cerebrovascular accident、霧視 vision blurred、副鼻腔炎 sinusitis、骨壊死 osteonecrosis、口内炎 stomatitis、低リン酸血症 hypophosphatemia、インフルエンザ influenza、胸水 pleural effusion、前立腺特異性抗原増加 increased PSA、多汗症 hyperhidrosis、胸椎骨折 thoracic vertebral fracture、筋痙縮 muscle spasms、呼吸困難 dyspnea、及び低カルシウム血症 hypocalcemia）がゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高く、7 事象（発熱 pyrexia、インフルエンザ様疾患 influenza-like illness、筋肉痛 myalgia、悪寒 chills、認知障害 cognitive disorder、血中ブドウ糖増加 increased blood glucose、及び胆石症 cholelithiasis）がデノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。

表 21-5 いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象（Safety Analysis Set）

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 945) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 943) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	920 (97.4)	923 (97.9)
Anaemia	350 (37.0)	358 (38.0)
Back pain	292 (30.9)	309 (32.8)
Nausea	252 (26.7)	276 (29.3)
Decreased appetite	280 (29.6)	274 (29.1)
Fatigue	228 (24.1)	262 (27.8)
Asthenia	246 (26.0)	250 (26.5)
Constipation	262 (27.7)	244 (25.9)
Bone pain	247 (26.1)	239 (25.3)
Oedema peripheral	179 (18.9)	204 (21.6)
Arthralgia	213 (22.5)	202 (21.4)
Pain in extremity	201 (21.3)	200 (21.2)
Diarrhoea	155 (16.4)	182 (19.3)
Vomiting	157 (16.6)	171 (18.1)
Weight decreased	138 (14.6)	154 (16.3)
Dyspnoea	120 (12.7)	153 (16.2)
Hypocalcaemia	51 (5.4)	120 (12.7)
Musculoskeletal pain	142 (15.0)	117 (12.4)
Urinary tract infection	129 (13.7)	113 (12.0)
Pyrexia	139 (14.7)	105 (11.1)
Pain	99 (10.5)	96 (10.2)
Cough	84 (8.9)	95 (10.1)
Haematuria	100 (10.6)	93 (9.9)
Insomnia	97 (10.3)	93 (9.9)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

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

Source: Table 14-6.1.3

21.2.4.2.3 死亡

試験期間中、死に至った有害事象は、デノスマブ群の 305 名（32.3%）及びゾレドロン酸

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

群の 298 名 (31.5%) に認められた。死に至った有害事象は概ね病勢の進行と関連していた。上記の探索的有効性の項で述べたように、全生存期間及びがんの転帰は、投与群間で同程度であった。

21.2.4.2.4 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 157 名 (16.6%) 及びゾレドロン酸群の 141 名 (14.9%) に認められた。試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 98 名 (10.4%) 及びゾレドロン酸群の 83 名 (8.8%) に認められた。

21.2.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 622 名 (66.0%) 及びゾレドロン酸群の 597 名 (63.2%) に認められた。いずれかの群で比較的良好に見られた重篤な有害事象 (デノスマブ群、ゾレドロン酸群の順) は、貧血 anemia (12.4%、9.1%)、肺炎 pneumonia (4.3%、3.0%)、無力症 asthenia (4.2%、3.3%)、呼吸困難 dyspnea (4.2%、3.1%)、脱水 dehydration (3.9%、2.1%)、前立腺癌 prostate cancer (3.7%、5.9%)、尿閉 urinary retention (3.4%、4.0%)、尿路感染 urinary tract infection (3.4%、3.3%)、全身健康状態低下 general physical health deterioration (3.4%、3.1%)、背部痛 back pain (3.2%、3.9%)、骨痛 bone pain (2.9%、3.7%)、腎不全 renal failure (2.9%、3.3%)、血尿 hematuria (2.5%、4.0%)、及び脊髄圧迫 spinal cord compression (2.5%、3.5%) であった。すべての重篤な有害事象 (基本語) について Fischer exact 検定を用いて投与群間の比較を行った。8 事象 (活動状態低下 decreased performance status、好中球減少症 neutropenia、肝転移 metastases to liver、骨壊死 osteonecrosis、脳血管発作 cerebrovascular accident、脱水 dehydration、低カルシウム血症 hypocalcemia、及び貧血 anemia) がゾレドロン酸群と比較してデノスマブ群で高く、1 事象 (前立腺癌 prostate cancer) がデノスマブ群と比較してゾレドロン酸群で高かった。

21.2.4.2.6 その他の重要な有害事象

21.2.4.2.6.1 低カルシウム血症

有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 13.3%、ゾレドロン酸群で 5.8% であった。低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 66% 及びゾレドロン酸群の 56% が、治験薬の初回投与後 6 ヶ月以内に発現した。これは、デノスマブ又はゾレドロン酸投与により初期に認められる血清カルシウム値の低下によるものである。低カルシウム血症が認められた被験者の多く (デノスマブ群 66% [82/125]、ゾレドロン酸群 71% [39/55]) では発現が 1 回のみであった。有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者のうち、デノスマブ群の 44 名 (4.7%) 及びゾレドロン酸群の 15 名 (1.6%) にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な有害事象として低カルシウム血症が認められた被験者の割合は、デノスマブ群で 2.7% 及びゾレドロン酸群で 0.7% であり、試験の中止に至ったものは、デノスマブ群で 0.4%、ゾレドロン酸群で 0% であった。低カルシウム血症に

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

よって、死に至った被験者は認められなかった。

21.2.4.2.6.2 感染症

感染症は、デノスマブ群の 44.1%及びゾレドロン酸群の 41.0%に認められ、感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 14.8%及びゾレドロン酸群の 12.7%に認められた。肺炎 pneumonia の重篤な有害事象が、デノスマブ群の 4.3%及びゾレドロン酸群の 3.0%に認められた。これらの事象のほとんどは、高齢、心疾患、糖尿病、併用薬（コルチコステロイド、抗がん剤、オピオイドなど）の使用などのリスク因子を持った被験者に認められた。皮膚感染症は、デノスマブ群の 3.3%及びゾレドロン酸群の 3.0%に認められ、皮膚感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1.0%及びゾレドロン酸群の 1.1%に認められた。

21.2.4.2.6.3 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群で 2.4%及びゾレドロン酸群で 1.4%であった ($p = 0.0954$)。そのうち、デノスマブ群の 78% (18/23) 及びゾレドロン酸群の 85% (11/13) に、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、その多く（デノスマブ群 16 名、ゾレドロン酸群 8 名）は抜歯であった。デノスマブ群の 1 名 (4.3%) では、血管新生阻害薬の投与歴があり（ゾレドロン酸群は 0 名）、デノスマブ群の 15 名 (65%) 及びゾレドロン酸群の 9 名 (69%) では化学療法の施行歴があった。デノスマブ群の 1 名 (4.3%) は、ビスフォスフォネートの経口投与歴があった（ゾレドロン酸群は 0 名）。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 65% (15/23) 及びゾレドロン酸群の 62% (8/13) は、ONJ により治験薬投与を中止した。デノスマブ群の 3 名及びゾレドロン酸群の 3 名は、ONJ 発現後も治験薬投与を継続した。デノスマブ群の残りの 5 名及びゾレドロン酸群の残りの 2 名は、ONJ 以外の理由で治験薬投与を中止した。独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 52%及びゾレドロン酸群の 31%に局所の歯肉感染又は口腔感染が認められ、デノスマブ群の 57%及びゾレドロン酸群の 38%に ONJ に対する外科治療が行われた。外科的治療は、実際には限定的であり（腐骨除去、徹底的な搔爬、軽い搔爬、及び抜歯）（デノスマブ群 13 名中 11 名、ゾレドロン酸群 5 名中 4 名）、いずれの投与群でも骨切除が必要な被験者は少なく（デノスマブ群 2 名、ゾレドロン酸群 1 名）、ONJ の重症度は投与群間で類似していると考えられた。2017 年 10 月 10 日時点で、独立判定委員会により ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ群の 5 名及びゾレドロン酸群の 2 名では、治験責任医師により回復したと判定された。

21.2.4.2.6.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の発現率は、デノスマブ群で 1.9%、ゾレドロン酸群で 1.1%であった。2 名以上に認められた同一の悪性腫瘍はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21.2.4.2.6.5 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 17.0%及び 10.3%、ゾレドロン酸群の 17.7%及び 11.1%に認められた。器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 19.9%及び 3.6%、ゾレドロン酸群の 19.9%及び 3.5%に認められた。

21.2.4.2.6.6 過敏症と関連する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は、デノスマブ群の 45 名 (4.8%) 及びゾレドロン酸群の 38 名 (4.0%) に認められた。全体的に、これらの有害事象の発現と治験薬投与の開始との時間的関連性はなかった。過敏症と関連する可能性のある有害事象のうち、治験薬投与の中止に至ったものは、各群 1 名に認められ、試験の中止に至ったものは、各群の 1 名に認められた。被験者の多くは発現が 1 回のみであったことから (デノスマブ群 80%、ゾレドロン酸群 84%)、これらの事象は治験薬を継続投与しても再発しなかったと考えられる。事象名 (基本語) が薬物過敏症である有害事象は、デノスマブ群の 1 名を除き、薬物過敏症反応との関連が報告されている他の薬物 (タキソールなど) との因果関係が認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、デノスマブ群の 4 名及びゾレドロン酸群の 2 名に認められた。

21.2.4.2.6.7 湿疹

湿疹の有害事象の発現は、投与群間で類似していた (デノスマブ群 1.2%、ゾレドロン酸群 1.1%)。

21.2.4.2.6.8 腎毒性と関連する可能性のある有害事象

腎毒性と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 15.6%及びゾレドロン酸群の 16.2%に認められた。

21.2.4.2.6.9 急性期反応と関連する可能性のある有害事象

治験薬投与開始後 3 日以内に発現した急性期反応と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 8.4%及びゾレドロン酸群の 17.8%に認められた。

21.2.4.2.6.10 白内障

白内障は、デノスマブ群の 0.5%及びゾレドロン酸群の 0.6%に認められた。

21.2.4.2.7 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

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が予想どおり認められた。アルブミン補正血清カルシウム値の中央値は、試験期間を通して正常範囲内であった。グレード 3 のアルブミン補正血清カルシウム値の低下がデノスマブ群の 40 名 (4.2%) 及びゾレ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ドロン酸群の 12 名 (1.3%) に認められ、グレード 4 の低下がデノスマブ群の 10 名 (1.1%) 及びゾレドロン酸群の 1 名 (0.1%) に認められた。血清クレアチニン値がグレード 1 から 4 に上昇した被験者の割合は、デノスマブ群で 20.7%及びゾレドロン酸群で 22.3%であった。その他の臨床検査値、バイタルサイン、又は ECOG performance status スコアについて、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

21.2.4.2.8 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 821 名のうち、ベースライン後の検体で結合抗体陽性が 2 名認められた (それぞれ第 25 週及び第 49 週) が、いずれも中和抗体陽性ではなかった。

21.3 結論

本試験では、無作為割付された合計 1901 名の被験者から得られたデータが示された。進行前立腺癌患者を対象とした全盲検投与期の解析の結果は、本試験の主要盲検投与期の解析結果と一致していた。ホルモン不応性 (去勢抵抗性) の骨転移を有する前立腺癌患者を対象に、デノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与したとき、SRE 発現リスクの抑制に関して、ゾレドロン酸に対する優越性が示され、良好なベネフィット/リスクプロファイルを示した。