

目次

1.	背景及び概観	5
1.1	臨床開発計画の概要	5
1.2	骨粗鬆症臨床試験の概要	7
1.2.1	主な試験のデザイン	7
1.2.1.1	国内における骨折評価試験	7
1.2.1.2	外国における骨折評価試験（参考試験）	7
1.2.2	有効性評価項目	11
1.2.2.1	骨折	11
1.2.2.2	骨密度	12
1.2.2.3	骨代謝マーカー	13
1.2.2.4	骨質	13
1.2.3	有効性の統計手法	15
2.	個々の試験結果の要約	17
2.1	国内試験	21
2.1.1	試験 AMG162-A-J301（二重盲検期）	21
2.1.2	試験 AMG162-A-J301（長期）	23
2.1.3	試験 20050172	25
2.2	外国参考試験	26
2.2.1	試験 20030216	26
2.2.2	試験 20060289（24 ヲ月）	28
2.2.3	試験 20040132	30
2.2.4	試験 20050141	31
2.2.5	試験 20050234	33
2.2.6	試験 20050179	34
2.2.7	試験 20080747	36
2.2.8	試験 20010223	36
2.2.9	試験 20050233（48 ヲ月）	38
2.2.10	試験 20080098（12 ヲ月）	39
2.2.11	試験 20040135	41
2.2.12	試験 20040138	42
3.	全試験を通しての結果の比較と解析	44
3.1	試験対象集団	44
3.1.1	有効性の解析対象集団	44
3.1.1.1	国内試験	44
3.1.1.2	外国参考試験	45

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.1.2	被験者の内訳.....	45
3.1.2.1	国内試験.....	45
3.1.2.2	外国参考試験.....	46
3.1.3	人口統計学的特性及びベースライン特性.....	48
3.1.3.1	国内試験.....	48
3.1.3.2	外国参考試験.....	54
3.2	全有効性試験の結果の比較検討.....	60
3.2.1	椎体骨折.....	64
3.2.1.1	椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）.....	64
3.2.1.2	新規椎体骨折.....	68
3.2.1.3	2椎体以上の椎体骨折.....	71
3.2.2	非椎体骨折.....	72
3.2.2.1	非椎体骨折.....	72
3.2.2.2	大腿骨近位部骨折.....	76
3.2.3	骨密度.....	77
3.2.3.1	腰椎骨密度.....	78
3.2.3.2	大腿骨近位部骨密度.....	81
3.2.3.3	大腿骨頸部骨密度.....	84
3.2.3.4	橈骨遠位端 1/3 骨密度.....	87
3.2.4	骨代謝マーカー.....	89
3.2.4.1	骨吸収マーカー: 血清 CTX1.....	90
3.2.4.2	骨形成マーカー: BSAP.....	93
3.2.5	骨質.....	95
3.2.5.1	海綿骨及び皮質骨構造.....	95
3.2.5.2	HSA 法による大腿骨近位部の評価.....	96
3.3	部分集団における結果の比較.....	97
3.3.1	骨折に対する部分集団解析.....	97
3.3.1.1	椎体骨折.....	97
3.3.2	骨密度に対する部分集団解析.....	98
3.3.2.1	腰椎骨密度.....	98
3.3.2.2	大腿骨近位部骨密度.....	99
4.	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	100
5.	効果の持続、耐薬性.....	102
5.1	長期投与による効果の持続.....	102
5.1.1	国内試験.....	102
5.1.1.1	椎体骨折.....	102
5.1.1.2	非椎体骨折.....	105

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

5.1.1.3	骨密度	106
5.1.1.4	骨代謝マーカー	110
5.1.2	外国参考試験.....	112
5.2	投与中止後の骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に及ぼす影響	116
6.	参考文献	121
7.	付録	123

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

略語一覧

略号又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
AIT	aromatase inhibitor therapy	アロマターゼ抑制療法
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリフォスファターゼ
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	肥満度指数
CI	confidence interval	信頼区間
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTX1	C-telopeptide-1	血清 C-テロペプチド-1
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	二重 X 線吸収法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HR-pQCT	high-resolution peripheral quantitative computed tomography	in vivo 高解像度末梢定量的コンピュータ断層撮影
HSA	hip structural analysis	大腿骨構造解析
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
OC	osteocalcin	オステオカルシン
PO	orally	経口投与
P1NP	procollagen type I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド
QCT	quantitative CT	定量的コンピュータ断層撮影
QW	once every week	1 週間に 1 回
Q3M	once every 3 months	3 ヶ月に 1 回
Q6M	once every 6 months	6 ヶ月に 1 回
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
TRAP5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b
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
vBMD	volumetric BMD	体積骨密度
YAM	young adult mean	若年成人平均値

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

1. 背景及び概観

1.1 臨床開発計画の概要

本モジュールでは、国内外の臨床試験から得られたデノスマブの有効性の概要を示す。

デノスマブの臨床試験は、閉経後骨粗鬆症の治療及び予防、並びにがん患者でのホルモン抑制療法に伴う骨量減少の治療及び予防に対して欧米先行で進められ、閉経後骨粗鬆症の治療薬（国によってはがん患者でのホルモン抑制療法に伴う骨量減少症の適応も含む）として「60 mg を6 ヶ月に1回皮下投与」の用法・用量で、欧州では2010年5月、米国では2010年6月に承認されている。その後、米国では、男性骨粗鬆症についても2012年9月に追加承認された。

本承認申請では、国内外で実施した臨床試験11試験を評価資料とし、外国で実施した16試験を参考資料とした。評価試験のうち、試験20050227、20060286、20030164、20010124、20030180、20030148、及び20040245は、本邦で2012年1月に製造販売承認を取得したランマーク皮下注120 mg（デノスマブ [遺伝子組換え]）の承認申請資料として提出し、審査済みである（図1-1）。

本モジュール2.7.3で評価資料とした国内試験は、骨粗鬆症患者を対象とした第III相骨折評価試験（AMG162-A-J301）及び閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第II相用量設定試験（20050172）である（図1-1及び表1-1）。

本モジュール2.7.3で参考とした外国試験には、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第III相骨折評価試験（20030216）、閉経後低骨密度患者を対象とした第III相骨粗鬆症予防試験（20040132）の他、アレンドロネートを対照とした第III相試験（20050141）、アレンドロネートから切り替えた第III相試験（20050234）、第II相用量設定試験（20010223）、第II相マイクロコンピュータ断層撮影（マイクロCT）試験（20050179）、マイクロCTを用いてデノスマブ投与中止の影響を評価した第III相試験（20080747）、ホルモン抑制療法に伴う骨量減少患者を対象とした第III相試験（20040135: 乳癌患者対象、20040138: 前立腺癌患者対象）、男性低骨密度患者を対象とした第III相骨密度評価試験（20080098 [20██年██月現在、試験継続中]）、さらに、長期投与試験として、試験20010223及び試験20030216からの第III相延長試験（それぞれ試験20050233及び試験20060289 [20██年██月現在、試験継続中]）を含めた（図1-1及び表1-1）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

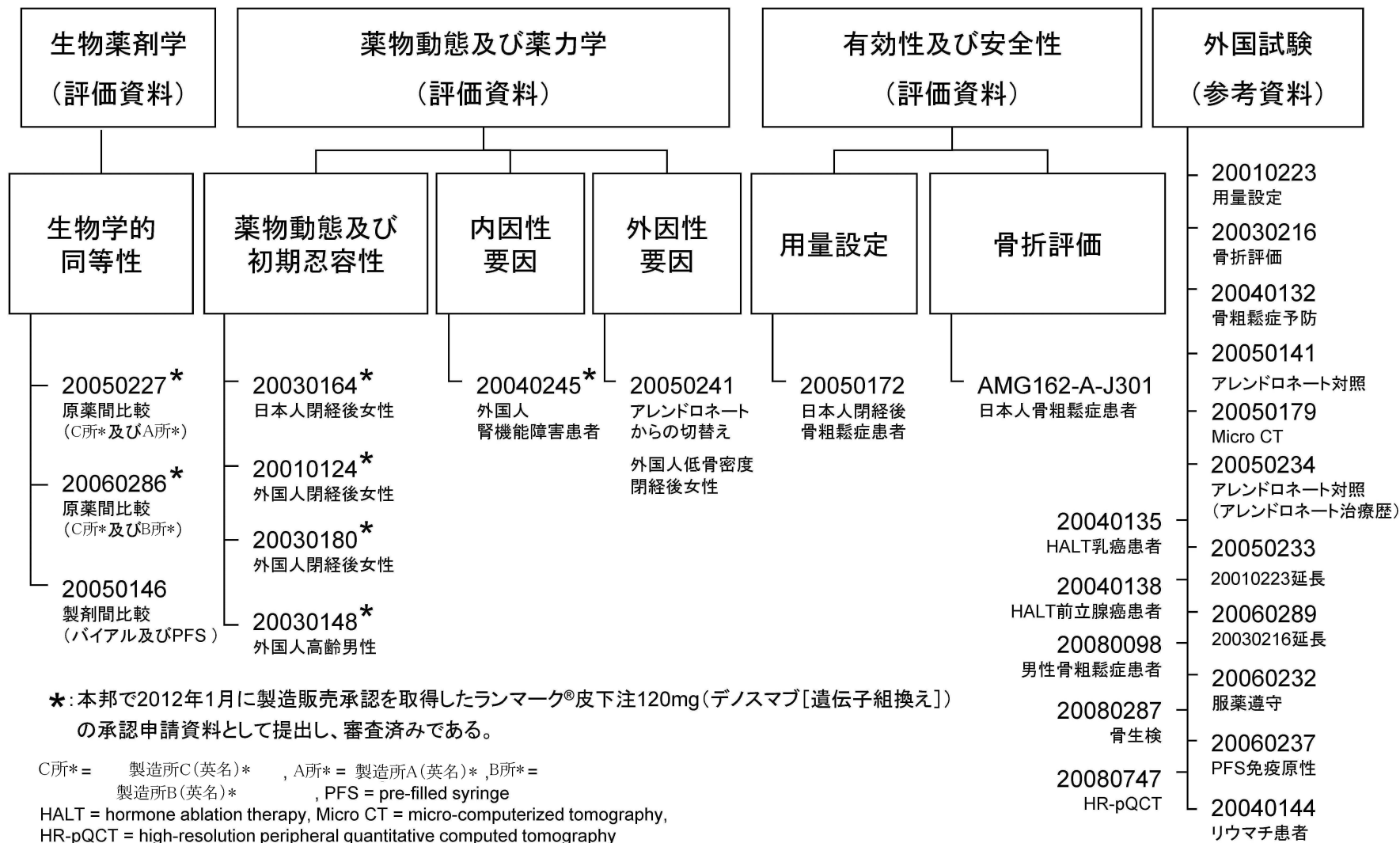


図 1-1 本承認申請におけるデノスマブの臨床試験の構成

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

1.2 骨粗鬆症臨床試験の概要

1.2.1 主な試験のデザイン

骨折評価試験のデザインの概略を以下に記載するとともに、本モジュールに含めた各試験の概要を表 1-1 に示す。

1.2.1.1 国内における骨折評価試験

日本人骨粗鬆症患者におけるデノスマブの骨折抑制効果を検証するため、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (AMG162-A-J301) を実施した。本試験では、椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪) の発生率を主要評価項目とし、プラセボを対照としてデノスマブの効果を検証した。また、副次評価項目として、新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折などに対するデノスマブの効果についても評価した (表 1-1)。なお、本試験では、骨粗鬆症治療薬として汎用されているアレンドロネートを非盲検の参考対照群として設定し、デノスマブの臨床的位置付けを探索的に検討した。

デノスマブ (60 mg を 6 カ月に 1 回 [once every 6 months: Q6M] 皮下投与 [subcutaneous: SC])、プラセボ (Q6M SC)、又はアレンドロネート (35 mg を 1 週間に 1 回 [once every week: QW] 経口投与 [orally: PO]) のいずれかの投与群に、被験者を無作為に 2: 2: 1 の割合で割り付け、デノスマブ群とプラセボ群は盲検下で、アレンドロネート群は非盲検下で、治験薬を 2 年間投与した (治療期 1)。その後、デノスマブ群とプラセボ群に割り付けられた被験者には、非盲検下でデノスマブ 60 mg (Q6M SC) を 1 年間投与した (治療期 2)。なお、すべての被験者は、併用治療として、カルシウム (600 mg 以上) 及びビタミン D (400 IU 以上) を毎日服用した。

1.2.1.2 外国における骨折評価試験 (参考試験)

外国人の閉経後骨粗鬆症患者におけるデノスマブの骨折抑制効果を検証するため、第 III 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (20030216) を実施した。本試験では、新規椎体骨折の発生率を主要評価項目とし、プラセボを対照としてデノスマブの効果を検証した。また、副次評価項目として、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折に対するデノスマブの効果を評価した (表 1-1)。本試験では、主要評価項目が検証された場合は、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の順に階層手順で検定を行うことによって多重性を調整し、これら 3 種類の骨折に対する効果が検証できるデザインとした。なお、本試験ではこれら 3 種類の骨折に対するデノスマブの効果を検出するために十分な症例数を設定した。

デノスマブ 60 mg (Q6M SC) 又はプラセボ (Q6M SC) のいずれかの投与群に、盲検下で被験者を無作為に 1: 1 の割合で割り付け (組み入れ時の年齢で層別化)、治験薬を 3 年間投与した。なお、すべての被験者は、補充療法として、カルシウム (1 g 以上) 及びビタミン D (400 IU 以上) を毎日服用した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 1-1 主な試験の概要

試験番号	治験デザイン	対象集団	治験の主な目的	割付被験者数	デノスマブ 用法・用量	投与期間
国内試験						
AMG162-A-J301	第 III 相、無作為化、二重盲検（実薬は非盲検）、プラセボ対照（実薬参考対照）試験	骨粗鬆症患者（胸腰椎に 1~4 個の脆弱性椎体骨折を有し、腰椎又は大腿骨近位部における骨密度が YAM 値の 80%未満の患者）、年齢: 50 歳以上	投与開始 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折発生率に対するデノスマブの効果をプラセボと比較する。	1262 名（デノスマブ群 500 名、プラセボ群 511 名、アレンドロネート群 251 名）	60 mg、Q6M	2 年間、その後、1 年間デノスマブを非盲検下で投与（アレンドロネート群は 2 年間で終了）
20050172	第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験	閉経後骨粗鬆症患者（骨密度 T スコア: 腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部で -2.5 未満。ただし、腰椎で -4.0 以上かつ大腿骨近位部、及び大腿骨頸部で -3.5 以上）、年齢: 80 歳以下	腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	226 名（デノスマブ群 169 名、プラセボ群 57 名）	14、60、100 mg、Q6M	1 年間
外国参考試験						
20030216	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	閉経後骨粗鬆症患者（腰椎、又は大腿骨近位部の骨密度 T スコアが -2.5 未満、ただし、両方の骨密度 T スコアが -4.0 以上）、年齢: 60~90 歳	投与開始 36 ヶ月までの脆弱性の新規椎体骨折発生率に対するデノスマブの効果をプラセボと比較する。	7808 名（デノスマブ群 3902 名、プラセボ群 3906 名） （1 治験実施医療機関の被験者 60 名を GCP 不遵守のためすべての解析から除外）	60 mg、Q6M	3 年間
20060289	第 III 相、非盲検、一群、延長投与試験	試験 20030216 を完了した閉経後骨粗鬆症患者	試験 20030216 を完了した患者を対象として、デノスマブ投与の長期安全性及び有効性を評価する。	4550 名（デノスマブ継続群 2343 名、プラセボからの移行群 2207 名）	60 mg、Q6M	7 年

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 1-1 主な試験の概要

試験番号	治験デザイン	対象集団	治験の主な目的	割付被験者数	デノスマブ 用法用量	投与期間
20040132	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	閉経後低骨密度患者（腰椎骨密度 Tスコア -2.5 ~ -1.0）、年齢: 90 歳以下	腰椎骨密度に対するデノスマブ 24 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。デノスマブを投与中止した際の骨密度及び骨代謝マーカーの変化を検討する。	332 名（デノスマブ群 166 名、プラセボ群 166 名）。256 名（デノスマブ群 128 名、プラセボ群 128 名）が非投与期間を継続。	60 mg、Q6M	2 年間、その後非投与期 2 年間
20050141	第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験	骨粗鬆症無治療の閉経後低骨密度患者（腰椎又は大腿骨近位部骨密度 Tスコア -2.0 以下）	大腿骨近位部骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をアレンドロネートと比較する。	1189 名（デノスマブ群 594 名、アレンドロネート群 595 名）	60 mg、Q6M	1 年間
20050234	第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験	スクリーニング前に 6 ヶ月以上アレンドロネート 70 mg QW、又は同等量の投与歴のある閉経後低骨密度患者（腰椎又は大腿骨近位部骨密度 Tスコア -4.0 ~ -2.0）、年齢: 55 歳以上	大腿骨近位部骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をアレンドロネートと比較する。	504 名（デノスマブ群 253 名、アレンドロネート群 251 名）	60 mg、Q6M	1 年間
20050179	第 II 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照試験	閉経後低骨密度患者（腰椎又は大腿骨近位部骨密度 Tスコア -3.0 ~ -2.0）、年齢: 50 ~ 70 歳	in-vivo マイクロコンピュータ断層撮影 (XtremeCT®) により測定した橈骨遠位端の皮質骨幅に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	247 名（デノスマブ群 83 名、アレンドロネート群 82 名、プラセボ群 82 名）	60 mg、Q6M	1 年間
20080747	第 III 相、コホート試験	試験 20050179 でデノスマブ群又はプラセボ群に割り付けられ、試験を完了した閉経後低骨密度患者	橈骨遠位端の皮質骨幅に対するデノスマブ投与及び中止の効果を HR-pQCT を用いて評価する。	登録: 79 名（2005179 試験でデノスマブ群 40 名、20050179 試験でプラセボ群 39 名）	投与なし	投与なし

2.7.3 臨床的有効性の概要

表 1-1 主な試験の概要

試験番号	治験デザイン	対象集団	治験の主な目的	割付被験者数	デノスマブ 用法用量	投与期間
20010223	第 II 相、無作為化、二重盲検（実薬は非盲検）、プラセボ及び実薬対照、並行群間用量設定試験	閉経後低骨密度患者（腰椎、大腿骨頸部、又は大腿骨近位部のいずれかの骨密度 T スコアが以下のとおり。腰椎 -4.0~-1.8、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 -3.5~-1.8)	腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	412 名（デノスマブ群 319 名、アレンドロネート群 47 名、プラセボ群 46 名）	6、14、30 mg、Q3M 14、60、100、210 mg、Q6M	4 年間（一部の群で 1 年又は 2 年の休薬期間含む）
20050233	第 III 相、非盲検、一群、延長投与試験	試験 20010223 を完了した閉経後低骨密度患者	試験 20010223 を完了した患者を対象として、デノスマブ投与の長期安全性及び骨密度並びに骨代謝マーカーに対する効果を評価する。	200 名（デノスマブ）	60 mg、Q6M	4 年間、その後非投与期 1 年間
20080098	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	男性低骨密度患者（ $-3.5 \leq$ 腰椎又は大腿骨頸部 T スコア ≤ -2.5 、又は、 $-3.5 \leq$ 腰椎又は大腿骨頸部 T スコア ≤ -1.0 の major osteoporotic fracture を有する男性）、年齢: 30~85 歳	腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	242 名（デノスマブ群 121 名、プラセボ群 121 名）	60 mg、Q6M	1 年間、その後 1 年間デノスマブを非盲検下で投与
20040135	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	AIT 施行に伴う低骨密度の非転移性乳癌患者（腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部 T スコア $-2.5 \sim -1.0$ ）、年齢: 18 歳以上	腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	252 名（デノスマブ群 127 名、プラセボ群 125 名）	60 mg、Q6M	2 年間、その後非投与期 2 年間
20040138	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	骨粗鬆症性骨折歴を有する、又は腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部のいずれかの骨密度 T スコアが -4.0 以上 -1.0 未満である、70 歳未満の ADT 施行中の非転移性前立腺癌男性患者。 腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部骨密度 T スコアが -4.0 以上で、70 歳以上の ADT 施行中の非転移性前立腺癌男性患者。	腰椎骨密度に対するデノスマブ 24 ヶ月投与の効果をプラセボと比較する。	1468 名（デノスマブ群 734 名、プラセボ群 734 名）	60 mg、Q6M	3 年間、その後非投与期 2 年間、又は延長投与試験（20080537）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

1.2.2 有効性評価項目

デノスマブの臨床試験では、骨折（椎体及び非椎体）、骨密度（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 など）、骨代謝マーカー（骨吸収マーカー及び骨形成マーカー）、及び骨質（骨梁関連の構造パラメータ、皮質骨幅など）を主な有効性評価に用いた。これらの有効性評価項目は、国内試験では「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号）、外国試験では「CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis」（[EMEA 2007 年 5 月](#)）及び「Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis」（[FDA 1994 年 4 月](#)）に準拠して設定した。

本モジュール 2.7.3 第 3 章で示す試験における有効性評価項目の一覧を表 1-2 に示す。また、以下に、各評価項目の詳細を示す。

1.2.2.1 骨折

無症候性椎体骨折を含む椎体骨折は、将来の椎体骨折発生の予測因子であり、長期間の背部痛、障害、及び死亡に関連する（[Watts et al, 2003](#)、[Papaioannou et al, 2002](#)、[Tosteson et al, 2001](#)、[Nevitt et al, 2000](#)）。また、非椎体骨折も重大な障害及び死亡に関連する（[Johnell and Kanis, 2006](#)）。大腿骨近位部骨折のほとんどは外科的処置を必要とし、しばしば身体的障害や自立の喪失につながる（[Sakamoto et al, 2006](#)、[Cummings and Melton, 2002](#)、[Cree et al, 2000](#)）。さらに、椎体骨折及び大腿骨近位部骨折が発生した患者の 1 年以内の死亡率は、一般的な集団より有意に高く（[Johnell et al, 2004](#)、[Leibson et al, 2002](#)、[Cooper et al, 1993](#)、[Lau et al, 2008](#)、[Jalava et al, 2003](#)、[Kado et al, 1999](#)）、その後、5 年以上にわたり、高い死亡リスクが持続する可能性がある（[Magaziner et al, 1997](#)）。

また、骨粗鬆症治療の目的は、骨折危険性を抑制し QOL の維持改善をはかることであり（[折茂肇代表, 2011](#)）、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号）においても、骨折に対する効果の臨床評価を推奨している。以上を踏まえ、試験 AMG162-A-J301 では、骨粗鬆症の診断基準の一つであり、脆弱性骨折の判定に汎用されている、椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪と定義）を主要評価項目として評価した。

試験 AMG162-A-J301 の骨折の評価は、外部の専門家で組織された骨折判定委員会によって盲検下（参考対照群も含む）で実施され、4 名の専門家の協議の上、骨折判定が確定された。また、参考として示した試験 20030216 では、集中読影機関で骨折が判定された。

1.2.2.1.1 椎体骨折

1.2.2.1.1.1 臨床症状を伴わない椎体骨折

臨床症状を伴わない椎体骨折の対象部位は、第 4 胸椎から第 4 腰椎とし、観察期及び治験薬投与後の各評価時点で撮影された胸椎及び腰椎の単純 X 線写真を用いて判定した。

試験 AMG162-A-J301 では、骨折判定委員会が、事前に定められた下記の判定基準を参照

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

し、椎体骨折の有無を総合的に判定した。

- Genant らのグレード分類 (Genant et al, 1993) に準じた Semiquantitative 法により観察期からグレードが 1 以上増加。
- 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会の原発性骨粗鬆症の診断基準 (折茂肇, 他, 1997) に準じた定量的測定法 (Quantitative Morphometry: QM 法) により、各椎体の前縁高、中央高、後縁高のいずれかの椎体高において、観察期からの変化率が 20% 以上減少。

試験 20050172 及び参考として示した試験 20030216 では、Genant らのグレード分類に基づき集中読影機関が判定した。

1.2.2.1.1.2 臨床症状を伴う椎体骨折 (臨床椎体骨折)

臨床症状を伴う椎体骨折 (第 4 胸椎から第 4 腰椎の範囲) の判定は、治験実施施設にて、問診などにより臨床椎体骨折を疑い撮影された該当骨折部位の単純 X 線写真を用いて実施した。

試験 AMG162-A-J301 では、臨床症状を伴わない椎体骨折と同様の手順及び基準で判定を確定させた。

参考として示した試験 20030216 では、Genant らのグレード分類に基づき判定した。

なお、いずれの試験においても、「約 50 cm 以上の転落」及び「転落以外で重度の外傷」に伴う臨床椎体骨折は、外傷性骨折と定義し、椎体の骨折として集計しなかった。また、骨転移などによる病的椎体骨折についても集計から除外した。

試験 20050172 では、Genant らのグレード分類に基づき集中読影機関が判定した。

1.2.2.1.2 非椎体骨折

試験 AMG162-A-J301 で評価した非椎体骨折 (大腿骨近位部骨折を含む) は、治験実施施設にて、問診などにより非椎体骨折を疑い撮影された該当骨折部位の画像 (X 線写真、磁気共鳴画像法 [magnetic resonance imaging: MRI]、CT 写真など) より、骨折判定委員会が確認した。参考として示した試験 20030216 においても、画像又は X 線所見などを集中読影機関が確認し、非椎体骨折が確定された。

なお、いずれの試験においても、椎体での骨折の集計と同様に、外傷性骨折及び病的骨折を非椎体骨折の集計から除外した。

試験 20050172 では、有害事象情報から集計した。

1.2.2.2 骨密度

骨密度は、骨強度のほぼ 70% を説明するとされており (NIH コンセンサス会議, 2001)、骨折リスクの最も大きな要因である (Kulak and Bilezikian, 1999)。「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号) においても、骨量と骨折リスクとの間には関連がみられ、骨量の評価により骨折リスクを効果的に評価する

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

ことができると述べられている。そのため、デノスマブの多くの試験では、骨粗鬆症に対する治療効果を検討するための指標として、骨密度を用いた。本モジュールでは、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の結果を示す。

骨密度は、主に二重 X 線吸収法 (Dual energy X-ray absorptiometry: DXA) を用いて測定し、中央解析機関にて画像の解析及び精度管理を実施した。腰椎の骨密度は L1~L4 を測定し、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度は、原則として左右いずれかの同一側を測定した。

試験 AMG162-A-J301 では、骨密度の測定は Hologic 社の DXA に限定した。

1.2.2.3 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーの上昇は、骨密度とは独立した骨折危険因子であることが確認されている (折茂肇代表, 2011)。

デノスマブの臨床試験では、国内及び外国の試験において種々の骨代謝マーカーを測定した。本モジュールでは、骨吸収マーカーとして血清 C-テロペプチド-I (C-telopeptide-1: CTX1)、骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase: BSAP) の結果を示す。なお、骨代謝マーカーは中央測定機関で測定した。

1.2.2.4 骨質

骨密度は骨折リスクの主な予測因子であるが (Kulak and Bilezikian, 1999)、非臨床及び臨床での所見から、DXA による面積骨密度の変化だけでは治療効果としての骨強度又は骨折リスクの変化を完全に説明できないことが示されている (Li et al, 2001、Cummings and Melton, 2002、Sarkar et al, 2002、Delmas and Seeman, 2004)。

本モジュールでは、骨質に及ぼすデノスマブの効果を明らかにするため、外国参考試験で得られた以下の評価結果を示した。なお、これらの画像解析及び精度管理は中央解析機関にて実施した。

- マイクロ CT、XtremeCT[®]、及び QCT による評価: 海綿骨及び皮質骨構造 (形状) に対する評価
- 大腿骨構造解析 (hip structural analysis: HSA) 法による大腿骨近位部の評価: 断面係数 (曲げ荷重に対する抵抗の指標) 及び坐屈比 (buckling ratio) (圧縮荷重に対する感受性の指標) を含む骨強度のパラメータの評価

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 1-2 主な試験の有効性評価項目

評価項目	国内第 III 相 骨折評価試験 試験 AMG162-A-J301	国内第 II 相 用量設定試験 試験 20050172	外国第 III 相 骨折評価試験 (参考) 試験 20030216	外国第 III 相 骨粗鬆症 予防試験 (参考) 試験 20040132	外国第 III 相 アレンドロネート 対照試験 (参考) 試験 20050141	外国第 III 相 アレンドロネート 切り替え試験 (参考) 試験 20050234	外国第 II 相 マイクロ CT 試験 (参考) 試験 20050179
椎体骨折 ^a の発生率	主要	副次	三次	—	—	—	—
新規椎体骨折の発生率	副次	—	主要	三次	—	—	—
非椎体骨折の発生率	副次	—	副次	—	—	—	—
大腿骨近位部骨折の発生率	副次	—	副次	—	—	—	—
2 椎体以上の椎体骨折の発生率 ^b	副次	—	三次	—	—	—	—
腰椎骨密度のベースラインからの変化率	副次	主要	三次	主要	副次	副次	—
大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率	副次	副次	三次	副次	主要	主要	副次
大腿骨頸部及び橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率	副次	副次	三次	副次	副次	三次	副次
XtremeCT [®] による橈骨遠位端における皮質骨幅のベースラインからの変化率	—	—	—	—	—	—	主要
骨代謝マーカー（血清 CTX1、BSAP）のベースラインからの変化率	副次	副次	三次	三次 (BSAP 除く)	三次 (BSAP 除く)	副次	副次
大腿骨近位部の HSA 法による骨強度パラメータの評価	—	—	三次	三次	—	—	—

a: 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪

b: 試験 20030216 は 2 椎体以上の新規椎体骨折の発生率を集計

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

1.2.3 有効性の統計手法

国内で実施した試験 AMG162-A-J301 及び試験 20050172 における主な有効性評価項目の統計手法を表 1-3 に示す。また、本モジュール第 3 章で示す外国参考試験 (20030216、20040132、20050141、20050234、20050179) における有効性評価項目の統計手法を表 1-4 に示す。

個々の臨床試験における有効性解析に関する詳細は、モジュール 5 個々の治験総括報告書に示した。

表 1-3 試験 AMG162-A-J301 及び試験 20050172 の有効性に関する主な統計手法

評価項目	統計手法
椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率	試験 AMG162-A-J301 では、full analysis set (FAS) を対象に「脆弱性の椎体骨折発生までの期間」について有意水準両側 5% の grouped survival data のログランク検定を行い、優越性を検証した。 時点ごと（6、12、18、24、及び 36 ヶ月）の累積椎体骨折発生率の推移は、Kaplan- Meier 推定量並びに Greenwood の公式による両側 95% CI を算出する。デノスマブのプラセボに対するハザード比の推定には、脆弱性の椎体骨折発生までの期間について投与群を共変量とした grouped survival data の比例ハザードモデルを当てはめ、ハザード比とその 95% CI を算出する。グラフは Kaplan- Meier 曲線を表示する。また、投与群ごとに、区間ごとの椎体骨折発生率及び時点ごとの割合などを算出する。 試験 20050172 では、投与群ごとに椎体骨折の発生率を算出する。
新規椎体骨折発生率 （試験 AMG162-A-J301 のみ）	「椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折増悪）発生率」と同様の解析を実施する。
2 椎体以上の椎体骨折発生率 （試験 AMG162-A-J301 のみ）	投与群ごとに期間別（0～6、0～12、0～18、0～24、及び 0～36 ヶ月）の発生数と粗発生率を算出する。また、各期間でのリスク比とその 95% CI を算出するとともに、Fisher's exact test で粗発生率を比較する。
臨床椎体骨折、非椎体骨折、 大腿骨近位部骨折、骨粗鬆症 による主な非椎体骨折発生率 （試験 AMG162-A-J301 のみ）	「椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率」と同様の解析を実施する。なお、発生時期はグループ化せず、投与開始から発生するまでの時間をそのまま用いる。
腰椎、大腿骨近位部、大腿骨 頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の 骨密度	腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度の測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出する。変化率については時点ごとに、デノスマブとプラセボの比較を t 検定により実施する。
骨代謝マーカーのベースライ ンからの変化率	各骨代謝マーカーの測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出する。変化率については時点ごとに、デノスマブとプラセボの比較を Wilcoxon の順位和検定により実施する。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 1-4 外国参考試験（20030216、20040132、20050141、20050234、20050179）の有効性に関する主な統計手法

評価項目	統計手法
新規椎体骨折発生率 (試験 20030216 のみ)	投与群（プラセボ群を参照カテゴリーとする）及び年齢層を主効果とするロジスティック回帰モデルを用いて投与群を比較した。 ロジスティック回帰モデルによるオッズ比の推定に加え、年齢層で調整した Mantel-Haenszel 法により絶対リスク減少（割合の差: プラセボーデノスマブ）及びリスク比（割合の比: デノスマブ/プラセボ）の点推定値及び 95% CI を算出した。
非椎体骨折発生率 (試験 20030216 のみ)	12、24、36 カ月後における Kaplan-Meier 推定値を記述的に要約した。投与群を主効果、年齢層を層別因子とする層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群を比較した。デノスマブとプラセボの治療効果の有意差は、ハザード比、その 95% CI、及びスコア検定の p 値に基づいて評価した。さらに、年齢層で調整した Inverse variance-weighted 法によりリスク差（対象時点での Kaplan-Meier 推定値の差: プラセボーデノスマブ）の点推定値及びその 95% CI を求めた。
大腿骨近位部骨折発生率（試験 20030216 のみ）	「非椎体骨折発生率」と同様の解析を実施する。
腰椎骨密度、大腿骨近位部骨密度、大腿骨頸部骨密度、転子部骨密度、橈骨遠位端 1/3 骨密度、全身骨密度のベースラインからの変化率 (試験 20030216、試験 20040132、試験 20050141、試験 20050234)	すべての試験（試験 20050234 を除く）で、投与群、層別因子（ある場合）、及び評価項目のベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いた。さらに、測定機種及び測定機種とベースライン値との交互作用についても共変量としてモデルに含めることで、DXA から得られたパラメータにおけるベースライン値に対する測定機種の影響を調整した。時点ごとに投与群間の差の最小二乗平均及び 95% CI を要約し、その推定には時点ごとに分けた共分散分析モデルを用いた。 試験 20050234 では反復測定モデルを用い、そのモデルの共変量として、投与群、骨密度評価時期（カテゴリーカル）、投与群と骨密度評価時期（カテゴリーカル）との交互作用、ベースライン骨密度、本試験参加前のアレンドロネートの投与期間（6～12 カ月未満、12～24 カ月、24 カ月< [run-in period は含めない]）、測定機種（Hologic 社、Lunar 社）、及びベースライン骨密度と測定機種との交互作用を含めた。
XtremeCT [®] による橈骨遠位端における皮質骨厚のベースラインからの変化率 (試験 20050179 のみ)	各投与群間の差（デノスマブープラセボ、デノスマブーアレンドロネート）の最小二乗平均値及び両側 95% CI は、共分散分析モデルにより算出した。共分散分析モデルは、ベースラインからの変化率をレスポンスとし、投与群、年齢グループ（層別因子）、ベースラインにおける皮質骨幅を共変量とした。
骨代謝マーカーのベースラインからの変化率 (試験 20050179 は除く)	骨代謝マーカーにおいて各時点の投与群間の有意差を評価するため、Wilcoxon の順位和検定を用いた。層別因子がある場合には、層別因子で調整した van Elteren 層別順位検定を用いた（試験 20040132 を除く）。試験 20040132 では、各時点の骨代謝マーカーにおける投与群間の有意差を評価するため、Van Elteren 層別順位検定、又は層別因子（もしあれば）で調整した Wilcoxon の順位和検定を行った。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2. 個々の試験結果の要約

国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）及び第 II 相用量設定試験（20050172）の有効性に関する結果を第 2.1 項に要約し、外国参考試験（20030216、20060289、20040132、20050141、20050234、20050179、20080747、20010223、20050233、20080098、20040135、及び 20040138）の結果を第 2.2 項に要約する。また、主な比較対照試験の主要結果（対照薬と比較した期間のみ）を表 2-1～表 2-3 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 2-1 椎体骨折を評価した試験の主な結果

試験名 (期間)	投与群 ^a	椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)				新規椎体骨折				2 椎体以上の椎体骨折 ^e			
		評価 被験者数	発生率 (%) ^b	比 (95% CI) ^c	p ^d	評価 被験者数	発生率 (%) ^b	比 (95% CI) ^c	p ^d	評価 被験者数	粗発生率 (%)	リスク比 (95% CI) ^f	p ^g
AMG162-A-J301 (24 ヶ月)	P	478	10.3	0.343	-	478	8.6	0.260	-	478	2.5	0.171	-
	D	467	3.6	(0.194, 0.606)	0.0001	467	2.2	(0.129, 0.521)	<0.0001	467	0.4	(0.038, 0.758)	0.0124
	A	241	7.2	-	-	241	5.1	-	-	241	1.2	-	-
(参考試験)													
20030216 (36 ヶ月)	P	3691	7.3	0.33	-	3691	7.2	0.32	-	3691	1.6	0.39	-
	D	3702	2.4	(0.26, 0.42)	<0.0001	3702	2.3	(0.26, 0.41)	<0.0001	3702	0.6	(0.24, 0.63)	<0.0001
20040138 (36 ヶ月)	P	673	3.9	0.42	-	673	3.9	0.38	-	673	0.7	0.59	-
	D	679	1.6	(0.21, 0.84)	0.0114	679	1.5	(0.19, 0.78)	0.0063	679	0.4	(0.14, 2.48)	0.4726

a: P: プラセボ群、D: デノスマブ群 (60 mg Q6M)、A: アレンドロネート群 (35 mg QW、実薬参考対照)

b: 試験 AMG162-A-J301: Kaplan-Meier 推定値、試験 20030216 及び試験 20040138: 粗発生率

c: 試験 AMG162-A-J301: ハザード比 (grouped survival data の比例ハザードモデル)、試験 20030216: リスク比 (年齢を因子とした Mantel-Haenszel 法)、試験 20040138: リスク比 (年齢と ADT 施行期間を因子とした Mantel-Haenszel 法)

d: 試験 AMG162-A-J301: grouped survival data のログランク検定、試験 20030216 試験: 年齢を因子としたロジスティック回帰モデルにて算出、試験 20040138: 年齢と ADT 施行期間を因子としたロジスティック回帰モデルにて算出

e: 試験 AMG162-A-J301: 2 椎体以上の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)、試験 20030216 及び試験 20040138: 2 椎体以上の新規椎体骨折

f: 試験 20030216 及び試験 20040138: c と同様の方法で算出

g: 試験 AMG162-A-J301: Fisher's exact test、試験 20030216: 及び試験 20040138: d と同様の方法で算出

表 2-2 非椎体骨折を評価した試験の主な結果

試験名 (期間)	投与群 ^a	非椎体骨折				大腿骨近位部骨折			
		評価被験者数	累積発生率 (%) ^b	ハザード比 (95% CI) ^c	p ^d	評価被験者数	累積発生率 (%) ^b	ハザード比 (95% CI) ^c	p ^d
AMG162-A-J301 (24 ヶ月)	P	480	4.1	-	-	480	0.5	-	-
	D	472	4.1	1.002 (0.521, 1.926)	0.9951	472	0.0	0.000 (0.000, -)	0.1568
	A	242	2.7	-	-	242	0.0	-	-
(参考試験)									
20030216 (36 ヶ月)	P	3906	8.0	-	-	3906	1.2	-	-
	D	3902	6.5	0.80 (0.67, 0.95)	0.0106	3902	0.7	0.60 (0.37, 0.97)	0.0362
20040138 (36 ヶ月)	P	734	4.9	-	-	-	-	-	-
	D	734	4.3	0.94 (0.56, 1.58)	0.8090	-	-	-	-

a: P: プラセボ群 D: デノスマブ群 (60 mg Q6M) A: アレンドロネート群 (35 mg QW、実薬参考対照)

b: Kaplan-Meier 推定値

c: 試験 AMG162-A-J301: Cox 比例ハザードモデル、試験 20030216: 年齢を因子とした Cox 比例ハザードモデル、20040138: 年齢と ADT 施行期間を因子とした Cox 比例ハザードモデル

d: 試験 AMG162-A-J301: ログランク検定、試験 20030216 及び 20040138: c と同様の方法で算出

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 2-3 骨密度に関する第 III 相試験及び第 II 相試験の主な結果

試験 (評価期間)	投与 群 ^a	腰椎 (L1-L4)			大腿骨近位部			大腿骨頸部			橈骨遠位端 1/3		
		評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)
AMG162-A- J301 (24 カ月)	P	424	0.08 (-0.32, 0.48)	9.04 (8.49, 9.60) p < 0.0001	468	-1.09 (-1.39, -0.80)	5.72 (5.30, 6.14) p < 0.0001	468	-1.11 (-1.51, -0.72)	5.11 (4.55, 5.68) p < 0.0001	451	-1.82 (-2.18, -1.46)	2.32 (1.87, 2.77) p < 0.0001
	D	441	9.12 (8.73, 9.51)		464	4.63 (4.33, 4.93)		464	4.00 (3.59, 4.41)		447	0.50 (0.23, 0.77)	
	A	212	7.46 (6.81, 8.11)	-	233	3.59 (3.16, 4.02)	-	233	2.85 (2.28, 3.42)	-	225	-0.17 (-0.66, 0.32)	-
20050172 (12 カ月)	P	55	0.46 (-0.23, 1.15)	6.27 (5.06, 7.49) p < 0.0001	55	-0.61 (-1.28, 0.06)	3.69 (2.69, 4.70) p < 0.0001	55	-0.53 (-1.31, 0.26)	3.11 (1.77, 4.44) p < 0.0001	55	-0.54 (-1.36, 0.28)	1.35 (0.19, 2.50) p = 0.0448
	D	54	6.73 ^c (5.71, 7.75)		54	3.09 (2.33, 3.85)		54	2.58 (1.47, 3.68)		54	0.81 (-0.02, 1.63)	

Page 1 of 2

a: P: プラセボ群 D: デノスマブ群 (60 mg Q6M) A: アレンドロネート群 (試験 AMG162-A-J301: 35 mg QW [実薬参考対照]、外国参考試験: 70 mg QW)

b: 事後解析

c: 該当試験における主要評価項目

国内試験は t 検定を用いて算出。外国参考試験は、共分散分析モデルを用いて Least Squares Mean にて算出 (試験 20050234 は反復測定モデルを用いて算出)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 2-3 骨密度に関する第 III 試験及び第 II 相試験の主な結果

試験 (評価期間)	投与 群 ^a	腰椎 (L1-L4)			大腿骨近位部			大腿骨頸部			橈骨遠位端 1/3		
		評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)	評価 被験 者数	ベースライン からの平均 変化率 (95% CI)	対照薬との差 (%) (95% CI)
(外国参考試験)													
20030216 (36 ヶ月)	P	3160	0.6 (0.4, 0.8)	8.8 (8.6, 9.1) p < 0.0001	3608	-1.4 (-1.5, -1.3)	6.4 (6.2, 6.6) p < 0.0001	3608	-0.8 (-1.0, -0.7)	5.2 (5.0, 5.4) p < 0.0001	194	-1.2 (-1.8, -0.7)	3.5 (2.7, 4.2) p < 0.0001
	D	3203	9.4 (9.2, 9.6)		3624	5.0 (4.9, 5.1)		3624	4.4 (4.2, 4.6)		215	2.2 (1.7, 2.8)	
20040132 (24 ヶ月)	P	163	-0.6 (-1.2, 0.1)	7.0 (6.2, 7.8) p < 0.0001	163	-1.1 (-1.5, -0.8)	4.5 (4.0, 5.0) p < 0.0001	163	-0.9 (-1.4, -0.3)	3.7 (2.9, 4.4) p < 0.0001	156	-2.1 (-2.6, -1.6)	3.5 (2.8, 4.3) p < 0.0001
	D	163	6.5 ^c (5.8, 7.2)		163	3.4 (3.0, 3.7)		163	2.8 (2.3, 3.3)		156	1.4 (0.9, 1.9)	
20050141 (12 ヶ月)	D	579	5.3 (5.0, 5.6)	1.1 (0.7, 1.4) 非劣性 p < 0.0001	579	3.5 (3.3, 3.7)	1.0 (0.7, 1.2) 非劣性 ^c p < 0.0001	579	2.4 (2.2, 2.7)	0.6 (0.3, 1.0) 非劣性 p < 0.0001	573	1.1 (0.9, 1.4)	0.6 (0.3, 0.9) 非劣性
	A	571	4.2 (3.9, 4.5)	優越性 ^b p < 0.0001	572	2.6 (2.4, 2.8)	優越性 ^b p < 0.0001	572	1.8 (1.5, 2.1)	優越性 ^b p = 0.0001	569	0.6 (0.3, 0.8)	- 優越性 p = 0.0001
20050234 (12 ヶ月)	D	242	3.03 (2.63, 3.44)	1.18 (0.63, 1.73) p < 0.0001	241	1.90 ^c (1.61, 2.18)	0.85 (0.44, 1.25) p < 0.0001	241	1.40 (0.97, 1.83)	0.99 (0.46, 1.53) p = 0.0003	237	0.87 (0.47, 1.28)	0.73 (0.16, 1.29) p = 0.0121
	A	235	1.85 (1.44, 2.26)		233	1.05 (0.76, 1.34)		233	0.41 (-0.02, 0.84)		232	0.15 (-0.25, 0.55)	
20040135 (12 ヶ月)	P	122	-0.7 (-1.3, -0.1)	5.5 (4.8, 6.3) p < 0.0001	122	-0.7 (-1.1, -0.2)	3.7 (3.1, 4.4) p < 0.0001	122	-0.6 (-1.4, 0.2)	2.5 (1.6, 3.3) p < 0.0001	103	-2.1 (-2.8, -1.4)	3.8 (2.9, 4.8) p < 0.0001
	D	123	4.8 ^c (4.3, 5.4)		123	3.1 (2.6, 3.5)		123	1.9 (1.1, 2.6)		114	1.8 (1.1, 2.4)	
20040138 (24 ヶ月)	P	716	-1.0 (-1.4, -0.7)	6.7 (6.2, 7.1) p < 0.0001	706	-2.0 (-2.3, -1.8)	4.8 (4.4, 5.1) p < 0.0001	706	-1.5 (-1.8, -1.1)	3.9 (3.5, 4.4) p < 0.0001	122	-4.0 (-4.8, -3.3)	5.5 (4.5, 6.6) p < 0.0001
	D	714	5.6 ^c (5.3, 5.9)		701	2.7 (2.5, 3.0)		701	2.4 (2.1, 2.8)		127	1.5 (0.8, 2.3)	

a: P: プラセボ群 D: デノスマブ群 (60 mg Q6M) A: アレンドロネート群 (試験 AMG162-A-J301: 35 mg QW [実薬参考対照]、外国参考試験: 70 mg QW)

b: 事後解析

c: 該当試験における主要評価項目

国内試験は t 検定を用いて算出。外国参考試験は、共分散分析モデルを用いて Least Squares Mean にて算出 (試験 20050234 は反復測定モデルを用いて算出)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2.1 国内試験

2.1.1 試験 AMG162-A-J301 (二重盲検期)

ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象とした AMG 162 (denosumab) のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験

試験名: DIRECT (Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial in Japanese Patients with Osteoporosis)

試験の概略

試験 AMG162-A-J301 は、日本人骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検 (実薬は非盲検)、プラセボ対照 (実薬参考対照) 試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC)、プラセボ (Q6M SC)、又はアレンドロネート (35 mg QW PO: 参考対照) を 2 年間 (治療期 1) 投与し、椎体骨折に対するデノスマブの効果をプラセボと比較した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 1262 名が本試験に割り付けられた。1262 名のうち 1198 名 (デノスマブ群 475 名、プラセボ群 481 名、アレンドロネート群 242 名) が治験薬を 1 回以上投与された。本試験の 2 年間の試験を完了した被験者の割合は、デノスマブ群で 82.8%、プラセボ群で 81.4%及びアレンドロネート群で 81.3%であった。

被験者の割合は女性 95.1%、男性 4.9%で、平均年齢 (SD) は 69.6 (7.49) 歳であった。被験者の年齢層は、65 歳以上が 76.5%、75 歳以上が 27.1%であった。腰椎骨密度の若年成人平均値 (young adult mean: YAM) 及び T スコアの平均値 (SD) は、それぞれ 69.3 (10.0) %及び -2.74 (0.89) であった。人口統計学的特性及び他のベースライン特性に、投与群間で違いは認められなかった。

有効性

主要評価項目である投与開始 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折発生率は、プラセボと比較し、有意に低下した (ハザード比: 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、 $p = 0.0001$)。また、デノスマブはプラセボと比較して、各骨折の発生を抑制した (表 2-4)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 2-4 骨折評価結果の概要（投与 24 ヶ月後）（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		ハザード比又はリスク比 ^b		アレンドロネート 35 mg QW	
	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)	比 (95% CI)	p ^c	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)
椎体骨折 ^d	478	10.3 (7.8, 13.5)	467	3.6 (2.2, 5.8)	0.343 (0.194, 0.606)	0.0001	241	7.2 (4.6, 11.4)
臨床椎体骨折	478	6.8 (4.2, 10.9)	467	0.9 (0.3, 2.3)	0.181 (0.062, 0.524)	0.0004	241	1.8 (0.7, 4.7)
新規椎体骨折	478	8.6 (6.3, 11.6)	467	2.2 (1.2, 4.1)	0.260 (0.129, 0.521)	<0.0001	241	5.1 (3.0, 8.9)
2 椎体以上の 椎体骨折	478	2.5	467	0.4	0.171 (0.038, 0.758)	0.0124	241	1.2
非椎体骨折 ^e	480	4.1 (2.6, 6.5)	472	4.1 (2.6, 6.5)	1.002 (0.521, 1.926)	0.9951	242	2.7 (1.2, 5.9)
骨粗鬆症による主 な非椎体骨折 ^f	480	3.7 (2.3, 6.0)	472	1.6 (0.8, 3.4)	0.434 (0.178, 1.055)	0.0577	242	2.3 (0.9, 5.4)
大腿骨近位部骨折	480	0.5 (0.1, 1.9)	472	0.0 (-, -)	0.000 (0.000, -)	0.1568	242	0.0 (-, -)

N1 = 各骨折の解析セットでの被験者数

a: 24 ヶ月時の Kaplan-Meier 推定値（2 椎体以上の椎体骨折を除く）、

24 ヶ月までの粗発生率（2 椎体以上の椎体骨折）

b: ハザード比（2 椎体以上の椎体骨折を除く）、リスク比（2 椎体以上の椎体骨折）

c: grouped survival data のログランク検定（椎体骨折、新規椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較）、ログランク検定（臨床椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折でのプラセボとデノスマブの比較）、Fisher's exact test（2 椎体以上の椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較）

d: 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪

e: 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

f: 骨盤、大腿骨、脛骨（足関節を除く）、鎖骨・肋骨、上腕骨（肘を除く）、前腕骨の骨折

デノスマブはプラセボと比較して、投与 3、6、12、18、24 ヶ月後の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度を有意に増加させた（それぞれ、 $p < 0.0001$ ）。また、投与 6、12、18、24 ヶ月後の橈骨遠位端 1/3 の骨密度も有意に増加させた（ $p < 0.0001$ ）。投与 24 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率及び投与群間の差を表 2-5 に示す。

表 2-5 ベースラインからの骨密度変化率の概要（投与 24 ヶ月後）（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		差（デノスマブ - プラセボ） (95% CI)	p ^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)			n	平均 (SD)
腰椎 (L1-L4)	424	0.08 (4.164)	441	9.12 (4.132)	9.04 (8.49, 9.60)	< 0.0001	212	7.46 (4.803)
大腿骨近位部	468	-1.09 (3.284)	464	4.63 (3.295)	5.72 (5.30, 6.14)	< 0.0001	233	3.59 (3.345)
大腿骨頸部	468	-1.11 (4.317)	464	4.00 (4.449)	5.11 (4.55, 5.68)	< 0.0001	233	2.85 (4.422)
橈骨遠位端 1/3	451	-1.82 (3.850)	447	0.50 (2.893)	2.32 (1.87, 2.77)	< 0.0001	225	-0.17 (3.725)

n = 各骨密度の解析セットでの被験者数

a: t 検定（プラセボとデノスマブの比較）

また、デノスマブ投与により骨吸収マーカーである血清 CTX1 及び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）の迅速かつ著明で、持続的な低下が認められた。骨形成マーカーである BSAP 及びオステオカルシン

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

(Osteocalcin: OC) は、プラセボと比較し有意な低下が認められた (表 2-6)。

表 2-6 ベースラインからの骨代謝マーカー変化率の概要 (投与 24 ヶ月後)
(試験 AMG162-A-J301)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		p 値 ^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	中央値 (四分位範囲)	n	中央値 (四分位範囲)		n	中央値 (四分位範囲)
血清 CTX1	478	-12.93 (-35.05, 12.06)	470	-62.98 (-76.14, -45.16)	< 0.0001	241	-70.19 (-77.79, -56.48)
uNTX/Cr	478	16.92 (-11.11, 67.47)	470	-45.80 (-63.17, -19.98)	< 0.0001	241	-61.59 (-74.02, -40.71)
BSAP	478	-12.90 (-26.27, 3.49)	470	-52.63 (-61.42, -41.78)	< 0.0001	241	-47.31 (-58.35, -36.69)
OC	478	-8.43 (-25.04, 10.60)	470	-64.12 (-71.59, -54.76)	< 0.0001	241	-54.17 (-64.34, -39.99)

n = 各骨代謝マーカーの解析セットでの被験者数

a: Wilcoxon の順位和検定 (プラセボとデノスマブの比較)

結論

デノスマブは、骨粗鬆症患者の骨折のリスクを有意に低下させた。また、デノスマブは、骨代謝マーカーを抑制し、骨密度を有意に増加させた。デノスマブ 60 mg Q6M は骨粗鬆症患者に対する有効な治療薬であることが示された。

2.1.2 試験 AMG162-A-J301 (長期)

試験の概略

試験 AMG162-A-J301 の 3 年目 (治療期 2) では、治療期 1 でデノスマブ群 (デノスマブ継続群) 及びプラセボ群 (プラセボからの移行群) に割り付けられた被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC) が投与された。

被験者の内訳及びベースラインの特性

治療期 1 でデノスマブ群又はプラセボ群に割り付けられた合計 1011 名のうち、810 名 (デノスマブ継続群 404 名 [80.8%]、プラセボ移行群 406 名 [79.5%]) が治療期 2 でデノスマブの投与を受けた。本試験の 3 年間の試験を完了した被験者は、デノスマブ継続群で 389 名 (77.8%) 及びプラセボからの移行群で 386 名 (75.5%) であった。

被験者の割合は女性 95.1%、男性 4.9% で、本試験への組み入れ時の平均年齢 (SD) は 69.4 (7.53) 歳であった。被験者の年齢層は、65 歳以上が 76.4%、75 歳以上が 26.3% であった。腰椎骨密度の YAM 及び T スコアの平均値 (SD) は、それぞれ 69.2 (9.9) % 及び -2.75 (0.88) であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

有効性

36 ヶ月後のデノスマブ継続群の椎体骨折発生率は、24 ヶ月の治療期 1 での発生率と同様に低かった（表 2-7 及び図 5-1）。

プラセボからの移行群でのデノスマブ投与後 1 年間の椎体骨折発生率は、治療期 1 のプラセボ投与時に認められた 1 年ごとの発生率よりも低かった（表 2-7 及び図 5-1）。

投与 36 ヶ月後での各骨折の評価結果を表 2-7 に示す。

表 2-7 骨折評価結果の概要（投与 36 ヶ月後）（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボからの移行群		デノスマブ継続群	
	N1	骨折発生率 (95% CI) ^a	N1	骨折発生率 (95% CI) ^a
椎体骨折 ^b	478	11.8 (9.1, 15.2)	467	3.8 (2.4, 6.1)
臨床椎体骨折	478	10.1 (4.9, 20.4)	467	1.1 (0.5, 2.7)
新規椎体骨折	478	10.3 (7.8, 13.5)	467	2.5 (1.4, 4.5)
2 椎体以上の椎体骨折	478	2.9	467	0.4
非椎体骨折 ^c	480	6.6 (4.6, 9.5)	472	5.1 (3.4, 7.7)
骨粗鬆症による主な非椎体骨折 ^d	480	5.5 (3.7, 8.1)	472	2.1 (1.1, 4.0)
大腿骨近位部骨折	480	0.7 (0.2, 2.2)	472	0.0 (-, -)

N1 = 各骨折の解析セットでの被験者数

a: 36 ヶ月時の Kaplan-Meier 推定値 (2 椎体以上の椎体骨折を除く)、36 ヶ月までの粗発生率 (2 椎体以上の椎体骨折)

b: 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪

c: 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

d: 骨盤、大腿骨、脛骨 (足関節を除く)、鎖骨・肋骨、上腕骨 (肘を除く)、前腕骨の骨折

デノスマブ継続群では、36 ヶ月間を通して継続した骨密度の増加が認められた（表 2-8、図 5-5、図 5-6、図 5-7、及び図 5-8）。

プラセボからの移行群では、24 ヶ月時点と比較して、デノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた（表 2-8、図 5-5、図 5-6、図 5-7、及び図 5-8）。

表 2-8 ベースラインからの骨密度変化率の概要（投与 36 ヶ月後）（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボからの移行群		デノスマブ継続群	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)
腰椎 (L1-L4)	422	5.38 (5.192)	441	11.03 (4.988)
大腿骨近位部	468	1.42 (3.467)	464	5.26 (3.559)
大腿骨頸部	468	1.08 (4.605)	464	4.80 (4.924)
橈骨遠位端 1/3	451	-1.33 (3.795)	447	0.87 (3.001)

n = 各骨密度の解析セットでの被験者数

デノスマブ継続群では、デノスマブの長期投与により、36 ヶ月間を通して骨代謝マーカー

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

の著明な低下が認められた (表 2-9、[図 5-9](#)、[図 5-10](#))。

プラセボからの移行群では、デノスマブ投与後に骨代謝マーカーの著明かつ速やかな低下が認められ、その作用の程度は、デノスマブ継続群の初回投与時と同程度であった (表 2-9、[図 5-9](#)、[図 5-10](#))

表 2-9 ベースラインからの骨代謝マーカー変化率の概要 (投与 36 ヶ月後)
(試験 AMG162-A-J301)

	プラセボからの移行群		デノスマブ継続群	
	n	中央値 (四分位範囲)	n	中央値 (四分位範囲)
血清 CTX1	384	-67.74 (-77.71, -52.90)	389	-50.73 (-70.23, -27.23)
uNTX/Cr	384	-41.34 (-59.83, -10.33)	389	-30.33 (-51.83, 0.00)
BSAP	384	-53.31 (-61.36, -42.70)	389	-51.82 (-59.20, -41.88)
OC	384	-63.12 (-70.02, -53.93)	389	-64.95 (-72.89, -54.39)

n = 各骨代謝マーカーの解析セットでの被験者数

結論

本試験の結果、デノスマブ 60 mg を Q6M で 3 年間皮下投与したとき、日本人の原発性骨粗鬆症患者の治療に有効であることが示された。

2.1.3 試験 20050172

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブの用量設定試験 – 日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験 –

試験の概略

試験 20050172 は、日本人閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験である。被験者にデノスマブ (14 mg、60 mg、又は 100 mg Q6M SC) 又はプラセボ (Q6M SC) を 1 年間投与し、腰椎骨密度に対するデノスマブの効果をプラセボと比較した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 226 名が本試験に組み入れられ、このうち 212 名 (デノスマブ群 157 名 [14 mg 53 名、60 mg 54 名、100 mg 50 名]、プラセボ群 55 名) に治験薬が投与された。試験を完了した被験者の割合は、デノスマブ群で 85% 及びプラセボ群で 91% であった。被験者はすべて日本人女性で、平均年齢 (SD) は 65.1 (6.8) 歳、65 歳以上の被験者は 54% であった。腰椎のベースライン骨密度 T スコアは投与群間で同程度であり、全投与群の平均値 (SD) は -3.08 (0.41) であった。また、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースライン骨密度 T スコアも投与群間で同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

有効性

主要評価項目である投与 12 ヶ月後における腰椎骨密度は、いずれのデノスマブ群でも増加が認められ (5.7%~7.5%)、その増加は用量依存的であった。プラセボ群のベースラインからの変化率は 0.5%であり、各デノスマブ群とプラセボ群との差は、いずれも統計的に有意であった (いずれも $p < 0.0001$ 、多重性調整済)。また、投与 12 ヶ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 においても、プラセボ群と比較してデノスマブ群では骨密度が有意に増加した (いずれも $p < 0.05$ 、ただし 100 mg 群の橈骨遠位端 1/3 の骨密度 [$p = 0.054$] を除く) (表 3-16)。

デノスマブ群の血清 CTX1 及び uNTX/Cr のベースラインからの低下率は、投与 7 日後 (これらのマーカーの初回評価時) でプラセボ群と比較して大きく、また、BSAP 及び OC のベースラインからの低下率は、投与 3 ヶ月後でプラセボ群と比較して大きかった。骨代謝マーカーに対するデノスマブの効果は、概ね投与間隔を通して持続したが、14 mg 群では、時間とともに抑制効果の減弱が認められた。

試験期間中に新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪 (半定量評価法でグレード 1 以上の増加) が認められた被験者はいなかった。

結論

デノスマブは、閉経後骨粗鬆症の日本人女性の骨密度 (腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3) を増加させ、骨吸収及び骨形成マーカー (血清 CTX1、uNTX/Cr、BSAP、及び OC) を顕著に低下させた。

2.2 外国参考試験

2.2.1 試験 20030216

閉経後骨粗鬆症に対するデノスマブの効果の評価する試験 (第 III 相骨折評価試験)

試験名: FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)

試験の概略

試験 20030216 は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC) 又はプラセボ (Q6M SC) を 3 年間投与し、新規椎体骨折に対するデノスマブの効果を実験群と比較した。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計 7868 名が本試験に割り付けられた。このうち、1 施設の被験者 60 名を GCP 違反 (同意文書取得手順違反など) のため、解析から除外することを開鍵前に決定した。したがって、本試験で集計された被験者は、7808 名 (デノスマブ群 3902 名、プラセボ群 3906 名) であった。7808 名のうち 7762 名 (デノスマブ群 3886 名、プラセボ群 3876 名) が治験薬を 1 回以

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

上投与された。本試験の3年間の投与を完了した被験者の割合は、デノスマブ群で84%及びプラセボ群で82%であった。

被験者はすべて女性で、平均年齢 (SD) は 72.3 (5.2) 歳であり、主な人種は白人 (92.7%) であった。被験者の年齢層は、60～64 歳が 5.3%、65～69 歳が 21.1%、70～74 歳が 42.0%、75 歳以上が 31.6%であり、分布は投与群間で類似していた。腰椎骨密度のベースライン T スコアの平均値 (SD) は -2.83 (0.69) であった。既存椎体骨折は 23.6%に認められた。人口統計学的特性及び他のベースライン特性に、投与群間で違いは認められなかった。

有効性

主要評価項目である新規椎体骨折と副次評価項目である非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折に関する検定は、多重性を考慮し階層手順を用いた。

新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発生率は、いずれもプラセボ群と比較し、デノスマブ群で有意に低下した (新規椎体骨折: $p < 0.0001$ 、非椎体骨折: $p = 0.0106$ 、大腿骨近位部骨折: $p = 0.0362$) (表 2-10)。

表 2-10 投与 36 カ月後における骨折発生率^a (試験 20030216)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		絶対リスクの差 (95% CI)	比 (95% CI)	p
	n/N1	%	n/N1	%			
新規椎体骨折	264/3691	7.2	86/3702	2.3	4.8 (3.9, 5.8)	0.32 (0.26, 0.41) ^b	<0.0001 ^c
非椎体骨折	293/3906	8.0	238/3902	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	0.80 (0.67, 0.95) ^d	0.0106 ^d
大腿骨近位部骨折	43/3906	1.2	26/3902	0.7	0.3 (-0.1, 0.7)	0.60 (0.37, 0.97) ^d	0.0362 ^d

N1 = 有効性の解析対象となった被験者数

a: 新規椎体骨折は粗発生率。非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の発生率は Kaplan-Meier 推定値。

b: リスク比: 年齢を因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき算出

c: 年齢を因子としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

d: ハザード比: 年齢を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 9-3、表 9-5、及び表 9-6

試験対象集団全体 (N = 7808) で、デノスマブは投与 36 カ月後 (腰椎について試験対象集団全体で評価した唯一の時点) の腰椎骨密度を増加させた ($p < 0.0001$)。また、デノスマブは、投与 12、24、及び 36 カ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び大腿骨転子部の骨密度を増加させた (それぞれ、 $p < 0.0001$)。

骨密度サブスタディー (n = 441) における投与 36 カ月後の骨密度のベースラインからの変化率及び投与群間の差を表 2-11 に示す。デノスマブは、すべての測定部位の投与 36 カ月後の骨密度を増加させた (すべての測定部位で $p < 0.0001$)。骨密度の増加は、腰椎など海綿骨を主とする部位及び橈骨遠位端 1/3 など皮質骨を主とする部位のいずれにおいても認められた。腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨転子部では、投与 1 カ月後から骨密度の有意な増加が認められた (それぞれ、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、及び $p = 0.0002$)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 2-11 投与 36 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率及び投与群間の差
(試験 20030216 骨密度サブスタディー)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		差 (デノスマブ ープラセボ) (95% CI)	p ^a
	n	平均変化率 (95% CI)	n	平均変化率 (95% CI)		
腰椎 (L1-L4)	208	0.2 (-0.5, 1.0)	227	9.4 (8.6, 10.1)	9.2 (8.2, 10.1)	<0.0001
大腿骨近位部	207	-1.1 (-1.7, -0.6)	232	4.8 (4.3, 5.3)	6.0 (5.2, 6.7)	<0.0001
大腿骨頸部	207	-0.9 (-1.6, -0.2)	232	3.9 (3.2, 4.6)	4.8 (3.9, 5.6)	<0.0001
大腿骨転子部	207	-0.8 (-1.5, -0.1)	228	7.1 (6.5, 7.8)	7.9 (7.0, 8.9)	<0.0001
橈骨遠位端 1/3	194	-1.2 (-1.8, -0.7)	215	2.2 (1.7, 2.8)	3.5 (2.7, 4.2)	<0.0001

n = 解析対象となった被験者数

a: 投与群、ベースライン値、測定機種、及びベースライン値と測定機種の交互作用を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した。

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.2.3、表 14-12.3.3、表 14-12.4.3、表 14-12.5.3、及び表 14-12.6.3

結論

デノスマブは、閉経後骨粗鬆症患者における新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折のリスクを有意に低下させた。デノスマブによる骨密度の改善効果は、海綿骨を主とする部位及び皮質骨を主とする部位のいずれにおいても認められた。

2.2.2 試験 20060289 (24 ヶ月)

閉経後骨粗鬆症患者を対象としてデノスマブの長期安全性及び効果の持続性を評価する非盲検延長投与試験

試験の概略

試験 20060289 は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした外国第 III 相、非盲検、単一投与群、試験 20030216 の延長投与試験である。デノスマブ (60 mg Q6M SC) を被験者に 7 年間投与し、デノスマブの長期投与時の安全性を検討する。本申請では、本試験のベースラインから投与 24 ヶ月後までの中間解析結果を示す。結果には、試験 20030216 でデノスマブを投与されていた被験者 (デノスマブ継続群: デノスマブ投与計 5 年間) と試験 20030216 でプラセボを投与されていた被験者 (プラセボからの移行群: デノスマブ投与 2 年間) の結果が含まれる。

被験者の内訳及びベースライン特性

試験 20030216 を完了した 4550 名が本試験に組み入れられ、このうちデノスマブ継続群は 2343 名、プラセボからの移行群は 2207 名であった。このうち 4549 名 (>99%) の被験者が治験薬の投与を受け、投与 24 ヶ月後までで 3733 名 (82.0%) が治験薬の投与を継続していた。投与 24 ヶ月後時点で本試験を中止した被験者は、768 名 (16.9%) であった。

被験者はすべて女性で、主な人種は白人 (93%) であった。本試験への組み入れ時の平均

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

年齢 (SD) は 74.8 (5.0) 歳、閉経後の平均年数 (SD) は 26.7 (7.3) 年であった。人口統計学的データは、デノスマブ継続群とプラセボからの移行群で類似していた。ベースラインの平均骨密度 T スコアは、デノスマブ継続群と比較してプラセボからの移行群で低く、骨代謝マーカー (血清 CTX1、PINP、BSAP) はデノスマブ継続群と比較しプラセボからの移行群で高かった。

有効性

デノスマブ継続群では本延長試験の 2 年間でさらに骨密度の増加が認められた。本試験の投与 24 ヶ月後において、試験 20030216 のベースラインからの平均変化率 (SD) は、腰椎で 13.80 (6.20) %、大腿骨近位部で 7.04 (3.95) %、大腿骨頸部で 6.17 (5.46) %、大腿骨転子部で 9.70 (6.02) %、橈骨遠位端 1/3 で 2.57 (4.09) %であった。プラセボからの移行群でも、本試験の投与 24 ヶ月後において骨密度の増加が認められた。

本試験の投与 24 ヶ月後において、デノスマブ継続群で新規椎体骨折が発生した被験者の割合は 2.8%であり、試験 20030216 開始からの新規椎体骨折の累積発生率は 4.0%であった。また、デノスマブ継続群の 14 名 (0.6%) に臨床症状を伴う新規椎体骨折が発生した。プラセボからの移行群で新規椎体骨折が発生した被験者の割合は 1.7%であった。プラセボからの移行群の 3 名 (0.1%) に臨床症状を伴う新規椎体骨折が発生した。

本試験の投与 24 ヶ月後において、デノスマブ継続群で非椎体骨折が発生した被験者の割合は 2.5%であり、試験 20030216 開始からの非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 推定値は 7.9%であった。プラセボからの移行群で非椎体骨折が発生した被験者の割合は 4.0%であった。

デノスマブ継続群では、骨代謝マーカー (血清 CTX1、PINP、BSAP) の低下は、試験 20030216 の開始から本試験の投与 24 ヶ月後までのデノスマブ投与期間中 (60 ヶ月) 持続していた。デノスマブ投与後に一過性の Intact PTH の上昇が認められた。プラセボからの移行群では、血清 CTX1 は速やかに、かつ、顕著な低下が認められ、デノスマブ継続群で認められた血清 CTX1 の低下と類似していた。デノスマブ継続群と同様に、プラセボからの移行群でもデノスマブ投与後に一過性の Intact PTH の上昇が認められた。

結論

中間解析の結果において、閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを長期間投与したとき (デノスマブ継続群: デノスマブ投与計 5 年間) の有効性は継続して認められた。試験 20030216 でプラセボが投与された閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブ投与を開始したとき (プラセボからの移行群) の有効性の結果からデノスマブの効果が裏付けられた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2.2.3 試験 20040132

閉経後骨粗鬆症の予防に対するデノスマブの効果を評価する無作為化二重盲検試験
試験名: DEFEND (DEnosumab FortifiEs BoNe Density)

試験の概略

試験 20040132 は、閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC) 又はプラセボ (Q6M SC) を 2 年間投与し、腰椎骨密度に対するデノスマブの効果をプラセボと比較した。また、投与後の 2 年間の非投与期間 (試験 20040132 [48 ヶ月]) で投与中止した際の骨密度及び骨代謝マーカーの変化を検討した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 332 名の被験者が本試験に無作為に割り付けられた (各群 166 名)。無作為割付の層別因子とした閉経後の経過期間は、5 年以下の被験者が 162 名 (デノスマブ群 81 名、プラセボ群 81 名)、5 年を超える被験者は 170 名 (デノスマブ群 85 名、プラセボ群 85 名) であり、閉経後の経過期間の平均値 (SD) は 10.0 (8.9) 年であった。本試験に組み入れられた 332 名のうち 329 名 (デノスマブ群 164 名、プラセボ群 165 名) が治験薬を 1 回以上投与された。デノスマブ群の 86% 及びプラセボ群の 87% が 24 ヶ月の治療期を完了した。その後、非投与期へ移行した被験者は 256 名 (デノスマブ群 128 名、プラセボ群 128 名) であり、このうち 223 名 (デノスマブ群 109 名、プラセボ群 114 名) が 24 ヶ月の非投与期を完了した。

被験者はすべて女性で、平均年齢 (SD) は 59.4 (7.5) 歳であり、主な人種は白人 (83%) であった。腰椎のベースライン骨密度 T スコアは投与群間で同程度であり、全体の平均値 (SD) は -1.6 (0.42) であった。非投与期に組み入れられた被験者のベースライン特性は、治療期に組み入れられた被験者と類似しており、投与群間で同様であった。

有効性

主要評価項目である投与 24 ヶ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値はデノスマブ群 6.5%、プラセボ群 -0.6% であり、デノスマブはプラセボと比較して腰椎骨密度を有意に増加させた (投与群間の差 7.0% [95% CI: 6.2, 7.8]、 $p < 0.0001$)。デノスマブは、大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部、橈骨遠位端 1/3、及び全身の骨密度も、プラセボと比較して統計的に有意に増加させた (いずれも $p < 0.0001$ 、[多重性調整済])。骨密度の有意な増加は、海綿骨を主とする部位及び皮質骨を主とする部位のいずれにおいても認められた。腰椎骨密度の増加は、閉経後の期間にかかわらず、デノスマブを投与した被験者でほぼ同程度であった。すべての測定部位において、ベースラインからの骨密度の平均変化率は、投与 1 ヶ月後以降でプラセボ群よりもデノスマブ群で大きく、デノスマブの迅速な効果が認められた。

主に皮質骨からなる橈骨遠位端では、デノスマブはプラセボと比較して、海綿骨と皮質骨

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

の volumetric BMD (vBMD) 及び総 vBMD を増加させた (QCT 測定)。デノスマブは、HSA で評価した 3 部位 (大腿骨頸部 [最狭部]、大腿骨転子部、及び大腿骨骨幹部) のすべてにおいて、断面係数 (曲げ荷重に対する抵抗の指標 [measure of resistance to bending loads]) を増加させ、坐屈比 (圧縮荷重に対する感受性の指標 [measure of susceptibility to axial compressive loads]) を減少させた。

デノスマブはプラセボと比較して、血清中の CTX1、1 型プロコラーゲン N-プロペプチド (procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP)、及び酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b (tartrate resistant acid phosphatase 5b: TRAP5b) を各評価時点で低下させた (初回投与日の投与 6 時間後の TRAP5b 値を除き、いずれも $p < 0.0001$)。

非投与期において、デノスマブ投与中止後の 12 ヶ月間にすべての測定部位で骨密度が減少し、ベースライン値に近づいた。その後、投与中止 24 ヶ月後まで、デノスマブ群とプラセボ群の骨密度は、共に概して減少傾向を示した。デノスマブ投与中止後、骨吸収マーカーは上昇し、デノスマブ群の血清 CTX1 及び TRAP 5b の中央値は、投与中止 3 ヶ月後にベースライン値より高い値となった。デノスマブ群の血清 CTX1 は投与中止 6 ヶ月後まで上昇が認められ、その後低下し、投与中止 18 ヶ月後にはベースライン値と同程度となった。骨形成のマーカーである P1NP の平均値は、デノスマブ投与中止後の 6 ヶ月以内にベースライン値より高い値となり、投与中止 12 ヶ月後までその値は維持され、投与中止 24 ヶ月後にベースライン値に戻った。

結論

デノスマブは、すべての測定部位の骨密度を迅速に増加させた。デノスマブは、閉経後の経過期間にかかわらず、低骨密度の閉経後患者の海綿骨を主とする部位と皮質骨を主とする部位の骨密度及び骨構造パラメータを改善させた。デノスマブ投与中止後のデノスマブの効果 (骨密度及び骨代謝マーカー) は可逆的であった。

2.2.4 試験 20050141

低骨密度の閉経後女性を対象としたデノスマブの有効性をアレンドロネートと比較する無作為化二重盲検試験:

試験の概略

試験 20050141 は、骨粗鬆症無治療の閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC) 又はアレンドロネート (70 mg QW PO) を 1 年間投与し、大腿骨近位部骨密度に対するデノスマブの効果をアレンドロネートと比較した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

骨粗鬆症無治療 (無作為化前 3 ヶ月以内に骨粗鬆症治療薬の投与がない) の合計 1189 名の

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

被験者が本試験に無作為に割り付けられ(デノスマブ群 594 名、アレンドロネート群 595 名)、このうち 1179 名 (デノスマブ群 593 名、アレンドロネート群 586 名) が治験薬を 1 回以上投与された。デノスマブ群の 94%、アレンドロネート群の 93% が試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性に投与群間で違いは認められなかった。被験者はすべて女性で、主な人種は白人 (84%) であり、平均年齢 (SD) は 64.4 (8.5) 歳、閉経後の平均年数 (SD) は 17.1 (10.0) 年であった。大腿骨近位部及び腰椎のベースライン骨密度 T スコアの平均値 (SD) は、それぞれ -1.72 (0.80) 及び -2.57 (0.75) であった。

有効性

主要評価項目である投与 12 ヶ月後における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の平均値は、デノスマブ群で 3.5% 及びアレンドロネート群で 2.6% であった (投与群間の差 1.0% [95% CI: 0.7, 1.2]、非劣性検定で片側 $p < 0.0001$)。主要評価項目で非劣性が検証されたため、あらかじめ規定した優越性を検定したところ、投与 12 ヶ月後の大腿骨近位部、大腿骨転子部、及び橈骨遠位端 1/3 において、デノスマブの優越性が示された (いずれの部位も片側 $p \leq 0.0001$ [多重性調整済])。さらに、腰椎及び大腿骨頸部について優越性を検定したところ、投与 12 ヶ月後の骨密度は、デノスマブ群でアレンドロネート群より大きな増加を示した (いずれの部位も片側 $p \leq 0.0001$ [多重性調整済])。

また、骨密度のベースラインからの変化率は、測定したすべての部位で、投与 6 ヶ月後 (最も早い測定時点) においても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群の方が有意に大きかった ($p \leq 0.0014$)。投与 12 ヶ月後までの大腿骨近位部、腰椎、及び大腿骨頸部における骨密度の増加が 3% を超える被験者の割合は、いずれもデノスマブ群の方がアレンドロネート群に比べ高かった。

投与 1、3、6、及び 9 ヶ月後における血清 CTX1 のベースラインからの低下は、アレンドロネート群と比較しデノスマブ群で有意に大きく (いずれも $p < 0.0001$)、投与 12 ヶ月後では両投与群で同程度であった。投与 1、3、6、9、及び 12 ヶ月後における血清 PINP のベースラインからの低下も、アレンドロネート群と比較しデノスマブ群で有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$)。

薬剤の選好度及び満足度の調査 (Product satisfaction questionnaire) では、投与群によらず、毎週投与の経口剤よりも 6 ヶ月ごとの皮下投与の方が好まれ、投与頻度に関する満足度も高かった。

結論

骨粗鬆症の治療歴がない低骨密度の閉経後患者において、デノスマブはアレンドロネートよりも、すべての測定部位で骨密度を増加させ、骨代謝マーカーを低下させた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2.2.5 試験 20050234

低骨密度の閉経後女性を対象としてアレンドロネート投与からデノスマブ投与に切り替えたときの安全性及び有効性を評価する無作為化試験

試験名: STAND (Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab)

試験の概略

試験 20050234 は、スクリーニング前にアレンドロネート投与歴のある閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC) 又はアレンドロネート (70 mg QW PO) を 1 年間投与し、大腿骨近位部骨密度に対するデノスマブの効果をアレンドロネートと比較した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 504 名の被験者が組み入れられ、デノスマブ群 (アレンドロネートからデノスマブへの切り替え) に 253 名、アレンドロネート群 (アレンドロネート継続) に 251 名が無作為に割り付けられた。試験を完了した被験者の割合は、デノスマブ群 (96%) とアレンドロネート群 (95%) で同程度であった。スクリーニング前のアレンドロネートの前治療期間が 6~12 ヶ月未満の被験者は 89 名 (18%)、12~24 ヶ月の被験者は 119 名 (24%)、24 ヶ月を超える被験者は 296 名 (59%) であった。

被験者の平均年齢 (SD) は 67.6 (7.8) 歳、年齢範囲は 55~88 歳であり、主な人種は白人 (93%) であった。閉経後の経過期間の平均年数は 19.3 年で範囲は 2~60 年であった。ベースライン時の骨密度 T スコアの平均値 (SD) は、大腿骨近位部で -1.80 (0.78)、腰椎で -2.63 (0.77) であった。

有効性

主要評価項目である投与 12 ヶ月後における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の平均値は、デノスマブ群で 1.90%、アレンドロネート群で 1.05% であり、投与群間の差は 0.85% (95% CI: 0.44, 1.25, $p < 0.0001$) であった。投与 12 ヶ月後における腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子部、橈骨遠位端 1/3 における骨密度のベースラインからの変化率も、アレンドロネート群と比較し、デノスマブ群で統計的に有意に大きかった (いずれの部位も $p \leq 0.01$)。

また、投与 1、3、6、9、及び 12 ヶ月後における血清 CTX1 のベースラインからの低下は、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で有意に大きかった (いずれの時点も $p \leq 0.01$)。投与 1、3、6、9、及び 12 ヶ月後における P1NP 及び uNTX/Cr の低下も、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で大きかった (P1NP: いずれの時点も $p < 0.01$ 、uNTX/Cr: 投与 1、3、9、及び 12 ヶ月後 $p < 0.01$ 、投与 6 ヶ月後 $p < 0.05$)。

薬剤の選好度及び満足度の調査 (Product satisfaction questionnaire) では、投与群によらず、

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

毎週投与の経口剤よりも6ヵ月ごとの皮下投与の方が好まれ、投与頻度に関する満足度も高かった。

結論

アレンドロネート治療歴のある被験者では、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で、大腿骨近位部、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子部、及び橈骨遠位端 1/3 における骨密度の有意な増加が認められた。また、骨代謝マーカーにおいても、アレンドロネート群と比較して、デノスマブ群で有意な低下が認められた。

2.2.6 試験 20050179

低骨密度の閉経後女性を対象としてデノスマブ及びアレンドロネートの効果を評価する多施設共同無作為化プラセボ対照マイクロCTパイロット試験

試験の概略

試験 20050179 は、閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 II 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照試験である。被験者にデノスマブ (60 mg Q6M SC)、アレンドロネート (70 mg QW PO)、又はプラセボ (Q6M SC) を1年間投与し、in vivo 高解像度末梢定量的コンピュータ断層撮影 (high-resolution peripheral quantitative computed tomography: HR-pQCT) : XtremeCT[®]により測定した橈骨遠位端の皮質骨幅に対するデノスマブの効果をプラセボと比較した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 247 名の被験者が組み入れられ、デノスマブ群に 83 名、アレンドロネート群に 82 名、プラセボ群に 82 名が無作為に割り付けられた。

人口統計学的データは投与群間で類似していた。被験者はすべて女性で、主な人種は白人 (96%) であった。平均年齢 (SD) は 60.6 (5.4) 歳、閉経後平均年数 (SD) は 13.2 (7.3) 年であった。腰椎のベースライン骨密度 T スコアの平均値 (SD) は -2.44 (0.34) であった。

有効性

主要有効性評価項目である投与 12 ヶ月後における橈骨遠位端の皮質骨幅 (XtremeCT[®]で測定) のベースラインからの変化率の平均値は、デノスマブ群で 3.4%、プラセボ群で -0.8% であり、プラセボ群と比較して、デノスマブ群で増加が認められた (投与群間の差 4.1%、95% CI: 2.6, 5.7)。橈骨遠位端の皮質骨幅に対するデノスマブの効果は、投与後初回評価時点である投与 6 ヶ月後においても認められた。また、投与 6 及び 12 ヶ月後に脛骨遠位端の皮質骨幅も増加した。QCT による測定結果は、XtremeCT[®]による測定結果と一致しており、デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 6 及び 12 ヶ月後の橈骨遠位端及び骨幹部の皮質骨幅が増加した。投与 6 及び 12 ヶ月後において、橈骨遠位端及び脛骨遠位端の皮質骨幅をプラセボ

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

群と比較したとき、デノスマブ群の増加率はアレンドロネート群の増加率より大きかった。

XtremeCT[®]、QCT、及びDXAのいずれの測定においても、デノスマブ群では投与12ヵ月後の橈骨で骨密度の増加が認められた。これらのデノスマブの効果は、治験薬初回投与後初回評価時点である投与6ヵ月後から認められた。投与6及び12ヵ月後において、デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、橈骨の各測定部位の皮質骨骨密度及び海綿骨骨密度（XtremeCT[®]測定及びQCT測定）、並びに脛骨遠位端の皮質骨骨密度及び海綿骨骨密度（XtremeCT[®]測定）が増加した。総骨密度、皮質骨骨密度、及び海綿骨骨密度をプラセボ群と比較したとき、デノスマブ群の増加率はアレンドロネート群の増加率よりも大きいか又は同程度であった。

橈骨の皮質骨幅及び骨密度に対するデノスマブの効果は、投与6及び12ヵ月後にQCTで測定した橈骨の全部位の極慣性モーメント（骨強度に関するパラメータ）の増加に反映されていた。デノスマブ群における極慣性モーメントの増加率は、概ねアレンドロネート群より大きかった。

大腿骨及び腰椎での唯一の測定時点である投与12ヵ月後におけるQCT測定の結果、大腿骨（大腿骨頸部、大腿骨転子部、及び大腿骨近位部）の総骨密度、皮質骨骨密度、海綿骨骨密度、及び腰椎の海綿骨骨密度は、デノスマブ群でプラセボ群と比較して増加した。これらの部位では、総骨密度、皮質骨骨密度、及び海綿骨骨密度をプラセボ群と比較したとき、デノスマブ群の増加率はアレンドロネート群の増加率よりも大きいか又は同程度であった。

橈骨全部位及び大腿骨近位部のQCTによる骨塩量及び皮質骨体積の結果は、概ねQCTによる骨密度の結果と一致していた。大腿骨近位部及び腰椎のDXAによる骨塩量及び面積の結果は、概ねDXAによる骨密度の結果と一致しており、また、大腿骨近位部ではQCTによる骨塩量の結果と一致していた。

デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、試験期間中の骨代謝マーカー（CTX1、PINP、OC、BSAP、TRAP 5b、及びNTX）が低下した。骨代謝マーカーの変化をプラセボ群と比較したとき、デノスマブ群の低下率はアレンドロネート群の低下率より大きいか又は同程度であった。

結論

本試験では、デノスマブ群で、すべての測定部位の皮質骨幅が増加し、皮質骨及び海綿骨のいずれの骨密度においても増加が認められた。デノスマブ投与で認められた骨格変化は、概ねアレンドロネート投与で認められた変化より大きかった。閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを投与したときの骨強度の改善に、これらの骨格変化が寄与していると考えられた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2.2.7 試験 20080747

デノスマブ治療歴のある閉経後女性を対象とした HR-pQCT 試験（試験 20050179 からの延長試験）

試験の概略

試験 20080747 は、試験 20050179 を完了した閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、コホート試験である。試験 20050179 でデノスマブ群又はプラセボ群に割り付けられた被験者の橈骨遠位端における皮質骨幅に対するデノスマブ投与及び中止の効果を HR-pQCT を用いて評価した。本試験ではデノスマブは投与していない。

被験者の内訳及びベースラインの特性

本試験に 79 名が組み入れられ、このうち試験 20050179 でデノスマブ群及びプラセボ群に割り付けられていた被験者は、それぞれ 40 名及び 39 名であった。すべての被験者が本試験を完了した。

有効性

試験 20050179 の最終投与後 32 ヶ月時点での、主要評価項目である橈骨遠位端の皮質骨幅（HR-pQCT 測定）は、試験 20050179 でデノスマブの投与を受けていた被験者（デノスマブ群）では、投与前の値から 1.8%低下し、プラセボの投与を受けていた被験者（プラセボ群）では、投与前の値から 5.5%低下していた。デノスマブ投与中止群とプラセボ投与中止群の変化率の差は、3.7%（95% CI: -0.4, 7.8, $p = 0.0766$ ）であった。脛骨遠位端での皮質骨幅の変化でも、同様の結果であった（デノスマブ群とプラセボ群の変化率の差 1.8% [95% CI: -0.1, 3.7, $p = 0.0594$]）。

DXA で測定した橈骨遠位端 1/3、橈骨超遠位端、橈骨全体の骨密度も、プラセボ群と比較して、デノスマブ群で高かった。

結論

低骨密度の閉経後女性におけるデノスマブ投与中止後の橈骨遠位端及び頸骨遠位端の骨パラメータ（HR-pQCT 測定及び DXA 測定）は、デノスマブ投与前のベースライン値に概ね戻ったが、プラセボ群よりも高い値であった。

2.2.8 試験 20010223

低骨密度の閉経後女性を対象としたデノスマブの有効性、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反復投与第 II 相試験

試験の概略

試験 20010223 は、閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 II 相、無作為化、二重盲検（実

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

薬は非盲検)、プラセボ及び実薬対照、並行群間用量設定試験である。デノスマブ (各 6 mg、14 mg、30 mg を 3 ヶ月に 1 回 [once every 3 months: Q3M] SC、各 14 mg、60 mg、100 mg、210 mg を Q6M SC)、プラセボ (Q3M SC) 又はアレンドロネート (70 mg QW PO) を被験者に投与し、12 ヶ月後の腰椎骨密度に対するデノスマブの効果をプラセボと比較した。試験 20010223 及び試験 20050233 (試験 20010223 試験の延長試験) におけるコホートを表 2-12 に示す。

表 2-12 試験 20010223 及び 20050233 におけるコホート

コホート	試験 20010223 における投与	試験 20050233 (試験 20010223 の延長試験) における投与
デノスマブ群		
継続投与群	4 年間 デノスマブ (最初の 2 年間は 6 mg Q3M、14 mg Q3M、14 mg Q6M、60 mg Q6M、又は 100 mg Q6M 投与し、次の 2 年間は各群とも 60 mg Q6M 投与)	4 年間 デノスマブ 60 mg Q6M、 1 年間 非投与
再投与群	2 年間 デノスマブ 30 mg Q3M 1 年間 プラセボ Q6M 1 年間 デノスマブ 60 mg Q6M	4 年間 デノスマブ 60 mg Q6M、 1 年間 非投与
投与中断群	2 年間 デノスマブ 210 mg Q6M 2 年間 プラセボ Q6M	4 年間 デノスマブ 60 mg Q6M、 1 年間 非投与
プラセボ群	2 年間 プラセボ Q3M 2 年間 プラセボ Q6M	4 年間 デノスマブ 60 mg Q6M、 1 年間 非投与
アレンドロネート群	2 年間 アレンドロネート 70 mg QW PO 2 年間 休薬	4 年間 デノスマブ 60 mg Q6M、 1 年間 非投与

被験者の内訳及びベースラインの特性

412 名 (デノスマブ群 319 名、プラセボ群 46 名、アレンドロネート群 47 名) の被験者を組み入れ、このうちデノスマブ群に割り付けられた被験者は、6 mg Q3M 群 44 名、14 mg Q3M 群 44 名、30 mg Q3M 群 41 名、14 mg Q6M 群 54 名、60 mg Q6M 群 47 名、100 mg Q6M 群 42 名、210 mg Q6M 群 47 名であった。被験者はすべて女性で、平均年齢 (SD) は 62.5 (8.1) 歳であり、主な人種は白人であった。閉経後の平均年数 (SD) は 16.2 (9.9) 年であった。腰椎及び大腿骨近位部のベースライン骨密度 T スコアは投与群間で同程度であり、全投与群の平均値 (SD) は、それぞれ -2.14 (0.78) 及び -1.44 (0.71) であった。また、その他の部位のベースライン骨密度 T スコアも投与群間で同程度であった。

有効性

デノスマブ群では、いずれの投与群においても投与 12 ヶ月後の腰椎骨密度の増加が認められた (3.0%~6.7%)。プラセボ群のベースラインからの変化率は -0.8% であり、各デノスマブ群とプラセボ群との差は、いずれも統計的に有意であった ($p < 0.001$)。

投与 24 ヶ月後の腰椎骨密度の平均変化率は、プラセボ群で -1.3% であったが、デノスマブ

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

群では増加（3.9%～8.8%）した。デノスマブ群ではプラセボ群と比較し、24 ヶ月間を通して大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3、全身（頭部を除く）、大腿骨頸部、及び大腿骨転子部の骨密度の増加が認められた。

投与 24 ヶ月以降の継続投与群では、すべての測定部位で継続して骨密度が増加したが、プラセボ群では、すべての測定部位で骨密度は減少した。投与 48 ヶ月後の腰椎骨密度の平均変化率は、継続投与群で 10.3%、プラセボ群で -2.4%であった。大腿骨近位部の骨密度も同様のパターンを示した。骨密度の増加は、他の測定部位でも認められた。投与中断群では、プラセボ投与の 1 年間で、すべての測定部位で骨密度は減少し、ベースライン値に近づいた。投与中断群におけるベースラインの骨密度とデノスマブ投与中断後（投与 36 及び 48 ヶ月後）の骨密度の関係を検討した結果、デノスマブの効果には可逆性が認められた。再投与群では、デノスマブ投与を中断した 1 年で、すべての測定部位の骨密度が減少し、ベースライン値に近づいた。デノスマブ再投与後の骨密度（それぞれ再投与の 6 及び 12 ヶ月後）は、デノスマブの初回投与後 6 及び 12 ヶ月後と同程度に増加した。

デノスマブは、骨代謝マーカーである血清 CTX1、uNTX/Cr、及び BSAP を 24 ヶ月間を通して速やかに、かつ持続的に低下させた。各デノスマブ投与群間で、骨代謝マーカーの最大抑制効果は同程度であった。デノスマブの低用量群では、骨代謝マーカーは次回投与前（投与間隔の後半）までにベースライン値に戻る傾向を示した。

継続投与群では、骨代謝マーカーの値は投与 24～48 ヶ月後までの期間を通して、ベースライン値より低下していた。投与中断群では、デノスマブ投与の中断後、骨代謝マーカーは一時的にベースラインを超える値まで上昇したが、投与 48 ヶ月後にはベースライン値に戻った。再投与群では、骨代謝マーカーはデノスマブ投与の中断後の 12 ヶ月間で、投与中断群と同様に一時的に上昇したが、デノスマブ再投与により初回投与後 6 及び 12 ヶ月後と同程度に低下した。

結論

デノスマブは全身の骨密度を速やかに増加させる新しい治療薬となり得ることが示された。また、デノスマブ投与の中断後に骨密度がベースライン値に戻ったことから、デノスマブの作用は可逆的であった。

2.2.9 試験 20050233（48 ヶ月）

低骨密度の閉経後女性を対象としてデノスマブの長期安全性を評価する非盲検延長投与試験（試験 20010223 からの延長投与試験）

試験の概略

試験 20050233 は、閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、非盲検、単一投与群、試験 20010223 の延長投与試験である。デノスマブ（60 mg Q6M SC）を被験者に 4 年間投与し、デノスマブ長期投与時の安全性を検討した。また、投与期間終了後 1 年間の観察期間と

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

し、デノスマブ治療後の骨粗鬆症治療に関する情報を収集した。なお、本申請では、投与期間終了後1年間のデータは含めない。本試験における各コホートを表2-12に示した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

試験 20010223 を完了した 200 名の低骨密度閉経後女性が本試験に組み入れられた(継続投与群: 124 名、プラセボ群: 23 名、再投与群: 14 名、投与中断群: 17 名、アレンドロネート群: 22 名)。本試験に組み入れた 200 名のうち 138 名(69%)が 48 ヶ月の治療期を完了した。

被験者はすべて閉経後女性で、主な人種は白人(89.0%)であり、本試験組み入れ時の平均年齢(SD)は 66.1(7.7)歳、閉経後平均経過年数(SD)は 19.3(9.1)年であった。

本試験における全投与群のベースラインの骨密度 T スコアは、多くの被験者がデノスマブを 4 年間継続投与していたため、試験 20010223 のベースラインより高かった。プラセボ群のベースラインの骨密度 T スコアは、試験 20010223 のベースラインより低かった。

有効性

継続投与群では、本試験の 4 年間のデノスマブ投与により骨密度はさらに増加した。20010223 試験のベースライン時より腰椎で 16.5%、大腿骨近位部で 6.8%、大腿骨頸部で 6.8%、大腿骨転子部で 11.2%、橈骨遠位端 1/3 で 1.3%骨密度が増加した。プラセボ群では、本試験のデノスマブ 60 mg Q6M の 4 年間投与により、骨密度は本試験のベースライン値より増加し、その増加は試験 20010223 のデノスマブ 60 mg Q6M 群が示した初回投与後 4 年間の推移と同様であった。また、再投与群、投与中断群及びアレンドロネート群の被験者数は少数であったため、骨密度の増加の程度は一定ではなかった。

継続投与群では、骨吸収マーカー及び骨形成マーカー(血清 CTX1 及び BSAP)の低下は、投与期間を通して持続していた。試験 20010223 終了時にデノスマブを投与されていない投与中断群、プラセボ群、及びアレンドロネート群では、本試験でのデノスマブ初回投与後に、血清 CTX1 は速やかに低下し、血清 CTX1 の低下の後に BSAP が低下した。

結論

低骨密度の閉経後女性にデノスマブを継続投与したところ、8 年間を通して骨密度の継続的な増加及び骨代謝マーカーの持続的な低下が認められた。また、前治療及びデノスマブ投与中断期間にかかわらず、デノスマブ投与により骨密度の増加及び骨代謝マーカーの低下が認められた。

2.2.10 試験 20080098 (12 ヶ月)

低骨密度の男性を対象としてデノスマブの有効性及び安全性をプラセボと比較する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験

試験名: ADAMO (A multicenter randomized double blind placebo controlled study to compare the efficacy and safety of DenosumAb versus placebo in Males with Osteoporosis)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

試験の概略

試験 20080098 は、男性低骨密度患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。デノスマブ (60 mg Q6M SC) 又はプラセボ (Q6M SC) を被験者に 1 年間投与し、腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較した。また、1 年間の投与を終了した全被験者に対してデノスマブ (Q6M SC) を 1 年間非盲検下で投与した。本申請では 1 年間の中間解析の結果を示す。

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計 242 名の低骨密度の男性が本試験に無作為に割り付けられ (デノスマブ群 121 名、プラセボ群 121 名)、このうち 240 名 (デノスマブ群 120 名、プラセボ群 120 名) が治験薬を 1 回以上投与された。デノスマブ群の 92%、プラセボ群の 97% が 12 ヶ月の二重盲検期間を終了した。

被験者はすべて男性で、主な人種は白人 (94.2%) であり、平均年齢 (SD) は 65.0 (9.8) 歳であった。本試験におけるベースラインの平均骨密度 T スコアは、橈骨遠位端 1/3 でプラセボ群 (-1.66) と比較しデノスマブ群 (-1.37) で高かった以外、両投与群間で類似していた。腰椎及び大腿骨近位部のベースライン骨密度 T スコアの平均値 (SD) は、それぞれ -2.00 (1.07) 及び -1.44 (0.64) であった。

有効性

主要評価項目である腰椎骨密度の投与 12 ヶ月後のベースラインからの変化率の平均値は、デノスマブ群 5.7%、プラセボ群 0.9% であり、デノスマブはプラセボと比較し有意に腰椎骨密度を増加させた (投与群間の差 4.8% [95% CI: 4.0, 5.6]、 $p < 0.0001$)。また、デノスマブはその他の測定部位でも、骨密度をプラセボと比較し有意に増加させた。投与 12 ヶ月後のデノスマブ群とプラセボ群の骨密度の差は、大腿骨近位部で 2.0%、大腿骨頸部で 2.2%、大腿骨転子部で 2.3%、橈骨遠位端 1/3 で 0.9% であった (橈骨遠位端 1/3 以外で $p < 0.0001$ 。橈骨遠位端 1/3 では、 $p = 0.0144$)

デノスマブは骨吸収マーカーである血清 CTX1 濃度を投与 15 日後からプラセボと比較し有意に低下させた ($p < 0.0001$)。投与 15 日後の血清 CTX1 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デノスマブ群で -45%、プラセボ群で -2% であった。

結論

低骨密度の男性を対象にデノスマブ 60 mg を Q6M で皮下投与したとき、プラセボと比較し、12 ヶ月の試験期間中に有意な骨密度の増加が認められた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

2.2.11 試験 20040135

アロマターゼ阻害剤で治療中の非転移性乳癌患者の骨量減少に対するデノスマブの治療効果を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験

試験の概略

試験 20040135 は、アロマターゼ抑制療法（aromatase inhibitor therapy: AIT）施行に伴う低骨密度の非転移性乳癌患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。デノスマブ（60 mg Q6M SC）又はプラセボ（Q6M SC）を被験者に 2 年間投与し、腰椎骨密度に対するデノスマブ 12 ヶ月投与の効果をプラセボと比較した。また、投与後の 2 年間の非投与期間で安全性を検討した。

被験者の内訳及びベースライン特性

252 名の被験者が組み入れられ、デノスマブ群に 127 名、プラセボ群に 125 名が無作為に割り付けられた。無作為割付は、組み入れ時の AIT の期間（6 ヶ月以下、6 ヶ月超）を層別因子として実施し、6 ヶ月以下の被験者が 93 名（デノスマブ群 47 名、プラセボ群 46 名）、6 ヶ月を超える被験者が 159 名（デノスマブ群 80 名、プラセボ群 79 名）であった。252 名のうち 249 名（デノスマブ群 125 名、プラセボ群 124 名）に治験薬が 1 回以上投与された。デノスマブ群の 83% 及びプラセボ群の 79% が 24 ヶ月間の治療期を完了した。被験者はすべて女性で、平均年齢（SD）は 59.5（9.3）歳であり、主な人種は白人（93%）であった。腰椎及び大腿骨近位部のベースライン骨密度 T スコアの平均値（SD）は、それぞれ -1.06（0.90）及び -0.95（0.66）であった。

有効性

主要評価項目である投与 12 ヶ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値は、デノスマブ群で 4.8%、プラセボ群で -0.7% であり、投与群間の差は 5.5%（95% CI: 4.8, 6.3, $p < 0.0001$ ）であった。デノスマブ群では、投与 6 及び 12 ヶ月後の腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度は、統計的に有意に増加した（ $p < 0.0001$ ）。デノスマブの効果は速やかに、24 ヶ月の治療期を通して持続した。これらの測定部位で、骨密度のベースラインからの変化率は、ベースライン後の各評価時点（投与 1 ヶ月後を含む）でプラセボ群よりデノスマブ群で大きかった（投与 1 ヶ月後の大腿骨頸部を除く）。皮質骨を主とする橈骨遠位端 1/3 の骨密度でも、投与 6 ヶ月後（初回測定時点）から、デノスマブ群はプラセボ群と比較して有意に増加した（ $p < 0.0001$ ）。投与 24 ヶ月後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率が 3% を超える増加を示した被験者の割合は、プラセボ群では 13% であったのに対し、デノスマブ群では 80% であった。

デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、血清中の CTX1 及び P1NP が顕著に低下し、速やかに、かつ持続的に低下した（各時点で $p < 0.0001$ ）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

結論

AIT 中の乳癌患者を対象とした本試験でデノスマブは、骨密度を効果的に増加させた。

2.2.12 試験 20040138

アンドロゲン除去療法中の非転移性前立腺癌患者の骨量減少に対するデノスマブの治療効果を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験

試験の概略

試験 20040138 は、アンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy: ADT）施行中の非転移性前立腺癌男性患者を対象とした外国第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。デノスマブ（60 mg Q6M SC）又はプラセボ（Q6M SC）を被験者に 3 年間投与し、腰椎骨密度に対するデノスマブ 24 ヶ月投与の効果をプラセボと比較した。また、3 年間の投与後、被験者は非投与期 2 年間の安全性の追跡、又は 2 年間の延長投与試験に参加した。

被験者の内訳及びベースラインの特性

1468 名の被験者が組み入れられ、デノスマブ群に 734 名、プラセボ群に 734 名が無作為に割り付けられた。組み入れた 1468 名のうち 1456 名（デノスマブ群 726 名、プラセボ群 730 名）に治験薬が 1 回以上投与された。デノスマブ群の 64%及びプラセボ群の 61%が 36 ヶ月間の治療期を完了した。被験者はすべて男性で、平均年齢（SD）は 75.4（7.1）歳であり、主な人種は白人（83%）であった。年齢が 70 歳以上で ADT の実施期間が 6 ヶ月を超える被験者の割合は 63%（デノスマブ群 460 名、プラセボ群 460 名）であった。ADT の実施期間の平均値は、デノスマブ群で 20.8 ヶ月及びプラセボ群で 20.4 ヶ月であった。各測定部位のベースラインの骨密度 T スコアの中央値は投与群間で同程度であった。

有効性

デノスマブ群では、投与 24 及び 36 ヶ月後の腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度がプラセボ群と比較して統計的に有意に増加した（いずれも $p < 0.0001$ [調整済]）。投与 24 ヶ月後のベースラインからの腰椎骨密度の変化率（主要評価項目）は、統計的に有意であった（プラセボ群 -1.0%、デノスマブ群 5.6%、投与群間の差 6.7% [95% CI: 6.2, 7.1]、 $p < 0.0001$ [調整済]）。また、デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、大腿骨転子部、橈骨遠位端 1/3（サブスタディー [n = 309]）、及び全身（サブスタディー [n = 309]）の骨密度が増加した（ $p < 0.0001$ ）。投与 12、24、及び 36 ヶ月後において、デノスマブ群で腰椎骨密度のベースラインからの変化率が 3%を超える増加を示した被験者は、それぞれ 63%、75%、及び 78%であった。その他の部位でも同様の結果であった。

デノスマブ群では、投与 36 ヶ月後までの新規椎体骨折の発生率が、プラセボ群と比較して、有意に 62%低下した（ $p = 0.0063$ ）（表 2-13）。デノスマブ投与による新規椎体骨折リスクの低下は、投与 1 年目から認められた（表 2-14）。新規椎体骨折の結果と同様に、プラセボ群と

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

比較して、デノスマブ群では、新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪の発生率も 58%低下した ($p=0.0114$) (表 2-13)。また、デノスマブ群では投与 36 ヶ月後の骨粗鬆症性骨折 (頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位の骨折) の発生率もプラセボ群より低かったが (デノスマブ群 5.2%、プラセボ群 7.2%、相対リスクの低下: 28%)、投与群間の差は統計的に有意ではなかった ($p=0.1048$)。デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 36 ヶ月後までに複数の骨粗鬆症性骨折が発生した被験者の割合が 72% (デノスマブ群 0.7%、プラセボ群 2.5%) 低下した (相対リスク [95% CI] : 0.28 [0.10, 0.74]、 $p=0.0063$)。臨床骨折 (臨床椎体骨折、非椎体骨折) 発生までの期間に、投与群間で差は認められなかった ($p=0.7961$ [調整済])。

表 2-13 投与 36 ヶ月後における骨折発生率 (試験 20040138)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		絶対リスクの差 (95% CI)	リスク比 ^a (95% CI)	p ^b
	n/N1	%	n/N1	%			
新規椎体骨折	26/673	3.9	10/679	1.5	2.4 (0.7, 4.1)	0.38 (0.19, 0.78)	0.0063
新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪	26/673	3.9	11/679	1.6	2.2 (0.5, 4.0)	0.41 (0.20, 0.84)	0.0114

N1 = 有効性の解析対象となった被験者数

a: 年齢と組み入れ時の ADT の実施期間を因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき算出

b: 年齢と組み入れ時の ADT の実施期間を因子としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

Source: 試験 20040138 治験総括報告書 表 14-4.8.3 及び表 14-4.8.13

表 2-14 投与期間別の新規椎体骨折発生率 (試験 20040138)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		絶対リスクの差 (95% CI)	リスク比 ^a (95% CI)	p ^b
	n/N1	%	n/N1	%			
12 ヶ月	13/673	1.9	2/679	0.3	1.6 (0.5, 2.8)	0.15 (0.03, 0.67)	0.0039
24 ヶ月	22/673	3.3	7/679	1.0	2.2 (0.7, 3.8)	0.31 (0.14, 0.73)	0.0044
36 ヶ月	26/673	3.9	10/679	1.5	2.4 (0.7, 4.1)	0.38 (0.19, 0.78)	0.0063

N1 = 有効性の解析対象となった被験者数

a: 年齢と組み入れ時の ADT の実施期間を因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき算出

b: 年齢と組み入れ時の ADT の実施期間を因子としたロジスティック回帰モデルに基づき算出

Source: 試験 20040138 治験総括報告書 表 14-4.8.1、表 14-4.8.2、及び表 14-4.8.3

デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、血清中の CTX1、PINP、及び TRAP 5b が顕著に低下し、速やかに、かつ持続的に低下した (各時点で $p < 0.0001$)

結論

ADT 施行中の前立腺癌患者を対象とした本試験で、デノスマブは骨密度を速やかに、かつ、継続的に増加させた。また、本試験では、デノスマブの投与により椎体骨折リスクが 62%低下したことから、デノスマブは、ADT 施行中の男性前立腺癌患者の骨折に対して、3 年間にわたる長期的な有用性を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

国内の第 III 相骨折評価試験である試験 AMG162-A-J301、第 II 相用量設定試験である試験 20050172、及び外国で実施された主な参考試験の結果について示す。これらの試験の対象集団を第 3.1 項に示し、各試験の有効性の結果を評価項目別に第 3.2 項に示す。また、第 3.3 項では骨折及び骨密度の評価項目に関する部分集団解析の結果を示す。なお、試験 AMG162-A-J301 については、盲検下の 2 年間投与の結果を示し、その後の非盲検下での 1 年間投与（アレンドロネート群を除く）を含めた 3 年間の結果は第 5.1 項に示した。

3.1 試験対象集団

デノスマブの国内外における臨床試験では、様々な程度の低骨密度患者集団でデノスマブの有効性を評価した。

試験 AMG162-A-J301 は、デノスマブの適応となる「骨粗鬆症」を代表する被験者を組み入れるため、「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」（折茂肇他、2001）に準じて、既存脆弱性椎体骨折を有し、DXA による腰椎又は大腿骨近位部の骨密度が若年成人平均値（young adult mean: YAM）の 80%未満の骨粗鬆症患者を対象とした。

試験 20050172 では、WHO の骨粗鬆症の定義を参考にするとともに倫理性に配慮し、腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部の骨密度 T スコアが -2.5 未満かつ腰椎骨密度が -4.0 以上、大腿骨頸部及び大腿骨近位部骨密度が -3.5 以上の閉経後女性を対象とした。

外国の臨床試験では、様々な程度の低骨密度、骨折歴、及び骨代謝に影響を及ぼす治療薬に対する曝露歴を有する患者を対象とした。各試験における骨密度 T スコアは、-4.0 以上、-1.0 以下の間で幅があった。ビスフォスフォネートなど低骨密度に対する治療薬の曝露歴に関する選択基準も試験間で異なり、ほとんど又は全く曝露歴がない患者から、長期にわたる曝露歴のある患者まで幅があった。したがって、これらの外国臨床試験成績は、幅広い患者集団におけるデノスマブの有効性を検討する上で参考となる。

3.1.1 有効性の解析対象集団

3.1.1.1 国内試験

骨粗鬆症患者を対象とした試験 AMG162-A-J301 では、FAS を用いて有効性の解析を行った。FAS は、無作為化された被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団とした。

1. 明らかに対象疾患外の被験者
2. 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
3. 治験薬初回投与後の有効性データが全くない被験者

本試験の解析対象集団の詳細については、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）第 9.7.1.1 項及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（長期）に示した。

試験 20050172 における主要有効性評価項目である腰椎骨密度の解析は、治験薬の投与を受け、ベースライン及びベースライン後 1 回以上の測定値を有する被験者を対象とした。これ

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

らの解析は、被験者が実際に受けた薬剤にかかわらず、割り付けられた投与群に従って実施した。解析対象集団の詳細については、試験 20050172 治験総括報告書 第 7.10.3.2 項に示した。

3.1.1.2 外国参考試験

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 III 相骨折評価試験 (20030216) では、主要有効性評価項目である新規椎体骨折の解析は、ベースラインの評価及びベースライン後 1 回以上の評価結果を有する被験者を対象とした。また、ベースラインの評価が欠損となった場合であっても、ベースライン後最初の X 線写真から椎体骨折がないことが確認された被験者は解析に含めた。骨密度の解析では、ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上の測定値を有する被験者を対象とした。なお、別途、骨密度サブスタディーに組み入れた被験者の解析も行った。骨代謝マーカーの解析は、骨代謝マーカーサブスタディーに組み入れた被験者を対象に行った。これらの解析は、被験者が実際に受けた薬剤にかかわらず、割り付けられた投与群に従って実施した。

閉経後低骨密度患者を対象とした第 III 相骨粗鬆症予防試験 (20040132)、アレンドロネートを対照とした第 III 相試験 (20050141)、アレンドロネートから切り替えた第 III 相試験 (20050234) の有効性解析では、ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上の測定値を有する被験者を対象とし、被験者が実際に受けた薬剤にかかわらず、割り付けられた投与群に従って解析した。

第 II 相マイクロ CT 試験 (20050179) の有効性解析では、治験薬投与を 1 回以上投与され、ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上の測定値を有する被験者を対象とし、実際に投与された薬剤の投与群に従って解析した。

個々の試験の解析対象集団の詳細については、個々の治験総括報告書に示した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 では、計 1262 名の骨粗鬆症患者が割り付けられ、FAS は 1194 名 (デノスマブ群 472 名、プラセボ群 480 名、アレンドロネート群 242 名) であった。1034 名 (81.9%) の被験者が 2 年間の投与期間を完了した (デノスマブ群 82.8%、プラセボ群 81.4%、アレンドロネート群 81.3%)。試験を中止した被験者の割合は投与群間で大きな違いは認められなかった (デノスマブ群 12.2%、プラセボ群 12.7%、アレンドロネート群 15.1%)。試験の中止理由として多かったものは、有害事象 (デノスマブ群 4.6%、プラセボ群 5.3%、アレンドロネート群 8.4%)、同意撤回 (2.4%、2.5%、3.2%)、医師の判断 (0.8%、0.4%、0.4%) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった (表 3-1)。

試験 20050172 では、226 名 (デノスマブ群 169 名、プラセボ群 57 名) の被験者がデノスマブ又はプラセボに無作為に割り付けられた。デノスマブの各用量群の内訳は、デノスマブ 14 mg 群 57 名、デノスマブ 60 mg 群 56 名、デノスマブ 100 mg 群 56 名であった。1 年間の

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

投与期間を完了した被験者の割合は、デノスマブ群 85%、プラセボ群 91%であり、試験を中止した被験者の割合はデノスマブ群 15%、プラセボ群 9%であった。試験の中止理由として最も多かったものは、同意撤回（デノスマブ群 8%、プラセボ群 2%）であった（試験 20050172 治験総括報告書 表 8-4）。

表 3-1 被験者の内訳及び試験中止の理由（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ n (%)	デノスマブ 60 mg Q6M n (%)	アレンドロネート 35 mg QW n (%)	全体 n (%)
割付被験者数	511	500	251	1262
治験薬を投与された被験者数	481 (94.1)	475 (95.0)	242 (96.4)	1198 (94.9)
試験完了被験者数	416 (81.4)	414 (82.8)	204 (81.3)	1034 (81.9)
試験中止被験者数	65 (12.7)	61 (12.2)	38 (15.1)	164 (13.0)
有害事象	27 (5.3)	23 (4.6)	21 (8.4)	71 (5.6)
その他	11 (2.2)	15 (3.0)	3 (1.2)	29 (2.3)
同意撤回	13 (2.5)	12 (2.4)	8 (3.2)	33 (2.6)
医師の判断	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.6)
死亡	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.8)	6 (0.5)
登録後に不適格が判明	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.8)	5 (0.4)
原疾患の進行	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)
追跡不能	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)

割合 (%) は割付被験者数に基づく

3.1.2.2 外国参考試験

試験 20030216 では、GCP 違反のため、開鍵前に 1 施設の被験者 60 名が解析データから除外され（試験 20030216 治験総括報告書 第 8.2 項）、7808 名（デノスマブ群 3902 名、プラセボ群 3906 名）が解析対象となった。6478 名（83%）の被験者が 3 年間の試験を完了し（デノスマブ群 83.9%、プラセボ群 82.1%）、試験を中止した被験者の割合は両投与群間で類似していた（16.1%、17.9%）。試験の中止理由として最も多かったものは、同意撤回（デノスマブ群 8.8%、プラセボ群 10.3%）であった（表 3-2）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-2 被験者の内訳及び試験中止の理由（試験 20030216）

	プラセボ n (%)	デノスマブ 60 mg Q6M n (%)	全体 n (%)
割付被験者数	3906	3902	7808
治験薬を投与された被験者数	3883 (99.4)	3879 (99.4)	7762 (99.4)
試験完了被験者数	3206 (82.1)	3272 (83.9)	6478 (83.0)
試験中止被験者数	700 (17.9)	630 (16.1)	1330 (17.0)
同意撤回	403 (10.3)	344 (8.8)	747 (9.6)
有害事象	81 (2.1)	93 (2.4)	174 (2.2)
死亡	78 (2.0)	62 (1.6)	140 (1.8)
追跡不能	57 (1.5)	57 (1.5)	114 (1.5)
その他	20 (0.5)	32 (0.8)	52 (0.7)
治験実施計画書の不遵守	17 (0.4)	13 (0.3)	30 (0.4)
治験実施計画書からの逸脱	12 (0.3)	10 (0.3)	22 (0.3)
登録後に不適格が判明	12 (0.3)	9 (0.2)	21 (0.3)
他の治療法への切り替えが必要	7 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.1)
原疾患の進行	7 (0.2)	3 (<0.1)	10 (0.1)
医師の判断	6 (0.2)	3 (<0.1)	9 (0.1)

割合 (%) は割付被験者数に基づく

閉経後低骨密度患者を対象とした試験 20040132 では、332 名（各群 166 名）の被験者がデノスマブ又はプラセボに無作為に割り付けられた。2 年間の投与期間を完了した被験者の割合（デノスマブ群 86%、プラセボ群 87%）及び 2 年間の投与期間中に試験を中止した被験者の割合（14%、13%）は、両投与群間で類似していた。試験の中止理由として最も多かったものは、同意撤回（デノスマブ群 6%、プラセボ群 9%）であった（試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-1.2.1）。

試験 20050141 では、1189 名の被験者が無作為に割り付けられた（デノスマブ群 594 名、アレンドロネート群 595 名）。試験を完了した被験者の割合（デノスマブ群 94.4%、アレンドロネート群 92.9%）及び試験を中止した被験者の割合（5.6%、7.1%）は、両投与群間で類似していた。試験の中止理由として最も多かったものは、同意撤回（デノスマブ群 2.9%、アレンドロネート群 3.0%）であった（試験 20050141 治験総括報告書 表 8-1）。

試験 20050234 では、504 名の被験者が無作為に割り付けられた（デノスマブ群 253 名、アレンドロネート群 251 名）。試験を完了した被験者の割合（デノスマブ群 96.0%、アレンドロネート群 94.8%）及び試験を中止した被験者の割合（4.0%、5.2%）は、両投与群間で類似していた。試験の中止理由として最も多かったものは、同意撤回（デノスマブ群 1.6%、アレンドロネート群 3.0%）であった（試験 20050234 治験総括報告書 表 8-1）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

ドロネート群 4.0%) であった (試験 20050234 治験総括報告書 表 14-1.2.1)。

マイクロ CT を用いた試験 20050179 では、247 名の被験者が無作為に割り付けられた (デノスマブ群 83 名、プラセボ群 82 名、アレンドロネート群 82 名)。デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群のそれぞれ 89.2%、90.2%、及び 84.1% が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は、デノスマブ群 10.8%、プラセボ群 9.8%、及びアレンドロネート群 15.9% であり、試験の中止理由として最も多かったものは、同意の撤回 (それぞれ 4.8%、4.9%、及び 8.5%) であった (試験 20050179 治験総括報告書 表 8-2)。

3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

3.1.3.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群で類似していた。

試験 AMG162-A-J301 に割り付けられた被験者において、性別は女性 1135 名 (95.1%)、男性 59 名 (4.9%) であった。組み入れ時の平均年齢 (SD) は 69.6 (7.49) 歳であり、その範囲は 50~91 歳であった。年齢層別の割合は、60 歳未満が 119 名 (10.0%)、60~64 歳が 162 名 (13.6%)、65~69 歳が 298 名 (25.0%)、70~74 歳が 291 名 (24.4%)、75 歳以上が 324 名 (27.1%) であった。閉経後の平均経過年数 (SD) は 20.4 (8.89) 年であり、その範囲は 1~50 年であった (表 3-3)。ベースライン時にはすべての被験者がカルシウム及びビタミン D を補充していた (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.1.2-17.1)。

試験 AMG162-A-J301 における骨折歴 (非椎体骨折) は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群で同様であった。被験者の 30.3% が骨折歴 (非椎体骨折) を有していた。両親の大腿骨骨折歴は 9.6% の被験者で確認された (表 3-3)。

試験 AMG162-A-J301 における腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 のベースラインの骨密度の平均値は、投与群間で類似していた (表 3-4、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.1.2-5.1)。

既存椎体骨折を有する被験者の割合とその重症度は投与群間で類似していた。既存椎体骨折が認められた被験者は 98.3% であり、このうち 1 つの既存椎体骨折が認められた被験者は 66.2%、2 つの既存椎体骨折が認められた被験者は 23.5%、3 つ以上の既存椎体骨折が認められた被験者は 8.6% だった。最も重症度の高い Genant のグレードは、軽度 (グレード 1) 53.8%、中等度 (グレード 2) 44.1%、重度 (グレード 3) 0.4% であった (表 3-5)。

また、試験 AMG162-A-J301 における骨代謝マーカー (骨吸収マーカー: 血清 CTX1 及び骨形成マーカー: BSAP) のベースライン値も投与群間で同程度であった。血清 CTX1 及び BSAP のベースラインの中央値 (四分位範囲) は、それぞれ 0.58 (0.43, 0.78) ng/mL 及び 17.22 (13.82, 22.09) µg/L であった (表 3-6)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-3 FAS におけるベースラインの人口統計学的特性（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ (N = 480)	デノスマブ 60 mg Q6M (N = 472)	アレンドロネート 35 mg QW (N = 242)	全体 (N = 1194)
性別 - n (%)				
女性	456 (95.0)	449 (95.1)	230 (95.0)	1135 (95.1)
男性	24 (5.0)	23 (4.9)	12 (5.0)	59 (4.9)
年齢 (歳)				
n	480	472	242	1194
平均値	69.0	69.9	70.2	69.6
SD	7.67	7.36	7.31	7.49
中央値	69.0	70.0	71.0	70.0
第 1 四分位数、 第 3 四分位数	64.0, 75.0	65.0, 75.0	65.0, 76.0	65.0, 75.0
最小値、最大値	51, 91	50, 89	51, 88	50, 91
年齢群 - n (%)				
60 歳未満	59 (12.3)	40 (8.5)	20 (8.3)	119 (10.0)
60 ~ 64 歳	67 (14.0)	59 (12.5)	36 (14.9)	162 (13.6)
65 ~ 69 歳	125 (26.0)	126 (26.7)	47 (19.4)	298 (25.0)
70 ~ 74 歳	106 (22.1)	120 (25.4)	65 (26.9)	291 (24.4)
75 歳以上	123 (25.6)	127 (26.9)	74 (30.6)	324 (27.1)
閉経後の年数 (年)				
n	456	448	230	1134
平均値	19.6	20.8	20.9	20.4
SD	8.91	8.88	8.82	8.89
中央値	19.8	20.2	20.5	20.0
第 1 四分位数、 第 3 四分位数	12.9, 25.8	14.5, 26.7	14.9, 26.8	14.1, 26.3
最小値、最大値	1, 48	2, 48	1, 50	1, 50
骨折歴 (非椎体骨折)				
あり	143 (29.8)	141 (29.9)	79 (32.6)	363 (30.4)
なし	337 (70.2)	331 (70.1)	163 (67.4)	831 (69.6)
両親の大腿骨骨折歴				
あり	48 (10.0)	42 (8.9)	25 (10.3)	115 (9.6)
なし	394 (82.1)	382 (80.9)	199 (82.2)	975 (81.7)
不明	38 (7.9)	48 (10.2)	18 (7.4)	104 (8.7)

N = FAS 採用数

割合 (%) は FAS 採用数に基づく。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-4 ベースライン時の骨密度 Tスコア及び YAM 値
(試験 AMG162-A-J301)

	n	平均値	SD	最小値	第1四分位数	中央値	第3四分位数	最大値
Tスコア								
腰椎 (L1-L4)								
プラセボ (N=480)	446	-2.73	0.876	-5.2	-3.22	-2.70	-2.25	0.8
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	453	-2.78	0.885	-5.4	-3.38	-2.77	-2.27	0.4
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	228	-2.69	0.937	-5.5	-3.23	-2.66	-2.06	0.0
全体 (N=1194)	1127	-2.74	0.892	-5.5	-3.30	-2.72	-2.23	0.8
大腿骨近位部								
プラセボ (N=480)	480	-1.95	0.730	-4.0	-2.44	-1.95	-1.56	1.2
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	472	-2.01	0.791	-4.5	-2.52	-2.03	-1.50	0.8
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	242	-1.96	0.787	-4.5	-2.51	-1.96	-1.46	0.1
全体 (N=1194)	1194	-1.98	0.766	-4.5	-2.48	-1.97	-1.51	1.2
大腿骨頸部								
プラセボ (N=480)	480	-2.29	0.707	-4.5	-2.76	-2.25	-1.89	0.8
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	472	-2.38	0.697	-4.1	-2.86	-2.38	-1.96	0.8
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	242	-2.29	0.692	-4.5	-2.79	-2.28	-1.82	-0.2
全体 (N=1194)	1194	-2.32	0.700	-4.5	-2.82	-2.32	-1.91	0.8
YAM 値 (%)								
腰椎 (L1-L4)								
プラセボ (N=480)	446	69.44	9.826	42.0	63.94	69.70	74.75	108.9
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	453	68.87	9.917	39.4	62.12	68.99	74.55	104.4
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	228	69.84	10.507	38.3	63.79	70.15	76.87	100.3
全体 (N=1194)	1127	69.29	10.002	38.3	63.03	69.49	74.95	108.9
大腿骨近位部								
プラセボ (N=480)	480	74.98	9.319	48.7	68.71	74.97	80.07	114.7
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	472	74.29	10.107	43.0	67.73	74.04	80.76	110.3
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	242	74.87	10.088	42.8	67.79	74.86	81.11	101.5
全体 (N=1194)	1194	74.69	9.791	42.8	68.25	74.74	80.42	114.7
大腿骨頸部								
プラセボ (N=480)	480	68.19	9.802	37.9	61.56	68.61	73.76	111.1
デノスマブ 60 mg Q6M (N=472)	472	66.98	9.655	42.6	60.36	67.09	72.55	111.3
アレンドロネート 35 mg QW (N=242)	242	68.16	9.590	38.2	61.37	68.49	74.71	97.8
全体 (N=1194)	1194	67.70	9.711	37.9	60.86	67.85	73.44	111.3

N = FAS 採用数

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-5 ベースライン時の既存椎体骨折（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ (N = 480) n (%)	デノスマブ 60 mg Q6M (N = 472) n (%)	アレンドロネート 35 mg QW (N = 242) n (%)	全体 (N = 1194) n (%)
既存椎体骨折				
あり	471 (98.1)	466 (98.7)	237 (97.9)	1174 (98.3)
なし	9 (1.9)	6 (1.3)	5 (2.1)	20 (1.7)
既存椎体骨折数				
0	9 (1.9)	6 (1.3)	5 (2.1)	20 (1.7)
1つ	319 (66.5)	315 (66.7)	157 (64.9)	791 (66.2)
2つ	105 (21.9)	113 (23.9)	62 (25.6)	280 (23.5)
3つ以上	47 (9.8)	38 (8.1)	18 (7.4)	103 (8.6)
最も重症度の高い Genant のグレード				
正常	9 (1.9)	6 (1.3)	5 (2.1)	20 (1.7)
軽度	265 (55.2)	255 (54.0)	122 (50.4)	642 (53.8)
中等度	202 (42.1)	210 (44.5)	115 (47.5)	527 (44.1)
重度	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.4)

N = FAS 採用数

割合 (%) は FAS 採用数に基づく。

ベースラインの椎体 X 線写真について、骨折判定委員会によって判定されたデータに基づき表示。

表 3-6 ベースライン時の骨代謝マーカー（試験 AMG162-A-J301）

	n	平均値	SD	最小値	第 1 四分位数	中央値	第 3 四分位数	最大値
血清 CTX1 (ng/mL)								
プラセボ (N = 480)	478	0.63	0.278	0.1	0.43	0.58	0.78	2.0
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 472)	472	0.64	0.276	0.2	0.44	0.59	0.78	2.3
アレンドロネート 35 mg QW (N = 242)	242	0.61	0.282	0.2	0.42	0.56	0.77	2.2
全体 (N = 1194)	1192	0.63	0.278	0.1	0.43	0.58	0.78	2.3
BSAP (µg/L)								
プラセボ (N = 480)	478	18.62	6.381	6.8	14.06	17.66	21.97	56.6
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 472)	472	18.46	6.778	8.0	13.82	16.96	22.16	67.4
アレンドロネート 35 mg QW (N = 242)	242	18.33	6.723	7.1	13.51	16.95	22.19	43.1
全体 (N = 1194)	1192	18.50	6.605	6.8	13.82	17.22	22.09	67.4

N = FAS 採用数

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

試験 20050172 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、デノスマブ群並びにプラセボ群で同様であった。試験組み入れ時の平均年齢 (SD) は 65.1 (6.8) 歳であり、閉経後平均経過年数 (SD) は 15.8 (7.3) 年であった (表 3-7)。

腰椎及び大腿骨近位部のベースラインにおける骨密度 T スコアの平均値 (SD) は、それぞれ -3.08 (0.41) 及び -1.85 (0.69) であり、各部位のベースラインにおける平均骨密度 T スコアは、各投与群間で同程度であった (表 3-8)。

骨代謝マーカーのベースライン値は投与群間で類似しており、血清 CTX1 及び BSAP の中央値 (四分位範囲) は、0.51 (0.37, 0.63) ng/mL 及び 13.77 (10.30, 16.48) µg/L であった (表 3-9)。

表 3-7 FAS におけるベースラインの人口統計学的特性 (試験 20050172)

	プラセボ (N = 55)	デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	デノスマブ 全体 (N = 157)	全体 (N = 212)
性別 - n (%)						
女性	55 (100)	53 (100)	54 (100)	50 (100)	157 (100)	212 (100)
年齢 (歳)						
n	55	53	54	50	157	212
平均値	64.6	65.9	65.1	64.6	65.2	65.1
SD	7.0	7.1	6.3	7.1	6.8	6.8
中央値	64.0	66.0	66.0	65.0	66.0	65.0
第 1 四分位数、 第 3 四分位数	60.0, 70.0	61.0, 72.0	61.0, 69.0	58.0, 70.0	61.0, 70.0	60.5, 70.0
最小値、最大値	52, 79	49, 80	46, 78	52, 80	46, 80	46, 80
年齢群 - n (%)						
50 歳未満	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (1)	2 (<1)
50 ~ 54 歳	5 (9)	2 (4)	1 (2)	4 (8)	7 (4)	12 (6)
55 ~ 59 歳	8 (15)	8 (15)	7 (13)	10 (20)	25 (16)	33 (16)
60 ~ 64 歳	16 (29)	11 (21)	13 (24)	10 (20)	34 (22)	50 (24)
65 ~ 69 歳	12 (22)	16 (30)	21 (39)	11 (22)	48 (31)	60 (28)
70 ~ 74 歳	8 (15)	8 (15)	8 (15)	11 (22)	27 (17)	35 (17)
75 ~ 79 歳	6 (11)	6 (11)	3 (6)	3 (6)	12 (8)	18 (8)
80 歳以上	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (1)	2 (<1)
閉経後の年数 (年)						
n	55	53	54	50	157	212
平均値	15.6	16.3	15.6	15.8	15.9	15.8
SD	7.5	8.2	6.6	7.3	7.3	7.3
中央値	14.8	14.8	15.3	15.8	15.0	14.9
第 1 四分位数、 第 3 四分位数	9.8, 20.1	10.8, 21.8	10.4, 19.9	9.8, 20.9	10.1, 20.7	9.9, 20.6
最小値、最大値	2, 34	3, 33	5, 31	2, 33	2, 33	2, 34

N = FAS 採用数

割合 (%) は FAS 採用数に基づく。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-8 ベースライン時の骨密度 T スコア (試験 20050172)

	n	平均値	SD	最小値	第 1 四分位数	中央値	第 3 四分位数	最大値
腰椎 (L1-L4)								
プラセボ (N = 55)	55	-3.02	0.34	-3.7	-3.30	-2.95	-2.85	-1.7
デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	53	-3.04	0.41	-3.8	-3.40	-3.00	-2.70	-2.0
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	54	-3.10	0.44	-4.0	-3.35	-3.05	-2.80	-2.3
デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	50	-3.18	0.43	-4.0	-3.50	-3.10	-2.85	-2.1
デノスマブ全体 (N = 157)	157	-3.10	0.43	-4.0	-3.40	-3.05	-2.80	-2.0
全体 (N = 212)	212	-3.08	0.41	-4.0	-3.40	-3.05	-2.80	-1.7
大腿骨近位部								
プラセボ (N = 55)	55	-1.72	0.64	-2.8	-2.20	-1.70	-1.25	-0.4
デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	53	-1.79	0.75	-3.2	-2.35	-1.90	-1.30	-0.1
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	54	-2.06	0.63	-3.4	-2.45	-2.03	-1.65	-0.7
デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	50	-1.82	0.70	-3.4	-2.25	-1.88	-1.40	0.1
デノスマブ全体 (N = 157)	157	-1.89	0.70	-3.4	-2.40	-1.95	-1.40	0.1
全体 (N = 212)	212	-1.85	0.69	-3.4	-2.35	-1.90	-1.40	0.1
大腿骨頸部								
プラセボ (N = 55)	55	-1.98	0.52	-3.0	-2.35	-2.05	-1.50	-0.9
デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	53	-2.18	0.64	-3.4	-2.65	-2.15	-1.90	-0.5
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	54	-2.30	0.56	-3.4	-2.65	-2.30	-1.95	-1.0
デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	50	-2.17	0.54	-3.2	-2.55	-2.13	-1.85	-0.8
デノスマブ全体 (N = 157)	157	-2.22	0.58	-3.4	-2.60	-2.20	-1.90	-0.5
全体 (N = 212)	212	-2.15	0.57	-3.4	-2.55	-2.15	-1.80	-0.5

N = FAS 採用数

表 3-9 ベースライン時の骨代謝マーカー (試験 20050172)

	n	平均値	SD	最小値	第 1 四分位数	中央値	第 3 四分位数	最大値
血清 CTX1 (ng/mL)								
プラセボ (N = 55)	55	0.50	0.22	0.1	0.34	0.47	0.63	1.3
デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	53	0.54	0.23	0.2	0.38	0.49	0.64	1.4
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	54	0.52	0.20	0.1	0.39	0.54	0.64	1.1
デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	50	0.48	0.21	0.1	0.34	0.45	0.57	1.3
デノスマブ全体 (N = 157)	157	0.51	0.21	0.1	0.38	0.49	0.62	1.4
全体 (N = 212)	212	0.51	0.22	0.1	0.37	0.48	0.63	1.4
BSAP (µg/L)								
プラセボ (N = 55)	55	13.61	4.92	6.3	9.46	12.64	18.67	23.9
デノスマブ 14 mg Q6M (N = 53)	53	13.89	4.17	7.2	11.43	12.84	15.19	27.4
デノスマブ 60 mg Q6M (N = 54)	54	14.14	5.18	5.3	10.71	13.37	16.46	30.0
デノスマブ 100 mg Q6M (N = 50)	50	13.44	4.68	4.4	9.71	13.43	15.80	26.6
デノスマブ全体 (N = 157)	157	13.83	4.68	4.4	10.72	13.17	15.81	30.0
全体 (N = 212)	212	13.77	4.73	4.4	10.30	13.13	16.48	30.0

N = FAS 採用数

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.1.3.2 外国参考試験

外国参考試験における主な特性を表 3-10～表 3-12 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-10 割付被験者における主な特性（外国参考試験）

投与群	試験 20030216 (N = 7808)			試験 20040132 (N = 332)			試験 20050141 (N = 1189)			試験 20050234 (N = 504)			試験 20050179 (N = 247)			
	P	D	All	P	D	All	D	A	All	D	A	All	P	D	A	All
年齢（歳）																
n	3906	3902	7808	166	166	332	594	595	1189	253	251	504	82	83	82	247
平均値	72.3	72.3	72.3	58.9	59.8	59.4	64.1	64.6	64.4	66.9	68.2	67.6	60.8	60.3	60.7	60.6
SD	5.2	5.2	5.2	7.5	7.4	7.5	8.6	8.3	8.5	7.8	7.7	7.8	5.2	5.9	5.2	5.4
中央値	72.0	72.0	72.0	57.0	58.0	58.0	64.0	64.0	64.0	66.0	68.0	67.0	61.0	61.0	61.0	61.0
第1四分位数、 第3四分位数	69.0, 76.0	69.0, 76.0	69.0, 76.0	54.0, 63.0	54.0, 64.0	54.0, 63.5	57.0, 70.0	59.0, 71.0	58.0, 70.0	60.0, 73.0	62.0, 75.0	61.0, 74.0	57.0, 65.0	56.0, 65.0	57.0, 64.0	56.0, 65.0
最小値、最大値	60, 91	60, 90	60, 91	43, 83	46, 83	43, 83	43, 88	45, 96	43, 96	55, 85	55, 88	55, 88	50, 70	50, 70	50, 70	50, 70
閉経後の期間（年）																
n	3891	3891	7782	166	166	332	594	595	1189	253	251	504	81	83	82	246
平均値	24.2	24.2	24.2	9.4	10.5	10.0	16.5	17.8	17.1	18.8	19.9	19.3	12.8	13.6	13.1	13.2
SD	7.5	7.4	7.5	8.4	9.3	8.9	10.2	9.8	10.0	9.2	9.9	9.6	6.2	7.6	8.0	7.3
中央値	24.0	24.0	24.0	6.0	6.6	6.0	15.4	17.0	16.0	18.0	19.9	19.0	11.0	13.0	12.0	12.0
第1四分位数、 第3四分位数	19.0, 29.0	19.0, 29.0	19.0, 29.0	3.0, 13.0	3.0, 16.0	3.0, 15.0	8.0, 23.9	10.0, 24.0	9.0, 24.0	12.0, 25.0	12.0, 27.0	12.0, 26.0	8.0, 17.0	8.0, 19.0	7.0, 17.0	8.0, 17.0
最小値、最大値	2, 62	3, 60	2, 62	0, 44	1, 44	0, 44	1, 60	1, 66	1, 66	2, 44	2, 60	2, 60	2, 35	2, 33	1, 34	1, 35

N = 割付被験者数

P: プラセボ群、D: デノスマブ群（60 mg Q6M）、A: アレンドロネート群（70 mg QW）

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.1.1、試験 20040132 治験総括報告書（24 ヶ月） 表 14-2.1.1、試験 20050141 治験総括報告書 表 14-2.1.1、試験 20050234 治験総括報告書 表 14-2.1.1、試験 20050179 治験総括報告書 表 14-2.1.1

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-11 ベースライン時の骨密度（外国参考試験）

投与群	試験 20030216 (N = 7808)			試験 20040132 (N = 332)			試験 20050141 (N = 1189)			試験 20050234 (N = 504)			試験 20050179 (N = 247)			
	P	D	All	P	D	All	D	A	All	D	A	All	P	D	A	All
腰椎（L1-L4）骨密度 Tスコア																
n	3902	3897	7799	166	165	331	594	594	1188	253	251	504	82	83	82	247
平均値	-2.84	-2.82	-2.83	-1.66	-1.55	-1.61	-2.57	-2.57	-2.57	-2.64	-2.62	-2.63	-2.41	-2.43	-2.47	-2.44
SD	0.69	0.70	0.69	0.44	0.41	0.42	0.75	0.75	0.75	0.75	0.79	0.77	0.32	0.37	0.31	0.34
中央値	-2.90	-2.90	-2.90	-1.70	-1.50	-1.60	-2.50	-2.55	-2.55	-2.65	-2.65	-2.65	-2.40	-2.50	-2.50	-2.50
第1四分位数、 第3四分位数	-3.30, -2.50	-3.20, -2.50	-3.30, -2.50	-2.00, -1.30	-1.80, -1.30	-1.90, -1.30	-3.00, -2.20	-2.95, -2.15	-2.98, -2.18	-3.10, -2.20	-3.05, -2.15	-3.10, -2.20	-2.70, -2.20	-2.70, -2.20	-2.70, -2.20	-2.70, -2.20
最小値、最大値	-5.7, 3.6	-5.2, 2.7	-5.7, 3.6	-2.5, -0.5	-2.6, -0.8	-2.6, -0.5	-6.0, 1.5	-4.7, 1.9	-6.0, 1.9	-4.6, 0.2	-5.0, 0.3	-5.0, 0.3	-3.1, -1.1	-3.7, -1.2	-3.0, -1.7	-3.7, -1.1
大腿骨近位部骨密度 Tスコア																
n	3890	3879	7769	165	165	330	594	595	1189	253	251	504	82	83	82	247
平均値	-1.91	-1.89	-1.90	-1.01	-0.98	-0.99	-1.75	-1.69	-1.72	-1.79	-1.81	-1.80	-1.10	-1.37	-1.43	-1.30
SD	0.81	0.81	0.81	0.71	0.70	0.70	0.79	0.81	0.80	0.82	0.74	0.78	0.70	0.76	0.69	0.73
中央値	-1.90	-1.90	-1.90	-1.00	-1.00	-1.00	-1.80	-1.70	-1.80	-1.90	-1.85	-1.85	-1.15	-1.50	-1.45	-1.40
第1四分位数、 第3四分位数	-2.50, -1.40	-2.50, -1.30	-2.50, -1.40	-1.40, -0.50	-1.40, -0.60	-1.40, -0.50	-2.30, -1.20	-2.25, -1.10	-2.25, -1.15	-2.45, -1.15	-2.35, -1.30	-2.40, -1.25	-1.60, -0.70	-1.90, -1.00	-1.90, -1.00	-1.80, -0.90
最小値、最大値	-4.4, 1.0	-4.7, 3.4	-4.7, 3.4	-3.1, 1.5	-2.8, 1.0	-3.1, 1.5	-4.7, 0.5	-4.1, 1.0	-4.7, 1.0	-3.7, 0.8	-3.9, 0.3	-3.9, 0.8	-2.8, 0.9	-2.5, 1.4	-3.0, 0.1	-3.0, 1.4

N = 割付被験者数

Page 1 of 2

P: プラセボ群、D: デノスマブ群（60 mg Q6M）、A: アレンドロネート群（70 mg QW）

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.4.1、試験 20040132 治験総括報告書 (24 ヶ月) 表 14-2.2.2、試験 20050141 治験総括報告書 表 14-2.2.2、試験 20050234 治験総括報告書 表 14-2.5.1、試験 20050179 治験総括報告書 表 14-2.2.2

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-11 ベースライン時の骨密度（外国参考試験）

投与群	試験 20030216 (N = 7808)			試験 20040132 (N = 332)			試験 20050141 (N = 1189)			試験 20050234 (N = 504)			試験 20050179 (N = 247)			
	P	D	All	P	D	All	D	A	All	D	A	All	P	D	A	All
大腿骨頸部骨密度 T スコア																
n	3890	3879	7769	165	165	330	594	595	1189	253	251	504	82	83	82	247
平均値	-2.17	-2.15	-2.16	-1.46	-1.50	-1.48	-1.94	-1.90	-1.92	-2.06	-2.10	-2.08	-1.54	-1.74	-1.84	-1.71
SD	0.71	0.72	0.72	0.69	0.65	0.67	0.72	0.76	0.74	0.76	0.71	0.74	0.70	0.66	0.61	0.67
中央値	-2.20	-2.20	-2.20	-1.60	-1.60	-1.60	-1.98	-1.95	-1.95	-2.20	-2.15	-2.18	-1.60	-1.80	-1.85	-1.70
第1四分位数、 第3四分位数	-2.70, -1.70	-2.60, -1.70	-2.70, -1.70	-1.90, -1.00	-1.90, -1.10	-1.90, -1.10	-2.45, -1.45	-2.40, -1.45	-2.45, -1.45	-2.60, -1.60	-2.60, -1.55	-2.60, -1.60	-2.00, -1.10	-2.20, -1.40	-2.30, -1.30	-2.20, -1.30
最小値、最大値	-4.6, 1.2	-4.7, 2.5	-4.7, 2.5	-3.6, 0.4	-3.2, 1.3	-3.6, 1.3	-4.3, 0.3	-4.2, 1.3	-4.3, 1.3	-4.1, 0.9	-3.9, -0.2	-4.1, 0.9	-3.2, 0.2	-3.7, 0.2	-3.1, -0.1	-3.7, 0.2

N = 割付被験者数

Page 2 of 2

P: プラセボ群、D: デノスマブ群 (60 mg Q6M)、A: アレンドロネート群 (70 mg QW)

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.4.1 試験 20040132 治験総括報告書 (24 ヶ月) 表 14-2.2.2、試験 20050141 治験総括報告書 表 14-2.2.2、試験 20050234 治験総括報告書 表 14-2.5.1、試験 20050179 治験総括報告書 表 14-2.2.2

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-12 ベースライン時の骨代謝マーカー（外国参考試験）

投与群	試験 20030216 ^a (N = 7808)			試験 20040132 (N = 332)			試験 20050141 (N = 1189)			試験 20050234 (N = 504)			試験 20050179 (N = 247)			
	P	D	All	P	D	All	D	A	ALL	D	A	ALL	P	D	A	All
血清 CTX1 (ng/mL)																
n	3791	3803	7594	164	162	326	589	582	1171	253	251	504	82	83	81	246
平均値	0.582	0.573	0.578	0.55	0.53	0.54	0.705	0.654	0.680	0.224	0.247	0.236	0.772	0.729	0.803	0.768
SD	0.359	0.276	0.320	0.25	0.24	0.25	0.312	0.294	0.304	0.141	0.156	0.149	0.323	0.281	0.311	0.305
中央値	0.538	0.537	0.537	0.50	0.50	0.50	0.656	0.609	0.631	0.187	0.207	0.204	0.744	0.692	0.776	0.736
第1四分位数、 第3四分位数	0.382, 0.721	0.381, 0.712	0.381, 0.718	0.37, 0.72	0.34, 0.68	0.36, 0.70	0.491, 0.873	0.466, 0.818	0.476, 0.841	0.127, 0.291	0.132, 0.320	0.130, 0.309	0.542, 0.927	0.539, 0.835	0.587, 0.907	0.558, 0.887
最小値、最大値	0.05, 12.26	0.05, 2.30	0.05, 12.26	0.1, 1.4	0.1, 1.4	0.1, 1.4	0.08, 2.89	0.05, 3.58	0.05, 3.58	0.05, 0.89	0.05, 0.87	0.05, 0.89	0.22, 2.03	0.22, 1.68	0.35, 1.61	0.22, 2.03
BSAP (µg/L)																
n	64	95	159	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82	83	81	246
平均値	16.53	14.81	15.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.5	13.2	12.9	13.2
SD	7.79	6.70	7.19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.7	5.6	4.4	5.2
中央値	14.16	13.52	13.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.8	12.3	12.1	12.4
第1四分位数、 第3四分位数	11.37, 19.07	10.82, 16.45	11.07, 17.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.0, 16.1	9.6, 15.3	9.7, 15.8	9.4, 15.8
最小値、最大値	9.5, 45.4	9.5, 56.7	9.5, 56.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4, 32	4, 38	5, 24	4, 38

N = 割付被験者数

P: プラセボ群、D: デノスマブ群 (60 mg Q6M)、A: アレンドロネート群 (70 mg QW)

a: BSAP は、骨代謝マーカーサブスタディの結果

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.5.1、表 14-15.2.3、試験 20040132 治験総括報告書 (24 ヶ月) 表 14-2.3.1、試験 20050141 治験総括報告書 表 14-2.3.1、試験 20050234 治験総括報告書 表 14-2.5.1、試験 20050179 治験総括報告書 表 14-2.3.1

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

試験 20030216 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、デノスマブ群とプラセボ群で類似していた。大多数の被験者は白人 (92.7%) であり、続いてヒスパニック系 (6.1%) が多かった (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.1.1)。組み入れ時の平均年齢 (SD) は 72.3 (5.2) 歳であり、閉経後平均経過年数 (SD) は 24.2 (7.5) 年であった (表 3-10)。腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部のベースラインの平均骨密度 T スコア (SD) は、両投与群間で類似していた (表 3-11)。

試験 20030216 の被験者における骨折歴は、デノスマブ群とプラセボ群の間で大きな違いはなかった。被験者の 53.5% が骨折歴を有していた。非椎体骨折歴は 38.8% の被験者で確認された (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-2.3.1)。

既存椎体骨折数と既存椎体骨折の重症度は両投与群間で類似していた。被験者の 23.6% で既存椎体骨折が認められ、16.8% の被験者で既存椎体骨折が 1 つ、6.8% の被験者で 2 つ以上認められた。Genant のグレードによる重症度では、軽度 18.1%、中等度 4.8%、重度 0.7% であった (表 3-13)。

骨代謝マーカー (血清 CTX1 及び BSAP) のベースライン値も両投与群間で類似していた。血清 CTX1 及び BSAP のベースラインの中央値 (四分位範囲) はそれぞれ 0.537 (0.381, 0.718) ng/mL 及び 13.82 (11.07, 17.08) µg/L であった (表 3-12)。

表 3-13 ベースライン時の既存椎体骨折 (試験 20030216)

	プラセボ (N = 3906) n (%)	デノスマブ 60 mg Q6M (N = 3902) n (%)	全体 (N = 7808) n (%)
既存椎体骨折			
あり	915 (23.4)	929 (23.8)	1844 (23.6)
なし	2854 (73.1)	2864 (73.4)	5718 (73.2)
不明	135 (3.5)	106 (2.7)	241 (3.1)
欠測	2 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (<0.1)
既存椎体骨折数^a			
0	2854 (73.1)	2864 (73.4)	5718 (73.2)
1 つ	645 (16.5)	669 (17.1)	1314 (16.8)
2 つ以上	270 (6.9)	260 (6.7)	530 (6.8)
不明/欠測	137 (3.5)	109 (2.8)	246 (3.2)
最も重症度の高い Genant のグレード			
正常	2854 (73.1)	2864 (73.4)	5718 (73.2)
軽度	716 (18.3)	699 (17.9)	1415 (18.1)
中等度	175 (4.5)	196 (5.0)	371 (4.8)
重度	24 (0.6)	34 (0.9)	58 (0.7)
不明/欠測	137 (3.5)	109 (2.8)	246 (3.2)

N = 割付被験者数

割合 (%) は割付被験者数に基づく

ベースラインの椎体 X 線写真について、集中読影機関によって判定されたデータに基づき表示。

不明 = 1 椎体以上の椎体で骨折有無が不明であり、他の評価可能な椎体で骨折が認められない。

a: Genant のグレードで軽度～重度であった椎体の数

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

試験 20040132 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性についても、デノスマブ群並びにプラセボ群で同様であった。被験者の大多数は白人（83%）であり、試験組み入れ時の平均年齢（SD）は 59.4（7.5）歳であった（表 3-10）。閉経後平均経過年数（SD）は 10.0（8.9）年であった（試験 20040132 [24 ヶ月] 治験総括報告書 表 14-2.1.1）。

腰椎及び大腿骨近位部のベースラインにおける骨密度 T スコアの平均値（SD）は、それぞれ -1.61（0.42）及び -0.99（0.70）であり、各部位のベースラインにおける平均骨密度 T スコアは、両投与群間で同程度であった（表 3-11）。

骨代謝マーカーのベースライン値は投与群間で類似しており、血清 CTX1 の中央値（四分位範囲）は、0.50（0.36, 0.70）ng/mL であった（表 3-12）。

試験 20050141 及び試験 20050234 における被験者の人口統計学的特性は類似しており、各試験ともに投与群間で同様であった。試験 20050141 及び試験 20050234 における大多数の被験者は白人（それぞれ 84% 及び 93%）、ヒスパニック系又はラテン系（それぞれ 11% 及び 5%）であった（試験 20050141 治験総括報告書 表 14-2.1.1 及び試験 20050234 治験総括報告書 表 14-2.1.1）。平均年齢（SD）はそれぞれ 64.4（8.5）歳及び 67.6（7.8）歳であり、閉経後の平均年数（SD）はそれぞれ 17.1（10.0）年及び 19.3（9.6）年であった（表 3-10）。

また、試験 20050141 及び試験 20050234 の被験者におけるベースラインの腰椎並びに大腿骨近位部の平均骨密度 T スコア（SD）は、腰椎がそれぞれ -2.57（0.75）及び -2.63（0.77）、大腿骨近位部がそれぞれ -1.72（0.80）及び -1.80（0.78）であった。各試験のベースラインの腰椎及び大腿骨近位部の骨密度 T スコアの平均値は両投与群間で同程度であった（表 3-11）。

試験 20050234 の骨代謝マーカーのベースライン値は試験 20050141 よりも低く、試験 20050234 の被験者が骨代謝抑制剤であるアレンドロネートの前治療を受けていたことを反映していた（表 3-12）。ベースラインの血清 CTX1 濃度の中央値（四分位範囲）は、試験 20050141 で 0.631（0.476, 0.841）ng/mL、試験 20050234 で 0.204（0.130, 0.309）ng/mL であり、いずれの試験においても、血清 CTX1 のベースライン値はデノスマブ群とアレンドロネート群の間で同程度であった。（表 3-12）。

試験 20050179 における人口統計学的特性及び他のベースライン特性は、投与群間で類似していた。被験者の大多数は白人（96%）であり、試験組み入れ時の平均年齢（SD）は 60.6（5.4）歳であった（試験 20050179 治験総括報告書 表 14-2.1.1）。閉経後の平均年数（SD）は 13.2（7.3）年であった（表 3-10）。

DXA による腰椎及び大腿骨近位部のベースラインにおける骨密度 T スコアの平均値（SD）は、それぞれ -2.44（0.34）及び -1.30（0.73）であり、各部位のベースラインにおける平均骨密度 T スコアの平均値は、投与群間で同程度であった（表 3-11）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

骨粗鬆症の治療におけるデノスマブの有効性は、デノスマブの臨床試験で評価した被験者

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

において、疾患の重症度にかかわらず一貫して認められた。

試験 AMG162-A-J301 は、日本人骨粗鬆症患者を対象に椎体骨折を主要評価項目として、デノスマブの有効性を検証した試験である。デノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、2 年間皮下投与することにより、プラセボと比較して椎体骨折発生率は有意に 66%低下した ($p = 0.0001$)。デノスマブの椎体骨折発生に対する抑制効果は投与後早期から認められた。また、デノスマブはプラセボと比較して、臨床椎体骨折では 82%、新規椎体骨折では 74%、2 椎体以上の椎体骨折では 83%、骨折の発生を有意に抑制させた(それぞれ、 $p = 0.0004$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0124$)。非椎体骨折では、投与開始 2 年後の時点で両群の発生率は同じであったが、骨粗鬆症による主な非椎体骨折(骨盤、大腿骨、脛骨 [足関節を除く]、鎖骨・肋骨、上腕骨 [肘を除く]、前腕骨の骨折)ではデノスマブを投与した群の方がプラセボを投与した群よりも発生率は低かった。また、大腿骨近位部骨折は、プラセボ群 2 名にのみに認められ、デノスマブ群では発生しなかった(表 3-14)。なお、本試験は、デノスマブの非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折に対する効果を検出するための統計的な検出力を有していない。

また、試験 AMG162-A-J301 でのアレンドロネート群の椎体及び非椎体の骨折発生率は、数値上、全般的に、プラセボ群よりも低く、デノスマブ群よりも高かった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相用量設定試験(20050172)では、12 ヶ月の試験期間を通して椎体骨折は認められなかった(試験 20050172 治験総括報告書 第 9.2.4 項)。非椎体骨折は 3 名(デノスマブ群 1 名、プラセボ群 2 名)の被験者で認められた(試験 20050172 治験総括報告書 第 11.9.3 項)。

表 3-14 骨折評価結果の概要(投与 24 ヶ月後)(試験 AMG162-A-J301)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		ハザード比又はリスク比 ^b		アレンドロネート 35 mg QW	
	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)	比 (95% CI)	p ^c	N1	骨折発生率 ^a (95% CI)
椎体骨折 ^d	478	10.3 (7.8, 13.5)	467	3.6 (2.2, 5.8)	0.343 (0.194, 0.606)	0.0001	241	7.2 (4.6, 11.4)
臨床椎体骨折	478	6.8 (4.2, 10.9)	467	0.9 (0.3, 2.3)	0.181 (0.062, 0.524)	0.0004	241	1.8 (0.7, 4.7)
新規椎体骨折	478	8.6 (6.3, 11.6)	467	2.2 (1.2, 4.1)	0.260 (0.129, 0.521)	<0.0001	241	5.1 (3.0, 8.9)
2 椎体以上の 椎体骨折	478	2.5	467	0.4	0.171 (0.038, 0.758)	0.0124	241	1.2
非椎体骨折 ^e	480	4.1 (2.6, 6.5)	472	4.1 (2.6, 6.5)	1.002 (0.521, 1.926)	0.9951	242	2.7 (1.2, 5.9)
骨粗鬆症による主 な非椎体骨折 ^f	480	3.7 (2.3, 6.0)	472	1.6 (0.8, 3.4)	0.434 (0.178, 1.055)	0.0577	242	2.3 (0.9, 5.4)
大腿骨近位部骨折	480	0.5 (0.1, 1.9)	472	0.0 (-, -)	0.000 (0.000, -)	0.1568	242	0.0 (-, -)

N1 = 各骨折の解析セットでの被験者数

a: 24 ヶ月時の Kaplan-Meier 推定値 (2 椎体以上の椎体骨折を除く)、24 ヶ月までの粗発生率 (2 椎体以上の椎体骨折)

b: ハザード比 (2 椎体以上の椎体骨折を除く)、リスク比 (2 椎体以上の椎体骨折)

c: grouped survival data のログランク検定 (椎体骨折、新規椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較)、ログランク検定 (臨床椎体骨折、非椎体骨折、骨粗鬆症による主な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折でのプラセボとデノスマブの比較)、Fisher's exact test (2 椎体以上の椎体骨折でのプラセボとデノスマブの比較)

d: 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪

e: 頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折

f: 骨盤、大腿骨、脛骨 (足関節を除く)、鎖骨・肋骨、上腕骨 (肘を除く)、前腕骨の骨折

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

試験 AMG162-A-J301 において、デノスマブ投与により、プラセボと比較してすべての測定部位で骨密度の有意な増加がみられた (表 3-15)。骨密度の増加は投与後早期から認められており、投与期間を通じて持続的に増加した。また、アレンドロネートの骨密度は、数値上、プラセボよりも増加を認めたが、デノスマブを上回るものではなかった。

表 3-15 ベースラインからの骨密度変化率の概要 (投与 24 ヶ月後) (試験 AMG162-A-J301)

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		差 (デノスマブ - プラセボ) (95% CI)	p ^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)			n	平均 (SD)
腰椎 (L1-L4)	424	0.08 (4.164)	441	9.12 (4.132)	9.04 (8.49, 9.60)	< 0.0001	212	7.46 (4.803)
大腿骨近位部	468	-1.09 (3.284)	464	4.63 (3.295)	5.72 (5.30, 6.14)	< 0.0001	233	3.59 (3.345)
大腿骨頸部	468	-1.11 (4.317)	464	4.00 (4.449)	5.11 (4.55, 5.68)	< 0.0001	233	2.85 (4.422)
橈骨遠位端 1/3	451	-1.82 (3.850)	447	0.50 (2.893)	2.32 (1.87, 2.77)	< 0.0001	225	-0.17 (3.725)

n = 各骨密度の解析セットでの被験者数

a: t 検定 (プラセボとデノスマブの比較)

これらのデノスマブによる骨密度の増加は、試験 20050172 の結果と一貫していた (表 3-16)。

表 3-16 ベースラインからの骨密度変化率の概要 (投与 12 ヶ月後) (試験 20050172)

	腰椎 (L1-L4)			大腿骨近位部			大腿骨頸部			橈骨遠位端 1/3		
	n	平均 (SD)	p ^a	n	平均 (SD)	p ^a	n	平均 (SD)	p ^a	n	平均 (SD)	p ^a
プラセボ	55	0.46 (2.55)	-	55	-0.61 (2.49)	-	55	-0.53 (2.90)	-	55	-0.54 (3.05)	-
14 mg	53	5.71 (3.42)	<0.0001	53	3.29 (2.52)	<0.0001	53	2.90 (3.39)	<0.0001	53	1.28 (2.06)	0.0013
60 mg	54	6.73 (3.74)	<0.0001	54	3.09 (2.78)	<0.0001	54	2.58 (4.04)	<0.0001	54	0.81 (3.03)	0.0448
100 mg	50	7.45 (3.78)	<0.0001	50	3.74 (2.52)	<0.0001	50	2.19 (2.88)	<0.0001	49	0.61 (2.92)	0.0536

n = ベースライン値と少なくとも 1 回のベースライン後測定値が存在する割り付けられた被験者。

14 mg: デノスマブ 14 mg Q6M、60 mg: デノスマブ 60 mg Q6M、100 mg: デノスマブ 100 mg Q6M。

a: t 検定 (プラセボとデノスマブの比較。Hochberg の方法により多重性を調整。)

また、デノスマブ投与により骨吸収マーカーである血清 CTX1 濃度の迅速かつ著明で、持続的な低下が認められた。骨形成マーカーである BSAP は、プラセボと比較し有意な低下が認められた (表 3-17)。なお、アレンドロネートの骨代謝マーカーの変化率は、24 ヶ月時点でデノスマブと同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-17 ベースラインからの骨代謝マーカー変化率の概要（投与 24 ヶ月後）
（試験 AMG162-A-J301）

	プラセボ		デノスマブ 60 mg Q6M		p ^a	アレンドロネート 35 mg QW	
	n	中央値 (四分位範囲)	n	中央値 (四分位範囲)		n	中央値 (四分位範囲)
血清 CTX1	478	-12.93 (-35.05, 12.06)	470	-62.98 (-76.14, -45.16)	< 0.0001	241	-70.19 (-77.79, -56.48)
BSAP	478	-12.90 (-26.27, 3.49)	470	-52.63 (-61.42, -41.78)	< 0.0001	241	-47.31 (-58.35, -36.69)

n = 各骨代謝マーカーの解析セットでの被験者数
a: Wilcoxon の順位和検定（プラセボとデノスマブの比較）

これらのデノスマブによる骨代謝マーカーの変化は、試験 20050172 の結果と一貫していた（表 3-18）。

表 3-18 ベースラインからの骨代謝マーカー変化率の概要（投与 12 ヶ月後）
（試験 20050172）

	血清 CTX1			BSAP		
	n	中央値(四分位範囲)	p ^a	n	中央値(四分位範囲)	p ^a
プラセボ	52	7.21 (-9.42, 42.61)	-	52	-5.63 (-21.82, 13.34)	-
14 mg	48	-36.24 (-57.60, -14.40)	<0.0001	48	-46.84 (-60.82, -34.68)	<0.0001
60 mg	49	-80.42 (-87.13, -56.66)	<0.0001	49	-56.31 (-70.57, -43.61)	<0.0001
100 mg	55	-83.88 (-86.97, -75.21)	<0.0001	45	-59.80 (-66.99, -52.13)	<0.0001

n = ベースライン値と少なくとも 1 回のベースライン後測定値が存在する割り付けられた被験者。
14 mg: デノスマブ 14 mg Q6M、60 mg: デノスマブ 60 mg Q6M、100 mg: デノスマブ 100 mg Q6M。
a: Wilcoxon の順位和検定（プラセボとデノスマブの比較）

閉経後骨粗鬆症患者を対象として、デノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、3 年間皮下投与し、プラセボを対照とした外国第 III 相骨折評価試験（20030216）においても、デノスマブ投与により、椎体骨折の発生が抑制され、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の発生についても抑制された。また、デノスマブ 60 mg を 6 ヶ月に 1 回投与した、他の外国参考試験も含め、デノスマブ投与により、すべての測定部位（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3）で骨密度の有意な増加がみられた。骨密度の増加は投与後早期（投与開始 1 ヶ月後）から認められており、投与期間を通じて持続的に増加した。有意な増加は、海綿骨を主とする部位及び皮質骨を主とする部位のいずれにおいても認められた。骨密度の増加は、骨粗鬆症に対する治療歴のない被験者及びアレンドロネートによる治療歴のある被験者のいずれにおいても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で大きかった。また、デノスマブ投与により血清 CTX1 濃度の迅速かつ著明で、持続的な低下が認められ、BSAP においても、持続的な低下が認められた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.1 椎体骨折

本項では、国内試験として、試験 AMG162-A-J301 の結果を中心にまとめ、試験 20050172（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪のみを評価）の結果も併せて示した。

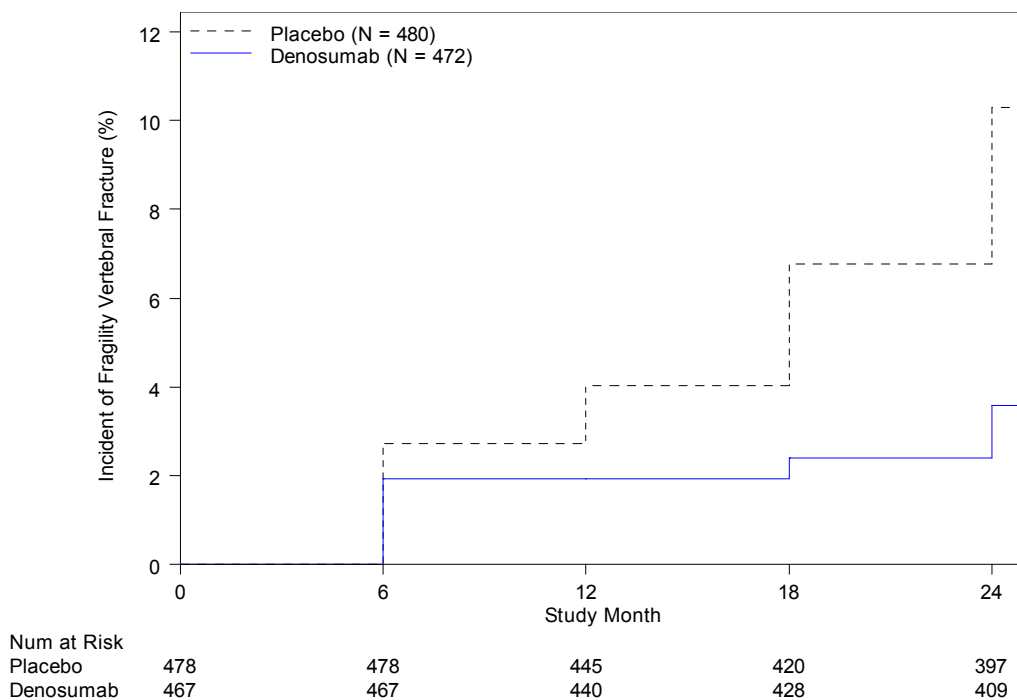
また、外国第III相骨折評価試験20030216における同評価項目の結果も参考として示した。

3.2.1.1 椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）

新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪の総計を「椎体骨折」とした。

3.2.1.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 の主要評価項目である Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積椎体骨折発生率（95% CI）は、デノスマブ群 3.6%（2.2, 5.8）、プラセボ群 10.3%（7.8, 13.5）であった。デノスマブはプラセボより有意に骨折を抑制しており、デノスマブのプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 $p=0.0001$ ）。なお、アレンドロネート群での 24 ヶ月間の累積椎体骨折発生率（95% CI）は 7.2%（4.6, 11.4）であった（図 3-1、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.1-1.1）。



N = Number of subjects in the analysis set

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.1-1.1

図 3-1 Kaplan-Meier 推定による累積椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

投与6ヵ月までの椎体骨折の粗発生率は、デノスマブ群1.9%、プラセボ群2.7%であり、デノスマブ群の粗発生率はプラセボ群よりも低かった。また、18ヵ月後から、デノスマブ群で、プラセボ群と比較して有意な骨折の抑制が認められた。(表3-19、試験 [AMG162-A-J301](#) 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.1-2.1)

表 3-19 各時点までの椎体骨折発生率 (試験 AMG162-A-J301)

	N1	粗椎体骨折 発生率 (%)	リスク比		p ^a
			比	(95% CI)	
> 0 - 6 Months					
プラセボ	478	2.7			
デノスマブ	467	1.9	0.709	(0.306, 1.642)	0.5191
> 0 - 12 Months					
プラセボ	478	4.0			
デノスマブ	467	1.9	0.485	(0.222, 1.061)	0.0831
> 0 - 18 Months					
プラセボ	478	6.5			
デノスマブ	467	2.4	0.363	(0.185, 0.714)	0.0024
> 0 - 24 Months					
プラセボ	478	9.6			
デノスマブ	467	3.4	0.356	(0.205, 0.620)	0.0001

N1 = Number of subjects with an evaluation during the time point of interest

デノスマブ 60 mg Q6M

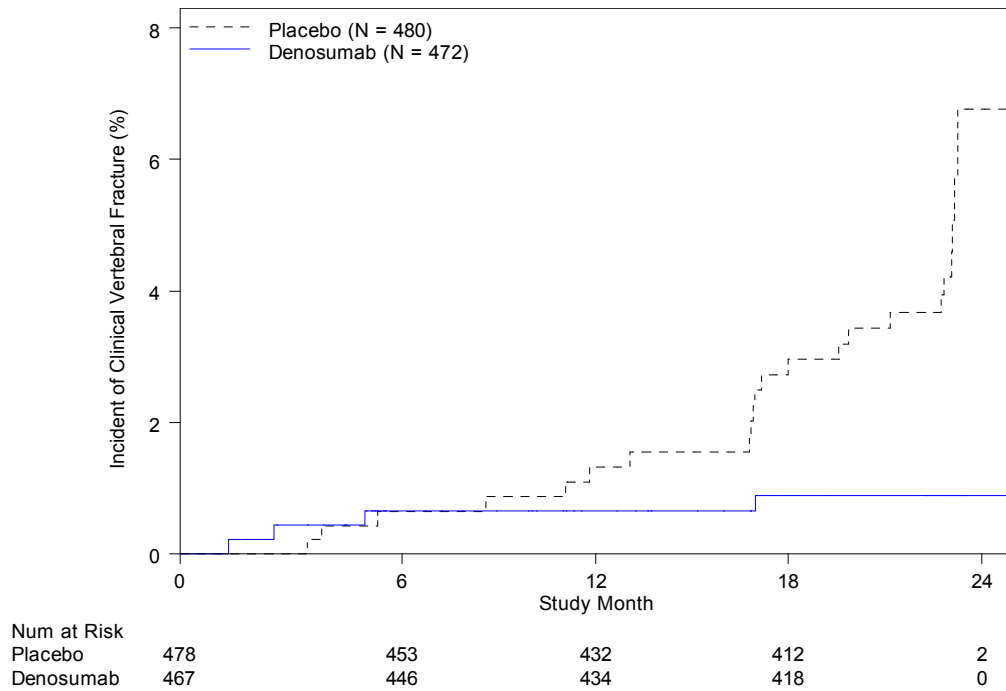
リスク比 < 1 favors denosumab.

a: Based on Fisher's exact test

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

また、24 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定による臨床症状を伴う椎体骨折（臨床椎体骨折）の累積発生率（95% CI）は、デノスマブ群で 0.9%（0.3, 2.3）、プラセボ群で 6.8%（4.2, 10.9）であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した（ハザード比 0.181 [95% CI: 0.062, 0.524]、ログランク検定 $p = 0.0004$ ）。なお、アレンドロネート群の 24 ヶ月間の累積臨床椎体骨折発生率（95% CI）は、1.8%（0.7, 4.7）であった（図 3-2、試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[二重盲検期\]](#) 表 15.2.14-1）。



N = Number of subjects in the analysis set

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.12-1

図 3-2 Kaplan-Meier 推定による累積臨床椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）



試験 20050172 では、椎体骨折は認められなかった（試験 [20050172 治験総括報告書 第 9.2.4 項](#)）。

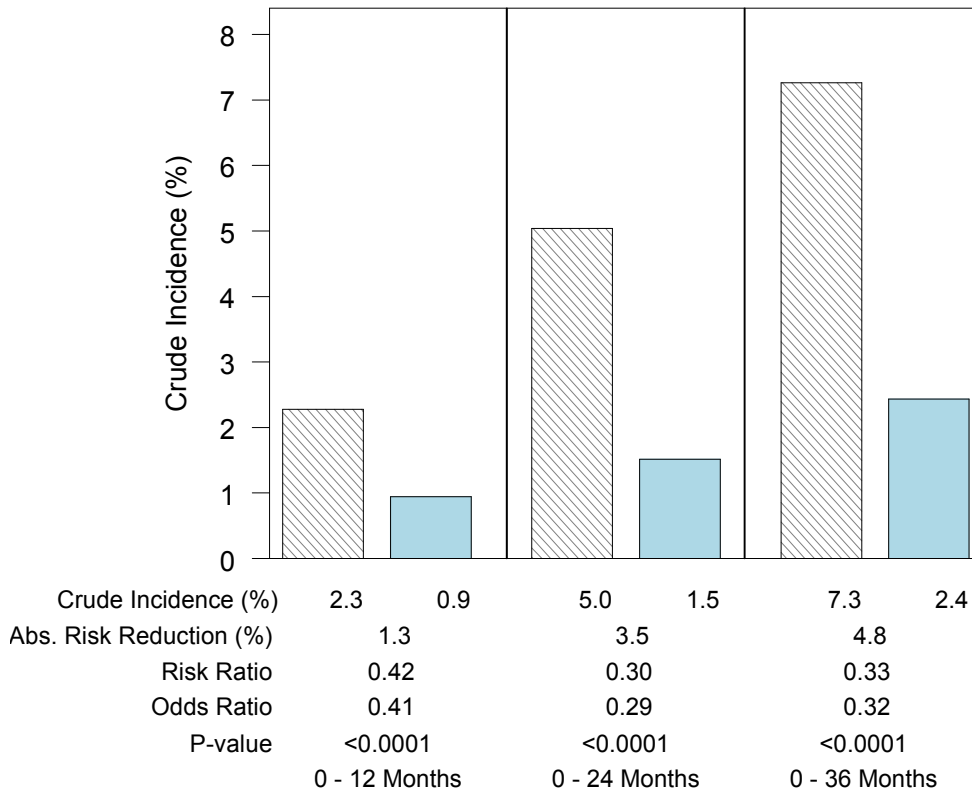
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.1.1.2 外国参考試験

試験 20030216 において、プラセボ群と比較してデノスマブ群にて椎体骨折抑制効果が認められた (図 3-3)。

-  Placebo (N = 3906)
-  Denosumab (N = 3902)



N = Number of subjects randomized

絶対リスク低下及びリスク比は年齢を因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき、p 値は年齢を因子としたロジスティック回帰モデルに基づく。

Source: CSR 20030216, Figure 14-2.1.2

図 3-3 投与 12、24、及び 36 ヶ月後までの椎体骨折発生率 (試験 20030216)

2.7.3 臨床的有効性の概要

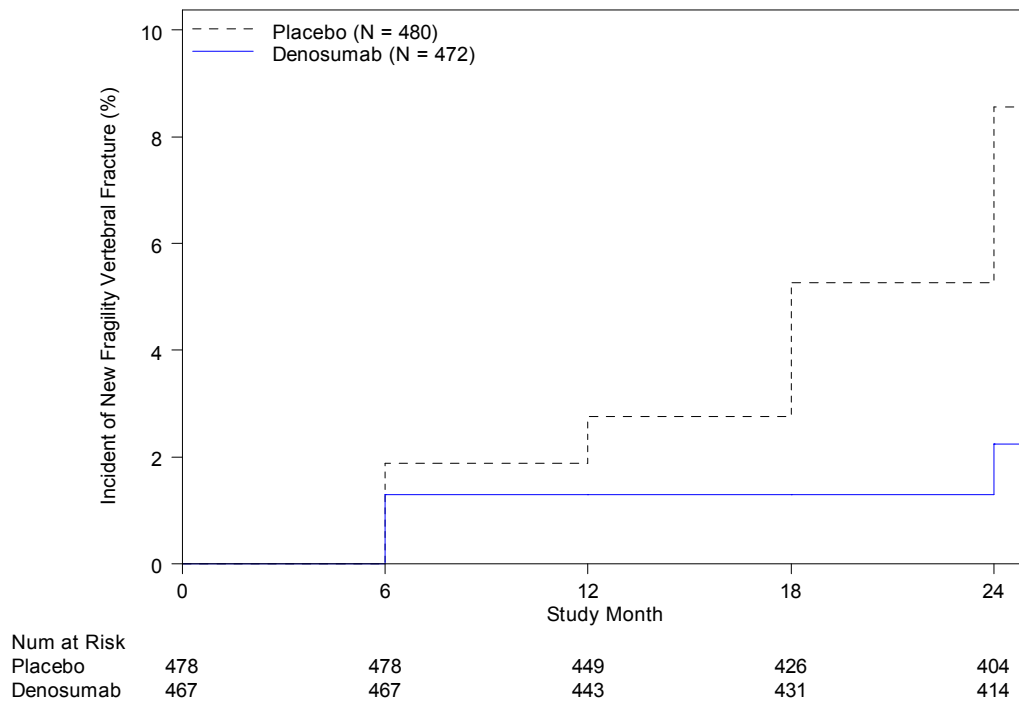
デノスマブ

3.2.1.2 新規椎体骨折

既存椎体骨折がない椎体に発生した椎体骨折を「新規椎体骨折」とした。

3.2.1.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 において、Kaplan-Meier 推定値に基づく 24 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は、デノスマブ群 2.2% (1.2, 4.1)、プラセボ群 8.6% (6.3, 11.6) であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した (ハザード比 0.260 [95% CI: 0.129, 0.521]、grouped survival data のログランク検定 $p < 0.0001$)。なお、アレンドロネート群での 24 ヶ月間の累積新規椎体骨折発生率 (95% CI) は 5.1% (3.0, 8.9) であった (図 3-4、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.5-1.1)。



N = Number of subjects in the analysis set

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.5-1.1

図 3-4 Kaplan-Meier 推定による累積新規椎体骨折発生率の推移 (試験 AMG162-A-J301)

投与 6 ヶ月までの新規椎体骨折の粗発生率は、デノスマブ群 1.3%、プラセボ群 1.9%であり、デノスマブ群の粗発生率はプラセボ群よりも低かった。また、18 ヶ月後から、デノスマブ群で、プラセボ群と比較して有意な骨折の抑制が認められた (表 3-20、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.5-2.1)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

表 3-20 各時点までの新規椎体骨折発生率（試験 AMG162-A-J301）

	N1	粗新規椎体 骨折発生率 (%)	リスク比		p ^a
			比	(95% CI)	
> 0 - 6 Months					
プラセボ	478	1.9			
デノスマブ	467	1.3	0.682	(0.245, 1.902)	0.6047
> 0 - 12 Months					
プラセボ	478	2.7			
デノスマブ	467	1.3	0.472	(0.181, 1.232)	0.1633
> 0 - 18 Months					
プラセボ	478	5.0			
デノスマブ	467	1.3	0.256	(0.106, 0.620)	0.0012
> 0 - 24 Months					
プラセボ	478	7.9			
デノスマブ	467	2.1	0.269	(0.136, 0.534)	<0.0001

N1 = Number of subjects with an evaluation during the time point of interest

デノスマブ 60 mg Q6M

リスク比 < 1 favors denosumab.

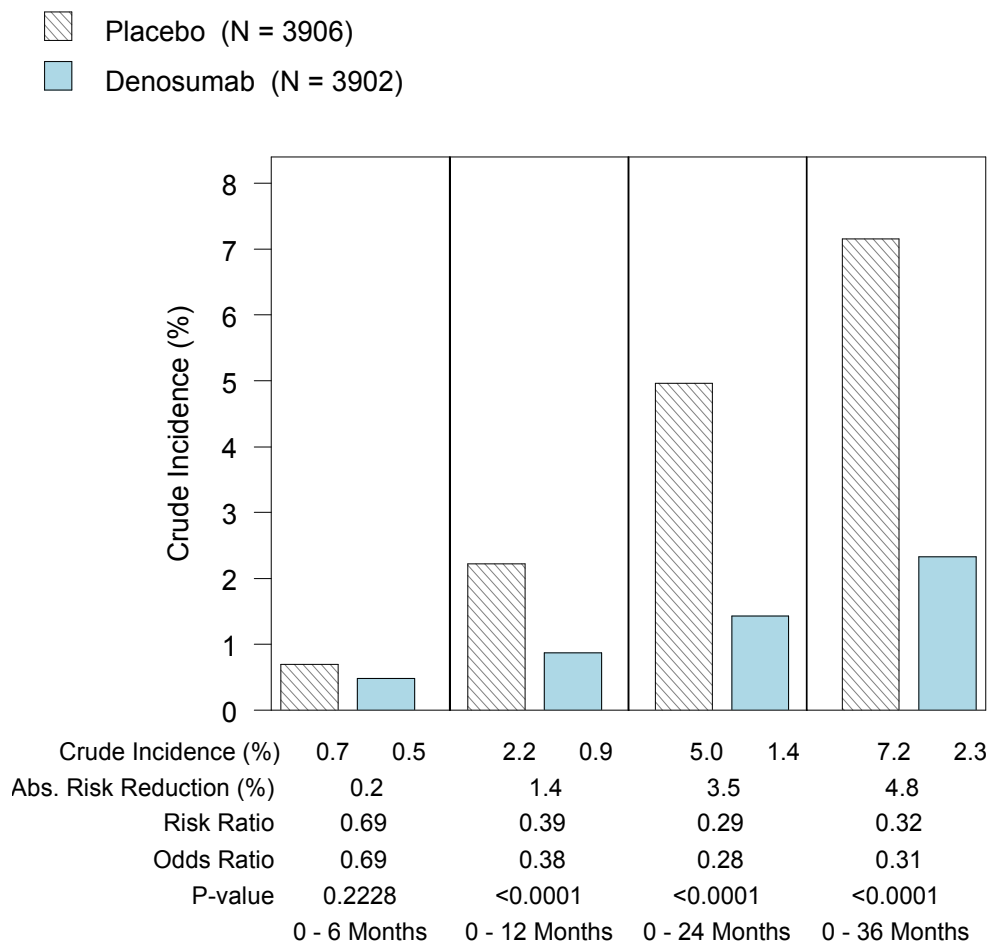
a: Based on Fisher's exact test

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.1.2.2 外国参考試験

試験 20030216 の主要評価項目である新規椎体骨折において、プラセボ群と比較してデノスマブ群で骨折抑制効果が認められた (図 3-5)。



N = Number of subjects randomized

絶対リスク低下及びリスク比は年齢を因子とした Mantel-Haenszel 法に基づき、p 値は年齢を因子としたロジスティック回帰モデルに基づく。

Source: CSR 20030216, Figure 14-2.1.1

図 3-5 投与 6、12、24、及び 36 ヶ月後までの新規椎体骨折発生率 (試験 20030216)

2.7.3 臨床的有効性の概要

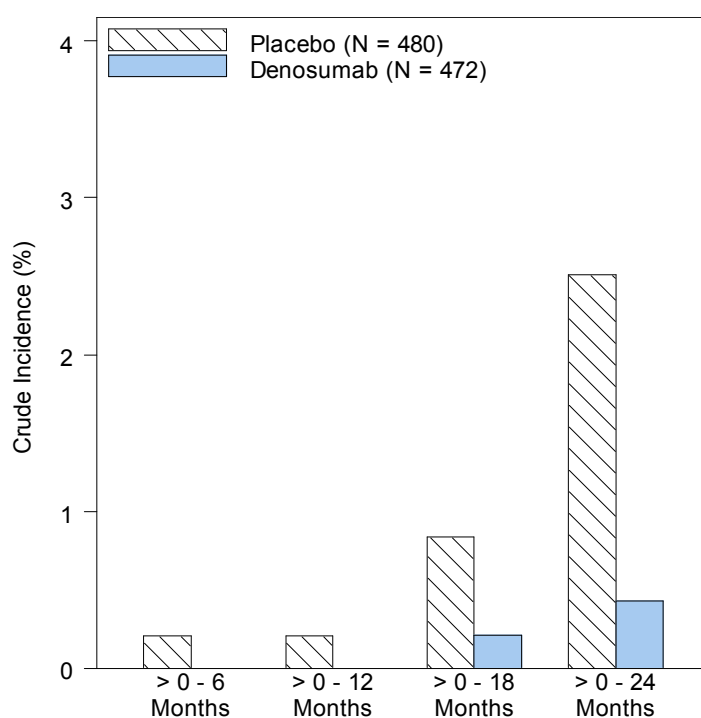
デノスマブ

3.2.1.3 2 椎体以上の椎体骨折

試験 AMG162-A-J301 では、2 椎体以上に椎体骨折が認められた被験者を集計した。試験 20030216 では、2 椎体以上に新規椎体骨折が認められた被験者を集計した。

3.2.1.3.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 での、初回投与 24 ヶ月後までに 2 椎体以上に椎体骨折が発生した被験者の割合は、デノスマブ群 0.4%、プラセボ群 2.5%であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した（リスク比 0.171 [95% CI: 0.038, 0.758]、Fisher's exact test $p = 0.0124$ ）。なお、アレンドロネート群における 24 ヶ月間の 2 椎体以上の椎体骨折発生率は 1.2%であった（図 3-6、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.7-1.1）。



N = Number of subjects in the analysis set

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.7-1.1

図 3-6 2 椎体以上の椎体骨折発生率の推移 (試験 AMG162-A-J301)

3.2.1.3.2 外国参考試験

試験 20030216 における、初回投与 24 ヶ月後までに 2 椎体以上に新規椎体骨折が発生した被験者の割合は、デノスマブ群では 0.2%、プラセボ群では 0.9% (リスク比 0.23 [95% CI: 0.11, 0.49]、 $p < 0.0001$) であった。また、投与 36 ヶ月後までではデノスマブ群では 0.6%、プラセボ群では 1.6% (リスク比 0.39 [95% CI: 0.24, 0.63]、 $p < 0.0001$) であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.10.1)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.2 非椎体骨折

本項では、国内試験として試験 AMG162-A-J301 の結果を中心にまとめ、試験 20050172 の結果も併せて示した。

また、試験 20030216 における同評価項目の結果も参考として示した。

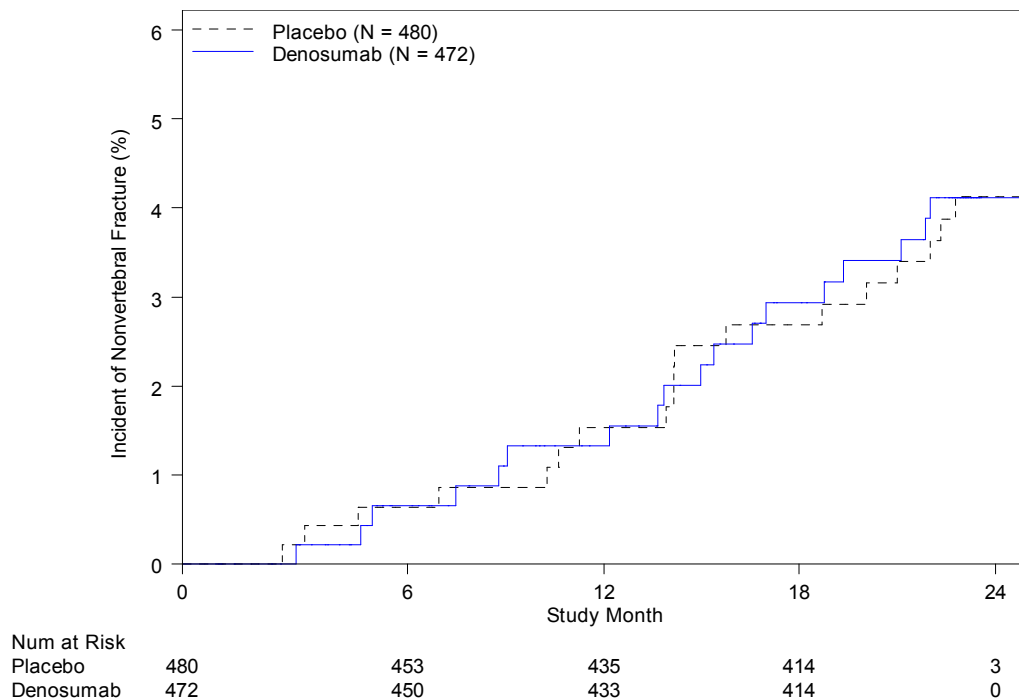
3.2.2.1 非椎体骨折

頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、頸椎、胸椎、腰椎、中手骨、指骨、及び趾骨を除く部位での骨折を非椎体骨折（大腿骨近位部骨折も含む）とした（試験 AMG162-A-J301 試験及び試験 20030216）。

3.2.2.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 において、Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積非椎体骨折発生率（95% CI）は、デノスマブ群 4.1%（2.6, 6.5）、プラセボ群 4.1%（2.6, 6.5）であった（ハザード比 1.002 [95% CI: 0.521, 1.926]、ログランク検定 $p=0.9951$ ）。なお、アレンドロネート群での 24 ヶ月間の累積非椎体骨折発生率（95% CI）は 2.7%（1.2, 5.9）であった（図 3-7、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.2-1.1）。

非椎体骨折が発生した解剖学的部位を試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）表 15.2.21-1 に示す。



N = Number of subjects in the analysis set

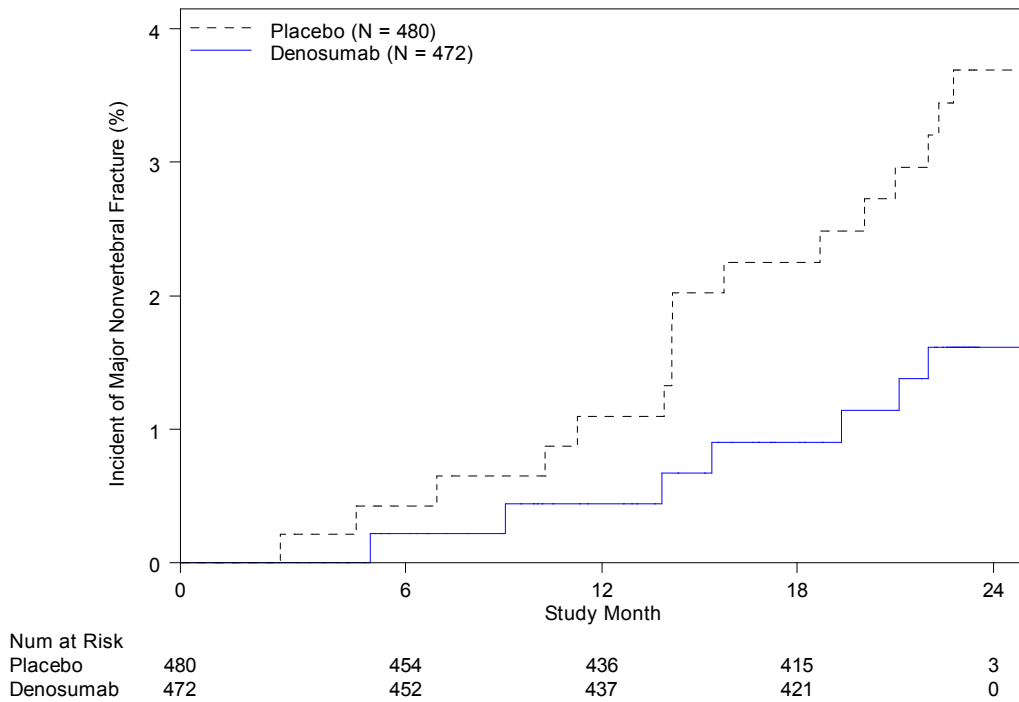
Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.2-1.1

図 3-7 Kaplan-Meier 推定による累積非椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

骨粗鬆症による主な非椎体骨折（骨盤、大腿骨、脛骨 [足関節を除く]、鎖骨・肋骨、上腕骨 [肘を除く]、前腕骨の骨折）の Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積骨折発生率（95% CI）は、デノスマブ群 1.6%（0.8, 3.4）、プラセボ群 3.7%（2.3, 6.0）であった（ハザード比 0.434 [95% CI: 0.178, 1.055]、ログランク検定 $p = 0.0577$ ）。なお、アレンドロネート群での 24 ヶ月間の累積骨折発生率（95% CI）は 2.3%（0.9, 5.4）であった（図 3-8、AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.16-1）。



N = Number of subjects in the analysis set
 Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.14-1

図 3-8 Kaplan-Meier 推定による累積の骨粗鬆症による主な非椎体骨折発生率の推移
 （試験 AMG162-A-J301）

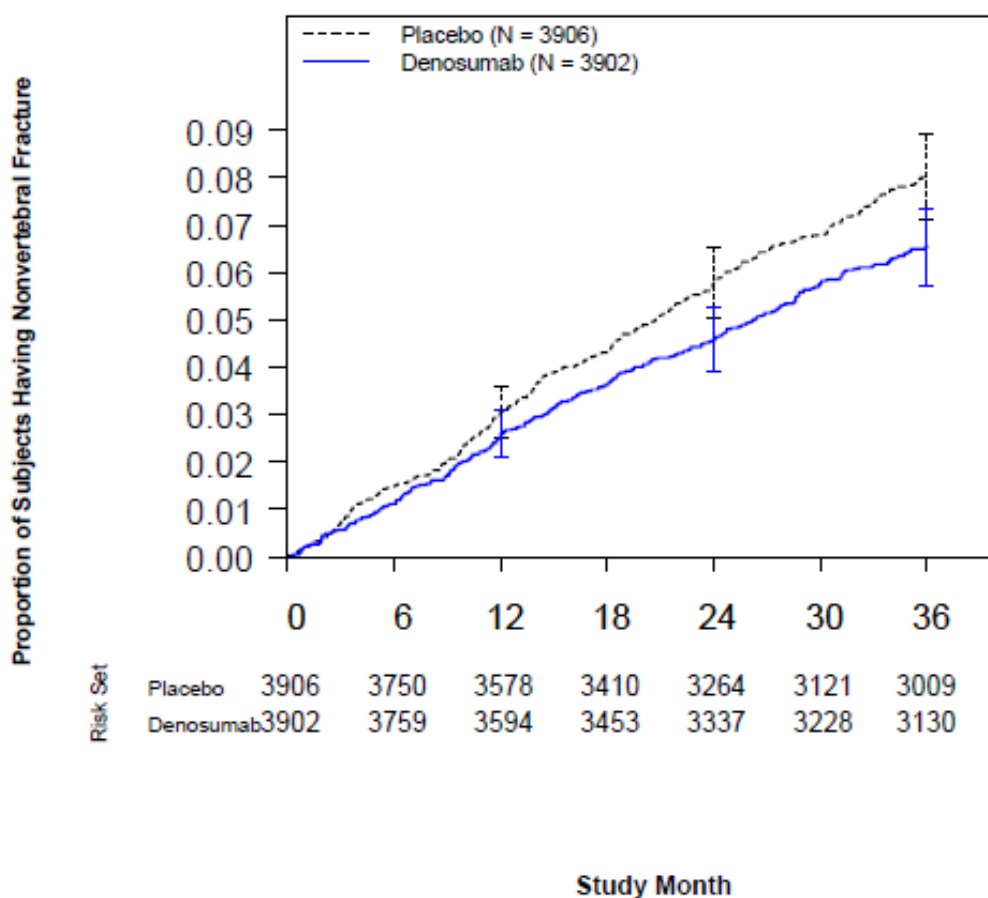
試験 20050172 で認められた非椎体骨折は 3 名（デノスマブ群 1 名、プラセボ群 2 名）（試験 20050172 治験総括報告書 第 11.9.3 項）で、骨折の認められた部位は、デノスマブ群では足骨、プラセボ群では腓骨及び橈骨であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.2.1.2 外国参考試験

試験 20030216 において、Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積非椎体骨折発生率はデノスマブ群で 4.6%、プラセボ群で 5.8%であった(試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.11.1)。また、36 ヶ月間の非椎体骨折発生率はデノスマブ群で 6.5%、プラセボ群で 8.0% (ハザード比 0.80 [95% CI: 0.67, 0.95]、 $p = 0.0106$) (図 3-9) であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した(試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.11.1)。非椎体骨折が発生した被験者の割合を解剖学的部位別に試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.18.2 に示す。



N = Number of subjects randomized

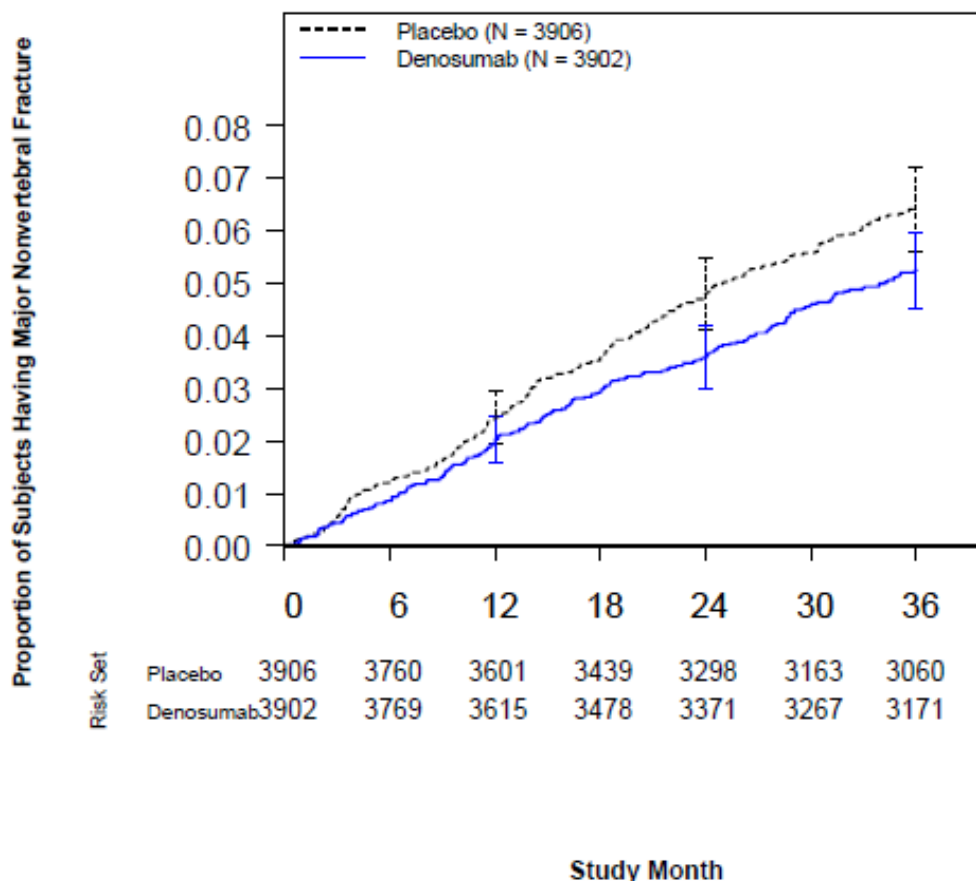
Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 9-6

図 3-9 Kaplan-Meier 推定 (95% CI) による累積非椎体骨折発生率の推移 (試験 20030216)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

また、骨粗鬆症による主な非椎体骨折（骨盤、大腿骨、脛骨 [足関節を除く]、鎖骨・肋骨、上腕骨 [肘を除く]、前腕骨の骨折）の Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積骨折発生率はデノスマブ群で 3.6%、プラセボ群で 4.8%であった（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.18.1）。また、36 ヶ月間の累積骨折発生率はデノスマブ群 5.2%、プラセボ群 6.4%（ハザード比 0.80 [95% CI: 0.66, 0.97]、 $p = 0.0224$ ）（図 3-10）であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.18.1）。



N = Number of subjects randomized
Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 9-10

図 3-10 Kaplan-Meier 推定 (95% CI) による累積の骨粗鬆症による
主な非椎体骨折発生率の推移 (試験 20030216)

2.7.3 臨床的有効性の概要

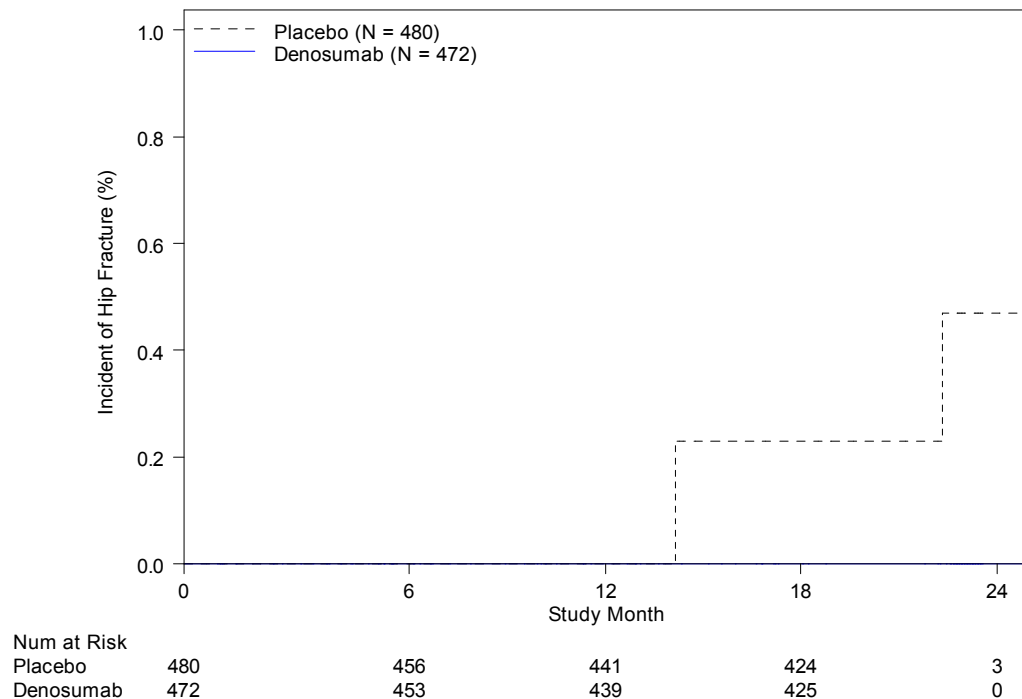
デノスマブ

3.2.2.2 大腿骨近位部骨折

大腿骨頸部骨折、大腿骨転子間骨折、及び大腿骨転子下骨折を対象とした。

3.2.2.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 において、Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の大腿骨近位部骨折の累積発生率 (95% CI) は、デノスマブ群 0.0% (-, -)、プラセボ群 0.5% (0.1, 1.9) で、デノスマブ群の大腿骨近位部骨折発生率は、プラセボ群よりも低かった (ハザード比 0.000 [95% CI: 0.000, -]、ログランク検定 $p=0.1568$)。なお、アレンドロネート群における 24 ヶ月間の累積大腿骨骨折発生率 (95% CI) は、0.0% (-, -) であった (図 3-11、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.3-1.1)。



N = Number of subjects in the analysis set

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.3-1.1

図 3-11 Kaplan-Meier 推定による累積大腿骨近位部骨折発生率の推移
(試験 AMG162-A-J301)

試験 20050172 では、大腿骨近位部骨折は認められなかった (試験 20050172 治験総括報告書 第 11.9.3 項)。

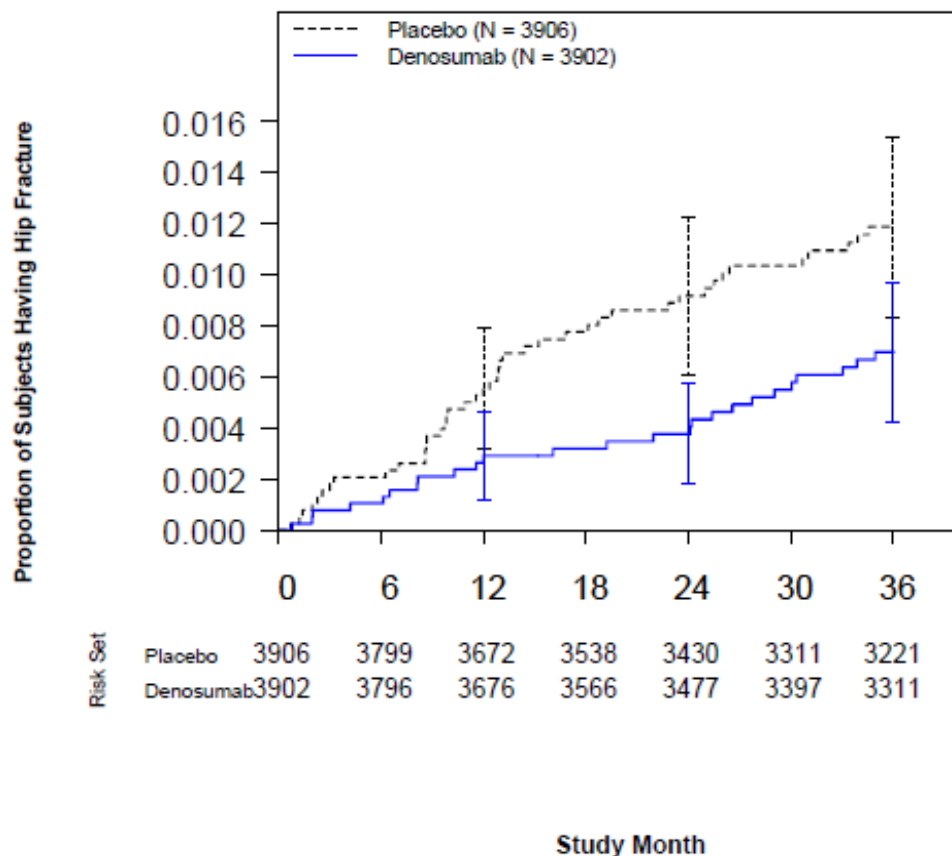
3.2.2.2.2 外国参考試験

試験 20030216 において、Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積大腿骨近位部骨折発生率はデノスマブ群で 0.4%、プラセボ群で 0.9%であった (試験 20030216 治験総括報告書 表

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

14-4.15.1)。また、36ヵ月間の発生率はデノスマブ群 0.7%、プラセボ群で 1.2%（ハザード比 0.60 [95% CI: 0.37, 0.97]、 $p=0.0362$ ）（図 3-12）であり、デノスマブはプラセボと比較して、有意に骨折を抑制した（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.15.1）。



N = Number of subjects randomized
Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 9-7

図 3-12 Kaplan-Meier 推定 (95% CI) による累積大腿骨近位部骨折発生率の推移 (試験 20030216)

3.2.3 骨密度

本項では、国内試験として、試験 AMG162-A-J301 における、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度の結果を中心にまとめ、試験 20050172 の結果も併せて示した。

また、参考として、外国で実施したプラセボ対照の試験 20030216 及び試験 20040132 の結果（試験 20030216 では、より多くの時点及び部位を測定した骨密度サブスタディーの結果も示した [n=441]）、アレンドロネートを対照とした試験 20050141（骨粗鬆症無治療の閉経後低骨密度患者）及び試験 20050234（ビスフォスフォネート前治療のある閉経後低骨密度患者）の結果も示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

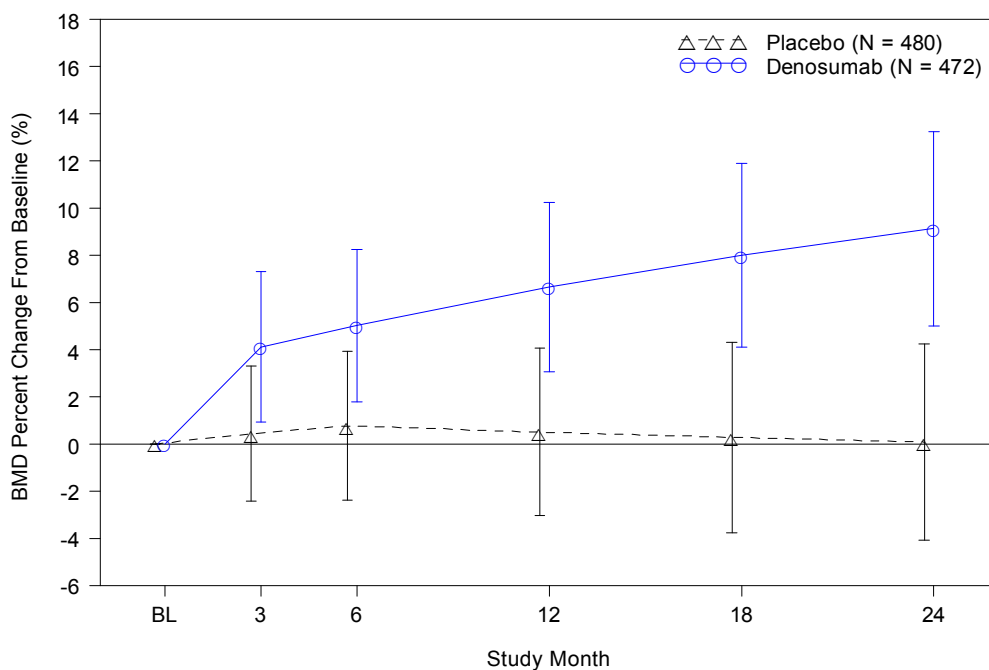
デノスマブ

3.2.3.1 腰椎骨密度

3.2.3.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 におけるベースラインから初回投与 24 ヶ月後までの腰椎骨密度の平均変化率 (SD) は、デノスマブ群 9.12 (4.132) %、プラセボ群 0.08 (4.164) %であり、プラセボ群と比較してデノスマブ群で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (表 3-15)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ群では、プラセボ群と比較して投与 3 ヶ月後 (初回測定時点) からすべての時点で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$)。なお、アレンドロネート群における初回投与 24 ヶ月後での腰椎骨密度の平均変化率 (SD) は、7.46 (4.803) %であった (図 3-13、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-2.9)。

ベースラインからの骨密度の増加が認められた被験者の割合は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群で、それぞれ 24 ヶ月後で 99.1%、47.9%、及び 96.2%であった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-18.1)。



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.8-2.1

図 3-13 腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF) (試験 AMG162-A-J301)

試験 20050172 では、すべての時点 (初回測定時点である投与 1 ヶ月後を含む) のベースラインからの腰椎骨密度平均変化率で、プラセボ群と比較して、すべてのデノスマブ群で有意な増加が認められた (それぞれ、 $p < 0.05$) (表 3-16、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.2.1、表 14-4.2.1.1 ~ 表 14-4.2.1.3 及び図 9-1)

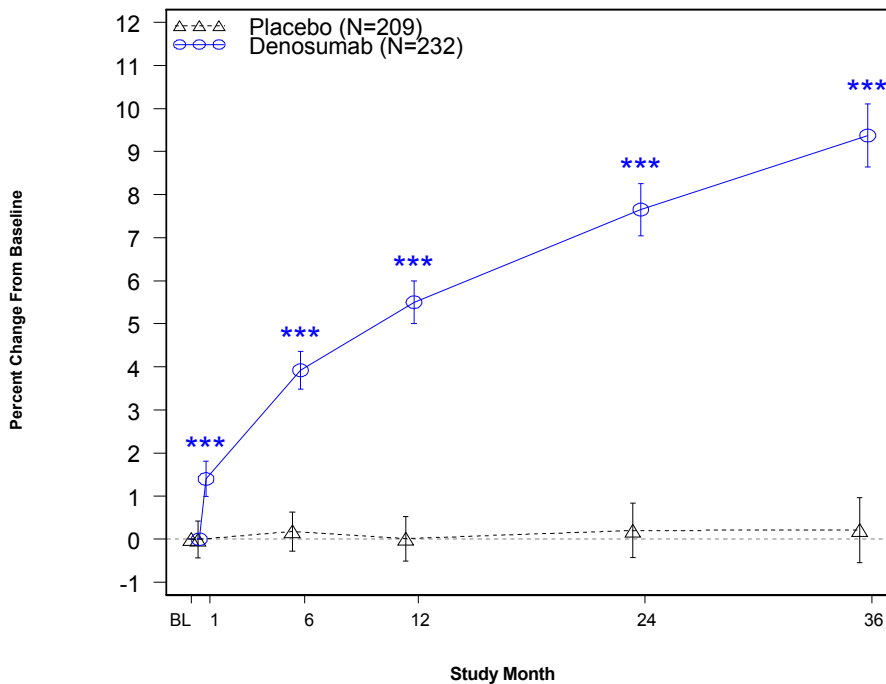
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.1.2 外国参考試験（プラセボ対照試験）

試験 20030216 及び試験 20040132 では、デノスマブ群とプラセボ群におけるベースラインからの平均変化率の差は、試験 20030216 の初回投与 36 カ月後で 8.8% (95% CI: 8.6, 9.1、 $p < 0.0001$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.20.3)、試験 20040132 の投与 24 カ月後で 7.0% (95% CI: 6.2, 7.8、 $p < 0.0001$) (試験 20040132 治験総括報告書 [24 カ月] 表 14-4.5.3) であった。腰椎骨密度について、ベースラインからの増加が認められた被験者の割合は、試験 20030216 の投与 36 カ月後でデノスマブ群 95.5%、プラセボ群 53.4%、試験 20040132 の投与 24 カ月後で、それぞれ 96%、39%であった (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.20.4、試験 20040132 治験総括報告書 [24 カ月] 表 14-4.7.29)。

試験 20030216 の骨密度サブスタディーでは、すべての測定時点でプラセボ群と比較してデノスマブ群で腰椎骨密度の有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (図 3-14、試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.2.3)。



N = 骨密度サブスタディーに組み入れた被験者数

投与群、ベースライン値、測定機種、及びベースライン値と測定機種との交互作用を因子とした共分散分析モデルに基づき、点推定値及び 95% CI を算出した。

*** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 14-6.1.1

図 3-14 腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)

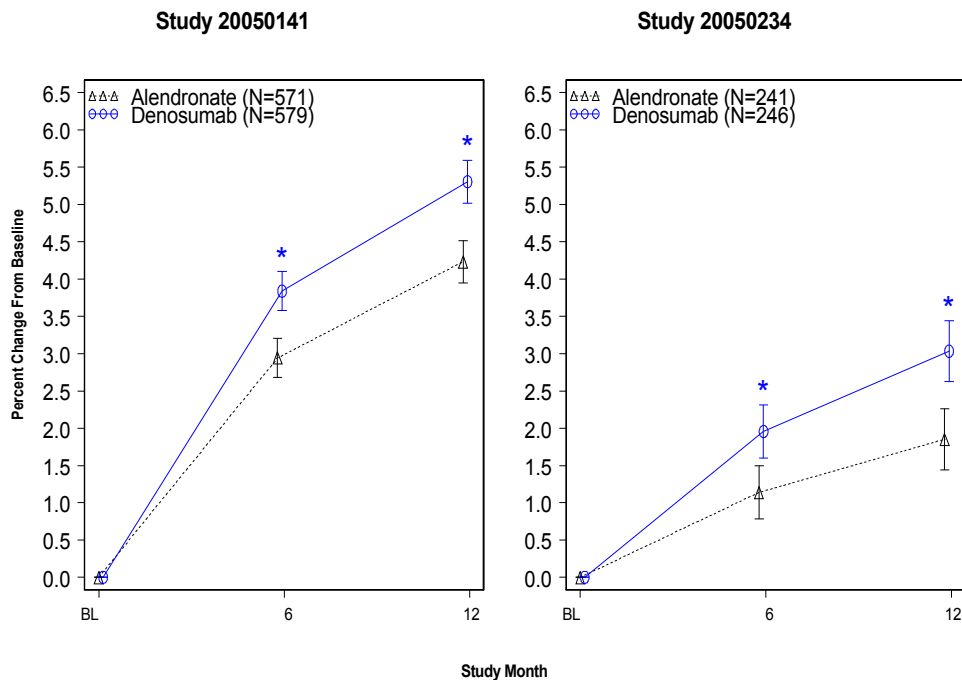
(試験 20030216 骨密度サブスタディー)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.1.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

試験 20050141 及び試験 20050234 では、初回投与 12 ヶ月後におけるベースラインからのデノスマブ群とアレンドロネート群の平均変化率の差は、試験 20050141 で 1.1% (95% CI: 0.7, 1.4、非劣性 $p < 0.0001$ 、優越性 $p < 0.0001$) (試験 20050141 治験総括報告書 表 14-4.3.2.3)、試験 20050234 で 1.18% (95% CI: 0.63, 1.73、 $p < 0.0001$) (試験 20050234 治験総括報告書 表 14-4.2.2) であった。両試験とも、最も早い測定時点の投与 6 ヶ月後においても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で有意な腰椎骨密度の増加が認められた ($p < 0.0001$) (図 3-15)。



N = ベースライン及びベースライン後に1つ以上の評価結果を有する被験者数
 投与群、測定機種、ベースライン値、及びベースライン値と測定機種との交互作用で調整した共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値及び95% CI (LOCF) (試験 20050141)
 投与群、アレンドロネートの前治療期間、来院時点、ベースライン値、測定機種、投与群と来院時点との交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用で調整した反復測定モデルに基づく最小二乗平均値及び95% CI (試験 20050234)
 * $p < 0.05$

Source: 試験 20050141 治験総括報告書 図 9-4 及び試験 20050234 治験総括報告書 図 9-4

図 3-15 腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (試験 20050141 及び 20050234)

2.7.3 臨床的有効性の概要

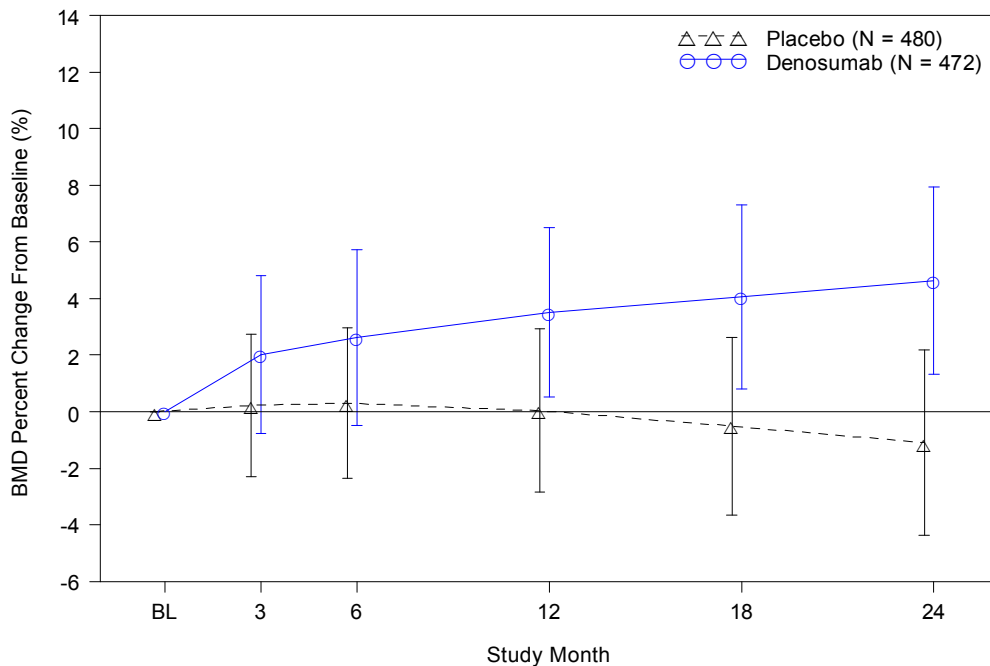
デノスマブ

3.2.3.2 大腿骨近位部骨密度

3.2.3.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 におけるベースラインから初回投与 24 ヶ月後までの大腿骨近位部骨密度の平均変化率 (SD) は、デノスマブ群 4.63 (3.295) %、プラセボ群 -1.09 (3.284) %であり、プラセボ群と比較してデノスマブ群で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (表 3-15)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ群はプラセボ群と比較して、投与 3 ヶ月後 (初回測定時点) からすべての時点で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$)。なお、アレンドロネート群における初回投与 24 ヶ月後での大腿骨近位部骨密度の平均変化率 (SD) は、3.59 (3.345) %であった (図 3-16、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-2.11)。

ベースラインからの骨密度の増加が認められた被験者の割合は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群でそれぞれ、投与 24 ヶ月後で 93.5%、34.2%、及び 88.4%であった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-18.3)。



N = Number of subjects in the analysis set
Mean (SD)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.8-2.3

図 3-16 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

試験 20050172 では、すべての時点 (初回測定時点である投与 1 ヶ月後を含む) のベースラインからの大腿骨近位部骨密度平均変化率で、プラセボ群と比較してすべてのデノスマブ群で有意な増加が認められた (それぞれ、 $p < 0.05$) (表 3-16、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.2.1、表 14-4.2.1.1~表 14-4.2.1.3 及び図 9-2)

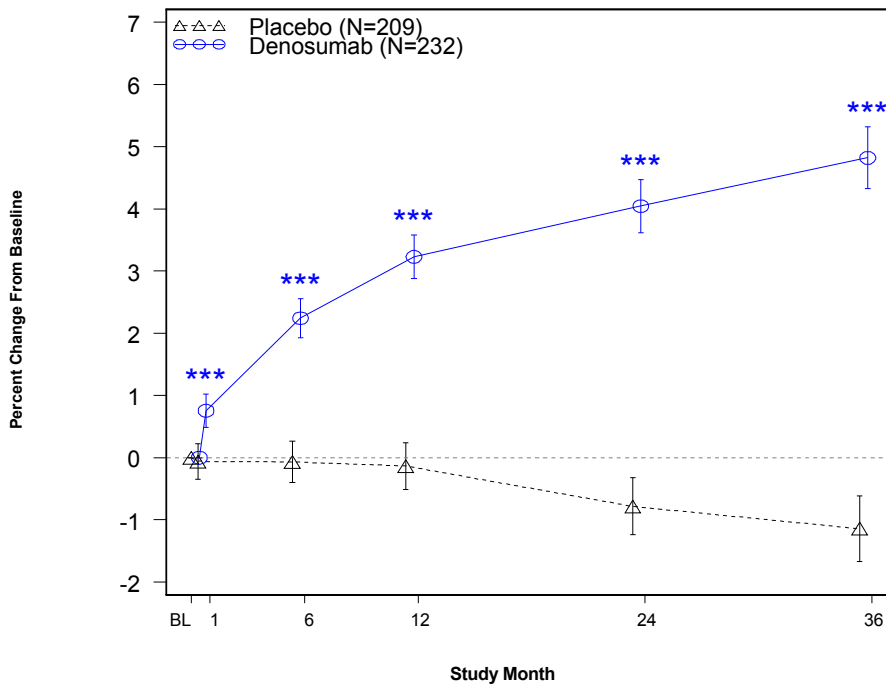
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.2.2 外国参考試験（プラセボ対照試験）

試験 20030216 及び試験 20040132 では、ベースラインからの変化率に関するデノスマブ群とプラセボ群の平均の差は、試験 20030216 の初回投与 24 ヶ月後で 5.1% (95% CI: 4.9, 5.2, $p < 0.0001$)、36 ヶ月後で 6.4% (95% CI: 6.2, 6.6, $p < 0.0001$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.22.3)、試験 20040132 の投与 24 ヶ月後で 4.5% (95% CI: 4.0, 5.0, $p < 0.0001$) (試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.16.4) であった。大腿骨近位部骨密度について、ベースラインからの増加が認められた被験者の割合は、試験 20030216 の投与 36 ヶ月後でデノスマブ群 92.4%、プラセボ群 35.3%、試験 20040132 の 24 ヶ月後で、それぞれ 95%、31%であった (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.22.5、試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.7.32)。

試験 20030216 の骨密度サブスタディーでは、すべての測定時点でプラセボ群と比較してデノスマブ群で大腿骨近位部骨密度の有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (図 3-17、試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.3.3)。



N = 骨密度サブスタディーに組み入れた被験者数
投与群、ベースライン値、測定機種、及びベースライン値と測定機種との交互作用を因子とした共分散分析モデルに基づき、点推定値及び 95% CI を算出した。

*** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 14-6.1.2

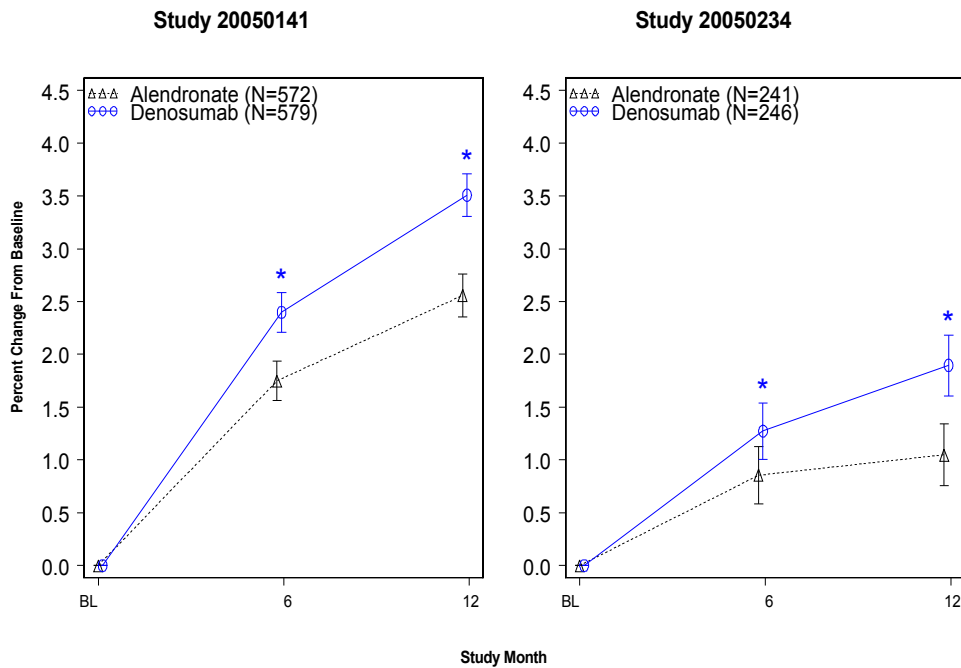
図 3-17 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 20030216 骨密度サブスタディー)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.2.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

試験 20050141 及び試験 20050234 では、初回投与 12 ヶ月後におけるベースラインからのデノスマブ群とアレンドロネート群の平均変化率の差は、試験 20050141 で 1.0% (95% CI: 0.7, 1.2、非劣性 $p < 0.0001$ 、優越性 $p < 0.0001$) (試験 20050141 治験総括報告書 表 14-4.3.1 及び 表 14-4.3.2.3)、試験 20050234 で 0.85% (95% CI: 0.44, 1.25、 $p < 0.0001$) (試験 20050234 治験総括報告書 表 14-4.2.1) であった。両試験とも、最も早い測定時点の投与 6 ヶ月後においても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で有意な大腿骨近位部骨密度の増加が認められた ($p < 0.05$) (図 3-18)。



N = ベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の評価結果を有する被験者数
 投与群、測定機種、ベースライン値、及びベースライン値と測定機種との交互作用で調整した共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値及び 95% CI (LOCF) (試験 20050141)
 投与群、アレンドロネートの前治療期間、来院時点、ベースライン値、測定機種、投与群と来院時点との交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用で調整した反復測定モデルに基づく最小二乗平均値及び 95% CI (試験 20050234)
 * $p < 0.05$

Source: 試験 20050141 治験総括報告書 図 9-2 及び試験 20050234 治験総括報告書 図 9-2

図 3-18 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移
 (試験 20050141 及び試験 20050234)

2.7.3 臨床的有効性の概要

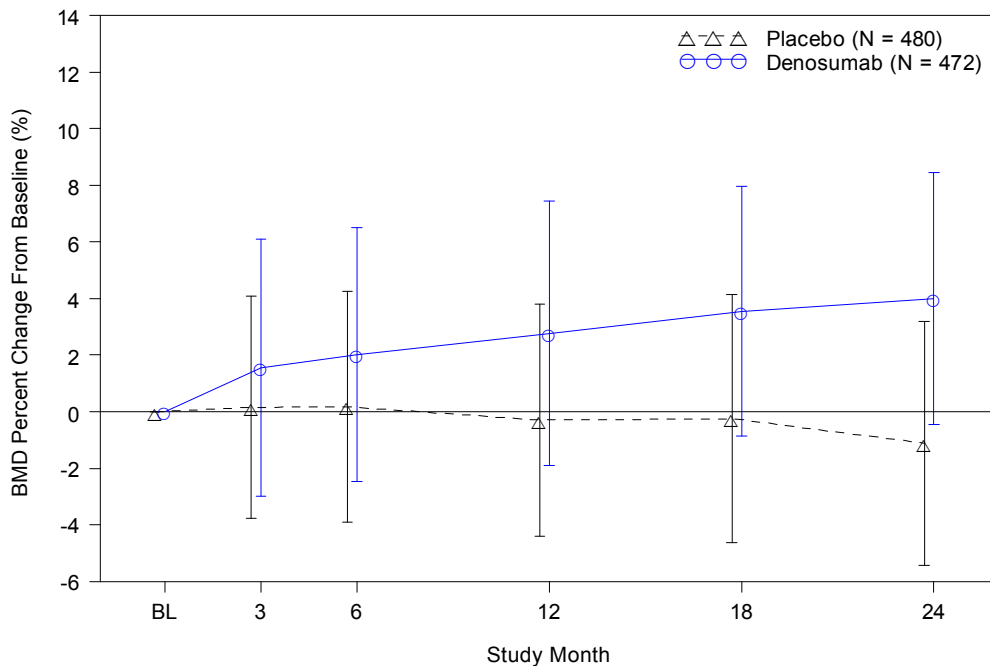
デノスマブ

3.2.3.3 大腿骨頸部骨密度

3.2.3.3.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 におけるベースラインから初回投与 24 ヶ月後までの大腿骨頸部骨密度の平均変化率 (SD) は、デノスマブ群 4.00 (4.449) %、プラセボ群 -1.11 (4.317) %であり、プラセボ群と比較してデノスマブ群で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (表 3-15)。デノスマブは経時的に骨密度を増加させ、デノスマブ群はプラセボ群と比較して、投与 3 ヶ月後 (初回測定時点) からすべての時点で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$)。なお、アレンドロネート群における初回投与 24 ヶ月後での大腿骨頸部骨密度の平均変化率 (SD) は、2.85 (4.422) %であった (図 3-19、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-2.13)。

ベースラインからの骨密度の増加が認められた被験者の割合は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群でそれぞれ、投与 24 ヶ月後で 83.4%、36.3%、及び 75.1%であった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-18.4)。



N = Number of subjects in the analysis set
Mean (SD)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.8-2.5

図 3-19 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

試験 20050172 では、初回投与 3 ヶ月後以降のベースラインからの大腿骨頸部骨密度平均変化率で、プラセボ群と比較してすべてのデノスマブ群で有意な増加が認められた (それぞれ、 $p < 0.05$) (表 3-16、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.2.1、表 14-4.2.1.2、表 14-4.2.1.3 及び図 9-3)

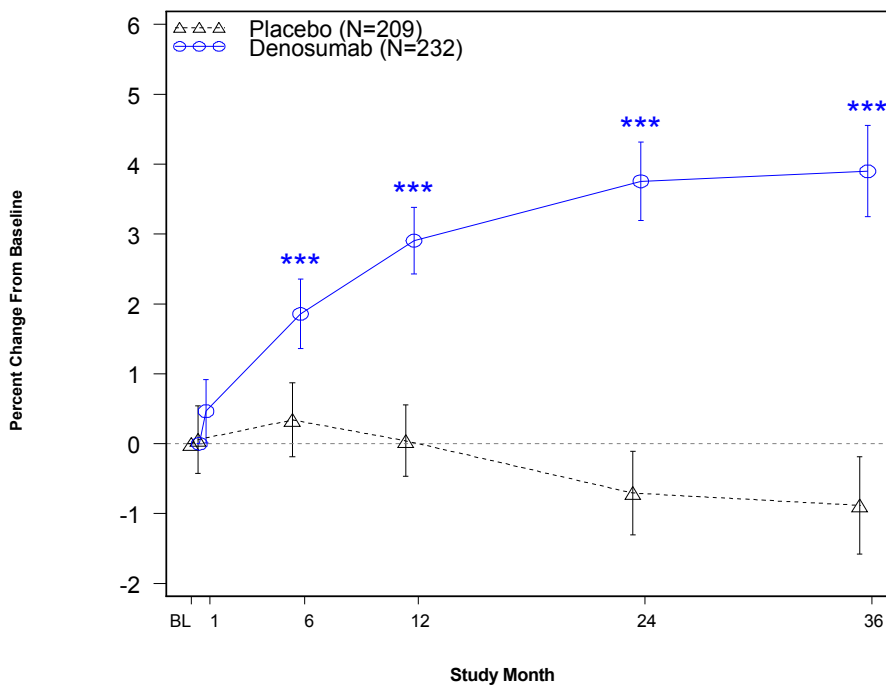
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.3.2 外国参考試験（プラセボ対照試験）

試験 20030216 及び試験 20040132 では、ベースラインからの変化率に関するデノスマブ群とプラセボ群の平均の差は、試験 20030216 の初回投与 24 ヶ月後で 4.1% (95% CI: 3.9, 4.3、 $p < 0.0001$)、36 ヶ月後で 5.2% (95% CI: 5.0, 5.4、 $p < 0.0001$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.24.3)、試験 20040132 の投与 24 ヶ月後で 3.7% (95% CI: 2.9, 4.4、 $p < 0.0001$) (試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.16.2) であった。大腿骨頸部骨密度について、ベースラインからの増加が認められた被験者の割合は、試験 20030216 の投与 36 ヶ月後でデノスマブ群 85.4%、プラセボ群 40.0%、試験 20040132 の投与 24 ヶ月後で、それぞれ 80%、40%であった (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.24.5、試験 20050132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.7.30)。

試験 20030216 の骨密度サブスタディーでは、投与 6 ヶ月後以降のすべての測定時点でプラセボ群と比較してデノスマブ群で大腿骨頸部骨密度の有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (図 3-20、試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.4.3)。



N = 骨密度サブスタディーに組み入れた被験者数
投与群、ベースライン値、測定機種、及びベースライン値と測定機種との交互作用を因子とした共分散分析モデルに基づき、点推定値及び 95% CI を算出した。
*** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 14-6.1.3

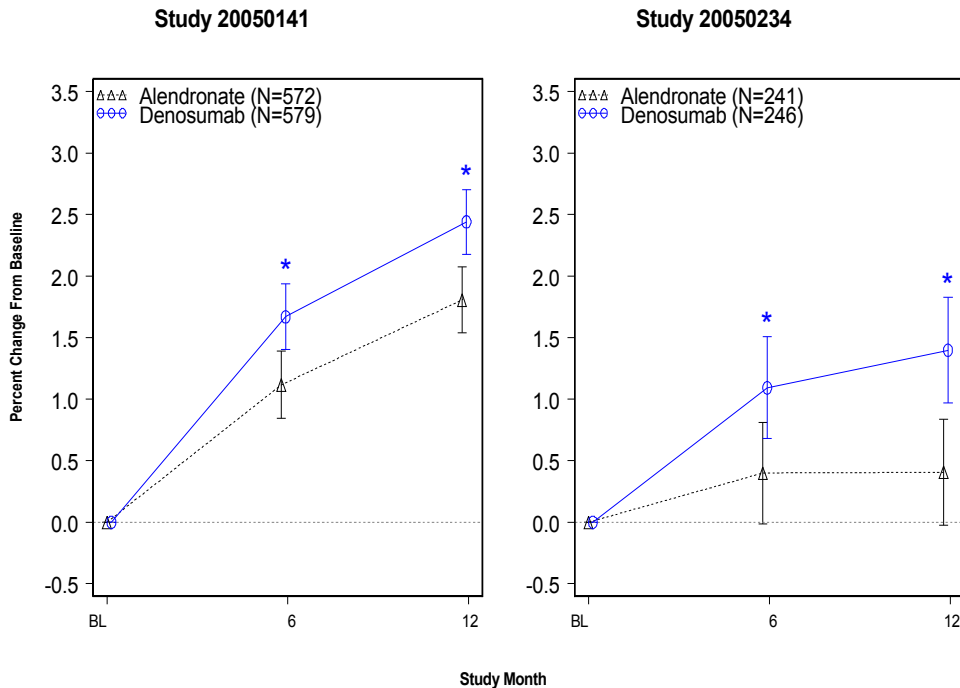
図 3-20 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 20030216 骨密度サブスタディー)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.3.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

試験 20050141 及び試験 20050234 では、初回投与 12 ヶ月後におけるベースラインからのデノスマブ群とアレンドロネート群の平均変化率の差は、試験 20050141 で 0.6% (95% CI: 0.3, 1.0, $p < 0.0001$) (試験 20050141 治験総括報告書 表 14-4.3.2.3)、試験 20050234 で 0.99% (95% CI: 0.46, 1.53, $p = 0.0003$) (試験 20050234 治験総括報告書 表 14-4.2.3) であった。両試験とも、最も早い測定時点の投与 6 ヶ月後においても、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で有意な大腿骨頸部骨密度の増加が認められた ($p < 0.01$) (図 3-21)。



N = ベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の評価結果を有する被験者数
 投与群、測定機種、ベースライン値、及びベースライン値と測定機種との交互作用で調整した共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値及び 95% CI (LOCF) (試験 20050141)
 投与群、アレンドロネートの前治療期間、来院時点、ベースライン値、測定機種、投与群と来院時点との交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用で調整した反復測定モデルに基づく最小二乗平均値及び 95% CI (試験 20050234)
 * $p < 0.05$

Source: 試験 20050141 治験総括報告書 図 9-7 及び試験 20050234 治験総括報告書 図 9-5

図 3-21 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の推移
 (試験 20050141 及び試験 20050234)

2.7.3 臨床的有効性の概要

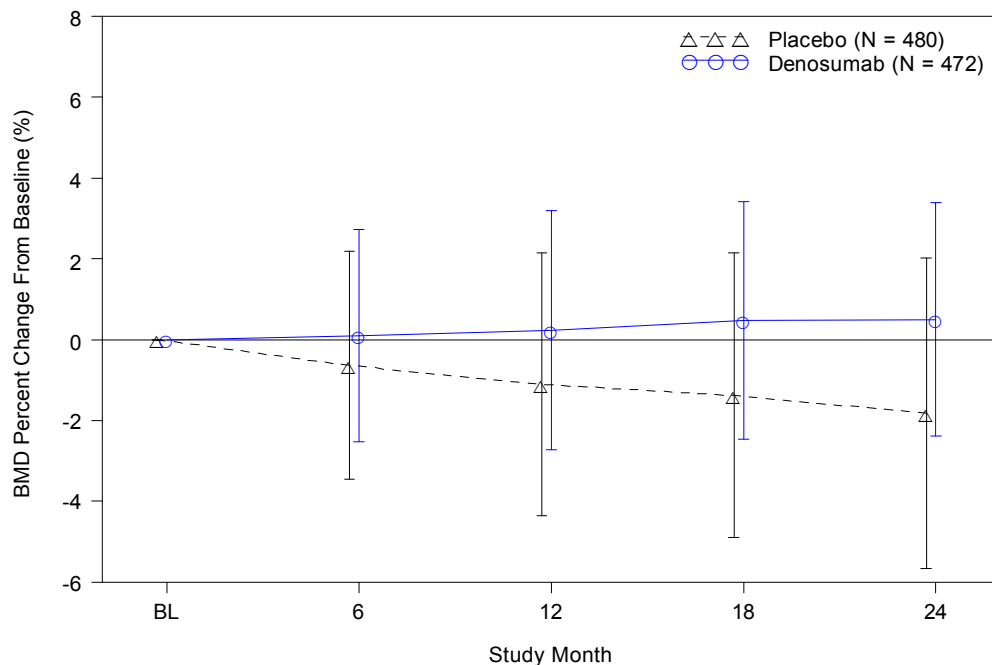
デノスマブ

3.2.3.4 橈骨遠位端 1/3 骨密度

3.2.3.4.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 におけるベースラインから初回投与 24 ヶ月後までの橈骨遠位端 1/3 骨密度の平均変化率 (SD) は、デノスマブ群 0.50 (2.893) %、プラセボ群 -1.82 (3.850) % であり、プラセボ群と比較してデノスマブ群で有意な増加が認められた ($p < 0.0001$) (表 3-15)。デノスマブ群はプラセボ群と比較して、投与 6 ヶ月後 (初回測定時点) からすべての時点で有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。なお、アレンドロネート群における初回投与 24 ヶ月後での橈骨遠位端 1/3 骨密度の平均変化率 (SD) は、-0.17 (3.725) %であった (図 3-22、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-2.15)。

ベースラインからの骨密度の増加が認められた被験者の割合は、デノスマブ群、プラセボ群、及びアレンドロネート群でそれぞれ、投与 24 ヶ月後で 58.2%、31.0%、及び 46.7%であった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-18.5)。



N = Number of subjects in the analysis set
Mean (SD)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (二重盲検期) 図 15.2.8-2.7

図 3-22 橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

試験 20050172 では、初回投与 12 ヶ月後のベースラインからの橈骨遠位端 1/3 骨密度平均変化率で、デノスマブ 100 mg Q6M 投与群を除いて、プラセボ群と比較してデノスマブ群で有意な増加が認められた (それぞれ、 $p < 0.05$) (表 3-16、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.2.1 及び図 9-4)

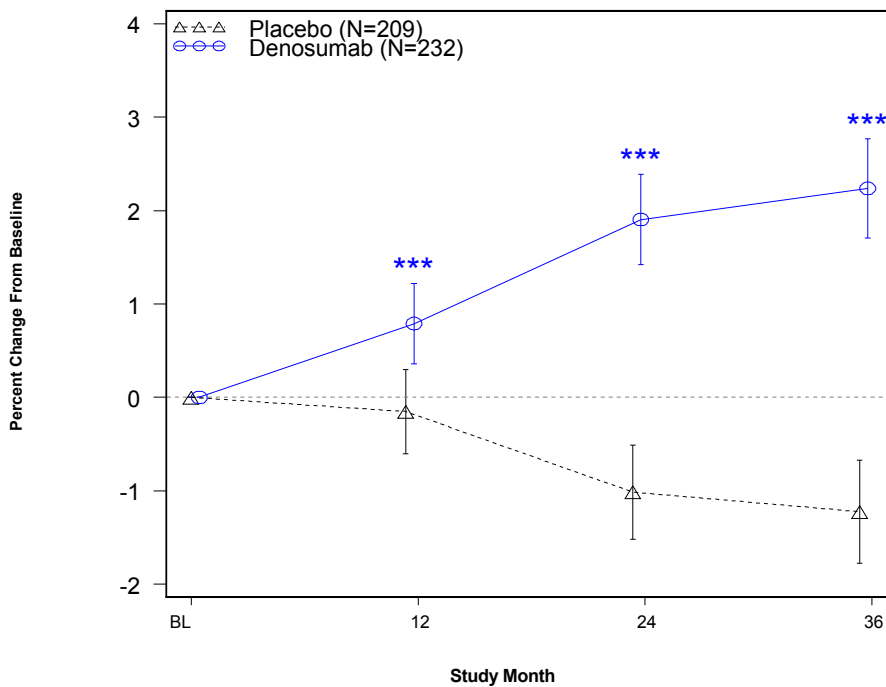
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.4.2 外国参考試験（プラセボ対照試験）

試験 20030216 サブスタディー及び試験 20040132 では、ベースラインからの変化率に関するデノスマブ群とプラセボ群の平均の差は、試験 20030216 骨密度サブスタディーの初回投与 24 ヶ月後で 2.9% (95% CI: 2.2, 3.6, $p < 0.0001$)、36 ヶ月後で 3.5% (95% CI: 2.7, 4.2, $p < 0.0001$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.6.3)、試験 20040132 の投与 24 ヶ月後で 3.5% (95% CI: 2.8, 4.3, $p < 0.0001$) (試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.16.5) であった。

試験 20030216 の骨密度サブスタディーでは、最も早い測定時点を含むすべての測定時点でプラセボ群と比較してデノスマブ群で橈骨遠位端 1/3 骨密度の有意な増加が認められた ($p < 0.01$) (図 3-23、試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.6.3)。



N = 骨密度サブスタディーに組み入れた被験者数
投与群、ベースライン値、測定機種、及びベースライン値と測定機種との交互作用を因子とした共分散分析モデルに基づき、点推定値及び 95% CI を算出した。

*** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 14-6.1.5

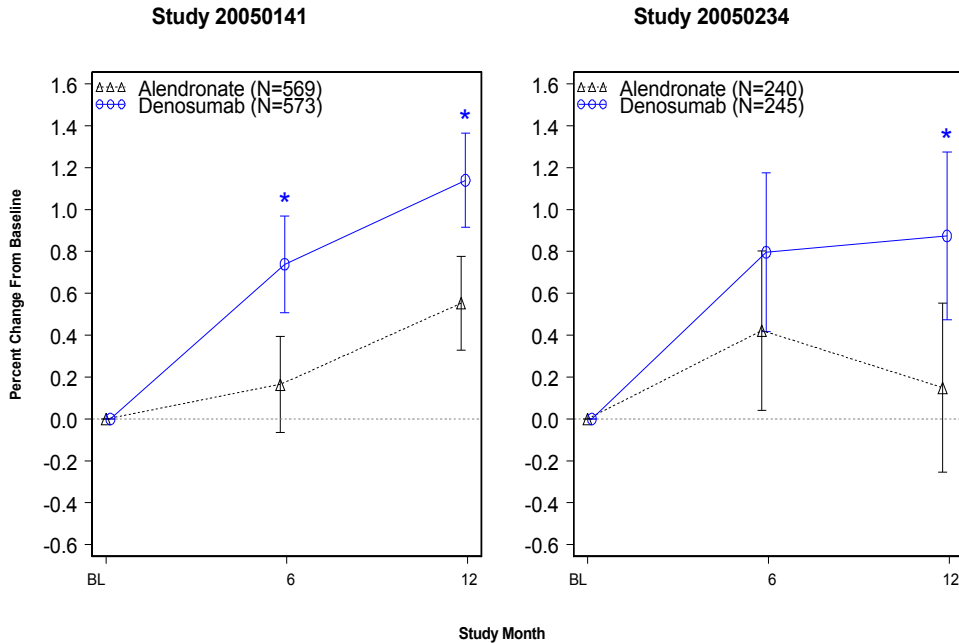
図 3-23 橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (LOCF)
(試験 20030216 骨密度サブスタディー)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.3.4.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

試験 20050141 及び試験 20050234 では、初回投与 12 ヶ月後におけるベースラインからのデノスマブ群とアレンドロネート群の平均変化率の差は、試験 20050141 で 0.6% (95% CI: 0.3, 0.9, $p = 0.0001$) (試験 20050141 治験総括報告書 表 14-4.3.2.3)、試験 20050234 で 0.73% (95% CI: 0.16, 1.29, $p = 0.0121$) (試験 20050234 治験総括報告書 表 14-4.2.5) であった。両試験とも、最も早い測定時点の投与 6 ヶ月後も含め、アレンドロネート群と比較してデノスマブ群で有意な橈骨遠位端 1/3 骨密度の増加が認められた ($p < 0.05$) (図 3-24)。



N = ベースライン及びベースライン後に1つ以上の評価結果を有する被験者数
 投与群、測定機種、ベースライン値、及びベースライン値と測定機種との交互作用で調整した共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値及び95% CI (LOCF) (試験 20050141)
 投与群、アレンドロネートの前治療期間、来院時点、ベースライン値、測定機種、投与群と来院時点との交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用で調整した反復測定モデルに基づく最小二乗平均値及び95% CI (試験 20050234)
 * $p < 0.05$
 Source: 試験 20050141 治験総括報告書 図 9-9 及び試験 20050234 治験総括報告書 図 9-7

図 3-24 橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の推移
 (試験 20050141 及び試験 20050234)

3.2.4 骨代謝マーカー

本項では、国内試験として、試験 AMG162-A-J301 における骨代謝マーカー（骨吸収マーカー: 血清 CTX1、及び骨形成マーカー: BSAP）の結果を中心にまとめ、試験 20050172 の結果も併せて示した。

また、参考として、外国で実施したプラセボ対照の試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディー及び試験 20040132 の結果、アレンドロネートを対照とした試験 20050141（骨粗鬆症無治療の閉経後低骨密度患者）及び試験 20050234（ビスフォスフォネート前治療のある閉経後低骨密度患者）の結果も示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

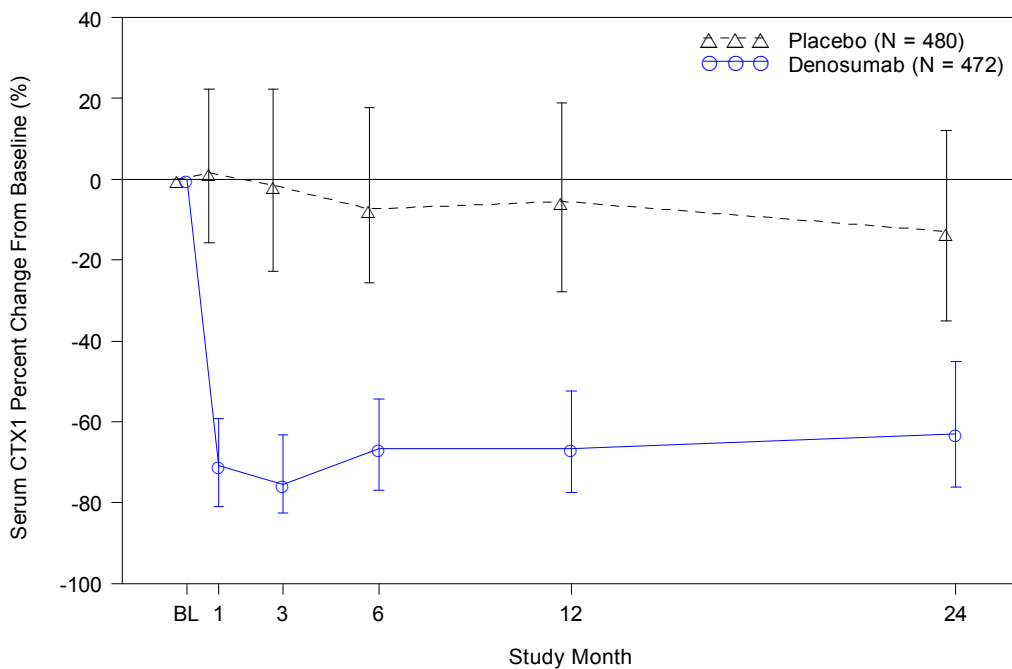
デノスマブ

3.2.4.1 骨吸収マーカー: 血清 CTX1

3.2.4.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 において、骨吸収マーカーである血清 CTX1 は、最初の測定時点であるデノスマブ初回投与 1 ヶ月後を含むすべての時点でプラセボと比較して迅速かつ持続的に低下した（各時点で $p < 0.0001$ ）（図 3-25）。

投与 1 ヶ月後における血清 CTX1 のベースラインからの変化率の中央値(四分位範囲)は、デノスマブ群では-70.85% (-80.92%, -59.16%)、プラセボ群では 1.63% (-15.80%, 22.39%) であった（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.9-2.1）。デノスマブ群では、投与 3 ヶ月後に血清 CTX1 の最大の低下が観察された後、次の投与までの間に血清 CTX1 に対する緩徐な作用の減弱が認められたが、血清 CTX1 の低下は次回投与前まで維持された（投与 6 ヶ月後及びそれ以降の投与前時点で-60%より低い値）（図 3-25）。投与 24 ヶ月後における変化率の中央値(四分位範囲)は、デノスマブ群では-62.98% (-76.14%, -45.16%)、プラセボ群では-12.93% (-35.05%, 12.06%) であった。なお、アレンドロネート群における初回投与 1 ヶ月後及び 24 ヶ月後の変化率の中央値（四分位範囲）は、それぞれ-46.38% (-64.96%, -24.42%)、-70.19% (-77.79%, -56.48%) であった（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.9-2.1）。



N = Number of subjects in the analysis set
Median (interquartile range)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.9-2.1

図 3-25 血清 CTX1 のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301）

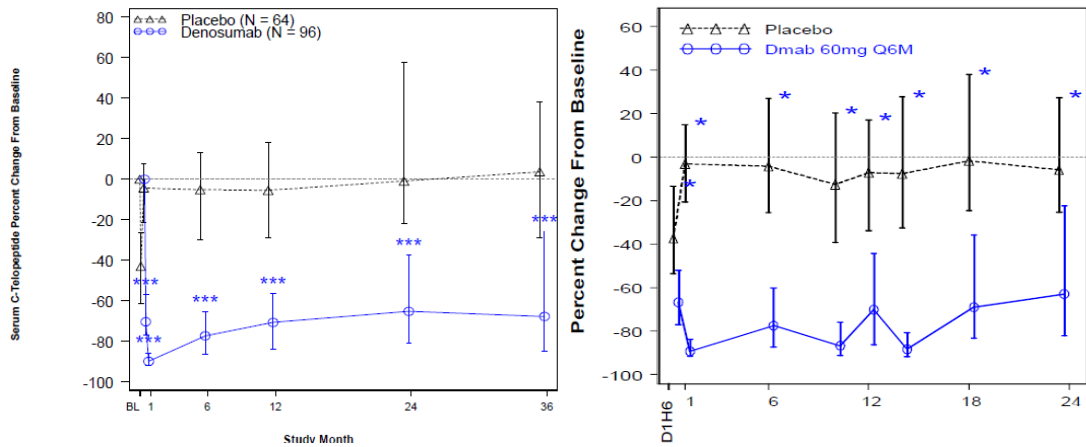
試験 20050172 では、血清 CTX1 は、最初の測定時点であるデノスマブ初回投与 8 日後から、プラセボと比較して、迅速かつ持続的に低下した（初回投与 12 ヶ月後の時点で $p < 0.0001$ ）（表 3-18、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.4.1 及び図 9-6）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.4.1.2 外国参考試験（プラセボ対照試験）

試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディー及び試験 20040132 においても、デノスマブ初回投与 6 時間後（治験薬投与後の初回評価時点）を含むすべての時点で、プラセボ群と比較してデノスマブ群で血清 CTX1 の統計的に有意な低下が認められた ($p < 0.0001$)。試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディーの投与 36 ヶ月後におけるベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲）は、デノスマブ群で -68% (-85%, -26%)、プラセボ群で 4% (-29%, 38%) であり（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-15.5.1）、試験 20040132 の投与 24 ヶ月後におけるベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲）は、デノスマブ群で -63.0% (-82.2%, -22.5%)、プラセボ群で -5.9% (-25.4%, 27.1%) であった（試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.12.1）。両試験において、投与 1 ヶ月後に血清 CTX1 の最大の低下が認められ、その後、次回投与までの間に血清 CTX1 に対する緩徐な作用の減弱が認められたが、血清 CTX1 のベースラインからの大きな低下は次回投与前まで維持された（図 3-26）。



N = ベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の評価結果を有する被験者数

Median (interquartile range)

* $p < 0.05$, *** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 9-31 及び試験 20040132 治験総括報告書 (24 ヶ月) 図 9-23

図 3-26 血清 CTX1 のベースラインからの変化率の推移

(試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディー及び試験 20040132)

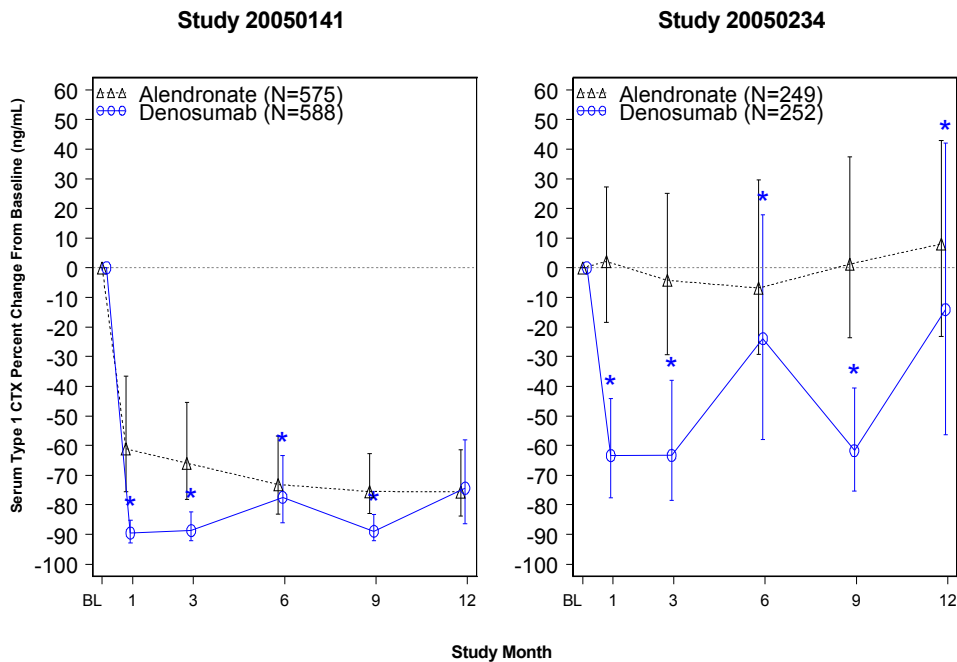
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.4.1.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

骨粗鬆症無治療の閉経後低骨密度患者を対象とした試験 20050141 では、デノスマブ群及びアレンドロネート群の両群で、血清 CTX1 のベースラインからの低下が認められたが、初回投与9 ヶ月後までのすべての時点で、デノスマブ群の方がアレンドロネート群よりも有意な低下を示した ($p \leq 0.0001$) (図 3-27)。

ビスフォスフォネート前治療のある閉経後骨粗鬆症患者を対象とした試験 20050234 では、アレンドロネート群で血清 CTX1 のベースラインからの変化はほとんど認められなかったが、デノスマブ群では有意に低下した ($p < 0.0001$) (図 3-27)。



N = ベースライン及びベースライン後の1つ以上の評価結果を有する被験者数
 Median (interquartile range)
 * $p < 0.05$

Source: 試験 20050141 治験総括報告書 図 9-10 及び試験 20050234 治験総括報告書 図 9-8

図 3-27 血清 CTX1 のベースラインからの変化率の推移
 (試験 20050141 及び試験 20050234)

2.7.3 臨床的有効性の概要

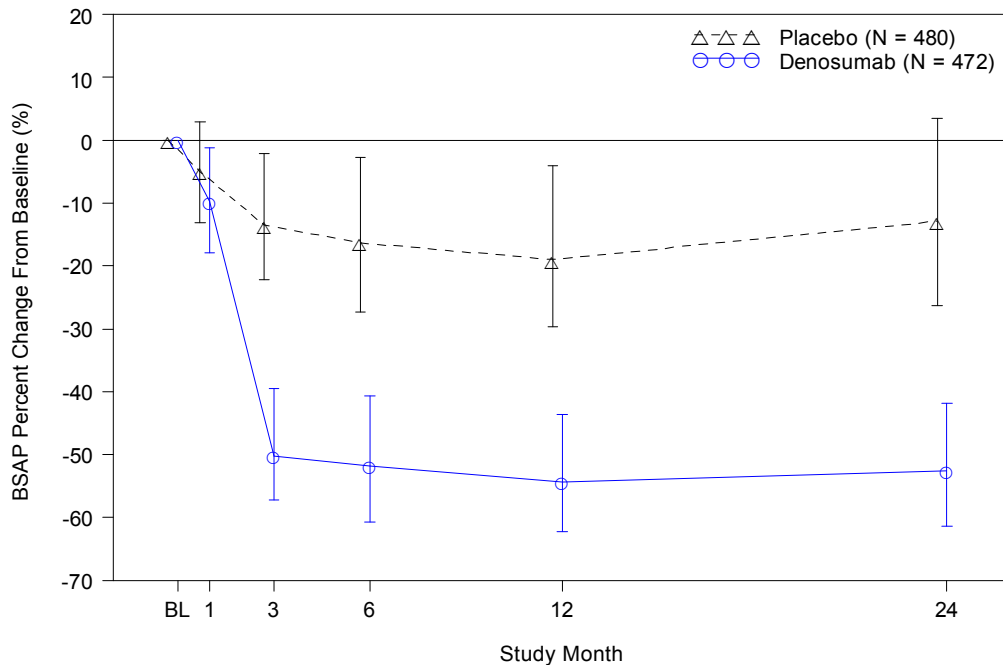
デノスマブ

3.2.4.2 骨形成マーカー: BSAP

3.2.4.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 において、骨形成マーカーである BSAP は、最初の測定時点であるデノスマブ初回投与 1 ヶ月後を含むすべての時点でプラセボと比較して持続的に低下した（各時点で $p < 0.0001$ ）（図 3-28）。

投与 24 ヶ月後におけるベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲）は、デノスマブ群では -52.63%（-61.42%, -41.78%）、プラセボ群では -12.90%（-26.27%, 3.49%）であり、デノスマブによる BSAP の抑制は試験期間を通して維持された。アレンドロネート群における 24 ヶ月後の変化率の中央値（四分位範囲）は、-47.31%（-58.35%, -36.69%）であった。（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.9-2.2）。



N = Number of subjects in the analysis set
Median (interquartile range)

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（二重盲検期）図 15.2.9-2.2

図 3-28 BSAP のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301）

試験 20050172 では、BSAP は、最初の測定時点であるデノスマブ初回投与 1 ヶ月後を含むすべての時点でプラセボと比較して持続的に低下した（初回投与 12 ヶ月後の時点で $p < 0.0001$ ）（表 3-18、試験 20050172 治験総括報告書 表 14-4.4.1 及び図 9-7）

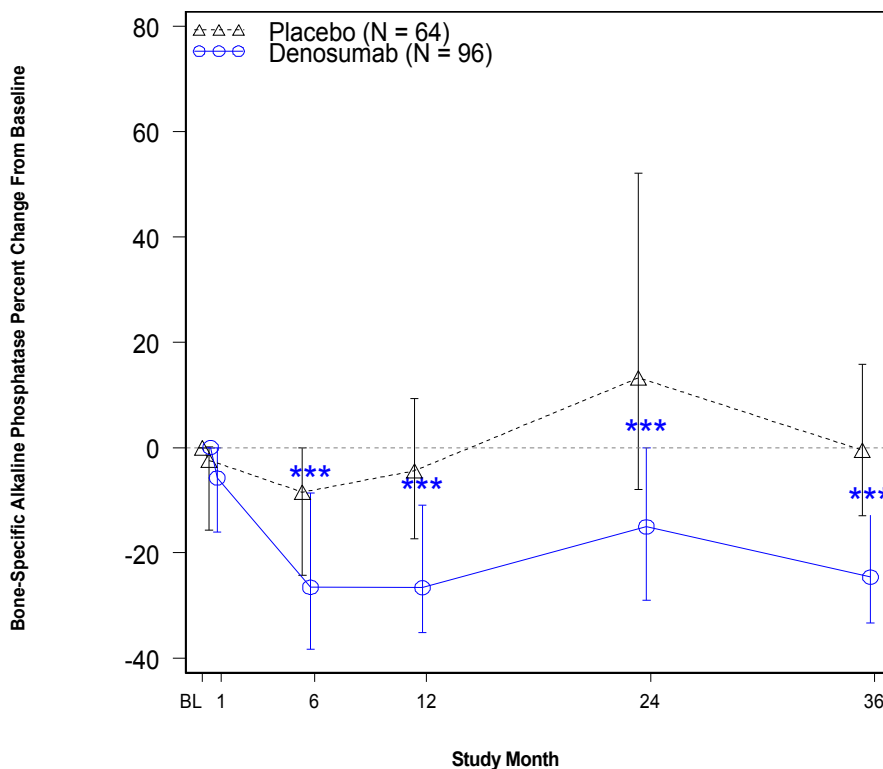
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.4.2.2 外国参考試験（プラセボ対照）

試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディーにおいて、最初の評価時点であるデノスマブ初回投与 1 ヶ月後を除くすべての時点で、プラセボと比較して BSAP の有意な低下が認められた ($p \leq 0.01$) (図 3-29)。試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディーの投与 36 ヶ月後におけるベースラインからの変化率の中央値(四分位範囲)は、デノスマブ群で-25%(-33%, -13%)、プラセボ群で-1% (-13%, 16%) であった。(試験 20030216 治験総括報告書 表 14-15.5.3)。

なお、試験 20040132 では、BSAP は測定していない。



N = 骨マーカーサブスタディーに組み入れた割付被験者数

Median (interquartile range)

*** $p \leq 0.01$

Source: 試験 20030216 治験総括報告書 図 9-33

図 3-29 BSAP のベースラインからの変化率の推移
(試験 20030216 の骨代謝マーカーサブスタディー)

3.2.4.2.3 外国参考試験（アレンドロネート対照試験）

試験 20050234 では BSAP の測定を実施したが、試験期間中に分析方法が変更されたため、ベースラインからの変化率を算出することはできなかった。

また、試験 20050141 では BSAP を測定していない。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.2.5 骨質

本項では、骨質に及ぼすデノスマブの効果を検討するため、複数の外国参考試験で得られた以下の評価結果を示す。

- 海綿骨及び皮質骨構造に及ぼすデノスマブの効果
 - 骨生検検体を用いたマイクロ CT での評価 (試験 20030216)
 - XtremeCT[®]での評価 (試験 20050179)
 - QCT での評価 (試験 20030216 及び試験 20050179)
- DXA を用いた HSA 法による大腿骨近位部における骨強度パラメータの評価 (試験 20030216 及び試験 20040132)

3.2.5.1 海綿骨及び皮質骨構造

マイクロ CT (試験 20030216)

骨生検検体を用いたマイクロ CT での評価の結果、試験 20030216 では、投与 24 及び 36 ヶ月後において、骨梁数、骨梁間距離、及び骨体積などの骨梁関連の構造パラメータで、プラセボと比較して改善する傾向が認められ、骨代謝の抑制により骨量及び骨構造が維持されていることが示された (試験 20030216 治験総括報告書 表 11-19 及び表 11-20)。

ExtremeCT (試験 20050179)

試験 20050179 では、XtremeCT[®]測定により、プラセボ群と比較してデノスマブ群で橈骨遠位端における皮質骨幅の増加が認められた。XtremeCT[®]で測定した橈骨遠位端における皮質骨幅のベースラインからの平均変化率は、投与 12 ヶ月後でデノスマブ群 3.4%、プラセボ群 -0.8%であり、デノスマブ群とプラセボ群の差は 4.1% (95% CI: 2.6, 5.7) であった (試験 20050179 治験総括報告書 表 14-4.7.1)。橈骨遠位端での皮質骨幅に対するデノスマブ群の効果は著明であり、プラセボ群と比較して、投与 6 ヶ月後 (最初の評価時点) から認められた。投与 6 及び 12 ヶ月後での橈骨遠位端における皮質骨幅の平均増加率は、プラセボ群に対するアレンドロネート群の増加率より、プラセボ群に対するデノスマブ群の増加率の方が大きかった。

脛骨遠位端の皮質骨幅においても、橈骨遠位端の皮質骨幅に対するデノスマブの効果と類似した結果が得られた。脛骨遠位端の皮質骨幅は時間の経過とともに増加し、投与 12 ヶ月後の脛骨遠位端における皮質骨幅の平均変化率は、デノスマブ群で 5.8%、プラセボ群で 1.4%、デノスマブ群とプラセボ群の差は 4.4% (95% CI: 3.2, 5.6) であった。脛骨遠位端の皮質骨幅に及ぼすデノスマブ群の効果は、投与 6 ヶ月後 (最初の評価時点) から認められた (試験 20050179 治験総括報告書 表 14-4.8.1)。アレンドロネート群においても、投与 6 及び 12 ヶ月後で、プラセボ群と比較して、脛骨遠位端での皮質骨幅の増加が認められたが、デノスマブ群における増加率より小さかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

QCT (試験 20030216 サブスタディー及び試験 20050179)

試験 20030216 の QCT による評価において、デノスマブ群では投与 36 ヶ月後の橈骨遠位端及び橈骨骨幹部の皮質骨幅が、プラセボ群と比較して有意に増加した(いずれも、 $p < 0.0001$)。

(試験 20030216 治験総括報告書 表 9-14 及び表 9-15)。デノスマブ群とプラセボ群の投与 36 ヶ月後における骨断面全体の極慣性モーメント(ねじれに対する抵抗の指標)の平均変化率(95% CI)の差は、橈骨超遠位端にて 7.85%(5.87, 9.84)、橈骨遠位端にて 3.99%(2.52%, 5.45%)、橈骨骨幹部にて 3.25%(2.18, 4.31)であり、デノスマブ群で有意な増加が認められた(いずれも $p < 0.0001$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 9-16、表 9-14、及び表 9-15)。これらの有意な差は、橈骨超遠位端では投与 6 ヶ月後以降に、橈骨遠位端及び橈骨骨幹部では投与 12 ヶ月以降に認められた(試験 20030216 治験総括報告書 表 14-14.3.12、表 14-14.5.20、及び表 14-14.7.18)。

試験 20050179 では、QCT を用いて、橈骨の遠位端、超遠位端、及び骨幹部における皮質骨幅を評価した。デノスマブ群では、投与 6 及び 12 ヶ月後の橈骨遠位端並びに骨幹部の皮質骨幅が、プラセボ群と比較して増加した(試験 20050179 治験総括報告書 表 14-4.29.5 及び表 14-4.30.3)。これらの評価結果は、XtremeCT[®]の結果及び試験 20030216 の QCT の評価結果と一貫していた。橈骨の皮質骨幅に対するデノスマブの効果を反映し、骨強度に関連するパラメータである極慣性モーメントの増加が認められた(試験 20050179 治験総括報告書 表 14-4.29.7、表 14-4.28.6、及び表 14-4.30.7)。デノスマブ群における極慣性モーメントの平均増加率は、アレンドネート群の平均増加率よりも大きかった。

3.2.5.2 HSA 法による大腿骨近位部の評価

HSA (試験 20030216 サブスタディー及び試験 20040132)

試験 20030216 のデノスマブ群では骨強度の改善が迅速に認められ、平均断面係数(曲げ荷重に対する抵抗の指標)、及び坐屈比(buckling ratio)におけるプラセボ群との有意な差が、大腿骨頸部(最狭部)及び大腿骨転子部では投与 6 ヶ月後から、大腿骨骨幹部では投与 12 ヶ月後から認められた(試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.20.5、表 14-12.20.8、表 14-12.21.5、表 14-12.21.8、表 14-12.22.5、及び表 14-12.22.8)。デノスマブ群では、測定した 3 つの部位すべてで、プラセボと比較して骨密度、断面積、断面二次モーメント、及び平均皮質骨幅が増加した(いずれも $p \leq 0.0005$) (試験 20030216 治験総括報告書 表 14-12.23.1)。

試験 20040132 では、大腿骨頸部(最狭部)、大腿骨転子部、及び大腿骨骨幹部の断面を評価した。デノスマブ群は、プラセボ群と比較して、3 つの部位すべてにおいて平均坐屈比が減少し、骨密度、断面積、断面二次モーメント、断面係数、及び平均皮質骨幅が増加した(いずれも、 $p < 0.05$) (試験 20040132 治験総括報告書 [24 ヶ月] 表 14-4.11.1、表 14-4.11.2、及び表 14-4.11.3)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.3 部分集団における結果の比較

試験 AMG162-A-J301 の代表的な部分集団で、デノスマブは椎体骨折のリスクを低下させ、骨密度を増加させた。外国参考試験である試験 20030216 においても同様であり、デノスマブの椎体骨折及び骨密度に対する一貫した効果が認められた。

3.3.1 骨折に対する部分集団解析

3.3.1.1 椎体骨折

3.3.1.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 の治療期 1 のデータを用いて、椎体骨折について部分集団解析を行った。骨折危険因子として代表的な、年齢、骨密度及び既存椎体骨折（折茂肇代表, 2011）の部分集団すべてで、デノスマブの投与により椎体骨折発生リスクが低下した。また、男女ともに、デノスマブの投与により椎体骨折発生リスクは低下した（表 3-21、試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.1-5.1、表 15.2.1-5.3、表 15.2.1-5.9、表 15.2.1-5.10、及び表 15.2.1-5.12）。

表 3-21 椎体骨折の部分集団解析

項目	カテゴリー	プラセボ			デノスマブ 60 mg Q6M			ハザード比 ^a		p ^b
		母数	骨折 被験者数	%	母数	骨折 被験者数	%	比	(95% CI)	
年齢	75 歳未満	355	27	7.6	341	11	3.2	0.411	(0.204, 0.828)	0.0101
	75 歳以上	123	19	15.4	126	5	4.0	0.243	(0.091, 0.651)	0.0023
腰椎 (L1-L4) 骨密度	YAM70%未満	232	28	12.1	243	10	4.1	0.331	(0.161, 0.681)	0.0016
	YAM70%以上 YAM80%未満	171	9	5.3	161	1	0.6	0.111	(0.014, 0.874)	0.0112
	YAM80%以上	41	3	7.3	44	1	2.3	0.323	(0.034, 3.108)	0.3026
	なし	9	0	0.0	6	0	0.0	-	(-, -)	-
既存椎体 骨折数	1 つ	317	23	7.3	312	5	1.6	0.216	(0.082, 0.567)	0.0006
	2 つ	105	15	14.3	112	5	4.5	0.292	(0.106, 0.804)	0.0112
	3 つ以上	47	8	17.0	37	6	16.2	0.877	(0.304, 2.528)	0.8073
最も重症 度の高い Genant の グレード	正常	9	0	0.0	6	0	0.0	-	(-, -)	-
	軽度	263	15	5.7	253	1	0.4	0.068	(0.009, 0.513)	0.0005
	中等度	202	30	14.9	207	15	7.2	0.456	(0.245, 0.848)	0.0110
	重度	4	1	25.0	1	0	0.0	-	(-, -)	0.5762
性別	女性	454	43	9.5	444	16	3.6	0.368	(0.207, 0.653)	0.0004
	男性	24	3	12.5	23	0	0.0	-	(-, -)	0.0748

a: grouped survival data の比例ハザードモデル

b: 試験 AMG162-A-J301: grouped survival data のログランク検定

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.3.1.1.2 外国参考試験

試験 20030216 の主要評価項目である新規椎体骨折について、下記の部分集団解析の結果を示す。

- 人口統計学的特性（年齢）
- 疾患の重症度（ベースライン時の腰椎骨密度、既存椎体骨折の有無）

すべての部分集団で、デノスマブの投与により新規椎体骨折発生リスクが低下していた（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.3.1～表 14-4.3.3、表 14-4.3.6、及び表 14-4.3.8）。

3.3.2 骨密度に対する部分集団解析

3.3.2.1 腰椎骨密度

3.3.2.1.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 の腰椎骨密度（L1-L4）について下記の部分集団解析の結果を示す。

- 人口統計学的特性（年齢、体重、BMI）
- 疾患の重症度（既存椎体骨折数、最も重症度の高い Genant のグレード、ベースラインの腰椎骨密度）

最も重症度の高い Genant のグレードが「重度」の集団を除き、デノスマブは検討したすべての部分集団でプラセボと比較して腰椎骨密度を増加させた（ $p < 0.01$ ）（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書[二重盲検期] 表 15.2.8-13.2～表 15.2.8-13.4、表 15.2.8-13.6、表 15.2.8-13.7、及び表 15.2.8-13.9～表 15.2.8-13.11）。また、男女ともに、デノスマブは腰椎骨密度をプラセボと比較して有意に増加させていた（男女共に $p < 0.0001$ ）（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [二重盲検期] 表 15.2.8-13.1）。

なお、最も重症度の高い Genant のグレードが「重度」の集団は、デノスマブ群 1 名、プラセボ群 4 名であった。

3.3.2.1.2 外国参考試験

試験 20030216 の腰椎骨密度（L1-L4）について下記の部分集団解析の結果を示す。

- 人口統計学的特性（年齢、体重、BMI）
- 疾患の重症度（ベースラインの腰椎骨密度）

試験 20030216 においても、デノスマブはすべての部分集団でプラセボと比較して腰椎骨密度を増加させた（ $p < 0.0001$ ）（試験 20030216 治験総括報告書 表 14-4.21.1、表 14-4.21.3、及び表 14-4.21.5～表 14-4.21.7）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

3.3.2.2 大腿骨近位部骨密度

3.3.2.2.1 国内試験

試験 AMG162-A-J301 の大腿骨近位部骨密度について下記の部分集団解析の結果を示す。

- 人口統計学的特性（年齢、体重、BMI）
- 疾患の重症度（既存椎体骨折数、最も重症度の高い Genant のグレード、ベースラインの大腿骨近位部骨密度）

最も重症度の高い Genant のグレードが「重度」の集団を除き、デノスマブは検討したすべての部分集団でプラセボと比較して大腿骨近位部骨密度を増加させた ($p < 0.01$) (試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書\[二重盲検期\]](#) 表 15.2.8-14.2～表 15.2.8-14.4、表 15.2.8-14.6、表 15.2.8-14.7、及び表 15.2.8-14.9～表 15.2.8-14.11)。また、男女ともに、デノスマブは大腿骨近位部骨密度をプラセボと比較して有意に増加させていた（女性: $p < 0.0001$ 、男性: $p = 0.0012$) (試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[二重盲検期\]](#) 表 15.2.8-14.1)。

なお、最も重症度の高い Genant のグレードが「重度」の集団は、デノスマブ群 1 名、プラセボ群 4 名であった。

3.3.2.2.2 外国参考試験

試験 20030216 の大腿骨近位部骨密度について下記の部分集団解析の結果を示す。

- 人口統計学的特性（年齢、体重、BMI）
- 疾患の重症度（ベースラインの大腿骨近位部骨密度）

試験 20030216 においても、デノスマブは検討したすべての部分集団で、プラセボと比較して大腿骨近位部骨密度を増加させた ($p < 0.0001$) (試験 [20030216 治験総括報告書](#) 表 14-4.23.1～表 14-4.23.3、及び表 14-4.23.5～表 14-4.23.7)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

骨粗鬆症患者に対する国内のデノスマブの推奨用法・用量は、「60 mg を 6 ヶ月間に 1 回皮下投与」とした。外国においては、閉経後骨粗鬆症患者に対するデノスマブの用法・用量として、「60 mg を 6 ヶ月間に 1 回皮下投与」が承認されている。

本邦におけるデノスマブの臨床推奨用法・用量は、国内外の第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験から得られた有効性、安全性、薬物動態、薬力学データに基づき設定した。

健康閉経後女性を対象とした国内第 I 相試験（20030164）にて、デノスマブ（0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg）の単回皮下投与での忍容性は良好であった。また、血清中薬物動態は非線形で、濃度依存性があることが示された。（[モジュール 2.7.2 第 2.1.3 項](#)）

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（20050172）では、デノスマブ（14、60、及び 100 mg）を Q6M で反復投与した。デノスマブを 12 ヶ月間投与した後の腰椎骨密度は、プラセボに比べ 14、60、及び 100 mg で用量依存的に増加し、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 でも、すべての群及び測定部位でプラセボと比較し有意に増加した（100 mg の橈骨遠位端 1/3 [p = 0.054] 以外）。骨代謝マーカーは、デノスマブ（14、60、及び 100 mg、各群いずれも Q6M）の投与により低下した。デノスマブ 14 mg Q6M 群は、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカー低値を十分に維持できず、デノスマブ 60 mg Q6M 群が、投与後 6 ヶ月まで骨代謝マーカー低値を維持させる最小用量であった。骨代謝マーカー抑制効果及び骨密度増加効果に対する明らかな用量依存性は、デノスマブ 60 mg Q6M と 100 mg Q6M の間に認められず、デノスマブ 60 mg Q6M 群にて、骨密度上昇と骨代謝マーカー低下が一貫して認められたため、デノスマブ 60 mg Q6M を臨床推奨用量として、第 III 相試験を実施した（[第 3.2 項](#)、[モジュール 2.7.2 第 2.4.1.1 項](#)）。

骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相骨折評価試験（AMG162-A-J301）では、主要評価項目である投与開始 24 ヶ月までの脆弱性の椎体骨折で、デノスマブのプラセボに対する有意な骨折抑制効果が検証された（Kaplan-Meier 推定による 24 ヶ月間の累積椎体骨折発生率[95% CI] は、デノスマブ群で 3.6% [2.2, 5.8]、プラセボ群で 10.3% [7.8, 13.5]。ハザード比 0.343 [95% CI: 0.194, 0.606]、grouped survival data のログランク検定 p = 0.0001。なお、参考対照群のアレンドロネート群の累積椎体骨折発生率は 7.2% [4.6, 11.4]）。このことから、デノスマブ 60 mg Q6M SC により、臨床的に十分有効な骨折抑制効果が得られると考えられた。また、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 での投与開始 24 ヶ月のベースラインからの骨密度変化率で、プラセボと比較して有意な増加が認められた（[第 3.2 項](#)）。

健康な閉経後女性を対象とした国内外第 I 相試験（国内試験 20030164、外国試験 20010124 及び 20030180）において、デノスマブの薬物動態プロファイル及びデノスマブ投与後の血清 CTX1 の変動は日本人と非日本人で類似していた。また、国内第 II 相用量設定試験（20050172）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

及び閉経後低骨密度患者を対象とした外国第 II 相用量設定試験（20010223）においても、デノスマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは、日本人と非日本人で類似していた。（モジュール 2.7.2 第 3.5.4 項）

外国では、外国第 II 相用量設定試験（試験 20010223）にて、Q6M の投与間隔では、60 mg 以上で用量に依存した薬理学的な効果の増大が認められなかったこと、また、60 mg Q6M SC は 30 mg Q3M SC（Q3M SC の用法での最大投与量）とほぼ同等の骨密度の増加が示されたことから、利便性を考慮して、60 mg Q6M が臨床推奨用量として選択され、第 III 相試験が実施された。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした外国第 III 相骨折評価試験（20030216）では、主要評価項目である投与開始 36 ヶ月までの新規椎体骨折で、デノスマブのプラセボに対する有意な骨折抑制効果が確認され、投与開始 36 ヶ月の骨密度変化率では、いずれの測定部位においても、プラセボと比較して有意な増加が認められた。（第 3.2 項）

以上より、デノスマブ 60 mg Q6M SC は、本邦の骨粗鬆症患者における推奨用法・用量として妥当であると考ええる。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 長期投与による効果の持続

国内第 III 相骨折評価試験 (AMG162-A-J301) では、治療期 1 で 2 年間盲検下にてデノスマブ (デノスマブ継続群) 又はプラセボ (プラセボからの移行群) を投与された被験者に対し、治療期 2 で 1 年間非盲検下にてデノスマブ (60 mg Q6M SC) が投与された。外国では、第 III 相骨折評価試験 (20030216) からの延長試験 (20060289 継続中) 及び第 II 相用量設定試験からの延長試験 (20050233 継続中) でデノスマブが長期間投与されている。

国内外の長期投与 (国内最大 3 年、海外最大 8 年) の結果、デノスマブの骨折、骨密度、及び骨代謝マーカーに対する効果は投与期間を通じて持続した。

デノスマブを長期投与したときの有効性の結果について、国内臨床試験の結果を第 5.1.1 項、外国参考試験の結果を第 5.1.2 項に示す。

5.1.1 国内試験

治療期 1 を完了し、治療期 2 に移行した被験者数は 810 名 (デノスマブ継続群 404 名、プラセボからの移行群 406 名)、治療期 2 の最終観察を終了した被験者数は 775 名 (デノスマブ継続群 389 名、プラセボからの移行群 386 名)、治療期 2 を中止した被験者数は 35 名であった (デノスマブ継続群 15 名、プラセボからの移行群 20 名)。

36 ヶ月後のデノスマブ継続群の椎体骨折発生率は、24 ヶ月の治療期 1 での発生率と同様に低かった。また、その他の骨折の発生率は、投与 24 ヶ月後の骨折発生率から大きな変化を認めなかった (表 2-7、図 5-1、図 5-2、図 5-3、及び図 5-4)。

プラセボからの移行群でのデノスマブ投与後 1 年間の椎体骨折発生率は、治療期 1 のプラセボ投与時に認められた 1 年ごとの発生率よりも低かった。また、その他の骨折の発生率は、デノスマブ投与以降、大きな変化を認めなかった (表 2-7、図 5-1、図 5-2、図 5-3、及び図 5-4)。

デノスマブ継続群の各部位 (腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3) の骨密度は、デノスマブの長期投与により 36 ヶ月間継続して増加した。(表 2-8、図 5-5、図 5-6、図 5-7、及び図 5-8)。

プラセボからの移行群では、デノスマブ投与後に各部位で骨密度の増加が認められた (表 2-8、図 5-5、図 5-6、図 5-7、及び図 5-8)。

デノスマブ継続群の骨代謝マーカー (血清 CTX1 及び BSAP) は、デノスマブの長期投与により 36 ヶ月間を通して著明な低下が認められた (表 2-9、図 5-9、及び図 5-10)。

プラセボからの移行群では、デノスマブ投与後に骨代謝マーカーの著明かつ速やかな低下が認められた (表 2-9、図 5-9、及び図 5-10)。

5.1.1.1 椎体骨折

5.1.1.1.1 椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)

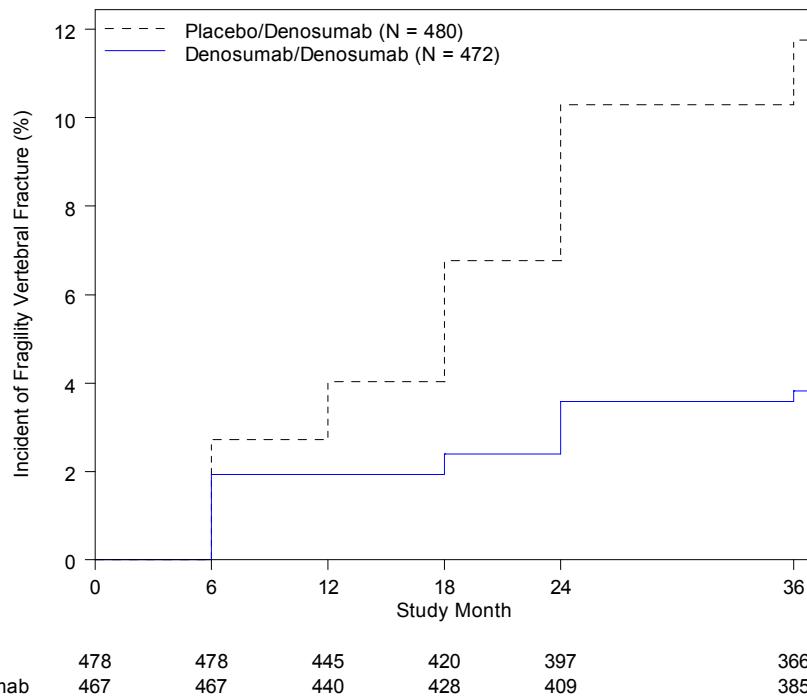
デノスマブ継続群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の椎体骨折の累積発生率

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

(95% CI) は 3.8% (2.4, 6.1) であった (図 5-1 及び試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[長期\]](#) 表 15.2.1-1.1)。

プラセボからの移行群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 11.8% (9.1, 15.2) であった (図 5-1 及び試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[長期\]](#) 表 15.2.1-1.1)。



N = Number of subjects in the analysis set

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (長期) 図 15.2.1-1.1

図 5-1 36 ヶ月までの椎体骨折発生率の推移 (試験 AMG162-A-J301)

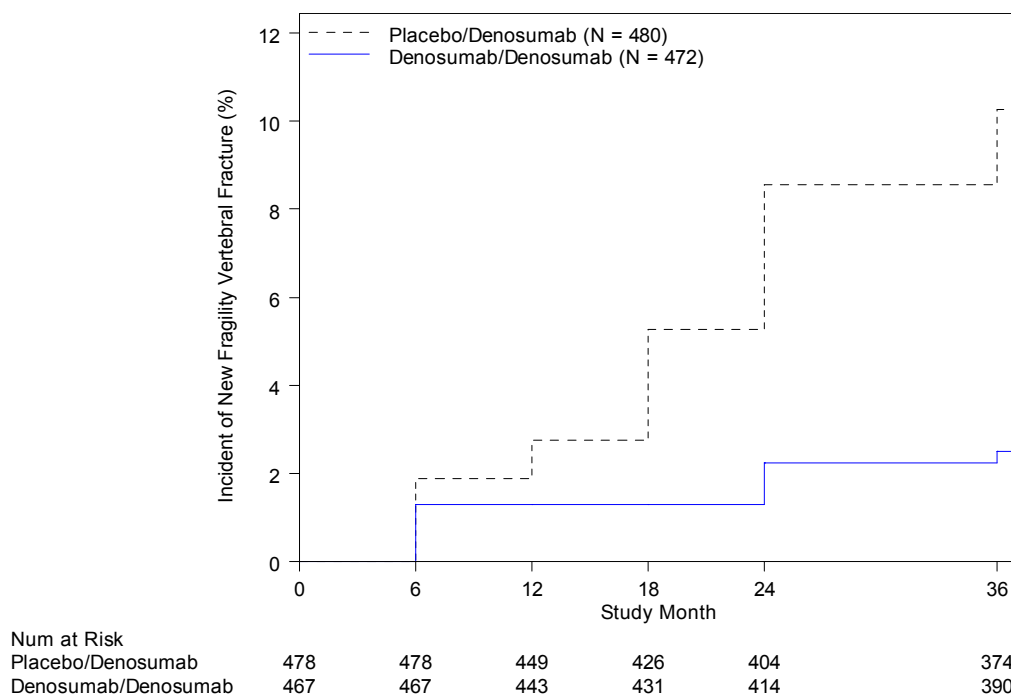
5.1.1.1.2 新規椎体骨折

デノスマブ継続群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 2.5% (1.4, 4.5) であった (図 5-2 及び試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[長期\]](#) 表 15.2.5-1.1)。

プラセボからの移行群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 10.3% (7.8, 13.5) であった。(図 5-2 及び試験 [AMG162-A-J301 治験総括報告書 \[長期\]](#) 表 15.2.5-1.1)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（長期）図 15.2.5-1.1

図 5-2 36 ヶ月までの新規椎体骨折発生率の推移（試験 AMG162-A-J301）

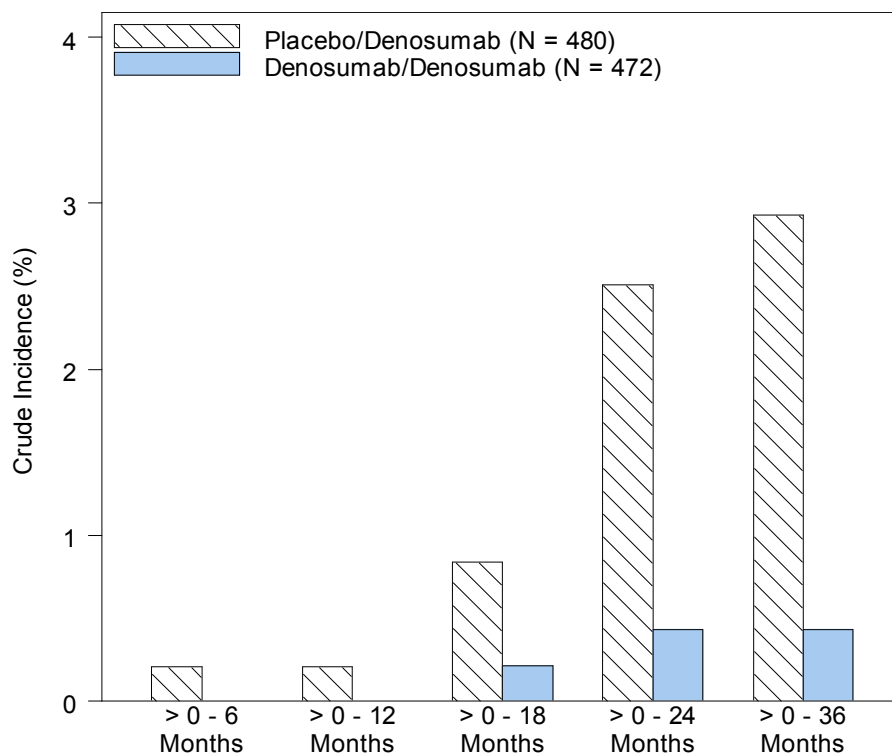
5.1.1.1.3 2 椎体以上の椎体骨折

デノスマブ継続群で 36 ヶ月までに 2 椎体以上の椎体が骨折した被験者の割合は 0.4%であった（図 5-3 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.7-1.1）。

プラセボからの移行群で 36 ヶ月までに 2 椎体以上の椎体が骨折した被験者の割合は 2.9%であった（図 5-3 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.7-1.1）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (長期) 図 15.2.7-1.1

図 5-3 36 ヶ月までの 2 椎体以上の椎体骨折発生率の推移 (試験 AMG162-A-J301)

5.1.1.2 非椎体骨折

5.1.1.2.1 非椎体骨折

デノスマブ継続群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 5.1% (3.4, 7.7) であった (図 5-4 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.2-1.1)。

プラセボからの移行群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 6.6% (4.6, 9.5) であった (図 5-4 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.2-1.1)。

非椎体骨折が発生した解剖学的部位を試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (長期) 表 15.2.21-1 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

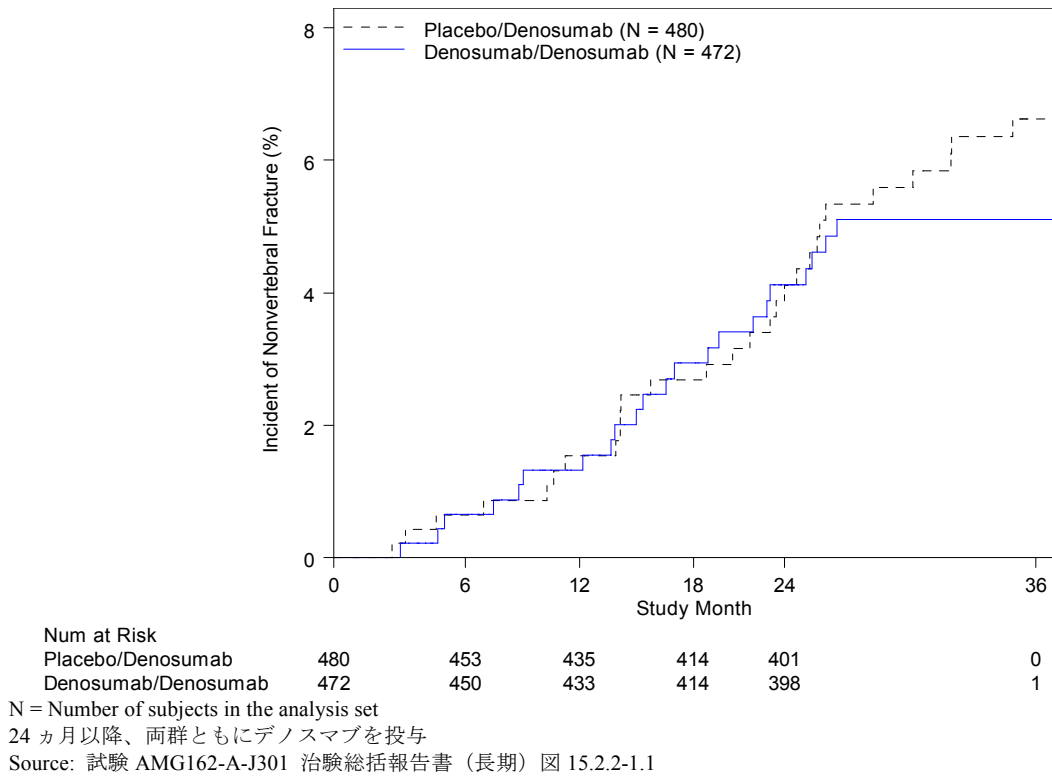


図 5-4 36 ヶ月までの非椎体骨折発生率の推移 (試験 AMG162-A-J301)

5.1.1.2.2 大腿骨近位部骨折

デノスマブ継続群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部の累積骨折率 (95% CI) は 0.0% (-, -) であった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.3-1.1)。

プラセボからの移行群での Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部の累積骨折率 (95% CI) は 0.7% (0.2, 2.2) であり、24 ヶ月以降に大腿骨近位部骨折を発現した被験者数は、プラセボからの移行群の 1 名のみであった (試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.3-1.1)。

5.1.1.3 骨密度

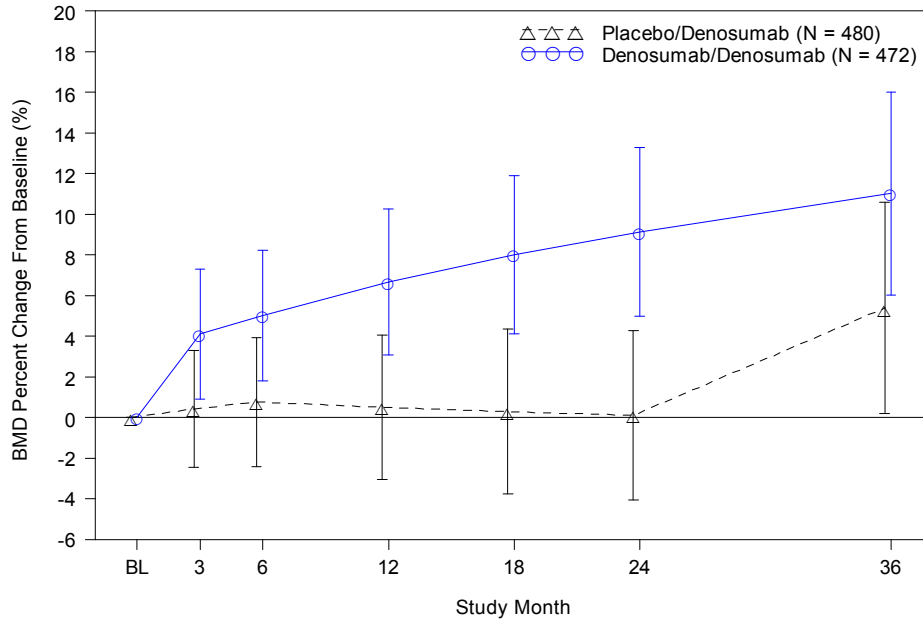
5.1.1.3.1 腰椎骨密度

デノスマブ継続群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの腰椎骨密度の平均変化率 (SD) は 11.03 (4.988) % であり、3 年間継続して骨密度の上昇が認められた (図 5-5 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.8-2.1)。

プラセボからの移行群でのベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの腰椎骨密度の平均変化率 (SD) は 5.38 (5.192) % であり、デノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた (図 5-5 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.8-2.1)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
Mean (SD)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕図 15.2.8-2.1

図 5-5 腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (36 ヶ月、LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

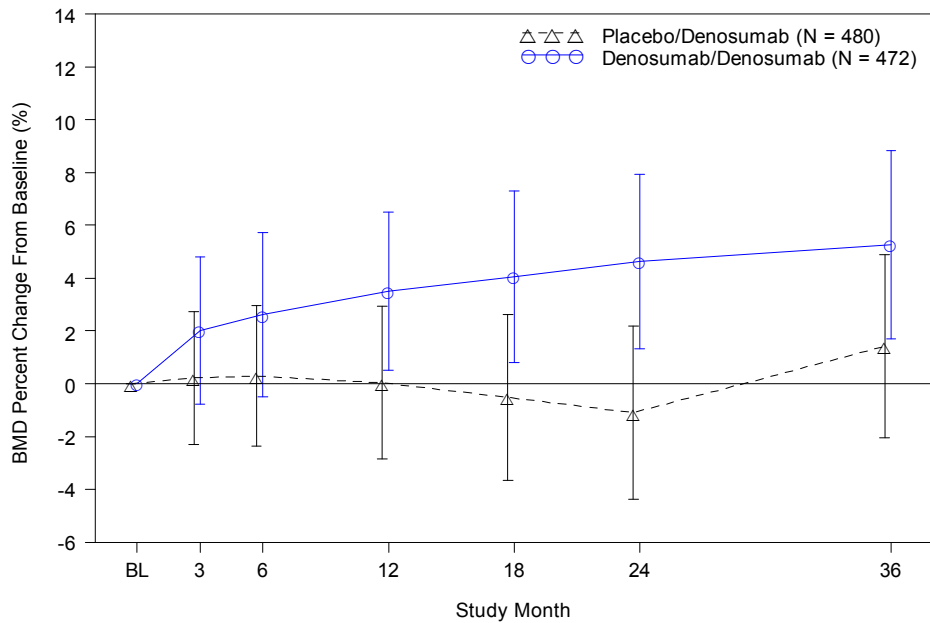
5.1.1.3.2 大腿骨近位部骨密度

デノスマブ継続群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの大腿骨近位部骨密度の平均変化率 (SD) は 5.26 (3.559) %であり、3 年間継続して骨密度の上昇が認められた (図 5-6 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.8-2.3)。

プラセボからの移行群でのベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの大腿骨近位部骨密度の平均変化率 (SD) は 1.42 (3.467) %であり、デノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた (図 5-6 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.8-2.3)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 (長期) 図 15.2.8-2.3

図 5-6 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (36 ヶ月、LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

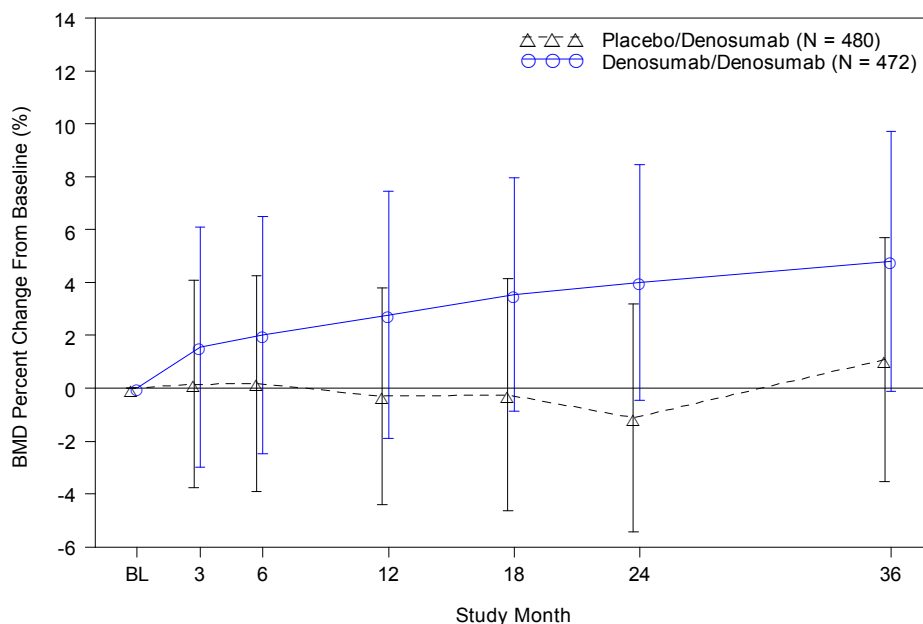
5.1.1.3.3 大腿骨頸部骨密度

デノスマブ継続群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの大腿骨頸部骨密度の平均変化率 (SD) は 4.80 (4.924) %であり、3 年間継続して骨密度の増加が認められた (図 5-7 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.8-2.5)。

プラセボからの移行群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの大腿骨頸部骨密度の平均変化率 (SD) は 1.08 (4.605) %であり、デノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた (図 5-7 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書 [長期] 表 15.2.8-2.5)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕 図 15.2.8-2.5

図 5-7 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の推移 (36 ヶ月、LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

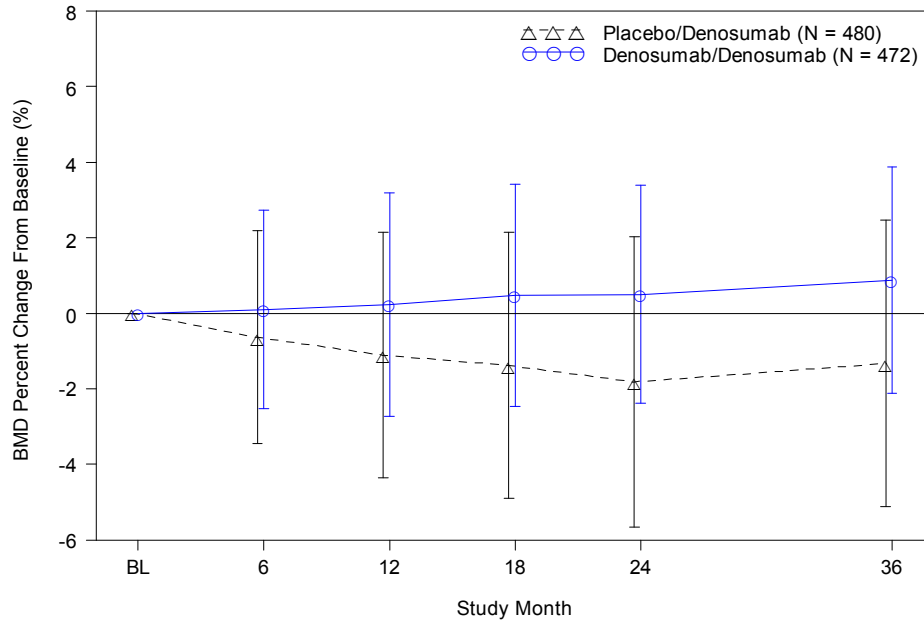
5.1.1.3.4 橈骨遠位端 1/3 骨密度

デノスマブ継続群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの橈骨遠位端 1/3 骨密度の平均変化率 (SD) は 0.87 (3.001) % であり、3 年間継続して骨密度の増加が認められた (図 5-8 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕 表 15.2.8-2.7)。

プラセボからの移行群のベースラインから初回投与 36 ヶ月後までの橈骨遠位端 1/3 骨密度の平均変化率 (SD) は -1.33 (3.795) % であり、デノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた (図 5-8 及び試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕 表 15.2.8-2.7)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Mean (SD)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕図 15.2.8-2.7

図 5-8 橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の推移 (36 ヶ月、LOCF)
(試験 AMG162-A-J301)

5.1.1.4 骨代謝マーカー

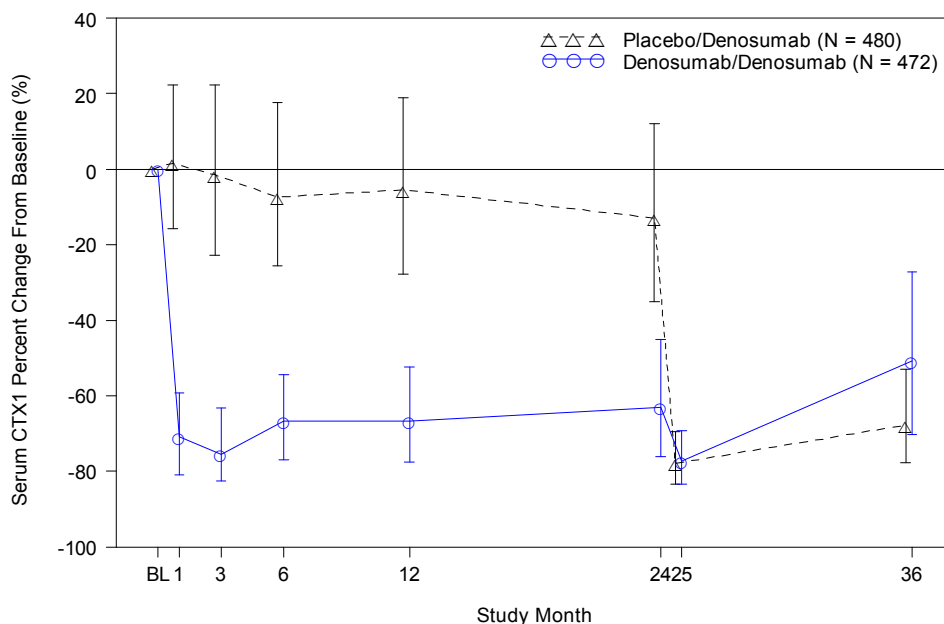
5.1.1.4.1 骨吸収マーカー: CTX1

デノスマブ継続群における 36 ヶ月測定時点でのベースラインからの変化率の中央値(四分位範囲)は、 -50.73% (-70.23% , -27.23%) であり、デノスマブ初回投与から 2 年後のデノスマブ投与直後も骨吸収抑制作用を示し、3 年目でも一貫した抑制効果が認められた(試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.9-2.1 及び図 5-9)。

プラセボからの移行群における 36 ヶ月測定時点でのベースラインからの変化率の中央値(四分位範囲)は -67.74% (-77.71% , -52.90%) であり、デノスマブ継続群の 1 年目と同様にデノスマブ投与 1 ヶ月後に血清 CTX1 濃度の速やかな低下が認められた(試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.9-2.1 及び図 5-9)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

Median (interquartile range)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕図 15.2.9-2.1

図 5-9 血清 CTX1 のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301、36 ヶ月）

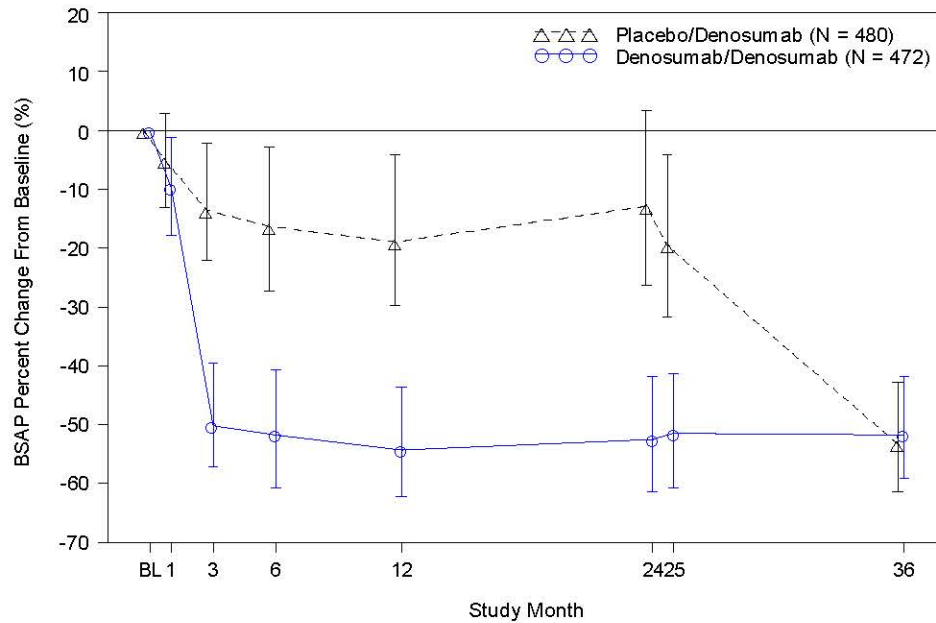
5.1.1.4.2 骨形成マーカー: BSAP

デノスマブ継続群における 36 ヶ月測定時点でのベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲）は-51.82%（-59.20%, -41.88%）であり、3 年目においても一貫した抑制効果が認められた（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.9-2.2 及び図 5-10）。

プラセボからの移行群における 36 ヶ月測定時点でのベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲）は-53.31%（-61.36%, -42.70%）であり、デノスマブ継続群の 1 年目と同様の推移を示した（試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書〔長期〕表 15.2.9-2.2 及び図 5-10）。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
Median (interquartile range)

24 ヶ月以降、両群ともにデノスマブを投与

Source: 試験 AMG162-A-J301 治験総括報告書（長期）図 15.2.9-2.2

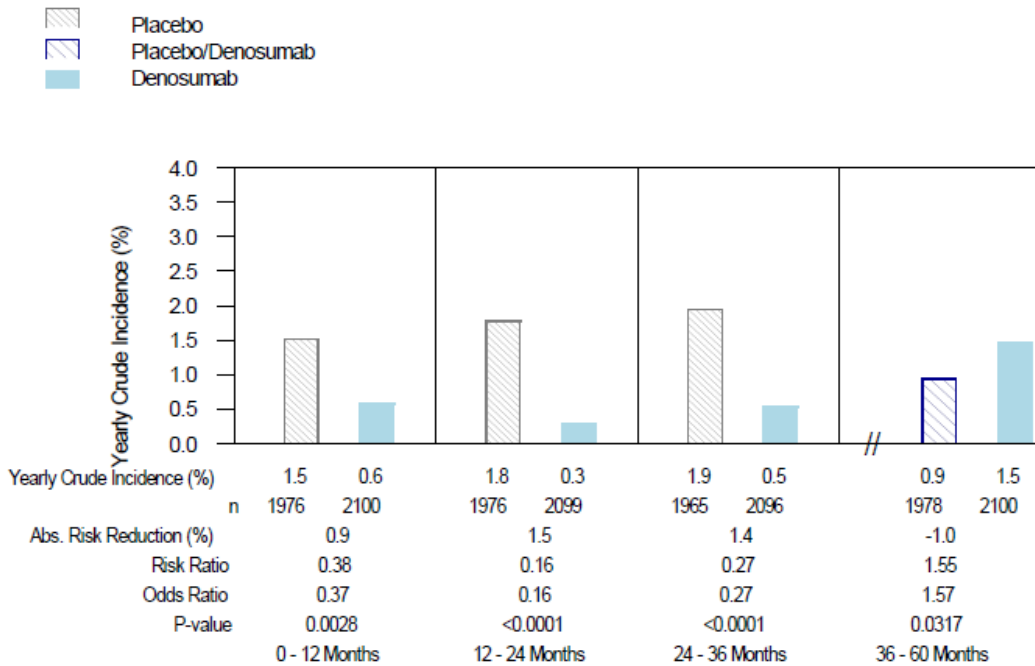
図 5-10 BSAP のベースラインからの変化率の推移（試験 AMG162-A-J301、36 ヶ月）

5.1.2 外国参考試験

試験 20060289 は、4550 名の被験者が組み入れられており、20██年██月██日時点でデノスマブを最長 5 年以上投与している。試験 20030216 からデノスマブを継続投与されている被験者で中間解析した結果、治療期間全体を通じて骨折、骨密度、及び骨代謝マーカーに対するデノスマブの継続した効果が認められた。デノスマブ継続群では、時間の経過に伴い骨密度が継続して増加し、投与効果の減弱は認められなかった（図 5-11、図 5-12、及び図 5-13）。

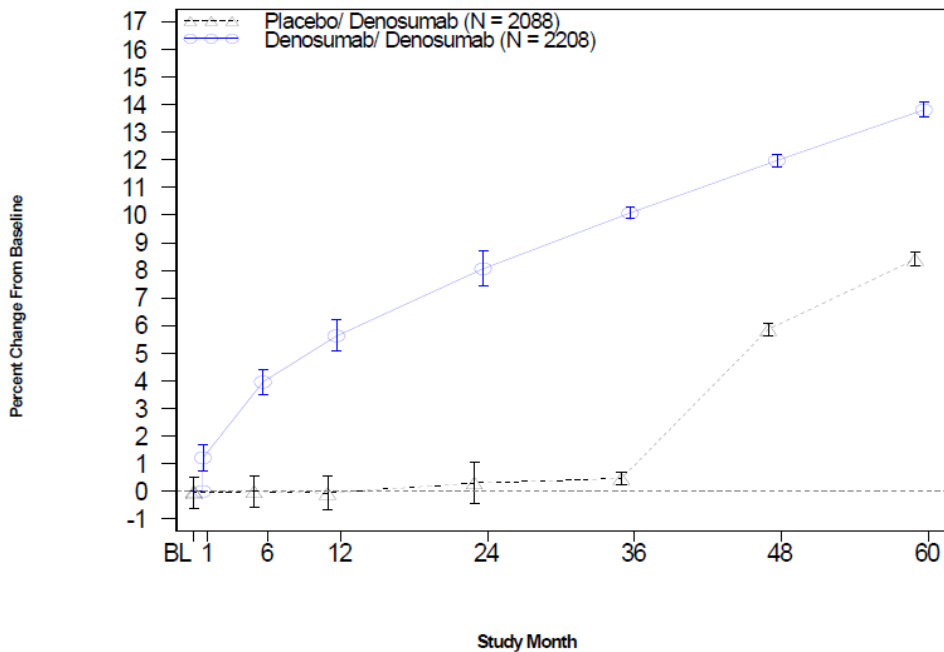
2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



Source: 試験 20060289 治験総括報告書 (48 ヶ月) 図 03-2.1.2

図 5-11 デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群における椎体骨折発現率の推移 (試験 20030216 及び試験 20060289)



N = Bone mineral density subset の被験者数。

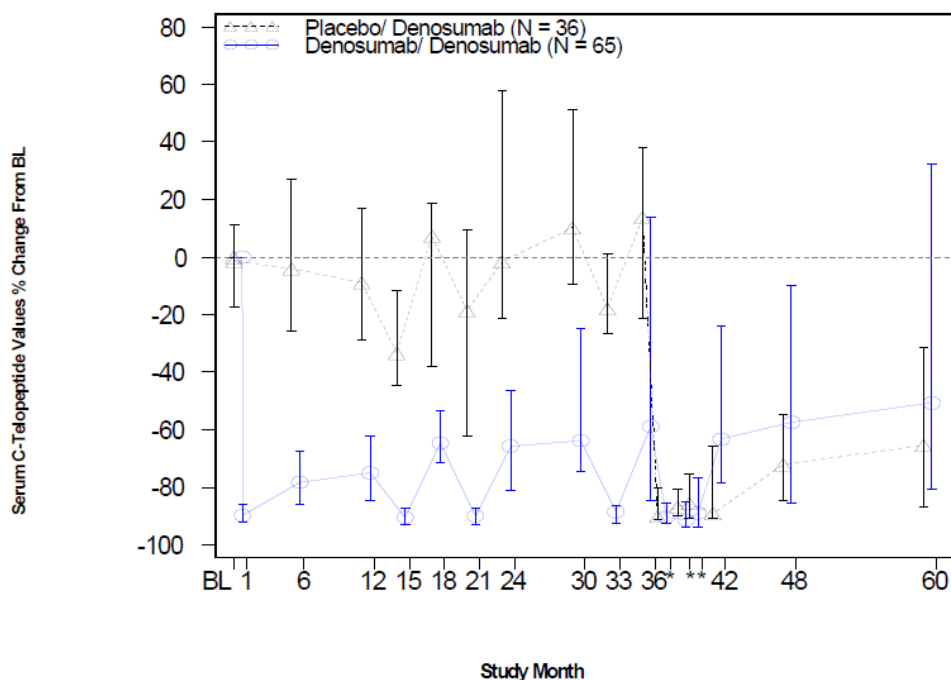
36 ヶ月以降、両群共にデノスマブを投与。

Source: 試験 20060289 治験総括報告書 (48 ヶ月) 図 03-3.1.1

図 5-12 デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (試験 20030216 及び試験 20060289)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



N = Bone turnover marker subset の被験者数。

36 ヶ月以降、両群共にデノスマブを投与。

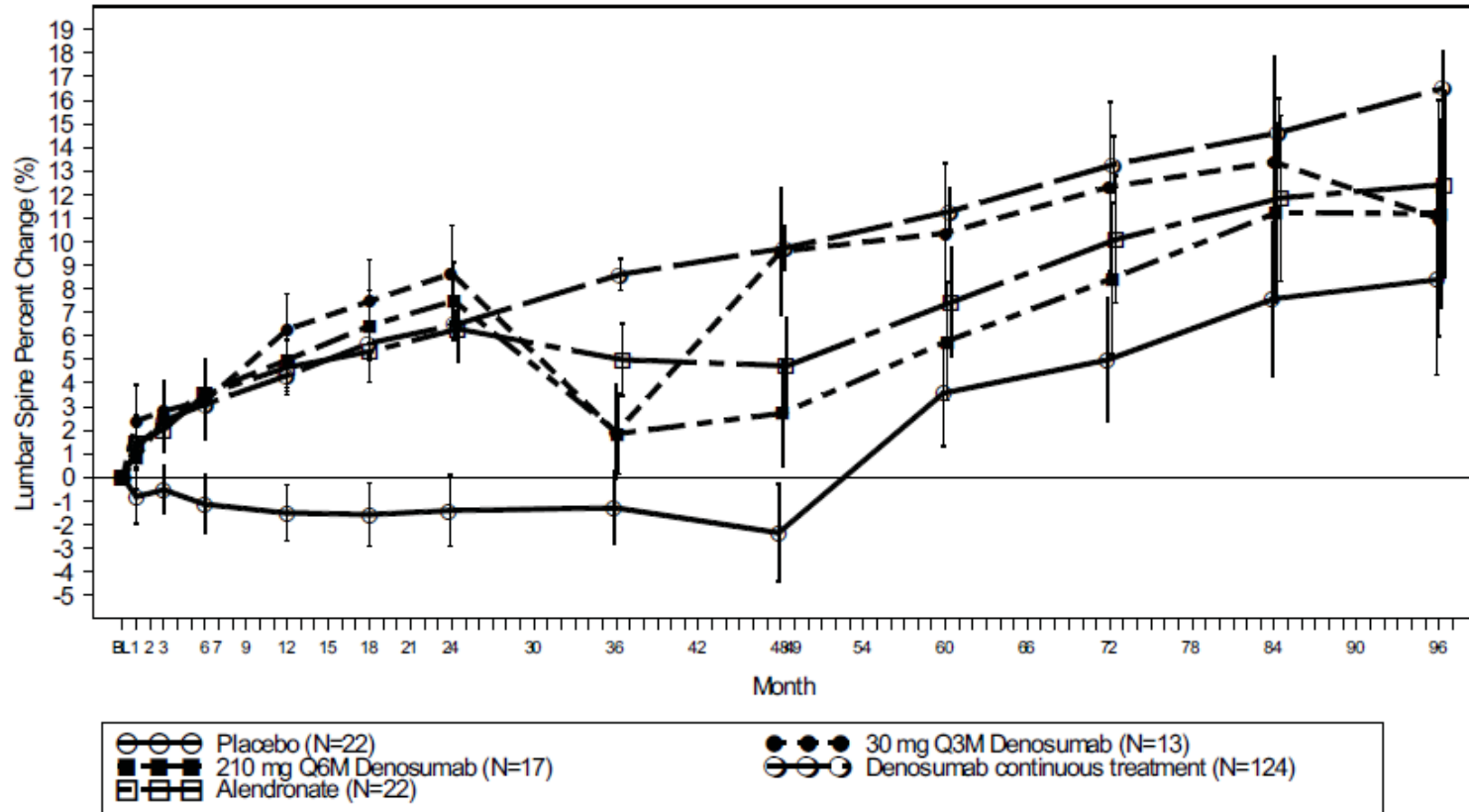
Source: 試験 20060289 治験総括報告書 (48 ヶ月) 図 03-4.1.5

図 5-13 デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群における血清 CTX 1 のベースラインからの変化率の推移 (試験 20030216 及び試験 20060289)

デノスマブの8年間にわたる有効性は4年間の試験 20010223 及びその延長試験である試験 20050233 から示されている。試験 20050233 の 124 名が試験 20010223 の試験期間を通じてデノスマブ投与を受け、そのうち 90 名が試験 20050233 において4年間のデノスマブ投与を完了した (試験 20050233 [48 ヶ月] 治験総括報告書 表 8-1)。これらの被験者の中には、試験 20010223 の最初の2年間は異なる用法・用量のデノスマブを投与されたが、試験 20010223 の後半の2年間及び試験 20050233 の4年間はデノスマブ 60 mg Q6M の投与を受けた被験者が含まれている。デノスマブを8年間継続して投与を受けた被験者の骨密度は時間の経過に伴い増加した (図 5-14)。また、骨代謝マーカー (血清 CTX1 及び BSAP) の低下は継続投与期間中維持された (試験 20050233 治験総括報告書 [48 ヶ月] 図 9-6 及び図 9-8)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



解析対象集団には、ベースライン評価が1つ以上あり、かつベースライン後の評価が1つ以上あるすべての被験者を含む。

投与群は試験 20010223 での割付群を示す。48 ヶ月以降、すべての被験者はデノスマブ 60 mg Q6M の投与を受けた。

プラセボ群: 48 ヶ月間プラセボを投与。

デノスマブ 30 mg Q3M 群: デノスマブ 30 mg Q6M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降はプラセボを投与。36 ヶ月以降 48 ヶ月まではデノスマブ 60 mg Q6M を投与。

デノスマブ 210 mg Q6M 群: デノスマブ 210 mg Q6M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降 48 ヶ月まではプラセボを投与。

デノスマブ継続群: デノスマブを 48 ヶ月投与。

アレンドロネート群: アレンドロネートを 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降 48 ヶ月までは休薬。

最小二乗平均値及び 95% CI は、ベースライン値からの変化率を従属変数とし、投与、地理的要因、及びベースライン値を独立変数とする線形モデルに基づく。

Source: 試験 20050233 治験総括報告書 (48 ヶ月) 図 9-1

図 5-14 デノスマブ継続群における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (試験 20010223 及び 20050233 延長試験)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

5.2 投与中止後の骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に及ぼす影響

骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に対するデノスマブ投与の中止の影響について、外国参考試験（20010223、20040132、及び20080747）から得られたデータを示す。

試験20040132（24ヵ月間投与後、投与を中止し、24ヵ月間経過観察）の、デノスマブ群における各部位の骨密度は、デノスマブ投与期間終了後12ヵ月でほぼベースラインレベルに戻り、投与期間終了12～24ヵ月後の骨密度の変化は、デノスマブ群とプラセボ群で共に概して減少の傾向を示した（[図5-15](#)、[図5-16](#)、試験20040132総括報告書[48ヵ月]第7.2項）。デノスマブ群における骨吸収マーカーは、デノスマブ投与期間終了3ヵ月後までにベースラインを超える値まで増加し、投与期間終了18ヵ月後までにプラセボ群と同程度まで低下した。骨吸収マーカーに続いて骨形成マーカーの増加も認められ、デノスマブ投与期間終了6ヵ月後までにベースライン値を超える値まで増加した。投与期間終了24ヵ月後の骨形成マーカーの値は、ベースライン値と同程度であった（試験20040132総括報告書[48ヵ月] [図7-7](#)及び[図7-9](#)）。

これらの結果は、試験20010223（24ヵ月間投与中止）においてデノスマブ投与を中止したときの結果と一貫していた（[図5-17](#)、[図5-18](#)、試験20010223総括報告書 [図9-14](#)、[図9-20](#)）。

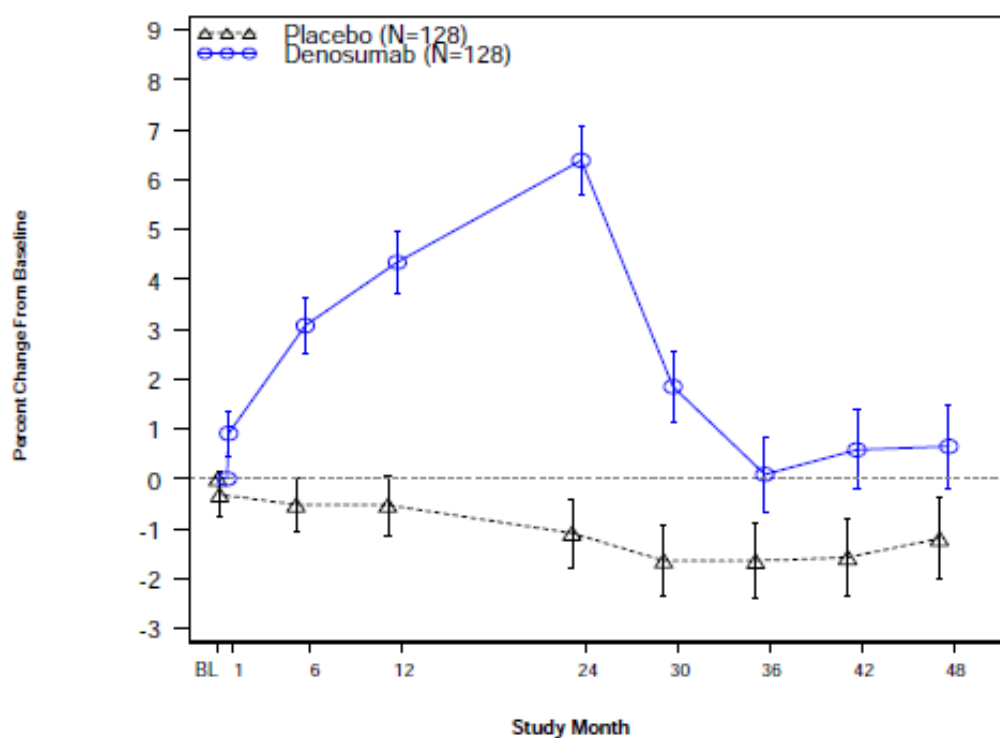
上記の2試験では、デノスマブ投与中止後の骨折の発生頻度に明らかな増加は認められなかった。

試験20080747では、デノスマブ投与中止後の橈骨遠位端及び脛骨遠位端の皮質骨幅をHR-pQCTにて評価した結果、プラセボ群よりも高値を保ちつつ、治療前のレベル（試験20050179の初回デノスマブ投与前）にまで戻ることが確認された（試験20080747総括報告書表9-2及び表14-4.5.10）。

上記のとおり、骨密度、骨代謝マーカー、及び骨質に対するデノスマブの効果は可逆的であり、投与中止による骨リモデリングへの影響は認められなかった。なお、現在得られているデータでは、投与中止後の過度の骨折リスクは示されていない。

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

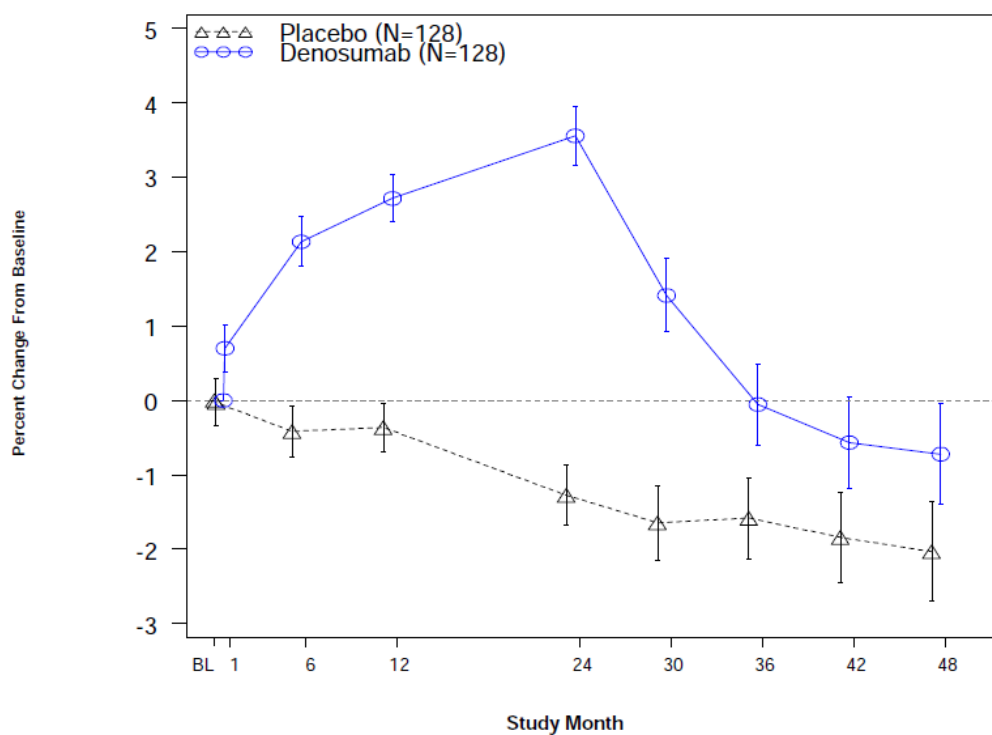


ベースライン及び1回以上のベースライン後の値がある非投与期に組み入れられた被験者を対象とした解析。
 24ヵ月時点で、デノスマブの投与中止。
 最小二乗平均値及び95% CIは投与群、層、来院、ベースライン値、測定機種、投与と来院時点の交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用について調整した反復測定モデルに基づく。
 Source: 試験 20040132 総括報告書 (48ヵ月) 図 7-1

図 5-15 腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移
 (48ヵ月) (試験 20040132)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

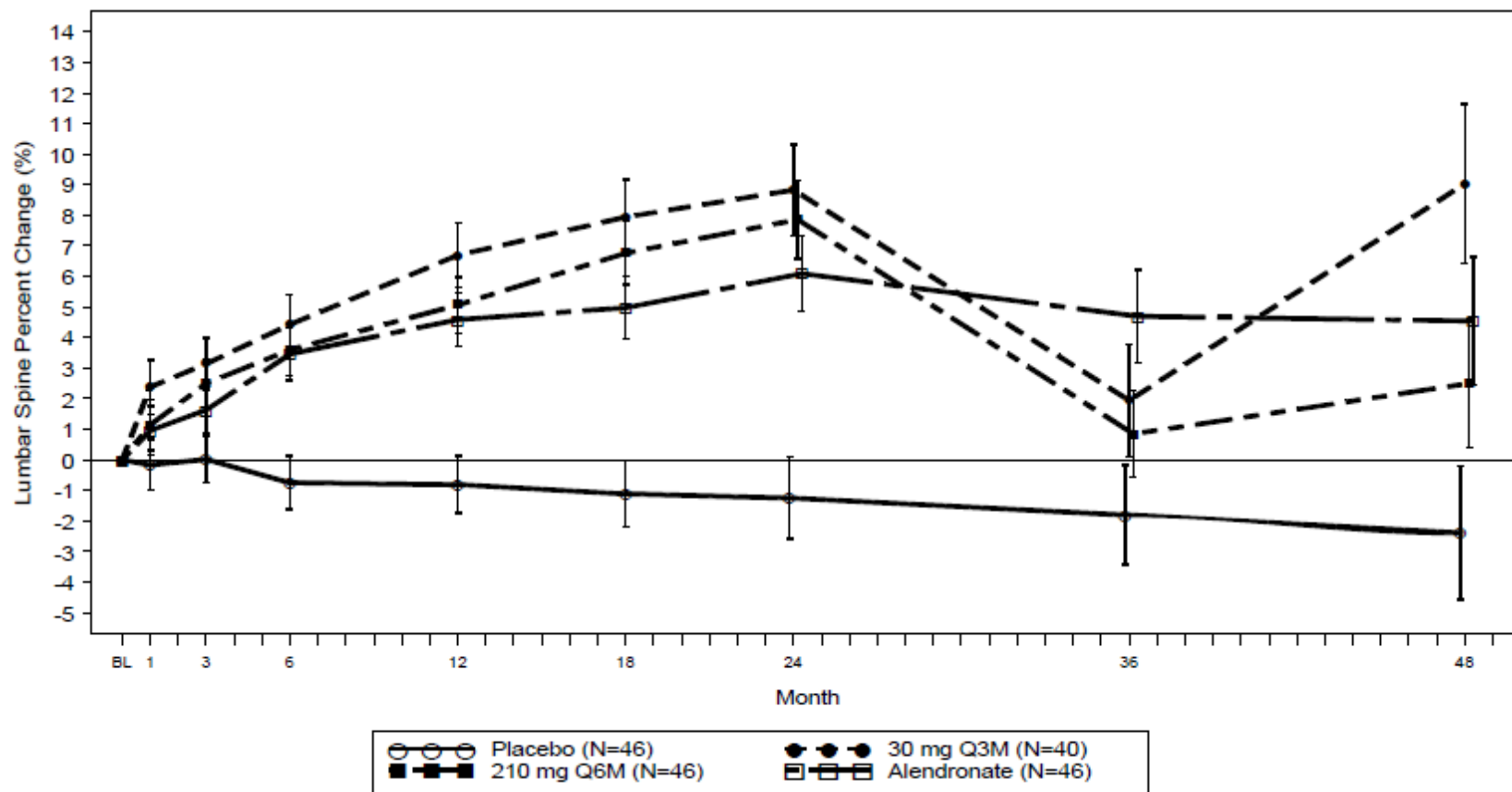


ベースライン及び1回以上のベースライン後の値がある非投与期に組み入れられた被験者を対象とした解析。
 24ヵ月時点で、デノスマブの投与中止。
 最小二乗平均値及び95%CIは投与群、層、来院、ベースライン値、測定機種、投与と来院時点の交互作用、及びベースライン値と測定機種の交互作用について調整した反復測定モデルに基づく。
 Source: 試験 20040132 総括報告書 (48ヵ月) 図 7-2

図 5-16 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率
 (48ヵ月) (試験 20040132)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



ベースライン及び1回以上のベースライン後の値がある被験者を対象とした解析。

プラセボ群: 48 ヶ月間プラセボを投与。

30 mg Q3M 群: デノスマブ 30 mg Q3M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降はプラセボを投与。36 ヶ月以降はデノスマブ 60 mg Q6M を投与。

210 mg Q6M 群: デノスマブ 210 mg Q6M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降はプラセボを投与。

アレンドロネート群: アレンドロネートを 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降休薬。

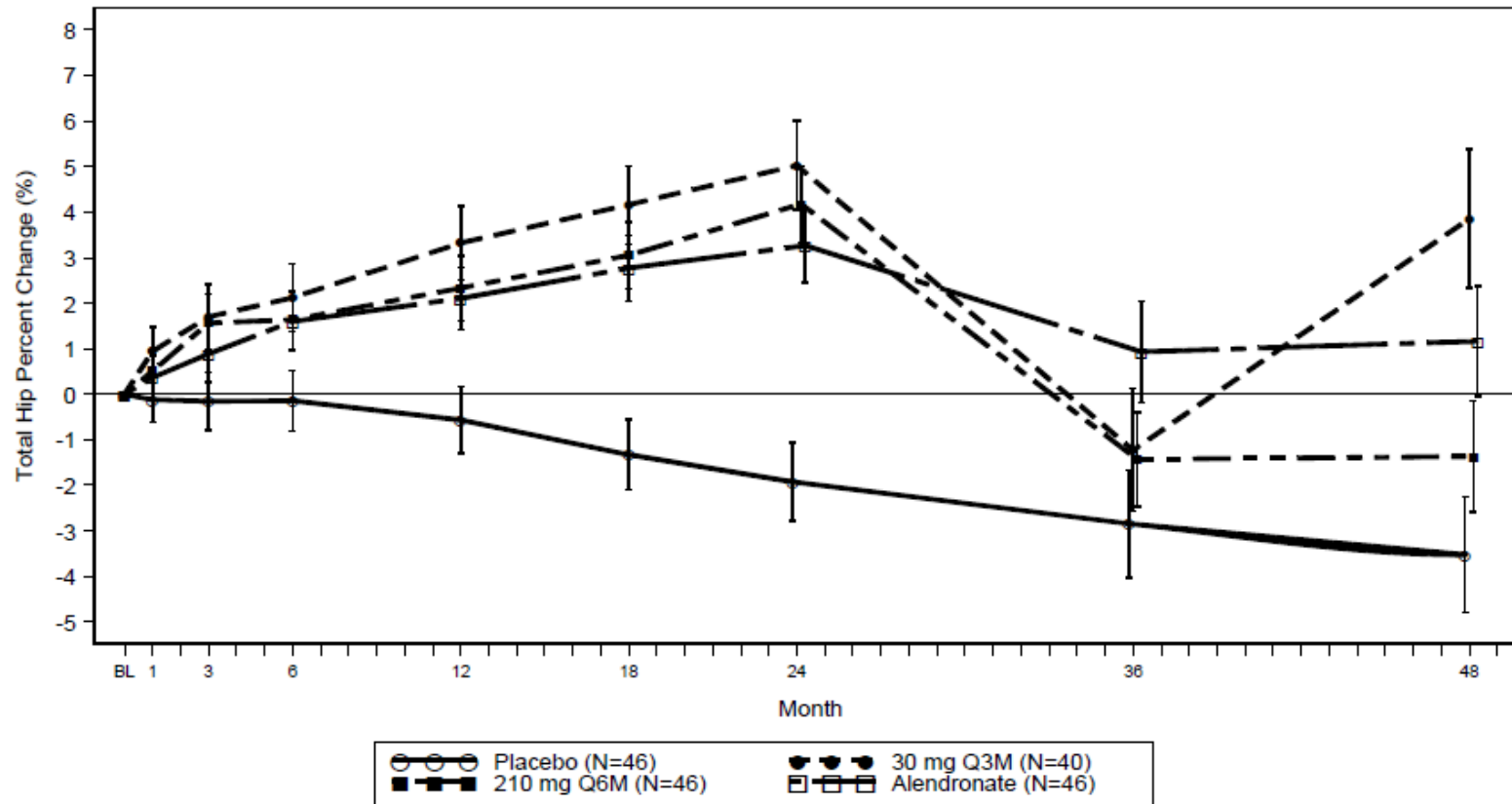
最小二乗平均値及び 95% CI は、ベースライン値からの変化率を従属変数とし、投与、地理的要因、及びベースライン値を独立変数とする線形モデルに基づく。

Source: 試験 20010223 総括報告書 図 9-2

図 5-17 非投与群及びデノスマブ再投与群における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の推移 (試験 20010223)

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ



ベースライン及び1回以上のベースライン後の値がある被験者を対象とした解析。

プラセボ群: 48 ヶ月間プラセボを投与。

30 mg Q3M 群: デノスマブ 30 mg Q3M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降はプラセボを投与。36 ヶ月以降はデノスマブ 60 mg Q6M を投与。

210 mg Q6M 群: デノスマブ 210 mg Q6M を 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降はプラセボを投与。

アレンドロネート群: アレンドロネートを 24 ヶ月まで投与し、24 ヶ月以降休薬。

最小二乗平均値及び 95% CI は、ベースライン値からの変化率を従属変数とし、投与、地理的要因、及びベースライン値を独立変数とする線形モデルに基づく。

Source: 試験 20010223 総括報告書 図 9-4

図 5-18 非投与群及びデノスマブ再投与群における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の推移（試験 20010223）

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

6. 参考文献

折茂肇代表. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版. ライフサイエンス出版. 2011.

折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 他. 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 2000年度改訂版. 日本骨代謝学会雑誌. 2001;18:76-82.

折茂肇, 他. 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌. 1997;14:219-33.

Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001-5.

Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:283-8.

Cummings SR and Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.

Delmas PD, Seeman P. Changes in Bone Mineral Density Explain Little of the Reduction in Vertebral or Nonvertebral Fracture Risk with Anti-Resorptive Therapy. *Bone.* 2004;34:599-604.

EMA. CHMP Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis, (May 2007).

FDA. Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, (April 1994).

Genant HK, Wu CY, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-48.

Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *JBMR.* 2003;18:1254-60.

Johnell O, Kanis J, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15:38-42.

Johnell O and Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.

Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women; a prospective study. *Arch Intern Med.* 1999;159:1215-20.

Kulak CA and Bilezikian JP. Bone mass measurement in identification of women at risk for osteoporosis. *Int J Fertil Women's Med.* 1999;44:269-78.

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

Lau E, Ong K, Kurtz S, et al. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1749-86.

Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1644-50.

Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Statist Med.* 2001;20:3175-88.

Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Publ Health.* 1997;87:1630-6.

Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Int Med.* 2000;160:77-85.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.

Papaoannou A, Watts NB, Kendler DL, et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med.* 2002;113:220-8.

Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al. Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. *J Orthop Sci* 2006;11:127-34.

Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1-10.

Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001;12:1042-9.

Watts NB, Lindsay R, Li Z, et al. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int.* 2003;14:437-41.

2.7.3 臨床的有効性の概要

デノスマブ

7. 付録

本承認申請に用いたすべての試験の一覧表を[モジュール 5.2](#)に添付した。