14. 試験 20030216

（申請する適応症に関する比較対照試験［海外第 III 相試験、参考資料］）

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

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

14.1 試験方法の概要

14.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 213 名

14.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 213 施設（ヨーロッパ、北米、ラテンアメリカ、オーストラリア、及びニュージーランド）

14.1.3 試験期間

2004 年 8 月 3 日（最初の被験者の組み入れ日）～2008 年 6 月 17 日（最後の被験者の最終来院日）

14.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

14.1.5 目的

14.1.5.1 主目的

閉経後骨粗鬆症患者（骨密度 T スコア<–2.5）を対象に、対照群（プラセボ＋ビタミン D 及びカルシウムを投与）と比較して、新規椎体骨折発生に対するデノスマブの抑制効果を検証する。

安全性評価の主目的は、有害事象の発現率、臨床検査値の変化、及びデノスマブの免疫原性をもとに、本試験の被験者集団に対するデノスマブの安全性及び忍容性を検討することである。

14.1.5.2 副次目的

- 非椎体骨折発生までの期間及び大腿骨近位部骨折発生までの期間に対するデノスマブの効果を評価する。

その他の目的は、モジュール 5.3.5.1-2（治験総括報告書 第 6 章）に示す。

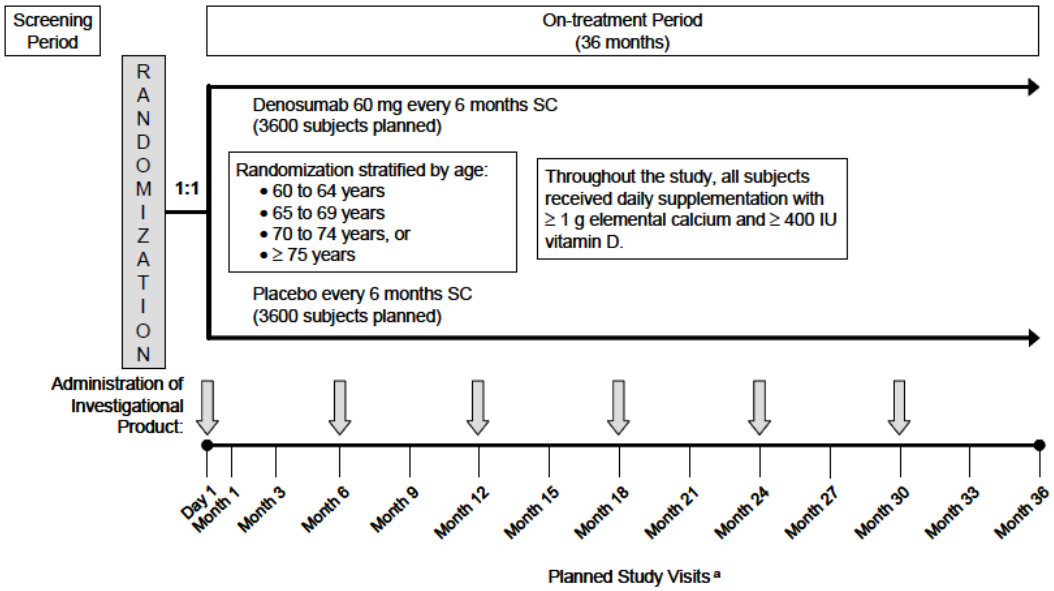
14.1.6 試験方法

本試験は、閉経後骨粗鬆症患者（腰椎又は大腿骨近位部のいずれか又は両部位の骨密度 T

スコアが<–2.5 で、両部位とも≥–4.0）を対象に、プラセボと比較して、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低下に対するデノスマブの効果を検証する、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。二重盲検下にて被験者をデノスマブ（60 mg）又はプラセボを Q6M で 3 年間皮下投与する群（デノスマブ群又はプラセボ群）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付は、組み入れ時の年齢（60～64 歳、65～69 歳、70～74 歳、及び 75 歳以上）を層別因子として実施した。被験者にはカルシウム（1 g 以上）及びビタミン D（400 IU 以上）を毎日補充した。試験期間を通して、外部の独立データモニタリング委員会が被験者の安全性を定期的に評価した。試験デザインを図 14-1 に、評価スケジュールを表 14-1 に示す。

また、本試験では以下の 7 本のサブスタディーを実施し、デノスマブの効果を評価した。

- 骨密度サブスタディー: 骨密度（二重 X 線吸収法［dual energy x-ray absorptiometry: DXA］測定）
- 腰椎／大腿骨近位部 定量的コンピュータ断層撮影（quantitative CT: QCT）サブスタディー: QCT による腰椎･大腿骨近位部の海綿骨及び皮質骨の骨密度
- 橈骨遠位端 QCT サブスタディー: QCT による橈骨遠位端の海綿骨及び皮質骨の骨密度
- 骨代謝マーカーサブスタディー: 血清中の骨代謝マーカー
- 骨折治癒サブスタディー: 橈骨遠位端骨折の治癒
- 骨バイオプシーサブスタディー: 骨組織及び骨組織形態学的検査
- PK サブスタディー: 血清中デノスマブ濃度（少数サンプリングによる母集団薬物動態解析）



治験総括報告書 図 7-1（5.3.5.1-3）から引用

図 14-1　試験デザイン

表 14-1　評価スケジュール

	Screening	Study Day 1 [a]	Study Month 1	3 [b]	6	9 [b]	12	15 [b]	18	21 [b]	24	27 [b]	30	33 [b]	36 [c]
Procedures for Overall Study															
Medical, medication, & fracture history; height; and 25(OH) vitamin D level	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Physical examination & weight	X	X [d]	–	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
Vital signs	X	X	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X
Lateral spine X-rays (lumbar and thoracic)	X	–	–	–	X [e]	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
DXA of spine	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	X [f]	–	–	–	X
DXA of hip	X	–	–	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
VFA of spine by DXA	–	X	–	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum chemistry and hematology panels (Table 7-8)	X	X	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X
Administration of investigational product	–	X	–	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	–
Adverse event and concomitant medications recording	–	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical fracture recording	–	–	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Denosumab antibody assay	–	X	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X
Serum denosumab level	–	X	X	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CTX1 and TRAP 5b	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sample for future pharmacogenetic analysis	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sample for future analysis of biomarkers	–	X	X	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
PRO assessments (OPAQ-SV and EQ-5D)	–	X	–	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X	–	X
Disability/back pain questionnaire	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Procedures for Substudies (each at subsets of centers)															
DXA of lumbar spine & hip (DXA Substudy)	–	–	X	–	X	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
DXA of total body & radius (DXA Substudy)	–	X	–	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
QCT of spine & hip (Spine/Hip QCT Substudy)	–	X	–	–	–	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
QCT of distal radius (Distal Radius QCT Substudy	–	X	X	–	X	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
Bone markers (Table 7-8) (Bone Marker Substudy)	X	X [g]	X	–	X	–	X	–	–	–	X	–	–	–	X
Serum concentrations of denosumab level & bone markers (Table 7-8) (PK Substudy)	–	–	–	–	–	–	X	X [h]	X	X [i]	X		X	X [j]	X
Transiliac bone biopsy (Bone Biopsy Substudy)	–	–	–	–	–	–		–	–	–	X	–	–	–	X
Distal radius x-rays & PRWE (Fracture Healing Substudy)	–	6 weeks and 3 and 6 months (± 2 weeks) after the fracture event													

[a] Day 1 procedures completed before dosing; VFA could be done prior to Day 1 visit; but only after the subject was deemed eligible for the study

[b] Via telephone contact; clinic visit not required (except for subjects in PK substudy)

[c] If a subject terminated or withdrew consent before the month 36 visit, an early termination visit was conducted that included all procedures performed at the month 36 visit.

[d] Not necessary if day 1 was within 1 week of screening

[e] Obtained only if subject had a suspected vertebral fracture based on VFA or if VFA technology was not available at study center

[f] For subjects who discontinued investigational product, an additional lumbar spine DXA was obtained at month 24 or as soon as possible after the month 24 visit (up to month 30).

[g] Additional samples for CTX1 and TRAP 5b obtained on day 1, 6-8 hours after dosing

[h] Between study months 15.5 and 17.5

[i] Between study months 19.5 and 21.5

[j] Between study months 33.5 and 35.5

CTX1 = serum type I C-telopeptide; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; EQ-5D = EuroQol-5 Dimensions; OPAQ-SV = Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PRO = Patient reported outcomes; PRWE = Patient-rated Wrist Evaluation; QCT = quantitative computerized tomography; TRAP 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b; VFA = Vertebral Fracture Assessment

治験総括報告書 表 7-7（5.3.5.1-3）から引用

14.1.7　被験者数

計画時: 7200 名（各群 3600 名）

組み入れ時: 7868 名

ただし、803 番の治験実施医療機関で同意文書取得手順違反など重大な基準違反があったため、この施設で組み入れられた被験者 60 名のデータを、有効性及び安全性の解析からすべて除外した。これらのデータを除外することは、開鍵前に決定した。したがって、本試験の解析対象集団は、7808 名（デノスマブ群 3902 名、プラセボ群 3906 名）であった。

14.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 骨粗鬆症（腰椎又は大腿骨近位部のいずれか又は両部位の骨密度 T スコアが<–2.5 で、両部位とも≥–4.0）を有する閉経後女性
- 歩行可能であること
- 全身健康状態が良好であること
- 骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けていないこと

- 骨粗鬆症以外に骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

14.1.9 治験薬、用量及び投与方法

14.1.9.1 被験薬

デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブ 60 mg（1 mL）を盲検下にて Q6M で皮下投与した。

14.1.9.2 対照薬

プラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。プラセボ 1 mL を盲検下にて Q6M で皮下投与した。

14.1.10 投与期間

36 ヵ月

14.1.11 評価項目

14.1.11.1 主要評価項目

- 36 ヵ月間の新規椎体骨折の発生率

14.1.11.2 副次評価項目

- 非椎体骨折発生までの期間
- 大腿骨近位部骨折発生までの期間

14.1.11.3 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査値及びその変化
- 抗デノスマブ抗体の発現率
- 心血管系事象発現までの期間（独立判定委員会で判定された心血管系事象［死亡、急性冠症候群、脳卒中／一過性脳虚血発作、その他の血管イベント、不整脈、及びうっ血性心不全を含む］）
- 投与 12、24、及び 36 ヵ月後の大動脈石灰化（aortic calcification: AC）重症度のトータルスコアのベースラインからの変化
- 非椎体骨折の遷延治癒の発生率

14.1.11.4 サブスタディーの評価項目

本試験で実施したサブスタディーの評価項目を表 14-2 に示す。

表 14-2　サブスタディーの評価項目

Substudy	Planned No. Subjects [a]	Planned No. Sites	Assessments	Visits for Assessments
DXA Substudy [b]	300	10	BMD by DXA of the lumbar spine, total hip, femoral neck, and trochanter	Months 1, 6, 12, 24, and 36
			BMD by DXA of the distal 1/3 radius, ultradistal radius, total radius and total body	Day 1 and months 12, 24, and 36
			HSA of the narrow neck, intertrochanter, and shaft	Months 6, 12, 24, and 36
QCT Spine/Hip Substudy	100	10	BMD of the spine and hip by QCT	Day 1 and months 12, 24, and 36
QCT Distal Radius Substudy	100	10	BMD of the distal radius as assessed by QCT	Day 1 and months 1, 6, 12, 24, and 36
Bone Marker Substudy	200	10	Serum concentrations of CTX1, TRAP 5b, BALP, P1NP, OPG, and iPTH	Screening, day 1 (predose) [d], and months 1, 6, 12, 24, 36
PK Substudy [c]	500	20	Serum denosumab concentrations (sparse sampling for population PK analysis)	Months 12, 18, 24, 30 and 36; also between months 15.5 to 17.5, 19.5 to 21.5, and 33.5 to 35.5
Bone Biopsy Substudy	120	10	Histology, histomorphometry, and micro-CT assessment of transiliac bone biopsies	Months 24 and 36
Fracture Healing Substudy	157 [e]	All	Radiographic healing of distal radius fractures; PRWE	6 weeks and 3 and 6 months (± 2 weeks) after the fracture event

BALP = bone-specific alkaline phosphate; CT = computerized tomography; CTX1 = serum type 1 C-telopeptide; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; iPTH = Intact parathyroid hormone; OPG = osteoprotegerin; P1NP = intact N-terminal propeptide of type 1 procollagen; PK = pharmacokinetics; PRWE = Patient-rated Wrist Evaluation; QCT = quantitative computerized tomography; TRAP 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] Subjects could participate in more than 1 substudy.
[b] DXA assessments of the spine and hip were obtained for all subjects in the overall study at screening and months 12 (hip only), 24, and 36; these were used as baseline assessments for the DXA substudy.
[c] Samples for serum denosumab concentrations were obtained for all subjects in the overall study at day 1 and months 1 and 6.
[d] Also 6 to 8 hours after dosing on day 1 for CTX1 and TRAP 5b only.
[e] Estimated number of fractures of the distal radius in the overall study.

治験総括報告書 表 7-9（5.3.5.1-3）から引用

その他の評価項目は、モジュール 5.3.5.1-2（治験総括報告書 第 7.10.3 項）に示す。

14.1.12 統計手法

有効性の主要評価項目（36 ヵ月間の新規椎体骨折の発生率）及び副次評価項目（非椎体骨折発生までの期間及び大腿骨近位部骨折発生までの期間）は、逐次検定手順を用いて、全体の有意水準を 5%に保つように多重性の調整を行った。解析は intent-to-treat の原則に従い、無作為割付した被験者に対して実施した。

有効性の主要評価項目（新規椎体骨折の有無）及びその他の二値の評価項目におけるデノスマブとプラセボとの比較は、投与群を主効果、年齢を共変量とするロジスティック回帰モデルのスコア検定を用いて評価した。ロジスティック回帰モデルからのオッズ比の推定値に加えて、絶対リスク低下（割合の差: プラセボ － デノスマブ）、リスク比（割合の比: デノスマブ／プラセボ）の点推定値、及び相当する 95% CI を年齢層で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。治療効果の評価項目「イベント発生までの期間」におけるデノスマブとプラセボとの比較は、投与群を独立変数として年齢を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるスコア検定を用いて評価した。イベント発生までの期間に関する評価項目は、Kaplan-Meier 推定値を用いて記述統計により要約した。

ベースラインの特性及び人口統計学的データ、有効性、薬物動態、並びに安全性データは、記述統計を用いて示した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、及び欠測値でないオブザベーション数 n を用いて記述的に要約した。パラメトリック法が適切でない連続

変数の平均値及び標準偏差に対して、中央値及びパーセンタイル値を代用した。カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。

有害事象は、器官別大分類及び基本語別（MedDRA ver. 11.0 又はより新しい version を用いてコード化）に表に示した。重篤な有害事象、死に至った有害事象、重要な有害事象、感染症、重篤な感染症、重篤な日和見感染、過敏性と関連する可能性のある有害事象、及び悪性腫瘍についても同様に表に示した。独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象も表に示した。

心血管系事象発現までの期間は、投与群及びベースラインの心血管系リスクを独立変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。治療効果はハザード比（相対リスク）及び 95% CI を用いて評価した。多重性の調整は行わなかった。心血管系事象の発現率の時間経過は Kaplan-Meier 曲線でグラフに示した。心血管系事象のリスクが高い被験者集団を用いて、AC 重症度のトータルスコアについて、探索的解析を行った。投与 12、24、及び 36 ヵ月後の AC 重症度のトータルスコアの測定値及びベースラインからの変化を記述統計を用いて要約した。

血液生化学検査、血液学的検査、及びバイタルサインの各来院時点の実測値及びベースラインからの変化を記述統計を用いて示した。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）ver. 3.0 のカテゴリーに基づいて臨床検査値のシフトテーブルを作成し、ベースラインと投与後の最も変化した値を比較した。

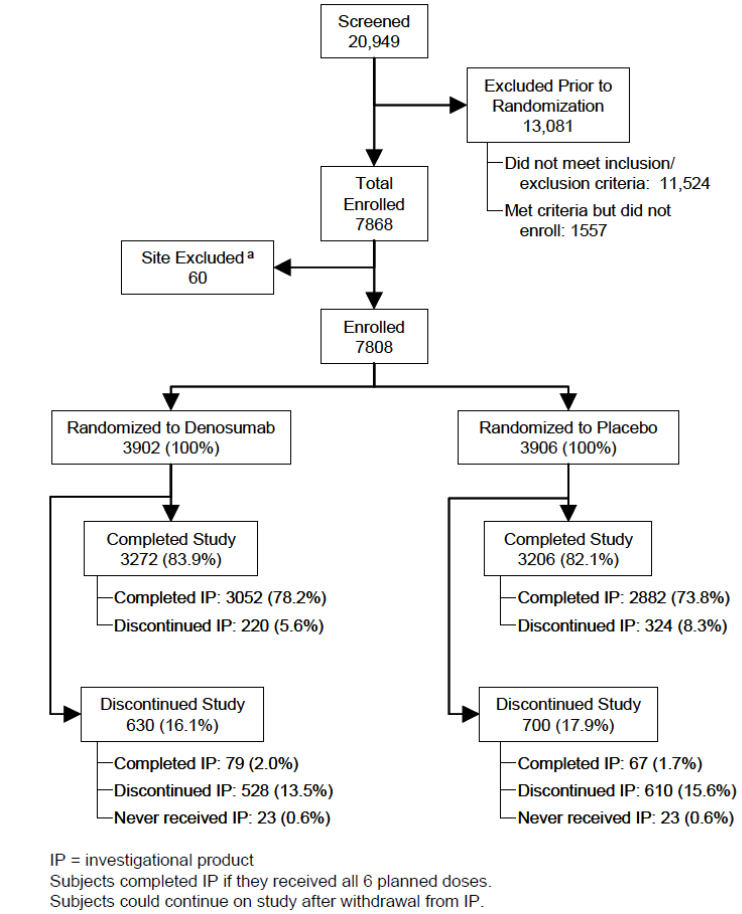
試験期間中の免疫学的反応は、抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）陽性を示した被験者の数及び割合（%）を表にして記述した。

14.2 結果の要約

14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 14-2 に、サブスタディーに組み入れた被験者数を表 14-3 に示す。

合計 7808 名の被験者を本試験に組み入れ、このうち 3902 名がデノスマブ群に、3906 名がプラセボ群に無作為に割り付けられた。無作為割付は、組み入れ時の年齢（60～64 歳［5.4%］、65～69 歳［21.2%］、70～74 歳［41.9%］及び≥ 75 歳［31.5%］）を層別因子として実施した。無作為割付に各年齢層内の投与群間で差は認められなかった。被験者の 83%が試験を完了し（デノスマブ群 83.9%、プラセボ群 82.1%）、77.9%が治験薬投与を完了した（デノスマブ群 80.2%、プラセボ群 75.5%）。



治験総括報告書 図 8-1（5.3.5.1-3）から引用

図 14-2　被験者の内訳

表 14-3　サブスタディーに組み入れた被験者数

Substudy	Placebo (N = 3906) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902) n (%)	All (N = 7808) n (%)
DXA	209 (5.4)	232 (5.9)	441 (5.6)
QCT of the spine and hip	97 (2.5)	112 (2.9)	209 (2.7)
QCT of the distal radius	79 (2.0)	103 (2.6)	182 (2.3)
Bone marker	64 (1.6)	96 (2.5)	160 (2.0)
PK	382 (9.8)	421 (10.8)	803 (10.3)
Bone biopsy	51 (1.3)	52 (1.3)	103 (1.3)
Fracture healing	17 (0.4)	8 (0.2)	25 (0.3)

N = Number of subjects randomized
Percentages based on number of subjects randomized
治験総括報告書 表 8-1（5.3.5.1-3）から引用

14.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 14-4 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 14-5 に示す。

試験全体及び各サブスタディーにおいて、すべてのベースライン特性に投与群間で差は認

められなかった。組み入れられた被験者はすべて女性で、平均年齢は 72 歳であり、主な人種は白人であった。腰椎及び大腿骨近位部の骨密度 T スコアのベースラインの平均値は、それぞれ−2.83 及び−1.90 であった。被験者の 23.6%に既存椎体骨折が認められ、6.8%は複数の既存椎体骨折を有していた。FRAX™アルゴリズム（Kanis et al, 2008）による 10 年以内の主な骨粗鬆症性骨折の発生リスク及び 10 年以内の大腿骨近位部骨折の発生リスクの平均は、それぞれ 19%及び 7%と算出された。被験者集団全体で、幅広い骨折リスクが認められ、骨折リスクの高い被験者集団も多く含まれていた。

表 14-4　人口統計学的データ

	Placebo (N = 3906)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902)	All (N = 7808)
Sex - n (%)			
Female	3906 (100.0)	3902 (100.0)	7808 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	3629 (92.9)	3609 (92.5)	7238 (92.7)
Black or African American	27 (0.7)	30 (0.8)	57 (0.7)
Hispanic or Latino	232 (5.9)	241 (6.2)	473 (6.1)
Asian	8 (0.2)	9 (0.2)	17 (0.2)
Japanese	4 (0.1)	7 (0.2)	11 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Other	4 (0.1)	6 (0.2)	10 (0.1)
Age (years)			
n	3906	3902	7808
Mean	72.3	72.3	72.3
SD	5.2	5.2	5.2
Median	72.0	72.0	72.0
Q1, Q3	69.0, 76.0	69.0, 76.0	69.0, 76.0
Min, Max	60, 91	60, 90	60, 91
Age group - n (%)			
60 - 64 years	208 (5.3)	206 (5.3)	414 (5.3)
65 - 69 years	820 (21.0)	824 (21.1)	1644 (21.1)
70 - 74 years	1642 (42.0)	1637 (42.0)	3279 (42.0)
≥ 75 years	1236 (31.6)	1235 (31.7)	2471 (31.6)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	3698 (94.7)	3696 (94.7)	7394 (94.7)
≥ 75 years	1236 (31.6)	1235 (31.7)	2471 (31.6)
Years since menopause			
n	3891	3891	7782
Mean	24.2	24.2	24.2
SD	7.5	7.4	7.5
Median	24.0	24.0	24.0
Q1, Q3	19.0, 29.0	19.0, 29.0	19.0, 29.0
Min, Max	2, 62	3, 60	2, 62

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized
Percentages based on number of subjects randomized
治験総括報告書 表 8-4（5.3.5.1-3）から引用

表 14-5　ベースラインの骨密度 T スコア

	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Lumbar spine								
Placebo (N = 3906)	3902	-2.84	0.69	-5.7	-3.30	-2.90	-2.50	3.6
Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902)	3897	-2.82	0.70	-5.2	-3.20	-2.90	-2.50	2.7
All (N = 7808)	7799	-2.83	0.69	-5.7	-3.30	-2.90	-2.50	3.6
Total hip								
Placebo (N = 3906)	3890	-1.91	0.81	-4.4	-2.50	-1.90	-1.40	1.0
Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902)	3879	-1.89	0.81	-4.7	-2.50	-1.90	-1.30	3.4
All (N = 7808)	7769	-1.90	0.81	-4.7	-2.50	-1.90	-1.40	3.4
Femoral neck								
Placebo (N = 3906)	3890	-2.17	0.71	-4.6	-2.70	-2.20	-1.70	1.2
Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902)	3879	-2.15	0.72	-4.7	-2.60	-2.20	-1.70	2.5
All (N = 7808)	7769	-2.16	0.72	-4.7	-2.70	-2.20	-1.70	2.5
Trochanter								
Placebo (N = 3906)	3890	-1.53	0.83	-4.4	-2.10	-1.50	-1.00	1.9
Denosumab 60 mg Q6M (N = 3902)	3879	-1.50	0.85	-4.6	-2.10	-1.50	-0.90	4.8
All (N = 7808)	7769	-1.52	0.84	-4.6	-2.10	-1.50	-1.00	4.8

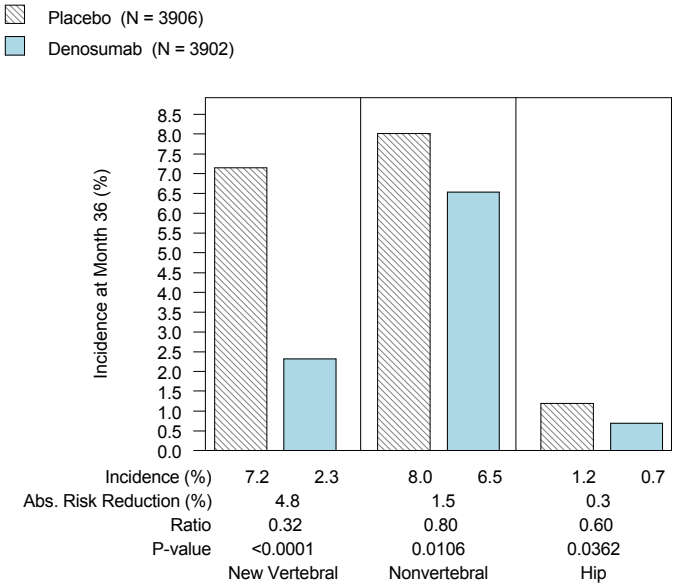
N = Number of subjects randomized
治験総括報告書 表 8-9（5.3.5.1-3）から引用

14.2.3 有効性の結果

14.2.3.1　主要評価項目及び副次評価項目

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を図 14-3 に示す。

デノスマブは新規椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折の発生リスクをプラセボと比較して有意に低下させた。投与 36 ヵ月後の新規椎体骨折（主要評価項目）のリスク低下は 68%（リスク比［95% CI］: 0.32［0.26, 0.41］、$p < 0.0001$）であった。非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折（副次評価項目）のリスク低下は、それぞれ 20%（ハザード比［95% CI］: 0.80［0.67, 0.95］、$p = 0.0106$）及び 40%（ハザード比［95% CI］: 0.60［0.37, 0.97］、$p = 0.0362$）であった。



Risk/Hazard ratio < 1 favors denosumab.
Incidence is based on crude incidence for new vertebral fracture
and Kaplan-Meier estimate for time to first nonvertebral fracture and hip fracture
Ratio represents risk ratio for new vertebral fracture and hazard ratio for time to first nonvertebral fracture and hip frac
P-value is based on a logistic regression model adjusting for age stratification variable for new vertebral fracture and
a Cox proportional hazards model stratified by age stratification variable for time to first nonvertebral fracture and hip

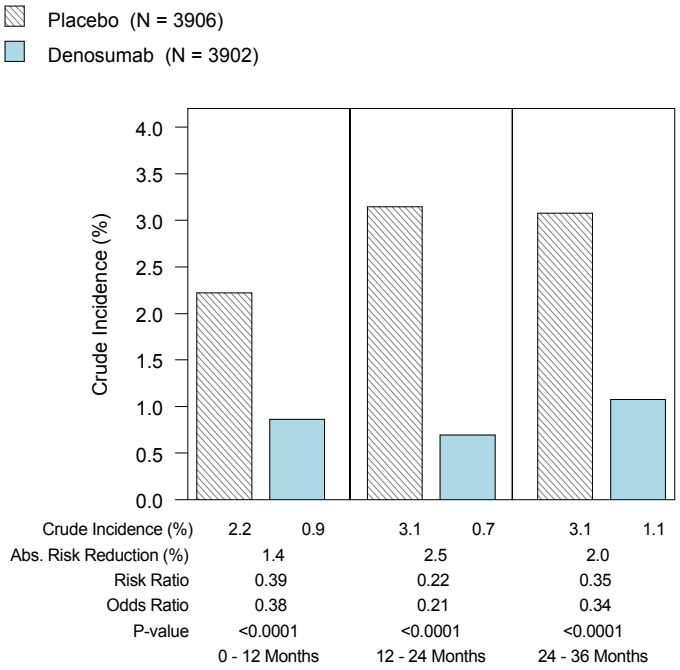
治験総括報告書 図 9-1（5.3.5.1-3）から引用

図 14-3　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果

14.2.3.2　年別の骨折発生率

年別の新規椎体骨折の発生率を図 14-4 に示す。

投与後 0～1 年、1～2 年、及び 2～3 年の新規椎体骨折の発生率を別々に解析した結果、デノスマブの効果は持続しており、新規椎体骨折のリスク低下は、それぞれ 61%（リスク比［95% CI］: 0.39［0.26, 0.58］、$p < 0.0001$）、78%（リスク比［95% CI］: 0.22［0.14, 0.34］、$p < 0.0001$）、及び 65%（リスク比［95% CI］: 0.35［0.24, 0.51］、$p < 0.0001$）であった。また、非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折の発生率の低下は 2 年目で顕著であった。



Absolute risk reduction and risk ratio are based on the Mantel-Haenszel method adjusting for age stratification v
p-values are based on separate logistic regression models fit within each year adjusting for age stratification va

治験総括報告書 図 9-3（5.3.5.1-3）から引用

図 14-4　年別の新規椎体骨折の発生率

14.2.3.3　ベースライン時の骨折リスク別の骨折抑制効果

共変量解析の結果、ベースライン時の 10 年以内の骨折リスクが幅広い被験者集団で、デノスマブは、骨折発生率を低下させることが示された。骨折リスク低下に対するデノスマブの効果は、10 年以内の主要な骨粗鬆症性骨折のリスク（新規椎体骨折及び非椎体骨折）及び 10 年以内の大腿骨近位部骨折のリスク（大腿骨近位部骨折）で調整した場合でも有意であった。また、デノスマブの効果は、骨折リスクの高い被験者集団においても臨床的に意義があることを示した。年齢、骨密度、及び既存椎体骨折により骨折リスクが高いと特定された被験者集団において、デノスマブは新規椎体骨折及び非椎体骨折の発生率を低下させた。

14.2.3.4　その他の骨折

デノスマブは、その他の骨折分類においても骨折リスクを低下させた（表 14-6）。

表 14-6　その他の骨折評価項目の結果

Fracture Category	Ratio Point Estimate [a]	95% CI	p-value
New and worsening vertebral [b]	0.33	(0.26, 0.42)	< 0.0001
Multiple new vertebral [b]	0.39	(0.24, 0.63)	< 0.0001
Major osteoporotic [c]	0.65	(0.55, 0.78)	< 0.0001
Major nonvertebral [c]	0.80	(0.66, 0.97)	0.0224
Clinical [c]	0.70	(0.59, 0.81)	< 0.0001
Clinical vertebral [c]	0.31	(0.20, 0.47)	< 0.0001
Any osteoporotic [b]	0.60	(0.53, 0.69)	< 0.0001

Page 1 of 1

[a] Risk or hazard ratio compared with placebo at month 36; ratio < 1 favors denosumab.
[b] Risk ratio based on the Mantel-Haenszel method stratified by age stratification variable; p-value based on a logistic regression model adjusting for age stratification variable
[c] Hazard ratio and p-value based on the Cox proportional hazards model stratified by age stratification variable
治験総括報告書 表 9-1（5.3.5.1-3）から引用

14.2.3.5　骨密度

試験対象集団全体（n = 7808）で、デノスマブは投与 36 ヵ月後の腰椎骨密度（DXA 測定）を増加させ（p < 0.0001、腰椎について試験対象集団全体で評価した唯一の時点）、また、投与 12、24、及び 36 ヵ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（p < 0.0001）。投与 36 ヵ月後におけるベースラインからの変化率のデノスマブ群とプラセボ群との差の平均値は、腰椎で 8.8%、大腿骨近位部で 6.4%、大腿骨頸部で 5.2%、大腿骨転子部で 8.3%であった。部分集団解析では、検討したベースライン特性のすべてのサブグループ（年齢、地域、体重、BMI、腰椎骨密度 T スコア、大腿骨近位部の骨密度 T スコア、及び血清 CTX1 の各サブグループ）において、デノスマブは投与 36 ヵ月後の腰椎骨密度を有意に増加させた（p < 0.0001）。

14.2.3.6　骨密度サブスタディー

投与 36 ヵ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 14-7 に示す。

骨密度サブスタディー（n = 441）において、デノスマブはすべての測定部位の投与 36 ヵ月後の骨密度を増加させた（すべて p < 0.0001）。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骨密度の増加が認められた。腰椎（p < 0.0001）、大腿骨近位部（p < 0.0001）、及び大腿骨転子部（p = 0.0002）の骨密度の増加は、投与 1 ヵ月後から認められた。

デノスマブ

表 14-7　投与 36 ヵ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
（骨密度サブスタディー）

	Least Squares Mean (95% CI) for BMD Percent Change From Baseline to Month 36 [a]			
	Placebo	Denosumab	Difference	p-value [a]
Lumbar spine	0.2 (-0.5, 1.0)	9.4 (8.6, 10.1)	9.2 (8.2, 10.1)	<0.0001
Total hip	-1.1 (-1.7, -0.6)	4.8 (4.3, 5.3)	6.0 (5.2, 6.7)	<0.0001
Femoral neck	-0.9 (-1.6, -0.2)	3.9 (3.2, 4.6)	4.8 (3.9, 5.6)	<0.0001
Trochanter	-0.8 (-1.5, -0.1)	7.1 (6.5, 7.8)	7.9 (7.0, 8.9)	<0.0001
Distal 1/3 radius	-1.2 (-1.8, -0.7)	2.2 (1.7, 2.8)	3.5 (2.7, 4.2)	<0.0001

Page 1 of 1

[a] Based on an ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction
治験総括報告書 表 9-2（5.3.5.1-3）から引用

デノスマブは、hip structural analysis（HSA）で評価した 3 個所の大腿骨部位（頸部［狭部位］、転子間部、骨幹部）のすべてにおいて、断面係数（曲げ強度に対する抵抗の指標［measure of resistance to bending loads］）を増加させ、座屈比（圧縮軸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。これらのパラメータに及ぼすデノスマブの作用は速やかで、頸部（狭部位）及び転子間部では 6 ヵ月時点から、骨幹部では 12 ヵ月時点から認められた。

14.2.3.7　腰椎／大腿骨近位部 QCT サブスタディー及び橈骨遠位端 QCT サブスタディー

投与 36 ヵ月後において、デノスマブは大腿骨転子部の海綿骨と皮質骨及び大腿骨の海綿骨の骨密度（QCT による評価）をプラセボと比較して増加させたが、大腿骨の皮質骨では増加は認められなかった。デノスマブは、QCT で評価した 3 つの部位すべて（橈骨超遠位端、橈骨遠位端、橈骨近位端）において、極慣性モーメント（ねじれに対する抵抗の指標［measure of resistance to torsion］）を増加させた。このパラメータに及ぼすデノスマブの作用は速やかで、橈骨超遠位端では投与 6 ヵ月後から、橈骨遠位端及び橈骨近位端では投与 12 ヵ月後から増加が認められた。

14.2.3.8　骨代謝マーカーサブスタディー

デノスマブ群では、すべての評価時点で骨吸収マーカーである血清 CTX1 及び血清 TRAP 5b のベースラインからの低下がプラセボ群と比較して大きかった（すべての時点で $p < 0.0001$、ただし、初回投与日の 6 時間後の TRAP 5b については $p = 0.0679$）。骨吸収抑制療法で予測されるように、デノスマブ群では骨形成マーカーの BSAP 及び P1NP は、骨吸収マーカーの後に低下し（投与 6 ヵ月後）、その後、試験期間を通して低値で推移した。デノスマブ群で iPTH が投与 1 ヵ月後に増加したが、これは、血清カルシウム値の一過性の軽度な低下に対する代償的な反応と考えられた。その後、iPTH はベースライン値に戻った。血清 OPG 濃度については、投与群間で差は認められなかった。

14.2.4 薬物動態の結果

投与 1 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度の平均値及び中央値は、これまでに実施したデノスマブの閉経後女性を対象とした試験における投与 1 ヵ月後の値と類似していた。デノスマブの血清中トラフ濃度の平均値、中央値、及び定量可能なデノスマブ濃度を有する被験者の割合は、投与 6 ヵ月後から投与 36 ヵ月後まで同程度であった。これらの結果は、デノスマブの薬物動態が時間とともに変化しないことを示している。

14.2.5 安全性の結果

治験薬を少なくとも 1 回投与された 7762 名（デノスマブ群 3886 名、プラセボ群 3876 名）を安全性解析対象集団とした。

14.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 14-8 に示す。

デノスマブ群の 79.6%及びプラセボ群の 74.5%の被験者に予定された 6 回の治験薬が投与された。

表 14-8 治験薬の投与状況

	Placebo	Denosumab 60 mg Q6M
Number of subjects randomized	3906	3902
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	3876	3886[a]
Number of injections (denosumab or placebo)		
1	214/3876 (5.5%)	204/3886 (5.2%)
2	194/3876 (5.0%)	165/3886 (4.2%)
3	211/3876 (5.4%)	165/3886 (4.2%)
4	153/3876 (3.9%)	117/3886 (3.0%)
5	218/3876 (5.6%)	142/3886 (3.7%)
6	2886/3876 (74.5%)	3093/3886 (79.6%)

Page 1 of 1

[a] Number of subjects receiving ≥ 1 dose of denosumab regardless of randomized treatment group
治験総括報告書 表 11-2（5.3.5.1-3）から引用

14.2.5.2 有害事象

14.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 14-9 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 92.8%（3605/3886）及びプラセボ群の 93.1%（3607/3876）に認められた。個々の有害事象の発現率に、投与群間で差は認められなかった。

表 14-9　有害事象の要約

	Placebo (N=3876) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=3886) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	3607 (93.1)	3605 (92.8)
Serious	972 (25.1)	1004 (25.8)
Fatal	90 (2.3)	70 (1.8)
Leading to study discontinuation	81 (2.1)	93 (2.4)
Leading to investigational product discontinuation	202 (5.2)	192 (4.9)
Adverse events related to investigational product[a]		
All	419 (10.8)	468 (12.0)
Serious	27 (0.7)	41 (1.1)
Fatal	1 (<0.1)	5 (0.1)
Leading to study discontinuation	7 (0.2)	13 (0.3)
Leading to investigational product discontinuation	37 (1.0)	36 (0.9)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Includes only treatment-emergent adverse events
[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
治験総括報告書 表 11-1（5.3.5.1-3）から引用

14.2.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 14-10 に示す。

比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で発現率が 10%を超えるもの）（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、背部痛 back pain（34.7%、34.6%）、関節痛 arthralgia（20.2%、20.2%）、高血圧 hypertension（15.8%、16.4%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（14.5%、15.5%）、四肢痛 pain in extremity（11.7%、11.1%）、及び骨関節炎 osteoarthritis（11.2%、11.4%）であった。

表 14-10　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象

Preferred Term	Placebo (N=3876) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=3886) n (%)
Number of subjects reporting adverse events[a]	3607 (93.1)	3605 (92.8)
Back pain	1340 (34.6)	1347 (34.7)
Arthralgia	782 (20.2)	784 (20.2)
Hypertension	636 (16.4)	614 (15.8)
Nasopharyngitis	600 (15.5)	563 (14.5)
Pain in extremity	430 (11.1)	453 (11.7)
Osteoarthritis	442 (11.4)	436 (11.2)
Constipation	361 (9.3)	355 (9.1)
Influenza	335 (8.6)	331 (8.5)
Bronchitis	301 (7.8)	301 (7.7)
Musculoskeletal pain	291 (7.5)	297 (7.6)
Hypercholesterolaemia	236 (6.1)	280 (7.2)
Urinary tract infection	253 (6.5)	245 (6.3)
Headache	258 (6.7)	237 (6.1)
Cataract	253 (6.5)	229 (5.9)
Diarrhoea	236 (6.1)	228 (5.9)
Cystitis	225 (5.8)	228 (5.9)
Cough	238 (6.1)	224 (5.8)
Dizziness	218 (5.6)	217 (5.6)
Depression	221 (5.7)	213 (5.5)
Fall	250 (6.4)	205 (5.3)
Vertigo	187 (4.8)	195 (5.0)
Dyspepsia	212 (5.5)	178 (4.6)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 11.0.
[a] Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 5% frequency
治験総括報告書 表 11-13（5.3.5.1-3）から引用

14.2.5.2.3　治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 12.0%（468/3886）及びプラセボ群の 10.8%（419/3876）に認められた。

14.2.5.2.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であり（デノスマブ群 4.9%［192/3886］、プラセボ群 5.2%［202/3876］）、試験の中止に至った有害事象の発現率に差は認めあれなかった（デノスマブ群 2.4%［93/3886］、プラセボ群 2.1%［81/3876］）。

14.2.5.2.5　死に至った有害事象

死に至った有害事象は、デノスマブ群の 70 名（1.8%）及びプラセボ群の 90 名（2.3%）に認められ、最も頻度の高い死因は心筋梗塞 myocardial infarction であった（デノスマブ群 7 名［0.2%］、プラセボ群 6 名［0.2%］）。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は、デノスマブ群の 5 名（0.1%）及びプラセボ群の 1 名（<0.1%）に認められた。

14.2.5.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 25.8%（1004/3886）及びプラセボ群の 25.1%（972/3876）に認められ、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1.1%（41/3886）及びプラセボ群の 0.7%（27/3876）に認められた。

14.2.5.2.7　その他の重要な有害事象

低カルシウム血症、心血管系有害事象、悪性腫瘍、感染症、ONJ、過敏症、及び骨折の遷延治癒を重要な有害事象とした。

14.2.5.2.7.1　低カルシウム血症

低カルシウム血症はデノスマブ群には認められず、プラセボ群の 3 名（0.1%）に認められた。グレード 2 のアルブミン補正カルシウム値の低下は、各群 4 名（0.1%）に認められた。グレード 3 の低下を示した被験者はデノスマブ群では認められず、プラセボ群の 1 名に認められた。

14.2.5.2.7.2　心血管系有害事象

独立判定委員会により重篤な心血管系有害事象と判定された有害事象の発現率は、投与群間で同程度（デノスマブ群 4.8%、プラセボ群 4.6%）であった。大動脈石灰化スコアのベースラインからの変化量は、評価したすべての時点において投与群間で差は認められなかった。

14.2.5.2.7.3　悪性腫瘍

悪性腫瘍の発現率に投与群間で差は認められなかった（デノスマブ群 4.8%、プラセボ群 4.3%）。このうち、発現率が比較的高かった悪性腫瘍は、乳癌 breast cancer（0.9%、0.7%）及び結腸癌 colon cancer（0.8%、0.9%）であった。

14.2.5.2.7.4　感染症

感染症の発現率については、感染症に関する有害事象全体（デノスマブ群 52.9%、プラセボ群 54.4%）、重篤な感染症（4.1%、3.4%）、及び重篤な日和見感染（0.1%［3 名］、0.1%［4 名］）のいずれにおいても、投与群間で差は認められなかった。個々の有害事象に関しては、丹毒 erysipelas（0.2%、0%）及び蜂巣炎 cellulitis（0.2%、＜0.1%）の重篤な有害事象が認められた被験者数がデノスマブ群で多かった。

14.2.5.2.7.5　ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

14.2.5.2.7.6　過敏症

過敏症、薬物過敏症、又はデノスマブに対する薬物アレルギー反応のリスクの増加は認められなかった。さらに、MedDRA 標準検索式を用いた検索でも、デノスマブは臨床的に意味のある過敏症反応のリスクを増加させなかった。器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害 skin and subcutaneous tissues disorders」に該当する有害事象の発現率は、デノスマブ群でわずかに高かった（デノスマブ群 14.8%、プラセボ群 12.0%）。この差は、皮膚炎や湿疹などの軽度の有害事象がデノスマブ群でより多く発現したためと考えられた。

14.2.5.2.7.7　骨折の遷延治癒

非椎体骨折が発生した被験者（デノスマブ群 303 名、プラセボ群 364 名）のうち、各群の 2 名に遷延治癒が認められ、プラセボ群の 1 名では骨折の非癒合が認められた。骨折治癒サブスタディーでは、デノスマブ群の 1 名及びプラセボ群の 2 名に橈骨遠位端骨折の遷延治癒が X 線検査で認められた。

14.2.5.3　臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関するその他の所見

デノスマブ群では、血清中のカルシウム（約 2%）及びリン（約 8%）の軽度な一過性の低下が投与 1 ヵ月後に認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった。予想されたアルカリホスファターゼの低下を除いて、臨床検査値に一定の傾向は認められなかった。デノスマブ群では、試験期間を通して臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。骨生検サブスタディーでは、骨組織パラメータから、正常な骨構造、層状の外観、及びミネラル化の所見が認められた。組織形態学的パラメータの評価では、骨代謝回転の低下と一致する変化が認められた。マイクロ CT による解析では、投与 24 ヵ月後のデノスマブ群で皮質骨多孔化の有意な低下及び皮質骨の骨密度の増加が認められた。デノスマブは、骨のミネラル化を阻害しなかった。骨生検検体の 35%では、皮質骨表面又は海綿骨表面に認められたテトラサイクリン標識は 0～1 個であり、骨代謝回転の低下が治験薬投与期間中のテトラサイクリンの取り込みを阻害したものと思われる。

14.2.5.4　抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブに対する中和抗体を発現した被験者は認められなかった。デノスマブ群の 24 名（0.6%）及びプラセボ群の 10 名（0.3%）では、試験開始後に抗デノスマブ結合抗体が認められた。これらの被験者において、これらの抗体によるデノスマブの安全性及び有効性プロファイルに対する影響は認められなかった。

14.3 結論

デノスマブは、骨吸収の必須のメディエーターである RANKL を選択的に阻害することにより、閉経後骨粗鬆症患者における椎体骨折、非椎体骨折、及び大腿骨近位部骨折を予防した。デノスマブによる骨折リスクの低下は、統計的に有意かつ臨床的に意義があり、骨折リ

デノスマブ

スクやベースライン特性の異なる幅広い被験者で一貫した結果が得られた。デノスマブは、その特異的作用機序に基づき、骨代謝回転を速やかに低下させ、その結果、臨床的に意義のある骨密度の増加をもたらし、骨強度を増大させた。また、デノスマブはプラセボと同様の安全性プロファイルを示した。本試験の結果、デノスマブ 60 mg を Q6M で皮下投与したときの忍容性は良好であり、閉経後骨粗鬆症の治療に有効であることが示された。

デノスマブ

15. 試験 20040132-24M（24 ヵ月の治療期の結果）
（申請する適応症に関する比較対照試験［海外第 III 相試験、参考資料］）

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
（DEnosumab FortifiEs BoNe Density - The DEFEND Trial）

15.1 試験方法の概要

15.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 20 名

15.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 20 施設（米国及びカナダ）

15.1.3 試験期間

2004 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治療期における最後の被験者の終了日）

15.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

15.1.5 目的

15.1.5.1 主目的

腰椎骨密度 T スコアが−1.0～−2.5 の初期及び後期閉経後女性を対象に腰椎の骨量減少抑制（ベースラインから投与 24 ヵ月後までの腰椎骨密度の変化により評価）に対するデノスマブの効果を検証する。

安全性評価の主目的は、有害事象の発現率、臨床検査値の変化、心電図、及びデノスマブの免疫原性をもとに、本対象集団におけるデノスマブの安全性及び忍容性プロファイルを検討することである。

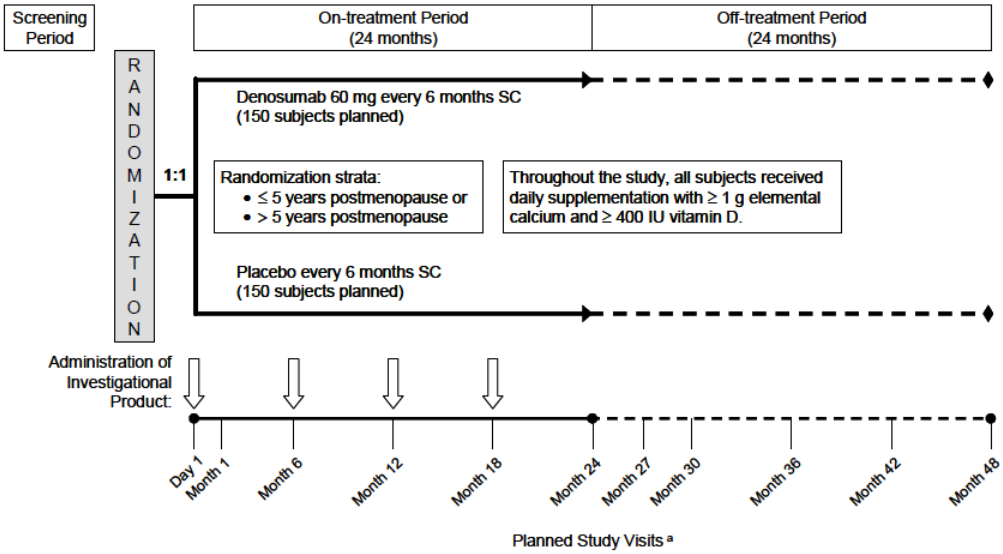
15.1.5.2 副次目的

- 腰椎骨密度 T スコアが−1.0～−2.5 の初期及び後期閉経後女性を対象に、大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部、橈骨遠位端、及び全身（頭部を除く）の骨密度（DXA 測定）に対するデノスマブの効果を評価する。
- 橈骨遠位端における海綿骨、皮質骨、及び全体の体積骨密度（QCT 測定）に対するデノスマブの効果を評価する。

その他の目的は、モジュール 5.3.5.1-3（治験総括報告書 第 6 章）に示す。

15.1.6 試験方法

本試験は、腰椎骨密度 T スコアが−1.0～−2.5 の閉経後女性を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、治療期及び非投与期の 2 期からなる試験である。被験者をデノスマブ又はプラセボを投与する群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付は、閉経後の期間（5 年以下又は 5 年超）を層別因子として実施した。投与期間中（ベースラインから投与 24 ヵ月後まで）、被験者には盲検下にて治験薬を Q6M で皮下投与した。試験デザインを図 15-1 に、評価スケジュールを表 15-3 に示す。



[a] BMD of the lumbar spine was assessed at screening and at all planned study visits except day 1 and month 27; the assessment obtained during screening was used as the baseline assessment of the BMD of the lumbar spine.

治験総括報告書 図 7-1（5.3.5.1-4）から引用

図 15-1　試験デザイン

デノスマブ

表 15-1　評価スケジュール

			On-treatment Period							Off-treatment Period				
			Study Month											
Procedures	Screen -ing	Day 1[a]	1	6	Post-2nd Dose PK[b]	12	Post-3rd Dose PK[b]	18	24[c]	27	30	36	42	48[c]
Medical and medication history	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
25(OH) vitamin D	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Physical exam	X	X[d]	–	–	–	X	–	–	X	–	–	X	–	X
Vital signs	X	X	X	X	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X
ECG	–	X[e]	X	–	–	X	–	X	X	–	–	–	–	–
Lateral spine x-ray	X	–		–	–	–	–	–	X	–	–	–	–	X
DXA spine	X	–	X	X	–	X	–	–	X	–	X	X	X	X
DXA hip	–	X	X	X	–	X	–	–	X	–	X	X	X	X
DXA distal 1/3 radius	–	X	–	–	–	X	–	–	X	–	X	X	X	X
DXA total body (without head)	–	X	–	–	–	X	–	–	X	–	–	X	–	X
QCT distal radius	–	X	X	X	–	X	–	–	X	–	–	–	–	–
Serum chemistry panel (Table 7-8)	X	X	X	X	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X
Hematology panel (Table 7-8)	X	X	–	X	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X
Bone turnover markers[f] (Table 7-8)	–	X	X	X	X[g]	X	X[g]	X	X	X	X	X	X	X
Biomarkers (Table 7-8)	–	X[h]	–	–	–	–	–	–	X	X	X	X	X	X
Anti-denosumab antibody	–	X	X	X	–	X	–	X	X	–	–	–	–	–
Investigational product administration	–	X	–	X	–	X	–	X	–	–	–	–	–	–
Concomitant medications	–	X	X	X	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X
Adverse event collection and clinical fracture recording	–	–	X	X	–	X	–	X	X	X	X	X	X	X
Serum denosumab level	–	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	–	–
Biomarker archive samples	–	X	X	–	–	X	–	–	X	X	X	X	X	X
Pharmacogenetic sample	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

[a] Day 1 procedures were completed before dosing.

[b] The first additional PK visit was 3.5 to 5 months (16 to 21 weeks) after the 6-month dose. The second additional PK visit was 1.5 to 3.5 months (6 to 15 weeks) after the 12-month dose.

[c] If the subject withdrew prior to the month 24 visit, all procedures planned for the month 24 visit were conducted. If the subject withdrew after month 24, all procedures planned for the month 48 visit were conducted.

[d] Not necessary if baseline was within 1 week of screening.

[e] Three independent 12-lead ECGs were required before administration of study drug.

[f] Samples taken in fasting subjects before dose administration. Day 1 blood samples for CTX1 and TRAP 5b were taken before dosing and 6 to 8 hours following dosing (fasting not required for second sample).

[g] Only CTX1 and P1NP at these visits

[h] Retrospective testing of OPG/RANKL/iPTH

治験総括報告書 表 7-7（5.3.5.1-4）から引用

試験期間中（48 ヵ月間）、被験者にはカルシウム（1 g 以上）及びビタミン D（スクリーニング時の 25［OH］ビタミン D が 20 ng/mL 超の場合は 400 IU 以上、スクリーニング時の 25［OH］ビタミン D が 12～20 ng/mL の場合は 800 IU 以上）を毎日補充した。試験期間を通して、外部の独立データモニタリング委員会が被験者の安全性を定期的に評価した。

15.1.7 被験者数

計画時: 300 名

組み入れ時: 332 名（デノスマブ群 166 名、プラセボ群 166 名）

15.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 腰椎骨密度 T スコアが−1.0～−2.5 の歩行可能な閉経後女性
- 骨代謝に影響を及ぼす薬剤（カルシウム及びビタミン D 以外）の投与を受けていないこと
- 骨代謝異常をきたす基礎疾患（腰椎骨密度低値以外）がないこと

- 25 歳以降に骨折歴がないこと

15.1.9 治験薬、用量及び投与方法

15.1.9.1 被験薬

デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調製した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブ 60 mg（1 mL）を盲検下にて Q6M で皮下投与した。

15.1.9.2 対照薬

プラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。プラセボ 1 mL を盲検下にて Q6M で皮下投与した。

15.1.10 投与期間

スクリーニング期: 最大 56 日間

治療期: 24 ヵ月

非投与期: 24 ヵ月

15.1.11 評価項目

15.1.11.1 有効性の主要評価項目

- 投与 24 ヵ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率（DXA 測定）

15.1.11.2 有効性の副次評価項目

- 投与 24 ヵ月後における大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部、橈骨遠位端 1/3、及び全身（頭部を除く）の骨密度のベースラインからの変化率（DXA 測定）
- 投与 24 ヵ月後における橈骨遠位端の海綿骨、皮質骨、及び全体の体積骨密度のベースラインからの変化率（QCT 測定）

探索的評価項目を含むすべての有効性の評価項目を表 15-2 に示す。

表 15-2　有効性の評価項目

	Time Points of Interest (month)									
	1	6	12	18	24	27[c]	30[c]	36[c]	42[c]	48[c]
Percent change from baseline in BMD (by DXA)										
Lumbar spine	X	X	X	–	X[a]	–	X	X	X	X
Total hip	X	X	X	–	X[b]	–	X	X	X	X
Femoral neck	X	X	X	–	X[b]	–	X	X	X	X
Trochanter	X	X	X	–	X[b]	–	X	X	X	X
Distal 1/3 radius	–	–	X	–	X[b]	–	X	X	X	X
Total body (without head)	–	–	X	–	X[b]	–	–	X	–	X
Percent change from baseline in QCT measures at distal radius										
Trabecular volumetric BMD (g/cm^3)	X	X	X	–	X[b]	–	–	–	–	–
Cortical volumetric BMD (g/cm^3)	X	X	X	–	X[b]	–	–	–	–	–
Total volume (cm^3)	X	X	X	–	X[b]	–	–	–	–	–
BMD responder and level of response										
Lumbar spine	X	X	X	–	X	–	–	–	–	–
Total hip	X	X	X	–	X	–	–	–	–	–
Femoral neck	X	X	X	–	X	–	–	–	–	–
Trochanter	X	X	X	–	X	–	–	–	–	–
Fracture Endpoints										
New vertebral fractures	–	–	–	–	X	–	–	–	–	X
Clinical fractures (incidence)	–	–	–	–	X	–	–	X	–	X
Clinical fractures (time to event)	Assessed continually									
Change in HSA endpoints (narrow neck, intertrochanter, and shaft)										
Bone mineral density (g/cm^2)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Cross-sectional area (cm^2)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Cross-sectional moment of inertia (cm^4)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Outer diameter (cm)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Section modulus (cm^3)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Endosteal diameter (cm)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Average cortical thickness (cm)	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Average buckling ratio	–	–	–	–	X	–	–	–	–	–
Actual, change and percent change from baseline in bone markers (CTX1, TRAP 5b, P1NP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Actual, change and percent change from baseline in biomarkers (OPG, RANKL, iPTH)	–	–	–	–	X	X	X	X	X	X

X = assessment done at the indicated time point; – = assessment not done at the indicated time point; BMD = bone mineral density; CTX1 = serum type 1 C-telopeptide; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; HSA = hip structural analysis; iPTH = intact parathyroid hormone; OPG = osteoprotegerin; P1NP = procollagen type 1 N terminal peptide; QCT = quantitative computerized tomography; RANKL = receptor activator of nuclear factor-κB ligand; TRAP 5b = tartrate resistant acid phosphatase 5b

[a] Primary efficacy endpoint;

[b] Secondary efficacy endpoints

[c] Change measures at post-24-month time points will be taken with respect to baseline and with respect to month 24.

治験総括報告書 表 7-12（5.3.5.1-4）から引用

15.1.11.3　安全性評価項目

- 有害事象の発現率（器官別大分類、高位グループ用語、及び基本語別）
- 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）の各来院時の変化及びベースラインと試験期間中の最も悪化した値との差
- QTc 間隔の変化及び心電図異常の発現率
- 抗デノスマブ抗体の発現率

15.1.12 統計手法

ベースラインの特性、人口統計学的データ、有効性、薬物動態、及び安全性データは、記述統計を用いて示した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、及び欠測値でないオブザベーション数 n を用いて記述的に要約した。正規性のないパラメータ（連続データ又は順序カテゴリカルデータ）の場合は、平均値及び標準偏差に対して、中央値及びパーセンタイルを用いた。名義カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。

層別化に用いた閉経後期間別の投与 1、6、12、及び 24 ヵ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解析には、投与群（デノスマブ、プラセボ）、ベースライン骨密度、測定機種、ベースライン値－測定機種相互作用を固定効果とした共分散分析を用いた。主要な結果は、投与 24 ヵ月後における各閉経後期間層内での治療効果の差（デノスマブ － プラセボ）の最小二乗平均及び両側 97.5% CI の点推定値をもとにした。各層内における全体の第 1 種の過誤を≤0.025 に維持するために、有効性の主要評価項目及び副次評価項目について多重性の調整を行った。QCT 及びその他の骨密度測定部位の解析も同様の方法で実施した。

安全性については、器官別大分類、高位グループ用語、及び基本語（MedDRA ver. 9.0）別の有害事象の発現率、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）の各来院時の変化及びベースラインと試験期間中の最も悪化した値との差、QTc 間隔の変化及び心電図異常の発現率、及び抗デノスマブ抗体の発現率（有無）を表で示し評価した。

15.2 結果の要約

24 ヵ月の治療期に得られた結果を以下に示す。

15.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 15-3 に示す。

本試験に 332 名が無作為割付された（各群 166 名）。無作為割付では、閉経後の経過期間により層別化し、閉経後 5 年以下の被験者は 162 名（デノスマブ群 81 名、プラセボ群 81 名）、閉経後 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）が治験薬を少なくとも 1 回投与された。デノスマブ群の 86%及びプラセボ群の 87%が 24 ヵ月の投与期間を完了した。

表 15-3　被験者の内訳

	≤ 5 Years Since Menopause			> 5 Years Since Menopause			Overall		
	Placebo (N=81) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=81) n (%)	All (N=162) n (%)	Placebo (N=85) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=85) n (%)	All (N=170) n (%)	Placebo (N=166) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=166) n (%)	All (N=332) n (%)
Randomized	81 (100)	81 (100)	162 (100)	85 (100)	85 (100)	170 (100)	166 (100)	166 (100)	332 (100)
Completed 24 months of study	70 (86)	67 (83)	137 (85)	74 (87)	75 (88)	149 (88)	144 (87)	142 (86)	286 (86)
Completed IP	66 (81)	63 (78)	129 (80)	72 (85)	73 (86)	145 (85)	138 (83)	136 (82)	274 (83)
Discontinued IP	4 (5)	4 (5)	8 (5)	2 (2)	2 (2)	4 (2)	6 (4)	6 (4)	12 (4)
Discontinued prior to 24 months of study	11 (14)	14 (17)	25 (15)	11 (13)	10 (12)	21 (12)	22 (13)	24 (14)	46 (14)
Completed IP	3 (4)	2 (2)	5 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)	6 (2)
Discontinued IP	8 (10)	10 (12)	18 (11)	10 (12)	9 (11)	19 (11)	18 (11)	19 (11)	37 (11)
Never received IP	0 (0)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	3 (1)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects randomized
IP = investigational product
Subjects completed IP if they received all 4 planned doses.
Subjects could continue on study after withdrawal from IP.
治験総括報告書 表 8-1（5.3.5.1-4）から引用

15.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 15-4 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 15-5 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性で、平均年齢は 59 歳であり、主な人種は白人であった。閉経後の平均年数は、5 年以下の層では 3.6 年、5 年を超える層では 16 年であった。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、全体の平均値は−1.61 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。

表 15-4　人口統計学的データ

	≤ 5 Years Since Menopause			> 5 Years Since Menopause			Overall		
	Placebo (N=81) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=81) n (%)	All (N=162) n (%)	Placebo (N=85) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=85) n (%)	All (N=170) n (%)	Placebo (N=166) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=166) n (%)	All (N=332) n (%)
Sex - n (%)									
Female	81 (100)	81 (100)	162 (100)	85 (100)	85 (100)	170 (100)	166 (100)	166 (100)	332 (100)
Ethnic group / race - n (%)									
White or Caucasian	66 (81)	69 (85)	135 (83)	71 (84)	68 (80)	139 (82)	137 (83)	137 (83)	274 (83)
Black or African American	2 (2)	2 (2)	4 (2)	4 (5)	6 (7)	10 (6)	6 (4)	8 (5)	14 (4)
Hispanic or Latino	9 (11)	4 (5)	13 (8)	4 (5)	6 (7)	10 (6)	13 (8)	10 (6)	23 (7)
Asian	3 (4)	6 (7)	9 (6)	3 (4)	1 (1)	4 (2)	6 (4)	7 (4)	13 (4)
Japanese	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Other	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (1)	3 (1)
Age (years)									
n	81	81	162	85	85	170	166	166	332
Mean	53.8	55.2	54.5	63.8	64.2	64.0	58.9	59.8	59.4
SD	3.9	3.6	3.8	6.9	7.5	7.2	7.5	7.4	7.5
Median	54.0	55.0	55.0	63.0	63.0	63.0	57.0	58.0	58.0
Q1, Q3	51.0, 57.0	53.0, 58.0	52.0, 57.0	58.0, 68.0	59.0, 68.0	59.0, 68.0	54.0, 63.0	54.0, 64.0	54.0, 63.5
Min, Max	43, 63	46, 68	43, 68	52, 83	47, 83	47, 83	43, 83	46, 83	43, 83
Geriatric age group - n (%)									
≥ 65	0 (0)	2 (2)	2 (1)	33 (39)	37 (44)	70 (41)	33 (20)	39 (23)	72 (22)
≥ 75	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (7)	9 (11)	15 (9)	6 (4)	9 (5)	15 (5)
Years since menopause									
n	81	81	162	85	85	170	166	166	332
Mean	3.4	3.9	3.6	15.2	16.9	16.0	9.4	10.5	10.0
SD	2.2	3.2	2.8	8.0	8.8	8.4	8.4	9.3	8.9
Median	3.0	3.0	3.0	13.0	15.0	14.0	6.0	6.6	6.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	2.5, 4.3	2.0, 4.0	10.0, 20.0	10.1, 22.0	10.0, 21.0	3.0, 13.0	3.0, 16.0	3.0, 15.0
Min, Max	0, 15	1, 27	0, 27	3, 44	2, 44	2, 44	0, 44	1, 44	0, 44

Percentages based on number of subjects randomized

治験総括報告書 表 8-5（5.3.5.1-4）から引用

表 15-5　ベースラインの骨密度 T スコア

	n	Mean	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
Lumbar spine BMD T-score								
Placebo (N=166)	166	-1.66	0.44	-2.5	-2.00	-1.70	-1.30	-0.5
Denosumab 60 mg Q6M (N=166)	165	-1.55	0.41	-2.6	-1.80	-1.50	-1.30	-0.8
All (N=332)	331	-1.61	0.42	-2.6	-1.90	-1.60	-1.30	-0.5
Total hip BMD T-score								
Placebo (N=166)	165	-1.01	0.71	-3.1	-1.40	-1.00	-0.50	1.5
Denosumab 60 mg Q6M (N=166)	165	-0.98	0.70	-2.8	-1.40	-1.00	-0.60	1.0
All (N=332)	330	-0.99	0.70	-3.1	-1.40	-1.00	-0.50	1.5
Femoral neck BMD T-score								
Placebo (N=166)	165	-1.46	0.69	-3.6	-1.90	-1.60	-1.00	0.4
Denosumab 60 mg Q6M (N=166)	165	-1.50	0.65	-3.2	-1.90	-1.60	-1.10	1.3
All (N=332)	330	-1.48	0.67	-3.6	-1.90	-1.60	-1.10	1.3
Trochanter BMD T-score								
Placebo (N=166)	165	-0.87	0.68	-2.6	-1.30	-0.90	-0.50	2.0
Denosumab 60 mg Q6M (N=166)	165	-0.85	0.77	-2.6	-1.40	-0.90	-0.30	1.3
All (N=332)	330	-0.86	0.73	-2.6	-1.30	-0.90	-0.40	2.0
Distal 1/3 radius BMD T-score								
Placebo (N=166)	165	-0.85	1.19	-4.9	-1.40	-0.70	-0.10	1.8
Denosumab 60 mg Q6M (N=166)	164	-0.74	1.06	-3.4	-1.40	-0.60	0.00	1.6
All (N=332)	329	-0.80	1.13	-4.9	-1.40	-0.60	-0.10	1.8

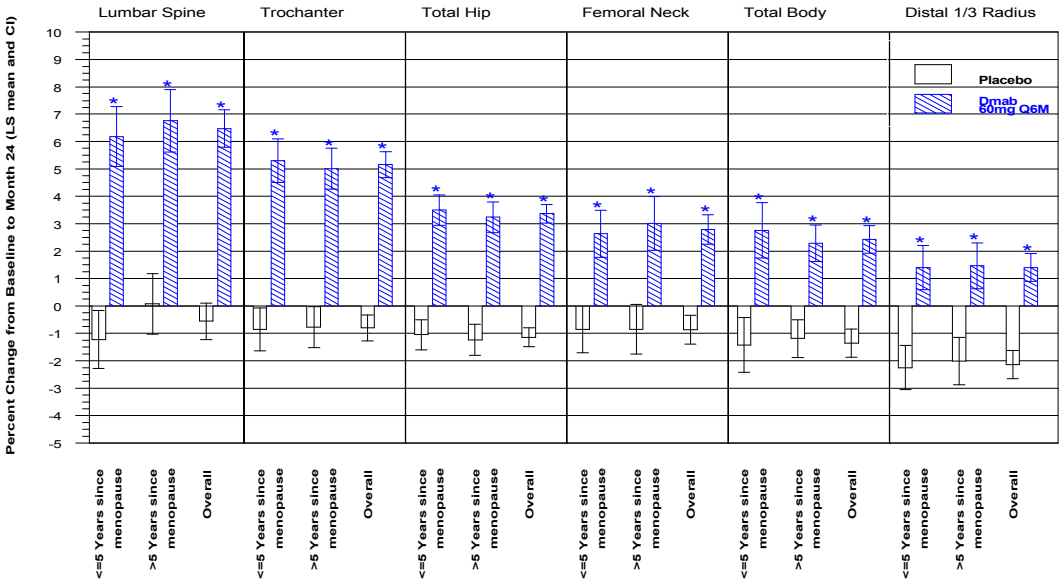
n = Number of subjects who had nonmissing data at baseline
N = Number of randomized subjects
治験総括報告書 表 8-6（5.3.5.1-4）から引用

15.2.3 有効性の結果

15.2.3.1 骨密度（DXA 測定）

投与 24 ヵ月後における各部位の骨密度のベースラインからの変化率を図 15-2 に示す。

閉経後 5 年以下の被験者、閉経後 5 年を超える被験者、及び全被験者のいずれにおいても、デノスマブは投与 24 ヵ月後の腰椎、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（DXA 測定）を統計的に有意に増加させた（多重性調整後: $p < 0.0001$）。骨密度の有意な増加は、海綿骨を主とする部位と皮質骨を主とする部位の両方で認められ、骨密度の増加率は腰椎及び大腿骨転子部で最大であった。デノスマブの効果は速やかに認められ、すべての測定部位において、骨密度のベースラインからの変化率は、投与 1 ヵ月後を含むすべての評価時点でプラセボ群よりデノスマブ群で大きかった。骨密度に対する有効性評価項目の感度分析の結果から、主要解析結果の頑健性が示された。また、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子部、及び大腿骨近位部で骨密度のベースラインからの増加率が 0%又は 3%を超えた被験者の割合は、投与後の多くの評価時点でデノスマブ群のほうがプラセボ群より高かった。



Least squares means with 97.5% CIs for each stratum and 95% CIs for overall assessments based on ANCOVA models (for each stratum) that adjust for treatment, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction; the models (for overall assessment) also adjust for strata
* Indicates significance after multiplicity adjustments at 2.5% level for each stratum and at 5% level for the overall assessment

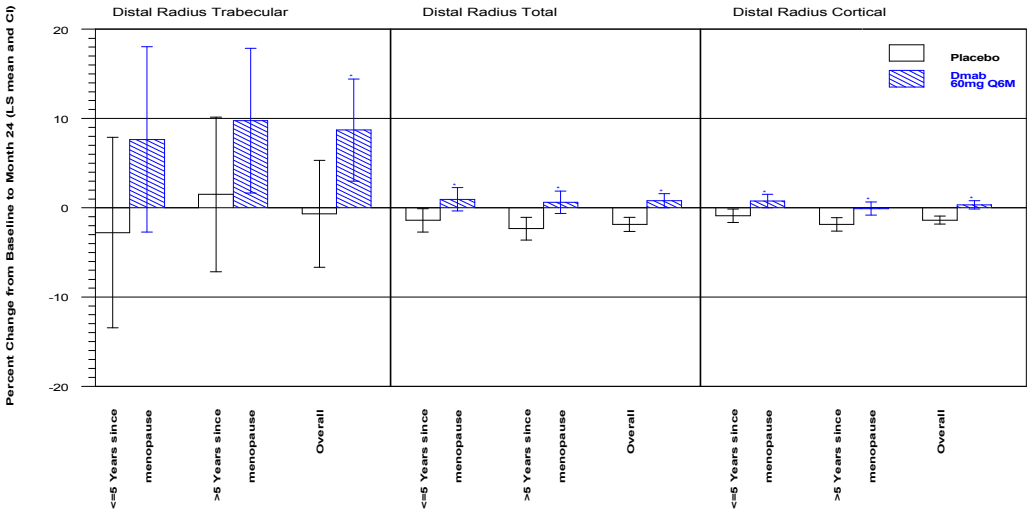
治験総括報告書 図 9-1（5.3.5.1-4）から引用

図 15-2　投与 24 ヵ月後における各部位の骨密度のベースラインからの変化率（DXA 測定）

15.2.3.2　体積骨密度（QCT 測定）

投与 24 ヵ月後における橈骨遠位端の体積骨密度のベースラインからの変化率を図 15-3 に示す。

QCT による評価では、デノスマブはプラセボと比較して、皮質骨を主とする橈骨遠位端において、海綿骨と皮質骨の体積骨密度及び総体積骨密度を増加させた。デノスマブは、HSA で評価した 3 個所の大腿骨部位（頸部［狭部位］、転子間部、骨幹部）のすべてにおいて、断面係数（曲げ強度に対する抵抗の指標［measure of resistance to bending loads］）を増加させ、座屈比（圧縮軸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。



Least squares means with 97.5% CIs for each stratum and 95% CIs for overall assessments based on ANCOVA models (for each stratum) that adjust for treatment and baseline value; the models (for overall assessment) also adjust for strata
* Indicates significance after multiplicity adjustments at 2.5% level for each stratum and at 5% level for the overall assessment

治験総括報告書 図 9-14（5.3.5.1-4）から引用

図 15-3　投与 24 ヵ月後における橈骨遠位端の体積骨密度のベースラインからの変化率（QCT による評価）

15.2.3.3　骨代謝マーカー

デノスマブはプラセボと比較して、血清中の CTX1、P1NP、及び TRAP5b を各評価時点で低下させた（$p < 0.0001$）（初回投与日の投与 6 時間後の TRAP5b 値を除く）。血清中の iPTH、OPG、及び RANKL の変化は、いずれの群でも認められなかった。

15.2.3.4　臨床骨折

デノスマブ群の 2 名（1%）及びプラセボ群の 7 名（4%）に臨床骨折が認められた。

15.2.4　薬物動態の結果

初回投与後約 1 ヵ月の血清中デノスマブ濃度の平均値（標準偏差）は 5640（2190） ng/mL であった。投与 6～24 ヵ月後までのデノスマブの血清中トラフ濃度の平均値も類似していたことから、デノスマブの薬物動態は時間に依存せず、累積しないと考えられた。

15.2.5　安全性の結果

本試験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された 329 名（デノスマブ群 164 名、プラセボ群 165 名）を安全性解析対象集団とした。

15.2.5.1　曝露状況

治験薬の投与状況を表 15-6 に示す。

予定された 4 回の治験薬投与が行われた被験者の割合は、両投与群ともに 85%であった。

表 15-6　治験薬の投与状況

	Placebo (N=165)	Denosumab 60 mg Q6M (N=164)	All (N=329)
Number of denosumab or placebo doses - n (%)			
1	11 (7)	7 (4)	18 (5)
2	8 (5)	11 (7)	19 (6)
3	5 (3)	7 (4)	12 (4)
4	141 (85)	139 (85)	280 (85)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
治験総括報告書 表 11-2（5.3.5.1-4）から引用

15.2.5.2　有害事象

15.2.5.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 15-7 に示す。

有害事象は、デノスマブ群及びプラセボ群ともに 95%（デノスマブ群 156/164、プラセボ群 157/165）に認められ、これらの事象の多くは軽度又は中等度であった。

表 15-7　有害事象の要約

	Placebo (N=165)	Denosumab 60 mg Q6M (N=164)
Adverse events regardless of relationship - n (%)		
All	157 (95.2)	156 (95.1)
Serious	9 (5.5)	18 (11.0)
Investigational product-related adverse events - n (%)		
All	20 (12.1)	24 (14.6)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Study withdrawal due to adverse events - n (%)	2 (1.2)	1 (0.6)
Investigational product withdrawal due to adverse events - n (%)	6 (3.6)	5 (3.0)
Fatal adverse events - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of treatment period date.
治験総括報告書 表 11-1（5.3.5.1-4）から引用

15.2.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 15-8 に示す。

比較的よく見られた有害事象（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、関節痛 arthralgia（25%、26%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（22%、19%）、背部痛 back pain（20%、20%）、頭痛 headache（16%、12%）、四肢痛 pain in extremity（15%、12%）、上気道感染 upper respiratory tract infection（12%、13%）、便秘 constipation（11%、5%）、尿路感染 urinary tract infection（11%、10%）、肩痛 shoulder pain（10%、6%）、インフルエンザ influenza（9%、11%）、及び副鼻腔炎 sinusitis（6%、10%）であった。

表 15-8　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象（Safety Analysis Set）

Preferred Term	Placebo (N=165) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=164) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	157 (95.2)	156 (95.1)
Arthralgia	42 (25.5)	41 (25.0)
Nasopharyngitis	31 (18.8)	36 (22.0)
Back pain	33 (20.0)	33 (20.1)
Headache	19 (11.5)	26 (15.9)
Pain in extremity	20 (12.1)	24 (14.6)
Upper respiratory tract infection	22 (13.3)	19 (11.6)
Constipation	8 (4.8)	18 (11.0)
Urinary tract infection	17 (10.3)	18 (11.0)
Shoulder pain	10 (6.1)	17 (10.4)
Nausea	12 (7.3)	16 (9.8)
Influenza	18 (10.9)	15 (9.1)
Pharyngolaryngeal pain	5 (3.0)	15 (9.1)
Diarrhoea	7 (4.2)	14 (8.5)
Rash	5 (3.0)	14 (8.5)
Insomnia	15 (9.1)	13 (7.9)
Muscle spasms	13 (7.9)	12 (7.3)
Cough	5 (3.0)	11 (6.7)
Myalgia	12 (7.3)	11 (6.7)
Depression	6 (3.6)	10 (6.1)
Sinusitis	17 (10.3)	10 (6.1)
Abdominal pain	7 (4.2)	9 (5.5)
Dyspepsia	10 (6.1)	9 (5.5)
Gastrooesophageal reflux disease	6 (3.6)	9 (5.5)
Procedural pain	5 (3.0)	9 (5.5)
Dizziness	9 (5.5)	7 (4.3)
Fatigue	12 (7.3)	7 (4.3)
Hypertension	14 (8.5)	6 (3.7)
Hypoaesthesia	9 (5.5)	5 (3.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one adverse event
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of treatment period date.
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab 60 mg Q6M group.
Coded using MedDRA version 9.0
治験総括報告書 表 I1-7（5.3.5.1-4）から引用

15.2.5.2.3　治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 15%及びプラセボ群の 12%に認められた。このうち比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 2%以上）（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、悪心 nausea（4%、2%）及び発疹 rash（2%、0%）であった。

15.2.5.2.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に投与群間で差は認められず（デノスマブ群 3.0%、プラセボ群 3.6%）、試験の中止に至った有害事象の発現率にも投与群間で差は認められなかった（デノスマブ群 0.6%、プラセボ群 1.2%）。

15.2.5.2.5　死に至った有害事象

試験期間中の死亡は認められなかった。

15.2.5.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 18 名（11.0%）及びプラセボ群の 9 名（5.5%）に認められた。デノスマブ群で重篤な有害事象の発現率が高かった主な理由は、感染症の重篤な有害事象の発現率が高かったためである。その他の重篤な有害事象の発現率は、投与群間で類似していた。

15.2.5.2.7　低カルシウム血症

有害事象としての低カルシウム血症は認められず、また、低カルシウム血症の臨床症状の可能性のある有害事象（感覚鈍麻 hypoesthesia 及び錯感覚 paresthesia）の発現率は、投与群間で同程度であった。

15.2.5.2.8　感染症

感染症の発現率は投与群間で差は認められず、器官別大分類の「感染症及び寄生虫症 Infections and Infestations」に該当する有害事象は、デノスマブ群の 60%及びプラセボ群の 61%に認められた。感染症により入院した被験者数は、プラセボ群と比較してデノスマブ群で多かった（デノスマブ群 8 名［4.9%］、プラセボ群 1 名［0.6%］）。通常では認められない病原菌や典型的な日和見感染症（結核など）の原因菌の報告はなかった。入院した被験者は合併症を伴わず、標準的な抗生物質による治療によって回復した。感染症による死亡は認められなかった。感染症の有害事象全体では、投与群間で差は認められず、器官又は病原体に特定の傾向は認められなかったことから、本試験の被験者数は少なく、デノスマブ投与と感染症リスクの増加に関して明らかな相関があると結論することはできないと考えられた。

15.2.5.3　臨床検査値

血清中のカルシウム、リン、及び総アルカリフォスファターゼのわずかな低下が認められた以外、臨床検査値の変化に一定の傾向は認められなかった。投与 1 ヵ月後にグレード 2 の低カルシウム血症がデノスマブ群の 2 名に認められたが、その後の来院時では正常であった。カルシウム値の低下に関連して発現した臨床症状は認められなかった。デノスマブの薬理作用に関連して、アルブミン補正血清カルシウム値の変化が認められた。

15.2.5.4　心電図

デノスマブ群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

15.2.5.5　抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体（非中和抗体）は、デノスマブ群の 2 名（1%）及びプラセボ群の 3 名（2%）

に認められた。これらの被験者で認められた抗体により、デノスマブの安全性プロファイル、薬物動態、又は有効性への影響は認められなかった。

15.3 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。本試験では閉経後の期間にかかわらず、デノスマブが低骨密度の閉経後女性の海綿骨と皮質骨の骨密度及び骨構造パラメータを効果的に増加させることが示された。

16. 試験 20040132-48M（非投与期の結果）
（申請する適応症に関する比較対照試験［海外第 III 相試験、参考資料］）

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
（DEnosumab FortifiEs BoNe Density - The DEFEND Trial）

16.1 試験方法の概要

本試験は、腰椎骨密度 T スコアが−2.5～−1.0 の閉経後女性を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、投与期及び非投与期の 2 期からなる試験である（投与期の結果は第 15 項に記載）。試験方法の概要は第 15 項を参照のこと。

16.1.1 試験期間

2004 年 8 月 [redacted] 日～2009 年 1 月 [redacted] 日

16.1.2 投与期間

スクリーニング期: 最大 56 日間
投与期: 24 ヵ月
非投与期: 24 ヵ月

16.1.3 統計手法

ベースラインの特性、人口統計学的データ、有効性、及び安全性データは、記述統計を用いて示した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、25 パーセンタイル値、中央値、75 パーセンタイル値、最大値、及び被験者数を用いて記述的に要約した。名義カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。

層別化に用いた閉経後期間別の投与 30、36、42、及び 48 ヵ月後における骨密度のベースラインからの変化率の解析には、投与群（デノスマブ又はプラセボ）、ベースライン骨密度、測定機種、投与群と時点の交互作用、ベースライン値と測定機種の交互作用を固定効果とした共分散分析を用いた。投与 27、30、36、42、及び 48 ヵ月後における骨代謝マーカーのベースラインからの変化率について、閉経後期間別の解析には Wilcoxon 順位和検定を用い、全被験者に対する解析には Van Elteren 層別順位検定を用いた。

安全性については、器官別大分類及び基本語（MedDRA ver. 11.1）別の有害事象の発現率、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）の各来院時の変化、ベースライン又は投与 24 ヵ月後と非投与期中の最も悪化した値との変化を表で示した。

非投与期の結果は、投与期（投与 24 ヵ月後まで）での投与群別に示した。

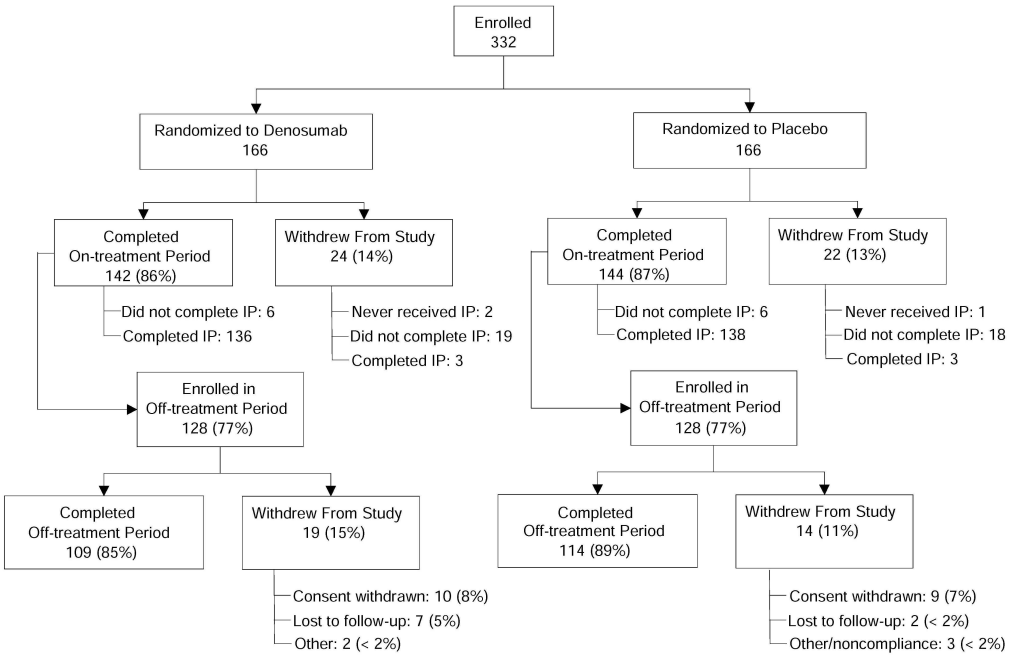
16.2 結果の要約

24 ヵ月の非投与期に得られた結果を以下に示す。

16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 16-1 に示す。

本試験に 332 名（各群 166 名）が無作為割付され、デノスマブ群の 86%及びプラセボ群の 87%が 24 ヵ月の投与期を完了した。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）であった。このうち 223 名（デノスマブ群 109 名、プラセボ群 114 名）が非投与期を完了した。



IP = investigational product. Subjects completed IP if they received all 4 planned doses. Subjects could continue on study after withdrawal from IP.

治験総括報告書 図 6-1（5.3.5.1-5）から引用

図 16-1 被験者の内訳

16.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 16-1 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 16-2 に示す。

非投与期に組み入れられた被験者の背景は、投与期に組み入れられた被験者と類似しており、投与群間で不均衡はなかった。

表 16-1　人口統計学的データ

（Subjects Enrolled in the Off-treatment Phase）

	Placebo (N = 128)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 128)	All (N = 256)
Sex - n (%)			
Female	128 (100.0)	128 (100.0)	256 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	106 (83)	105 (82)	211 (82)
Black or African American	3 (2)	5 (4)	8 (3)
Hispanic or Latino	11 (9)	8 (6)	19 (7)
Asian	5 (4)	6 (5)	11 (4)
Japanese	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Other	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
Age (years)			
n	128	128	256
Mean	58.9	59.4	59.1
SD	7.4	6.8	7.1
Median	57.0	58.0	58.0
Q1, Q3	54.0, 63.0	54.5, 63.0	54.0, 63.0
Min, Max	43, 83	47, 83	43, 83
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	24 (19)	26 (20)	50 (20)
≥ 75 years	4 (3)	5 (4)	9 (4)
Years since menopause			
n	128	128	256
Mean	9.4	10.3	9.9
SD	8.1	8.9	8.5
Median	6.0	6.6	6.1
Q1, Q3	3.4, 13.0	3.5, 15.5	3.4, 14.0
Min, Max	1, 44	1, 39	1, 44

N = Number of subjects randomized
Percentages based on number of subjects randomized
治験総括報告書 表 6-2（5.3.5.1-5）から引用

表 16-2　ベースラインの骨密度 T スコア
（Subjects Enrolled in the Off-treatment Phase）

	n	Mean	SD
Lumbar spine BMD T-score			
Placebo (N=128)	128	-1.66	0.44
Denosumab 60 mg Q6M (N=128)	128	-1.56	0.42
All (N=256)	256	-1.61	0.43
Total hip BMD T-score			
Placebo (N=128)	128	-0.97	0.71
Denosumab 60 mg Q6M (N=128)	128	-0.98	0.69
All (N=256)	256	-0.98	0.70
Femoral neck BMD T-score			
Placebo (N=128)	128	-1.44	0.71
Denosumab 60 mg Q6M (N=128)	128	-1.52	0.63
All (N=256)	256	-1.48	0.67
Trochanter BMD T-score			
Placebo (N=128)	128	-0.85	0.67
Denosumab 60 mg Q6M (N=128)	128	-0.82	0.79
All (N=256)	256	-0.83	0.73
Distal 1/3 radius BMD T-score			
Placebo (N=128)	128	-0.83	1.13
Denosumab 60 mg Q6M (N=128)	127	-0.72	1.04
All (N=256)	255	-0.77	1.08

Page 1 of 1

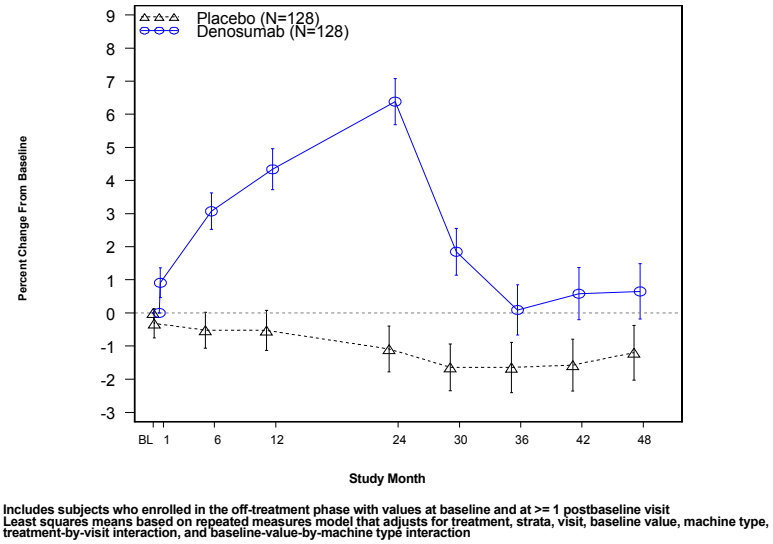
n = Number of subjects who had nonmissing data at baseline; N = Number of subjects who enrolled in the off-treatment phase
治験総括報告書 表 6-3（5.3.5.1-5）から引用

16.2.3 有効性の結果

16.2.3.1 骨密度

腰椎骨密度のベースラインからの変化率を図 16-2 に示す。

デノスマブ群では、投与期の 24 ヵ月間を通してすべての測定部位の骨密度が増加し、投与 24 ヵ月後ではプラセボ群と比較し統計的に有意であった（いずれも $p < 0.0001$）。デノスマブ投与中止後の 12 ヵ月間（投与 36 ヵ月後まで）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。投与 36～48 ヵ月後では、デノスマブ群とプラセボ群の骨密度の変化は類似していた。プラセボ群では、48 ヵ月間を通してすべての測定部位の骨密度が減少した。投与 48 ヵ月後における骨密度（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨転子部、橈骨遠位端 1/3、及び全身［頭部を除く］）のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較しデノスマブ群で統計的に有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。



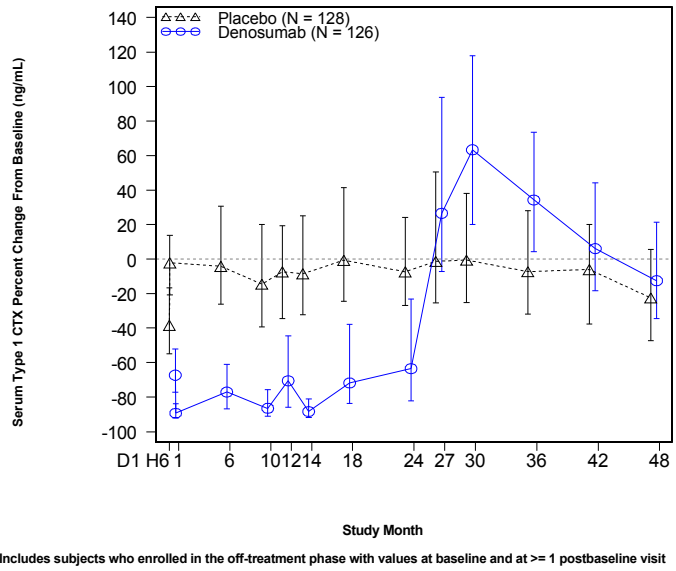
治験総括報告書 図 7-1（5.3.5.1-5）から引用

図 16-2　腰椎骨密度のベースラインからの変化率（DXA 測定）

16.2.3.2　骨代謝マーカー

血清 CTX1 のベースラインからの変化率を図 16-3 に示す。

デノスマブ群では、骨代謝マーカーが速やかに低下し、投与期の 24 ヵ月間を通して低下していた。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、投与中止の 3 ヵ月後（投与 27 ヵ月後）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 36 ヵ月後まで上昇が認められ、その後低下し、投与 42 ヵ月後にはプラセボ群と同程度となった。デノスマブ群及びプラセボ群の TRAP 5b は、非投与期の 24 ヵ月間を通してわずかな上昇が見られた。血清 CTX1 や TRAP 5b の上昇より遅れて P1NP の上昇が見られた。P1NP の平均値は、デノスマブ投与中止後の 6 ヵ月以内にベースライン値より高い値となり、投与 36 ヵ月後までその値は維持され、投与 48 ヵ月後にベースライン値に戻った。プラセボ群では、血清 CTX1、TRAP 5b、及び P1NP は、48 ヵ月間を通してベースライン値からの変化は見られなかった。



治験総括報告書 図 7-7（5.3.5.1-5）から引用

図 16-3　血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 ± ［Q1, Q3］）

16.2.3.3　骨折

臨床骨折の発生は、投与期では、デノスマブ群の 2 名（1%）及びプラセボ群の 7 名（4%）であり、非投与期では、デノスマブ群の 4 名（3%）及びプラセボ群の 4 名（3%）であった。新規椎体骨折の発生は、投与期では、デノスマブ群の 0 名及びプラセボ群の 1 名（1%）であり、非投与期では、デノスマブ群の 1 名（1%）及びプラセボ群の 0 名であった。

16.2.4　薬物動態の結果

投与 27、30、及び 36 ヵ月後に採取したすべての検体で、血清中デノスマブ濃度は定量限界未満であった。投与 36 ヵ月以降は薬物動態用に採血を行わなかった。

16.2.5　安全性の結果

非投与期に組み入れられた 256 名（デノスマブ群 128 名、プラセボ群 128 名）を非投与期の安全性解析対象集団とした。

16.2.5.1　曝露状況

非投与期には、治験薬の投与は行わなかった。

16.2.5.2　有害事象

16.2.5.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 16-3 に示す。

有害事象プロファイルは、デノスマブ群及びプラセボ群で類似してした。非投与期の有害事象は、デノスマブ群の 108 名（84.4%）及びプラセボ群の 98 名（76.6%）に認められた。

表 16-3　有害事象の要約（Safety Subset for Subjects Enrolled in the Off-treatment Phase）

	Placebo (N=128) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=128) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	98 (76.6)	108 (84.4)
Serious	9 (7.0)	7 (5.5)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events related to investigational product[a]		
All	2 (1.6)	5 (3.9)
Serious	0 (0.0)	1 (0.8)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who enrolled in the off-treatment phase and received ≥ 1 dose of investigational product during treatment phase Includes only adverse events that started during the off-treatment phase

[a] This includes events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.

治験総括報告書 表 8-1（5.3.5.1-5）から引用

16.2.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 16-4 に示す。

比較的よく見られた有害事象（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、関節痛 arthralgia（15.6%、17.2%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（14.8%、11.7%）、及び背部痛 back pain（11.7%、17.2%）であった。

表 16-4　いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象

（Safety Subset for Subjects Enrolled in the Off-treatment Phase）

Preferred Term	Placebo (N=128) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=128) n (%)
Number of subjects reporting adverse eventsa	98 (76.6)	108 (84.4)
Arthralgia	22 (17.2)	20 (15.6)
Nasopharyngitis	15 (11.7)	19 (14.8)
Back pain	22 (17.2)	15 (11.7)
Pain in extremity	8 (6.3)	10 (7.8)
Musculoskeletal pain	8 (6.3)	9 (7.0)
Hypertension	7 (5.5)	8 (6.3)
Contusion	1 (0.8)	8 (6.3)
Myalgia	5 (3.9)	7 (5.5)
Urinary tract infection	3 (2.3)	7 (5.5)
Procedural pain	6 (4.7)	6 (4.7)
Upper respiratory tract infection	5 (3.9)	6 (4.7)
Diarrhoea	3 (2.3)	6 (4.7)
Constipation	1 (0.8)	6 (4.7)
Headache	10 (7.8)	5 (3.9)
Bronchitis	7 (5.5)	5 (3.9)
Influenza	7 (5.5)	5 (3.9)
Dizziness	2 (1.6)	5 (3.9)
Sinusitis	8 (6.3)	4 (3.1)
Gastrooesophageal reflux disease	7 (5.5)	4 (3.1)
Insomnia	5 (3.9)	4 (3.1)
Dyspepsia	4 (3.1)	4 (3.1)
Non-cardiac chest pain	3 (2.3)	4 (3.1)
Gastroenteritis viral	2 (1.6)	4 (3.1)
Hypercholesterolaemia	2 (1.6)	4 (3.1)
Pharyngitis	2 (1.6)	4 (3.1)
Abdominal pain upper	1 (0.8)	4 (3.1)
Cough	8 (6.3)	3 (2.3)
Anxiety	5 (3.9)	3 (2.3)
Fatigue	3 (2.3)	3 (2.3)
Hypersensitivity	3 (2.3)	3 (2.3)
Osteoarthritis	3 (2.3)	3 (2.3)
Vertigo	3 (2.3)	3 (2.3)
Arthritis	2 (1.6)	3 (2.3)
Cystitis	2 (1.6)	3 (2.3)
Foot fracture	2 (1.6)	3 (2.3)
Gastroenteritis	2 (1.6)	3 (2.3)
Oropharyngeal pain	2 (1.6)	3 (2.3)
Plantar fasciitis	0 (0.0)	3 (2.3)
Nausea	5 (3.9)	2 (1.6)
Herpes zoster	3 (2.3)	2 (1.6)
Muscle spasms	3 (2.3)	2 (1.6)
Seasonal allergy	3 (2.3)	2 (1.6)
Sciatica	5 (3.9)	1 (0.8)
Bursitis	3 (2.3)	1 (0.8)
Ear infection	3 (2.3)	1 (0.8)
Musculoskeletal stiffness	3 (2.3)	1 (0.8)
Neck pain	3 (2.3)	1 (0.8)
Vomiting	3 (2.3)	1 (0.8)
Conjunctivitis	3 (2.3)	0 (0.0)
Dry eye	3 (2.3)	0 (0.0)
Eczema	3 (2.3)	0 (0.0)
Rash	3 (2.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who enrolled in the off-treatment phase and received ≥ 1 dose of investigational product during treatment phase
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only adverse events that started during the off-treatment phase
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 11.1
[a] Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 2% frequency
治験総括報告書 表 8-3（5.3.5.1-5）から引用

16.2.5.2.3　死亡

非投与期に死亡した被験者はいなかった。

16.2.5.2.4　試験の中止に至った有害事象。

試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

16.2.5.2.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 7 名（5.5%）及びプラセボ群の 9 名（7.0%）に認められた。デノスマブ群の 2 名に乳癌 breast cancer が認められた。その他に、2 名以上に認められた事象はなかった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群の 1 名に認められた（転移性新生物 metastatic neoplasm）。

16.2.5.3　臨床検査値

臨床検査値の変化に一定の傾向は認められず、デノスマブ投与中止と臨床検査値の変化との間に関連性は認められなかった。

16.3 結論

本試験は、他のデノスマブの臨床試験（20010223 及び 20040144）の結果と同様に、低骨密度の閉経後骨粗鬆症患者におけるデノスマブ投与中止後の効果は可逆的であった。デノスマブ投与後の 12 ヵ月以内に骨密度はほぼベースライン値に戻った。骨吸収マーカーは、非投与期の開始 3 ヵ月後（デノスマブの最終投与 9 ヵ月後）にベースライン値よりも上昇し、18 ヵ月後（デノスマブの最終投与 24 ヵ月後）にプラセボと同程度の値に戻った。骨形成マーカーの上昇は、骨吸収マーカーの上昇に遅れて認められた。このことは、骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。臨床骨折の発生率は、投与群間で差は認められなかった。デノスマブ群の非投与期の安全性プロファイルは、プラセボ群と同様であり、有害事象の発現率にデノスマブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

17. 試験 20050141

（申請する適応症に関する比較対照試験［海外第 III 相試験、参考資料］）

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

17.1 試験方法の概要

17.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 85 名

17.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 85 施設（米国、カナダ、デンマーク、ベルギー、ドイツ、スペイン、英国、オーストラリア、ブラジル、及びアルゼンチン）

17.1.3 試験期間

2006 年 4 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～2007 年 12 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

17.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

17.1.5 目的

17.1.5.1 主目的

- 閉経後女性を対象に、投与 12 ヵ月後における大腿骨近位部の骨密度（DXA 測定）のベースラインからの変化率に対するデノスマブの効果をアレンドロネートと比較する。

17.1.5.2 副次目的

以下の項目について、デノスマブの効果をアレンドロネートと比較する。

- 投与 12 ヵ月後における橈骨遠位端 1/3、大腿骨転子部、大腿骨頸部、及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率
- 投与 12 ヵ月後までの有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインの評価による安全性及び忍容性

その他の目的は、モジュール 5.3.5.1-6（治験総括報告書 第 6 章）に示す。

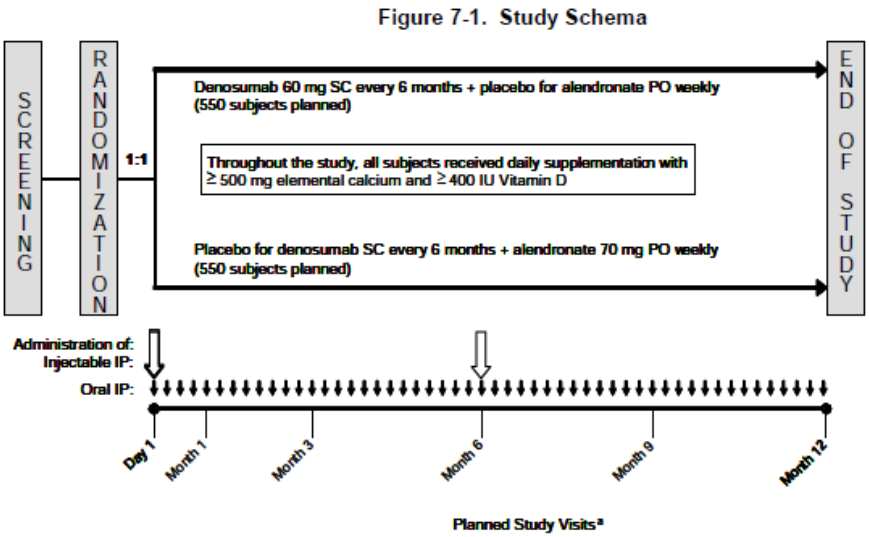
17.1.6 試験方法

本試験は、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、国際共同、多施設、並行群間試験である。本試験では、腰椎又は大腿骨近位部の骨密度 T スコアが−2.0 以下である閉経後

デノスマブ

女性を対象に骨密度に対するデノスマブ（60 mg Q6M の皮下投与）の有効性をアレンドロネート（70 mg QW の経口投与）と比較した。盲検下にて被験者を、デノスマブとアレンドロネートのプラセボを投与する群（デノスマブ群）又はアレンドロネートとデノスマブのプラセボを投与する群（アレンドロネート群）のいずれかに、1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者にはカルシウム（500 mg 以上）及びビタミン D（400 IU 以上）を毎日補充した。試験期間を通して、外部の独立データモニタリング委員会が被験者の安全性を定期的に評価した。

試験デザインを図 17-1 に、評価スケジュールを表 17-1 に示す。



治験総括報告書 図 7-1（5.3.5.1-6）から引用

図 17-1　試験デザイン

デノスマブ

表 17-1　評価スケジュール

Procedures	Screening	Day 1 [a]	Study Month 1	3	6	9	12 / ET
Medical and medication history	X	–	–	–	–	–	–
Physical examination	X	X [b]	–	–	–	–	X
Vital signs	X	X [b]	–	–	X	–	X
DXA of spine total hip, and forearm	X [c]	–	–	–	X	–	X [c]
25(OH) vitamin D	X	–	–	–	–	–	–
TSH, T4, FSH, estradiol [d]	X	–	–	–	–	–	–
Serum chemistry [e] and hematology [f]	X	–	X	–	X	–	X
Bone turnover markers [g]	–	X	X	X	X	X	X
Antidenosumab antibody	–	X	–	–	–	–	X
SC IP administration	–	X	–	–	X	–	–
Oral IP dispensation	–	X	–	X	X	X	–
Oral IP accountability	–	–	–	X	X	X	X
EQ-5D assessment	–	X	–	–	X	–	X
Preference and Satisfaction Questionnaire	–	–	–	–	–	–	X
Concomitant medications recording	–	X	X	X	X	X	X
Adverse event collection	–	X	X	X	X	X	X [h]

ET = early termination; IP = investigational product; SC = subcutaneous

[a] Day 1 procedures were completed before administration of investigational product (adverse event collection was done after administration of investigational product)

[b] Not necessary if day 1 is within 4 weeks of screening

[c] Baseline and month 12 DXA scans obtained in duplicate

[d] Optional assessments, based on eligibility criteria

[e] Ca, P, Mg, Na, K, Cl, HCO_3, glucose, alkaline phosphatase, AST, ALT, total-bilirubin, creatinine, BUN, albumin, total protein, albumin-adjusted calcium

[f] red blood cell count, hemoglobin concentration, reticulocytes, WBC, WBC diff, platelets

[g] CTX1 and P1NP; blood samples to be taken in fasting subjects prior to dose administration

[h] For subjects who discontinued the study early, SAEs were collected through 6 months following the last dose of injectable IP

治験総括報告書 表 7-6（5.3.5.1-6）から引用

17.1.7　被験者数

計画時: 1100 名（各群 550 名）

組み入れ時: 1189 名（デノスマブ群 594 名、アレンドロネート群 595 名）

17.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 低骨密度（腰椎又は大腿骨近位部の T スコア≦−2.0）の閉経後女性
- 歩行可能であること
- 全身健康状態が良好であること
- 骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けていないこと
- 骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

17.1.9　治験薬、用量及び投与方法

17.1.9.1　被験薬

デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調製した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブ 60 mg（1 mL）を盲検下にて Q6M で皮下投与した。

17.1.9.2　対照薬

アレンドロネート（Fosamax®、Merck Sharp & Dohme 社）は、アレンドロン酸一ナトリウム・三水和物 91.37 mg（有効成分として 70 mg に相当）及び不活性成分（結晶セルロース、無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウム）を含む白色結晶、非吸湿性の錠剤として提供した。アレンドロネート 1 錠を盲検下にて QW で経口投与した。

デノスマブを投与された被験者には、アレンドロネートのプラセボ 1 錠も、盲検下にて QW で経口投与した。アレンドロネートのプラセボは、市販のアレンドロネート 70 mg 錠と同一の成分である結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを含有する。また、プラセボは無水乳糖及びクロスカルメロースナトリウムの代わりに、ゼラチン化デンプン、コロイド状二酸化ケイ素、及びクロスポビドンを含有する（実薬であるアレンドロン酸一ナトリウム･三水和物は除く）。

アレンドロネートを投与された被験者には、デノスマブのプラセボ 1 mL も、盲検下にて Q6M で皮下投与した。デノスマブのプラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

17.1.10 投与期間

12 ヵ月

17.1.11 評価項目

17.1.11.1　有効性の主要評価項目

- 投与 12 ヵ月後における大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率

17.1.11.2　有効性の副次評価項目

- 投与 12 ヵ月後における橈骨遠位端 1/3、大腿骨転子部、大腿骨頸部、及び腰椎の骨密度のベースラインからの変化率

17.1.11.3　安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）の測定値及び変化
- 臨床検査値のベースライン値と試験期間中に最も悪化した値との間の変化
- 各来院時のバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化
- 抗デノスマブ抗体の発現率

その他の評価項目は、モジュール 5.3.5.1-6（治験総括報告書 第 7.10.3 項）に示す。

17.1.12 統計手法

ベースラインの特性、人口統計学的データ、有効性、及び安全性データは、記述統計を用いて示した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、及び欠測値でないオブザベーション数を用いて記述的に要約した。正規性のないパラメータ（連続データ又は順序カテゴリカルデータ）の場合は、平均値及び標準偏差に対して、中央値及びパーセンタイルを用いた。名義カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。

有効性の主要評価項目、副次評価項目、及び三次評価項目について検定を行った。主要評価項目及び副次評価項目についての多重性の調整には、階層検定手順及び Hochberg の手順を用いた。

副次評価項目に関する治療効果の統計的推論は、投与 12 ヵ月後における大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率について片側有意水準 0.025 でアレンドロネートに対する非劣性が示された場合に限り実施することとした。すべての副次評価項目（大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3、及び大腿骨転子部の骨密度の優越性の検定、並びに大腿骨転子部、大腿骨頸部、及び腰椎の骨密度の非劣性の検定）は同時に検定することとし、全体の有意水準を片側 0.025 に保持するために、Hochberg の手順を用いて副次評価項目全体の第一種の過誤を調整した。

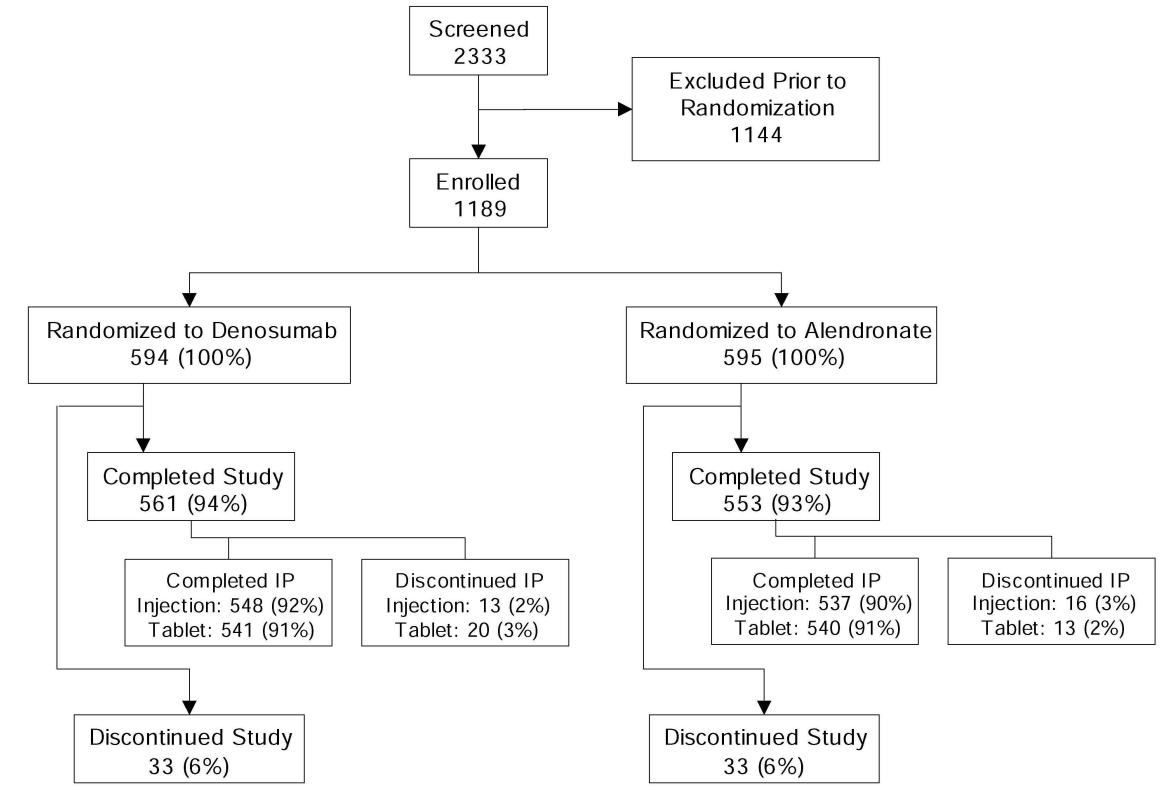
安全性については、器官別大分類及び基本語（MedDRA ver. 9.0）別の有害事象の発現率、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）の各来院時の変化及びベースライン値と試験期間中に最も悪化した値との間の変化、バイタルサインの変化、並びに抗デノスマブ抗体の発現率（有無）を表に示した。

17.2 結果の要約

17.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 17-2 に示す。

本試験には 1189 名が組み入れられ、デノスマブ群に 594 名、アレンドロネート群に 595 名が無作為に割り付けられた。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）に、少なくとも 1 回治験薬を投与した。デノスマブ群の 94%及びアレンドロネート群の 93%が、試験を完了した。



IP: investigational product
Subjects could continue on study after withdrawal of IP.
治験総括報告書 図 8-1（5.3.5.1-6）から引用

図 17-2　被験者の内訳

17.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 17-2 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 17-3 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性で、平均年齢は 64 歳であり、主な人種は白人であった。閉経後の平均年数は 17.1 年であった。大腿骨近位部、腰椎、大腿骨転子部、大腿骨頸部、及び橈骨遠位端 1/3 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、全投与群の骨密度 T スコアの平均値は、大腿骨近位部で−1.72、腰椎で−2.57 であった。

表 17-2　人口統計学的データ

	Alendronate 70 mg QW (N = 595)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	All (N = 1189)
Sex - n (%)			
Female	595 (100)	594 (100)	1189 (100)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	502 (84)	502 (85)	1004 (84)
Black or African American	9 (2)	7 (1)	16 (1)
Hispanic or Latino	69 (12)	66 (11)	135 (11)
Asian	8 (1)	6 (1)	14 (1)
Japanese	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	2 (<1)	2 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Aborigine	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	3 (<1)	7 (1)	10 (<1)
Age (years)			
N	595	594	1189
Mean	64.6	64.1	64.4
SD	8.3	8.6	8.5
Median	64.0	64.0	64.0
Q1, Q3	59.0, 71.0	57.0, 70.0	58.0, 70.0
Min, Max	45, 96	43, 88	43, 96
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	297 (50)	283 (48)	580 (49)
≥ 75 years	68 (11)	73 (12)	141 (12)
Years since menopause			
N	595	594	1189
Mean	17.8	16.5	17.1
SD	9.8	10.2	10.0
Median	17.0	15.4	16.0
Q1, Q3	10.0, 24.0	8.0, 23.9	9.0, 24.0
Min, Max	1, 66	1, 60	1, 66

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized
Percentages based on number of subjects randomized
治験総括報告書 表 8-4（5.3.5.1-6）から引用

表 17-3　ベースラインの骨密度 T スコア

	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Total hip								
Alendronate 70 mg QW (N = 595)	595	-1.69	0.81	-4.1	-2.25	-1.70	-1.10	1.0
Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	594	-1.75	0.79	-4.7	-2.30	-1.80	-1.20	0.5
All (N = 1189)	1189	-1.72	0.80	-4.7	-2.25	-1.80	-1.15	1.0
Lumbar spine								
Alendronate 70 mg QW (N = 595)	594	-2.57	0.75	-4.7	-2.95	-2.55	-2.15	1.9
Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	594	-2.57	0.75	-6.0	-3.00	-2.50	-2.20	1.5
All (N = 1189)	1188	-2.57	0.75	-6.0	-2.98	-2.55	-2.18	1.9
Trochanter								
Alendronate 70 mg QW (N = 595)	595	-1.38	0.82	-4.0	-1.95	-1.40	-0.85	1.1
Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	594	-1.46	0.81	-4.2	-2.00	-1.50	-0.95	1.3
All (N = 1189)	1189	-1.42	0.81	-4.2	-1.95	-1.45	-0.90	1.3
Femoral neck								
Alendronate 70 mg QW (N = 595)	595	-1.90	0.76	-4.2	-2.40	-1.95	-1.45	1.3
Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	594	-1.94	0.72	-4.3	-2.45	-1.98	-1.45	0.3
All (N = 1189)	1189	-1.92	0.74	-4.3	-2.45	-1.95	-1.45	1.3
Distal 1/3 radius								
Alendronate 70 mg QW (N = 595)	592	-2.67	1.49	-6.6	-3.80	-2.70	-1.55	1.8
Denosumab 60 mg Q6M (N = 594)	591	-2.67	1.56	-6.2	-3.95	-2.75	-1.45	1.1
All (N = 1189)	1183	-2.67	1.52	-6.6	-3.85	-2.75	-1.50	1.8

Page 1 of 1

n = Number of subjects who had nonmissing data at baseline
N = Number of subjects randomized
治験総括報告書 表 8-5（5.3.5.1-6）から引用

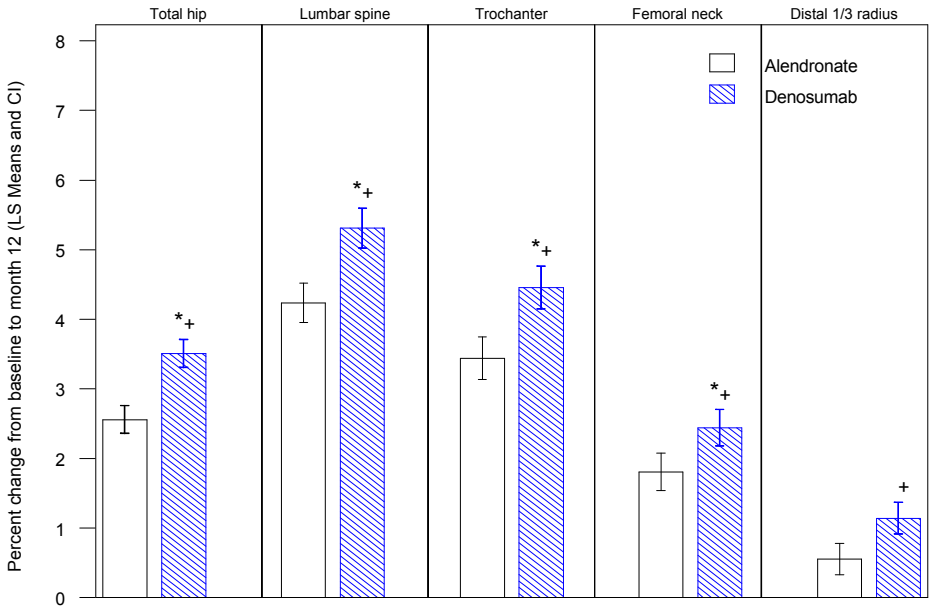
17.2.3 有効性の結果

17.2.3.1 主要評価項目及び副次評価項目

投与 12 ヵ月後における骨密度のベースラインからの変化率を図 17-3 に示す。

主要評価項目である投与 12 ヵ月後における大腿骨近位部の骨密度の変化率の平均値は、デノスマブ群で 3.5%、アレンドロネート群で 2.6%であった（片側 $p < 0.0001$）。主要評価項目の非劣性が示されたため、副次評価項目を統計的推論で評価した。優越性を検定したところ、投与 12 ヵ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（いずれ部位も片側 $p \leq 0.0001$［多重性調整済］）。事前に規定していないが、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 ヵ月後の骨密度は、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］）。さらに、投与 6 ヵ月後（初回評価時点）の骨密度増加の差は、すべての測定部位で統計的に有意であった（$p \leq 0.0014$）。投与 12 ヵ月後までに大腿骨近位部の骨密度の増加率が 3%を超えた被験者の割合は、デノスマブ群のほうがアレンドロネート群より多く（デノスマブ群 62%、アレンドロネート群 39%、$p < 0.0001$）、腰椎（デノスマブ群 77%、アレンドロネート群 65%、$p < 0.0001$）及び大腿骨頸部（デノスマブ群 42%、アレンドロネート群 34%、$p = 0.0003$）でも同様の結果であった。

デノスマブ



Least squares means with 95% CIs based on ANCOVA models adjusting for treatment, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction
*** Indicates significance of non-inferiority test after multiplicity adjustments at one-sided 2.5% level**
+ Indicates significance of superiority test after multiplicity adjustments at one-sided 2.5% level
The prespecified non-inferiority margins of percent changes from baseline in total hip, lumbar spine, femoral neck, and hip trochanter BMD at 12 months are 1.22%, 2.29%, 1.04%, and 1.65%, respectively.
The non-inferiority tests were prespecified for the total hip, lumbar spine, hip trochanter, and femoral neck.
The superiority tests were only prespecified for the total hip, hip trochanter, and distal 1/3 radius.

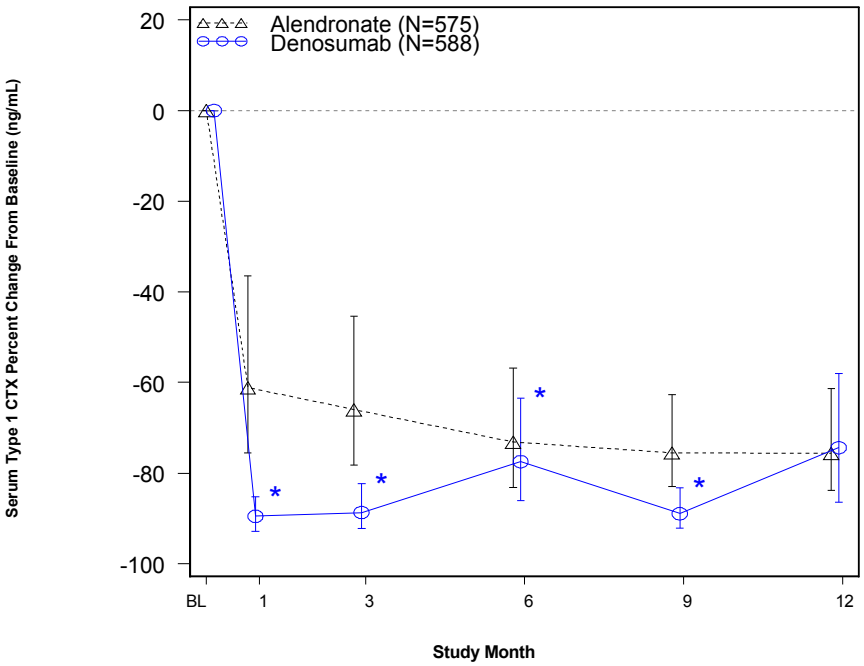
治験総括報告書 図 9-1（5.3.5.1-6）から引用

図 17-3　投与 12 ヵ月後における骨密度のベースラインからの変化率
（最小二乗平均［95% CI］）

17.2.3.2　骨代謝マーカー

血清 CTX1 のベースラインからの変化率を図 17-4 に示す。

投与 1、3、6、及び 9 ヵ月後における血清 CTX1 のベースラインからの低下は、デノスマブ群でアレンドロネート群と比較し有意に大きく（$p < 0.0001$）、投与 12 ヵ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 ヵ月後における血清 P1NP のベースラインからの低下も、デノスマブ群でアレンドロネート群と比較し有意に大きかった（$p < 0.0001$）。



N = Number of subjects with values at baseline and at >= 1 postbaseline visit
*** Indicates significance after multiplicity adjustment at a 5% level based on Wilcoxon rank-sum test.**
P-values are adjusted for multiple comparisons using Hochberg's procedure.

治験総括報告書 図 9-10（5.3.5.1-6）から引用

図 17-4　血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値［Q1、Q3］）

17.2.3.3　臨床骨折

臨床骨折は、デノスマブ群の 18 名（3%）及びアレンドロネート群の 13 名（2%）に認められ、投与群間で差はなかった。

17.2.4　Q6M 皮下投与と QW 経口投与との選好度及び満足度の調査結果

Q6M 皮下投与と QW 経口投与との選好度及び満足度の調査結果を表 17-4 に示す。

デノスマブ群の 555 名（93.4%）及びアレンドロネート群の 545 名（91.6%）が選好度及び満足度の調査を完了した。選好度の調査では、デノスマブ群及びアレンドロネート群ともに 63%の被験者が Q6M 皮下投与のほうを選択した。また、投与頻度に関する満足度の調査では、デノスマブ群及びアレンドロネート群ともに 61%の被験者が Q6M 皮下投与のほうを選択した。

表 17-4　Q6M 皮下投与と QW 経口投与との選好度及び満足度の調査結果

	Alendronate 70 mg QW (N = 545)				Denosumab 60 mg Q6M (N = 555)				Between group p-value[a]
	Tablet	Injection	No Pref	Missing	Tablet	Injection	No Pref	Missing	
Preference									
n/N (%)	101 (19)	339 (62)	101 (19)	4 (<1)	107 (19)	352 (63)	96 (17)	0 (0)	
n/N1 (%)	101 (19)	339 (63)	101 (19)		107 (19)	352 (63)	96 (17)		0.8329
n/N2 (%)	101 (23)	339 (77)			107 (23)	352 (77)			
Within-group p-value[b]	<.0001				<.0001				
Satisfaction									
n/N (%)	83 (15)	331 (61)	126 (23)	5 (<1)	89 (16)	338 (61)	125 (23)	3 (<1)	
n/N1 (%)	83 (15)	331 (61)	126 (23)		89 (16)	338 (61)	125 (23)		0.9256
n/N2 (%)	83 (20)	331 (80)			89 (21)	338 (79)			
Within-group p-value[b]	<.0001				<.0001				

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized with observed data for ≥ 1 question in the questionnaire
N1 = Number of subjects randomized with observed data
N2 = Number of subjects randomized with observed data reporting a preference/satisfaction
[a] Based on Pearson chi-square test of the hypothesis that within those with observed data the distribution between subjects preferring/satisfied with tablet, injection or no preference is the same between treatment groups
[b] Based on an asymptotic test of the hypothesis that within those reporting a preference/satisfaction the proportion is equal between tablet and injection
治験総括報告書 表 10-3（5.3.5.1-6）から引用

17.2.5 安全性の結果

本試験に組み入れた被験者のうち、治験薬を投与した 1179 名（デノスマブ群 593 名、アレンドロネート群 586 名）を安全性解析対象集団とした。

17.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 17-5 に示す。

デノスマブ群の 94%及びアレンドロネート群の 94%の被験者に予定された 2 回の治験薬（デノスマブ又はデノスマブのプラセボ）が投与された。アレンドロネート又はアレンドロネートのプラセボの服薬錠数の平均値は、デノスマブ群で 48 錠及びアレンドロネート群で 48 錠であった。

表 17-5　治験薬の投与状況

	Alendronate 70 mg QW	Denosumab 60 mg Q6M
Number of subjects randomized [a]	595	594
Compliance through Month 12 [b]	544/595 (91)	553/594 (93)
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of active investigational product	586 (98)	593 (100)
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of active tablet	586/586 (100)	0/593 (0)
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of active injection	0/586 (0)	593/593 (100)
Number of injections (denosumab or placebo)		
1	34/586 (6)	38/593 (6)
2	552/586 (94)	555/593 (94)
Number of tablets (alendronate or placebo)		
n	586	593
Mean	48	48
SD	10.5	10.2
Median	51.0	51.0
Q1, Q3	50.0, 52.0	50.0, 52.0
Min, Max	1, 55	0, 55

Page 1 of 1

[a]Based on randomized treatment group; all other summaries based on the actual treatment group
[b]Received all injections (denosumab or matching placebo) and 80% of the tablets (alendronate or matching placebo) through month 12
治験総括報告書 表 11-2（5.3.5.1-6）から引用

17.2.5.2　有害事象

17.2.5.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 17-6 に示す。

有害事象プロファイルは、デノスマブ群とアレンドロネート群で類似していた。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、試験の中止に至った有害事象、及び死に至った有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。有害事象は、デノスマブ群の 480 名（81%）及びアレンドロネート群の 482 名（82%）に認められた。

表 17-6　有害事象の要約（Safety Analysis Set）

	Alendronate 70 mg QW (N=586) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=593) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	482 (82.3)	480 (80.9)
Serious	37 (6.3)	34 (5.7)
Fatal	1 (0.2)	1 (0.2)
Leading to study discontinuation	10 (1.7)	8 (1.3)
Leading to investigational product discontinuation	22 (3.8)	26 (4.4)
Adverse events related[a] to investigational product		
All	107 (18.3)	101 (17.0)
Serious	2 (0.3)	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	4 (0.7)	3 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	13 (2.2)	13 (2.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of active investigational product
Includes only treatment-emergent adverse events.
[a] This includes events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.
治験総括報告書 表 11-1（5.3.5.1-6）から引用

17.2.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 17-7 に示す。

比較的よく見られた有害事象（デノスマブ群、アレンドロネート群の順）は、関節痛 arthralgia（12.6%、9.6%）、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（7.6%、7.3%）、及び背部痛 back pain（7.1%、9.6%）であった。

表 17-7　いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象（Safety Analysis Set）

Preferred Term	Alendronate 70 mg QW (N=586) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=593) n (%)
Number of subjects reporting adverse events[a]	482 (82.3)	480 (80.9)
Arthralgia	56 (9.6)	75 (12.6)
Nasopharyngitis	43 (7.3)	45 (7.6)
Back pain	56 (9.6)	42 (7.1)
Influenza	42 (7.2)	41 (6.9)
Constipation	31 (5.3)	36 (6.1)
Upper respiratory tract infection	26 (4.4)	36 (6.1)
Dyspepsia	29 (4.9)	34 (5.7)
Pain in extremity	37 (6.3)	31 (5.2)
Diarrhoea	20 (3.4)	30 (5.1)
Headache	32 (5.5)	30 (5.1)
Hypertension	15 (2.6)	25 (4.2)
Nausea	29 (4.9)	24 (4.0)
Dizziness	18 (3.1)	22 (3.7)
Muscle spasms	15 (2.6)	20 (3.4)
Musculoskeletal pain	26 (4.4)	20 (3.4)
Bronchitis	21 (3.6)	19 (3.2)
Cough	17 (2.9)	19 (3.2)
Urinary tract infection	17 (2.9)	18 (3.0)
Hypercholesterolaemia	6 (1.0)	17 (2.9)
Insomnia	10 (1.7)	16 (2.7)
Abdominal pain upper	18 (3.1)	15 (2.5)
Sinusitis	18 (3.1)	15 (2.5)
Vomiting	13 (2.2)	15 (2.5)
Contusion	8 (1.4)	13 (2.2)
Cystitis	8 (1.4)	13 (2.2)
Fatigue	14 (2.4)	13 (2.2)
Myalgia	11 (1.9)	13 (2.2)
Osteoarthritis	22 (3.8)	13 (2.2)
Pharyngolaryngeal pain	12 (2.0)	12 (2.0)
Gastrooesophageal reflux disease	15 (2.6)	11 (1.9)
Depression	19 (3.2)	9 (1.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of active investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.
Coded using MedDRA version 10.0.
[a]Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 2% frequency.
治験総括報告書 表 11-6（5.3.5.1-6）から引用

17.2.5.2.3　治験薬との関連性がある有害事象

治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の 17.0%（101/593）及びアレンドロネート群の 18.3%（107/586）に認められた。

17.2.5.2.4　死亡

試験期間中の死亡は、デノスマブ群の 1 名（心肺停止 cardio-respiratory arrest）及びアレンドロネート群の 1 名（転移性新生物 metastatic neoplasm）に認められた。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

17.2.5.2.5　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（デノスマブ群 4.4%［26/593］、アレンドロネート群 3.8%［22/586］）及び試験中止に至った有害事象（デノスマブ群 1.3%［8/593］、アレンドロネート群 1.7%［10/586］）の発現率は、投与群間で同程度であった。

17.2.5.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 34 名（6%）及びアレンドロネート群 37 名（6%）に認められた。重篤な有害事象の多くは 1 名のみの発現であり、デノスマブ群では、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。アレンドロネート群では、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は 2 名（膣癌 vaginal cancer 及び関節痛 arthralgia 各 1 名）に認められた。

17.2.5.2.7　その他の重要な有害事象

低カルシウム血症は認められず、感染症の発現率は、両投与群で同程度であった（デノスマブ群 37.3%、アレンドロネート群 35.7%）。器官別大分類の「新生物」に分類される重篤な事象の発現率も、投与群間で差は認められなかった（デノスマブ群 1.3%、アレンドロネート群 1.0%）。

17.2.5.3　臨床検査値

血清カルシウム、リン、及び総アルカリフォスファターゼのわずかな低下が認められた以外、臨床検査値の変化に一定の傾向は認められなかった。投与 1 ヵ月後に無症候性のグレード 2 の低カルシウム血症（1.75 mmol/L 以上 2 mmol/L 未満［CTCAE ver. 3.0］）がデノスマブ群の 1 名に認められたが（1.8 mmol/L）が、その後の来院時には正常であった。アレンドロネート群では、グレード 2 以上の低カルシウム血症が認められた被験者はいなかった。デノスマブ群の 3 名にグレード 3 又は 4 の AST 又は ALT の上昇が認められた。このうち 1 名は急性肝炎と同時に、残りの 2 名はスタチン服用と同時に発現した。上昇した AST 及び ALT 値は、その後、正常値（2 名）又はグレード 1（1 名）に回復した。最終来院時にグレード 3 のクレアチニン値上昇がデノスマブ群の 1 名に認められた。

17.2.5.4　抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

17.3 結論

低骨密度の閉経後女性において、デノスマブはアレンドロネートと比較し、骨代謝マーカーをより強く抑制し、すべての測定部位の骨密度をより大きく増加させた。また、デノスマブ投与は良好な忍容性を示した。