

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21. 試験 20040135-48M（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]）

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 AMG 162 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

21.1 試験方法の概要

本試験は、アロマターゼ阻害剤で治療中の非転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、投与期及び非投与期（安全性追跡調査）の 2 期からなる試験である（投与期の結果は第 20 項に記載）。試験方法の概要は第 20 項を参照のこと。

24 ヶ月の投与期を完了した被験者を対象に、非投与期の安全性追跡調査への参加の同意を取得した。安全性調査期間は、治験薬の投与を中止し、投与 24 ヶ月後（投与期の終了）から 2 年間にわたり 6 ヶ月に 1 回、来院又は電話により安全性データを収集した。投与期終了後、治験責任医師には、投与期に被験者が投与された治験薬が開示された。

21.1.1 試験期間

2004 年 10 月 4 日（最初の被験者の組み入れ日）～20■■年■■月■■日（最後の被験者の最終来院日）。

21.1.2 投与期間

48 ヶ月（24 ヶ月の投与期及び 24 ヶ月の非投与期 [安全性追跡調査]）

21.1.3 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、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ー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値を代用した。名義カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。すべての有害事象について、種類、頻度、重篤度、治験薬との因果関係について要約し、有害事象は、器官別大分類及び基本語 (MedDRA ver. 12.0) 別に表で示した。

21.2 結果の要約

24 ヶ月の非投与期に得られた結果を以下に示す。

21.2.1 被験者の内訳

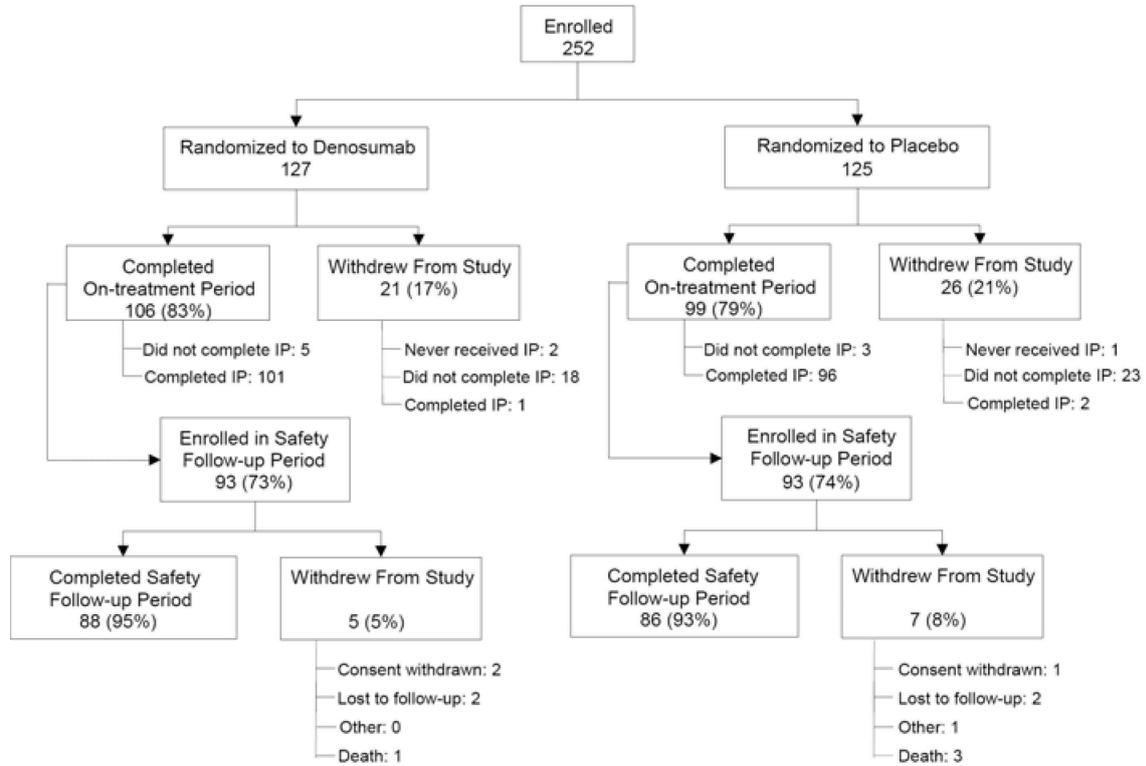
被験者の内訳を図 21-1 に示す。

本試験に 252 名（デノスマブ群 127 名、プラセボ群 125 名）が無作為割付され、デノスマ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ブ群の 83%及びプラセボ群の 79%が 24 ヶ月の投与期を完了した。非投与期へ移行した被験者は 186 名（デノスマブ群 93 名、プラセボ群 93 名）であった。このうち 174 名（デノスマブ群 88 名、プラセボ群 86 名）が非投与期を完了した。



IP = investigational product (denosumab or placebo)

Subjects completed IP if they received all 4 planned doses of denosumab or placebo. Subjects could continue on study after withdrawal from IP.

治験総括報告書 図 6-1 (5.3.5.1-10) から引用

図 21-1 被験者の内訳

21.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 21-1 に示す。

非投与期に組み入れられた被験者の背景に、投与群間で不均衡はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 21-1 人口統計学的データ (20040135 Safety Follow-up Analysis)

	Placebo (N = 93)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 93)	All (N = 186)
Sex - n (%)			
Female	93 (100.0)	93 (100.0)	186 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	90 (96.8)	84 (90.3)	174 (93.5)
Black or African American	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
Hispanic or Latino	1 (1.1)	4 (4.3)	5 (2.7)
Asian	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
Japanese	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Age (years)			
N	93	93	186
Mean	60.3	59.3	59.8
SD	9.5	9.2	9.3
Median	59.0	58.0	58.5
Q1, Q3	54.0, 67.0	52.0, 65.0	53.0, 67.0
Min, Max	42, 81	38, 84	38, 84
Age group - n (%)			
35 - < 45 years	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
45 - < 55 years	29 (31.2)	29 (31.2)	58 (31.2)
55 - < 65 years	32 (34.4)	37 (39.8)	69 (37.1)
65 - < 75 years	22 (23.7)	20 (21.5)	42 (22.6)
≥ 75 years	9 (9.7)	6 (6.5)	15 (8.1)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	31 (33.3)	26 (28.0)	57 (30.6)
≥ 75 years	9 (9.7)	6 (6.5)	15 (8.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who had a visit in the safety follow-up phase

No investigational product was administered during the safety follow-up phase.

Baseline demography data is presented here only for subjects who had a visit in the safety follow-up phase, baseline demography data is from the beginning of the treatment phase

治験総括報告書 表 6-1 (5.3.5.1-10) から引用

21.2.3 安全性の結果

非投与期に組み入れられた 186 名 (デノスマブ群 96 名、プラセボ群 90 名) を非投与期の安全性解析対象集団とした。

21.2.3.1 曝露状況

非投与期には、治験薬の投与は行わなかった。

21.2.3.2 有害事象

21.2.3.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を [表 21-2](#) に示す。

非投与期の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いた。有害事象は、デノスマブ群の 69 名 (71.9%) 及びプラセボ群の 62 名 (68.9%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 21-2 有害事象の要約 (Safety Analysis Set) (20040135 Safety Follow-up Analysis)

	Placebo (N=90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=96) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	62 (68.9)	69 (71.9)
Serious	4 (4.4)	9 (9.4)
Fatal	2 (2.2)	2 (2.1)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
CTCAE Grade 3,4, or 5	9 (10.0)	16 (16.7)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	2 (2.2)	5 (5.2)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
CTCAE Grade 3,4, or 5	1 (1.1)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who had a visit in the safety follow-up phase
CTCAE version 3.0

n = Number of subjects reporting ≥ 1 events in the safety follow-up phase

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

No investigational product was administered during the safety follow-up phase.

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.1-10) から引用

21.2.3.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象を表 21-3 に示す。

比較的良好に見られた有害事象 (いずれかの群で発現率が5%以上) (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、関節痛 arthralgia (11.5%、4.4%)、背部痛 back pain (6.3%、5.6%)、四肢痛 pain in extremity (6.3%、4.4%)、消化不良 dyspepsia (6.3%、1.1%)、不眠症 insomnia (6.3%、0.0%)、副鼻腔炎 sinusitis (5.2%、3.3%)、上気道感染 upper respiratory tract infection (5.2%、2.2%)、尿路感染 urinary tract infection (5.2%、2.2%)、筋骨格痛 musculoskeletal pain (5.2%、1.1%)、末梢性浮腫 oedema peripheral (3.1%、5.6%)、咳嗽 cough (2.1%、7.8%)、及び浮動性めまい dizziness (1.0%、6.7%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 21-3 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)
(20040135 Safety Follow-up Analysis)

Preferred Term	Placebo (N=90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=96) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	62 (68.9)	69 (71.9)
Arthralgia	4 (4.4)	11 (11.5)
Back pain	5 (5.6)	6 (6.3)
Pain in extremity	4 (4.4)	6 (6.3)
Dyspepsia	1 (1.1)	6 (6.3)
Insomnia	0 (0.0)	6 (6.3)
Sinusitis	3 (3.3)	5 (5.2)
Upper respiratory tract infection	2 (2.2)	5 (5.2)
Urinary tract infection	2 (2.2)	5 (5.2)
Musculoskeletal pain	1 (1.1)	5 (5.2)
Oedema peripheral	5 (5.6)	3 (3.1)
Cough	7 (7.8)	2 (2.1)
Dizziness	6 (6.7)	1 (1.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who had a visit in the safety follow-up phase

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event in the safety follow-up phase

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 12.0.

No investigational product was administered during the safety follow-up phase.

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.1-10) から引用

21.2.3.2.3 死亡

非投与期の死亡は、デノスマブ群の2名(2.1%)及びプラセボ群の2名(2.2%)に認められ、いずれの死亡も病勢の進行によるものであり、治験薬との関連性は否定された。

21.2.3.2.4 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。

21.2.3.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の9名(9.4%)及びプラセボ群の4名(4.4%)に認められたが、このうち治験薬との関連性があると判定されたものはなかった。

21.2.3.3 骨折

非投与期に認められた骨折(中央判定)は、デノスマブ群の12名(12.5%)及びプラセボ群の5名(5.6%)であった。ただし、非投与期中にビスフォスフォネートの投与を受けた被験者の割合は、デノスマブ群と比較してプラセボ群が多かった(デノスマブ群20.8%、プラセボ群28.9%)。非投与期中に骨折のなかった被験者又は骨折発生前にビスフォスフォネートの投与を受けていた被験者へビスフォスフォネートを投与した被験者の割合は、デノスマブ群と比較してプラセボ群が多かった(デノスマブ群15.6%、プラセボ群28.9%)。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

21.3 結論

非投与期の安全性プロファイルは、デノスマブ群とプラセボ群で類似していた。非投与期の骨折の発生率は、プラセボ群と比較してデノスマブ群で高かった。ただし、この結果については、非投与期のビスフォスフォネートの使用がデノスマブ群よりもプラセボ群で多かったことを考慮する必要がある。

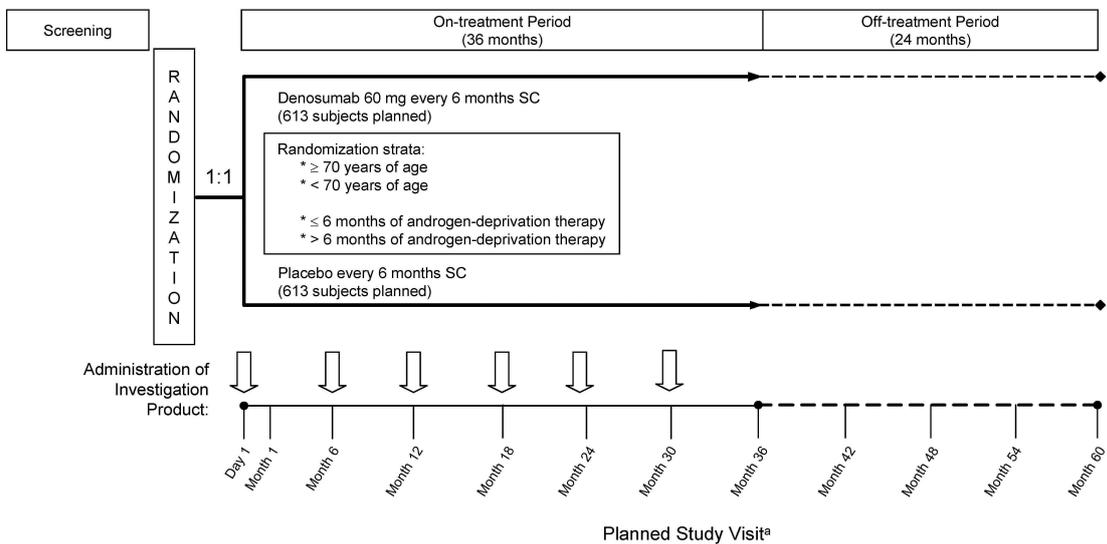
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

22.1.6 試験方法

本試験は、アンドロゲン抑制療法中の非転移性前立腺癌患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験である。被験者を、デノスマブ群又はプラセボ群に1:1の比で無作為に割り付け、36ヵ月間の治療中にQ6Mで合計6回、デノスマブ群にはデノスマブ60mgを、プラセボ群にはプラセボを皮下投与した。無作為割付は、年齢(70歳未満、70歳以上)及び試験組み入れ時の性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬又は睾丸摘出術によるアンドロゲン抑制療法の実施期間(6ヵ月以下、6ヵ月超)を層別因子として実施した。被験者には、カルシウム(1g以上)及びビタミンD(400IU以上)を毎日補充した。また、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22-1に、評価スケジュールを表22-1に示す。



SC = subcutaneous

^a BMD of the lumbar spine was assessed at screening and at all planned study visits except day 1 and month 18; the assessment obtained during screening was used as the baseline assessment of lumbar spine BMD.

治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.1-11) から引用

図 22-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 22-1 評価スケジュール

Study Assessments	Screening (-35 Days)	Day 1	Study Months – Treatment Phase										Safety Follow-Up ^a
			1	3	6	12	15	18	24	30	36 ^a		
Medical and medication history	x												
Physical examination ^b	x	x ^b	x		x	x			x	x	x	x	
Vital signs	x	x ^b	x		x	x			x	x	x	x	
Concomitant medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse event collection		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Clinical fracture recording			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PRO Questionnaire		x			x	x			x	x	x	x	
Study drug administration		x			x	x			x	x	x		
IMAGING													
DXA spine	x		x	x	x	x				x		x	
DXA femoral neck and total hip	x		x	x	x	x				x		x	
DXA distal radius and total body ^c	x ^c					x ^c				x ^c		x ^c	
DXA – VFA ^d	x ^d				x ^d								
Lateral spine x-ray ^e	x ^e				x ^{e,f}	x ^e				x ^e		x ^e	
Bone scan	x											x	

Page 1 of 2

iPTH = intact parathyroid hormone; DXA = dual x-ray absorptiometry; PRO = patient-reported outcomes

^a End-of-study procedures must have been completed ± 2 weeks. The procedures listed here were also to be performed at the early study termination visit. After the end of study or early termination, safety data were collected by clinic visit or telephone contact approximately every 6 months for up to 2 years from the month-36 visit.

^b These assessments were not necessary if Day 1 was within 1 week of screening.

^c DXA distal radius and total body measurements were only obtained if the subject was participating in the DXA sub-study.

^d DXA – Vertebral Fracture Assessment (VFA) measurements were obtained only if the DXA facility had the capability of performing a VFA.

^e Lateral spine x-rays consisted of x-rays of the lateral thoracic and lumbar spine.

^f Lateral spine x-rays were obtained only if the DXA facility was not performing a VFA.

^g Testosterone measurement reported both total and free (non-sex hormone-binding globulin-bound fraction) testosterone.

^h The 25 (OH) vitamin D test was performed only for subjects who had a screening concentration of 12 to 20 ng/mL.

治験総括報告書 表 7-6 (5.3.5.1-11) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 22-1 評価スケジュール

Study Assessments	Screening (-35 Days)	Day 1	Study Months – Treatment Phase									Safety Follow- Up ^a
			1	3	6	12	15	18	24	30	36 ^a	
LABORATORY												
Hematology (Table 7-7)	x	x ^b	x		x	x		x	x	x	x	
Serum chemistry (Table 7-7)	x	x ^b	x		x	x		x	x	x	x	
Prostate-specific antigen	x	x ^b	x		x	x		x	x	x	x	
Testosterone ^g		x	x		x	x		x	x	x	x	
25(OH) vitamin D	x											x ^h
iPTH	x											
Bone markers (Table 7-7)		x	x		x	x			x		x	
Anti-denosumab antibody assay		x	x		x	x		x	x	x	x	
Serum denosumab level		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Serum for biomarker analysis		x	x			x						

Page 2 of 2

iPTH = intact parathyroid hormone; DXA = dual x-ray absorptiometry; PRO = patient-reported outcomes

^a End-of-study procedures must have been completed \pm 2 weeks. The procedures listed here were also to be performed at the early study termination visit. After the end of study or early termination, safety data were collected by clinic visit or telephone contact approximately every 6 months for up to 2 years from the month-36 visit.

^b These assessments were not necessary if Day 1 was within 1 week of screening.

^c DXA distal radius and total body measurements were only obtained if the subject was participating in the DXA sub-study.

^d DXA – Vertebral Fracture Assessment (VFA) measurements were obtained only if the DXA facility had the capability of performing a VFA.

^e Lateral spine x-rays consisted of x-rays of the lumbar spine and lateral thoracic.

^f Lateral spine x-rays were obtained only if the DXA facility was not performing a VFA.

^g Testosterone measurement reported both total and free (non-sex hormone-binding globulin-bound fraction) testosterone.

^h The 25 (OH) vitamin D test was performed only for subjects who had a screening concentration of 12 to 20 ng/mL.

治験総括報告書 表 7-6 (5.3.5.1-II) から引用

被験者は 36 ヶ月の治療期間の完了後、治験薬を投与しない 24 ヶ月の非投与期に移行し本試験を継続するか、あるいは 2 年間の延長投与試験である試験 20080537 への参加を選択した。

22.1.7 被験者数

計画時: 1226 名 (各群 613 名)

組み入れ時: 1468 名 (デノスマブ群 734 名 [50%]、プラセボ群 734 名 [50%])

22.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 組織学的検査で前立腺癌であると診断された 70 歳以上の男性、あるいは組織学的検査で前立腺癌と診断され、骨粗鬆症性骨折の骨折歴のある、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 -1.0 未満である 70 歳未満の男性
- 腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部の骨密度 T スコアが -4.0 未満でないこと
- 両側睾丸摘出術を受けている、又は性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬を用いたア

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ンドロゲン抑制療法を開始し、少なくとも12ヵ月間継続する予定があること

- ECOGのperformance statusが0、1、又は2であること
- 遠隔転移がないこと
- 試験を完遂できない又は試験結果の解釈を妨げるような不安定な全身疾患、器質性又は精神性障害、あるいは臓器機能不全を有していないこと
- ビスフォスフォネート又は骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けていないこと

22.1.9 治験薬、用量及び投与方法

22.1.9.1 被験薬

デノスマブ60mgをQ6Mで皮下投与した。デノスマブは60mg/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。

22.1.9.2 対照薬

プラセボをQ6Mで皮下投与した。プラセボは、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。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。

22.1.10 投与期間

60ヵ月（36ヵ月間の治療期及び24ヵ月の非投与期〔安全性追跡調査期〕）

22.1.11 評価項目

22.1.11.1 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

22.1.11.2 副次評価項目

- 投与24ヵ月後における大腿骨頸部及び大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率
- 投与36ヵ月後における腰椎、大腿骨頸部、及び大腿骨近位部の骨密度のベースラインからの変化率
- 投与36ヵ月後までの骨粗鬆症性骨折（椎体骨折を含むが、頭蓋骨、顔面骨、下顎骨、中手骨、指骨、及び趾骨を除く骨折）及び新規椎体骨折の発生率
- 投与36ヵ月後までの臨床骨折発生までの期間
- 投与24ヵ月後までの骨粗鬆症性骨折の発生率

22.1.11.3 安全性評価項目

- 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率
- 血液生化学検査、血液学的検査、及び他の臨床検査項目（iPTH、25-ヒドロキシビタミン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ンD、遊離テストステロン、及び総テストステロンを含む) の測定値、並びにベースラインからの変化

- バイタルサイン、身長、体重、及びBMIの測定値、並びに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 5.3.5.1-11 (治験総括報告書 第 7.10.3 項) に示す。

22.1.12 統計手法

主解析及び副次解析には、36 ヶ月の治療期のデータを含め、全被験者が投与 36 ヶ月後までの試験を完了した時点で実施した。

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 (連続性) のないパラメータの場合は、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。カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。

最終解析の時点で主要評価項目に対するデノスマブの治療効果がプラセボと比較し統計的に有意に優れていた場合にのみ、有効性の副次評価項目に対する治療効果の統計的推論を実施した。主要帰無仮説が棄却された場合、副次評価項目の帰無仮説に対して、有意水準 0.05 で 5 段階のステップワイズ検定を実施した。すべての主要評価項目及び副次評価項目については、多重性を調整した後の p 値を示した。

骨密度に関する主要評価項目と副次評価項目の連続的な解析には、LOCF 法を用い、投与群、ベースラインの骨密度、測定機種 (Lunar 社、Hologic 社)、ベースラインの骨密度と測定機種の交互作用、年齢 (70 歳未満、70 歳以上)、及びアンドロゲン抑制療法の実施期間 (6 ヶ月以下、6 ヶ月超) を共変量とした共分散分析モデルを使用した。投与 24 ヶ月後の治療効果の差 (デノスマブ-プラセボ) の最小二乗平均の点推定値及びその両側 95% CI を算出した。

骨折発生率に関する評価項目の解析には、層別変数及び投与群を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。プラセボと比較した場合のデノスマブのオッズ比の推定値とその両側 95% CI、及びスコア検定の p 値を示した。また、絶対リスクの差 (割合の差、プラセボ-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、並びにそれらの 95% CI は、Mantel-Haenszel 法を用いて算出し、層別変数について調整した。臨床骨折発生までの期間の解析には、投与群を独立変数とし層別変数で層別した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。プラセボと比較したときのデノスマブのハザード比とその CI、及びスコア検定の p 値を示した。

安全性評価項目の解析は、治験薬を 1 回以上投与した全被験者を対象とし、無作為割付された群ではなく、実際に投与された治験薬に基づいて行った。各有害事象発現率を器官別大分類及び基本語別に表に示した。独立判定委員会で判定された重篤な心血管系事象の発現ま

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

での期間を、全心血管系事象、急性冠症候群、うっ血性心不全、脳卒中／一過性脳虚血発作、不整脈、その他の血管障害、及び心血管系死亡ごとに解析した。また、独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象の発現率を集計した。臨床検査値は、記述統計又はベースライン値と試験期間中に最も悪化した値のシフト表を用いて要約した。バイタルサイン、体重、及び身長は、記述統計を用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を表に示した。

投与 36 ヶ月後までの全生存期間の解析には、投与群、ベースラインの心血管系リスク、ベースラインの PSA 値、及び前立腺癌再発リスクを独立変数とし層別因子で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いた。Kaplan-Meier によるイベント率のデノスマブ群とプラセボ群との差及びその 95% CI を、層別因子について調整した逆分散加重法を用いて算出した。

22.2 結果の要約

投与 36 ヶ月後までの治療期の結果を以下に記載する。24 ヶ月の非投与期の結果は、[第 23 項](#)に記載する。

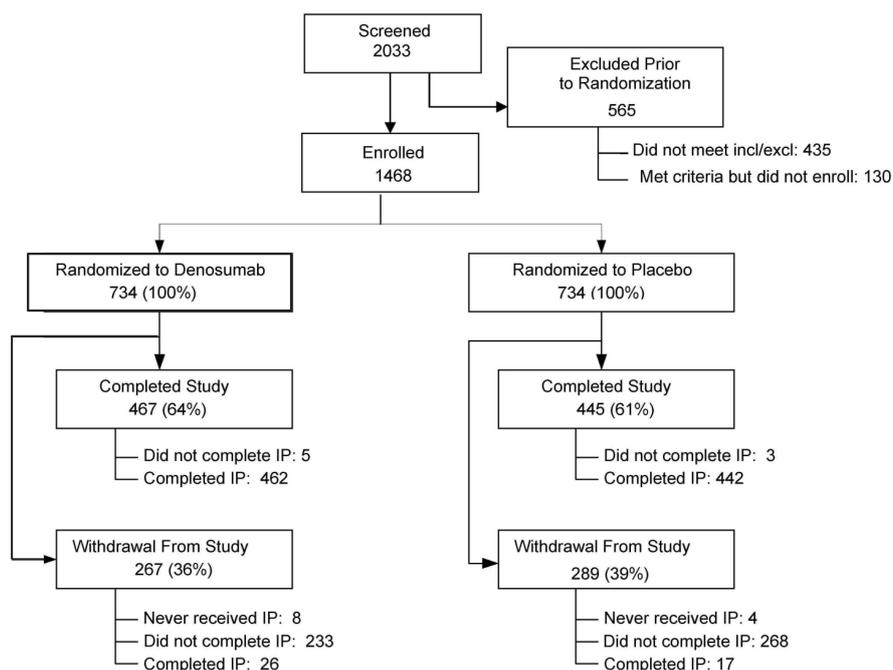
22.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を [図 22-2](#) に示す。

本試験に 1468 名が組み入れられ、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。本試験に組み入れた 1468 名のうち 1456 名（デノスマブ群 726 名及びプラセボ群 730 名）に治験薬が少なくとも 1 回投与された。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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Source: Table 14-1.1.1, Table 14-1.1.16, and Listing 1-1.6.
 IP = investigational product (denosumab or placebo)
 Percentages based on number of subjects randomized.
 Subjects could continue on study after withdrawal from IP.

治験総括報告書 図 8-1 (5.3.5.1-11) から引用

図 22-2 被験者の内訳

22.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 22-2 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 22-3 に示す。

組み入れられた被験者はすべて男性で、平均年齢は 75 歳であり、主な人種は白人であった。年齢が 70 歳以上でアンドロゲン抑制療法の実施期間が 6 ヶ月を超える被験者の割合は 63% (デノスマブ群 460 名及びプラセボ群 460 名) であった。アンドロゲン抑制療法の実施期間の中央値は、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 22-2 人口統計学的データ

	Placebo (N = 734)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 734)	All (N = 1468)
Sex - n (%)			
Male	734 (100.0)	734 (100.0)	1468 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	609 (83.0)	615 (83.8)	1224 (83.4)
Black or African American	32 (4.4)	36 (4.9)	68 (4.6)
Hispanic or Latino	81 (11.0)	77 (10.5)	158 (10.8)
Asian	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.5)
Japanese	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)
American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
Other	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
Age (years)			
N	734	734	1468
Mean	75.5	75.3	75.4
SD	7.1	7.0	7.1
Median	76.0	76.0	76.0
Q1, Q3	71.0, 80.0	71.0, 80.0	71.0, 80.0
Min, Max	50, 97	48, 92	48, 97
Age group - n (%)			
< 50 years	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (<0.1)
50 - 59 years	20 (2.7)	23 (3.1)	43 (2.9)
60 - 69 years	103 (14.0)	100 (13.6)	203 (13.8)
70 - 79 years	396 (54.0)	405 (55.2)	801 (54.6)
80 - 89 years	205 (27.9)	197 (26.8)	402 (27.4)
≥ 90 years	10 (1.4)	8 (1.1)	18 (1.2)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	679 (92.5)	685 (93.3)	1364 (92.9)
≥ 75 years	424 (57.8)	415 (56.5)	839 (57.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.1-11) から引用

表 22-3 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 = 734)	729	-0.41	1.80	-4.8	-1.60	-0.60	0.60	7.6
Denosumab 60 mg Q6M (N = 734)	727	-0.31	1.78	-6.8	-1.50	-0.50	0.70	7.3
All (N = 1468)	1456	-0.36	1.79	-6.8	-1.60	-0.50	0.70	7.6
Total hip								
Placebo (N = 734)	718	-0.88	1.03	-3.6	-1.60	-0.95	-0.20	3.1
Denosumab 60 mg Q6M (N = 734)	712	-0.87	1.00	-3.6	-1.50	-0.90	-0.30	3.3
All (N = 1468)	1430	-0.87	1.01	-3.6	-1.60	-0.90	-0.30	3.3
Femoral neck								
Placebo (N = 734)	718	-1.42	0.91	-3.5	-2.00	-1.50	-0.90	1.9
Denosumab 60 mg Q6M (N = 734)	712	-1.41	0.86	-3.8	-2.00	-1.50	-0.90	3.0
All (N = 1468)	1430	-1.42	0.89	-3.8	-2.00	-1.50	-0.90	3.0

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

Lumbar spine includes L1 through L4.

Table displays data captured on the dual X-ray absorptiometry scan read by Synarc.

治験総括報告書 表 8-8 (5.3.5.1-11) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

22.2.3 有効性の結果

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 22-4 に示す。

表 22-4 主要評価項目及び副次評価項目の結果

	Placebo	Denosumab	Estimate	95% CI	p-value	Adjusted p-value ^d
	(N=734)	60 mg Q6M (N=734)				
	n	n				
BMD Endpoints						
Lumbar spine BMD	716	714	6.7	(6.2, 7.1)	<.0001	<.0001
Percent change from baseline at Month 24 ^a						
Femoral neck BMD	706	701	3.9	(3.5, 4.4)	<.0001	<.0001
Percent change from baseline at Month 24 ^a						
Total hip BMD Percent change from baseline at Month 24 ^a	706	701	4.8	(4.4, 5.1)	<.0001	<.0001
Lumbar spine BMD	716	714	7.9	(7.4, 8.4)	<.0001	<.0001
Percent change from baseline at Month 36 ^a						
Femoral neck BMD	706	701	4.9	(4.4, 5.4)	<.0001	<.0001
Percent change from baseline at Month 36 ^a						
Total hip BMD Percent change from baseline at Month 36 ^a	706	701	5.7	(5.4, 6.1)	<.0001	<.0001
Fracture Endpoints						
Subject incidence of any fracture through Month 36 ^b	734	734	0.70	(0.46, 1.08)	0.1048	0.1048
Subject incidence of new vertebral fracture through Month 36 ^{b,e}	673	679	0.37	(0.18, 0.78)	0.0063	0.0125
Time to first clinical fracture through Month 36	734	734	0.94	(0.57, 1.55)	0.7961	0.7961
Subject incidence of any fracture through Month 24 ^b	734	734	0.70	(0.44, 1.11)	0.1282	0.7961

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized.

^a Difference from placebo based on ANCOVA model adjusting for age group, ADT duration at study entry, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction.

^b Odds ratio relative to placebo based on logistic regression model adjusting for the stratification variables of age group and ADT duration at study entry.

^c Hazard ratio relative to placebo based on Cox proportional hazards model stratified by the stratification variables of age group and ADT duration at study entry.

^d P-values for all endpoints are adjusted for multiplicity according to the prespecified sequential testing strategy.

^e Only subjects with a nonmissing baseline and ≥ 1 postbaseline assessment were included.

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.1-11) から引用

22.2.3.1 骨密度

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 (DXA 測定) がプラセボ群と比較して統計的に有意に増加した ($p < 0.0001$ [調整済])。投与 24 ヶ月後の腰椎骨密度の変化率 (主要評価項目) は、統計的に有意であり、臨床的に意味のある変化であった (最小二乗平均: プラセボ群-1.0%、デノスマブ群 5.6%、最小二乗平

2.7.6 個々の試験のまとめ

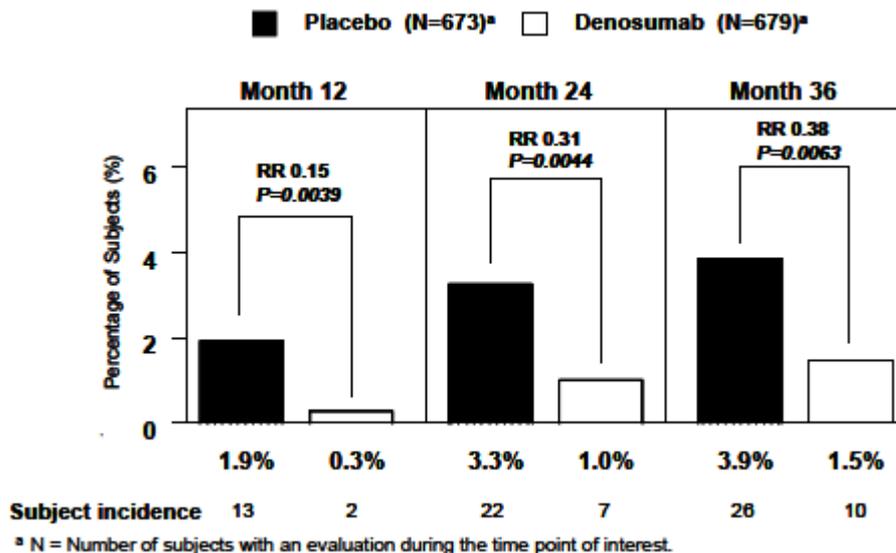
デノスマブ

均の差 [95%CI] : 6.7% [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)、及び全身 (サブスタディー) の骨密度が増加した ($p < 0.0001$)。投与 12、24、及び 36 カ月後において、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。

22.2.3.2 骨折

新規椎体骨折の発生率を図 22-3 に示す。

デノスマブ群では、投与 36 カ月後までの新規椎体骨折の発生率が有意に 62%低下した (相対リスク [95% CI] : 0.38 [0.19, 0.78]、 $p = 0.0125$ [調整済])。新規椎体骨折発生率の結果と同様に、デノスマブ群では、新規椎体骨折及び既存椎体骨折の増悪の発生率も 58%低下した (相対リスク [95% CI] : 0.42 [0.21, 0.84]、 $p = 0.0114$)。また、デノスマブ群では投与 36 カ月後の骨粗鬆症性骨折の発生率もプラセボ群より低く (デノスマブ群 5.2%、プラセボ群 7.2%、相対リスクの低下: 28%)、主に新規椎体骨折の発生率に起因して差が認められたが、群間の差は統計的に有意ではなかった ($p = 0.1048$)。しかし、デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 36 カ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])。



治験総括報告書 図 9-7 (5.3.5.1-11) から引用

図 22-3 新規椎体骨折の発生率

22.2.3.3 骨代謝マーカー

デノスマブ群ではプラセボ群と比較して、血清中の CTX1、P1NP、及び TRAP 5b が顕著に

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

低下し、速やかに、かつ持続的に低下した（各時点で $p < 0.0001$ ）

22.2.4 薬物動態の結果

投与1ヵ月後における血清中デノスマブ濃度の平均値及び中央値は、60 mg を Q6M で投与した過去のデノスマブの臨床試験の同時点に認められた値と類似していた。デノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、投与6～36ヵ月後まで同程度であった。また、投与3及び15ヵ月後（投与後約3ヵ月）の平均値及び中央値は類似していた。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。

22.2.5 安全性の結果

本試験に組み入れられた1468名のうち、治験薬（デノスマブ又はプラセボ）を少なくとも1回投与された1456名（99.2%）を安全性解析対象集団とした。

22.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表22-5に示す。

デノスマブ群の67%及びプラセボ群の62%の被験者に予定された6回の治験薬が投与された。

表 22-5 治験薬の投与状況

	Placebo	Denosumab 60 mg Q6M
Number of subjects randomized	734	734
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	725	731 ^a
Number of injections (denosumab or placebo)		
1	54/725 (7.4%)	45/731 (6.2%)
2	44/725 (6.1%)	31/731 (4.2%)
3	43/725 (5.9%)	40/731 (5.5%)
4	99/725 (13.7%)	97/731 (13.3%)
5	35/725 (4.8%)	28/731 (3.8%)
6	450/725 (62.1%)	490/731 (67.0%)

Page 1 of 1

^a Number of subjects receiving at least one dose of denosumab regardless of randomized treatment
治験総括報告書 表 11-2 (5.3.5.1-11) から引用

22.2.5.2 有害事象

22.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表22-6に示す。

有害事象プロファイルは、デノスマブ群とプラセボ群で類似していた。有害事象は、デノスマブ群の87.3%（638/731）及びプラセボ群の86.5%（627/725）に認められ、投与群間で同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 22-6 有害事象の要約

	Placebo (N=725) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=731) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	627 (86.5)	638 (87.3)
Serious	222 (30.6)	253 (34.6)
Fatal	46 (6.3)	44 (6.0)
Leading to study discontinuation	44 (6.1)	51 (7.0)
Leading to investigational product discontinuation	47 (6.5)	49 (6.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	244 (33.7)	269 (36.8)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	65 (9.0)	62 (8.5)
Serious	4 (0.6)	3 (0.4)
Fatal	1 (0.1)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (0.1)	5 (0.7)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.3)	5 (0.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	7 (1.0)	7 (1.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

^aIncludes only treatment-emergent adverse 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 (5.3.5.1-11) から引用

22.2.5.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象を表 22-7 に示す。

比較的良好に見られた有害事象（いずれかの群で発現率が10%以上）（デノスマブ群、プラセボ群の順）は、関節痛 arthralgia（12.6%、11.0%）、背部痛 back pain（11.1%、10.2%）、便秘 constipation（10.0%、10.3%）であった。個々の有害事象の発現率は、白内障 cataracts を除き、投与群間で同程度であった（2%以下の差）。3年間の白内障（新規診断、既存の白内障の悪化、及び白内障摘出術を含む）の発現率は、デノスマブ群で4.7%及びプラセボ群で1.2%であった。これらの事象の多くは、白内障の病歴を有する被験者に認められた（デノスマブ群 13/34、プラセボ群 2/9）。デノスマブ群で有害事象として白内障が認められた被験者の過半数（52.9% [18/34]）では、白内障は試験開始1年以内に認められた（デノスマブ群 2.5%、プラセボ群 0.4%）。デノスマブ群の白内障の発現率が2年目（デノスマブ群 1.9%、プラセボ群 0.5%）及び3年目（デノスマブ群 1.0%、プラセボ群 0.7%）に低下したことから、デノスマブを長期投与しても白内障のリスクは上昇しないことが示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 22-7 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=725) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=731) n (%)
Number of subjects reporting adverse events ^a	627 (86.5)	638 (87.3)
Arthralgia	80 (11.0)	92 (12.6)
Back pain	74 (10.2)	81 (11.1)
Constipation	75 (10.3)	73 (10.0)
Pain in extremity	51 (7.0)	66 (9.0)
Hypertension	51 (7.0)	57 (7.8)
Oedema peripheral	48 (6.6)	53 (7.3)
Nasopharyngitis	45 (6.2)	47 (6.4)
Fatigue	45 (6.2)	44 (6.0)
Dizziness	31 (4.3)	41 (5.6)
Musculoskeletal pain	26 (3.6)	41 (5.6)
Diarrhoea	39 (5.4)	40 (5.5)
Hot flush	32 (4.4)	38 (5.2)
Urinary tract infection	32 (4.4)	37 (5.1)

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.

^aIncludes all adverse events, not only those occurring with $\geq 5\%$ frequency

治験総括報告書 表 11-8 (5.3.5.1-11) から引用

22.2.5.2.3 治験薬との関連性があると判定された有害事象

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 8.5% (62/731) 及びプラセボ群の 9.0% (65/725) に認められた。

22.2.5.2.4 死亡

試験期間中の死亡は、各群の 6% (デノスマブ群 44/731、プラセボ群 46/725) に認められた。いずれの投与群でも、1%を超える死に至った有害事象はなかった。治験薬との関連性があると判定された死に至った有害事象は、プラセボ群の 1 名 (心血管障害 cardiovascular disorder) に認められたが、デノスマブ群では認められなかった。

22.2.5.2.5 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の発現率 (デノスマブ群 6.7% [49/731]、プラセボ群 6.5% [47/725]) 及び試験の中止に至った有害事象の発現率 (デノスマブ群 7.0% [51/731]、プラセボ群 6.1% [44/725]) は、投与群間で同程度であった。

22.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 34.6% (253/731) 及びプラセボ群の 30.6% (222/725) に認められた。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ群の 3 名 (0.4%) 及びプラセボ群の 4 名 (0.6%) に認められた。いずれの投与群でも、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象のうち、複数の被験者に認められた事象はなかつ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た。

22.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

低カルシウム血症は、デノスマブ群の1名(0.1%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。独立判定委員会で重篤な心血管系事象(心血管系死亡、急性冠症候群、うっ血性心不全、その他の血管障害、脳卒中/一過性脳虚血発作、及び不整脈)と判定された事象の発現率は、両投与群で同程度であった(デノスマブ群10.9%、プラセボ群11.0%)。また、新規原発性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5.1%、プラセボ群4.6%)。最も高頻度で発現した新規原発性悪性腫瘍は、膀胱癌 bladder cancer(デノスマブ群0.7%、プラセボ群0.6%)及び結腸癌 colon cancer(デノスマブ群0.7%、プラセボ群0.6%)であった。器官別大分類の「感染症および寄生虫症 infection and infestation」に該当する有害事象は、デノスマブ群の35.2%及びプラセボ群の31.2%に認められ、プラセボ群よりもデノスマブ群で発現率の高い事象は特に認められなかった。感染症の重篤な有害事象は、デノスマブ群の5.9%及びプラセボ群の4.6%に認められた。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。有害事象として過敏症がデノスマブ群の2名(0.3%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。デノスマブ群の1名(0.1%)に薬物過敏症が認められた。過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、両投与群で同程度であった(デノスマブ群0.7%、プラセボ群1.1%)。非椎体骨折の遷延治癒又は偽関節は、いずれの投与群でも認められなかった。3名の被験者(デノスマブ群2名、プラセボ群1名)では、骨折から6ヵ月後の骨折治癒の状態が不明であった。

22.2.5.3 臨床検査値

デノスマブ群では、投与1ヵ月後に血清カルシウム値の軽度で一過性の低下が認められたが、その低下は臨床的に意味のあるものではなかった。グレード2以上のアルブミン補正カルシウム値の低下は、デノスマブ群の3名(0.4%)及びプラセボ群の1名(0.1%)に認められた。これらの被験者では、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。過去の試験と同様に、デノスマブ群に血清中のリンの低下(投与1ヵ月後で約10%)が認められ、デノスマブ群の4名ではグレード3以上のリンの低下が認められた。血清中のPSA及びテストステロンについては、投与群間で差は認められなかった。

22.2.5.4 全生存期間

全生存期間については、デノスマブ群とプラセボ群で差は認められなかった。投与36ヵ月後で生存していた被験者の割合及び生存率のKaplan-Meier推定値は、両投与群で同一であった(それぞれ94%及び93%)。

22.2.5.5 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が発現した被験者は認められなかった。各群の1名(0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

に試験開始後の試料中に抗デノスマブ結合抗体が一過性に認められた。これらの抗体によるデノスマブの安全性プロファイル又は有効性に対する影響は認められなかった。

22.3 結論

デノスマブは RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体であり、デノスマブは RANKL に結合しその活性を中和することにより骨吸収を抑制し骨量を増加させる。アンドロゲン抑制療法中の前立腺癌患者を対象とした本試験では、デノスマブは良好な忍容性を示し、海綿骨及び皮質骨を含む全身骨密度を速やかに(投与 1 ヶ月後から)、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、アンドロゲン抑制療法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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

23. 試験 20040138-60M（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]）

アンドロゲン抑制療法中の非転移性前立腺癌患者の骨量減少に対する AMG 162 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

23.1 試験方法の概要

本試験は、アンドロゲン抑制療法中の非転移性前立腺癌患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験であり、投与期及び非投与期（安全性追跡調査）の 2 期からなる試験である（投与期の結果は第 22 項に記載）。試験方法の概要は第 22 項を参照のこと。

36 ヶ月の投与期を完了した被験者を対象に、非投与期の安全性追跡調査への参加の同意を取得した。安全性調査期間（投与 37～60 ヶ月後）は、治験薬の投与を中止し、投与 36 ヶ月後（治療期の終了）から 2 年間にわたり 6 ヶ月に 1 回、来院又は電話により安全性データを収集した。投与期終了後、投与期に被験者が投与された治験薬が開示された。

23.1.1 試験期間

2004 年 8 月 2 日（最初の被験者の組み入れ日）～20■■年■■月■■日（最後の被験者の最終来院日）

23.1.2 投与期間

60 ヶ月（36 ヶ月間の投与期及び 24 ヶ月の非投与期 [安全性追跡調査期]）

23.1.3 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、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ー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値を代用した。名義カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。すべての有害事象の種類、頻度、重篤度、及び治験薬との因果関係について要約し、有害事象は器官別大分類及び基本語（MedDRA ver. 13.0）別に表で示した。

23.2 結果の要約

24 ヶ月の非投与期に得られた結果を以下に示す。

23.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 23-1 に示す。

本試験に 1468 名（デノスマブ群 734 名、プラセボ群 734 名）が無作為割付され、デノスマ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

ブ群の 64%及びプラセボ群の 61%が 36 ヶ月の投与期を完了した。非投与期へ移行した被験者は 802 名（デノスマブ群 413 名、プラセボ群 389 名）であった。このうち 359 名（デノスマブ群 181 名、プラセボ群 178 名）が非投与期を完了した。非投与期を完了できなかった被験者のうちデノスマブ群の 168 名 (22.9%) 及びプラセボ群の 143 名 (19.5%) は、試験 20080537 への参加のために非投与期を中止した。

表 23-1 被験者の内訳 (Study 20040138 Randomized Subjects)
(20040138 Safety Follow-up Analysis)

	Placebo (N=734) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=734) n (%)	All (N=1468) n (%)
Randomized	734	734	1468
Completed treatment phase (36 months)	445	467	912
Entered the safety follow-up phase	389	413	802
Completed the safety follow-up phase	178 (45.8)	181 (43.8)	359 (44.8)
Discontinued the safety follow-up phase	211 (54.2)	232 (56.2)	443 (55.2)
Rollover to open label study	143 (36.8)	168 (40.7)	311 (38.8)
Death	26 (6.7)	26 (6.3)	52 (6.5)
Lost to follow-up	13 (3.3)	12 (2.9)	25 (3.1)
Other ^a	6 (1.5)	9 (2.2)	15 (1.9)
Consent withdrawn	18 (4.6)	6 (1.5)	24 (3.0)
Administrative decision	5 (1.3)	6 (1.5)	11 (1.4)
Disease progression	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.5)
Adverse event	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

^a Excludes enrollment to the open label study

Percentages based on the number of subjects who entered the safety follow-up phase.

Includes data of the safety follow-up phase.

治験総括報告書 表 14-1.1.1 (5.3.5.1-12) から引用

23.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 23-2 に示す。

非投与期に組み入れられた被験者の背景は、投与群間で不均衡はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 23-2 人口統計学的データ

(Study 20040138 Randomized Subjects Enrolled in Safety Follow-up)

	Placebo (N = 389)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 413)	All (N = 802)
Sex - n (%)			
Male	389 (100.0)	413 (100.0)	802 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	318 (81.7)	347 (84.0)	665 (82.9)
Black or African American	13 (3.3)	18 (4.4)	31 (3.9)
Hispanic or Latino	51 (13.1)	47 (11.4)	98 (12.2)
Asian	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Japanese	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
American Indian or Alaska Native	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
Other	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
Age (years)			
N	389	413	802
Mean	74.1	74.4	74.3
SD	7.0	6.8	6.9
Median	74.0	75.0	75.0
Q1, Q3	71.0, 79.0	71.0, 79.0	71.0, 79.0
Min, Max	52, 90	48, 92	48, 92
Age group - n (%)			
< 50 years	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
50 - 59 years	15 (3.9)	12 (2.9)	27 (3.4)
60 - 69 years	68 (17.5)	61 (14.8)	129 (16.1)
70 - 79 years	220 (56.6)	246 (59.6)	466 (58.1)
80 - 89 years	84 (21.6)	90 (21.8)	174 (21.7)
≥ 90 years	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	349 (89.7)	381 (92.3)	730 (91.0)
≥ 75 years	191 (49.1)	211 (51.1)	402 (50.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who entered the safety follow-up phase.

Age is based on the initial enrollment at randomization.

治験総括報告書 表 6-1 (5.3.5.1-12) から引用

23.2.3 安全性の結果

非投与期に組み入れられた 802 名（デノスマブ群 417 名、プラセボ群 385 名）を非投与期の安全性解析対象集団とした。

23.2.3.1 曝露状況

非投与期には、治験薬の投与は行わなかった。

23.2.3.2 有害事象

23.2.3.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を [表 23-3](#) に示す。

非投与期の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いた。有害事象は、デノスマブ群の 222 名（53.2%）及びプラセボ群の 188 名（48.8%）に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 23-3 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Placebo (N=385) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=417) n (%)
All	188 (48.8)	222 (53.2)
Serious	70 (18.2)	78 (18.7)
Fatal	26 (6.8)	26 (6.2)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	5 (1.2)
CTCAE grade 3, 4, or 5	70 (18.2)	70 (16.8)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who entered the safety follow-up phase.

Includes data of the safety follow-up phase.

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.1-12) から引用

23.2.3.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象を表 23-4 に示す。

比較的良好に見られた有害事象 (いずれかの群で発現率が3%以上) (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、関節痛 arthralgia (5.0%、3.6%)、尿路感染 urinary tract infection (3.8%、3.4%)、貧血 anemia (3.1%、3.1%)、血尿 hematuria (3.1%、2.9%)、便秘 constipation (2.9%、2.3%)、背部痛 back pain (2.9%、2.1%)、下痢 diarrhea (2.9%、1.6%)、前立腺癌 prostate cancer (2.6%、1.3%)、肺炎 pneumonia (2.6%、0.8%)、及び高血圧 hypertension (1.4%、3.4%) であった。白内障は、デノスマブ群の4名 (1.0%) 及びプラセボ群の7名 (1.8%) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 23-4 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	Placebo (N=385) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=417) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	188 (48.8)	222 (53.2)
Arthralgia	14 (3.6)	21 (5.0)
Urinary tract infection	13 (3.4)	16 (3.8)
Anaemia	12 (3.1)	13 (3.1)
Haematuria	11 (2.9)	13 (3.1)
Constipation	9 (2.3)	12 (2.9)
Back pain	8 (2.1)	12 (2.9)
Diarrhoea	6 (1.6)	12 (2.9)
Prostate cancer	5 (1.3)	11 (2.6)
Pneumonia	3 (0.8)	11 (2.6)
Nausea	7 (1.8)	10 (2.4)
Urinary retention	9 (2.3)	9 (2.2)
Musculoskeletal pain	6 (1.6)	8 (1.9)
Atrial fibrillation	6 (1.6)	7 (1.7)
Fatigue	6 (1.6)	7 (1.7)
Pain in extremity	5 (1.3)	7 (1.7)
Dysuria	4 (1.0)	7 (1.7)
Vomiting	4 (1.0)	7 (1.7)
Hypertension	13 (3.4)	6 (1.4)
Abdominal pain	6 (1.6)	6 (1.4)
Dizziness	6 (1.6)	6 (1.4)
Prostatic specific antigen increased	6 (1.6)	6 (1.4)
Dyspnoea	7 (1.8)	5 (1.2)
Cataract	7 (1.8)	4 (1.0)
Asthenia	9 (2.3)	3 (0.7)
Dyspepsia	6 (1.6)	3 (0.7)
Bone pain	7 (1.8)	2 (0.5)
Nocturia	7 (1.8)	1 (0.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who entered the safety follow-up phase.

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event in the safety follow-up phase

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 13.0.

Includes data of the safety follow-up phase.

治験総括報告書 表 8-7 (5.3.5.1-12) から引用

23.2.3.2.3 死亡

非投与期の死亡は、デノスマブ群の26名(6.2%)及びプラセボ群の26名(6.8%)に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

23.2.3.2.4 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、デノスマブ群の5名(1.2%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

23.2.3.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の78名(18.7%)及びプラセボ群の70名(18.2%)に認められた。比較的良好に見られた重篤な有害事象は、死亡 death (1.4%、0.5%)、肺炎 pneumonia (1.4%、0.5%)、血尿 hematuria (1.2%、0.8%)、前立腺癌 prostate cancer (1.2%、0.8%)、及

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

び脳血管発作 cerebrovascular accident (0.5%、1.3%) であった。

23.2.3.3 骨折

非投与期に認められた骨折は、デノスマブ群の11名(2.6%)及びプラセボ群の16名(4.2%)であった。非椎体骨折は、デノスマブ群の10名(2.4%)及びプラセボ群の12名(3.1%)に認められた(被験者 *****0118 では、椎体骨折と非椎体骨折の両方が認められた)。骨粗鬆症性の非椎体骨折は、デノスマブ群の7名(1.7%)及びプラセボ群の11名(2.9%)に認められた。椎体骨折は、デノスマブ群の2名及びプラセボ群の4名に認められた。プラセボ群の4名全員が病的骨折であった。

23.3 結論

非投与期の安全性プロファイルは、デノスマブ群とプラセボ群で類似していた。有害事象の種類に投与群間で大きな違いはなかった。

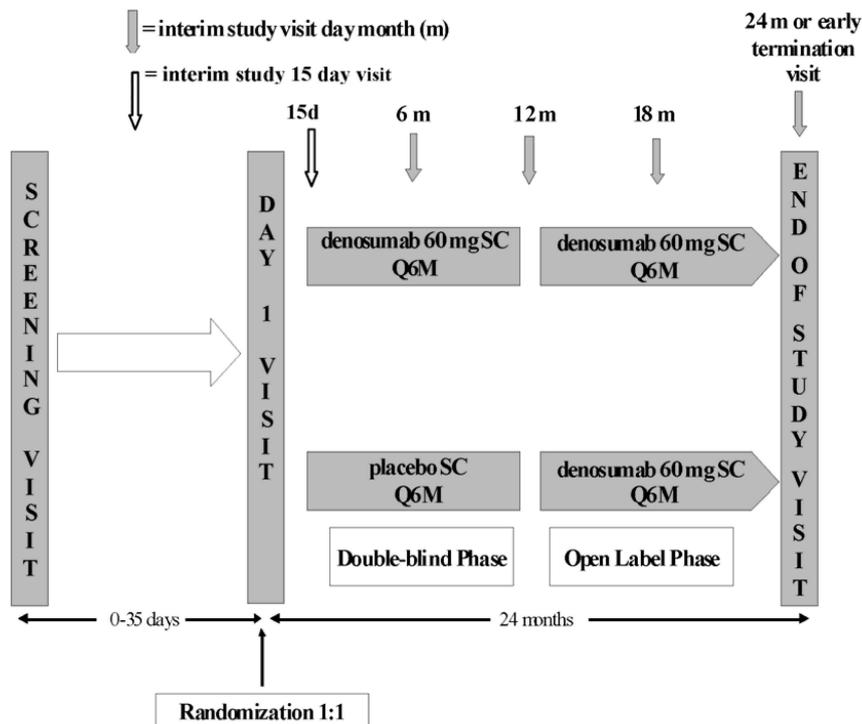
2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

232名の被験者をデノスマブ 60 mg 又はプラセボを Q6M で皮下投与する群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付け、非盲検期では組み入れたすべての被験者にデノスマブ 60 mg を Q6M で皮下投与する。本試験の最終評価は投与 24 ヶ月後に実施する。

初回投与前の 35 日以内に被験者をスクリーニングし、適格となった被験者について投与前のベースラインの測定を行った。被験者をデノスマブ又はプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。無作為割付は、腰椎又は大腿骨頸部の骨密度 T スコアの最小値 (≤ -2.5 , > -2.5) を層別因子として実施した。T スコアが -2.5 以下の被験者を少なくとも 116 名組み入れた。被験者には、試験期間中カルシウム (1 g 以上) 及びビタミン D (800 IU 以上) を毎日補充した。試験デザインを図 24-1 に、評価スケジュールを表 24-1 に示す。また、骨生検サブスタディーとして約 20 名を対象に骨組織及び骨組織形態学的検査を実施した。

本報告では、12 ヶ月の二重盲検期の結果を要約する。非盲検期の結果は別途報告する。



治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.1-13) から引用

図 24-1 試験デザイン

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 24-1 評価スケジュール

Procedure	Screening	Day 1	Day 15	Study Months			
				6	12	18	24 EOS
Informed consent	×						
Medical and medication history	×						
Physical examination	×				×		×
Vital signs	×	×	×	×	×	×	×
DXA (spine ^a , hip ^b , forearm)	×			×	×		×
Lateral spine x-ray	×				×		×
Bone biopsy ^c					×		
Hematology	×	×	×	×	×		×
Serum chemistry	×	×	×	×	×		×
iPTH	×						
25(OH) vitamin D level	×						
Bone turnover marker (CTX1) ^d		×	×	×	×	×	×
Steroid sex hormones	×		×				
Antidenosumab antibody testing		×			×		×
Concomitant medications		×	×	×	×	×	×
Clinical fracture recording		×	×	×	×	×	×
Adverse event recording		×	×	×	×	×	×
SC study drug administration		×		×	×	×	

EOS = end of study; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; iPTH = intact parathyroid hormone; CTX1 = Type 1 collagen C-telopeptide; SC = subcutaneous

^a Lumbar spine scans to include L1 through L4. It was required that all evaluable vertebrae be included when determining the total lumbar spine BMD.

^b The left side, unless prohibited (eg, hip replacement/implant) was to be used for the hip DXA assessments. If it was necessary to use the right side, then it was required that the right side be used consistently throughout the entire study.

^c Planned for approximately 20 subjects at select sites in the study; urine sample was to be obtained during first or second cycle of tetracycline.

^d Blood samples were to be drawn before noon on fasted subjects prior to dose administration.

^e Serum total testosterone level.

^f Free testosterone, estradiol and sex-hormone-binding globulin.

治験総括報告書 表 7-5 (5.3.5.1-13) から引用

24.1.7 被験者数

計画時: 232 名

組み入れ時: 242 名 (デノスマブ群 121 名、プラセボ群 121 名)

24.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 30～85 歳の歩行可能な男性
- 腰椎又は大腿骨頸部の骨密度 T スコアが $-3.5 \leq T \text{ スコア} \leq -2.0$ 、骨粗鬆症性骨折の既往歴のある被験者では $-3.5 \leq T \text{ スコア} \leq -1.0$

24.1.9 治験薬、用量及び投与方法

24.1.9.1 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、無菌、透明～淡黄色、保存剤無添加の PFS 製剤として提供した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

24.1.9.2 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。

24.1.10 投与期間

2年間

各被験者は12ヵ月の二重盲検期にデノスマブ又はプラセボの皮下投与を2回受け、その後の12ヵ月の非盲検期にデノスマブの皮下投与を2回受ける。

24.1.11 評価項目

24.1.11.1 主要評価項目

- 投与12ヵ月後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率

24.1.11.2 副次評価項目

- 投与12ヵ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部、及び橈骨遠位端の骨密度のベースラインからの変化率
- 投与15日後のCTX1のベースラインからの変化率

24.1.11.3 探索的評価項目

- 投与6及び24ヵ月後の全評価部位の骨密度のベースラインからの変化率
- 投与6、12、18、及び24ヵ月後のCTX1のベースラインからの変化率
- 骨生検サブスタディーに組み入れられた被験者の投与12ヵ月後の骨組織及び骨組織形態学的検査

24.1.11.4 安全性評価項目

- 投与12及び24ヵ月後の有害事象の発現率
- 臨床検査値のベースラインからの変化及びベースラインと最も悪化した値との差
- バイタルサイン

24.1.12 統計手法

二値の評価項目は投与群ごとに response of interest を持つ被験者の数及び百分率を用いて要約した。順序評価項目は投与群ごとに各カテゴリーの被験者の数及び百分率を用いて要約した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、25パーセンタイル、中央値（50パーセンタイル）、75パーセンタイル、最大値、及び欠測値でないオブザベーション数 n を用いて記述統計を用いて要約した。

有効性評価項目の主解析は、ベースラインのデータがあり投与後の評価データが少なくとも1つ以上ある被験者を解析対象とした。主たる目的は投与12ヵ月後の腰椎骨密度の変化率

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

の投与群間の差を検定することである。主要評価項目に対して統計的有意差が示された場合、副次評価項目に対して正式な推論的検定を実施する。副次評価は、投与 12 ヶ月後の大腿骨近位部、大腿骨頸部、大腿骨転子部、及び橈骨遠位端の骨密度と投与 15 日後の CTX1 の投与群間の差である。副次評価項目の多重性の調整は、有意水準 0.05 で Hochberg のステップアップ手順を用いた。

骨密度に対する主要評価項目及び副次評価項目の主解析は、LOCF で共分散分析モデルを用いて実施した（投与群を主効果、ベースラインの骨密度 T スコアの最小値を共変量）。CTX1 の変化率は van Elteren 層別順位検定を用いて解析した。

全有害事象は実際に投与を受けた群ごとに要約した。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、重篤な有害事象、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象、死に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び試験中止に至った有害事象は、器官別大分類及び基本語別（MedDRA）に示した。臨床検査値及びバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化は、各来院ごとに記述的に要約した。また、臨床検査値はベースラインと 12 ヶ月の二重盲検期間の最も悪化した値との差を示した。抗デノスマブ抗体の結果は、被験者ごとに示した。

24.2 結果の要約

24.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 24-2 に示す。

本試験に 242 名が組み入れられ、12 ヶ月の二重盲検期にデノスマブ（121 名）又はプラセボ（121 名）に無作為に割り付けられた。このうち 2 名が適格基準違反のため治験薬を投与する前に試験を中止した。治験薬を 1 回以上投与された 240 名（各群 120 名）のうち、12 ヶ月の二重盲検期に 13 名（デノスマブ群 9 名、プラセボ群 4 名）が治験薬の投与を中止し、227 名（94%）（デノスマブ群 111 名 [92%]、プラセボ群 116 名 [97%]）が試験を完了した。

表 24-2 被験者の内訳

	Placebo n (%)	Denosumab 60 mg Q6M n (%)	All n (%)
Randomized	121	121	242
Completed first 12 months of study	117 (96.7)	111 (91.7)	228 (94.2)
Completed IP	116 (95.9)	111 (91.7)	227 (93.8)
Discontinued IP	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first 12 months of study	4 (3.3)	10 (8.3)	14 (5.8)
Completed IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued IP	3 (2.5)	9 (7.4)	12 (5.0)
Never received IP	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects randomized

IP = Investigational product

治験総括報告書 表 14-1.1.1 (5.3.5.1-13) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

24.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 24-3 に、ベースラインの骨密度 T スコアを表 24-4 に示す。

組み入れられた被験者はすべて男性で、平均年齢は 65 歳であった。主な人種は白人（デノスマブ群 121 名 [100%]、プラセボ群 107 名 [88.4%]）であった。本試験におけるベースラインの骨密度 T スコアは、橈骨遠位端でプラセボ群 (-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。

表 24-3 人口統計学的データ

	Placebo (N = 121)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 121)
Gender - n (%)		
Male	121 (100)	121 (100)
Race - n (%)		
White or Caucasian	107 (88.4)	121 (100.0)
Hispanic or Latino	10 (8.3)	0 (0.0)
Asian	2 (1.7)	0 (0.0)
Black or African-American	1 (0.8)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.8)	0 (0.0)
Age (years)		
Mean (SD)	65.0 (9.1)	64.9 (10.5)
Median	65.0	66.0
Q1, Q3	59.0, 70.0	59.0, 72.0
Min, Max	40, 84	31, 83
Age group (years) – n (%)		
< 50 years	5 (4.1)	9 (7.4)
50 - 59 years	26 (21.5)	22 (18.2)
60 - 69 years	49 (40.5)	44 (36.4)
70 - 79 years	35 (28.9)	39 (32.2)
≥ 80 years	6 (5.0)	7 (5.8)
Height (cm)	172.9 (7.8)	172.7 (7.8)
Mean (SD)	173.0	172.0
Median	147, 194	157, 197
Min, Max		
Weight (kg)		
Mean (SD)	77.73 (12.25)	76.32 (11.77)
Median	76.80	75.00
Min, Max	45.9, 114.6	55.0, 111.4
BMI (calculated as kg/m ²)		
Mean (SD)	26.0 (3.6)	25.6 (3.6)
Median	25.7	25.3
Min, Max	18, 36	17, 38
Geographic region – n (%)		
Europe	78 (64.5)	87 (71.9)
North America	43 (35.5)	34 (28.1)

Page 1 of 1

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.1-13) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 24-4 ベースラインの骨密度 Tスコア

	Placebo (N = 121)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 121)	All (N = 242)
Minimum BMD T-score at lumbar spine or total hip - n (%)			
≤ -2.5	56 (46)	61 (50)	117 (48)
> -2.5	65 (54)	60 (50)	125 (52)
Lumbar spine BMD T-score			
n	120	121	241
Mean (SD)	-2.04 (1.00)	-1.96 (1.14)	-2.00 (1.07)
Median	-2.20	-2.20	-2.20
Q1, Q3	-2.80, -1.50	-2.80, -1.30	-2.80, -1.50
Min, Max	-3.6, 2.3	-3.6, 2.1	-3.6, 2.3
Total hip BMD T-score			
n	121	121	242
Mean (SD)	-1.40 (0.66)	-1.48 (0.61)	-1.44 (0.64)
Median	-1.50	-1.50	-1.50
Q1, Q3	-1.90, -0.90	-1.90, -1.10	-1.90, -1.00
Min, Max	-2.8, 0.1	-3.5, 0.2	-3.5, 0.2
Femoral neck BMD T-score			
n	121	121	242
Mean (SD)	-1.88 (0.61)	-1.91 (0.63)	-1.90 (0.62)
Median	-1.90	-2.00	-1.90
Q1, Q3	-2.30, -1.50	-2.20, -1.60	-2.30, -1.50
Min, Max	-3.4, -0.3	-3.8, 0.7	-3.8, 0.7
Trochanter BMD T-score			
n	121	121	242
Mean (SD)	-1.26 (0.68)	-1.25 (0.66)	-1.26 (0.67)
Median	-1.20	-1.30	-1.20
Q1, Q3	-1.80, -0.80	-1.70, -0.70	-1.70, -0.70
Min, Max	-2.9, 0.6	-2.7, 0.6	-2.9, 0.6
Distal 1/3 radius BMD T-score			
n	120	120	240
Mean (SD)	-1.66 (1.19)	-1.37 (1.26)	-1.51 (1.23)
Median	-1.55	-1.20	-1.40
Q1, Q3	-2.55, -0.80	-2.30, -0.50	-2.30, -0.65
Min, Max	-5.0, 1.2	-5.1, 1.5	-5.1, 1.5

Page 1 of 1

治験総括報告書 表 8-4 (5.3.5.1-13) から引用

24.2.3 有効性の結果

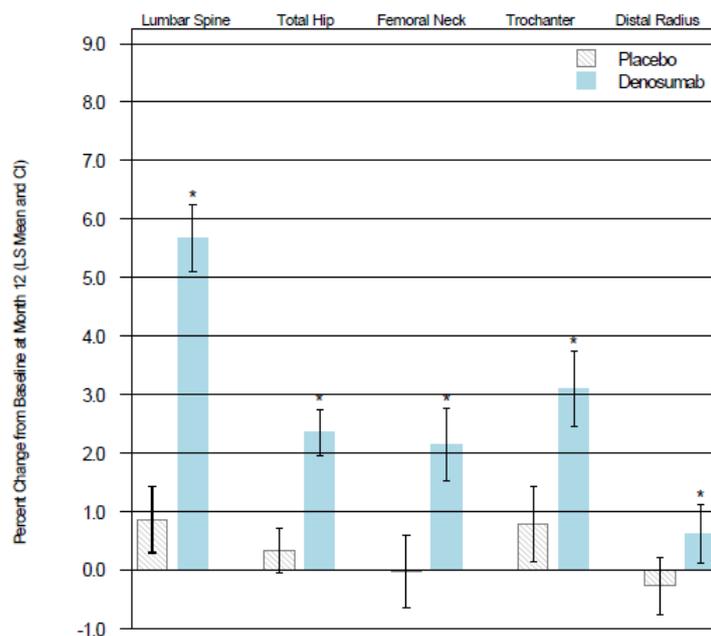
24.2.3.1 骨密度

投与 12 ヶ月後の骨密度のベースラインからの変化率を図 24-2 に示す。

デノスマブ群では、主要評価項目である投与 12 ヶ月後の腰椎骨密度をプラセボ群と比較し有意に増加が認められた。腰椎骨密度の投与群間の差（デノスマブ - プラセボ）の平均値は 4.8%であった（ $p < 0.0001$ 、95% CI: 4.0%~5.6%）。デノスマブはその他の評価した測定部位で骨密度をプラセボと比較し有意に増加させた（大腿骨近位部: 2.0%、大腿骨頸部: 2.2%、大腿骨転子部: 2.3%、橈骨遠位端: 0.9%）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



Point estimates and nominal 95% confidence intervals are based on an ANCOVA model with treatment as main effect and level of baseline BMD T-score as covariate. Adjusted p-value < 0.05.

治験総括報告書 図 14-2.501 (5.3.5.1-13) から引用

図 24-2 投与 12 カ月後の骨密度のベースラインからの変化率（最小 2 乗平均 ± 95% CI）

24.2.3.2 骨代謝マーカー

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日後でプラセボと比較し有意に低下させた。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。

24.2.4 骨生検サブスタディーの結果

骨生検サブスタディーには、29名（デノスマブ群17名、プラセボ群12名）が組み入れられた。骨生検の結果から、骨組織学的な異常は認められなかった。投与12カ月後の骨組織評価の結果、両投与群で層板骨、ミネラル化、類骨に異常は認められなかった。また、骨軟化症、骨髄線維症、線維性骨は認められず、類骨の異常も認められなかった。骨組織形態計測パラメータ評価の結果、デノスマブ群はプラセボ群と比較し骨リモデリングの減少と一致した変化が認められた。

24.2.5 安全性の結果

治験薬を1回以上投与されたデノスマブ群120名とプラセボ群120名の合計240名を安全性解析対象集団とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

24.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 24-5 に示す。

安全性解析対象集団の 240 名のうち 235 名（デノスマブ群 118 名、プラセボ群 117 名）に予定された 2 回の治験薬投与が行われた。

表 24-5 治験薬の投与状況

	Placebo	Denosumab 60 mg Q6M
Number of subjects randomized	121	121
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	120	120 ^a
Number of injections (denosumab or placebo)		
1	3 (2.5%)	2 (1.7%)
2	117 (97.5%)	118 (98.3%)

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 14-5.1.1 (5.3.5.1-13) から引用

24.2.5.2 有害事象

24.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 24-6 に示す。

有害事象は、デノスマブ群の 72% (86/120)、プラセボ群の 70% (84/120) に認められ、その多くは軽度又は中等度であった。

表 24-6 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Placebo (N=120) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=120) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	84 (70.0)	86 (71.7)
Serious	10 (8.3)	11 (9.2)
Fatal	1 (0.8)	1 (0.8)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	3 (2.5)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	4 (3.3)
Adverse events related to investigational product ^a		
All	6 (5.0)	2 (1.7)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
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 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 (5.3.5.1-13) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

24.2.5.2.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象を表 24-7 に示す。

比較的良好に見られた有害事象(デノスマブ群、プラセボ群の順)は、背部痛 back pain (8%、7%)、関節痛 arthralgia (7%、6%)、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (7%、6%)、及び便秘 constipation (0%、6%) であった。治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群の1.7% (2/120) 及びプラセボ群の5.0% (6/120) に認められた。

表 24-7 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	Placebo (N=120) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N=120) n (%)
Number of subjects reporting adverse events ^a	84 (70.0)	86 (71.7)
Back pain	8 (6.7)	10 (8.3)
Arthralgia	7 (5.8)	8 (6.7)
Nasopharyngitis	7 (5.8)	8 (6.7)
Osteoarthritis	2 (1.7)	4 (3.3)
Angina pectoris ^b	0 (0.0)	4 (3.3)
Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	3 (2.5)
Muscle spasms	0 (0.0)	3 (2.5)
Prostate cancer	0 (0.0)	3 (2.5)
Myalgia	5 (4.2)	2 (1.7)
Cataract	3 (2.5)	2 (1.7)
Diarrhoea	3 (2.5)	2 (1.7)
Pain in extremity	3 (2.5)	2 (1.7)
Headache	5 (4.2)	1 (0.8)
Hypertension	5 (4.2)	1 (0.8)
Influenza	4 (3.3)	1 (0.8)
Musculoskeletal pain	4 (3.3)	1 (0.8)
Cough	3 (2.5)	1 (0.8)
Constipation	7 (5.8)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	3 (2.5)	0 (0.0)
Procedural pain	3 (2.5)	0 (0.0)

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 14.0.

^a Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 2% frequency

^b Two cases of angina pectoris were angina tonsillitis and were incorrectly coded to angina pectoris due to differences in verbatim reporting across geographic regions.

治験総括報告書 表 11-5 (5.3.5.1-13) から引用

24.2.5.2.3 死に至った有害事象

試験期間中の死に至った有害事象は2名に認められ、デノスマブ群の心筋梗塞 myocardial infarction とプラセボ群の脳底動脈血栓症 basilar artery thrombosis であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

24.2.5.2.4 治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の4名 (3.3%) 及びプラセボ群の0名に認められ、試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ群の3名 (2.5%) 及びプラセボ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

群の0名に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

24.2.5.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の11名(9%)及びプラセボ群の10名(8%)に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれかの群で2名以上に認められた重篤な有害事象(デノスマブ群、プラセボ群の順)は、前立腺癌 prostate cancer(3名[3%]、0名[0%])及び四肢動脈血栓症 arterial thrombosis limb(2名[2%]、0名[0%])であった。その他の事象は、すべて1名のみ認められた。

24.2.5.2.6 その他の重要な有害事象

低カルシウム血症、ONJ、骨折遷延治癒、及び非定型大腿骨骨折の発現は認められなかった。また、皮膚感染症はデノスマブ群では認められなかった。感染症、急性膵炎、血管障害、及び過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、両投与群間で類似していた。

悪性腫瘍の有害事象は、デノスマブ群の4名に認められ、プラセボ群では認められなかった。このうち3名は前立腺癌 prostate cancer であり、1名は基底細胞癌 basal cell carcinoma であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。前立腺癌の3名のうち2名は、既往歴からベースライン時に既に癌を合併していた可能性があった。

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象は、デノスマブ群の8名(6.7%)及びプラセボ群の3名(2.5%)に認められた。このうちデノスマブ群の4名は、狭心症 angina pectoris であった。狭心症の4名のうち2名は、その後の評価の結果、症例報告書の用語が誤りであり、扁桃炎 angina tonsillitis であった。その他の狭心症の2名は、心臓血管疾患の既往歴があった。重篤な心臓障害の発現率は、両投与群間で類似していた。

湿疹は、デノスマブ群の2名に認められ、プラセボ群では認められなかった。これらの事象は、いずれも軽度又は中等度であり、発現から7週間以内に消失した。湿疹を発現した2名の被験者はともに再発はなく、デノスマブの投与を継続した。

24.2.5.3 臨床検査値

デノスマブ群ではカルシウム値の一過性の低下が認められ、投与15日後のアルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率の中央値は、デノスマブ群で-1.1%及びプラセボ群で0.0%であった。投与6及び12ヵ月後では、血清カルシウム値の低下は認められなかった。また、12ヵ月の二重盲検期にCTCAEのグレード3又は4の血清カルシウム値の低下は認められなかった。デノスマブ群では、血清のリンの低下が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は、投与15日後でデノスマブ群-6.0%及びプラセボ群2.9%、投与6ヵ月後でデノスマブ群-4.7%及びプラセボ群0.0%、投与12ヵ月後でデノスマブ群0.0%及びプラセボ群0.0%であった。また、12ヵ月の二重盲検期にCTCAEのグレード3又は4の血清リン値の低下は認められなかった。その他の臨床検査値又はバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

24.2.5.4 抗デノスマブ抗体の発現率

本試験では、抗デノスマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

24.3 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、12 カ月の試験期間中に有意な骨密度の増加が認められた。本試験における安全性プロファイルは、過去に実施したデノスマブの臨床試験の結果と類似しており、デノスマブ投与に関連する新たな安全性のリスクは特定されなかった。