

目次

1.	製品開発の根拠	4
1.1	骨巨細胞腫	4
1.1.1	疾患の背景及び自然経過	4
1.1.2	病態生理	4
1.1.3	現行の治療法及びアンメットメディカルニーズ	5
1.2	デノスマブ	6
1.3	主要な規制ガイダンス	7
1.4	骨巨細胞腫を対象としたデノスマブ臨床開発計画の概要	10
2.	生物薬剤学に関する概括評価	11
3.	臨床薬理に関する概括評価	12
4.	有効性の概括評価	13
4.1	有効性評価デザイン	13
4.1.1	試験デザイン: 試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201	13
4.1.2	客観的抗腫瘍効果の評価方法	14
4.1.3	評価項目の妥当性	16
4.1.4	統計手法	18
4.2	客観的抗腫瘍効果の解析結果	20
4.2.1	試験対象集団	20
4.2.1.1	解析対象集団	20
4.2.1.2	被験者の組み入れ及び内訳	22
4.2.1.3	人口統計学的特性及びベースライン特性	22
4.2.2	有効性の結果	23
4.2.2.1	主要評価項目	23
4.2.2.2	主な副次及び探索的評価項目	25
4.2.2.3	骨格が成熟した未成年患者における客観的抗腫瘍効果	30
4.2.2.4	画像コントロール群における客観的抗腫瘍効果の解析結果	31
4.3	外科的に切除可能な GCTB 患者に対するデノスマブの有効性	31
4.4	骨巨細胞腫を対象とした個々の臨床試験の有効性の結果	32
4.5	デノスマブの長期有効性	33
4.6	全般的な有効性の結論	34
5.	安全性の概括評価	36
5.1	デノスマブへの曝露	36
5.2	安全性評価	36
5.3	人口統計学的特性及びベースライン特性	37
5.4	安全性の結果	37

5.4.1	有害事象.....	37
5.4.1.1	有害事象の概要	37
5.4.1.2	比較的良好に見られる有害事象.....	38
5.4.1.3	重篤な有害事象	39
5.4.1.4	死亡	39
5.4.2	その他の重要な有害事象.....	40
5.4.2.1	中止に至った有害事象	40
5.4.2.2	重要な有害事象	40
5.4.3	免疫原性.....	43
5.4.4	臨床検査及びバイタルサイン	43
5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	43
5.5.1	骨格が成熟した未成年被験者における安全性	43
5.5.2	妊娠及び授乳時の使用.....	44
5.5.3	小児での使用に関する非臨床安全性評価	45
5.6	長期安全性	45
5.7	安全性監視及びリスク最小化	46
5.8	安全性に関する全体的結論	47
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	48
7.	参考文献	50
8.	付録 – 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約.....	54

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC _{0-18 weeks}	area under the serum concentration-time curve from time zero to 18 weeks postdose	投与後 0 時間から第 18 週までの血清中濃度－時間曲線下面積
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影（法）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects	有害事象共通用語規準
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EU	European Union	欧州連合
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
¹⁸ F-DG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース陽電子放射型断層撮影（法）
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GCTB	giant cell tumor of bone	骨巨細胞腫
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K _d	dissociation equilibrium constant	解離平衡定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPA	Medical Products Agency	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
PD	progressive disease	病勢の進行
PEI	Paul Ehrlich Institute	－
PET	positron emission tomography	陽電子放射型断層撮影（法）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	partial response	部分奏効
Q6M	every 6 months	6 ヶ月に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定基準
sBLA	supplemental Biologics License Application	－
SD	stable disease	安定
SNDS	Supplemental New Drug Submission	－
SRE	skeletal-related event(s)	骨関連事象
SUV _{bw}	Standardized Uptake Value by Body Weight	Standardized Uptake Value (FDG の集積を表す指標。PET カメラで測定した集積放射能〔減衰補正後〕を体重 1 kg あたりの投与放射能で割った値)
TPR	time point response	－
TGA	Therapeutic Goods Administration	－

－：該当する表記なし

1. 製品開発の根拠

1.1 骨巨細胞腫

1.1.1 疾患の背景及び自然経過

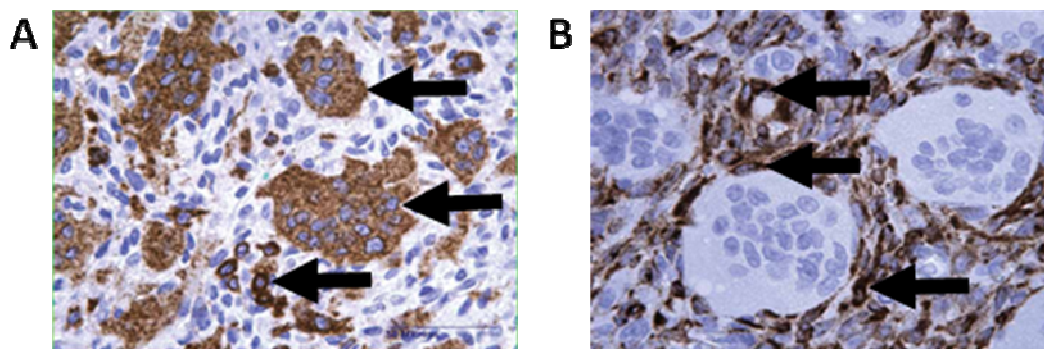
骨巨細胞腫 (giant cell tumor of bone: GCTB) はまれな原発性骨腫瘍であり、長骨の骨幹端部・骨端部、又は脊椎もしくは仙骨に偏心性の溶骨性病変として発現する。米国、欧州連合 (European Union: EU)、カナダ、及びオーストラリアで新たに診断される症例は、それぞれ毎年約 800 名、800 名、80 名、及び 30 名である。国内における発症報告数は、1972 年～2003 年で 2126 名 (電子化集計前)、2006 年～2008 年で 415 名 (電子化集計) であり、1972 年～2008 年 (2004 年及び 2005 年を除く) で合計 2541 名が報告されている。2008 年の報告は単年で 142 名であった ([全国骨腫瘍登録一覧表, 2008](#))。GCTB は症例数が少ないため、その自然経過に関するデータが得られるような、プロスペクティブな観察試験や比較対照試験は実施されていない。ただし、多くの症例報告、施設レビュー、及びレトロスペクティブな多施設共同研究の結果として、病理組織学的プロファイルや臨床経験がしばしば報告されている ([第 8 項, Hutter et al, 1962](#))。

GCTB 患者の多くは 20 代～30 代の若年成人である。小児での GCTB の報告はごくまれであり、未成年の場合、通常は骨格が成熟した後 (すなわち、骨端成長板の閉鎖後) に発症する。GCTB は、急速な増殖、重度の骨破壊、及び周辺軟部組織への浸潤を特徴とする。転移は再発した GCTB 患者の最大 6% で認められる ([Szendrői, 2004](#))。切除可能な GCTB 患者では外科的手術が有効な場合があるものの、切除不能な GCTB や転移性の GCTB の患者に対しては、持続的な効果を示すことが確認されている治療法は存在しない。

1.1.2 病態生理

GCTB は RANK リガンド (RANK ligand: RANKL) を産生しており、GCTB の増殖は RANKL に依存している ([Szendrői et al, 2003](#))。GCTB は、著明に新生血管が発達した侵襲性の溶骨性病変で、正常組織との境界は不明瞭であり、広範な移行帯を有する。GCTB は、組織学的には、RANK を発現する破骨細胞様巨細胞及びその前駆細胞、並びに破骨細胞活性化メディエータ RANKL を発現する単核間質細胞で構成されている ([図 2.5.1-1](#))。RANKL は、膜貫通型又は可溶性の蛋白質として存在し、単球由来破骨細胞前駆細胞及び破骨細胞に存在する RANK と結合する。RANKL と RANK が結合すると、破骨細胞へと分化し、破骨細胞として機能するとともに細胞寿命が延長する ([Burgess et al, 1999, Lacey et al, 1998, Yasuda et al, 1998](#))。RANKL を発現する単核間質細胞は、GCTB 病変における腫瘍部分を構成するとともに、腫瘍組織で著明な溶骨活性を示す破骨細胞様巨細胞を動員すると考えられている ([Branstetter et al, 2012, Thomas et al, 2010](#))。文献上、RANKL は他の骨腫瘍にも発現し、破骨細胞の機能に関与していることが示唆されている ([Taylor et al, 2011, Lee et al, 2011](#))。しかし、GCTB 以外の腫瘍増殖が RANKL によって直接的に制御されていることを示す明白な根拠は得られていない ([モジュール 2.4](#))。

図 2.5.1-1 骨巨細胞腫における RANK 及び RANKL の発現



Panel A: RANK-positive tumor giant cells detected by immunohistochemistry (IHC) using N-2B10, an IgG1 antibody (Amgen) (Gonzalez-Suarez et al, 2010).

Panel B: RANKL expression around stromal cells detected by IHC using the M366 monoclonal antibody (Amgen) (Gonzalez-Suarez et al, 2010; Roudier et al, 2006)

1.1.3 現行の治療法及びアンメットメディカルニーズ

GCTB は未治療のまま放置すると進行し、罹患骨を完全に破壊して巨大腫瘍を形成し、その結果、患者は肉体的変形に至り、場合によっては四肢を失う可能性がある。したがって、治療の目的は、腫瘍の除去により症状を軽減すること、隣接関節や周囲の解剖学的構造を保存すること、並びに罹患した四肢や脊椎の機能を回復させることである。手術では、腫瘍が適切に切除されれば根治が可能である (Civista Health Library, 2011、Malawer et al, 2011、Singer et al, 2011)。しかし、高侵襲性の外科的処置（関節切除、関節／人工関節置換術、切断、片側骨盤切断）や広範な切除が必要となる場合があり、いずれによっても重大な後遺症が残るおそれがある。原発腫瘍を完全に切除しなかった場合、再発の頻度は高い (Becker et al, 2008)。未成年患者でも病態は成人の場合と同様であり、現行の標準治療に未成年患者と成人患者で差異はない (Puri et al, 2007)。

GCTB は移行帯が広く、正常組織との境界が不明瞭であり、搔爬術による切除後の再発リスクを低減するためには、高侵襲性の補助的治療法が必要となる場合が多い。局所再発を低減するための補助的治療法には、フェノール浸漬、凍結手術、アルゴンプラズマレーザー焼灼、及びハイスピード骨切削バーによる病巣搔爬壁処理などがある。高度に拡大した病変（すなわち、骨外に浸潤した病変）又は近位腓骨のような「切除しても機能障害がほとんど残らないと考えられる」骨で発現した病変は、切除時、正常な骨も含む広い切除縁をとることがある。再発性の GCTB に対する治療も、通常は再発率が最も低い広範な一塊切除であり、特に切除しても機能障害がほとんど残らないと考えられる骨では広範な切除が可能である。一方、主要な骨を切除する場合は、通常、隣接する関節の切除を伴い、広範囲にわたる骨・関節再建が必要となる。非常に大きな病変の場合、十分な切除縁をとるために四肢切断が必要になることもある。このように、GCTB は切除によって根治する可能性もある一方、外科的手術は重大な後遺症を伴い、生活の質に悪影響を及ぼす (Malawer et al, 2005)。さらに、これらの治療法の副作用として、限局性の骨壊死、骨折リスクの増大、及び骨癒合の遅延などが挙げられる。原発性腫瘍を外科的に処置する際、医源性腫瘍細胞播種（肺など）が起こる可能性も

ある (Dhillon and Prasad, 2007)。また、手指骨や橈骨遠位部の病変では、高侵襲性の外科的手法を用いても転移率が高い。

再発リスクは、一塊切除後で 10%～20%、比較的侵襲性の低い搔爬術後では 40%～75%と推定されている (Malawer et al, 2005)。GCTB が再発した場合、搔爬術にハイスピードバーによる病巣壁切削及び骨セメント充填を追加してさらなる治療を実施できるが、再々発率は 21.7%と報告されており、再発後、最終的に人工骨が必要となる患者の割合は 20.9%と報告されている (Balke et al, 2009)。多くの場合、外科的介入後 2 年以内に再発するが (Yasko, 2002)、再発性腫瘍に対する手術の選択肢は限られている。

病変の位置や程度によっては、外科的切除が不可能な場合も多い。根治切除が不可能な患者での治療目標は、腫瘍の進行を遅らせるとともに、生活の質を維持することである。しかし、切除不能又は転移性の GCTB 患者に対して持続的な効果が確認されている治療選択肢はない。

切除不能 GCTB の治療として、塞栓術、放射線療法、化学療法、ビスフォスフォネート投与、及びその他の薬剤の投与などが行われている (Caudell et al, 2003、Leggon et al, 2004、Malawer et al, 2011、Singer et al, 2011)。しかし、これらによる治療法の転帰（腫瘍縮小効果、疾患コントロール期間など）に関するデータは少なく、いずれの治療法でも持続的な効果は示されていないため、GCTB に対する新たな治療選択肢が必要とされている。

以上のように GCTB は、外科的手術によって重大な後遺症を伴うこと、再発リスクが高いこと、及び外科的切除が不可能な場合には治療選択肢がないことなどから、高いアンメットメディカルニーズが存在する疾患である。

1.2 デノスマブ

デノスマブは RANKL に対するヒト型モノクローナル IgG2 抗体であり、高い親和性 (K_d : 3×10^{-12} M) で可溶型及び膜貫通型のヒト RANKL に特異的に結合する (Kostenuik et al, 2009)。デノスマブが RANKL に結合すると RANK の活性化が阻止され、破骨細胞の形成、機能、及び生存が抑制される (Kostenuik et al, 2009)。GCTB 患者では、腫瘍の間質細胞に発現している RANKL がデノスマブで阻害されることによって、破骨細胞様の腫瘍関連巨細胞が消失し、骨溶解と巨細胞腫の進行が抑制される。増殖性間質に代わり、非増殖性で分化型の密度の高い新たな線維性骨が形成され、その結果として臨床転帰が改善される。

RANKL 阻害薬としての特異的な作用機序を考慮すると、デノスマブによる治療は GCTB の標的療法と認識され、アンメットメディカルニーズを満たす重要な治療選択肢となる可能性がある。

デノスマブ (120 mg、4 週間に 1 回 [Q4W]、皮下投与) は XGEVA (国内ではランマーク) の販売名で、癌骨転移患者における骨関連事象 (skeletal-related event: SRE) の抑制を適応として、世界各国で承認されている。

また、デノスマブ (60 mg、6 ヶ月に 1 回 [Q6M]、皮下投与) は Prolia の販売名にて、骨量減少に関連した適応症で世界各国において承認されている。国内では、2013 年 3 月 25 日

に、プラリア皮下注 60 mg シリンジの販売名で骨粗鬆症の適応症で承認された。

1.3 主要な規制ガイダンス

申請適応症に関する治療法の評価に関連した規制ガイドラインはない。

デノスマブの GCTB を対象とした臨床開発は、臨床試験のデザイン及び報告書作成、安全性及び有効性の評価、評価項目の選択、並びに統計的原則について、該当するガイドラインを考慮して計画した。臨床試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation: ICH) E6 (ICH, 1996) に記述された医薬品の臨床試験の実施に関する基準、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2、医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice: GCP) に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、並びに各国及び地域の規則に従って実施した。

申請適応症に関するデノスマブの臨床開発プログラムは、アムジェン社による 2 つの国際共同、非盲検、単一群、第 II 相試験 (20040215 及び 20062004) と、第一三共株式会社が国内で実施中の非盲検、単一群、第 II 相試験 (AMG162-B-J201) で構成される。

試験 20040215 及び 20062004 の有効性評価では、病理組織学的抗腫瘍効果又は治験責任医師が判断した抗腫瘍効果に基づいて治療効果を評価した。これらの単一群試験における抗腫瘍効果を同一基準で評価するため、両試験に組み入れられた被験者の放射線画像を用い、独立した中央読影機関による客観的抗腫瘍効果のレトロスペクティブな評価を行い、デノスマブの GCTB に対する有効性を検討した。また、各試験の有効性の結果は、客観的抗腫瘍効果結果を裏付けるための有効性データとした。承認申請に必要な主要な安全性及び有効性評価は、米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration: FDA) と協議の上合意を得て実施した (FDA pre-sBLA meeting, 2012)。また、EU 及びカナダの規制当局とも協議して合意を得た。なお、米国では、「Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity」を効能効果とし 2013 年 6 月 13 日に承認された。

試験 AMG162-B-J201 では、中央読影機関における放射線画像の独立した評価により、客観的抗腫瘍効果のプロスペクティブな評価を行った。本申請資料では、6 ヶ月カットオフ解析 (データカットオフ日: 20 年 月 日) の結果を示した。なお、試験 AMG162-B-J201 は、 相談における医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) の助言を踏まえて実施した。また、 について、PMDA から助言を得るため、20 年 月 日に 相談を実施した。

デノスマブの GCTB を対象とした臨床開発計画に関する規制当局との主要な協議内容を表 2.5.1-1 に要約する。PMDA との治験相談記録はモジュール 1 に添付する。

表 2.5.1-1 デノスマブの GCTB を対象とした臨床開発計画に関する当局との主要な協議内容の概要 (続き)

日付	当局	ガイダンス
20 年 月		相談を実施した。助言を得た。また、助言を得た。さらに、助言を得た。
2012 年 10 月	TGA (Australia)	デノスマブについて、GCTB 患者の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。
20 年 月		相談を実施した。助言を得た。また、助言を得た。
2013 年 6 月	厚生労働省	デノスマブについて、GCTB に対する希少疾病用医薬品の指定を受けた (指定番号 (25 薬) 第 306 号)。
20 年 月		相談を実施した。助言を得た。また、助言を得た。

Page 2 of 2

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer、FDA: 米国食品医薬品局、GCTB: 骨巨細胞腫、
PMDA: 医薬品医療機器総合機構、RECIST: 固形癌の効果判定基準、
、TGA: Therapeutic Goods Administration

1.4 骨巨細胞腫を対象としたデノスマブ臨床開発計画の概要

本適応症に関するデノスマブ臨床開発プログラムには、アムジェン社が実施した試験 20040215、20062004（いずれも国際共同、非盲検、単一群、第 II 相試験）、及び国内で実施中の試験 AMG162-B-J201（非盲検、単一群、第 II 相試験）を含めた。試験 20040215 は、再発又は切除不能な成人の GCTB 患者（37 名）を対象とした試験であり、既に完了している。試験 20062004 は、成人又は骨格が成熟した 12 歳以上の未成年の GCTB 患者を対象とした試験であり、現在実施中である（第 3 回中間解析の時点で 286 名）。本申請では、試験 20040215 の主要解析の結果と、試験 20062004 の事前に計画された第 3 回中間解析（データカットオフ日: 2011 年 3 月 25 日）の結果を示す。また、外国 2 試験併合解析の結果として、中央読影機関による客観的抗腫瘍効果の独立したレトロスペクティブな評価の結果を示す。

試験 AMG162-B-J201 では、成人又は骨格が成熟した 12 歳以上の未成年の GCTB 患者（17 名）を対象とした。本申請では、試験 AMG162-B-J201 の 6 ヶ月カットオフ解析（データカットオフ日: 20 年 月 日）の結果を主に示し、12 ヶ月カットオフ解析（データカットオフ日: 20 年 月 日）の結果も含めた。また、参考として、試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 を対象とした有効性及び安全性の 3 試験併合解析の結果を示す。

本申請におけるデノスマブの GCTB に対する有効性は主に、試験 20040215 及び 20062004 の外国 2 試験併合解析、並びに試験 AMG162-B-J201 で認められた客観的抗腫瘍効果の評価結果を用いて示した。また、試験 20040215 及び 20062004 の個々の有効性の結果及び試験 AMG162-B-J201 のその他の有効性評価項目の結果は、客観的抗腫瘍効果の評価結果を裏付けるための有効性データとした。

また、本申請では、上記 3 試験における安全性の併合解析の結果を示す。さらに、デノスマブの進行がんを対象とした臨床開発計画（癌骨転移患者における SRE の抑制に関する試験 20050136、20050244、及び 20050103）の被験者約 5700 名で得られた安全性の結果と、骨転移を伴わない去勢抵抗性前立腺癌を対象としたプラセボ対照試験（試験 20050147）の被験者約 1400 名で得られた安全性の結果について、一部を簡潔に示す。なお、モジュール 2.7.4（第 5.1.3.2.1 項及び第 5.1.3.2.2 項）には参考として、試験 20050103 及び 20050136 の非盲検投与期の結果の要約と、試験 20050147 の主要盲検投与期及び延長盲検投与期の結果の要約を示した。

本申請資料モジュール 5.2 の全臨床試験一覧表に、試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 の試験目的、試験デザイン、治験薬、主要な組み入れ基準、試験期間、及び登録被験者数の概要を示す。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

既承認の市販用デノスマブ製剤（XGEVA 又はランマーク）は、70 mg/mL バイアル（容量 1.7 mL、総投与量 120 mg）である。試験 20062004 及び AMG162-B-J201 では、この癌骨転移患者用の製剤を用いた。試験 20040215 では、デノスマブ 120 mg を投与するために、60 mg/mL の皮下注用製剤（1 mL）を 2 本使用した。70 mg/mL 製剤と 60 mg/mL 製剤を 120 mg の用量で投与したときの生物学的同等性は、試験 20060446（骨粗鬆症 [プラリア] 及び癌骨転移患者における SRE の抑制に関する承認申請 [ランマーク SRE 申請] の一部を構成）で示されている（ $AUC_{0-18 \text{ weeks}}$ の幾何平均値の比: 1.07、90%信頼区間 [confidence interval: CI] : 0.95～1.20）。このため、試験 20040215 で使用された製剤は、市販製剤と生物学的に同等である。デノスマブ製剤の臨床生物薬剤学プログラムは、ランマーク SRE 申請資料のモジュール 2.7.1 に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ランマークの承認申請時のデノスマブの臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び進行がん患者におけるデノスマブの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び曝露 - 反応関係の特徴を明らかにした。その結果は、ランマーク SRE 申請資料のモジュール 2.7.2 に要約した。本プログラムで得られた薬物動態データ及び薬力学データを用い、GCTB 患者を対象とした臨床試験の用法・用量を選択した。

試験 20040215 及び 20062004 では、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に加え、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を行う用法・用量とした。120 mg Q4W は、ランマークの用法・用量と同じである。GCTB 患者においても、定常状態の血清中デノスマブ濃度の目標値を癌骨転移患者と同程度とするのが妥当であると考えた。いずれの患者集団でも目標は、投与した患者の大多数（95%超）において、投与間隔を通じて RANKL への最大結合及び阻害を得ることである（ランマーク SRE 申請資料のモジュール 5.3.3.5 第 7 項 - 進行がん患者集団における薬物動態報告書 111914）。また、GCTB 患者における用法・用量は、血清中デノスマブ濃度が速やかに定常状態に到達し、かつ曝露量がこれまでの第 II 相及び第 III 相臨床試験で検討された範囲内にとどまるように設定した。

GCTB 患者における治療目的は、癌骨転移患者での SRE 抑制に対する治療とは異なり、直接的な抗腫瘍効果を得ることである。GCTB 患者は痛みなどの重度の病的状態にあるため、投与開始後 1 ヶ月以内に目標濃度に達することが望ましいと考えられた。試験 20040215 では、120 mg Q4W に第 8 日と第 15 日に 120 mg の負荷投与を加えることによって、投与開始後 1 ヶ月以内に目標濃度に達するという目的が達成され、第 15 日及び第 29 日における血清中デノスマブ濃度トラフ値の中央値は、第 9～49 週の定常状態と同程度（それぞれ 16%未満及び 35%の差）であった。これに対し、癌骨転移患者では 120 mg Q4W によって、約 4～6 ヶ月で定常状態に達する（モジュール 2.7.3 第 4 項）。

国内で実施した試験 AMG162-B-J201 も、試験 20040215 及び 20062004 と同じ用法・用量とした。試験 AMG162-B-J201 の血清中デノスマブ濃度のトラフ値に、試験 20040215 と顕著な差は認められなかった（モジュール 2.7.3 図 2.7.3.4-1）。また、本試験では、骨代謝マーカーである尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチドの抑制（約 80%）が第 5 週から認められ、試験 20040215 の結果と類似していた（モジュール 2.7.3 図 2.7.3.4-2）。

以上のことから、120 mg Q4W に第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を加えた用法・用量は、国内外の GCTB 患者において適切であると考ええる。

4. 有効性の概括評価

本申請におけるデノスマブの GCTB に対する有効性は主に、アムジェン社が実施した試験 20040215 及び 20062004 の外国 2 試験併合解析及び試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）で認められた客観的抗腫瘍効果の評価結果を用いて示した。当該評価の結果、大部分の被験者において持続的な抗腫瘍効果が確認された。この結果は、試験 20040215 及び 20062004 の個々の有効性の結果及び試験 AMG162-B-J201 のその他の有効性評価項目の結果からも裏づけられ、GCTB 患者における巨細胞の消失、病勢の進行抑制、及び臨床転帰の改善が示された。これらの結果から、成人又は骨格が成熟した未成年の GCTB 患者の治療におけるデノスマブの有益性が確認された。

本申請を構成する臨床試験の試験デザインを第 4.1.1 項に示す。客観的抗腫瘍効果の評価の主要なデザイン、評価項目、及び統計解析手法は第 4.1.2 項から第 4.1.4 項に示す。また、独立した画像評価の解析対象集団及び被験者集団の詳細を第 4.2 項に示し、外国 2 試験併合解析及び試験 AMG162-B-J201 の有効性の結果を第 4.2.2 項に示す。第 4.3 項には、外科的に切除可能な GCTB 患者に対するデノスマブの有効性を、第 4.4 項には、試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 のその他の有効性の結果を要約する。

4.1 有効性評価デザイン

4.1.1 試験デザイン：試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201

試験 20040215（外国第 II 相臨床試験）は、GCTB 患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相試験であり、デノスマブの抗腫瘍効果を病理組織学的検査（ベースラインから 90%以上の巨細胞の消失、又は巨細胞が腫瘍細胞の 5%未満であった場合は巨細胞の完全な消失）又は画像検査（治験責任医師の評価として第 25 週時点で標的病変の進行なし）によって評価した。また、デノスマブの安全性を評価した。本試験では、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に、第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を加えた投与スケジュールとした。デノスマブ投与は、腫瘍の完全切除、病勢の進行、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニンもしくはインターフェロン α -2a 投与のいずれかに至るまで継続した。ただし、デノスマブが有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。安全性データは試験期間を通じて収集し、デノスマブ最終投与後 2 年まで 6 ヶ月間隔で収集した。本試験終了時点で本試験に参加していた被験者は試験 20062004 に移行した。本申請には、試験 20040215 の主要解析で得られた安全性及び有効性の結果、並びに全試験期間及び 2 年間の安全性追跡調査期間における安全性の最終解析の結果が含まれる。

試験 20062004（外国第 II 相臨床試験）は、成人及び骨格が成熟した未成年（18 歳未満）の GCTB 患者を対象とした進行中の非盲検、単一群、第 II 相試験であり、デノスマブの安全性、並びに治験責任医師が判定した抗腫瘍効果を評価するためにデザインされた。未成年被験者を組み入れる場合は、放射線撮影で 1 つ以上の長骨が成熟していること（例：閉鎖した骨端成長板を有する上腕骨）を確認した。試験 20040215 と同様、デノスマブ 120 mg Q4W の

皮下投与に、第8日及び第15日の120 mg 負荷投与を加えた投与スケジュールとした。本試験には、以下の3つのコホートを組み入れた。

- ・ コホート1: 切除不能な GCTB 患者（例: 仙骨又は脊椎の GCTB、あるいは肺転移などの多発性病巣を有する患者）
- ・ コホート2: 切除可能な GCTB を有し、重度の後遺症を残す手術（例: 関節切除、手足の切断、又は片側骨盤切断）の実施が試験中に予定されている患者
- ・ コホート3: 試験 20040215 から移行した被験者

コホート2では、デノスマブ投与の抗腫瘍効果及び安全性に加え、手術の種類及び実施の有無を集計し、手術可能な被験者に対するデノスマブの有効性を評価した。コホート2に組み入れられた切除可能被験者の、ベースライン及び試験中に必要な外科的処置は治験責任医師が判断した。治験責任医師は、症例報告書に記載された選択肢の中から、ベースライン時点で計画していた手術及び試験中に実施した手術を選択した。

デノスマブ投与は、コホート2の被験者では腫瘍完全切除後6回まで継続した。他のすべての被験者では、病勢の進行の確認、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、治験責任医師による臨床的有益性なしの判断、あるいは併用禁止療法の実施のいずれかに至るまでデノスマブ投与を継続した。なお、デノスマブ投与が有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。試験 20062004 は進行中のため、本申請には、事前に計画された第3回中間解析（データカットオフ日: 2011年3月25日）の結果を含めた。

試験 AMG162-B-J201（国内第II相臨床試験）は、成人及び骨格が成熟した未成年（20歳未満）の GCTB 患者を対象とした進行中の非盲検、単一群、第II相試験であり、デノスマブの客観的抗腫瘍効果をプロスペクティブに、中央読影機関で評価するためにデザインされた。また、本試験ではデノスマブの薬物動態及び安全性を評価した。未成年の被験者を組み入れる場合は、放射線撮影で1つ以上の長骨が成熟していること（例: 閉鎖した骨端成長板を有する上腕骨）を確認した。試験 20040215 及び 20062004 と同様、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与に、第8日及び第15日の120 mg 負荷投与を加えた投与スケジュールとした。切除可能な被験者では腫瘍の完全切除後6回までデノスマブ投与を継続した。他のすべての被験者では、病勢の進行の確認、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、治験責任医師による臨床的有益性なしの判断、あるいは併用禁止療法の実施のいずれかに至るまでデノスマブ投与を継続した。なお、デノスマブ投与が有効であった被験者には、再発した場合などにデノスマブの再投与を可能とした。試験 AMG162-B-J201 は進行中のため、本申請には、事前に計画した6ヵ月カットオフ解析（カットオフ日: 20■■年■■月■■日）及び12ヵ月カットオフ解析（カットオフ日: 20■■年■■月■■日）の結果を含めた。

4.1.2 客観的抗腫瘍効果の評価方法

試験 20040215 及び 20062004 に組み入れられた被験者を対象に、客観的抗腫瘍効果に関する独立したレトロスペクティブな評価を実施した。抗腫瘍効果及び病勢の進行の評価のため、

データカットオフ日 2011 年 3 月 25 日までの利用可能なすべての画像（コンピュータ断層撮影法 [computed tomography: CT]、磁気共鳴画像法 [magnetic resonance imaging: MRI]、又は全身フルオロデオキシグルコース陽電子放射型断層撮影法 [fluorodeoxyglucose positron emission tomography: ^{18}F FDG-PET] による）を中央読影機関に提供した。なお、本画像評価では、単純 X 線フィルム、骨スキャン検査結果、又は超音波検査結果は対象としなかった。

GCTB に関し、確立した抗腫瘍効果の評価基準はない。そこで、デノスマブ投与時の客観的抗腫瘍効果の評価するため、次の 3 つの評価基準を選択した。

- CT/MRI により腫瘍量进行评估する modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 基準
- ^{18}F FDG-PET により代謝的活性进行评估する modified European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 基準
- CT/MRI による腫瘍サイズと CT の Hounsfield 単位による密度进行评估する modified inverse Choi (density/size) 基準

抗腫瘍効果の評価基準である RECIST は、主に軟部組織における固形癌のサイズの縮小を基準としている。軟部組織成分のない腫瘍は通常、RECIST 基準では評価されない。すべての GCTB 患者が測定可能な軟部組織病変を有するわけではなく、また、抗腫瘍効果は腫瘍サイズの減少とは相関しない場合もあるため、RECIST のみでは、GCTB に対する抗腫瘍効果进行评估することには限界がある。GCTB の場合には、腫瘍サイズの減少ではなく、腫瘍代謝活性の低下又は腫瘍における骨形成（石灰化）の増加を指標として抗腫瘍効果进行评估することは可能である。このため、新たに 2 つの評価基準、すなわち modified EORTC 基準及び density/size 基準を追加して客観的抗腫瘍効果进行评估することとした。これらの基準を用いることによって、RECIST で評価することのできる病変サイズ以外にも、腫瘍細胞の活動性の尺度としての代謝活性の変化と、組織学的変化の尺度としての GCTB 病変の密度上昇という異なるアプローチで抗腫瘍効果进行评估することができる。個々の評価基準の詳細は、本申請資料のモジュール 2.7.3 第 1.2.2.1 項に示す。

これまで GCTB では、 ^{18}F FDG-PET 及び Choi 基準を抗腫瘍効果の評価に用いたという報告はない。しかし、いくつかの臨床研究から、治療効果の初期のバイオマーカーとして ^{18}F FDG-PET 評価が利用可能であることが示されている。 ^{18}F FDG-PET による EORTC 効果判定基準は、化学療法施行後に Standardized Uptake Value by Body Weight (SUV_{bw}) の平均値が大きく低下したことを示した複数の臨床研究結果に基づいて設定されたものである (Young et al, 1999)。 SUV_{bw} の平均値の低下は、腫瘍の種類や化学療法の種類によらず認められている。 ^{18}F FDG-PET で評価した代謝活性の変化によって、臨床転帰を予想することも可能である。Zerizer らは、肝転移患者において、 SUV_{bw} の平均値の低下と腫瘍マーカーの減少との間に有意な相関があり、無増悪生存期間が予測可能であることを報告している (Zerizer et al, 2012)。同様に、複数の臨床研究から Choi 基準は、消化管間質腫瘍 (Choi et al, 2007) 及び軟部組織肉腫 (Stacchiotti et al, 2009) において、化学療法に対する病理学的反応の予測性が RECIST よりも高いことが示されている。これらの臨床研究では、効果判定において腫瘍サイズ以外

の変化を測定することの付加価値が示されており、特殊な腫瘍や GCTB のような骨腫瘍の評価において、特に意義があると考えられる。

客観的奏効は、上述の 3 つの評価基準による最良効果を用いて判定した完全奏効 (complete response: CR) 又は部分奏効 (partial response: PR) と定義した。これら 3 つの評価基準を用い、GCTB 患者における客観的抗腫瘍効果を総合的に評価した。

判定プロセスにおけるバイアス、病勢の自然経過、平均値への回帰などのアーチファクトとデノスマブの真の効果を区別する一助として、20 名以上の被験者のデノスマブ投与開始前の画像（通常の治療経過中に測定したもの）を用いて、画像コントロール群を構成した。これらの投与開始前の画像データは、試験期間中の抗腫瘍効果の評価に用いた基準と同じ画像評価基準を用いて評価した。コントロール群の被験者は、試験期間中の投与群にも含まれているため、画像読影者が当該被験者を認知できないよう盲検下で評価した。同一被験者におけるコントロール群の画像と試験期間中の画像は、それぞれ異なる読影者が評価した。

試験 AMG162-B-J201 における客観的腫瘍効果の評価方法は、上述の方法と同じとした。ただし、試験 AMG162-B-J201 では、画像コントロール群を設定しなかった。

4.1.3 評価項目の妥当性

大多数の被験者における持続的な客観的奏効は、治療効果の明確な指標となる。また、希少疾患である GCTB において、疾患の状態（切除不能又は切除可能）にかかわらず客観的奏効が認められることは、現行の標準治療からの大きな進歩を意味する。以上のことから、GCTB 治療におけるデノスマブの有効性は、客観的抗腫瘍効果によって評価することとした。複数のアプローチでデノスマブの抗腫瘍効果を評価したことから、客観的奏効を認めた被験者の割合（主要評価項目）を示すとともに、各評価基準ごとに判定した客観的抗腫瘍効果の結果も示し、総合的に評価した。また、デノスマブの抗腫瘍効果の持続を評価するため、副次及び探索的評価項目として、客観的奏効の発現時期及び持続期間、並びに病勢の進行までの期間を評価した。外国 2 試験併合解析での客観的抗腫瘍効果の解析における評価項目を表 2.5.4-1 に要約する。

表 2.5.4-1 客観的抗腫瘍効果の解析における評価項目：外国 2 試験併合解析

主要評価項目 ^a :	客観的奏効を認めた被験者の割合（客観的奏効率）
副次評価項目 ^a :	- 客観的奏効の持続期間 - 客観的奏効までの期間 - 客観的奏効が 4 週間以上持続した被験者の割合 - 客観的奏効が 8 週間以上持続した被験者の割合 - 客観的奏効が 12 週間以上持続した被験者の割合 - 客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合 - 腫瘍コントロール（完全奏効 [CR]、部分奏効 [PR]、又は安定 [SD]）が 12 週間以上持続した被験者の割合 - 各抗腫瘍効果評価基準を用いて判定した場合と、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき判定した場合に、客観的奏効を認めた被験者の累積割合の経時推移

Page 1 of 2

^a あらゆる評価基準（modified RECIST 1.1 基準、modified EORTC 基準、及び density/size 基準）を用いた最良効果による客観的奏効とともに、各評価基準ごとの客観的奏効についても示す。

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer、RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

臨床の有効性の統計解析計画書 - 骨巨細胞腫（モジュール 5、第 2.0 版）

表 2.5.4-1 客観的抗腫瘍効果の解析における評価項目：外国 2 試験併合解析（続き）

探索的評価項目:	- あらゆる評価基準を用いた最良効果別の被験者の割合 - あらゆる評価基準を用いた病勢の進行までの期間
	あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、客観的奏効を認めた被験者と認めなかった被験者の間で、以下の項目を検討: - 治験責任医師が臨床的有益性があると判定した被験者の割合 - 痛みのスコア（最もひどい痛み、痛みの重症度、及び痛みによる機能障害）及び鎮痛薬スコアの変化（いずれも試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少した被験者の割合（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 4 ポイント以下であった被験者の割合（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上増加した被験者の割合（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えた被験者の割合（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少するまでの期間（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 4 ポイント以下になるまでの期間（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上増加するまでの期間（試験 20062004） - 最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間（試験 20062004） - 鎮痛薬スコアがベースライン時の 2 以下から試験期間中に 3 以上に变化した被験者の割合（試験 20062004） - 鎮痛薬スコアがベースライン時の 3 以上から試験期間中に 2 以下に変化した被験者の割合（試験 20062004）

Page 2 of 2

^a あらゆる評価基準（modified RECIST 1.1 基準、modified EORTC 基準、及び density/size 基準）を用いた最良効果による客観的奏効とともに、各評価基準ごとの客観的奏効についても示す。

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer、RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

臨床の有効性の統計解析計画書 - 骨巨細胞腫（モジュール 5、第 2.0 版）

試験 20040215 及び 20062004 の各試験におけるデノスマブの有効性は、病理組織学的評価項目、画像評価項目、及び臨床的評価項目によって評価した。試験 20040215 の主要評価項目は抗腫瘍効果であった。当該効果は、治験実施計画書に規定した病理組織学的基準（巨細胞の消失）又は画像評価基準（治験責任医師の評価として第 25 週時点で標的病変の進行なし）

によって評価した。試験 20062004 の主要評価項目は安全性であった。試験 20062004 の有効性評価項目は、コホート 1 では病勢の進行までの期間（副次評価項目）、コホート 2 では第 6 ヶ月の時点で手術が施行されなかった被験者の割合（副次評価項目）、及び病勢の経時推移（探索的評価項目）であった。

試験 AMG162-B-J201 の主要評価項目は、客観的奏効を認めた被験者の割合とした。副次評価項目は、客観的奏効が 4、12、及び 24 週間以上持続した被験者の割合、各時期における客観的奏効を認めた被験者の割合、各画像評価における客観的奏効を認めた被験者の割合、客観的奏効までの期間、及び奏効期間とした。これら評価項目の他に、試験 AMG162-B-J201 では、試験 20040215 と同じ定義を用い抗腫瘍効果を評価した。また病勢の進行までの期間、第 6 ヶ月時点で手術が施行されなかった被験者の割合、病勢の経時推移も評価した。試験 AMG162-B-J201 の客観的抗腫瘍効果に関する評価項目は、試験 20040215 及び 20062004 の外国 2 試験併合解析の場合と同様であるため、本申請資料では表 2.5.4-1 に要約した評価結果とともに、試験 AMG162-B-J201 の結果及び 3 試験（20040215、20062004、及び AMG162-B-J201）の併合解析の結果を提示した。

4.1.4 統計手法

個々の試験における統計手法は、本申請資料のモジュール 5 に含まれる各試験の治験総括報告書に示す。

表 2.5.4-1 に示した客観的抗腫瘍効果の評価項目に関する統計手法を表 2.5.4-2 に要約する。客観的抗腫瘍効果の独立した評価に関する統計解析計画書（モジュール 5、第 2.0 版）は、中央読影機関から受領した画像評価データの解析を実施する前に確定した。試験 AMG162-B-J201 の統計解析計画書及び 3 試験併合解析の統計解析計画書（モジュール 5、それぞれ第 1.0 版）は、これらの解析を実施する前に確定した。

表 2.5.4-2 客観的抗腫瘍効果の解析における統計手法

評価項目のレベル	評価項目	方法
主要評価項目	客観的奏効を認めた被験者の割合（客観的奏効率）	粗推定値及び両側 95% CI を要約
副次評価項目	客観的奏効までの期間及び客観的奏効の持続期間	該当する場合は、四分位範囲（中央値、25 及び 75 パーセンタイル値）の Kaplan-Meier 推定値及び両側 95% CI を算出
	客観的奏効が 4、8、12、及び 24 週間以上持続した被験者の割合	粗推定値及び両側 95% CI を要約
	客観的奏効を認めた被験者の累積割合の経時推移（6 ヶ月間隔）	客観的奏効に関する Kaplan-Meier イベント発生率の経時推移及び両側 CI を要約
	腫瘍コントロールが 12 週間以上持続した被験者の割合	粗推定値及び両側 95% CI を要約
探索的評価項目	試験期間中の最良効果別の被験者の割合	CR、PR、及び SD、並びに PR 以上及び SD 以上の粗推定値及び両側 95% CI を要約
	病勢進行までの期間	該当する場合は、四分位範囲（中央値、25 及び 75 パーセンタイル値）の Kaplan-Meier 推定値及び両側 95% CI を算出

Page 1 of 2

CI: 信頼区間、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定

表 2.5.4-2 客観的抗腫瘍効果の解析における統計手法 (続き)

評価項目の レベル	評価項目	方法
その他の探索的評価項目: あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき、客観的奏効を認めた被験者と認めなかった被験者の間で以下の項目を検討		
	治験責任医師が臨床の有益性があると判定した被験者の割合	記述統計量を要約
試験 20062004 及び AMG162-B-J201:		
	痛みのスコア (最もひどい痛み、痛みの重症度、及び痛みによる機能障害) の変化	記述統計量を要約
	最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少した被験者と、最もひどい痛みのスコアが 4 ポイント以下であった被験者の割合の経時推移	記述統計量を要約
	最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上増加した被験者と、最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えた被験者の割合の経時推移	記述統計量を要約
	最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少するまでの期間又は最もひどい痛みのスコアが 4 ポイント以下になるまでの期間	該当する場合は、中央値の Kaplan-Meier 推定値及び両側 95% CI を算出
	最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上増加するまでの期間又は最もひどい痛みのスコアが 4 ポイントを超えるまでの期間	該当する場合は、中央値の Kaplan-Meier 推定値及び両側 95% CI を算出
	鎮痛薬スコアの変化及び鎮痛薬スコアが変化した被験者の割合の経時推移	記述統計量を要約

Page 2 of 2

CI: 信頼区間、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定

4.2 客観的抗腫瘍効果の解析結果

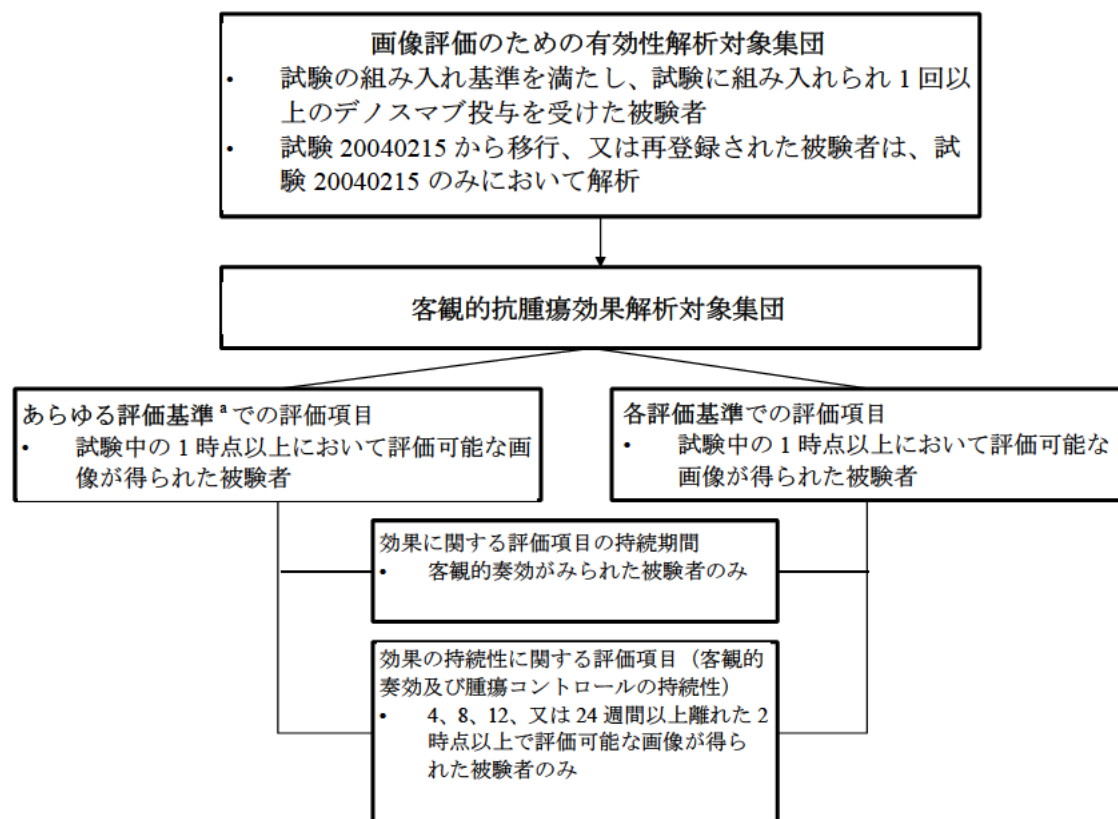
4.2.1 試験対象集団

4.2.1.1 解析対象集団

客観的抗腫瘍効果の外国 2 試験併合解析のための有効性解析対象集団には、試験 20040215 又は 20062004 の組み入れ基準を満たし、試験に組み入れられ 1 回以上のデノスマブ投与を受けたすべての被験者を含めた。客観的抗腫瘍効果の解析対象集団には、有効性解析対象集団のうち、試験中の少なくとも 1 時点で評価可能な画像が得られたすべての被験者を含めた(図 2.5.4-1)。客観的抗腫瘍効果の解析対象集団には、試験 20040215 並びに試験 20062004 のコホート 1 及び 2 の評価可能な被験者を含めた。

図 2.5.4-1 画像評価のための有効性解析対象集団及び客観的抗腫瘍効果解析対象集団:

外国 2 試験併合解析



^a Modified RECIST 基準、modified EORTC 基準、又は density/size 基準

外国 2 試験併合解析における客観的抗腫瘍効果の評価はレトロスペクティブな評価であり、画像の評価は試験 20062004 の治験実施計画書に規定されていなかったため、一部の被験者では同意が得られなかったか、すべての画像データが得られなかったことから、抗腫瘍効果を評価できなかった。除外理由はいずれも、疾患の転帰に関連したものではないと考えられたため、解析対象集団には評価可能な被験者のみを含めることとした。同様に、客観的奏効の持続性及び腫瘍コントロールの持続性の解析対象集団には、これらの評価項目の評価が可能な画像データが得られた評価可能な被験者を含めた。

画像コントロール群の解析対象集団は、合計 26 名であった。当該被験者は、中央読影機関による評価に用いる投与開始前の画像データが 3 時点以上で得られた被験者である。

試験 AMG162-B-J201 の有効性解析対象集団及び客観的抗腫瘍効果の解析対象集団の定義は、外国 2 試験併合解析の場合（図 2.5.4-1）と同様である。3 試験併合解析では、外国 2 試験併合解析と試験 AMG162-B-J201 の各解析対象集団を併合し、有効性の併合解析対象集団及び客観的抗腫瘍効果の併合解析対象集団とした。試験 AMG162-B-J201 では、画像コントロール群を設定しなかった。

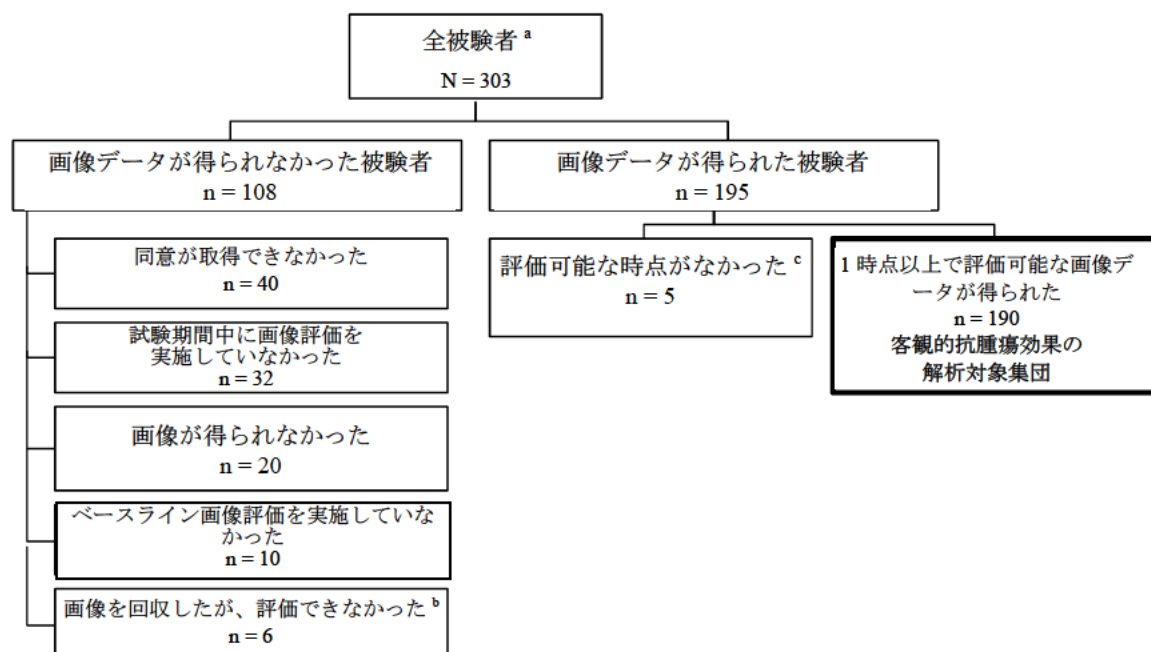
4.2.1.2 被験者の組み入れ及び内訳

外国 2 試験併合解析における独立した画像評価のための画像データ収集対象は、試験 20040215 の完了時点における 37 名と、試験 20062004 の第 3 回中間解析のデータカットオフ日の時点における 266 名の合計 303 名であった。

303 名中 108 名（試験 20040215 の 10 名及び試験 20062004 の 98 名）では画像データが得られなかった。レトロスペクティブな評価であったため、約 1/3 の被験者で画像データが利用できないことは想定範囲であった。190 名の被験者で 1 時点以上の評価可能な画像データが得られ、当該被験者が外国 2 試験併合解析の客観的抗腫瘍効果の解析対象集団に含まれた。画像データの有無による被験者の内訳を図 2.5.4-2 に示す。

試験 AMG162-B-J201 では、全被験者（n = 17）が有効性解析対象集団及び客観的抗腫瘍効果の解析対象集団に含まれた。3 試験併合解析は、有効性の併合解析対象集団（n = 320）及び客観的抗腫瘍効果の併合解析対象集団（n = 207）を用いて実施した。

図 2.5.4-2 画像データの有無による被験者内訳: 外国 2 試験併合解析



^a 試験 20040215 から試験 20062004 に移行又は再登録した被験者は、試験 20040215 においてのみ画像解析に組み入れられた。

^b X 線のみ

^c 画質のため病変が評価不能、又は被験者が評価時点の前に外科的切除を受けたことが判明。

出典 Table tia1.1.1; Table tia1.1.2

4.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

GCTB は希少疾患であることから、試験 20040215 及び 20062004 の組み入れ基準は、幅広い代表的な GCTB 患者集団が対象となるように設定した。試験 20040215 では、再発又は切除不能な GCTB の成人患者のみを組み入れた。試験 20062004 では、切除不能又は切除可能な GCTB の成人患者及び骨格が成熟した 12 歳以上の未成年患者を組み入れた。未成年被験

者を組み入れる場合は、放射線撮影で1つ以上の長骨が成熟していること（例：閉鎖した骨端成長板を有する上腕骨）を確認した。

外国2試験併合解析における客観的抗腫瘍効果の解析対象集団の特性は、試験20040215及び20062004の全集団の特性と同様であった（第5.3項）。客観的抗腫瘍効果の解析対象集団に組み入れられた被験者は、55.3%が女性であり、大多数（78.9%）が白人であった。年齢の中央値（範囲）は33（13～76）歳であり、このうち6名（3.2%）は18歳未満（未成年）であった。客観的抗腫瘍効果を評価した被験者の約29%は初発又は再発の切除可能なGCTBであり、約71%は初発又は再発の切除不能なGCTBであった。

試験AMG162-B-J201では、切除不能又は切除可能なGCTBの成人及び骨格が成熟した12歳以上の未成年を組み入れた。客観的抗腫瘍効果の解析は全被験者17名を対象とした。9名（52.9%）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は30（18～66）歳であり、1名（5.9%）が18歳（20歳未満 [未成年]）であった。組み入れられた被験者のうち、4名（23.5%）が初発又は再発の切除可能なGCTBであり、13名（76.5%）が初発又は再発の切除不能なGCTBであった。

4.2.2 有効性の結果

4.2.2.1 主要評価項目

外国2試験併合解析では、ベースライン評価時のほか試験期間中の少なくとも1時点で評価可能な画像データが得られ、客観的抗腫瘍効果の解析対象集団に含められた被験者は合計190名であった。このうちmodified RECIST基準（CT又はMRI）で評価可能であったのは187名、modified EORTC基準（PET又はPET/CT）で評価可能であったのは26名、density/size基準（CT又はMRI）で評価可能であったのは176名であった。

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき客観的奏効を認めた被験者（客観的奏効率）は、190名中136名（71.6% [95% CI: 64.6～77.9]）であった（表2.5.4-3）。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき客観的奏効を認めなかった残り54名のうち、最良効果が安定（stable disease: SD）であった被験者が50名、病勢の進行（progressive disease: PD）であった被験者が4名であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST基準で25.1%（47/187）、modified EORTC基準で96.2%（25/26）、density/size基準で76.1%（134/176）であった。

RECIST基準とdensity/size基準による評価の間には、統計的に有意な中程度の相関が認められた。同様に、EORTC基準とdensity/size基準による評価の間にも、中程度の相関が認められた。個々の基準による評価間の相関解析については、本申請資料のモジュール2.7.3 第3.2.1項に示した。

表 2.5.4-3 客観的奏効率: 外国 2 試験併合解析
(1 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者)
(Efficacy Analysis Set)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	136	190	71.6	(64.6, 77.9)
RECIST 1.1	47	187	25.1	(19.1, 32.0)
EORTC	25	26	96.2	(80.4, 99.9)
Density/size	134	176	76.1	(69.1, 82.2)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least one evaluable TPR using the respective tumor response criteria

^a Exact confidence interval

Source: Table tiae4.1.1; results by individual study are provided in source table.

客観的奏効は、試験 20040215 及び 20062004 のいずれにおいても一貫して認められた。また、試験 20062004 のコホート 1 と 2 でも一貫した効果が認められ、切除不能な GCTB と切除可能な GCTB のいずれの被験者においても、デノスマブ投与の臨床的有益性が示唆された。

最良効果に基づく客観的奏効率は、試験 20040215 で 74.1% (再発又は切除不能な GCTB: 評価可能な被験者 27 名中 20 名)、試験 20062004 のコホート 1 で 66.7% (切除不能な GCTB: 評価可能な被験者 114 名中 76 名)、コホート 2 で 81.6% (切除可能な GCTB: 評価可能な被験者 49 名中 40 名) であった。病変を切除する外科的処置が施行されたコホート 2 の被験者については進行を追跡調査したが、切除後は評価不能とみなした。ただし、非標的病変のみを切除した場合は、標的病変の RECIST 基準による評価は可能とした。

本申請資料のモジュール 2.7.3 に示したように、個々の評価基準ごとの奏効率の差は、抗腫瘍効果判定に設定された基準が異なることに起因すると考えられた。PR の評価では、RECIST 基準は density/size 基準に比べ、より大きなサイズ縮小が必要とされる。また、density/size 基準では、サイズの縮小が認められなくとも密度評価のみで PR と判定される場合がある。

試験 AMG162-B-J201 では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき客観的奏効を認めた被験者 (客観的奏効率) は、17 名中 14 名 (82.4% [95% CI: 56.6~96.2]) であった (表 2.5.4-4)。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき客観的奏効を認めなかった残り 3 名のうち、最良効果が SD であった被験者が 3 名で、PD であった被験者はいなかった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 29.4% (5/17)、modified EORTC 基準で 70.6% (12/17)、density/size 基準で 64.7% (11/17) であった。これらの結果は、外国 2 試験併合解析の結果 (表 2.5.4-3) と類似していた。なお、3 試験併合解析の結果は Table tiae4-1.1 に示した。

表 2.5.4-4 客観的奏効率: 試験 AMG162-B-J201
(Efficacy Analysis Set)
(6-month Cutoff Analysis)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Proportion of subjects with an objective tumor response (CR, PR)				
Based on best response	14	17	82.4	(56.6, 96.2)
RECIST 1.1	5	17	29.4	(10.3, 56.0)
EORTC	12	17	70.6	(44.0, 89.7)
Density/size	11	17	64.7	(38.3, 85.8)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least one evaluable time point assessment using the respective tumor response criteria

^a Exact confidence interval

Source: Study AMG162-B-J201 CSR Table 15.2-1.1.1

4.2.2.2 主な副次及び探索的評価項目

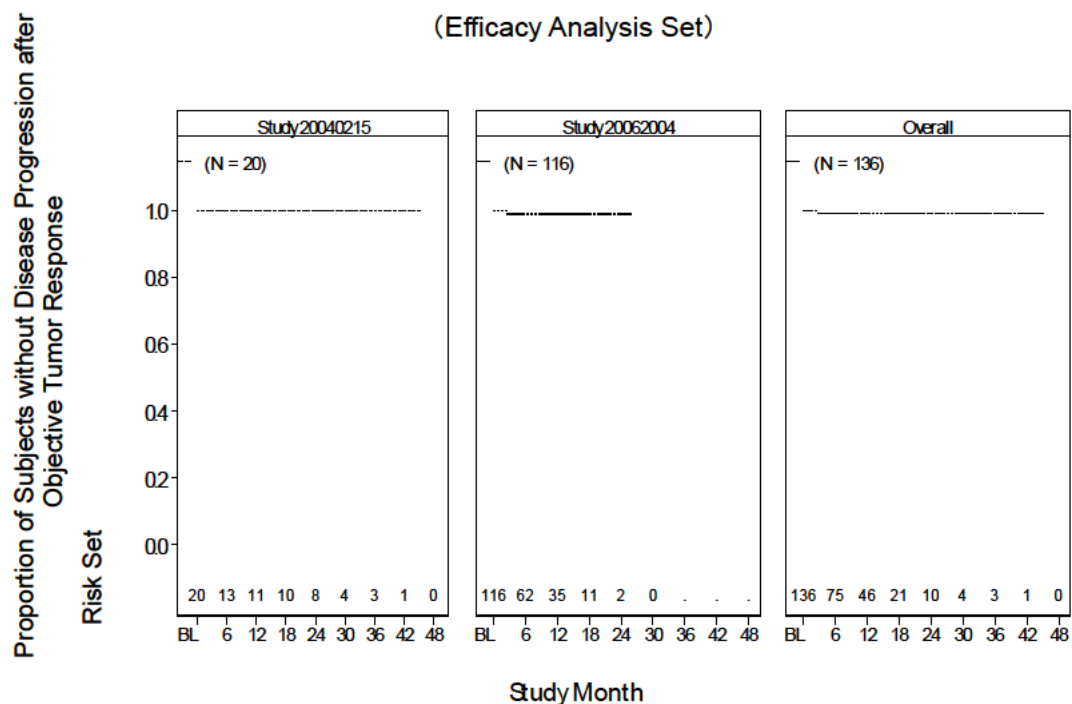
独立した画像評価における主な副次評価項目は、客観的奏効の持続期間、客観的奏効までの期間、客観的奏効の持続性（客観的奏効が 4、8、12、及び 24 週間以上持続した被験者の割合）、及び腫瘍コントロールの持続性とした。病勢の進行までの期間は、探索的評価項目とした。

客観的奏効の持続期間

外国 2 試験併合解析では、客観的奏効の後に PD と判定された被験者は非常に少なかった。あらゆる評価基準を用いた最良効果で客観的奏効がみられた 136 名のうち、その後、最良効果の評価に基づき PD と判定された被験者は 1 名であった。個々の評価基準ごとでは、modified RECIST 基準で 47 名中 3 名、modified EORTC 基準で 25 名中 0 名、density/size 基準で 134 名中 1 名において、客観的奏効の後に PD が認められた。客観的奏効の後に PD が認められた被験者数は RECIST 基準と density/size 基準で異なるが、これは RECIST 基準によって PD と判定された 3 名の被験者が、density/size 基準ではすべて PR と判定されたためであった。Density/size 基準によって客観的奏効の後に PD と判定された 1 名の被験者は、RECIST 基準ではすべての時点で PD と判定された。病勢の進行を認めた被験者が少ないため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった。最良効果に基づく客観的奏効の持続期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。

試験 AMG162-B-J201 で、客観的奏効の後に PD と判定された被験者はいなかったため、Kaplan-Meier 法で客観的奏効の持続期間の中央値を推定することはできなかった(図 2.5.4-4)。これらの結果は、上述の外国 2 試験併合解析の結果と同じ傾向を示した。なお、3 試験併合解析の結果は Table 1tie4-2.1、Figure 1tie4-3.1、及び Figure 1tie4-3.2 に示した。

図 2.5.4-3 最良効果に基づく客観的奏効の持続期間: 外国 2 試験併合解析
(客観的奏効がみられた被験者)
(Efficacy Analysis Set)



N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least 1 dose of denosumab, and had an objective tumor response

The horizontal axis of this graph shows the duration after an objective tumor response.

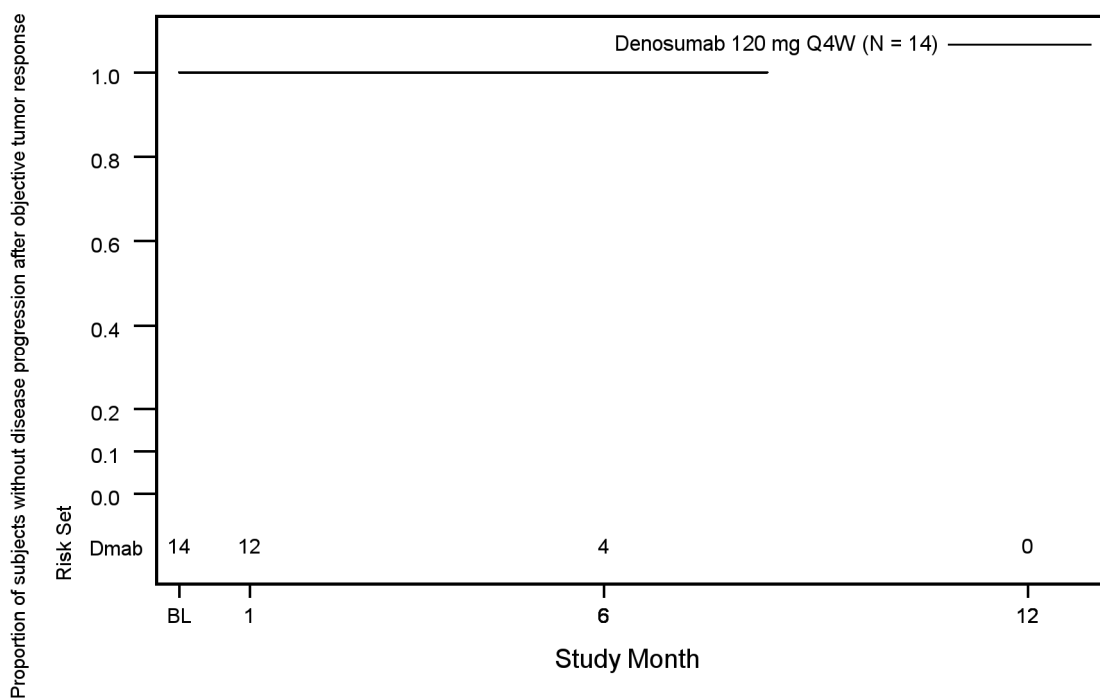
Source: Figure tiae4.1.1.1 ()

図 2.5.4-4 最良効果に基づく客観的奏効の持続期間: 試験 AMG162-B-J201

(客観的奏効がみられた被験者)

(Efficacy Analysis Set)

(6-month Cutoff Analysis)



N = Number of subjects who achieved Objective Tumor Response at least once

The horizontal axis of this graph shows the duration after an objective tumor response.

Source: Study AMG162-B-J201 CSR Figure 15.2-1.2

客観的奏効までの期間

外国 2 試験併合解析においてあらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた被験者では、客観的奏効までの時間の中央値 (95% CI) は、2.8 カ月 (2.76~2.89) であった。評価可能な全被験者では、デノスマブ投与開始後、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効までの時間の中央値 (95% CI) は 3.1 カ月 (2.89~3.65) であった。

試験 AMG162-B-J201 では、評価可能な全被験者でのあらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効までの期間の中央値 (95% CI) は 3.0 カ月 (2.9~3.1) であった。これらの結果は、外国 2 試験併合解析の結果と同様であった。なお、3 試験併合解析の結果は [Table 1tie4-3.1](#)、[Figure 1tie4-2.1](#)、及び [Figure 1tie4-2.2](#) に示した。

客観的奏効の持続性

投与中の 4、8、12、又は 24 週間以上離れた 2 時点以上で評価可能な画像データが得られた被験者において、効果の持続性を評価した。

外国 2 試験併合解析では、これらの期間、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が持続した被験者の割合は 66.7%~68.5%であり、デノスマブの効果の持続性が示さ

れた (表 2.5.4-5)。個々の評価基準ごとの効果が持続した被験者の割合も、同評価期間を通して同程度であった。

試験 AMG162-B-J201 では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が持続した被験者の割合は、83.3%~100.0%であった (表 2.5.4-6)。個々の評価基準ごとの効果が持続した被験者の割合も、同評価期間を通して同程度であった。これらの結果は、外国 2 試験併合解析の結果と同じ傾向を示した。なお、3 試験併合解析の結果は Table 1tie4-4.1、Table 1tie4-4.2、Table 1tie4-4.3、及び Table 1tie4-4.4 に示した。

表 2.5.4-5 客観的奏効が持続した被験者の割合: 外国 2 試験併合解析
(Efficacy Analysis Set)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Sustained for at least 4 weeks				
Based on best response	102	153	66.7	(58.6, 74.1)
RECIST 1.1	32	150	21.3	(15.1, 28.8)
EORTC	18	20	90.0	(68.3, 98.8)
Density/size	101	143	70.6	(62.4, 77.9)
Sustained for at least 8 weeks				
Based on best response	99	147	67.3	(59.1, 74.8)
RECIST 1.1	32	144	22.2	(15.7, 29.9)
EORTC	17	18	94.4	(72.7, 99.9)
Density/size	99	138	71.7	(63.5, 79.1)
Sustained for at least 12 weeks				
Based on best response	98	144	68.1	(59.8, 75.6)
RECIST 1.1	32	141	22.7	(16.1, 30.5)
EORTC	16	17	94.1	(71.3, 99.9)
Density/size	97	135	71.9	(63.5, 79.2)
Sustained for at least 24 weeks				
Based on best response	76	111	68.5	(59.0, 77.0)
RECIST 1.1	26	109	23.9	(16.2, 33.0)
EORTC	11	12	91.7	(61.5, 99.8)
Density/size	76	102	74.5	(64.9, 82.6)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4, 8, 12, or 24 weeks apart using the respective tumor response criteria.

^a Exact confidence interval.

Source: Tables tie4.2.5, tie4.2.6, tie4.2.3, tie4.2.4; results by individual study are provided in source tables.

表 2.5.4-6 客観的奏効が持続した被験者の割合: 試験 AMG162-B-J201

(Efficacy Analysis Set)

(6-month Cutoff Analysis)

	n	N1	Percent	95% CI ^a
Sustained for at least 4 weeks				
Based on best response	12	14	85.7	(57.2, 98.2)
RECIST 1.1	1	14	7.1	(0.2, 33.9)
EORTC	8	14	57.1	(28.9, 82.3)
Density/size	9	14	64.3	(35.1, 87.2)
Sustained for at least 8 weeks				
Based on best response	12	14	85.7	(57.2, 98.2)
RECIST 1.1	1	14	7.1	(0.2, 33.9)
EORTC	8	14	57.1	(28.9, 82.3)
Density/size	9	14	64.3	(35.1, 87.2)
Sustained for at least 12 weeks				
Based on best response	10	12	83.3	(51.6, 97.9)
RECIST 1.1	1	12	8.3	(0.2, 38.5)
EORTC	5	11	45.5	(16.7, 76.6)
Density/size	8	12	66.7	(34.9, 90.1)
Sustained for at least 24 weeks				
Based on best response	7	7	100.0	(59.0, 100.0)
RECIST 1.1	0	7	0.0	(0.0, 41.0)
EORTC	4	7	57.1	(18.4, 90.1)
Density/size	6	7	85.7	(42.1, 99.6)

Page 1 of 1

n = number of subjects with a response

N1 = number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4, 8, 12, or 24 weeks apart using the respective tumor response criteria.

^a Exact confidence interval.

Source: Study AMG162-B-J201 CSR Table 15.2-1.4.1

腫瘍コントロールの持続性

外国 2 試験併合解析では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき腫瘍コントロール (CR、PR、又は SD) が 12 週以上持続した被験者の割合は 96.5% (95% CI: 92.1~98.9) であった。個々の評価基準ごとの評価においても、12 週以上の腫瘍コントロールが高い割合で認められた。腫瘍コントロールが 4、8、又は 24 週以上持続した被験者の割合は、12 週以上の場合と同様であり、96.7%~98.2%であった。

試験 AMG162-B-J201 では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき腫瘍コントロールが 12 週以上持続した被験者の割合は 100.0% (95% CI: 73.5~100.0) であった。個々の評価基準ごとの評価においても、12 週以上の腫瘍コントロールが全被験者で確認された。6 ヶ月カットオフ日時点で、いずれかの評価基準又はいずれかの評価時点でも PD と判定された被験者はいなかった。腫瘍コントロールが 4、8、又は 24 週以上持続した被験者の割合は、12 週以上の場合と同様であり、100.0%であった。これらの結果は、外国 2 試験併合解析の結果

と類似していた。なお、3 試験併合解析の結果は [Table 1tia4-9.1](#)、[Table 1tia4-9.2](#)、[Table 1tia4-9.3](#)、及び [Table 1tia4-9.4](#) に示した。

病勢の進行までの期間

外国 2 試験併合解析では、客観的抗腫瘍効果の解析対象集団の 190 名のうち、3 つの評価基準のいずれかを用いていずれかの時点で PD と判定された被験者は 11 名（5.8%）であり、Kaplan-Meier 法では病勢の進行までの期間は中央値に達しなかった。これら 11 名におけるデノスマブの投与開始から病勢の進行までの期間は、0.2～21.9 ヶ月（中央値: 3.68 ヶ月）であった。

試験 AMG162-B-J201 では、17 名の評価可能な被験者のうち、いずれかの評価基準によりいずれかの時点で PD と判定された被験者はいなかった。これらの結果は、外国 2 試験併合解析の結果と同じ傾向を示した。なお、3 試験併合解析の結果は [Table 1tia4-7.1](#) に示した。

痛みの転帰及び臨床的有益性

客観的奏効を認めた被験者と認めなかった被験者において、痛みの転帰（試験 20062004）及び臨床的有益性（試験 20040215 及び 20062004）を評価した（客観的奏効の有無は、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく）。客観的奏効を認めた被験者と認めなかった被験者のいずれにおいても、一定の痛みの改善がみられた。いずれの部分集団でも被験者の半数以上で、第 5 週以降の全評価時点において、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少（スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少）がみられた。試験 20040215 及び 20062004 を通じて、治験責任医師が判断した臨床的有益性が得られた被験者の割合は、客観的奏効を認めなかった被験者と認めた被験者で同程度であった（それぞれ 59.3% [32/54] 及び 59.6% [81/136]）。

痛みの転帰及び臨床的有益性の評価は試験 AMG162-B-J201 では被験者ごとに評価した。ベースライン時の最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上の被験者のうち、客観的奏効を認めた被験者では、半数以上の被験者で、第 5 週以降のほとんどの評価時点において、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少（スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少）がみられた。なお、客観的奏効を認めなかった被験者では、いずれもベースライン時の最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以下であり、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少（スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少）の評価の対象とはならなかった。治験責任医師が判断した臨床的有益性は、客観的奏効を認めた被験者 14 名のうち 12 名、客観的奏効を認めなかった被験者 3 名のうち 2 名に認められた。

4.2.2.3 骨格が成熟した未成年患者における客観的抗腫瘍効果

試験 20062004 に組み入れられた骨格が成熟した未成年被験者（外国では 18 歳未満）でも、画像データが得られた場合、独立した画像評価による客観的抗腫瘍効果の評価を実施した。評価可能な画像データが 1 時点以上で得られた 6 名を対象とした。第 3 回中間解析のデータ

カットオフ日の時点で6名全員が試験を継続し、デノスマブ投与を継続していた。6名はいずれも切除不能なGCTBであった。当該未成年被験者集団における試験期間の中央値は6.3ヵ月であり、デノスマブ投与回数の中央値は9.5回（最大値: 21回）であった。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は66.7%（4/6）であった。個々の効果判定基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で33.3%（2/6）、density/size 基準で66.7%（4/6）であり、modified EORTC 基準で評価可能な未成年被験者はいなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、6ヵ月カットオフ解析のデータカットオフ日までに、18歳の被験者が1名組み入れられた。当該被験者では、いずれの評価基準でも客観的奏効は認められなかった。なお、当該被験者の試験期間は約3ヵ月であった。3試験併合解析では、20歳未満の被験者を対象として解析を実施した。

4.2.2.4 画像コントロール群における客観的抗腫瘍効果の解析結果

画像コントロール群は、外国2試験併合解析における客観的抗腫瘍効果の解析対象集団の部分集団として設定され、投与開始前の画像が盲検下で評価された。画像評価におけるバイアスを避けるため、中央読影機関では被験者を特定できないようにした。投与開始前の3時点以上の画像データが得られた合計26名の被験者を対象とした。これらの投与開始前の画像は、試験中の客観的抗腫瘍効果の評価に用いた基準と同じ画像評価基準を用いて評価した。画像コントロール群において評価された投与開始前の最初の画像から最後の画像までの期間の中央値は259.5日（範囲: 65～782日）であった。画像コントロール群における、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は34.6%（9/26、95% CI: 17.2～55.7）であった。個々の評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で8.0%（95% CI: 1.0～26.0）、density/size 基準で37.5%（95% CI: 18.8～59.4）であった。画像コントロール群に、modified EORTC 基準によって効果を評価するための¹⁸FDG-PET 画像又は¹⁸FDG-PET/CT 画像を有する被験者はいなかった。

画像コントロール群で客観的奏効を認めた9名のうち7名では、デノスマブ投与開始前にGCTBに対する内科的又は外科的処置や治療が実施されていた。今回の独立した画像評価では、このような臨床的介入の効果が評価されたものと考えられる。画像コントロール群全体からこれら7名を除外した場合、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は10.5%（2/19）である。

なお、試験 AMG162-B-J201 では画像コントロール群を設定しなかった。

4.3 外科的に切除可能なGCTB患者に対するデノスマブの有効性

試験 20062004 のコホート2の被験者は、ベースライン時に外科的手術が計画されており、治験責任医師又は治験分担医師により、重度の後遺症を伴うと判断されていた。被験者の多くは登録前の疾患経過より、GCTBの病変の成長と進行をコントロールするために手術が早急に必要と判断されていた。デノスマブの投与により、コホート2の90.0%（90/100名）の被験者では、手術が施行されなかったか、ベースライン時に計画していた手術よりも軽度の

手術が施行された。計画されていた手術の多くは、大手術又は切除であったが、多くの被験者で、試験期間中には手術が施行されなかったか、ベースライン時に計画していた手術よりも侵襲性の低い手術（実際に手術をした 26 名中 16 名）が施行された。試験 AMG162-B-J201 では、4 名の外科的に切除可能な GCTB 患者が組み入れられた。これらの被験者は、ベースライン時に外科的手術が計画されており、治験責任医師又は治験分担医師により、重度の後遺症を伴うと判断されていたが、手術が施行された被験者はいなかった。また、両試験を通じて、切除可能な被験者にデノスマブを投与することにより、臨床的有益性、疼痛の改善、客観的抗腫瘍効果も認められた。

4.4 骨巨細胞腫を対象とした個々の臨床試験の有効性の結果

試験 20040215 及び 20062004 では、GCTB 患者におけるデノスマブの治療効果を評価するため、病理組織学的評価項目、画像評価項目、及び臨床的評価項目を設定した。また、試験 AMG162-B-J201 でも、試験 20040215 又は 20062004 で評価したこれらの有効性評価項目について評価した。以下に評価項目ごとに結果を要約する。なお、外科的に切除可能な GCTB 患者に対するデノスマブの有効性は、[第 4.3 項](#)に示した。

試験 20040215 では、有効性解析対象集団 35 名のうち 85.7% (30/35、95% CI: 69.7~95.2) で治療効果が認められた。病理組織学的評価を実施した 20 名全員 (100.0%) で効果がみられ (すなわち、ベースラインから 90%以上の巨細胞が消失、又は巨細胞が腫瘍細胞の 5%未満であった場合は巨細胞が完全に消失)、画像評価のみ実施した残り 15 名では 10 名 (66.7%) で効果が認められた (すなわち、治験責任医師の評価として、第 25 週時点で病勢の進行 [病変の長径の増加率が 20%未満] が認められなかった)。試験 AMG162-B-J201 でも試験 20040215 と同じ定義を用い評価した結果、有効性解析対象集団の 17 名のうち 94.1% (95% CI: 71.3~99.9) に治療効果が認められた (すなわち、治験責任医師の評価として、第 25 週時点で病勢の進行 [病変の長径の増加率が 20%未満] が認められなかった)。なお、試験 AMG162-B-J201 では、病理組織学的評価を実施した被験者はおらず、すべての被験者において画像評価で治療効果を評価した。

試験 20062004 の主要評価項目は安全性であった。本試験では副次評価項目として、切除不能な GCTB 患者 (コホート 1) で病勢の進行までの期間を評価した。その結果、投与を受けた 169 名中 6 名 (3.6%) で、治験責任医師の判断による病勢の進行が認められた。当該被験者の数は少なく、病勢の進行までの期間は中央値に達しなかった。試験 AMG162-B-J201 では、治験責任医師の判断による病勢の進行が認められた被験者はいなかった。

試験 20062004 では探索的評価項目として、コホートごとの病勢の経時推移を評価した。その結果、コホート 1 と 2 の全体で治験責任医師が報告した最良効果が SD 以上の被験者は 252 名中 250 名 (99.2%) であった (CR 25 名 [9.9%]、PR 94 名 [37.3%]、SD 131 名 [52.0%])。いずれのコホートでも、治験責任医師が報告した最良効果が SD 以上の被験者は 99%であった (切除不能な GCTB 患者 [コホート 1] 159 名中 158 名、切除可能な GCTB 患者 [コホート 2] 93 名中 92 名)。コホート 3 (試験 20040215 から移行した被験者) では、病勢が評価さ

れた 11 名のうち 2 名は治験責任医師が報告した最良効果が PR であり、9 名は SD であった。試験 AMG162-B-J201 では、治験責任医師が報告した最良効果が SD 以上であった被験者は 17 中 17 名 (100.0%) であった。このうち 13 名は治験責任医師が報告した最良効果が PR であり、4 名は SD であった。

試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 におけるその他の副次及び探索的評価項目の結果は、本申請資料のモジュール 2.7.3 及び個々の試験の治験総括報告書に要約した。各試験の有効性の結果（臨床転帰を含む）は一貫しており、いずれの評価項目及び疾患の状態でもデノスマブ投与による効果が示された。以上の結果は、独立した画像評価による客観的抗腫瘍効果の評価結果を裏付けているとともに、当該評価で客観的奏効が示されたことに合致する（第 4.2.2 項）。

4.5 デノスマブの長期有効性

GCTB 患者において持続的な効果を得るためには長期投与が必要であるため、当該患者集団における長期曝露時のデノスマブの有効性を評価することは重要である。試験 20040215 及び 20062004 において、デノスマブ曝露が 2 年以上の被験者は 46 名、3 年以上の被験者は 15 名であった。試験 20040215 及び 20062004 を通じての最大投与回数は 60 回であり、最長試験期間は 54.1 カ月であった。客観的抗腫瘍効果の評価に組み入れられた被験者のうち、デノスマブ曝露期間が 2 年を超えた被験者は 29 名、3 年を超えた被験者は 7 名であった。

外国 2 試験併合解析における客観的抗腫瘍効果の評価結果から、デノスマブの効果は長期間持続することが示された（表 2.5.4-5）。客観的奏効が得られた後に病勢の進行が認められた被験者は、試験 20062004 の 1 名のみであった。

試験 AMG162-B-J201 では、12 カ月カットオフ解析を実施した時点で、デノスマブ曝露が 6 カ月以上の被験者は 17 名、1 年以上の被験者は 10 名であり、最大投与回数は 22 回、最長試験期間は 17.9 カ月であった。本試験の 12 カ月カットオフ解析では、17 名中 15 名 (88.2%) で、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた。その客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合は 86.7% (13/15) であり、デノスマブの効果は持続することが示された（モジュール 2.7.3 第 5 項）。12 カ月カットオフ解析では、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が得られた後に PD と判定された被験者は 1 名であった。この PD と判定された被験者では、CT/MRI により新たな病変（神経膠芽細胞腫 glioblastoma）が認められており、このため治験責任医師は、この被験者を PD でないと判定した。試験 AMG162-B-J201 の 12 カ月カットオフ解析の有効性の結果は、6 カ月カットオフ解析の結果と大きな違いは認められなかった。なお、本試験の被験者におけるデノスマブの投与は、本剤の GCTB への適応が国内で承認されるまで継続する予定である。

デノスマブを 2～5 年間投与した実績がある他の疾患では、効果が減弱するというエビデンスは得られていない（ランマーク SRE 申請資料モジュール 2.7.3 第 5.1 項及びプラリア申請資料モジュール 2.7.3 第 5.1 項）。

4.6 全般的な有効性の結論

デノスマブは、GCTB 患者の管理において臨床的に意味のある有効性を示した。いくつかの相補的な結果を総合的に評価することにより、当該患者集団におけるデノスマブ投与の一貫した効果が示された。本申請資料に示した試験 20040215 及び 20062004 の有効性評価結果には以下の結果が含まれる。

- 外国 2 試験併合解析: 独立した画像評価による客観的抗腫瘍効果の評価結果
- 試験 20040215: 病理組織学的基準及び画像評価による抗腫瘍効果の評価結果
- 試験 20062004: 病勢の進行及び手術に伴う後遺症の軽減に関する治験責任医師による評価結果

両試験の被験者における客観的抗腫瘍効果に関する外国 2 試験併合解析では、評価可能な被験者 190 名を解析対象集団とした。この独立した画像評価において、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 71.6%であった。骨腫瘍に対して、腫瘍サイズの縮小に基づく RECIST 基準を適用するには限界があるが、modified RECIST 基準により 25.1%の奏効率が得られた。Modified EORTC 基準及び density/size 基準を用いたときの奏効率は、それぞれ 96.2%及び 76.1%であった。客観的抗腫瘍効果には持続性が認められ、客観的奏効が確認された後に病勢が進行した被験者は 1 名のみであった。客観的奏効は、試験又はベースライン時の疾患の状態（切除不能又は切除可能）にかかわらず、一貫して認められた。また、未成年におけるデノスマブ投与の効果は、成人の場合と同様であった。

画像コントロール群の 9 名で客観的奏効が認められたが、このうち 7 名では、デノスマブ投与開始前に GCTB に対する内科的又は外科的処置や治療が実施されていた。今回の独立した画像評価では、これらの臨床的介入の効果が評価されたものと考えられる。画像コントロール群全体からこれら 7 名を除外した場合、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 10.5% (2/19 名) である。この客観的奏効を認めた 2 名で持続的な効果はみられなかった。

試験 20040215 及び 20062004 の各試験では、ほとんどの評価可能な被験者においてデノスマブによる明らかな治療効果（病理組織学的評価による腫瘍の退縮、病勢の進行抑制、臨床症状の改善、計画していた外科的手術までの期間の延長、及び計画していた外科的手術の後遺症の軽減）が示され、デノスマブの有効性が裏付けられた。試験 20040215 における病理組織学的評価では、デノスマブ投与によって RANK 陽性の腫瘍巨細胞が消失又は減少することが示された。巨細胞の消失によって骨溶解が減少し、新たな骨の形成が増加した。すなわち、増殖性で密度の高い細胞性腫瘍の間質細胞が、非増殖性で密度の高い新たな線維性骨に置換された (Branstetter et al, 2012)。これらの組織学的変化は、治験責任医師が報告した臨床転帰の改善と一致する。さらに、試験 20062004 における病勢の評価では、コホート 1 と 2 を併せた被験者の 99%において、治験責任医師の評価として SD 以上の抗腫瘍効果が認められた (すなわち、病勢の進行が認められなかった)。このように、各試験の結果から GCTB 治療におけるデノスマブの有効性が示され、客観的抗腫瘍効果に関する独立した画像評価の結果との一貫性が認められた。

客観的抗腫瘍効果の併合解析の対象となった被験者が報告した痛みの転帰は、試験 20062004 の全被験者における結果と同様であり、評価可能であった被験者の大部分で、痛みの速やかな改善が認められた。また、客観的抗腫瘍効果の併合解析の対象被験者では、治験責任医師が判断した臨床的有益性に関する結果は、各試験における結果と同様であった。

国内では切除不能及び切除可能な GCTB 患者を対象として試験 AMG162-B-J201 を実施し、客観的抗腫瘍効果をプロスペクティブに評価した。その結果、試験 AMG162-B-J201 での客観的抗腫瘍効果（6 ヶ月カットオフ解析結果）と外国 2 試験併合解析による客観的抗腫瘍効果は一貫していた。あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 82.4%であった。各評価基準ごとの奏効率は、modified RECIST 基準で 29.4%、modified EORTC 基準で 70.6%、density/size 基準で 64.7%であった。また、病勢の進行が認められた被験者はいなかった。また、その他の有効性評価項目においても、デノスマブによる治療効果（病勢の進行抑制、臨床症状の改善、計画していた外科的手術までの期間の延長）が認められ、これは、試験 AMG162-B-J201 での客観的抗腫瘍効果の結果を裏付けるものであった。

外科的に切除可能な GCTB を有する被験者においてもデノスマブの有効性が認められた。試験 20062004 及び AMG162-B-J201 では、切除可能な GCTB を有する被験者の多くで、試験期間中に手術が施行されなかったか、ベースライン時に計画していた手術よりも侵襲性の低い手術が施行された。また、両試験を通じ、切除可能な GCTB を有する被験者においても、臨床的有益性、疼痛の改善、客観的抗腫瘍効果が認められた。

以上のように、客観的抗腫瘍効果の解析によって、デノスマブが臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示すことが確認された。デノスマブを投与した大部分の GCTB 患者で客観的奏効の持続が認められたことには臨床的意義がある。客観的抗腫瘍効果の評価結果は、デノスマブ投与の臨床的有益性を示した各試験の結果を裏付けている。また、デノスマブの有効性は外科的に切除可能な GCTB を有する患者においても認められた。痛みに関する評価を実施した被験者の大部分では、デノスマブ投与によって速やかな痛みの改善が確認された。骨格が成熟した未成年被験者でも、成人と同様の有効性が確認された。デノスマブ投与の効果は、切除不能な GCTB 患者及び重度の後遺症を伴う手術により切除可能な GCTB 患者のいずれでも認められた。このように、デノスマブは、GCTB 治療における高いアンメットメディカルニーズを満たす重要な治療選択肢となる可能性を有すると考えられる。

5. 安全性の概括評価

5.1 デノスマブへの曝露

本申請資料では、試験 20040215 及び 20062004（データカットオフ日を 2011 年 3 月 25 日とする第 3 回中間解析の時点）でデノスマブ 120 mg の投与を受けた GCTB 患者 304 名の安全性データを、外国 2 試験併合解析の結果として示す。この 304 名のうち、デノスマブの投与期間が 1 年以上は 147 名、2 年以上は 46 名、3 年以上は 15 名であった。投与回数の中央値（Q1、Q3）は 14（8.0、21.5）回で、最小回数は 1 回、最大回数は 60 回であった。試験期間（月）の中央値（Q1、Q3）は 11.17（5.36、18.23）ヵ月であった（[モジュール 2.7.4 第 1.2 項](#)）。

試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）では、デノスマブの投与を受けた 17 名のうち、投与期間が 1 ヶ月以上は 17 名、6 ヶ月以上は 13 名であった。投与回数の中央値（Q1、Q3）は 11（9、14）回で、範囲は 6～16 回であった。試験期間の中央値（Q1、Q3）は 7.56（6.21、10.45）ヵ月であった（[モジュール 2.7.4 第 1.2 項](#)）。

3 試験併合解析における被験者の曝露状況は [Table 1tias2-1.1](#) に示す。

市販後の XGEVA への曝露人年は、2010 年 11 月 18 日（最初の市販承認日）から 20 年 月 日（[PSUR Number 06](#) のデータ固定時点）までの期間で、112 774 人・年と推定されている。国内においてランマークの投与を受けた患者は、20 年 月 日の時点で約 7300 名と推定された。

5.2 安全性評価

いずれの臨床試験でも安全性は、デノスマブ投与期間中に発現したすべての有害事象を収集し、それらの重症度、治験薬投与との関連性、発現時期と持続期間、及び転帰を評価するとともに、臨床検査値の変化、並びに抗デノスマブ抗体の発現を評価した。

低カルシウム血症及び顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）はデノスマブ投与との関連性が確認されているリスクであり、GCTB 患者を対象とした臨床試験においても両事象に関する集計を実施した。ONJ の可能性がある有害事象は、外部の独立判定委員会が評価した。その他に、感染症、悪性新生物、心血管障害、及び過敏症と関連する可能性がある有害事象を重要な有害事象として評価した。

本申請資料では、試験 20040215 及び 20062004 の外国 2 試験併合解析の結果及び試験 AMG162-B-J201（6 ヶ月カットオフ解析）の結果を主に示す。また、これら 3 試験を対象とした 3 試験併合解析及び試験 AMG162-B-J201 の 12 ヶ月カットオフ解析の結果も示す。結果は、併合解析の結果と試験ごとの結果の両方を提示する。安全性解析対象集団には、試験 20040215 の投与期間中、試験 20062004 の第 3 回中間解析のカットオフ日（2011 年 3 月 25 日）まで、及び試験 AMG162-B-J201 の 6 ヶ月カットオフ解析のカットオフ日（20 年 月 日）までに、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。

なお、本申請資料では、癌骨転移患者を対象として SRE の抑制を検討した 3 つのピボタル第 III 相試験（試験 20050136、20050244、及び 20050103）、並びに骨転移を伴わない去勢抵抗

性前立腺癌患者を対象とした試験 20050147 の安全性データも適宜参照する。

5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

試験 20040215 及び 20062004 には合計 305 名の被験者が組み入れられ、304 名がデノスマブ投与を 1 回以上受けた。組み入れられた被験者は、58.4%が女性であり、大多数（80.3%）が白人であった。年齢の中央値（範囲）は 33（13～83）歳であり、10 名は骨格が成熟した未成年被験者（13～17 歳）であった。2 試験全体で、被験者の約 35%は初発又は再発の切除可能な GCTB を有し、約 65%は初発又は再発の切除不能な GCTB を有していた。標的病変部位として多かったのは、骨盤（29.5%）、下肢（25.9%）、及びその他（22.6%）であった。試験 20040215 では初発の切除可能な GCTB を有する被験者が認められなかったことを除き、GCTB の種類及び部位に試験間で差はみられなかった（試験 20040215 では治験実施計画書に従い、初発の切除可能な GCTB を有する被験者が除外された）。外国 2 試験併合解析における安全性併合解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、本申請資料のモジュール 2.7.4 第 1.3.2 項に要約した。

試験 AMG162-B-J201 には 17 名の被験者が組み入れられ、全員がデノスマブ投与を 1 回以上受けた。17 名中 9 名（52.9%）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 30（18～66）歳であり、1 名が骨格が成熟した未成年被験者（18 歳）であった。被験者の約 24%は初発又は再発の切除可能な GCTB を有し、約 76%は初発又は再発の切除不能な GCTB を有していた。標的病変部位として多かったのは、骨盤（35.3%）であり、次に多かったのは「その他」（23.5%）であった。「その他」に含まれた標的病変部位は、主に肺であった。本試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値の特性も、本申請資料のモジュール 2.7.4 第 1.3.2 項に要約した。試験 AMG162-B-J201 の人口統計学的特性及び基準値の特性は外国 2 試験併合解析と概ね同様であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び基準値の特性の 3 試験併合解析は、Table 1tias3-1.1、Table 1tias3-1.2、Table 1tias3-2.1、Table 1tias3-3.1、及び Table 1tias3-3.2 に示す。

5.4 安全性の結果

5.4.1 有害事象

5.4.1.1 有害事象の概要

試験 20040215 及び 20062004 における有害事象の発現状況は、これまでに明らかとなっているデノスマブの安全性プロファイルと矛盾せず、いずれの試験でもデノスマブ投与に関連した新たなリスクは認められなかった。

試験 20040215 及び 20062004 で治験薬を 1 回以上投与され、外国 2 試験併合解析の安全性併合解析集団に含められた被験者 304 名のうち、試験期間中に有害事象を 1 件以上発現した被験者は 259 名（85.2%）であった。重篤な有害事象は 34 名（11.2%）、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 3 名（1.0%）に認められた。2 名（0.7%）の死亡が報告された。いずれの死亡もデノスマブ投与との関連性はないと判定された。試験 20040215 及び

20062004 における有害事象、重篤な有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現率を表 2.5.5-1 に要約する。

試験 AMG162-B-J201 では、治験薬を 1 回以上投与された安全性解析対象集団の被験者 17 名のうち、データカットオフ日までに有害事象を 1 件以上発現した被験者は 16 名 (94.1%) であった (表 2.5.5-1)。重篤な有害事象は 2 名 (11.8%)、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は認められなかった。試験 AMG162-B-J201 では、死亡は認められなかった。

有害事象の 3 試験併合解析結果の概要は、Table 1tias4-1.1 及び Table 1tias4-1.2 に示す。

表 2.5.5-1 有害事象発現率の要約

	Study 20040215 Denosumab 120 mg Q4W (N = 37) n (%)	Study 20062004 Denosumab 120 mg Q4W (N = 281) n (%)	Overall ^b Denosumab 120 mg Q4W (N = 304) n (%)	Study AMG162-B-J201 ^c Denosumab 120 mg Q4W (N = 17) n (%)
Adverse events regardless of relationship				
All	33 (89.2)	236 (84.0)	259 (85.2)	16 (94.1)
Serious	9 (24.3)	25 (8.9)	34 (11.2)	2 (11.8)
Fatal	1 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (5.4)	13 (4.6)	15 (4.9)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	2 (5.4)	14 (5.0)	16 (5.3)	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	10 (27.0)	50 (17.8)	59 (19.4)	2 (11.8)
Adverse events related to investigational product ^a				
All	12 (32.4)	140 (49.8)	149 (49.0)	9 (52.9)
Serious	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (2.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	1 (2.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (2.7)	15 (5.3)	16 (5.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

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

Includes only treatment-emergent adverse events

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

^b Integrated Analysis (20040215/20062004); Integrated Safety Analysis Set. Subjects who rolled over from 20040215 to 20062004 or who discontinued 20040215 and re-entered 20062004 are counted only once in the overall column and their analysis period for the overall column will start from study 20040215 and end at study 20062004.

^c CSR of Study AMG162-B-J201; Safety Analysis Set (6-month Cutoff Analysis)

Source: Table 1tias6-1.1 in Integrated Analysis (20040215/20062004), Table 15.3-2.1 in CSR of Study AMG162-B-J201

5.4.1.2 比較的良好に見られる有害事象

外国 2 試験併合解析で比較的良好に見られた有害事象は、関節痛 arthralgia (21.1%)、頭痛 headache (18.4%)、悪心 nausea (17.8%)、背部痛 back pain (17.4%)、疲労 fatigue (16.8%)、

及び四肢痛 pain in extremity (16.1%) であった (モジュール 2.7.4 表 2.7.4.2-2)。治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された有害事象の発現率は、試験 20040215 で 32.4%、試験 20062004 で 49.8% であった。治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された有害事象で、両試験を通じて比較的良好に見られたのは、疲労 fatigue (9.9%)、頭痛 headache (9.9%)、悪心 nausea (7.6%)、及び低リン酸血症 hypophosphatemia (4.6%) であった。

試験 AMG162-B-J201 で 2 名以上に認められた有害事象は、注射部位反応 injection site reaction 4 名 (23.5%)、倦怠感 malaise 4 名 (23.5%)、鼻咽頭炎 nasopharyngitis 4 名 (23.5%)、齲歯 dental caries 3 名 (17.6%)、膀胱炎 cystitis 2 名 (11.8%)、悪心 nausea 2 名 (11.8%)、及び発熱 pyrexia 2 名 (11.8%) であった (モジュール 2.7.4 表 2.7.4.2-3)。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象の発現率は 52.9% (9/17) であり、2 名以上に認められた事象は、注射部位反応 injection site reaction 4 名 (23.5%)、倦怠感 malaise 2 名 (11.8%)、及び発熱 pyrexia 2 名 (11.8%) であった。

有害事象に関する 3 試験併合解析結果は、Table 1tias4-2.1、Table 1tias4-3.1、Table 1tias4-3.2、Table 1tias4-4.1、及び Table 1tias4-5.1 に示す。

5.4.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、試験 20040215 では 9 名 (24.3%)、試験 20062004 では 25 名 (8.9%) に発現した。全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は骨髓炎 osteomyelitis 及び ONJ のみであり、それぞれ試験 20062004 で 2 名 (0.7%) に認められた。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、試験 20062004 で 3 名 (骨髓炎 osteomyelitis と ONJ が各 2 名 [0.7%]) に認められた。

試験 AMG162-B-J201 では、重篤な有害事象は 2 名 (11.8%) に発現し、疼痛 pain 及び気胸 pneumothorax であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は認められなかった。なお、6 ヶ月カットオフ解析のデータカットオフ日以降に、治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象 (気胸 pneumothorax) が認められた。

5.4.1.4 死亡

試験 20040215 及び 20062004 の全体で、死亡は 2 名 (0.7%) に認められた。試験 20040215 の 1 名は病勢の進行 (ICH 国際医薬用語集 [Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA] の基本語では悪性新生物 neoplasm malignant)、試験 20062004 の 1 名は呼吸不全 respiratory failure のため死亡した。いずれの死亡も治験責任医師によりデノスマブとの関連性はないと判定された。

試験 AMG162-B-J201 では、データカットオフ日 (20██年██月██日) までに死亡は認められなかった。

5.4.2 その他の重要な有害事象

5.4.2.1 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、試験 20040215 では 2 名（5.4%）、試験 20062004 では 14 名（5.0%）で報告された。両試験を通じて 2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は ONJ のみであった（2 名 [0.7%]、試験 20040215 及び 20062004 の各 1 名）。有害事象により試験を中止した被験者は、試験 20040215 では 2 名（5.4%）、試験 20062004 では 13 名（4.6%）であった。両試験を通じて 2 名以上に認められた試験中止に至った有害事象は、肺転移 metastases to lung（2 名、試験 20040215 及び 20062004 の各 1 名）及び ONJ（2 名、試験 20040215 及び 20062004 の各 1 名）のみであった。

試験 AMG162-B-J201 では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

5.4.2.2 重要な有害事象

重要な有害事象に関する評価結果は、本申請資料のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.2 項に示した。低カルシウム血症、ONJ、過敏症と関連する可能性のある有害事象、感染症、悪性新生物、心血管系事象を重要な有害事象として評価した。試験 20040215、20062004（データカットオフ日: 2011 年 3 月 25 日）、及び AMG162-B-J201（データカットオフ日: 2011 年 3 月 25 日）で認められた重要な有害事象の要約を、第 5.4.2.2.1 項から第 5.4.2.2.6 項に示す。

5.4.2.2.1 低カルシウム血症

試験 20040215 では、低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。試験 20062004 では、低カルシウム血症（カルシウム欠乏 calcium deficiency 及び血中カルシウム減少 blood calcium decreased を含む）の有害事象が 15 名（5.3%）で報告された。いずれも重篤な有害事象ではなかった。1 件のみが重度（有害事象共通用語規準 [Common Terminology Criteria for Adverse Effects: CTCAE] のグレードは 3）であったが、治験責任医師により臨床的意義はないと判断された。15 名中 1 名では筋痙攣・筋繊維束収縮が併発したが、他に症状を伴った被験者は認められなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、低カルシウム血症の有害事象が 1 名（5.9%）で報告された。本事象は非重篤で中等度（CTCAE のグレードは 2）であり、低カルシウム血症に関連した症状は認められなかった。

5.4.2.2.2 顎骨壊死（ONJ）

外国 2 試験併合解析における試験期間の中央値は 11.2 ヶ月であり、独立判定委員会により ONJ と判定された事象の発現率は 1.3%（4 名）であった。その内訳は、試験 20040215（試験期間の中央値: 19.4 ヶ月）では 2.7%（1 名）、試験 20062004（試験期間の中央値: 10.4 ヶ月）では 1.1%（3 名）であった。4 名のうち 2 名は、ONJ 発現の前に抜歯を受けており、4 名全員が ONJ のリスク因子を有していた。4 名のうち 3 名は、ONJ の治療として外科的処置を受

けた。残る1名は、回復した（被験者 001* ）。

試験 AMG162-B-J201 では、ONJ と判定された有害事象は認められなかった。

5.4.2.2.3 過敏症と関連する可能性のある有害事象

外国2試験併合解析では、過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は9.9%であった（試験 20040215 で3名 [8.1%]、試験 20062004 で27名 [9.6%]）。比較的よく見られた事象は、発疹 rash（試験 20040215 で5.4%、試験 20062004 で4.6% [以下、同順]）、顔面浮腫 face edema（2.7%、0%）、湿疹 eczema（0%、2.5%）であった。試験 20040215 及び 20062004 を通じ、過敏症と関連する可能性のある有害事象で治験薬との関連性があると判定された事象は、発疹 rash（7名 [2.3%]）、湿疹 eczema（4名 [1.3%]）、顔面浮腫 face edema（1名 [0.3%]）であった。重篤な事象や CTCAE グレードが3以上の事象は認められなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、過敏症と関連する可能性のある有害事象の発現率は11.8%（2/17）であった。これらの事象は、発疹 rash 及び水疱性皮膚炎 dermatitis bullous であった。いずれの事象も非重篤であり、CTCAE グレードは1であった。治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。

5.4.2.2.4 感染症

外国2試験併合解析では、MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症 infections and infestations」に該当する有害事象の発現率は35.9%であった（試験 20040215 で56.8%、試験 20062004 で32.7%）。比較的よく見られた感染症（発現率3.0%以上）は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（7.9%）、上気道感染 upper respiratory tract infection（7.6%）、尿路感染 urinary tract infection（3.6%）、インフルエンザ influenza（3.0%）であった。多くの事象は軽度又は中等度であり、CTCAE グレード3又は4の事象は11名（3.6%）に認められた。重篤な感染症の有害事象は9名（3.0%）に認められた（試験 20040215 で4名 [10.8%]、試験 20062004 で5名 [1.8%]）。2名以上で報告された重篤な感染症の有害事象は、骨髄炎 osteomyelitis のみであった（試験 20062004 で2名 [0.7%]）。このうち1名は ONJ と判定された。

試験 AMG162-B-J201 では、「感染症および寄生虫症 infections and infestations」に該当する有害事象の発現率は58.8%（10/17）であった。2名以上に見られた事象は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis 4名（23.5%）及び膀胱炎 cystitis 2名（11.8%）であった。いずれの事象も非重篤で、CTCAE グレードは1又は2であった。

5.4.2.2.5 悪性新生物

試験 20040215 で悪性新生物の有害事象は認められなかった。試験 20062004 では3件報告され、その内訳は骨肉腫 bone sarcoma 2件、甲状腺癌 thyroid cancer 1件であり、いずれも治験責任医師によりデノスマブとの関連性はないと判定された。骨肉腫 bone sarcoma 2件は重篤な有害事象であり、デノスマブの投与中止及び試験中止に至った。

試験 20040215 及び 20062004 の全体で、5名が病勢の進行により試験を中止した（試験

20040215 で 2 名、試験 20062004 で 3 名)。また、その他に 2 名が試験 20040215 を中止後、骨肉腫と診断された。

両試験では合計 9 名に悪性骨腫瘍又は病勢の進行が認められた(病勢の進行: 5 名、試験中止後の骨肉腫: 2 名、悪性骨腫瘍: 2 名)。各患者に関する情報を精査した結果、4 名は GCTB の悪性腫瘍化と考えられた(このうち 1 名は放射線治療歴との関連が考えられた)。3 名はベースライン時に骨肉腫又は肉腫の既往歴を有しており、2 名は肉腫であったものの GCTB と誤診された可能性が考えられた。詳細は、本申請資料のモジュール 2.7.4 第 2.1.4.2.5 項に示す。

文献によると、GCTB における悪性腫瘍の発現率は試験によって大きく異なるが、比較的大きな母集団での調査研究では、約 5%と報告されている(Mondal et al, 2002、Unni, 1996)。また、GCTB の悪性腫瘍化が認められた被験者の約 50%では、放射線治療歴が確認されている。放射線治療による悪性腫瘍化を除き、病理学的検査が実施された研究のみを調べたところ、GCTB の悪性腫瘍化の発現率は約 1%であった(Reid et al, 2002)。この発現率は、試験 20040215 及び 20062004 における発現率と一致する。通常、GCTB の悪性腫瘍化は 5 年以内に起こるが、手術後に 20 年以上経過して認められることもある。

試験 AMG162-B-J201 では、悪性新生物の有害事象は認められなかった。

5.4.2.2.6 心血管系事象

MedDRA の器官別大分類「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象は、試験 20040215 では 2 名 (5.4%)、試験 20062004 では 10 名 (3.6%) に認められた。両試験全体でその内訳は、動悸 palpitations (5 名 [1.6%])、頻脈 tachycardia (4 名 [1.3%])、狭心症 angina pectoris (2 名 [0.7%])、洞性頻脈 sinus tachycardia (2 名 [0.7%])、及び心膜炎 pericarditis (1 名 [0.3%]) であった。治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された事象や重篤な事象は認められなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象は認められなかった。

MedDRA の器官別大分類「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象は、試験 20040215 では 1 名 (2.7%)、試験 20062004 では 17 名 (6.0%) に認められた。両試験全体でその内訳は、ほてり hot flush (12 名 [3.9%])、高血圧 hypertension (4 名 [1.3%])、潮紅 flushing (1 名 [0.3%])、及びリンパ浮腫 lymphedema (1 名 [0.3%]) であった。ほてり hot flush が認められた 7 名 (2.3%) 及び潮紅 flushing が認められた 1 名 (0.3%) は、治験責任医師によりデノスマブとの関連性があると判定された。重篤な事象は認められなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象として、ほてり hot flush が 1 名に発現した。本事象は非重篤であり、CTCAE グレードは 1 であった。本事象は治験薬との関連性があると判定された。

5.4.3 免疫原性

試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 で抗デノスマブ結合抗体陽性を示した被験者は認められず（試験 20040215 主要解析の治験総括報告書；試験 20062004 第 3 回中間解析の治験総括報告書；試験 AMG162-B-J201 6 ヶ月カットオフ解析の治験総括報告書）、デノスマブの臨床開発プログラム全体として結合抗体の発現率は低いことと一致した（ランマーク SRE の承認申請時の臨床試験のデノスマブ投与被験者 3000 名以上で発現率は 1%未満）。なお、これまでに、デノスマブのいずれの臨床試験でも中和抗体の発現は認められていない。

5.4.4 臨床検査及びバイタルサイン

各試験及び併合解析における臨床検査値の評価結果は、本申請のモジュール 2.7.4 第 3 項に示す。

試験 20040215 及び 20062004 では、デノスマブ投与に伴い軽度の一時的な血清カルシウム値の低下が認められた。両試験全体でグレード 2 の血清カルシウム値の低下は 2.6%に認められた（試験 20040215 で 8.1%、試験 20062004 で 1.8%）。試験 AMG162-B-J201 では、グレード 2 の血清カルシウム値の低下が 1 名（5.9%）に認められた。3 試験全体でグレード 3 又は 4 に相当する血清カルシウム値の低下は認められなかった。

試験 20040215 及び 20062004 では、デノスマブ投与に伴い血清リン値の低下が認められた。両試験を通じてグレード 3 に相当する血清リン値の低下が 29 名（9.5%）に認められた（試験 20040215 で 3 名 [8.1%]、試験 20062004 で 26 名 [9.3%]）。試験 AMG162-B-J201 ではグレード 3 に相当する血清リン値の低下は認められなかった。3 試験全体でグレード 4 に相当する血清リン値の低下は認められなかった。

試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 では、その他の臨床検査パラメータにデノスマブ投与の影響を示す変化は認められなかった。

試験 20040215 では、体重、血圧、心拍数、及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった。試験 20062004 では、バイタルサイン及び体重をスクリーニング時にのみ測定した。試験 AMG162-B-J201 でも、血圧及び心拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。ランマーク SRE の承認申請時に解析した試験では、血圧、心拍数、呼吸数、体温、及び体重に対し、ゾレドロン酸及びプラセボと比較して、デノスマブの臨床的に意味のある影響は認められなかった（ランマーク SRE 申請資料モジュール 2.7.4）。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 骨格が成熟した未成年被験者における安全性

試験 20062004 では第 3 回中間解析のデータカットオフ日までに、10 名の未成年被験者（12 歳以上 18 歳未満で骨格が成熟した者）が組み入れられた（コホート 1: 8 名、コホート 2: 2 名）。未成年被験者の多くは女性（80% [8 名]）及び白人（60% [6 名]）であり、年齢の中央値（範囲）は 16（13～17）歳であった。デノスマブ曝露期間の中央値（範囲）は 9.02（3.3～17.3）ヵ月、投与回数の中央値（範囲）は 10.5（6～21）回であった。未成年被験者 10 名

の大半（80.0%）は、試験期間中に1件以上の有害事象を発現した。比較的良好に見られた有害事象は、頭痛 headache（5名）及び嘔吐 vomiting（3名）であった。上腹部痛 abdominal pain (upper)、背部痛 back pain、筋骨格痛 musculoskeletal pain、悪心 nausea、上気道感染 upper respiratory tract infection、及び体重増加 increased weight が、それぞれ2名で発現した。その他に2名以上で発現した有害事象は認められなかった。未成年被験者で、死亡、重篤な有害事象、有害事象によるデノスマブの投与中止、ONJの有害事象、病勢の進行は認められなかった。1名の未成年被験者で、CTCAEグレード1の低カルシウム血症 hypocalcemia が発現した。本事象は、デノスマブ投与1日後に発現し、治験責任医師により治験薬投与との関連性があると判定された。未成年被験者における有害事象を精査した結果、デノスマブ投与に関連した新たなリスクは認められなかった。

試験 AMG162-B-J201 では、6ヵ月カットオフ解析のデータカットオフ日までに、18歳の被験者が1名組み入れられた。当該被験者では、試験期間中に有害事象の発現は認められなかった。

3試験併合解析では、20歳未満の被験者を対象として解析を実施した。3試験併合解析における未成年被験者群（試験 20040215 及び 20062004 の18歳又は19歳の被験者〔それぞれ2名及び9名〕を含む21名）の結果に、上述の結果と顕著な差は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1.1 項）。

5.5.2 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象に計画した臨床試験は実施していない。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を4週間に1回皮下投与し、母動物、妊娠、出生前及び出生後の発生に対する影響を評価した結果、死産の増加、出生児の死亡の増加、骨の形態異常、末梢リンパ節の形成不全などの発生異常が認められた（ランマーク SRE 申請資料モジュール 2.4 第 4.5 項）。ランマークの添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌とするとともに、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意喚起を行っている。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩までの間、デノスマブ（50 mg/kg）を4週間に1回皮下投与した結果、親動物の血清中デノスマブ濃度に対し、乳汁中のデノスマブ濃度は1%以下であり、デノスマブの乳汁中への移行がわずかであることが確認された（ランマーク SRE 申請資料モジュール 2.6.6 第 6.3 項）。デノスマブのヒト乳汁中への移行は不明であり、乳児に対してデノスマブが副作用を引き起こす可能性を考慮して、授乳婦に投与する場合には授乳を中止し、授乳を中止しない場合は授乳婦への投与を中止する。

デノスマブが精液に移行する程度は不明である。デノスマブの投与を受けた男性の精液にパートナーの女性が曝露されることで胎児に悪影響が認められるリスクは低いと考えられる。

ランマークの臨床開発プログラムの開始から20██年██月██日までに、デノスマブ 120 mg Q4Wに関連し、臨床試験の被験者で、あるいは医療従事者への依頼に基づく非自発的な報告又は市販後報告として、30名の妊娠が確認された。このうち24名の妊娠は、GCTBの臨床試験におけるデノスマブ投与被験者で報告され、10名はデノスマブ投与を受けた男性被験者

のパートナーの妊娠であった。妊娠が確認された 30 名のうち、5 名は健康な満期産に至り、6 名は人工中絶を選択し、3 名は自然流産、1 名は奇胎妊娠であり、15 名の経過は不明であった。これらの妊娠と転帰に関するその他の情報は、本申請資料のモジュール 2.7.4 第 5.4 項に示す。

5.5.3 小児での使用に関する非臨床安全性評価

ランマークの承認及びプラリアの承認を取得するために実施した非臨床薬理試験及び毒性試験の結果、ランマークの添付文書の「使用上の注意」（小児等への投与）に示したように、骨成長及び歯牙萌出に留意する必要がある、これらの所見は、デノスマブの作用機序（破骨細胞に対する作用）に関連したものであると考えられた。これらの骨成長の抑制に基づくリスクは、相対的に成長の著しい 2 歳未満の小児期から骨格の成長が持続している期間に高いと考えられることから、デノスマブを未成年の GCTB 患者に使用する場合は骨格が成熟していることを確認しておく必要がある。このため、添付文書案では、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起している。

5.6 長期安全性

試験 20040215 及び 20062004 では、長期間にわたるデノスマブの曝露データが得られている。これら 2 試験では、GCTB 患者 147 名が 1 年以上、46 名が 2 年以上にわたってデノスマブに曝露された。両試験での曝露期間は 0～54.1 ヶ月であった（デノスマブの投与回数は 1～60 回）（モジュール 2.7.4 第 1.2 項）。

試験 AMG162-B-J201 の 12 ヶ月カットオフ解析では、GCTB 患者 17 名が 6 ヶ月以上、10 名が 1 年以上デノスマブに曝露された。曝露期間は 8.9～17.9 ヶ月であった（デノスマブの投与回数は 12～22 回）（Table 15.3-1.1）。12 ヶ月カットオフ解析で示されたデノスマブの安全性プロファイルは、6 ヶ月カットオフ解析で示された安全性プロファイルと類似しており、新たに特定されたリスクは認められなかった。なお、当該試験の被験者におけるデノスマブ投与は、本剤が GCTB の適応で承認されるまで継続する予定である。

また、試験 20050136、20050244、20050103、及び 20050147 の主要及び延長盲検投与期では、被験者はデノスマブに 0.1～54.7 ヶ月間継続的に曝露された（ランマーク SRE 申請資料 Table IASDP5-1.1、試験 20050147 延長盲検投与期 [DBE] 治験総括報告書の Table 14-5.1）。100 人・年あたりの有害事象発現率として評価した場合も、比較的によく見られた有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、被験者単位で解析した発現率と同様であった（ランマーク SRE 申請資料モジュール 2.7.4 第 2.1.6 項）。試験 20050136 及び 20050103 では、二重盲検期終了時、予定された評価を継続中のすべての被験者は、2 年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時点まで、非盲検下でデノスマブ 120 mg Q4W 皮下投与を受けられることとし、非盲検投与期に組み入れられなかった被験者については、最終投与から 2 年間の追跡生存調査を実施した。非盲検投与期におけるデノスマブへの曝露期間は、試験 20050136 では 0

～23.7 ヲ月（試験 20050136 非盲検投与期の治験総括報告書、Table 14-5.1）、試験 20050103 では 0.1～23.3 ヲ月（試験 20050103 非盲検投与期の治験総括報告書、Table 14-5.1）であった。

5.7 安全性監視及びリスク最小化

本邦では、デノスマブはランマークの商標名で、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を効能・効果として承認され、2012 年 4 月 17 日に上市された。その後、2012 年 8 月 31 日までに、ランマークを投与された患者（推定約 7300 名）で重篤な低カルシウム血症の副作用が 32 名報告され、死因との関連が完全に否定できない低カルシウム血症の症例が 2 名含まれていた。このように、市販後に重篤な低カルシウム血症の発現が認められたことを踏まえ、本邦ではランマークの添付文書を改訂し、低カルシウム血症について警告するとともに適正使用を促した。また、大腿骨の非定型骨折並びにアナフィラキシーについては、企業中核データシート（core data sheet: CDS）改訂を受けて、2013 年 3 月にランマークの添付文書を改訂し、注意喚起を行った。多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を有する患者に対しては、市販直後調査結果の報告、特定使用成績調査の中間集計結果の報告などを通して、継続的にランマークの適正使用の推進を図っている。

GCTB 患者を対象とした試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 では、デノスマブの新たなリスクは特定されなかった。GCTB 患者及び多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を有する患者におけるデノスマブ投与に対する積極的な安全性監視活動を継続的に行う予定である。デノスマブの安全性監視活動については、本承認申請資料モジュール 1 の医薬品リスク管理計画書（案）に示した。

GCTB 患者におけるデノスマブの安全性プロファイルは、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変を有する患者における SRE の予防を適応とする既承認の添付文書に記載されているプロファイルと類似していた。したがって、ランマークの現行の添付文書には、GCTB 患者におけるデノスマブ投与に伴うリスクを最小化するための情報が記載されていると考えられる。しかし、GCTB 患者では、国内における使用経験が限られていることから、添付文書案の警告欄で、緊急時に十分対応できる医療施設において、GCTB の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与を行う旨、注意喚起している。

また、妊産婦へのデノスマブ投与が確認された場合、出産時までの期間を通じた調査を実施し、安全性情報を収集する。授乳中のデノスマブ曝露に関しても調査を実施し、安全性情報を収集する。

GCTB 患者は比較的若年で、骨腫瘍以外の健康状態は全般的に良好な傾向にある。これらの患者では、デノスマブの使用目的は抗腫瘍療法であり、SRE の予防を使用目的とする進行がん患者より投与期間が大幅に長くなる可能性がある。GCTB 患者では、試験 20062004 に現在組み入れられている被験者の長期安全性データを最長 5 年間にわたり収集予定である。一方、国内では特定使用成績調査を実施する。本調査では、製造販売後に一定数の患者データが集積されるまでの間は、本剤の投与を新たに開始するすべての GCTB 患者を登録し、可能

な限り最長 5 年間データを収集する予定である。これにより、GCTB 患者集団がデノスマブにさらに長期間曝露されたときの安全性プロファイルに関する情報が得られると予想される。

試験 20062004 では、骨格が成熟した未成年（12～17 歳）の組み入れを継続し、定期的な調査（有害事象発現率、臨床検査値及び抗デノスマブ抗体の発現率の集計を含む）を実施する。病勢の進行も評価する。この進行中の試験に組み入れられた未成年被験者のデータから、同小児集団におけるさらなる安全性情報が得られる予定である。国内では、製造販売後に一定数の患者データが集積されるまでの間は、全患者を対象とする特定使用成績調査を実施予定であり、本調査に組み入れられた同小児集団の安全性情報を収集する。

5.8 安全性に関する全体的結論

試験 20040215、20062004、及び AMG162-B-J201 で示されたデノスマブの安全性プロファイルは、これまでに明らかとなっている安全性プロファイルと同様であった。骨格が成熟した未成年の GCTB 患者におけるデノスマブの安全性は、成人の GCTB 患者と同様と考えられる。デノスマブに関連した新たなリスクは、いずれの試験でも認められなかった。また、GCTB 患者におけるデノスマブの安全性は、進行がん患者を対象とした試験の結果及び国内外の市販後のデータと矛盾するものではなかった。

GCTB 患者では長期安全性データが十分に得られていないため、アムジェン社は試験 20062004 に参加中の被験者で安全性に関する追跡データの収集を継続している。試験 AMG162-B-J201 におけるデノスマブ投与は、本剤が GCTB の適応で承認されるまで継続する。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

GCTB は極めてまれな原発性骨腫瘍であり、主に若年成人に認められる。GCTB は、急速な増殖、重度の骨破壊、及び周囲の軟部組織への浸潤を特徴とする。切除可能な GCTB 患者に対しては外科的介入が推奨されるが、手術には後遺症を伴う場合が多い。切除不能又は転移性の GCTB 患者では、持続的な効果を示す治療法は認められず、承認されている医薬品はない。米国、EU、カナダ、及びオーストラリアにおいて新たに診断される GCTB 患者数は毎年、それぞれ約 800 名、800 名、80 名、及び 30 名である。国内における発症者数は、1972 年～2003 年で 2126 名（電子化集計前）、2006 年～2008 年で 415 名（電子化集計）であり、1972 年～2008 年（2004 年及び 2005 年を除く）で合計 2541 名が報告されている。2008 年は単年で 142 名であった（[全国骨腫瘍登録一覧表, 2008](#)）。

アムジェン社は、成人又は骨格が成熟した未成年の GCTB 患者を対象として、デノスマブ 120 mg Q4W に第 8 日及び第 15 日の 120 mg 負荷投与を加えた用法・用量で、GCTB に対する治療効果を検討した。本申請資料には、試験 20040215 及び 20062004 の被験者 305 名のデータが含まれる。これは、既知の GCTB 患者データセットとしては最大規模であり、両試験の被験者集団は、当該申請適応症の患者集団全体を代表するものと言える。

独立した画像評価による客観的抗腫瘍効果の外国 2 試験併合解析の結果が示すように、デノスマブは GCTB 患者の治療において臨床的に意味のある効果を示した。デノスマブの投与により、多くの GCTB 患者で持続的な客観的奏効が認められ、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効率は 71.6%であった。また、その客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合は 68.5%であった。骨腫瘍に対する modified RECIST 基準を用いた評価には限界があるが、25.1%の客観的奏効率が得られた。Modified EORTC 基準及び density/size 基準による奏効率は、それぞれ 96.2%及び 76.1%であった。いずれの試験でも、また、ベースライン時の疾患の状態（切除不能又は切除可能）にかかわらず、客観的奏効は一貫して認められた。

客観的抗腫瘍効果の外国 2 試験併合解析の主な結果は、個々の試験（20040215 及び 20062004）で認められた有効性の結果でさらに裏付けられた。GCTB の臨床開発計画において評価対象となったほとんどすべての被験者で、デノスマブによる明らかな治療効果（病理組織学的評価による腫瘍の退縮、病勢の進行抑制、臨床症状の改善、計画していた外科的手術までの期間の延長、及び計画していた外科的手術の後遺症の軽減）が認められた。

また、本申請資料には、第一三共株式会社が国内で実施した試験 AMG162-B-J201 の被験者 17 名のデータを示した。試験 AMG162-B-J201 では、成人及び骨格が成熟した未成年の GCTB 患者を対象として、試験 20040215 及び 20062004 と同じ用法・用量で、独立した画像評価による客観的抗腫瘍効果をプロスペクティブに評価した。本試験の 6 ヶ月カットオフ解析では、17 名中 14 名（82.4%）で、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づく客観的奏効が認められた。その客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合は 100% (7/7) であった。評価基準ごとの客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 29.4%、modified EORTC 基準で 70.6%、density/size 基準で 64.7%であった。本試験の 12 ヶ月カットオフ解析の結果は、6 ヶ

月カットオフ解析の結果と大きな違いはなく、持続的な客観的奏効が認められ、国内外3試験を通して、GCTBに対する一貫した効果が示された。また、その他の有効性評価項目においても、デノスマブによる治療効果（病勢の進行抑制、臨床症状の改善、計画していた外科的手術までの期間の延長）が認められ、これは試験 AMG162-B-J201 での客観的抗腫瘍効果の結果を裏付けるものであった。

これまで、腫瘍を縮小させ、病勢の進行を遅延させる効果を有し、かつ、その効果が持続する治療法は存在しなかった。3つの臨床試験結果を踏まえると、デノスマブはGCTB患者のアンメットメディカルニーズを満たす薬剤になり得ると考えられる。

GCTBを対象とした臨床試験における安全性の結果は国内外で大きな違いはなく、SREの抑制に関する3つのピボタル試験及び試験 20050147、並びに市販後安全性データから想定される範囲内であり、GCTBを対象とした3つの臨床試験からは新たな安全性のリスクは認められなかったことから、GCTBを適応としたデノスマブの使用は妥当であると考えられた。

なお、未成年のGCTB患者にデノスマブを使用する際には注意を要することから、添付文書案の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を記載して注意喚起することとした。

GCTBは希少疾患であり、国内臨床試験における被験者数が極めて限られていたこと、及び本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要があることから、製造販売後に一定数の患者データが集積されるまでの間は、本剤の投与を新たに開始するすべてのGCTB患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

以上のように、切除可能又は切除不能なGCTB患者の治療にデノスマブ（120 mg Q4Wに第8日及び第15日の120 mg 負荷投与を加えた用法・用量）を用いた結果、良好なベネフィット／リスクプロファイルが確認された。デノスマブはGCTB治療のための重要な選択肢となり、高いアンメットメディカルニーズを満たし得ると考えられる。

7. 参考文献

Balke M, Ahrens H, Streitbuerger A, et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(1):149-58.

Balke M, Schremper L, Geber C, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(9):969-78.

Becker WT, Dohle J, Bernd L, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):1060-7.

Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4415-24.

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999;145(3):527-38.

Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69(1):106-14.

Caudell JJ, Ballo, MT, Zagars GK, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):158-65.

Civista Health Library. Bone Tumors - Benign. Available from: <http://www.health-news-and-information.com/4civista/libv/c33.shtml>. Accessed April 2011.

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-9.

Dahlin DC. Caldwell Lecture. Giant cell tumor of bone: highlights of 407 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(5):955-60.

Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer*. 1970;25(5):1061-70.

Deheshi BM, Jaffer SN, Griffin AM, et al. Joint salvage for pathologic fracture of giant cell tumor of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(459):96-104.

Dhillon MS, Prasad P. Multicentric giant cell tumour of bone. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(3):289-99.

Domovitev SV, Healey JH. Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:694-701.

Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):1-7.

Gaston CL, Bhumbra R, Watanuki M, et al. Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone? *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(12):1665-9.

Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature*. 2010;468(7320):103-7.

Gupta R, Seethalakshmi V, Jambhekar NA, et al. Clinicopathologic profile of 470 giant cell tumors of bone from a cancer hospital in western India. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12(4):239-48.

Hutter RV, Worcester JN Jr, Francis KC, et al. Benign and malignant giant cell tumors of bone. A clinicopathological analysis of the natural history of the disease. *Cancer*. 1962;15:653-90.

International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). (June, 1996).

Jamshidi K, Sami S, Modares-Nejad HR, et al. Local recurrence in giant cell tumor of bone: Comparative study of two methods of surgical approach. *J Res Med Sci*. 2008;13(5):223-9.

Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(2):591-9.

Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):182-95.

Kremen TJ Jr, Bernthal NM, Eckardt MA, et al. Giant cell tumor of bone: are we stratifying results appropriately? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(3):677-83.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-76.

Lee JA, Jung JS, Kim DH, et al. RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):738-43.

Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, et al. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(423):196-207.

Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Sarcomas of Bone - Chapter 116. In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 1578-608.

Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Sarcomas of the Soft Tissues and Bone - Chapter 35.2. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1638-86.

Malawer MM, Bickels J, Meller I, et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(359):176-88.

Mankin HJ, Hornicek FJ. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(439):144-50.

McGough RL, Rutledge J, Lewis VO, et al. Impact severity of local recurrence in giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(438):116-22.

Mondal A, Kundu B, Gupta S, et al. Secondary malignant giant cell tumour of bone - a study of five cases with short review of literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2002;45(3):273-5.

Niu X, Zhang Q, Hao L, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(5):461-7.

Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, et al. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(435):211-8.

Puri A, Agarwal MG, Shah M, et al. Giant cell tumor of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(6):635-9.

Reid R, Banerjee SS, Sciort R. Giant cell tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone - Chapter 16. In: Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumours*. 1st ed. Lyon: IARC Press;2002. p. 310-2.

Roudier M, Kellar-Graney KL, Huang LY, et al. RANKL and RANK expression in giant cell tumors of the bone: an immunohistochemical study. *Connective Tissue Oncology Society; 11th Annual CTOS Meeting.* 2006; poster.

Saikia KC, Bhuyan SK, Borgohain M, et al. Giant cell tumour of bone: an analysis of 139 Indian patients. *J Orthop Sci.* 2011;16(5):581-8.

Singer S, Maki R, O'Sullivan B. Soft Tissue Sarcoma - Chapter 115. In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 1533-77.

Stacchiotti S, Collini P, Messina A, et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment - pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response using RECIST and Choi criteria. *Radiology.* 2009;251(2):447-56.

Szendrői M. Giant-cell tumour of bone [Review]. *J Bone Joint Surg [Br].* 2004;86-B:5-12.

Szendrői M, Kiss J, Antal I. Surgical treatment and prognostic factors in giant cell tumor of bone. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2003;70(3):142-50.

Takeuchi A, Tsuchiya H, Niu X, et al. The prognostic factors of recurrent GCT: a cooperative study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *J Orthop Sci.* 2011;16(2):196-202.

Taylor R, Knowles HJ, Athanasou NA. Ewing sarcoma cells express RANKL and support osteoclastogenesis. *J Pathol.* 2011;225(2):195-202.

Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275-80.

Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(397):248-58.

Unni KK. Malignancy in giant cell tumor of bone - Chapter 20. In: Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 285-9.

Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? Clin Orthop Relat Res. 2010;468(3):827-33.

Vult von Steyern F, Bauer HC, Trovik C, et al. Treatment of local recurrences of giant cell tumour in long bones after curettage and cementing. A Scandinavian Sarcoma Group study. J Bone Joint Surg Br. 2006;88(4):531-5.

Yasko AW. Giant cell tumor of bone. Curr Oncol Rep. 2002;4(6):520-6.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(7):3597-602.

Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer. 1999;35(13):1773-82.

Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, et al. The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(9):1391-9.

FDA との GCTB 申請前相談議事録; 2012.

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会, 全国骨腫瘍登録一覧表 (平成 20 年度) ; 2008.

8. 付録 – 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Dahlin et al, 1970	Retrospective Institutional Review (Mayo Clinic, US) (1910 to 1969)	195 patients	Not specified	Primary and recurrent GCTB	Radiation; curettage or excision; en bloc resection; amputation	Of the 83 patients with primary treatment at Mayo Clinic, recurrence was reported in 44.6% of those who had surgical treatments other than primary en bloc resections or amputation. Radiation did not decrease the rate of recurrence.
Dahlin, 1985	Retrospective Institutional Review (Mayo Clinic, US) (before 1983)	407 cases	Not specified	Primary and recurrent GCTB	Radiation; surgical resection	Recurrence was not evaluated though it was noted in the publication that the “rate of recurrence...was relatively high.”
Gupta et al, 2008	Retrospective Institutional Review (Tata Memorial Hospital, India) (> 20 years)	470 cases	12 to 108 months (311 cases) 0 to 108 months (all cases)	Primary, recurrent, and metastatic GCTB	Curettage; marginal excision; wide excision; radical surgery; hemipelvectomy; amputation; adjuvant therapy; chemotherapy; radiotherapy	Recurrence rate was 36.1% (170/470); 47 cases were multiple recurrences. Recurrences were observed between 2 and 72 months.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Viswanathan and Jambhekar, 2010	Retrospective Institutional Review (Tata Memorial Hospital, India) (1987 to 2006)	470 cases	3.5 years (0 to 16) for patients with metastases	Primary, recurrent, and metastatic GCTB (review of metastatic GCTB)	Treatment of primary lesion: wide excision; hemipelvectomy; curettage; radiation surgical resection; amputation Treatment of metastases: metastasectomy; chemotherapy; symptomatic	Study of the association of clinical and histopathologic parameters with occurrence and outcomes of metastases with GCTB. Metastases observed in 5.1% (24/470) patients. Metastasis occurred at a mean (range) of 2 years (4 to 11) after initial diagnosis. Thirteen of 24 patients had local recurrence before or at the time metastasis. Of 14 patients with inoperable metastases, 1 had disease progression with hemoptysis.
Niu et al, 2012	Retrospective Institutional Review (Beijing Ji Shui Tan Hospital, China) (1989 to 2009)	621 patients	49 months (18 to 255.6)	Primary and recurrent GCTB	Curettage; extensive curettage; resection	Recurrence rate was 8.6% (10/116) following extensive curettage, which was significantly lower than recurrence rate of 56.1% (23/41) after curettage alone. Re-recurrence rate was 6.7% (4/60) with extensive curettage and 9.3% (8/86) with curettage alone. Local recurrence was observed within 2 years of surgery for 71.4% of cases in this series.

Page 2 of 11

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Becker et al, 2008	Multicentric Review (Europe) (1945 to 1998)	384 surgical procedures	5.4 years (64.2 ± 70 months)	Primary and recurrent GCTB	Wide excision; intralesional curettage with and without adjuvant	Comparison of recurrence rates with different surgical procedures: 78 cases (20.3%) wide excision and 306 (79.7%) curettage. Overall, recurrence observed in 88 cases (22.9%); recurrence rate for curettage procedures without adjuvant treatment was 49%. Time to recurrence was 16.4 (± 16) months. Risk of recurrence was higher with extracompartmental tumors compared with intracompartmental tumors (HR: 2.7, 95% CI: 1.3-5.5). Reduced risk of recurrence with wide excision (HR: 0.02, 95% CI:<0.01-0. 2).

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Errani et al, 2010	Retrospective Institutional Review (Istituto Ortopedico Rizzoli, Italy) (1990 to 2006)	349 patients	10 years	Primary and recurrent GCTB	Resection; curettage	Of the 149 patients with resection, the local recurrence rate was 12% (18/149). For those who had curettage, local recurrence rate was 18% (32/200). The median (range) time to local recurrence after surgical treatment was 22 (2 to 89) months. Based on oncological outcome, 283 patients were reported as alive and continuously disease-free. Tumor location was prognostic of local recurrences with more complications reported for locations of the proximal femur and distal radius.
Gaston et al, 2011	Retrospective Institutional Review (Royal Orthopedic Hospital, United Kingdom) (1975 to 2008)	330 patients	76.5 months (2 to 319)	Primary and recurrent GCTB	Curettage with and without adjuvant cement	Study compared the recurrence rates with curettage alone or with adjuvant cement. Recurrence rate was 74.5% for curettage alone and 25.5% for curettage with adjuvant cement. Local recurrence was observed for 25.8% of patients (85/330). The mean (range) time to recurrence was 22 (3 to 133) months. Local recurrence rate was 29.7% with curettage and 14.3% with cementation. The risk of subsequent joint replacement was higher with cementation.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Campanacci et al, 1987	Retrospective Institutional Review (Istituto Ortopedico Rizzoli, Italy) (1913 to 1983)	327 patients	2 to 44 years	Primary and recurrent GCTB	Intralesional curettage; marginal or wide excision	Local recurrence rates ranged from 8 to 27% depending on type of surgery and 90% appeared in the first 3 years after surgery.
Turcotte et al, 2002	Multicentric Review (Canada) (1983 to 1998)	186 cases	60 months (24 to 192)	Primary and recurrent GCTB	Curettage (with adjuvant treatments); resection	Overall recurrence rate was 17%. Recurrence rate was higher for recurrent disease compared with primary disease (10% versus 35%). Average (range) time to recurrence was 36 (6 to 47) months.
Domovitev and Healy, 2010	Retrospective Institutional Review (Memorial Sloan-Kettering, US) (1940 to 2008)	270 cases	Benign cases: not specified Malignant cases: 147 months (9 to 377)	Primary and recurrent GCTB	Curettage; en bloc resection; adjuvant therapy; chemotherapy; radiotherapy	Case-matched comparison of clinical, radiological, and outcome features of malignant (26 cases) and benign (244 cases) GCTB. Recurrence rate was higher with malignant GCTB (20% versus 9%).

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Kremen et al, 2012	Retrospective Institutional Review (University of California Los Angeles, US) (1980 to 2010)	216 patients	47 months (0.1 to 312) (median)	Primary and recurrent GCTB	Curettage; resection; adjuvant therapies	Local recurrence rate was 10%. Median time to recurrence was 20 months. Recurrence rate was higher for curettage versus resection (12% versus 2%). Recurrence after surgical treatment of primary tumor was 9% compared with 16% for treatment of recurrent lesions.
Balke et al, 2008	Retrospective Institutional Review (University of Muenster, Germany) (1980 to 2007)	214 patients	59.8 months (19.8 to 129.7)	Primary and recurrent GCTB	Curettage (with adjuvant therapies); wide resection; marginal resection; radiation	Local recurrence rate was 30.8% (66/214) with a median (range) time to recurrence of 12.4 (1.6 to 172.2) months. No patient developed a local recurrence with wide resection (mean follow-up time of 66.8 months). The recurrence rate after intralesional curettage was 33.5% (63/188). A higher recurrence rate was observed for curettage without adjuvant therapy compared to with adjuvant therapy. Combination of adjuvant therapies of polymethylmethacrylate, burring, and H ₂ O ₂ (n = 42) reduced possibility of recurrence by factor of 28.2.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Prosser et al, 2005	Retrospective Institutional Review (Royal Orthopedic Hospital, United Kingdom) (1970 to 1997)	137 patients with curettage as primary treatment	70.3 months (24 to 214)	Primary and recurrent GCTB	Curettage; excision; amputation; radiotherapy; endoprosthesis	Of 137 patients with curettage as primary treatment, 26 (19%) had local recurrence. Local recurrence rate was lower for lesions confined to bone compared with tumors with extraosseous extension (7% versus 29%). Approximately 80% of local recurrences developed within 24 months.
McGough et al, 2005	Retrospective Institutional Review (MD Anderson Cancer Center, US) (1980 to 2002)	183 patients	Not specified	Primary and recurrent GCTB	Curettage; resection; wide local excision	Recurrence rate was approximately 25% (45/183). The median (range) time to recurrence was 20.5 (6 to 43) months. Failure to salvage the joint was associated with risk factors such as incomplete initial surgery, delay in diagnosis of the recurrence, and subchondral recurrence of the tumor.
Jamshidi et al, 2008	Retrospective Institutional Review (Iran University of Medical Sciences, Iran) (1975 to 2004)	168 patients	75 months (minimum: 24 months)	Primary and recurrent GCTB	Curettage (with or without burring or bone graft)	Purpose of study was to compare local recurrence rates for curettage with or without burring. Recurrence rates were 18.2% and 37.5% with or without burring, respectively. The average (range) time to recurrence was 30 (6 to 54) months.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Mankin and Hornicek, 2005	Retrospective Institutional Review (Massachusetts General Hospital, US) (1971 to 2001)	144 patients	11.7 years (1 to 27)	Primary and recurrent GCTB	Resection with allograft replacements; amputation	Review of patients with resection and implantation of cadaveric allografts. Overall, 78 patients retained grafts and remained functional with limitations. Local recurrence was reported for 6% (8/144) of patients. The mean (range) time to recurrence was 2.8 (1 to 4) years. No patient died. No allograft complications were reported for 56% (80/144) of patients. Complications included allograft fracture, nonunion, and infection. Four patients required amputations.
Saikia et al, 2011	Retrospective Institutional Review (India) (1991 to 2007)	124 patients	8.3 years (minimum 2 year follow-up)	Primary and recurrent GCTB	Intralesional curettage (with adjuvant therapies); wide resection; en bloc excision; amputation; radiotherapy; embolization	Recurrence rate was 11.1% (14/126) and re-recurrence rate was 21.4% (3/14).

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Deheshi et al, 2007	Retrospective Institutional Review (Mount Sinai Hospital, Canada) (1989 to 2004)	139 patients	78 months (24 to 200)	Primary and recurrent GCTB	Intralesional curettage; en bloc resection; endoprosthesis	Comparison of recurrence rates between patients with (n = 43) or without (n = 96) pathologic fractures. Overall recurrence rate was 14%. Recurrence rates were comparable between fracture and nonfracture group (7% versus 12%). The mean (range) time to recurrence was similar irrespective of pathologic fracture: 31 months (5 to 64) and 40 months (9 to 108) for patients with or without fracture, respectively.
Vult von Steyern et al, 2006	Multicentric Review (Scandinavian Sarcoma Group Register) (1986 to 2003)	137 patients	60 months (3 to 166)	Primary and recurrent GCTB	Curettage with cementing; resection; endoprosthesis	Local recurrence rate was 14% (19/137) after primary treatment. Median (range) time to recurrence was 17 months (3 to 29). Recurrence was successfully treated with additional curettage and cementing in 13 patients.
Klenke et al, 2011	Retrospective Institutional Review (Mayo Clinic, US) (1985 to 2005)	118 patients	108.4 months (36 to 233)	Primary and recurrent GCTB	Intralesional curettage; wide resection; adjuvant therapy; chemotherapy; radiotherapy	Comparison of recurrence rates between surgical procedures. Local recurrence rate was lower with wide resection versus intralesional surgery (5% versus 25%). Time to recurrences was 16.4 months (4 to 50 months). Polymethylmethacrylate decreased the risk of local recurrence after intralesional therapy.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Takeuchi et al, 2011	Multicentric Review (Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group) (1996 to 2004)	110 patients	56 months (14 to 290)	Recurrent GCTB	Curettage (with adjuvant therapies); en bloc excision; amputation; soft tissue resection	The median time to recurrence following initial surgery was 16 months (2 to 180 months). Early local recurrence (less than 15 months after initial surgery) is a risk factor for a re—recurrence. The mean interval between initial surgery and recurrence was 14.1 months for patients with re-recurrence compared with 28.3 months for patients with a single recurrence. Overall, 89.1% (98/110) patients with recurrent GCTB had no evidence of disease following treatment for recurrence.
Malawer et al, 1999	Multicentric Review (US and Israel) (1983 to 1993)	102 patients	6.5 years (4 to 15)	Primary and recurrent GCTB	Curettage with burring and cryosurgery; resection; endoprosthesis	The overall recurrence rate was 7.9% (8/102). The average (range) time to recurrence was 16 (9 to 48) months. Six of the patients with recurrence were cured with cryosurgery and 2 underwent resection. Overall, 98% (100/102) were cured with cryosurgery. Complications of cryosurgery included pathologic fractures (5.9%), partial skin necrosis (2.9%), and degenerative changes (1.9%). Overall function was considered good to excellent for 94% of patients.

表 2.5.8-1 骨巨細胞腫に関する臨床経験及び再発率が記載された文献の要約 (続き)

Literature Reference	Type of Review (Location) (Period of Case Review)	Number of Patients or Cases	Follow-up (Range)	Patient Population	Administered Therapies/Surgical Procedures	Summary
Leggon et al, 2004	Literature Review and institutional experience (1949 to 1999)	239 cases	Not specified for literature review cases	GCTB of the sacrum or pelvis	Intralesional curettage; wide resection; radiation	Local recurrence rates were 34% (28/82) for patients with pelvic treatments and 48% (80/167) for patients with sacral treatments. Fewer patients treated with wide resection had local recurrence compared with radiation or intralesional surgery. For patients with pelvic treatments, 90% (66/73) of had no evidence of disease at follow-up (average, 10.8 years). For patients with sacral treatments, 63% (104/166) had no evidence of disease at follow-up (average, 7.8 years).