

## 目次

1. 試験 20040215 (外国第 II 相試験) : 主要解析 .....	3
2. 試験 20040215 (外国第 II 相試験) : 安全性の最終解析 .....	14
3. 試験 20062004 (外国第 II 相試験) : 第 3 回中間解析 .....	37
4. 試験 AMG162-B-J201 (国内第 II 相試験) : 6 ヶ月カットオフ解析 .....	98
5. 試験 AMG162-B-J201 (国内第 II 相試験) : 12 ヶ月カットオフ解析 .....	125
6. 試験 20050136 (国際共同第 III 相試験、日本を含む) : 非盲検投与期 (参考資料) .	144
7. 試験 20050103 (国際共同第 III 相試験、日本を含まない) : 非盲検投与期 (参考資料) .....	168
8. 試験 20050147 (国際共同第 III 相試験、日本を含まない) : 主要盲検投与期 (参考資料) .....	186
9. 試験 20050147 (国際共同第 III 相試験、日本を含まない) : 全盲検投与期 (参考資料) .....	203

## 略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTX1	C-telopeptide-1	C-テロペプチド-1
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
GCTB	giant cell tumor of bone	骨巨細胞腫
IT	intrathecal	髄腔内 (投与)
IVC	inferior vena cava	下大静脈
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Authorities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NTX	N-telopeptide	N-テロペプチド
PD	progressive disease	病勢の進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射型断層撮影 (法)
PR	partial response	部分奏効
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
Q4W	every 4 weeks	4週間に1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定基準
SD	stable disease	安定
TRAP 5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b
uNTX	urinary N-telopeptide	尿中 N-テロペプチド
uNTX/Cr	urine N-telopeptide corrected for urine creatinine	尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド

— : 該当する表記なし



の画像所見の変化を評価する。

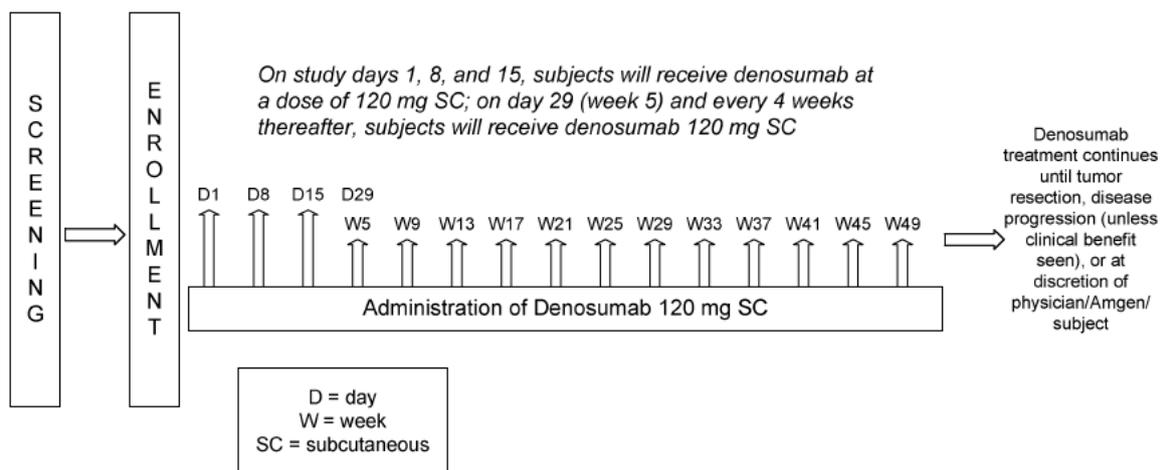
- 罹患部の骨病変の特徴（石灰化、骨修復など）を定性的に評価する。
- 骨型アルカリホスファターゼ（bone-specific alkaline phosphatase: BSAP）やオステオカルシンなどのその他の薬力学的プロファイルについてベースラインからの変化を評価する。
- 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b（tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRAP 5b）などについて、投与前と投与後の組織サンプルのプロテオミクス解析を実施する。

### 1.1.6 試験方法

本試験は、骨巨細胞腫が組織学的に確認された患者を対象とした非盲検、単一群、第II相試験である。適格と判断されたすべての被験者にデノスマブ 120 mg の皮下投与を、第1日、第8日、及び第15日の負荷投与として行い、その後は、腫瘍の完全切除、病勢の進行、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニン、インターフェロン $\alpha$ -2aの投与のいずれかに至るまで、第29日（第5週）からQ4Wで投与を行った。各被験者の試験終了は、デノスマブの最終投与日とした。投与期間中に生検と画像検査を実施した。また、有害事象のデータ、バイタルサインのデータ、並びに血清及び尿サンプル（臨床検査、骨代謝マーカー測定、薬物動態解析、及び抗デノスマブ抗体検査用）を収集した。さらに、デノスマブの最終投与後、安全性データ（有害事象、併用薬の使用状況、及び抗デノスマブ抗体検査用の血清サンプル）の収集を6ヵ月に1回の頻度で2年間継続する。

試験デザインを図 2.7.6.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示す。

図 2.7.6.1-1 試験デザイン



治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.1-1) から引用



10 mm 以上) 又は切除不能な GCTB のいずれかを有する 18 歳以上の男女

### 1.1.9 治験薬、用量及び投与方法

#### 1.1.9.1 被験薬

デノスマブ 120 mg の皮下投与を、第 1 日、第 8 日、及び第 15 日に負荷投与として行い、その後、第 29 日から Q4W で投与した。デノスマブは、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の液体として提供した。本剤は、pH 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 のデノスマブに調製した。

#### 1.1.9.2 対照薬

該当せず

### 1.1.10 投与期間

腫瘍の完全切除、病勢の進行、治験責任医師又は治験依頼者による中止の判断、被験者による中止の申し出、又はビスフォスフォネート製剤、カルシトニン、インターフェロン  $\alpha$ -2a の投与のいずれかに至るまで、被験者への投与を継続した。

### 1.1.11 評価項目

#### 1.1.11.1 主要評価項目

- 評価可能な被験者における奏効率

#### 1.1.11.2 副次評価項目

- デノスマブのトラフ濃度の測定値
- 骨代謝マーカー (uNTX/Cr 及び血清 CTX1) のベースラインからの変化
- 有害事象の種類、頻度、及び重症度、並びに臨床検査値異常に関するデノスマブの全体的な安全性プロファイル
- 血清中抗デノスマブ抗体の発現率

#### 1.1.11.3 探索的評価項目

- 複数の病変を有し、姑息的切除術が不可能な患者におけるすべての測定可能病変の画像所見の変化
- 罹患部の骨病変の定性的な評価 (石灰化、骨修復など)
- BSAP やオステオカルシンなどのベースラインからの変化
- 投与前と投与後の組織サンプルのプロテオミクス解析 (TRAP 5b など)

### 1.1.12 統計手法

すべてのカテゴリカル変数について、頻度及び百分率で示した。連続変数は、記述統計量 (平

均値、標準偏差、中央値、及び最小値、最大値) を用いて示した。

#### 1.1.12.1 有効性

すべての評価可能な被験者を対象とした。評価可能な被験者とは、ベースライン時の組織学的評価と投与開始後第5週から第25週までの間に1回以上の組織学的評価を受けた被験者、又はベースライン時の放射線学的評価と第5週から第25週までの間に1回以上の放射線学的評価を受けた被験者とした。さらに、デノスマブの初回投与後28日以上試験に参加した被験者を評価可能な被験者とした。すべての評価可能な被験者における奏効率とその95% CIを算出した。

組織サンプルが採取され、病理組織学的評価が得られた被験者では下記のいずれかの場合に治療効果ありと判定した。

- 巨細胞の減少率が90%以上
- 腫瘍細胞に占める巨細胞の割合が5%未満の場合は巨細胞の完全消失

画像検査のみを受けた(病理組織学的評価が得られていない)被験者では下記の場合に効果ありと判定した。

- 第25週の画像検査でベースラインからの標的病変の進行を示す所見なし

コア生検標本と切除組織標本の両方が得られた被験者では、第25週に最も近い時点の標本を解析に用いた。

#### 1.1.12.2 安全性

デノスマブを1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係ごとに表に示した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

#### 1.1.12.3 薬物動態

血清中デノスマブ濃度の記述統計量を測定時点ごとに算出した。

### 1.2 結果の要約

データカットオフ日までに得られたすべての被験者のデータをもとに、主要解析を実施した。

#### 1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

37名の被験者を本試験に組み入れた。データカットオフ時点でデノスマブの投与を継続中の被験者は23名であり、14名はデノスマブの投与を中止した。デノスマブの投与を中止した

被験者のうち、8名は完全切除術を受け、6名はその他の理由（有害事象と病勢の進行を含む）により中止した。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳

	Denosumab 120 mg Q4W	
	n	(%)
Enrolled	37	
Received ≥ 1 dose of denosumab	37	(100.0)
Subjects still on-study	26	(70.3)
Denosumab treatment ongoing	23 <sup>a</sup>	(62.2)
Completed denosumab because of complete resection or anticipation of a complete resection	8 <sup>b</sup>	(21.6)
Discontinued denosumab for reasons other than complete resection	6 <sup>a</sup>	(16.2)
Disease progression	2	(5.4)
Administrative decision	1	(2.7)
Adverse event	1	(2.7)
Consent withdrawn	1	(2.7)
Requirement for alternative therapy	1	(2.7)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects enrolled.

<sup>a</sup> Subject 095\* incorrectly reported to have discontinued denosumab for reason “other,” but still receiving denosumab as of the data cut-off date (Listing 1-2)

<sup>b</sup> Subject 096\* completed denosumab before the data cut-off date in anticipation of complete resection that occurred after the data cut-off date (data on file at Amgen)

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.1-1) から引用

## 1.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.1-3 に、ベースラインの特性を表 2.7.6.1-4 に示す。

平均年齢は 34 歳であり、65 歳以上の被験者はいなかった。被験者のうち 54%が女性であり、主な人種は白人（73%）であった。再発の切除不能又は切除可能な GCTB を有する被験者は 65%であった。ほとんどの被験者（92%）は、ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 であった。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的データ

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)
Sex - n (%)	
Female	20 (54)
Male	17 (46)
Ethnic group/race - n (%)	
White or Caucasian	27 (73)
Black or African American	2 (5)
Hispanic or Latino	5 (14)
Asian	3 (8)
Age (years)	
n	37
Mean	33.9
SD	12.3
Median	30.0
Q1, Q3	25.0, 40.0
Min, Max	19, 63
Age group - n (%)	
< 35	23 (62)
35 - 39	4 (11)
40 - 44	2 (5)
45 - 49	4 (11)
≥ 55	4 (11)
Geriatric age group - n (%)	
≥ 65	0 (0)
≥ 75	0 (0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects enrolled

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.1-1) から引用

表 2.7.6.1-4 ベースラインの特性

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)
GCT disease type - n (%)	
Primary unresectable	13 (35)
Recurrent unresectable	18 (49)
Recurrent resectable	6 (16)
ECOG performance status - n (%)	
0	13 (35)
1	21 (57)
2	1 (3)
Missing	2 (5)
Percent of apoptotic bodies in tumor on pre-treatment biopsy	
n	35
Mean	2.3
SD	4.9
Median	0.1
Q1, Q3	0.0, 1.0
Min, Max	0, 20
Percent of giant cells in tumor on pre-treatment biopsy	
n	35
Mean	28.7
SD	16.1
Median	30.0
Q1, Q3	20.0, 40.0
Min, Max	0, 60
Location of target lesion - n (%)	
Lower extremities	8 (22)
Upper extremities	5 (14)
Pelvis	9 (24)
Spine	3 (8)
Other*	11 (30)
Missing	1 (3)
Longest dimension of target lesion at baseline (mm)	
n	36
Mean	56.4
SD	37.6
Median	46.5
Q1, Q3	31.0, 73.0
Min, Max	6, 170

Page 1 of 1

N = Number of subjects enrolled

\*Other includes 9 subjects with pulmonary disease, 1 subject with dorsal vertebrae and 1 subject with pelvic region.

治験総括報告書 表 8-4 (5.3.5.1-1) から引用

## 1.2.3 有効性の結果

### 1.2.3.1 主要評価項目: 評価可能な被験者における奏効率

有効性の解析対象集団である 35 名のうち、治験実施計画書で定義された治療効果が認められた被験者の割合は 86% (95% CI: 69.7~95.2) であった (表 2.7.6.1-5)。画像検査による病変の最大径の変化は、主要評価項目の解析結果と概ね一致した。奏効率は、年齢及びビスフォス

フォネートの投与歴を問わず一致していた。

表 2.7.6.1-5 GCT 奏効率

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 35)	
	n (%)	(95% CI)
Response <sup>a</sup>	30 (85.7)	(69.7, 95.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who (1) are on study for ≥ 28 days after the first dose of denosumab; and (2) have at least one baseline tissue and at least one post-dose tissue between week 5 and week 25, or have at least one baseline radiograph and at least one post-dose radiograph between week 5 and week 25.

Confidence interval is calculated using exact method.

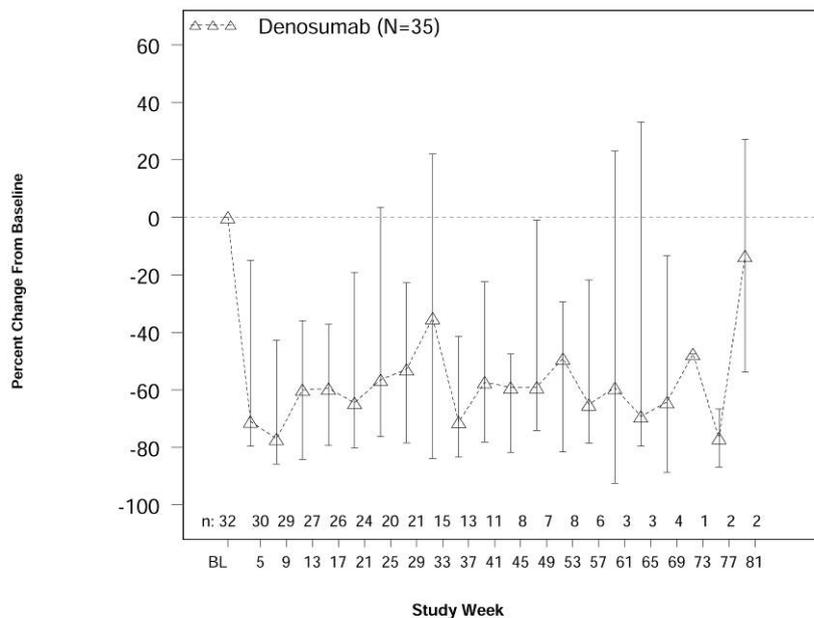
<sup>a</sup> Response is defined per protocol

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.1-1) から引用

1.2.3.2 副次評価項目: uNTX/Cr 及び血清 CTX1 のベースラインからの変化

uNTX/Cr と血清 CTX1 の抑制は、第 5 週以降一貫して観察された (ベースラインから約 80% 低下) (図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3)。

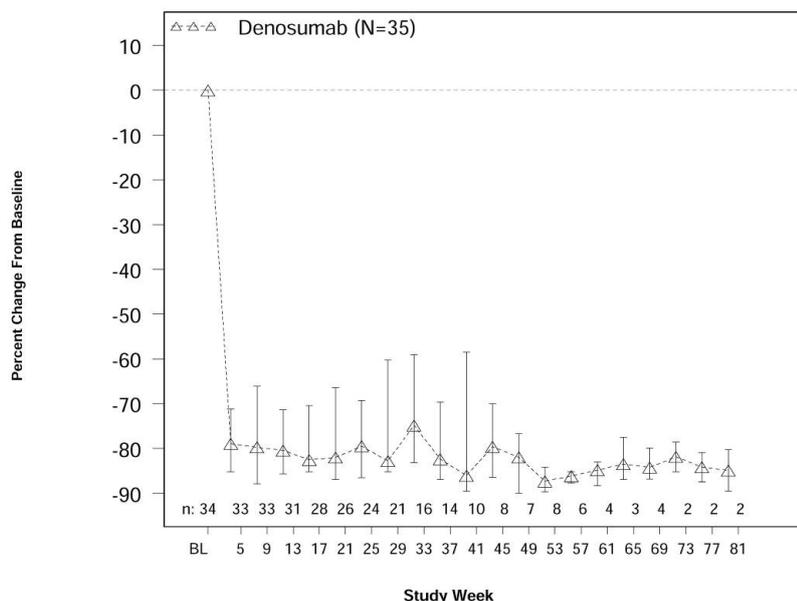
図 2.7.6.1-2 uNTX/Cr のベースラインからの変化率 (中央値 [Q1, Q3])



N = Number of subjects who (1) are on study for ≥ 28 days after the first dose of denosumab; and (2) have at least one baseline tissue and at least one post-dose tissue between week 5 and week 25, or have at least one baseline radiograph and at least one post-dose radiograph between week 5 and week 25.

治験総括報告書 図 9-1 (5.3.5.1-1) から引用

図 2.7.6.1-3 血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）



N = Number of subjects who (1) are on study for  $\geq 28$  days after the first dose of denosumab; and (2) have at least one baseline tissue and at least one post-dose tissue between week 5 and week 25, or have at least one baseline radiograph and at least one post-dose radiograph between week 5 and week 25.

治験総括報告書 図 9-2 (5.3.5.1-1) から引用

### 1.2.3.3 探索的評価項目

#### 1.2.3.3.1 BSAP、オステオカルシン、及び TRAP 5b のベースラインからの変化

その他の骨代謝マーカー（BSAP、オステオカルシン、及び TRAP-5b）も投与後に低下し、試験期間を通してベースライン値よりも低値を示した。

#### 1.2.3.3.2 すべての測定可能病変の画像所見の変化

標的病変の最大径がベースラインから減少又は変化なしであった被験者は、37名のうち29名（83%）であった。

#### 1.2.3.3.3 骨病変部の石灰化及び修復、並びに臨床的有益性

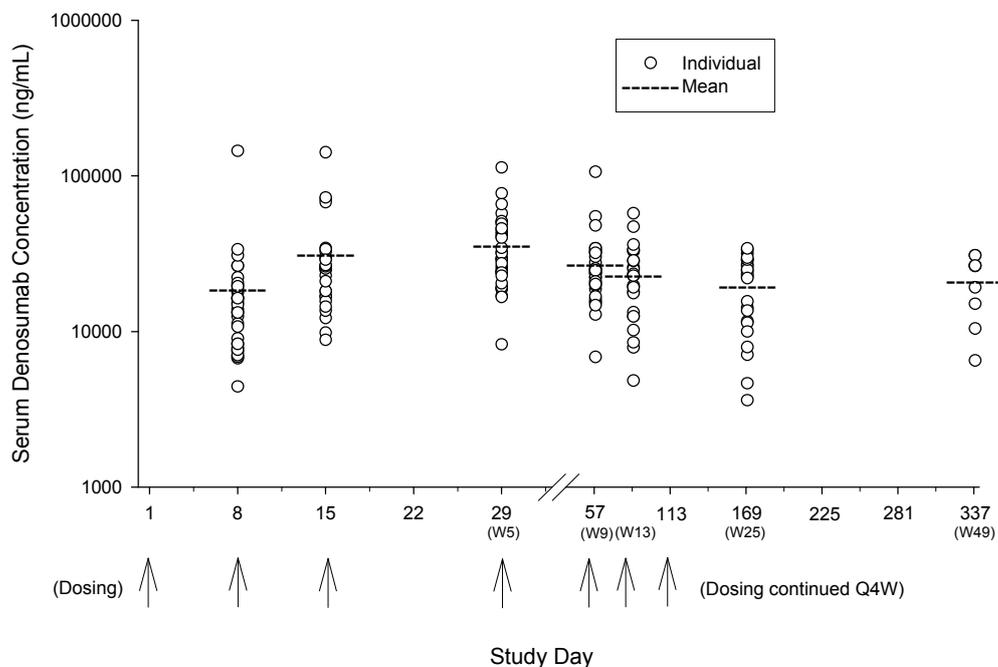
評価可能であった被験者31名のうち、骨病変部の石灰化及び修復が認められた被験者は、6名（19%、95% CI: 7.5~37.5）及び9名（29%、95% CI: 14.2~48.0）であった。また、デノスマブの投与によって臨床的有益性が認められた被験者は26名（84%、95% CI: 66.3~94.5）であった。

### 1.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を図 2.7.6.1-4 に、記述統計量の要約を表 2.7.6.1-6 に示す。負荷投与の終了時点（第5週）でのデノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、初回投与後の測定値の約2倍であり、負荷投与により全身曝露量が予想した目標値まで上昇し

た。第9週から第49週までの間でトラフ濃度の平均値及び中央値の変動は、それぞれ22%未満及び10%未満であり、Q4W投与期間中の曝露量は安定していた。このことから、デノスマブの薬物動態は経時的に変化せず、反復投与でも変化しないことが示された。

図 2.7.6.1-4 デノスマブの血清中トラフ濃度



治験総括報告書 図 10-1 (5.3.5.1-1) から引用

表 2.7.6.1-6 デノスマブの血清中トラフ濃度の記述統計量の要約

Summary Statistic	Day 1	Day 8	Day 15	Day 29 (Week 5)	Day 57 (Week 9)	Day 85 (Week 13)	Day 169 (Week 25)	Day 337 (Week 49)
N	32	32	28	33	32	25	23	9
Mean	BQL	19000	31600	36400	27500	23300	19900	21400
SD	BQL	24100	27300	20600	17300	12400	9700	8900
Min	BQL	4430	8840	8260	6860	4840	3620	6520
Median	BQL	14400	25400	29600	23900	22800	22600	26300
Max	2.29	145000	142000	113000	106000	57500	34200	30900

Summary statistics are presented to 3 significant figures, except for SD which is presented to the same precision as its respective mean  
BQL = Below the lower limit of quantification (LLOQ = 0.8 ng/mL)

Source: Table 10-1

治験総括報告書 表 10-1 (5.3.5.1-1) から引用

### 1.2.5 安全性の結果

本試験の安全性の最終結果は第 2.2.3 項に記載した。

### 1.3 結論

デノスマブを GCTB 患者に投与した結果、良好な有効性/安全性プロファイルが確認された。デノスマブを投与した GCTB 患者では治療効果及び骨代謝の抑制が認められ、忍容性も良好であった。本試験の結果、GCTB 患者を対象に、さらにデノスマブの投与を検討することは妥当であると考えられた。

## 2. 試験 20040215（外国第II相試験）：安全性の最終解析

再発又は切除不能なGCTB患者を対象としてデノスマブ（AMG 162）の安全性及び有効性を評価する非盲検多施設共同第II相試験

.....資料番号 5.3.5.1-2

### 2.1 試験方法の概要

本試験は、骨巨細胞腫が組織学的に確認された患者を対象とした非盲検、単一群、第II相試験である。2006年7月15日を主要解析のデータカットオフ日とし、安全性及び有効性の結果を解析した（主要解析の結果は第1項に記載）。また、データカットオフ日以降を含む全試験期間及び2年間の追跡調査期間の安全性データを収集し、安全性の最終解析を行った。試験方法の概要は第1.1項を参照のこと。

#### 2.1.1 試験期間

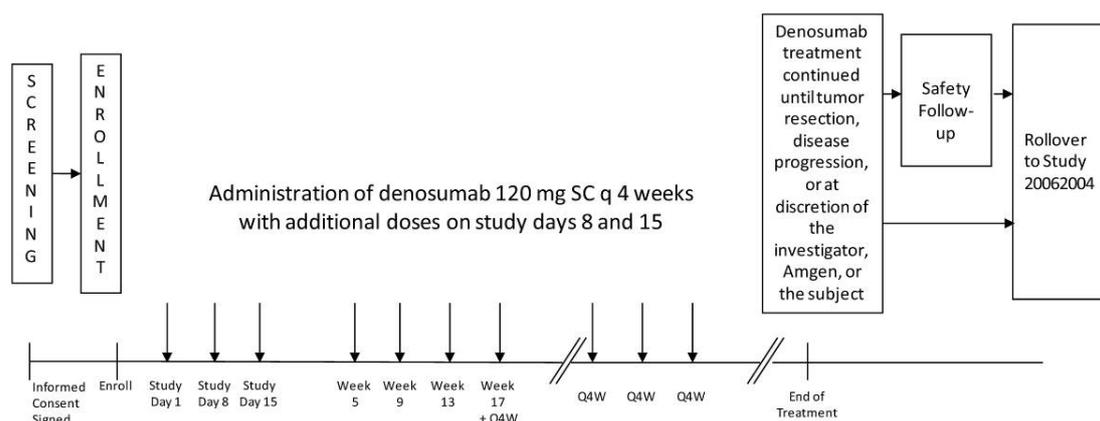
2006年7月15日（最初の被験者の組み入れ日）～2010年11月15日（最後の被験者の追跡期間最終来院日）

#### 2.1.2 試験方法

試験方法は第1.1.6項を参照のこと。

全治療期間及び2年間の安全性追跡調査期間を含む全体の試験デザインを、図2.7.6.2-1に示す。

図 2.7.6.2-1 試験デザイン



治験総括報告書 図 5-1 (5.3.5.1-2) から引用

#### 2.1.3 統計手法

すべてのカテゴリカル変数について、頻度及び百分率で示した。連続変数は、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、及び最小値、最大値）を用いて示した。

安全性の解析では、デノスマブを1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係ごとに表に示した。臨床検査値及びバイタルサインは、記述統計又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

血清中デノスマブ濃度の記述統計量を測定時点ごとに算出した。

## 2.2 結果の要約

### 2.2.1 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に、追跡調査期の被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。

37名の被験者を本試験に組み入れ、すべての被験者が、少なくとも1回以上デノスマブの投与を受けた。20■■年■■月■■日時点で本試験に参加していたすべての被験者が、試験 20062004 に移行した。

治療期間中、本試験に組み入れられた37名中10名が完全切除術を受けたために試験を中止し、15名がその他の理由（有害事象と病勢の進行を含む）により中止した。12名は治療期間中に試験 20062004 に移行したため、試験を中止した。

安全性追跡調査には21名が参加した。そのうち2名が2年間の追跡調査期間を終了し、6名が途中で試験 20062004 に移行し、13名がその他の理由で追跡調査を中止した。安全性追跡調査に参加しなかったのは16名であり、そのうち12名は（上記の）治療期からそのまま試験 20062004 に移行した被験者であった。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳（治療期）

	Denosumab 120 mg Q4W n (%)
Enrolled	37
Protocol specified criteria <sup>a</sup>	10 (27.0)
Discontinued study	27 (73.0)
Rollover to study 20062004	12 (32.4)
Other <sup>b</sup>	4 (10.8)
Disease progression	3 (8.1)
Adverse event	2 (5.4)
Consent withdrawn	2 (5.4)
Noncompliance	2 (5.4)
Administrative decision	1 (2.7)
Requirement for alternative therapy	1 (2.7)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects enrolled.

Includes data of the on-study phase.

One subject had partial consent withdrawn and one had full consent withdrawn

<sup>a</sup> Complete resection

<sup>b</sup> Other reason includes investigator decision.

治験総括報告書 表 6-1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（追跡調査期）

	Denosumab 120 mg Q4W n (%)
Enrolled	37
Did not enter follow-up phase	16 (43.2)
Rollover to study 20062004	12 (32.4)
Other <sup>a</sup>	4 (10.8)
Entered follow-up phase	21 (56.8)
Completed follow-up phase	2 (5.4)
Discontinued follow-up phase	19 (51.4)
Death	6 (16.2)
Rollover to study 20062004	6 (16.2)
Lost to follow-up	5 (13.5)
Consent withdrawn	1 (2.7)
Other <sup>b</sup>	1 (2.7)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects enrolled.

Includes data of the follow-up phase.

<sup>a</sup> Includes consent withdrawn, non-compliance and adverse event<sup>b</sup> Due to patient compliance issue.

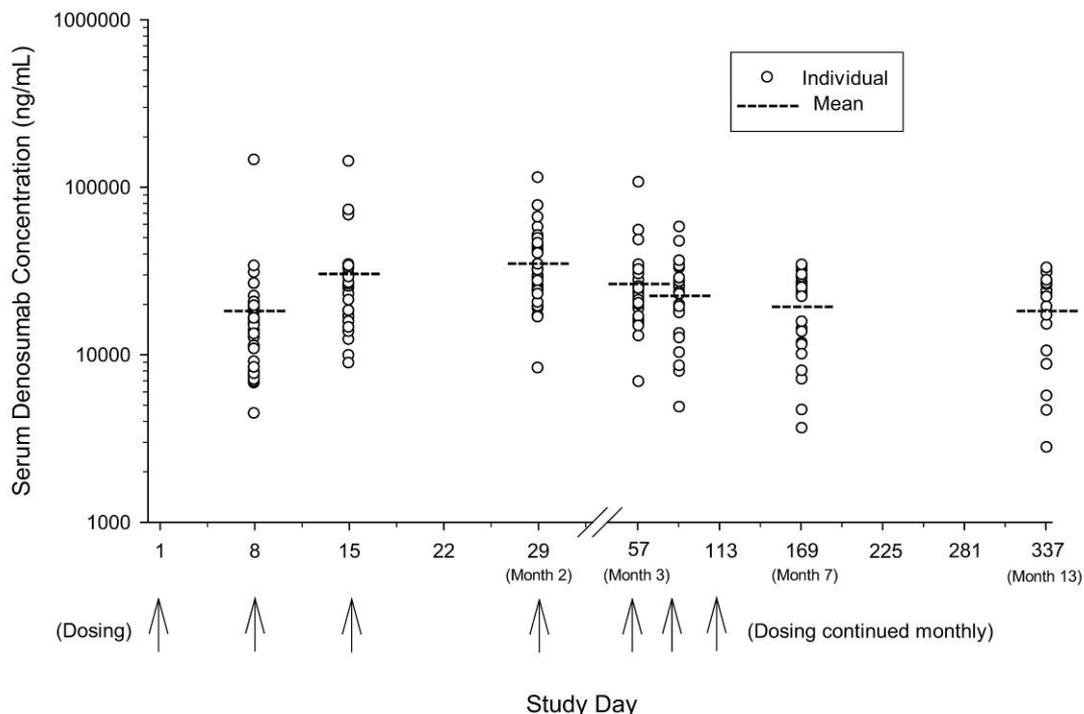
治験総括報告書 表 6-2 (5.3.5.1-2) から引用

## 2.2.2 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を図 2.7.6.2-2 に、記述統計量の要約を表 2.7.6.2-3 に示す。

負荷投与の終了時点（第 5 週）でのデノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、初回投与後の測定値の約 2 倍であり、負荷投与により全身曝露量が予想した目標値まで上昇した。第 9 週から第 49 週までの間でトラフ濃度の中央値の変動は 9%未満であり、Q4W 投与期間中の曝露量は安定していた。このことから、デノスマブの薬物動態は経時的に変化せず、反復投与でも変化しないことが示された。これらの結果は、本試験の主要解析の結果（第 1.2.4 項）と一致した。

図 2.7.6.2-2 デノスマブの血清中トラフ濃度



治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-3 デノスマブの血清中トラフ濃度の記述統計量の要約

Summary Statistic	Day 1	Day 8	Day 15	Day 29 (Week 5)	Day 57 (Week 9)	Day 85 (Week 13)	Day 169 (Week 25)	Day 337 (Week 49)
N	32	32	28	33	32	26	24	17
Mean	BQL	19000	31600	36400	27500	23400	20100	19000
SD	BQL	24100	27300	20600	17300	12100	9580	9600
Min	BQL	4430	8840	8260	6860	4840	3620	2780
Median	BQL	14400	25400	29600	23900	22800	23100	22000
Max	2.29	145000	142000	113000	106000	57500	34200	32800

Page 1 of 1

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

BQL = Below the lower limit of quantification (LLOQ = 0.8 ng/mL); Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

治験総括報告書 表 7-1 (5.3.5.1-2) から引用

## 2.2.3 安全性の結果

本試験に参加した 37 名全員を安全性の解析対象集団とし、安全性追跡調査に参加した 21 名を追跡調査期の安全性解析集団とした。

### 2.2.3.1 曝露状況

治療期の治験薬の投与状況を表 2.7.6.2-4 に示す。投与期間の中央値 (Q1、Q3) は、18.53 (5.82、38.87) カ月であり、最長投与期間は 48.9 カ月であった。治療期間の中央値 (Q1、Q3) は、19.38 (7.69、38.90) であり、最長治療期間は 48.9 カ月であった。

追跡調査期では、治験薬の投与は行わなかった。追跡調査期間の中央値 (Q1、Q3) は、13.09 (6.64、17.9) カ月であり、最長追跡調査期間は 28.3 カ月であった。

表 2.7.6.2-4 治験薬の投与状況（最終解析）

	Denosumab 120 mg Q4W
Number of subjects enrolled	37
Number of months on investigational product <sup>a</sup>	
n	37
Mean	21.61
SD	16.43
Median	18.53
Q1, Q3	5.82, 38.87
Min, Max	1.9, 48.9
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	37
Number of doses received	
n	37
Mean	24.3
SD	17.0
Median	21.0
Q1, Q3	9.0, 42.0
Min, Max	4, 54
Number of doses received - n (%)	
0 - 6	8 (21.6)
7 - 12	5 (13.5)
13 - 18	4 (10.8)
19 - 24	5 (13.5)
25 - 30	1 (2.7)
31 - 36	2 (5.4)
37 - 42	3 (8.1)
43 - 48	5 (13.5)
> 48	4 (10.8)

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Exposure time on investigational product is defined as time period from first dose date to last available dose date plus 28 days or time period of study duration whichever is shorter. Study duration is defined as time period from first dose date to end of study date.

治験総括報告書 表 11-5.1 (5.3.5.1-2) から引用

## 2.2.3.2 有害事象

### 2.2.3.2.1 有害事象の要約

治療期の有害事象の要約を表 2.7.6.2-5、追跡調査期の有害事象の要約を表 2.7.6.2-6 に示す。

治療期及び追跡調査期中、被験者の多く（治療期: 89.2% [33/37]、追跡調査期: 57.1% [12/21]）に 1 件以上の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.2-5 有害事象の要約（治療期）

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	33 (89.2)
Serious	9 (24.3)
Fatal	1 (2.7)
Leading to study discontinuation	2 (5.4)
Leading to investigational product discontinuation	2 (5.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	10 (27.0)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	12 (32.4)
Serious	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (2.7)
Leading to investigational product discontinuation	1 (2.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (2.7)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event.<sup>a</sup> Includes only treatment-emergent adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.

Includes data of the on-study phase.

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-6 有害事象の要約（追跡調査期）

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 21) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	12 (57.1)
Serious	6 (28.6)
Fatal	5 (23.8)
Leading to study discontinuation	2 (9.5)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	6 (28.6)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	1 (4.8)
Serious	1 (4.8)
Fatal	1 (4.8)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (4.8)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event during the follow-up phase.<sup>a</sup> Includes only adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product administered during the on-study phase.

Includes data of the follow-up phase.

治験総括報告書 表 8-2 (5.3.5.1-2) から引用

### 2.2.3.2.2 全有害事象

#### 2.2.3.2.2.1 治療期

治療期の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-7 に示す。

治療期中、有害事象は 89.2% (33/37) に認められ、比較的好く見られた有害事象は、関節

痛 arthralgia (29.7%)、背部痛 back pain (29.7%)、四肢痛 pain in extremity (24.3%) であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は 12 名 (32.4%) に認められた。治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち、比較的好く見られたもの (5%以上の被験者で認められたもの) は、疲労 fatigue (10.8%)、下痢 diarrhea (5.4%)、頭痛 headache (5.4%)、及び悪心 nausea (5.4%) であった。

表 2.7.6.2-7 有害事象の発現状況（治療期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	33 (89.2)	12 (32.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	23 (62.2)	1 (2.7)
Arthralgia	11 (29.7)	0 (0.0)
Back pain	11 (29.7)	0 (0.0)
Pain in extremity	9 (24.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	5 (13.5)	0 (0.0)
Muscle spasms	4 (10.8)	0 (0.0)
Muscular weakness	4 (10.8)	0 (0.0)
Neck pain	2 (5.4)	0 (0.0)
Bone disorder	1 (2.7)	0 (0.0)
Bone pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Exostosis	1 (2.7)	0 (0.0)
Groin pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Joint swelling	1 (2.7)	0 (0.0)
Musculoskeletal discomfort	1 (2.7)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	1 (2.7)	1 (2.7)
Pathological fracture	1 (2.7)	0 (0.0)
Synovial cyst	1 (2.7)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	21 (56.8)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	4 (10.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	4 (10.8)	0 (0.0)
Influenza	3 (8.1)	0 (0.0)
Bronchitis	2 (5.4)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection	2 (5.4)	0 (0.0)
Sinusitis	2 (5.4)	0 (0.0)
Urinary tract infection	2 (5.4)	0 (0.0)
Cellulitis	1 (2.7)	0 (0.0)
Ear infection	1 (2.7)	0 (0.0)
Gastroenteritis	1 (2.7)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	1 (2.7)	0 (0.0)
Lobar pneumonia	1 (2.7)	0 (0.0)
Otitis media	1 (2.7)	0 (0.0)
Pneumonia	1 (2.7)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	1 (2.7)	0 (0.0)
Sinobronchitis	1 (2.7)	0 (0.0)
Tooth infection	1 (2.7)	0 (0.0)
Viral infection	1 (2.7)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	1 (2.7)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	15 (40.5)	6 (16.2)
Fatigue	6 (16.2)	4 (10.8)
Non-cardiac chest pain	4 (10.8)	0 (0.0)
Asthenia	2 (5.4)	1 (2.7)
Pyrexia	2 (5.4)	0 (0.0)
Chest discomfort	1 (2.7)	0 (0.0)

Page 1 of 4

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the on-study phase.

試験総括報告書 表 11-6.2.2 及び 11-6.7.2 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-7 有害事象の発現状況（治療期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (Cont'd)		
Chills	1 (2.7)	0 (0.0)
Device extrusion	1 (2.7)	0 (0.0)
Face oedema	1 (2.7)	1 (2.7)
Influenza like illness	1 (2.7)	1 (2.7)
Injection site haematoma	1 (2.7)	1 (2.7)
Injection site pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Injection site reaction	1 (2.7)	1 (2.7)
Local swelling	1 (2.7)	0 (0.0)
Medical device complication	1 (2.7)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	14 (37.8)	5 (13.5)
Nausea	7 (18.9)	2 (5.4)
Constipation	6 (16.2)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (8.1)	2 (5.4)
Vomiting	3 (8.1)	0 (0.0)
Abdominal pain	2 (5.4)	1 (2.7)
Dyspepsia	2 (5.4)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	1 (2.7)	0 (0.0)
Abdominal distension	1 (2.7)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	1 (2.7)	0 (0.0)
Gastritis	1 (2.7)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.7)	0 (0.0)
Hiatus hernia	1 (2.7)	0 (0.0)
Stomatitis	1 (2.7)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	13 (35.1)	1 (2.7)
Cough	6 (16.2)	0 (0.0)
Dyspnoea	4 (10.8)	0 (0.0)
Epistaxis	1 (2.7)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (2.7)	1 (2.7)
Nasal congestion	1 (2.7)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (2.7)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (2.7)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	1 (2.7)	0 (0.0)
Tachypnoea	1 (2.7)	0 (0.0)
Wheezing	1 (2.7)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	12 (32.4)	3 (8.1)
Headache	6 (16.2)	2 (5.4)
Dizziness	2 (5.4)	1 (2.7)
Hypoaesthesia	2 (5.4)	0 (0.0)
Paraesthesia	2 (5.4)	0 (0.0)
Intracranial hypotension	1 (2.7)	0 (0.0)
Muscle spasticity	1 (2.7)	0 (0.0)

Page 2 of 4

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the on-study phase.

試験総括報告書 表 11-6.2.2 及び 11-6.7.2 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-7 有害事象の発現状況（治療期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (Cont'd)		
Neuralgia	1 (2.7)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	1 (2.7)	0 (0.0)
Sciatica	1 (2.7)	0 (0.0)
Somnolence	1 (2.7)	0 (0.0)
Spinal cord compression	1 (2.7)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	6 (16.2)	1 (2.7)
Decreased appetite	3 (8.1)	1 (2.7)
Hyperglycaemia	3 (8.1)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	6 (16.2)	0 (0.0)
Anxiety	2 (5.4)	0 (0.0)
Agitation	1 (2.7)	0 (0.0)
Confusional state	1 (2.7)	0 (0.0)
Depression	1 (2.7)	0 (0.0)
Insomnia	1 (2.7)	0 (0.0)
Self injurious behaviour	1 (2.7)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	6 (16.2)	2 (5.4)
Rash	2 (5.4)	1 (2.7)
Acne	1 (2.7)	0 (0.0)
Hair growth abnormal	1 (2.7)	1 (2.7)
Ingrowing nail	1 (2.7)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction	1 (2.7)	0 (0.0)
Skin nodule	1 (2.7)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (13.5)	1 (2.7)
Anaemia	3 (8.1)	0 (0.0)
Lymphopenia	1 (2.7)	0 (0.0)
Neutropenia	1 (2.7)	1 (2.7)
Thrombocytopenia	1 (2.7)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	5 (13.5)	0 (0.0)
Ankle fracture	1 (2.7)	0 (0.0)
Contusion	1 (2.7)	0 (0.0)
Open wound	1 (2.7)	0 (0.0)
Patella fracture	1 (2.7)	0 (0.0)
Procedural pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Vaccination complication	1 (2.7)	0 (0.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	4 (10.8)	0 (0.0)
Dysuria	1 (2.7)	0 (0.0)
Haematuria	1 (2.7)	0 (0.0)
Hydronephrosis	1 (2.7)	0 (0.0)

Page 3 of 4

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the on-study phase.

試験総括報告書 表 11-6.2.2 及び 11-6.7.2 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-7 有害事象の発現状況（治療期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS (Cont'd)		
Micturition urgency	1 (2.7)	0 (0.0)
Proteinuria	1 (2.7)	0 (0.0)
Renal pain	1 (2.7)	0 (0.0)
Urinary incontinence	1 (2.7)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3 (8.1)	1 (2.7)
Vertigo	2 (5.4)	1 (2.7)
Ear congestion	1 (2.7)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	3 (8.1)	1 (2.7)
Conjunctivitis	1 (2.7)	1 (2.7)
Ocular discomfort	1 (2.7)	0 (0.0)
Vision blurred	1 (2.7)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS	3 (8.1)	1 (2.7)
Blood human chorionic gonadotropin increased	1 (2.7)	1 (2.7)
Weight decreased	1 (2.7)	0 (0.0)
Weight increased	1 (2.7)	0 (0.0)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	3 (8.1)	0 (0.0)
Metastases to lung	2 (5.4)	0 (0.0)
Malignant neoplasm progression	1 (2.7)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS	2 (5.4)	0 (0.0)
Angina pectoris	1 (2.7)	0 (0.0)
Tachycardia	1 (2.7)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (2.7)	1 (2.7)
Menorrhagia	1 (2.7)	1 (2.7)
VASCULAR DISORDERS	1 (2.7)	0 (0.0)
Hypertension	1 (2.7)	0 (0.0)

Page 4 of 4

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the on-study phase.

治験総括報告書 表 H-6.2.2 及び H-6.7.2 (5.3.5.1-2) から引用

### 2.2.3.2.2.2 追跡調査期

追跡調査期の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-8 に示す。

追跡調査期中、有害事象は 57.1% (12/21) に認められ、比較的良好に見られた有害事象は、筋力低下 muscular weakness (14.3%)、貧血 anemia (9.5%)、関節痛 arthralgia (9.5%)、及び悪心 nausea (9.5%) であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は 1 名 (4.8%) に認められた。

表 2.7.6.2-8 有害事象の発現状況（追跡調査期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 21)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	12 (57.1)	1 (4.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	5 (23.8)	0 (0.0)
Disease progression	1 (4.8)	0 (0.0)
Fatigue	1 (4.8)	0 (0.0)
Influenza like illness	1 (4.8)	0 (0.0)
Infusion site haemorrhage	1 (4.8)	0 (0.0)
Local swelling	1 (4.8)	0 (0.0)
Pain	1 (4.8)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (19.0)	0 (0.0)
Nausea	2 (9.5)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	1 (4.8)	0 (0.0)
Aphthous stomatitis	1 (4.8)	0 (0.0)
Constipation	1 (4.8)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (4.8)	0 (0.0)
Mouth cyst	1 (4.8)	0 (0.0)
Oral pain	1 (4.8)	0 (0.0)
Vomiting	1 (4.8)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	4 (19.0)	0 (0.0)
Muscular weakness	3 (14.3)	0 (0.0)
Arthralgia	2 (9.5)	0 (0.0)
Back pain	1 (4.8)	0 (0.0)
Joint swelling	1 (4.8)	0 (0.0)
Pain in jaw	1 (4.8)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (19.0)	0 (0.0)
Acute respiratory distress syndrome	1 (4.8)	0 (0.0)
Bronchospasm	1 (4.8)	0 (0.0)
Dyspnoea	1 (4.8)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	1 (4.8)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (4.8)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2 (9.5)	0 (0.0)
Anaemia	2 (9.5)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS	2 (9.5)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	1 (4.8)	0 (0.0)
Ventricular tachycardia	1 (4.8)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (9.5)	0 (0.0)
Abscess neck	1 (4.8)	0 (0.0)
Bacteraemia	1 (4.8)	0 (0.0)
Cellulitis	1 (4.8)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	1 (4.8)	0 (0.0)

Page 1 of 2

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event during the follow-up phase.

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the follow-up phase.

治験総括報告書 表 11-6.2.2.1 及び 11-6.7.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

表 2.7.6.2-8 有害事象の発現状況（追跡調査期）（試験 20040215 最終解析）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 21)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	2 (9.5)	1 (4.8)
Metastases to lung	1 (4.8)	0 (0.0)
Metastasis	1 (4.8)	1 (4.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (9.5)	0 (0.0)
Headache	1 (4.8)	0 (0.0)
Paraesthesia	1 (4.8)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (4.8)	0 (0.0)
Tinnitus	1 (4.8)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	1 (4.8)	0 (0.0)
Eye pain	1 (4.8)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (4.8)	0 (0.0)
Incision site complication	1 (4.8)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (4.8)	0 (0.0)
Dehydration	1 (4.8)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	1 (4.8)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (4.8)	0 (0.0)
Blister	1 (4.8)	0 (0.0)
Skin ulcer	1 (4.8)	0 (0.0)

Page 2 of 2

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event during the follow-up phase.

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the follow-up phase.

治験総括報告書 表 II-6.2.2.1 及び II-6.7.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

### 2.2.3.2.3 試験の中止に至った有害事象

#### 2.2.3.2.3.1 治療期

治療期中に、2名（5.4%）が有害事象（肺転移 metastases to lung と顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw が各1名）によって試験を中止した。顎骨壊死を発症した被験者は、治験薬の投与中止に至った後、試験への参加も中止した。

#### 2.2.3.2.3.2 追跡調査期

追跡調査期中に、2名（9.5%）が有害事象（疾患進行 disease progression と肺転移 metastases to lung が各1名）によって試験を中止した。

#### 2.2.3.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、非重篤な有害事象の病的骨折 pathological fracture (1

名) 及び顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw (1名、第2.2.3.2.3.1項参照) であった。

### 2.2.3.2.5 死に至った有害事象

#### 2.2.3.2.5.1 治療期

1名(被験者番号 097\*) が病勢の進行(悪性新生物進行 malignant neoplasm progression) のため死亡した。死亡したのは追跡調査期であったが、事象は治療期に発現したものであった。

以下に死に至った有害事象の叙述を要約する(詳細は治験総括報告書 付録4)

被験者番号: 097\*

性別/年齢: ■性/6■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

死に至った有害事象: 悪性新生物進行 malignant neoplasm progression

その他の有害事象: 頭痛 headache、筋痙直 muscle spasticity、神経痛 neuralgia、筋痙縮 muscle spasms

因果関係: 関連なし

処置: 処置なし

デノスマブの初回投与から約4ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者はGCTBの進行のため治療を中止した。1年10ヵ月後の20■■年■■月■■日、この疾患進行により被験者は死亡した。治療に関する情報は治験責任医師から提供されていない。死因は進行性疾患と報告された。事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与111日後\* であり、この時点で被験者は治験薬の投与継続を拒否した。併用被疑薬は報告されていない。治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

#### 2.2.3.2.5.2 追跡調査期

追跡調査期中に5名が死亡した。死因は、うっ血性心不全 cardiac failure congestive、疾患進行 disease progression、肺転移 metastases to lung、心室性頻脈 ventricular tachycardia、及び転移 metastasis が各1名ずつであった。

追跡調査期に発現した、死に至った有害事象の詳細は、治験総括報告書(Appendix 4)を参照のこと。

### 2.2.3.2.6 重篤な有害事象

#### 2.2.3.2.6.1 治療期

治療期の重篤な有害事象の発現状況を表2.7.6.2-9に示す。

重篤な有害事象は9名(24.3%)に認められた。治療期に2名以上に発現した重篤な有害事象はなく、すべて各1名ずつに発現した。また、治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.2-9 重篤な有害事象（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 37) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	9 (24.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4 (10.8)
Lobar pneumonia	1 (2.7)
Lower respiratory tract infection	1 (2.7)
Pneumonia	1 (2.7)
Urinary tract infection	1 (2.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	3 (8.1)
Ankle fracture	1 (2.7)
Open wound	1 (2.7)
Patella fracture	1 (2.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (2.7)
Nausea	1 (2.7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (2.7)
Device extrusion	1 (2.7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (2.7)
Back pain	1 (2.7)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (2.7)
Malignant neoplasm progression	1 (2.7)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (2.7)
Intracranial hypotension	1 (2.7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (2.7)
Depression	1 (2.7)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (2.7)
Hydronephrosis	1 (2.7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (2.7)
Dyspnoea	1 (2.7)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the on-study phase.

治験総括報告書 表 11-6.3.2 (5.3.5.1-2) から引用

以下に、治療期に発現した重篤な有害事象の叙述を要約する（詳細は治験総括報告書 付録 4)

被験者番号: 098\*

性別/年齢: ■性/3■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: うつ病 depression

その他の有害事象: 激越 agitation  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、投薬

デノスマブ投与開始から約2ヵ月後(20●●年●●月●●日)、反復性大うつ病の再発で入院した。抗うつ剤及び抗痙攣剤の投与による治療を実施し、事象は消失した。治験薬の投与は継続された。被験者は入院から約2日後に退院した。

被験者番号: 099\*

性別/年齢: ●●性/5●歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 呼吸困難 dyspnoea  
 その他の有害事象: 背部痛 back pain、胸部不快感 chest discomfort、貧血 anaemia、便秘 constipation、上気道感染 upper respiratory tract infection、皮膚小結節 skin nodule、不安 anxiety、発熱 pyrexia、感覚鈍麻 hypoaesthesia、筋力低下 muscular weakness、錯感覚 paraesthesia  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、投薬、その他

デノスマブ投与開始約14ヵ月後(20●●年●●月●●日)、外来で、頭部の陽電子放射型断層撮影 (positron emission tomography: PET) / コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) スキャンを受けるためアイソトープ造影剤を注射されたところ、急性の息切れを発症した。息切れは2~3時間持続して多少の胸部絞扼感を伴った。血圧上昇が認められ、緊急治療室に急搬送された。心電図にて詳細不明の異常を認めたため、被験者は入院した。診察の結果、心筋血流シンチグラフィ検査は正常であり、心臓性の原因である可能性は極めて低いことが判明した。また、肺機能検査は正常であったため、急性気管支痙攣が原因である可能性も低かった。治験責任医師は、事象の推定原因としてアイソトープ注射を報告した。入院から約3日後、事象は回復して被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。

被験者番号: 100\*

性別/年齢: ●●性/2●歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 肺炎 pneumonia  
 その他の有害事象: 肺転移 metastases to lung、悪心 nausea、処置による疼痛 procedural pain、便秘 constipation、呼吸困難 dyspnoea、錯乱状態 confusional state、咳嗽 cough、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain、胸水 pleural effusion、蛋白尿 proteinuria、傾眠 somnolence、頭痛 headache、滑

	液嚢腫 synovial cyst
因果関係:	関連なし
処置:	治験薬用量変更、入院、投薬

デノスマブ投与開始から約5ヵ月後（最終投与から約3週間後）、開胸術を施行して肺結節3個を切除した。約2週間後（20■■年■■月■■日）、胸痛を伴う呼吸困難が突然発現した。緊急治療室に急搬送され、胸部X線検査にて左側の肺炎の可能性が示された。肺血管造影にて肺塞栓の所見は認められなかった。被験者は入院し、抗生物質の静脈内投与（セフェピム、レボフロキサシン、リネゾリド）が開始された。入院時の白血球数は16で、治療経過中に12へと減少した。酸素飽和度は室内気で89%~90%であった。肺炎に関与している病原体は特定されなかった。治験責任医師は、被験者には感染発症に対する危険因子はなかったと報告した。事象は約2日後に回復した。約3日間の入院後、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。

被験者番号: 042\*

性別/年齢:	■■性/6■歳
投与群:	デノスマブ 120 mg Q4W
重篤な有害事象:	膝蓋骨骨折 patella fracture
その他の有害事象:	坐骨神経痛 sciatica、胃炎 gastritis、歯感染 tooth infection、裂孔ヘルニア hiatus hernia、関節痛 arthralgia、挫傷 contusion、血小板減少症 thrombocytopenia、貧血 anaemia、呼吸困難 dyspnoea、筋骨格痛 musculoskeletal pain、悪心 nausea、嘔吐 vomiting、顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw
因果関係:	関連なし
処置:	入院

デノスマブの初回投与（20■■年■■月■■日）から約1年後の20■■年■■月■■日、被験者は自宅で人工装具を装着中に転倒し、右下肢に「ひび割れ」を感じた。右下肢の疼痛は、股関節から膝にまで広がった。被験者はわずかに転位した上側膝蓋骨折のため入院した。右下肢のX線検査にて、大腿遠位骨幹端に陳旧性骨折による変形を認めたが、急性大腿骨骨折は見られなかった。治療として、リハビリテーション、鎮痛剤投与、及び感染予防を実施した。事象は初回投与360日後\* に回復し、被験者は退院し高度看護施設へ移った。治験薬は継続された。治験責任医師は、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 101\*

性別/年齢:	■■性/2■歳
投与群:	デノスマブ 120 mg Q4W
重篤な有害事象:	1) 水腎症 hydronephrosis

\* 新薬承認情報公開時に置き換え

	2) 尿路感染 urinary tract infection
	3) 開放創 open wound
	4) 医療機器排出 device extrusion
その他の有害事象:	血尿 haematuria、悪寒 chills、発熱 pyrexia、鼻漏 rhinorrhoea、便秘 constipation、咳嗽 cough、筋骨格痛 musculoskeletal pain、医療機器合併症 medical device complication
因果関係:	1) 関連なし 2) 関連なし 3) 関連なし 4) 関連なし
処置:	1) 入院 2) 入院、投薬 3) 入院 4) 入院

## 1) 水腎症 hydronephrosis、2) 尿路感染 urinary tract infection

デノスマブの初回投与（20■■年■■月■■日）から約9ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は嘔吐、食欲不振、39.4°C（103°F）の発熱、息切れ、全身特に頸部の（頭痛を伴わない）痛み、視覚変化、咽喉痛又は嚥下困難を発症した。被験者は右水腎症及び尿路感染のため入院した。尿検査では「大量の赤血球と、25～50の白血球」を認めた。生化学検査では、「腎機能正常」、ナトリウム 125、カリウム 3.1、「AST 及び ALT 正常」であった。「アルカリホスファターゼ及びビリルビンのわずかな上昇」と、「正常なプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間」を認めた。尿培養で「>100000 CFU/mL 混合皮膚微生物叢」と示され、血液培養は「5日間増殖なし」であった。後腹膜超音波検査を実施したところ、軽度の右水腎症、左腎下極に尿管ステント、2.5 cm の可動胆石が示された。事象に対し、左尿路ステント交換、フェンタニルパッチ、アセトアミノフェン/オキシコドン、メトクロプラミド、ゲンタマイシン、シラスタチンナトリウム、イミペネムによる治療を実施した。左側尿管ステントの交換を伴う左逆行性膀胱鏡検査を実施した。処置の開始時に、被験者はゲンタマイシンとセファゾリンナトリウムの静脈内投与を受けた。右尿管口は尿管膀胱移行部の浮腫によって覆われていたため、右尿管ステントは操作することができなかった。右腎には軽度の水腎症が認められただけなので、右尿管ステントはこの時点で機能していると判断された。退院時、臨床検査値は白血球数 11000、ヘマトクリット 31%、血小板 326000、血清クレアチニン 0.7、血清アルブミン 1.7 であった。尿路感染の事象は 初回投与277日後\* に回復し、被験者は退院した。報告時、右水腎症の事象は未回復であった。治験薬の投与は継続された。

治験責任医師は、尿路感染及び右水腎症とも、治験薬との関連性を否定した。

## 3) 開放創 open wound、4) 医療機器排出 device extrusion

デノスマブの初回投与（20■■年■■月■■日）から約10ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は腰椎部位の手術用ねじの突出を経験した。同日\*、以前の手術からのハードウェアの突出及び仙骨部の背部開放創のため、被験者はクリニックを受診した。被験者は緊急治療室に行くよう指示されたが、それを拒否した。初回投与390日後\*、腰椎部位の手術用ねじ突出のため被験者は入院した。事象に対する治療として、腰椎の切開及びデブリードマン、ハードウェアの除去を実施した。仙骨部の背部開放創のため、被験者は2回目の臀部組織片移植手術（surgery for a gluteal flap）を必要とした。事象は初回投与418日後\*に回復し、被験者は退院した。事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与329日後\*であった。治験薬の投与は一時的に中断した。初回投与440日後\*に治験薬の投与を再開したが、その後、非遵守のため中止した。

治験責任医師は、腰椎部位の手術用ねじ突出及び仙骨部の背部開放創とも、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 102\*

性別／年齢: ■■性／2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 大葉性肺炎 lobar pneumonia  
 その他の有害事象: 鼻咽頭炎 nasopharyngitis  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院

デノスマブの初回投与（20■■年■■月■■日）から約20ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は右側胸痛、湿性咳嗽、及び発熱を発症し、右肺下葉の肺炎のため入院した。胸部X線検査にて、右肺下葉に結節状陰影を認めた。血液培養は陰性であった。事象の治療として、経口ロキシシロマイシン及び静注セフトリアキソンを投与した。初回投与621日後\*の時点で事象は軽快中と報告され、被験者は退院して抗生物質治療を継続した。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 103\*

性別／年齢: ■■性／5■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 1) 背部痛 back pain  
 2) 悪心 nausea  
 3) 足関節部骨折 ankle fracture  
 4) 脳圧低下 intracranial hypotension  
 その他の有害事象: 非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、四肢痛 pain in extremity、腹部膨満 abdominal distension、消化不良 dyspepsia、中耳炎 otitis media、便秘 constipation、局所腫脹 local

swelling、頭痛 headache、ウイルス感染 viral infection、耳閉 ear congestion、尿意切迫 micturition urgency、尿失禁 urinary incontinence、腎臓痛 renal pain、鼻閉 nasal congestion、咳嗽 cough、気道感染 respiratory tract infection、副鼻腔炎 sinusitis

因果関係: 1) 関連なし  
2) 関連なし  
3) 関連なし  
4) 関連なし

処置: 1) 入院  
2) 入院  
3) 入院、その他  
4) 入院

#### 1) 背部痛 back pain、2) 悪心 nausea

治験薬の初回投与（20■■年■■月■■日）から約4日後、被験者は悪心及び背部痛のため入院した。被験者は約3日間病院で観察を受け、事象が軽快して退院した。治験責任医師は、疾患進行を示唆する臨床所見はないと報告した。治験薬の投与は継続される予定であった。併用被疑薬は報告されていない。

#### 3) 足関節部骨折 ankle fracture

治験薬の初回投与（20■■年■■月■■日）から約10ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は右足首の足関節両果骨折で入院した。被験者は内固定による観血的整復を受けた。約3日間入院した後、事象が軽快して被験者は退院した。治験薬の投与は中断されなかった。

#### 4) 脳圧低下 intracranial hypotension

治験薬の初回投与（20■■年■■月■■日）から約21ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は椎弓切除除圧術から2ヵ月後に脳脊髄液減少症を発症して入院した。事象に対し、血液パッチ処置による治療を実施した。事象は初回投与647日後\* に回復し、被験者は退院した。事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与637日後\* であった。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、脳脊髄液減少症について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 104\*

性別/年齢: ■■性/3■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 下気道感染 lower respiratory tract infection

その他の有害事象: 呼吸困難 dyspnoea、上気道感染 upper respiratory tract infection、胃腸炎 gastroenteritis

因果関係: 関連なし  
処置: 入院、投薬

治験薬の初回投与から約7.5ヵ月後の20██年██月██日、被験者は発熱及び息切れを発症し、胸部感染で入院した。抗生物質の静脈内投与による治療を実施し、被験者の症状は改善した。治験薬の投与は継続され、被験者は約2日間入院した後に退院した。

#### 2.2.3.2.6.2 追跡調査期

追跡調査期の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-10 に示す。

重篤な有害事象は6名(28.6%)に認められた。そのうち1名で、重篤な有害事象として転移 metastasis が発現し、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。その他のすべての重篤な有害事象は、治験薬との関連性なしと判定された。追跡調査期に2名以上に発現した重篤な有害事象はなかったが、治療期を含む試験全体で2名以上に発現した重篤な有害事象として、呼吸困難 dyspnoea (2名 [5.4%]) と悪心 nausea (2名 [5.4%]) が認められた。

追跡調査期に発現した重篤な有害事象の詳細は、総括報告書を参照のこと。

表 2.7.6.2-10 重篤な有害事象（追跡調査期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 21) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	6 (28.6)
CARDIAC DISORDERS	2 (9.5)
Cardiac failure congestive	1 (4.8)
Ventricular tachycardia	1 (4.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (9.5)
Abscess neck	1 (4.8)
Bacteraemia	1 (4.8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	2 (9.5)
Metastases to lung	1 (4.8)
Metastasis	1 (4.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (4.8)
Diarrhoea	1 (4.8)
Nausea	1 (4.8)
Vomiting	1 (4.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (4.8)
Disease progression	1 (4.8)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (4.8)
Dehydration	1 (4.8)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (4.8)
Acute respiratory distress syndrome	1 (4.8)
Dyspnoea	1 (4.8)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event during the follow-up phase.

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

Includes data of the follow-up phase.

治験総括報告書 表 11-6.3.2.1 (5.3.5.1-2) から引用

#### 2.2.3.2.7 低カルシウム血症

治療期及び追跡調査期いずれでも、低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

#### 2.2.3.2.8 過敏症

治療期及び追跡調査期いずれでも、過敏症又は薬物過敏症の有害事象は認められなかった。

#### 2.2.3.2.9 顎骨壊死 (ONJ)

治療期中、1名の被験者にONJが認められた。治験責任医師により、重症度は中等度（グレード2）、治験薬との関連性ありと判定された。

#### 2.2.3.2.10 新規原発性悪性腫瘍

治療期及び追跡調査期いずれでも、新規原発性悪性腫瘍は認められなかった。

#### 2.2.3.2.11 感染症

感染症（「感染症及び寄生虫症」の器官別大分類に該当する事象）が、治療期で 21 名（56.8%）に、追跡調査期で 2 名（9.5%）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

#### 2.2.3.3 臨床検査値及びバイタルサイン

血清カルシウム値及びリン値に予想どおりの変化が認められた以外、臨床検査値に変化は認められなかった。また、バイタルサインにも、治験薬との関連性が示唆される変化は認められなかった。

#### 2.2.3.4 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の検査を行った被験者で、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

### 2.3 結論

デノスマブの薬物動態は、長期投与及び連続投与で変化しなかった。また、抗デノスマブ抗体の検査を行った被験者で、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。さらに、デノスマブを投与した被験者から採取した検体では、GCTB の巨細胞の顕著な減少が認められた。デノスマブを投与した GCTB 患者での有害事象の発現率はデノスマブを投与しない GCTB 患者で想定される発現率とほぼ同様であり、デノスマブに関連すると考えられる重篤な有害事象はほとんど認められなかった。

### 3. 試験 20062004（外国第 II 相試験）： 第 3 回中間解析

GCTB 患者を対象としたデノスマブの非盲検多施設共同第 II 相試験

.....資料番号 5.3.5.1-3

#### 3.1 試験方法の概要

##### 3.1.1 治験責任医師

■■■■■、他 28 名

##### 3.1.2 治験実施医療機関

■■■■■、他 28 施設（北米、欧州、オーストラリア）

##### 3.1.3 試験期間

2008 年 9 月 ■ 日（最初の被験者の組み入れ日）～2011 年 3 月 25 日（第 3 回中間解析データのカットオフ日）

##### 3.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

##### 3.1.5 目的

###### 3.1.5.1 主目的

GCTB 患者におけるデノスマブの安全性プロファイルを評価する。

###### 3.1.5.2 副次目的

- 切除不能な GCTB 患者（コホート 1）における病勢の進行までの期間を評価する
- 切除可能な GCTB 患者（コホート 2）における第 6 ヶ月の時点で手術が施行されなかった被験者の割合を評価する

###### 3.1.5.3 探索的目的

- 全被験者における病勢の進行までの期間
- 臨床的完全奏効を示した被験者における再発までの期間
- 全被験者における無増悪生存期間
- 全被験者における経時的な病勢の変化
- 病理組織学的検査を行った被験者における、デノスマブ治療に対する病理的反応
- 病理組織学的検査を行った被験者における、ベースライン測定後に腫瘍が消失した被験者の割合
- 全被験者における経時的な放射線画像上の変化
- コホート 2 における手術までの期間

- コホート 2 における、ベースライン時に予定していた外科的手術よりも軽度の手術で済んだ被験者の割合
- 全被験者における、簡易疼痛調査表 (Brief Pain Inventory-Short Form: BPI-SF) によって測定された、ベースラインからの痛みスコアの変化

### 3.1.6 試験方法

本試験は、切除可能な GCTB 又は切除不能な GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とした非盲検、単一群、第 II 相試験である。適格と判断された被験者は以下の 3 つのコホートのいずれかに組み入れられた。

- 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

成人又は骨格が成熟した未成年 (12 歳以上) の GCTB 患者 (コホート 1 及び 2) では、試験 20040215 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。試験 20040215 から移行した被験者 (コホート 3) では、進行中の Q4W 投与スケジュールに合わせて投与を続け、負荷投与 (第 8 日及び第 15 日) は行わなかった。本試験へ移行した時点で試験 20040215 の追跡調査期にあった被験者では、そのまま、試験 20040215 の最終来院日から最長 2 年にわたる追跡調査を継続した。

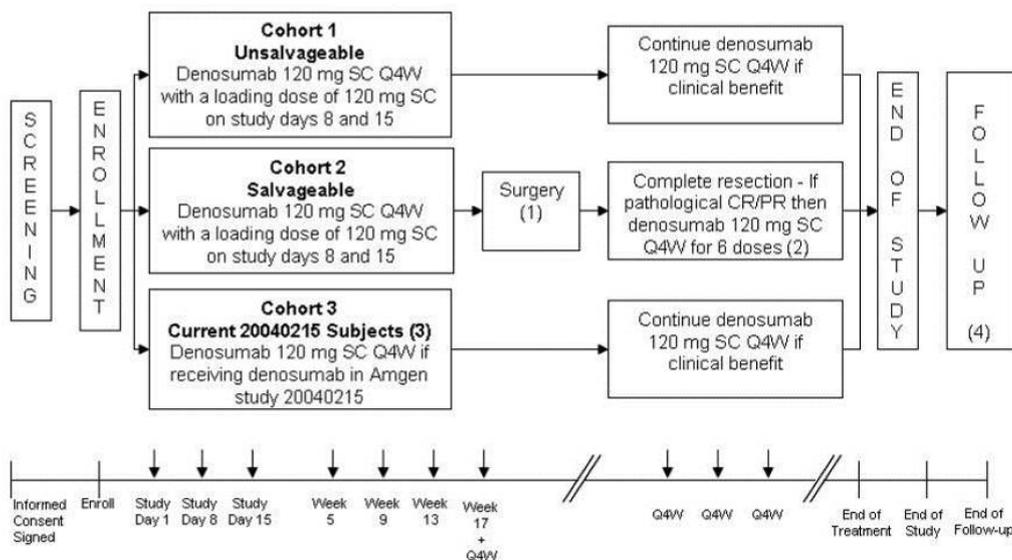
本試験では、事前に高カルシウム血症が認められない限り、500 mg/日以上カルシウム及び 400 IU/日以上ビタミン D を毎日投与することを強く推奨した。

腫瘍を完全に切除した被験者では、デノスマブの投与を切除後 6 回まで継続した。その他のすべての被験者では、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、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。

デノスマブの最終投与後、安全性データ (有害事象、併用薬の使用状況、及び抗デノスマブ抗体検査用の血清サンプル) の収集を 6 ヶ月に 1 回の頻度で 12 ヶ月間実施した。

試験デザインを図 2.7.6.3-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示す。

図 2.7.6.3-1 試験デザイン



1. Surgical resection may occur at any time during the study based on the clinical judgment of the investigator
2. Subjects not achieving a complete resection post surgery may continue to receive denosumab at a dose of 120 mg SC Q4W if clinical benefit is determined
3. Subjects participating in the 20040215 study will enroll and receive denosumab at a dose of 120 mg Q4W (subjects will not receive the day 8 and 15 dose).
4. Subjects currently in the long-term follow-up in study 20040215 will continue on the safety follow-up in this study for up to 2 years after their end of study visit on study 20040215. The total length of safety follow-up on this study for patients enrolling from the safety follow-up phase of Amgen study 20040215 will be 2 years less the time spent in long term follow-up on study 20040215.

治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-1 評価スケジュール

Procedure/activity	Prior to Day 1 Wk 1		Treatment Period <sup>1</sup> (weeks)														Safety Follow-up <sup>2</sup>	
	≤ 28 days	≤ 7 days	First 4-week period (days 1 to 28)															
			Day 1	Day 8	Day 15	Day 29 W5	W9	W13	W17	W21	W25	W29	W33	W37	W41	W45		EOS
Informed consent <sup>11</sup>	x																	
Medical history	x																	
Pathology reports <sup>3</sup>	x		← To be submitted if performed as standard of care →															
Imaging reports <sup>4</sup>	x		← To be submitted if performed as standard of care →															
Serum chemistries <sup>5,13</sup>	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PE, disease status, Karnofsky <sup>6,13</sup>	x		x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pregnancy test <sup>7,13</sup>		x	x					x			x			x			x	x
Antibody assay <sup>9</sup>			x														x	x
Denosumab administration <sup>1</sup>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Patient reported outcomes <sup>8,12</sup>			x	x	x	x	x	x	x	x				x			x	
Calcium / vitamin D			← Strongly recommended to be taken daily →															
AE assessment <sup>11</sup>	x	x	← Documented throughout the study →														x	x
Concomitant medication review	x	x	← Documented throughout the study →														x	x

Footnotes appear on last page of this table

Page 1 of 3

治験総括報告書 表 7-3 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-1 評価スケジュール

Procedure/activity	Treatment Period <sup>1</sup> (weeks)													Safety Follow-up <sup>2</sup>	
	W49	W53	W57	W61	W65	W69	W73	W77	W81	W85	W89	W93 and Q4W	W97 and Q12W		EOS
Pathology reports <sup>3</sup>	←————— To be submitted if performed as standard of care —————→														
Imaging reports <sup>4</sup>	←————— To be submitted if performed as standard of care —————→														
Serum chemistries <sup>5,13</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
PE, disease status, Karnofsky <sup>6,13</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
Pregnancy test <sup>7,13</sup>	x			x			x			x			x	x	x
Antibody assay <sup>9</sup>														x	x
Denosumab administration <sup>1</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Patient reported outcomes <sup>8,12</sup>	x			x			x			x			x	x	
Calcium / vitamin D	←————— Strongly recommended to be taken daily —————→														
AE assessment <sup>10</sup>	←————— Documented throughout the study —————→													x	x
Concomitant medication review	←————— Documented throughout the study —————→													x	x

Footnotes appear on last page of this table

Page 2 of 3

治験総括報告書 表 7-3 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-1 評価スケジュール

Footnote	Explanation
1	Subjects continued receiving denosumab until complete tumor resection (if applicable), disease progression, physician's or subject's decision, or Amgen's decision to discontinue (for any reason), or until administration of any proscribed therapies. Denosumab 120 mg was given by SC injection as a 1.7-mL injection of denosumab 70 mg/mL.
2	Safety Follow-Up: Safety data was to be collected approximately every 6 months for up to 12 months after the EOS date. For subjects who were in the safety follow-up of Study 20040215 before enrolling in the current study, safety data was to be collected approximately every 6 months for up to 24 months after the EOS visit in Study 20040215.
3	Histopathology reports confirming the diagnosis of GCT of bone and demonstrating active disease were to be obtained to determine eligibility at screening (not required for 20040215 subjects). All on-study reports were to be collected if performed as standard of care, except at the EOS visit where it may have been required.
4	Imaging reports were required at screening to confirm eligibility (not required for 20040215 subjects). All on-study imaging reports were collected if performed as standard of care.
5	It was required that serum chemistries performed by local lab include serum creatinine, calcium, albumin, magnesium, and phosphorus.
6	Physical exam: The screening PE included medical history, Karnofsky performance status, disease status, blood pressure, respiratory rate, temperature, weight, and height. (After the subject had signed the informed consent form and the medical history was recorded on the Medical and Surgical History eCRF, any new or worsening conditions were to be reported on the Adverse Event eCRF, including any adverse events reported during the screening period.) Thereafter, only a disease status and Karnofsky performance status was collected during the treatment phase of the study and at safety follow-up.
7	Pregnancy testing for women of childbearing potential was to be conducted at screening, on study (approximately every 12 weeks while receiving denosumab treatment), and during the safety follow-up. It was required that a urine/serum pregnancy test be done at baseline prior to the first dose of denosumab if study day 1 is greater than 7 days from the pregnancy confirmation done at screening.
8	Patient Reported Outcomes (PRO): Consists of the Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF), which was administered prior to each denosumab administration (ie, at baseline, study days 8 and 15, then Q4W from weeks 5 through 25, then every 12 weeks until the EOS).
9	Serum for antidenosumab antibody assay was collected at baseline and as outlined on the schedule of assessments (above), including 2 samples obtained during follow-up (approximately 6 and 12 months after the EOS visit). For subjects who were in the safety follow-up of Study 20040215 at the time of their enrollment into the current study, serum samples for antidenosumab antibody assay were collected approximately every 6 months for up to 24 months after the EOS visit in the 20040215 study. These samples may also be used for future biomarker development testing.
10	Adverse event assessments were to be documented and recorded at each visit upon signing informed consent. Subjects were to be followed for adverse events until all denosumab treatment-related toxicities had resolved.
11	It was permitted that informed consent be obtained > 28 days before day 1 week 1.
12	Cohort 3 subjects enrolled at their next Q4W visit (based on their 20040215 schedule). Informed consent was obtained prior to any protocol specific procedures: PROs were collected at their next Q12W assessment visit.
13	For subjects who were in the safety follow-up of Study 20040215 at the time of their enrollment into the current study, serum chemistries, physical examination, disease status, Karnofsky performance status, and pregnancy testing were not required during the safety follow-up.

Page 3 of 3

治験総括報告書 表 7-3 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.1.7 被験者数

計画された被験者数: 500 名

データカットオフ日時点で治療期に組み入れられていた被験者数: 282 名

データカットオフ日時点で追跡調査期に組み入れられていた被験者数: 38 名

### 3.1.8 診断及び主な組み入れ基準

切除不能な GCTB 又は切除可能な GCTB のいずれかを有し、測定可能な活動性病変を伴う

GCTB が病理学的に確認された、成人又は骨格的に成熟した 12 歳以上の未成年者（骨格が成熟した未成年者の場合、体重 45 kg 以上であること）。あるいは、試験 20040215 から移行した被験者。

### 3.1.9 治験薬、用量及び投与方法

#### 3.1.9.1 被験薬

デノスマブ 120 mg の皮下投与を、第 1 日、第 8 日、及び第 15 日に負荷投与として行い、その後、第 29 日から Q4W で投与した。デノスマブは、pH 5.2 の 18 mM 酢酸、4.6%ソルビトールを含む処方緩衝液に溶解し、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色～淡い黄色を呈する 70 mg/mL 注射用溶液として提供した。

#### 3.1.9.2 対照薬

該当せず

### 3.1.10 投与期間

腫瘍を完全に切除した被験者では、デノスマブの投与を切除後 6 回まで継続した。その他のすべての被験者では、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、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。

個々の被験者の全試験期間は約 2 年（治療期: 12 ヶ月、追跡調査期: 12 ヶ月）を予定し、試験終了基準の適合状況により前後することもあり得るとした。

### 3.1.11 評価項目

#### 3.1.11.1 主要評価項目

- 有害事象の種類、頻度、及び重症度、並びに臨床検査値異常に関するデノスマブの全体的な安全性プロファイル

#### 3.1.11.2 副次評価項目

- 切除不能な GCTB 患者（コホート 1）における病勢の進行までの期間
- 切除可能な GCTB 患者（コホート 2）における第 6 ヶ月の時点で手術が施行されなかった被験者の割合

#### 3.1.11.3 探索的評価項目

- 全被験者における病勢の進行までの期間
- 臨床的完全奏効を示した被験者における再発までの期間
- コホート 2 における手術実施までの期間
- 病理組織学的検査を行った被験者における、デノスマブ治療に対する病理的反応

- 全被験者における経時的な放射線画像（PET、CT、PET/CT、MRI、又は X 線）上の変化
- 全被験者における、BPI-SF によって測定された、ベースラインからの痛みスコアの変化
- 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少又は増加した被験者の割合
- 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
- 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
- 最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上減少又は増加するまでの期間
- 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
- 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
- 各コホートにおける、鎮痛剤の使用が全くなかった又は少なかった（鎮痛薬スコア 2 ポイント以下）被験者の割合
- 各コホートにおける、強オピオイドを使用した（鎮痛薬スコア 3 ポイント以上）被験者の割合
- 各コホートにおける、鎮痛薬スコアに何らかの増減があった被験者の割合
- 全被験者における無増悪生存期間
- 病理組織学的検査を行った被験者における、ベースライン測定後に腫瘍が消失した被験者の割合
- コホート 2 における、ベースライン時に予定していた外科的手術よりも軽度の手術で済んだ被験者の割合
- 全被験者における経時的な臨床的有益性
- 全被験者における経時的な病勢の変化
- コホート 2 における、全試験期間にわたっていずれの手術も実施されなかった被験者の割合

### 3.1.12 統計手法

#### 3.1.12.1 有効性

すべての有効性解析は、特に規定しない限り、各コホート別及びコホート 1 と 2 の併合集団に対して実施した。可能な場合は未成年集団に対しても同様の解析を繰り返した。カテゴリカル変数は頻度及び百分率で示し、連続変数は記述統計量（n、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、及び最大値）を用いて示した。

#### 3.1.12.2 安全性

デノスマブを 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係ごとに表に示した。臨床検査値は記述統計量又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

## 3.2 結果の要約

### 3.2.1 被験者の内訳

#### 3.2.1.1 すべての被験者

デノスマブが投与されたすべての被験者の治療期間を表 2.7.6.3-2 に示し、試験の中止理由及びデノスマブ投与の中止理由を表 2.7.6.3-3 に示す。

データカットオフ時点で、282 名の被験者が本試験に組み入れられ、うち 281 名 (99.6%) が 1 回以上のデノスマブの投与を受けた。このうち 41 名 (15%) が試験を中止し、43 名 (15%) がデノスマブの投与を中止した。全体として 241 名 (86%) が本試験を継続中であり、うち 238 名 (84%) がデノスマブの投与を継続中である。さらに、38 名が追跡調査期に入っている。

表 2.7.6.3-2 治療期間 (安全性解析集団)

	n (%)
> 0 - ≤ 6 months (N = 281)	
Cohort 1	169 (60.1)
Cohort 2	101 (35.9)
Cohort 3	11 (3.9)
Cohorts 1 and 2	270 (96.1)
> 6 - ≤ 12 months (N = 281)	
Cohort 1	126 (44.8)
Cohort 2	69 (24.6)
Cohort 3	1 (0.4)
Cohorts 1 and 2	195 (69.4)
> 12 - ≤ 18 months (N = 281)	
Cohort 1	92 (32.7)
Cohort 2	31 (11.0)
Cohort 3	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2	123 (43.8)
> 18 - ≤ 24 months (N = 281)	
Cohort 1	49 (17.4)
Cohort 2	9 (3.2)
Cohort 3	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2	58 (20.6)
> 24 months (N = 281)	
Cohort 1	24 (8.5)
Cohort 2	1 (0.4)
Cohort 3	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2	25 (8.9)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab.

n = number of subjects in specific on-study duration

Percentages based on N

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-3 試験及びデノスマブ投与の中止理由（安全性解析集団）

	Cohort 1 n (%)	Cohort 2 n (%)	Cohort 3 n (%)	All n (%)
Enrolled	170	101	11	282
Study Participation Status				
Ongoing	149 (87.6)	81 (80.2)	11 (100.0)	241 (85.5)
Discontinued study	21 (12.4)	20 (19.8)	0 (0.0)	41 (14.5)
Protocol-specified criteria <sup>a</sup>	2 (1.2)	10 (9.9)	0 (0.0)	12 (4.3)
Administrative decision	4 (2.4)	4 (4.0)	0 (0.0)	8 (2.8)
Adverse event	7 (4.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (2.8)
Consent withdrawn	1 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Disease progression	1 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Lost to follow-up	2 (1.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Requirement for alternative therapy	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Other	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pregnancy	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Investigational Product Status				
Received IP	169 (99.4)	101 (100.0)	11 (100.0)	281 (99.6)
IP ongoing	148 (87.1)	79 (78.2)	11 (100.0)	238 (84.4)
Discontinued IP	21 (12.4)	22 (21.8)	0 (0.0)	43 (15.2)
Protocol-specified criteria <sup>a</sup>	2 (1.2)	11 (10.9)	0 (0.0)	13 (4.6)
Administrative decision	5 (2.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
Adverse event	7 (4.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
Consent withdrawn	1 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Disease progression	1 (0.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Requirement for alternative therapy	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Other	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pregnancy	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Never received IP	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

Page 1 of 1

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects enrolled.

Four subjects from study 20040215 were directly enrolled into the safety follow up phase in Study 20062004 and were excluded from the treatment phase analysis.

<sup>a</sup> Complete resection

治験総括報告書 表 8-2 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.1.2 未成年被験者

データカットオフ時点で、骨格的に成熟した未成年被験者（12歳以上）は10名組み入れられ、デノスマブによる治療を受けた。このうち2名が、追跡不能などの理由でデノスマブの投与及び試験を中止した（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 デノスマブ投与の中止理由（未成年被験者）

	Cohort 1 n (%)	Cohort 2 n (%)	Cohort 3 n (%)	All n (%)
Enrolled	8	2	0	10
Received IP	8 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
IP ongoing	7 (87.5)	1 (50.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
Discontinued IP	1 (12.5)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Pregnancy	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

IP = Investigational product

Percentages based on number of adolescent subjects enrolled

治験総括報告書 表 14-1.50.2 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.2 被験者背景

#### 3.2.2.1 すべての被験者

全被験者の人口統計学的データを表 2.7.6.3-5 に、ベースラインの特性を表 2.7.6.3-6 に示す。

平均年齢は 35.5 歳で、被験者の 58% (164/282) が女性であり、主な人種は白人 (81.6%) であった。切除不能な GCTB を有する被験者 (コホート 1) のうち、28%が初発、72%が再発であり、一方、切除可能な GCTB を有する被験者 (コホート 2) では、62%が初発、38%が再発であった。ほとんどの被験者 (85.5%) は、ベースライン時の Karnofsky performance status scores (100%: 正常・臨床症状なし ~ 0%: 死亡) で表される一般全身状態の評価が 80%~100%と、概ね良好な健康状態であった。

表 2.7.6.3-5 人口統計学的データ

	Cohort 1 (N = 170)	Cohort 2 (N = 101)	Cohort 3 (N = 11)	All (N = 282)
Sex - n (%)				
Female	102 (60.0)	57 (56.4)	5 (45.5)	164 (58.2)
Male	68 (40.0)	44 (43.6)	6 (54.5)	118 (41.8)
Ethnic group / race - n (%)				
White or Caucasian	135 (79.4)	85 (84.2)	10 (90.9)	230 (81.6)
Black or African American	10 (5.9)	6 (5.9)	0 (0.0)	16 (5.7)
Hispanic or Latino	11 (6.5)	3 (3.0)	1 (9.1)	15 (5.3)
Asian	8 (4.7)	4 (4.0)	0 (0.0)	12 (4.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Other	5 (2.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.5)
Age (years)				
n	170	101	11	282
Mean (SD)	36.1 (14.3)	34.8 (11.4)	34.7 (14.9)	35.5 (13.3)
Median	33.0	34.0	30.0	33.0
Q1, Q3	26.0, 45.0	25.0, 43.0	24.0, 44.0	25.0, 44.0
Min, Max	13, 83	16, 69	22, 63	13, 83
Age group - n (%)				
< 18 Years	8 (4.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	10 (3.5)
18 - 40 Years	106 (62.4)	67 (66.3)	8 (72.7)	181 (64.2)
41 - 60 Years	44 (25.9)	31 (30.7)	1 (9.1)	76 (27.0)
> 60 Years	12 (7.1)	1 (1.0)	2 (18.2)	15 (5.3)
Weight (kg)				
n	165	97	10	272
Mean (SD)	75.76 (21.30)	74.72 (17.72)	78.38 (21.36)	75.48 (20.04)
Median	70.00	74.00	67.50	72.37
Q1, Q3	58.23, 87.73	60.00, 87.00	63.64, 90.00	59.00, 87.87
Min, Max	46.0, 155.4	40.5, 130.0	58.5, 123.6	40.5, 155.4

Page 1 of 1

N = Number of subjects enrolled

Four subjects from study 20040215 were directly enrolled into the safety follow-up phase in study 20062004 and were excluded from the treatment phase analysis.

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-6 ベースラインの特性

	Cohort 1 (N = 170)	Cohort 2 (N = 101)	Cohort 3 (N = 11)	All (N = 282)
GCT disease type - n (%)				
Primary resectable	0 (0.0)	63 (62.4)	0 (0.0)	63 (22.3)
Primary unresectable	48 (28.2)	0 (0.0)	2 (18.2)	50 (17.7)
Recurrent resectable	0 (0.0)	38 (37.6)	0 (0.0)	38 (13.5)
Recurrent unresectable	122 (71.8)	0 (0.0)	9 (81.8)	131 (46.5)
Longest dimension of target lesion (mm)				
n	170	101	11	282
Mean	64.8	70.6	38.0	65.8
SD	48.5	38.9	28.5	45.0
Median	53.5	64.0	29.0	58.5
Q1, Q3	28.0, 93.0	45.0, 86.0	14.0, 67.0	33.0, 89.0
Min, Max	7, 308	7, 221	3, 88	3, 308
Location of target lesion - n (%)				
Sacrum	42 (24.7)	4 (4.0)	2 (18.2)	48 (17.0)
Lung	42 (24.7)	2 (2.0)	3 (27.3)	47 (16.7)
Tibia	9 (5.3)	34 (33.7)	0 (0.0)	43 (15.2)
Pelvic bone	23 (13.5)	12 (11.9)	0 (0.0)	35 (12.4)
Femur	3 (1.8)	21 (20.8)	0 (0.0)	24 (8.5)
Radius	6 (3.5)	10 (9.9)	0 (0.0)	16 (5.7)
Other	8 (4.7)	6 (5.9)	1 (9.1)	15 (5.3)
Thoracic vertebrae	9 (5.3)	2 (2.0)	2 (18.2)	13 (4.6)
Cervical vertebrae	11 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (3.9)
Humerus	3 (1.8)	6 (5.9)	0 (0.0)	9 (3.2)
Skull	7 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)
Fibula	1 (0.6)	2 (2.0)	1 (9.1)	4 (1.4)
Lumbar vertebrae	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (9.1)	3 (1.1)
Metacarpus	2 (1.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Pelvis (soft tissue only)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Ulna	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (0.4)
Patella/knee	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

Page 1 of 2

N = Number of subjects enrolled

Four subjects from study 20040215 were directly enrolled into the safety follow up phase in study 20062004 and were excluded from the treatment phase analysis.

Target lesion was measured through imaging procedures including X-ray, CT, MRI etc.

<sup>a</sup> Not expected or available for Cohort 3 subjects

治験総括報告書 表 8-4 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-6 ベースラインの特性

	Cohort 1 (N = 170)	Cohort 2 (N = 101)	Cohort 3 (N = 11)	All (N = 282)
Planned surgery - n (%)				
No surgery planned	170 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	170 (60.3)
Curettage	0 (0.0)	13 (12.9)	0 (0.0)	13 (4.6)
Marginal excision	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
En bloc excision	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
En bloc resection	0 (0.0)	37 (36.6)	0 (0.0)	37 (13.1)
Joint resection	0 (0.0)	15 (14.9)	0 (0.0)	15 (5.3)
Joint/prosthesis replacement	0 (0.0)	9 (8.9)	0 (0.0)	9 (3.2)
Amputation	0 (0.0)	17 (16.8)	0 (0.0)	17 (6.0)
Hemipelvectomy	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
Other	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Not applicable <sup>a</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	11 (3.9)
Karnofsky performance status score - n (%)				
50%	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
60%	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.8)
70%	16 (9.4)	13 (12.9)	0 (0.0)	29 (10.3)
80%	41 (24.1)	28 (27.7)	1 (9.1)	70 (24.8)
90%	59 (34.7)	27 (26.7)	1 (9.1)	87 (30.9)
100%	43 (25.3)	33 (32.7)	8 (72.7)	84 (29.8)
Not applicable <sup>a</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (0.4)

Page 2 of 2

N = Number of subjects enrolled

Four subjects from study 20040215 were directly enrolled into the safety follow up phase in study 20062004 and were excluded from the treatment phase analysis.

Target lesion was measured through imaging procedures including X-ray, CT, MRI etc.

<sup>a</sup> Not expected or available for Cohort 3 subjects

治験総括報告書 表 8-4 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.2.2 未成年被験者

未成年被験者の人口統計学的データを表 2.7.6.3-7 に、ベースラインの特性を表 2.7.6.3-8 に示す。

データカットオフ日までに、10名の未成年被験者（18歳未満、骨格的に成熟した者）が組み入れられ、すべての被験者集団に含まれた。未成年被験者の多くが女性（80%、8/10）で、主な人種は白人（60%、6/10）であり、年齢の中央値は16歳であった。

未成年被験者のほとんどが、初発の切除不能な GCTB（30%、3/10）もしくは再発の切除不能な GCTB（50%、5/10）を有していた。すべての未成年被験者で、Karnofsky performance status scores は80%以上であり、概ね正常な身体活動が可能な状態と考えられた。

表 2.7.6.3-7 人口統計学的データ（未成年被験者）

	Cohort 1 (N = 8)	Cohort 2 (N = 2)	Cohort 3 (N = 0)	All (N = 10)
Sex - n (%)				
Female	6 (75.0)	2 (100.0)	0 (-)	8 (80.0)
Male	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (20.0)
Ethnic group/race - n (%)				
White or Caucasian	6 (75.0)	0 (0.0)	0 (-)	6 (60.0)
Black or African American	1 (12.5)	2 (100.0)	0 (-)	3 (30.0)
Hispanic or Latino	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)
Age (years)				
n	8	2	0	10
Mean	15.4	16.5	-	15.6
SD	1.4	0.7	-	1.3
Median	15.5	16.5	-	16.0
Q1, Q3	14.5, 16.5	16.0, 17.0	-	15.0, 17.0
Min, Max	13, 17	16, 17	-	13, 17
Age group - n (%)				
< 18 Years	8 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	10 (100.0)

Page 1 of 1

N = Number of adolescent subjects enrolled

治験総括報告書 表 14-2.50.1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-8 ベースラインの特性（未成年被験者）

	Cohort 1 (N = 8)	Cohort 2 (N = 2)	Cohort 3 (N = 0)	All (N = 10)
GCT disease type - n (%)				
Primary resectable	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (-)	1 (10.0)
Primary unresectable	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (-)	3 (30.0)
Recurrent resectable	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (-)	1 (10.0)
Recurrent unresectable	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (-)	5 (50.0)
Longest dimension of target lesion (mm)				
n	8	2	0	10
Mean	60.2	54.0	-	59.0
SD	28.0	14.1	-	25.3
Median	55.0	54.0	-	55.0
Q1, Q3	36.0, 80.5	44.0, 64.0	-	37.0, 64.0
Min, Max	34, 105	44, 64	-	34, 105
Location of target lesion - n (%)				
Sacrum	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (-)	3 (30.0)
Femur	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (-)	2 (20.0)
Skull	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (20.0)
Pelvis (soft tissue only)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)
Thoracic vertebrae	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)
Tibia	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)
Planned surgery - n (%)				
No surgery planned	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	8 (80.0)
Joint resection	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (-)	1 (10.0)
Joint/prosthesis replacement	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (-)	1 (10.0)
Karnofsky performance status score - n (%)				
50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
70%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
80%	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (-)	3 (30.0)
90%	4 (50.0)	2 (100.0)	0 (-)	6 (60.0)
100%	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)

Page 1 of 1

N = Number of adolescent subjects enrolled

Target lesion was measured through imaging procedures including X-ray, CT, MRI etc.

No adolescent subjects were enrolled into Cohort 3 as all subjects in Study 20040215 were adults

(≥ 18 years of age)

治験総括報告書 表 8-5 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.3 有効性の結果

#### 3.2.3.1 病勢の進行までの期間: コホート 1

切除不能な GCTB を有する被験者（コホート 1）では、デノスマブを 1 回以上投与された 169 名中、6 名（3.6%）が治験責任医師によって病勢の進行と判定された。該当する被験者の数が少ないため、病勢の進行までの期間は中央値に達しなかった。

#### 3.2.3.2 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: コホート 2

切除可能な GCTB を有する被験者（コホート 2）のうち、データカットオフ時点で、71 名がデノスマブを 1 回以上投与され、かつ 6 ヶ月以上試験を継続していた。このうち、第 6 ヶ月の時点で手術が施行されていなかった被験者は 90.1%（64/71、95% CI: 80.7%~95.9%）であっ

た (表 2.7.6.3-9)。

表 2.7.6.3-9 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  
(コホート 2 有効性解析集団)

	Crude Incidence	
	n (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Cohort 2 (N = 71)	64 (90.1)	(80.7, 95.9)

Page 1 of 1

N = number of enrolled cohort 2 subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had opportunity to be on study for at least 6 months

n = subjects without any surgery by month 6

Percentages based on N

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 14-4.2.1 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.3.3 探索的評価項目

#### 3.2.3.3.1 治験責任医師によって判定された疾患の状態

治験責任医師によって判定された、コホートごとのベースライン後の最良効果の要約を、表 2.7.6.3-10 に示す。

コホート 1 で評価可能な 159 名の被験者 (デノスマブが 1 回以上投与され、病勢の評価が可能であった被験者) のうち、治験責任医師が報告した最良効果が安定 (stable disease: SD) 以上の被験者は 99% (158 名) であった (完全奏効 [complete response: CR] : 8 名 [5.0%]、部分奏効 [partial response: PR] : 57 名 [35.8%]、SD: 93 名 [58.5%])。また、コホート 1 と 2 を併せた集団では、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%])。

表 2.7.6.3-10 ベースライン後の最良効果 (有効性解析集団)

	N1	Complete response n (%)	Partial response n (%)	Stable disease n (%)	Disease progression n (%)
Cohort 1 (N = 169)	159	8 (5.0)	57 (35.8)	93 (58.5)	1 (0.6)
Cohort 2 (N = 100)	93	17 (18.3)	37 (39.8)	38 (40.9)	1 (1.1)
Cohort 3 (N = 11)	11	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (81.8)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	252	25 (9.9)	94 (37.3)	131 (52.0)	2 (0.8)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study and received at least one dose of denosumab

N1 = Number of subjects who had a disease status evaluation

Response was determined by investigator. If multiple responses are present, the best response is used.

Percentages based on N1

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.1-3) から引用

#### 3.2.3.3.2 手術が実施されなかった被験者又は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実施された被験者の割合: コホート 2

コホート 2 でデノスマブが 1 回以上投与された被験者 100 名のうち、90 名 (90.0%、95% CI: 82.4~95.1) では、手術が施行されなかったか (74 名)、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 (16 名)。

## 3.2.3.3.3 病理組織学的効果

治療期中、病理組織学的検査を実施した被験者は40名であった（コホート1:18名、コホート2:22名）。このうち、60%（24名）でデノスマブによる病理学的な腫瘍縮小効果が認められ、48%（19名）で腫瘍細胞の消失が認められた（表 2.7.6.3-11）。

表 2.7.6.3-11 病理組織学的効果（有効性解析集団）

	N1	Crude Incidence	
		n (%) <sup>a</sup>	(95% CI)
Subject Incidence of Pathologic Response			
Cohort 1 (N = 169)	18	5 (27.8)	(9.7, 53.5)
Cohort 2 (N = 100)	22	19 (86.4)	(65.1, 97.1)
Cohort 3 (N = 11)	1	0 (0.0)	(0.0, 97.5)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	40	24 (60.0)	(43.3, 75.1)
Proportion of Subjects Without Tumor			
	N1	n (%) <sup>b</sup>	(95% CI)
Cohort 1 (N = 169)	18	5 (27.8)	(9.7, 53.5)
Cohort 2 (N = 100)	22	14 (63.6)	(40.7, 82.8)
Cohort 3 (N = 11)	1	1 (100.0)	(2.5, 100.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	40	19 (47.5)	(31.5, 63.9)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study and received at least one dose of denosumab

N1 = number of subjects with histopathology procedures performed on study

<sup>a</sup>n = number of subjects with pathologic response, which includes complete response and incomplete response recorded in the histopathology CRF

<sup>b</sup>n = number of subjects with histopathologically tumor absence postbaseline

Percentages based on N1

Confidence intervals are exact

治験総括報告書 表 9-3 (5.3.5.1-3) から引用

## 3.2.3.3.4 放射線画像判定による効果

初回の放射線画像判定における標的病変の変化を表 2.7.6.3-12 に、放射線画像判定による経時的変化を表 2.7.6.3-13 に示す。

初回の放射線画像判定では、コホート1と2を併せた集団で、標的病変の安定（55%）又は改善（41%）が認められた。一方、3%で、ベースライン時の画像判定と比較して病変の悪化がみられた。ベースライン時から30ヵ月の間では、コホート1及びコホート2のいずれにおいても、46%から49%の被験者で、治験責任医師によって放射線画像上の標的病変の改善と判定された。

表 2.7.6.3-12 初回の放射線画像判定における標的病変の変化（有効性解析集団）

	N1	Improved n (%)	Stable n (%)	Worsened n (%)	Unknown n (%)
Cohort 1 (N = 169)	152	63 (41.4)	83 (54.6)	5 (3.3)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	80	32 (40.0)	45 (56.3)	3 (3.8)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	232	95 (40.9)	128 (55.2)	8 (3.4)	1 (0.4)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study and received at least one dose of denosumab

N1 = Number of subjects who have a non-missing post baseline evaluation

Percentages based on N1

治験総括報告書 表 14-4.3.4 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-13 放射線画像判定による標的病変の経時的変化（有効性解析集団）

	N1	Improved n (%)	Stable n (%)	Worsened n (%)	Unknown
<b>&gt; 0 - ≤ 6 months</b>					
Cohort 1 (N = 169)	148	68 (45.9)	78 (52.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	79	38 (48.1)	40 (50.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	227	106 (46.7)	118 (52.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>&gt; 0 - ≤ 12 months</b>					
Cohort 1 (N = 169)	151	72 (47.7)	77 (51.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	80	39 (48.8)	40 (50.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	231	111 (48.1)	117 (50.6)	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>&gt; 0 - ≤ 18 months</b>					
Cohort 1 (N = 169)	152	73 (48.0)	77 (50.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	80	39 (48.8)	40 (50.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	232	112 (48.3)	117 (50.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>&gt; 0 - ≤ 24 months</b>					
Cohort 1 (N = 169)	152	75 (49.3)	75 (49.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	80	39 (48.8)	40 (50.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	232	114 (49.1)	115 (49.6)	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>&gt; 0 - ≤ 30 months</b>					
Cohort 1 (N = 169)	152	75 (49.3)	75 (49.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cohort 2 (N = 100)	80	39 (48.8)	40 (50.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 11)	9	0 (0.0)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohorts 1 and 2 (N = 269)	232	114 (49.1)	115 (49.6)	2 (0.9)	1 (0.4)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study and received at least one dose of denosumab

N1 = Number of subjects who have a nonmissing postbaseline evaluation at the time point of interest

For an individual subject, if multiple responses are present in the same time frame, the best response is presented

Data for subject response based on investigator's assessment

Percentages based on N1

治験総括報告書 表 9-4 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.3.3.5 被験者報告による痛みの改善効果

評価可能な被験者の多くでは、デノスマブ投与によって速やかに痛みが改善した。ベースライン時に最もひどい痛みのスコアが2ポイント以上であった被験者（リスク被験者）の31.4%では、投与開始後1週間以内に、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少（ベースラインか

ら2ポイント以上の減少)が認められた(表 2.7.6.3-14)。また、これらの被験者の50%以上では、第5週及びその後の全評価時点で臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少が認められ、痛みの改善は、試験期間中にわたって持続した。平均鎮痛薬スコアは、試験期間中を通じて低かったため(2ポイント以下、表 2.7.6.3-15)、痛みの改善は、鎮痛薬使用の増加に関連したものではないと考えられた。なお、Patient-Reported Outcome (PRO) 解析対象集団において、ベースライン時の鎮痛薬使用がなし又は少量であり、いずれかの来院時点で強力なオピオイド使用に移行した被験者の割合は、全被験者の4.7%以下であった(表 2.7.6.3-16)。

表 2.7.6.3-14 痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上減少した被験者の割合  
(PRO 解析対象集団中のリスク被験者集団)

	Cohort 1 (N = 113) % (n/N1)	Cohort 2 (N = 75) % (n/N1)	Cohort 3 (N = 4) % (n/N1)	Cohorts 1 and 2 (N = 188) % (n/N1)	All (N = 192) % (n/N1)
Day 8	29.0 (29/100)	34.7 (25/72)	-	31.4 (54/172)	31.4 (54/172)
Day 15	41.7 (43/103)	42.6 (29/68)	-	42.1 (72/171)	42.1 (72/171)
Week 5	41.6 (42/101)	65.6 (42/64)	25.0 (1/4)	50.9 (84/165)	50.3 (85/169)
Week 9	59.6 (56/94)	67.2 (41/61)	25.0 (1/4)	62.6 (97/155)	61.6 (98/159)
Week 13	52.5 (52/99)	71.7 (43/60)	25.0 (1/4)	59.7 (95/159)	58.9 (96/163)
Week 17	56.2 (50/89)	78.4 (40/51)	33.3 (1/3)	64.3 (90/140)	63.6 (91/143)
Week 21	55.2 (48/87)	70.8 (34/48)	50.0 (1/2)	60.7 (82/135)	60.6 (83/137)
Week 25	54.5 (42/77)	73.9 (34/46)	-	61.8 (76/123)	61.8 (76/123)
Week 37	64.4 (47/73)	79.4 (27/34)	-	69.2 (74/107)	69.2 (74/107)
Week 49	61.4 (35/57)	86.4 (19/22)	-	68.4 (54/79)	68.4 (54/79)
Week 61	62.2 (28/45)	75.0 (9/12)	-	64.9 (37/57)	64.9 (37/57)
Week 73	60.0 (18/30)	100.0 (2/2)	-	62.5 (20/32)	62.5 (20/32)
Week 85	61.5 (16/26)	75.0 (3/4)	-	63.3 (19/30)	63.3 (19/30)
Week 97	60.0 (9/15)	100.0 (1/1)	-	62.5 (10/16)	62.5 (10/16)
Week 109	62.5 (5/8)	-	-	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)
Week 121	100.0 (1/1)	-	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, used consistent recall periods on study, and had baseline worst pain score  $\geq 2$ .

N1 = Number of subjects with data at the visit

Percentages are based on N1.

The range of worst pain is 0 - 10; a higher score indicates a less preferred health status.

治験総括報告書 表 10-1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-15 鎮痛薬スコアが2以下であった被験者の割合  
(有効性解析集団中のベースライン時の鎮痛薬スコアが3以上であった被験者集団)

	Cohort 1 (N = 56) % (n/N1)	Cohort 2 (N = 14) % (n/N1)	Cohort 3 (N = 1) % (n/N1)	Cohorts 1 and 2 (N = 70) % (n/N1)	All (N = 71) % (n/N1)
Day 8	5.4 (3/56)	0.0 (0/14)	0.0 (0/1)	4.3 (3/70)	4.2 (3/71)
Day 15	7.3 (4/55)	0.0 (0/13)	0.0 (0/1)	5.9 (4/68)	5.8 (4/69)
Week 5	7.3 (4/55)	0.0 (0/12)	0.0 (0/1)	6.0 (4/67)	5.9 (4/68)
Week 9	9.8 (5/51)	16.7 (2/12)	0.0 (0/1)	11.1 (7/63)	10.9 (7/64)
Week 13	13.7 (7/51)	27.3 (3/11)	0.0 (0/1)	16.1 (10/62)	15.9 (10/63)
Week 17	14.9 (7/47)	40.0 (4/10)	0.0 (0/1)	19.3 (11/57)	19.0 (11/58)
Week 21	15.6 (7/45)	40.0 (4/10)	0.0 (0/1)	20.0 (11/55)	19.6 (11/56)
Week 25	15.9 (7/44)	33.3 (3/9)	-	18.9 (10/53)	18.9 (10/53)
Week 37	20.0 (8/40)	37.5 (3/8)	-	22.9 (11/48)	22.9 (11/48)
Week 49	31.3 (10/32)	0.0 (0/4)	-	27.8 (10/36)	27.8 (10/36)
Week 61	30.8 (8/26)	0.0 (0/3)	-	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)
Week 73	29.4 (5/17)	0.0 (0/2)	-	26.3 (5/19)	26.3 (5/19)
Week 85	38.5 (5/13)	-	-	38.5 (5/13)	38.5 (5/13)
Week 97	30.0 (3/10)	-	-	30.0 (3/10)	30.0 (3/10)
Week 109	33.3 (2/6)	-	-	33.3 (2/6)	33.3 (2/6)
Week 121	0.0 (0/1)	-	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had baseline analgesic score  $\geq 3$

N1 = Number of subjects with data at the visit

Percentages are based on N1.

The range of analgesic score is 0 - 7; a higher score indicates more analgesic use.

治験総括報告書 表 14-5.7.3 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-16 鎮痛薬スコアが3以上であった被験者の割合  
(有効性解析集団中のベースライン時の鎮痛薬スコアが2以下であった被験者集団)

	Cohort 1 (N = 113) % (n/N1)	Cohort 2 (N = 86) % (n/N1)	Cohort 3 (N = 10) % (n/N1)	Cohorts 1 and 2 (N = 199) % (n/N1)	All (N = 209) % (n/N1)
Day 8	1.8 (2/113)	0.0 (0/85)	0.0 (0/10)	1.0 (2/198)	1.0 (2/208)
Day 15	2.7 (3/110)	3.6 (3/84)	0.0 (0/10)	3.1 (6/194)	2.9 (6/204)
Week 5	2.8 (3/108)	2.5 (2/81)	0.0 (0/10)	2.6 (5/189)	2.5 (5/199)
Week 9	4.9 (5/103)	0.0 (0/77)	0.0 (0/10)	2.8 (5/180)	2.6 (5/190)
Week 13	5.0 (5/101)	2.6 (2/76)	0.0 (0/10)	4.0 (7/177)	3.7 (7/187)
Week 17	3.2 (3/94)	2.9 (2/69)	0.0 (0/10)	3.1 (5/163)	2.9 (5/173)
Week 21	3.3 (3/90)	4.7 (3/64)	0.0 (0/9)	3.9 (6/154)	3.7 (6/163)
Week 25	4.7 (4/85)	3.3 (2/61)	25.0 (1/4)	4.1 (6/146)	4.7 (7/150)
Week 37	3.8 (3/79)	2.3 (1/44)	-	3.3 (4/123)	3.3 (4/123)
Week 49	4.6 (3/65)	2.9 (1/34)	-	4.0 (4/99)	4.0 (4/99)
Week 61	2.0 (1/51)	5.3 (1/19)	-	2.9 (2/70)	2.9 (2/70)
Week 73	0.0 (0/44)	0.0 (0/10)	-	0.0 (0/54)	0.0 (0/54)
Week 85	0.0 (0/36)	0.0 (0/5)	-	0.0 (0/41)	0.0 (0/41)
Week 97	0.0 (0/24)	0.0 (0/2)	-	0.0 (0/26)	0.0 (0/26)
Week 109	0.0 (0/10)	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/11)	0.0 (0/11)
Week 121	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/2)	0.0 (0/2)

Page 1 of 1

N = number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had baseline analgesic score  $\leq 2$

N1 = Number of subjects with data at the visit

Percentages are based on N1.

The range of analgesic score is 0 - 7; a higher score indicates more analgesic use.

治験総括報告書 表 14-5.7.4 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.3.4 未成年被験者での結果

第3回中間解析の時点で、骨格的に成熟した未成年被験者（12歳以上）が10名組み入れら

れ、デノスマブによる治療を受けた。該当被験者数の制約により統計解析の解釈は限られるものの、未成年被験者におけるデノスマブの有効性の傾向は、概ね全被験者での有効性と同様であった。

未成年被験者での、コホートごとのベースライン後の最良効果の要約を表 2.7.6.3-17 に示す。治験責任医師によって病勢の進行と判定された未成年被験者はいなかった。50%の未成年被験者で、治験責任医師によって判定された最良効果が PR であり、残りの 50%は SD であった。コホート 2 に組み入れられた 2 名の未成年被験者では、いずれも総括報告書の作成時点で手術は実施されていなかった。

表 2.7.6.3-17 ベースライン後の最良効果（有効性解析集団中の未成年被験者集団）

	N1	Complete response n (%)	Partial response n (%)	Stable disease n (%)	Disease progression n (%)
Cohort 1 (N = 8)	8	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)
Cohort 2 (N = 2)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
Cohort 3 (N = 0)	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Cohorts 1 and 2 (N = 10)	10	0 (0.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = number of enrolled adolescent subjects who were eligible for the study and received at least one dose of denosumab

N1 = Number of subjects who had a disease status evaluation

Response was determined by investigator. If multiple responses are present, the best response is used.

Percentages based on N1

治験総括報告書 表 9-8 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4 安全性の結果

データカットオフ時点で、デノスマブが 1 回以上投与された 281 名の被験者を、安全性解析対象集団とした。

#### 3.2.4.1 曝露状況

##### 3.2.4.1.1 すべての被験者

治験薬の投与状況を表 2.7.6.3-18 に示す。データカットオフ時点でのデノスマブの投与回数の中央値は 13.0 回であり、最高投与回数（最長曝露）は 33 回であった。各コホートでの治療期間の中央値（範囲）は、コホート 1 では 12.98 (0.3~29.1) ヲ月、コホート 2 では 9.23 (0.0~28.0) ヲ月、コホート 3 では 5.36 (4.5~6.2) ヲ月であり、すべての被験者を併せた場合の治療期間の中央値（範囲）は 10.4 (0.0~29.1) ヲ月であった。

表 2.7.6.3-18 治験薬の投与状況

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	All
Number of subjects enrolled	170	101	11	282
Number of months on study <sup>a</sup>				
n	170	101	11	282
Mean	13.22	9.28	5.41	11.50
SD	8.16	5.89	0.44	7.57
Median	12.98	9.23	5.36	10.40
Q1, Q3	5.75, 20.96	4.24, 12.91	5.32, 5.65	5.32, 16.72
Min, Max	0.3, 29.1	0.0, 28.0	4.5, 6.2	0.0, 29.1
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	169	101	11	281
Number of doses received				
n	169	101	11	281
Mean	16.3	12.0	5.9	14.3
SD	8.4	6.0	0.5	7.9
Median	16.0	12.0	6.0	13.0
Q1, Q3	9.0, 24.0	7.0, 16.0	6.0, 6.0	7.0, 20.0
Min, Max	2, 33	1, 33	5, 7	1, 33
Number of doses received - n (%)				
1 - 5	18 (10.6)	13 (12.9)	2 (18.2)	33 (11.7)
6 - 10	29 (17.1)	28 (27.7)	9 (81.8)	66 (23.4)
11 - 15	37 (21.8)	34 (33.7)	0 (0.0)	71 (25.2)
16 - 20	30 (17.6)	17 (16.8)	0 (0.0)	47 (16.7)
21 - 25	24 (14.1)	7 (6.9)	0 (0.0)	31 (11.0)
26 - 30	25 (14.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	26 (9.2)
31 - 35	6 (3.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (2.5)

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of investigational product, or enrollment date if subjects did not take any dose, to the end of study date or the analysis cutoff date, whichever comes first.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

Four subjects from study 20040215 were directly enrolled into the safety follow up phase in study 20062004 and were excluded from the treatment phase analysis.

治験総括報告書 表 14-3.1.2 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.1.2 未成年被験者

未成年被験者での治験薬の投与状況を表 2.7.6.3-19 に示す。10名の未成年被験者が組み入れられ、データカットオフ時点でのデノスマブの治療期間の中央値（範囲）は9.02（3.3～17.3）ヵ月であり、投与回数の中央値（範囲）は10.5（6～21）回であった。

表 2.7.6.3-19 治験薬の投与状況（未成年被験者）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	All
Number of subjects enrolled	8	2	0	10
Number of months on study <sup>a</sup>				
n	8	2	0	10
Mean	8.44	7.87	-	8.32
SD	4.80	5.55	-	4.63
Median	9.02	7.87	-	9.02
Q1, Q3	3.76, 10.64	3.94, 11.79	-	3.94, 11.33
Min, Max	3.3, 17.3	3.9, 11.8	-	3.3, 17.3
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	8	2	0	10
Number of doses received				
n	8	2	0	10
Mean	11.3	9.0	-	10.8
SD	5.2	2.8	-	4.8
Median	11.0	9.0	-	10.5
Q1, Q3	6.5, 14.0	7.0, 11.0	-	7.0, 13.0
Min, Max	6, 21	7, 11	-	6, 21
Number of doses received - n (%)				
1 - 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
6 - 10	4 (50.0)	1 (50.0)	0 (-)	5 (50.0)
11 - 15	3 (37.5)	1 (50.0)	0 (-)	4 (40.0)
16 - 20	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
21 - 25	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (-)	1 (10.0)
26 - 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
31 - 35	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of investigational product, or enrollment date if subjects did not take any dose, to the end of study date or the analysis cutoff date, whichever comes first.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

治験総括報告書 表 14-3.50.1 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.2 有害事象

#### 3.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-20 に示す。

被験者の多く（84.0% [236/281]）に 1 件以上の有害事象が認められた。CTCAE のグレード 3、4、又は 5 に分類される有害事象の発現率は、17.8%（50/281）であった。

表 2.7.6.3-20 有害事象の要約

	All (N = 281) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	236 (84.0)
Serious	25 (8.9)
Fatal	1 (0.4)
Leading to study discontinuation	13 (4.6)
Leading to investigational product discontinuation	14 (5.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	50 (17.8)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	140 (49.8)
Serious	3 (1.1)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (0.7)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.7)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	15 (5.3)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

Coded using CTCAE version 3.0

<sup>a</sup> Includes only treatment-emergent adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by denosumab.

治験総括報告書 表 11-1 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.2.2 全有害事象

#### 3.2.4.2.2.1 治療期

治療期の有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-21 に示す。

治療期中、有害事象は 84.0% (236/281) に認められ、比較的よく見られた有害事象 (10%以上の被験者で認められたもの) は、関節痛 arthralgia (19.6%)、頭痛 headache (18.1%)、悪心 nausea (17.1%)、疲労 fatigue (16.0%)、背部痛 back pain (14.9%)、及び四肢痛 pain in extremity (14.6%) であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は 140 名 (49.8%) に認められた。治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち、比較的よく見られたもの (5%以上の被験者で認められたもの) は、頭痛 headache (10.3%)、疲労 fatigue (9.3%)、悪心 nausea (7.5%)、及び低リン酸血症 hypophosphatemia (5.0%) であった。

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	236 (84.0)	140 (49.8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	147 (52.3)	44 (15.7)
Arthralgia	55 (19.6)	12 (4.3)
Back pain	42 (14.9)	7 (2.5)
Pain in extremity	41 (14.6)	4 (1.4)
Musculoskeletal pain	21 (7.5)	1 (0.4)
Myalgia	16 (5.7)	7 (2.5)
Bone pain	15 (5.3)	6 (2.1)
Muscle spasms	13 (4.6)	4 (1.4)
Neck pain	13 (4.6)	1 (0.4)
Pain in jaw	10 (3.6)	6 (2.1)
Musculoskeletal chest pain	5 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	5 (1.8)	0 (0.0)
Joint stiffness	3 (1.1)	1 (0.4)
Joint swelling	3 (1.1)	1 (0.4)
Osteonecrosis of jaw	3 (1.1)	3 (1.1)
Bursitis	2 (0.7)	0 (0.0)
Joint range of motion decreased	2 (0.7)	0 (0.0)
Joint warmth	2 (0.7)	0 (0.0)
Muscular weakness	2 (0.7)	0 (0.0)
Tendonitis	2 (0.7)	1 (0.4)
Wrist deformity	2 (0.7)	1 (0.4)
Chondropathy	1 (0.4)	1 (0.4)
Flank pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Groin pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Joint effusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Limb discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
Muscle contracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Muscle fatigue	1 (0.4)	0 (0.0)
Musculoskeletal discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
Osteoarthritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Osteonecrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Periarthritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Plantar fasciitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Tenosynovitis	1 (0.4)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	117 (41.6)	43 (15.3)
Nausea	48 (17.1)	21 (7.5)
Vomiting	25 (8.9)	9 (3.2)
Diarrhoea	19 (6.8)	4 (1.4)
Toothache	17 (6.0)	5 (1.8)
Constipation	16 (5.7)	1 (0.4)
Abdominal pain	14 (5.0)	3 (1.1)
Abdominal pain upper	10 (3.6)	2 (0.7)
Dyspepsia	6 (2.1)	0 (0.0)
Abdominal distension	5 (1.8)	1 (0.4)

Page 1 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (Cont'd)		
Dental caries	5 (1.8)	0 (0.0)
Tooth disorder	5 (1.8)	2 (0.7)
Dry mouth	4 (1.4)	3 (1.1)
Stomatitis	4 (1.4)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	3 (1.1)	1 (0.4)
Gastroesophageal reflux disease	3 (1.1)	0 (0.0)
Haemorrhoids	3 (1.1)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	2 (0.7)	0 (0.0)
Flatulence	2 (0.7)	2 (0.7)
Gastritis	2 (0.7)	0 (0.0)
Haematochezia	2 (0.7)	0 (0.0)
Rectal haemorrhage	2 (0.7)	0 (0.0)
Sensitivity of teeth	2 (0.7)	1 (0.4)
Abdominal rigidity	1 (0.4)	0 (0.0)
Aphthous stomatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Chapped lips	1 (0.4)	0 (0.0)
Cheilitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingival bleeding	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingival disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingivitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Lip ulceration	1 (0.4)	0 (0.0)
Odynophagia	1 (0.4)	1 (0.4)
Oral pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Pancreas lipomatosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Periodontitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Tooth discolouration	1 (0.4)	1 (0.4)
Umbilical hernia	1 (0.4)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	113 (40.2)	48 (17.1)
Fatigue	45 (16.0)	26 (9.3)
Oedema peripheral	24 (8.5)	2 (0.7)
Non-cardiac chest pain	12 (4.3)	1 (0.4)
Pyrexia	12 (4.3)	5 (1.8)
Asthenia	11 (3.9)	6 (2.1)
Influenza like illness	10 (3.6)	3 (1.1)
Local swelling	7 (2.5)	0 (0.0)
Pain	7 (2.5)	1 (0.4)
Chills	4 (1.4)	0 (0.0)
Chest pain	3 (1.1)	1 (0.4)
Feeling hot	3 (1.1)	1 (0.4)
Injection site haematoma	3 (1.1)	1 (0.4)
Feeling cold	2 (0.7)	0 (0.0)
Oedema	2 (0.7)	0 (0.0)
Atrophy	1 (0.4)	0 (0.0)
Axillary pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Cyst	1 (0.4)	0 (0.0)
Device failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Gait disturbance	1 (0.4)	1 (0.4)

Page 2 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (Cont'd)		
Hyperthermia	1 (0.4)	0 (0.0)
Injection site erythema	1 (0.4)	1 (0.4)
Injection site irritation	1 (0.4)	1 (0.4)
Injection site pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Injection site reaction	1 (0.4)	0 (0.0)
Localised oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Mucosal inflammation	1 (0.4)	0 (0.0)
Nodule	1 (0.4)	0 (0.0)
Sensation of pressure	1 (0.4)	1 (0.4)
Temperature intolerance	1 (0.4)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	94 (33.5)	44 (15.7)
Headache	51 (18.1)	29 (10.3)
Paraesthesia	14 (5.0)	4 (1.4)
Dizziness	13 (4.6)	4 (1.4)
Hypoaesthesia	8 (2.8)	1 (0.4)
Neuralgia	7 (2.5)	0 (0.0)
Lethargy	4 (1.4)	4 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	4 (1.4)	0 (0.0)
Migraine	3 (1.1)	0 (0.0)
Somnolence	3 (1.1)	1 (0.4)
Tremor	3 (1.1)	1 (0.4)
Presyncope	2 (0.7)	0 (0.0)
Sinus headache	2 (0.7)	0 (0.0)
Amnesia	1 (0.4)	0 (0.0)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Central nervous system lesion	1 (0.4)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperaesthesia	1 (0.4)	0 (0.0)
Intercostal neuralgia	1 (0.4)	0 (0.0)
Lumbar radiculopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Memory impairment	1 (0.4)	1 (0.4)
Mental impairment	1 (0.4)	1 (0.4)
Muscle contractions involuntary	1 (0.4)	0 (0.0)
Nerve compression	1 (0.4)	0 (0.0)
Nystagmus	1 (0.4)	0 (0.0)
Peroneal nerve palsy	1 (0.4)	0 (0.0)
Restless legs syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)
Sciatica	1 (0.4)	0 (0.0)
Tension headache	1 (0.4)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	1 (0.4)	0 (0.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	92 (32.7)	7 (2.5)
Nasopharyngitis	20 (7.1)	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	19 (6.8)	0 (0.0)
Urinary tract infection	9 (3.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis	7 (2.5)	0 (0.0)

Page 3 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (Cont'd)		
Cystitis	6 (2.1)	0 (0.0)
Influenza	6 (2.1)	2 (0.7)
Sinusitis	5 (1.8)	0 (0.0)
Tooth abscess	5 (1.8)	0 (0.0)
Pharyngitis	4 (1.4)	0 (0.0)
Bronchitis	3 (1.1)	0 (0.0)
Tooth infection	3 (1.1)	0 (0.0)
Cellulitis	2 (0.7)	0 (0.0)
Oral herpes	2 (0.7)	1 (0.4)
Osteomyelitis	2 (0.7)	2 (0.7)
Skin infection	2 (0.7)	0 (0.0)
Viral infection	2 (0.7)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	2 (0.7)	0 (0.0)
Abscess oral	1 (0.4)	0 (0.0)
Acarodermatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Acute tonsillitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Appendicitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Dental fistula	1 (0.4)	0 (0.0)
Device related infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Ear infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Folliculitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastritis bacterial	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	1 (0.4)	0 (0.0)
Genital candidiasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Genital herpes	1 (0.4)	0 (0.0)
Helicobacter infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Infected cyst	1 (0.4)	0 (0.0)
Infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Infectious mononucleosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Injection site infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Localised infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Measles	1 (0.4)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Orchitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Post procedural infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Postoperative wound infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Rhinitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Tonsillitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Urinary tract infection enterococcal	1 (0.4)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	56 (19.9)	24 (8.5)
Rash	13 (4.6)	6 (2.1)
Pruritus	9 (3.2)	6 (2.1)
Eczema	7 (2.5)	4 (1.4)
Dry skin	6 (2.1)	5 (1.8)
Acne	5 (1.8)	0 (0.0)

Page 4 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Alopecia	5 (1.8)	1 (0.4)
Hyperhidrosis	3 (1.1)	2 (0.7)
Night sweats	3 (1.1)	1 (0.4)
Erythema	2 (0.7)	0 (0.0)
Onychoclasia	2 (0.7)	1 (0.4)
Scar pain	2 (0.7)	0 (0.0)
Skin chapped	2 (0.7)	2 (0.7)
Skin discolouration	2 (0.7)	0 (0.0)
Skin hyperpigmentation	2 (0.7)	1 (0.4)
Cold sweat	1 (0.4)	0 (0.0)
Dermal cyst	1 (0.4)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Dermatitis acneiform	1 (0.4)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	1 (0.4)	0 (0.0)
Ecchymosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Ingrowing nail	1 (0.4)	0 (0.0)
Keratosis pilaris	1 (0.4)	0 (0.0)
Nail disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Petechiae	1 (0.4)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction	1 (0.4)	1 (0.4)
Pruritus generalised	1 (0.4)	1 (0.4)
Rash erythematous	1 (0.4)	0 (0.0)
Rash pruritic	1 (0.4)	0 (0.0)
Seborrhoeic dermatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin irritation	1 (0.4)	0 (0.0)
Subcutaneous nodule	1 (0.4)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	46 (16.4)	6 (2.1)
Cough	14 (5.0)	1 (0.4)
Oropharyngeal pain	9 (3.2)	0 (0.0)
Dyspnoea	7 (2.5)	1 (0.4)
Nasal congestion	5 (1.8)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	3 (1.1)	0 (0.0)
Epistaxis	2 (0.7)	0 (0.0)
Haemoptysis	2 (0.7)	1 (0.4)
Paranasal sinus hypersecretion	2 (0.7)	0 (0.0)
Pleuritic pain	2 (0.7)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	2 (0.7)	0 (0.0)
Bronchial hyperreactivity	1 (0.4)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	1 (0.4)	0 (0.0)
Hiccups	1 (0.4)	1 (0.4)
Oropharyngeal blistering	1 (0.4)	1 (0.4)
Pharyngeal disorder	1 (0.4)	1 (0.4)
Pleural effusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (0.4)	0 (0.0)
Productive cough	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory failure	1 (0.4)	0 (0.0)

Page 5 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (Cont'd)		
Respiratory tract congestion	1 (0.4)	0 (0.0)
Sinus congestion	1 (0.4)	0 (0.0)
Sneezing	1 (0.4)	0 (0.0)
Upper-airway cough syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	41 (14.6)	30 (10.7)
Hypophosphataemia	17 (6.0)	14 (5.0)
Hypocalcaemia	13 (4.6)	11 (3.9)
Decreased appetite	8 (2.8)	3 (1.1)
Hypercalcaemia	6 (2.1)	5 (1.8)
Hypokalaemia	4 (1.4)	1 (0.4)
Hyperglycaemia	2 (0.7)	0 (0.0)
Cell death	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Iron deficiency	1 (0.4)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS	40 (14.2)	12 (4.3)
Weight increased	18 (6.4)	4 (1.4)
Weight decreased	5 (1.8)	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.4)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	3 (1.1)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	3 (1.1)	2 (0.7)
Blood calcium decreased	2 (0.7)	2 (0.7)
Blood pressure increased	2 (0.7)	0 (0.0)
Breath sounds abnormal	2 (0.7)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	2 (0.7)	1 (0.4)
Blood iron decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.4)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	1 (0.4)	1 (0.4)
Cardiac murmur	1 (0.4)	1 (0.4)
Computerised tomogram thorax abnormal	1 (0.4)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Occult blood	1 (0.4)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	40 (14.2)	6 (2.1)
Insomnia	15 (5.3)	0 (0.0)
Depression	13 (4.6)	1 (0.4)
Anxiety	6 (2.1)	0 (0.0)
Bruxism	2 (0.7)	1 (0.4)
Libido decreased	2 (0.7)	2 (0.7)
Mood altered	2 (0.7)	1 (0.4)
Affect lability	1 (0.4)	0 (0.0)
Agitation	1 (0.4)	0 (0.0)
Confusional state	1 (0.4)	0 (0.0)
Depressed mood	1 (0.4)	0 (0.0)
Emotional disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Euphoric mood	1 (0.4)	1 (0.4)

Page 6 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS (Cont'd)		
Mood swings	1 (0.4)	0 (0.0)
Sleep disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Stress	1 (0.4)	0 (0.0)
Suicidal ideation	1 (0.4)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	38 (13.5)	1 (0.4)
Procedural pain	12 (4.3)	0 (0.0)
Contusion	3 (1.1)	0 (0.0)
Arthropod bite	2 (0.7)	0 (0.0)
Ligament sprain	2 (0.7)	0 (0.0)
Post procedural complication	2 (0.7)	0 (0.0)
Tibia fracture	2 (0.7)	0 (0.0)
Wound	2 (0.7)	1 (0.4)
Endotracheal intubation complication	1 (0.4)	0 (0.0)
Fractured sacrum	1 (0.4)	0 (0.0)
Gun shot wound	1 (0.4)	0 (0.0)
Hand fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Head injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Joint injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Limb injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Meniscus lesion	1 (0.4)	0 (0.0)
Mouth injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Muscle strain	1 (0.4)	0 (0.0)
Nail injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Nerve injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Post procedural discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
Post procedural haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Post-traumatic pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Procedural vomiting	1 (0.4)	0 (0.0)
Rib fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal compression fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Stress fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Tooth injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Vena cava injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Wound dehiscence	1 (0.4)	0 (0.0)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	25 (8.9)	0 (0.0)
Tumour pain	9 (3.2)	0 (0.0)
Benign neoplasm of skin	2 (0.7)	0 (0.0)
Skin papilloma	2 (0.7)	0 (0.0)
Basal cell carcinoma	1 (0.4)	0 (0.0)
Benign lung neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)
Benign neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)
Bone giant cell tumour	1 (0.4)	0 (0.0)
Bone neoplasm	1 (0.4)	0 (0.0)

Page 7 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) (Cont'd)		
Ganglioneuroma	1 (0.4)	0 (0.0)
Lipoma	1 (0.4)	0 (0.0)
Metastases to lung	1 (0.4)	0 (0.0)
Neoplasm progression	1 (0.4)	0 (0.0)
Parathyroid tumour benign	1 (0.4)	0 (0.0)
Sarcoma	1 (0.4)	0 (0.0)
Spindle cell sarcoma	1 (0.4)	0 (0.0)
Thyroid cancer	1 (0.4)	0 (0.0)
Tumour haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	18 (6.4)	8 (2.8)
Cataract	2 (0.7)	1 (0.4)
Conjunctivitis	2 (0.7)	1 (0.4)
Dry eye	2 (0.7)	1 (0.4)
Eye irritation	2 (0.7)	0 (0.0)
Vision blurred	2 (0.7)	0 (0.0)
Visual impairment	2 (0.7)	2 (0.7)
Abnormal sensation in eye	1 (0.4)	1 (0.4)
Astigmatism	1 (0.4)	0 (0.0)
Diplopia	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye oedema	1 (0.4)	1 (0.4)
Eye pruritus	1 (0.4)	1 (0.4)
Lacrimation increased	1 (0.4)	1 (0.4)
Myopia	1 (0.4)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Periorbital oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Photophobia	1 (0.4)	1 (0.4)
Visual acuity reduced	1 (0.4)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	17 (6.0)	2 (0.7)
Anaemia	9 (3.2)	0 (0.0)
Leukopenia	2 (0.7)	1 (0.4)
Lymphadenopathy	2 (0.7)	0 (0.0)
Hypochromic anaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Lymph node pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Neutropenia	1 (0.4)	0 (0.0)
Spleen disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Splenomegaly	1 (0.4)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	17 (6.0)	1 (0.4)
Pelvic pain	6 (2.1)	0 (0.0)
Ovarian cyst	3 (1.1)	0 (0.0)
Amenorrhoea	2 (0.7)	0 (0.0)
Breast cyst	1 (0.4)	0 (0.0)

Page 8 of 10

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of denosumab

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS (Cont'd)</b>		
Breast discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Breast pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Cervical dysplasia	1 (0.4)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	1 (0.4)	1 (0.4)
Menorrhagia	1 (0.4)	0 (0.0)
Vaginal discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Vaginal haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
<b>VASCULAR DISORDERS</b>		
Hot flush	12 (4.3)	7 (2.5)
Hypertension	3 (1.1)	0 (0.0)
Flushing	1 (0.4)	1 (0.4)
Lymphoedema	1 (0.4)	0 (0.0)
<b>EAR AND LABYRINTH DISORDERS</b>		
Vertigo	8 (2.8)	3 (1.1)
Tinnitus	3 (1.1)	0 (0.0)
Ear pain	2 (0.7)	0 (0.0)
Eustachian tube obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Tympanic membrane perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
<b>RENAL AND URINARY DISORDERS</b>		
Dysuria	3 (1.1)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	3 (1.1)	0 (0.0)
Urinary incontinence	3 (1.1)	0 (0.0)
Pollakiuria	2 (0.7)	0 (0.0)
Haematuria	1 (0.4)	0 (0.0)
Nocturia	1 (0.4)	0 (0.0)
Polyuria	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Urine odour abnormal	1 (0.4)	1 (0.4)
<b>CARDIAC DISORDERS</b>		
Palpitations	5 (1.8)	0 (0.0)
Tachycardia	3 (1.1)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	2 (0.7)	0 (0.0)
Angina pectoris	1 (0.4)	0 (0.0)
Pericarditis	1 (0.4)	0 (0.0)
<b>ENDOCRINE DISORDERS</b>		
Hyperthyroidism	2 (0.7)	0 (0.0)
Goitre	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperparathyroidism	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.4)	0 (0.0)
Toxic nodular goitre	1 (0.4)	0 (0.0)

Page 9 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現状況（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	3 (1.1)	0 (0.0)
Allergy to animal	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (0.4)	0 (0.0)
Seasonal allergy	1 (0.4)	0 (0.0)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	2 (0.7)	0 (0.0)
Cholelithiasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	1 (0.4)	0 (0.0)

Page 10 of 10

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.2.1 及び 14-6.8.2 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.2.2 追跡調査期

追跡調査期の有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-22 に示す。

データカットオフ時点で追跡調査期にあった 38 名のうち、有害事象は 8 名 (21.1%) に認められた。2 名以上で認められた有害事象は、腹痛 abdominal pain (2/38) のみであった。

表 2.7.6.3-22 有害事象の発現状況（追跡調査期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 38) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	8 (21.1)
<b>GASTROINTESTINAL DISORDERS</b>	3 (7.9)
Abdominal pain	2 (5.3)
Constipation	1 (2.6)
Diarrhoea	1 (2.6)
Gastritis	1 (2.6)
Nausea	1 (2.6)
<b>NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)</b>	3 (7.9)
Bone giant cell tumour	1 (2.6)
Bone sarcoma	1 (2.6)
Metastases to lung	1 (2.6)
<b>GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS</b>	2 (5.3)
Asthenia	1 (2.6)
Facial pain	1 (2.6)
Mucosal inflammation	1 (2.6)
<b>INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS</b>	2 (5.3)
Procedural pain	1 (2.6)
Toxicity to various agents	1 (2.6)
<b>INVESTIGATIONS</b>	2 (5.3)
Weight decreased	1 (2.6)
Weight increased	1 (2.6)
<b>MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS</b>	2 (5.3)
Pain in extremity	1 (2.6)
Pain in jaw	1 (2.6)
<b>BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS</b>	1 (2.6)
Febrile neutropenia	1 (2.6)
<b>INFECTIONS AND INFESTATIONS</b>	1 (2.6)
Rash pustular	1 (2.6)
<b>METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS</b>	1 (2.6)
Decreased appetite	1 (2.6)
<b>RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS</b>	1 (2.6)
Productive cough	1 (2.6)
<b>SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS</b>	1 (2.6)
Pruritus	1 (2.6)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only adverse events in safety follow-up phase

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.15.1 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.2.3 試験の中止に至った有害事象

13名 (4.6%) が、有害事象のために治験薬の投与及び試験を中止した。そのうち2名 (0.7%)

が、治験薬と関連性ありと判定された有害事象（関節痛 arthralgia と顎骨壊死 osteonecrosis of the jaw が各1名）による中止であった。試験の中止に至った有害事象で、2名以上で認められたものはなかった。

#### 3.2.4.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

第3.2.4.2.3項以外で、治験薬の投与中止に至った（試験の中止には至らなかった）有害事象が1名（貧血 anaemia）に認められた。

#### 3.2.4.2.5 死に至った有害事象

##### 3.2.4.2.5.1 治療期

コホート1の1名（被験者番号 105\*）が、呼吸不全 respiratory failure のため死亡した。以下に死に至った有害事象の叙述を要約する（詳細は[治験総括報告書 付録 11](#)）。

被験者番号: 105\*

性別／年齢: ■性／3■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 死に至った有害事象: 呼吸不全 respiratory failure  
 その他の有害事象: 四肢痛 pain in extremity、睡眠障害 sleep disorder、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、発疹 rash、筋骨格硬直 musculoskeletal stiffness  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、治験薬投与中止、試験中止

被験者には肺転移を伴う切除不能な大腿骨巨細胞腫の再発の病歴があった。初回投与約11年前\*に左大腿骨外側顆の原発巨細胞腫の切除を、初回投与約9年前\*には初回の局所再発による大腿骨切断を受けていた。翌年\*に生検で右肺転移が確認された。翌月\*に4サイクルのシスプラチン／アドリアマイシンの投与を受けたが、その後進行した。3ヵ月後\*からエトポシド／イホスファミドが投与された結果、退縮及び安定が得られたため、その後治療が中止された。しかし、初回投与半年前\*に、右肺の大型腫瘍、左肺の病変、及び鎖骨上リンパ節と縦隔リンパ節への転移を伴う進行が認められ、エトポシド／イホスファミドが再開されたものの、進行が続いた。また、初回投与約1年前\*には肺炎も発症していた。

20■年■月■日、被験者はデノスマブの初回投与を受けた。約9ヵ月後の20■年■月■日、被験者は呼吸困難と呼吸不全を発現し、同日に入院した。数日間にわたり病態は悪化を続け、非造影CT（仰臥位）の際に重度の呼吸不全状態となったため（心肺が圧迫されたことによる）挿管が必要となった。その後集中治療室に送られた。治療に関するその他の情報又は詳細は示されなかった。疾患の程度及び重症度を理由に、家族はデノスマブ投与とすべての医学的ケアの中止を決断した。被験者は初回投与272日後\*に死亡した。死因は呼吸不全及び治験対象疾患の進行であると報告された。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与252日後\*で

\* 新薬承認情報公開時に置き換え

あった。

治験責任医師は、この致命的な呼吸不全について、治験薬との関連性を否定した。

#### 3.2.4.2.5.2 追跡調査期

追跡調査期に移行した 38 名中、3 名が死亡した。死因は、3 名とも病勢の進行に関する事象であり、GCTB、骨肉腫 bone sarcoma、及び肺転移 metastases to the lung が各 1 名ずつであった。いずれも、治験責任医師によってデノスマブとの関連性は否定された。

追跡調査期に発現した、死に至った有害事象の詳細は、[治験総括報告書 付録 11](#) を参照のこと。

#### 3.2.4.2.6 重篤な有害事象

##### 3.2.4.2.6.1 治療期

治療期の重篤な有害事象の発現状況を[表 2.7.6.3-23](#) に示す。

重篤な有害事象は 25 名 (8.9%) に認められた。2 名以上に発現した重篤な有害事象は ONJ 及び骨髄炎 osteomyelitis であり、いずれも各 2 名 (0.7%) に認められた。ONJ 及び骨髄炎 osteomyelitis とも、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。

表 2.7.6.3-23 重篤な有害事象（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	25 (8.9)
<b>INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS</b>	6 (2.1)
Endotracheal intubation complication	1 (0.4)
Gun shot wound	1 (0.4)
Spinal compression fracture	1 (0.4)
Tibia fracture	1 (0.4)
Vena cava injury	1 (0.4)
Wound	1 (0.4)
Wound dehiscence	1 (0.4)
<b>INFECTIONS AND INFESTATIONS</b>	5 (1.8)
Osteomyelitis	2 (0.7)
Appendicitis	1 (0.4)
Device related infection	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.4)
<b>MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS</b>	5 (1.8)
Osteonecrosis of jaw	2 (0.7)
Arthralgia	1 (0.4)
Musculoskeletal pain	1 (0.4)
Osteonecrosis	1 (0.4)
<b>NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)</b>	4 (1.4)
Bone giant cell tumour	1 (0.4)
Ganglioneuroma	1 (0.4)
Spindle cell sarcoma	1 (0.4)
Tumour pain	1 (0.4)
<b>NERVOUS SYSTEM DISORDERS</b>	4 (1.4)
Central nervous system lesion	1 (0.4)
Nerve compression	1 (0.4)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.4)
Presyncope	1 (0.4)
<b>ENDOCRINE DISORDERS</b>	2 (0.7)
Hyperparathyroidism	1 (0.4)
Toxic nodular goitre	1 (0.4)
<b>BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS</b>	1 (0.4)
Anaemia	1 (0.4)
<b>GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS</b>	1 (0.4)
Device failure	1 (0.4)
<b>HEPATOBIILIARY DISORDERS</b>	1 (0.4)
Cholelithiasis	1 (0.4)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

試験総括報告書 表 14-6.3.1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-23 重篤な有害事象（治療期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 281) n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS Nephrolithiasis	1 (0.4) 1 (0.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS Respiratory failure	1 (0.4) 1 (0.4)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.3.1 (5.3.5.1-3) から引用

以下に、治療期に発現した重篤な有害事象の叙述を要約する（詳細は治験総括報告書 付録 11）。

被験者番号: 106\*

性別/年齢: ■性/2■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 失神寸前の状態 presyncope

その他の有害事象: 皮膚乳頭腫 skin papilloma、筋骨格痛 musculoskeletal pain、腹部膨満 abdominal distension、口唇のひび割れ chapped lips、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease、末梢性浮腫 oedema peripheral、四肢痛 pain in extremity、皮膚嚢腫 dermal cyst、アレルギー性鼻炎 rhinitis allergic、悪心 nausea、不眠症 insomnia、背部痛 back pain、上気道感染 upper respiratory tract infection、発疹 rash、関節痛 arthralgia、うつ病 depression、不安 anxiety、過敏症 hypersensitivity、節足動物咬傷 arthropod bite、ダニ皮膚炎 acarodermatitis、疼痛 pain

因果関係: 関連なし

処置: 入院

デノスマブ投与開始から約 26 ヶ月後の 20■■年■■月■■日、被験者は血管迷走神経発作を発症し、入院した。報告によると、被験者は便秘のためトイレにていきんでいたところ、トンネルの中にいるように感じ始め、音と視覚が遠くなったように感じた。ベッドに横たわると、著しい暑さの後に寒気を覚えた。また、悪心、体の揺れ、脱力感、チクチクする感じ、体温の変化も感じた。意識消失はなかった。被験者は自ら救急に連絡し、入院した。入院後の検査では、心電図は正常であった。胸部 X 線検査の結果にて、左片側横隔膜の慢性上昇が判明し、以前に記録された肺結節は明らかには認められなかった。本事象は 初回投与約 26 ヶ月後\* に回復し、被験者は同日退院した。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、本事象について、治験薬

\* 新薬承認情報公開時に置き換え

との関連性を否定した。

被験者番号: 086\*

性別/年齢: ■性/3■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 大静脈損傷 vena cava injury  
 その他の有害事象: 疲労 fatigue、痔核 haemorrhoids、上気道咳症候群 upper-airway cough syndrome、胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease、顎痛 pain in jaw、局所腫脹 local swelling、月経過多 menorrhagia、尿路感染 urinary tract infection、乳房分泌 breast discharge、卵巣嚢胞 ovarian cyst、関節硬直 joint stiffness  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、投薬

デノスマブの投与開始から約6ヵ月後の20■■年■■月■■日、被験者は下大静脈(inferior vena cava: IVC) フィルター除去のため緊急治療室を受診した。IVC フィルターは右内頸から回収されたが、フィルターのフックが左腎静脈にあり、回収は成功しなかった。最終的に、内頸経由でフィルターを除去した。IVC フィルター除去が難航した後、IVC 裂傷が生じ、被験者は観察及び抗凝固療法を受けるため同日入院した。回収後の最初の大静脈造影図にて IVC の閉塞が示され、2/2 切開皮弁と推定された。2 回目の大静脈造影図では、腎臓下 IVC の軽度狭窄を伴う IVC の開存が示された。処置後の超音波検査にて IVC の開存を認めた。事象に対する治療として、抗凝固剤(クエン酸デキストロース)、エノキサパリン、クロピドグレル、ヘパリン、フェンタニル、ミダゾラム、アスピリンを投与した。本事象は 初回投与181日後\* に回復し、被験者は同日退院した。退院時投薬は、カルシウム、マルチビタミン、エノキサパリン、クロピドグレル、アスピリンであった。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与180日後\* であった。治験薬の投与は継続された。

治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 107\*

性別/年齢: ■性/2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 1) 腫瘍疼痛 tumour pain  
 2) 末梢性感覚ニューロパチー peripheral sensory neuropathy  
 3) 腫瘍疼痛 tumour pain  
 その他の有害事象: 不眠症 insomnia、悪心 nausea、嘔吐 vomiting  
 因果関係: 1) 関連なし  
 2) 関連なし

- 処置:
- 3) 関連なし
  - 1) 入院、その他
  - 2) 入院、投薬
  - 3) 入院

#### 1) 腫瘍疼痛 tumour pain

初回投与20日前\*、被験者は仙骨の巨細胞腫瘍と診断された。診断時、被験者は痛みの悪化、両下肢の脱力及びしびれ感を含む神経脱落症候の潜行性発現、並びに間欠的な尿閉を訴えており、痛みのコントロールのため計画的な麻薬投与を必要とした。被験者報告による評価では、ベースラインの痛みは10段階中8であった。被験者は■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約18日後の■月■日、被験者は腫瘍関連疼痛の増悪及び障害を発症した。被験者報告による痛みの評価は、10段階中10であった。この時点で、被験者の馬尾症状は進行性に悪化し始め、ベッドから出ることができなかった。また、反復性筋痙攣、両脚のこわばり、歩行困難の悪化、並びに両脚及びつま先へと広がる重度の腰痛等を発症した。7日後の■月■日、整形外科を受診した後、疼痛管理のため入院した。医療チームの見解に基づき、初回投与27日後\*、被験者は第5腰椎 - 骨盤への器具挿入、固定、及び巨細胞腫瘍の切除を受けた。処置に関する合併症は認めなかった。治療として、ヒドロモルホン、デキサメタゾン、抗生物質、ヘパリンの投与と、毎日の理学療法を実施した。事象は初回投与31日後\*に回復し、被験者は同日退院した。治験薬の投与は初回投与27日後\*に中止され、被験者は治験参加への同意を同日撤回した。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

#### 2) 末梢性感覚ニューロパチー peripheral sensory neuropathy、3) 腫瘍疼痛 tumour pain

初回投与27日後\*に施行された腫瘍切除術の術後経過が良好であったため、初回投与202日後\*にデノスマブの投与を再開した。しかし、この投与の数日前、被験者は大腿後部のしびれ感につながる左股関節痛を訴えていた。デノスマブの投与は継続されたものの、腰痛及び股関節痛は悪化が続いた。初回投与301日後\*、感覚ニューロパチー、腫瘍疼痛の増悪が発現した。鎮痛剤のみで痛みをコントロールするのが困難であったため、髄腔内 (intrathecal: IT) 薬物送達機器埋め込み術を施行することとなり、被験者は入院した。初回投与335日後\*、ヒドロモルホンとブピバカインを伴う IT 薬物送達機器が埋め込まれた。結果は良好であり、合併症は起こらなかった。また、筋痙攣のためジアゼパム、頭痛のためイブプロフェンの投与も開始された。その他の治療薬は、センナ、メラトニン、ガバペンチン、アセトアミノフェン、メチルフェニデート、トラゾドンであった。報告によると、感覚ニューロパチー及び腫瘍疼痛の増悪の事象は初回投与337日後\*に回復し、患者は同日退院した。

治験責任医師は、感覚ニューロパチー、腫瘍疼痛の増悪について、いずれも治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 108\*

性別／年齢: ■性／3■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 関節痛 arthralgia  
 その他の有害事象: 便秘 constipation、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、手関節変形 wrist deformity、不安 anxiety  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 投薬

20■■年■■月■■日にデノスマブの初回投与を受けた。約2週間後の■■月■■日に受診した際、被験者は、2週間前から手首の尺骨側に進行性の変形と隆起があることに気付いたが、受診の間に疼痛と腫脹が大幅に軽減し、指の動きと握りが著しく改善したと報告した。身体的診察にて、手首周囲の腫脹と圧痛の大幅な軽減、尺骨茎状突起の隆起を伴う手の外反、指の可動性低下が認められた。X線検査にて、橈骨の遠位関節面の進行性の圧潰と、橈骨手根関節の圧潰を伴う病的骨折が認められた。翌日\* に、橈骨遠位端の矯正、及び橈骨手根関節の牽引と維持のための固定器の装着を行う非観血的整復を施行した。初回投与18日後\*、被験者は左手首痛の悪化のために入院した。重度の疼痛を訴え、ピンの取り外しにも耐えられなかった。薬物による疼痛管理の結果、初回投与21日後\*に疼痛は安定化した。被験者がピン部位の処置方法を習得したことから、本事象は回復したとされ、被験者は同日に退院し帰宅した。治験薬の投与は継続された。

治験責任医師は、本事象と治験薬の関連性を否定した。

被験者番号: 001\*

性別／年齢: ■性／2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 神経節腫 ganglioneuroma  
 その他の有害事象: 疲労 fatigue、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 aspartate aminotransferase increased、低カリウム血症 hypokalaemia、関節痛 arthralgia、血中乳酸脱水素酵素増加 blood lactate dehydrogenase increased、体重増加 weight increased、背部痛 back pain、顎骨壊死 osteonecrosis of jaw、上気道感染 upper respiratory tract infection、処置による疼痛 procedural pain  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、その他

デノスマブの初回投与から約2年後の20■■年■■月■■日に左骨盤腫瘍(神経膠腫)を発現し、左骨盤腫瘍の切除を受けるために同日入院した。合併症はなかった。病理報告によると、左骨

盤に 4.5 cm の神経節腫が認められ、辺縁部は明瞭であった。CT では、回腸外側の筋肉内腫瘍で、腫瘍量が多いことが確認された。本事象に対して投与されたものとしては、Vicodin（ヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤）、ドクサートナトリウム、センナ、ファモチジン、ピサコジル、ヒドロモルホン、ジフェンヒドラミンがあった。本事象は 初回投与723日後\* に回復し、被験者は同日に退院した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与620日後\* であった。治験薬投与は中止された。

治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 040\*

性別/年齢: ■性/2■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 1) 銃創 gun shot wound  
2) 神経圧迫 nerve compression

その他の有害事象: 体重増加 weight increased、歯痛 toothache、腹痛 abdominal pain、貧血 anaemia、仙骨骨折 fractured sacrum、高血糖 hyperglycaemia、気胸 pneumothorax、処置による疼痛 procedural pain、肋骨骨折 rib fracture、低カルシウム血症 hypocalcaemia、低リン酸血症 hypophosphataemia、不眠症 insomnia、四肢痛 pain in extremity、便秘 constipation、上気道感染 upper respiratory tract infection、頭痛 headache

因果関係: 1) 関連なし  
2) 関連なし

処置: 1) 入院、投薬、治験薬の用量変更又は投与保留、その他  
2) 入院、投薬、その他

1) 銃創 gun shot wound

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約1年3ヵ月後の20■年■月■日に、背部、及び右胸部の傍脊椎領域に銃創を受け、救急車で救急部に搬送された。入院時点における血行動態は安定していた。胸部、腹部、及び骨盤のCTにて、胸部の右前腋窩線に弾丸が認められ、銃創に起因した被膜下血腫を伴う肝臓裂傷が示された。また、肝右葉の貫通創傷並びに右第5肋骨骨折と仙椎 S1 の骨折が判明した。右上腹部に多量の体液貯留がみられ、腸間膜血腫を反映していると思われた。脳CTの結果、急性の頭蓋内異常は認められず、神経は無傷であった。緊急に手術室に搬送され、開腹による修復術が施行された。術時、肝臓は貫通創傷により右葉が創傷を受けていたが、活動性の出血は認められなかった。損傷した臓器の修復、腹部の洗浄、並びにドレーン留置等の処置が行われた。術後に搬送された集中治療室にて、状態の改善がみられた。抜管も問題なく、初回投与468日後\* に一般病棟に移された。本事象は 初回投与474日後\* に回復したと報告され、被験者は 初回投与475日後\* に退院した。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、銃創と治験薬との関連性を否定した。

## 2) 神経圧迫 nerve compression

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。<sup>初回投与約1年3ヵ月後\*</sup>に、腹部臓器損傷を伴う銃創を負った。その約1ヵ月後の20■年■月■日、左股関節部及び大腿部の疼痛増強のために受診した。薬物による疼痛管理が試みられたが、不良であったため、<sup>初回投与500日後\*</sup>に入院となった。骨盤のCTにて、仙骨に大きな破壊的病変がみられた。S1とS2を通しての外観に変化はなかったが、前方の軟部組織腫瘍の大きさが大幅に拡大し、S3の下端から内側に尾骨まで広がっていた。リスクを伴うため、病変の生検は行われなかった。<sup>初回投与504日後\*</sup>に、透視ガイド下で腰仙髄へのステロイドの硬膜外注射が行われた結果、疼痛の軽減がみられた。被験者が退院許可を求めたため、起立及び会話が正常にできる状態で退院となった。退院時、神経学的検査では限局性の運動障害はみられず、両側の背屈と底屈を含めた両側下肢の力は良好であった。自宅でオキシコドンとガバペンチンが使用された。

<sup>初回投与505日後\*</sup>、治験薬の投与を受けた。その晩、疼痛が悪化し救急室に搬送され、<sup>初回投与506日後\*</sup>に、さらなる疼痛管理を目的に入院した。疼痛管理薬の静脈内投与、ヒドロモルフォン、低用量のデカドロンの投与により疼痛は抑制された。肝機能検査値に軽度の上昇がみられたが投薬の影響によるものと考えられた。疼痛抑制後の歩行は正常であった。本事象は<sup>初回投与510日後\*</sup>

に回復したと報告され、この患者は同日に退院した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は<sup>初回投与392日後\*</sup>であった。<sup>翌月\*</sup>には予定された服用を「歯の問題」でスキップし、<sup>2ヵ月後</sup>には銃創のためにスキップしたと報告された。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 109\*

性別/年齢:	■性/3■歳
投与群:	デノスマブ 120 mg Q4W
重篤な有害事象:	筋骨格痛 musculoskeletal pain
その他の有害事象:	尿路感染 urinary tract infection、末梢性浮腫 oedema peripheral、体重増加 weight increased、萎縮 atrophy、悪心 nausea、嘔吐 vomiting、排尿困難 dysuria、筋肉痛 myalgia
因果関係:	関連なし
処置:	入院、投薬

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約6ヵ月後の20■年■月■日に、以前から発現していた右大腿部まで広がる右臀部の疼痛が悪化し、入院した。仙骨のMRIでは、造影効果を伴う不均質な仙骨の大型腫瘍が以前に比べ縮小していることが明らかとなった(11×13×13 cm → 7.5×8.7×10.4 cm)。メサドン及びアセトアミノフェンが投与された。<sup>初回投与177日後\*</sup>に本事象は回復し、被験者は同日に退院した。治験責任医師は、この臀部の疼痛の原

因は仙骨巨細胞腫であると判定した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与169日後\* であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 053\*

性別/年齢: ■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 創し開 wound dehiscence  
 その他の有害事象: 疲労 fatigue、術後創感染 postoperative wound infection、貧血 anaemia、末梢性浮腫 oedema peripheral、便秘 constipation、不安 anxiety、眼刺激 eye irritation、肉腫 sarcoma、筋肉痛 myalgia  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 投薬

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。4ヵ月後の20■年■月■日に創し開を発現し、初回投与121日後\* に入院した。骨盤のCTの結果、極めて大型かつ小葉性の不均質な軟部組織と、骨盤の腫瘍がみられ、これによって仙骨が大きく破壊され広がっていた。これは既知の仙骨巨細胞腫と一致していたものの、骨盤内及び後方に大きく拡大し、後方への拡大は左内側臀部の皮膚を貫通して広がっていた。また、不均一に壁が肥厚した膀胱、膣、及び直腸の変位と圧迫を伴っており、腫瘍による圧迫に関連した膀胱頸部又は尿道の閉塞が起こっている可能性があった。転移性のものと思われる肺小結節が両側に複数みられたが、その他の腫瘍は確認されなかった。

この左臀部の開放創の生検から、肉腫であることが判明した。また病理検査の結果、真菌感染が明らかとなった。本事象に対する治療として、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤の投与、仙骨部創傷の外科的閉鎖、輸血、フルコナゾール、アセチルサリチル酸、複合ビタミン剤、ケトロラック、バンコマイシン、テマゼパム、モルヒネ、及びアルプラゾラムが投与された。本事象は 初回投与138日後\* に回復し、被験者は退院した。肉腫の診断により治験薬投与は中止された。

治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 110\*

性別/年齢: ■性/2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 胃腸炎 gastroenteritis  
 その他の有害事象: 尿路感染 urinary tract infection、悪寒 chills、不眠症 insomnia、悪心 nausea、嘔吐 vomiting、歯ぎしり bruxism  
 因果関係: 関連なし

処置: 入院、投薬

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。約13ヵ月後の20■■年■■月■■日に悪心、嘔吐、悪寒、及び下痢を発現した。脱水を訴え、必要な疼痛治療薬を受け付けなかった。被験者はその2日後に入院した。オンダンセトロン、パントプラゾール、詳細不明の静脈内輸液及びシプロフロキサシンが投与された。本事象は初回投与406日後\*に回復し、被験者は初回投与408日後\*に退院した。治験薬投与は継続された。治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 050\*

性別/年齢: ■■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 紡錘細胞肉腫 spindle cell sarcoma  
 その他の有害事象: 四肢痛 pain in extremity、背部痛 back pain、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain、胸膜痛 pleuritic pain  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 治験薬中止、試験中止

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。約2ヵ月後の20■■年■■月に胸膜痛を発現した。初回投与78日後\*の胸部CTの結果、左肺の胸膜面に新たな診断不能な領域が認められた。初回投与88日後\*に治験薬の13週目の投与を受けたが、その後胸痛が増強し始めた。初回投与130日後\*に胸部CTの再検査が行われ、肺の後外側面に新たな大型腫瘍が発見された。この腫瘍の外科的生検から、紡錘細胞の悪性腫瘍であると判明した。被験者は治療を受けるかどうかを決断しておらず、本事象は本報告の時点で継続中であるとみられる。治験薬の最終投与日は初回投与123日後\*であった。治験薬投与は中止され、この患者は試験を中止した。治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 090\*

性別/年齢: ■■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 1) 中毒性結節性甲状腺腫 toxic nodular goitre  
 2) 骨髄炎 osteomyelitis  
 その他の有害事象: 感覚鈍麻 hypoaesthesia、四肢痛 pain in extremity、疲労 fatigue、関節痛 arthralgia、咳嗽 cough、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、背部痛 back pain、筋骨格痛 musculoskeletal pain、歯膿瘍 tooth abscess、歯瘻 dental fistula、発疹 rash  
 因果関係: 1) 関連なし

- 処置:
- 2) 関連あり
  - 1) その他
  - 2) 入院、治験薬の用量変更又は投与保留

#### 1) 中毒性結節性甲状腺腫 toxic nodular goitre

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。約1年後の20■■年■■月■■日、診療所を受診し、圧迫症状を伴った中毒性多結節性甲状腺腫のため紹介となった。臨床検査にて、甲状腺刺激ホルモンが0.01未満、遊離サイロキシンが2、トリヨードサイロニンが179、遊離トリヨードサイロニンが358、サイログロブリンが118であることが判明した。初回投与363日後\*

に入院し、入院中に中毒性多結節性甲状腺腫のため甲状腺亜全摘が施行された。術後、集中治療室に搬入され、疼痛治療薬としてヒドロモルホンが開始された。本事象に対してはその他にドクサートナトリウム、メトクロプラミド、及び血栓予防のためヘパリンも投与された。本事象は初回投与364日後\*に回復し、被験者は安定した状態で退院した。この被験者は、膿瘍のある歯の抜歯及び歯瘻のために<sup>事象発現前の2ヵ月間\*</sup>の服用をスキップしたため、本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与258日後\*であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

#### 2) 骨髄炎 osteomyelitis

被験者は<sup>初回投与の同年\*</sup>に第18歯を抜歯し、その6ヵ月後に第18歯位の歯槽部の頬側歯肉に瘻孔を発現した。アモキシシリンが投与されたが感染は回復しなかった。初回投与278日後\*に第18歯位の歯根端の摘除が行われた。瘻孔が再発したため初回投与321日後\*に瘻孔切除と2回目のデブリードマンを受けた。1ヵ月間ペニシリンVの投与を受けたが同じ領域に瘻孔が再発した。

初回投与401日後\*以降に顔面に広がる左下顎の疼痛が発現し初回投与404日後\*に下顎骨感染を発現して入院した。診察では、左下顎骨に排液性瘻孔(瘻孔のある領域の触診に対する圧痛あり)がみられた。創傷培養にて詳細不明の薬剤耐性菌が認められたことから、この感染の原因は薬剤耐性菌であると報告された。顔面骨のCTの結果、左下顎骨体部の外縁を貫くびらん性変化、及び被覆軟部組織の重度の腫脹を伴った左下顎骨体部の皮質厚減少があり、左側の重度の上顎洞炎と右側の軽度の上顎洞炎が認められた。抗生物質の静脈内投与及び疼痛管理薬の投与、骨生検を伴う下顎骨の外科的デブリードマン、栄養補給が行われた。初回投与409日後\*の骨密度スキャンでは、左下顎骨での取り込み異常、胸椎T2とT3での異常な取り込み亢進、及び肋骨脊椎接合部での左側への異常な取り込み亢進がみられ、骨転移、原発性骨腫瘍、骨髄炎の可能性、又は術後の変化は否定できなかった。また、外傷後のものと思われたものの、骨転移の可能性も否定できない右第10肋骨の後側の限局性の取り込みがみられた。初回投与410日後\*

の全身ガリウムスキャンにて、骨スキャンの所見に対応する左下顎骨領域で、わずかな軽度の取り込みがみられた。これらの所見は全体として骨髄炎というよりも炎症又は感染を示唆していた。被験者は初回投与417日後\*に退院した。本報告時点で、本事象は継続中であった。本事象発現前のデノスマブの最終投与日は初回投与397日後\*であった。治験薬投与は一

時的に中止され、初回投与509日後\* に再開された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性ありと判定した。

被験者番号: 111\*

性別/年齢: ■性/4■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 腎結石症 nephrolithiasis

その他の有害事象: 咳嗽 cough、腹痛 abdominal pain、悪心 nausea、嘔吐 vomiting、失神寸前の状態 presyncope、ざ瘡 acne、関節痛 arthralgia、ほてり hot flush、嗜眠 lethargy

因果関係: 関連なし

処置: 投薬

20■年■月■日、治験薬の初回投与を受けた。約6週間後の20■年■月■日に痙攣性の左側腹部痛を発症した後、同日に入院した。腹部のCTにて、8 mmの腎結石が判明した。治療として、輸液（詳細不明）、アセトアミノフェン、オキシコドン、イブプロフェンの投与があった。初回投与41日後\* に回復し、被験者は同日に退院した。その3日後の初回投与44日後\*

に再び左側腹部痛を発症し、その後入院した。X線検査にて横突起への腎結石の移動が判明し、疼痛管理（詳細不明）が行われた。初回投与45日後\* に回復し、被験者は同日に退院した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与28日後\* であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 112\*

性別/年齢: ■性/6■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 胆石症 cholelithiasis

その他の有害事象: 歯牙損傷 tooth injury、副鼻腔炎 sinusitis、インフルエンザ influenza、腹痛 abdominal pain、四肢痛 pain in extremity、多尿 polyuria

因果関係: 関連なし

処置: 入院、治験薬の用量変更又は投与保留

20■年■月■日、治験薬の初回投与を受けた。約5.5ヵ月後の20■年■月■日、腹痛を訴え、入院した。MRIの結果、胆石が発見され、腹痛は胆石による症状と診断された。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与140日後\* であった。治験薬投与は初回投与140日後\* で一度中断され、その後再開された（再開日不明）。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 113\*

性別／年齢: ■性／2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 1) 貧血 anaemia  
 2) 骨巨細胞腫瘍 bone giant cell tumour  
 その他の有害事象: 便秘 constipation、腫瘍出血 tumour haemorrhage  
 因果関係: 1) 関連なし  
 2) 関連なし  
 処置: 1) 入院、投薬、輸血  
 2) 処置なし

## 1) 貧血 anaemia

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。3ヵ月後の20■年■月■日にグレード3の貧血を発現し入院した。臨床検査でヘモグロビンが7.2 g/dLであることが判明し、治療として輸血が行われた。輸血後の臨床検査では、ヘモグロビンは9.4 g/dLであった。出血の可能性又は貧血に対するその他の原因を除外する、他の診断検査は行われなかった。CTにて、「重要な疾患進行」が判明した。本事象は 初回投与85日後\* に回復し、被験者は退院した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与56日後\* であった。

治験責任医師は、本事象の原因は腫瘍内出血であると判定し、治験薬との関連性を否定した。

## 2) 骨巨細胞腫瘍 bone giant cell tumour

初回投与から約4ヵ月後の20■年■月■日、被験者は、疾患進行による臨床状態の致死悪化を発現して死亡した。死因は疾患進行であると報告された。この被験者は追跡不能となったため、治験責任医師は個人情報開示を要請することにより被験者の死亡証明書を受け取った。被験者は疾患進行により 初回投与85日後\* に本治験を中止していた。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 114\*

性別／年齢: ■性／2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 医療機器関連感染 device related infection  
 その他の有害事象: 悪心 nausea、血尿 haematuria、白血球減少症 leukopenia、耳痛 ear pain、関節損傷 joint injury、非心臓性胸痛 non-cardiac chest pain、末梢性浮腫 oedema peripheral、低カルシウム血症 hypocalcaemia、呼吸音異常 breath sounds abnormal、乳房嚢胞 breast cyst、骨痛 bone pain  
 因果関係: 関連なし  
 処置: その他

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。約2ヵ月後の20■■年■■月■■日にプロテアーゼの領域の瘻孔が発見され（プロテアーゼ感染の徴候）、シプロフロキサシンの予防投与が開始されたものの、その後左脛骨プロテアーゼ感染が発現した。初回投与215日後\* に入院し、プロテアーゼが抜去され、抗生物質（トブラマイシンとバンコマイシン）を含有するセメント板とともに骨髄内釘（Kuntscher nail）が挿入された。被験者は初回投与222日後\* に退院したが、感染が消失しなかったため、初回投与272日後\* に、外科的洗浄とセメントスペーサーの更新が行われた。その後、膝の瘻孔（感染物質を分泌）が持続したため、約2ヵ月後の初回投与342日後\*

に3回目の入院をして、脛骨ステムの抜去とスペーサーの更新を受けた。初回投与613日後\* に4回目となる再入院をし、初回投与616日後\* に左脛骨プロテアーゼの再移植を受けた。本事象は初回投与616日後\* に回復し、10日後の初回投与626日後\* に被験者は退院した。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 115\*

性別/年齢: ■■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 副甲状腺機能亢進症 hyperparathyroidism  
 その他の有害事象: 多汗症 hyperhidrosis、ほてり hot flush、そう痒症 pruritus、甲状腺機能亢進症 hyperthyroidism、甲状腺腫 goitre、良性副甲状腺腫瘍 parathyroid tumour benign、腹痛 abdominal pain、脂肪腫 lipoma、爪損傷 nail injury  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院

20■■年■■月■■日に治験薬デノスマブの初回投与を受けた。約7ヵ月後の20■■年■■月■■日に原発性副甲状腺機能亢進症を発現し、初回投与223日後\* には副甲状腺腺腫と診断された。初回投与273日後\* 、右側の副甲状腺腺腫が摘出された。本事象は初回投与273日後\* に回復したとされ、被験者は初回投与276日後\* に退院した。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 043\*

性別/年齢: ■■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 1) 気管内挿管合併症 endotracheal intubation complication  
 2) 創傷 wound  
 3) 骨髄炎 osteomyelitis  
 4) 顎骨壊死 osteonecrosis of jaw

- その他の有害事象: 筋骨格不快感 musculoskeletal discomfort、歯痛 toothache、顎痛 pain in jaw
- 因果関係: 1) 関連なし  
2) 関連なし  
3) 関連あり  
4) 関連あり
- 処置: 1) 入院  
2) 入院、治験薬用法変更又は投与保留  
3) 治験薬用法変更又は投与保留  
4) 治験薬用法変更又は投与保留

## 1) 気管内挿管合併症 endotracheal intubation complication

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。同日、頸椎骨巨細胞腫の外科的切除術を目的として入院し、翌日の20■■年■■月■■日に手術が施行された。手技の一部は腹臥位で行われた。手技の終了時に抜管された際、喉頭浮腫と呼吸窮迫を発現した。治験責任医師はこの喉頭浮腫が生命を脅かすものであると判断し、治療として再挿管を行った。本事象は初回投与2日後\*に回復し、被験者は初回投与13日後\*に退院した。治験責任医師は、喉頭浮腫は、手技施行中の腹臥位と、抜管が早すぎた可能性によるものであると報告した。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

## 2) 創傷 wound、3) 骨髄炎 osteomyelitis、4) 顎骨壊死 osteonecrosis of jaw

治験薬初回投与から約10ヵ月後の20■■年■■月■■日に、根管治療を伴う左第5歯の抜歯を受け、局所用の抗生物質含浸ストリップによる処置を受けた。同日に上顎の創傷と診断された。

翌月\*に歯瘻を発現した。初回投与337日後\*には、第5歯の抜歯を受けた部位に、緩徐な顆粒形成がみられる非排液性の創傷がみられた。初回投与340日後\*に、上顎の抜歯部位に小さな開放創が認められた。しかし、小さな創傷であったこと、また、この被験者は病勢の進行もなく治験薬に対する忍容性が良好であったことから、治験責任医師は、治験薬を中断することのリスクの方が高いと考え、治験薬投与継続を決定した。口腔外科にて、経口抗生物質が投与され、顎のCTが実施された。初回投与365日後\*に再び治験責任医師の診察を受け、病変が安定していることが確認された。治験薬が投与され、前回の診察以降わずかな改善がみられたことから、抗生物質の投与が継続された。初回投与380日後\*に上顎の疼痛、及び著しく大きな骨露出を発現した。左上顎にドリルが挿入され膿が排出された。初回投与394日後\*には口腔内に露出骨があらわれた。また、この14日間のうちに新たに1本の歯が欠けていた。その時点では抗生物質は投与されていなかった。アモキシシリン・クラブラン酸とメフェナム酸の投与が開始された。初回投与394日後\*に実施されたオルソパントモグラムの結果、生歯が部分的に保存されているものの、幾つかの欠損歯があることが判明し、複数の齲歯を示唆する所見が認め

られた。歯科用 CT スキャンの結果、多くの歯の欠損及び抜歯痕が判明したが、抜歯部位には再石灰化及び粘膜の腫脹はみられなかった。また、骨壊死も認められなかった。治験責任医師は、本事象について、入院もなく CT 所見で骨壊死も認められなかったことから、重篤なものではないとコメントした。初回投与427日後\*、破壊された複数の歯と左上顎の骨創傷に対する顎顔面手術を目的に入院した。アモキシシリン・クラブラン酸の静脈内投与が開始された。上顎の創傷の事象は初回投与434日後\*に回復した。初回投与435日後\*の歯槽の生検では、アクチノミセス感染のある骨壊死がみられた。また、顕微鏡検査の結果、表面に骨細胞脱落腔を伴う皮質性骨と、多くの細菌叢とアクチノミセス属菌の菌塊を含む増殖性の顆粒球性歯垢が認められ、骨髄炎が確認された。被験者は顎骨壊死と診断された。上顎洞の切開と上顎の骨切り術を伴う歯槽頂の再建術が行われ、第2象限の剥皮術と腐骨摘出、口腔上顎洞瘻の閉鎖、複数歯の抜歯、及び気管切開部の閉鎖が行われた。その他の治療として、ジクロフェナク、パントプラゾール、ニトラゼパム、メタミゾールナトリウム、クロルヘキシジン、キシロメタゾリン、鼻腔用スプレー、ヘパリンが投与された。被験者は初回投与442日後\*に退院した。初回投与451日後\*の診察では、状態は極めて良好であった。歯の治療は完了し、3本を除いてその他すべての歯は除去されていた。以前と同様、瘻孔を伴う上顎骨の壊死がみられたが、疼痛はなかった。口腔には開放創がみられ、左上顎の粘膜による骨の被覆は不完全であった。事象は上顎の壊死が継続中と判定された。初回投与468日後\*には、顎の疼痛は消失していた。病変は著しく縮小していたものの、依然存在した。口腔外科医と治験責任医師は、治験薬を投与せずに疾患進行をきたすリスクの方が、治験薬投与の中断を継続して口腔病変の完全な回復を待つよりも重要であるという点で同意し、治験薬投与を再開することを合意した。初回投与686日後\*のMRIの結果、腫瘍の残存又は再発の形跡はみられず、背側と腹側で癒合したインプラントの位置は良好であった。また、弛緩及び骨髄の圧迫の形跡も認められなかった。初回投与709日後\*の追跡調査来院の際、骨露出の領域が粘膜で完全には被覆されていないこと、また、壊死の領域が極めて広いことが確認された。上顎の壊死に関する外科的処置は依然継続中であり、特に左上顎の領域に広範な壊死がみられるために、今後2~3ヵ月間は手術を行わないということが被験者に伝えられた。すべての創傷は治癒し、Karnofsky performance status scoresは100%であった。抗生物質の投与は変更なく続けられた。初回投与860日後\*、治験責任医師は、依然治療が継続中で、手術が予定されているため、本事象の転帰は予測できないと報告した。初回投与1010日後\*、露出骨の一部が粘膜で被覆されずに残っていると報告した。この領域の病変に関連した感染又は疼痛の徴候はみられなかった。入院前の治験薬の最終投与日は初回投与365日後\*であった。顎顔面治療が予定されていることから、治験薬投与は一時中止された。被験者は顎骨壊死の進行を理由に試験を中止した。

治験責任医師は、この顎骨壊死と顎骨骨髄炎について、治験薬との関連性ありと判定した。上顎の創傷については、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 044\*

性別/年齢: ■性/2■歳

投与群:	デノスマブ 120 mg Q4W
重篤な有害事象:	顎骨壊死 osteonecrosis of jaw
その他の有害事象:	背部痛 back pain、齲歯 dental caries、口腔内損傷 mouth injury、鼻咽頭炎 nasopharyngitis、創傷 wound
因果関係:	関連あり
処置:	治験薬用法変更又は投与保留

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた。初回投与10日後\* に齲歯の適応で第28歯の抜歯を受けた。初回投与307日後\*、被験者から以前の抜歯（初回投与の同月\*）に起因した左下顎骨上部の小さな開口領域があるとの訴えがあった。初回投与335日後\*の歯科検査にて様々な齲窩が認められた。推奨される治療としては第18歯の歯根抜去などがあったが、その時点では抜去は行われなかった。第28歯の歯根抜去後に依然小さな開口部が認められたため、初回投与356日後\*、下顎骨の磁気共鳴断層撮影検査が行われた。その結果、第11～18歯と第21～27歯の現存、第28歯位に頰側の遠位側に向かって亢進した欠損と、それに隣接して抜歯後の状態を示唆する変化が確認された。左上顎洞の歯槽の陥凹部の中にわずかな粘膜の腫脹がみられた。評価できる限り他の領域の骨部分は正常であり、撮像された脳の部分は正常であった。第45歯は欠損していた。下顎骨下側の既存歯の歯根尖周囲には他に問題は確認されず、下顎骨の上側及び下側の領域に骨壊死が疑われる所見は認められなかった。初回投与364日後\*の検査では歯に変化はみられなかった。初回投与385日後\*の下顎骨の上側と下側のCTで、第15歯の歯根尖周囲に初期の慢性根尖性歯周炎が疑われ、また第17歯の頰側の歯根領域及び第18歯の歯根尖周囲に、極めて初期の慢性根尖性歯周炎と思われる所見が認められた。抜歯後の第28歯位ではやや強い硬化が認められたが、再石灰化を反映したものと思われた。それ以外に下顎骨上側領域の既存歯の歯根尖周囲に目立った問題はみられなかった。双方の上顎洞にわずかな炎症性変化がみられた。初回投与392日後\*の通常の検査にて、上顎最後部大臼歯の領域に継続中の粘膜創傷がみられた。放射線科との協議の結果、下顎骨のCTに基づき、この病変は壊死ではないと判断された。初回投与399日後\*、抜歯の後に顎骨の生検が行われ、その結果、アクチノミセス属菌が大量に蓄積したプラークが付着した小骨片が認められた。医療行為から生じた、アクチノミセス感染陽性の骨壊死であると示唆された。初回投与433日後\*に骨壊死が組織学的に確認された。同月\*の間にこの患者の状態は改善し、骨の露出は認められなかった。本事象に対する治療として、アモキシシリン・クラブラン酸、エソメプラゾール、ポビドンヨード、口内洗浄液が使用された。初回投与630日後\*の顔面骨のCTでは、上下顎の領域に骨壊死の証拠は認められなかった。胸部CTの結果、以前（初回投与554日後\*）と比較して、片側肺の円形病巣がわずかに進行していることが判明した。初回投与637日後\*の追跡調査来院の際、被験者は労作時に脊柱のわずかな疼痛があると訴え、これによってKarnofsky performance status scoresが60%となっていた。胸椎・腰椎のX線検査にて、胸椎の中央部に脊椎症、L2腰椎に側弯症とL1～L3腰椎に初期の脊椎症が認められた。臨床状態は直近と比べて変化していなかった。治験責任医師は、粘膜による骨の被覆はまだ完全ではなく、0.5 cm<sup>2</sup>の骨露出領域

から成る粘膜病変が1つあると報告した。この病変に関連した疼痛はなく感染の徴候はなかった。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与364日後\* であった。治験薬投与は一時的に中止され、 初回投与455日後\* に再開された。 初回投与475日後\* 、治験責任医師は約1 cm<sup>2</sup>の露出骨領域が1つ残っていると報告した。本報告の時点では病変に関連した感染又は疼痛の徴候はなかった。治験薬投与再開後、本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性ありと判定した。

**被験者番号:** 116\*

性別/年齢: ■性/3■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 脊椎圧迫骨折 spinal compression fracture  
 その他の有害事象: なし  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約5ヵ月後の20■年■月■日に腰椎から骨盤までの圧潰を発現し入院した。神経への障害は認められなかった。3日後の20■年■月■日のCT及びMRIにて12×10×8 cmの腫瘍が認められたが、以前の検査から目立った変化はみられなかった。10日後の20■年■月■日の生検にて、筋原性に分化し（一部非定型）増殖した紡錘細胞部分がわずかに含まれる出血物がみられた。しかし、この生検の所見は解釈が難しかった。治療として、モルヒネ投与、ジクロフェナク投与、床上安静、プレガバリンの増量が行われた。治験責任医師は、本事象の原因は、（腫瘍の）活動性の増大であり、これによって仙骨が数mm圧潰しS2神経根の疼痛が発生したと報告した。本事象は継続中であり、本報告の時点でこの患者は依然入院していた。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与140日後\* であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

**被験者番号:** 117\*

性別/年齢: ■性/2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 医療機器不具合 device failure  
 その他の有害事象: 頭痛 headache、そう痒症 pruritus、疲労 fatigue、背部痛 back pain、低リン酸血症 hypophosphataemia、悪心 nausea、回転性めまい vertigo、筋骨格系胸痛 musculoskeletal chest pain、腫瘍疼痛 tumour pain、不安 anxiety、健忘 amnesia、上気道感染 upper respiratory tract infection、便秘 constipation、冷汗 cold sweat、呼吸困難 dyspnoea、ほてり hot flush

因果関係: 関連なし  
 処置: 処置なし

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約4ヵ月後の20■年■月■日に日焼け止めを塗っている際に橈骨の固定器具が折れた。地元の救急室で診察を受け、疼痛管理のためにオキシコドン・アセトアミノフェンの投与を受けた。腕の疼痛を発現し、評価尺度で9/10と評価された。この疼痛は初回投与105日後\*までに改善した。その1週間後の20■年■月■日、固定器具の破損及び右手首関節固定術後の偽関節、並びに巨細胞腫切除後の状態を理由に入院した。固定器具が抜去され、腸骨稜の骨移植による右手関節の再固定術を受けた。術前にセファゾリンナトリウムが投与された。手術合併症はみられなかった。本事象は初回投与115日後\*に回復し、被験者は、安定した状態であるが、右上肢に荷重負荷をかけないように活動を厳しく制約された状態で退院し、自宅へ戻った。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与105日後\*であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 118\*

性別/年齢: ■性/4■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 骨壊死 osteonecrosis  
 その他の有害事象: 感覚鈍麻 hypoesthesia、筋骨格痛 musculoskeletal pain、皮膚乾燥 dry skin、関節痛 arthralgia、四肢痛 pain in extremity  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 処置なし

20■年■月■日に治験薬の初回投与を受けた。約3ヵ月後の20■年■月■日に左大腿骨頭の無腐性壊死を発現した。検査では良好な状態であると思われた。左股関節部の検査では、触診での疼痛はみられず、可動域は正常であった。右股関節部の検査では、全方向について可動域に制約がみられた。MRIでは、上位仙骨の既知の腫瘍の骨外部分が治療後に縮小していることが明らかとなったが、前回（初回投与の前月\*）にはなかった左大腿骨頭の無腐性壊死が発現していた。PETではPartial Metabolic Responseが認められ、standardized uptake value (SUV)の最大値に基づく巨細胞腫の代謝活性は12から6に低下していた。温存療法が行われ、可動性は正常に回復した。手術は施行されなかった。左大腿股関節部の無腐性壊死は引き続き認められ、初回投与112日後\*、本事象は回復したが後遺症ありと報告された。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与56日後\*であった。治験薬投与は一時的に中止され、初回投与91日後\*に用量変更なく再開された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。治験責任医師は、デキサメタゾンも併用被疑薬であるとした。

被験者番号: 119\*

性別／年齢: ■性／21歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 脛骨骨折 tibia fracture  
 その他の有害事象: 皮膚乾燥 dry skin、インフルエンザ様疾患 influenza like illness、頭痛 headache、背部痛 back pain、腹痛 abdominal pain、悪心 nausea、嘔吐 vomiting、処置による疼痛 procedural pain、歯感染 tooth infection、歯痛 toothache  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院、投薬

治験薬 初回投与の3ヵ月前\*、左膝のCTにて、大腿骨遠位部及び脛骨近位部の硬化病変及び溶骨性病変が認められ、それぞれ11.2×5.3×3.7 cm及び8.7×4.4×4.0 cmと測定された。また、このCTで、腓骨近位部に3.6 cmの類似の病変も判明した。骨スキャンでは、左大腿骨遠位部、左脛骨近位部、及び左大腿骨頭と左大腿骨頸部の接合部で取り込み亢進がみられた。初回投与の約3ヵ月前\*のMRIでは、大腿骨の遠位面に大腿骨髄腔の全体を占める約11 cm長の病変と、腓骨近位部の9 cm長の病変が認められた。初回投与の約2ヵ月前\*の左脛骨近位部の生検は、巨細胞腫と一致していた。20■年■月■日にこの患者は本治験の同意書に署名し、20■年■月■日に、治験薬の初回投与が行われた。初回投与42日後\*に、脛骨がひび割れた感覚と起立時の重度の疼痛を伴う亀裂骨折を発現し、同日に入院した。CTの結果、大腿骨遠位の骨幹端・骨幹接合部、脛骨近位骨幹端部、及び腓骨近位部に複数の多骨性病変と、左脛骨の前方皮質に及ぶ亀裂骨折がみられた。また、報告された骨折とは別に、脛骨近位部の外側皮質に及ぶとみられる皮質破壊も認められた。治療薬としてアセトアミノフェンが投与された。本事象は継続中であり、本報告の時点でこの骨折が治癒したかどうかは不明である。被験者は初回投与44日後\*に退院した。本事象発現前の治験薬の最終投与日は初回投与28日後\*であった。治験薬投与は継続された。

治験責任医師は、本事象について、本治験を開始した時点で脛骨の前方皮質が極めて脆弱であったことに起因するとし、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 025\*

性別／年齢: ■性／31歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 中枢神経系病変 central nervous system lesion  
 その他の有害事象: 末梢性浮腫 oedema peripheral、四肢損傷 limb injury、四肢痛 pain in extremity、口腔膿瘍 abscess oral、歯痛 toothache、浮腫 oedema、頭部損傷 head injury、浮動性めまい dizziness、感覚鈍麻 hypoaesthesia、限局性浮腫 localised oedema

因果関係: 関連なし  
 処置: 処置なし

20■■年■■月■■日に治験薬の初回投与を受けた 初回投与189日後\* に左脛骨の搔爬術を受け、完全奏効が得られた。 初回投与390日後\* に、棚に2度頭部をぶつけるという偶発的な頭部外傷を負った。6日後の20■■年■■月■■日に浮動性めまいと左下肢のしびれ感を発現した。その晩に救急室を受診し、中枢神経系のCTにて浮腫と虚血が発見された。 初回投与397日後\* と 初回投与406日後\* のMRIでは、神経膠のローグレード病変を示唆する虚血病変はみられなかった。治療として、マンニトール、ステロイド（詳細不明）、及びアセチルサリチル酸が投与された。この患者は 初回投与411日後\* に退院したが、神経科病棟に移り 初回投与425日後\* に退院した。本報告の時点で本事象は継続中であり、被験者は、病変の進展を調べるため数ヵ月間観察される予定となっている。本事象発現前の治験薬の最終投与日は 初回投与368日後\* であった。15回の投与を受けたため（うち6回は腫瘍切除後）、治験実施計画書の計画に従い治験薬投与は中止された。

治験責任医師は、本事象について、治験薬との関連性を否定した。

被験者番号: 120\*

性別/年齢: ■■性/3■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 虫垂炎 appendicitis  
 その他の有害事象: 悪心 nausea、頭痛 headache  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院

詳細情報なし。

### 3.2.4.2.6.2 追跡調査期

追跡調査期の重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-24 に示す。

データカットオフ時点で追跡調査期にあった38名のうち、重篤な有害事象は3名（7.9%）に認められた。このうち2名では、重篤な有害事象が各1件ずつ発現し（GCTB又は骨肉腫 bone sarcoma、第3.2.4.2.5.2項参照）、残りの1名に8件が発現した。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

追跡調査期に発現した重篤な有害事象の詳細は、総括報告書を参照のこと。

表 2.7.6.3-24 重篤な有害事象（追跡調査期）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	All (N = 38) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	3 (7.9)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	3 (7.9)
Bone giant cell tumour	1 (2.6)
Bone sarcoma	1 (2.6)
Metastases to lung	1 (2.6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (2.6)
Febrile neutropenia	1 (2.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (2.6)
Diarrhoea	1 (2.6)
Gastritis	1 (2.6)
Nausea	1 (2.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (2.6)
Asthenia	1 (2.6)
Mucosal inflammation	1 (2.6)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (2.6)
Decreased appetite	1 (2.6)

Page 1 of 1

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

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only adverse events in safety follow-up phase

Coded using MedDRA version 14.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.15.3 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.2.7 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-25 に示し、各事象について個々に要約する。

表 2.7.6.3-25 臨床的に重要な有害事象の発現状況

Event of Interest	All (N = 281) n (%)
Subjects with adverse events of hypocalcaemia	15 (5.3)
Subjects with serious adverse events of hypocalcaemia	0 (0.0)
Subjects having adjudicated positive ONJ adverse events	3 (1.1)
Subjects with adverse events potentially associated with hypersensitivity	27 (9.6)
Subjects with serious adverse events potentially associated with hypersensitivity	0 (0.0)
Subjects with adverse events of infection	92 (32.7)
Subjects with serious adverse events of infection	5 (1.8)
Subjects with adverse events of skin infection	4 (1.4)
Subjects with serious adverse events of skin infection	0 (0.0)
Subjects with adverse events of new primary malignancy	3 (1.1)

Page 1 of 1

ONJ = osteonecrosis of the jaw

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  adverse event

治験総括報告書 表 11-4 (5.3.5.1-3) から引用

#### 3.2.4.2.7.1 低カルシウム血症

15名 (5.3%) が計 25 件の低カルシウム血症の有害事象を発現した (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)。いずれも重篤なものではなかった。15名中 11名に発現した低カルシウム血症は、治験薬との関連性があると判定された。重度 (治験薬との関連性なし) と判定されたのは 1 件であり、その他はすべて軽度又は中等度であった。15名のうち軽度の低カルシウム血症を発現した 1 名が筋痙攣・筋繊維束収縮を併発したが、他に低カルシウム血症と他の症状を合併した被験者は認められなかった。低カルシウム血症のためにデノスマブの投与を中止した被験者はいなかった。

#### 3.2.4.2.7.2 顎骨壊死 (ONJ)

3名 (1.1%) の被験者に、グレード 2 又は 3 の ONJ が認められた。このうちグレード 3 の ONJ を発現した 2 名は、ONJ 発現の前に抜歯を受けていた。ONJ の治療として、3 名全員に経口抗生物質が投与され、また、1 名に限局的な歯科的処置が、1 名に手術が施行された。

#### 3.2.4.2.7.3 過敏症

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、27名 (9.6%) に認められ、このうち最も多かった事象は発疹 rash であった (13名 [4.6%])。いずれも重篤なものではなかった。

#### 3.2.4.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍の有害事象が 3 名 (1.1%) に認められ、内訳は肉腫 sarcoma、紡錘細胞肉腫 spindle cell sarcoma 及び甲状腺癌 thyroid cancer が各 1 件 (各 1 名) であった。いずれも

デノスマブとの関連性はないと判定された。このうち、肉腫 sarcoma と紡錘細胞肉腫 spindle cell sarcoma は重篤であり、デノスマブの投与中止及び試験中止に至った。

また、治療期中、5名（1.8%）で悪性骨腫瘍 bone malignancies 又は病勢の進行 disease progression が認められた。このうち2名はGCTBが悪性転換したものと考えられ、うち1名は過去の放射線療法との関連が示唆された。残りの3名（仙骨、骨盤、又は上腕骨の肉腫）は、明らかな由来は確定できなかったものの、治験責任医師から提供された情報及び事象の発現時期を踏まえると、新規悪性腫瘍の発現ではないと考えられた。

#### 3.2.4.2.7.5 感染症

感染症（「感染症及び寄生虫症」の器官別大分類に該当する事象）が、92名（32.7%）に認められた。このうち5名（1.8%）に発現したものは重篤な事象と判断され、内訳は骨髄炎 osteomyelitis が2名、虫垂炎 appendicitis が1名、医療機器関連感染 device-related infection が1名、胃腸炎 gastroenteritis が1名であった。重篤な感染症のうち、治験薬との関連性ありと判定されたのは骨髄炎のみであった。皮膚感染の有害事象は4名（1.4%）に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

#### 3.2.4.2.8 未成年被験者における有害事象

未成年被験者に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.3-26 に、各有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-27 に示す。

10名の未成年被験者のうち、8名（80%）の被験者に1件以上の有害事象が認められた。比較的好くみられた有害事象は、頭痛 headache（5名）及び嘔吐 vomiting（3名）であった。5名（50%）に発現した11件の有害事象が、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された。未成年被験者に、死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬の投与中止、ONJの有害事象、及び病勢の進行は認められなかった。

表 2.7.6.3-26 有害事象の要約（未成年被験者）

	All (N = 10) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	8 (80.0)
Serious	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	2 (20.0)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	5 (50.0)
Serious	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (10.0)

Page 1 of 1

N = Number of adolescent subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

Coded using CTCAE version 3.0

<sup>a</sup> Includes only treatment-emergent adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by denosumab.

治験総括報告書 表 14-6.50.1 (5.3.5.1-3) から引用

表 2.7.6.3-27 有害事象の発現状況（未成年被験者）

Preferred Term	All (N = 10) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	8 (80.0)
Headache	5 (50.0)
Vomiting	3 (30.0)
Abdominal pain upper	2 (20.0)
Back pain	2 (20.0)
Musculoskeletal pain	2 (20.0)
Nausea	2 (20.0)
Upper respiratory tract infection	2 (20.0)
Weight increased	2 (20.0)
Abdominal discomfort	1 (10.0)
Angina pectoris	1 (10.0)
Arthralgia	1 (10.0)
Bone pain	1 (10.0)
Bronchitis	1 (10.0)
Diarrhoea	1 (10.0)
Dizziness	1 (10.0)
Fatigue	1 (10.0)
Gastroenteritis	1 (10.0)
Haemoglobin decreased	1 (10.0)
Hypocalcaemia	1 (10.0)
Hypophosphataemia	1 (10.0)
Insomnia	1 (10.0)
Myalgia	1 (10.0)
Pain in extremity	1 (10.0)
Pain in jaw	1 (10.0)
Rash	1 (10.0)
Rhinorrhoea	1 (10.0)
Skin discolouration	1 (10.0)
Tibia fracture	1 (10.0)

Page 1 of 1

N = Number of adolescent subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 14.1

Preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 14-6.50.2 (5.3.5.1-3) から引用

### 3.2.4.3 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の検査を行った被験者で、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

## 3.3 結論

GCTB 患者におけるデノスマブの忍容性は概ね良好であった。デノスマブの安全性プロファイルは、これまでに確認されたデノスマブ 120 mg の安全性プロファイルと同様であった。治験責任医師による疾患状態の評価の結果、病勢の進行を認めた被験者は少なく、多くの被験者で計画した手術が延期された。以上のことから、GCTB 患者におけるデノスマブの高い臨床的意義が示唆された。

#### 4. 試験 AMG162-B-J201（国内第Ⅱ相試験）：6ヵ月カットオフ解析

GCTB 患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の非盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験

.....資料番号 5.3.5.1-4

##### 4.1 試験方法の概要

###### 4.1.1 治験責任医師

■■■■■、他 4 名

###### 4.1.2 治験実施医療機関

■■■■■、他 4 施設

###### 4.1.3 試験期間

2011 年 11 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～20■■年 ■ 月 ■ 日（6ヵ月カットオフ解析のカットオフ日）

本試験は進行中であり、12ヵ月カットオフ解析の結果は第 5 項に記載した。

###### 4.1.4 開発のフェーズ

第Ⅱ相

###### 4.1.5 目的

###### 4.1.5.1 主目的

GCTB 患者に AMG 162 を投与し、客観的抗腫瘍効果を評価する。

###### 4.1.5.2 副次目的

- 投与 12 ヶ月以内の客観的抗腫瘍効果の 12 週以上の持続を評価する。
- 投与 12 ヶ月以内の客観的抗腫瘍効果の 24 週以上の持続を評価する。
- 投与 12 ヶ月以内の客観的抗腫瘍効果の 4 週以上の持続を評価する。
- 各時期における客観的抗腫瘍効果を評価する。
- 各画像評価における客観的抗腫瘍効果を評価する。
- 客観的奏効（CR 又は PR）までの期間を評価する。
- 奏効期間を評価する。
- AMG 162 の血清中トラフ濃度を評価する。
- 有害事象の種類、頻度、及び重症度、並びに臨床検査値異常に関する AMG 162 の全体的な安全性プロファイルを評価する。
- 抗 AMG 162 抗体の発現を評価する。

## 4.1.5.3 探索的目的

- 最良の客観的抗腫瘍効果を評価する。
- ベースライン時に計画していた手術よりも軽度の手術で済んだ患者の割合を評価する。
- 簡易疼痛調査用紙（縮小版）のベースラインからの疼痛スコアの変化を評価する。
- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化を評価する。
- 病理組織学的検査を実施した被験者における病理組織学的変化を評価する。
- 病勢の進行（画像診断、病理組織学的検査、臨床症状から主治医が評価）までの期間を評価する。
- 主治医判断による臨床的有益性を評価する。

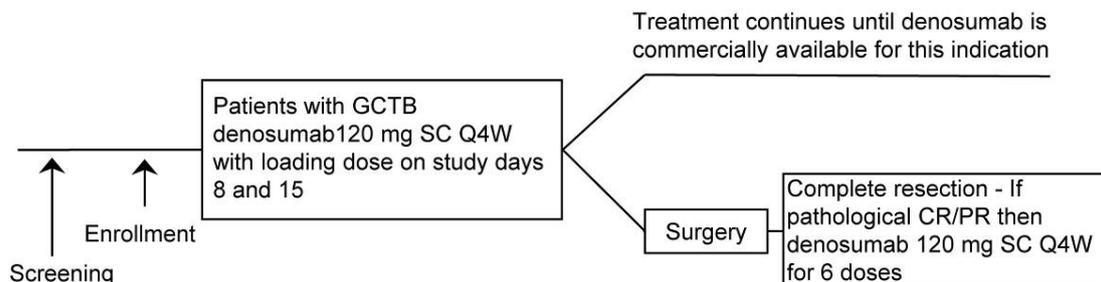
## 4.1.6 試験方法

本試験は、GCTB 患者における客観的抗腫瘍効果を評価することを目的とした、進行中の非盲検、単一群、第 II 相試験である。本試験では、切除可能な GCTB 又は切除不能な GCTB の成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とし、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。また、事前に高カルシウム血症が認められない限り、すべての被験者に、600 mg/日以上のカルシウム及び 400 IU/日以上ビタミン D を毎日投与した。

腫瘍を完全に切除した被験者では、病理学的に PR 又は CR が確認されてからデノスマブの投与を 6 回継続した。その他のすべての被験者では、病勢の著しい悪化が認められ、臨床的有益性がないと判断した場合、治験責任医師が中止すべきと判断した場合、治験依頼者が中止すべきと判断した場合、理由を問わず患者が中止を希望した場合、又は何らかの併用禁止療法が行われる必要が生じた場合を除き、GCTB の承認取得時までデノスマブの投与を継続できることとした。

試験デザインを図 2.7.6.4-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す。

図 2.7.6.4-1 試験デザイン



治験総括報告書 図 9-1 (5.3.5.1-4) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.4-1 評価スケジュール

	Prior To Day 1		Treatment Period									End of Study
	≤ 28 days	≤ 7 days	Day 1	Day 8	Day 15	(Day 29) W 5	W 9	W 13	W 17	W 21	W 25	
Informed Consent	X <sup>1)</sup>											
Subject background	X											
Histopathology test	X <sup>2)</sup>		← To be documented if performed as standard of care →									
Spiral CT scan/MRI	X							X		X	X	X
FDG-PET scan (with body weight measurement)	X							X		X	X	X
Physical exam (except with Height, Respiration, Temperature)	X		X				X	X	X	X	X	X
Height, Respiration, Temperature	X											
Oral cavity exam	X										X	X
Performance Status	X		X				X	X	X	X	X	X
Pregnancy test		X	X					X			X	X
BPI-SF			X	X	X		X	X	X	X	X	X
Hematology	X		X				X	X	X	X	X	X
Serum chemistries	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X
Serum and urine bone turnover marker		X	X				X	X	X	X	X	X
AMG 162 antibody			X				X				X	X
Serum AMG 162 trough levels			X	X	X		X	X			X	X
AMG 162 administration			X	X	X		X	X	X	X	X	X
Ca and VD administration			← daily taken →									
AE assessment			← Documented throughout the study →									
Con Med Review			← Documented throughout the study →									

1. Informed consent conducted ≥ 28 days before treatment is acceptable.  
 2. GCTB will be confirmed by histopathological analysis within 1 year before study enrollment  
 3. To be obtained before resection of target lesion and to be documented and submitted if performed as standard of care

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-1 評価スケジュール

	Treatment Period									End of Study
	W 29	W 33	W 37	W 41	W 45	W 49	W 53	W 57	W 61 and following Q12W	
Informed Consent										
Subject background										
Histopathology test	← To be documented if performed as standard of care →									
Spiral CT scan/MRI			X			X <sup>5)</sup>				X
FDG-PET scan (with body weight measurement)			X			X <sup>5)</sup>				X
Physical exam (except with Height, Respiration, Temperature)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height, Respiration, Temperature										
Oral cavity exam						X <sup>5)</sup>				X
Pregnancy test			X			X			X <sup>4)</sup>	X
BPI-SF	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum chemistries	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum and urine bone turnover marker	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AMG 162 antibody						X				X
Serum AMG 162 trough levels						X				X
AMG 162 administration	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ca and VD administration	← daily taken →									
AE assessment	← Documented throughout the study →									
Con Med Review	← Documented throughout the study →									

1. Informed consent conducted ≥ 28 days before treatment is acceptable  
 2. GCTB will be confirmed by histopathological analysis within 1 year before study enrollment  
 3. To be obtained before resection of target lesion and to be documented and submitted if performed as standard of care  
 4. Every 12 weeks thereafter  
 5. Every 24 weeks thereafter.

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.1-4) から引用

4.1.7 被験者数

計画された被験者数: 10 名以上

データカットオフ日時点で治療期に組み入れられていた被験者数: 17 名

#### 4.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 治験の登録予定日の1年以内に病理学的に GCTB が確認されている患者
- 治験の登録予定日の1年以内の画像検査で活動性を示す測定可能(10 mm 以上)な GCTB が確認された患者
- 外科的に切除不能な患者(例: 仙骨、脊椎の巨細胞腫、又は肺転移などの多発性病巣)、又は外科的切除は可能であるが、関節切除、手足の切断、片側骨盤切断、又は術後に重度の後遺症を残す手術が予定されている患者
- Karnofsky Performance Status が 50%以上の患者 (ECOG Performance Status が 0、1、又は 2 の患者)
- 成人、又は骨格が成熟した 12 歳以上の未成年の患者 (放射線撮影で 1 つ以上の成熟した長骨 [例: 閉鎖した骨端成長板を持つ上腕骨] が確認されている)
- 骨格が成熟した未成年の患者の場合、体重 45 kg 以上であること

#### 4.1.9 治験薬、用量及び投与方法

##### 4.1.9.1 被験薬

1 バイアル中にデノスマブを 120 mg 含有した、無菌、無色～淡黄色の注射剤 (70 mg/mL、1.7 mL) として提供した。

##### 4.1.9.2 対照薬

該当せず

#### 4.1.10 投与期間

腫瘍を完全に切除した被験者では、病理学的に PR 又は CR が確認されてからデノスマブの投与を 6 回継続した。その他のすべての被験者では、病勢の著しい悪化が認められ、臨床的有益性がないと判断した場合、治験責任医師が中止すべきと判断した場合、治験依頼者が中止すべきと判断した場合、理由を問わず患者が中止を希望した場合、又は何らかの併用禁止療法が行われる必要が生じた場合を除き、GCTB の承認取得時までデノスマブの投与を継続できることとした。

#### 4.1.11 評価項目

##### 4.1.11.1 主要評価項目

- 客観的奏効を認めた被験者の割合

##### 4.1.11.2 副次評価項目

- 投与 12 ヶ月以内の客観的奏効が 12 週以上持続した被験者の割合
- 投与 12 ヶ月以内の客観的奏効が 24 週以上持続した被験者の割合 (6 ヶ月以上追跡した被験者対象)

- 投与 12 ヶ月以内の客観的奏効が 4 週以上持続した被験者の割合
- Kaplan-Meier 法に基づく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（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] の基準、FDG-PET に関する European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] の基準、及び Choi らの方法を用いた基準）における客観的奏効を認めた被験者の割合
- Kaplan-Meier 法に基づく客観的奏効（CR 又は PR）までの期間
- Kaplan-Meier 法に基づく奏効期間

#### 4.1.11.3 探索的評価項目

- すべての時点の中での最良効果
- ベースライン時に計画していた手術よりも軽度の手術で済んだ被験者の割合
- 簡易疼痛調査用紙（縮小版）のベースラインからの疼痛スコアの変化
- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化
- 病理組織学的検査を実施した被験者における病理組織学的変化
- 主治医判断による病勢の進行までの期間
- 臨床的有益性（痛み、可動性、機能の改善により主治医が判断）が認められた被験者の割合

#### 4.1.11.4 薬物動態評価項目

- AMG 162 の血清中トラフ濃度

#### 4.1.11.5 安全性評価項目

- 有害事象の種類、頻度、及び重症度、並びに臨床検査値異常に関する AMG 162 の全体的な安全性プロファイル
- 抗 AMG 162 抗体が発現した被験者の割合

#### 4.1.12 統計手法

すべてのカテゴリカル変数について、頻度及び百分率で示した。連続変数は、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、及び最小値、最大値）を用いて示した。

##### 4.1.12.1 有効性

治験へ登録された被験者のうち、治験薬投与を 1 回も受けていない被験者及び主要評価項目のデータがない被験者を除いた集団を、有効性解析対象集団とした。すべての有効性解析は、特に規定しない限り、有効性解析対象集団及び 6 ヶ月投与サブ集団の両集団に対して実施した。

客観的抗腫瘍効果は、modified RECIST 基準、modified EORTC 基準、又は modified inverse Choi (density/size) 基準による最良効果を用いて判定した。主要評価項目である客観的奏効を認めた被験者の割合は、おおよその推定値を算出し、F 分布に基づく正確な方法を用いて 95% CI

を算出した。割合を求める評価項目では、おおよその推定値及び95% CIを算出した。イベント発生までの期間又は奏効期間を求める評価項目では、Kaplan-Meier法による推定値を図を用いて示し、可能であれば四分位数及びその95% CIを算出した。さらに、Kaplan-Meier法によるイベント発生率と95% CIを算出した。

#### 4.1.12.2 薬物動態

治験へ登録された被験者のうち、1点以上の治験薬投与後の血清中AMG 162濃度測定値を有する被験者集団を薬物動態解析対象集団とした。各時点の血清中トラフAMG 162濃度の記述統計量を求めた。

#### 4.1.12.3 安全性

治験に登録された被験者のうち、「治験薬が1回も投与されなかった被験者」を除いた集団を安全性解析対象集団とした。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係ごとに表に示した。また、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、感染症及び皮膚感染、悪性腫瘍、並びに心血管系障害を、臨床的に重要な有害事象として個別に集計した。臨床検査値は記述統計量又はシフトテーブルを用いて要約した。抗デノスマブ抗体の発現率を算出した。

## 4.2 結果の要約

### 4.2.1 被験者の内訳

17名の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者が1回以上のデノスマブ投与を受けた。試験を中止した被験者はおらず、17名全員が本試験を継続中である。データカットオフ時点で1名の未成年被験者（登録時点で18歳）が組み入れられ、デノスマブが投与された。

### 4.2.2 被験者背景

被験者の人口統計学的データを表 2.7.6.4-2 に、ベースラインの特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

17名の被験者のうち、9名が女性、8名が男性であった。年齢の中央値（範囲）は30（18～66）歳で、被験者の多く（52.9%）が20～40歳であった。4名（24%）が初発又は再発の切除可能なGCTBを有し、13名（76%）が初発又は再発の切除不能なGCTBを有していた。データカットオフ時点で、8名（47%）にGCTBに関連した手術の既往歴があった。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的データ

Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
Sex - n (%)	
Female	9 (52.9)
Male	8 (47.1)
Ethnic group/race - n (%)	
Japanese	17 (100.0)
Age (years)	
n	17
Mean	36.3
SD	15.6
Median	30.0
Q1, Q3	24.0, 47.0
Min, Max	18, 66
Age group - n (%)	
< 20 years	1 (5.9)
20 - 40 years	9 (52.9)
41 - 60 years	5 (29.4)
> 60 years	2 (11.8)
Geriatric age group - n (%)	
≥ 65 years	1 (5.9)
≥ 75 years	0 (0.0)

Page 1 of 1

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

表 2.7.6.4-3 ベースラインの特性

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)
GCT disease type - n(%)	
Primary resectable	2 (11.8)
Primary unresectable	5 (29.4)
Recurrent resectable	2 (11.8)
Recurrent unresectable	8 (47.1)
Percent of giant cells in tumor on pre-treatment biopsy	
n	17
Mean	27.1
SD	16.4
Median	30.0
Q1, Q3	11.0, 40.0
Min, Max	1, 60
Longest dimension of target lesion (mm)	
n	17
Mean	70.6
SD	58.6
Median	44.0
Q1, Q3	28.4, 98.3
Min, Max	15, 228

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

Karnofsky Performance Status

50% : Requires considerable assistance and frequent medical care

60% : Requires occasional assistance, but is able to care for most personal needs

70% : Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work

80% : Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease

90% : Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease

100% : Normal; no complaints; no evidence of disease

Target lesion was identified and evaluated by investigators through imaging procedures including CT, MRI.

治験総括報告書 表 11-3 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-3 ベースラインの特性

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)
Location of target lesion - n(%)	
Sacrum	5 (29.4)
Lung	3 (17.6)
Tibia	2 (11.8)
Femur	1 (5.9)
Humerus	1 (5.9)
Lumbar vertebrae	1 (5.9)
Other	1 (5.9)
Pelvic bone	1 (5.9)
Radius	1 (5.9)
Skull	1 (5.9)
Planned surgery - n(%)	
No surgery planned	13 (76.5)
Curettage	3 (17.6)
Amputation	1 (5.9)
Karnofsky performance status - n(%)	
50%	0 (0.0)
60%	2 (11.8)
70%	3 (17.6)
80%	3 (17.6)
90%	7 (41.2)
100%	2 (11.8)
Missing	0 (0.0)
ECOG performance status - n(%)	
0	9 (52.9)
1	6 (35.3)
2	2 (11.8)
Missing	0 (0.0)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

Karnofsky Performance Status

50% : Requires considerable assistance and frequent medical care

60% : Requires occasional assistance, but is able to care for most personal needs

70% : Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work

80% : Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease

90% : Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease

100% : Normal; no complaints; no evidence of disease

Target lesion was identified and evaluated by investigators through imaging procedures including CT, MRI.

治験総括報告書 表 11-3 (5.3.5.1-4) から引用

#### 4.2.3 有効性の結果

本試験に組み入れられた 17 名の被験者のすべてが有効性解析対象集団に含められた。13 名の被験者が、6 ヶ月以上のデノスマブの投与を受け、有効性解析の 6 ヶ月投与サブ集団に含め

られた。有効性解析対象集団では、治療期間の中央値は 7.56 カ月であった。デノスマブの投与回数（範囲）は 11（6～16）回であった。

#### 4.2.3.1 腫瘍縮小効果

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づいて判定した結果、客観的奏効を認めた被験者の割合（客観的奏効率、主要評価項目）は 82.4%（14/17）であった（表 2.7.6.4-4）。個々の評価基準による客観的奏効率は、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。また、あらゆる評価基準を用いた最良効果による CR は 17.6%（3 名）、PR は 64.7%（11 名）、SD は 17.6%（3 名）であり、いずれの評価基準又はいずれの評価時点でも病勢の進行（progressive disease: PD）と判定された被験者はいなかった（表 2.7.6.4-5）。客観的奏効が 4、12、又は 24 週間持続した被験者の割合は、それぞれ 85.7%（12/14）、83.3%（10/12）、又は 100%（7/7）であった（表 2.7.6.4-6、表 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-8）。

表 2.7.6.4-4 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

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Based on Best Response Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14/17 (82.4)	(56.6, 96.2)
RECIST 1.1 Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	5/17 (29.4)	(10.3, 56.0)
EORTC Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/17 (70.6)	(44.0, 89.7)
Density/Size Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

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

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-4 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-5 あらゆる評価基準を用いた最良効果別の被験者の割合

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	Crude Incidence n (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
CR	3 (17.6)	(3.8, 43.4)
PR	11 (64.7)	(38.3, 85.8)
SD	3 (17.6)	(3.8, 43.4)
PD	0 (0.0)	(0.0, 19.5)
Objective tumor response (CR, PR)	14 (82.4)	(56.6, 96.2)
Tumor control (CR, PR, SD)	17 (100.0)	(80.5, 100.0)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

CR = Complete response; PR = Partial response; SD = Stable disease; PD = Progressive disease

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-9 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-6 客観的奏効が4週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 4 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/14 (85.7)	(57.2, 98.2)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	1/14 (7.1)	(0.2, 33.9)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	8/14 (57.1)	(28.9, 82.3)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	9/14 (64.3)	(35.1, 87.2)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-7 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-7 客観的奏効が 12 週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence	
	n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 12 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	10/12 (83.3)	(51.6, 97.9)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	1/12 (8.3)	(0.2, 38.5)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	5/11 (45.5)	(16.7, 76.6)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	8/12 (66.7)	(34.9, 90.1)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 12 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-5 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-8 客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence	
	n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 24 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 13)	7/7 (100.0)	(59.0, 100.0)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 13)	0/7 (0.0)	(0.0, 41.0)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 13)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 13)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, had at least one evaluable time point assessment, and were on study for at least 6 months

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 24 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-6 (5.3.5.1-4) から引用

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づいて算出した結果、客観的奏効までの期間の中央値 (95% CI) は 3.0 (2.9~3.1) ヲ月であった。最良効果に基づく客観的奏効率の経時推移について Kaplan-Meier 法を用いて算出した結果、第 25 週で 87.4%と推定された (表 2.7.6.4-9、図 2.7.6.4-2)。

6 ヲ月投与サブ集団での、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率は、84.6% (11/13) であった。データカットオフ時点で、未成年被験者 (1 名、18 歳) は、客観的

奏効には至らなかったが、あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づき SD と判定された。この未成年被験者の治療期間は、データカットオフ時点で約 3 カ月であった。

表 2.7.6.4-9 客観的奏効率の経時推移 (Kaplan-Meier 推定値)

	Crude Incidence n/N1 (%)	Week 25 % (95% CI) <sup>a</sup>	Week 49 % (95% CI) <sup>a</sup>	Week 73 % (95% CI) <sup>a</sup>
Based on Best Response				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14/17 (82.4)	87.4 (71.1, 100.0)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
RECIST 1.1				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	5/17 (29.4)	13.1 (0.0, 30.2)	33.6 (4.3, 63.0)	NE (NE, NE)
EORTC				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/17 (70.6)	68.5 (45.7, 91.3)	84.2 (59.6, 100.0)	NE (NE, NE)
Density/Size				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	11/17 (64.7)	56.8 (32.1, 81.5)	74.1 (50.3, 97.8)	NE (NE, NE)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

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

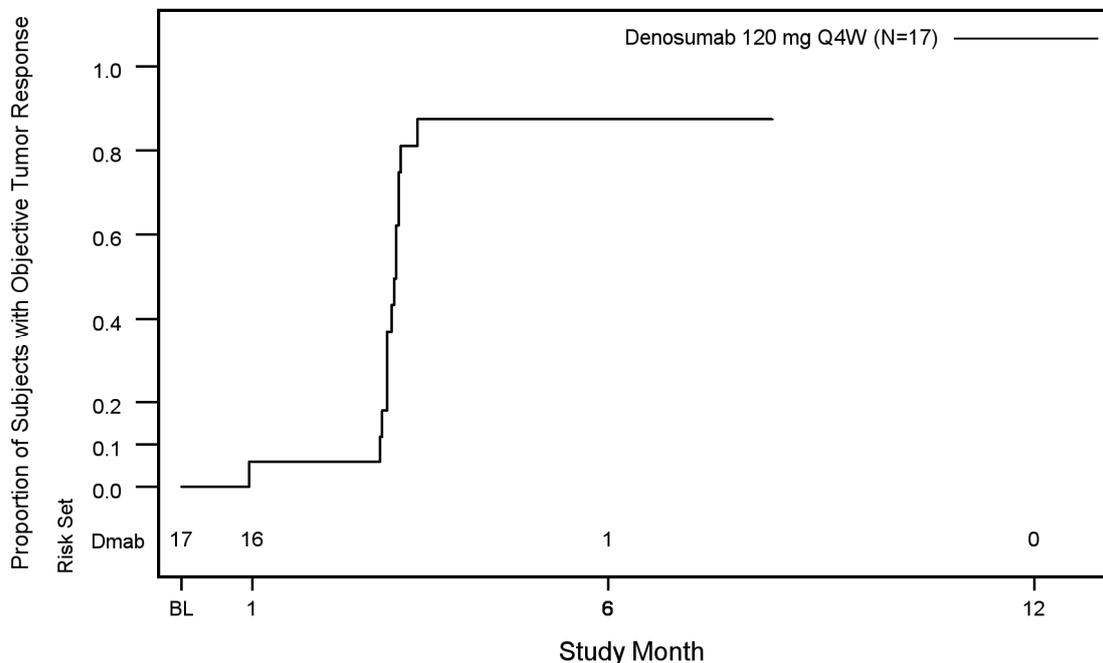
n = Number subjects who had an objective tumor response

<sup>a</sup> Kaplan-Meier estimate

NE = Not estimable

治験総括報告書 表 11-8 (5.3.5.1-4) から引用

図 2.7.6.4-2 最良効果に基づく客観的奏効までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線



N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

治験総括報告書 図 11-1 (5.3.5.1-4) から引用

## 4.2.3.2 手術

切除可能な GCTB を有していた 4 名（初発: 2 名、再発: 2 名）のうち、データカットオフ時点で手術が施行された被験者はいなかった。4 名のうち 3 名は、あらゆる評価基準に基づく最良効果が PR であり、残り 1 名は SD であった。SD と判定された被験者は、再発の切除可能な GCTB を有しており、ベースライン時では前腕切断術が予定されていた。しかし、データカットオフ時点で病勢の進行が認められなかったため、前腕切断術の実施は見送られた。

## 4.2.3.3 臨床的有益性

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 82.4% (14/17) であり、最も多かったのは、痛みの減少であった (表 2.7.6.4-10)。客観的奏効が認められた 14 名では、うち 12 名で臨床的有益性が認められた。客観的奏効が認められなかった 3 名でも、うち 2 名で治験責任医師により臨床的有益性があると判定された。

表 2.7.6.4-10 臨床的有益性が認められた被験者割合

	N1 (%)	Pain Reduction n (%)	Improved Mobility n (%)	Improved Function n (%)	Other n (%)
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14 (82.4)	12 (70.6)	4 (23.5)	7 (41.2)	8 (47.1)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects who reported clinical benefit

For an individual subject, within each category, if multiple responses are present in the same time frame, the best response is presented. Percentages based on N

治験総括報告書 表 11-11 (5.3.5.1-4) から引用

## 4.2.3.4 被験者報告による効果

評価可能な被験者の多くでは、デノスマブ投与によって速やかに痛みが改善した。ベースライン時に最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上であった被験者（リスク被験者）の 25.0% (2/8) では、投与開始後 1 週間以内に、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少（ベースラインから 2 ポイント以上の減少）が認められた (表 2.7.6.4-11)。また、リスク被験者の半数以上で、第 5 週及びその後の全評価時点（第 49 週を除く）で臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少が認められ、痛みの改善は、試験期間中にわたって持続した。ほとんどの被験者では、鎮痛薬の使用は全くなかったか少なかったため、痛みの改善は、鎮痛薬使用の増加に関連したものではないと考えられた。

表 2.7.6.4-11 最もひどい痛みのスコアがベースラインから 2 ポイント以上の減少が認められた被験者の割合

	Crude Incidence	
	n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Denosumab 120 mg Q4W (N = 8)		
Day 8	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)
Day 15	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)
Week 5	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 9	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 13	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 17	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 21	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
Week 25	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
Week 29	4/6 (66.7)	(22.3, 95.7)
Week 33	4/6 (66.7)	(22.3, 95.7)
Week 37	4/6 (66.7)	(22.3, 95.7)
Week 41	3/6 (50.0)	(11.8, 88.2)
Week 45	2/4 (50.0)	(6.8, 93.2)
Week 49	1/3 (33.3)	(0.8, 90.6)
Week 53	1/2 (50.0)	(1.3, 98.7)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, used consistent recall periods on study, and had baseline worst pain score  $\geq 2$

N1 = Number of subjects with data at the visit

Percentages are based on N1.

The range of worst pain is 0 - 10; a higher score indicates a less preferred health status.

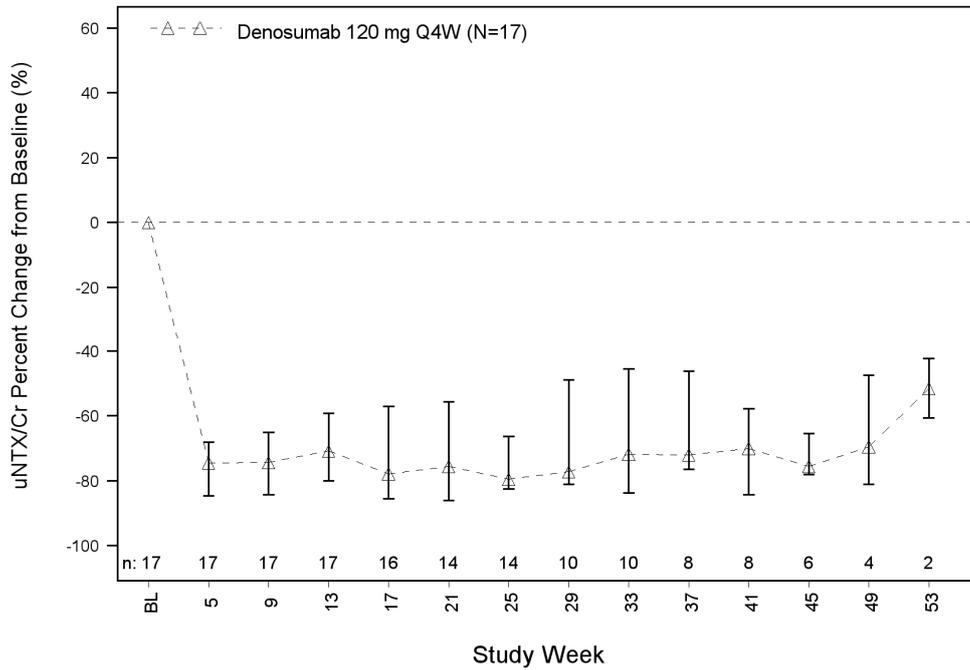
<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 11-10 (5.3.5.1-4) から引用

#### 4.2.3.5 骨代謝マーカー

uNTX/Cr 及び血清中 CTX1 は第 5 週以降から持続的な抑制が認められた (図 2.7.6.4-3、図 2.7.6.4-4)。uNTX/Cr 及び CTX1 のベースラインからの変化率の中央値は、第 5 週時点で、それぞれ -74.5% 及び -62.5% であった。その他の骨代謝マーカー (BSAP、オステオカルシン、及び TRAP 5b) も減少し、試験期間を通じてベースラインを下回った (オステオカルシンの第 5 週を除く)。

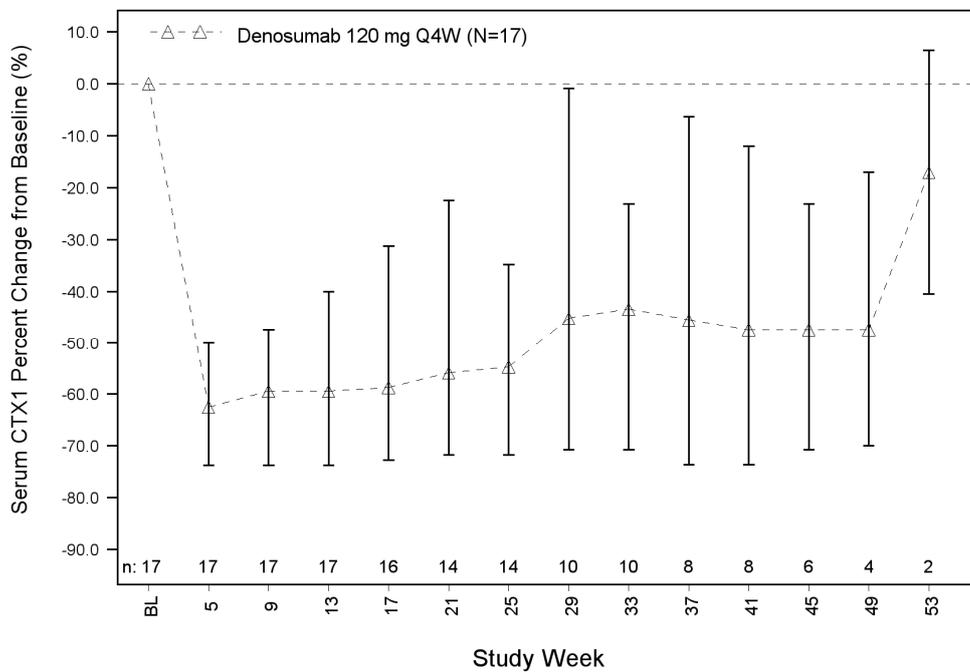
図 2.7.6.4-3 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）



N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment.

治験総括報告書 図 11-2 (5.3.5.1-4) から引用

図 2.7.6.4-4 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）



N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment.

治験総括報告書 図 11-3 (5.3.5.1-4) から引用

## 4.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を表 2.7.6.4-12 に要約し、血清中トラフ濃度の推移を図 2.7.6.4-5 に示す。

負荷投与終了時（第 5 週）、デノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、初回投与後の約 2.5 倍であり、負荷投与によって、予測どおり、目標血清中濃度に速やかに到達したことが示された。第 9 週から第 49 週間の血清中トラフ濃度の平均値及び中央値の変化は、それぞれ 1.2%未満及び 4.3%未満であり、Q4W 投与期間中も定常状態が維持された。以上より、デノスマブの薬物動態は長期投与又は反復投与時でも変化しないことが示唆された。

表 2.7.6.4-12 デノスマブの血清中トラフ濃度の記述統計量の要約

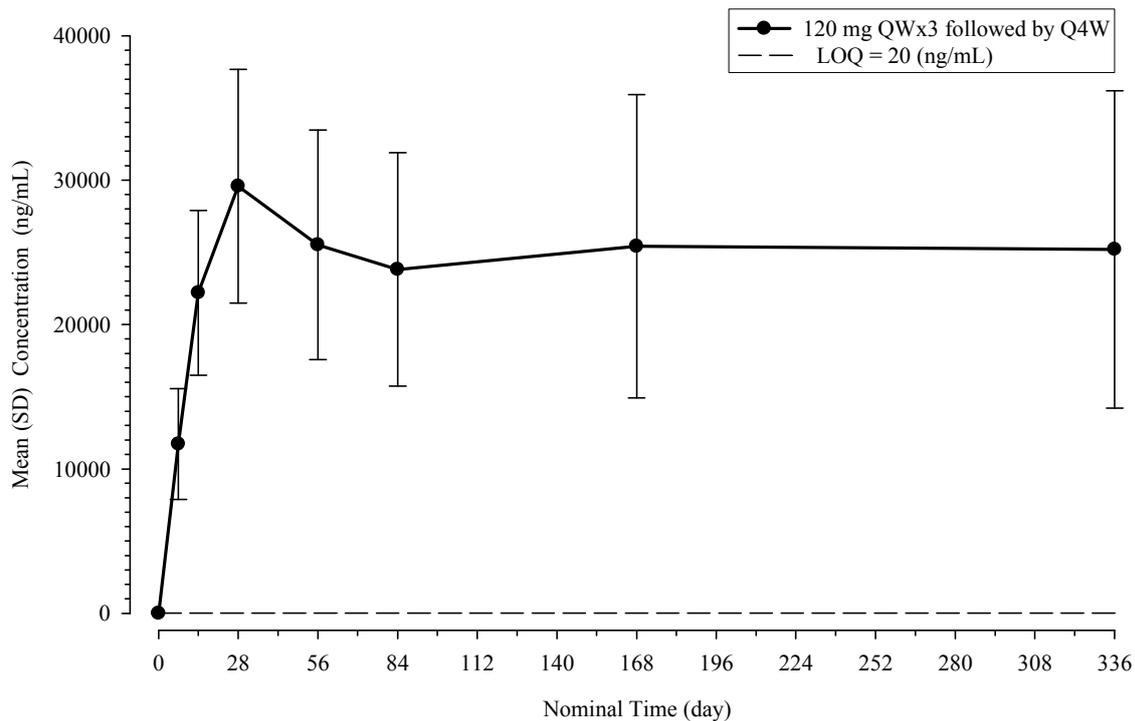
	Nominal Time (day)							
	0	7	14	28	56	84	168	336
N	17	17	17	17	17	17	14	4
Mean	0.00	11700	22200	29600	25500	23800	25400	25200
SD	0.00	3830	5720	8100	7960	8090	10500	11000
CV%	NA	32.7	25.8	27.4	31.2	34.0	41.3	43.6
Geometric Mean	NA	11100	21400	28400	23800	21600	22100	23300
CV% Geometric Mean	NA	37.6	30.8	32.5	47.2	60.2	75.9	49.2
Median	0.00	12200	20900	30300	25400	23300	25300	24300
Min	0.00	4700	9190	12300	5450	3220	2780	12700
Max	0.00	19100	29200	40400	35400	34800	45400	39500

Page 1 of 1

NA = Not Applicable

治験総括報告書 表 11-13 (5.3.5.1-4) から引用

図 2.7.6.4-5 デノスマブの血清中トラフ濃度 (平均値 ± SD)



治験総括報告書 図 11-6 (5.3.5.1-4) から引用

## 4.2.5 安全性の結果

本試験に参加した 17 名全員を安全性の解析対象集団とした。

### 4.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.4-13 に示す。データカットオフ時点でのデノスマブの投与回数の中央値は 11 回で、最高投与回数 (最長曝露) は 16 回であった。また、治療期間の中央値 (範囲) は 7.56 (3.4~12.4) カ月であった。

表 2.7.6.4-13 治験薬の投与状況

	Denosumab 120 mg Q4W
Number of subjects enrolled	17
Number of months on study <sup>a</sup>	
n	17
Mean	8.14
SD	3.02
Median	7.56
Q1, Q3	6.21, 10.45
Min, Max	3.4, 12.4
Number of months on study - n (%)	
0 - 5	4 (23.5)
6 - 11	11 (64.7)
12 - 17	2 (11.8)
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	17

Page 1 of 2

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of denosumab to the end of study date or cutoff date for 6-month analysis, whichever comes first.

<sup>b</sup> Exposure is defined as time from first dose date to last dose date + 28, end of study date, or the data cutoff date, whichever occurs first. However, if first dose date is missing, exposure is 0.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

治験総括報告書 表 12-1 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-13 治験薬の投与状況

Denosumab 120 mg Q4W	
Number of doses received	
n	17
Mean	11.5
SD	3.3
Median	11.0
Q1, Q3	9.0, 14.0
Min, Max	6, 16
Number of doses received - n (%)	
6	1 (5.9)
7	2 (11.8)
9	3 (17.6)
10	1 (5.9)
11	2 (11.8)
13	2 (11.8)
14	2 (11.8)
15	2 (11.8)
16	2 (11.8)
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>b</sup>	
n	17
Mean	8.1
SD	3.0
Median	7.6
Q1, Q3	6.2, 10.4
Min, Max	3, 12
Total cumulative investigational product exposure (months)	
138	

Page 2 of 2

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of denosumab to the end of study date or cutoff date for 6-month analysis, whichever comes first.

<sup>b</sup> Exposure is defined as time from first dose date to last dose date + 28, end of study date, or the data cutoff date, whichever occurs first. However, if first dose date is missing, exposure is 0.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

治験総括報告書 表 12-1 (5.3.5.1-4) から引用

#### 4.2.5.2 有害事象

##### 4.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-14 に示す。

被験者の多く (94.1% [16/17]) に 1 件以上の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された有害事象は、52.9% (9/17) の被験者で認められた。

表 2.7.6.4-14 有害事象の要約

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	16 (94.1)
Serious	2 (11.8)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	2 (11.8)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	9 (52.9)
Serious	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab  
CTCAE version 4.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> Includes only treatment-emergent adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by denosumab

治験総括報告書 表 12-2 (5.3.5.1-4) から引用

#### 4.2.5.2.2 全有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-15 に示す。

有害事象は 94.1% (16/17) に認められた。2 名以上の被験者で認められた有害事象は、注射部位反応 injection site reaction (23.5% [4/17])、倦怠感 malaise (23.5% [4/17])、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (23.5% [4/17])、齲歯 dental caries (17.6% [3/17])、膀胱炎 cystitis (11.8% [2/17])、悪心 nausea (11.8% [2/17])、及び発熱 pyrexia (11.8% [2/17]) であった。治験責任医師により治験薬との関連性があると判定された有害事象は 9 名 (52.9%) に認められた。治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち、2 名以上の被験者で認められたものは、注射部位反応 injection site reaction (23.5% [4/17])、倦怠感 malaise (11.8% [2/17])、及び発熱 pyrexia (11.8% [2/17]) であった。

CTCAE のグレード 3、4、又は 5 に分類される有害事象の発現率は、11.8% (2/17) であった。内訳は、グレード 3 の疼痛 pain 及びグレード 3 の気胸 pneumothorax が各 1 名ずつであり、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.4-15 有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	16 (94.1)	9 (52.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	10 (58.8)	2 (11.8)
Nasopharyngitis	4 (23.5)	0 (0.0)
Cystitis	2 (11.8)	0 (0.0)
Burn infection	1 (5.9)	0 (0.0)
Folliculitis	1 (5.9)	0 (0.0)
Hordeolum	1 (5.9)	0 (0.0)
Influenza	1 (5.9)	0 (0.0)
Nail infection	1 (5.9)	1 (5.9)
Otitis media	1 (5.9)	0 (0.0)
Paronychia	1 (5.9)	0 (0.0)
Periodontitis	1 (5.9)	1 (5.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	9 (52.9)	8 (47.1)
Injection site reaction	4 (23.5)	4 (23.5)
Malaise	4 (23.5)	2 (11.8)
Pyrexia	2 (11.8)	2 (11.8)
Chest discomfort	1 (5.9)	0 (0.0)
Pain	1 (5.9)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	7 (41.2)	0 (0.0)
Dental caries	3 (17.6)	0 (0.0)
Nausea	2 (11.8)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	1 (5.9)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (5.9)	0 (0.0)
Gingival pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Oral pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Toothache	1 (5.9)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	4 (23.5)	0 (0.0)
Back pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Myalgia	1 (5.9)	0 (0.0)
Neck pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	1 (5.9)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	3 (17.6)	1 (5.9)
Dermatitis bullous	1 (5.9)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	1 (5.9)	1 (5.9)
Rash	1 (5.9)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2 (11.8)	1 (5.9)
Decreased appetite	1 (5.9)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	1 (5.9)	1 (5.9)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.2 及び 15.3-2.4 (5.3.5.1-4) から引用

表 2.7.6.4-15 有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (11.8)	0 (0.0)
Dizziness postural	1 (5.9)	0 (0.0)
Headache	1 (5.9)	0 (0.0)
Somnolence	1 (5.9)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (11.8)	0 (0.0)
Pneumonitis	1 (5.9)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (5.9)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (5.9)	0 (0.0)
Contusion	1 (5.9)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (5.9)	0 (0.0)
Depression	1 (5.9)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (5.9)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	1 (5.9)	0 (0.0)
VASCULAR DISORDERS	1 (5.9)	1 (5.9)
Hot flush	1 (5.9)	1 (5.9)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.2 及び 15.3-2.4 (5.3.5.1-4) から引用

#### 4.2.5.2.3 試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

データカットオフ時点で、試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 4.2.5.2.4 死に至った有害事象

死亡した被験者はいなかった。

#### 4.2.5.2.5 重篤な有害事象

データカットオフ時点での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-16 に示す。

重篤な有害事象は2名（11.8%）に認められ、内訳は疼痛 pain 及び気胸 pneumothorax が各1名ずつであった。いずれも、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.4-16 重篤な有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	2 (11.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS Pain	1 (5.9) 1 (5.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS Pneumothorax	1 (5.9) 1 (5.9)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.9 (5.3.5.1-4) から引用

データカットオフ日以降、1名に pneumothorax の重篤な有害事象が認められ、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。

以下に、データカットオフ日以降に発現した被験者を含む3名について、重篤な有害事象の叙述を要約する（詳細は治験総括報告書 第 12.3.2 項）。

## 被験者番号: 121\*

性別/年齢: ■性/6■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 疼痛 pain  
 その他の有害事象: 注射部位反応 injection site reaction、水疱性皮膚炎 dermatitis bullous、倦怠感 malaise、うつ病 depression、肺臓炎 pneumonitis、爪感染 nail infection、爪囲炎 paronychia  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 投薬、入院

被験者は、原疾患に伴う疼痛・尿閉・便失禁のため、治験開始前から入院していたが、治験薬投与開始（20■■年■■月■■日）から約1ヵ月後に退院した。初回投与81日後\*、両下肢・臀部の疼痛が増強したため、疼痛コントロール目的で再度入院した。単純CTの結果、骨破壊の程度に著変は認めなかったが、ベースラインと比較して腫瘍の進展が増大していることが確認された。初回投与82日後\*、オキシコンチンが120 mg/日に増量されたが、翌日\*からオピオイド療法が開始されたため、オキシコンチンの投与は中止された。被験者の疼痛に対する不安の訴えが強かったため、初回投与84日後\*夕刻より抗うつ薬の投与が開始された。初回投与118日後\*、両下肢・臀部の疼痛コントロールが図れ、軽快したため、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。

治験責任医師は、本事象は治験薬投与開始以前からみられた症状が悪化したものと判断し、

\* 新薬承認情報公開時に置き換え

治験薬との関連性を否定した。

**被験者番号: 122\***

性別／年齢: ■性／2■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 気胸 pneumothorax  
 その他の有害事象: 発熱 pyrexia、胸部不快感 chest discomfort、鼻咽頭炎 nasopharyngitis  
 因果関係: 関連なし  
 処置: 入院

初回投与の8日前\*、被験者は生検の結果 GCTB の肺転移と診断され、■月■日に治験薬の投与が開始された。初回投与25日後\*、被験者は入浴時に呼吸困難を感じた。初回投与28日後\*、治験薬投与後に CT を行った結果、左気胸が確認された。初回投与33日後\*、左気胸は回復を認めたが、X 線検査にて右気胸と診断された。軽度であったため経過観察となり、初回投与42日後\*に気胸は治癒と診断された。初回投与168日後\*、自覚症状はなかったものの、X 線検査にて気胸が確認され、グレード 2 の気胸と診断されたため緊急入院した。初回投与172日後\*、回復傾向を確認し退院となった。その後 X 線検査にて回復と判断された。治験薬の投与は継続された。

初回投与252日後\*、X 線検査にて肺に気胸を認めた。自覚症状はなかった。胸腔ドレナージが緊急施行され、被験者は入院した。初回投与253日後\*、胸膜癒着療法が施行され、胸腔内にミノマイシン 200 mg が投与された。初回投与255日後\*、X 線上肺伸展が認められなかったため、胸膜癒着療法が再試行され、胸腔内ピシバニール 10KE が投与された。その後、良好な肺伸展が認められ、X 線検査にて改善傾向が確認されたため、初回投与258日後\*に退院した。初回投与280日後\*に X 線検査にて回復と判断された。治験薬の投与は継続された。

初回投与306日後\*、被験者は胸の痛みと呼吸困難感を覚え、初回投与308日後\*、X 線検査にて右肺に気胸が確認された。被験者は緊急入院し、安静にて経過観察となった。その後、回復傾向が確認されたため、初回投与312日後\*に退院した。初回投与336日後\*、X 線検査にて回復と判断された。被験者はこの時点で、肺転移の病勢の進行のため、試験を中止した。

治験責任医師は、いずれの気胸の事象も原疾患による症状であると判断し、治験薬との関連性を否定した。

**被験者番号: 056\***

性別／年齢: ■性／5■歳  
 投与群: デノスマブ 120 mg Q4W  
 重篤な有害事象: 気胸 pneumothorax  
 その他の有害事象: 熱傷部感染 burn infection、毛包炎 folliculitis  
 因果関係: 関連あり  
 処置: 入院

治験薬投与開始から約3ヵ月後の20██年██月██日、胸部CTの結果、多発性肺転移の数カ所で縮小傾向を認めた。初回投与129日後\*、被験者は前日より右胸痛と呼吸困難を感じたため近医を受診したところ、グレード2の右気胸と診断された。アスピレーションキットが挿入され、経過観察のため、被験者は当該近医に入院した。初回投与135日後\*、脱気不良のため、アスピレーションキットからトロッカーカテーテルに入れ替えられた。Air leakは継続していた。初回投与140日後\*

、air leakが継続し、気胸も改善していなかったため、難治性と判断された。初回投与142日後\*、胸膜癒着術として、ピシバニール5KE + 生理食塩液50 mL + 1%キシロカイン20 mLが右胸腔内に投与された。初回投与147日後\*、air leakが消失したため、軽快と判断され、被験者はトロッカーカテーテル抜管後に退院した。初回投与168日後\*、治験実施医療機関での胸部X線検査の結果、気胸は回復と判断された。治験薬の投与は継続された。

被験者には過去に気胸の既往がなく、本事象は、治験薬の投与によって胸膜直下の肺転移が縮小したことに起因する可能性があるため、治験責任医師は、本事象を治験薬との関連性ありと判定した。

#### 4.2.5.2.6 臨床的に重要な有害事象

##### 4.2.5.2.6.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症の有害事象は1名に認められ、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。重篤なものではなく、中等度であり、症候性の事象も認められなかった。低カルシウム血症は、治験薬投与開始から7日後に発現し、報告時の被験者の血清中カルシウム濃度は7.7 mg/dLであった。低カルシウム血症発現後、当該被験者へのビタミンD及びカルシウムの投与量は、それぞれ800 IU/日及び1220 mg/日に増量された。事象発現から72日後、低カルシウム血症は消失した。治験薬の投与は継続された。

##### 4.2.5.2.6.2 顎骨壊死 (ONJ)

データカットオフ時点で、ONJの有害事象は認められなかった。

##### 4.2.5.2.6.3 過敏症

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、2名(11.8%)に認められ、内訳は発疹 rash と水疱性皮膚炎 dermatitis bullous が1名ずつであった。いずれも重篤なものではなかった。

##### 4.2.5.2.6.4 新規原発性悪性腫瘍

データカットオフ時点で、悪性腫瘍の有害事象は認められなかった。

##### 4.2.5.2.6.5 感染症

感染症(「感染症及び寄生虫症」の器官別大分類に該当する事象)が、10名(58.8%)に認められた。2名以上に認められた事象は鼻咽頭炎 nasopharyngitis (23.5% [4/17])及び膀胱炎 cystitis (11.8% [2/17])であった。いずれの感染症も、重篤なものではなかった。

データカットオフ時点で、皮膚感染の有害事象は認められなかった。

#### 4.2.5.2.6.6 心血管系障害

心血管系障害（「心臓障害」及び「血管障害」の器官別大分類に該当する事象）として、ほてり hot flush が1名に認められたが、重篤なものではなかった。

#### 4.2.5.3 臨床検査値及びバイタルサイン

血清カルシウム値及びビリルビン値に予想どおりの変化が認められた以外、臨床検査値及びバイタルサインに、治験薬との関連性が示唆される変化は認められなかった。

#### 4.2.5.4 抗デノスマブ抗体の発現率

17名の全被験者に対して抗デノスマブ抗体の検査を行った結果、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

### 4.3 結論

デノスマブの投与を受けた GCTB 患者 17 名中 14 名（82.4%）で客観的奏効が認められた。その他の有効性評価項目でも、デノスマブの良好な効果が示された。本試験での血清中デノスマブ濃度トラフ値は、同じ用法・用量による他の試験と同程度であった。日本人 GCTB 患者におけるデノスマブの忍容性は概ね良好であり、安全性プロファイルは、これまでに確認されたデノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与時のプロファイルと同様であった。以上のことから、GCTB 患者におけるデノスマブの高い臨床的意義が示唆された。

## 5. 試験 AMG162-B-J201（国内第Ⅱ相試験）：12ヵ月カットオフ解析

GCTB患者を対象としたAMG 162（デノスマブ）の非盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験

.....資料番号 5.3.5.1-5

### 5.1 試験方法の概要

本試験は、GCTB患者における客観的抗腫瘍効果を評価することを目的とした、進行中の非盲検、単一群、第Ⅱ相試験である。本試験では、切除可能なGCTB又は切除不能なGCTBの成人患者及び骨格が成熟した未成年患者を対象とし、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。また、事前に高カルシウム血症が認められない限り、すべての被験者に、600 mg/日以上のカルシウム及び400 IU/日以上ビタミンDを毎日投与した。

20■■年■■月■■日を6ヵ月解析のデータカットオフ日、20■■年■■月■■日を12ヵ月解析のデータカットオフ日とし、有効性、安全性、及び薬物動態の結果を解析した（6ヵ月カットオフ解析の結果は第4項に記載）。試験方法の概要は第4.1項を参照のこと。

#### 5.1.1 試験期間

2011年11月■■日（最初の被験者の同意取得日）～20■■年■■月■■日（12ヵ月カットオフ解析のカットオフ日）

## 5.2 結果の要約

### 5.2.1 被験者の内訳

17名の被験者が本試験に組み入れられ、すべての被験者が1回以上のデノスマブ投与を受けた。12ヵ月データカットオフ時点で1名の未成年被験者（登録時点で18歳）が組み入れられ、デノスマブが投与された。

12ヵ月データカットオフ時点で、1名が試験及びデノスマブの投与を中止し、16名が試験を継続中であった。なお、データカットオフ日以降、20■■年■■月■■日時点で、1名が神経膠芽細胞腫 glioblastoma の有害事象によって試験及びデノスマブの投与を中止した。

### 5.2.2 被験者背景

被験者背景は6ヵ月データカットオフ時点と同じであった（第4.2.2項参照）。

### 5.2.3 有効性の結果

本試験に組み入れられた17名の被験者のすべてが有効性解析対象集団に含まれた。有効性解析対象集団では、治療期間の中央値は13.08ヵ月であった。デノスマブの投与回数の中央値（範囲）は17（12～22）回であった。

#### 5.2.3.1 腫瘍縮小効果

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づいて判定した結果、客観的奏効を認めた被験者の

割合（客観的奏効率、主要評価項目）は 88.2%（15/17）であった（表 2.7.6.5-1）。個々の評価基準による客観的奏効率は、modified RECIST 基準で 35.3%（6/17）、modified EORTC 基準で 82.4%（14/17）、density/size 基準で 70.6%（12/17）であった。

表 2.7.6.5-1 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

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Based on Best Response Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	15/17 (88.2)	(63.6, 98.5)
RECIST 1.1 Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	6/17 (35.3)	(14.2, 61.7)
EORTC Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14/17 (82.4)	(56.6, 96.2)
Density/Size Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/17 (70.6)	(44.0, 89.7)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

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

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-1.1.1 (5.3.5.1-5) から引用

あらゆる評価基準を用いた最良効果による CR は 23.5%（4 名）、PR は 64.7%（11 名）、SD は 11.8%（2 名）であった（表 2.7.6.5-2）。

あらゆる評価基準を用いて客観的奏効が認められた 15 名のうち、1 名の被験者（被験者番号 041\*）がその後 PD と判定された。また、個々の評価基準によって客観的奏効の後に PD と判定された被験者は、modified RECIST 基準で 0/6 名、modified EORTC 基準で 1/14 名（被験者番号 122\*）、density/size 基準で 1/12 名（被験者番号 041\*）であった。あらゆる評価基準によって客観的奏効が認められた後に PD と判定された被験者（被験者番号 041\*）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による評価では、PD ではないと判定された。

表 2.7.6.5-2 あらゆる評価基準を用いた最良効果別の被験者の割合

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	Crude Incidence n (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
CR	4 (23.5)	(6.8, 49.9)
PR	11 (64.7)	(38.3, 85.8)
SD	2 (11.8)	(1.5, 36.4)
PD	0 (0.0)	(0.0, 19.5)
Objective tumor response (CR, PR)	15 (88.2)	(63.6, 98.5)
Tumor control (CR, PR, SD)	17 (100.0)	(80.5, 100.0)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

CR = Complete response; PR = Partial response; SD = Stable disease; PD = Progressive disease

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-1.9.1 (5.3.5.1-5) から引用

客観的奏効が 4、12、又は 24 週間持続した被験者の割合は、それぞれ 88.2% (15/17)、82.4% (14/17)、又は 86.7% (13/15) であった (表 2.7.6.5-3、表 2.7.6.5-4、表 2.7.6.5-5)。

表 2.7.6.5-3 客観的奏効が 4 週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 4 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	15/17 (88.2)	(63.6, 98.5)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/17 (70.6)	(44.0, 89.7)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 4 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-1.5.1 (5.3.5.1-5) から引用

表 2.7.6.5-4 客観的奏効が 12 週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 12 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14/17 (82.4)	(56.6, 96.2)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	9/17 (52.9)	(27.8, 77.0)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	11/17 (64.7)	(38.3, 85.8)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 12 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-1.5.1 (5.3.5.1-5) から引用

表 2.7.6.5-5 客観的奏効が 24 週間以上持続した被験者の割合

	Crude Incidence n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Sustained for at least 24 weeks		
Based on Best Response		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	13/15 (86.7)	(59.5, 98.3)
RECIST 1.1		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	3/15 (20.0)	(4.3, 48.1)
EORTC		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	8/15 (53.3)	(26.6, 78.7)
Density/Size		
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	10/15 (66.7)	(38.4, 88.2)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects with at least 2 evaluable time point assessments that were at least 24 weeks within 12 months of first dose apart using the respective tumor response criteria

<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-1.5.1 (5.3.5.1-5) から引用

あらゆる評価基準を用いた最良効果に基づいて算出した結果、客観的奏効までの期間の中央値 (95% CI) は 3.0 (2.9~3.1) カ月であった。Kaplan-Meier 法を用いて算出した最良効果に基づく客観的奏効率の経時推移を表 2.7.6.5-6 及び図 2.7.6.5-1 に示す。

12 カ月データカットオフ時点で、本試験に組み入れられた 1 名の未成年被験者 (18 歳) において、あらゆる評価基準に基づく最良効果が PR と判定された。この未成年被験者の治療期間はおよそ 9 カ月であった。

表 2.7.6.5-6 客観的奏効率の経時推移 (Kaplan-Meier 推定値)

	Crude Incidence n/N1 (%)	Week 25 % (95% CI) <sup>a</sup>	Week 49 % (95% CI) <sup>a</sup>	Week 73 % (95% CI) <sup>a</sup>
Based on Best Response				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	15/17 (88.2)	82.4 (64.2, 100.0)	88.2 (72.9, 100.0)	NE (NE, NE)
RECIST 1.1				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	6/17 (35.3)	11.8 (0.0, 27.1)	24.5 (3.5, 45.5)	49.7 (17.9, 81.4)
EORTC				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14/17 (82.4)	64.7 (42.0, 87.4)	76.5 (56.3, 96.6)	76.5 (56.3, 96.6)
Density/Size				
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	12/17 (70.6)	52.9 (29.2, 76.7)	70.6 (48.9, 92.2)	70.6 (48.9, 92.2)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

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

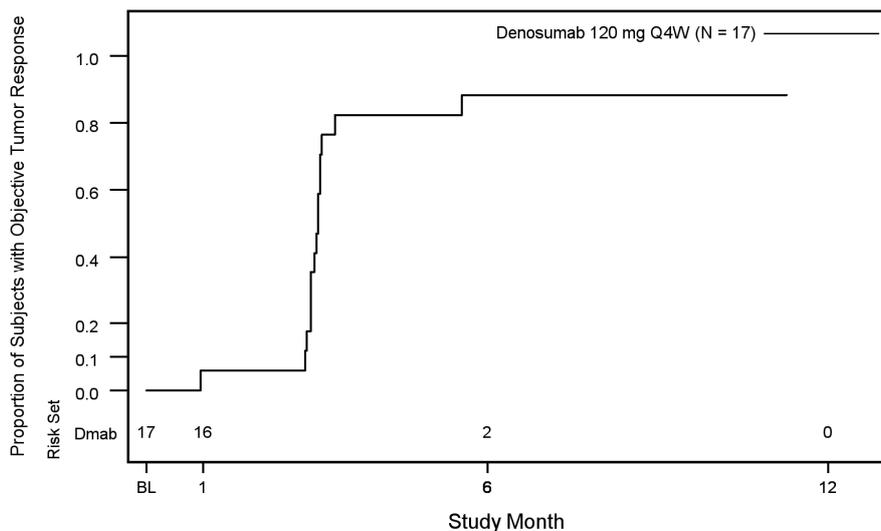
n = Number of subjects who had an objective tumor response

<sup>a</sup> Kaplan-Meier estimate

NE = Not estimable

治験総括報告書 表 15.2-1.8.1 (5.3.5.1-5) から引用

図 2.7.6.5-1 最良効果に基づく客観的奏効までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線



### 5.2.3.2 手術

切除可能な GCTB を有していた 4 名 (初発: 2 名、再発: 2 名) のうち、12 ヶ月データカットオフ時点で手術が施行された被験者はいなかった。4 名のうち 3 名は、あらゆる評価基準に基づく最良効果が PR であり、残り 1 名は SD であった。SD と判定された被験者は、再発の切除可能な GCTB を有しており、ベースライン時では前腕切断術が予定されていた。しかし、データカットオフ時点で病勢の進行が認められなかったため、前腕切断術の実施は見送られた。

## 5.2.3.3 臨床的有益性

治験責任医師の判定による臨床的有益性が得られた被験者の割合は 82.4% (14/17) であり、最も多かったのは、痛みの減少であった (表 2.7.6.5-7)。客観的奏効が認められた 15 名では、うち 12 名で臨床的有益性が認められた。また、客観的奏効が認められなかった 2 名でも、治験責任医師により臨床的有益性があると判定された。

表 2.7.6.5-7 臨床的有益性が認められた被験者の割合

	N1 (%)	Pain Reduction n (%)	Improved Mobility n (%)	Improved Function n (%)	Other n (%)
Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	14 (82.4)	12 (70.6)	4 (23.5)	9 (52.9)	8 (47.1)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

N1 = Number of subjects who reported clinical benefit

Subjects are counted for each clinical benefit category respectively. Within each clinical category, each subject is counted only once.

Percentages based on N

治験総括報告書 表 15.2-2.9.1 (5.3.5.1-5) から引用

## 5.2.3.4 被験者報告による効果

評価可能な被験者の多くでは、デノスマブ投与によって速やかに痛みが改善した。ベースライン時に最もひどい痛みのスコアが 2 ポイント以上であった被験者 (リスク被験者) の 25.0% (2/8) では、投与開始後 1 週間以内に、臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少 (ベースラインから 2 ポイント以上の減少) が認められた (表 2.7.6.5-8)。また、リスク被験者の半数以上で、第 5 週及びその後の全評価時点で臨床的に意味のある最もひどい痛みの減少が認められ、痛みの改善は、試験期間中にわたって持続した。ほとんどの被験者では、鎮痛薬の使用は全くなかったか少なかったため、痛みの改善は、鎮痛薬使用の増加に関連したものではないと考えられた。

表 2.7.6.5-8 最もひどい痛みのスコアがベースラインから 2 ポイント以上の減少が認められた被験者の割合

	Crude Incidence	
	n/N1 (%)	(95% CI) <sup>a</sup>
Denosumab 120 mg Q4W (N = 8)		
Day 8	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)
Day 15	2/8 (25.0)	(3.2, 65.1)
Week 5	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 9	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 13	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 17	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 21	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 25	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 29	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 33	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 37	5/8 (62.5)	(24.5, 91.5)
Week 41	4/8 (50.0)	(15.7, 84.3)
Week 45	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
Week 49	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
Week 53	3/6 (50.0)	(11.8, 88.2)
Week 57	4/6 (66.7)	(22.3, 95.7)
Week 61	4/6 (66.7)	(22.3, 95.7)
Week 65	3/6 (50.0)	(11.8, 88.2)
Week 69	2/4 (50.0)	(6.8, 93.2)
Week 73	2/3 (66.7)	(9.4, 99.2)
Week 77	1/2 (50.0)	(1.3, 98.7)

Page 1 of 1

N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, used consistent recall periods on study, and had baseline worst pain score  $\geq 2$

N1 = Number of subjects with data at the visit

Percentages are based on N1.

The range of worst pain is 0 - 10; a higher score indicates a less preferred health status.

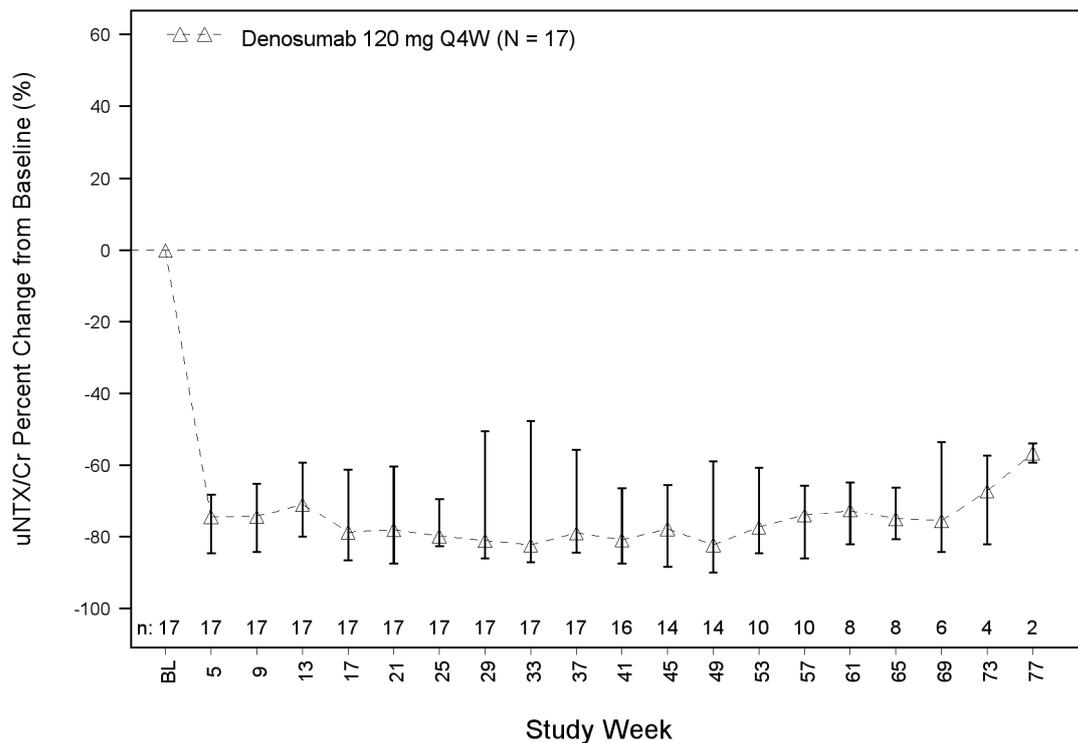
<sup>a</sup> Exact confidence interval

治験総括報告書 表 15.2-3.2.1 (5.3.5.1-5) から引用

### 5.2.3.5 骨代謝マーカー

uNTX/Cr 及び血清中 CTX1 は第 5 週以降から持続的な抑制が認められた (図 2.7.6.5-2、図 2.7.6.5-3)。uNTX/Cr 及び CTX1 のベースラインからの変化率の中央値は、第 5 週時点で、それぞれ -74.5% 及び -62.5% であった。その他の骨代謝マーカー (BSAP、オステオカルシン、及び TRAP 5b) も減少し、試験期間を通じてベースラインを下回った (オステオカルシンの第 5 週を除く)。

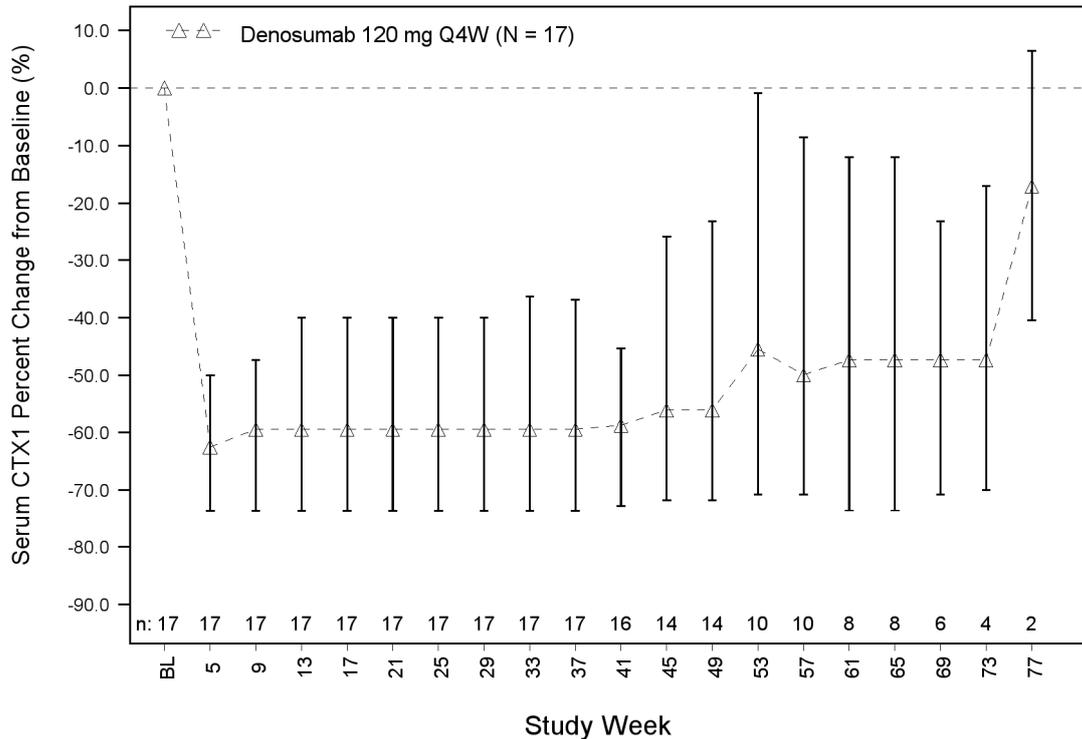
図 2.7.6.5-2 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）



N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

治験総括報告書 図 15.2-2.3 (5.3.5.1-5) から引用

図 2.7.6.5-3 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）



N = Number of enrolled subjects who were eligible for the study, received at least one dose of denosumab, and had at least one evaluable time point assessment

治験総括報告書 図 15.2-2.6 (5.3.5.1-5) から引用

## 5.2.4 薬物動態の結果

デノスマブの血清中トラフ濃度を表 2.7.6.5-9 に要約し、血清中トラフ濃度の推移を図 2.7.6.5-4 に示す。

負荷投与終了時（第 5 週）、デノスマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は、初回投与後の約 2.5 倍であり、負荷投与によって、予測どおり、目標血清中濃度に速やかに到達したことが示された。第 9 週から第 49 週の間、血清中トラフ濃度の平均値及び中央値の変化は、それぞれ 17.6%未満及び 26.4%未満であり、Q4W 投与期間中も定常状態が維持された。以上より、デノスマブの薬物動態は長期投与又は反復投与時でも変化しないことが示唆された。

表 2.7.6.5-9 デノスマブの血清中トラフ濃度の記述統計量の要約

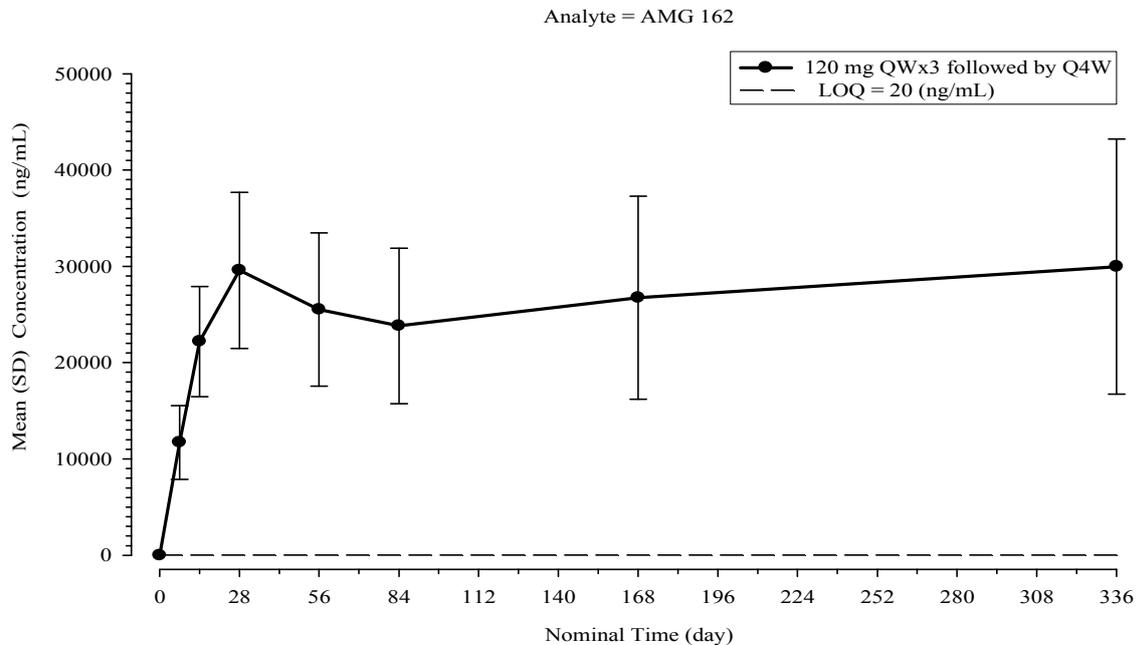
	Nominal Time (day)							
	0	7	14	28	56	84	168	336
N	17	17	17	17	17	17	16	12
Mean	0.00	11700	22200	29600	25500	23800	26700	30000
SD	0.00	3830	5720	8100	7960	8090	10500	13200
CV%	NA	32.7	25.8	27.4	31.2	34.0	39.4	44.2
Geometric Mean	NA	11100	21400	28400	23800	21600	23500	25700
CV% Geometric Mean	NA	37.6	30.8	32.5	47.2	60.2	72.6	77.6
Median	0.00	12200	20900	30300	25400	23300	26800	32100
Min	0.00	4700	9190	12300	5450	3220	2780	4170
Max	0.00	19100	29200	40400	35400	34800	45400	47800

Page 1 of 1

NA = Not Applicable

治験総括報告書 表 15.2-6.1 (5.3.5.1-5) から引用

図 2.7.6.5-4 デノスマブの血清中トラフ濃度 (平均値 ± SD)

Source = PKS Study : AMG162-B-J201\_12mon; Scenario: Auto\_Serum\_AMG162\_all, Version 1  
Date/Time = 8/29/2013 4:57:58 PM

治験総括報告書 図 15.2-4.1 (5.3.5.1-5) から引用

## 5.2.5 安全性の結果

本試験に参加した 17 名全員を安全性の解析対象集団とした。

### 5.2.5.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.5-10 に示す。12 ヶ月データカットオフ時点でのデノスマブの投与回数の中央値は 17 回で、最高投与回数（最長曝露）は 22 回であった。また、治療期間の中央値（範囲）は 13.08（8.9～17.9）ヵ月であった。

表 2.7.6.5-10 治験薬の投与状況

	Denosumab 120 mg Q4W
Number of subjects enrolled	17
Number of months on study <sup>a</sup>	
n	17
Mean	13.64
SD	3.04
Median	13.08
Q1, Q3	11.27, 15.97
Min, Max	8.9, 17.9
Number of months on study - n (%)	
6 - 11	7 (41.2)
12 - 17	10 (58.8)
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	17

Page 1 of 2

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of denosumab to the end of study date or cutoff date for 12-month analysis, whichever comes first.

<sup>b</sup> Exposure is defined as time from first dose date to last dose date + 28, end of study date, or the data cutoff date, whichever occurs first. However, if first dose date is missing, exposure is 0.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

治験総括報告書 表 15.3-1.1 (5.3.5.1-5) から引用

表 2.7.6.5-10 治験薬の投与状況

Denosumab 120 mg Q4W	
Number of doses received	
n	17
Mean	17.1
SD	3.5
Median	17.0
Q1, Q3	14.0, 20.0
Min, Max	12, 22
Number of doses received - n (%)	
12	2 (11.8)
13	1 (5.9)
14	2 (11.8)
15	2 (11.8)
16	1 (5.9)
17	1 (5.9)
19	2 (11.8)
20	2 (11.8)
21	3 (17.6)
22	1 (5.9)
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>b</sup>	
n	17
Mean	13.6
SD	3.1
Median	13.0
Q1, Q3	11.1, 16.0
Min, Max	9, 18
Total cumulative investigational product exposure (months)	
	231

Page 2 of 2

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of denosumab to the end of study date or cutoff date for 12-month analysis, whichever comes first.

<sup>b</sup> Exposure is defined as time from first dose date to last dose date + 28, end of study date, or the data cutoff date, whichever occurs first. However, if first dose date is missing, exposure is 0.

Denosumab is administered at a dose of 120 mg Q4W with a loading dose of 120 mg on study days 8 and 15.

治験総括報告書 表 15.3-1.1 (5.3.5.1-5) から引用

## 5.2.5.2 有害事象

### 5.2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5-11 に示す。

すべての被験者 (100% [17/17]) に 1 件以上の有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された有害事象は、70.6% (12/17) の被験者で認められた。

表 2.7.6.5-11 有害事象の要約

	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17) n (%)
Adverse events regardless of relationship	
All	17 (100.0)
Serious	4 (23.5)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	4 (23.5)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>	
All	12 (70.6)
Serious	1 (5.9)
Fatal	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (5.9)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

Coded using CTCAE version 4.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> Includes only treatment-emergent adverse event for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by denosumab

治験総括報告書 表 15.3-2.1 (5.3.5.1-5) から引用

#### 5.2.5.2.2 全有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-12 に示す。

有害事象はすべての被験者 (17/17) に認められた。2 名以上の被験者で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (29.4% [5/17])、齲歯 dental caries (23.5% [4/17])、インフルエンザ influenza (23.5% [4/17])、注射部位反応 injection site reaction (23.5% [4/17])、倦怠感 malaise (23.5% [4/17])、悪心 nausea (17.6% [3/17])、発熱 pyrexia (17.6% [3/17])、関節痛 arthralgia (11.8% [2/17])、膀胱炎 cystitis (11.8% [2/17])、頭痛 headache (11.8% [2/17])、歯周炎 periodontitis (11.8% [2/17])、気胸 pneumothorax (11.8% [2/17])、及び歯痛 toothache (11.8% [2/17]) であった。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された有害事象は 12 名 (70.6%) に認められた。治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち、2 名以上の被験者で認められたものは、注射部位反応 injection site reaction (23.5% [4/17])、発熱 pyrexia (17.6% [3/17])、倦怠感 malaise (11.8% [2/17])、及び歯周炎 periodontitis (11.8% [2/17]) であった。

CTCAE のグレード 3、4、又は 5 に分類される有害事象の発現率は、23.5% (4/17) であった。内訳は、グレード 3 の気胸 pneumothorax が 2 名、グレード 3 の疼痛 pain 及びグレード 3 の神経膠芽細胞腫 glioblastoma が各 1 名ずつであった。

未成年被験者に鼻咽頭炎 nasopharyngitis とインフルエンザ influenza が発現したが、いずれもデノスマブとの関連性は否定された。

表 2.7.6.5-12 有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	17 (100.0)	12 (70.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	11 (64.7)	3 (17.6)
Nasopharyngitis	5 (29.4)	0 (0.0)
Influenza	4 (23.5)	0 (0.0)
Cystitis	2 (11.8)	0 (0.0)
Periodontitis	2 (11.8)	2 (11.8)
Burn infection	1 (5.9)	0 (0.0)
Folliculitis	1 (5.9)	0 (0.0)
Hordeolum	1 (5.9)	0 (0.0)
Nail infection	1 (5.9)	1 (5.9)
Otitis media	1 (5.9)	0 (0.0)
Paronychia	1 (5.9)	0 (0.0)
Sinusitis	1 (5.9)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	9 (52.9)	0 (0.0)
Dental caries	4 (23.5)	0 (0.0)
Nausea	3 (17.6)	0 (0.0)
Toothache	2 (11.8)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	1 (5.9)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Diarrhoea	1 (5.9)	0 (0.0)
Gingival pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Oral pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Sensitivity of teeth	1 (5.9)	0 (0.0)
Stomatitis	1 (5.9)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	9 (52.9)	8 (47.1)
Injection site reaction	4 (23.5)	4 (23.5)
Malaise	4 (23.5)	2 (11.8)
Pyrexia	3 (17.6)	3 (17.6)
Chest discomfort	1 (5.9)	0 (0.0)
Fatigue	1 (5.9)	0 (0.0)
Pain	1 (5.9)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	7 (41.2)	1 (5.9)
Arthralgia	2 (11.8)	0 (0.0)
Back pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Exposed bone in jaw	1 (5.9)	1 (5.9)
Intervertebral disc protrusion	1 (5.9)	0 (0.0)
Myalgia	1 (5.9)	0 (0.0)
Neck pain	1 (5.9)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	1 (5.9)	0 (0.0)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.2 及び 15.3-2.4 (5.3.5.1-5) から引用

表 2.7.6.5-12 有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	5 (29.4)	3 (17.6)
Dermatitis	1 (5.9)	1 (5.9)
Dermatitis bullous	1 (5.9)	0 (0.0)
Dermatitis contact	1 (5.9)	1 (5.9)
Hyperhidrosis	1 (5.9)	1 (5.9)
Pruritus	1 (5.9)	0 (0.0)
Rash	1 (5.9)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	4 (23.5)	1 (5.9)
Headache	2 (11.8)	1 (5.9)
Dizziness postural	1 (5.9)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	1 (5.9)	0 (0.0)
Somnolence	1 (5.9)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	3 (17.6)	1 (5.9)
Decreased appetite	1 (5.9)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	1 (5.9)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	1 (5.9)	1 (5.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (17.6)	1 (5.9)
Pneumothorax	2 (11.8)	1 (5.9)
Pneumonitis	1 (5.9)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2 (11.8)	0 (0.0)
Alcohol poisoning	1 (5.9)	0 (0.0)
Contusion	1 (5.9)	0 (0.0)
Joint dislocation	1 (5.9)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (5.9)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1 (5.9)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (5.9)	1 (5.9)
Vertigo	1 (5.9)	1 (5.9)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (5.9)	0 (0.0)
Glioblastoma	1 (5.9)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (5.9)	0 (0.0)
Depression	1 (5.9)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (5.9)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	1 (5.9)	0 (0.0)
VASCULAR DISORDERS	1 (5.9)	1 (5.9)
Hot flush	1 (5.9)	1 (5.9)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumabn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.2 及び 15.3-2.4 (5.3.5.1-5) から引用

## 5.2.5.2.3 試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

12 ヶ月データカットオフ時点で、試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。データカットオフ日以降、1 名（被験者番号 041\*）が神経膠芽細胞腫 glioblastoma の有害事象によって、試験及び治験薬の投与を中止した。

## 5.2.5.2.4 死に至った有害事象

死亡した被験者はいなかった。

## 5.2.5.2.5 重篤な有害事象

12 ヶ月データカットオフ時点での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-13 に示す。

重篤な有害事象は 4 名（23.5%）に認められ、内訳は気胸 pneumothorax が 2 名、疼痛 pain 及び神経膠芽細胞腫 glioblastoma が各 1 名ずつであった。このうち、1 名（被験者番号 056\*）に発現した気胸 pneumothorax が、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。

表 2.7.6.5-13 重篤な有害事象の発現状況

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab 120 mg Q4W (N = 17) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	4 (23.5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS Pneumothorax	2 (11.8) 2 (11.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS Pain	1 (5.9) 1 (5.9)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) Glioblastoma	1 (5.9) 1 (5.9)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of denosumab

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Coded using MedDRA version 15.1

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency.

治験総括報告書 表 15.3-2.9 (5.3.5.1-5) から引用

以下に、重篤な有害事象の叙述を要約する。

被験者番号: 121\*、122\*、056\*

第 4.2.5.2.5 項に記載した。

被験者番号: 041\*

性別/年齢: ■性/4■歳

投与群: デノスマブ 120 mg Q4W

重篤な有害事象: 神経膠芽細胞腫 glioblastoma

\* 新薬承認情報公開時に置き換え

その他の有害事象:	発熱 pyrexia、低カルシウム血症 hypocalcaemia
因果関係:	関連なし
処置:	投薬、入院

19■■年、被験者は骨生検にて骨盤骨の骨巨細胞腫と診断された。この骨盤骨の骨巨細胞腫に対して、搔爬、骨移植、動脈塞栓術の手術歴があった。20■■年■■月■■日、被験者はデノスマブの初回投与を受けた。初回投与365日後\*、16回目のデノスマブが投与された。初回投与393日後\*、脳神経外科を受診。頭痛、嘔吐、食欲低下を呈し、Japan Coma Scale I-1であった。MRI検査にて両側前頭葉脳室内に連続する腫瘍及び左内耳道に連続する腫瘍が確認された。同日、治験薬投与を中断し、初回投与396日後\*、入院となった。初回投与398日後\*、大脳生検が実施され、迅速報告では神経膠腫が疑われた。初回投与402日後\*、本重篤有害事象の治療に専念するため、治験終了時検査を実施し、治験薬投与及び治験を中止した。初回投与406日後\*、初回投与398日後\*の生検結果の最終報告にて神経膠芽細胞腫と診断された。初回投与420日後\*、手術を実施し、初回投与437日後\*からテモダールの内服を開始した。また、放射線治療の併用が予定された。

治験薬に直接的なDNA損傷作用はないと考えられ、非臨床データからは、RANKL阻害による細胞の生存及び増殖の異常等は確認されておらず、また、治験薬による免疫系及び血管新生への影響も認められていない。臨床試験データでも、治験薬による悪性腫瘍発現率の上昇を疑うシグナルは得られていない。重複腫瘍症例は様々な癌腫で報告されており、骨巨細胞腫はまれな腫瘍であることから報告数は少ないものの悪性腫瘍合併例は報告されている。以上及びこれまでに得られている安全性情報から、治験責任医師は、治験薬が神経膠芽細胞腫を惹起した可能性は低いと考え、本事象と治験薬との因果関係を否定した。

初回投与420日後\*に実施された手術後の経過は良好であること、神経膠芽細胞腫に対する抗がん剤治療が初回投与437日後\*より開始されたこと、及び併用治療として放射線治療を予定していたことから、本事象の追跡を終了した。

#### 5.2.5.2.6 臨床的に重要な有害事象

##### 5.2.5.2.6.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症の有害事象は1名に認められ、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。重篤なものではなく、中等度であり、症候性の事象も認められなかった。本被験者のベースラインのアルブミン補正血清中カルシウム濃度は9.1 mg/dLであった。低カルシウム血症は、治験薬投与開始から7日後に発現し、報告時の被験者のアルブミン補正血清中カルシウム濃度は7.8 mg/dLであった。低カルシウム血症発現後、当該被験者へのビタミンD及びカルシウムの投与量は、それぞれ800 IU/日及び1220 mg/日に増量された。事象発現から72日後、低カルシウム血症は消失した。治験薬の投与は継続された。

## 5.2.5.2.6.2 顎骨壊死 (ONJ)

12 ヶ月データカットオフ時点で、ONJ の有害事象は認められなかった。データカットオフ日以降、1 名 (被験者番号 057\*) が ONJ と判定された。以下に叙述を要約する。

## 被験者番号: 057\*

初回投与約6ヵ月前\*、被験者は生検により仙骨骨巨細胞腫と診断された。初回投与約4ヵ月前\*、右上第3臼歯の重度齲歯症及び根尖性歯周炎のため、抜歯術及び歯根のう胞摘出術が施行された。これらの事象は、本試験参加前に回復した。その後、初回投与約3ヵ月前\* から初回投与約1ヵ月前\*

までの間に、ゾレドロン酸が3回投与された。初回投与約1ヵ月前\*をもってゾレドロン酸の投与は終了した。20■■年■■月■■日、被験者は最初のデノスマブ投与を受けた。その約1年後の20■■年■■月■■日、被験者は、右上第3及び第4臼歯の部位に歯肉腫張及び圧痛を発現した。

また、右上第4臼歯の部位には咬合痛及び歯牙動揺も認められたため、咬合調整が施行された。同日、16回目のデノスマブが投与され、セフジトレンピボキシルの投与 (200 mg × 3 回/日 × 5 日) が開始された。初回投与392日後\*、右上第4臼歯の急性炎症は消失していた。被験者は17回目及び18回目のデノスマブ投与を受けた。初回投与441日後\*、右上第4臼歯の頰側から硬組織が露出しているのが確認された。疼痛はなかった。初回投与465日後\*、生理食塩水による洗浄後、20回目のデノスマブ投与とともに、抗菌剤の投与が開始された (初回投与465日後\*

～初回投与473日後\* : アモキシシリン水和物 500 mg × 3 回/日、初回投与476日後\* ～継続中: クリンダマイシン塩酸塩 150 mg × 3 回/日)。また、一般細菌検査の結果、常在細菌叢が陽性であった。初回投与482日後\*、病理検査にて腐骨が確認され、初回投与494日後\*、生理食塩水による洗浄が行われた。初回投与565日後\*、本事象は ONJ と判定された。初回投与574日後\* 現在、本事象は未回復であり、デノスマブの投与は継続している。

## 5.2.5.2.6.3 過敏症

12 ヶ月データカットオフ時点で、過敏症と関連する可能性のある有害事象は、3 名 (17.6%) に4件認められた。内訳は発疹 rash、皮膚炎 dermatitis、水疱性皮膚炎 dermatitis bullous、及び接触性皮膚炎 dermatitis contact であった。いずれも重篤なものではなかった。治験薬との関連性があると判定された過敏症は2名 (皮膚炎 dermatitis 及び接触性皮膚炎 dermatitis contact) に認められた。

## 5.2.5.2.6.4 新規原発性悪性腫瘍

12 ヶ月データカットオフ時点で、1 名 (5.9%) に悪性腫瘍の有害事象が認められた。事象は神経膠芽細胞腫 glioblastoma であり、治験薬との関連性は否定された。

## 5.2.5.2.6.5 感染症

感染症 (「感染症及び寄生虫症」の器官別大分類に該当する事象) が、11 名 (64.7%) に認められた。2 名以上に認められた事象は鼻咽頭炎 nasopharyngitis (29.4% [5/17])、インフルエン

ンザ influenza (23.5% [4/17])、膀胱炎 cystitis (11.8% [2/17])、及び歯周炎 periodontitis (11.8% [2/17]) であった。いずれの感染症も、重篤なものではなかった。治験薬との関連性があると判定された感染症は3名 (17.6%) に認められた。

12 ヶ月データカットオフ時点で、皮膚感染の有害事象は認められなかった。

#### 5.2.5.2.6.6 心血管系障害

心血管系障害（「心臓障害」及び「血管障害」の器官別大分類に該当する事象）として、ほてり hot flush が1名に認められたが、重篤なものではなかった。

#### 5.2.5.3 臨床検査値及びバイタルサイン

血清カルシウム値及びリン値に予想どおりの変化が認められた以外、臨床検査値及びバイタルサインに、治験薬との関連性が示唆される変化は認められなかった。

#### 5.2.5.4 抗デノスマブ抗体の発現率

17名の全被験者に対して抗デノスマブ抗体の検査を行った結果、デノスマブに対する抗体が発現した被験者はいなかった。

### 5.3 結論

デノスマブの投与を受けた GCTB 患者 17 名中 15 名 (88.2%) で客観的奏効が認められた。また、その他の有効性評価（客観的奏効の持続、病勢の進行、又は臨床的有益性）では、ほぼすべての被験者で、デノスマブによる明らかな治療効果が認められた。本試験での血清中デノスマブ濃度トラフ値は、同じ用法・用量による他の試験と同程度であった。日本人 GCTB 患者におけるデノスマブの忍容性は概ね良好であり、本解析において新たに特定されたリスクは認められなかった。また、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認められなかった。本解析結果から、GCTB 患者に対するデノスマブの良好なベネフィット／リスクプロファイルが示された。



- ・ ゴレドロン酸を対照として、デノスマブの安全性及び忍容性を評価する。

その他の目的は、モジュール 5.3.5.4-1（治験総括報告書）に示す。

### 6.1.6 試験方法

本項では、骨転移を有する進行乳癌患者を対象として、デノスマブとゴレドロン酸を比較する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験の非盲検投与期の結果を記載する。非盲検投与期では、すべての被験者がデノスマブの投与を受けた（二重盲検投与期では、盲検下にて被験者は以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けられた）。

- ・ Q4W で、デノスマブ 120 mg の皮下投与及びゴレドロン酸のプラセボの静脈内投与を行う群（デノスマブ群）
- ・ Q4W で、デノスマブのプラセボの皮下投与及びゴレドロン酸 4 mg（ベースラインのクレアチニンクリアランス [creatinine clearance: CrCL] が 60 mL/min 以下の被験者では、対応する CrCL 補正投与量）の静脈内投与を行う群（ゴレドロン酸群）

試験期間中、被験者に高カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値  $> 2.9$  mmol/L 又は  $> 11.5$  mg/dL、あるいはカルシウムイオン値  $> 1.5$  mmol/L）が認められない限り、カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。

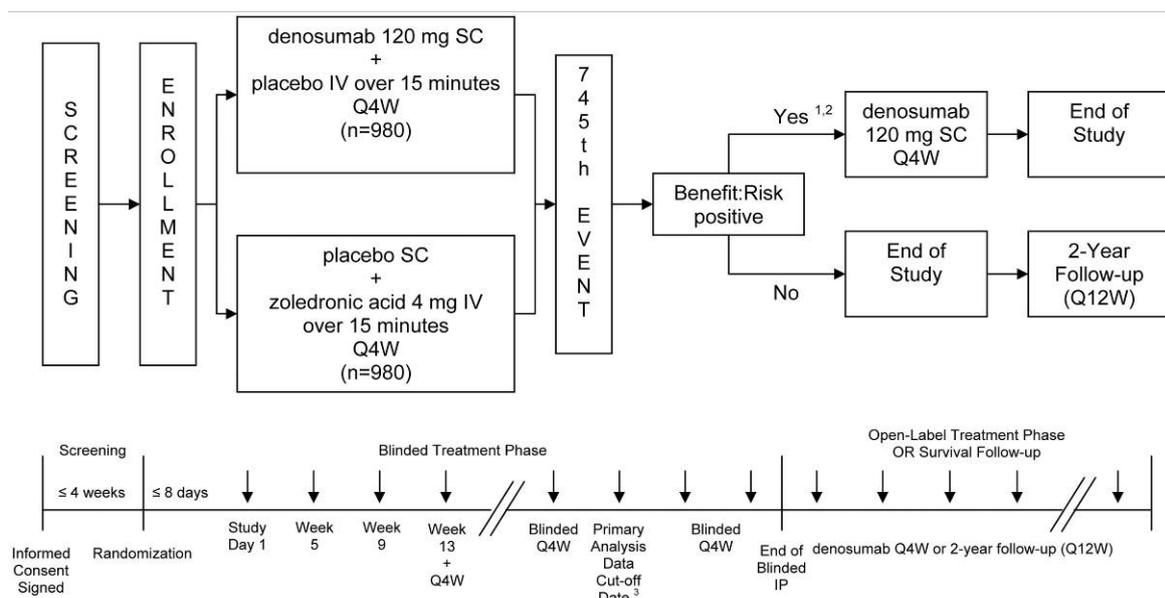
有効性及び安全性の主要解析で、ゴレドロン酸に対するデノスマブの優越性が示されたため、その後 Q4W での評価を継続中のすべての被験者は、2 年間又はデノスマブが上市されるまでのいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与を受けられることとした。英国及びチェコ共和国を除くすべての実施医療機関では、本治験実施計画書（20050136）にて非盲検投与期が実施された。英国及びチェコ共和国では、規制当局の要請により、治験実施計画書（20080540）を用いて非盲検投与期が実施された。非盲検投与期に組み入れられなかった被験者については、盲検下での治験薬の最終投与から 2 年間の追跡生存調査が実施された。この追跡生存調査は、本治験実施計画書（20050136）にて実施中である。

本項では、本試験の非盲検投与期の安全性及び PRO の結果、並びに試験全体での全生存期間の結果を記載する。また、改訂した治験実施計画書（8 カ国）の下で治験に参加した 71 名（当該国でデノスマブが上市されるまで又は投与継続中の被験者にデノスマブを提供する別の体制が確立されるまで、非盲検下でデノスマブ投与が継続）の 2012 年 4 月 ■ 日までの結果も記載する。

非盲検投与期では、治験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、臨床検査値、SRE（治験責任医師による報告）、併用薬（鎮痛薬の使用を含む）、抗デノスマブ抗体の発現、及び PRO（BPI-SF を含む）を評価した。

試験デザインを図 2.7.6.6-1 に示す。

図 2.7.6.6-1 試験デザイン



1. End of Blinded Investigational Product: If positive benefit:risk is confirmed, all subjects continuing with every 4 weeks scheduled assessments will be offered open-label denosumab until subjects have access to commercially available product or for up to 2 years, which ever comes first. If the benefit:risk profile is not positive, all subjects will be followed for survival for 2 years after the last dose of blinded IP.
2. Informed consent must be obtained before the open-label treatment phase may begin. Subjects declining the open-label treatment phase will be followed for survival for 2 years.
3. Primary Analysis Data Cut-off Date: anticipated date on which the 745<sup>th</sup> subject experiences at least one on-study SRE

治験実施計画書 (5.3.5.4-1) から引用

### 6.1.7 被験者数

計画時: 1960 名 (各群 980 名)

組み入れ時:

- 二重盲検投与期: 2046 名 (デノスマブ群 1026 名、ゾレドロン酸群 1020 名)
- 非盲検投与期: 667 名 (二重盲検投与期にデノスマブを投与された群 [デノスマブ / デノスマブ群] 325 名、二重盲検投与期にゾレドロン酸を投与された群 [ゾレドロン酸 / デノスマブ群] 342 名)

### 6.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 組織学的又は細胞学的検査で乳癌 (腺癌) であると診断された成人
- 現在又は以前に画像検査で 1 個以上の骨転移が認められること
- ECOG の performance status が 2 以下であること
- 臓器機能が十分であること
- 予想される生存期間が 6 ヶ月以上であること
- 現在又は以前にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与又は骨転移の治療のための経口ビスフォスフォネート製剤の投与を受けたことがないこと

### 6.1.9 治験薬、用量及び投与方法

非盲検投与期に組み入れられたすべての被験者は、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与を受けた。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 70 mg/mL のデノスマブに調整した、単回使用の 3.0 mL ガラスバイアルに入った無菌、保存剤無添加の注射用剤（1.7 mL）として提供した。

### 6.1.10 投与期間

二重盲検投与期での投与期間の中央値（範囲）は、デノスマブ群で 19.1（0.1～36.5）ヵ月、ゾレドロン酸群で 18.4（0.3～38.6）ヵ月であった。本試験の非盲検投与期では、最大 2 年間デノスマブ投与が継続された。また、改訂した治験実施計画書では、さらに 10 ヶ月間デノスマブ投与が継続された。したがって、二重盲検投与期を含め、デノスマブの最大投与期間は約 5 年 10 ヶ月となる。

### 6.1.11 評価項目

本試験の非盲検投与期の統計解析計画書（Addendum 2、作成日：20■■年■■月■■日）で規定した評価項目を以下に記載する。

#### 6.1.11.1 安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 臨床検査値の変化
- ECOG performance status の変化
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現率

#### 6.1.11.2 有効性評価項目

- 総死亡数

#### 6.1.11.3 PRO

- BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア
- 鎮痛薬スコア

### 6.1.12 統計手法

非盲検投与期に収集したデータの解析手法を要約する。

安全性の評価項目は、非盲検投与期の安全性解析対象集団（非盲検投与期に少なくとも 1 回デノスマブを投与された被験者）を用いて解析した。各有害事象の発現率は、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象のうち、低カルシウム血症、ONJ、顎骨以外の骨壊死、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、新規原発性悪性腫瘍、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び心血管障害の有害事象を、別途

要約した。

臨床検査値は、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。また、ECOG performance status スコア及び非盲検投与期のベースラインからの変化を要約した。抗デノスマブ抗体を発現した被験者の割合も算出した。

試験期間中の総死亡数は、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）（本試験で無作為割付されたすべての被験者）を用いて要約し、無作為割付された群ごとに解析した。全生存期間はKaplan-Meier法を用いて解析した。

BPI-SFを用いた最もひどい痛みのスコア及び非盲検投与期のベースラインからの変化に関する記述統計量は、PRO解析集団（本試験の非盲検投与期に組み入れられ、非盲検投与期のPROが少なくとも1回評価された被験者）を用いて来院ごとに示した。また、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及び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を要約し、追加解析として、鎮痛薬使用の変化をシフトテーブルを用いて要約した。

## 6.2 結果の要約

### 6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳、非盲検投与期での試験中止の理由、及び改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者での試験中止の理由を表 2.7.6.6-1、表 2.7.6.6-2、及び表 2.7.6.6-3 に示す。

合計 2046 名の被験者を本試験に組み入れ、1026 名がデノスマブ群に、1020 名がゾレドロン酸群に無作為に割り付けられた。このうち 752 名（デノスマブ群 366 名、ゾレドロン酸群 386 名）が二重盲検投与期を完了した。本試験の非盲検投与期に組み入れられた被験者は 667 名（デノスマブ/デノスマブ群 325 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 342 名）であった。本試験のいずれかの時点で追跡生存調査に参加した被験者は 674 名（デノスマブ/デノスマブ群 345 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 329 名）であった。

2 年間の非盲検投与期を完了した被験者は 194 名（デノスマブ/デノスマブ群 94 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 100 名）であり、399 名が非盲検投与期を中止した。主な中止理由は、死亡（16.6%）、病勢の進行（15.4%）、及び有害事象（11.2%）であった。

データカットオフ日（20██年██月██日）時点で 74 名（デノスマブ/デノスマブ群 42 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 32 名）が非盲検投与期を継続中であった（当該被験者が 2 年を超えてデノスマブの上市まで継続可能となるように治験実施計画書を改訂）。このうち、71 名（デノスマブ/デノスマブ群 40 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 31 名）が改訂した治験実施計画書の下で治験に参加し、デノスマブ投与を継続し、本試験終了時に 55 名（デノスマブ/デノスマブ群 33 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 22 名）がデノスマブの投与を受けていた。このうち試験を中止した被験者は 16 名（デノスマブ/デノスマブ群 7 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 9 名）であった。主な中止理由は、有害事象（7.0%）、死亡（5.6%）、及び病勢の進行（5.6%）であった。

表 2.7.6.6-1 被験者の内訳 (Full Analysis Set)  
(20050136 Double-Blinded and Open-Label Phases)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026) n (%)	All (N = 2046) n (%)
Randomized	1020	1026	2046
Entered to survival follow-up period <sup>a</sup>	329 (32.3)	345 (33.6)	674 (32.9)
Ongoing in survival follow-up at the end of DBE <sup>b</sup>	74 (7.3)	80 (7.8)	154 (7.5)
Entered after completing DBE <sup>c</sup>	54 (5.3)	67 (6.5)	121 (5.9)
Enrolled OLE	342 (33.5)	325 (31.7)	667 (32.6)

Page 1 of 1

DBE = Double blinded extension; OLE = Open label extension

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Includes subjects who were contacted at least once for survival follow-up status after ending the study.<sup>b</sup> Includes subjects who entered in survival follow-up period and were still on-going at the DBE cut-off date of [REDACTED], 20[REDACTED].<sup>c</sup> Includes subjects who entered the survival follow-up period after [REDACTED], 20[REDACTED].

治験総括報告書 表 1-1.1.3 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-2 試験中止の理由 (Full Analysis Set)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026) n (%)	All (N = 2046) n (%)
Randomized	1020	1026	2046
Subjects completed DBE	386	366	752
Enrolled to OLE	342	325	667
Study ended	100 (29.2)	94 (28.9)	194 (29.1)
Ongoing <sup>a</sup>	32 (9.4)	42 (12.9)	74 (11.1)
Discontinued OLE prior to 2 years of open label treatment phase	210 (61.4)	189 (58.2)	399 (59.8)
Death	58 (17.0)	53 (16.3)	111 (16.6)
Disease progression	58 (17.0)	45 (13.8)	103 (15.4)
Adverse event	36 (10.5)	39 (12.0)	75 (11.2)
Consent withdrawn <sup>b</sup>	26 (7.6)	22 (6.8)	48 (7.2)
Subject request	13 (3.8)	12 (3.7)	25 (3.7)
Other	10 (2.9)	12 (3.7)	22 (3.3)
Lost to follow-up	4 (1.2)	3 (0.9)	7 (1.0)
Noncompliance	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)
Administrative decision	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Page 1 of 1

DBE = Double blinded extension; OLE = Open label extension

Percentages based on number of subjects randomized and enrolled to open-label phase

<sup>a</sup> Subjects completed 2-year open-label denosumab and continued under protocol amendment 4b.<sup>b</sup> Subject withdrew full consent to participate in study any longer, including long-term follow-upThe EOS data for subject <sup>139\*</sup> who enrolled to Protocol 4B were included in the data snapshot.

治験総括報告書 表 14-1.1 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-3 試験中止の理由 (Full Analysis Set)  
(20050136 Open-Label 4B Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1020) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 1026) n (%)	All (N = 2046) n (%)
Randomized	1020	1026	2046
Subjects completed DBE	386	366	752
Enrolled to OLE	342	325	667
Enrolled to Protocol 4B <sup>a</sup>	31	40	71
Study ended	22 (71.0)	33 (82.5)	55 (77.5)
Discontinued	9 (29.0)	7 (17.5)	16 (22.5)
Death	1 (3.2)	3 (7.5)	4 (5.6)
Disease progression	2 (6.5)	2 (5.0)	4 (5.6)
Adverse event	4 (12.9)	1 (2.5)	5 (7.0)
Other	1 (3.2)	1 (2.5)	2 (2.8)
Consent withdrawn	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.4)

Page 1 of 1

DBE = Double blinded extension; OLE = Open label extension

Percentages based on number of subjects randomized in those enrolled to open-label phase

<sup>a</sup> Subject 140\* who received a denosumab injection at open-label Week 101 on 20 and ended the study on

20 was not included in Enrolled to Protocol 4B.

治験総括報告書 Appendix 10 表 14-1.1 (5.3.5.4-1) から引用

## 6.2.2 被験者背景

非盲検投与期に参加した被験者及び改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者の被験者背景を表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示す。

非盲検投与期に参加した被験者の約 99%が女性で、主な人種は白人 (79.2%) がであり、平均年齢は 56 歳であった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者は全員が女性であり、白人が 55%、日本人が 34%であった。平均年齢は 56 歳であった。

表 2.7.6.6-4 被験者背景 (Open-Label Subjects Set)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 342)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 325)	All (N = 667)
Sex - n (%)			
Female	341 (99.7)	319 (98.2)	660 (99.0)
Male	1 (0.3)	6 (1.8)	7 (1.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	277 (81.0)	251 (77.2)	528 (79.2)
Black or African American	5 (1.5)	8 (2.5)	13 (1.9)
Hispanic or Latino	18 (5.3)	21 (6.5)	39 (5.8)
Asian	6 (1.8)	7 (2.2)	13 (1.9)
Japanese	29 (8.5)	34 (10.5)	63 (9.4)
Other	7 (2.0)	4 (1.2)	11 (1.6)
Age (years)			
n	342	325	667
Mean	55.9	56.0	56.0
SD	11.5	11.0	11.2
Median	56.0	56.0	56.0
Q1, Q3	48.0, 65.0	48.0, 64.0	48.0, 64.0
Min, Max	24, 87	28, 91	24, 91
Age group - n (%)			
< 50 years	103 (30.1)	91 (28.0)	194 (29.1)
≥ 50 years	239 (69.9)	234 (72.0)	473 (70.9)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	86 (25.1)	74 (22.8)	160 (24.0)
≥ 75 years	19 (5.6)	17 (5.2)	36 (5.4)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized and enrolled to open-label phase

Age was calculated at the date of randomization

治験総括報告書 表 14-2.1 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-5 被験者背景 (Open-Label Protocol 4B Subjects Set)  
(20050136 Open-Label 4B Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 31)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 40)	All (N = 71)
Sex - n (%)			
Female	31 (100.0)	40 (100.0)	71 (100.0)
Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	19 (61.3)	20 (50.0)	39 (54.9)
Hispanic or Latino	2 (6.5)	3 (7.5)	5 (7.0)
Japanese	9 (29.0)	15 (37.5)	24 (33.8)
Other	1 (3.2)	2 (5.0)	3 (4.2)
Age (years)			
n	31	40	71
Mean	59.2	53.5	56.0
SD	12.0	10.2	11.3
Median	60.0	51.0	57.0
Q1, Q3	47.0, 68.0	45.5, 60.0	46.0, 65.0
Min, Max	37, 83	30, 86	30, 86
Age group - n (%)			
< 50 years	9 (29.0)	17 (42.5)	26 (36.6)
≥ 50 years	22 (71.0)	23 (57.5)	45 (63.4)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	13 (41.9)	5 (12.5)	18 (25.4)
≥ 75 years	2 (6.5)	1 (2.5)	3 (4.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized and enrolled to open-label phase

Age was calculated at the date of randomization

治験総括報告書 Appendix 10 表 14-2.1 (5.3.5.4-1) から引用

## 6.2.3 有効性の結果

### 6.2.3.1 全生存期間

試験期間中 (二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む) に生存していた被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 52.3% (537/1026)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 51.5% (525/1020) であった。全生存期間は投与群間で類似しており、全生存期間の Kaplan-Meier 推定値の中央値 (95% CI) は、デノスマブ/デノスマブ群で 34.4 カ月 (31.5~39.3)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 34.2 カ月 (31.0~37.6) であった。また、改訂した治験実施計画書の下での死亡は 5 名 (デノスマブ/デノスマブ群 3 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 2 名) であった。

## 6.2.4 PRO

### 6.2.4.1 BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア

非盲検投与期のベースライン時の最もひどい痛みのスコアの平均値 (標準偏差) は、デノスマブ/デノスマブ群で 3.07 (2.69) 及びゾレドロン酸/デノスマブ群で 3.23 (2.67) であった。非盲検投与期の 2 年間を通して、最もひどい痛みのスコア及び最もひどい痛みのベースライン

からの変化は、デノスマブ/デノスマブ群とゾレドロン酸/デノスマブ群で類似していた。

各来院時での臨床的に意味のある増悪(最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上増加)が認められた被験者は、両投与群の25%未満であった。非盲検投与期に痛みの改善(最もひどい痛みのスコアがベースラインから2ポイント以上減少)が少なくとも1回認められた被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で50%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で51%であった。また、各来院時での中等度又は重度の最もひどい痛み(4ポイントを超える最もひどい痛みのスコア)が認められた被験者は、両投与群の40%未満であった。

#### 6.2.4.2 鎮痛薬スコア

非盲検投与期のベースライン時の鎮痛薬スコアの平均値(標準偏差)は、デノスマブ/デノスマブ群で1.4(2.2)及びゾレドロン酸/デノスマブ群で1.6(2.3)であった。鎮痛薬スコアのベースラインからの変化は両投与群で小さかった(範囲:0~0.4)。ベースライン時の鎮痛薬スコアが0又は低かった被験者が非盲検投与期間中に強いオピオイドの使用にシフトした被験者の割合は非常に低かった(5%以下)。

### 6.2.5 安全性の結果

#### 6.2.5.1 曝露状況

非盲検投与期に参加した被験者及び改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-7 に示す。

非盲検投与期に参加した被験者のうち、652名(デノスマブ/デノスマブ群318名、ゾレドロン酸/デノスマブ群334名)がデノスマブを1回以上投与された。非盲検投与期のデノスマブ曝露期間の中央値(Q1、Q3)は、デノスマブ/デノスマブ群で17.6ヵ月(8.3、23.0)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で16.3ヵ月(7.4、22.8)であった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者のうち、71名(デノスマブ/デノスマブ群40名、ゾレドロン酸/デノスマブ群31名)がデノスマブを1回以上投与された。これらの被験者での非盲検投与期のデノスマブ曝露期間の中央値(Q1、Q3)は、デノスマブ/デノスマブ群で31.3ヵ月(30.8、31.8)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で31.3ヵ月(28.7、31.5)であった。

表 2.7.6.6-6 治験薬の曝露状況 (Subjects Exposed to Open-Label Denosumab)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of Denosumab	334	318
Number of months on study <sup>a</sup>		
n	334	318
Mean	15.48	15.88
SD	7.85	7.79
Median	17.33	18.33
Q1, Q3	8.28, 22.93	9.30, 23.00
Min, Max	0.5, 24.3	0.0, 24.0
Number of Denosumab doses received		
Total number of doses	5222	5120
n	334	318
Mean	15.6	16.1
SD	8.4	8.5
Median	17.0	18.0
Q1, Q3	8.0, 24.0	8.0, 25.0
Min, Max	1, 25	1, 25
Number of Denosumab doses received - n (%)		
1 - 3	37 (11.1)	38 (11.9)
4 - 6	34 (10.2)	26 (8.2)
7 - 9	30 (9.0)	22 (6.9)
$\geq 10$	233 (69.8)	232 (73.0)
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>b</sup>		
n	334	318
Mean	14.89	15.33
SD	7.96	7.96
Median	16.34	17.59
Q1, Q3	7.36, 22.80	8.34, 22.90
Min, Max	0.5, 23.3	0.0, 23.7

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of open-label denosumab to the end of study date or the open-label data cutoff date for subjects continued to protocol 4b.

<sup>b</sup> Exposure is defined as the time from the first open-label denosumab dose to the last open-label denosumab dose and adding 28 days.  
治験総括報告書 表 14-5.1 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-7 治験薬の曝露状況 (Open-Label Protocol 4B Subjects Set)  
(20050136 Open-Label 4B Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of Denosumab	31	40
Number of months on study <sup>a</sup>		
n	31	40
Mean	30.39	30.81
SD	2.16	1.94
Median	31.31	31.31
Q1, Q3	29.21, 31.54	31.08, 31.80
Min, Max	24.2, 32.3	23.2, 32.3
Number of Denosumab doses received		
Total number of doses	956	1266
n	31	40
Mean	30.8	31.7
SD	4.1	3.3
Median	32.0	32.5
Q1, Q3	30.0, 34.0	31.0, 34.0
Min, Max	20, 35	18, 35
Number of Denosumab doses received - n (%)		
$\geq 24$	29 (93.5)	38 (95.0)
$\geq 30$	24 (77.4)	34 (85.0)
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>b</sup>		
n	31	40
Mean	29.76	30.38
SD	3.36	2.97
Median	31.31	31.28
Q1, Q3	28.68, 31.47	30.80, 31.77
Min, Max	19.1, 32.3	16.3, 32.3

Page 1 of 1

<sup>a</sup>Defined as the time period from the first dose of open-label denosumab to the end of study date.

<sup>b</sup>Exposure is defined as the time from the first open-label denosumab dose to the last open-label denosumab dose and adding 28 days.

治験総括報告書 Appendix 10 表 14-5.1 (5.3.5.4-1) から引用

## 6.2.5.2 有害事象

### 6.2.5.2.1 有害事象の要約

非盲検投与期に参加した被験者及び改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者での有害事象の要約を表 2.7.6.6-8 及び表 2.7.6.6-9 に示す。

表 2.7.6.6-8 有害事象の要約 (Safety Analysis Set for Open-Label Phase)

(20050136 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 334) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 318) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	303 (90.7)	283 (89.0)
Serious	133 (39.8)	126 (39.6)
Fatal	61 (18.3)	48 (15.1)
Leading to study discontinuation	43 (12.9)	46 (14.5)
Leading to investigational product discontinuation	55 (16.5)	48 (15.1)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	187 (56.0)	165 (51.9)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>		
All	68 (20.4)	70 (22.0)
Serious	8 (2.4)	7 (2.2)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	19 (5.7)	16 (5.0)
Leading to investigational product discontinuation	26 (7.8)	14 (4.4)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	19 (5.7)	11 (3.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> 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 14-6.1 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-9 有害事象の要約 (Safety Analysis Set for Open-Label Protocol 4B)

(20050136 Open-Label 4B Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 31) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 40) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	28 (90.3)	36 (90.0)
Serious	13 (41.9)	13 (32.5)
Fatal	2 (6.5)	3 (7.5)
Leading to study discontinuation	5 (16.1)	2 (5.0)
Leading to investigational product discontinuation	6 (19.4)	2 (5.0)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	17 (54.8)	17 (42.5)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>		
All	11 (35.5)	8 (20.0)
Serious	2 (6.5)	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	4 (12.9)	1 (2.5)
Leading to investigational product discontinuation	5 (16.1)	1 (2.5)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	1 (3.2)	1 (2.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> 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 Appendix 10 表 14-6.1 (5.3.5.4-1) から引用

### 6.2.5.2.2 全有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 89.0% (283/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 90.7% (303/334) に有害事象が認められ、比較的良好に見られた有害事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、悪心 nausea (22.6% [72/318]、23.1% [77/334])、疲労 fatigue (22.0% [70/318]、22.2% [74/334])、及び背部痛 back pain (20.8% [66/318]、16.8% [56/334]) であった (表 2.7.6.6-10)。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/デノスマブ群の 22.0% (70/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 20.4% (68/334) に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象は、ONJ であった (デノスマブ/デノスマブ群 3.8% [12/318]、ゾレドロン酸/デノスマブ群 5.4% [18/334])。グレード 3 以上の有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 51.9% (165/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 56.0% (187/334) に認められ、比較的良好に見られたグレード 3 以上の有害事象は、貧血 anaemia (8.2% [26/318]、5.7% [19/334])、好中球減少症 neutropenia (7.2% [23/318]、3.6% [12/334])、及び呼吸困難 dyspnoea (6.0% [19/318]、4.2% [14/334]) であった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 90.0% (36/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 90.3% (28/31) に有害事象が認められ、比較的良好に見られた有害事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、背部痛 back pain (35.0% [14/40]、41.9% [13/31])、悪心 nausea (27.5% [11/40]、32.3% [10/31])、及び下痢 diarrhoea (22.5% [9/40]、32.3% [10/31]) であった (表 2.7.6.6-11)。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/デノスマブ群の 20.0% (8/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 35.5% (11/31) に認められた。グレード 3 以上の有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 42.5% (17/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 54.8% (17/31) に認められ、比較的良好に見られたグレード 3 以上の有害事象は、白血球減少症 leukopenia (7.5% [3/40]、3.2% [1/31])、背部痛 back pain (5.0% [2/40]、6.5% [2/31])、及び好中球減少症 neutropenia (2.5% [1/40]、9.7% [3/31]) であった。

表 2.7.6.6-10 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 for Open-Label Phase)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W
	(N = 334) n (%)	(N = 318) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	303 (90.7)	283 (89.0)
Nausea	77 (23.1)	72 (22.6)
Fatigue	74 (22.2)	70 (22.0)
Back pain	56 (16.8)	66 (20.8)
Arthralgia	61 (18.3)	57 (17.9)
Decreased appetite	57 (17.1)	55 (17.3)
Anaemia	50 (15.0)	53 (16.7)
Dyspnoea	48 (14.4)	52 (16.4)
Vomiting	54 (16.2)	51 (16.0)
Diarrhoea	71 (21.3)	50 (15.7)
Constipation	38 (11.4)	45 (14.2)
Headache	50 (15.0)	44 (13.8)
Cough	47 (14.1)	41 (12.9)
Asthenia	48 (14.4)	40 (12.6)
Oedema peripheral	37 (11.1)	39 (12.3)
Pain in extremity	45 (13.5)	36 (11.3)
Pyrexia	27 (8.1)	35 (11.0)
Bone pain	34 (10.2)	33 (10.4)
Dizziness	30 (9.0)	32 (10.1)
Abdominal pain	31 (9.3)	31 (9.7)
Musculoskeletal pain	28 (8.4)	29 (9.1)
Neutropenia	19 (5.7)	29 (9.1)
Insomnia	23 (6.9)	28 (8.8)
Chest pain	18 (5.4)	27 (8.5)
Alopecia	31 (9.3)	26 (8.2)
Rash	21 (6.3)	26 (8.2)
Stomatitis	20 (6.0)	26 (8.2)
Nasopharyngitis	22 (6.6)	23 (7.2)
Thrombocytopenia	12 (3.6)	23 (7.2)
Myalgia	11 (3.3)	21 (6.6)
Depression	21 (6.3)	20 (6.3)
Mucosal inflammation	13 (3.9)	20 (6.3)
Pleural effusion	24 (7.2)	20 (6.3)
Weight decreased	24 (7.2)	20 (6.3)
Ascites	17 (5.1)	19 (6.0)
Pain in jaw	19 (5.7)	19 (6.0)
Urinary tract infection	23 (6.9)	19 (6.0)
Neck pain	19 (5.7)	18 (5.7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	20 (6.0)	18 (5.7)
Anxiety	11 (3.3)	17 (5.3)
Neuropathy peripheral	20 (6.0)	17 (5.3)
Pain	17 (5.1)	17 (5.3)
Musculoskeletal chest pain	19 (5.7)	16 (5.0)
Abdominal pain upper	19 (5.7)	14 (4.4)
Osteonecrosis of jaw	18 (5.4)	14 (4.4)
Influenza	20 (6.0)	13 (4.1)
Metastases to central nervous system	20 (6.0)	10 (3.1)
Metastases to liver	17 (5.1)	9 (2.8)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 5\%$  frequency

治験総括報告書 表 14-6.3.17 (5.3.5.4-1) から引用

表 2.7.6.6-11 いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象  
(Safety Analysis Set for Open-Label Protocol 4B)  
(20050136 Open-Label 4B Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W
	(N = 31) n (%)	(N = 40) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	28 (90.3)	36 (90.0)
Back pain	13 (41.9)	14 (35.0)
Nausea	10 (32.3)	11 (27.5)
Diarrhoea	10 (32.3)	9 (22.5)
Fatigue	7 (22.6)	9 (22.5)
Headache	7 (22.6)	9 (22.5)
Oedema peripheral	6 (19.4)	9 (22.5)
Arthralgia	8 (25.8)	8 (20.0)
Cough	7 (22.6)	8 (20.0)
Nasopharyngitis	8 (25.8)	8 (20.0)
Alopecia	5 (16.1)	7 (17.5)
Dizziness	4 (12.9)	7 (17.5)
Pain in extremity	6 (19.4)	7 (17.5)
Pyrexia	2 (6.5)	7 (17.5)
Vomiting	8 (25.8)	7 (17.5)
Rash	3 (9.7)	6 (15.0)
Stomatitis	3 (9.7)	6 (15.0)
Bone pain	1 (3.2)	5 (12.5)
Insomnia	4 (12.9)	5 (12.5)
Musculoskeletal pain	6 (19.4)	5 (12.5)
Myalgia	1 (3.2)	5 (12.5)
Abdominal pain	4 (12.9)	4 (10.0)
Constipation	3 (9.7)	4 (10.0)
Decreased appetite	4 (12.9)	4 (10.0)
Depression	1 (3.2)	4 (10.0)
Hypertension	4 (12.9)	4 (10.0)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	4 (10.0)
Neuropathy peripheral	3 (9.7)	4 (10.0)
Oropharyngeal pain	2 (6.5)	4 (10.0)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (9.7)	4 (10.0)
Periodontitis	1 (3.2)	4 (10.0)
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.2)	4 (10.0)
Toothache	6 (19.4)	4 (10.0)
Abdominal pain upper	4 (12.9)	2 (5.0)
Dyspnoea	4 (12.9)	2 (5.0)
Influenza	6 (19.4)	2 (5.0)
Neutropenia	4 (12.9)	2 (5.0)
Urinary tract infection	4 (12.9)	2 (5.0)
Weight decreased	4 (12.9)	1 (2.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 15.0.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 10\%$  frequency

治験総括報告書 Appendix 10 表 14-6.3.17 (5.3.5.4-1) から引用

### 6.2.5.2.3 試験の中止に至った有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 14.5% (46/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 12.9% (43/334) に試験の中止に至った有害事象が認められた。重篤な試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 6.6% (21/318)、ゾレドロ

ン酸/デノスマブ群の 6.0% (20/334) に認められた。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 5.0% (2/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 16.1% (5/31) に試験の中止に至った有害事象が認められた。重篤な試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 0% (0/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 6.5% (2/31) に認められた。

#### 6.2.5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 15.1% (48/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 16.5% (55/334) に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、比較的好く見られた事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、ONJ (2.2% [7/318]、4.5% [15/334]) 及び転移性乳癌 breast cancer metastatic (0.6% [2/318]、1.5% [5/334]) であった。重篤な治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 6.0% (19/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 7.8% (26/334) に認められ、比較的好く見られた治験薬との関連性があると判定された重篤な治験薬の投与中止に至った有害事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、転移性乳癌 breast cancer metastatic (0.6% [2/318]、1.2% [4/334]) 及び ONJ (0.6% [2/318]、1.2% [4/334]) であった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 5.0% (2/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 19.4% (6/31) に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、2名以上に認められた事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、ONJ (2.5% [1/40]、6.5% [2/31]) であった。重篤な治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 0% (0/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 9.7% (3/31) に認められた。

#### 6.2.5.2.5 死に至った有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 15.1% (48/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 18.3% (61/334) に死に至った有害事象が認められた(表 2.7.6.6-12)。死に至った有害事象の多くが、病勢の進行との関連がある事象であり、治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 7.5% (3/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 6.5% (2/31) に死に至った有害事象が認められた。これらの事象(デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順)は、肝転移 metastases to liver (2.5% [1/40]、0% [0/31])、呼吸不全 respiratory failure (2.5% [1/40]、0% [0/31])、軟部組織障害 soft tissue disorder (2.5% [1/40]、0% [0/31])、転移性乳癌 breast cancer metastatic (0% [0/40]、3.2% [1/31])、及び敗血症性ショック septic shock (0% [0/40]、3.2% [1/31]) であった。治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-12 死に至った有害事象  
(Safety Analysis Set for Open-Label Phase)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 334) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 318) n (%)
	Number of subjects with fatal adverse events	61 (18.3)
Hepatic failure	9 (2.7)	6 (1.9)
Breast cancer	3 (0.9)	5 (1.6)
Breast cancer metastatic	5 (1.5)	5 (1.6)
Sudden death	3 (0.9)	4 (1.3)
General physical health deterioration	5 (1.5)	3 (0.9)
Hepatic function abnormal	1 (0.3)	2 (0.6)
Metastases to liver	5 (1.5)	2 (0.6)
Multi-organ failure	0 (0.0)	2 (0.6)
Respiratory failure	2 (0.6)	2 (0.6)
Brain oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac arrest	2 (0.6)	1 (0.3)
Cardiac failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Disease progression	0 (0.0)	1 (0.3)
Dyspnoea	0 (0.0)	1 (0.3)
Encephalopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
Febrile neutropenia	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypotension	0 (0.0)	1 (0.3)
Jaundice	0 (0.0)	1 (0.3)
Metastases to central nervous system	6 (1.8)	1 (0.3)
Metastases to meninges	2 (0.6)	1 (0.3)
Metastases to peritoneum	0 (0.0)	1 (0.3)
Myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
Post procedural haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Sepsis	1 (0.3)	1 (0.3)
Vaginal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Acute respiratory failure	1 (0.3)	0 (0.0)
Cachexia	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiogenic shock	1 (0.3)	0 (0.0)
Death	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal carcinoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatic necrosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Lymphadenopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
Lymphangitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Metastases to lung	2 (0.6)	0 (0.0)
Metastatic neoplasm	1 (0.3)	0 (0.0)
Performance status decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Starvation	1 (0.3)	0 (0.0)
Systemic mycosis	1 (0.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

All deaths due to disease progression may not be included.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

治験総括報告書 表 14-6.3.7 (5.3.5.4-1) から引用

#### 6.2.5.2.6 重篤な有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 39.6% (126/318)、ゾレ

ドロン酸/デノスマブ群の 39.8% (133/334) に重篤な有害事象が認められ、比較的良好に見られた事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (1.9% [6/318]、5.1% [17/334])、肝不全 hepatic failure (2.5% [8/318]、3.3% [11/334])、及び胸水 pleural effusion (2.8% [9/318]、2.7% [9/334]) であった (表 2.7.6.6-13)。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 32.5% (13/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 41.9% (13/31) に重篤な有害事象が認められ、比較的良好に見られた事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、中枢神経系転移 metastases to central nervous system (5.0% [2/40]、0% [0/31])、乳癌 breast cancer (2.5% [1/40]、3.2% [1/31])、蜂巣炎 cellulitis (2.5% [1/40]、3.2% [1/31])、胸水 pericardial effusion (2.5% [1/40]、3.2% [1/31])、及び ONJ (0% [0/40]、6.5% [2/31]) であった。

表 2.7.6.6-13 いずれかの群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象  
(Safety Analysis Set for Open-Label Phase)  
(20050136 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 334) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 318) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events <sup>a</sup>	133 (39.8)	126 (39.6)
Anaemia	6 (1.8)	11 (3.5)
Pleural effusion	9 (2.7)	9 (2.8)
Abdominal pain	4 (1.2)	8 (2.5)
Dyspnoea	5 (1.5)	8 (2.5)
Hepatic failure	11 (3.3)	8 (2.5)
Vomiting	7 (2.1)	8 (2.5)
Breast cancer	4 (1.2)	7 (2.2)
Breast cancer metastatic	6 (1.8)	7 (2.2)
Dehydration	2 (0.6)	6 (1.9)
Metastases to central nervous system	17 (5.1)	6 (1.9)
Nausea	5 (1.5)	6 (1.9)
Asthenia	3 (0.9)	5 (1.6)
Febrile neutropenia	4 (1.2)	5 (1.6)
General physical health deterioration	8 (2.4)	5 (1.6)
Hypokalaemia	0 (0.0)	5 (1.6)
Metastases to liver	7 (2.1)	5 (1.6)
Ascites	2 (0.6)	4 (1.3)
Disease progression	1 (0.3)	4 (1.3)
Fatigue	3 (0.9)	4 (1.3)
Osteonecrosis of jaw	4 (1.2)	4 (1.3)
Respiratory failure	3 (0.9)	4 (1.3)
Sepsis	1 (0.3)	4 (1.3)
Sudden death	3 (0.9)	4 (1.3)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

<sup>a</sup> Includes all serious adverse events, not only those occurring with  $\geq 1\%$  frequency

治験総括報告書 表 14-6.3.2 (5.3.5.4-1) から引用

## 6.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、ONJ、顎骨以外の骨壊死、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、新規原発性悪性腫瘍、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び心血管障害の有害事象について、事前に定め、個別に集計した。

## 6.2.5.2.7.1 低カルシウム血症

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 3.8% (12/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 2.7% (9/334) に低カルシウム血症が認められた。このうち 12 名（デノスマブ/デノスマブ群 8 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 4 名）は 1 回のみでの発現であった。デノスマブ/デノスマブ群の 4 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 2 名にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な低カルシウム血症はデノスマブ/デノスマブ群の 3 名に認められ、試験中止に至った低カルシウム血症はデノスマブ/デノスマブ群の 1 名に認められた。死に至った低カルシウム血症は認められなかった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、2 名（デノスマブ/デノスマブ群 1 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 1 名）に低カルシウム血症が各 1 回認められた。デノスマブ/デノスマブ群の 1 名にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な低カルシウム血症は認められず、試験中止に至った低カルシウム血症も認められなかった。

## 6.2.5.2.7.2 ONJ

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 6.3% (20/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 5.4% (18/334) が独立判定委員会により ONJ と判定された。このうち、デノスマブ/デノスマブ群の 19 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 16 名は、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、このうち 16 名（各群 8 名）は抜歯であった。ONJ と判定された被験者のうち、14 名は外科治療不要であり、保存的治療（口腔内洗浄、抗生物質の投与など）が行われた。外科治療を受けた 24 名全員が、限定的な外科治療（腐骨除去、創面切除、及び搔爬）であった。ONJ と判定された被験者の重症度別の被験者数は、グレード 4 が 1 名、グレード 3 が 8 名が、グレード 2 が 16 名、グレード 1 が 13 名であった。グレード 4 の被験者（123\*）は、79 歳の女性（ゾレドロン酸/デノスマブ群）であり、ONJ と判定された 2 ヶ月後に病勢の進行により死亡したが、ONJ による入院はなくグレード 4 と分類された理由は特定できなかった。ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ/デノスマブ群の 11 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 15 名が ONJ により治験薬の投与を中止した。デノスマブ/デノスマブ群の 9 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 3 名は、治験薬の投与を継続した。20██年██月██日時点で、デノスマブ/デノスマブ群の 2 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 5 名は、回復と判定された。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 2.5% (1/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 12.9% (4/31) が独立判定委員会により ONJ と判定された。ONJ と判定された 5 名全員が、事象発現前に抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置

の使用、又はそのいずれかが実施され、このうち4名（ゾレドロン酸/デノスマブ群4名）は抜歯であった。ONJと判定された被験者のうち、4名は外科治療不要であり、保存的治療（口腔内洗浄、抗生物質の投与など）であった。外科治療を受けた1名（デノスマブ/デノスマブ群）は、限定的な外科治療（腐骨除去）であった。グレード3以上の事象は認められず、グレード2が2名、グレード1が3名であった。重篤なONJは2名に認められ、ONJと判定された5名全員が治験薬の投与を中止した。20■■年■■月■■日時点で、5名全員が未回復であった。

#### 6.2.5.2.7.3 顎骨以外の骨壊死

ゾレドロン酸/デノスマブ群の1名（被験者 124\*：改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者）に非重篤の右膝の骨壊死が認められた。

#### 6.2.5.2.7.4 感染症

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の42.5%（135/318）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の40.4%（135/334）に感染症が認められた。比較的好く見られた事象（デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順）は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（7.2% [23/318]、6.6% [22/334]）、尿路感染 urinary tract infection（6.0% [19/318]、6.9% [23/334]）、及びインフルエンザ influenza（4.1% [13/318]、6.0% [20/334]）であった。重篤な感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の6.9%（22/318）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の3.6%（12/334）に認められ、比較的好く見られた事象（デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順）は、敗血症 sepsis（1.3% [4/318]、0.3% [1/334]）及び肺炎 pneumonia（0.6% [2/318]、0.6% [2/334]）であった。皮膚感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の2.8%（9/318）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の2.4%（8/334）に認められ、重篤な皮膚感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の0.9%（3/318）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の0.3%（1/334）に認められた。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の52.5%（21/40）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の64.5%（20/31）に感染症が認められた。比較的好く見られた事象（デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順）は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis（20.0% [8/40]、25.8% [8/31]）、インフルエンザ influenza（5.0% [2/40]、19.4% [6/31]）、及び尿路感染 urinary tract infection（5.0% [2/40]、12.9% [4/31]）であった。重篤な感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の7.5%（3/40）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の6.5%（2/31）に認められ、これらの事象（デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順）は、蜂巣炎 cellulitis（2.5% [1/40]、3.2% [1/31]）、肛門膿瘍 anal abscess（2.5% [1/40]、0% [0/31]）、肺炎 pneumonia（2.5% [1/40]、0% [0/31]）、及び敗血症性ショック septic shock（0% [0/40]、3.2% [1/31]）であった。皮膚感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の5.0%（2/318）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の12.9%（4/334）に認められ、重篤な皮膚感染症は、2名（デノスマブ/デノスマブ群1名、ゾレドロン酸/デノスマブ群1名）に認められた蜂巣炎 cellulitisであった。

#### 6.2.5.2.7.5 新規原発性悪性腫瘍

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 0.6% (2/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 0.3% (1/334) に新規原発性悪性腫瘍が認められた。デノスマブ/デノスマブ群の 2 名は、グレード 3 の腎癌 renal cancer (被験者 125\*) 及びグレード 1 の皮膚有棘細胞癌 squamous cell carcinoma of skin (被験者 134\*) であり、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 1 名はグレード 3 の胚細胞癌 germ cell cancer (被験者 126\*) であった。治験薬との関連性があると判定された事象や死に至った事象はなかった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、新規原発性悪性腫瘍は認められなかった。

#### 6.2.5.2.7.6 過敏症と関連する可能性のある有害事象

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 16.0% (51/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 16.8% (56/334) に過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められた。重篤な過敏症と関連する可能性のある有害事象は 2 名に認められた。被験者 127\* (デノスマブ/デノスマブ群) は、314 日目 (直近のデノスマブ投与から 20 日) にグレード 3 の重篤な bronchospasm が発現し、5 日後に回復した。本事象は治験薬との関連性は否定された。被験者 135\* (ゾレドロン酸/デノスマブ群) は、20 日目 (直近のデノスマブ投与から 20 日) にグレード 3 の重篤な過敏症 hypersensitivity (アレルギー反応 allergic reaction) が発現した。当該被験者は、耳と下肢に発疹が発現し、事象発現日同日に皮疹及び発疹のため入院し、事象発現後 8 日目にグレード 1 の事象となった。本事象は、治験薬 (デノスマブ) 及び carbamazepine との関連性があると判定され、試験を中止した。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 30.0% (12/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 22.6% (7/31) に過敏症と関連する可能性のある有害事象が認められた。重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、又は治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

#### 6.2.5.2.7.7 湿疹

非盲検投与期に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 3.8% (12/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 3.9% (13/334) に湿疹が認められた。重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。デノスマブ/デノスマブ群の 2 名に治験薬との関連性があると判定された事象が認められた。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、デノスマブ/デノスマブ群の 10.0% (4/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 9.7% (3/31) に湿疹が認められた。重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、又は治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

#### 6.2.5.2.7.8 心血管障害

非盲検投与期に参加した被験者では、器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 9.4% (30/318) 及び 2.8% (9/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 6.3% (21/334) 及び 1.8% (6/334) に認められた。器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 19.2% (61/318) 及び 1.6% (5/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 13.5% (45/334) 及び 1.5% (5/334) に認められた。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者では、器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 10.0% (4/40) 及び 5.0% (2/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 6.5% (2/31) 及び 3.2% (1/31) に認められた。器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 22.5% (9/40) 及び 0% (0/40)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 22.6% (7/31) 及び 6.5% (2/31) に認められた。

#### 6.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

非盲検投与期に参加した被験者で抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 630 名のうち、結合抗体陽性を示した被験者は 3 名で、中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。結合抗体陽性を示した被験者は、その後の測定時点で結合抗体陰性であり、抗デノスマブ抗体の発現は一過性のものであった。これらの被験者において、デノスマブの安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。

改訂した治験実施計画書の下で治験に参加した被験者で抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した 71 名のうち、結合抗体陽性を示した被験者は 1 名 (505 日目) で、中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。当該被験者は、その後の測定時点で結合抗体陰性であり、抗デノスマブ抗体の発現は一過性のものであり、デノスマブの安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。

#### 6.2.5.4 臨床検査値

非盲検投与期に参加した被験者集団では、血清アルブミン補正カルシウム値及びリン値の低下が認められ、血清アルブミン補正カルシウム値の低下は軽度（ベースラインからの変化率の中央値は 2%以下）であった。グレード 3 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下は認められず、グレード 4 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下が各群の 1 名に認められた。グレード 3 のリン値の低下は、デノスマブ/デノスマブ群の 2% (7/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 4% (12/334) に認められ、グレード 4 のリン値の低下は認められなかった。その他の臨床検査値について、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

#### 6.2.5.5 ECOG performance status

非盲検投与期に参加した被験者集団では、ベースライン時の ECOG performance status が 0

の被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 58.9%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 51.8% であり、ベースライン時の ECOG performance status が 1 の被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 37.5%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 42.9%であった。ECOG performance status の最良値がベースライン時と同じであった被験者がほとんどであった(デノスマブ/デノスマブ群 80.2%、ゾレドロン酸/デノスマブ群 79.1%)。ECOG performance status の最悪値がベースライン時と同じであった被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 59.0%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 58.5%であり、ECOG performance status の最悪値がベースライン時から 1 増加した被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 26.9%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 30.3%であった。

### 6.3 結論

本試験の非盲検投与期間中、骨転移を有する進行乳癌患者にデノスマブ 120 mg Q4W で皮下投与したときの忍容性は概ね良好であった。本試験のデノスマブの累積曝露期間(二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む)は最大で 5 年であった。非盲検投与期間中、新たな安全性上の知見は認められなかった。低カルシウム血症は、デノスマブ/デノスマブ群の 3.8% (12/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 2.7% (9/334) に認められた。非盲検投与期に ONJ と判定された被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 6.3% (20/318)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 5.4% (18/334) であり、本試験期間中(二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む)では、デノスマブ/デノスマブ群で 4.7% (48/1020)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 3.8% (38/1013) であった。これらの有害事象の発現割合は、二重盲検投与期に投与されていた治験薬(デノスマブ又はゾレドロン酸)にかかわらず、類似していた。本試験期間中(二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む)の全生存期間も、デノスマブ/デノスマブ群とゾレドロン酸/デノスマブ群で類似していた。

71 名(デノスマブ/デノスマブ群 40 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 31 名)が 2 年間の非盲検投与を完了し、改訂した治験実施計画書の下で治験に参加し、デノスマブ投与を継続した。その結果、デノスマブの忍容性は概ね良好であり、新たな安全性上の知見は認められなかった。

## 7. 試験 20050103 (国際共同第 III 相試験、日本を含まない)：非盲検投与期 (参考資料)

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

.....資料番号 5.3.5.4-2

### 7.1 試験方法の概要

#### 7.1.1 治験責任医師

■■■■■■■■■■、他 138 名

#### 7.1.2 治験実施医療機関

■■■■■■■■■■、他 138 施設 (32 カ国)

#### 7.1.3 試験期間

20■■年■■月■■日 (非盲検投与期に最初の被験者が組み入れられた日) ~ 2012 年 2 月■■日 (最後の被験者の非盲検投与期終了日)

本試験の二重盲検投与期の結果は、ランマーク SRE に関する申請資料に示した。

#### 7.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

#### 7.1.5 目的

##### 7.1.5.1 主目的

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

##### 7.1.5.2 副次目的

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

その他の目的は、モジュール 5.3.5.4-2 (治験総括報告書) に示す。

### 7.1.6 試験方法

本項では、骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者を対象として、デノスマブとゾレドロン酸を比較する、第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同試験の非盲検投与期の結果を記載する。非盲検投与期では、すべての被験者がデノスマブの投与を受けた（二重盲検投与期では、盲検下にて被験者は以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けられた）。

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

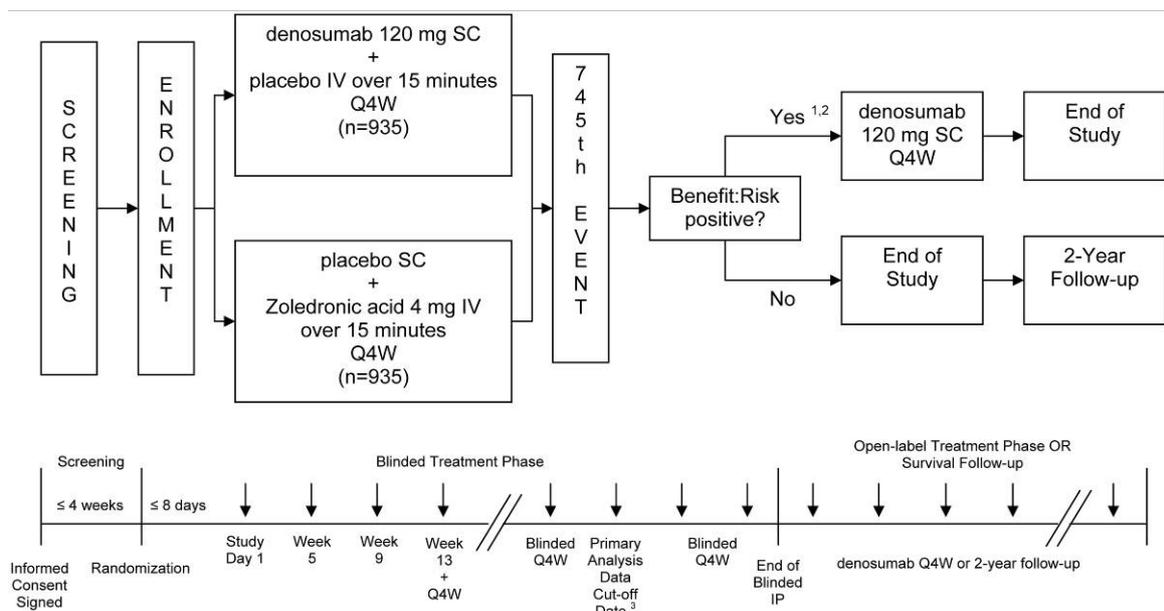
試験期間中、被験者に高カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値  $> 2.9$  mmol/L 又は  $> 11.5$  mg/dL、あるいはカルシウムイオン値  $> 1.5$  mmol/L）が認められない限り、カルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。

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

非盲検投与期では、治験実施計画書に規定した定期的な間隔で、有害事象、臨床検査値、SRE（治験責任医師による報告）、併用薬（鎮痛薬の使用を含む）、抗デノスマブ抗体の発現、及び PRO（BPI-SF）を評価した。

試験デザインを [図 2.7.6.7-1](#) に示す。

図 2.7.6.7-1 試験デザイン



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

治験実施計画書 (5.3.5.4-2) から引用

### 7.1.7 被験者数

計画時: 1870 名 (各群 935 名)

組み入れ時:

- 二重盲検投与期: 1901 名 (デノスマブ群 950 名、ゾレドロン酸群 951 名)
- 非盲検投与期: 281 名 (二重盲検投与期にデノスマブを投与された群 [デノスマブ / デノスマブ群] 153 名、二重盲検投与期にゾレドロン酸を投与された群 [ゾレドロン酸 / デノスマブ群] 128 名)

### 7.1.8 診断及び主な組み入れ基準

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

### 7.1.9 治験薬、用量及び投与方法

非盲検投与期に組み入れられたすべての被験者は、デノスマブ 120 mg Q4W の皮下投与を受けた。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 70 mg/mL のデノスマブに調整した、単回使用の 3.0 mL ガラスバイアルに入った無菌、保存剤無添加の注射用剤（1.7 mL）として提供した。

### 7.1.10 投与期間

本試験の非盲検投与期では、最大 2 年間デノスマブ投与が継続された。したがって、二重盲検投与期を含め、デノスマブの最大投与期間は約 5.6 年となる。

### 7.1.11 評価項目

本試験の非盲検投与期の統計解析計画書（Addendum 2、作成日: 20██年██月██日）で規定した評価項目を以下に記載する。

#### 7.1.11.1 安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 臨床検査値の変化
- ECOG performance status の変化
- 抗デノスマブ抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現率

#### 7.1.11.2 有効性評価項目

- 総死亡数

#### 7.1.11.3 PRO

- BPI-SF を用いた痛みのスコア
- 鎮痛薬スコア

### 7.1.12 統計手法

非盲検投与期に収集したデータの解析手法を要約する。

安全性の評価項目は、非盲検投与期の安全性解析対象集団（非盲検投与期に少なくとも 1 回デノスマブを投与された被験者）を用いて解析した。各有害事象の発現率は、器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象のうち、低カルシウム血症、ONJ、顎骨以外の骨壊死、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、新規原発性悪性腫瘍、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び心血管障害の有害事象を、別途要約した。

臨床検査値は、記述統計量及びシフトテーブルを用いて要約した。また、ECOG performance status スコア及び非盲検投与期のベースラインからの変化を要約した。抗デノスマブ抗体を発

現した被験者の割合も算出した。

試験期間中の総死亡数は、FAS（本試験で無作為割付されたすべての被験者）を用いて要約し、無作為割付された群ごとに解析した。全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア及び非盲検投与期のベースラインからの変化に関する記述統計量は、PRO 解析集団（本試験の非盲検投与期に組み入れられ、非盲検投与期での PRO が少なくとも 1 回評価された被験者）を用いて来院ごとに示した。また、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及び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を来院ごとに要約した。非盲検投与期のベースライン時のオピオイドの使用がない又は弱いオピオイドの使用から強いオピオイドへシフトした被験者の割合を来院ごとに要約した。

## 7.2 結果の要約

### 7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び非盲検投与期での試験中止の理由を表 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-2 に示す。

合計 1901 名の被験者を本試験に組み入れ、950 名がデノスマブ群に、951 名がゾレドロン酸群に無作為に割り付けられた。このうち 323 名（デノスマブ群 175 名、ゾレドロン酸群 148 名）が二重盲検投与期を完了した。

本試験の非盲検投与期に組み入れられた被験者は 281 名（デノスマブ/デノスマブ群 153 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 128 名）であった。2 年間の非盲検投与期を完了した被験者は 68 名（デノスマブ/デノスマブ群 42 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 26 名）であり、213 名（デノスマブ/デノスマブ群 111 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 102 名）が非盲検投与期を中止した。主な中止理由は、死亡（25.3%）、同意撤回（14.2%）、病勢の進行（10.3%）、及び有害事象（10.3%）であった。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳 (Full Analysis Set)  
(20050103 Double-Blinded and Open-Label Phases)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 951) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 950) n (%)	All (N = 1901) n (%)
Randomized	951	950	1901
Entered to survival follow-up period <sup>a</sup>	334 (35.1)	311 (32.7)	645 (33.9)
Ongoing in survival follow-up at the end of DBE <sup>b</sup>	55 (5.8)	36 (3.8)	91 (4.8)
Entered after completing DBE <sup>c</sup>	25 (2.6)	25 (2.6)	50 (2.6)
Enrolled OLE	128 (13.5)	153 (16.1)	281 (14.8)

Page 1 of 1

DBE = Double blinded extension; OLE = Open label extension

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Includes subjects who were contacted at least once for survival follow-up status after ending the study.<sup>b</sup> Includes subjects who entered in survival follow-up period and were still on-going at the DBE cut-off date of [REDACTED], 20[REDACTED].<sup>c</sup> Includes subjects who entered the survival follow-up period after [REDACTED], 20[REDACTED].

治験総括報告書 表 14-1.1.1 (5.3.5.4-2) から引用

表 2.7.6.7-2 試験中止の理由 (Full Analysis Set)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 951) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 950) n (%)	All (N = 1901) n (%)
Randomized	951	950	1901
Subjects completed DBE	148	175	323
Enrolled to OLE	128	153	281
Completed OLE	26 (20.3)	42 (27.5)	68 (24.2)
Discontinued OLE prior to 2 years of open label treatment phase	102 (79.7)	111 (72.5)	213 (75.8)
Death	35 (27.3)	36 (23.5)	71 (25.3)
Disease progression	9 (7.0)	20 (13.1)	29 (10.3)
Adverse event	10 (7.8)	19 (12.4)	29 (10.3)
Consent withdrawn	23 (18.0)	17 (11.1)	40 (14.2)
Subject request	15 (11.7)	9 (5.9)	24 (8.5)
Other	6 (4.7)	4 (2.6)	10 (3.6)
Administrative decision	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.1)
Protocol deviation	1 (0.8)	2 (1.3)	3 (1.1)
Lost to follow-up	2 (1.6)	1 (0.7)	3 (1.1)
Noncompliance	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

Page 1 of 1

DBE = Double blinded extension; OLE = Open label extension

Percentages based on number of subjects randomized and enrolled to open-label phase

治験総括報告書 表 14-1.1 (5.3.5.4-2) から引用

## 7.2.2 被験者背景

非盲検投与期に参加した被験者の被験者背景を表 2.7.6.7-3 に示す。

非盲検投与期に参加した被験者は全員男性で、主な人種は白人（87.5%）であり、平均年齢は70歳であった。

表 2.7.6.7-3 被験者背景（Open-Label Subjects Set）  
（20050103 Open-Label Analysis Data）

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 128)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 153)	All (N = 281)
Sex - n (%)			
Male	128 (100.0)	153 (100.0)	281 (100.0)
Ethnic group/race - n (%)			
White or Caucasian	109 (85.2)	137 (89.5)	246 (87.5)
Black or African American	5 (3.9)	6 (3.9)	11 (3.9)
Hispanic or Latino	9 (7.0)	3 (2.0)	12 (4.3)
Asian	1 (0.8)	3 (2.0)	4 (1.4)
Other	4 (3.1)	4 (2.6)	8 (2.8)
Age (years)			
n	128	153	281
Mean	70.1	70.8	70.4
SD	7.4	7.9	7.6
Median	71.0	70.0	71.0
Q1, Q3	66.0, 75.5	66.0, 77.0	66.0, 76.0
Min, Max	38, 89	46, 88	38, 89
Age group - n (%)			
< 50 years	1 (0.8)	2 (1.3)	3 (1.1)
≥ 50 years	127 (99.2)	151 (98.7)	278 (98.9)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	98 (76.6)	121 (79.1)	219 (77.9)
≥ 75 years	41 (32.0)	52 (34.0)	93 (33.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized and enrolled to open-label phase

Age was calculated at the date of randomization

治験総括報告書 表 14-2.1 (5.3.5.4-2) から引用

## 7.2.3 有効性の結果

### 7.2.3.1 全生存期間

試験期間中（二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む）の全生存期間は投与群間で類似しており、生存していた被験者の割合はデノスマブ/デノスマブ群で35.9%（341/950）、ゾレドロン酸/デノスマブ群で39.1%（372/951）であった。全生存期間のKaplan-Meier推定値の中央値（95%CI）は、デノスマブ/デノスマブ群で590日（543.0～638.0）、ゾレドロン酸/デノスマブ群で586日（549.0～628.0）であった（両群とも約19ヵ月）。

## 7.2.4 PRO

### 7.2.4.1 BPI-SF を用いた最もひどい痛みのスコア

非盲検投与期のベースライン時の最もひどい痛みのスコアの平均値（標準偏差）は、デノス

マブ/デノスマブ群で 3.04 (2.71) 及びゾレドロン酸/デノスマブ群で 3.18 (2.79) であった。その後、最もひどい痛みのスコアの平均値は非盲検投与期を通して一定であり、投与群間で類似していた。

各来院時での臨床的に意味のある増悪(最もひどい痛みのスコアがベースラインから 2 ポイント以上増加) が認められた被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 13.7%~29.2%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 11.1%~36.3%であった。中等度又は重度の最もひどい痛み (4 ポイントを超える最もひどい痛みのスコア) が認められた被験者は、両投与群の 39%未満であった。臨床的に意味のある痛みの改善(最もひどい痛みのスコアがベースラインから 2 ポイント以上減少) が認められた被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で 7.3%~17.8%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 10.1%~22.6%であった。

#### 7.2.4.2 鎮痛薬スコア

非盲検投与期のベースライン時の鎮痛薬スコアの平均値(標準偏差)は、デノスマブ/デノスマブ群で 1.0 (1.9) 及びゾレドロン酸/デノスマブ群で 1.0 (2.0) であった。ベースライン時の鎮痛薬スコアが 0 又は低かった被験者が非盲検投与期間中に強いオピオイドの使用にシフトした被験者の割合は非常に低かった(デノスマブ/デノスマブ群 0.0%~5.3%、ゾレドロン酸/デノスマブ群 0.0%~6.7%)。

### 7.2.5 安全性の結果

#### 7.2.5.1 曝露状況

非盲検投与期に参加した被験者での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-4 に示す。

非盲検投与期に参加した被験者のうち、265 名(デノスマブ/デノスマブ群 147 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 118 名)がデノスマブを 1 回以上投与された。非盲検投与期のデノスマブ曝露期間の中央値(Q1、Q3)は、デノスマブ/デノスマブ群で 12.0 ヶ月(5.3、22.1)、ゾレドロン酸/デノスマブ群で 12.0 ヶ月(5.5、20.5)であった。

表 2.7.6.7-4 治験薬の曝露状況 (Subjects Exposed to Open-Label Denosumab)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W SC
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of Denosumab	118	147
Number of months on study <sup>a</sup>		
n	118	147
Mean	13.15	13.28
SD	7.73	8.12
Median	12.27	12.22
Q1, Q3	5.55, 21.45	5.59, 22.80
Min, Max	0.4, 23.3	0.1, 23.6
Number of Denosumab doses received		
Total number of doses	1566	1935
n	118	147
Mean	13.3	13.2
SD	8.2	8.5
Median	13.0	12.0
Q1, Q3	6.0, 21.0	5.0, 22.0
Min, Max	1, 25	1, 25
Number of Denosumab doses received - n (%)		
1 - 3	18 (15.3)	22 (15.0)
4 - 6	19 (16.1)	26 (17.7)
7 - 9	7 (5.9)	14 (9.5)
$\geq 10$	74 (62.7)	85 (57.8)
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>b</sup>		
n	118	147
Mean	12.64	12.72
SD	7.77	8.18
Median	11.96	11.99
Q1, Q3	5.52, 20.50	5.32, 22.14
Min, Max	0.4, 23.3	0.1, 23.3

Page 1 of 1

Zoledronic Acid 4 mg Q4W / Denosumab 120 mg Q4W = Zoledronic Acid 4 mg Q4W in the blinded treatment phase and Denosumab 120 mg Q4W in the open label phase; Denosumab 120 mg Q4W / Denosumab 120 mg Q4W = Denosumab 120 mg Q4W in the blinded treatment phase and Denosumab 120 mg Q4W in the open label phase

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of open-label denosumab to the end of study date

<sup>b</sup> Exposure is defined as the time from the first open-label denosumab dose to the last open-label denosumab dose and adding 28 days.

治験総括報告書 表 14-5.1 (5.3.5.4-2) から引用

## 7.2.5.2 有害事象

### 7.2.5.2.1 有害事象の要約

非盲検投与期に参加した被験者での有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示す。

表 2.7.6.7-5 有害事象の要約 (Safety Analysis Set for Open-Label Phase)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 118) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 147) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	105 (89.0)	138 (93.9)
Serious	63 (53.4)	78 (53.1)
Fatal	29 (24.6)	29 (19.7)
Leading to study discontinuation	10 (8.5)	20 (13.6)
Leading to investigational product discontinuation	11 (9.3)	24 (16.3)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	76 (64.4)	87 (59.2)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>		
All	19 (16.1)	33 (22.4)
Serious	4 (3.4)	5 (3.4)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	5 (4.2)	7 (4.8)
Leading to investigational product discontinuation	5 (4.2)	7 (4.8)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	6 (5.1)	9 (6.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

CTCAE version 3.0

Includes only treatment-emergent adverse events

<sup>a</sup> 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 14-6.1 (5.3.5.4-2) から引用

### 7.2.5.2.2 全有害事象

有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 93.9% (138/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 89.0% (105/118) に認められ、比較的良好に見られた有害事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、貧血 anaemia (23.1% [34/147]、22.0% [26/118])、背部痛 back pain (19.7% [29/147]、16.1% [19/118])、無力症 asthenia (19.7% [29/147]、9.3% [11/118])、及び四肢痛 pain in extremity (17.7% [26/147]、14.4% [17/118]) であった (表 2.7.6.7-6)。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/デノスマブ群の 22.4% (33/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 16.1% (19/118) に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象は、ONJ であった (デノスマブ/デノスマブ群 7.5% [11/147]、ゾレドロン酸/デノスマブ群 4.2% [5/118])。グレード 3 以上の有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 59.2% (87/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 64.4% (76/118) に認められ、比較的良好に見られたグレード 3 以上の有害事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、貧血 anaemia (10.9% [16/147]、11.0% [13/118])、全身健康状態低下 general physical health deterioration (6.1% [9/147]、3.4% [4/118])、及び背部痛 back pain (3.4% [5/147]、5.1% [6/118]) であった。

表 2.7.6.7-6 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 for Open-Label Phase)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W
	(N = 118) n (%)	(N = 147) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	105 (89.0)	138 (93.9)
Anaemia	26 (22.0)	34 (23.1)
Asthenia	11 (9.3)	29 (19.7)
Back pain	19 (16.1)	29 (19.7)
Pain in extremity	17 (14.4)	26 (17.7)
Arthralgia	17 (14.4)	25 (17.0)
Fatigue	15 (12.7)	23 (15.6)
Weight decreased	13 (11.0)	23 (15.6)
Decreased appetite	17 (14.4)	22 (15.0)
Urinary tract infection	9 (7.6)	21 (14.3)
Nausea	16 (13.6)	20 (13.6)
Diarrhoea	6 (5.1)	19 (12.9)
Oedema peripheral	15 (12.7)	18 (12.2)
Bone pain	10 (8.5)	17 (11.6)
Dyspnoea	9 (7.6)	15 (10.2)
Constipation	8 (6.8)	14 (9.5)
Musculoskeletal pain	11 (9.3)	14 (9.5)
Haematuria	6 (5.1)	12 (8.2)
Osteonecrosis of jaw	5 (4.2)	12 (8.2)
Pyrexia	4 (3.4)	10 (6.8)
Thrombocytopenia	1 (0.8)	10 (6.8)
General physical health deterioration	4 (3.4)	9 (6.1)
Headache	8 (6.8)	9 (6.1)
Pain	5 (4.2)	9 (6.1)
Urinary retention	8 (6.8)	9 (6.1)
Cough	6 (5.1)	8 (5.4)
Dizziness	4 (3.4)	8 (5.4)
Hypocalcaemia	4 (3.4)	8 (5.4)
Renal failure	3 (2.5)	8 (5.4)
Insomnia	6 (5.1)	6 (4.1)
Vomiting	9 (7.6)	6 (4.1)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (5.1)	4 (2.7)
Hydronephrosis	7 (5.9)	3 (2.0)
Oedema	6 (5.1)	3 (2.0)
Depression	6 (5.1)	1 (0.7)
Hyponatraemia	6 (5.1)	1 (0.7)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 5\%$  frequency

治験総括報告書 表 14-6.3.17 (5.3.5.4-2) から引用

### 7.2.5.2.3 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/デノスマブ群の13.6% (20/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の8.5% (10/118) に認められた。重篤な試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の6.8% (10/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の2.5% (3/118) に認められた。

#### 7.2.5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 16.3% (24/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 9.3% (11/118) に認められ、比較的良好に見られた事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、ONJ (4.1% [6/147]、2.5% [3/118])、全身健康状態低下 general physical health deterioration (2.0% [3/147]、0% [0/118])、及び骨髄炎 osteomyelitis (1.4% [2/147]、0% [0/118]) であった。重篤な治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 10.2% (15/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 2.5% (3/118) に認められ、比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された重篤な治験薬の投与中止に至った有害事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、全身健康状態低下 general physical health deterioration (2.0% [3/147]、0% [0/118]) 及び骨髄炎 osteomyelitis (1.4% [2/147]、0% [0/118]) であった。

#### 7.2.5.2.5 死に至った有害事象

死に至った有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 19.7% (29/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 24.6% (29/118) に認められた (表 2.7.6.7-7)。死に至った有害事象の多くが、病勢の進行との関連がある事象であり、治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

表 2.7.6.7-7 死に至った有害事象  
(Safety Analysis Set for Open-Label Phase)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W
	(N = 118) n (%)	(N = 147) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	29 (24.6)	29 (19.7)
General physical health deterioration	2 (1.7)	6 (4.1)
Prostate cancer	2 (1.7)	3 (2.0)
Cardiac failure	2 (1.7)	2 (1.4)
Cardiopulmonary failure	0 (0.0)	2 (1.4)
Sepsis	0 (0.0)	2 (1.4)
Acute respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.7)
Appendicitis	0 (0.0)	1 (0.7)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.7)
Dyspnoea	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.7)
Ilium fracture	0 (0.0)	1 (0.7)
Injury	0 (0.0)	1 (0.7)
Interstitial lung disease	0 (0.0)	1 (0.7)
Metastases to central nervous system	0 (0.0)	1 (0.7)
Metastases to lung	0 (0.0)	1 (0.7)
Prostate cancer metastatic	5 (4.2)	1 (0.7)
Renal failure	2 (1.7)	1 (0.7)
Respiratory failure	1 (0.8)	1 (0.7)
Septic shock	0 (0.0)	1 (0.7)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0)	1 (0.7)
Acute myocardial infarction	1 (0.8)	0 (0.0)
Brain oedema	1 (0.8)	0 (0.0)
Cerebral ischaemia	1 (0.8)	0 (0.0)
Disease progression	2 (1.7)	0 (0.0)
Haemorrhagic stroke	1 (0.8)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	1 (0.8)	0 (0.0)
Intra-abdominal haemorrhage	1 (0.8)	0 (0.0)
Meningeal neoplasm	1 (0.8)	0 (0.0)
Metastases to bone	1 (0.8)	0 (0.0)
Multi-organ failure	2 (1.7)	0 (0.0)
Pneumonia	1 (0.8)	0 (0.0)
Pulmonary oedema	1 (0.8)	0 (0.0)
Sudden death	1 (0.8)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

All deaths due to disease progression may not be included.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

治験総括報告書 表 14-6.3.7 (5.3.5.4-2) から引用

#### 7.2.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ/デノスマブ群の 53.1% (78/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 53.4% (63/118) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ/デノスマブ群、ゾレドロン酸/デノスマブ群の順) は、貧血 anaemia (5.4% [8/147]、7.6% [9/118]) 及び全身健康状態低下 general physical health deterioration (4.8% [7/147]、2.5% [3/118]) であった (表 2.7.6.7-8)。

表 2.7.6.7-8 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象  
(Safety Analysis Set for Open-Label Phase)  
(20050103 Open-Label Analysis Data)

Preferred Term	Zoledronic Acid 4 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 118)	Denosumab 120 mg Q4W/ Denosumab 120 mg Q4W (N = 147)
	n (%)	n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events <sup>a</sup>	63 (53.4)	78 (53.1)
Anaemia	9 (7.6)	8 (5.4)
General physical health deterioration	3 (2.5)	7 (4.8)
Dyspnoea	0 (0.0)	5 (3.4)
Haematuria	3 (2.5)	4 (2.7)
Pneumonia	3 (2.5)	4 (2.7)
Prostate cancer	2 (1.7)	4 (2.7)
Renal failure	2 (1.7)	4 (2.7)
Sepsis	0 (0.0)	4 (2.7)
Urinary retention	3 (2.5)	4 (2.7)
Urinary tract infection	1 (0.8)	4 (2.7)
Acute respiratory failure	0 (0.0)	3 (2.0)
Cardiac failure	2 (1.7)	3 (2.0)
Osteomyelitis	0 (0.0)	3 (2.0)
Osteonecrosis of jaw	1 (0.8)	3 (2.0)
Spinal cord compression	4 (3.4)	3 (2.0)
Appendicitis	0 (0.0)	2 (1.4)
Asthenia	0 (0.0)	2 (1.4)
Back pain	3 (2.5)	2 (1.4)
Bronchopneumonia	0 (0.0)	2 (1.4)
Cardiopulmonary failure	0 (0.0)	2 (1.4)
Cerebrovascular accident	1 (0.8)	2 (1.4)
Device related infection	0 (0.0)	2 (1.4)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (1.4)
Hydronephrosis	2 (1.7)	2 (1.4)
Hypoxia	1 (0.8)	2 (1.4)
Metastases to central nervous system	1 (0.8)	2 (1.4)
Prostate cancer metastatic	5 (4.2)	2 (1.4)
Pulmonary embolism	1 (0.8)	2 (1.4)
Pulmonary oedema	1 (0.8)	2 (1.4)
Renal failure acute	1 (0.8)	2 (1.4)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	2 (1.4)
Urosepsis	0 (0.0)	2 (1.4)
Cerebral ischaemia	3 (2.5)	1 (0.7)
Dehydration	2 (1.7)	1 (0.7)
Pain	2 (1.7)	1 (0.7)
Pyrexia	2 (1.7)	1 (0.7)
Vomiting	2 (1.7)	1 (0.7)
Brain oedema	2 (1.7)	0 (0.0)
Disease progression	2 (1.7)	0 (0.0)
Hyponatraemia	2 (1.7)	0 (0.0)
Metastases to bone	2 (1.7)	0 (0.0)
Multi-organ failure	2 (1.7)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received at least one active dose of open-label denosumab

n = Number of subjects reporting at least one adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group and coded using MedDRA version 14.1.

<sup>a</sup> Includes all serious adverse events, not only those occurring with  $\geq 1\%$  frequency

治験総括報告書 表 14-6.3.2 (5.3.5.4-2) から引用

#### 7.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、ONJ、顎骨以外の骨壊死、感染症（入院に至る皮膚感

染症を含む)、新規原発性悪性腫瘍、過敏症と関連する可能性のある有害事象、湿疹、及び心血管障害の有害事象について、事前に定め、個別に集計した。

#### 7.2.5.2.7.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症は、デノスマブ/デノスマブ群の 5.4% (8/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 4.2% (5/118) に認められた。デノスマブ/デノスマブ群の 2 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 2 名にカルシウムの静脈内投与が行われた。重篤な低カルシウム血症はデノスマブ/デノスマブ群の 1 名 (被験者 128\*) 及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 1 名 (被験者 129\*) に認められた。いずれの事象も無症候性であった。治験薬の投与中止に至った低カルシウム血症又は試験中止に至った低カルシウム血症は認められず、死に至った低カルシウム血症も認められなかった。

#### 7.2.5.2.7.2 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群の 8.2% (12/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の 5.9% (7/118) であった。このうち、デノスマブ/デノスマブ群の 12 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 6 名は、抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあり、このうち 10 名 (デノスマブ/デノスマブ群 7 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 3 名) は事象発現前に抜歯を行っていた。ONJ と判定された被験者のうち、9 名は外科治療不要であり、保存的治療 (口腔内洗浄、抗生物質の投与など) が行われた。外科治療を受けた 10 名のうち 9 名は、限定的な外科治療 (腐骨除去、創面切除、及び搔爬) であった。残りの 1 名 (被験者 130\*) は、右上顎骨の部分切除を含む手術が必要であった。ONJ と判定された被験者の重症度別の被験者数は、グレード 4 が 1 名 (ゾレドロン酸/デノスマブ群)、グレード 3 が 4 名 (デノスマブ/デノスマブ群 3 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 1 名)、グレード 2 が 9 名 (デノスマブ/デノスマブ群 5 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 4 名)、グレード 1 が 6 名 (デノスマブ/デノスマブ群 5 名、ゾレドロン酸/デノスマブ群 1 名) であった。グレード 4 の被験者 ( 131\* ) は、70 歳の男性 (ゾレドロン酸/デノスマブ群) であり、ONJ と判定されるまでに非盲検投与期に 3 回デノスマブの投与を受けていた。治験責任医師は本事象をグレード 4 の骨露出として報告され、ONJ による入院はなかった。ONJ と判定された被験者のうち、デノスマブ/デノスマブ群の 6 名及びゾレドロン酸/デノスマブ群の 4 名が ONJ により治験薬の投与を中止した。20 年 月 日時点で、デノスマブ/デノスマブ群の 4 名は、回復と判定された。

#### 7.2.5.2.7.3 顎骨以外の骨壊死

顎骨以外の骨壊死は認められなかった。

#### 7.2.5.2.7.4 感染症

感染症は、デノスマブ/デノスマブ群の 39.5% (58/147)、ゾレドロン酸/デノスマブ群の

28.0% (33/118) に認められた。比較的よく見られた事象（デノスマブ／デノスマブ群、ゾレドロン酸／デノスマブ群の順）は、尿路感染 urinary tract infection (14.3% [21/147]、7.6% [9/118])、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (4.1% [6/147]、0.8% [1/118])、及び肺炎 pneumonia (3.4% [5/147]、2.5% [3/118]) であった。重篤な感染症は、デノスマブ／デノスマブ群の 16.3% (24/147)、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 5.1% (6/118) に認められ、比較的よく見られた事象（デノスマブ／デノスマブ群、ゾレドロン酸／デノスマブ群の順）は、肺炎 pneumonia (2.7% [4/147]、2.5% [3/118])、尿路感染 urinary tract infection (2.7% [4/147]、0.8% [1/118])、及び敗血症 sepsis (2.7% [4/147]、0% [0/118]) であった。皮膚感染症は、デノスマブ／デノスマブ群の 3.4% (5/147)、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 2.5% (3/118) に認められ、重篤な皮膚感染症は認められなかった。

#### 7.2.5.2.7.5 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍は、デノスマブ／デノスマブ群の 1 名（被験者 132\*）に認められ、グレード 1 の膀胱癌 bladder cancer であった。本事象は、治験薬との関連性は否定された。

#### 7.2.5.2.7.6 過敏症と関連する可能性のある有害事象

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ／デノスマブ群の 3.4% (5/147)、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 4.2% (5/118) に認められた。重篤な過敏症と関連する可能性のある有害事象は認められず、いずれの事象も軽度又は中等度であった。デノスマブ／デノスマブ群では、発疹 rash が 4 名、薬疹 drug eruption、蕁麻疹 urticaria、及び過敏症 hypersensitivity が各 1 名に認められ、このうち発疹 rash の 1 名が治験薬との関連性があると判定された。ゾレドロン酸／デノスマブ群では、発疹 rash 及び陰嚢浮腫 scrotal edema が各 2 名、紅斑性皮疹 erythematous rash 及び顔面腫脹 facial swelling が各 1 名に認められ、治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。

#### 7.2.5.2.7.7 湿疹

湿疹は認められなかった。

#### 7.2.5.2.7.8 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ／デノスマブ群の 12.2% (18/147) 及び 4.1% (6/147)、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 6.8% (8/118) 及び 2.5% (3/118) に認められた。このうち、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 1 名に認められた心筋線維症 myocardial fibrosis 及び拡張機能障害 diastolic dysfunction は治験薬との関連性があると判定された。

器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ／デノスマブ群の 15.0% (22/147) 及び 2.7% (4/147)、ゾレドロン酸／デノスマブ群の 11.0% (13/118) 及び 2.5% (3/118) に認められた。このうち、ゾレドロン酸／デノスマ

ブ群の1名に認められた腹腔内出血 intra-abdominal haemorrhage は死に至った有害事象であったが、治験薬との関連性は否定された。

#### 7.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した256名（デノスマブ/デノスマブ群143名、ゾレドロン酸/デノスマブ群113名）のうち、結合抗体陽性を示した被験者はいなかった。

#### 7.2.5.4 臨床検査値

血清アルブミン補正カルシウム値及びリン値の低下が認められ、血清アルブミン補正カルシウム値の低下は軽度（ベースラインからの変化率の中央値は2%以下）であり、試験期間を通して正常範囲内であった。グレード3の血清アルブミン補正カルシウム値の低下が、デノスマブ/デノスマブ群の2%（3/147）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の2%（2/118）に認められた。グレード3のリン値の低下は、デノスマブ/デノスマブ群の7%（11/147）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の11%（13/118）に認められ、グレード4のリン値の低下は認められなかった。その他の臨床検査値について、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

#### 7.2.5.5 ECOG performance status

ベースライン時のECOG performance statusが0の被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で39.6%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で38.8%であり、ベースライン時のECOG performance statusが1の被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で49.6%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で49.1%であった。ECOG performance statusの最良値がベースライン時と同じであった被験者がほとんどであった（デノスマブ/デノスマブ群75.8%、ゾレドロン酸/デノスマブ群69.8%）。ECOG performance statusの最悪値がベースライン時と同じであった被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で54.7%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で52.8%であり、ECOG performance statusの最悪値がベースライン時から1増加した被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群で32.0%、ゾレドロン酸/デノスマブ群で26.4%であった。

### 7.3 結論

本試験の非盲検投与期間中、骨転移を有するホルモン不応性の前立腺癌患者にデノスマブ120 mg Q4Wで皮下投与したときの忍容性は概ね良好であった。本試験のデノスマブの累積曝露期間（二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む）は最大で5.6年であり、非盲検投与期のデノスマブ曝露期間の中央値は、12ヵ月であった（最大23ヵ月）。低カルシウム血症は、デノスマブ/デノスマブ群の5.4%（8/147）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の4.2%（5/118）に認められた。非盲検投与期にONJと判定された被験者の割合は、デノスマブ/デノスマブ群の8.2%（12/147）、ゾレドロン酸/デノスマブ群の5.9%（7/118）であった。試験期間中（二重盲検投与期及び非盲検投与期を含む）の全生存期間は、デノスマブ/デノスマブ群とゾレドロン酸/

---

デノスマブ群で類似していた。

## 8. 試験 20050147（国際共同第 III 相試験、日本を含まない）： 主要盲検投与期（参考資料）

ホルモン不応性の男性前立腺癌患者を対象としてデノスマブの無骨転移生存期間の延長を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

.....資料番号 5.3.5.4-3

### 8.1 試験方法の概要

#### 8.1.1 治験責任医師

■■■■■、他 318 名

#### 8.1.2 治験実施医療機関

■■■■■、他 318 施設（欧州、北米、ラテンアメリカ、南アフリカ、オーストラリア、ニュージーランド、及びインド）

#### 8.1.3 試験期間

2006 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の組み入れ日）～20■■ 年 ■ 月 ■ 日（主要解析データのカットオフ日）

主要解析データのカットオフ日以降の盲検投与期（延長盲検投与期）の結果は、第 8 項に記載する。非盲検投与期は、継続中。

#### 8.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

#### 8.1.5 目的

##### 8.1.5.1 主目的

- ベースライン時に骨転移が認められないホルモン不応性（去勢抵抗性）の男性前立腺癌患者を対象として、デノスマブ投与による無骨転移生存期間延長効果をプラセボと比較する。

##### 8.1.5.2 副次目的

- 初回骨転移発現までの期間（死亡を除く）及び全生存期間におけるデノスマブの治療効果、並びにデノスマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

その他の目的は、モジュール 5.3.5.4-3（治験総括報告書）に示す。

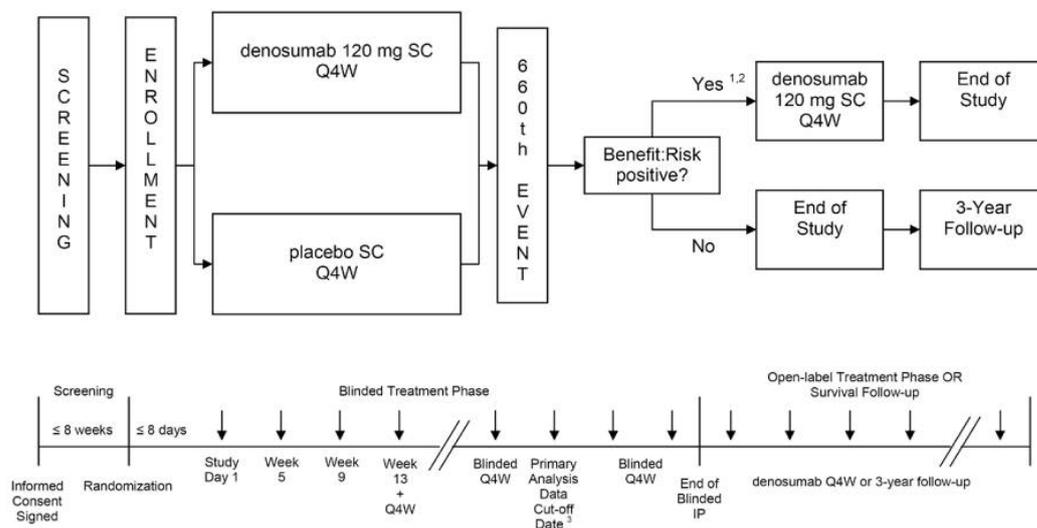
#### 8.1.6 試験方法

本試験は、ホルモン不応性（去勢抵抗性）の前立腺癌患者を対象とした、国際共同、第 III

相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与する群又はプラセボを Q4W で皮下投与する群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付は、前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen: PSA) 値による分類基準 (PSA 値 8.0 ng/mL 以上及び PSA 倍加時間 10.0 ヶ月以下の基準を満たしているか否か)、及び前立腺癌に対する化学療法 (前治療又は現治療) の有無により層別化して行った。約 660 名の被験者に骨転移の発現又は死亡が認められ、有効性及び安全性の主要解析が終了するまで、治験薬を Q4W で投与する。プラセボと比較し、デノスマブのベネフィット/リスクプロファイルが良好であると判断された場合、4 週間ごとの評価を継続中のすべての被験者は、骨転移が発現するまで、本試験対象患者がデノスマブの市販品を使用できるまで、又は最大 3 年間のいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg の皮下投与を受けられることとした。英国及びチェコ共和国を除くすべての実施医療機関では、本治験実施計画書 (20050147) にて非盲検投与期が実施された。英国及びチェコ共和国では、規制当局の要請により、治験実施計画書 (20080585) を用いて非盲検投与期が実施された。盲検下での治験薬の最終投与後 3 年間、6 ヶ月ごとの来院又は電話連絡により追跡生存調査のデータを収集する。試験期間中、すべての被験者にカルシウム 500 mg 以上及びビタミン D 400 IU 以上を毎日服用することを強く推奨した。

試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。

図 2.7.6.8-1 試験デザイン



Note: IP = investigational product; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous

<sup>1</sup> End of blinded investigational product: during the open-label phase, all subjects have been offered open-label denosumab until either they develop a bone metastasis, obtain access to commercially available product in this setting, or for up to 3 years, whichever comes first.

<sup>2</sup> For subjects ending study participation before the open-label treatment phase or ending treatment during the open-label treatment phase, follow up survival data was collected by clinic visit or telephone contact every 6 months for up to 3 years after the last dose of blinded investigational product.

<sup>3</sup> Primary analysis data cutoff date: data cut-off date for the primary efficacy analysis (ie, when 660 subjects developed bone metastasis or died and the primary efficacy and safety analyses were completed).

治験総括報告書 図 7-1 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.1.7 被験者数

計画時: 1400 名 (各群 700 名)

組み入れ時: 1435 名 (デノスマブ群 718 名、プラセボ群 717 名)

治験審査委員会における適切な審議が確認されなかった場合、その被験者をすべての解析対象から除外することを、開鍵前に決定した。これによりデノスマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が除外された。したがって、本試験の解析対象集団は、1432 名 (デノスマブ群 716 名、プラセボ群 716 名) であった。

### 8.1.8 診断及び主な組み入れ基準

- 年齢 18 歳以上の男性
- ホルモン不応性 (去勢抵抗性) の前立腺癌が組織学的検査で診断されていること
- 化学的去勢又は外科的去勢を受けていること
- 血清総テストステロン濃度が 50 ng/dL (1.72 nmol/L) 未満であること
- 骨転移発現のリスクが高いこと (無作為割付前 3 ヶ月以内の PSA 値が 8.0 ng/mL 以上又は PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下)
- ECOG performance status が 0 又は 1 であること
- 臓器機能が十分であること
- 骨又は他の臓器への転移がないこと (リンパ節は除く)
- ビスフォスフォネート製剤の静脈内投与歴がないこと

### 8.1.9 治験薬、用量及び投与方法

#### 8.1.9.1 被験薬

被験者にデノスマブ 120 mg を Q4W で皮下投与した。デノスマブは、盲検化されたガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の液体として提供した。本製剤は、pH 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 のデノスマブに調整した。

#### 8.1.9.2 対照薬

被験者にプラセボを Q4W で皮下投与した。プラセボはデノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。

### 8.1.10 投与期間

主要盲検投与期: 約 52 ヶ月

有効性及び安全性の主要解析で、デノスマブのプラセボに対する優越性が示されたため (有効性及び安全性の結果の概要を参照)、その後 4 週間ごとの評価を継続中の被験者は、骨転移が発現するまで、又は本試験対象患者がデノスマブの市販品を使用できるまで、又は最大 3 年間のいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg の皮下投与を受けられることとした。

### 8.1.11 評価項目

#### 8.1.11.1 有効性

##### 8.1.11.1.1 主要評価項目

- 無骨転移生存期間（初回骨転移 [症候性又は無症候性] 発現又は死亡 [死因を問わない] までの期間）

##### 8.1.11.1.2 副次評価項目

- 初回骨転移（症候性又は無症候性）発現までの期間（死亡は除く）
- 全生存期間

#### 8.1.11.2 安全性

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

その他の評価項目は、モジュール 5.3.5.4-3（治験総括報告書）に示す。

### 8.1.12 統計手法

主要盲検投与期に収集したデータの解析手法を要約する。

#### 8.1.12.1 主要及び副次評価項目

有効性の主要及び副次評価項目は、FAS を用いて解析した。FAS は無作為割付されたすべての被験者とした（開鍵前に除外された 3 名を除く）。

投与群を独立変数とし、層別割付に用いた因子を層とする Cox 比例ハザードモデルにより主要評価項目と副次評価項目について投与群間の比較を行い、Kaplan Meier 推定量も算出した。補助的な解析として、FAS 及び無作為化された集団を対象に層別ログランク検定も行った。

主要評価項目及び副次評価項目の解析には階層的検定手順を用い、副次評価項目の検定は主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施することとした。全体での第一種の過誤を片側有意水準で 2.5%（両側有意水準で 5.0%）に保つため、主要評価項目である無骨転移生存期間の解析では、中間解析時の片側有意水準を 0.135%（両側有意水準で 0.27%）、最終解析時の片側有意水準を 2.44%（両側有意水準で 4.88%）に設定した。無骨転移生存期間についてプラセボに対する優越性が検証された場合、副次評価項目である初回骨転移発現までの期間の検定を片側有意水準で 2.5%（両側有意水準で 5.0%）で実施することとし、さらに初回骨転移発現までの期間についてプラセボに対する優越性が検証された場合は、全生存期間についての検定を片側有意水準で 2.5%（両側有意水準で 5.0%）実施することとした。

## 8.1.12.2 安全性

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団（少なくとも1回は実薬を投与されたすべての無作為割付された被験者）を用いて解析した。この解析対象集団の被験者は、投与した最初の治験薬に基づき、投与群別に解析した。有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、及び白内障の有害事象を、別途要約した。

## 8.2 結果の要約

## 8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び試験中止の理由を表 2.7.6.8-1 及び表 2.7.6.8-2 に示す。

無作為化された1435名の被験者うち、1432名（デノスマブ群716名、プラセボ群716名）がFASに含まれ、治験審査委員会で適切な審議が確認されなかった3名（デノスマブ群2名、プラセボ群1名）が除外された。合計1425名に治験薬が少なくとも1回投与され（デノスマブ群716名、プラセボ群709名）。主要解析データのカットオフ日までに、デノスマブ群の76.8%及びプラセボ群の76.4%が治験薬投与を中止した。治験実施計画書に規定した基準（骨転移を発現又は死亡）によって試験を中止した被験者の割合は、デノスマブ群で42.3%及びプラセボ群で48.9%であった。

表 2.7.6.8-1 被験者の内訳（Full Analysis Set）  
（20050147 for Primary Analysis）

	Placebo n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	716	716	1432
On study through primary data analysis cutoff date	164 (22.9)	174 (24.3)	338 (23.6)
Discontinued prior to primary data analysis cutoff date	552 (77.1)	542 (75.7)	1094 (76.4)
Received IP	709 (99.0)	716 (100.0)	1425 (99.5)
Received IP through primary data analysis cutoff date	162 (22.6)	166 (23.2)	328 (22.9)
Discontinued IP prior to primary data analysis cutoff date	547 (76.4)	550 (76.8)	1097 (76.6)
Never received IP	7 (1.0)	0 (0.0)	7 (0.5)

Page 1 of 1

IP = investigational product

Percentages based on number of subjects randomized

治験総括報告書 表 8-1 (5.3.5.4-3) から引用

表 2.7.6.8-2 試験中止の理由 (Full Analysis Set)  
(20050147 for Primary Analysis)

	Placebo n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	716	716	1432
On study through primary data analysis cutoff date	164 (22.9)	174 (24.3)	338 (23.6)
Discontinued prior to primary data analysis cutoff date	552 (77.1)	542 (75.7)	1094 (76.4)
Protocol-specified criteria <sup>a</sup>	297 (41.5)	247 (34.5)	544 (38.0)
Consent withdrawn	92 (12.8)	100 (14.0)	192 (13.4)
Death	53 (7.4)	56 (7.8)	109 (7.6)
Adverse event	25 (3.5)	36 (5.0)	61 (4.3)
Disease progression <sup>b</sup>	22 (3.1)	36 (5.0)	58 (4.1)
Other	24 (3.4)	32 (4.5)	56 (3.9)
Administrative decision	20 (2.8)	20 (2.8)	40 (2.8)
Noncompliance	8 (1.1)	6 (0.8)	14 (1.0)
Lost to follow-up	9 (1.3)	4 (0.6)	13 (0.9)
Protocol deviation	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Ineligibility determined	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Protocol specified criteria includes bone metastasis confirmed by central reader<sup>b</sup> Disease progression excluding bone metastasis

治験総括報告書 表 8-3 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.8-3 に示す。

本試験に組み入れられた被験者は全員男性で、主な人種は白人 (84.5%) であり、平均年齢は 73 歳であった。

表 2.7.6.8-3 被験者背景 (Full Analysis Set)  
(20050147 for Primary Analysis)

	Placebo (N = 716)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 716)	All (N = 1432)
Sex - n (%)			
Male	716 (100.0)	716 (100.0)	1432 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	604 (84.4)	606 (84.6)	1210 (84.5)
Black or African American	35 (4.9)	41 (5.7)	76 (5.3)
Hispanic or Latino	37 (5.2)	32 (4.5)	69 (4.8)
Asian	18 (2.5)	17 (2.4)	35 (2.4)
Japanese	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Other	17 (2.4)	18 (2.5)	35 (2.4)
Unknown	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Age (years)			
n	716	716	1432
Mean	73.2	73.2	73.2
SD	8.3	8.8	8.6
Median	74.0	74.0	74.0
Q1, Q3	67.5, 80.0	67.0, 80.0	67.0, 80.0
Min, Max	49, 94	44, 97	44, 97
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	600 (83.8)	598 (83.5)	1198 (83.7)
≥ 75 years	324 (45.3)	332 (46.4)	656 (45.8)

Page 1 of 1

N = Number of subjects randomized

治験総括報告書 表 8-5 (5.3.5.4-3) から引用

### 8.2.3 有効性の結果

有効性の主な結果を表 2.7.6.8-4 に示す。

表 2.7.6.8-4 有効性の主な結果 (20050147 for Primary Analysis)

Endpoint	Denosumab vs Placebo (Hazard Ratio) <sup>a</sup>	
	Pt Est (95% CI)	p-value
Bone metastasis-free survival time	0.85 (0.73, 0.98)	0.0284
Time to first bone metastasis (either symptomatic or asymptomatic), excluding deaths	0.84 (0.71, 0.98)	0.0317
Overall survival	1.01 (0.85, 1.20)	0.9125
Time to overall prostate cancer disease progression	0.90 (0.78, 1.03)	0.1287 <sup>b</sup>
Prostate cancer progression-free survival	0.89 (0.78, 1.02)	0.0931 <sup>b</sup>

Page 1 of 1

Full Analysis Set used for all endpoints

<sup>a</sup> Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab<sup>b</sup> p-values are adjusted for covariates

治験総括報告書 表 9-1 (5.3.5.4-3) から引用

#### 8.2.3.1 主要評価項目: 無骨転移生存期間

デノスマブ群では無骨転移生存期間が有意に延長した (ハザード比 [95% CI] : 0.85 [0.73 ~ 0.98]、 $P = 0.0284$ )。主要盲検投与期間中に骨転移を発現又は死亡した被験者は、デノスマ

ブ群で 335 名 (46.8%) 及びプラセボ群で 370 名 (51.7%) であった。無骨転移生存期間の中央値は、プラセボ群に比べてデノスマブ群で 4.2 ヶ月長かった (プラセボ群 25.23 ヶ月、デノスマブ群 29.47 ヶ月)。

#### 8.2.3.2 副次評価項目: 初回骨転移発現までの期間

デノスマブ群では、プラセボ群と比較して初回骨転移発現リスクが有意に低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.84 [0.71~0.98]、 $P=0.0317$ )。主要盲検投与期中の骨転移の発現は、デノスマブ群の 286 名 (39.9%) 及びプラセボ群の 319 名 (44.6%) に認められた。初回骨転移発現までの期間の中央値は、プラセボ群に比べてデノスマブ群で 3.7 ヶ月長かった (プラセボ群 29.47 ヶ月、デノスマブ群 33.18 ヶ月)。

#### 8.2.3.3 副次評価項目: 全生存期間

全生存期間は、プラセボ群とデノスマブ群で同程度であった (ハザード比 [95% CI] : 1.01 [0.85~1.20]、 $P=0.9125$ )。全生存期間の中央値は、デノスマブ群で 43.9 ヶ月、プラセボ群で 44.9 ヶ月であった。試験期間中の死亡は、デノスマブ群の 251 名 (35.1%) 及びプラセボ群の 250 名 (34.9%) に認められた。

### 8.2.4 安全性の結果

主要盲検投与期における安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1425 名 (デノスマブ群 720 名、プラセボ群 705 名) を用いて評価した。

#### 8.2.4.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-5 に示す。

試験期間の中央値 (Q1、Q3) は、デノスマブ群で 20.2 ヶ月 (10.2、31.3)、プラセボ群で 19.0 ヶ月 (9.2、30.4) であった。投与回数の中央値 (標準偏差) は、デノスマブ群で 20.0 回 (10.0、32.0)、プラセボ群で 19.0 回 (9.0、32.0) であった。1 年間の治験薬投与 (13 回以上の投与) を受けた被験者の割合は、デノスマブ群の 67.2% 及びプラセボ群の 63.8% であり、2 年間の治験薬投与 (25 回以上の投与) を受けた被験者の割合は、デノスマブ群の 40.8% 及びプラセボ群の 38.9% であり、3 年間の治験薬投与 (37 回以上の投与) を受けた被験者の割合は、デノスマブ群の 17.6% 及びプラセボ群の 17.9% であった。また、累積曝露期間の中央値 (Q1、Q3) は、デノスマブ群で 19.3 ヶ月 (9.3、30.4)、プラセボ群で 18.4 ヶ月 (8.5、30.4) であった。

表 2.7.6.8-5 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)  
(20050147 for Primary Analysis)

	Placebo SC	Denosumab 120 mg Q4W SC
Number of subjects randomized	716	716
Number of months on study <sup>a</sup>		
n	716	716
Mean	20.33	21.21
SD	12.61	12.28
Median	19.01	20.17
Q1, Q3	9.23, 30.44	10.15, 31.34
Min, Max	0.0, 50.5	1.0, 49.4
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	709	716
Number of doses received		
n	709	716
Mean	21.2	21.8
SD	13.6	13.1
Median	19.0	20.0
Q1, Q3	9.0, 32.0	10.0, 32.0
Min, Max	1, 55	1, 53
Number of doses received - n (%)		
1 - 6	114 (16.1)	85 (11.9)
7 - 12	143 (20.2)	150 (20.9)
13 - 18	89 (12.6)	96 (13.4)
19 - 24	87 (12.3)	93 (13.0)
25 - 30	78 (11.0)	85 (11.9)
31 - 36	71 (10.0)	81 (11.3)
37 - 42	71 (10.0)	77 (10.8)
43 - 48	44 (6.2)	36 (5.0)
$\geq 49$	12 (1.7)	13 (1.8)
Percent of doses received <sup>b</sup>		
n	709	716
Mean	93.2	93.1
SD	10.7	10.2
Median	97.6	96.9
Q1, Q3	90.7, 100.0	89.7, 100.0
Min, Max	17, 100	33, 100
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>c</sup>		
n	709	716
Mean	19.90	20.50
SD	12.75	12.28
Median	18.37	19.33
Q1, Q3	8.51, 30.39	9.31, 30.37
Min, Max	0.6, 50.5	1.0, 49.4

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of investigational product, or randomization date if subjects did not take any dose, to the end of study date or primary data cutoff date, whichever comes first

<sup>b</sup> Based on the number of doses received divided by the number of scheduled doses up to the end of investigational product administration for each subject

<sup>c</sup> Exposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

治験総括報告書 表 11-2 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.4.2 有害事象

## 8.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

表 2.7.6.8-6 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)  
(20050147 for Primary Analysis)

	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	655 (92.9)	676 (93.9)
Serious	323 (45.8)	329 (45.7)
Fatal	67 (9.5)	73 (10.1)
Leading to study discontinuation	67 (9.5)	79 (11.0)
Leading to investigational product discontinuation	74 (10.5)	90 (12.5)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	353 (50.1)	381 (52.9)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>		
All	161 (22.8)	190 (26.4)
Serious	11 (1.6)	33 (4.6)
Fatal	1 (0.1)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (0.3)	13 (1.8)
Leading to investigational product discontinuation	6 (0.9)	23 (3.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	17 (2.4)	38 (5.3)

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

<sup>a</sup>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 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.4.2.2 全有害事象

有害事象は、デノスマブ群の 93.9% (676/720)、プラセボ群の 92.9% (655/705) に認められ、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 (23.3% [168/720]、22.1% [156/705])、便秘 constipation (17.6% [127/720]、16.9% [119/705])、関節痛 arthralgia (17.1% [123/720]、15.9% [112/705])、下痢 diarrhoea (15.4% [111/720]、14.5% [102/705])、尿路感染 urinary tract infection (15.0% [108/720]、13.6% [96/705])、末梢性浮腫 oedema peripheral (14.7% [106/720]、13.3% [94/705])、尿閉 urinary retention (14.4% [104/720]、11.2% [79/705])、及び血尿 haematuria (13.8% [99/720]、14.2% [100/705]) であった (表 2.7.6.8-7)。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 26.4% (190/720)、プラセボ群の 22.8% (161/705) に認められた。比較的良好に見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、ONJ (3.2% [23/720]、0.0% [0/705])、疲労 fatigue (3.1% [22/720]、3.1% [22/705])、便秘 constipation (2.9% [21/720]、1.3% [9/705])、無力症 asthenia (2.6% [19/720]、1.7% [12/705])、関節痛 arthralgia (1.8% [13/720]、1.6% [11/705])、筋痙縮 muscle spasms (1.7% [12/720]、1.3% [9/705])、食欲減退 decreased appetite (1.5% [11/720]、0.4% [3/705])、筋肉痛 myalgia (1.5% [11/720]、0.4% [3/705])、悪心 nausea (1.4% [10/720]、

3.3% [23/705])、及び頭痛 headache (1.3% [9/720]、1.3% [9/705]) であった。グレード3以上の有害事象は、デノスマブ群の 52.9% (381/720)、プラセボ群の 50.1% (353/705) に認められ、比較的好く見られたグレード3以上の有害事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、尿閉 urinary retention (7.6% [55/720]、4.7% [33/705])、血尿 haematuria (3.6% [26/720]、2.8% [20/705])、貧血 anaemia (3.6% [26/720]、2.0% [14/705])、骨転移 metastases to bone (3.2% [23/720]、3.4% [24/705])、前立腺癌 prostate cancer (2.1% [15/720]、3.0% [21/705])、及び水腎症 hydronephrosis (1.8% [13/720]、2.4% [17/705]) であった。

表 2.7.6.8-7 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)  
(20050147 for Primary Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	655 (92.9)	676 (93.9)
Back pain	156 (22.1)	168 (23.3)
Constipation	119 (16.9)	127 (17.6)
Arthralgia	112 (15.9)	123 (17.1)
Diarrhoea	102 (14.5)	111 (15.4)
Urinary tract infection	96 (13.6)	108 (15.0)
Oedema peripheral	94 (13.3)	106 (14.7)
Urinary retention	79 (11.2)	104 (14.4)
Haematuria	100 (14.2)	99 (13.8)
Fatigue	79 (11.2)	97 (13.5)
Nausea	96 (13.6)	96 (13.3)
Asthenia	94 (13.3)	94 (13.1)
Pain in extremity	88 (12.5)	94 (13.1)
Anaemia	80 (11.3)	94 (13.1)
Dysuria	65 (9.2)	71 (9.9)
Nasopharyngitis	70 (9.9)	67 (9.3)
Headache	54 (7.7)	66 (9.2)
Metastases to bone	62 (8.8)	64 (8.9)
Dyspnoea	58 (8.2)	64 (8.9)
Dizziness	54 (7.7)	64 (8.9)
Decreased appetite	59 (8.4)	62 (8.6)
Musculoskeletal pain	60 (8.5)	60 (8.3)
Abdominal pain	49 (7.0)	60 (8.3)
Pollakiuria	49 (7.0)	60 (8.3)
Vomiting	55 (7.8)	55 (7.6)
Hypertension	50 (7.1)	55 (7.6)
Cough	58 (8.2)	53 (7.4)
Influenza	38 (5.4)	47 (6.5)
Insomnia	42 (6.0)	45 (6.3)
Upper respiratory tract infection	22 (3.1)	45 (6.3)
Muscle spasms	28 (4.0)	44 (6.1)
Fall	43 (6.1)	41 (5.7)
Bone pain	25 (3.5)	41 (5.7)
Bronchitis	32 (4.5)	40 (5.6)
Weight decreased	40 (5.7)	39 (5.4)
Pyrexia	32 (4.5)	38 (5.3)
Hot flush	30 (4.3)	38 (5.3)
Rash	32 (4.5)	37 (5.1)
Nocturia	25 (3.5)	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 incidence in denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with ≥ 5% frequency

治験総括報告書 表 14-6.2.1 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.4.2.3 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 11.0%(79/720)、プラセボ群の 9.5%(67/705) に認められ、比較的良好に見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、骨転移 metastases to bone (3.8% [27/720]、3.4% [24/705])、ONJ (0.8% [6/720]、0.0% [0/705])、前立腺癌 prostate cancer (0.6% [4/720]、0.9% [6/705])、及び血尿 haematuria (0.6% [4/720]、0.0% [0/705])

であった。

#### 8.2.4.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 12.5% (90/720)、プラセボ群の 10.5% (74/705) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、骨転移 metastases to bone (3.8% [27/720]、4.7% [33/705]) 及び ONJ (1.4% [10/720]、0.0% [0/705]) であった。

#### 8.2.4.2.5 死に至った有害事象

死に至った有害事象は、デノスマブ群の 10.1% (73/720)、プラセボ群の 9.5% (67/705) に認められた (表 2.7.6.8-8)。死に至った有害事象の多くが、病勢の進行との関連がある事象であり、デノスマブ群では治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

表 2.7.6.8-8 2名以上に発現した死に至った有害事象 (Safety Analysis Set)  
(20050147 for Primary Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	67 (9.5)	73 (10.1)
Prostate cancer	11 (1.6)	8 (1.1)
Renal failure	2 (0.3)	6 (0.8)
Myocardial infarction	1 (0.1)	6 (0.8)
Sepsis	3 (0.4)	4 (0.6)
Death	4 (0.6)	3 (0.4)
Metastases to lymph nodes	2 (0.3)	3 (0.4)
Metastases to bone	1 (0.1)	3 (0.4)
Cardiopulmonary failure	0 (0.0)	3 (0.4)
Cerebrovascular accident	2 (0.3)	2 (0.3)
Multi-organ failure	2 (0.3)	2 (0.3)
Prostate cancer metastatic	1 (0.1)	2 (0.3)
Cardiac failure	0 (0.0)	2 (0.3)
Renal failure acute	3 (0.4)	1 (0.1)
Metastases to liver	2 (0.3)	1 (0.1)
Ascites	1 (0.1)	1 (0.1)
Cardiac arrest	1 (0.1)	1 (0.1)
Completed suicide	1 (0.1)	1 (0.1)
Metastases to central nervous system	1 (0.1)	1 (0.1)
Pulmonary embolism	1 (0.1)	1 (0.1)
Sudden death	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	5 (0.7)	0 (0.0)
Cachexia	2 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory failure	2 (0.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational product

n = Number of subjects with fatal adverse events

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

治験総括報告書 表 11-3 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.4.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 45.7% (329/720)、プラセボ群の 45.8% (323/705) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、尿閉 urinary retention (7.5% [54/720]、4.4% [31/705])、血尿 haematuria (4.9% [35/720]、3.4% [24/705])、及び貧血 anaemia (3.1% [22/720]、1.7% [12/705]) であった (表 2.7.6.8-9)。

表 2.7.6.8-9 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象(Safety Analysis Set) (20050147 for Primary Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	323 (45.8)	329 (45.7)
Urinary retention	31 (4.4)	54 (7.5)
Haematuria	24 (3.4)	35 (4.9)
Anaemia	12 (1.7)	22 (3.1)
Renal failure	8 (1.1)	16 (2.2)
Prostate cancer	21 (3.0)	15 (2.1)
Urinary tract infection	14 (2.0)	15 (2.1)
Hydronephrosis	11 (1.6)	13 (1.8)
Pneumonia	15 (2.1)	12 (1.7)
Myocardial infarction	8 (1.1)	12 (1.7)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	11 (1.5)
Renal failure acute	15 (2.1)	10 (1.4)
Dyspnoea	6 (0.9)	10 (1.4)
Metastases to bone	5 (0.7)	10 (1.4)
Pyrexia	5 (0.7)	10 (1.4)
Asthenia	9 (1.3)	9 (1.3)
Back pain	7 (1.0)	9 (1.3)
Pulmonary embolism	8 (1.1)	8 (1.1)
Deep vein thrombosis	6 (0.9)	8 (1.1)
Syncope	3 (0.4)	8 (1.1)
Cerebrovascular accident	9 (1.3)	7 (1.0)
Dysuria	3 (0.4)	7 (1.0)
Osteoarthritis	3 (0.4)	7 (1.0)
Bladder cancer	2 (0.3)	7 (1.0)
Atrial fibrillation	12 (1.7)	6 (0.8)
Cardiac failure congestive	7 (1.0)	6 (0.8)
Sepsis	7 (1.0)	6 (0.8)
Urinary tract obstruction	12 (1.7)	5 (0.7)
Dehydration	8 (1.1)	5 (0.7)
Femur fracture	7 (1.0)	1 (0.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational product

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

治験総括報告書 表 11-5 (5.3.5.4-3) から引用

## 8.2.4.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症 (入院に至る皮膚感染症を含む)、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、及び白内障の有害事象について、事前に定め、個別に集計した。

#### 8.2.4.2.7.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症は、デノスマブの 1.7% (12/720)、プラセボ群の 0.3% (2/705) に認められた。これらの事象の多く (デノスマブ群 10 名、プラセボ群 2 名) は、軽度又は中等度の事象であり、1 回のみが発現 (デノスマブ群 9 名、プラセボ群 2 名) であった。デノスマブ群の 1 名に症候性の低カルシウム血症 (下肢痙攣 leg cramps) が認められた。当該被験者は、事象発現前にカルシウム及びビタミン D の補充を受けていなかった。デノスマブ群の 8 名は、デノスマブの初回投与後 6 ヶ月以内に低カルシウム血症が発現した。ほとんどの事象が、処置なし又はカルシウムの経口投与によって回復した (デノスマブ群 11 名、プラセボ群 2 名)。デノスマブ群の 2 名は、カルシウムの静脈内投与を受けた。重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群では認められず、プラセボ群の 1 名 (被験者 133\*) に認められた。デノスマブ群の被験者で、治験薬の投与中止に至った低カルシウム血症又は試験中止に至った低カルシウム血症は認められなかった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満であった 18 名の被験者 (デノスマブ群 8 名、プラセボ群 10 名) に低カルシウム血症は認められなかった。

#### 8.2.4.2.7.2 ONJ

独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象は、デノスマブ群の 4.6% (33/720)、プラセボ群の 0.0% (0/705) であった。ONJ の累積発現割合は、1 年目で 1.1%、2 年目で 2.9%、3 年目で 4.2% であり、曝露量で補正した ONJ の累積発現率は、1 年目で 1.3 事象/100 人・年、2 年目で 2.0 事象/100 人・年、3 年目で 2.4 事象/100 人・年であった。ONJ と判定された 33 名のうち、グレード 4 又は 5 の事象は認められず、グレード 3 が 10 名、グレード 2 が 16 名、グレード 1 が 7 名であった。また、ONJ と判定された 33 名のうち 31 名は、局所の口腔リスク因子を有していた (抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあった)。事象発現後にデノスマブの投与を 1 回以上受けた被験者が 19 名、デノスマブの投与を 4 回以上受けた被験者が 11 名であった。ONJ と判定された被験者の 30 名は、データカットオフ日までにデノスマブの投与を中止した。ONJ と判定された被験者のうち、10 名は外科治療不要であり、21 名は限定的な外科治療 (腐骨除去、創面切除、及び搔爬) が行われた。残りの 2 名は、骨切除の手術が必要であった。20 年 月 日時点で、13 名は回復と判定された。

#### 8.2.4.2.7.3 感染症

感染症は、デノスマブ群の 50.0% (360/720)、プラセボ群の 44.8% (316/705) に認められた。プラセボ群と比べてデノスマブ群での発現率が高かった感染症の事象は、非重篤の上気道感染 upper respiratory tract infection (発現率の差: 3.2%) 及び顎の骨髄炎 osteomyelitis (発現率の差: 1.7%) であった。重篤な感染症は、デノスマブ群の 9.0% (65/720)、プラセボ群の 8.2% (58/705) に認められ、死に至った感染症は、デノスマブ群の 1.0% (7/720)、プラセボ群の 1.3% (9/705) に認められた。重篤な皮膚感染症は、デノスマブ群の 0.7% (5/720)、プラセボ群の 0.6% (4/705) に認められた。

#### 8.2.4.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍は、デノスマブ群の 5.3% (38/720)、プラセボ群の 4.5% (32/705) に認められたが、特定のがん種に偏った傾向は認められなかった。

#### 8.2.4.2.7.5 湿疹

湿疹は、デノスマブ群の 2.5% (18/720)、プラセボ群の 2.8% (20/705) に認められた。

#### 8.2.4.2.7.6 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 14.6% (105/720) 及び 7.8% (56/720)、プラセボ群の 11.6% (82/705) 及び 7.0% (49/705) に認められた。重篤な心筋虚血 myocardial ischaemia は、デノスマブ群の 0.8% (6/720)、プラセボ群の 0.0% (0/705) に認められた。重篤な心筋虚血 myocardial ischaemia を発現した 6 名全員が 1 つ以上の心筋虚血に関するリスク因子（心疾患、糖尿病、高血圧の既往歴を含む）を有していた。試験組み入れ時に心筋虚血の既往歴を有していた被験者は、プラセボ群よりデノスマブ群で多く（デノスマブ群 7.5%、プラセボ群 5.0%）、また、冠動脈疾患の既往歴を有していた被験者も多かった（デノスマブ群 22.2%、プラセボ群 20.7%）。

器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 24.7% (178/720) 及び 4.0% (29/720)、プラセボ群の 19.7% (139/705) 及び 3.8% (27/705) に認められた。深部静脈血栓症 deep vein thrombosis は、デノスマブ群の 2.1% (15/720)、プラセボ群の 0.9% (6/705) に認められた。深部静脈血栓症 deep vein thrombosis を発現した被験者の多くが去勢抵抗性の前立腺癌に加え、1 つ以上の血栓症に関するリスク因子（深部静脈血栓症、心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、冠動脈疾患、及び大腿骨骨折の既往歴、高齢 [70 歳超] を含む）を有していた。重篤な深部静脈血栓症 deep vein thrombosis の発現は、両投与群間で類似していた（デノスマブ群 1.1% [8/720]、プラセボ群 0.9% [6/705]）。

#### 8.2.4.2.7.7 過敏症と関連する可能性のある有害事象

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 3.5% (25/720)、プラセボ群の 3.1% (22/705) に認められた。被験者の多くが軽度又は中等度の事象であった。過敏症と関連する可能性のある有害事象を発現した被験者のうち、デノスマブ群の 20 名 (80%) 及びプラセボ群の 19 名 (86%) は 1 回のみを発現であり、事象発現後も治験薬の投与を継続し、治験薬継続によって再発は認められなかった。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、各投与群の 2 名に認められた。

#### 8.2.4.2.7.8 白内障

白内障は、デノスマブ群の 1.9% (14/720)、プラセボ群の 3.0% (21/705) に認められた。

#### 8.2.4.3 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した被験者（デノスマブ群 704 名、プラセボ群 691 名）のうち、結合抗体陽性を示した被験者はいなかった。

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

デノスマブ投与によって、血清カルシウム値の低下が認められ、血清アルブミン補正カルシウム値が 8 mg/dL 以上であった被験者の割合は、デノスマブ群で 95% (684/720) 及びプラセボ群で 99% (696/705) であった。プラセボ群では、グレード 3 又は 4 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下は認められず、デノスマブ群では、グレード 3 の低下は 1% (8/720)、グレード 4 の低下は 0.1% (1/720) に認められた。これらの血清カルシウム値の低下と関連した症候性の事象は認められなかった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満であったデノスマブ群の 8 名のうち 1 名にグレード 4 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下が認められた。デノスマブ投与によって、血清リン値の低下が認められ、グレード 3 のリン値の低下は、デノスマブ群の 5.8% (42/720)、プラセボ群の 1.8% (13/705) に認められ、グレード 4 のリン値の低下は認められなかった。これらの血清リン値の低下と関連した症候性の事象は認められなかった。その他の臨床検査値、バイタルサイン、及び ECOG performance status について、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

### 8.3 結論

去勢抵抗性の男性前立腺癌患者にデノスマブ 120 mg Q4W で皮下投与したときの忍容性は良好であり、デノスマブ投与によって、無骨転移生存期間が有意に延長し、骨転移リスクの減少が認められた。

## 9. 試験 20050147 (国際共同第 III 相試験、日本を含まない) : 全盲検投与期 (参考資料)

ホルモン不応性の男性前立腺癌患者を対象としてデノスマブの無骨転移生存期間の延長を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

.....資料番号 5.3.5.4-4

### 9.1 試験方法の概要

本試験は、第 8 項の試験 20050147 の主要盲検投与期からの延長投与であるため、試験方法の概要は第 8.1 項を参照のこと。

#### 9.1.1 試験期間

2006 年 2 月 ■ 日 (最初の被験者の組み入れ日) ~ 20■■ 年 ■ 月 ■ 日 (延長盲検投与期のデータのカットオフ日)

非盲検投与期は、継続中。

#### 9.1.2 投与期間

有効性及び安全性の主要解析が完了するまでデノスマブ又はプラセボを盲検下で投与した。全盲検投与期 (主要盲検投与期及び延長盲検投与期) での累積曝露期間の中央値 (Q1, Q3) は、デノスマブ群で 19.3 (9.3, 33.2) ヲ月 (平均 [標準偏差] : 21.6 [13.6] ヲ月)、プラセボ群で 18.4 (8.5, 32.8) ヲ月 (平均 [標準偏差] : 21.0 [14.1] ヲ月) であった。有効性及び安全性の主要解析で、デノスマブのプラセボに対する優越性が示されたため、4 週間ごとの評価を継続中の被験者は、骨転移が発現するまで、本試験対象患者がデノスマブの市販品を使用できるまで、又は最大 3 年間のいずれか早い時点まで、非盲検下にてデノスマブ 120 mg の皮下投与を受けられることとした。

#### 9.1.3 統計手法

主要盲検投与期に実施した解析 (第 8.1.12 項) は、追加解析も含めてすべて延長盲検投与期の終了時に再度実施した。この解析は全盲検投与期のデータを対象とした。全盲検投与期終了時の有効性の解析結果は、主要解析の結果を補足するためのものであるため、多重性の調整は行わなかった。

### 9.2 結果の要約

全盲検投与期 (主要盲検投与期及び延長盲検投与期) の結果を以下に記載する。主要盲検投与期の結果は第 8.2 項に記載した。

#### 9.2.1 被験者の内訳

試験中止の理由を表 2.7.6.9-1 に示す。

延長盲検期のデータカットオフ日までに、デノスマブ群の 83.5%及びプラセボ群の 81.4%が治験薬投与を中止し、デノスマブ群の 82.8%及びプラセボ群の 81.6%が試験を中止した。治験実施計画書に規定した基準（骨転移を発現又は死亡）によって試験を中止した被験者の割合は、デノスマブ群で 46.6%及びプラセボ群で 51.0%であった。

表 2.7.6.9-1 試験中止の理由（Full Analysis Set）  
（20050147 Blinded Treatment Analysis）

	Placebo n (%)	Denosumab 120 mg Q4W n (%)	All n (%)
Randomized	716	716	1432
On study through blinded treatment cutoff date	132 (18.4)	123 (17.2)	255 (17.8)
Discontinued prior to blinded treatment cutoff date	584 (81.6)	593 (82.8)	1177 (82.2)
Protocol-specified criteria <sup>a</sup>	307 (42.9)	269 (37.6)	576 (40.2)
Consent withdrawn	103 (14.4)	113 (15.8)	216 (15.1)
Death	58 (8.1)	65 (9.1)	123 (8.6)
Adverse event	28 (3.9)	40 (5.6)	68 (4.7)
Disease progression <sup>b</sup>	22 (3.1)	35 (4.9)	57 (4.0)
Other	25 (3.5)	33 (4.6)	58 (4.1)
Administrative decision	20 (2.8)	21 (2.9)	41 (2.9)
Noncompliance	8 (1.1)	8 (1.1)	16 (1.1)
Lost to follow-up	11 (1.5)	4 (0.6)	15 (1.0)
Protocol deviation	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Ineligibility determined	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)

Page 1 of 1

Percentages based on number of subjects randomized

<sup>a</sup> Protocol specified criteria includes bone metastasis confirmed by central reader<sup>b</sup> Disease progression excluding bone metastasis

治験総括報告書 表 14-1.1 (5.3.5.4-4) から引用

## 9.2.2 有効性の結果

全盲検投与期の有効性の主な結果を表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2 有効性の主な結果（20050147 Blinded Treatment Analysis）

Endpoint	Denosumab vs Placebo (Hazard Ratio) <sup>a</sup> (Extended Blinded Treatment Phase Analysis Results) <sup>b</sup>	
	Pt Est (95% CI)	p-value
Bone metastasis-free survival time	0.88 (0.76, 1.01)	0.0704
Time to first bone metastasis (either symptomatic or asymptomatic), excluding deaths	0.86 (0.73, 1.00)	0.0517
Overall survival	1.06 (0.90, 1.24)	0.5199
Time to overall prostate cancer disease progression	0.91 (0.79, 1.05)	0.1846 <sup>c</sup>
Prostate cancer progression-free survival	0.90 (0.79, 1.03)	0.1308 <sup>c</sup>

Page 1 of 1

Full Analysis Set used for all endpoints

<sup>a</sup> Hazard ratio or rate ratio < 1 favors denosumab<sup>b</sup> Exploratory analyses from entire blinded treatment analysis through [REDACTED] 20 [REDACTED]<sup>c</sup> p-values are adjusted for covariates

治験総括報告書 表 1 (5.3.5.4-4) から引用

#### 9.2.2.1 主要評価項目: 無骨転移生存期間

デノスマブ群では無骨転移生存期間が延長した (ハザード比 [95% CI] : 0.88 [0.76~1.01]、 $P=0.0704$ )。延長盲検投与期終了時に骨転移を発現又は死亡した被験者は、デノスマブ群で 362 名 (50.6%) 及びプラセボ群で 388 名 (54.2%) であった。無骨転移生存期間の中央値は、プラセボ群に比べてデノスマブ群で 4.2 ヶ月長かった。

#### 9.2.2.2 副次評価項目: 初回骨転移発現までの期間

デノスマブ群では、プラセボ群と比較して初回骨転移発現リスクが低下した (ハザード比 [95% CI] : 0.86 [0.73~1.00]、 $P=0.0517$ )。延長盲検投与期終了時の骨転移の発現は、デノスマブ群の 304 名 (42.5%) 及びプラセボ群の 332 名 (46.4%) に認められた。初回骨転移発現までの期間の中央値は、プラセボ群に比べてデノスマブ群で 3.6 ヶ月長かった。

#### 9.2.2.3 副次評価項目: 全生存期間

全生存期間は、プラセボ群とデノスマブ群で同程度であった (ハザード比 [95% CI] : 1.06 [0.90~1.24]、 $P=0.5199$ )。全生存期間の中央値は、デノスマブ群で 43.5 ヶ月、プラセボ群で 45.1 ヶ月であった。延長盲検投与期終了時までの死亡は、デノスマブ群の 292 名 (40.8%) 及びプラセボ群の 279 名 (39.0%) に認められた。

### 9.2.3 安全性の結果

全盲検投与期における安全性評価項目は、安全性解析対象集団 1425 名 (デノスマブ群 720 名、プラセボ群 705 名) を用いて評価した。全盲検投与期におけるデノスマブの安全性プロファイルは、主要盲検投与期と同様であった。

#### 9.2.3.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.9-3 に示す。

試験期間の中央値 (Q1、Q3) は、デノスマブ群で 20.2 ヶ月 (10.2、33.5)、プラセボ群で 19.0 ヶ月 (9.2、33.1) であった。投与回数の中央値 (標準偏差) は、デノスマブ群で 20.0 回 (10.0、35.0)、プラセボ群で 19.0 回 (9.0、35.0) であった。また、累積曝露期間の中央値 (Q1、Q3) は、デノスマブ群で 19.3 ヶ月 (9.3、33.2)、プラセボ群で 18.4 ヶ月 (8.5、32.8) であった。

表 2.7.6.9-3 治験薬の曝露状況 (Full Analysis Set)  
(20050147 Blinded Treatment Analysis)

	Placebo SC	Denosumab 120 mg Q4W SC
Number of subjects randomized	716	716
Number of months on study <sup>a</sup>		
n	716	716
Mean	21.48	22.33
SD	14.05	13.62
Median	19.01	20.17
Q1, Q3	9.23, 33.08	10.15, 33.54
Min, Max	0.0, 55.9	1.0, 54.7
Number of subjects receiving $\geq 1$ dose of investigational product	709	716
Number of doses received		
n	709	716
Mean	22.3	22.9
SD	15.1	14.4
Median	19.0	20.0
Q1, Q3	9.0, 35.0	10.0, 35.0
Min, Max	1, 60	1, 59
Number of doses received - n (%)		
1 - 6	114 (16.1)	85 (11.9)
7 - 12	143 (20.2)	150 (20.9)
13 - 18	89 (12.6)	96 (13.4)
$\geq 19$	363 (51.2)	385 (53.8)
Percent of doses received <sup>b</sup>		
n	709	716
Mean	92.9	92.9
SD	10.8	10.2
Median	97.2	96.3
Q1, Q3	90.0, 100.0	89.1, 100.0
Min, Max	17, 100	33, 100
Cumulative investigational product exposure (months) <sup>c</sup>		
n	709	716
Mean	20.99	21.55
SD	14.14	13.58
Median	18.37	19.33
Q1, Q3	8.51, 32.76	9.31, 33.15
Min, Max	0.6, 55.9	1.0, 54.7

Page 1 of 1

<sup>a</sup> Defined as the time period from the first dose of investigational product, or randomization date if subjects did not take any dose, to the end of study date or primary data cutoff date, whichever comes first

<sup>b</sup> Based on the number of doses received divided by the number of scheduled doses up to the end of investigational product administration for each subject

<sup>c</sup> Exposure is defined as the time from the first dose to the last dose of investigational product and adding 28 days.

治験総括報告書 表 14-5.1 (5.3.5.4-4) から引用

### 9.2.3.2 有害事象

#### 9.2.3.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-4 に示す。

表 2.7.6.9-4 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)  
(20050147 Blinded Treatment Analysis)

	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Adverse events regardless of relationship		
All	656 (93.0)	677 (94.0)
Serious	331 (47.0)	340 (47.2)
Fatal	72 (10.2)	82 (11.4)
Leading to study discontinuation	72 (10.2)	86 (11.9)
Leading to investigational product discontinuation	79 (11.2)	95 (13.2)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	365 (51.8)	393 (54.6)
Adverse events related to investigational product <sup>a</sup>		
All	161 (22.8)	198 (27.5)
Serious	11 (1.6)	34 (4.7)
Fatal	1 (0.1)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (0.3)	16 (2.2)
Leading to investigational product discontinuation	6 (0.9)	27 (3.8)
CTCAE Grade 3, 4, or 5	17 (2.4)	40 (5.6)

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

<sup>a</sup>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 14-6.1.0 (5.3.5.4-4) から引用

### 9.2.3.2.2 全有害事象

有害事象は、デノスマブ群の 94.0% (677/720)、プラセボ群の 93.0% (656/705) に認められ、比較的好く見られた有害事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、背部痛 back pain (23.6% [170/720]、22.6% [159/705])、便秘 constipation (18.1% [130/720]、17.3% [122/705])、関節痛 arthralgia (17.1% [123/720]、16.5% [116/705])、尿路感染 urinary tract infection (15.7% [113/720]、14.3% [101/705])、下痢 diarrhoea (15.6% [112/720]、14.6% [103/705])、末梢性浮腫 oedema peripheral (14.9% [107/720]、13.8% [97/705])、尿閉 urinary retention (14.9% [107/720]、11.8% [83/705])、及び血尿 haematuria (14.2% [102/720]、14.6% [103/705]) であった (表 2.7.6.9-5)。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 27.5% (198/720)、プラセボ群の 22.8% (161/705) に認められた。比較的好く見られた治験薬との関連性があると判定された有害事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、ONJ (3.9% [28/720]、0.0% [0/705])、疲労 fatigue (3.1% [22/720]、3.1% [22/705])、便秘 constipation (2.9% [21/720]、1.4% [10/705])、無力症 asthenia (2.6% [19/720]、1.7% [12/705])、関節痛 arthralgia (1.8% [13/720]、1.6% [11/705])、筋痙縮 muscle spasms (1.7% [12/720]、1.3% [9/705])、筋肉痛 myalgia (1.7% [12/720]、0.4% [3/705])、食欲減退 decreased appetite (1.5% [11/720]、0.4% [3/705])、悪心 nausea (1.4% [10/720]、3.3% [23/705])、及び頭痛 headache (1.3% [9/720]、1.3% [9/705]) であった。グレード 3 以上の有害事象は、デノスマブ群の 54.6% (393/720)、プラセボ群の 51.8% (365/705) に認められ、比較的好く見られたグレード 3 以上の有害事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、尿閉 urinary retention (7.9% [57/720]、4.8%

[34/705])、血尿 haematuria (3.9% [28/720]、2.8% [20/705])、貧血 anaemia (3.9% [28/720]、2.0% [14/705])、骨転移 metastases to bone (3.2% [23/720]、3.4% [24/705])、及び前立腺癌 prostate cancer (2.2% [16/720]、3.0% [21/705]) であった。

表 2.7.6.9-5 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)  
(20050147 Blinded Treatment Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects reporting adverse events <sup>a</sup>	656 (93.0)	677 (94.0)
Back pain	159 (22.6)	170 (23.6)
Constipation	122 (17.3)	130 (18.1)
Arthralgia	116 (16.5)	123 (17.1)
Urinary tract infection	101 (14.3)	113 (15.7)
Diarrhoea	103 (14.6)	112 (15.6)
Oedema peripheral	97 (13.8)	107 (14.9)
Urinary retention	83 (11.8)	107 (14.9)
Haematuria	103 (14.6)	102 (14.2)
Pain in extremity	89 (12.6)	100 (13.9)
Fatigue	81 (11.5)	99 (13.8)
Nausea	96 (13.6)	98 (13.6)
Anaemia	81 (11.5)	98 (13.6)
Asthenia	96 (13.6)	95 (13.2)
Dysuria	68 (9.6)	75 (10.4)
Nasopharyngitis	71 (10.1)	68 (9.4)
Dyspnoea	61 (8.7)	67 (9.3)
Headache	54 (7.7)	67 (9.3)
Dizziness	55 (7.8)	66 (9.2)
Metastases to bone	63 (8.9)	65 (9.0)
Decreased appetite	61 (8.7)	64 (8.9)
Pollakiuria	49 (7.0)	63 (8.8)
Abdominal pain	52 (7.4)	61 (8.5)
Musculoskeletal pain	61 (8.7)	60 (8.3)
Hypertension	52 (7.4)	60 (8.3)
Vomiting	57 (8.1)	59 (8.2)
Cough	61 (8.7)	54 (7.5)
Influenza	38 (5.4)	49 (6.8)
Insomnia	44 (6.2)	46 (6.4)
Muscle spasms	28 (4.0)	46 (6.4)
Upper respiratory tract infection	24 (3.4)	46 (6.4)
Bone pain	27 (3.8)	42 (5.8)
Fall	43 (6.1)	41 (5.7)
Bronchitis	35 (5.0)	41 (5.7)
Hot flush	32 (4.5)	41 (5.7)
Weight decreased	42 (6.0)	40 (5.6)
Pyrexia	34 (4.8)	39 (5.4)
Nocturia	26 (3.7)	39 (5.4)
Rash	32 (4.5)	37 (5.1)
Hydronephrosis	35 (5.0)	36 (5.0)
Chest pain	21 (3.0)	36 (5.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational product

n = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of incidence in denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

<sup>a</sup> Includes all adverse events, not only those occurring with  $\geq 5\%$  frequency

治験総括報告書 表 14-6.2.1 (5.3.5.4-4) から引用

#### 9.2.3.2.3 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 11.9% (86/720)、プラセボ群の 10.2% (72/705) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、骨転移 metastases to bone (3.9% [28/720]、3.4% [24/705])、ONJ (1.0% [7/720]、0.0% [0/705])、前立腺癌 prostate cancer (0.7% [5/720]、0.9% [6/705])、及び血尿 haematuria (0.6% [4/720]、0.0% [0/705]) であった。

#### 9.2.3.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ群の 13.2% (95/720)、プラセボ群の 11.2% (79/705) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、骨転移 metastases to bone (3.8% [27/720]、4.7% [33/705]) 及び ONJ (1.7% [12/720]、0.0% [0/705]) であった。

#### 9.2.3.2.5 死に至った有害事象

死に至った有害事象は、デノスマブ群の 11.4% (82/720)、プラセボ群の 10.2% (72/705) に認められた (表 2.7.6.9-6)。死に至った有害事象の多くが、病勢の進行又は原疾患と関連した合併症の事象であり、デノスマブ群では治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-6 2名以上に発現した死に至った有害事象 (Safety Analysis Set)  
(20050147 Blinded Treatment Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	72 (10.2)	82 (11.4)
Prostate cancer	11 (1.6)	8 (1.1)
Myocardial infarction	3 (0.4)	7 (1.0)
Renal failure	2 (0.3)	6 (0.8)
Death	4 (0.6)	4 (0.6)
Sepsis	3 (0.4)	4 (0.6)
Cerebrovascular accident	2 (0.3)	3 (0.4)
Metastases to lymph nodes	2 (0.3)	3 (0.4)
Metastases to bone	1 (0.1)	3 (0.4)
Cardiac failure	0 (0.0)	3 (0.4)
Cardiopulmonary failure	0 (0.0)	3 (0.4)
Renal failure acute	3 (0.4)	2 (0.3)
Multi-organ failure	2 (0.3)	2 (0.3)
Prostate cancer metastatic	1 (0.1)	2 (0.3)
Pulmonary embolism	1 (0.1)	2 (0.3)
Cardiac arrest	2 (0.3)	1 (0.1)
Metastases to liver	2 (0.3)	1 (0.1)
Ascites	1 (0.1)	1 (0.1)
Completed suicide	1 (0.1)	1 (0.1)
Dyspnoea	1 (0.1)	1 (0.1)
Metastases to central nervous system	1 (0.1)	1 (0.1)
Sudden death	1 (0.1)	1 (0.1)
Urosepsis	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	5 (0.7)	0 (0.0)
Respiratory failure	3 (0.4)	0 (0.0)
Cachexia	2 (0.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational product

n = Number of subjects with fatal adverse events

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

治験総括報告書 表 14-6.1.6 (5.3.5.4-4) から引用

### 9.2.3.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、デノスマブ群の 47.2% (340/720)、プラセボ群の 47.0% (331/705) に認められ、比較的によく見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、尿閉 urinary retention (7.8% [56/720]、4.5% [32/705])、血尿 haematuria (5.1% [37/720]、3.4% [24/705])、貧血 anaemia (3.3% [24/720]、1.7% [12/705])、及び前立腺癌 prostate cancer (2.1% [15/720]、3.0% [21/705]) であった (表 2.7.6.9-7)。

表 2.7.6.9-7 いずれかの群で発現率が1%以上であった重篤な有害事象(Safety Analysis Set)  
(20050147 Blinded Treatment Analysis)

Preferred Term	Placebo (N = 705) n (%)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 720) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	331 (47.0)	340 (47.2)
Urinary retention	32 (4.5)	56 (7.8)
Haematuria	24 (3.4)	37 (5.1)
Anaemia	12 (1.7)	24 (3.3)
Renal failure	9 (1.3)	16 (2.2)
Prostate cancer	21 (3.0)	15 (2.1)
Urinary tract infection	14 (2.0)	15 (2.1)
Hydronephrosis	11 (1.6)	15 (2.1)
Pneumonia	16 (2.3)	13 (1.8)
Myocardial infarction	10 (1.4)	13 (1.8)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	12 (1.7)
Renal failure acute	16 (2.3)	11 (1.5)
Dyspnoea	7 (1.0)	10 (1.4)
Metastases to bone	5 (0.7)	10 (1.4)
Pyrexia	5 (0.7)	10 (1.4)
Asthenia	10 (1.4)	9 (1.3)
Pulmonary embolism	8 (1.1)	9 (1.3)
Back pain	7 (1.0)	9 (1.3)
Cerebrovascular accident	10 (1.4)	8 (1.1)
Deep vein thrombosis	6 (0.9)	8 (1.1)
Syncope	4 (0.6)	8 (1.1)
Osteoarthritis	4 (0.6)	7 (1.0)
Dysuria	3 (0.4)	7 (1.0)
Bladder cancer	2 (0.3)	7 (1.0)
Atrial fibrillation	12 (1.7)	6 (0.8)
Sepsis	8 (1.1)	6 (0.8)
Cardiac failure congestive	7 (1.0)	6 (0.8)
Urinary tract obstruction	12 (1.7)	5 (0.7)
Dehydration	9 (1.3)	5 (0.7)
Femur fracture	8 (1.1)	1 (0.1)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received  $\geq 1$  dose of investigational productn = Number of subjects reporting  $\geq 1$  event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the denosumab group.

Coded using MedDRA version 13.1

治験総括報告書 表 14-6.1.4 (5.3.5.4-4) から引用

### 9.2.3.2.7 その他の重要な有害事象

有害事象のうち、低カルシウム血症、感染症（入院に至る皮膚感染症を含む）、ONJ、新規原発性悪性腫瘍、湿疹、心血管障害、過敏症と関連する可能性のある有害事象、及び白内障の有害事象について、事前に定め、個別に集計した。

#### 9.2.3.2.7.1 低カルシウム血症

低カルシウム血症は、デノスマブの1.9% (14/720)、プラセボ群の0.4% (3/705) に認められた。これらの事象の多く（デノスマブ群11名、プラセボ群3名）は、軽度又は中等度の事象であり、1回のみでの発現（デノスマブ群10名、プラセボ群3名）であった。デノスマブ群の1名に症候性の低カルシウム血症（下肢痙攣 leg cramps）が認められた。当該被験者は、事

象発現前にカルシウム及びビタミンDの補充を受けていなかった。デノスマブ群の8名は、デノスマブの初回投与後6ヵ月以内に低カルシウム血症が発現した。ほとんどの事象が、処置なし又はカルシウムの経口投与によって回復した（デノスマブ群12名、プラセボ群2名）。デノスマブ群の2名は、カルシウムの静脈内投与を受けた。重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群では認められず、プラセボ群の1名（被験者 133\*）に認められた。デノスマブ群の被験者で、治験薬の投与中止に至った低カルシウム血症又は試験中止に至った低カルシウム血症は認められなかった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが30 mL/min未満であった18名の被験者（デノスマブ群8名、プラセボ群10名）に低カルシウム血症は認められなかった。

#### 9.2.3.2.7.2 ONJ

独立判定委員会によりONJと判定された有害事象は、デノスマブ群の5.4% (39/720)、プラセボ群の0.0% (0/705)であった。ONJの累積発現割合は、1年目で1.1%、2年目で2.9%、3年目で4.7%であり、曝露量で補正したONJの累積発現率は、1年目で1.3事象/100人・年、2年目で2.0事象/100人・年、3年目で2.7事象/100人・年であった。ONJと判定された39名のうち、グレード4又は5の事象は認められず、グレード3が12名、グレード2が18名、グレード1が9名であった。また、ONJと判定された39名のうち37名は、局所の口腔リスク因子を有していた（抜歯、口腔衛生不良、及び歯科装置の使用、又はそのいずれかがあった）。事象発現後にデノスマブの投与を1回以上受けた被験者が24名、デノスマブの投与を4回以上受けた被験者が12名であった。ONJと判定された被験者の34名は、データカットオフ日までにデノスマブの投与を中止した。ONJと判定された被験者のうち、14名は外科治療不要であり、23名は限定的な外科治療（腐骨除去、創面切除、及び搔爬）が行われた。残りの2名は、骨切除の手術が必要であった。20██年██月██日時点で、13名は回復と判定された。

#### 9.2.3.2.7.3 感染症

感染症は、デノスマブ群の51.4% (370/720)、プラセボ群の45.8% (323/705)に認められた。プラセボ群と比べてデノスマブ群での発現率が高かった感染症の事象は、上気道感染 upper respiratory tract infection（発現率の差: 3.0%）及び骨髄炎 osteomyelitis（14名中13名は顎に発現）（発現率の差: 1.9%）であった。重篤な感染症は、デノスマブ群の9.6% (69/720)、プラセボ群の8.7% (61/705)に認められ、死に至った感染症は、デノスマブ群の1.1% (8/720)、プラセボ群の1.3% (9/705)に認められた。重篤な皮膚感染症は、デノスマブ群の0.8% (6/720)、プラセボ群の0.6% (4/705)に認められた。

#### 9.2.3.2.7.4 新規原発性悪性腫瘍

新規原発性悪性腫瘍は、デノスマブ群の5.3% (38/720)、プラセボ群の4.7% (33/705)に認められ、発現したがん種について両投与群間で違いはなかった。

#### 9.2.3.2.7.5 湿疹

湿疹は、デノスマブ群の 2.5% (18/720)、プラセボ群の 2.8% (20/705) に認められた。

#### 9.2.3.2.7.6 心血管障害

器官別大分類の「心臓障害 cardiac disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 15.6% (112/720) 及び 8.3% (60/720)、プラセボ群の 12.5% (88/705) 及び 7.4% (52/705) に認められた。重篤な心筋虚血 myocardial ischaemia は、デノスマブ群の 0.8% (6/720)、プラセボ群の 0.0% (0/705) に認められた。重篤な心筋虚血 myocardial ischaemia を発現した 6 名全員が 1 つ以上の心筋虚血に関するリスク因子 (高血圧 [4 名]、糖尿病 [1 名]、虚血性心疾患 [3 名]、70 歳以上 [3 名]、喫煙歴有り [4 名]、高コレステロール血症 [2 名]) を有していた。試験組み入れ時に心筋虚血の既往歴を有していた被験者は、プラセボ群よりデノスマブ群で多く (デノスマブ群 7.5%、プラセボ群 5.0%)、また、冠動脈疾患の既往歴を有していた被験者も多かった (デノスマブ群 22.2%、プラセボ群 20.7%)。死に至った事象は、デノスマブ群の 18 名 (2.5%) 及びプラセボ群の 8 名 (1.1%) に認められ、比較的好く見られた事象 (デノスマブ群、プラセボ群の順) は、心筋梗塞 myocardial infarction (1.0% [7/720]、0.4% [3/705])、心不全 cardiac failure (0.4% [3/720]、0.0% [0/705])、心肺不全 cardiopulmonary failure (0.4% [3/720]、0.0% [0/705])、及び心停止 cardiac arrest (0.1% [1/720]、0.3% [2/705]) であった。このうち、デノスマブ群では治験薬との関連性があると判定された事象は認められなかった。

器官別大分類の「血管障害 vascular disorders」に該当する有害事象及び重篤な有害事象は、デノスマブ群の 26.0% (187/720) 及び 4.3% (31/720)、プラセボ群の 20.1% (142/705) 及び 3.8% (27/705) に認められた。

#### 9.2.3.2.7.7 過敏症と関連する可能性のある有害事象

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、デノスマブ群の 3.6% (26/720)、プラセボ群の 3.1% (22/705) に認められた。被験者の多くが軽度又は中等度の事象であった。過敏症と関連する可能性のある有害事象を発現した被験者のうち、デノスマブ群の 20 名 (76.9%) 及びプラセボ群の 20 名 (90.9%) は 1 回のみを発現であり、1 名を除き事象発現後も治験薬の投与を継続し、治験薬継続によって再発は認められなかった。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は、各投与群の 2 名に認められた。

#### 9.2.3.2.7.8 白内障

白内障は、デノスマブ群の 1.9% (14/720)、プラセボ群の 3.1% (22/705) に認められた。

#### 9.2.3.3 抗デノスマブ抗体の発現率

抗デノスマブ抗体の発現の有無を検討した被験者 (デノスマブ群 704 名、プラセボ群 691 名) のうち、結合抗体陽性を示した被験者はいなかった。

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

デノスマブ投与によって、血清カルシウム値の低下が認められ、血清アルブミン補正カルシウム値が 8 mg/dL 以上であった被験者の割合は、デノスマブ群で 94% (679/720) 及びプラセボ群で 99% (696/705) であった。プラセボ群では、グレード 3 又は 4 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下は認められず、デノスマブ群では、グレード 3 の低下は 1.4% (10/720)、グレード 4 の低下は 0.1% (1/720) に認められた。これらの血清カルシウム値の低下と関連した症候性の事象は認められなかった。ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満であったデノスマブ群の 8 名のうち 1 名にグレード 4 の血清アルブミン補正カルシウム値の低下が認められた。デノスマブ投与によって、血清リン値の低下が認められ、グレード 3 のリン値の低下は、デノスマブ群の 6.1% (44/720)、プラセボ群の 2.0% (14/705) に認められ、グレード 4 のリン値の低下は認められなかった。これらの血清リン値の低下と関連した症候性の事象は認められなかった。その他の臨床検査値、バイタルサイン、及び ECOG performance status について、いずれの投与群でも治験薬投与と関連を示す変化は認められなかった。

### 9.3 結論

本試験には、去勢抵抗性の男性前立腺癌患者 1432 名が組み入れられ、延長盲検投与期終了時点での結果は、主要盲検投与期の結果と同様であった。