

2012 年度薬物治療塾 D コース 第 5 回勉強会の要旨

開催日時：2013 年 3 月 24 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：デノスマブ

参考資料：デノスマブ審議結果報告書 (H.23.12.9) ランマーク皮下注 120mg の I F
J Cin Oncol 29:1125-1132

目的：参考資料をもとにデノスマブについて検討し、本薬剤の採用の可否について議論を行う

I デノスマブ PK 特徴づけ

F(%)	Ae(%)	fuB	Ctot (mL/min)	Vd _{ss} (L)	B/P
36~78 (審議結果報告書 P40)	記載なし	1	0.05	3.3	記載なし
62%(IF P42)					

Ae：IF P44 5、代謝 記載内容より

デノスマブはヒト IgG2 サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推定される。

fuB：IF P. 42 2.薬物速度論的パラメーター (7) 血漿蛋白結合率 記載内容より

デノスマブはモノクローナル抗体であり、血漿蛋白と結合する可能性は低いと考えられる。

CL=1.19mL/day/kg (審査結果報告書 p40 単回静脈内投与 3mg/kg のデータより)

Vd_{ss}=54.5mL/kg (審査結果報告書 p40 単回静脈内投与 3mg/kg のデータより)

B/P：記載なし

【特徴づけ】 (標準用量が 120mg/回より検討量の最大量 3mg/kg を中心に検討)

Ae(%)の記載はないが上記内容より肝代謝型として取り扱う。

fuB≒1>0.2 より binding insensitive

CL=1.19mL/day/kg→(60kg) 換算して→2.98mL/h→0.05mL/min

Vd_{ss}=54.5mL/kg→(60kg) 換算して→3270mL→3.3L<20L (ほぼ血液量と同じ)

E_H=0.05/800≒0.00006<0.3 capacity limited *B/P がでていなくも特徴を見誤ることはない。

Kel=CL/Vd=0.00298 L/h/3.3L≒0.0009h⁻¹

binding insensitive なので総濃度測定値の変化をそのまま遊離形濃度の変化とみてよい。

T_{1/2}=0.693/0.00009=770h (参考；審査結果報告書 P40 3.0mg/kg 単回 iv の時 37.3day=895 h)

【各パラメーターの決定因子】

Vd=V_p

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 2013/3/24 <http://plaza.umin.ac.jp/~juku-PT/index.html>

薬物治療塾 D コース

$$CL_{tot} = CL_{intH}$$

$$CL_{SC} = CL_{tot}/F$$

$$AUC_{SC} = F \cdot D / CL_{intH}$$

$$kel = CL_{intH} / V_P$$

【蓄積率】

4週毎の投与間隔より $\tau = 672h$ 、 $T_{1/2} = 770h$ 、 $\tau = n \times T_{1/2}$ から $n \doteq 0.87$ 蓄積率 $1 / \{1 - (1/2)^n\} \rightarrow 1 / \{1 - (1/2)^{0.87}\} \doteq 2.2$ より約2倍になる。

これは4週間間隔で反復投与された臨床試験結果(審議結果報告書のp42~44記載)と一致する。

【PKの非線形について】

本薬の消失には①血中濃度が低い時に支配的である飽和性の機序(本薬とRANKLとの複合体の消失が関与し非線形)②血中濃度が高い時に支配的である非飽和性の機序(主にデノスマブの消失が関与し線形)の2つの存在が考えられる。また**本薬の消失速度は血中濃度が低いほど速やかであった。**(審議結果報告書P40、P46より)

((注:下線部分の表現は曖昧で、クリアランスに関する記述と解する;血中濃度が低いほど速度の絶対値が大きくなることはないため;正しくは;本薬の全身クリアランスは血中濃度が低いほど大きな値をしめした。))

注:RANKLの量が限られているため、デノスマブとRANKLの複合体の生成はデノスマブ濃度に対し非線形を示す。複合体の消失過程に非線形性があるのではなく、複合体の生成がデノスマブ濃度に対し非線形を示すと解したモデルで説明されている。しかも、生成された複合体の消失によってデノスマブが消失する速度定数はデノスマブ単独で消失する速度定数に比べ大きい。

参考

References : Clin Pharmacokinetics, 50, 793-807 (2011)、Biopharm. Drug Dispos., 32 471-481 (2011)

(デノスマブの低濃度⇒高濃度に伴う非線形から線形への主な消失過程の変化)

- ① デノスマブの濃度15.3ng/mLの時、デノスマブの CL_{tot} は58.5mL/hでRANKLの約10%がブロックされる。
- ② デノスマブの濃度138ng/mLの時、デノスマブの CL_{tot} は17.5mL/hまで低下しRANKLの約50%がブロックされる。
- ③ デノスマブ60mg(1mg/kg)の用量時(この時デノスマブの濃度は1242ng/mL以上になる)RANKL介在性の消失過程は90%以上の飽和度になり、これ以上の用量でほとんど飽和する。
- ④ これ以後のデノスマブの薬物動態は基本的に用量に比例し、主に線形の消失過程により消失する。

(本薬の全身クリアランスが血中濃度が低いほど大きな値をしめす一つの仮説・・・参考文献より引用)
デノスマブ-RANKL複合体によるデノスマブの消失速度定数(K_{int})はデノスマブの消失速度定数より(CL_{int}/V_1)もずっと高い。
 $K_{int} = 0.00795h^{-1}$ $CL_{int}/V_1 = 0.00123 h^{-1}$

薬物治療塾 D コース

一つの可能性のあるメカニズムとして単球やマクロファージの貪食処理による消失が RANKL との複合体になったデノスマブに起こっているのなら可溶性デノスマブ- RANKL 複合体の CL が遊離のデノスマブよりも大きいと考えることに合理性はある。

(消失は非線形の過程と線形の過程の和で表される。)

$$\begin{aligned} \text{Cp,deno の変化速度} &= ka \cdot \text{Dose deno} \cdot e^{-(ka \cdot t)/(Vc/F)} && \text{[吸収の部分]} \\ &- \{V_{\max}/(Vc/F)\} / \{K_m + \text{Cp,deno}\} \cdot \text{Cp,deno} && \text{[非線形での消失]} \\ &- k_{el} \cdot \text{Cp,deno} && \text{[線形での消失]} \end{aligned}$$

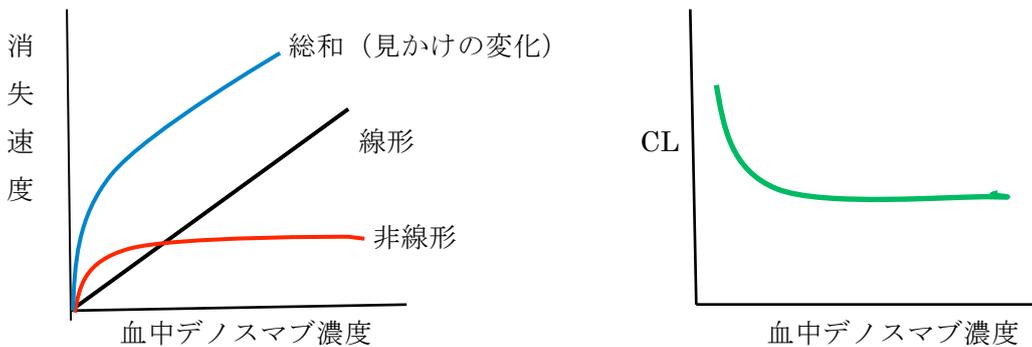
Cp,deno : 血中デノスマブ濃度

ka : 吸収速度定数

Dose deno : デノスマブ投与量

Vc : central compartment の分布容積

F : バイオアベイラビリティ



これらを踏まえ、審議結果報告を見ると

- ・本薬 120mg の 4 週間間隔投与では定常状態における推定 RANKL 占有率は 95% 超の被験者で投与間隔を通して 97.5% 超と推定された。(審議結果報告書 p 45 (4) 母集団薬物動態 (PPK)/PD 解析より)
 - ・デノスマブ 120mg を 4 週間間隔で皮下投与した時、初回、6 回目、12 回目のトラフ濃度の平均値はそれぞれ 6,870ng/mL, 16,800 ng/mL, 19,100 ng/mL となる。(審議結果報告書 p 45 7) 海外第Ⅲ相試験結果より)
- との記載があり、デノスマブは RANKL への結合によりその効果を発揮するが、ほぼ定常状態である 6 回目投与時にはデノスマブと RANKL の結合は飽和しており、十分な薬効が出るものと考えられる。

【病態変化に伴う影響】

腎機能機能障害の程度によって明らかな PK の差異は認められず、腎機能変化に対する投与量検討の必要性はないと考えられるが、肝機能障害に対する臨床試験のデータはないため全く考慮しないでもよいのか疑問が残る。

II 臨床研究論文の批判的吟味

対象論文：Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 29 _ NUMBER 9 _ MARCH 20 2011

基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

評価項目	評価	評価理由と疑義点（参加者が挙げた事項）
1. 研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1126 Patients and Methods の上に記載 乳がん、前立腺がんを除く多発性骨髄腫及び骨転移を有する進行固形癌患者を対象に ZA 投与に対するデノスマブ投与の有効性と安全性の検討
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）及びその測定法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1126 Study End Points と Assessment of Outcome に記載 主要評価項目：初回 SRE 発現までの期間（非劣性） 副次評価項目：（非劣性が検証された場合のみ） 初回 SRE 発現までの期間（優越性）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よる優越性） その他安全性、試験的エンドポイントについて記載
3. 研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1125 INTRODUCTION に記載 ビスホスフォネートの問題点を挙げ代替薬を期待していること、乳癌、前立腺癌以外の固形癌と MM の患者を対象にしているところから、一般化できると言えなくもない 逆に記載なし、という意見あり
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じうる必要があるか特定している）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1126 Statistical Analysis に記載 主要評価項目の検討について、synthesis 法を用いてデノスマブは ZA の効果の少なくとも 50%以上を確保することを仮説として設定したと記載。 逆に臨床的に意味のある差異としての記載はない、という意見あり
5. 治療やプロトコールについて十分説明している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1126 Study Design に記載 主要解析：34 か月 4 週に一度 ・デノスマブ 120mg 皮下注とプラセボ静注 ・ZA4mg の 15 分点滴静注（腎機能低下者は調整： ベースラインでの CLC r 60mL/min 以下は用量調

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

		<p>整、Cr 値上昇患者は休薬、ZA の添付文書記載に基づき Cr 値がベースライン値の 10%以内にもどるようなら再開) とプラセボ皮下注</p> <p>毎日 Ca500mg とビタミン D400IU を強推奨</p> <p>逆にデノスマブの投与部位やサプリメントの服用方法など記載なしなので不十分という意見あり</p>
6. 組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 patients に記載</p> <p>組み入れ基準 : 18 歳以上。組織学的、細胞学的に進行固形癌又は多発性骨髄腫と診断。放射線画像で 1 つ以上の骨転移または溶骨性病変が認められる。CLCr30mL/min。ECOG の PS2 以下</p> <p>除外基準 : ビスホスホネート製剤の治療歴を有する者。骨への放射線および外科手術の予定のある者。歯科および口腔の未治療者</p>
7. プラセボの方法等について述べている (そうした説明が必要だと思われる場合)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Study Design に記載</p> <p>逆にプラセボ製剤の中身、方法などの具体的記載なしという意見あり</p>
8. 研究基金と、基金提供者との関係について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1130 AUTHOR DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST に記載</p>
方法		
9. データの収集及び測定方法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Assessment of Outcome に記載</p> <p>主要分析 : 登録後 34 か月間。病的骨折と脊髄圧迫は 12 週毎あるいは不定期に中央読影機関を通して盲検化された 2 人以上の放射線専門医により判定など</p>
10. 比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Statistical Analysis に記載</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回 SRE 発現 : cox 比例モデル 初回以降の SRE 発現 : Anderson Gill モデル 多重副次エンドポイント : Hochberg モデル uNTx/Cr 値と骨型アルカリホスファターゼ値 : van elteren 検定 ONJ 陽性患者割合の比較 : フィッシャー正確検定
11. α 値を特定している : 「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Statistical Analysis に記載</p> <p>$\alpha = 5\%$ 両側検定</p>
12. 各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Statistical Analysis に記載</p>
13. 治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1127 Fig1 記載ありとする意見と</p> <p>結果としての数値ではなく、事前に方法としての記載はないとする意見あり</p>
お 14. 統計的検出率 (power) について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1126 Statistical Analysis に記載</p> <p>各試験の目標試験者数は主要評価項目の ZA に対す</p>

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

		<p>るデノスマブの非劣性、且つ副次評価項目のうち少なくとも 1 つでデノスマブの優越性を検証し得る検出力に基づき算出という記載はある。</p> <p>逆に具体的数値の記載はないという意見あり</p>
結果		
15. 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1127 RESURTS の Efficacy に記載
16. 主要評価項目「全て」について、絶対的（望ましいなら相対的）変化や差異などとして結果を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1127 RESURTS の Efficacy に記載
17. 信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1127 RESURTS 中に記載
18. 解析で得られる P 値全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1127 RESURTS 中、Fig2、3、4 Table2 に記載
19. 平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>概ね記載ありとする意見と</p> <p>主要エンドポイントの初回 SRE までの期間の標準偏差、骨代謝マーカーの標準偏差の記載なしとする意見あり</p>
20. 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1127 Fig1 や RESURTS の本文中に記載 死（35%）、同意撤回（15%）、病勢進行（13%）
21. 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2 に記載
ディスカッション/結論		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
23. 結果の一般化についてディスカッションしている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
24. 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
25. 研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1130 投与方法、腎機能モニタリング不要など論文の結果と関連しないという意見と</p> <p>文献には記載がないことが審査報告書や IF に記載されていることがあることから、研究結果の全てが論文に書かれていないことが想定されるのでこの項目の判断が出来かねるとする意見あり</p>

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料 2008 年版より)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

3 .デノスマブの有効性の評価

参加者からの有効性に関する疑義点：

<多発性骨髄腫(Multiple Myeloma:MM)患者に対する本薬の有効性について>

骨転移を有する進行固形癌のうち、乳癌及び進行前立腺癌(Castration-Resistant Prostate Cancer:CRPC)における本薬の有効性については20050136試験及び20050103試験で悪性腫瘍別に検討されたものの、それ以外の悪性腫瘍については20050244試験の中で纏めて検討されていたことから、本薬の有効性について、悪性腫瘍別及び骨病変別(溶骨性骨病変及び造骨性骨病変)に説明するように求めた(審議結果報告書(P68)より一部改変)。

悪性腫瘍別及び骨病変別(溶骨性骨病変及び造骨性骨病変)に対する有効性は？

<低Ca血症について>

本薬は骨吸収抑制作用を有しており、血清Ca濃度を低下させる可能性があるため、本薬の第II相及び第III相試験では、本薬投与中にCa及びビタミンD製剤の投与が推奨されていた(審議結果報告書(P76)より)。

低Ca血症についてのリスクはどの程度か？

<対照群のゾレドロン酸水和物(Zoledronic Acid Hydrate:ZOL)の4週間間隔投与について>

対照群のZOLについて、3~4週間間隔の投与が承認されていて実臨床でも3週間投与が多々あるのに(抗がん剤が21日サイクルで行われることも多いことより)なぜ4週間間隔が設定されたのか？

これらについて、審査結果報告書(厚労省)に製造元の見解、PMDAの見解が記載されており、それを以下に示す。

製造販売元の回答

<多発性骨髄腫(Multiple Myeloma:MM)患者に対する本薬の有効性について>

3つの第III相試験における悪性腫瘍別の有効性(初回骨関連事象(Skeletal Related Event:SRE)発現までの期間)の結果は、下表のとおりであった。

薬物治療塾 D コース

悪性腫瘍別の有効性 (SRE発現数及び初回SRE発現までの期間) (3つの第Ⅲ相試験、FAS)

悪性腫瘍の種類		SRE 発現数 例数 (%)	初回 SRE 発現 までの期間の ハザード比 [95%CI]
乳癌 (20050136 試験)	本薬群 (1,026 例)	315 (30.7)	0.82 [0.71, 0.95]
	ZOL 群 (1,020 例)	372 (36.5)	
CRPC (20050103 試験)	本薬群 (950 例)	341 (35.9)	0.82 [0.71, 0.95]
	ZOL 群 (951 例)	386 (40.6)	
MM、並びに乳癌及びCRPCを除く固形癌 (20050244試験、以下、同様)	本薬群 (886 例)	278 (31.4)	0.84 [0.71, 0.98]
	ZOL 群 (890 例)	323 (36.3)	
乳癌及びCRPCを除く固形癌	本薬群 (799 例)	234 (29.3)	0.81 [0.68, 0.97]
	ZOL 群 (797 例)	277 (34.8)	
NSCLC	本薬群 (350 例)	106 (30.3)	0.85 [0.65, 1.12]
	ZOL 群 (352 例)	112 (31.8)	
腎癌	本薬群 (70 例)	25 (35.7)	0.71 [0.43, 1.17]
	ZOL 群 (85 例)	44 (51.8)	
結腸・直腸癌	本薬群 (55 例)	14 (25.5)	0.74 [0.37, 1.50]
	ZOL 群 (64 例)	21 (32.8)	
小細胞肺癌	本薬群 (61 例)	20 (32.8)	0.75 [0.38, 1.51]
	ZOL 群 (48 例)	15 (31.3)	
膀胱癌	本薬群 (28 例)	7 (25.0)	0.75 [0.27, 2.05]
	ZOL 群 (35 例)	10 (28.6)	
原発不明癌	本薬群 (31 例)	14 (45.2)	2.36 [0.89, 6.22]
	ZOL 群 (27 例)	8 (29.6)	
子宮頸癌	本薬群 (18 例)	4 (22.2)	0.76 [0.21, 2.77]
	ZOL 群 (25 例)	7 (28.0)	
頭頸部癌	本薬群 (24 例)	8 (33.3)	0.70 [0.27, 1.85]
	ZOL 群 (19 例)	10 (52.6)	
胃癌	本薬群 (19 例)	0	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (16 例)	7 (43.8)	
非ホジキンリンパ腫	本薬群 (17 例)	1 (5.9)	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (15 例)	5 (33.3)	
軟部肉腫	本薬群 (18 例)	7 (38.9)	1.46 [0.41, 5.16]
	ZOL 群 (13 例)	6 (46.2)	
子宮体癌	本薬群 (16 例)	3 (18.8)	6.39 [0.63, 64.73]
	ZOL 群 (11 例)	1 (9.1)	
食道癌	本薬群 (10 例)	3 (30.0)	0.36 [0.07, 2.00]
	ZOL 群 (15 例)	6 (40.0)	
その他の癌腫	本薬群 (14 例)	0	NE [NE, NE]
	ZOL 群 (11 例)	1 (9.1)	
神経内分泌腫瘍/カルチノイド	本薬群 (14 例)	6 (42.9)	1.78 [0.38, 8.35]
	ZOL 群 (10 例)	5 (50.0)	
悪性黒色腫	本薬群 (12 例)	3 (25.0)	0.11 [0.01, 1.12]
	ZOL 群 (11 例)	6 (54.5)	
卵巣癌	本薬群 (12 例)	3 (25.0)	0.31 [0.05, 1.72]

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

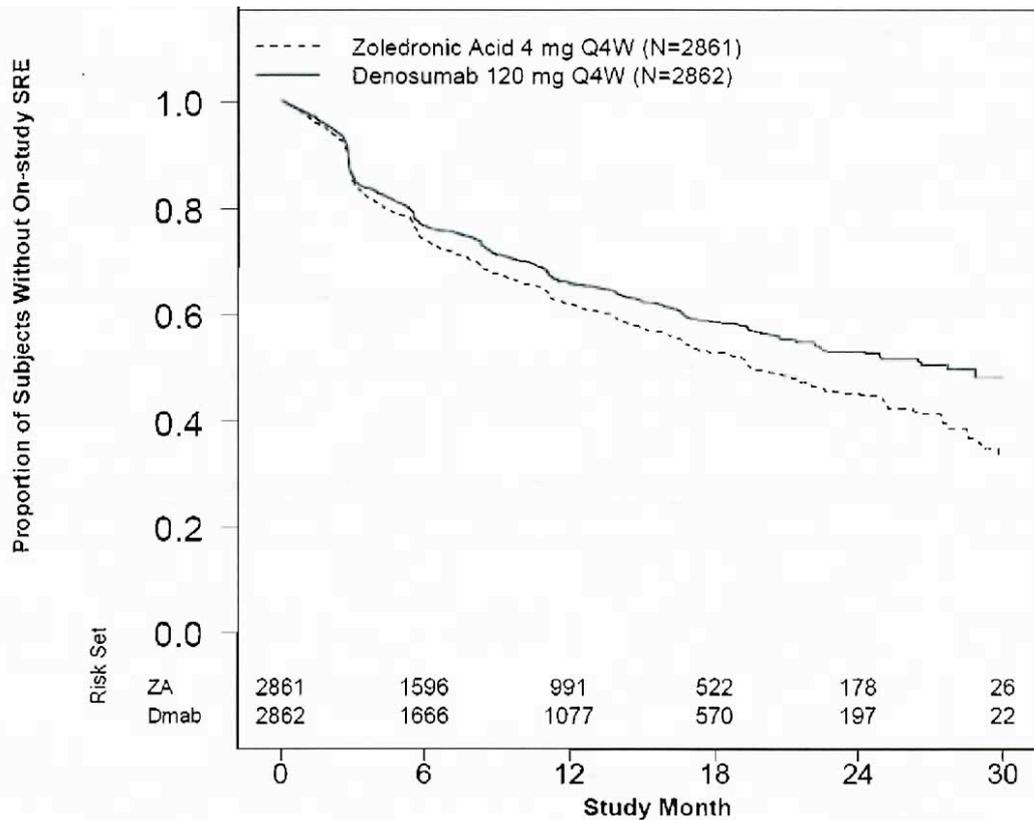
悪性腫瘍の種類		SRE 発現数 例数 (%)	初回 SRE 発現 までの期間の ハザード比 [95%CI]
甲状腺癌	ZOL 群 (7 例)	4 (57.1)	0.50 [0.07, 3.62]
	本薬群 (7 例)	3 (42.9)	
	ZOL 群 (6 例)	3 (50.0)	
膵臓癌	本薬群 (3 例)	3 (100.0)	3.65 [0.33, 40.40]
	ZOL 群 (8 例)	1 (12.5)	
MM	本薬群 (86 例)	42 (48.8)	1.03 [0.68, 1.57]
	ZOL 群 (93 例)	46 (49.5)	

NE : 推定できなかった

また、初回SRE発現までの期間に関する3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、並びに溶骨性骨病変及び造骨性骨病変に関するサブグループ解析結果は、下表及び下図のとおりであった。

本薬の有効性（初回SRE発現までの期間）（3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS）		
	本薬群	ZOL 群
例数	2,862	2,861
初回 SRE 数 (%)	934 (32.6)	1,081 (37.8)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	842 [737, NE]	592 [564, 652]
ハザード比*1 [95%CI]	0.83 [0.76, 0.90]	
p 値*2 (非劣性)	< 0.0001	
p 値 (優越性)	< 0.0001	

NE : 推定できなかった、*1 : Cox比例ハザードモデル（試験、各試験の割付因子により層別）、*2 : Synthesis法



初回SRE発現までの期間のKaplan-Meier曲線 (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

溶骨性骨病変に対する有効性 (初回SRE発現までの期間) (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

	溶骨性		非溶骨性	
	本薬群	ZOL 群	本薬群	ZOL 群
例数	380	390	2,482	2,471
初回 SRE 数 (%)	175 (46.1)	173 (44.1)	759 (30.6)	908 (36.7)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	421.0 [272.0, 526.0]	381.0 [295.0, 520.0]	NE [809.0, NE]	630.0 [585.0, 685.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.99 [0.79, 1.23]		0.79 [0.72, 0.87]	

NE: 推定できなかった、*1: Cox比例ハザードモデル (試験、各試験の割付因子により層別)

造骨性骨病変に対する有効性 (初回SRE発現までの期間) (3つの第Ⅲ相試験の併合解析結果、FAS)

	造骨性		非造骨性	
	本薬群	ZOL 群	本薬群	ZOL 群
例数	1,033	952	1,829	1,909
初回 SRE 数 (%)	302 (29.2)	366 (38.4)	632 (34.6)	715 (37.5)
初回 SRE 発現までの期間 の中央値 [95%CI] (日)	NE [NE, NE]	597.0 [539.0, 670.0]	737.0 [629.0, 877.0]	590.0 [518.0, 687.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.71 [0.61, 0.83]		0.90 [0.80, 1.00]	

NE: 推定できなかった、*1: Cox比例ハザードモデル (試験、各試験の割付因子により層別)

以上のサブグループ解析の結果等により、本薬も有効性は、悪性腫瘍及び骨病変の種類に係らず一貫した頑健な治療効果を示していることから、種々の悪性腫瘍による骨病変に対して本薬の有効性は期待できると考える (審議結果報告書(P68-71)より抜粋)。

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

<低 Ca 血症について>

3つの第Ⅲ相試験の併合解析(Primary Advanced Cancer Safety Analysis Set、以下、「安全性の併合解析」)の結果、本薬群 273/2,841 例(9.6%)及びZOL群 141/2,836 例(5.0%)で低 Ca 血症を発現した。このうち、重篤な低 Ca 血症は、本薬群 41/2,841 例(1.4%)及びZOL群 17/2,836 例(0.6%)に認められた。また、Grade 3 のアルブミン補正血清 Ca 値の低下は、本薬群 72/2,841 例(2.5%)及びZOL群 33/2,836 例(1.2%)、Grade 4 のアルブミン補正血清 Ca 値の低下は、本薬群 16/2,841 例(0.6%)及びZOL群 5/2,836 例(0.2%)に認められた。なお、低 Ca 血症を発現した患者のうち、本薬群 104/2,841 例(3.6%)及びZOL群 47/2,836 例(1.7%)に Ca が静脈内投与された。

20050136 試験の日本人患者集団では、本薬群 3/69 例(4.3%)及びZOL群 4/67 例(6.0%)で低 Ca 血症を発現した。このうち、重篤な低 Ca 血症は、本薬群 1/69 例(1.4%)のみに認められた。また、Grade 3 のアルブミン補正血清 Ca 値の低下は、本薬群 2/69 (2.9%)及びZOL群 3/67 例(4.5%)、Grade 4 のアルブミン補正血清 Ca 値の低下は、ZOL群 1/67 例(1.5%)のみに認められた。なお、低 Ca 血症を発現した患者のうち、ZOL群の 1/67 例(1.5%)に Ca が静脈内投与された。

3つの第Ⅲ相試験では、本薬群 2,511/2,841 例(88.4%)及びZOL群 2,439/2,836 例(86.0%)で試験期間中に Ca 又はビタミン D 製剤の補充が行われ、補充を受けた患者と比較して、Ca 又はビタミン D 製剤の補充を受けなかった患者で低 Ca 血症の発現率が高く、また、Grade 3 又は 4 の低 Ca 血症が高かった(下表)。

以上の結果も踏まえると、本薬の製造販売後においても、本薬投与時には Ca 又はビタミン D 製剤の補充が推奨されることから、添付文書等により、Ca 及びビタミン D 製剤の補充の必要性について、注意喚起する予定である(審議結果報告書(P76-77)より抜粋)。

低Ca血症の発現者数 (Ca及びビタミンD製剤補充の有無別集計)

低 Ca 血症*	Ca 又はビタミン D 製剤 補充あり			Ca 又はビタミン D 製剤 補充なし		
	本薬群 (2,374 例)	ZOL 群 (2,380 例)	合計 (4,754 例)	本薬群 (467 例)	ZOL 群 (456 例)	合計 (923 例)
全 Grade	126 (5.3)	73 (3.1)	199 (4.2)	147 (31.5)	68 (14.9)	215 (23.3)
Grade 3	48 (1.9)	25 (1.0)	73 (1.5)	24 (6.7)	8 (2.0)	32 (4.2)
Grade 4	9 (0.4)	4 (0.2)	13 (0.3)	7 (2.0)	1 (0.2)	8 (1.1)

*: アルブミン補正血清 Ca 値の低下

<対照群のゾレドロン酸水和物(Zoledronic Acid Hydrate: ZOL)の4週間間隔投与について>

3つの第Ⅲ相試験の計画当時、MM患者及び骨転移を有する進行形固形癌患者におけるSREの予防(発現抑制を目的)として、BP製剤(ZOL又はPAM)の使用が各種ガイドライン等で推奨されていた。これらのうちZOLは、3つの第Ⅲ相試験で対象とする悪性腫瘍に対する適応を有していたこと、及び、より汎用されていた標準的な治療薬であったことから、対照として選択した。

また、ZOL3~4週間間隔投与の用法で承認されているものの、①3週間間隔投与と比較して、4週間間隔投与の有効性及び安全性の低下は示されていないこと(Support Cancer Ther 2007;4:203-10、J Clin Oncol 2003;21:4042-57)、並びに③Amgen社の調査により、4週間間隔投与が日常診療で広く使用されていると判断したことから、4週間間隔投与を用法として選択した(審議結果報告書(P65-66)より抜粋)。

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

機構 (PMDA) の見解：

<多発性骨髄腫(Multiple Myeloma:MM)患者に対する本薬の有効性について>

機構は、悪性腫瘍別及び骨病変別の本薬の有効性について、20050244 試験で検討された個々の悪性腫瘍の患者数は限られており、悪性腫瘍ごとに本薬の有効性について結論付けることはできないものの、以下に示す理由から、多発性骨髄腫(Multiple Myeloma:MM)患者及び骨移転を有する進行固形癌患者に対する本薬の非劣性は示されたと判断した。

- ・ ゼレドロン酸水和物(Zoledronic Acid Hydrate : ZOL)は種々の悪性腫瘍による骨病変に対して適応を有しており、本薬も同様に種々の悪性腫瘍に対して有効性が期待されるとの仮説の下で 20050244 試験が実施され、全患者集団において ZOL 群に対する本薬群の非劣性が検証されていること。
- ・ 一貫した試験デザイン、評価項目、統計学的手法等を用いて実施された 3 つの第Ⅲ相試験の併合解析並びに骨病変の種類別の解析により、MMを含む溶骨性病変、PCを含む造骨性病変ともに本薬の一貫した有効性が示されていること (審議結果報告書(P71)より一部改変)。

<低 Ca 血症について>

本薬投与による低 Ca 血症について、ZOL 投与と比較して発現率及び重篤度が高い傾向にあり、また、Ca 及びビタミン D 製剤を併用しなかった場合には、発現率及び重篤度が更に高くなる傾向が認められていることから、注意する必要があると考える。したがって、添付文書において本薬投与開始前及び投与中は Ca、リン等の血清電解質濃度を定期的に測定し、必要に応じて Ca 及びビタミン D 製剤を補充する必要がある旨を記載し、注意喚起することが適切であると考える (審議結果報告書(P77)より一部改変)。

<対照群のゼレドロン酸水和物(Zoledronic Acid Hydrate : ZOL)の 4 週間間隔投与について>

申請者の意見を了承した (審議結果報告書(P66)より抜粋)。

IV 今回の勉強会での意見と採用の可否

参加者の、医薬品の採用の可否に対する考え方とその理由

<多発性骨髄腫(Multiple Myeloma:MM)患者に対する本薬の有効性について>

・ MMに対する有効性が臨床試験において示されておらず、海外では適応が認められていない。しかし、日本においてはMM以外を含めた複数の臨床試験の結果よりMMに対する適応を認めてしまっている。

→ 臨床試験のサブ解析では OS を縮めてしまう傾向が認められており、適応を認めて大丈夫なのか(世界で認可されていないのに、なぜ日本では認可されるのか)?

<低 Ca 血症について>

・ 頻回の採血は患者の来院回数の問題、精神と体の負担を増やし、医療費の増加も考えられるので、

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

モニタリングを頻回にするのは難しいのでは？

- ・デノスマブ投与による低 Ca 血症の死亡事例を受けてブルーレターが出ている。
 - ・どういう患者に対して Ca 製剤を使うのか、予防か治療か詳しいことがわからない。
- 臨床試験で、文献では強く recommend したという表現になっており、そのような条件下でデータとなっている。承認時の recommend の表現が弱すぎたのでは？

<対照群のゾレドロン酸水和物 (Zoledronic Acid Hydrate : ZOL) の 4 週間間隔投与について>

- ・3 週間投与と 4 週間投与でのゾレドロン酸水和物とデノスマブの比較があれば良かった。

<その他>

- ・IF の P29 には、痛みに対する評価があるが、論文 (J Clin Oncol. 29(9), 1125-1132, 2011) には記載がない。
- ・代謝経路として肝臓がもっとも考えられるが、肝代謝として考えていないのは問題ではないか。
- ・使用時の注意事項の情報提供がしっかりしていない。審査概要、添付文書をしっかり読まないといけない。効能、効果もあたかも MM だけのよう推奨されている気がする。低 Ca 血症についても Ca 製剤内服推奨レベルがどのくらいか(どのくらい危険であるか)がわからず、海外では一緒に飲ませるの治療が当たり前のように書いてあるが、日本の場合はやんわりとしかない。

以上の内容を踏まえ、参加者で総合的な議論を行った。

採用の可否について

- ・MM 患者に対しては OS が短くなるという報告があり、ゾレドロン酸水和物という代替薬もあるので採用しない。→ **不採用**
- ・MM 患者に対しての治療選択肢が少ないので良いのでは。→ **採用**
- ・デノスマブは腎機能が悪い患者に対しても用量の調節が不要であり有効。→ **採用**
- ・腎機能が悪い患者には、本当に使って良いのか(ブルーレターに「重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与してください」との記載があり)。→ **不採用**