

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13. 試験 AMG162-A-J301 (長期)

(申請する適応症に関する比較対照試験 [国内第 III 相試験])

ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象とした AMG 162 (denosumab) のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験

: DIRECT (Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial in Japanese Patients with Osteoporosis)

13.1 試験方法の概要

試験方法の概要は第 12 項を参照のこと。

13.1.1 試験期間

2008 年 6 月 ■ 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 2012 年 6 月 ■ 日 (最終被験者の最終来院日)

24 ヶ月の二重盲検期の結果は、第 12 項に記載する。本項では、非盲検期を含む 36 ヶ月の試験の結果を要約する。

13.1.2 統計手法

本試験の主な統計解析方法について以下に記載する。

統計解析は、デノスマブの 3 年間投与における有効性及び安全性を評価するために計画した。本試験では、24 ヶ月の二重盲検期にデノスマブ群に割り付けられた被験者は 12 ヶ月の非盲検期に継続してデノスマブの投与を受け (デノスマブ継続群 [Denosumab/Ddenosumab])、プラセボ群に割り付けられた被験者は 12 ヶ月の非盲検期にデノスマブの投与を受けた (プラセボからの移行群 [Placebo/Ddenosumab])。プラセボからの移行群については、デノスマブ群 (デノスマブ継続群) との比較は実施しなかった。24 ヶ月の二重盲検期にアレンドロネート群に割り付けられた被験者は、非盲検期には移行せず、二重盲検期で終了とした (結果は第 12 項に記載)。

13.1.2.1 有効性

FAS を対象に解析を実施した。時点ごと (6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月、及び 36 ヶ月) の累積椎体骨折発生率の推移は、Kaplan-Meier 推定量及び Greenwood の公式による両側 95%信頼区間を算出した。脆弱性の椎体骨折発生までの期間は、発生時期をグループ化して解析した。非椎体骨折及び大腿骨近位部骨折発生までの期間の解析には、発生時期はグループ化せず、投与開始から発症するまでの時間をそのまま用いた。各骨密度の測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと及び時点ごとに要約統計量を算出した。各骨代謝マーカーの測定値及びベースラインからの変化率について、投与群ごと及び時点ごとに要約統計量を算出した。身長測定値及びベースラインからの変化量について、投与群ごと及び時点ごとに要約統計量を算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.1.2.2 安全性

安全性は、デノスマブ継続群 36 カ月 (24 カ月の二重盲検期及び 12 カ月の非盲検期を含む) のデータの解析を行った。また、デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群の 12 カ月 (非盲検期の投与 24~36 カ月後まで) のデータについても解析を行った。プラセボからの移行群の有害事象は、非盲検期以降に発現した事象及び二重盲検期から継続していた事象で非盲検期に重篤度又は重症度が悪化した事象を集計した。有害事象は、器官別大分類及び基本語別 (MedDRA version 14.0) に要約した。注目すべき有害事象として、低カルシウム血症、細菌性蜂巣炎、ONJ、感染症、湿疹、過敏症と関連する可能性のある有害事象、心血管障害、悪性腫瘍、骨折遷延治癒、白内障 (男性被験者のみ)、及び非定型骨折を別途要約した。臨床検査値及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化について要約統計量を算出した。また、抗デノスマブ抗体を発現した被験者の割合を算出した。

13.2 結果の要約

本項では、非盲検期を含む 36 カ月の結果を記載する。24 カ月の二重盲検期の結果は、[第 12 項](#)に記載する。

有効性は FAS を用いた解析結果を示し、安全性は安全性解析対象集団 (二重盲検期と同様) 及び非盲検期安全性解析対照集団 (非盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者) を用いた解析結果を示す。

13.2.1 被験者の内訳

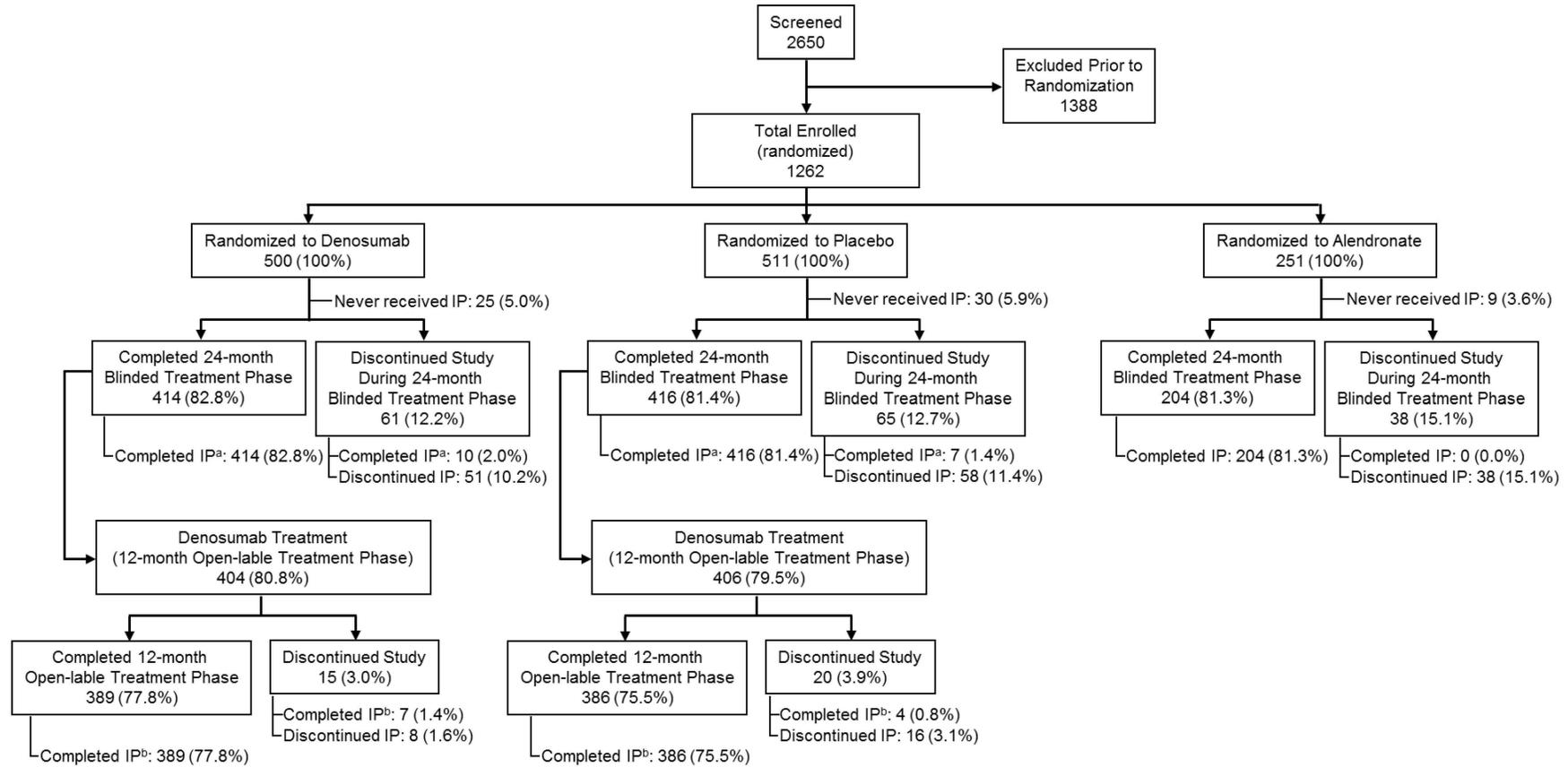
被験者の内訳を [図 13-1](#) に示す。

本試験に 1262 名が組み入れられ、このうち 500 名がデノスマブ群に、511 名がプラセボ群に、251 名がアレンドロネート群に無作為に割り付けられた。合計 1034 名 (デノスマブ群 414 名、プラセボ群 416 名、アレンドロネート群 204 名) の被験者が 24 カ月の二重盲検期を完了した。12 カ月の非盲検期に移行した被験者は、合計 810 名 (デノスマブ継続群 404 名、プラセボからの移行群 406 名) であった。二重盲検期を完了した被験者のうち、非盲検期に移行しなかった被験者はデノスマブ群が 10 名、プラセボ群が 10 名であり、主な理由は有害事象 (デノスマブ群 4 名、プラセボ群 6 名) であった。デノスマブ継続群の 389 名及びプラセボからの移行群の 386 名が 36 カ月の治療期間を完了した。

また、36 カ月の試験期間中に試験を中止した被験者は、デノスマブ継続群の 17.2% (86/500) 及びプラセボからの移行群の 18.6% (95/511) であった。主な理由は、有害事象 (デノスマブ継続群 6.2%、プラセボからの移行群 8.4%) 及び同意撤回 (デノスマブ継続群 3.2%、プラセボからの移行群 3.3%) であった。デノスマブ継続群の 15 名及びプラセボからの移行群の 20 名が 12 カ月の非盲検期の間試験を中止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



IP = investigational product
 a: Subjects completed IP if they received all 4 planned doses.
 b: Subjects completed IP if they received all 2 planned doses.
 治験総括報告書 図 15.1-1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-1 被験者の内訳

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.2 被験者背景

試験開始時の被験者背景は、投与群間で大きな違いは認められなかった (表 12-4)。また、非盲検期安全性解析対照集団の人口統計学的データは、二重盲検期開始時の安全性解析対象集団のデータと大きな違いはなかった。

13.2.3 有効性の結果

13.2.3.1 骨折

投与 36 ヶ月後の骨折評価項目の結果を表 13-1 に示す。

表 13-1 投与 36 ヶ月後の骨折評価項目の結果 (Full Analysis Set)

	Crude Incidence ^a n/N1 (%)		KM Estimate of Incidence ^b % (95% CI) ^c	
	Placebo/ Denosumab (N = 480)	Denosumab/ Denosumab (N = 472)	Placebo/ Denosumab (N = 480)	Denosumab/ Denosumab (N = 472)
New or worsening vertebral fracture	52/478 (10.9)	17/467 (3.6)	11.8 (9.1, 15.2)	3.8 (2.4, 6.1)
New vertebral fracture	45/478 (9.4)	11/467 (2.4)	10.3 (7.8, 13.5)	2.5 (1.4, 4.5)
Nonvertebral fracture	28/480 (5.8)	22/472 (4.7)	6.6 (4.6, 9.5)	5.1 (3.4, 7.7)
Hip fracture	3/480 (0.6)	0/472 (0.0)	0.7 (0.2, 2.2)	0.0 (–, –)
New or worsening vertebral fracture or nonvertebral fracture	77/480 (16.0)	37/472 (7.8)	17.4 (14.2, 21.3)	8.4 (6.1, 11.4)
Worsening vertebral fracture	11/478 (2.3)	7/467 (1.5)	2.5 (1.4, 4.4)	1.6 (0.7, 3.3)
Multiple new or worsening vertebral fracture	14/478 (2.9)	2/467 (0.4)	–	–
Multiple new vertebral fracture	11/478 (2.3)	1/467 (0.2)	–	–
Clinical vertebral fracture	28/478 (5.9)	5/467 (1.1)	10.1 (4.9, 20.4)	1.1 (0.5, 2.7)
Clinical fracture	55/480 (11.5)	27/472 (5.7)	16.2 (10.3, 24.9)	6.2 (4.3, 9.0)
Major nonvertebral fracture	23/480 (4.8)	9/472 (1.9)	5.5 (3.7, 8.1)	2.1 (1.1, 4.0)
Major osteoporotic fracture	39/480 (8.1)	12/472 (2.5)	12.3 (7.0, 21.1)	2.8 (1.6, 4.8)

N = Number of subjects in the analysis set

N1 = Number of subjects who had available data in the analysis set

CI = Confidence interval

KM = Kaplan-Meier

a: Crude incidence at month 36

b: KM estimate of incidence at month 36

c: 95% CI is calculated using Greenwood's formula

Source: Tables 15.2.1-1.1, 15.2.2-1.1, 15.2.3-1.1, 15.2.4-1.1, 15.2.5-1.1, 15.2.6-1.1, 15.2.7-1.1, 15.2.13-1.1, 15.2.14-1, 15.2.15-1, 15.2.16-1, and 15.2.17-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

13.2.3.1.1 椎体骨折

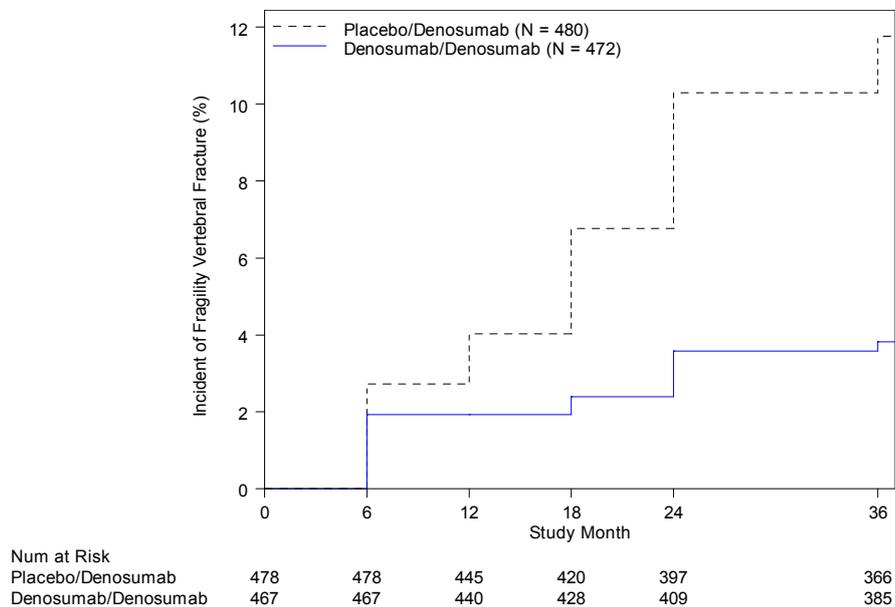
脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率の Kaplan-Meier 曲線を 図 13-2 に、1 年ごとの発生率を 図 13-3 に示す。

1) デノスマブ継続群

Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 3.8% (2.4, 6.1) であり、24 ヶ月以降で椎体骨折は 1 名に認められた。

2) プラセボからの移行群

Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 11.8% (9.1, 15.2) であり、24 ヶ月以降で椎体骨折は 6 名に認められた。



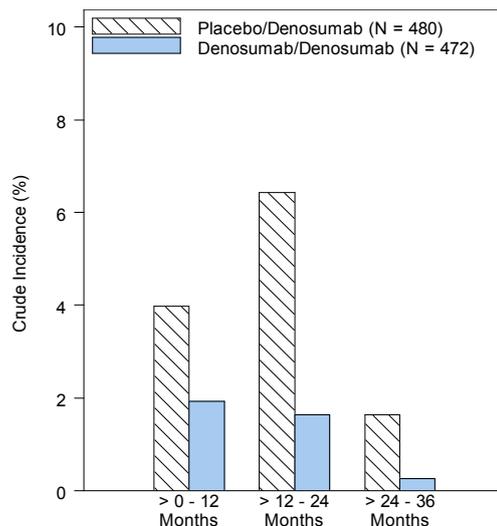
N = Number of subjects in the analysis set

治験総括報告書 図 15.2.1-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-2 脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

治験総括報告書 図 15.2.1-2.5 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-3 1年ごとの脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）発生率
(Full Analysis Set)

13.2.3.1.2 新規椎体骨折

新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線を図 13-4 に示す。

1) デノスマブ継続群

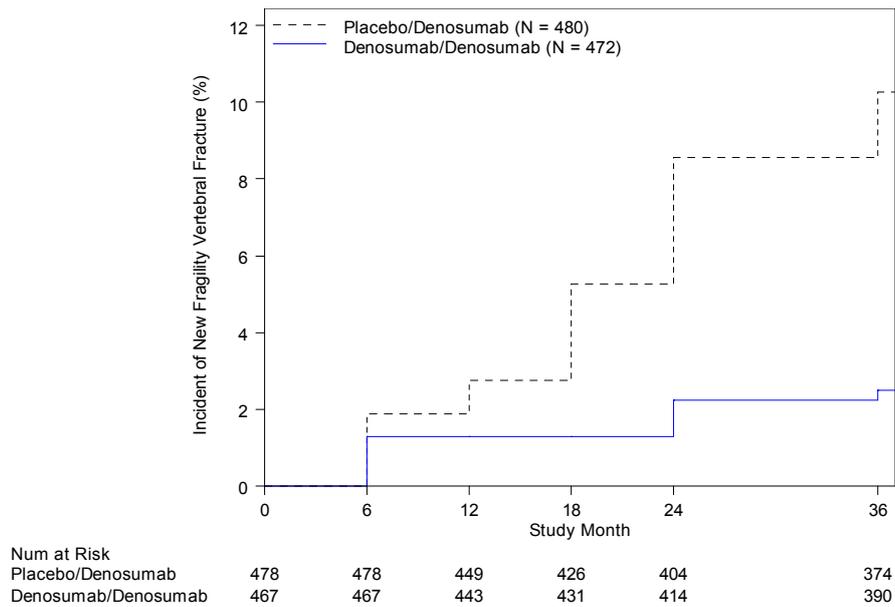
Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 2.5% (1.4, 4.5) であり、24 ヶ月以降で新規椎体骨折は 1 名に認められた。

2) プラセボからの移行群

Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の新規椎体骨折の累積発生率 (95% CI) は 10.3% (7.8, 13.5) であり、24 ヶ月以降で新規椎体骨折は 7 名に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

治験総括報告書 図 15.2.5-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-4 新規椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.1.3 2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)

2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折 (新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪) 発生率を図 13-5 に示す。

1) デノスマブ継続群

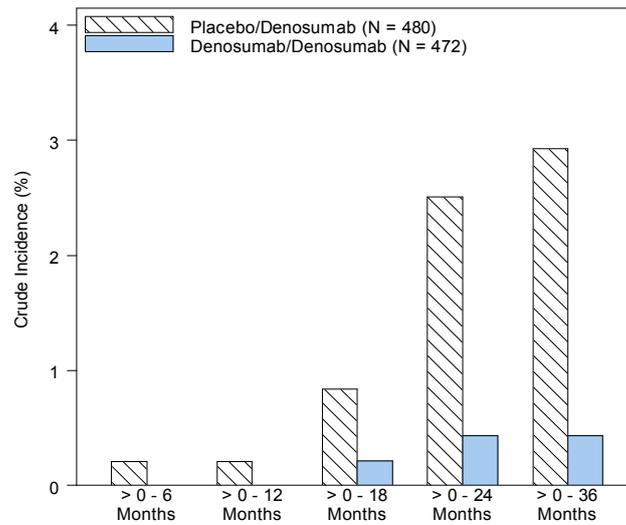
36 ヶ月までに 2 椎体以上の椎体が骨折した被験者の割合は 0.4%であり、24 ヶ月以降で 2 つ目又はそれ以上の椎体骨折は認められなかった。

2) プラセボからの移行群

36 ヶ月までに 2 椎体以上の椎体が骨折した被験者の割合は 2.9%であり、24 ヶ月以降で 2 つ目又はそれ以上の椎体骨折は 2 名に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

治験総括報告書 図 15.2.7-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-5 2 椎体以上の脆弱性の椎体骨折（新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪）
発生率の推移（Full Analysis Set）

13.2.3.1.4 非椎体骨折

非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線を図 13-6 に示す。

1) デノスマブ継続群

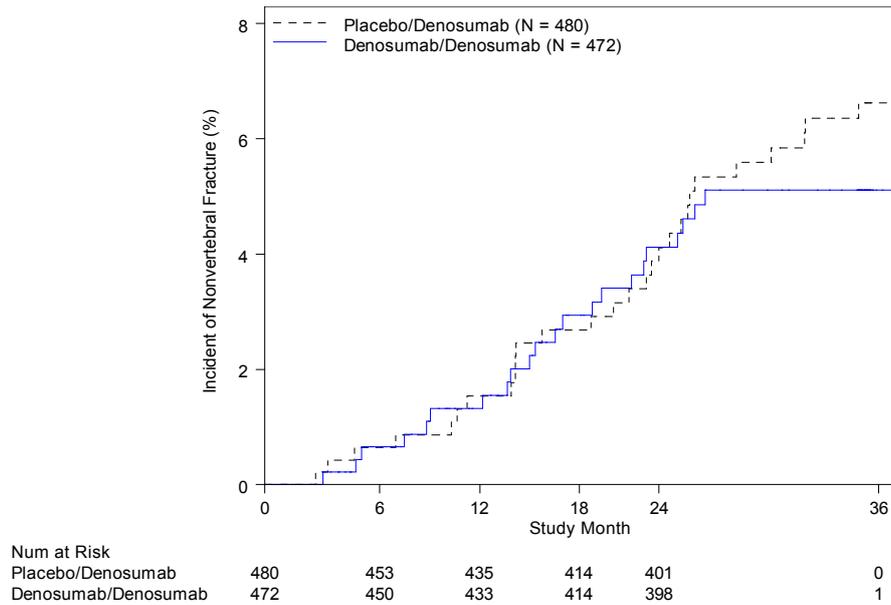
Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率（95% CI）は 5.1%（3.4, 7.7）であり、24 ヶ月以降に非椎体骨折を発現した被験者数は 4 名であった。

2) プラセボからの移行群

Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の非椎体骨折の累積発生率（95% CI）は 6.6%（4.6, 9.5）であり、24 ヶ月以降に非椎体骨折を発現した被験者数は 10 名であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
 治験総括報告書 図 15.2.2-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-6 非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.1.5 大腿骨近位部骨折

大腿骨近位部骨折の Kaplan-Meier 曲線を図 13-7 に示す。

1) デノスマブ継続群

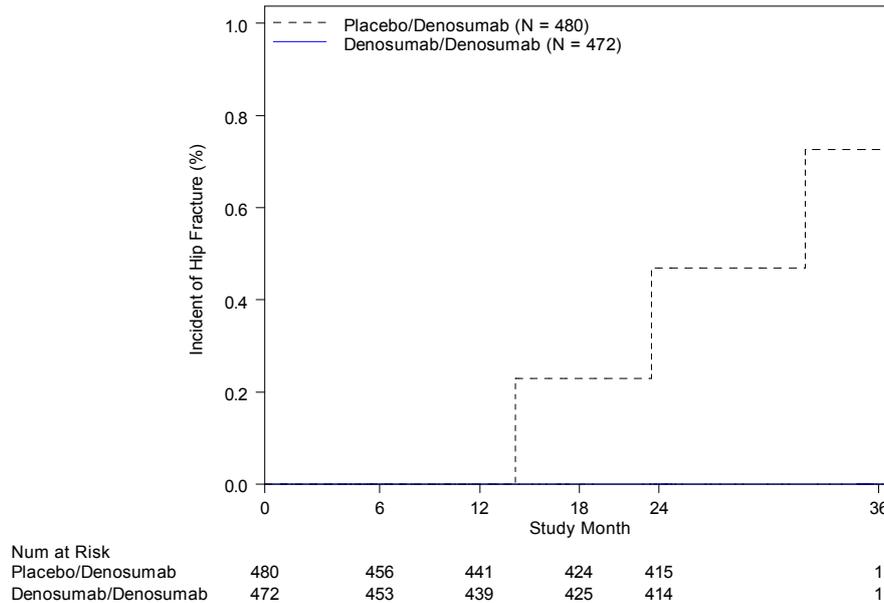
Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部の累積骨折率 (95% CI) は 0.0% (–, –) であった。

2) プラセボからの移行群

Kaplan-Meier 推定値に基づく 36 ヶ月間の大腿骨近位部の累積骨折率 (95% CI) は 0.7% (0.2, 2.2) であり、24 ヶ月以降で、大腿骨近位部骨折は 1 名に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set

治験総括報告書 図 15.2.3-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-7 大腿骨近位部骨折発生率の Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis Set)

13.2.3.2 骨密度

投与 36 ヶ月後の主な骨密度評価項目の結果を表 13-2 に示す。

表 13-2 骨密度評価項目の結果 (投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率)
(Full Analysis Set)

	Placebo/Denosumab (N = 480)		Denosumab/Denosumab (N = 472)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Lumbar spine (L1-L4)	422	5.38 (5.192)	441	11.03 (4.988)
Total hip	468	1.42 (3.467)	464	5.26 (3.559)
Femoral neck	468	1.08 (4.605)	464	4.80 (4.924)
Distal 1/3 radius	451	-1.33 (3.795)	447	0.87 (3.001)

N = Number of subjects in the analysis set

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest

SD = Standard deviation

Source: Tables 15.2.8-2.1, 15.2.8-2.3, 15.2.8-2.5, and 15.2.8-2.7

13.2.3.2.1 腰椎 (L1-L4) 骨密度

腰椎骨密度のベースラインからの変化率を図 13-8 に示す。

1) デノスマブ継続群

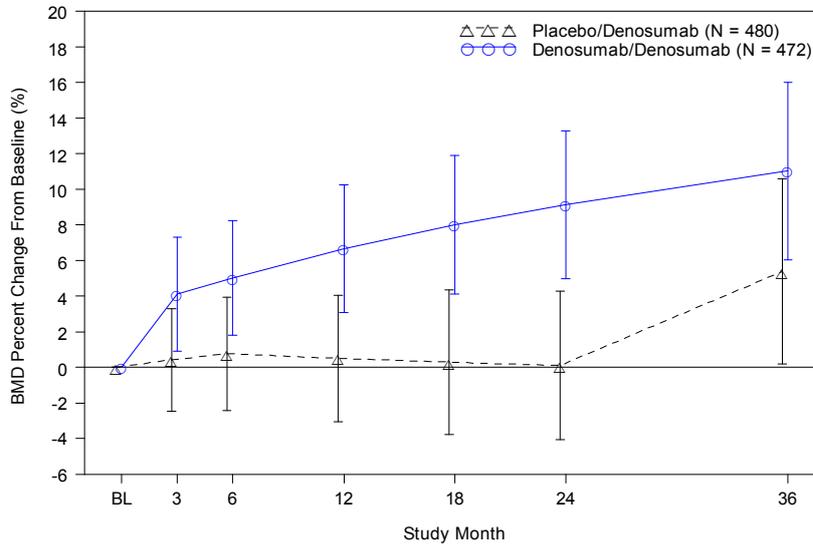
投与 36 ヶ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は 11.03 (4.988) %であり、デノスマブ継続群では 3 年間継続して骨密度の増加が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後における腰椎骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は 5.38 (5.192) % であり、プラセボからの移行群ではデノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた。



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.8-2.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-8 腰椎骨密度のベースラインからの変化率 (平均値±SD)
(Full Analysis Set, LOCF Imputation)

13.2.3.2.2 大腿骨近位部骨密度

大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率を図 13-9 に示す。

1) デノスマブ継続群

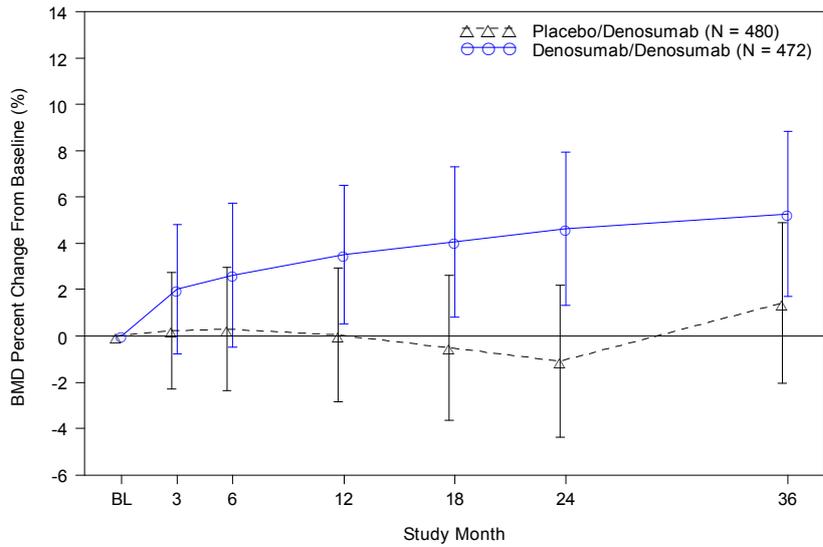
投与 36 ヶ月後における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は 5.26 (3.559) % であり、デノスマブ継続群では 3 年間継続して骨密度の増加が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後における大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は 1.42 (3.467) % であり、プラセボからの移行群ではデノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.8-2.3 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-9 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率（平均値±SD）
（Full Analysis Set, LOCF Imputation）

13.2.3.2.3 大腿骨頸部骨密度

大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率を図 13-10 に示す。

1) デノスマブ継続群

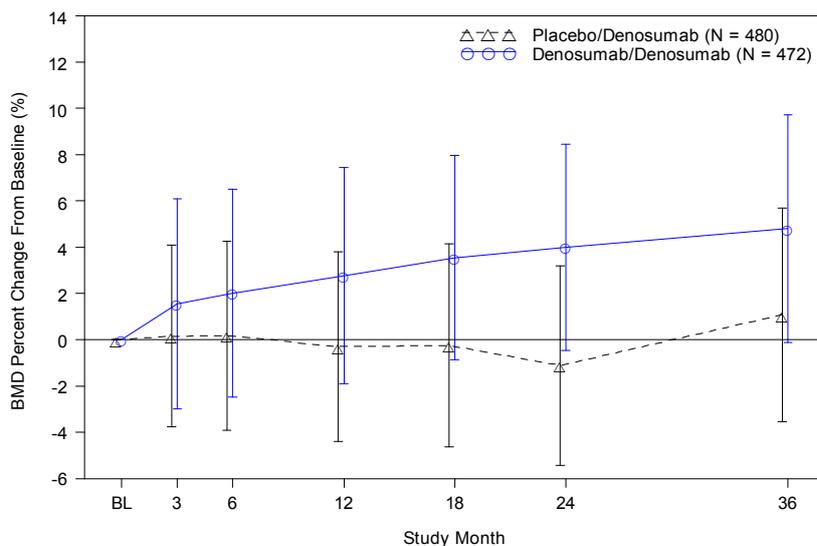
投与 36 ヶ月後における大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 4.80（4.924）%であり、デノスマブ継続群では3年間継続して骨密度の増加が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後における大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1.08（4.605）%であり、プラセボからの移行群ではデノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.8-2.5 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-10 大腿骨頸部骨密度のベースラインからの変化率（平均値±SD）
(Full Analysis Set, LOCF Imputation)

13.2.3.2.4 橈骨遠位端 1/3 骨密度

橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率を図 13-11 に示す。

1) デノスマブ継続群

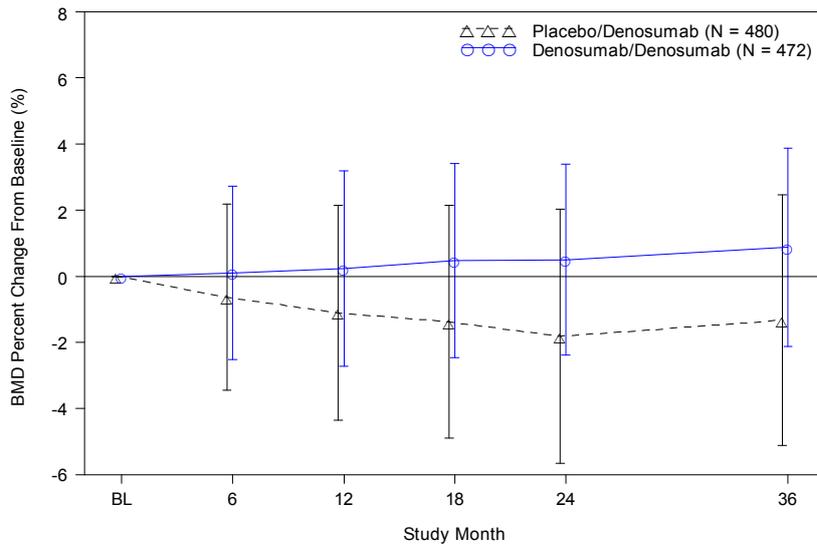
投与 36 ヶ月後における橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は 0.87 (3.001) %であり、デノスマブ継続群では 3 年間継続して骨密度の増加が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後における橈骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率の平均値 (SD) は -1.33 (3.795) %であり、プラセボからの移行群ではデノスマブ投与後に骨密度の増加が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.8-2.7 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-11 骨遠位端 1/3 骨密度のベースラインからの変化率 (平均値±SD)
(Full Analysis Set, LOCF Imputation)

13.2.3.3 骨代謝マーカー

13.2.3.3.1 血清 CTX1

血清 CTX1 のベースラインからの変化率を図 13-12 に示す。

デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群における血清 CTX1 は、投与 25 ヶ月後で同程度の低下を示した。

1) デノスマブ継続群

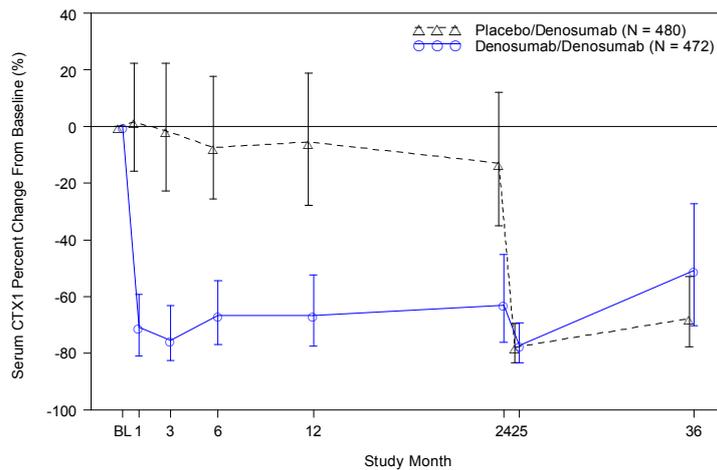
投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値 (Q1, Q3) は-51% (-70%, -27%) であり、デノスマブ初回投与から 2 年後のデノスマブ投与直後も骨吸収抑制作用を示し、3 年目でも一貫した抑制効果が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値 (Q1, Q3) は-68% (-78%, -53%) であり、デノスマブ継続群の 1 年目と同様にデノスマブ投与 1 ヶ月後に血清 CTX1 濃度の速やかな低下が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.9-2.1 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-12 血清 CTX1 のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（Full Analysis Set）

13.2.3.3.2 uNTX/Cr

uNTX/Cr のベースラインからの変化率を図 13-13 に示す。

デノスマブ継続群及びプラセボからの移行群における uNTX/Cr は、投与 25 ヶ月後で同程度の低下を示した。

1) デノスマブ継続群

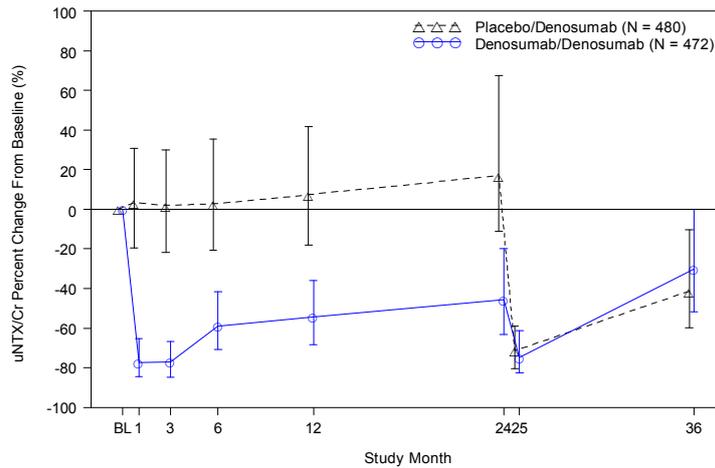
投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-30%（-52%, 0%）であり、デノスマブ初回投与から 2 年後のデノスマブ投与直後も骨吸収抑制作用を示し、3 年目でも一貫した抑制効果が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-41%（-60%, -10%）であり、デノスマブ継続群の 1 年目と同様にデノスマブ投与 1 ヶ月後に血清 CTX1 濃度の速やかな低下が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.9-2.5 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-13 uNTX/Cr のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（Full Analysis Set）

13.2.3.3.3 BSAP

BSAP のベースラインからの変化率を図 13-14 に示す。

投与 25 ヶ月後の BSAP は、デノスマブ継続群では低下が維持され、プラセボからの移行群では低下が認められた。

1) デノスマブ継続群

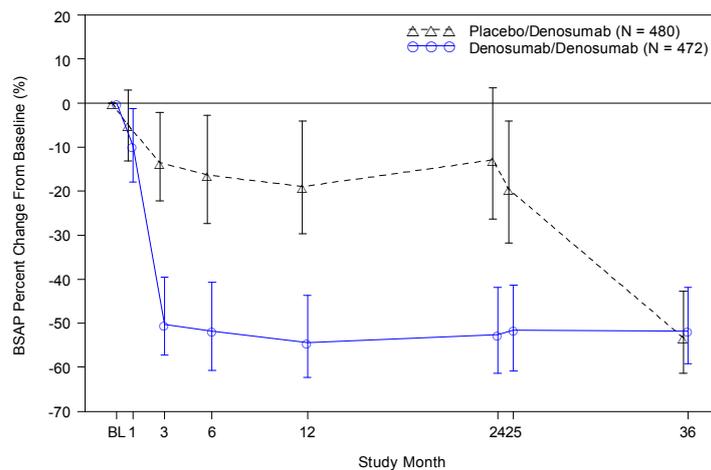
投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-52%（-59%, -42%）であり、3 年目においても一貫した抑制効果が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-53%（-61%, -43%）であり、プラセボからの移行群では、デノスマブ継続群の 1 年目と同様の推移を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 15.2.9-2.2 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-14 BSAP のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（Full Analysis Set）

13.2.3.3.4 オステオカルシン

オステオカルシンのベースラインからの変化率を図 13-15 に示す。

投与 25 ヶ月後のオステオカルシンは、デノスマブ継続群では低下が維持され、プラセボからの移行群では低下が認められた。

1) デノスマブ継続群

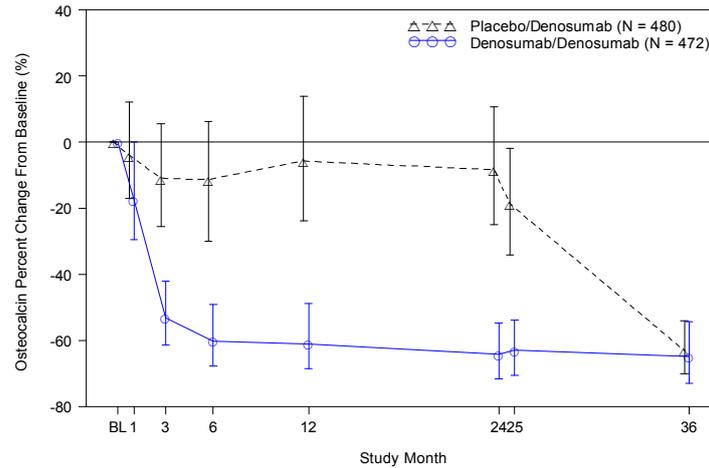
投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-65%（-73%, -54%）であり、3 年目においても一貫した抑制効果が認められた。

2) プラセボからの移行群

投与 36 ヶ月後のベースラインからの変化率の中央値（Q1, Q3）は-63%（-70%, -54%）であり、プラセボからの移行群では、デノスマブ継続群の 1 年目と同様の推移を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



N = Number of subjects in the analysis set
 治験総括報告書 図 15.2.9-2.3 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-15 オステオカルシンのベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）
 (Full Analysis Set)

13.2.3.3.5 iPTH

iPTH のベースラインからの変化率を図 13-16 に示す。

1) デノスマブ継続群

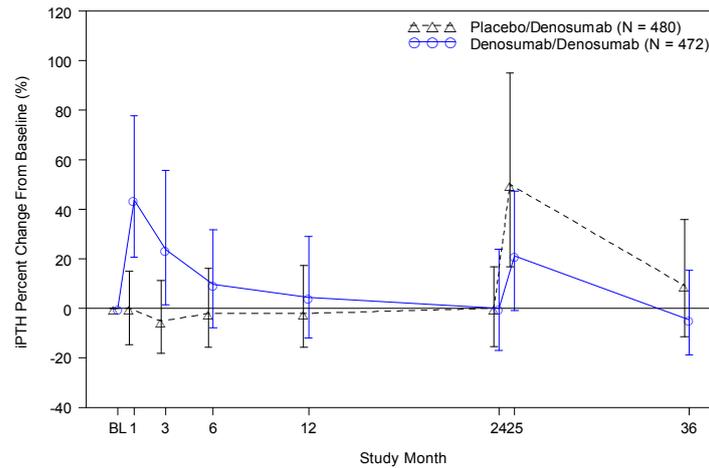
デノスマブ継続群では、iPTH がデノスマブ投与 1 ヶ月後に増加した。これは血清カルシウム値の一過性の軽度な低下に対する代償的な反応と考えられた。投与 25 ヶ月後における iPTH のベースラインからの変化率の中央値 (Q1, Q3) は 21% (-1%, 47%) であった。

2) デノスマブ継続群

プラセボからの移行群では、デノスマブ継続群の 1 年目と同様の推移を示し、投与 25 ヶ月後における iPTH のベースラインからの変化率の中央値 (Q1, Q3) は 50% (17%, 95%) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ



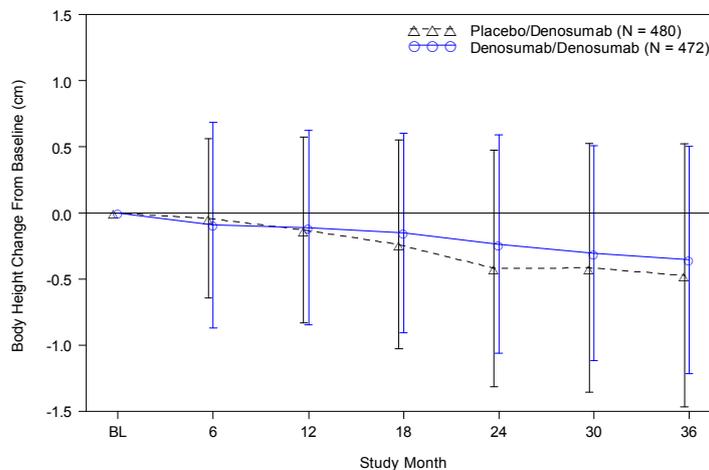
N = Number of subjects in the analysis set
 治験総括報告書 図 15.2.9-2.4 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-16 iPTH のベースラインからの変化率（中央値 [Q1, Q3]）（Full Analysis Set）

13.2.3.4 身長

身長のベースラインからの変化を図 13-17 に示す。

投与 36 ヶ月後における身長 (cm) のベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、デノスマブ継続群で-0.36 (0.859)、プラセボからの移行群で-0.47 (0.996) であった。



N = Number of subjects in the analysis set
 治験総括報告書 図 15.2.10-2 (5.3.5.1-2) から引用

図 13-17 身長のベースラインからの変化 (cm)（平均値 ± SD）（Full Analysis Set）

13.2.4 安全性の結果

デノスマブ継続群の 475 名を安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set) とした。また、非盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を非盲検期安全性対象集団 (Open-label Treatment Phase Safety Subset) とし、デノスマブ継続群では 404 名及びプラセボからの移行群では 406 名であった。デノスマブ継続群は、安全性解析対象集団及び非盲検期安全性対象集

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

団の結果を示し、プラセボからの移行群は、非盲検期安全性対象集団の結果を示す。

13.2.4.1 曝露状況

治験薬の投与状況を表 13-3 及び表 13-4 に示す。

デノスマブ継続群の被験者は、36 ヶ月の試験中に合計 6 回のデノスマブの投与を受け、プラセボからの移行群の被験者は 12 ヶ月の非盲検期に合計 2 回のデノスマブの投与を受ける。デノスマブ継続群の 83.4% (396/475) に予定された 6 回の治験薬投与が行われた。12 ヶ月の非盲検期では、デノスマブ継続群の 98.0% (396/404) 及びプラセボからの移行群の 96.1% (390/406) に予定された 2 回の治験薬投与が行われた。

表 13-3 治験薬の投与状況 (Safety Analysis Set)

Denosumab/Denosumab (N = 475)	
Number of injections - n (%)	
1	23 (4.8)
2	13 (2.7)
3	15 (3.2)
4	20 (4.2)
5	8 (1.7)
6	396 (83.4)
Cumulative dose (mg)	
n	475
Mean	327.2
SD	80.99
Median	360.0
Q1, Q3	360.0, 360.0
Min, Max	60, 360
Duration of exposure - n (%)	
≥ 1 dose	475 (100.0)
≥ 6 months	462 (97.3)
≥ 12 months	442 (93.1)
≥ 18 months	431 (90.7)
≥ 24 months	421 (88.6)
≥ 30 months	397 (83.6)
≥ 36 months	391 (82.3)
Subject-year exposure (years)	
n	475
Mean	2.70
SD	0.727
Median	3.00
Q1, Q3	3.00, 3.00
Min, Max	0.1, 3.1

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
治験総括報告書 表 15.3.1-9.1 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-4 治験薬の投与状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)

	Placebo/Denosumab (N = 406)	Denosumab/Denosumab (N = 404)
Number of injections - n (%)		
1	16 (3.9)	8 (2.0)
2	390 (96.1)	396 (98.0)
Cumulative dose (mg)		
n	406	404
Mean	117.6	118.8
SD	11.69	8.37
Median	120.0	120.0
Q1, Q3	120.0, 120.0	120.0, 120.0
Min, Max	60, 120	60, 120
Duration of exposure - n (%)		
≥ 1 dose	406 (100.0)	404 (100.0)
≥ 6 months	397 (97.8)	397 (98.3)
≥ 12 months	387 (95.3)	391 (96.8)
Subject-year exposure (years)		
n	406	404
Mean	0.97	0.98
SD	0.132	0.109
Median	1.00	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	1.00, 1.00
Min, Max	0.0, 1.1	0.1, 1.1

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
治験総括報告書 表 15.3.1-9.2 (5.3.5.1-2) から引用

13.2.4.2 有害事象

13.2.4.2.1 有害事象の要約

1) 36 ヶ月 (二重盲検期及び非盲検期)

有害事象の要約を [表 13-5](#) に示す。

有害事象は、デノスマブ継続群の 96.6% (459/475) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-5 有害事象の要約 (Safety Analysis Set)

	Denosumab/Denosumab (N = 475)
Adverse events regardless of relationship - n (%)	
All	459 (96.6)
Serious	91 (19.2)
Severe or higher-grade	31 (6.5)
Fatal	9 (1.9)
Leading to study discontinuation	6 (1.3)
Leading to investigational product discontinuation	26 (5.5)
Adverse events related ^a to investigational product - n (%)	
All	113 (23.8)
Serious	17 (3.6)
Severe or higher-grade	7 (1.5)
Fatal	3 (0.6)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	7 (1.5)

Page 1 of 1

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

Includes only treatment-emergent adverse events

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

治験総括報告書 表 15.3.1-1.1 (5.3.5.1-2) から引用

2) 非盲検期

有害事象の要約を表 13-6 及び表 13-7 に示す。

非盲検期では、有害事象はプラセボからの移行群の 83.5% (339/406)、デノスマブ継続群の 84.9% (343/404) に認められた。

表 13-6 有害事象の要約 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

	Placebo/ Denosumab (N = 406)
Adverse events regardless of relationship - n (%)	
All	339 (83.5)
Serious	27 (6.7)
Severe or higher-grade	8 (2.0)
Fatal	2 (0.5)
Leading to study discontinuation	1 (0.2)
Leading to investigational product discontinuation	9 (2.2)
Adverse events related ^a to investigational product - n (%)	
All	46 (11.3)
Serious	6 (1.5)
Severe or higher-grade	4 (1.0)
Fatal	1 (0.2)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	6 (1.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

Includes only treatment-emergent adverse events

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

治験総括報告書 表 15.3.1-1.3 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-7 有害事象の要約 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

	Denosumab/ Denosumab (N = 404)
Adverse events regardless of relationship - n (%)	
All	343 (84.9)
Serious	30 (7.4)
Severe or higher-grade	9 (2.2)
Fatal	4 (1.0)
Leading to study discontinuation	1 (0.2)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.5)
Adverse events related ^a to investigational product - n (%)	
All	41 (10.1)
Serious	6 (1.5)
Severe or higher-grade	2 (0.5)
Fatal	1 (0.2)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.5)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

Includes only treatment-emergent adverse events

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

治験総括報告書 表 15.3.1-1.2 (5.3.5.1-2) から引用

13.2.4.2.2 有害事象

1) 36 ヶ月 (二重盲検期及び非盲検期)

有害事象の発現状況を表 13-8 に示す。

比較的良好に見られた有害事象 (発現率が 10%以上) は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (53.1% [252/475])、挫傷 contusion (21.7% [103/475])、変形性関節症 osteoarthritis (19.8% [94/475])、背部痛 back pain (19.2% [91/475])、齲齒 dental caries (17.9% [85/475])、便秘 constipation (12.4% [59/475])、関節痛 arthralgia (11.4% [54/475])、湿疹 eczema (10.7% [51/475])、及び歯周炎 periodontitis (10.7% [51/475]) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	459 (96.6)	113 (23.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	324 (68.2)	15 (3.2)
Nasopharyngitis	252 (53.1)	1 (0.2)
Cystitis	36 (7.6)	1 (0.2)
Gastroenteritis	29 (6.1)	1 (0.2)
Pharyngitis	28 (5.9)	1 (0.2)
Bronchitis	24 (5.1)	0 (0.0)
Oral herpes	21 (4.4)	3 (0.6)
Herpes zoster	16 (3.4)	0 (0.0)
Tinea pedis	15 (3.2)	0 (0.0)
Influenza	12 (2.5)	0 (0.0)
Onychomycosis	9 (1.9)	0 (0.0)
Paronychia	9 (1.9)	0 (0.0)
Rhinitis	9 (1.9)	0 (0.0)
Sinusitis	9 (1.9)	1 (0.2)
Otitis externa	6 (1.3)	0 (0.0)
Folliculitis	5 (1.1)	0 (0.0)
Pneumonia	5 (1.1)	1 (0.2)
Otitis media	4 (0.8)	1 (0.2)
Pulpitis dental	4 (0.8)	0 (0.0)
Cellulitis	3 (0.6)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	3 (0.6)	0 (0.0)
Helicobacter infection	3 (0.6)	0 (0.0)
Herpes simplex	3 (0.6)	0 (0.0)
Hordeolum	3 (0.6)	0 (0.0)
Tinea infection	3 (0.6)	0 (0.0)
Acute sinusitis	2 (0.4)	1 (0.2)
Appendicitis	2 (0.4)	1 (0.2)
Chronic sinusitis	2 (0.4)	0 (0.0)
Enteritis infectious	2 (0.4)	0 (0.0)
Herpes virus infection	2 (0.4)	0 (0.0)
Nail candida	2 (0.4)	0 (0.0)
Pyelonephritis acute	2 (0.4)	0 (0.0)
Tonsillitis	2 (0.4)	0 (0.0)
Urinary tract infection	2 (0.4)	1 (0.2)
Abscess	1 (0.2)	0 (0.0)
Acute tonsillitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Arthritis bacterial	1 (0.2)	0 (0.0)
Atypical mycobacterial infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Bronchopneumonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Candidiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Chronic tonsillitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dacryocystitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis infected	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema infected	1 (0.2)	0 (0.0)
Fungal skin infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis bacterial	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastroenteritis norovirus	1 (0.2)	0 (0.0)
Impetigo	1 (0.2)	0 (0.0)
Infected epidermal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 1 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (Cont'd)		
Laryngitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Omphalitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteomyelitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Otitis media chronic	1 (0.2)	0 (0.0)
Parotitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Purulence	1 (0.2)	0 (0.0)
Pyelonephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory moniliasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Subcutaneous abscess	1 (0.2)	0 (0.0)
Urethritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vaginal infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Viral infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Vulvitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	294 (61.9)	19 (4.0)
Osteoarthritis	94 (19.8)	3 (0.6)
Back pain	91 (19.2)	6 (1.3)
Arthralgia	54 (11.4)	4 (0.8)
Spinal osteoarthritis	36 (7.6)	1 (0.2)
Periarthritis	32 (6.7)	0 (0.0)
Pain in extremity	31 (6.5)	1 (0.2)
Muscle spasms	26 (5.5)	1 (0.2)
Myalgia	22 (4.6)	0 (0.0)
Lumbar spinal stenosis	20 (4.2)	1 (0.2)
Musculoskeletal pain	20 (4.2)	1 (0.2)
Musculoskeletal stiffness	18 (3.8)	1 (0.2)
Intervertebral disc protrusion	16 (3.4)	0 (0.0)
Arthritis	13 (2.7)	0 (0.0)
Tenosynovitis	13 (2.7)	0 (0.0)
Neck pain	11 (2.3)	0 (0.0)
Trigger finger	9 (1.9)	0 (0.0)
Flank pain	8 (1.7)	2 (0.4)
Synovial cyst	8 (1.7)	0 (0.0)
Tendonitis	6 (1.3)	0 (0.0)
Foot deformity	5 (1.1)	0 (0.0)
Nodal osteoarthritis	5 (1.1)	0 (0.0)
Bursitis	3 (0.6)	0 (0.0)
Facet joint syndrome	3 (0.6)	0 (0.0)
Fasciitis	3 (0.6)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	3 (0.6)	0 (0.0)
Rotator cuff syndrome	3 (0.6)	1 (0.2)
Temporomandibular joint syndrome	3 (0.6)	0 (0.0)
Coccydynia	2 (0.4)	0 (0.0)
Myofasciitis	2 (0.4)	0 (0.0)
Myositis	2 (0.4)	0 (0.0)
Plantar fasciitis	2 (0.4)	0 (0.0)
Tendon pain	2 (0.4)	0 (0.0)
Tenosynovitis stenosaurs	2 (0.4)	0 (0.0)

Page 2 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Chondrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Joint swelling	1 (0.2)	0 (0.0)
Ligamentitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Limb discomfort	1 (0.2)	0 (0.0)
Morphoea	1 (0.2)	0 (0.0)
Muscle atrophy	1 (0.2)	0 (0.0)
Myopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteonecrosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Rheumatoid arthritis	1 (0.2)	1 (0.2)
SAPHO syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)
Spinal column stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Spondylolisthesis	1 (0.2)	0 (0.0)
Synovitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Ulnocarpal abutment syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Upper extremity mass	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	270 (56.8)	25 (5.3)
Dental caries	85 (17.9)	2 (0.4)
Constipation	59 (12.4)	2 (0.4)
Periodontitis	51 (10.7)	1 (0.2)
Stomatitis	38 (8.0)	4 (0.8)
Diarrhoea	29 (6.1)	2 (0.4)
Gastritis	28 (5.9)	4 (0.8)
Abdominal discomfort	25 (5.3)	0 (0.0)
Reflux oesophagitis	23 (4.8)	1 (0.2)
Abdominal pain upper	15 (3.2)	2 (0.4)
Gingivitis	15 (3.2)	0 (0.0)
Haemorrhoids	12 (2.5)	0 (0.0)
Periodontal disease	12 (2.5)	0 (0.0)
Enterocolitis	10 (2.1)	0 (0.0)
Toothache	10 (2.1)	0 (0.0)
Cheilitis	9 (1.9)	0 (0.0)
Colonic polyp	8 (1.7)	3 (0.6)
Abdominal pain	7 (1.5)	0 (0.0)
Gastric polyps	7 (1.5)	2 (0.4)
Vomiting	7 (1.5)	0 (0.0)
Abdominal distension	6 (1.3)	0 (0.0)
Gastric ulcer	5 (1.1)	0 (0.0)
Nausea	5 (1.1)	0 (0.0)
Gastritis erosive	4 (0.8)	0 (0.0)
Loose tooth	3 (0.6)	0 (0.0)
Pancreatic cyst	3 (0.6)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	2 (0.4)	1 (0.2)
Diverticulum intestinal	2 (0.4)	0 (0.0)
Dry mouth	2 (0.4)	0 (0.0)
Duodenal ulcer	2 (0.4)	0 (0.0)
Duodenitis	2 (0.4)	2 (0.4)

Page 3 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (Cont'd)		
Food poisoning	2 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorder	2 (0.4)	0 (0.0)
Gingival pain	2 (0.4)	0 (0.0)
Glossitis	2 (0.4)	1 (0.2)
Irritable bowel syndrome	2 (0.4)	0 (0.0)
Tooth loss	2 (0.4)	0 (0.0)
Abdominal hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal fissure	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal polyp	1 (0.2)	0 (0.0)
Aphthous stomatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Colitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dental necrosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Dyschezia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspepsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysphagia	1 (0.2)	0 (0.0)
Femoral hernia, obstructive	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastritis atrophic	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal mucosal exfoliation	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival atrophy	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival swelling	1 (0.2)	0 (0.0)
Glossodynia	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Hiatus hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	1 (0.2)	0 (0.0)
Large intestine perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Malocclusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Oesophageal polyp	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral lichen planus	1 (0.2)	0 (0.0)
Paraesthesia oral	1 (0.2)	0 (0.0)
Radicular cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Salivary gland calculus	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensitivity of teeth	1 (0.2)	0 (0.0)
Traumatic occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	197 (41.5)	2 (0.4)
Contusion	103 (21.7)	0 (0.0)
Arthropod sting	27 (5.7)	0 (0.0)
Joint sprain	22 (4.6)	0 (0.0)
Thermal burn	13 (2.7)	0 (0.0)
Tooth fracture	13 (2.7)	1 (0.2)
Chillblains	9 (1.9)	0 (0.0)
Epicondylitis	9 (1.9)	0 (0.0)
Foot fracture	8 (1.7)	0 (0.0)
Muscle strain	7 (1.5)	0 (0.0)
Spinal fracture	7 (1.5)	0 (0.0)
Rib fracture	6 (1.3)	0 (0.0)
Patella fracture	5 (1.1)	0 (0.0)
Radius fracture	5 (1.1)	0 (0.0)

Page 4 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS (Cont'd)		
Wound	5 (1.1)	0 (0.0)
Heat illness	4 (0.8)	0 (0.0)
Laceration	4 (0.8)	0 (0.0)
Animal bite	3 (0.6)	0 (0.0)
Ankle fracture	3 (0.6)	0 (0.0)
Excoriation	3 (0.6)	0 (0.0)
Foreign body in eye	3 (0.6)	0 (0.0)
Hand fracture	3 (0.6)	0 (0.0)
Head injury	3 (0.6)	0 (0.0)
Nail avulsion	3 (0.6)	0 (0.0)
Stab wound	3 (0.6)	0 (0.0)
Traumatic haematoma	3 (0.6)	0 (0.0)
Ulna fracture	3 (0.6)	0 (0.0)
Frostbite	2 (0.4)	0 (0.0)
Joint dislocation	2 (0.4)	0 (0.0)
Meniscus lesion	2 (0.4)	0 (0.0)
Muscle injury	2 (0.4)	0 (0.0)
Tooth injury	2 (0.4)	0 (0.0)
Alcohol poisoning	1 (0.2)	0 (0.0)
Cartilage injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Clavicle fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Crush injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Fibula fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Fractured coccyx	1 (0.2)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Pubis fracture	1 (0.2)	1 (0.2)
Skeletal injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Subcutaneous haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	170 (35.8)	12 (2.5)
Eczema	51 (10.7)	6 (1.3)
Dermatitis contact	32 (6.7)	0 (0.0)
Dermatitis	13 (2.7)	0 (0.0)
Pruritus	13 (2.7)	1 (0.2)
Rash	12 (2.5)	1 (0.2)
Haemorrhage subcutaneous	10 (2.1)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	10 (2.1)	0 (0.0)
Urticaria	10 (2.1)	0 (0.0)
Heat rash	8 (1.7)	0 (0.0)
Xeroderma	8 (1.7)	0 (0.0)
Ingrowing nail	6 (1.3)	0 (0.0)
Seborrhoeic dermatitis	6 (1.3)	0 (0.0)
Drug eruption	5 (1.1)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	5 (1.1)	1 (0.2)
Erythema	5 (1.1)	1 (0.2)
Dermatitis allergic	4 (0.8)	0 (0.0)
Pruritus generalised	3 (0.6)	0 (0.0)
Skin exfoliation	3 (0.6)	0 (0.0)
Asteatosis	2 (0.4)	0 (0.0)

Page 5 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Blister	2 (0.4)	0 (0.0)
Dermal cyst	2 (0.4)	0 (0.0)
Dry skin	2 (0.4)	0 (0.0)
Dyshidrosis	2 (0.4)	0 (0.0)
Acne	1 (0.2)	0 (0.0)
Alopecia areata	1 (0.2)	1 (0.2)
Decubitus ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	1 (0.2)	0 (0.0)
Erythema multiforme	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperhidrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	1 (0.2)	0 (0.0)
Lentigo	1 (0.2)	0 (0.0)
Milia	1 (0.2)	0 (0.0)
Nail bed bleeding	1 (0.2)	0 (0.0)
Papule	1 (0.2)	1 (0.2)
Petechiae	1 (0.2)	0 (0.0)
Pigmentation disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Polymorphic light eruption	1 (0.2)	0 (0.0)
Prurigo	1 (0.2)	0 (0.0)
Purpura	1 (0.2)	0 (0.0)
Pustular psoriasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Scar	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin tightness	1 (0.2)	0 (0.0)
Stasis dermatitis	1 (0.2)	1 (0.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
	129 (27.2)	9 (1.9)
Headache	29 (6.1)	1 (0.2)
Dizziness	25 (5.3)	2 (0.4)
Sciatica	17 (3.6)	1 (0.2)
Hypoaesthesia	13 (2.7)	1 (0.2)
Cervicobrachial syndrome	9 (1.9)	0 (0.0)
Carpal tunnel syndrome	8 (1.7)	0 (0.0)
Cerebral infarction	8 (1.7)	1 (0.2)
Tension headache	6 (1.3)	0 (0.0)
Dysgeusia	5 (1.1)	2 (0.4)
Neuropathy peripheral	5 (1.1)	0 (0.0)
Neuralgia	4 (0.8)	0 (0.0)
Tremor	4 (0.8)	0 (0.0)
Cervical neuritis	3 (0.6)	0 (0.0)
Dementia Alzheimer's type	3 (0.6)	0 (0.0)
Occipital neuralgia	3 (0.6)	0 (0.0)
Subarachnoid haemorrhage	3 (0.6)	1 (0.2)
Autonomic nervous system imbalance	2 (0.4)	0 (0.0)
Cubital tunnel syndrome	2 (0.4)	0 (0.0)
Intercostal neuralgia	2 (0.4)	0 (0.0)
Intracranial aneurysm	2 (0.4)	0 (0.0)
Somnolence	2 (0.4)	0 (0.0)
Cerebellar haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Cerebral ischaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dementia	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 6 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (Cont'd)		
Dizziness postural	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyslalia	1 (0.2)	0 (0.0)
Lacunar infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
Loss of consciousness	1 (0.2)	0 (0.0)
Morton's neuralgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Nervous system disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Nystagmus	1 (0.2)	0 (0.0)
Parkinson's disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Parosmia	1 (0.2)	0 (0.0)
Putamen haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensory disturbance	1 (0.2)	0 (0.0)
Tarsal tunnel syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
VIIth nerve paralysis	1 (0.2)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS	119 (25.1)	28 (5.9)
Blood creatine phosphokinase increased	40 (8.4)	3 (0.6)
Blood pressure increased	16 (3.4)	1 (0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	16 (3.4)	5 (1.1)
Blood potassium increased	8 (1.7)	2 (0.4)
Protein urine present	8 (1.7)	4 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	7 (1.5)	4 (0.8)
Blood creatinine increased	7 (1.5)	3 (0.6)
Weight decreased	5 (1.1)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	4 (0.8)	2 (0.4)
Blood glucose increased	4 (0.8)	1 (0.2)
Blood urea increased	3 (0.6)	1 (0.2)
Weight increased	3 (0.6)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	3 (0.6)	0 (0.0)
White blood cell count increased	3 (0.6)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase decreased	2 (0.4)	1 (0.2)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.4)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	2 (0.4)	1 (0.2)
Blood calcium decreased	2 (0.4)	2 (0.4)
Blood pressure decreased	2 (0.4)	0 (0.0)
Body height decreased	2 (0.4)	0 (0.0)
Glucose urine present	2 (0.4)	1 (0.2)
Liver function test abnormal	2 (0.4)	0 (0.0)
Blood 25-hydroxycholecalciferol increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pressure diastolic increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood sodium decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood triglycerides increased	1 (0.2)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac murmur	1 (0.2)	1 (0.2)
Eosinophil count increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Heart rate decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Heart rate increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Helicobacter test positive	1 (0.2)	0 (0.0)
Immunoglobulins increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Lymphocyte count decreased	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 7 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
INVESTIGATIONS (Cont'd)		
Neutrophil count increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Protein urine	1 (0.2)	1 (0.2)
Renal function test abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	112 (23.6)	4 (0.8)
Cataract	32 (6.7)	1 (0.2)
Conjunctivitis	24 (5.1)	1 (0.2)
Asthenopia	9 (1.9)	0 (0.0)
Dry eye	9 (1.9)	1 (0.2)
Conjunctival haemorrhage	7 (1.5)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	7 (1.5)	0 (0.0)
Vitreous floaters	6 (1.3)	0 (0.0)
Blepharitis	5 (1.1)	1 (0.2)
Keratitis	4 (0.8)	0 (0.0)
Posterior capsule opacification	4 (0.8)	0 (0.0)
Angle closure glaucoma	3 (0.6)	0 (0.0)
Eye pain	3 (0.6)	0 (0.0)
Glaucoma	3 (0.6)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia	3 (0.6)	0 (0.0)
Pterygium	3 (0.6)	0 (0.0)
Punctate keratitis	3 (0.6)	0 (0.0)
Abnormal sensation in eye	2 (0.4)	0 (0.0)
Corneal disorder	2 (0.4)	0 (0.0)
Corneal erosion	2 (0.4)	0 (0.0)
Trichiasis	2 (0.4)	0 (0.0)
Blepharal pigmentation	1 (0.2)	0 (0.0)
Blepharitis allergic	1 (0.2)	0 (0.0)
Chalazion	1 (0.2)	0 (0.0)
Dacryostenosis acquired	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetic retinopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema eyelids	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye discharge	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye pruritus	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.2)	0 (0.0)
Keratoconjunctivitis sicca	1 (0.2)	0 (0.0)
Lacrimation increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Maculopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Narrow anterior chamber angle	1 (0.2)	0 (0.0)
Normal tension glaucoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Photopsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Pingueculitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Scintillating scotoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Scleral haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Uveitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vision blurred	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitreous detachment	1 (0.2)	0 (0.0)
Xerophthalmia	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 8 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	112 (23.6)	5 (1.1)
Upper respiratory tract inflammation	47 (9.9)	2 (0.4)
Rhinitis allergic	15 (3.2)	1 (0.2)
Asthma	13 (2.7)	0 (0.0)
Cough	9 (1.9)	1 (0.2)
Oropharyngeal pain	8 (1.7)	0 (0.0)
Dyspnoea	5 (1.1)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	5 (1.1)	0 (0.0)
Epistaxis	3 (0.6)	1 (0.2)
Oropharyngeal discomfort	3 (0.6)	0 (0.0)
Dysphonia	2 (0.4)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	2 (0.4)	0 (0.0)
Allergic bronchitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Bronchiectasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Emphysema	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body aspiration	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperventilation	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngeal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngeal oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Pleurisy	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Productive cough	1 (0.2)	0 (0.0)
Sleep apnoea syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	70 (14.7)	3 (0.6)
Device breakage	16 (3.4)	0 (0.0)
Oedema peripheral	15 (3.2)	0 (0.0)
Chest pain	10 (2.1)	0 (0.0)
Feeling abnormal	7 (1.5)	0 (0.0)
Malaise	7 (1.5)	0 (0.0)
Chest discomfort	5 (1.1)	2 (0.4)
Pyrexia	4 (0.8)	1 (0.2)
Fatigue	3 (0.6)	0 (0.0)
Thirst	3 (0.6)	0 (0.0)
Asthenia	1 (0.2)	0 (0.0)
Device dislocation	1 (0.2)	0 (0.0)
Device failure	1 (0.2)	0 (0.0)
Drowning	1 (0.2)	0 (0.0)
Face oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Patient-device incompatibility	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensation of foreign body	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 9 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
VASCULAR DISORDERS	65 (13.7)	7 (1.5)
Hypertension	46 (9.7)	7 (1.5)
Varicose vein	5 (1.1)	0 (0.0)
Haematoma	3 (0.6)	0 (0.0)
Peripheral coldness	3 (0.6)	0 (0.0)
Arteriosclerosis	2 (0.4)	0 (0.0)
Aortic aneurysm	1 (0.2)	0 (0.0)
Arteriosclerosis obliterans	1 (0.2)	0 (0.0)
Flushing	1 (0.2)	0 (0.0)
Hot flush	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypotension	1 (0.2)	0 (0.0)
Phlebitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Renovascular hypertension	1 (0.2)	0 (0.0)
Thrombophlebitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	58 (12.2)	7 (1.5)
Hyperlipidaemia	23 (4.8)	0 (0.0)
Decreased appetite	11 (2.3)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	8 (1.7)	0 (0.0)
Dyslipidaemia	7 (1.5)	2 (0.4)
Hypercholesterolaemia	5 (1.1)	2 (0.4)
Dehydration	3 (0.6)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	2 (0.4)	1 (0.2)
Glucose tolerance impaired	1 (0.2)	0 (0.0)
Gout	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Periarthritis calcarea	1 (0.2)	1 (0.2)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.2)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	53 (11.2)	6 (1.3)
Vertigo	27 (5.7)	3 (0.6)
Tinnitus	12 (2.5)	0 (0.0)
Vertigo positional	6 (1.3)	1 (0.2)
Sudden hearing loss	5 (1.1)	1 (0.2)
Deafness	3 (0.6)	0 (0.0)
Eustachian tube patulous	2 (0.4)	0 (0.0)
Deafness neurosensory	1 (0.2)	0 (0.0)
Deafness unilateral	1 (0.2)	0 (0.0)
Ear pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Eustachian tube stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Inner ear disorder	1 (0.2)	1 (0.2)
Keratitis obturans	1 (0.2)	0 (0.0)
Meniere's disease	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 10 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	50 (10.5)	0 (0.0)
Insomnia	37 (7.8)	0 (0.0)
Anxiety	4 (0.8)	0 (0.0)
Anxiety disorder	2 (0.4)	0 (0.0)
Delirium	2 (0.4)	0 (0.0)
Depression	2 (0.4)	0 (0.0)
Adjustment disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Bruxism	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysthymic disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Initial insomnia	1 (0.2)	0 (0.0)
Neurosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Restlessness	1 (0.2)	0 (0.0)
Sleep disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS	31 (6.5)	8 (1.7)
Palpitations	10 (2.1)	1 (0.2)
Angina pectoris	4 (0.8)	0 (0.0)
Arrhythmia	4 (0.8)	2 (0.4)
Acute myocardial infarction	2 (0.4)	1 (0.2)
Tachycardia	2 (0.4)	2 (0.4)
Ventricular extrasystoles	2 (0.4)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrioventricular block	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrioventricular block complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiac valve disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Prinzmetal angina	1 (0.2)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	1 (0.2)	0 (0.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	28 (5.9)	5 (1.1)
Hypertonic bladder	9 (1.9)	0 (0.0)
Pollakiuria	4 (0.8)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	3 (0.6)	1 (0.2)
Cystitis noninfective	2 (0.4)	1 (0.2)
Haematuria	2 (0.4)	0 (0.0)
Neurogenic bladder	2 (0.4)	0 (0.0)
Calculus urinary	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Mixed incontinence	1 (0.2)	0 (0.0)
Nocturia	1 (0.2)	1 (0.2)
Renal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Renal failure chronic	1 (0.2)	1 (0.2)
Renal impairment	1 (0.2)	1 (0.2)

Page 11 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	22 (4.6)	8 (1.7)
Seborrhoeic keratosis	3 (0.6)	1 (0.2)
Breast cancer	2 (0.4)	1 (0.2)
Gastric neoplasm	2 (0.4)	2 (0.4)
Metastases to lung	2 (0.4)	1 (0.2)
Ovarian cancer	2 (0.4)	0 (0.0)
Ovarian neoplasm	2 (0.4)	0 (0.0)
Skin papilloma	2 (0.4)	0 (0.0)
Acrochordon	1 (0.2)	0 (0.0)
Bile duct cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Colon adenoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Colon cancer	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastric cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Lung adenocarcinoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Lung neoplasm	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Metastases to liver	1 (0.2)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)	1 (0.2)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	17 (3.6)	8 (1.7)
Hepatic function abnormal	10 (2.1)	4 (0.8)
Cholelithiasis	2 (0.4)	1 (0.2)
Biliary cirrhosis primary	1 (0.2)	1 (0.2)
Gallbladder polyp	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatic cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic failure	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperplastic cholecystopathy	1 (0.2)	1 (0.2)
Liver disorder	1 (0.2)	1 (0.2)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	16 (3.4)	3 (0.6)
Anaemia	10 (2.1)	2 (0.4)
Anaemia vitamin B12 deficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Bone marrow failure	1 (0.2)	1 (0.2)
Haemorrhagic anaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphadenitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	1 (0.2)	0 (0.0)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	6 (1.3)	2 (0.4)
Seasonal allergy	6 (1.3)	2 (0.4)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	6 (1.3)	1 (0.2)
Benign prostatic hyperplasia	2 (0.4)	0 (0.0)
Atrophic vulvovaginitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Breast swelling	1 (0.2)	1 (0.2)
Genital haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Metrorrhagia	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 12 of 13

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-8 有害事象の発現状況 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
ENDOCRINE DISORDERS	5 (1.1)	3 (0.6)
Goitre	2 (0.4)	2 (0.4)
Autoimmune thyroiditis	1 (0.2)	0 (0.0)
Basedow's disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypothyroidism	1 (0.2)	0 (0.0)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	5 (1.1)	0 (0.0)
Cataract operation	4 (0.8)	0 (0.0)
Varicose vein operation	1 (0.2)	0 (0.0)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	1 (0.2)	0 (0.0)
Porokeratosis	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 13 of 13

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.1 及び 15.3.1-2.1.4 (5.3.5.1-2) から引用

2) 非盲検期

有害事象の発現状況を表 13-9 及び表 13-10 及びに示す。

比較的良好に見られた有害事象(いずれかの群で発現率が 5%以上) (プラセボからの移行群、デノスマブ継続群の順) は、鼻咽頭炎 nasopharyngitis (27.6% [112/406]、30.0% [121/404])、挫傷 contusion (9.6% [39/406]、9.2% [37/404])、齲齒 dental caries (7.6% [31/406])、4.5% [18/404]、背部痛 back pain (7.4% [30/406]、7.2% [29/404])、変形性関節症 osteoarthritis (5.7% [23/406]、5.0% [20/404])、及び上気道の炎症 upper respiratory tract inflammation (2.5% [10/406]、5.9% [24/404]) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	339 (83.5)	46 (11.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	168 (41.4)	9 (2.2)
Nasopharyngitis	112 (27.6)	2 (0.5)
Cystitis	14 (3.4)	1 (0.2)
Tinea pedis	11 (2.7)	0 (0.0)
Bronchitis	9 (2.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis	9 (2.2)	0 (0.0)
Herpes zoster	9 (2.2)	1 (0.2)
Pharyngitis	6 (1.5)	0 (0.0)
Paronychia	5 (1.2)	0 (0.0)
Oral herpes	4 (1.0)	1 (0.2)
Influenza	3 (0.7)	0 (0.0)
Pulpitis dental	3 (0.7)	1 (0.2)
Rhinitis	3 (0.7)	1 (0.2)
Abscess	1 (0.2)	0 (0.0)
Bacterial infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Bronchopneumonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Enterocolitis viral	1 (0.2)	0 (0.0)
Furuncle	1 (0.2)	0 (0.0)
Helicobacter gastritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Helicobacter infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Herpes simplex	1 (0.2)	0 (0.0)
Herpes zoster ophthalmic	1 (0.2)	0 (0.0)
Hordeolum	1 (0.2)	0 (0.0)
Laryngitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Nasal abscess	1 (0.2)	0 (0.0)
Nasal vestibulitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Onychomycosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteomyelitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Otitis externa	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.2)	0 (0.0)
Pyelonephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Sinusitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Tinea manuum	1 (0.2)	0 (0.0)
Urethritis	1 (0.2)	1 (0.2)
Urinary tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	116 (28.6)	11 (2.7)
Dental caries	31 (7.6)	4 (1.0)
Diarrhoea	16 (3.9)	0 (0.0)
Periodontitis	13 (3.2)	3 (0.7)
Constipation	12 (3.0)	0 (0.0)
Stomatitis	9 (2.2)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	8 (2.0)	1 (0.2)
Reflux oesophagitis	8 (2.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	7 (1.7)	2 (0.5)
Gastritis	7 (1.7)	0 (0.0)
Colonic polyp	6 (1.5)	1 (0.2)

Page 1 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
(Cont'd)		
Cheilitis	4 (1.0)	0 (0.0)
Periodontal disease	4 (1.0)	0 (0.0)
Gingivitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Vomiting	3 (0.7)	0 (0.0)
Abdominal distension	2 (0.5)	0 (0.0)
Diverticulum intestinal	2 (0.5)	0 (0.0)
Dry mouth	2 (0.5)	0 (0.0)
Haemorrhoids	2 (0.5)	0 (0.0)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Colitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Colitis ischaemic	1 (0.2)	1 (0.2)
Duodenal ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspepsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Flatulence	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastric polyps	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastric ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastritis erosive	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival atrophy	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival hypertrophy	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival recession	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematochezia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hiatus hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Ileus	1 (0.2)	0 (0.0)
Parotid gland enlargement	1 (0.2)	1 (0.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	113 (27.8)	6 (1.5)
Back pain	30 (7.4)	1 (0.2)
Osteoarthritis	23 (5.7)	0 (0.0)
Arthralgia	14 (3.4)	1 (0.2)
Myalgia	11 (2.7)	0 (0.0)
Pain in extremity	10 (2.5)	1 (0.2)
Arthritis	8 (2.0)	1 (0.2)
Spinal osteoarthritis	8 (2.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	7 (1.7)	1 (0.2)
Periarthritis	7 (1.7)	0 (0.0)
Muscle spasms	5 (1.2)	0 (0.0)
Tenosynovitis	5 (1.2)	0 (0.0)
Synovial cyst	4 (1.0)	0 (0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	3 (0.7)	1 (0.2)
Fasciitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Foot deformity	3 (0.7)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	3 (0.7)	0 (0.0)
Nodal osteoarthritis	3 (0.7)	0 (0.0)
Spondylolisthesis	3 (0.7)	0 (0.0)
Chondrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 2 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Kyphosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Neck pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Rhabdomyolysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)
Spinal column stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Tendonitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Trigger finger	1 (0.2)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	92 (22.7)	0 (0.0)
Contusion	39 (9.6)	0 (0.0)
Joint sprain	10 (2.5)	0 (0.0)
Spinal fracture	6 (1.5)	0 (0.0)
Tooth fracture	6 (1.5)	0 (0.0)
Arthropod sting	5 (1.2)	0 (0.0)
Excoriation	5 (1.2)	0 (0.0)
Rib fracture	5 (1.2)	0 (0.0)
Heat illness	3 (0.7)	0 (0.0)
Foot fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Lower limb fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Meniscus lesion	2 (0.5)	0 (0.0)
Muscle strain	2 (0.5)	0 (0.0)
Patella fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Thermal burn	2 (0.5)	0 (0.0)
Wound	2 (0.5)	0 (0.0)
Animal bite	1 (0.2)	0 (0.0)
Chemical peritonitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Chillblains	1 (0.2)	0 (0.0)
Epicondylitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Femoral neck fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Fibula fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body	1 (0.2)	0 (0.0)
Hand fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Joint dislocation	1 (0.2)	0 (0.0)
Ligament sprain	1 (0.2)	0 (0.0)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Radius fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Skeletal injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Skull fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Stab wound	1 (0.2)	0 (0.0)
Subdural haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	54 (13.3)	2 (0.5)
Eczema	14 (3.4)	0 (0.0)
Dermatitis contact	13 (3.2)	0 (0.0)

Page 3 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Rash	5 (1.2)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	3 (0.7)	1 (0.2)
Ingrowing nail	3 (0.7)	0 (0.0)
Pruritus	3 (0.7)	0 (0.0)
Asteatosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Dermal cyst	2 (0.5)	0 (0.0)
Dermatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Haemorrhage subcutaneous	2 (0.5)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Urticaria	2 (0.5)	1 (0.2)
Xeroderma	2 (0.5)	0 (0.0)
Actinic keratosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Alopecia	1 (0.2)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (0.2)	0 (0.0)
Dry skin	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperkeratosis palmaris and plantaris	1 (0.2)	0 (0.0)
Nail disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Photodermatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Prurigo	1 (0.2)	0 (0.0)
Purpura	1 (0.2)	0 (0.0)
INVESTIGATIONS	48 (11.8)	10 (2.5)
Blood creatine phosphokinase increased	14 (3.4)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (1.7)	2 (0.5)
Blood pressure increased	6 (1.5)	1 (0.2)
Blood calcium decreased	3 (0.7)	3 (0.7)
Blood glucose increased	3 (0.7)	2 (0.5)
Blood phosphorus decreased	3 (0.7)	1 (0.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.5)	1 (0.2)
Blood urine present	2 (0.5)	1 (0.2)
Weight decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
White blood cell count increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood albumin decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood creatinine increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pressure diastolic increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood triglycerides increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucose urine present	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Liver function test abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
Occult blood positive	1 (0.2)	0 (0.0)
Platelet count decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Protein total decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Protein urine present	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 4 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	48 (11.8)	5 (1.2)
Headache	9 (2.2)	2 (0.5)
Dizziness	7 (1.7)	0 (0.0)
Sciatica	5 (1.2)	0 (0.0)
Carpal tunnel syndrome	3 (0.7)	0 (0.0)
Cervical neuritis	3 (0.7)	0 (0.0)
Dementia	3 (0.7)	0 (0.0)
Amnesia	2 (0.5)	1 (0.2)
Cervicobrachial syndrome	2 (0.5)	0 (0.0)
Dysgeusia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	2 (0.5)	0 (0.0)
Post herpetic neuralgia	2 (0.5)	0 (0.0)
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Cerebral infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
Cognitive disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Dizziness postural	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyslalia	1 (0.2)	1 (0.2)
Myelopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Nerve compression	1 (0.2)	0 (0.0)
Occipital neuralgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Subarachnoid haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Syncope	1 (0.2)	0 (0.0)
Tension headache	1 (0.2)	1 (0.2)
Thoracic outlet syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	1 (0.2)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	44 (10.8)	3 (0.7)
Cataract	15 (3.7)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	11 (2.7)	1 (0.2)
Blepharitis	6 (1.5)	2 (0.5)
Conjunctivitis	6 (1.5)	0 (0.0)
Asthenopia	2 (0.5)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	2 (0.5)	0 (0.0)
Dry eye	2 (0.5)	0 (0.0)
Eye discharge	2 (0.5)	0 (0.0)
Retinal haemorrhage	2 (0.5)	0 (0.0)
Astigmatism	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema eyelids	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.2)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Keratoconjunctivitis sicca	1 (0.2)	0 (0.0)
Lacrimation increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Posterior capsule opacification	1 (0.2)	0 (0.0)
Vision blurred	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 5 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phasen = 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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	34 (8.4)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	11 (2.7)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	10 (2.5)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	3 (0.7)	0 (0.0)
Asthma	2 (0.5)	0 (0.0)
Bronchitis chronic	2 (0.5)	0 (0.0)
Epistaxis	2 (0.5)	0 (0.0)
Cough	1 (0.2)	0 (0.0)
Emphysema	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	1 (0.2)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	26 (6.4)	2 (0.5)
Device breakage	6 (1.5)	0 (0.0)
Oedema peripheral	6 (1.5)	0 (0.0)
Malaise	4 (1.0)	1 (0.2)
Pyrexia	3 (0.7)	1 (0.2)
Chest pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Disuse syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Fatigue	1 (0.2)	0 (0.0)
Feeling abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
Pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Thirst	1 (0.2)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	17 (4.2)	2 (0.5)
Decreased appetite	5 (1.2)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	5 (1.2)	1 (0.2)
Hypocalcaemia	2 (0.5)	1 (0.2)
Dehydration	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucose tolerance impaired	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypercholesterolaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
VASCULAR DISORDERS	16 (3.9)	0 (0.0)
Hypertension	8 (2.0)	0 (0.0)
Arteriosclerosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Arteriosclerosis obliterans	1 (0.2)	0 (0.0)
Hot flush	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypotension	1 (0.2)	0 (0.0)
Intermittent claudication	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphoedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	1 (0.2)	0 (0.0)
Varicose vein	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 6 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	15 (3.7)	0 (0.0)
Insomnia	11 (2.7)	0 (0.0)
Anxiety disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Depression	1 (0.2)	0 (0.0)
Psychosomatic disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Sleep disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	12 (3.0)	0 (0.0)
Vertigo	7 (1.7)	0 (0.0)
Vertigo positional	3 (0.7)	0 (0.0)
Deafness	1 (0.2)	0 (0.0)
Vestibular disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	8 (2.0)	3 (0.7)
Hepatic steatosis	3 (0.7)	1 (0.2)
Cholelithiasis	2 (0.5)	1 (0.2)
Cholangitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatic cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	8 (2.0)	1 (0.2)
Seasonal allergy	7 (1.7)	1 (0.2)
Oral allergy syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	8 (2.0)	2 (0.5)
Breast cancer	2 (0.5)	1 (0.2)
Seborrhoeic keratosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Colon adenoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Insulinoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Prolactinoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostate cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	4 (1.0)	0 (0.0)
Anaemia	3 (0.7)	0 (0.0)
Lymphadenopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS	4 (1.0)	0 (0.0)
Tachycardia	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina pectoris	1 (0.2)	0 (0.0)
Arrhythmia	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 7 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phasen = 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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-9 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	4 (1.0)	0 (0.0)
Dysuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypertonic bladder	1 (0.2)	0 (0.0)
Neurogenic bladder	1 (0.2)	0 (0.0)
ENDOCRINE DISORDERS	2 (0.5)	1 (0.2)
Autoimmune thyroiditis	1 (0.2)	0 (0.0)
Thyroiditis subacute	1 (0.2)	1 (0.2)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (0.2)	0 (0.0)
Uterine prolapse	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 8 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.3 及び 15.3.1-2.1.6 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
Number of subjects reporting adverse events	343 (84.9)	41 (10.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	171 (42.3)	4 (1.0)
Nasopharyngitis	121 (30.0)	0 (0.0)
Cystitis	12 (3.0)	0 (0.0)
Bronchitis	10 (2.5)	0 (0.0)
Influenza	8 (2.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	7 (1.7)	1 (0.2)
Oral herpes	6 (1.5)	1 (0.2)
Pharyngitis	6 (1.5)	0 (0.0)
Sinusitis	6 (1.5)	1 (0.2)
Tinea pedis	6 (1.5)	0 (0.0)
Herpes zoster	5 (1.2)	0 (0.0)
Herpes simplex	3 (0.7)	0 (0.0)
Onychomycosis	3 (0.7)	0 (0.0)
Rhinitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Folliculitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Otitis externa	2 (0.5)	0 (0.0)
Otitis media	2 (0.5)	1 (0.2)
Paronychia	2 (0.5)	0 (0.0)
Bronchopneumonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Helicobacter infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Hordeolum	1 (0.2)	0 (0.0)
Infected epidermal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Nail candida	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Otitis media chronic	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Purulence	1 (0.2)	0 (0.0)
Pyelonephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pyelonephritis acute	1 (0.2)	0 (0.0)
Tinea infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Urinary tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Viral infection	1 (0.2)	1 (0.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	137 (33.9)	4 (1.0)
Back pain	29 (7.2)	2 (0.5)
Osteoarthritis	20 (5.0)	0 (0.0)
Arthralgia	18 (4.5)	1 (0.2)
Spinal osteoarthritis	12 (3.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	11 (2.7)	0 (0.0)
Periarthritis	10 (2.5)	0 (0.0)
Muscle spasms	9 (2.2)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion	6 (1.5)	0 (0.0)
Tenosynovitis	6 (1.5)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	5 (1.2)	0 (0.0)
Myalgia	5 (1.2)	0 (0.0)

Page 1 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)

(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (Cont'd)		
Neck pain	5 (1.2)	0 (0.0)
Arthritis	4 (1.0)	0 (0.0)
Lumbar spinal stenosis	4 (1.0)	0 (0.0)
Foot deformity	3 (0.7)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	3 (0.7)	0 (0.0)
Nodal osteoarthritis	3 (0.7)	0 (0.0)
Tendonitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Plantar fasciitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Synovial cyst	2 (0.5)	0 (0.0)
Tendon pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Bursitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Facet joint syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Fasciitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Flank pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Morphoea	1 (0.2)	0 (0.0)
Myopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Myositis	1 (0.2)	0 (0.0)
Rheumatoid arthritis	1 (0.2)	1 (0.2)
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Spinal column stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Synovitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Tenosynovitis stenosaurs	1 (0.2)	0 (0.0)
Trigger finger	1 (0.2)	0 (0.0)
Ulnocarpal abutment syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	106 (26.2)	9 (2.2)
Dental caries	18 (4.5)	0 (0.0)
Periodontitis	13 (3.2)	0 (0.0)
Constipation	12 (3.0)	1 (0.2)
Stomatitis	9 (2.2)	2 (0.5)
Abdominal discomfort	8 (2.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	8 (2.0)	0 (0.0)
Gastritis	8 (2.0)	1 (0.2)
Reflux oesophagitis	6 (1.5)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	5 (1.2)	1 (0.2)
Toothache	5 (1.2)	0 (0.0)
Colonic polyp	4 (1.0)	2 (0.5)
Gastric polyps	4 (1.0)	1 (0.2)
Gingivitis	4 (1.0)	0 (0.0)
Haemorrhoids	4 (1.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	3 (0.7)	0 (0.0)
Loose tooth	3 (0.7)	0 (0.0)
Periodontal disease	3 (0.7)	0 (0.0)
Abdominal distension	2 (0.5)	0 (0.0)
Cheilitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gingival pain	2 (0.5)	0 (0.0)

Page 2 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)

(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
(Cont'd)		
Irritable bowel syndrome	2 (0.5)	0 (0.0)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Pancreatic cyst	2 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal fissure	1 (0.2)	0 (0.0)
Diverticulum intestinal	1 (0.2)	0 (0.0)
Dry mouth	1 (0.2)	0 (0.0)
Duodenitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Dyspepsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Food poisoning	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastritis atrophic	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastritis erosive	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival swelling	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Radicular cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensitivity of teeth	1 (0.2)	0 (0.0)
Vomiting	1 (0.2)	0 (0.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	79 (19.6)	1 (0.2)
Contusion	37 (9.2)	0 (0.0)
Arthropod sting	9 (2.2)	0 (0.0)
Joint sprain	6 (1.5)	0 (0.0)
Chillblains	5 (1.2)	0 (0.0)
Epicondylitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Laceration	3 (0.7)	0 (0.0)
Muscle strain	3 (0.7)	0 (0.0)
Thermal burn	3 (0.7)	0 (0.0)
Foot fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Heat illness	2 (0.5)	0 (0.0)
Nail avulsion	2 (0.5)	0 (0.0)
Rib fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Spinal fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Alcohol poisoning	1 (0.2)	0 (0.0)
Animal bite	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body in eye	1 (0.2)	0 (0.0)
Frostbite	1 (0.2)	0 (0.0)
Hand fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Muscle injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Pubis fracture	1 (0.2)	1 (0.2)
Stab wound	1 (0.2)	0 (0.0)
Tooth fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Tooth injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Traumatic haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 3 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)

(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	74 (18.3)	5 (1.2)
Eczema	19 (4.7)	4 (1.0)
Dermatitis contact	15 (3.7)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	7 (1.7)	0 (0.0)
Ingrowing nail	4 (1.0)	0 (0.0)
Rash	4 (1.0)	0 (0.0)
Dermatitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Pruritus	3 (0.7)	0 (0.0)
Urticaria	3 (0.7)	0 (0.0)
Seborrhoeic dermatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Xeroderma	2 (0.5)	0 (0.0)
Acne	1 (0.2)	0 (0.0)
Asteatosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	1 (0.2)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	1 (0.2)	0 (0.0)
Erythema	1 (0.2)	0 (0.0)
Erythema multiforme	1 (0.2)	1 (0.2)
Haemorrhage subcutaneous	1 (0.2)	0 (0.0)
Heat rash	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	1 (0.2)	0 (0.0)
Nail bed bleeding	1 (0.2)	0 (0.0)
Pigmentation disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Pruritus generalised	1 (0.2)	0 (0.0)
Scar	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin exfoliation	1 (0.2)	0 (0.0)
EYE DISORDERS	47 (11.6)	0 (0.0)
Cataract	12 (3.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	7 (1.7)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	4 (1.0)	0 (0.0)
Blepharitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	3 (0.7)	0 (0.0)
Vitreous floaters	3 (0.7)	0 (0.0)
Abnormal sensation in eye	2 (0.5)	0 (0.0)
Asthenopia	2 (0.5)	0 (0.0)
Eye pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Angle closure glaucoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Chalazion	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetic retinopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema eyelids	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye discharge	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.2)	0 (0.0)
Keratitis	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 4 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
EYE DISORDERS (Cont'd)		
Photopsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Punctate keratitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Scintillating scotoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Uveitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vision blurred	1 (0.2)	0 (0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	46 (11.4)	3 (0.7)
Dizziness	10 (2.5)	0 (0.0)
Headache	8 (2.0)	1 (0.2)
Cervicobrachial syndrome	5 (1.2)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	4 (1.0)	0 (0.0)
Sciatica	4 (1.0)	0 (0.0)
Carpal tunnel syndrome	3 (0.7)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	3 (0.7)	0 (0.0)
Cerebral infarction	2 (0.5)	0 (0.0)
Dementia Alzheimer's type	2 (0.5)	0 (0.0)
Neuralgia	2 (0.5)	0 (0.0)
Tremor	2 (0.5)	0 (0.0)
Cubital tunnel syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Dementia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (0.2)	1 (0.2)
Intracranial aneurysm	1 (0.2)	0 (0.0)
Parkinson's disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Parosmia	1 (0.2)	0 (0.0)
Putamen haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.2)	0 (0.0)
Tension headache	1 (0.2)	0 (0.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	46 (11.4)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	24 (5.9)	0 (0.0)
Asthma	5 (1.2)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	5 (1.2)	0 (0.0)
Cough	3 (0.7)	0 (0.0)
Dyspnoea	3 (0.7)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Dysphonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Epistaxis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperventilation	1 (0.2)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngeal cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 5 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
INVESTIGATIONS	45 (11.1)	6 (1.5)
Blood creatine phosphokinase increased	18 (4.5)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (1.5)	1 (0.2)
Blood pressure increased	5 (1.2)	0 (0.0)
Blood potassium increased	4 (1.0)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	2 (0.5)	1 (0.2)
Body height decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood bilirubin increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood calcium decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood glucose increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pressure decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood urea increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucose urine present	1 (0.2)	1 (0.2)
Liver function test abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Neutrophil count increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Weight increased	1 (0.2)	0 (0.0)
White blood cell count increased	1 (0.2)	0 (0.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	30 (7.4)	1 (0.2)
Oedema peripheral	6 (1.5)	0 (0.0)
Chest pain	5 (1.2)	0 (0.0)
Device breakage	4 (1.0)	0 (0.0)
Feeling abnormal	4 (1.0)	0 (0.0)
Malaise	4 (1.0)	0 (0.0)
Chest discomfort	3 (0.7)	1 (0.2)
Pyrexia	2 (0.5)	0 (0.0)
Thirst	2 (0.5)	0 (0.0)
Drowning	1 (0.2)	0 (0.0)
Pain	1 (0.2)	0 (0.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	21 (5.2)	2 (0.5)
Vertigo	15 (3.7)	1 (0.2)
Sudden hearing loss	2 (0.5)	1 (0.2)
Tinnitus	2 (0.5)	0 (0.0)
Deafness	1 (0.2)	0 (0.0)
Keratitis obturans	1 (0.2)	0 (0.0)
Vertigo positional	1 (0.2)	0 (0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	16 (4.0)	0 (0.0)
Insomnia	13 (3.2)	0 (0.0)
Anxiety	1 (0.2)	0 (0.0)
Anxiety disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Neurosis	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 6 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
VASCULAR DISORDERS	16 (4.0)	0 (0.0)
Hypertension	9 (2.2)	0 (0.0)
Varicose vein	2 (0.5)	0 (0.0)
Arteriosclerosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Arteriosclerosis obliterans	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypotension	1 (0.2)	0 (0.0)
Thrombophlebitis	1 (0.2)	0 (0.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	12 (3.0)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	5 (1.2)	0 (0.0)
Decreased appetite	3 (0.7)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	3 (0.7)	0 (0.0)
Dyslipidaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
CARDIAC DISORDERS	11 (2.7)	3 (0.7)
Palpitations	4 (1.0)	0 (0.0)
Angina pectoris	2 (0.5)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)	1 (0.2)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac valve disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Tachycardia	1 (0.2)	1 (0.2)
Ventricular extrasystoles	1 (0.2)	0 (0.0)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	9 (2.2)	4 (1.0)
Skin papilloma	2 (0.5)	0 (0.0)
Colon cancer	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastric neoplasm	1 (0.2)	1 (0.2)
Lung adenocarcinoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Lung neoplasm	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Seborrhoeic keratosis	1 (0.2)	0 (0.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	8 (2.0)	0 (0.0)
Anaemia	7 (1.7)	0 (0.0)
Lymphadenitis	1 (0.2)	0 (0.0)

Page 7 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-10 有害事象の発現状況（Open-label Treatment Phase Safety Subset）
（デノスマブ継続群）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404)	
	All Adverse Events n (%)	Treatment-related Adverse Events n (%)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	6 (1.5)	3 (0.7)
Hepatic function abnormal	2 (0.5)	1 (0.2)
Biliary cirrhosis primary	1 (0.2)	1 (0.2)
Cholelithiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic failure	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperplastic cholecystopathy	1 (0.2)	1 (0.2)
Liver disorder	1 (0.2)	1 (0.2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	6 (1.5)	3 (0.7)
Hypertonic bladder	3 (0.7)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	1 (0.2)	1 (0.2)
Nocturia	1 (0.2)	1 (0.2)
Renal failure chronic	1 (0.2)	1 (0.2)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	4 (1.0)	1 (0.2)
Seasonal allergy	4 (1.0)	1 (0.2)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	2 (0.5)	0 (0.0)
Cataract operation	2 (0.5)	0 (0.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (0.2)	1 (0.2)
Breast swelling	1 (0.2)	1 (0.2)

Page 8 of 8

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.2 及び 15.3.1-2.1.5 (5.3.5.1-2) から引用

13.2.4.2.3 試験の中止に至った有害事象

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

試験の中止に至った有害事象は、デノスマブ継続群の 1.3% (6/475) に認められた。治験薬との関連性があると判定された試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 非盲検期

試験の中止に至った有害事象は、プラセボからの移行群の 0.2% (1/406) デノスマブ継続群の 0.2% (1/404) に認められた。治験薬との関連性があると判定された試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

13.2.4.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ継続群の 5.5% (26/475) に認められた。治験薬との関連性があると判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、デノスマブ継続群の 1.5% (7/475) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

2) 非盲検期

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボからの移行群の 2.2% (9/406) デノスマブ継続群の 0.5% (2/404) に認められた。治験薬との関連性があると判定された治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボからの移行群の 1.5% (6/406) デノスマブ継続群の 0.5% (2/404) に認められた。

13.2.4.2.5 死に至った有害事象

1) 36 カ月（二重盲検期及び非盲検期）

死に至った有害事象は、デノスマブ継続群の 1.9% (9/475) に認められた。二重盲検期に発現した事象は第 12.2.4.2.6 項に記載した。以下に非盲検期に発現した事象を記載する。

被験者番号 *****0038

性別／年齢: 男性／71 歳
投与群: デノスマブ継続群
死に至った有害事象: 1) 肝不全、2) 肺炎
その他の有害事象: 膀胱炎、味覚異常、齲歯、歯周炎、間質性肺疾患、耳管開放、体重減少、低カルシウム血症、食欲減退、鼻咽頭炎、気胸、口内炎
因果関係: 1)、2) 関連なし
処置: 1) 入院、併用薬中止、2) 入院
既往歴・合併症: 胃腫瘍（腫瘍摘出）、虫垂炎（摘出）、腰部椎間関節症、貧血
併用薬: 健胃消化薬、セラペプターゼ(10)、ザルトプロフェン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、総合感冒薬、トラネキサム酸注射液5%、モンテルカストナトリウム、アスコルビン酸注射液、ビタミンB1・B6・B12注射液、メコバラミン注射液、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有注射液、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有注射液、デキサメタゾン、インフルエンザHAワクチン、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物錠(15) *

20 年 月 日（非盲検期移行後）に発現した両肺気胸が 20 年 月 日に悪化し、他院へ入院した（入院時診断結果は左気胸）月 29 日（デノスマブ初回投与開始 1090 日後）、肝機能値上昇（特に ALT: 1700）し、すべての薬剤の投与を中止した。入院先にて肝不全と診断されたが、原因は不明。月 日、肺が拡大し、気胸治療のための装着していたチェストドレーンを抜去。食事が経口摂取できなくなり、点滴開始。集中治療室へ移動した。月 日、肺炎併発（デノスマブ初回投与開始 1113 日後）（胸部レントゲンにて診断）。月 日、昇圧剤、人工呼吸器使用するも死亡。治験責任医師は長期左肺脱気状態の持続に伴う心臓などへの負荷に起因する全身状態の悪化により肝不全、肺炎を併発したと考え、これらの事象が死因と判断し、いずれも治験薬との関連性はなしと判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

被験者番号 ****0039

性別／年齢: 女性／75歳
投与群: デノスマブ継続群
死に至った有害事象: 急性心筋梗塞
その他の有害事象: 白内障、変形性関節症、鼻咽頭炎
因果関係: 関連あり
処置: 薬物治療、経皮的心肺補助装置装着
既往歴・合併症: 白内障、高血圧症、胃潰瘍、便秘症、左卵巣のう腫摘出術、右変形性肩関節症、右変形性膝関節症、変形性腰椎症、狭心症
併用薬: ピコスルファートナトリウム水和物錠2.5mg、ランソプラゾール錠15mg、消化酵素錠、ドンペリドン錠10mg、アムロジピンベシル酸塩錠5mg、セフジニルカプセル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液、レボフロキサシン水和物点眼液、ジクロフェナクナトリウム点眼液、カンデサルタンシレキセチル錠8mg、精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液2.5mL、ジクロフェナクナトリウムローション、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、フロセミド錠40mg、硝酸イソソルビドカプセル20mg、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド配合剤錠HD、ニトログリセリン錠0.3mg、セラペプターゼ10mg錠、エプラジノン塩酸塩錠30mg、セフジトレンピボキシル錠100mg、アドレナリン注射液0.1%、アトロピン硫酸塩水和物注射液0.05% *

20■■年■■月■■日（デノスマブ初回投与開始 748 日後）、被験者が自宅で倒れているところを家族が発見。救急搬送時、心肺停止状態であった。大動脈解離や大動脈瘤くも膜下出血は否定的であり、心電図検査の結果から急性心筋梗塞と診断された。経皮的心肺補助装置を装着するも効果なく、同日夜死亡が確認された。治験責任医師は、デノスマブ投与後まもなく発症した事象であることから治験薬との関連性は否定できないと判断した。

被験者番号 ****0040

性別／年齢: 女性／75歳
投与群: デノスマブ継続群
死に至った有害事象: 溺死
その他の有害事象: なし
因果関係: 関連なし
処置: 処置なし
既往歴・合併症: 心房中隔欠損症、便秘症
併用薬: 整腸健胃薬、インフルエンザHAワクチン *

20■■年■■月■■日、被験者が自宅浴室にて倒れているところを配偶者が発見。救急搬送したが病院到着時には既に死亡していた。配偶者は認知症であり、被験者が倒れてから救急搬送されるまで時間が経過しており死亡日は20■■年■■月■■日～■■日と推定された。司法解剖の

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

結果、死亡日は■月■日（デノスマブ初回投与開始 937 日後）、死因は溺死であり、明らかな出血や梗塞などの異常所見は確認されなかったことが判明した。治験責任医師は、被験者の配偶者が認知症であったため介護で疲労が重なり、入浴中に睡眠してしまい、溺死に至ったと考えられるため、治験薬との関連性はなしと判断した。

被験者番号 *****0041

性別／年齢:	女性／66 歳
投与群:	デノスマブ継続群
死に至った有害事象:	被殻出血
その他の有害事象:	腹部膨満、関節痛
因果関係:	関連なし
処置:	薬物治療、入院、開頭血腫除去
既往歴・合併症:	高血圧症、変形性腰椎症、両大腿神経痛
併用薬:	カプトプリル徐放カプセル18.75、ジルチアゼム塩酸塩錠60mg、ジメチルポリシロキササン錠40mg、レバミピド錠100mg、プロポフォール、フェンタニルクエン酸塩、静注用レミフェンタニル酸塩、ロクロニウム臭化物、注射用セファゾリンナトリウム、フェニレフリン塩酸塩、血液代用剤、低分子デキストラン加乳酸リンゲル液、D-マンニトール、デクスメデトミジン塩酸塩、ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液、注射用ランソプラゾール、フェニトインナトリウム、注射用セフトリアキソンナトリウム水和物、ニトログリセリン、ノルアドレナリン、ジルチアゼム塩酸塩注射用、ドパミン塩酸塩、ドパミン塩酸塩注射液(シリンジタイプ)、耐性乳酸菌整腸剤散 *

20■年■月■日、被験者が嘔吐、失禁している状態にて自宅で倒れているところを家族に発見された。Japan Coma Scale 200、両側瞳孔散大の状態にて緊急搬送され、搬送先医療機関にて右被殻出血、脳室内穿破を認めた。搬送時、瞳孔散大を認めており、予後は極めて厳しい状態であったが、家族の強い希望があり、同日緊急開頭血腫除去術を施行。術後、一時的には瞳孔所見も縮瞳傾向にあったが、当初の障害が強く、経過中に強い脳浮腫、再度瞳孔散大を認め自発呼吸も消失。脳ヘルニアの進行を認め、その後徐々に全身状態も悪化し、20■年■月■日（デノスマブ初回投与開始 911 日後）に死亡した。治験責任医師は本事象は高血圧に起因するものと考え、治験薬との関連性はなしと判断した。

2) 非盲検期

死に至った有害事象は、プラセボからの移行群の 0.5% (2/406)、デノスマブ継続群の 1.0% (4/404) に認められた。以下にプラセボからの移行群で非盲検期に発現した事象を記載する。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

被験者番号 *****0042

性別／年齢: 女性／67歳
投与群: プラセボからの移行群
死に至った有害事象: くも膜下出血
その他の有害事象: 鼻咽頭炎、頭蓋骨骨折、関節捻挫、歯周炎、歯髄炎
因果関係: 関連なし
処置: 薬物治療、入院、治験中止
既往歴・合併症: 左小指PIP関節症、左膝靭帯損傷
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60mg、アンブロキシール塩酸塩錠15mg、肝臓疾患用剤・アレルギー用薬注射液、クロルフェニラミンマレイン酸塩注射液10mg、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液3.3mg、テトラサイクリン塩酸塩、注射用ファモチジン20mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60mg、胃炎・潰瘍治療剤錠1.0ES、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤100mg、歯科用局所麻酔 *

20 年 月 日、突然路上で倒れ緊急搬送され、同日転院。転院先の医療機関にて、破裂左内頸動脈瘤によるくも膜下出血と診断された。手術適応なく、保存療法となり、20 年 月 日（プラセボ初回投与 941 日後、デノスマブ初回投与 210 日後）に死亡した。治験責任医師は、19 年にも同様の既往があり、脳動脈瘤の残存が再破裂し、くも膜下出血に至ったものと考え、治験薬との関連性はなしと判断した。

被験者番号 *****0043

性別／年齢: 女性／69歳
投与群: プラセボからの移行群
死に至った有害事象: 膵癌
その他の有害事象: 四肢痛、便秘、体重減少、関節炎、変形性脊椎症
因果関係: 関連あり
処置: 薬物治療、入院、治験薬投与中止、放射線療法
既往歴・合併症: 高血圧症、脳梗塞、虫垂炎（摘出）、高脂血症、右手関節骨折後疼痛、左肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、右変形性股関節症
併用薬: アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠、カンデサルタン シレキセチル、プラバスタチンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤50mg、ジクロフェナクナトリウム軟膏、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤100mg *

治験開始時と比較して、Visit 24 にて 9.6 kg、Visit 27 にて 16.6 kg の体重減少が認められたため、20 年 月 日、精査のために他院を受診。 月 日の腹部 CT 検査にて胃体部大弯側から膵尾部、傍大動脈にわたり、軟部腫瘍を認めた。脾臓は腹側実質が楔状に増強不

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

良で、梗塞が疑われた。上部消化管内視鏡にて胃癌が認められなかったことより、20●●年●●月●●日（プラセボ初回投与 844 日後、デノスマブ初回投与後 126 日後）、他院の担当医は膵癌と診断。手術が困難なため、化学療法を実施することとなった。20●●年●●月●●日、腹部 CT 検査にて、膵癌の他、リンパ節転移、腹壁転移ないし播腫、及び腰椎 L2 への骨転移が認められた●●月●●日及び●●月●●日に腹部 CT 検査を行うも状態に大きな変化は認められなかった。●●月●●日に実施された腹部 CT 検査では原発巣に大きな変化はなく、腹壁、腹膜播種、及び骨転移は増悪傾向の診断であった。化学療法が継続されるも著変なく、20●●年●●月●●日に死亡。治験責任医師は、自然発症率及び本疾患の特徴（無症状）を踏まえると、一概に治験薬との因果関係があるとは言えないが、治験開始時に行った腹部超音波検査では所見が認められていないため、治験薬との関連性は否定できないと判断した。

13.2.4.2.6 重篤な有害事象

1) 36 カ月（二重盲検期及び非盲検期）

重篤な有害事象の発現状況を表 13-11 に示す。

重篤な有害事象はデノスマブ継続群の 19.2% (91/475) に認められた。比較的良く見られた重篤な有害事象（発現率が 0.5%以上）は、白内障 cataract (1.5% [7/475])、変形性関節症 osteoarthritis (1.1% [5/475])、椎間板突出 intervertebral disc protrusion (1.1% [5/475])、脳梗塞 cerebral infarction (0.8% [4/475])、狭心症 angina pectoris (0.6% [3/475])、白内障手術 cataract operation (0.6% [3/475])、腰部脊柱管狭窄症 lumbar spinal stenosis (0.6% [3/475])、及びくも膜下出血 subarachnoid haemorrhage (0.6% [3/475]) であった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、デノスマブ継続群の 3.6% (17/475) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-11 重篤な有害事象 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	91 (19.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	13 (2.7)
Intervertebral disc protrusion	5 (1.1)
Osteoarthritis	5 (1.1)
Lumbar spinal stenosis	3 (0.6)
Muscle atrophy	1 (0.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	13 (2.7)
Cerebral infarction	4 (0.8)
Subarachnoid haemorrhage	3 (0.6)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.2)
Cerebellar haemorrhage	1 (0.2)
Dizziness	1 (0.2)
Intracranial aneurysm	1 (0.2)
Loss of consciousness	1 (0.2)
Putamen haemorrhage	1 (0.2)
Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	11 (2.3)
Contusion	2 (0.4)
Head injury	2 (0.4)
Rib fracture	2 (0.4)
Spinal fracture	2 (0.4)
Ankle fracture	1 (0.2)
Foot fracture	1 (0.2)
Fractured coccyx	1 (0.2)
Heat illness	1 (0.2)
Patella fracture	1 (0.2)
Radius fracture	1 (0.2)
Ulna fracture	1 (0.2)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	11 (2.3)
Breast cancer	2 (0.4)
Metastases to lung	2 (0.4)
Ovarian cancer	2 (0.4)
Bile duct cancer	1 (0.2)
Colon adenoma	1 (0.2)
Colon cancer	1 (0.2)
Gastric cancer	1 (0.2)
Lung adenocarcinoma	1 (0.2)
Lymphoma	1 (0.2)
Metastases to liver	1 (0.2)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	9 (1.9)
Colonic polyp	2 (0.4)
Enterocolitis	2 (0.4)
Abdominal hernia	1 (0.2)
Femoral hernia, obstructive	1 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)
Gastrointestinal mucosal exfoliation	1 (0.2)
Haemorrhoids	1 (0.2)

Page 1 of 3

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.7 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-11 重篤な有害事象 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475) n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (Cont'd)	
Large intestine perforation	1 (0.2)
CARDIAC DISORDERS	8 (1.7)
Angina pectoris	3 (0.6)
Acute myocardial infarction	2 (0.4)
Angina unstable	1 (0.2)
Atrioventricular block complete	1 (0.2)
Cardiac failure	1 (0.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	8 (1.7)
Appendicitis	2 (0.4)
Enteritis infectious	1 (0.2)
Gastroenteritis	1 (0.2)
Pneumonia	1 (0.2)
Pyelonephritis acute	1 (0.2)
Respiratory moniliasis	1 (0.2)
Viral infection	1 (0.2)
EYE DISORDERS	7 (1.5)
Cataract	7 (1.5)
Maculopathy	1 (0.2)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	5 (1.1)
Cholelithiasis	1 (0.2)
Hepatic cyst	1 (0.2)
Hepatic failure	1 (0.2)
Hepatic function abnormal	1 (0.2)
Hyperplastic cholecystopathy	1 (0.2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	5 (1.1)
Epistaxis	1 (0.2)
Foreign body aspiration	1 (0.2)
Haemoptysis	1 (0.2)
Pneumonia aspiration	1 (0.2)
Pneumothorax	1 (0.2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (0.8)
Chest pain	2 (0.4)
Device dislocation	1 (0.2)
Drowning	1 (0.2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3 (0.6)
Vertigo	2 (0.4)
Vertigo positional	1 (0.2)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	3 (0.6)
Cataract operation	3 (0.6)
VASCULAR DISORDERS	3 (0.6)
Aortic aneurysm	1 (0.2)
Arteriosclerosis obliterans	1 (0.2)
Varicose vein	1 (0.2)

Page 2 of 3

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational productn = 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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.7 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-11 重篤な有害事象 (Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 475) n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (0.4)
Depression	1 (0.2)
Dysthymic disorder	1 (0.2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 (0.4)
Calculus urinary	1 (0.2)
Mixed incontinence	1 (0.2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0.2)
Hyperkalaemia	1 (0.2)

Page 3 of 3

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/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.7 (5.3.5.1-2) から引用

二重盲検期に発現した治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象(死亡を除く)の詳細は第 12.2.4.2.7 項に記載した。以下に非盲検期に発現した治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象(死亡を除く)の詳細を記載する。

被験者番号 *****0057

性別/年齢: 女性/69歳

投与群: デノスマブ継続群

重篤な有害事象: 結腸ポリープ

その他の有害事象: 鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、湿疹、アルツハイマー型認知症

因果関係: 関連あり

処置: 入院、大腸粘膜除去

既往歴・合併症: 白内障、高血圧症、高脂血症

併用薬: カンデサルタン シレキセチル錠4mg、アムロジピンベシル酸塩錠2.5mg、プラバスタチンナトリウム錠10mg、ピレノキシ点眼液0.005%、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%、総合感冒剤顆粒、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物錠15mg、モンテルカストナトリウム錠10mg、L-カルボシステイン錠500mg、ツロブテロール貼付剤、センノシド錠12mg、センナエキス錠40mg、経口腸管洗浄剤、グルカゴン、エピナスチン塩酸塩錠20mg、アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠2.5mg、インフルエンザHAワクチン1ml、プラバスタチンナトリウム錠5mg、ペミロラストカリウム点眼液0.1%5mg、フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン眼軟膏、輸液用電解質液 維持液500mL、ペチジン塩酸塩注射液35mg1mL *

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブ投与開始 228 日後、非重篤の有害事象である大腸ポリープ発現。大腸粘膜除去病理診断の結果、管状腺腫、low grade であった。事象発現から 491 日後、経過観察のため下部消化管内視鏡検査実施。大腸粘膜除去病理診断の結果、良性の管状腺腫の結果であった。事象発現から 862 日後、下部消化管内視鏡検査のため入院。検査時にポリープが切除され、重篤有害事象と判断された。手術翌日、退院し事象消失と判断された。治験責任医師は、治験薬投与後に発現しており、時間的経過から関連性は完全には否定できないと判断した。

被験者番号 ****0058

性別／年齢:	女性／65 歳
投与群:	デノスマブ継続群
重篤な有害事象:	過形成性胆嚢症
その他の有害事象:	鼻咽頭炎、齲歯、アレルギー性鼻炎、膝嚢胞、下痢、皮膚炎、回轉性めまい
因果関係:	関連あり
処置:	薬物治療、入院、腹腔鏡下胆嚢摘出術
既往歴・合併症:	ドライアイ、高血圧、胃炎、胆嚢ポリープ、高脂血症、頸部脊椎症、貧血
併用薬:	バルサルタン錠80mg、マニジピン塩酸塩錠10mg、ピタバスタチンカルシウム錠1mg、メコバラミン錠500 μ g、ファモチジン錠20mg、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠、ザルトプロフェン錠、レバミピド錠、インフルエンザHAワクチン、ナファゾリン硝酸塩点鼻液、モンテルカストナトリウム錠、アンプロキソール塩酸塩シロップ、鎮咳剤シロップ、漢方製剤セチリジン塩酸塩錠10mg、ヘパリン類似物質軟膏、プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏、タクロリムス水和物軟膏、スバルフロキサシン錠、ジクロフェナクナトリウム錠、クロフェダノール塩酸塩錠、レボフロキサシン水和物錠塩酸ロペラミド錠、耐性乳酸菌整腸剤錠 *

デノスマブ投与開始 980 日後、CT 検査にて胆嚢腺筋症、胆汁細胞診 Class II と診断された。その 13 日後、他院に入院し、翌日、胆嚢摘出術を実施。入院から 7 日後に退院。事象発現から 31 日目に消失。治験責任医師は、慢性胆嚢炎がベースとなって発症したと考えられるが、発症時期を特定できず、治療期 2 の治験薬投与開始から約 8 ヶ月後に発現していることから、治験薬との関連性は完全には否定できないと判断した。

被験者番号 ****0059

性別／年齢:	女性／74 歳
投与群:	デノスマブ継続群
重篤な有害事象:	1) ウイルス感染、2) 肺腺癌

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

その他の有害事象:	歯周炎、背部痛、口腔ヘルペス、湿疹、アレルギー性結膜炎、頭痛、背部痛、坐骨神経痛
因果関係:	1) 関連あり、2) 関連あり
処置:	1) 薬物治療、入院、絶食 2) 薬物治療、入院、左下葉切除術
既往歴・合併症:	特発性良性眩暈症、鼻炎、腰痛
併用薬:	インフルエンザHAワクチン、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠100mg、インドメタシン外用液1%、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、ファモチジン錠10mg、フェルビナクパップ70、バラシクロビル塩酸塩錠500、フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg、ベボタスチンベシル酸塩錠10mg、トラネキサム酸錠250mg、ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏0.1%、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液50 μ g 112噴霧用、フルオロメトロン点眼液0.1%、ビダラビン軟膏3%、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質、メロペネム水和物、アミノ酸・ビタミンB1加総合電解質液、フェルビナク固形軟膏3%、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60mg、メコバラミン錠500 μ g、レバミピド錠100mg)、鎮咳剤注射液、ペンタゾシン注射液、アトロピン硫酸塩水和物注射液0.5mg、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物注射液100mg、トラネキサム酸注射液10% *

[ウイルス感染]

デノスマブ投与開始 941 日後、皮膚の違和感が出現。翌日、38 度台の発熱、左下腹部痛が出現した。その 3 日後、精査目的で近院に入院。血液検査の結果、WBC: 9000/uL、CRP: 13 mg/dL と上昇、肝機能検査値も上昇（詳細不明）。体温は 38 度台で経過。腹部 CT 上は異常所見なし。入院から 2 日後、精査のため、消化器科のある病院に転院。入院中の精査では回腸に炎症を認めるのみであった。入院から 28 日後、大学病院内科に転院。検査や臨床経過から一過性のウイルス感染の可能性が高いと診断される。事象発現から 91 日目に消失。

治験責任医師は治験薬との因果関係が否定される明らかな要因がなく、治験薬投与の時間的整合性から関連性は否定できないと判断した。

[肺腺癌]

デノスマブ投与開始約 31 ヶ月後（発現日詳細不明）、発熱、CRP 上昇、下腹部痛などの症状が発現、精査の目的で胸部 CT が実施され、肺に陰影が認められた。PET も実施されたが集積は認められず、経過観察となった。上記症状の原因が特定されず、さらなる精査目的で大学病院に転院した。再度 CT を実施したところ、左下葉に 10 mm 大の結節性陰影が認められたが、縦隔・大動脈下に優位なリンパ節腫大は認めず、経過観察となった。その約 2 ヶ月半後に経過観察のため、再度胸部 CT を実施。前回の結果と比較し、結節性陰影の拡大傾向を認めたため、気管支鏡検査が実施されることとなった。約 3 週間後に気管支鏡検査が実施され、肺腺癌と診断された。診断から約 2 ヶ月後に肺左下葉切除術を実施。リンパ節転移は認められなかった。3 ヶ月に 1 回の頻度で経過観察中で、事象発現から約 1 年目で未回復。

治験責任医師は、関連性がある可能性は低いと考えられるが、治験薬投与期間中に発現し

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

た事象であり、完全には否定できないと判断した。

被験者番号 ****0060

性別／年齢:	女性／61 歳
投与群:	デノスマブ継続群
重篤な有害事象:	結腸癌
その他の有害事象:	なし
因果関係:	関連あり
処置:	薬物治療、入院、腹腔鏡補助下右半結腸切除術（輸血、絶食）
既往歴・合併症:	急性腰痛症
併用薬:	ケトプロフェンパップ0.3%30mg *

デノスマブ投与開始 1177 日後、本治験の規定最終来院時の臨床検査において貧血を認めた。その約 3 週間後においても貧血の継続を認めたため、貧血の精査目的で内科受診。直腸診で問題はなかった。その後、超音波検査及び CT にて上行結腸に壁肥があり、大腸癌が疑われた。全大腸内視鏡検査にて全周性の II 型腫瘍のため大腸の通過障害あり、事象発現から約 1 ヶ月後に腹腔鏡補助下右半結腸切除術施行。手術から 6 日後に経過良好にて退院。病理組織検査にて、リンパ節転移を確認、ステージ 3a と診断。退院から約 2 ヶ月後に経口抗がん剤の投与を開始した。事象発現から 97 日目で未回復。治験責任医師は、治験薬投与開始から 3 年後の発症であり、治験薬との関連性は否定できないと判断した。

2) 非盲検期

重篤な有害事象の発現状況を表 13-12 及び表 13-13 に示す。

重篤な有害事象は、プラセボからの移行群の 6.7% (27/406)、デノスマブ継続群の 7.4% (30/404) に認められた。比較的良く見られた重篤な有害事象（いずれかの群で 2 名以上発現）（プラセボからの移行群、デノスマブ継続群の順）は、結腸ポリープ colonic polyp (1.0% [4/406]、0.2% [1/404])、脊椎骨折 spinal fracture (0.7% [3/406]、0.2% [1/404])、乳癌 breast cancer (0.5% [2/406]、0.0% [0/404])、白内障 cataract (0.5% [2/406]、1.2% [5/404])、及び変形性関節症 osteoarthritis (0.2% [1/406]、0.5% [2/404]) であった。治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象は、プラセボからの移行群の 1.5% (6/406)、デノスマブ継続群の 1.5% (6/404) に認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-12 重篤な有害事象 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(プラセボからの移行群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo/Denosumab (N = 406) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	27 (6.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	9 (2.2)
Spinal fracture	3 (0.7)
Chemical peritonitis	1 (0.2)
Femoral neck fracture	1 (0.2)
Fibula fracture	1 (0.2)
Lower limb fracture	1 (0.2)
Skull fracture	1 (0.2)
Subdural haematoma	1 (0.2)
Thermal burn	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	6 (1.5)
Colonic polyp	4 (1.0)
Colitis ischaemic	1 (0.2)
Ileus	1 (0.2)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	5 (1.2)
Breast cancer	2 (0.5)
Insulinoma	1 (0.2)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)
Prostate cancer	1 (0.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	4 (1.0)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	1 (0.2)
Cerebral infarction	1 (0.2)
Subarachnoid haemorrhage	1 (0.2)
EYE DISORDERS	2 (0.5)
Cataract	2 (0.5)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	2 (0.5)
Cholecystitis acute	1 (0.2)
Cholelithiasis	1 (0.2)
INFECTIIONS AND INFESTATIONS	1 (0.2)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (0.2)
Osteoarthritis	1 (0.2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (0.2)
Interstitial lung disease	1 (0.2)

Page 1 of 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phasen = 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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.9 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-13 重篤な有害事象 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	30 (7.4)
EYE DISORDERS	5 (1.2)
Cataract	5 (1.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	5 (1.2)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.2)
Cerebral infarction	1 (0.2)
Intracranial aneurysm	1 (0.2)
Putamen haemorrhage	1 (0.2)
Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.2)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	4 (1.0)
Colon cancer	1 (0.2)
Lung adenocarcinoma	1 (0.2)
Lymphoma	1 (0.2)
Pancreatic carcinoma	1 (0.2)
CARDIAC DISORDERS	3 (0.7)
Acute myocardial infarction	1 (0.2)
Angina pectoris	1 (0.2)
Angina unstable	1 (0.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (0.7)
Pneumonia	1 (0.2)
Pyelonephritis acute	1 (0.2)
Viral infection	1 (0.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (0.7)
Osteoarthritis	2 (0.5)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (0.5)
Colonic polyp	1 (0.2)
Enterocolitis	1 (0.2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (0.5)
Chest pain	1 (0.2)
Drowning	1 (0.2)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	2 (0.5)
Hepatic failure	1 (0.2)
Hyperplastic cholecystopathy	1 (0.2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2 (0.5)
Contusion	1 (0.2)
Spinal fracture	1 (0.2)

Page 1 of 2

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.8 (5.3.5.1-2) から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

表 13-13 重篤な有害事象 (Open-label Treatment Phase Safety Subset)
(デノスマブ継続群)

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Denosumab/Denosumab (N = 404) n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (0.5)
Epistaxis	1 (0.2)
Pneumothorax	1 (0.2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (0.2)
Vertigo	1 (0.2)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0.2)
Hyperkalaemia	1 (0.2)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	1 (0.2)
Cataract operation	1 (0.2)
VASCULAR DISORDERS	1 (0.2)
Arteriosclerosis obliterans	1 (0.2)

Page 2 of 2

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in a 12-month open-label treatment phase

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 placebo/denosumab group.

Coded using MedDRA version 14.0

治験総括報告書 表 15.3.1-2.1.8 (5.3.5.1-2) から引用

以下にプラセボからの移行群で非盲検期に発現した治験薬との関連性があると判定された重篤な有害事象 (死亡を除く) の詳細を記載する。デノスマブ継続群は第 13.2.4.2.6 項に記載した。

被験者番号 *****0062

性別/年齢: 女性/66歳

投与群: プラセボからの移行群

重篤な有害事象: 結腸ポリープ

その他の有害事象: 眼乾燥、血圧上昇、背部痛、鼻咽頭炎、齲歯、蕁麻疹、結節性変形性関節症、感覚鈍麻、頭痛、回転性めまい、肝嚢胞、胃炎

因果関係: 関連あり

処置: 入院、治験薬投与中止、内視鏡的大腸ポリープ切除術

既往歴・合併症: 白内障、便秘、腹腔鏡下手術胆摘、全身掻痒感、足白癬

併用薬: オキシプロカイン塩酸塩点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、オルメサルタン メドキシミル、センノシドA・Bカルシウム、ピレノキシ点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、テルピナフィン塩酸塩クリーム、ロキソプロフェンナトリウム水和物60mg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05%、フルニトラゼパム、フルマゼニル、経口腸管洗浄剤、ベタヒスチンメシル酸塩、メトクロプラミド錠、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物顆粒、メコバラミン錠、ロラタジン錠、ベタメタゾン錠、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏、ヘパリン類似物質ローション、ヒドロキシジン塩酸塩錠、エピナスチン塩酸塩錠、ピコスルファートナトリウム水和物、モサプリドクエン酸塩水和物錠 *

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブ投与開始 98 日後（プラセボ投与開始 832 日後）、大腸カメラ検査にてポリープが 3 つ確認される。その 48 日後、大腸ポリープ摘出手術のため入院。翌日、大腸ポリープを 2 個摘出。良性であることが判明。その翌日に退院。ポリープ 1 個は摘出せず、1 年から 1 年半後に内視鏡検査にてフォロー予定。事象発現から 92 日目で未回復。治験責任医師は大腸ポリープは原因特定が難しい疾病であり、治験薬との因果関係について否定できる要因がないため、治験薬と関連性ありと判断した。

被験者番号 *****0063

性別／年齢: 女性／82 歳
投与群: プラセボからの移行群
重篤な有害事象: 1) 胆石症、2) ブドウ球菌性肺炎
その他の有害事象: 筋痙縮、高血圧、接触性皮膚炎、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、廃用症候群、胆管炎
因果関係: 1) 関連あり、2) 関連なし
処置: 1) 薬物治療、入院、治験薬投与中止、腹腔鏡下胆のう摘出術、
2) 薬物治療、入院
既往歴・合併症: 白内障、下肢静脈瘤、高血圧、両下肢閉塞性動脈硬化症、慢性胃炎、高脂血症、糖尿病、こむら返り、右変形性膝関節症、胸部変形性脊椎症、腰椎変形性脊椎症、腰部脊柱管狭窄症、左変形性膝関節症、左母指関節症、両側変形性足関節症、アレルギー性皮膚炎、皮膚掻痒症、老人性乾皮性、末梢神経障害
併用薬: ヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム0.1%、白色ワセリン、漢方製剤、フルルピロフェン、アムロジピンベシル酸塩錠、ピフィズス菌微粒1%、ニトログリセリン貼付剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、白色ワセリン、ケトコナゾールクリーム、ジクロフェナクナトリウム坐剤、ヒトインスリン注射液、乳酸リンゲル液、ファモチジン注射液20mg、注射用セフメタゾールナトリウム1g、オメプラゾールナトリウム注射剤、注射用 β -ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質1g、ブドウ糖電解質液(維持液)、ヘパリンナトリウム注射液10ml、クリンダマイシンリン酸エステル注射液600mg、ブドウ糖注射液5% 50ml、注射用メロペネム水和物0.5g、リドカイン塩酸塩水和物注射剤1% 5ml、高カロリー輸液用 総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液903ml、高カロリー輸液用微量元素注射液、5%ブドウ糖注射液、パズフロキサシンメシル酸塩注射液500mg100ml、注射用ガベキサートメシル酸塩100、注射用カルバペネム系抗生物質0.5g、スルピリン水和物注射液25%1ml、注射用セファゾリンナトリウム1g、人血清アルブミン注射液25% 12.5g、リドカイン塩酸塩ゼリー2%リドカイン塩酸塩ビスカス2%、ジアゼパム注射液5mg、亜酸化窒素、セボフルラン吸入麻酔液、1%プロポフォール注射剤200mg、フェンタニルケエン酸塩注射液0.1mg0.005%、静注用レミフェンタニル塩酸塩2mg、ロクロニウム臭化物注射液50mg、メピバカイン塩酸塩注射液1%、フルルピロフェンアキセチル注射液50mg、エフェドリン塩酸塩注射液40mg、乳酸リンゲル液、成分栄養剤、耐性乳酸菌整腸剤散、ピコスルファートナトリウム水和物液0.75%、溶性ピロリン酸第二鉄シロップ5%、注射用バンコマイシン塩酸塩0.5g、マルトース加乳酸リンゲル液、注射用セフォチアム塩酸塩1g、ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液、静注用フルスルチアミン塩酸塩、ピリドキサルリン酸エステル水和物、ヒドロキシコバラミン酢酸塩、酸化亜鉛10%軟膏、抗生物質配合外用合成副腎皮質ホルモン剤軟膏0.12%、ホスフルコナゾール静注液100 8%、注射用ミノサイクリン塩酸塩100mg)、ホスフルコナゾール静注液200 8% *

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

デノスマブ投与開始 92 日後（プラセボ投与開始 895 日後）、嘔吐、下痢、食欲不振が発現。その 4 日後、腹痛を訴え、救急搬送される。搬送先で胆嚢結石と診断され、入院。事象発現から 22 日後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行。胆嚢をすべて摘出したことを確認し、転帰を回復と判断。治験責任医師は治験薬投与後に発生した事象であり、他の要因を特定できないため、治験薬と関連性ありと判断した。

被験者番号 ****0064

性別／年齢:	女性／70 歳
投与群:	プラセボからの移行群
重篤な有害事象:	虚血性大腸炎
その他の有害事象:	便秘、変形性関節症、鼻咽頭炎、ざ瘡、気管支炎
因果関係:	関連あり
処置:	薬物治療、入院
既往歴・合併症:	乳癌、腰痛症
併用薬:	ザルトプロフェン錠80mg、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有錠、レバミピド錠100、インフルエンザHAワクチン、緩下剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、フスタギンシヤゼンソウエキス、モンテルカストナトリウム錠、ベボタスチンベシル酸塩錠、総合感冒剤顆粒、セラペプターゼ錠、テプレノンカプセル、アンブロキソール塩酸塩錠、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠、ポビドンヨード液7%、フェキソフェナジン塩酸塩錠(60)、クラリスロマイシン錠(200)、テオフィリン錠(100)、L-カルボシステイン錠(500)、オメプラゾール錠(10)、ツロプテロール貼付剤(2)、シクレソニド200 μgインヘラー56吸入剤、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠100mg、クラリスロマイシン錠200、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠60mg、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物細粒0.4%、フスタギンシヤゼンソウエキス、クラリスロマイシン錠、ランソプラゾール口腔内崩壊錠、制酸緩衝アスピリン、ケトプロフェンテープ20mg、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、インフルエンザHAワクチン、精製ヒアルロン酸ナトリウム関節内注射液25mg *

デノスマブ投与開始 174 日後（プラセボ投与開始 895 日後）、下痢と下血が発現。同日に他

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

院を受診し、大腸の触診時に出血が認められたため、入院。入院5日後、大腸内視鏡検査を実施し、虚血性腸炎と診断される。潰瘍の一部を組織生検した結果、良性であった。入院から18日後に退院。治験責任医師は加齢、及び長年の生活習慣により本事象が発症した可能性が高いが、治験薬との関連性は完全には否定できないと判断した。

被験者番号 ****0065

性別/年齢:	女性/80歳
投与群:	プラセボからの移行群
重篤な有害事象:	1) 急性胆嚢炎、2) 直腸脱、3) 化学性腹膜炎
その他の有害事象:	咽頭炎、便秘、神経因性膀胱
因果関係:	1) 関連あり、2) 関連なし、3) 関連なし
処置:	1) 薬物治療、入院、治験薬投与中止、胆のう摘出術 PTGBD、 2) 薬物治療、入院、直腸脱手術、 3) 薬物治療、入院、胆のう摘出術
既往歴・合併症:	高血圧、脳梗塞、不整脈、逆流性食道炎、直腸脱、急性膀胱炎、神経因性膀胱、左変形性膝関節症、変形性脊椎症
併用薬:	ビソプロロール fumarate 錠 2.5、ランソプラゾールカプセル 15mg、ウラピジルカプセル 15mg、フェルピナクパップ 70mg、酸化マグネシウム錠 330mg、ザルトプロフェン錠 80mg、消化性潰瘍治療剤、レボフロキサシン水和物錠 100mg、酸化マグネシウム錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60mg、テプレノンカプセル 50 mg、緩下剤、レボフロキサシン水和物錠 100mg、胃炎・潰瘍治療剤顆粒、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含嗽液 4%、L-カルボシステイン錠 250mg、スルタミシリン トシル酸塩水和物錠 375mg、チアラミド塩酸塩錠 100mg、ミノサイクリン塩酸塩錠 50mg、乳酸リンゲル液 500ml、注射用セフトリアキソン塩酸塩 1g、ヒドロキシジン塩酸塩注射液 25mg、アトロピン硫酸塩水和物注射液 0.5mg、ブドウ糖電解質液 維持液 500ml、ヘパリンカルシウム・水性注射液、オメプラゾールナトリウム注射剤 20、ニカルジピン塩酸塩注射液 2mg、ジクロフェナクナトリウム坐剤 25mg、10%ポビドンヨード液、リドカイン塩酸塩注射剤 1%、塩酸メトクロプラミド注射液 10mg、ペンタゾシン注射液 15mg、ヘパリンナトリウム注射液、リドカイン噴霧剤 8%、リドカイン塩酸塩ゼリー 2%、ブロムヘキシシン塩酸塩吸入液 0.2%、亜酸化窒素、セボフルラン吸入麻酔液、ロクロニウム臭化物注射液 50mg、スガマデクスナトリウム注射液 200mg、エフェドリン塩酸塩注射液 40mg、1%プロポフォル注射剤 20ml、ドロペリドール注射液 25mg、1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液、静注用レミフェンタニル塩酸塩 2mg、フェンタニルクエン酸塩注射液 0.1mg、静注用ケタミン塩酸塩 50mg *

デノスマブ投与開始 135 日後（プラセボ投与開始 864 日後）、腹痛が発現。翌日、近医を受診し、胆嚢炎疑いにて、治験実施施設の総合診療科を受診。血液検査、腹部レントゲン・超

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

音波・CTを実施し、急性胆嚢炎と診断され、当日入院。入院から4日後、胆汁性腹膜炎併発の可能性があったため、緊急開腹胆嚢摘出術及び腹腔内洗浄ドレナージを実施。その14日後、経過良好にて退院。事象発現から20日目に消失。治験責任医師は治験薬投与中に発生した事象であり、時間的経過より治験薬との関連性は否定できないと判断した。

13.2.4.2.7 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、細菌性蜂巣炎、ONJ、感染症、湿疹、過敏症と関連する可能性のある有害事象、心血管障害、悪性腫瘍、骨折遷延治癒、白内障（男性被験者のみ）、及び非定型骨折について事前に定め、統計解析計画書に従って個別に集計した。

13.2.4.2.7.1 低カルシウム血症

1) 36ヵ月（二重盲検期及び非盲検期）

低カルシウム血症は、デノスマブ継続群で3名(0.6%)（被験者*****0038 *****0109 及び*****0058）に認められた。被験者*****0038では、デノスマブ初回投与後及び5回目投与後の2回低カルシウム血症が認められ、本事象発現時の血清カルシウム濃度は、8.1及び7.9 mg/dLであった。当該被験者は2回目の事象発現後にカルシウム及びビタミンDをそれぞれ600 IU及び915 mgに増量した。被験者*****0109では、デノスマブの初回投与後に低カルシウム血症が認められ、本事象発現時の血清カルシウム濃度は8.1 mg/dLであった。被験者*****0058では、デノスマブの6回目投与後に低カルシウム血症が認められ、本事象発現時の血清カルシウム濃度は7.8 mg/dLであった。いずれの事象も治験薬との関連性があると判定された。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、本事象によって治験薬投与中止や試験中止に至ることはなかった。3名のうち2名（被験者*****0038 及び*****0058）に発現した低カルシウム血症は無症候性であり、1名（被験者*****0109）は低カルシウム血症に関連する可能性のある事象（筋痙縮 muscle spasm）が低カルシウム血症発現から約1年後に認められた。また、被験者*****0109は低カルシウム血症発現後、ビタミンD（600 IU）及びカルシウム（915 mg）を補充しており、筋痙縮発現期間中の血清カルシウム濃度は正常範囲内（8.5～9.2 mg/dL）であった。筋痙縮は軽度かつ非重篤であり、当該被験者は治験薬の投与を中止することなく36ヵ月の試験を完了した。MedDRA 基本語別では、低カルシウム血症 hypocalcemia は1名に認められ、血中カルシウム減少 blood calcium decreased は2名に認められた。

2) 非盲検期

低カルシウム血症は、プラセボからの移行群の5名(1.2%)（被験者*****0110 *****0111 *****0112、*****0113、及び*****0114）、デノスマブ継続群の2名(0.5%)（被験者*****0038 及び*****0058）に認められた。プラセボからの移行群の5名は、いずれもデノスマブ初回投与後に発現し、本事象発現時の血清カルシウム濃度は、それぞれ7.9 mg/dL、8.0 mg/dL、8.3 mg/dL、7.4 mg/dL、及び8.2 mg/dLであった。治験薬との関連性があると判定された事象は、プラセボからの移行群の4名及びデノスマブ継続群の1名に認められた。いずれの事象も軽度かつ非重篤であ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

り、本事象によって治験薬投与中止や試験中止に至ることはなかった。非盲検期に発現した低カルシウム血症はすべて無症候性であった。MedDRA 基本語別では、低カルシウム血症 hypocalcemia は、プラセボからの移行群の2名及びデノスマブ継続群の1名に認められ、血中カルシウム減少 blood calcium decreased はプラセボからの移行群の3名及びデノスマブ継続群の1名に認められた。

13.2.4.2.7.2 細菌性蜂巣炎

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

デノスマブ継続群では、細菌性蜂巣炎は6名に認められ、このうち治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。また、重篤な有害事象も認められなかった。

2) 非盲検期

細菌性蜂巣炎は、プラセボからの移行群及びデノスマブ継続群のいずれの群でも認められなかった。

13.2.4.2.7.3 ONJ

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

ONJ は、デノスマブ継続群では認められなかった。

2) 非盲検期

ONJ は、プラセボからの移行群の1名に認められた。デノスマブ継続群ではONJは認められなかった。

被験者番号*****0115（プラセボからの移行群）

本事象は非盲検投与期の2回目の治験薬投与後に抜歯窩（非盲検期間中に抜歯）に発現した。症状として排膿、疼痛、及び腫脹、並びに所見として腐骨等が認められた。これらに対し、抗生剤処置、口内洗浄及び搔爬が施され、本事象は消失した。治験責任医師は本事象を中等度、非重篤として報告し、治験薬の特性から関連性は否定できないと判断した。

13.2.4.2.7.4 感染症

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

感染症は、デノスマブ継続群の68.2%（324/475）に認められた。重篤な有害事象として報告された感染症は、虫垂炎 appendicitis（2名）、感染性腸炎 enteritis infectious（1名）、胃腸炎 gastroenteritis（1名）、肺炎 pneumonia（1名）、急性腎盂腎炎 pyelonephritis acute（1名）、呼吸器モニリア症 respiratory moniliasis（1名）、及びウイルス感染 viral infection（1名）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

2) 非盲検期

感染症は、プラセボからの移行群の 41.4% (168/406)、デノスマブ継続群の 42.3% (171/404) に認められた。重篤な有害事象として報告された感染症（プラセボからの移行群、デノスマブ継続群の順）は、ブドウ球菌性肺炎 pneumonia staphylococcal (1名、0名)、肺炎 pneumonia (0名、1名)、急性腎盂腎炎 pyelonephritis acute (0名、1名)、及びウイルス感染 viral infection (0名、1名) であった。

13.2.4.2.7.5 湿疹

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

デノスマブ継続群では、湿疹は 19.8% (94/475) に認められ、このうち治験薬との関連性があると判定された事象は 1.5% (7/475) に認められた。湿疹の重篤な有害事象は認められなかった。

2) 非盲検期

湿疹は、プラセボからの移行群の 7.6% (31/406)、デノスマブ継続群の 9.9% (40/404) に認められた。このうち治験薬との関連性があると判定された事象は、プラセボからの移行群の 0.2% (1/406)、デノスマブ継続群の 1.0% (4/404) に認められた。湿疹の重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.4.2.7.6 過敏症と関連する可能性のある有害事象

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

デノスマブ継続群では、過敏症と関連する可能性のある有害事象は 26.5% (126/475) に認められ、このうち治験薬との関連性があると判定された事象は 1.5% (7/475) に認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は認められなかった。

2) 非盲検期

過敏症と関連する可能性のある有害事象は、プラセボからの移行群の 13.5% (55/406)、デノスマブ継続群の 13.6% (55/404) に認められた。このうち治験薬との関連性があると判定された事象は、プラセボからの移行群の 0.7% (3/406)、デノスマブ継続群の 1.2% (5/404) に認められた。過敏症と関連する可能性のある重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.4.2.7.7 心血管障害

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

デノスマブ継続群では、心血管障害は 18.7% (89/475) に認められ、このうち治験薬との関連性があると判定された事象は 3.2% (15/475) に認められた。重篤な有害事象として報告された心血管障害は、狭心症 angina pectoris (3名)、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction (2名)、不安定狭心症 angina unstable (1名)、大動脈瘤 aortic aneurysm (1名)、閉塞性動脈

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

硬化症 arteriosclerosis obliterans (1名)、完全房室ブロック atrioventricular block complete (1名)、心不全 cardiac failure (1名)、及び静脈瘤 varicose vein (1名)であった。

2) 非盲検期

心血管障害は、プラセボからの移行群の 4.7% (19/406)、デノスマブ継続群の 6.7% (27/404) に認められた。このうち治験薬との関連性があると判定された事象は、プラセボからの移行群の 0.0%、デノスマブ継続群の 0.7% (3/404) に認められた。重篤な有害事象として報告された心血管障害 (デノスマブ継続群) は、急性心筋梗塞 acute myocardial infarction (1名)、狭心症 angina pectoris (1名)、不安定狭心症 angina unstable (1名)、及び閉塞性動脈硬化症 arteriosclerosis obliterans (1名)であった。

13.2.4.2.7.8 悪性腫瘍

1) 36 ヶ月 (二重盲検期及び非盲検期)

デノスマブ継続群では、悪性腫瘍は 3.2% (15/475) に認められ、このうち治験薬との関連性があると判定された事象は 1.5% (7/475) に認められた。重篤な有害事象として報告された悪性腫瘍は、乳癌 breast cancer (2名)、肺転移 metastases to lung (2名)、卵巣癌 ovarian cancer (2名)、胆管癌 bile duct cancer (1名)、結腸癌 colon cancer (1名)、胃癌 gastric cancer (1名)、肺腺癌 lung adenocarcinoma (1名)、リンパ腫 lymphoma (1名)、肝転移 metastases to liver (1名)、及び膵癌 pancreatic carcinoma (1名)であった。乳癌、肺転移、胃癌、及び肝転移は、同一被験者に各 1 件発現した。

2) 非盲検期

悪性腫瘍は、プラセボからの移行群の 1.2% (5/406)、デノスマブ継続群の 1.5% (6/404) に認められた。このうち治験薬との関連性があると判定された事象は、プラセボからの移行群の 0.5% (2/406)、デノスマブ継続群の 1.0% (6/404) に認められた。プラセボからの移行群で重篤な有害事象として報告された悪性腫瘍は、乳癌 breast cancer (1名)、インスリノーマ insulinoma (1名)、及び膵癌 pancreatic carcinoma (1名)であった。デノスマブ継続群で重篤な有害事象として報告された悪性腫瘍は、結腸癌 colon cancer (1名)、肺腺癌 lung adenocarcinoma (1名)、リンパ腫 lymphoma (1名)、及び膵癌 pancreatic carcinoma (1名)であった。

13.2.4.2.7.9 骨折遷延治癒

骨折遷延治癒は、いずれの投与群でも認められなかった。

13.2.4.2.7.10 白内障 (男性被験者のみ)

1) 36 ヶ月 (二重盲検期及び非盲検期)

デノスマブ継続群では、白内障 (男性被験者のみの集計) は、2名 (2/23) に認められ、

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

このうち治験薬との関連性があると判定された事象は1名（1/23）に認められた。

2) 非盲検期

白内障（男性被験者のみの集計）は、プラセボからの移行群の3名（3/22）、デノスマブ継続群の0名（0/21）に認められた。このうち治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。

13.2.4.2.7.11 非定型骨折

非定型骨折は、いずれの投与群でも認められなかった。

13.2.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

1) 36 ヶ月（二重盲検期及び非盲検期）

デノスマブ継続群では、1 ヶ月及び25 ヶ月の測定時点で、血清カルシウム及びリンの一過性の低下が認められたが、いずれも臨床的に意味のある低下ではなかった。アルカリホスファターゼの低下は投与後6～36 ヶ月まで継続した。カルシウム、リン、及びアルカリホスファターゼの低下以外に、その他臨床検査値又はバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 非盲検期

プラセボからの移行群では、25 ヶ月の測定時点で、血清カルシウム及びリンの一過性の低下が認められたが、いずれも臨床的に意味のある低下ではなかった。プラセボからの移行群では、アルカリホスファターゼの低下が投与後30～36 ヶ月（デノスマブ投与後6～12 ヶ月）に認められた。カルシウム、リン、及びアルカリホスファターゼの低下以外に、その他臨床検査値又はバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

13.2.4.4 抗デノスマブ抗体の発現率

プラセボからの移行群及びデノスマブ継続群にデノスマブに対する中和抗体を発現した被験者はいなかった。デノスマブに対する結合抗体は、24 ヶ月の二重盲検期にデノスマブ継続群の1名に認められた。12 ヶ月の非盲検期では、抗デノスマブ抗体の発現はいずれの投与群も認められなかった。

13.3 結論

24 ヶ月の二重盲検期にデノスマブ群又はプラセボ群に割り付けられた被験者1011名のうち、合計810名（デノスマブ継続群404名、プラセボからの移行群406名）が12 ヶ月の非盲検期に移行し、デノスマブ継続群の83.4%（396/475）の被験者が予定された6回のデノスマブの投与を受けた。12 ヶ月の非盲検期では、デノスマブ継続群の98.0%（396/404）及びプラセボからの移行群の96.1%（390/406）が予定された2回のデノスマブの投与を受けた。36 ヶ

2.7.6 個々の試験のまとめ

デノスマブ

月の治療期間を完了した被験者は、デノスマブ継続群の 389 名及びプラセボからの移行群の 386 名であった。

12 ヶ月の非盲検期のデノスマブ継続群における全有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象の発現率は、24 ヶ月の二重盲検期と比べて、特に増加する傾向は認められなかった。また、非盲検期の有害事象の発現率は、デノスマブ継続群とプラセボからの移行群で類似していた。低カルシウム血症は 8 名（デノスマブ継続群 3 名、プラセボからの移行群 5 名）に認められたが、いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、本事象によって治験薬投与中止や試験中止にいたることはなかった。ONJ がプラセボからの移行群の 1 名に認められ、追跡調査期間中に本事象の回復が確認された。以上の結果から、最長 3 年までのデノスマブの投与によってデノスマブの安全性プロファイルを変更する新たな所見（有害事象発現率の明らかな増加を含む）は認められず、忍容性は良好であることが示唆された。

デノスマブ継続群での 12 ヶ月の非盲検期の椎体骨折発生率は、24 ヶ月の二重盲検期の発生率と同様に低かった。プラセボからの移行群での 12 ヶ月の非盲検期の椎体骨折発生率は、24 ヶ月の二重盲検期の 1 年目又は 2 年目の発生率より低い値であった。また、デノスマブ継続群の 12 ヶ月の非盲検期における非椎体骨折の発生率は、24 ヶ月の二重盲検期から大きな変化を認めなかった。

骨密度は、デノスマブ継続群では試験期間の 3 年を通して継続した増加が認められ、プラセボからの移行群では 12 ヶ月の非盲検期間中に増加が認められた。デノスマブ継続群では、骨代謝マーカーは試験期間を通して低下が持続し、プラセボからの移行群の骨代謝マーカーの低下は、デノスマブ継続群の 24 ヶ月の二重盲検期の 1 年目の低下と同程度であった。

本試験の結果、デノスマブ 60 mg を Q6M で 3 年間皮下投与したときの忍容性は良好であり、日本人の原発性骨粗鬆症患者の治療に有効であることが示された。