1. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030164）—日本人閉経後女性を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験—....16
1.1 試験方法の概要....16
1.1.1 治験責任医師....16
1.1.2 治験実施医療機関....16
1.1.3 試験期間....16
1.1.4 開発のフェーズ....16
1.1.5 目的....16
1.1.5.1 主目的....16
1.1.5.2 副次目的....16
1.1.6 試験方法....16
1.1.7 被験者数....20
1.1.8 診断及び主な組み入れ基準....20
1.1.9 治験薬、用量及び投与方法....20
1.1.9.1 被験薬....20
1.1.9.2 対照薬....20
1.1.10 投与期間....20
1.1.11 評価項目....20
1.1.11.1 主要評価項目....20
1.1.11.2 副次評価項目....20
1.1.12 統計手法....21
1.2 結果の要約....21
1.2.1 被験者の内訳....21
1.2.2 被験者背景....21
1.2.3 薬物動態の結果....22
1.2.4 薬力学の結果....23
1.2.5 安全性の結果....25
1.2.5.1 有害事象....25
1.2.5.2 臨床検査値及び心電図....29
1.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率....29
1.3 結論....29
2. AMG 162 第 I 相試験（試験 20010124）—健康閉経後女性を対象として皮下又は静脈内に AMG 162 を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験—....30
2.1 試験方法の概要....30
2.1.1 治験責任医師....30

2.1.2 治験実施医療機関 30
2.1.3 試験期間 30
2.1.4 開発のフェーズ 30
2.1.5 目的 30
2.1.5.1 主目的 30
2.1.5.2 副次目的 30
2.1.6 試験方法 30
2.1.7 被験者数 33
2.1.8 診断及び主な組み入れ基準 34
2.1.9 治験薬、用量及び投与方法 34
2.1.9.1 被験薬 34
2.1.9.2 対照薬 34
2.1.10 投与期間 34
2.1.11 評価項目 34
2.1.11.1 主要評価項目 34
2.1.11.2 副次評価項目 34
2.1.12 統計手法 35
2.2 結果の要約 35
2.2.1 被験者の内訳 35
2.2.2 被験者背景 35
2.2.3 薬物動態の結果 36
2.2.4 薬力学の結果 39
2.2.5 安全性の結果 41
2.2.5.1 有害事象 41
2.2.5.2 臨床検査値及び心電図 47
2.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率 47
2.3 結論 48
3. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030180）—健康閉経後女性を対象とした AMG 162 の薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験— 49
3.1 試験方法の概要 49
3.1.1 治験責任医師 49
3.1.2 治験実施医療機関 49
3.1.3 試験期間 49
3.1.4 開発のフェーズ 49
3.1.5 目的 49
3.1.5.1 主目的 49
3.1.5.2 副次目的 49

3.1.6 試験方法 49
3.1.7 被験者数 52
3.1.8 診断及び主な組み入れ基準 52
3.1.9 治験薬、用量及び投与方法 52
3.1.9.1 被験薬 52
3.1.9.2 対照薬 53
3.1.10 投与期間 53
3.1.11 評価項目 53
3.1.11.1 主要評価項目 53
3.1.11.2 副次評価項目 53
3.1.11.3 探索的評価項目 53
3.1.12 統計手法 54
3.2 結果の要約 54
3.2.1 被験者の内訳 54
3.2.2 被験者背景 55
3.2.3 薬物動態の結果 55
3.2.4 薬力学の結果 57
3.2.5 安全性の結果 59
3.2.5.1 有害事象 59
3.2.5.2 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図 62
3.2.5.3 抗デノスマブ抗体の発現率 63
3.3 結論 63
4. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030148）—50 歳以上の健康男性被験者を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験— 64
4.1 試験方法の概要 64
4.1.1 治験責任医師 64
4.1.2 治験実施医療機関 64
4.1.3 試験期間 64
4.1.4 開発のフェーズ 64
4.1.5 目的 64
4.1.5.1 主目的 64
4.1.5.2 副次目的 64
4.1.6 試験方法 64
4.1.7 被験者数 67
4.1.8 診断及び主な組み入れ基準 67
4.1.9 治験薬、用量及び投与方法 67

4.1.9.1 被験薬 67
4.1.9.2 対照薬 68
4.1.10 投与期間 68
4.1.11 評価項目 68
4.1.11.1 主要評価項目 68
4.1.11.2 副次評価項目 68
4.1.11.3 探索的評価項目 68
4.1.12 統計手法 69
4.2 結果の要約 69
4.2.1 被験者の内訳 69
4.2.2 被験者背景 69
4.2.3 薬物動態の結果 70
4.2.4 薬力学の結果 71
4.2.5 安全性の結果 72
4.2.5.1 有害事象 72
4.2.5.2 臨床検査値 75
4.2.5.3 バイタルサイン及び心電図 75
4.2.5.4 抗デノスマブ抗体の発現率 75
4.3 結論 76
5. The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Rheumatoid Arthritis（試験 20101324） ...77
5.1 治験方法 77
5.1.1 治験責任医師 77
5.1.2 治験実施医療機関 77
5.1.3 治験期間 77
5.1.4 開発のフェーズ 77
5.1.5 目的 77
5.1.5.1 主目的 77
5.1.5.2 副次目的 77
5.1.6 治験方法 77
5.1.7 被験者数 80
5.1.8 対象 80
5.1.8.1 主な選択基準 80
5.1.8.2 主な除外基準 81
5.1.9 治験薬、用量及び投与方法 82
5.1.9.1 被験薬 82
5.1.9.2 併用薬 82

5.1.9.3　用法・用量の設定根拠 82
5.1.10　投与期間 82
5.1.11　評価項目 83
5.1.11.1　主要評価項目 83
5.1.11.2　副次評価項目 83
5.1.12　統計手法 83
5.2　被験者の内訳 83
5.3　被験者背景 84
5.4　薬物動態の結果 84
5.5　薬力学の結果 85
5.6　安全性の結果 85
5.6.1　曝露状況 85
5.6.2　有害事象 86
5.6.2.1　有害事象の要約 86
5.6.2.2　比較的よく見られる有害事象 87
5.6.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象 89
5.6.2.4　投与中止に至った有害事象 89
5.6.2.5　死亡 89
5.6.2.6　重篤な有害事象 89
5.6.3　臨床検査値及びバイタルサイン 89
5.7　結論 89
6.　デノスマブ第 III 相試験(AMG162-D-J301)—疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) 治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブ（デノスマブ）のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験— 91
6.1　治験方法 91
6.1.1　治験責任医師 91
6.1.2　治験実施医療機関 91
6.1.3　治験期間 91
6.1.4　開発のフェーズ 91
6.1.5　目的 91
6.1.6　治験方法 91
6.1.7　被験者数 96
6.1.8　対象 96
6.1.8.1　選択基準 96
6.1.8.2　除外基準 97
6.1.9　治験薬、用量及び投与方法 98
6.1.9.1　被験薬 98

6.1.9.2　対照薬 99
6.1.9.3　用法・用量の設定根拠 99
6.1.10　投与期間 100
6.1.11　評価項目 100
6.1.11.1　有効性の主要評価項目 100
6.1.11.2　有効性の副次評価項目 100
6.1.11.3　有効性の探索的評価項目 100
6.1.11.4　安全性評価項目 101
6.1.12　統計手法 101
6.1.12.1　解析対象集団 101
6.1.12.2　二重盲検期の有効性の解析 102
6.1.12.3　二重盲検期の安全性の解析 102
6.1.12.4　二重盲検期 + 継続投与期の解析 103
6.2　被験者の内訳 104
6.2.1　二重盲検期 104
6.2.2　継続投与期 105
6.3　解析対象 106
6.3.1　二重盲検期 106
6.3.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期 107
6.4　被験者背景 108
6.4.1　二重盲検期 108
6.4.2　継続投与期 112
6.5　有効性の結果 112
6.5.1　主要評価項目: 12 ヵ月時の TSS の変化量 112
6.5.2　副次評価項目 114
6.5.2.1　6 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコア及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア 114
6.5.2.2　12 ヵ月時の骨密度（腰椎 L1-L4） 121
6.5.2.3　骨・軟骨代謝マーカーの変化率 122
6.5.3　探索的評価項目 123
6.6　安全性の結果 124
6.6.1　曝露状況 124
6.6.1.1　二重盲検期 124
6.6.1.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期 125
6.6.2　有害事象 126
6.6.2.1　有害事象の要約 126
6.6.2.2　比較的よく見られる有害事象 129

6.6.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象 132
6.6.2.4　投与中止に至った有害事象 132
6.6.2.5　死亡 134
6.6.2.6　重篤な有害事象 135
6.6.2.7　その他の重要な有害事象 138
6.6.3　臨床検査値及びバイタルサイン 140
6.6.4　抗デノスマブ抗体の発現率 141
6.7　結論 141
6.8　付録 142
7.　AMG 162 第 II 相試験（AMG162-D-J201）—メトトレキサート（methotrexate: MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の用量反応試験— 178
7.1　治験方法 178
7.1.1　治験責任医師 178
7.1.2　治験実施医療機関 178
7.1.3　治験期間 178
7.1.4　開発のフェーズ 178
7.1.5　目的 178
7.1.6　治験方法 178
7.1.7　被験者数 181
7.1.8　対象 182
7.1.8.1　主な選択基準 182
7.1.8.2　主な除外基準 182
7.1.9　治験薬、用量及び投与方法 183
7.1.9.1　被験薬 183
7.1.9.2　対照薬 184
7.1.9.3　用法・用量の設定根拠 184
7.1.10　投与期間 184
7.1.11　評価項目 184
7.1.11.1　有効性の主要評価項目 184
7.1.11.2　有効性の副次評価項目 184
7.1.11.3　薬物動態評価項目 185
7.1.11.4　探索的評価項目 185
7.1.11.5　安全性評価項目 185
7.1.12　統計手法 185
7.1.12.1　解析対象集団 185
7.1.12.2　有効性の解析 186
7.1.12.3　薬物動態の解析 186

7.1.12.4　安全性の解析 187
7.2　被験者の内訳 187
7.3　解析対象 188
7.4　被験者背景 189
7.5　有効性の結果 192
7.5.1　主要評価項目: 12 ヵ月時の骨びらんスコアの変化量 192
7.5.2　副次評価項目 193
7.5.2.1　6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア、及び TSS 193
7.5.2.2　6 及び 12 ヵ月時の骨密度（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部） 195
7.5.3　サブグループ解析 197
7.5.4　探索的評価項目 197
7.6　薬物動態の結果 198
7.7　安全性の結果 202
7.7.1　曝露状況 202
7.7.2　有害事象 203
7.7.2.1　有害事象の要約 203
7.7.2.2　比較的よく見られる有害事象 204
7.7.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象 205
7.7.2.4　投与中止に至った有害事象 205
7.7.2.5　死亡 206
7.7.2.6　重篤な有害事象 206
7.7.2.7　その他の重要な有害事象 207
7.7.3　臨床検査値及びバイタルサイン 209
7.7.4　抗デノスマブ抗体の発現率 209
7.8　結論 209
7.9　付録 210
8.　A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis（試験 20040144） 221
8.1　治験方法 221
8.1.1　治験責任医師 221
8.1.2　治験実施医療機関 221
8.1.3　治験期間 221
8.1.4　開発のフェーズ 221
8.1.5　目的 221
8.1.5.1　主目的 221
8.1.5.2　副次目的 221

8.1.6 治験方法 221
8.1.7 被験者数 223
8.1.8 対象 224
8.1.8.1 主な選択基準 224
8.1.8.2 主な除外基準 224
8.1.9 治験薬、用量及び投与方法 225
8.1.9.1 被験薬 225
8.1.9.2 対照薬 225
8.1.9.3 用法・用量の設定根拠 225
8.1.10 投与期間 226
8.1.11 評価項目 226
8.1.11.1 有効性の主要評価項目 226
8.1.11.2 有効性の副次評価項目 226
8.1.11.3 安全性評価項目 227
8.1.11.4 薬物動態評価項目 227
8.1.12 統計手法 227
8.2 被験者の内訳 228
8.3 被験者背景 229
8.4 有効性の結果 229
8.4.1 MRI による骨びらんスコアの変化 229
8.4.2 骨密度 230
8.4.3 骨・軟骨代謝マーカー 231
8.5 薬物動態の結果 231
8.6 安全性の結果 231
8.6.1 曝露状況 231
8.6.2 有害事象 232
8.6.2.1 有害事象の要約 232
8.6.2.2 比較的よく見られる有害事象 232
8.6.2.3 治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象 233
8.6.2.4 投与中止に至った有害事象 233
8.6.2.5 死亡 233
8.6.2.6 重篤な有害事象 234
8.6.2.7 その他の重要な有害事象 234
8.6.3 臨床検査値 234
8.6.4 抗デノスマブ抗体の発現率 234
8.7 結論 234

9. An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis（試験 20060289）....236
9.1 治験方法....236
9.1.1 治験責任医師....236
9.1.2 治験実施医療機関....236
9.1.3 治験期間....236
9.1.4 開発のフェーズ....236
9.1.5 目的....236
9.1.5.1 主目的....236
9.1.5.2 副次目的....236
9.1.6 治験方法....237
9.1.7 被験者数....238
9.1.8 対象....238
9.1.8.1 主な選択基準....238
9.1.8.2 主な除外基準....239
9.1.9 治験薬、用量及び投与方法....239
9.1.9.1 被験薬....239
9.1.10 投与期間....239
9.1.11 評価項目....239
9.1.11.1 主要評価項目....239
9.1.11.2 副次評価項目....239
9.1.12 統計手法....240
9.2 被験者の内訳....241
9.3 被験者背景....242
9.4 有効性の結果....244
9.4.1 骨密度....244
9.4.2 骨折....245
9.4.2.1 椎体骨折....245
9.4.2.2 非椎体骨折....246
9.4.3 骨代謝マーカー....247
9.4.4 骨生検....247
9.5 安全性の結果....247
9.5.1 曝露状況....247
9.5.2 有害事象....248
9.5.2.1 有害事象の要約....248
9.5.2.2 比較的よく見られる有害事象....249

9.5.2.3　治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象 250
9.5.2.4　死亡 251
9.5.2.5　重篤な有害事象 251
9.5.2.6　その他の重要な有害事象 251
9.5.3　臨床検査値及びバイタルサイン 253
9.5.4　抗デノスマブ抗体の発現率 253
9.6　結論 253

略号の一覧（1/3）

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
Ab	Antibody	抗体
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20	–	ACR コアセット（米国リウマチ学会が提唱する関節リウマチの活動性の評価定義）20%改善率
ACR50	–	ACR コアセット 50%改善率
ACR70	–	ACR コアセット 70%改善率
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT(GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AMG 162	development code of denosumab	デノスマブの開発コード
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST(GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the serum concentration-time curve from time zero to 168 hours postdose	投与後 0 時間から 168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	AUC up to infinity	無限大時間までの AUC
AUClast	area under the serum concentration-time curve from time zero to the time of last measurable concentration	投与後 0 時間から最終測定時までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the serum concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔ごとの血清中濃度－時間曲線下面積
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	肥満度指数
BSAP	bone-specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
CCP	citrullinated peptide	シトルリン化ペプチド
CDAI	Clinical Disease Activity Index	米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会が提唱する 28 関節と VAS を用いた疾患活動性の評価指標
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
COMP	cartilage oligomeric matrix protein	軟骨オリゴマーマトリクス蛋白質
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白質
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CTX	C-telopeptide	C-テロペプチド
CTX-I	C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CTX-II	C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type II	II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
DAS	Disease Activity Score	疾患活動性の評価指標
DAS28	Disease Activity Score using 28 joints	欧州リウマチ学会が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand	上肢障害評価表。手の症状や能力を評価するために患者自身が行うアンケート
DIP	distal interphalangeal	遠位指節間関節
DMARDs	disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬

略号の一覧（2/3）

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXA	dual energy x-ray absorptiometry	二重 X 線吸収測定法
EC_{50}	half-maximum effective concentration	50%最大作用をもたらす濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
Emax	maximum effect	最大作用
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index	慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するための患者自身が行うアンケート
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン
HBc	hepatitis B core antigen	B 型肝炎コア抗原
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HepCAb	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
JSN	joint space narrowing	関節裂隙腔狭小化
LOCF	last observation carried forward	–
LS	least squares	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHQ	Michigan Hand Outcomes Questionnaire	ミシガン手の健康調査質問表
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MRTinf	MRT up to infinity	無限大時間までの MRT
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当なし
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系消炎鎮痛薬
NTX	N-telopeptide	N-テロペプチド
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
ONJ	osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
OPG	osteoprotegerin	オステオプロテゲリン
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide	1 型プロコラーゲン N-プロペプチド
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PT	preferred term	基本語
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QW	every week	1 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
RANKL	RANK ligand	RANK リガンド
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SC	subcutaneous	皮下の
SD	standard deviation	標準偏差
SDAI	Simplified Disease Activity Index	米国リウマチ学会及び EULAR が提唱する 28 関節、VAS、及び CRP を用いた疾患活動性の評価指標

略号の一覧（3/3）

略語又は用語	定義／解説（英語）	定義／解説（日本語）
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
$T_{1/2,\beta}$	half-life associated with the beta phase	β 相の半減期
$T_{1/2,\gamma}$	half-life associated with the gamma phase	γ 相の半減期
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TRAP 5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b
TSS	Total Sharp Score	
uNTX	urinary N-telopeptide	尿中 N-テロペプチド
uNTX/Cr	urine N-telopeptide corrected for urine creatinine	尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド
V_0	initial volume of distribution	投与直後の分布容積
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール
Vss	volume of distribution at steady state	定状状態の分布容積

－: 該当する表記なし

臨床試験一覧表

試験計画番号	試験名	第 5 部 項番号	評価／参考	試験略名
20030164	日本人閉経後女性を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験	5.3.3.1-1	参考	日本 P1 単回
20010124	健康閉経後女性を対象として皮下又は静脈内に AMG 162 を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験	5.3.3.1-2	参考	米国 Ph1 女性単回・反復
20030180	健康閉経後女性を対象とした AMG 162 の薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験	5.3.3.1-3	参考	米国 Ph1 女性単回
20030148	50 歳以上の健康男性被験者を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験	5.3.3.1-4	参考	米国 Ph1 男性単回
20101324	The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Rheumatoid Arthritis	5.3.3.2-1	参考	米国エタネルセプト DDI
AMG162-D-J301	DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験（第 III 相）	5.3.5.1-1	評価	日本 RA P3
AMG162-D-J201	メトトレキサート（MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の用量反応試験（第 II 相）	5.3.5.1-2	評価	日本 RA P2
20040144	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis	5.3.5.1-3	参考	北米 RA P2
20060289	An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis	5.3.5.4-1	参考	欧米長期

1. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030164）—日本人閉経後女性を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験—

資料番号 5.3.3.1-1（試験略名：日本 P1 単回）

1.1 試験方法の概要

1.1.1 治験責任医師

[redacted]

1.1.2 治験実施医療機関

[redacted]

1.1.3 試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の投与日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

1.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主目的

日本人の閉経後女性を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.1.5.2 副次目的

日本人の閉経後女性を対象として、デノスマブを単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを評価する。

1.1.6 試験方法

本試験は、デノスマブの単回皮下投与時の安全性及び忍容性を評価することを目的として、日本人の閉経後女性を対象に実施した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、第 I 相試験である。1 コホート 8 名からなる 5 コホートに対し、被験者を各コホート内でデノスマブ群 6 名及びプラセボ群 2 名となるように 3:1 の比で無作為に割り付けた。

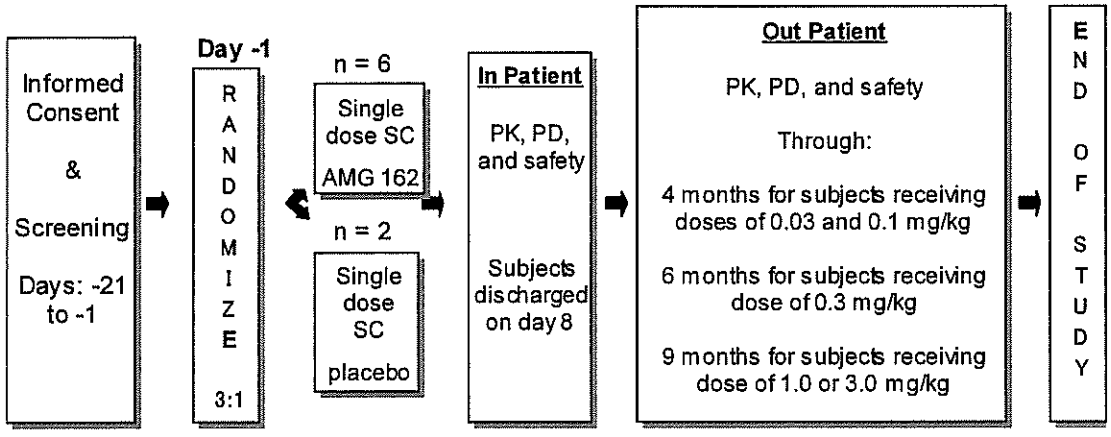
すべての被験者がスクリーニング期間を完了した。ベースライン値の測定終了後に、治験薬を皮下投与した（スクリーニング期間開始後の 4 週間以内）。0.03 又は 0.1 mg/kg のデノス

マブを投与するコホートでは 4 ヵ月間（第 17 週まで）、0.3 mg/kg を投与するコホートでは 6 ヵ月間（第 25 週まで）、1.0 又は 3.0 mg/kg を投与するコホートでは 9 ヵ月間（第 37 週まで）追跡調査し、安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価した。

薬物動態検討用のサンプル採取、血液生化学検査、血液学的検査、凝固パラメータの測定、尿検査、バイタルサインの測定、身体的検査、心電図検査、血清中及び尿中骨代謝マーカーの測定、T 細胞及び B 細胞数の計測、及び血清中抗デノスマブ抗体の測定を、治験薬投与後に一定の間隔で実施した。すべての被験者について、試験期間中の併用薬及び有害事象のデータを収集した。

試験デザインを図 2.7.6.1.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.1.1-1、表 2.7.6.1.1-2、表 2.7.6.1.1-3 に示す。

図 2.7.6.1.1-1　試験デザイン



治験総括報告書 図 7-1 から引用

表 2.7.6.1.1-1　評価スケジュール（0.03 及び 0.1 mg/kg 投与）

Time relative to dosing:	Screen	Checkin	Treatment Period																						End of study
Weeks:			w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15		W17
Days:	−21	−1	d1						d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99		D113
Hours:			0h	5 min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h									
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x											
AMG 162 Dosing			x																						
Medical History	x																								
Physical Exam	x	x												x											x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																								
Weight	x	x																							x
HIV, HBs, HCV, Syphilis	x																								
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]						x			x		x	x	x	x					x			x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x
Hematology	x	x							x			x		x	x	x		x		x		x	x	x	x
Coagulation parameters	x															x									x
Urine Laboratory Assessments	x	x												x		x		x		x		x	x	x	x
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x	x	x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x	x	x
Urine N-Telopeptide[c]	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]														x			x		x	x	x	x
Adverse Events and Con meds		Adverse Events will be recorded throughout the study when reported																							

a: To be performed predose
b: Upon admission on day −1, three ECGs performed no less than 1 hour apart will be collected on each subject
c: The measurement of urine creatinine will be performed with urine N-telopeptide.
治験総括報告書 表 7-3 から引用

表 2.7.6.1.1-2　評価スケジュール（0.3 mg/kg 投与）

Time relative to dosing:	Screen	Checkin	Treatment Period																								End of study
Weeks:			w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21		W25
Days:	−21	−1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11		d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141		d169
Hours:			0 h	5 min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h											
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x													
AMG 162 Dosing			x																								
Medical History	x																										
Physical Exam	x	x												x													x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																										
Weight	x	x																									x
HIV, HBs, HCV, Syphilis	x																										
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]						x			x		x	x	x	x					x		x	x		x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x		x
Hematology	x	x							x			x		x	x	x		x		x		x	x	x	x		x
Coagulation parameters	x															x											x
Urine Laboratory Assessments	x	x												x		x		x		x		x	x	x	x		x
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x		x
Immunoglobulins			x[a]															x					x				x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x				x
Urine N-Telopeptide[c]	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]														x			x		x	x	x	x	x
Adverse Events and Con meds		Adverse Events will be recorded throughout the study when reported																									

a: To be performed predose
b: Upon admission on day −1, three ECGs performed no less than 1 hour apart will be collected on each subject
c:. The measurement of urine creatinine will be performed with urine N-telopeptide.
治験総括報告書 表 7-3 から引用

表 2.7.6.1.1-3　評価スケジュール（1 及び 3 mg/kg 投与）

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																									End of study
Weeks			w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w29	w33	w37
Days	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11		d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d253
Hours			0h	5 min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h												
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x														
AMG 162 Dosing			x																								
Medical History	x																										
Physical Examination	x	x												x														x
Vital Signs	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																											
Weight	x	x																										x
HIV, HBs, HCV, Syphilis	x																											
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]					x			x			x	x	x	x					x		x	x	x	x	x
Clinical chemistry	x	x						x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Hematology	x	x						x			x		x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Coagulation parameters	x	x													x													x
Urine Laboratory Assessments	x	x											x		x		x		x		x	x	x	x	x		x	x
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]										x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]					x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]														x					x			x			x
T and B cell enumeration			x[a]					x					x									x			x			x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]														x			x		x	x	x	x	x	x	x
Adverse Events and Concomitant medications		← Recorded on the case report form when reported →																										

a To be performed predose
b Upon admission on day -1, three ECGs performed no less than 1 hour apart will be collected on each subject
治験総括報告書 表 7-3 から引用

1.1.7　被験者数

計画時: 40 名

組み入れ時: 45 名（デノスマブ群 33 名、プラセボ群 12 名）

1.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 40～64 歳の閉経後の女性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

1.1.9　治験薬、用量及び投与方法

1.1.9.1　被験薬

デノスマブを 0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の用量で皮下投与した。デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 30 mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の凍結注射用剤として提供した。

1.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

1.1.10　投与期間

- 0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群: 4 ヵ月
- 0.3 mg/kg 投与群: 6 ヵ月
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 9 ヵ月

投与期間は、治験薬投与（単回皮下投与）及び追跡調査を含む。

1.1.11　評価項目

1.1.11.1　主要評価項目

- 安全性評価項目（試験期間中の有害事象の発現率、安全性に関する臨床検査値、心電図、及びバイタルサイン）

1.1.11.2　副次評価項目

- 薬物動態パラメータ
- 尿中 N-テロペプチド（urinary N-telopeptide: uNTX）、骨型アルカリホスファターゼ

(bone-specific alkaline phosphatase: BSAP)、及びインタクト副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH) のベースラインからの変化

1.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースラインの特性は、投与量別に要約した。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤性、及び治験薬との因果関係別に表に示した。臨床検査値(血液学的検査、血液生化学検査)及びバイタルサインのベースラインからの変化は、時点、投与量ごとに記述的に表示した。骨代謝マーカー、薬物動態パラメータ、及び抗体検査の結果は、投与群ごとに要約した。

1.2 結果の要約

1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

45 名(デノスマブ群 33 名、プラセボ群 12 名)が本試験に組み入れられ、そのうち 40 名が治験薬(デノスマブ又はプラセボ)の単回投与を受けた。治験薬を投与された 40 名全員(デノスマブ群 30 名、プラセボ投与群 10 名)が試験を完了した。

表 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

		Denosumab					
	Placebo n (%)	0.03 mg/kg n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	All Denosumab n (%)
Subjects enrolled	12	6	6	8	7	6	33
Test Article Accounting							
Subjects who never received test article	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	0 (0)	3 (9)
Subjects who received test article	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who completed test article	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting							
Subjects who completed study	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (75)	6 (86)	6 (100)	30 (91)
Subjects who discontinued study	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	0 (0)	3 (9)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled
治験総括報告書 表 14-1.1 から引用

1.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.1.2-2 に示す。

組み入れられた被験者はすべて日本人の女性であった。

表 2.7.6.1.2-2　人口統計学的データ

		Denosumab					
	Placebo (N = 10)	0.03 mg/kg (N = 6)	0.1 mg/kg (N = 6)	0.3 mg/kg (N = 6)	1.0 mg/kg (N = 6)	3.0 mg/kg (N = 6)	All Denosumab (N = 30)
Sex - n(%)							
Female	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Race/Ethnicity, n(%)							
Japanese	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Age - years							
n	10	6	6	6	6	6	30
Mean	59.60	59.67	59.50	60.33	55.50	58.67	58.73
SD	3.06	2.34	3.39	3.14	3.39	2.34	3.25
Median	59.50	59.00	59.50	60.00	56.00	58.50	59.00
Min, Max	55.0, 64.0	57.0, 63.0	55.0, 64.0	55.0, 64.0	51.0, 59.0	56.0, 62.0	51.0, 64.0

Page 1 of 1

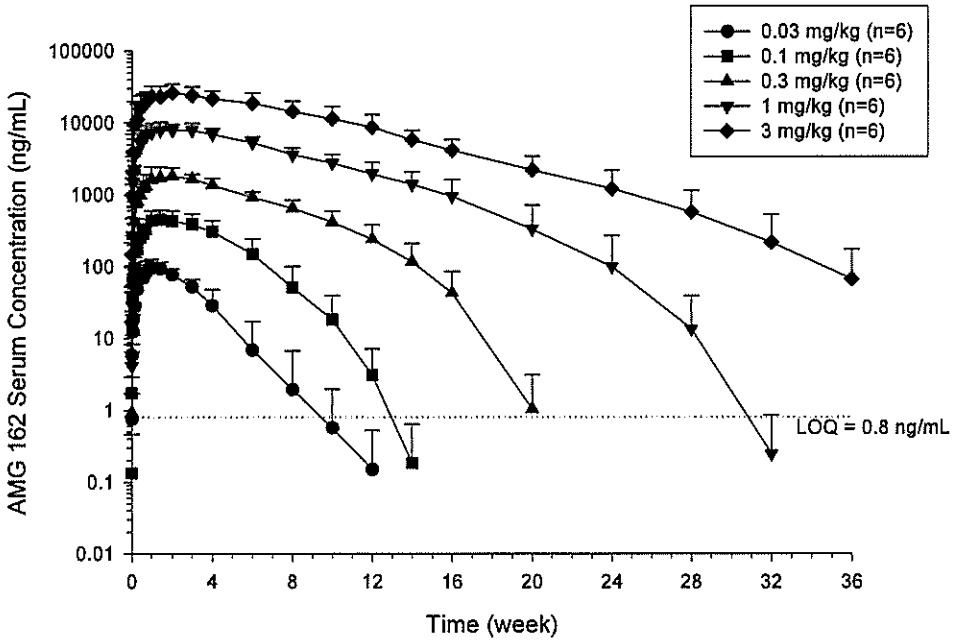
SD = Std. Deviation.
治験総括報告書 表 14-2.1 から引用

1.2.3　薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.1.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-3 に示す。

デノスマブは非線形の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。デノスマブは、皮下投与後速やかに吸収され、すべての群において血清中濃度は投与 1 時間後から検出された。最高血清中濃度（maximum serum concentration: Cmax）到達時間は長く、7～14 日後に最高濃度に到達した。0.03 mg/kg を超える用量では、Cmax 到達後の血清中濃度－時間プロファイルは 2 相性を示し、初期の β 相では血清中濃度は最高濃度からほぼ直線的に低下し、より急速な γ 相へと移行した。デノスマブの Cmax 及び血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve: AUC）は、用量の増加に比例した値以上に上昇した。さらに、用量を 0.03 mg/kg から 3 mg/kg に増加させると見かけのクリアランス（apparent clearance: CL/F）は 88%低下し、平均滞留時間（mean residence time: MRT）は 3 倍以上上昇した。この挙動はデノスマブの消失が用量及び濃度依存性を示すことと一致する。

図 2.7.6.1.2-1　血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）



治験総括報告書 図 10-1 から引用

表 2.7.6.1.2-3　薬物動態パラメータ

		0.03 mg/kg (N = 6)		0.1 mg/kg (N = 6)		0.3 mg/kg (N = 6)		1 mg/kg (N = 6)		3 mg/kg (N = 6)	
Parameter[a]	Units	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
AUC_{0-t}[b]	μg·day/mL	2.06	0.53	15.2	6.7	84.3	20.1	481	131	1790	650
Cmax[c]	ng/mL	99.6	25.8	492	166	1910	658	8690	2170	27400	7880
Tmax[d]	day	7.00	(7, 10)	12.0	(7, 21)	14.0	(7, 21)	14.0	(10, 21)	14.0	(14, 42)
CL/F[e]	mL/day/kg	15.3	4.2	8.31	4.97	3.72	0.89	2.20	0.56	1.85	0.58
MRT_{0-t}[f]	day	15.5	4.7	22.5	3.9	33.6	5.8	42.6	7.0	51.4	5.8

Page 1 of 1

a: Mean values reported to 3 significant figures; SD values reported to same precision as mean values
b: Area under the curve from time 0 to time of last quantifiable serum concentration
c: Maximum observed concentration
d: Time of maximum observed concentration (median value and range are reported)
e: Apparent clearance
f: Mean residence time from time 0 to time of last quantifiable serum concentration
治験総括報告書 表 10-1 から引用

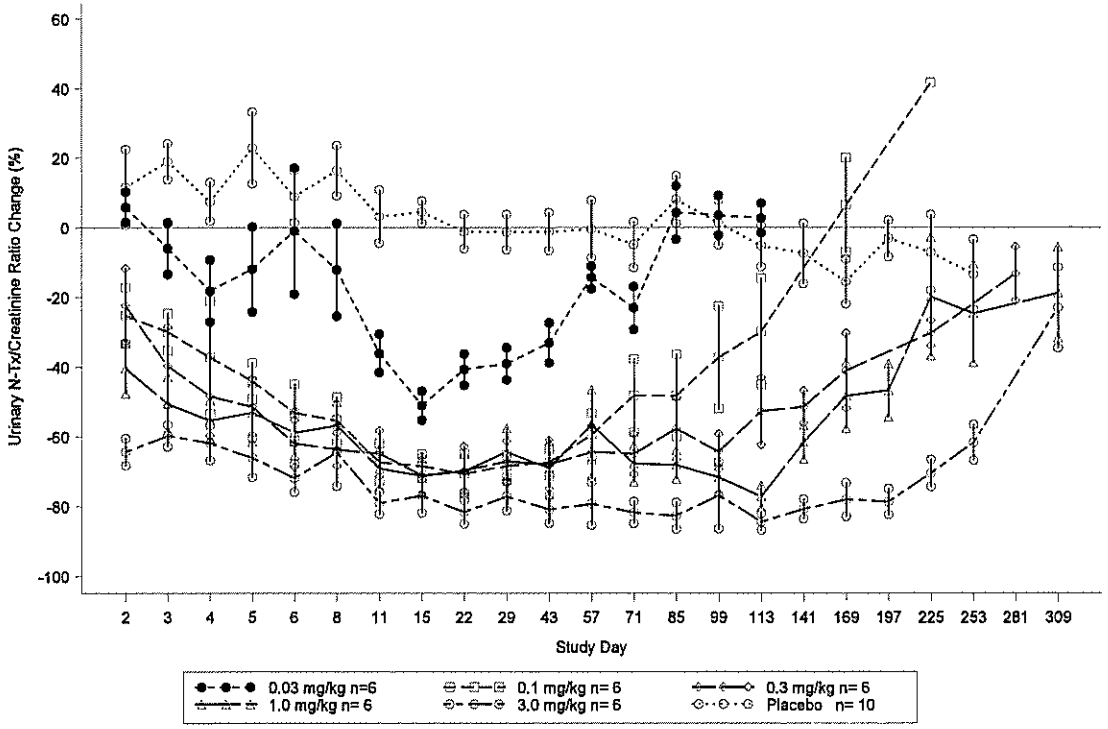
1.2.4　薬力学の結果

尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド（urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr）のベースラインからの変化率を図 2.7.6.1.2-2 に示す。

デノスマブ群では、uNTX/Cr は速やかに（投与後 2 日以内）かつ用量依存的に低下した。すべてのデノスマブ群において、uNTX/Cr のベースラインからの低下率の平均値の最大値は約 50%～85%であり、また血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I）のベースラインからの変化率は約 65%～95%であ

った。uNTX/Cr の低下は、3.0 mg/kg 投与群では 8 ヵ月間、1.0 mg/kg 投与群では 7 ヵ月間持続した。プラセボ群では、uNTX/Cr 及び血清 CTX-I の平均値は、試験期間中を通してベースライン値と同程度であった。デノスマブ群では、BSAP 濃度の平均値が用量依存的に低下し、ほとんどの被験者で試験期間中を通してベースライン値より低い値であった。一方、プラセボ群では、BSAP 濃度の平均値は、試験期間中を通してベースライン値と同程度であった。BSAP が遅れて低下したことは、デノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用していることを示唆しており、骨リモデリングの基礎単位である basic multicellular unit での骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。アルブミンで補正した血清カルシウム及びリン値の平均値が一過性の低下を示したが、これはデノスマブの骨吸収抑制作用によるものと考えられる。血清カルシウム値の低下に応じてインタクト PTH の平均値が上昇したが、時間とともにベースライン値に回復した。

図 2.7.6.1.2-2　uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SE）



Note: placebo : n = 6 at day 141, 169 n = 5 at day 225 n = 4 at day 197, 253.
0.1 mg/kg: n = 1 at day 225 - SE not applicable.
0.3 mg/kg: n = 5 at day 225 n = 4 at day 281.
1.0 mg/kg: n = 4 at day 309.

治験総括報告書 図 14-1 から引用

1.2.5 安全性の結果

1.2.5.1 有害事象

1.2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1.2-4 に示す。

表 2.7.6.1.2-4 有害事象の要約

	Placebo	Denosumab					
		0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	All Denosumab
	(N = 10) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 6) n (%)	(N = 30) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	10 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	6 (60)	2 (33)	3 (50)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	21 (70)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	4 (40)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	4 (67)	4 (67)	12 (40)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

a: Death occuring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.
治験総括報告書 表 14-6.1 から引用

1.2.5.1.2 全有害事象

有害事象は、デノスマブ群全体の 70%（21/30）（0.03 mg/kg 群 33% [2/6]、0.1 mg/kg 群 50% [3/6]、0.3 mg/kg 群 83% [5/6]、1.0 mg/kg 群 100% [6/6]、3.0 mg/kg 群 83% [5/6]）に、プラセボ群の 60% [6/10] に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群全体の 40%（12/30）（0.03 mg/kg 群 0% [0/6]、0.1 mg/kg 群 17% [1/6]、0.3 mg/kg 群 50% [3/6]、1.0 mg/kg 群 67% [4/6]、3.0 mg/kg 群 67% [4/6]）に、プラセボ群の 40% [4/10] に認められた。有害事象の発現状況を表 2.7.6.1.2-5 及び表 2.7.6.1.2-6 に示す。

表 2.7.6.1.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 10)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 6)	Total (N = 30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	6 (60)	2 (33)	3 (50)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	21 (70)
CARDIAC DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Atrial Fibrillation	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sensation Of Block In Ear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Tinnitus	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
EYE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	3 (10)
Blepharospasm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Conjunctival Haemorrhage	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (30)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	2(33)	0 (0)	6 (20)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Cheilitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diarrhoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Gastritis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gingival Bleeding	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lip Blister	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomach Discomfort	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (10)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	3 (50)	2 (33)	8 (27)
Chest Discomfort	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
Chest Pain	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Erythema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Injection Site Haemorrhage	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (10)
Malaise	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Seasonal Allergy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (30)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	5 (83)	1 (17)	10 (33)
Bronchitis Acute	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Herpes Zoster	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nasopharyngitis	3 (30)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	5 (83)	1 (17)	9 (30)
Periodontal Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (10)
Blister	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Contusion	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Thermal Burn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (7)
INVESTIGATIONS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatic Enzyme Increased	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

事象名: MedDRA ver 7.0
治験総括報告書 表 14-6.1.1 から引用

表 2.7.6.1.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 10)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 6)	Total (N = 30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (30)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	2 (33)	7 (23)
Arthralgia	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Back Pain	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Muscle Fatigue	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Myalgia	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periarthritis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Spondylosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	4 (13)
Dizziness	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Headache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Hypoaesthesia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (10)
Rhinitis Allergic	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinorrhoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (10)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	4 (13)
Dermatitis	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis Contact	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Eczema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (7)
Haemorrhage Subcutaneous	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Pruritus	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

事象名: MedDRA ver 7.0
治験総括報告書 表 14-6.1.1 から引用

表 2.7.6.1.2-6　有害事象の発現状況（因果関係が否定できない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 10)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 6)	Total (N = 30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	4 (40)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	4 (67)	4 (67)	12 (40)
CARDIAC DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Atrial Fibrillation	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tinnitus	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EYE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Conjunctivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	4 (13)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Cheilitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gingival Bleeding	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	6 (20)
Chest Discomfort	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Erythema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Injection Site Haemorrhage	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (10)
Malaise	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (7)
Herpes Zoster	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Periodontal Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
INVESTIGATIONS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatic Enzyme Increased	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	0 (0)	4 (13)
Arthralgia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (7)
Back Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Muscle Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Dermatitis	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eczema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver 7.0
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-6.2.1 から引用

1.2.5.1.3　試験の中止に至った有害事象

本試験では、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

1.2.5.1.4　死に至った有害事象

本試験では、死に至った有害事象は認められなかった。

1.2.5.1.5　重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.5.2　臨床検査値及び心電図

デノスマブ投与群の2名に、血清アルブミンで補正したカルシウム値の一過性の低下が認められたが、いずれも無症候性であった。凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、T細胞及びB細胞数、バイタルサイン、又は心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

1.2.5.3　抗デノスマブ抗体の発現率

本試験では、抗デノスマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

1.3　結論

本試験において、デノスマブの最高3.0 mg/kgまでの単回皮下投与は、概ね良好な安全性及び忍容性を示した。デノスマブの1.0 mg/kg以上の用量では、骨代謝マーカーの低下が少なくとも6ヵ月間維持された。骨代謝マーカーであるuNTX/Cr及び血清CTX-Iの低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となり得ることが示唆された。

2. AMG 162 第 I 相試験（試験 20010124）—健康閉経後女性を対象として皮下又は静脈内に AMG 162 を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験—

資料番号 5.3.3.1-2（試験略名: 米国 P1 女性単回・反復）

2.1 試験方法の概要

2.1.1 治験責任医師

[redacted] 及び [redacted]

2.1.2 治験実施医療機関

[redacted] 及び [redacted]

2.1.3 試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の無作為割付日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

2.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

2.1.5 目的

2.1.5.1 主目的

閉経後女性を対象として、デノスマブを皮下又は静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.1.5.2 副次目的

閉経後女性にデノスマブを皮下又は静脈内投与したときの、薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル（骨代謝マーカーの変化により骨吸収抑制活性を評価）、及び抗デノスマブ抗体の発現の有無を評価する。

2.1.6 試験方法

本試験は、閉経後女性を対象とした第 I 相、多施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験である。各コホート 8 名（デノスマブ群 6 名、プラセボ群 2 名）とし、単回投与では、単回皮下投与の 6 コホート及び単回静脈内投与の 6 コホートの計 12 コホートとした。また、反復投与では、3 ヵ月間隔で 2 回皮下投与する 1 コホートとした。

すべての被験者が、スクリーニング期間を完了し、スクリーニング期間開始後の 4 週間以

内に治験薬を投与した。0.01、0.03、及び 0.1 mg/kg 単回投与コホートでは、6 ヵ月間（169 日間）追跡調査した。0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 単回投与コホート並びに反復皮下投与コホートでは、初回投与から 9 ヵ月間（253 日間）追跡調査した。

デノスマブ群又はプラセボ群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。すべてのベースライン値の測定終了後、治験薬を皮下又は静脈内投与した。反復皮下投与コホートでは、初回投与の 84 日後に 2 回目の投与を行った（用量及び被験者の割付は初回と同じ）。反復投与コホートのデノスマブの用量は、0.1 mg/kg とした。

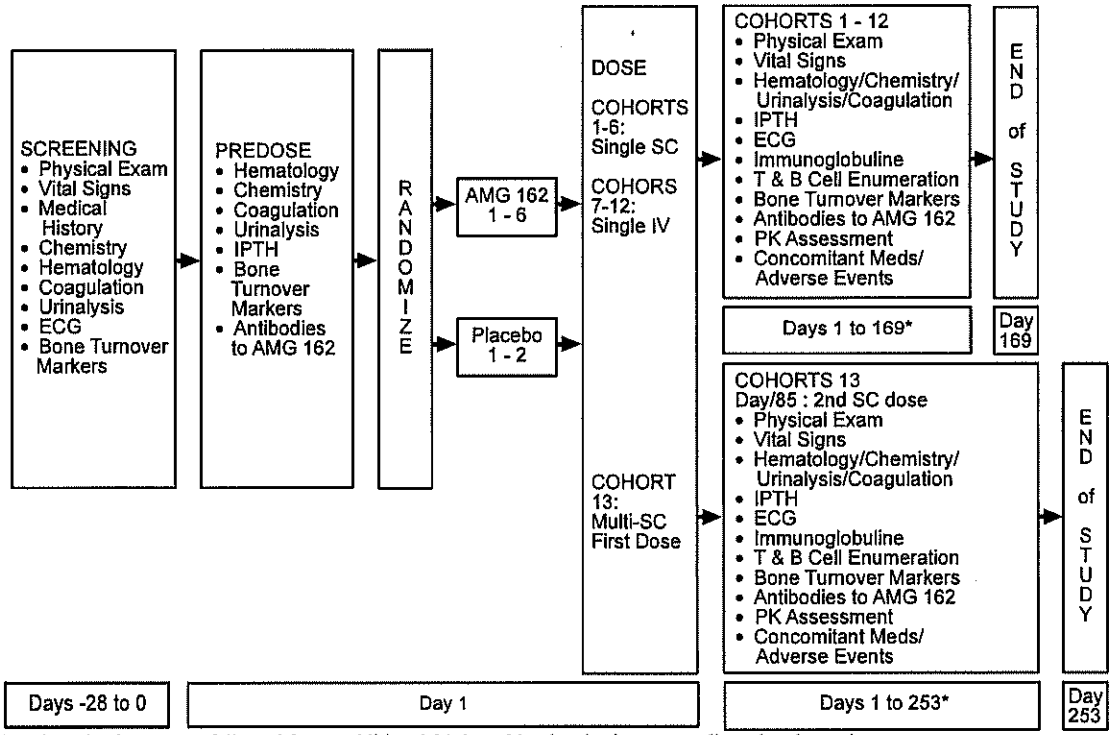
各コホートの割付を表 2.7.6.2.1-1 に、試験デザインを図 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1　各コホートの割付

Cohort	Dose Administered (Denosumab or placebo) (mg/kg)	Route	Frequency
1	0.01	SC	Once
2	0.03	SC	Once
3	0.1	SC	Once
4	0.3	SC	Once
5	1.0	SC	Once
6	3.0	SC	Once
7	0.01	IV	Once
8	0.03	IV	Once
9	0.1	IV	Once
10	0.3	IV	Once
11	1.0	IV	Once
12	3.0	IV	Once
13	0.1	SC	Twice

治験総括報告書 表 7-1 から引用

図 2.7.6.2.1-1　試験デザイン



*: Selected cohorts were followed for an additional 84 days; blood and urine were collected to determine bone turnover marker levels, serum Denosumab, and Denosumab antibody levels.
治験総括報告書 図 7-1 から引用

薬物動態検討用のサンプル採取、血液生化学検査、血液学的検査、凝固パラメータの測定、尿検査、バイタルサインの測定、身体検査、心電図検査、血清中及び尿中骨代謝マーカーの測定、T 細胞及び B 細胞数の計測、並びに血清中抗デノスマブ抗体の測定を治験薬投与後に一定の間隔で実施した。すべての被験者について、試験期間中の併用薬及び有害事象のデータを収集した。

評価スケジュールを表 2.7.6.2.1-2 に示す。

表 2.7.6.2.1-2　評価スケジュール

Procedures	Screening	Scheduled Visit (days)																			
		1	2	3	4	5	6	8	11	15	22	29	43	57	71	85	113	141	169	197[e]	225[e]	253[e]
Medical history	x																					
Medication history	x																					
Physical exam	x		x			x				x		x				x			x			
Vital signs[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Hematology	x	x	x			x			x	x		x		x		x	x	x	x			
Serum chemistry	x	x	x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x			
Coagulation parameters	x	x						x		x		x		x		x	x	x	x			
Serum intact PTH		x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x			
Immunoglobulins[b]		x										x				x			x			
T and B cell enumeration[b]		x	x					x								x			x			
Serum BSAP	x	x						x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum and urine NTX	x	x[d]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x						x		x		x		x		x	x	x	x			
Urine Ca, P		x	x					x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162		x						x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Electrocardiogram	x		x			x										x			x			
PK assessment		x[d]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

a: Vital Signs:　temperature, blood pressure and heart rate to be obtained just before obtaining each PK sample
b: Only assessed for SC single-dose and SC multidose cohorts
c: Urine:　predose and 10 to 12 hours after dosing
d: Day 1 serum PK collections:　predose and postdose at 5 minutes, 1 hour, 4 hours, 8 hours, and 12 hours
e: SC multidose cohort and selected single-dose cohorts only
BSAP = bone-specific alkaline phosphatase
Ca = calcium
NTX = N-telopeptide
P = phosphorus
PK = pharmacokinetic
PTH = parathyroid hormone

治験総括報告書 表 7-3 から引用

2.1.7　被験者数

計画時:

13 コホート各 8 名、合計 104 名

各コホートの中で、6 名をデノスマブ群に、2 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。

組み入れ時:

105 名（デノスマブ群 79 名、プラセボ群 26 名）

3.0 mg/kg の単回皮下投与コホートのみ、9 名（デノスマブ群 7 名、プラセボ群 2 名）であった。これは、デノスマブ群の 1 名が所定の日に数回来院しなかったため、治験実施計画書の規定に従い、代わりの被験者を加えたが、その後当該被験者が再び来診するようになり追

跡調査を完了したためである。

2.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 40～70 歳の閉経後の女性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

2.1.9　治験薬、用量及び投与方法

2.1.9.1　被験薬

デノスマブを 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の用量で、皮下又は静脈内投与した。デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 30 mg/mL のデノスマブに調整した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の凍結注射用剤として提供した。

2.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

2.1.10　投与期間

0.01、0.03、及び 0.1 mg/kg 単回投与コホート：169 日
反復投与コホート、並びに 0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 単回投与コホート：253 日
投与期間は、治験薬投与及び追跡調査を含む。

2.1.11　評価項目

2.1.11.1　主要評価項目

- 有害事象の発現率

さらに、臨床検査値及びバイタルサインの変化も検討した。

2.1.11.2　副次評価項目

- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化率（尿中 N-テロペプチド［urinary N-telopeptide: uNTX］及び血清 N-テロペプチド［N-telopeptide: NTX］）
- デノスマブの血清中濃度に基づく薬物動態パラメータ
- 抗デノスマブ抗体の有無

2.1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースラインの特性は、投与量、投与経路別に記述統計により要約した。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重症度、重篤度、及び因果関係別に表に示した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）及びバイタルサインのベースラインからの変化は、評価時点、用量、及び投与経路ごとに記述的に表に示した。骨代謝マーカーの変化、薬物動態パラメータ、及び抗体検査の結果は、投与群及びコホートごとに要約した。

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 105 名（デノスマブ群 79 名、プラセボ群 26 名）の全員が、治験薬を少なくとも 1 回投与され、また反復皮下投与コホートの 6 名（75%）が計画どおり 2 回の投与を受けた。各コホートの被験者数は、3.0 mg/kg の単回皮下投与コホートの 9 名（デノスマブ群 7 名、プラセボ群 2 名）以外、すべて 8 名（デノスマブ群 6 名、プラセボ群 2 名）であった。反復皮下投与コホートの 2 名は、2 回目の治験薬投与を受けなかったが、追跡調査のための来院は完了した。単回投与コホートの全員が 169 日の試験期間を完了し、また反復投与コホートの全員が 253 日の試験期間を完了した。0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg 単回投与コホートのうち、皮下投与コホートの 4 名及び静脈内投与コホートの 5 名は、169 日以降の 12 週間の追跡調査を完了しなかった。

2.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.2.2-1 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性であり、人種は白人が主であった。

表 2.7.6.2.2-1　人口統計学的データ

	SC Single-dose cohorts		SC Multi-dose Cohort		IV Cohorts	
	Denosumab (N = 37)	Placebo (N = 12)	Denosumab (N = 6)	Placebo (N = 2)	Denosumab (N = 36)	Placebo (N = 12)
Mean (SD) Age (yr)	60.4 (6.5)	54.3 (1.9)	56.8 (5.8)	57.5 (9.2)	58.3 (7.1)	58.9 (5.0)
Ethnicity						
white	81%	58%	67%	100%	75%	67%
black	3%	17%	0	0	3%	8%
Hispanic	16%	25%	33%	0	22%	25%

Page 1 of 1

SD = standard deviation

治験総括報告書 表 14-3.1、14-3.2、及び 14-3.3 から引用

ベースラインの人口統計学的特性、生殖能、及び骨代謝マーカーを含むその他のベースラインの特性は、投与群間でほぼ同様であった。単回投与コホートの約 75%及び反復皮下投与コホートの約 50%は、自然閉経であった。閉経後の年数は、2～27 年であった。被験者の約

32%は子宮摘出を受けており、また 10%は両側卵巣摘出を受けていた。

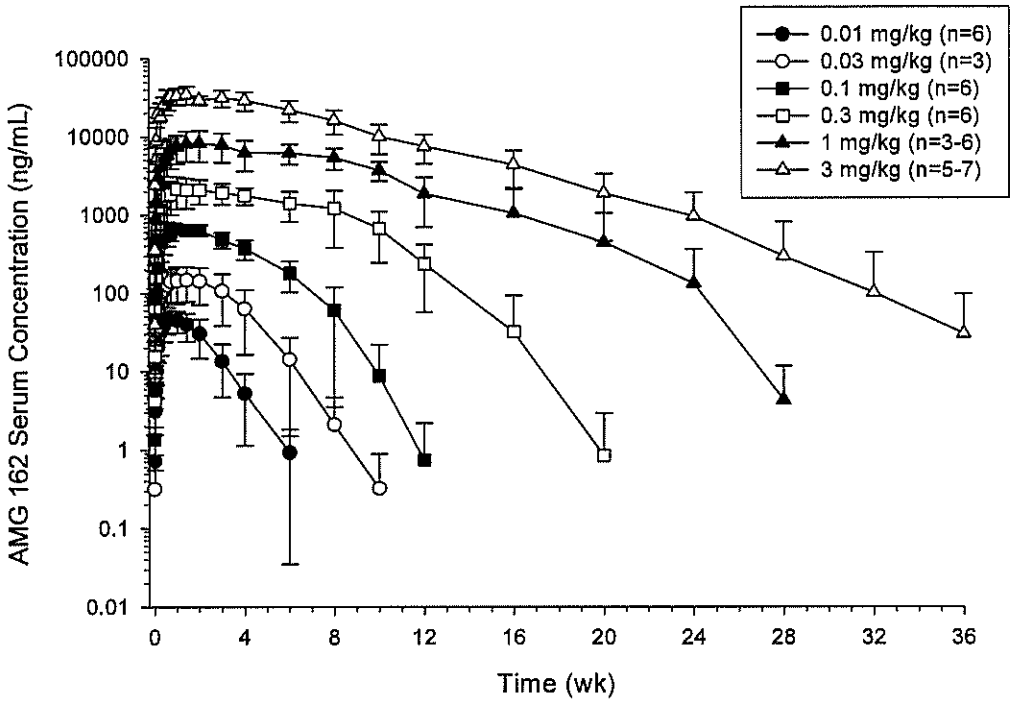
2.2.3　薬物動態の結果

デノスマブは、用量依存的な非線形性の薬物動態を示した。0.01 mg/kg の投与では、皮下投与時の見かけのクリアランス（apparent clearance: CL/F）及び静脈内投与時の平均クリアランス（clearance: CL）は、3.0 mg/kg の投与と比較して、それぞれ 9.8 及び 4.4 倍大きかった。

皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.2.2-1、図 2.7.6.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-2 に示す。

皮下投与後のデノスマブは、速やかに、かつ持続的に吸収され、血清中濃度は投与 1 時間後から検出され、投与後 7.0～17.5 日に最大血清中濃度に到達した。0.01 mg/kg より高い用量で、β 相が認められ、β 相の半減期（half-life associated with the beta phase: $T_{1/2,\beta}$）は 19.5～33.2 日であった。皮下投与コホートでは、γ 相の半減期（half-life associated with the gamma phase: $T_{1/2,\gamma}$）は 4.9～10.3 日であり、静脈内投与の場合と類似していた。0.1 mg/kg のデノスマブを 2 回皮下投与後にデノスマブの蓄積は認められず、また、単回皮下投与と比較して薬物動態パラメータに変化は認められなかった。

図 2.7.6.2.2-1　単回皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）



治験総括報告書 図 10-1 から引用

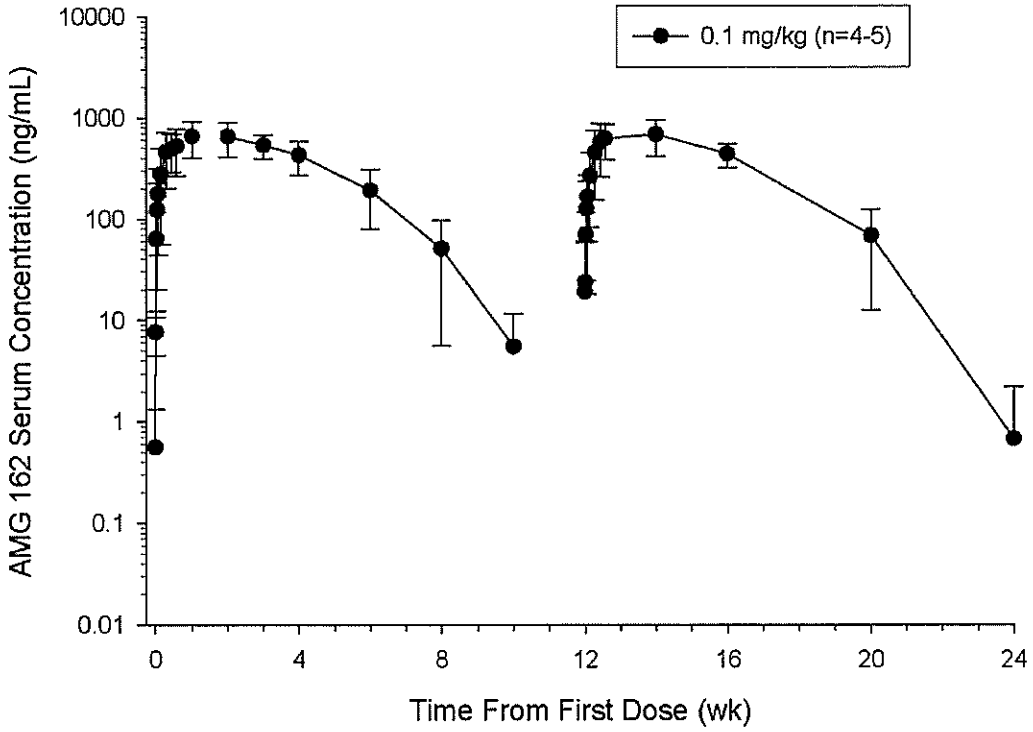
表 2.7.6.2.2-2　単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

	Denosumab (mg/kg)											
	0.01 (N = 6)		0.03 (N = 3)		0.1 (N = 6)		0.3 (N = 6)		1.0 (N = 6)		3.0 (N = 7)	
	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD
Tmax[a] (day)	7 (3, 7)	N/A	7 (5, 14)	N/A	7 (3, 14)	N/A	14 (7, 56)	N/A	17.5 (7, 42)	N/A	10 (5, 42)	N/A
Cmax[b] (ng/mL)	49.9	16.0	157	67.3	721	103	2230	873	8990	3340	36200	7280
$T_{1/2,\beta}$[c] (day)	N/A	N/A	23.3	2.44	19.5	3.15	33.2	9.5	30.2	7.04	29.5	5.46
$T_{1/2,\gamma}$[d] (day)	5.54	0.958	4.92	0.879	4.96	0.425	7.21	0.875	8.00	0.975	10.3	0.783
AUCinf (day·μg/mL)	0.771	0.268	3.77	2.04	20.4	4.08	115	42.1	538	224	2070	483
CL/F[e] (mL/hr/kg)	0.620	0.172	0.520	0.403	0.212	0.0441	0.127	0.0558	0.0897	0.0356	0.0634	0.0146
MRTinf[f] (day)	12.0	2.30	15.8	3.84	20.6	3.52	34.5	4.5	44.2	6.96	45	8.83
F[g] (% dose)	35.6	N/A	62.8	N/A	60.6	N/A	63.6	N/A	77.9	N/A	74.8	N/A

Page 1 of 1

a: Tmax is expressed as median (range)
b: Maximum observed concentration
c: Half-life associated with the beta phase
d: Half-life associated with the gamma phase
e: Apparent clearance
f: Mean residence time from time 0 to infinity
g: Relative exposure
治験総括報告書 表 10-1 から引用

図 2.7.6.2.2-2　反復皮下投与後の血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）

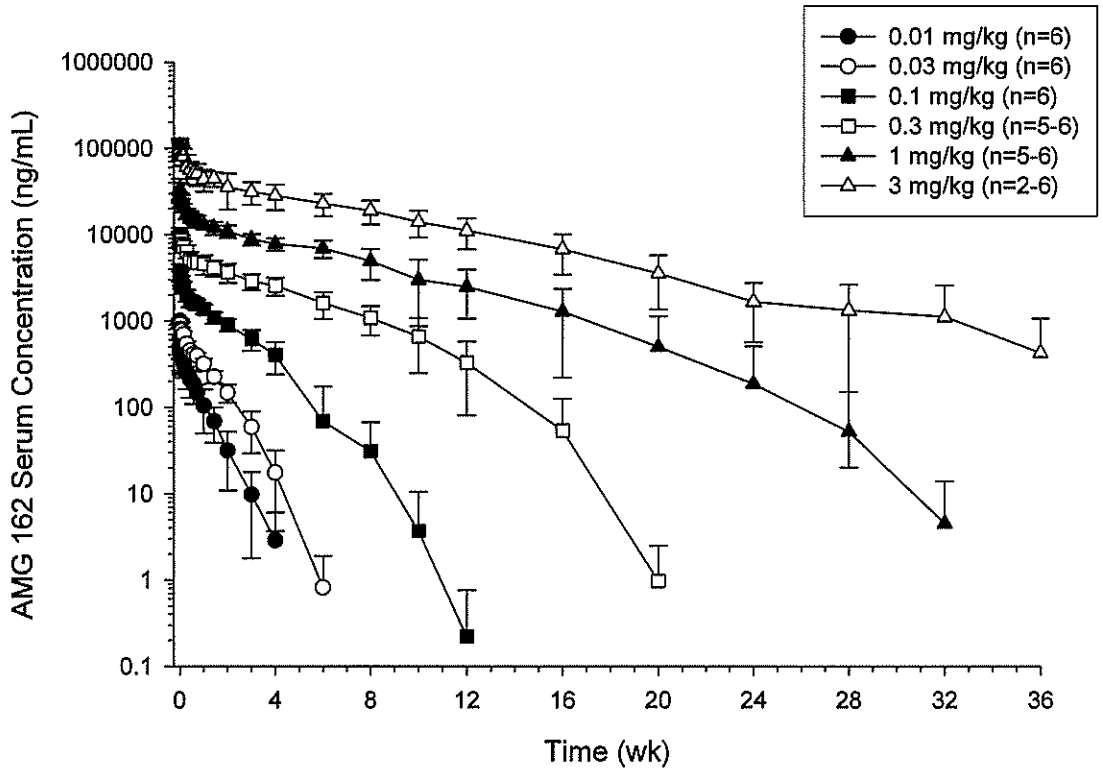


治験総括報告書 図 10-2 から引用

静脈内投与後の血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.2.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-3 に示す。

静脈内投与後の血清中濃度の低下は、三相性を示した。投与直後の分布容積（initial volume of distribution: V_0）の平均値は、すべての用量で類似していた（範囲: 21.0～30.2 mL/kg）。定状状態の分布容積（volume of distribution at steady state: Vss）の平均値は、V_0 よりわずかに大きく（範囲: 28.9～54.5 mL/kg）、血漿容積（40 mL/kg）と類似していた。このことは、デノスマブが血管外には、ほとんど分布しないことを示唆している。0.03 mg/kg 以上の用量ではβ相が認められ、$T_{1/2,\beta}$ は 8.29～37.3 日であった。$T_{1/2,\gamma}$ は 3.43～9.00 日であった。

図 2.7.6.2.2-3　単回静脈内投与後の血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）



治験総括報告書 図 10-3 から引用

表 2.7.6.2.2-3　単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	Denosumab (mg/kg)											
	0.01 (N = 6)		0.03 (N = 6)		0.1 (N = 6)		0.3 (N = 6)		1.0 (N = 6)		3.0 (N = 6)	
	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD	Mean[a]	SD
Tmax[a] (day)	0 (0, 0.167)	N/A	0 (0, 0.167)	N/A	0 (0, 0.0416)	N/A	0.0208 (0, 0.0417)	N/A	0 (0, 0.0417)	N/A	0.0417 (0, 0.167)	N/A
C_o[b] (ng/mL)	506	153	1040	36.5	3830	779	10600	1730	35200	10400	110000	26600
$T_{1/2,\alpha}$[c] (day)	1.16	0.429	1.16	0.258	1.07	0.259	1.19	0.346	1.19	0.406	1.58	0.521
$T_{1/2,\beta}$ (day)	N/A	N/A	8.29	1.16	12.7	3.30	24.4	5.83	35.1	4.96	37.3	6.96
$T_{1/2,\gamma}$ (day)	3.62	0.754	3.43	0.504	4.54	0.646	6.58	1.28	8.00	1.60	7.71	2.61
AUCinf (day·μg/mL)	2.16	0.833	6.00	0.729	33.7	5.71	180	48.3	688	195	2760	738
CL[d] (mL/hr/kg)	0.218	0.0567	0.190	0.0213	0.127	0.0228	0.0750	0.0244	0.0644	0.0189	0.0495	0.0193
MRTinf (day)	5.58	0.817	7.50	1.18	13.4	2.92	26.0	4.42	37.3	10.6	49.6	15.0
Vss[e] (mL/kg)	28.9	6.80	33.9	3.94	39.9	7.15	44.9	7.13	54.1	5.67	54.5	9.70
V_o[f] (mL/kg)	21.0	5.18	28.7	0.997	26.9	4.74	29.1	5.51	30.2	7.59	28.8	7.54

Page 1 of 1

a: Tmax is expressed as median (range)
b: Initial concentration
c: Half-life associated with the alpha phase
d: Clearance
e: Volume of distribution at steady state
f: Initial volume of distribution
治験総括報告書 表 10-3 から引用

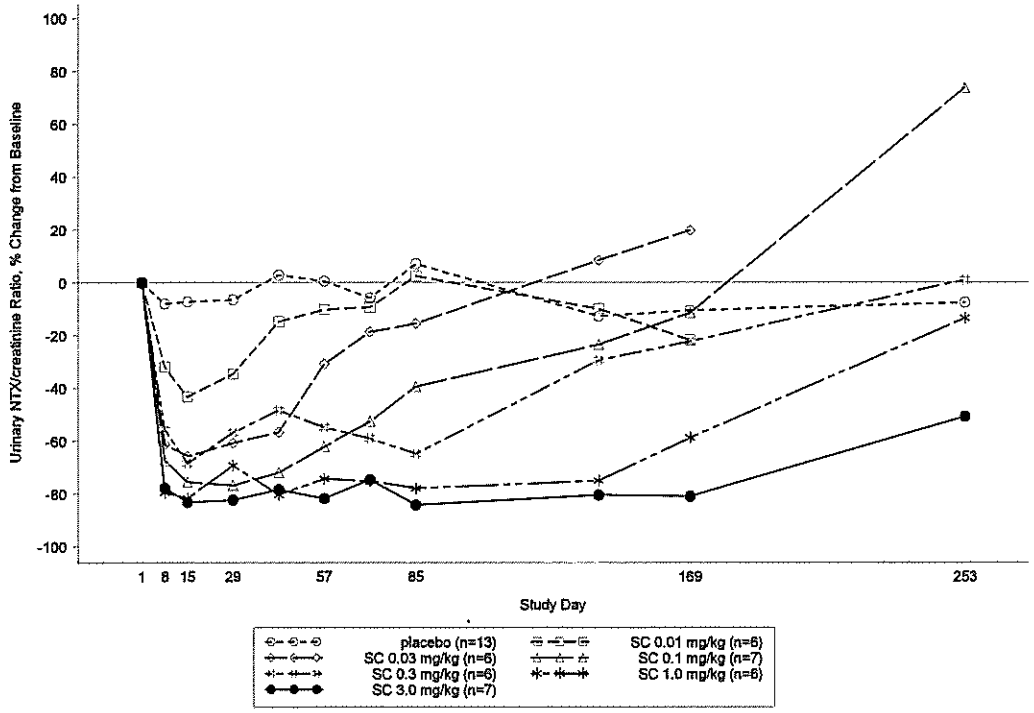
尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド（urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr）のベースラインからの変化率とデノスマブの血清中濃度との関係を用いたシグモイド最大作用（maximum effect: Emax）モデルから算出した Emax 及び 50%最大作用をもたらす濃度（half-maximum effective concentration: EC_{50}）から判断して、デノスマブは極めて低い濃度から uNTX/Cr に対する作用を示すと考えられる。

2.2.4　薬力学の結果

単回皮下投与後の uNTX/Cr のベースラインからの変化率を図 2.7.6.2.2-4 に示す。

デノスマブの投与を受けた被験者では、uNTX/Cr は用量依存的に速やかに低下し（投与後 12 時間以内）、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では 6 ヵ月間持続した。いずれの用量でも、uNTX/Cr の平均値はベースラインから約 50%～80%低下し、この結果は血清 NTX が約 30%～60%低下したことと一致していた。プラセボ群では、uNTX/Cr 及び血清 NTX の平均値は、試験期間を通してベースライン値と同程度であった。

図 2.7.6.2.2-4　単回皮下投与後の uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）



Program: /stat/opg/20010124/analysis/final/graphs/g_btm.sas
Output: chg_NTX_UCR_sc.cgm (Date Generated: [redacted]) Source Data: btm.sas7bdat
治験総括報告書 図 11-1 から引用

デノスマブの投与を受けた被験者では、骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼ（bone-specific alkaline phosphatase: BSAP）も用量依存的に低下し、NTX よりも少し遅れて低下した。このことは、デノスマブが主として骨吸収抑制剤として作用していることを示唆しており、骨リモデリングの基礎単位である basic multicellular unit での骨吸収と骨形成の骨代謝サイクルが損なわれずに維持されていることを示している。デノスマブ群の多くの被験者では、BSAP は試験期間を通して、プラセボ群と比較しベースラインより低値で維持されていたが、プラセボ群ではベースライン値と同程度であった。

アルブミンで補正した血清カルシウム及びリン値の一過性の低下が認められた。アルブミンで補正した血清カルシウム値の平均値は、デノスマブ群及びプラセボ群とも試験期間を通して、ベースラインから 10%以内で維持された。血清カルシウムが低下したため、インタクト副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone: PTH）が代償的に上昇したが、時間とともにベースラインに回復した。

2.2.5　安全性の結果

2.2.5.1　有害事象

2.2.5.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2.2-4 に示す。

表 2.7.6.2.2-4　有害事象の要約

	SC Single-dose Cohorts		SC Multi-dose Cohort		IV Single-dose Cohorts	
	Placebo (N = 12) n (%)	All Denosumab (N = 37) n (%)	Placebo (N = 2) n (%)	Denosumab (N = 6) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	All Denosumab (N = 36) n (%)
Any event regardless of relationship	9 (75)	31 (84)	2 (100)	4 (67)	9 (75)	24 (67)
Serious adverse events	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Treatment-related adverse events	1 (8)	7 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
Serious treatment-related adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuing due to adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

This table includes events with a start date on or after the first date of investigational product administration.
n = All subjects receiving at least 1 dose of investigational product.
Note: For the SC and IV single-dose cohorts, All Denosumab includes all subjects who received Denosumab by the specified route of administration.
治験総括報告書 表 9-1 から引用

2.2.5.1.2　全有害事象

単回皮下投与コホートでは、有害事象はデノスマブ群全体の 84%（31/37）（0.01 mg/kg 群 83%［5/6］、0.03 mg/kg 群 83%［5/6］、0.1 mg/kg 群 67%［4/6］、0.3 mg/kg 群 67%［4/6］、1.0 mg/kg 群 100%［6/6］、3.0 mg/kg 群 100%［7/7］）に、プラセボ群の 75%［9/12］に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群全体の 19%（7/37）（0.01 mg/kg 群 17%［1/6］、0.03 mg/kg 群 0%［0/6］、0.1 mg/kg 群 17%［1/6］、0.3 mg/kg 群 17%［1/6］、1.0 mg/kg 群 17%［1/6］、3.0 mg/kg 群 43%［3/7］）に、プラセボ群の 8%［1/12］に認められ認められた。

反復皮下投与コホートでは、有害事象はデノスマブ群の 67%（4/6）に、プラセボ群の 100%［2/2］に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

単回静脈内投与コホートでは、有害事象はデノスマブ群全体の 67%（24/36）（0.01 mg/kg 群 67%［4/6］、0.03 mg/kg 群 50%［3/6］、0.1 mg/kg 群 83%［5/6］、0.3 mg/kg 群 50%［3/6］、1.0 mg/kg 群 67%［4/6］、3.0 mg/kg 群 83%［5/6］）に、プラセボ群の 75%［9/12］に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群全体の 8%（3/36）（0.01 mg/kg 群 0%［0/6］、0.03 mg/kg 群 17%［1/6］、0.1 mg/kg 群 0%［0/6］、0.3 mg/kg 群 17%［1/6］、1.0 mg/kg 群 0%［0/6］、3.0 mg/kg 群 17%［1/6］）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.2-5、表 2.7.6.2.2-6、表 2.7.6.2.2-7、表 2.7.6.2.2-8、及び表 2.7.6.2.2-9 に示す。

表 2.7.6.2.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）／単回皮下投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6)	0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 7)	Total (N = 37)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	9 (75)	5 (83)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	6 (100)	7 (100)	31 (84)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ear Pain	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EYE DISORDERS	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctival Haemorrhage	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Conjunctivitis	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (25)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	3 (50)	3 (43)	12 (32)
Abdominal Distension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Abdominal Pain NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (29)	4 (11)
Diarrhoea NOS	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Dyspepsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
Flatulence	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Toothache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Vomiting NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	3 (8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (17)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (43)	9 (24)
Chest Tightness	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (8)
Feeling Hot	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Burning	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Stinging	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Oedema Peripheral	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pain NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Rigors	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thirst	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Cholecystitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4 (33)	2 (33)	4 (67)	1 (17)	4 (67)	2 (33)	2 (29)	15 (41)
Gastroenteritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Labyrinthitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nasopharyngitis	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pharyngitis	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinusitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Tooth Abscess	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Tooth Caries NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	3 (25)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (14)	6 (16)
Vaginitis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Viral Infection NOS	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Fall	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)

事象名: MedDRA ver 4.1
治験総括報告書 表 14-12.1.2 から引用

表 2.7.6.2.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）／単回皮下投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6)	0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 7)	Total (N = 37)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	4 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	4 (57)	12 (32)
Arthralgia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Back Pain	1 (8)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (43)	7 (19)
Limb Discomfort NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Muscle Cramp	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (14)	3 (8)
Musculoskeletal Discomfort	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal Pain	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Musculoskeletal Stiffness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Myalgia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pain In Extremity	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NO SYSTEM ORGAN CLASS/PREFERRED TERM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Vaginal Soreness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (25)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	3 (43)	11 (30)
Headache	3 (25)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	3 (43)	9 (24)
Headache NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	2 (5)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Disorientation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Restlessness	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (25)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (43)	9 (24)
Cough	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (29)	5 (14)
Laryngitis NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nasal Congestion	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (5)
Pharyngolaryngeal Pain	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	3 (8)
Rhinitis NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinorrhoea	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sneezing	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	7 (19)
Contusion	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Dermatitis Contact	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
Dry Skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Rash NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

事象名: MedDRA ver 4.1
治験総括報告書 表 14-12.1.2 から引用

表 2.7.6.2.2-6　有害事象の発現状況（因果関係が否定できない）／単回皮下投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 7) n (%)	Total (N = 37) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	1 (8)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (43)	7 (19)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diarrhoea NOS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (29)	3 (8)
Injection Site Burning	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Injection Site Stinging	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (14)	2 (5)
Arthralgia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Muscle Cramp	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Headache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver 4.1
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-12.1.3 から引用

表 2.7.6.2.2-7　有害事象の発現状況／反復皮下投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	因果関係を問わない Placebo (N = 2) n (%)	因果関係を問わない Denosumab (N = 6) n (%)	因果関係が否定できない Placebo (N = 2) n (%)	因果関係が否定できない Denosumab (N = 6) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	2 (100)	4 (67)	0 (0)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Nausea	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (100)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Pharyngitis NOS	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	1 (50)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)
Headache NOS	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)
Syncope	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Cough	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Nasal Congestion	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Pharyngolaryngeal Pain	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ecchymosis	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver 4.1
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-12.2.2 から引用

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）／単回静脈内投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6)	0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 6)	Total (N = 36)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	9 (75)	4 (67)	3 (50)	5 (83)	3 (50)	4 (67)	5 (83)	24 (67)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensation Of Block In Ear	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EYE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Visual Acuity Reduced	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	7 (19)
Abdominal Pain NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Diarrhoea NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (8)
Flatulence	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gastritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Loose Stools	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Vomiting NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
Chest Pain	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Reaction NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pain NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Pyrexia	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	6 (50)	1 (17)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	2 (33)	13 (36)
Bronchitis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Conjunctivitis Infective	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gastroenteritis NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
Herpes Simplex	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinusitis NOS	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Upper Respiratory Tract Infection NOS	3 (25)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	7 (19)
Upper Respiratory Tract Infection Viral NOS	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Urinary Tract Infection NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Vaginitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Excoriation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Eye Injury NOS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Appetite Increased NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)

事象名: MedDRA ver 4.1
治験総括報告書 表 14-12.3.2 から引用

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）／単回静脈内投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6) n (%)	0.03 (N = 6) n (%)	0.1 (N = 6) n (%)	0.3 (N = 6) n (%)	1.0 (N = 6) n (%)	3.0 (N = 6) n (%)	Total (N = 36) n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (25)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	5 (83)	13 (36)
Arthralgia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Back Pain	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Chest Wall Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Costochondritis	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muscle Cramp	1 (8)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
Musculoskeletal Discomfort	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Musculoskeletal Pain	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (6)
Pain In Extremity	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	4 (11)
NO SYSTEM ORGAN CLASS/PREFERRED TERM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (6)
(R) Hip Musculoskeletal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
Righ Arm Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Righ Shoulder Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	4 (11)
Headache	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	3 (8)
Hypoaesthesia	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Migraine NOS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Cystitis NOS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (25)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	4 (11)
Cough	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Pharyngolaryngeal Pain	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
Postnasal Drip	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
Contusion	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Dermatitis Contact	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dry Skin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Rash NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Scar	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin Discolouration	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
VASCULAR DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (6)
Flushing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Hypertension NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)

事象名：MedDRA ver 4.1
治験総括報告書 表 14-12.3.2 から引用

表 2.7.6.2.2-9　有害事象の発現状況（因果関係が否定できない）／単回静脈内投与コホート

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 12)	Denosumab (mg/kg) 0.01 (N = 6)	0.03 (N = 6)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 6)	1.0 (N = 6)	3.0 (N = 6)	Total (N = 36)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Muscle Cramp	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Pain In Extremity	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Skin Discolouration	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
VASCULAR DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Flushing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver 4.1
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-12.3.3 から引用

2.2.5.1.3　試験の中止に至った有害事象

本試験では、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.2.5.1.4　死に至った有害事象

本試験では、死に至った有害事象は認められなかった。

2.2.5.1.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、単回皮下投与コホートのデノスマブ 0.01 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群の各 1 名に認められた。詳細は 2.7.6-別添に示す。

2.2.5.2　臨床検査値及び心電図

骨代謝パラメータにデノスマブの薬効から予想される変化が見られた以外、凝固因子、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、免疫グロブリン、並びに T 細胞及び B 細胞数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図については、デノスマブ群とプラセボ群で同様であり、QTc 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.2.5.3　抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブに対する結合抗体陽性又は中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。

2.3 結論

本試験において、デノスマブの最高 3.0 mg/kg までの単回皮下投与及び静脈内投与、並びに 0.1 mg/kg の 2 回皮下投与は、概ね良好な忍容性を示した。デノスマブの 1.0 mg/kg 以上の用量では、骨代謝マーカーの低下が少なくとも 6 ヵ月間持続した。この結果は、今後の臨床試験において 60 mg のデノスマブを 6 ヵ月ごとに投与することが有効であることを示唆している。骨代謝マーカーの uNTX/Cr 及び血清 NTX の低下が認められたことから、デノスマブは骨粗鬆症のような骨代謝亢進を特徴とした病態の治療薬となる可能性が示唆された。

3. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030180）—健康閉経後女性を対象とした AMG 162 の薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験—

資料番号 5.3.3.1-3（試験略名：米国 P1 女性単回）

3.1 試験方法の概要

3.1.1 治験責任医師

[redacted] 及び [redacted]

3.1.2 治験実施医療機関

[redacted] 及び [redacted]

3.1.3 試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

3.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主目的

健康閉経後女性にデノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル（尿中 N-テロペプチド［urinary N-telopeptide: uNTX］の抑制）を評価する。

3.1.5.2 副次目的

健康閉経後女性にデノスマブを皮下投与したときの uNTX 以外の薬力学的プロファイル（骨型アルカリホスファターゼ［bone-specific alkaline phosphatase: BSAP］及びインタクト副甲状腺ホルモン［parathyroid hormone: PTH］）、安全性及び忍容性を評価する。

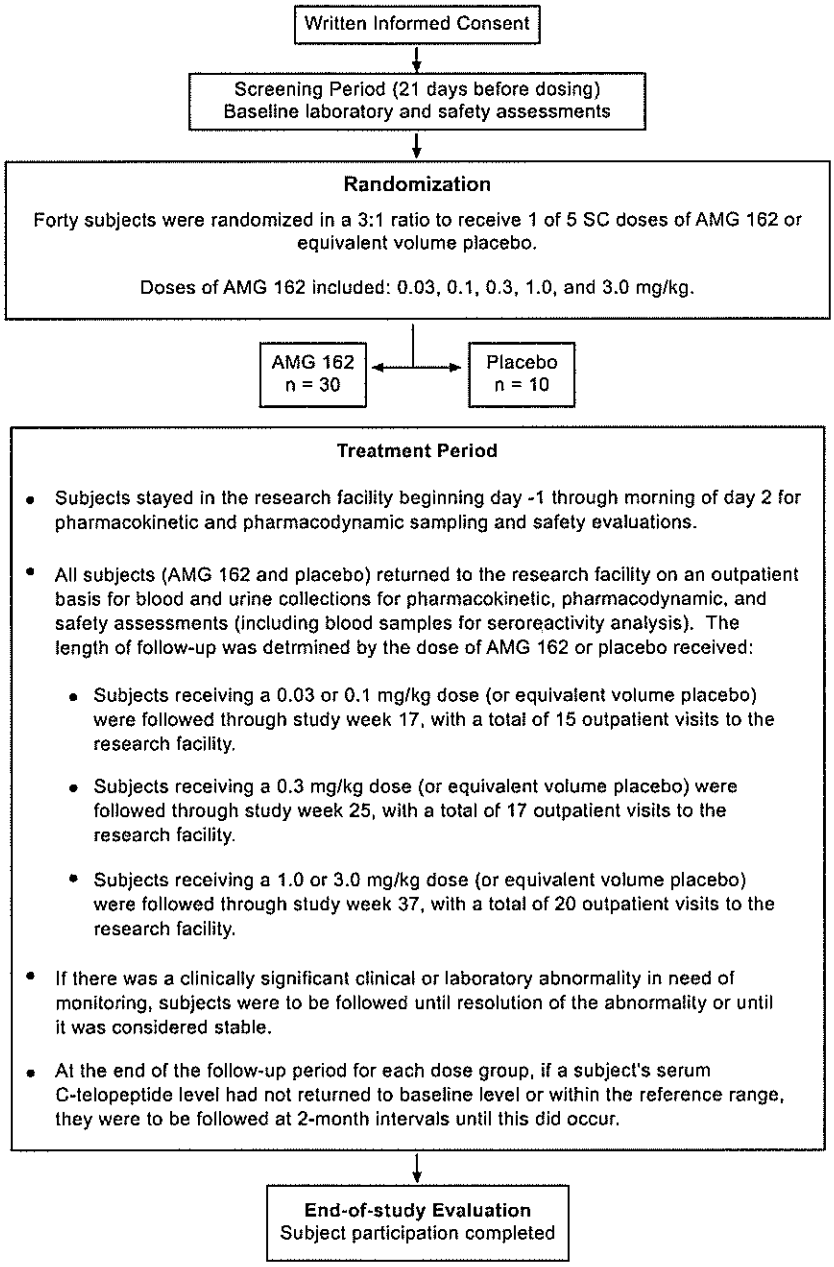
3.1.6 試験方法

被験者を 0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg のデノスマブ、又は同一溶液量のプラセボを単回投与する群に 3:1 の比で無作為に割り付けた。薬物動態、薬力学、及び安全性の評価は、0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群では第 17 週まで、0.3 mg/kg 投与群では第 25 週まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 37 週まで実施した。各デノスマブ投与群について、追跡調査終了時に、被験者の血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product

of collagen type I: CTX-I）がベースラインレベル（当該被験者のベースラインの CTX-I 値の±20%以内と定義）又は基準値の範囲内（0.05～1.85 ng/mL: 212 名の閉経後女性のサンプルをアッセイして決定）に回復しない場合は、CTX-I がベースラインレベル又は基準値の範囲内に回復するまで 2 ヵ月間隔で追跡調査することとした。

試験デザインを図 2.7.6.3.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.3.1-1、表 2.7.6.3.1-2、表 2.7.6.3.1-3 に示す。

図 2.7.6.3.1-1　試験デザイン



治験総括報告書 図 7-1 から引用

表 2.7.6.3.1-1　評価スケジュール（0.03 及び 0.1 mg/kg 投与）

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																							End of study
Weeks:	-3 to 1		w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17
Days	-21	-1	d1						d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113
Hours			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h								
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x															
AMG 162 Dosing			x																					
Medical History	x																							
Physical Examination	x	x																						x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																							
Weight	x	x																						x
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]													x								x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x
Serum FSH or Estradiol	x																							
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x	x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x	x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum PINP	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Endogenous Rank ligand and OPG		x																		x				x
Trap 5b		x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seroreactivity to AMG 162			x[a]																					x
Adverse Events and Concomitant medications			← Recorded on the case report form when reported →																					

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b
a: These assessments were performed predose.
b: On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-2 から引用

表 2.7.6.3.1-2　評価スケジュール（0.3 mg/kg 投与）

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																							End of study
Weeks	-3 to 1		w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25
Days	-21	-1	d1						d2	d3	d4	d5	d6	d9	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169
Hours			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h										
In house residency		x	x		x		x	x	x																	
AMG 162 Dosing			x																							
Medical History	x																									
Physical Examination	x	x																								x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																									
Weight	x	x																								x
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]													x							x			x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x	x	x
Serum FSH or Estradiol	x																									
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x			x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x			x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum PINP	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Endogenous Rank ligand and OPG		x																		x				x		x
Trap 5b		x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seroreactivity to AMG 162			x[a]																							x
Adverse Events and Concomitant medications			← Recorded on the case report form when reported →																							

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b
a: These assessments were performed predose.
b: On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-3 から引用

表 2.7.6.3.1-3　評価スケジュール（1.0 及び 3.0 mg/kg 投与）

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																											End of study
Weeks	-3 to 1		w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w29	w33	w37
Days:	-21	-1	d1						d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d253
Hours			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h													
In house residency		x	x		x		x	x	x																				
AMG 162 Dosing			x																										
Medical History	x																												
Physical Examination	x	x																											x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																												
Weight	x	x																											x
12-lead ECG[b]	x	x	x[b]													x								x		x			x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x	x	x			
Serum FSH or Estradiol	x																												
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x			x			x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x			x			x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum PINP	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Endogenous Rank ligand and OPG		x																		x				x		x			x
Trap 5b		x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seroreactivity to AMG 162			x[a]																										x
Adverse Events and Concomitant medications		← Recorded on the case report form when reported →																											

ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; PINP = serum type 1 collagen aminoterminal propeptide; OPG = osteoprotegerin; Trap 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b
a: These assessments were performed predose.
b: On day -1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-4 から引用

3.1.7　被験者数

計画時: 約 40 名（デノスマブ群 30 名［各用量群 6 名］、プラセボ群 10 名［各用量群 2 名］）
組み入れ時: 46 名（デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名）

3.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 年齢が 40～64 歳の閉経後女性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

3.1.9　治験薬、用量及び投与方法

3.1.9.1　被験薬

デノスマブは、無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の凍結注射用剤として、単回使用の 5.0 mL ガラスバイアル中に入れて提供した。デノスマブは、2 種類の濃度（30 又は 70 mg/mL）で提供した（pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 30 又は 70 mg/mL のデノスマブに調整した）。デノスマブは、0.03、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg の用量で、単回皮下投与した。

3.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

3.1.10 投与期間

- 0.03 及び 0.1 mg/kg 投与群: 約 19 週間
- 0.3 mg/kg 投与群: 約 27 週間
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 約 39 週間

投与期間は、21 日間のスクリーニング期間、治験薬投与（単回皮下投与）、及び追跡調査を含む。

さらに、各用量群の投与期間終了時に被験者の血清 CTX-I レベルがベースラインレベル又は基準値の範囲内に回復しなかった場合は、ベースラインレベル又は基準値内に回復するまで 2 ヵ月間隔で追跡調査した。

3.1.11 評価項目

3.1.11.1　主要評価項目

- 健康閉経後女性にデノスマブを単回投与したときの薬物動態パラメータ及び薬力学プロファイル（尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド［urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr］の抑制）

3.1.11.2　副次評価項目

- BSAP 及びインタクト PTH 変化
- 試験期間中に有害事象（身体的検査、安全性に関する臨床検査値、心電図、及びバイタルサインの臨床的に意味のある変化を含む）を発現した被験者数
- 抗デノスマブ抗体を発現した被験者数

3.1.11.3　探索的評価項目

- 血清 CTX-I の抑制
- 血清カルシウム値の変化
- 血清オステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）の変化
- RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）の変化
- 血清中 1 型プロコラーゲン N-プロペプチド（procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP）の変化
- 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ 5b（tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRAP 5b）の変化

- uNTX/Cr がベースライン値の 50%以下に抑制されるまでの時間
- uNTX/Cr の最大変化量及び最大変化までの時間

OPG、RANKL、P1NP、及び TRAP 5b に関しては、測定用サンプルは採取したが、本試験では測定を行わなかった。

3.1.12 統計手法

人口統計学的、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、記述統計で示した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を使用した。要約統計量は投与群別に示した。主要な薬力学的測定項目である uNTX/Cr のベースラインからの変化（抑制）は、各時点について投与群を因子とした一元配置分散分析を用いて解析した。各デノスマブ群とプラセボ群との比較には Dunnett 検定を用いた。CTX-I、インタクト PTH、及び BSAP のベースラインからの変化を用量群別及び来院日別に要約した。

試験期間中に発現したすべての有害事象の被験者数及び割合、並びに各有害事象を器官別大分類及び基本語別に表にした。

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

46 名（デノスマブ群 35 名、プラセボ群 11 名）が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。最初に 40 名が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。試験終了前に、これらの被験者のうち 6 名（デノスマブ群 5 名、プラセボ群 1 名）で、投与量計算時に間違った体重を使用したため、誤投与したことが判明した。そのため新たに 6 名の被験者を組み入れ、誤投与した被験者に割り付けられた用量を投与した。被験者 46 名中 2 名（デノスマブ投与）が個人的理由により試験を中止した。他の被験者は全員試験を完了した。

表 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳

	Placebo n (%)	Denosumab 0.03 mg/kg n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	All Denosumab n (%)
Subjects enrolled	11	7	6	8	7	7	35
Test Article Accounting							
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Subjects who completed test article	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting							
Subjects who completed study	11 (100)	7 (100)	6 (100)	7 (88)	6 (86)	7 (100)	33 (94)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	2 (6)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled
治験総括報告書 表 8-1 から引用

3.2.2　被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.3.2-2 に示す。

組み入れられた被験者はすべて女性であり、主な人種は白人であった。

表 2.7.6.3.2-2　人口統計学的データ

	Placebo (N = 11)	Denosumab 0.03 mg/kg (N = 7)	0.1 mg/kg (N = 6)	0.3 mg/kg (N = 8)	1.0 mg/kg (N = 7)	3.0 mg/kg (N = 7)	All Denosumab (N = 35)
Sex - n (%)							
Female	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
Race/Ethnicity, n (%)							
White or Caucasian	10 (91)	7 (100)	6 (100)	6 (75)	7 (100)	5 (71)	31 (89)
Black or African American	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	2 (29)	3 (9)
Asian	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Age - years							
n	11	7	6	8	7	7	35
Mean	55.18	56.29	54.67	59.88	58.00	55.43	57.00
SD	3.84	5.74	5.05	4.29	3.46	4.35	4.75
Median	54.00	57.00	53.50	61.50	59.00	56.00	57.00
Min, Max	50.0, 63.0	49.0, 64.0	50.0, 64.0	52.0, 64.0	52.0, 63.0	47.0, 61.0	47.0, 64.0

Page 1 of 1

SD = Std. Deviation.
治験総括報告書 表 8-3 から引用

3.2.3　薬物動態の結果

上述のとおり、被験者 5 名が間違った体重に基づいて算出した用量のデノスマブを投与さ

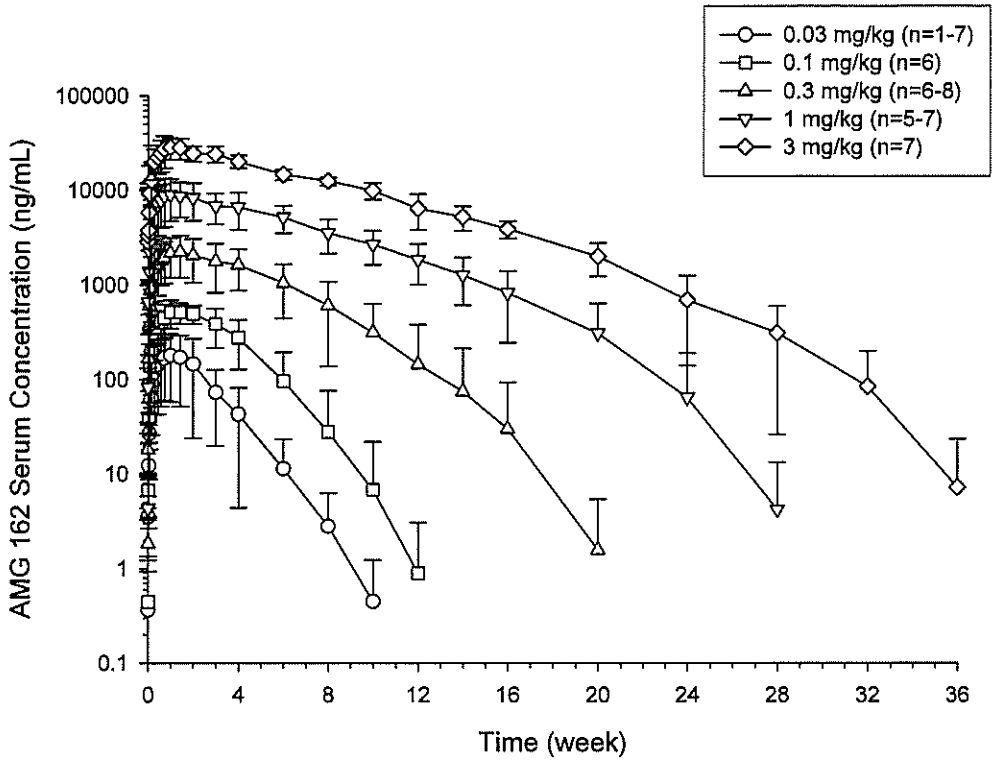
れた。44%の過剰投与を受けた 0.3 mg/kg 投与群の 1 名を除いて、他の 4 名の用量の逸脱は、±20%以内であった。44%の過剰投与を受けた被験者のデータは、当該の用量群を表すデータではないため、薬物動態解析の要約から除外した。その他の被験者のデータは、すべてこれらの解析に含めた。結果を以下に記述する。

血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.3.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-3 に示す。

デノスマブは、非線形性の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。デノスマブは、速やかに吸収され、すべての用量において血清中濃度は投与 5 分後から検出された。最高血清中濃度（maximum serum concentration: Cmax）に到達するまでの時間は長く、投与 7～10 日後に最高濃度に到達した。用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加するに伴い、Cmax は 201 ng/mL から 30800 ng/mL に増加した。0.03 mg/kg を超える用量では、Cmax 到達後の血清中濃度－時間プロファイルは 2 相性を示し、初期のβ相では血清中濃度は最高濃度からほぼ直線的に低下し、より急速なγ相へと移行した。この挙動は、デノスマブの消失が用量及び濃度依存性を示すことと一致しており、また、見かけのクリアランス（apparent clearance: CL/F）及び平均滞留時間（mean residence time: MRT）に対する用量の影響からも明らかである。すなわち、皮下投与後の CL/F の平均値は、用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加するに従い 86%低下した。さらに、MRT は、用量が 0.03 mg/kg から 3.0 mg/kg に増加すると 14 日から 48 日に増加した。デノスマブの体内動態が非線形であることは、用量で補正した平均血清中濃度のプロファイルが互いに重なり合わないことからも示される。

誤った用量のデノスマブを投与された 5 名全員を除外して感度分析を行った結果、デノスマブの用量と曝露量の関係について得られた結論に影響は認められなかった。

図 2.7.6.3.2-1　血清中デノスマブ濃度推移（平均値 ± SD）



治験総括報告書 図 10-1 から引用

表 2.7.6.3.2-3　薬物動態パラメータ

		0.03 mg/kg (N = 7)		0.1 mg/kg (N = 6)		0.3 mg/kg (N = 6-8)		1 mg/kg (N = 7)		3 mg/kg (N = 7)	
Parameter[a]	Units	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
$AUC_{(0-t)}$[b]	µg·day/mL	3.63	2.59	14.8	6.0	78.3[g,h]	44.6[g,h]	476	201	1660	227
Cmax[c]	ng/mL	201	129	563	149	2050[h]	876[h]	9530	4270	30800	8510
Tmax[d]	day	7.00	(3, 10)	8.5	(7, 14)	10.00[h]	(7, 14)[h]	7.00	(2, 14)	7.00	(1, 10)
CL/F[e]	mL/day/kg	13.2	9.13	7.84	3.34	5.52[g,h]	3.69[g,h]	2.64	1.68	1.84	0.27
$MRT_{(0-t)}$[f]	day	14.4	2.9	18.2	4.7	24.7[g,h]	4.9[g,h]	40.5	5.05	47.8	7.4

Page 1 of 1

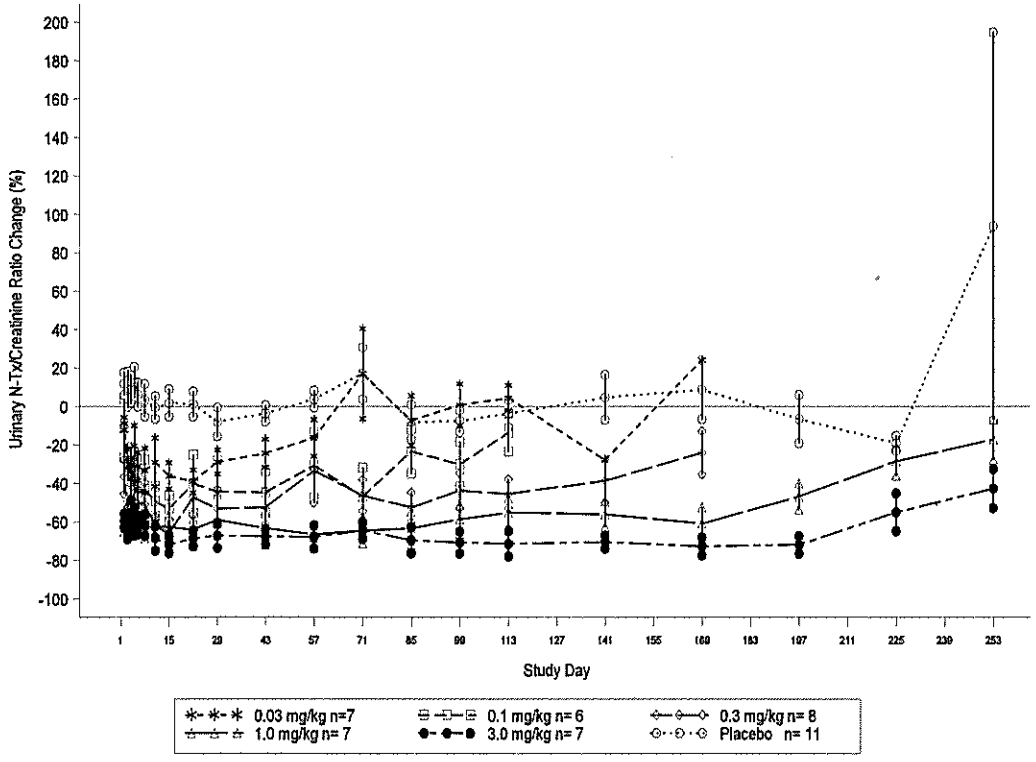
a: Mean values reported to 3 significant figures, SD values reported to same precision as mean values
b: Area under the curve from time zero to time of last quantifiable serum concentration
c: Maximum concentration
d: Time maximum concentration was observed (median value and range are reported)
e: Apparent clearance
f: Mean Residence Time from time zero to time of last quantifiable serum concentration
g: One subject (180001034) in this cohort withdrew from the study before Day 56 and had insufficient serum concentration data to estimate complete AUC. Therefore, Mean and SD for AUC and parameters derived from AUC (CL/F, and MRT(0-t)) are based on n = 7 subjects
h: The dose for one subject (180002006) in this cohort deviated 43.7% from the nominal dose, hence this subject's data were excluded from the summary statistics.
治験総括報告書 表 10-1 から引用

3.2.4　薬力学の結果

uNTX/Cr のベースラインからの変化率を図 2.7.6.3.2-2 に示す。

デノスマブの投与により、プラセボと比較して有意な uNTX/Cr の低下が認められた（$P < 0.05$）。uNTX/Cr の低下は急速に起こり、0.3 mg/kg 以上では第 2 日（投与 1 日後）に、0.03 及び 0.1 mg/kg では第 3 日に有意な低下が認められた。有意な低下は、0.03 mg/kg 投与群では第 22 日まで、0.1 mg/kg 投与群では第 71 日まで、0.3 mg/kg 投与群では第 141 日まで、1.0 mg/kg 投与群では第 197 日まで、及び 3.0 mg/kg 投与群では第 225 日まで認められた。各デノスマブ用量群での uNTX/Cr の低下率の平均値の最大値は、約 50%（最低用量）から 82%（最高用量）であり、また最大低下に至るまでの時間は、約 2 週間（最低用量）から 16 週間（1.0 mg/kg）であった。血清 CTX-I は、uNTX/Cr と同様に低下した。デノスマブ群ではインタクト PTH 濃度も顕著に上昇し、その上昇はおよそ第 2 日から認められ、第 15 日にピークに達した。0.1～3.0 mg/kg のデノスマブ群では、BSAP 濃度の低下は、概ね第 43 日から試験終了まで認められた。0.03 mg/kg のデノスマブ群では、BSAP の平均値の低下は認められなかった。デノスマブ群では、アルブミン補正血清カルシウム値が、試験期間中にベースラインからわずかに低下（第 5 日～第 15 日に最高 5%～8%の低下）した。誤投与された 6 名を解析対象から除外して解析した結果、薬力学の結果に対する影響は認められなかった。

図 2.7.6.3.2-2　uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SE）



The analysis based upon nominal visit window.
Note: 0.03 mg/kg: (n=6) at day 5, 22, 85, (n=1) at day 141, 169; 0.1 mg/kg: (n=4) at day 57
0.3 mg/kg: (n=7) at day 29, 43, 57, 71, 85, 169, (n=6) at day 99, 113, 141
1.0 mg/kg: (n=6) at day 3, 43, 57, 197, 225, 253
3.0 mg/kg: (n=6) at day 57, 225
placebo: (n=10) at day 85, (n=8) at day 57, (n=6) at day 141, 169, (n=4) at day 197, 253, (n=3) at day 225

治験総括報告書 図 10-3 から引用

3.2.5　安全性の結果

3.2.5.1　有害事象

3.2.5.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3.2-4 に示す。

表 2.7.6.3.2-4　有害事象の要約

	Placebo (N = 11) n (%)	Denosumab 0.03 mg/kg (N = 7) n (%)	0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	1.0 mg/kg (N = 7) n (%)	3.0 mg/kg (N = 7) n (%)	All Denosumab (N = 35) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	11 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	35 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	7 (64)	5 (71)	5 (83)	8 (100)	5 (71)	6 (86)	29 (83)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	2 (18)	0 (0)	1 (17)	3 (38)	2 (29)	1 (14)	7 (20)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

a: Death occuring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.
治験総括報告書 表 11-1 から引用

3.2.5.1.2　全有害事象

有害事象は、デノスマブ群全体の 83% (29/35) (0.03 mg/kg 群 71% [5/7]、0.1 mg/kg 群 83% [5/6]、0.3 mg/kg 群 100% [8/8]、1.0 mg/kg 群 71% [5/7]、3.0 mg/kg 群 86% [6/7]) に、プラセボ群の 64% (7/11) に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群全体の 20% (7/35) (0.03 mg/kg 群 0% [0/7]、0.1 mg/kg 群 17% [1/6]、0.3 mg/kg 群 38% [3/8]、1.0 mg/kg 群 29% [2/7]、3.0 mg/kg 群 14% [1/7]) に、プラセボ群の 18% (2/11) に認められた。有害事象の発現状況を表 2.7.6.3.2-5 及び表 2.7.6.3.2-6 に示す。

表 2.7.6.3.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 11)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 7)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 8)	1.0 (N = 7)	3.0 (N = 7)	Total (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	7 (64)	5 (71)	5 (83)	8 (100)	5 (71)	6 (86)	29 (83)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0 (0)	1 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Earache	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Fluid In Middle Ear	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
EYE DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dry Eyes	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Itchy Eyes	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (18)	1 (14)	1 (17)	1 (13)	2 (29)	3 (43)	8 (23)
Abdominal Cramps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (6)
Constipation	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Diarrhea	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Dyspepsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Epigastric Burning	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Flatulence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Gerd	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heartburn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Indigestion	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Nausea	1 (9)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Stomach Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Vomiting	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	2 (6)
Chest Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Edema Of Lower Extremities	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
General Body Pain	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Injection Site Pruritus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Gallstones	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (27)	2 (29)	3 (50)	3 (38)	5 (71)	3 (43)	16 (46)
Bronchitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Common Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Flu	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Gastroenteritis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Head Cold	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Laryngitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Otitis Externa	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Pneumonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Sinus Infection	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Tooth Abscess	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Upper Respiratory Infection	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	3 (9)
Urinary Tract Infection	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (25)	1 (14)	1 (14)	6 (17)
Vaginal Yeast Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ankle Sprain	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

事象名: MedDRA ver. 7.0
治験総括報告書 表 14-6.1.1 から引用

表 2.7.6.3.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 11)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 7)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 8)	1.0 (N = 7)	3.0 (N = 7)	Total (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0)	1 (14)	1 (17)	1 (13)	1 (14)	1 (14)	5 (14)
Dehydration	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Hypercholesterolemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Hypercholesterolemia Aggravated	0 (0)	1 (14)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Type Ii Diabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (27)	0 (0)	1 (17)	4 (50)	2 (29)	2 (29)	9 (26)
Back Ache	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hand Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Leg Cramps	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Low Back Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	1 (14)	3 (9)
Muscle Spasms	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Osteoarthritis Aggravated	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain Back	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain In Elbow	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Pain In Hip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Pain In Thumb	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Tendinitis	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Upper Back Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Polyps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Headache	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Lightheadedness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Depression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Depression Aggravated	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Stress Incontinence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (27)	2 (29)	1 (17)	1 (13)	2 (29)	3 (43)	9 (26)
Allergic Rhinitis	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cough	2 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (6)
Hoarseness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nasal Congestion	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Nasal Polyps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Nasal Stuffiness	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nosebleed	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Postnasal Drip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Respiratory Tract Congestion	2 (18)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Runny Nose	1 (9)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinus Congestion	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	2 (6)
Sneezing	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sore Throat	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VASCULAR DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (6)
Hypertension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Hypertension Worsened	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

事象名: MedDRA ver. 7.0
治験総括報告書 表 14-6.1.1 から引用

表 2.7.6.3.2-6　有害事象の発現状況（因果関係が否定できない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 11)	Denosumab (mg/kg) 0.03 (N = 7)	0.1 (N = 6)	0.3 (N = 8)	1.0 (N = 7)	3.0 (N = 7)	Total (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	2 (18)	0 (0)	1 (17)	3 (38)	2 (29)	1 (14)	7 (20)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	2 (29)	1 (14)	4 (11)
Abdominal Cramps	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Abdominal Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (6)
Dyspepsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Epigastric Burning	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Flatulence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Heartburn	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Indigestion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Vomiting	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	2 (6)
Chest Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Edema Of Lower Extremities	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Injection Site Pruritus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hypercholesterolemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Headache	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
Lightheadedness	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Depression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
VASCULAR DISORDERS	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Hypertension Worsened	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver 7.0
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-6.2.1 から引用

3.2.5.1.3　試験の中止に至った有害事象

本試験では、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

3.2.5.1.4　死に至った有害事象

本試験では、死に至った有害事象は認められなかった。

3.2.5.1.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、3.0 mg/kg 群の 1 名に 3 件認められた。詳細は 2.7.6-1 に示す。

3.2.5.2　臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

デノスマブの薬理作用に関連した uNTX/Cr、血清 CTX-I、BSAP、インタクト PTH、及び

血清カルシウム値の変化を除いて、血液生化学検査、血液学的検査、又は尿検査に関して臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に、血清カルシウム値（必要に応じてアルブミン値で補正）が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満になった被験者はいなかった。バイタルサイン及び心電図に関して、デノスマブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

3.2.5.3　抗デノスマブ抗体の発現率

試験期間中、抗デノスマブ抗体が発現した被験者はいなかった。

3.3　結論

年齢 40～64 歳の健康閉経後女性にデノスマブを単回皮下投与した結果、最高 3.0 mg/kg の用量まで良好な忍容性が認められた。デノスマブは、非線形性の薬物動態を示し、用量及び濃度依存性の体内動態を示した。検討したすべての用量（0.03～3.0 mg/kg）において、uNTX/Cr がプラセボと比較して有意に低下し、22 日間（最低用量の場合）から約 8 ヵ月間（最高用量の場合）持続した。これらの結果は、以前に実施したデノスマブの臨床試験の結果と一致しており、骨吸収の亢進を特徴とする骨疾患（骨転移、骨粗鬆症など）に対する治療を目的としたデノスマブの臨床試験の実施を支持するものである。

4. AMG 162 第 I 相試験（試験 20030148）—50 歳以上の健康男性被験者を対象として AMG 162 を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化盲検プラセボ対照試験—

資料番号 5.3.3.1-4（試験略名：米国 P1 男性単回）

4.1 試験方法の概要

4.1.1 治験責任医師

[redacted]

4.1.2 治験実施医療機関

[redacted]

4.1.3 試験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の無作為割付日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

4.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

4.1.5 目的

4.1.5.1 主目的

50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを一定範囲の用量で単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル（尿中 N-テロペプチド［urinary N-telopeptide: uNTX］の抑制）を評価する。

4.1.5.2 副次目的

50 歳以上の健康男性被験者を対象に、デノスマブを皮下投与したときの uNTX 以外の薬力学プロファイル（骨型アルカリホスファターゼ［bone-specific alkaline phosphatase: BSAP］及びインタクト副甲状腺ホルモン［parathyroid hormone: PTH］）、安全性、及び忍容性を評価する。

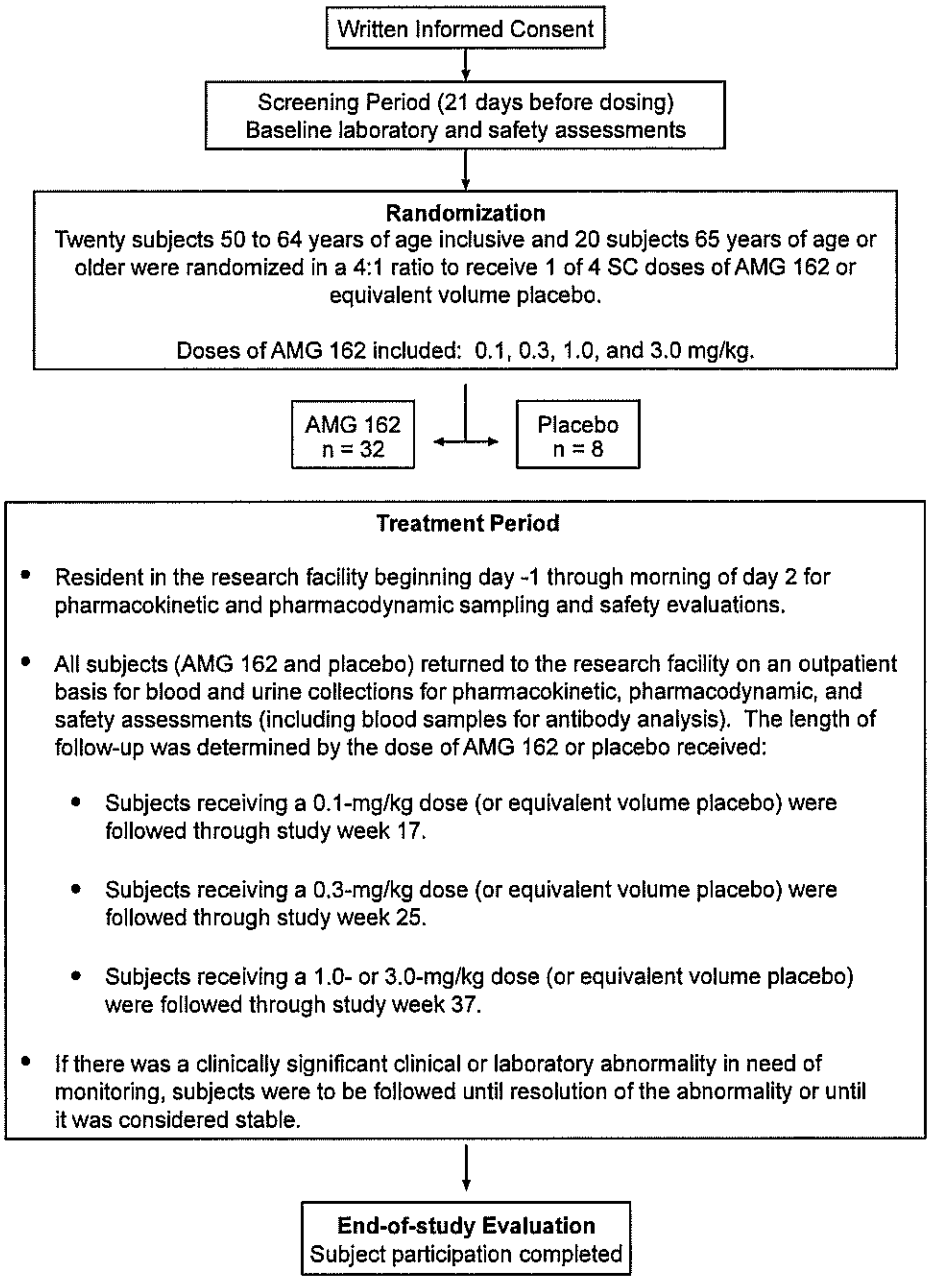
4.1.6 試験方法

被験者を年齢により層別化した（50～64 歳及び 65 歳以上、各層 20 名）。各年齢層内で、被験者をそれぞれデノスマブ（0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg、各用量 4 名）又はプラセボ（デ

ノスマブ各用量につき 1 名）を単回投与する群に 4:1 の比で無作為に割り付けた。薬物動態、薬力学、及び安全性の評価は、0.1 mg/kg 投与群では第 17 週まで、0.3 mg/kg 投与群では第 25 週まで、1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では第 37 週まで行った。

試験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.4.1-1、表 2.7.6.4.1-2、及び表 2.7.6.4.1-3 に示す。

図 2.7.6.4.1-1　試験デザイン



治験総括報告書 図 7-1 から引用

表 2.7.6.4.1-1　評価スケジュール（0.1 mg/kg 投与）

Time relative to dosing:	Screening	Checkin	Treatment Period																						End of study
Weeks	-3 to 1		w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17
Days:	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h							
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x														
AMG 162 Dosing			x																				
Medical History	x																						
Physical Examination	x	x																					x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																						
Weight	x	x																					x
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]						x			x			x	x	x					x		x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x	x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x	x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]														x			x		x		x
Adverse Events and Concomitant medications			← Recorded on the case report form when reported →																					

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone
a: These assessments were performed predose.
b: On day −1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-2 から引用

表 2.7.6.4.1-2　評価スケジュール（0.3 mg/kg 投与）

Time relative to dosing:	Screening	Checkin	Treatment Period																							End of study
Weeks	-3 to 1		w1												w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25
Days	-21	-1	d1					d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169
Hours:			0h	5min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h									
In house residency		x	x		x		x	x	x																
AMG 162 Dosing			x																						
Medical History	x																								
Physical Examination	x	x																							x
Vital Signs	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																								
Weight	x	x																							x
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]					x			x			x	x	x					x		x	x	x
Clinical chemistry	x	x						x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x	x
Hematology	x	x						x			x			x	x		x		x		x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x											x		x		x		x		x	x	x	x	x
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]										x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]					x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]														x					x			x
T and B cell enumeration			x[a]					x					x									x			x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Density	x																								x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]													x			x		x		x	x	x
Adverse Events and Concomitant medications			← Recorded on the case report form when reported →																						

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone
a: These assessments were performed predose.
b: On day −1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-3 から引用

表 2.7.6.4.1-3　評価スケジュール（1.0 及び 3.0 mg/kg 投与）

Time relative to dosing	Screening	Checkin	Treatment Period																										End of study
Weeks	-3 to 1		w1											w2		w3	w4	w5	w7	w9	w11	w13	w15	w17	w21	w25	w29	w33	w37
Days	-21	-1	d1						d2	d3	d4	d5	d6	d8	d11	d15	d22	d29	d43	d57	d71	d85	d99	d113	d141	d169	d197	d225	d263
Hours			0h	5 min	1h	4h	8h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	168h	240h	336h													
In house residency		x	x	x	x	x	x	x	x																				
AMG 162 Dosing			x																										
Medical History	x																												
Physical Examination	x	x																											x
Vital Signs	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																												
Weight	x	x																											x
12-lead ECG[b]	x	x	x[a]						x			x			x	x	x					x		x	x	x	x	x	x
Clinical chemistry	x	x							x	x		x	x	x	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Hematology	x	x							x			x			x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Urinalysis	x	x												x		x		x		x		x	x	x	x	x			
Bone Specific Alk Phos	x		x[a]											x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact PTH			x[a]						x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Immunoglobulins			x[a]															x					x			x			x
T and B cell enumeration			x[a]						x					x									x			x			x
Urine N-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-Telopeptide	x	x	x[a]						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone Mineral Density	x																												x
AMG 162 Concentrations			x[a]	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Antibodies to AMG 162			x[a]														x			x		x		x	x	x	x	x	x
Adverse Events and Concomitant medications		← Recorded on the case report form when reported →																											

ECG = electrocardiogram; PTH = parathyroid hormone
a: These assessments were performed predose.
b: On day −1, 3 ECGs, which were performed ≥ 1 hour apart, were collected for each subject.
治験総括報告書 表 7-4 から引用

4.1.7　被験者数

計画時: 40 名（デノスマブ群 32 名、プラセボ群 8 名）

組み入れ時: 51 名が本試験に組み入れられ、そのうち 40 名が治験薬の投与を受けた。

4.1.8　診断及び主な組み入れ基準

- 50 歳以上の男性
- 歩行可能で、全身健康状態が良好であること
- 現在、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けておらず、骨代謝異常をきたす基礎疾患がないこと

4.1.9　治験薬、用量及び投与方法

4.1.9.1　被験薬

デノスマブは、無菌、透明、無色、及び保存剤無添加の凍結注射用剤として、単回使用の 5.0 mL ガラスバイアル中に入れて提供した。デノスマブは、2 種類の濃度（30 及び 70 mg/mL）で提供した（pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 30 又は 70 mg/mL のデノスマブに調整した）。デノスマブは、0.1、0.3、1.0、又は 3.0 mg/kg の用量で、皮下投与した。

4.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一の外観及び製剤組成のものを用いた。

4.1.10 投与期間

- 0.1 mg/kg 投与群: 約 19 週間
- 0.3 mg/kg 投与群: 約 27 週間
- 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群: 約 39 週間

投与期間は、21 日間のスクリーニング期間、治験薬投与（単回皮下投与）、及び追跡調査を含む。

4.1.11 評価項目

4.1.11.1　主要評価項目

- 50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを単回投与したときの薬物動態及び薬力学パラメータ（尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド［urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr］の抑制）

4.1.11.2　副次評価項目

- BSAP 及びインタクト PTH の変化
- 有害事象（身体検査の臨床的に意味のある変化を含む）を発現した被験者数
- 安全性に関する臨床検査値、心電図、又はバイタルサインの臨床的に意味のある変化を示した被験者数
- 抗デノスマブ抗体を発現した被験者数

4.1.11.3　探索的評価項目

- 血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I）の抑制
- 骨密度の変化
- 血清オステオプロテゲリン（osteoprotegerin: OPG）の変化
- RANK リガンド（RANK ligand: RANKL）の変化
- 血清カルシウム値の変化
- uNTX/Cr がベースライン値の 50%以下に抑制されるまでの時間
- uNTX/Cr の最大変化量及び最大変化までの時間

OPG 及び RANKL 測定用サンプルは採取したが、本試験では測定を行わなかった。

4.1.12 統計手法

ベースラインの特性、並びに人口統計学的、薬物動態、薬力学、及び安全性データは、記述統計で示した。連続変数は、平均値、中央値、標準偏差、及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び百分率を用いた。要約統計量は投与群別に示した。uNTX/Cr のベースラインからの変化（抑制）を投与群及び年齢を因子とした二元配値分散分析を用いて解析した。各デノスマブとプラセボ群との比較には Dunnett 検定を用いた。すべての有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、及び因果関係別に表に示した。血液学的検査、血液生化学検査、免疫グロブリン、T 細胞及び B 細胞数、尿検査、心電図、及びバイタルサインのデータは、被験者ごとに一覧表に示した。

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に示す。

51 名（デノスマブ群 41 名、プラセボ群 10 名）が本試験に組み入れられ、そのうち 40 名が治験薬の投与を受けた（最初に 40 名が無作為に割り付けられたが、そのうち 11 名が適格性基準を満たさないことが判明した。これらの被験者は治験薬投与前に試験を中止し、新たに 11 名を追加した結果、合計 51 名が組み入れられた）。治験薬が投与された 40 名全員が試験を完了した。このうち 20 名（デノスマブ群 16 名、プラセボ群 4 名）が 50～64 歳で、残りの 20 名（デノスマブ群 16 名、プラセボ群 4 名）が 65 歳以上であった。

表 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

		Denosumab				
	Placebo n (%)	0.1 mg/kg n (%)	0.3 mg/kg n (%)	1.0 mg/kg n (%)	3.0 mg/kg n (%)	All Denosumab n (%)
Subjects enrolled	10	13	10	8	10	41
Test Article Accounting						
Subjects who never received test article	2 (20)	5 (38)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	9 (22)
Subjects who received test article	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who completed test article	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting						
Subjects who completed study	8 (80)	8 (62)	8 (80)	8 (100)	8 (80)	32 (78)
Subjects who discontinued study	2 (20)	5 (38)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	9 (22)

Page 1 of 1

Note: Percentages based on subjects enrolled
治験総括報告書 表 8-1 から引用

4.2.2 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.4.2-2 に示す。

組み入れられた被験者はすべて男性であり、人種は白人が主であった。

表 2.7.6.4.2-2　人口統計学的データ

	Placebo (N = 8)	Denosumab 0.1 mg/kg (N = 8)	Denosumab 0.3 mg/kg (N = 8)	Denosumab 1.0 mg/kg (N = 8)	Denosumab 3.0 mg/kg (N = 8)	Denosumab All Denosumab (N = 32)
Sex - n(%)						
Male	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
Race/Ethnicity, n(%)						
White or Caucasian	6 (75)	7 (88)	6 (75)	8 (100)	6 (75)	27 (84)
Black or African American	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hispanic or Latino	1 (13)	1 (13)	2 (25)	0 (0)	2 (25)	5 (16)
Age - years						
n	8	8	8	8	8	32
Mean	63.13	59.88	65.00	64.75	61.38	62.75
SD	9.63	7.41	8.83	9.82	9.35	8.75
Median	63.00	60.50	65.00	64.50	62.00	64.50
Min, Max	50.0, 78.0	50.0, 69.0	52.0, 80.0	53.0, 78.0	50.0, 75.0	50.0, 80.0

Page 1 of 1

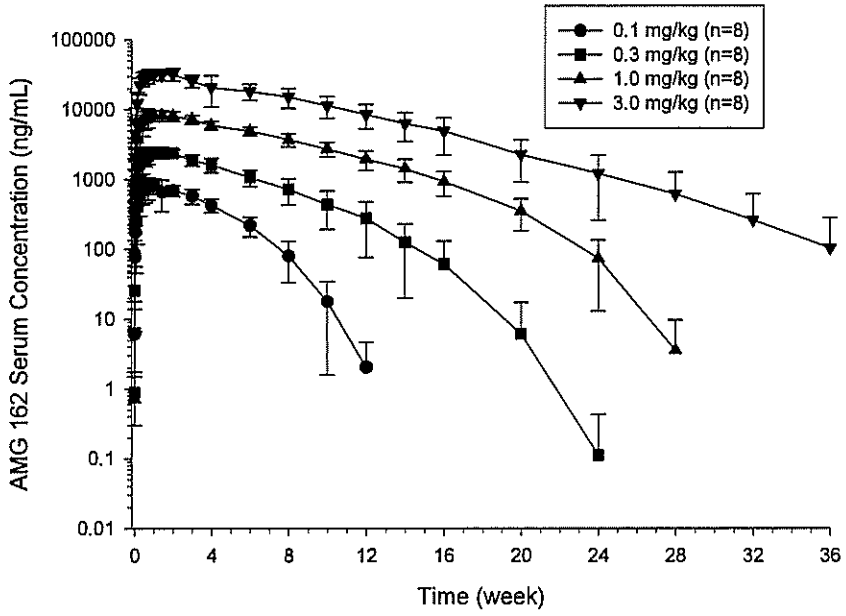
SD = Std. Deviation
治験総括報告書 表 14-2.1 から引用

4.2.3　薬物動態の結果

血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.4.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-3 に示す。

皮下投与後のデノスマブは、速やかに、かつ持続的に吸収された。さらに、デノスマブは、検討した用量及び濃度範囲において、用量及び濃度依存的な非線形性の薬物動態を示した。デノスマブの血清中濃度－時間曲線下面積の増加は、用量の増加に比例した値よりも大きく、見かけのクリアランス(apparent clearance: CL/F)及び平均滞留時間(mean residence time: MRT)にも顕著な用量依存性が認められた。ピーク時の血清中濃度は、すべての用量範囲にわたってほぼ直線的に増加したことから、非線形性の薬物動態は吸収速度よりも消失速度に関連していることが示唆され、CL/F 及び MRT が用量依存性を示すことと一致する。デノスマブの血清中濃度は、検討した最高用量で 9 ヵ月間まで維持された。デノスマブの体内動態に対する年齢の影響は認められなかった。

図 2.7.6.4.2-1　血清中デノスマブ濃度推移



治験総括報告書 図 10-1 から引用

表 2.7.6.4.2-3　薬物動態パラメータ

Parameter[a]	Units	Denosumab Subcutaneous Dose Level							
		0.1 mg/kg (N = 8)		0.3 mg/kg (N = 8)		1.0 mg/kg (N = 8)		3.0 mg/kg (N = 8)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
$AUC_{(0-t)}$[b]	µg·day/mL	24.9	6.5	105	22	479	74	1990	540
Cmax[c]	µg/mL	0.854	0.232	2.60	0.40	8.85	1.91	34.9	6.6
Tmax[d]	day	7.00	(3.00, 14.0)	10.0	(7.00, 14.0)	7.00	(5.00, 14.0)	10.0	(4.0, 14.0)
CL/F[e]	mL/day/kg	4.24	1.05	2.96	0.60	2.14	0.40	1.60	0.40
$MRT_{(0-t)}$[f]	day	20.9	2.2	31.1	7.1	42.6	6.3	48.7	9.1

Page 1 of 1

a: Mean values reported to 3 significant figures, SD values reported to same precision as mean values, b: Area under the curve from time zero to time of last quantifiable serum concentration, c: Maximum concentration, d: Time maximum concentration was observed (median value and range are reported), e: Apparent clearance, [f]Mean Residence Time from time zero to time of last quantifiable serum concentration

治験総括報告書 表 10-1 から引用

4.2.4　薬力学の結果

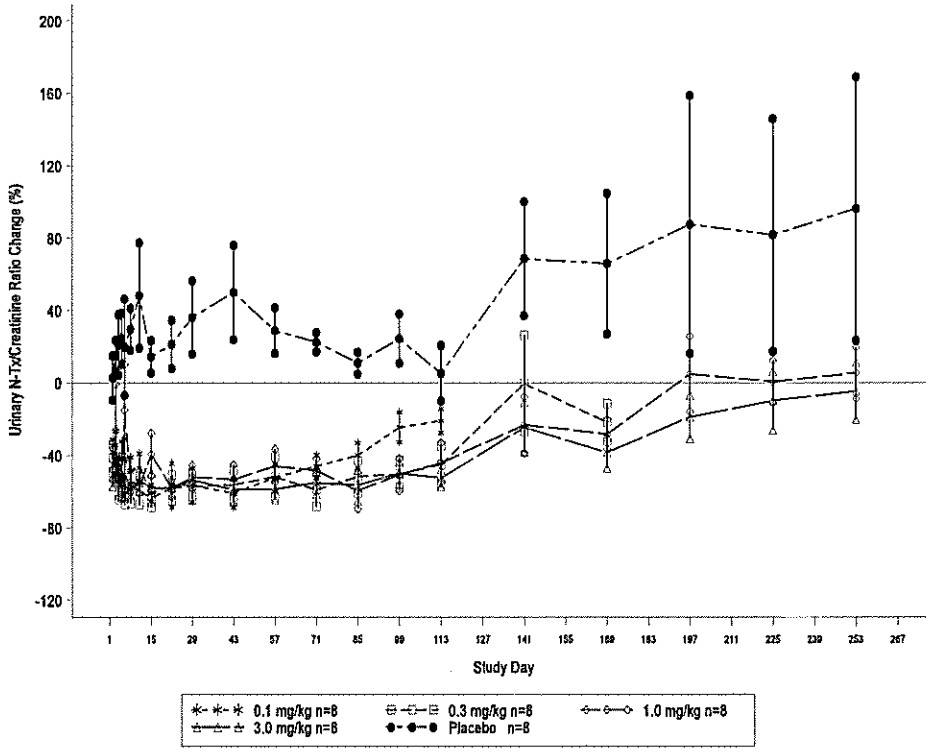
uNTX/Cr のベースラインからの変化率を図 2.7.6.4.2-2 に示す。

デノスマブの薬力学的反応に関して、年齢による差は認められなかった。50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを 0.1、0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg の用量で単回皮下投与したところ、プラセボと比較して uNTX/Cr の有意な低下（$P < 0.05$）が認められた。デノスマブの 0.1 mg/kg 投与群では、プラセボと比較して有意な低下率が投与後 1 日から第 99 日まで観察され、その他のデノスマブ群では第 169 日まで観察された（以後ベースライン値に回復した）。uNTX/Cr

がベースラインの 50%未満に低下するまでの時間は、各デノスマブ群で 3～8 日間の範囲であった。uNTX/Cr のベースラインからの低下率の最大値は、各デノスマブ群で約 74%～80%であった。血清 CTX-I は、uNTX/Cr と同様に低下した。デノスマブ投与では、インタクト PTH 濃度が第 2 日から試験終了時まで顕著に上昇し、BSAP 濃度は第 43 日から試験終了時まで顕著に低下した。これに対し、プラセボ群ではインタクト PTH 濃度の上昇は比較的小さく、BSAP についても上昇が認められた。デノスマブ投与により、アルブミンで補正した血清カルシウム値のベースラインからの軽度の低下（第 3 日から第 11 日にかけて最大 7%）が認められた。

デノスマブ群では、プラセボ群と比較して試験終了時の骨密度が増加しており、大腿骨近位部、腰椎、及び大腿骨頸部で、最大の増加効果が認められた。

図 2.7.6.4.2-2　uNTX/Cr のベースラインからの変化率（平均値 ± SE）



Note: 0.3 mg/kg : n = 7 at study day 2, 15; 1.0 mg/kg : n = 7 at day 15, 57, 85, 141; 3.0 mg/kg : n = 7 at day 99;
placebo : n = 7 at day 71, n = 6 at day 141, 169, n = 4 at day 197, 225, 253.

治験総括報告書 図 10-3 から引用

4.2.5　安全性の結果

4.2.5.1　有害事象

4.2.5.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4.2-4 に示す。

表 2.7.6.4.2-4　有害事象の要約

	Placebo (N = 8) n (%)	Denosumab 0.1 mg/kg (N = 8) n (%)	Denosumab 0.3 mg/kg (N = 8) n (%)	Denosumab 1.0 mg/kg (N = 8) n (%)	Denosumab 3.0 mg/kg (N = 8) n (%)	Denosumab All Denosumab (N = 32) n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	5 (63)	2 (25)	2 (25)	5 (63)	3 (38)	12 (38)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

a: Death occuring during study or within 30 days of the study drug administration, whichever is longer, is included.
治験総括報告書 表 11-1 から引用

4.2.5.1.2　全有害事象

有害事象は、デノスマブ群全体の 38%（12/32）（0.1 mg/kg 群 25% [2/8]、0.3 mg/kg 群 25% [2/8]、1.0 mg/kg 群 63% [5/8]、3.0 mg/kg 群 38% [3/8]）に、プラセボ群の 63%（5/8）に認められ、治験薬との関連性があると判定された有害事象は、デノスマブ群全体の 3%（1/32）（0.1 mg/kg 群 13% [1/8]、0.3 mg/kg 群 0% [0/8]、1.0 mg/kg 群 0% [0/8]、3.0 mg/kg 群 0% [0/8]）に、プラセボ群の 0%（0/8）に認められた。有害事象の発現状況を表 2.7.6.4.2-5 及び表 2.7.6.4.2-6 に示す。

表 2.7.6.4.2-5　有害事象の発現状況（因果関係を問わない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 8)	Denosumab (mg/kg) 0.1 (N = 8)	0.3 (N = 8)	1.0 (N = 8)	3.0 (N = 8)	Total (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	5 (63)	2 (25)	2 (25)	5 (63)	3 (38)	12 (38)
CARDIAC DISORDERS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Bradycardia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (13)	2 (6)
Abdominal Pain Lower	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Rectal Bleeding	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Tooth Pain	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Fever	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Injection Site Bruising	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (13)	3 (9)
Cold	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Pneumonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Sinus Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Urinary Tract Infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (13)	1 (13)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Bruise	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Bruising Of Arm	1 (13)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INVESTIGATIONS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Hematocrit Decreased	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (13)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	1 (13)	3 (9)
Flank Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Neck Pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Pain In Hip	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain In Spine	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Painful Joints	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Shoulder Pain	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stiff Neck	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
Small Cell Lung Cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (13)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Headache	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Light Headedness	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (13)	0 (0)	1 (13)	3 (38)	1 (13)	5 (16)
Cough	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Nasal Congestion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (38)	0 (0)	3 (9)
Nasal Sinus Congestion	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory Tract Congestion	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Runny Nose	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Sinus Congestion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (13)	2 (6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diaphoresis	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VASCULAR DISORDERS	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Blood Pressure High	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (3)
Pale	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Page 1 of 1

事象名: MedDRA ver. 7.0
治験総括報告書 表 14-6.2 から引用

表 2.7.6.4.2-6　有害事象の発現状況（因果関係が否定できない）

SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N = 8)	Denosumab (mg/kg) 0.1 (N = 8)	0.3 (N = 8)	1.0 (N = 8)	3.0 (N = 8)	Total (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Bruise	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

事象名: MedDRA ver. 7.0
因果関係の判断基準: 因果関係は、「あり」、「なし」の 2 段階で評価
治験総括報告書 表 14-6.4 から引用

4.2.5.1.3　試験の中止に至った有害事象

本試験では、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

4.2.5.1.4　死に至った有害事象

本試験では、死に至った有害事象は認められなかった。

4.2.5.1.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、0.3 mg/mL 群の 1 名に 2 件認められた。詳細は 2.7.6-1 に示す。

4.2.5.2　臨床検査値

デノスマブの薬理作用に関連した uNTX/Cr、血清 CTX-I、BSAP、インタクト PTH、及び血清カルシウム値の変化（上記参照）を除いて、治験薬投与に関連した臨床検査値の変化は認められなかった。試験期間のいずれの時点においても、アルブミン補正血清カルシウム値が 2.0 mmol/L（8.0 mg/dL）未満になった被験者はいなかった。

4.2.5.3　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図に関して、デノスマブ群とプラセボ群との間で顕著な差は認められなかった。

4.2.5.4　抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブ群の 2 名に、デノスマブに対する結合抗体の発現が一過性に認められた。別の 2 名（デノスマブ群及びプラセボ群各 1 名）の投与前の血清サンプルでは、デノスマブに対する結合抗体が陽性であった。これらの抗体が、デノスマブの安全性プロファイルに影響を及ぼすことはなく、薬物動態又は骨代謝マーカーに対する影響も認められなかった。さらに、本試験のどの時点においても、デノスマブに対する中和抗体が検出された被験者はいなかった。

4.3 結論

年齢 50 歳以上の健康男性被験者にデノスマブを単回皮下投与した結果、3.0 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。50～64 歳の男性と 65 歳以上の男性との間で、薬物動態又は薬力学反応／測定値に明らかな差は認められなかった。デノスマブの血清中濃度は、3.0 mg/kg の用量では 9 ヵ月間維持された。また、すべての用量（0.1～3.0 mg/kg）で、プラセボと比較して uNTX/Cr の有意な低下が認められ、その低下は 3.5～6 ヵ月間持続した。これらの結果は、骨吸収の亢進を特徴とする骨疾患（骨転移、骨粗鬆症など）を有する男性を対象とした、デノスマブの低頻度皮下投与の臨床試験の実施を支持するものである。

5. The Effects of Denosumab on the Pharmacokinetics of Etanercept in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Rheumatoid Arthritis（試験 20101324）

……資料番号 5.3.3.2-1（試験略名: 米国エタネルセプト DDI）

5.1 治験方法

5.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 1 名

5.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 1 施設（米国）

5.1.3 治験期間

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

5.1.4 開発のフェーズ

第 I 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主目的

低骨密度で関節リウマチを有する閉経後女性を対象に、エタネルセプトの薬物動態に対するデノスマブ単回投与の影響を AUC 及び Cmax に基づき評価する。

5.1.5.2 副次目的

以下の項目を評価する

- エタネルセプトのその他の薬物動態パラメータ
- デノスマブの薬物動態及び薬力学的効果
- エタネルセプトとデノスマブを併用投与したときの安全性及び忍容性

5.1.6 治験方法

本治験は、低骨密度で関節リウマチを有し、エタネルセプトを投与されている閉経後女性を対象に、デノスマブを単回投与する多施設共同、非盲検、単一群の試験である。

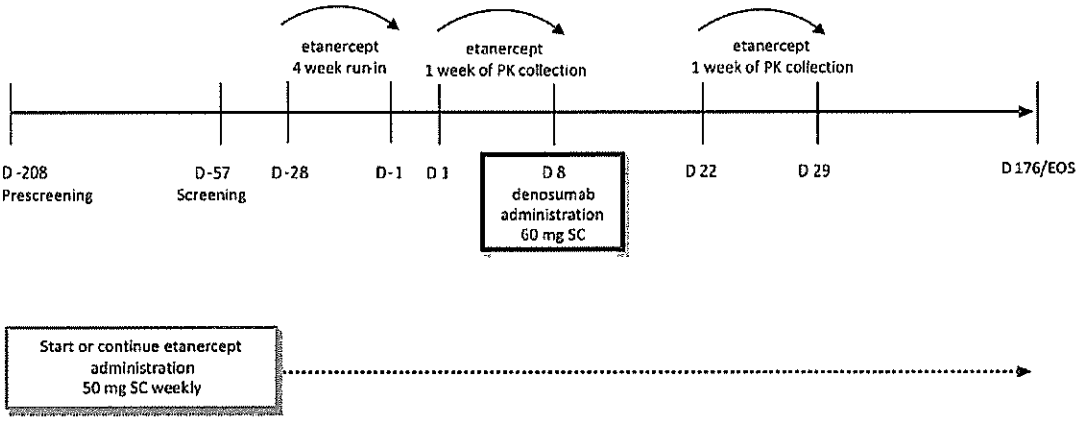
本治験は、スクリーニング期（−57～−28 日目）、エタネルセプトの導入期（−28～−1 日目）、及び治療期（1～176 日目）で構成された。エタネルセプトを投与されていない被験者には、プレスクリーニング期（−208～−57 日目）を設け、適格基準に合致した被験者には−180 日目からエタネルセプトの投与を開始した。エタネルセプトを投与されていた被験者とは、エタ

ネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回で 6 ヵ月以上投与されていた被験者とした。エタネルセプトを投与されていた被験者はスクリーニング期から本治験を開始し、エタネルセプトを投与されていない被験者については、スクリーニング期に再度適格性を確認した。適格性が確認された被験者は、エタネルセプト濃度を定常状態とするため、エタネルセプトの導入期（4 週間）に組み入れられた。治療期でのエタネルセプトの初回投与を 1 日目とした。エタネルセプトは 50 mg を 1 週間に 1 回皮下投与し、治験終了時（176 日目）まで継続した。また、8 日目にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与した。治験期間中、すべての被験者に天然型カルシウム（≥1000 mg）及びビタミン D（≥400 IU）を毎日補充した。

薬物動態（エタネルセプト及びデノスマブ）及び薬力学（デノスマブ）用の検体は、エタネルセプト用を 1、2、3、4、5、6、8、22、23、24、25、26、27、及び 29 日目に、デノスマブ用を 8、22、及び 29 日目に採取した。また、血清 C-テロペプチド（C-telopeptide: CTX）濃度（骨代謝［骨吸収］マーカー）の測定のため、8、22、29、85、及び 176 日目のエタネルセプト及びデノスマブ（該当する場合）の投与前に、絶食時の血液検体を採取した。

治験デザインを図 2.7.6.5.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示す。

図 2.7.6.5.1-1　治験デザイン



Prescreening is only required for subjects who have not been on etanercept, and dosing with etanercept for these subjects will start on day -180 through end of study. Day -208 is the study start for subjects who have never used etanercept and Day -57 is the study start for subjects already using etanercept.

表 2.7.6.5.1-1　評価スケジュール

Informed Consent to be signed prior to any study activities																									
Activity	Prescreening			Screening [a]	Run-In [b]				Treatment Period [b]																End of Study
Study Day	-208	-180	-120	-57 to -29	-28	-21	-14	-7	1[c]	2	3	4	5	6	8[c]	22[c]	23	24	25	26	27	29[c]	57[c]	85[c]	113[c]	141[c]	176[c]
Medical History	x			x																							
GFR Calculation	x			x																							
Physical Examination	x		x	x																							x
Weight	x			x																							x
Vital Signs	x		x	x												x						x	x	x	x	x	x
12-lead Electrocardiogram	x			x												x						x	x	x	x	x	x
Hematology	x		x	x												x						x	x	x	x	x	x
Chemistry	x		x	x												x						x	x	x	x	x	x
FSH and Estradiol	x			x																							
HIV, HBsAg, anti-HBc, HepCAb [d]	x			x																							
HbA1c [e]	x			x																							
DAS 28				x																							x
PPD Test [f]	x			x																							
Serum C-telopeptide (sCTx) [g]															x	x						x		x			x
Etanercept Administration [h]		x →			x	x	x	x	x						x	x						x	x	x	x	x	x
Denosumab Administration															x												
Serum Etanercept Concentrations									x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
Serum Denosumab Concentrations															x	x											
Bone Density Scan (DXA) [i]	x																										
(Serious) Adverse Events	x →																										
Prior/Concomitant Medications	x →																										

[a] Medical history, FSH/Estradiol, HIV/HBsAg/anti-HBc/HepCAb, HbA1c, and PPD procedures will not be repeated at screening if already completed at the prescreening visit.
[b] For all visits during the Run-In period and on day 1 through day 8 and day 23 through day 27 during the Treatment Period, subjects will have the option of either presenting themselves to the study clinic or the investigator may utilize a qualified home healthcare service provider to provide such services, subject to the investigator's direction and oversight. Subjects are expected to present themselves in person to the clinic on day 22 and on day 29 through EOS for all planned study visits.
[c] Study procedures on days of denosumab and/or etanercept administration must be completed predose.
[d] If subject is HBsAg negative, but anti-HBc positive, subject must test negative for HBV DNA to enroll.
[e] HbA1c is only required for subjects with Type 2 diabetes who do not have supporting laboratory documentation available from a HbA1c test within 6 months of screening.
[f] PPD test is only required if documentation of a negative PPD test is not available within 6 months of prescreening or screening.
[g] sCTx samples should be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day (± 1 hour).
[h] Etanercept will be administered once weekly as a 50-mg SC dose. During the treatment period, etanercept will be self-administered by the subject outside the clinic on days 15, 36, 43, 50, 64, 71, 78, 92, 99, 106, 120, 127, 134, 148, 155, 162, and 169.
[i] DXA scan only to be performed at prescreening or screening if there is no historical DXA within 84 days prior to the visit.

5.1.7　被験者数

計画時: 44 名

組み入れ時: 19 名

被験者数の設定根拠

エタネルセプトの AUC 及び Cmax の被験者内変動係数は約 30%～34%である（エタネルセプトを単回投与したときの生物学的同等性を評価した試験 20030176 に基づく）。定常状態での被験者内変動が、単回投与後の被験者内変動を上回らないと仮定したとき、$AUC_{0\text{-}168h}$及び Cmax の幾何平均値の比（エタネルセプトとデノスマブの併用投与／エタネルセプト単独投与）の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内にあることを、90%の検出力で検出するために必要な被験者数は 44 名であった（真の比は 1 と仮定）。

5.1.8　対象

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった被験者を対象とした。

5.1.8.1　主な選択基準

- スクリーニング時点で年齢が 45 歳以上 80 歳以下の患者
- 閉経後女性（閉経とは、12 ヵ月以上膣からの出血がなかった場合と定義した）
- 以下の基準で低骨密度と診断された患者: プレスクリーニング又はスクリーニング時点での骨密度（bone mineral density: BMD）T スコアが、腰椎（L1-L4）、評価可能なすべての脊椎（L1-L4 の骨密度より低い場合）、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部のいずれかで−1.0 以下。なお、プレスクリーニング又はスクリーニング前 84 日以内の二重 X 線吸収測定法（dual energy x-ray absorptiometry: DXA）による値は利用可能とした。
- 治療期 1 日目の 6 ヵ月以上前からエタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回投与されており、治験終了時まで同じ用法・用量で投与が継続されると予想される患者。エタネルセプトを投与されてない患者は、エタネルセプトの適応に合致していると治験責任医師に判断された場合、プレスクリーニング期への登録可とした。
- メトトレキサート（methotrexate: MTX）を投与されている場合は、プレスクリーニング又はスクリーニング前の 8 週間以上、一定用量（7.5～20 mg/week）で投与されている患者
- 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）の関節リウマチ分類基準を満たし、スクリーニング時点で関節リウマチの罹患期間が 24 週間以上の患者
- スクリーニング時点で欧州リウマチ学会が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標（Disease Activity Score using 28 joints: DAS28）が 4.0 以下の患者
- 登録時に 1 日 1 000 mg 以上の天然型カルシウム及び 400 IU 以上のビタミン D を服用する意思があり、服用が可能な患者

5.1.8.2　主な除外基準

- プレスクリーニング又はスクリーニング時点で白血球数が 3 000/mm^3 未満、好中球絶対数が 1 500/mm^3 未満、又は血小板数が 125 000/mm^3 未満の患者
- プレスクリーニング又はスクリーニング時点で AST、ALT、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者
- 1 型糖尿病又はコントロール不良の 2 型糖尿病の患者（コントロール不良とは、スクリーニング時の HbA1c が 8.0%を超える場合とした。プレスクリーニング又はスクリーニング前 6 ヵ月以内の HbA1c が 8.0%以下で、それを示す臨床検査値に関する資料が入手可能な場合は登録可とした。）
- 心不全、冠動脈バイパス術、又は不整脈の既往を有する患者、もしくは登録前 6 ヵ月以内に急性冠症候群（例: 心筋梗塞、不安定狭心症による入院）又は経皮冠動脈インターベンションの既往を有する患者
- 治療の有無にかかわらず、プレスクリーニング又はスクリーニング時に 2 回以上コントロール不良の高血圧（収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）が認められた患者
- 自己免疫疾患、脱髄疾患、又は血液異常を合併している患者
- 登録前 3 ヵ月以内に糖質コルチコイドを投与された患者（ただし、吸入又は局所投与は登録 2 週間前まで可、プレドニゾン 10 mg/day 以内の投与は可）
- 手及び／又は手首の人工関節置換術の既往がある患者、もしくは手及び／又は手首に関節癒合の既往がある患者
- 手、手首、又は足の手術を検討している、もしくは予定している患者
- 顎の骨壊死／骨髄炎の既往又は所見がある患者、歯又は顎が口腔外科手術を必要とする状態にあるか又は手術を受けたが治癒していない患者、もしくは治験期間中に歯の侵襲的処置を受ける予定がある患者
- 治験期間中に骨粗鬆症に対して薬剤を投与される予定のある患者
- 過去にデノスマブを投与されたことのある患者
- 哺乳動物由来製剤に対する過敏症が認められた患者
- HBs 抗原陽性、HBc 抗体陽性（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性の場合、HBV DNA が陰性でなければならない）、HCV 抗体陽性、又は HIV 陽性の既往のある患者、もしくは後天性免疫不全症候群の既往のある患者
- スクリーニング時に低カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウムが 8.5 mg/dL 未満）を有している患者
- 重度腎障害（プレスクリーニング又はスクリーニング時の推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有している患者
- プレスクリーニング又はスクリーニング前 30 日以内に重大な感染（抗生剤の投与を必要とした感染と定義）の既往がある患者
- プレスクリーニング又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に生ワクチンの投与を受けた又

は治験期間中に受ける予定がある患者

5.1.9 治験薬、用量及び投与方法

5.1.9.1 被験薬

デノスマブは、プレフィルドシリンジに入った無菌、無色～淡黄色、保存剤無添加の溶液であった。1 mL プレフィルドシリンジ製剤は、pH 5.2 の 17 mM 酢酸ナトリウム、4.7% (w/v) ソルビトール、0.01% (w/v) のポリソルベート 20 を含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調製した。8 日目にデノスマブ 60 mg を単回皮下投与した。

5.1.9.2 併用薬

エタネルセプトは、1 回使い切りで、エタネルセプト 50 mg/mL 含有の 1 mL プレフィルドシリンジを用いた。エタネルセプト 50 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した。被験者はエタネルセプトを自己投与した。ただし、4 週間の導入期間中及び投与スケジュールと来院日が一致した場合は、治験実施医療機関にて資格のある者がエタネルセプトの投与を確認した。

5.1.9.3 用法・用量の設定根拠

骨粗鬆症に対するデノスマブの承認用法・用量は、60 mg を 6 ヵ月に 1 回皮下投与である。

関節リウマチに対するエタネルセプトの推奨用法・用量は、50 mg の 1 週間に 1 回皮下投与である。これを超える用量では、副作用の発現が高まる可能性がある一方で、ACR コアセット（ACR が提唱する関節リウマチの活動性の評価定義）改善率の反応率は同様であることから、推奨されていない。

なお、薬物動態の評価時期は以下を考慮して設定した。健康な男女にデノスマブ 60 mg を皮下投与したとき、Cmax には 10 日（Tmax の中央値、範囲: 3～21 日）で到達した。一方、骨吸収マーカーである CTX 濃度は、概ね 1 週間以内に最大低下を示し、その低下は平均で 3～4 ヵ月間持続した。このことから、エタネルセプトの薬物動態を評価する時期をデノスマブ投与の 2 週間後とすることは、デノスマブの Tmax 付近であること、デノスマブの薬力学的効果が得られてからそれが持続して約 1 週間が経過した時点であることから（試験 20050146）、適切であると考えた。

5.1.10 投与期間

デノスマブ 60 mg を治療期 8 日目に単回投与した。

本治験でのエタネルセプト（50 mg を 1 週間に 1 回投与）の投与期間は、本治験の登録前にエタネルセプトを 6 ヵ月以上投与されていた被験者では、約 33 週間（スクリーニング期 4 週間、エタネルセプト導入期 4 週間、投与期 25 週間）であった。エタネルセプトを投与されていない被験者では、約 51 週間（プレスクリーニング期の投与 180 日 [6 ヵ月、約 26 週間]、投与期 25 週間）であった。

5.1.11 評価項目

5.1.11.1 主要評価項目

- エタネルセプトの $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び Cmax

5.1.11.2 副次評価項目

- エタネルセプトの Tmax
- 血清デノスマブ濃度及び血清 CTX 濃度

5.1.12 統計手法

解析対象集団は以下の 3 集団とした。

- 安全性解析対象集団: 本治験に登録されたすべての被験者
- 薬物動態解析対象集団: 主要評価項目（エタネルセプトの薬物動態）を推定することができたすべての被験者
- 薬力学解析対象集団: デノスマブを投与され、血清 CTX 濃度が算出できたすべての被験者

連続データは要約統計量（算術平均値、中央値、標準偏差、範囲）で示し、カテゴリカルデータ（名義及び尺度）は頻度及び割合を用いて要約した。

血清エタネルセプト濃度－時間データの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。濃度が定量下限未満の場合、各被験者の薬物動態パラメータの推定及び各測定時点の要約統計量の算出に用いる濃度は 0 とした。実際の投与時刻及び採血時刻をすべての算出に用いた。

$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び Cmax は対数変換し、固定効果を治療、ランダム効果を被験者とする混合効果モデルを用いて解析した。22 日目（エタネルセプトとデノスマブの併用投与後）と 1 日目（エタネルセプト単独投与時）の主要な薬物動態パラメータの差について、平均値の 90%信頼区間を算出した。差の平均値及び信頼区間は、エタネルセプト単独投与時の平均値に対するパーセンテージで示した。差の平均値及びその 90%信頼区間を逆変換し、幾何平均値の比（エタネルセプトとデノスマブの併用投与とエタネルセプト単独投与の比較）及びその 90%信頼区間を算出した。幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあったとき、エタネルセプトとデノスマブの交互作用はないとみなすこととした。

5.2 被験者の内訳

本治験は被験者登録が遅延したため、組み入れ基準に合致した 19 名を組み入れた後、早期に終了した。すべての被験者が導入期間にエタネルセプトを 1 週間に 1 回投与され、治療期 8 日目にデノスマブを単回投与された。

19 名すべての被験者が治療期にエタネルセプトを 1 回以上投与された。2 名（10.5%）が治療期にエタネルセプトの投与を中止し、治験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回及び管理上の理由が各 1 名（5.3%）であった。19 名中 17 名（89.5%）がエタネルセプトのすべ

ての投与を受け、治験を完了した。

5.3 被験者背景

組み入れられた被験者はすべて女性で、平均年齢（標準偏差）は 63.1（6.6）歳であった。19 名中 18 名（94.7%）は白人であり、1 名（5.3%）は黒人／アフリカ系アメリカ人であった。

5.4 薬物動態の結果

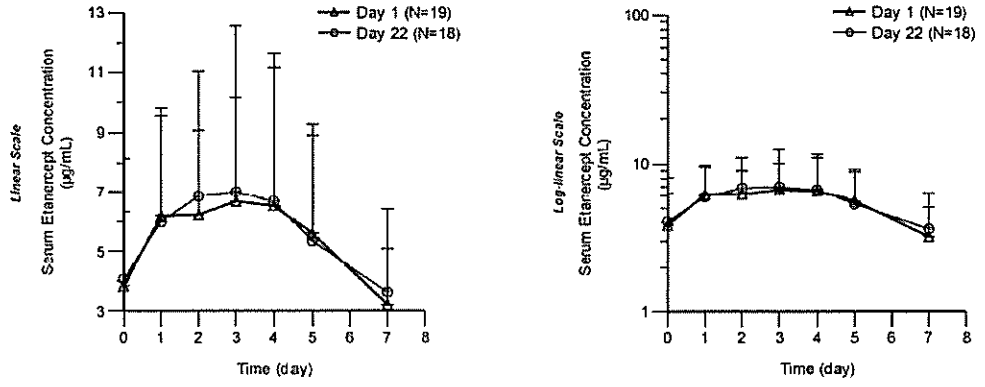
血清中エタネルセプト濃度推移（デノスマブ併用の有無別）を図 2.7.6.5.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.4-1 に示す。

薬物動態解析は、19 名から採取した 314 の血清検体（エタネルセプト単独が 133、エタネルセプトとデノスマブの併用が 126、デノスマブ単独が 55）をもとに行った。投与前に採取されるべきものが投与後に採取された（又はその逆）3 検体（エタネルセプト単独が 2、エタネルセプトとデノスマブの併用が 1）は、時点ごとの濃度の集計及び AUC の算出からは除外された（Cmax の算出からは除外されなかった）。

血清エタネルセプト濃度推移は、エタネルセプト単独投与時とデノスマブ 60 mg の単回皮下投与との併用後で同様であった。治療期 1 日目（エタネルセプト単独投与時）及び 22 日目（エタネルセプトとデノスマブの併用投与後）の Cmax の平均値（標準偏差）はそれぞれ 8.71（5.47）μg/mL 及び 8.25（5.57）μg/mL、AUC はそれぞれ 40.8（18.8）day·μg/mL 及び 40.4（26.6）day·μg/mL であった。Tmax の中央値（範囲）はそれぞれ 3.0（0.99～4.9）日及び 2.0（0.93～4.9）日であった。

最小二乗幾何平均値の比（エタネルセプトとデノスマブの併用投与とエタネルセプト単独投与の比較）の点推定値（90%信頼区間）は、Cmax で 0.92（0.81～1.05）、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 0.96（0.85～1.08）であった。90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあったことから、エタネルセプトとデノスマブの交互作用はないことが示された。

図 2.7.6.5.4-1 血清中エタネルセプト濃度推移: 治療期 1 日目（エタネルセプト単独投与時）及び 22 日目（エタネルセプトとデノスマブの併用投与後）（線形及び片対数スケール）



治験総括報告書 図 1 から引用

表 2.7.6.5.4-1　エタネルセプトの薬物動態パラメータ: 治療期 1 日目（エタネルセプト単独投与時）及び 22 日目（エタネルセプトとデノスマブの併用投与後）

	Day 22 Etanercept + Denosumab (N = 18)		Day 1 Etanercept (N = 19)		Ratio of Day 22/Day 1[a]	
Parameter (Units)	n	LS Mean[b]	n	LS Mean[b]	LS Mean	90% CI
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (day*μg/mL)	17	33.78	17	35.34	0.96	(0.85, 1.08)
Cmax (μg/mL)	18	6.77	19	7.37	0.92	(0.81, 1.05)

NOTE: 50-mg weekly SC dose of etanercept on day 1 and day 22; 60-mg SC dose of denosumab on day 8.
The mixed effect model includes treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
a: The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.
b: LS Mean = least squares geometric means from the SAS PROC MIXED procedure.
治験総括報告書 表 1 から引用

5.5　薬力学の結果

19 名すべての被験者から血清 CTX 濃度測定用の血液検体を採取した。ベースライン（8 日目）の血清 CTX 濃度の中央値（Q1, Q3）は 325.0（200.0, 525.0）ng/mL であった。ベースライン後のすべての測定時点で、血清 CTX 濃度はベースラインと比較して 25.1%～32.3%低下した。

5.6　安全性の結果

5.6.1　曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.5.6-1 に示す。

19 名すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。19 名すべての被験者が、デノスマブを 1 回投与され、エタネルセプトを 1 回以上投与された。治療期でのエタネルセプトの投与回数の中央値は 9.0 回（範囲: 3～26 回）であった。

表 2.7.6.5.6-1　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

	Etanercept 50 mg QW (N = 19)	Denosumab 60 mg (N = 19)
Number of doses in run-in period		
n	19	NA
Mean	3.9	NA
SD	0.2	NA
Median	4.0	NA
Q1, Q3	4.0, 4.0	NA
Min, Max	3, 4	NA
Number of doses in treatment period		
n	19	19
Mean	14.9	1.0
SD	8.5	0.0
Median	9.0	1.0
Q1, Q3	9.0, 25.0	1.0, 1.0
Min, Max	3, 26	1, 1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
QW = Once every week.
NA = Not applicable
SD = standard deviation
治験総括報告書 表 14-5.1 から引用

5.6.2　有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」又は「関連なし」で判定された。

5.6.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5.6-2 に示す。

治験期間中に有害事象が 13 名（68.4%）に、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象が 2 名（10.5%）に発現した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5.6-2　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	All subjects (N = 19) n (%)
All treatment-emergent adverse events	13 (68.4)
Serious adverse events	0 (0.0)
Leading to discontinuation of Denosumab	0 (0.0)
Leading to discontinuation of Etanercept	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	2 (10.5)
Serious adverse events	0 (0.0)
Leading to discontinuation of Denosumab	0 (0.0)
Leading to discontinuation of Etanercept	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
治験総括報告書 表 14-6.1 から引用

5.6.2.2　比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.5.6-3 に示す。

治験期間中に有害事象が 13 名（68.4%）に発現した。エタネルセプトの単独投与時（−28 日目～7 日目）に有害事象は 13 名（68.4%）に発現し、デノスマブとエタネルセプトの併用投与後（8 日目～治験終了時）に有害事象は 2 名（10.5%）に発現した。

エタネルセプトの単独投与時に 2 名以上に発現した有害事象は、上気道感染（3 名）、尿路感染（2 名）、口腔咽頭痛（2 名）、及び紅斑（2 名）であった。

デノスマブとエタネルセプトの併用投与後に有害事象が 2 件（鼻閉及び節足動物刺傷［各 1 名］）発現した。

表 2.7.6.5.6-3　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（1／2）

器官別大分類 基本語	Etanercept 50 mg Day −28 - Day 7 (N = 19) n (%)	Etanercept 50 mg + Denosumab 60 mg Day 8 - EOS (N = 19) n (%)	All Subjects On-study (N = 19) n (%)
Number of subjects reporting treatment emergent adverse events	13 (68.4)	2 (10.5)	13 (68.4)
感染症および寄生虫症	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (26.3)
上気道感染	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (15.8)
尿路感染	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
気管支炎	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
帯状疱疹	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
咳嗽	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
鼻閉	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
副鼻腔うっ血	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)
足関節部骨折	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
歯牙破折	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
創離開	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (15.8)
紅斑	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
発疹	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
胃腸障害	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
下痢	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
痔出血	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
注射部位紅斑	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
注射部位そう痒感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
小結節	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
眼障害	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
眼出血	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
免疫系障害	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
季節性アレルギー	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)

表 2.7.6.5.6-3　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（2／2）

器官別大分類 基本語	Etanercept 50 mg Day - 28 - Day 7 (N = 19) n (%)	Etanercept 50 mg + Denosumab 60 mg Day 8 - EOS (N = 19) n (%)	All Subjects On-study (N = 19) n (%)
神経系障害	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
頭痛	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
外科および内科処置	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
骨折治療	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
EOS = end-of-study
Coded using MedDRA version 18.1.
治験総括報告書 表 14-6.2 から引用

5.6.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象

エタネルセプトとの因果関係を関連ありと判定された有害事象は 2 件（注射部位そう痒感及び副鼻腔うっ血［各 1 名］）発現した。デノスマブとの因果関係を関連ありと判定された有害事象は発現しなかった。

5.6.2.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

5.6.2.5　死亡

治験期間中に死亡は認められなかった。

5.6.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

5.6.3　臨床検査値及びバイタルサイン

治験期間を通して、アルブミン補正カルシウム値又はリンに対するエタネルセプト又はデノスマブの影響を示唆するような明らかな傾向は認められなかった。

治験期間を通して、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）のベースラインからの変化量（平均値）は小さかった。

5.7　結論

- エタネルセプトの単独投与時とエタネルセプトとデノスマブの併用投与時では、エタネルセプトの AUC 及び Cmax の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあったことから、エタネルセプトとデノスマブの交互作用はないことが示された。

- 本治験の結果から、安全性上のリスクは認められなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

6. デノスマブ第 III 相試験（AMG162-D-J301）—疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs）治療中の関節リウマチ患者を対象としたデノスマブ（デノスマブ）のプラセボ対照無作為化二重盲検による検証試験—

…… 資料番号 5.3.5.1-1（試験略名：日本 RA P3）

6.1 治験方法

6.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 103 名

6.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 103 施設（日本）

6.1.3 治験期間

2013 年 10 月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続投与期のデータカットオフ日）

6.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

6.1.5 目的

DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回（Q6M）又は 3 ヵ月に 1 回（Q3M）、12 ヵ月間皮下投与したときの関節破壊の進展抑制効果を、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験により検証する。また、併せてデノスマブ推奨用量の検討も行う。

さらにデノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M で、本治験で目標とする適応症の承認取得時まで継続投与し、デノスマブを継続して投与する群については 12 ヵ月間以上の長期投与時の、プラセボからデノスマブに移行する群についてはデノスマブ投与時の有効性及び安全性を検討する。

6.1.6 治験方法

本治験は、関節リウマチ患者に対し、デノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M にて、12 ヵ月間皮下投与したときの関節破壊の進展抑制効果（トータルシャープスコア［Total Sharp Score: TSS］）を指標としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である。被験者を 4 つの群（プラセボからデノスマブ 60 mg Q6M に移行［プラセボ/Q6M 群］、プラセボからデノスマブ 60 mg Q3M に移行［プラセボ/Q3M 群］、デノスマブ 60 mg Q6M［Q6M/Q6M 群］、及びデノスマブ 60 mg Q3M［Q3M/Q3M 群］）で 1:1:2:2 となるように無作為に割り付けた（投

与 12 ヵ月まではプラセボ［プラセボ群］、デノスマブ 60 mg Q6M［Q6M 群］、及びデノスマブ 60 mg Q3M［Q3M 群］の割付比は 1:1:1)。盲検下 12 ヵ月（二重盲検期）の投与終了後、継続投与期として開鍵するまでデノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M にて、盲検下で投与した。さらに、開鍵後、本適応症が承認されるまで、非盲検下にて、登録時に割り付けられた用法・用量で治験薬投与を継続することとした。なお、リスク・ベネフィット評価の結果、各デノスマブ群が、プラセボ群と比較して、肯定的な結果でない場合には、肯定的な結果が得られた用法・用量で投与を継続することとした。無作為化は副腎皮質ホルモンの使用の有無を層別因子とした層別割付とした。すべての被験者は同意取得後も DMARDs による治療が継続された。また、併用治療として、低カルシウム血症の予防の目的で、400 IU 以上の天然型ビタミン D 及び 600 mg 以上のカルシウムをスクリーニング検査時より治験終了時又は中止時まで毎日投与した。なお、本治験中に骨密度（bone mineral density: BMD）、骨・軟骨代謝マーカー、及び抗デノスマブ抗体を測定したが、その結果は、被験者が特定できる状態で各測定機関外には開示せず、開鍵時まで適切に保管することにより盲検性を確保した。

治験デザインを図 2.7.6.6.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.6.1-1（二重盲検期）及び表 2.7.6.6.1-2（継続投与期）に示す。

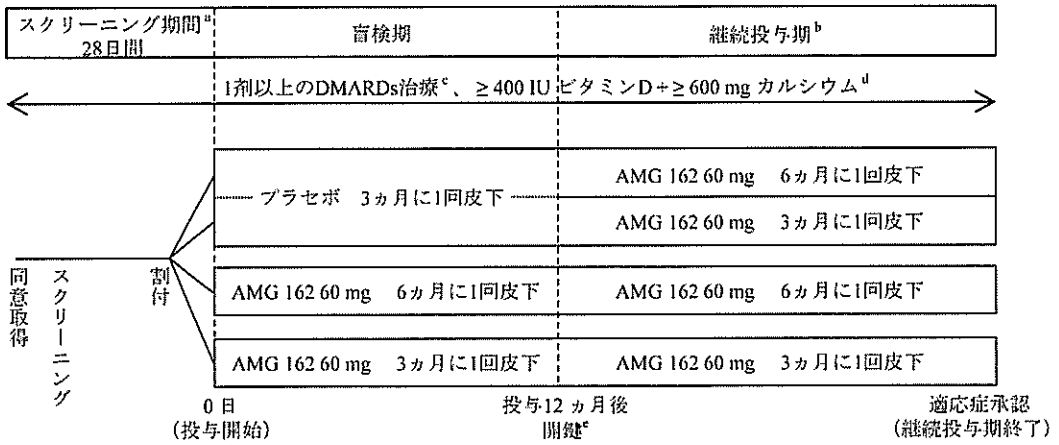
Visit 0 より起算し、カレンダー上の 1 ヵ月単位を Visit 番号で規定した。スクリーニング期、Visit 6、12、18、24、36、治験終了時／中止時（Visit 36 完了後に治験終了／中止する場合は実施しない）に、実施医療機関は、被験者の両手足の X 線撮影を行い、撮影した X 線画像を中央画像解析機関が確認及び解析した。その結果を最終的なデータセットとして用いた。中央画像解析機関から得られた結果から、TSS、骨びらんスコア、及び関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing: JSN）スコアを評価した。

スクリーニング期、Visit 12、24、36、治験終了時／中止時（Visit 36 完了後に治験終了／中止する場合は実施しない）に、実施医療機関は、二重 X 線吸収測定法（dual energy x- ray absorptiometry: DXA）により腰椎（L1-L4）の BMD を測定し、中央画像解析機関が BMD 測定結果を確認及び解析した。その結果を最終的なデータセットとして用いた。

Visit 0、1、2、3、6、12、13、14、15、24、36、治験終了時／中止時（Visit 36 完了後に治験終了／中止する場合は実施しない）に採血及び採尿し、以下の骨・軟骨代謝マーカーを測定した。

- 血清: I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I）、軟骨オリゴマーマトリクス蛋白質（cartilage oligomeric matrix protein : COMP）
- 尿: II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type II: CTX-II）、CTX-II/Cr

図 2.7.6.6.1-1　治験デザイン



デノスマブ: デノスマブ

a: スクリーニング期間中に登録を実施した。スクリーニング期間中に X 線再撮影又は BMD の再測定が必要になった場合、スクリーニング期間は最大 56 日間とした（ただし再撮影が 2 回以上行われる場合、更なるスクリーニング期間の延長は行わなかった）。

b: 開鍵するまでは、盲検下で治験を実施した。

c: 治験薬投与開始時に少なくとも 1 剤以上の DMARDs が 8 週間以上投与され、治験薬投与開始前 4 週間の用法用量を一定とした。治験期間中は、全群 1 剤以上の DMARDs 治療を継続した。

d: スクリーニング検査時～治験終了時／中止時まで投与した。なお、活性型ビタミン D を使用している被験者については、カルシウム投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整した。

e: すべての被験者が投与 12 ヵ月後を終了した時点で開鍵を行った。

治験総括報告書　図 9.1-1 から引用

表 2.7.6.6.1-1　評価スケジュール（二重盲検期: スクリーニング開始～投与 12 ヵ月後）

Visit [a]	スクリーニング（28 日間）[b]	Month															
		0	0 + 7 day	1	2	3	3 + 7 day	4	5	6	6 + 7 day	7	8	9	10	11	12/ 中止時
同意取得 [c]	●																
被験者登録 [d]	●																
被験者背景	●																
抗 CCP 抗体、RF	●																
ESR	●	●								●							●
体重	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン、侵襲的歯科処置の有無、口腔内衛生状態の確認	●	●		●	●	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●
デノスマブ又はプラセボ投与		●				●				●				●			●[e]
併用治療薬投与	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
併用薬、併用療法確認	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
X 線撮影	●									●							●
DXA（BMD 測定）	●																●
DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI、Boolean、ACR コアセット		●								●							●
腫脹・疼痛関節数	●	●								●							●
被験者による全般評価（VAS）		●								●							●
医師による全般評価（VAS）		●								●							●
被験者による疼痛評価（VAS）		●								●							●
HAQ-DI、MHQ、DASH		●								●							●
血液生化学検査、血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査	●	●		●	●	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●
骨・軟骨代謝マーカー		●		●	●	●				●							●
妊娠検査	●	●															●
抗デノスマブ抗体		●															●
有害事象の確認		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
バンキング [f]		●															

a: 各 Visit の調査・観察及び検査はデノスマブ又はプラセボ投与前に行った。
b: スクリーニング期間中に X 線画像の再撮影又は BMD の再測定が必要になった場合、スクリーニング期間は、最大 56 日間とした（ただし再撮影が 2 回以上行われる場合、更なるスクリーニング期間の延長は行わないこととした）。
c: 同意はスクリーニング期間の調査・観察・検査項目実施前に取得した。バンキングの同意については治験薬投与開始前までに取得した。
d: 登録はスクリーニング期間の調査・観察・検査項目により適格性を確認後、治験薬投与前までに実施した。
e: 中止時は治験薬を投与しなかった。
f: バンキングを IRB で承認した医療機関及びバンキングに関して被験者の同意が得られた場合にのみ実施し、Visit 0 に採血できなかった場合、他の Visit での実施も可能とした。
治験総括報告書　表 9.5.1-1 から引用

表 2.7.6.6.1-2　評価スケジュール（継続投与期: Visit 12 投与 1 週後～治験終了時／中止時）

Visit[a]	Month 開鍵時までは盲検下で治験を実施し、開鍵後は非盲検下で治験を継続した。 （Visit 39 以降は承認時まで、3 ヵ月ごとに調査・観察スケジュールを繰り返すこととした。[c]）																		治験終了時／中止時
	12 + 7 day	13	14	15	15 + 7 day	16	17	18	18 + 7 day	19	20	21	22	23	24	27, 30, 33	36	39 以降	
体重	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン、侵襲的歯科処置の有無、口腔内衛生状態の確認		●	●	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
デノスマブ又はプラセボ投与[b]				●				●				●			●	●	●	●	
併用治療薬投与	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬、併用療法確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
X 線撮影								●							●		●		●[c, d]
DXA（BMD 測定）															●		●		●[c, d]
ESR								●							●		●		●[d]
DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI、Boolean、ACR コアセット								●							●		●		●[d]
腫脹・疼痛関節数								●							●		●		●[d]
被験者による全般評価（VAS）								●							●		●		●[d]
医師による全般評価（VAS）								●							●		●		●[d]
被験者による疼痛評価（VAS）								●							●		●		●[d]
HAQ-DI、MHQ、DASH								●							●		●		●[d]
血液生化学検査、血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査		●	●	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
骨・軟骨代謝マーカー		●	●	●				●							●		●		●[d]
妊娠検査															●		●	●[e]	●
抗デノスマブ抗体															●		●	●[e]	●
有害事象の確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

a: 各 Visit の調査・観察及び検査はデノスマブ投与前に行った。
b: 開鍵以降は被験者ごとに割り付けられた群の用法・用量に従って投与を行い、プラセボは投与しないこととした。
c: 前回撮影時から 3 ヵ月以内の場合は撮影不要とした。
d: 治験終了／中止時に Visit 36 が完了している場合は、有効性評価に関わる調査・観察及び検査の実施は不要とした。
e: 妊娠検査及び抗デノスマブ抗体は、Visit 36 以降、12 ヵ月ごとに実施することとした。（例：Visit 39, 42, 45 は実施せず、Visit 48 では実施した。）
治験総括報告書　表 9.5.1-2 から引用

6.1.7　被験者数

計画時（二重盲検期）：642 名（各群 214 名）

無作為化された被験者（二重盲検期）：679 名（プラセボ群: 226 名、Q6M 群: 228 名、Q3M 群: 225 名）

被験者数の設定根拠

主要評価項目の多重比較（プラセボ群と各デノスマブ投与群との対比較）について、階層手順（プラセボ群とデノスマブ 60 mg Q3M 群の検定で有意となった場合に限り、プラセボ群とデノスマブ 60 mg Q6M 群の検定を実施する手順）を用いて多重性の調整を行った。

目標被験者数は、本治験に先立って実施されたメトトレキサート（methotrexate: MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした国内第 II 相用量反応試験（日本 RA P2 試験）の成績に基づき設定した。

国内第 II 相用量反応試験（日本 RA P2 試験）の結果、投与 12 ヵ月後の TSS 変化量の平均値（標準偏差）はプラセボ群で 1.525（3.6828）、デノスマブ 60 mg Q6M 群で 0.591（1.5413）、デノスマブ 60 mg Q3M 群で 0.485（1.6573）であった。この結果を参考に、投与 12 ヵ月後の TSS の変化量の平均値をプラセボ群で 1.5、デノスマブの各投与群で 0.5、両投与群の標準偏差を 3 と想定し、デノスマブ群の TSS の変化量がプラセボ群を下回る確率を 0.593 と設定した。

TSS の変化量を上記のように想定し、Wilcoxon 順位和検定で有意水準両側 5%、検出力 90%で優越性を検証するために必要な被験者数は 1 群あたり 203 名と算出された。最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）からの除外を 5%と想定し、目標被験者数を各群 214 名、合計 642 名と設定した。

6.1.8　対象

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって文書により同意した被験者を対象とした。

6.1.8.1　選択基準

- 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年改訂）[1]又は ACR／欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）の関節リウマチ分類基準（2010 年）[2),3)]によって関節リウマチと診断された外来通院可能な患者
- スクリーニング検査時に、関節リウマチの確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満の患者
- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女の患者
- 治験薬投与開始前に少なくとも 8 週間、1 剤以上の DMARDs が投与されており、治験薬投与開始前 4 週間の各 DMARDs の用法用量が一定、かつ治験期間中に DMARDs

の投与継続が可能な患者

- スクリーニング検査にて、遠位指節間関節（distal interphalangeal: DIP）を除いた 58 関節中、腫脹関節が 6 個以上の患者
- スクリーニング検査時の、単純 X 線像にて modified Sharp 法の評価関節に骨びらんが認められるか、以下の基準のいずれかを満たす患者
  - CRP ≥1.0 mg/dL かつ抗シトルリン化ペプチド（citrullinated peptide: CCP）抗体陽性
  - CRP ≥1.0 mg/dL かつリウマトイド因子（rheumatoid factor: RF）陽性
  - 赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate: ESR） ≥28 mm/hr かつ抗 CCP 抗体陽性
  - ESR ≥28 mm/hr かつ RF 陽性

6.1.8.2　除外基準

- ACR 機能分類改訂版（1991 年）[4]により Class IV に分類された患者
- 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併又は既往を有する患者
- 関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤（未承認薬剤を含むインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルなど）による治療歴のある患者
- 治験薬投与開始前 4 週間以内にトファシチニブの治療が実施されている患者
- 治験薬投与開始前 4 週間以内にプレドニゾロン換算で 10 mg／日を超える経口の副腎皮質ホルモン又は注射の副腎皮質ホルモンを投与された患者
- 治験薬投与開始前 1 年以内に PTH 又は PTH 誘導体を使用した患者
- modified Sharp 法における評価関節に人工関節置換術の既往又は予定があるか、検討中の患者
- 侵襲的な歯科処置（抜歯、インプラント治療など）を実施中又は予定している患者、及び口腔内衛生状態が著しく悪い患者
- HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、又は HBs 抗原陽性の既往のある患者
- 治験薬投与開始前 5 年以内に悪性腫瘍を認めた患者（基底細胞癌、子宮頸がん、乳管の上皮内癌は除く）
- スクリーニング検査にて以下のいずれかの基準に該当する患者
  - クレアチニンクリアランス <30 mL/min
  - AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍以上
  - 白血球数 <3500/μL
  - 好中球数 <1500/μL
  - 血小板数 <100000/μL
  - 血清カルシウム又はアルブミン補正血清カルシウム <8.5 mg/dL、>10.6 mg/mL（ただし、血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、下記補正を行った）

アルブミン補正血清カルシウム値＝血清カルシウム実測値（mg/dL）－0.8 ×（血清アルブミン値－4）

- 重度、進行性又はコントロール不良の疾患を有する患者（うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患など）
- DMARDs による治療中に、間質性肺炎、肺線維症などが認められた患者
- 以下の薬剤に対し過敏症の既往のある患者
  - 抗体などの哺乳動物由来製剤
  - 天然型ビタミン D 製剤
  - カルシウム製剤
  - ラテックス

6.1.9　治験薬、用量及び投与方法

6.1.9.1　被験薬

デノスマブは、1 プレフィルドシリンジ中にデノスマブを 60 mg 含有した、無菌・無色～淡黄色の注射剤（1 mL）として提供した。

二重盲検期には、デノスマブ 60 mg を表 2.7.6.6.1-3 のとおり、12 ヵ月間皮下投与した。

継続投与期には、デノスマブ 60 mg を表 2.7.6.6.1-4 のとおり、開鍵時まで皮下投与した。開鍵後も割付に従い、デノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M にて、本治験で目標とする適応症の承認が取得されるまで皮下投与を継続することとした。なお、規定日の±14 日を治験薬投与の許容範囲として設定した。

表 2.7.6.6.1-3　投与スケジュール（二重盲検期）

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 ヵ月 [a]
プラセボから デノスマブ 60 mg Q6M 移行群	▽	-	-	▽	-	-	▽	-	-	▽	-	-	▼
プラセボから デノスマブ 60 mg Q3M 移行群													
デノスマブ 60 mg Q6M 群	▼	-	-	▽	-	-	▼	-	-	▽	-	-	▼
デノスマブ 60 mg Q3M 群	▼	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼

▽: デノスマブ プラセボ、▼: デノスマブ 60 mg
a:「継続投与期」開始のため、すべての群の被験者にデノスマブ 60 mg を投与した。
治験総括報告書　表 9.4.1-1 から引用

表 2.7.6.6.1-4　投与スケジュール（継続投与期）

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24ヵ月	・・[a]
プラセボから デノスマブ 60 mg Q6M 移行群	-	-	▽	-	-	▼	-	-	▽	-	-	▼	・・
プラセボから デノスマブ 60 mg Q3M 移行群	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼	・・
デノスマブ 60 mg Q6M 群	-	-	▽	-	-	▼	-	-	▽	-	-	▼	・・
デノスマブ 60 mg Q3M 群	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼	-	-	▼	・・

▽: デノスマブ プラセボ、▼: デノスマブ 60 mg
a: 本治験で目標とする適応症の承認が取得されるまで継続
ただし、治験責任医師等に各被験者の継続投与期の投与群情報を伝達した後は、Q6M 投与群にプラセボの投与は実施しないよう、連絡した。
治験総括報告書　表 9.4.1-2 から引用

6.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効成分を含有しない被験薬と外観（形状、色調）が識別不能の注射剤として提供した。

二重盲検期には、プラセボを表 2.7.6.6.1-3 のとおり、12 ヵ月間皮下投与した。

継続投与期には、プラセボを表 2.7.6.6.1-4 のとおり、開鍵時まで皮下投与した。開鍵し、治験責任医師等に各被験者の継続投与期の投与群情報を伝達した後は、Q6M 投与群にプラセボの投与は実施しないよう、連絡した。

6.1.9.3　用法・用量の設定根拠

国内第 II 相用量反応試験（日本 RA P2 試験）では、MTX 治療中の関節リウマチ患者（関節リウマチの確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満の患者）を対象に、デノスマブ 60 mg を Q6M、Q3M、又は 2 ヵ月に 1 回（Q2M）、12 ヵ月間皮下投与した。その結果、投与 6 ヵ月後、投与 12 ヵ月後の X 線画像による骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、すべてのデノスマブ投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意な抑制効果を示した。また、副次評価項目である TSS のベースラインからの平均変化量についても、投与 12 ヵ月後ですべてのデノスマブ投与群でプラセボ群に対し統計学的に有意な抑制効果を示した。TSS のベースラインからの平均変化量は、実薬群間で大きな差はなかった。一方、疾患活動性の高い関節リウマチ患者でのサブグループ解析では、デノスマブ 60 mg Q6M 投与で骨破壊抑制効果が弱い傾向が認められ、疾患活動性の高い関節リウマチ患者に対しては、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M の投与法の方が有効性が高い可能性があると考えられた。

また、安全性の観点では、すべてのデノスマブ投与群で忍容性が確認され、天然型ビタミン D 及びカルシウム補充下で治験薬との因果関係のある血清カルシウム低値に関連した有害事象の発現は認められなかったが、平均血清アルブミン補正カルシウム値の観点からは、デノスマブ 60 mg の Q3M 又は Q2M の投与法よりも、デノスマブ 60 mg Q6M の投与法の方が安全に投与できる可能性があると考えられた。

以上の結果より、推奨用法・用量については更なる検討が必要であると判断し、デノスマ

ブ 60 mg Q6M 群、デノスマブ 60 mg Q3M 群、及びプラセボ群の 3 群を設定した。なお、デノスマブ 60 mg Q3M 投与は、デノスマブ 60 mg Q2M 投与と比較した結果、有効性及び安全性が類似した結果であったことから、デノスマブ 60 mg Q2M 投与よりも、被験者及び医療機関の利便性が高いと判断し選択した。

6.1.10 投与期間

二重盲検期に、デノスマブ 60 mg 又はプラセボを 12 ヵ月間皮下投与した。

継続投与期に、デノスマブ 60 mg 又はプラセボを開鍵時まで皮下投与した。開鍵後も割付に従い、デノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M にて、本治験で目標とする適応症の承認が取得されるまで皮下投与を継続することとした（ただし、プラセボの投与は、開鍵し、治験責任医師等に各被験者の継続投与期の投与群情報が伝達されるまでとした）。

6.1.11 評価項目

6.1.11.1 有効性の主要評価項目

- 投与開始 12 ヵ月後における modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量

6.1.11.2 有効性の副次評価項目

- modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量（主要評価項目を除く）
- modified Sharp 法による骨びらんスコアのベースラインからの変化量
- modified Sharp 法による JSN スコアのベースラインからの変化量
- modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行の有無
- 投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び腫脹関節数）の状態ごとの modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量
- BMD（腰椎 L1-L4）のベースラインからの変化率
- 骨・軟骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

6.1.11.3 有効性の探索的評価項目

- ACR コアセット（ACR が提唱する関節リウマチの活動性の評価定義）20%改善率（ACR20）、50%改善率（ACR50）、70%改善率（ACR70）の反応率
- EULAR が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標（Disease Activity Score using 28 joints: DAS28）-CRP*、DAS28-ESR**、ACR 及び EULAR が提唱する 28 関節、視覚的アナログスケール（Visual Analogue Scale: VAS）、及び CRP を用いた疾患活動性の評価指標（Simplified Disease Activity Index: SDAI）、ACR 及び EULAR が提唱する 28 関節と VAS を用いた疾患活動性の評価指標（Clinical Disease Activity Index: CDAI）のベースラインからの変化量

  *: DAS28-CRP = 0.56√疼痛関節数 + 0.28√腫脹関節数 + 0.36ln (CRP + 1) + 0.014 (GH) + 0.96

  **: DAS28-ESR = 0.56√疼痛関節数 + 0.28√腫脹関節数 + 0.70ln (ESR) + 0.014 (GH)

- DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、Boolean の寛解達成率
- 慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するための患者自身が行うアンケート（Health Assessment Questionnaire Disability Index: HAQ-DI）、ミシガン手の健康調査質問表（Michigan Hand Outcomes Questionnaire: MHQ）、上肢障害評価表（手の症状や能力を評価するために患者自身が行うアンケート）（Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand: DASH）のベースラインからの変化量
- 腫脹関節数、疼痛関節数のベースラインからの変化量

6.1.11.4　安全性評価項目

- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）
- 抗デノスマブ抗体産生の頻度

6.1.12 統計手法

6.1.12.1　解析対象集団

重大な GCP 違反に抵触する被験者は有効性及び安全性のすべての解析対象集団から除外した。

1) 無作為化被験者: いずれかの投与群に無作為に割り付けられたすべての被験者を無作為化被験者とした。
2) 安全性解析対象集団: 治験に登録された被験者のうち、治験薬を 1 回も投与されなかった被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。
3) FAS: 無作為化被験者のうち、以下の被験者を除外した集団を FAS とした。
   - 治験薬の投与を 1 回も受けなかった被験者
   - 治験薬の初回投与前及び初回投与後に利用可能な TSS の測定値がなかった被験者
4) 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）: FAS に含まれる被験者で、かつ以下の基準をすべて満たす被験者の集団を PPS とした（二重盲検期のみ）。
   - 12 ヵ月の投与期間中に治験薬を 3 回以上投与していること
   - 6 ヵ月時以降の TSS の測定値（X 線画像データ）が利用可能であること
   - 登録基準違反、併用禁止薬の使用などの重大な治験実施計画書違反がないこと
5) 非盲検継続投与（open-label extension: OLE）安全性解析対象集団: 安全性解析対象集団のうち、Visit 12 以降にデノスマブを投与された被験者を OLE 安全性解析対象集団とした。なお、継続投与期に移行したが、Visit 12 にデノスマブの投与を受けなかった場合は、Visit 12 より後に初めてデノスマブを投与された日（例えば Visit 15）を OLE 安全性解析対象集団における安全性解析の開始日とした。
6) Long-Term Radiography Analysis Set: FAS のうち、12 ヵ月時より後の TSS の測定値（X 線画像データ）が利用可能である被験者の集団を Long-Term Radiography Analysis Set とした。

6.1.12.2　二重盲検期の有効性の解析

主要評価項目である投与開始12ヵ月後における modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量について、有意水準両側 5%の van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。主たる解析対象集団は FAS とした。Overall type 1 error rate を 5%に保持するために、多重比較の調整に階層手順（プラセボ群とデノスマブ Q3M 群の検定で有意となった場合に限り、プラセボ群とデノスマブ Q6M 群の検定を実施するという手順）を用いた。ベースラインからの変化量は、投与群ごとに要約統計量及び累積確率プロットで示した。また、平均値の 95%信頼区間を算出し、図示した。データの欠測の補完には線形補完を用いた。主要評価項目について、PPS での線形補完を用いた解析、FAS での last observation carried forward（LOCF）補完を用いた解析、及び FAS での未補完データを用いた解析を行い、結果の頑健性を検討した。また、サブグループ解析を実施し、サブグループでの結果の一貫性を確認した。

副次評価項目については、主要評価項目以外の modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後）について、投与群ごと、時点ごとに主要評価項目と同様の解析（主解析、感度分析、及びサブグループ解析）を実施した。modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行がなかった被験者について、投与群ごと、時点ごとに被験者数と割合を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（層別因子: ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いて時点ごとにデノスマブの各投与群とプラセボ群の比較を行った。BMD（腰椎 L1-L4）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、時点ごと、測定機種ごとに要約統計量を算出した。変化率について、共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）モデル（固定因子: 投与群、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無、ベースライン値、測定機種、ベースライン値と測定機種の交互作用）を用いて、デノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。骨・軟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、時点ごとに要約統計量を算出した。変化率について、時点ごとに van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無）を用いてデノスマブの各投与群とプラセボ群を比較した。

6.1.12.3　二重盲検期の安全性の解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団に対して行った。

以下の有害事象が発現した被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。

- 有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重篤な有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重度の有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 死亡に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）

以下の有害事象の器官別大分類（system organ class: SOC）及び基本語（preferred term: PT）について、被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。

- 有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重篤な有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 死亡に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）について、投与群ごと、時点ごとに、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、推移図及び散布図を作成した。尿検査について、投与群ごとにベースラインと各時点とのクロス頻度表を作成した。バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体重）について、投与群ごと、時点ごとに、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、ボックスプロットを作成した。

抗デノスマブ抗体について、投与群ごと、時点ごとに陰性・結合抗体陽性・中和抗体陽性の頻度表を作成した。

6.1.12.4　二重盲検期 + 継続投与期の解析

二重盲検期 + 継続投与期の解析の目的は、デノスマブの長期投与における有効性及び安全性を評価することであった。したがって、デノスマブを継続して投与した群（デノスマブ／デノスマブ群）とプラセボからデノスマブに移行した群（プラセボ／デノスマブ群）の正式な統計的比較は行わなかった。

有効性について、X 線画像による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアは、Long-Term Radiography Analysis Set を対象に解析した。18 ヵ月時及び 36 ヵ月時の X 線画像データ読影ポイントは、以下のとおりとした。

- 18 ヵ月 X 線画像データ読影（18-Month Read）：スクリーニング時、6 ヵ月時、12 ヵ月時、18 ヵ月時又は治験中止時（18 ヵ月時より前に治験を中止する場合）
- 36 ヵ月 X 線画像データ読影（36-Month Read）：スクリーニング時、12 ヵ月時、24 ヵ月時、36 ヵ月時又は治験中止時（36 ヵ月時より前に治験を中止する場合）

X 線画像の評価を除く有効性の評価項目は、FAS を対象に投与群ごとに解析した。

安全性について、デノスマブ／デノスマブ群では、二重盲検期及び継続投与期から得られたデータを安全性解析対象集団で解析し、また継続投与期に得られたデータを OLE 安全性解析対象集団で解析した。プラセボ／デノスマブ群では、継続投与期に得られたデータを OLE 安全性解析対象集団で解析した。二重盲検期に発現した有害事象が継続投与期に悪化した場合又は重篤化した場合、2 件としてカウントした（すなわち、1 件は二重盲検期で、他の 1 件は継続投与期）。治験期間中の有害事象とは、治験薬の初回投与日からデータカットオフ日までに発現した有害事象と定義し、継続投与期の有害事象とは、Visit 12 以降でデノスマブを最初に投与された日以降に発現した事象と定義した。上記の安全性の解析に加え、発現時期別有害事象及び 100 人・年あたりの有害事象発現率を SOC 及び PT ごとに集計した。

6.2 被験者の内訳

6.2.1 二重盲検期

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.6.2-2 に示す。

679 名を無作為化し（プラセボ群 226 名、Q6M 群 228 名、Q3M 群 225 名）、そのうち 667 名に治験薬を投与した（プラセボ群 223 名、Q6M 群 222 名、Q3M 群 222 名）。

60 名が二重盲検期に治験を中止し、607 名が二重盲検期を完了した（プラセボ群 208 名、Q6M 群 199 名、Q3M 群 200 名）。中止理由の内訳は、有害事象が 15 名、同意撤回が 14 名、侵襲的な歯科処置が必要となったためが 14 名、治験実施計画書からの逸脱が 6 名、併用禁止薬又は併用禁止療法が必要となったためが 6 名、病態の悪化が 3 名、その他が 2 名（他の治療を考慮したためが 1 名、手術により関節評価が困難になるためが 1 名）であった。

表 2.7.6.6.2-1 被験者の内訳（無作為化被験者）（二重盲検期）

	Placebo n (%)	Denosumab 60 mg Q6M n (%)	Denosumab 60 mg Q3M n (%)	All n (%)
Randomized	226	228	225	679
Received the investigational product	223 (98.7)	222 (97.4)	222 (98.7)	667 (98.2)
Never received the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Completed the 12-month blinded treatment phase	208 (92.0)	199 (87.3)	200 (88.9)	607 (89.4)
Completed the investigational product	207 (91.6)	195 (85.5)	200 (88.9)	602 (88.7)
Discontinued the study during the 12-month blinded treatment phase[a]	15 (6.6)	23 (10.1)	22 (9.8)	60 (8.8)
Completed the investigational product	6 (2.7)	5 (2.2)	8 (3.6)	19 (2.8)

Percentages based on number of subjects randomized
a: Includes subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments
治験総括報告書　表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.6.2-2　中止理由の内訳（無作為化被験者）（二重盲検期）

	Placebo n (%)	Denosumab 60 mg Q6M n (%)	Denosumab 60 mg Q3M n (%)	All n (%)
Randomized	226	228	225	679
Never received the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Completed the 12-month blinded treatment phase	208 (92.0)	199 (87.3)	200 (88.9)	607 (89.4)
Discontinued the study during the 12-month blinded treatment phase[a]	15 (6.6)	23 (10.1)	22 (9.8)	60 (8.8)
Adverse event	4 (1.8)	9 (3.9)	2 (0.9)	15 (2.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation / Not Met the Inclusion Criteria / Met the Exclusion Criteria	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	6 (0.9)
Consent withdrawn	2 (0.9)	7 (3.1)	5 (2.2)	14 (2.1)
Insufficient effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease progression	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.4)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for prohibited concomitant drugs or therapy	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (0.9)
Requirement for invasive dental procedure	6 (2.7)	3 (1.3)	5 (2.2)	14 (2.1)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)

a: Includes subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments
治験総括報告書　表 10.1-2 から引用

6.2.2　継続投与期

607 名が二重盲検期を完了して継続投与期に移行し（プラセボ群 208 名、Q6M 群 199 名、Q3M 群 200 名）、データカットオフ日までの継続投与期の被験者の中止理由の内訳を表 2.7.6.6.2-3 に示す。継続投与期に治験を中止した被験者は 70 名（プラセボ/Q6M 群 6 名、プラセボ/Q3M 群 11 名、Q6M/Q6M 群 26 名、Q3M/Q3M 群 27 名）であった。

中止理由の内訳は、同意撤回が 26 名、侵襲的な歯科処置が必要となったためが 18 名、有害事象が 14 名、併用禁止薬又は併用禁止療法が必要となったためが 6 名、病態の悪化が 4 名、効果不十分が 1 名、その他（高齢のため、治験遵守困難なため）が 1 名であった。

表 2.7.6.6.2-3　中止理由の内訳（Randomized Subjects）（継続投与期）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab		
	60 mg Q6M n (%)	60 mg Q3M n (%)	60 mg Q6M n (%)	60 mg Q3M n (%)	All n (%)
Randomized	113	113	228	225	679
Never received the investigational product	0 (0.0)	3 (2.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Discontinued the study during the long-term extension phase	6 (5.3)	11 (9.7)	26 (11.4)	27 (12.0)	70 (10.3)
Adverse event	0 (0.0)	5 (4.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	14 (2.1)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation / Not Met the Inclusion Criteria / Met the Exclusion Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn	3 (2.7)	3 (2.7)	10 (4.4)	10 (4.4)	26 (3.8)
Insufficient effect	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease progression	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	4 (0.6)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for prohibited concomitant drugs or therapy	1 (0.9)	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (0.4)	6 (0.9)
Requirement for invasive dental procedure	1 (0.9)	3 (2.7)	6 (2.6)	8 (3.6)	18 (2.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

a: Includes subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments
治験総括報告書　表 10.1-3 から引用

6.3　解析対象

6.3.1　二重盲検期

解析対象の内訳を表 2.7.6.6.3-1 に示す。

無作為化された被験者 679 名のうち、治験薬を投与された 667 名が安全性解析対象集団として採用された。また、治験薬の投与を 1 回も受けなかった被験者及び治験薬の初回投与前又は初回投与後に利用可能な TSS の測定値がなかった被験者を除く 654 名が FAS に採用された。なお、Q6M 群の 1 名に誤ってプラセボが投与されたため、当該被験者は安全性解析対象集団ではプラセボ群に含められ、FAS 及び PPS では主要評価項目のデータがなかったこと等から不採用となった。なお、投与開始後 3 ヵ月までに中止した被験者の X 線画像データは補完ルールにより欠測扱いとなるため、当該被験者は治験薬の初回投与後の評価可能な X 線画像データがない被験者として扱い、FAS から除外された。

表 2.7.6.6.3-1　解析対象の内訳（無作為化被験者）（二重盲検期）

	Placebo (N = 226) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 228) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 225) n (%)	All (N = 679) n (%)
Full Analysis Set[a]	218 (96.5)	217 (95.2)	219 (97.3)	654 (96.3)
Per Protocol Set[a]	207 (91.6)	202 (88.6)	200 (88.9)	609 (89.7)
Safety Analysis Set[a]	224 (99.1)	221 (96.9)	222 (98.7)	667 (98.2)
The number of subjects excluded from analysis sets				
Full Analysis Set	8 (3.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Have received no administration of the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Have no baseline or no available TSS score after the first administration of the investigational product	8 (3.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Per Protocol Set	19 (8.4)	26 (11.4)	25 (11.1)	70 (10.3)
Have no received ≥ 3 doses of investigational product during the 12-month treatment period	7 (3.1)	13 (5.7)	8 (3.6)	28 (4.1)
Have no available TSS score after 6 months	9 (4.0)	16 (7.0)	8 (3.6)	33 (4.9)
Have important protocol deviations	12 (5.3)	10 (4.4)	15 (6.7)	37 (5.4)
Excluded from Full Analysis Set	8 (3.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Safety Analysis Set	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Never received the investigational product	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
No post enrollment safety assessment for adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects randomized
a: Q6M 群の 1 名に誤ってプラセボが投与されたため、当該被験者は安全性解析対象集団ではプラセボ群に含められ、FAS 及び PPS では主要評価項目のデータがなかったこと等から不採用となった。
治験総括報告書　表 11.1-1 から引用

6.3.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期

データカットオフ日を 2016 年 6 月 30 日とした盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期の解析対象の内訳を表 2.7.6.6.3-2 に示す。

安全性解析対象集団のうち、Visit 12 以降にデノスマブを投与された被験者を OLE 安全性解析対象集団とした。Long-Term Radiography Analysis Set の内訳は、プラセボ/Q6M 群 105 名、プラセボ/Q3M 群 101 名、Q6M/Q6M 群 191 名、Q3M/Q3M 群 193 名であった。OLE 安全性解析対象集団の内訳は、プラセボ/Q6M 群 105 名、プラセボ/Q3M 群 103 名、Q6M/Q6M 群 199 名、Q3M/Q3M 群 200 名であった。

表 2.7.6.6.3-2　解析対象の内訳（無作為化被験者）（二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab		
	60 mg Q6M (N = 113) n (%)	60 mg Q3M (N = 113) n (%)	60 mg Q6M (N = 228) n (%)	60 mg Q3M (N = 225) n (%)	All (N = 679) n (%)
Full Analysis Set	110 (97.3)	108 (95.6)	217 (95.2)	219 (97.3)	654 (96.3)
Long-Term Radiography Analysis Set	105 (92.9)	101 (89.4)	191 (83.8)	193 (85.8)	590 (86.9)
Safety Analysis Set	114 (100.9)	110 (97.3)	221 (96.9)	222 (98.7)	667 (98.2)
OLE Safety Analysis Set	105 (92.9)	103 (91.2)	199 (87.3)	200 (88.9)	607 (89.4)
The number of subjects excluded from analysis sets					
Full Analysis Set	3 (2.7)	5 (4.4)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Have received no administration of the investigational product	0 (0.0)	3 (2.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Have no baseline or no available TSS score after the first administration of the investigational product	3 (2.7)	5 (4.4)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Long-Term Radiography Analysis Set	8 (7.1)	12 (10.6)	37 (16.2)	32 (14.2)	89 (13.1)
Have no available TSS score in more than 12 months	8 (7.1)	12 (10.6)	37 (16.2)	32 (14.2)	89 (13.1)
Excluded from Full Analysis Set	3 (2.7)	5 (4.4)	11 (4.8)	6 (2.7)	25 (3.7)
Safety Analysis Set	0 (0.0)	3 (2.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
Never received the investigational product	0 (0.0)	3 (2.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)
No post enrollment safety assessment for adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OLE Safety Analysis Set	9 (8.0)	10 (8.8)	28 (12.3)	25 (11.1)	72 (10.6)
Never received the investigational product after Visit 12	9 (8.0)	7 (6.2)	22 (9.6)	22 (9.8)	60 (8.8)
Excluded from Safety Analysis Set	0 (0.0)	3 (2.7)	6 (2.6)	3 (1.3)	12 (1.8)

N = Number of subjects randomized
治験総括報告書　表 11.1-2 から引用

6.4　被験者背景

6.4.1　二重盲検期

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.6.4-1 に示す。

FAS（654 名）では、74.8%が女性、年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 57.4（12.04）歳、体重は 56.70（10.855）kg であった。関節リウマチの罹患期間は、2.16（1.308）年であり、61.9%が RF 陽性であった。20.2%の被験者で骨粗鬆症を合併していた。32.1%はベースラ

イン時に副腎皮質ホルモンを使用しており、84.9%は MTX を使用していた。MTX の週間投与量は、9.65（3.126）mg であった。modified Sharp 法による TSS は 14.745（20.9136）、骨びらんスコアは 7.081（10.0353）、JSN スコアは 7.664（12.2681）であった。人口統計学的及びその他の特性に投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.6.6.4-1　人口統計学的及びその他の特性（FAS）（二重盲検期）（1／4）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)
Sex - n (%)				
Female	167 (76.6)	168 (77.4)	154 (70.3)	489 (74.8)
Male	51 (23.4)	49 (22.6)	65 (29.7)	165 (25.2)
Age (years)				
n	218	217	219	654
Mean	55.8	58.1	58.2	57.4
SD	11.70	12.30	12.04	12.04
Median	56.0	60.0	59.0	58.5
Q1, Q3	48.0, 65.0	49.0, 67.0	50.0, 66.0	49.0, 66.0
Min, Max	24, 80	25, 88	22, 89	22, 89
Age category - n (%)				
<60 years	131 (60.1)	104 (47.9)	112 (51.1)	347 (53.1)
60～64 years	32 (14.7)	36 (16.6)	38 (17.4)	106 (16.2)
65～69 years	25 (11.5)	40 (18.4)	29 (13.2)	94 (14.4)
70～74 years	21 (9.6)	23 (10.6)	26 (11.9)	70 (10.7)
≥75 years	9 (4.1)	14 (6.5)	14 (6.4)	37 (5.7)
<65 years	163 (74.8)	140 (64.5)	150 (68.5)	453 (69.3)
≥65 years	55 (25.2)	77 (35.5)	69 (31.5)	201 (30.7)
Body height (cm)				
n	217	217	219	653
Mean	158.55	157.60	158.90	158.35
SD	7.941	7.531	8.405	7.975
Median	157.90	157.00	157.10	157.40
Q1, Q3	153.10, 163.60	152.90, 162.00	152.70, 164.20	153.00, 163.50
Min, Max	142.0, 189.4	140.1, 180.0	135.8, 184.5	135.8, 189.4
Body weight (kg)				
n	217	217	219	653
Mean	57.11	55.69	57.31	56.70
SD	10.756	10.726	11.056	10.855
Median	54.60	53.80	55.00	54.30
Q1, Q3	49.50, 63.60	48.50, 61.40	49.10, 63.40	49.00, 63.10
Min, Max	36.9, 109.7	32.4, 93.0	35.0, 94.7	32.4, 109.7
Body weight category - n (%)				
<40 kg	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	14 (2.1)
40 ≤ 50 kg	52 (23.9)	60 (27.6)	64 (29.2)	176 (26.9)
50 ≤ 60 kg	87 (39.9)	88 (40.6)	78 (35.6)	253 (38.7)
≥60 kg	73 (33.5)	61 (28.1)	76 (34.7)	210 (32.1)
Unknown	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.6.4-1　人口統計学的及びその他の特性（FAS）（二重盲検期）（2／4）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)
BMI (kg/m^2)				
n	217	217	219	653
Mean	22.65	22.38	22.64	22.56
SD	3.488	3.676	3.618	3.592
Median	22.00	22.09	22.33	22.14
Q1, Q3	20.14, 24.80	19.58, 24.59	20.04, 24.46	19.98, 24.62
Min, Max	15.1, 35.1	14.9, 34.2	15.0, 36.9	14.9, 36.9
BMI category - n (%)				
<18.5 kg/m^2	23 (10.6)	32 (14.7)	24 (11.0)	79 (12.1)
$18.5 \leq 25$ kg/m^2	143 (65.6)	137 (63.1)	151 (68.9)	431 (65.9)
$25 \leq 30$ kg/m^2	43 (19.7)	37 (17.1)	36 (16.4)	116 (17.7)
≥ 30 kg/m^2	8 (3.7)	11 (5.1)	8 (3.7)	27 (4.1)
Unknown	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Baseline rheumatoid factor status - n (%)				
Positive	137 (62.8)	140 (64.5)	128 (58.4)	405 (61.9)
Negative	81 (37.2)	77 (35.5)	91 (41.6)	249 (38.1)
Baseline anti-citrullinated peptide (CCP) antibodies - n (%)				
Positive	145 (66.5)	158 (72.8)	149 (68.0)	452 (69.1)
Negative	73 (33.5)	59 (27.2)	70 (32.0)	202 (30.9)
Baseline rheumatoid factor status and anti-citrullinated peptide antibodies - n (%)				
Positive/Positive	119 (54.6)	130 (59.9)	118 (53.9)	367 (56.1)
Positive/Negative	18 (8.3)	10 (4.6)	10 (4.6)	38 (5.8)
Negative/Positive	26 (11.9)	28 (12.9)	31 (14.2)	85 (13.0)
Negative/Negative	55 (25.2)	49 (22.6)	60 (27.4)	164 (25.1)
Duration of rheumatoid arthritis (years)				
n	218	217	219	654
Mean	2.07	2.20	2.20	2.16
SD	1.295	1.329	1.302	1.308
Median	1.70	2.20	2.00	1.94
Q1, Q3	0.95, 3.09	0.93, 3.24	0.98, 3.12	0.97, 3.12
Min, Max	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 5.0
Osteoporosis - n (%)				
Yes	44 (20.2)	42 (19.4)	46 (21.0)	132 (20.2)
No	174 (79.8)	175 (80.6)	173 (79.0)	522 (79.8)
Baseline glucocorticoid use - n (%)				
Yes	69 (31.7)	73 (33.6)	68 (31.1)	210 (32.1)
No	149 (68.3)	144 (66.4)	151 (68.9)	444 (67.9)
Baseline non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use - n (%)				
Yes	145 (66.5)	152 (70.0)	152 (69.4)	449 (68.7)
No	73 (33.5)	65 (30.0)	67 (30.6)	205 (31.3)
Baseline disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) use (excluding MTX) - n (%)				
Yes	80 (36.7)	96 (44.2)	77 (35.2)	253 (38.7)
No	138 (63.3)	121 (55.8)	142 (64.8)	401 (61.3)

表 2.7.6.6.4-1　人口統計学的及びその他の特性（FAS）（二重盲検期）（3／4）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)
Baseline Methotrexate (MTX) use - n (%)				
Yes	190 (87.2)	176 (81.1)	189 (86.3)	555 (84.9)
No	28 (12.8)	41 (18.9)	30 (13.7)	99 (15.1)
Baseline MTX use and other DMARDs not use - n (%)				
Yes	138 (63.3)	121 (55.8)	142 (64.8)	401 (61.3)
No	80 (36.7)	96 (44.2)	77 (35.2)	253 (38.7)
Baseline MTX weekly dose (only for MTX use) (mg)				
n	190	176	189	555
Mean	9.80	9.33	9.80	9.65
SD	3.331	3.051	2.973	3.126
Median	8.00	9.50	10.00	10.00
Q1, Q3	8.00, 12.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00
Min, Max	4.0, 20.0	2.0, 16.0	4.0, 16.0	2.0, 20.0
Smoking history - n (%)				
Never	137 (62.8)	132 (60.8)	132 (60.3)	401 (61.3)
Former	42 (19.3)	36 (16.6)	47 (21.5)	125 (19.1)
Currently	39 (17.9)	49 (22.6)	40 (18.3)	128 (19.6)
Alcohol consumption history - n (%)				
Never	112 (51.4)	100 (46.1)	100 (45.7)	312 (47.7)
Former	25 (11.5)	26 (12.0)	18 (8.2)	69 (10.6)
Currently	81 (37.2)	91 (41.9)	101 (46.1)	273 (41.7)
Total modified sharp score (0～448)				
n	218	217	219	654
Mean	13.144	15.919	15.174	14.745
SD	21.4407	22.2053	18.9701	20.9136
Median	5.750	9.000	7.500	7.000
Q1, Q3	2.500, 16.000	2.500, 20.500	3.000, 20.000	2.500, 19.000
Min, Max	0.00, 177.50	0.00, 201.50	0.00, 141.00	0.00, 201.50
Bone erosion score (0～280)				
n	218	217	219	654
Mean	6.553	7.528	7.164	7.081
SD	10.5801	10.1062	9.4103	10.0353
Median	2.500	4.500	4.000	3.500
Q1, Q3	1.500, 8.000	1.500, 10.000	1.500, 8.500	1.500, 8.500
Min, Max	0.00, 99.00	0.00, 94.00	0.00, 80.50	0.00, 99.00
Joint space narrowing score (0～168)				
n	218	217	219	654
Mean	6.592	8.392	8.009	7.664
SD	11.9407	13.8209	10.8553	12.2681
Median	2.500	3.000	3.000	3.000
Q1, Q3	0.500, 6.500	0.000, 10.000	0.500, 11.000	0.000, 9.000
Min, Max	0.00, 78.50	0.00, 107.50	0.00, 60.50	0.00, 107.50

表 2.7.6.6.4-1　人口統計学的及びその他の特性（FAS）（二重盲検期）（4／4）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)	All (N = 654)
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Hologic (g/cm^2)				
n	142	151	145	438
Mean	0.8919	0.8925	0.8978	0.8940
SD	0.15663	0.16049	0.16098	0.15907
Median	0.8875	0.8880	0.9090	0.8940
Q1, Q3	0.7720, 1.0030	0.7710, 0.9970	0.7760, 1.0150	0.7720, 1.0040
Min, Max	0.530, 1.355	0.537, 1.397	0.455, 1.353	0.455, 1.397
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Lunar (g/cm^2)				
n	76	66	74	216
Mean	1.1079	1.0133	1.0230	1.0499
SD	0.19296	0.18883	0.15381	0.18344
Median	1.1000	1.0210	1.0250	1.0480
Q1, Q3	0.9690, 1.2185	0.8620, 1.1200	0.8950, 1.1130	0.9215, 1.1570
Min, Max	0.746, 1.554	0.600, 1.575	0.747, 1.370	0.600, 1.575

N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書　表 11.2-1 から引用

6.4.2　継続投与期

OLE 安全性解析対象集団における投与 12 ヵ月後の人口統計学的及びその他の特性については、デノスマブの投与による影響を受けたと考えられる項目（骨・軟骨代謝マーカー等）を除いて、投与群間で大きな偏りは認められなかった。

6.5　有効性の結果

6.5.1　主要評価項目: 12 ヵ月時の TSS の変化量

投与開始 12 ヵ月後（以下、12 ヵ月時）の modified Sharp 法による TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.5-1 に、変化量の累積確率プロットを図 2.7.6.6.5-1 に示す。

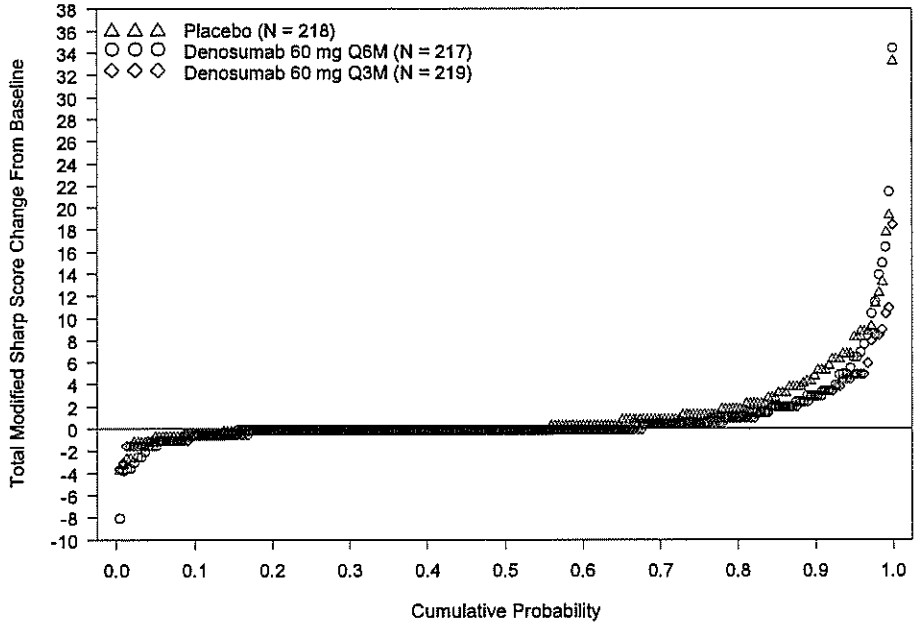
12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 1.488（3.7558）、0.989（3.7677）、0.720（2.3224）であり、中央値（範囲）はそれぞれ 0.000（−3.50～33.50）、0.000（−8.00～34.50）、0.000（−3.50～18.50）であった。変化量は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0235$、Q3M 群: $P = 0.0055$）。

表 2.7.6.6.5-1　12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量
（FAS、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期）

		Denosumab	
	Placebo (N = 218)	60 mg Q6M (N = 217)	60 mg Q3M (N = 219)
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	1.488	0.989	0.720
95%CI	0.987, 1.990	0.485, 1.493	0.411, 1.029
SD	3.7558	3.7677	2.3224
Min, Max	−3.50, 33.50	−8.00, 34.50	−3.50, 18.50
P-value[a]	-	0.0235	0.0055
P-value[b]	-	0.0235	0.0055

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
b: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid
The hierarchical testing procedure was applied for multiple comparisons of the primary endpoint (TSS at month 12). First, comparison between denosumab 60 mg Q3M vs. placebo is tested. Only if it is rejected, comparison between denosumab 60 mg Q6M vs. placebo is formally tested.
治験総括報告書　表 11.4.1-1 から引用

図 2.7.6.6.5-1　12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の累積確率プロット
（FAS、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期）



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書　図 11.4.1-2 から引用

結果の頑健性について検討するため、PPS での線形補完を用いた解析、FAS での LOCF 補完を用いた解析、及び FAS での未補完データを用いた解析を行った。PPS での線形補完を用

いた解析、FAS での LOCF 補完を用いた解析では、主解析と同様の結果が得られた。一方、FAS での未補完データを用いた解析では、12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 1.467（3.7989）、1.027（3.8359）、0.674（2.3137）であり、デノスマブのいずれの投与群でもプラセボ群と比較して数値的には小さかったが、Q3M 群のみ有意な差であった（Q6M 群: $P = 0.0559$、Q3M 群: $P = 0.0074$）。

6.5.2　副次評価項目

6.5.2.1　6 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコア及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア

6.5.2.1.1　二重盲検期

投与開始 6 ヵ月後（以下、6 ヵ月時）及び 12 ヵ月時の modified Sharp 法による TSS の変化量、骨びらんスコアの変化量、JSN スコアの変化量を表 2.7.6.6.5-2 に示す。

6 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 0.915（2.3281）、0.622（2.6636）、0.481（1.7898）であり、中央値（範囲）はそれぞれ 0.000（−2.00～19.50）、0.000（−6.50～25.50）、0.000（−2.50～15.50）であった。変化量は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0360$、Q3M 群: $P = 0.0028$）。

6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.583（1.4496）、0.341（1.3760）、0.134（0.7843）、12 ヵ月時ではそれぞれ 0.979（2.4783）、0.511（2.1453）、0.217（0.9490）であった。中央値（範囲）は、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.000（−2.00～12.00）、0.000（−4.00～15.00）、0.000（−2.50～5.50）、12 ヵ月時ではそれぞれ 0.000（−3.50～19.00）、0.000（−3.50～21.50）、0.000（−2.50～6.50）であった。変化量は、12 ヵ月時ではデノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さく（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0104$、Q3M 群: $P = 0.0001$）、6 ヵ月時でも Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（$P = 0.0002$）

6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースラインからの変化量では、6 ヵ月時の Q6M 群を除き、デノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった（van Elteren 層別順位検定、6 ヵ月時の Q6M 群: $P = 0.0448$）。

表 2.7.6.6.5-2　6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（FAS、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期）（1／2）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 6			
Total modified sharp score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	0.915	0.622	0.481
95%CI	0.604, 1.226	0.265, 0.978	0.242, 0.719
SD	2.3281	2.6636	1.7898
Min, Max	−2.00, 19.50	−6.50, 25.50	−2.50, 15.50
P-value[a]	-	0.0360	0.0028
Bone erosion score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.583	0.341	0.134
95%CI	0.389, 0.776	0.157, 0.525	0.029, 0.238
SD	1.4496	1.3760	0.7843
Min, Max	−2.00, 12.00	−4.00, 15.00	−2.50, 5.50
P-value[a]	-	0.1323	0.0002
Joint space narrowing score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.333	0.281	0.347
95%CI	0.181, 0.484	0.065, 0.496	0.166, 0.528
SD	1.1321	1.6093	1.3615
Min, Max	−2.50, 7.50	−4.50, 11.00	−2.00, 14.50
P-value[a]	-	0.0448	0.4337

表 2.7.6.6.5-2　6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（FAS、Linear Extrapolation/Interpolation）（二重盲検期）（2／2）

	Placebo (N = 218)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 217)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 219)
Month 12			
Total modified sharp score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	1.488	0.989	0.720
95%CI	0.987, 1.990	0.485, 1.493	0.411, 1.029
SD	3.7558	3.7677	2.3224
Min, Max	−3.50, 33.50	−8.00, 34.50	−3.50, 18.50
P-value[a]	-	0.0235	0.0055
P-value[b]	-	0.0235	0.0055
Bone erosion score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.979	0.511	0.217
95%CI	0.648, 1.309	0.224, 0.798	0.090, 0.343
SD	2.4783	2.1453	0.9490
Min, Max	−3.50, 19.00	−3.50, 21.50	−2.50, 6.50
P-value[a]	-	0.0104	0.0001
Joint space narrowing score			
n	218	217	219
Median	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.510	0.478	0.504
95%CI	0.280, 0.739	0.199, 0.756	0.269, 0.738
SD	1.7181	2.0807	1.7636
Min, Max	−2.50, 14.50	−6.00, 14.50	−3.00, 16.50
P-value[a]	-	0.2570	0.5328

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid (without multiplicity adjustment)
b: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for baseline use of glucocorticoid
The hierarchical testing procedure was applied for multiple comparisons of the primary endpoint (TSS at month 12). First, comparison between denosumab 60 mg Q3M vs. placebo is tested. Only if it is rejected, comparison between denosumab 60 mg Q6M vs. placebo is formally tested.
治験総括報告書　表 11.4.1-2 から引用

6.5.2.1.1.1　TSS、骨びらんスコア、JSN スコアの進行の有無

TSS で進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同様）に、6 ヵ月時でそれぞれ 70.2%、78.8%、80.4%、12 ヵ月時でそれぞれ 64.2%、75.6%、78.1%であった。6 ヵ月時及び 12 ヵ月時ともに、デノスマ

ブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$P = 0.0014$～0.0372）。TSS で進行がなかった（変化量が 0 以下）被験者の割合は、6 ヵ月時でそれぞれ 61.0%、67.3%、72.1%、12 ヵ月時でそれぞれ 55.5%、66.4%、67.6%であった。12 ヵ月時での割合は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に高く、6 ヵ月時でも Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（$P = 0.0097$～0.0205）。

12 ヵ月時に Rapid radiographic progression（TSS のベースラインからの変化量が 5 以上）が認められた被験者の割合は、それぞれ 10.6%、6.9%、5.0%であり、Q3M 群ではプラセボ群と比較して有意に低かった（$P = 0.0310$）。

骨びらんスコアで進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下又は 0 以下）被験者の割合は、TSS と概ね同様の結果であった。

JSN スコアでは、進行がなかった被験者の割合にデノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。

6.5.2.1.1.2　疾患活動性指標別の TSS、骨びらんスコア、JSN スコア

投与開始前の疾患活動性指標（CRP 及び腫脹関節数）別に modified Sharp 法による TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量を検討した。

CRP のベースライン値が 1 mg/dL 未満の被験者では、TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量について、全集団と同様の結果が得られた。

CRP のベースライン値が 1 mg/dL 以上の被験者数は少なく（プラセボ群 23 名、Q6M 群 43 名、Q3M 群 25 名）、骨びらんスコアのベースラインからの変化量に有意な差は認められなかったものの、Q3M 群の変化量の平均値が最も小さかった（プラセボ群 2.283、Q6M 群 1.375、Q3M 群 0.884）。

腫脹関節数のベースライン値が 10 未満の被験者では、TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量について、概ね全集団と同様の結果が得られた。

腫脹関節数のベースライン値が 10 以上の被験者では、12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、Q3M 群でプラセボ群と比較して有意に小さかったが（van Elteren 層別順位検定、$P = 0.0407$）、その他の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアのベースラインからの変化量ではデノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。

6.5.2.1.1.3　サブグループ解析

12 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアの変化量について、被験者背景をもとにした 20 項目（前述の CRP 及び腫脹関節数を含む）についてサブグループ解析を実施した。その結果、デノスマブ投与群で著しくスコアが悪化した集団は認められなかった。

6.5.2.1.2　二重盲検期 + 継続投与期

本項では、18 ヵ月 X 線画像データ読影（18-Month Read）で得られた結果から X 線画像の評価を行った。TSS、骨びらんスコア、及び JSN スコアのベースラインからの変化量（18-Month

Read）を表 2.7.6.6.5-3 に示す。

6.5.2.1.2.1　デノスマブ／デノスマブ群

デノスマブ／デノスマブ群での 18 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、0.000 及び 1.326、0.000 及び 1.148 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 1.039、0.000 及び 0.860 から大きな増加は認められなかった。18 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、0.000 及び 0.705、0.000 及び 0.289 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 0.584、0.000 及び 0.259 から大きな増加は認められなかった。JSN スコアも同様に、12 ヵ月時から大きな増加は認められなかった。18 ヵ月時に TSS で進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合は、74.3%（142/191 名）、74.6%（144/193 名）であり、12 ヵ月時のそれぞれ 75.4（144/191 名）、78.2（151/193 名）に比べて大きな減少は認められなかった。骨びらんスコア、JSN スコアで進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合も同様に、12 ヵ月時から 18 ヵ月時で大きな減少は認められなかった。

6.5.2.1.2.2　プラセボ／デノスマブ群

プラセボ／デノスマブ群の 18 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群の順（以下同順）に、0.000 及び 1.557、0.000 及び 1.604 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 1.214、0.000 及び 1.385 から大きな増加は認められなかった。18 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値は、0.000 及び 1.048、0.000 及び 0.891 であり、12 ヵ月時のそれぞれ 0.000 及び 0.881、0.000 及び 0.871 から大きな増加は認められなかった。JSN スコアも同様に、12 ヵ月時から大きな増加は認められなかった。18 ヵ月時に TSS で進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合は、62.9%（66/105 名）、67.3%（68/101 名）であり、12 ヵ月時のそれぞれ 61.9（65/105 名）、69.3（70/101 名）に比べて大きな変化は認められなかった。骨びらんスコア、JSN スコアで進行がなかった（ベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合も同様に、12 ヵ月時から 18 ヵ月時で大きな減少は認められなかった。

表 2.7.6.6.5-3　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）（1/3）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 6				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	0.838	0.866	0.586	0.547
95%CI	0.459, 1.217	0.358, 1.374	0.237, 0.935	0.249, 0.845
SD	1.9569	2.5738	2.4455	2.0992
Min, Max	−2.50, 10.00	−1.50, 17.00	−5.50, 21.00	−2.00, 20.00
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.614	0.465	0.322	0.171
95%CI	0.331, 0.897	0.204, 0.727	0.125, 0.519	0.063, 0.279
SD	1.4631	1.3234	1.3812	0.7599
Min, Max	−2.50, 7.50	−1.50, 8.00	−4.50, 12.00	−1.00, 5.50
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.224	0.401	0.264	0.376
95%CI	0.059, 0.389	0.106, 0.696	0.067, 0.462	0.142, 0.610
SD	0.8520	1.4967	1.3811	1.6489
Min, Max	−2.00, 6.00	−1.00, 10.50	−5.00, 9.50	−2.00, 17.50

表 2.7.6.6.5-3　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）（2/3）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 12				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	1.214	1.385	1.039	0.860
95%CI	0.706, 1.723	0.702, 2.069	0.539, 1.539	0.479, 1.242
SD	2.6265	3.4607	3.5018	2.6870
Min, Max	−3.50, 13.00	−3.00, 18.00	−9.00, 27.00	−3.00, 22.50
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	0.881	0.871	0.584	0.259
95%CI	0.523, 1.239	0.389, 1.352	0.286, 0.881	0.124, 0.395
SD	1.8482	2.4397	2.0859	0.9548
Min, Max	−2.50, 9.00	−1.50, 16.50	−3.50, 17.50	−1.00, 6.00
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.333	0.515	0.455	0.601
95%CI	0.104, 0.563	0.192, 0.838	0.198, 0.713	0.302, 0.900
SD	1.1862	1.6362	1.8011	2.1081
Min, Max	−3.50, 8.00	−3.00, 10.50	−8.00, 11.50	−2.50, 19.00

表 2.7.6.6.5-3　6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時の TSS、骨びらんスコア、JSN スコアのベースラインからの変化量（Long-Term Radiography Analysis Set、Linear Extrapolation/Interpolation）（盲検期 + 継続投与期）（18-Month Read）（3/3）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 101)	60 mg Q6M (N = 191)	60 mg Q3M (N = 193)
Month 18				
Total modified sharp score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 2.000	0.000, 1.500	0.000, 1.000	0.000, 1.000
Mean	1.557	1.604	1.326	1.148
95%CI	0.921, 2.193	0.863, 2.345	0.692, 1.959	0.609, 1.687
SD	3.2848	3.7529	4.4405	3.7948
Min, Max	−4.00, 15.50	−2.00, 19.00	−10.00, 35.00	−5.50, 30.00
Bone erosion score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	1.048	0.891	0.705	0.289
95%CI	0.628, 1.467	0.399, 1.384	0.341, 1.069	0.125, 0.452
SD	2.1679	2.4963	2.5500	1.1511
Min, Max	−2.50, 11.00	−1.50, 16.50	−3.00, 21.00	−2.00, 6.85
Joint space narrowing score				
n	105	101	191	193
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.500	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.510	0.713	0.620	0.859
95%CI	0.206, 0.813	0.354, 1.072	0.292, 0.948	0.427, 1.291
SD	1.5689	1.8171	2.2979	3.0431
Min, Max	−4.00, 8.00	−0.50, 11.00	−9.00, 14.00	−3.50, 24.50

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
Subjects who had X-ray data after 12 months dose date were included in the analysis
治験総括報告書　表 11.4.1-7 から引用

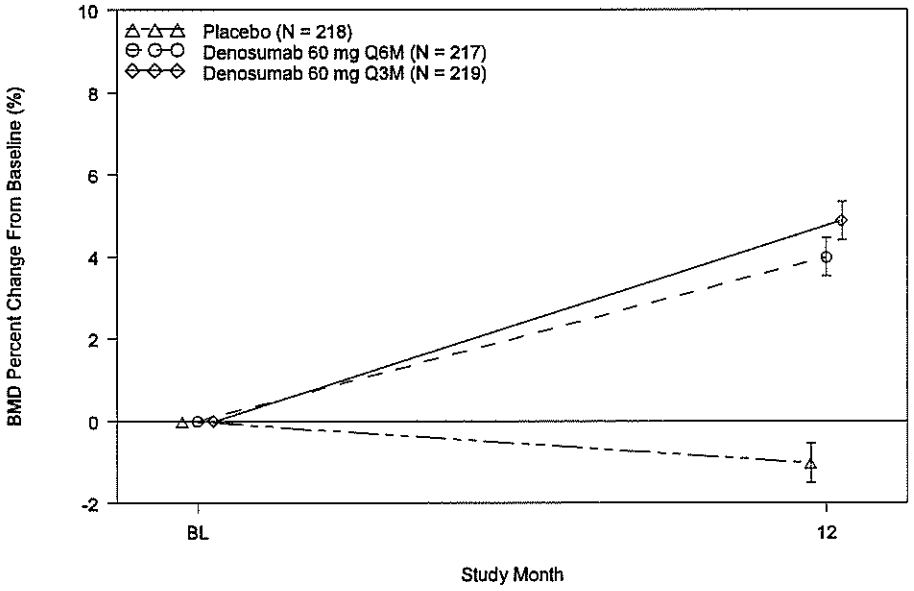
6.5.2.2　12 ヵ月時の骨密度（腰椎 L1-L4）

6.5.2.2.1　二重盲検期

12 ヵ月時の腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率を図 2.7.6.6.5-2 に示す。

12 ヵ月時の腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（未補完データ）について、プラセボ群との差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、Q6M 群で 5.02（4.41～5.63）%、Q3M 群で 5.91（5.30～6.51）%であり、BMD はデノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較してベースラインから有意に増加した（ANCOVA、いずれも $P < 0.0001$）。

図 2.7.6.6.5-2　腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均値 ± 95% 信頼区間）（ANCOVA Model）（FAS、Observed Data）（二重盲検期）



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書　図 11.4.1-10 から引用

ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用の有無別でも、腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率について、全集団と同様の結果が得られた。

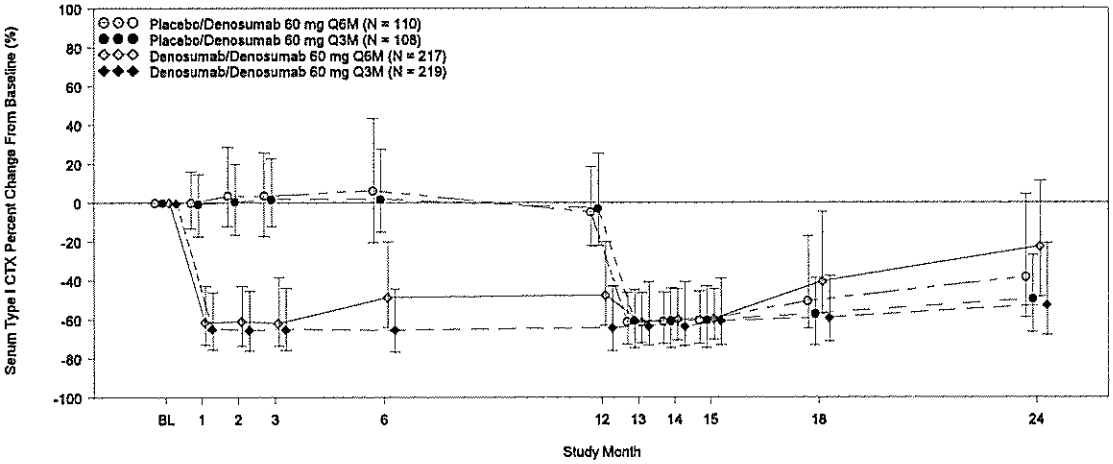
6.5.2.2.2　二重盲検期 + 継続投与期

本報告時点では、継続投与期の結果は得られていない。

6.5.2.3　骨・軟骨代謝マーカーの変化率

投与開始から 24 ヵ月時までの CTX-I のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.6.5-3 に示す。

図 2.7.6.6.5-3　CTX-I のベースラインからの変化率（中央値［四分位範囲］）（FAS）（盲検期 + 継続投与期）



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書　図 11.4.1-17 から引用

6.5.2.3.1　二重盲検期

CTX-I の中央値は、Q6M 群及び Q3M 群では投与 1 ヵ月後にベースラインからの低下を示した。Q3M 群では、その低下が 12 ヵ月後まで持続したが、Q6M 群では 6 ヵ月後に効果の減弱が認められた。

CTX-II 及び CTX-II /Cr の中央値は、Q6M 群及び Q3M 群では投与 1 ヵ月後にベースラインからの低下を示した。Q3M 群では、その低下が 12 ヵ月後まで持続したが、Q6M 群では 6 ヵ月後にベースライン値付近まで戻った。COMP の中央値は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と同様に推移した。

6.5.2.3.2　二重盲検期 + 継続投与期

CTX-I、CTX-II、及び CTX-II/Cr の中央値について、プラセボ／デノスマブ群では、デノスマブの投与開始後、二重盲検期のデノスマブ投与群と同程度の低下及び推移を示した。デノスマブ／デノスマブ群では、二重盲検期と同様の低下及び推移が認められた。COMP の中央値は、いずれの投与群も概ね同様に推移した。

なお、Visit 24 時点では評価可能な被験者数が少なく、十分な解析結果は得られなかった。

6.5.3　探索的評価項目

二重盲検期では、ACR20、50、70 反応率にデノスマブの各投与群とプラセボ群で有意な差は認められなかった。6 ヵ月時及び 12 ヵ月時の ACR コアセット（腫脹関節数、疼痛関節数、被験者及び医師による身体的全般評価、被験者による疼痛評価、CRP、HAQ-DI）、ESR、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI、SDAI、MHQ、及び DASH のベースラインからの変化量、並びに 12 ヵ月時の寛解達成率でも、デノスマブの各投与群とプラセボ群で一貫した明らかな

差は認められなかった。

データカットオフ日までの継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群では、いずれの探索的評価項目でも、盲検期と大きく異なる変化は認められなかった。なお、Visit 24 時点では評価可能な被験者数が少なく、十分な解析結果は得られなかった。

6.6 安全性の結果

6.6.1 曝露状況

6.6.1.1 二重盲検期

デノスマブの投与状況を表 2.7.6.6.6-1 に示す。

各被験者のデノスマブの累積投与量の平均値（標準偏差）は、Q6M 群で 116.5（14.15）mg、Q3M 群で 233.0（29.92）mg であった。各被験者の治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの群でも 1 年であり、平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 0.97（0.163）年、0.96（0.161）年、0.96（0.144）年であった。

表 2.7.6.6.6-1　デノスマブの投与状況（安全性解析対象集団）（二重盲検期）

	Placebo (N = 224)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222)
Number of injections - n (%) (denosumab)			
1	0 (0.0)	13 (5.9)	4 (1.8)
2	0 (0.0)	208 (94.1)	4 (1.8)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	208 (93.7)
Number of injections - n (%) (placebo)			
1	7 (3.1)	16 (7.2)	0 (0.0)
2	1 (0.4)	201 (91.0)	0 (0.0)
3	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	213 (95.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cumulative dose (mg) (denosumab)			
n	224	221	222
Mean	NA	116.5	233.0
SD	NA	14.15	29.92
Median	NA	120.0	240.0
Q1, Q3	NA	120.0, 120.0	240.0, 240.0
Min, Max	NA	60, 120	60, 240
Duration of exposure - n (%)			
≥ 1 dose	224 (100.0)	221 (100.0)	222 (100.0)
≥ 6 months	216 (96.4)	211 (95.5)	217 (97.7)
≥ 12 months	211 (94.2)	203 (91.9)	204 (91.9)
Subject-year exposure (years)			
n	224	221	222
Mean	0.97	0.96	0.96
SD	0.163	0.161	0.144
Median	1.00	1.00	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00
Min, Max	0.0, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 1.0
Total subject-year exposure (years)	216.3	211.3	214.1

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
NA = Not applicable
Q6M 群の 1 名に誤ってプラセボが投与されたため、当該被験者は安全性解析対象集団ではプラセボ群に含められた。
治験総括報告書　表 12.1-1 から引用

6.6.1.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期

各被験者のデノスマブの累積投与量の平均値（標準偏差）は、プラセボ/Q6M 群で 136.3 (51.91) mg、プラセボ/Q3M 群で 242.7 (95.61) mg、Q6M/Q6M 群で 245.7 (65.85) mg、Q3M/Q3M 群で 461.9 (126.14) mg であった。各被験者のデノスマブの曝露期間の中央値は、プラセボ／デノスマブ群でいずれも 1.00 年、デノスマブ／デノスマブ群でいずれも 1.90 年であり、

平均値（標準偏差）は、プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順に、それぞれ 1.00（0.264）年、0.97（0.289）年年、1.81（0.526）年、1.82（0.506）年であった。

6.6.2　有害事象

各投与期で解析に用いた有害事象の集計範囲を以下に示す。

- 二重盲検期の有害事象の集計には、治験薬の初回投与日から Visit 12 の投与日までの期間に発現した事象を含めた。Visit 12 投与日に発現した有害事象は当日の治験薬投与より前に発現した事象を集計に含めた。ただし、Visit 12 の投与をスキップした被験者は 12 ヵ月の来院予定日 ＋14 日まで、治験を中止した被験者では中止日までに発現した事象を集計した。
- 二重盲検期 ＋ 継続投与期の安全性解析対象集団の有害事象の集計には、治験薬の初回投与日からデータカットオフ日までの期間に発現した事象を含めた。Visit 12 投与日に発現した有害事象は、当日の投与の前後関係を問わず集計に含めた。ただし、データカットオフ日までに Visit 12 の来院日を迎えていなかった被験者は Visit 12 投与日まで、データカットオフ日までに Visit 12 の来院日を迎えてなかった被験者でかつ Visit 12 の投与をスキップした被験者は 12 ヵ月の来院予定日 ＋14 日まで、治験を中止した被験者では中止日までに発現した事象を集計した。
- 継続投与期の OLE 安全性解析対象集団の有害事象の集計には、Visit 12 又は Visit 12 以降のデノスマブの初回投与後からデータカットオフ日までの期間に発現した事象を含めた。Visit 12 投与日に発現した有害事象は、当日の治験薬投与より後に発現した事象及び投与の前後関係が不明の事象を集計に含めた。ただし、治験を中止した被験者では中止日までに発現した事象を集計した。なお、データカットオフ日までに Visit 12 の来院日を迎えていなかった被験者は、OLE 安全性解析対象集団には含めなかった。

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」又は「関連なし」で判定された。

6.6.2.1　有害事象の要約

6.6.2.1.1　二重盲検期

有害事象の要約を表 2.7.6.6.6-2 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同様）に、それぞれ 83.0%（186/224 名）、85.1%（188/221 名）、83.3%（185/222 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現率は、それぞれ 17.0%（38/224 名）、17.6%（39/221 名）、16.7%（37/222 名）であった。死亡に至った有害事象は、Q3M 群の 1 名に認められた。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 5.8%（13/224 名）、8.6%（19/221 名）、8.6%（19/222 名）であった。発現した有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は、それぞれ 2.2%（5/224 名）、2.7%（6/221 名）、2.7%（6/222 名）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 3.6%（8/224 名）、4.5%（10/221 名）、4.1%（9/222

名）であった。

表 2.7.6.6.6-2　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（二重盲検期）

	Placebo (N = 224)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222)
Adverse events regardless of relationship - n (%)			
All	186 (83.0)	188 (85.1)	185 (83.3)
Serious	13 (5.8)	19 (8.6)	19 (8.6)
Severe	5 (2.2)	6 (2.7)	6 (2.7)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	8 (3.6)	10 (4.5)	9 (4.1)
Adverse events related[a] to investigational product - n (%)			
All	38 (17.0)	39 (17.6)	37 (16.7)
Serious	3 (1.3)	4 (1.8)	4 (1.8)
Severe	1 (0.4)	3 (1.4)	3 (1.4)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)
Discontinued study due to adverse events	4 (1.8)	9 (4.1)	2 (0.9)

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 12.2.1-1 から引用

6.6.2.1.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期

データカットオフ日までに発現した有害事象を集計し、表 2.7.6.6.6-3（二重盲検期 + 継続投与期）及び表 2.7.6.6.6-4（継続投与期）に示す。

盲検期 + 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群（安全性解析対象集団）での有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、96.4%（213/221 名）、94.6%（210/222 名）であり、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、25.8%（57/221 名）、25.2%（56/222 名）であった。死亡に至った有害事象は、盲検期中に Q3M 群の 1 名に、継続投与期中に Q3M/Q3M 群の 1 名に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、14.0%（31/221 名）、14.9%（33/222 名）であった。重度の有害事象の発現割合は、5.4%（12/221 名）、6.8%（15/222 名）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、8.1%（18/221 名）、9.9%（22/222 名）であった。

継続投与期のプラセボ／デノスマブ群（OLE 安全性解析対象集団）での有害事象の発現割合は、プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群の順（以下同順）に、89.5%（94/105 名）、84.5%（87/103 名）であり、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、13.3%（14/105 名）、24.3%（25/103 名）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、4.8%（5/105 名）、7.8%（8/103 名）であった。重度の有

害事象の発現割合は、2.9%（3/105 名）、2.9%（3/103 名）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、1.0%（1/105 名）、6.8%（7/103 名）であった。

継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群（OLE 安全性解析対象集団）での有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群で 85.4%（170/199 名）、Q3M/Q3M 群で 82.5%（165/200 名）であり、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、16.6%（33/199 名）、15.0%（30/200 名）であった。死亡に至った有害事象は、Q3M/Q3M 群の 1 名に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、6.5%（13/199 名）、9.5%（19/200 名）であった。重度の有害事象の発現割合は、3.0%（6/199 名）、4.5%（9/200 名）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、4.0%（8/199 名）、6.5%（13/200 名）であった。

表 2.7.6.6.6-3　有害事象の概要（デノスマブ／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（盲検期 + 継続投与期）

	Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 221)	60 mg Q3M (N = 222)
Adverse events regardless of relationship - n (%)		
All	213 (96.4)	210 (94.6)
Serious	31 (14.0)	33 (14.9)
Severe	12 (5.4)	15 (6.8)
Fatal	0 (0.0)	2 (0.9)
Leading to investigational product discontinuation	18 (8.1)	22 (9.9)
Adverse events related[a] to investigational product - n (%)		
All	57 (25.8)	56 (25.2)
Serious	6 (2.7)	9 (4.1)
Severe	4 (1.8)	6 (2.7)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	5 (2.3)	5 (2.3)
Discontinued study due to adverse events	13 (5.9)	7 (3.2)

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 12.2.1-2 から引用

表 2.7.6.6.6-4　有害事象の概要（プラセボ／デノスマブ群及びデノスマブ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）

	Placebo/Denosumab		Denosumab/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105)	60 mg Q3M (N = 103)	60 mg Q6M (N = 199)	60 mg Q3M (N = 200)
Adverse events regardless of relationship - n (%)				
All	94 (89.5)	87 (84.5)	170 (85.4)	165 (82.5)
Serious	5 (4.8)	8 (7.8)	13 (6.5)	19 (9.5)
Severe	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (3.0)	9 (4.5)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	1 (1.0)	7 (6.8)	8 (4.0)	13 (6.5)
Adverse events related[a] to investigational product - n (%)				
All	14 (13.3)	25 (24.3)	33 (16.6)	30 (15.0)
Serious	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.0)	6 (3.0)
Severe	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
Discontinued study due to adverse events	0 (0.0)	5 (4.9)	4 (2.0)	5 (2.5)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
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 12.2.1-3 から引用

6.6.2.2　比較的よく見られる有害事象

6.6.2.2.1　二重盲検期

二重盲検期にいずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.6.6-5 に、すべての有害事象を表 2.7.6.6.8-1（付録）に示す。また、プラセボ／デノスマブ群で継続投与期に発現したすべての有害事象（OLE 安全性解析対象集団）を表 2.7.6.6.8-2（付録）に、デノスマブ／デノスマブ群で二重盲検期 + 継続投与期に発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.6.8-3（付録）に示す。

二重盲検期での有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同様）に、それぞれ 83.0%（186/224 名）、85.1%（188/221 名）、83.3%（185/222 名）であった。

いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象のうち、発現率がプラセボ群に比べてデノスマブのいずれの投与群も高かった有害事象は、口内炎（13 名 [5.8%]、22 名 [10.0%]、27 名 [12.2%]）、膀胱炎（5 名 [2.2%]、8 名 [3.6%]、7 名 [3.2%]）、湿疹（4 名 [1.8%]、9 名 [4.1%]、5 名 [2.3%]）、口腔ヘルペス（4 名 [1.8%]、6 名 [2.7%]、8 名 [3.6%]）、浮動性めまい（3 名 [1.3%]、7 名 [3.2%]、4 名 [1.8%]）、胃食道逆流性疾患（2 名 [0.9%]、3 名 [1.4%]、8 名 [3.6%]）、慢性胃炎（1 名 [0.4%]、8 名 [3.6%]、3 名 [1.4%]）、貧血（3 名 [1.3%]、5 名 [2.3%]、4 名 [1.8%]）、悪心（3 名 [1.3%]、4 名 [1.8%]、5 名 [2.3%]）、

発熱（2 名 [0.9%]、5 名 [2.3%]、3 名 [1.4%]）、及び上腹部痛（0 名、7 名 [3.2%]、1 名 [0.5%]）であった。

表 2.7.6.6.6-5　いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（1／2）

基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	186 (83.0)	188 (85.1)	185 (83.3)
鼻咽頭炎	73 (32.6)	81 (36.7)	69 (31.1)
口内炎	13 (5.8)	22 (10.0)	27 (12.2)
咽頭炎	16 (7.1)	13 (5.9)	16 (7.2)
肝機能異常	20 (8.9)	14 (6.3)	13 (5.9)
上気道の炎症	9 (4.0)	17 (7.7)	8 (3.6)
齲歯	9 (4.0)	12 (5.4)	7 (3.2)
インフルエンザ	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)
背部痛	7 (3.1)	5 (2.3)	12 (5.4)
気管支炎	10 (4.5)	8 (3.6)	7 (3.2)
膀胱炎	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)
胃腸炎	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)
湿疹	4 (1.8)	9 (4.1)	5 (2.3)
口腔ヘルペス	4 (1.8)	6 (2.7)	8 (3.6)
下痢	8 (3.6)	8 (3.6)	4 (1.8)
発疹	8 (3.6)	7 (3.2)	5 (2.3)
挫傷	7 (3.1)	4 (1.8)	8 (3.6)
浮動性めまい	3 (1.3)	7 (3.2)	4 (1.8)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	3 (1.4)	8 (3.6)
慢性胃炎	1 (0.4)	8 (3.6)	3 (1.4)

表 2.7.6.6.6-5　いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（2／2）

基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
白血球数減少	7 (3.1)	3 (1.4)	7 (3.2)
胃炎	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)
歯肉炎	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)
便秘	3 (1.3)	8 (3.6)	2 (0.9)
腹部不快感	4 (1.8)	6 (2.7)	3 (1.4)
貧血	3 (1.3)	5 (2.3)	4 (1.8)
悪心	3 (1.3)	4 (1.8)	5 (2.3)
頭痛	8 (3.6)	6 (2.7)	2 (0.9)
接触性皮膚炎	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)
歯周炎	5 (2.2)	3 (1.4)	5 (2.3)
帯状疱疹	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)
発熱	2 (0.9)	5 (2.3)	3 (1.4)
上腹部痛	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)
咳嗽	5 (2.2)	3 (1.4)	4 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)
倦怠感	3 (1.3)	5 (2.3)	1 (0.5)
そう痒症	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.4)
眼乾燥	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
靭帯捻挫	5 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.4)
歯牙破折	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)
創傷	7 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　表 12.2.3-1 から引用

6.6.2.2.2　二重盲検期 ＋ 継続投与期（デノスマブ／デノスマブ群）

データカットオフ日までの盲検期 ＋ 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群での有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同様）に、96.4%（213/221 名）、94.6%（210/222 名）であった。比較的多く認められた（いずれかの投与群で 5%以上に発現）有害事象は、鼻咽頭炎（107 名 [48.4%]、95 名 [42.8%]）、口内炎（31 名 [14.0%]、35 名 [15.8%]）、上気道の炎症（31 名 [14.0%]、14 名 [6.3%]）、咽頭炎（20 名 [9.0%]、23 名 [10.4%]）、肝機能異常（19 名 [8.6%]、18 名 [8.1%]）、齲歯（17 名 [7.7%]、17 名 [7.7%]）、インフルエンザ（15 名 [6.8%]、15 名 [6.8%]）、背部痛（12 名 [5.4%]、17 名 [7.7%]）、気管支炎（14 名 [6.3%]、14 名 [6.3%]）、挫傷（13 名 [5.9%]、15 名 [6.8%]）、湿疹（16 名 [7.2%]、12 名 [5.4%]）、胃腸炎（19 名 [8.6%]、8 名 [3.6%]）、便秘（16 名 [7.2%]、6 名 [2.7%]）、歯周炎（9 名 [4.1%]、11 名 [5.0%]）、白血球数減少（11 名 [5.0%]、9 名 [4.1%]）、口腔ヘル

ペス（6名［2.7%］、13名［5.9%］）、慢性胃炎（12名［5.4%］、6名［2.7%］）、膀胱炎（11名［5.0%］、7名［3.2%］）、胃食道逆流性疾患（6名［2.7%］、12［5.4%］）、浮動性めまい（11名［5.0%］、6名［2.7%］）であり、いずれも盲検期に比較的多く認められた事象であった。比較的多く認められた有害事象で、Q6M/Q6M群と比較してQ3M/Q3M群で顕著に発現割合が高い事象はなかった。

6.6.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象

6.6.2.3.1　二重盲検期

二重盲検期に発現した治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象を表2.7.6.6.8-4（付録）に示す。また、プラセボ／デノスマブ群で継続投与期に発現した治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象（OLE安全性解析対象集団）を表2.7.6.6.8-5（付録）に、デノスマブ／デノスマブ群で二重盲検期 + 継続投与期に発現した治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象（安全性解析対象集団）を表2.7.6.6.8-6（付録）に示す。

二重盲検期に治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群の順（以下同様）に、それぞれ17.0%（38/224名）、17.6%（39/221名）、16.7%（37/222名）であった。いずれかの投与群で2%以上に発現した事象は、慢性胃炎（0名、6名［2.7%］、1名［0.5%］）であった。いずれかの投与群で2%以上に発現し、かつ発現割合がプラセボ群に比べてデノスマブのいずれの投与群も高かった有害事象のうち、治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、慢性胃炎（Q6M群: 6名、Q3M群: 1名）、貧血（プラセボ群: 1名、Q6M群: 3名、Q3M群: 1名）、悪心（プラセボ群: 2名、Q3M群: 1名）、浮動性めまい（Q3M群: 2名）、胃食道逆流性疾患（Q6M群、Q3M群: 各1名）、口内炎（Q3M群: 1名）、膀胱炎（プラセボ群: 1名）、及び口腔ヘルペス（プラセボ群: 1名）であった。

6.6.2.3.2　二重盲検期 + 継続投与期（デノスマブ／デノスマブ群）

データカットオフ日までの盲検期 + 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群で因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現割合は、それぞれ25.8%（57/221名）、25.2%（56/222名）であり、いずれかの投与群で2%以上に発現した事象は、慢性胃炎（8名［3.6%］、3名［1.4%］）であった。

6.6.2.4　投与中止に至った有害事象

6.6.2.4.1　二重盲検期

二重盲検期に治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.6.6-6 に示す。

二重盲検期に治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群の順に、それぞれ3.6%（8/224名）、4.5%（10/221名）、4.1%（9/222名）であった。その内訳は、プラセボ群では歯牙破折（3名）、齲歯、歯周炎、結腸癌、肝機能異常、乳管内増殖性病変、肺の悪性新生物、末梢性浮腫、及びそう痒症（各1名）、Q6M群では齲歯、間質性

肺疾患、歯牙破折、乳癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、多形紅斑、胃癌、免疫性血小板減少性紫斑病、汎血球減少症、腎細胞癌、及び肺扁平上皮癌（各 1 名）、Q3M 群では関節リウマチ（2 名）、齲歯、間質性肺疾患、歯周炎、細菌性関節炎、脳梗塞、腰部脊柱管狭窄症、リンパ増殖性障害、歯周病、直腸癌、及び心室性頻脈（各 1 名）であった。デノスマブ投与群全体で 2 名以上に発現した事象は、齲歯（プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群: 各 1 名）、間質性肺疾患（Q6M 群、Q3M 群: 各 1 名）、及び関節リウマチ（Q3M 群: 2 名）であった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち、同一被験者に発現した事象は、プラセボ群の肝機能異常と末梢性浮腫（1 名）、齲歯と歯周炎と歯牙破折（1 名）、Q6M 群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と免疫性血小板減少性紫斑病（1 名）、Q3M 群の齲歯と歯周炎（1 名）、間質性肺疾患と細菌性関節炎（1 名）、リンパ増殖性障害と心室性頻脈（1 名）であった。

治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、間質性肺疾患（Q6M 群、Q3M 群: 各 1 名）、多形紅斑及び肺扁平上皮癌（Q6M 群: 各 1 名）、リンパ増殖性障害、直腸癌、及び心室性頻脈（Q3M 群: 各 1 名）、肝機能異常、肺の悪性新生物、及び末梢性浮腫（プラセボ群: 各 1 名）であった。

6.6.2.4.2　二重盲検期 ＋ 継続投与期（デノスマブ／デノスマブ群）

データカットオフ日までの盲検期 + 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、8.1%（18/221 名）、9.9%（22/222 名）であった。このうち、いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は、齲歯（Q6M/Q6M 群: 2 名、Q3M/Q3M 群: 3 名）、歯周炎（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 3 名）、関節リウマチ（Q3M/Q3M 群: 4 名）、間質性肺疾患（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 2 名）、歯周病（Q3M/Q3M 群: 3 名）、歯牙破折（Q6M/Q6M 群: 3 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された治験薬投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 1 名）、多形紅斑、ギラン・バレー症候群、肺扁平上皮癌、及び歯牙破折（Q6M/Q6M 群: 各 1 名）、リンパ増殖性障害、骨髄炎、歯周炎、直腸癌、及び心室性頻脈（Q3M/Q3M 群: 各 1 名）であった。このうち、同一被験者に発現した事象は、リンパ増殖性障害と心室性頻脈（1 名）であった。デノスマブ／デノスマブ群で認められた治験薬投与中止に至った有害事象で、発現頻度が顕著に高いものはなかった。

表 2.7.6.6.6-6　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）

基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting adverse events leading to investigational product discontinuation	8 (3.6)	10 (4.5)	9 (4.1)
齲歯	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
歯牙破折	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　表 12.2.3-3 から引用

6.6.2.5　死亡

死亡の詳細は 2.7.6-別添に示す。

6.6.2.5.1　二重盲検期

二重盲検期に、死亡に至った有害事象は、Q3M 群の 1 名（間質性肺疾患［症例報告書表記: リウマチ性間質性肺炎の悪化］）に認められた。本被験者は、治験登録前にリウマチ性間質性

肺炎の合併が認められており、治験担当医師より、治験薬の影響を強くは疑っていないが、治験薬投与を開始して1年足らずであり、関連性を完全に否定することはできないと判断された。

なお、治験中止後の発現のため集計には含まれていないが、Q6M群の1名に死亡に至った有害事象（間質性肺疾患［症例報告書表記: 間質性肺炎の再増悪］）が認められ、治験薬の最終投与日と発現日（最終投与から約5ヵ月後に発現）から考えて、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。本被験者には間質性肺疾患が2件（いずれも重篤）発現していた（詳細は6.6.2.6.1に記載）。

6.6.2.5.2　二重盲検期 + 継続投与期

データカットオフ日までの継続投与期で、死亡に至った有害事象は、Q3M/Q3M群の1名（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎［症例報告書表記: ニューモシスチス肺炎］）に認められた。本事象は原疾患である関節リウマチ、及びメトトレキサート・プレドニゾロン服用による免疫低下により易感染性となり引き起こされた事象であり、またデノスマブを肺疾患の原因となるような薬剤と判断しないとの理由から、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

6.6.2.6　重篤な有害事象

6.6.2.6.1　二重盲検期

重篤な有害事象を表 2.7.6.6.6-7に、重篤な有害事象の詳細は2.7.6-別添に示す。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群の順に、それぞれ5.8%（13/224名）、8.6%（19/221名）、8.6%（19/222名）であった。デノスマブ投与群全体で2名以上に発現した重篤な有害事象は、結腸癌（プラセボ群、Q6M群、Q3M群: 各1名）、良性前立腺肥大症（Q6M群: 2名）、脳梗塞（Q6M群、Q3M群: 各1名）、間質性肺疾患（Q6M群、Q3M群: 各1名）であった。このうち、治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、間質性肺疾患（2名）であった。1名では、転帰は死亡であった。他の1名では、1件目の事象（症例報告書表記: 間質性肺炎増悪、関連あり）の転帰は軽快であったが、その後、再度増悪し（2件目［症例報告書表記: 間質性肺炎の再増悪］、関連なし）、2件目の転帰は死亡であった。なお、2件目は前述のとおり集計には含まれていない。

表 2.7.6.6.6-7　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（1／2）

基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	13 (5.8)	19 (8.6)	19 (8.6)
結腸癌	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳幹梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱結石	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
医療機器位置異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎前性腎不全	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊髄性筋萎縮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎すべり症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.6-7　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（2／2）

基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
結核	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
足関節部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頸部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性難聴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　表 12.3.1.2-1 から引用

6.6.2.6.2　二重盲検期 + 継続投与期、及び継続投与期

6.6.2.6.2.1　盲検期 + 継続投与期（デノスマブ／デノスマブ群）

データカットオフ日までの盲検期 + 継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群での重篤な有害事象の発現割合は、Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群の順（以下同順）に、14.0%（31/221 名）、14.9%（33/222 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は、間質性肺疾患（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 3 名）、腸炎（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 2 名）、大腸ポリープ（Q6M/Q6M 群: 1 名、Q3M/Q3M 群: 2 名）、良性前立腺肥大症（Q6M/Q6M 群: 2 名）、肺炎（Q3M/Q3M 群: 2 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は、2.7%（6/221 名）、4.1%（9/222 名）であり、このうちデノスマブ／デノスマブ群全体で 2 名以上に発現した事象は、間質性肺疾患（Q6M/Q6M 群、Q3M/Q3M 群: 各 1 名）、大腸ポリープ（Q3M/Q3M 群: 2 名）であった。デノスマブ／デノスマブ群で認められた個別の重篤な有害事象で、発現頻度が顕著に高いものはなかった。

6.6.2.6.2.2　継続投与期（プラセボ／デノスマブ群）

データカットオフ日までの継続投与期のプラセボ／デノスマブ群で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.6.6-8 に示す。

継続投与期のプラセボ／デノスマブ群での重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群の順（以下同順）に、4.8%（5/105 名）、7.8%（8/103 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は、胆管結石（プラセボ/Q3M 群: 2 名）のみであった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は、2.9%（3/105 名）、1.0%（1/103 名）であり、内訳は肺炎（プラセボ/Q6M 群、プラセボ/Q3M 群: 各 1 名）、急性心筋梗塞、及び骨折による偽関節（プラセボ/Q6M 群: 各 1 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象の転帰は、回復又は軽快であり、治験薬投与の継続に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.6.6-8　重篤な有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）

Preferred Term	Placebo/Denosumab	
	60 mg Q6M (N = 105) n (%)	60 mg Q3M (N = 103) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	5 (4.8)	8 (7.8)
胆管結石	0 (0.0)	2 (1.9)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)
骨折による偽関節	1 (1.0)	0 (0.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (1.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)
術後創感染	1 (1.0)	0 (0.0)
腱断裂	1 (1.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　表 12.3.1.2-3 から引用

6.6.2.7　その他の重要な有害事象

低カルシウム血症、細菌性蜂巣炎、感染症、湿疹、過敏症、心血管障害、悪性又は不明の腫瘍、白内障（男性被験者のみ）、大腿骨非定型骨折、顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）、急性膵炎、及び筋骨格痛を「重要な有害事象」とした。本項では、二重盲検期の結果のみを

示す。継続投与期に発現した ONJ 1 件の詳細は、2.7.4.2.1.4.2.10 に示す。

6.6.2.7.1　低カルシウム血症

二重盲検期での低カルシウム血症に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 1.3%（3 名）、0.9%（2 名）、1.4%（3 名）であった。低カルシウム血症は Q6M 群の 1 名に発現し、その他はすべて血中カルシウム減少であった。このうち、プラセボ群の 2 名（血中カルシウム減少）を除き、すべて治験薬との因果関係を関連ありと判定された。低カルシウム血症に関連する有害事象はいずれも軽度であった。

6.6.2.7.2　細菌性蜂巣炎

二重盲検期では、細菌性蜂巣炎に関連する有害事象として、蜂巣炎がプラセボ群及び Q3M 群の各 1 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

6.6.2.7.3　感染症

二重盲検期での感染症に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順（以下同様）に、それぞれ 52.2%（117 名）、56.1%（124 名）、56.8%（126 名）であった。ほとんどの事象は治験薬との因果関係を関連なしと判定された（因果関係ありと判定された事象の発現率は、それぞれ 3.6% [8 名]、3.2% [7 名]、2.7% [6 名]）。重篤な事象は、憩室炎及び蜂巣炎（プラセボ群: 各 1 名）、顎膿瘍、急性腎盂腎炎、敗血症、及び結核（Q6M 群: 各 1 名）、細菌性関節炎及び非定型マイコバクテリア感染（Q3M 群: 各 1 名）であり、このうち治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、顎膿瘍（Q6M 群: 1 名）及び憩室炎（プラセボ群: 1 名）であった。

6.6.2.7.4　湿疹

二重盲検期での湿疹に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 5.4%（12 名）、6.3%（14 名）、4.1%（9 名）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

6.6.2.7.5　過敏症

二重盲検期での過敏症に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 9.8%（22 名）、13.6%（30 名）、10.8%（24 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、発疹（プラセボ群: 4 名、Q6M 群: 3 名、Q3M 群: 1 名）及び多形紅斑（Q6M 群: 1 名）であった。これらの事象は、Q6M 群の 1 名に発現した発疹（中等度）を除き、すべて軽度であった。

6.6.2.7.6　心血管障害

二重盲検期での心血管障害に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M

群の順に、それぞれ 2.7%（6 名）、3.2%（7 名）、3.2%（7 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、不整脈（Q6M 群: 1 名）、深部静脈血栓症及び心室性頻脈（Q3M 群: 各 1 名）、心室性期外収縮（プラセボ群: 1 名）であった。

6.6.2.7.7　悪性又は不明の腫瘍

二重盲検期での悪性又は不明の腫瘍に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 1.8%（4 名）、3.2%（7 名）、1.8%（4 名）であった。デノスマブ投与群全体で 2 名以上に発現した事象は、結腸癌（プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群: 各 1 名）及び胃癌（Q6M 群、Q3M 群: 各 1 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、肺扁平上皮癌（Q6M 群: 1 名）、リンパ増殖性障害及び直腸癌（Q3M 群: 各 1 名）、乳房新生物及び肺の悪性新生物（プラセボ群: 各 1 名）であった。

6.6.2.7.8　白内障（男性被験者のみ）

二重盲検期に白内障が Q3M 群の 1 名に発現し、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

6.6.2.7.9　大腿骨非定型骨折、顎骨壊死、及び急性膵炎

二重盲検期に大腿骨非定型骨折、ONJ、及び急性膵炎に関連する有害事象は発現しなかった。

6.6.2.7.10　筋骨格痛

二重盲検期での筋骨格痛に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群の順に、それぞれ 7.1%（16 名）、6.8%（15 名）、8.6%（19 名）であった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された事象は、筋肉痛（Q6M 群: 1 名）、背部痛及び四肢痛（Q3M 群: 各 1 名）であった。

6.6.3　臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検期では、臨床検査値のうち、ALP、カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンについては、デノスマブ投与群で初回投与 7 日後から 3 ヵ月後の間に最大の低下を示したが、デノスマブの投与継続に伴う更なる低下は認められなかった。ALP では投与 3 ヵ月後に低下を示した後は、Q6M 群、Q3M 群ともにほぼ同様の値で推移した。カルシウム及びアルブミン補正血清カルシウムについては、投与 7 日後に最大の低下を示した後、Q6M 群では投与 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後にベースライン値とほぼ同様となった。一方、Q3M 群では、投与 3 ヵ月後まで回復傾向を示したもののベースライン値までは回復せず、それ以降はほぼ同様の値で推移した。リンについては、投与 7 日～1 ヵ月後に最大の低下を示した後、Q6M 群では投与 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後にベースライン値に近い値となったが、Q3M 群では投与 7 日後とほぼ同様の値で推移した。

データカットオフ日までの継続投与期のデノスマブ／デノスマブ群及びプラセボ／デノスマブ群での臨床検査値は、ALP、カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンを除き、試験期間をとおしていずれも推移に違いはなく、ベースライン値から大きく変動することはなかった。

デノスマブ／デノスマブ群の ALP は、Q6M/Q6M 群及び Q3M/Q3M 群のいずれも、12 ヵ月時と同様の値で継続投与期も推移した。カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンは、Q6M/Q6M 群では盲検期と同様に、デノスマブ投与後にいったん低下したのち次回投与時までにベースラインに近い位置まで回復し、Q3M/Q3M 群では、12 ヵ月時と同様の値で継続投与期も推移した。

継続投与期のプラセボ/Q6M 群及びプラセボ/Q3M 群での ALP、カルシウム、アルブミン補正血清カルシウム、及びリンは、それぞれ盲検期の Q6M 群及び Q3M 群と同様に推移した。

血圧及び脈拍数は、データカットオフ日までの試験期間をとおして、いずれの投与群でも特記すべき変化は認められなかった。

6.6.4　抗デノスマブ抗体の発現率

二重盲検期 + 継続投与期でデノスマブに対する中和抗体及び結合抗体が認められた被験者はいなかった。

6.7　結論

DMARDs 治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg を Q6M 又は Q3M で 12 ヵ月間皮下投与したとき、デノスマブ投与群は、プラセボ群と比較して有意な関節破壊の進展抑制効果を示し、TSS の変化量の平均値は Q3M の方が小さかった。なお、デノスマブによる明らかな抗炎症作用は認められなかった。

安全性では、デノスマブのいずれの投与群でも、プラセボ群とほぼ同様の安全性プロファイルが示され、Q6M 及び Q3M のいずれの用法・用量でも忍容性が確認された。

さらに、12 ヵ月間の盲検期終了後にデノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回又は 3 ヵ月に 1 回、デノスマブを継続して投与したとき、投与 12 ヵ月後以降の 6 ヵ月間の継続投与期に、大きな関節破壊の進行は認められず、有効性の減弱は認められなかった。デノスマブ 60 mg の長期投与時の安全性に関して、データカットオフ日までの継続投与期に、新たな安全性の所見は認められず、6 ヵ月に 1 回及び 3 ヵ月に 1 回のいずれの用法も、長期投与時の忍容性が確認された。

6.8 付録

表 2.7.6.6.8-1 すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（1／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	186 (83.0)	188 (85.1)	185 (83.3)
感染症および寄生虫症	117 (52.2)	124 (56.1)	126 (56.8)
鼻咽頭炎	73 (32.6)	81 (36.7)	69 (31.1)
咽頭炎	16 (7.1)	13 (5.9)	16 (7.2)
インフルエンザ	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)
気管支炎	10 (4.5)	8 (3.6)	7 (3.2)
膀胱炎	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)
胃腸炎	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)
口腔ヘルペス	4 (1.8)	6 (2.7)	8 (3.6)
歯肉炎	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)
歯周炎	5 (2.2)	3 (1.4)	5 (2.3)
帯状疱疹	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)
副鼻腔炎	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)
麦粒腫	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
足部白癬	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)
扁桃炎	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
尿路感染	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
結膜炎	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
鼻炎	2 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
中耳炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
耳下腺炎	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
化膿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
白癬感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性瘻孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（2／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
細菌性肺炎	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ムンプス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
百日咳	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
手白癬	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
結核	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	60 (26.8)	79 (35.7)	65 (29.3)
口内炎	13 (5.8)	22 (10.0)	27 (12.2)
齲歯	9 (4.0)	12 (5.4)	7 (3.2)
下痢	8 (3.6)	8 (3.6)	4 (1.8)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	3 (1.4)	8 (3.6)
慢性胃炎	1 (0.4)	8 (3.6)	3 (1.4)
胃炎	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)
便秘	3 (1.3)	8 (3.6)	2 (0.9)
腹部不快感	4 (1.8)	6 (2.7)	3 (1.4)
悪心	3 (1.3)	4 (1.8)	5 (2.3)
上腹部痛	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)
歯周病	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.4)
胃ポリープ	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（3／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
腸炎	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
嘔吐	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
口唇炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
舌炎	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
消化管びらん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
単径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
食道潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心窩部不快感	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎下腺腫大	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	28 (12.5)	35 (15.8)	31 (14.0)
背部痛	7 (3.1)	5 (2.3)	12 (5.4)
筋肉痛	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.4)
関節痛	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)
筋痙縮	4 (1.8)	3 (1.4)	3 (1.4)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.4)
四肢痛	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.9)
椎間板突出	2 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
関節周囲炎	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（4／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
脊椎すべり症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格硬直	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
椎間板障害	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
滑液嚢腫	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
半月板変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肋間筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
骨壊死	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	35 (15.6)	34 (15.4)	31 (14.0)
湿疹	4 (1.8)	9 (4.1)	5 (2.3)
発疹	8 (3.6)	7 (3.2)	5 (2.3)
接触性皮膚炎	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)
薬疹	0 (0.0)	3 (1.4)	4 (1.8)
そう痒症	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.4)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
蕁麻疹	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
汗疹	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
全身性皮疹	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
環状紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
丘疹	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮下出血	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（5／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪甲脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚潰瘍	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (10.3)	35 (15.8)	21 (9.5)
上気道の炎症	9 (4.0)	17 (7.7)	8 (3.6)
咳嗽	5 (2.2)	3 (1.4)	4 (1.8)
喘息	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
鼻出血	1 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
発声障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
夜間呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胸膜炎	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
過換気	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	44 (19.6)	26 (11.8)	24 (10.8)
挫傷	7 (3.1)	4 (1.8)	8 (3.6)
靭帯捻挫	5 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.4)
節足動物刺傷	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)
足骨折	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
擦過傷	2 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
凍瘡	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)
熱傷	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
動物咬傷	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（6／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
歯牙破折	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
創傷	7 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
上顎炎	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳介血腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
骨挫傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
体内異物	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尾骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋断裂	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性白内障	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼外傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	23 (10.3)	26 (11.8)	23 (10.4)
白血球数減少	7 (3.1)	3 (1.4)	7 (3.2)
肝機能検査値上昇	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)
血中リン減少	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
血中カルシウム減少	3 (1.3)	1 (0.5)	3 (1.4)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
便潜血陽性	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（7／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
血中カルシウム増加	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中 β-D-グルカン増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	22 (9.8)	31 (14.0)	17 (7.7)
浮動性めまい	3 (1.3)	7 (3.2)	4 (1.8)
頭痛	8 (3.6)	6 (2.7)	2 (0.9)
感覚鈍麻	4 (1.8)	3 (1.4)	3 (1.4)
片頭痛	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)
緊張性頭痛	1 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
頚腕症候群	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
手根管症候群	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脳幹梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
顔面痙攣	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
モートン神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尺骨神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（8／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
肝胆道系障害	24 (10.7)	19 (8.6)	17 (7.7)
肝機能異常	20 (8.9)	14 (6.3)	13 (5.9)
薬物性肝障害	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
肝障害	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肝	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	14 (6.3)	11 (5.0)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.4)
白内障	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.8)
眼乾燥	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
霰粒腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
閉塞隅角緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼脂	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
緑内障性毛様体炎発症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
流涙障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜混濁	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
開放隅角緑内障	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (6.3)	16 (7.2)	8 (3.6)
発熱	2 (0.9)	5 (2.3)	3 (1.4)
倦怠感	3 (1.3)	5 (2.3)	1 (0.5)
胸痛	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
末梢性浮腫	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
腫瘤	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（9／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (1.8)	8 (3.6)	9 (4.1)
糖尿病	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
食欲減退	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
脱水	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	6 (2.7)	7 (3.2)	7 (3.2)
貧血	3 (1.3)	5 (2.3)	4 (1.8)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
リンパ球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (2.7)	7 (3.2)	6 (2.7)
結腸癌	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
真珠腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（10／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
皮膚の新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
軟部組織新生物	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
乳房新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	8 (3.6)	5 (2.3)	5 (2.3)
回転性めまい	2 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
感音性難聴	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
突発性難聴	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (1.3)	4 (1.8)	6 (2.7)
腎機能障害	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱結石	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎前性腎不全	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿管結石症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿道症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
夜間頻尿	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (0.9)	7 (3.2)	3 (1.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	3 (1.4)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮頚部びらん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腟びらん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（11／11）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
心臓障害	1 (0.4)	4 (1.8)	4 (1.8)
不整脈	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
期外収縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (2.3)
不眠症	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)
急性ストレス反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
パニック障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
双極性障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (1.4)
高血圧	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
脊髄性筋萎縮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
2a 型高脂血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
医療機器位置異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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 pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.1 から引用

表 2.7.6.6.8-2　すべての有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（1／5）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	94 (89.5)	87 (84.5)
感染症および寄生虫症	55 (52.4)	52 (50.5)
鼻咽頭炎	35 (33.3)	27 (26.2)
咽頭炎	11 (10.5)	4 (3.9)
気管支炎	2 (1.9)	5 (4.9)
インフルエンザ	2 (1.9)	5 (4.9)
口腔ヘルペス	5 (4.8)	2 (1.9)
歯周炎	3 (2.9)	4 (3.9)
膀胱炎	1 (1.0)	4 (3.9)
胃腸炎	1 (1.0)	3 (2.9)
歯肉炎	0 (0.0)	3 (2.9)
ヘリコバクター感染	1 (1.0)	2 (1.9)
帯状疱疹	1 (1.0)	2 (1.9)
尿路感染	1 (1.0)	2 (1.9)
中耳炎	1 (1.0)	1 (1.0)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)
副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (1.0)
急性副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.0)
慢性副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	1 (1.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.0)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)
術後創感染	1 (1.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)
尿道炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.0)
外陰部膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	29 (27.6)	31 (30.1)
口内炎	6 (5.7)	7 (6.8)
齲歯	8 (7.6)	4 (3.9)
悪心	2 (1.9)	5 (4.9)
便秘	4 (3.8)	2 (1.9)
腹部不快感	2 (1.9)	3 (2.9)
慢性胃炎	2 (1.9)	3 (2.9)
胃食道逆流性疾患	2 (1.9)	2 (1.9)
胃炎	1 (1.0)	2 (1.9)
大腸ポリープ	0 (0.0)	3 (2.9)
下痢	2 (1.9)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (1.0)	1 (1.0)
びらん性胃炎	1 (1.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.6.8-2　すべての有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（2／5）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
歯の脱落	1 (1.0)	1 (1.0)
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)
空気嚥下	1 (1.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)
口内乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)
痔出血	0 (0.0)	1 (1.0)
痔核	0 (0.0)	1 (1.0)
口唇浮腫	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	1 (1.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
歯痛	1 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	23 (21.9)	12 (11.7)
背部痛	4 (3.8)	1 (1.0)
関節痛	2 (1.9)	1 (1.0)
椎間板突出	1 (1.0)	2 (1.9)
筋痙縮	1 (1.0)	2 (1.9)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	2 (1.9)
変形性関節症	2 (1.9)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.0)	1 (1.0)
腱鞘炎	2 (1.9)	0 (0.0)
関節障害	0 (0.0)	1 (1.0)
滑液包炎	1 (1.0)	0 (0.0)
顎骨の外骨腫	1 (1.0)	0 (0.0)
筋膜炎	1 (1.0)	0 (0.0)
骨折による偽関節	1 (1.0)	0 (0.0)
関節拘縮	0 (0.0)	1 (1.0)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (1.0)
筋拘縮	1 (1.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (1.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	1 (1.0)	0 (0.0)
腱炎	1 (1.0)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (16.2)	14 (13.6)
湿疹	6 (5.7)	4 (3.9)
そう痒症	1 (1.0)	2 (1.9)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)
汗疹	2 (1.9)	0 (0.0)
発疹	1 (1.0)	1 (1.0)
ざ瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (1.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.6.8-2　すべての有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（3／5）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (1.0)
紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (1.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)
過角化	1 (1.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (1.0)
機械性蕁麻疹	1 (1.0)	0 (0.0)
爪破損	1 (1.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (1.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚潰瘍	1 (1.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	13 (12.4)	15 (14.6)
挫傷	1 (1.0)	5 (4.9)
靭帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)
擦過傷	1 (1.0)	1 (1.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	2 (1.9)
アルコール中毒	1 (1.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (1.0)	0 (0.0)
凍瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
鎖骨骨折	1 (1.0)	0 (0.0)
眼内異物	1 (1.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)
頭部損傷	1 (1.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	1 (1.0)
爪裂離	1 (1.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)
肋骨骨折	1 (1.0)	0 (0.0)
引っかき傷	1 (1.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.0)
腱断裂	1 (1.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (1.0)
尺骨骨折	1 (1.0)	0 (0.0)
創傷	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (11.4)	12 (11.7)
喘息	5 (4.8)	3 (2.9)
上気道の炎症	4 (3.8)	3 (2.9)
咳嗽	2 (1.9)	3 (2.9)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	1 (1.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔咽頭不快感	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (1.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	6 (5.7)	9 (8.7)
肝機能異常	6 (5.7)	6 (5.8)
胆管結石	0 (0.0)	2 (1.9)
胆石症	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.6.8-2　すべての有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（4／5）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	6 (5.7)	8 (7.8)
血中カルシウム減少	1 (1.0)	3 (2.9)
白血球数減少	2 (1.9)	1 (1.0)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	1 (1.0)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (1.0)
血中カリウム増加	1 (1.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (1.0)
血小板数減少	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.9)	10 (9.7)
結膜出血	0 (0.0)	2 (1.9)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (1.9)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)
マイボーム腺機能不全	1 (1.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (1.0)	0 (0.0)
瞼裂斑炎	0 (0.0)	1 (1.0)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (1.0)
神経系障害	6 (5.7)	6 (5.8)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (1.0)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)
味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (1.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.0)
後頭神経痛	1 (1.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (1.0)	0 (0.0)
失神	1 (1.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.7)	4 (3.9)
発熱	4 (3.8)	1 (1.0)
無力症	0 (0.0)	1 (1.0)
冷感	1 (1.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	6 (5.7)	2 (1.9)
食欲減退	2 (1.9)	0 (0.0)
糖尿病	2 (1.9)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.0)
高脂血症	1 (1.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.0)
低リン酸血症	1 (1.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-2　すべての有害事象（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（5／5）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.9)	4 (3.9)
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	2 (1.9)
貧血	0 (0.0)	1 (1.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (1.0)
リンパ球減少症	1 (1.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (2.9)	2 (1.9)
腎機能障害	2 (1.9)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	1 (1.0)
腎結石症	0 (0.0)	1 (1.0)
腹圧性尿失禁	1 (1.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (1.9)	2 (1.9)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.0)
メニエール病	1 (1.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (1.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.9)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	2 (1.9)	0 (0.0)
真珠腫	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔線維腫	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (2.9)	1 (1.0)
不眠症	3 (2.9)	1 (1.0)
心臓障害	2 (1.9)	1 (1.0)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)
動悸	1 (1.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.0)
免疫系障害	1 (1.0)	1 (1.0)
季節性アレルギー	1 (1.0)	1 (1.0)
製品の問題	1 (1.0)	1 (1.0)
医療機器破損	1 (1.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	1 (1.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)
子宮頸部びらん	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.9)	0 (0.0)
ベーチェット症候群	1 (1.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.0)	0 (0.0)
慢性甲状腺炎	1 (1.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events during the open-label extension phase
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.5.1-LT'から引用

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（1／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	213 (96.4)	210 (94.6)
感染症および寄生虫症	153 (69.2)	162 (73.0)
鼻咽頭炎	107 (48.4)	95 (42.8)
咽頭炎	20 (9.0)	23 (10.4)
インフルエンザ	15 (6.8)	15 (6.8)
気管支炎	14 (6.3)	14 (6.3)
胃腸炎	19 (8.6)	8 (3.6)
歯周炎	9 (4.1)	11 (5.0)
口腔ヘルペス	6 (2.7)	13 (5.9)
膀胱炎	11 (5.0)	7 (3.2)
帯状疱疹	5 (2.3)	7 (3.2)
歯肉炎	6 (2.7)	5 (2.3)
足部白癬	2 (0.9)	9 (4.1)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.9)	6 (2.7)
ヘリコバクター感染	4 (1.8)	4 (1.8)
結膜炎	3 (1.4)	4 (1.8)
爪囲炎	3 (1.4)	4 (1.8)
肺炎	5 (2.3)	2 (0.9)
副鼻腔炎	5 (2.3)	1 (0.5)
扁桃炎	5 (2.3)	1 (0.5)
尿路感染	4 (1.8)	2 (0.9)
口角口唇炎	2 (0.9)	3 (1.4)
麦粒腫	3 (1.4)	2 (0.9)
歯髄炎	4 (1.8)	1 (0.5)
鼻炎	4 (1.8)	1 (0.5)
感染性腸炎	4 (1.8)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.5)	3 (1.4)
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	3 (1.4)
骨髄炎	2 (0.9)	1 (0.5)
化膿	1 (0.5)	2 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	3 (1.4)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	2 (0.9)
毛包炎	0 (0.0)	2 (0.9)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
ムンプス	0 (0.0)	2 (0.9)
中耳炎	2 (0.9)	0 (0.0)
耳下腺炎	2 (0.9)	0 (0.0)
細菌性肺炎	2 (0.9)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.5)	1 (0.5)
副鼻腔気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)
白癬感染	1 (0.5)	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)
顎膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性関節炎	0 (0.0)	1 (0.5)
細気管支炎	1 (0.5)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（2／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
歯肉膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)
感染性瘻孔	0 (0.0)	1 (0.5)
限局性感染	1 (0.5)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	1 (0.5)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
百日咳	1 (0.5)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.5)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)
手白癬	1 (0.5)	0 (0.0)
マイコプラズマ性気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)
結核	1 (0.5)	0 (0.0)
創傷感染	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	111 (50.2)	105 (47.3)
口内炎	31 (14.0)	35 (15.8)
齲歯	17 (7.7)	17 (7.7)
便秘	16 (7.2)	6 (2.7)
下痢	9 (4.1)	10 (4.5)
歯周病	9 (4.1)	10 (4.5)
慢性胃炎	12 (5.4)	6 (2.7)
胃食道逆流性疾患	6 (2.7)	12 (5.4)
腹部不快感	9 (4.1)	7 (3.2)
悪心	8 (3.6)	6 (2.7)
上腹部痛	8 (3.6)	4 (1.8)
胃炎	6 (2.7)	6 (2.7)
嘔吐	3 (1.4)	9 (4.1)
腸炎	6 (2.7)	4 (1.8)
胃ポリープ	3 (1.4)	5 (2.3)
大腸ポリープ	3 (1.4)	5 (2.3)
歯の脱落	2 (0.9)	5 (2.3)
胃潰瘍	2 (0.9)	2 (0.9)
消化不良	2 (0.9)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)
肛門脱	2 (0.9)	0 (0.0)
口唇炎	2 (0.9)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	2 (0.9)
びらん性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
舌炎	2 (0.9)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	2 (0.9)
痔核	2 (0.9)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（3／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
下腹部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
便通不規則	1 (0.5)	0 (0.0)
歯槽異常	1 (0.5)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
消化管びらん	1 (0.5)	0 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.5)	0 (0.0)
単径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.5)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.5)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
弛緩歯	1 (0.5)	0 (0.0)
不正咬合	1 (0.5)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.5)
食道潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
舌障害	1 (0.5)	0 (0.0)
口蓋垂炎	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	60 (27.1)	50 (22.5)
背部痛	12 (5.4)	17 (7.7)
関節痛	6 (2.7)	3 (1.4)
筋痙縮	4 (1.8)	5 (2.3)
変形性脊椎症	4 (1.8)	5 (2.3)
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.9)	6 (2.7)
筋肉痛	4 (1.8)	4 (1.8)
関節周囲炎	6 (2.7)	1 (0.5)
腱鞘炎	5 (2.3)	2 (0.9)
椎間板突出	5 (2.3)	1 (0.5)
四肢痛	4 (1.8)	2 (0.9)
筋骨格硬直	5 (2.3)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.5)	4 (1.8)
関節リウマチ	0 (0.0)	5 (2.3)
頚部痛	4 (1.8)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.9)	1 (0.5)
椎間板障害	2 (0.9)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	2 (0.9)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.5)	1 (0.5)
滑液嚢腫	2 (0.9)	0 (0.0)
骨嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0 (0.0)
コンパートメント症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
足変形	0 (0.0)	1 (0.5)
関節滲出液	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)
半月板変性	0 (0.0)	1 (0.5)
肋間筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
骨壊死	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（4／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0 (0.0)
脊椎靱帯骨化症	0 (0.0)	1 (0.5)
滑膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	55 (24.9)	49 (22.1)
湿疹	16 (7.2)	12 (5.4)
発疹	8 (3.6)	6 (2.7)
接触性皮膚炎	7 (3.2)	4 (1.8)
薬疹	3 (1.4)	5 (2.3)
そう痒症	4 (1.8)	3 (1.4)
蕁麻疹	2 (0.9)	5 (2.3)
皮膚嚢腫	5 (2.3)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (1.4)	1 (0.5)
ざ瘡	1 (0.5)	2 (0.9)
皮膚乾燥	2 (0.9)	1 (0.5)
紅斑	1 (0.5)	2 (0.9)
丘疹	3 (1.4)	0 (0.0)
円形脱毛症	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)
環状紅斑	1 (0.5)	1 (0.5)
汗疹	0 (0.0)	2 (0.9)
粘液様嚢胞	1 (0.5)	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)
乾皮症	0 (0.0)	2 (0.9)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0 (0.0)
蝶形皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
固定薬疹	0 (0.0)	1 (0.5)
皮下出血	1 (0.5)	0 (0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	1 (0.5)
過角化	0 (0.0)	1 (0.5)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.5)
爪甲脱落症	0 (0.0)	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (0.5)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.5)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)
紫斑	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.5)
日光皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (26.2)	39 (17.6)
上気道の炎症	31 (14.0)	14 (6.3)
咳嗽	5 (2.3)	6 (2.7)
アレルギー性鼻炎	5 (2.3)	4 (1.8)
口腔咽頭痛	2 (0.9)	6 (2.7)
喘息	5 (2.3)	2 (0.9)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）
（二重盲検期 + 継続投与期）（5／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
間質性肺疾患	2 (0.9)	4 (1.8)
鼻漏	1 (0.5)	3 (1.4)
鼻出血	3 (1.4)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	2 (0.9)
発声障害	2 (0.9)	0 (0.0)
気管支拡張症	1 (0.5)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	1 (0.5)
夜間呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭出血	1 (0.5)	0 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	43 (19.5)	42 (18.9)
挫傷	13 (5.9)	15 (6.8)
靭帯捻挫	4 (1.8)	5 (2.3)
動物咬傷	2 (0.9)	3 (1.4)
節足動物刺傷	1 (0.5)	4 (1.8)
腱断裂	2 (0.9)	3 (1.4)
熱傷	3 (1.4)	2 (0.9)
歯牙破折	4 (1.8)	1 (0.5)
擦過傷	4 (1.8)	0 (0.0)
肋骨骨折	3 (1.4)	1 (0.5)
創傷	1 (0.5)	3 (1.4)
凍瘡	1 (0.5)	2 (0.9)
足骨折	2 (0.9)	1 (0.5)
裂傷	2 (0.9)	1 (0.5)
節足動物咬傷	2 (0.9)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	2 (0.9)
上腕骨骨折	0 (0.0)	2 (0.9)
耳介血腫	1 (0.5)	0 (0.0)
骨挫傷	1 (0.5)	0 (0.0)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
上顎炎	1 (0.5)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.5)	0 (0.0)
眼内異物	0 (0.0)	1 (0.5)
尾骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
手骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.5)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	1 (0.5)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	48 (21.7)	35 (15.8)
浮動性めまい	11 (5.0)	6 (2.7)
頭痛	9 (4.1)	6 (2.7)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（6／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
感覚鈍麻	4 (1.8)	6 (2.7)
坐骨神経痛	3 (1.4)	4 (1.8)
片頭痛	3 (1.4)	3 (1.4)
頚腕症候群	1 (0.5)	2 (0.9)
味覚異常	2 (0.9)	1 (0.5)
緊張性頭痛	3 (1.4)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	2 (0.9)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
脳梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)
意識消失	2 (0.9)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	2 (0.9)
意識変容状態	1 (0.5)	0 (0.0)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.5)
脳幹梗塞	1 (0.5)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.5)	0 (0.0)
顔面痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.5)	0 (0.0)
モートン神経痛	1 (0.5)	0 (0.0)
脊髄症	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.5)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.5)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.5)
振戦	0 (0.0)	1 (0.5)
尺骨神経麻痺	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	40 (18.1)	33 (14.9)
白血球数減少	11 (5.0)	9 (4.1)
肝機能検査値上昇	5 (2.3)	5 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	4 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	5 (2.3)
血中カルシウム減少	4 (1.8)	3 (1.4)
血中リン減少	4 (1.8)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	1 (0.5)
血圧上昇	3 (1.4)	1 (0.5)
血中カルシウム増加	2 (0.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血中カリウム増加	2 (0.9)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (0.9)
便潜血陽性	2 (0.9)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中 β－D－グルカン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.5)
細胞マーカー増加	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（7／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
好酸球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	25 (11.3)	26 (11.7)
肝機能異常	19 (8.6)	18 (8.1)
薬物性肝障害	2 (0.9)	3 (1.4)
肝障害	2 (0.9)	2 (0.9)
胆石症	1 (0.5)	2 (0.9)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	2 (0.9)
アルコール性肝疾患	1 (0.5)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肝	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	26 (11.8)	22 (9.9)
白内障	7 (3.2)	7 (3.2)
眼乾燥	5 (2.3)	5 (2.3)
アレルギー性結膜炎	3 (1.4)	5 (2.3)
緑内障	2 (0.9)	1 (0.5)
角膜炎	2 (0.9)	1 (0.5)
眼の異常感	1 (0.5)	1 (0.5)
霰粒腫	2 (0.9)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (0.9)	0 (0.0)
閉塞隅角緑内障	0 (0.0)	1 (0.5)
眼精疲労	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.5)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.5)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (0.5)
糖尿病網膜症	1 (0.5)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.5)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	1 (0.5)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)
緑内障性毛様体炎発症	0 (0.0)	1 (0.5)
流涙障害	1 (0.5)	0 (0.0)
黄斑線維症	0 (0.0)	1 (0.5)
眼充血	0 (0.0)	1 (0.5)
高眼圧症	1 (0.5)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹	0 (0.0)	1 (0.5)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (10.9)	15 (6.8)
発熱	7 (3.2)	4 (1.8)
倦怠感	7 (3.2)	2 (0.9)
疼痛	2 (0.9)	2 (0.9)
胸痛	3 (1.4)	0 (0.0)
腫瘤	1 (0.5)	1 (0.5)
浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（8／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
嚢胞	1 (0.5)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.5)
異常感	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (0.5)
潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	12 (5.4)	14 (6.3)
貧血	7 (3.2)	5 (2.3)
鉄欠乏性貧血	2 (0.9)	4 (1.8)
汎血球減少症	1 (0.5)	2 (0.9)
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)
血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	14 (6.3)	10 (4.5)
糖尿病	4 (1.8)	3 (1.4)
高カリウム血症	1 (0.5)	3 (1.4)
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.5)
脱水	3 (1.4)	0 (0.0)
高コレステロール血症	2 (0.9)	1 (0.5)
低カルシウム血症	2 (0.9)	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.5)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	1 (0.5)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	12 (5.4)	11 (5.0)
回転性めまい	5 (2.3)	5 (2.3)
耳鳴	3 (1.4)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	2 (0.9)
メニエール病	2 (0.9)	0 (0.0)
難聴	0 (0.0)	1 (0.5)
感音性難聴	1 (0.5)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	1 (0.5)
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
耳管狭窄	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (5.4)	10 (4.5)
胃癌	1 (0.5)	2 (0.9)
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	2 (0.9)
結腸癌	1 (0.5)	1 (0.5)
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（9／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
乳癌	1 (0.5)	0 (0.0)
真珠腫	0 (0.0)	1 (0.5)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.5)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	1 (0.5)
線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.5)
口唇の良性新生物	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚の新生物	0 (0.0)	1 (0.5)
食道乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.5)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.5)
腎細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	0 (0.0)
軟部組織新生物	1 (0.5)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	1 (0.5)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (2.3)	13 (5.9)
腎機能障害	2 (0.9)	2 (0.9)
腎結石症	1 (0.5)	2 (0.9)
緊張性膀胱	1 (0.5)	1 (0.5)
尿管結石症	1 (0.5)	1 (0.5)
尿閉	0 (0.0)	2 (0.9)
急性腎障害	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱結石	1 (0.5)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性腎臓病	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.5)
腎後性腎不全	0 (0.0)	1 (0.5)
腎前性腎不全	1 (0.5)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)
腎障害	0 (0.0)	1 (0.5)
尿道症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	7 (3.2)	10 (4.5)
不整脈	3 (1.4)	1 (0.5)
動悸	0 (0.0)	4 (1.8)
心室性期外収縮	2 (0.9)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.5)
心停止	1 (0.5)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	4 (1.8)	11 (5.0)
不眠症	4 (1.8)	7 (3.2)
急性ストレス反応	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.5)
ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.5)
パニック障害	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-3　すべての有害事象（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（10／10）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
血管障害	8 (3.6)	7 (3.2)
高血圧	7 (3.2)	4 (1.8)
潮紅	1 (0.5)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)
静脈瘤	1 (0.5)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	9 (4.1)	4 (1.8)
良性前立腺肥大症	3 (1.4)	0 (0.0)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	1 (0.5)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.5)
乳房腫瘤	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	1 (0.5)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮頚部びらん	1 (0.5)	0 (0.0)
腟びらん	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害	5 (2.3)	4 (1.8)
季節性アレルギー	4 (1.8)	4 (1.8)
薬物過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)
製品の問題	1 (0.5)	3 (1.4)
医療機器破損	0 (0.0)	2 (0.9)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.5)
医療機器不具合	1 (0.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	2 (0.9)	2 (0.9)
抜歯	2 (0.9)	2 (0.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	1 (0.5)
脊髄性筋萎縮症	0 (0.0)	1 (0.5)
2a 型高脂血症	1 (0.5)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.5)	0 (0.0)

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 pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.1-LT'から引用

表 2.7.6.6.8-4　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（1／4）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting investigational product-related adverse events	38 (17.0)	39 (17.6)	37 (16.7)
胃腸障害	6 (2.7)	10 (4.5)	9 (4.1)
慢性胃炎	0 (0.0)	6 (2.7)	1 (0.5)
胃ポリープ	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
下痢	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
悪心	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
消化管びらん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	8 (3.6)	7 (3.2)
血中カルシウム減少	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.4)
血中リン減少	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	8 (3.6)	7 (3.2)	6 (2.7)
鼻咽頭炎	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (0.9)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-4　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（2／4）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
顎膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.4)	3 (1.4)	7 (3.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脳幹梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.3)
筋痙縮	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
滑液嚢腫	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
骨壊死	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)
発疹	4 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.5)
環状紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.6.8-4　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（3／4）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
そう痒症	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)
貧血	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
乳房新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
過換気	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
肝機能異常	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-4　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（二重盲検期）（4／4）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 224) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性難聴	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
双極性障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.2 から引用

表 2.7.6.6.8-5　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（1／2）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
Number of subjects reporting investigational product-related adverse events	14 (13.3)	25 (24.3)
胃腸障害	5 (4.8)	6 (5.8)
慢性胃炎	2 (1.9)	3 (2.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	2 (1.9)
胃ポリープ	1 (1.0)	1 (1.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)
齲歯	1 (1.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (1.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.9)	5 (4.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (1.9)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)
慢性副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.0)	4 (3.9)
血中カルシウム減少	1 (1.0)	3 (2.9)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	2 (1.9)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (1.0)
注射部位紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	2 (1.9)
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	1 (1.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	3 (2.9)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.9)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	2 (1.9)
骨折による偽関節	1 (1.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.0)	1 (1.0)
急性心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (1.9)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (1.0)
高脂血症	1 (1.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.6.8-5　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（プラセボ／デノスマブ群、OLE 安全性解析対象集団）（継続投与期）（2／2）

器官別大分類 基本語	Placebo/Denosumab 60 mg Q6M (N = 105) n (%)	 60 mg Q3M (N = 103) n (%)
神経系障害	1 (1.0)	1 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)
味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (1.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道の炎症	1 (1.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.0)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔線維腫	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.0)
腎結石症	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product during the open-label extension phase
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.6.1-LT'から引用

表 2.7.6.6.8-6　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（1／4）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
Number of subjects reporting investigational product-related adverse events	57 (25.8)	56 (25.2)
胃腸障害	14 (6.3)	16 (7.2)
慢性胃炎	8 (3.6)	3 (1.4)
胃ポリープ	2 (0.9)	3 (1.4)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	2 (0.9)
口内炎	1 (0.5)	3 (1.4)
大腸ポリープ	1 (0.5)	2 (0.9)
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	2 (0.9)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
下腹部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
便秘	1 (0.5)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
びらん性胃炎	1 (0.5)	0 (0.0)
消化管びらん	1 (0.5)	0 (0.0)
弛緩歯	1 (0.5)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.5)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.5)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	13 (5.9)	13 (5.9)
鼻咽頭炎	4 (1.8)	3 (1.4)
歯周炎	1 (0.5)	4 (1.8)
胃腸炎	3 (1.4)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.9)	1 (0.5)
歯肉炎	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性肺炎	2 (0.9)	0 (0.0)
顎膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 (0.5)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.5)
ムンプス	0 (0.0)	1 (0.5)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)
耳下腺炎	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.5)
歯髄炎	1 (0.5)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	11 (5.0)	8 (3.6)
血中カルシウム減少	3 (1.4)	3 (1.4)
血中リン減少	4 (1.8)	1 (0.5)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.5)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-6　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（2／4）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
便潜血陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (3.6)	9 (4.1)
筋痙縮	0 (0.0)	4 (1.8)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.5)
骨嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)
関節滲出液	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
頚部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
骨壊死	1 (0.5)	0 (0.0)
脊椎靭帯骨化症	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	9 (4.1)	8 (3.6)
浮動性めまい	1 (0.5)	2 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
坐骨神経痛	0 (0.0)	2 (0.9)
意識変容状態	1 (0.5)	0 (0.0)
脳幹梗塞	1 (0.5)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.5)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.5)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)
意識消失	1 (0.5)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.6)	3 (1.4)
発疹	3 (1.4)	1 (0.5)
皮膚嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.5)	0 (0.0)
環状紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
粘液様嚢胞	1 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.4)	6 (2.7)
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	1 (0.5)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	1 (0.5)
線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.5)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	1 (0.5)
食道乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.5)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-6　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（3／4）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.3)	3 (1.4)
胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
嚢胞	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3)	2 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.5)	2 (0.9)
上気道の炎症	2 (0.9)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.5)	0 (0.0)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.8)	2 (0.9)
貧血	3 (1.4)	1 (0.5)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ節炎	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	3 (1.4)	3 (1.4)
肝機能異常	3 (1.4)	2 (0.9)
胆石症	1 (0.5)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	1 (0.5)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	2 (0.9)	3 (1.4)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.5)
不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (0.9)	3 (1.4)
低カルシウム血症	2 (0.9)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低リン酸血症	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.9)	2 (0.9)
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.5)	2 (0.9)
耳管狭窄	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	2 (0.9)	1 (0.5)
白内障	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.6.8-6　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（デノスマブ群／デノスマブ群、安全性解析対象集団）（二重盲検期 + 継続投与期）（4／4）

器官別大分類 基本語	Denosumab/Denosumab 60 mg Q6M (N = 221) n (%)	 60 mg Q3M (N = 222) n (%)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)
硝子体出血	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (0.9)	1 (0.5)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (0.9)	0 (0.0)
季節性アレルギー	2 (0.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	0 (0.0)
腱断裂	1 (0.5)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.5)
尿管結石症	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the analyzed groups.
Coded using MedDRA version 19.0
治験総括報告書　Table 15.3.1-3.2-LT'から引用

7. AMG 162 第 II 相試験（AMG162-D-J201）—メトトレキサート（methotrexate: MTX）治療中の関節リウマチ患者を対象とした AMG 162（デノスマブ）の用量反応試験—

…… 資料番号 5.3.5.1-2（試験略名：日本 RA P2）

7.1 治験方法

7.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 39 名

7.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 36 施設（日本）

7.1.3 治験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）

7.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

7.1.5 目的

MTX 治療中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回、3 ヵ月に 1 回、又は 2 ヵ月に 1 回、12 ヵ月間皮下投与したときの骨びらんスコアを指標とした用量反応性及び安全性を、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討する。

7.1.6 治験方法

本治験は、関節リウマチ患者に対し、デノスマブ 60 mg を 6 ヵ月に 1 回（Q6M）、3 ヵ月に 1 回（Q3M）、又は 2 ヵ月に 1 回（Q2M）、12 ヵ月間皮下投与したときの骨びらんスコアを指標とした用量反応関係を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。被験者を 4 つのグループ（デノスマブ 60 mg Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群、及びプラセボ群）で 1:1:1:1 となるように無作為に割り付け、12 ヵ月間皮下投与した。無作為化は副腎皮質ホルモンの使用の有無及びリウマトイド因子（rheumatoid factor: RF）（陽性／陰性）を層別因子とした層別割付とした。すべての被験者は、同意取得後も MTX による治療が継続された。また、400 IU 以上のビタミン D 及び 600 mg 以上のカルシウムを少なくともスクリーニング検査時より治験終了時又は中止時まで毎日服用した。なお、本治験中に modified Sharp 法による測定スコア、骨密度（bone mineral density: BMD）、血清中デノスマブ濃度、骨・軟骨代謝マーカー、及び抗デノスマブ抗体を測定したが、その結果は、被験者が特定できる状態で各測定機関外には開示せず、開鍵時まで適切に保管することにより盲検性を確保した。

治験デザインを図 2.7.6.7.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.7.1-1 に示す。

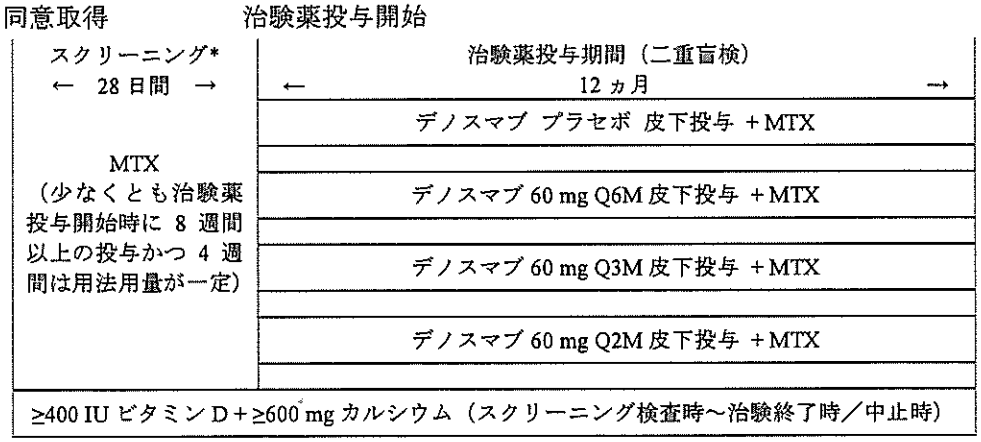
Visit 0 より起算し、カレンダー上の 1 ヵ月単位を Visit 番号で規定した。スクリーニング期、Visit 6、12、及び中止時に、実施医療機関は、被験者の両手足の X 線撮影を行い、撮影した X 線画像を中央画像解析機関が確認及び解析した。その結果を最終的なデータセットとして用いた。中央画像解析機関から得られた結果から、modified Sharp 法による骨びらんスコア、トータルシャープスコア（Total Sharp Score: TSS）、及び関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing: JSN）スコアを評価した。

スクリーニング期、Visit 6、12、及び中止時に、実施医療機関は、二重 X 線吸収測定法（dual energy x-ray absorptiometry: DXA）により腰椎（L1-L4）及び大腿骨近位部（大腿骨頸部などを含む）の BMD を測定し、中央画像解析機関が BMD 測定結果を確認及び解析した。その結果を最終的なデータセットとして用いた。

Visit 0、1、2、3、4、6、12、及び中止時に採血し、以下の骨・軟骨代謝マーカーを測定した。

- 血清: I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I）、1 型プロコラーゲン N-プロペプチド（procollagen type 1 N-terminal propeptide : P1NP）、骨型アルカリフォスファターゼ、軟骨オリゴマーマトリクス蛋白質（cartilage oligomeric matrix protein : COMP）
- 血漿: インタクト副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone: PTH）
- 尿: II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type II: CTX-II）

図 2.7.6.7.1-1　治験デザイン



*: スクリーニング期間中に登録した。スクリーニング期間中の X 線画像の再撮影及び BMD の再測定が必要になった場合、最大 42 日間まで延長可能とした。
治験総括報告書 図 9.1-1 から引用

表 2.7.6.7.1-1　評価スケジュール

Visit[a]	スクリーニング（最大 28 日間）	Month 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 又は中止時
同意取得[b]	●													
被験者登録[c]	●													
被験者背景	●													
身体的所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
抗 CCP 抗体	●													
RF	●													
ESR	●													
バイタルサイン、侵襲的歯科処置の有無	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
デノスマブ又はプラセボ投与		●		●	●	●		●		●	●	●		
併用治療薬投与	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬、併用療法確認		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
X 線撮影	●							●						●
DXA（BMD 測定）	●							●						●
朝のこわばり	●	●[d]												●
腫脹・疼痛関節数	●	●[d]			●			●						●
被験者による身体的全般評価（VAS）	●	●[d]			●			●						●
医師による身体的全般評価（VAS）	●	●[d]						●						●
被験者による疼痛評価（VAS）	●	●[d]						●						●
HAQ-DI	●	●[d]						●						●
DAS28	●	●[d]			●			●						●
ACR コアセット	●	●[d]						●						●
血液学的検査、血液生化学検査	●	●	●	●	●	●		●	●					●
尿検査	●	●	●	●	●	●		●	●					●
血清中デノスマブ濃度		●	●	●	●	●		●	●	●	●	●		●
骨・軟骨代謝マーカー		●	●	●	●	●		●						●
妊娠検査	●	●[d]												●
抗デノスマブ抗体		●	●					●						●
有害事象の確認		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
バンキング[e]		●												

a: 治験薬の投与がある各 Visit の調査・観察及び検査は、治験薬投与前に行った。
b: 同意はスクリーニング期間の調査・観察・検査項目実施前に取得した。バンキングの同意については治験薬投与開始前までに取得した。
c: 登録はスクリーニング期間の調査・観察・検査項目により適格性を確認後、治験薬投与前までに実施した。
d: スクリーニング期間の調査及び検査が治験薬投与開始前 2 週以内に実施されている場合は省略可能とした。
e: バンキングを IRB で承認した医療機関及びバンキングに関して被験者の同意が得られた場合にのみ実施し、Visit 0 に採血できなかった場合、他の Visit での実施も可能とした。
治験総括報告書 表 9.5.1-1 から引用

7.1.7　被験者数

計画時: 320 名（各群: 80 名）

無作為化された被験者: 350 名（プラセボ群: 88 名、Q6M 群: 87 名、Q3M 群: 87 名、Q2M 群: 88 名）

被験者数の設定根拠

慢性関節リウマチ患者を対象とした外国第 II 相用量反応試験（北米 RA P2 試験）及び早期関節リウマチ患者を対象とした先行生物学的製剤（トシリズマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、及びアダリムマブ）の試験結果[5),6),7),8),9)]を参考に本治験での平均値と標準偏差を見積もった。

- 過去の早期関節リウマチ患者（平均罹病期間 2～3 年以内、MTX naive 又は疾患修飾性抗リウマチ薬［disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs］naive）を対象とした生物学的製剤の試験（トシリズマブを除く）の結果、投与 12 ヵ月後でのプラセボ群の骨びらんスコアの変化量は 1.03～3.5 程度であり、国内のトシリズマブの試験では 3.21 であった。本治験とこれらの試験では MTX 投与で安定した被験者を対象とする点が異なるため、本治験でのプラセボ群の骨びらんスコアの変化量の平均値は 2.5 とした。
- 投与 12 ヵ月後でのデノスマブ群の骨びらんスコアの変化量の平均値は、他の生物学的製剤と同程度の効果を見込んで 1.0 と見積もった。
- 「MTX の抗炎症効果が安定的に発揮されている被験者」を対象としたデノスマブ外国第 II 相用量反応試験（北米 RA P2 試験）の結果、プラセボ群とデノスマブ群の標準偏差は、それぞれ 5 及び 1 であったことから、本治験の標準偏差を 3 と見積もった。

以上より、臨床用量として期待するデノスマブ 60 mg Q3M 群とプラセボ群との投与 12 ヵ月後の骨びらんスコアの変化量の差を−1.5、標準偏差を 3 と見積もった。

2 つの用量反応パターン「1. 用量比例」及び「2. 60 mg Q3M で頭打ち」を仮定し、被験者数が 70 名／群のときの Shirley-Williams 検定[10),11)]の検出力を 5000 回のモンテカルロシミュレーションにより検討した（表 2.7.6.7.1-2）。

表 2.7.6.7.1-2　Shirley-Williams 検定の検出力（被験者数 70 名／群）

用量反応パターン	Δ(デノスマブ − プラセボ)			標準偏差	検出力		
	Q6M	Q3M	Q2M		Q6M	Q3M	Q2M
1. 用量比例	−1	−1.5	−2	3	46%	81%	97%
2. Q3M で頭打ち	−1	−1.5	−1.5	3	45%	78%	87%

治験総括報告書 表 9.7.2-1 から引用

この結果、デノスマブ 60 mg Q3M でいずれも 80%程度の検出力を満たすことから、本治験の早期中止によるデータの欠測を 10%程度と見込み、目標被験者数を 80 名／群（合計 320 名）とした。

7.1.8　対象

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって文書により同意した被験者を対象とした。

7.1.8.1　主な選択基準

- 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）の関節リウマチ分類基準（1987 年改訂）[1]によって関節リウマチと診断された外来通院可能な患者
- スクリーニング検査時に、関節リウマチの確定診断日から 6 ヵ月以上 5 年未満の患者
- 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の男性又は女性患者
- 治験薬投与開始前少なくとも 8 週間 MTX が投与されており、治験薬投与開始前 4 週間の用量が一定で、治験期間中に MTX の投与継続が可能な患者
- スクリーニング検査にて、遠位指節間関節を除く 66 関節中、腫脹関節が 6 個以上の患者
- スクリーニング検査の単純 X 線画像にて、modified Sharp 法の評価関節に骨びらんが認められるか、以下の基準のいずれかを満たす患者
  - CRP≥1.0 mg/dL かつ抗シトルリン化ペプチド（citrullinated peptide: CCP）抗体陽性
  - CRP≥1.0 mg/dL かつ RF >20 IU/mL
  - 赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate: ESR）≥28 mm/h かつ抗 CCP 抗体陽性
  - ESR≥28 mm/h かつ RF >20 IU/mL

7.1.8.2　主な除外基準

- ACR 機能分類改訂版（1991 年）[4]により Class IV に分類された患者
- 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併、又は既往を有する患者
- 生物学的製剤（未承認薬剤を含むインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプトなど）による関節リウマチの治療歴のある患者
- 治験薬投与開始前 4 週以内に MTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミン以外の DMARDs、関節リウマチ治療に用いる免疫抑制剤、ミノサイクリンの治療が実施されている患者
- 治験薬投与開始前 4 週以内に経口の副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン換算で 10 mg/day を超える）、又は注射の副腎皮質ホルモンを投与した患者
- 治験薬投与開始前 1 年（52 週）以内に PTH 又は PTH 誘導体（未承認薬剤を含むテリパラチドなど）を使用した患者
- modified Sharp 法での評価関節に人工関節置換術の既往又は予定があるか、検討中の患者
- 過去に合計 2 年（104 週）以上の経口ビスフォスフォネート製剤の投与を受けた患者
- 過去にビスフォスフォネート製剤の静脈内投与を受けた患者

- 侵襲的な歯科処置（抜歯、インプラント治療など）を実施中又は予定している患者
- HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性又は HBs 抗原陽性の既往のある患者
- 治験薬投与開始前 5 年以内に悪性腫瘍を認めた患者（基底細胞癌、子宮頸がん、乳管の上皮内癌は除く）
- スクリーニング検査にて以下のいずれかの基準に該当する患者
  - 血清クレアチニン ≥2.0 mg/dL
  - AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍以上
  - 白血球数 <3500 /μL
  - 好中球数 <1500 /μL
  - 血小板数 <100000 /μL
  - 血清カルシウムあるいはアルブミン補正血清カルシウム<8.5 mg/dL、>10.6 mg/dL（ただし、血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、下記補正を行った）
    アルブミン補正血清カルシウム値 = 血清カルシウム実測値（mg/dL）－0.8 ×（血清アルブミン値－4）
- コントロール不良の高血圧症の患者
- 重症又はコントロール不良の糖尿病の患者（HbA1c >8.0%など）
- MTX による治療中に、間質性肺炎、肺線維症などが認められた患者
- 以下の薬剤に対し過敏症の既往のある患者
  - 抗体などの哺乳動物由来製剤
  - MTX
  - 天然型ビタミン D 製剤
  - カルシウム製剤

7.1.9　治験薬、用量及び投与方法

7.1.9.1　被験薬

デノスマブは、1 バイアル中にデノスマブを 60 mg 含有した、無菌・無色～淡黄色の注射剤（1 mL）として提供した。デノスマブ 60 mg を表 2.7.6.7.1-3 のとおり 12 ヵ月間皮下投与した。

表 2.7.6.7.1-3　投与スケジュール

	Month												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
プラセボ群	▽	-	▽	▽	▽	-	▽	-	▽	▽	▽	-	-
デノスマブ 60 mg Q6M 群	▼	-	▽	▽	▽	-	▼	-	▽	▽	▽	-	-
デノスマブ 60 mg Q3M 群	▼	-	▽	▼	▽	-	▼	-	▽	▼	▽	-	-
デノスマブ 60 mg Q2M 群	▼	-	▼	▽	▼	-	▼	-	▼	▽	▼	-	-

▽: デノスマブ プラセボ、▼: デノスマブ 60 mg
治験総括報告書 表 9.4.1-1 から引用

7.1.9.2　対照薬

プラセボは、有効成分を含有しない被験薬と外観（色、形、大きさなど）が識別不能の注射剤として提供した。プラセボを表 2.7.6.7.1-3 のとおり 12 ヵ月間皮下投与した。

7.1.9.3　用法・用量の設定根拠

外国第 II 相用量反応試験（北米 RA P2 試験）では、MTX 治療を実施している軽度から中等度の活動性の関節リウマチ患者を対象に、デノスマブ 60 mg 及び 180 mg を 6 ヵ月ごとに 12 ヵ月間皮下投与した。その結果、投与 12 ヵ月後の X 線画像による骨びらんスコアのベースラインからの変化は、両デノスマブ投与群ともにプラセボ群に対し統計学的に有意な抑制効果を示した。しかし、デノスマブ 60 mg Q6M 及び 180 mg Q6M で骨びらんの進展抑制効果が認められるものの、6 ヵ月に 1 回の投与間隔では、用量増加に伴う骨びらん抑制効果に大きな差は認められなかった。

そこで、より頻回に投与することによって骨びらんの進展抑制効果がさらに向上する可能性を探るべく、外国第 II 相用量反応試験（北米 RA P2 試験）のデータを用いて検討した。その結果、平均トラフ濃度が 450 ng/mL を超えたすべての被験者（100%）で骨びらんの悪化は認められなかったことから、450 ng/mL をトラフ濃度の目標値として設定し、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの手法により、デノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、及び Q2M の各用法用量での目標トラフ濃度の到達率を予測したところ、それぞれ 8%、88%、99%であった。以上より、60 mg をより頻回に投与することによって、骨びらんの進展抑制効果がさらに向上する可能性があると考えた。

なお、日本人については、健康閉経後女性被験者では 3 mg/kg（体重 60 kg では 180 mg に相当）までの単回投与、骨転移を有する乳癌患者では 180 mg Q4W 投与までの反復投与で、良好な忍容性が確認されていること、また、60 mg Q2M 投与の半年当たりの総投与量は、外国第 II 相用量反応試験（北米 RA P2 試験）で安全性・忍容性が確認された 180 mg Q6M と同じであることから、本治験の最高用量を 60 mg Q2M とした。

以上より、本治験ではプラセボ、デノスマブ 60 mg Q6M、Q3M、及び Q2M の用法用量を設定した。

7.1.10 投与期間

デノスマブ 60 mg 又はプラセボを 12 ヵ月間皮下投与した。

7.1.11 評価項目

7.1.11.1　有効性の主要評価項目

- 投与開始 12 ヵ月後における modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量

7.1.11.2　有効性の副次評価項目

- 投与開始 6 ヵ月後における modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量

- modified Sharp 法による TSS の変化量
- modified Sharp 法による JSN スコアの変化量
- BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）の変化率

7.1.11.3　薬物動態評価項目

- 血清中デノスマブ濃度
- 投与開始日及び投与開始 6 ヵ月目の投与後におけるデノスマブの薬物動態パラメータ

7.1.11.4　探索的評価項目

- modified Sharp 法による骨びらんスコア、TSS、JSN スコアの進行の有無
- 骨・軟骨代謝マーカーの変化率
- ACR コアセット（米国リウマチ学会が提唱する関節リウマチの活動性の評価定義）20%改善率（ACR20）、50%改善率（ACR50）、70%改善率（ACR70）の反応率
- 欧州リウマチ学会が提唱する 28 関節を用いた疾患活動性の評価指標（Disease Activity Score using 28 joints: DAS28）の変化量
- 投与開始前の副腎皮質ホルモンの併用有無による BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）の変化率
- 慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するための患者自身が行うアンケート（Health Assessment Questionnaire Disability Index: HAQ-DI）の変化量
- 腫脹関節数、疼痛関節数の変化量

7.1.11.5　安全性評価項目

- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
- 抗デノスマブ抗体産生の頻度

7.1.12 統計手法

7.1.12.1　解析対象集団

重大な GCP 違反（同意取得違反例、治験手続き上の重大な違反）に抵触する被験者は有効性及び安全性のすべての解析対象集団から除外することとした。

1) 無作為化被験者: いずれかの投与群に無作為に割り付けられたすべての被験者を無作為化被験者とした。
2) 安全性解析対象集団: 治験に登録された被験者のうち、治験薬を 1 回も投与されなかった被験者及び治験登録後の有害事象の調査・観察を全く実施できなかった被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。
3) 最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）: 無作為化被験者のうち、以下を除いた被験者を FAS とした。
    - 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者

- ベースライン値又は治験薬の初回投与後の評価可能なX線画像データがない被験者

4) 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）: FAS に含まれる被験者で、かつ以下の基準をすべて満たす被験者の集団を PPS とした。
   - 治験薬を 6 回以上投与していること
   - 6 ヵ月時以降の主要変数の測定値（X 線画像データ）が利用可能であること
   - 登録基準違反、併用禁止薬の使用などの重大な治験実施計画書違反がないこと

7.1.12.2　有効性の解析

骨びらん抑制効果のあるデノスマブの用法を確認するため、主要評価項目である「投与開始 12 ヵ月後の骨びらんスコアのベースラインからの変化量」に対して、有意水準片側 2.5% の Shirley-Williams 検定を実施した。主たる解析対象集団は FAS とした。副次解析として、有意水準両側 5%の van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無）により実施した。データの要約は、投与群ごとの要約統計量、累積確率プロット、及びボックスプロットを用いた。さらに、上記主解析に対して PPS を対象とした解析を行い、結果の頑健性を検討した。

副次評価項目については、FAS を対象に以下の解析を実施した。主要評価項目以外の modified Sharp 法による X 線画像スコア（骨びらんスコア・TSS・JSN スコア）のベースラインからの変化量について、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出した。変化量について、デノスマブとプラセボの比較を van Elteren 層別順位検定（層別因子: ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無）により実施した。各部位の BMD 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、時点ごとに要約統計量を算出した。変化率について、繰り返し測定モデル（共変量: 投与群、時点、割付層［ベースライン時の RF の陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無］、ベースライン値、及び投与群と時点の交互作用）によりデノスマブとプラセボを比較した。

主要評価項目について、被験者背景に関する項目によるサブグループ解析を実施し、背景因子が結果に与える影響を検討した。

X 線画像データは線形補完を行い、解析を実施した。

7.1.12.3　薬物動態の解析

投与群ごとに各測定時点の血清中デノスマブ濃度の要約統計量を求め、図示した。ノンコンパートメントモデル解析法により、投与群ごとに投与開始日及び投与開始 6 ヵ月目の投与後の血清中デノスマブ濃度から、AUClast、AUCtau、Cmax、Tmax 及び Robs（6 ヵ月時投与後の AUCtau を 0 ヵ月時の値で除した値）の薬物動態パラメータを算出し、要約統計量を求めた。

7.1.12.4　安全性の解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団に対して行った。

有害事象の発現の有無について、投与群ごとに以下の分類で頻度表を作成した。

- 有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重篤な有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重度の有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 死に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）

発現した有害事象の各事象について、以下の分類で頻度表を作成した。

- 有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重篤な有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 死に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）
- 重症度別 有害事象（すべて／治験薬との因果関係: 関連あり）

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）は、測定時点ごとの測定値及び変化量について要約統計量を算出し、ボックスプロットを作成した。臨床検査値は散布図も作成した。臨床検査値（尿検査）について、投与群ごとにベースラインと各測定時点とのクロス頻度表を作成した。

抗デノスマブ抗体について、投与群ごと、時点ごとに頻度表を作成した。

7.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7.2-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.7.2-2 に示す。

350 名を無作為化し（プラセボ群 88 名、デノスマブ 60 mg Q6M 群 87 名、Q3M 群 87 名、Q2M 群 88 名）、そのうち 346 名に治験薬を投与した（プラセボ群 88 名、Q6M 群 86 名、Q3M 群 85 名、Q2M 群 87 名）。

35 名が治験を中止し、311 名が治験を完了した（プラセボ群 82 名、Q6M 群 78 名、Q3M 群 72 名、Q2M 群 79 名）。中止理由の内訳は、有害事象が 10 名、治験実施計画書の逸脱が 2 名、同意撤回が 8 名、病態の悪化が 11 名、侵襲的な歯科処置が必要となったためが 4 名であった。

表 2.7.6.7.2-1　被験者の内訳（無作為化被験者）

	Placebo n (%)	Denosumab 60 mg Q6M n (%)	Denosumab 60 mg Q3M n (%)	Denosumab 60 mg Q2M n (%)	All n (%)
Randomized	88	87	87	88	350
Received the investigational product	88 (100.0)	86 (98.9)	85 (97.7)	87 (98.9)	346 (98.9)
Never received the investigational product	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Completed the study	82 (93.2)	78 (89.7)	72 (82.8)	79 (89.8)	311 (88.9)
Completed the investigational product	81 (92.0)	77 (88.5)	71 (81.6)	78 (88.6)	307 (87.7)
Discontinued the study	6 (6.8)	8 (9.2)	13 (14.9)	8 (9.1)	35 (10.0)
Completed the investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
Discontinued the investigational product	6 (6.8)	8 (9.2)	13 (14.9)	7 (8.0)	34 (9.7)

Percentages based on number of subjects randomized
治験総括報告書 表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.7.2-2　中止理由の内訳（無作為化被験者）

	Placebo n (%)	Denosumab 60 mg Q6M n (%)	Denosumab 60 mg Q3M n (%)	Denosumab 60 mg Q2M n (%)	All n (%)
Randomized	88	87	87	88	350
Never received the investigational product	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Completed the study	82 (93.2)	78 (89.7)	72 (82.8)	79 (89.8)	311 (88.9)
Discontinued the study	6 (6.8)	8 (9.2)	13 (14.9)	8 (9.1)	35 (10.0)
Adverse event	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (4.6)	2 (2.3)	10 (2.9)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
Consent withdrawn	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (2.3)	8 (2.3)
Disease progression	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.6)	3 (3.4)	11 (3.1)
Requirement for invasive dental procedure	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.1)

治験総括報告書 表 10.1-2 から引用

7.3　解析対象

解析対象の内訳を表 2.7.6.7.3-1 に示す。

無作為化された被験者 350 名のうち、治験薬未投与の 4 名を除く 346 名が安全性の解析対象として採用された。さらに、投与前又は投与後の X 線画像データのない被験者を除く 340 名が FAS に採用された。なお、投与開始後 3 ヵ月までに中止した被験者の X 線画像データは補完ルールにより欠測扱いとなるため、当該被験者は治験薬の初回投与後の評価可能な X 線画像データがない被験者として扱い、FAS から除外された。

表 2.7.6.7.3-1　解析対象の内訳（無作為化被験者）

	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 87) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 87) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 88) n (%)	All (N = 350) n (%)
Full Analysis Set	88 (100.0)	85 (97.7)	82 (94.3)	85 (96.6)	340 (97.1)
Per Protocol Set	81 (92.0)	80 (92.0)	72 (82.8)	77 (87.5)	310 (88.6)
Safety Analysis Set	88 (100.0)	86 (98.9)	85 (97.7)	87 (98.9)	346 (98.9)
The number of subjects excluded from analysis sets					
Full Analysis Set	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.4)	10 (2.9)
Have received no administration of the investigational product or placebo	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Have no baseline or no available X-ray data after the first administration of the investigational product	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.4)	10 (2.9)
Per Protocol Set	7 (8.0)	7 (8.0)	15 (17.2)	11 (12.5)	40 (11.4)
Have no received ≥ 6 doses of investigational product	3 (3.4)	4 (4.6)	7 (8.0)	5 (5.7)	19 (5.4)
Have no available measurements of the primary variable after 6 months	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)	7 (2.0)
Have important protocol deviations	4 (4.5)	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.5)	12 (3.4)
Excluded from Full Analysis Set	0 (0.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	3 (3.4)	10 (2.9)
Safety Analysis Set	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
Never received the investigational product	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
No post enrollment safety assessment for adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects randomized
治験総括報告書 表 11.1-1 から引用

7.4　被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.7.4-1 に示す。

女性 78.2%、男性 21.8%、年齢の平均値（標準偏差、以下同様）は 54.5（10.92）歳、身長は 158.20（7.261） cm、体重は 56.80（10.658） kg、リウマチ罹患期間は 2.25（1.326）年、MTX の週間投与量は 8.05（2.007） mg、ベースライン時の RF 陽性 68.2%、陰性 31.8%、ベースライン時の副腎皮質ホルモン使用あり 43.2%、なし 56.8%、骨粗鬆症の合併あり 16.8%、なし 83.2%であった。

本治験ではベースライン時の RF 陽性／陰性及び副腎皮質ホルモン使用の有無による層別割付をしており、層別因子ではない性別、年齢、骨粗鬆症の合併では、プラセボ群とデノスマブ群の間にインバランスの傾向がみられ、プラセボ群で女性、高齢者が多い傾向がみられた。その他の項目では、投与群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.7.4-1　人口統計学的特性（FAS）（1／3）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Sex - n (%)					
Female	76 (86.4)	65 (76.5)	59 (72.0)	66 (77.6)	266 (78.2)
Male	12 (13.6)	20 (23.5)	23 (28.0)	19 (22.4)	74 (21.8)
Age (years)					
n	88	85	82	85	340
Mean	57.0	54.4	52.0	54.6	54.5
SD	10.57	10.57	11.65	10.51	10.92
Median	58.5	57.0	53.5	56.0	56.0
Q1, Q3	50.0, 66.0	47.0, 63.0	44.0, 61.0	47.0, 62.0	47.0, 63.0
Min, Max	26, 73	20, 72	23, 74	30, 74	20, 74
Age category - n (%)					
< 60 years	48 (54.5)	52 (61.2)	58 (70.7)	52 (61.2)	210 (61.8)
60 - 64 years	14 (15.9)	22 (25.9)	14 (17.1)	17 (20.0)	67 (19.7)
65 - 69 years	19 (21.6)	7 (8.2)	6 (7.3)	11 (12.9)	43 (12.6)
70 - 74 years	7 (8.0)	4 (4.7)	4 (4.9)	5 (5.9)	20 (5.9)
≥ 75 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
< 65 years	62 (70.5)	74 (87.1)	72 (87.8)	69 (81.2)	277 (81.5)
≥ 65 years	26 (29.5)	11 (12.9)	10 (12.2)	16 (18.8)	63 (18.5)
Body height (cm)					
n	88	85	82	85	340
Mean	157.58	158.00	159.64	157.64	158.20
SD	7.102	7.732	7.534	6.573	7.261
Median	156.75	158.10	159.15	156.50	157.60
Q1, Q3	153.00, 161.70	152.20, 162.00	155.00, 165.20	153.40, 161.20	153.20, 162.35
Min, Max	143.3, 178.8	143.4, 177.3	138.7, 181.4	142.3, 175.3	138.7, 181.4
Body weight (kg)					
n	88	85	82	85	340
Mean	54.90	56.05	56.81	59.51	56.80
SD	9.274	12.002	10.348	10.502	10.658
Median	53.90	52.50	55.00	60.60	55.20
Q1, Q3	49.00, 60.50	47.50, 64.40	49.40, 64.60	52.00, 65.60	48.80, 64.30
Min, Max	35.4, 89.1	37.1, 92.5	36.2, 86.2	39.8, 83.3	35.4, 92.5
Body weight category - n (%)					
< 40 kg	1 (1.1)	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	8 (2.4)
40 - < 50 kg	26 (29.5)	30 (35.3)	20 (24.4)	18 (21.2)	94 (27.6)
50 - < 60 kg	37 (42.0)	23 (27.1)	34 (41.5)	22 (25.9)	116 (34.1)
≥ 60 kg	24 (27.3)	28 (32.9)	26 (31.7)	44 (51.8)	122 (35.9)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI (kg/m^2)					
n	88	85	82	85	340
Mean	22.08	22.31	22.21	23.86	22.61
SD	3.271	3.646	3.138	3.460	3.448
Median	21.63	22.05	21.99	23.63	22.46
Q1, Q3	19.78, 23.94	19.10, 25.08	19.90, 23.91	21.13, 26.50	19.95, 24.99
Min, Max	16.3, 36.7	16.3, 33.4	16.6, 31.2	17.3, 32.3	16.3, 36.7
BMI category - n (%)					
< 18.5 kg/m^2	10 (11.4)	13 (15.3)	10 (12.2)	4 (4.7)	37 (10.9)
18.5 - < 25 kg/m^2	66 (75.0)	50 (58.8)	55 (67.1)	47 (55.3)	218 (64.1)
25 - < 30 kg/m^2	11 (12.5)	21 (24.7)	16 (19.5)	31 (36.5)	79 (23.2)
≥ 30 kg/m^2	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.5)	6 (1.8)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline rheumatoid factor status - n (%)					
Positive	60 (68.2)	59 (69.4)	56 (68.3)	57 (67.1)	232 (68.2)
Negative	28 (31.8)	26 (30.6)	26 (31.7)	28 (32.9)	108 (31.8)
Baseline anti-citrullinated peptide (CCP) antibodies - n (%)					
Positive	66 (75.0)	70 (82.4)	64 (78.0)	65 (76.5)	265 (77.9)
Negative	22 (25.0)	15 (17.6)	18 (22.0)	20 (23.5)	75 (22.1)

表 2.7.6.7.4-1　人口統計学的特性（FAS）（2／3）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Baseline rheumatoid factor status and anti-citrullinated peptide antibodies - n (%)					
Positive/Positive	55 (62.5)	55 (64.7)	53 (64.6)	52 (61.2)	215 (63.2)
Positive/Negative	5 (5.7)	4 (4.7)	3 (3.7)	5 (5.9)	17 (5.0)
Negative/Positive	11 (12.5)	15 (17.6)	11 (13.4)	13 (15.3)	50 (14.7)
Negative/Negative	17 (19.3)	11 (12.9)	15 (18.3)	15 (17.6)	58 (17.1)
Duration of rheumatoid arthritis (years)					
n	88	85	82	85	340
Mean	2.31	2.16	2.26	2.25	2.25
SD	1.340	1.311	1.266	1.401	1.326
Median	2.16	1.91	2.09	1.99	2.08
Q1, Q3	1.07, 3.52	1.04, 3.18	1.23, 3.29	1.02, 3.36	1.06, 3.32
Min, Max	0.5, 5.0	0.5, 5.0	0.5, 4.8	0.5, 5.0	0.5, 5.0
Osteoporosis - n (%)					
Yes	23 (26.1)	12 (14.1)	10 (12.2)	12 (14.1)	57 (16.8)
No	65 (73.9)	73 (85.9)	72 (87.8)	73 (85.9)	283 (83.2)
Methotrexate (MTX) weekly dose (mg)					
n	87	84	82	85	338
Mean	7.61	7.98	8.40	8.25	8.05
SD	1.756	2.013	2.194	1.999	2.007
Median	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Q1, Q3	6.00, 8.00	6.00, 8.00	8.00, 8.00	6.00, 10.00	6.00, 8.00
Min, Max	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0	6.0, 16.0
Baseline glucocorticoid use - n (%)					
Presence	37 (42.0)	36 (42.4)	37 (45.1)	37 (43.5)	147 (43.2)
Absence	51 (58.0)	49 (57.6)	45 (54.9)	48 (56.5)	193 (56.8)
Baseline rheumatoid factor status and glucocorticoid use - n (%)					
Positive/Presence	26 (29.5)	26 (30.6)	26 (31.7)	26 (30.6)	104 (30.6)
Positive/Absence	34 (38.6)	33 (38.8)	30 (36.6)	31 (36.5)	128 (37.6)
Negative/Presence	11 (12.5)	10 (11.8)	11 (13.4)	11 (12.9)	43 (12.6)
Negative/Absense	17 (19.3)	16 (18.8)	15 (18.3)	17 (20.0)	65 (19.1)
Baseline non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use - n (%)					
Yes	64 (72.7)	61 (71.8)	60 (73.2)	68 (80.0)	253 (74.4)
No	24 (27.3)	24 (28.2)	22 (26.8)	17 (20.0)	87 (25.6)
Baseline disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) use (excluding MTX) - n (%)					
Yes	22 (25.0)	18 (21.2)	15 (18.3)	22 (25.9)	77 (22.6)
No	66 (75.0)	67 (78.8)	67 (81.7)	63 (74.1)	263 (77.4)
Smoking history - n (%)					
Never	54 (61.4)	46 (54.1)	54 (65.9)	52 (61.2)	206 (60.6)
Former	17 (19.3)	15 (17.6)	16 (19.5)	12 (14.1)	60 (17.6)
Currently	17 (19.3)	24 (28.2)	12 (14.6)	21 (24.7)	74 (21.8)
Alcohol consumption history - n (%)					
Never	59 (67.0)	54 (63.5)	49 (59.8)	49 (57.6)	211 (62.1)
Former	8 (9.1)	4 (4.7)	3 (3.7)	3 (3.5)	18 (5.3)
Currently	21 (23.9)	27 (31.8)	30 (36.6)	33 (38.8)	111 (32.6)
Bone erosion score (0-280)					
n	88	85	82	85	340
Mean	6.614	6.388	5.945	7.412	6.596
SD	10.3457	7.7672	6.7513	8.6754	8.4993
Median	3.000	3.500	3.750	3.500	3.500
Q1, Q3	1.000, 8.000	1.500, 9.000	2.000, 8.500	2.000, 8.500	1.500, 8.500
Min, Max	0.00, 63.50	0.00, 40.50	0.00, 50.00	0.00, 47.00	0.00, 63.50
Total modified sharp score (0-448)					
n	88	85	82	85	340
Mean	13.557	11.429	10.018	12.741	11.968
SD	24.0302	14.4842	14.0309	16.5705	17.8060
Median	4.000	6.500	5.000	5.500	5.000
Q1, Q3	1.500, 12.000	2.000, 13.500	2.500, 12.500	2.500, 16.500	2.000, 13.500
Min, Max	0.00, 129.50	0.00, 77.50	0.00, 104.50	0.00, 88.00	0.00, 129.50

表 2.7.6.7.4-1　人口統計学的特性（FAS）（3／3）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)	All (N = 340)
Joint space narrowing score (0-168)					
n	88	85	82	85	340
Mean	6.943	5.041	4.073	5.329	5.372
SD	14.2854	8.3056	8.0558	8.6982	10.2370
Median	1.000	1.500	1.250	1.500	1.250
Q1, Q3	0.000, 5.250	0.000, 7.000	0.000, 3.500	0.000, 7.500	0.000, 5.750
Min, Max	0.00, 70.00	0.00, 46.00	0.00, 54.50	0.00, 41.00	0.00, 70.00
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Hologic (g/cm^2)					
n	65	58	61	57	241
Mean	0.8662	0.8962	0.9229	0.9249	0.9017
SD	0.18204	0.17055	0.16127	0.15904	0.16953
Median	0.8400	0.9080	0.9050	0.9320	0.9050
Q1, Q3	0.7420, 1.0190	0.7600, 0.9820	0.8240, 0.9900	0.8140, 0.9910	0.7840, 0.9900
Min, Max	0.490, 1.358	0.567, 1.332	0.526, 1.491	0.608, 1.303	0.490, 1.491
Lumbar spine (L1 to L4) BMD by Lunar (g/cm^2)					
n	23	27	21	28	99
Mean	1.0433	1.0530	1.1136	1.0619	1.0661
SD	0.17797	0.20566	0.21141	0.18885	0.19477
Median	1.0420	1.0740	1.1250	1.0995	1.0760
Q1, Q3	0.8850, 1.2290	0.9010, 1.1760	0.9900, 1.2310	0.9130, 1.2075	0.9200, 1.2230
Min, Max	0.734, 1.353	0.733, 1.592	0.715, 1.540	0.686, 1.349	0.686, 1.592

N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 表 11.2-1、Table 15.1-2.6.1、Table 15.1-2.7.1 から引用

7.5　有効性の結果

7.5.1　主要評価項目: 12 ヵ月時の骨びらんスコアの変化量

投与開始 12 ヵ月後（以下、12 ヵ月時）の modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量を表 2.7.6.7.5-1 に、変化量の累積確率プロットを図 2.7.6.7.5-1 に示す。

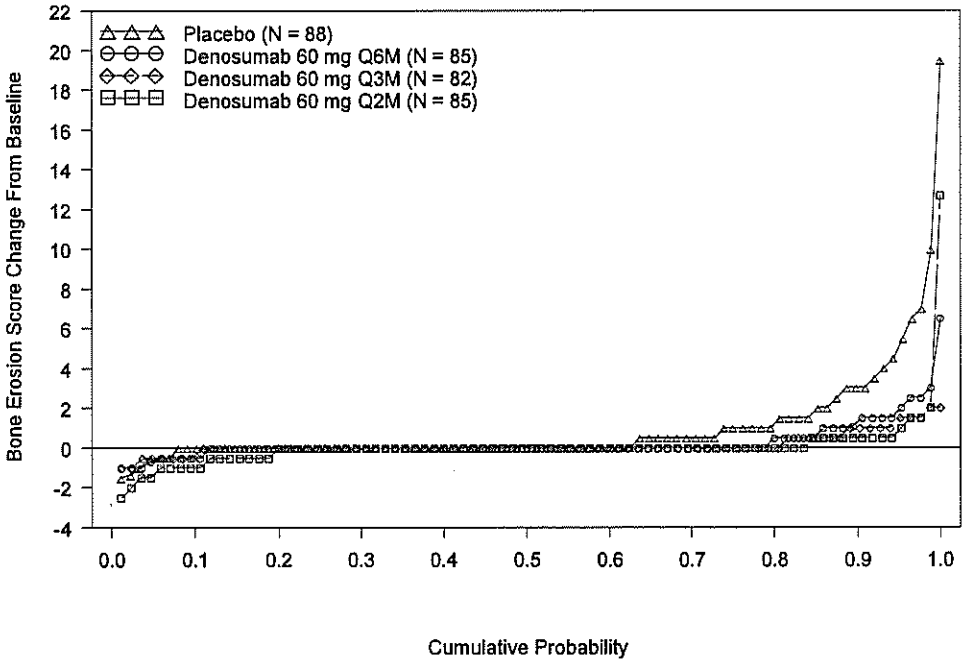
12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.990（2.6872）、0.269（0.9800）、0.140（0.5345）、0.085（1.5204）であり、中央値（範囲）はそれぞれ 0.000（−1.50～19.50）、0.000（−1.00～6.50）、0.000（−1.00～2.00）、0.000（−2.50～12.71）であった。変化量は、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さかった（Shirley-Williams 検定、Q6M 群: $P = 0.0082$、Q3M 群: $P = 0.0036$、Q2M 群: $P < 0.0001$）。

表 2.7.6.7.5-1　12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量（FAS）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.990	0.269	0.140	0.085
SD	2.6872	0.9800	0.5345	1.5204
Min, Max	−1.50, 19.50	−1.00, 6.50	−1.00, 2.00	−2.50, 12.71
P-value[a]	-	0.0125	0.0066	<0.0001
P-value[b]	-	0.0082	0.0036	<0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
治験総括報告書 表 11.4.1-1 から引用

図 2.7.6.7.5-1　12 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量
（Cumulative Probability Plot）（FAS）



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 11.4.1-2 から引用

7.5.2　副次評価項目

7.5.2.1　6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア、及び TSS

投与開始 6 ヵ月後（以下、6 ヵ月時）及び 12 ヵ月時の modified Sharp 法による骨びらんスコアの変化量、JSN スコアの変化量、及び TSS の変化量を表 2.7.6.7.5-2 に示す。

6 ヵ月時の骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プ

ラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.623（1.4934）、0.224（0.8256）、0.146（0.5299）、0.087（0.8784）であり、6 ヵ月時であってもデノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さかった（Q6M 群: $P = 0.0169$、Q3M 群: $P = 0.0026$、Q2M 群: $P < 0.0001$）。

6 及び 12 ヵ月時の JSN スコアのベースラインからの変化量では、デノスマブのいずれの投与群でもプラセボ群との差は認められなかった。

6 及び 12 ヵ月時の TSS のベースラインからの変化量の算術平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時ではそれぞれ 0.873（2.1923）、0.406（1.2284）、0.401（1.3331）、0.405（1.7523）であり、12 ヵ月時ではそれぞれ 1.525（3.6828）、0.591（1.5413）、0.485（1.6573）、0.618（3.2525）であり、12 ヵ月時ではデノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意に小さかった（Q6M 群: $P = 0.0185$、Q3M 群: $P = 0.0046$、Q2M 群: $P = 0.0001$）。また、6 ヵ月時でも Q2M 群ではプラセボ群と比較して有意に小さかった（$P = 0.0054$）。

表 2.7.6.7.5-2　6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア、TSS のベースラインからの変化量（FAS）（1／2）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Month 6				
Bone erosion score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.750	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.623	0.224	0.146	0.087
SD	1.4934	0.8256	0.5299	0.8784
Min, Max	−1.00, 9.00	−1.00, 6.00	−0.50, 2.50	−1.50, 6.36
P-value[a]	-	0.0346	0.0072	0.0004
P-value[b]	-	0.0169	0.0026	<0.0001
Joint space narrowing score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.250	0.182	0.255	0.319
SD	1.2572	0.5337	1.0876	1.2733
Min, Max	−6.00, 7.50	0.00, 3.00	−2.00, 8.50	−3.50, 7.50
P-value[a]	-	0.7874	0.9461	0.9066
P-value[b]	-	-	-	0.5580
Total modified sharp score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500
Mean	0.873	0.406	0.401	0.405
SD	2.1923	1.2284	1.3331	1.7523
Min, Max	−4.50, 13.50	−1.00, 8.50	−1.50, 10.00	−3.50, 11.44
P-value[a]	-	0.0779	0.0663	0.0107
P-value[b]	-	-	0.0376	0.0054

表 2.7.6.7.5-2　6 及び 12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア、TSS のベースラインからの変化量（FAS）（2／2）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 82)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 85)
Month 12				
Bone erosion score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.990	0.269	0.140	0.085
SD	2.6872	0.9800	0.5345	1.5204
Min, Max	−1.50, 19.50	−1.00, 6.50	−1.00, 2.00	−2.50, 12.71
P-value[a]	-	0.0125	0.0066	<0.0001
P-value[b]	-	0.0082	0.0036	<0.0001
Joint space narrowing score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000	0.000, 0.000
Mean	0.534	0.321	0.345	0.533
SD	1.6999	0.8298	1.4023	2.0997
Min, Max	−2.00, 12.50	−0.50, 4.00	−1.00, 11.00	−3.00, 13.00
P-value[a]	-	0.8206	0.4486	0.4542
P-value[b]	-	-	-	0.2755
Total modified sharp score				
n	88	85	82	85
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Q1, Q3	0.000, 1.500	0.000, 0.500	0.000, 0.500	0.000, 0.000
Mean	1.525	0.591	0.485	0.618
SD	3.6828	1.5413	1.6573	3.2525
Min, Max	−2.00, 22.50	−1.00, 9.50	−1.50, 12.50	−5.00, 22.87
P-value[a]	-	0.0307	0.0077	0.0003
P-value[b]	-	0.0185	0.0046	0.0001

n = Number of subjects with observed data at baseline and at the time point of interest
N = Number of subjects in the analysis set
a: Based on two-sided van Elteren stratified rank test adjusting for randomized strata (4 strata from the combination of baseline use of glucocorticoid and baseline rheumatoid factor)
b: Based on Shirley-Williams test with 0.025 one-sided significant level
治験総括報告書 表 11.4.1-2 から引用

7.5.2.2　6 及び 12 ヵ月時の骨密度（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）

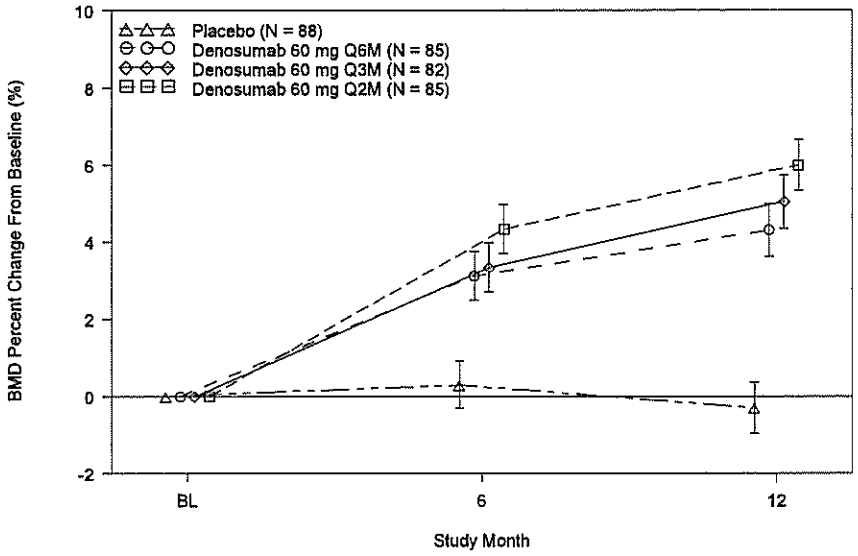
BMD のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.7.5-2（腰椎 L1-L4）及び図 2.7.6.7.5-3（大腿骨近位部）に示す。

腰椎 L1-L4 の BMD のベースラインからの変化率について、プラセボ群との差の最小二乗平均（95%信頼区間）は、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 2.83（1.97～3.69）%、3.05（2.18～3.93）%、4.04（3.18～4.90）%、12 ヵ月時でそれぞれ 4.62（3.70～5.53）%、5.35（4.41～6.29）%、6.30（5.38～7.23）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して有意な増加を示した（$P < 0.0001$）。

大腿骨近位部では、同様の順に、6 ヵ月時でそれぞれ 1.89（1.27～2.52）%、2.09（1.45～2.72）%、2.42（1.79～3.05）%、12 ヵ月時でそれぞれ 3.32（2.58～4.06）%、3.28（2.53～4.04）%、3.51（2.77～4.26 ）%であり、6 及び 12 ヵ月時ともに、デノスマブのいずれの投与群もプラ

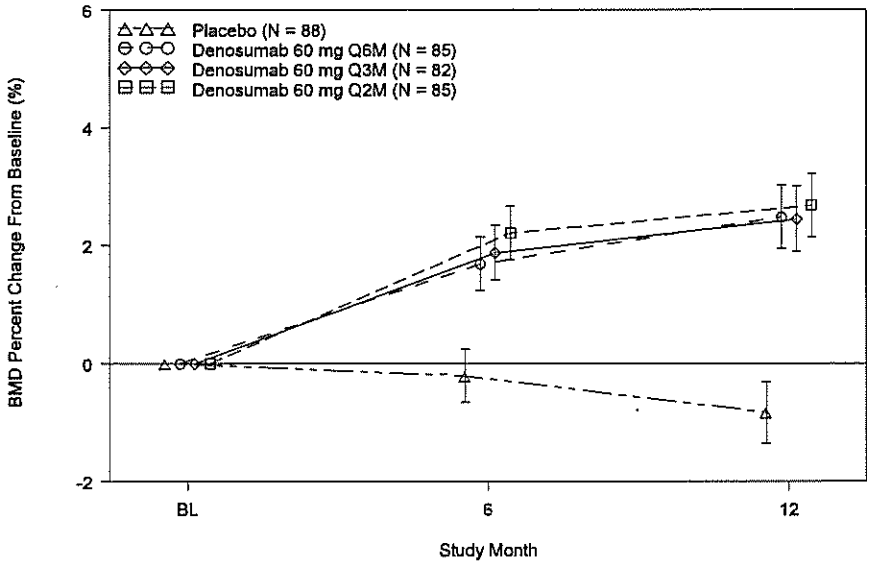
セボ群と比較して有意な増加を示した（$P < 0.0001$）。

図 2.7.6.7.5-2　腰椎L1-L4のBMDのベースラインからの変化率(%)(最小二乗平均 ± 95%信頼区間)（Repeated Measures Model）(FAS、Observed Data)



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 11.4.1-10 から引用

図 2.7.6.7.5-3　大腿骨近位部の BMD のベースラインからの変化率（%）（最小二乗平均 ± 95%信頼区間）（Repeated Measures Model）(FAS、Observed Data)



N = Number of subjects in the analysis set
治験総括報告書 図 11.4.1-11 から引用

BMD（腰椎 L1-L4、大腿骨近位部）のベースラインからの変化では、副腎皮質ホルモンの併用有無による違いはみられなかった。

7.5.3　サブグループ解析

12 ヵ月時の骨びらんスコア、JSN スコア、及び TSS の変化について、被験者背景をもとにした 20 項目のサブグループ解析を実施した。そのうち、12 ヵ月時の骨びらんスコアについて、予後不良因子の一つである RF 陽性の被験者、疾患活動性が高いと考えられるベースラインの腫脹関節数が多い（10 以上）被験者、及びベースラインの CRP 値が高値（1 mg/dL 以上）の被験者のサブグループ解析の結果を以下に示す。

RF 陽性の被験者では、骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値は、プラセボ群で 1.178 に対し、Q6M 群で 0.253、Q3M 群で 0.214、Q2M 群で 0.153 であり、Q3M 群及び Q2M 群ではプラセボ群と比較して有意に小さく、Q6M 群では有意差は認められなかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.0601$、Q3M 群: $P = 0.0422$、Q2M 群: $P = 0.0010$）。

ベースラインの腫脹関節数が 10 以上の被験者でも、骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値は、プラセボ群で 1.500 に対し、Q6M 群で 0.706、Q3M 群で 0.250、Q2M 群で 0.025 であり、Q3M 群及び Q2M 群ではプラセボ群と比較して有意に小さく、Q6M 群では有意差は認められなかった（van Elteren 層別順位検定、Q6M 群: $P = 0.4747$、Q3M 群: $P = 0.0380$、Q2M 群: $P = 0.0009$）。

ベースラインの CRP 値が 1 mg/dL 以上の被験者では、CRP 値が高値の被験者数が少なかったものの、骨びらんスコアのベースラインからの変化量の算術平均値は、プラセボ群で 1.690 に対し、Q6M 群で 0.885、Q3M 群で 0.423、Q2M 群で 0.318 であった。

7.5.4　探索的評価項目

骨びらんスコア、TSS、JSN スコアの進行の有無について、各スコアのベースラインからの変化量が 0 以下の被験者を非進行被験者とした場合、12 ヵ月時の骨びらんスコア非進行被験者の割合は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 62.5%、78.8%、80.5%、83.5%と、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して非進行被験者が有意に多かった（$P < 0.05$）。6 ヵ月時でも、非進行（変化量 0 以下）被験者はそれぞれ 62.5%、76.5%、82.9%、82.4%と、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して非進行被験者が有意に多かった（$P < 0.05$）。

TSS は、6 ヵ月時で非進行被験者がそれぞれ 55.7%、70.6%、70.7%、72.9%と、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して非進行被験者が有意に多かった（$P < 0.05$）。12 ヵ月時ではそれぞれ 58.0%、70.6%、72.0%、75.3%と、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較して非進行被験者が多かった（Q2M 群のみ有意差あり: $P = 0.0164$）。また、12 ヵ月時に TSS のベースラインからの変化量が 5 以上の被験者の割合は、それぞれ 9.1%、2.4%、1.2%、4.7%であり、デノスマブの各投与群でプラセボ群と比較して少ない傾向が認められた。

JSN スコアでは、進行の有無について、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群と比較

して差は認められなかった。

骨・軟骨代謝マーカーのベースラインからの変化率では、CTX-I は、Q2M、Q3M では投与開始 1 ヵ月後に低下を示し、そのまま 12 ヵ月後まで低下した値が持続した。Q6M では 6 ヵ月後には効果が減弱した。CTX-II は、デノスマブのいずれの投与群も投与開始 1 ヵ月後に最大の低下を示し、その後、Q3M 群、Q2M 群とも投与期間を通して継続的な尿中 CTX-II の放出抑制効果が確認された。Q6M 群では、6 ヵ月トラフ時には CTX-II 値はベースラインレベルまで戻った。

ACR20、50、70 反応率及び DAS28 の抗炎症作用の指標については、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群との差はみられなかった。

HAQ-DI、腫脹関節数、及び疼痛関節数のベースラインからの変化でも、デノスマブのいずれの投与群もプラセボ群との差はみられなかった。

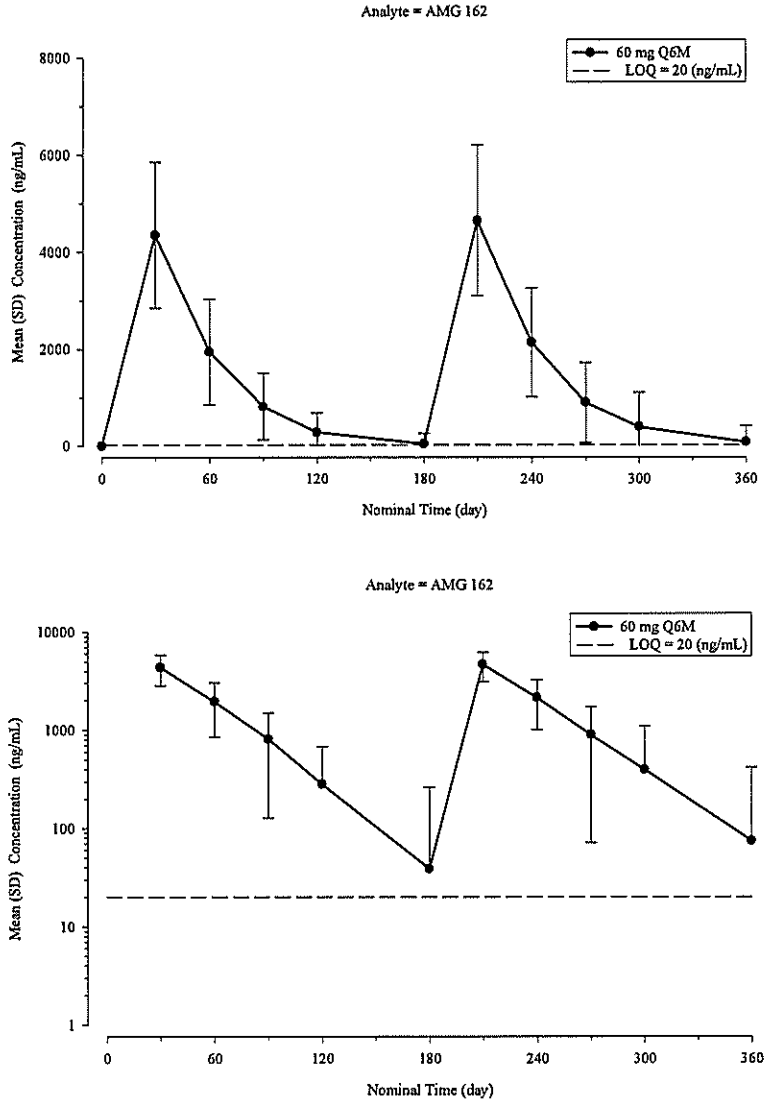
7.6　薬物動態の結果

平均血清中デノスマブ濃度推移を図 2.7.6.7.6-1、図 2.7.6.7.6-2、及び図 2.7.6.7.6-3 に、デノスマブの薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）を表 2.7.6.7.6-1 に示す。

デノスマブ 60 mg Q6M 群では、血清中デノスマブ濃度のトラフ値は多くの被験者で定量下限（20 ng/mL）未満となった。デノスマブ 60 mg Q3M 群及び Q2M 群では、投与開始 6 ヵ月後から 12 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度の平均トラフ濃度の範囲はそれぞれ 1070～1350 ng/mL 及び 2580～2690 ng/mL とほぼ一定であり、投与開始 6 ヵ月後までにほぼ定常状態に到達した。

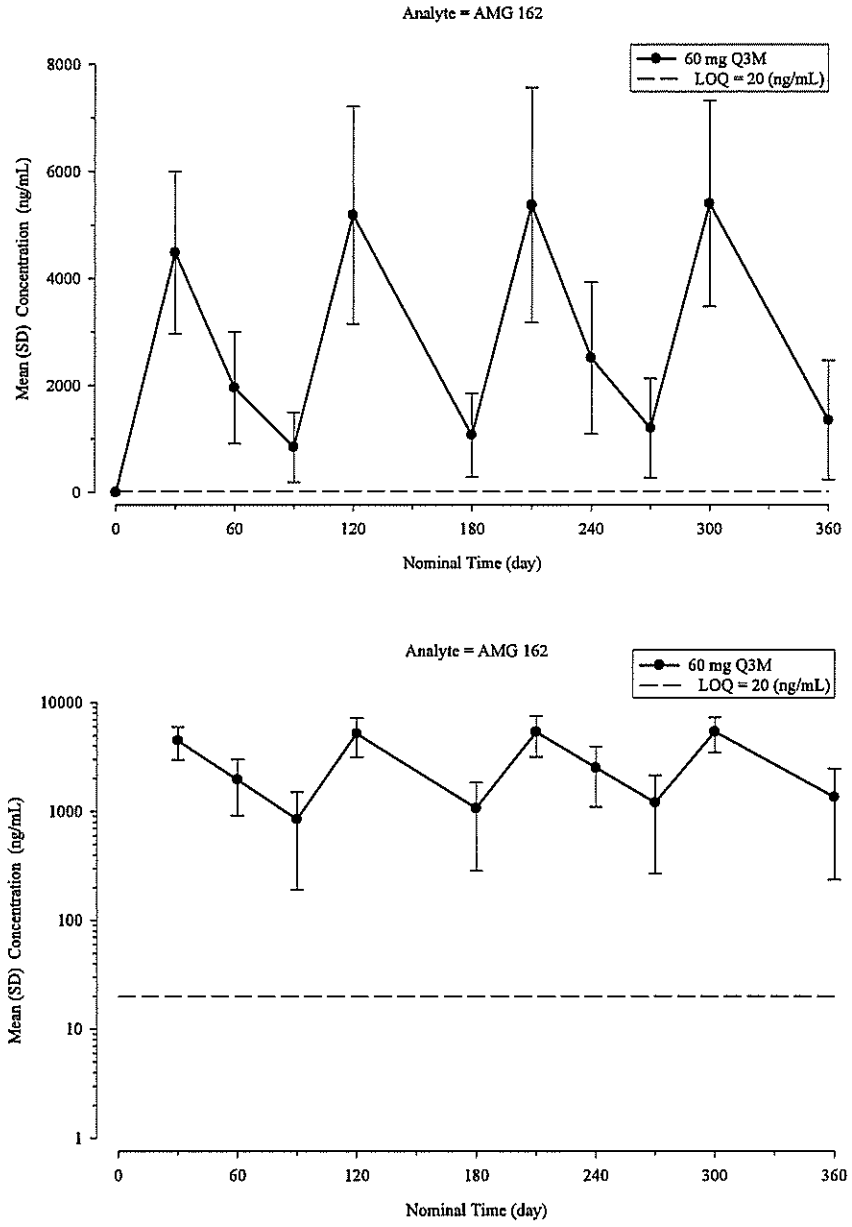
Q6M 群では、血清中デノスマブ濃度の累積は認められなかった（Robs は 1.17）。Q3M 群及び Q2M 群では、定常状態（6 ヵ月時）で、それぞれ約 1.3 倍及び 1.7 倍の血清中デノスマブ濃度の累積が認められた。また、すべての投与群で、定常状態（6 ヵ月時）での AUCtau 及び AUClast はほぼ同様の値であった。

図 2.7.6.7.6-1　平均血清中デノスマブ濃度推移（Q6M 群）



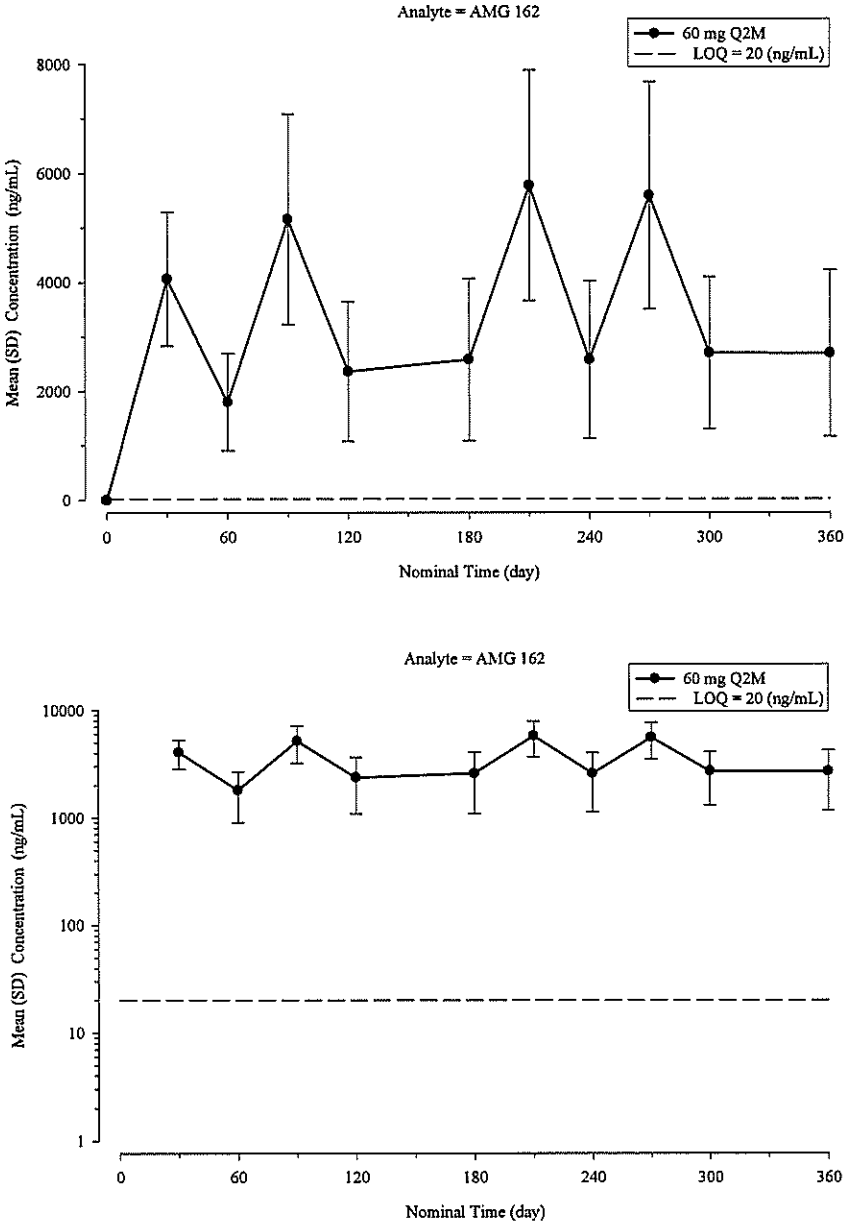
治験総括報告書 図 11.4.1-20 から引用

図 2.7.6.7.6-2　平均血清中デノスマブ濃度推移（Q3M 群）



治験総括報告書 図 11.4.1-21 から引用

図 2.7.6.7.6-3　平均血清中デノスマブ濃度推移（Q2M 群）



治験総括報告書 図 11.4.1-22 から引用

表 2.7.6.7.6-1　デノスマブの薬物動態パラメータ　算術平均値（標準偏差）

パラメータ	単位	N	60 mg Q6M	N	60 mg Q3M	N	60 mg Q2M
0 ヵ月時（初回投与後）							
AUClast	ng·day/mL	84	224000 (110000)	80	210000 (84700)	84	147000 (46500)
AUCtau	ng·day/mL	84	230000 (110000)	80	211000 (84100)	84	150000 (48300)
Cmax	ng/mL	85	4350 (1500)	81	4480 (1510)	84	4060 (1240)
Tmax[a]	day	85	28.0 (19.0, 41.0)	81	28.0 (16.9, 38.0)	84	28.0 (16.0, 35.8)
6 ヵ月時							
AUClast	ng·day/mL	78	245000 (121000)	72	274000 (127000)	78	255000 (109000)
AUCtau	ng·day/mL	78	251000 (123000)	72	276000 (129000)	78	255000 (106000)
Cmax	ng/mL	81	4660 (1550)	74	5390 (2220)	78	5780 (2130)
Tmax[a]	day	81	28.1 (16.0, 56.0)	74	28.0 (19.0, 63.0)	78	28.0 (6.0, 48.9)
Robs		78	1.17 (0.477)	71	1.32 (0.381)	78	1.74 (0.635)

a: Tmax は、中央値（最小値, 最大値）を表示。
治験総括報告書 表 11.4.1-4 から引用

7.7　安全性の結果

7.7.1　曝露状況

デノスマブの投与状況を表 2.7.6.7.7-1 に示す。

各被験者のデノスマブの累積投与量の平均値（標準偏差）は、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順にそれぞれ 117.2（12.71）mg、223.1（44.99）mg、342.8（59.94）mg であった。各被験者の曝露期間の中央値はいずれの投与群も 1 年であり、平均値（標準偏差）は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 0.98（0.105）年、0.96（0.150）年、0.92（0.219）年、0.95（0.170）年であった。

表 2.7.6.7.7-1　デノスマブの投与状況（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87)
Number of injections - n (%) (denosumab)				
1	0 (0.0)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (2.3)
2	0 (0.0)	82 (95.3)	3 (3.5)	1 (1.1)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.1)	2 (2.3)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	72 (84.7)	2 (2.3)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (90.8)
Number of injections - n (%) (placebo)				
1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	4 (4.6)
2	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	80 (92.0)
3	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (4.7)	0 (0.0)
4	1 (1.1)	3 (3.5)	71 (83.5)	0 (0.0)
5	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	2 (2.3)	77 (89.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	81 (92.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cumulative dose (mg) (denosumab)				
n	88	86	85	87
Mean	NA	117.2	223.1	342.8
SD	NA	12.71	44.99	59.94
Median	NA	120.0	240.0	360.0
Q1, Q3	NA	120.0, 120.0	240.0, 240.0	360.0, 360.0
Min, Max	NA	60, 120	60, 240	60, 360
Duration of exposure - n (%)				
≥ 1 dose	0 (0.0)	86 (100.0)	85 (100.0)	87 (100.0)
≥ 6 months	0 (0.0)	83 (96.5)	79 (92.9)	83 (95.4)
≥ 12 months	0 (0.0)	78 (90.7)	72 (84.7)	79 (90.8)
Subject-year exposure (years)				
n	88	86	85	87
Mean	0.98	0.96	0.92	0.95
SD	0.105	0.150	0.219	0.170
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00
Min, Max	0.4, 1.1	0.2, 1.1	0.1, 1.1	0.2, 1.1
Total subject-year exposure (years)	86.4	82.8	78.6	83.0

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
NA = Not applicable
治験総括報告書 表 12.1-1 から引用

7.7.2　有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」又は「関連なし」で判定された。

7.7.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7.7-2 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順にそれぞれ 83.0%（73/88 名）、80.2%（69/86 名）、76.5%（65/85 名）、94.3%（82/87 名）であり、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現率は、それぞれ 18.2%（16/88 名）、18.6%

（16/86 名）、14.1%（12/85 名）、20.7%（18/87 名）であった。死に至った有害事象はなく、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 10.2%（9/88 名）、4.7%（4/86 名）、7.1%（6/85 名）、9.2%（8/87 名）であった。重度の有害事象はプラセボ群及び Q6M 群では発現せず、Q3M 群及び Q2M 群で各 2 名に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 3.4%（3/88 名）、3.5%（3/86 名）、5.9%（5/85 名）、3.4%（3/87 名）であった。

表 2.7.6.7.7-2　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 88)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87)
Adverse events regardless of relationship - n (%)				
All	73 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)
Serious	9 (10.2)	4 (4.7)	6 (7.1)	8 (9.2)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.3)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	3 (3.4)
Adverse events related[a] to investigational product - n (%)				
All	16 (18.2)	16 (18.6)	12 (14.1)	18 (20.7)
Serious	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Discontinued study due to adverse events	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (4.7)	2 (2.3)

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 12.2.1-1 から引用

7.7.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.7.7-3 に、すべての有害事象を表 2.7.6.7.9-1（付録）に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に（以下同様）、それぞれ 83.0%（73/88 名）、80.2%（69/86 名）、76.5%（65/85 名）、94.3%（82/87 名）であった。いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象のうち、発現率がプラセボ群に比べてデノスマブ投与群の 3 群いずれも高かった有害事象は、口内炎（5.7% [5 名]、7.0% [6 名]、5.9% [5 名]、10.3% [9 名]）、背部痛（2.3% [2 名]、5.8% [5 名]、3.5% [3 名]、6.9% [6 名]）、齲歯（3.4% [3 名]、3.5% [3 名]、5.9% [5 名]、4.6% [4 名]）であった。

表 2.7.6.7.7-3　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	73 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)
鼻咽頭炎	23 (26.1)	21 (24.4)	20 (23.5)	28 (32.2)
肝機能異常	14 (15.9)	7 (8.1)	9 (10.6)	17 (19.5)
口内炎	5 (5.7)	6 (7.0)	5 (5.9)	9 (10.3)
上気道の炎症	5 (5.7)	4 (4.7)	10 (11.8)	6 (6.9)
咽頭炎	7 (8.0)	7 (8.1)	4 (4.7)	5 (5.7)
背部痛	2 (2.3)	5 (5.8)	3 (3.5)	6 (6.9)
気管支炎	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (5.9)	5 (5.7)
齲歯	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	4 (4.6)
湿疹	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)
便秘	3 (3.4)	5 (5.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
歯周炎	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.3)
胃炎	2 (2.3)	0 (0.0)	5 (5.9)	2 (2.3)
高血圧	5 (5.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 15.1
治験総括報告書 表 12.2.3-1 から引用

7.7.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象

治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象を表 2.7.6.7.9-2（付録）に示す。

治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順（以下同様）に、それぞれ 18.2%（16/88 名）、18.6%（16/86 名）、14.1%（12/85 名）、20.7%（18/87 名）であった。そのうちいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は、肝機能異常（3.4% [3 名]、0.0% [0 名]、1.2% [1 名]、6.9% [6 名]）であった。

7.7.2.4　投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.7.7-4 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 3.4%（3/88 名）、3.5%（3/86 名）、5.9%（5/85 名）、3.4%（3/87 名）であった。その内訳は、齲歯がプラセボ群及び Q6M 群に各 1 名、歯周炎がプラセボ群に 2 名、喘息、歯周病がプラセボ群に各 1 名、特発性血小板減少性紫斑病、細菌性肺炎が Q6M 群に各 1 名、脳出血、胆嚢癌、間質性肺疾患、弛緩歯、リンパ腫が Q3M 群に各 1 名、食道癌、前立腺癌、歯痛が Q2M 群に各 1 名であった。プラセボ群では、齲歯、歯周炎、及び歯周病は同一被験者に発現した。デノスマブ投与群では、治験薬投与中止に至った有害事象が複数発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7.7-4　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
Number of subjects reporting adverse events leading to investigational product discontinuation	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	3 (3.4)
齲歯	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
弛緩歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯周炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 15.1
治験総括報告書 表 12.2.3-3 から引用

7.7.2.5　死亡

本治験では死亡は認められなかった。

7.7.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.7.7-5 に、重篤な有害事象の詳細は 2.7.6-別添に示す。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、Q6M 群、Q3M 群、Q2M 群の順に、それぞれ 10.2%（9/88 名）、4.7%（4/86 名）、7.1%（6/85 名）、9.2%（8/87 名）であった。デノスマブ投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。また、特定の器官別大分類で、プラセボ群とデノスマブ群の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7.7-5　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	9 (10.2)	4 (4.7)	6 (7.1)	8 (9.2)
椎間板突出	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌性肺炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
気管支肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ダグラス窩膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
粘膜潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event、Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 15.1
治験総括報告書 表 12.3.1.2-1 から引用

7.7.2.7　その他の重要な有害事象

低カルシウム血症、細菌性蜂巣炎、感染症、湿疹、過敏症、心血管障害、悪性腫瘍、白内障（男性被験者のみ）、大腿骨非定型骨折（not adjudicated）、顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）、急性膵炎について事前に「重要な有害事象」として定め、統計解析計画書に従って個別に集計した。

7.7.2.7.1　低カルシウム血症

低カルシウム血症は発現しなかった。低カルシウム血症関連の有害事象として、Q3M 群の 1 名（1.2%）に血中カルシウム減少が発現したが、当該事象は治験薬との因果関係を関連な

しと判定された。

7.7.2.7.2　細菌性蜂巣炎

蜂巣炎がQ3M群及びQ2M群で各1名（1.2%及び1.1%）に、皮膚感染がプラセボ群で1名（1.1%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

7.7.2.7.3　感染症

感染症は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群、Q2M群の順に、それぞれ50.0%（44名）、44.2%（38名）、47.1%（40名）、57.5%（50名）に発現し、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定されたものは、それぞれ8.0%（7名）、5.8%（5名）、7.1%（6名）、8.0%（7名）であった。さらに、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象はQ3M群の帯状疱疹の1名のみであった。

7.7.2.7.4　湿疹

湿疹関連の有害事象は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群、Q2M群の順に、それぞれ4.5%（4名）、4.7%（4名）、8.2%（7名）、6.9%（6名）に発現し、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定されたものは、プラセボ群、Q6M群、及びQ2M群の各1名に認められた湿疹のみであった。

7.7.2.7.5　過敏症

過敏症関連の有害事象は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群、Q2M群の順に、それぞれ10.2%（9名）、9.3%（8名）、5.9%（5名）、20.7%（18名）に発現し、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定されたものは、プラセボ群及びQ6M群の各1名に認められた湿疹、Q3M群の1名に認められた蕁麻疹、Q2M群の1名に認められた発疹であった。

7.7.2.7.6　心血管障害

心血管障害は、プラセボ群、Q6M群、Q3M群、Q2M群の順に、それぞれ6.8%（6名）、2.3%（2名）、2.4%（2名）、2.3%（2名）に発現し、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定されたものは、Q6M群の1名に認められた高血圧、Q3M群の1名に認められた心房細動であった。

7.7.2.7.7　悪性腫瘍

悪性腫瘍は、Q6M群には発現せず、プラセボ群、Q3M群、Q2M群でそれぞれ1名、2名、3名に発現し、Q2M群で多い傾向がみられたが、その内容は、食道癌がプラセボ群及びQ2M群に各1名、胆嚢癌及びリンパ腫がQ3M群に各1名、胃癌、前立腺癌、腎細胞癌がQ2M群に各1名と（Q2M群の食道癌と胃癌は同一被験者）、いずれの事象も1名又は2名の発現であった。また、そのうち治験薬との因果関係を関連ありと判定されたものは、プラセボ群の

1名に認められた食道癌のみであった。

7.7.2.7.8　白内障、大腿骨非定型骨折、顎骨壊死、及び急性膵炎

白内障（男性のみ）、大腿骨非定型骨折（not adjudicated）、ONJ、及び急性膵炎は、本治験では発現しなかった。

7.7.3　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値については、ALP、カルシウム、及びアルブミン補正血清カルシウム、並びにリンで、投与後にデノスマブ投与群の被験者全体に低下が認められたが、デノスマブ投与の継続に伴う更なる低下は認められなかった。また、カルシウム及びアルブミン補正血清カルシウム、並びにリンの低下は一過性であり、Q6M 群では 6 ヵ月後には回復した。Q3M 群、Q2M 群でも次回投与までにベースラインレベルまでは回復しなかったが、徐々に回復傾向がみられた。

血圧及び脈拍数は、いずれの投与群でも特記すべき変化はみられなかった。

7.7.4　抗デノスマブ抗体の発現率

本治験で、デノスマブに対する中和抗体及び結合抗体が認められた被験者はいなかった。

7.8　結論

MTX 治療中の関節リウマチ患者を対象としてプラセボを対照にデノスマブ 60 mg を 12 ヵ月間皮下投与したとき、デノスマブ投与群では、プラセボ群と比較して有意な骨びらん進展抑制効果を示し、スコアの変化は Q2M 群、Q3M 群、Q6M 群の順に小さかった。なお、抗炎症作用についてはデノスマブ投与群とプラセボ群で差はみられなかった。

薬物動態については、デノスマブ 60 mg Q6M 群では、血清中デノスマブ濃度のトラフ値は多くの被験者で定量下限未満となった。デノスマブ 60 mg Q3M 群及び Q2M 群では、投与開始6ヵ月後から12ヵ月後の血清中デノスマブ濃度の平均トラフ濃度の範囲はそれぞれほぼ一定であり、投与開始 6 ヵ月後までにほぼ定常状態に到達した。Q6M 群では血清中デノスマブ濃度の累積は認められず、Q3M 群及び Q2M 群では、定常状態（6 ヵ月時）で、それぞれ約 1.3 倍及び 1.7 倍の血清中デノスマブ濃度の累積（AUCtau に基づく）が認められた。

安全性では、デノスマブのいずれの投与群でも、プラセボ群とほぼ同様の安全性プロファイルが示され、デノスマブ 60 mg の Q6M、Q3M、Q2M のいずれの用法用量でも忍容性が確認された。

上記に加え、有効性の観点では疾患活動性の高い患者への治療や、患者及び医療機関の利便性、安全性の観点では血清アルブミン補正カルシウム値の推移等を考慮し、総合的に判断した結果、本治験の結果から推奨用法用量を結論づけることは困難であり、次相以降にて、デノスマブ 60 mg の 3 ヵ月に 1 回投与及び 6 ヵ月に 1 回投与での更なる検討が必要であると考えられた。

7.9 付録

表 2.7.6.7.9-1 すべての有害事象（安全性解析対象集団）（1／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	73 (83.0)	69 (80.2)	65 (76.5)	82 (94.3)
感染症および寄生虫症	44 (50.0)	38 (44.2)	40 (47.1)	50 (57.5)
鼻咽頭炎	23 (26.1)	21 (24.4)	20 (23.5)	28 (32.2)
咽頭炎	7 (8.0)	7 (8.1)	4 (4.7)	5 (5.7)
気管支炎	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (5.9)	5 (5.7)
歯周炎	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.1)
膀胱炎	4 (4.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.3)
胃腸炎	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)
細菌性胃腸炎	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)
口腔ヘルペス	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)
扁桃炎	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)
細菌性肺炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
爪囲炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
毛包炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ダグラス窩膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ムンプス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（2／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
単純ヘルペス	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	24 (27.3)	24 (27.9)	23 (27.1)	27 (31.0)
口内炎	5 (5.7)	6 (7.0)	5 (5.9)	9 (10.3)
齲歯	3 (3.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	4 (4.6)
便秘	3 (3.4)	5 (5.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
悪心	3 (3.4)	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.3)
胃炎	2 (2.3)	0 (0.0)	5 (5.9)	2 (2.3)
胃食道逆流性疾患	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.3)
下痢	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)
上腹部痛	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
腹部不快感	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)
弛緩歯	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)
口唇炎	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
痔核	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
痔出血	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
メレナ	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肛門ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（3／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14.8)	13 (15.1)	10 (11.8)	16 (18.4)
背部痛	2 (2.3)	5 (5.8)	3 (3.5)	6 (6.9)
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
椎間板突出	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)
四肢痛	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋骨格硬直	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
変形性脊椎症	3 (3.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球性筋膜炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	14 (15.9)	9 (10.5)	10 (11.8)	17 (19.5)
肝機能異常	14 (15.9)	7 (8.1)	9 (10.6)	17 (19.5)
肝障害	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (12.5)	8 (9.3)	9 (10.6)	16 (18.4)
湿疹	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	6 (6.9)
発疹	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
そう痒症	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（4／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
皮下出血	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (14.8)	7 (8.1)	12 (14.1)	13 (14.9)
上気道の炎症	5 (5.7)	4 (4.7)	10 (11.8)	6 (6.9)
アレルギー性鼻炎	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)
咳嗽	3 (3.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
喘息	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
口腔咽頭不快感	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
気管支拡張症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.4)	10 (11.6)	12 (14.1)	10 (11.5)
挫傷	1 (1.1)	3 (3.5)	0 (0.0)	2 (2.3)
靭帯捻挫	3 (3.4)	1 (1.2)	3 (3.5)	0 (0.0)
開放創	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)
節足動物刺傷	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)
擦過傷	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
転倒	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸椎骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（5／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
神経系障害	9 (10.2)	11 (12.8)	6 (7.1)	8 (9.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (3.4)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
頚髄症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肘部管症候群	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 6 脳神経麻痺	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (5.7)	5 (5.8)	8 (9.4)	11 (12.6)
白血球数減少	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.4)
血圧上昇	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)
血圧低下	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（6／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
眼障害	4 (4.5)	6 (7.0)	2 (2.4)	9 (10.3)
アレルギー性結膜炎	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (4.6)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.8)	4 (4.7)	2 (2.4)	7 (8.0)
医療機器破損	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.4)
無力症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
倦怠感	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
胸痛	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
疲労	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	3 (3.4)
高コレステロール血症	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)
糖尿病	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
高脂血症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
精神障害	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)
不眠症	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.4)
食道癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胆嚢癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（7／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害	5 (5.7)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
高血圧	5 (5.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.1)
貧血	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
出血性貧血	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.3)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
回転性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
突発難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
季節性アレルギー	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
アレルギー性浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
緊張性膀胱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰膣炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7.9-1　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（8／8）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
心臓障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
狭心症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 15.1
治験総括報告書 Table 15.3.1-3.1 から引用

表 2.7.6.7.9-2　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（1／3）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
Number of subjects reporting investigational product-related adverse events	16 (18.2)	16 (18.6)	12 (14.1)	18 (20.7)
感染症および寄生虫症	7 (8.0)	5 (5.8)	6 (7.1)	7 (8.0)
鼻咽頭炎	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
膀胱炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ムンプス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	6 (6.9)
肝機能異常	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	6 (6.9)
肝障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.5)	2 (2.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
異常感覚	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (5.7)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
便秘	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.7.9-2　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（2／3）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
肛門ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸ポリープ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
湿疹	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.4)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
白内障	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
椎間板突出	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
上気道の炎症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)
無力症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7.9-2　治験薬との因果関係を関連ありと判定されたすべての有害事象
（安全性解析対象集団）（3／3）

器官別大分類 基本語	Placebo (N = 88) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 86) n (%)	Denosumab 60 mg Q3M (N = 85) n (%)	Denosumab 60 mg Q2M (N = 87) n (%)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
緊張性膀胱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of pooled frequency in the denosumab groups.
Coded using MedDRA version 15.1
治験総括報告書 Table 15.3.1-3.2 から引用

8. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis（試験 20040144）

…… 資料番号 5.3.5.1-3（試験略名：北米 RA P2）

8.1 治験方法

8.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 38 名

8.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 38 施設（米国及びカナダ）

8.1.3 治験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

8.1.4 開発のフェーズ

第 II 相

8.1.5 目的

8.1.5.1 主目的

メトトレキサート（methotrexate: MTX）投与中の関節リウマチ患者を対象として、デノスマブの関節破壊抑制効果を評価する。

8.1.5.2 副次目的

以下の項目を評価する

- 安全性及び忍容性プロファイル
- 今後実施する関節リウマチ患者を対象とした治験の至適用量の選択（投与 6 ヵ月後の MRI による骨びらんスコアで評価）
- 関節リウマチに伴う関節周囲の構造的損傷の治癒に対するデノスマブの効果

その他の副次目的及び探索的目的は、モジュール 5.3.5.1-3（治験総括報告書第 6 章）に示す。

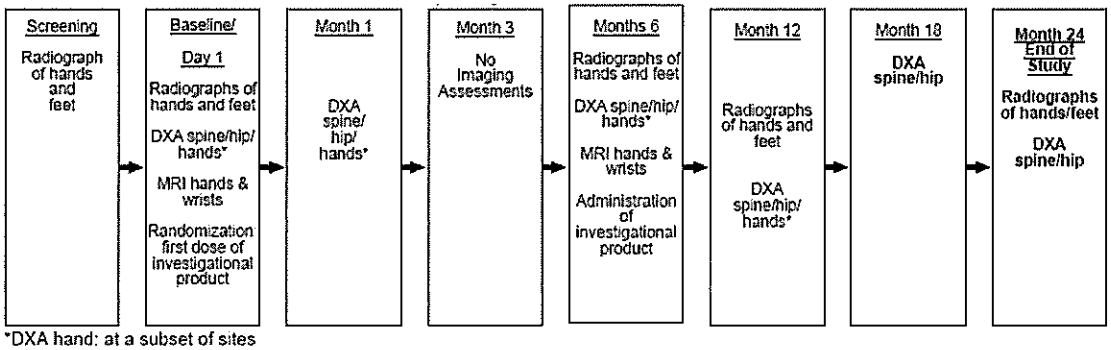
8.1.6 治験方法

本治験は、MTX 投与中の関節リウマチ患者を対象とした、デノスマブの第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。無作為割付前の 28 日以内に患者のスクリーニング検査を行い、治験参加の適格性を判断した。盲検下にて、被

験者をデノスマブ 60 mg（60 mg 群）、デノスマブ 180 mg（180 mg 群）、又はプラセボ（プラセボ群）を投与する群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付は、ステロイドの使用の有無及び生物学的製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラなど）の使用歴を層別因子として実施した。治験薬を 1 日目及び 6 ヵ月目に皮下投与し、初回投与後 24 ヵ月まで追跡調査を行った。被験者にはカルシウム及びビタミン D を毎日補充した。

治験デザインを図 2.7.6.8.1-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.8.1-1 に示す。

図 2.7.6.8.1-1　治験デザイン



*DXA hand: at a subset of sites

治験総括報告書 図 7-1 から引用

表 2.7.6.8.1-1　評価スケジュール

Procedures	Screening	Study Day[1]	Study Months					
		1	1	3	6[1,7]	12[7]	18[7]	24[7]
Informed Consent	X							
Medical, medication, and fracture history	X							
Physical examination & weight/height[2]	X	X[3]			X	X		
Vital signs	X	X			X	X		
12-Lead ECG		X	X			X		
Concomitant medications		X	X	X	X	X	X[13]	X[10]
Adverse Event Recording		X	X	X	X	X	X[13]	X[10]
Subcutaneous Injection of Study Drug (Dosing)		X			X			
Imaging assessments								
MRI of hands and wrists		X			X			
Radiographs of hands and feet	X[4]	X[5]			X	X		X
DXA spine, hip		X	X		X	X	X[13]	X
DXA hand[6]		X	X		X	X		
ACR/DAS assessments								
Tender/Swollen joint count	X	X		X	X	X		
C-Reactive protein (CRP)	X	X		X	X	X		
Global assessment (patient and physician)		X		X	X	X		
VAS pain scale		X		X	X	X		
HAQ (health assessment questionnaire)		X		X	X	X		
Laboratory assessments								
Pregnancy test	X							
CCP	X							
Rheumatoid factor		X						
Hematology[8]	X	X	X	X	X	X		X
Serum chemistry[8]	X	X	X	X	X	X		X
Urine[8]		X	X	X	X	X		
Serum denosumab level		X	X	X	X	X		
Denosumab antibody assay	X	X	X	X	X	X		
Bone, Cartilage, markers[8]		X		X	X	X[11]	X[12]	X[12]
Samples for Biomarker Development[8, 9] (Pharmacogenetics/Proteomics)		X	X		X	X		

1 Day 1 and Month 6 procedures should be completed before dosing.
2 Height only collected at screening.
3 Not necessary if baseline is within 2 weeks of screening.
4 Screening radiographs will be read locally, all other radiographs will be read centrally. Historical radiographs (within 3 yr) are acceptable for screening, and will not require repeating at screening.
5 If the screening radiographs are obtained within 28 days prior to randomization, and they satisfy the radiographic manual specifications, the baseline radiographs are not necessary. See Section 7.1.12 of the protocol.
6 At the subset of sites that have DXA hand capabilities.
7 If a subject withdraws from any further participation, the end of study visit will be the next scheduled biannual visit. If the subject withdraws after month 12, activities for the end of study visit should be completed.
8 See Table 2, Section 7.1.7 of the protocol. Eight hour fasting samples required and taken prior to dose administration.
9 For biomarker development, a 17 mL blood sample and a 3 mL urine sample will be drawn, prior to treatment with denosumab, on Study Day 1, Months 1, 6, and 12, and at discontinuation of the study drug for any reason.
10 Only AEs, SAEs and concomitant to be reported from month 12 to month 24.
11 Type I CTX, Type II CTX, P1NP, RANKL and OPG; Eight hour fasting samples required.
12 Type I CTX, P1NP, RANKL and OPG; Eight hour fasting samples required.
13 Will allow DXAs up to 45 days after scheduled visit

治験総括報告書 表 7-4 から引用

8.1.7　被験者数

計画時: 210 名（各群 70 名）

組み入れ時: 227 名（60 mg 群 73 名、180 mg 群 76 名、プラセボ群 78 名）

被験者数の設定根拠

投与6ヵ月後のMRIによる骨びらんスコアの変化量がデノスマブ投与群のいずれかの群でプラセボ群に比べて小さく、その確率が、Wilcoxon（Mann-Whitney）の順位和検定（両側有意水準0.025）を用いたときに0.6585以上であると仮定した場合、デノスマブ投与群とプラセボ群の差を検出力81%で検出するために必要な被験者数は計198名（デノスマブの2用量群及びプラセボ群に1:1:1の比で割付）であった。投与6ヵ月後に追跡不能となる被験者の割合を5%とし、目標被験者数は210名（デノスマブの各群70名、プラセボ群70名とし、デノスマブの2用量群及びプラセボ群への1:1:1の比での割付を維持）と設定した。

被験者数は、Noether[12]の方法及びエタネルセプトを用いたTEMPO（Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes）のデータによるシミュレーション結果に基づき決定した。ベースライン時に骨びらん（X線画像にて骨びらん所見が少なくとも3ヵ所に認められる）を有する被験者では、12ヵ月時のmodified Sharp法によるトータルシャープスコア（Total Sharp Score: TSS）での進行率の変化（平均値）は、併用群（エタネルセプト25 mg週2回 ＋MTX 7.5～20 mg）で−0.82（標準偏差: 4.15）、MTX群（7.5～20 mg）で3.62（標準偏差: 15.2）であった。

8.1.8 対象

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった被験者を対象とした。

8.1.8.1 主な選択基準

- スクリーニング時点で年齢18歳以上
- 罹病期間24週間以上の活動性関節リウマチ患者（遠位指節間関節を除いた66関節中、腫張関節を6個以上有する患者）
- 骨びらん所見（手、手首及び足前面部の少なくとも3ヵ所にX線画像による骨びらんが認められる）を有する患者、又はCRP≥2.0 mg/dL及び抗シトルリン化ペプチド抗体陽性の患者
- 無作為割付前少なくとも8週間MTXを一定用量で投与されており、スクリーニング前少なくとも6週間は用量を変更していない患者

8.1.8.2 主な除外基準

- 無作為割付前8週間以内に生物学的製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラなど）、又はレフルノミドを投与された患者（これらの薬剤を過去に使用したことのある患者は組み入れ可）
- 糖質コルチコイド（プレドニゾン換算で15 mg/day超又は相当量）を投与されている患者
- 手、手首又は足の手術が予定されているか、検討中の患者
- フェルティ症候群を有する患者

- コントロール不良で、臨床的に重要な全身性疾患（HbA1c が 8.0%［0.08 g/L］を超える糖尿病など）を有する患者
- 5 年以内に悪性腫瘍が認められた患者（基底細胞癌、子宮頸部上皮内癌、又は乳管の上皮内癌を除く）
- スクリーニング時に白血球数が $2.0 \times 10^3/\mu L$ 未満、好中球数が $1.0 \times 10^3/\mu L$ 未満、又は血小板数が $100 \times 10^3/\mu L$ 未満の患者
- スクリーニング時に AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者
- クレアチニンクリアランスが 35 mL/min 未満の患者
- HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性、又は HIV 抗体陽性の既往のある患者
- 哺乳動物由来製剤（エンブレル®又はヒュミラ®など）に対するアレルギーが認められた患者
- MRI スキャンの実施に支障を来すような状態にある患者（ペースメーカー、心外膜ペースメーカーワイヤー、眼内の金属片、元溶接工、動脈瘤クリップ［年代を問わず］、人工内耳、閉所恐怖症、脳／主要な神経血管構造の近辺の金属片、輸液ポンプ、MRI のボア内に入ることが制限される身体的問題など）
- 手又は手首の人工関節置換術又は関節癒合の既往のある患者

8.1.9　治験薬、用量及び投与方法

8.1.9.1　被験薬

デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調製した、ガラスバイアルに入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブ 60 mg 又は 180 mg を 1 日目及び 6 ヵ月目に皮下投与した。

8.1.9.2　対照薬

プラセボは、デノスマブと同一の容器で提供し、有効たん白質成分を除きデノスマブと同一とした。プラセボを 1 日目及び 6 ヵ月目に皮下投与した。

8.1.9.3　用法・用量の設定根拠

他の第 II 相試験（試験 20010223）では、骨粗鬆症（腰椎の骨密度［bone mineral density: BMD］が T スコアで−2.5 未満）及び骨減少症（腰椎の BMD が T スコアで−1.8 未満かつ−2.5 超）を有する閉経後女性を対象に、デノスマブの用量及び投与回数を検討した。デノスマブの 6 ヵ月に 1 回及び 3 ヵ月に 1 回投与は有効であり、両用量群の用量反応関係は類似していた。利便性がよく、良好なコンプライアンスが期待できることから、本治験では 6 ヵ月に 1 回投与を選択した。なお、骨粗鬆症を対象とした第 III 相試験でも同様の用法用量を選択した。

第 II 相試験で得られた BMD（すべての箇所）、血清 C-テロペプチド（C-telopeptide: CTX）、及び尿中クレアチニン補正尿中 N-テロペプチド（urine N-telopeptide corrected for urine creatinine: uNTX/Cr）から、デノスマブ 60 mg の 6 ヵ月に 1 回投与での反応が、用量反応曲線

のプラトー部分に最も近いことが示された。デノスマブ 14 mg の 6 ヵ月に 1 回投与は、BMD の上昇及び骨代謝マーカー値の低下では有効であったものの、60 mg の 6 ヵ月に 1 回投与に比べると最適な用量ではなかった。この第 II 相試験及びそれまでの試験の安全性プロファイルで、用量制限毒性は認められなかった。

これまでの試験の薬物動態プロファイルからは、デノスマブ 60 mg の 6 ヵ月に 1 回投与によって、ほとんどの被験者で適切な血清中デノスマブ濃度が 6 ヵ月間にわたって得られることが示されている。6 ヵ月時でのデノスマブ濃度の平均値は約 100 ng/mL であり、これは生物学的反応が十分に得られる数値であった。骨代謝反応に対する 50%最大作用をもたらす濃度（half-maximum effective concentration: EC_{50}）は 5 ng/mL と推定された。デノスマブ 14 mg の 6 ヵ月に 1 回投与では、6 ヵ月時の血清中デノスマブ濃度はすべての被験者で定量限界未満であり、この用量では 6 ヵ月間にわたって適切な血清中デノスマブ濃度が得られないことが示された。デノスマブを 2 又は 3 回投与後に、血清中デノスマブ濃度の顕著な累積や消失プロファイルの変化は認められなかった。

デノスマブ 60 mg 以上の 6 ヵ月に 1 回投与では、アレンドロネート 70 mg の 1 週間に 1 回投与と同等以上の有効性（BMD 及び骨代謝マーカーに対する反応に基づく）が認められた。結論として、BMD、骨代謝、安全性、及び薬物動態プロファイルに基づき、デノスマブ 60 mg の 6 ヵ月に 1 回投与が至適用量であると考えた。関節リウマチ患者で骨びらんの抑制効果を得るためには、少なくとも閉経後骨粗鬆症患者で BMD に対する反応が得られる用量が必要になると予想されたことから、本治験での最低用量は、閉経後骨粗鬆症患者を対象とする第 III 相試験で検討された 60 mg とした。さらに高用量が必要かどうかを確認するため、180 mg も検討することにした。これらの用量が安全かつ有効であることは、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第 II 相試験（試験 20010223）で示された。

8.1.10 投与期間

24 ヵ月（12 ヵ月の治療期及びその後の 12 ヵ月の非投与期［安全性追跡調査期］）

8.1.11 評価項目

8.1.11.1 有効性の主要評価項目

- 投与 6 ヵ月後における MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化量

8.1.11.2 有効性の副次評価項目

- 投与 12 ヵ月後における X 線画像による TSS のベースラインからの変化量
- 6 ヵ月時点における X 線画像による TSS、その構成要素である骨びらんスコア、及び関節裂隙腔狭小化（joint space narrowing: JSN）スコアのベースラインからの変化量、並びに投与 12 ヵ月後における X 線画像による骨びらんスコア及び JSN スコアのベースラインからの変化量
- 投与 1、6、及び 12 ヵ月後における腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、及び大腿骨転

子部の BMD のベースラインからの変化率

- 投与 3、6、及び 12 ヵ月後における骨代謝マーカー及び軟骨マーカーなど（血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I］、1 型プロコラーゲン N-プロペプチド［procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP］、尿中 II 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type II: CTX-II］／クレアチニン比、インタクト副甲状腺ホルモン［parathyroid hormone: PTH］、オステオプロテゲリン［osteoprotegerin: OPG］、RANK リガンド［RANK ligand: RANKL］など）のベースラインからの変化率

8.1.11.3　安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 臨床検査値の測定値及び変化
- 抗デノスマブ抗体の発現率

8.1.11.4　薬物動態評価項目

- 投与 1、6、及び 12 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度

8.1.12 統計手法

データベースの中間固定を投与 6 及び 12 ヵ月後の 2 回行い、治験終了時点で最終的なデータベース固定を行った。有効性及び安全性に関する全般的な解析は、デノスマブの各用量群（60 mg 及び 180 mg）とプラセボ群の比較を中心に実施した。

主要評価項目の解析は、投与 6 ヵ月後における MRI による骨びらんスコアの変化量について実施し、投与 6 ヵ月後までのデータを固定した時点で実施した。最終的な推論的解析は、投与 12 ヵ月後の X 線画像による評価項目について実施した。投与 12 ヵ月後の X 線画像による評価項目では、関節リウマチに伴う関節周囲の構造的損傷の治癒及び関節破壊の進行抑制効果について、各デノスマブ用量群をプラセボと比較した。身体のいくつかの主要部位について、12 ヵ月の治療期間中の BMD の変化率も評価した。投与 12 ヵ月後までに収集した安全性及び有効性データ（MRI を除く）の解析結果も集計した。

BMD の解析を除き、すべての有効性評価項目（骨代謝マーカー及び軟骨代謝マーカーを含む）は、ベースライン時のステロイドの使用の有無及び生物学的製剤の使用歴で調整した van Elteren 層別順位検定を用いて解析した。二重 X 線吸収測定法による腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の BMD に関する投与群間の比較は、反復測定モデルを用いて行った。感度分析には共分散分析モデルを使用し、データの補完法として last observation carried forward（LOCF）法及び mean of the other group 法の両方を使用した。薬物動態の解析は、予定した各来院時の各デノスマブ用量群の定常状態濃度について、要約統計量を算出した。安全性及び忍容性は、投与 24 ヵ月後までの有害事象の発現率、臨床検査値、抗デノスマブ抗体の有無、及びバイタルサインにより評価した。

有効性の主要評価項目の全体の有意水準を 0.05 とした。有効性の主要評価項目について、デノスマブ群 2 用量を同時に検定し、Hochberg の多重比較法を使用した。重要な有効性の副次評価項目（投与 12 ヵ月後における X 線画像による TSS のベースラインからの変化量）のデノスマブ群 2 用量とプラセボとの比較は、有効性の主要評価項目でデノスマブ群 2 用量がともに両側 0.05 の水準で有意であった場合のみ検定することとした。また、有効性の主要な副次評価項目のデノスマブ群 2 用量の比較は同時に検定し、全体の第 1 種の過誤を 0.05 に調整するために Hochberg の方法[13]を使用した。すべての統計検定は両側検定とした。すべての有効性及び安全性解析は、実際に投与した群で集計した。投与 18 及び 24 ヵ月後に腰椎及び大腿骨近位部の BMD 及び骨代謝マーカーを検討し、投与 24 ヵ月後の両手両足の X 線画像を検討してデノスマブの投与期間外の作用の特徴を明らかにした。

8.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8.2-1 に示す。

本治験に 227 名が組み入れられ、60 mg 群に 73 名、180 mg 群に 76 名、及びプラセボ群に 78 名が無作為に割り付けられた。このうち 218 名（96%）に治験薬が少なくとも 1 回投与され、204 名（90%）が投与を完了し、203 名（89%）が 12 ヵ月の治療期間を完了した。14 名（6%）の被験者が治験薬の投与を中止した。各群の約 50%の被験者が 24 ヵ月間の全治験期間を完了した。完了した被験者の分布は 3 群間で類似していた。

表 2.7.6.8.2-1　被験者の内訳

		Denosumab		
	Placebo n(%)	60 mg Q6M n(%)	180 mg Q6M n(%)	All n(%)
Subjects randomized	78	73	76	227
Investigational product accounting				
Subjects who never received investigational product	3(4)	2(3)	4(5)	9(4)
Subjects who received investigational product	75(96)	71(97)	72(95)	218(96)
Subjects who completed investigational product	69(88)	69(95)	66(87)	204(90)
Subjects who discontinued investigational product	6(8)	2(3)	6(8)	14(6)
Study completion accounting				
Subjects who completed 12-month treatment period	68(87)	69(95)	66(87)	203(89)
Subjects who completed study	39(50)	38(52)	39(51)	116(51)
Subjects who discontinued study[a]	39(50)	35(48)	37(49)	111(49)

Percentages based on number of subjects randomized
[a] Includes 17 subjects who discontinued the study at month 12, after completing the 12-month assessments
治験総括報告書 表 8-1 から引用

8.3 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.8.3-1 に示す。

組み入れられた被験者の 73%が女性で、平均年齢は 57 歳であり、主な人種は白人であった。プラセボ群のベースラインの関節リウマチ罹病期間（平均値: 9.7 年）は、60 mg 群（平均値: 10.5 年）及び 180 mg 群（平均値: 12.9 年）より短く、ベースラインの画像スコア（MRI 及びＸ線）もプラセボ群で低かった。

表 2.7.6.8.3-1 人口統計学的データ

	Placebo (N = 78)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 76)	All (N = 227)
Sex - n(%)				
Female	62 (79)	51 (70)	53 (70)	166 (73)
Male	16 (21)	22 (30)	23 (30)	61 (27)
Race - n(%)				
White or Caucasian	62 (79)	59 (81)	66 (87)	187 (82)
Black or African American	2 (3)	3 (4)	1 (1)	6 (3)
Hispanic or Latino	9 (12)	6 (8)	6 (8)	21 (9)
Asian	2 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (2)
Japanese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
American Indian or Alaska Native	1 (1)	2 (3)	1 (1)	4 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Other	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Age - years				
n	78	73	76	227
Mean	57.0	57.3	58.0	57.4
SD	11.1	11.4	11.0	11.2
SE	1.3	1.3	1.3	0.7
Median	57.5	58.0	58.5	58.0
Q1, Q3	49.0, 66.0	51.0, 64.0	51.5, 64.5	50.0, 65.0
Min, Max	28.0, 78.0	26.0, 86.0	26.0, 82.0	26.0, 86.0
Geriatric Age Group - n(%)				
≥ 65	24 (31)	16 (22)	19 (25)	59 (26)
≥ 75	3 (4)	4 (5)	4 (5)	11 (5)

治験総括報告書 表 8-3 から引用

8.4 有効性の結果

8.4.1 MRI による骨びらんスコアの変化

投与 6 ヵ月後の MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.8.4-1 に示す。

180 mg 群の投与 6 ヵ月後の MRI による骨びらんスコアの変化量は、プラセボ群と比較し有意に小さかった（$P = 0.018$）。60 mg 群での骨びらんの進行は、プラセボ群より数値的には低かったが、その差は有意ではなかった。

投与 6 ヵ月後のＸ線画像による骨びらんスコアと、同時点の MRI による骨びらんスコアの結果には一貫性が認められた。180 mg 群の投与 6 ヵ月後のＸ線画像による骨びらんスコア

の変化量は、プラセボ群と比較し有意に小さく（$P = 0.019$）、60 mg 群では有意ではなかった。投与 12 ヵ月後の X 線画像による骨びらんスコアの比較では、各デノスマブ群（60 mg 群及び 180 mg 群）とプラセボ群との間に有意差が認められた（60 mg 群: $P = 0.012$、180 mg 群: $P = 0.007$）。

表 2.7.6.8.4-1　投与 6 ヵ月後の MRI による骨びらんスコアのベースラインからの変化

	Placebo (N = 66)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 67)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 65)
n	66	67	65
Mean	1.22	0.01	-0.11
SD	5.08	3.43	3.49
Median	0.49	0.00	0.00
Min, Max	-5.50, 37.00	-17.86, 9.00	-13.00, 12.53
P-value[a]		0.264	**0.018**

N = Number of subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement
[a] Two-sided Van Elteren stratified rank test adjusting for strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic)
BOLDED p-values are statistically significant - type I error controlled using the Hochberg method for multiple comparisons
治験総括報告書 表 9-1 から引用

8.4.2　骨密度

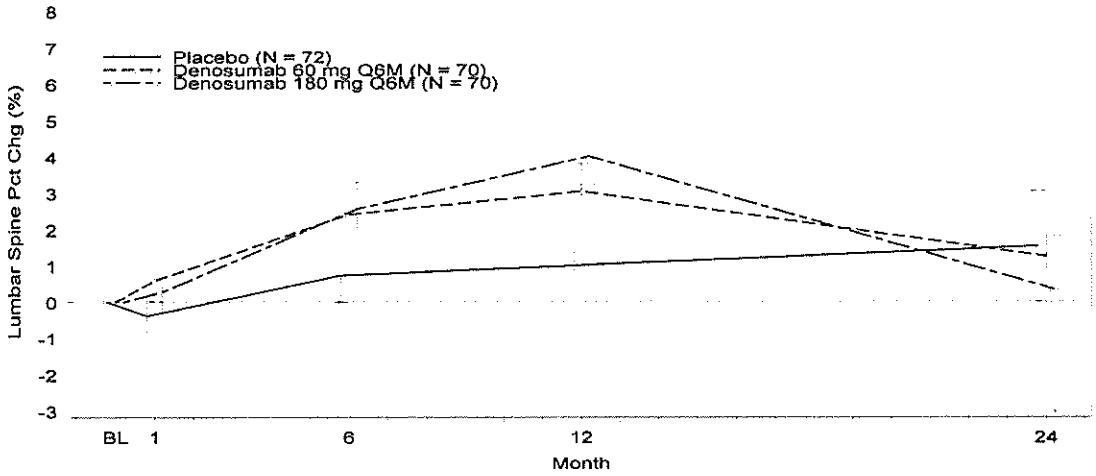
腰椎 BMD のベースラインからの変化率を図 2.7.6.8.4-1 に示す。

腰椎 BMD に対するデノスマブの効果は、投与 6 及び 12 ヵ月後に認められた。投与 12 ヵ月後の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均［標準誤差］）は、180 mg 群で最も高く（4.09%[0.40]、$P < 0.001$）、60 mg 群では 180 mg 群よりわずかに低かったが（3.00%［0.39］、$P < 0.001$）、プラセボ群（0.80%［0.40］）より顕著に高かった。

投与 12 ヵ月後の大腿骨頸部、大腿骨転子部、大腿骨近位部、及び両手（サブスタディー）の BMD のベースラインからの変化率も、各部位でプラセボと比較し有意に高かった。各部位の BMD のベースラインからの変化率は、180 mg 群で最も高かった。60 mg 群でも、すべての測定部位で投与 12 ヵ月後の BMD のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して顕著に高かった。60 mg 群に認められた BMD の増加率は、180 mg 群よりわずかに低かった。プラセボ群では、各測定部位で投与 12 ヵ月後の BMD の平均値がベースライン値よりも低下していた。

デノスマブ投与中止に伴う骨代謝マーカーの上昇及びそれに続く BMD の低下が認められたことから、デノスマブの作用が可逆的であることが示された。

図 2.7.6.8.4-1　腰椎 BMD のベースラインからの変化率（最小二乗平均 ± 信頼区間）



Population includes all subjects who had a baseline and at least 1 postbaseline measurement.
Least squares means and its 95% CI are from ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, and strata (4 strata from the combination of baseline use of steroid and previous use of biologic).
Exclude the 18-month time point

治験総括報告書 図 14-8.2.1.1 から引用

8.4.3　骨・軟骨代謝マーカー

骨代謝マーカー（CTX-I 及び P1NP）及び軟骨代謝マーカー（CTX-II 及び CTX-II／クレアチニン比）は、デノスマブ投与により、顕著に低下した。CTX-II は投与 3 ヵ月後に低下していたが、投与 6 ヵ月後までにほぼベースライン値に戻った。OPG、インタクト PTH、又は RANKL 濃度については、いずれの時点でも、デノスマブ投与による大きな影響は認められず、ベースライン値と同程度であった。

8.5　薬物動態の結果

投与 1、3、6、及び 12 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度を測定した。血清中デノスマブ濃度は、投与 1 ヵ月後に最も高い値を示し、その濃度は投与量に依存した。180 mg 群の投与 1 ヵ月後の血清中デノスマブ濃度の平均値は、60 mg 群の 3.9 倍であった。2 回目の投与後に血清中トラフ濃度は上昇していなかったため、薬物の累積はないと考えられた。

8.6　安全性の結果

安全性の解析は、12 ヵ月の治療期（投与 12 ヵ月後まで）を中心に行ったが、非投与期の有害事象（投与 12～24 ヵ月後まで）についても報告する。

8.6.1　曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.8.6-1 に示す。

60 mg 群の 69 名（95%）、180 mg 群の 66 名（87%）、及びプラセボ群の 69 名（88%）に予定された 2 回の治験薬が投与された。

表 2.7.6.8.6-1　治験薬の投与状況

	Placebo (N = 78)	Denosumab 60 mg Q6M (N = 73)	Denosumab 180 mg Q6M (N = 76)	All (N = 227)
Number of doses received - n (%)				
0	3 (4)	2 (3)	4 (5)	9 (4)
1	6 (8)	2 (3)	6 (8)	14 (6)
2	69 (88)	69 (95)	66 (87)	204 (90)

% = n / N * 100
治験総括報告書 表 11-2 から引用

8.6.2　有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」又は「関連なし」で判定された。

8.6.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8.6-2 に示す。

治療期（投与 12 ヵ月後まで）での有害事象のプロファイルは、投与群間で類似しており、有害事象は 60 mg 群の 58 名（82%）、180 mg 群の 55 名（76%）、及びプラセボ群の 68 名（91%）に認められた。非投与期（投与 12～24 ヵ月後まで）では、有害事象は 60 mg 群の 32 名（49%）、180 mg 群の 43 名（70%）、及びプラセボ群の 41 名（68%）に認められた。

表 2.7.6.8.6-2　有害事象の要約（治療期）（Subjects Exposed to Investigational Product）（20040144 24-Month Final Analysis）

	Placebo (N = 75) n (%)	Denosumab 60mg Q6M (N = 71) n (%)	Denosumab 180mg Q6M (N = 72) n (%)	Total (N = 143) n (%)
All adverse events	68 (91)	58 (82)	55 (76)	113 (79)
Serious adverse events	5 (7)	3 (4)	6 (8)	9 (6)
Adverse events leading to study withdrawal	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Adverse events leading to discontinuation of investigational product	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Investigational product related adverse events	7 (9)	9 (13)	9 (13)	18 (13)
Investigational product related serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
治験総括報告書 表 11-1 から引用

8.6.2.2　比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.8.6-3 に示す。

表 2.7.6.8.6-3　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象（治療期）
(Subjects Exposed to Investigational Product)（20040144 24-Month Final Analysis)

基本語	Placebo (N = 75) n (%)	Denosumab 60mg Q6M (N = 71) n (%)	Denosumab 180mg Q6M (N = 72) n (%)	Total (N = 143) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	68 (91)	58 (82)	55 (76)	113 (79)
関節リウマチ	25 (33)	22 (31)	21 (29)	43 (30)
上気道感染	6 (8)	11 (15)	8 (11)	19 (13)
副鼻腔炎	8 (11)	4 (6)	8 (11)	12 (8)
鼻咽頭炎	9 (12)	5 (7)	5 (7)	10 (7)
インフルエンザ	0 (0)	2 (3)	6 (8)	8 (6)
関節痛	3 (4)	5 (7)	2 (3)	7 (5)
気管支炎	3 (4)	3 (4)	4 (6)	7 (5)
尿路感染	1 (1)	4 (6)	3 (4)	7 (5)
咳嗽	5 (7)	5 (7)	1 (1)	6 (4)
疲労	3 (4)	6 (8)	0 (0)	6 (4)
頭痛	1 (1)	1 (1)	4 (6)	5 (3)
背部痛	4 (5)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
不眠症	4 (5)	1 (1)	3 (4)	4 (3)
浮動性めまい	4 (5)	2 (3)	0 (0)	2 (1)

N= Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 9.0
Includes only treatment-emergent adverse events that started before the month 12 evaluation
治験総括報告書 表 11-4 から引用

8.6.2.3　治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象

治療期では、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象は、60 mg 群の 9 名（13%）、180 mg 群の 9 名（13%）、及びプラセボ群の 7 名（9%）に認められた。デノスマブ群で 2 名以上に認められた治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象は、上気道感染（60 mg 群 1 名、180 mg 群 2 名）、頭痛（180 mg 群 2 名）、帯状疱疹（60 mg 群 2 名）、及び筋痙縮（60 mg 群 1 名、180 mg 群 1 名）であった。上気道感染及び筋痙縮は、プラセボ群の各 1 名に認められた。非投与期では、治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象は 3 名（各群 1 名）に認められ、その内容は、副鼻腔炎（60 mg 群 1 名、180 mg 群 1 名）及び関節リウマチ（プラセボ群 1 名）であった。

8.6.2.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、180 mg 群の 1 名及びプラセボ群の 1 名に認められ、いずれも乳癌であった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

8.6.2.5　死亡

治験期間中の死亡は認められなかった。

8.6.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、治療期では、60 mg 群の 3 名（4%）、180 mg 群の 6 名（8%）、及びプラセボ群の 5 名（7%）に認められ、非投与期では、60 mg 群の 5 名（8%）、180 mg 群の 5 名（8%）、及びプラセボ群の 6 名（10%）に認められた。治療期及び非投与期で各群の重篤な有害事象の発現率は同程度であり、投与群間で類似していた。24 ヵ月の治験期間を通して、治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象は認められなかった。

8.6.2.7　その他の重要な有害事象

本治験では、低カルシウム血症を重要な有害事象とした。

治験期間中、1 名に軽度の低カルシウム血症（非重篤）が発現した。本事象は、治験薬との因果関係を関連なしと判定された。

8.6.3　臨床検査値

生化学検査及び血液学的検査で、デノスマブ投与による変化の傾向は認められなかった。

治験薬投与開始後にアルブミン補正カルシウム値が共通毒性規準（Common Toxicity Criteria: CTC）グレードで 2 以上変化した被験者はいなかった。

いずれの評価時点でも、カルシウム値（平均値）は 3 投与群で同様であったが、アルブミン補正カルシウム値は、デノスマブ投与群ではベースラインからわずかに低下し、投与 1 ヵ月後に最も顕著に低下が認められた（平均値［標準偏差］：プラセボ群 0.35% [3.90]、60 mg 群−2.04% [3.82]、180 mg 群−2.11% [4.66]）。投与 24 ヵ月後では、アルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率は、デノスマブ投与群とプラセボ群で同様であった。

8.6.4　抗デノスマブ抗体の発現率

治験期間中にデノスマブに対する中和抗体が認められた被験者はいなかった。

8.7　結論

デノスマブの投与により、MRI で判定した骨びらんの進行の顕著な抑制、すべての測定部位での BMD の増加、骨代謝マーカー及び軟骨代謝マーカーの低下が認められた。デノスマブ投与で懸念される安全性関連の事象は認められなかった。各デノスマブ群での治験期間中の有害事象の発現率は、プラセボ群と同程度であった。治験期間中に治験薬との因果関係を関連ありと判定された重篤な有害事象は認められず、死亡も認められなかった。本治験から、デノスマブ 180 mg を 6 ヵ月に 1 回投与した関節リウマチ患者では、投与 6 ヵ月後の骨びらんはベースラインから顕著に減少し、プラセボ群と比較して有意であった。この効果は、治療期間を通して持続した。また、デノスマブ 180 mg の投与により腰椎、大腿骨近位部、大腿部頸部、及び大腿骨転子部の BMD が大幅に増加し、手の BMD も増加した。デノスマブのいずれの用量でも、投与 3 及び 6 ヵ月後の CTX-I と P1NP が低下した。CTX-II 及び CTX-II ／クレアチニン比の値は、投与 3 ヵ月後では低下していたが、投与 6 ヵ月後までにほぼベース

ライン値に戻ったことから、軟骨保護の観点からはより高頻度の投与が必要である可能性が示唆された。

9. An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis（試験 20060289）

……資料番号 5.3.5.4-1（試験略名：欧米長期）

9.1 治験方法

9.1.1 治験責任医師

[redacted]、他 177 名

9.1.2 治験実施医療機関

[redacted]、他 177 施設（北米、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、及びオーストラリア）

9.1.3 治験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

9.1.4 開発のフェーズ

第 III 相

9.1.5 目的

9.1.5.1 主目的

デノスマブ又はプラセボを投与されていた被験者を対象として、有害事象のモニタリング、免疫原性、及び臨床検査値により評価した 10 年間（試験 20030216 の 3 年間と本治験の 7 年間）又は 7 年間（本治験の 7 年間）のデノスマブの安全性及び忍容性を検討する。

9.1.5.2 副次目的

デノスマブ又はプラセボを投与されていた被験者を対象に以下の項目について検討する。

- 腰椎、大腿骨近位部、及び橈骨遠位端 1/3 の骨密度（bone mineral density: BMD）変化に対するデノスマブの効果
- デノスマブ投与後の椎体骨折及び非椎体骨折の発生率
- 骨代謝マーカーに対するデノスマブの効果
- 投与 10 日後の血清カルシウム値のベースラインからの変化量
- 骨組織構造に対するデノスマブの 10 年間投与の効果（デノスマブを投与されていた被験者）

9.1.6　治験方法

本治験は、腰椎又は大腿骨近位部の BMD T スコアが−4.0 ≤ T スコア < −2.5 の閉経後骨粗鬆症の女性を対象とした 3 年間のプラセボ対照試験（試験 20030216）を完了した被験者を組み入れた、国際共同、多施設、非盲検、単一群の延長試験である。本治験では、すべての被験者にデノスマブ（60 mg）を 6 ヵ月に 1 回（Q6M）で皮下投与した。すべての被験者にカルシウム（≥ 1 g）及びビタミン D（≥ 400 IU）を毎日補充した。

治験デザイン及び評価スケジュールを図 2.7.6.9.1-1 に示す。

図 2.7.6.9.1-1　治験デザイン及び評価スケジュール（1／2）

Screening/Day 1 (may occur on the same day)	Day 10	Months 3 and 4 (PK/PD Sub-Study Only)	Months 3, 9, 15, 21 Telephone Contacts	Months 6, 12, and 18	Month 24
Informed Consent Physical Examination[1,2] Vital Signs[1,2] DXA (Lumbar Spine, Hip)[1] DXA (Distal Radius)[1,3] Hematology[1] Serum Chemistry[1] Concomitant Medications[1,2] AE Collection[1,2] Fracture Recording[1,2] Lateral Spine Radiographs (Lumbar and Thoracic)[1] Anti-denosumab Ab[1] Bone Turnover Markers[1,4] Denosumab SC Injection	Bone Turnover Markers[4] PK/PD[9] Serum Calcium and Albumin Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording Follow-up to Day 10 (only if abnormal serum calcium at Day 10)[5] Serum Calcium and Albumin (lab repeat) Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording	Month 3 and 4 PK/PD[9] Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording	Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording	Vital Signs Hematology Serum Chemistry Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording Denosumab SC Injection PK/PD (month 6 only)[9] Bone Turnover Markers[4,6] Anti-denosumab Ab[10] Month 12 only: Physical Examination DXA (Lumbar Spine, Hip) DXA (Distal Radius)[3] Anti-denosumab Ab	Physical Examination Vital Signs DXA (Lumbar Spine, Hip) DXA (Distal Radius)[3] Hematology Serum Chemistry Bone Turnover Markers[4] Anti-denosumab Ab Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording Lateral Spine Radiographs (Lumbar and Thoracic) Transiliac Bone Biopsy[8] Informed Consent[11] Denosumab SC Injection

[1] These assessments are conducted as part of the 20030216 Month 36 visit and need not be repeated for screening.
[2] Assessments that must be repeated on Day 1 in the event that Day 1 takes place on a different date than the 20030216 Month 36 visit.
[3] Distal radius assessments will be conducted in a subset of subjects who participated in the 20030216 DXA sub-study.
[4] Bone turnover marker assessments will be conducted in a subset of subjects who participated in the 20030216 Bone Marker sub-study. Fasting is required for these blood draws.
[5] Required within 21 days of Day 10 visit only for those subjects with an albumin-adjusted serum calcium value below 7.5mg/dL (1.875 mmol/L) at the Day 10 visit.
[6] Bone turnover markers at months 6 and 12 only.
[8] Bone biopsy assessments will be conducted in a subset of approximately 50 subjects who have received denosumab for 5 years.
[9] PK/PD assessments will be conducted in a subset of subjects who participated in the 20030216 PK sub-study. Fasting is required for these blood draws.
[10] Anti-denosumab is only at month 6 and only for those subjects receiving pre-filled syringe investigational product.
[11] Subjects may sign the informed consent addendum at any time prior to or at month 24.

図 2.7.6.9.1-1　治験デザイン及び評価スケジュール（2／2）

Months 27 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, and 81 Telephone Contacts	Months 30, 42, 54, 66, and 78	Month 48	Months 36 & 60	Month 72	Month 84/End of Study[6]
Concomitant Medications AE Collection Fracture Recording	Vital Signs Concomitant Medications Oral event collection (at months 42, 54, 66, and 78) AE Collection Fracture Recording Denosumab SC Injection	Physical Examination[2] Vital Signs Hematology Serum Chemistry Concomitant Medications Oral event collection AE Collection Fracture Recording Bone Turnover Markers[4] Anti-denosumab Ab Denosumab SC Injection	Vital Signs Hematology Serum Chemistry Concomitant Medications Oral event collection AE Collection Fracture Recording DXA (Lumbar Spine, Hip) DXA (Distal Radius)[3] Bone Turnover Markers[4] Anti-denosumab Ab Denosumab SC Injection Lateral Spine[1] Radiographs (Lumbar and Thoracic)	Vital Signs Hematology Serum Chemistry Concomitant Medications Oral event collection AE Collection Fracture Recording Bone Turnover Markers[4] Anti-denosumab Ab Denosumab SC Injection	Physical Examination[2] Vital Signs Hematology Serum Chemistry Concomitant Medications Oral event collection AE Collection Fracture Recording DXA (Lumbar Spine, Hip) DXA (Distal Radius)[3] Bone Turnover Markers[4] Anti-denosumab Ab Lateral Spine[1] Radiographs (Lumbar and Thoracic) Transiliac Bone Biopsy[5] Quantitative Computed Tomography[7]

1. Lateral spine radiographs (lumbar and thoracic) performed at months 36, 60, and 84
2. Physical examination performed at months 48 and 84
3. Distal radius will be conducted in a subset of subjects. This subset of subjects may include new subjects continuing in the 5 year extension and subjects that were on the DXA sub-study from the 20030216 study.
4. Bone turnover marker assessments will be conducted in a subset of subjects. This subset of subjects may include new subjects continuing in the 5 year extension and subjects that were in the Bone Marker sub-study from the 20030216 study. Fasting is required for these blood draws
5. Bone biopsy assessments will be conducted in a subset of approximately 50 subjects who have received denosumab for up to 10 years. Blood sample will also be collected to analyze bone turnover markers CTX-I and P1NP
6. If a subject terminates or withdraws consent prior to the month 84 visit, then an early termination visit should be conducted that includes all month 84 assessments. If the early termination visit occurs within 6 months of the last DXA scans and radiographs, then these imaging assessments do not need to be repeated
7. Quantitative Computed Tomography will be conducted in a subset of approximately 30 subjects who had participated in a similar sub-study in the 20030216 trial

9.1.7　被験者数

計画時: 4900～5600 名

組み入れ時: 4550 名

被験者数の設定根拠

本治験は、試験 20030216 で治験を完了した被験者での、潜在的な集団のバイアス及び長期安全性の一般化の検討を目的とした。安全性の主要評価項目では統計的検定を計画しなかったため、被験者数の設定は行わなかった。

9.1.8　対象

試験 20030216 の投与 36 ヵ月後の来院を完了した閉経後女性で、以下に示す選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者を適格とした。

9.1.8.1　主な選択基準

- 試験 20030216 の治験期間中に治験薬の投与を中止しておらず、投与 36 ヵ月後の来院を完了している患者

9.1.8.2　主な除外基準

- 永続的に歩行不能の患者（ただし、杖、歩行器などの補助器具の使用は可とする）
- 試験 20030216 の治験期間中に治験薬を 2 回以上投与されなかった患者
- 試験 20030216 の治験期間中に哺乳動物細胞由来製剤に対する過敏症が認められた患者
- 試験 20030216 の最後の 6 ヵ月間（30 ヵ月後の来院から 36 ヵ月後の来院までの間）にカルシウム補充に忍容性を示さなかった患者
- 次の骨粗鬆症薬を現在投与されている患者: ビスフォスフォネート、カルシトニン、フッ化物、副甲状腺ホルモン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、経口（全身性）又は経皮吸収のエストロゲン（膣粘膜吸収製剤及びエストロゲンクリームを除く）、ストロンチウム、又はチボロン
- 骨生検を受ける被験者のみ、テトラサイクリン誘導体に対して、過敏症の既往又は疑いがある患者、もしくは禁忌の患者

9.1.9　治験薬、用量及び投与方法

9.1.9.1　被験薬

デノスマブは、pH 5.2 の 10 mM 酢酸、5%ソルビトールを含む処方緩衝液を用いて 60 mg/mL に調製した、ガラスバイアル又はプレフィルドシリンジ（pre-filled syringe: PFS）に入った無菌、透明、無色、保存剤無添加の注射用剤として提供した。デノスマブの PFS 製剤組成は、0.01%ポリソルベート 20 の添加以外はバイアル製剤と同一である。デノスマブ 60 mg を Q6M で皮下投与した。

9.1.10　投与期間

84 ヵ月（7 年）（最終投与は 78 ヵ月時）

デノスマブの継続投与 10 年間（試験 20030216 の 3 年間と本治験［非盲検］の 7 年間）のデータを本報告では記載する。

9.1.11　評価項目

9.1.11.1　主要評価項目

以下の項目の安全性を評価する。

- 有害事象の発現率
- 重篤な有害事象の発現率
- 臨床検査値の変化
- 抗デノスマブ抗体の発現率

9.1.11.2　副次評価項目

- 腰椎、大腿骨近位部、及び橈骨遠位端 1/3 の BMD の測定値、並びに本治験のベース

ラインからの変化量及び変化率

- 腰椎、大腿骨近位部、及び橈骨遠位端 1/3 の BMD の測定値、並びに試験 20030216 のベースラインからの変化量及び変化率
- 投与 24、36、60、及び 84 ヵ月後の椎体骨折の発生率
- 治験期間中の非椎体骨折の発生率
- 骨代謝マーカー（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［C-telopeptide type I, a breakdown product of collagen type I: CTX-I］及び 1 型プロコラーゲン N-プロペプチド［procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP］）の測定値、並びに本治験のベースラインからの変化量及び変化率
- 骨代謝マーカー（CTX-I 及び P1NP）の測定値、並びに試験 20030216 のベースラインからの変化量及び変化率
- 投与 10 日後のアルブミン補正血清カルシウム値の測定値、並びに本治験のベースラインからの変化量及び変化率
- 各測定時点での血清中デノスマブ濃度
- 投与 24 及び 84 ヵ月後の骨生検測定値（腸骨生検検体のマイクロ CT による骨組織形態計測パラメータ、骨組織評価、3 次元骨構造パラメータ）

9.1.12 統計手法

本延長試験の主目的は、安全性を評価することであり、有害事象の発現率（有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、治験の中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象など）を要約した。血清カルシウム値のベースラインから投与 10 日後までの変化量及び変化率を要約し、シフトテーブルを作成した。

すべての解析は、特に記述がなければ、試験 20030216 で無作為割付された投与群ごとに実施した。連続変数は、平均値、標準偏差、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値、及び欠測値でないオブザベーション数 n を用いて記述的に要約した。名義及び順序カテゴリカル変数は、頻度及び百分率で示した。検定の結果（*P* 値）及び信頼区間は、探索的、記述的に要約した。骨代謝マーカー、骨生検、及び骨折の評価項目を要約した。

腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3 の BMD は、試験 20030216 で無作為割付された投与群ごとに示した。BMD の測定値、試験 20030216 のベースラインのからの変化量及び変化率、並びに本延長試験（20060289）のベースラインからの変化量及び変化率は、すべての測定時点で記述統計を用いて要約した。変化率の平均値と 95%信頼区間の図は、BMD の測定部位ごとに示した。BMD のベースラインからの変化率は、各測定部位、試験 20030216 で無作為割付された投与群、及び測定時点で、有意水準両側 0.05 の一標本 t 検定を用いて解析した。また、期間を通しての BMD の単調増加の評価を、各投与群に対して実施した。

椎体骨折の評価項目は以下に示す骨折とした。

1) 新規椎体骨折
2) 新規臨床椎体骨折

3) 新規の中等度（Genant 半定量評価法のグレード 2）又は重度（Genant 半定量評価法のグレード 3）の椎体骨折
4) 新規及び悪化した椎体骨折

非椎体骨折の評価項目は以下に示す骨折とした。

1) 非椎体骨折
2) 主要な非椎体骨折
3) 股関節骨折

本治験での結果は、試験 20030216 でデノスマブを投与されていた被験者（長期デノスマブ投与群）と試験 20030216 でプラセボを投与されていた被験者（新規デノスマブ投与群）の 2 群に分けて記載する。長期デノスマブ投与群の被験者は、合計 10 年間デノスマブの投与を受けたこととなる。新規デノスマブ投与群の被験者は、本治験で初めてデノスマブの投与を受け、合計 7 年間デノスマブの投与を受けたこととなる。

9.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9.2-1 に示す。

試験 20030216 を完了した被験者のうち 4550 名が本治験に組み入れられ、このうち長期デノスマブ投与群は 2343 名、新規デノスマブ投与群は 2207 名であった。

全体で 2626 名が本治験を完了した（長期デノスマブ投与群 1343 名［57.3%］、新規デノスマブ投与群 1283 名［58.1%］、以下同順）。1924 名（1000 名［42.7%］、924 名［41.9%］）が本治験を中止した。治験を中止した主な理由は、同意撤回（18.2%、18.1%）、有害事象（6.6%、5.5%）、及びその他（8.5%、8.2%）であった。

合計 4549 名（>99.9%）の被験者が治験薬の投与を受け、2586 名（1260 名［57.1%］、1326 名［56.6%］）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した主な理由は、同意撤回（18.5%、17.6%）、有害事象（7.1%、8.3%）、及びその他（7.7%、8.6%）であった。

表 2.7.6.9.2-1　被験者の内訳

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M n (%)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M n (%)	All n (%)
Enrolled	2207	2343	4550
Completed study	1283 (58.1)	1343 (57.3)	2626 (57.7)
Discontinued study	924 (41.9)	1000 (42.7)	1924 (42.3)
Consent withdrawn	399 (18.1)	427 (18.2)	826 (18.2)
Other	181 (8.2)	198 (8.5)	379 (8.3)
Adverse event	122 (5.5)	155 (6.6)	277 (6.1)
Death	101 (4.6)	110 (4.7)	211 (4.6)
Lost to follow-up	73 (3.3)	61 (2.6)	134 (2.9)
Noncompliance	20 (0.9)	13 (0.6)	33 (0.7)
Administrative decision	14 (0.6)	13 (0.6)	27 (0.6)
Requirement for alternative therapy	4 (0.2)	14 (0.6)	18 (0.4)
Protocol deviation	6 (0.3)	5 (0.2)	11 (0.2)
Ineligibility determined	3 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.2)
Disease progression	1 (< 0.1)	0 (0.0)	1 (< 0.1)

Treatment groups are the original randomized assignments in Study 20030216. All subjects in Extension Study 20060289 were to receive denosumab 60 mg Q6M. Percentages are based on number of subjects enrolled.
Subject 6633094 (randomized to denosumab in Study 20030216) died during Extension Study 20060289 from ovarian cancer that was diagnosed during Study 20030216. Since this fatal event resulting in study discontinuation did not start after Extension Study 20060289 first dose date, it is not considered treatment-emergent in Extension Study 20060289.
Subject 6831205 (randomized to denosumab in Study 20030216) died during Extension Study 20060289 from arteriosclerosis that started in Study 20030216 but was not reported. Since this fatal event resulting in study discontinuation did not start after Extension Study 20060289 first dose date, it is not considered treatment-emergent in Extension Study 20060289.
治験総括報告書 表 9-1 から引用

9.3　被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.9.3-1 に、ベースラインの BMD T スコアを表 2.7.6.9.3-2 に示す。

人口統計学的データは、長期デノスマブ投与群と新規デノスマブ投与群でバランスが取れていた。組み入れられた被験者はすべて女性であり、主な人種は白人（93.0%）であった。本治験の組み入れ時の年齢の平均値は 74.8 歳（SD: 5.0、範囲: 63～93 歳）であった。ベースラインの BMD T スコアは、長期デノスマブ投与群で新規デノスマブ投与群と比較し高かった。ベースラインの骨代謝マーカー（血清 CTX-I 及び血清 P1NP）は、長期デノスマブ投与群で新規デノスマブ投与群と比較し低かった。

表 2.7.6.9.3-1　人口統計学的データ

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2207)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343)	All (N = 4550)
Sex - n (%)			
Female	2207 (100.0)	2343 (100.0)	4550 (100.0)
Ethnic group / race - n (%)			
White or Caucasian	2063 (93.5)	2169 (92.6)	4232 (93.0)
Black or African American	16 (0.7)	19 (0.8)	35 (0.8)
Hispanic or Latino	121 (5.5)	145 (6.2)	266 (5.8)
Asian	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)
Japanese	3 (0.1)	5 (0.2)	8 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Other	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Age (years)			
n	2207	2343	4550
Mean	74.8	74.9	74.8
SD	5.1	5.0	5.0
Median	75.0	75.0	75.0
Q1, Q3	72.0, 78.0	71.0, 78.0	71.0, 78.0
Min, Max	63, 93	63, 93	63, 93
Age group - n (%)			
60 - 64 years	58 (2.6)	49 (2.1)	107 (2.4)
65 - 69 years	326 (14.8)	320 (13.7)	646 (14.2)
70 - 74 years	672 (30.4)	716 (30.6)	1388 (30.5)
≥ 75 years	1151 (52.2)	1258 (53.7)	2409 (52.9)
Geriatric age group - n (%)			
≥ 65 years	2149 (97.4)	2294 (97.9)	4443 (97.6)
≥ 75 years	1151 (52.2)	1258 (53.7)	2409 (52.9)
Years since menopause			
n	2199	2341	4540
Mean	26.7	26.7	26.7
SD	7.4	7.3	7.3
Median	26.0	26.0	26.0
Q1, Q3	22.0, 31.0	22.0, 31.0	22.0, 31.0
Min, Max	5, 59	7, 54	5, 59

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects enrolled
Percentages based on number of subjects enrolled
治験総括報告書 表 9-3 から引用

表 2.7.6.9.3-2　ベースラインの BMD T スコア

	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Lumbar spine								
Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2207)	2120	-2.81	0.75	-5.3	-3.30	-2.90	-2.40	1.0
Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343)	2246	-2.14	0.80	-4.5	-2.70	-2.20	-1.80	4.4
All (N = 4550)	4366	-2.47	0.84	-5.3	-3.00	-2.50	-2.00	4.4
Total hip								
Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2207)	2086	-1.93	0.80	-4.2	-2.50	-2.00	-1.40	1.0
Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343)	2230	-1.50	0.79	-3.8	-2.10	-1.50	-1.00	1.0
All (N = 4550)	4316	-1.71	0.83	-4.2	-2.30	-1.70	-1.20	1.0
Femoral neck								
Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2207)	2086	-2.17	0.72	-4.4	-2.70	-2.20	-1.70	1.3
Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343)	2230	-1.83	0.75	-3.9	-2.40	-1.90	-1.40	1.2
All (N = 4550)	4316	-1.99	0.75	-4.4	-2.50	-2.00	-1.50	1.3

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects enrolled
治験総括報告書 表 9-5 から引用

9.4　有効性の結果

9.4.1　骨密度

腰椎 BMD の試験 20030216 のベースラインからの変化率(最小二乗平均値)を図 2.7.6.9.4-1 に示す。

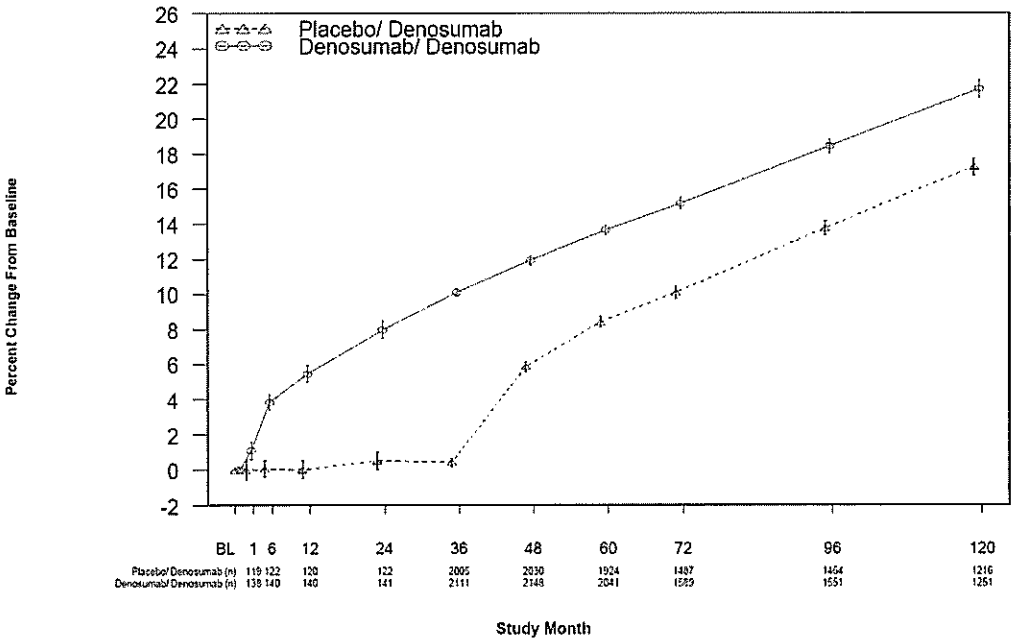
1)　長期デノスマブ投与群

BMD の試験 20030216 のベースラインからの変化率について、投与 84 ヵ月後（デノスマブ投与 10 年後）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、腰椎で 21.7%（21.2～22.2）、大腿骨近位部で 9.2%（8.9～9.5）、大腿骨頸部で 9.0%（8.6～9.4）、及び橈骨遠位端 1/3 で 2.8%（1.6～4.1）であり、BMD の増加は 10 年間にわたり認められた。

2)　新規デノスマブ投与群

投与 84 ヵ月後（デノスマブ投与 7 年後）での BMD の本治験のベースラインからの変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、腰椎で 16.5%（16.1～16.9）、大腿骨近位部で 7.4%（7.1～7.6）、大腿骨頸部で 7.1%（6.8～7.4）、及び橈骨遠位端 1/3 で 2.2%（0.9～3.6）であり、BMD の増加は 7 年間にわたり認められた。

図 2.7.6.9.4-1　腰椎 BMD の試験 20030216 のベースラインからの変化率
（最小二乗平均値 + 95%信頼区間）



BL = Study 20030216 baseline; BMD = Bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; n = number of subjects with observed data; Q6M = every 6 months.

Data from Study 20030216 start through Extension Study 20060289 month 84.

Treatment groups are the original randomized assignments in Study 20030216.

All subjects in Extension Study 20060289 were to receive denosumab 60 mg Q6M.

Extension Study 20060289 baseline DXA BMD values were imputed when missing.

For each BMD location, subjects were required to have an Extension Study 20060289 baseline and at least 1 postbaseline DXA BMD measurement during Extension Study 20060289 to be included in the analysis.

Based on a repeated measures mixed effects model adjusting for treatment, age stratification variable, visit, baseline value, machine type, treatment-by-visit interaction, and baseline value-by-machine type interaction.

治験総括報告書 図 10-1 から引用

9.4.2　骨折

9.4.2.1　椎体骨折

試験 20030216 開始からの 1 年ごとの新規椎体骨折の発生率を図 2.7.6.9.4-2 に示す。

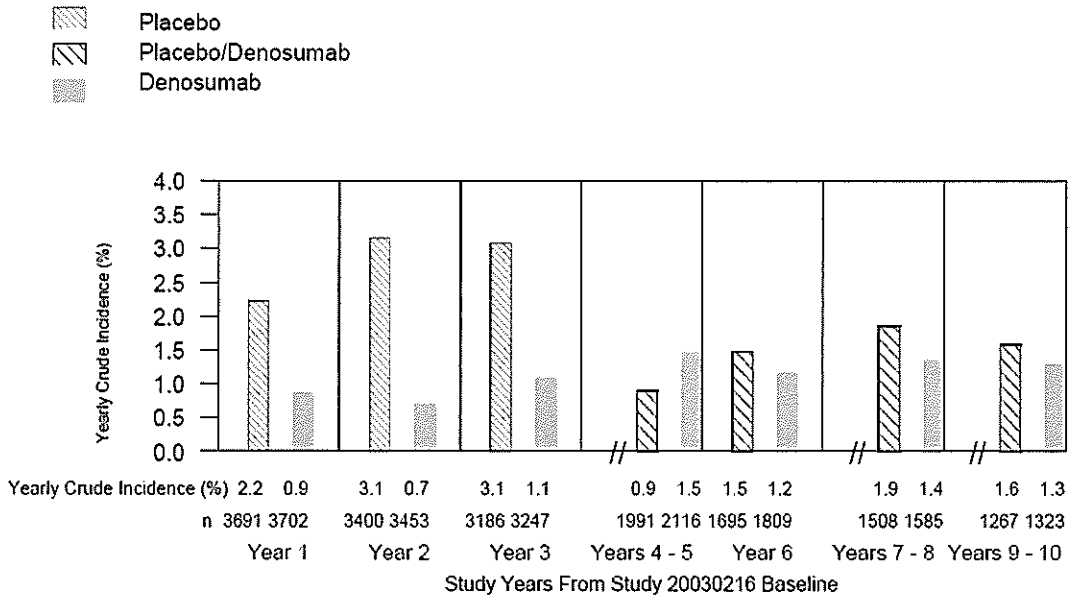
1)　長期デノスマブ投与群

長期デノスマブ投与群では、本治験のベースラインから投与 84 ヵ月後までの 7 年間に少なくとも 1 回新規椎体骨折が発生した被験者の割合は 7.0%（149/2116 名）であった。1 年ごとの新規椎体骨折の発生率は、本治験期間中もデノスマブの投与により、低いままであった。本治験の投与 84 ヵ月後までに、長期デノスマブ投与群の 2343 名中 43 名（1.8%）に臨床椎体骨折が発生した。

2)　新規デノスマブ投与群

新規デノスマブ投与群では、本治験のベースラインから投与 84 ヵ月後までに少なくとも 1 回新規椎体骨折が発生した被験者の割合は 7.3%（145/1991 名）であった。1 年ごとの新規椎体骨折の発生率は、本治験でのデノスマブの投与開始により、低くなった。本治験の投与 84 ヵ月後までに、新規デノスマブ投与群の 2207 名中 33 名（1.5%）に臨床椎体骨折が発生した。

図 2.7.6.9.4-2　試験 20030216 開始からの 1 年ごとの新規椎体骨折の発生率



n = number of subjects in Study 20030216 primary efficacy analysis set with an evaluation at the beginning of each year.
治験総括報告書 図 10-5 から引用

9.4.2.2　非椎体骨折

1)　長期デノスマブ投与群

長期デノスマブ投与群では、本治験のベースラインから投与 84 ヵ月後までに非椎体骨折が発生した被験者の割合は 7.3%（172/2343 名）であった。本治験開始から 7 年間の非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 推定値は 9.3%であった。1 年ごとの非椎体骨折の発生率の Kaplan-Meier 推定値は、デノスマブの投与により、低いままであった（投与 1、2、3、4、5、6、及び 7 年時でそれぞれ 1.5%、1.2%、1.8%、1.6%、0.8%、1.1%、及び 1.9%）。

2)　新規デノスマブ投与群

新規デノスマブ投与群では、本治験のベースラインから投与 84 ヵ月後までに非椎体骨折が発生した被験者の割合は 9.9%（219/2207 名）であった。本治験開始から 7 年間の非椎体骨折発生率の Kaplan-Meier 推定値は 12.3%であった。1 年ごとの非椎体骨折の発生率の Kaplan-Meier 推定値は、デノスマブの投与により、低いままであった（投与 1、2、3、4、5、6、及び 7 年時でそれぞれ 2.5%、2.0%、2.6%、1.2%、1.8%、1.5%、及び 1.7%）。

9.4.3　骨代謝マーカー

1)　長期デノスマブ投与群

長期デノスマブ投与群では、骨代謝マーカー（血清 CTX-I、血清 P1NP）の低下は、試験 20030216 の投与 6 ヵ月後で認められた（試験 20030216 のベースラインからの変化率の中央値［Q1, Q3］：それぞれ−80%［−86, −67］及び−66%［−78, −56］）。これらの低下は、デノスマブの 120 ヵ月（試験 20030216 の開始から本治験の投与 84 ヵ月後まで）の投与期間中持続した（投与 120 ヵ月後: それぞれ−53%［−84, −12］及び−57%［−74, −38］）。

2)　新規デノスマブ投与群

新規デノスマブ投与群では、血清 CTX-I 及び血清 P1NP の低下は、本治験の投与 6 ヵ月後で認められた（本治験のベースラインからの変化率の中央値［Q1, Q3］：それぞれ−85%［−91, −73］及び−71%［−78, −62］）。これらの低下は、本治験のベースラインから投与 84 ヵ月後まで持続した（本治験の投与 84 ヵ月後: それぞれ−64%［−86, −28］及び−59%［−73, −40］）。

9.4.4　骨生検

デノスマブを 10 年間投与した後の骨組織は正常であった（骨構造、層板構造及び石灰化が正常）。骨軟化症、線維性骨、及び骨髄線維化等の病理所見は認められなかった。本治験の投与 84 ヵ月後の骨組織形態所見から、デノスマブの骨吸収抑制作用は持続していることが示された。骨形成に関連する指標（骨芽細胞の類骨接触面、類骨面、及び類骨幅など）及び骨構造に関連する指標（海綿骨量及び骨梁数など）は、本治験の投与 24 ヵ月後と 84 ヵ月後で概ね同様であった。

9.5　安全性の結果

9.5.1　曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.9.5-1 に示す。

長期デノスマブ投与群では、2343 名全員がデノスマブの投与を 1 回以上受け、1240 名（52.9%）が治験実施計画書で規定した 14 回の投与を受けた。新規デノスマブ投与群では、2207 名のうち 2206 名がデノスマブの投与を 1 回以上受け、1180 名（53.5%）が治験実施計画書で規定した 14 回の投与を受けた。

表 2.7.6.9.5-1　治験薬の投与状況（Study 20060289 All Enrolled Subjects）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M
Number of subjects enrolled	2207	2343
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of investigational product	2206	2343
Number of injections		
1	100 (4.5%)	99 (4.2%)
2	57 (2.6%)	68 (2.9%)
3	57 (2.6%)	60 (2.6%)
4	197 (8.9%)	203 (8.7%)
5	51 (2.3%)	59 (2.5%)
6	75 (3.4%)	76 (3.2%)
7	52 (2.4%)	72 (3.1%)
8	66 (3.0%)	77 (3.3%)
9	69 (3.1%)	77 (3.3%)
10	84 (3.8%)	80 (3.4%)
11	61 (2.8%)	62 (2.6%)
12	60 (2.7%)	66 (2.8%)
13	97 (4.4%)	104 (4.4%)
14	1180 (53.5%)	1240 (52.9%)

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
治験総括報告書 表 12-1 から引用

9.5.2　有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」又は「関連なし」で判定された。

9.5.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9.5-2 に示す。

有害事象は、長期デノスマブ投与群の 92.7%（2173/2343 名）、新規デノスマブ投与群の 93.8%（2070/2206 名）に認められた。本治験の有害事象は、年間 100 人あたり 174.7 事象（長期デノスマブ投与群: 174.8 事象／100 人･年、新規デノスマブ投与群: 174.5 事象／100 人･年）であった。

表 2.7.6.9.5-2　有害事象の要約（Study 20060289 Safety Analysis Set）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2206) n (%)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343) n (%)	All (N = 4549) n (%)
Adverse events regardless of relationship			
All	2070 (93.8)	2173 (92.7)	4243 (93.3)
Serious	945 (42.8)	1014 (43.3)	1959 (43.1)
Fatal	101 (4.6)	108 (4.6)	209 (4.6)
Leading to study discontinuation	145 (6.6)	173 (7.4)	318 (7.0)
Leading to investigational product discontinuation	184 (8.3)	216 (9.2)	400 (8.8)
Adverse events related to investigational product[a]			
All	185 (8.4)	188 (8.0)	373 (8.2)
Serious	26 (1.2)	28 (1.2)	54 (1.2)
Fatal	1 (< 0.1)	0 (0.0)	1 (< 0.1)
Leading to study discontinuation	16 (0.7)	9 (0.4)	25 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	30 (1.4)	25 (1.1)	55 (1.2)

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; Includes only treatment-emergent adverse events.
[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.
治験総括報告書 表 12-2 から引用

9.5.2.2　比較的よく見られる有害事象

全体での発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.9.5-3 に示す。

治験期間を通して、有害事象の発現率は長期デノスマブ投与群と新規デノスマブ投与群で概ね同様であった。全体で比較的よく見られた有害事象は、関節痛（23.8%、6.2 事象／100 人･年）、背部痛（22.2%、5.6 事象／100 人･年）、高血圧（21.5%、5.0 事象／100 人･年）であった。

治験薬との因果関係を関連ありと判定された有害事象は、全体で 8.2%（373/4549 名、3.0 事象 ／ 100 人･年）に認められた。

表 2.7.6.9.5-3　全体での発現率が 5%以上であった有害事象

(Study 20060289 Safety Analysis Set)

基本語	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2206) n (%)	Denosumab/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 2343) n (%)	All (N = 4549) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	2070 (93.8)	2173 (92.7)	4243 (93.3)
関節痛	533 (24.2)	548 (23.4)	1081 (23.8)
背部痛	511 (23.2)	500 (21.3)	1011 (22.2)
高血圧	469 (21.3)	508 (21.7)	977 (21.5)
変形性関節症	380 (17.2)	414 (17.7)	794 (17.5)
鼻咽頭炎	372 (16.9)	385 (16.4)	757 (16.6)
白内障	329 (14.9)	324 (13.8)	653 (14.4)
四肢痛	267 (12.1)	293 (12.5)	560 (12.3)
転倒	248 (11.2)	277 (11.8)	525 (11.5)
尿路感染	250 (11.3)	259 (11.1)	509 (11.2)
気管支炎	213 (9.7)	228 (9.7)	441 (9.7)
筋骨格痛	200 (9.1)	233 (9.9)	433 (9.5)
高コレステロール血症	216 (9.8)	200 (8.5)	416 (9.1)
膀胱炎	198 (9.0)	216 (9.2)	414 (9.1)
インフルエンザ	181 (8.2)	192 (8.2)	373 (8.2)
肺炎	168 (7.6)	204 (8.7)	372 (8.2)
挫傷	184 (8.3)	177 (7.6)	361 (7.9)
浮動性めまい	176 (8.0)	168 (7.2)	344 (7.6)
咳嗽	172 (7.8)	168 (7.2)	340 (7.5)
貧血	147 (6.7)	177 (7.6)	324 (7.1)
坐骨神経痛	152 (6.9)	170 (7.3)	322 (7.1)
下痢	145 (6.6)	155 (6.6)	300 (6.6)
うつ病	143 (6.5)	147 (6.3)	290 (6.4)
回転性めまい	146 (6.6)	144 (6.1)	290 (6.4)
上気道感染	139 (6.3)	130 (5.5)	269 (5.9)
便秘	145 (6.6)	120 (5.1)	265 (5.8)
心房細動	115 (5.2)	117 (5.0)	232 (5.1)
頭痛	124 (5.6)	105 (4.5)	229 (5.0)

Treatment groups are the original randomized assignments in the 20030216 study; All subjects in the 20060289 study are to receive denosumab 60 mg Q6M.
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the 'All' column and coded using MedDRA version 18.0
治験総括報告書 表 12-3 から引用

9.5.2.3　治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象の発現率は、長期デノスマブ投与群、新規デノスマブ投与群ともに低かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で 8.8%（400/4549 名）に認められた。そのうち 10 名以上に発現した有害事象は、認知症（0.3%）、アルツハイマー型認知症（0.2%）、及び乳がん（0.2%）であった。

治験の中止に至った有害事象は、全体で 7.0%（318/4549 名）に認められた。そのうち 10 名以上に発現した有害事象は、認知症（0.4%）及びアルツハイマー型認知症（0.2%）であっ

た。

9.5.2.4　死亡

治験期間を通して、死に至った有害事象の発現率は、長期デノスマブ投与群と新規デノスマブ投与群で概ね同様であった。治験期間中及びデノスマブ最終投与後 6 ヵ月間の追跡期間中に、死に至った有害事象は、全体で 4.6%（209/4549 名、0.9 事象／100 人･年）に認められた。死に至った有害事象のうち、1 件（腸閉塞）が治験薬との因果関係を否定されなかった。

9.5.2.5　重篤な有害事象

治験期間を通して、重篤な有害事象の発現率は、長期デノスマブ投与群と新規デノスマブ投与群で概ね同様であった。重篤な有害事象は、全体で 43.1%（1959/4549 名、17.3 事象／100 人･年）に認められた。比較的よく見られた重篤な有害事象は、変形性関節症（3.9%、0.8 事象／100 人･年）、心房細動（2.0%、0.5 事象／100 人･年）、及び肺炎（2.0%、0.4 事象／100 人･年）であった。

9.5.2.6　その他の重要な有害事象

治験期間を通して、その他の重要な有害事象の発現率は、長期デノスマブ投与群と新規デノスマブ投与群で概ね同様であった。

9.5.2.6.1　顎骨壊死

計 13 名（0.3%、<0.1 事象／100 人･年）に独立判定委員会により顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）と判定された有害事象が 13 件認められた。

ONJ と判定された有害事象が認められた時期は、デノスマブ投与 2 年時に 2 件、投与 4 年時に 1 件、投与 6 年時に 6 件、投与 7 年時に 2 件、投与 9 年時及び 10 年時に各 1 件であった。

9.5.2.6.2　大腿骨非定型骨折

計 2 名（<0.1%、<0.1 事象／100 人･年）に独立判定委員会により大腿骨非定型骨折と判定された有害事象が 2 件認められた（各投与群 1 名）。いずれの事象も本治験の投与 4 年時又はそれより前に発現した。

9.5.2.6.3　低カルシウム血症

低カルシウム血症は、計 16 名（0.4%、<0.1 事象／100 人･年）に 16 件認められた。低カルシウム血症の重篤な有害事象は、新規デノスマブ投与群で 1 件認められ、死に至った事象は認められなかった。治験薬との因果関係を関連ありと判定された低カルシウム血症は、2 名に発現した。治験薬投与中止又は治験中止に至った低カルシウム血症は発現しなかった。

9.5.2.6.4　過敏症

過敏症に関連する可能性のある有害事象は、計 540 名（11.9%、2.9 事象／100 人･年）に 729 件認められた。比較的よく見られた事象は、発疹（157 件）及び湿疹（144 件）であった。重篤な事象は 17 名（0.4%）に認められた。2 件以上に発現した重篤な事象は、循環虚脱（4 件）、アナフィラキシー反応、アレルギー性皮膚炎、及び蕁麻疹（各 2 件）であった。

9.5.2.6.5　重篤な感染症（細菌性蜂巣炎を含む）

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は、計 346 名（7.6%、1.9 事象／100 人･年）に認められた。このうち、全体の 0.5%超に認められた事象は、肺炎（92 名［2.0%］）のみであった。死に至った感染症は計 23 名（0.5%）に認められ、いずれの事象もデノスマブとの因果関係を関連なしと判定された。

9.5.2.6.6　心臓障害

器官別大分類の「心臓障害」に該当する有害事象は、計 941 名（20.7%、6.9 事象／100 人･年）に認められた。このうち、比較的よく見られた事象は、心房細動（232 名［5.1%］）及び狭心症（133 名［2.9%］）であった。重篤な心臓障害は、計 370 名（8.1%）に認められ、このうち全体の 1.0%以上に認められた事象は、心房細動（90 名［2.0%］）及び心筋梗塞（45 名［1.0%］）であった。死に至った心臓障害は計 42 名（0.9%、0.2 事象／100 人･年）に認められ、いずれの事象もデノスマブとの因果関係を関連なしと判定された。

9.5.2.6.7　血管障害

器官別大分類の「血管障害」に該当する有害事象は、計 1425 名（31.3%、8.6 事象／100 人･年）に認められた。このうち、最も多く見られた事象は、高血圧（977 名［21.5%］）であった。重篤な血管障害は、計 156 名（3.4%）に認められ、このうち全体の 0.5%以上に認められた事象は、高血圧（39 名［0.9%］）であった。死に至った血管障害は計 6 名（0.1%）に認められ、いずれの事象もデノスマブとの因果関係を関連なしと判定された。

9.5.2.6.8　骨折遷延治癒

骨折遷延治癒が 1 名（< 0.1%、<0.1 事象／100 人･年）に認められた。1 名に発現した偽関節は重篤であったが、死に至るものではなかった。本事象は、デノスマブとの因果関係を関連なしと判定され、デノスマブの投与中止又は治験の中止に至るものではなかった。

9.5.2.6.9　急性膵炎

急性膵炎は、計 12 名（0.3%、<0.1 事象／100 人･年）に 16 件認められた。ほとんどの事象は、膵炎（8 件）又は急性膵炎（6 件）であった。重篤な事象は計 10 名（0.2%）に認められ、その内訳は膵炎（5 件）、急性膵炎（5 件）、膵壊死（1 件）、及び壊死性膵炎（1 件）であった。死に至った膵炎は 1 名（< 0.1%）に認められた。デノスマブとの因果関係を関連ありと判定

された事象、治験中止に至った事象及びデノスマブの投与中止に至った事象は認められなかった。

9.5.2.6.10　顎骨以外の骨壊死

顎骨以外の骨壊死は、計 10 名（0.2%、<0.1 事象／100 人･年）に 10 件認められ、いずれも骨壊死であった。重篤な事象は、計 7 名（0.2%）に認められた。

9.5.3　臨床検査値及びバイタルサイン

両投与群とも、比較的よく見られたグレード 3 以上の臨床検査値異常は、グルコース高値（長期デノスマブ投与群: 38 名、新規デノスマブ投与群: 35 名）、ナトリウム低値（長期デノスマブ投与群: 25 名、新規デノスマブ投与群: 29 名）、及びリンパ球数低値（長期デノスマブ投与群: 17 名、新規デノスマブ投与群: 19 名）であった。

投与約 10 日後の血清カルシウム値の低下は、長期デノスマブ投与群及び新規デノスマブ投与群ともにわずかであり、臨床的に意味のあるものではなかった。血清カルシウム値の低下に伴う臨床症状は認められなかった。

バイタルサインは 72 週まで安定しており、72 週時に臨床的に意味のある異常は認められなかったため、84 週時には解析を実施しなかった。

9.5.4　抗デノスマブ抗体の発現率

デノスマブを 1 回以上投与され、抗デノスマブ抗体の検査を受けた長期デノスマブ投与群 2343 名及び新規デノスマブ投与群 2206 名のうち、各投与群 1 名（各 0.1%未満）でデノスマブに対する結合抗体が認められた。デノスマブに対する中和抗体が認められた被験者はいなかった。

9.6　結論

- デノスマブを最長 10 年間投与したとき、新たな安全性のリスクは認められなかった。
- 重要なリスクのうち、ONJ の発現率は低い（0.3%、<0.1 事象／100 人･年）ままであった。独立判定委員会により ONJ と判定された有害事象 13 件から、デノスマブの重要なリスクである ONJ に関する特性がさらに得られた。
- 7 年間の本治験での有効性は、長期デノスマブ投与群及び新規デノスマブ投与群ともに以下のとおりであった。
  - 腰椎及び大腿骨近位部の BMD は、増加し続けており、治療的飽和現象は認められなかった。
  - 1 年ごとの新規椎体骨折及び非椎体骨折の発生率は、低いままであった。
  - 骨代謝マーカーの減少は持続していた。
  - 骨組織について、骨微細構造は正常であり、骨組織形態は作用機序と一致していた。デノスマブの長期投与により、リモデリングの低下の進行を示す所見は認め

られなかった。

7年間の延長投与試験である試験 20060289 で、閉経後骨粗鬆症患者にデノスマブを最長 10 年間投与した結果、デノスマブの長期安全性及び有効性が示された。