目次

1. 臨床的有効性の背景及び概観....5
1.1 緒言....5
1.2 有効性評価のためのロモソズマブ臨床開発プログラムの概観....5
1.3 臨床開発プログラムの主要なデザイン特性....8
1.3.1 試験デザインの比較....13
1.3.2 選択及び除外基準....13
1.3.3 試験対象集団と患者集団の比較....14
1.3.3.1 閉経後女性....14
1.3.3.2 男性....14
1.3.4 実薬対照の選択における調整及び根拠....15
1.3.4.1 閉経後女性....15
1.3.4.2 男性....16
1.3.5 各治験薬の用法....16
1.3.6 試験期間及び投与期間....16
1.3.7 盲検化の方法....16
1.3.8 無作為化....17
1.3.9 用量選択プロセス及び用量－反応の評価....17
1.3.10 判定委員会及びデータモニタリング委員会....18
1.3.11 試験デザインの重要な変更事項....18
1.3.12 併用療法及び補助療法....20
1.3.13 有効性評価項目....21
1.3.14 統計手法....24
1.3.14.1 各試験の統計手法....24
1.3.14.2 有効性の併合解析の統計手法....25
1.3.14.3 共変量及びサブグループ....28
2. 個々の試験結果の要約....30
2.1 第 III 相主要プラセボ対照試験....30
2.1.1 20070337 試験....30
2.1.2 20110174 試験....34
2.2 主要試験を除くプラセボ対照試験（20060326 試験、20101291 試験、20120156 試験）....37
2.2.1 20060326 試験....37
2.2.2 20101291 試験....40
2.2.3 20120156 試験....42
2.3 実薬対照試験....43
2.3.1 20080289 試験....43
2.3.2 20110142 試験....45
3. 試験全体の結果の比較及び解析....46
3.1 試験対象集団....47
3.1.1 解析対象集団....47
3.1.2 被験者の内訳....48
3.1.2.1 主要試験（20070337 試験）の被験者の内訳....48
3.1.2.2 主要試験（20110174 試験）の被験者の内訳....48
3.1.2.3 主要試験を除く第 II 相及び第 III 相試験の被験者の内訳....49
3.1.3 ベースライン時の特性及び人口統計学的特性....53
3.1.3.1 主要試験（20070337 試験）の人口統計学的特性....53
3.1.3.2 主要試験（20110174 試験）の人口統計学的特性....53
3.1.3.3 主要試験以外の試験の人口統計学的特性....53
3.1.3.4 主要試験（20070337 試験）における人口統計学的特性及び既往歴....59
3.1.3.5 主要試験（20110174 試験）の人口統計学的特性及び既往歴....59

3.1.3.6 主要試験以外の試験における人口統計学的特性及び病歴 59
3.2 すべての試験における有効性の結果の比較 64
3.2.1 骨折 64
3.2.1.1 主要評価項目（Coprimary Endpoints）：新規椎体骨折 64
3.2.1.2 骨折の副次評価項目 65
3.2.1.3 骨折の探索的評価項目 67
3.2.1.4 20110142 試験における骨折の評価項目 68
3.2.2 BMD 評価項目 70
3.2.2.1 主要試験（20070337 試験）の DXA による BMD 70
3.2.2.2 主要試験（20110174 試験）の DXA による BMD 74
3.2.2.3 主要試験を除くプラセボ対照試験全体の DXA による BMD 79
3.2.2.4 用量範囲探索試験の DXA による BMD 87
3.2.2.5 20080289 試験における DXA による BMD 93
3.2.2.6 全試験における DXA による BMD の要約 95
3.2.2.7 主要試験（20070337 試験）における QCT による BMD 95
3.2.2.8 主要試験を除くプラセボ対照試験における QCT による BMD 96
3.2.2.9 20080289 試験における QCT による BMD 97
3.2.2.10 20070337 試験と比較したプラセボ対照試験の BMD 97
3.2.2.11 全試験における QCT による BMD の要約 98
3.2.3 BTM 評価項目 98
3.2.3.1 主要試験（20070337 試験）における BTM 98
3.2.3.2 主要試験（20110174 試験）における BTM 102
3.2.3.3 主要試験を除くプラセボ対照試験全体の BTM 106
3.2.3.4 用量範囲探索試験の BTM 109
3.2.3.5 20080289 試験の BTM 112
3.2.3.6 全試験における BTM の要約 112
3.2.4 骨強度及び骨質の評価項目 115
3.2.4.1 大腿骨近位部、腰椎、脛骨遠位部及び橈骨遠位部の QCT による骨強度 115
3.2.4.2 骨組織学検査 116
3.2.5 閉経後女性を対象とした他の試験と比較した 20060326 試験における有効性 118
3.3 部分集団における結果の比較 118
3.3.1 椎体骨折のサブグループ解析 119
3.3.2 臨床骨折のサブグループ解析 119
3.3.3 非椎体骨折のサブグループ解析 119
3.3.4 BMD のサブグループ解析 120
3.3.5 20070337 試験における試験対象集団の解析及び地域別の有効性 120
3.3.5.1 地域別の基礎疾患 120
3.3.5.2 選択した地域別の有効性評価項目 121
3.3.6 性差 125
3.3.7 日本人を対象としたサブグループ解析 129
3.3.7.1 女性被験者（20070337 試験） 129
3.3.7.2 男性被験者（20110174 試験） 139
3.3.8 骨折のハイリスク被験者集団を対象としたサブグループ解析 143
3.3.9 部分集団解析の要約 154
3.3.9.1 被験者集団全体 154
3.3.9.2 日本人被験者集団 154
3.3.9.3 個々の多地域共同臨床試験における日本人被験者集団と被験者集団全体との一致性 155
3.3.9.4 骨折のハイリスク被験者集団における有効性 155
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の考察 155
4.1 被験者集団全体 155
4.2 日本人患者に対する推奨用量 158

5. 効果の持続及び耐薬性.....159
5.1 ロモソズマブによる効果の持続.....159
5.1.1 ロモソズマブ投与期間中の効果.....159
5.1.2 継続治療中のロモソズマブ効果.....161
5.2 実薬の休薬期間中のロモソズマブ効果の消失.....163
5.3 再投与期間中のロモソズマブの効果.....165
6. 参考文献 170
7. 臨床的有効性の概要の付録.....173

略語一覧

略語・用語	定義／説明
AMD	ascending multiple-dose（漸増反復投与）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BMI	body mass index（体格指数）
BSAP	bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
BTM	bone turnover marker（骨代謝マーカー）
CI	confidence interval（信頼区間）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FEA	finite element analysis（有限要素解析法）
FRAX	fracture risk assessment tool（骨折リスク評価ツール）
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative computed tomography（高解像度末梢骨用定量的コンピューター断層撮影）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
IU	international units（国際単位）
JSBMR	Japanese Society for Bone and Mineral Research（日本骨代謝学会）
LS	least squares（最小二乗）
Min	minimum（最小）
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey（全米国民健康栄養調査）
NOAEL	no observed adverse effect level（無毒性量）
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PD	pharmacodynamics（薬力学［的］）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetics（薬物動態［学的］）
PMO	postmenopausal osteoporosis（閉経後骨粗鬆症）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
Q1、Q3	first and third quartiles（第 1 四分位数、第 3 四分位数）
Q3M	every 3 months（3 カ月に 1 回）
Q6M	every 6 months（6 カ月に 1 回）
QCT	quantitative computed tomography（定量的コンピューター断層撮影）
QD	every day（1 日 1 回）
QM	every month（月 1 回）
QW	every week（週 1 回）
RANKL	NF-κB 活性化受容体リガンド
romosozumab	ロモソズマブ（AMG 785）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SC	subcutaneous（皮下）
(s)CTX	(serum) type 1 collagen C-telopeptide（［血清］I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
TPTD	Teriparatide（テリパラチド）
US	United States（米国）

1. 臨床的有効性の背景及び概観

1.1 緒言

ロモソズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、骨形成を抑制的に制御するスクレロスチンに結合し阻害する（Balemans et al, 2001; Brunkow et al, 2001; Poole et al, 2005; van Bezooijen et al, 2004; Winkler et al, 2003）。ロモソズマブは、骨形成の促進及び骨吸収の抑制という骨へのデュアル・エフェクトを示す（Ominsky et al, 2014; Padhi et al, 2011; McClung et al, 2014）。ロモソズマブは、海綿骨及び皮質骨の骨量を増加させ、骨の構造及び強度を向上させる（Genant 2013; McClung et al, 2014; Keaveny et al, 2015）。本製造販売承認申請資料は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する治療薬としてロモソズマブの使用を裏付けるものである。閉経後女性及び男性における骨粗鬆症の概要については、有病率及び現在利用可能な治療法を含めて、モジュール 2.5 第 1.1 項に記載した。

1.2 有効性評価のためのロモソズマブ臨床開発プログラムの概観

ロモソズマブ臨床開発プログラムについてはモジュール 2.5 第 1.3 項に要約し、ロモソズマブ臨床試験全試験の概要一覧をモジュール 5.2 に示した。ロモソズマブ臨床開発プログラムは世界的に実施され、北米、欧州、中米及び南米、並びにアジア太平洋にわたる複数の治験実施医療機関からデータを得ている。閉経後女性における骨粗鬆症治療に対するロモソズマブの有効性は、欧州、アジア、中央／ラテンアメリカ、北米、及びオーストラリア／ニュージーランドの 222 施設で実施された無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験（20070337 試験）の 24 カ月間の主要解析結果を主な有効性のエビデンスとしている。20070337 試験では、ロモソズマブを 1 年間投与した際の骨折リスク低下を評価した。男性の骨粗鬆症治療に対するロモソズマブの有効性は、主要試験である無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験（20110174 試験）を主なエビデンスとしており、米国、欧州（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、ポーランド、ロシア及びスイス）、アジア（日本）並びに中央／ラテンアメリカ（コロンビア）の 31 施設で実施された。20110174 試験では、骨粗鬆症男性を対象にロモソズマブの 12 カ月間投与の効果を、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により評価した腰椎骨密度（BMD）の変化率（%）に基づいてプラセボと比較した。その結果、ロモソズマブは、骨粗鬆症男性においても閉経後骨粗鬆症女性と同様の BMD 増加及び安全性プロファイルを示すことが明らかになり、20070337 試験で閉経後女性に認められた骨折に関するベネフィットは骨粗鬆症男性に外挿することができると判断した。

なお、実施中のグローバル、二重盲検、アレンドロネート対照、第 III 相骨折アウトカム試験（20110142 試験）は、当初、本製造販売承認申請資料に含めていなかったが、申請後にまとめられた試験報告書を参考資料として取り扱い、限定的ではあるが、骨折に対する有効性に関する重要な追加情報を本モジュールに含めることとした。また、試験の結果はモジュール 2.7.6 に示した。

上記の主要な 2 試験（20070337 及び 20110174 試験）に加え、骨粗鬆症又は骨量減少を認める閉経後女性を対象とした以下の 4 試験の評価データを有効性の評価資料とした。

- 20060326 試験－低骨密度の被験者を対象とした第 II 相用量範囲探索試験
- 20101291 試験－閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象とした第 II 相用量範囲探索試験

- 20120156 試験－閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤（月 1 回［QM］、2 × 1.17 mL 皮下［SC］投与）の 70 mg/mL 濃度製剤（QM、3 × 1 mLSC 投与）に対する非劣性を検証する第 III 相プラセボ対照試験
- 20080289 試験－経口ビスホスホネート製剤からロモソズマブ又はテリパラチドに切り替える閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 III 相テリパラチド（TPTD）対照試験

主要な 2 試験及び主要試験を除く他 4 試験の詳細を表 1 及び第 1.3 項に示した。

本モジュールの構成は以下のとおりとした。

主要な第 III 相試験である 20070337 試験の有効性評価対象集団は，他 5 試験の有効性評価対象集団を含む全ての評価対象集団の 80%超を占め、骨折をエンドポイントとしていることから、本試験の結果を最初に提示した。20070337 試験の結果に続き、骨粗鬆症男性を対象とした主要試験である 20110174 試験の有効性結果を提示した。

次に、閉経後骨粗鬆症及び閉経後低骨量女性を対象としたプラセボ対照試験（主要な 2 試験を除く）である 3 試験（20060326、20101291 及び 20120156 試験）の有効性の結果を併記した。これらの 3 試験では、2 つの対象集団を解析対象とした：

- プラセボとの比較に用いる最大の解析対象集団：20060326、20101291 及び 20120156 試験でロモソズマブ 210 mg SC QM 群又はプラセボ群に無作為割り付けされたすべての被験者
- 用量設定に用いる最大の解析対象集団：20060326 及び 20101291 試験でロモソズマブ 70 mg SC QM、140 mg SC QM 又は 210 mg SC QM 群に無作為割り付けされたすべての被験者

各解析対象集団の構成は第 3.1 項に示した。20080289 試験から得た有効性データは、同試験の対象集団が治療歴を有する被験者であること及びプラセボ対照試験でなく実薬対照試験であることから、分けて提示した。

[redacted]の要求に従い、20060326 試験の実薬休薬期間及び再投与期間の有効性データは、第 5.2 項（実薬の休薬期間中のロモソズマブ効果の消失）及び第 5.3 項（再投与期間中のロモソズマブの有効性）にそれぞれ記載した。

表 1　臨床的有効性の概要に含まれる第 II 相及び第 III 相試験

Study Number (phase)	Study Design	Test Products; Dosage Regimens; Route of Administration	Subjects Enrolled	Subjects Analyzed for Efficacy
20070337 (phase 3)	Randomized, placebo-controlled in postmenopausal women with osteoporosis	**Up to Month 12**: Placebo or romosozumab 210 mg SC QM **Months 12-36**: Open-label denosumab 60 mg SC Q6M	7180 (3591 placebo; 3589 romosozumab)	7180 (3591 placebo; 3589 romosozumab)
20110174 (phase 3)	Randomized, placebo-controlled in men with osteoporosis	Placebo or romosozumab 210 mg SC QM for 12 months	245 (82 placebo; 163 romosozumab)	245 (82 placebo; 163 romosozumab)
20060326 (phase 2a)	Dose-ranging, randomized placebo- and active-controlled in postmenopausal women with low BMD	**Up to Month 24**: Placebo or romosozumab 70, 140, or 210 mg SC QM or 140 or 210 mg SC Q3M, or teriparatide 20 µg SC QD (12 months), or alendronate 70 mg PO QW (12 months) followed by romosozumab 140 mg SC QM (12 months) **Months 24-36**: Placebo or denosumab 60 mg SC Q6M **Months 36-48**: Romosozumab 210 mg SC QM **Months 48-72**: Zoledronic acid 5 mg IV or no intervention	419 (51 to 54 in each of 5 romosozumab groups; 52 placebo; 55 teriparatide; 51 alendronate)	402 (48 to 53 in each of 5 romosozumab groups; 50 placebo; 49 teriparatide; 51 alendronate)
20101291 (phase 2b)	Dose-ranging, randomized placebo-controlled in postmenopausal Japanese women with osteoporosis	Placebo or romosozumab 70, 140, or 210 mg SC QM for 12 months	252 (63 in each romosozumab group; 63 placebo)	235 (55, 62, and 59 in 70, 140, or 210 mg romosozumab groups respectively; 59 placebo)
20120156 (phase 3)	Placebo-controlled study of noninferiority of romosozumab 90 to 70 mg/mL in postmenopausal women with osteoporosis	Placebo or romosozumab 210 mg SC QM for 6 months (90 mg/mL or 70 mg/mL)	294 (118 and 123 in 70 or 90 mg/mL romosozumab groups respectively; 53 placebo)	273 (110 and 117 in 70 or 90 mg/mL romosozumab groups respectively; 46 placebo)
20080289 (phase 3b)	Open-label, randomized, teriparatide-controlled in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonate therapy	Teriparatide 20 µg SC QD or romosozumab 210 mg SC QM for 12 months	436 (218 romosozumab; 218 teriparatide)	415 (206 romosozumab; 209 teriparatide)
20110142 (phase 3)	A multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate controlled study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis	**Up to Month 12**: Alendronate 70 mg PO QW or romosozumab 210 mg SC QM **Months 12-24 and primary analysis**: Open-label alendronate 70 mg PO QW	4093 (2046 romosozumab; 2047 alendronate)	4093 (2046 romosozumab; 2047 alendronate)

BMD = bone mineral density; IV = intravenous; PO = per os; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; SC = subcutaneous

1.3 臨床開発プログラムの主要なデザイン特性

ロモソズマブの有効性評価は、主要な 2 試験である無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験（20070337 試験及び 20110174 試験）及び他の 4 試験（20060326、20101291、20120156 及び 20080289 試験）に基づいて行った。これら 6 試験の主要なデザイン特性を表 2 に提示する。

表 2　骨粗鬆症に対する有効性を比較した第 II 相及び第 III 相試験のデザイン（評価資料）

	Study 20070337 (phase 3)	Study 20110174 (phase 3)	Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	Study 20080289 (phase 3b)
Study description	pivotal	pivotal	dose ranging	Japanese dose-ranging	concentration comparison	teriparatide comparison
No. of subjects	7180 (492 Japanese)	245 (27 Japanese)	419 (0 Japanese)	252 (252 Japanese)	294 (0 Japanese)	436 (0 Japanese)
Mean (SD) age at baseline in years	70.9 (7.0)	72.1 (7.3)	66.8 (6.4)	67.7 (6.4)	67.7 (7.5)	71.5 (7.5)
Duration of study	36 months[a]	15 months[b]	72 months[b]	15 months[b]	9 months[c]	12 months
Duration of romosozumab treatment	12 months	12 months[d]	24 months plus 12 month retreatment phase[e]	12 months[d]	6 months	12 months[d]
Diagnosis and main criteria for eligibility[h]	postmenopausal women (age ≥ 55 to ≤ 90)[k] with osteoporosis	men (age ≥ 55 to ≤ 90) with increased risk of fracture	postmenopausal women (age ≥ 55 to ≤ 85)[k] with low BMD	postmenopausal women (age ≥ 55 to ≤ 85) with osteoporosis	postmenopausal women (age ≥ 55 to ≤ 90)[k] with osteoporosis	postmenopausal women (age ≥ 55 to ≤ 90)[k] with osteoporosis
	no recent treatment for osteoporosis	no recent treatment for osteoporosis	no recent treatment for osteoporosis	no recent treatment for osteoporosis	no recent treatment for osteoporosis	receiving bisphosphonate treatment for last 3 years with last year being ALN
	no history of hip fracture or severe vertebral or more than 2 moderate vertebral fractures	no history of hip fracture	no history of vertebral fracture or fragility fracture of the wrist, humerus, hip or pelvis after age 50	no history of vertebral fracture or hip fracture	must have history of fragility fracture or ≥ 2 clinical risk factors for fracture	must have history of nonvertebral fracture after age 50 or vertebral fracture at any time

Footnotes are on the last page of this table.

表 2　骨粗鬆症に対する有効性を比較した第 II 相及び第 III 相試験のデザイン（評価資料）（続き）

	Study 20070337 (phase 3)	Study 20110174 (phase 3)	Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	Study 20080289 (phase 3b)
Diagnosis and main criteria for eligibility[h] (continued)	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the total hip or femoral neck (lower limit of -3.5 at total hip or femoral neck)	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck OR BMD T-score must be ≤ -1.50 with a history of fragility nonvertebral fracture or vertebral fracture (lower limit of -3.5 at the total hip or femoral neck)	BMD T-score must be ≤ -2.0 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5)[g]	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5 [-4.0 at lumbar spine])	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (lower limit of -3.5 at total hip or femoral neck)	BMD T-score must be ≤ -2.50 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck (no lower limit)

Footnotes are on the last page of this table.

表 2　骨粗鬆症に対する有効性を比較した第 II 相及び第 III 相試験のデザイン（評価資料）（続き）

	Study 20070337 (phase 3)	Study 20110174 (phase 3)	Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	Study 20080289 (phase 3b)
Lumbar spine BMD T-score at baseline; mean (SD)	-2.72 (1.04)	-2.26 (1.27)	-2.29 (0.68)	-2.70 (0.54)	-2.97 (0.87)	-2.85 (1.07)
Total hip BMD T-score at baseline; mean (SD)	-2.47 (0.47)	-1.92 (0.61)	-1.53 (0.66)	-1.94 (0.63)	-1.87 (0.66)	-2.24 (0.74)
Femoral neck BMD T-score at baseline; mean (SD)	-2.75 (0.29)	-2.33 (0.52)	-1.93 (0.59)	-2.29 (0.56)	-2.12 (0.60)	-2.46 (0.66)
Romosozumab (SC) doses studied	210 mg QM	210 mg QM	70 mg QM or 140 mg QM or 210 mg QM or 140 mg Q3M or 210 mg Q3M[e]	70 mg QM or 140 mg QM or 210 mg QM	210 mg QM	210 mg QM
Concentration/Device	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL / vial PFS for retreatment phase	70 mg/mL / PFS	70 mg/mL or 90 mg/mL / PFS	70 mg/mL / PFS
Control	Placebo SC	Placebo SC	Placebo SC or alendronate 70 mg PO QW or teriparatide 20 µg SC QD	Placebo SC	Placebo SC	teriparatide 20 µg SC QD
Randomization type	double-blind, stratified by age (< 75 years, ≥ 75 years) and prevalent vertebral fracture (yes, no)	double-blind, stratified by geographic region (Europe, North America, Latin America, and Japan)	double-blind (open label alendronate or teriparatide), no stratification	double-blind, no stratification	double-blind, no stratification	open-label

Footnotes are on the last page of this table.

表 2　骨粗鬆症に対する有効性を比較した第 II 相及び第 III 相試験のデザイン（評価データ）（続き）

	Study 20070337 (phase 3)	Study 20110174 (phase 3)	Study 20060326 (phase 2a)	Study 20101291 (phase 2b)	Study 20120156 (phase 3)	Study 20080289 (phase 3b)
Randomization ratios	1:1 (romosozumab: placebo)	2:1 (romosozumab: placebo)	1:1:1:1:1:1:1:1:1 (one of 5 of romosozumab dosing regimens: placebo: alendronate: teriparatide) for 12 months. At month 24, eligible subjects were randomized 1:1 within their original treatment group to denosumab: placebo	1:1:1:1 (one of 3 romosozumab treatment groups: placebo)	22:5:22:5 (romosozumab 90 mg/mL: placebo 90 mg/mL: romosozumab 70 mg/mL: placebo 70 mg/mL). Randomization double-blind within the concentrations (romosozumab 90 mg/mL and placebo 90 mg/mL; romosozumab 70 mg/mL and placebo 70 mg/mL).	1:1 (romosozumab: teriparatide)
Concomitant medications[m]	loading doses of 50,000-60,000 IU vitamin D within 1 week of the study day 1 visit or as soon as possible thereafter[f]	loading doses of 50,000-60,000 IU vitamin D within 1 week of the study day 1 visit or as soon as possible thereafter[f]	loading dose of 50,000 IU vitamin D given at month 36 to subjects participating in the romosozumab retreatment phase	No vitamin D loading dose	loading doses of 50,000-60,000 IU vitamin D within 1 week of the study day 1 visit or as soon as possible thereafter[f]	loading doses of 50,000-60,000 IU vitamin D within 1 week of the study day 1 visit or as soon as possible thereafter[f]
Study narrative	Section 2.1.1	Section 2.1.2	Section 2.2.1	Section 2.2.2	Section 2.2.3	Section 2.3.1

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; IU = international units; OP = osteoporosis; PI = principal investigator; PFS = prefilled syringe; PMO = postmenopausal osteoporosis; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[a] Coprimary endpoints are at month 12 and month 24. Primary analysis period (24 months) is complete, but the study remains ongoing

[b] Primary analysis at month 12.

[c] Primary analysis at month 6

[d] Subjects who tested positive for neutralizing antibodies to romosozumab at month 12 (romosozumab treatment group only) were asked to return for additional follow-up testing for up to 1 year (±4 weeks) post-administration of romosozumab.

[e] Open-label retreatment with romosozumab 210 mg SC QM between months 36 and 48

[f] In subjects with a screening serum 25 (OH) vitamin D level of ≥ 20 ng/mL and ≤ 40 ng/mL; other subjects at investigator's discretion

[g] For the 24-month romosozumab treatment phase

[h] All enrolled subjects were required to have at least 2 evaluable vertebrae in the L1 to L4 region and 1 evaluable hip.

[k] Age cut off eligibility criteria changed by protocol amendments, see 表 3 for details

[m] All enrolled subjects received daily elemental calcium and vitamin D.

1.3.1 試験デザインの比較

20070337 試験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブの 12 カ月投与による骨折リスクに対する有効性をプラセボと比較した無作為化、二重盲検試験であった。20110174 試験は、骨粗鬆症男性を対象に 12 カ月間のロモソズマブ投与の効果を腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率（%）に基づいてプラセボと比較した無作為化、二重盲検試験であった。20060326、20101291、20120156 及び 20080289 試験は、骨粗鬆症又は低 BMD の閉経後女性を対象とした無作為化試験であった。すべての試験で、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化を被験者の評価に含めた。対照薬として、20070337、20110174、20101291 及び 20120156 試験はプラセボを、20080289 試験は非盲検下で実薬を用い、20060326 試験はプラセボ群と 2 つの実薬投与群を対照群とした。臨床現場では、骨形成促進薬の治療効果が確実に維持されるように投与後に骨吸収抑制薬を用いた治療を続けて行うことが確立した治療法であるため（Cosman, 2014）、ロモソズマブから骨吸収抑制薬へ切り替えたときの影響を 20070337 試験及び 20060326 試験で検討した。ロモソズマブ中止後の継続治療が行われない場合（すなわちプラセボに切り替えられたとき）の影響も、20060326 試験で調べた。20070337 試験ではサブスタディとして、また、20110174 試験及び主要試験以外の全 4 試験では探索的評価項目として、骨代謝マーカー（BTM）のベースラインからの変化率（%）をプラセボ又は実薬対照群（該当する場合）と比較した。これら 6 試験の試験デザイン及び有効性評価項目に関する考察及び批評は、第 1.3.2 項～第 1.3.13 項に示す。

1.3.2 選択及び除外基準

20110174 試験以外の全試験では、選択基準として、歩行可能であり、55 歳以上 90 歳以下（20070337、20080289 及び 20120156 試験）又は 55 歳以上 85 歳以下（用量範囲探索試験：20060326 及び 20101291 試験）の閉経後女性と規定した。20110174 試験の対象患者は、歩行可能であり、55 歳以上 90 歳以下の骨折リスクの高い男性とした。すべての試験で、被験者は L1～L4 中の 2 つ以上の椎骨及び 1 つ以上の大腿骨近位部が BMD 測定に評価可能であることを選択基準とした。BMD（T スコア）及び骨折歴に関する選択／除外基準は、試験ごとに異なった（表 2）。具体的には、12 カ月プラセボ対照試験での除外基準には、骨折歴及び極めて低い BMD（T スコア）の両方の除外基準を設けた。20110174 試験の選択基準は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD（T スコア）が−2.5 以下又は−1.5 以下かつ脆弱性の非椎体若しくは椎体骨折歴ありとし、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の T スコア下限値は−3.5 とした。一方で実薬対照を用いた 20080289 試験では、骨折歴を選択基準とし、低い BMD（T スコア）に基づいた除外基準は設けなかった。

20080289 試験では、試験に組み入れる直前に 3 年間のビスホスホネート製剤の使用歴があることとした。骨代謝に影響を及ぼす薬剤の直近の使用は、他のすべての試験では除外基準とし、無作為化前に必要な無治療期間を規定した。すべての臨床試験に適用された一般的な除外基準は、代謝性疾患又は骨疾患（骨粗鬆症を除く）の既往歴、ビタミン D 欠乏症、顕著な臨床検査値異常、臓器又は骨髄移植、悪性腫瘍、投与される骨代謝に影響を及ぼす薬剤に対する過敏性又は不耐性、並びに他の臨床試験への参加であった。

1.3.3 試験対象集団と患者集団の比較

1.3.3.1 閉経後女性

人口統計学的特性

ロモソズマブ臨床開発プログラムは、閉経後骨粗鬆症女性の母集団から大きなサブグループ（例えば、年齢、人種、body mass index［BMI］、骨折歴）を除外せず、広い範囲の BMD T スコアの被験者を組み入れた包括的なプログラムであった。組み入れのための腰椎、大腿骨頸部又は大腿骨近位部の T スコアの上限は、20060326 試験では−2.0、他の試験では−2.5 であった。対照がプラセボではなく実薬であり T スコアの下限を規定する必要がなかった 20080289 試験以外の試験では、T スコアが−3.5 未満である被験者は除外した（20080289 試験では登録時の BMD 最低症例の T スコアは −5.8［第 1 四分位〈Q1〉；−3.3］であった）。臨床開発プログラム全体では、骨粗鬆症性骨折歴の有／無、並びにビスホスホネート製剤の使用歴の有／無のいずれの被験者も組み入れた。また、肝臓又は腎臓に軽度の異常を認める被験者など、閉経後女性にみられる種々の典型的な合併症を有する被験者も試験に含まれていた。臨床開発プログラムは、欧州、中央／ラテンアメリカ、アジア、北米及びオーストラリア／ニュージーランドの被験者を組み入れた。

20070337 試験では、登録した 7,180 例の被験者のうち 492 例（6.9%）が日本人であった。日本人被験者の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は被験者集団全体と同程度であったが、日本人被験者の腰椎 BMD T スコアの平均値（日本人 BMD データベースに基づいて算出、プラセボ群：−2.45 及びロモソズマブ群：−2.41）は、全米国民健康栄養調査（NHANES）データベースに基づいて算出した被験者集団全体の値（プラセボ群：−2.71 及びロモソズマブ群：−2.72）に比べて高かった。その他の骨折リスク関連特性は、日本人被験者と被験者集団全体間で類似していた（第 3.3.7.1 項及び表 38）。

治療薬の使用歴及び他の投与薬への切替え

大半の試験では、骨粗鬆症に対して治療薬を処方されていないか、規定された「休薬期間」を満たすために治療を中止していることを被験者の必要条件とした。ただし、20080289 試験では、無作為割り付け前に被験者に承認済み経口ビスホスホネート製剤の 3 年以上の服用歴があり、直近の 1 年間に服用した薬剤はアレンドロネートであることを要件とした。20060326 及び 20070337 試験には、継続期を設け、閉経後骨粗鬆症に用いられる他剤による治療及び／又はロモソズマブによる再投与を行った。つまり、臨床開発プログラムで、ビスホスホネート製剤の使用歴なし及び使用歴ありの閉経後骨粗鬆症女性において、ロモソズマブ投与、ロモソズマブ投与への切替え又はロモソズマブから継続治療への切替えの治療効果について評価を行った。20060326 試験では 12 カ月のロモソズマブ再投与期間を設定し、ロモソズマブ投与後に 12 カ月間のデノスマブ又はプラセボ投与を行った被験者におけるロモソズマブ再投与の効果について観察できるようにした。

1.3.3.2 男性

人口統計学的特性

主要試験である 20110174 試験に、骨粗鬆症男性を登録した。米国、欧州（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、ポーランド、ロシア及びスイス）、日本並びに中央／ラテンアメリカ（コロンビ

ア）で被験者の登録を行った。DXA により評価した腰椎、大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.50 以下、又は DXA により評価した腰椎、大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部の BMD T スコアが−1.50 以下で脆弱性の非椎体骨折若しくは椎体（胸椎又は腰椎）骨折歴がある被験者を対象とした。大腿骨近位部又は大腿骨頸部の DXA BMD T スコアが−3.50 以下の患者及び大腿骨近位部の骨折歴がある患者は除外した。重症の代謝性疾患若しくは骨疾患、又は顕著な臨床検査値異常を認める患者も除外した。

20110174 試験では、登録した 245 例の被験者のうち 27 例（11.0%）が日本人であった。

治療薬使用歴

骨代謝に影響を及ぼす薬剤の使用も除外基準とした。ただし、治療法によっては、無作為割り付け前に所定の休薬期間を設けることで組み入れ可能とした。経口ビスホスホネート製剤は、無作為割り付け前 3 カ月以内に使用した場合、無作為割り付けの 3〜12 カ月前に累積使用期間が 1 カ月を超える場合、及び累積使用期間が 3 年を超える場合（ただし、最終投与から無作為割り付けまで 5 年以上経過している場合を除く）には登録を認めなかった。20110174 試験への登録前に骨粗鬆症治療薬の使用歴があった被験者はごく一部であった（表 15）。

1.3.4　実薬対照の選択における調整及び根拠

1.3.4.1　閉経後女性

閉経後骨粗鬆症女性の治療におけるロモソズマブの有効性及び安全性の評価に際して交絡を最小限に抑えられるように、大半の試験ではプラセボ群を対照に用いた。本製造販売承認申請資料に示すデータの大部分はプラセボ対照試験から得たデータであり、被験者の割合としては 20070337 試験の被験者が 80%を超える。20070337、20060326、20101291 及び 20120156 試験はプラセボ対照試験であり、20060326 試験では 12 カ月間の投与期に対照群としてプラセボ群と 2 つの実薬対照群を設けた。20080289 試験は実薬を対照薬とした試験で、ロモソズマブをテリパラチドと比較した。20080289 試験では、実薬対照を用いることにより、プラセボ対照試験に組み入れられなかったより重症な骨粗鬆症患者を組み入れることができた。20060326 試験及び 20080289 試験では，実薬対照としてアレンドロネート及びテリパラチドが使用された。20060326 試験ではロモソズマブと既存薬の直接比較を行った。20080289 試験では、治療歴のある骨折のハイリスク（骨折の危険性の高い）集団を対象に、通常使用される治療とロモソズマブの直接比較を行った。両比較におけるロモソズマブの有効性の主たる評価は、ベースラインからの BMD 変化率（%）を用いて行った。

対照薬として選択された実薬は、それぞれに異なる作用機序を有する薬剤で骨粗鬆症の治療に広く使用されているものである。テリパラチドは、組換えヒト副甲状腺ホルモンアナログ（ヒト副甲状腺ホルモンを構成する 84 アミノ酸中の 1〜34 番のアミノ酸）である。テリパラチドは BMD を速やかに増加させ、増加は特に脊椎で顕著にみられ、18 カ月（中央値）をかけて椎体骨折及び非椎体骨折リスクの両方が低下することが明らかになっているが、1 日 1 回又は週 1 回の注射が必要である。アレンドロネートは経口ビスホスホネート製剤で、骨吸収が抑制されることにより 3 年間で骨折リスクを低下させる。さらに骨吸収が抑制されることにより、骨量減少の進行が抑えられ、骨密度が維持される。デノスマブは対照薬として規定された薬剤ではなかったが、20070337 試験ではプラセボ投与後のデノスマブ投与がロモソズマブ投与後のデノスマブ投与の対照として行われてお

り、20060326 試験では 24 カ月のロモソズマブ投与後の継続治療としてプラセボとデノスマブの比較が行われた。デノスマブは NF-κB 活性化受容体リガンド（RANKL）を標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体である。デノスマブは、RANKL との結合により、破骨細胞の形成、機能及び生存を抑制し、骨代謝の低下、BMD の増加、及び閉経後骨粗鬆症女性における骨折の減少をもたらす。12 カ月間のロモソズマブ投与後にデノスマブ投与を行う治療法は、臨床においてロモソズマブと同様に骨形成促進作用を持つテリパラチド投与後に、デノスマブにみられる骨吸収を抑制する作用機序を有する骨吸収抑制薬を投与するという考え方が現在確立されていることから、妥当な治療法であるといえる。

1.3.4.2　男性

20110174 試験ではプラセボ対照群を設け、12 カ月間のロモソズマブ QM 投与による腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD 増加効果について、プラセボと比較した。対照群には、盲検下でプラセボの QM 投与を 12 カ月間行った。

1.3.5　各治験薬の用法

すべての試験で、ロモソズマブを SC 投与した。ロモソズマブの濃度及び投与量は表 1 及び表 2 に要約した。実薬対照であるアレンドロネート又はテリパラチドは、それぞれ 70 mg PO を週 1 回（QW）又は 20 μg SC を 1 日 1 回（QD）で投与した。20070337 及び 20060326 試験の継続期には、デノスマブを 60 mg SC を 6 カ月に 1 回（Q6M）で投与した。20060326 試験では、追跡期に 1 回ゾレドロン酸 5 mg を IV 投与した。

1.3.6　試験期間及び投与期間

全試験の試験期間及び投与期間を表 2 に要約した。20060326 試験及び 20070337 試験には骨吸収抑制薬を投与する継続期を設けた。20060326 試験では、ロモソズマブ投与後の 1 年間の継続期にデノスマブ又はプラセボを投与した。20070337 試験では、ロモソズマブの投与後 2 年間のデノスマブ投与は実施中であることから、1 年目のデータ（主要解析）を本資料に含めた。20060326 試験では、継続期に続く再投与期で 12 カ月間ロモソズマブの再投与を行った後、無処置もしくはゾレドロン酸を単回投与する 24 カ月間の追跡期を設けた。

1.3.7　盲検化の方法

20080289 試験以外の試験は、プラセボ又は実薬対照を用いた二重盲検試験であった。20080289 試験は、実薬対照として採用したテリパラチドの投与に用いる機器が特殊なことから盲検化できないため、非盲検試験であった。盲検試験ではいずれの試験でも、割り付け情報の把握が当該被験者の治療を進める上で不可欠な場合にのみ、被験者の盲検解除を行うことと規定した。治験実施医療機関におけるその他の理由による盲検解除は治験実施計画書からの逸脱とした。

20060326 試験での盲検化は、24 カ月間のロモソズマブ投与期に QM 及び 3 カ月に 1 回（Q3M）の投与スケジュールを用いたことから、この投与期の間、投与薬（ロモソズマブ／プラセボ）及び用量（ロモソズマブ 70 mg／140 mg／210 mg）を被験者、治験実施医療機関及び治験担当者に対して盲検化したが、投与頻度については盲検化しなかった。

1.3.8 無作為化

すべての試験で、スクリーニング手順がすべて実施され適格基準をすべて満たした時点で、被験者を無作為化し割り付け情報を決定した。無作為割り付け表はすべて、各試験を開始する前に Amgen Central Randomization Group が作成した。無作為化はスクリーニング（又は再スクリーニング）日から 35 日以内に完了し、ロモソズマブ／プラセボの初回投与は無作為化から 72 時間以内に行った。試験別の無作為化の詳細は総括報告書（CSR）に記載しており、無作為化の方式及び比率は表 2 に要約した。

1.3.9 用量選択プロセス及び用量－反応の評価

第 II 相 20060326 試験では、第 Ib 相用量漸増反復投与（AMD）試験（20060221 試験）、ヒト初回投与試験（20060220 試験）、毒性（無毒性量［NOAEL］）の予備的データ、並びに薬物動態（PK）のモデリング及びシミュレーションに基づいて、用法を選択した（モジュール 2.7.2）。20060326 試験で検討した用量及び投与間隔は、70 mg QM、140 mg QM、210 mg QM、140 mg Q3M 及び 210 mg Q3M であった。3 用量の QM 投与は、用量－反応関係を評価できるように設定した。2 つの高用量群の Q3M のスケジュールでの投与は、骨代謝の動態及びモジュール 2.7.2 で取りあげている薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリング及びシミュレーションに基づいたもので、同じ用量レベルにおいて低い頻度（Q3M）での投与と高い頻度での投与（QM）を比較するために設定した。

20101291 試験では、ロモソズマブ用量として 20060326 試験における QM 投与時と同じレベルの 3 用量を採用し、日本人被験者集団で検討する用量範囲とした。

第 II 相用量範囲探索試験（20060326 試験）の臨床データ及び PK/PD モデリングデータからロモソズマブ投与の最も有意義なベネフィットは最初の 12 カ月間に得られることが明らかになったため、20110174、20080289、20101291 及び 20070337 試験のロモソズマブ投与期は連続 12 カ月までとした。BMD の増加は 12 カ月を超えてからも減速はしたものの継続して認められたが、骨形成マーカーは、連続 12 カ月間のロモソズマブ投与後にはベースラインを上回る増加はみられなかった（モジュール 2.7.2 第 3.1.4 項）。以上のデータから、骨形成に対する至適効果が得られる投与期間である 12 カ月間を投与期間として選択した。

20060326 試験及び第 Ib 相アレンドロネート切替え試験（20[redacted]0223 試験）のデータに基づいて、20070337、20080289 及び 20120156 試験における用法としてロモソズマブ 210 mg QM（70 mg プレフィルドシリンジ［PFS］を 3 回 SC 投与）を選択した。この用量・用法選択の根拠（計画した用法）に関する考察は第 4 項に記載した。この用量・用法は、骨粗鬆症男性を対象とした 20110174 試験でも採用し、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした複数のグローバル第 III 相試験で採用されている用量・

用法と合わせることで、女性から得た有効性に関する情報を男性に外挿することができるようにした。

1.3.10 判定委員会及びデータモニタリング委員会

モジュール 2.7.4 第 1.1.4.1 項を参照。

1.3.11 試験デザインの重要な変更事項

試験デザインの重要な変更事項を表 3 に要約した。1 件の例外を除き、いずれの試験でも改訂はすべて開鍵前に行った。20060326 試験の「第 9 改訂」は、盲検解除後に行った。この改訂を行った時点で臨床試験に参加中の被験者はおよそ 47 カ月目に達しており、すべての被験者はロモソズマブ再投与期に属していた。この改訂における主な変更事項は、24 カ月間の追跡期中に被験者の BMD がベースラインから 7%以上減少した場合は治験責任（分担）医師に通知すると明確化したこと、治験実施計画書に規定された報告期間終了後にみられた重篤な有害事象の報告に関する定義付けであった。

表 3　試験デザインの重要な変更事項

試験番号	治験実施計画書の改訂（提出日）	変更内容
治験実施中の主要評価項目の変更		
20070337	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	主要評価項目として、新規椎体骨折が発現した被験者割合に対する効果について、ロモソズマブの 12 カ月投与後にデノスマブの 12 カ月投与を行った治療群とプラセボの 12 カ月投与後にデノスマブの 12 カ月投与を行った治療群の比較を追加した。この変更は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]に[redacted]）と協議した[redacted]制定した（照会事項に対するアムジェン社の回答は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に提出、[redacted]。
投与群の中止又は追加		
20060326	治験実施計画書　第 4 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	投与内容の変更：第 Ib 相 AMD 試験の結果を踏まえてロモソズマブの用法として 210 mg QM 及び Q3M を追加し用量反応曲線及び投与頻度反応曲線の特性をさらに明らかにできるようにした。時間経過につれて十分な薬力学的反応が示される可能性は低いと考えられ、ロモソズマブ 140 mg Q6M 群を削除した。
選択／除外基準の変更		
20060326	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	選択及び除外基準について、以下の改訂を行った。 適格性を判定する大腿骨近位部の BMD 値の測定を Hologic 社製 DXA 装置により行った場合、組入れに要求される T スコアに換算して示す必要があるとした。 除外基準のベル麻痺を拡大し、顔面神経麻痺の既往歴とした。
20060326	治験実施計画書　第 2 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	適格基準を修正し、極めて高齢の患者を除外した。年齢の上限を 85 歳とした。
20070337	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	骨粗鬆症治療薬の使用歴、硬結性骨化症の病歴、多発性骨髄腫又はその関連リンパ増殖性疾患が疑われた症例、HIV／C 型肝炎ウイルス／B 型肝炎ウイルス感染を認める若しくは感染歴の既往歴のある症例、又は骨の過増殖による難聴がある場合に関して、除外基準を改訂した。アンドロゲン遮断療法は閉経後女性には適用されないことから、除外基準から削除した。
20070337	治験実施計画書　第 3 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	適格基準を修正し、参加できる患者の範囲を広げた。年齢の下限を 60 歳から 55 歳へと下げた。
20110174	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	チボロン（適応は女性のみ）の使用禁止に関する記載を、選択基準及び使用禁止薬一覧から削除した。
20080289	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	適格基準を修正し、参加できる患者の範囲を広げた。年齢の下限を 60 歳から 55 歳へと下げた。
20120156	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	適格基準を修正し、参加できる患者の範囲を広げた。最低年齢を 60 歳から 55 歳へと下げた。

Footnotes appear on the last page.

表 3　試験デザインの重要な変更事項（続き）

試験番号	治験実施計画書の改訂（提出日）	変更内容
症例数の修正		
20070337	治験実施計画書　第 1 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	24 カ月終了時の非椎体骨折減少に対する各投与法の効果の評価において十分な検定力を確保するために、組み入れる被験者数を 5,600 例から 6,000 例へと増やした。
20070337	治験実施計画書　第 4 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	プラセボ群における新規椎体骨折及び非椎体骨折の発現率が当初の仮定よりも 12.5%低いと仮定しなおし、症例数を修正した。修正したプラセボ群での仮定値を用いて、試験の症例数を 6,600 例に増やした。
試験期間に関する変更		
20060326	治験実施計画書　第 5 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	24 カ月目までのロモソズマブ投与後にデノスマブ又はプラセボの 12 カ月投与に切り替えたときの影響を探索するために、12 カ月の延長期を追加した。
20060326	治験実施計画書　第 7 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	治験実施計画書を改訂して再投与期を組み込み、適格な被験者にロモソズマブ QM 投与を 12 カ月間行うこととした。
20060326	治験実施計画書　第 8 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	本改訂の主目的は、第 II 相用量範囲探索試験を 5 年目及び 6 年目まで延長することであった。試験をそれまでの計画期間であった 4 年を超えて延長し、ロモソズマブ投与に続けて骨吸収抑制薬を投与する治療経験も蓄積するとともに、より長期のロモソズマブ投与中断による影響についても把握できるように介入を行わない投与群（ビタミン D 及びカルシウムの補充は継続）を設け観察することとした。
20070337	治験実施計画書　第 4 改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	最初の 12 カ月間の投与について被験者を盲検化したまま、30 カ月時点及び 36 カ月時点の安全性評価項目並びに 36 カ月時点の探索的安全性評価項目を追加しつつ、試験期間をデノスマブを投与する 12 カ月の延長期を含む 36 カ月に延長した。20070337 試験へのこれらの変更は、規制当局との[redacted]に加えられた。

AMD = ascending multiple dose; BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; HIV = human immunodeficiency virus; QM = every month; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months

Note: Study 20060326 Amendment 9 (dated 08 January 2014) did not contain changes to study design and is not included in this table.

1.3.12　併用療法及び補助療法

カルシウム及びビタミン D の補充について表 2 に要約した。すべての試験で、被験者にビタミン D 及びカルシウムの補充を毎日行った。さらに、20070337、20110174、20120156 及び 20080289 試験では、無作為割り付け後のスクリーニング時に被験者の血清中 25 (OH)ビタミン D 濃度が 20 ng/mL 以上 40 ng/mL 以下の場合、高用量のビタミン D（ロモソズマブ投与開始前 1 週間以内に 50,000～60,000 国際単位［IU］）を負荷投与した。20060326 試験において、血清カルシウム濃度は安定したままで、1 カ月目に 2.68%のみの一過性の低下が認められたが、副甲状腺ホルモン（PTH）には初期に一過性の上昇がみられた（20060326 試験、表 14p-7.6.17 及び表 14p-7.6.30）。第 III 相プログラムでは、毎日のビタミン D 補充の継続に加えて高用量のビタミン D を負荷投与し、腸管からのカルシウム吸収を促進した（Holick, 2007）。20060326 試験ではビタミン D の負荷投与を 36 カ月時点で初めて行い（用量設定期後）、20101291 試験ではビタミン D の負荷投与は行わなかった。

併用薬は必要に応じて許容し十分な併用療法が行われるようにしたが、治験実施計画書に規定した骨代謝への影響が既知又は疑われる薬剤の使用は禁止した。

1.3.13 有効性評価項目

主要なプラセボ対照第 III 相試験である 20070337 試験では、主要評価項目及び複数の副次評価項目を骨折に関連した評価項目とした。20070337 試験のその他の評価項目並びに 20110174 試験の主要及び副次評価項目は複数の解剖学的部位におけるベースラインからの BMD の変化率（%）であり、BMD の変化率（%）は，主要試験以外の試験（20060326、20101291、20120156 及び 20080289 試験）においても、主要又は副次評価項目として一貫して評価した。BTM のベースラインからの変化率（%）は、20070337 試験のサブスタディの一環として評価し、20110174 試験及び主要試験以外のすべての 4 試験でも探索的評価項目として評価した。第 II 相及び第 III 相試験に共通する有効性評価項目の一部について表 4 に要約し、重要な評価項目の選択根拠について以下に述べる。

骨折関連評価項目

骨折は臨床的に最も重大な意味を持つ骨粗鬆症の転帰であり、骨折の結果、身体能力に大きな障害がもたらされたり、本人や社会に大きな経済的負担がかかる可能性がある（Johnell et al, 2006, Roux et al, 2012）。骨折の分類は、部位により椎体骨折（脊椎の骨折）若しくは非椎体骨折（股関節、手関節、前腕、下肢、足関節及び足などの骨折）（National Osteoporosis Foundation［NOF］, 2014）として、又は臨床的後遺症に基づいて行われる。成人に椎体骨折が発現した場合には、椎骨の形状に永久的な変化が生じて隣接する椎骨も骨折しやすくなり、持続性の背部痛及び身体障害がもたらされることが多い。したがって、椎体骨折を回避することは、疼痛及び身体障害を予防する上で重要な長期的な効果を得ることができる（Cooper, 1997; Crans et al, 2004; Brenneman et al, 2006）。椎体骨折は疼痛を伴うことがあり、骨折の結果、肺機能の低下、精神機能の障害、日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）を遂行する能力の低下及び可動性の低下につながることがある（Roux et al, 2012; Hallberg et al, 2009; Brenneman et al, 2006; Fechtenbaum et al, 2005; Hallberg et al, 2004; Hall et al, 1999; Galindo-Ciocon et al, 1995）。

椎体骨折は当初は無症候性のこともあるが、患者が診察を受ける場合、症状があり重度の疼痛又は違和感を伴うことも多い。臨床骨折は、症候性のすべての骨折、すなわちすべての非椎体骨折及び有痛性の椎体骨折を指し、骨粗鬆症による病状、死亡及び経済的負担の大部分をもたらす原因である（Lems, 2007）。臨床骨折は生活の質に有意に負の影響を及ぼし、身体機能、感情状態、自己管理、日常活動及び疼痛／違和感などの面で生活の質が低下する（Silverman et al, 2012; Beaupre et al, 2007; Cooper, 1997）。最初の臨床骨折が椎体骨折か非椎体骨折かを問わず、次の臨床骨折リスクは最初の脆弱性骨折後の 12 カ月間に最も高く、その後も高いまま一定期間持続することが明らかになっている（van Geel et al, 2009）。

20070337 試験で、閉経後骨粗鬆症女性において 12 カ月のロモソズマブ投与で既に認められた骨塩量の増加によりロモソズマブ投与 1 年後の骨折リスク低下がみられるかどうか、またデノスマブ投与の継続治療によりベネフィットが維持されるかどうかを評価した。20070337 試験の主要評価項目は新規椎体骨折が発現した被験者の割合で、12 カ月間（ロモソズマブ対プラセボ）及び 24 カ月

間（ロモソズマブ／デノスマブ対プラセボ／デノスマブ）の両割合とした。この試験では、12 カ月及び 24 カ月間の臨床骨折、非椎体骨折、椎体骨折の新規発現又は悪化、主要な非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、並びに椎体骨折の複数の新規発現又は悪化の評価を、骨折に関連した副次評価項目とした。期間を限定して骨形成促進薬を投与した後に骨吸収抑制薬を投与する治療法の前例はあるが（Black et al, 2005; Prince et al, 2005; Cosman, 2014; Harsløf and Langdahl, 2016）、骨形成促進薬の投与に続けて骨吸収抑制薬を投与する治療法の骨折リスク低下に対する有効性を主要評価項目とした試験は、20070337 試験が初の試験である。

BMD 関連評価項目

低 BMD は骨折の主なリスク因子として広く認められている。複数の前向き試験により、BMD の減少に伴い骨折リスクは上昇することが証明されている。また、BMD は、個人の骨折リスクの評価及び治療に対する反応のモニタリングに役立つデータとして利用することができる。BMD の増加は骨折リスクの低下と相関があり、観察された骨折リスクの低下の多くは BMD の増加により説明可能であるため、BMD は骨折リスクの低下を評価するための情報になり得る。（Johnell et al, 2005; Jacques et al, 2012; Austin et al, 2012; Black et al, 2015）。したがって、BMD のベースラインからの変化率（%）は、用量範囲探索、同等性又は非劣性試験の主要評価項目として世界的に規制当局により認められている。申請者は PMDA に助言を求め（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付[redacted]相談［書面相談］、#[redacted]）、[redacted]を確認した。さらに、ある特定の分子に関して骨折リスク低下が確立されたときには、新たな効能・効果を検討するブリッジング試験でも BMD の変化率（%）が使用されている。

BTM 関連評価項目

血清中のマーカーを用いて判定された骨代謝状態と骨の形成及び吸収速度には相関があると思われる。BTM は骨芽細胞の活動のサロゲートマーカーだけでなく破骨細胞の活動を反映するマーカーでもあり、それぞれのマーカーは骨粗鬆症の治療に用いられた骨形成促進薬及び骨吸収抑制薬に対して速やかな反応を示すため、当該マーカーを測定することにより投与に対する患者の反応に関する薬力学的情報が得られる。投与に反応して生じる BTM レベルの変化は、BMD の変化に比べて短時間で表れ変動が大きい（Naylor and Eastell, 2012）。このため、BTM のベースラインからの変化をすべての試験で評価項目とした。

有効性評価項目に適用した統計手法の概観は第 1.3.14 項に記載した。

表 4　第 II 相及び第 III 相試験に共通する有効性評価項目（抜粋）

Endpoint	Pivotal Studies		Supportive Studies			
	Study 20070337	Study 20110174	Study 20060326	Study 20101291	Study 20120156	Study 20080289
New vertebral fracture	**Coprimary** (12 and 24 months)	-	-	-	-	-
Other fractures (clinical, nonvertebral, new or worsening vertebral, hip, and others)[a]	Secondary	-	-	-	-	-
Percent change in BMD at the lumbar spine	Secondary	**Primary**	**Primary***	**Primary**	**Primary**	Secondary
Percent change in BMD at the total hip	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	**Primary**
Percent change in BMD at the femoral neck	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary
Percent change in BMD at the distal 1/3 radius	Substudy	-	Secondary	-	-	-
BTMs (various including one or more of the following markers; P1NP, sCTX, OC, BSAP)	Substudy	Exploratory	Secondary	Secondary	Secondary	Exploratory
QCT determinations of BMD (at lumbar spine or hip) and/or BMC	Substudy[e]	-	Exploratory	-	-	Secondary[c]
QCT or HR-pQCT determinations of bone strength (FEA at distal tibia, distal radius, or total hip)	Substudy[b]	-	-	-	-	Secondary[d]

*Note: Certain endpoints in the table are both primary and secondary, primary, secondary, and exploratory or both secondary and exploratory for the study listed, eg, BMD at the lumbar spine in Study 20060326 can be primary, secondary, or exploratory depending on the time point and comparator. In each case only the highest level endpoint is listed.

BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; sCTX = serum type 1 collage C-telopeptide; FEA = finite element analysis; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; QCT = quantitative computed tomography

[a] Other fracture endpoints not listed include major nonvertebral fracture (pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs proximal humerus, forearm, and hip), major osteoporotic fracture (hip, forearm, humerus, and clinical vertebral)

[b] FEA by HR-pQCT in Study 20070337 was at distal tibia and distal radius only

[c] QCT determination of BMD in Study 20080289 was at the total hip only

[d] FEA by HR-pQCT in Study 20080289 was at total hip only

[e] QCT determination of BMC was not performed in Study 20070337

Source: Individual Study CSRs

1.3.14 統計手法

1.3.14.1 各試験の統計手法

各試験で主要及び副次評価項目の評価に用いた方法について、以下に要約を示した。この要約で取りあげていない探索的評価項目及びサブスタディ評価項目の解析法を含む全ての統計手法については、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載した（各試験の総括報告書［CSR］第 16.1.9 項）。

有効性の主要解析対象集団を各試験における有効性主要解析の対象とした。20101291 試験以外の試験では、無作為化された被験者で試験期間中に当該評価項目についてベースライン時評価とベースライン後評価を 1 回以上受けたすべての被験者を有効性の主要解析対象集団と定義し、実際に受けた投与を問わず、無作為割り付けされた本来の投与群に従って解析した。20070337 試験の被験者でベースライン時の Genant に考案された半定量的評価法によるスコアがない被験者のうち、ベースライン後に初めて撮影した脊椎の X 線像で骨折がない被験者は当該椎骨にベースライン時に骨折がなかったものと考えられるため、有効性の主要解析対象集団に含めた。20101291 試験の有効性の主要解析対象集団には、無作為割り付けされた治験薬の投与を 10 回以上受け、誤投与が行われておらず、試験期間中に当該評価項目についてベースライン時評価とベースライン後評価を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。20110174 試験の各解剖学的部位（腰椎、大腿骨頸部及び大腿骨近位部）別の有効性の主要解析対象集団には、無作為割り付けされた被験者で当該部位についてベースライン時の DXA による BMD 測定値とベースライン後の 1 回以上の DXA BMD 測定値があるすべての被験者を含めた。

ある収集時点での被験者個々のデータは様々な理由で欠測となる場合があり、例えば、被験者の試験からの早期脱落、非来院、又は特定時点で評価項目の評価が不可能であることなどが原因である。原則、各試験の SAP に特に規定しない限り、有効性解析において欠測値の補完は行わなかった。

ほとんどの試験で、多重性を調節し、familywise error rate を両側 5%に保った。20070337 試験及び 20110174 試験では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD について、日本人部分集団を対象に多重性を調整しない解析も行った。

1.3.14.1.1 骨折関連評価項目の解析

20070337 試験で骨折に関連する主要評価項目及び副次評価項目を解析するために用いた統計手法を表 5 に要約した。

1.3.14.1.2 BMD 及び BTM 関連評価項目の解析

すべての試験で、DXA により評価した BMD のベースラインからの変化率（%）を主要又は副次評価項目とした。20080289 試験では、副次評価項目に定量的コンピューター断層撮影（QCT）により測定した BMD、骨塩量（BMC）及び有限要素解析法（FEA）による骨強度評価を含めた（表 4）。各試験において、線形混合効果モデル又は共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、治験実施計画書に規定した時点における各投与群のベースラインからの変化率（%）の最小二乗（LS）平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。BMD 関連評価項目の解析に用いた統計手法を表 6 に要約し

た。BTM の変化は、いずれの試験でも主要評価項目ではなく、ベースラインからの変化率（%）の投与群間差を解析するために一般にノンパラメトリック検定を行った。BTM 関連評価項目の解析に用いた統計手法の要約は付録表 56 に示した。QCT BMD 関連評価項目の解析に用いた統計手法の要約は付録表 57 に示した。

1.3.14.2 有効性の併合解析の統計手法

データ併合の方針、評価項目及び併合解析に用いた統計手法の概要を本項に提示する。

併合データの有効性解析についてはモジュール 5.3.5.3[redacted]申請及び日本申請のための有効性に関する統計解析計画書）に記載した。有効性について併合解析を行う主目的は、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした試験のうち主要試験（20070337）を除く第 II 相及び第 III 相試験の有効性の結果に一貫性がみられるかを評価し、さらに 20070337 試験で示された本剤の効能・効果に関するエビデンスが 20060326、20101291 及び 20120156 試験の有効性のデータからも示されていることを確認することであった。20110174 試験は男性を対象として実施した試験であったため、併合解析はしなかった。

以下の有効性の比較を行い、閉経後骨粗鬆症女性における有効性を裏付けるエビデンスを示した。

- 20060326、20101291 及び 20120156 試験の 210 mg SC QM 群とプラセボ SC QM 群の被験者（「プラセボ対照試験の有効性解析対象集団」）を対象とした、210 mg SC QM 投与とプラセボ SC QM 投与の比較
- 20060326 及び 20101291 試験での 70 mg SC QM／140 mg SC QM／210 mg SC QM 実薬投与群とプラセボ投与群の被験者（「用量範囲探索試験の有効性解析対象集団」）を対象とした用量範囲の比較

20120156 試験では、群間比較において 2 つの実薬投与群（90 mg/mL 濃度製剤としてロモソズマブを 210 mg 投与及び 70 mg/mL 濃度製剤としてロモソズマブを 210 mg 投与）を合わせてロモソズマブ 210 mg SC QM 群とし、同様にプラセボについても 2 用法を合わせてプラセボ群とした。

また以下の併合解析についても、日本での製造販売承認申請を目的として実施した。これらの併合解析の主な目的を以下に示す。

- 各試験の治験総括報告書及び米国申請用資料に含まれる「Integrated Summary Efficacy (ISE)」に記載されているエビデンスに加え、BMD のベースラインからの変化量についても評価することで、ロモソズマブ 210 mg SC QM の有効性の更なるエビデンスを示す。
- 日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（JSBMR, 2012）中の記載に基づいて定義した骨折のハイリスク被験者集団における主要な骨折及び BMD 関連評価項目に対する有効性データについて要約し、日本での適応取得を目指す効能効果を裏付ける補助的なエビデンスを示す。

表 5　骨折関連評価項目に用いた統計手法の要約（20070337 試験）

評価項目	統計手法
2 値変数として評価される項目 被験者における割合： ・　新規椎体骨折 ・　椎体骨折の新規発現又は悪化 ・　複数の椎体骨折の新規発現又は悪化	・　椎体骨折の主要解析対象集団を対象とした。 ・　規定した骨折が発現した被験者数と割合について、無作為割り付け群別に要約した。 ・　投与群を主効果、年齢及び既存椎体骨折の有無を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。オッズ比、95% CI 及び P 値（スコア検定）を提示した。 ・　Mantel-Haenszel 法を用いて年齢及び既存椎体骨折の有無について調整し、絶対リスク低下（対照群－ロモソズマブ群間の割合の差）の点推定値、リスク比（ロモソズマブ群での割合／対照群での割合）及び 95% CI の算出を行った。
発現までの期間に関する評価項目 被験者における割合： ・　非椎体骨折 ・　臨床骨折 ・　重大な非椎体骨折 ・　重大な骨粗鬆症性骨折 ・　臨床椎体骨折 ・　大腿骨近位部骨折	・　最大の解析対象集団を対象とした。 ・　Kaplan-Meier 法を用いて指定時点（12 カ月及び 24 カ月目）における記述統計量を算出した。 ・　層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢及び既存椎体骨折の有無で調整し、投与群を独立変数として比較を行った。ハザード比の推定値、95% CI 及び P 値（スコア検定）を提示した。 ・　また、inverse variance-weighted 法を用いて調整したリスク差（指定時点における Kaplan-Meier 法による推定値の差、対照群－ロモソズマブ群）の点推定値及び 95% CI を算出した（日本人被験者での発現率は低かったため、この解析は日本人被験者集団では実施しなかった）。 ・　二重盲検期間の終了時の解析（12 カ月解析）及び 24 カ月の試験期間終了時（24 カ月解析）において、対象となるイベントが発現しなかった症例は、打ち切りデータとして取り扱った。
（ハイリスク被験者集団[a]） ・　新規椎体骨折 ・　臨床骨折 ・　非椎体骨折	・　被験者集団全体に用いた方法と同じ解析方法を骨折のハイリスク被験者集団に適用した。

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry

[a] high-risk population based on the Japanese Society for Bone and Mineral Reserch (JSBMR, 2012). High-risk population subjects fulfilled 1 or more criteria: number of prevalent vertebral fractures ≥ 2; most severe Genant semi-quantitative grade at baseline = "severe"; or lumbar spine BMD T-score at baseline < -3.3.

Source: Table 8-13 of Study 20070337 and Statistical Analysis Plan for Summary of Efficacy for Japan Filing

表 6　DXA BMD 関連評価項目に用いた統計手法の要約

試験番号	DXA BMD 関連評価項目に用いた統計手法
20070337	· 投与群、年齢及び既存椎体骨折の有無、並びにベースライン値をモデルに含めた ANCOVA モデルを用いた。 · DXA を用いて得たパラメータに対しては、機種及び機種とベースライン値間の交互作用をモデルに共変量として追加した。 · 各指定時点における投与比較は、投与群間差（ロモソズマブ群－対照群）の LS 平均値及び 95% CI に基づいて行った。 · 結果の提示には、概要を視覚的に把握するために図に示した。 · 感度解析に反復測定混合効果モデル（repeated measures mixed effects model）を用いた。 · 6、12 及び 24 カ月時点のベースラインからの変化量について、ベースライン後の各来院時における記述統計量を機種及び投与群別に提示した。解析では、投与群、年齢及び既存椎体骨折の有無、ベースライン BMD、機種及びベースライン値と機種間の交互作用で調整した ANCOVA モデルを用いた。 · ハイリスク部分集団及び日本人被験者集団： 　· 12 及び 24 カ月時点のベースラインからの変化率（%）及び変化量を、投与群、年齢及び既存椎体骨折の有無、ベースライン値、機種及び機種とベースライン値間の交互作用を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。投与群間差（ロモソズマブ群－対照群）の LS 二乗平均値及び 95% CI を、時点ごとに要約した。
20110174	· 投与群、ベースライン BMD T スコア、ベースラインのテストステロンレベル、及び地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）を主効果とする ANCOVA モデルを用いた。 · 機種及び機種とベースライン値間の交互作用をモデルに共変量として追加した。 · 結果の要約には、各投与群のベースラインからの変化率（%）の LS 平均値を含めた。 · ロモソズマブ群とプラセボ群の LS 平均値の差の両側 95% CI 及び P 値を提示した。 · 結果の提示には、概要を視覚的に把握するために図に示した。 · 治験実施計画書に適合した（per protocol）解析対象集団を用いて感度解析を行った。また、欠測値の補完について、主たる結果の頑健性を確認するための感度解析も行った。 · 6 及び 12 カ月時点のベースラインからの変化量について、ベースライン後の各来院時の記述統計量を機種及び投与群別に提示した。投与群、ベースライン BMD、機種、ベースライン値と機種間の交互作用、ベースラインのテストステロンレベル、地域をモデルに含む ANCOVA を用い、調整した結果を示した。
20060326	· 主要評価項目の解析に、投与群、地域（ラテンアメリカ、北米、欧州）、ベースライン BMD、機種及びベースライン BMD と機種間の交互作用を組み込んだ線形混合効果モデルを用いた。12 カ月時点における、2 つのロモソズマブ用法（QM、Q3M）と併合プラセボ群（pooled placebo group）間、及び 2 つのロモソズマブ用量レベル（140 mg、210 mg）と併合プラセボ群間の対差（pairwise difference）について解析した。 · 多重比較の制御に Hochberg 法を用いた。 · 副次評価項目の解析にも同じ手法を用いたが、橈骨遠位 1/3 は 12 カ月目のみの測定であったため、解析には ANCOVA モデルを用いた。 · 6 及び 12 カ月時点のベースラインからの変化量について、ベースライン後の各来院時の記述統計量を機種及び投与群別に提示した。ベースライン BMD、機種、機種とベースライン BMD 間の交互作用、来院、投与群、来院と投与群間の交互作用及び地域を含む反復測定混合効果モデルを用いて解析した。

Footnotes appear on the last page of the table.

表 6　DXA BMD 関連評価項目に用いた統計手法の要約（続き）

試験番号	BMD 関連評価項目に用いた統計手法
20101291	· 反復測定混合効果モデルの従属変数を 6 及び 12 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）とし、独立変数をベースライン BMD、機種、ベースライン BMD と機種間の交互作用、来院（カテゴリカル）、投与群（カテゴリカル）及び投与群と来院間の交互作用とした。 · 投与群間の比較及び単調増加傾向の検定を行った。多重性の調整には、逐次検定法及び Hochberg 法を用いた。 · ロモソズマブ投与群間の対比較はすべて、多重性の調整は行わなかった。 · 各投与群における LS 平均値について、両側 95% CI を提示した。 · プラセボ群との比較及びロモソズマブ群間の対比較では、片側 P 値及び片側 95% CI を算出した。 用量－反応関係をさらに詳しく探索するためにモデリング法を用いた。 · 6 及び 12 カ月時点のベースラインからの変化量について、ベースライン後の各来院時の記述統計量を機種及び投与群別に提示した。解析では、ベースライン BMD、機種、機種とベースライン BMD 間の交互作用、来院、投与群、来院と投与群間の交互作用及び地域を含む反復測定混合効果モデルを用いた。
20120156	· 主要評価項目である非劣性の解析に、6 カ月時点の要約統計量及び 6 カ月時点のデータの ANCOVA モデル（無作為割り付けした投与とベースライン腰椎 BMD T スコアを主効果としたモデル）を用い、すべての投与群を含めた。 · ロモソズマブ投与群のみを対象に群間差の LS 平均値及び片側 97.5% CI の下限値を算出した。 · 非劣性の判定に用いたモデルと同じ ANCOVA モデルを用いて副次及び探索的 BMD 関連評価項目の評価を行った。評価には、各投与群の LS 平均値及び両側 95% CI、並びにプラセボ群との差の LS 平均値及び両側 95% CI を含めた。 · 6 カ月時点のベースラインからの変化量について、ベースライン後の各来院時の記述統計量を機種及び投与群別に提示した。各統計量は、投与群及びベースライン BMD を含む ANCOVA モデルを用いて算出した。
20080289	· 主要及び副次 BMD 関連評価項目の解析に反復測定線形混合効果モデルを用いた。 · 12 カ月目までの DXA BMD についての検定は、他の共変量で調整した投与群の主効果について実施し、6 及び 12 カ月時点の平均投与効果を示した。 · 主要評価項目モデルは、主効果を投与群、来院、ベースライン sCTX 値、ベースライン DXA BMD 値、機種及び機種とベースライン値間の交互作用とし、被験者間の分散共分散構造は無構造（unstructured）を選択した。

Page 2 of 2

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; sCTX = serum type 1 collage C-telopeptide; Q3M = every 3 months; QM = every month

Source: Section 8.8 of Individual Study CSRs and Statistical Analysis Plan for Summary of Efficacy for Japan Filing

1.3.14.3 共変量及びサブグループ

20070337 試験では、椎体骨折関連評価項目のすべての解析で、共変量としてベースライン時の年齢（75 歳未満、75 歳以上）及び既存椎体骨折の有無（あり、なし）を含めたモデルを用いた。これらの共変量には、実際に被験者が属する層に関わらず、無作為割り付け時に用いられた層情報を利用した。感度解析として、主要評価項目（12 カ月及び 24 カ月の新規椎体骨折）について、別の共変量を追加し個別に又は同時に調節して解析を行った。共変量に関するさらに詳しい説明は 20070337 試験の SAP に記載した。

12 カ月及び 24 カ月までの新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折に関連する評価項目は、治験実施計画書に規定したサブグループ解析を行った。これらの評価項目に対して、サブグループ因子と投与群の交互作用の検定も実施した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 年齢（75 歳未満、75 歳以上）
- 既存椎体骨折の有無（あり、なし）
- 脆弱性骨折の既往歴（あり、なし）
- 55 歳以上での非椎体骨折の既往歴（あり、なし）
- 人種（白人、非白人）
- 地域（西欧及びオーストラリア／ニュージーランド、中欧及び東欧、アジア太平洋、北米及び中央／ラテンアメリカ）
- ベースラインの腰椎 BMD T スコア（−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）
- ベースラインの大腿骨近位部又は大腿骨頸部 BMD T スコア−3 以下、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD T スコア−3 超
- BMI（3 分位値で層別）
- 重大な骨粗鬆症性骨折に関する世界保健機関骨折リスク評価ツール（FRAX）スコア（3 分位値で層別）

また、12 カ月及び 24 カ月時点の腰椎 BMD T スコア及び大腿骨近位部 BMD T スコアのベースラインからの変化率（%）も次に示すサブグループ別に解析した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 年齢（75 歳未満、75 歳以上）
- 地域
- ベースラインの腰椎 BMD T スコア（腰椎 BMD 解析のみを対象として−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）
- ベースラインの大腿骨近位部 BMD T スコア（大腿骨近位部 BMD 解析のみを対象として−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）

20110174 試験では、12 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）について、次に示すサブグループ別にサブグループ解析を行った。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 年齢（75 歳未満、75 歳以上）
- 地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）
- 骨折歴（あり、なし）
- ベースラインの腰椎 BMD T スコア（−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）

主要試験以外の試験（20060326、20101291、20120156 及び 20080289 試験）で評価した共変量は、付録 表 58 に要約した。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、主要試験及び主要試験以外の試験の結果について、以下の順に説明する。

- 第 2.1.1 項：第 III 相主要 20070337 試験
- 第 2.1.2 項：第 III 相主要 20110174 試験
- 第 2.2 項：その他の補助的なプラセボ対照試験（20060326、20101291 及び 20120156 試験）
- 第 2.3 項：実薬対照試験（20080289 試験、20110142 試験）

これらの試験における対象集団及び有効性結果に関するさらに詳しい情報を第 3 項に示した。各試験の完全な内容は、モジュール 5.3.5.1 に含まれるそれぞれの CSR に記載した。各項に試験デザイン、被験者の人口統計学的特性及び内訳、有効性の結果及び結論が含まれている。薬物動態に関連する評価項目及び抗体データの考察は、モジュール 2.7.2 に記載した。

日本人被験者のデータは、第 3.3.7 項で考察する。

2.1 第 III 相主要プラセボ対照試験

2.1.1 20070337 試験

治験の標題：閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を評価する国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

20070337 試験の詳細な報告は、モジュール 5.3.5.1 に添付した。

試験デザイン

20070337 試験は閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブ投与の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。この試験は欧州、中央／ラテンアメリカ、アジア、北米及びオーストラリア／ニュージーランドの 222 施設で実施された。合計 7,180 例の女性を 1：1 の比で無作為化し、12 カ月の二重盲検、プラセボ対照試験期間に盲検下でロモソズマブ 210 mg SC QM 又はプラセボを投与した。二重盲検期の後、被験者はデノスマブを投与する 12 カ月間の継続試験期に移行し、最初の割り付け情報に関しては盲検性を維持したまま非盲検下で 60 mg SC Q6M でデノスマブを投与した（この継続期中の投与群は、ロモソズマブから切り替えられた群をロモソズマブ／デノスマブ群、プラセボから切り替えられた群をプラセボ／デノスマブ群と表す）。24 カ月の試験期間完了後、被験者を 12 カ月間の延長期間に移行させ、最初の割り付け情報に関しては盲検性を維持したまま非盲検下でのデノスマブ投与（60 mg SC Q6M）を継続して行った。すべての被験者の 24 カ月目の来院が完了した後に、主要解析を行った。主要解析の結果は、20070337 試験及び本モジュールに記載した。

上記以外の試験デザインの詳細な内容は第 1.3.1 項に説明した。この試験では、10 件のサブスタディも実施した。BTM 及びバイオマーカーを評価したサブスタディ、画像に関する 2 つのサブスタディ、及び骨生検を行ったサブスタディについては以下に考察を記載し、組入れ及び人口統計学的特性に関する情報は付録 表 59 に示した。PK を評価したサブスタディ及び遺伝薬理学的情報を検討したサブスタディについてはモジュール 2.7.2 に考察を記載し、残る 4 つのサブスタディ（カルシウム、血清中インタクト PTH［iPTH］及び尿中カルシウム、聴力、変形性関節症）の考察はモジュール 2.7.4 に記載した。カルシウムのサブスタディ以外には、日本人被験者は含まれなかった。

20070337 試験の日本人被験者集団のデータは第 3.3.7.1 項に提示した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

20070337 試験では、合計 16,716 例がスクリーニングを行い、7,180 例がロモソズマブ 210 mg 群（3,589 例）及びプラセボ群（3,591 例）に無作為に割り付けられた。被験者の 89%が 12 カ月間の二重盲検期を完了した。頻度が高かった脱落理由は、両投与群ともに同意撤回であった（第 3.1.2.1 項表 8）。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、全体としてロモソズマブ群とプラセボ群間で同様であった。被験者はすべて女性であり、過半数（57.3%）は白人、39.6%はヒスパニック系又はラテンアメリカ系であった。被験者の平均年齢は 70.9 歳（範囲：55～90 歳）であり、31.2%の被験者が登録時に 75 歳以上であった（第 3.1.3.3 項 表 11）。中央画像診断機関による脊椎 X 線像の評価で、被験者の 18.3%にベースライン時の椎体骨折の存在が確認された。ベースラインでの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアの平均値は、それぞれ−2.72、−2.47 及び−2.75 であった（第 3.1.3.6 項 表 14 及び 20070337 試験第 9.3 項）。

サブスタディ

ほとんどの特性はサブスタディの各群間で同様であり、一部のベースライン時の特性（骨折歴、年齢又は人種など）には差があったものの、結果に影響を及ぼすとは予測されなかった（付録 表 59）。

有効性の結果

20070337 試験の主要評価項目に関しては第 3.2.1 項において考察した。骨折に関連する副次評価項目及び BMD 関連評価項目は第 3.2.1.2 項及び第 3.2.2.1 項でそれぞれ考察した。したがって、本項には主要な結果のみを記載した。

主要評価項目

ロモソズマブは、12 カ月の二重盲検期間の新規椎体骨折リスクをプラセボと比べて有意に低下させ（オッズ比 = 0.27、P<0.001）、相対リスクの低下は 73%であった（95% CI［53～84］）。最初にロモソズマブ群に無作為に割り付けられた被験者では、試験 2 年目にロモソズマブからデノスマブ投与に切り替えられた後の 24 カ月時点まで椎体骨折リスクの有意な低下が持続して認められ、相対リスクの低下は 75%であった（95% CI［60～84］、オッズ比 = 0.24、P<0.001）（詳細については第 3.2.1.1 項参照）。

副次評価項目

ロモソズマブは、12 カ月間の投与でプラセボに比べて臨床骨折リスクを 36%低下させた（95% CI［11、54］、P=0.008）。ロモソズマブ／デノスマブ群では 24 カ月時点の臨床骨折リスクにプラセボ／デノスマブ群に比べて低下がみられ、名目上の P 値は有意であった（相対リスク低下 33%、95% CI［13～48］、名目上の P 値は 0.002、補正済み P 値は 0.096）（詳細については第 3.3.2 項参照）。副次評価項目である 12 カ月時点及び 24 カ月時点の非椎体骨折（両時点で相対リスク低下 25%、95% CI は 12 カ月［−5～47］、24 カ月［3～43］）に関しては、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。12 カ月時点の非椎体骨折リスクには、投与群と地域間に有意な交互作用が認められた。中央／ラテンアメリカ（無作為化集団の 43.0%が含まれる地域）では、最初の 12 カ月間にプラセボ群で認められた非椎体骨折率（1.2%）は予測された非椎体骨折率（予測骨折率 3.5%）よ

りも低く、ロモソズマブ群（1.5%）で低下はみられなかった。一方で、その他の地域（中央／ラテンアメリカの被験者以外）では、非椎体骨折リスクはプラセボ群で 2.7%、ロモソズマブ群で 1.6%であった（相対リスク低下 42%、95% CI［11～63］、名目上の P 値は 0.012、post hoc）（詳細については第 3.3.3 項参照）。

サブスタディの主要な評価項目

画像を用いたサブスタディ

ロモソズマブ群の 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD はプラセボ群に比べて有意な増加がみられた。デノスマブに切り替えられた被験者では、BMD の増加が継続して認められた。腰椎・大腿骨近位部の DXA サブスタディでは、6 カ月ごとに DXA を用いて評価を行った。DXA サブスタディの被験者では、6 カ月時点から、ロモソズマブにより 3 部位の BMD にベースラインからの増加が認められた（各部位において P<0.001）（詳細については第 3.2.2.1 項参照）。

骨生検サブスタディ

骨生検を 2 カ月時点（16 例）及び 12 カ月時点（40 例）に実施した結果、ロモソズマブを投与された被験者で形成された骨は、骨構造、石灰化及び骨髄所見で質的に正常であることが示された。24 カ月時点で評価可能な骨生検検体が得られたロモソズマブ／デノスマブ群の 24 例においても骨質は正常であり、12 カ月間のデノスマブ投与に整合する結果であった。組織学的検査から、1 例の骨生検検体で腸骨稜の上端に綿状骨（woven bone）が認められ、微小仮骨（microcallus）の形成が示唆されたが、病的な状態ではないことが示されていた。詳細な結果については第 3.2.4.2 項に示す。

骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディ

20070337 試験でロモソズマブに割り付けられた被験者では、最初の 12 カ月間に I 型プロコラーゲン-N プロペプチド（P1NP）の急激な増加がみられ、14 日目に最高値に達し、9 カ月目にベースラインに戻った。P1NP と同様に、骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）の血清中濃度は 14 日目にオステオカルシンは 1 カ月目に最高値に達し、その後低下し始め、12 カ月目にベースラインに戻った。二重盲検期間を超えて 24 カ月目まで P1NP の変化を評価した。両投与群で、12 カ月時点から 24 カ月時点の間に、デノスマブによる同様の P1NP の減少が認められた。ただし、13 カ月時点で、P1NP のベースラインからの変化率（%）の中央値は、ロモソズマブ／デノスマブ群でプラセボ／デノスマブ群に比べて有意に低かった。ロモソズマブに割り付けられた被験者で、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）及び TRACP5b の急激な減少が初期に認められ（sCTX は Day 14 に底値、TRACP5b は 1 カ月目に底値）、両骨吸収マーカーのレベルは 12 カ月目までベースライン値よりも低値が継続した。デノスマブへの切替え後、両群の骨吸収マーカーに予測された減少がみられた（20070337 試験第 10.4 項）。20070337 試験での BTM レベルに関する詳細な考察は第 3.2.3.1 項に記載した。

探索的評価項目

6 カ月目までの新規椎体骨折を示す探索的な骨折関連評価項目、及び臨床椎体骨折に関する考察は第 3.2.1 項に記載した。試験中並びに非椎体骨折又は臨床椎体骨折後の、歯の脱落、健康関連 QOL（生活の質）、疼痛の有無及び活動制限に関連する探索的有効性評価項目の詳細は、20070337 試験第 11.1 項に記載した。

抗ロモソズマブ抗体

ロモソズマブを投与されたすべての被験者のうち 24 カ月の試験期間中のいずれかの来院時に抗ロモソズマブ抗体が認められた総合的な陽性率は、結合抗体で 18.7%、中和抗体で 0.8%であった（20070337 試験表 14-10.1.1）。22 例（0.6%）ではベースライン時に既に結合抗体陽性であったが、ベースライン時に中和抗体が検出された被験者はいなかった。15 カ月目までに、ロモソズマブ群の 646 例（18.0%）で抗ロモソズマブ結合抗体の産生が認められた（363 例［10.1%］の結合抗体は一過性であった）。ロモソズマブ群の 646 例のうち 25 例（0.7%）で、15 カ月目までに中和抗体の産生が認められた（646 例中の 4 例［0.1%］は一過性の抗ロモソズマブ中和抗体陽性であった。20070337 試験表 14-10.1.3）。15 カ月目までのいずれかの時点に抗体が陽性又は陰性であった被験者を対象として 12 カ月時点の BMD のベースラインからの変化率（%）の平均を評価した結果、抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性に対して影響を及ぼさないと考えられた。12 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、抗体陰性被験者、抗ロモソズマブ結合抗体陽性被験者及び抗ロモソズマブ中和抗体陽性被験者で、それぞれ 13.1%、13.1%及び 11.6%であった。24 カ月時点では、それぞれ 16.7%、16.7%及び 15.1%であった（20070337 試験表 14-10.3.1）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースラインからの変化率（%）でも、一貫する値が認められた（20070337 試験表 14-10.3.2 及び表 14-10.3.3）。

ロモソズマブを投与された日本人被験者のうち 24 カ月の試験期間中のいずれかの来院時に抗ロモソズマブ抗体が認められた総合的な陽性率は、結合抗体で 23.7%、中和抗体で 0.8%であった（20070337 試験表 14j-10.1.4）。3 例（1.2%）ではベースライン時に既に結合抗体陽性であった。ベースライン時に中和抗体が検出されたものはいなかった。15 カ月目までに、ロモソズマブ群の 47 例（19.2%）で抗ロモソズマブ結合抗体の産生が認められた（19 例［7.8%］では一過性であった）。ロモソズマブ群の被験者に、15 カ月目までに中和抗体の産生が認められたものはいなかった（20070337 試験の表 14j-10.1.3）。被験者集団全体と同様に、15 カ月目までのいずれかの時点で抗体が陽性であった被験者及びいずれの時点でも陰性であった被験者を対象として 12 カ月時点の BMD のベースラインからの変化率（%）の平均を評価した結果、抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性に対して影響を及ぼさないと考えられた。12 カ月時点での腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、抗体陰性被験者、抗ロモソズマブ結合抗体陽性被験者及び抗ロモソズマブ中和抗体陽性被験者で、それぞれ 15.4%、14.6%及び 21.5%であった。24 カ月時点では、それぞれ 20.7%、18.7%及び 33.1%であった（20070337 試験表 14j-10.3.1）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった日本人被験者の方が、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性でなかった被験者に比べて高かった（20070337 試験表 14j-10.3.2 及び表 14j-10.3.3）。上記のとおり、日本人被験者及び被験者全体において、抗体の産生により有効性が減弱することはなかった。

結論

ロモソズマブは、12 カ月の二重盲検期間中の新規椎体骨折リスクをプラセボに比べて有意に低下させた。両群がデノスマブ投与に切り替えられた後、試験開始時にロモソズマブ群に無作為に割り付けられた被験者では、24 カ月目まで椎体骨折リスクの有意な低下が持続した。12 カ月間のロモソズマブ投与中、ロモソズマブ群の臨床骨折リスクはプラセボ群に比べて有意に低下し、24 カ月時点

でのロモソズマブ／デノスマブ群の臨床骨折リスクは、プラセボ／デノスマブ群に比べて低下しており、名目上の p 値は有意であった。副次評価項目である 12 カ月目及び 24 カ月目の非椎体骨折に関しては、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。12 カ月目までの非椎体骨折の発現には、投与群と地域間に有意な交互作用が認められた。ロモソズマブ群の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のプラセボ群に比べて有意な増加は 6 カ月目から始まり 12 カ月の二重盲検期間を通してみられ、ロモソズマブ／デノスマブ群でプラセボ／デノスマブ群に比べて有意な増加が 24 カ月目まで継続してみられた。

2.1.2 20110174 試験

治験の標題：骨粗鬆症男性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性をプラセボ投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

20110174 試験の詳細な報告はモジュール 5.3.5.1 に添付した。

試験デザイン

20110174 試験は骨粗鬆症男性（腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の低 BMD、及び脆弱性の非椎体骨折又は椎体［胸椎又は腰椎］骨折の既往で定義）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。この試験は北米（米国）、欧州（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、ポーランド、ロシア及びスイス）、アジア（日本）並びに中央／ラテンアメリカ（コロンビア）の 31 施設で実施された。合計 245 例の男性を 2：1 の比で無作為化し（地域［欧州、北米、ラテンアメリカ及び日本］による層別割り付け）、12 カ月の二重盲検プラセボ対照試験期間にロモソズマブ 210 mg SC QM 又はプラセボを盲検下で投与した。12 カ月の投与期間完了後、被験者をさらに 3 カ月間追跡し、抗ロモソズマブ抗体の産生を適切に確認できるようにした。

試験デザインの詳細な内容は第 1.3.1 項に記述した。本試験では、骨生検サブスタディ（詳細は以下に記載）も実施した。組入れ及び人口統計学的特性に関する情報は付録 表 60 に示した。本試験の PK 結果に関してはモジュール 2.7.2 に考察を記載した。

20110174 試験の日本人被験者集団のデータは第 3.3.7.2 項に提示した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

20110174 試験では、合計 497 例がスクリーニングを行い、245 例がロモソズマブ 210 mg 群（163 例）及びプラセボ群（82 例）に無作為に割り付けられた。開始から 12 カ月目まで試験を完了した被験者は、合計 231 例（94.3%）であった（ロモソズマブ群 152 例［93.3%］及びプラセボ群 79 例［96.3%］、第 3.1.2.2 項 表 9）。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、全体として 2 群間で同様であった（第 3.1.3.2 項 表 12）。被験者はすべて男性であり、ほとんどの被験者（73.5%）は白人、11.0%はアジア人、14.7%はその他の人種であった。被験者の平均年齢は 72.1 歳（範囲：55～89 歳）であり、40.4%の被験者が登録時に 75 歳以上であった。被験者の地域的な内訳は、欧州 66.1%、ラテンアメリカ 14.3%、日本 11.0%及び北米 8.6%であった。ベースライン時の BMD T スコアは、全体として 2 群間で同様であった（第 3.1.3.6 項 表 15）。ベースライン時の BMD T スコアの全体の平均値（標準偏差［SD］）は、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部で、それぞれ −2.26（1.27）、−1.92（0.61）及び−2.33（0.52）であった。

骨生検サブスタディ

デンマーク、ベルギー、コロンビア及び米国の合計 32 例が骨生検サブスタディへの参加に対して同意し、12 カ月時点に 20 例（ロモソズマブ群 11 例及びプラセボ群 9 例）で生検が実施された。内訳及びベースライン特性は付録 表 60 に示す。

有効性の結果

20110174 試験の BMD 関連評価項目については第 3.2.2.2 項で考察し、BTM 結果については第 3.2.3.2 項で考察する。以下には、これらの評価項目に関する要約のみを記載した。

主要評価項目

ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者での 12 カ月時点のベースラインからの腰椎 BMD 増加率（%）の平均は 12.1%（LS 平均、プラセボ群：1.2%）であり、ロモソズマブの方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（P<0.0001、詳細については第 3.2.2.2 項参照）。

副次評価項目

ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者での 12 カ月時点のベースラインからの大腿骨近位部 BMD 増加率（%）の平均は 2.5%（LS 平均、プラセボ群：−0.5%）であり、大腿骨頸部では 2.2%（プラセボ群：−0.2%）であった。両部位で、ロモソズマブの方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（補正済み P 値は<0.0001）（第 3.2.2.2 項）。ロモソズマブ群での 6 カ月時点のベースラインからの腰椎 BMD 増加率（%）の平均は 9.0%（LS 平均、プラセボ群：0.3%）であり、ロモソズマブの方が統計学的に有意に高かった（補正済み P 値は<0.0001）（20110174 試験表 10-4）。ロモソズマブ群での 6 カ月時点のベースラインからの大腿骨近位部 BMD 増加率（%）の平均は 1.6%（LS 平均、プラセボ群：0.2%）であり、大腿骨頸部では 1.2%（プラセボ群：0.0%）であった。両部位で、ロモソズマブの方が統計学的に有意に高かった（大腿骨近位部での補正済み P 値は<0.0001、大腿骨頸部での補正済み P 値は 0.0033）（20110174 試験表 10-5）。

骨生検サブスタディの主要な結果

12 カ月時点で 20 例（ロモソズマブ群 11 例及びプラセボ群 9 例）の骨生検を実施した。20 例の被験者は、いずれも 12 回の治験薬の投与をすべて受けていた。20 例の生検検体のすべて組織学的評価が完了し、正常な層板骨、正常な石灰化が認められた。類骨に関する定性的な組織学的評価が可能であったロモソズマブ群のすべての検体（10/11、90.9%）及びプラセボ群のすべての検体で、正常な類骨が認められた。いずれの被験者にも、骨軟化症、骨髄線維症、綿状骨又は臨床的に重大な骨髄異常のエビデンスは認められなかった。

18 例（ロモソズマブ群 9 例及びプラセボ群 9 例）を対象に 12 カ月時点で組織学的形態計測を行った。二重標識面（骨形成が行われていることを示すエビデンス）が、ロモソズマブ群の 88.9%（8/9）及びプラセボ群の 77.8%（7/9）に皮質骨及び海綿骨のいずれの領域にも認められた。12 カ月時点で、ロモソズマブ群の被験者に静的骨吸収パラメータである浸食面：骨面比及び破骨細胞面：骨面比に有意な低下が認められた（第 3.2.4.2 項）。

探索的評価項目

ロモソズマブ群では、骨形成マーカーである P1NP の急激な増加がみられ、1 カ月目に最高値に達し、6 カ月目にベースラインに近いレベルに戻った。ロモソズマブ群の P1NP のベースラインからの変化率（%）の中央値は、1 カ月及び 3 カ月時点でプラセボ群に比べて有意に大きく（それぞれ、

P<0.0001）、12 カ月時点の P1NP のベースラインからの変化率（%）の中央値は、ロモソズマブ群（−19.7%）でプラセボ群（−6.2%）よりも有意な低下がみられた（P=0.0032）。ロモソズマブ群では、骨吸収マーカーである sCTX の減少が初期に認められ、1 カ月目に底値に至り、12 カ月目までプラセボ群を下回るレベルが継続した。12 カ月時点のベースラインからの変化率（%）の中央値は、ロモソズマブ群で−27.8%、プラセボ群で 0.7%であった。sCTX のベースラインからの変化率（%）の中央値は、1、6 及び 12 カ月の時点でロモソズマブ群の方がプラセボ群よりも有意に低かった（それぞれ、P<0.0001、P=0.0001 及び P<0.0001、第 3.2.3.2 項）。

抗ロモソズマブ抗体

ロモソズマブを投与された被験者 163 例のうち 15 カ月の試験期間中のいずれかのベースライン後の来院時に抗ロモソズマブ抗体が認められた総合的な陽性率は、結合抗体が 17.3%（162 例中 28 例）、中和抗体が 0.6%（162 例中 1 例）であった（20110174 試験表 14f-10-1.1）。結合抗体陽性を示した 28 例中 17 例（60.7%）の抗体は一過性と判定された。つまり、15 カ月時点の試験期間の最後検査時には陰性であった。ロモソズマブを投与された被験者のうち、抗ロモソズマブ結合抗体陽性であった被験者と陰性であった被験者に分け、有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響について比較した。6 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、抗体陰性被験者及び抗ロモソズマブ結合抗体陽性被験者でそれぞれ 9.0%及び 9.2%であった。同様に 12 カ月時点では、抗体陽性及び抗体陰性被験者の双方で 12.7%であった（20110174 試験表 14f-10.1.5）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率（%）の平均も、腰椎と一貫した結果がみられた（20110174 試験表 14f-10.1.6 及び表 14f-10.1.7）。

ロモソズマブを投与された日本人被験者の 16.7%（18 例中 3 例）で、15 カ月目までに抗ロモソズマブ結合抗体の産生が認められた。15 カ月目までに、抗ロモソズマブ中和抗体の産生が認められた日本人被験者はいなかった。抗ロモソズマブ結合抗体陽性を示した 3 例中の 2 例（66.7%）は一過性と判定された（20110174 試験表 14fj-10-1.1）。6 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、抗体陰性被験者及び抗ロモソズマブ結合抗体陽性被験者でそれぞれ 10.0%及び 10.9%であった。12 カ月時点では、それぞれ 13.6%及び 13.0%であった（20110174 試験表 14fj-10.1.5）。大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった日本人被験者の方が、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性にならなかった被験者に比べて高かった（20110174 試験表 14fj-10.1.6 及び表 14fj-10.1.7）。上記のとおり、日本人被験者及び被験者集団全体において、抗体の産生により有効性が減弱することはなかった。

結論

本試験では、すべての評価項目を達成した。ロモソズマブの投与により、6 カ月及び 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD にプラセボに比べて有意な増加が認められた。骨形成マーカーである P1NP は、ベースラインから 1 カ月時点までの間にロモソズマブ群ではプラセボ群に比べて有意に増加し、6 カ月目にベースラインに近いレベルに戻った。骨吸収マーカーである sCTX は、ロモソズマブ群では初期に減少が認められ、1 カ月目に底値（プラセボとの比較で有意）に至り、12 カ月目までプラセボ群を下回るレベルが継続した。

2.2 主要試験を除くプラセボ対照試験（20060326 試験、20101291 試験、20120156 試験）

2.2.1 20060326 試験

治験の標題：低骨密度の閉経後女性におけるロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を判定する無作為化、プラセボ対照、複数用量、第 II 相試験

20060326 試験の詳細な報告（CSR 主要解析及び CSR 最終解析）はモジュール 5.3.5.1 に記載した。

試験デザイン

20060326 試験は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部で低骨密度が確認された閉経後女性を対象とした。試験は欧州、北米及びアルゼンチンの 29 施設で実施した。試験の初期投与期は 24 カ月であり、ロモソズマブ（5 用法のうち 1 用法）、プラセボ、又は実薬対照（アレンドロネート又はテリパラチド）のいずれかを投与した。12 カ月間の継続期では、1：1 の比で被験者の無作為化を行い、デノスマブ又はプラセボを投与した。12 カ月間の再投与期では、ロモソズマブの再投与が行われ、その後 24 カ月間の追跡期では、ゾレドロン酸の単回投与又は無処置のいずれかが行われた。試験デザインの概要は、20060326 試験の図 8-1 及び図 8-2 を参照のこと。20060326 試験のデザインに関するその他の重要な特性は第 1.3 項に記載した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

24 カ月目まで

合計で 419 例の被験者を登録し、無作為に割り付けた。261 例にロモソズマブ（用法ごとに 51～54 例）、52 例にプラセボ、51 例にアレンドロネート、55 例にテリパラチドを投与した。合計 383 例（91%）が試験の最初の 12 カ月を完了し、315 例（87%）が 24 カ月目までを終了した。

テリパラチド群に無作為に割り付けられた被験者は、12 カ月目に終了した（無作為に割り付けられた 55 例のうち、46 例が完了）。アレンドロネート群に無作為に割り付けられた被験者は、12 カ月目にロモソズマブ 140 mg QM 投与に切り替えた。ベースライン時の人口統計学的特性及び重要な特性に、8 群間で差はなかった。被験者はすべて女性で平均年齢は 66.8 歳であり、86.4%が白人で、ベースライン時の腰椎、大腿骨近位部の平均 BMD T スコアは、それぞれ−2.29 及び−1.53 であった。

24～36 カ月目

合計 260 例が継続期に組み入れられた。129 例にデノスマブ 60 mg Q6M が投与され、131 例にプラセボが投与された。合計 248 例（95%）が継続期を完了した。

被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性を試験開始時に記録し、継続期に無作為に割り付けられたサブ集団間に偏りがあるかどうかを評価するために要約した。デノスマブ群とプラセボ群の特性には、概して差はなかった。

36～48 カ月目

合計 167 例がロモソズマブの再投与期に組み入れられた。このうち 155 例（93%）が再投与期を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、再投与期の 167 例と 12 カ月までを対象とした主要解析対象の 419 例で概して同様であった。

48～72 カ月目

合計 141 例が 48 カ月目に追跡期に移行した。51 例が無処置群に割り付けられ、90 例がゾレドロン酸群に割り付けられた。48 カ月目までにロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブの順に投与された被験者を無処置群に、その他の投与を受けていた被験者をゾレドロン酸群に割り付けた。ただし、ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブの順に投与された被験者のうち 8 例には、ゾレドロン酸投与を行った。合計で、無処置群の 50 例（98.0%）及びゾレドロン酸群の 88 例（97.8%）が追跡期を完了した。無処置群の 1 例（2.0%）及びゾレドロン酸群の 2 例（3.4%）が試験を中止した。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、群間で概して同様であったが、無処置群に割り付けられた被験者の方が、年齢がわずかに高く（無処置群の平均年齢：67.2 歳、ゾレドロン酸群：65.8 歳）、白人の割合がわずかに高く（無処置群：84.3%、ゾレドロン酸群：77.8%）、平均閉経後期間が長かった（無処置群：19.6 年、ゾレドロン酸群：18.1 年）。各年齢区分別の被験者の割合に投与群間で差がみられた。ただし、各群における 75 歳未満の占める割合としては同程度であった（無処置群：90.2%、ゾレドロン酸群：92.2%）。

有効性の結果

主要評価項目

12 カ月時点のロモソズマブ群各群の腰椎 BMD の変化率（%）の平均は、5.4%（70 mg QM）～11.3%（210 mg QM）であり、プラセボ群では−0.1%であった。ロモソズマブのすべての投与群で、プラセボ群に比べて有意な増加が認められた（多重性調整後、P<0.0001）。さらに、検証のためにロモソズマブの 4 用法（QM、Q3M、140 mg 及び 210 mg）群とプラセボ群の比較検定を行った結果、すべてのロモソズマブ群はプラセボ群と比べて顕著に有意な結果が示された（20060326 試験表 10-1 及び表 10-2）。

副次評価項目

BMD のベースラインからの増加は 3 カ月目及び 6 カ月目に腰椎に認められ、最大の増加は 140 mg QM 及び 210 mg QM 群に認められた。プラセボ群との比較では、140 mg QM、210 mg Q3M 及び 210 mg QM 群の増加は統計学的に有意であった（P<0.0001）。

大腿骨近位部及び大腿骨頸部でのプラセボ群と比較したベースラインからの BMD の増加は、3 カ月目では一部のロモソズマブ投与群で認められ、6 カ月目及び 12 カ月目ではすべてのロモソズマブ投与群で認められた。最大の増加はロモソズマブ 140 mg QM 及び 210 mg QM 群でみられた（P<0.0001）。プラセボ群との比較で、12 カ月時点の橈骨遠位 1/3 の BMD に統計学的に有意な変化はみられなかった（20060326 試験表 10-3、表 10-4 及び表 10-5）。

骨形成マーカーである P1NP、オステオカルシン及び BSAP は、ロモソズマブ群では用量に関連して増加し 1 カ月目に最高値に達したのに対し、プラセボ群では増加はみられなかった。マーカーレベルは、その後投与前のレベルに向かって低下し、9～12 カ月目までに元のベースラインレベルに至り、投与継続中はそのレベルが維持された。sCTX については、ロモソズマブの QM 投与が行われた各群（70 mg QM、140 mg QM 及び 210 mg QM 群）では、最初にベースライン値からの低下（1 カ月目に最大の低下）がみられ、12 カ月目においてもベースライン値よりも低値であった。

探索的評価項目

6 カ月及び 12 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、ロモソズマブ 140 mg QM 及び 210 mg QM 群ではアレンドロネート投与群及びテリパラチド投与群に比べ、統計学的に有意な増加が認められた。12 カ月時点の橈骨超遠位の BMD は、ロモソズマブ 210 mg QM 群ではプラセボ投与群及びテリパラチド投与群に比べて統計学的に有意に増加することが示されたが、アレンドロネートとの比較では統計学的に有意な差は認められなかった（20060326 試験表 10-6）。

12～24 カ月では、すべてのロモソズマブ QM 投与で腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD の増加が継続して認められたが、最初の 12 カ月間の初期投与期中の BMD 増加の方が急激な増加であった。12～24 カ月では、骨形成マーカーはベースライン値のまま、又は下回ったままであった。ロモソズマブ QM 群の sCTX 値は、ベースラインに近い値のまま、又は下回ったままであった。24 カ月経過後、デノスマブに切り替えられた被験者の BMD では引き続き増加がみられた（第 5.1.2 項）。ロモソズマブ投与中止後にプラセボを投与された被験者では、実薬による継続治療が行われない状態で増加した BMD からの減少が認められた（第 5.2 項及び 20060326 試験第 10.3.3 項）。24～36 カ月のプラセボ投与に続いて 36～48 カ月にロモソズマブを再投与したとき、腰椎及び大腿骨近位部の BMD には、最初の 12 カ月間にロモソズマブ 210 mgQM 投与された群でみられた BMD 増加と同様の増加が認められた。デノスマブ投与からロモソズマブ再投与に切り替えられた例では、腰椎及び大腿骨頸部の BMD にはより穏やかな増加がみられ、大腿骨近位部の BMD は維持され、BTM は予想どおり異なる推移を示した。再投与期間中のロモソズマブの有効性に関する考察は第 5.3 項及び 20060326 試験第 10.3.4 項に記載した。

48～72 カ月では、48 カ月目まで継続して実薬を投与された後に無処置群に組み入れられた被験者は、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に減少が認められた。ただし、ベースラインから比較すると、72 カ月目の腰椎の BMD の変化率（%）は依然として増加した状態であった。48 カ月目にゾレドロン酸投与に切り替えられた被験者は、48 カ月目までにみられた BMD 増加分は、概して 72 カ月時点でも維持されていた（48 カ月目の BMD から 0.8%減少）。最初に受けたロモソズマブの用法・用量を問わず、全体として 72 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの平均値の変化は、増加が維持されていた（様々な投与順の被験者を併合して 12.8%増加）。

48 カ月目に実薬投与から無処置又はゾレドロン酸投与に切り替えられた被験者では、72 カ月目まで骨形成マーカーである P1NP 値の低下がみられた。骨形成マーカーであるオステオカルシン及び BSAP も、P1NP と同様の傾向を示した。ロモソズマブ（用法を問わない）／デノスマブ／ロモソズマブ投与を受け 48 カ月目に無処置に切り替えられた被験者では、骨吸収マーカーである sCTX のレベルは、48 カ月目にはベースライン値に近い値で、51 カ月目に上昇がみられた後、72 カ月目には低下していた。48 カ月目にゾレドロン酸投与に切り替えられた被験者では、sCTX 値はベースライン値より低下し、51 カ月目に底値に達した後、ベースラインに向かって上昇した。

QCT サブスタディの結果に関する考察は第 3.2.2.8 項及び第 3.2.4.1 項に記載した。

抗ロモソズマブ抗体

最初の 24 カ月間に、各ロモソズマブ投与群に抗ロモソズマブ結合抗体が認められたが、用量に関連した傾向はみられなかった。*in vitro* 検査の結果、合計 2.6%の被験者に中和活性を示す抗体が検出された。結合又は中和抗体の存在は、ロモソズマブの薬物動態（ロモソズマブ曝露量を含む）、薬

力学又は安全性に影響を及ぼさないと思われた。ロモソズマブ再投与期間中に、抗ロモソズマブ抗体陰性であった 2 例が結合抗体陽性に転じた。36 カ月目の来院時に 8 例が抗ロモソズマブ結合抗体陽性を示し、再投与中陽性であった被験者はこのうちの 5 例であった。36 カ月目に、2 例が抗ロモソズマブ中和抗体陽性を示し、このうちの 1 例ではロモソズマブ再投与中に中和抗体陽性が維持された。ロモソズマブ再投与期間中に、抗ロモソズマブ抗体陰性であった被験者で中和抗体陽性に転じた例はなかった（20060326 試験第 11.2.1 項～第 11.2.4 項）。

24 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった被験者と陽性でなかった被験者間で同程度であった。少数の抗体陽性被験者での評価ではあるが（いずれの投与群でも n = 2 又は n = 3）、ほとんどの投与群の 48 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった被験者の方が試験中に抗ロモソズマブ抗体が陰性であった被験者に比べて高かった（20060326 試験第 11.2.6 項）。

結論

最初の 12 カ月間のロモソズマブ投与により、5 つのロモソズマブ群のいずれの群でも併合したプラセボ群に比べて腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に有意な増加が認められ、BMD の増加は投与量に依存的であった。ロモソズマブ 210 mg QM を投与したときに最大の増加が認められた。骨形成マーカーである P1NP、オステオカルシン及び BSAP にも用量依存的な反応がみられ、1 カ月目に最高値に達し、9～12 カ月の間にベースライン値に戻り、投与継続中はベースラインに近い値が維持されたのに対し、sCTX 値には中等度の持続的な低下がみられた。12～24 カ月の間に、ロモソズマブ QM 投与を行ったいずれの群でも腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に継続した増加が認められ、骨形成マーカーの値はベースラインに近い値又は下回る値が維持された。24～36 カ月の継続期では、デノスマブの投与に切り替えられた被験者の BMD には継続して増加がみられ、実薬の継続投与が行われなかった被験者では BMD の減少が認められた。36～48 カ月の再投与期では、ロモソズマブ再投与に伴い、腰椎及び大腿骨頸部の BMD は増加した。大腿骨近位部の BMD には、（再投与前の投与がプラセボかデノスマブかによって）増加又は維持がみられた。48～72 カ月の追跡期では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、ロモソズマブ投与から無処置へ移行した被験者では 48 カ月時点に比べて減少し、ロモソズマブ投与から継続してゾレドロン酸投与へ移行した被験者では BMD は全般的に維持された（20060326 試験「最終解析」第 7.2 項）。

2.2.2 20101291 試験

治験の標題：閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、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、複数用量、第 II 相試験

20101291 試験の詳細な報告はモジュール 5.3.5.1 に記載した。

試験デザイン

20101291 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。主要評価項目として、閉経後骨粗鬆症日本人女性における 12 カ月間のロモソズマブ投与の効果を、腰椎 BMD の 12 カ月時点のベースラインからの変化率（%）に基づいてプラセボと比較した。副次評

価項目として、ロモソズマブの効果を 6 カ月及び 12 カ月時点の BMD に基づいてプラセボと比較し、BTM の変化も評価した。被験者を 12 カ月間のプラセボ群及びロモソズマブ 70、140 並びに 210 mg SC QM 投与群に無作為かつ均等に割り付けた。12 カ月の投与期間の完了後、抗ロモソズマブ抗体の産生についての評価を目的とした 3 カ月の追跡調査を行った（追跡調査期間）。試験デザインの主要な特性に関する詳細は第 1.3 項に記載した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

合計 252 例の被験者を、無作為に 4 つの投与群に均等に割り付けた。無作為化したすべての被験者に、割り付けた治験薬を少なくとも 1 回投与した。合計 234 例（92.9%）が 12 カ月間の投与を完了した。治験薬の投与を中止した 18 例（7.1%）に、用量に関連した何らかの傾向はみられなかった。被験者はすべて日本人女性で、平均年齢（SD）は 67.7（6.4）歳であった。

有効性の結果

主要評価項目

12 カ月間の投与後、ロモソズマブ投与により、プラセボに比べて腰椎 BMD に用量依存的な増加が認められ、最大の増加はロモソズマブ 210 mg 群でみられた。ロモソズマブの各用量群とプラセボ投与群間、及び各用量群間における平均値の群間差について統計学的に有意な差が認められた（P≤0.0001［ただし、各用量群とプラセボ投与群の比較では補正済み P 値、各用量群間の比較では名目上の P 値を算出した］、20101291 試験表 10-1）。

副次評価項目

6 カ月時点に、プラセボ投与群とロモソズマブの各用量群との間、及び各用量群間で腰椎 BMD の変化率（%）に統計学的に有意な差が認められた（P<0.001）。

ロモソズマブの投与により、プラセボに比べて大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に用量依存的な増加がみられ、この増加は 12 カ月時点にすべての用量群で認められた。最大の増加はロモソズマブ 210 mg 群でみられた。6 カ月及び 12 カ月時点での BMD 変化についてプラセボとの差を検定した結果、最も高用量（210 mg）における片側 P 値は 0.001 未満であった。

ロモソズマブ群の骨形成マーカー（P1NP、オステオカルシン及び BSAP）は、プラセボに比べて急激で、一過性の、用量依存的な上昇を示し、1 カ月目までに最高値に達した。その後、値はベースライン値に向かって戻り、12 カ月目までにロモソズマブ群の値はプラセボ群と同じ又は下回るレベルとなった。ロモソズマブ群の sCTX 値は投与初期（最長で Day 1 + 1 週間）にプラセボ群に比べて低下し、12 カ月目においてもプラセボ群より低値のままであった。

12 カ月目までの P1NP の濃度－時間曲線下面積（AUC）も副次評価項目として評価し、この薬物動態学的評価項目に関する内容はモジュール 2.7.2 に記載した。

抗ロモソズマブ抗体

12 カ月時点で、ロモソズマブを投与された各群に抗ロモソズマブ結合抗体及び中和抗体が認められたが、用量に関連した明らかな傾向はみられなかった。抗ロモソズマブ結合抗体陽性率は、ロモソズマブ 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 30.2%（19 例）、36.5%（23 例）及び 22.2%（14 例）であった。抗ロモソズマブ中和抗体陽性率は、ロモソズマブ 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 3.2%（2 例）、4.8%（3 例）及び 0.0%（なし）であった。15 カ月時点には、すべての用量群に抗ロモソズマブ結合抗体及び中和抗体が認められた。抗ロモソズマブ結合抗体陽性率は、ロモソズマブ 70、

140 及び 210 mg 群でそれぞれ 31.7%（20 例）、36.5%（23 例）及び 23.8%（15 例）であった。抗ロモソズマブ中和抗体陽性率は、ロモソズマブ 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 4.8%（3 例）、7.9%（5 例）及び 1.6%（1 例）であった（20101291 試験第 11.2.1 項及び第 11.2.2 項）。

有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響を Ad Hoc 解析により評価した。試験期間中に抗ロモソズマブ抗体の産生が認められた被験者の 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均を、抗体産生が認められなかった被験者と比較した。2 群の BMD 変化は全体として同様であった。結合抗体及び中和抗体陽性の個々の被験者に認められた BMD 反応パターンは、抗体陰性であった被験者にみられたパターンの範囲内であった（20101291 試験第 11.2.4 項）。

結論

12 カ月間のロモソズマブ投与により、ロモソズマブの 3 用量群の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD にプラセボ群と比べて有意かつ用量依存的な増加が認められた。最大の増加はロモソズマブ 210 mg 群でみられた。各ロモソズマブ群の骨形成マーカー（P1NP、オステオカルシン及び BSAP）の上昇は、プラセボ群に比べて一過性でかつ急激であった。また用量依存的な上昇を示し、1 カ月目までに最高値に達した。

2.2.3 20120156 試験

治験の標題：閉経後骨粗鬆症女性を対象に、ロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤の 70 mg/mL 濃度製剤に対する非劣性を検証する多施設共同、無作為化、複数用量、第 III 相試験

20120156 試験の詳細な報告はモジュール 5.3.5.1 に記載した。

試験デザイン

20120156 試験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブを 6 カ月間投与し、90 mg/mL 濃度製剤を用いた 210 mg QM 投与（2 × 1.17 mL SC）の 70 mg/mL 濃度製剤を用いた 210 mg QM 投与（3 × 1 mL SC）に対する非劣性を検証する第 III 相、無作為化、複数用量、非劣性試験である。投与期間後、被験者を 3 カ月間の追跡期間に移行させ、9 カ月目に試験を終了した。試験デザインの主要な特性に関する詳細は第 1.3 項に記載した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

合計 294 例の被験者を 3 つの投与群に無作為に割り付けた。53 例をプラセボ群に、118 例をロモソズマブ 70 mg/mL 群に、123 例をロモソズマブ 90 mg/mL 群に割り付けた。無作為割り付けされた全被験者には、ロモソズマブ又はプラセボの投与が 1 回以上行われた。23 例（7.8%）が 6 カ月の投与期間に治験薬の投与を中止した。内訳は、プラセボ群の被験者の 6 例（11.3%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群の 9 例（7.6%）及びロモソズマブ 90 mg/mL 群の 8 例（6.5%）であった。被験者はすべて女性で、99%が白人であり、平均年齢は 67.7 歳であった。

有効性の結果

主要評価項目

6 カ月の投与後、腰椎 BMD の増加率の平均値（95% CI）は、プラセボ群で 0.8%（−0.4%～2.1%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群で 9.6%（8.8%～10.4%）、ロモソズマブ 90 mg/mL 群で 9.2%（8.4%～10.0%）であった。ロモソズマブ群の 2 群間の差の片側 97.5% CI 下限値は−1.5%であり、非

劣性限界値とした−2.0%を上回ったことから、試験の目的である非劣性を裏付ける結果であった（20120156 試験第 10.1 項及び表 10-1）。

副次評価項目

大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）には、ロモソズマブ群とプラセボ群間で統計学的に有意な差が認められた（6 カ月時点のプラセボとの BMD の差の片側 P 値は 0.0001 未満）（20120156 試験第 10.2.1 項）。ベースラインからの最大の P1NP 上昇は、1 カ月時点に両ロモソズマブ群で認められ、sCTX の低下は 1 カ月及び 6 カ月時点に認められた（20120156 試験第 10.2.2 項）。P1NP 及び sCTX に関する詳細はモジュール 2.7.2 第 2.5.5 項に記載した。

抗ロモソズマブ抗体

6 カ月（9 カ月）時点でのロモソズマブ群全体における抗ロモソズマブ結合抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の発現率はそれぞれ 16.1%（22.0%）及び 0.8%（1.7%）であり、各用量群における発現率は同程度であった（20120156 試験第 11.1 項及び第 11.2 項）。抗ロモソズマブ抗体の産生が認められた被験者の 6 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（%）を抗体の産生が認められなかった被験者と比較し、有効性に対する免疫原性（ロモソズマブに対する結合抗体及び中和抗体）の影響について評価した。全般的に、BMD のベースラインからの変化率（%）は抗体陽性と抗体陰性の被験者間で類似していた。少数の抗ロモソズマブ抗体陽性被験者での評価ではあるが、有効性に対する抗体産生の影響はないことが示された（20120156 試験第 11.3 項）。

結論

6 カ月間のロモソズマブ 210 mg SC QM 投与後、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD に、両ロモソズマブ投与群で有意かつ同程度の増加が認められた。6 カ月間投与後の P1NP 及び sCTX のベースラインからの変化率（%）も、ロモソズマブ投与群間で同程度であった。結論として、本試験の結果から、90 mg/mL 濃度製剤を用いた 6 カ月間のロモソズマブ 210 mg SC QM 投与は、70 mg/mL 濃度製剤による投与に対する非劣性が検証された。

2.3 実薬対照試験

2.3.1 20080289 試験

治験の標題：ビスホスホネートの使用歴を有する閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブの効果を評価する非盲検、無作為化、テリパラチド対照試験

20080289 試験の詳細な報告はモジュール 5.3.5.1 に記載した。

試験デザイン

20080289 試験は、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性でビスホスホネート製剤の使用歴を有する患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、テリパラチド対照試験であった。「骨折リスクが高い」とする定義は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部のいずれかで BMD T スコア −2.5 以下かつ骨折の既往を示すエビデンスありとした。試験は、ビスホスホネート治療から切り替えた女性を対象とし、12 カ月間のロモソズマブ投与の大腿骨近位部の BMD を DXA を用いて測定し、12 カ月間のテリパラチド投与と比較（6 カ月及び 12 カ月時点の平均値を比較）した。試験で

は、ロモソズマブ投与 6 カ月及び 12 カ月後の大腿骨近位部 BMD について QCT 及び FEA を用いた評価も行った。

試験デザインの主要な特性に関する詳細は第 1.3 項に記載した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD が低く骨折歴があり、経口ビスホスホネート製剤を 3 年間以上服用し、かつアレンドロネートを治験登録前の 1 年間に使用した被験者 436 例を無作為化し、試験に組み入れた（各群 218 例）。このうち、テリパラチド群の 214 例（98%）及びロモソズマブ群の 218 例（100%）に治験薬が 1 回以上投与された。ロモソズマブ群及びテリパラチド群のそれぞれ 22 例（10.1%）及び 26 例（11.9%）で治験薬の投与が中止された。試験に組み入れた被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、両投与群間で同様であった。被験者はすべて女性で、88.8%が白人であり、平均年齢は 71.5 歳であった。

有効性の結果

主要評価項目

12 カ月間の投与中の、DXA により評価した大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均値（95% CI）は、テリパラチド群で−0.6%（−1.0%～−0.2%）、ロモソズマブ群で 2.6%（2.2%～3.0%）であった。12 カ月目までのテリパラチドとの差の平均値は 3.2%（2.7%～3.8%）であり、2 群間の比較ではロモソズマブ投与群は統計学的に有意であった（多重性の調整後 P<0.0001）（表 29）。

副次評価項目

重要な副次評価項目に関しても、ロモソズマブのテリパラチドに対する優越性が示された。6 カ月及び 12 カ月時点の DXA により評価した大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化と、同一時点での QCT により評価した皮質骨 BMD 及び全骨 BMD の変化並びに FEA により算出した大腿骨近位部の骨強度でロモソズマブの優越性が示された。その他の副次評価項目でも、DXA により評価した大腿骨頸部及び腰椎 BMD 並びに QCT により評価した大腿骨近位部 BMD に関して、テリパラチド群に比べてロモソズマブ群で統計学的に有意な増加が 6 カ月及び 12 カ月時点に認められた（表 29）。

抗ロモソズマブ抗体

ベースライン時に抗体陽性であった被験者はいなかった。ベースライン後の抗ロモソズマブ結合抗体陽性率は 17.6%であった。12 カ月の試験期間中に中和抗体は検出されなかった。12 カ月の試験期間中の抗ロモソズマブ抗体の陽性及び陰性の被験者間で、主要評価項目である 12 カ月時点の DXA により評価した大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均の Ad Hoc 解析を行った。その結果、12 カ月時点の大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（%）の平均は、試験中に抗ロモソズマブ抗体が陽性であった被験者と陰性であった被験者間で同程度であった（20080289 試験第 11 項）。

結論

ビスホスホネート治療から切り替えられた閉経後骨粗鬆症女性を対象に DXA により評価した 12 カ月目までの大腿骨近位部 BMD（主要評価項目）は，テリパラチド群と比ベロモソズマブ群でより大きな増加が認められ、2 群間にみられた BMD の差（ロモソズマブ群-テリパラチド群）の平

均値は 3.2%であった（P<0.0001）。また副次評価項目のすべての項目で、ロモソズマブのテリパラチドに対する優越性が示された。

2.3.2 20110142 試験

治験の標題：閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同無作為化二重盲検アレンドロネート対照比較試験

試験デザイン

20110142 治験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした多施設国際共同無作為化二重盲検アレンドロネート対照第 III 相比較試験である。本試験は北米、欧州、中南米とアジア太平洋地域の 270 施設で実施した。12 カ月間の二重盲検のアレンドロネート対照比較試験期間は盲検性を維持して、計 4093 例の女性を 1:1 でロモソズマブ 210 mg SC QM 投与群（70 mg/mL の濃度の 1 mL 製剤を 3 本）若しくはアレンドロネート 70 mg QW 投与群 に無作為に割り付けた。最初の 12 カ月間の治験期間後に、最初の治験薬割り付け（ロモソズマブ又はアレンドロネート）に関する盲検性を維持したまま、被験者にアレンドロネートを投与した。主要解析期間終了後も最初の治験薬割り付け（ロモソズマブ又はアレンドロネート）に関する盲検性を維持したまま、被験者にアレンドロネートを投与した。主要解析期間は、330 例以上の被験者に臨床骨折（非椎体骨折又は臨床椎体骨折）が確認され、かつ全被験者が 24 カ月時点の来院を完了したときに終了とした。主要解析結果は 20110142 試験の主要解析の総括報告書に記載した。実施計画書の概要にあるように本試験は主要解析において、アレンドロネートと比較して本剤が非椎体骨折のリスクを低減するかを検討するために実施した。

被験者の人口統計学的特性及び内訳

本試験では計 16916 例をスクリーニングし、このうち 4093 例をロモソズマブ 210 mg 群（2046 例）又はアレンドロネート群（2047 例）に無作為に割り付けた。被験者の 89.3%が 12 カ月間の二重盲検期間を完了し、77.0%が主要解析期間を完了した。いずれの時点においても両投与群で最も多かった中止理由は同意撤回であった（20110142 試験 PA CSR の表 14 1.1）。中央値で 2.7 年間（最短 1 日～最長 4.6 年）の追跡調査期間後に主要解析を実施した。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、ロモソズマブ群とアレンドロネート群で概ね同様であった。被験者はすべて女性で、大半（69.9%）が白人であり、31.6%がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者の平均年齢は 74.3 歳（範囲：55～90 歳）であり、被験者の 52.4%が組入れ時に 75 歳以上であった（20110142 試験 PA CSR の表 14 2.1）。選択基準で規定したとおり、中央画像検査機関が評価した脊椎 X 線検査で被験者の大半（96.1%）にベースライン時に既存椎体骨折があり、被験者の 65.7%には重度椎体骨折があることが示された。ベースライン時の BMD T スコアの平均は腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部でそれぞれ-2.96、-2.80 及び-2.90 であった（20110142 試験 PA CSR の 3.1.3.3 項の表 18 及び 9.3 項参照）。

有効性の結果

主要評価項目

20110142 試験の主要評価項目はいずれも達成された。24 カ月まで、ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 70 mg QW 12 カ月間投与は、アレンドロネート単独と

比較して新規椎体骨折リスクを有意に 50%低下させた（リスク比 = 0.50, オッズ比 = 0.48, 調整後 P 値 < 0.001）。主要解析期間に、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート 70 mg QW 投与は、アレンドロネート単独投与と比較して臨床骨折（非椎体骨折及び臨床［症候性］椎体骨折）リスクを有意に 27%低下させた（調整後 P 値 < 0.001）。

副次評価項目

骨折

主要解析までの非椎体骨折の副次評価項目については、非椎体骨折を発現した被験者 395 例に基づき、ロモソズマブ 12 カ月投与とそれに続くアレンドロネート投与は非椎体骨折リスクを有意に 19%低下させた（P= 0.019、片側検定の名目上の P 値）。多重性を調整した両側 P 値（固定順序及び群逐次検定で調整）は 0.040 と有意であった。

12 カ月時点の二重盲検期間終了時点に、非椎体骨折を発現した被験者の割合に減少傾向が認められた（ロモソズマブ群：3.4%、アレンドロネート群：4.6%、相対リスク低下率：26%、名目上の P 値 = 0.057）。24 カ月時点に、非椎体骨折はロモソズマブ投与とそれに続くアレンドロネート投与群では被験者の 6.3%、アレンドロネート単独群では被験者の 7.8%で報告された（相対リスク低下率：19%、名目上の P 値 = 0.074）。

骨折に関する以下の副次評価項目（相対リスク低下）は、名目の有意水準で有意であった。

- 主要解析：大腿骨近位部骨折（38%、P= 0.015）、主要な非椎体骨折（27%、P= 0.004）及びすべての骨粗鬆症性骨折（35%、P< 0.001）
- 12 カ月時点：新規椎体骨折（36%、P= 0.008）、臨床骨折（28%、P= 0.027）及びすべての骨粗鬆症性骨折（29%、P= 0.002）
- 24 カ月時点：臨床骨折（26%、P= 0.005）、臨床（症候性）椎体骨折（59%、P< 0.001）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（48%、P< 0.001）及び多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（48%、P= 0.008）

3. 試験全体の結果の比較及び解析

有効性の併合解析の主要目的は、効果の実質的なエビデンスを示し、申請予定の適応症に対する第 II 相及び第 III 試験全体の有効性の結果（BMD 及び BTM）の一貫性を評価することであった。また、日本申請用の有効性の概要作成に向けて解析を行った目的は、日本人被験者集団の有効性の結果が非日本人被験者集団と一貫した結果であるかどうかを評価し、更に骨折のハイリスク被験者集団にみられた有効性についても、日本人のハイリスク被験者集団に外挿可能かどうかを評価する目的で解析を行った。本項では以下の順序でデータを示す。

- 主要な第 III 相プラセボ対照試験（20070337 試験）：本試験の有効性データは個別に示し、他の第 II 相及び第 III 相試験のデータと併合していない。これは、本試験が大規模であること（有効性の対象母集団全体の 80%以上を構成する）、及び骨折の評価項目を設定した唯一の試験であることが理由である。
- 主要な第 III 相プラセボ対照試験（20110174 試験）：本試験の有効性データ、すなわち男性の BMD 増加を 20070337 試験における BMD 増加と比較できるように提示し、20070337 試験で認められた骨折減少に関するベネフィットを骨粗鬆症男性に外挿することを裏付ける。

- 6 カ月又は 12 カ月のプラセボ対照試験（20060326、20101291 及び 20120156 試験）：これらの試験の有効性データを 2 つの異なる解析対象集団に併合した（これらの解析対象集団の内訳については 3.1.1 項を参照）。20060326 及び 2012156 試験に日本人被験者はいなかった。201201291 試験は、日本人のみを登録した。
- 実薬対照試験（20080289 試験、20110142 試験）：本試験の有効性データは併合していない。これは、本試験にはビスホスホネート治療から移行した試験集団が含まれていること、及び本試験がプラセボ対照試験ではないことが理由である。

日本人被験者の有効性データは第 3.3.7 項に提示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 解析対象集団

主要試験以外の試験の有効性解析対象集団の被験者数を表 7 に示す。有効性の併合解析に使用したプラセボ対照試験の最大の解析対象集団（full analysis set）（以降、プラセボ対照試験の有効性解析対象集団と記載する）には、20060326、20101291 及び 20120156 試験で無作為に 210 mg SC QM 群（336 例）又はプラセボ群（155 例）に割り付けられた 491 例を含めた。本解析対象集団の内訳を表 7 に示す。用量範囲探索試験の最大の解析対象集団（full analysis set）（以降、用量範囲探索試験の有効性解析対象集団と記載する）には、20060326 試験及び 20101291 試験の 70 mg QM 群、140 mg QM 群、210 mg QM 群、又はプラセボ群に割り付けられたすべての被験者を含めた（表 7）。20080289 試験はビスホスホネート治療から移行した試験対象集団を対象とし、プラセボ対照試験ではないため、同様に実薬対照試験の 20110142 試験は参考資料のため、本試験の有効性データは別途記載する。

表 7　主要試験以外の試験の解析対象集団

Placebo-controlled Efficacy Analysis Set[a]		
	Placebo	Romosozumab 210 mg QM
Study 20060326	50	50
Study 20101291	59	59
Study 20120156	46	227
Total	155	336

Dose-ranging Efficacy Analysis Set[b]				
	Placebo	Romosozumab 70 mg QM	Romosozumab 140 mg QM	Romosozumab 210 mg QM
Study 20060326	50	49	48	50
Study 20101291	59	55	62	59
Total	109	104	110	109

Numbers in table represent numbers of subjects included in the efficacy analysis

QM = every month

[a] Includes the placebo group and the romosozumab 210 mg QM groups separately from each study and integrated across the 3 studies

[b] Includes the placebo group and the romosozumab 70 mg QM, 140 mg QM, and 210 mg QM groups integrated from Studies 20060326 and 20101291

Source: Table 10-2 of Study 20060326, Table 9-1 of Study 20101291, Table 9-1 of Study 20120156, and ISE Table14-1.1

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 主要試験（20070337 試験）の被験者の内訳

無作為に割り付けられた 7180 例のうち、99.7%の被験者が二重盲検試験期間にロモソズマブ又はプラセボを少なくとも 1 回投与された。ロモソズマブ又はプラセボを投与した二重盲検期間に治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、同意撤回であった（表 8）（被験者の内訳についての詳細は第 2.1.1 項及び 20070337 試験第 9.1 項を参照）。日本人被験者の内訳は第 3.3.7 項に記載した。

表 8 治験薬投与の概要（最大の解析対象集団）（20070337 試験の 24 カ月解析）

	12-month Double-blind period investigational product (IP) accounting			**24-month IP accounting**		
	Placebo n (%)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589) n (%)	All (N =7180) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589) n (%)	All (N = 7180) n (%)
Completed study period[a]	3205 (89.3)	3185 (88.7)	6390 (89.0)	3032 (84.4)	2994 (83.4)	6026 (83.9)
Completed IP	3135 (87.3)	3103 (86.5)	6238 (86.9)	3001 (83.6)	2932 (81.7)	5933 (82.6)
Reasons for discontinuing IP						
Consent withdrawn	252 (7.0)	259 (7.2)	511 (7.1)	296 (8.2)	332 (9.3)	628 (8.7)
Adverse event	92 (2.6)	100 (2.8)	192 (2.7)	110 (3.1)	118 (3.3)	228 (3.2)
Other	35 (1.0)	36 (1.0)	71 (1.0)	49 (1.4)	50 (1.4)	99 (1.4)
Death	18 (0.5)	20 (0.6)	38 (0.5)	39 (1.1)	42 (1.2)	81 (1.1)
Lost to follow-up	24 (0.7)	28 (0.8)	52 (0.7)	32 (0.9)	42 (1.2)	74 (1.0)
Noncompliance	15 (0.4)	16 (0.4)	31 (0.4)	23 (0.6)	17 (0.5)	40 (0.6)
Ineligibility determined	4 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	13 (0.2)
Requirement for alternative therapy	2 (<0.1)	6 (0.2)	8 (0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	9 (0.1)
Administrative decision	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
Protocol deviation	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	8 (0.1)

IP = investigational product; QM = every month; Q6M = every 6 months

[a] Completion of the 12-month double-blind period is defined as having attended the month 12 study visit and completion of the 24-month study period is defined as having attended the month 24 study visit

Percentages based on number of subjects randomized

Completing IP within a period is defined as not having discontinued IP during that period

Source: Table 14-1.1 of Study 20070337

3.1.2.2 主要試験（20110174 試験）の被験者の内訳

無作為に割り付けられた 245 例のうち、99.6%の被験者がロモソズマブ又はプラセボを少なくとも 1 回投与された。ロモソズマブ及びプラセボ群のそれぞれ 18 例（11.0%）及び 5 例（6.1%）が治験薬投与を中止した。主な中止理由は被験者からの要求及び有害事象であった（表 9）（被験者の内訳についての詳細は 20110174 試験第 9.1 項を参照）。日本人被験者の内訳を第 3.3.7 項に記載した。

表 9　被験者の内訳及び中止理由（最大の解析対象集団）
（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

	Placebo (N = 82) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	All (N = 245) n (%)
Investigational product accounting			
Never received investigational product	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Received investigational product	81 (98.8)	163 (100.0)	244 (99.6)
Discontinued investigational product	5 (6.1)	18 (11.0)	23 (9.4)
Reasons for discontinuation			
Subject request	2 (2.4)	11 (6.7)	13 (5.3)
Adverse event	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (2.0)
Lost to follow-up	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Noncompliance	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Death	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
12-month accounting			
Completed the first 12 months of the study	79 (96.3)	152 (93.3)	231 (94.3)
Completed investigational product	76 (92.7)	145 (89.0)	221 (90.2)
Discontinued investigational product	3 (3.7)	7 (4.3)	10 (4.1)
Never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued prior to completing the first 12 months of the study	3 (3.7)	11 (6.7)	14 (5.7)
Completed investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued investigational product	2 (2.4)	11 (6.7)	13 (5.3)
Never received investigational product	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Reasons for discontinuation			
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.8)
Withdrawal of consent from study	1 (1.2)	7 (4.3)	8 (3.3)
Lost to follow-up	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)
Death	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)

N = Number of subjects randomized; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)
Source: Table 9-1 of Study 20110174

3.1.2.3　主要試験を除く第 II 相及び第 III 相試験の被験者の内訳

被験者の内訳は、20060326 試験、20101291 試験及び 20120156 試験全体で概ね類似していた（表 10）。プラセボ対照試験（主要試験を除く）の解析対象集団では、3 試験（20060326、20101291、及び 20120156 試験）のロモソズマブ群の全被験者のうち 355 例（99.7%）及びプラセボ群の全被験者のうち 167 例（99.4%）が治験薬を少なくとも 1 回投与され、この割合は 3 試験で同程度であった。各試験のロモソズマブ／プラセボ投与期間は試験ごとに異なっていた。3 試験で 12 カ月間のロモソズマブ又はプラセボ投与期間を完了した被験者は、ロモソズマブ群で 329 例（92.4%）、プラセボ群で 150 例（89.3%）であった。治験薬の投与を中止した被験者は、ロモソズマブ群よりもプラセボ群の方が多かった（ロモソズマブ群で 7.3%、プラセボ群で 10.1%）。2 群間での中止率の明らかな差は、主にロモソズマブ群よりもプラセボ群の方で同意撤回率が高かったためであった。3 試験のロモソズマブ群で治験薬投与中止となった理由のうち最も多かったのは、有害事象（2.2%）であった。プラセボ群でも同程度の被験者（2.4%）が有害事象により投与中止となった（表 10）。

用量範囲探索試験のそれぞれのロモソズマブ群で解析対象となった被験者の内訳は同程度であり、投与開始後 12 カ月間に治験薬投与中止に至った主な理由は同意撤回であった（15 例；3.3%）（ISE 表 14-1.3）。用量範囲探索試験の解析対象集団では、プラセボ群の 103 例（89.6%）及びロモソズマブの 70 mg QM 群、140 mg QM 群及び 210 mg QM 群でそれぞれ 95 例（83.3%）、106 例（93.0%）及び 105 例（91.3%）が本試験の投与開始後 12 カ月間の投与を完了した。プラセボ群及びロモソズマブ群のいずれの群でも治験薬投与中止に至った主な理由は同意撤回であった（プラセボ群、70 mg QM 群、140 mg QM 群及び 210 mg QM 群でそれぞれ 3.5%、6.1%、0.9%、2.6%）。有害事象により治験薬投与中止に至ったのは、プラセボ群、70 mg QM 群、140 mg QM 群及び 210 mg QM 群でそれぞれ 1.7%、3.5%、0.9%及び 2.6%であった（ISE 表 14-1.3）。以上のデータから、ロモソズマブの用量と試験中止又は治験薬投与中止との間に関連性はなかったことが示唆される。

20080289 試験では、436 例が本試験に無作為に割り付けられた（ロモソズマブ 210 mg QM 群に 218 例、テリパラチド群に 218 例）。合計して、ロモソズマブ群の 89.9%及びテリパラチド群の 86.2%の被験者が 12 カ月間の治験薬投与を完了した（20080289 試験表 9-2）。プラセボ対照試験と同様に、20080289 試験で治験薬投与中止に至った主な理由は、被験者の要望（ロモソズマブ群：4.6%、テリパラチド群：5.0%）及び有害事象（ロモソズマブ群：2.8%、テリパラチド群：6.0%）であった（20080289 試験表 9-2）。

表 10　治験薬投与中止に至った被験者の内訳
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団：閉経後骨粗鬆症）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 52) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 63) n (%)	Placebo (N = 53) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 241) n (%)	Placebo (N = 168) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 356) n (%)
Investigational product accounting								
Subjects who never received investigational product	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Subjects who received investigational product	51 (98.1)	51 (98.1)	63 (100.0)	63 (100.0)	53 (100.0)	241 (100.0)	167 (99.4)	355 (99.7)
Subjects who completed the first 12 months of investigational product	44 (84.6)	46 (88.5)	59 (93.7)	59 (93.7)	47 (88.7)	224 (92.9)	150 (89.3)	329 (92.4)
Subjects who discontinued investigational product during the first 12 months of the study	7 (13.5)	5 (9.6)	4 (6.3)	4 (6.3)	6 (11.3)	17 (7.1)	17 (10.1)	26 (7.3)
Adverse event	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.8)	5 (2.1)	4 (2.4)	8 (2.2)
Subject request	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (2.1)	1 (0.6)	5 (1.4)
Consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (2.4)	4 (1.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	3 (1.2)	3 (1.8)	3 (0.8)
Full consent withdrawn	4 (7.7)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	2 (0.6)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Partial consent withdrawn	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.

N = Number of subjects randomized to the treatment group; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneous(ly).

[a]Subjects who completed 12-month study period in study 20060326 and 20101291, and 6-month study period in 20120156.

[redacted]

表 10　治験薬投与中止に至った被験者の内訳
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団：閉経後骨粗鬆症）（続き）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 52) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 63) n (%)	Placebo (N = 53) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 241) n (%)	Placebo (N = 168) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 356) n (%)
Study completion accounting								
Subjects who completed study[a]	47 (90.4)	49 (94.2)	59 (93.7)	59 (93.7)	48 (90.6)	232 (96.3)	154 (91.7)	340 (95.5)
Subjects who discontinued study	5 (9.6)	3 (5.8)	4 (6.3)	4 (6.3)	5 (9.4)	9 (3.7)	14 (8.3)	16 (4.5)
Consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	3 (4.8)	5 (9.4)	7 (2.9)	9 (5.4)	10 (2.8)
Full consent withdrawn	3 (5.8)	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.8)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
Adverse event	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Death	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.

N = Number of subjects randomized to the treatment group; QM = every month.

[a]Subjects who completed 12-month study period in study 20060326 and 20101291, and 6-month study period in 20120156.

[redacted]

3.1.3　ベースライン時の特性及び人口統計学的特性

各試験に登録された被験者は、選択基準に示したとおり閉経後女性（20070337、20060326、20101291、20120156 及び 20080289 試験）又は骨粗鬆症を有する男性（20110174 試験）であった。本臨床開発プログラムには、様々な国の重症度が異なる広範な骨粗鬆症被験者を含めた。試験によって各国からの登録被験者数も異なる。例えば、20070337 試験が実施された中央／ラテンアメリカでは無作為化割り付けされた被験者の 43.0%が登録され、20101291 試験では日本人女性のみが登録された。20080289 試験では、骨折の既往歴がある被験者の割合が高いことから示されるように、登録された女性の骨粗鬆症の重症度は、その他の試験で登録された女性の重症度より高かった（20080289 試験の第 9.3 項）。20110174 試験（男性）でのベースライン BMD T スコアは、予測されたとおり、女性を対象とした試験よりも高かった（表 34）。全般的に、本臨床開発プログラムは、対象とする患者集団を反映する被験者を登録した（第 1.3.3 項）。

3.1.3.1　主要試験（20070337 試験）の人口統計学的特性

被験者はすべて女性で、被験者の半数以上（57.3%）は白人であり、39.6%がヒスパニック又はラテン系であった。被験者の平均年齢は 70.9 歳（範囲：55～90 歳）、登録時では被験者の 31.2%が 75 歳以上であった（表 11）。被験者は、登録時に代謝性骨疾患を認めず、カルシウム値及びリン値が正常な者とした。本治験期間に必要なカルシウム及びビタミン D の補充は、最低限の用量を均一に摂取するよう規定した。

日本人被験者の人口統計学的特性は第 3.3.7 項で考察する。

3.1.3.2　主要試験（20110174 試験）の人口統計学的特性

被験者はすべて男性で、ほとんどの被験者（73.5%）は白人であった。被験者の平均年齢は 72.1 歳（範囲：55～89 歳）、登録時では被験者の 40.4%が 75 歳以上であった（表 12）。被験者は、登録時に代謝性骨疾患を認めず、カルシウム値及びリン値が正常な者とした。本治験期間に必要なカルシウム及びビタミン D の補充により、被験者間で最低限の用量が均一に摂取されるよう規定した。

日本人被験者の人口統計学的特性は第 3.3.7 項で考察する。

3.1.3.3　主要試験以外の試験の人口統計学的特性

年齢及び人種／民族性／地域を除き、主要試験（20070337 試験）以外の試験の人口統計学的特性は、20070337 試験と類似していた。被験者集団（平均年齢：68 歳）の年齢は 20070337 試験の被験者集団（平均年齢：71 歳）よりもわずかに若く、ヒスパニック又はラテン系の被験者の割合（0%～11.5%）は 20070337 試験の割合（40%）よりも低かった。これは国によって登録率が異なったためであり、20070337 試験の中央／ラテンアメリカ系被験者の割合が 43.0%であったのに対し、主要試験以外の試験では 2～13.5%であった（表 11 及び表 13、並びに 20070337 試験の第 9.1 項）。

プラセボ対照試験の有効性解析対象集団（主要試験は除く）及び全体的な解析集団に寄与する各試験では、人口統計学的特性に投与群間で概ね良好な均衡が認められた。ロモソズマブ群及びプラセボ群の全被験者の平均年齢は 68 歳で、被験者の年齢の範囲は、プラセボ群で 57～85 歳、ロモソズマブ群で 55～88 歳であった。プラセボ群の被験者の 22.6%及びロモソズマブ群の被験者の 17.4%が 75 歳以上であった（表 13）。

20101291 試験の被験者は、選択基準に明記されているようにすべて日本人であったことが、併合データにおける人口統計学的特性の人種及び民族性に影響を及ぼしている。

20080289 試験では、被験者の 88.8%が白人で、平均年齢は 71.5 歳（範囲：56～90 歳）であった。本試験の平均年齢はその他の試験よりも高齢の被験者集団であることを示しているが、20070337 試験と同程度の高齢被験者集団であった。

表 11　ベースラインの人口統計学的特性
（最大の解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	1416 (39.4)	1427 (39.8)	2843 (39.6)
Not Hispanic or Latino	2175 (60.6)	2162 (60.2)	4337 (60.4)
Race - n (%)			
White	2052 (57.1)	2063 (57.5)	4115 (57.3)
Asian	441 (12.3)	425 (11.8)	866 (12.1)
Black or African American	74 (2.1)	77 (2.1)	151 (2.1)
American Indian/Alaska Native	63 (1.8)	64 (1.8)	127 (1.8)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Multiple	59 (1.6)	60 (1.7)	119 (1.7)
Other	901 (25.1)	900 (25.1)	1801 (25.1)
Age (years)			
Mean	70.8	70.9	70.9
SD	6.9	7.0	7.0
Median	70.0	70.0	70.0
Min, Max	55, 90	55, 90	55, 90
Geriatric group - n (%)			
≥ 65 years	2834 (78.9)	2821 (78.6)	5655 (78.8)
≥ 75 years	1121 (31.2)	1119 (31.2)	2240 (31.2)

Min = minimum; Max = maximum; Q6M = every 6 months; QM = every month; SD = standard deviation; N = Number of randomized subjects

Source: Table 9-2 of Study 20070337

表 12　ベースラインの人口統計学的特性
（最大の解析対象集団）
（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	All (N = 245)
Race - n (%)			
White	60 (73.2)	120 (73.6)	180 (73.5)
Other	13 (15.9)	23 (14.1)	36 (14.7)
Asian	9 (11.0)	18 (11.0)	27 (11.0)
Black or African American	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Multiple	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, White	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Geographic region - n (%)			
Europe	54 (65.9)	108 (66.3)	162 (66.1)
Japan	9 (11.0)	18 (11.0)	27 (11.0)
Latin America	12 (14.6)	23 (14.1)	35 (14.3)
North America	7 (8.5)	14 (8.6)	21 (8.6)
Age (years)			
n	82	163	245
Mean (SD)	71.5 (6.9)	72.4 (7.4)	72.1 (7.3)
Age group - n (%)			
< 65 years	11 (13.4)	31 (19.0)	42 (17.1)
≥ 65 to < 75 years	42 (51.2)	62 (38.0)	104 (42.4)
≥ 75 years	29 (35.4)	70 (42.9)	99 (40.4)
Height (cm)			
n	82	163	245
Mean (SD)	168.6 (8.0)	168.4 (9.1)	168.4 (8.8)
Weight (kg)			
n	82	163	245
Mean (SD)	70.84 (13.58)	71.74 (13.43)	71.44 (13.46)
Body mass index (kg/m^2)			
n	82	163	245
Mean (SD)	24.84 (3.99)	25.23 (3.82)	25.10 (3.88)

N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with non-missing values; QM = every month; SC = subcutaneous(ly); SD = standard deviation

Source: Table 14-2.1 and Table 14-2.2 of Study 20110174

表 13　ベースラインの人口統計学的特性
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団：閉経後骨粗鬆症）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 63)	Placebo (N = 53)	Romosozumab 210 mg QM (N = 241)	Placebo (N = 168)	Romosozumab 210 mg QM (N = 356)
Sex - n (%)								
Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Female	52 (100.0)	52 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	53 (100.0)	241 (100.0)	168 (100.0)	356 (100.0)
Race - n (%)								
White	47 (90.4)	44 (84.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (100.0)	238 (98.8)	100 (59.5)	282 (79.2)
Asian	0 (0.0)	2 (3.8)	63 (100.0)	63 (100.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	63 (37.5)	67 (18.8)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (9.6)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.0)	6 (1.7)
Race Group - n (%)								
White	47 (90.4)	44 (84.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (100.0)	238 (98.8)	100 (59.5)	282 (79.2)
Non-white	5 (9.6)	8 (15.4)	63 (100.0)	63 (100.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	68 (40.5)	74 (20.8)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.

N = Number of subjects randomized to the treatment group; n = number of subjects with values at baseline; QM = every month; SD = standard deviation; Q1. Q3= first and third quartiles; SC = subcutaneous(ly).

[redacted]

表 13　ベースラインの人口統計学的特性
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団：閉経後骨粗鬆症）（続き）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 63)	Placebo (N = 53)	Romosozumab 210 mg QM (N = 241)	Placebo (N = 168)	Romosozumab 210 mg QM (N = 356)
Ethnicity - n(%)								
Hispanic or Latino	5 (9.6)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.0)	6 (1.7)
Not Hispanic or Latino	47 (90.4)	46 (88.5)	63 (100.0)	63 (100.0)	53 (100.0)	241 (100.0)	163 (97.0)	350 (98.3)
Age (years)								
n	52	52	63	63	53	241	168	356
Mean	67.0	66.3	67.8	68.3	68.4	67.6	67.7	67.5
SD	6.5	6.5	7.2	5.9	8.0	7.3	7.3	7.0
Median	66.0	66.0	66.0	68.0	67.0	67.0	66.0	67.0
Q1, Q3	62.0, 71.5	62.0, 69.0	61.0, 73.0	64.0, 73.0	61.0, 75.0	62.0, 73.0	61.0, 74.0	62.0, 72.0
Min, Max	57, 83	56, 83	57, 84	55, 80	57, 85	55, 88	57, 85	55, 88
Geriatric Group - n (%)								
< 65 years	20 (38.5)	18 (34.6)	27 (42.9)	18 (28.6)	23 (43.4)	92 (38.2)	70 (41.7)	128 (36.0)
≥ 65 years	32 (61.5)	34 (65.4)	36 (57.1)	45 (71.4)	30 (56.6)	149 (61.8)	98 (58.3)	228 (64.0)
≥ 75 years	8 (15.4)	5 (9.6)	14 (22.2)	11 (17.5)	16 (30.2)	46 (19.1)	38 (22.6)	62 (17.4)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.

N = Number of subjects randomized to the treatment group; n = number of subjects with values at baseline; QM = every month; SD = standard deviation; Q1. Q3= first and third quartiles; SC = subcutaneous(ly).

[redacted]

表 13　ベースラインの人口統計学的特性
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団：閉経後骨粗鬆症）（続き）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 63)	Placebo (N = 53)	Romosozumab 210 mg QM (N = 241)	Placebo (N = 168)	Romosozumab 210 mg QM (N = 356)
Geographic Regions - n (%)								
Asia Pacific	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (37.5)	63 (17.7)
Central and Eastern Europe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (90.6)	217 (90.0)	48 (28.6)	217 (61.0)
Central/Latin America	6 (11.5)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.6)	7 (2.0)
North America	21 (40.4)	21 (40.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.4)	24 (10.0)	26 (15.5)	45 (12.6)
Western Europe and Australia/New Zealand	25 (48.1)	24 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (14.9)	24 (6.7)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.

N = Number of subjects randomized to the treatment group; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; QM = every month; SD = standard deviation; Q1. Q3= first and third quartiles; SC = subcutaneous(ly).

[redacted]

3.1.3.4　主要試験（20070337 試験）における人口統計学的特性及び既往歴

20070337 試験では、被験者の身体特性（身長、体重及び BMI）及び平均閉経後年数（23.0 年）は投与群間でよく類似していた。本治験登録前に骨粗鬆症治療薬を使用していた被験者はわずかであった（6.8%）。中央画像判定機関が評価した脊椎の X 線画像では、ベースライン時に被験者の 18.3%に 1 つ以上の椎体骨折が確認され、被験者の 21.7%に 45 歳以上の非椎体骨折の既往があった。ベースラインの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアの平均は、それぞれ −2.72、−2.47 及び−2.75 であった。層別化変数（年齢及び既存椎体骨折）については、ロモソズマブ群の 630 例（17.6%）及びプラセボ群の 604 例（16.8%）は、実際とは異なる層情報が、割り付け時に使用された。つまり、算出した年齢層は治験実施医療機関が入力した年齢層とは異なるものであり、さらに／あるいは、ベースラインの脊椎 X 線画像の中央判定は治験実施医療機関の判定とは異なるものであった。FRAX を用いた 10 年以内に主要骨粗鬆症性骨折が発現するリスクの算出に関連するベースラインの被験者背景は、投与群間で類似していた。大腿骨頸部 BMD を用いて算出した 10 年以内に主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折が発現する平均リスクは、それぞれ 13.4%（範囲：2.7%～69.7%）及び 5.9%（範囲：0.3%～57.9%）であった（表 14）。ベースライン時の心血管系リスク因子（年齢、喫煙歴、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、又は心血管疾患の既往）は両投与群間で類似していた（20070337 試験第 9.3 項）。

日本人被験者の人口統計学的特性は第 3.3.7 項で考察する。

3.1.3.5　主要試験（20110174 試験）の人口統計学的特性及び既往歴

20110174 試験では、被験者の身体特性（身長、体重及び BMI）は投与群間で類似していた（表 12）。大多数の被験者は、本治験登録前に骨粗鬆症治療薬を使用していなかった（表 15）。全体で 53.9%の被験者が骨折歴を有し、ロモソズマブ群では 52.8%、プラセボ群では 56.1%に既往があった。ベースライン時の BMD T スコアは、投与群間で概して同様であった（表 15）。ベースラインの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアの平均はそれぞれ、およそ−2.26、−1.92 及び−2.33 であった。各 BMD T スコアのカテゴリーに属する被験者の割合（%）には投与群間で差が認められ、ロモソズマブ群では BMD T スコアが−2.5 超の被験者の割合が高く、特に腰椎で差が大きかった（54.0%対 42.7%）。FRAX を用いた 10 年以内に主要骨粗鬆症性骨折が発現するリスクの算出に関連するベースラインの被験者背景では、続発性骨粗鬆症（ロモソズマブ群 11.7%、プラセボ群 2.4%）及び飲酒の有無（1 日 3 杯未満、47.9%、56.1%）において投与群間で差があった。被験者全体で、10 年以内に主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折が発現する平均リスク（BMD を用いて算出）は、それぞれ 8.9%（範囲：1.5%～33.0%）及び 3.9%（範囲：0.1%～22.6%）であった（20110174 試験第 9.4.3 項）。

日本人被験者の人口統計学的特性は第 3.3.7 項で考察する。

3.1.3.6　主要試験以外の試験における人口統計学的特性及び病歴

主要試験以外の試験の被験者は、20070337 試験に登録された被験者よりも、ベースライン時の平均 BMD T スコアは高かったが、プラセボ対照試験では、主要試験よりも骨折既往歴のある被験者

の割合が高かった（表 14 及び表 16）。20060326 試験の被験者のベースラインにおける BMD T スコアは、20101291 試験及び 20120156 試験の被験者のそれらよりも高かった。これは選択基準が異なるためであった（表 2）。骨折既往歴のある被験者の割合は 20060326 試験及び 20120156 試験の投与群間で極めて類似していた。20101291 試験では、プラセボ群の骨折既往歴がある被験者の割合（36.5%）はロモソズマブ群（12.7%）よりも高かった。3 試験のデータを併合したところ、骨折既往歴のある被験者の割合がロモソズマブ群では 42.4%であったのに対し、プラセボ群では 39.3%であった。プラセボ対照試験の有効性解析対象集団では、身体特性（身長、体重及び BMI）はロモソズマブ群及びプラセボ群の被験者で類似していたが、20101291 試験では、日本人被験者の体格が小さかったため、日本人被験者集団の BMI はわずかに低かった。両群の閉経からの平均期間は 19 年で、これは試験全体で同程度であった（表 16）。ベースライン時のカルシウム剤及びビタミン D 製剤の使用率は、すべての試験のプラセボ群及びロモソズマブ群で 100%と報告された。

用量範囲探索試験の解析対象集団では、ベースラインの被験者背景は投与群間で類似していたが、骨折既往歴がある被験者の割合は低用量群で高かった（プラセボ群、70 mg 群、140 mg 群及び 210 mg 群でそれぞれ 33.9%、28.9%、25.4%及び 19.1%）（ISE 表 14-2.6）。

20080289 試験では、ベースライン時の被験者の疾患特性及び既往歴は 2 群間で類似していた。平均閉経後年数は 23.9 年であった。ベースラインの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアは、それぞれ−2.85、−2.24 及び−2.46 であった。両群のほぼすべての被験者（99%以上）に骨折の既往歴があり、最後の骨折からの平均期間は 64.6 カ月であった。ベースライン時のカルシウム剤及びビタミン D 製剤の使用率は、全被験者の 97.5%であった。治験実施計画書の適格性基準で定められたとおり、全被験者はスクリーニング直前までの 3 年間にビスホスホネートの経口投与による治療を受けていた。前治療としてのビスホスホネート投与の平均期間は 6.2 年であった（範囲：3～27 年）。同様に治験実施計画書で定められたとおり、ほぼすべての被験者（99.5%）がスクリーニング直前の 1 年間アレンドロネートの投与を受けた。

20110142 試験では人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、ロモソズマブ群とアレンドロネート群で概ね同様であった。被験者はすべて女性で、大半（69.6%）が白人であり、31.6%がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者の平均年齢は 74.3 歳（範囲：55～90 歳）であり、被験者の 52.4%が組入れ時に 75 歳以上であった（20110142 試験 PA CSR の表 14 2.1）。選択基準で規定したとおり、中央画像検査機関が評価した脊椎 X 線検査で被験者の大半（96.1%）にベースライン時に既存椎体骨折があり、被験者の 65.7%には重度椎体骨折があることが示された。ベースライン時の BMD T スコアの平均は腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部でそれぞれ-2.96、-2.80 及び-2.90 であった。

ベースラインの 25(OH)ビタミン D 血清中濃度は、すべての試験で測定が行われた投与群間で概ね一致していた。カルシウム、リン及び iPTH のベースラインにおける臨床検査値は、投与群間及び 20060326、20101291 及び 20120156 試験全体で類似していた（ISE 表 14-2.5、表 16）。20080289 試験では、ベースラインの臨床検査値は投与群間で類似していた（20080289 試験第 12.7.1 項）。

すべての試験で、ベースラインの sCTX 値は投与群間で良好な一致を示し、ベースラインの P1NP 値は投与群間及びすべての試験全体で類似していた（ISE 表 14-2.5）。20080289 試験では、ベース

ラインの sCTX 値及び P1NP 値は投与群間で良好な一致を示したが、当該試験以外の試験よりも低かった。これはビスホスホネートの前投与によるものと考えられた。

表 14　ベースライン時の主な疾患特性
（最大の解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Prevalent vertebral fracture - n (%)			
Yes	645 (18.0)	672 (18.7)	1317 (18.3)
No	2839 (79.1)	2795 (77.9)	5634 (78.5)
Not readable	107 (3.0)	122 (3.4)	229 (3.2)
Fracture history			
n (%)[a]	1258 (35.0)	1270 (35.4)	2528 (35.2)
Lumbar spine BMD T-score			
n	3481	3498	6979
Mean (SD)	-2.71 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.72 (1.04)
Total hip BMD T-score			
n	3590	3589	7179
Mean (SD)	-2.46 (0.47)	-2.48 (0.47)	-2.47 (0.47)
Femoral neck BMD T-score			
n	3590	3589	7179
Mean (SD)	-2.74 (0.29)	-2.76 (0.28)	-2.75 (0.29)
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)			
n	3584	3581	7165
Mean (SD)	29.5 (11.5)	29.6 (10.6)	29.5 (11.1)
Body mass index (kg/m^2)			
n	3587	3580	7167
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	24.70 (4.36)
Prior use of any osteoporosis medication – n (%)	247 (6.9)	241 (6.7)	488 (6.8)
Years since menopause			
n	3591	3585	7176
Mean (SD)	23.1 (9.1)	23.0 (8.8)	23.0 (9.0)

BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; OH = hydroxy; Q6M = every 6 months; QM = every month; SD = standard deviation; N = Number of randomized subjects; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest

[a] Osteoporotic fractures on or after age 45.

Source: Table 9-3, Table 14-2.7, Table 14-2.1, Table 14-2.1.502 of Study 20070337

表 15　ベースライン時の主な疾患特性（最大の解析対象集団）
（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	All (N = 245)
Historical fracture[a] – n (%)			
Any	46 (56.1)	86 (52.8)	132 (53.9)
Lumbar spine BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-2.33 (1.41)	-2.22 (1.19)	-2.26 (1.27)
Lumbar spine BMD T-score - n (%)			
≤ -3.0	25 (30.5)	41 (25.2)	66 (26.9)
> -3.0 to ≤ -2.5	22 (26.8)	34 (20.9)	56 (22.9)
> -2.5	35 (42.7)	88 (54.0)	123 (50.2)
Total hip BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-1.92 (0.65)	-1.92 (0.59)	-1.92 (0.61)
Total hip BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	14 (17.1)	22 (13.5)	36 (14.7)
> -2.5	68 (82.9)	141 (86.5)	209 (85.3)
Femoral neck BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-2.30 (0.52)	-2.34 (0.52)	-2.33 (0.52)
Femoral neck BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	36 (43.9)	68 (41.7)	104 (42.4)
>- 2.5	46 (56.1)	95 (58.3)	141 (57.6)
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)			
n	82	163	245
Mean (SD)	28.1 (5.9)	28.9 (8.5)	28.6 (7.7)
Body mass index (kg/m^2)			
n	82	163	245
Mean (SD)	24.84 (3.99)	25.23 (3.82)	25.10 (3.88)
Prior use of osteoporosis medication – n (%)			
oral bisphosphonate	5 (6.1)	1 (0.6)	6 (2.4)
PTH or PTH derivatives	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
calcitonin	2 (2.4)	2 (1.2)	4 (1.6)
strontium	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
fluoride	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
calcitriol	2 (2.4)	5 (3.1)	7 (2.9)
denosumab	3 (3.7)	3 (1.8)	6 (2.4)

BMD = bone mineral density; N = number of subjects randomized; PTH = parathyroid hormone; QM = every month; SC = subcutaneous(ly); SD = standard deviation

[a] Includes all spine fractures and non-spine fractures after age 45.

Source: Table 14-2.3, Table 14-2.4, Table 14-2.6, Table 14-2.7, Table 14-2.9 of Study 20110174

表 16　ベースライン時の患者特性
（主要試験を除くプラセボ対照試験の最大の解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 63)	Placebo (N = 53)	Romosozumab 210 mg QM (N = 241)	Placebo (N = 168)	Romosozumab 210 mg QM (N = 356)
Fracture history								
n (%)	16 (30.8)	14 (26.9)	23 (36.5)	8 (12.7)	27 (50.9)	129 (53.5)	66 (39.3)	151 (42.4)
Lumbar spine BMD T-score								
n	52	52	63	63	53	241	168	356
Mean (SD)	-2.30 (0.65)	-2.36 (0.57)	-2.69 (0.52)	-2.72 (0.42)	-2.84 (1.03)	-3.00 (0.83)	-2.62 (0.78)	-2.86 (0.77)
Total hip BMD T-score								
n	52	52	63	63	53	241	168	356
Mean (SD)	-1.35 (0.67)	-1.45 (0.65)	-2.00 (0.60)	-1.95 (0.65)	-2.06 (0.63)	-1.82 (0.66)	-1.82 (0.70)	-1.79 (0.67)
Femoral neck BMD T-score								
n	52	52	63	63	53	241	168	356
Mean (SD)	-1.77 (0.56)	-1.87 (0.58)	-2.31 (0.47)	-2.32 (0.59)	-2.30 (0.52)	-2.08 (0.60)	-2.14(0.57)	-2.09 (0.61)
25 (OH) vitamin D level (ng/mL)								
n	51	51	63	63	53	241	167	355
Mean (SD)	36.61 (17.17)	31.96 (7.31)	25.82 (4.59)	28.09 (5.24)	29.89 (8.81)	29.58 (8.02)	30.41 (11.87)	29.66 (7.56)
Body mass index (kg/m2)								
n	50	52	63	63	53	241	166	356
Mean (SD)	26.06 (3.60)	25.40 (4.58)	21.24 (2.98)	21.21 (3.03)	25.01 (4.34)	25.88 (4.59)	23.90 (4.20)	24.99 (4.69)
Prior use of any osteoporosis medication								
n (%)	7 (13.5)	9 (17.3)	4 (6.3)	9 (14.3)	4 (7.5)	31 (12.9)	15 (8.9)	49 (13.8)
Years since menopause								
n	52	52	63	63	53	241	168	356
Mean (SD)	19.75 (7.87)	19.09 (7.56)	17.65 (8.34)	19.42 (7.97)	20.03 (10.02)	19.03 (8.36)	19.05 (8.78)	19.11 (8.16)

The placebo-controlled full analysis set includes all subjects who were randomized to 210 mg SC QM or placebo in studies 20060326, 20101291 and 20120156.
BMD = bone mineral density; N = Number of subjects randomized to the treatment group; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; QM= every month.

Source: ISE Table 14-2.5

3.2 すべての試験における有効性の結果の比較

有効性の主要解析対象集団（第 1.3.14.1 項に定義）は、各試験の有効性の主要解析に用いた。プラセボ対照試験及び用量範囲探索試験の試験毎の解析及び併合解析から得た有効性データ、並びに 20070337 試験、20110174 試験及び 20080289 試験では、以下の評価項目について考察する。骨折の評価項目は第 3.2.1 項で、BMD の評価項目は第 3.2.2 項で考察する。BTM のベースラインからの変化率については、第 3.2.3 項で考察する。

日本人被験者の有効性の結果については、第 3.3.7 項で考察する。

3.2.1 骨折

主要試験（20070337 試験）では、評価項目として骨折を評価した。有効性の主要評価項目（coprimary efficacy endpoints）は、12 カ月目及び 24 カ月目までの新規椎体骨折の発現率であった。本試験の骨折の副次評価項目は、臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、非椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、主要非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、主要骨粗鬆症性骨折及び多発性新規椎体骨折又は椎体骨折悪化の 12 カ月目及び 24 カ月目までの発現率であった。骨折の探索的評価項目は、6 カ月目までの新規椎体骨折の発現率及び 12 カ月目及び 24 カ月目までの臨床椎体骨折の発現率であった。日本人被験者と被験者集団全体を比較するために、日本人部分集団についても骨折の主要評価項目及び副次評価項目を解析した。日本人被験者の有効性の結果については、第 3.3.7 項で考察する。

20070337 試験では、第 I 相及び第 II 相試験で観察された骨量増加が 1 年間のロモソズマブ投与後に骨折リスクを減少させたかどうか、及びデノスマブの継続治療によりロモソズマブの持続的なベネフィットがあるかどうかを検討した。20070337 試験の主要評価項目（coprimary endpoints）では、12 カ月目（ロモソズマブ群とプラセボ群を比較）、及び 24 カ月目（ロモソズマブ群及びプラセボ群の被験者がデノスマブ投与期に移行した場合：ロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群を比較）の新規椎体骨折の発現率を評価した。

3.2.1.1 主要評価項目（Coprimary Endpoints）：新規椎体骨折

有効性の主要評価項目及び選択した副次評価項目は、固定順序法を用いて検定し、多重性を調整した。ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目までに新規椎体骨折のリスクを有意に減少させ（オッズ比= 0.27、補正済み P 値は<0.001）、相対リスクの減少率は 73%であった（リスク比 =0.27［95% CI: 0.16、0.47］）。椎体骨折リスクの減少は、最初にロモソズマブ群に割り付けられた被験者において 24 カ月持続した。すなわち、ロモソズマブの 12 カ月投与後にデノスマブを 12 カ月投与した群は、プラセボの 12 カ月投与後にデノスマブを 12 カ月投与した群よりも新規椎体骨折リスクを有意に減少させ（オッズ比=0.24、補正済み P 値は<0.001）、相対リスクの減少率は 75%となった（リスク比= 0.25［95% CI: 0.16、0.40］）（表 17）。

感度解析では、これらの主要評価項目の結果が一貫性のある頑健な結果であることが示された。同様の治療効果の推定値が、検証された層別変数、最大の解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（per protocol）解析対象集団に基づいた感度解析で得られた。ベースラインの各共変量につい

て補正し、同時に主要解析モデルでも補正したところ、プラセボ群（12 カ月間）及びプラセボ／デノスマブ群（24 カ月間）と比較して、ロモソズマブ群（12 カ月間）及びロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月間）は、12 カ月及び 24 カ月間の主要評価項目に対して治療効果を示した。主要評価項目のサブグループ解析については第 3.3.1 項で考察する。

表 17　12 カ月目及び 24 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

Statistic	New Vertebral Fracture Through Month 12		New Vertebral Fracture Through Month 24	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)
Incidence, n/N1 (%)	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)
Risk Comparison Estimates				
Absolute risk reduction (%)[a] Point est (SE); (95% CI)	1.30 (0.26); (0.79, 1.80)		1.89 (0.30); (1.30, 2.49)	
Risk ratio[a] Point est (SE)[b]; (95% CI) RRR (95% CI)[c]	0.27 (0.28); (0.16, 0.47) 73% (53, 84)		0.25 (0.24); (0.16, 0.40) 75% (60, 84)	
Odds ratio[d] Point est (SE)[e]; (95% CI) Adjusted p-value	0.27 (0.28); (0.15, 0.47) < 0.001		0.24 (0.25); (0.15, 0.39) < 0.001	

CI = Confidence Interval; LOCF = last observation carried forward; Point est = point estimate; Q6M = every 6 months; QM = every month; RRR = relative risk reduction.

N = Number of subjects randomized

N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

[a] Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

[b] SE represents the standard error of log(risk ratio).

[c] Calculated from risk ratio as 100 * (1 – risk ratio)

[d] Based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p-value based on score test

[e] SE represents the standard error of log(odds ratio).

Source: Table 10-1 of Study 20070337

3.2.1.2　骨折の副次評価項目

ロモソズマブは、プラセボと比較して、12 カ月目までの臨床骨折（非椎体骨折及び臨床［すなわち症候性］椎体骨折）のリスクを有意に 36%減少させた（95% CI: 11、54）（補正済み P 値は 0.008; 表 18）。検定順序における次のステップは、副次評価項目である 12 カ月目及び 24 カ月目の非椎体骨折の発現率の同時比較であった。12 カ月目までのロモソズマブによる非椎体骨折の相対リスクが 25%（95% CI: −5、47）減少したことは統計学的に有意ではなく（名目上の P 値及び補正済み P 値は共に 0.096）、24 カ月目までの非椎体骨折に対する名目上の P 値（P=0.029）は有意であったが、Hochberg 法を適用し多重比較を補正したところ、統計学的な有意差は認められなかった（P=0.057）。有意な地域と投与の交互作用が 12 カ月目及び 24 カ月目までの非椎体骨折並びに

12 カ月目までの臨床骨折の評価項目に認められ、本試験全体で非椎体骨折の結果に影響を及ぼした地域差が確認された。この交互作用についての検討は第 3.3.3 項で述べる。

骨折の以下の評価項目についての相対リスク減少率（95% CI）の名目上の P 値は 0.05 未満となった。

- 12 カ月目：新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（71% ［95% CI: 51、83］）、主要骨粗鬆症性骨折（40% ［95% CI: 10, 60］）、複数の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（89% ［95% CI: 13、99］）
- 24 カ月目：臨床骨折（33% ［95% CI: 13、48］）、主要非椎体骨折（33% ［95% CI: 9、51］）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（74% ［95% CI: 58、84］）、主要骨粗鬆症性骨折（38% ［95% CI: 16, 54］）、複数の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（94% ［95% CI: 56、99］）

骨折の副次評価項目における発現率、リスク減少率、補正済み P 値を表 18 に示す。骨折の種類の結果の詳細は、20070337 試験の第 10.1.2 項に記載する。

表 18　12 カ月目及び 24 カ月目までの骨折の副次評価項目の概要

Fracture Category Time Point	Incidence (n/N1 [%]) Placebo and Romosozumab[a]		Ratio[b]	Relative Risk Reduction, % (95% CI)	Nominal p-value[c,d]	Adjusted p-value[e]
Clinical[d]	Pbo	Romo				
Month 12	90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)	0.64	36% (11, 54)	0.008	0.008
Month 24	147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)	0.67	33% (13, 48)	0.002	0.096
Nonvertebral[d]	Pbo	Romo				
Month 12	75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)	0.75	25% (-5, 47)	0.096	0.096
Month 24	129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)	0.75	25% (3, 43)	0.029	0.057
Major nonvertebral[d]	Pbo	Romo				
Month 12	55/3591 (1.5)	37/3589 (1.0)	0.67	33% (-2, 56)	0.060	0.096
Month 24	101/3591 (2.8)	67/3589 (1.9)	0.67	33% (9, 51)	0.009	0.096
New or worsening vertebral[c]	Pbo	Romo				
Month 12	59/3322 (1.8)	17/3321 (0.5)	0.29	71% (51, 83)	<0.001	0.096
Month 24	84/3327 (2.5)	22/3325 (0.7)	0.26	74% (58, 84)	<0.001	0.096
Hip[d]	Pbo	Romo				
Month 12	13/3591 (0.4)	7/3589 (0.2)	0.54	46% (-35, 78)	0.18	0.18
Month 24	22/3591 (0.6)	11/3589 (0.3)	0.50	50% (-4, 76)	0.059	0.12
Major osteoporotic[d]	Pbo	Romo				
Month 12	63/3591 (1.8)	38/3589 (1.1)	0.60	40% (10, 60)	0.012	NA[f]
Month 24	110/3591 (3.1)	68/3589 (1.9)	0.62	38% (16, 54)	0.002	NA[f]
Multiple new/ worsening vertebral[c]	Pbo	Romo				
Month 12	9/3322 (0.3)	1/3321 (<0.1)	0.11	89% (13, 99)	0.011	NA[f]
Month 24	17/3327 (0.5)	1/3325 (<0.1)	0.06	94% (56, 99)	<0.001	NA[f]

Pbo = placebo; Romo = romosozumab

N1 = Number of subjects in either the primary efficacy analysis set (new, worsening, and new/worsening vertebral fractures) or the full analysis set (clinical, nonvertebral, major nonvertebral, hip, and major osteoporotic fractures)

Major nonvertebral fracture includes fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm and hip. Major osteoporotic fractures include clinical vertebral fractures and fractures of the hip, forearm and humerus. Fractures associated with high trauma severity or pathologic fractures are excluded.

[a] Values represent romosozumab and placebo groups through month 12 and romosozumab/denosumab and placebo/denosumab groups through month 24.

[b] Risk or hazard ratio compared with placebo through month 12 or with placebo/denosumab through month 24; ratio < 1 favors romosozumab (month 12) or romosozumab/denosumab (month 24).

[c] Relative risk reduction is calculated from the risk ratio as 100 x (1 – risk ratio). Risk ratio is based on Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. Nominal p-values for vertebral fracture endpoints are based on a logistic regression model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

[d] Relative risk reduction is calculated from the hazard ratio as 100 x (1 –hazard ratio). Hazard ratio and nominal p-values for clinical, nonvertebral, major nonvertebral, hip, and major osteoporotic fractures are based on Cox proportional hazards model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

[e] Based on a combination of fixed sequential and Hochberg testing procedures which includes the coprimary and selected secondary endpoint comparisons and are to be compared to a significance level of 0.05

[f] Endpoint was not part of sequential testing strategy; therefore, p-value adjustment is not applicable.

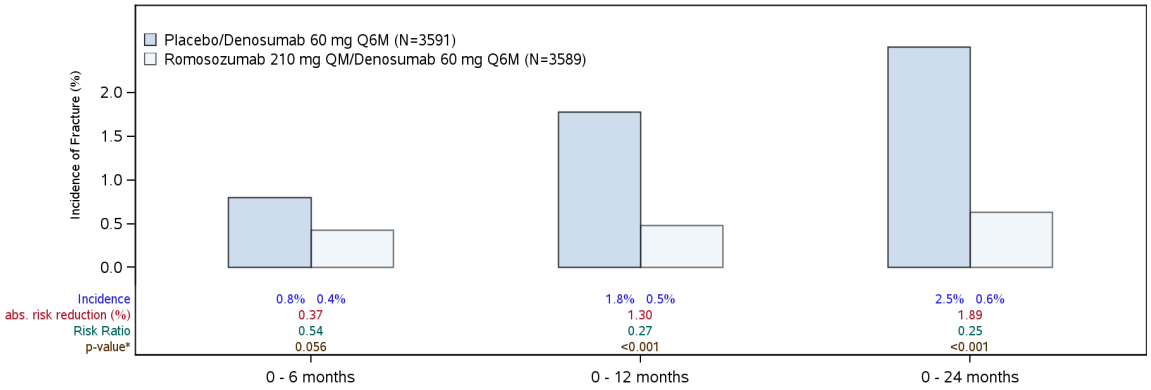
Source: Table 10-2 of Study 20070337

3.2.1.3　骨折の探索的評価項目

6 カ月目の新規椎体骨折

6 カ月目までに、ロモソズマブ群の 14 例（0.4%）及びプラセボ群の 26 例（0.8%）に新規椎体骨折が発現した。プラセボ群と比較したロモソズマブ群の相対リスク減少率は 46%であった（95% CI: −3、72；オッズ比= 0.54；名目上の P 値は 0.056）（図 1 及び 20070337 試験の第 10.1.3 項）。

図 1　新規椎体骨折の発現率
（椎体骨折の主要解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）



N = Number of subjects randomized; QM = every month; Q6M = once every 6 months

Absolute risk reduction and risk ratio are based on the Mantel-Haenszel method adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

P-values are based on separate logistic regression models adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio favor romosozumab.

Source: Figure 10-1 Study 20070337

臨床椎体骨折

12 カ月目までに、ロモソズマブ群の 3 例（0.1%未満）及びプラセボ群の 17 例（0.5%）に臨床椎体骨折が発現した。24 カ月目までに臨床椎体骨折が発現した全被験者数は、ロモソズマブ／デノスマブ群で 4 例（0.1%）及びプラセボ／デノスマブ群で 24 例（0.7%）であった。ロモソズマブ群（12 カ月目）及びロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）の臨床椎体骨折の相対リスク減少率は、プラセボ群（12 カ月目）及びプラセボ／デノスマブ群（24 カ月目）と比較して、それぞれ 83%（95% CI: 42、95）及び 83%（95% CI: 51、94）であった。12 カ月目及び 24 カ月目までの投与を比較したときの名目上の P 値はそれぞれ 0.001 及び< 0.001 であった（20070337 試験の第 10.1.3 項）。

3.2.1.4　20110142 試験における骨折の評価項目

20110142 試験の主要及び主な副次評価項目の結果を以下に要約する。

- **主要評価項目**
  - アレンドロネート単独群と比較して、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にアレンドロネートの 12 カ月間投与を行った群では、24 カ月までの新規椎体骨折の発現率が 50%有意に低下した（リスク比 = 0.50、オッズ比 = 0.48、調整後 p 値 < 0.001、表 19）。
  - 464 例の臨床骨折患者に基づくと、アレンドロネート単独群と比較して、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にアレンドロネートを投与した群では、主要解析までの臨床骨折（臨床椎体骨折及び非椎体骨折）の発現率が 27%有意に低下した（調整後 p 値 < 0.001）。
- **多重性を考慮した副次評価項目**について、395 例の非椎体骨折患者（情報量の比 = 440 例中 395 例又は 90%）に基づくと、ロモソズマブの 12 カ月間投与後にアレンドロネートを投与した群では、非椎体骨折について主要解析までの非椎体骨折リスクが 19%有意に低下した（p =

0.019、片側の名目上の P 値）。多重性を調整した両側 P 値（固定順序及び群逐次検定で調整）は 0.040 と有意であった。

- 以下の**副次評価項目**についても、名目の有意水準で有意であった。
  - 主要解析：大腿骨近位部骨折（38%、p = 0.015）及び主要な非椎体骨折（27%、P 値 = 0.004）。
  - 12 カ月時点：新規椎体骨折（36%、p = 0.008）及び臨床骨折（28%、p = 0.027）。
  - 24 カ月時点：臨床骨折（26%、p = 0.005）及び臨床椎体骨折（59%、p < 0.001）。

表 19　有効性の主要及び主な副次評価項目の結果の要約

Fracture Category Time Point	Incidence [n/N1 (%)] Alendronate and Romosozumab[a]		Relative Risk Reduction (%)	Nominal p-value	Adjusted p-value[b]
Primary Endpoints					
New vertebral[c] **Month 24**	Aln 147/1834 (8.0)	Romo 74/1825 (4.1)	50%	< 0.001	< 0.001
Clinical[d] **Primary Analysis**	Aln 266/2047 (13.0)	Romo 198/2046 (9.7)	27%	< 0.001	< 0.001
Secondary Endpoints					
Nonvertebral[d] **Primary Analysis**	Aln 217/2047 (10.6)	Romo 178/2046 (8.7)	19%	0.019 (1-sided)	0.040 (2-sided)
New vertebral[c] Month 12	Aln 85/1703 (5.0)	Romo 55/1696 (3.2)	36%	0.008	NA[e]
Clinical[d] Month 12 Month 24	Aln 110/2047 (5.4) 197/2047 (9.6)	Romo 79/2046 (3.9) 146/2046 (7.1)	28% 26%	0.027 0.005	NA[e] NA[e]
Nonvertebral[d] Month 12 Month 24	Aln 95/2047 (4.6) 159/2047 (7.8)	Romo 70/2046 (3.4) 129/2046 (6.3)	26% 19%	0.057 0.074	NA[e] NA[e]
Clinical vertebral[d] Month 12 Month 24	Aln 18/2047 (0.9) 44/2047 (2.1)	Romo 10/2046 (0.5) 18/2046 (0.9)	44% 59%	0.14 < 0.001	NA[e] NA[e]
Hip[d] Month 12 Month 24 Primary Analysis	Aln 22/2047 (1.1) 43/2047 (2.1) 66/2047 (3.2)	Romo 14/2046 (0.7) 31/2046 (1.5) 41/2046 (2.0)	36% 28% 38%	0.19 0.17 0.015	NA[e] NA[e] NA[e]
Major nonvertebral[d] Primary Analysis	Aln 196/2047 (9.6)	Romo 146/2046 (7.1)	27%	0.004	NA[e]

Romo: Romosozumab 210 mg QM; Aln: Alendronate 70 mg QW; QM = every month; QW = every week

Fractures associated with high trauma severity or pathologic fractures are excluded.

Major nonvertebral fracture includes fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip.

[a] Values represent percentage of subjects with fracture in the romosozumab group vs the alendronate group through month 12 and in the romosozumab/alendronate group vs the alendronate/alendronate group through month 24 and primary analysis.

[b] Based on a combination of Hochberg, fixed sequential, and group sequential testing procedures and which includes the primary and selected secondary endpoint comparisons and are to be compared to a significance level of 0.05.

[c] Relative risk reduction (RRR) was based on Mantel-Haenszel method adjusted for age strata, baseline total hip BMD T-score (≤ -2.5, > -2.5), and presence of severe vertebral fracture at baseline. Nominal p-value was based on score test from a logistic regression model adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score and presence of severe vertebral fracture at baseline.

[d] RRR and nominal p-value were based on Cox proportional hazards model adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline.

[e] Endpoint was not part of sequential testing strategy; therefore, p-value adjustment is not applicable.

3.2.2 BMD 評価項目

腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA による BMD のベースラインからの変化率は、20070337 試験では副次評価項目及びサブスタディの評価項目であり、20110174 試験及び主要試験を除く 4 試験では主要及び副次評価項目であった。ベースライン情報は、日本人被験者については ORIMO データベースを用いて算出した BMD T スコアとして示した。その他すべての被験者については、BMD T スコアは NHANES を用いて算出した。結果は BMD T スコアの変化ではなく、BMD（g/cm^2）の変化率として示した。QCT による BMD の評価は、20070337 試験、20060326 試験及び 20080289 試験では副次評価項目及びサブスタディの評価項目であった。本臨床開発プログラム全体で、BMD のデータは、ロモソズマブ投与が海綿骨及び皮質骨の BMD を増加させることを示した（20070337 試験、プラセボ対照試験及び 20080289 試験の QCT による BMD データの要約については、それぞれ第 3.2.2.7 項、第 3.2.2.8 項及び第 3.2.2.9 項を参照）。

3.2.2.1 主要試験（20070337 試験）の DXA による BMD

ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目までに腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた。ロモソズマブ投与後に継続してデノスマブ投与をした場合、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の増加は 24 カ月目まで持続した。24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率は、プラセボ／デノスマブ群と比較して、ロモソズマブ／デノスマブ群の方が有意に高かった（各部位で P<0.001、表 20）。反復測定モデルを用いて腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率を解析したところ、ANCOVA モデルによって得た結果と同様であった（20070337 試験第 10.2.1 項）。6 カ月目及び 18 カ月目の DXA による BMD のベースラインからの変化率は、事前に規定した BMD の経時的変化を評価するサブスタディの一環として評価した（DXA による腰椎及び大腿骨近位部のサブスタディ［画像を用いたサブスタディ II］n = 128；ロモソズマブ群 66 例、プラセボ群 62 例）。ロモソズマブはプラセボと比較して BMD をベースラインから有意かつ漸進的に増加させ、この増加は 6 カ月目から始まった（脊椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部において P<0.001、付録 表 61 及び図 2）。これらの BMD データにより 20070337 試験とプラセボ対照試験との比較が可能となる（第 3.2.2.10 項）。腰椎及び大腿骨近位部でみられた BMD の有意な増加は、主に海綿骨、並びに海綿骨と皮質骨に対するロモソズマブの効果を示している（20070337 試験の組織学的検査によるサブスタディ並びに 20060326 試験及び 20080289 試験の QCT データにより確認、第 3.2.4 項）。

20070337 試験で効果が認められた被験者の解析では、ロモソズマブによる腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースラインからの BMD の改善は，それぞれ被験者の 98.9%、94.1%及び 90.0%に認められた。腰椎では、12 カ月目までに被験者の 92.4% で BMD がベースラインから 5%以上増加し、被験者の 68.4%で 10%以上増加した。大腿骨近位部及び大腿骨頸部では、12 カ月目までに、BMD はそれぞれ被験者の 77.7%及び 71.2%でベースラインから 3%以上増加し、被験者の 58.0%及び 51.7%で 5%以上増加した（ISE Table 14-4.4.501, ISE Table 14-4.4.502 及び ISE Table 14-4.4.503）。

また、橈骨及び全身の DXA による BMD のベースラインからの変化率に対するロモソズマブの効果をサブスタディの一環として評価した（前腕及び全身の DXA 及び HR-pQCT によるサブスタディ［画像を用いたサブスタディ I］、n = 83、ロモソズマブ／デノスマブ群 48 例、プラセボ／デノス

マブ群 35 例）。前腕の DXA による BMD 解析では、いずれの測定時点でも 2 群間で統計学的な有意差はみられなかった（20070337 試験の表 10-6）。全身の DXA による BMD のベースラインからの変化率は、12 カ月目までのロモソズマブ群とプラセボ群の比較、及び 24 カ月目までのロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群の比較のいずれにおいてもロモソズマブを投与した群で統計学的に有意な増加がすべての測定時点で認められた（20070337 試験の表 10-7）。当該サブスタディの高解像度末梢骨用 QCT（HR-pQCT）の結果は、第 3.2.2.7 項で考察する。

表 20　12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA モデル）
（BMD に関する有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Difference from Placebo/Denosumab 60 mg Q6M[a]
Lumbar spine			
Month 12			
n	3148	3151	
LS mean (SE)	0.4 (0.1)	13.1 (0.1)	12.7 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			12.4, 12.9
Month 24			
n	2877	2861	
LS mean (SE)	5.5 (0.1)	16.6 (0.1)	11.1 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			10.8, 11.4
Total Hip			
Month 12			
n	3210	3197	
LS mean (SE)	0.3 (0.1)	6.0 (0.1)	5.8 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			5.6, 6.0
Month 24			
n	2918	2903	
LS mean (SE)	3.2 (0.1)	8.5 (0.1)	5.3 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			5.1, 5.5
Femoral neck			
Month 12			
n	3210	3197	
LS mean (SE)	0.3 (0.1)	5.5 (0.1)	5.2 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			4.9, 5.4
Month 24			
n	2918	2903	
LS mean (SE)	2.3 (0.1)	7.3 (0.1)	4.9 (0.1)
p-value			<0.001
95% CI			4.7, 5.2

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = Confidence Interval, DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; Q6M = every 6 months; QM = every month; SE = standard error.

N = Number of randomized subjects

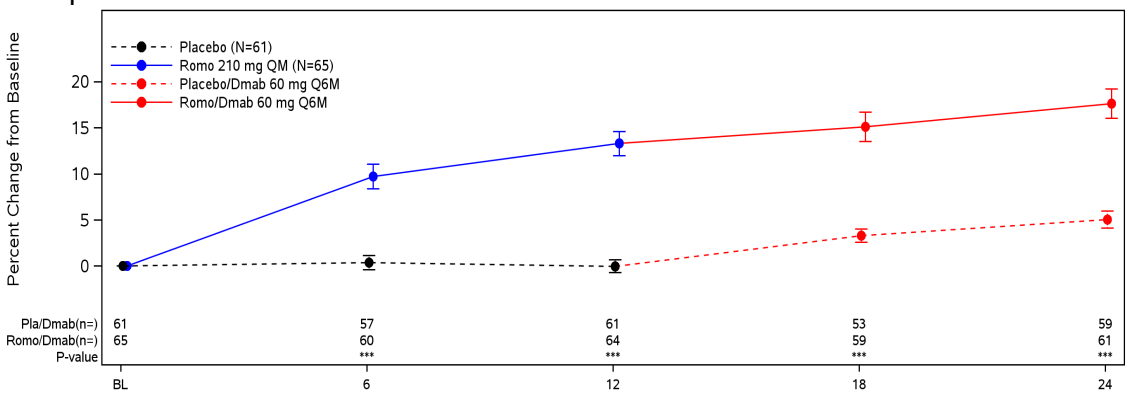
n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction

Source: Table 10-3 of Study 20070337

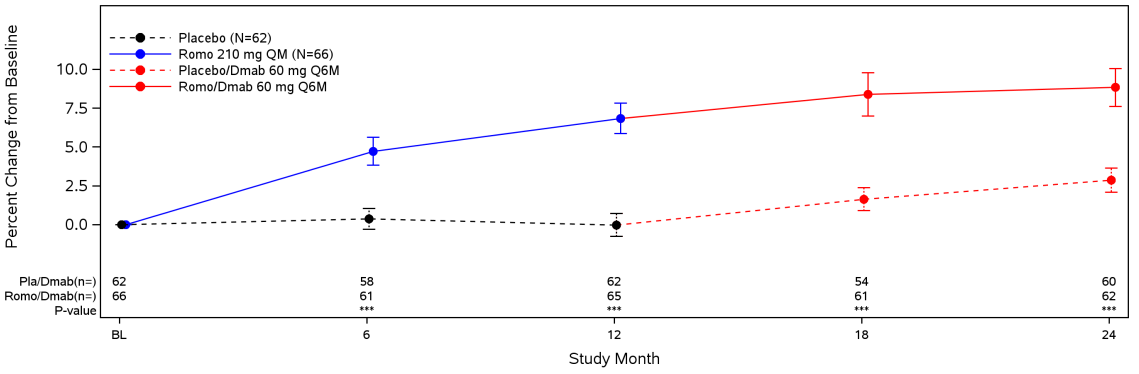
図 2　来院日別の骨密度のベースラインからの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（画像を用いた II サブスタディの解析対象集団、LOCF）
20070337 試験の 24 カ月主要解析

Lumbar Spine



p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001

Total Hip

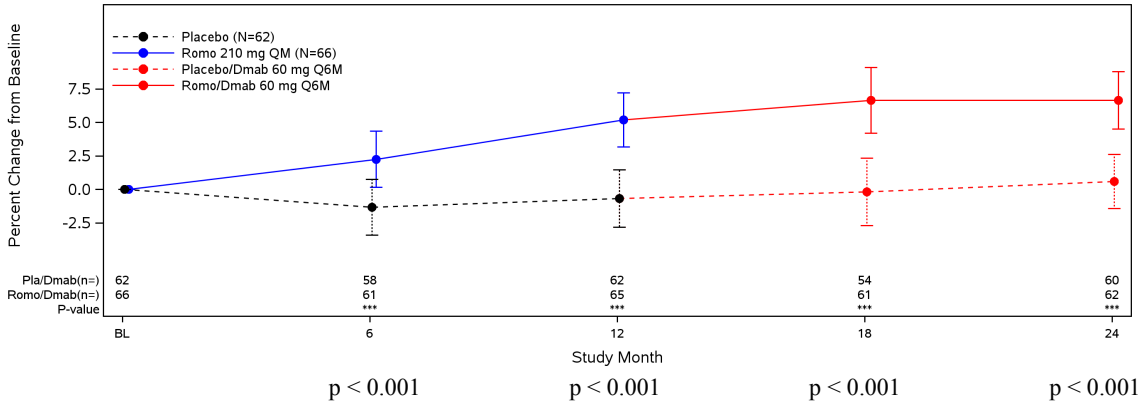


p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001

Footnotes are on the last page of this figure.

図 2　来院日別の骨密度のベースラインからの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（画像を用いた II サブスタディの解析対象集団、LOCF）
20070337 試験の 24 カ月目主要解析（続き）

Femoral Neck



p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001　p < 0.001

ANCOVA = analysis of covariance; Dmab = denosumab; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; Pla/Dmab = placebo/denosumab; QM = monthly; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab.

N = Number of subjects in the Lumbar Spine and Proximal Femur DXA substudy with values at baseline and at least 1 postbaseline visit

n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

Point estimates, 95% confidence intervals, and p-values are based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction. P-value is the difference in treatment effect.

* statistical significance (p-value is ≤ 0.05); ** statistical significance (p-value is ≤ 0.025); *** statistical significance (p-value is ≤ 0.01)

Missing values are imputed by carrying forward the last nonmissing postbaseline value prior to the missing value prior to the missing value and within the study period.

Source: Figure 10-2 of Study 20070337

3.2.2.2　主要試験（20110174 試験）の DXA による BMD

ロモソズマブ 210 mg SC QM 群では 12 カ月目の腰椎 BMD のベースラインからの平均（LS 平均）増加率が 12.1%（プラセボ群では 1.2%）を示し、この差はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P 値<0.0001）。また、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目までに大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD も有意に増加させた（各部位 P<0.0001、表 21 及び図 3）。感度解析では、主要評価項目（腰椎）の結果が一貫性のある頑健な結果であることが示された。ベースラインの各共変量（地域及びテストステロン値）について補正し、同時に主要解析モデルでも補正したところ、ロモソズマブはプラセボと比較して、12 カ月目の主要評価項目に対して有意な治療効果を示した（すべての P 値<0.0001）。

主要評価項目のサブグループ解析を以下のサブグループ別に実施した：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）、骨折歴（あり、なし）及びベースラインの腰椎 BMD T スコア（−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）。ベースラインの腰椎 BMD T スコア項目（ベースラインの腰椎 BMD T スコアと治療間の交互作用：P=0.0029）を除き、サブグループと治療間の交互作用の検定における P 値はすべて 0.05 超であった（20110174 試験の表 10-2）。ベースラインのスコア別の腰椎 BMD T スコアの平均（LS 平均）変化

率は 9.5%（ベースラインの BMD T スコア−2.5 超）及び～14.7%（ベースラインの BMD T スコア−3.0 以下）であり、ベースラインの BMD T スコアが低いと治療効果が高いことが明らかになった（20110174 試験の表 14-4.3.5.1）。このサブグループについて Gail-Simon 検定を用いて検定した質的交互作用の P 値は 0.05 超であった（P 値=0.7500）（20110174 試験の表 10-2）。

表 21　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA）（有効性の主要解析対象集団、LOCF）（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	Difference from Placebo[a]
Lumbar spine BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	157	
LS Mean (SE)	1.2 (0.5)	12.1 (0.5)	10.9 (0.6)
(95% CI)	(0.2, 2.2)	(11.2, 13.0)	(9.6, 12.2)
p-value			<0.0001
Total hip BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	158	
LS Mean (SE)	-0.5 (0.3)	2.5 (0.2)	3.0 (0.4)
(95% CI)	(-1.1, 0.1)	(2.1, 2.9)	(2.3, 3.7)
p-value			<0.0001
Femoral neck BMD percent change from baseline at month 12			
n	79	158	
LS Mean (SE)	-0.2 (0.4)	2.2 (0.4)	2.4 (0.5)
(95% CI)	(-1.0, 0.6)	(1.5, 2.9)	(1.5, 3.3)
p-value			<0.0001

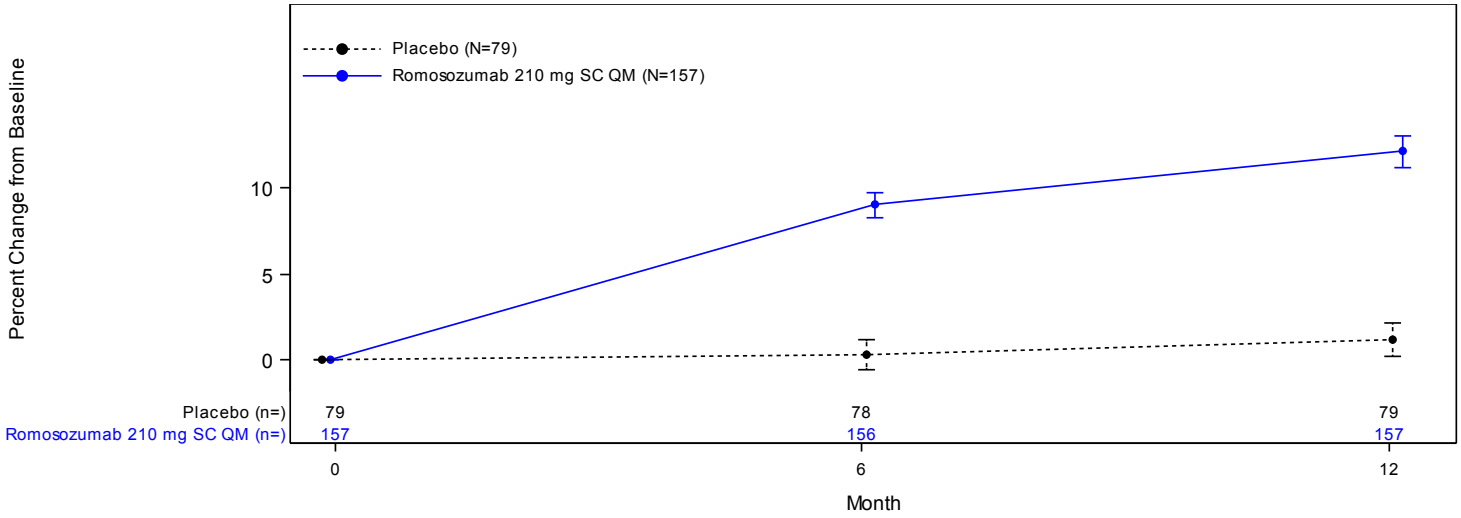
ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at the time point of interest; QM = every month; SC = subcutaneous(ly); SE = standard error

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

Source: Table 14-4.6.1, Table 14-4.2.1 of Study 20110174

図 3　来院日別の BMD のベースラインからの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

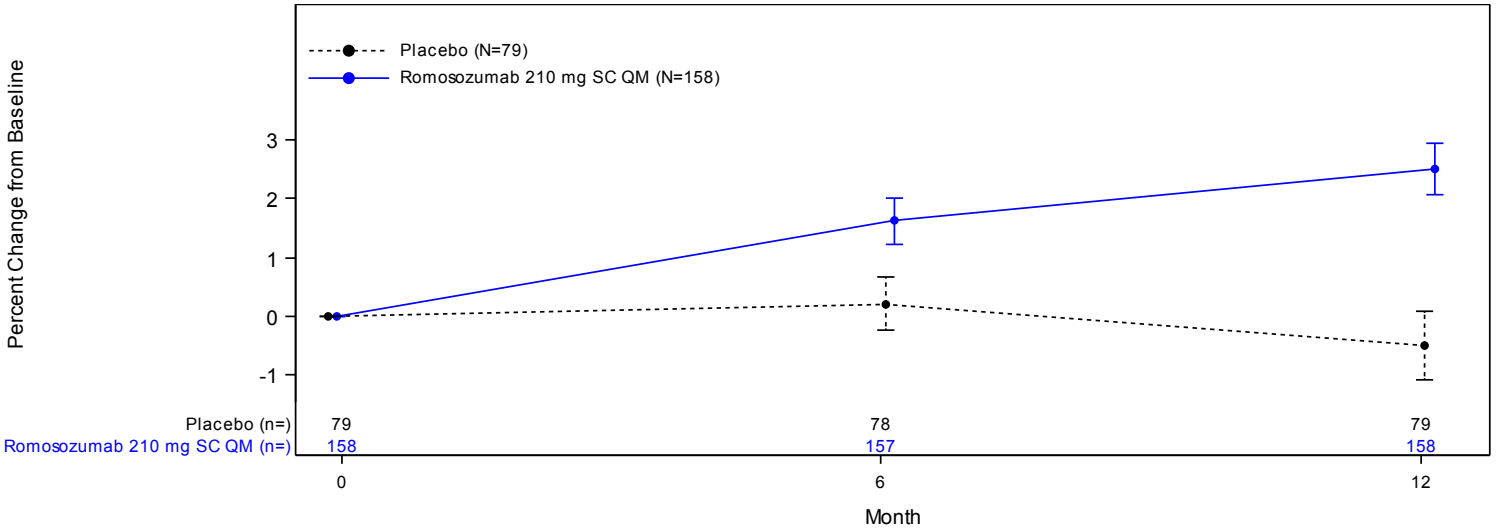
Lumbar Spine



Footnotes are on the last page of this table.

図 3　来院日別の BMD のベースラインからの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）（20110174 試験の 12 カ月主要解析）（続き）

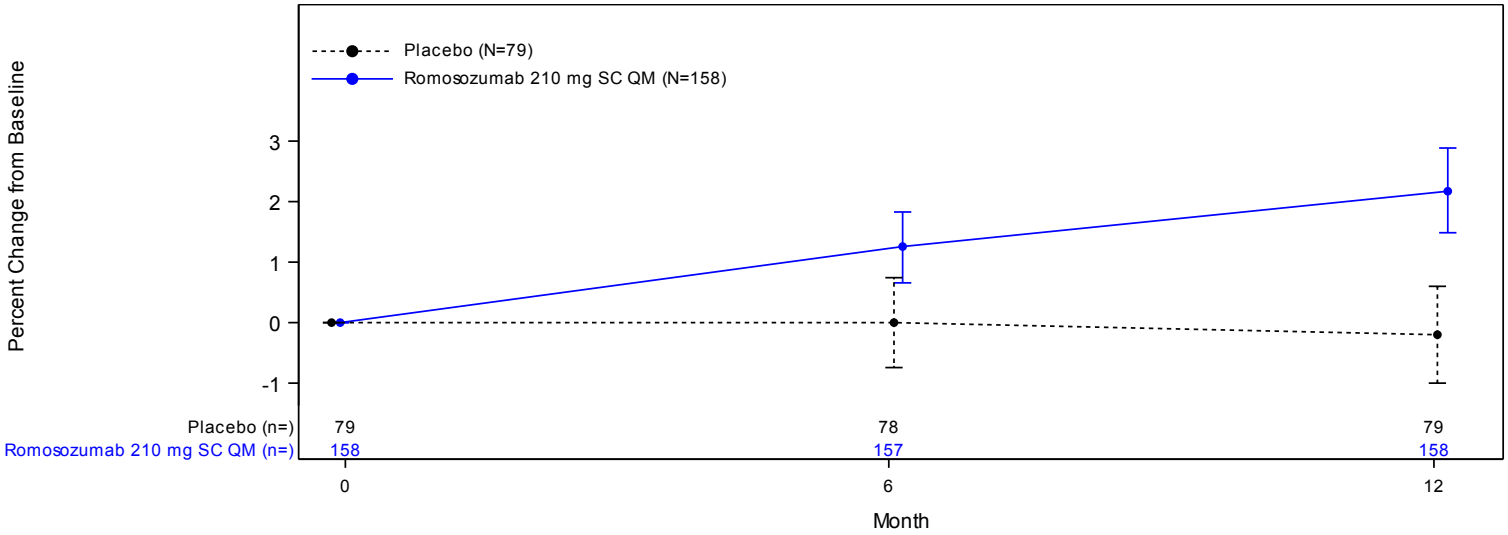
Total Hip



Footnotes are on the last page of this table.

図 3　来院日別の BMD のベースラインからの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）（20110174 試験の 12 カ月主要解析）（続き）

Femoral Neck



ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)

N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for BMD for each site

n = Number of subjects with values at baseline and ≥ 1 postbaseline visit at or prior to the time point of interest

Point estimates and 95% confidence intervals are based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline value, machine type, machine type-by-baseline value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

Source: Figure 14-4.1, Figure 14-4.2, Figure 14-4.3 of Study 20110174

6 カ月目では、ロモソズマブ 210 mg SC QM 群では腰椎 BMD のベースラインからの平均（LS 平均）増加率は 9.0%（プラセボ群では 0.3%）を示し、この差は統計学的に有意でありロモソズマブ群の方が有効であった（補正済み P 値は<0.0001）。また、6 カ月目に大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの平均変化率もプラセボと比較して増加し、両部位におけるこの差は統計学的に有意でありロモソズマブ群の方が有効であった（補正済み P 値は大腿骨近位部では 0.0001 未満、大腿骨頸部では<0.0033）（表 22、並びに 20110174 試験図 10-1、図 10-2 及び図 10-3）。

表 22　6 カ月目における BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA）
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20110174 試験の 12 カ月主要解析）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	Difference from Placebo[a]
Lumbar spine BMD percent change from baseline at Month 6			
n	78	156	
LS Mean (SE)	0.3 (0.4)	9.0 (0.4)	8.7 (0.5)
(95% CI)	(-0.6, 1.2)	(8.2, 9.7)	(7.6, 9.7)
p-value			<0.0001
Total hip BMD percent change from baseline at Month 6			
n	78	157	
LS Mean (SE)	0.2 (0.2)	1.6 (0.2)	1.4 (0.3)
(95% CI)	(-0.2, 0.7)	(1.2, 2.0)	(0.8, 2.0)
p-value			<0.0001
Femoral neck BMD percent change from baseline at Month 6			
n	78	157	
LS Mean (SE)	0.0 (0.4)	1.2 (0.3)	1.3 (0.4)
(95% CI)	(-0.7, 0.7)	(0.6, 1.8)	(0.4, 2.1)
p-value			<0.0033

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; QM = every month; SC = subcutaneous(ly); SE = standard error

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

Source: Table 10-4 and Table 10-5 of Study 20110174

3.2.2.3　主要試験を除くプラセボ対照試験全体の DXA による BMD

20060326 試験、20101291 試験及び 20120156 試験全体で、ロモソズマブは腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインから 6 カ月目及び 12 カ月目までの変化率を、プラセボと比較して統計学的に有意に増加させた。プラセボ対照試験の有効性解析対象集団における腰椎でのロモソズマブ群とプラセボ群の比較でみられた BMD のベースラインからの変化率の平均は、6 カ月目で 9.4%、12 カ月目で 13.4%であった（表 23）。プラセボ群と比較した大腿骨近位部及び大腿骨頸部での BMD 増加率の平均値の差及び経時的な変化率を表 24 及び表 25 に示す。各 3 試験及びプラセボ対照試験の解析対象集団における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の経時的な増加率をそれぞれ図 4、図 5 及び図 6 に示す。これらの解剖学的部位では、各 3 試験及びプラセボ対照試験

の解析対象集団を対象とした 6 カ月目及び 12 カ月目のプラセボ群との差はいずれも統計学的に有意であった（P<0.001）（表 23、表 24、及び表 25）。

表 23　来院日別の腰椎における BMD のベースラインからの変化率
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

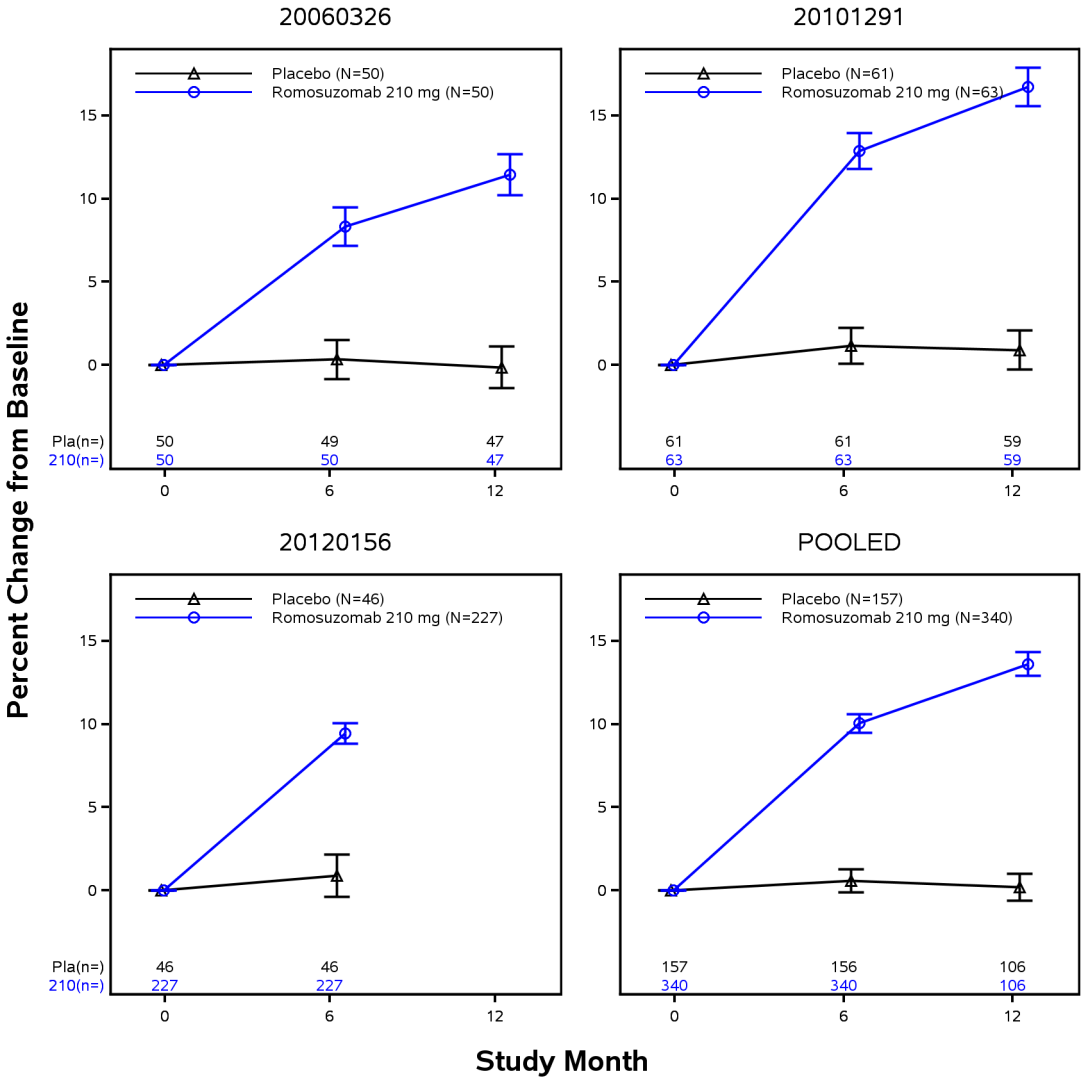
	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N=50)	Romosozumab 210 mg QM (N=50)	Placebo (N=61)	Romosozumab 210 mg QM (N=63)	Placebo (N=46)	Romosozumab 210 mg QM (N=227)	Placebo (N=157)	Romosozumab 210 mg QM (N=340)
DXA BMD Lumbar Spine (%)								
Month 6								
n	49	50	61	63	46	227	156	340
Mean (SD)	0.37 (3.75)	8.37 (3.91)	1.13 (2.63)	12.88 (5.44)	0.67 (3.12)	9.46 (4.61)	0.76 (3.16)	9.93 (4.89)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		8.0 (0.8)		11.7 (0.8)		8.6 (0.7)		9.4 (0.4)
(95% CI)		(6.5, 9.5)		(10.2, 13.2)		(7.2, 9.9)		(8.6, 10.3)
p-value		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Month 12								
n	47	47	59	59			106	106
Mean (SD)	-0.26 (2.87)	11.34 (5.00)	0.98 (3.31)	16.94 (5.63)			0.43 (3.17)	14.46 (6.01)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		11.6 (0.8)		15.8 (0.8)				13.4 (0.5)
(95% CI)		(9.9, 13.2)		(14.1, 17.5)				(12.4, 14.5)
p-value		<0.001		<0.001				<0.001

N = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 postbaseline BMD results prior to M12; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; SE = standard error; CI = confidence interval; QM= every month.

[a] For treatment comparison, repeated measures models are used adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable. For pooled analysis, the repeated measures model is additionally adjusted by study.

Source: ISE Table 14-4.1.1

図 4　来院日別の腰椎における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Least squares means with 95% Cls based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the lumbar spine as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable.
For pooled analysis, the mixed effect model is additionally adjusted by study.

[redacted]

表 24　来院日別の大腿骨近位部における BMD のベースラインからの変化率
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

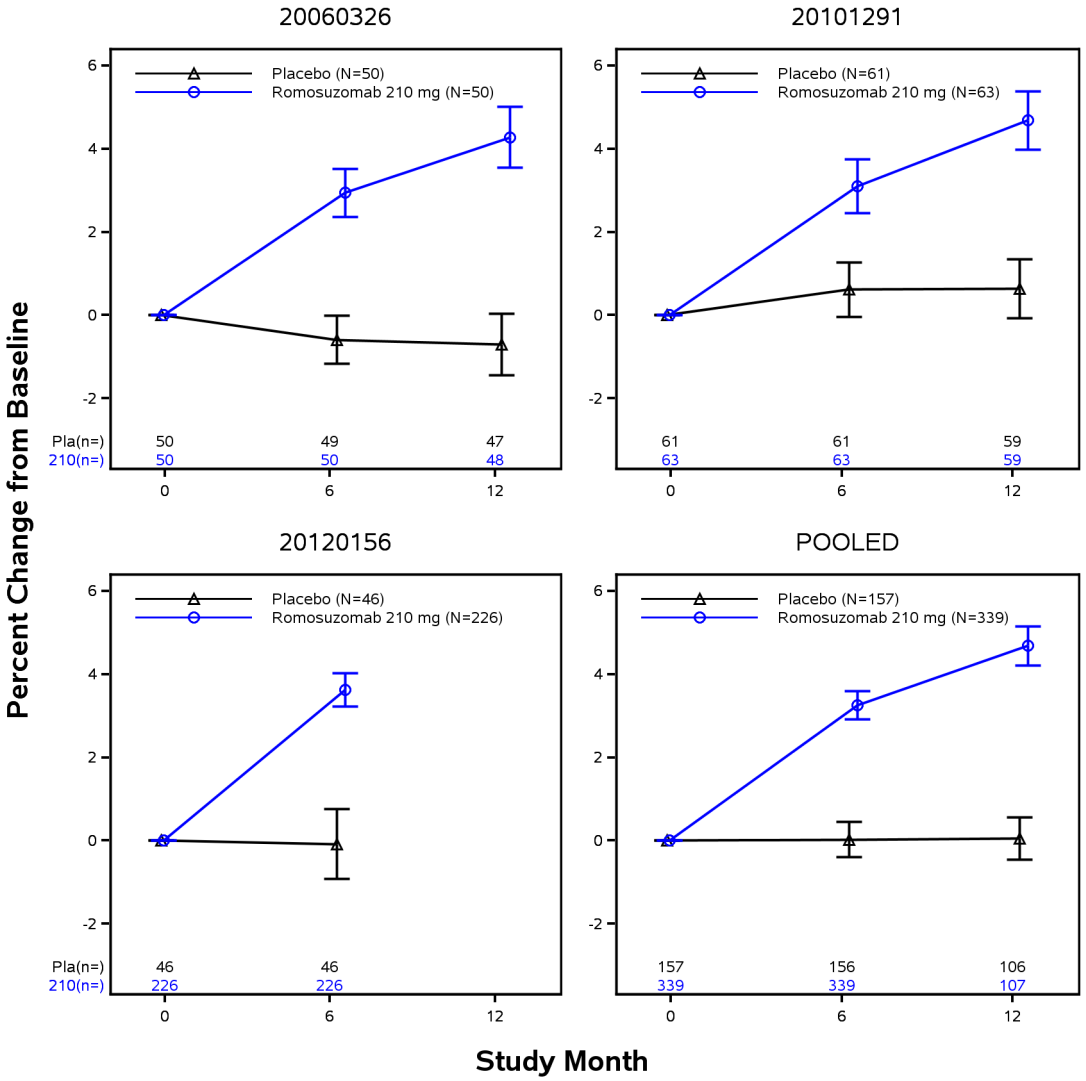
	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N=50)	Romosozumab 210 mg QM (N=50)	Placebo (N=61)	Romosozumab 210 mg QM (N=63)	Placebo (N=46)	Romosozumab 210 mg QM (N=226)	Placebo (N=157)	Romosozumab 210 mg QM (N=339)
DXA BMD Total Hip (%)								
Month 6								
n	49	50	61	63	46	226	156	339
Mean (SD)	-0.58 (1.50)	2.87 (2.45)	0.62 (2.49)	3.11 (2.69)	0.08 (2.74)	3.63 (2.82)	0.08 (2.35)	3.42 (2.75)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		3.5 (0.4)		2.5 (0.5)		3.7 (0.5)		3.2 (0.3)
(95% CI)		(2.7, 4.3)		(1.6, 3.4)		(2.8, 4.6)		(2.7, 3.8)
p-value		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Month 12								
n	47	48	59	59			106	107
Mean (SD)	-0.74 (1.51)	4.21 (3.36)	0.66 (2.48)	4.75 (2.96)			0.04 (2.21)	4.51 (3.15)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		5.0 (0.5)		4.0 (0.5)				4.6 (0.3)
(95% CI)		(3.9, 6.0)		(3.1, 5.0)				(4.0, 5.3)
p-value		<0.001		<0.001				<0.001

N = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 postbaseline BMD results prior to M12; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; SD = standard deviation; LS = least squares; SE = standard error; CI = confidence interval; QM= every month.

[a] For treatment comparison, repeated measures models are used adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable. For pooled analysis, the repeated measures model is additionally adjusted by study.

Source: ISE Table 14-4.1.2

図 5　来院日別の大腿骨近位部における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Least squares means with 95% Cls based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the total hip as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable.
For pooled analysis, the mixed effect model is additionally adjusted by study.

[redacted]

表 25　来院日別の大腿骨頸部における BMD のベースラインからの変化率
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

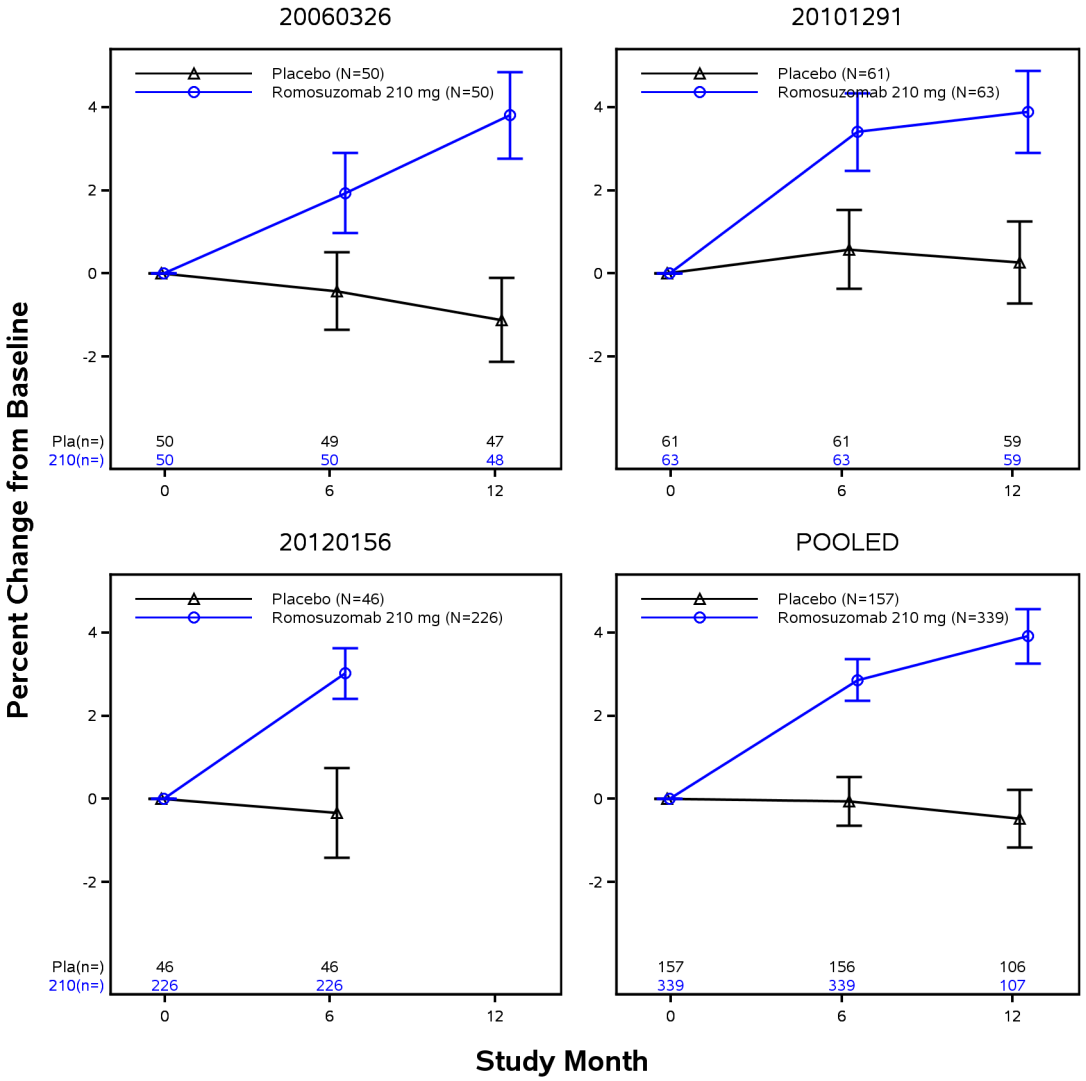
	20060326		20101291		20120156		Total	
	Placebo (N=50)	Romosozumab 210 mg QM (N=50)	Placebo (N=61)	Romosozumab 210 mg QM (N=63)	Placebo (N=46)	Romosozumab 210 mg QM (N=226)	Placebo (N=157)	Romosozumab 210 mg QM (N=339)
DXA BMD Femoral Neck (%)								
Month 6								
n	49	50	61	63	46	226	156	339
Mean (SD)	-0.46 (2.64)	2.00 (3.38)	0.58 (2.86)	3.36 (4.36)	-0.38 (3.53)	2.85 (3.45)	-0.03 (3.03)	2.82 (3.64)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		2.4 (0.6)		2.8 (0.7)		3.4 (0.6)		2.9 (0.4)
(95% CI)		(1.2, 3.6)		(1.5, 4.1)		(2.2, 4.5)		(2.2, 3.6)
p-value		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Month 12								
n	47	48	59	59			106	107
Mean (SD)	-1.19 (2.50)	3.88 (3.89)	0.31 (3.27)	3.79 (4.32)			-0.36 (3.03)	3.83 (4.11)
Treatment difference vs placebo[a]								
LS means (SE)		4.9 (0.7)		3.6 (0.7)				4.4 (0.4)
(95% CI)		(3.6, 6.2)		(2.2, 5.0)				(3.5, 5.3)
p-value		<0.001		<0.001				<0.001

N = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 postbaseline BMD results prior to M12; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; SD = standard deviation; LS = least squares; SE = standard error; CI = confidence interval ; QM= every month.

[a] For treatment comparison, the repeated measures models are used adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable. For pooled analysis, the repeated measures model is additionally adjusted by study.

Source: ISE Table 14-4.1.3

図 6　来院日別の大腿骨頸部における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Least squares means with 95% Cls based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the femoral neck as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region, as applicable.
For pooled analysis, the mixed effect model is additionally adjusted by study.

[redacted]

3.2.2.4　用量範囲探索試験の DXA による BMD

用量範囲探索試験全体

用量範囲探索試験全体（20060326 及び 20101291 試験）では、BMD の増加は時間及び用量に依存的であり、すべての解剖学的部位で 210 mg 群の 12 カ月目の増加が最も大きかった（プラセボ群との BMD の LS 平均差は、腰椎で 13.9%、大腿骨近位部で 4.4%及び大腿骨頸部で 4.2%）。腰椎では、すべての用量群でプラセボ群と比較した BMD の差は、6 カ月目及び 12 カ月目の両時点で統計学的に有意であった（P<0.001）（表 26 及び図 7）。同様に大腿骨近位部では、すべての用量群でプラセボ群と比較した BMD の差は、両時点で統計学的に有意であった（P≤0.007）。大腿骨頸部では、プラセボ群と比較した BMD の差は、12 カ月目では統計学的に有意であり（P<0.001）、6 カ月の時点では 140 mg QM 及び 210 mg QM 投与は有意であったが、70 mg QM 投与は有意ではなかった（表 27）。腰椎及び大腿骨近位部では、ロモソズマブ 210 mg QM 群の 12 カ月目の BMD は、ロモソズマブ 140 mg QM 群と比べて統計学的に高かった（P<0.001）（ISE 表 14-4.2.1、表 14-4.2.2 及び表 14.4.2.3）。用量範囲探索試験の有効性解析対象集団における用量別の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD 増加率を、それぞれ図 7、図 8 及び図 9 に示す。

各用量範囲探索試験の結果

20060326 試験では、70 mg QM 群を除くすべての用量群ですべての解剖学的部位にみられた 12 カ月目の BMD の増加は、プラセボ群と比べて統計学的な差（P<0.0001）が認められた（20060326 試験の第 10.2 項）。用法の比較では、QM 投与は Q3M 投与と比べて BMD の増加が大きかった（第 4 項）。2 種類の実薬対照薬と比較したロモソズマブの各用量の有効性を 20060326 試験の表 10-2 に示す。

20101291 試験では、腰椎で BMD にみられたベースラインと 12 カ月目の変化率の差は、プラセボ群とロモソズマブの各用量群（70 mg、140 mg 及び 210 mg QM 群）の比較においてもロモソズマブの各用量群内においても統計学的に有意であった（20101291 試験表 10-1）。

20101291 試験の日本人被験者の BMD の増加率は、20060326 試験の被験者よりも大きかった。ベースラインの BMD 値は 20101291 試験（20101291 試験表 9-3）の方が 20060326 試験（20060326 試験の表 9-2）よりも低かった。このベースライン値の差により、ベースラインからの増加率に両試験で差が認められたが、プラセボと比較した 12 カ月目のベースラインからの変化量は両試験の被験者で同様であり（表 28）、閉経後骨粗鬆症日本人女性に対する 210 mg QM 投与の選択を裏付ける結果であった。

表 26　来院日別の腰椎における BMD のベースラインからの変化率
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

	Placebo (N=111)	Romosozumab 70 mg QM (N=112)	Romosozumab 140 mg QM (N=111)	Romosozumab 210 mg QM (N=113)
DXA BMD Lumbar Spine (%)				
Month 6				
n	110	106	110	113
Mean (SD)	0.79 (3.19)	5.54 (3.07)	8.97 (4.15)	10.89 (5.30)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means (SE)		4.6 (0.5)	8.1 (0.5)	10.1 (0.5)
(95% CI)		(3.6, 5.6)	(7.1, 9.1)	(9.0, 11.1)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001
Month 12				
n	106	101	109	106
Mean (SD)	0.43 (3.17)	7.12 (3.71)	11.46 (4.89)	14.46 (6.01)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means (SE)		6.5 (0.6)	10.9 (0.6)	13.9 (0.6)
(95% CI)		(5.4, 7.7)	(9.8, 12.1)	(12.8, 15.0)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001

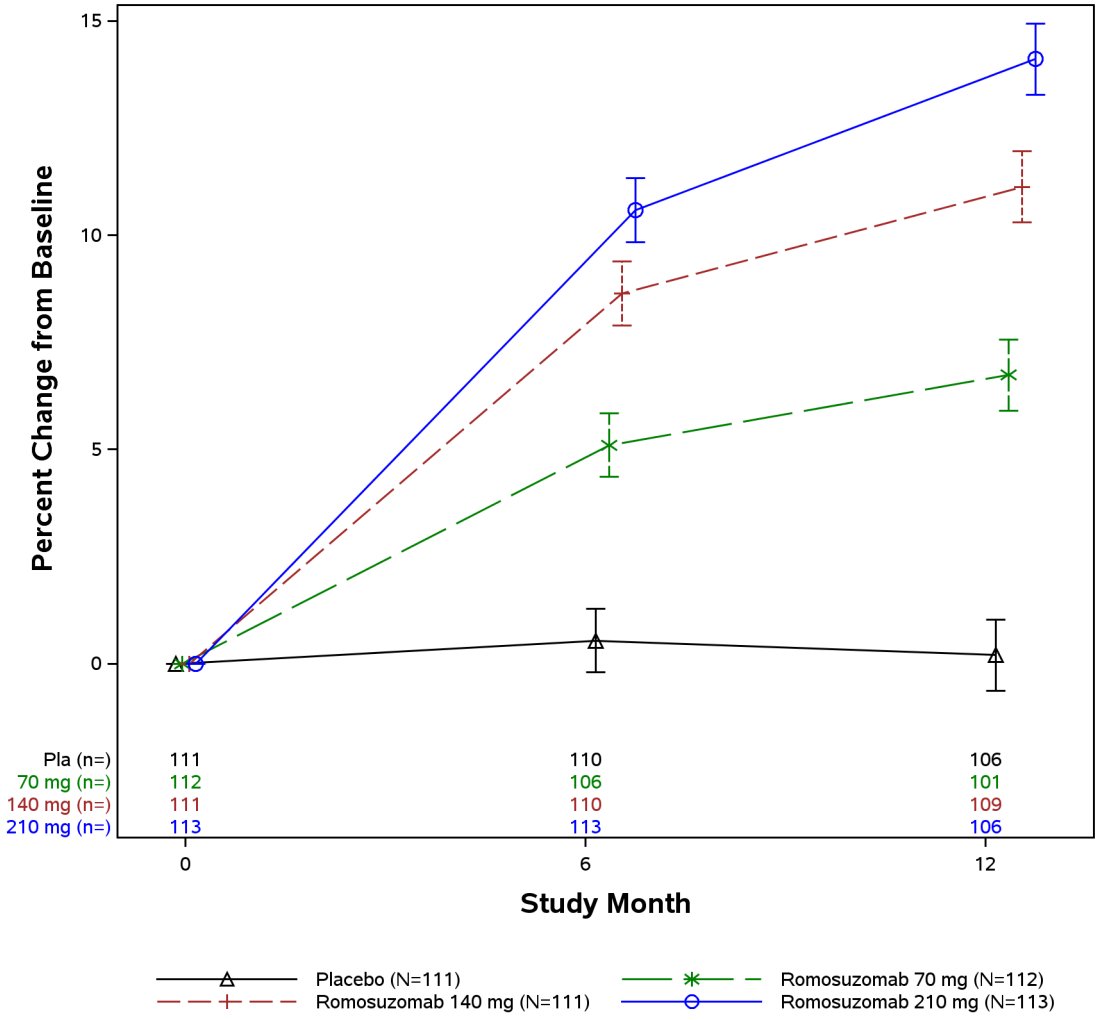
N= number of subjects randomized, with baseline and at least 1 postbaseline BMD results prior to M12. n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; SD = standard deviation; SE = standard error; LS = least squares; CI = confidence interval; QM= every month.

[a] For treatment comparsion, the mixed effects models are used adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region.

Dose-ranging efficacy analysis set includes combined 12-month efficacy data from Studies 20060326 and 20101291.

Source: ISE Table 14-4.2.1

図 7　来院日別の腰椎における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.

Least squares means with 95% CIs based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the lumbar spine as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region.

[redacted]

Dose-ranging efficacy analysis set includes combined 12-month efficacy data from Studies 20060326 and 20101291

表 27　来院日別の大腿骨近位部及び大腿骨頸部における BMD のベースラインからの変化率
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

	Placebo (N=111)	Romosozumab 70 mg QM (N=112)	Romosozumab 140 mg QM (N=111)	Romosozumab 210 mg QM (N=113)
DXA BMD Total Hip (%)				
Month 6				
n	110	106	110	113
Mean (SD)	0.08 (2.18)	1.04 (2.32)	2.29 (2.38)	3.01 (2.58)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means (SE)		0.9 (0.3)	2.2 (0.3)	2.9 (0.3)
(95% CI)		(0.2, 1.5)	(1.6, 2.9)	(2.3, 3.6)
p-value		0.007	<0.001	<0.001
Month 12				
n	106	101	109	107
Mean (SD)	0.04 (2.21)	1.85 (2.36)	3.31 (2.50)	4.51 (3.15)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means (SE)		1.7 (0.4)	3.3 (0.3)	4.4 (0.3)
(95% CI)		(1.0, 2.4)	(2.6, 3.9)	(3.8, 5.1)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001
DXA BMD Femoral Neck (%)				
Month 6				
n	110	106	110	113
Mean (SD)	0.12 (2.80)	0.82 (3.06)	2.19 (3.65)	2.76 (4.00)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means (SE)		0.5 (0.5)	2.0 (0.5)	2.6 (0.4)
(95% CI)		(-0.4, 1.4)	(1.1, 2.9)	(1.7, 3.5)
p-value		0.24	<0.001	<0.001
Month 12				
n	106	101	109	107
Mean (SD)	-0.36 (3.03)	1.48 (3.02)	3.56 (3.66)	3.83 (4.11)
Treatment difference vs placebo[a]				
LS means		1.7 (0.5)	3.9 (0.5)	4.2 (0.5)
(95% CI)		(0.8, 2.6)	(2.9, 4.8)	(3.2, 5.1)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001

N= number of subjects randomized, with baseline and at least 1 postbaseline BMD results prior to M12.

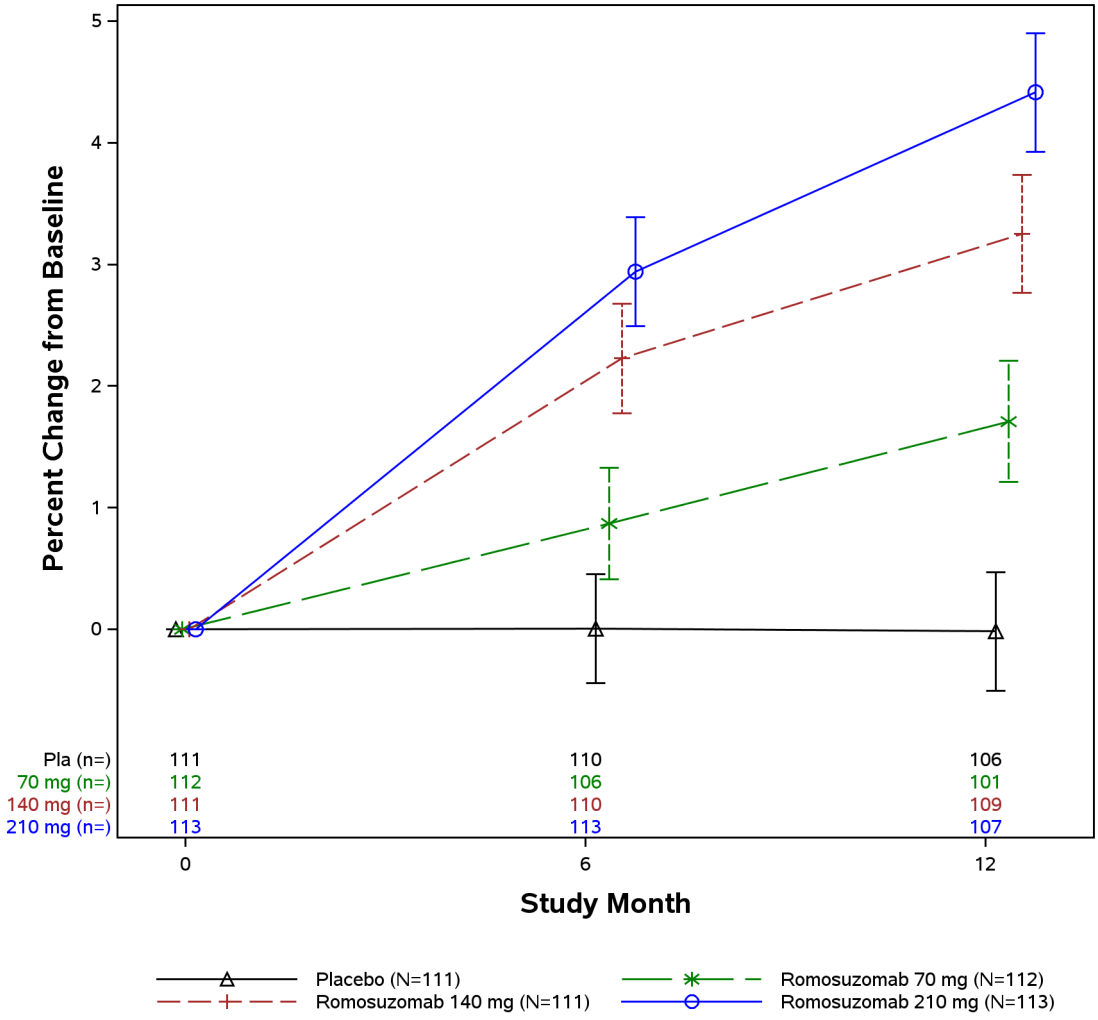
n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest SD = standard deviation; SE = standard error; LS = least squares; CI = confidence interval; QM= every month.

[a] For treatment comparsion, the mixed effects models are used adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region.

Dose-ranging efficacy analysis set includes combined 12-month efficacy data from Studies 20060326 and 20101291

Source: ISE Table 14-4.2.2 and ISE Table 14-4.2.3

図 8　来院日別の大腿骨近位部における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

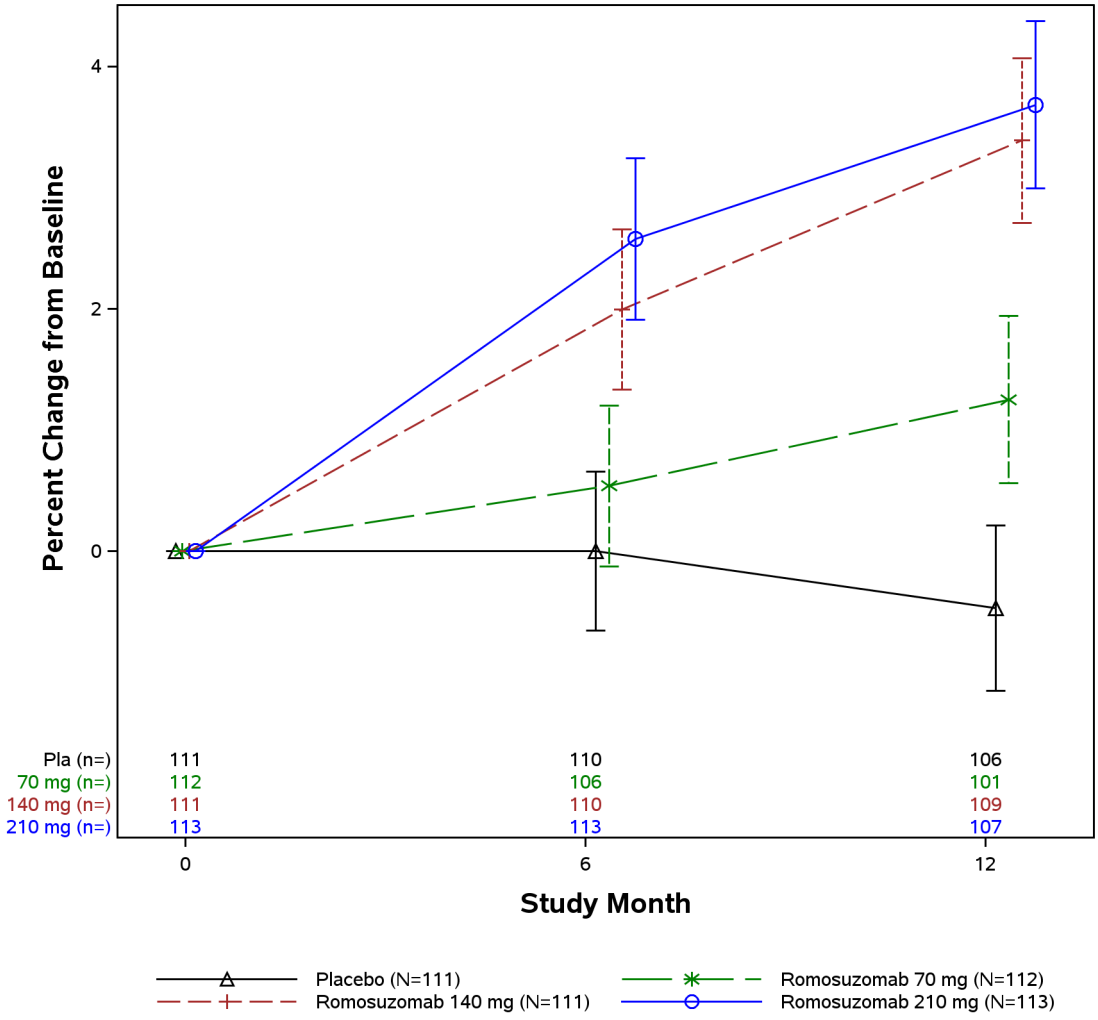
n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.

Least squares means with 95% CIs based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the total hip as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region.

[redacted]

Dose-ranging efficacy analysis set includes combined 12-month efficacy data from Studies 20060326 and 20101291

図 9　来院日別の大腿骨頸部における BMD のベースラインからの変化率の推移
反復測定モデルによる最小二乗平均及び信頼区間
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BMD results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.

Least squares means with 95% CIs based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the femoral neck as the dependent variable, adjusting for baseline BMD, machine type, machine type by baseline BMD, visit, treatment, visit by treatment and region.

[redacted]

Dose-ranging efficacy analysis set includes combined 12-month efficacy data from Studies 20060326 and 20101291

表 28　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化量
20101291 試験及び 20060326 試験（210 mg QM 投与）
（有効性の主要解析対象集団）

	Study 20101291		Study 20060326	
	Placebo (N=59)	Romosozumab 210 mg QM (N=59)	Placebo (N=50)	Romosozumab 210 mg QM (N=50)
DXA BMD Lumbar Spine				
n	59	59	48	48
LS Mean	0.006	0.111	0.0004	0.0946
(95% CI)	(0.001, 0.012)	(0.102, 0.121)	(-0.0102, 0.0111)	(0.0840, 0.1051)
Treatment difference vs placebo				
Estimate		0.105		0.0941
(95% CI)		(0.096, ∞)		(0.0821, 0.1062)
p-value		<0.0001[a]		<0.0001
DXA BMD Total Hip				
n	59	59	48	49
LS Mean	0.004	0.030	-0.0076	0.0316
(95% CI)	(-0.000, 0.008)	(0.025, 0.035)	(-0.0136, -0.0016)	(0.0256, 0.0375)
Treatment difference vs placebo				
Estimate		0.026		0.0392
(95% CI)		(0.021, ∞)		(0.0322, 0.0462)
p-value		<0.0001		<0.0001
DXA BMD Femoral Neck				
n	59	59	48	49
LS Mean	0.002	0.020	-0.0077	0.0262
(95% CI)	(-0.003, 0.006)	(0.014, 0.025)	(-0.0147, -0.0007)	(0.0192, 0.0332)
Treatment difference vs placebo				
Estimate		0.018		0.0339
(95% CI)		(0.012, ∞)		(0.0260, 0.0418)
p-value		<0.0001		<0.0001

BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; N= number of subjects in the primary efficacy subset; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; QM =

every month, SD = standard deviation; LS = least squares; CI = confidence interval

Linear mixed effects model with the absolute change from baseline to month 12 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as the independent variables.

[a] p-value adjusted with Hochberg procedure

Source: ISE Table 14j-4.2.1, ISE Table 14j-4.2.2, ISE Table 14j-4.2.3, ISE 14j-4.2.2.1, ISE 14j-4.2.2.2, ISE 14j-4.2.2.3

3.2.2.5　20080289 試験における DXA による BMD

20080289 試験の主要評価項目は、大腿骨近位部での DXA による BMD のベースラインから 12 カ月目まで（すなわち、6 カ月及び 12 カ月目の結果の平均）の変化率であった。副次評価項目は、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部での DXA による BMD のベースラインと 6 カ月目及び 12 カ月目の変化率などであった。実薬対照薬であるテリパラチドと比較して、ロモソズマブ群における BMD の有意な増加が 2 つの測定時点ですべての解剖学的部位に認められた。

ビスホスホネート治療から移行した被験者を登録した 20080289 試験では、ロモソズマブは 12 カ月の投与期間に BMD を明らかに増加させた。一方で、これらの増加の程度は、前述したプラセボ対照試験に登録したビスホスホネート未治療の被験者よりも多少低かった。前治療の有無により BMD の増加に差が生じる可能性が示唆されたことは、過去の試験でビスホスホネート治療後に骨形成療法を開始した被験者を対象とした試験で得られた結果と一致した。過去に実施された試験でも

治療歴のある被験者の BMD の増加は治療歴のない被験者よりも少ないことが示された（Ettinger et al, 2004; Miller et al, 2008; Obermayer-Pietsch et al, 2008）。

20080289 試験の有効性の主要評価項目は、大腿骨近位部における DXA による BMD のベースラインから 12 カ月目までの変化率であった。ロモソズマブ群とテリパラチド（TPTD）群にみられた変化率の平均値の差は 3.2%（95%CI：2.7%、3.8%）で統計学的に有意であり、ロモソズマブの優越性が示された（P<0.0001）（表 29）。ロモソズマブ 210 mg 投与では、腰椎での DXA による BMD を 6 カ月目及び 12 カ月目でそれぞれ 7.2%及び 9.8%増加させた（表 29）（閉経後骨粗鬆症女性を対象としたプラセボ対照試験におけるビスホスホネート未治療被験者の 6 カ月目及び 12 カ月目での BMD の増加率はそれぞれ 9.9%及び 14.5%；表 23）。同様に、20080289 試験のロモソズマブ 210 mg QM 群では、6 カ月目及び 12 カ月目における DXA による BMD の増加は、大腿骨近位部で 2.3% 及び 2.9%、大腿骨頸部で 2.1% 及び 3.2%であった（表 29）（プラセボ対照試験におけるビスホスホネート未治療被験者の BMD の増加は、大腿骨近位部では 3.4%［6 か月目］及び 4.5%［12 か月目］、大腿骨頸部では 2.8%［6 か月目］及び 3.8%［12 か月目］；表 24 及び表 25）。

表 29　20080289 試験の 6 カ月及び 12 カ月目における大腿骨近位部、大腿骨頸部及び腰椎の DXA による BMD のベースラインからの変化率（有効性の主要解析対象集団、観察データ）

Percent Change From Baseline	Teriparatide (20 μg SC QD) (N = 209) LS mean (95% CI)	Romosozumab 210 mg QM (N = 206) LS mean (95% CI)	Difference from Teriparatide	p-value
Primary endpoint				
Total hip BMD by DXA through month 12	-0.6 (-1.0, -0.2)	2.6 (2.2, 3.0)	3.2 (2.7, 3.8)	<0.0001
Secondary DXA endpoints				
Total hip BMD by DXA at month 6	-0.8 (-1.2, -0.4)	2.3 (1.9. 2.7)	3.1 (2.5, 3.7)	<0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 6	-1.1 (-1.6, -0.5)	2.1 (1.6, 2.7)	3.2 (2.5, 3.9)	<0.0001
Total hip BMD by DXA at month 12	-0.5 (-0.9, -0.0)	2.9 (2.5, 3.4)	3.4 (2.8, 4.0)	<0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 12	-0.2 (-0.8, 0.4)	3.2 (2.6, 3.8)	3.4 (2.6, 4.2)	<0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 6	3.5 (2.9, 4.0)	7.2 (6.6, 7.8)	3.8 (2.9, 4.6)	<0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 12	5.4 (4.7, 6.1)	9.8 (9.0, 10.5)	4.4 (3.4, 5.4)	<0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; SC = subcutaneous(ly); QD =every day; QM =every month.

Source: Table 10-2, Table 10-3 and Table 10-7 of Study 20080289

3.2.2.6　全試験における DXA による BMD の要約

腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部での DXA による BMD を複数の試験で検討した。各試験において、BMD は投与 6 カ月時点で増加しており、その増加は 12 カ月目まで継続した。BMD の増加は急速で顕著であり、プラセボ（ビスホスホネート未治療の被験者集団で検討）及びテリパラチド（ビスホスホネートの前治療を行った被験者集団で検討）と比較して、ロモソズマブは BMD を統計学的に有意に改善した。

BMD のベースラインからの変化率は、ベースラインの BMD が女性被験者（20070337 試験の表 14-4.5.40, 表 14-4.5.41 及び表 14-4.5.42）の方が男性被験者（20110174 試験の表 14-4.1.1）よりも低かったことを反映し、20070337 試験でロモソズマブを投与した女性被験者の方が 20110174 試験の男性被験者よりも BMD の変化率は大きかった。ただし、両試験における BMD のベースラインからの変化量は同様であり、かつプラセボ群とロモソズマブ群の BMD のベースラインからの変化量の差はすべての解剖学的部位で統計学的に有意であり（表 36）、20110174 試験における 210 mg QM 投与の選択を裏付ける結果であった。

3.2.2.7　主要試験（20070337 試験）における QCT による BMD

20070337 試験では、HR-pQCT 法を用いて様々なパラメータを測定し、橈骨及び脛骨遠位部の BMD のベースラインからの変化率及び群間差を検討した。橈骨の DXA による BMD の結果と一致して、橈骨の BMD を HR-pQCT によって評価したところ、ボリュメトリック BMD（全骨、皮質骨、海綿骨）又は皮質骨幅については二重盲検期間のロモソズマブ群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった。全被験者が 12 カ月目に非盲検下でのデノスマブ投与期間に移行した後では、ベースラインから 18 カ月目及び 24 カ月目までに、ロモソズマブ／デノスマブ群でいくつかのパラメータに増加が認められたが、いずれのパラメータでもプラセボ／デノスマブ群との差は統計学的に有意ではなかった（20070337 試験の第 10.3 項）。脛骨遠位部では、プラセボ群と比較して、ロモソズマブは、二重盲検期間に全骨 BMD（12 カ月目）、皮質骨 BMD（12 カ月目）及び皮質骨幅（6 カ月目及び 12 カ月目）を有意に増加させた。一方、海綿骨 BMD のベースラインからの変化率、組織量に対する海綿骨量、骨梁間隙及び骨梁幅には有意な群間差はみられなかった（表 30、20070337 試験の第 10.3 項）。

全被験者が 12 カ月目に非盲検下でのデノスマブ投与期間に移行した後では、脛骨遠位部の全骨 BMD、皮質骨 BMD 及び皮質骨幅の増加が、ベースラインから 18 カ月目及び 24 カ月目までに両群で認められた。この増加の程度は、18 カ月目でプラセボ／デノスマブ群よりもロモソズマブ／デノスマブ群の方が有意に大きかった。これは、24 カ月目の全骨 BMD 及び皮質骨 BMD でもみられた。脛骨遠位部の海綿骨 BMD のベースラインからの変化率及び組織量に対する海綿骨量の変化率も、プラセボ／デノスマブ群よりもロモソズマブ／デノスマブ群の方で有意に大きかった。脛骨遠位部の骨梁間隙及び骨梁幅のベースラインから 18 カ月目及び 24 カ月目までの変化率には、有意な群間差はみられなかった（20070337 試験第 10.3 項）。

表 30　脛骨遠位部における選択した HR-pQCT パラメータのベースラインからの変化率及び群間差の要約（ANCOVA モデル）
（画像を用いたサブスタディ I の解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

Parameter Visit	LS Mean (95% CI) for Percent Change from Baseline by HR-pQCT[a] Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 34)	 Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 47)	Difference From Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M[a]	p-value[a]
Total BMD				
Month 6	-0.3 (-0.8, 0.3)	0.6 (-0.1, 1.2)	0.8 (0.0, 1.7)	0.051
Month 12	-0.3 (-1.0, 0.3)	1.1 (0.4, 1.8)	1.4 (0.4, 2.3)	0.005
Month 18	0.9 (0.2, 1.7)	2.9 (2.1, 3.7)	2.0 (0.9, 3.1)	< 0.001
Month 24	1.9 (1.1, 2.8)	3.2 (2.3, 4.1)	1.3 (0.0, 2.5)	0.046
Cortical BMD				
Month 6	-0.2 (-0.6, 0.1)	0.0 (-0.4, 0.3)	0.2 (-0.3, 0.7)	0.52
Month 12	-0.3 (-0.7, 0.2)	0.3 (0.0, 0.7)	0.6 (0.1, 1.2)	0.031
Month 18	0.4 (-0.1, 1.0)	1.4 (1.0, 1.8)	1.0 (0.3, 1.7)	0.005
Month 24	1.1 (0.6, 1.6)	1.7 (1.3, 2.2)	0.6 (-0.1, 1.3)	0.093
Trabecular BMD				
Month 6	-0.4 (-1.2, 0.4)	0.1 (-0.8, 1.0)	0.5 (-0.7, 1.7)	0.42
Month 12	-0.6 (-1.4, 0.3)	0.2 (-0.7, 1.0)	0.7 (-0.5, 2.0)	0.24
Month 18	0.0 (-0.9, 0.8)	1.3 (0.3, 2.3)	1.4 (0.0, 2.7)	0.044
Month 24	0.6 (-0.3, 1.5)	1.5 (0.5, 2.6)	0.9 (-0.5, 2.3)	0.20
Cortical thickness				
Month 6	-0.3 (-1.6, 0.9)	1.8 (0.8, 2.8)	2.1 (0.5, 3.7)	0.011
Month 12	-0.5 (-2.2, 1.1)	3.1 (1.9, 4.2)	3.6 (1.6, 5.6)	< 0.001
Month 18	2.7 (0.4, 5.0)	7.0 (5.6, 8.4)	4.3 (1.6, 7.0)	0.002
Month 24	4.4 (2.0, 6.8)	7.5 (6.0, 9.1)	3.2 (0.3, 6.0)	0.030

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; Q6M = every 6 months; QM = every month.

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment and baseline value, and is nominal without multiplicity adjustment

Missing values are imputed by carrying forward the last nonmissing postbaseline value prior to the missing value and within the study period.

Source: Table 10-10 of Study 20070337

3.2.2.8　主要試験を除くプラセボ対照試験における QCT による BMD

QCT による BMD の評価は、20060326 試験の QCT サブスタディにおける探索的評価項目であった。サブスタディのデータから、ロモソズマブの 210 mg QM 投与はプラセボと比較して、腰椎及び大腿骨近位部のそれぞれの BMD 及び BMC、並びに海綿骨 BMD をベースラインから 12 カ月目まで統計学的に有意に増加させた（20060326 試験第 10.3.1.1 項）。またプラセボと比較して、ロモソズマブは腰椎の皮質骨 BMD と BMC 及び皮質骨幅を統計学的に有意に増加させた（20060326 試験表 10-7）。大腿骨近位部の皮質骨パラメータについては、20060326 試験でロモソズマブ 210 mg QM を投与されたサブスタディの 24 例で皮質骨 BMC のみが有意に高かったが、大腿骨近位部の QCT の皮質骨パラメータについては、20080289 試験でテリパラチドと比較する際に高い検出力を持たせた（第 3.2.2.9 項）。

3.2.2.9　20080289 試験における QCT による BMD

大腿骨近位部のすべての領域を含む（integral）BMD 及び皮質骨 BMD、並びに大腿骨近位部での BMC の評価（いずれも QCT による）は、20080289 試験でロモソズマブとテリパラチドとを比較する副次評価項目であった。

DXA による BMD の結果と一致して、QCT による BMD の結果からロモソズマブの優越性が示された。QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む（integral）BMD のベースラインからの変化率におけるロモソズマブとテリパラチドの差の平均値は、6 カ月目で 3.1%（P<0.0001）、12 カ月目で 3.6%（P<0.0001）であり、両時点でロモソズマブの優越性が示された。大腿骨近位部での皮質骨の QCT による BMD のベースラインからの変化率において、ロモソズマブとテリパラチドの差の平均値は、6 カ月目で 3.4%（P<0.0001）、12 カ月目で 4.6%（P<0.0001）であり、両時点でロモソズマブの優越性が示された（20080289 試験表 10-4 及び表 10-5 並びに第 3.2.4 項）。

3.2.2.10　20070337 試験と比較したプラセボ対照試験の BMD

6 カ月目のデータ

20070337 試験では、サブスタディ II に登録した被験者の腰椎及び大腿骨近位部の画像を用いた DXA は、6 カ月目に測定した（20070337 試験第 10.2.2 項）。この部分集団の 6 カ月目のデータは、プラセボ対照試験全体の 6 カ月目のデータと一致していた（表 31）。

表 31　6 カ月目における BMD のベースラインからの変化率：
主要試験（20070337 試験）と併合したプラセボ対照試験との比較

	Study 20070337: Imaging Substudy II Romosozumab 210 mg QM (N = 119[c])	Pooled Data from Studies 20060326, 20101291, 20120156[a] Romosozumab 210 mg QM (N = 496[b])
	Treatment difference vs placebo: LS Mean and (95% CI)	
Lumbar spine	9.4 (7.9, 10.8)	9.4 (8.6, 10.3)
Total hip	4.3 (3.2, 5.5)	3.2 (2.7, 3.8)
Femoral neck	3.6 (2.1, 5.1)	2.9 (2.2, 3.6)

[a] Supportive placebo-controlled analysis set

[b] N = 497 for lumbar spine

[c] N = 117 for lumbar spine

Source: Tables 14l-4.2.1, Table 14l-4.2.2, and Table 14l-4.2.3 of Study 20070337 and ISE Table 14-4.1.1, Table 14-4.1.2, and Table 14-4.1.3

アルゼンチンの治験実施医療機関は画像を用いたサブスタディ II に参加しなかったため、アルゼンチン当局の要求に応じ実施したアルゼンチンの被験者のみを対象に行われた 6 か月目の BMD の結果は、サブスタディ II の解析で認められた 6 カ月目の結果と同様であった（20070337 試験の第 10.2.3 項）。

12 カ月目のデータ

20070337 試験の画像を用いたサブスタディ II のデータからも、腰椎及び大腿骨近位部における BMD の増加がプラセボ対照試験で認められた増加と一致することが示された。プラセボ対照試験の有効性解析対象集団（主要試験を除く）では、プラセボ群と比較したロモソズマブ群における腰

椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率の平均値の差は、12 カ月目でそれぞれ 13.4%、4.6%及び 4.4%であった（表 23、表 24 及び表 25）。これに対し、20070337 試験ではぞれぞれ 12.7%、5.8%及び 5.2%であった（表 20）。

3.2.2.11 全試験における QCT による BMD の要約

20060326 及び 20080289 試験における腰椎及び大腿骨近位部の QCT による BMD データは、DXA による BMD データと一致し、海綿骨部分及び皮質骨部分の双方でプラセボ又は実薬対照薬と比較して、ロモソズマブによる BMD の増加は統計学的に有意であった（各試験の治験総括報告書）。20070337 試験の QCT による BMD データでは、橈骨又は脛骨の海綿骨部分における有意差は認められなかった。しかし、プラセボと比較して、脛骨のすべての領域を含む（integral）BMD 及び皮質骨の BMD（12 カ月目）、並びに皮質骨幅（6 カ月目及び 12 カ月目）における有意な増加が認められた。

3.2.3 BTM 評価項目

3.2.3.1 主要試験（20070337 試験）における BTM

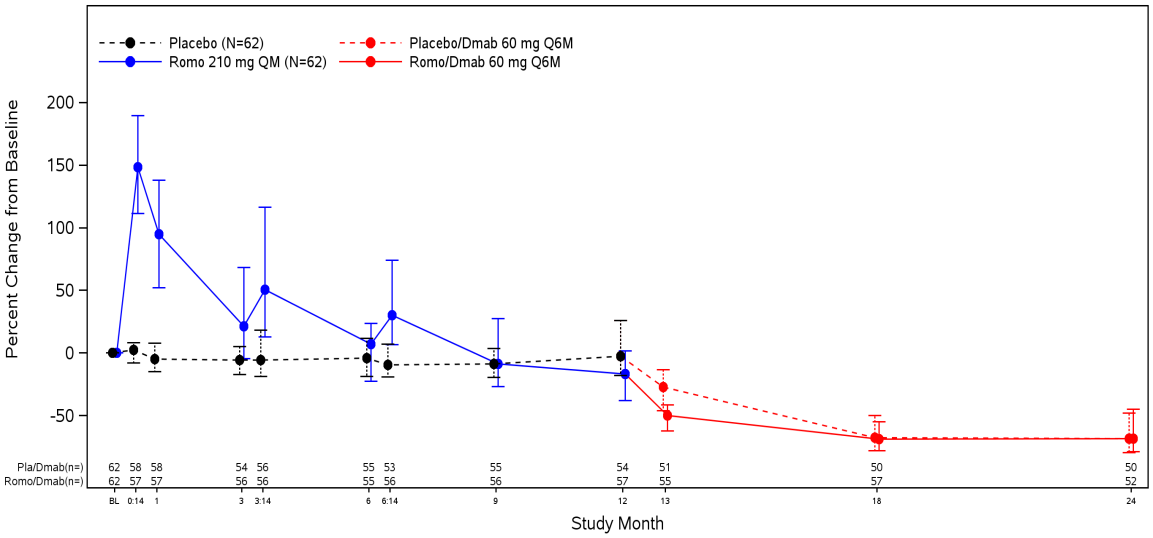
20070337 試験の骨代謝マーカー及びバイオマーカーのサブスタディ（n=129；ロモソズマブ／デノスマブ群 64 例、プラセボ／デノスマブ群 65 例）では、骨形成マーカー（P1NP、BSAP、オステオカルシン）及び骨吸収マーカー（sCTX 及び TRACP 5b）の 12 カ月目までの平均変化率、並びに P1NP 及び sCTX の 24 カ月目までの平均変化率を評価した。ベースラインにおける P1NP、BSAP、OC、sCTX 及び TRACP 5b の血清中濃度は、両投与群間で概ね類似していた（20070337 試験 表 10-13）。

<u>骨形成マーカー</u>

骨形成マーカーである P1NP は、ロモソズマブ群で急激な増加を示し、14 日目に最高値を示し、9 カ月目までにベースライン値に戻った（図 10）。P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、Day 14（P<0.001）、1 カ月目（P<0.001）及び 3 カ月目でプラセボ群よりもロモソズマブ群で有意に大きかった。試料の採取はロモソズマブ投与前に行ったが、3 カ月目及び 6 か月目では試料の採取をロモソズマブ投与後 14 日（P<0.001）に行った。

二重盲検期終了時（12 カ月目）の P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群と比較して、ロモソズマブ群で有意に減少した（P=0.006）。13 カ月目における P1NP のベースラインからの変化率の中央値も、プラセボ／デノスマブ群と比較して、ロモソズマブ／デノスマブ群で有意に低くなった（P<0.001）。13 カ月目以降では、非盲検継続期間の P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ロモソズマブ QM 投与前に採取した試料の P1NP 濃度はベースラインに向かって減少したが、3 カ月目及び 6 カ月目のロモソズマブ投与後 14 日の時点では一時的に P1NP の上昇がみられた（図 10）。BSAP 及びオステオカルシンの血清中濃度も P1NP と同様の傾向を示し、Day 14 に最高濃度となり、その後減少し、12 カ月目までにベースライン値に戻った（20070337 試験第 10.4 項）。

図 10　来院日別の P1NP のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（BTM 及びバイオマーカーのサブスタディの有効性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）



BTM = bone turnover marker; Dmab = denosumab; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide; Pla/Dmab = placebo/denosumab; QM = every month; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and Biomarker substudy with a baseline and at least 1 postbaseline reported result for the parameter of interest

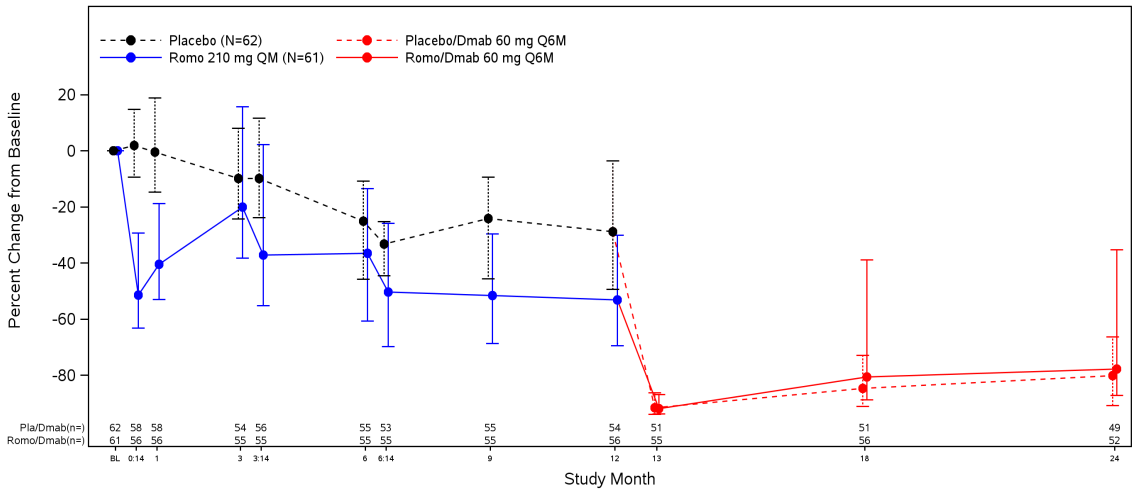
n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

Source: Figure 10-3 of Study 20070337

骨吸収マーカー

骨形成の促進と共に骨吸収を抑制させるロモソズマブのデュアル・エフェクトを反映して、ロモソズマブ群で骨形成マーカーが増加する一方で、骨吸収マーカーである sCTX の中央値は、投与初期（最短で 14 日目）に最大の減少を示し、12 カ月目の時点でもプラセボ群よりも低値が維持されていた。二重盲検期間では、プラセボ群と比較して、sCTX のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群の方が有意に低かった： 14 日目（P<0.001）、1 カ月目（P<0.001）、3 カ月目+14 日（P=0.005）、6 カ月目+14 日（P<0.001）、9 カ月目（P<0.001）及び 12 カ月目（P<0.001）。P1NP と同様に、ロモソズマブによる sCTX の一過性の低下が、3 カ月目及び 6 カ月目の投与後 14 日にみられた（図 11）。TRACP 5b の血清中濃度は sCTX と類似した傾向を示した。ロモソズマブ群では、TRACP 5b 濃度は 1 カ月目で最低値に達し、12 カ月目ではプラセボ群より低値を持続していた。sCTX の変化を二重盲検期終了後、24 カ月目まで評価した。両群では、デノスマブによる sCTX の低値が 24 カ月目まで同様に継続した（20070337 試験第 10.4 項）。

図 11　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（BTM 及びバイオマーカーによるサブスタディの有効性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）



BTM = bone turnover marker; Dmab = denosumab; Pla/Dmab = placebo/denosumab; QM = every month; Q6M = every 6 months; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab; sCTX = serum Type 1 C-telopeptide.

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and Biomarker substudy with a baseline and at least 1 postbaseline reported result for the parameter of interest

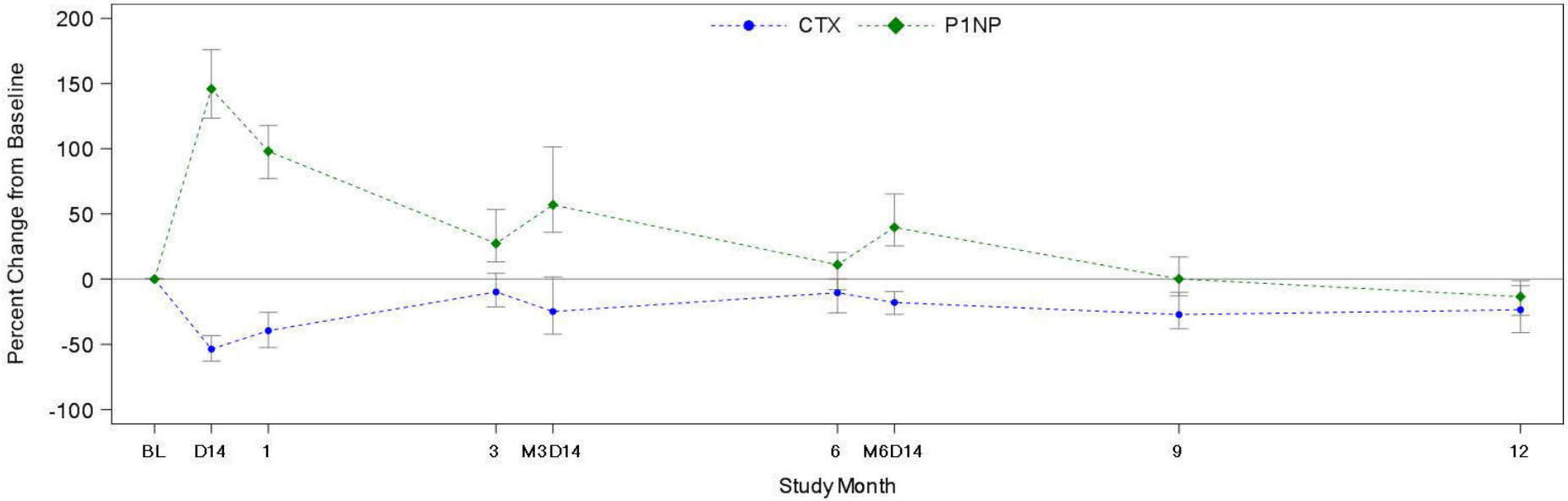
n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

Source: Figure 10-4 of Study 20070337

骨形成マーカー（図 10）と骨吸収マーカー（図 11）の変化を把握するため、P1NP と sCTX のベースラインからの変化率（中央値）をプラセボとの差で図 12 に示した（表 62 及び表 63 も参照）。本解析では、sCTX 濃度がロモソズマブ群で早期に減少することが示され、全体的に中程度の持続した減少が 12 カ月間の治療期間に観察された。

血清スクレロスチン濃度は、20070337 試験第 12.8.4 項で考察する。BTM 及びバイオマーカーによるサブスタディの被験者における iPTH、カルシウム及びリンの変化は、20070337 試験第 10.4 項、第 12.8.3 項及び第 12.8.4 項で考察する。

図 12　プラセボと比較した来院日別の P1NP と sCTX の血清中濃度のベースラインからの変化率の推移
中央値及び 95%信頼区間
（安全性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月 Adhoc 解析）



N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and biomarker substudy with baseline and at least one post-baseline reported result for the parameter of interest

Median and 95% confidence intervals are based on 10,000 bootstrapped samples.

[redacted]

Source: ISE Figu e 14 7 4　04

3.2.3.2　主要試験（20110174 試験）における BTM

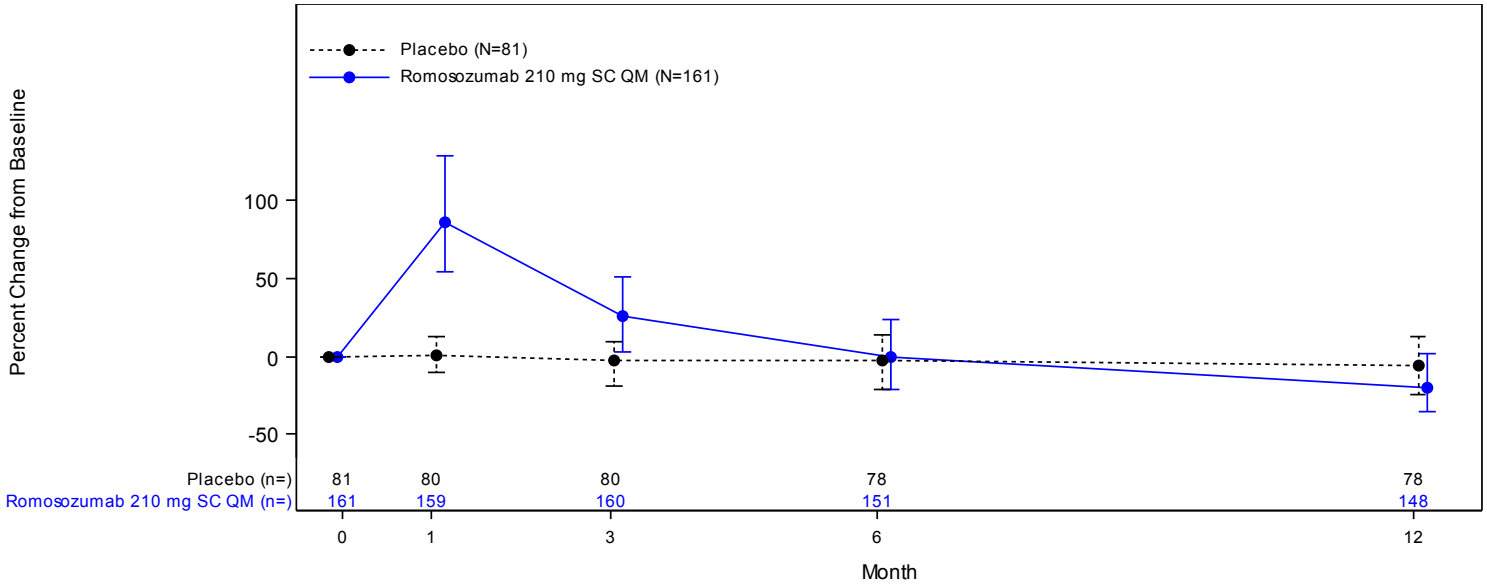
本試験の探索的評価項目は 1、3、6 及び 12 カ月目における骨代謝マーカーである P1NP 及び sCTX のベースラインからの変化率であった。

I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド

骨形成マーカーである P1NP はロモソズマブ群で急激な増加を示し、1 カ月目に最高値に達し、6 カ月目までにほぼベースライン値に戻った（図 13）。1 カ月目における P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群で 85.8%、プラセボ群で 1.2%であった。3 カ月目の変化率の中央値はそれぞれ 25.4%及び-2.4%であった。6 カ月目の変化率の中央値はそれぞれ-0.9%及び-2.5%であった。1 カ月目（P<0.0001）及び 3 カ月目（P<0.0001）における P1NP のベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ群でプラセボ群に比べて有意に高かった（20110174 試験表 10-6）。

12 カ月目における P1NP のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群（-19.7%）はプラセボ群（-6.2%）に比べてベースラインよりも有意に低かった（P=0.0032）（20110174 試験表 10-6）。

図 13　来院日別の P1NP のベースラインからの変化率の推移
（中央値及び四分位範囲）骨代謝マーカーの有効性の解析対象集団、観察データ
（20110174 試験の 12 カ月主要解析）



N = Number of subjects in the bone turnover marker efficacy analysis set
n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

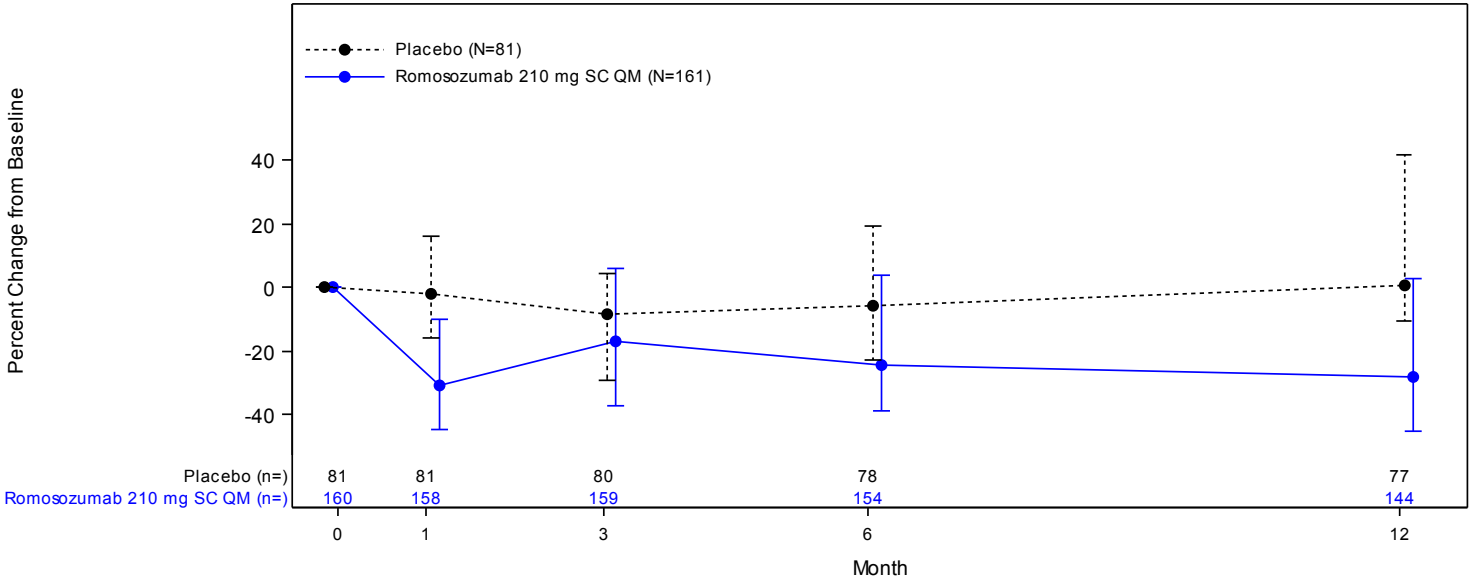
[redacted]

P1NP = procollagen type I N-terminal propeptide; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)
Source: Figure 14-4.4 of Study 20110174

血清中 C-テロペプチド

骨吸収マーカーである sCTX は投与初期にロモソズマブ群で低下し、1 カ月目に最低値となり、その後 12 カ月目までプラセボ群よりも低値が継続した（図 14）。ロモソズマブ群及びプラセボ群における変化率の中央値は、1 カ月目はそれぞれ−30.8%及び−1.7%であり、12 カ月目はそれぞれ−27.8%及び 0.7%であった。sCTX のベースラインからの変化率の中央値は 1 カ月目（P<0.0001）、6 カ月目（p=0.0001）及び 12 カ月目（P<0.0001）にロモソズマブ群でプラセボ群に比べて有意に低かった（20110174 試験表 10-7）。

図 14　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率の推移
（中央値及び四分位範囲）
骨代謝マーカーの有効性の解析対象集団、観察データ（20110174 試験の 12 カ月主要解析）



N = Number of subjects in the bone turnover marker efficacy analysis set
n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

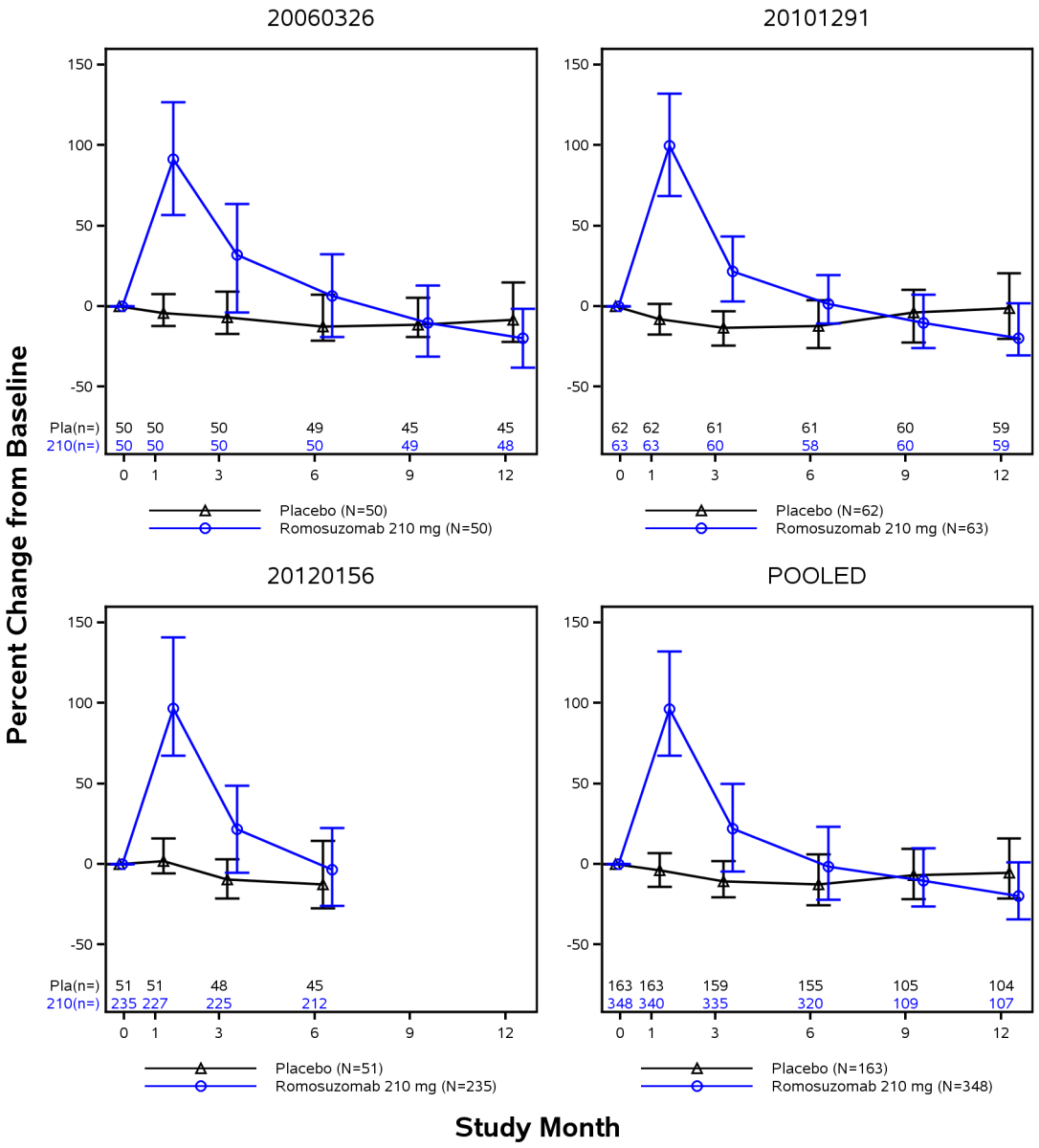
[redacted]

sCTX = serum type I C-telopeptide; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)
Source: Figure 14-4.5 of Study 20110174

3.2.3.3　主要試験を除くプラセボ対照試験全体の BTM

投与前に採取した試料から得た BTM データは主要試験を除くプラセボ対照試験全体（20060326、20101291 及び 20120156 試験）で類似しており、P1NP の急激な上昇（P1NP の中央値は投与開始後約 9 カ月にベースライン値に戻った）及び sCTX の急激な低下が示され、sCTX の低値は、ロモソズマブ投与期間中は持続した。主要試験を除くプラセボ対照試験全体で、P1NP のベースラインからの増加率が最も高かったのは、すべてのロモソズマブ群で 1 カ月目であった（図 15）。図 16 に示すように、すべてのロモソズマブ群の sCTX のベースラインからの低下率は 1 カ月目に最も大きくなり、12 カ月目の sCTX はプラセボ群より低値だった。

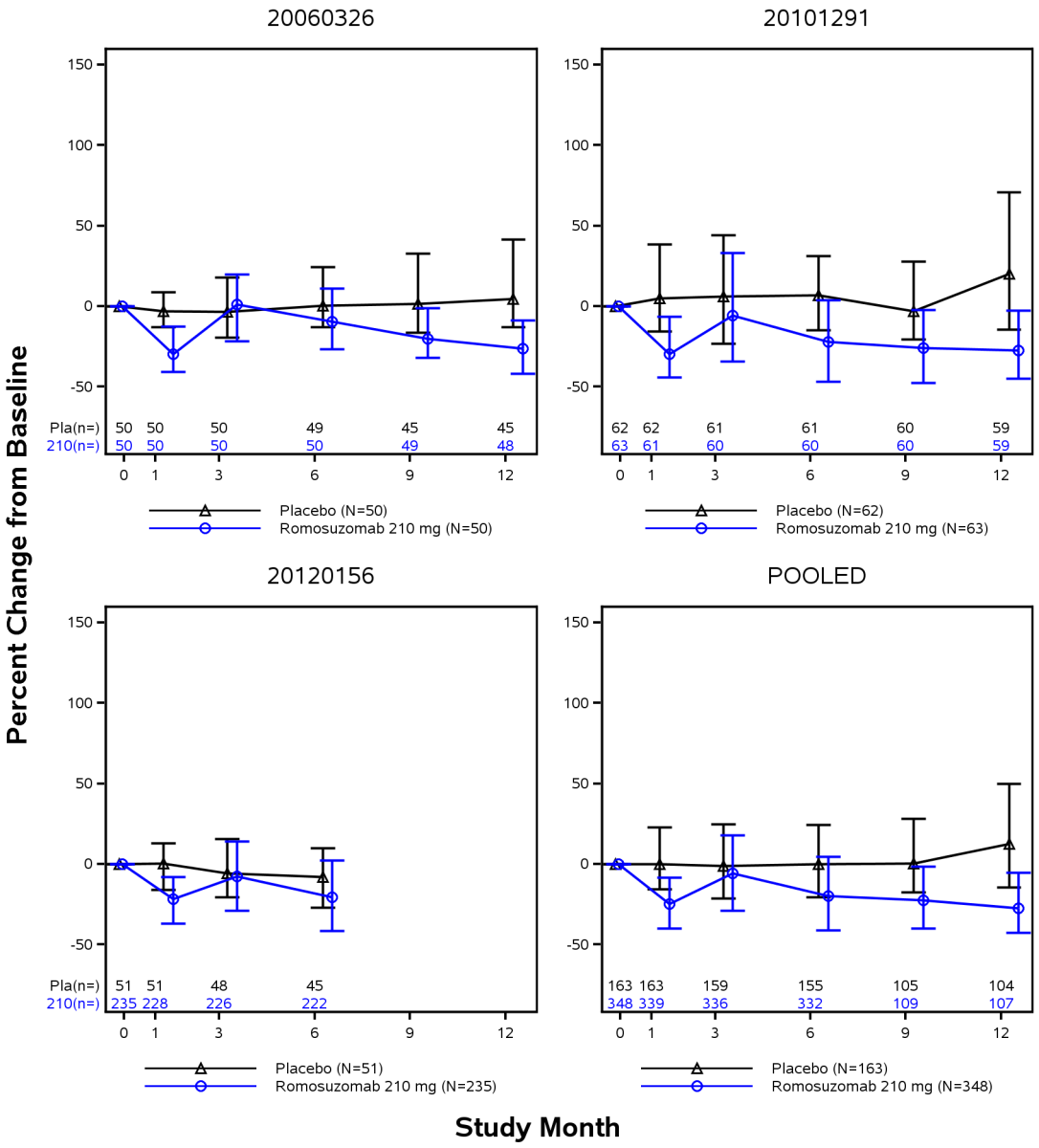
図 15　来院日別の P1NP のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BTM (P1NP/CTX) results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

図 16　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（プラセボ対照試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



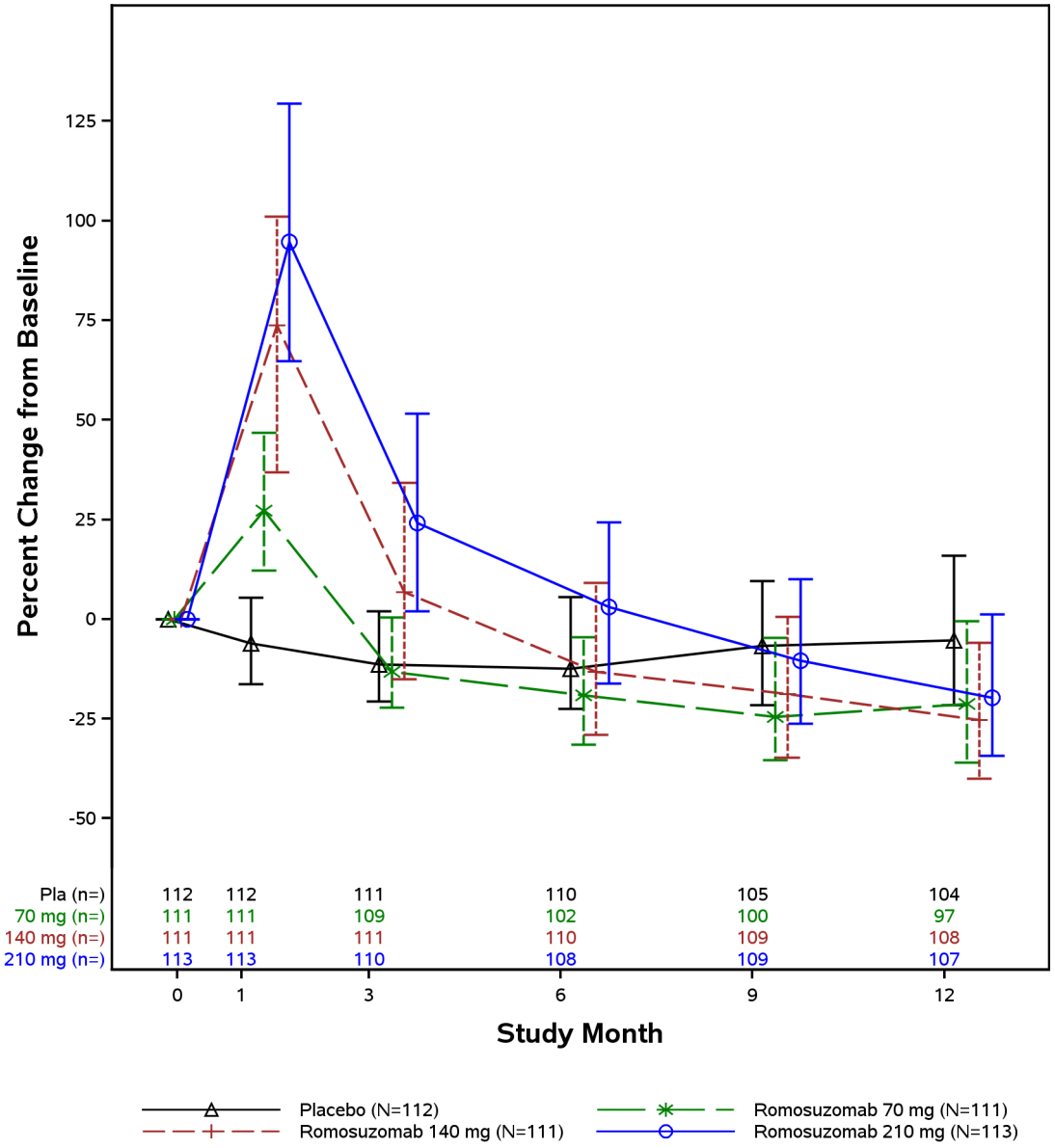
n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BTM (P1NP/CTX) results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

3.2.3.4　用量範囲探索試験の BTM

用量範囲探索試験（20060326 及び 20101291 試験）全体で、骨形成マーカー（P1NP、BSAP 及びオステオカルシン）及び AUC（20101291 試験）の増加は用量依存的と考えられた（モジュール 2.7.2 の第 3.1.4 項）。P1NP、BSAP 及びオステオカルシンのベースラインからの変化率は 1 カ月目までに最高値に達し、その後徐々にベースラインに向かって減少し、各ロモソズマブ群のすべての骨形成マーカーの変化率は 12 カ月目までにプラセボ群の値を下回った（2 試験の P1NP の併合した結果は図 17 を参照）。骨吸収マーカーである sCTX では、用量依存性がいくらかみられたものの顕著ではなかった（モジュール 2.7.2 の第 3.1.4 項）。sCTX の変化率はベースラインから減少し、投与開始後 1 カ月目でベースラインからの減少率の中央値は最大値を示した。3 カ月目では、sCTX はベースライン値に向かって増加がみられたが再び減少し、12 カ月目までベースラインより低値が継続した（併合した試験結果は図 18 を参照）（20060326 試験第 10.2.3 項及び 20101291 試験第 10.2.3 項）。P1NP、BSAP 及びオステオカルシンの結果は用量依存的な増加を示したが、一方、sCTX の減少は用量依存性に乏しいと考えられる。このことから、ロモソズマブの 210 mg QM 投与は 140 mg QM 投与よりも骨形成促進に対する影響が大きく、これに伴うより顕著な骨吸収の抑制はないことが示唆される。全体的に、骨形成及び骨吸収のマーカーは、ロモソズマブのデュアル・エフェクトを検討した各用量で示しており、用量範囲探索試験のロモソズマブ 210 mg QM 投与では骨代謝マーカーに最大の変化が示され、これは BMD でみられた用量依存的な増加と一致した。

図 17　来院日別の P1NP のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）

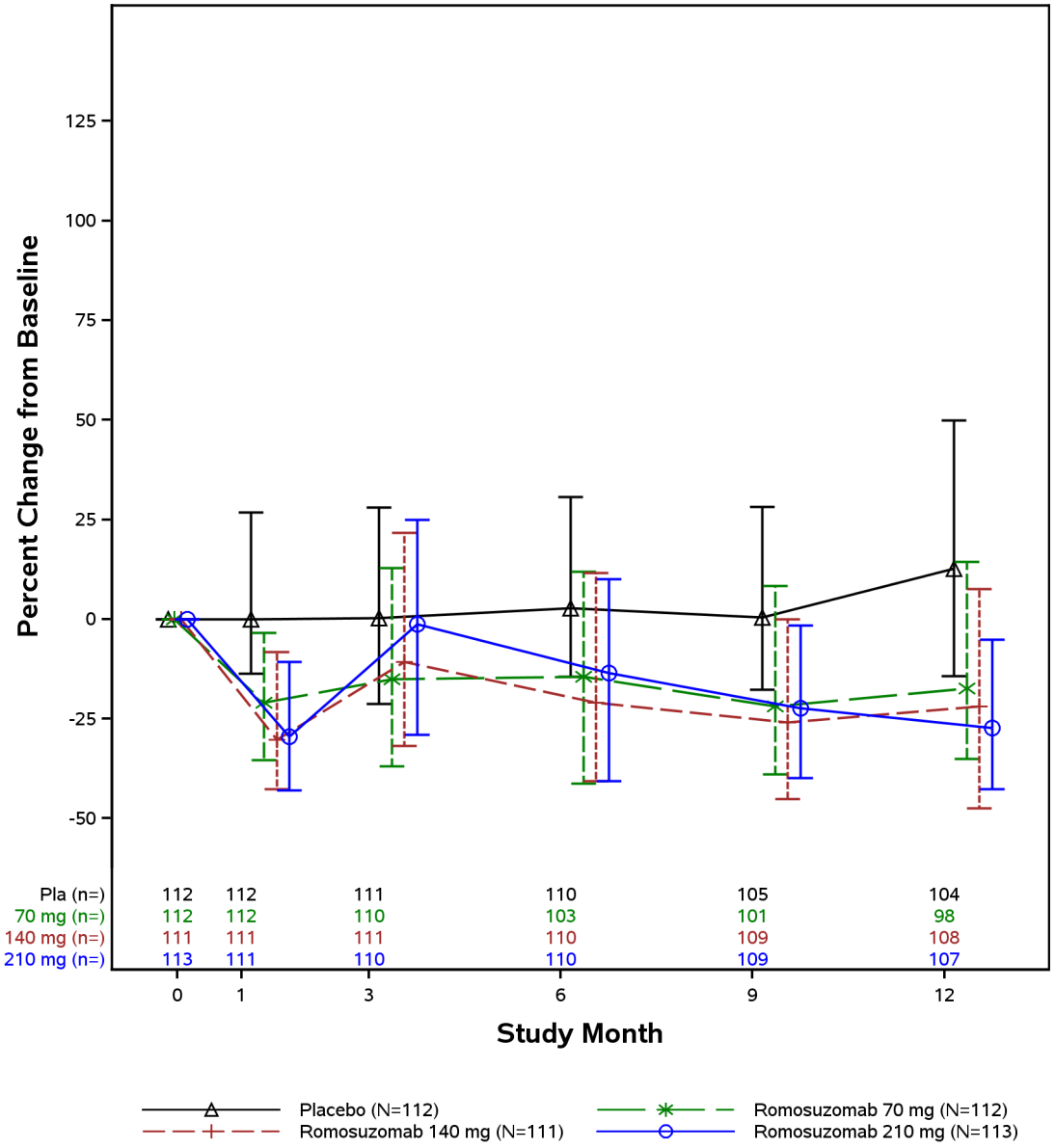


Page 1 of 1

n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BTM (P1NP/CTX) results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

図 18　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率の推移
中央値及び四分位範囲
（用量範囲探索試験の有効性解析対象集団；閉経後骨粗鬆症）



Page 1 of 1
n = number of subjects randomized, with baseline and at least 1 post-baseline BTM (P1NP/CTX) results prior to M12, and with observed data at the time point of interest.
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

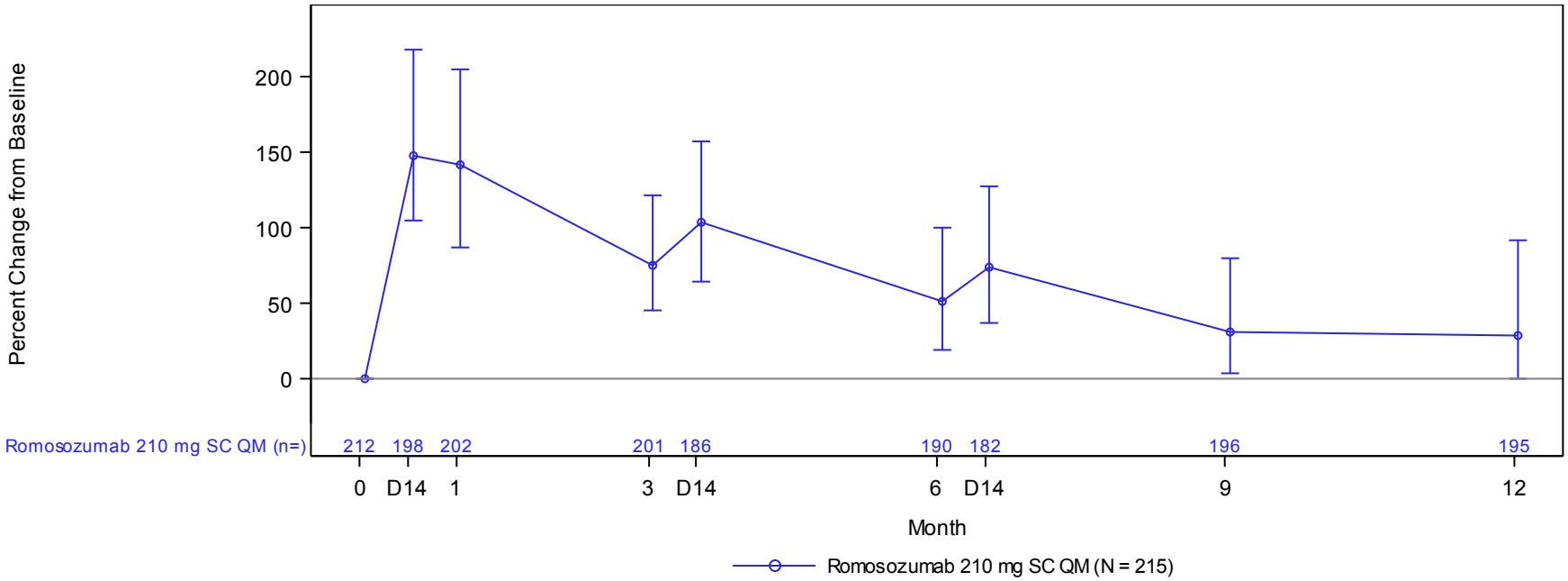
3.2.3.5　20080289 試験の BTM

BTM（P1NP 及び sCTX）のベースラインからの変化率を、20080289 試験の探索的評価項目としてビスホスホネート治療からロモソズマブ又はテリパラチド群に移行した被験者を対象に解析した（20080289 試験第 7.3 項）。20080289 試験でロモソズマブを投与した被験者はビスホスホネートから移行した被験者であったが、全般的にこれらの被験者でみられた BTM に対する効果の傾向は、プラセボ対照試験でみられた傾向と類似していた。全体的な傾向は類似していたにもかかわらず、前治療の無い被験者にはみられなかった違いがベースライン時点からみられた。具体的には 20080289 試験では、12 カ月の投与期間中、P1NP 値はベースラインよりも高値が維持されていたが、sCTX 値はベースライン値へ近づいた。こうした顕著な推移は実薬による治療歴のない被験者ではみられなかった。この差は、ビスホスホネートの前治療によりベースライン値が低値だったこと、及びビスホスホネートによる前治療の終了に伴い、その後 1 年間に BTM が徐々に増加したことによると考えられる。20080289 試験における BTM の探索的解析には、ロモソズマブの QM 投与前に収集した血清中 BTM 濃度（20080289 試験以外の試験でも同様に取集）及び 3 カ月目及び 6 カ月目の投与後 14 日の BTM 測定値を含めた。3 カ月目及び 6 カ月目のロモソズマブ投与により、P1NP の一過性の上昇及び sCTX の一過性の低下がロモソズマブ投与 3 カ月目の 14 日後及び 6 カ月目の 14 日後にみられた（図 19 及び図 20）。こうした BTM の一過性の変化は、20070337 試験でビスホスホネートの前治療が行われなかった被験者（図 10）、及び 20060326 試験ではすべてのロモソズマブ投与群でロモソズマブ投与開始後 1 週間でもみられた（20060326 試験第 10.2.3 項）。

3.2.3.6　全試験における BTM の要約

ビスホスホネートの前治療有無も合わせたすべての被験者を対象とした全試験で、ロモソズマブ投与期間の BTM 値は概ね類似した推移がみられ、ロモソズマブのデュアル・エフェクトである骨形成の促進及び骨吸収の抑制を示した。男女双方を対象としたすべての試験のロモソズマブ群で、骨形成マーカーは最高値となった後、6 カ月目から 9 カ月目頃までにベースライン値に戻った。一方、骨吸収マーカーは初回投与後 1 カ月以内に減少し、12 カ月目では概ねプラセボ群よりも低値が維持されていた。ベースラインに近づく傾向がみられる中で、ロモソズマブ投与後 14 日に骨代謝マーカーの一過性の反応が 20070337 試験の 3 カ月目及び 6 カ月目にみられた（図 10 及び図 11）。同様の傾向が 20080289 試験の同時点（図 19 及び図 20、第 3.2.3.5 項）及び 20060326 試験のすべてのロモソズマブ群でロモソズマブ投与開始後 1 週間の時点（20060326 試験第 10.2.3 項）でも観察された。このように、3 試験のいずれにおいても、12 カ月の投与期間にわたりロモソズマブの投与に伴い BTM に一過性の変化がみられた。この結果より、本剤の効果は減少するものの、投与期間中は持続した効果が示された（第 5.1 項）。P1NP、BSAP 及びオステオカルシンは sCTX よりも強い用量依存性を示したことから、選択したロモソズマブ 210 mg QM 投与は、骨吸収抑制作用をより増強することなく、骨形成作用を最も強力に促進すると考える。20110174 試験で認められた骨粗鬆症の男性に対する BTM の効果から、BTM に対するロモソズマブの有効性は男性と女性で同程度であることが示されている。

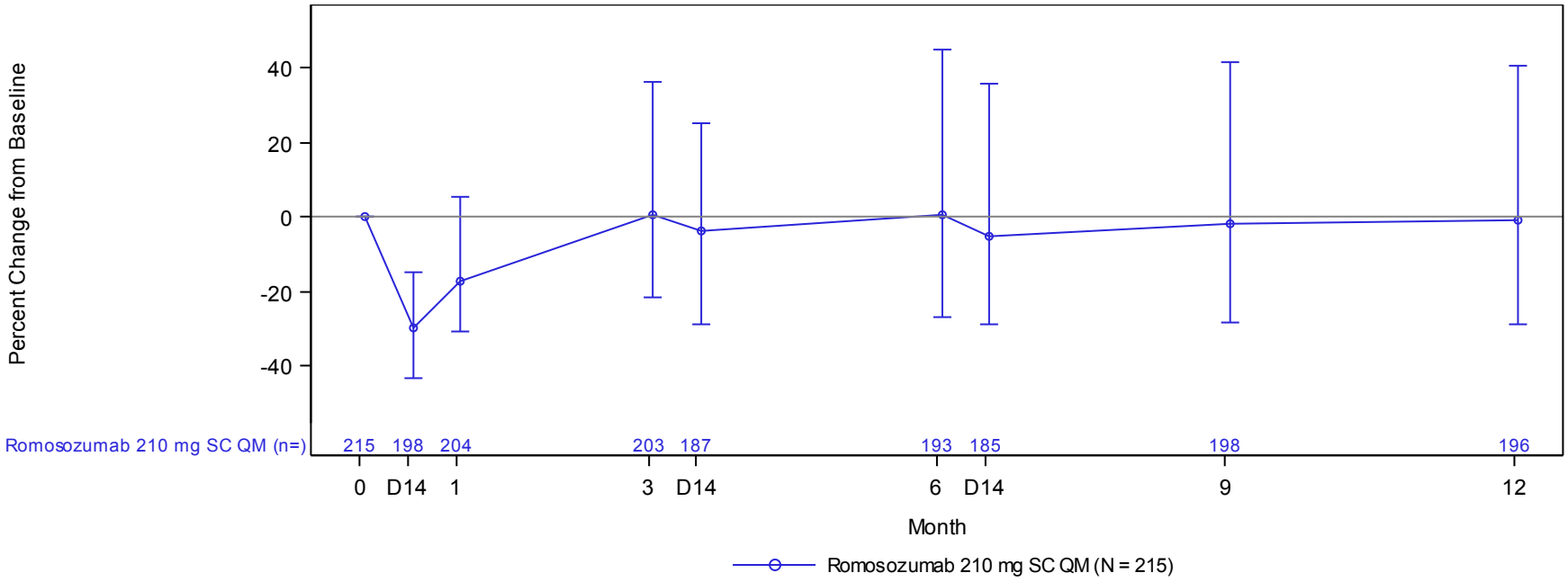
図 19　来院日別の P1NP のベースラインからの変化率の推移（中央値及び四分位範囲）
（有効性の主要解析対象集団、観察データ）
（ロモソズマブ投与群のみ）
（20080289 試験の 12 カ月主要解析）



N = Number of subjects in the primary efficacy set for BTM endpoints
n = Number of subjects with observed data
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

[redacted]

図 20　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率の推移（中央値及び四分位範囲）
（有効性の主要解析対象集団、観察データ）
（ロモソズマブ投与群のみ）
（20080289 試験の 12 カ月主要解析）



N = Number of subjects in the primary efficacy set for BTM endpoints
n = Number of subjects with observed data
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

[redacted]

3.2.4 骨強度及び骨質の評価項目

3.2.4.1 大腿骨近位部、腰椎、脛骨遠位部及び橈骨遠位部の QCT による骨強度

骨強度の評価を以下の試験で行った。推定骨強度の評価は、QCT 又は HR-pQCT による画像に基づく FEA を用いた。

中心骨格の推定骨強度：

- 20080289 試験、6 カ月目及び 12 カ月目における副次評価項目（大腿骨近位部）として実施
- 20060326 試験、12 カ月目における post hoc 解析（大腿骨近位部及び腰椎）として実施

末梢骨の推定骨強度：

- 20070337 試験、サブスタディ（6、12、18 及び 24 カ月目における前腕及び全身の DXA 及び HR-pQCT によるサブスタディ［画像を用いたサブスタディ I］［脛骨遠位部及び橈骨遠位部］）の一環として実施

大腿骨近位部

FEA による大腿骨近位部の推定骨強度の評価は、20080289 試験で行った。QCT に基づく推定骨強度のベースラインからの変化率は、テリパラチド群（N=178）よりロモソズマブ群（N=176）で優れていた。6 カ月目では、ロモソズマブ群とテリパラチド群との差の平均値は 3.1%で、ロモソズマブが有意に優れ、12 カ月目でも差の平均値は 3.2%と、ロモソズマブが有意に優れていた（P<0.0001）（20080289 試験第 10.2.4 項）。QCT に基づく、大腿骨近位部の推定骨強度の評価は、20060326 試験の 12 カ月目に post hoc 解析として実施した。本解析では、ロモソズマブ群では皮質骨及び海綿骨のいずれの領域でもベースラインと比較して骨強度は増加したが（3.6%、N=9）、プラセボ群（N=18）又はテリパラチド群（N=19）では変化しなかった（それぞれ P<0.05）（Keaveny et al, 2015 ASBMR Abstract、アムジェン社内資料）。以上のデータから、ロモソズマブはビスホスホネート治療から移行した被験者及びビスホスホネートによる治療歴のない被験者ともに大腿骨近位部の骨強度を改善することが示された。

腰椎

QCT を用いた FEA に基づく腰椎の推定骨強度のベースラインからの変化率を、20060326 試験の 12 カ月目に post-hoc 解析として実施した。ロモソズマブ群（N=24）では、12 カ月目の骨強度はベースラインから 27.3%増加し、これはプラセボ群（–3.9%、N=27; P<0.05）及びテリパラチド群（18.5%、N=28; P<0.05）と比べて著しく高かった。大腿骨近位部と同様に、腰椎の推定骨強度改善効果は皮質骨及び海綿骨領域のいずれもの改善によるものであった。（Keaveny et al, 2015 ASBMR Abstract、アムジェン社内資料）。

脛骨遠位部及び橈骨遠位部

脛骨遠位部及び橈骨遠位部における HR-pQCT を用いた FEA による推定破断強度のベースラインからの変化率を、20070337 試験（N=83）の画像を用いたサブスタディ I として 6 カ月ごとに実施した。橈骨遠位部の骨強度は、12 カ月間を通して、ベースラインからの変化はみられなかった。脛骨遠位部では、6 カ月目ではロモソズマブ群とプラセボ群との間に差はなかった。12 カ月目にロモソズマブ群で推定破断強度はベースラインから多少増加したものの、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。12 カ月目に全被験者が非盲検下でのデノスマブ投与に移行後、両群とも推定破

断強度は、ベースラインより増加し、18 カ月目及び 24 カ月目とも 2 群間に統計学的な有意差はみられなかった（20070337 試験第 10.3 項）。

要約

以上、QCT を用いた FEA による推定骨強度のベースラインからの変化率は、腰椎（プラセボ群と比較）及び大腿骨近位部（プラセボ群並びにテリパラチド群と比較）のそれぞれの皮質骨及び海綿骨領域の双方で、ロモソズマブ群が統計学的に有意に優れ、ロモソズマブによる推定骨強度の増大が示唆された。末梢骨では、推定骨強度の有意な増加はみられなかった。

3.2.4.2　骨組織学検査

20070337、20110174、20060326 及び 20080289 試験ではサブスタディとして骨組織学検査を実施し、新たな骨形成や骨質について評価した。

骨構造、骨吸収及び骨形成の変化は、骨組織学、骨組織形態計測及びマイクロ CT により 20070337 試験の骨生検サブスタディ（139 例から 154 の生検試料が提供された）で評価した。合計 34 例を 2 カ月目に、73 例を 12 カ月目に、47 例を 24 カ月目に評価した（このうち 15 例について 12 カ月目及び 24 カ月目に生検による評価を行った）。腸骨稜の生検の四重標識では、ベースライン及び投与後 2 カ月の時点で標識し（標識の遵守率は 100%）、骨形成の強い期間をカバーした。これらの生検試料及び 12 カ月目に取得した骨生検試料についてロモソズマブの効果をプラセボ群と比較した。24 カ月目に採取した生検試料を用いて、ロモソズマブ 12 カ月投与後にデノスマブを 12 カ月投与した群とプラセボ投与後にデノスマブを投与した群とを横断的に比較した。1 例を除いた全被験者が 12 カ月目及び 24 カ月目におけるテトラサイクリン標識の手順を遵守した。2、12 及び 24 カ月目の組織診断では、評価可能なすべての生検試料から、正常な層板骨、正常な骨石灰化及び類骨が認められた。骨軟化症、骨髄線維症、又は臨床的に重大な骨髄異常のエビデンスは認められなかった。ロモソズマブ投与後にデノスマブを投与した 1 例の 24 カ月目の骨生検試料では非病的なこととして、微細仮骨形成が示唆される綿状骨が腸骨稜上端に認められた。その他の生検では綿状骨はみられなかった（20070337 試験第 10.5.1 項）。

投与開始 12 カ月間にロモソズマブを投与した被験者のすべての時点における骨の組織学的形態計測では、プラセボと比較して骨梁幅及び皮質骨幅の増加がみられた。蛍光色素による四重標識（ベースライン及び 2 カ月目前に蛍光色素による二重標識）した 29 例（ロモソズマブ群 15 例、プラセボ群 14 例）について 2 カ月目に骨組織形態計測を行った。

ベースラインと 2 カ月目の被験者内の比較では、ロモソズマブ群の一重標識面、二重標識面及び骨石灰化面、並びに骨形成速度（骨面基準）（BFR/BS）の有意な増加によって示されたように、海綿骨、皮質骨内骨面及び皮質骨皮質内の骨形成指標の有意な促進が、ロモソズマブ群で認められたが、プラセボ群では認められなかった。ロモソズマブ群の骨石灰化（添加）速度は、この期間には有意に変化しなかった。これらのデータから、ロモソズマブは骨皮質内の活性化骨形成の面の範囲を増加させるが、各骨芽細胞のレベルでのその速度を増加させるのではないことが示唆される。2 カ月目における骨膜周囲部分の骨組織形態計測パラメータに、いずれの投与群（又は投与群間）でも有意な変化はみられなかった。

蛍光色素による四重標識では、ベースラインから 2 カ月目までの変化率の投与群間比較は、被験者内比較と一致することが示された。海綿骨の骨石灰化面（%）の中央値はベースラインで同程度であったが、2 カ月目では骨石灰化面（%）はロモソズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 325%及び 67%であった。同様に、2 カ月目における BFR/BS の変化（%）の中央値は、プラセボ群で 80%であったのに対し、ロモソズマブ群では 328%であった（1 日あたり及び年間の変化率）。

骨芽細胞の活性の増加と一致して、骨梁、骨膜周囲及び皮質骨内部におけるテトラサイクリン標識の増加、及び類骨幅、類骨量及び骨形成速度の増加が、この時点でロモソズマブ群の被験者にのみ認められた。ロモソズマブ群では、海綿骨及び皮質骨内部の浸食面の低値や海綿骨部分における破骨細胞面の中央値の有意な低値など、破骨細胞の活性の低下を示唆するエビデンスも認められた。皮質骨幅又は皮質骨多孔率に有意な群間差はなかった。

骨組織形態計測による評価は、12 カ月目に 73 例（ロモソズマブ群 40 例及びプラセボ群 33 例）から採取した骨生検検体及び 24 カ月目に 47 例（ロモソズマブ／デノスマブ群 24 例、プラセボ／デノスマブ群 23 例）から採取した骨生検検体を用いて行った。2 カ月目に観察された骨形成パラメータの増加とは対照的に、12 カ月目の動的及び静的骨形成パラメータから骨形成の抑制が示された。2 カ月目と同様に、プラセボ群よりロモソズマブ群で浸食面及び破骨細胞面が有意に低かったことから、骨吸収の持続的な阻害が示された。両群で 12 カ月間のデノスマブ投与が終了した 24 カ月目までの骨組織形態計測による評価では、ロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群との間に有意な差はみられなかった（20070337 試験第 10.5.2 項）。12 カ月時点で観察された骨形成抑制は、骨形成の自己制御及び骨リモデリング速度の低下と一致していた。

マイクロ CT による解析は、12 カ月目に 73 例（ロモソズマブ群 40 例及びプラセボ群 33 例）から採取した骨生検検体及び 24 カ月目に 47 例（ロモソズマブ／デノスマブ群 24 例、プラセボ／デノスマブ群 23 例）から採取した骨生検検体を用いて行った。12 カ月目の皮質骨パラメータ（若しくは 24 カ月目の海綿骨又は皮質骨パラメータ）に有意な群間差はなかったが、プラセボ群と比較して、主に骨梁幅の増加による海綿骨の BMD 及び海綿骨量の有意な増加がロモソズマブ群で認められた。ロモソズマブ群でみられた骨梁幅の増加は、12 カ月目の骨梁パターンファクター及び海綿骨の単位骨梁あたりの骨面がプラセボ群よりも有意に低かったことと関連していた。骨梁パターンファクターの減少から、海綿骨の微細構造がより多くの凹面構造を含むことが示唆された。また、海綿骨組織の BMD の 12 カ月目におけるロモソズマブ群での有意な増加は、骨梁幅の増加及び部分体積効果の低下の二次的効果によるものと思われる（20070337 試験第 10.5.3 項）。

以上、骨組織学的結果及び骨組織形態計測による結果から、骨芽細胞の増加及び破骨細胞の活性低下による海綿骨及び皮質骨の骨量増加が示された。ロモソズマブ投与により早期に強固な骨形成が生じ、投与期間の早期にみられた骨吸収の抑制は 12 カ月目まで持続した（20070337 試験第 10.5.2 項）。

同様に、20110174 試験でも、12 カ月目に 20 例から採取した評価可能なすべての生検試料から正常な層板骨及び正常な骨石灰化が認められ、評価可能なすべての生検試料から正常な類骨が認められた。いずれの被験者でも骨軟化症、骨髄線維症、綿状骨又は臨床的に重大な骨髄異常のエビデンスは認められなかった。12 カ月目に 18 例（ロモソズマブ群 9 例、プラセボ群 9 例）について組織学的形態計測を行った。活発な骨形成のエビデンスとして、ロモソズマブ群では被験者の 88.9%（9 例

中 8 例）、プラセボ群では 77.8%（9 例中 7 例）に海綿骨及び皮質骨領域に二重標識面が認められた。12 カ月目に、ロモソズマブ群では静的骨吸収パラメータである浸食面：骨面比及び破骨細胞面：骨面比が有意に低下した（20110174 試験第 10.3.2.2 項）。

3.2.5　閉経後女性を対象とした他の試験と比較した 20060326 試験における有効性

20060326 試験の被験者のベースラインにおける平均 BMD T スコアは、20101291 及び 20120156 試験の被験者よりも高かったが、これは選択基準が異なるためであった（表 2）。具体的には、WHO の基準では、骨粗鬆症は BMD T スコアで−2.5 以下と定義されているところ、20060326 試験では腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアを−2.0 以下とした。一方、プラセボ対照試験（20070337、20060326、20101291 及び 20120156 試験）では、いずれの部位でも登録の際は BMD T スコアが−3.5 までの女性を対象としたが、これは骨粗鬆症として適切な範囲である。20060326 試験に登録した合計 419 例のうち 199 例（47.5%）の腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアは−2.5 以下であり、WHO の骨粗鬆症の基準に合致した。表 14 及び表 16 に被験者のベースラインの BMD T スコアを示し、プラセボ対照試験と 20070337 試験を比較した。20060326 試験表 14p-2.5.1 は、20060326 試験に登録された被験者のベースラインの BMD T スコアにおける範囲及び四分位値を示す。

被験者背景が異なるにもかかわらず、20060326 試験のすべての部位におけるプラセボと比較した BMD のベースラインからの変化率及び BTM の変化は、20060326 試験と骨粗鬆症の女性のみを登録した試験で同程度であった（BMD については表 20、表 23、表 24 及び表 25、BTM については図 10、図 12、図 15 及び図 16）。例えば、プラセボと比較した場合、12 カ月目における BMD のベースラインからの変化率の平均（標準誤差［SE］）は、20070337 試験では 12.7（0.1）%、20101291 試験では 15.8（0.8）%であったのに対し、20060326 試験では 11.6（0.8）%であった（表 20 及び表 23）。また、骨形成マーカーである P1NP 及び sCTX は、20060326 試験（図 15 及び図 16 並びに 20060326 試験表 14p-4.6.6）及び 20070337 試験（図 10 及び 図 12）において同様の反応パターンと程度を示した。

3.3　部分集団における結果の比較

主要な第 III 相試験（20070337 試験）には、サブグループ別の主要な骨折に関する有効性評価項目の感度解析を含めた。骨折の評価項目に関する感度解析のサブグループは、年齢、既存椎体骨折、脆弱性骨折の既往、55 歳以上の非椎体骨折の既往、人種、地域、ベースラインの腰椎の BMD T スコア、ベースラインの大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコア、ベースラインの BMI 及び主要骨粗鬆症性骨折に関する FRAX のスコアであった。BMD 感度解析のサブグループは、年齢、地域、ベースラインの腰椎の BMD T スコア（腰椎の BMD 解析用）又はベースラインの大腿骨近位部 BMD（大腿骨近位部 BMD 解析用）であった。12 カ月目まで及び 24 カ月目までの新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折のサブグループ解析については、第 1.3.14.3 項に記載した。

第 III 相主要試験（20110174 試験）では、腰椎 BMD への治療効果に関するサブグループは年齢、地域、骨折歴及びベースラインの腰椎 BMD T スコアであった。

3.3.1　椎体骨折のサブグループ解析

12 カ月目及び 24 カ月目における椎体骨折の主要評価項目について、一貫した治療効果が全てのサブグループで認められた。検討した被験者背景（年齢、既存椎体骨折の状態、人種、地域、ベースラインの腰椎の BMD T スコア、ベースラインの大腿骨近位部／大腿骨頸部の BMD T スコア、ベースラインの BMI、FRAX のスコア、55 歳以上の非椎体骨折の既往及び脆弱性骨折の既往）のいずれのサブグループについても、12 カ月目又は 24 カ月目までに有意な量的交互作用は検出されなかった。量的交互作用の検定において、すべての P 値は> 0.05 であった。12 カ月目又は 24 カ月目までのいずれのサブグループでも、投与群との質的又は量的交互作用は検出されなかった。
（20070337 試験第 10.1.1 項）。

12 カ月目までの臨床骨折及び非椎体骨折のサブグループ解析では、新規椎体骨折とは異なり、地域による有意な量的交互作用が認められた（それぞれ P=0.029 及び P=0.042、後述の第 3.3.2 項及び第 3.3.3 項を参照）。12 カ月目又は 24 カ月目においてその他のサブグループ解析では、有意な量的交互作用は検出されなかった。

3.3.2　臨床骨折のサブグループ解析

12 カ月目までの臨床骨折の地域によるサブグループ解析では、有意な量的交互作用が認められた（P=0.029）。被験者背景のその他のサブグループでは、ロモソズマブ 12 カ月投与及びロモソズマブ 12 カ月投与後のデノスマブ 12 カ月投与は、検討した各サブグループで臨床骨折のリスクを減少させ、臨床骨折の相対リスクの減少の値は、ほとんどのサブグループで 25% ～45%の範囲であった（すなわち、臨床骨折に対するロモソズマブ又はロモソズマブ／デノスマブによる相対リスクの全般的な減少の程度は同程度であった［12 カ月目及び 24 カ月目まではそれぞれ 36%及び 33%］）地域と投与群の交互作用は、後述する非椎体骨折で考察する。これは、臨床骨折のうち、85%以上を非椎体骨折が占め、非椎体骨折の地域によるサブグループ解析で有意な交互作用がみられたためである（20070337 試験第 10.1.2 項）。

3.3.3　非椎体骨折のサブグループ解析

12 カ月目までの非椎体骨折の評価項目の地域によるサブグループ解析では、中央／ラテンアメリカ（無作為化被験者集団の 43%を占める）では、投与開始後 12 カ月までのプラセボ群の非椎体骨折率は予測（予測骨折率 3.5%と比較）よりも低く（骨折率：1.2%）、ロモソズマブ群では、骨折率の減少は認められなかった（骨折率：1.5%）。中央／ラテンアメリカを除く世界のその他の地域（中央／ラテンアメリカ以外）を併合して実施した post hoc なサブグループ解析では、非椎体骨折率はプラセボ群で 2.7%（予測された 3.5%に近い）であり、ロモソズマブ群で 1.6%（相対リスクの減少は 42%［95% CI: 11, 63］、名目上の P 値は 0.012 post hoc）であった。24 カ月目までの中央／ラテンアメリカ以外、すなわち世界のその他の地域での非椎体骨折率は、プラセボ群で 4.3%、ロモソズマブ群で 2.9%であった（相対リスクの減少は 33%［95% CI: 7、52］、P=0.016）（20070337 試験第 10.1.2 項）。

中央／ラテンアメリカでみられた地域による交互作用に関連する可能性のある因子の特定を目的として地域別に被験者背景のレビューを行った。大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインの BMD T スコアは、ほとんどの身体的特性と同様に、20070337 試験の地域間で類似していた。中央／ラテンアメリカの被験者の既存の非椎体骨折率は、その他のほとんどの地域と比べて低く、かつ、中央／ラテンアメリカの被験者はその他の地域と比べて低身長であった。また、FRAX による今後 10 年以内に発現する主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の確率は、中央／ラテンアメリカでは低く、これは同地域の対象集団の骨折リスクが低いことを示していた（20070337 試験第 10.1.2 項）。

3.3.4　BMD のサブグループ解析

20070337 試験の腰椎及び大腿骨近位部における BMD のベースラインからの変化率のサブグループ解析では、12 カ月目までのロモソズマブ投与及び 24 カ月目までのロモソズマブ／デノスマブ投与によるベースラインの BMD T スコアの範囲を超えた顕著な BMD の増加がみられた。この解析には腰椎又は大腿骨近位部の BMD T スコアが−3 以下の被験者が含まれており、これらの被験者では 12 カ月目及び 24 カ月目までの投与による LS 平均の差は腰椎でそれぞれ 14.6%及び 12.6% 、大腿骨近位部で 6.8%及び 6.4%であった。12 カ月目までの解析では、被験者背景（年齢及び地域）のサブグループでみられた治療差の範囲は、腰椎で 12.0%～14.4%、大腿骨近位部で 4.7%～6.6%で、被験者集団全体で観察された治療差と一致した（12 カ月目では、腰椎で 12.7%、大腿骨近位部で 5.8%）（20070337 試験第 10.2.1 項）。本試験の投与開始後 1 週間にビタミン D 50000 単位を投与した被験者と投与しなかった被験者とを比較したところ、BMD の反応性に統計学的な違いはなかった（ISE 表 14-4.5.46～14-4.5.57）。

20110174 試験の感度解析では、主要評価項目の結果が一貫性のある頑健な結果であることが示された。ベースラインの各共変量（地域及びテストステロン値）について主要解析モデルで個別及び同時に補正した結果においても、ロモソズマブ群はプラセボ群と比較して、12 カ月目の主要評価項目に対して有意な治療効果を示した（すべての P 値<0.0001）。ベースラインの腰椎 BMD T スコア項目（P=0.0029）を除き、投与群とサブグループ因子の交互作用の検定における P 値はすべて 0.05 超であった（20110174 試験表 10-2）。ベースラインのスコア別の腰椎 BMD T スコアの平均（LS 平均）変化率は 9.5%（ベースラインの BMD T スコア−2.5 超）～14.7%（ベースラインの BMD T スコア−3.0 以下）であり、ベースラインの BMD T スコアが低いと治療効果が高いことが明らかになった（20110174 試験表 14-4.3.5.1）。このサブグループについて Gail-Simon 検定を用いて検定した質的交互作用の P 値は 0.05 超であった（P=0.7500）（20110174 試験表 10-2）。

3.3.5　20070337 試験における試験対象集団の解析及び地域別の有効性

3.3.5.1　地域別の基礎疾患

地域間の全般的な被験者背景は類似していた。20070337 試験での北米の被験者の登録割合は試験対象集団全体のわずか 2.7%を占めていたが、ほとんどの身体特性と同様に、年齢及びベースライン時の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアは、北米とその他の地域で類似していた。アジ

ア太平洋地域の BMI は多少低く、他のほとんどの地域と比較して、中央／ラテンアメリカの被験者の身長、既存の非椎体骨折率及び FRAX による今後 10 年以内に発現する主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の確率は低かった（表 32 及び ISE 表 14-2.1.503）。ビタミン D 及びカルシウムの栄養からの摂取は地域ごとに異なる可能性があったが、無作為化割り付け前の各被験者のビタミン D 濃度がベースライン時に 20 ng/mL 以上であることとした。本試験期間に、全被験者はカルシウム 500～1,000 mg 及びビタミン D 600～800 IU を 1 日 1 回補充することとした。このように国ごとのビタミン D 及びカルシウムの栄養学的な差、診療方針及び骨粗鬆症治療を受ける機会の差は、試験の選択基準又は本試験前及び本試験期間中のビタミン D 及びカルシウムの補充によって最小限に抑えた。カルシウム及びビタミン D の長期にわたる欠乏によって起こり得る骨軟化症は、登録時の除外基準とした。この他に地域による変動の可能性となる要因は、利用可能な治療の違いである。これを管理するために、骨折の主要試験及びその他のロモソズマブを投与するほとんどの試験では（20080289 試験を除く）、登録基準で骨代謝に影響を及ぼす薬剤の直近の使用を除外し、休薬期間を規定して前治療の違いによる影響が試験結果に及ばないようにした。20080289 試験では、全被験者は治験登録までの 3 年間に前治療としてビスホスホネートを投与し、3 年目に投与するビスホスホネートはアレンドロネートを指定した。こうして骨粗鬆症治療の地域差による影響及び利用可能な治療の違いを最小限に抑えた。

表 32　地域別のベースライン時の疾患特性
（最大の解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月 Adhoc 解析）

	Central/Latin America (N = 3084)	Central and Eastern Europe (N = 2093)	Western Europe/ Australia/New Zealand (N = 979)	Asia Pacific (N = 829)	North America (N = 195)
Lumbar spine T-score, mean (SD)	-2.97 (0.99)	-2.59 (1.06)	-2.36 (1.02)	-2.59 (0.95)	-2.24 (1.07)
Total hip T-score, mean (SD)	-2.52 (0.45)	-2.44 (0.47)	-2.42 (0.50)	-2.47 (0.47)	-2.46 (0.50)
Femoral neck T-score, mean (SD)	-2.76 (0.29)	-2.73 (0.29)	-2.71 (0.28)	-2.84 (0.30)	-2.73 (0.30)
Prevalent vertebral fracture, n (%)	515 (16.7)	446 (21.3)	181 (18.5)	147 (17.7)	28 (14.4)
Previous nonvertebral fracture, n (%)	467 (15.1)	643 (30.7)	252 (25.7)	158 (19.1)	40 (20.5)
10-year risk of major osteoporotic fracture, mean % (SD)	8.7 (4.5)	13.6 (6.7)	21.7 (10.8)	19.3 (9.7)	19.6 (9.1)
10-year risk of hip fracture, mean % (SD)	3.9 (3.2)	6.2 (4.8)	9.2 (7.4)	8.3 (6.7)	6.6 (6.0)

SD = standard deviation
Source: ISE 14-2.1.501, ISE 14-2.1.504, and ISE 14-2.1.503 of Study 20070337

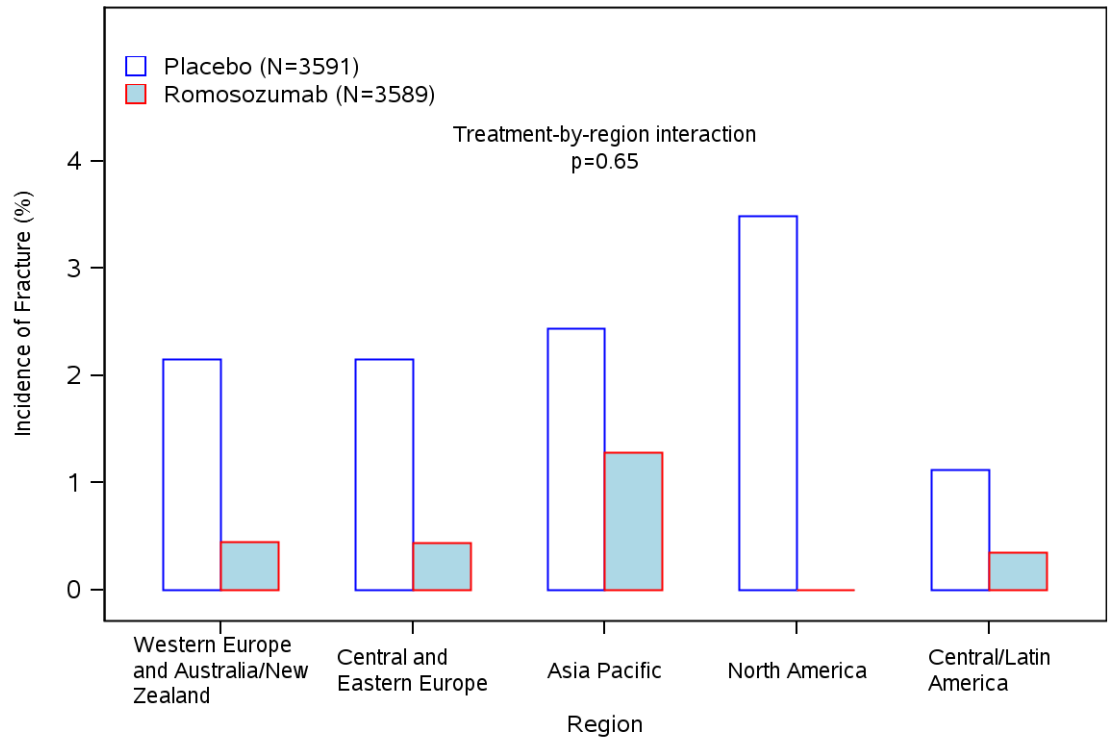
3.3.5.2　選択した地域別の有効性評価項目

新規椎体骨折のリスクの低減及び脊椎及び大腿骨近位部の BMD の変化は、評価を行った北米とその他のすべての地域との間で一致した。第 3.3.1 項で述べたように、12 カ月目における新規椎体骨折の主要評価項目の地域によるサブグループ解析の結果から、地域と投与群の交互作用はみられ

なかった。北米の主要評価項目のデータの解釈は、この地域の被験者数が少ないために影響を受けた。このため、新規椎体骨折の全体的な件数は極めて低かった。すなわち、北米の 12 カ月目の椎体骨折はプラセボ群では 3 件（3.5%）、ロモソズマブ群では 0 件（0.0%）だった（図 21）。

12 カ月目における大腿骨近位部及び腰椎の BMD のベースラインからの変化率については、これらのデータは地域間で一致しており、各地域でみられた BMD のベースラインからの変化率の平均値（プラセボとの差）の範囲は、腰椎で 12.2～14.4%、大腿骨近位部で 4.7～6.6%であった（図 22 及び図 23）。また、ロモソズマブの曝露量（C_{max} 及び C_{trough} で評価）は北米及びその他の地域の被験者間で同程度であった（モジュール 2.7.2 の第 3.5.4 項）。

図 21　地域別の 12 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
（椎体骨折の主要解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月 Adhoc 解析）



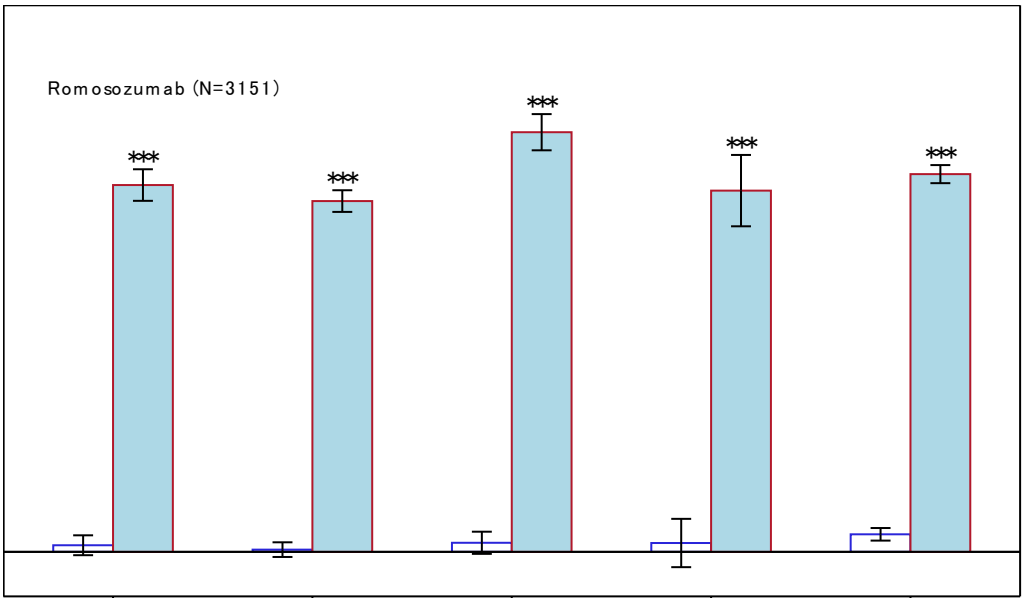
	Western Europe and Australia/New Zealand	Central and Eastern Europe	Asia Pacific	North America	Central/Latin America
pbo n/N1 (%)=	10/466 (2.1%)	20/929 (2.2%)	10/411 (2.4%)	3/86 (3.5%)	16/1430 (1.1%)
romo n/N1 (%)=	2/453 (0.4%)	4/915 (0.4%)	5/392 (1.3%)	0/97 (0.0%)	5/1464 (0.3%)
RRR (95% CI)=	77% (-14%, 96%)	79% (40%, 93%)	50% (-36%, 82%)	NE	70% (17%, 89%)
p-value*=	0.041	0.001	0.19	0.054	0.014

N = Number of subjects randomized
N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures
Relative risk reduction is based on the Mantel-Haenszel method adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables
*P-values are based on separate logistic regression models adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

[redacted]

NE = not estimable; RRR = relative risk reduction

図 22　地域別の 12 カ月目における DXA による腰椎の骨密度のベースラインからの変化率
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月 Adhoc 解析）



N = Number of subjects with values at baseline and at least one post-baseline visit at or before month 12

n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest

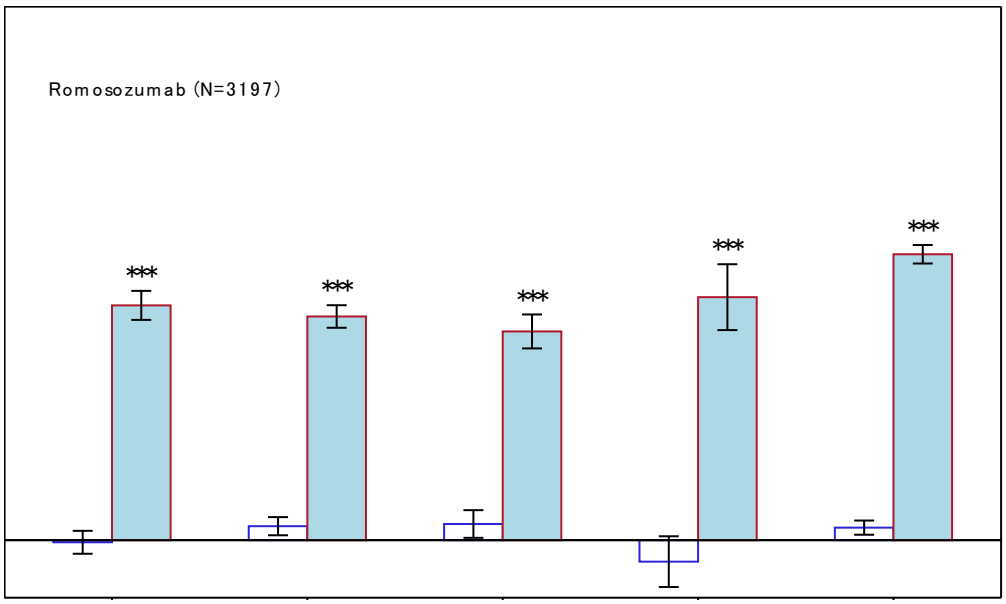
CI = confidence interval

Least squares means and 95% CIs based on ANCOVA model that adjusts for treatment, baseline value, machine type, baseline value-by-machine type interaction and age and prevalent fracture stratification variables.

* indicates p<0.05; ** indicates p<0.01; *** indicates p<0.001

[redacted]

図 23　地域別の 12 カ月目における DXA による大腿骨近位部の骨密度の
ベースラインからの変化率
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月 Adhoc 解析）



N = Number of subjects with values at baseline and at least one post-baseline visit at or before month 12
n = Number of subjects with evaluable data at the time point of interest
CI = confidence interval
Least squares means and 95% CIs based on ANCOVA model that adjusts for treatment, baseline value, machine type, baseline value-by-machine type interaction and age and prevalent fracture stratification variables.
* indicates p<0.05; ** indicates p<0.01; *** indicates p<0.001

[redacted]

3.3.6　性差

20070337 試験（女性）及び 20110174 試験（男性）の試験集団の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は表 33 及び表 34 で比較した。両集団は年齢のほか、ベースラインのカルシウム及び 25(OH)ビタミン D レベルも同様であった。

20070337 試験（女性）では、ロモソズマブはプラセボと比較して腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた。この増加は 6 カ月目から始まり 12 カ月の二重盲検期間を通してみられ、ロモソズマブ／デノスマブ群ではプラセボ／デノスマブ群に比べて有意な増加が 24 カ月目まで継続してみられた。20110174 試験（男性）では、ロモソズマブはプラセボと比較して 6 カ月目及び 12 カ月目の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた。いずれの投与群でも、すべての解剖学的部位（3 部位）におけるベースラインの平均 BMD スコアは 20110174 試験

（男性）の方が 20070337 試験（女性）よりも高かった（表 34）。このように、女性では男性よりもベースラインの BMD T スコアが低かったことから、BMD のベースラインからの増加率は 20070337 試験でロモソズマブを投与した女性被験者の方が 20110174 試験の男性被験者よりも大きく、プラセボとの大きな差が腰椎（12.7%対 10.9%）、大腿骨近位部（5.8%対 3.0%）及び大腿骨頸部（5.2%対 2.4%）で認められた（表 35）。ただし、両試験における BMD のベースラインからの変化の傾向は同じであり、両試験において、ロモソズマブ 210 mg QM 群ではプラセボと比較して 12 カ月目にすべての解剖学的部位（3 部位）における BMD 増加率の平均は統計学的に有意であった（表 36）。

以上より、20070337 試験と 20110174 試験の BMD を比較した結果、20070337 試験でみられた骨折の減少効果を骨粗鬆症の男性患者に外挿することは可能であると考える。

表 33　主な人口統計学的特性
20070337 及び 20110174 試験（無作為化被験者）

	Study 20070337 (Female)		Study 20110174 (Male)	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)
Age (years)				
n	3591	3589	82	163
Mean (SD)	70.8 (6.9)	70.9 (7.0)	71.5 (6.9)	72.4 (7.4)
Median	70.0	70.0	72.5	73.0
Min, Max	55, 90	55, 90	55, 85	56, 89
Age group – n (%)				
< 65 years	757 (21.1)	768 (21.4)	11 (13.4)	31 (19.0)
≥ 65 years	2834 (78.9)	2821 (78.6)	42 (51.2)	62 (38.0)
≥ 75 years	1121 (31.2)	1119 (31.2)	29 (35.4)	70 (42.9)
Weight (kg)				
n	3587	3581	82	163
Mean (SD)	57.96 (11.10)	57.91 (10.83)	70.84 (13.58)	71.74 (13.43)
Median	56.60	57.00	71.15	71.20
Min, Max	28.1, 133.0	22.3, 126.8	44.9, 107.0	44.6, 113.6
Height (cm)				
n	3587	3580	82	163
Mean (SD)	153.1 (7.4)	153.2 (7.3)	168.6 (8.0)	168.4 (9.1)
Median	153.0	153.0	169.5	168.0
Min, Max	123, 182	124, 178	150, 184	144, 191
BMI (kg/m^2)				
n	3587	3580	82	163
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	24.84 (3.99)	25.23 (3.82)
Median	24.30	24.20	24.96	24.86
Min, Max	13.3, 53.8	10.0, 49.5	16.2, 39.8	17.0, 37.5

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; QM = every month; SD = standard deviation

Source: Table 14-2.1 of Study 20070337, Table 14-2.2 and Table 14-2.9 of Study 20110174

表 34　主なベースライン時の特性
20070337 及び 20110174 試験（無作為化被験者）

	Study 20070337 (Female)		Study 20110174 (Male)	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)
Lumbar spine BMD T-score				
n	3481	3498	82	163
Mean (SD)	-2.71 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.33 (1.41)	-2.22 (1.19)
Median	-2.78	-2.82	-2.66	-2.41
Min, Max	-5.8, 2.0	-5.5, 1.8	-5.2, 3.3	-5.3, 2.1
Total hip BMD T-score				
n	3590	3589	82	163
Mean (SD)	-2.46 (0.47)	-2.48 (0.47)	-1.92 (0.65)	-1.92 (0.59)
Median	-2.52	-2.53	-1.89	-1.97
Min, Max	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.2, 0.1	-3.4, 0.5
Femoral neck BMD T-score				
n	3590	3589	82	163
Mean (SD)	-2.74 (0.29)	-2.76 (0.28)	-2.30 (0.52)	-2.34 (0.52)
Median	-2.72	-2.73	-2.40	-2.41
Min, Max	-3.5, -0.8	-3.6, -1.6	-3.3, -1.0	-3.4, -0.1
Calcium (corrected) (mg/dL)				
n	3584	3582	82	163
Mean (SD)	9.75 (0.38)	9.73 (0.38)	9.62 (0.33)	9.59 (0.33)
Median	9.70	9.70	9.60	9.60
Min, Max	7.6, 11.8	7.9, 12.9	9.0, 10.5	8.4, 10.5
25(OH)D (ng/mL)				
n	3584	3581	82	163
Mean (SD)	29.5 (11.5)	29.6 (10.6)	28.1 (5.9)	28.9 (8.5)
Median	27.2	27.2	28.1	26.8
Min, Max	17, 320	15, 269	20, 48	19, 72

25(OH)D = 25 hydroxyvitamin D; BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; QM = every month; SD = standard deviation.

Source: Table 14-2.1 and Table 14-2.9 of Study 20070337, Table 14-2.3 and Table 14-2.4 of Study 20110174

表 35　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化率
20070337（女性）及び 20110174 試験（男性）
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20070337 (Female)		Study 20110174 (Male)	
Percent Change From Baseline	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)
Lumbar spine				
n	3148	3151	79	157
LS Mean	0.4	13.1	1.2	12.1
(95% CI)	(0.2, 0.5)	(12.8, 13.3)	(0.2, 2.2)	(11.2, 13.0)
Difference from Placebo[a,b]		12.7 (12.4, 12.9)		10.9 (9.6, 12.2)
p-value		<0.001		<0.0001
Total hip				
n	3210	3197	79	158
LS Mean	0.3	6.0	-0.5	2.5
(95% CI)	(0.1, 0.4)	(5.9, 6.2)	(-1.1, 0.1)	(2.1, 2.9)
Difference from Placebo[a,b]		5.8 (5.6, 6.0)		3.0 (2.3, 3.7)
p-value		<0.001		<0.0001
Femoral neck				
n	3210	3197	79	158
LS Mean	0.3	5.5	-0.2	2.2
(95% CI)	(0.1, 0.5)	(5.2, 5.7)	(-1.0, 0.6)	(1.5, 2.9)
Difference from Placebo[a,b]		5.2 (4.9, 5.4)		2.4 (1.5, 3.3)
p-value		<0.001		<0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = number of subjects randomized; n = number of subjects with values at the time point of interest; QM = every month

[a] For 20070337, based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction.

[b] For 20110174, based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups

Source: Table 14-4.5.10, Table 14-4.5.11, Table 14-4.5.12 of Study 20070337, Table 14-4.6.1 and Table 14-4.2.1 of Study 20110174

表 36　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化量
20070337（女性）及び 20110174 試験（男性）
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20070337 (Women)		Study 20110174 (Men)	
Absolute Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)
Lumbar spine				
n	3148	3151	79	157
LS Mean	0.0031	0.1023	0.0105	0.1045
(95% CI)	(0.0021, 0.0042)	(0.1008, 0.1039)	(0.0018, 0.0192)	(0.0968, 0.1122)
Difference from Placebo		0.0992 (0.0974, 0.1010)		0.094 (0.083, 0.1049)
p-value		<0.001		<0.001
Total hip				
n	3210	3197	79	158
LS Mean	0.0016	0.0400	-0.0041	0.0195
(95% CI)	(0.0008, 0.0023)	(0.0391, 0.0410)	(-0.0084, 0.0003)	(0.016, 0.0229)
Difference from Placebo		0.0385 (0.0373, 0.0396)		0.0236 (0.0181, 0.0291)
p-value		<0.001		<0.001
Femoral neck				
n	3210	3197	79	158
LS Mean	0.0023	0.0334	-0.0015	0.015
(95% CI)	(0.0010, 0.0037)	(0.0319, 0.0348)	(-0.007, 0.0039)	(0.0104, 0.0196)
Difference from Placebo		0.0310 (0.0297, 0.0323)		0.0165 (0.0103, 0.0228)
p-value		<0.001		<0.001

BMD = bone mineral density; LOCF = last observation carried forward; N = number of subjects randomized; n = number of subjects in the primary efficacy analysis set; QM = every month

Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction

Source: ISE Table 14-4.3.500, ISE Table 14-4.3.501, ISE Table 14-4.3.502 of Study 20070337, ISE Table 14-4.1.501, ISE Table 14-4.2.501, ISE Table 14-4.3.501 of Study 20110174

3.3.7　日本人を対象としたサブグループ解析

3.3.7.1　女性被験者（20070337 試験）

12 カ月間のプラセボ対照被験者集団（20070337 及び 20101291 試験）の閉経後骨粗鬆症の日本人被験者の内訳を ISS 表 14j-1.2 に、閉経後骨粗鬆症の日本人被験者の内訳を用量別に ISS 表 14j-1.1 に示す。

20070337 試験の被験者集団全体及び日本人被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は表 37 及び表 38 で比較した。20070337 試験の日本人被験者において、人口統計学的特性及びベースライン時の特性はロモソズマブ群とプラセボ群で概して差はなかった。20070337 試験の日本人被験者の平均年齢（70.8 歳、範囲：60～88 歳）は被験者集団全体（70.9 歳、範囲：55～90 歳）と同程度であり、登録時に日本人被験者の 31.3%が 75 歳以上であった。日本人被験者の平均体重、身長及び BMI は被験者集団全体よりも低かった（表 37）。ベースラインの平均 BMD T スコアは、大腿骨近位部及び大腿骨頸部では被験者集団全体と日本人被験者集団で同程度であったが、腰椎では

日本人被験者集団の方がやや高かった（表 38）。ベースライン時に、日本人被験者の 21.3%に椎体骨折が確認されたが、被験者集団全体では 18.3%であった。45 歳以降に骨粗鬆症性骨折歴がある被験者の割合は、日本人被験者（38.4%）と被験者集団全体（35.2%）で同程度であった（表 38）。

表 39 及び表 40 に、12 カ月目及び 24 カ月目までの新規椎体骨折の発現率を示す。表 18 及び表 41 に、20070337 試験の被験者集団全体及び日本人被験者の部分集団での 12 カ月目までの臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、非椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化及び主要骨粗鬆症性骨折（股関節、手首、上腕骨及び臨床椎体）の発現率を示す。本試験では、日本人被験者におけるこれらの評価項目の統計学的な有意性を評価する検出力は設定しなかった。被験者集団全体と同様に、日本人被験者集団におけるすべての骨折の評価項目の発現率は、12 カ月目及び 24 カ月目までロモソズマブ群（12 カ月目）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）の方が対照群よりも一貫して低かった。

20070337 試験の日本人被験者では、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた（表 42）。日本人被験者でみられた BMD の増加は、12～24 カ月目にデノスマブ投与に移行した後もプラセボ／デノスマブ群と比較して維持された（24 カ月目の治療差は腰椎では 13.0%［95% CI：11.9、14.1］、大腿骨近位部では 5.0%［95% CI：4.2、5.8］及び大腿骨頸部では 4.2%［95% CI：3.0、5.4］）（表 42）。この結果は被験者集団全体の結果と一貫していた（第 3.2.2.1 項）。ロモソズマブを投与した被験者集団全体及び日本人被験者では、12 カ月目及び 24 カ月目にプラセボと比較したベースラインからの BMD の変化量は同様であることが示された（表 43）。選択したロモソズマブ 210 mg QM 投与では、すべての解剖学的部位（3 部位）における 12 カ月目の BMD 増加率の平均はプラセボと比較して統計学的に有意であった。また、抗ロモソズマブ抗体が 15 カ月目まで陽性又は陰性であった被験者で BMD の結果を比較した結果、日本人被験者及び被験者集団全体のいずれでも、抗体産生による有効性の減弱はないことが明らかになった（第 2.1.1 項）。

骨折の減少及び BMD に及ぼす効果は、20070337 試験の日本人被験者と被験者集団全体で同程度であることから、本試験の被験者集団全体で認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症日本人女性に対しても得られると合理的に考えられる。

表 37　20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団の主な人口統計学的特性
（無作為化被験者）

	Study 20070337 (Overall population)			Study 20070337 (Japanese population)		
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	All (N = 7180)	Placebo (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM (N = 247)	All (N = 492)
Age (years)						
n	3591	3589	7180	245	247	492
Mean (SD)	70.8 (6.9)	70.9 (7.0)	70.9 (7.0)	70.4 (6.6)	71.3 (6.8)	70.8 (6.7)
Median	70.0	70.0	70.0	71.0	71.0	71.0
Min, Max	55, 90	55, 90	55, 90	60, 88	60, 88	60, 88
Age group – n (%)						
< 65 years	757 (21.1)	768 (21.4)	1525 (21.2)	59 (24.1)	49 (19.8)	108 (22.0)
≥ 65 years	2834 (78.9)	2821 (78.6)	5655 (78.8)	186 (75.9)	198 (80.2)	384 (78.0)
≥ 75 years	1121 (31.2)	1119 (31.2)	2240 (31.2)	68 (27.8)	86 (34.8)	154 (31.3)
Weight (kg)						
n	3587	3581	7168	245	247	492
Mean (SD)	57.96 (11.10)	57.91 (10.83)	57.94 (10.96)	48.40 (6.50)	47.44 (6.43)	47.92 (6.48)
Median	56.60	57.00	56.90	47.20	47.10	47.15
Min, Max	28.1, 133.0	22.3, 126.8	22.3, 133.0	32.3, 73.0	32.0, 71.8	32.0, 73.0
Height (cm)						
n	3587	3580	7167	245	247	492
Mean (SD)	153.1 (7.4)	153.2 (7.3)	153.2(7.3)	150.6 (5.5)	150.2 (5.6)	150.4 (5.5)
Median	153.0	153.0	153.0	150.7	150.5	150.7
Min, Max	123, 182	124, 178	123, 182	125, 165	132, 163	125, 165
BMI (kg/m^2)						
n	3587	3580	7167	245	247	492
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	24.70 (4.36)	21.37 (2.84)	21.06 (2.93)	21.22 (2.89)
Median	24.30	24.20	24.20	21.10	21.20	21.10
Min, Max	13.3, 53.8	10.0, 49.5	10.0, 53.8	14.9, 32.8	14.3, 32.9	14.3, 32.9

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; QM = every month; SD = standard deviation.

Source: Table 14-2.1 and Table 14j-2.1 of Study 20070337

表 38　20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団の主なベースライン時の特性（無作為化被験者）

	Study 20070337 (Overall population)			Study 20070337 (Japanese population)		
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	All (N = 7180	Placebo (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM (N = 247)	All (N = 492)
Prior osteoporotic fracture at or after age 45 - n (%)						
yes	1258 (35.0)	1270 (35.4)	2528 (35.2)	94 (38.4)	95 (38.5)	189 (38.4)
no	2333 (65.0)	2319 (64.6)	4652 (64.8)	151 (61.6)	152 (61.5)	303 (61.6)
Prevalent vertebral fracture - n (%)						
yes	645 (18.0)	672 (18.7)	1317 (18.3)	46 (18.8)	59 (23.9)	105 (21.3)
no	2839 (79.1)	2795 (77.9)	5634 (78.5)	193 (78.8)	186 (75.3)	379 (77.0)
Not readable	107 (3.0)	122 (3.4)	229 (3.2)	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1.6)
Lumbar spine BMD T-score						
n	3481	3498	6979	232	229	461
Mean (SD)	-2.71 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.45 (0.82)	-2.41 (0.90)	-2.43 (0.86)
Median	-2.78	-2.82	-2.81	-2.51	-2.50	-2.50
Min, Max	-5.8, 2.0	-5.5, 1.8	-5.8, 2.0	-4.6, 0.6	-4.2, 0.8	-4.6, 0.8
Total hip BMD T-score						
n	3590	3589	7179	245	247	492
Mean (SD)	-2.46 (0.47)	-2.48 (0.47)	-2.47 (0.47)	-2.44 (0.47)	-2.44 (0.48)	-2.44 (0.47)
Median	-2.52	-2.53	-2.52	-2.47	-2.44	-2.45
Min, Max	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.5, -1.1	-3.5, -1.2	-3.5, -1.1
Femoral neck BMD T-score						
n	3590	3589	7179	245	247	492
Mean (SD)	-2.74 (0.29)	-2.76 (0.28)	-2.75 (0.29)	-2.82 (0.30)	-2.84 (0.30)	-2.83 (0.30)
Median	-2.72	-2.73	-2.72	-2.81	-2.82	-2.82
Min, Max	-3.5, -0.8	-3.6, -1.6	-3.6, -0.8	-3.5, -1.7	-3.5, -1.8	-3.5, -1.7
Calcium (corrected) (mg/dL)						
n	3584	3582	7166	244	245	489
Mean (SD)	9.75 (0.38)	9.73 (0.38)	9.74 (0.38)	9.43 (0.35)	9.47 (0.36)	9.45 (0.36)
Median	9.70	9.70	9.70	9.40	9.40	9.40
Min, Max	7.6, 11.8	7.9, 12.9	7.6, 12.9	8.7, 11.3	8.8, 11.4	8.7, 11.4
25(OH)D (ng/mL)						
n	3584	3581	7165	244	245	489
Mean (SD)	29.5 (11.5)	29.6 (10.6)	29.5 (11.1)	29.6 (7.3)	30.6 (7.9)	30.1 (7.6)
Median	27.2	27.2	27.2	28.6	29.6	28.8
Min, Max	17, 320	15, 269	15, 320	20, 62	20, 64	20, 64

25(OH)D = 25 hydroxyvitamin D; BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; N = number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; QM = every month; SD = standard deviation.

Source: Table 14-2.1, Table 14j-2.1, Table 14-2.9, and 14j-2.9 of Study 20070337

表 39　12 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
Statistic	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM (N = 247)
Incidence, n/N1 (%)	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	9/243 (3.7)	4/237 (1.7)
Risk Comparison Estimates				
Absolute risk reduction (%)[a] Point est (SE); (95% CI)	1.30 (0.26); (0.79, 1.80)		2.21 (1.53); (-0.80, 5.22)	
Risk ratio[a] Point est (SE)[b]; (95% CI) RRR (95% CI)[c]	0.27 (0.28); (0.16, 0.47) 73% (53, 84)		0.45 (0.56); (0.15, 1.33) 55% (-33, 85)	
Odds ratio[d] Point est (SE)[e]; (95% CI) p-value	0.27 (0.28); (0.15, 0.47) < 0.001		0.42 (0.62); (0.13, 1.42) 0.15	

CI = Confidence Interval; LOCF = last observation carried forward; Point est = point estimate; Q6M = every 6 months; QM = every month; RRR = relative risk reduction.

N = Number of subjects randomized

N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

[a] Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

[b] SE represents the standard error of log(risk ratio).

[c] Calculated from risk ratio as 100 * (1 – risk ratio)

[d] Based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p-value based on score test

[e] SE represents the standard error of log(odds ratio).

Source: Table 14-4.1.1 and Table 14j-4.1.1 of Study 20070337

表 40　24 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

Statistic	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 247)
Incidence, n/N1 (%)	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	11/243 (4.5)	4/237 (1.7)
Risk Comparison Estimates				
Absolute risk reduction (%)[a] Point est (SE); (95% CI)	1.89 (0.30); (1.30, 2.49)		2.99 (1.63); (-0.20, 6.18)	
Risk ratio[a] Point est (SE)[b]; (95% CI) RRR (95% CI)[c]	0.25 (0.24); (0.16, 0.40) 75% (60, 84)		0.37 (0.55); (0.13, 1.09) 63% (-9, 87)	
Odds ratio[d] Point est (SE)[e]; (95% CI) p-value	0.24 (0.25); (0.15, 0.39) < 0.001		0.35 (0.60); (0.11, 1.14) 0.070	

CI = Confidence Interval; LOCF = last observation carried forward; Point est = point estimate; Q6M = every 6 months; QM = every month; RRR = relative risk reduction.

N = Number of subjects randomized

N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

[a] Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

[b] SE represents the standard error of log(risk ratio).

[c] Calculated from risk ratio as 100 * (1 – risk ratio)

[d] Based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p-value based on score test

[e] SE represents the standard error of log(odds ratio).

Source: Table 14-4.1.1 and Table 14j-4.1.1 of Study 20070337

表 41　20070337 試験の日本人被験者集団における 12 カ月目及び 24 カ月目までの骨折の副次評価項目の概要

Fracture Category Time Point	Incidence (n/N1 [%]) Placebo and Romosozumab[a]		Ratio[b]	Relative Risk Reduction, % (95% CI)	Nominal p-value[c,d]
Clinical[d]	Pbo	Romo			
Month 12	11/245 (4.5)	5/247 (2.0)	0.50	50% (-44, 83)	0.19
Month 24	15/245 (6.1)	7/247 (2.8)	0.52	48% (-27, 79)	0.14
Nonvertebral[d]	Pbo	Romo			
Month 12	8/245 (3.3)	4/247 (1.6)	0.54	46% (-80, 84)	0.31
Month 24	12/245 (4.9)	6/247 (2.4)	0.54	46% (-45, 80)	0.22
Major nonvertebral[d]	Pbo	Romo			
Month 12	3/245 (1.2)	2/247 (0.8)	0.75	25% (-351, 87)	0.76
Month 24	6/245 (2.4)	3/247 (1.2)	0.56	44% (-126, 86)	0.41
New or worsening vertebral[c]	Pbo	Romo			
Month 12	9/243 (3.7)	5/237 (2.1)	0.56	44% (-54, 80)	0.28
Month 24	11/243 (4.5)	5/237 (2.1)	0.47	53% (-26, 83)	0.14
Hip[d]	Pbo	Romo			
Month 12	1/245 (0.4)	0/247 (0.0)	NE	NE	NE
Month 24	2/245 (0.8)	0/247 (0.0)	NE	NE	NE
Major osteoporotic[d]	Pbo	Romo			
Month 12	5/245 (2.0)	3/247 (1.2)	0.69	31% (-188, 84)	0.61
Month 24	7/245 (2.9)	4/247 (1.6)	0.66	34% (-127, 81)	0.51
Multiple new/ worsening vertebral[c]	Pbo	Romo			
Month 12	4/243 (1.6)	1/237 (0.4)	0.28	72% (-142, 97)	-
Month 24	6/243 (2.5)	1/237 (0.4)	0.19	81% (-54, 98)	-

NE = not estimable (due to no incidence of fracture in the romosozumab group); Pbo = placebo; Romo = romosozumab

N1 = Number of subjects in either the primary efficacy analysis set (new, worsening, and new/worsening vertebral fractures) or the full analysis set (clinical, nonvertebral, major nonvertebral, hip, and major osteoporotic fractures)

Major nonvertebral fracture includes fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm and hip. Major osteoporotic fractures include clinical vertebral fractures and fractures of the hip, forearm and humerus. Fractures associated with high trauma severity or pathologic fractures are excluded.

[a] Values represent romosozumab and placebo groups through month 12 and romosozumab/denosumab and placebo/denosumab groups through month 24.

[b] Risk or hazard ratio compared with placebo through month 12 or with placebo/denosumab through month 24; ratio < 1 favors romosozumab (month 12) or romosozumab/denosumab (month 24).

[c] Relative risk reduction is calculated from the risk ratio as 100 x (1 – risk ratio). Absolute risk reduction and risk ratio are based on Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. Nominal p-values for vertebral fracture endpoints are based on a logistic regression model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

[d] Relative risk reduction is calculated from the hazard ratio as 100 x (1 –hazard ratio). Absolute risk reduction is based on inverse-weighted method adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. Hazard ratio and nominal p-values for clinical, nonvertebral, major nonvertebral, hip, and major osteoporotic fractures are based on Cox proportional hazards model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

Source: Table 14j-4.2.1, Table 14j-4.3.1, Table 14j-4.4.1, Table 14j-4.4.3, Table 14j-4.4.7, Table 14j-4.4.9, and Table 14j-4.4.11 of Study 20070337

表 42　12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
Percent Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 247)
Month 12				
Lumbar spine				
n	3148	3151	230	216
LS Mean	0.4	13.1	0.3	15.2
(95% CI)	(0.2, 0.5)	(12.8, 13.3)	(-0.2, 0.7)	(14.4, 16.0)
Difference from Placebo[a]		12.7 (12.4, 12.9)		14.9 (14.0, 15.8)
p-value		<0.001		<0.001
Total hip				
n	3210	3197	241	232
LS Mean	0.3	6.0	0.5	5.3
(95% CI)	(0.1, 0.4)	(5.9, 6.2)	(0.1, 0.9)	(4.8, 5.8)
Difference from Placebo[a]		5.8 (5.6, 6.0)		4.8 (4.2, 5.5)
p-value		<0.001		<0.001
Femoral neck				
n	3210	3197	241	232
LS Mean	0.3	5.5	0.8	5.4
(95% CI)	(0.1, 0.5)	(5.2, 5.7)	(0.2, 1.5)	(4.7, 6.1)
Difference from Placebo[a]		5.2 (4.9, 5.4)		4.6 (3.7, 5.5)
p-value		<0.001		<0.001

Footnotes are on the last page of this table.

表 42　12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）（続き）

	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
Percent Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 241)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 234)
Month 24				
Lumbar spine				
n	2877	2861	205	190
LS Mean	5.5	16.6	7.3	20.2
(95% CI)	(5.3, 5.7)	(16.3, 16.8)	(6.7, 7.8)	(19.3, 21.2)
Difference from Placebo[a]		11.1 (10.8, 11.4)		13.0 (11.9, 14.1)
p-value		<0.001		<0.001
Total hip				
n	2918	2903	205	200
LS Mean	3.2	8.5	2.9	7.9
(95% CI)	(3.1, 3.3)	(8.3, 8.7)	(2.4, 3.4)	(7.2, 8.5)
Difference from Placebo[a]		5.3 (5.1, 5.5)		5.0 (4.2, 5.8)
p-value		<0.001		<0.001
Femoral neck				
n	2918	2903	205	200
LS Mean	2.3	7.3	3.6	7.9
(95% CI)	(2.1, 2.6)	(7.0, 7.5)	(2.8, 4.4)	(6.9, 8.8)
Difference from Placebo[a]		4.9 (4.7, 5.2)		4.2 (3.0, 5.4)
p-value		<0.001		<0.001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = number of subjects randomized; n = number of subjects in the primary analysis set with values at the time point of interest; QM = every month; Q6M = every 6 months.

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction.

Source: Table 14-4.5.10, Table 14-4.5.11, Table 14-4.5.12, Table 14j-4.5.10, Table 14j-4.5.11, Table 14j-4.5.12 of Study 20070337

表 43　12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化量
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
Absolute Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 247)
Month 12				
Lumbar spine				
n	3148	3151	230	216
LS Mean	0.0031	0.1023	0.002	0.104
(95% CI)	(0.0021, 0.0042)	(0.1008, 0.1039)	(-0.001, 0.005)	(0.099, 0.110)
Difference from Placebo		0.0992		0.102
		(0.0974, 0.1010)		(0.096, 0.108)
p-value		<0.001		<0.0001
Total hip				
n	3210	3197	241	232
LS Mean	0.0016	0.0400	0.002	0.031
(95% CI)	(0.0008, 0.0023)	(0.0391, 0.0410)	(0.000, 0.005)	(0.028, 0.034)
Difference from Placebo		0.0385		0.029
		(0.0373, 0.0396)		(0.025, 0.033)
p-value		<0.001		<0.0001
Femoral neck				
n	3210	3197	241	232
LS Mean	0.0023	0.0334	0.004 (0.001,	0.026
(95% CI)	(0.0010, 0.0037)	(0.0319, 0.0348)	0.007)	(0.022, 0.029)
Difference from Placebo		0.0310		0.022
		(0.0297, 0.0323)		(0.018, 0.027)
p-value		<0.001		<0.0001

Footnotes are on the last page of this table.

表 43　12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化量
20070337 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）（続き）

	Study 20070337 (Overall population)		Study 20070337 (Japanese population)	
Absolute Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 247)
Month 24				
Lumbar spine				
n	2877	2861	205	190
LS Mean	0.0439	0.1307	0.050	0.139
(95% CI)	(0.0425, 0.0452)	(0.1287, 0.1326)	(0.046, 0.054)	(0.133, 0.145)
Difference from Placebo		0.0868 (0.0845, 0.0891)		0.089 (0.082, 0.096)
p-value		<0.001		<0.0001
Total hip				
n	2918	2903	205	200
LS Mean	0.0212	0.0565	0.017 (0.014,	0.046
(95% CI)	(0.0203, 0.0220)	(0.0554, 0.0576)	0.020)	(0.043, 0.050)
Difference from Placebo		0.0353 (0.0340, 0.0367)		0.029 (0.025, 0.034)
p-value		<0.001		<0.0001
Femoral neck				
n	2918	2903	205	200
LS Mean	0.0146	0.0443	0.017 (0.013,	0.038
(95% CI)	(0.0130, 0.0162)	(0.0426, 0.0460)	0.021)	(0.033, 0.042)
Difference from Placebo		0.0297 (0.0282, 0.0312)		0.021 (0.015, 0.026)
p-value		<0.001		<0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects in the primary efficacy analysis set; QM = every month; Q6M = every 6 months

Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction

Source: ISE Table 14j-4.3.1, ISE Table 14j-4.3.2, ISE Table 14j-4.3.3, ISE Table 14-4.3.500, ISE Table 14-4.3.501, ISE Table 14-4.3.502

3.3.7.2　男性被験者（20110174 試験）

20110174 試験の日本人被験者集団の内訳は 20110174 試験表 14j-1.3 に示す。

20110174 試験の被験者集団全体及び日本人被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は表 44 及び表 45 で比較した。20110174 試験の日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性はロモソズマブ群とプラセボ群で概して差はなかった。20110174 試験の日本人被験者の平均年齢（75.1 歳、範囲 62～85 歳）は、被験者集団全体（72.1 歳、範囲：55～89 歳）と同程度であり、登録時に日本人被験者の 63%が 75 歳以上であった。日本人被験者の平均体重、身長及び BMI は被験者集団全体よりも低かった（表 44）。ベースラインの平均 BMD T スコアは、腰椎及び大腿骨頸部では被験者集団全体と日本人被験者集団で同程度であったが、大腿骨近位部では日本人被験者集団の方がやや低かった。腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインの平均

（SD）BMD T スコアは、日本人被験者集団ではそれぞれ−2.36（1.70）、−2.22（0.47）及び−2.43（0.32）であり、被験者集団全体ではそれぞれ−2.26（1.27）、−1.92（0.61）及び−2.33（0.52）であった（表 45）。

BMD のベースラインからの増加（%）は日本人被験者集団及び被験者集団全体の双方で認められた。20110174 試験の日本人被験者において、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目に腰椎の BMD を有意に増加させ（P<0.0001）、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD でも腰椎と同様にプラセボと比較して 12 カ月目に増加がみられたが、日本人被験者集団で統計学的な差を示す検出力はなかったことから、統計学的に有意な差はなかった（表 46）。腰椎 BMD のベースラインからの変化率（表 46）及びベースラインからの変化量（表 47）はいずれも日本人被験者集団と被験者集団全体で同様であった。また、抗ロモソズマブ抗体が 15 カ月目まで陽性又は陰性であった被験者で BMD の結果を比較した結果、日本人被験者及び被験者集団全体のいずれでも、抗体産生により有効性が減弱することはないことが明らかになった（第 2.1.2 項）。

表 44　20110174 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団の主な人口統計学的特性（無作為化被験者）

	Study 20110174 (Overall population)			Study 20110174 (Japanese population)		
	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)	All (N = 245)	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg QM (N = 18)	All (N = 27)
Age (years)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	71.5 (6.9)	72.4 (7.4)	72.1 (7.3)	75.3 (3.0)	75.0 (7.0)	75.1 (5.9)
Median	72.5	73.0	73.0	76.0	76.0	76.0
Min, Max	55, 85	56, 89	55, 89	68, 78	62, 85	62, 85
Age group – n (%)						
< 65 years	11 (13.4)	31 (19.0)	42 (17.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (7.4)
≥ 65 years	42 (51.2)	62 (38.0)	104 (42.4)	2 (22.2)	6 (33.3)	8 (29.6)
≥ 75 years	29 (35.4)	70 (42.9)	99 (40.4)	7 (77.8)	10 (55.6)	17 (63.0)
Weight (kg)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	70.84 (13.58)	71.74 (13.43)	71.44 (13.46)	53.22 (6.33)	57.62 (7.12)	56.16 (7.06)
Median	71.15	71.20	71.20	54.90	57.50	55.50
Min, Max	44.9, 107.0	44.6, 113.6	44.6, 113.6	44.9, 62.8	45.9, 74.8	44.9, 74.8
Height (cm)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	168.6 (8.0)	168.4 (9.1)	168.4 (8.8)	162.8 (6.7)	161.3 (9.0)	161.8 (8.2)
Median	169.5	168.0	168.0	159.0	159.2	159.1
Min, Max	150, 184	144, 191	144, 191	156, 171	148, 185	148, 185
BMI (kg/m^2)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	24.84 (3.99)	25.23 (3.82)	25.10 (3.88)	20.17 (2.78)	22.18 (2.49)	21.51 (2.71)
Median	24.96	24.86	24.86	20.27	22.76	21.68
Min, Max	16.2, 39.8	17.0, 37.5	16.2, 39.8	16.2, 23.8	17.9, 27.4	16.2, 27.4

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; QM = every month; SD = standard deviation.

N = Number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values.

Source: Table 14-2.1, Table 14-2.2, Table 14j-2.1, and Table 14j-2.2

表 45　20110174 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団の主なベースライン時の特性（無作為化被験者）

	Study 20110174 (Overall population)			Study 20110174 (Japanese population)		
	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)	All (N = 245)	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg QM (N = 18)	All (N = 27)
Lumbar spine BMD T-score						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	-2.33 (1.41)	-2.22 (1.19)	-2.26 (1.27)	-2.15 (2.62)	-2.46 (1.07)	-2.36 (1.70)
Median	-2.66	-2.41	-2.50	-3.14	-2.41	-2.71
Min, Max	-5.2, 3.3	-5.3, 2.1	-5.3, 3.3	-4.3, 3.3	-4.5, -0.6	-4.5, 3.3
Total hip BMD T-score						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	-1.92 (0.65)	-1.92 (0.59)	-1.92 (0.61)	-2.37 (0.47)	-2.15 (0.46)	-2.22 (0.47)
Median	-1.89	-1.97	-1.95	-2.38	-2.15	-2.15
Min, Max	-3.2, 0.1	-3.4, 0.5	-3.4, 0.5	-3.2, -1.9	-3.1, -1.2	-3.2, -1.2
Femoral neck BMD T-score						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	-2.30 (0.52)	-2.34 (0.52)	-2.33 (0.52)	-2.49 (0.17)	-2.40 (0.37)	-2.43 (0.32)
Median	-2.40	-2.41	-2.40	-2.45	-2.40	-2.45
Min, Max	-3.3, -1.0	-3.4, -0.1	-3.4, -0.1	-2.8, -2.3	-2.9, -1.7	-2.9, -1.7
Calcium (corrected) (mg/dL)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	9.62 (0.33)	9.59 (0.33)	9.60 (0.33)	9.53 (0.23)	9.59 (0.39)	9.57 (0.34)
Median	9.60	9.60	9.60	9.50	9.60	9.50
Min, Max	9.0, 10.5	8.4, 10.5	8.4, 10.5	9.2, 9.9	9.1, 10.3	9.1, 10.3
25(OH)D (ng/mL)						
n	82	163	245	9	18	27
Mean (SD)	28.1 (5.9)	28.9 (8.5)	28.6 (7.7)	26.7 (6.8)	26.9 (4.8)	26.8 (5.4)
Median	28.1	26.8	27.1	24.8	26.8	25.2
Min, Max	20, 48	19, 72	19, 72	20, 41	20, 35	20, 41

25(OH)D = 25 hydroxyvitamin D; BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; QM = every month; SD = standard deviation.

N = Number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values.

Source: Table 14-2.3, Table 14-2,4, Table 14j-2.3, and Table 14j-2.4

表 46　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化率
20110174 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20110174 (Overall population)		Study 20110174 (Japanese population)	
Percent Change From Baseline	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg QM (N = 163)	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg QM (N = 18)
Lumbar spine				
n	79	157	9	18
LS Mean (95% CI)	1.2 (0.2, 2.2)	12.1 (11.2, 13.0)	1.7 (-1.6, 5.0)	13.5 (10.7, 16.4)
Difference from Placebo[a]		10.9 (9.6, 12.2)		11.8 (7.2, 16.4)
p-value		<0.0001		<0.0001
Total hip				
n	79	158	9	18
LS Mean (95% CI)	-0.5 (-1.1, 0.1)	2.5 (2.1, 2.9)	0.9 (-1.0, 2.7)	2.1 (0.9, 3.3)
Difference from Placebo[a]		3.0 (2.3, 3.7)		1.2 (-1.1, 3.6)
p-value		<0.0001		0.2828
Femoral neck				
n	79	158	9	18
LS Mean (95% CI)	-0.2 (-1.0, 0.6)	2.2 (1.5, 2.9)	0.8 (-1.4, 3.0)	1.4 (-0.3, 3.1)
Difference from Placebo[a]		2.4 (1.5, 3.3)		0.6 (-2.3, 3.5)
p-value		<0.0001		0.6595

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = number of subjects randomized; n = number of subjects in the primary efficacy analysis set for the parameter of interest; QM = every month

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type (overall population only), machine type-by-baseline DXA BMD value (overall population only), baseline testosterone level, geographic region (stratification factor; overall population only), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups. Hologic bone densitometer was used for all Japanese subjects.

Source: Table 14-4.2.1, Table 14-4.4.1, Table 14-4.5.1, Table 14j-4.2.1, Table 14j-4.4.1, and Table 14j-4.5.1 of Study 20110174

表 47　12 カ月目における BMD のベースラインからの変化量
20110174 試験における被験者集団全体及び日本人被験者集団
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Study 20110174 (Overall population)		Study 20110174 (Japanese population)	
Absolute Change From Baseline	Placebo (N = 79)	Romosozumab 210 mg QM (N = 158)	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg QM (N = 18)
Lumbar spine				
n	79	157	9	18
LS Mean	0.0105	0.1045	0.0110	0.1066
(95% CI)	(0.0018, 0.0192)	(0.0968, 0.1122)	(-0.0149, 0.0369)	(0.088, 0.1252)
Difference from Placebo[a]		0.0940 (0.083, 0.1049)		0.0957 (0.0619, 0.1294)
p-value		<0.001		<0.001
Total hip				
n	79	158	9	18
LS Mean	-0.0041	0.0195	0.0058	0.0154
(95% CI)	(-0.0084, 0.0003)	(0.0160, 0.0229)	(-0.0069, 0.0185)	(0.0066, 0.0243)
Difference from Placebo[a]		0.0236 (0.0181, 0.0291)		0.0097 (-0.0066, 0.0260)
p-value		<0.001		0.23
Femoral neck				
n	79	158	9	18
LS Mean	-0.0015	0.0150	0.0049	0.0082
(95% CI)	(-0.007, 0.0039)	(0.0104, 0.0196)	(-0.0077, 0.0176)	(-0.0021, 0.0184)
Difference from Placebo[a]		0.0165 (0.0103, 0.0228)		0.0032 (-0.0139, 0.0204)
p-value		<0.001		0.70

BMD = bone mineral density; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects in the primary efficacy analysis set; QM = every month

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type (overall population only), machine type-by-baseline DXA BMD value (overall population only), baseline testosterone level, geographic region (stratification factor; overall population only), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups. Hologic bone densitometer was used for all Japanese subjects.

Source: Table 14-4.1.501, Table 14-4.2.501, Table 14-4.3.501, Table 14j-4.1.501, Table 14j-4.2.501, Table 14j-4.3.501

3.3.8　骨折のハイリスク被験者集団を対象としたサブグループ解析

20070337 試験から骨粗鬆症患者における有効性及び安全性が示されたが、骨粗鬆症性骨折リスクが極めて高い被験者は、本試験にはプラセボ投与期が含まれていることから除外した。しかし、ロモソズマブは新規作用機序を有する骨粗鬆症治療薬であり、投与開始 12 カ月以内に効果が速やかに得られる注射剤であること、さらに本剤の長期使用経験が限られていることを考慮し、申請者はロモソズマブの投与は骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とすることが適切であると考える。本項は日本のガイドライン中の記載に基づき骨折の危険性の高い被験者集団を定義することにより、20070337 試験で認められた有効性が、骨折の危険性の高い被験者で合理的に予測可能であることを示すことを意図している。骨折の「ハイリスク」の基準は日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（JSBMR, 2012）には記載されていないが、過去の試験を引用して以下のリスク因子は骨折リスクが高いことを予測する独立したリスク因子であると言及している。

- 腰椎 BMD が−3.3SD 未満である
- 2 個以上の既存椎体骨折がある

- 半定量評価法によるグレード 3 の既存椎体骨折がある

上記に基づいて、20070337 試験においてこれら 3 つの因子を 1 つ以上持つ被験者集団の結果を被験者集団全体と骨折及び BMD について比較した。さらに日本人で上記の因子を 1 つ以上持つ被験者集団と日本人被験者集団の BMD を比較した。

20070337 試験における被験者集団全体及びハイリスク被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 48 及び表 49 で比較し示す。20070337 試験のハイリスク被験者において、人口統計学的特性及びベースライン時の特性はロモソズマブ群とプラセボ群で概して差がなかった。20070337 試験のハイリスク被験者の平均年齢（70.7 歳、範囲 55～89 歳）は被験者集団全体（70.9 歳、範囲：55～90 歳）と同程度であり、登録時にハイリスク被験者の 30.3%が 75 歳以上であった。ハイリスク被験者の平均体重、身長及び BMI は被験者集団全体よりも低かった（表 48）。ベースラインの平均 BMD T スコアはハイリスク被験者の方が低く、特に腰椎では低かった（表 49）。ベースライン時に、ハイリスク被験者の 27.8%に既往の椎体骨折が確認され（被験者集団全体では 18.3%）、ハイリスク被験者の 40.8%には 45 歳以降に骨粗鬆症性骨折の既往があった（被験者集団全体では 35.2%）（表 49）。

表 50、表 51 及び表 52 に、12 カ月目及び 24 カ月目までの骨折の発現率を示す。被験者集団全体の解析と一致して、ハイリスク被験者における骨折の発現率は、12 カ月及び 24 カ月時点ではロモソズマブ群（12 カ月目）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）の方が対照群よりも一貫して低かった。

20070337 試験のハイリスク被験者では、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた（表 53）。ハイリスク被験者にみられた BMD の増加は、12～24 カ月目にデノスマブに移行した後もプラセボ／デノスマブ群と比較して維持された（24 カ月目の治療差は腰椎 13.0 %［95% CI：12.4, 13.6］、大腿骨近位部 6.3 %［95% CI：5.9, 6.7］及び大腿骨頸部 5.7 %［95% CI：5.3, 6.2 ］）（表 53）。この結果は被験者集団全体の結果と一致していた（第 3.2.2.1 項）。

20070337 試験では日本人のハイリスク被験者を日本人集団全体と比較した。日本人のハイリスク被験者でも、24 カ月目に日本人集団全体と同様に BMD の増加がみられた（24 カ月目の治療差は腰椎 15.1%［95% CI：11.6、18.6］、大腿骨近位部 5.5%［95% CI：2.9、8.1］及び大腿骨頸部 4.4%［95% CI：1.3、7.5］）（表 54）。以上より、日本のガイドライン（原発性骨粗鬆症の診断基準［JSBMR, 2012］）の記述を踏まえて定義したハイリスク被験者及び日本人のハイリスク被験者の双方で、ロモソズマブは有効性を示した。

表 48　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の主な人口統計学的特性
（最大の解析対象集団）

	Overall Subjects in Study 20070337			High Risk Subjects in Study 20070337		
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)	All (N = 2313)
Sex - n (%)						
Female	3591 (100.0)	3589 (100.0)	7180 (100.0)	1152 (100.0	1161 (100.0)	2313 (100.0)
Ethnicity - n (%)						
Hispanic or Latino	1416 (39.4)	1427 (39.8)	2843 (39.6)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Not Hispanic or Latino	2175 (60.6)	2162 (60.2)	4337 (60.4)	1151 (99.9)	1160 (99.9)	2311 (99.9)
Race - n (%)						
White	2052 (57.1)	2063 (57.5)	4115 (57.3)	569 (49.4)	566 (48.8)	1135 (49.1)
Asian	441 (12.3)	425 (11.8)	866 (12.1)	112 (9.7)	102 (8.8)	214 (9.3)
Black or African American	74 (2.1)	77 (2.1)	151 (2.1)	21 (1.8)	30 (2.6)	51 (2.2)
American Indian/Alaska Native	63 (1.8)	64 (1.8)	127 (1.8)	21 (1.8)	29 (2.5)	50 (2.2)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	59 (1.6)	60 (1.7)	119 (1.7)	28 (2.4)	30 (2.6)	58 (2.5)
Other	901 (25.1)	900 (25.1)	1801 (25.1)	401 (34.8)	404 (34.8)	805 (34.8)

Footnotes are on the last page of this table.

表 48　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の主な人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（続き）

	Overall Subjects in Study 20070337			High Risk Subjects in Study 20070337		
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)	All (N = 2313)
Age (years)						
n	3591	3589	7180	1152	1161	2313
Mean (SD)	70.8 (6.9)	70.9 (7.0)	70.9 (7.0)	70.8 (6.9)	70.6 (6.9)	70.7 (6.9)
Median	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
Min, Max	55, 90	55, 90	55, 90	55, 89	55, 89	55, 89
Geriatric group - n (%)						
≥ 65 years	2834 (78.9)	2821 (78.6)	5655 (78.8)	924 (80.2)	904 (77.9)	1828 (79.0)
≥ 75 years	1121 (31.2)	1119 (31.2)	2240 (31.2)	354 (30.7)	347 (29.9)	701 (30.3)
Weight (kg)						
n	3587	3581	7168	1150	1159	2309
Mean (SD)	57.96 (11.10)	57.91 (10.83)	57.94 (10.96)	54.63 (9.03)	55.06 (9.71)	54.84 (9.38)
Median	56.60	57.00	56.90	54.00	54.20	54.00
Min, Max	28.1, 133.0	22.3, 126.8	22.3, 133.0	31.7, 90.2	30.9, 90.2	30.9, 90.2
Height (cm)						
n	3587	3580	7167	1150	1159	2309
Mean (SD)	153.1 (7.4)	153.2 (7.3)	153.2 (7.3)	151.5 (7.5)	151.8 (7.4)	151.6 (7.5)
Median	153.0	153.0	153.0	151.2	151.5	151.5
Min, Max	123, 182	124, 178	123, 182	123, 178	124, 175	123, 178
BMI (kg/m^2)						
n	3587	3580	7167	1150	1159	2309
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	24.70 (4.36)	23.84 (3.81)	23.90 (3.92)	23.87 (3.87)
Median	24.30	24.20	24.20	23.50	23.60	23.50
Min, Max	13.3, 53.8	10.0, 49.5	10.0, 53.8	14.9, 40.1	14.2, 41.5	14.2, 41.5

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; N = Number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; Q6M = every 6 months; QM = every month; SD = standard deviation.

Source: Table 14-2.1 of Study 20070337 and ISE Table 14j-2.5

表 49　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の主なベースライン時の疾患特性（最大の解析対象集団）

	Overall Subjects in Study 20070337			High Risk Subjects in Study 20070337		
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)	All (N = 2313)
Prevalent vertebral fracture - n (%)						
Yes	645 (18.0)	672 (18.7)	1317 (18.3)	325 (28.2)	317 (27.3)	642 (27.8)
No	2839 (79.1)	2795 (77.9)	5634 (78.5)	793 (68.8)	808 (69.6)	1601 (69.2)
Not readable	107 (3.0)	122 (3.4)	229 (3.2)	34 (3.0)	36 (3.1)	70 (3.0)
Prior osteoporotic fracture at or after age 45 - n (%)						
Yes	1258 (35.0)	1270 (35.4)	2528 (35.2)	475 (41.2)	468 (40.3)	943 (40.8)
No	2333 (65.0)	2319 (64.6)	4652 (64.8)	677 (58.8)	693 (59.7)	1370 (59.2)
Lumbar spine BMD T-score						
n	3481	3498	6979	1143	1158	2301
Mean (SD)	-2.71 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.72 (1.04)	-3.71 (0.68)	-3.71 (0.68)	-3.71 (0.68)
Median	-2.78	-2.82	-2.81	-3.71	-3.70	-3.71
Min, Max	-5.8, 2.0	-5.5, 1.8	-5.8, 2.0	-5.8, 0.2	-5.5, 1.0	-5.8, 1.0
Lumbar spine BMD T-score - n (%)						
≤ -3.0	1433 (39.9)	1493 (41.6)	2926 (40.8)	1058 (91.8)	1067 (91.9)	2125 (91.9)
> -3.0 and ≤ -2.5	673 (18.7)	689 (19.2)	1362 (19.0)	27 (2.3)	29 (2.5)	56 (2.4)
> -2.5	1375 (38.3)	1316 (36.7)	2691 (37.5)	58 (5.0)	62 (5.3)	120 (5.2)
Missing	110 (3.1)	91 (2.5)	201 (2.8)	9 (0.8)	3 (0.3)	12 (0.5)
Total hip BMD T-score						
n	3590	3589	7179	1151	1161	2312
Mean (SD)	-2.46 (0.47)	-2.48 (0.47)	-2.47 (0.47)	-2.64 (0.43)	-2.64 (0.42)	-2.64 (0.43)
Median	-2.52	-2.53	-2.52	-2.65	-2.66	-2.66
Min, Max	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.5, -0.2	-3.5, -0.6	-3.5, -0.2
Total hip BMD T-score - n (%)						
≤ -2.5	1863 (51.9)	1909 (53.2)	3772 (52.5)	777 (67.4)	787 (67.8)	1564 (67.6)
> -2.5	1727 (48.1)	1680 (46.8)	3407 (47.5)	374 (32.5)	374 (32.2)	748 (32.3)
Missing	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

Footnotes are on the last page of this table.

表 49　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の主なベースライン時の疾患特性（最大の解析対象集団）（続き）

	Overall Subjects in Study 20070337			High Risk Subjects in Study 20070337		
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)	All (N = 2313)
Femoral neck BMD T-score						
n	3590	3589	7179	1151	1161	2312
Mean (SD)	-2.74 (0.29)	-2.76 (0.28)	-2.75 (0.29)	-2.80 (0.32)	-2.82 (0.29)	-2.81 (0.31)
Median	-2.72	-2.73	-2.72	-2.78	-2.80	-2.79
Min, Max	-3.5, -0.8	-3.6, -1.6	-3.6, -0.8	-3.5, -0.8	-3.6, -1.9	-3.6, -0.8
Femoral neck BMD T-score - n (%)						
≤ -2.5	3185 (88.7)	3217 (89.6)	6402 (89.2)	1008 (87.5)	1051 (90.5)	2059 (89.0)
> -2.5	405 (11.3)	372 (10.4)	777 (10.8)	143 (12.4)	110 (9.5)	253 (10.9)
Missing	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; N = Number of randomized subjects; n = number of subjects with nonmissing values; Q6M = every 6 months; QM = every month

Source: Table 14-2.1 of Study 20070337 and ISE Table 14j-2.5

表 50　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の 12 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

	Overall Subjects		High Risk Subjects	
Statistic	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3589)	Placebo (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM (N = 1161)
Incidence, n/N1 (%)	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	36/1070 (3.4)	7/1083 (0.6)
Risk Comparison Estimates				
Absolute risk reduction (%)[a] Point est (SE); (95% CI)	1.30 (0.26); (0.79, 1.80)		2.72 (0.60) (1.54, 3.89)	
Risk ratio[a] Point est (SE)[b]; (95% CI) RRR (95% CI)[c]	0.27 (0.28); (0.16, 0.47) 73% (53, 84)		0.19 (0.41) (0.09, 0.43) 81% (57, 91)	
Odds ratio[d] Point est (SE)[e]; (95% CI) p-value	0.27 (0.28); (0.15, 0.47) < 0.001		0.19 (0.42) (0.08, 0.42) < 0.001	

CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; Point est = point estimate; Q6M = every 6 months; QM = every month; RRR = relative risk reduction; SE = standard error.

N = Number of subjects randomized

N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

[a] Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

[b] SE represents the standard error of log(risk ratio).

[c] Calculated from risk ratio as 100 x (1 – risk ratio)

[d] Based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p-value based on score test

[e] SE represents the standard error of log(odds ratio).

Source: Table 14-4.1.1 of Study 20070337 and ISE 14j-4.1.5.1

表 51　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の 24 カ月目までの新規椎体骨折の発現率
（有効性の主要解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析）

Statistic	Overall Subjects		High Risk Subjects	
	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)
Incidence, n/N1 (%)	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	50/1072 (4.7)	9/1085 (0.8)
Risk Comparison Estimates				
Absolute risk reduction (%)[a] Point est (SE); (95% CI)	1.89 (0.30); (1.30, 2.49)		3.83 (0.70) (2.46, 5.20)	
Risk ratio[a] Point est (SE)[b]; (95% CI)	0.25 (0.24); (0.16, 0.40)		0.18 (0.36) (0.09, 0.36)	
RRR[c]	75%		82%	
Odds ratio[d] Point est (SE)[e]; (95% CI)	0.24 (0.25); (0.15, 0.39)		0.17 (0.37) (0.08, 0.35)	
p-value	< 0.001		< 0.001	

LOCF = last observation carried forward; Point est = point estimate; Q6M = every 6 months; QM = every month; RRR = relative risk reduction; SE = standard error

N = Number of subjects randomized

N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures

Positive values for absolute risk reduction and values < 1 for risk ratio and odds ratio favor romosozumab.

[a] Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables

[b] SE represents the standard error of log(risk ratio).

[c] Calculated from risk ratio as 100 x (1 – risk ratio)

[d] Based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; p-value based on score test

[e] SE represents the standard error of log(odds ratio).

Source: Table 14-4.1.1 of Study 20070337 and ISE Table 14j-4.1.5.1

表 52　12 カ月目及び 24 カ月目までの新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折の発現率
（20070337 試験の被験者集団全体及びハイリスク被験者）

	Month 12					
	New Vertebral Fracture		Clinical Fracture		Nonvertebral Fracture	
Statistic	Placebo	Romo	Placebo	Romo	Placebo	Romo
Overall Population						
Incidence, n/N (%)[a]	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)	75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)
Odds ratio (95% CI)[b]	0.27 (0.15, 0.47)		NA		NA	
Risk or hazard ratio (95% CI)[c]	0.27 (0.16, 0.47)		0.64 (0.46, 0.89)		0.75 (0.53, 1.05)	
Relative risk reduction[d]	73%		36%		25%	
Nominal p-value[b,c]	< 0.001		0.008		0.096	
Adjusted p-value[e]	< 0.001		0.008		0.096	
High Risk Subjects						
Incidence, n/N (%)[a]	36/1070 (3.4)	7/1083 (0.6)	35/1152 (3.0)	25/1161 (2.2)	26/1152 (2.3)	25/1161 (2.2)
Odds ratio (95% CI)[b]	0.19 (0.08, 0.42)		-		-	
Risk or hazard ratio (95% CI)[c]	0.19 (0.09, 0.43)		0.71 (0.42, 1.18)		0.95 (0.55, 1.65)	
Relative risk reduction[d]	81%		29%		5%	
Nominal p-value[b,c]	< 0.001		0.18		0.86	

Footnotes are on the last page of this table.

表 52　12 カ月目及び 24 カ月目までの新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折の発現率（20070337 試験の被験者集団全体及びハイリスク被験者）（続き）

Month 24						
	New Vertebral Fracture		Clinical Fracture		Nonvertebral Fracture	
Statistic	Placebo	Romo	Placebo	Romo	Placebo	Romo
Overall Population						
Incidence, n/N (%)[a]	84/3327(2.5)	21/3325 (0.6)	147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)	129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)
Odds ratio (95% CI)[b]	0.24 (0.15, 0.39)		NA		NA	
Risk or hazard ratio (95% CI)[c]	0.25 (0.16, 0.40)		0.67 (0.52, 0.87)		0.75 (0.57, 0.97)	
Relative risk reduction[d]	75%		33%		25%	
Nominal p- value[b,c]	< 0.001		0.002		0.029	
Adjusted p-value[e]	< 0.001		0.096		0.057	
High Risk Subjects						
Incidence, n/N (%)[a]	50/1072 (4.7)	9/1085 (0.8)	49/1152 (4.3)	36/1161 (3.1)	40/1152 (3.5)	36/1161 (3.1)
Odds ratio (95% CI)[b]	0.17 (0.08, 0.35)		-		-	
Risk or hazard ratio (95% CI)[c]	0.18 (0.09, 0.36)		0.73 (0.47, 1.12)		0.90 (0.57, 1.41)	
Relative risk reduction[d]	82%		27%		10%	
Nominal p-value[b,c]	< 0.001		0.15		0.63	

CI = confidence interval; NA = not applicable; Romo = romosozumab

N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set (new vertebral fractures) or the full Analysis set (clinical and nonvertebral fractures).

[a] Values represent percentage of subjects with fracture in the romosozumab group versus the placebo group at month 12 and in the romosozumab/denosumab group versus the placebo/denosumab group at month 24.

[b] Odds ratio for new vertebral fracture was based on logistic regression model adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables; nominal p-value was based on score test.

[c] Risk ratio (new vertebral fracture) or hazard ratio (clinical and nonvertebral fracture) compared with placebo at month 12 or with placebo/denosumab at month 24; ratio < 1 favors romosozumab (month 12) or romosozumab/denosumab (month 24). For new vertebral fracture, risk ratio was based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age and prevalent vertebral fracture stratification variables. For clinical and nonvertebral fractures, hazard ratio and nominal p-value were based on Cox proportional hazards model adjusting for age and prevalent vertebral fracture stratification variables.

[d] Calculated from risk or hazard ratio as 100 x (1 – risk or hazard ratio)

[e] Adjusted p-values represent the prespecified sequential testing procedure used to control multiplicity for the global study and are presented for the global population only. In this procedure, the co-primary endpoints were test first (each at $\alpha = 0.05$) followed by clinical fracture at month 12, nonvertebral fracture at months 12 and 24 (with the Hochberg procedure used to control for multiple comparisons within the step), and clinical fracture at month 24. No sequential testing was planned for the Japanese subset of Study 20070337.

Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1 of Study 20070337, ISE Table 14j-4.1.5.1, ISE Table 14j-4.1.5.2, and ISE Table 14j-4.1.5.3

表 53　20070337 試験における被験者全体及びハイリスク被験者の 12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率
（ANCOVA モデル）
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	Overall Subjects				High Risk Subjects			
Percent Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	Difference From Placebo/ Denosumab[a]	p-value[a]	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1152)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1161)	Difference From Placebo/ Denosumab[a]	p-value[a]
Month 12								
Lumbar spine, n	3148	3151			1037	1046		
LS Mean (95% CI)	0.4 (0.2, 0.5)	13.1 (12.8, 13.3)	12.7 (12.4, 12.9)	< 0.001	0.5 (0.2, 0.8)	15.5 (15.1, 15.8)	14.9 (14.5, 15.4)	< 0.001
Total hip , n	3210	3197			1040	1039		
LS Mean (95% CI)	0.3 (0.1, 0.4)	6.0 (5.9, 6.2)	5.8 (5.6, 6.0)	< 0.001	0.1 (-0.1, 0.3)	7.0 (6.7, 7.3)	6.9 (6.5, 7.2)	< 0.001
Femoral neck, n	3210	3197			1040	1039		
LS Mean (95% CI)	0.3 (0.1, 0.5)	5.5 (5.2, 5.7)	5.2 (4.9, 5.4)	< 0.001	-0.1 (-0.5, 0.3)	6.0 (5.6, 6.4)	6.1 (5.7, 6.5)	< 0.001
Month 24								
Lumbar spine, n	2877	2861			967	944		
LS Mean (95% CI)	5.5 (5.3, 5.7)	16.6 (16.3, 16.8)	11.1 (10.8, 11.4)	< 0.001	6.2 (5.8, 6.5)	19.2 (18.7, 19.7)	13.0 (12.4, 13.6)	< 0.001
Total hip, n	2918	2903			958	944		
LS Mean (95% CI)	3.2 (3.1, 3.3)	8.5 (8.3, 8.7)	5.3 (5.1, 5.5)	< 0.001	3.5 (3.3, 3.8)	9.8 (9.5, 10.1)	6.3 (5.9, 6.7)	< 0.001
Femoral neck, n	2918	2903			958	944		
LS Mean (95% CI)	2.3 (2.1, 2.6)	7.3 (7.0, 7.5)	4.9 (4.7, 5.2)	< 0.001	2.4 (2.0, 2.9)	8.2 (7.7, 8.7)	5.7 (5.3, 6.2)	< 0.001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = number of subjects randomized; n = number of subjects with evaluable data at the time point of interest; Q6M = every 6 months; QM = every month

[a] Based on analysis of covariance model adjusting for treatment, age, and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction, without adjustment for multiplicity

Source: Table 14-4.5.10, Table 14-4.5.11, Table 14-4.5.12 of Study 20070337, ISE Table 14j-4.1.1.1, ISE Table 14j-4.1.1.2, and ISE Table 14j-4.1.1.3

表 54　20070337 試験における全日本人被験者及び日本人のハイリスク被験者の 12 カ月目及び 24 カ月目における BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA モデル）
（BMD の主要解析対象集団、LOCF）

	All Japanese Subjects				High Risk Japanese Subjects			
Percent Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 247)	Difference From Placebo/ Denosumab[a]	p-value[a]	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 45)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 40)	Difference From Placebo/ Denosumab[a]	p-value[a]
Month 12								
Lumbar spine, n	230	216			43	37		
LS Mean (95% CI)	0.3 (-0.2, 0.7)	15.2 (14.4, 16.0)	14.9 (14.0, 15.8)	< 0.001	0.5 (-0.5, 1.5)	18.5 (16.1, 20.9)	18.0 (15.5, 20.6)	< 0.001
Total hip , n	241	232			44	38		
LS Mean (95% CI)	0.5 (0.1, 0.9)	5.3 (4.8, 5.8)	4.8 (4.2, 5.5)	< 0.001	0.5 (-0.6, 1.7)	5.1 (3.5, 6.7)	4.6 (2.6, 6.6)	< 0.001
Femoral neck, n	241	232			44	38		
LS Mean (95% CI)	0.8 (0.2, 1.5)	5.4 (4.7, 6.1)	4.6 (3.7, 5.5)	< 0.001	0.3 (-1.2, 1.9)	5.2 (3.4, 7.0)	4.9 (2.6, 7.2)	< 0.001
Month 24								
Lumbar spine, n	205	190			38	31		
LS Mean (95% CI)	7.3 (6.7, 7.8)	20.2 (19.3, 21.2)	13.0 (11.9, 14.1)	< 0.001	9.3 (7.7, 10.8)	24.4 (21.1, 27.7)	15.1 (11.6, 18.6)	< 0.001
Total hip, n	205	200			38	30		
LS Mean (95% CI)	2.9 (2.4, 3.4)	7.9 (7.2, 8.5)	5.0 (4.2, 5.8)	< 0.001	3.1 (1.8, 4.4)	8.6 (6.4, 10.8)	5.5 (2.9, 8.1)	< 0.001
Femoral neck, n	205	200			38	30		
LS Mean (95% CI)	3.6 (2.8, 4.4)	7.9 (6.9, 8.8)	4.2 (3.0, 5.4)	< 0.001	4.0 (2.0, 5.9)	8.4 (5.8, 10.9)	4.4 (1.3, 7.5)	0.006

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; N = number of subjects randomized; n = number of subjects with evaluable data at the time point of interest; Q6M = every 6 months; QM = every month

[a] Based on analysis of covariance model adjusting for treatment, age, and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction, without adjustment for multiplicity

Source: ISE Table 14j-4.5.10, ISE Table 14j-4.5.11, ISE Table 14j-4.5.12, ISE Table 14j-4.1.1.4, ISE Table 14j-4.1.1.5, and ISE Table 14j-4.1.1.6

3.3.9　部分集団解析の要約

3.3.9.1　被験者集団全体

閉経後骨粗鬆症女性（20070337 試験）を対象とした主要評価項目（coprimary endpoints）のサブグループ解析では、検討した被験者背景に関わらず、ロモソズマブの有効性が一貫していることが示された。同様に、腰椎及び大腿骨近位部の BMD の変化率のサブグループ解析では、すべてのベースラインの BMD T スコアの範囲及びその他の被験者背景においてロモソズマブは BMD を増加させることが示された。サブグループ全体を通してみられたロモソズマブの効果は、閉経後骨粗鬆症の広範な患者集団において BMD の増加及び椎体骨折の発生の抑制に有効であることを示唆している。地域別の解析では、腰椎及び大腿骨近位部の BMD の変化率は、北米及びその他の地域の間で類似しており、ロモソズマブはすべての地域で BMD を統計学的に有意に増加させた。副次評価項目である非椎体骨折においては、本試験の全体的な骨折率は予測よりも低く（年間の予測発現率 3.5%に対し、プラセボ群の発現率は 2.1%）、投与群と地域間に有意な交互作用が認められた。中央／ラテンアメリカ（無作為化集団の 43.0%を占める）では、投与開始後 12 カ月でプラセボ群に認められた非椎体骨折の発現率は予測よりも低く（1.2%, 予測発現率：3.5%）、ロモソズマブ群では非椎体骨折の発現率に更なる減少はみられなかった（発現率：1.5%）。一方で、その他の地域では、12 カ月目までの非椎体骨折率はプラセボ群で 2.7%、ロモソズマブ群で 1.6%であった（相対リスク減少率は 42%［95% CI: 11、63］、名目上の P 値は 0.012、post hoc）。

骨粗鬆症の男性（20110174 試験）を対象に主要評価項目（12 カ月目における腰椎 BMD のベースラインからの変化率）のサブグループ解析を以下のサブグループ因子について実施した：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）、骨折歴（あり、なし）及びベースラインの腰椎 BMD T スコア（−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）。ロモソズマブの有効性は、検討したベースライン時の特性にかかわらず一貫していた。また、主要評価項目について検討したすべてのサブグループにおいて、ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与はプラセボと比較して 12 カ月目の腰椎 BMD を統計学的に有意に改善した。

ロモソズマブが BMD に及ぼす効果は、20110174 試験の男性と 20070337 試験の女性で同様であることから、20070337 試験で認められた骨折に対する効果は骨粗鬆症の男性においても得られると合理的に考えられる。

3.3.9.2　日本人被験者集団

閉経後骨粗鬆症日本人女性（20070337 試験）では同試験の被験者集団全体と同様に、12 カ月目及び 24 カ月目までのすべての骨折の評価項目の発現率は、ロモソズマブ群（12 カ月目）又はロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）の方が対照群よりも一貫して低かった。20070337 試験の日本人被験者では、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させた（第 3.3.7.1 項）。閉経後骨粗鬆症日本人女性にみられた BMD の増加は、12～24 カ月目にデノスマブ投与に移行した後もプラセボ／デノスマブ群と比較して維持され、この結果は被験者集団全体の結果と一致していた。

20110174 試験の骨粗鬆症の日本人男性では、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月目に腰椎の BMD を有意に増加させたが（P<0.0001）、サブグループの日本人男性被験者数が少なかったことから、12 カ月目の大腿骨近位部又は大腿骨頸部における BMD の増加はプラセボと比較して統計学的に有意ではなかった（第 3.3.7.2 項）。

3.3.9.3 個々の多地域共同臨床試験における日本人被験者集団と被験者集団全体との一致性

20070337 試験の日本人被験者の解析では、新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折の発現率はプラセボ群と比較してロモソズマブ群（12 カ月目）で、プラセボ／デノスマブ群と比較してロモソズマブ／デノスマブ群（24 カ月目）で低いことが示された。ロモソズマブ群の日本人被験者ではプラセボ群と比較して、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD も有意に増加した。したがって、本試験で認められた骨折に対する効果は、閉経後骨粗鬆症日本人女性においても得られると合理的に考えられる。20110174 試験では日本人被験者が少なかったが、有効性の結果は被験者集団全体と概ね一致していた。

3.3.9.4 骨折のハイリスク被験者集団における有効性

20070337 試験の被験者集団全体及びハイリスク被験者の新規椎体骨折（主要評価項目）、臨床骨折（副次評価項目）及び非椎体骨折（副次評価項目）の発現率をそれぞれ表 52 に示す。ハイリスク被験者数は少なかったが（被験者集団全体の約 3 分の 1 に相当する 2313 例）、ハイリスク被験者を対象に行なった主な 3 つの骨折の評価項目すべてにおいて、ロモソズマブはプラセボよりも良好な結果が得られた。

20070337 試験のハイリスク被験者において、ロモソズマブはプラセボと比較して 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を有意に増加させ（表 53）、BMD の増加はハイリスク被験者が 12～24 カ月目にデノスマブに移行した後も、プラセボ／デノスマブ群と比較してロモソズマブ／デノスマブ群で維持された（第 3.3.8 項）。日本人のハイリスク被験者においても日本人被験者集団全体に認められた 12 カ月及び 24 カ月時点の BMD 増加と同程度の増加が、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部で認められた（表 54）。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の考察

4.1 被験者集団全体

12 カ月間のロモソズマブ 210 mg QM 投与（選択した用量、頻度及び投与期間）は、治療歴のない被験者及びアレンドロネートの使用歴のある被験者の両方で有効であることが示され、他の用法と比べて有害事象の発現率の増加はみられなかった。

推奨用法・用量である 210 mg SC QM 投与は、第 II 相試験（20060326 及び 20101291 試験）の有効性及び安全性データに加え、PK/PD に基づいた曝露量－反応解析の結果に基づいている（モジュール 2.7.2）。有害事象を増加させることなく最も高い効果が得られる用法（用量、頻度及び期間）

を特定するべく、第 II 相試験で複数の用量（20060326 及び 20101291 試験）、期間、及び投与間隔（20060326 試験）について評価した。その結果、ロモソズマブは頑健な用量－曝露量－反応関係を示したことから、第 III 相臨床開発プログラムで検討した 210 mg QM を推奨用法・用量とした。

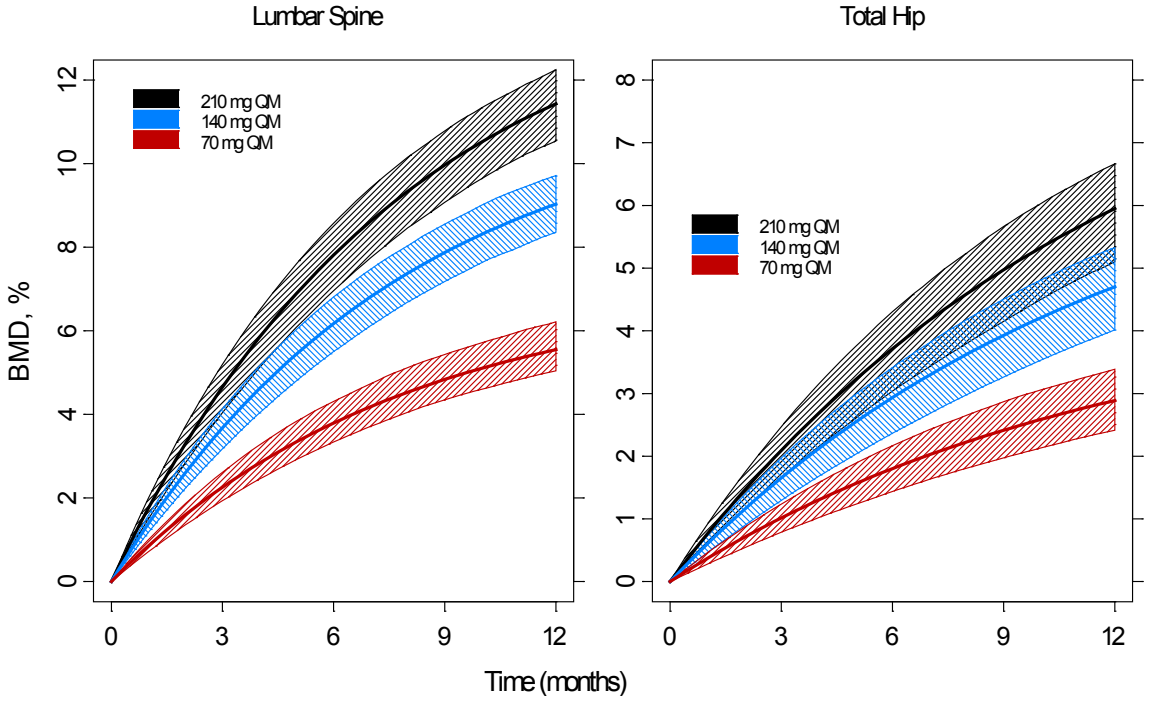
20060326 及び 20101291 試験の QM 群を併合した BMD データの解析では、ロモソズマブ 210 mg QM 投与でみられた腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の増加は、他のロモソズマブ用法（70 及び 140 mg QM）と比べて最も大きかった（12 カ月時点）（第 3.2.2.4 項）。具体的には、210 mg QM 及び 140 mg QM 投与では 6 カ月及び 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD に一貫してベースラインからの増加がみられた（P<0.001）のに対し、ロモソズマブ 70 mg QM 投与で認められた BMD の効果は特に投与早期に弱く、6 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率はプラセボと同程度であった。また、210 mg QM 投与では、2 つの実薬対照（20060326 試験のアレンドロネート並びに 20060326 試験及び 20080289 試験のテリパラチド）と比べて腰椎及び大腿骨近位部の BMD を増加させた。210 mg SC QM の投与により骨形成マーカーは最大かつ最長の上昇を示し、P1NP、BSAP 及びオステオカルシン値の中央値は 6～12 カ月間にわたりベースライン値よりも高値が持続したが、140 mg SC QM 投与では 3～6 カ月間前後までしか持続しなかった（20060326 試験第 10.2.項及び 20101291 試験第 10.2.3 項）。骨形成マーカーに用量依存的な上昇がみられたのに対し、骨吸収を反映するマーカーの低下においては弱い用量依存性が示された。この結果から、ロモソズマブ 210 mg QM 投与は 140 mg QM 投与と比較して骨形成の促進には強い影響を及ぼすが、用量依存的な更なる骨吸収の抑制効果はないことが示唆された。

ロモソズマブの 3 カ月間隔の Q3M 投与では、有効性の指標である BMD 及び BTM 値は検討した 2 用量のいずれにおいても有意に低かった。具体的には 210 mg Q3M 投与及び 70 mg QM 投与では、12 カ月時点の BMD に基づく効果は 2 群間で類似していた（20060326 試験第 10.1 項及び第 10.2 項）。ビスホスホネートの使用歴がある被験者を対象とした用量範囲探索試験は実施しなかった。一方で、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部における BMD 増加量は、20080289 試験でビスホスホネートの使用歴がありロモソズマブ 210 mg QM に切り替えられた被験者の方が、20060326 試験でアレンドロネートからロモソズマブ 140 mg QM に切り替えられた被験者よりも大きかった。なお、ロモソズマブ 210 mg QM 投与の安全性及び免疫原性のプロファイルでは、用量範囲探索試験で検討した他の用法と異なる特性は示唆されなかった（モジュール 2.7.4）。

上述した臨床データの考察結果に加えて、PK/PD モデリング及びシミュレーションの結果も 210 mg QM 投与を支持している。すなわち、用量－BMD モデル（図 24 及びモジュール 2.7.2 第 3.6 項）を用いてシミュレーションを行った結果、210 mg SC QM 投与でみられた 12 カ月時点での BMD の増加は、他の用法と比べて大きかった。

20110174 試験（骨粗鬆症の男性）で用いたロモソズマブの用法・用量である 12 カ月間の 210 mg SC QM 投与は、薬物動態及び安全性プロファイルが男性と女性で同様であること、同用法・用量は閉経後骨粗鬆症女性を対象としたグローバル第 III 相試験で用いた用法・用量であることから、女性被験者集団の有効性を男性被験者集団にブリッジできるように選択した。ロモソズマブの有効性は女性被験者集団と男性被験者集団で類似していることが示された（第 3.3.6 項）。

図 24　PMO 被験者のプラセボで補正した腰椎及び大腿骨近位部 BMD 変化率のシミュレーション：ロモソズマブ用量別の経時推移



Solid lines and shaded areas represent the simulated mean and 95% CI for each dosing regimen.
Source: Section 3.6.2 of Module 2.7.2

投与期間

第 II 相試験である 20060326 試験の初期投与期間は 24 カ月であった。同試験でみられた BMD の増加速度と増加量及び骨形成マーカー上昇の程度から、最大の効果は投与開始後最初の 12 カ月間に得られることが示された。各 QM 投与時点のロモソズマブ投与前に採取した試料を用いて骨形成マーカーの評価を行った。その結果、2 カ月目から 9 カ月目の間に骨形成マーカーはベースライン値又はベースライン値を下回る値（用量及びマーカーの種類による）となり、その後投与継続中はその値が維持された。骨吸収マーカーである sCTX は 12 カ月時点までベースライン値を下回る値が維持されていた。以上の結果から、以降の第 II 相及び第 III 相試験、並びに 20060326 試験の再投与期におけるロモソズマブの投与期間として 12 カ月間を選択した。12 カ月の投与期間の妥当性として、20070337 試験で骨折の抑制効果がみられ、全試験を通して 12 カ月間のロモソズマブ投与中に BMD が継続して増加し、椎体骨折及び臨床骨折の発現が有意に減少していることが BMD 及び BTM データから示唆されていることを挙げられる。

プラセボと比較した椎体骨折及び臨床骨折リスクの低下は 20070337 試験で最初の 1 年間でみられ、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、全試験で 6 カ月目から 12 カ月目を通じて継続して増加した（20070337 試験、付録表 61 及び図 2、主要試験以外のプラセボ対照試験表 23、表 24 及び表 25、用量範囲探索試験、表 26 及び図 7）。また、20070337 試験の投与後の測定時点における P1NP 値（20080289 試験の投与後の測定時点、及び 20060326 試験の 12 カ月目のロモソズマブ投与後の P1NP 値）に一過性の上昇が認められ、12 カ月の投与期間にわたり骨形成を継続して刺激していることが示唆された。一方で、全体的な傾向として P1NP は 1 カ月目に最高値に達した後、ベースラインに戻った（第 3.2.3 項）。同様に sCTX の一過性の低下も投与後の測定時点にみられ

た。全体として、BTM レベルから、骨形成を促進させ骨吸収を阻害するロモソズマブ特有の作用はロモソズマブ投与開始後最初の 12 カ月間に最も顕著に表れることが示された（20060326 試験第 10.3.2.4 項、図 14q-4.5.3、図 14q-4.5.2 及び図 14q-4.5.4）。

ベネフィット・リスク

推奨用法・用量であるロモソズマブ 210 mg QM 投与の良好なベネフィット・リスク比は、7,180 例を対象に骨折を評価した 20070337 試験及び 20110174 試験で確認された。すべての試験で有害事象の発現率はいずれのロモソズマブ用量でも同程度であり、ロモソズマブに対する中和抗体の発現率も同程度であった。

要約

主要な第 III 相試験（20070337 試験）の有効性、安全性及び臨床薬理的な評価は、骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症の女性被験者に対して、ロモソズマブ 210 mg SC QM を 12 カ月間投与することを支持する結果を示した。また、20110174 試験の結果に基づき、閉経後骨粗鬆症女性の結果を骨粗鬆症男性患者に外挿することは可能であると考える。

4.2　日本人患者に対する推奨用量

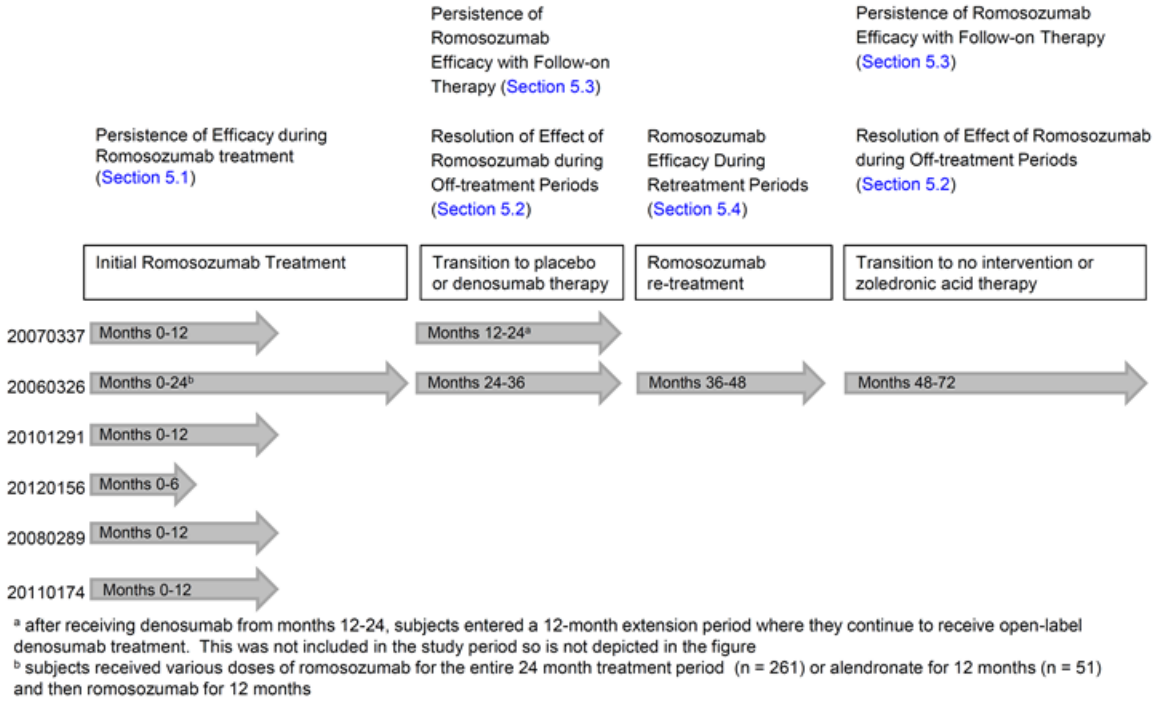
用量-反応プロファイルは、20101291 試験の日本人被験者集団と 20060326 試験の非日本人被験者集団で同様であった。閉経後骨粗鬆症の日本人被験者（20101291 試験）で示されたロモソズマブの有効性と低 BMD の閉経後骨粗鬆症の非日本人被験者（20060326 試験）で示された有効性の比較に基づき評価した結果、日本人患者と非日本人患者の推奨用量は同一である。BMD の増加率は、20101291 試験の日本人被験者の方が 20060326 試験の非日本人被験者よりも大きかったが、12 カ月目におけるベースラインからの BMD の変化量は両試験の 210 mg SC QM 投与被験者間で同様であった（表 28）。20070337 試験（女性被験者）と 20110174 試験（男性被験者）の BMD を比較した結果、両試験の 210 mg QM 投与では、すべての解剖学的部位（3 部位）で 12 カ月時点の BMD 増加率の平均はプラセボと比較して統計学的に有意であり、両試験のロモソズマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意義のあるベースラインからの BMD 増加率が認められた（表 35）。また、20110174 試験の全体的な結果は、被験者集団全体と日本人男性被験者で一貫していた。したがって、非日本人患者及び日本人患者に対するロモソズマブの 210 mg SC QM 投与は適切であると考える。

5. 効果の持続及び耐薬性

閉経後女性を対象とした主要試験（20070337 試験）では、ロモソズマブを 1 年間投与した後に骨吸収抑制薬を継続治療薬として投与する試験デザインでロモソズマブの評価を行った。20070337 試験の結果に男性を対象とした 12 カ月間の主要試験（20110174 試験）及び他の試験結果を併せて、ロモソズマブ投与期間中及び継続治療中のロモソズマブによる効果の持続（第 5.1 項）、実薬の非投与期間中のロモソズマブ効果の消失（第 5.2 項）、並びに再投与期間中の効果（第 5.3 項）に関する情報を提示した。

本章の構成及び各項に該当する臨床試験を図 25 に示した。各項でデータの対象とした被験者数の詳細は、試験別に第 2 項に示した。

図 25 効果の持続及び耐薬性に関連する臨床試験データの内訳



a after receiving denosumab from months 12-24, subjects entered a 12-month extension period where they continue to receive open-label denosumab treatment. This was not included in the study period so is not depicted in the figure
b subjects received various doses of romosozumab for the entire 24 month treatment period (n = 261) or alendronate for 12 months (n = 51) and then romosozumab for 12 months

5.1 ロモソズマブによる効果の持続

5.1.1 ロモソズマブ投与期間中の効果

「ロモソズマブ投与期間中の効果」は、継続治療の開始前にロモソズマブを投与した期間（20070337、20110174、20101291 及び 20080289 試験の最初の 12 カ月間、20060326 試験の最初の 24 カ月間、20120156 試験の最初の 6 カ月間）に認められた効果を指す。

ロモソズマブ投与期間中の骨折

20070337 試験では、12 カ月目までの骨折関連評価項目として、12 カ月間のロモソズマブ投与により骨折リスク低下が得られたかどうかを評価した。12 カ月目までの骨折リスクの低下は、プラセボに比べて統計学的に有意だった（73%リスク低下、多重性の調整後 P<0.001）。新規椎体骨折リスクの低下は投与期間の早期に明らかに認められ、以降も継続して有益であることが示唆された。ロ

モソズマブ群では、6カ月目までに新規椎体骨折を発現した被験者は14例であり（第3.2.1.3及び図1）、6～12カ月目に新規椎体骨折が発現した被験者は2例であった（12カ月目までに合計16例に発現、表17）。12カ月目までの臨床骨折リスク（非椎体骨折及び臨床［症候性］椎体骨折）はロモソズマブ投与により36%（95% CI［11～54］）低下し、プラセボと比較して有意に低下した（P=0.008）。Kaplan-Meier法による最初の臨床骨折までの期間曲線（図26）では、2曲線間の分離が初期に始まり全投与期間にわたり継続することが示されている。

ロモソズマブ投与期間中のBMD

20070337試験及び20110174試験、並びに他の4試験を通じて、ロモソズマブ210 mg QM投与により腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDはプラセボと比べて6カ月目から増加がみられ、12カ月目まで継続して増加した（第2項、第3.2.2項、及び各試験のCSR）。20060326試験では、高用量群でプラセボに比べて有意なBMD増加が3カ月目から、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のBMDに認められた（20060326試験表10-3及び表10-4）。全試験を通じていずれのQM用法でも、BMDは早期に増加し始め、全投与期間にわたり増加が持続した。

ロモソズマブ投与期間中のBTM

全試験を通じていずれのロモソズマブ用量でも、ロモソズマブ投与期間中に骨形成マーカーの上昇と骨吸収マーカーの低下がみられ、本剤の特性であるデュアル・エフェクトが反映されていた。20070337試験、20110174試験、プラセボ対照解析対象集団（主要試験を除く）、用量範囲探索解析対象集団、及び20080289試験のBTMデータを、第3.2.3.1項、第3.2.3.2項、第3.2.3.3項、第3.2.3.4項及び第3.2.3.5項にそれぞれ示した。

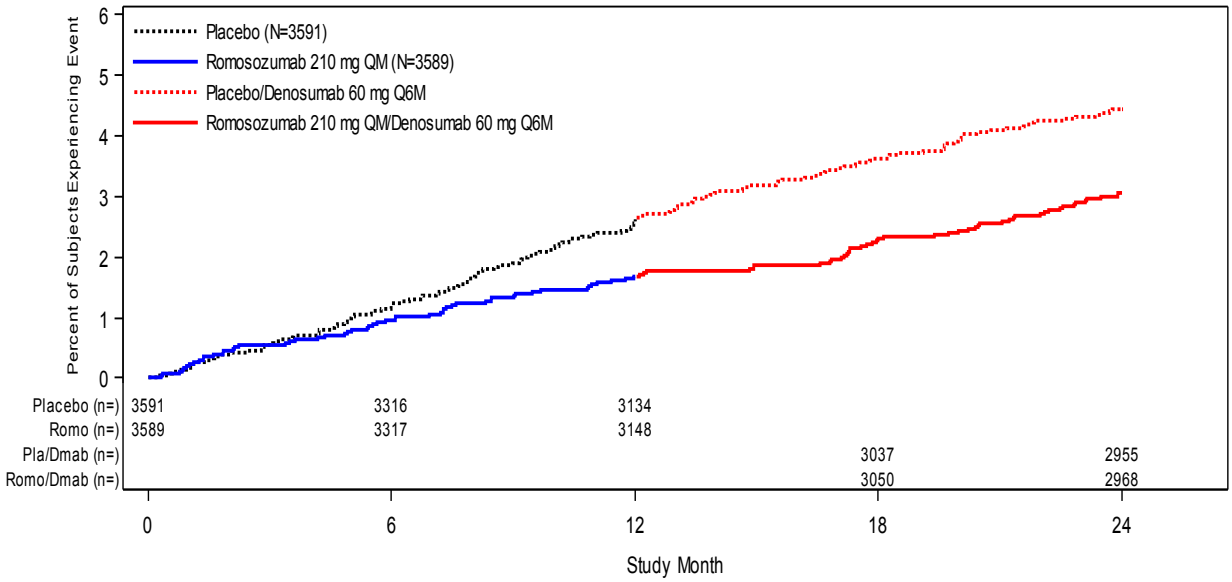
20070337試験のロモソズマブ投与期中のP1NPレベルの推移を第3.2.3.1項図10に示した。20070337試験では、BTMレベル（ロモソズマブ初回投与後かつ次回のロモソズマブ投与直前の値を評価）から、骨形成マーカーは急激に上昇した後9カ月目までにベースライン値に戻ることが示された。同様のパターンが主要試験以外の試験でも認められた（第3.2.3.3項）。機序は十分に解明されていないが、この自己制御と思われる機序は、骨芽細胞系で古典的Wntシグナル伝達及び細胞増殖の負の調節因子である複数のシグナル伝達が誘導されたことと関連がある（モジュール2.4）。転写に変化が起きると同時に生じる骨前駆細胞の減少は、骨形成の刺激に対する自己制御の進行と一致している（Taylor et al, 2016）。この制御にもかかわらず、ロモソズマブ投与後7～14日間に行ったBTMの測定結果から、20070337試験及び主要試験以外の試験で各回のロモソズマブ投与後にP1NPの一過性の上昇が示され（第3.2.3項）、ロモソズマブは全投与期間にわたり骨形成を継続して刺激していることが示唆されており、12カ月の投与期間を通じて認められたロモソズマブによるBMDの増加を裏付けている。

20070337試験におけるロモソズマブ群の投与期間（ロモソズマブ投与期及び継続期）にわたるsCTXレベルを、第3.2.3.1項図11に示した。ロモソズマブを投与したとき、sCTX値はロモソズマブ投与開始後の早期に低下し、中央値の最大の低下は最初の14日目にみられた。この効果はロモソズマブ投与期間を通じて概ね維持され、ロモソズマブ210 mg QM群では12カ月時点までsCTXレベルはベースライン値よりも低値が維持された。同様の推移が主要試験以外の試験でもみられた。20060326試験でロモソズマブQM群のsCTX値は、全投与期間にわたりプラセボ群よりも低値が維

持された（第 3.2.3 項）。P1NP と同様に、投与後期間に測定した sCTX 値には一過性の低下がみられ、継続して認められた BMD 増加はこの推移からも裏付けられている。

ロモソズマブを最初の 12 カ月以降に継続投与したときにみられた骨吸収抑制効果のエビデンスも 20060326 試験で得られた。20060326 試験のすべてのロモソズマブ投与群のデータを併合し、12 カ月間を超えてロモソズマブ投与したときの sCTX 値（QM 投与時にロモソズマブ投与前に採取した試料から得た値）の推移を図 29 に示した。最初の 24 カ月間（ロモソズマブ初期投与期）を通じて骨吸収抑制効果が持続したことを示している。同図は継続期及び再投与期まで試験を継続した被験者のデータのみを示しているが、20060326 試験の全被験者集団を反映している。

図 26　Kaplan-Meier 法による最初の臨床骨折までの期間曲線（最大の解析対象集団）（20070337 試験の 24 カ月解析）



N = Number of subjects randomized
n = Number of subjects at risk for event at time point of interest

[redacted]

5.1.2　継続治療中のロモソズマブ効果

「継続治療」は、ロモソズマブ投与から切り替えて骨吸収抑制薬を投与した試験期間に行われた治療を指す。継続治療期間を含む試験は、20070337 及び 20060326 試験の 2 試験であった。20070337 試験では、12 カ月間のロモソズマブ又はプラセボ投与後、12 カ月間デノスマブを投与する継続期を設けた。この 24 カ月間の試験期間を完了後、適格な被験者を 12 カ月の延長期（24～36 カ月目）に移行させ、最初の割り付け情報については盲検性を維持したまま非盲検下でデノスマブ 60 mg SC Q6M 投与を継続した。2006326 試験では、ロモソズマブの初期投与及び再投与期後にそれぞれ継続治療期間を設けた。具体的には 24 カ月間のプラセボ又はロモソズマブの初期投与期（0～24 カ月）の後に 12 カ月のデノスマブ又はプラセボを投与する継続期（24～36 カ月）を設け

た。さらに 12 カ月間のロモソズマブ再投与期（36～48 カ月）後の 24 カ月間にゾレドロン酸を投与する若しくは無処置とした追跡期（48～72 カ月）を設けた。

継続治療中の骨折リスク低下

20070337 試験では、24 カ月間（12 カ月間のロモソズマブ又はプラセボ投与後にデノスマブを 12 カ月間投与）の骨折リスクの低下を評価した。2 年目には全被験者にデノスマブが投与されたが、1 年目のロモソズマブ投与で得られた骨折リスクの低下が 2 年目にも同様に認められるかどうかを判定した。ロモソズマブ／デノスマブ投与により、24 カ月目までの新規椎体骨折リスクはプラセボ／デノスマブに比べて 75%低下した（リスク比 = 0.25、95% CI［0.16～0.40］、P<0.001）。2 年目には両群ともにデノスマブが投与されたが、1 年目にロモソズマブが投与された被験者ではプラセボが投与された被験者に比べて、継続治療中の骨折が少なかった（それぞれ、5 及び 25 件）（20070337 試験表 10-1）。24 カ月時点にロモソズマブ／デノスマブ群でみられた臨床骨折リスクは、プラセボ／デノスマブ群と比べて低く、名目上の P 値は有意であった（相対リスク低下 33%、95% CI［13～48］、名目上の P 値は 0.002、補正済み P 値は 0.096）（表 18 及び第 3.2.1 項）。これらのデータから、プラセボ群でも継続期には実薬が投与されているが、試験 1 年目にロモソズマブが投与された群では 24 カ月目まで継続して骨折リスクを相対的に低下させることが明らかになった。つまり、12 カ月間のロモソズマブ投与により骨折リスクは低下すること、及びロモソズマブ投与中に増加した骨密度が、その後デノスマブにより骨折リスクの低減が維持させるための基盤となっていることが示唆された。

継続治療中の BMD

20070337 試験でロモソズマブ投与後にデノスマブを継続投与したとき、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は 24 カ月目まで継続して増加した。12 カ月目からはロモソズマブ群とプラセボ群の両群にデノスマブが投与されたが、12 カ月時点にロモソズマブ投与群で認められたプラセボとの BMD 増加量の差は継続期を通して維持された。24 カ月時点の BMD のベースラインからの変化率におけるプラセボとの差の平均は、ロモソズマブ／デノスマブ群ではプラセボ／デノスマブ群に比べて有意に増加していた（各部位 P<0.001）（第 3.2.2.1 項）。24 カ月時点のロモソズマブ／デノスマブ群の BMD は、プラセボ／デノスマブ群に比べて腰椎で 11.1%、大腿骨近位部で 5.3%、及び大腿骨頸部で 4.9%の増加が認められた（表 20）。これらのデータから、ロモソズマブ群の BMD 増加は、デノスマブへの切替え後も継続していることが示された。両群でデノスマブへ切替えられた後に認められた BMD の増加は、ロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群で同程度であり、最初の 12 カ月間に生じた BMD の大きな差が維持されていた。同様に、24 カ月目まで認められた椎体骨折リスクも、ロモソズマブ／デノスマブ群ではプラセボ／デノスマブ群と比べて低く、BMD 増加と符合する結果であった。20060326 試験の継続期にデノスマブを投与したときの結果も 20070337 試験でみられた BMD の増加と符合するものであり、初期投与期のロモソズマブ投与により増加した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD はさらに増加した（2006326 試験第 10.3.3 項）。図 27 の右図に示すように、継続期（24~36 カ月）のロモソズマブ／デノスマブ群の被験者に腰椎 BMD の増加がみられた。同様の BMD の推移がデノスマブの継続期を通じて大腿骨近位部及び大腿骨頸部にも認められた（20060326 試験図 10-15 及び図 10-16）。さらにゾレドロン酸を投与した追跡期（48～72 カ月）の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD は、48 カ月時のレベ

ルが全般的に維持された（20060326 試験「最終解析」第 7.2 項）。図 27 には追跡期は含まれていないが、48 カ月目以降の追跡期に移行した被験者を含む全試験期間の腰椎 BMD データは 20060326 試験「最終解析」図 7-2 に、全試験期間の大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD データは 20060326 試験「最終解析」図 7-4 及び図 7-6 に示した。

継続治療中の BTM

ロモソズマブ投与後に継続治療として骨吸収抑制薬を投与している間、骨代謝マーカーは明らかに減少し、この減少はデノスマブ又はゾレドロン酸使用中の被験者に予測されたとおりの変化であった。20070337 試験の骨代謝マーカー及びバイオマーカーのサブスタディの結果、12～24 カ月のデノスマブ投与中、P1NP 及び sCTX の変化率の中央値に低下がみられた（第 3.2.3.1 項図 10 及び図 11、20070337 試験におけるロモソズマブ投与期からデノスマブ投与継続期にわたる P1NP 及び sCTX レベルの推移）。20060326 試験における 24～36 カ月目のデノスマブ投与では、初期投与期に投与された薬剤を問わず P1NP 及び sCTX の変化率の中央値に低下がみられ、既知のデノスマブの効果と一貫した効果が認められた（Prolia USPI, Amgen 02/2015）。再投与期に移行したロモソズマブ／デノスマブ群の被験者における 24～36 カ月の継続期中の P1NP 及び sCTX の推移を図 28 及び図 29 の右図に示した。

48 カ月目にゾレドロン酸を単回投与した被験者でも、48 カ月時点に比べて骨形成マーカーである P1NP、オステオカルシン及び BSAP の低下がみられ、骨吸収マーカーである sCTX の低下も認められた。図 28 及び図 29 にはこの期間のデータを含めていないが、48 カ月目にゾレドロン酸投与に移行した被験者の全試験期間にわたる P1NP 及び sCTX データは、それぞれ 20060326 試験「最終解析」図 7-8 及び図 7-10 に示した。

結論として、2 年目には対照群で実薬が投与されているにもかかわらず、試験 1 年目にロモソズマブが投与された群では対照群（1 年目にプラセボ投与）と比べて 2 年目も継続して骨折の発生が抑制されていることが示された。20070337 試験及び 20060326 試験で、最初のロモソズマブ投与による腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD 増加は、デノスマブの継続投与によりさらに増加した。ゾレドロン酸を投与した追跡期には、ゾレドロン酸 5 mg の単回投与により BMD は全般的に維持され、この追跡期の継続治療で得られた結果は、ロモソズマブは投与後も継続して有益であるという結果と一貫していた。

5.2　実薬の休薬期間中のロモソズマブ効果の消失

実薬の休薬期間とは、ロモソズマブ投与期間後の試験期間で実薬が投与されていない期間を指す。ロモソズマブ以外の実薬を投与された期間に関する考察は第 5.1.2 項に記載した。20060326 試験では、24 カ月間のロモソズマブ投与又は 12 カ月間のアレンドロネート投与後にロモソズマブ投与を受けた被験者を、12 カ月間（24～36 カ月）の継続期ではプラセボ群又はデノスマブ投与群のいずれかに無作為に割り付けた。さらに、最初の 48 カ月間に継続して実薬の投与（24 カ月目までロモソズマブ、24～36 カ月目デノスマブ、36～48 カ月目 ロモソズマブ 210 mg QM）が行われていた被験者の一部を、その後の追跡期（48～72 カ月）では「無処置」群に割り付けた。これらの実薬を休薬した期間（継続期及び追跡期）の有効性評価について、以下に要約した。

実薬の休薬期間中の BMD

20060326 試験のロモソズマブの初期投与期後にプラセボ投与を受けたすべての被験者で、初期投与期にみられた腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の増加は、その後の継続期（24～36 カ月）で実薬投与が中断された被験者では減少がみられた。最初にロモソズマブ 140 又は 210 mg QM 投与を受けた被験者では、ロモソズマブ投与中断後に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD が減少し始めたが、継続期にプラセボが投与された 12 カ月の間はベースライン値を上回る値が維持された。プラセボ投与終了時のベースラインからの BMD の変化率は 140 及び 210 mg QM 投与を受けた被験者でそれぞれ、腰椎で 4.3%及び 4.8%、大腿骨近位部で 1.3%及び 1.1%、大腿骨頸部で 1.3%及び 2.3%であった（20060326 試験図 10-11、図 10-12 及び図 10-13、並びに第 10.3.3 項）。最初にロモソズマブ 70 mg QM、140 mg Q3M 又は 210 mg Q3M 群に割り付けられ、その後の継続期（24～36 カ月）にプラセボが投与された被験者では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は 36 カ月目までにベースライン値又はベースラインに近い値を示した（20060326 試験第 10.3.3 項）。再投与期に移行したロモソズマブ／プラセボ群の被験者の実薬の休薬期間中（24~36 カ月）の腰椎 BMD の低下を図 27 の左図に示した。実薬の休薬期間中の大腿骨近位部及び大腿骨頸部にも同様の BMD 値の推移がみられた（20060326 試験図 10-15 及び図 10-16）。20060326 試験に組み入れられた被験者のベースライン BMD T スコアの範囲は広く、組み入れられた被験者集団のほぼ 50%が骨粗鬆症に該当した（第 3.2.5 項）。ベースライン時の BMD 値にかかわらず、効果の消失はみられた。ロモソズマブ再投与後に追跡期（48~72 カ月）に移行し、無処置群に組み入れられたすべての被験者で、追跡期間中に腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD の低下がみられた。腰椎 BMD は全体としてベースライン値を上回る値であったが、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD では 72 カ月目までにベースライン値に近い値に戻った。図 27 には追跡期のデータを含めていないが、48 カ月目に無処置に切り替えられた被験者の全試験期間にわたる腰椎 BMD データは 20060326 試験「最終解析」図 7-1 に示した。なお、48 カ月目に無処置に切り替えられた被験者の全試験期間にわたる大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD データは、20060326 試験「最終解析」図 7-3 及び図 7-5 に示した。

実薬の休薬期間中の BTM

20060326 試験で、24 カ月のロモソズマブ投与に無作為割り付けされた後、プラセボ投与を受けた被験者の P1NP レベル（ロモソズマブの QM 投与前に採取した試料を用いて測定）は、24 カ月時点ではベースライン値を下回り、プラセボ投与を受けた 24～36 カ月間にベースライン値に向かって上昇した。同試験で、初期投与期に 24 カ月のロモソズマブ 210 mg QM 群に無作為割り付けされた被験者の 24 カ月時点の sCTX 値はベースラインに近い値であった。その後の継続期（24～36 カ月）でプラセボに切り替えられた被験者では、実薬の休薬中に sCTX 値はベースライン値を超えて上昇し、36 カ月目までにベースライン値に戻った（20060326 試験第 10.3.3.4 項）。ロモソズマブ／プラセボ群の被験者で、その後再投与期（36～48 カ月）に移行した被験者における継続期間中（24～36 カ月：実薬の休薬期間）の P1NP 及び sCTX の推移を図 28 及び図 29 の左図に示した。追跡期（48～72 カ月）の間、ロモソズマブ再投与から無処置に切り替えられた被験者の BTM データには、既に投与中断時に確認されているロモソズマブの可逆性が表れている。図 28 及び図 29 にはこ

の期間のデータを含めていないが、48 カ月目に無処置に切り替えられた被験者の全試験期間にわたる P1NP 及び sCTX データは、20060326 試験「最終解析」図 7-7 及び図 7-9 にそれぞれ示した。

結論として、ロモソズマブが中断された後、骨吸収抑制薬の投与に移行されなかったとき、BMD 及び BTM は可逆性を示した。これは、骨に結合しないタイプの薬剤に一貫してみられる性質であり、ホルモン補充療法（HRT）（Heikkinen et al, 2008）、テリパラチド（Leder et al, 2009）、オダナカチブ（Langdahl et al, 2012）及びデノスマブ（Brown et al, 2011）中止時にもみられる無治療効果（off-treatment effect）である。この特性はビスホスホネート製剤と対照的な性質であり、ビスホスホネート製剤では骨基質への取込みにより長期にわたる影響がみられる（Black et al, 2006）。

5.3 再投与期間中のロモソズマブの効果

ロモソズマブの再投与について 20060326 試験で評価した。36～48 カ月目に再投与期を設け、初期投与期に投与された薬剤を問わず、すべての被験者にロモソズマブ 210 mg QM を投与した。初期投与期のロモソズマブ投与後に継続期でデノスマブ又はプラセボ投与を受けた被験者を対象に、12 カ月間のロモソズマブ再投与の効果について評価した。

再投与期間中の BMD

継続期（24～36 カ月目）のプラセボ又はデノスマブの投与後の再投与期（36～48 カ月目）にロモソズマブを再投与した。12 カ月間のプラセボ投与後にロモソズマブを投与したとき（ロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブ群又はプラセボ／プラセボ／ロモソズマブ群）、最初のロモソズマブ投与でみられたのと同様の BMD 増加が再投与期にも認められた。12 カ月間のデノスマブ投与後では、ロモソズマブ投与に反応して 36～48 カ月の間に腰椎 BMD に増加がみられた。増加量は相対的に小さかったが、試験開始時の投与薬がプラセボ又はロモソズマブにかかわらず増加が認められた（ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブ群又はプラセボ／デノスマブ／ロモソズマブ群のいずれか）（腰椎：20060326 試験表 14s-4.1.2.1 及び表 14s-4.3.2.4）。36～48 カ月目のロモソズマブ再投与期間中の BMD 増加量はプラセボ投与から切り替えられた被験者で最も大きかったが、ベースラインからの増加量では、試験開始から 48 週間にわたり継続して実薬が投与された被験者の BMD 増加量の方が大きかった（表 55 及び 20060326 試験第 10.3.4.1 項）。

表 55　ロモソズマブ再投与時の腰椎 BMD の増加（最大の解析対象集団）（20060326 試験の 48 カ月中間解析）

Treatment Group	Mean percent increase in lumbar spine BMD during months 36-48	Total percent increase in lumbar spine BMD from baseline
Subjects transitioning from placebo		
all romosozumab/ placebo/romosozumab	13.1	15.9
romosozumab 210 mg QM/placebo/romosozumab	12.7	17.6
Subjects transitioning from denosumab		
all romosozumab/ denosumab/romosozumab group	2.9	17.3
romosozumab 210 mg QM/denosumab/romosozumab	2.8	22.1
romosozumab 210 mg QM/denosumab/romosozumab	2.8	22.1

Source: Table 10-10 of Study 20060326

BMD = bone mineral density; QM = every month.

再投与期間中の腰椎 BMD の増加を図 27 に示した。再投与期間中の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD は、同様の推移を示した（20060326 試験図 10-15 及び図 10-16）。少数の被験者での評価ではあるものの、48 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの平均変化率を、試験中の抗ロモソズマブ抗体が陽性又は陰性の被験者間で比較したところ、ほとんどの投与群で同程度であった（20060326 試験第 11.2.6 及び表 11-1）。

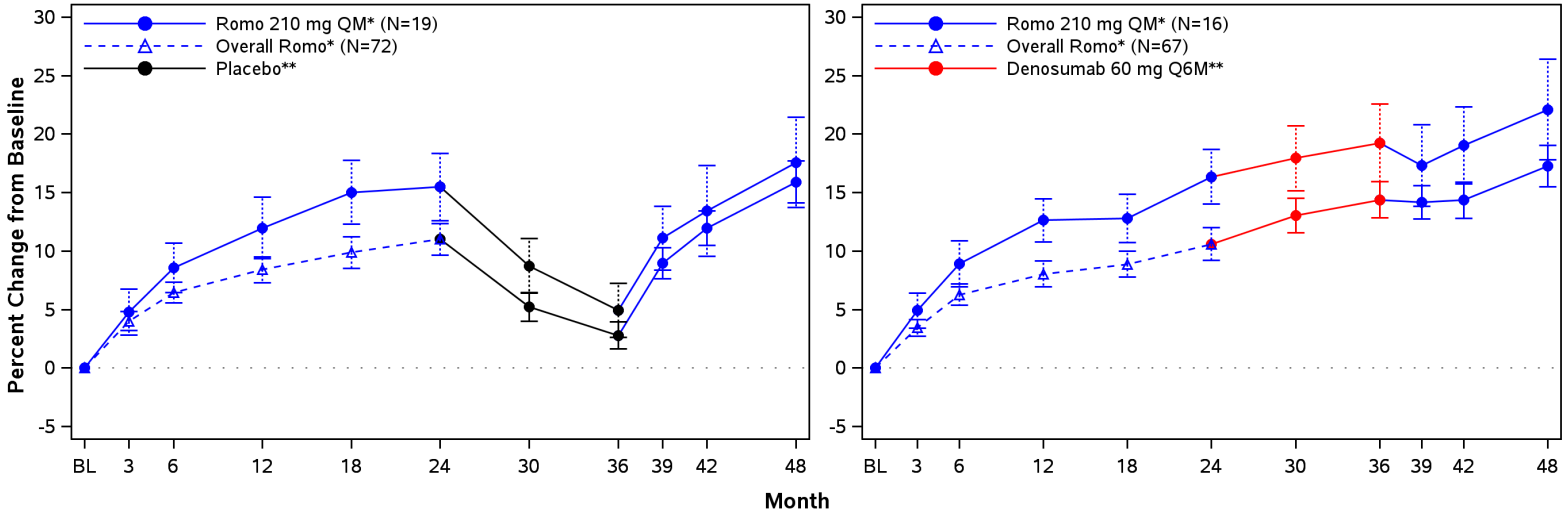
再投与期間中の BTM

骨形成マーカーは、ロモソズマブ再投与（36～48 カ月目）に反応してすべての群で上昇がみられた。プラセボ群から再投与期に移行した被験者では、急激に P1NP の上昇及び sCTX の低下が起こり、以降も初回のロモソズマブの曝露で示されたプロファイルと同様の推移を示した。デノスマブ投与後に再投与期に移行した被験者では、P1NP 及び sCTX レベルはデノスマブ投与期中に低下しており、両マーカーのレベルは再投与期中に徐々に上昇し、42 カ月目までにベースラインのレベルに達した。ベースライン値に達した後、P1NP はベースラインを超えて 48 カ月目まで引き続き上昇し、sCTX はベースライン値が維持され 48 カ月時点ではベースライン値と同じ若しくはわずかに高値であった（図 28 及び図 29）。

他の骨形成マーカー（オステオカルシン及び BSAP）でも、P1NP と同様の結果が示された。再投与期間中の BTM レベルに関する詳細については、20060326 試験第 10.3.4.5 項に記載した。

要約すると、再投与データから、12 カ月間のプラセボ投与後にロモソズマブを再投与したときの BMD の増加及び BTM の変化は、1 年目にロモソズマブを投与したときと同様であることが示された。デノスマブ投与後にロモソズマブを再投与したときの BMD 増加量は、再投与期中に限定すると相対的に少なかったが、4 年終了時の最終的な BMD 値は、プラセボ投与後の再投与で達した値よりも高値であった。

図 27　来院日別のベースラインからの腰椎 DXA BMD 変化率の推移
（観察データ）平均値及び 95% CI
（試験開始時にロモソズマブに無作為割り付けされていた再投与期組入れ被験者の最大解析対象集団）
（20060326 試験中間解析［48 カ月時点］）



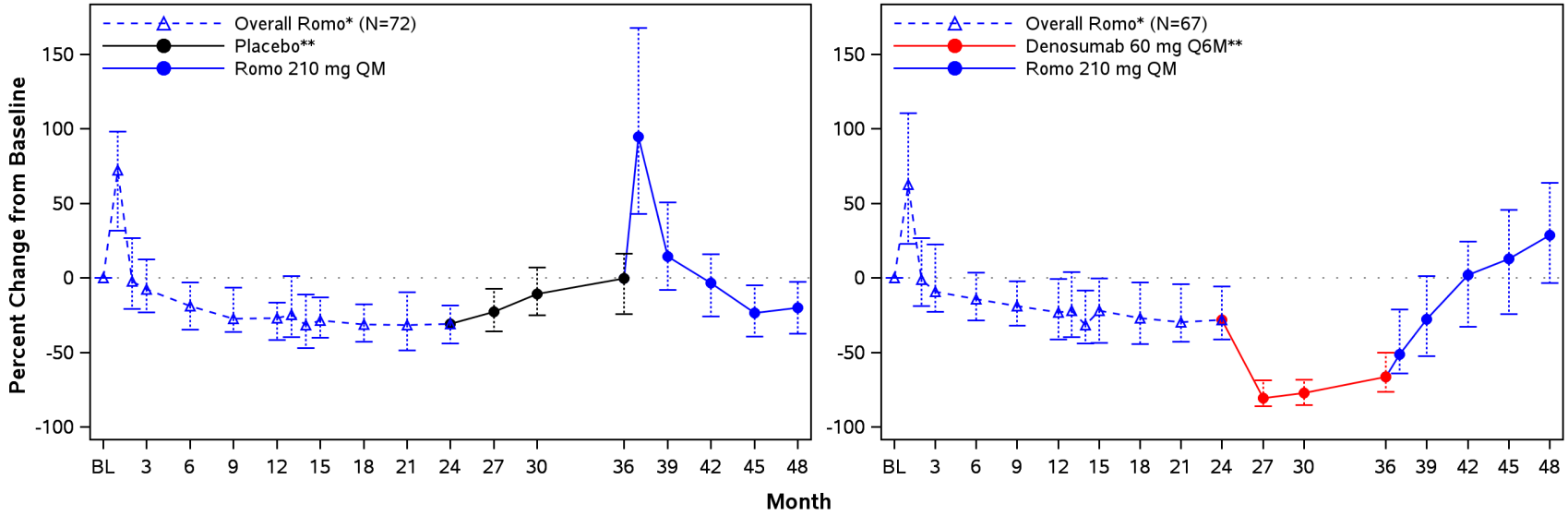
Page 1 of 1

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Number of subjects enrolled in the Retreatment phase
* Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
** Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
All subjects received Romosozumab 210mg QM from Month 36

[redacted]

BL = baseline; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; QM = every month
Source: Figure 10-14 of Study 20060326

図 28　来院日別のベースラインからの P1NP 変化率の推移：中央値及び四分位値
（再投与期組入れ被験者の最大解析対象集団）（20060326 試験中間解析［48 カ月時点］）



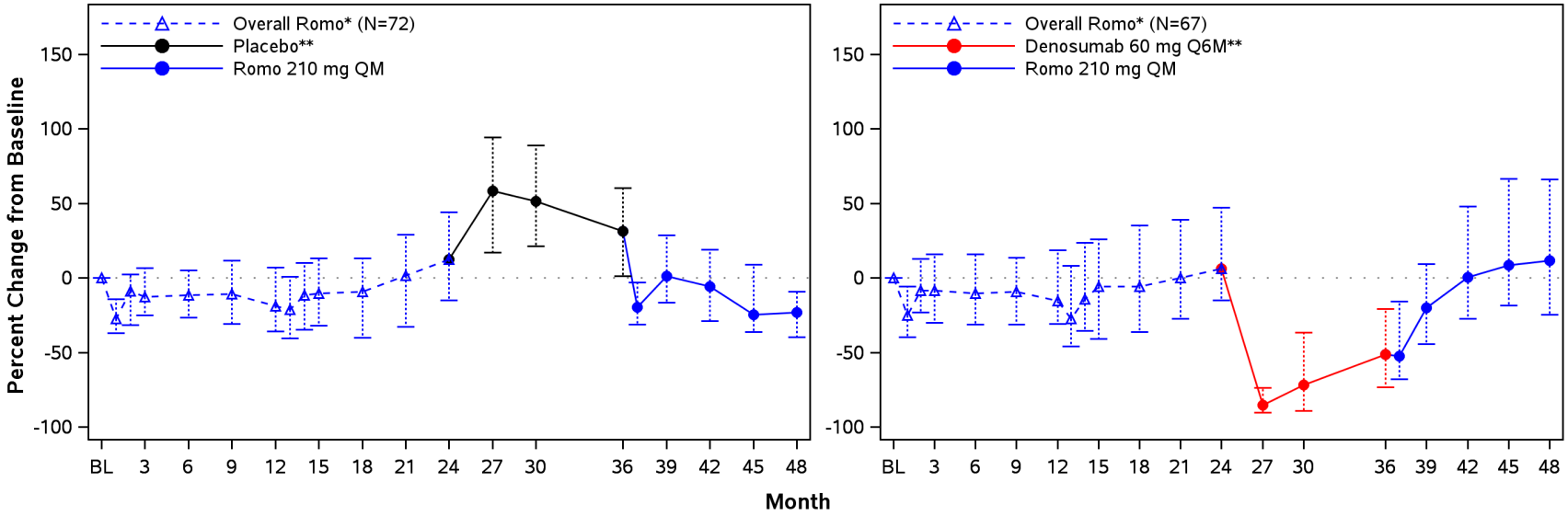
Page 1 of 1

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Number of subjects enrolled in the Retreatment phase
* Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
** Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
All subjects received Romosozumab 210mg QM from month 36

[redacted]

CI = confidence interval; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide; Q6M = every 6 months; QM = monthly
Source: Figure 10-17 of Study 20060326

図 29　来院日別のベースラインからの sCTX 変化率の推移：中央値及び四分位値
（再投与期組入れ被験者の最大解析対象集団）（20060326 試験中間解析［48 カ月時点］）



Page 1 of 1

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Number of subjects enrolled in the Retreatment phase
* Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
** Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
All subjects received Romosozumab 210mg QM from month 36

[redacted]

CI = confidence interval; sCTX = serum type 1 collagen C-telopeptide; Q6M = every 6 months; QM = monthly
Source: Figure10-18 of Study 20060326

6. 参考文献

Austin M, Yang, YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):687–693.

Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10:537-543.

Beaupre LA, Cinats JG, Jones CA, et al. Does functional recovery in elderly hip fracture patients differ between patients admitted from long-term care and the community? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1127-1133.

Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353(6):555-565.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-2938.

Black DM, Vittinghoff E, Eastell R, et al. Hip BMD by DXA Can Reliably Estimate Reduction in Hip Risk in Osteoporosis Trials: A Meta-Regression ASMBR Abstract 2015.

Brenneman S, Barrett-Connor E, Sajjan, et al. Impact of Recent Fracture on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women *J Bone Miner Res* 2006;21:809–816.

Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res* 2011;26:2737-2744.

Brunkow M, Gardner J, Van Ness J, Paeper B, et al. Bone Dysplasia Sclerosteosis Results from Loss of the *SOST* Gene Product, a Novel Cystine Knot–Containing Protein 2001 *American Journal of Human Genetics*;68:3:577-589.

Cooper C. The Crippling Consequences of Fractures and Their Impact on Quality of Life *The American Journal of Medicine* 1997;103:12S-19S.

Crans G, Silverman S, Genant H, et al. Association of Severe Vertebral Fractures With Reduced Quality of Life. *Arthritis and Rheumatism* 50, No. 12, 2004;50(12):4028-4034.

Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches *Current Osteoporosis Report* 2014 12;4:385-395.

Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745–751.

Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, et al. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:2175-2179.

Galindo-Ciocon D, Ciocon JO, Galindo D. Functional impairment among elderly women with osteoporotic vertebral fractures. *Rehabil Nurs*. 1995;20:79-83.

Genant H, Boonen H, Bolognese S, et al. Romosozumab Administration Is Associated With Significant Improvements In Lumbar Spine and Hip Volumetric Bone Mineral Density and Content Compared With Teriparatide 2013 *Arthritis and Rheumatism* 65; Abstract.

Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 1999;9:508-515.

Hallberg I, Bachrach-Lindstrom M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:135.

Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:834-841.

Harsløf T and Langdahl B, New horizons in osteoporosis therapies *Curr Opin Pharmacol*. 2016;28:38-42.

Heikkinen J, Vaheri R, Haapalahti J, Timonen U. A 10-year follow-up of the effect of continuous-combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women. *Menopause International* 2008;14:70-77.

Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24(12):1017-29.

Jacques R, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) 2012 *J Bone Miner Res* 27;8;1627-1634.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726-1733.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures J Bone Miner Res 2005;20:1185–1194.

Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR). Diagnostic Criteria for Primary Osteoporosis. 2012. In Japanese.

Keaveny T, Crittenden D, Bolognese M, et al. Romosozumab Improves Strength at the Lumbar Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass Compared With Teriparatide [abstract] ASBMR 2015. ABSTRACT NUMBER-3175.

Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *Journal of Bone and Mineral Research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012;27:2251-2258.

Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:2915-2921.

Lems WF, Clinical relevance of vertebral fractures. Ann Rheum Dis. 2007; 66(1) 2–4.

McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-420.

Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3785-3793.

Naylor, K. and Eastell, R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 8, 379–389.

NOF. National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2014;25:2359-2381.

Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1591-600.

Ominsky MS, Niu Q, Li C et al. Tissue level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody *J Bone Miner Res* 2014;29(6):1424-1430

Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):19-26.

Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19:1842-1844.

Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained Nonvertebral Fragility Fracture Risk Reduction After Discontinuation of Teriparitide Treatment. *J Bone Miner Res.*2005;20(9):1507-1513.

Prolia® (denosumab) United States Package Insert (USPI), Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2015.

Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int*. 2012;23:2863-2871.

Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos Int*. 2012;23:1361-1369

Taylor S, Ominsky MS, Hu R, et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. *Bone*. 2016:84:148-59.

van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*. 2004;199:805-814.

van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:99-102.

Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO Journal.* 2003;22:6267-6276.

7. 臨床的有効性の概要の付録

表 56 BTM 関連評価項目に用いた統計手法の要約

試験番号	統計手法
20060326	· 線形混合効果モデルを用いて、治験実施計画書に規定した時点における投与群間の対差について解析した。
20070337	· ノンパラメトリック検定を用いて BTM 及びバイオマーカーの解析を行った。 順位検定（rank test）を用いて投与群間の比較を行った。
20110174	· 絶対値及びベースラインからの変化率の双方について、各来院日の投与群別に記述統計量を示した。 · 各来院日のベースラインからの変化率における治療差の有意性は、地域を層別因子として調整した Van Elteren 順位和検定を用いて評価した。
20101291	· 実測値及びベースラインからの変化率を記述統計量を用いて要約した。 · ノンパラメトリック検定を用いて対差を評価した。 · すべての対比較の結果を提示した。
20080289	· 各来院日の治験実施計画書に規定した時点における実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を投与群別に提示した。 · 各来院日のベースラインからの変化率における投与群間差の有意性は、Wilcoxon 順位和検定を用いて評価した。 · ベースラインとベースライン後間の投与群内比較を来院日別に行った。線形混合効果モデルを用い、BTM の比（ベースライン後対ベースライン）の自然対数値を従属変数として来院、投与、投与と来院間の交互作用を調整し、ベースライン BTM 値の自然対数値を固定効果とした。比較結果は再変換し、ベースラインからの変化率を元のスケールに戻した。
20120156	· 6 カ月時点の要約統計量。 · 投与群別に変化率の中央値及び四分位範囲の経時推移を表した図を提示した。

BTM = bone turnover marker

Source: Section 8.8 of Individual Study CSRs

表 57 QCT BMD 関連評価項目に用いた統計手法の要約

試験番号	QCT BMD 関連評価項目に用いた統計手法
20060326	· 12 カ月時点の QCT 関連評価項目のベースラインからの変化率を、投与及び地域を共変量（カテゴリカル）として組み込み、ANCOVA を用いて解析した。
20070337	· ANCOVA を用いて、failure load 及びその他の HR-pQCT パラメータのベースラインからの変化率の解析を行った。
20080289	· BMD、BMC 及び強度関連評価項目（QCT により評価した大腿骨近位部皮質骨 BMD、QCT により評価した全骨 BMD、QCT により評価した全骨 BMC、及び FEA により算出した強度）の指定時点におけるベースラインからの変化率の解析に、反復測定線形混合効果モデルを適用した。モデルでは、主効果を投与、来院、投与と来院間の交互作用、ベースライン sCTX 値、主固定効果をベースライン値（皮質骨若しくは全骨 BMD、全骨 BMC 又は強度のうち該当するもの）とし、分散共分散構造は無構造を選択した。 · すべての副次評価項目に関して、Kenward-Roger 法を用いて分母自由度を算出した。各指定時点における投与群間差の最小二乗平均（ロモソズマブーテリパラチド）及び両側 95%信頼区間を提示した。

There were no QCT BMD endpoints in Studies 20101291 and 20120156

ANCOVA = analysis of covariance; BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density; BTM = bone turnover marker; FEA = finite element analysis; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; QCT = quantitative computed tomography; sCTX = serum type 1 collage C-telopeptide;

Source: Section 8.8 of Individual Study CSRs

表 58　主要試験以外の試験で評価に用いた共変量

Covariate	Study 20120156	Study 20060326	Study 20080289	Study 20101291
Age	n	y	y	y
Race/Ethnicity	n	y	n	n
BMD T-score of lumbar spine	y	y	y	n
BMD T-score of total hip and femoral head	y	y	n	n
BMD T-score of distal radius	n	y	n	n
Baseline Vitamin D	n	y	y	y
BMI	n	n	y	y
Baseline BTMs or P1NP level	n	y	y	y
DXA machine type	n	y	n	n
Tobacco use	n	y	n	y
Years since menopause	n	y	n	n
Fracture History	n	y	n	n
Geographic region	n	y	n	n
Prior use of bone-specific therapeutic agents	n	y	y	y

Covariates and subgroups in Study 20070337 are discussed in Section 1.3.14.3

Y = yes; n = no; BMD = bone mineral density; BMI = body mass index; BTM = bone turnover marker; P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide

Source: Section 8.8 of Individual Study CSRs

表 59　有効性サブスタディ登録被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン特性の概要
（20070337 試験）

Substudy	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)	Baseline characteristics between treatment groups			Demographics compared to main study population
	n (%)	n (%)	n (%)	Balanced except for	Placebo/ denosumab	Romosozumab/ denosumab	
Bone turnover marker and biomarker Table 9-1 and Table 10-12 of Study 20070337	66 (1.8)	64 (1.8)	130 (1.8)	subjects ≥ 75 years % white	27.7% 50.8%	17.2% 64.1%	Subjects represented all regions except Asia Pacific, substudy included younger study population (22.5% of substudy subjects ≥ 75 years vs 31.2% for main population) and higher percentage Hispanic or Latino subjects (44.2% vs 39.6% for main population) Section 9.3 and Section 10.4 of Study 20070337
Forearm and total body DXA and HR-pQCT (Imaging I) Table 9-1 and Table 10-5 of Study 20070337 CSR	43 (1.2)	52 (1.4)	95 (1.3)	subjects ≥ 65 years % white % Asian	85.7% 71.4% 28.6%	77.1% 81.3% 18.8%	Subjects represented all regions except Central and Eastern Europe, substudy included a higher percentage white subjects (77.1% vs 57.3% for main population) Section 10.3 of Study 20070337
Lumbar spine and proximal femur DXA (Imaging II) Table 9-1 and Table 10-4 of Study 20070337	67 (1.9)	67 (1.9)	134 (1.9)	subjects ≥ 75 years % white	30.6% 53.2%	18.2% 68.2%	Subjects represented all regions except Asia Pacific, substudy included younger study population (24.2% of substudy subjects ≥ 75 years vs 31.2% of main population) Section 10.2.2 of Study 20070337
Bone Biopsy Table 9-1 and Table 10-14 of Study 20070337 CSR	147 (4.1)	125 (3.5)	272 (3.8)	history of osteoporotic fracture at or after age 45	41.2%	21.1%	Subjects represented all regions except Asia Pacific, substudy included higher percentage of white subjects (80.6% vs 57.3% for main population) and Hispanic or Latino subjects (50.4% vs 39.6% for main population) Section 10.5 of Study 20070337

DXA = dual energy X-ray absorptiometry; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; Q6M = every 6 months; QM = every month; BMD = bone mineral density; BMI = body mass index.

表 60　有効性のサブスタディ登録被験者の内訳と人口統計学的特性及びベースライン特性の概要
（20110174 試験）

Substudy	Placebo (N = 82)	Romosozumab (N = 163)	All (N = 245)	Baseline characteristics between treatment groups			Demographics compared to main study population
	n (%)	n (%)	n (%)	Balanced except for	Placebo/ denosumab	Romosozumab/ denosumab	
Bone biopsy Section 10.3.2 of and Table 1-2 of Study 20110174	9 (11.0)	11 (6.7)	20 (8.2)	subjects ≥ 65 to <75 subjects ≥ 75 years % white Latin America	44.4% 44.4% 77.8% 22.2%	54.5% 36.4% 90.9% 9.1%	Differences were noted in the percentage of substudy subjects who were white (17/20; 85.0% vs 73.5% for the main population) and Asian (0.0% vs 11.0% for the main population (Table 10.8 and Section 10.3.2 of Study 20110174

表 61　来院日別の BMD のベースラインからの変化率の概要（ANCOVA モデル）
（主要解析対象集団、画像を用いた II サブスタディ）
（20070337 試験）

	Least Squares Mean (95% CI) for Bone Mineral Density Percent Change from Baseline by DXA			
Visit	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M	Difference	p-value[a]
Month 6				
Lumbar spine	0.4 (-0.4, 1.1)	9.7 (8.4, 11.1)	9.4 (7.9, 10.8)	<0.001
Total hip	0.4 (-0.3, 1.0)	4.7 (3.8, 5.6)	4.3 (3.2, 5.5)	<0.001
Femoral neck	-1.3 (-3.4, 0.8)	2.3 (0.2, 4.3)	3.6 (2.1, 5.1)	<0.001
Month 12				
Lumbar spine	0.0 (-0.7, 0.7)	13.3 (12.0, 14.6)	13.3 (11.9, 14.7)	<0.001
Total hip	0.0 (-0.8, 0.7)	6.8 (5.9, 7.8)	6.9 (5.6, 8.1)	<0.001
Femoral neck	-0.7 (-2.8, 1.5)	5.2 (3.2, 7.2)	5.9 (4.3, 7.4)	<0.001
Month 18				
Lumbar spine	3.3 (2.6, 4.0)	15.1 (13.5, 16.7)	11.8 (10.1, 13.5)	<0.001
Total hip	1.6 (0.9, 2.4)	8.4 (7.0, 9.8)	6.8 (5.2, 8.3)	<0.001
Femoral neck	-0.2 (-2.7, 2.3)	6.7 (4.2, 9.1)	6.8 (5.0, 8.6)	<0.001
Month 24				
Lumbar spine	5.0 (4.1, 6.0)	17.6 (16.0, 19.2)	12.6 (10.8, 14.4)	<0.001
Total hip	2.9 (2.1, 3.6)	8.8 (7.6, 10.1)	6.0 (4.5, 7.4)	<0.001
Femoral neck	0.6 (-1.4, 2.6)	6.6 (4.5, 8.8)	6.0 (4.4, 7.7)	<0.001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = Confidence Interval, DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; Q6M = every 6 months; QM = every month.

[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline BMD, machine type, and baseline-BMD-by-machine-type interaction and is nominal without multiplicity adjustment

Source: Table 14l-4.2.1, Table 14l-4.2.2, and Table 14l-4.2.3 of Study 20070337

表 62　プラセボと比較したベースラインからの I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド変化率：来院日別（骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディ有効性解析対象集団）（20070337 試験の 24 カ月 Ad Hoc 解析）

	Romosozumab 210 mg QM Difference from Placebo (N = 124)
Day 14	
n	115
median	145.9
(95% CI)	(123.4, 175.9)
Month 1	
n	115
median	98.1
(95% CI)	(77.2, 117.8)
Month 3	
n	110
median	27.3
(95% CI)	(13.2, 53.4)
Month 3 + 14 days	
n	112
median	56.9
(95% CI)	(35.9, 101.3)
Month 6	
n	110
median	11.0
(95% CI)	(-8.2, 20.5)
Month 6 + 14 days	
n	109
median	39.7
(95% CI)	(25.5, 65.4)
Month 9	
n	111
median	0.2
(95% CI)	(-12.9, 17.0)
Month 12	
n	111
median	-13.5
(95% CI)	(-27.8, -1.2)

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and biomarker substudy with baseline and at least one post-baseline reported result for the parameter of interest; CI = confidence interval; QM = every month
Median and 95% confidence intervals are based on 10,000 bootstrapped samples.

[redacted]

表 63　プラセボと比較したベースラインからの血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド変化率：来院日別（骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディ有効性解析対象集団）（20070337 試験の 24 カ月 Ad Hoc 解析）

	Romosozumab 210 mg QM Difference from Placebo (N = 123)
Day 14	
n	114
median	-53.6
(95% CI)	(-62.8, -43.4)
Month 1	
n	114
median	-39.5
(95% CI)	(-52.4, -25.5)
Month 3	
n	109
median	-9.8
(95% CI)	(-21.3, 4.4)
Month 3 + 14 days	
n	111
median	-24.8
(95% CI)	(-42.1, 1.6)
Month 6	
n	110
median	-10.4
(95% CI)	(-26.0, 0.0)
Month 6 + 14 days	
n	108
median	-17.9
(95% CI)	(-27.0, -9.5)
Month 9	
n	110
median	-27.2
(95% CI)	(-38.2, -10.1)
Month 12	
n	110
median	-23.5
(95% CI)	(-41.1, -5.0)

N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and biomarker substudy with baseline and at least one post-baseline reported result for the parameter of interest; CI = confidence interval; QM = every month
Median and 95% confidence intervals are based on 10,000 bootstrapped samples.

[redacted]

目次

1. 医薬品への曝露....5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....5
1.1.1 ロモソズマブの概略....5
1.1.2 非臨床試験における安全性....5
1.1.3 臨床開発計画の概要....6
1.1.4 総括的安全性評価計画....11
1.1.4.1 判定委員会及びデータモニタリング委員会....11
1.1.4.2 安全性評価のためのデータセット....11
1.1.4.3 統計解析及び方法....14
1.1.5 個々の試験結果の叙述....20
1.2 全般的な曝露状況....21
1.2.1 安全性解析対象集団ごとの治験薬への曝露状況....21
1.2.2 医療機器と関連する有害事象のデータを収集した試験での治験薬への曝露状況....23
1.2.3 20070337 試験での治験薬への曝露状況....24
1.2.4 サブグループごとの治験薬への曝露....25
1.2.5 被験者の内訳....27
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....28
1.3.1 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性....28
1.3.1.1 人口統計学的特性....28
1.3.1.2 その他のベースライン特性....31
1.3.2 PMO 無作為化解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性....36
1.3.2.1 人口統計学的特性....36
1.3.2.2 その他のベースライン特性....40
1.3.3 男性骨粗鬆症集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性....45
1.3.3.1 人口統計学的特性....45
1.3.3.2 その他のベースライン特性....46
1.3.4 併用薬及び補助的治療....48
2. 有害事象....49
2.1 有害事象の解析....49
2.1.1 比較的よくみられる有害事象....52
2.1.1.1 有害事象－12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団....52
2.1.1.2 有害事象－PMO 安全性解析対象集団....55
2.1.1.3 有害事象－日本人の閉経後骨粗鬆症集団....57
2.1.1.4 有害事象－男性骨粗鬆症集団....59
2.1.1.5 有害反応....60
2.1.2 死亡....63
2.1.3 その他の重篤な有害事象....65
2.1.3.1 重篤な有害事象－12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団....65
2.1.3.2 重篤な有害事象－PMO 安全性解析対象集団....67
2.1.3.3 重篤な有害事象－閉経後骨粗鬆症の日本人被験者....69
2.1.3.4 重篤な有害事象－男性骨粗鬆症集団....69
2.1.4 その他の重要な有害事象....69
2.1.4.1 低カルシウム血症....74
2.1.4.2 過敏症に関連のある有害事象....75
2.1.4.3 注射部位反応....80
2.1.4.4 悪性腫瘍（悪性又は詳細不明の腫瘍）....83
2.1.4.5 過骨症....85
2.1.4.6 変形性関節症....86

2.1.4.7 TNF を介する炎症性疾患 88
2.1.4.8 独立判定委員会によって非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象 89
2.1.4.9 独立判定委員会によって顎骨壊死（ONJ）と判定された事象 90
2.1.4.10 治験薬投与中止に至った有害事象 91
2.1.4.11 治験中止に至った有害事象 91
2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 92
2.1.5.1 感染症及び寄生虫症 93
2.1.5.2 心臓障害 94
2.1.5.3 筋骨格系及び結合組織障害 98
2.1.5.4 神経系障害 100
2.1.5.5 腎及び尿路障害 101
2.1.5.6 臨床検査 102
2.1.6 発現までの期間別の有害事象 103
2.1.7 ロモソズマブの長期曝露及び再投与試験 113
2.1.7.1 20060326 試験 113
2.1.8 長期フォローアップ試験 119
2.1.8.1 20070337 試験－24 カ月の治験期間 119
2.1.8.2 20060326 試験－24 カ月間の追跡期 123
2.1.9 20101291 試験及び 20110174 試験の追跡期 124
2.1.9.1 20101291 試験 124
2.1.9.2 20110174 試験 125
2.1.10 20120156 試験－90 mg/mL 製剤 125
2.1.11 医療機器に関連した有害事象 126
2.2 個別有害事象の叙述 126
3. 臨床検査値の評価 127
3.1 CTCAE Grade 2 以上の臨床検査値の発現率 127
3.1.1 ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値の発現率 128
3.1.2 ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値による治験薬投与中止の発現率 128
3.2 カルシウム（アルブミン補正） 128
3.3 血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）及び尿中カルシウム 130
3.4 リン 131
3.5 マグネシウム 132
3.6 空腹時血糖 133
3.7 Hy’s Law に該当する可能性のある肝機能検査値異常 133
3.8 免疫原性（抗ロモソズマブ抗体産生） 139
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 145
4.1 バイタルサイン及び心電図 145
4.2 聴覚に関するサブスタディ 147
4.3 BMD T スコア 148
4.4 骨質 148
4.5 変形性関節症 149
4.6 除脂肪体重 150
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 151
5.1 内因性要因 151
5.1.1 性別 151
5.1.2 ハイリスク集団 153
5.1.3 年齢 153
5.1.4 人種 154
5.1.5 肥満度指数 154
5.1.6 腎機能障害 155
5.1.7 肝機能障害 156

5.2 外因性要因 156
5.2.1 地域 156
5.2.2 ビスホスホネート治療から切り替えた被験者の安全性 156
5.2.2.1 20080289 試験の安全性 156
5.2.2.2 20[redacted]0223 試験の安全性 157
5.3 薬物相互作用 157
5.4 妊娠及び授乳時の使用 158
5.5 過量投与 158
5.6 薬物乱用 158
5.7 離脱症状及び反跳現象 158
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 159
6. 考察 159
7. 市販後データ 160
8. 参考文献 161
9. 臨床的安全性の付録 163
9.1 ロモソズマブの臨床試験の要約 163
9.2 ロモソズマブを投与された被験者で認められた過敏症に関する重篤な有害事象（20070337 試験） 172
9.3 20110142 試験での AFF 及び ONJ 症例の叙述 173
9.4 死亡に至った有害事象の一覧
9.4 重篤な有害事象の一覧

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ACE	angiotensin converting enzyme（アンギオテンシン変換酵素）
ADA	antidrug antibody(ies)（抗薬物抗体）
AFF	atypical femoral fracture（非定型大腿骨骨折）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノ基転移酵素）
ARI	Amgen Rhode Island（アムジェン社ロードアイランド［施設］）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノ基転移酵素）
ATO	Amgen Thousand Oaks（アムジェン社サウザンドオークス［施設］）
AUC	area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
BLA	Biologic License Application（生物学的製剤承認申請）
BMD	bone mineral density（骨密度）
BMI	body mass index（肥満度指数）
CKD	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CZ	Crystal Zenith®
DMC	Data Monitoring Committee（データモニタリング委員会）
DXA	dual energy X ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
ECG	electrocardiogram（心電図）
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
FDA	Food and Drug Administration (United States)（［米国］食品医薬品局）
HR	heart rate（心拍数）
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
ISS	Integrated Summary of Safety（併合安全性概要）
IV	intravenous（静脈内）
LRP	lipoprotein receptor-related protein（リポタンパク質受容体関連タンパク質）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OH	hydroxide（水酸化物）
ONJ	osteonecrosis of the jaw（顎骨壊死）
PA	primary analysis（主要解析）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PMO	postmenopausal osteoporosis（閉経後骨粗鬆症）
Q3M	every 3 months（3 カ月ごと）
QM	every month（月 1 回）
QTcB	Bazett’s corrected QTc（Bazett 補正法により補正した QTc）
QTcF	Fridericia’s corrected QTc（Fridericia 補正法により補正した QTc）
Q2W	every 2 weeks（2 週間ごと）
Q4W	every 4 weeks（4 週間ごと）
QW	every week（週 1 回）
RI	renal impairment（腎機能障害）
SC	subcutaneously（皮下）
SMQ	standard MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
TNF-α	tumor necrosis factor-α（腫瘍壊死因子 α）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
Wnt	Wingless-related integration site
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
ZOL	zoledronic acid（ゾレドロン酸）

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 ロモソズマブの概略

スクレロスチンは、骨細胞から分泌される糖タンパク質であり、骨形成と骨吸収を調節する Wingless-related integration site（Wnt）シグナル伝達経路の負の調節因子である。スクレロスチンは、シグナル伝達複合体に存在する 2 つの Wnt シグナル受容体の低密度リポタンパク受容体関連タンパク質（LRP）-5 と LRP-6（及び Wnt シグナル伝達促進タンパク質 LRP-4）に結合し、Wnt への結合を阻害して Wnt シグナル伝達を低下させる。稀な骨障害である硬結性骨化症及び Van Buchem 病は、スクレロスチン発現の欠如又は低下が、骨の肥厚と骨密度の増加、骨折に対する抵抗性に関連していることを示唆している（モジュール 2.5 第 1.2.1 項で考察）。

ロモソズマブは、スクレロスチンに対する高親和性のヒト化免疫グロブリン G2（IgG2）モノクローナル抗体であり、骨芽細胞系でスクレロスチンと LRP-5／LRP-6 との相互作用を阻害して Wnt シグナルを活性化する。スクレロスチンが骨芽細胞系細胞で Wnt シグナルを抑制すると、骨芽細胞による骨形成が阻害され、破骨細胞による骨吸収が促進される。ロモソズマブがスクレロスチンを阻害することにより、骨ライニング細胞が活性化され、骨芽細胞による骨基質産生が増強され、骨前駆細胞が動員され骨形成が促進される。加えて、ロモソズマブが破骨細胞のメディエーターの発現を変化させることにより、骨吸収が抑制される。骨形成の促進と骨吸収の抑制というデュアル・エフェクトによって骨量、構造及び強度が改善される。

ロモソズマブの作用機序の詳細はモジュール 2.6.2 に記載する。また、骨粗鬆症の概要及びアンメットメディカルニーズはモジュール 2.5 第 1 項にまとめる。

1.1.2 非臨床試験における安全性

非臨床試験は、雌雄両方の動物を用いて実施した。非臨床試験の結果から安全性に関する懸念は認められなかった。毒性学的評価としては、（a）ラット及びカニクイザルを用いた反復投与試験において、最大 300 mg/kg の用量で週 1 回（QW）、14 日間及び 1 カ月間投与した試験、最大 50 mg/kg で QW を 6 週間投与した試験（ラットのみ）、最大 100 mg/kg で QW、6 カ月間投与した試験、（b）ラットを用いた最大 50 mg/kg で QW 投与したがん原性試験、（c）ラットを用いた最大 300 mg/kg で QW 投与した胚・胎児発生に関する試験、受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（予備試験、本試験）、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験、（d）ラットを用いた最大 120 mg/mL の濃度で投与した局所刺激性試験を実施した。安全性薬理試験は、ラット（神経行動学）及びサル（心血管系／呼吸器系）を用いて実施し、最大 300 mg/kg を単回静脈内投与（IV）した。慢性毒性試験（最長 12 カ月）は、卵巣摘出高齢ラット及びサルを用いて実施し、骨質に対するロモソズマブの作用を検討した。

ロモソズマブによる作用は、骨に対する直接的又は間接的な薬理学的作用（骨形成及び骨量の増加）の結果であると考えられた。これらの作用として、血清リン濃度の軽微な増減、血清カルシウム濃度、赤血球数及び血小板数の軽微な減少が認められた。ラットの死亡、死因、腫瘍発生率に対してロモソズマブによる作用は認められなかった。すべての胚・胎児発生試験におけるロモソズマ

ブによる影響は、ラットに 300 mg/kg 投与時に第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率がわずかに増加したのみであり、これは骨格の発育不全を現す変化ではあるが、ヒトには認められない骨格構造での発現である。発生及び生殖に関する 4 つの毒性試験では、骨格異常（合指及び多指）が 300 mg/kg を投与された 75 腹の母動物のうち 1 腹（胎児／生後児 1021 匹のうち 7 匹）で認められたが、これらの変化はロモソズマブとの関連性はないと結論付けられた。雌雄の受胎能に対する作用並びに出生後の成長と発生に対する有害作用は認められなかった。ラット及びサルでは抗ロモソズマブ抗体の発現率が高いため（主要な毒性試験では最大 45%、骨質の試験では最大 63%；モジュール 2.6.6 第 2.7.1 項表 5、107899、107903 及び 118025 試験）、このような動物を事前に試験から除外及び個別の動物データを解析から除外し、試験の評価は抗ロモソズマブ抗体が全身曝露に著しい影響を与えなかった試験動物に限定した。このような選択手順を慢性反復投与毒性試験、発生及び生殖毒性試験、がん原性試験、骨質試験に適用し、対象となるこれらの試験期間の毒性学的評価をした。これらのデータから、骨粗鬆症患者を対象にロモソズマブ 210 mg を月 1 回（QM）投与する臨床試験を実施するために適切な曝露安全域が得られた。結論として、これらの非臨床データからヒトへのリスクに関する懸念を示す安全性の徴候は示されなかった。

1.1.3 臨床開発計画の概要

ロモソズマブの臨床試験は、健康被験者、骨粗鬆症又は低骨密度（BMD）の閉経後女性及び骨粗鬆症の男性を対象に、20[redacted] 年から 20[redacted] 年の間に 19 試験が実施された（モジュール 2.5 図 3）。ロモソズマブの安全性は、主として、主要な二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（20070337 試験）の成績によって評価した。さらに、テリパラチドを用いた実薬対照第 III 相試験（20080289 試験）、用量範囲探索プラセボ及び実薬対照（テリパラチド又はアレンドロネート）試験（20060326 試験）、閉経後日本人女性を対象とした用量範囲探索プラセボ対照試験（20101291 試験）、プラセボ対照非劣性試験（20120156 試験）、骨粗鬆症の男性を対象としたプラセボ対照試験（20110174 試験）の 5 試験でロモソズマブの安全性が評価された。ロモソズマブの臨床試験は、北米、中米、ラテンアメリカ、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本を含むアジアで実施した。本モジュールでは、これらの治験から得られた安全性成績を示す。

併合解析に含めた第 II 相及び第 III 相試験の一覧を表 1 に示す。表 1 では、各治験でロモソズマブ、プラセボ又は実対照薬が投与された総被験者数及び日本人被験者数（安全性解析対象集団）を示した。併合解析のための安全性解析対象集団を第 1.1.4.2 項に示す。骨粗鬆症の男性を対象に実施した 20110174 試験のデータは、日本人被験者を対象とした一部の集計を除き、女性被験者を対象に実施した試験とは併合しなかった。各臨床試験の要約を表 71 に示す。表 71 では、本モジュールに含めた試験の重要なデザイン上の特徴や安全性の結果をまとめた。全臨床試験の一覧をモジュール 5.2 に示し、各試験の治験総括報告書をモジュール 5 に添付する。

第 I 相試験での安全性成績は、試験デザイン又は治験対象集団が異なるため、全体の曝露解析及び死亡一覧表を除き併合解析には含めなかったが、第 I 相試験から得た重要な追加情報（腎機能障害患者に対する安全性等）は本モジュールに含めた。また、閉経後骨粗鬆症を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検、アレンドロネート対照試験（20110142 試験）は申請後に治験総括報告書が作成されたため参考資料として扱い、全体の曝露解析及び死亡例一覧表を除き併合解析に含めなかっ

たが、20110142 試験から得た重要な追加情報（重篤な心血管系有害事象等）は本モジュールに含めた。

表 1　臨床的安全性評価に使用した第 II 相及び第 III 相試験

Study Number	Location of Study Synopsis	Study Design	Duration of Placebo or Active-Controlled Period	Duration of Study	Number of Subjects Treated **[Number of Japanese Subjects Treated]**	Integrated Safety Set(s) to Which Study Data Contribute[a]
20070337 (phase 3)	Module 2.7.6	Randomized, double- blind, placebo-controlled in postmenopausal women with osteoporosis	12 months	3 years (up to 2 years included in this SCS)	12-month double-blind period[b] Placebo = 3576 **[244]** Romo 210 mg QM SC = 3581 **[245]** Total = 7157 **[489]** 24-month study period[c] Placebo/Dmab 60 mg Q6M = 3576 **[244]** Romo 210 mg QM SC/ Dmab 60 mg Q6M = 3581 **[245]** Total = 7157 **[489]**	12-month placebo-controlled population: 12-month data PMO population: 12-month data Overall safety analysis set: 12-month data
20060326 (phase 2a)	Module 2.7.6	Dose-ranging, randomized, placebo- and active-controlled in women with low BMD	24 months; primary analysis at 12 months	6 years	12-month double-blind period and 24-month study period:[b] Placebo = 51 Teriparatide 20 µg QD SC = 54[d] A 70 mg QW PO/Romo 140 mg QM SC = 51[d,e] Romo 70 mg QM SC = 49 Romo 140 mg Q3M SC = 53 Romo 140 mg QM SC = 48 Romo 210 mg Q3M SC = 53 Romo 210 mg QM SC = 51 Total = 410 (12 months); 356 (24 months) Months 24 to 36 (Dmab extension):[f] Placebo = 131 Dmab 60 mg Q6M SC = 129 Total = 260 Months 36 to 48 (open-label retreatment):[f] Romo 210 mg QM SC = 167 Months 48 to 72 (follow-on phase): No intervention = 54[g] Zoledronic acid = 87 Total = 141	12-month placebo-controlled population: 12-month data PMO population: 24-month data Overall safety analysis set: 24-month data

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 1　臨床的安全性に含めた第 II 相及び第 III 相試験（続き）

Study Number	Location of Study Synopsis	Study Design	Duration of Placebo or Active-Controlled Period	Duration of Study	Number of Subjects Treated **[Number of Japanese Subjects Treated]**	Integrated Safety Set(s) to Which Study Data Contribute[a]
20101291 (phase 2b)	Module 2.7.6	Dose-ranging, placebo- controlled in Japanese postmenopausal women with osteoporosis	12 months	15 months	Placebo = 63 **[63]** Romo 70 mg QM SC = 63 **[63]** Romo 140 mg QM SC = 63 **[63]** Romo 210 mg QM SC = 63 **[63]** Total romo = 189 **[189]** Total = 252 **[252]**	12-month placebo-controlled population: 12-month data PMO population: 12-month data Overall safety analysis set: 12-month data
20080289 (phase 3b)	Module 2.7.6	Open-label, randomized, teriparatide-controlled in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonate therapy	12 months	12 months	Romo 210 mg QM SC = 218 Teriparatide 20 µg QD SC = 214[d] Total = 432	PMO population: 12-month data Overall safety analysis set: 12-month data
20120156 (phase 3)	Module 2.7.6	Placebo-controlled, noninferiority study of romosozumab 70 vs 90 mg/mL in postmenopausal women with osteoporosis	6 months	9 months	Placebo = 52 Romo 70 mg/mL QM SC = 119[h] Romo 90 mg/mL QM SC = 123 Total romo = 242 Total = 294	PMO population: 6-month data Overall safety analysis set: 6-month data

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 1　臨床的安全性に含めた第 II 相及び第 III 相試験（続き）

Study Number	Location of Study Synopsis	Study Design	Duration of Placebo or Active-Controlled Period	Duration of Study	Number of Subjects Treated **[Number of Japanese Subjects Treated]**	Integrated Safety Set(s) to Which Study Data Contribute[a]
20110174 (phase 3)	Module 2.7.6	Randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of romosozumab 210 mg SC QM for 12 months vs placebo in men with osteoporosis	12 months	15 months	Placebo = 81 **[9]** Romo 210 mg QM SC = 163 **[18]** Total = 244 **[27]**	Safety data were not integrated but are presented herein. Data were integrated for the overall assessment of exposure in Japanese subjects.
20110142 (phase 3)	Module 2.7.6	A multicenter, international, randomized, double blind, alendronate-controlled study in postmenopausal women with osteoporosis	12 months: Romo 210 mg SC QM or ALN 70 mg PO QW	Primary Analysis: ≥ 330 subjects had clinical fracture events and all completed the month-24 visit	12-month double-blind periodb ALN 70 mg PO QW = 2014 Romo 210 mg QM SC = 2040 Total =4054 Overall analysis period ALN 70 mg PO QW/ALN 70 mg PO QW = 2014 Romo 210 mg QM SC/ALN 70 mg PO QW = 2040[i] Total = 4054	Safety data were not integrated but are presented herein. Data were integrated for the overall assessment of exposure.

BMD = bone mineral density; CSR = clinical study report; Dmab = denosumab; IP = investigational product; PMO = postmenopausal osteoporosis; PO = oral(ly); Q6M = every 6 months; QD = every day; Q3M = every 3 months; QM = every month; QW = every week; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; SCS = summary of clinical safety

Individual study data are presented up to 6 years for study 20060326 and through 24 months for study 20070337.

[a] Safety analyses are primarily based on the safety analysis set, which includes all subjects in a data pool or study who received at least 1 dose of IP. See Section 1.1.4.2 for a description of the safety analysis sets.

[b] Subjects who received at least 1 dose of IP in the double-blind period.

[c] Subjects who received at least 1 dose of IP in the double-blind period and at least 1 dose of denosumab in the open-label period.

[d] Subjects who received alendronate or teriparatide only were excluded from analysis sets.

[e] Subjects received alendronate for 12 months, then 48 subjects transitioned to romosozumab for 12 months.

[f] Only data through 24 months are included in integrated data sets. Safety during the denosumab extension and open-label romosozumab retreatment phases is discussed in the CSRs.

[g] Includes 3 subjects who were assigned to the zoledronic acid group, but did not receive zoledronic acid.

[h] One subject was randomized to the placebo group but incorrectly received 1 dose of romosozumab 70 mg/mL.

[i] After administration of romosozumab 1739 subjects receiving ≥ 1 dose of alendronate in the open-label period.(Table 14f-5.1.1 of 20110142 Final Report)

1.1.4　総括的安全性評価計画

1.1.4.1　判定委員会及びデータモニタリング委員会

20060326 試験及び 20070337 試験では、外部の独立データモニタリング委員会（DMC）が設置され、約 3～6 カ月ごとにデータモニタリングが実施された。20060326 試験では、12 カ月時点の主要解析が完了するまで DMC が監視し、20070337 試験は治験期間（36 カ月）を通して監視中である。いずれの場合も、DMC はロモソズマブに関する安全性と有効性のデータを確認し、リスク・ベネフィットプロファイルを検討している。

安全性の評価に被験者ごとの割り付け情報が必要な場合は、DMC の委員は割り付け情報を知ることができたが、バイアスが入る可能性を最小限にするために、個々の委員が治験実施施設の担当者又は被験者に直接接触することはなかった。独立した統計サービス提供会社によって、割り付け情報を含んだ DMC 審査用の報告書が作成された。

本モジュールで安全性評価を行った第 II 相及び第 III 相試験では、顎骨壊死（ONJ）と考えられる事象及び非定型大腿骨骨折（AFF）と考えられる事象（20070337 試験、20060326 試験、20080289 試験及び 20110174 試験）、心血管系事象と考えられる重篤な有害事象（20070337 試験及び 20110174 試験）について、それぞれ個別の判定委員会で判定された。

20110142 試験については顎骨壊死（ONJ）と考えられる事象、非定型大腿骨骨折（AFF）と考えられる事象及び心血管系事象と考えられる重篤な有害事象について、それぞれ個別の判定委員会で判定された。

上述の心血管系事象と考えられる重篤な有害事象に関する包括的な評価を、治験実施計画書に事前に規定した社外の独立した機関である [redacted] ([redacted])で実施した。さらに、20110142 試験、20070337 試験、20110174 試験のあらゆる有害事象（重篤及び非重篤）について、治験薬の割付及び [redacted] による判定結果を盲検化した上で、[redacted] ([redacted]) [redacted] で感度分析を実施した。

1.1.4.2　安全性評価のためのデータセット

すべての被験者

ロモソズマブの臨床的安全性は、主要なプラセボ対照第 III 相試験（20070337 試験）の安全性成績を主な評価対象とし、3 つの併合解析対象集団での安全性成績及び骨粗鬆症の男性被験者を対象とした 1 つの主要な試験（20110174 試験）の安全性成績によって評価した。

ロモソズマブの臨床的安全性の主な解析対象集団を以下に示し、解析対象集団の内訳を表 2 に示す。なお、日本人部分集団の解析は、同様の解析集団に含まれる日本人被験者のみを対象として評価した。

- 閉経後骨粗鬆症（PMO）患者を対象とした主要なプラセボ対照第 III 相試験（20070337 試験）
- 3 つの安全性の併合解析対象集団

- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（12-Month Placebo Controlled PMO Safety Analysis Set）：PMO 患者を対象とした 12 カ月間のプラセボ対照第 II 及び第 III 相試験（20060326 試験、20101291 試験、20070337 試験）3 試験併合
- PMO 安全性解析対象集団（PMO Safety Analysis Set）：PMO 患者を対象とした第 II 及び第 III 相試験（20060326 試験、20101291 試験、20070337 試験、20120156 試験、20080289 試験）5 試験併合
- すべての安全性解析対象集団（Overall Safety Analysis Set）：第 I 相試験、第 II 相及び第 III 相試験の全 19 試験併合（ただし、骨粗鬆症の男性被験者を対象とした第 III 相試験［20110174 試験］は、日本人被験者を対象とした一部の集計のみ本解析対象集団に加えた）

人口統計学的特性、ベースライン特性及び試験の内訳は、以下の無作為化解析対象集団を用いて集計した。

- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性無作為化解析対象集団（12-Month Placebo-Controlled PMO Randomized Analysis Set）：PMO 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（20060326、20101291 及び 20070337 試験）でロモソズマブ 210 mg QM 群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者。
- PMO 無作為化解析対象集団（PMO Randomized Analysis Set）：PMO 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（20060326 試験、20101291 試験、20070337 試験、20120156 試験、20080289 試験）でロモソズマブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者

- 骨粗鬆症の男性被験者を対象とした第 III 相試験（20110174 試験）

表 2　本モジュールでの解析対象集団

Analysis Set Name	**12-Month Placebo-Controlled PMO Randomized Analysis Set**	**PMO Randomized Analysis Set**	**12-Month Placebo Controlled PMO Safety Analysis Set**	**PMO Safety Analysis Set**	**Overall Safety Analysis Set**	**Male Osteoporosis Population**
Definition	Subjects who were randomized to romosozumab 210 mg QM or placebo	Subjects who were randomized to any romosozumab dosing group or placebo	Subjects who were randomized and received at least 1 dose of romosozumab 210 mg QM or placebo	Subjects who were randomized and received at least 1 dose of romosozumab (any dose or frequency) or placebo	Subjects who were randomized and received at least 1 dose of romosozumab (any dose or frequency) or placebo	All subjects who were randomized and received at least 1 dose of romosozumab 210 mg QM or placebo
Dataset used in the following analyses:	Demographic and baseline characteristics, disposition	Demographic and baseline characteristics, disposition	Safety endpoints	Safety endpoints. This analysis set provides maximum romosozumab exposure; includes all phase 2 and 3 studies, longer-duration treatment data, and all doses of romosozumab	Exposure	Study 20110174 is not included in either of the pooled PMO safety analysis sets as it includes a different subject population (male subjects). This study is only included in the Overall Safety Analysis Set for exposure summary for the Japanese population.
Studies included in the analysis set:						
20060326	12-month data	24-month data	12-month data	24-month data	24-month data	
20070337	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	
20080289		12-month data		12-month data	12-month data	
20101291	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	**12-month data**	
20120156		6-month data		6-month data	6-month data	
20110174					**12-month data[a]**	**12-month data**
20110142					12-month data	
All Phase 1					**All data**	

PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month; US = United States

[a] Study 20110174 was only included in the overall safety analysis set for the Japanese population.

Studies in bold: Japanese subjects were enrolled in the study. The Phase 1 study 20090378 also included Japanese subjects.

Note: The analysis sets for the Japanese subpopulations mimic the analysis sets used in the US filing with the exception that only Japanese subjects are included.

1.1.4.3 統計解析及び方法

事前に計画された併合解析のうち、本項で記述しなかった解析結果は、5.3.5.3 Integrated Summary of Safety（ISS）に添付した。詳細な解析方法は、5.3.5.3 Statistical Analysis Plan for the Romosozumab Integrated Summary of Safety for Japan Filing に示した。さらに、骨粗鬆症の男性を対象とした試験での詳細な解析方法は、5.3.5.1 Statistical Analysis Plan for Study 20110174 に示した。

1.1.4.3.1 治験薬の曝露

すべての被験者

プラセボ又はロモソズマブに曝露された被験者数、安全性解析対象集団及び以下のサブグループごとの曝露期間を集計した。

- 試験の種類（骨折を評価した第 III 相試験［20070337 試験、20110142 試験］、その他の閉経後骨粗鬆症（PMO）患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験［20060326 試験、20101291 試験、20120156 試験及び 20080289 試験］、第 I 相試験）
- 性別（女性、男性）
- 人種（白人、白人以外）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 原薬の製造施設（アムジェン社サウザンドオークス［ATO］、アムジェン社ロードアイランド［ARI］）
- 治験薬の投与に使用した医療機器

日本人被験者

プラセボ又はロモソズマブに曝露された被験者数及び安全性解析対象集団ごとの曝露期間を集計した。曝露期間は、プラセボ又はロモソズマブの 1 回以上の投与、6 カ月以上の投与及び 12 カ月以上の投与に分類し、以下のサブグループごとに要約した。

- 試験の種類（第 I 相試験［20090378 試験］、第 II 相 PMO 試験［20101291 試験］、第 III 相試験［20070337 試験及び 20110174 試験］に含まれた日本人被験者）
- 性別（女性、男性）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）

1.1.4.3.2 有害事象の解析

本モジュールでは、有害事象は MedDRA バージョン 18.1 を用いて集計した。各臨床試験実施時の MedDRA でコード化された有害事象は、バージョン 18.1 にて再度コード化した。本申請では、治験薬投与後に発現した有害事象を安全性評価の対象とした。

すべての被験者

以下の有害事象の解析及びデータセットについて要約統計量を示した。

- 有害事象及び重篤な有害事象
  - 有害事象の発現率は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、（2）器官別大分類及び基本語別、並びに（3）器官別大分類、高位グループ用語及び基本語別で、発現頻度の降順に示した。
  - すべてのロモソズマブ群でプラセボ群より 2%以上多く発生する有害事象の発現率には、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を使用した。
  - 曝露期間にて補正した発現率（100 人年当たり）は、PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、（2）器官別大分類及び基本語別、並びに（3）器官別大分類、高位グループ用語及び基本語別で、発現頻度の降順に示した。
- 治験薬と関連のある有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師によって評価された関連性）
  - 有害事象の発現率は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、並びに（2）器官別大分類及び基本語別で発現頻度の降順に示した。
  - 曝露期間にて補正した発現率は、PMO 安全性解析対象集団を用いて基本語別で発現頻度の降順に示した。
- 重度及び生命を脅かす有害事象
  - 有害事象の発現率は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、並びに（2）器官別大分類及び基本語別で示した。
- 死に至った有害事象（死に至った有害事象及び治験薬と関連のある死に至った有害事象）
  - 有害事象の発現率は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、並びに（2）器官別大分類及び基本語別で示した。
  - 第 I 相、第 II 相及び第 III 相の各試験の全治験期間の死亡一覧表
- 有害事象による治験中止（治験又は治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連のある治験又は治験薬投与中止に至った有害事象）
  - 有害事象の発現率は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて（1）基本語別、並びに（2）器官別大分類及び基本語別で発現頻度の降順に示した。
  - 曝露期間にて補正した発現率は、PMO 安全性解析対象集団を用いて基本語別で発現頻度の降順に示した。
- サブグループの有害事象の発現率
  - 有害事象の発現率は、以下のサブグループ毎に 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて基本語別でまとめた：年齢、人種、肥満度指数（BMI）、地域
  - RI 患者を対象とした個別の試験データ（20110227 試験）
- 併合したロモソズマブ 210 mg 投与群と併合したプラセボ投与群との間に 2%以上の違いがある有害事象
  - 有害事象の発現率について、併合したロモソズマブ 210 mg QM 投与群とプラセボ投与群との間に 2%以上の違いがあるすべての有害事象は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて集計した。

ロモソズマブの作用機序及び薬理学的プロファイル、骨形成促進薬の潜在的なクラスエフェクト、非臨床試験及び臨床試験で観察された事項、並びに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]（[redacted]）との[redacted] meeting（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]Meeting Minutes、[redacted]）で得た[redacted]の意見に基づき、以下の安全性評価を追加で実施した。

- 有害事象は、スクレロスチン阻害と関連する有害事象（低カルシウム血症）、スクレロスチン阻害と関連すると考えられる有害事象（過骨症）又はスクレロスチン阻害と理論的に関連する有害事象（変形性関節症、悪性腫瘍）、モノクローナル抗体の注射と関連する有害事象（過敏症、注射部位反応）、並びに骨吸収抑制治療と関連する有害事象（ONJ、AFF）として示した。過敏症及び悪性腫瘍と関連すると考えられる有害事象の特定に用いられる検索語の集団は、MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づいた（悪性腫瘍に対しては、SMQ「詳細不明又は悪性腫瘍（unspecified or malignant tumors）」を用いた）。MedDRA の SMQ がない注目すべき事象である低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症及び変形性関節症に関連すると考えられる有害事象の特定に用いられる検索語の集団は、アムジェン社内の検索方法に基づいた。これらの事象の個別の検索語はモジュール 5.3.5.3「ISS」に示している。このような検索方法を使用することで、さまざまな医学的状態として発現し得る場合であっても、検討中の事象に関連すると考えられるあらゆる種類の有害事象（MedDRA 基本語）を検索してシグナル検出を行うことができた。有害事象の発現率には 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、曝露期間にて補正した発現率には PMO 安全性解析対象集団を用いた。事前に規定した MedDRA 用語の検索で特定された ONJ と考えられる事象は、検討及び判定のために外部の独立判定委員会に提出した。判定委員会の委員は割り付け情報を知らされていなかった。同委員会では当該事象が ONJ の定義基準を満たすかどうかを判断した。事前に規定した MedDRA 用語の検索で特定された AFF と考えられるすべての事象は、検討及び判定のために外部の独立判定委員会に提出した。同委員会では当該事象が AFF に関する米国骨代謝学会（American Society for Bone and Mineral Research）の定義基準を満たすかどうかを判断した。AFF 及び ONJ の判定委員会の手順書は、モジュール 5.3.5.3「ISS」に示す。
- 腫瘍壊死因子（TNF）を介する炎症性疾患の既往歴の有無にかかわらず、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における TNF-α を介する炎症性疾患に関連すると考えられる有害事象（モジュール 5.3.5.3「ISS」に示すアムジェン社内の検索方法による）。
- 独立判定委員会によって心血管系事象と判定された個別の試験データ（20070337 試験）：治験責任医師によって心血管性の病因である可能性があると判断されたすべての死亡及び重篤な有害事象は、判定のために独立判定委員会に提出した。判定委員会の委員は割り付け情報を知らされていなかった。臨床事象分類手順（Clinical Events Classification Charter）で事前に規定した基準に基づき、死亡を心血管性又は非心血管性に分類した。これらのカテゴリーのいずれかに分類できない死亡事象は不明と分類したが、カテゴリー不明の死亡はいずれも心血管性であるとした。また、心血管性の病因である可能性がある基本語一覧を事前に規定し、その一覧の用語に一致する重篤な有害事象を判定した（モジュール 5.3.5.3「ISS」に示す）。心血管系事象に関する判定委員会の手順書はモジュール 5.3.5.3「ISS」に示す。

また、個別試験から得た以下の追加データも本モジュールに含めた。

- 第 II 相用量設定試験（20060326 試験）の継続投与期（最長 6 年）の長期間の曝露及び再治療に伴う安全性
- PMO の効能・効果に関する主要な第 III 相試験後の長期間の安全性追跡調査に伴う安全性（20070337 試験、24 カ月間のデータ）
- ビスホスホネート療法からロモソズマブへの切り替え後の安全性（20080289 試験及び 20[redacted]0223 試験）
- 20120156 試験で濃度 70 mg/mL（他の第 III 相試験で使用）と比較した濃度 90 mg/mL（市販用として申請）の安全性
- 医療機器と関連した安全性

20070337 試験、20110142 試験及び 20110174 試験を対象とする心血管系事象に関する包括的な評価を実施した。評価は、事前に治験実施計画書に特定した社外の独立した機関である [redacted] ([redacted])で実施した。さらに、[redacted] ([redacted]) [redacted] で感度分析も実施した。

日本人被験者

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いたデータの表示には、すべての試験を併合したサブグループ解析を除き、各試験のプラセボ群とロモソズマブ 210 mg QM 群を個別に示したものと、併合したものとを示した。PMO 安全性解析対象集団を用いたデータの表示では、プラセボ群、ロモソズマブ 70 mg QM 群、140 mg QM 群、210 mg QM 群及びロモソズマブ投与群全体を示した。以下の有害事象の解析及びデータセットについて要約統計量を示した。

- 有害事象及び重篤な有害事象
  - 有害事象の発現率は、（1）基本語別、及び（2）器官別大分類及び基本語別に、発現頻度の降順に 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて表に示した。
- 期間別の有害事象の要約
  - 有害事象の発現率を 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、器官別大分類及び基本語別で、発現頻度の降順に、治験薬の初回投与後の発症時間別（3 カ月未満、3～6 カ月未満、6～9 カ月未満、9 カ月以降）に表に示した。
  - 有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率を、治験薬の初回投与後の発現時間別（上述）に表に示した。
- 治験薬と関連のある有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験責任医師によって評価された関連性）を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、（1）基本語別、及び（2）器官別大分類及び基本語別に、発現頻度の降順に表に示した。
- 有害事象による治験中止：治験又は治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連のある治験又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現率を、（1）基本語別、及び（2）器官別大分類及び基本語別に、発現頻度の降順に 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて表に示した。

- 死に至った有害事象：死に至った有害事象及び治験薬と関連のある死に至った有害事象の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、（1）基本語別、及び（2）器官別大分類及び基本語別に表に示した。
- 重度及び生命を脅かす有害事象：重度及び生命を脅かす重篤な有害事象、並びに非重篤な重度の有害事象の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、基本語別に表に示した。
- 狭義の SMQ で特定した注目すべき有害事象：低カルシウム血症、注射部位反応、過敏症に関連のある有害事象、悪性腫瘍（悪性又は詳細不明の腫瘍）、過骨症及び変形性関節症の基本語に相当する有害事象、並びに ONJ 及び AFF と判定された事象の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて示した。注目すべき有害事象として、治験薬投与後 2 日以内及び 3～7 日後に発現した過敏症の発現率を、基本語別に、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて示した。同時に発現又は再発性の過敏症、治験薬投与中止に至った過敏症、及び治験中止に至った過敏症の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い基本語別に示した。
- その他の重要な有害事象：20070337 試験において心血管系事象と判定された重篤な事象の要約を、CSR に示した。
- サブグループ別の有害事象の発現率：年齢及び BMI のサブグループ別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、基本語別、発現頻度の降順に要約した。

1.1.4.3.3 臨床検査の評価の解析

すべての被験者

臨床検査の以下の解析を米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE、第 3.0 版）を用いて実施した。

- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における、CTCAE による重症度が Grade 2 以上の有害事象発現率。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における、CTCAE による重症度が Grade 2 以上のベースラインからの臨床検査値変化の発現率。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における、シフトテーブル、重篤な有害事象ではないが臨床的に重大な事象に関する著しい臨床検査値異常の一覧表、並びに治験中止、用量変更又は併用療法追加に至った臨床検査値の変化。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団及び PMO 安全性解析対象集団における、すべての試験の規定来院時における血清カルシウム実測値（アルブミン補正値、mg/dL 及び mmol/L）、ベースラインからの変化、ベースラインからの来院時別変化率及びベースラインから CTCAE で 1 以上の最大の低下。
- 20070337 試験（カルシウムに関するサブスタディを含む）における、カルシウム及びビタミン D 連日補充下でのロモソズマブ 210 mg の初回投与に伴う低カルシウム血症の発現率。解析方法は 20070337 試験の表 8-15 に要約。

- 20070337 試験（インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）及び尿中カルシウムに関するサブスタディを含む）における、12 カ月間の血清 iPTH 濃度及びカルシウムの尿中排泄の特性。解析方法は 20070337 試験の表 8-15 に要約。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における、すべての試験の規定来院時におけるリン濃度及びマグネシウム濃度のベースラインからの変化とベースラインからの来院時別変化率。
- 空腹時血糖（20070337 試験、24 カ月間のデータ）は、骨代謝マーカー用の採血の 60 分以内を空腹時と定義して検体を採取。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団及び PMO 安全性解析対象集団における、Hy's Law に該当する可能性のある有害事象の発現率、並びに血清アラニンアミノ基転移酵素（ALT）及び血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍超、5 倍超、10 倍超及び 20 倍超となる有害事象の発現率。
- 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における、免疫原性（抗ロモソズマブ抗体の産生）：抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体の発現率。個々の治験から得た安全性パラメータ（過敏症、注射部位反応、自己免疫障害等）に対する抗ロモソズマブ抗体の影響を、20060326 試験の再治療も含めて集計した。PK 曝露量、安全性及び有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響に注目した別の解析は、モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report に示す。

日本人被験者

- アルブミン補正血清カルシウム値の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、すべての試験の規定来院について要約した。すべての試験の規定来院時について、実測値及びベースラインからの変化率に関する中央値及び四分位範囲の図を示した。CTCAE grade 1 以上のアルブミン補正血清カルシウム値の被験者の割合を、日本人の 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて示した。
- 特定の安全性臨床検査項目について CTCAE grade 2、3 又は 4 の臨床検査値異常を認める被験者及び重症度がベースラインから 2 以上変化した被験者の割合を、日本人の 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて要約した。
- 日本人の 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団及び PMO 安全性解析対象集団で Hy's Law に該当する可能性のある被験者の発現率を示す。
- 免疫原性：各治験について、12 カ月間の治験期間における抗ロモソズマブ抗体（結合及び中和抗体）の発現率を、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて報告した。

1.1.4.3.4 バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

すべての被験者

- バイタルサイン及び心電図（ECG）データの測定時の絶対値及びベースラインからの変化は、データを統合せずに試験ごとに集計した。

- 20070337 試験は聴覚に関するサブスタディを含み、難聴（聴器毒性に関する米国音声言語聴覚協会の基準を満たす被験者と定義）の発現率及び聴覚閾値のベースラインからの平均変化量（dB 純音聴力平均の変化と定義）について、12 カ月間のロモソズマブ治療の影響をプラセボと比較して評価した。解析方法は 20070337 試験の表 8-15 に要約する。
- 過剰な骨密度（BMD）の増加の可能性を評価するための BMD の解析には 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用い、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部に注目した。各部位について、BMD T スコアのベースラインからベースライン後（最長 12 カ月）の最大値への変化には 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を使用した。T スコアのカテゴリーは、-1 以下、-1 超 0 以下、0 超 1 以下、1 超 2 以下、2 超 3 以下、3 超である。
- 20070337 試験、20060326 試験、20080289 試験及び 20110174 試験には骨の組織学的検査が含まれ、新たな骨の形成及び骨質の構造を評価した。
- 20070337 試験は変形性関節症に関するサブスタディを含み、膝の変形性関節症の進行について、12 カ月目のロモソズマブの影響をプラセボと比較して評価した。解析方法は 20070337 試験の表 8-15 に要約する。
- 20070337 試験では、画像診断 I サブスタディに参加した被験者を対象に、6、12、18 及び 24 カ月での除脂肪体重及びベースラインからの変化率を算出した。

日本人被験者

- 日本人被験者における BMD T スコアの変化の解析は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部について行った。BMD T スコアのベースラインからベースライン後（12 カ月時点まで）の最大スコアまでの変化を、各部位について、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団を用いて示した。T スコアの変化の解析に用いたカテゴリーは、-1 以下、-1 超 0 以下、0 超 1 以下、1 超 2 以下、2 超 3 以下、3 超とした。

1.1.4.3.5 20070337 試験におけるハイリスク集団での安全性解析

20070337 試験の骨折の危険性の高い被験者（ハイリスク集団）について、有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率の要約を示した。ハイリスク集団は日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）中の記載に基づいて定義し、20070337 試験においてハイリスクとみなされた被験者は、以下の基準の 1 つ以上を満たす被験者とした。

- ベースラインの既存椎体骨折数が 2 以上
- ベースラインにおける半定量評価法による Grade 3（重度）の既存椎体骨折の存在
- ベースラインにおける腰椎の BMD が-3.3SD 未満

1.1.5 個々の試験結果の叙述

生物薬剤学試験及び薬物動態試験（20[redacted]1180 試験、20[redacted]0277 試験、20[redacted]0274 試験、20[redacted]0418 試験及び 20[redacted]0197 試験）に関する叙述はモジュール 2.7.1 に、薬物動態試験及び薬力学試験

（20060220 試験、20060221 試験、20[redacted]0223 試験、20090378 試験、20090153 試験、20110253 試験及び 20110227 試験）に関する叙述はモジュール 2.7.2 に記載する。試験ごとの安全性の結果は、モジュール 2.7.6 に示す。

比較対照有効性試験（20060326 試験、20101291 試験、20120156 試験、20070337 試験、20080289 試験、20110174 試験及び 20110142 試験）とその継続投与試験に関する叙述はモジュール 2.7.3 に記載する。

1.2 全般的な曝露状況

グローバル集団と日本人集団では、ロモソズマブの曝露状況に大きな違いは認められなかった。

1.2.1 安全性解析対象集団ごとの治験薬への曝露状況

すべての被験者

すべての安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を、試験の種類別（第 I 相試験、PMO 患者を対象とした第 III 相試験、PMO 患者を対象とした第 II 相試験又は第 III 相試験）に示す（表 3）。これらの臨床試験では合計 11309 例にロモソズマブ（7518 例）又はプラセボ（3791 例）が投与された。表 3 に示す曝露状況に加え、アレンドロネートが 3804 例に、テリパラチドが 268 例に、デノスマブが 6328 例に投与された（表 1）。

ロモソズマブの臨床的安全性は、主として閉経後女性 10314 例から得られた安全性成績によって評価した。ロモソズマブまたはプラセボを投与された閉経後女性 10314 例の内訳は、主要な試験の骨粗鬆症患者 7157 例（20070337 試験）、アレンドロネート対照試験の骨粗鬆症患者 2040 例（20110142 試験）、ビスホスホネート療法から切り替えた骨粗鬆症患者 218 例（20080289 試験）、低骨量患者 353 例（20060326 試験）、日本で実施した試験での日本人骨粗鬆症患者 252 例（20101291 試験）及び非劣性試験に組み入れた骨粗鬆症患者 294 例（20120156 試験）であった。

表 3　すべての安全性解析対象集団での治験薬への曝露状況
（すべての安全性解析対象集団）

	Placebo			Romosozumab		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Overall total exposure	3791	3508	3305	7518	6180	5712
Phase 1 studies[a]	50	2	0	945	3	0
Postmenopausal osteoporosis studies	3741	3506	3305	6573	6177	5712
Fracture Outcome phase 3 study for postmenopausal osteoporosis[b]	3576	3350	3200	5621	5263	5044
The other phase 2 and 3 studies[c]	165	156	105	952	914	668

Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever comes first.

[a] Placebo includes studies 20060220, 20060221, 20090153, 20090378; romosozumab includes studies 20060220, 20060221, 20[redacted]0223, 20090153, 20090378, 20[redacted]0418, 20[redacted]1180, 20110227, 20110253, 20[redacted]0274, 20[redacted]0277, and 20[redacted]0197.

[b] Includes study 20070337 (12 months) and 20110142 (12 months).

[c] Placebo includes studies 20060326 (24 months), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months); romosozumab includes studies 20060326 (24 months, 48 subjects who received romosozumab after 1 year of alendronate are included), 20080289 (12 months), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

Source: Modified from ISS Table 14-5.501 and ISS Table 14-5.3

日本人被験者

日本人被験者には、4 つの臨床試験で合計 792 例にロモソズマブ（470 例）又はプラセボ（322 例）が投与された（表 4）。日本人被験者は、第 I 相 20090378 試験、PMO 患者を対象とした第 II 相 20101291 試験、第 III 相 20070337 試験及び 20110174 試験に組み入れられた。日本人の骨粗鬆症男性被験者は、20110174 試験に 27 例が組み入れられ、治験薬ごとの内訳はロモソズマブ投与 18 例及びプラセボ投与 9 例であった（主要解析［PA］CSR 20110174 表 14j-1.2）。

表 4　日本人被験者での治験薬への曝露状況
（すべての安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo			Romosozumab		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Overall total exposure	322	301	290	470	431	413
Phase 1 studies[a]	6	0	0	18	0	0
Postmenopausal osteoporosis studies	316	301	290	452	431	413
Key phase 3 study[b]	244	230	223	245	228	217
Additional phase 2 and 3 studies[c]	72	71	67	207	203	196

Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever occurred first.

[a] Includes study 20090378.

[b] Includes study 20070337 (12 months).

[c] Includes studies 20101291 (12 months) and 20110174 (12 months).

Source: ISS Table 14j-5.1, ISS Table 14j-5.3

男性骨粗鬆症集団

男性骨粗鬆症集団は、20110174 試験で治験薬を投与された被験者 244 例で構成される。20110174 試験では 163 例にロモソズマブが、81 例にプラセボが投与された（表 5）。20110174 試験には日本人男性被験者 27 例が組み入れられており、ロモソズマブ（18 例）又はプラセボ（9 例）が投与された（PA CSR 20110174 表 14j-1.2）。

表 5　男性骨粗鬆症集団での治験薬への曝露状況
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	Placebo			Romosozumab		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Overall total exposure	81	80	78	163	158	151

Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever comes first.

Source: PA CSR 20110174 Table 14-5.1.503, Table 14-5.1.502

1.2.2　医療機器と関連する有害事象のデータを収集した試験での治験薬への曝露状況

すべての被験者

医療機器と関連する有害事象は第 I 相の 5 試験から収集し、それ以外の臨床試験では、有害事象の症例記録で医療機器と有害事象との関連性は収集しなかった。第 I 相の 5 試験は 539 例からなり、以下に示す 3 種類の製剤のうち 1 種類を用いてロモソズマブを投与した。

- ロモソズマブ 70 mg/mL を含有するガラス製プレフィルドシリンジ（PFS）
- ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する Crystal Zenith®（CZ）樹脂製 PFS（市販製剤として計画）
- ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する自己注射器

5 試験はすべて単回投与試験であった。ガラス製 PFS を用いて 210 mg を投与された被験者は投与あたり計 3 本注射され、CZ 樹脂製 PFS を用いてこの用量を投与された被験者は投与あたり計 2 本注射された。治験に参加して医療機器と関連する有害事象を発現した被験者の多くは、市販用として計画された製剤（ロモソズマブ 90 mg/mL を含有する CZ 樹脂製 PFS）を投与されていた（表 6）。計 121 例の被験者がガラス製 PFS を用いてロモソズマブを 363 回注射され、344 例の被験者が CZ 樹脂製 PFS を用いてロモソズマブを 688 回注射された。

表 6　使用した医療機器ごとの被験者数
（第 I 相試験［20[redacted]0277、20[redacted]0197、20110227、20[redacted]0418、20[redacted]0274］）

	Drug Product and Device		
Study Number and Description	70 mg/mL Glass PFS	90 mg/mL CZ resin PFS[a]	90 mg/mL Autoinjector
20[redacted]0277 Compare romosozumab 70 mg/mL PFS vs 90 mg/mL PFS (N = 172 treated; 87 [70 mg/mL], 85 [90 mg/mL])	87	85	—
20[redacted]0197 Compare romosozumab drug substance produced at ATO vs ARI (N = 188 treated; 96 [ATO], 92 [ARI])	—	188	—
20110227 Evaluate safety, PK and PD in Stage 4 renal impairment, end-stage renal disease requiring hemodialysis, and healthy subjects (N = 24 treated)	24	—	—
20[redacted]0418 Compare romosozumab 90 mg/mL PFS vs 90 mg/mL AI (N = 145 treated; 71 [PFS], 74 [AI])	—	71	74
20[redacted]0274 Compare romosozumab 3 mL infusion over 4 minutes vs three 1 mL PFS injections vs 3 mL infusion over 1, 2, 3, or 4 minutes (N = 62 treated) [b]	10	—	—
Total	121	344	74

AI = autoinjector; ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; CZ = Crystal Zenith; PD = pharmacodynamics; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetics.

[a] Planned commercial product.

[b] 52 subjects received romosozumab by 3 mL infusion over 1-4 minutes.

日本人被験者

医療機器に関連した有害事象データを収集した試験には、日本人被験者は組み入れられなかった。

1.2.3　20070337 試験での治験薬への曝露状況

すべての閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験では、ロモソズマブの累積曝露量の平均値は 2260.3 mg（範囲：210～2520 mg）であった。非盲検下でデノスマブを投与した被験者数は、ロモソズマブ／デノスマブ群（ロモソズマブ投与期間後にデノスマブ投与期間に移行した群）で 3087 例、プラセボ／デノスマブ群（プラセボ投与期間後にデノスマブ投与期間に移行した群）で 3112 例であり、両群とも 97%がデノスマブを 2 回投与された（表 7）。

日本人被験者

20070337 試験でロモソズマブを投与された 245 例の日本人被験者について、ロモソズマブの累積曝露量の平均値は 2313.1 mg（範囲：210～2520 mg）であった。非盲検下でデノスマブを投与された被験者数はロモソズマブ／デノスマブ群で 211 例、プラセボ／デノスマブ群で 218 例であり、これらのうち、それぞれ 95.3%及び 99.1%がデノスマブを 2 回投与された（表 7）。

表 7　20070337 試験での治験薬への曝露状況
（20070337 試験、24 カ月時点主要解析期間、安全性解析対象集団）

	All Subjects		Japanese Subjects	
	Placebo/Dmab 60 mg Q6M (N = 3576)	Romo 210 mg QM/ Dmab 60 mg Q6M (N = 3581)	Placebo/Dmab 60 mg Q6M (N = 244)	Romo 210 mg QM/ Dmab 60 mg Q6M (N = 245)
Number of double-blind period doses received				
n	3576	3581	244	245
Mean (SD)	10.8 (2.9)	10.8 (2.9)	11.3 (2.4)	11.0 (2.8)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0
Min, Max	1, 12	1, 12	1, 12	1, 12
Cumulative romosozumab exposure (mg)				
n	3576	3581	244	245
Mean (SD)	0.0 (0.0)	2260.3 (612.8)	0.0 (0.0)	2313.1 (596.9)
Median	0.0	2520.0	0.0	2520.0
Min, Max	0, 0	210, 2520	0, 0	210, 2520
Number of subjects receiving ≥ 1 dose of Dmab in the open-label phase	3112	3087	218	211
Number of Denosumab doses received - n (%)				
1	85 (2.7)	91 (2.9)	2 (0.9)	10 (4.7)
2	3027 (97.3)	2996 (97.1)	216 (99.1)	201 (95.3)

Dmab = denosumab; N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product; Q6M = every 6 months; QM = every month; Romo = romosozumab

[a] Percentage is based on the total number of subjects who received at least 1 dose of denosumab in the open-label phase.

Source: 20070337 Table 14-5.1.1, 20070337 Table 14j-5.1.1

1.2.4　サブグループごとの治験薬への曝露

すべての被験者

すべての被験者のサブグループ解析で検討された部分集団ごとの曝露状況を表 8 に示す。安全性評価対象の多くの被験者は 65 歳以上の白人女性であり、アムジェン社カリフォルニア州サウザンドオークスで製造されたロモソズマブが投与された。ロモソズマブの投与期間は、6 カ月以上が 6180 例、1 年以上が 5712 例であった（表 8）。サブグループ解析の結果は第 5 項に要約した。

表 8　人口統計学的特性及び製造施設別の治験薬への曝露
（すべての安全性解析対象集団）

	Placebo[a]			Romosozumab[b]		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Sex						
Female	3783	3508	3305	7122	6180	5712
Male	8	0	0	396	0	0
Race						
White	2161	1974	1833	4873	3900	3514
Non-white	1630	1534	1472	2644	2280	2198
Age						
< 65 years	869	789	739	2167	1265	1145
≥ 65 years	2922	2719	2566	5351	4915	4567
< 75 years	2638	2444	2318	5107	3975	3667
≥ 75 years	1153	1064	987	2411	2205	2045
Manufacturing site[c]						
Amgen Rhode Island	0	0	0	237	0	0
Amgen Thousand Oaks	3791	3508	3305	7281	6180	5712

Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever comes first.

[a] Includes studies 20060220, 20060221, 20090153, 20090378, 20070337 (12 month), 20060326 (24 month), 20101291 (12 months), and 20120156. (6 months).

[b] Includes studies 20060220, 20060221, 20[redacted]0223, 20090153, 20090378, 20[redacted]0418, 20[redacted]1180, 20110227, 20110253, 20[redacted]0274, 20[redacted]0277, 20[redacted]0197, 20070337 (12 month), 20110142 (12 month), 20060326 (24 months, 48 subjects who received romosozumab after 1 year of alendronate are included), 20080289 (12 months), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[c] Drug substance manufacturing sites.

Source: ISS Table 14-5.502 and ISS Table 14-5.4

日本人被験者

すべての安全性解析対象集団の日本人被験者の人口統計学的特性別の治験薬の曝露状況を表 9 に示す。安全性評価対象の大半の日本人被験者は、65 歳以上の女性であった。ロモソズマブの投与期間は、6 カ月以上が 431 例、1 年以上が 413 例であった（表 9）。日本人被験者での安全性成績は第 5 項に要約した。

表 9　日本人被験者での人口統計学的特性別の治験薬への曝露状況
（すべての安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo[a]			Romosozumab[b]		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Sex						
Female	313	292	281	452	413	395
Male	9	9	9	18	18	18
Age						
< 65 years	90	84	79	131	111	106
≥ 65 years	232	217	211	339	320	307
< 75 years	233	217	207	342	311	300
≥ 75 years	89	84	83	128	120	113

Includes studies 20090378, 20070337 (12 month), 20101291 (12 months) and 20110174 (12 months).
Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever occurred first.

Source: ISS Table 14j-5.2 and ISS Table 14j-5.4

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験の被験者の人口統計学的特性別の曝露状況を表 10 に示す。すべての被験者は男性で、その大半は 65 歳以上であった。ロモソズマブの投与期間は、6 カ月以上が 158 例、1 年以上が 151 例であった（表 10）。男性骨粗鬆症集団には、本試験でロモソズマブ（18 例）又はプラセボ（9 例）を投与された日本人男性被験者 27 例が含まれている（PA CSR 20110174 表 14j-1.2）。男性骨粗鬆症集団での安全性成績は第 5 項に要約した。

表 10　男性骨粗鬆症集団での人口統計学的特性別の治験薬への曝露状況
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	Placebo			Romosozumab		
	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months	≥ 1 Dose	≥ 6 Months	≥ 12 Months
Sex						
Female	0	0	0	0	0	0
Male	81	80	78	163	158	151
Age						
< 65 years	11	11	11	31	30	30
≥ 65 years	70	69	67	132	128	121
< 75 years	53	52	51	93	92	90
≥ 75 years	28	28	27	70	66	61
Race						
White	59	58	56	120	115	110
Non-white	22	22	22	43	43	41

Duration of cumulative study exposure is defined from the randomization or first dose date to the end of study or the end of analysis period whichever comes first.

Source: Table 14-5.1.504, Table 14-5.1.505

1.2.5　被験者の内訳

すべての閉経後骨粗鬆症集団

被験者の内訳は、モジュール 2.7.3 第 3.1.2 項で考察する。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団の被験者の内訳は、Integrated summary of safety (ISS) 表 14-1.2 に示す。PMO 無作為化解析対象集団の被験者の内訳は、ISS 表 14-1.1 に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

被験者の内訳は、モジュール 2.7.3 第 3.3.7 項で考察する。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団の日本人被験者の内訳は、Integrated summary of safety (ISS) 表 14j-1.2 に示す。PMO 無作為化解析対象集団の被験者の内訳は、ISS 表 14j-1.1 に示す。

男性骨粗鬆症集団

骨粗鬆症の男性被験者の内訳は、モジュール 2.7.3 第 3.1.2 項で考察する。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

グローバル集団と日本人集団では、人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな違いは認められなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性を性別で評価したとき、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団と男性骨粗鬆症集団ではその平均年齢は類似していた。しかし、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団では男性骨粗鬆症集団と人種構成がわずかに異なり、白人被験者の割合が低く、アジア人被験者及び他の人種背景をもつ被験者の割合が若干高かった（表 11、表 19）。その他のすべてのベースライン特性については、骨折歴及びベースラインのクレアチニン濃度を除き（これらは男性骨粗鬆症集団で高かった）、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団と男性骨粗鬆症集団は類似していた（表 13、表 21）。

1.3.1 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

1.3.1.1 人口統計学的特性

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、モジュール 2.7.3 第 3.1.3 項で考察する。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団の投与群間で人口統計学的特性はおおむね類似していた（表 11）。選択基準に決められたとおり、すべての被験者は女性であった。両投与群とも約 60%が白人であった。年齢の平均値は両投与群とも約 70 歳であった。被験者の約 40%は中米／ラテンアメリカ出身で、約 30%は中欧及び東欧出身であった。

表 11　人口統計学的特性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3589)	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 3706)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3704)
Sex, n (%)								
Female	3591 (100.0)	3589 (100.0)	52 (100.0)	52 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	3706 (100.0)	3704 (100.0)
Race, n (%)								
White	2052 (57.1)	2063 (57.5)	47 (90.4)	44 (84.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2099 (56.6)	2107 (56.9)
Asian	441 (12.3)	425 (11.8)	0 (0.0)	2 (3.8)	63 (100.0)	63 (100.0)	504 (13.6)	490 (13.2)
Black or African American	74 (2.1)	77 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	74 (2.0)	77 (2.1)
American Indian or Alaska Native	63 (1.8)	64 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (1.7)	64 (1.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Multiple	59 (1.6)	60 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (1.6)	60 (1.6)
Other	901 (25.1)	900 (25.1)	5 (9.6)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	906 (24.4)	906 (24.5)
Race Group, n (%)								
White	2052 (57.1)	2063 (57.5)	47 (90.4)	44 (84.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2099 (56.6)	2107 (56.9)
Non-white	1539 (42.9)	1526 (42.5)	5 (9.6)	8 (15.4)	63 (100.0)	63 (100.0)	1607 (43.4)	1597 (43.1)
Age (years)								
N	3591	3589	52	52	63	63	3706	3704
Mean	70.8	70.9	67.0	66.3	67.8	68.3	70.7	70.8
SD	6.9	7.0	6.5	6.5	7.2	5.9	6.9	7.0
Median	70.0	70.0	66.0	66.0	66.0	68.0	70.0	70.0
Q1, Q3	65.0, 76.0	65.0, 76.0	62.0, 71.5	62.0, 69.0	61.0, 73.0	64.0, 73.0	65.0, 76.0	65.0, 76.0
Min, Max	55, 90	55, 90	57, 83	56, 83	57, 84	55, 80	55, 90	55, 90

Footnotes are at the end of the table.

表 11　人口統計学的特性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団）（続き）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3589)	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 3706)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3704)
Age group, n (%)								
< 65 years	757 (21.1)	768 (21.4)	20 (38.5)	18 (34.6)	27 (42.9)	18 (28.6)	804 (21.7)	804 (21.7)
≥ 65 years	2834 (78.9)	2821 (78.6)	32 (61.5)	34 (65.4)	36 (57.1)	45 (71.4)	2902 (78.3)	2900 (78.3)
< 75 years	2470 (68.8)	2470 (68.8)	44 (84.6)	47 (90.4)	49 (77.8)	52 (82.5)	2563 (69.2)	2569 (69.4)
≥ 75 years	1121 (31.2)	1119 (31.2)	8 (15.4)	5 (9.6)	14 (22.2)	11 (17.5)	1143 (30.8)	1135 (30.6)
Geographic region, n (%)								
Central/Latin America	1534 (42.7)	1550 (43.2)	6 (11.5)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1540 (41.6)	1557 (42.0)
Central and Eastern Europe	1050 (29.2)	1043 (29.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1050 (28.3)	1043 (28.2)
Western Europe and Australia/ New Zealand	497 (13.8)	482 (13.4)	25 (48.1)	24 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	522 (14.1)	506 (13.7)
Asia Pacific	419 (11.7)	410 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	482 (13.0)	473 (12.8)
North America	91 (2.5)	104 (2.9)	21 (40.4)	21 (40.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	112 (3.0)	125 (3.4)

N = number of subjects in the analysis set; QM = every month; SC = subcutaneously.

Source: ISS Table 14-2.2

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団の日本人被験者では、投与群間の人口統計学的特性はおおむね類似していた（表 12）。被験者の平均年齢は、両投与群とも約 70 歳であった（表 12）。

表 12　人口統計学的特性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 245)	Romo 210 mg QM SC (N = 247)	Placebo (N = 63)	Romo 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 308)	Romo 210 mg QM SC (N = 310)
Sex - n (%)						
Female	245 (100.0)	247 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	308 (100.0)	310 (100.0)
Race - n (%)						
Asian	245 (100.0)	247 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	308 (100.0)	310 (100.0)
Age (years)						
n	245	247	63	63	308	310
Mean	70.4	71.3	67.8	68.3	69.8	70.7
SD	6.6	6.8	7.2	5.9	6.8	6.7
Median	71.0	71.0	66.0	68.0	70.0	70.0
Q1, Q3	65.0, 75.0	65.0, 77.0	61.0, 73.0	64.0, 73.0	64.0, 75.0	65.0, 75.0
Min, Max	60, 88	60, 88	57, 84	55, 80	57, 88	55, 88
Age group - n (%)						
< 65 years	59 (24.1)	49 (19.8)	27 (42.9)	18 (28.6)	86 (27.9)	67 (21.6)
≥ 65 years	186 (75.9)	198 (80.2)	36 (57.1)	45 (71.4)	222 (72.1)	243 (78.4)
< 75 years	177 (72.2)	161 (65.2)	49 (77.8)	52 (82.5)	226 (73.4)	213 (68.7)
≥ 75 years	68 (27.8)	86 (34.8)	14 (22.2)	11 (17.5)	82 (26.6)	97 (31.3)
Geographic region - n (%)						
Asia Pacific	245 (100.0)	247 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	308 (100.0)	310 (100.0)

N = Number of subjects in the analysis set; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously

Source: ISS Table 14j-2.2

1.3.1.2　その他のベースライン特性

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団のベースライン特性は、投与群間でおおむね類似していた（表 13）。両投与群の 7.0%は骨粗鬆症の治療歴を有し、99%はベースライン時にカルシウム及びビタミン D を使用していた。ベースライン時の平均 25(OH)ビタミン D 濃度は 30 ng/mL であった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団の日本人被験者では、投与群間のベースライン特性はおおむね類似していた（表 14）。ロモソズマブ群とプラセボ群ではそれぞれ 11.9%と 10.4%の被験者が骨粗鬆症に対して前治療を受けており、両投与群の 99%超がベースラインでカルシウム及びビタミン D を使用していた。ベースライン時の平均 25(OH)ビタミン D 濃度は約 30 ng/mL であった。

表 13　ベースライン特性
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3589)	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 3706)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3704)
Prior use of any osteoporosis medication, n (%)								
Yes	247 (6.9)	241 (6.7)	7 (13.5)	9 (17.3)	4 (6.3)	9 (14.3)	258 (7.0)	259 (7.0)
Baseline use of calcium and vitamin D, n (%)								
Yes	3549 (98.8)	3558 (99.1)	52 (100.0)	52 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	3664 (98.9)	3673 (99.2)
Fracture history, n (%)[a]								
Yes	1469 (40.9)	1457 (40.6)	16 (30.8)	14 (26.9)	23 (36.5)	8 (12.7)	1508 (40.7)	1479 (39.9)
BMI (kg/m^2)								
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	26.06 (3.60)	25.40 (4.58)	21.24 (2.98)	21.21 (3.03)	24.70 (4.42)	24.61 (4.31)
Years since menopause								
Mean (SD)	23.07 (9.11)	22.98 (8.80)	19.75 (7.87)	19.09 (7.56)	17.65 (8.34)	19.42 (7.97)	22.93 (9.12)	22.87 (8.80)
Calcium (corrected) (mmol/L)								
Mean (SD)	2.44 (0.10)	2.43 (0.10)	2.43 (0.09)	2.40 (0.08)	2.33 (0.07)	2.32 (0.08)	2.43 (0.10)	2.43 (0.10)
Calcium (corrected) (mg/dL)								
Mean (SD)	9.75 (0.38)	9.73 (0.38)	9.73 (0.37)	9.61 (0.33)	9.32 (0.27)	9.29 (0.30)	9.74 (0.38)	9.72 (0.39)
Phosphorus (mmol/L)								
Mean (SD)	1.22 (0.15)	1.22 (0.15)	1.21 (0.15)	1.23 (0.16)	1.27 (0.13)	1.23 (0.16)	1.22 (0.15)	1.22 (0.15)
Creatinine (µmol/L)								
Mean (SD)	72.61 (15.31)	73.19 (16.03)	72.11 (14.51)	68.64 (15.27)	62.72 (9.75)	60.48 (10.07)	72.43 (15.27)	72.91 (16.02)
Creatinine (mg/dL)								
Mean (SD)	0.82 (0.17)	0.83 (0.18)	0.82 (0.16)	0.78 (0.17)	0.71 (0.11)	0.68 (0.11)	0.82 (0.17)	0.82 (0.18)

Footnotes are at the end of the table.

表 13　ベースライン特性
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団）（続き）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3589)	Placebo (N = 52)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 52)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 3706)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3704)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)								
Mean (SD)	73.68 (28.70)	73.79 (26.50)	91.37 (42.87)	79.78 (18.24)	64.45 (11.45)	70.11 (13.07)	73.76 (28.83)	73.81 (26.24)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)								
Mean (SD)	29.52 (11.50)	29.56 (10.62)	36.61 (17.17)	31.96 (7.31)	25.82 (4.59)	28.09 (5.24)	29.55 (11.55)	29.57 (10.51)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)[b]								
Mean (SD)	72.44 (16.20)	72.14 (16.78)	78.45 (19.70)	83.98 (18.78)	—	—	72.53 (16.26)	72.30 (16.86)
Estimated glomerular filtration rate category at baseline, n(%)[b]								
15 - < 30 mL/min/1.73 m^2	8 (0.2)	10 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)	10 (0.3)
30 - < 60 mL/min/1.73 m^2	627 (17.5)	733 (20.4)	7 (13.5)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	634 (17.1)	739 (20.0)
60 - < 90 mL/min/1.73 m^2	2531 (70.5)	2408 (67.1)	32 (61.5)	30 (57.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2563 (69.2)	2438 (65.8)
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	417 (11.6)	431 (12.0)	12 (23.1)	15 (28.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	429 (11.6)	446 (12.0)

— = not calculated; BMI = body mass index; N = number of subjects in the analysis set; QM = every month; SC = subcutaneously

[a] Data captured on the historical fracture case report form page.

[b] Estimated glomerular filtration rate was measured in studies 20060326 and 20070337. No subject had an estimated glomerular filtration rate < 15 mL/min/1.73 m^2.

Source: Modified from ISS Table 14-2.4

表 14　ベースライン特性
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 247)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 308)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 310)
Prior use of any osteoporosis medication - n (%)						
Yes	28 (11.4)	28 (11.3)	4 (6.3)	9 (14.3)	32 (10.4)	37 (11.9)
Baseline use of calcium and vitamin D - n (%)						
Yes	244 (99.6)	247 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	307 (99.7)	310 (100.0)
Fracture history- n(%)						
Yes	109 (44.5)	103 (41.7)	23 (36.5)	8 (12.7)	132 (42.9)	111 (35.8)
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	21.37 (2.84)	21.06 (2.93)	21.24 (2.98)	21.21 (3.03)	21.35 (2.86)	21.09 2.94)
Years since menopause						
Mean (SD)	20.70 (8.13)	21.89 (8.36)	17.65 (8.34)	19.42 (7.97)	20.08 (8.25)	21.39 (8.33)
Calcium (corrected) (mmol/L)						
Mean (SD)	2.36 (0.09)	2.37 (0.09)	2.33 (0.07)	2.32 (0.08)	2.35 (0.09)	2.36 (0.09)
Calcium (corrected) (mg/dL)						
Mean (SD)	9.43 (0.35)	9.47 (0.36)	9.32 (0.27)	9.29 (0.30)	9.40 (0.34)	9.43 (0.36)
Phosphorus (mmol/L)						
Mean (SD)	1.25 (0.16)	1.23 (0.15)	1.27 (0.13)	1.23 (0.16)	1.25 (0.15)	1.23 (0.15)
Creatinine (umol/L)						
Mean (SD)	63.84 (12.35)	64.66 (12.41)	62.72 (9.75)	60.48 (10.07)	63.61 (11.85)	63.80 (12.07)
Creatinine (mg/dL)						
Mean (SD)	0.72 (0.14)	0.73 (0.14)	0.71 (0.11)	0.68 (0.11)	0.72 (0.13)	0.72 (0.14)

Footnotes are at the end of the table.

表 14　ベースライン特性
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）（続き）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 247)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 308)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 310)
Serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)						
Mean (SD)	73.82 (18.31)	76.43 (19.78)	64.45 (11.45)	70.11 (13.07)	71.90 (17.53)	75.14 (18.76)
Serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)						
Mean (SD)	29.58 (7.34)	30.62 (7.92)	25.82 (4.59)	28.09 (5.24)	28.81 (7.02)	30.10 (7.52)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)[a]						
Mean (SD)	83.54 (18.45)	82.04 (17.37)	-	-	83.54 (18.45)	82.04 (17.37)
Estimated glomerular filtration rate category – n (%)						
15 - < 30 mL/min/1.73m^2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 - < 60 mL/min/1.73m^2	18 (7.3)	16 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (5.8)	16 (5.2)
60 - < 90 mL/min/1.73m^2	151 (61.6)	154 (62.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	151 (49.0)	154 (49.7)
≥ 90 mL/min/1.73m^2	75 (30.6)	75 (30.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (24.4)	75 (24.2)

BMI = body mass index; N=Number of subjects; n=non-missing values; QM = every month; SC = subcutaneously;

[a] Estimated glomerular filtration rate was measured in study 20070337.

Source: ISS Table 14j-2.4

1.3.2 PMO 無作為化解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

1.3.2.1 人口統計学的特性

すべての閉経後骨粗鬆症集団

PMO 無作為化解析対象集団の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね類似していた（表 15）。選択基準に決められたとおり、すべての被験者は女性であった。両投与群とも約 60%が白人であった。年齢の平均値は両投与群とも約 70 歳であった。被験者の約 40%は中米／ラテンアメリカ出身で、約 30%は中欧及び東欧出身であった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

日本人の PMO 無作為化解析対象集団では、投与群間の人口統計学的特性はおおむね類似していた（表 16）。選択基準に決められたとおり、すべての被験者は女性であった。被験者の平均年齢は、両投与群とも約 70 歳であった。

表 15　人口統計学的特性
（PMO 無作為化解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 3759)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4163)	Romosozumab Total[c] (N = 4498)
Sex, n (%)					
Female	3759 (100.0)	114 (100.0)	114 (100.0)	4163 (100.0)	4498 (100.0)
Race, n (%)					
White	2152 (57.2)	46 (40.4)	48 (42.1)	2536 (60.9)	2717 (60.4)
Asian	504 (13.4)	63 (55.3)	63 (55.3)	492 (11.8)	619 (13.8)
Black or African American	74 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	78 (1.9)	80 (1.8)
American Indian or Alaska Native	63 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (1.6)	68 (1.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Multiple	59 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	60 (1.4)	60 (1.3)
Other	906 (24.1)	5 (4.4)	3 (2.6)	929 (22.3)	953 (21.2)
Race Group, n (%)					
White	2152 (57.2)	46 (40.4)	48 (42.1)	2536 (60.9)	2717 (60.4)
Non-white	1607 (42.8)	68 (59.6)	66 (57.9)	1627 (39.1)	1781 (39.6)
Age (years)					
N	3759	114	114	4163	4498
Mean	70.7	66.2	68.2	70.6	70.4
SD	7.0	6.2	6.1	7.1	7.1
Median	70.0	65.0	68.0	70.0	70.0
Q1, Q3	65.0, 76.0	62.0, 70.0	64.0, 71.0	65.0, 76.0	65.0, 76.0
Min, Max	55, 90	55, 84	55, 84	55, 90	55, 90

Footnotes are at the end of the table.

表 15　人口統計学的特性
（PMO 無作為化解析対象集団）（続き）

	Placebo[a] (N = 3759)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4163)	Romosozumab Total[c] (N = 4498)
Age group, n (%)					
< 65 years	827 (22.0)	51 (44.7)	30 (26.3)	946 (22.7)	1071 (23.8)
≥ 65 years	2932 (78.0)	63 (55.3)	84 (73.7)	3217 (77.3)	3427 (76.2)
< 75 years	2600 (69.2)	97 (85.1)	96 (84.2)	2897 (69.6)	3181 (70.7)
≥ 75 years	1159 (30.8)	17 (14.9)	18 (15.8)	1266 (30.4)	1317 (29.3)
Geographic region - n (%)					
Central/Latin America	1540 (41.0)	8 (7.0)	5 (4.4)	1601 (38.5)	1629 (36.2)
Central and Eastern Europe	1098 (29.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	1317 (31.6)	1322 (29.4)
Western Europe and Australia/New Zealand	522 (13.9)	23 (20.2)	25 (21.9)	607 (14.6)	704 (15.7)
Asia Pacific	482 (12.8)	63 (55.3)	63 (55.3)	473 (11.4)	599 (13.3)
North America	117 (3.1)	20 (17.5)	19 (16.7)	165 (4.0)	244 (5.4)

N = number of subjects in the analysis set; PMO = postmenopausal population; QM = every month.

[a] Includes studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[b] Includes studies 20060326 (24 months) and 20101291 (12 months).

[c] Includes romosozumab QM and Q3M from studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

Source: Modified from ISS Table 14-2.1

表 16　人口統計学的特性
（PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo (N = 308)	Romosozumab 70 mg QM (N = 63)	Romosozumab 140 mg QM (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 310)	Romosozumab Total (N = 436)	All (N = 744)
Sex - n (%)						
Female	308 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	310 (100.0)	436 (100.0)	744 (100.0)
Race - n (%)						
Asian	308 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	310 (100.0)	436 (100.0)	744 (100.0)
Age (years)						
N	308	63	63	310	436	744
Mean	69.8	66.5	68.4	70.7	69.8	69.8
SD	6.8	6.3	6.0	6.7	6.7	6.7
Median	70.0	65.0	69.0	70.0	69.0	70.0
Q1, Q3	64.0, 75.0	62.0, 70.0	64.0, 72.0	65.0, 75.0	64.0, 75.0	64.0, 75.0
Min, Max	57, 88	57, 84	56, 84	55, 88	55, 88	55, 88
Age group - n (%)						
< 65 years	86 (27.9)	30 (47.6)	18 (28.6)	67 (21.6)	115 (26.4)	201 (27.0)
≥ 65 years	222 (72.1)	33 (52.4)	45 (71.4)	243 (78.4)	321 (73.6)	543 (73.0)
< 75 years	226 (73.4)	52 (82.5)	52 (82.5)	213 (68.7)	317 (72.7)	543 (73.0)
≥ 75 years	82 (26.6)	11 (17.5)	11 (17.5)	97 (31.3)	119 (27.3)	201 (27.0)
Geographic region - n (%)						
Asia Pacific	308 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	310 (100.0)	436 (100.0)	744 (100.0)

N = Number of subjects in the analysis set; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month
PMO analysis data set includes Japanese subjects who were randomized in 12-month study data from 20101291 and 20070337
Source: ISS Table 14j-2.1

1.3.2.2　その他のベースライン特性

すべての閉経後骨粗鬆症集団

PMO 無作為化解析対象集団のベースライン特性は、投与群間でおおむね類似していた（表 17）。骨粗鬆症の治療歴を有した被験者はロモソズマブ群の方が多く（ロモソズマブ群では 12.5%、プラセボ群では 7.0%）、両投与群の 99%がベースライン時にカルシウム及びビタミン D を使用していた。ベースライン時の平均 25(OH)ビタミン D 濃度は両投与群とも約 30 ng/mL であった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

PMO 無作為化解析対象集団の日本人被験者では、ベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた（表 18）。骨粗鬆症に対して前治療を受けていた被験者はロモソズマブ群が多く（ロモソズマブ群 11.9%、プラセボ群 10.4%）、ベースラインでは両投与群の 99%を超える被験者がカルシウム及びビタミン D を使用していた。ベースライン時の平均 25(OH)ビタミン D 濃度は、両投与群で約 30 ng/mL であった。骨折歴のある被験者の割合は、プラセボ群（42.9%）がロモソズマブ群（32.8%）に比べて高かった。

表 17　ベースライン特性
（PMO 無作為化解析対象集団）

	Placebo[a] (N = 3759)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4163)	Romosozumab Total[c] (N = 4498)
Prior use of any osteoporosis medication, n (%)					
Yes	262 (7.0)	18 (15.8)	21 (18.4)	508 (12.2)	564 (12.5)
Baseline use of calcium and vitamin D, n (%)					
Yes	3717 (98.9)	112 (98.2)	113 (99.1)	4127 (99.1)	4459 (99.1)
Fracture history, n (%)[d]					
Yes	1535 (40.8)	33 (28.9)	29 (25.4)	1826 (43.9)	1918 (42.6)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.70 (4.41)	23.27 (4.13)	23.67 (4.05)	24.67 (4.32)	24.64 (4.31)
Years since menopause					
Mean (SD)	22.89 (9.14)	17.73 (9.03)	19.86 (8.20)	22.71 (8.83)	22.42 (8.88)
Calcium (corrected) (mmol/L)					
Mean (SD)	2.43 (0.10)	2.36 (0.09)	2.37 (0.09)	2.43 (0.10)	2.43 (0.10)
Calcium (corrected) (mg/dL)					
Mean (SD)	9.74 (0.38)	9.46 (0.37)	9.47 (0.36)	9.72 (0.39)	9.71 (0.39)
Phosphorus (mmol/L)					
Mean (SD)	1.22 (0.15)	1.22 (0.14)	1.22 (0.13)	1.21 (0.15)	1.21 (0.15)
Creatinine (μmol/L)					
Mean (SD)	72.42 (15.25)	65.56 (11.74)	65.32 (10.73)	72.88 (15.90)	72.46 (15.71)
Creatinine (mg/dL)					
Mean (SD)	0.82 (0.17)	0.74 (0.13)	0.74 (0.12)	0.82 (0.18)	0.82 (0.18)

Footnotes are at the end of the table.

表 17　ベースライン特性
（PMO 無作為化解析対象集団）（続き）

	Placebo[a] (N = 3759)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 114)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4163)	Romosozumab Total[c] (N = 4498)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)					
Mean (SD)	73.78 (28.74)	74.31 (21.90)	72.35 (17.11)	74.48 (27.87)	74.65 (27.77)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)					
Mean (SD)	29.56 (11.52)	29.77 (8.77)	28.99 (6.86)	29.84 (11.17)	29.91 (11.13)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)[e]					
Mean (SD)	72.53 (16.26)	80.41 (16.71)	81.59 (17.81)	72.37 (16.75)	72.79 (16.86)
Estimated glomerular filtration rate category at baseline, n(%)[e]					
15 - < 30 mL/min/1.73 m^2	8 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)	10 (0.2)
30 - < 60 mL/min/1.73 m^2	634 (16.9)	6 (5.3)	3 (2.6)	781 (18.8)	804 (17.9)
60 - < 90 mL/min/1.73 m^2	2563 (68.2)	32 (28.1)	36 (31.6)	2579 (62.0)	2716 (60.4)
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	429 (11.4)	12 (10.5)	11 (9.6)	477 (11.5)	524 (11.6)

BMI = body mass index; N = number of subjects in the analysis set; OH = hydroxide; PMO = postmenopausal osteoporosis; Q3M = every 3 months; QM = every month.

[a] Includes studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[b] Includes studies 20060326 (24 months) and 20101291 (12 months).

[c] Includes romosozumab QM and Q3M from studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[d] Data captured on the historical fracture case report form page.

[e] Estimated glomerular filtration rate was measured in studies 20060326, 20070337, and 20080289. No subject had an estimated glomerular filtration rate < 15 mL/min/1.73 m^2.

Source: Modified from ISS Table 14-2.3

表 18　ベースライン特性
（PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo (N = 308)	Romosozumab 70 mg QM (N = 63)	Romosozumab 140 mg QM (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 310)	Romosozumab Total (N = 436)	All (N = 744)
Prior use of any osteoporosis medication - n (%)						
Yes	32 (10.4)	5 (7.9)	10 (15.9)	37 (11.9)	52 (11.9)	84 (11.3)
Baseline use of calcium and vitamin D - n (%)						
Yes	307 (99.7)	63 (100.0)	63 (100.0)	310 (100.0)	436 (100.0)	743 (99.9)
Fracture history- n(%)						
Yes	132 (42.9)	18 (28.6)	14 (22.2)	111 (35.8)	143 (32.8)	275 (37.0)
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	21.35 (2.86)	21.37 (3.05)	21.83 (2.84)	21.09 (2.94)	21.24 (2.95)	21.28 (2.91)
Years since menopause						
Mean (SD)	20.08 (8.25)	16.92 (8.95)	19.33 (7.96)	21.39 (8.33)	20.44 (8.50)	20.29 (8.39)
Calcium (corrected) (mmol/L)						
Mean (SD)	2.35 (0.09)	2.32 (0.07)	2.33 (0.08)	2.36 (0.09)	2.35 (0.09)	2.35 (0.09)
Calcium (corrected) (mg/dL)						
Mean (SD)	9.40 (0.34)	9.27 (0.27)	9.31 (0.32)	9.43 (0.36)	9.39 (0.35)	9.40 (0.34)
Phosphorus (mmol/L)						
Mean (SD)	1.25 (0.15)	1.23 (0.16)	1.24 (0.14)	1.23 (0.15)	1.23 (0.15)	1.24 (0.15)
Creatinine (umol/L)						
Mean (SD)	63.61 (11.85)	62.02 (9.19)	62.30 (8.61)	63.80 (12.07)	63.33 (11.25)	63.44 (11.50)
Creatinine (mg/dL)						
Mean (SD)	0.72 (0.13)	0.70 (0.10)	0.70 (0.10)	0.72 (0.14)	0.72 (0.13)	0.72 (0.13)
Serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)						
Mean (SD)	71.90 (17.53)	67.92 (16.08)	68.56 (13.09)	75.14 (18.76)	73.13 (17.92)	72.62 (17.75)
Serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)						
Mean (SD)	28.8 (17.02)	27.21 (6.44)	27.47 (5.24)	30.10 (7.52)	29.30 (7.18)	29.10 (7.11)

Footnotes are at the end of the table.

表 18　ベースライン特性
（PMO 無作為化解析対象集団、日本人被験者）（続き）

	Placebo (N = 308)	Romosozumab 70 mg QM (N = 63)	Romosozumab 140 mg QM (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM (N = 310)	Romosozumab Total (N = 436)	All (N = 744)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)[a]						
Mean (SD)	83.54 (18.45)	-	-	82.04 (17.37)	82.04 (17.37)	82.79 (17.91)
Estimated glomerular filtration rate category- n (%)						
15 - < 30 mL/min/1.73 m^2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 - < 60 mL/min/1.73 m^2	18 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.2)	16 (3.7)	34 (4.6)
60 - < 90 mL/min/1.73 m^2	151 (49.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	154 (49.7)	154 (35.3)	305 (41.0)
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	75 (24.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (24.2)	75 (17.2)	150 (20.2)

BMI = body mass index; N=Number of subjects; n=non-missing values; OH = hydroxide; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every day; SC = subcutaneously; SD=sample standard deviation;

[a] Estimated glomerular filtration rate was measured in study 20070337
PMO analysis data set includes Japanese subjects who were randomized in 12-month study data from 20101291 and 20070337

Source: ISS Table 14j-2.3

1.3.3　男性骨粗鬆症集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

1.3.3.1　人口統計学的特性

20110174 試験のすべての被験者

被験者の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね差がなかった（表 19）。選択基準に決められたとおり、組み入れられたすべての被験者は男性であった。無作為に割り付けられた被験者の 73.5%は白人で、11.0%はアジア人、14.7%はその他の人種であった。被験者の平均年齢は 72.1 歳であった。被験者の地域分布は、66.1%が欧州、14.3%がラテンアメリカ、11.0%が日本、8.6%が北米であった。

表 19　人口統計学的特性
（20110174 試験、12 カ月時点の主要解析、最大の解析対象集団）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	All (N = 245)
Race - n (%)			
White	60 (73.2)	120 (73.6)	180 (73.5)
Other	13 (15.9)	23 (14.1)	36 (14.7)
Asian	9 (11.0)	18 (11.0)	27 (11.0)
Black or African American	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Multiple	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Geographic region - n (%)			
Europe	54 (65.9)	108 (66.3)	162 (66.1)
Japan	9 (11.0)	18 (11.0)	27 (11.0)
Latin America	12 (14.6)	23 (14.1)	35 (14.3)
North America	7 (8.5)	14 (8.6)	21 (8.6)
Age (years)			
Mean (SD)	71.5 (6.9)	72.4 (7.4)	72.1 (7.3)
Median	72.5	73.0	73.0
Q1, Q3	67.0, 76.0	67.0, 79.0	67.0, 78.0
Min, Max	55, 85	56, 89	55, 89
Age group - n (%)			
< 65 years	11 (13.4)	31 (19.0)	42 (17.1)
≥ 65 to < 75 years	42 (51.2)	62 (38.0)	104 (42.4)
≥ 75 years	29 (35.4)	70 (42.9)	99 (40.4)

N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with non-missing values; QM = every month; SC = subcutaneously; SD = standard deviation

Source: PA CSR 20110174 Table 14-2.1; Table 14-2.2

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、投与群間の人口統計学的特性はおおむね類似していた。被験者の平均年齢は、両投与群とも約 75 歳であった（表 20）。

表 20　ベースラインの人口統計学的特性
（20110174 試験、12 カ月時点の主要解析、最大の解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 18)	All (N = 27)
Race - n (%)			
Asian	9 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)
Geographic region - n (%)			
Japan	9 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)
Age (years)			
Mean	75.3	75.0	75.1
SD	3.0	7.0	5.9
Median	76.0	76.0	76.0
Q1, Q3	75.0, 77.0	71.0, 81.0	72.0, 80.0
Min, Max	68, 78	62, 85	62, 85
Age group - n (%)			
< 65 years	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (7.4)
≥ 65 to < 75 years	2 (22.2)	6 (33.3)	8 (29.6)
≥ 75 years	7 (77.8)	10 (55.6)	17 (63.0)

N = Number of subjects randomized; QM = every month; SC = subcutaneously
Source: PA CSR 20110174 Table 14j-2.1

1.3.3.2　その他のベースライン特性

20110174 試験のすべての被験者

ベースラインの臨床検査値（アルブミン補正カルシウム、リン、クレアチニン及びテストステロン濃度）の平均値は、投与群間で差はなかった（表 21）。ベースラインでのカルシウム及びビタミン D の使用率は、両投与群ともに 98%を超えていた。ベースライン時の 25(OH)ビタミン D の血清中濃度は、ロモソズマブ群とプラセボ群でそれぞれ 28.9 ng/mL 及び 28.1 ng/mL であった。骨折歴がある被験者はロモソズマブ群で 52.8%、プラセボ群で 56.1%であった。

ベースラインの心血管系リスク因子である年齢並びに高コレステロール血症、高血圧及び心血管疾患の既往は、投与群間で類似していた。ロモソズマブ群とプラセボ群では、報告された糖尿病の既往（13.5%対 17.3%）、喫煙未経験者（50.3%対 37.8%）、元喫煙者（33.1%対 41.5%）又は現喫煙者（16.6%対 20.7%）の割合に差が認められた（PA CSR 20110174 表 14-2.10、Comprehensive Cardiovascular Report）。

表 21　ベースライン特性
（20110174 試験、12 カ月時点の主要解析、最大の解析対象集団）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	All (N = 245)
Prior use of osteoporosis medication - n (%)			
Oral bisphosphonate	5 (6.1)	1 (0.6)	6 (2.4)
PTH or PTH derivatives	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Calcitonin	2 (2.4)	2 (1.2)	4 (1.6)
Strontium	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Fluoride	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcitriol	2 (2.4)	5 (3.1)	7 (2.9)
Denosumab	3 (3.7)	3 (1.8)	6 (2.4)
Baseline use of calcium and vitamin D, n (%)			
Yes	81 (98.8)	160 (98.2)	241 (98.4)
Fracture history [a], n (%)			
Yes	46 (56.1)	86 (52.8)	132 (53.9)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.84 (3.99)	25.23 (3.82)	25.10 (3.88)
Calcium (corrected) (mmol/L)			
Mean (SD)	2.401 (0.084)	2.394 (0.081)	2.396 (0.082)
Calcium (corrected) (mg/dL)			
Mean (SD)	9.62 (0.33)	9.59 (0.33)	9.60 (0.33)
Phosphorus (mmol/L)			
Mean (SD)	1.057 (0.179)	1.051 (0.148)	1.053 (0.159)
Creatinine (μmol/L)			
Mean (SD)	90.8 (19.1)	88.3 (15.8)	89.1 (17.0)
Creatinine (mg/dL)			
Mean (SD)	1.03 (0.22)	1.00 (0.18)	1.01 (0.20)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)			
Mean (SD)	70.4 (14.8)	72.2 (21.3)	71.6 (19.3)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)			
Mean (SD)	28.1 (5.9)	28.9 (8.5)	28.6 (7.7)
Total testosterone (nmol/L)			
Mean (SD)	12.66 (3.78)	11.98 (5.01)	12.20 (4.64)

BMI = body mass index; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with non-missing values; OH = hydroxide; PTH = parathyroid hormone; QM = every month; SC = subcutaneously

[a] Includes all spine fractures and non-spine fractures after age 45.

Source: CSR 20110174 Table 14-2.4, Table 14-2.5, Table 14-2.6, and Table 14-2.9

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人サブグループでは、ベースラインの臨床検査のアルブミン補正カルシウム、25(OH)ビタミン D 及びリンの血清中濃度の平均値は、投与群間で同程度であった（表 22）。両投与群ともに全例がベースライン時にカルシウム及びビタミン D を使用していた。ロモソズマブ群とプラセボ群の間でベースラインのクレアチニン濃度の平均値（0.91 mg/dL、1.01 mg/dL）及びテストステロン濃度の平均値（11.85 nmol/L、14.96 nmol/L）に差が認められたが、プラセボ群で日本人被験者が少なかったことに留意する必要がある。プラセボ群では骨折の既往歴のある被験者（88.9%）がロモソズマブ群（83.3%）よりも多かった。ベースラインの心血管リスク因子の多くについても投与群間で差が認められたが、被験者数が少ないことから比較が困難であった（PA CSR 20110174 表 14j-2.10）。

表 22　ベースライン特性
（20110174 試験、12 カ月時点の主要解析、最大の解析対象集団、日本人被験者）

	Placebo (N = 9)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 18)	All (N = 27)
Prior use of osteoporosis medication - n (%)			
Oral bisphosphonate	1 (11.1)	1 (5.6)	2 (7.4)
PTH or PTH derivatives	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcitonin	2 (22.2)	1 (5.6)	3 (11.1)
Strontium	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fluoride	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcitriol	1 (11.1)	3 (16.7)	4 (14.8)
Denosumab	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.7)
Baseline use of calcium and vitamin D, n (%)			
Yes	9 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)
Fracture history[a], n (%)			
Yes	8 (88.9)	15 (83.3)	23 (85.2)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	20.17 2.78	22.182.49	21.512.71
Calcium (corrected) (mmol/L)			
Mean (SD)	2.379 (0.061)	2.394 (0.097)	2.389 (0.086)
Calcium (corrected) (mg/dL)			
Mean (SD)	9.53 (0.23)	9.59 (0.39)	9.57 (0.34)
Phosphorus (mmol/L)			
Mean (SD)	1.136 (0.077)	1.120 (0.101)	1.125 (0.093)
Creatinine (μmol/L)			
Mean (SD)	89.9 (36.9)	79.8 (10.1)	83.1 (22.6)
Creatinine (mg/dL)			
Mean (SD)	1.01 (0.43)	0.91 (0.12)	0.94 (0.26)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (nmol/L)			
Mean (SD)	66.7 (17.0)	67.3 (12.0)	67.1 (13.6)
Baseline serum 25(OH) vitamin D level (ng/mL)			
Mean (SD)	26.7 (6.8)	26.9 (4.8)	26.8 (5.4)
Total testosterone (nmol/L)			
Mean (SD)	14.96 (3.01)	11.85 (3.14)	12.89 (3.38)

BMI = body mass index; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with non-missing values; OH = hydroxide; PTH = parathyroid hormone; QM = every month; SC = subcutaneously

[a] Includes all spine fractures and non-spine fractures after age 45.

Source: PA CSR 20110174 Table 14j-2.4; Table 14j-2.5; Table 14j-2.6; Table 14j-2.9

1.3.4　併用薬及び補助的治療

すべての試験で被験者はカルシウム及びビタミン D を連日補充することとした。カルシウム及びビタミン D の補充については、ビタミン D を負荷用量として 50000～60000 IU とした試験（20070337、20120156、20080289 及び 20110174 試験）を含めて、モジュール 2.7.3 表 2 に示す。併用薬の使用については、治験実施計画書に規定された骨代謝に影響することが知られている又は骨代謝に影響するおそれがある併用禁止薬剤を除いて、適切な治療を受ける必要がある場合は許可された。

2. 有害事象

概して、第 I 相試験の安全性は、第 II 相及び第 III 相試験に関して本モジュールで示した安全性データと同様であった。第 I 相試験の被験者を含む、臨床的に重要な症例レベルの事象の記述、及び参考資料の 20110142 試験（第 III 相）から得た重要な追加情報（重篤な心血管系有害事象等）は本モジュールに記載する。

2.1 有害事象の解析

以下の項には、本試験での有害事象、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象、治験薬投与又は治験の中止に至った有害事象を含む安全性情報を示す。さらに、安全性に関する所見を詳細に評価するために、選択された集団に対して特定の安全性評価項目をあらかじめ規定した。有害事象のデータについては、事前に規定したすべての人口統計学的特性及び身体的特性に基づくサブグループ（性別、年齢、人種、BMI 及び地域など）間の解析も実施した（第 5 項）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（20070337 試験、20060326 試験及び 20101291 試験：合計 7384 例）での有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 78.4%、プラセボ群 79.6%であり、治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 16.3%、プラセボ群 13.6%であった（表 23）。比較的よくみられる有害事象は第 2.1.1 項で考察する。

重篤な有害事象は、ロモソズマブ群の 9.5%及びプラセボ群の 8.8%で報告され、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、ロモソズマブ群の 0.4%及びプラセボ群の 0.4%で報告された。重篤な有害事象は第 2.1.3 項で考察する。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.9%及びプラセボ群 2.6%であり、有害事象による治験の中止は、ロモソズマブ群の 1.2%及びプラセボ群の 1.4%の被験者で報告された。治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 1.5%及びプラセボ群 1.2%であり、治験薬と関連のある治験中止に至った有害事象の発現率は、いずれの投与群も 0.5%であった。治験薬投与中止に至った有害事象は第 2.1.4.10 項で、治験中止に至った有害事象は第 2.1.4.11 項で考察する。

死に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.8%及びプラセボ群 0.7%であった。治験薬と関連ありと判断された死亡の発現率は、ロモソズマブ群 0.1%未満及びプラセボ群 0.1%未満であった。死亡は第 2.1.2 項で考察する。

PMO 安全性解析対象集団における曝露期間にて補正した有害事象の発現率を ISS 表 14-6.1.2 に示す。PMO 安全性解析対象集団の結果は、概して 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と同様であった。

表 23　有害事象発現率の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
All adverse events	2850 (79.7)	2806 (78.4)	45 (90.0)	43 (84.3)	43 (68.3)	47 (74.6)	2938 (79.6)	2896 (78.4)
Serious adverse events	312 (8.7)	344 (9.6)	7 (14.0)	6 (11.8)	4 (6.3)	2 (3.2)	323 (8.8)	352 (9.5)
Leading to discontinuation of investigational product	94 (2.6)	103 (2.9)	2 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	96 (2.6)	106 (2.9)
Leading to discontinuation from study	50 (1.4)	44 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	50 (1.4)	45 (1.2)
Fatal adverse events	23 (0.6)	29 (0.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (0.7)	29 (0.8)
Treatment-related adverse events[a]	494 (13.8)	596 (16.6)	6 (12.0)	7 (13.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	501 (13.6)	604 (16.3)
Serious adverse events	13 (0.4)	16 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	14 (0.4)	16 (0.4)
Leading to discontinuation of investigational product	46 (1.3)	54 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (1.2)	55 (1.5)
Leading to discontinuation from study	17 (0.5)	18 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.5)	18 (0.5)
Fatal adverse events	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been related to investigational product.

Source: ISS Table 14-6.1.1

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者（20070337 及び 20101291 試験：合計 615 例）での有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 80.2%及びプラセボ群 75.9%であり、治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 6.5%及びプラセボ群 5.9%であった（表 24）。比較的よくみられる有害事象は第 2.1.1 項で考察する。

重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 5.5%及びプラセボ群 6.5%であり、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、ロモソズマブ群では報告がなく、プラセボ群では 1 例（0.3%）で報告された。重篤な有害事象は第 2.1.3 項で考察する。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.6%及びプラセボ群 3.9%であった。有害事象による治験中止は、ロモソズマブ群の 2.3%及びプラセボ群の 2.9%で報告された。治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 4 例（1.3%）で報告された。治験薬と関連のある治験中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）で報告された。治験薬投与中止に至った有害事象は第 2.1.4.10 項、治験中止に至った有害事象は第 2.1.4.11 項で考察する。

死に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 1 例（0.3%）で報告され、プラセボ群での報告はなかった。治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。死亡は第 2.1.2 項で考察する。

表 24　有害事象の発現率の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 244)	Romo 210 mg QM SC (N = 245)	Placebo (N = 63)	Romo 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 307)	Romo 210 mg QM SC (N = 308)
All TEAEs - n (%)	190 (77.9)	200 (81.6)	43 (68.3)	47 (74.6)	233 (75.9)	247 (80.2)
Serious adverse events	16 (6.6)	15 (6.1)	4 (6.3)	2 (3.2)	20 (6.5)	17 (5.5)
Leading to discontinuation of IP	12 (4.9)	7 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	12 (3.9)	8 (2.6)
Leading to study discontinuation	9 (3.7)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	9 (2.9)	7 (2.3)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Treatment-related TEAEs[a] - n (%)	17 (7.0)	19 (7.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	18 (5.9)	20 (6.5)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of IP	4 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.6)
Leading to study discontinuation	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = investigational product; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

Source: ISS Table 14j-6.1.1

男性骨粗鬆症集団

骨粗鬆症の男性被験者を対象とした第 III 相試験（20110174 試験：244 例）での有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 75.5%及びプラセボ群 80.2%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率

は、ロモソズマブ群 11.7%及びプラセボ群 8.6%であった（表 25）。20110174 試験で治験薬を投与された日本人被験者 27 例での有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 77.8%（14/18 例）及びプラセボ群 88.9%（8/9 例）であった。日本人被験者では、治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった（表 25）。比較的よくみられる有害事象は第 2.1.1 項で考察する。

重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 12.9%及びプラセボ群 12.3%であった。日本人被験者での重篤な有害事象の発現率は、両群ともに 11.1%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、治験中いずれの投与群でも報告されなかった。重篤な有害事象は第 2.1.3 項で考察する。

治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 5 例（3.1%）及びプラセボ群の 1 例（1.2%）に発現した。治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2 例（1.2%）で報告され、プラセボ群での報告はなかった。日本人被験者では、治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

20110174 試験において、死に至った有害事象は 12 カ月時点までにロモソズマブ群の 1 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（1.2%）で報告された。さらに、3 カ月間の追跡期間中に治験責任医師に報告された死に至った有害事象がロモソズマブ群で 1 件発生した。治験薬と関連ありと判断された死に至った有害事象は報告されなかった。有害事象により死亡した日本人被験者はいなかった。死亡は第 2.1.2 項で考察する。

表 25　有害事象の発現率の要約
（20110174 試験、12 カ月時点の主要解析、安全性解析対象集団）

	All Subjects		Japanese Subjects	
	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 18) n (%)
All treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)	8 (88.9)	14 (77.8)
Serious adverse events	10 (12.3)	21 (12.9)	1 (11.1)	2 (11.1)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (1.2)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	7 (8.6)	19 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QM = every month; SC = subcutaneously
Includes only treatment-emergent adverse events
Source: PA CSR 20110174 Table 14-6.1.1; Table 14j-6.1.1

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　有害事象－12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団での有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 78.4%及びプラセボ群 79.6%であった。いずれかの投与群で 5.0%以上に認められた有害事象を

表 26 に示す（ISS 表 14-6.2.1）。いずれかの投与群で 10.0%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 13.2%、プラセボ群 12.3%、以下同順）、関節痛（12.7%、11.8%）及び背部痛（10.3%、10.5%）であった。有害事象の発現状況は投与群間で類似しており、プラセボ群に比べロモソズマブ群で 2%以上発現率が高い有害事象はなかった（ISS 表 14-6.3.1）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団での有害事象のサブグループ解析の結果を第 5.1 項（内因性要因として年齢、人種及び BMI など）及び第 5.2 項（地域など）に示す。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 16.3%、プラセボ群 13.6%であった（ISS 表 14-6.2.3）。いずれかの投与群で 1.0%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、関節痛（ロモソズマブ群 1.9%、プラセボ群 1.7%、以下同順）、四肢痛（1.5%、1.0%）、筋肉痛（1.2%、0.9%）、注射部位疼痛（1.2%、0.9%）、注射部位紅斑（1.0%、0.1%）及び鼻咽頭炎（1.0%、0.9%）であった。

重度又は生命を脅かす有害事象

重度又は生命を脅かす重篤な有害事象を、ISS 表 14-6.4.1 に重症度別に示し、重度で非重篤な有害事象を ISS 表 14-6.4.2 に示す。ロモソズマブ群の生命を脅かす高血圧の 1 例を除き、生命を脅かす有害事象は、すべて重篤な有害事象として報告された（第 2.1.3.1 項及び ISS 表 14-6.4.2）。

表 26　いずれかの投与群で 5.0%以上に認められた有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
Number of subjects reporting adverse events	2850 (79.7)	2806 (78.4)	45 (90.0)	43 (84.3)	43 (68.3)	47 (74.6)	2938 (79.6)	2896 (78.4)
鼻咽頭炎	438 (12.2)	459 (12.8)	7 (14.0)	9 (17.6)	8 (12.7)	20 (31.7)	453 (12.3)	488 (13.2)
関節痛	429 (12.0)	467 (13.0)	3 (6.0)	2 (3.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	434 (11.8)	469 (12.7)
背部痛	378 (10.6)	375 (10.5)	4 (8.0)	3 (5.9)	4 (6.3)	3 (4.8)	386 (10.5)	381 (10.3)
四肢痛	302 (8.4)	279 (7.8)	3 (6.0)	6 (11.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	306 (8.3)	285 (7.7)
転倒	318 (8.9)	254 (7.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	320 (8.7)	256 (6.9)
頭痛	205 (5.7)	233 (6.5)	8 (16.0)	5 (9.8)	1 (1.6)	2 (3.2)	214 (5.8)	240 (6.5)
高血圧	259 (7.2)	225 (6.3)	4 (8.0)	2 (3.9)	2 (3.2)	1 (1.6)	265 (7.2)	228 (6.2)
ウイルス性上気道感染	227 (6.3)	206 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	227 (6.2)	206 (5.6)
変形性関節症	220 (6.2)	186 (5.2)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	224 (6.1)	190 (5.1)
インフルエンザ	182 (5.1)	169 (4.7)	4 (8.0)	4 (7.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	187 (5.1)	174 (4.7)

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.1

2.1.1.2　有害事象－PMO 安全性解析対象集団

PMO 安全性解析対象集団での曝露期間にて補正した有害事象の発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群合計で 211.2 人、プラセボ群合計で 215.4 人であった。いずれかの投与群で 100 人年当たり 10.0 人以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 16.1 人、プラセボ群 14.0 人、以下同順）、関節痛（13.4 人、13.4 人）及び背部痛（10.9 人、11.8 人）であった。曝露期間にて補正した発現率がいずれかの投与群で 100 人年当たり 5.0 人以上の有害事象を表 27 に示す。それ以外の有害事象は、ロモソズマブ群又はプラセボ群で 100 人年当たり 5.0 人未満であった（ISS 表 14-6.7.1）。

曝露期間にて補正した有害事象の発現率に、用量に関連した傾向は認められなかった（表 27）。用法・用量の選択に関する詳細な考察はモジュール 2.7.2 に示す。

治験薬と関連のある有害事象

曝露期間にて補正した治験薬と関連のある有害事象の発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群で 19.9 人、プラセボ群で 16.0 人であった（ISS 表 14-6.7.3）。曝露期間にて補正した発現率がいずれかの投与群で 100 人年当たり 1.0 人以上の治験薬と関連のある有害事象は、関節痛（ロモソズマブ群 1.9 人、プラセボ群 1.8 人、以下同順）、注射部位疼痛（1.8 人、0.9 人）、四肢痛（1.6 人、1.1 人）、注射部位紅斑（1.3 人、0.1 人）、筋肉痛（1.3 人、1.0 人）及び鼻咽頭炎（1.0 人、1.0 人）であった。

表 27　曝露期間にて補正した発現率が 100 人年当たり 5.0 人以上の有害事象
（PMO 安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo[a] (N = 3741) n e (r)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 113) n e (r)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 112) n e (r)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4155) n e (r)	Romosozumab Total[c] (N = 4485) n e (r)
Number of subjects reporting adverse events	2969 1378.2 (215.4)	99 37.6 (263.5)	91 46.3 (196.7)	3193 1527.8 (209.0)	3484 1649.7 (211.2)
鼻咽頭炎	460 3280.4 (14.0)	37 112.4 (32.9)	33 124.0 (26.6)	542 3550.7 (15.3)	636 3959.3 (16.1)
関節痛	443 3298.4 (13.4)	11 140.0 (7.9)	8 144.6 (5.5)	505 3584.0 (14.1)	541 4049.2 (13.4)
背部痛	393 3338.4 (11.8)	10 145.2 (6.9)	17 142.6 (11.9)	403 3639.0 (11.1)	447 4112.0 (10.9)
四肢痛	308 3386.2 (9.1)	12 137.1 (8.8)	8 148.9 (5.4)	301 3688.0 (8.2)	334 4160.8 (8.0)
転倒	323 3395.2 (9.5)	5 148.9 (3.4)	10 149.3 (6.7)	274 3724.0 (7.4)	295 4219.9 (7.0)
頭痛	217 3430.8 (6.3)	7 146.4 (4.8)	5 150.8 (3.3)	259 3718.7 (7.0)	283 4200.3 (6.7)
高血圧	266 3395.8 (7.8)	4 147.5 (2.7)	11 149.3 (7.4)	242 3729.3 (6.5)	265 4224.7 (6.3)
変形性関節症	227 3431.8 (6.6)	2 151.9 (1.3)	6 152.0 (3.9)	203 3759.8 (5.4)	224 4255.7 (5.3)
インフルエンザ	191 3448.5 (5.5)	10 147.9 (6.8)	7 152.6 (4.6)	188 3759.0 (5.0)	213 4256.5 (5.0)
ウイルス性上気道感染	227 3432.8 (6.6)	0 153.4 (0.0)	1 156.9 (0.6)	212 3750.7 (5.7)	213 4265.5 (5.0)
筋骨格痛	175 3462.1 (5.1)	10 144.5 (6.9)	3 152.8 (2.0)	183 3772.7 (4.9)	203 4265.9 (4.8)
上気道感染	179 3450.4 (5.2)	8 146.3 (5.5)	6 153.0 (3.9)	182 3756.0 (4.8)	201 4256.9 (4.7)

e = sum across all subjects, the total time to first event or total exposure if no event (years); N = number of subjects in the analysis set; PMO = postmenopausal osteoporosis; Q3M = every 3 months; QM = every month; r = exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years (n/e*100).

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

[a] Includes studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[b] Includes studies 20060326 (24 months) and 20101291 (12 months).

[c] Includes romosozumab QM and Q3M from studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

Source: Modified from ISS Table 14-6.7.1

2.1.1.3　有害事象－日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 80.2%、プラセボ群 75.9%であった。いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた有害事象を表 28 に示す。いずれかの投与群で高頻度に認められた有害事象（5.0%以上）は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 29.9%、プラセボ群 23.1%、以下同順）、背部痛（9.4%、6.8%）、便秘（6.8%、6.5%）、挫傷（6.5%、6.2%）、変形性関節症（5.8%、4.9%）及び転倒（5.2%、5.9%）であった。有害事象は両投与群で類似していた。鼻咽頭炎及び背部痛は、ロモソズマブ群での発現率がプラセボ群と比較して 2%超高かった（ISS 表 14j-6.2.1）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の全被験者に関する有害事象のサブグループ解析を第 5.1 項（内因性要因として年齢及び BMI）に示す。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 6.5%、プラセボ群 5.9%であった（ISS 表 14j-6.2.3）。いずれかの投与群で 1.0%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、浮動性めまい（ロモソズマブ群 3 例［1.0%］、プラセボ群 0 例［0.0%］）、注射部位紅斑（ロモソズマブ群 3 例［1.0%］、プラセボ群 0 例［0.0%］）及び注射部位疼痛（各群 3 例［1.0%］）であった。

重度又は生命を脅かす有害事象

重度又は生命を脅かす重篤な有害事象を基本語及び重症度別に ISS 表 14j-6.4.1 に示し、重度として報告された非重篤な有害事象を基本語別に ISS 表 14j-6.4.2 に示す。生命を脅かす有害事象はすべて重篤な有害事象として報告された（ISS 表 14j-6.5.2 及び ISS 表 14j-6.4.2）。

表 28　いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs	190 (77.9)	200 (81.6)	43 (68.3)	47 (74.6)	233 (75.9)	247 (80.2)
鼻咽頭炎	63 (25.8)	72 (29.4)	8 (12.7)	20 (31.7)	71 (23.1)	92 (29.9)
背部痛	17 (7.0)	26 (10.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	21 (6.8)	29 (9.4)
便秘	18 (7.4)	19 (7.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	20 (6.5)	21 (6.8)
挫傷	14 (5.7)	19 (7.8)	5 (7.9)	1 (1.6)	19 (6.2)	20 (6.5)
変形性関節症	15 (6.1)	14 (5.7)	0 (0.0)	4 (6.3)	15 (4.9)	18 (5.8)
転倒	17 (7.0)	15 (6.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	18 (5.9)	16 (5.2)
関節痛	11 (4.5)	12 (4.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	13 (4.2)	12 (3.9)
白内障	8 (3.3)	8 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.3)	8 (2.6)	12 (3.9)
高血圧	8 (3.3)	11 (4.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	10 (3.3)	12 (3.9)
湿疹	11 (4.5)	10 (4.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	12 (3.9)	11 (3.6)
変形性脊椎症	8 (3.3)	7 (2.9)	0 (0.0)	4 (6.3)	8 (2.6)	11 (3.6)
齲歯	8 (3.3)	9 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	9 (2.9)	10 (3.2)
歯周炎	11 (4.5)	9 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	11 (3.6)	10 (3.2)
関節周囲炎	12 (4.9)	7 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	13 (4.2)	8 (2.6)
靭帯捻挫	7 (2.9)	4 (1.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	11 (3.6)	7 (2.3)
膀胱炎	9 (3.7)	4 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	11 (3.6)	5 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: ISS Table 14j-6.2.1

2.1.1.4 有害事象－男性骨粗鬆症集団

骨粗鬆症の男性被験者を対象とした 20110174 試験では、12 カ月時点でロモソズマブ群の 75.5%、プラセボ群の 80.2%の被験者に有害事象が発現した。いずれかの投与群で 5.0%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 21.5%、プラセボ群 27.2%、以下同順）、背部痛（7.4%、4.9%）、高血圧（7.4%、6.2%）、頭痛（6.1%、7.4%）、関節痛（4.9%、8.6%）、処置による疼痛（4.9%、7.4%）、便秘（5.5%、1.2%）、筋肉痛（1.8%、6.2%）及び筋痙縮（1.8%、6.2%）であった（表 29）。

ロモソズマブ群での発現率がプラセボ群に比べ 2%以上高かった有害事象は以下のとおりであった。

- 背部痛（ロモソズマブ群 7.4%、プラセボ群 4.9%、以下同順）
- 便秘（5.5%、1.2%）
- 変形性関節症（4.9%、1.2%）
- 良性前立腺肥大症（3.1%、0.0%）
- インフルエンザ様疾患（3.1%、0.0%）
- 肺炎（3.1%、0.0%）
- 筋骨格痛（3.1%、0.0%）
- 注射部位痛（2.5%、0.0%）（PCA CSR 20110174 表 14-6.2.1）

20110174 試験の日本人被験者では、有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 77.8%、プラセボ群 88.9%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 38.9%、プラセボ群 22.2%、以下同順）、便秘（16.7%、11.1%）、咽頭炎（11.1%、0.0%）、細菌性上気道感染（5.6%、22.2%）及び扁桃炎（0.0%、22.2%）であった。日本人被験者の数が少なかったため（ロモソズマブ群 18 例、プラセボ群 9 例）、有害事象の発現率の群間比較は困難であった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月間に治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.5）。

表 29　いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	All Subjects		Japanese Subjects	
Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romo 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)	Romo 210 mg SC QM (N = 18) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)	8 (88.9)	14 (77.8)
鼻咽頭炎	22 (27.2)	35 (21.5)	2 (22.2)	7 (38.9)
背部痛	4 (4.9)	12 (7.4)	1 (11.1)	0 (0.0)
高血圧	5 (6.2)	12 (7.4)	1 (11.1)	1 (5.6)
頭痛	6 (7.4)	10 (6.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
便秘	1 (1.2)	9 (5.5)	1 (11.1)	3 (16.7)
関節痛	7 (8.6)	8 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.2)	8 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	6 (7.4)	8 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (2.5)	6 (3.7)	1 (11.1)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.2)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.2)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	2 (2.5)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
肺炎	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	4 (4.9)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (4.9)	4 (2.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.2)	4 (2.5)	0 (0.0)	2 (11.1)
筋痙縮	5 (6.2)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (6.2)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	4 (4.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosoozumab; SC = subcutaneously

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are coded using MedDRA version 18.1.

Source: PA CSR 20110174 Table 14-6-2-1; Table 14j-6.3.1

2.1.1.5　有害反応

すべての閉経後骨粗鬆症集団

ロモソズマブの有害反応は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団のロモソズマブ群での発現率が 2%以上で、かつプラセボ群よりも発現率が高かった有害事象とした（表 30）。これらの有害事象の重症度は大半が軽度～中等度であり、治験中止には至らず、通常の PMO 患者での発現が予想されうるものであった。

さらに、すべての安全性成績をレビューした結果、以下の事象を有害反応と判断した。

- 第 2.1.4.3 項で考察する注射部位反応（注射部位反応に関する狭域検索用語に基づく）
- 第 2.1.4.2 項で考察する過敏症（過敏症に関する狭域検索用語に基づく）
- 第 2.1.4.1 項で考察する低カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム値が基準値下限を下回ると定義）

表 30　ロモソズマブ群での発現率が 2%以上かつプラセボ群より発現率が高かった有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3576)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581)	Placebo (N = 50)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51)	Placebo (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Placebo (N = 3689)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects reporting adverse events	2850 (79.7)	2806 (78.4)	45 (90.0)	43 (84.3)	43 (68.3)	47 (74.6)	2938 (79.6)	2896 (78.4)
鼻咽頭炎	438 (12.2)	459 (12.8)	7 (14.0)	9 (17.6)	8 (12.7)	20 (31.7)	453 (12.3)	488 (13.2)
関節痛	429 (12.0)	467 (13.0)	3 (6.0)	2 (3.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	434 (11.8)	469 (12.7)
頭痛	205 (5.7)	233 (6.5)	8 (16.0)	5 (9.8)	1 (1.6)	2 (3.2)	214 (5.8)	240 (6.5)
筋痙縮	140 (3.9)	163 (4.6)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	142 (3.8)	166 (4.5)
咳嗽	117 (3.3)	129 (3.6)	2 (4.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	119 (3.2)	134 (3.6)
末梢性浮腫	67 (1.9)	86 (2.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	69 (1.9)	86 (2.3)
頸部痛	54 (1.5)	80 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	56 (1.5)	81 (2.2)
錯感覚 [a]	61 (1.7)	72 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (1.7)	74 (2.0)

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

The preferred terms spinal osteoarthritis and asthenia are not included in this table because the incidence rates are the same based on rounding. The preferred term dyslipidemia was removed based upon clinical review; these events are not confirmed by objective laboratory data. The subject incidence of Lipid metabolism disorders high level group term (which includes dyslipidemia) and the Lipid analysis high level group term are similar between the romosozumab and placebo groups.

[a] Mostly reported in the extremities.

Source: Modified from ISS Table 14a-6.1.1

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

ロモソズマブ群で 2%以上に認められた有害事象を表 31 に示す。

表 31　ロモソズマブ群で 2%以上に認められた有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs	190 (77.9)	200 (81.6)	43 (68.3)	47 (74.6)	233 (75.9)	247 (80.2)
鼻咽頭炎	63 (25.8)	72 (29.4)	8 (12.7)	20 (31.7)	71 (23.1)	92 (29.9)
背部痛	17 (7.0)	26 (10.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	21 (6.8)	29 (9.4)
便秘	18 (7.4)	19 (7.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	20 (6.5)	21 (6.8)
挫傷	14 (5.7)	19 (7.8)	5 (7.9)	1 (1.6)	19 (6.2)	20 (6.5)
変形性関節症	15 (6.1)	14 (5.7)	0 (0.0)	4 (6.3)	15 (4.9)	18 (5.8)
転倒	17 (7.0)	15 (6.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	18 (5.9)	16 (5.2)
関節痛	11 (4.5)	12 (4.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	13 (4.2)	12 (3.9)
白内障	8 (3.3)	8 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.3)	8 (2.6)	12 (3.9)
高血圧	8 (3.3)	11 (4.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	10 (3.3)	12 (3.9)
湿疹	11 (4.5)	10 (4.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	12 (3.9)	11 (3.6)
変形性脊椎症	8 (3.3)	7 (2.9)	0 (0.0)	4 (6.3)	8 (2.6)	11 (3.6)
齲歯	8 (3.3)	9 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	9 (2.9)	10 (3.2)
歯周炎	11 (4.5)	9 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	11 (3.6)	10 (3.2)
浮動性めまい	8 (3.3)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	9 (2.9)
頭痛	4 (1.6)	7 (2.9)	1 (1.6)	2 (3.2)	5 (1.6)	9 (2.9)
歯肉炎	4 (1.6)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	8 (2.6)
不眠症	7 (2.9)	7 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	7 (2.3)	8 (2.6)
関節周囲炎	12 (4.9)	7 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	13 (4.2)	8 (2.6)
靭帯捻挫	7 (2.9)	4 (1.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	11 (3.6)	7 (2.3)
腰部脊柱管狭窄症	5 (2.0)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	7 (2.3)
筋骨格硬直	5 (2.0)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	7 (2.3)
咽頭炎	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	4 (1.3)	7 (2.3)
交通事故	1 (0.4)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (2.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set;
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1

Source: Table 14j-6.2.1

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、12 カ月時点までにいずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象を表 29 に示す。ロモソズマブ群で 5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 21.5%、プラセボ群 27.2%、以下同順）、背部痛（7.4%、4.9%）、高血圧（7.4%、6.2%）、頭痛（6.1%、7.4%）及び便秘（5.5%、1.2%）であった。

日本人男性被験者（ロモソズマブ群 18 例、プラセボ群 9 例）で、12 カ月時点までにロモソズマブ群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 7 例［38.9%］、プラセボ群

2 例［22.2%］、以下同順）、便秘（3 例［16.7%］、1 例［11.1%］）及び咽頭炎（2 例［11.1%］、0 例［0.0%］）であった（表 29）。

2.1.2　死亡

全ての安全性解析対象集団での死に至った有害事象の一覧を付録 9.4 に示した。死に至った有害事象の全症例の叙述は各試験の総括報告書に示し、評価資料の死に至った有害事象の叙述はモジュール 2.7.6 にも示した（表 59）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で死に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.8%、プラセボ群 0.7%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた死に至った有害事象を表 32 に示す。それ以外の死に至った有害事象は、いずれもロモソズマブ群及びプラセボ群で 1 例以下であった（ISS 表 14-6.2.9）。

死に至った循環虚脱については第 2.1.4.2 項で考察する。

表 32　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた死に至った有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
Number of subjects reporting fatal adverse events	23 (0.6)	29 (0.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (0.7)	29 (0.8)
死亡	5 (0.1)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)[a]
心筋梗塞	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
狭心症	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

[a] Lung neoplasm events are discussed in Section 2.1.4.4.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.9

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験でロモソズマブ 210 mg を投与された日本人被験者 1 例に死に至った有害事象（うっ血性心筋症）が発現した（CSR 20070337 表 14j-6.2.9）。本被験者は、6[redacted]歳の女性で、Day 297（治験薬の最終投与から 23 日後）にうっ血性心筋症により入院し、Day 318 に死に至った。本事象は治験薬と関連なしと判断された。本被験者に関する詳細な叙述を 20070337 試験 第 14.6.2 項に示す。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月時点までに 3 件の死に至った有害事象が発現した。投与群別の内訳は、ロモソズマブ群 2 例（1.2%）、プラセボ群の 1 例（1.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（最終解析［FA］CSR 20110174 表 14f-6.2.4 及び表 14f-6.2.8）。

ロモソズマブ群の 1 例（[redacted]）が心肺停止により死亡し、他の 1 例（[redacted]）が冠動脈狭窄（報告された有害事象名は、死亡［死亡に至った診断名は不明］）により死亡した。冠動脈狭窄は治験の最初の 12 カ月間に発生したが、追跡期間まで治験責任医師に知らされなかった。プラセボ群では 1 例（[redacted]）が死亡した（突然死として報告された）。20110174 試験中に死に至った有害事象が発現した日本人被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.4）。

死亡した被験者に関する詳細な叙述を PA CSR 20110174 及び FA CSR 20110174 の第 14.6.2 項に示す。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

試験毎の重篤な有害事象の一覧を付録 9.4 に示した。重篤な有害事象の全症例の叙述については各試験の総括報告書に示し、日本人被験者での重篤な有害事象の叙述についてはモジュール 2.7.6 にも示した（表 59）。

2.1.3.1　重篤な有害事象－12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、1 件以上の重篤な有害事象がみられた被験者の割合は、ロモソズマブ群 9.5%、プラセボ群 8.8%であった。いずれかの投与群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎のみであった（ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.3%）。いずれかの投与群で 0.2%以上に認められた重篤な有害事象を表 33 に示す。それ以外の重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群でも 0.2%未満であった（ISS 表 14-6.2.2）。

重度又は生命を脅かす有害事象として報告された重篤な有害事象も第 2.1.3 項に記載する。死に至った有害事象も第 2.1.2 項に記載する。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.4%、プラセボ群 0.4%であった（ISS 表 14-6.2.4）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、慢性腎臓病（ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 0.1%未満）のみであった。

表 33　いずれかの投与群で 0.2%以上に認められた重篤な有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
Number of subjects reporting serious adverse events	312 (8.7)	344 (9.6)	7 (14.0)	6 (11.8)	4 (6.3)	2 (3.2)	323 (8.8)	352 (9.5)
肺炎	10 (0.3)	19 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.3)	19 (0.5)
高血圧	5 (0.1)	8 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	8 (0.2)
不安定狭心症	3 (<0.1)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (<0.1)	7 (0.2)
うっ血性心不全	4 (0.1)	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	7 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	15 (0.4)	6 (0.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.4)	7 (0.2)
急性心筋梗塞	4 (0.1)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.2)
心房細動	4 (0.1)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.2)
変形性関節症	15 (0.4)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.4)	6 (0.2)
胆石症	8 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)	5 (0.1)
脳血管発作	7 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	4 (0.1)
大腿骨骨折	7 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	4 (0.1)
尿路感染	7 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)	4 (0.1)
大腿骨頸部骨折	8 (0.2)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.2)	3 (<0.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.2

2.1.3.2　重篤な有害事象－PMO 安全性解析対象集団

PMO 安全性解析対象集団では、曝露期間にて補正した重篤な有害事象の発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群で 10.0 人、プラセボ群で 9.7 人であった。いずれかの投与群で 100 人年当たり 0.5 人以上に発現した重篤な有害事象は肺炎のみであった（ロモソズマブ群 0.5 人、プラセボ群 0.3 人）。曝露期間にて補正した発現率がずれかの投与群で 100 人年当たり 0.2 人以上であった重篤な有害事象を表 34 に示す。その他の重篤な有害事象の発現率はすべて、両群とも 100 人年当たり 0.2 人未満であった（ISS 表 14-6.7.2）。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象の曝露期間にて補正した発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群で 0.4 人、プラセボ群で 0.4 人であった（ISS 表 14-6.7.4）。曝露期間にて補正した治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現率は、両群ともすべて 100 人年当たりの 0.1 人未満であった。

表 34　曝露期間にて補正した重篤な有害事象の発現率（ロモソズマブ群合計又はプラセボ群合計で 100 人年当たり 0.2 人以上）
（PMO 安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo[a] (N = 3741) n e (r)	Romosozumab 70 mg QM[b] (N = 113) n e (r)	Romosozumab 140 mg QM[b] (N = 112) n e (r)	Romosozumab 210 mg QM[a] (N = 4155) n e (r)	Romosozumab Total[c] (N = 4485) n e (r)
Number of subjects reporting serious adverse events	329 3391.6 (9.7)	15 145.4 (10.3)	10 150.6 (6.6)	379 3690.8 (10.3)	418 4176.5 (10.0)
肺炎	10 3549.9 (0.3)	1 152.3 (0.7)	1 156.1 (0.6)	20 3860.4 (0.5)	23 4371.9 (0.5)
高血圧	5 3552.9 (0.1)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	9 3863.6 (0.2)	10 4377.9 (0.2)
変形性関節症	15 3545.4 (0.4)	0 153.4 (0.0)	1 155.8 (0.6)	7 3867.3 (0.2)	10 4379.3 (0.2)
心房細動	4 3554.0 (0.1)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	9 3865.4 (0.2)	10 4379.7 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	15 3548.5 (0.4)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	8 3863.9 (0.2)	8 4378.8 (0.2)
不安定狭心症	3 3553.8 (<0.1)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	7 3865.7 (0.2)	8 4380.1 (0.2)
胆石症	8 3552.6 (0.2)	2 152.7 (1.3)	0 156.9 (0.0)	6 3866.6 (0.2)	8 4380.7 (0.2)
非心臓性胸痛	1 3553.1 (<0.1)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	6 3866.1 (0.2)	7 4380.2 (0.2)
うっ血性心不全	4 3552.9 (0.1)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	7 3867.6 (0.2)	7 4382.5 (0.2)
脳血管発作	7 3552.3 (0.2)	1 153.0 (0.7)	0 156.9 (0.0)	5 3867.5 (0.1)	6 4382.0 (0.1)
橈骨骨折	6 3551.2 (0.2)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	4 3866.2 (0.1)	4 4381.1 (<0.1)
大腿骨骨折	7 3552.0 (0.2)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	4 3867.2 (0.1)	4 4382.1 (<0.1)
尿路感染	7 3551.8 (0.2)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	4 3867.4 (0.1)	4 4382.3 (<0.1)
大腿骨頸部骨折	8 3552.1 (0.2)	0 153.4 (0.0)	0 156.9 (0.0)	4 3867.8 (0.1)	4 4382.7 (<0.1)

e = sum across all subjects, the total time to first event or total exposure if no event (years); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set; Q3M = every 3 months; QM = every month; r = exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years (n/e*100)

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

[a] Includes studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

[b] Includes studies 20060326 (24 months) and 20101291 (12 months).

[c] Includes romosozumab QM and Q3M from studies 20070337 (12 months), 20060326 (24 months), 20080289 (12 months, all data), 20101291 (12 months), and 20120156 (6 months).

Source: Modified from ISS Table 14-6.7.2

2.1.3.3　重篤な有害事象－閉経後骨粗鬆症の日本人被験者

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ロモソズマブ群の 5.5%、プラセボ群の 6.5%の被験者に 1 件以上の重篤な有害事象が報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、白内障（ロモソズマブ群 2 例［0.6%］、プラセボ群 4 例［1.3%］）及び変形性関節症（ロモソズマブ群 0 例［0.0%］、プラセボ群 2 例［0.7%］）のみであった（ISS 表 14j-6.2.2）。

死に至った有害事象は、第 2.1.2 項で考察する。

治験薬と関連のある有害事象

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象として、プラセボ群の 1 例（0.3%）に心室性期外収縮が発現した。ロモソズマブ群では、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象を発現した被験者はなかった（ISS 表 14j-6.2.4）。

2.1.3.4　重篤な有害事象－男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、投与開始から 12 カ月の間にロモソズマブ群の 21 例（12.9%）及びプラセボ群の 10 例（12.3%）で重篤な有害事象が報告された。ロモソズマブ群で高頻度にみられた重篤な有害事象は、心筋虚血及び肺炎であり、それぞれロモソズマブ群の 2 例（1.2%）に発現した。プラセボ群での発現はなかった。心筋虚血と肺炎以外にいずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.2.2）。

20110174 試験の日本人男性被験者では、投与開始から 12 カ月の間にロモソズマブ群の 2 例（11.1%）及びプラセボ群の 1 例（11.1%）に重篤な有害事象が報告された。ロモソズマブ群で報告された重篤な有害事象は、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群と胆嚢炎であり、それぞれ 1 例（5.6%）に発現した。プラセボ群では、心臓弁膜疾患が 1 例（11.1%）に発現した（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.2）。

いずれの投与群でも投与開始から 12 カ月の間に治験薬と関連のある重篤な有害事象の報告はなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.2.6）。

2.1.4　その他の重要な有害事象

本項では、あらかじめ規定した分類に従った重要な有害事象及び治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象に関する情報を示す。ロモソズマブの作用機序、薬理学的プロファイル、骨形成促進薬での潜在的なクラスエフェクト、非臨床試験及び臨床試験で得られた情報、並びに [redacted] の意見に基づき、追加の有害事象評価を実施した。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団での重要な有害事象の要約を表 35 に示し、20070337 試験、20060326 試験、20101291 試験、20120156 試験及び 20080289 試験における注目すべ

き重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を ISS 一覧表 16-2 に示す。また、PMO 安全性解析対象集団における重要な有害事象の曝露期間にて補正した発現率の要約を ISS 表 14-6.12.1 に示す。

表 35　重要な有害事象の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
低カルシウム血症								
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象								
Adverse events	245 (6.9)	242 (6.8)	4 (8.0)	4 (7.8)	4 (6.3)	3 (4.8)	253 (6.9)	249 (6.7)
Serious adverse events	0 (0.0)	7 (0.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	7 (0.2)
注射部位反応								
Adverse events	104 (2.9)	187 (5.2)	2 (4.0)	3 (5.9)	1 (1.6)	2 (3.2)	107 (2.9)	192 (5.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍								
Adverse events	69 (1.9)	59 (1.6)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	71 (1.9)	61 (1.7)
Serious adverse events	43 (1.2)	37 (1.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	44 (1.2)	39 (1.1)
過骨症								
Adverse events	27 (0.8)	19 (0.5)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (0.8)	19 (0.5)
Serious adverse events	5 (0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (<0.1)
変形性関節症								
Adverse events	315 (8.8)	281 (7.8)	5 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (15.9)	320 (8.7)	291 (7.9)
Serious adverse events	17 (0.5)	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.5)	7 (0.2)

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 35　重要な有害事象の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）（続き）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象								
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象								
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

AFF = atypical femoral fracture; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; ONJ = osteonecrosis of the jaw; QM = every month; SC = subcutaneously; SMQ = standard MedDRA query

One additional case of adjudicated positive ONJ was identified during the open-label denosumab treatment period in Study 20070337 (Section 2.1.4.9).

Hypersensitivity and malignancy include only adverse events as a result of a narrow search/scope in SMQs.

Hypocalcemia, injection site reactions, hyperostosis, and osteoarthritis include only adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.

Preferred terms are coded using MedDRA version 18.1.

Amgen MedDRA Search Strategy terms are provided in the Integrated Summary of Safety in Module 5.3.5.3.

[a] Atypical femoral fracture and osteonecrosis of the jaw were not adjudicated in study 20101291.

Source: Modified from ISS Table 14-6.8.1

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者での重要な有害事象の要約を表 36 に示す。

表 36　重要な有害事象の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
低カルシウム血症						
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象						
Adverse events	34 (13.9)	26 (10.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	38 (12.4)	29 (9.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位反応						
Adverse events	3 (1.2)	8 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (1.3)	10 (3.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍						
Adverse events	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.3)
Serious adverse events	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	3 (1.0)
過骨症						
Adverse events	8 (3.3)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	10 (3.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症						
Adverse events	25 (10.2)	25 (10.2)	0 (0.0)	10 (15.9)	25 (8.1)	35 (11.4)
Serious adverse events	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象						
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象						
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set;
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously

Atypical femoral fracture and osteonecrosis of the jaw were not adjudicated in study 20101291.

Coded using MedDRA version 18.1.

Source: Table 14j-6.8.1

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験での重要な有害事象の要約を表 37 に示す。

表 37　重要な有害事象の要約
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

Event of Interest	All Subjects Placebo (N = 81) n (%)	All Subjects Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	Japanese Subjects Placebo (N = 9) n (%)	Japanese Subjects Romosozumab 210 mg SC QM (N = 18) n (%)
低カルシウム血症				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応				
Adverse events	3 (3.7)	9 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象				
Adverse events	4 (4.9)	8 (4.9)	1 (11.1)	2 (11.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過骨症				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症				
Adverse events	4 (4.9)	8 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍				
Adverse events	2 (2.5)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

Source: PA CSR 20110174 Table 14-6.6.1; Table 14j-6.6.1

2.1.4.1　低カルシウム血症

ロモソズマブの作用機序から、ロモソズマブ投与により骨形成が促進し基質石灰化のためのカルシウムの必要性が増大する結果として、血清カルシウムが減少する可能性が示唆される。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、有害事象として低カルシウム血症がロモソズマブ群の被験者の 0.1%未満に報告され、プラセボ群には報告はなかった。重篤な有害事象として低カルシウム血症の報告はなかった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.2）。ベースラインからの減少が CTCAE Grade 1 以上であった被験者にも低カルシウム血症の有害事象は認められなかった（ISS 表 14-6.8.12）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して類似していた（ISS 表 14-6.12.1 及び ISS 表 14-6.11.1）。

20080289 試験では、Day 48 に Grade 1 の低カルシウム血症（8 mg/dL 未満）の被験者 1 例が、便秘及び無力症の有害事象と共に非重篤な「症候性低カルシウム血症」（基本語：低カルシウム血症、Day 48～57）として報告された。

20070337 試験では、Day 335 にプラセボ群の被験者 1 例に心房細動が報告された。本被験者は、穿孔性胃潰瘍（Day 328）、麻痺性イレウス（Day 331）、処置後合併症（Day 331［報告用語：術後の譫妄］）、凝血異常（Day 334）及び身体疾患による人格変化（Day 343［報告用語：器質性精神症候群］）も併発していた。入院中に報告された血清カルシウム値は 1.73 mmol/L（Day 334）、1.95 mmol/L（Day 335）及び 1.78 mmol/L（Day 337）であった。被験者は高血圧の病歴があり、喫煙者（29 年間 1 日タバコ 2 本）で、両親は心筋梗塞のため死亡していた。すべての事象（穿孔性胃潰瘍を除く）は回復し、いずれも治験薬と関連しないと判断された。

20070337 試験で実施したカルシウムサブスタディを含め、臨床検査によるカルシウムの評価は第 3.2 項で考察する。観察された血清カルシウム減少は、大半は Grade 1 及び 2 であり、無症候性であった。

20110227 試験では、腎障害を有する被験者（ステージ 4 の腎障害又は血液透析を必要とするステージ 5 の CKD）は、より高頻度で低カルシウム血症を発現し、血清カルシウム値は大きく減少していた（第 5.1.6 項）。これらの低カルシウム血症は無症候性であった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照試験の閉経後骨粗鬆症の日本人被験者で、有害事象として低カルシウム血症の報告はなかった（ISS 表 14j-6.8.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月時点まで又は追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点まで）に、有害事象として低カルシウム血症がみられた被験者はなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.2 及び FA CSR 20110174 表 14f-6.6.2）。

2.1.4.2　過敏症に関連のある有害事象

すべてのモノクローナル抗体製剤は、過敏症反応を伴う可能性がある。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で過敏症に関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 6.7%、プラセボ群 6.9%であり、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.2%（すべて 20070337 試験；20070337 試験第 12.6.1 項に要約）、0.1%未満（20060326 試験）であった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.3）。ロモソズマブ群で発現した過敏症に関連のある 7 件の重篤な有害事象を付録 9.2 に示す。いずれかの投与群で 1.0%以上に認められた有害事象は、発疹（ロモソズマブ群 1.1%、プラセボ群 0.9%）のみであった。過敏症に関連のある再発性の有害事象の発現率は、それぞれロモソズマブ群 0.6%及びプラセボ群 0.5%であった（ISS 表 14-6.15.1）。治験薬投与中止に至った過敏症に関連のある有害事象の発現率は、それぞれロモソズマブ群 0.3%及びプラセボ群 0.2%であった

（ISS 表 14-6.15.2）。治験中止に至った過敏症に関連のある有害事象の発現率は、両群とも 0.1%未満であった（ISS 表 14-6.15.3）。過敏症に関連のある有害事象は、治験薬投与後 2 日以内でそれぞれロモソズマブ群 1.3%及びプラセボ群 0.9%に発現し、治験薬投与後 3～7 日以内でそれぞれ 1.5%及び 1.0%に発現した（ISS 表 14-6.8.10 及び ISS 表 14-6.8.11）。

プラセボ群よりロモソズマブ群でやや頻度が高かった過敏症に関連のある有害事象は、注射部位発疹（ロモソズマブ群 0.3%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順）、全身性皮疹（0.1%、0.0%）、紅斑性皮疹（0.1%、0.1%未満）、斑状皮疹（0.1%、0.0%）及び注射部位蕁麻疹（0.1%未満、0.0%）であった。多形紅斑（< 0.1%、0%）はロモソズマブ投与 1 日後に 1 例（[redacted]）に発現した。顔面浮腫（0.1%、0.1%）、眼瞼浮腫（0.1%、0.1%未満）及びアレルギー性浮腫（0.1%未満、0.1%未満）は、ロモソズマブ群とプラセボ群で概して同程度であった。蕁麻疹（0.5%、0.6%）、気管支痙攣（0.1%未満、0.1%未満）及び血管浮腫（0.1%未満、0.1%未満）はロモソズマブ群よりもプラセボ群でやや頻度が高かったが、個別症例の詳細から、蕁麻疹及び血管浮腫に関する他の交絡因子は認められなかったため、ロモソズマブとの因果関係の可能性が示唆された。（ISS 表 14-6.8.3）。

ロモソズマブと関連すると判定された過敏症の発現率を表 38 に示す。

表 38　ロモソズマブと関連すると判定された過敏症の発現率
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

Umbrella Term (if applicable) Preferred Term	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
発疹	33 (0.9)	54 (1.5)
発疹	32 (0.9)	41 (1.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	4 (0.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	5 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (< 0.1)	4 (0.1)
皮膚炎	60 (1.6)	42 (1.1)
皮膚炎	28 (0.8)	15 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	32 (0.9)	26 (0.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (< 0.1)
蕁麻疹	23 (0.6)	20 (0.5)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (< 0.1)
血管浮腫	3 (< 0.1)	1 (< 0.1)

QM = every month; SC = subcutaneously
Source: ISS Table 14-6.2.1

治験薬投与後 2 日以内に、プラセボ群に比べロモソズマブ群で高頻度に発現した過敏症に関連する有害事象は、注射部位発疹（ロモソズマブ群 0.3%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順）、発疹（0.2%、0.1%）及び注射部位過敏反応（0.1%、0.1%未満）であった。治験薬投与後 2 日以内にロモソズマブ群のみで発現した過敏症に関連する有害事象は、注射部位蕁麻疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多形紅斑、眼瞼浮腫、顔面浮腫、歯肉腫脹、過敏症、注射部位皮膚炎、口唇腫脹、全身性皮疹及び顔面腫脹であった（すべて 0.1%未満、0.0%）（ISS 表 14-6.8.10）。

治験薬投与後 3～7 日以内にロモソズマブ群のみで発現した過敏症に関連する有害事象は、湿疹（0.2%、0.0%）と、紅斑性皮疹、斑状皮疹、顔面浮腫、注射部位発疹、全身性皮疹、適用部位皮膚炎、薬疹、過敏症、顔面腫脹及び舌腫脹であった（すべて 0.1%未満、0.0%）（ISS 表 14-6.8.11）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して同様であった（ISS 表 14-6.12.1、ISS 表 14-6.11.2、ISS 表 14-6.16.1、ISS 表 14-6.16.2 及び ISS 表 14-6.16.3）。

過敏症に関連する生命を脅かす又は死に至った有害事象は 2 例であった（いずれも 20070337 試験）。循環虚脱で死に至った事象は 210 mg を QM 投与したロモソズマブ群の 1 例（[redacted]）に Day 365 に報告された。この 7[redacted] 歳の被験者には喫煙歴があり、Day 345（12 回目のロモソズマブ投与 8 日後）に詳細不明の心臓血管疾患が発現し入院した。ICU に入院したが Day 365 に心血管虚脱のため死亡した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。もう 1 例の被験者（[redacted]）は 7[redacted] 歳でアレルギー性呼吸器疾患、ルリッド（ロキシスロマイシン）及びコデインに対するアレルギー、アスペルギルス症、喘息、気管支拡張症、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、骨粗鬆症、並びに腎結石症の既往があり（いずれもベースライン時に持続中）、ロモソズマブを初回投与した約 24 時間後に呼吸困難、咳嗽及び喘鳴が発現した。2 日後（Day 3）、胸部及び背部の発疹で一般医を受診した結果、重篤な Grade 4 の原因不明の急性アレルギー反応（胸部及び背部）と報告された。発疹はハイドロコルチゾン投与後に回復し、被験者はプレドニゾロンを処方されて帰宅した。本事象は Day 7 に回復した。その他の抗原への曝露は不明であったため、本事象は治験薬と関連すると判断され、治験薬投与は中止された。

20070337 試験の 3 例に過敏症に関連のある重篤な有害事象が発現し、ロモソズマブと関連ありと判断された。慢性閉塞性肺疾患及び湿疹の既往のある 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）に、初回投与 9 日後に Grade 3 の有害事象の湿疹が発現し、Day 166 に重篤な有害事象の皮膚炎のため入院した。静注ステロイド及び静注抗ヒスタミン薬を投与し、回復した。アレルギー性鼻炎及び牛乳アレルギーのある 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）に、ロモソズマブを 3 回投与した 2 日後に非重篤な有害事象の皮膚ピリピリ感が発現した。5 回目を投与した約 3 週間後、顔面浮腫及び全身性皮疹が発現した。重篤な有害事象のアレルギー性皮膚炎のため入院し、静注コルチコステロイド及び外用ステロイド、静脈内輸液、経口抗ヒスタミン薬を投与された。治験薬投与を中止し、本事象は回復した。小児喘息の既往のある 7[redacted] 歳の被験者（[redacted]）に、ロモソズマブを初回投与した 8 時間後に悪心、不健康状態、悪寒、灼熱感を伴う胸骨圧迫が発現した。Day 3 に、重篤な有害事象の体幹の斑状皮疹が報告され、皮膚生検で「蕁麻疹を伴う非特異的な表在性皮膚炎、薬剤との関連性は否定できない」と評価された。治験薬を中止し、本事象は Day 10 に回復した。Day 28 に、被験者は重篤な有害事象の剥脱性皮膚炎及び血管浮腫（治験薬と関連なしと判断された）のため入院した。皮膚生検で孤立性の表在性血管周囲細胞浸潤性皮膚炎が認められた。外用ステロイド及びクリームで治療し、これらの事象は Day 31 に回復した。Day 135 に被験者は斑状皮疹のため入院し、外用ステロイドクリーム及び経口抗ヒスタミン薬による治療を受けた。本事象は Day 148 に回復した。

20070337 試験では、2012 年 World Allergy Organization Guidelines（Simons et al, 2012）に基づいてアナフィラキシー事象を確認し、アナフィラキシー反応（SMQ）におけるアルゴリズムを用いてアナフィラキシー反応を詳細に評価した。アナフィラキシー反応の発現率は、両投与群間及び 12 カ月

間の二重盲検期と 24 カ月の治験期間の間で概して同程度であった。被験者の大半は、有害事象の原因となる交絡因子を有していた。症例のレビューから、ロモソズマブ投与に関連するアナフィラキシー反応はなかった。

過敏症に関連のある有害事象は、抗ロモソズマブ抗体の状態にかかわらず概して同程度であった（第 3.8 項で考察）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の閉経後骨粗鬆症の日本人被験者に関して、過敏症に関連のある有害事象は、ロモソズマブ群の 9.4%及びプラセボ群の 12.4%の被験者で報告された。20070337 試験のロモソズマブ群で、肺臓炎過敏症（基本語はアレルギー性胞隔炎）の重篤な有害事象が 1 件（0.3%）報告された。本事象は治験薬と関連なしと判断された（20070337 試験第 12.6.1 項に要約）（表 36 及び ISS 表 14j-6.8.3）。

いずれかの投与群の 1.0%以上の被験者で報告された基本語は、湿疹（ロモソズマブ群 3.6%、プラセボ群 3.9%、以下同順）、発疹（1.9%、0.3%）、接触性皮膚炎（1.6%、2.0%）、アレルギー性皮膚炎（1.0%、1.0%）、蕁麻疹（1.0%、2.0%）、皮膚炎（0.0%、1.0%）及びアレルギー性鼻炎（0.0%、1.0%）であった（表 39）。過敏症に関連のある併発有害事象の発現率は各群で 0.6%及び 0.7%、再発性有害事象の発現率は各群で 0.6%及び 0.3%であった（ISS 表 14j-6.15.1）。治験薬投与中止に至った過敏症と関連のある有害事象の発現率は、各群で 0.0%及び 0.7%であった（ISS 表 14j-6.15.2）。治験の中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群で 0.3%、プラセボ群で 0.7%であった（ISS 表 14j-6.15.3）。過敏症に関連のある有害事象は、各群の 1.6%及び 2.6%で治験薬の投与後 2 日以内に発現し、各群の 2.3%及び 1.6%で治験薬の投与後 3 日以降 7 日以内に発現した（ISS 表 14j-6.8.10 及び ISS 表 14j-6.8.11）。

ロモソズマブ群でプラセボ群よりも高頻度に報告された、過敏症に関連のある有害事象は、発疹（ロモソズマブ群 1.9%、プラセボ群 0.3%、以下同順）、アレルギー性胞隔炎（0.3%、0.0%）、アレルギー性眼瞼炎（0.3%、0.0%）、顔面浮腫（0.3%、0.0%）、及び歯肉腫脹（0.3%、0.0%）であった。接触性皮膚炎（1.6%、2.0%）、アレルギー性皮膚炎（1.0%、1.0%）及び蕁麻疹（1.0%、2.0%）の有害事象は、発現率が両投与群でおおむね同程度又はプラセボ群でやや高かった（ISS 表 14j-6.8.3）。

過敏症に関連のある有害事象 3 件は、治験薬と関連ありと判断された。これらは薬疹、湿疹及び膿疱性皮疹であり、20070377 試験のプラセボ群のそれぞれ 1 例（0.3%）で報告された。ロモソズマブ群では、過敏症に関連のある、治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった（ISS 表 14j-6.2.3）。

表 39　過敏症に関連のある有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs potentially related to hypersensitivity	34 (13.9)	26 (10.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	38 (12.4)	29 (9.4)
湿疹	11 (4.5)	10 (4.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	12 (3.9)	11 (3.6)
発疹	1 (0.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	6 (1.9)
接触性皮膚炎	5 (2.0)	5 (2.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (2.0)	5 (1.6)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)
蕁麻疹	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (2.0)	3 (1.0)
アレルギー性胞隔炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
適用部位湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
薬疹	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
手皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
カポジ水痘様発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set;
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month;
Romo = romosozumab; SC = subcutaneously

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: Table 14j-6.8.3

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、12 カ月時点までの過敏症に関連のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群及びプラセボ群で 4.9%であった（表 40、PA CSR 20110174 表 14-6.6.3）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は湿疹のみであり、ロモソズマブ群 0 例（0.0%）及びプラセボ群 2 例（2.5%）で報告された（表 40）。過敏症に関連のある有害事象 2 件が治験薬と関連ありと判断された。これらはアレルギー性皮膚炎及び注射部位過敏反応であり、それぞれロモソズマブ群の 1 例（0.6%）で報告された（PA CSR 20110174 表 14-6.2.5）。

20110174 試験の日本人被験者では、過敏症に関連のある有害事象はロモソズマブ群の 2 例（11.1%）及びプラセボ群の 1 例（11.1%）で報告された（表 40）。その中で治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.5）。

いずれの投与群でも、過敏症に関連のある有害事象で重篤と判断された有害事象はなかった（表 37）。

表 40　過敏症に関連のある有害事象の発現率
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	All Subjects		Japanese Subjects	
Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 18) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs potentially related to hypersensitivity	4 (4.9)	8 (4.9)	1 (11.1)	2 (11.1)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
湿疹	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously; TEAE = treatment emergent adverse event

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

Source: PA CSR 20110174 Table 14-6.6.3 and Table 14j-6.6.3

2.1.4.3　注射部位反応

日本人被験者で報告された注射部位反応の発現率及びタイプは、概してグローバル集団で観察されたものと類似していた。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、有害事象の注射部位反応は、ロモソズマブ群の 5.2%、プラセボ群の 2.9%であったが、重篤な有害事象はなかった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.4）。いずれかの投与群の 1%以上の有害事象は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群 1.7%、プラセボ群 1.2%）及び注射部位紅斑（1.4%、0.2%）であった。注射部位反応での有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は注射部位疼痛のみであった（ロモソズマブ群及びプラセボ群の各 1 例）（ISS 表 14-6.13.1）。治験薬投与の中止に至った注射部位反応の有害事象の発現率は、それぞれ 0.1%及び 0.1%未満であった（ISS 表 14-6.13.5）。治験中止に至った注射部位反応の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群及びプラセボ群で 0.1%未満であった（ISS 表 14-6.3.502）。初回の注射部位反応発現までの期間の中央値は、ロモソズマブ群で 91.0 日、プラセボ群で 62.0 日であった（ISS 表 14-6.13.3）。注射部位反応の持続期間の中央値は、ロモソズマブ群で 3.0 日、プラセボ群で 6.0 日であった（ISS 表 14-6.13.2）。注射部位反応の併発率（同一治験薬投与日に複数のタイプの注射部位反応が発現し、発現日と回復日が重複する場合）はそれぞれ 1.0%及び 0.1%であった。注射部位反応の再発率（異なる 2 日以上の治験薬投与日に 2 回以上の注射部位反応が発現）は 1.6%及び 0.4%であった（ISS 表 14-6.13.4）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して類似していた（ISS 表 14-6.12.1、ISS 表 14-6.11.3、ISS 表 14-6.14.1、ISS 表 14-6.14.5、ISS 表 14-6.14.3、ISS 表 14-6.14.2、ISS 表 14-6.14.4、ISS 表 14-6.3.501 及び ISS 表 14-6.3.503）。

医療機器に関連した有害事象は、大半が注射部位疼痛に起因した（第 2.1.11 項で考察）。注射部位反応は、抗ロモソズマブ抗体の状態にかかわらず、プラセボ群よりもロモソズマブ群で高頻度であった（第 3.8 項で考察）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、有害事象の注射部位反応はロモソズマブ群の 3.2%及びプラセボ群の 1.3%の被験者で報告され、重篤と判断されたものはなかった（表 36 及び ISS 表 14j-6.8.4）。いずれかの投与群の 1%以上の被験者で報告された注射部位反応は、注射部位紅斑（ロモソズマブ群 1.3%、プラセボ群 0.0%、以下同順）、注射部位内出血（1.0%、0.0%）、注射部位疼痛（1.0%、1.0%）及び注射部位そう痒感（1.0%、0.0%）であった（表 41）。有害事象の注射部位反応はいずれも軽度又は中等度であった（ISS 表 14j-6.13.1）。有害事象の注射部位反応で治験薬投与中止に至ったものはなかった（ISS 表 14j-6.13.5）。有害事象の注射部位反応により治験を中止した被験者はいなかった（ISS 表 14j-6.5.6）。最初の注射部位反応の有害事象が発現するまでの時間の中央値は、ロモソズマブ群で 77.0 日（範囲：1.0～117.0 日）、プラセボ群で 15.0 日（範囲：1.0～42.5 日）であった（ISS 表 14j-6.13.3）。注射部位反応の有害事象の発現期間中央値は、ロモソズマブ群で 6.0 日、プラセボ群で 3.5 日であった（ISS 表 14j-6.13.2）。注射部位反応の併発（同じ治験薬投与日に 2 種類以上の注射部位反応が発現し、発現日と回復日が重複する場合）の発現率は、ロモソズマブ群で 1.3%、プラセボ群で 0.0%であり、注射部位反応の再発（異なる 2 日以上の治験薬投与日に 2 回以上の注射部位反応が発現した場合）の発現率は、それぞれ 1.0%及び 0.0%であった（ISS 表 14j-6.13.4）。

表 41　注射部位反応の有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs of injection site reaction	3 (1.2)	8 (3.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (1.3)	10 (3.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)
注射部位内出血	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)
注射部位疼痛	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: Table 14j-6.8.4

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、12 カ月時点までに注射部位反応が発現した被験者は、ロモソズマブ群 9 例（5.5%）及びプラセボ群 3 例（3.7%）であった。いずれかの投与群の 2 例以上で報告された注射部位反応は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群 2.5%、プラセボ群 0.0%、以下同順）、注射部位紅斑（1.8%、1.2%）、及び注射部位そう痒感（0.6%、2.5%）であった（表 42）。報告された注射部位反応はいずれも軽度又は中等度であり（PA CSR 20110174 表 14-6.7.4）、重篤と判断されたものはなかった（表 37）。3 カ月間の追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点まで）、注射部位反応の報告はなかった（FA CSR 20110174 表 14f-6.6.1）。

表 42　注射部位反応の有害事象の発現率
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of injection site reactions	3 (3.7)	9 (5.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	2 (2.5)	1 (0.6)
注射部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneous(ly)

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

Includes only treatment-emergent adverse events.

Source: PA CSR 20110174 Table 14-6.7.1

最初に注射部位反応の有害事象が発現するまでの時間の中央値は、ロモソズマブ群の 9 例で 29.0 日（範囲：1～290 日）、プラセボ群の 3 例で 2.0 日（範囲：2～8 日）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.7.2）。注射部位反応の持続期間の中央値は、ロモソズマブ群で 3.5 日（範囲：1～124 日）、プラセボ群で 12.0 日（範囲：6～15 日）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.7.3）。

注射部位反応の併発（同じ治験薬投与日に 2 種類以上の注射部位反応が発現し、発現日と回復日が重複する場合）は、ロモソズマブ群の 2 例（1.2%）及びプラセボ群の 1 例（1.2%）で報告された（PA CSR 20110174 表 14-6.7.5）。注射部位反応の再発（異なる 2 日以上の治験薬投与日に 2 回以上の注射部位反応が発現）はロモソズマブ群の 1 例（0.6%）及びプラセボ群の 0%で報告された（PA CSR 20110174 表 14-6.7.5）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月時点までに注射部位反応の報告はなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.7.1）。

2.1.4.4 悪性腫瘍（悪性又は詳細不明の腫瘍）

限られた数の軟部組織及び骨腫瘍でスクレロスチンの発現が報告されているが、スクレロスチンの有無が悪性腫瘍と関連するというエビデンスは現在のところない。硬結性骨化症又は van Buchem 病の患者で癌の発現が増加したという報告はない。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、悪性又は詳細不明の腫瘍の発現率は、ロモソズマブ群 1.7%及びプラセボ群 1.9%であり、重篤な事象の発現率はそれぞれ 1.1%及び 1.2%であった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.5）。いずれかの投与群で 0.2%以上の被験者に認められた悪性又は詳細不明の腫瘍は、基底細胞癌（ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.5%）及び甲状腺新生物（0.2%、0.3%）であった（ISS 表 14-6.8.5）。

PMO 安全性解析対象集団では、悪性又は詳細不明の腫瘍の曝露期間にて補正した発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群 1.7 人及びプラセボ群 2.0 人であり、重篤な事象の発現率はそれぞれ 1.0 人及び 1.3 人であった（ISS 表 14-6.12.1）。非ホジキンリンパ腫は、210 mg を QM 投与されたロモソズマブ群の 2 例、プラセボ群の 1 例に報告され（両投与群ともに 100 人年当たり 0.1 人未満）（ISS 表 14-6.10.1）、うち各投与群で 1 例が重篤であった（ISS 表 14-6.10.2）。高位語で白血病である事象は、210 mg を QM 投与されたロモソズマブ群の 2 例（急性リンパ性白血病及び骨髄性白血病各 1 例）、プラセボ群の 1 例（慢性リンパ性白血病）に認められ（両投与群ともに 100 人年当たり 0.1 人未満）（ISS 表 14-6.10.1）、うちロモソズマブ群の両事象は重篤であった（ISS 表 14-6.10.2）。死に至った事象は、210 mg を QM 投与されたロモソズマブ群の 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）に肺の悪性新生物が報告された。全例喫煙している、又は過去に喫煙していた被験者であり、1 例は基底細胞癌歴があり、1 例は詳細不明の癌の家族歴があった。発現は Day 47～132 であり、2 例は診断時に第 3 期扁平上皮癌と報告され、1 例は第 4 期（組織像は不明）、4 例目は病期不明（組織像は不明）であった。本事象のいずれもロモソズマブと関連なしと判断された。パンコースト腫瘍は、210 mg を QM 投与されたロモソズマブ群の 1 例（[redacted]）で Day 254 に報告された。本被験者は以前、喫煙の経験があり、喘息、慢性閉塞性肺疾患及び肺膿瘍の病歴があった。本事象はロモソズマブと関連なしと判断された。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、悪性又は詳細不明の腫瘍の有害事象はロモソズマブ群の 4 例（1.3%）で 5 件、プラセボ群の 2 例（0.7%）で 2 件報告された。重篤な有害事象は、それぞれ 1.0%及び 0.3%で報告された（表 36 及び ISS 表 14j-6.8.5）。いずれの投与群でも、2 例以上で報告された基本語はなかった（表 43）。

ロモソズマブ群の悪性又は詳細不明の腫瘍は、グレード 2 の有害事象の結腸癌（大腸癌として報告）を除いて、すべて治験薬と関連なしと報告された。20070337 試験でロモソズマブを投与された 7[redacted] 歳の日本人被験者（[redacted]）は、非重篤として報告されたグレード 2 の有害事象の結腸癌を Day 290 から発現した。本事象の終了日は Day 505 であったが、転帰は記録されていない。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

表 43　悪性又は詳細不明の腫瘍の有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs of malignant or unspecified tumours	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.3)
肛門癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
結腸癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆嚢癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝転移	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
唾液腺新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source: Table 14j-6.8.5

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月時点までに悪性又は詳細不明の腫瘍がロモソズマブ群の 3 例（1.8%）及びプラセボ群の 2 例（2.5%）に発現した（PA CSR 20110174 表 14-6.6.6）。12 カ月時点の主要解析で、良性前立腺肥大症はロモソズマブ群の 5 例（3.1%）に発現し、プラセボ群ではみられなかった。前立腺悪性腫瘍に進行した良性前立腺肥大症はなかった。前立腺腺腫はロモソズマブ群の 1 例（0.6%）に発現し、プラセボ群ではみられなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。なお、良性前立腺肥大症及び前立腺腺腫は、注目すべき悪性又は詳細不明の腫瘍の有害事象に含まれない。

ロモソズマブ群では、基底細胞癌が 2 例（1.2%）、中咽頭癌が 1 例（0.6%）に発現した（PA CSR 20110174 表 14-6.6.6）。ロモソズマブ群で発現した中咽頭癌 1 件は重篤と判断された（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。本事象は治験薬と関連なしと判断された（PA CSR 20110174 表 14-6.3.6）。12 カ月時点までに重篤な有害事象が発現した被験者に関する詳細な叙述を PA CSR 20110174 の第 14.6.2 項に示す。

皮膚の扁平上皮癌の有害事象は、プラセボ群の 2 例（2.5%）で報告されたのに対してロモソズマブ群では発現しなかった。本事象はいずれも重篤と判断されなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.6 及び表 14-6.3.2）。

3 カ月間の追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点まで）、さらに 1 件の基底細胞癌（左頬の基底細胞癌として報告）がロモソズマブ群（被験者 [redacted]）で報告され、重篤と判断された（FA CSR 20110174 表 14f-6.6.1）。このグレード 3 の事象は消失したと報告され、治験薬と関連なしと判断された。本被験者に関する詳細な叙述を FA CSR 20110174 の第 14.6.2 項に示す。

15 カ月間の試験期間中に悪性又は詳細不明の腫瘍は合計して、ロモソズマブ群の 4 例（2.5%）及びプラセボ群の 2 例（2.5%）に発現した（FA CSR 20110174 表 14f-6.6.6）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月時点まで及び追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点まで）に、悪性又は詳細不明の腫瘍の報告はなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.6.6、FA CSR 20110174 表 14fj-6.6.6）。

2.1.4.5 過骨症

神経障害を伴う過骨症は、硬結性骨化症及び van Buchem 病の特徴である。しかし、ヘテロ接合体の個体には必ずしも特徴的にみられるわけではない。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、過骨症の有害事象はロモソズマブ群の 0.5%、プラセボ群の 0.8%に認められ、過骨症の重篤な有害事象は、それぞれ 0.1%未満及び 0.1%に認められた（表 35 及び ISS 表 14-6.8.6）。基本語別の過骨症の発現率は投与群間でほぼ同じであり、高位語である脊髄及び神経根疾患、脳神経障害及び聴覚障害に含まれる事象についても、投与群間で同様であった（ISS 表 14-6.8.6 及び ISS 表 14-6.6.1）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して類似していた（ISS 表 14-6.12.1 及び ISS 表 14-6.11.5）。

過骨症で起こりうる結果は、顔面下垂、しびれ感、又は聴覚若しくは視覚の変化を含む神経圧迫である。20070337 試験の聴覚に関するサブスタディの結果は第 4.2 項で考察する。聴覚閾値の平均変化量及び治験実施計画書で規定した難聴の発現率に関して、12 カ月時点において投与群間で大きな違いは認められなかった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ロモソズマブ群の 3.2%及びプラセボ群の 2.6%で、過骨症の有害事象が報告された（表 44）。この分類で重篤と報告された有害事象はなく、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（表 36、ISS 表 14j-6.8.6、ISS 表 14j-6.2.3）。過骨症に関する基本語の発現率は 2 つの投与群間で同程度であった（ISS 表 14j-6.8.6）。

表 44　過骨症の有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs of hyperostosis	8 (3.3)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	10 (3.2)
腰部脊柱管狭窄症	5 (2.0)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	7 (2.3)
脊柱管狭窄症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.6)
頸部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外骨腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set;
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; PMO = postmenopausal osteoporosis; QM = every month; Romo = romosozumab;
SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.
Source: ISS Table 14j-6.8.6

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、投与開始から 12 カ月時点まで及び追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点）に過骨症の報告はなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.4、FA CSR 20110174 表 14f-6.6.4）。

2.1.4.6　変形性関節症

最新の文献は、関節軟骨維持における古典的 Wnt シグナル伝達経路の役割及び本経路の調節不全が軟骨の健康に悪い影響を及ぼすことを裏付けている。スクレロスチンは関節軟骨に発現するが、軟骨の健康維持における役割は不明である。変形性関節症の非臨床げっ歯類モデルでは、臨床用量である 210 mg QM の 7 倍までの用量（mg/kg ベース）の Scl-Ab（抗スクレロスチン抗体）は予期したとおり骨量を増加させたが、軟骨の厚さ及び面積には影響を及ぼさなかった（Roudier et al, 2013）（モジュール 2.6.2 第 3.4.3 項で考察）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団での変形性関節症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 7.9%、プラセボ群 8.7%であり、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.2%及び 0.5%であった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.7）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して類似していた（ISS 表 14-6.12.1 及び ISS 表 14-6.11.6）。

日本人被験者 252 例を対象とした第 II 相用量範囲探索試験（20101291 試験）では、ロモソズマブ群（13 例［6.9%］）の方がプラセボ群（0.0%）に比べ変形性関節症の有害事象の発現率が高く、用量の高い群ほど多く発現した（70 mg 群 1 例［1.6%］、140 mg 群 2 例［3.2%］及び 210 mg 群 10 例［15.9%］）（詳細は 20101291 試験第 12.6.6 項）。変形性関節症におけるこれらの数値の相違は、20060326 試験における用量間では認められなかった。さらに、第 III 相 20070337 試験の日本人被験

者の変形性関節症の発現率は、プラセボ群（6.1%）とロモソズマブ群（5.7%）で同程度であった（CSR 20070337 表 14j-6.9.5）。

20070337 試験の変形性関節症サブスタディでは、変形性関節症の有害事象がロモソズマブ群で 7.7%、プラセボ群で 12.0%であった。高頻度であった有害事象は変形性関節症（ロモソズマブ群 6.0%、プラセボ群 9.1%）であった。20070337 試験第 12.8.6 項に詳細な結果を示す。20070337 試験の変形性関節症サブスタディで得られたその他の結果は第 4.5 項で考察する。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、変形性関節症の有害事象の発現率はロモソズマブ群 11.4%及びプラセボ群の 8.1%であり、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%及び 0.7%であった（表 36 及び ISS 表 14j-6.8.7）。

20101291 試験でロモソズマブ 210 mg を投与された日本人被験者 63 例では、変形性関節症の有害事象の発現率（15.9%）はプラセボ群（0.0%）よりも高かった。12 カ月時点では、変形性関節症に関連する有害事象（さまざまな基本語）がロモソズマブ群（70、140、210 mg）の 13 例（6.9%）で報告され、プラセボ群での報告はなかった。ロモソズマブ群で報告された基本語別の有害事象は、変形性脊椎症、変形性関節症、関節炎、及び椎間関節症候群であった。重篤な有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、又は治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。変形性関節症の多くは軽度であった。ロモソズマブ群で、変形性関節症の有害事象が初めて発現するまでの時間の中央値は 218.0 日、変形性関節症の発現期間の中央値は 169.0 日であった。変形性関節症の有害事象が発現した 10 例中 5 例（すべてロモソズマブ 210 mg 群）には、変形性関節症の既往歴があった（PA CSR 20101291 第 12.6.6 項）。

15 カ月時点における全治験期間の結果は、12 カ月時点での結果と同等であった。変形性関節症に関連する有害事象は、プラセボ群の 1 例（1.6%）及びロモソズマブ群の 13 例（6.9%）で報告された（PA CSR 20101291 第 12.6.6 項）。

20070337 試験の日本人サブグループにおいて、変形性関節症の有害事象は各投与群の 25 例（10.2%）で報告された。両群で高頻度にみられた基本語別の変形性関節症に関連する有害事象は、変形性関節症（ロモソズマブ群 5.7%、プラセボ群 6.1%、以下同順）及び変形性脊椎症（2.9%、3.3%）であった（表 45）。

変形性関節症の重篤な有害事象は、20070337 試験のロモソズマブ群での報告はなく、プラセボ群の 2 例（0.8%）で報告された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（ISS 表 14j-6.5.3）。

表 45　変形性関節症の有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
Preferred Term	Placebo (N = 244) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romo 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs of osteoarthritis	25 (10.2)	25 (10.2)	0 (0.0)	10 (15.9)	25 (8.1)	35 (11.4)
変形性関節症	15 (6.1)	14 (5.7)	0 (0.0)	4 (6.3)	15 (4.9)	18 (5.8)
変形性脊椎症	8 (3.3)	7 (2.9)	0 (0.0)	4 (6.3)	8 (2.6)	11 (3.6)
関節炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	3 (1.0)
結節性変形性関節症	4 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.6)
関節障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
外骨腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects in the analysis set;
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; Romo = romosozumab; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.

Source:Table 14j-6.8.7

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、12 カ月時点までの変形性関節症の有害事象の発現率は、両投与群ともに 4.9%であった。基本語別の有害事象は、変形性関節症（ロモソズマブ群 4.9%、プラセボ群 1.2%、以下同順）、変形性脊椎症（0.6%、2.5%）及び関節炎（0.0%、1.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.5）。ロモソズマブ群で発現した 1 件（0.6%）は重篤と判断された（表 37）。治験薬と関連ありと判断された変形性関節症はなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.5）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月時点まで又は追跡期間中（12 カ月時点から 15 カ月時点まで）に変形性関節症の有害事象は発現しなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.6.5、FA CSR 20110174 表 14fj-6.6.5）。

2.1.4.7　TNF を介する炎症性疾患

最近の論文では、滑膜における TNF-α 産生の負の調節因子としてのスクレロスチンの役割が提唱されており、関節リウマチ患者の滑膜細胞にスクレロスチンの発現が認められている（Wehmeyer et al, 2016）。しかし、この論文の所見は TNF-α を介した炎症の調節におけるスクレロスチンの役割を示していない他の研究と矛盾する（Chen et al, 2013; Marenzana et al, 2013）。また、別の疾患（TNF-α が役割を担うと考えられている強直性脊椎炎）ではスクレロスチンの役割を示唆するデータはほとんどない（モジュール 2.6.2 第 3.4.12 項で考察）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、TNF を介した炎症性の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.4%であった（ISS 表 14-6.4.504）。ロモソズマブ群では、治療下で発現した関節リウマチの有害事象はなかった。TNF を介する炎症性疾患の既往歴にかかわりなく、発現率もロモソズマブ群の方がプラセボ群より低かった（TNF を介する炎症性疾患の既往歴あり：ISS 表 14-6.4.500、TNF を介する炎症性疾患の既往歴なし：ISS 表 14-6.4.501）。

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団と概して類似していた（ISS 表 14-6.4.505、ISS 表 14-6.4.502 及び ISS 表 14-6.4.503）。

さらに、ロモソズマブを投与された被験者に報告された以下の 2 件の回帰性リウマチは、TNF 関連事象には含まれていない。第 I 相 20[redacted]0197 試験の 1 例（[redacted]）は、Day 10 に重篤な有害事象として回帰性リウマチを報告し、20070337 試験の回帰性リウマチの病歴を持つ 1 例（[redacted]）は、Day 76～128 に非重篤な有害事象として回帰性リウマチの悪化を報告した。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、ロモソズマブ群で TNF を介する炎症性の有害事象を発現した日本人被験者はいなかった。プラセボ群の日本人被験者 1 例で乾癬が発現した。

2.1.4.8 独立判定委員会によって非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象

非定型大腿骨骨折は骨吸収抑制薬の使用で観察されている。骨吸収の阻害はロモソズマブのデュアル・エフェクトの要素であるため、AFF のリスクが増加する潜在的懸念がある（モジュール 2.6.2 第 3.4.13 項で考察）。非臨床データでは、ロモソズマブが AFF を引き起こす可能性のある機序を有することは示唆されていない。卵巣摘出老齢カニクイザル及び若年カニクイザルのデータから、ロモソズマブが皮質骨ジオメトリーを強化し、骨量及び骨強度を増加させ、骨質を維持することにより皮質骨に対する良好な効果をもたらすことが明らかになった。卵巣摘出サルの試験全体で収集したデータは、ロモソズマブが橈骨で皮質骨 BMD のみに軽度な一過性減少をもたらす皮質骨内再構築効果の一過性増強を引き起こすことを裏付けている。結果全体では、皮質骨に対するロモソズマブの作用機序により、皮質骨骨折のリスクが増加するよりも、むしろ減少するであろうと予測されることを裏付けている。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（事象が判定されなかった 20101291 試験を除く［20101291 試験では大腿骨骨折の有害事象はなかった］）では、ロモソズマブ群の 1 例が AFF と判定され、プラセボ群では AFF と判定された被験者はなかった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.8）。本被験者の簡潔な症例叙述を 20070337 試験 CSR 第 12.6.2 項に示し、詳細な症例叙述を 20070337 試験 CSR 第 14.6.2 項に示す。AFF の発現がロモソズマブ投与の 3.5 カ月後であったこと、及び治験開始前に骨折部位における既存の疼痛歴があったことから、スクリーニング時に 25(OH)ビタミン D が低値だった本被験者に発現した AFF は原因不明の事象と考えられる。

FDA への生物学的製剤承認申請（BLA）の準備中に進行中のすべての試験で独立判定委員会において AFF と判定された被験者がさらに 7 例認められた。この 7 例は、盲検化アレンドロネート対照試験 20110142 で、1 例を除きアレンドロネート投与非盲検期間中に発現し、発現までの時間は二重盲検期間開始から 502～1360 日後であった。これらの被験者の症例の叙述を付録 9.3 に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（判定を行わなかった 20101291 試験を除く）で、AFF と判定された日本人被験者はいなかった（表 36、ISS 表 14j-6.8.8）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、AFF と判定された被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.8）。

2.1.4.9　独立判定委員会によって顎骨壊死（ONJ）と判定された事象

顎骨壊死は、骨吸収抑制薬の使用で観察されている。非臨床データの所見から、ロモソズマブに生涯曝露されたラットにおける歯牙疾患及び炎症は、壊死骨の露出といった ONJ 様所見を示さなかった。抗スクレロスチン抗体投与は限局性歯周炎の卵巣摘出ラットモデルで歯槽骨頂部の高さ及び骨量を増加させた（Chen et al, 2015）。骨折治癒モデルでは、傷害に応じた局所の破骨細胞活性は、ビスホスホネート及び RANKL 阻害剤と比較して、抗スクレロスチン抗体投与により良好に維持された（Suen et al, 2014; McDonald et al, 2008; Ulrich -Vinther and Andreassen, 2005; Flick et al, 2003; Li et al, 1999）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団（事象の判定が行われなかった 20101291 試験を除く）では、ロモソズマブ群の被験者 1 例が ONJ 症例と判定され、プラセボ群では ONJ 症例は認められなかった（表 35 及び ISS 表 14-6.8.9）。この被験者は、不適合義歯の継続使用が交絡因子となっていた。20070337 試験第 12.6.3 項に簡潔な症例叙述を、20070337 試験第 14.6.2 項に詳細な叙述を示す。

さらに、本承認申請資料作成後に進行中の試験で 3 例が ONJ と判定された。いずれも盲検化 20110142 試験で発生しており、アレンドロネート投与非盲検期間の 22 カ月時点及び 28 カ月時点に各 1 例発生し、非盲検下でのアレンドロネート投与を中止した症例で中止約 2 年後にデノスマブ投与を開始した後に 1 例発生した。これらの被験者の簡潔な症例叙述を付録 9.3 に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

ONJ と判定された日本人被験者 1 例が、20070337 試験のロモソズマブ群で二重盲検期間後に確認された（被験者は、その時点でデノスマブを投与されていた）。この症例は、非重篤な歯周炎の有害事象の既往のある被験者で、デノスマブを 1 回投与後に ONJ を発現した。本被験者の詳細な叙述をモジュール 2.7.6（20070337 試験 第 4.2 項）に示す。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で ONJ と判定された被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.6.7）。

2.1.4.10 治験薬投与中止に至った有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、治験薬投与中止に至った有害事象はロモソズマブ群 2.9%、プラセボ群 2.6%であった。治験薬投与中止に至った事象で比較的よくみられる有害事象は、ロモソズマブ群で四肢痛（ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順）、関節痛（0.1%、0.1%）及び悪心（0.1%、0.0%）であった（ISS 表 14-6.2.5）。

治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象で、いずれかの投与群の 0.2%以上に発現した有害事象は、四肢痛（ロモソズマブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満、以下同順）及び筋骨格痛（0.1%未満、0.2%）のみであった（ISS 表 14-6.2.7）。

PMO 安全性解析対象集団では、治験薬投与中止に至った有害事象の曝露期間にて補正した発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群 3.0 人、プラセボ群 2.8 人であった（ISS 表 14-6.7.5）。ロモソズマブ群で曝露期間にて補正した発現率が 0.2 人以上の事象は、四肢痛のみであった（ロモソズマブ群 0.2 人、プラセボ群 0.1 人未満）（ISS 表 14-6.7.5）。四肢痛は治験薬と関連ありと判断された（ISS 表 14-6.7.7）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者で治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2.6%及びプラセボ群の 3.9%で報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、背部痛（ロモソズマブ群の 1 例［0.3%］、プラセボ群の 3 例［1.0%］）のみであった（ISS 表 14j-6.2.5）。

治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 4 例（1.3%）で報告された。2 例以上に発現した治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象は、背部痛（ロモソズマブ群の 1 例［0.3%］、プラセボ群の 2 例［0.7%］）のみであった（ISS 表 14j-6.2.7）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で治験薬投与中止に至った有害事象がみられた被験者は、ロモソズマブ群 5 例（3.1%）及びプラセボ群 1 例（1.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.3）。

有害事象により治験薬投与中止に至った日本人被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14j-1.3）。

2.1.4.11 治験中止に至った有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、治験中止に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 1.2%、プラセボ群 1.4%であった（ISS 表 14-6.2.6）。基本語別の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群及びプラセボ群ともに 0.1%未満だった（ISS 表 14-6.2.6）。

治験中止に至った有害事象で、治験薬と関連のあるものはなく、いずれかの投与群の 0.1%以上に発現したものはなかった（ISS 表 14-6.2.8）。

PMO 安全性解析対象集団では、曝露期間にて補正した治験中止に至った有害事象の発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群 1.1 人、プラセボ群 1.4 人であった（ISS 表 14-6.7.6）。有害事象ごとの曝露期間にて補正した発現率（100 人年当たり）は、ロモソズマブ群及びプラセボ群ともに 0.1 人未満であった（ISS 表 14-6.7.6）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、治験中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 2.3%及びプラセボ群の 2.9%で報告された。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された治験中止に至った有害事象はなかった（ISS 表 14j-6.2.6）。

治験薬と関連のある治験中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群の 0.6%及びプラセボ群の 0.3%の被験者で報告された。その中で、いずれかの投与群の 2 例以上に発現した有害事象はなかった（ISS 表 14j-6.2.8）。

2.1.5　器官別又は症候群別の有害事象の解析

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、有害事象の発現率が最も高かった MedDRA の器官別大分類は、ロモソズマブ群及びプラセボ群で感染症及び寄生虫症（ロモソズマブ群 43.4%、プラセボ群 43.0%、以下同順）、筋骨格系及び結合組織障害（39.9%、40.6%）及び胃腸障害（24.8%、25.4%）であった（ISS 表 14-6.5.1）。被験者の 5.0%以上に発現した事象を発現率の高い順から表 26 に示す。MedDRA 器官別大分類及び基本語別のすべての重篤な有害事象の表を ISS 表 14-6.5.2 に示す。MedDRA 器官別大分類、高位語及び基本語別のすべての有害事象及び重篤な有害事象の表をそれぞれ ISS 表 14-6.6.1 及び ISS 表 14-6.6.2 に示す。

PMO 安全性解析対象集団でも同様な結果が認められた。MedDRA 器官別大分類及び基本語別のすべての有害事象及び重篤な有害事象の表をそれぞれ ISS 表 14-6.9.1 及び ISS 表 14-6.9.2 に示す。MedDRA 器官別大分類、高位語及び基本語別のすべての有害事象及び重篤な有害事象の表を ISS 表 14-6.10.1 及び ISS 表 14-6.10.2 に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、有害事象の発現率が最も高かった MedDRA の器官別大分類は、ロモソズマブ群及びプラセボ群で感染症及び寄生虫症（45.8%、37.1%）、筋骨格系及び結合組織障害（35.4%、30.0%）及び胃腸障害（25.3%、25.7%）であった（ISS 表 14j-6.5.1）。被験者の 3.0%以上に発現した事象を発現率の高い順から表 28 に示す。MedDRA 器官別大分類及び基本語別のすべての重篤な有害事象の表を ISS 表 14j-6.5.2 に示す。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、12 カ月時点までにロモソズマブ群及びプラセボ群で発現率が最も高かった有害事象の MedDRA の器官別大分類は、感染及び寄生虫症（ロモソズマブ群 38.7%、プラセボ群

46.9%、以下同順）、筋骨格系及び結合組織障害（27.6%、27.2%）及び胃腸障害（21.5%、22.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。

20110174 試験の日本人被験者では、12 カ月時点までにロモソズマブ群及びプラセボ群で発現率が最も高かった有害事象の MedDRA の器官別大分類は、感染及び寄生虫症（ロモソズマブ群 55.6%、プラセボ群 44.4%、以下同順）、胃腸障害（33.3%、44.4%）及び筋骨格系及び結合組織障害（16.7%、22.2%）であった（CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。

20110174 試験のいずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象を発現率の高い順から表 29 に示す。MedDRA 器官別大分類及び基本語別のすべての重篤な有害事象の表を PA CSR 20110174 表 14-6.3.2 に示す。

2.1.5.1 感染症及び寄生虫症

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、器官別大分類が感染症及び寄生虫症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 43.4%、プラセボ群 43.0%であった（ISS 表 14-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 5.0%以上に認められた感染症及び寄生虫症の有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 13.2%、プラセボ群 12.3%、以下同順）、ウイルス性上気道感染（5.6%、6.2%）及びインフルエンザ（4.7%、5.1%）であり、重篤な有害事象はそれぞれ 1.8%及び 1.2%であった（ISS 表 14-6.5.1 及び ISS 表 14-6.5.2）。

ロモソズマブ群で報告され、プラセボ群では報告されなかったまれな日和見感染の事象として、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（CTCAE Grade 3、ロモソズマブ 210 mg QM［[redacted]］）及びクリプトコッカス肺炎（Grade 3、ロモソズマブ 210 mg QM［[redacted]］）が報告された。各被験者のその他の臨床所見又は臨床検査結果のレビューから、これらの感染症とロモソズマブの因果関係は示唆されなかった。いずれの被験者も、感染症の有害事象発現時又はその前後で白血球数は正常であった。マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染により引き起こされる肺疾患は、通常慢性肺疾患又は細胞性免疫不全患者に発現するが、素因となる疾患のない者でも、特に高齢女性は罹患することがあるとされている（Field et al, 2004; Prince et al, 1989）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、器官別大分類が感染症及び寄生虫症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 45.8%、プラセボ群 37.1%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた感染症及び寄生虫症の有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 29.9%、プラセボ群 23.1%、以下同順）、歯周炎（3.2%、3.6%）、及び膀胱炎（1.6%、3.6%）であった。重篤な有害事象は両投与群でそれぞれ 1 件（0.3%）報告された（ロモソズマブ群で胃腸炎、プラセボ群でインフルエンザ）（ISS 表 14j-6.5.1 及び ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で、12 カ月時点までの器官別大分類が感染症及び寄生虫症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 38.7%及びプラセボ群 46.9%であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた感染症及び寄生虫症の有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 21.5%、プラセボ群 27.2%、以下同順）、肺炎（3.1%、0.0%）、上気道感染（3.1%、4.9%）、気管支炎（1.2%、3.7%）及び細菌性上気道感染（0.6%、3.7%）であった。重篤な感染症及び寄生虫症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 3.7%及びプラセボ群 2.5%であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が感染症及び寄生虫症の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 55.6%（10/18 例）及びプラセボ群 44.4%（4/9 例）であった。いずれかの投与群で高頻度にみられた有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群 7 例［38.9%］、プラセボ群 2 例［22.2%］、以下同順）、咽頭炎（2 例［11.1%］、0 例［0.0%］）、細菌性上気道感染（1 例［5.6%］、2 例［22.2%］）及び扁桃炎（0 例［0.0%］、2 例［22.2%］）であった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。重篤な感染症及び寄生虫症の有害事象を発現した日本人被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.2）。

2.1.5.2 心臓障害

2.1.5.2.1 器官別大分類の心臓障害の有害事象

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団での器官別大分類が心臓障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 4.9%、プラセボ群 4.6%であった（ISS 表 14-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 0.5%以上に認められた心臓障害の有害事象は、動悸（ロモソズマブ群 0.7%、プラセボ群 0.7%、以下同順）及び心房細動（0.5%、0.4%）であり、重篤な心臓障害の有害事象の発現率はそれぞれ 1.3%及び 1.1%であった（ISS 表 14-6.5.1 及び ISS 表 14-6.5.2）。高位語分類での不整脈の発現率は、両投与群で同程度であった（2.1%、2.1%）（ISS 表 14-6.6.1）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、器官別大分類が心臓障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.3%、プラセボ群 1.3%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された心臓障害の有害事象はなかった（ISS 表 14j-6.5.1）。重篤な心臓障害の有害事象はそれぞれ 1.3%（4 例）及び 0.7%（2 例）に発現した（ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験での器官別大分類が心臓障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 5.5%、プラセボ群 8.6%であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた心臓障害の有害事象は、狭心症（ロ

モソズマブ群 1.2%、プラセボ群 0.0%、以下同順）及び心筋虚血（1.2%、0.0%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。重篤な有害事象はそれぞれ 3.7%及び 1.2%に発現した。重篤な有害事象の心筋虚血がロモソズマブ群の 2 例（1.2%）に報告された（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が心臓障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 5.6%（18 例中 1 例）（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）、プラセボ群 11.1%（9 例中 1 例）（心臓弁膜疾患）であった。心臓障害の有害事象はいずれも重篤と判断された（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1 及び表 14j-6.3.2）。

2.1.5.2.2 独立判定委員会で心血管事象と判定された事象

スクレロスチンは、骨芽細胞の分化への作用に関連して骨形成を阻害する物質として知られている。大動脈及び血管の石灰化巣にスクレロスチンの発現が確認されたため、ロモソズマブによるスクレロスチンの阻害は、血管の石灰化を促進又は悪化させる理論的な懸念がある。なお、硬結性骨化症又は van Buchem 患者に血管石灰化又は心血管疾患の早期発症の増加は報告されていない。

20070337 試験の全被験者

20070337 試験では、心血管死と判定された事象の発現率は、二重盲検期間中（ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.4%）と 24 カ月間（ロモソズマブ／デノスマブ群 0.9%、プラセボ／デノスマブ群 0.8%）（20070337 試験表 12-11）で同程度であった。重篤な心血管系の有害事象と判定された事象の発現率は、二重盲検期間中（ロモソズマブ群 1.2%；プラセボ群 1.1%；オッズ比：1.07；95% CI：0.70、1.65）と 24 カ月間（ロモソズマブ／デノスマブ群 2.3%；プラセボ／デノスマブ群 2.2%；オッズ比：1.04；95% CI：0.76、1.42）で同程度であった（20070337 試験表 12-10）。判定のために提出された事象の一覧を 20070337 試験第 16.1.13.1.3 項（一覧表 16-2.7.501）に示す。

12 カ月間の二重盲検期間中、心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ群 17 例（0.5%）（うち 11 例は心血管性又は非心血管性か不明）、プラセボ群 15 例（0.4%）（うち 6 例は心血管性又は非心血管性か不明）であった。ロモソズマブ群で発現した死に至る有害事象は、脳血管事象（2 件）、心不全（2 件）、心虚血事象（1 件）及び血管再建術を要しない末梢性血管事象（1 件）に分類された。プラセボ群で発現した死に至った有害事象は、脳血管事象（3 件）及び心虚血事象（1 件）に分類された（20070337 試験表 12-11）。

全 24 カ月の治験期間中、心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ／デノスマブ群 31 例（0.9%）（うち 17 例は心血管性又は非心血管性か不明）、プラセボ／デノスマブ群 29 例（0.8%）（うち 9 例は心血管性又は非心血管性か不明）であった。デノスマブの非盲検投与中、ロモソズマブ／デノスマブ群で新たな死に至る重篤な有害事象はなかった。プラセボ／デノスマブ群で、死に至る重篤な有害事象は、脳血管事象（6 件）、心虚血事象（3 件）及び心不全（2 件）に分類された（20070337 試験表 12-11）。24 カ月の治験期間中、いずれの時点でも非冠動脈血行再建術は報告されなかった（20070337 試験表 14-6.11.1 及び表 14-6.11.2）。

20070337 試験の日本人被験者

20070337 試験の日本人被験者では、心血管死と判定された事象が発現した被験者は、12 カ月間の二重盲検期間ではロモソズマブ群 1 例（0.4%）、プラセボ群 0 例であり、24 カ月間ではロモソズマブ／デノスマブ群 2 例（0.8%）、プラセボ／デノスマブ群 0 例であった（20070337 試験表 14j-6.11.3）。重篤な心血管系の有害事象と判定された事象は、二重盲検期間中（ロモソズマブ群：2 例［0.8%］；プラセボ群：1 例［0.4%］；オッズ比：2.00；95% CI：0.18、22.20）と 24 カ月間（ロモソズマブ／デノスマブ群：3 例［1.2%］；プラセボ／デノスマブ群：1 例［0.4%］；オッズ比：3.01；95% CI：0.31、29.16）であり、投与群間で同程度であった（20070337 試験表 14j-6.11.1 及び表 14j-6.11.2）。ロモソズマブ／デノスマブ群で 24 カ月間に重篤な心血管系の有害事象と判定された事象は、死亡（2 例）、心虚血事象（1 例）、心不全（1 例）及び脳血管事象（1 例）であった。プラセボ／デノスマブ群では、脳血管事象の 1 例が報告された（20070337 試験表 14j-6.11.3）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験で発現した心血管事象を評価するため、治験責任医師によって心血管性の病因である可能性があると判断されたすべての死亡及び重篤な有害事象は、判定のために独立判定委員会に提出した。臨床事象分類手順（Clinical Events Classification Charter）で事前に規定した基準に基づき、死亡を心血管性又は非心血管性に分類することが試みられた。これらのカテゴリーのいずれかに分類できない死亡事象は不明と分類したが、本治験ではカテゴリー不明の死亡はいずれも心血管性であるとした。また、心血管性の病因である可能性がある基本語一覧を事前に規定し、その一覧の用語に一致する重篤な有害事象を判定した。

20110174 試験の全被験者

20110174 試験で心血管死と判定された事象が発現した被験者は、ロモソズマブ群 1 例（0.6%）、プラセボ群 1 例（1.2%）であり、投与群間で同程度であった（PA CSR 20110174 表 14-6.8.2）。心血管死と判定された事象には、心血管性又は心血管性であるか不明と判定された死に至った有害事象が含まれた。いずれの死亡も、治験薬と関連なしと判断された（PA CSR 20110174 表 14-6.2.8）。重篤な心血管系の有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群 4.9%、プラセボ群 2.5%であった。重篤な心血管系の有害事象と判定された事象は、心虚血事象（ロモソズマブ群 1.8%、プラセボ群 0.0%、以下同順）、脳血管事象（1.8%、1.2%）、死亡（0.6%、1.2%）及び心不全（0.6%、0.0%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.8.1）。

心血管系の既往歴を有する被験者は、ロモソズマブ群 126 例（77%）、プラセボ群 59 例（72%）であった（FA CSR 20110174 表 14f-2.1.507）。心血管系の既往歴を有する被験者のうち心保護薬を使用していた被験者は、ロモソズマブ群 153 例（62%）、プラセボ群 52 例（63.4%）であり、使用していた心保護薬の内訳は、β 受容体遮断薬（ロモソズマブ群 45 例［27.6%］、プラセボ群 24 例［29.3%］、以下同順）、経口抗凝結薬（58 例［35.6%］、33 例［40.2%］）、アンギオテンシン II 受容体遮断薬（26 例［16.0%］、16 例［19.5%］）、スタチン（51 例［31.3%］、31 例［37.8%］）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（39 例［23.9%］、22 例［26.8%］）であった。心

血管事象がみられた被験者が少ないことから、投与群間の心血管事象の発現率に違いがみられた原因として、心血管系の既往歴を有する被験者の割合及び心保護薬を使用していた被験者の割合が及ぼした影響であるかは明らかではない。

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、重篤な心血管系の有害事象と判定された事象又は心血管死と判定された事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.8.1 及び表 14j-6.8.2）。

20110142 試験の全被験者

12 カ月間の二重盲検期間

二重盲検期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群では 2.5%、アレンドロネート群では 1.9%（オッズ比：1.31、95% CI：0.85、 2.00）であり、各カテゴリーでの発現率は、心虚血事象（ロモソズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.3%、以下同順）、脳血管事象（0.8%、0.3%）、心不全（0.2%、0.4%）、非冠動脈血行再建術（0.1%、0.2%）、血行再建術を要さない末梢血管虚血事象（0.0%、＜0.1%）であった（CSR 20110142 表 12-12）。

心血管死と判定された事象の発現率は、群間で同程度であった（ロモソズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.6%）。心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ群では 17 例（0.8%）（このうち 7 例は原因不明であったが心血管死とみなした）、アレンドロネート群では 12 例（0.6%）（このうち 7 例は原因不明であったが、心血管死とみなした）であった。ロモソズマブ群では、死に至った重篤な有害事象は心虚血事象（3 件）及び脳血管事象（1 件）に分類された。アレンドロネート群では、死に至った重篤な有害事象は事前に規定したカテゴリーに該当しなかった（CSR 20110142 表 14-6.11.3）。

主要解析期間（12 カ月間の二重盲検期間を含む）

主要評価期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ／アレンドロネート群では 7.1%、アレンドロネート／アレンドロネート群では 6.8%（オッズ比： 1.04、95% CI：0.82、1.33）であり、各カテゴリーでの発現率は、心虚血事象（ロモソズマブ／アレンドロネート群：1.6%、アレンドロネート／アレンドロネート群：1.2%、以下同順）、脳血管事象（2.3%、1.3%）、心不全（0.7%、1.2%）、非冠動脈血行再建術（0.3%、0.5%）、血行再建術を要さない末梢血管虚血事象（＜0.1%、0.2%）であった（FA CSR 20110142 表 7-4）。

心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ／アレンドロネート群では 67 例（3.3%）（このうち 31 例は原因不明）、アレンドロネート／アレンドロネート群では 68 例（3.4%）（このうち 41 例は原因不明）であった。ロモソズマブ／アレンドロネート群では、死に至った重篤な有害事象は心虚血事象（12 カ月間の二重盲検期間に 3 件）及び脳血管事象（3 件：うち 12 カ月間の二重盲検期間に 1 件）に分類された。アレンドロネート／アレンドロネート群では、死に至った重篤な有害事象は脳血管事象（2 件）、心虚血事象（2 件）及び心不全（1 件）に分類された（CSR 20110142 表 14-6.11.3、FA CSR 20110142 表 14f-6.11.3）。

20110142 試験結果から、第 III 相試験（20110142、20070337、20110174）における主要な心血管系有害事象（MACE；Major Adverse Cardiac Events）複合評価項目（死亡、重篤な心筋梗塞又は脳卒中に至る心血管系有害事象と判定された有害事象）について追加解析を行った（20070337 試験は最終解析時のデータを使用）。12 カ月までの MACE の発現率はロモソズマブ群及び対照（プラセボ又はアレンドロネート）群でそれぞれ 1.3%、0.9%（HR：1.40［95% CI：0.99、 1.99］）、追跡調査期間までの MACE の発現率は、ロモソズマブ／継続治療群及び対照（プラセボ又はアレンドロネート）／継続治療群）でそれぞれ 3.8%、3.4%（HR：1.14［95% CI：0.94、 1.39］）であった。

各試験で心筋梗塞と判定された事象は、20070337 試験ではロモソズマブ群 9 例（0.3%）；プラセボ群 8 例（0.2%）；HR：1.12［95% CI：0.43、2.91］、20110142 試験ではロモソズマブ群 16 例（0.8%）；アレンドロネート群 5 例（0.2%）；HR：3.21［95% CI：1.18、8.77］、20110174 試験ではロモソズマブ群 1 例（0.6%）；プラセボ群 0 例であった。

脳卒中と判定された事象は、20070337 試験ではロモソズマブ群 8 例（0.2%）；プラセボ群 10 例（0.3%）；HR：0.80［95% CI：0.32、2.02］、20110142 試験ではロモソズマブ群 13 例（0.6%）；アレンドロネート群 7 例（0.3%）；HR：1.86［95% CI：0.74、4.67］、20110174 試験ではロモソズマブ群 3 例（1.8%）；プラセボ群 1 例（1.2%）；HR：1.54［95% CI：0.16、14.83］であった。

上述の評価は、事前に治験実施計画書に特定した、社外の独立した機関である [redacted] ([redacted])にて実施した。さらに、[redacted] ([redacted]) [redacted] にて感度分析も実施した結果、[redacted] および [redacted] で実施された判定結果は概ね合致しており、2 つの独立した機関における評価に差異は認められなかった（Comprehensive Cardiovascular Report）。

2.1.5.3 筋骨格系及び結合組織障害

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、器官別大分類が筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 39.9%、プラセボ群 40.6%であった（ISS 表 14-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 5.0%以上に認められた筋骨格系及び結合組織障害の有害事象は、関節痛（ロモソズマブ群 12.7%、プラセボ群 11.8%、以下同順）、背部痛（10.3%、10.5%）、四肢痛（7.7%、8.3%）及び変形性関節症（5.1%、6.1%）であり、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 0.4%及び 0.9%であった（ISS 表 14-6.5.1 及び ISS 表 14-6.5.2）。

ロモソズマブを投与された 8[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 271 に有害事象として Grade 2 の左側鎖骨遠位端骨硬化症（基本語：骨硬化症）を発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象に対する措置は取られず、事象は回復しなかった。ロモソズマブを投与された 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 248 に両側股関節に Grade 1 の寛骨臼骨硬化症（基本語：骨硬化症）が有害事象として発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象に対する措置は取られず、事象は回復しなかった。

ロモソズマブを投与された 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 17 につまずいて転倒後、Day 23 に Grade 2 の重篤な有害事象としてパジェット病（基本語：変形性骨炎）を報告した。本事象は、治験薬と関連なしと判断された。被験者は治験を中止した。

変形性膝関節症、L4-L5 椎間板炎、変形性腰椎症、腰部脊柱管狭窄症、神経痛及び関節リウマチの病歴のあるロモソズマブを投与された 7[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 75 に Grade 1 の有害事象として右大腿骨内顆の骨壊死（特発性）（基本語：骨壊死）を発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象に対する措置は取られず、事象は回復しなかった。関節リウマチ及び子宮卵管卵巣摘除の病歴のあるプラセボを投与された 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 234 に Grade 1 の有害事象として第二中足骨頭の無菌性壊死（基本語：骨壊死）を発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象に対するロモソズマブによる措置は取られず、事象は回復した。肋骨骨折、高血圧、子宮摘出及び関節リウマチの病歴のあるプラセボを投与された 7[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 252 に Grade 3 の有害事象として右側大腿骨頭部及び頸部の無菌性骨壊死（基本語：骨壊死）を発現し、治験薬と関連なしと判断された。被験者は治験を中止した。本事象は回復しなかった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、器官別大分類が筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 35.4%、プラセボ群 30.0%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた筋骨格系及び結合組織障害の有害事象は、背部痛（ロモソズマブ群 9.4%、プラセボ群 6.8%、以下同順）、変形性関節症（5.8%、4.9%）、関節痛（3.9%、4.2%）、変形性脊椎症（3.6%、2.6%）及び関節周囲炎（2.6%、4.3%）であった（ISS 表 14j-6.5.1）。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 0.0%及び 1.0%であった（ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験の全被験者

20110174 試験で、器官別大分類が筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 27.6%、プラセボ群 27.2%であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 3.0%以上に認められた筋骨格系及び結合組織障害の有害事象は、背部痛（ロモソズマブ群 7.4%、プラセボ群 4.9%、以下同順）、関節痛（4.9%、8.6%）、変形性関節症（4.9%、1.2%）、四肢痛（3.7%、2.5%）、筋骨格痛（3.1%、0.0%）、筋痙縮（1.8%、6.2%）及び筋肉痛（1.8%、6.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。重篤な有害事象はそれぞれ 0.6%及び 0.0%に発現した（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 16.7%、プラセボ群 22.2%であった。基本語別の有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた筋骨格系及び結合組織障害の有害事象はなかった（PA CSR

20110174 表 14j-6.3.1）。20110174 試験の日本人被験者で、重篤な筋骨格系及び結合組織障害の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.2）。

2.1.5.4 神経系障害

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、器官別大分類が神経系障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 18.3%、プラセボ群 17.8%であった（ISS 表 14-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた神経系障害の有害事象は、頭痛（ロモソズマブ群 6.5%、プラセボ群 5.8%、以下同順）、浮動性めまい（4.2%、4.4%）及び錯感覚（2.0%、1.7%）であり、重篤な神経系障害の有害事象の発現率は、それぞれ 0.9%及び 0.8%であった（ISS 表 14-6.5.1 及び ISS 表 14-6.5.2）。

器官別大分類が神経系障害の死に至った有害事象の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった（0.1%未満、0.1%未満）（ISS 表 14-6.5.9）。高位語での脊髄及び神経根障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同様であった（1.8%、1.8%）（ISS 表 14-6.6.1）。ロモソズマブを投与した背部痛の病歴のある 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 93 にインピンジメント（X 線所見で L3-L4、L4-L5、L5-S1）と報告された非重篤な神経根圧迫を発現し、非重篤な事象として背部痛の悪化（Day 61～91）及び Day 93 に骨端症（X 線所見）も発現した。

重篤な事象として報告された脊髄及び神経根障害は、ロモソズマブ群 2 例及びプラセボ群 1 例（いずれも 0.1%未満）であった（ISS 表 14-6.6.2）。腰痛、糖尿病性多発ニューロパチー及び虚血性心疾患の病歴があるロモソズマブを投与された 7[redacted] 歳の被験者は（[redacted]）、Grade 3 の重篤な有害事象として馬尾症候群を発現し、右下肢に刺激症状を伴う腰仙部症候群と報告された。被験者は右下肢脱力のため Day 130 に入院し、鼠径部及び右下肢に至る腰痛を報告した。L3-S1 のコンピュータ断層スキャンでは椎間板症は認められなかった。両側上肢のしびれ、腰痛及び右下肢痛の病歴を有するロモソズマブを投与された別の 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、頚髄神経根障害及び脊髄症として報告された Grade 2 の重篤な頚髄症を発現した。被験者は自宅での運動後に上肢のしびれ悪化のため Day 176 に入院した。脊椎の磁気共鳴画像スキャンでは C5/6、C6/7 の神経根圧迫及び脊髄のインピンジメントが認められた。プラセボを投与された脊髄骨軟骨症の病歴のある 6[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Grade 3 の重篤な有害事象として頚髄神経根障害を発現し、C5/6 の慢性神経根症の悪化と報告された。本被験者は、重度の頚部痛及び腰仙部痛のため Day 270 に入院した。コンピュータ断層スキャンでは、C3/C7 の変性、C4 の脊椎後方すべり症及び C4/C5 の狭窄が認められた。

高位語での脳神経障害（新生物を除く）の有害事象発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった（0.3%、0.4%）（ISS 表 14-6.6.1）。第 7 脳神経麻痺の有害事象はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった（0.1%、0.2%）。これらのうち、ロモソズマブを投与された 8[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は、Day 337 に顔面麻痺と報告された Grade 1 の重篤な第 7 脳神経麻痺を発現した。その他の神経症状はなく、被験者は入院した。頭部の断層撮影で微小血管障害症が認められた。本事象は 4 日後に回復した。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、器官別大分類が神経系障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 11.1%、プラセボ群 12.1%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた神経系障害の有害事象は、浮動性めまい（2.9%、2.6%）及び頭痛（2.9%、1.6%）であった（ISS 表 14j-6.5.1）。重篤な神経系障害の有害事象の発現率は、それぞれ 0.0%及び 0.7%であった（ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験の全被験者

20110174 試験で、器官別大分類が神経系障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 16.6%、プラセボ群 12.3%であった。いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた神経系障害の有害事象は、頭痛（6.1%、7.4%）及び浮動性めまい（3.1%、1.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。重篤な神経系障害の有害事象の発現率は、それぞれ 1.8%及び 3.7%であった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が神経系障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 11.1%（2 例）、プラセボ群 0.0%であった。ロモソズマブ群で報告された神経系障害の有害事象は、頭痛及び感覚鈍麻（各 1 例）であった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。日本人被験者では重篤な神経系障害の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.2）。

2.1.5.5　腎及び尿路障害

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、器官別大分類が腎及び尿路障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 4.3%、プラセボ群 3.9%であった（ISS 表 14-6.5.1）。基本語別の有害事象の発現率は投与群間で概して同様であった。いずれかの投与群で 0.5%以上に認められた腎及び尿路障害の有害事象は、慢性腎臓病（ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.4%、以下同順）及び腎嚢胞（0.5%、0.3%）であり、重篤な有害事象の発現率は、両群ともに 0.2%であった（ISS 表 14-6.5.1 及び ISS 表 14-6.5.2）。高位語での尿石症（0.5%、0.5%）及び腎症（0.1%未満、0.1%）の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同様であった（ISS 表 14-6.6.1）。死に至った腎及び尿路障害の有害事象はなかった（ISS 表 14-6.5.9）。

腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験の結果及び 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団におけるベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）に基づく有害事象評価結果を第 5.1.6 項に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、器官別大分類が腎及び尿路障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.6%、プラセボ群 1.6%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた腎及び尿路障害の有害事象は、腎嚢胞（ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 0.7%）のみであった（ISS 表 14j-6.5.1）。重篤な腎及び尿路障害の有害事象は報告されなかった（ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験の全被験者

20110174 試験で、器官別大分類が腎及び尿路障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 3.7%、プラセボ群 4.9%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた尿路障害の有害事象の有害事象は、腎嚢胞（ロモソズマブ群 1.8%、プラセボ群 1.2%）のみであった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。重篤な腎及び尿路障害の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が腎及び尿路障害の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 11.1%（1 例）であった。報告された有害事象はプラセボ群の被験者で発現した排尿困難のみであった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。重篤な腎及び尿路障害の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.2）。

2.1.5.6　臨床検査

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で高位語別の発現率が 0.1%超であった有害事象の分類は、身体的診察及び器官系の状態に関する事項（ロモソズマブ群 0.9%、プラセボ群 0.7%、以下同順）、心血管系検査（酵素検査を除く）（0.5%、0.9%）、肝胆道系検査（0.2%、0.7%）、血液学的検査（血液型検査を含む）（0.2%、0.2%）、代謝、栄養学的及び血液ガス検査（0.2%、0.2%）、腎尿路系検査及び尿検査（< 0.1%、0.3%）であった。

器官別大分類及び高位語が臨床検査の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同様であり、肝胆道系検査（0.2%、0.7%）、代謝、栄養学的及び血液ガス検査（0.2%、0.2%）、消化管検査（0.1%、0%）、水分、電解質及び無機質検査（0.1%、< 0.1%）、脂質検査（< 0.1%、< 0.1%）、微生物学的及び血清学的検査（< 0.1%、< 0.1%）、内分泌検査（性ホルモン検査を含む）（< 0.1%、< 0.1%）、血液学的検査（血液型検査を含む）（< 0.1%、0.1%）、蛋白及び化学的検査 NEC（< 0.1%、0.1%）であった(ISS 表 14-6.6.1）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、器官別大分類が臨床検査の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 0.3%、プラセボ群 1.3%であった（ISS 表 14j-6.5.1）。臨

床検査の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各群 1 例［0.3%］）のほか、プラセボ群の各 1 例（0.3%、ロモソズマブ群 0.0%）の肝酵素上昇、体重減少及び体重増加であった（ISS 表 14j-6.5.1）。器官別大分類の臨床検査の重篤な有害事象は報告されなかった（ISS 表 14j-6.5.2）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験の全被験者

20110174 試験で器官別大分類が臨床検査の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 3.7%、プラセボ群 2.5%であった。2 例以上に報告された臨床検査の有害事象は、血中ブドウ糖増加（ロモソズマブ群 2 例［1.2%］、プラセボ群 0 例）のみであった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.1）。重篤な臨床検査の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14-6.3.2）。

20110174 試験の日本人被験者

20110174 試験の日本人被験者では、器官別大分類が臨床検査の有害事象は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.3.1）。

2.1.6　発現までの期間別の有害事象

有害事象発現までの期間を、3 カ月未満、3 カ月以降 6 カ月未満、6 カ月以降 9 カ月未満、9 カ月以降のカテゴリー別に評価した。有害事象発現までの期間は、治験薬投与開始から当該有害事象が個々の被験者に最初に発現した時点までの期間であり、同一の被験者に同じ有害事象が複数回みられた場合は、重篤性や重症度などにかかわらず基本語ごとに個々の被験者に最初に発現した事象のみを集計対象とした。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で認められた有害事象を、発現までの期間別で表 46 に示す。何らかの有害事象が発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群 78.4%及びプラセボ群 79.6%であった（表 23）。初回投与後 3 カ月未満の有害事象発現率は、ロモソズマブ群 52.1%、プラセボ群 50.7%であり、それ以降は徐々に低下した（3 カ月以降 6 カ月未満はそれぞれ 47.6%及び 47.2%、6 カ月以降 9 カ月未満は 43.2%及び 44.9%、9 カ月以降は 39.2%及び 42.8%）。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、初回投与後 3 カ月未満がロモソズマブ群 1.2%、プラセボ群 1.4%であり、それ以外の期間カテゴリーの発現率は、いずれの投与群でも 1%未満であった。重篤な有害事象の発現率は、初回投与後 3 カ月未満がロモソズマブ群 2.5%、プラセボ群 2.8%であり、それ以外の期間中はおおむね一定であった。死亡及び治験の中止に至った有害事象の発現率は、いずれの投与群でも全期間カテゴリーで 0.7%以下であった（表 46）。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、初回投与後 3 カ月未満がロモソズマブ群 9.7%及びプラセボ群 8.3%であり、それ以降は徐々に低下した（3 カ月以降 6 カ月未満はそれぞれ 4.9%及び 3.8%、6 カ月以降 9 カ月未満は 3.5%及び 2.8%、9 カ月以降は 2.2%及び 1.9%）。治験薬と関連のあ

る重篤な有害事象、治験薬投与中止及び治験の中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも全期間カテゴリーで 0.8%以下であった（表 46）。

表 46　初回投与後発現までの期間別の有害事象発現率の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	Onset Post-first Dose < 3 Months		Onset Post-first Dose ≥ 3 Months to < 6 Months		Onset Post-first Dose ≥ 6 Months to < 9 Months		Onset Post-first Dose ≥ 9 Months	
	Placebo (N = 3689)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695)	Placebo (N = 3556)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3558)	Placebo (N = 3456)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3463)	Placebo (N = 3372)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3381)
All TEAEs - n (%)	1870 (50.7)	1924 (52.1)	1678 (47.2)	1695 (47.6)	1551 (44.9)	1496 (43.2)	1442 (42.8)	1326 (39.2)
Serious adverse events	104 (2.8)	91 (2.5)	89 (2.5)	107 (3.0)	70 (2.0)	91 (2.6)	71 (2.1)	76 (2.2)
Leading to discontinuation of IP	51 (1.4)	46 (1.2)	17 (0.5)	28 (0.8)	12 (0.3)	17 (0.5)	9 (0.3)	4 (0.1)
Leading to discontinuation from study	22 (0.6)	25 (0.7)	9 (0.3)	6 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	8 (0.2)	2 (<0.1)
Fatal adverse events	2 (<0.1)	3 (<0.1)	8 (0.2)	10 (0.3)	8 (0.2)	6 (0.2)	3 (<0.1)	9 (0.3)
Treatment-related TEAEs[a] - n (%)	305 (8.3)	357 (9.7)	134 (3.8)	175 (4.9)	97 (2.8)	122 (3.5)	64 (1.9)	74 (2.2)
Serious adverse events	5 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
Leading to discontinuation of IP	29 (0.8)	25 (0.7)	6 (0.2)	11 (0.3)	5 (0.1)	7 (0.2)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Leading to discontinuation from study	12 (0.3)	14 (0.4)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

IP = investigational product; N = number of subjects in the Analyses Set; SAE = serious adverse events; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event TEAE = treatment-emergent adverse events

N = Number of subjects in the analysis set

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

For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.

Sources: Table 14-6.1.508; Table 14-6.1.509; Table 14-6.1.510; Table 14-6.1.511

ロモソズマブ群で 2.0%以上に認められた有害事象を、発現までの期間別に発現頻度の降順で表 47 に示す。有害事象の大半は、初回投与後の時間経過と共に発現率が低下するか、又は一定であった。

器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率を、発現までの期間別で表 14-6.5.515、表 14-6.5.516、表 14-6.5.517 及び表 14-6.5.518 に示す。器官別大分類別に評価した結果、有害事象の種類及び発現率は全期間カテゴリー及びロモソズマブ群とプラセボ群の間でおおむね一致しており、注目すべき傾向は認められなかった。

器官別大分類が筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の初回投与後 3 カ月未満の発現率は、ロモソズマブ群 18.4%、プラセボ群 17.5%であり、9 カ月以降はそれぞれ 11.0%及び 12.5%に低下した（表 14-6.5.515、表 14-6.5.518）。

初回投与後 3 カ月未満に発現した胃腸障害の発現率は、ロモソズマブ群 9.7%、プラセボ群 10.0%であり、9 カ月以降はそれぞれ 6.7%及び 7.2%に低下した（表 14-6.5.515、表 14-6.5.518）。

表 47　ロモソズマブ群の 2.0%以上に認められた有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	Romosozumab				
Day of onset post first dose	Total	Less than 3 months	≥ 3 months and < 6 months	≥ 6 months and < 9 months	≥ 9 months through 12 months
N	3695	3695	3558	3463	3381
鼻咽頭炎	488 (13.2)	203 (5.5)	120 (3.4)	96 (2.8)	69 (2.0)
関節痛	469 (12.7)	165 (4.5)	120 (3.4)	109 (3.1)	75 (2.2)
背部痛	381 (10.3)	135 (3.7)	105 (3.0)	76 (2.2)	65 (1.9)
四肢痛	285 (7.7)	111 (3.0)	78 (2.2)	50 (1.4)	46 (1.4)
転倒	256 (6.9)	86 (2.3)	53 (1.5)	56 (1.6)	61 (1.8)
頭痛	240 (6.5)	91 (2.5)	56 (1.6)	54 (1.6)	39 (1.2)
高血圧	228 (6.2)	86 (2.3)	53 (1.5)	53 (1.5)	36 (1.1)
ウイルス性上気道感染	206 (5.6)	65 (1.8)	55 (1.5)	55 (1.6)	31 (0.9)
変形性関節症	190 (5.1)	57 (1.5)	58 (1.6)	36 (1.0)	39 (1.2)
インフルエンザ	174 (4.7)	62 (1.7)	44 (1.2)	41 (1.2)	27 (0.8)
筋骨格痛	169 (4.6)	54 (1.5)	41 (1.2)	38 (1.1)	36 (1.1)
上気道感染	167 (4.5)	66 (1.8)	43 (1.2)	34 (1.0)	24 (0.7)
筋痙縮	166 (4.5)	66 (1.8)	50 (1.4)	33 (1.0)	17 (0.5)
浮動性めまい	157 (4.2)	61 (1.7)	42 (1.2)	29 (0.8)	25 (0.7)
便秘	142 (3.8)	67 (1.8)	38 (1.1)	19 (0.5)	18 (0.5)
尿路感染	138 (3.7)	40 (1.1)	39 (1.1)	29 (0.8)	30 (0.9)
咳嗽	134 (3.6)	47 (1.3)	35 (1.0)	27 (0.8)	25 (0.7)
筋肉痛	116 (3.1)	54 (1.5)	22 (0.6)	25 (0.7)	15 (0.4)
下痢	113 (3.1)	45 (1.2)	25 (0.7)	25 (0.7)	18 (0.5)
挫傷	103 (2.8)	31 (0.8)	26 (0.7)	25 (0.7)	21 (0.6)
胃炎	101 (2.7)	22 (0.6)	39 (1.1)	17 (0.5)	23 (0.7)
上腹部痛	92 (2.5)	27 (0.7)	28 (0.8)	18 (0.5)	19 (0.6)
変形性脊椎症	90 (2.4)	22 (0.6)	31 (0.9)	22 (0.6)	15 (0.4)
末梢性浮腫	86 (2.3)	27 (0.7)	21 (0.6)	23 (0.7)	15 (0.4)
気管支炎	84 (2.3)	26 (0.7)	27 (0.8)	22 (0.6)	9 (0.3)
無力症	83 (2.2)	27 (0.7)	23 (0.6)	22 (0.6)	11 (0.3)
脂質異常症	81 (2.2)	17 (0.5)	22 (0.6)	31 (0.9)	11 (0.3)
頸部痛	81 (2.2)	19 (0.5)	30 (0.8)	16 (0.5)	16 (0.5)
錯感覚	74 (2.0)	28 (0.8)	20 (0.6)	17 (0.5)	9 (0.3)

IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; N = number of subjects with IP exposure in each time period in the Safety Analyses Set; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.
For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.
Source: Table 14-6.5.520

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者での発現までの期間別の有害事象の要約を表 48 に示す。何らかの有害事象が発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群 80.2%、プラセボ群 75.9%であった（表 24）。初回投与後 3 カ月未満の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 41.9%、プラセボ群 39.7%であり、いずれの投与群でも全期間カテゴリーでおおむね一致していた。重篤な有害事象、治験薬投与中止及び治験の中止に至った有害事象の発現率は、いずれも初回投与後一定であるか、時間経過と共に低下した。報告された唯一の死に至った事象は、初回投与後 9 カ月以降にロモソズマブ群で認められた（表 48）。

治験薬と関連のある有害事象の初回投与後 3 カ月未満の発現率は、ロモソズマブ群 4.5%、プラセボ群 3.9%であり、いずれの投与群でも全体的に徐々に低下した。治験薬と関連のある重篤な有害事象、治験薬投与中止及び治験の中止に至った有害事象の発現率は、いずれの投与群でもすべての期間カテゴリーで一貫して低かった。治験薬と関連のある死に至った有害事象は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では報告されなかった（表 48）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者でロモソズマブ群合計の 2.0%以上の被験者に認められた有害事象を、発現までの期間別で発現頻度の降順に表 49 に示す。ほぼすべての有害事象は、発現までの期間別の発現率がおおむね一致していた。いくつかの有害事象の発現率にばらつきが認められたが、一定の傾向は認められなかった。

器官別大分類別に検討した結果、大半の有害事象の種類及び発現率は発現までの全期間カテゴリーで同様であり、注目すべき傾向は認められなかった（表 14j-6.5.511、表 14j-6.5.512、表 14j-6.5.513、表 14j-6.5.514）。

表 48　初回投与後発現までの期間別の有害事象発現率の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Onset Post-first Dose < 3 Months		Onset Post-first Dose ≥ 3 Months to < 6 Months		Onset Post-first Dose ≥ 6 Months to < 9 Months		Onset Post-first Dose ≥ 9 Months	
	Placebo (N = 307)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 308)	Placebo (N = 300)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 293)	Placebo (N = 291)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 288)	Placebo (N = 286)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 281)
All TEAEs - n (%)	122 (39.7)	129 (41.9)	111 (37.0)	125 (42.7)	105 (36.1)	106 (36.8)	112 (39.2)	108 (38.4)
Serious adverse events	9 (2.9)	4 (1.3)	2 (0.7)	7 (2.4)	7 (2.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)
Leading to discontinuation of IP	8 (2.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	5 (1.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Treatment-related TEAEsa - n (%)	12 (3.9)	14 (4.5)	3 (1.0)	4 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
Serious adverse events	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of IP	3 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = investigational product; N = number of subjects in the Analyses Set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SAE = serious adverse events; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse events

N = Number of subjects in the analysis set

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

For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.
Sources: Table 14j-6.1.503; Table 14j-6.1.504; Table 14j-6.1.505; Table 14j-6.1.506

表 49　ロモソズマブ群の 2.0%以上に認められた有害事象
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Romosozumab				
Day of onset post-first dose	Total	Less than 3 months	≥ 3 months and < 6 months	≥ 6 months and < 9 months	≥ 9 months through 12 months
N	308	308	293	288	281
鼻咽頭炎	92 (29.9)	25 (8.1)	22 (7.5)	25 (8.7)	20 (7.1)
背部痛	29 (9.4)	16 (5.2)	2 (0.7)	6 (2.1)	5 (1.8)
便秘	21 (6.8)	3 (1.0)	7 (2.4)	7 (2.4)	4 (1.4)
挫傷	20 (6.5)	6 (1.9)	6 (2.0)	4 (1.4)	4 (1.4)
変形性関節症	18 (5.8)	7 (2.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	6 (2.1)
転倒	16 (5.2)	4 (1.3)	5 (1.7)	3 (1.0)	4 (1.4)
関節痛	12 (3.9)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)
白内障	12 (3.9)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.1)
高血圧	12 (3.9)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)
湿疹	11 (3.6)	3 (1.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
変形性脊椎症	11 (3.6)	2 (0.6)	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
齲歯	10 (3.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (1.4)
歯周炎	10 (3.2)	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.1)
浮動性めまい	9 (2.9)	5 (1.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
頭痛	9 (2.9)	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
歯肉炎	8 (2.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.4)
不眠症	8 (2.6)	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
関節周囲炎	8 (2.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
靭帯捻挫	7 (2.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	7 (2.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.4)
筋骨格硬直	7 (2.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
咽頭炎	7 (2.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)
交通事故	7 (2.3)	0 (0.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.4)

IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; N = number of subjects with IP exposure in each time period in the Safety Analyses Set; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.
For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.
Source: Table 14j-6.5.519

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験での有害事象の発現までの期間別の発現率を表 50 に示す。

20110174 試験では、ロモソズマブ群の 75.5%及びプラセボ群の 80.2%に何らかの有害事象がみられ（第 2.1.1.4 項）、初回投与後 3 カ月未満の有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 45.4%、プラセボ群 39.5%であった。期間別の有害事象の発現率には、いずれの投与群でも期間カテゴリーごとにばらつきがみられたが、一定の傾向は認められなかった。初回投与後 3 カ月未満の重篤な有害事象の発現率は、ロモソズマブ群 1.8%及びプラセボ群 1.2%であり、それ以降、3 カ月以降 6 カ月未満はそれぞれ 1.9%及び 3.7%、6 カ月以降 9 カ月未満は 6.4%及び 3.8%、9 カ月以降は 7.2%及び 6.3%であった。治験薬投与中止に至った有害事象及び死に至った有害事象の発現率は、初回投与後一定しており、時間経過と共に低下した（表 50）。

初回投与後 3 カ月未満の治験薬と関連のある有害事象の発現率は、両投与群ともに 7.4%であり、いずれの投与群でも徐々に低下した。治験薬と関連のある重篤な有害事象又は死に至った有害事象

は報告されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、初回投与後 3 カ月未満でロモソズマブ群の 2 例（1.2%）に報告された（表 50）。

ロモソズマブ群で 2.0%以上に認められた有害事象を、全体の発現頻度の降順で発現までの期間別に表 51 に示す。発現までの期間別の発現率は、ほぼすべての有害事象で期間ごとにおおむね一定であるか、徐々に低下した。いくつかの有害事象の発現率にばらつきが認められたが、一定の傾向は認められなかった。

器官別大分類別に検討した結果、大半の有害事象の種類及び発現率は発現までの全期間カテゴリーで同様であり、臨床的に重要な傾向は認められなかった（表 14-6.2.601、表 14-6.2.602、表 14-6.2.603、表 14-6.2.604）。

器官別大分類が感染症及び寄生虫症の有害事象は、発現率にばらつきが認められた。この器官別大分類の有害事象は、ロモソズマブ群の 17.2%、プラセボ群の 13.6%に初回投与後 3 カ月未満に発現し、それ以降、初回投与後 3 カ月以降 6 カ月未満はそれぞれ 16.4%及び 21.0%、6 カ月以降 9 カ月未満は 5.1%及び 13.8%、9 カ月以降は 11.1%及び 13.8%であった。ただし、注目すべき傾向は認められなかった（表 14-6.2.601、表 14-6.2.602、表 14-6.2.603、表 14-6.2.604）。

表 50　初回投与後発現までの期間別の有害事象発現率
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	Onset Post-first Dose < 3 Months		Onset Post-first Dose ≥ 3 Months to < 6 Months		Onset Post-first Dose ≥ 6 Months to < 9 Months		Onset Post-first Dose ≥ 9 Months	
	Placebo (N = 81)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 163)	Placebo (N = 81)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 159)	Placebo (N = 80)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 157)	Placebo (N = 80)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 153)
All TEAEs - n (%)	32 (39.5)	74 (45.4)	36 (44.4)	61 (38.4)	38 (47.5)	49 (31.2)	33 (41.3)	63 (41.2)
Serious adverse events	1 (1.2)	3 (1.8)	3 (3.7)	3 (1.9)	3 (3.8)	10 (6.4)	5 (6.3)	11 (7.2)
Leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Treatment-related TEAEsa - n (%)	6 (7.4)	12 (7.4)	2 (2.5)	3 (1.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.6)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = investigational product; N = number of subjects in the Analyses Set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SAE = serious adverse events; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse events

N = Number of subjects in the analysis set

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

For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.

Sources: Table 14-6.1.601; Table 14-6.1.602; Table 14-6.1.603; Table 14-6.1.604

表 51　ロモソズマブ群で 2.0%以上に認められた有害事象
（20110174 試験、12 カ月時点、安全性解析対象集団）

	Romosozumab				
Day of onset post-first dose	Total	Less than 3 months	≥ 3 months and < 6 months	≥ 6 months and < 9 months	≥ 9 months through 12 months
N	163	163	159	157	153
鼻咽頭炎	35 (21.5)	12 (7.4)	16 (10.1)	2 (1.3)	5 (3.3)
背部痛	12 (7.4)	4 (2.5)	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
高血圧	12 (7.4)	3 (1.8)	6 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.0)
頭痛	10 (6.1)	6 (3.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)
便秘	9 (5.5)	5 (3.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)
関節痛	8 (4.9)	4 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (2.0)
変形性関節症	8 (4.9)	5 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)
処置による疼痛	8 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (4.6)
四肢痛	6 (3.7)	3 (1.8)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.3)
咳嗽	5 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (3.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
転倒	5 (3.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	5 (3.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	5 (3.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	5 (3.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
上気道感染	5 (3.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
下痢	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位疼痛	4 (2.5)	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)

IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; N = number of subjects with IP exposure in each time period in the Safety Analyses Set; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.
For any adverse event preferred term, only the subject incidence of the first event occurrence was included.
Source: Table 14-6.5.601

2.1.7　ロモソズマブの長期曝露及び再投与試験

2.1.7.1　20060326 試験

20060326 試験は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD が低い閉経後女性（安全性解析対象集団 410 例）を対象とした国際、多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験であった。本治験は 24 カ月間の初期投与期（図 1）を含み、その間に被験者は、ロモソズマブ 5 用量のうち 1 用量、プラセボ又は実薬対照を投与された。本治験では、12 カ月間の継続期（24～36 カ月時点）にデノスマブ又はプラセボの無作為割付を再度行い、その後 12 カ月間のロモソズマブ再投与期（36～48 カ月時点）（図 2）、24 カ月間のゾレドロン酸（ZOL）投与又は無治療による追跡期（48～72 カ月時点）を実施した（図 3）。

図 1　20060326 試験のデザイン及び投与概要－24 カ月間のロモソズマブ初期投与期（第 1 日～24 カ月時点）

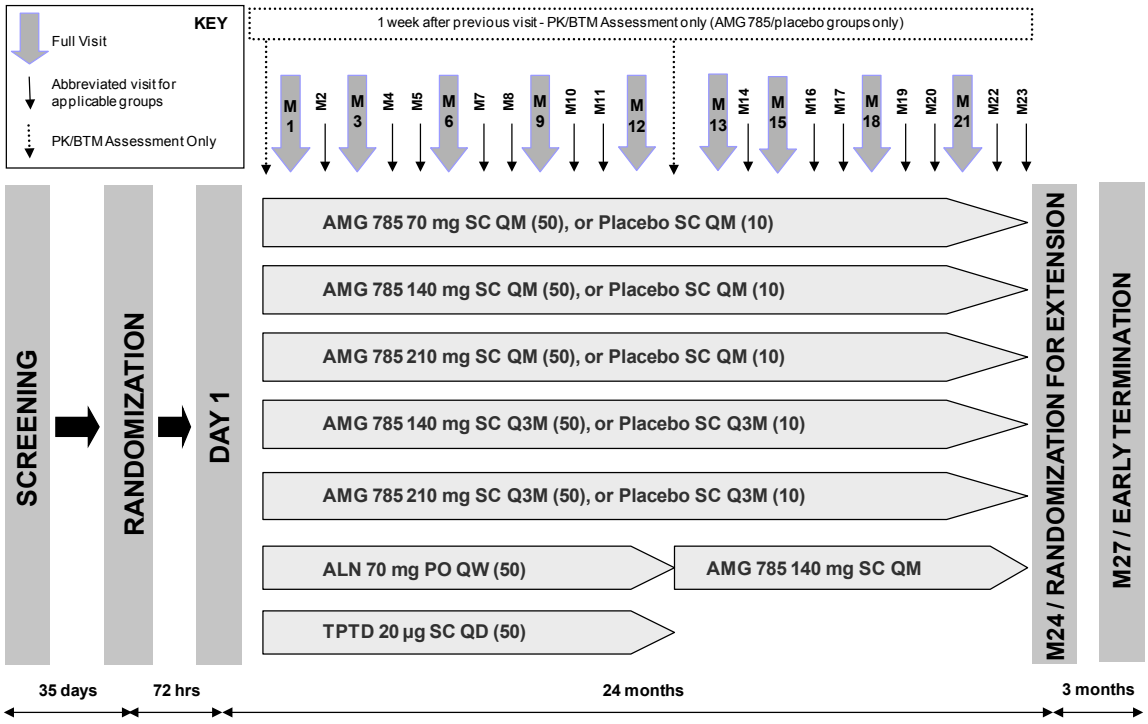


図 2　20060326 試験のデザイン及び投与概要
－12 カ月間のデノスマブ継続期及び 12 カ月間のロモソズマブ再投与期

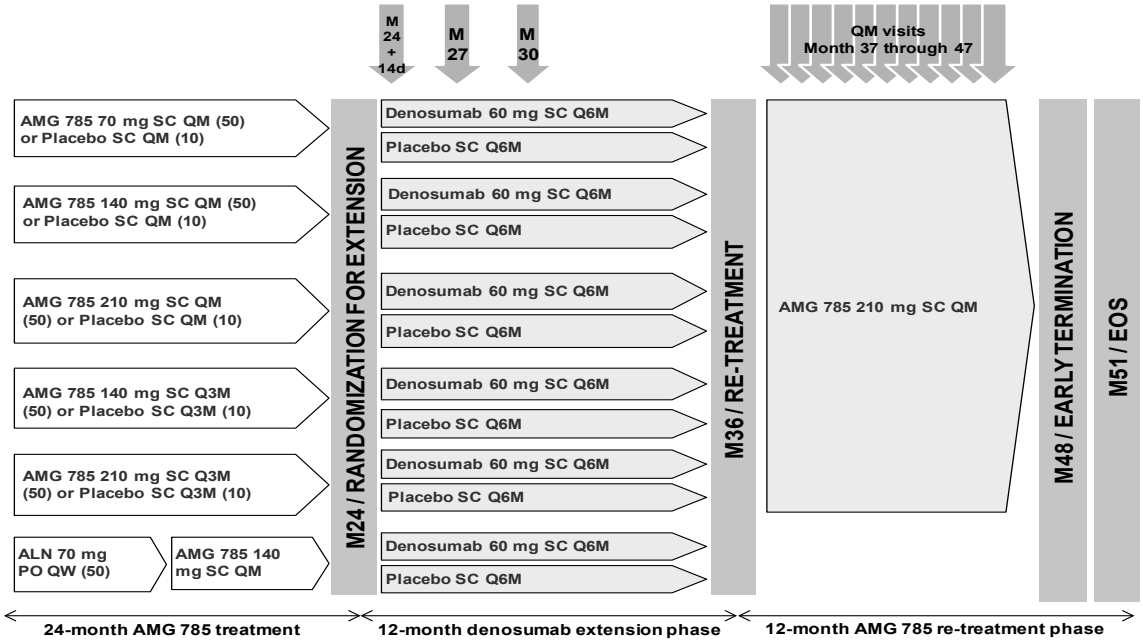
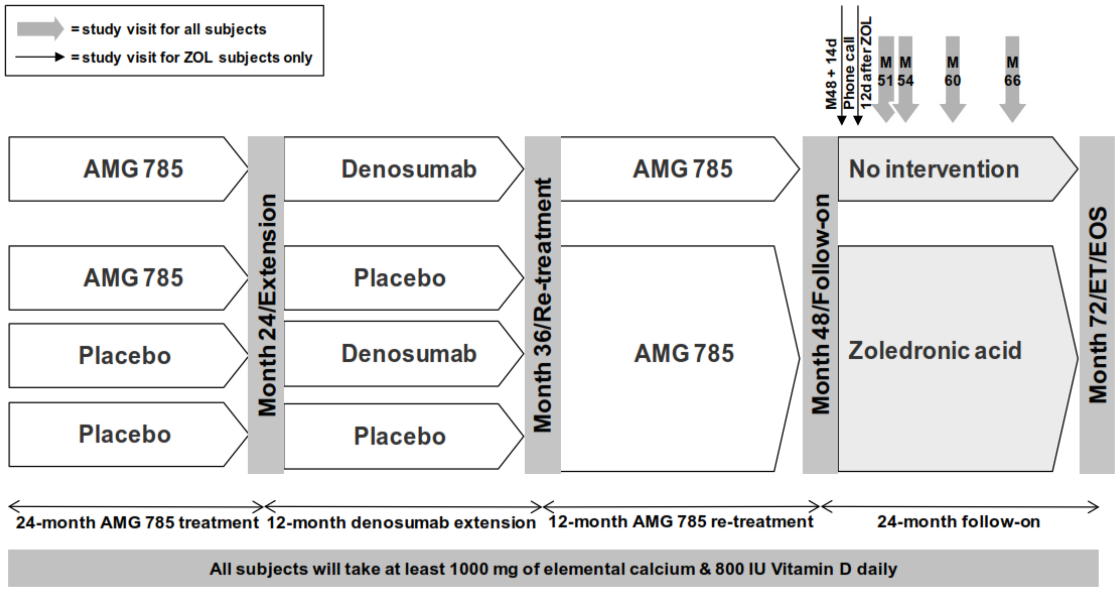


図 3　20060326 試験のデザイン及び投与概要－24 カ月間の追跡期



24 カ月間の初期投与期

最初の 12 カ月間の投与期間に発現した事象は、第 2.1.1～2.1.6 項に記載した 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の併合結果に含める。

24 カ月間の初期投与期間中、有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験又は治験薬投与中止に至った有害事象の割合は、ロモソズマブ群とプラセボ群で同様であった（表 52）。ロモソズマブ群で、有害事象の発現率に関して用量依存傾向は認められなかった。ロモソズマブ群で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、変形性関節症、肺炎、虫垂炎及び乳癌であった。これらの発現率はいずれも各投与群の 2%未満であった（CSR 20060326 表 14q-6.4.1）。最初の 12 カ月間に死に至った有害事象が 2 例に発現した（ロモソズマブ群 1 例［術後イレウス］及びプラセボ群 1 例［結腸癌］））。12～24 カ月時点に死に至った有害事象は発現しなかった（モジュール 2.7.6 の 20060326 試験 第 2.5.1.5 項）。

24 カ月までに発現した注目すべき有害事象を表 53 に示す。

表 52　有害事象の要約（24 カ月間の初期投与期間に発現した有害事象）
（20060326 試験、72 カ月最終解析、初期投与期に組み入れた被験者の安全性解析対象集団）

	Placebo	Alendronate/ Romosozumab	Romosozumab					
Adverse Event	Total (N = 50)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51)	70 mg QM (N = 50)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 49)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 51)	Total (N = 255)
All	48 (96.0)	50 (98.0)	50 (100.0)	48 (92.3)	46 (93.9)	53 (100.0)	48 (94.1)	245 (96.1)
Serious	9 (18.0)	8 (15.7)	9 (18.0)	8 (15.4)	8 (16.3)	6 (11.3)	7 (13.7)	38 (14.9)
Fatal	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
Leading to discontinuation of IP	3 (6.0)	4 (7.8)	3 (6.0)	3 (5.8)	3 (6.1)	1 (1.9)	3 (5.9)	13 (5.1)

IP = investigational product; N = subjects who received at least one dose of IP; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week

Includes only adverse events started on or before the end of the first 24-month period.

Events occurring during the first 12-month study period are also included in the 12-month placebo-controlled population pooled results, and events occurring through the 24-month study period are also included in the PMO population pooled results, described in Sections 2.1.1 to 2.1.6.

Source: Modified from FA CSR 20060326 Table 14t-6.200.1.1

表 53　24 カ月間の初期投与期間中の注目すべき有害事象（24 カ月間の初期投与期間に発現した有害事象）
（20060326 試験、72 カ月の最終解析、最初の投与期間に組み入れた被験者の安全性解析対象集団）

	Placebo	Alendronate/ Romosozumab	Romosozumab					
Adverse Event of Interest	Total (N = 50)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51)	70 mg QM (N = 50)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 49)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 51)	Total (N = 255)
注射部位反応								
Adverse events	2 (4.0)	3 (5.9)	12 (24.0)	6 (11.5)	12 (24.5)	6 (11.3)	3 (5.9)	39 (15.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象								
Adverse events	8 (16.0)	3 (5.9)	10 (20.0)	8 (15.4)	7 (14.3)	4 (7.5)	6 (11.8)	35 (13.7)
Serious adverse events	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過骨症								
Adverse events	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍								
Adverse events	3 (6.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (2.0)
Serious adverse events	2 (4.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
変形性関節症								
Adverse events	6 (12.0)	7 (13.7)	6 (12.0)	8 (15.4)	5 (10.2)	8 (15.1)	2 (3.9)	29 (11.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; N = subjects who received at least one dose of investigational product; QM = every month; QW = every week.

Events occurring during the first 12-month study period are also included in the 12-month placebo-controlled population pooled results, and events occurring through the 24-month study period are also included in the PMO population pooled results, described in Sections 2.1.1to 2.1.6.

Source: Modified from FA CSR 20060326 Table 14t-6.228.1.1

プラセボ対照デノスマブ継続期

全般的に、24～36 カ月時点の継続期間中の有害事象発現率は、プラセボ群（95 例［74.8%］）とデノスマブ群（99 例［79.2%］）で同程度であった（FA CSR 20060326 表 14t-6.301.2.3）。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 7 例（5.5%）、デノスマブ群で 9 例（7.2%）であった。36 カ月時点までに新たな死に至った有害事象は発現しなかった。詳細な結果を 20060326 試験第 12 項に示す。

ロモソズマブ再投与期

36～48 カ月時点のロモソズマブ再投与期間の詳細な安全性の結果を 20060326 試験第 12 項に示す。投与歴のない群と再曝露群の有害事象の発現率は概して同程度であった。再投与期間の有害事象の発現率は、ロモソズマブ再曝露群で 84.3%、全投与群で 85.0%であった。新たな死に至った事象はみられなかった（FA CSR 20060326 表 14t-6.401.2.4）。

再投与期間中の治験中止に至った有害事象と治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも 5 例（3.0%）であった。治験中止及び治験薬投与中止の事由は、肺の悪性新生物、甲状腺癌、メニエール病、アレルギー性皮膚炎及び注射部位発疹、並びに注射部位発疹各 1 例であった（FA CSR 20060326 表 14t-6.407.2.4）。アレルギー性皮膚炎と注射部位発疹の事象は、治験薬と関連ありと判断された。

被験者 8 例（4.8%）に重篤な有害事象が発現し、5 例は新生物、1 例は心筋梗塞、1 例は㿗径ヘルニア、1 例は変形性関節症であった（FA CSR 20060326 表 14t-6.404.2.4）。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。これらの重篤な有害事象のうち 2 件（肺の悪性新生物 1 件及び甲状腺癌 1 件）は、治験及び治験薬投与中止に至った。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。

低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。被験者 1 例が CTCAE Grade1 のアルブミン補正血清カルシウム減少を発現し、回復した。

過敏症に関連する有害事象は 13 例（7.8%、12 カ月時点の主要解析時ではロモソズマブ群の 9.4%の被験者に発現）であった。高頻度に認められた事象は発疹であった（3 例［1.8%］）。

注射部位反応は 12 例に発現し（7.2%、12 カ月時点の主要解析時ではロモソズマブ群の 12.2%の被験者に発現）、高頻度に認められた事象は注射部位疼痛（7 例［4.2%］）及び注射部位そう痒感（4 例［2.4%］）であった。被験者 1 例は、治験及び治験薬投与中止に至った重度の注射部位発疹を発現し、別の 1 例は治験及び治験薬投与中止に至った中等度の注射部位発疹が発現した。その他の注射部位反応は大半が軽度であった。注射部位反応の有害事象発現までの期間の中央値は 1 日であり、事象の持続期間の中央値は 1 日であった。

悪性腫瘍は 6 例（3.6%）であり、うち 5 例は治験の最初の 2 年間にロモソズマブを投与された被験者であった（乳癌、浸潤性乳管癌、肺の悪性新生物、肺扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌）。最初の 4 件は重篤な有害事象と判断された。治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍の有害事象はなかった。治験の最初の 2 年間にプラセボを投与された 1 例が甲状腺癌を発現した（重篤な有害事象）。（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団及び PMO 安全性解析対象集団の悪性腫瘍は第 2.1.4.4 項で考察する）。

過骨症に関連すると考えられる有害事象はなかった。

変形性関節症又は関節炎の発現率は 3.6%（6 例）であり、これらのうち 3 例は変形性関節症歴があった。新たに変形性関節症を発現した 3 例のうち、2 例は前の全期間にプラセボを投与され、1 例は 24 カ月までロモソズマブを投与され、継続期にプラセボを投与されていた。

独立判定委員会によって関連ありと判定された ONJ 又は AFF 症例はなかった。

追跡期

48～72 カ月時点の追跡期（ZOL 投与又は無治療）の安全性は第 2.1.8.2 項で考察する。

2.1.8　長期フォローアップ試験

2.1.8.1　20070337 試験－24 カ月の治験期間

20070337 試験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本治験は、12 カ月間の投与期を含み、その間に被験者はロモソズマブ又はプラセボを投与された。本治験では、その後 36 カ月時点まで 12 カ月間の非盲検のデノスマブによる継続試験期間及び 12 カ月間の非盲検のデノスマブの延長期間が続いた。24 カ月までのデータを、本モジュールに要約する。詳細な結果は CSR 20070337 第 12 項に示す。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

最初の 12 カ月間の投与期間中に発現した事象は、第 2.1.1～2.1.6 項に示した 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の併合した結果に含める。24 カ月の治験期間中、有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験又は治験薬投与中止に至った有害事象の割合は、投与群間で同様であった（表 54）。24 カ月までの重要な有害事象を表 55 に示す。

被験者合計 191 例は非盲検期を継続したが、デノスマブは投与されなかった。これらの被験者のうち、93 例（48.7%）が本期間中に有害事象を発現した（CSR 20070337 一覧表 16-2.7.1）。12 カ月目以降も非盲検期を継続したがデノスマブは投与されなかった 22 例（11.5%）に、合計 30 件の重篤な有害事象（2 件の死に至った事象を含む）が発現した（CSR 20070337 第 16.1.13.1.2 項）。

表 54　有害事象の発現率の要約
（20070337 試験、24 カ月解析、安全性解析対象集団）

	12-Month Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
All adverse events[a]	2850 (79.7)	2806 (78.4)	3069 (85.8)	3053 (85.3)
Serious adverse events	312 (8.7)	344 (9.6)	540 (15.1)	565 (15.8)
Leading to discontinuation of IP	94 (2.6)	103 (2.9)	110 (3.1)	122 (3.4)
Leading to discontinuation from study	50 (1.4)	44 (1.2)	56 (1.6)	52 (1.5)
Fatal adverse events	23 (0.6)	29 (0.8)	47 (1.3)	52 (1.5)

IP = investigational product; N = Number of subjects who received at least one dose of IP in the double-blind period; Q6M = every 6 months; QM = every month

The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab. Events occurring during the first 12-month study period are also included in the 12-month placebo-controlled PMO population pooled results and the PMO population pooled results described in Sections 2.1.1 to 2.1.6.

Source: Modified from CSR 20070337 Table 14-6.1.1

表 55　重要な有害事象の要約
（20070337 試験、24 カ月解析、安全性解析対象集団）

	12-Month Double-blind Period		24-Month Study Period	
Event of Interest	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
低カルシウム血症				
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象				
Adverse events	245 (6.9)	242 (6.8)	331 (9.3)	314 (8.8)
Serious adverse events	0 (0.0)	7 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)
注射部位反応				
Adverse events	104 (2.9)	187 (5.2)	106 (3.0)	188 (5.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍				
Adverse events	69 (1.9)	59 (1.6)	100 (2.8)	105 (2.9)
Serious adverse events	43 (1.2)	37 (1.0)	69 (1.9)	65 (1.8)
過骨症				
Adverse events	27 (0.8)	19 (0.5)	40 (1.1)	35 (1.0)
Serious adverse events	5 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
変形性関節症				
Adverse events	315 (8.8)	281 (7.8)	431 (12.1)	396 (11.1)
Serious adverse events	17 (0.5)	7 (0.2)	27 (0.8)	13 (0.4)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

AFF = atypical femoral fracture; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received at least 1 dose of IP in the double-blind period; ONJ = osteonecrosis of the jaw; Q6M = every 6 months; QM = every month

Adverse events were identified based on current MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1.

Hypersensitivity and malignancy includes only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in standardized MedDRA queries (SMQ).

Hypocalcemia, injection site reaction, hyperostosis, and osteoarthritis includes only treatment-emergent adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.

The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the 12-month double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab. Events occurring during the first 12-month study period are also included in the 12-month placebo-controlled PMO population pooled results and the PMO population pooled results, described in Sections 2.1.1 to 2.1.6.

Source: Modified from CSR 20070337 Table 14-6.9.1

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験の日本人被験者で 24 カ月の治験期間中に有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験又は治験薬投与中止に至った有害事象の割合は、投与群間で同様であった（表 56）。日本人被験者で 24 カ月までに報告された注目すべき有害事象を表 57 に示す。

表 56　有害事象の発現率
（20070337 試験、24 カ月解析、安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 244)	Romo 210 mg QM (N = 245)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 244)	Romo 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	190 (77.9)	200 (81.6)	215 (88.1)	214 (87.3)
Serious adverse events	16 (6.6)	15 (6.1)	28 (11.5)	34 (13.9)
Leading to discontinuation of IP product	12 (4.9)	7 (2.9)	12 (4.9)	10 (4.1)
Leading to discontinuation from study	9 (3.7)	6 (2.4)	9 (3.7)	9 (3.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
Treatment-related treatment-emergent adverse events [a] - n (%)	17 (7.0)	19 (7.8)	25 (10.2)	24 (9.8)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
Leading to discontinuation of IP	4 (1.6)	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (0.8)
Leading to discontinuation from study	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = investigational product; N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product in the double-blind period; Q6M = every 6 months; QM = every month; Romo = romosozumab

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

The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab.

Source: CSR 20070337 Table 14j-6.1.1

表 57　注目すべき有害事象の発現率
（20070337 試験、24 カ月解析、安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
Event of Interest	Placebo (N = 244) n (%)	Romosozumab 210 mg QM (N = 245) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 244) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 245) n (%)
低カルシウム血症				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連のある有害事象				
Adverse events	34 (13.9)	26 (10.6)	43 (17.6)	36 (14.7)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位反応				
Adverse events	3 (1.2)	8 (3.3)	3 (1.2)	8 (3.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性又は詳細不明の腫瘍				
Adverse events	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (2.4)
Serious adverse events	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (2.0)
過骨症				
Adverse events	8 (3.3)	10 (4.1)	9 (3.7)	13 (5.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
変形性関節症				
Adverse events	25 (10.2)	25 (10.2)	39 (16.0)	38 (15.5)
Serious adverse events	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
顎骨壊死（ONJ）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the 12-month double-blind period; Q6M = every 6 months; QM = every month

Adverse events were identified based on current MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1.

Hypersensitivity and malignancy includes only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in standardized MedDRA queries (SMQ).

Hypocalcemia, injection site reaction, hyperostosis, and osteoarthritis includes only treatment-emergent adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.

The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the 12-month double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab.

Source: CSR 20070337 Table 14j-6.9.1

2.1.8.2　20060326 試験－24 カ月間の追跡期

20060326 試験における 12 カ月の初期投与期間中の事象は、第 2.1.1～2.1.6 項に示した 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の併合した結果に含める。24 カ月間の初期投与期間、デノスマブ又はプラセボを投与した 12 カ月間の継続期（24～36 カ月時点）及び 12 カ月間の再投与期（36～48 カ月時点）に発現した事象を第 2.1.7 項に示す。

20060326 試験の 24 カ月間の追跡期（48～72 カ月時点）に、被験者はゾレドロン酸（ZOL）投与を受けるか、又は無治療であった。有害事象及び重篤な有害事象は、無治療群に割り付けられた被

験者のそれぞれ 72.5%及び 15.7%、ゾレドロン酸（ZOL）の投与を受けた被験者の 83.9%及び 13.8%であった。有害事象のため治験薬又は治験を中止した被験者はいなかった。

無治療群に割り付けられた群に死亡 1 例（2.0%）が報告された。この心肺停止事象は治験薬と関連なしと判断された。

ZOL を投与された被験者で、治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象は、それぞれ被験者の 37.9%及び 1.1%であった。治験薬と関連のある死に至った事象及び治験薬又は治験の中止に至った事象はなかった。ZOL を投与された被験者の 10%以上に発現した有害事象は、インフルエンザ様疾患（16.1%）、筋肉痛（13.8%）、関節痛（12.6%）、インフルエンザ（12.6%）及び鼻咽頭炎（11.5%）であった。ZOL を投与された全被験者の 3%超に発現した治験薬と関連のある有害事象は、インフルエンザ様疾患（13.8%）、筋肉痛（10.3%）、関節痛（3.4%）及びインフルエンザ（5.7%）であった。

2 例以上に報告された重篤な有害事象は、肺炎（無治療群 0 例、ZOL 群 3 例）及び変形性関節症（2 例、0 例）であった。

本治験の追加評価には、過敏症に関連する有害事象（無治療群 5.9%、ZOL 群 3.4%、以下同順）、低カルシウム血症（両群とも 0%）、過骨症（両群とも 0%）、悪性腫瘍（0%、2.3%）、変形性関節症（9.8%、8.0%）、ONJ と判定された事象（両群とも 0%）及び AFF と判定された事象（両群とも 0%）が含まれた。詳細な結果は、20060326 試験第 7.4 項（Month 72）に示す。

2.1.9　20101291 試験及び 20110174 試験の追跡期

20101291 試験及び 20110174 試験の両試験は、12 カ月間の投与期と 12 カ月間のロモソズマブ投与後の安全性及び忍容性をプラセボと比較して観察する 3 カ月の追跡期（12～15 カ月時点）で構成された。

2.1.9.1　20101291 試験

追跡期中、注目すべき安全性所見は認められなかった。

12～15 カ月時点に、有害事象の発現率はロモソズマブ群で 74.6%から 75.1%にやや増加したが、プラセボ群（68.3%）では増加しなかった。ロモソズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現率は、12 カ月時点でそれぞれ 5.3%及び 6.3%、15 カ月時点でそれぞれ 5.8%及び 7.9%であった。追跡期中、ロモソズマブ 140 mg 群の 1 例で心筋梗塞による死亡が認められ、治験薬と関連なしと判断された（CSR 20101291 第 2 項）。

注目すべき有害事象に関しては、15 カ月時点の注目すべき有害事象の発現率は 12 カ月時点の結果とおおむね一致していた。12～15 カ月時点に、プラセボ群及びロモソズマブ 210 mg 群の各 1 例で非重篤な有害事象の変形性関節症が認められた。過敏症に関連があると判断された有害事象は、ロモソズマブ群で別の 4 例に報告され、プラセボ群では報告されなかった（CSR 20101291 表 14.6.8 及び 14f.6.8）。

2.1.9.2　20110174 試験

追跡期中、注目すべき安全性所見は認められなかった。

12～15 カ月時点に、有害事象の発現率は増加せず（ロモソズマブ群：75.5%、プラセボ群：80.2%）、重篤な有害事象の発現率はロモソズマブ群で 12.9%から 14.1%にやや増加したが、プラセボ群（12.3%）では変わらなかった。ロモソズマブ群の 1 例で認められた原因不明の死亡（本治験の 1 年目に発現）は、3 カ月後（追跡期中）に治験責任医師に報告された事象であり、治験薬と関連なしと判断された（FA CSR 20110174）。

注目すべき有害事象に関しては、3 カ月の追跡期中に低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症、ONJ と判定された事象又は AFF と判定された事象は報告されなかった。追跡期中に報告された注目すべき有害事象は本治験開始後 12 カ月間に報告されたものと同様であり、各投与群の変形性関節症 1 件、ロモソズマブ群の基底細胞癌 1 件、ロモソズマブ群の 1 例に報告された過敏症に関連のある事象 2 件及びロモソズマブ群の心血管死と判定された事象 1 件（死に至った有害事象と報告された）であった。これらの事象で治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった（FA CSR 20110174）。

2.1.10　20120156 試験－90 mg/mL 製剤

20120156 試験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象に、ロモソズマブ 90 mg/mL 濃度製剤（市販用として申請）を 70 mg/mL 濃度製剤（他の第 III 相試験で使用）と比較した非劣性を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、複数用量試験であった。

無作為に割り付けた被験者 294 例に対して治験薬が投与され、3 投与群（プラセボ、ロモソズマブ 90 mg/mL 及びロモソズマブ 70 mg/mL）のいずれも 6 回（投与回数の中央値）投与された。6 カ月時点及び 9 カ月時点の有害事象の発現率は、3 投与群で同程度であった。6 カ月時点の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 7.7%、ロモソズマブ群 3.7%（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 6 例［5.0%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 3 例［2.4%］）であった。9 カ月時点の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 11.5%、ロモソズマブ群 4.1%（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 7 例［5.9%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 3 例［2.4%］）であった。いずれの投与群でも複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。注目すべき有害事象は、軽度かつ全般的に非再発性の注射部位反応（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 11 例［9.2%］及びプラセボ群 0 例に対してロモソズマブ 90 mg/mL 群 13 例［10.6%］）と過敏症反応（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 3 例［2.5%］及びプラセボ群 3 例［5.8%］に対してロモソズマブ 90 mg/mL 群で 14 例［11.4%］）を除き、3 投与群で同程度の頻度で発現した（20120156 試験表 12-5）。6 カ月の投与期間中にプラセボ群の 1 例が死亡し、ロモソズマブ群では死亡例はなかった（20120156 試験第 12 項）。6 カ月時点及び 9 カ月時点で、ロモソズマブ群の抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体の発現率は、抗ロモソズマブ抗体（6 カ月時点 16.1%、9 カ月時点 22.0%）及び中和抗体（6 カ月時点 0.8%、9 カ月時点 1.7%）であり、製剤間の発現率は同程度であった（20120156 試験第 11 項）。

2.1.11 医療機器に関連した有害事象

医療機器に関連した有害事象を収集した第 I 相試験 5 試験での医療機器曝露を第 1.2.2 項に示す。

合計 26 例（4.8%）の被験者に医療機器に関連した有害事象が 1 件以上発現し、CZ Resin PFS で 90 mg/mL を投与された被験者で高率（6.7%）であった（表 58）。医療機器に関連した有害事象は重篤ではなく、治験薬投与中止に至った症例はなく、死亡例もなかった。医療機器に関連した有害事象は、ほとんどが Grade 1 の注射部位反応であった（ISS 表 14-6.1.1.1～ISS 表 14-6.1.1.5、ISS 表 14-6.2.1.1～ISS 表 14-6.2.1.5 及び ISS 表 14-6.3.1.1～ISS 表 14-6.3.1.5）。20[redacted]0197 試験の ATO 群（10.4%）の方が ARI 群（4.3%）よりも医療機器に関連した事象（大半が注射部位疼痛による）の発現率が高かったが、本治験の注射部位反応の発現率は群間で同程度であった（14.6%対 15.2%、20[redacted]0197 試験表 12-3）。20[redacted]0277 試験では 70 mg/mL 群より 90 mg/mL 群の方が医療機器に関連した有害事象発現率が高かった（ほぼすべてが注射部位反応）（20[redacted]0277 試験第 12.6 項）。（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の注射部位反応の有害事象は第 2.1.4.3 項で考察する）。

表 58　医療機器に関連した有害事象の発現率
（第 I 相試験［20[redacted]0277、20[redacted]0197、20110227、20[redacted]0418、20[redacted]0274］）

	Drug Product and Device			
Study Number	70 mg/mL Glass PFS	90 mg/mL CZ Resin PFS	90 mg/mL Autoinjector	Source
20[redacted]0277	2/87 (2.3)	7/85 (8.2)	—	ISS Table 14-6.2.1.4
20[redacted]0197	—	15/188 (8.0) *11/96 (11.5) ATO vs 4/92 (4.3) ARI*	—	ISS Table 14-6.1.1.1
20110227	0/24 (0)	—	—	ISS Table 14-6.2.1.5
20[redacted]0418	—	1/71 (1.4)	1/74 (1.4)	ISS Table 14-6.1.1.3
20[redacted]0274	0/10 (0)	—	—	ISS Table 14-6.1.1.2
Total	2/121 (1.7)	23/344 (6.7)	1/74 (1.4)	26/539 (4.8)

ARI = Amgen Rhode Island; ATO = Amgen Thousand Oaks; CZ = Crystal Zenith; PFS = prefilled syringe

日本人被験者

医療機器に関連した有害事象データを収集する治験に組み入れられた日本人被験者はいなかった。

2.2　個別有害事象の叙述

各治験総括報告書中の死亡又はその他の重篤な有害事象を発現した被験者に関する症例叙述箇所を表 59 に示す。

表 59　各治験総括報告書の個別有害事象の叙述箇所

Study	Narrative Section
20070337	Section 14.6.2
20080289	Section 14.6.2
20060326	Section 14.6.2
20101291	Section 14.6.2
20110174	Section 14.6.2
20120156	Section 14.6.2
20060220	Appendix 11
20060221	Appendix 11
20[redacted]0223	Appendix 11
20090153	Appendix 11
20090378	Appendix 11
20[redacted]1180	Appendix 11
20110253	Section 14.6
20110227	Section 14.6.2
20[redacted]0274	Section 14.6
20[redacted]0277	Section 14.6.2
20[redacted]0418	Section 14.6.2
20[redacted]0197	Section 14.6.2
20110142	Section 14.6.2

評価資料の死亡又は日本人被験者で発現したその他の重篤な有害事象に関する症例叙述についてはモジュール 2.7.6 第 4.2 項にも記載。

本モジュールに含めた第 II 及び第 III 相試験で有害事象により治験薬投与を中止した PMO 被験者の叙述をモジュール 5.3.5.3 に示す。

3.　臨床検査値の評価

全体として、個々の治験における臨床検査値の評価（血清生化学的検査、血液学的検査等）からロモソズマブの臨床的に重要な影響は認められなかった。データは個々の治験総括報告書に示し、併合解析のために統合しなかった（以下に示す場合を除く）。20070337 試験の 24 カ月間の治験期間における臨床検査値の概要一覧表及びプロット（該当する場合）を 20070337 試験第 12.7 項に示す。

臨床検査値として報告された有害事象は第 2.1 項に示す。

3.1　CTCAE Grade 2 以上の臨床検査値の発現率

閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において、CTCAE Grade 2 以上の臨床検査値の発現率はロモソズマブ群で 19.3%、プラセボ群で 18.5%であった（ISS 表 14-7.1.508）。臨床的に重要な傾向は認められなかった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、CTCAE Grade 2 以上の臨床検査値の発現率はロモソズマブ群で 18.8%、プラセボ群で 24.1%であった（ISS 表 14j-7.6）。臨床的に重要な傾向は認められなかった。

カルシウムについては第 3.2 項で検討する。

3.1.1　ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値の発現率

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において、ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値の発現率を ISS 表 14-7.4 に示す。臨床的に重要な傾向は認められなかった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値の発現率はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であり、臨床的に重要な傾向は認められなかった（ISS 表 14j-7.4）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験において、ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値の発現率はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であり、臨床的に重要な傾向は認められなかった（PA CSR 20110174 表 14-7.17）。

3.1.2　ベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値による治験薬投与中止の発現率

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において、治験薬投与中止前 30 日以内にベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値による治験薬投与中止の発現率は、ロモソズマブ群 2 例（0.1%未満）、プラセボ群 5 例（0.1%）であった（ISS 表 14-7.1.514）。ロモソズマブ群では、臨床検査値の変化として膵悪性腫瘍患者における Grade 3 の ALT 及び AST 増加、並びに iPTH 上昇が認められたが、関連する有害事象は認められなかった。いずれの中止も臨床検査値異常によるものではなかった。プラセボ群では、臨床検査値の変化として iPTH 上昇、Grade 2 のマグネシウム低下、Grade 2 及び Grade 3 の ALT 及び AST 増加（各 1 件）、並びに Grade 2 のクレアチニン増加が認められた。 治験薬投与中止前 30 日以内に、これら 7 例の被験者から新たな併用薬の使用は報告されなかった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者において、治験薬投与中止前 30 日以内にベースラインから 2 Grade 以上変化した臨床検査値による治験薬投与中止が、20101291 試験のロモソズマブ群の 1 例で報告された（ISS 表 14j-7.4）。

3.2　カルシウム（アルブミン補正）

ロモソズマブの作用機序から、ロモソズマブ投与により基質の石灰化が生じて骨形成を促進し、カルシウムの必要性が高まることから血清カルシウムが低下する可能性が示唆される。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団におけるアルブミン補正カルシウムを、ベースラインからの絶対変化及び変化率として ISS 表 14-7.1、ISS 図 14-7.1.1 及び ISS 図 14-7.1.2 に来院時別に示す。ロモソズマブ群では、ベースラインからの補正血清カルシウムの最低の中央値は 1 カ月時点までに認められた。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、アルブミン補正血清カルシウムの最大低下（ベースラインから CTCAE Grade1 以上変化）した被験者の発現率は、ロモソズマブ群で 0.4%、プラセボ群で 0.1%であった（ISS 表 14-7.7.1）。CTCAE Grade 2 へ血清カルシウムが低下した被験者の発現率は、ロモソズマブ群で 0.2%、プラセボ群で 0.1%未満であった（ISS 表 14-7.1.508）。ロモソズマブ群では Grade 3 又は 4 の血清カルシウム低下が認められた被験者はいなかったが、プラセボ群では 1 例に Grade 4 の血清カルシウム低下が認められた（ISS 表 14-7.1.508）。また、ベースラインから CTCAE が Grade 1 以上低下した被験者でも低カルシウム血症の有害事象は認められなかった（ISS 表 14-6.8.12）。

PMO 安全性解析対象集団では、曝露期間にて補正後のアルブミン補正血清カルシウムの最大低下（ベースラインから CTCAE Grade 1 以上の変化、100 人年当たり）の発現率は、ロモソズマブ群で 0.6 人、プラセボ群で 0.1 人であった（ISS 表 14-7.7.2）。いずれの投与群でも、CTCAE Grade 3 以上の曝露期間にて補正後の血清カルシウムは認められなかった（ISS 表 14-7.7.2）。

20070337 試験には、連日のカルシウム及びビタミン D 補充下での最初のロモソズマブ 210 mg 投与による低カルシウム血症（アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満と定義）の発現率を明らかにする目的で、1687 例を含むカルシウムサブスタディが含まれていた。いずれの投与群でも、Day 14 にカルシウム低値は認められなかった。詳細な結果は 20070337 試験第 12.8.2 項に示す。骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディのカルシウムの変化は 20070337 試験第 12.8.4 項で検討する。

第 I 相 20110227 試験では、ロモソズマブ投与により、ステージ 4 の RI 及び血液透析を必要とするステージ 5 の CKD 患者で血清カルシウム濃度が健康被験者よりも大きく低下した（第 5.1.6 項で検討）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者におけるアルブミン補正カルシウムを、ベースラインからの変化量及び変化率として ISS 表 14j 7.1、ISS 図 14j 7.1.1 及び ISS 図 14j 7.1.2 に来院時別に示す。

ベースライン時に、アルブミン補正カルシウム濃度の中央値は投与群間で同様であった。アルブミン補正カルシウム濃度は 1 カ月時点及び 3 カ月時点に低下し、その後、9 カ月時点までにベースライン濃度付近まで回復した（ISS 表 14j 7.1）。ロモソズマブ群で、ベースラインからの補正血清カルシウムの底値の中央値は 1 カ月時点までに認められた。プラセボ群では 12 カ月時点まで変化は認められなかった（ISS 図 14j 7.1.1 及び ISS 図 14 7j.1.2）。ロモソズマブ群で Grade 2 以上のアルブミン補正カルシウム濃度が認められた被験者はいなかったが、プラセボ群では 1 例（0.3%）に認め

られた（ISS 表 14j 7.6）。また、いずれの投与群でもベースラインから 2 Grade 以上変化した被験者はいなかった（ISS 表 14j-7.4）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、アルブミン補正血清カルシウムが最大低下（ベースラインから CTCAE が 1 Grade 以上変化）した被験者の発現率は、ロモソズマブ群で 0.3%（1 例、Grade 1）、プラセボ群で 0.0%であった。いずれの群でも、アルブミン補正血清カルシウムが 1 Grade 超低下した被験者はいなかった（ISS 表 14j-7.7.1）。低カルシウム血症の有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS 表 14j 6.8.12）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、ロモソズマブを投与した被験者で 1 カ月時点にアルブミン補正カルシウム濃度の軽度の低下が認められた。1 カ月時点のベースラインからの補正血清カルシウムの変化量の中央値は、ロモソズマブ群-2.2%、プラセボ群 0.0%であった（PA CSR 20110174 表 14-7.6.1）。補正血清カルシウム値の低下は徐々にベースライン値レベルに回復し、12 カ月時点のベースラインからの補正血清カルシウムの変化量の中央値は、ロモソズマブ群-1.3%、プラセボ群-0.9%であった（PA CSR 20110174 表 14-7.6.1）。

20110174 試験の日本人男性被験者では、12 カ月時点のベースラインからの補正血清カルシウムの変化量の中央値は、ロモソズマブ群 0.0%、プラセボ群 2.1%であった（PA CSR 20110174 表 14j-7.6.2）。

20110174 試験では、12 カ月時点までの投与期間及び 12 カ月時点から 15 カ月時点の後観察期間を通じて、低カルシウム血症の有害事象はみられなかった（PA CSR 20110174 表 14j-6.6.2、FA CSR 20110174 表 14fj-6.6.2）。

3.3　血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）及び尿中カルシウム

ロモソズマブは骨形成を促進させることから、骨基質の石灰化に対する代償性の iPTH の反応が起こる可能性がある。第 I 相 20110227 試験では、ロモソズマブ投与により、ステージ 4 の腎障害及び血液透析を必要とするステージ 5 の慢性腎不全患者で iPTH が健康被験者よりも大きく増加した（第 5.1.6 項で検討）。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験には、12 カ月時点までの血清 iPTH 濃度及び尿中カルシウム排泄を明らかにする目的で、656 例を含む iPTH 及び尿中カルシウムサブスタディが含まれていた。

iPTH のベースラインからの変化率中央値は、6 カ月時点にロモソズマブ群で 29%、プラセボ群で 4%、12 カ月時点にロモソズマブ群で 27%、プラセボ群で 8%であった。両時点でロモソズマブとプラセボとの差は統計学的に有意であった（名目 P 値<0.001、多重性の調整を行わない Wilcoxon 順位和検定）。詳細な結果は 20070337 試験第 12.8.3 項に示す。骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディの被験者における iPTH の変化は 20070337 試験第 12.8.4 項で検討する。

推定 24 時間尿中カルシウム排泄量のベースラインからの変化率中央値は、6 カ月時点にロモソズマブ群で-16.8%、プラセボ群で 3.0%、12 カ月時点にロモソズマブ群で-15.9%、プラセボ群で-7.6%

であった。尿中カルシウム排泄量のロモソズマブとプラセボとの差は 6 カ月時点には統計学的に有意であった（名目 P 値<0.001、多重性の調整を行わない Wilcoxon 順位和検定）が、12 カ月時点には統計学的に有意ではなかった（名目 P 値=0.10、多重性の調整を行わない Wilcoxon 順位和検定）。推定 24 時間尿中カルシウム排泄量の評価項目を裏付ける追加の感度分析として、6 カ月時点若しくは 12 カ月時点に 24 時間尿量が 500～3500 mL 又は推定 24 時間尿中カルシウム排泄量がベースラインから 100%増加した被験者を対象に、推定 24 時間尿中カルシウムの変化率及び尿中カルシウム／クレアチニン比をさらに解析した。24 時間尿量が 500～3500 mL であった被験者の結果はサブスタディに参加したすべての被験者で得られた結果と同様であり、6 カ月時点には統計学的に有意な群間差が認められたが、12 カ月時点には認められなかった。6 カ月時点及び 12 に尿中カルシウムが 100%以上増加した被験者において、24 時間尿中カルシウム推定値のベースラインからの変化率にロモソズマブ群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。詳細な結果は 20070337 試験第 12.8.3 項に示す。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

20070337 試験の iPTH 及び尿中カルシウムサブスタディに組み入れられた日本人被験者はいなかった。

3.4 リン

ロモソズマブは骨形成を促進させることから、カルシウムに加えて、骨基質の石灰化を助けるリンの必要性も高まる。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、ロモソズマブ投与によりリンの軽度低下が認められた（ISS 表 14-7.1.503、ISS 図 14-7.1.505 及び ISS 図 14-7.1.507）。12 カ月時点におけるベースラインからの変化率（中央値）はロモソズマブ群で-5.4%、プラセボ群で-2.3%であった（ISS 表 14-7.1.503）。CTCAE Grade 2 のリン低下の発現率はロモソズマブ群で 0.4%、プラセボ群で 0.1%であった（Grade 3 のリン低下の発現率はそれぞれ：0.2%、0.1%）（ISS 表 14-7.1.508）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ロモソズマブ投与によりリンの軽度低下が認められた（ISS 図 14j-7.1.505、ISS 図 14j-7.1.507）。12 カ月時点におけるベースラインからの変化率（中央値）はロモソズマブ群で-5.5%、プラセボ群で-3.7%であった（ISS 表 14j-7.1.503）。CTCAE Grade 2 のリン低下の発現率はロモソズマブ群で 0.0%、プラセボ群で 0.3%であった（ISS 表 14j 7.4）。プラセボ群の 1 例（0.3%）に Grade 2 以上のリンの臨床検査値が認められた（ロモソズマブ群 0.0%；ISS 表 14j-7.6）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、ロモソズマブを投与した被験者で 1 カ月時点にリン濃度の低下が認められた。リン濃度はロモソズマブ群でベースライン値よりも低いままであり、プラセボ群では経時的にやや低下した（PA CSR 20110174 図 12-3）。12 カ月時点におけるベースラインからの変化率（中央値）はロモソズマブ群で-7.8%、プラセボ群で-2.4%であった（PA CSR 20110174 表 14-7.7.1）。ロモソズマブ群の 5 例（3.1%）ではリンがベースラインの Grade 0 から 2 Grade 低下し、このうち 3 例（1.8%）はベースラインの Grade 0 から 3 Grade 低下した。プラセボ群の 1 例（1.2%）ではベースラインの Grade 0 から 2 Grade 低下し、1 例（1.2%）では 3 Grade 低下した（PA CSR 20110174 表 14-7.17）。ロモソズマブ群の 5 例（3.1%）及びプラセボ群の 2 例（2.5%）ではリン濃度が基準値未満の Grade 3 であったが、いずれの投与群でも Grade 4 の結果は報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14-7.18）。

20110174 試験の日本人男性被験者では、12 カ月時点のベースラインからのリン濃度の変化量の中央値は、ロモソズマブ群-5.6%、プラセボ群-8.6%であった（表 14j-7.7.2）。両投与群のすべての被験者のリン濃度のベースライン値は Grade 0 であり、試験期間中を通じ Grade 0 であった（Table 14j-7.17）。

3.5　マグネシウム

ロモソズマブは骨形成を促進させることから、カルシウム及びリンに加えて、骨基質の石灰化及びカルシウム調節ホルモン軸におけるその役割を助けるマグネシウムの必要性も高まる可能性がある。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、いずれの投与群でもマグネシウムの変化は認められなかった（ISS 図 14-7.1.504 及び ISS 図 14-7.1.506）。CTCAE Grade 2 のマグネシウム低下の発現率は、ロモソズマブ群及びプラセボ群のいずれでも 0.2%であり、Grade 3 又は 4 のマグネシウム低下はなかった（ISS 表 14-7.1.508）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、いずれの投与群でもマグネシウムの変化は認められなかった（ISS 図 14j-7.1.504、ISS 図 14j-7.1.506）。12 カ月時点におけるベースラインからの変化率（中央値）は、いずれの投与群でも 0.0%であった（ISS 表 14j-7.1.502）。いずれの投与群でも CTCAE Grade 2 のマグネシウム低下は認められなかった（ISS 表 14j-7.4）。

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、ロモソズマブ群の 1 例（0.6%）で 12 カ月時点にマグネシウムがベースラインの Grade 0 から 4 Grade 低下した。ただし、いずれの投与群でもマグネシウムがベースラインから 2 Grade 以上低下したのは、本被験者のみであった（PA CSR 20110174 表 14-7.17）。その他 Grade

3 又は 4 のマグネシウム低下は、いずれの投与群でも報告されなかった（PA CSR 20110174 表 14-7.18）。

20110174 試験の日本人男性被験者では、試験期間を通じてベースラインから 1 Grade を超えるマグネシウムの変動がみられた被験者はいなかった（Table 14j-7.17）。

3.6 空腹時血糖

げっ歯類を用いた複数の研究により、糖代謝の調節における骨の潜在的な役割が示されている。ただし、この効果がヒトで臨床的に意味があるか否かは不明である。20070337 試験では、ロモソズマブ投与は空腹時血糖に影響を及ぼさなかった（20070337 試験表 14-7.1.500 及び 14-7.1.501；20070337 試験図 14-7.1.502、14-7.1.503 及び 14-7.1.504）。

20110174 試験の骨粗鬆症の男性被験者の 12 カ月時点のベースラインからの空腹時血糖の変化量の中央値は、ロモソズマブ群-1.7%、プラセボ群-2.2%であった（PA CSR 20110174 表 14-7.13）。ベースラインから 2 Grade の変動がみられた被験者は、ロモソズマブ群では Grade 1 から Grade 3 への変動がみられた 1 例（0.6%）、プラセボ群では Grade 0 から Grade 2 への変動がみられた 1 例（1.2%）であった（PA CSR 20110174 表 14-7.17）。

20110174 試験の日本人男性被験者では、試験期間を通じてベースラインから 1 Grade を超える空腹時血糖の変動がみられた被験者はいなかった（Table 14j-7.17）。

3.7 Hy's Law に該当する可能性のある肝機能検査値異常

Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常を特定するために ALT、AST、総ビリルビン及び ALP の検査結果を検討し、薬物性肝障害の可能性について評価した。

すべての閉経後骨粗鬆症集団

ベースライン時の ALT 及びベースライン時の AST の基準値の上限（ULN）の 3 倍超及び ULN の 5 倍超に増加した被験者の発現率はロモソズマブ群でプラセボ群よりも低く、ULN の 10 倍超及び ULN の 20 倍超に増加した被験者の発現率は投与群間で同程度であった（ISS 表 14-7.1.501 及び ISS 表 14-7.1.509）。全体として、ベースライン時の AST 及び ALT の ULN の 3 倍超に増加した被験者の発現率はロモソズマブ群でプラセボ群よりも低かった（AST：ロモソズマブ群 2 例［0.1%未満］、プラセボ群 6 例［0.2%］；ALT：2 例［0.1%未満］、10 例［0.3%］）。ベースライン時の AST の ULN の 5 倍超に増加した被験者の発現率もロモソズマブ群でプラセボ群よりも低く、ALT の ULN の 5 倍超に増加した被験者は両群間で同程度であった（AST：0 例［0.0%］、1 例［0.1%未満］；ALT：1 例［0.1%未満］、2 例［0.1%未満］）。ベースライン時のトランスアミナーゼの ULN の 10 倍超又は ULN の 20 倍超に増加した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

投与期間における AST 及び ALT の ULN の 3 倍超及び ULN の 5 倍超に増加した被験者の発現率はロモソズマブ群でプラセボ群よりも低かった（ULN の 3 倍超の AST：ロモソズマブ群 9 例［0.2%］、プラセボ 29 例［0.8%］；ULN の 5 倍超の AST：3 例［0.1%未満］、6 例［0.2%］；ULN の 3 倍超の ALT：16 例［0.4%］、31 例［0.9%］；ULN の 5 倍超の ALT：5 例［0.1%］、11 例

［0.3%］）。投与期間における AST の ULN の 10 倍超に増加した被験者は投与群間で同程度であった（各群 2 例［0.1%未満］）が、投与期間における ALT の ULN の 10 倍超に増加した被験者はロモソズマブ群でプラセボ群よりも低かった（2 例［0.1%未満］、4 例［0.1%］）。投与期間における AST 又は ALT の ULN の 20 倍超に増加した被験者はロモソズマブ群では認められず、プラセボ群では 1 例で認められた。

トランスアミナーゼが ULN の 3 倍超上昇したロモソズマブ群の被験者のうち、半数以上（28 例中 16 例）はベースライン時にトランスアミナーゼが上昇しており、大半に交絡因子があった。交絡因子はアルコール性肝障害、脂肪肝及び胆石症等の既往、並びにアセトアミノフェン、スタチン、降圧薬及びメトトレキサート等のトランスアミナーゼ上昇を引き起こすことが知られている併用薬の使用歴であった。過半数の被験者（29 例中 18 例［64%］でトランスアミナーゼは基準範囲内又はベースラインに回復する傾向を示した。交絡因子のないロモソズマブ群の 1 例（[redacted]）は、Day 28 に ALT（170 U/L）が ULN の 3 倍超～5 倍以下、AST（84 U/L）が ULN の 1 倍超～3 倍以下に増加した。この被験者は 1 年間のロモソズマブ投与を完了し、トランスアミナーゼは Day 365 までに ULN の 1 倍超～3 倍以下に低下する傾向を示した（ALT 42 U/L、AST 34 U/L）。

ロモソズマブ群の 2 例は、投与期間に AST 及び ALT が ULN の 10 倍超に増加した。オーグメンチン使用後にトランスアミナーゼ上昇が認められた 1 例（[redacted]）は、治験期間中のオーグメンチンによる気管支拡張症治療後にトランスアミナーゼが上昇したが、1 年間のロモソズマブ投与を完了し、1 年目終了までに肝機能検査は正常化した。もう 1 例（[redacted]）は、A 型ウイルス性肝炎が疑われた時点でトランスアミナーゼ上昇が認められた。ロモソズマブを中止し、肝機能検査は薬剤中止時までに低下傾向を示した。

ヒト初回投与第 I 相 20060220 試験では、ロモソズマブ 10 mg/kg 単回皮下投与群の 1 例（ベースライン時の肝機能検査は正常）に、治験薬を投与した夕方の食後に悪心、嘔吐、下痢が発現した。Day 4 に AST 及び ALT は ULN の 5 倍超まで増加したが、ビリルビン値は基準範囲内であった。数日後、肝機能検査は無処置で正常化した（20060220 の第 11.7 項で検討）。

第 I 相試験では、Hy’s Law 基準を満たす肝機能検査値上昇が認められた被験者はいなかった。

表 60 に、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で Hy’s Law に該当する可能性がある被験者（すなわち、Hy’s law の臨床検査基準に該当する被験者）の発現率を示す。ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、かつアルカリフォスファターゼが ULN の 2 倍未満の基準を満たした被験者数はロモソズマブ群で 2 例（0.1%未満）、プラセボ群で 1 例（0.1%未満）であった。これらの被験者の詳細な検討から、臨床検査値異常に対する以下に示す別の医学的原因が示された（20070337 試験、被験者 [redacted] の CRF 及び被験者 [redacted] の CRF）。

7[redacted] 歳の被験者（[redacted]）は Day 1、36、67、98 及び 133 にロモソズマブ投与を受けた。Day 36 のロモソズマブ投与（2 回目投与）後、重篤な有害事象（Grade 1 の「びまん性肝脂肪沈着」）が認められた。同日の臨床検査結果は ALT：103 U/L（ULN の 3 倍）、AST：102 U/L（ULN の 3 倍）、総ビリルビン：70.11 µmol/L（基準範囲：3～21 µmol/L；ULN の 3 倍）であった。Day 42 の AST は 55 U/L、ALT は 46 U/L、総ビリルビンは 14 µmol/L であった。随伴する有害事象は Day 44 の非重篤な胆石症（Grade 2）、Day 49 の非重篤な糖尿病（Grade 1）、Day 358 の非重篤な胆管結石（Grade 2）、Day 127 の重篤な胃腺癌（Day 545 に死亡）であった。びまん性肝脂肪沈着の事象は治

験薬と関連なしと判断され、肝機能検査値上昇は胆石症及び肝脂肪沈着によるものと判断された。本事象は被験者の死亡時に回復していなかった。

胆嚢切除、脂質異常症、高血圧、変形性関節症、糖尿病及び肝機能検査値上昇の既往を有する8[redacted]歳の被験者（[redacted]）はプラセボ投与を受けた。Day 279 に、重篤な有害事象の Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められた。9 カ月時点の前回の臨床検査結果は AST：109 U/L（ULN の 3 倍）、ALT：ULN の 11 倍、総ビリルビン：1.3 µmol/L（ULN：1.2 µmol/L）であった。臨床検査結果はすべて 9 カ月時点に正常化した。本事象は Day 290 に無治療で回復し、治験薬と関連ありと判断された。事象発現時、被験者はロバスタチン及びグルコサミンを併用していた。

表 60　Hy's Law に該当する可能性のある肝機能検査値異常
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

	20070337		20060326		20101291		Total	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 51) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 3689) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3695) n (%)
ALT or AST > 3 x ULN (n/N1(%))								
Baseline	12/3576 (0.3)	3/3580 (<0.1)	0/50 (0.0)	0/51 (0.0)	1/63 (1.6)	0/63 (0.0)	13/3689 (0.4)	3/3694 (<0.1)
On study	41/3502 (1.2)	19/3495 (0.5)	1/49 (2.0)	0/50 (0.0)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	42/3613 (1.2)	19/3608 (0.5)
Total bilirubin > 2 x ULN (n/N1(%))								
Baseline	1/3576 (<0.1)	0/3580 (0.0)	0/50 (0.0)	0/51 (0.0)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	1/3689 (<0.1)	0/3694 (0.0)
On study	7/3503 (0.2)	4/3495 (0.1)	0/49 (0.0)	0/50 (0.0)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	7/3614 (0.2)	4/3608 (0.1)
ALT or AST > 3 x ULN and Total bilirubin > 2 x ULN and ALP < 2 x ULN (n/N1(%))								
Baseline	0/3539 (0.0)	0/3544 (0.0)	0/50 (0.0)	0/51 (0.0)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	0/3652 (0.0)	0/3658 (0.0)
On study within 7 days	1/3501 (<0.1)	2/3495 (<0.1)[a]	0/49 (0.0)	0/50 (0.0)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	1/3612 (<0.1)	2/3608 (<0.1)[a]

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = Number of subjects in the analysis set; n = number of subjects met the criteria; N1 = number of subjects with available data; QM = every month; ULN = upper limit of normal

Hy's law predicts the potential for drug-related hepatotoxicity.

On study within 7 days includes subjects who met the postbaseline lab criteria with all 3 results occurring within a 7-day window in the 12-month double-blind period.

[a] After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the total bilirubin level that met Hy's Law criteria for Subject [redacted] was reassessed and amended as total bilirubin was erroneously entered as elevated by the site. Following this correction, the subject no longer met the criteria for Hy's law. Therefore, only 1 subject met the criteria for Hy's law in the romosozumab group.

Source: ISS Table 14-7.2

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者で Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常の発現率を表 61 に示す。ロモソズマブ群、プラセボ群ともに ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、かつアルカリフォスファターゼが ULN の 2 倍未満の基準を満たした被験者はいなかった。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超に増加した被験者は、20070337 試験のロモソズマブ群 1 例（0.4%）、プラセボ群 1 例（0.4%）であり、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に増加した被験者は、20070337 試験のプラセボ群 1 例（0.4%）であった（表 61）。

表 61　Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337		20101291		Total	
	Placebo (N = 244) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 245) n (%)	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63) n (%)	Placebo (N = 307) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 308) n (%)
ALT or AST > 3 x ULN (n/N1(%))						
Baseline	0/244 (0.0)	0/245 (0.0)	1/63 (1.6)	0/63 (0.0)	1/307 (0.3)	0/308 (0.0)
On study	1/244 (0.4)	1/243 (0.4)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	1/306 (0.3)	1/306 (0.3)
Total bilirubin > 2 x ULN (n/N1(%))						
Baseline	0/244 (0.0)	0/245 (0.0)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	0/307 (0.0)	0/308 (0.0)
On study	1/244 (0.4)	0/243 (0.0)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	1/306 (0.3)	0/306 (0.0)
ALT or AST > 3 x ULN and Total bilirubin > 2 x ULN and ALP <2 x ULN (n/N1(%))						
Baseline	0/244 (0.0)	0/243 (0.0)	0/63 (0.0)	0/63 (0.0)	0/307 (0.0)	0/306 (0.0)
On study within 7 days	0/244 (0.0)	0/243 (0.0)	0/62 (0.0)	0/63 (0.0)	0/306 (0.0)	0/306 (0.0)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = Number of subjects in the analysis set; n = number of subjects met the criteria; N1 = number of subjects with available data; QM = every month; ULN = upper limit of normal

On study within 7 days includes subjects who met the post baseline lab criteria with all 3 results occurring within a 7-day window in the 12-month double-blind period.

Source: ISS Table 14j-7.2

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、いずれの投与群でもベースライン時に ALT、AST 又は総ビリルビンの検査結果が異常であった被験者はいなかった。12 カ月時点に Hy's Law の臨床検査基準に該当する可能性がある肝機能検査値異常を認める被験者はいなかったが、プラセボ群の 1 例（1.2%）は ALT 又は AST が ULN の 3 倍超の基準を満たし、プラセボ群の 1 例（1.2%）は総ビリルビンが ULN の 2 倍超の基準を満たした（PA CSR 20110174 表 14-7.20）。

Hy's Law の臨床検査基準に該当する可能性がある肝機能検査値異常を認める日本人被験者又は ALT、AST 若しくは総ビリルビンの検査結果が 12 カ月時点に異常であった日本人被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14j 7.20）。

3.8　免疫原性（抗ロモソズマブ抗体産生）

抗ロモソズマブ抗体陽性被験者の PK 曝露量、安全性（過敏症、注射部位反応又は自己免疫障害等）及び有効性（BMD の変化）プロファイルは抗ロモソズマブ抗体陰性被験者と一致していることが明らかになった（モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report）。

モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report に示した別の解析では、本モジュールに含めた閉経後骨粗鬆症を対象とした第 II 相及び第 III 相試験における抗ロモソズマブ抗体の発現率は 19.9%（4289 例中 852 例）であり、中和抗体の発現率は 1.1%未満（4289 例中 46 例）であった。抗ロモソズマブ抗体が最初に発現したのはロモソズマブ初回投与の 3 カ月後であった。抗ロモソズマブ抗体は薬物動態に影響を及ぼすと考えられ、抗ロモソズマブ抗体陽性被験者では 3 カ月及び 9 カ月時点の曝露量に中等度の減少（平均値の最大 25%）が認められ、中和抗体が認められた被験者ではそれ以上の減少が認められた。12 カ月時点の曝露量は同程度（差は平均値の 10%未満）であった。ただし、これらの被験者におけるロモソズマブ濃度は抗ロモソズマブ抗体陰性被験者で認められた濃度の範囲内であった（モジュール 2.7.2 第 4.1 項）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、ロモソズマブ群の 17.8%（3689 例中 656 例）はいずれかの時点で抗ロモソズマブ抗体陽性であり、0.2%（3689 例中 6 例）はいずれかの時点で中和抗体陽性であった（ISS 表 14-8.1）。ベースライン後の結果が得られている被験者のうち、ベースライン時に陰性又はベースライン時の結果が得られていない被験者では、18.1%（3510 例中 634 例）は抗ロモソズマブ抗体陽性、0.2%（3510 例中 6 例）は中和抗体陽性であった。

本邦での申請後に得られた 20110142 試験の結果を含めたデータセットに基づくと、閉経後骨粗鬆症女性を対象にした第 II 及び第 III 相試験で、1 回以上ロモソズマブを投与された被験者の 18.7%（1166/6244 例）において、抗ロモソズマブ抗体が発現した。中和抗体は、PMO の女性を対象にした第 II 及び第 III 相 PMO 試験では全被験者の 1.0%（65/6244 例）に検出された。210 mg を月 1 回投与された閉経後骨粗鬆症女性の抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体の発現率は治験全体と同程度であり、それぞれ 18.1%（5914 例中 1072 例）及び 0.8%（5914 例中 50 例）であった（モジュール 5.3.5.3 Integrated Immunogenicity Report 及び FA CSR 20110142 表 14f-10.1.4）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団では、抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の発現状況と過敏症、注射部位反応又は自己免疫障害に関連すると考えられる有害事象との関係を評価した。過敏症及び自己免疫障害に関連すると考えられる有害事象は、抗ロモソズマブ抗体又は中和

抗体の発現状況にかかわらず、ロモソズマブ投与被験者でおおむね同様であり、プラセボ投与被験者でも同様であった（表 62）。注射部位反応の有害事象は、抗ロモソズマブ抗体の発現状況にかかわらずロモソズマブ群でプラセボ群よりも高頻度に発現した。

表 62　プラセボ及びロモソズマブ 210 mg QM 投与被験者における 15 カ月時点までの抗体の発現状況別の 12 カ月間の二重盲検期間中の治療下で発現した注射部位反応、過敏症及び自己免疫障害の発現率（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）

		All Romosozumab 210 mg QM Subjects		
Adverse Event of Interest	Placebo (N = 3689) n (%)	ADA Negative (N = 2821) n (%)	ADA Positive Binding (N = 669) n (%)	ADA Positive Neutralizing (N = 27) n (%)
Hypersensitivity	253 (6.9)	197 (7.0)	48 (7.2)	1 (3.7)
Injection site reactions	107 (2.9)	141 (5.0)	46 (6.9)	2 (7.4)
Autoimmune disorders	33 (0.9)	26 (0.9)	5 (0.7)	0 (0.0)

ADA = antidrug antibody; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N (placebo) = number of subjects in the analysis set; N (romosozumab) = number of subjects in the analysis set and with at least 1 post-baseline antiromosozumab antibody data through month 15; QM = once monthly

Antiromosozumab antibodies were not tested in subjects randomized to placebo.

Hypersensitivity includes only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in standardized MedDRA queries (SMQ).

Injection site reaction includes only treatment-emergent adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.

Autoimmune disorder includes only treatment-emergent adverse events from the MedDRA high level group term of Autoimmune disorders.

Source: Modified from ISS Table 14-8.2.1 and ISS Table 14-8.2.2

PMO 安全性解析対象集団の結果は、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団とおおむね同様であった（ISS 表 14-8.3.1～ISS 表 14-8.3.8）。

再投与

20060326 試験の 12 カ月間のロモソズマブ再投与期間（36～48 カ月時点）に、それまで抗ロモソズマブ抗体陰性であった 139 例中 2 例（1.4%）で抗ロモソズマブ抗体陽性が認められた。36 カ月時点来院時には 8 例が抗ロモソズマブ抗体陽性であり、このうち 5 例が再投与期間は陽性であった。36 カ月時点に 2 例が中和抗体陽性であり、このうち 1 例は再投与期間も陽性のままであった。それまで抗体陰性であった被験者で再投与期間中に中和抗体が陽性になった被験者はいなかった（20060326 試験第 11.2.4 項）。

抗体の発現状況別有害事象発現率は、抗体陽性被験者と抗体陰性被験者で同程度であった（それぞれ 73.7%及び 84.8%）（CSR 20060326 第 12.2.4 項）。

20060326 試験の 72 カ月時点の追跡解析

20060326 試験の 72 カ月時点の解析には、再投与期中（36～48 カ月時点）にロモソズマブ 210 mg を QM 投与された被験者に 51 カ月時点までに抗ロモソズマブ抗体が発現したかどうかを確認する目的で、ロモソズマブ追跡期（48～51 カ月時点）に得られたデータが含まれている。これにより、ロモソズマブは血清検体から消失していることから、循環血中のロモソズマブの干渉を受けることなく、適切に抗体を検出することが可能であった。48 カ月時点に 10 例がロモソズマブに陽性反応を

示し、このうち 2 例は 51 カ月時点に反応が持続しており、反応の消失について治験実施計画書に従って 1 年間追跡した。

再投与期にロモソズマブ 210 mg を初回投与された被験者では、51 カ月時点における抗ロモソズマブ抗体の発現率はプラセボ／デノスマブ群で 20.0%であったのに対し、36 カ月時点までにプラセボ／プラセボ群、ロモソズマブ／プラセボ群又はロモソズマブ／デノスマブ群では 25.0%に抗体が発現した。プラセボ／デノスマブ投与後の再投与期にロモソズマブを投与された 1 例を除き、36 カ月時点以降に中和抗体は検出されなかった。（6.7%；表 63 ; Supplemental CSR 20060326 第 7.3 項）。

表 63　抗ロモソズマブ抗体の要約－再投与期に投与された被験者
（20060326 試験、72 カ月最終解析、安全性解析対象集団）

	Plc-Plc-Romo (N = 12)	Plc-Dmab-Romo (N = 15)	Romo-Plc-Romo (N = 72)	Romo-Dmab-Romo (N = 68)
Subjects with an on-study result	12	15	72	68
Total antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive at anytime	3 (25.0)	3 (20.0)	18 (25.0)	17 (25.0)
Neutralizing antibody positive at anytime	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (5.6)	2 (2.9)
Subjects with a result pre or at month 36	5	11	72	68
Pre or at month 36 antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive pre or at month 36	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (25.0)	15 (22.1)
Neutralizing antibody positive pre or at month 36	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (2.9)
Subjects with a post month 36 result	12	15	72	68
Developing antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive post month 36 with a negative or no result at month 36	3 (25.0)	3 (20.0)	2 (2.8)	6 (8.8)
Transient[a]	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (1.4)	2 (2.9)
Neutralizing antibody positive post month 36 with a negative or no result at month 36	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)[b]
Transient[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Dmab = denosumab; N = Number of subjects who were enrolled in the retreatment phase; Plc = placebo; Romo = romosozumab
Percentages are based on number of subjects entering the retreatment phase.

[a] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study phase.

[b] One subject was inadvertently not assessed in the neutralizing antibody bioassay at month 51 at the time of database lock. This subject had a positive neutralizing antibody result when the error was noted and the sample analyzed at later timepoint

Source: Supplemental CSR 20060326 Table 14t-8.2.4.5

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ロモソズマブを投与され、かつ投与期間の検査結果がある被験者の抗ロモソズマブ抗体の発現率は、抗ロモソズマブ抗体 20.8%、中和抗体 0.0%であった（表 64）。被験者の 3 例（1.0%）はベースライン時に既に抗ロモソズマブ抗体陽性であった。ベースライン時に中和抗体が検出された被験者はいなかった。ベースライン後の結果がある被験者では、ロモソズマブ群の 19.8%に抗ロモソズマブ抗体が発現した（8.1%は一過性）。ベースライン後に中和抗体が発現した被験者はいなかった（表 64）。

表 64　抗ロモソズマブ抗体の要約
（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

	20070337	20101291	Total
	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 245)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 63)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 308)
Subjects with an on-study result[a]	245	63	308
Total antibody incidence - n (%)			
Binding antibody positive at anytime	50 (20.4)	14 (22.2)	64 (20.8)
Neutralizing antibody positive at anytime	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with a result at baseline	243	63	306
Pre-existing antibody incidence - n (%)			
Binding antibody positive at or before baseline	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.0)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with a postbaseline result	239	63	302
Developing antibody incidence - n (%)			
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	47 (19.2)	14 (22.2)	61 (19.8)
Transient[b]	19 (7.8)	6 (9.5)	25 (8.1)
Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects in the analysis set; PMO = postmenopausal osteoporosis; SC = subcutaneously

[a] Subjects considered on-study after signing informed consent

[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period

Source: ISS Table 14j-8.1

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の発現状況と過敏症、注射部位反応又は自己免疫障害に関連のある有害事象との関係を評価した。過敏症及び自己免疫障害に関連のある有害事象は、抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の発現状況にかかわらず、ロモソズマブ投与被験者でおおむね同様であり、プラセボ投与被験者でも同様であった（表 65）。注射部位反応の有害事象は、抗ロモソズマブ抗体の発現状況にかかわらずロモソズマブ群でプラセボ群よりも高頻度に発現した。

表 65　15 カ月時点までの抗体の発現状況別及び基本語別の 12 カ月の二重盲検期間における注射部位反応、過敏症及び自己免疫障害の発現率（プラセボ群合計及びロモソズマブ群合計）（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団、日本人被験者）

		All Romosozumab 210mg QM Subjects			
Adverse Event of Interest Preferred Term	Placebo Total n (%)	Antibody Negative n (%)	Pre-existing n (%)	Developing n (%)	Total n (%)
Binding Antibody Positive, N	307	229	3	70	73
Number of subjects reporting TEAEs	45 (14.7)	32 (14.0)	0 (0.0)	10 (14.3)	10 (13.7)
Hypersensitivity (SMQ)	38 (12.4)	23 (10.0)	0 (0.0)	6 (8.6)	6 (8.2)
Injection site reactions (EOI)	4 (1.3)	7 (3.1)	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (4.1)
Autoimmune disorders	5 (1.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
Neutralizing Antibody Positive, N	307	68	0	2	2
Number of subjects reporting TEAEs	45 (14.7)	10 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity (SMQ)	38 (12.4)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reactions (EOI)	4 (1.3)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autoimmune disorders	5 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EOI = event of interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N (placebo) = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in the 12-month period; N (romosozumab) = number of subjects who received ≥ 1 dose of romosozumab and with ≥ 1 post-baseline antiromosozumab antibody data through month 15; SMQ = Standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event

Antiromosozumab antibodies were not tested in subjects randomized to placebo.
Hypersensitivity includes only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in standardized MedDRA queries (SMQ).
Injection site reaction includes only treatment-emergent adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.
Autoimmune disorder includes only treatment-emergent adverse events from the MedDRA high level group term of Autoimmune disorders.
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 18.1.
Source: ISS Table 14j-8.2.1, Table 14j-8.2.2

男性骨粗鬆症集団

20110174 試験では、ロモソズマブを投与され、かつ投与期間の検査結果がある被験者 161 例のベースライン後の各治験来院時における抗ロモソズマブ抗体の発現率は、抗ロモソズマブ抗体 18.0%、中和抗体 0.0%であった（PA CSR 20110174 表 14-10.1.1）。1 カ月時点に抗ロモソズマブ抗体が検出された被験者はいなかった。3 カ月、6 カ月及び 12 カ月時点に、それぞれ被験者の 4.4%、16.9%及び 13.2%に抗ロモソズマブ抗体が発現した。12 カ月時点までの測定時点に中和抗体陽性であった被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14-10.1.2）。

20110174 試験の日本人被験者では、ロモソズマブを投与され、かつ投与期間の検査結果がある被験者 17 例のベースライン後の各治験来院時における抗ロモソズマブ抗体の発現率は、抗ロモソズマブ抗体 17.6%、中和抗体 0.0%であった（PA CSR 20110174 表 14j-10.1.1）。1 カ月及び 3 カ月時点に抗ロモソズマブ抗体が検出された被験者はいなかった。6 カ月及び 12 カ月時点に、それぞれ被験者の 11.8%及び 6.3%に抗ロモソズマブ抗体が発現した。12 カ月時点までの測定時点に中和抗体陽性であった被験者はいなかった（PA CSR 20110174 表 14j-10.1.2）。

15 カ月時点までの抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の発現状況と過敏症、注射部位反応又は自己免疫障害に関連のある有害事象との関係を評価した（表 66）。過敏症及び自己免疫障害に関連のある有害事象は、抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体の発現状況にかかわらず、ロモソズマブ投与被験者で報告され、プラセボ投与被験者でも報告された。

表 66　15 カ月時点までの抗ロモソズマブ抗体の発現状況別及び基本語別の注射部位反応、過敏症及び自己免疫障害の有害事象の発現率
（20110174 試験、安全性解析対象集団）

		All Romosozumab Subjects			
Adverse Event of Interest Preferred Term	Placebo Total n (%)	Antibody Negative n (%)	Pre-existing n (%)	Developing n (%)	Total n (%)
Binding Antibody Positive, N	81	130	4	28	32
Number of subjects reporting TEAEs	8 (9.9)	13 (10.0)	1 (25.0)	3 (10.7)	4 (12.5)
Hypersensitivity (SMQ)	4 (4.9)	6 (4.6)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (6.3)
Injection site reactions (EOI)	3 (3.7)	6 (4.6)	1 (25.0)	2 (7.1)	3 (9.4)
Autoimmune disorders	1 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutralizing Antibody Positive, N	81	28	0	1	1
Number of subjects reporting TEAEs	8 (9.9)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity (SMQ)	4 (4.9)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reactions (EOI)	3 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autoimmune disorders	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EOI = event of interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N (placebo) = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product in the 12-month period; N (romosozumab) = number of subjects who received ≥ 1 dose of romosozumab and with ≥ 1 post-baseline antiromosozumab antibody data through month 15; SMQ = Standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event

Antiromosozumab antibodies were not tested in subjects randomized to placebo.

Hypersensitivity includes only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in standardized MedDRA queries (SMQ).

Injection site reaction includes only treatment-emergent adverse events as a result of Amgen-defined MedDRA search strategies.

Autoimmune disorder includes only treatment-emergent adverse events from the MedDRA high level group term of Autoimmune disorders.

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary version 19.0.

Source: FA CSR 20110174 Table 14f-10.1.3 and Table 14f-10.1.4

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項には個々の臨床試験で得られた所見の要約を示す。バイタルサイン及び身体的所見に関して、有害事象としてベースラインからの臨床的に重要な変化を有害事象として報告した。

4.1 バイタルサイン及び心電図

個々の治験におけるバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、体重及び BMI の平均値）及び心電図の解析から、ロモソズマブの臨床的に重要な影響は示されなかった。バイタルサインの絶対値及びベースラインからの変化は個々の治験総括報告書に示し、併合解析のために統合はしなかった（表 67）。

ロモソズマブによる human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネル阻害によって心再分極が遅延する可能性は低い、これは主にロモソズマブの物理的サイズは約 150 kD であり、hERG を介した電流を含め、*in vivo* で心臓イオンチャネルを大きなタンパク医薬（特にモノクローナル抗体）が阻害する可能性は低いためである（Vargas et al, 2008）。テレメトリー装着覚醒カニクイザルに 300 mg/kg まで単回静脈内投与し 14 日間のモニタリングを行った結果、ロモソズマブによる心電図変化は認められなかった。210 mg QM 投与時の臨床曝露量に対する AUC 及び C_{max} 曝露量比はそれぞれ最大 32 倍及び 210 倍であった。サルを用いた 1 及び 6 カ月間反復投与毒性試験では、300 mg/kg までの静脈内投与でロモソズマブによる心電図又は血圧の変化は認められなかった（モジュール 2.6.2 第 4.2 項で検討）。

心電図データは個々の治験総括報告書に示し、併合解析を実施しなかった（表 67）。個々の治験における心電図の解析から、ロモソズマブの臨床的に重要な影響は示されなかった。

ヒト初回試験（200602200 試験）では、健康な男性（N＝16）及び閉経後女性（N=56）にロモソズマブ（0.1～10 mg/kg）若しくはプラセボを単回皮下投与、又はロモソズマブ（1～5 mg/kg）若しくはプラセボを単回静脈内投与した。合計 54 例にロモソズマブ、18 例にプラセボを投与した。心電図評価には全 72 例の評価を含めた。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

第 Ib 相反復投与試験（20060221 試験）では、低骨量の健康な男性又は閉経後女性にロモソズマブ 1 mg/kg を 2 週間ごと（Q2W）に 6 回又はロモソズマブ 3 mg/kg を 4 週間ごと（Q4W）に 3 回皮下投与して検討し、さらに低骨量の健康な閉経後女性にロモソズマブ 2 mg/kg Q4W を 3 回又はロモソズマブ 2 mg/kg Q2W を 6 回皮下投与して検討した。合計 36 例にロモソズマブ、12 例にプラセボを投与した。心電図評価には全 48 例を評価した。投与後の Fridericia 補正法により補正した QTc（QTcF）若しくは Bazett 補正法により補正した QTc（QTcB）の最大値が 480 msec を超えた被験者、又は QTcF 若しくは QTcB の最大変化（ベースラインと比較）が 60 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化が 30～60 msec を超えた被験者は、ロモソズマブ投与被験者ではそれぞれ 36 例中 7 例（19%）及び 36 例中 7 例（19%）、プラセボ投与被験者ではそれぞれ 12 例中 2 例（17%）及び 12 例中 1 例（8%）であった。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

第 Ib 相 20[redacted]0223 試験では、1 年間以上アレンドロネート（70 mg QW）投与を受けていた低骨量の閉経後女性を、アレンドロネートを継続投与する群（A 群、n=10）又はアレンドロネートを中止

してロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与する群（B 群、n=24）に無作為に割り付けた。また、未治療被験者群にはロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与した（C 群、n=6）。投与後に最大 QTcF 又は QTcB 値が 480 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化が 60 msec を超えた被験者は、A 群でそれぞれ 0 例及び 10 例中 1 例（10%）、B 群でそれぞれ 24 例中 1 例（4%）及び 24 例中 1 例（4%）、C 群でそれぞれ 6 例中 1 例（17%）及び 6 例中 1 例（17%）であった。QTcF 及び QTcB のベースラインからの最大変化が 30～60 msec を超えた被験者は、A 群でそれぞれ 10 例中 3 例（30%）及び 10 例中 4 例（40%）、B 群でそれぞれ 24 例中 4 例（17%）及び 24 例中 7 例（29%）、C 群でそれぞれ 6 例中 1 例（17%）及び 6 例中 1 例（17%）であった。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

第 Ib 相 20090153 試験では、24 例の低骨量の健康な閉経後女性にロモソズマブ 3 mg/kg 又はプラセボ Q4W を 3 回皮下投与して検討した。合計 12 例にロモソズマブ、12 例にプラセボを投与した。心電図評価には全 24 例の評価を含めた。投与後の最大 QTcF 若しくは QTcB 値が 480 msec を超えた被験者、又は QTcF 若しくは QTcB のベースラインからの最大変化が 30 msec を超えた被験者はいなかった。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

第 I 相 20090378 試験では、健康な日本人及び外国人閉経後女性にロモソズマブ 1、3 及び 5 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与して検討した。合計 22 例にロモソズマブ、8 例にプラセボを投与した。心電図評価には全 30 例を評価した。投与後の最大 QTcF 若しくは QTcB 値が 480 msec を超えた被験者、又は QTcF 若しくは QTcB のベースラインからの最大変化が 30 msec を超えた被験者はいなかった。臨床的に重要と考えられる心電図のパターン又は傾向は認められなかった。

第 IIa 相 20060326 試験では、閉経後骨粗鬆症を対象に複数の用量と投与頻度でロモソズマブ単独投与の安全性及び有効性を検討した（12 カ月間の主要解析データ）。本治験では合計 255 例にロモソズマブを投与した。QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。ロモソズマブ群の 3 例（1 例は 210 mg QM 群、2 例は 70 mg QM 群）の QTcB は 500 msec を超えていた。これらの被験者のいずれにも不整脈、低カルシウム血症、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の有害事象は認められず、これらの全被験者に上記所見の原因と考えられる心既往歴があった。210 mg QM 群の 1 例は、9 カ月時点に QTcB が 509 msec であった。この被験者はスクリーニング時に QTcB が 491 msec、Day 1 に QTc が 478 msec、463 msec 及び 363 msec、1 カ月時点に QTc が 468 msec、3 カ月時点に QTc が 485 msec、12 カ月時点に QTc が 479 msec であった。9 カ月時点における QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化は 60 msec 超（それぞれ 74 msec 及び 64 msec）であり、12 カ月時点に短縮した（それぞれ 44 msec 及び 46 msec）。被験者には高血圧及び喘息の既往があり、投与期間に心血管系有害事象はなかった。70 mg QM 群の 1 例は 12 カ月時点に QTcB が 506 msec であった。この被験者はスクリーニング時に QTc が 422 msec、Day 1 に QTc が 436 msec、441 msec 及び 460 msec、1 カ月時点に QTc が 413 msec、3 カ月時点に QTc が 445 msec、9 カ月時点に QTc が 486 msec であった。12 カ月時点に QTcB はベースラインより 60 msec、QTcF はベースラインより 47 msec 長かった。被験者には心不快感の既往があり、Day 49 に大動脈狭窄及び高コレステロール血症、並びに Day 268 に高血圧の有害事象が認められた。70 mg QM 群の 1 例は、12 カ月時点に QTcB が 504 msec であった。この被験者は Day 1 に QTc が 453 msec、454 msec 及び 462 msec、1 カ月時点に QTc が 476 msec、3 カ月時点に QTc が 485 msec、9 カ月時点に QTc が 498 msec であった。被験者には高血

圧、うつ病、双極性障害、慢性閉塞性肺疾患、高コレステロール血症、パーキンソン病安静時振戦及び環境アレルギーの既往があった。QT 延長に関連する可能性がある併用薬（Olsen, 2005）はフルオキセチン（2004 年の治験組入れ前に開始）及びアジスロマイシン（Day 51～55 に気管支炎の有害事象に対して、Day 331～335 に上気道感染の有害事象に対して）などであった。QTcB 及び QTcF のベースラインから 60 msec を超える変化はロモソズマブ群の 4 例で認められ、210 mg QM 群の 3 例及び 210 mg 3 カ月ごと（Q3M）群の 1 例であった。210 mg QM 群の 1 例は 1 カ月時点に心電図を 2 回実施し、QTc のベースラインからの変化が異なっていた。この被験者の QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化は、一方の心電図では 60 msec 未満（それぞれ 31 msec）、もう一方の心電図では 60 msec 超（それぞれ 68 msec 及び 67 msec）であった。9 カ月時点に心電図で QTc が 500 msec 超かつ QTc のベースラインからの変化が 60 msec 超であった前述の 210 mg QM 群の被験者を除き、その他の被験者で QTc 間隔が 500 msec を超える変化は認められなかった。関連する心血管系事象はなかった。

表 67　個々の治験総括報告書におけるバイタルサイン及び心電図データの記載箇所

Study	Vital Signs	ECGs
20070337	Table 14-8.1.1 to Table 14-8.1.7	ND
20080289	Table 14-8.1.1	ND
20060326	Month 12: Table 14p-8.1.1 to Table 14p-8.1.8 and Table 14p-8.2.1 to Table 14p-8.2.8, Table 14p-8.3.3, Table 14p-8.3.4, Table 14p-8.4.3, Table 14p-8.4.4 Month 24: Table 14q-8.1.1 to Table 14q-8.1.8 and Table 14q-8.2.1 to Table 14q-8.2.8, Table 14q-8.3.3, Table 14q-8.3.4, Table 14q-8.4.3, Table 14q-8.4.4	Month 12: Table 14p-8.3.1, Table 14p-8.3.2, Table 14p-8.3.5, Table 14p-8.4.1, Table 14p-8.4.2, Table 14p-8.4.5, Table 14p-8.5.1, Table 14p-8.5.2, Table 14p-8.6.1, Table 14p-8.6.2 Month 24: Table 14q-8.3.1, Table 14q-8.3.2, Table 14q-8.3.5, Table 14q-8.4.1, Table 14q-8.4.2, Table 14q-8.4.5, Table 14q-8.5.1, Table 14q-8.5.2, Table 14q-8.6.1, Table 14q-8.6.2
20101291	Table 14-8.1.1 to Table 14-8.1.4	ND
20120156	Table 14-8.5.1 to Table 14-8.5.4	ND
20060220	Listing 20	Listing 7
20060221	Listing 13	Table 14-8.1, Table 14-8.2, Listing 8
20[redacted]0223	Listing 13	Table 14-8.1, Table 14-8.2, Table 14-8.3, Listing 8
20090153	Listing 14	Table 14-8.1.1, Table 14-8.1.2, Table 14-8.2.1, Table 14-8.2.2, Listing 9.1, Listing 9.2
20090378	Listing 17	Listing 12.1 to Listing 12.3
20[redacted]1180	Listing 14-7.1	Listing 14-7.8, Listing 14-7.8.1
20110174	Table 14-8.1	ND
20110253	Table 14-8.1.1, Table 14-8.1.2, Listing 16-7.5	Listing 16-7.1
20110227	Listing 16-7.5	Listing 16-7.6
20[redacted]0274	Listing 16-2.8.6	Listing 16-2.8.7
20[redacted]0277	Listing 16-7.5	Listing 16-7.6
20[redacted]0418	Section 12.8	ND[a]
20[redacted]0197	Section 12.8	ND

ECG = electrocardiogram; ND = not done.

[a] ECG measurements were conducted as standard of care for routine safety monitoring only; data were not analyzed.

4.2　聴覚に関するサブスタディ

過骨症で起こりうる事象は顔面下垂、しびれ感、又は聴覚若しくは視覚の変化を含む神経圧迫である。20070337 試験には、難聴（聴器毒性に関する米国音声言語聴覚協会の基準：［1］単一周波

数で 20 dB 以上の難聴、［2］2 つの隣接周波数で 10 dB 以上の難聴又は［3］これまでに反応が得られた 3 つの連続周波数で反応が消失　を満たす被験者と定義）の発現率及び聴覚閾値のベースラインからの平均変化量（純音聴力平均のベースラインからの変化として評価）について、12 カ月間のロモソズマブ投与後の影響をプラセボと比較することを目的として 498 例を対照とした聴覚に関するサブスタディが含まれていた。ベースライン時の難聴の罹患率はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であり、純音聴力平均のベースラインからの平均変化量で評価した 12 カ月時点における聴覚閾値の平均変化量に、ロモソズマブ群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。詳細な結果は 20070337 試験第 12.8.5 項に示す。

20070337 試験の聴覚に関するサブスタディに組み入れられた日本人被験者はいなかった。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における過骨症の有害事象の発現率は第 2.1.4.5 項で検討する。

4.3　BMD T スコア

ヒト遺伝性疾患である硬結性骨化症及び van Buchem 病は、生涯にわたるスクレロスチンの欠損が原因であり、BMD の顕著な増加を引き起こす可能性がある。12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団において BMD が過剰に増加する可能性を腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアのベースラインからの変化を評価することで検討した。ベースライン後の腰椎の最大 T スコアが 2 超であった被験者はロモソズマブ群で 0.4%、プラセボ群で 0.1%未満であり、これらの被験者のうち 1 例（ロモソズマブ群）のみがベースライン後の腰椎の最大 T スコアが 3 超であった（ISS 表 14-7.6.1）。ベースライン後の大腿骨近位部又は大腿骨頸部の最大 T スコアが 2 超であった被験者はいなかった（ISS 表 14-7.6.2 及び ISS 表 14-7.6.3）。ベースライン後の BMD スコアが 2 超まで増加した被験者で過骨症の随伴する有害事象はなかった（第 2.1.4.5 項）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における過骨症の有害事象の発現率は第 2.1.4.5 項で検討する。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者では、ベースライン後の腰椎の最大 T スコアが 2 超であった被験者はロモソズマブ群で 0.3%、プラセボ群で 0.0%であり、ベースライン後の腰椎の最大 T スコアが 3 超であった被験者はいなかった（ISS 表 14j-7.6.1）。ベースライン後の大腿骨近位部又は大腿骨頸部の最大 T スコアが 2 超であった被験者はいなかった（ISS 表 14j-7.6.2 及び ISS 表 14j-7.6.3）。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者における過骨症の有害事象の発現率は第 2.1.4.5 項で考察する。

4.4　骨質

20070337、20060326 及び 20080289 試験には、新たな骨及び骨質の形成を評価する骨組織学的サブスタディが含まれていた。詳細な結果はモジュール 2.7.3 及び個々の治験総括報告書に示す。

20070337 試験の骨生検サブスタディには 139 例が含まれ、目的は骨組織学及び骨形態計測に基づく 2 カ月時点のロモソズマブ投与後の影響をプラセボと比較すること、骨組織学パラメータ、骨形態計測及びマイクロコンピュータ断層撮影に基づく 12 カ月時点のロモソズマブの投与後の影響をプラセボと比較すること、さらに骨組織学パラメータ、骨形態計測及びマイクロコンピュータ断層撮影に基づく 24 カ月時点のロモソズマブ／デノスマブ投与後の影響をプラセボ／デノスマブと比較評価することであった。2 カ月、12 カ月及び 24 カ月時点の組織学的に評価可能なすべての生検から、層板骨、石灰化及び類骨は正常であることが明らかになった。骨軟化症、骨髄線維症又は臨床的に重要な骨髄異常の徴候は認められなかった。ロモソズマブ後にデノスマブを投与した 1 例の 24 カ月時点の骨生検では、微小仮骨の形成を示唆する腸骨稜先端の綿状骨が認められ、非病理的過程と一致していた。その他の生検で綿状骨は認められなかった（20070337 試験第 10.5.1 項）。

2 カ月時点に骨形成パラメータの上昇が確認された一方で、12 カ月時点の動的及び静的形成パラメータから海綿領域の骨リモデリング率低下による骨形成の低下が示され、骨形成の自己制御と一致していた。2 カ月時点と同様に、ロモソズマブ群では浸食面及び破骨細胞面がプラセボと比較して顕著に少なく、骨吸収が持続的に抑制されていることを示していた。両群にデノスマブを 12 カ月間投与後 24 カ月時点までに、組織形態計測パラメータにロモソズマブ群とプラセボ群で有意差は認められなかった（20070337 試験第 10.5.2 項）。

これらの所見はその他 2 試験の骨生検サブスタディで認められた所見と一致していた（20060326 試験［6 カ月及び 12 カ月時点、n=32］及び 20080289 試験［12 カ月時点、n=4］）。

20070337 試験、20060326 試験又は 20080289 試験の骨組織学的サブスタディに組み入れられた日本人被験者はいなかった。

4.5　変形性関節症

20070337 試験には、変形性膝関節症の進行（Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index［WOMAC］スコアの合計が 100 ポイントのスケールで 10 ポイント以上増加と定義）について、12 カ月時点のロモソズマブ投与後の影響をプラセボと比較評価することを目的とした 343 例の変形性関節症サブスタディが含まれていた。追加評価には、疼痛及び身体機能に対する WOMAC のサブスケールスコアのベースラインからの変化、EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey (EQ-5D-5L VAS)で測定した患者全般評価のベースラインからの変化、12 カ月時点までの注目すべき有害事象の検索により検索された変形性関節症の有害事象が含まれた。

WOMAC 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化で評価した結果、12 カ月時点にプラセボ群と比較してロモソズマブ群で変形性膝関節症の顕著な進行は認められなかった。変形性膝関節症の悪化（WOMAC スコアの合計が 10 ポイント超増加と定義）の発現率も、12 カ月時点にロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。EQ-5D-5L VAS を用いた被験者による健康状態の自己評価では、ロモソズマブ群はベースラインから平均 2.09 増加、プラセボ群は平均 1.10 増加した（スコアが高いほど全身健康状態が良好であることを示す）。詳細な結果は 20070337 試験第 12.8.6 項に示す。

20070337 試験の変形性関節症サブスタディ及び 12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における変形性関節症の有害事象の発現率は第 2.1.4.6 項で検討する。

20070337 試験の変形性関節症サブスタディに組み入れられた日本人被験者はいなかった。

4.6 除脂肪体重

スクレロスチンノックアウトマウスを用いた試験で筋量の減少が最近報告された。骨格筋ではスクレロスチンの発現はみられないことから、この結果の根拠は不明である。一方、非臨床試験の結果より、スクレロスチンの欠如又は阻害は筋量に悪影響を及ぼさないことが裏付けられている（モジュール 2.6.2 第 3.4.10 項）。硬結性骨化症患者で筋肉減少症は報告されていない（Hamersma et al, 2003）。

筋肉のサイズ又は機能の評価は行われていないが、前腕及び全身の二重エネルギーX 線吸収測定（DXA）並びに高解像度末梢骨定量的コンピュータ断層撮影（HR pQCT、画像 I）サブスタディに参加した 20070337 試験の 83 例について除脂肪組織量を算出した。ロモソズマブ 210 mg 又はプラセボを 1 年間投与した結果、プラセボ群では除脂肪組織量がベースラインから 0.3%増加したが、ロモソズマブ群ではベースラインから 1.6%減少した。この減少はわずかであり身体の機能に悪影響を及ぼさないと推測されるが、除脂肪組織量の減少が及ぼす影響については更なる検討が必要である。

DXA は骨、脂肪及び除脂肪組織量の変化に比較的鋭敏である（Chan, 1992）。しかし、これらの要素のいずれかが顕著に変化した場合は、測定結果が不正確になる可能性がある。例えば、DXA 検査のシミュレーションでは、骨外の脂肪組織量の変動が骨の骨密度（BMD）値とは無関係に BMD の測定値に影響を及ぼすことが示されている（Bolotin, 2007）。同様に、ロモソズマブが除脂肪組織量の減少を引き起こしたかのように見える程に、ロモソズマブが骨に対して効果を示した可能性も考えられる。DXA 検査では、骨と軟部組織の X 線の吸収率の差により骨組織の範囲、骨塩量（BMC）及び BMD を測定する。脂肪組織量と脂肪以外の軟部組織量は、全体重から骨組織量を除いた体重を算出し、脂肪組織と脂肪以外の軟部組織の割合からそれぞれの組織量を算出する。骨の周辺部位は、筋肉が骨に結合しており脂肪組織に対する脂肪以外の軟部組織の割合が最も高い部位である。したがって、薬剤が DXA 検査で骨組織の領域を拡大させると、脂肪以外の軟部組織の割合が高い部位の領域が減少し、全身の除脂肪組織量が減少したような結果を示す可能性がある。ロモソズマブ 210 mg 又はプラセボを 1 年間投与した結果、プラセボ群では骨量がベースラインから 0.1%減少したが、ロモソズマブ群ではベースラインから 3.0%増加した。また、ロモソズマブから切り替えて 12 カ月時点から 24 カ月時点までデノスマブを投与した結果、骨量がさらに増加し、除脂肪組織量はさらに減少した。同様に、プラセボから切り替えて 12 カ月時点から 24 カ月時点までデノスマブを投与した被験者では、骨量が 0.1%の減少から 1.7%の増加に転じ、除脂肪組織量は 0.3%の増加から 0.7%の減少に転じた（表 68）。この結果は、ロモソズマブを 1 年間投与したときの DXA 検査の除脂肪組織量の減少が、骨量増加の影響である可能性を支持していると考える。

表 68　全身 DXA 検査値のベースラインからの変化量（20070337 試験）

Parameter	BMC		BMD		Bone Area		Fat Tissue		Lean Tissue		Weight	
Group	Romo	PBO	Romo	PBO	Romo	PBO	Romo	PBO	Romo	PBO	Romo	PBO
Month 6	4.7	- 0.1	2.3	0.1	2.1	- 0.4	1.1	- 3.4	- 0.7	0.6	- 0.8	- 0.6
Month 12	5.9	- 0.3	3.0	0.2	3.0	- 0.1	2.7	- 5.3	- 1.6	0.3	- 1.1	- 1.4
Month 18	7.3	0.7	3.8	0.9	3.4	- 0.3	3.4	- 1.5	- 2.7	0.3	- 1.1	- 0.9
Month 24	8.0	3.3	4.3	1.5	3.3	1.7	2.4	1.2	- 2.4	- 0.7	- 0.4	- 1.0

BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density; PBO = placebo followed by denosumab; Romo = romosozumab followed by denosumab; SC = subcutaneously

Note: For these analyses, subjects received either romosozumab or placebo SC monthly for 12 months, followed by denosumab SC every 6 months for 12 months.

Sources: ad hoc analysis tables: Table 14q-4.1.522; Table 14q-4.2.501; Table 14q-4.2.502; Table 14q-4.1.523; Table 14q-42.503. Table 10-7 of study 20070337.

20070337 試験の 12 カ月間の二重盲検期間中、ベースラインからの体重の変化を含め、ロモソズマブ群とプラセボ群の体重は同程度であった（20070337 試験の表 14-8.1.5）。

有害事象の狭域検索を利用した場合、12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団で筋肉減少症様事象の発現率はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度（0.7%、0.8%）であった（ISS 表 14-6.5.500）。有害事象の広域検索を利用した場合の発現率も同程度（5.8%、5.7%）であった（ISS 表 14-6.5.501）。狭域検索を利用した場合、高頻度にみられた有害事象はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度の割合であった：筋力低下（0.5%、0.5%）。広域検索を利用した場合、高頻度にみられた有害事象はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度の割合であった：無力症（2.2%、2.2%）。

20070337 試験の前腕及び全身の DXA 並びに HR pQCT（画像 I）サブスタディに組み入れられた日本人被験者はいなかった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象は性別、年齢、人種、ベースライン時の BMI、地域及びビスホスホネート治療からの切り替えの有無によるサブグループ別に解析した。これらのサブグループの有害事象プロファイルは全被験者集団とおおむね同様であった。

RI、妊娠、過量投与、投与中止及び中止後の再投与等、その他の特別な患者集団及び状況下における安全性についても本項で検討する。

5.1　内因性要因

5.1.1　性別

閉経後骨粗鬆症女性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）及び骨粗鬆症男性（20110174 試験）に発現した有害事象を表 69 に要約する。有害事象の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性（ロモソズマブ群 78.4%、プラセボ群 79.6%）と骨粗鬆症男性（ロモソズマブ群 75.5%、プラセボ群 80.2%）で同程度であった。治験薬と関連のある有害事象は、閉経後骨粗鬆症女性ではロモソズマブ群の 16.3%、プラセボ群の 13.6%（表 23）、骨粗鬆症男性ではロモソズマブ群の 11.7%、プラセボ群の 8.6%（表 25）で報告された。

男女双方で高頻度にみられた有害事象は鼻咽頭炎（閉経後骨粗鬆症女性ではロモソズマブ群の 13.2%、プラセボ群の 12.3%；骨粗鬆症男性ではロモソズマブ群の 21.5%、プラセボ群の 27.2%）であった。男女双方で報告された有害事象は第 2.1.1 項で考察する。

重篤な有害事象の発現率は、男女双方のロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ロモソズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性ではそれぞれ 9.5%及び 8.8%、骨粗鬆症男性ではそれぞれ 12.9%及び 12.3%であった。高頻度にみられた有害事象は、閉経後骨粗鬆症女性では肺炎（ロモソズマブ群 0.5%、プラセボ群 0.3%）であり、骨粗鬆症男性では肺炎及び心筋虚血（いずれもロモソズマブ群の 2 例［1.2%］で報告され、プラセボ群では報告なし）であった。男女双方における重篤な有害事象は第 2.1.3 項で考察する。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性（ロモソズマブ群 2.9%、プラセボ群 2.6%）と骨粗鬆症男性（ロモソズマブ群 3.1%、プラセボ群 1.2%）で同程度であった。男女双方における治験薬投与中止に至った有害事象は第 2.1.4.10 項で考察する。

閉経後骨粗鬆症女性（7384 例）では、ロモソズマブ群の 29 例（0.8%）及びプラセボ群の 24 例（0.7%）に死に至った有害事象が発現した。骨粗鬆症男性（244 例）では、両投与群の各 1 例に死に至った有害事象が発現した。男女双方における死亡は第 2.1.2 項で考察する。

注目すべき有害事象に関しては、低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症、悪性又は詳細不明の腫瘍の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性（表 35）と骨粗鬆症男性（表 37）のロモソズマブ群で同程度であった。ロモソズマブ群の過敏症及び変形性関節症の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性（それぞれ 6.7%、7.9%）の方が骨粗鬆症男性（いずれの事象も 4.9%）よりもやや高かった。閉経後骨粗鬆症女性では、ONJ と判定された事象及び AFF と判定された事象が各 1 例で認められた。骨粗鬆症男性では、ONJ 又は AFF と判定された事象は報告されなかった。男女双方における注目すべき有害事象は第 2.1.4 項で考察する。

表 69　閉経後骨粗鬆症女性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）及び骨粗鬆症男性（20110174 試験）の安全性プロファイルの比較表の記載箇所

Adverse Event Category	Women (12-month Placebo-controlled)	Men (Study 20110174)
Summary of subjects incidence	ISS Table 14-6.1.1	PA CSR 20110174 Table 14-6.1.1
Adverse events by preferred term	ISS Table 14-6.2.1	PA CSR 20110174 Table 14-6.2.1
Treatment related adverse events by preferred term	ISS Table 14-6.2.3	PA CSR 20110174 Table 14-6.2.5
Serious adverse events by preferred term	ISS Table 14-6.2.2	PA CSR 20110174 Table 14-6.2.2
Adverse events leading to discontinuation of investigational product by preferred term	ISS Table 14-6.2.5	PA CSR 20110174 Table 14-6.2.3
Fatal adverse events by preferred term	ISS Table 14-6.2.9	PA CSR 20110174 Table 14-6.2.4
Summary of adverse events of interest	ISS Table 14-6.8.1	PA CSR 20110174 Table 14-6.6.1

5.1.2 ハイリスク集団

20070337 試験では骨折の危険性が高い被験者を、以下に示す日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）中の記載に基づいて選択した：腰椎 BMD が-3.3SD 未満、2 つ以上の既存椎体骨折の存在、又は半定量評価法による Grade 3（重度）の既存椎体骨折の存在。上記 3 つの基準の 1 つ以上を満たす被験者を「ハイリスク」とみなした。ハイリスク集団での安全性を評価するために、有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象及び治験又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現率に関して、20070337 試験のハイリスク集団の結果を 20070337 試験の全対象集団の結果と比較した。20070337 試験のハイリスク集団の全体的な安全性の結果から、ハイリスク集団でのロモソズマブの安全性プロファイルは全対象集団と比べて変化は認められなかった（表 70）。ハイリスク集団での有害事象の発現率は、全対象集団と同程度であり（第 2.1.8.1 項）、ロモソズマブ群とプラセボ群間でも同程度であった。

表 70　有害事象の発現率の要約（20070337 試験の 24 カ月解析）
（20070337 試験、安全性解析対象集団、ハイリスク集団）

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 1149)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 1159)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1149)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 1159)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	897 (78.1)	887 (76.5)	968 (84.2)	960 (82.8)
Serious adverse events	96 (8.4)	103 (8.9)	173 (15.1)	171 (14.8)
Leading to discontinuation of investigational product	31 (2.7)	28 (2.4)	39 (3.4)	35 (3.0)
Leading to discontinuation from study	17 (1.5)	11 (0.9)	20 (1.7)	14 (1.2)
Fatal adverse events	5 (0.4)	10 (0.9)	10 (0.9)	16 (1.4)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[a] - n (%)	156 (13.6)	202 (17.4)	179 (15.6)	221 (19.1)
Serious adverse events	4 (0.3)	7 (0.6)	5 (0.4)	12 (1.0)
Leading to discontinuation of investigational product	14 (1.2)	11 (0.9)	16 (1.4)	11 (0.9)
Leading to discontinuation from study	4 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.3)
Fatal adverse events	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; Q6M = every 6 months; QM = every month; SC = subcutaneous

[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been related to investigational product.

Source: ISS Table 14j-6.1.7

5.1.3 年齢

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における有害事象の年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）サブグループ解析の結果を ISS 表 14-6.3.2 に示す。全体として、サブグループ解析の結果から、ロモソズマブの安全性プロファイルに年齢による変化は認められていない。有害事象の発現率は年齢サブグループ間及びロモソズマブ群とプラセボ群間で同程度であっ

た。年齢が高いサブグループのロモソズマブ群で高頻度にみられた有害事象の発現率は、その年齢のプラセボ群でも高かった。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者における有害事象の年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）サブグループ解析の結果を ISS 表 14j-6.3.2 に示す。全体として、サブグループ解析の結果から、ロモソズマブの安全性プロファイルに年齢による変化は認められていない。有害事象の発現率は年齢サブグループ間及びロモソズマブ群とプラセボ群間で同程度であった。年齢が高いサブグループのロモソズマブ群で高頻度にみられた有害事象の発現率は、その年齢のプラセボ群でも高かった。

5.1.4 人種

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における有害事象の人種（白人、非白人）別サブグループ解析を ISS 表 14-6.3.3 に示す。全体として、サブグループ解析の結果から、ロモソズマブの安全性プロファイルに人種による変化は認められていない。有害事象の発現率は人種サブグループ間及びロモソズマブ群とプラセボ群間で同程度であった。全般的に、個々の有害事象はロモソズマブ群及びプラセボ群のいずれでも非白人サブグループで高頻度にみられた。

5.1.5 肥満度指数

すべての閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における有害事象の BMI 別（22.5 kg/m^2 以下、22.5～26 kg/m^2 以下、26 kg/m^2 超）サブグループ解析の結果を ISS 表 14-6.3.5 に示す。有害事象の発現率は、サブグループ間及び投与群間で同程度であった。末梢性浮腫は、いずれの投与群でも BMI が高い被験者で高頻度にみられた（22.5 kg/m^2 以下：ロモソズマブ群 1.4%、プラセボ群 1.2%；22.5～26 kg/m^2 以下：2.0%、2.2%；26 kg/m^2 超：3.5%、2.2%）。白内障は、いずれの投与群でも BMI が低い被験者で高頻度にみられた（22.5 kg/m^2 以下：ロモソズマブ群 2.3%、プラセボ群 1.6%；22.5～26 kg/m^2 以下：2.0%、1.1%；26 kg/m^2 超：1.6%、1.7%）。

日本人の閉経後骨粗鬆症集団

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団の日本人被験者における有害事象の BMI 別（19.8 kg/m^2 以下、19.8～22.3 kg/m^2 以下、22.3 kg/m^2 超）サブグループ解析の結果を ISS 表 14j-6.3.5 に示す。有害事象の発現率は、BMI が 19.8 kg/m^2 以下の被験者（ロモソズマブ群 72.3%、プラセボ群 67.7%、以下同順）で、BMI が 19.8～22.3 kg/m^2 以下の被験者（88.2%、77.0%）及び 22.3 kg/m^2 超の被験者（81.6%、83.2%）に比べ低かった。便秘の発現率は、ロモソズマブ群では BMI が高い被験者の方が高かった（19.8 kg/m^2 以下：ロモソズマブ群 4.5%、プラセボ群 5.1%；19.8～22.3 kg/m^2 以下：5.4%、8.0%；22.3 kg/m^2 超：10.7%、6.3%）。白内障の発現率は、BMI が高い被験者の方が高かった（19.8 kg/m^2 以下：ロモソズマブ群 3.6%［4 例］、プラセボ群 0.0%；

19.8～22.3 kg/m^{2}以下：1.1%［1例］、1.8%［2例］；22.3 kg/m^{2}超：6.8%［7例］、6.3%［6例］）。その他の有害事象の発現率にBMIに関連した一定の傾向は認められなかった。

5.1.6 腎機能障害

第I相20110227試験は、腎機能障害患者におけるロモソズマブの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で24例の被験者（健康被験者8例、ステージ4の腎機能障害患者又は血液透析を必要とするステージ5の慢性腎臓病［CKD］患者各8例）を対象に実施した。24例すべてにロモソズマブ210 mgが単回皮下投与された。

ロモソズマブ210 mg単回皮下投与の忍容性は良好であった。全般的に、有害事象はステージ4の腎機能障害患者又は血液透析を必要とするステージ5のCKD患者でみられたが、死亡又は中止に至った有害事象はなかった。有害事象は13例（54.2%）でみられ、7例（87.5%）はステージ4の腎機能障害患者、6例（75.0%）は血液透析を必要とするステージ5のCKD患者であった。重篤な有害事象は2例で、1例はステージ4の腎機能障害患者（貧血）、1例は血液透析を必要とするステージ5のCKD患者（僧帽弁疾患）で、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

比較的よくみられる有害事象は低カルシウム血症（5例［ステージ4の腎機能障害患者1例、血液透析を必要とするステージ5のCKD患者4例］）及び続発性副甲状腺機能亢進症（4例［ステージ4の腎機能障害患者4例］）であった。非重篤な有害事象のGrade 3の無症候性低カルシウム血症を2回報告した1例（血液透析を必要とするステージ5のCKD患者）を除き、これらの事象はすべてCTCAE Grade 2以下であった。ロモソズマブ投与によりステージ4の腎機能障害患者及び血液透析を必要とするステージ5のCKD患者で血清カルシウム濃度が健康被験者よりも大きく低下し、iPTHが代償的かつ生理的に大きく増加した。

アルブミン補正カルシウムのベースラインからの平均変化率は健康被験者（-1.9%）ではDay 15に最低値に達し、ステージ4の腎機能障害患者（-4.8%）及び血液透析を必要とするステージ5のCKD患者（-12.9%）ではDay 22までに最低値に達した。その後、アルブミン補正カルシウム濃度はベースライン濃度付近まで回復した（20110227試験図12-1）。

Day 29におけるiPTHのベースラインからの平均増加率は、ステージ4の腎機能障害患者で150%、血液透析を必要とするステージ5のCKD患者で287%、健康被験者で94%であった。その後、iPTH濃度はベースライン付近まで回復した。Day 57までのベースラインからの平均変化率はステージ4の腎機能障害患者で80%、血液透析を必要とするステージ5のCKD患者で97%、健康被験者で32%であった。試験終了（Day 85）までに、iPTH濃度はステージ4の腎機能障害患者及び健康被験者ではさらにベースライン付近まで回復したが、血液透析を必要とするステージ5のCKD患者では増加傾向にあった（ベースラインからの平均変化率はステージ4の腎機能障害患者で41%、血液透析を必要とするステージ5のCKD患者で119%、健康被験者で13%であった）（20110227試験図12-2）。

ステージ4の腎機能障害患者ではC_{max}及びAUCで評価したロモソズマブ平均曝露量が健康被験者よりもそれぞれ29%及び44%高かった（eGFRは80 mL/min/1.73 m^{2}以上）。ただし、ほとんどのステージ4の腎機能障害患者の値は健康被験者の範囲内であった（モジュール2.7.2第2.3.1項）。腎機能の程度が異なる（正常、軽度の障害、中等度の障害、重度の障害、末期不全）被験者におけ

るロモソズマブの母集団 PK 解析及び定常状態における推定 AUC 値はモジュール 2.7.2 第 3.3 項で検討する。

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における有害事象をベースライン時の eGFR 分類（15～30 mL/min/1.73 m^2 未満、30～60 mL/min/1.73 m^2 未満、60～90 mL/min/1.73 m^2 未満、90 mL/min/1.73 m^2 以上）別に評価した（ベースライン時に eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はいなかった）。数値に差が認められたが、一部のサブグループの被験者数が少なかったことに起因する可能性がある。全体として、有害事象の種類は eGFR サブグループ間で一致していた（ISS 表 14-6.1.500）。

データ全体に基づき、腎機能障害患者に対する用量調整は不要である。

5.1.7 肝機能障害

モノクローナル抗体は肝臓での代謝機序によって排泄されないことから、肝機能障害患者を対象とした治験は実施していない。

5.2 外因性要因

解析した外因性要因には地域（第 5.2.1 項）及びビスホスホネート治療からの切り替えの有無（第 5.2.2 項）が含まれた。

5.2.1 地域

12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団における有害事象の地域別（西欧及びオーストラリア／ニュージーランド、中欧及び東欧、アジア太平洋、北米、中米／ラテンアメリカ）サブグループ解析を ISS 表 14-6.3.4 に示す。西欧及びオーストラリア／ニュージーランドの被験者は有害事象の発現率が最も高く（ロモソズマブ群 87.6%、プラセボ群 89.0%）、次いで北米（84.8%、81.1%）、アジア太平洋（83.9%、80.2%）、中米／ラテンアメリカ（76.2%、77.6%）、中欧及び東欧（73.9%、77.6%）であった。特定の有害事象の発現率に地域間で差が認められた。しかし、ロモソズマブでは地域間の差に一定の傾向は認められなかった。個々の有害事象の発現率に地域差は認められたものの、地域内では個々の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（地域内での有害事象発現率の差はほぼすべて 5%以下）。一方、投与群間で 5%以上の差が認められた場合、これらは 1 つの地域で認められた例外的な差であり、そのサブグループの被験者数が少ないことに起因する可能性が示唆された。

5.2.2 ビスホスホネート治療から切り替えた被験者の安全性

5.2.2.1 20080289 試験の安全性

20080289 試験は、ビスホスホネート治療から切り替えた骨粗鬆症の閉経後女性 436 例（安全性解析対象集団 432 例）を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、テリパラチド対照試験であった。被験者はスクリーニング前に経口ビスホスホネート治療を 3 年間以上、かつスクリーニング直

前年にアレンドロネートの投与を受けており、ベースライン時の腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の T スコアが-2.5 以下で、脊椎以外の骨折歴（50 歳以降）又は脊椎の骨折歴があることとした。本治験は 12 カ月間のロモソズマブ 210 mg QM 投与による BMD の反応を 12 カ月間のテリパラチド投与と比較検討する目的でデザインされた。

有害事象を発現した被験者の割合はテリパラチド群（214 例中 148 例［69.2%］）とロモソズマブ群（218 例中 164 例［75.2%］）でおおむね同程度であった。有害事象の発現率及び種類は検討した集団で予測されたものであり、テリパラチド群とロモソズマブ群でおおむね同様であった。注射部位反応はロモソズマブ群（7.8%）でテリパラチド群（2.8%）よりも高頻度に認められ、ロモソズマブ群の 1 例では治験薬投与中止に至った。注射部位反応が発現した被験者において最初の有害事象発現までの期間の中央値は、ロモソズマブ群で 92.0 日、テリパラチド群で 36.5 日であった。注射部位反応の有害事象の持続期間の中央値は、ロモソズマブ群で 2.0 日、テリパラチド群で 5.5 日であった。3 年間以上の経口ビスホスホネート治療と直前年のアレンドロネートから切り替える被験者を対象とした本治験の安全性所見は、ロモソズマブの全般的な安全性プロファイルと一致していた。

5.2.2.2　20[redacted]0223 試験の安全性

20[redacted]0223 試験は、1 年間以上アレンドロネート投与を受けていた低骨量の閉経後女性 40 例及び未治療（すなわち、アレンドロネート、その他のビスホスホネート又はその他の骨粗鬆症／骨量減少の治療を受けていない）の低骨量の閉経後女性を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、単回投与試験であった。アレンドロネート投与を受けていた被験者を、アレンドロネートを継続投与する群又はロモソズマブに切り替える群に無作為に割り付けた。未治療被験者にはロモソズマブを投与した。表 71 に試験デザイン、各群の被験者数及び投与用量の詳細を示す。本治験の全 3 群で有害事象は同様であった。

全体として、有害事象はアレンドロネートのみを投与した 10 例中 5 例（50%）、アレンドロネート前治療後にロモソズマブを投与した 24 例中 10 例（42%）、未治療でロモソズマブを投与した 6 例中 5 例（83%）に認められた。これらの差は各群の被験者数が少なかったことに起因する可能性がある。有害事象はアレンドロネート前治療後にロモソズマブを投与した 1 例（4%）（注射部位反応）及び未治療でロモソズマブを投与した 3 例（50%）（注射部位紅斑、注射部位反応、悪心）では治験薬と関連ありと報告されたが、これらの事象はすべて軽度であった。

5.3　薬物相互作用

ロモソズマブ投与による薬物動態学的薬物相互作用はないと考えられることから、ロモソズマブの薬物相互作用の可能性に関する治験は実施しなかった（モジュール 2.7.2 第 4.5 項で検討）。ロモソズマブはスクレロスチンに特異的に結合するモノクローナル抗体であり、ロモソズマブが薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性がある機序又は薬物動態的若しくは薬力学的作用は知られていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

ロモソズマブを投与した妊婦又は授乳婦の臨床データはなく、妊婦を対象としたロモソズマブ試験は実施されていない。本承認申請に含めたすべての試験は閉経後女性を対象に実施しており、ロモソズマブ開発プログラムで妊娠は報告されていない。また、ロモソズマブが母乳に移行するか否かを検討する試験、又は乳児におけるロモソズマブの影響を評価する試験は実施されていない。

雌受胎能及び発生毒性に関する非臨床試験の包括的なレビューはモジュール 2.4 第 4.5 項を参照のこと。最終的な胚・胎児発生試験、受胎能及び胚発生に関する総合的な試験、並びに出生前及び出生後の発生試験では、ラットを用いてロモソズマブが生殖及び発生に及ぼす影響を評価した。検討した最高用量（300 mg/kg）で母動物 75 腹中 1 腹、同腹児に骨格異常（合指及び多指）が認められたが、結果の重要性（1 匹での発現、ロモソズマブ曝露量が群平均未満、母動物における抗ロモソズマブ抗体の存在、母体及び胎児の曝露量が大幅に多い場合でも骨格奇形がないなど）に鑑み、これらの所見はロモソズマブと関連なしと結論付けられた。

すべての胚・胎児発生試験におけるロモソズマブによる影響は、ラットに 300 mg/kg 投与時に第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率のわずかな増加が認められた。この変異は、ラットの正常な骨格の発達がやや遅延したことを示しており、ヒトでは認められない骨格の形成過程で生じたもので、母ラットの曝露量がロモソズマブ 210 mg を QM 皮下投与したヒトの 30 倍以上の場合に認められた。

これらのデータは、ロモソズマブがヒト胎児の発達に対して低リスクであることを示している。

ロモソズマブが精液を介して移行する可能性又は精子に影響を及ぼす可能性に関する試験は実施されていない。他のモノクローナル抗体について実施した試験に基づけば、ロモソズマブが精液を介して移行する可能性及び精子に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（Sohn et al, 2015; Breslin et al, 2014; Moffat et al, 2014; International Conference on Harmonisation, 2011）。

5.5 過量投与

ロモソズマブ過量投与の影響又は過量投与に対する解毒剤は知られていない。完了した第 I 相臨床試験のデータから、ロモソズマブは検討した最高用量（皮下投与は 10 mg/kg、静脈内投与は 5 mg/kg）まで良好な安全性プロファイルを示した。

5.6 薬物乱用

ロモソズマブに対する習慣性又は依存性が生じる可能性を示すエビデンスは得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

ロモソズマブの離脱又は反跳作用を示すエビデンスは得られていない。

休薬

休薬とは、ロモソズマブから切り替えて実薬投与を行わない期間と定義する。休薬期間中の BMD 及び骨代謝マーカーに及ぼす影響の持続性はモジュール 2.7.3 第 5.2 項で検討する。20060326 試験では、ロモソズマブ 24 カ月間又はアレンドロネート 12 カ月間投与後にロモソズマブを投与した被験

者を、プラセボ又はデノスマブのいずれかを 12 カ月間（24～36 カ月）投与する群に無作為に割り付けた。また、最初の 48 カ月間に実薬を投与した群（0～24 カ月にロモソズマブ、24～36 カ月にデノスマブ、36～48 カ月にロモソズマブ 210 mg QM）は、48～72 カ月に無治療群に割り付けた（図 3）。無治療群の有害事象を第 2.1.8.2 項に示す。無治療群に割り付けられた被験者は、以下のとおり臨床検査の評価で反跳又は離脱作用を示さなかった（20060326 試験［72 カ月］の第 7.4.7 項）。

- 48～72 カ月におけるアルブミン補正カルシウムの変化率中央値は 0.0%であった。
- iPTH 濃度の中央値は 60 カ月時点まで低下した後、72 カ月時点までに 48 カ月時点の濃度を上回るまで回復した。
- 平均リン濃度は 51 カ月時点にやや上昇した後、72 カ月時点までにほぼ 48 カ月時点の濃度まで回復した。
- 平均糸球体濾過量は 51 カ月時点まで低下した後、72 カ月時点までに 48 カ月時点の値を上回って上昇した。

再投与

20060326 試験ではロモソズマブの再投与を評価した。本治験の再投与期間は 36～48 カ月で、この期間中は初回投与に関係なくすべての参加被験者にロモソズマブ 210 mg を QM 投与した（図 2）。再投与期間中の BMD 及び骨代謝マーカーに及ぼす影響はモジュール 2.7.3 第 5.3 項で検討する。36～48 カ月のロモソズマブ再投与期間中の安全性結果の詳細は 20060326 試験第 12 項、再投与期間中の有害事象は第 2.1.7.1 項に示す。再投与期間（36～48 カ月）中のロモソズマブの安全性は最長 24 カ月間のロモソズマブ投与の結果とおおむね一致しており、これまでの臨床試験の結果に基づく予測と一致するものであった。

再投与に関する非臨床試験はモジュール 2.6.2 第 2.2.2 項で検討する。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ロモソズマブが機械操作に影響を及ぼす又は精神機能の障害を引き起こす薬理学的根拠又は臨床的エビデンスは得られていない。

6. 考察

ロモソズマブの安全性プロファイルにグローバル集団と日本人集団で大きな違いは認められなかった。新たな安全性の問題は日本人集団で認められず、有害事象の発現率を含む有害事象の種類はグローバル集団と同様であった。

日本人集団では、有害事象は性別、年齢及びベースライン時の BMI によるサブグループ別にも解析した。これらのサブグループの有害事象プロファイルは、全被験者集団とおおむね同様であった。また、20070337 試験では、骨折の危険性が高い被験者（ハイリスク集団）を日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）中の記載に基づいて選択した。20070337 試験の

ハイリスク集団での安全性の結果から、このサブグループでのロモソズマブ群と全被験者集団との間で安全性プロファイルに違いは認められなかった。

男女別の有害事象の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性（12 カ月間のプラセボ対照 PMO 安全性解析対象集団）と骨粗鬆症男性（20110174 試験）で同程度であった。男女双方で最も高頻度にみられた有害事象は鼻咽頭炎であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、男女双方のロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。治験薬と関連のある有害事象は、ロモソズマブ群とプラセボ群のいずれでも、骨粗鬆症男性より閉経後骨粗鬆症女性で発現率が高かった。閉経後骨粗鬆症女性では、ロモソズマブ群の 0.8%及びプラセボ群の 0.7%に死に至った有害事象が発現した。また、骨粗鬆症男性では、死に至った有害事象の発現率はロモソズマブ群 0.6%、プラセボ群 1.2%であった。注目すべき有害事象に関しては、低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症、悪性腫瘍及び詳細不明の腫瘍の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性と骨粗鬆症男性のロモソズマブ群で同程度であった。ロモソズマブ群の過敏症及び変形性関節症の発現率は、閉経後骨粗鬆症女性の方が骨粗鬆症男性よりもやや高かった。

また、閉経後骨粗鬆症を対象としたアレンドロネート対照試験（20110142 試験、4054 例）では重篤な心血管系有害事象の発現率が 12 カ月間の二重盲検投与期間にロモソズマブ群では 2.5%、アレンドロネート群では 1.9%であり、この群間差は主に心筋梗塞（ロモソズマブ群：0.8%、アレンドロネート群：0.2%）及び脳卒中（ロモソズマブ群：0.6%、アレンドロネート群：0.3%）の発現率がロモソズマブ群で高いことに起因していた。一方、主要なプラセボ対照試験（20070337 試験、7157 例）では、12 カ月間の二重盲検期間に重篤な心血管系有害事象として判定された事象はロモソズマブ群では 46 例（1.3%）、プラセボ群では 46 例（1.3%）で同程度であり、心筋梗塞（ロモソズマブ群：0.3%、プラセボ群：0.2%）及び脳卒中（ロモソズマブ群：0.2%、プラセボ群：0.3%）と判定された事象の発現率も、投与群間で同程度であった（table 14-6.2.9 of Comprehensive CV report）。

以上のとおり、ロモソズマブ試験の安全性データの解析から、日本人骨粗鬆症患者でもロモソズマブのベネフィットリスクプロファイルは良好であることが示された。ロモソズマブの安全性プロファイルに、グローバル集団と日本人集団、あるいは男女間で大きな違いは認められなかった。新たな安全性の問題は日本人集団で認められず、有害事象の発現率を含む有害事象の種類はグローバル集団と同様であった。日本人集団の安全性プロファイルはグローバル患者集団とおおむね一致していた。

7. 市販後データ

ロモソズマブはいずれの地域でも市販されていないため、ロモソズマブの市販後データは得られていない。

8. 参考文献

Breslin WJ, Hilbish KG, Page TJ, et al. Assessment of fetal exposure risk following seminal excretion of a therapeutic IgG4 (T-IgG4) monoclonal antibody using a rabbit model. *Reprod Toxicol*. 2014;48:124-131.

Chan GM. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. *J Bone Miner Res*. 1992;7:369-374.

Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. *Bone*. 2015: 76:141-148.

Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1732-1736.

Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest*. 2004;126:566-581.

Flick LM, Weaver JM, Ulrich-Vinther M, et al. Effects of receptor activator of NFkappaB (RANK) signaling blockade on fracture healing. *J Orthop Res*. 2003;21:676-684.

Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet*. 2003;63:192-197.

International Conference on Harmonisation. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). International Conference on Harmonisation. 2011:1-19.

Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res*. 1999;14:969-979.

Marenzana M, Vugler A, Moore A, et al. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R125.

McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone*. 2008;43:653-662.

Moffat GJ, Davies R, Kwon G, et al. Investigation of maternal and fetal exposure to an IgG2 monoclonal antibody following biweekly intravaginal administration to cynomolgus monkeys throughout pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2014;48;132-137.

Olsen KM. Pharmacologic agents associated with QT interval prolongation. *J Fam Pract*. 2005;Suppl:S8-S14.

Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med*. 1989;321:863-868.

Roudier M, Li X, Niu QT, et al. Sclerostin is expressed in articular cartilage but loss or inhibition does not affect cartilage remodeling during aging or following mechanical injury. *Arthritis Rheum*. 2013;65:721-731.

Simons F, Ardusso L, Bilo M, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin AllergyClin Immunol*. 2012;12:389-399.

Sohn W, Lee E, Kankam MK, et al. An open-label study in healthy men to evaluate the risk of seminal fluid transmission of denosumab to pregnant partners. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81:362-369.

Suen PK, He YX, Chow DH, et al. Sclerostin monoclonal antibody enhanced bone fracture healing in an open osteotomy model in rats. *J Orthop Res*. 2014;32:997-1005.

Ulrich-Vinther M, Andreassen TT. Osteoprotegerin treatment impairs remodeling and apparent material properties of callus tissue without influencing structural fracture strength. *Calcif Tissue Int*. 2005;76:280-286.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58:72-76.

Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. *Sci Transl Med*. 2016;8:330ra35.

9. 臨床的安全性の付録

9.1 ロモソズマブの臨床試験の要約

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20060220 (phase 1)	Safety, tolerability, PK, and PD	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study in adult men and postmenopausal women	0.1, 0.3, 1, 3, 5, and 10 mg/kg SC 1 and 5 mg/kg IV or placebo 29 (0.1 and 0.3 mg/kg SC), 57 (1 mg/kg IV and 1 and 3 mg/kg SC), or 85 (5 mg/kg IV and 5 and 10 mg/kg SC) days	Total: 72 54 romo 18 placebo	Subjects with an AE: romo SC, 25 subjects (60%); placebo SC, 9 subjects (64%); romo IV, 3 subjects (25%); placebo IV, 2 subjects (50%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: romo SC, 1 subject (2%); placebo SC, 0; romo IV, 0; placebo IV, 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 11%; neutralizing 4%
20060221 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, and PD	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple-dose study in adult men and postmenopausal women with low BMD	1 mg/kg SC Q2W (6 doses) (women and men); 2 mg/kg SC Q2W (6 doses) (women); 2 mg/kg SC Q4W (3 doses) (women); 3 mg/kg SC Q4W (3 doses) (women and men) or placebo Each dosing schedule followed by treatment-free period to W25	Total: 48 36 romo 12 placebo	Subjects with an AE: romo, 33 subjects (92%); placebo, 10 subjects (83%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: romo, 2 subjects (6%); placebo, 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 1 subject (3%); placebo, 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 36.1%; neutralizing 8.3%
20[redacted]0223 (phase 1b)	Safety, tolerability, PK, and PD of transitioning from ALN to romosozumab	Randomized open-label, active-controlled, single-dose transition study in postmenopausal women with low BMD	3 mg/kg SC, single dose or ALN 70 mg PO weekly	Total: 40 30 romo (24 after ALN treatment; 6 treatment naive) 10 ALN	Subjects with an AE: romo after ALN, 10 subjects (42%); romo treatment naive, 5 subjects (83%); ALN, 5 subjects (50%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: romo after ALN, 0; romo treatment naive, 0; ALN, 1 subject (10%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 23%; neutralizing 7%

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20090153 (phase 1b)	Safety, tolerability, PK, and PD	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in postmenopausal women with low BMD	3 mg/kg SC Q4W (3 doses) or placebo, followed by treatment-free period to W25	Total: 24 12 romo 12 placebo	Subjects with an AE: romo, 10 subjects (83%); placebo, 10 subjects (83%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: romo, 1 subject (8%); placebo, 1 subject (8%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 0; placebo, 1 subject (8%) Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 33%; neutralizing 8%
20090378 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, and PD	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in postmenopausal Japanese and non-Japanese women	1, 3, and 5 mg/kg SC or placebo, single dose	Total: 30 22 romo 8 placebo	Subjects with an AE: romo, 17 subjects (77%); placebo, 8 subjects (100%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 0%; neutralizing 0%
20[redacted]1180 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD, and BE of SC administration of 120 mg/mL versus 70 mg/mL	Randomized, open-label, single-dose, parallel-group BE study in healthy subjects	210 mg SC, single dose	Total: 140	Subjects with an AE: 92 subjects (66%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 18%; neutralizing 5%

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20110174 (phase 3)	Efficacy, safety, immunogenicity, PK	Randomized, double-blind, placebo-controlled study in men with osteoporosis	210 mg romosozumab SC QM or matched placebo SC QM	Total: Romosozumab: 163 Placebo: 81	**Results at 12-month analysis (romosozumab; placebo)** Subjects with AE: 123 subjects (75.5%); 65 subjects (80.2%) Deaths: 1 subject (0.6%); 1 subject (1.2%) Subjects with SAE: 21 subjects (12.9%); 10 subjects (12.3%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 5 subjects (3.1%); 1 subject (1.2%) Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 18/136 (13.2%); neutralizing 0%
20110253 (phase 1b)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, and PD	Randomized, open-label study in postmenopausal women with low BMD previously treated with alendronate	140 and 210 mg SC QM, 3 doses	Total: 60	Subjects with an AE: 29 subjects (48.3%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 7%; neutralizing 0%
20110227 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, and PD	Open-label, parallel group, single-dose study in healthy subjects and subjects with stage 4 RI or stage 5 CKD requiring hemodialysis	210 mg SC, single dose	Total: 24	Subjects with an AE: 13 subjects (54.2%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 2 subjects (8.3%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 4.2%; neutralizing 0%
20[redacted]0274 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, and delivery performance	Randomized, open-label, single-dose study to evaluate different dosing schedules in older women	210 mg SC, single dose 3 mL infusion over 4 minutes or three 1 mL PFS injections; or 3 mL infusion over 1, 2, 3, or 4 minutes	Total: 62	Subjects with an AE: 25 subjects (40.3%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 0 Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 1.6%; neutralizing 0%

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20[redacted]0277 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD, and BE of SC administration of 90 mg/mL versus 70 mg/mL	Randomized, open-label, single-dose, parallel-group BE study in healthy subjects	210 mg SC, single dose 90 mg/mL administered either as two 1.17 mL PFS injections or 70 mg/mL as three 1.0 mL PFS	Total: 172	Subjects with an AE: 61 subjects (35.5%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 1 subject (0.6%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 8.7%; neutralizing 2.3%
20[redacted]0418 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD, and BE of a PFS vs AI	Randomized, open-label, single-dose, parallel-group BE study in healthy subjects	210 mg SC, single dose 90 mg/mL administered either as two 1.17 mL PFS or as two 1.17 mL AI	Total: 145	Subjects with an AE: 86 subjects (59.3%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 1 subject (0.7%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 6.2%; neutralizing 2.1%
20[redacted]0197 (phase 1)	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD, and BE of drug substance manufactured at ATO vs ARI	Randomized, open-label, single-dose, parallel-group BE study in healthy subjects	210 mg SC, single dose drug substance manufactured at ATO or ARI	Total: 188	Subjects with an AE: 90 subjects (47.9%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: 1 subject (0.5%) Subjects who discontinued IP due to an AE: 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 1.1%; neutralizing 0%

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20060326 (phase 2a)	Efficacy, safety, tolerability, and immunogenicity	Randomized, placebo- and active-controlled, multiple-dose study in postmenopausal women with low BMD	**Romosozumab treatment phase** (day 1 to month 24): 70, 140, or 210 mg or placebo SC QM (24 doses); or 140 and 210 mg or placebo SC Q3M (8 doses); ALN 70 mg PO QW (48 doses) → romosozumab 140 mg SC QM (12 doses) (open label) Teriparatide 20 µg SC QD (365 doses) (open label) **Extension phase** (months 24 to 36): randomized denosumab 60 mg SC or placebo Q6M (2 doses) **Retreatment phase** (months 36 to 48): romosozumab 210 mg SC QM **Follow-on phase** (months 48 to 72): zoledronic acid 5 mg IV (1 dose) or no intervention	**Through months 12 and 24:** Total: 410 (12 month); 356 (24 months) 255 romo 51 ALN (48 romo after ALN) 54 TPTD 50 placebo	**Through month 12:** Subjects with an AE: romo, 221 subjects (86.7%); placebo, 45 subjects (90.0%); ALN, 44 subjects (86.3%); TPTD, 37 subjects (68.5%) Deaths: romo, 1 subject (0.4%); placebo, 1 subject (2.0%); ALN, 0; TPTD, 0 Subjects with an SAE: romo, 17 subjects (6.7%); placebo, 7 subjects (14.0%); ALN, 4 subjects (7.8%); TPTD, 5 subjects (9.3%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 6 subjects (2.4%); placebo, 2 subjects (4.0%); ALN, 2 subjects (3.9%); TPTD, 3 subjects (5.6%) Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 15.7%; neutralizing 2.0% **Through month 24:** Subjects with an AE: romo, 245 subjects (96.1%); placebo, 48 subjects (96.0%) Deaths: romo, 1 subject (0.4%); placebo, 1 subject (2.0%) Subjects with an SAE: romo, 36 subjects (14.1%); placebo, 9 subjects (18.0%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 14 subjects (5.5%); placebo, 3 subjects (6.0%) Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 15.7%; neutralizing 2.0%

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20060326 (phase 2a) cont'd				**Months 24 to 36:** Total: 260 129 dmab 131 placebo **Months 36 to 48:** Total 167 140 prior romo (retreatment) 27 prior placebo **Months 48 to 72:** Total 141 54 no intervention 87 ZOL	**Months 24 to 36** Subjects with an AE: all dmab, 99 subjects (79.2%); all placebo, 96 subjects (75.6%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: all dmab, 8 subjects (6.4%); all placebo, 7 subjects (5.5%) Subjects who discontinued IP due to an AE: all dmab, 0; placebo, 2 subjects (1.6%) Subjects with antidenosumab antibodies: binding, 18%; neutralizing 0% **Months 36 to 48** Subjects with an AE: prior romo, 117 subjects (83.6%); prior placebo, 24 subjects (88.9%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: prior romo, 6 subjects (4.3%); prior placebo, 1 subject (3.7%) Subjects who discontinued IP due to an AE: prior romo, 3 subjects (2.1%); prior placebo, 1 subject (3.7%) Subjects newly forming antiromosozumab antibodies: binding, 1.4%; neutralizing 0% **Months 48 to 72** Subjects with an AE: no intervention, 38 subjects (70.4%); ZOL, 73 subjects (83.9%) Deaths: no intervention, 1 subject (1.9%); ZOL, 0 Subjects with an SAE: no intervention, 8 subjects (14.8%); ZOL, 12 subjects (13.8%) Subjects who discontinued IP due to an AE: no intervention, not applicable; ZOL, 0

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20101291 (phase 2b)	Efficacy, safety, tolerability, and immunogenicity	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study in postmenopausal Japanese women with osteoporosis	70 mg, 140 mg, or 210 mg SC QM or placebo for 12 months	Total: 252 189 romo 63 placebo	**Month 12 primary analysis:** Subjects with an AE: romo, 141 subjects (74.6%); placebo, 43 subjects (68.3%) Deaths: 0 Subjects with an SAE: romo, 10 subjects (5.3%); placebo, 4 subjects (6.3%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 2 subjects (1.1%); placebo, 0 Subjects with antiromosozumab antibodies: month 12 binding, 29.6%; neutralizing 2.6%; month 15 binding, 30.7%; neutralizing, 4.8%
20070337 (phase 3)	Efficacy, safety, tolerability, and immunogenicity	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study in postmenopausal women with osteoporosis	**Year 1**: 210 mg SC QM or placebo **Years 2-3**: open-label denosumab 60 mg Q6M (blinded to initial treatment)	Total: 7157 **Through month 12:** 3581 romo 3576 placebo **Through month 24:** 3581 romo 3576 placebo	**Through month 12:** Subjects with an AE: romo, 2806 subjects (78.4%); placebo, 2850 subjects (79.7%) Deaths: romo, 29 subjects (0.8%); placebo, 23 subjects (0.6%) Subjects with an SAE: romo, 344 subjects (9.6%); placebo, 312 subjects (8.7%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 103 subjects (2.9%); placebo, 94 subjects (2.6%) Subjects with antiromosozumab antibodies (month 15): binding, 18.7%; neutralizing 0.7% **Through month 24:** Subjects with an AE: romo/dmab, 3053 subjects (85.3%); placebo/dmab, 3069 subjects (85.8%) Deaths: romo/dmab, 52 subjects (1.5%); placebo/dmab, 47 subjects (1.3%) Subjects with an SAE: romo/dmab, 565 subjects (15.8%); placebo/dmab, 540 subjects (15.1%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo/dmab, 122 subjects (3.4%); placebo/dmab, 110 subjects (3.1%)

Footnotes are provided on the final page of this table.

表 71　ロモソズマブの臨床試験の要約（続き）

Study No./ Phase of Development	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage and Dosage Regimen	Number of Subjects Treated	Key Safety Results
20120156 (phase 3)	Efficacy, safety, tolerability, immunogenicity, and noninferiority of 90 mg/mL compared with 70 mg/mL	Randomized, double-blind, multiple-dose study in postmenopausal women with osteoporosis	210 mg SC QM or placebo for 6 months 70 mg/mL administered as three 1.0 mL PFS injections, 90 mg/mL administered as two 1.17 mL PFS injections	Total: 294 242 romoa 52 placebo	Month 6 analysis: Subjects with an AE: romo, 127 subjects (52.5%); placebo, 28 subjects (53.8%) Deaths: romo, 0; placebo, 1 subject (1.9%) Subjects with an SAE: romo, 9 subjects (3.7%); placebo, 4 subjects (7.7%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 4 subjects (1.7%); placebo, 2 subjects (3.8%) Subjects with antiromosozumab antibodies: month 6 binding, 16.2%; neutralizing 0.8%; month 9 binding, 22.0%; neutralizing, 1.7%
20080289 (phase 3b)	Efficacy, safety, tolerability, and immunogenicity	Randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multiple-dose study in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonate therapy	210 mg SC QM TPTD 20 µg SC QD 12 months	Total: 432 218 romo 214 TPTD	Subjects with an AE: romo, 164 subjects (75.2%); TPTD, 148 subjects (69.2%) Deaths: romo, 1 subject (0.5%); TPTD, 1 subject (0.5%) Subjects with an SAE: romo, 17 subjects (7.8%); TPTD, 23 subjects (10.7%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 6 subjects (2.8%); TPTD, 12 subjects (5.6%) Subjects with antiromosozumab antibodies: binding, 17.6%; neutralizing 0%
20110142 (phase 3)	Efficacy, safety, immunogenicity, and PK of romo for 12 months followed by ALN for 12 months compared with ALN for 24 months	A multicenter, international, randomized, double-blind, ALN-controlled study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis	**First 12 months**: romo 210 mg SC QM or ALN 70 mg PO QW **Months12 to 24:** open-label ALN 70 mg PO QW	12-month double-blind period romo: 2040 ALN: 2014 Total = 4054 Primary analysis period romo/ALN: 2040 ALN/ALN: 2014 Total = 4054	**12-month double-blind period:** Subjects with an AE: romo, 1544 subjects (75.7%); ALN, 1584 subjects (78.6%) Deaths: romo, 30 subjects (1.5%); ALN, 21 subjects (1.0%) Subjects with an SAE: romo, 262 subjects (12.8%); ALN, 278 subjects (13.8%) Subjects who discontinued IP due to an AE: romo, 70 subjects (3.4%); ALN, 64 subjects (3.2%) Subjects with antiromosozumab antibodies through month 18: binding, 15.6%; neutralizing 0.6%

AE = adverse event; AI = autoinjector; ALN = alendronate; BE = bioequivalence; CKD = chronic kidney disease; dmab = denosumab; IP = investigational product; IV = intravenously; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PO = orally; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q6M = every 6 months; QD = every day; QM = every month; QW = every week; romo = romosozumab; RI = renal impairment; SAE = serious adverse event; TPTD = teriparatide; ZOL = zoledronic acid

[a] One subject was randomized to the placebo group but incorrectly received 1 dose of romosozumab 70 mg/mL.

9.2 ロモソズマブを投与された被験者で認められた過敏症に関する重篤な有害事象（20070337 試験）

Preferred Term	Study Day Start	Study Day End	Days Since IP	Outcome	Causality	Action Taken with IP
過敏症	3	7	3	Resolved	Related	Withdrawn
アレルギー性皮膚炎	140	153	19	Resolved	Related	Withdrawn
アレルギー性胞隔炎 [a]	267	NP	26	Not resolved	Not related	Withdrawn from study
免疫性血小板減少性紫斑病 [b]	35	458	1	Resolved	Not related	None
皮膚炎	166	317	17	Resolved	Related	Dose altered or withheld
循環虚脱 [c]	345	365	9	Fatal	Not related	No action taken[d]
斑状皮疹 [e]	3	10	3	Resolved	Related	Withdrawn
血管浮腫 [e]	28	31	28	Resolved	Not related	NA[f]
剥奪性皮膚炎 [e]	28	31	28	Resolved	Not related	NA[f]
斑状皮疹 [e]	134	148	134	Resolved	Related	NA[f]

IP = investigational product; NP = not provided; NA = not applicable

[a] The event was considered not related to romosozumab. Per the investigator, a potential cause is that the subject had been engaged in greenhouse cultivation.

[b] The verbatim term was idiopathic thrombocytopenia. Other adverse events included hepatic steatosis, portal hypertension, and liver disorder. Concomitant medications included naproxen.

[c] Subject with a medical history of current tobacco abuse. There were no reports of pruritus, flush, or urticaria for this subject.

[d] Fatal event.

[e] All 4 events occurred in the same subject.

[f] Not applicable; IP was withdrawn after the adverse event of rash macular in the subject.

Source: 337_Hypersensitiviey SAE_High Level

9.3 20110142 試験での AFF 及び ONJ 症例の叙述

本承認申請後、参考資料として加えた盲検化アレンドロネート対照試験 20110142 で独立判定委員会によって AFF 又は ONJ と判定された患者の簡潔な叙述を示す。

非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象の簡潔な叙述

- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性で骨粗鬆症、交通事故による下肢（膝又は足首ではない）骨折、喫煙、口内炎、多尿、右上肢痛、右下肢痛、静脈瘤、「掻爬」骨接合及び麻疹の既往があった。コルチコステロイド、ビスホスホネート、TPTD 又はデノスマブの使用歴はなかった。スクリーニング時の脊椎 X 線で T4 及び L2 の骨折が認められ、25(OH)ビタミン D は 23 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が-3.90、大腿骨頸部が-3.21 であった。治験開始前に前駆痛が報告された。被験者は盲検下でアレンドロネート投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。その後、治験開始より前駆症状としてあった右大腿部痛が悪化し、4 カ月後に転倒し、右大腿骨骨幹部を骨折した。病院に入院し、大腿骨骨折骨接合術を受けた。本事象は盲検下のアレンドロネート投与及び非盲検下のアレンドロネート投与と関連ありと判断された。本事象は回復と報告された。
- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性で骨粗鬆症、酸消化性障害、子宮摘出、血小板減少症、膀胱固定、内反足矯正、高血圧、脂質異常症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、アレルギー性鼻炎及び慢性背部痛の既往があった。癌又は罹患側の大腿骨近位部手術の既往はなかった。コルチコステロイドの使用歴はなかった。スクリーニング時の脊椎 X 線で T5 の骨折が認められ、25(OH)ビタミン D は 17.9 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が-2.78、大腿骨頸部が-2.36 であった。被験者は盲検下でロモソズマブ投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。アレンドロネートを開始した約 1 年 4 カ月後、実際のサイズよりも大きい靴をはいているときにつまずいて立位から転倒した。右大腿骨を骨折し、病院に入院した。骨牽引、鎮痛剤、鎮静及び髄内釘を用いた骨折の内固定による治療を行った。本事象は盲検下のロモソズマブ投与と関連なし、非盲検下のアレンドロネート投与とは関連ありと判断された。本事象は回復したが後遺症ありと報告された。術後 X 線で髄内釘により大腿骨の転子間及び骨幹部骨折の整復が得られたことが明らかになった。
- 被験者 [redacted] は 5[redacted] 歳の女性で立位からの転倒による下肢（膝又は足首ではない）骨折及び前腕骨折の既往があった。月経周期の最終日は 19[redacted] 年であった。癌、罹患側の大腿骨近位部手術又は対側の近位外側大腿骨部の限局性疼痛の既往はなかった。コルチコステロイド、ビスホスホネート、TPTD、プロトンポンプ阻害薬又はデノスマブの使用歴はなかった。スクリーニング時の脊椎 X 線で T5 及び T10 の骨折が認められ、25(OH)ビタミン D は 18.2 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が-3.0、大腿骨頸部が-3.57 であった。被験者は盲検下でアレンドロネート投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。約 5 カ月後に道路の分離帯につまずき、左大腿骨転子下を骨折した。病院に入院し、髄内釘による転子下骨折骨接合術を受けた。本事象は盲検下のアレンドロネート投与又は非盲検下のアレンドロネート投与と関連なしと判断された。本事象は回復と報告され、被験者は補助なしで歩行していた。

- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で骨粗鬆症、大腿部（大腿骨近位部ではない）骨折、高血圧、転倒、アテローム性動脈硬化症及び慢性心不全の既往があった。癌、対側の近位外側大腿骨部の限局性疼痛又は罹患側の大腿骨近位部手術の既往はなかった。コルチコステロイド、ビスホスホネート、TPTD、プロトンポンプ阻害薬又はデノスマブの使用歴はなかった。スクリーニング時の脊椎 X 線で L1 及び L4 の骨折が認められ、25(OH)ビタミン D は 21.6 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が-3.80、大腿骨頸部が-3.26 であった。被験者は盲検下でロモソズマブ投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。1 年 9 カ月後、歩行中に右転子下大腿骨を骨折した。病院に入院し、髄内釘による骨接合術を受けた。本事象は盲検下のロモソズマブ投与又は非盲検下のアレンドロネート投与と関連なしと判断された。追跡調査の X 線で骨折の回復が認められた。
- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性で骨粗鬆症、静脈瘤、及び変形性関節症の既往があった。コルチコステロイドの使用歴及び骨折部位に対する股関節手術歴はなく、反対側の大腿骨に局在性の痛みはみられず、体重負荷時における骨折部位全体の前駆痛が報告された。スクリーニング時の X 線で T7 にグレード 3 の椎体骨折が認められ、ビタミン D は 24.8 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が−4.33、大腿骨頸部で−3.85 であった。被験者は盲検下でアレンドロネート投与を 1 年間受けた後、非盲検下でのアレンドロネートの投与に移行した。非盲検下のアレンドロネートに移行してから 1 年 4 カ月後（28 カ月時点）に、不安定な地面を歩行中につまずき、立位から転倒し、大腿骨骨幹部を骨折した。被験者は病院に入院し、骨接合術を受けた。本事象は盲検下のアレンドロネート投与又は非盲検下のアレンドロネート投与とは関連なしと判断された。本事象は回復したことが報告されており、被験者は介助の必要なく歩行が可能となった。
- 被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳のアジア人女性で、脊椎骨折、白内障、転倒後に骨折非観血的整復術と髄内釘固定術を実施した右大腿骨（中央骨幹領域）骨折、糖尿病、高血圧の既往があった。閉経後骨粗鬆症の治療にエビスタとフォルステオが使用されていた。対側に限局性疼痛はなく、骨折部位に前駆症状も認められなかった。スクリーニング時の脊椎 X 線検査で T4 及び T8 骨折が認められ、ビタミン D は 77 nmol/L、BMD T スコアは大腿骨近位部が－3.34、大腿骨頚部が－3.41 であった。本被験者は盲検下でアレンドロネート投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。盲検下でのアレンドロネートを開始した約 2 年後、浴室の敷居につまずき、重篤な有害事象（SAE）と判断されたグレード 3 の大腿骨骨折［大腿骨骨幹部骨折］をきたした。骨折非観血的整復術と髄内釘固定術を実施した。治験責任医師により、本有害事象は盲検下で投与されたアレンドロネートとは関連なし、非盲検下で投与されたアレンドロネートとは関連ありと判断された。本事象の転帰は回復であった。
- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、胆嚢炎、振戦、詳細不明な手術により治療した大腿骨近位部骨折、白内障、喘息、関節痛、背部痛、メラノサイト性母斑、高脂血症、不安、高血圧、そう痒症、メニエール病、中耳炎、耳鳴、鼓膜穿孔、ビタミン D 欠乏の既往があった。被験者のリスク因子はアレンドロネート治療歴、プロトンポンプ阻害薬、コルチコイドであった。スクリーニング時の脊椎 X 線検査で L1 骨折が認められ、ビタミン D は 19.6 ng/mL、BMD T スコアは大腿骨近位部が－3.06、大腿骨頚部が－2.87 であった。本被験者は盲検下でロ

モソズマブ投与を 1 年間受けた後、非盲検下でアレンドロネートの初回投与を受けた。被験者は非盲検下アレンドロネート投与開始約 2 年 8 カ月後）に転倒し、重篤な有害事象（SAE）と判断されたグレード 3 の大腿骨骨折［大腿骨骨幹部骨折］をきたした。直達牽引による治療に加え、骨折観血的整復術と髄内（IM）釘固定術を実施した。治験責任医師により、本有害事象は盲検下で投与されたロモソズマブとは関連なし、非盲検下で投与されたアレンドロネートとも関連なしと判断された。本事象の転帰は未回復であった。

顎骨壊死（ONJ）と判定された事象の簡潔な叙述

- 被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の香港出身のアジア人女性で骨粗鬆症、脊椎骨折及び高血圧の既往があった。デノスマブ、ビスホスホネート、ステロイド又は免疫抑制薬による治療歴はなかった。被験者は 1 年間の盲検下でアレンドロネート投与を 1 年間受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。22 カ月時点に ONJ が認められた。局所の創傷清拭及び抗菌薬治療にもかかわらず、鼻咽喉ファイバースコープでは肉芽組織による創傷治癒は認められず、CT 画像検査で ONJ が示唆された。その有害事象は非重篤であり当初、ONJ と判断されなかった。しかし、症状が持続し入院に至ったことから再判定が行われ、ONJ と判定された。ONJ 事象は継続中と報告されている。治験責任医師により、本有害事象は盲検下で投与されたアレンドロネートとは関連なし、非盲検下で投与されたアレンドロネートと関連ありと判断された。
- 被験者 [redacted] はノルウェー出身の 6[redacted] 歳の女性であった。不整脈の既往があり、グルココルチコイド、免疫抑制薬又は静注ビスホスホネートによる治療歴はなく、現喫煙者（200 箱年）であった。被験者は 1 年間の盲検下でロモソズマブ投与を受けた後、非盲検下のアレンドロネート投与に移行した。27 カ月時点に経口感染が認められ、8 日後に回復した。翌月（28 カ月）、ONJ の有害事象が発現し、ONJ と判定された。この被験者は 30 カ月時点に 2 回目の経口感染が認められた。上顎に義歯を入れており、病変部位はその接触点又は近傍であった。治験責任医師により、両事象とも治験薬との因果関係なしと判断された。
- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアメリカ出身の白人女性で、高血圧、高脂血症、背部痛及び抹消ニューロパチーの既往があり、グルココルチコイド、免疫抑制剤、ビスホスホネート、化学療法の治療暦はなく義歯の使用暦のない非喫煙者であった。被験者は盲検下で 12 カ月のロモソズマブ投与を受けた後、1 年間の非盲検下のアレンドロネート投与を受け、非重篤の胃食道逆流性疾患の悪化によりアレンドロネートの投与を中止した。その約 2 年後（50 カ月）、被験者は主治医の処方によりデノスマブ 60mg を開始した。被験者は非重篤の右顎痛（グレード 1、試験開始 1603 日、約 51 カ月）を発現したが ONJ 陰性と判定された。その後、歯茎の腫れ（グレード 1、試験開始 1612 日、52 カ月）、歯膿瘍（グレード 2、試験開始 1612 日、52 カ月）が発現した。被験者は非重篤な有害事象である抜歯（グレード 1、試験開始 1696 日、55 カ月）をされ、判定のため送られた。55 カ月後に骨の露出が確認されるた。事象は ONJ と判定された。報告時、事象の転帰は不明であった。