2.6 安全性の結果

2.6.1 有害事象

2.6.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 8 に示す。有害事象は MedDRA 12.0 版でコード化した。

48 例（ロモソズマブ群：36 例、プラセボ群：12 例）のうちロモソズマブ群の≥ 10%に発現した有害事象は、頭痛（ロモソズマブ群：10 例［28%］、プラセボ群：4 例［33%］、以下同順）、上気道感染（8 例［22%］、1 例［8%］）、関節痛（5 例［14%］、2 例［17%］）及び四肢痛（4 例［11%］、2 例［17%］）であった。有害事象の発現には、ロモソズマブの用量依存性はみられなかった。

ほとんどの有害事象は軽度であった。中等度又は重度な有害事象は 18 例（ロモソズマブ群：14 例、プラセボ群：4 例）にみられ、29 件が中等度、1 件が重度であった。重度な有害事象は、2.6.1.6 で記述した重篤な冠動脈疾患であった。治験責任医師により中等度と判断された 29 件のうち 5 件は、治験薬と関連ありと判断された。5 件の内訳は、疲労、嗜眠、傾眠、筋骨格痛（1 mg/kg を 2 週 1 回コホートの男性）、注射部位反応（3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性）であった。

2.6.1.2 全有害事象

全有害事象を表 9 に示す。

全コホートで有害事象が発現した。ロモソズマブを投与された 36 例中 33 例（92%）及びプラセボを投与された 12 例中 10 例（83%）に有害事象が少なくとも 1 件発現した。

2.6.1.3 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を表 10 に示す。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ロモソズマブ群では 36 例中 14 例（39%）に、プラセボ群では 12 例中 6 例（50%）に発現した。2 mg/kg を 2 週 1 回コホートで治験薬と関連ある有害事象の発現が最も多かった（6 例中 4 例［67%］）。ロモソズマブが投与された被験者の 2 例以上で発現した治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（ロモソズマブ群：36 例中 6 例［17%］、プラセボ群：12 例中 2 例［17%］）、注射部位疼痛及び注射部位反応（ロモソズマブ群：36 例中各 3 例［各 8%］、プラセボ群：12 例中各 0 例）であった。

表 8　有害事象の要約（治験薬を投与された全被験者）

	Placebo (N=12) n (%)		AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N=6) n (%)		AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N=6) n (%)		AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N=6) n (%)		AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N=6) n (%)		AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N=6) n (%)		AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N=6) n (%)		All AMG 785 (N=36) n (%)	
EVALUABLE FOR SAFETY	12	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	36	(100)
ALL ADVERSE EVENTS	10	(83)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	5	(83)	5	(83)	5	(83)	33	(92)
Serious adverse events	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(17)	2	(6)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	6	(50)	1	(17)	1	(17)	4	(67)	3	(50)	3	(50)	2	(33)	14	(39)
Serious adverse events	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	1	(3)
DEATHS ON STUDY[a]	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

[a] Death occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer.

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
有害事象発現例	10 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	5 (83)	33 (92)
血液およびリンパ系障害	1 (8)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
貧血	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
出血性貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
リンパ節症	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
心臓障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
冠動脈疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
耳および迷路障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
耳痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
眼障害	4 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
結膜充血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
眼充血	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
霧視	3 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	4 (33)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	11 (31)
腹痛	1 (8)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
上腹部痛	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
結腸ポリープ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
胃腸障害（続き）								
便秘	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
齲歯	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
腸憩室	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
消化不良	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
歯肉潰瘍	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血便排泄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
痔出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
口唇潰瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
悪心	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (6)
舌腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (6)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
全身障害および投与局所様態	3 (25)	3 (50)	0 (0)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	13 (36)
無力症	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
腋窩痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
冷感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
注射部位内出血	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位不快感	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位硬結	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位刺激感	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
全身障害および投与局所様態（続き）								
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
異物感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
免疫系障害	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
過敏症	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
季節性アレルギー	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
感染症および寄生虫症	3 (25)	4 (67)	4 (67)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	12 (33)
気管支炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
皮膚真菌感染	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
昆虫咬傷感染	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
鼻咽頭炎	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
上気道感染	1 (8)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	8 (22)
尿路感染	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
ウイルス性上気道感染	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
外陰部炎	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (8)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	4 (11)
節足動物咬傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
背部損傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
足骨折	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
裂傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
靭帯損傷	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
心雑音	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
心拍数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
代謝および栄養障害	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
食欲不振	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (42)	3 (50)	2 (33)	5 (83)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	15 (42)
関節痛	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	5 (14)
背部痛	2 (17)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
滑液包炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
線維筋痛	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
関節滲出液	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
筋力低下	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
筋肉痛	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	4 (11)
重感	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
滑液嚢腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
弾発指	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
	Placebo	1 mg/kg Q2W Women	2 mg/kg Q4W Women	2 mg/kg Q2W Women	3 mg/kg Q4W Women	1 mg/kg Q2W Men	3 mg/kg Q4W Men	All AMG785
	(N = 12)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 36)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（続き）								
皮膚乳頭腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
神経系障害	6 (50)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (33)	12 (33)
浮動性めまい	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
味覚異常	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	4 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	3 (50)	2 (33)	10 (28)
嗜眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (6)
多発性硬化症	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
下肢静止不能症候群	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
精神障害	2 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
不安	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
不眠症	1 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
腎および尿路障害	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
排尿困難	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
頻尿	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
生殖系および乳房障害	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
外陰膣灼熱感	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
外陰膣そう痒症	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (25)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	9 (25)
咳嗽	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
咽喉乾燥	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
鼻閉	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
口腔咽頭痛	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (6)

[redacted]

表 9　有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	AMG 785 1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	AMG 785 All AMG785 (N = 36) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
日光性角化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
丘疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血管障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
血腫	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
高血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 10　治験薬と関連のある有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
有害事象発現例	6 (50)	1 (17)	1 (17)	4 (67)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	14 (39)
心臓障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
眼障害	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
霧視	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (6)
腹痛	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 10　治験薬と関連のある有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
胃腸障害（続き）								
舌腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
全身障害および投与局所様態	3 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	7 (19)
無力症	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
冷感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位不快感	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位硬結	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
注射部位刺激感	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 10　治験薬と関連のある有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
全身障害および投与局所様態（続き）								
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (8)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (8)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
低カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	4 (11)

[redacted]

表 10　治験薬と関連のある有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
関節痛	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
背部痛	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
四肢痛	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
神経系障害	4 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	3 (50)	0 (0)	8 (22)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
味覚異常	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	6 (17)
嗜眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
下肢静止不能症候群	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

表 10　治験薬と関連のある有害事象の発現率（治験薬を投与された全被験者）（続き）

		AMG 785						
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 12) n (%)	1 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	2 mg/kg Q2W Women (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Women (N = 6) n (%)	1 mg/kg Q2W Men (N = 6) n (%)	3 mg/kg Q4W Men (N = 6) n (%)	All AMG785 (N = 36) n (%)
精神障害	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
不眠症	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[redacted]

2.6.1.4　有害事象による中止

被験者の 1 例は、ロモソズマブ 3 mg/kg を単回投与後 day 4 に発現したそう痒症により治験を中止した。本有害事象は CTCAE 重症度スケールより grade 1 と考えられ、試験中止時点で未回復であった。治験責任医師により、治験薬と関連ありと判断された。

2.6.1.5　死亡

本試験中又は治験薬最終投与から 30 日以内に死亡はみられなかった。

2.6.1.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 件発現し、うち 2 件は同一被験者で同時に発現した。高コレステロール血症の既往を有する 6[redacted]歳の女性被験者は、ロモソズマブ 3 mg/kg を 4 週 1 回コホートで計画どおりにすべて投与され、day 160（大腸ポリープ切除 7 日後）に重篤な血便排泄及び出血性貧血を発現した。同日入院し、レボフロキサシンの投与を開始した。ヘモグロビン値は、入院日に 104 g/L であり、day 162 に 80 g/L で、同日に濃厚赤血球 2 単位、day 163 に鉄剤（リストには 1 錠 1 日 2 回と記載）を投与された。Day 163 のヘモグロビン値は 103 g/L であり、day 163 に血便排泄及び出血性貧血は回復したと判断され、被験者は EOS（day 169）の来院を終了した。治験責任医師により、血便排泄及び出血性貧血は治験薬と関連なしと判断された。高血圧の既往を有する 6[redacted]歳の男性被験者は、ロモソズマブ 3 mg/kg を 4 週 1 回コホートで計画どおりにすべて投与され、day 115 に中等度の胸痛に対して投薬治療された後、day 136 にはカテーテル手技を受け中等度の冠動脈疾患に対して投薬治療された。Day 142 に重篤な冠動脈疾患が発現し、入院を必要とした。左前下行枝近位部の 70%~80%の狭窄に対してステント留置による経皮経管冠動脈形成術を受け、翌日退院した。Day 144 に冠動脈疾患は中等度で重篤ではなくなったと判断されたが、EOS 時点（day 169）で未回復であった。治験責任医師により、冠動脈疾患は治験薬と関連なしと判断された。

2.6.2　臨床検査値

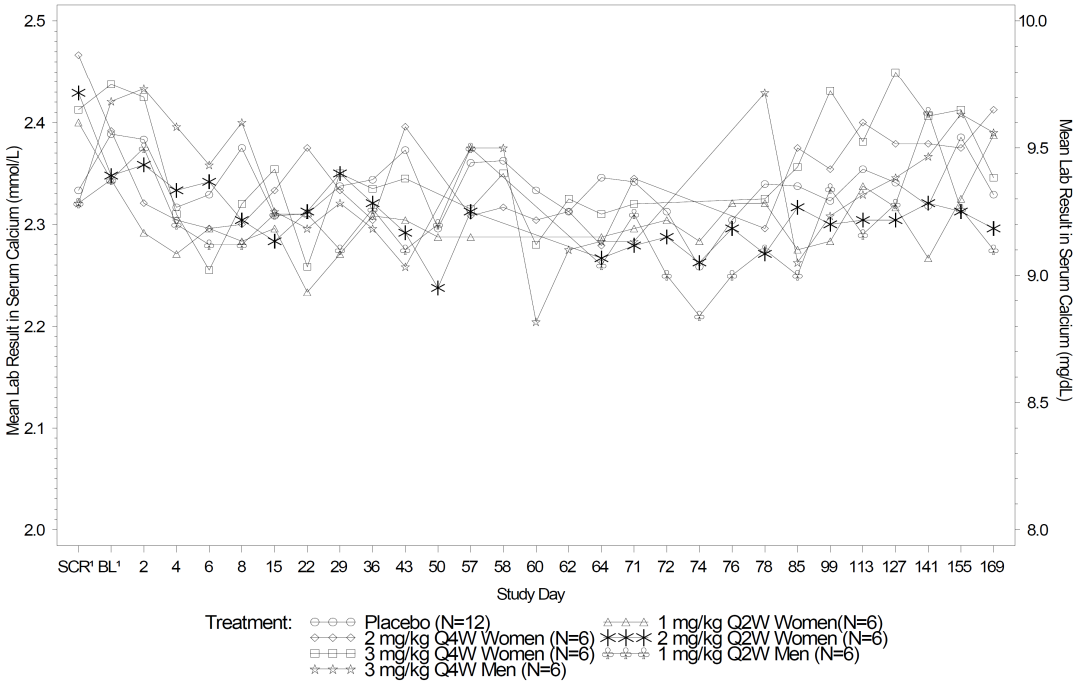
血清全カルシウム及びイオン化カルシウム濃度の経時プロファイルを図 13 及び図 14 に、iPTH のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート及び 4 週 1 回コホート）を図 15 及び図 16 に示す。

全コホートで、試験期間を通して血清全カルシウム濃度の平均値は> 8.5 mg/dL であった。血清イオン化カルシウム濃度の平均値はプラセボ群、2 mg/kg を 2 週 1 回コホート及び 2 mg/kg を 4 週 1 回コホートでは試験期間をとおして> 4.8 mg/dL であり、他のコホートでは男女ともに< 4.8 mg/dL への一時的な低下がみられた。ベースライン後のイオン化カルシウム濃度の最低値には用量依存性はみられず、男女とも同様の値であった。イオン化カルシウム濃度が< 4.8 mg/dL の被験者の割合は、いずれの時点でもプラセボ群とロモソズマブ群とで同様であった。3 mg/kg を 4 週 1 回コホートでロモソズマブが投与された被験者 1 例は、day 60 の臨床検査結果で低カルシウム血症がみられ、有害事象として報告された。本被験者の day 60 の血清全カルシウム及びイオン化カルシウム濃度は、それ

ぞれ 1.975 mmol/L（7.90 mg/dL）及び 1.08 mmol/L（4.32 mg/dL）であった。治験責任医師により、本事象は軽度で治験薬と関連ありと判断された。

おそらくイオン化カルシウム濃度の低下への反応として、ロモソズマブ反復皮下投与後に血清 iPTH 濃度はベースラインから上昇し、ロモソズマブの最終投与から 2~12 週間でベースライン値（ベースラインとの差 10%以内）まで戻った。イオン化カルシウム濃度低下、iPTH 濃度上昇、アルカリフォスファターゼ濃度のばらつきのある上昇（おそらく BSAP の変動による）を除き、臨床検査値に臨床的に重要な異常はみられなかった。

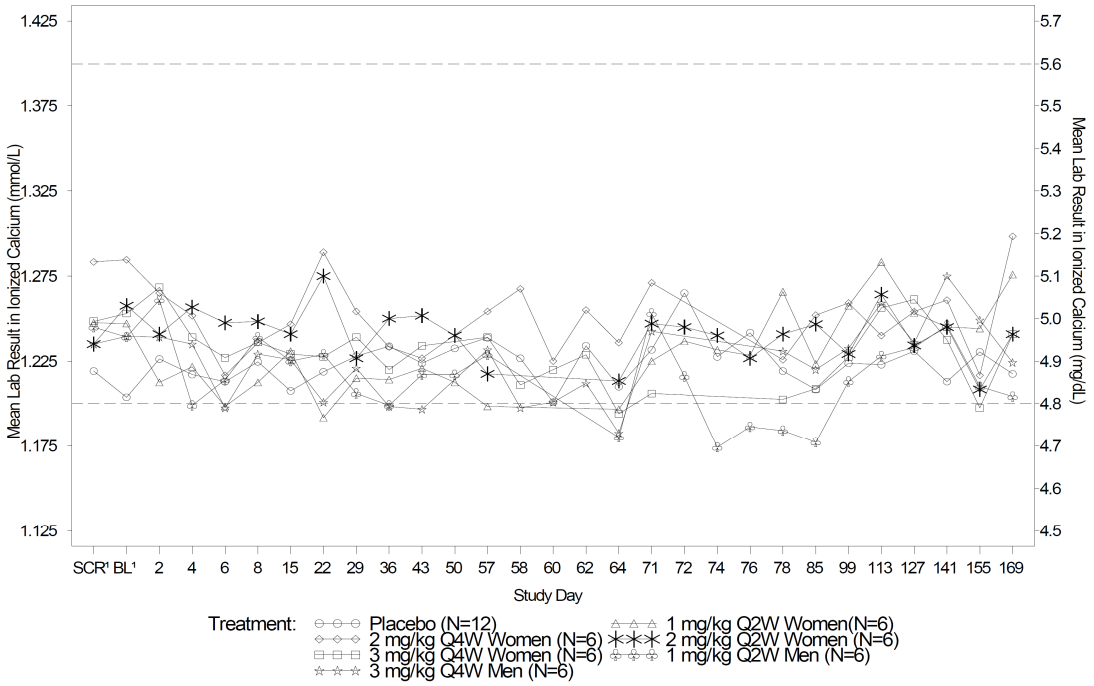
図 13　血清全カルシウム濃度の経時プロファイル



¹ SCR=Screening; BL= Baseline. Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.

[redacted]

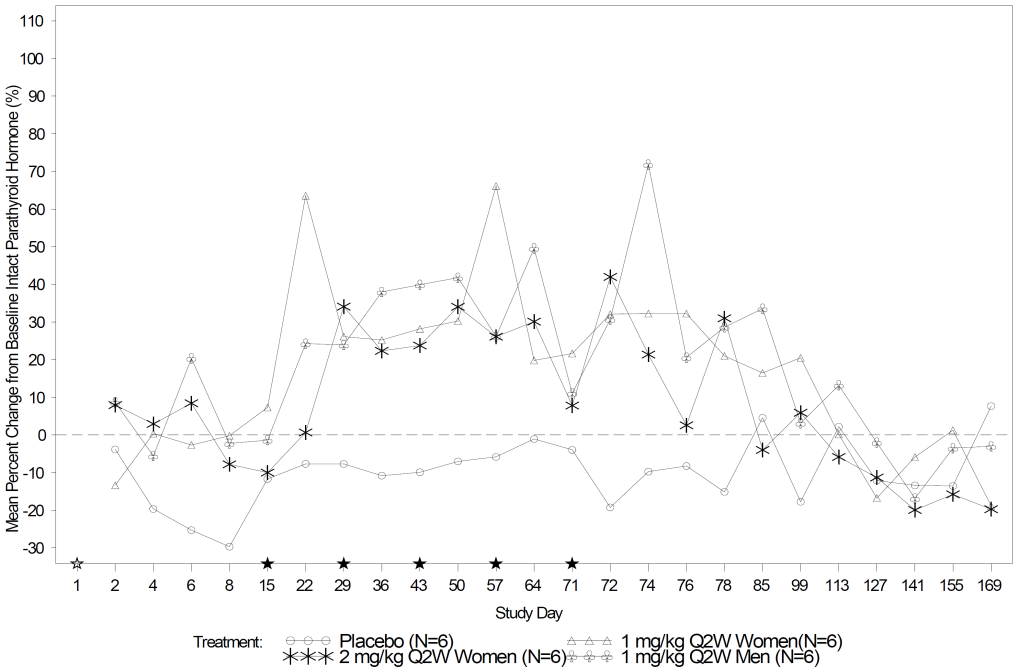
図 14　血清イオン化カルシウム濃度の経時プロファイル



¹ SCR=Screening; BL= Baseline. Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.

[redacted]

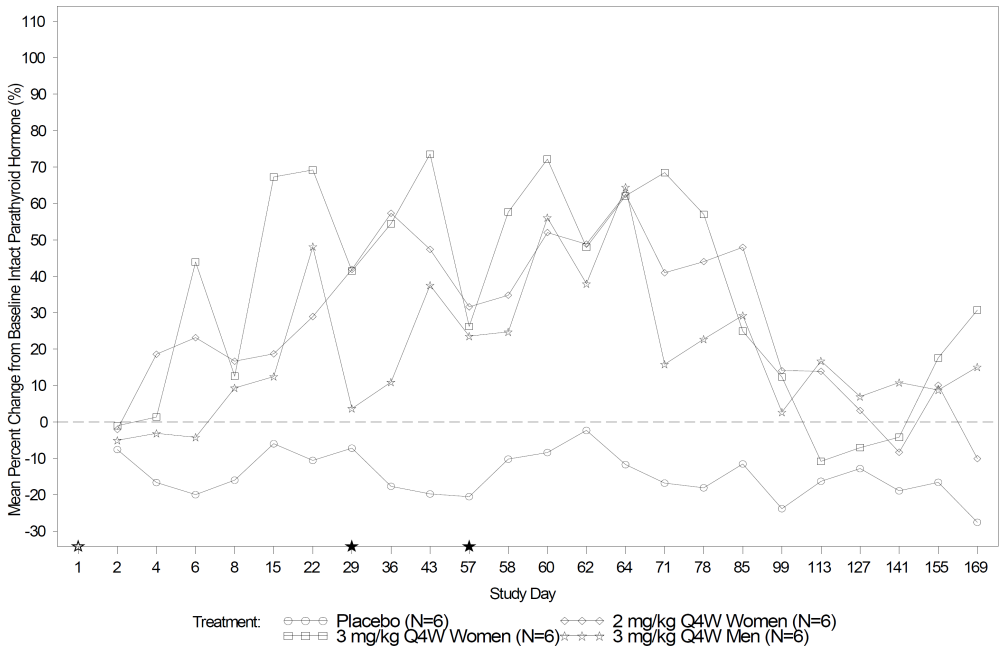
図 15　iPTH のベースラインからの平均変化率（2 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

図 16　iPTH のベースラインからの平均変化率（4 週 1 回コホート）



Baseline is defined to be the average of day -1 and day 1 predose.
Study day with * is the time point drug was administered.

[redacted]

2.6.3　バイタルサイン、身体所見等

本試験において ECG やバイタルサインに変動は認められなかった。

2.7　抗ロモソズマブ抗体

ロモソズマブが投与された 36 例中 12 例（33%）は、抗ロモソズマブ結合抗体検査で投与前は陰性であったが投与後のいずれかの時点で陽性となった（抗体産生）。この 12 例中 2 例（全体 36 例の 6%）は抗ロモソズマブ中和抗体を産生した。36 例中別の 1 例はベースライン時（投与前）から結合抗体及び中和抗体が陽性であり、投与後も試験中を通して陽性であった（本被験者はヒト初回投与試験である 20060220 試験でロモソズマブが投与され、当該試験中結合抗体及び中和抗体が産生されており、不注意で 20060221 試験に組み入れられた）。本試験で結合抗体を産生した 12 例の内訳は、1 mg/kg を 2 週 1 回コホートの男性及び女性が各 1 例（各 16.7%）、2 mg/kg を 4 週 1 回コホート及び 2 mg/kg を 2 週 1 回コホートの女性が各 2 例（各 33%）、3 mg/kg を 4 週 1 回コホートの男性及び女性が各 3 例（各 50%）であった。中和抗体を産生した 2 例はそれぞれ、2 mg/kg を 4 週 1 回コホート（女性）及び 3 mg/kg を 4 週 1 回コホート（男性）であった。投与前に既に結合抗体及び中和抗体を有していた被験者は 1 mg/kg を 2 週 1 回コホート（女性）であった。抗ロモソズマブ抗体陽性であった 13 例の薬物動態及び薬力学プロファイルを検討した。投与前に結合抗体及び中和抗体を有していた被験者は、本試験でのロモソズマブ初回投与後に血清中ロモソズマブ濃度が急激に低下し、day 6 以降は投与を継続しても検出不可であった。これらの薬物動態データと同様、本被験者では薬力学マーカーでも目立った変化（例：P1NP や BMD の増加）はみられなかった。本試験で

抗体を産生した 12 例は、試験終了頃に抗体（結合抗体及び中和抗体）が増加し、血清中 P1NP 及びロモソズマブ濃度は低下した。薬物動態及び薬力学プロファイルは抗体産生した 12 例と、同じコホートの他の被験者とで同様であった。例えば、中和抗体を産生した 2 例では、day 127 の腰椎（L1~L4）BMD のベースラインからの増加率は 2 mg/kg を 4 週 1 回コホート（女性）及び 3 mg/kg を 4 週 1 回コホート（男性）でそれぞれ 5.8%及び 4.9%であり、各被験者のコホートの平均変化率と同様であった。抗体陽性であった被験者では、抗体陽性に関連する有害事象の発現はみられなかった。EOS 時点で中和抗体を有していた 3 例を、中和抗体陽性であるが追跡不能になった day 231、315、520 までそれぞれ追跡した。

3. 結論

低骨量の健康男性及び健康閉経後女性を対象に、ロモソズマブを反復皮下投与したときの忍容性は概して良好であった。C_{max} に達するまでの時間の中央値はすべてのコホートをとおして 3~5 日であり、t_{max} は初回投与後と最終投与後とで同様であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14\ days}$ の平均値は 2 週 1 回コホートで投与量の 2 倍の増加に対してそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に上昇し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ days}$ の平均値は 4 週 1 回コホートで投与量の 1.5 倍の増加に対してそれぞれ 1.8 倍及び 2.0 倍に上昇した。単回投与後の薬物動態から予測されたとおり、反復投与により 2 週 1 回コホートでは約 2 倍の蓄積がみられ、4 週 1 回コホートでは顕著な蓄積（2 倍以上）はみられなかった。全身曝露量の平均値の差は、男性と女性との間で 28%未満であった。ロモソズマブ 1 mg/kg を 2 週 1 回、2 mg/kg を 4 週 1 回（女性のみ）、2 mg/kg を 2 週 1 回（女性のみ）、3 mg/kg を 4 週 1 回の 3 カ月間投与により、プラセボ群と比較して骨形成マーカーである P1NP、オステオカルシン及び BSAP の増加が、骨吸収マーカーである sCTX の減少がみられた。腰椎及び大腿骨近位部の BMD 増加は day 85 から EOS までとおしてみられ、大腿骨頚部及び全身の BMD 増加はいくつかの用法用量の複数時点でみられた。これらの変化とは異なり、前腕（手関節及び 1/3 橈骨）では BMD の減少がみられた。12 例が抗ロモソズマブ結合抗体を産生し、このうち 2 例では中和抗体も産生され、別の 1 例は以前のロモソズマブの試験により、試験前から結合抗体及び中和抗体を有していた。この 1 例を除くと、抗体陽性被験者の薬物動態及び薬力学プロファイルは、同じコホートの他の被験者と同様であった。抗体陽性であった被験者では、抗体陽性に関連する有害事象の発現はみられなかった。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を以下の表 11 に示す。

表 11 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		血便排泄、出血性貧血
2	[redacted]		X		冠動脈疾患

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書 Appendix 11 に示す。

2.7.6.9 20110227 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc.

有効成分名：ロモソズマブ（抗スクレロスチン・ヒト化モノクローナル免疫グロブリン G2）

治験の標題：健康被験者、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 の腎機能障害患者を対象にロモソズマブを皮下投与する第 I 相、非盲検、単回投与試験

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 5 施設で実施された。[redacted] 等。

公表文献：なし

治験期間：2013 年 4 月 22 日（最初の被験者の組入れ日）から 2014 年 2 月 19 日（最後の被験者の追跡調査完了日）まで

開発相：I

目的：

主要目的は健康被験者、ステージ 4 の腎機能障害（RI）患者、又は血液透析を必要とするステージ 5 の RI（末期腎不全［ESRD］）患者におけるロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した後の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価することであった。

副次目的は健康被験者、ステージ 4 の RI 患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者を対象に、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した後のロモソズマブの薬物動態（PK）を評価することであった。

探索的目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者、ステージ 4 の RI 患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者を対象に、ロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した後のロモソズマブの薬力学（PD）を評価すること
- ESRD 患者の様々な解剖学的部位（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頚部）における、ロモソズマブ投与に応じた骨密度（BMD）の変化を、治験期間を通して評価すること

治験方法：本非盲検、単回投与並行群間試験は、健康被験者、ステージ 4 の RI 患者又は血液透析を必要とする ESRD 患者を対象に外来で実施した。合計 24 例を 3 群のいずれかに並行して組み入れ（表 1）、Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した（70 mg/mL のプレフィルドシリンジ［PFS］を 3 本投与）。治験に組み入れられた全被験者は、カルシウム及びビタミン D サプリメントを連日服用することとした。補給は組入れ時点で開始し、試験終了時まで続けられた。

表 1 投与群

群	腎機能の程度	組み入れた被験者数
1	ステージ 4 の RI（eGFR = 15~29 mL/min/1.73 m^2）	8
2	血液透析を必要とする ESRD	8
3	健康被験者（eGFR ≥ 80 mL/min/1.73 m^2）	8

eGFR = 推算糸球体濾過量、ESRD = 末期腎不全、RI = 腎機能障害

予定症例数：24 例（表 1）

診断及び主な適格性基準：被験者は、スクリーニング時の体重が 45 kg 以上 110 kg 以下である 50 歳以上の男女であった。第 1 群に組み入れられた被験者はステージ 4 の RI で、組入れ後 6 カ月以内に血液透析又は腎移植を必要とすることが予想されず、治験期間を通して第 1 群に適した腎機能が持続することが予想される者であった。第 2 群に組み入れられた被験者は、血液透析を必要とする ESRD 患者とした。第 3 群に組み入れられた被験者は健康被験者であった。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：被験薬はロモソズマブであった。組み入れられた各被験者には Day 1 に、1 mL（70 mg/mL）PFS を 3 本投与により前腹にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：対照は設定しなかった。

治験参加期間：本治験は単回投与試験であり、ロモソズマブを Day 1 に投与した。各被験者の治験実施予定期間は 106 日間で、これにはロモソズマブ初回投与前の 21 日間のスクリーニング期間と、約 85 日間の評価期間が含まれた。

試験の評価項目：

主要（安全性）評価項目は以下のとおりである。

- 有害事象
- 安全性の臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）測定の結果
- 抗ロモソズマブ抗体の発現率

副次評価項目は以下のとおりである。

- ロモソズマブの PK パラメータ（0 時間から定量可能最終時間までの血清中濃度－時間曲線下面積［AUC_{last}］、0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積［AUC_{inf}］、最高血清中濃度［C_{max}］及び最高濃度到達時間）

探索的評価項目は以下のとおりである。

- 薬力学評価項目（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］、骨特異的アルカリホスファターゼ［BSAP］、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b［TRACP-5b］）
- ESRD 患者の BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頚部）

統計手法：特定の人口統計学的特性、安全性、免疫原性、PK、BMD 及び PD データについて投与群別に記述統計量を示した。連続的な測定値の記述統計量としては平均値、中央値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び範囲を示し、カテゴリカルデータは度数及び百分率を用いて集計した。

有害事象の発現率を、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死に至った有害事象について集計した。これらの安全性を各投与群別に要約し、さらに器官別大分類及び基本語（PT）別で発現頻度の降順に表に示した。また、治験薬との関連性別に分類した。特に注目すべき有害事象（注射部位反応［ISR］、低カルシウム血症、過敏症）の発現率を ICH 国際医薬用語集（ver 16.1）の PT 別、さらに PT 狭域検索により集計し、重症度のグレード別に集計した。その他の要約として、ISR イベントの持続時間及び最初の ISR 発現までの時間について記述的要約を含めた。組入れ後からロモソズマブ投与までに発現したものを含むすべての有害事象を記載した。臨床検査、心電図及びバイタルサインのデータを示した。

C_{max}及び血清中濃度－時間曲線下面積（AUC：AUC_{last}と AUC_{inf}）に関して、第 1 群と第 3 群の比較並びに第 2 群と第 3 群の比較の幾何平均比と、その両側 90%信頼区間（CI）を求めた。各投与群の薬物動態パラメータは対数変換し、その後各比較（第 1 群と第 3 群の比較、及びに第 2 群と第 3 群の比較）の平均差を算出した。対数尺度のこの平均差を、その 90% CI と併せて逆変換し、幾何平均比とその 90% CI を求めた。

薬力学（P1NP、sCTX、BSAP、TRACP-5b）の絶対値、変化量、及びベースラインからの変化率（%）を、ベースライン後の全規定時点で集計した。ベースラインからの変化率（%）についてその要約を図示した。BMD の生データを一覧にした。

結果の要約：

被験者の内訳：全体として、以下の 24 例を 3 群に組み入れた：第 1 群 8 例（ステージ 4 の RI 患者）、第 2 群 8 例（ESRD 患者）、第 3 群 8 例（健康被験者）。各群の全被験者がロモソズマブの投与を完了した。組み入れられた全被験者が本治験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：女性 14 例（58%）、男性 10 例（42%）

年齢：平均（SD）年齢は 64.9（7.8）歳であった。

民族／人種：大半は白人（18 例［75%］）で、その他は黒人（5 例［21%］）及びアメリカインディアン又はアラスカ先住民（1 例［4%］）であった。

有効性の結果：本治験では有効性評価項目を設定しなかった。探索的評価項目である ESRD 患者（第 2 群）の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部の BMD を PD として評価した。

薬力学の結果：Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与した後、以下の骨代謝マーカーに変化が認められた：

- 全 3 群において平均 P1NP 濃度は上昇し、ステージ 4 の RI 患者及び ESRD 患者では Day 15 までに、健康被験者では Day 22 までに最高濃度に達した。その後、平均 P1NP 濃度は低下し、ステージ 4 の RI 患者及び ESRD 患者では Day 57 までに、健康被験者では試験終了時（EOS）来院までにベースライン未満に達した。ベースラインからの平均変化率（%）の最大値は全群で Day 15 にみられ、ステージ 4 の RI 患者、ESRD 患者及び健康被験者ではそれぞれ 110.1%、89.0%及び 125.0%であった。
- 全 3 群において平均 sCTX 濃度は低下し、Day 15 までに最低値に達した。その後の sCTX 濃度は EOS 来院までに、ESRD 患者及び健康被験者ではほぼベースライン値にまで回復し、ステージ 4 の RI 患者ではベースライン値を上回った。ベースラインから Day 15 までの平均変化率（%）は、ステージ 4 の RI 患者、ESRD 患者及び健康被験者でそれぞれ−17.0%、−30.1%及び−45.4%であった。
- 全 3 群において平均 BSAP 濃度は上昇し、Day 22 までに最高値に達した。その後の平均 BSAP 濃度は、ESRD 患者及び健康被験者では Day 57 までに、またステージ 4 の RI 患者では EOS 来院までに、ほぼベースライン値まで回復した。ベースラインから Day 22 までの平均変化率（%）は、ステージ 4 の RI 患者、ESRD 患者及び健康被験者ではそれぞれ 79.2%、68.6%及び 52.6%であった。

- 平均 TRACP-5b 濃度は全 3 群においてベースラインから低下した。平均 TRACP-5b 濃度は、ステージ 4 の RI 患者では Day 15 までに、ESRD 患者では Day 22 までに、健康被験者では Day 29 までに最低値に達し、その後は EOS 来院までにほぼベースライン値まで回復した。ベースラインからの平均変化率（%）の最大値は、ステージ 4 の RI 患者、ESRD 患者及び健康被験者ではそれぞれ−27.3%（Day 15）、−31.8%（Day 43）並びに−34.7%（Day 22 及び 29）であった。
- データが 2 例でしか得られなかったことから、本治験において BMD の傾向を評価することはできなかった。

薬物動態の結果：

ステージ 4 の RI 患者と健康被験者との C_{max} の最小二乗幾何平均比の点推定値は 1.313 であった。また AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の点推定値はそれぞれ 1.422 と 1.425 であった。大半のステージ 4 の RI 患者の値は、健康被験者の範囲内であった。血液透析を必要とする ESRD 患者を健康被験者と比べたとき、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比の点推定値はそれぞれ 0.895、0.988 及び 0.989 で、血液透析を必要とする ESRD 患者と健康被験者の値は同程度であった。

1 例の健康被験者（全体の 4.2%）において、投与後に結合性の非中和抗体が発現した。ロモソズマブの PK に対する影響は認められず、本被験者についてロモソズマブ投与後の有害事象は報告されなかった。

安全性の結果：組み入れた全 24 例に対し、Day 1 にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与し、投与を完了した。

有害事象は 13 例（54.2%）の被験者に報告された。内訳は、ステージ 4 の RI 患者が 7 例（87.5%）、ESRD 患者が 6 例（75.0%）であった。健康被験者には有害事象は報告されなかった。第 1 群（ステージ 4 の RI）及び第 2 群（ESRD）において最も高頻度（全体で 2 例以上）に報告された有害事象の発現率は、それぞれ以下のとおりである：低カルシウム血症（1 例［12.5%］及び 4 例［50.0%］）、続発性副甲状腺機能亢進症（4 例［50.0%］及び 0 例）、関節痛（1 例［12.5%］及び 1 例［12.5%］）、便秘（0 例及び 2 例［25.0%］）、嘔吐（1 例［12.5%］及び 1 例［12.5%］）。

治験責任医師によりロモソズマブと関連ありと判断された有害事象は、11 例（45.8%）の被験者に報告された。5 例はステージ 4 の RI 患者（62.5%）で、6 例は ESRD 患者（75.0%）であった。報告された有害事象の大半は、有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 1 又は Grade 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象が、3 例から報告された。

重篤な有害事象が 2 例に報告された（治験総括報告書第 14.6.2 項）。1 例はステージ 4 の RI 患者で、1 例は ESRD 患者であった。いずれの事象も治験責任医師によりロモソズマブと関連なしと判断された。ロモソズマブ投与中止又は治験中止に至った有害事象はみられなかった。本治験の報告期間中、死亡例はみられなかった。

本治験の期間中、注目すべき有害事象として ISR（被験者の 4.2%）、低カルシウム血症（被験者の 20.8%）、及び過敏症と関連すると考えられる有害事象（被験者の 8.3%）がみられた。ESRD 患者 1 例に発現した非特異性皮疹 1 件を除く、すべての注目すべき有害事象は、治験責任医師により

ロモソズマブと関連ありと判断された。1 例に CTCAE Grade 3 の有害事象（低カルシウム血症）が発現した。その他すべての注目すべき有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。

アルブミン補正カルシウム値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、ステージ 4 の RI 患者（−4.8%）及び ESRD 患者（−12.9%）では Day 22 までに最低値に達し、その後のアルブミン補正カルシウム値は EOS までにベースライン値に向けて回復した。

Day 1 にロモソズマブを単回皮下投与後、血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度が全投与群で上昇した。iPTH の平均値（SD）及びベースラインからの平均上昇率（SE）は、ESRD 患者及びステージ 4 の RI 患者が健康被験者に比して大きかった。iPTH のベースラインからの Day 29 までの平均上昇率はステージ 4 の RI 患者で 150%、ESRD 患者で 287%、健康被験者で 94%であり、Day 29 以降の iPTH 濃度はベースラインに向けて回復した。全体として 24 例中 17 例（ステージ 4 の RI 患者 7 例、ESRD 患者 7 例、健康被験者 3 例）の iPTH が検査施設の基準値上限を超えていた。

Day 1 にロモソズマブを単回皮下投与したとき、血清中リン濃度のベースラインからの平均変化率（%）は、ESRD 患者（−20%）では Day 15 までに、ステージ 4 の RI 患者（−18%）及び健康被験者（−9%）では Day 29 までに最低値に達し、その後のリン濃度は Day 57 までにベースライン値に向けて回復した。

本治験の期間中、血液生化学的検査値、血液学的検査値、バイタルサイン、心電図には、ベースラインデータに比したその他の臨床的に重要な変動はみられなかった。

結論：

- ロモソズマブ 210 mg の単回投与の忍容性は良好であった。慢性腎不全（ステージ 4 の RI 及び血液透析を必要とする ESRD）の患者に有害事象が報告されたが、死亡又は治験中止に至った有害事象は報告されなかった。全体として有害事象は管理できるものであり、最も高頻度にみられた有害事象は低カルシウム血症（5 例）及び続発性副甲状腺機能亢進症（4 例）であった。
- ステージ 4 の RI 患者及び血液透析を必要とする ESRD 患者では健康被験者に比し、ロモソズマブ投与による血清カルシウム濃度の低下は大きく、iPTH の代償性の生理的上昇も大きかった。これらの変化の大半は一過性で、EOS までにはベースライン値まで回復した。
- ステージ 4 の RI 患者において C_{max} 及び AUC で評価したロモソズマブ平均曝露量は、健康被験者に比べて数値的に高かったが、大半のステージ 4 の RI 患者の値は健康被験者の範囲内であった。ロモソズマブの平均曝露量は、血液透析を必要とする ESRD 患者と健康被験者で同程度であった。
- 本治験で評価したすべての骨代謝マーカーの平均濃度は、ベースライン及び治験期間を通して、ステージ 4 の RI 患者及び健康被験者に比べ ESRD 患者で高値であった。P1NP 及び BSAP のベースラインからの上昇、並びに sCTX 及び TRACP-5b のベースラインからの低下は全投与群において認められ、その上昇／低下率の大きさはおおむね同程度であった。

2.7.6.10 20[redacted]0223 試験

治験課題名：低骨量状態の閉経後女性を対象に、アレンドロネートからロモソズマブ単回皮下投与へ切替時の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を評価する無作為化試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted] 及び [redacted]（米国）

1.2 治験実施医療機関

[redacted] 及び [redacted]（米国）

1.3 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 Ib 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

閉経後女性を対象に、アレンドロネートからロモソズマブへ切替時の薬力学の特性を、骨代謝マーカーを用いて明らかにし、未治療の被験者でのロモソズマブの薬力学と比較する。

1.5.2 副次目的

- アレンドロネートからロモソズマブへ切替時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
- 未治療の被験者でのロモソズマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

1.5.3 探索的目的

- 二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した骨密度（BMD）に基づき、ロモソズマブの薬力学を評価する。

1.6 治験方法

本試験は、1 年以上アレンドロネートによる治療を継続している低骨量状態の閉経後女性及び未治療（すなわち、アレンドロネート又はその他のビスホスホネート、あるいは骨粗鬆症又は骨量減

少に対するその他の治療を受けたことがない）の低骨量状態の閉経後女性を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検、単回投与試験である。アレンドロネートの治療を受けていた被験者を、アレンドロネート（70 mg 週 1 回投与又は当量）の投与を継続する群（Group A、n=10）又はアレンドロネートの投与を中止しロモソズマブ（3 mg/kg）を単回皮下投与する群（Group B、n=24）のいずれかに無作為に割り付けた。Group A 及び Group B では無作為化前に 2 週間の run-in 期を設け、アレンドロネートの投与を行った。アレンドロネート継続投与群（Group A）の被験者は同じ用法・用量のアレンドロネートを投与され、薬物動態及び抗体評価用の血液検体の採取を除き、すべての評価手順は他の 2 群と同様とした。未治療の被験者は、ロモソズマブ（3 mg/kg）を単回皮下投与された（Group C、n=6）。

アレンドロネートの治療を試験開始前に 1 年以上受けていた被験者（Group A 及び Group B）では、試験は最長 21 日間のスクリーニング期、アレンドロネートを継続投与する 2 週間の run-in 期、Day 85 までの 3 カ月の治験薬投与期（ロモソズマブ［Day 1 に単回投与］あるいはアレンドロネート［Day 1 から週 1 回 12 週間投与］）の 3 期間で構成された。Day 85 までの試験完了後に、ロモソズマブの投与に無作為化された被験者（Group B）は、治験責任医師の判断でアレンドロネートの投与を再開できることとした。

未治療の被験者（Group C）では、試験は最長 21 日間のスクリーニング期と、Day 1 のロモソズマブの投与で開始されて Day 85 に終了する 3 カ月の治験薬投与期とで構成された。

すべての被験者は、試験期間中にカルシウム（元素として 1000 mg）及びビタミン D（800 IU）を毎日服用することとした。

本試験の評価スケジュールを表 1 に示す。

表 1　評価スケジュール

AMG 785 20060223 Schedule of Assessments - Treatment Groups A and B														
Activity	Screening		Run-in	Treatment Period										
Study Week	-8 to -6	-6 to -3	-3 to 1	1				2	3	4	5	7	9	13
Study Day	-56 to -36	-35 to -15	-14 to -1	1		2	5	8	15	22	29	43	57	85
Time (hours) [a]				Pre	0									EOS
General Safety Assessments														
Informed Consent		x												
Medical History		x												
Prior Medications		x												
Physical Examination		x												x
Height		x												
Weight		x		x[b]										x
Vital Signs [c]		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
12-lead Electrocardiogram		x		x[d]		x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
IP or Alendronate Administration [f]			x		x									
Adverse Events/Serious Adverse Events		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant Medications		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

(Footnotes for this part of table are on page 3 of the table.)

表 1　評価スケジュール（続き）

AMG 785 20060223 Schedule of Assessments - Treatment Groups A and B														
Activity	Screening		Run-in	Treatment Period										
Study Week	-8 to -6	-6 to -3	-3 to 1	1				2	3	4	5	7	9	13
Study Day	-56 to -36	-35 to -15	-14 to -1	1		2	5	8	15	22	29	43	57	85
Time (hours) [a]				Pre	0									EOS
Laboratory Assessments														
Hematology		x						x			x	x	x	x
Chemistry		x						x			x	x	x	x
Urinalysis		x									x	x	x	x
Pharmacokinetic Samples [g]				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x												
HIV, HBsAg, HepCAb [l]		x												
25-hydroxyvitamin D (25OHD)		x		x										x
Serum Phosphorous		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Calcium Levels		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTX) [h]		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP) [i]		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sclerostin		x		x		x	x	x	x	x	x		x	x
Antibody Sampling [j]				x										x
Radiological Assessments														
Bone Density Scan (DXA) [k]		x									x		x	x

(Footnotes for this part of table are on page 3 of the table.)

表 1　評価スケジュール（続き）

Footnotes for pages 1 and 2 of this table:

Abbreviations not defined within the table: DXA = dual energy x-ray absorptiometry; EOS = end of study; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product

[a] Time was relative to AMG 785 administration.

[b] For subjects randomized to receive AMG 785, a predose weight measurement on study day 1 was to be obtained in order to calculate the appropriate dose administration.

[c] Vital signs included blood pressure, heart rate, and temperature. Vital signs were to be performed after at least 3 minutes in seated or semi-recumbent position.

[d] Three (3) baseline ECGs were collected ≥ 30 min apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 min apart (ie, total of 9 ECGs).

[e] ECGs were to be performed in triplicate approximately 1 minute apart.

[f] Subjects randomized to receive alendronate continued their regular dose and regimen per protocol. Subjects randomized to receive AMG 785 were administered 1 dose only at day 1/hour 0.

[g] Pharmacokinetic samples were to be collected only for subjects receiving AMG 785.

[h] Samples for serum CTx evaluation were to be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day (± 1 hour).

[i] If a subject's serum P1NP level had not returned to the normal range or ± 20% of baseline level, further monitoring (approximately every 8 weeks) was required until this occurred unless otherwise specified by an Amgen physician. A pharmacokinetic sample was also to be collected for those subjects returning for follow-up P1NP sampling.

[j] Subjects in Group B who were positive for neutralizing antibodies at the EOS were to be followed by blood collections every 8 to 12 weeks. Such subjects were to be followed until negative for neutralizing antibodies.

[k] DXA scans could be performed any time before dosing on day 1.

[l] Results were to be confirmed negative in order for a subject to be eligible for this study; however titers did not need to be assessed if subject's negative status was confirmed at screening.

表 1　評価スケジュール（続き）

AMG 785 20060223 Schedule of Assessments - Treatment Group C													
Activity	Screening		Treatment Period										
Study Week	-8 to -3	-3 to 1	1				2	3	4	5	7	9	13
Study Day	-56 to -22	-21 to -1	1		2	5	8	15	22	29	43	57	85
Time (hours) [a]			Pre	0									EOS
General Safety Assessments													
Informed Consent		x											
Medical History		x											
Prior Medications		x											
Physical Examination		x											x
Height		x											
Weight		x	x[b]										x
Vital Signs[c]		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
12-lead Electrocardiogram		x	x[d]		x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]	x[e]
Investigational Product Administration				x									
Adverse Events/Serious Adverse Events		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant Medications		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

(Footnotes for this part of table are on page 6 of the table.)

表 1　評価スケジュール（続き）

AMG 785 20060223 Schedule of Assessments - Treatment Group C													
Activity	Screening		Treatment Period										
Study Week	-8 to -3	-3 to 1	1				2	3	4	5	7	9	13
Study Day	-56 to -22	-21 to -1	1		2	5	8	15	22	29	43	57	85
Time (hours) [a]			Pre	0									EOS
Laboratory Assessments													
Hematology		x					x			x	x	x	x
Chemistry		x					x			x	x	x	x
Urinalysis		x								x	x	x	x
Pharmacokinetic Samples [f]			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Follicle-stimulating Hormone (FSH)		x											
HIV, HBsAg, HepCAb [k]		x											
25-hydroxyvitamin D (25OHD)		x	x										x
Serum Phosphorous		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Calcium Levels		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intact Parathyroid Hormone (iPTH)		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bone-specific Alkaline Phosphatase (BSAP)		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Osteocalcin		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum C-telopeptide (sCTX) [g]		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Type 1 Aminoterminal Propeptide (P1NP) [h]		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sclerostin		x	x		x	x	x	x	x	x		x	x
Antibody Sampling [i]			x										x
Radiological Assessments													
Bone Density Scan (DXA) [j]		x								x		x	x

(Footnotes for this part of table are on page 6 of the table.)

表 1　評価スケジュール（続き）

Footnotes for pages 4 and 5 of this table:

Abbreviations not defined within the table: DXA = dual energy x-ray absorptiometry; EOS = end of study; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus;

[a] Time was relative to AMG 785 administration.

[b] For subjects randomized to receive AMG 785, a predose weight measurement on study day 1 was to be obtained in order to calculate the appropriate dose administration.

[c] Vital signs included blood pressure, heart rate, and temperature. Vital signs were to be performed after at least 3 minutes in seated or semirecumbent position.

[d] Three (3) baseline ECGs were collected ≥ 30 min apart, with each baseline ECG in triplicate approximately 1 min apart (ie, total of 9 ECGs).

[e] ECGs were to be performed in triplicate approximately 1 minute apart.

[f] Pharmacokinetic samples were to be collected only for subjects receiving AMG 785.

[g] Samples for serum CTx evaluation were to be taken after a 12-hour fast and at approximately the same time of day (± 1 hour).

[h] If a subject's serum P1NP level had not returned to the normal range or ± 20% of baseline level, further monitoring (approximately every 8 weeks) was required until this occurred unless otherwise specified by an Amgen physician. A pharmacokinetic sample was also to be collected for those subjects returning for follow-up P1NP sampling.

[i] Subjects in Group C who were positive for neutralizing antibodies at the EOS were to be followed by blood collections every 8 to 12 weeks. Such subjects were to be followed until negative for neutralizing antibodies.

[j] DXA scans could be performed any time before dosing on day 1.

[k] Results were to be confirmed negative in order for a subject to be eligible for this study; however titers did not need to be assessed if subject's negative status was confirmed at screening.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 40 例（Group A［アレンドロネート継続投与群］10 例、Group B［アレンドロネートからロモソズマブへ切替群］24 例、Group C［未治療ロモソズマブ投与群］6 例）であった。

試験計画のとおり、合計 40 例が登録され、各群（Group A：10 例、Group B：24 例、Group C：6 例）に割り付けられた。

1.8 診断及び適格性の主な基準

全被験者（Group A、Group B 及び Group C）に共通した選択基準：

45~85 歳の健康な閉経後女性（卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が> 40 mIU/mL である場合で連続 12 カ月間自然月経がないこと、又は両側卵巣摘出術［子宮摘出術の実施有無は不問とする、手術記録を入手できた場合は確認する］を受けてから 6 週以上経過していることを閉経後と定義した）。被験者の安全性を脅かす可能性がある、あるいは試験の評価、手順又は遂行を妨げる可能性がある臨床的に重要な障害、病態又は疾患を有さないと治験責任医師又は治験依頼者の医師が判断した者。登録時にカルシウム（元素として 1000 mg）及びビタミン D（800 IU）を毎日服用する意思があり、服用が可能な者。

アレンドロネートの治療を受けていた被験者群（Group A 及び Group B）の選択基準：

アレンドロネート（70 mg 週 1 回投与又は当量）単剤による治療を 1 年以上継続しており、予定投与量の 80%以上のアレンドロネートを服用し、忍容性が良好であったことを口頭で確認できた者。スクリーニング前 1 年以内に BMD の減少が認められた者（BMD の減少は、腰椎［L1~L4 又は評価可能な 2 椎体］又は大腿骨近位部の T スコアが−4~−1 である場合とした）。

未治療の被験者群（Group C）の選択基準：

スクリーニング時に BMD の減少が認められた者（BMD の減少は、腰椎［L1~L4 又は評価可能な 2 椎体］又は大腿骨近位部の T スコアが−2.5~−1 である場合とした）。

全被験者（Group A、Group B 及び Group C）に共通した除外基準：

評価可能な椎体が 1 個以下である者。両側の股関節に金属を留置している者。両側の前腕に金属を留置している者。骨代謝に影響を及ぼす可能性がある病態を有する者。治験薬投与前 6 カ月以内にホルモン補充療法、あるいはカルシトニン、副甲状腺ホルモン、糖質コルチコイド、蛋白同化ステロイド、カルシトリオール又はその類薬の投与を受けた者。治験薬投与前 12 カ月以内に骨粗鬆症の治療目的でフッ化物の投与を受けた者。

未治療の被験者群（Group C）の除外基準：

過去にビスホスホネートの投与を受けたことがある者。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

1.9.1 被験薬

ロモソズマブ（AMG 785）（製造番号：[redacted]）は、無菌、無色透明、防腐剤無添加の冷凍された液体として供給された。内容は、10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%（w/v）精製白糖、0.004%

（w/v）ポリソルベート 20 で調整された pH 5.2 のロモソズマブ 70 mg/mL 溶液であり、単回使用の 5-mL バイアルに約 1 mL が充てんされて提供された。

1.9.2 対照薬

アレンドロネートは、被験者に処方されていた経口投与用の 70-mg 錠を使用した。

1.10 投与期間

ロモソズマブ投与群（Group B 及び Group C）では、ロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与し、投与後 85 日間被験者を追跡した。

アレンドロネートの治療を受けていた被験者群（Group A 及び Group B）では、2 週間の run-in 期にアレンドロネート 70 mg（70-mg 錠 1 錠）を週 1 回経口投与した。また、アレンドロネート投与群（Group A）では、12 週間の治験薬投与期にアレンドロネート 70 mg（70-mg 錠 1 錠）を週 1 回経口投与した。Group A 及び Group B の被験者の適格基準として、アレンドロネート（70 mg 週 1 回投与又は当量）単剤による治療を 1 年以上継続しており、予定投与量の 80%以上のアレンドロネートを服用し、忍容性が良好であったことを口頭で確認できることが必要とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

薬力学パラメータ（血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、オステオカルシン、骨型アルカリフォスファターゼ［BSAP］、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］、インタクト副甲状腺ホルモン［iPTH］、カルシウム及びスクレロスチンの各血清中濃度）

1.11.2 副次評価項目

- ロモソズマブの薬物動態パラメータ（ロモソズマブ投与群のみ）
- 有害事象が発現した被験者数
- バイタルサイン、臨床検査値又は心電図に臨床的に重要な変化が見られた被験者数
- 抗ロモソズマブ抗体産生が認められた被験者数

1.11.3 探索的評価項目

- BMD パラメータ（DXA による評価）

1.12 統計手法

連続データでは、記述統計量として平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を算出した。カテゴリデータは、頻度及び割合を用いて要約した。

薬力学の解析は、治験薬の投与後に一つ以上薬力学評価のある全被験者を対象に実施した。P1NP、sCTX 及び BMD について、ベースラインからの変化量を算出した。変化量の平均値とその 95%信頼区間（CI）を投与群ごとに推定した。また、ベースラインからの変化量の群間差とその 95% CI を推定した。投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値を共変量とした混合モデルを用いて、評価時点ごとに、ベースラインからの変化量の群間比較を行った。また、各薬力学パラメータの経時推移を図示した。その他の薬力学パラメータは、投与群別に評価時点ごとに要約した。

安全性解析対象集団は、ロモソズマブ又はアレンドロネートが 1 回以上投与されたすべての被験者の集団とした。有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群ごとに評価し、器官別大分類及び基本語別、治験薬との因果関係別に集計した。臨床検査値、心電図及びバイタルサインの測定結果は、被験者ごとに一覧を作成し、評価した。抗ロモソズマブ抗体の評価はロモソズマブ投与例（Group B 及び Group C）で行い、被験者ごとに抗体データの一覧を作成し、要約した。

薬物動態解析対象集団は、薬物動態パラメータ又は評価項目を適切に算出できるすべての被験者の集団とした。ロモソズマブ投与群（Group B 及び Group C）で、血清中ロモソズマブ濃度の推移を被験者ごとに、血清中ロモソズマブ濃度の平均値の推移を投与群ごとにそれぞれ図示した。血清中ロモソズマブ濃度データはノンコンパートメント法を用いて解析した。各薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 40 名が登録され、Group A（アレンドロネート継続投与群）に 10 例、Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）に 24 例、Group C（未治療ロモソズマブ投与群）に 6 例が割り付けられた。すべての被験者が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

登録された全被験者の内訳を表 2 に示す。

表 2　被験者の内訳（登録された全被験者）

	Group A n (%)	Group B n (%)	Group C n (%)
Subjects enrolled	10	24	6
Subjects who completed study	10 (100)	24 (100)	6 (100)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ineligibility determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Consent withdrawn	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Administrative decision	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: percentages based on subjects enrolled
Group A: alendronate
Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate
Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

安全性解析対象集団でのベースライン時の人口統計学的データを表 3 に、ベースライン時の特性を表 4 に示す。ベースライン時の被験者の特性は、おおむね投与群間でバランスが取れていた。

表 3　ベースライン時の人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	Group A (N = 10)	Group B (N = 24)	Group C (N = 6)
Gender - n(%)			
Female	10 (100)	24 (100)	6 (100)
Race / Ethnicity - n(%)			
White or Caucasian	10 (100)	24 (100)	6 (100)
Age - years			
N	10	24	6
Mean	66.4	67.6	64.3
SD	5.6	7.0	6.7
Median	67.5	67.0	64.5
Q1, Q3	63.0, 70.0	63.0, 74.5	62.0, 71.0
Min, Max	56, 74	54, 82	53, 71
Age Group - n(%)			
Age < 65 Years	3 (30)	7 (29)	3 (50)
Age >= 65 Years	7 (70)	17 (71)	3 (50)

SD = standard deviation

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who received a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

表 4　ベースライン時の特性（安全性解析対象集団）

	Group A (N = 10)	Group B (N = 24)	Group C (N = 6)
Height (cm)			
N	10	24	6
Mean	161.6	157.3	157.1
SD	6.6	5.1	1.9
Median	158.9	157.1	156.7
Min, Max	155, 173	149, 170	155, 160
Weight (kg)			
N	10	24	6
Mean	63.45	64.90	69.61
SD	12.68	13.21	3.13
Median	61.80	62.80	69.38
Min, Max	44.1, 86.8	50.9, 109.4	64.7, 73.6
BMI (kg/m^2)			
N	10	24	6
Mean	24.14	26.19	28.23
SD	3.70	4.82	1.63
Median	24.12	25.27	27.68
Min, Max	18.1, 28.8	19.1, 43.1	26.6, 30.7

SD = standard deviation

BMI = body mass index calculated as $[weight(kg)]/[height(m)]^2$

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects.

Safety analysis set = all subjects who received a dose of AMG 785 or alendronate

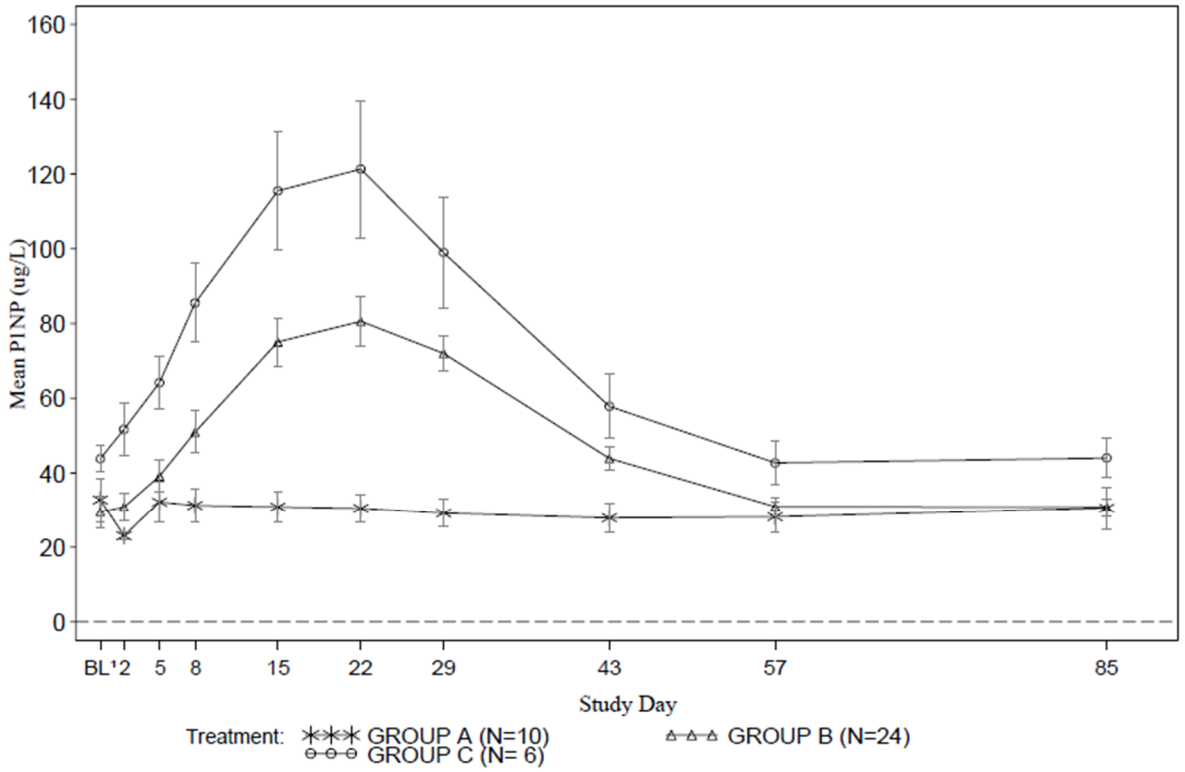
[redacted]

2.3　薬力学の結果

2.3.1　P1NP、オステオカルシン、BSAP、sCTX、iPTH、カルシウム、スクレロスチン

Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、骨形成マーカーである血清 P1NP 濃度（図 1）、血清オステオカルシン濃度（図 2）及び血清 BSAP 濃度（図 3）の平均値にベースラインと比較して経時的に顕著な上昇が認められたが、Group A（アレンドロネート継続投与群）では観察されなかった。これらの上昇はロモソズマブ投与後おおむね Day 22 から Day 29 に最大となり、おおむね Day 57 から Day 85 にベースラインに戻った。

図 1　投与群別の血清 P1NP 濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

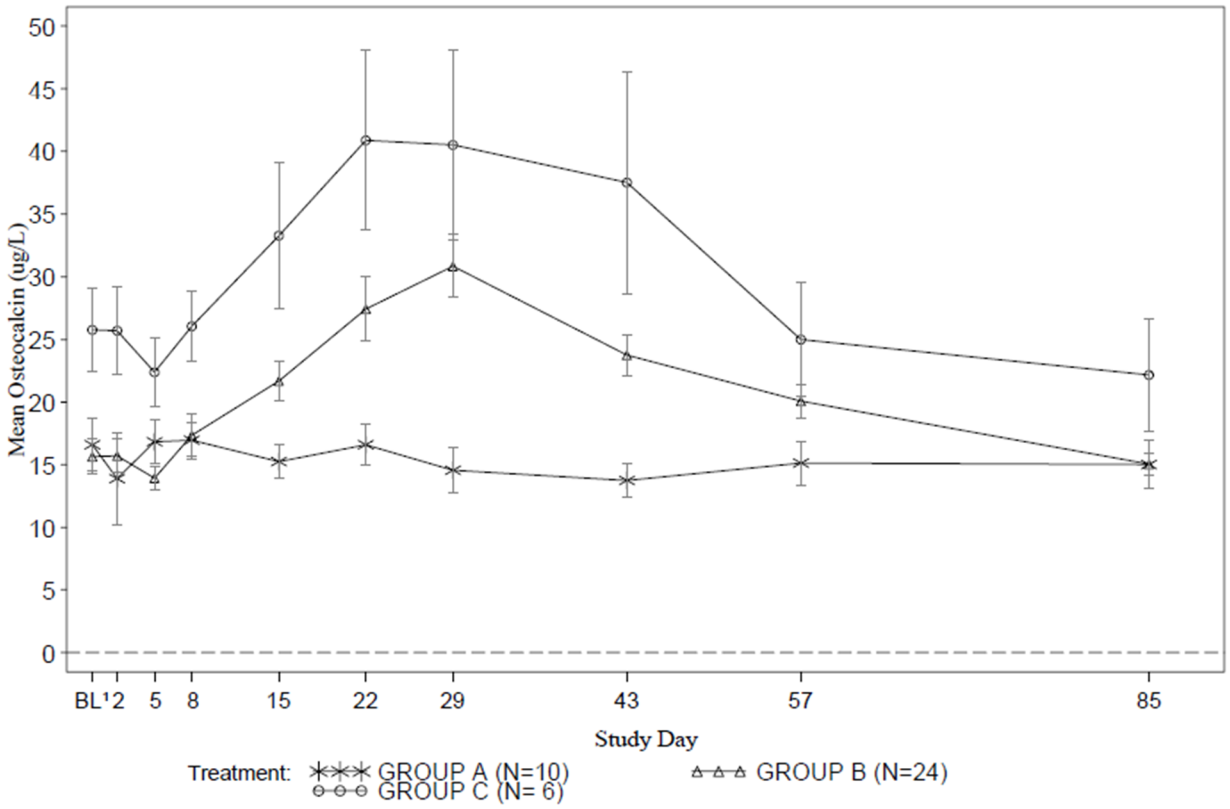
Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

図 2　投与群別の血清オステオカルシン濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



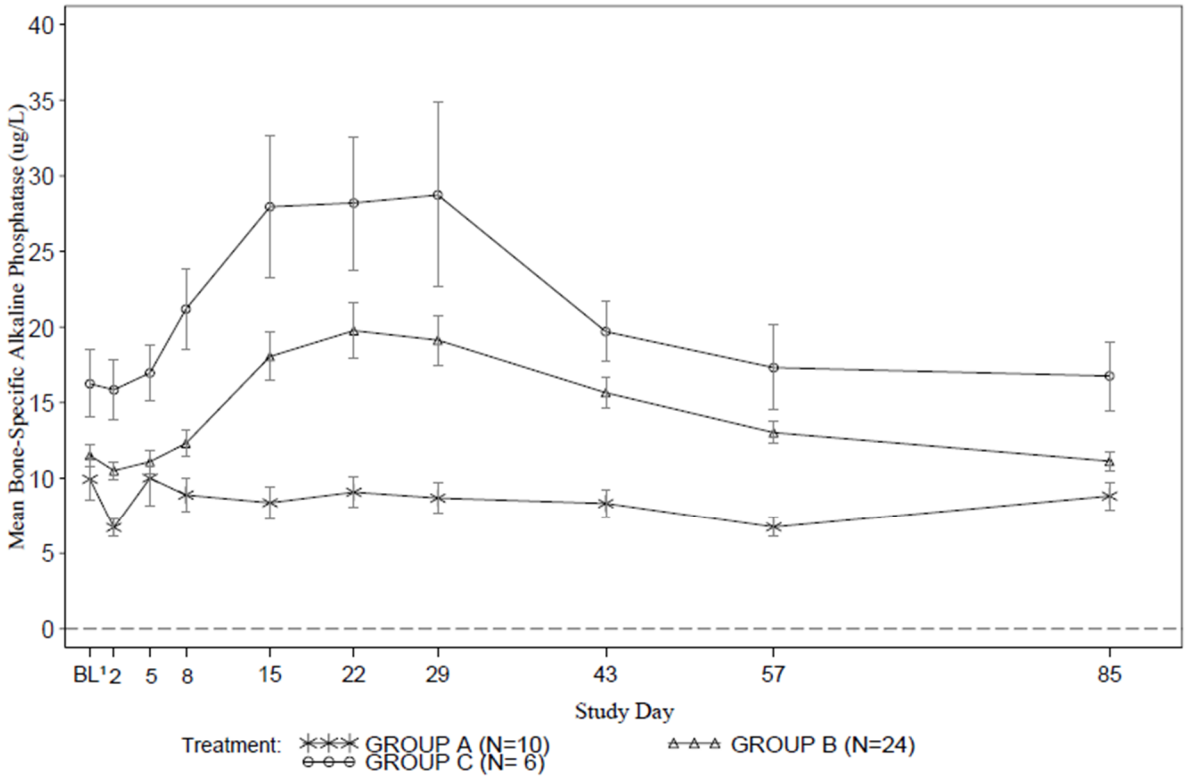
[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

図 3　投与群別の血清 BSAP 濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

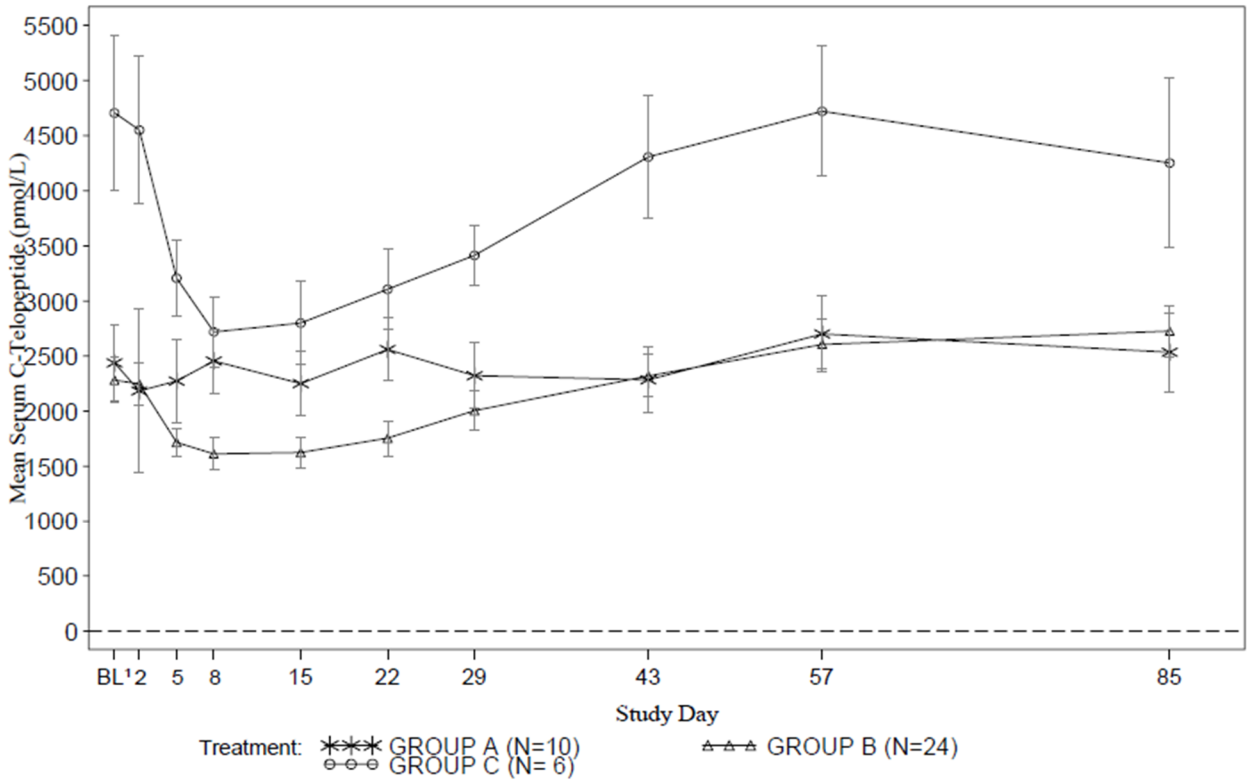
Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase

Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、骨吸収マーカーである sCTX 濃度の平均値にベースラインと比較して経時的に低下が認められたが、Group A（アレンドロネート継続投与群）では観察されなかった（図 4）。これらの低下はロモソズマブ投与後おおむね Day 8 から Day 15 に最低値に達し、おおむね Day 43 までにベースラインに戻った。

図 4　投与群別の sCTX 濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

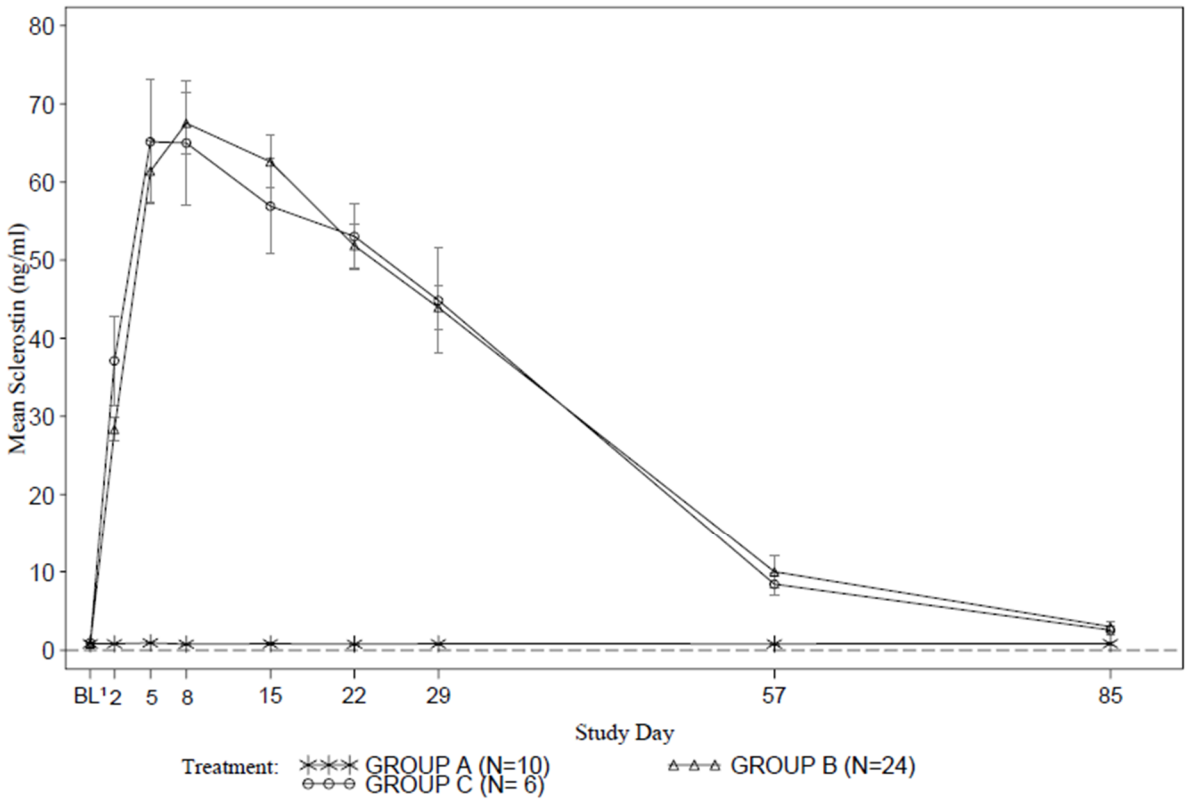
[redacted]

sCTx = serum C-telopeptide

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、血清スクレロスチン濃度の平均値にベースラインと比較して経時的に顕著な上昇が認められたが、Group A（アレンドロネート継続投与群）では観察されなかった（図 5）。これらの上昇はロモソズマブ投与後おおむね Day 5 から Day 8 に最大となり、おおむね Day 85 にベースラインに戻った。

図 5　投与群別の血清スクレロスチン濃度の平均値（SE）の経時推移
（治験薬の投与を受けた全被験者）



[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

全体として、アレンドロネートからロモソズマブへ切替群（Group B）の被験者のロモソズマブの薬力学プロファイルは、未治療ロモソズマブ投与群（Group C）と類似していた。

血清 iPTH 濃度及び血清カルシウム濃度の結果は、「2.5.2 臨床検査値」の項に示した。

2.3.2　BMD

前腕（橈骨遠位 1/3 部及び全手関節）、股関節（大腿骨頸部及び全大腿骨近位部）並びに全身骨では、いずれの投与群でも、BMD の平均値にベースラインから変化がないか、ほとんど変化は見られなかった。腰椎（各 L1、L2、L3 及び L4、並びに全腰椎［L1~L4］）では、Group A（アレンドロネート継続投与群）で BMD の平均値に変化がないか、ほとんど変化が見られなかったが、Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、全腰椎（g/cm^2 で示す全腰椎［L1~L4］の BMD）で Day 85 にそれぞれ約 3%及び約 4%のベースラインからの BMD の増加が見られた。Group B、Group C 共に試験終了時（EOS）（Day 85）に最大の増加を示す傾向が見られた。

2.3.3 抗ロモソズマブ抗体産生と薬力学との関連性

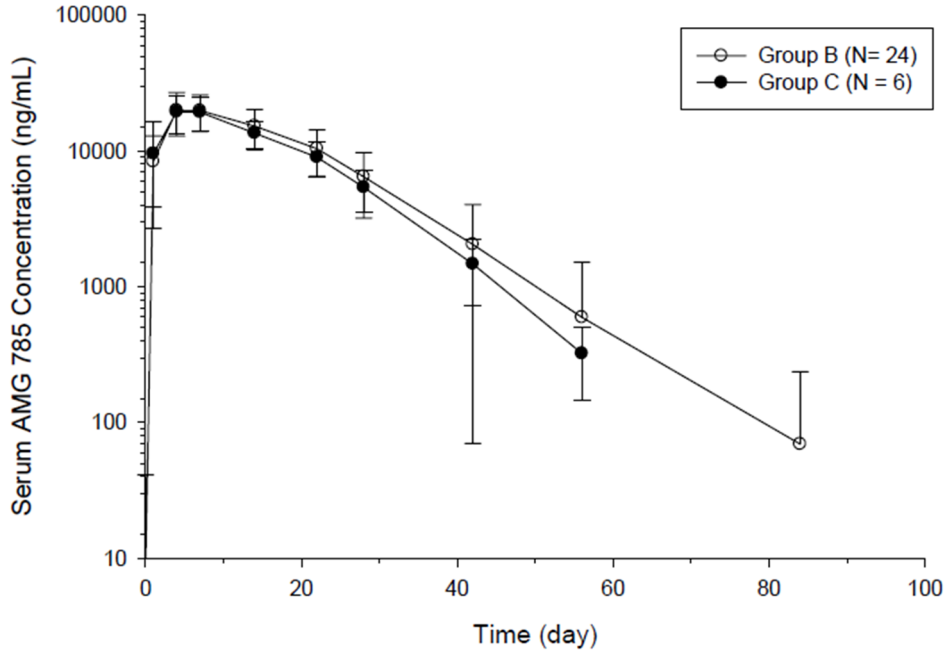
抗ロモソズマブ抗体が陽性となった Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）の被験者（24 例中 7 例）と抗ロモソズマブ抗体が陰性であった Group B の被験者（24 例中 17 例）との間で、ロモソズマブの薬力学は同様であった。ロモソズマブを投与された Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、6 例の被験者すべてで抗ロモソズマブ抗体は陰性であった。

2.4 薬物動態の結果

低骨量状態の閉経後女性にロモソズマブ（3 mg/kg）を単回皮下投与したときの平均血清中ロモソズマブ濃度 - 時間推移を図 6 に、薬物動態パラメータの要約を表 5 に示す。

ロモソズマブの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値の Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）と Group C（未治療ロモソズマブ投与群）の差は 4%未満であり、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は両投与群で同程度（Group B で 4.9 日、Group C で 4.5 日）であった。曝露量については、投与後時間 0 から時間 t までの血清中濃度 - 曲線下面積（AUC_t）及び投与後時間 0 から無限大時間までの血清中濃度 - 曲線下面積（AUC_{inf}）の平均値が両投与群で同程度（Group B と Group C の差が 12%未満）であり、消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は両投与群共に約 7.5 日であった。

図 6 低骨量状態の閉経後女性にロモソズマブ（3 mg/kg）を単回皮下投与したときの平均血清中ロモソズマブ濃度（SD） - 時間推移（片対数スケール）



Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve
Source: documentum\Docbases\usddms\R&D Candidates\Development\AMG 785\Study 20[redacted]0223\PKDM\Final Analysis\Graphs\20[redacted]0223 Individual and Mean Graphs.jnb

表 5　低骨量状態の閉経後女性にロモソズマブ（3 mg/kg）を単回皮下投与したときのノンコンパートメント法による薬物動態パラメータの要約

	Group B					Group C				
	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_t (day*µg/mL)	AUC_{inf} (day*µg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_t (day*µg/mL)	AUC_{inf} (day*µg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
N	24	24	24	24	24	6	6	6	6	6
Mean	5.5	20.9	449	452	7.49	5.2	20.1	404	406	7.53
SD	1.4	6.7	176	178	1.72	1.5	5.9	116	117	1.51
Min	4.0	8.49	189	190	3.87	4.0	12.2	226	227	6.12
Median	4.9	22.2	430	431	7.08	4.5	21.8	454	455	7.10
Max	7.0	33.2	920	933	11.8	7.0	27.4	505	507	9.98
%CV	26	32.2	39.2	39.3	22.9	29	29.2	28.8	28.8	20.1

Values were rounded to 3 significant figures except for t_{max} which was rounded to 2 significant figures.

SD was reported to the same precision as its respective mean value.

Group B: alendronate switch to AMG 785

Group C: treatment-naïve subjects

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; %CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum concentration

Source: PKS\20[redacted]0223\Base Scenario\NCA2\Tables NCA Model 200-20[redacted]0223-1.pwo

全体として、アレンドロネートからロモソズマブへ切替群（Group B）の被験者のロモソズマブの薬物動態プロファイルは、未治療ロモソズマブ投与群（Group C）と類似していた。

2.5 安全性の結果

2.5.1 有害事象

2.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 6 に示す。有害事象は MedDRA 12.0 版でコード化した。

Group A（アレンドロネート継続投与群）の被験者の 50%（5/10 例）、Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）の被験者の 42%（10/24 例）、Group C（未治療ロモソズマブ投与群）の被験者の 83%（5/6 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。

Group A の 1 例で Day 64 に発現したいくつかの有害事象（「2.5.1.6 重篤な有害事象」参照）を除き、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。2 例以上で報告された有害事象は 6 事象であった：下痢（Group A で 3/10 例［30%］、Group C で 1/6 例［17%］）、悪心（Group A で 2/10 例［20%］、Group B で 1/24 例［4%］、Group C で 1/6 例［17%］）、末梢性浮腫（Group A で 2/10 例［20%］、Group B で 1/24 例［4%］）、注射部位反応（Group B で 1/24 例［4%］、Group C で 1/6 例［17%］）、不安（Group A で 1/10 例［10%］、Group B で 1/24 例［4%］）、疲労（Group A で 1/10 例［10%］、Group B で 1/24 例［4%］）。

表 6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Group A (N=10) n (%)	Group B (N=24) n (%)	Group C (N=6) n (%)
All AEs	5 (50)	10 (42)	5 (83)
Serious AEs	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Treatment-related AEs	0 (0)	1 (4)	3 (50)
Serious treatment-related AEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AEs leading to investigational product discontinued	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AEs leading to death[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Group A: alendronate
Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate
Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects
[a]Death occurring during study or within 30 days of the last study drug administration, whichever is longer
Safety analysis set = all subjects who received a dose of AMG 785 or alendronate
AE = adverse event

[redacted]

2.5.1.2 全有害事象

有害事象（投与群別）を表 7 に示す。

表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
有害事象発現例	5 (50)	10 (42)	5 (83)
血液およびリンパ系障害	1 (10)	1 (4)	0 (0)
白血球減少症	1 (10)	0 (0)	0 (0)
リンパ節症	0 (0)	1 (4)	0 (0)
耳および迷路障害	0 (0)	1 (4)	0 (0)
耳垢栓塞	0 (0)	1 (4)	0 (0)
胃腸障害	3 (30)	3 (13)	2 (33)
下痢	3 (30)	0 (0)	1 (17)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	1 (17)

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
胃腸障害（続き）			
胃食道逆流性疾患	0 (0)	1 (4)	0 (0)
胃排出不全	1 (10)	0 (0)	0 (0)
口唇潰瘍	0 (0)	1 (4)	0 (0)
悪心	2 (20)	1 (4)	1 (17)
嘔吐	1 (10)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	2 (20)	2 (8)	3 (50)
疲労	1 (10)	1 (4)	0 (0)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (17)
注射部位反応	0 (0)	1 (4)	1 (17)
非心臓性胸痛	1 (10)	0 (0)	0 (0)

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
全身障害および投与局所様態（続き）			
末梢性浮腫	2 (20)	1 (4)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (17)
感染症および寄生虫症	3 (30)	4 (17)	0 (0)
麦粒腫	0 (0)	1 (4)	0 (0)
下気道感染	1 (10)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	1 (10)	0 (0)	0 (0)
爪真菌症	0 (0)	1 (4)	0 (0)
膿疱性皮疹	1 (10)	0 (0)	0 (0)
歯膿瘍	1 (10)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	1 (4)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
臨床検査	1 (10)	0 (0)	0 (0)
心電図異常	1 (10)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (10)	1 (4)	0 (0)
脱水	1 (10)	0 (0)	0 (0)
ビタミン B12 欠乏	0 (0)	1 (4)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	2 (8)	0 (0)
背部痛	0 (0)	1 (4)	0 (0)
関節腫脹	0 (0)	1 (4)	0 (0)
神経系障害	1 (10)	1 (4)	0 (0)

Group A: alendronate
Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate
Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects
Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
神経系障害（続き）			
浮動性めまい	0 (0)	1 (4)	0 (0)
振戦	1 (10)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (10)	1 (4)	0 (0)
不安	1 (10)	1 (4)	0 (0)
不眠症	0 (0)	1 (4)	0 (0)
腎および尿路障害	0 (0)	1 (4)	0 (0)
尿異常	0 (0)	1 (4)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	2 (8)	1 (17)
咳嗽	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate



表 7　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）			
鼻出血	0 (0)	1 (4)	0 (0)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	1 (17)
皮膚および皮下組織障害	1 (10)	0 (0)	1 (17)
皮膚乾燥	1 (10)	0 (0)	0 (0)
皮膚異常臭	0 (0)	0 (0)	1 (17)
血管障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (17)

Group A: alendronate

Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate

Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects

Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

2.5.1.3　治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象（投与群別）を表 8 に示す。治験薬と関連がある有害事象は、Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）の 24 例中 1 例（4%）に注射部位反応、Group C（未治療ロモソズマブ投与群）の 6 例中 3 例（50%）に注射部位紅斑、注射部位反応及び悪心（各 1 例）が認められた。いずれの事象も重症度は軽度であった。

表 8　治験薬と関連がある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Group A (N = 10) n (%)	Group B (N = 24) n (%)	Group C (N = 6) n (%)
治験薬と関連がある有害事象発現例	0 (0)	1 (4)	3 (50)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)
悪心	0 (0)	0 (0)	1 (17)
全身障害および投与局所様態	0 (0)	1 (4)	2 (33)
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (17)
注射部位反応	0 (0)	1 (4)	1 (17)

Group A: alendronate
Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with alendronate
Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment-naïve subjects
Safety analysis set = all subjects who receive a dose of AMG 785 or alendronate

[redacted]

2.5.1.4　有害事象による中止

有害事象発現による治験薬の投与中止例は認められなかった。

2.5.1.5　死亡

本試験において死亡は認められなかった。

2.5.1.6　重篤な有害事象

Group A（アレンドロネート継続投与群）の 1 例で重篤な有害事象として不安、胃排出不全及び白血球減少症が Day 64 に発現し、Day 67 までに回復した。アレンドロネート投与と関連なしと判定された。

2.5.2　臨床検査値

血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度は、薬力学の評価項目とした。他の薬力学評価項目は「2.3 薬力学の結果」に記載した。

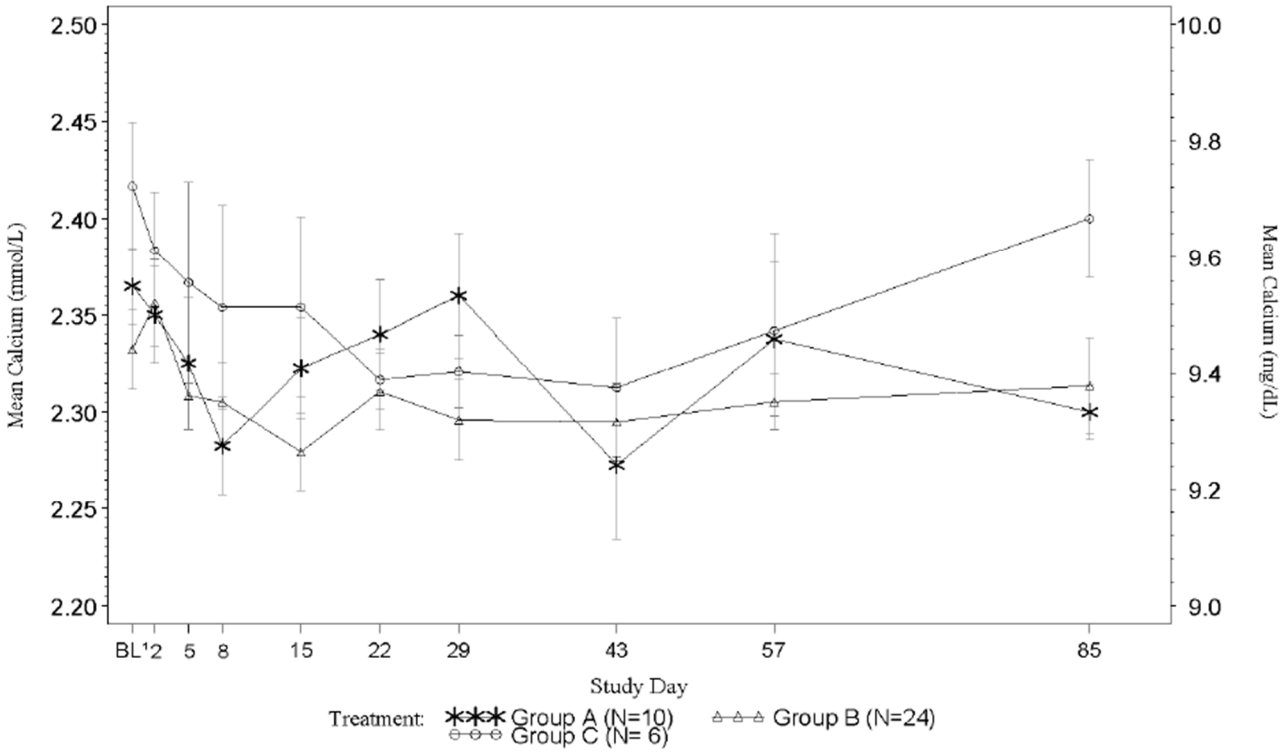
血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度の平均値の推移をそれぞれ図 7 及び図 8 に示す。

いずれの投与群でも、血清カルシウム濃度の平均値は基準範囲内で経時的に推移した。Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）では、血清カルシウム濃度の平均値がロモソズマブ投与後 2~3 週間にわずかに低下し、EOS（Day 85）までにベースラインまで回復する傾向が見られた。

おそらく血清カルシウムの低下に反応し、Group B と Group C の血清 iPTH 濃度の平均値は、ベースラインと比較して上昇し（約 70%）、EOS までにベースラインに戻った。

観察されたカルシウム又は iPTH 濃度の変化に関連する有害事象は発現しなかった。

図 7　投与群別の血清カルシウム濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



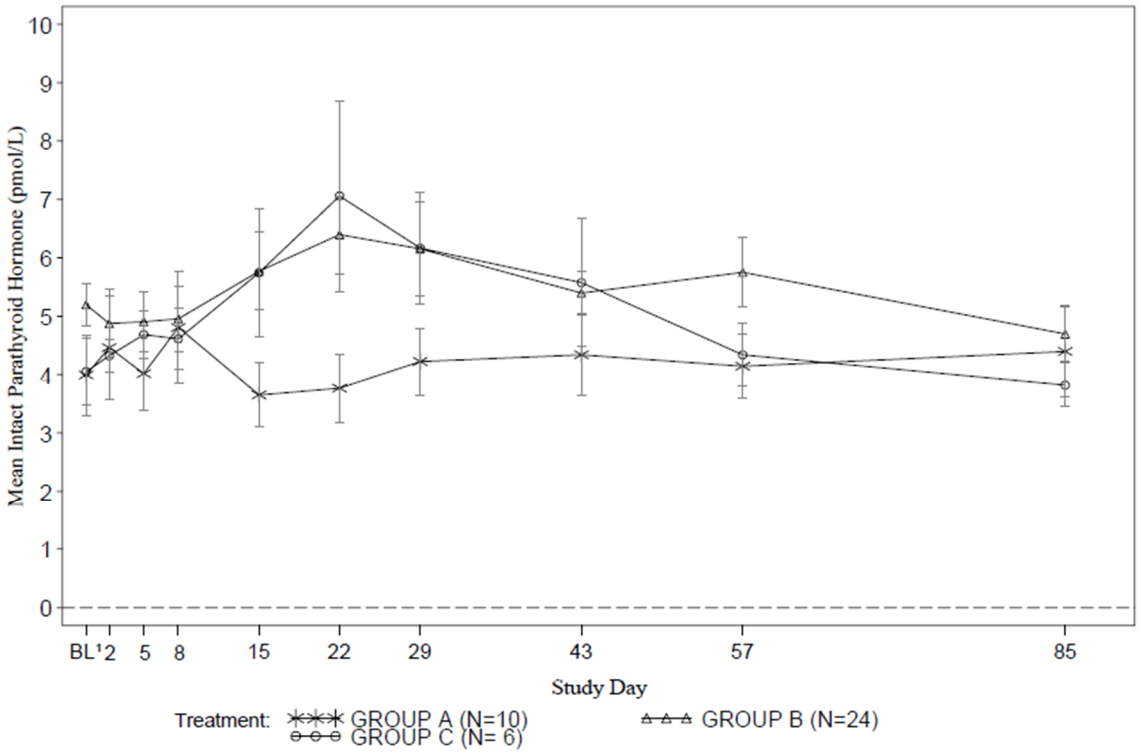
[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

図 8　投与群別の血清 iPTH 濃度の平均値（SE）の経時推移（治験薬の投与を受けた全被験者）



[1]BL = Baseline. Baseline is the last assessment prior to the first dose.

Group A: Alendronate. Group B: AMG 785 3 mg/kg previously treated with Alendronate. Group C: AMG 785 3 mg/kg treatment naïve.

[redacted]

In Group A only, n = 2 for day 2 subject assessments and n = 8 for day 5 subject assessments.

ロモソズマブ投与群（Group B 及び Group C）の一部の被験者で、ばらつきのあるアルカリフォスファターゼ値の上昇が認められた（BSAP の上昇によると考えられる）。アルカリフォスファターゼ値及び iPTH 濃度の上昇を除き、本試験において臨床検査値に明確な変動は見られなかった。

2.5.3　バイタルサイン、身体所見等

バイタルサイン、身体所見又は心電図に、明確な変動は見られなかった。

2.5.4　抗ロモソズマブ抗体産生と安全性との関連性

ベースライン時には、Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）の全被験者 30 例で抗ロモソズマブ抗体は検出されなかった。ロモソズマブ投与後（EOS）には、30 例中 7 例（23%）（Group B では 24 例中 7 例［29%］、Group C では 6 例中 0 例［0%］）で抗ロモソズマブ抗体が陽性となった。抗ロモソズマブ抗体陽性被験者 7 例中 2 例でロモソズマブ投与後（EOS）に抗ロモソズマブ中和抗体が陽性となった（全体では 30 例中 2 例［7%］）。EOS に抗ロモソズマブ中和抗体が陽性となった被験者 2 例のいずれにも有害事象は報告

されなかった。全体として、EOS に抗ロモソズマブ抗体が陽性となった 7 例の被験者について、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の観点から抗体陽性に関わる安全性の懸念は示唆されなかった。EOS に抗ロモソズマブ中和抗体が陽性となった被験者は、中和抗体が陰性となるまで抗体検査の追跡調査が行われた（それぞれ Day 373 及び Day 402）。

3. 結論

閉経後女性にロモソズマブ 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、忍容性は良好であった。骨代謝マーカーの顕著な変化（骨形成マーカーである血清 P1NP、オステオカルシン及び BSAP 濃度の上昇、並びに骨吸収マーカーである sCTX 濃度の低下）がロモソズマブの投与を行った Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）及び Group C（未治療ロモソズマブ投与群）の両群で認められたが、Group A（アレンドロネート継続投与群）では観察されなかった。BMD の結果及びロモソズマブの薬物動態プロファイルは、おおむねアレンドロネートの治療を受けていた被験者（Group B）と未治療の被験者（Group C）との間で同様であった。ロモソズマブ投与被験者 30 例中 7 例（23%）で抗ロモソズマブ抗体が陽性となった。抗体陽性被験者 7 例はいずれも Group B（アレンドロネートからロモソズマブへ切替群）であり、7 例中 2 例（ロモソズマブ投与被験者全体では 30 例中 2 例、7%）では抗ロモソズマブ中和抗体が陽性となった。抗ロモソズマブ抗体陽性被験者 7 例での安全性プロファイルに抗体陽性に関わる安全性の懸念は認められず、これらの被験者でのロモソズマブの薬物動態及び薬力学プロファイルは Group B の抗ロモソズマブ抗体陰性の被験者と同様であった。

本試験の結果から、ビスホスホネートであるアレンドロネートによる前治療は、閉経後女性にロモソズマブ（3 mg/kg）を単回投与したときのロモソズマブの薬力学及び薬物動態並びに安全性プロファイルにほとんど影響を及ぼさないことが示された。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を以下の表 9 に示す。

表 9 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		不安、胃排出不全、白血球減少症

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書の Appendix 11 に示す。

2.7.6.11 20090153 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA

有効成分名：ロモソズマブ

治験の標題：低骨密度の閉経後女性を対象に前腕の骨質パラメータに及ぼすロモソズマブの効果を pQCT により評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照反復投与試験

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 1 施設で実施された。[redacted]（[redacted]）

公表文献：なし

治験期間：2009 年 8 月 18 日（最初の被験者のスクリーニング日）から 2010 年 8 月 19 日（最終評価日）まで

開発相：Ib

目的：

主要目的:

低骨密度（BMD）の閉経後女性にロモソズマブを反復皮下投与した後の、橈骨遠位端での断面 2 次極モーメントに対するロモソズマブの効果を末梢骨定量的コンピュータ断層法（pQCT）により評価すること。

副次目的：

低骨密度の閉経後女性にロモソズマブを反復皮下投与し、以下を評価すること：

- 橈骨超遠位端及び橈骨遠位端における、主要目的以外の骨質パラメータ（骨塩量、骨面積、骨密度、骨外径及び断面 2 次モーメント等）に対するロモソズマブの効果を評価すること
- ロモソズマブの薬物動態特性を明らかにすること
- その他の薬力学作用を評価すること（血清中 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］、二重エネルギーX 線吸収測定法［DXA］により評価した前腕［橈骨遠位端 1/3 と手関節全体］及び腰椎［L1~L4］の BMD）

治験方法：本治験は、低 BMD の健康な閉経後女性を対象とした単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照反復投与試験であった。ロモソズマブ（3 mg/kg）又はプラセボを 4 週 1 回（Q4W）に 3 カ月間（合計 3 回）皮下投与する群に約 22 例を 1:1 の比率で無作為に割り付けた。3 カ月間の投与期間の後、3 カ月間の無投与の追跡期間を設け、Day 169（試験終了時［EOS］来院）を最終日とした。

治験薬の投与開始前 21 日以内に全被験者候補は適格性を確認のためスクリーニングに来院した。適格基準を満たした被験者は、ベースラインの手順のため Day 1（投与初日）に治験実施施設に来院した。この際にも治験に適格であった被験者を、ロモソズマブ又はプラセボ群に無作為に割り付けた。各投与日（Day 1、29 及び 57）には、ロモソズマブ又はプラセボを被験者の前腹壁に連続して対側に皮下投与した（投与間隔は 30 秒以内）。

被験者は EOS 来院までの規定の時点で治験実施施設に外来で来院し、DXA スキャン、pQCT スキャン、薬物動態及び薬力学評価のための血液検体採取、及び安全性評価を行った（臨床検査及び抗体検査のための血液検体を含む）。安全性は有害事象のモニタリング、併用薬の使用、臨床検査パラメータの変動、心電図検査（ECG）及びバイタルサインの結果から継続的に評価した。

予定症例数：22 例

組入れ症例数：24 例

診断及び主な適格性基準：適格被験者は、低 BMD（腰椎［L1~L4］及び／又は大腿骨頚部の骨密度 T スコアが−1.0~−2.5 と定義）の健康な閉経後女性で、55 歳以上 80 歳以下、体重 98 kg 以下、身長 196 cm 以下とした。さらに適格被験者はスクリーニング時の 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 20 ng/mL 以上で、カルシウム 500 mg/日以上及びビタミン D 400 IU/日以上（ただし 1,000 IU/日以下）を服用する意思がある者とした。除外基準は、骨代謝に影響するおそれがある疾患（副甲状腺機能亢進症、骨軟化症、関節リウマチ等）と診断されていること、さらに、被験者の安全性に危険を及ぼす、又は治験の評価、手順又は完了を妨げることが（治験責任医師又は Amgen 社医師の見解で）考えられる臨床的に重大な疾患又は病態を有する若しくは既往があることとした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：

ロモソズマブ（充填ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）は、70 mg/mL のロモソズマブ（10 mM 酢酸ナトリウム溶液、pH 5.2、9.0%［w/v］精製白糖及び 0.004%［w/v］ポリソルベート 20 添加）を含む滅菌済み、無色澄明で保存剤無添加の凍結液として提供された。5 mL の単回使用バイアルには、約 1 mL の治験薬が含まれていた。毎回のロモソズマブの用量は 3 mg/kg とした。この体重に基づく毎回の投与量は、Day 1 の投与前体重に基づき算出した。被験者の前腹壁内に連続して対側に（投与間隔は 30 秒以内）投与した。

投与量が 2 mL を超える場合は複数のシリンジに分割し、被験者の前腹壁の異なる部位に投与した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：

プラセボ（充填ロット番号：[redacted]）は無色澄明、滅菌済み、保存剤無添加の凍結液として、ロモソズマブに使用した容器と同一の容器に入れて提供された。

治験参加期間：治験薬は各被験者に 3 回投与した。各被験者に予想される治験参加期間は（3 週間のスクリーニング期間を含め）約 28 週間であった。

試験の評価項目：

主要評価項目：主要評価項目は、治験期間を通して pQCT により評価した橈骨遠位端の断面 2 次極モーメントであった。

副次評価項目：副次評価項目は、ロモソズマブを反復皮下投与した後に治験期間を通して pQCT により評価した、前腕の骨質パラメータ（骨塩量、骨面積、BMD、骨外径及び断面 2 次モーメント）、薬物動態パラメータ、並びに薬力学パラメータ（P1NP、sCTX、DXA による腰椎及び前腕の BMD）であった。

統計手法：特定の人口統計学的特性、安全性、薬物動態及び薬力学データについて記述統計量を示した。連続的な測定値の記述統計量としては平均値、中央値、標準偏差及び範囲を示し、カテゴリカルデータは度数及び百分率を用いて集計した。

有害事象を報告した被験者及び各有害事象の数及び割合を、ICH 国際医薬用語集の器官別大分類及び基本語別に表形式で示し、さらに投与との関連性により分類した。

臨床検査値、心電図（ECG）又はバイタルサインの臨床的に重要な変動を記録した。抗体に関するデータを各被験者について一覧に示し、また投与群別に要約した。

結果の要約：

被験者の内訳：全体で 24 例を組み入れ、無作為化番号を割り付けた。全 24 例に少なくとも 1 回盲検下で治験薬の投与を行った。プラセボ群の 1 例では、1 回投与した後に有害事象（片頭痛）が発現したため投与を中止し、その後治験を中止した。さらにロモソズマブ群の 1 例は治験実施計画書に規定された全 3 回の投与後、同意を撤回した。残りの 22 例（92%）が治験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：全例女性（100%）

年齢、平均値（SD）：ロモソズマブ群：65.6（7.2）歳、プラセボ群：62.3（5.6）歳

民族／人種：全例白人（100%）

薬力学の結果：

プラセボ群では、pQCT により測定した橈骨遠位端での断面 2 次極モーメントの平均が、ベースラインに比べ全時点で低下していた（−2.3~−1.0%）が、このパラメータはロモソズマブ投与によりベースラインから最高で 1.5%上昇した（−1.0~1.5%）。

橈骨遠位端（尺骨長の 20%の部位）で pQCT により測定した総骨面積、総骨塩量、総 BMD、皮質骨面積、皮質骨面積、皮質骨塩量、皮質骨の内径（endocortical circumference）、骨膜外径（periosteal circumference）、皮質厚の各パラメータには、ロモソズマブの投与後にベースラインからの全般的な経時的変化はほとんど認められなかった。橈骨遠位端における皮質 BMD 平均値のロモソズマブ投与期間後（Day 85、127 及び 169）の低下は明らかであった（最大でベースラインから−0.9%の低下）。骨強度の薬力学パラメータの計算値（直接測定値から導いた）について、全体的なベースラインからの経時的変動はわずかであった。軸の断面 2 次モーメント（最大 1.4%）及び断面係数（最大 1.8%）の平均にベースラインからの上昇が認められ、またロモソズマブ投与後には橈骨遠位端における骨強度指数（polar strain index）にベースラインからのわずかな低下が認められた。

橈骨超遠位端（尺骨長の 4%の部位）では、ロモソズマブ投与後に総骨面積（最大 7.4%）、海綿骨面積（最大 12.0%）、海綿骨骨塩量（最大 14.6%）及び海綿骨 BMD（最大 2.0%）の上昇がみられた。ロモソズマブ最終投与後の全時点（Day 85、127 及び 169）で総 BMD の低下が認められ、全時点を通して最大の、ベースラインからの平均の低下は−4.9%であった。橈骨超遠位端の総骨塩量及び極骨強度指数については、ロモソズマブ投与群のいずれの時点でも、ベースラインからの変化はわずかであった。

前腕の DXA スキャンの結果から、この部位では 3 回のロモソズマブ投与後に BMD がベースラインから低下し、橈骨遠位端 1/3 と手関節全体でそれぞれ最大−1.9%及び−1.7%低下したことが示された。しかし腰椎全体の DXA 測定値は、ロモソズマブ投与後の Day 85（最大で+4.8%）及び Day 169（最大で+7.9%）の両方で、ベースラインに比べた上昇を示した（これらの時点でプラセボ投与群でみられた数値に比べ、有意に高かった）。

骨形成マーカー（P1NP）及び骨吸収マーカー（sCTX）の結果から、P1NP はロモソズマブ投与後の全時点でベースラインに比べ上昇し（最大で+146%）、しかも sCTX は Day 71 までのほとんどの時点でベースラインから低下し（最大の平均低下率は−33.1%［Day 15］）、残りの治験期間の sCTX はベースライン値以上であった（最大+16.1%［Day 169］）。

ロモソズマブ群におけるロモソズマブの薬力学データ（腰椎 BMD、P1NP 及び sCTX 濃度の変化）は、抗ロモソズマブ抗体陽性の被験者（12 例中 4 例）と抗ロモソズマブ抗体陰性の被験者（12 例中 8 例）で同程度であった。骨代謝マーカーがベースライン値まで回復した時点に対して、抗体が形成されたタイミング（Day 169）を考慮すると、中和抗体のロモソズマブの薬力学に及ぼす影響は不明であった。

薬物動態の結果：

最高血清中ロモソズマブ濃度（C_{max}）は、初回投与では 3 日後（中央値）に、最終投与では 5 日後（中央値）に到達した。C_{max} 平均値及び Day 1 から Day 28 までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{28days}）平均値で、3 カ月間投与期間の初回投与時と最終投与時の間にみられた差は 17%以下であった（C_{max} はそれぞれ 26.8 及び 32.3 μg/mL、AUC_{28days} はそれぞれ 422 及び 501 μg·day/mL）。C_{max} 及び AUC_{28days} の変動係数（%CV）はそれぞれ 24~30%及び 18~36%であった。最終投与後の最終消失相における $t_{1/2}$ は 6.8 日であった。抗体陽性（中和又は非中和）の被験者の薬物動態プロファイルは、抗体陰性の被験者と類似していた。

抗体に関する結果：

全体でロモソズマブ投与被験者 12 例中 4 例（33%）に抗ロモソズマブ抗体が発現した（プラセボ群では発現せず）。これらのうち 1 例では中和抗体が発現した（中和抗体の発現率は 8%［12 例中 1 例］である）。この被験者は Day 228 と Day 304 の規定外の追跡抗体検査においても、抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体について陽性であった。ただし、Day 378 では中和抗体陰性になったことから、追跡抗体検査は中止された。

安全性の結果：

各群の 10 例（83%）で、治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した。ロモソズマブ群で投与された被験者のうち、複数の被験者（2 例）で発現した有害事象は末梢性浮腫のみであった。プラセボ群では 3 例に有害事象として関節痛が報告された。便秘、高血圧、注射部位反応、筋骨格痛及び尿路感染はそれぞれ 2 例に発現した。その他には、プラセボ群の複数の被験者に発現した有害事象はなかった。

大半の有害事象（71%、51/72 例）は軽度と分類された。4 例（ロモソズマブ群 1 例、プラセボ群 3 例）に、治験責任医師により重度と判断された有害事象が合計 6 件発現した。治験責任医師により重度、かつ治験薬と関連ありと判断された唯一の有害事象は、高血圧の増悪であった（3 例。1 例はロモソズマブ群、2 例はプラセボ群）。

1 例には、治験薬の永続的な中止及び治験中止に至った有害事象が発現した。この被験者（プラセボ群）は、1 回のプラセボ投与後に片頭痛が発現したことから治験を中止した。

本治験中に死亡は報告されなかった。治験期間中に 2 例において重篤な有害事象が発現した（各群 1 例，治験総括報告書 Appendix 11）：重篤な有害事象として、ロモソズマブ群の 1 例には感染性

関節炎及び出血性胃腸潰瘍が発現し、プラセボ群の 1 例には馬尾症候群が発現した。治験責任医師により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。

心電図、バイタルサイン又は全体的な臨床検査値に、臨床的に重要な変動は報告されなかった。評価対象の臨床検査値のうち、血清カルシウム値のベースラインからの軽度な低下が両群で認められた。ロモソズマブ群における投与期間中の血清カルシウム値はプラセボ群より低かったが、追跡調査期間中にベースライン値まで戻った。両投与群の血清カルシウム値は、すべての時点で検査施設の基準範囲内に留まった。血清カルシウム値の低下に伴い両群において iPTH 濃度は上昇したが、ベースライン後の最大平均値はロモソズマブ群でプラセボ群に比べて高かった。

抗ロモソズマブ抗体が発現した 4 例のうち、抗体陽性に関連すると判断された有害事象が治験期間中に認められた被験者はいなかった。

結論：

- ロモソズマブの反復皮下投与により、pQCT により測定した橈骨遠位端での断面 2 次極モーメントがプラセボに比べわずかに上昇した。
- 橈骨遠位端で pQCT により測定した総骨面積、総骨塩量、総 BMD、皮質骨面積、皮質骨面積、皮質骨塩量、皮質骨の内径、骨膜外径、皮質厚の各パラメータには、ロモソズマブの投与後にベースラインからの全般的な経時的変化はほとんど認められなかった。また橈骨遠位端の皮質 BMD 平均値は、投与後にプラセボ群に比べわずかに低下した。
- 橈骨超遠位端ではロモソズマブ投与により総 BMD が低下し、総骨面積、海綿骨面積、海綿骨骨塩量及び海綿骨 BMD は上昇した。
- ロモソズマブはプラセボに比べ P1NP を上昇させ、骨吸収マーカーである sCTX を低下させた。
- 低 BMD の健康な閉経後女性においてロモソズマブの反復皮下投与の忍容性は良好であった。この安全性プロファイルはプラセボ投与群の被験者で認められたものと差がなかった。
- 初回投与後と最終投与後ではロモソズマブ全身曝露量の差は小さく（17%以下）、全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{28days}）のばらつきは中等度であった（%CV = 18~36%）。
- ロモソズマブ投与群の 4 例に抗ロモソズマブ抗体が発現し、そのうち 1 例には中和抗体が発現した。抗体陽性の全被験者の薬物動態及び薬力学プロファイルには、ロモソズマブ投与群の抗体陰性被験者と同様であった。抗体陽性の被験者のうち、抗体陽性に関連すると判断された有害事象が治験期間中に認められた者はいなかった。

2.7.6.12 20110253 試験（参考資料）

1. 概要

治験依頼者名：Amgen Inc., Thousand Oaks, CA

有効成分名：ロモソズマブ

治験の標題：アレンドロネート治療歴のある低骨密度の閉経後女性を対象にロモソズマブの 3 カ月間投与後の腰椎骨密度のベースラインからの変化率を評価する非盲検無作為化試験

治験責任医師及び治験実施施設：本治験は米国内の 8 施設で実施された。[redacted] 等

公表文献：現在までなし

治験期間：2012 年 3 月 30 日（最初の被験者の組入れ日）～2012 年 11 月 21 日（最後の被験者の試験終了日）まで

開発相：Ib

目的：

主要目的：

本治験の主要目的は、アレンドロネート（ALN）治療歴のある低 BMD の閉経後女性を対象にロモソズマブ 140 mg 又は 210 mg を月 1 回（QM）反復投与し、ベースラインから Day 85 までの腰椎骨密度（BMD）の変化率を評価することであった。

副次目的：

ALN 治療歴のある低 BMD の閉経後女性に対し、ロモソズマブ 140 mg 又は 210 mg を月 1 回反復投与した後の、以下を評価することであった：

- 大腿骨近位部及び大腿骨頚部における BMD のベースラインからの変化率（%）
- 骨代謝マーカーである血清中 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）のベースラインからの変化率（%）
- ロモソズマブの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイル
- ロモソズマブの薬物動態（PK）

治験方法：本治験は、組入れ時に ALN 治療歴（70 mg/週［又はそれに相当する治療］を 1 年以上）を受けていた低 BMD の閉経後女性を対象とした第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。ロモソズマブを 140 mg（70 mg/mL 製剤を用いて 70 mg を 2 回投与）又は 210 mg（70 mg/mL 製剤を用いて 70 mg を 3 回投与）の用量で月 1 回、3 カ月間反復皮下（SC）投与する群に 60 例を無作為に割り付けた（1:1）。各被験者には Day 1、29 及び 57 にロモソズマブを投与し、その後 Day 85 の試験終了時（EOS）来院まで追跡調査した。28 日間のスクリーニング期間と 85 日間の治療期間を含め、治験期間は約 113 日間であった。治験期間中、すべての被験者はカルシウム（カルシウム元素として 1000 mg 以上）及びビタミン D（800 IU 以上）サプリメントを連日服用することとした。

予定症例数：60 例

診断及び主な適格性基準：55 歳以上 85 歳以下の健康な閉経後女性で、低 BMD（腰椎［L1~L4］、大腿骨近位部又は大腿骨頚部の T スコアが−4.0 以上−2.0 以下）で、1 年以上 ALN 治療（70 mg/週、又はそれに相当する治療）を受けていた者を適格とした。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：ロモソズマブ（包装ロット番号：[redacted]及び[redacted]）は滅菌済みで無色澄明、保存剤無添加の凍結液として、単回使用のプレフィルドシリンジ（PFS）入りで提供された。ロモソズマブはすべての被験者の前腹壁内に、適格なスタッフが皮下投与した。140 mg 群にはロモソズマブ 70 mg を含む 1 mL の PFS を 2 本投与した。210 mg 群にはロモソズマブ 70 mg を含む 1 mL の PFS を 3 本投与した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：なし。

治験参加期間：各被験者にはロモソズマブを月 1 回、3 カ月間（Day 1、29 及び 57 に）投与した。各被験者の治験実施予定期間は約 113 日間で、これには 28 日間のスクリーニング期間と約 85 日間の評価期間が含まれた。

試験の評価項目：

主要評価項目：主要評価項目は二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により評価した腰椎 BMD であった。

副次評価項目：

- DXA により評価した大腿骨近位部及び大腿骨頚部の BMD
- 薬力学評価項目（P1NP 及び sCTX）
- 有害事象、臨床検査、身体的検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、抗ロモソズマブ抗体の発現率
- 血清中ロモソズマブ濃度

統計手法：

連続変数は記述的に要約した。カテゴリカルデータは度数及び百分率を用いて要約した。正式な統計的検定は実施しなかった。毎回の規定時点で BMD の記述的要約を示し、投与群別のベースラインからの変化率（%）と、分散分析を用いた両側 90%信頼区間を示した。薬力学評価項目（P1NP 及び sCTX）も同様に解析した。

すべての安全性データは実際に受けた投与別に要約した。各有害事象の発現率を器官別大分類、基本語、重篤性及び投与との関連性別に表に示した。

結果の要約：

被験者の内訳：全体で 60 例を組み入れ、無作為化番号を割り付けた。割り付けられた全 60 例に治験薬を投与した。1 例は、規定の治験薬投与 3 回のうち 2 回を行った後に追跡不能となった。残りの 59 例（98.3%）が治験を完了した（140 mg 群の 29 例［96.7%］及び 210 mg 群の 30 例［100%］）。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：女性 60 例（100%）

年齢：140 mg 群：65.6（7.5）歳、210 mg 群：66.7（8.3）歳

民族／人種：白人 50 例（83.3%）、アジア系 7 例（11.7%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民 2 例（3.3%）、その他 1 例（1.7%）

薬力学の結果：1 年以上の ALN 治療歴のある閉経後女性において、ロモソズマブはその用量（140 mg 又は 210 mg）にかかわらず、ベースラインに比べ Day 85 までに腰椎（それぞれ 2.13%と

2.08%）、大腿骨頚部（2.06%と 1.92%）及び大腿骨近位部（1.38%、1.40%）の BMD を有意に（P≤0.002）増加させた。

骨密度のベースラインからの変化率の要約（安全性解析対象集団）

	ロモソズマブ		合計
	140 mg（N=30）[a] 平均（SE）	210 mg（N=30） 平均（SE）	（N=60）[a] 平均（SE）
腰椎			
ベースラインからの変化率（%） Day 85	2.1291(0.6502)	2.0795(0.6262)	2.1039(0.4472)
大腿骨頚部			
ベースラインからの変化率（%） Day 85	2.0635(0.6243)	1.9194(0.5482)	1.9902(0.4111)
大腿骨近位部			
ベースラインからの変化率（%） Day 85	1.3808(0.3982)	1.3989(0.2735)	1.3900(0.2380)

SE = 標準誤差

a：Day 85 で 140 mg 群は 29 例、合計列で 59 例。

出典：治験総括報告書表 14-11.1.1、表 14-11.1.2、及び表 14-11.1.3 より一部修正して引用

いずれの用量（140 mg、210 mg）のロモソズマブも、ベースラインから投与後の全評価時点まで P1NP を有意に上昇させた。Day 15 から Day 85/EOS まで、P1NP のベースラインからの平均変化量はロモソズマブ 210 mg 群で 140 mg 群に比べて有意に大きかった（P<0.05）。P1NP のベースラインから Day 85 までの平均変化率は、140 mg 群で 64.9%、210 mg 群で 142.6%であった。

またロモソズマブは、140 mg と 210 mg のいずれの用量群においても、骨吸収マーカーである sCTX を Day 15 までに有意に低下させた（P≤0.008、最大の平均低下率はそれぞれ−28.9%と −22.3%）。その後、sCTX 値は両群（140 mg、210 mg）で Day 29 にはほぼベースライン値にまで回復し（+3.1%、−1.8%）、さらに残りの治験期間ではベースライン値を上回り、Day 85/EOS には最大の上昇が認められた（54.1%、61.2%）。最小二乗幾何平均比にはいずれの時点でも、ロモソズマブ投与群間で有意差はみられなかった。

薬物動態の結果：各評価日におけるトラフ時点での平均血清中濃度は 210 mg 群で 140 mg 群よりも高く、Day 29 ではそれぞれ 8200 と 3890 ng/mL（2.1 倍）、Day 57 では 10700 と 5490 ng/mL（2.0 倍）、Day 85/EOS では 11600 と 5350 ng/mL（2.2 倍）であった。

安全性の結果：無作為割付けされた全 60 例に治験薬を投与し、これを安全性解析対象集団とした。注射部位反応を含む有害事象の発現率は 140 mg 群と 210 mg 群で同程度であった。全有害事象は軽度から中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

有害事象の要約

	ロモソズマブ		
	140 mg QM (N=30)	210 mg QM (N=30)	合計 (N=60)
有害事象全体－n (%)	14 (46.7)	15 (50.0)	29 (48.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
治験薬に関連した有害事象全体－n (%)	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)

QM = 月 1 回、IP = 治験薬

出典：治験総括報告書表 14-6.1 及び表 14-6.2 より一部修正して引用

両ロモソズマブ群における血清カルシウム濃度は、ベースライン値の 1.5%以内であった。治験期間中はいずれのロモソズマブ投与群でも、いずれかの時点でアルブミン補正血清カルシウム値が基準範囲外となった被験者はみられなかった。

血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度の平均値は両ロモソズマブ群において各来院日で上昇しており、140 mg 群におけるベースラインからの平均変化率は 22.5%~43.1%、210 mg 群では 28.1%~49.5%であった。

臨床検査パラメータに対するロモソズマブ関連の作用を示す明らかな傾向は、ほかにはみられなかった。

ロモソズマブの投与は、臨床的に重要な心電図異常又は臨床的に重要なバイタルサインの変化と関連していなかった。

ベースライン後の結果が得られた 60 例中、4 例（7%）に抗ロモソズマブ抗体が発現した（各群 2 例ずつ）。この全 4 例は、抗ロモソズマブ中和抗体検査では陰性であった。

結論：骨粗鬆症に対する ALN による治療歴を有する低 BMD の健康な閉経後女性に対し、140 mg 又はロモソズマブ 210 mg を月 1 回、3 カ月反復皮下投与した本非盲検、無作為化、並行群間試験の結果に基づき、以下の結論を導くことができる。

- ALN 治療歴のある被験者においてロモソズマブは、腰椎、大腿骨頚部及び大腿骨近位部の BMD を有意に増加させた。
- ALN からロモソズマブへの切り替えの忍容性は良好で、有害事象の発現率はロモソズマブ 140 mg（46.7%）と 210 mg（50.0%）で同程度であり、各群の 2 例に軽度から中等度の注射部位反応が認められた。臨床的に重要な低カルシウム血症、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象もみられなかった。

2.7.6.13 20070337 試験

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

公表文献：本報告時点でなし。

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

グローバル治験の治験調整医師は [redacted] であった。

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]、[redacted]）とその他欧州（ポーランド、チェコ共和国、ハンガリー、リトアニア、エストニア、ラトビア、ルーマニア、英国、デンマーク、ドイツ、スペイン、スイス、ベルギー）、中央／ラテンアメリカ（コロンビア、ブラジル、アルゼンチン、ドミニカ共和国、メキシコ）、アジア（日本、香港、インド）、北米（米国、カナダ）、オーストラリア及びニュージーランドの 221 施設

1.3 治験期間

2012 年 3 月 15 日（最初の被験者の組入れ日）から 2015 年 12 月 14 日（最後の被験者の 24 カ月の来院日）まで

1.4 開発のフェーズ

III

1.5 目的

1.5.1 主要目的

12 カ月間の二重盲検プラセボ対照試験期間

- 新規椎体骨折の発現率に対するロモソズマブ 12 カ月間投与の効果をプラセボと比較する。

及び

24 カ月間の試験期間

- 新規椎体骨折の発現率に対するロモソズマブ 12 カ月間投与後のデノスマブ 12 カ月間投与（以降、ロモソズマブ／デノスマブ）の効果をプラセボ 12 カ月間投与後のデノスマブ 12 カ月間投与（以降、プラセボ／デノスマブ）と比較する。

1.5.2 副次目的

12 カ月間の二重盲検プラセボ対照試験期間

下記の指標に対するロモソズマブ 12 カ月間投与の効果をプラセボと比較する。

- 骨折の発現率（臨床骨折、非椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、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、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）
- 腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率

24 カ月間の治験期間

下記の指標に対するロモソズマブ／デノスマブの効果をプラセボ／デノスマブと比較する。

- 骨折の発現率（臨床骨折、非椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、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、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）
- 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

1.5.3 探索的目的

6 カ月時点

- 新規椎体骨折の発現率に対するロモソズマブ 6 カ月間投与の効果をプラセボと比較する。

12 カ月時点

下記の指標に対してロモスゾマブとプラセボを比較する。

- 閉経後骨粗鬆症女性を対象として患者報告アウトカム（PRO）及び医師報告アウトカム（ClinRO）質問票（骨粗鬆症評価質問票簡略版［Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version、OPAQ SV］、EuroQoL 5 次元･5 段階健康調査票［EQ-5D-5L］、活動制限日［Limited Activity Days、LAD］質問票、過去 24 時間に経験した最も悪化した疼痛［BPI worst pain］を評価する簡易疼痛調査票から抽出した 1 項目）を用い、疼痛の経験並びに疼痛が活動及び健康関連生活の質に及ぼす影響を 6 カ月間隔で記録する。
- 非椎体骨折又は臨床椎体骨折の発現後、疼痛の経験並びに疼痛が活動及び健康関連生活の質に及ぼす影響を 1 カ月間隔で 3 カ月間記録する（OPAQ SV、EQ-5D-5L、LAD、BPI worst pain）。
- 非椎体骨折又は臨床椎体骨折の発現後の 3 カ月間に 1 カ月間隔で、最も悪化した疼痛に臨床的に意味のある改善（BPI worst pain 尺度上で骨折が報告された来院に比較して 2 ポイントの改善と定義）が認められた被験者の割合に対するプラセボと比較したロモソズマブの投与の効果を記録する。
- 歯の脱落の発現率を評価する。
- 臨床椎体骨折の発現率（統計解析計画書［SAP］に探索的評価項目として追加）を評価する。

24 カ月時点

下記の指標に対してロモソズマブ／デノスマブとプラセボ／デノスマブを比較する。

- 閉経後骨粗鬆症女性を対象として PRO 及び ClinRO 質問票（OPAQ SV、EQ-5D-5L、LAD、BPI worst pain）を用い、疼痛の経験並びに疼痛が活動及び健康関連生活の質に及ぼす効果を 6 カ月間隔で記録する。
- 歯の脱落の発現率を評価する。
- 臨床椎体骨折の発現率（SAP に探索的評価項目として追加）を評価する。

1.5.4　安全性の目的

12 カ月まで

- 報告された有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び抗ロモソズマブ抗体産生のレビューにより、ロモソズマブの安全性及び忍容性の特性をプラセボと比較する。

24 カ月まで

- 報告された有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、抗ロモソズマブ抗体産生及び抗デノスマブ抗体産生のレビューにより、ロモソズマブ／デノスマブの安全性及び忍容性の特性をプラセボ／デノスマブと比較する。

1.5.5　サブスタディの目的

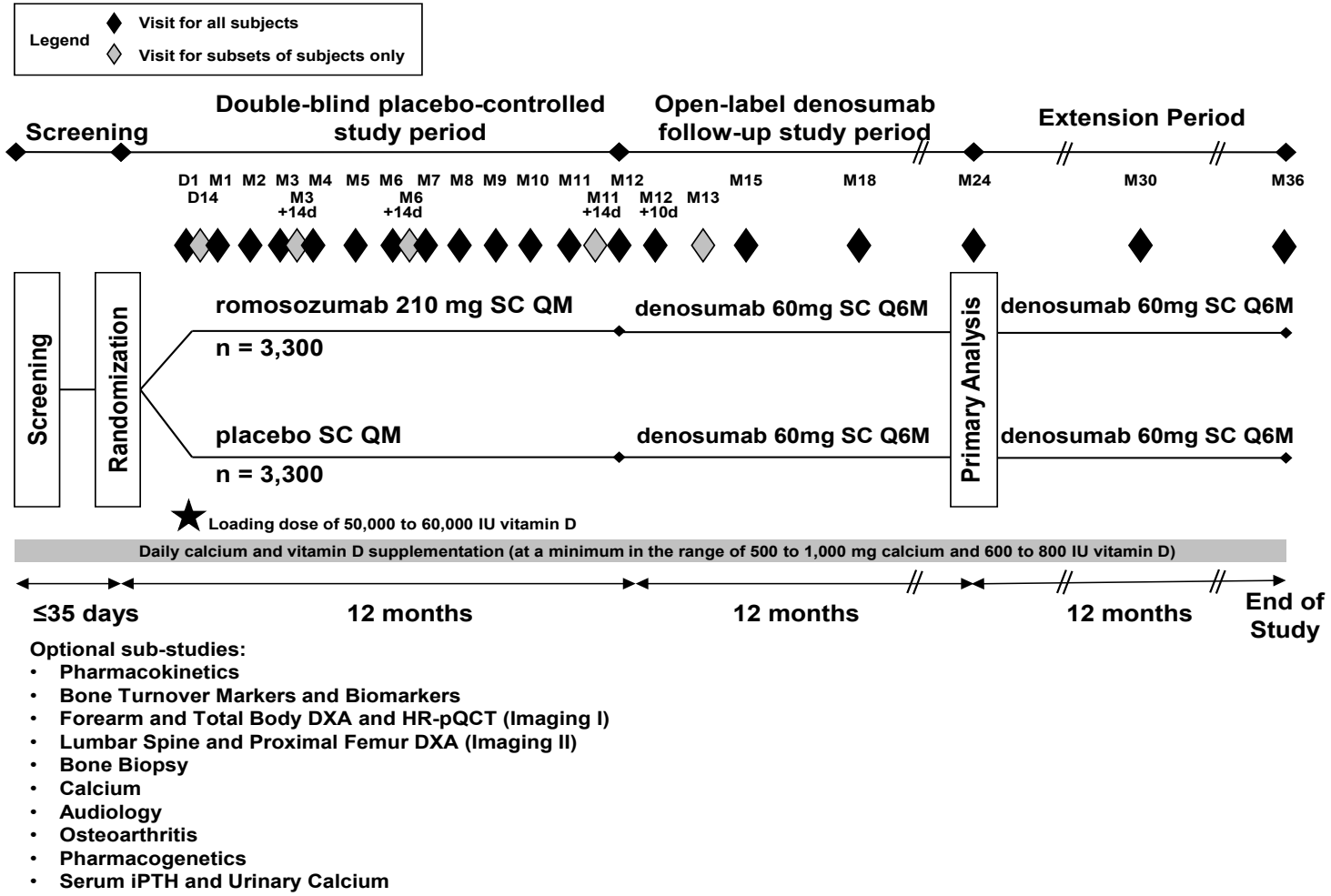
主試験の中で以下の計 10 項目のサブスタディを実施した：
1) 薬物動態（PK）サブスタディ、2) 骨代謝マーカー（BTM）及びバイオマーカーサブスタディ、3) 前腕及び全身二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）・高解像度末梢骨定量的コンピュータ断層撮影（HR-pQCT；XtremeCT®）サブスタディ（画像サブスタディ I）、4) 腰椎及び大腿骨近位部 DXA サブスタディ（画像サブスタディⅡ）、5) 骨生検サブスタディ、6) カルシウムサブスタディ、7) 聴覚サブスタディ、8) 変形性関節症サブスタディ、9) 薬理遺伝学サブスタディ、10) 血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）及び尿中カルシウムサブスタディ。
薬理遺伝学サブスタディは、個体の薬物反応に関する遺伝的多型の影響を将来評価する場合に適した材料を採取するために実施した。したがって、薬理遺伝学サブスタディでは評価項目を設定していない。その他 9 項目のサブスタディの目的は、第 1.11.5 項のサブスタディの評価項目に示す。

1.6　治験方法

本治験は閉経後骨粗鬆症女性（大腿骨近位部又は大腿骨頸部の低 BMD と定義）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、並行群間比較試験である。ロモソズマブ 210 mg 又はプラセボを月 1 回（QM）12 カ月間皮下（SC）投与する群に、被験者を 1：1 の比率で無作為に割り付け（年齢群［75 歳未満、75 歳以上］及び既存椎体骨折により層別化）した。その後は、両群にデノスマブ 60 mg を 6 カ月に 1 回（Q6M）12 カ月間非盲検下で投与したが、最初の「割り付け情報」に関しては盲検性を維持した。この 24 カ月間の主要解析期間（12 カ月間のロモソズマブ又はプラセボ二重盲検投与と、これに続く 12 カ月間のデノスマブ非盲検投与）後、適格な被験者に対してデノスマブ 60 mg Q6M を継続投与する 12 カ月間の非盲検延長期間が 36 カ月まで続いている（現在進行中）。本報告は 24 カ月間の主要解析期間の報告である。

図 1 に試験デザインを示す。全参加被験者の評価スケジュールは表 1 に示す。いずれかのサブスタディに参加した被験者のその他の手順は表 2 に示す。

図 1　試験デザイン及び投与の概要



Note: The n = 3300 per treatment group refers to planned enrollment.

表 1　評価スケジュール－全被験者

Procedure	Screening[1]	Day 1 /Baseline	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 11 + 14 days[12]	M 12/ET[15]	M12 + 10 days	M 15	M 18	M 24/ET[16]	M 30[18]	M 36/EOS/ET[17, 18]
Informed consent	X																				
Medical, fracture and medication history	X																				
Instructions for daily vitamin D and calcium supplementation	X														X						
Physical exam	X														X				X		X
Vital signs (blood pressure, temperature, pulse)	X		X					X							X			X	X	X	X
Height and weight	X							X							X			X	X	X	X
Serum 25 (OH) Vitamin D	X																				
Serum protein electrophoresis to assess multiple myeloma or related lymphoproliferative disorder	X[21]																				
Serum chemistry/hematology	X	X	X		X			X			X				X			X	X	X	X
Serum calcium													X	X		X					
Antiromosozumab antibody		X	X		X			X							X[7]		X		X[7]		
Antidenosumab antibody															X[7]				X[7]		X
Self-report measures for predicting periodontitis		X																			
Lateral spine x-rays (lumbar and thoracic)[9]	X							X							X[14]				X[14]		X[14]
Proximal femur DXA	X														X[14]				X[14]		X[14]
Lumbar spine DXA[11]		X													X[14]				X[14]		X[14]
PROs/ClinRO (OPAQ, EQ-5D-5L, LAD, and BPI worst pain)[2]		X						X							X			X	X		
Reporting of nonvertebral fractures and suspected clinical vertebral fractures			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X
Postfracture PROs/ClinRO: OPAQ, EQ-5D-5L, LAD, and BPI worst pain[10]			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X								
Tooth count		X																			
Assessment of tooth loss															X				X		
Adverse event/concomitant medication data collection	X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X
If applicable: Vitamin D loading dose (at least 50,000 to 60,000 IU, preferably by the oral route)		X[8]																			
IP (romosozumab/placebo) injection[2]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
IP (denosumab) injection[2, 13]															X			X	X[18]	X	

(footnotes next page)

表 1　評価スケジュール－全被験者（続き）

Footnotes and Abbreviations

1 - During screening, serious adverse event reporting only

2 - PROs/ClinROs preferably were to be the first procedure at each applicable visit; investigational product injection was to be the last procedure at each applicable visit.

7 - At the month 12 and month 24 visits, the same blood draw was used to test for antiromosozumab antibodies and antidenosumab antibodies. Blood draws were to continue every 3 months for subjects who tested positive for neutralizing antibodies at early termination (romosozumab and denosumab) or month 36 (denosumab only).

8 - The initial vitamin D loading dose was to be administered within 1 week of the study day 1 visit. However, if the vitamin D loading dose was missed in this timeframe, administration of the loading dose as soon as possible thereafter was permitted.

9 - Additional lateral spine X-rays could be taken in cases of a suspected clinical vertebral fracture.

10 - After a nonvertebral or suspected clinical vertebral fracture, postfracture PRO/ClinRO assessments were to be collected only up to and including month 12, even if the fracture had been reported at the month 10, month 11, or month 12 study visit.

11 - Lumbar spine DXA scans could also be obtained during the screening period prior to day 1 to facilitate subject scheduling.

12 - For subjects with an albumin-adjusted serum calcium level below the lower limit of normal at the month 11 study visit, as assessed by the central laboratory

13 - Only subjects with a confirmed albumin-adjusted serum calcium level at or above the lower limit of normal at the month 11 study visit or the month 11 plus 14 days study visit as assessed by the central laboratory were eligible for denosumab injection. Subjects with an albumin-adjusted serum calcium level below the lower limit of normal could begin an alternative approved therapy and were to continue the schedule of study observations regardless of any alternative therapy chosen.

14 – Lumbar spine and proximal femur DXA scans and lateral lumbar spine X-rays were to be performed if at least 6 weeks had elapsed since the previous one.

15 – The ET visit for early termination between study day 1 to month 12

16 – The ET visit for early termination between month 12 and month 24

17 – The ET visit for early termination between month 24 and month 36

18 - Only those subjects who received denosumab at both month 12 and month 18 and who completed the 24-month study period were eligible for the 12-month extension period (12-month extension period included denosumab administration at the month 24 visit).

21 - Performed by local laboratory; electrophoresis results within 6 months before signing consent were acceptable.

Source: Appendix A of study protocol

BPI = Brief Pain Inventory; ClinRO = clinician-reported outcome; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; EOS = end of study; EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey; ET = early termination; IP = investigational product; LAD = Limited Activity Days survey; M = month; OH = hydroxy; OPAQ = Osteoporosis Assessment Questionnaire; PRO = patient-reported outcome

表 2　評価スケジュールーサブスタディの被験者

Procedure	Screening	Day 1 /Baseline	Day 14[3,4,5,6]	M 1	M 2	M 3	M 3 + 14 days[5]	M 6	M 6 + 14 days[5]	M 9	M 12/ET[21]	M 13[4,5]	M 18	M 24/ET[22]	M 36/EOS/ET[23]
PK Substudy (approximately 600 subjects)															
Romosozumab levels[19]		X	X	X		X		X		X	X	X			
BTM and Biomarker Substudy (subset of approximately 150 subjects participating in the PK Substudy)															
Romosozumab levels							X		X						
P1NP, sCTX, sclerostin, iPTH[19]		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum calcium and phosphate			X				X		X			X			
BSAP, OC, TRAP 5b		X	X	X		X	X	X	X	X	X[24]				
Novel biomarker development (serum and plasma sample)		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Timed overnight urine sample		X						X			X				
Forearm and Total Body DXA and HR-pQCT Substudy (Imaging Substudy I, subset of approximately 200 subjects)															
DXA (forearm[15]/total body)		X[16]						X			X[14]		X	X[14]	
HR-pQCT (distal radius/distal tibia)		X						X			X		X	X	
Lumbar Spine and Proximal Femur DXA Substudy (Imaging Substudy II, subset of approximately 120 subjects)															
DXA (lumbar spine/proximal femur)								X					X		
Bone Biopsy Substudy (subset of approximately 40 subjects for month 2 biopsies, approximately 60 subjects for month 12 biopsies, and approximately 40 subjects for month 24 biopsies)															
Romosozumab levels, P1NP, sCTX, sclerostin, iPTH[6, 19]		X	X												
Iliac crest bone biopsy - month 2 cohort					X[18]										
Iliac crest bone biopsy - month 12 cohort[17]											X[18]				
Iliac crest bone biopsy - month 24 cohort[17]														X[18]	
Calcium Substudy (subset of approximately 920 subjects)															
Serum calcium			X												
Audiology Substudy (subset of approximately 400 subjects)															
Medical history related to hearing disorders	X[20]														
Otoscopic evaluation	X[20]										X				
Audiogram	X[20]										X				
Osteoarthritis Substudy (subset of approximately 300 subjects)															
Signal knee x-ray (anterior/posterior and lateral view)	X[20]														
WOMAC		X[20]									X				
Pharmacogenetics Substudy (subset: all subjects who sign separate Pharmacogenetics consent)															
Blood draw for pharmacogenetics assessment		X													
Serum iPTH and Urinary Calcium Substudy (subset of approximately 450 subjects)															
iPTH		X						X			X				
Timed overnight urine sample		X						X			X				

(footnotes next page)

表 2　評価スケジュールーサブスタディの被験者（続き）

Footnotes and Abbreviations

3 - For subjects participating in the Calcium substudy

4 - For subjects participating in the PK substudy

5 - For subjects participating in the BTM and Biomarker substudy

6 - For subjects enrolled in the month 2 cohort of the Bone Biopsy substudy

14 - DXA and lateral lumbar spine X-rays were to be performed if at least 6 weeks had elapsed since the previous one.

15 - Forearm DXA scans were to be done in duplicate.

16 – Day 1/baseline DXA scans of the forearm and the total body could be performed within 28 days before the first dose of investigational product, but only after the subject had met all eligibility criteria.

17 - Iliac crest bone biopsy was only to be performed at the month 12 or month 24 study visit, not at ET visits.

18 - Urine sample was to be obtained during the first or second cycle of label, as described in the Bone Biopsy Manual.

19 - For subjects enrolled in the PK and the BTM and Biomarker substudies, but also enrolled in the month 2 biopsy cohort of the Bone Biopsy substudy, blood draws for romosozumab levels, sclerostin, and iPTH/fasting blood draws for P1NP, sCTX, did not have to be duplicated at the day 1 or day 14 visits.

20 - Screening assessments for the Audiology and Osteoarthritis substudies were to be performed after eligibility for the main study had been confirmed. Screening and day 1 assessments could be completed up to 14 days after the first dose of investigational product had been received.

21 – The ET visit for early termination between study day 1 to month 12

22 – The ET visit for early termination between month 12 and month 24

23 – The ET visit for early termination between month 24 and month 36

24 – Although collection of BSAP, OC, and TRAP 5b at month 12 was not specified in the schedule of assessments in the protocol, it was included in the text description of assessments by visit, and thus, was done for many subjects.

Source: Appendix A of study protocol

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover markers; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; EOS = end of study; ET = early termination; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; PK = pharmacokinetic; sCTX = serum type I collagen C-telopeptide; TRAP 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

1.7　被験者数

予定被験者数は約 6600 例（ロモソズマブ群 3300 例、プラセボ群 3300 例）であったが、計 7180 例を本治験で無作為に割り付けた。

1.8　診断及び適格性の主な基準

大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.50 以下の 55～90 歳の閉経後女性を被験者とした。主な除外基準は、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアが−3.50 以下、時期を問わない大腿骨近位部骨折の既往、重度の椎体骨折又は 3 つ以上の中等度の椎体骨折、重度の代謝性疾患又は骨疾患、重大な臨床検査値異常とした。骨代謝に影響を及ぼす薬剤の使用も除外としたが、特定の治療薬については無作為化前の休薬期間を設けることで組入れ可能とした。

1.9　治験薬、用量及び投与方法

1.9.1　治験薬

本治験の治験薬はロモソズマブ、プラセボ、デノスマブであった。治験薬は Amgen 社が製造し、Amgen 社の治験薬配布手順を用いて配送した。ロモソズマブは 6.0% (w/v)精製白糖及び 0.006% (w/v)ポリソルベート 20 を含有する 55 mM 酢酸、13 mM カルシウム、pH 5.2 の溶液に 1 mL 当たり 70 mg のロモソズマブを含む無菌、清澄、無色、防腐剤を含まない液体で、単回使用の 1 mL プレフィルドシリンジ（PFS）で提供された。プラセボはロモソズマブと同一の容器で提供された。二重盲検期間（1 日～12 カ月）に、1 mL 当たり 70 mg のロモソズマブを含む単回使用の PFS 3 本入り又はプラセボを含む単回使用の PFS 3 本入りの盲検化された箱を、各治験実施医療機関に供給した。ロモソズマブは、3 回の皮下注射として総用量 210 mg を QM 投与した。

デノスマブは、60 mg のデノスマブを含む PFS 1 本入りの箱で供給された。非盲検追跡調査期間（12～36 カ月）に、デノスマブ 60 mg Q6M に 1 回を非盲検下で皮下投与した。

1.9.2　治験で必須とした補充

全被験者にカルシウム及びビタミン D の補充を連日行った（カルシウムとして 500～1000 mg 以上、ビタミン D は 600～800 IU 以上［ビタミン D3 が望ましいが、ビタミン D2 でも可とした］）。

スクリーニング時に血清 25 ヒドロキシ(OH)ビタミン D 値が 20 ng/mL 以上、40 ng/mL 以下の被験者には、無作為割付後 1 週間以内にビタミン D の初回負荷量として 50000～60000 IU を投与することとした（原則として経口投与）。スクリーニング時に血清 25(OH)ビタミン D 値が 40 ng/mL を超える被験者に対する初回負荷量の投与は、治験責任医師の判断とした。

治験責任医師は特別な状況（例：現地規制で要求される場合、調達に問題がある場合）を除き、治験実施計画書で要求される市販薬剤を調達する責任を負った。

1.10 投与期間

主要解析期間は、12 カ月間の二重盲検下でのロモソズマブ又はプラセボ投与と、これに続く 12 カ月間の非盲検によるデノスマブ投与からなる 24 カ月間の治験期間とした。24 カ月間の治験期間後、延長期間に移行した適格な被験者にデノスマブを 12 カ月間非盲検下で投与し、全投与期間は 36 カ月間であった。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

主要評価項目は 12 カ月及び 24 カ月時点の新規椎体骨折の発現率であった。

1.11.2 副次評価項目

副次評価項目として、以下について 12 カ月及び 24 カ月時点まで評価した。

- 以下の発現率
  - 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
  - 主要な非椎体骨折（骨盤、大腿骨遠位部、脛骨近位部、肋骨、上腕骨近位部、前腕、大腿骨近位部）
  - 大腿骨近位部骨折
  - 主要な骨粗鬆症性骨折（大腿骨近位部、手関節、上腕骨、臨床椎体）
  - 多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化
- 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

1.11.3 安全性評価項目

12 及び 24 カ月時点までの安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率
- 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）のベースラインからの変化量及びベースライン値と最も悪化した値へのシフト
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 抗ロモソズマブ抗体の発現率
- 抗デノスマブ抗体の発現率（12～24 カ月）

1.11.4 探索的評価項目

24 カ月間の治験期間を通して、すべての被験者を対象に特定の時点における新規椎体骨折（6 カ月）、臨床椎体骨折、歯の脱落及び PRO/ClinRO の探索的評価項目の解析を実施した（表 3）。また、

12 カ月間の二重盲検期間に非椎体骨折又は臨床椎体骨折が発現した一部の被験者を対象に、骨折後の様々な時点における PRO/ClinRO の探索的評価項目の解析を実施した（表 4）。

表 3　探索的評価項目（全被験者）

	Time Interval (Through Month)			
Endpoint	6	12	18	24
Subject incidence of new vertebral fracture	X	-	-	-
Subject incidence of clinical vertebral fracture[a]	-	X	-	X
Subject incidence of tooth loss	-	X	-	X
Actual value and changes from baseline in PRO and ClinRO measures (OPAQ SV, EQ-5D-5L, LAD, and BPI worst pain)	X	X	X	X

BPI = Brief Pain Inventory; ClinRO = clinician-reported outcome; EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey; LAD = Limited Activity Days survey; OPAQ SV = Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PRO = patient-reported outcome

[a] A clinical vertebral fracture is a new or worsening vertebral fracture assessed at either a scheduled or unscheduled visit and associated with any signs and/or symptoms indicative of a fracture, regardless of trauma severity.

Source: SAP Section 4.4

表 4　12 カ月間の二重盲検期間における骨折後の探索的評価項目

	Months Postfracture		
Postfracture Endpoints	1	2	3
Actual value and changes from prefracture baseline in PRO and ClinRO measures (OPAQ SV, EQ-5D-5L, LAD, and BPI worst pain) after nonvertebral or clinical vertebral fracture during first 12 months	X	X	X
Percent of subjects with a clinically meaningful improvement in worst pain (defined as a 2-point improvement in the BPI worst pain scale compared with the fracture reporting visit) after reporting of a nonvertebral or clinical vertebral fracture	X	X	X

BPI = Brief Pain Inventory; ClinRO = clinician-reported outcome; EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey; LAD = Limited Activity Days survey; OPAQ SV = Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PRO = patient-reported outcome

Source: SAP Section 4.4

1.11.5　サブスタディの評価項目

サブスタディの評価項目を表 5 に示す。

表 5　24 カ月間の主要解析期間におけるサブスタディの評価項目

Substudy	Endpoint(s)
Efficacy	
Lumbar spine and proximal femur DXA (Imaging II)	Percent change from baseline in BMD at the lumbar spine, total hip, and femoral neck at months 6 and 18
Forearm and total body DXA and HR-pQCT (Imaging I)	Percent change from baseline at months 6, 12, 18, and 24 in: · radius and total body (without head) DXA BMD · ultimate load at the distal radius and the distal tibia as measured by FEA from HR-pQCT scans · HR-pQCT parameters at the distal radius and the distal tibia
BTM and biomarker	Percent change from baseline in: · BSAP, OC, TRACP 5b, P1NP, and sCTX at day 14, month 1, month 3, month 3 plus 14 days, month 6, month 6 plus 14 days, month 9, and month 12 · P1NP and sCTX at months 13, 18, and 24
Bone biopsy	Bone histology and histomorphometry at months 2, 12, and 24 and micro-CT parameters at months 12 and 24
Safety	
Audiology	Subject incidence of hearing loss, defined as subjects meeting the ASHA criteria for ototoxicity in either ear through month 12 Change from baseline in hearing threshold, defined as change in PTA at month 12
Osteoarthritis	Progression of osteoarthritis of the knee, assessed by: Change from baseline at month 12 in WOMAC total score and subject incidence of worsening osteoarthritis of the knee, as measured by the WOMAC (ie, > 10-point increase in WOMAC total score) at month 12
Calcium	Subject incidence of hypocalcemia at day 14, defined as albumin-corrected serum calcium level < 7.5 mg/dL
Serum iPTH and urinary calcium	Percent change and change from baseline in iPTH and estimated 24-hour urinary calcium excretion at months 6 and 12
BTM and biomarker[a]	Percent change from baseline in sclerostin and iPTH at day 14, month 1, month 3, month 3 plus 14 days, month 6, month 6 plus 14 days, and months 9, 12, 13, 18, and 24
Other	
PK	Romosozumab serum concentrations at day 1, day 14, and months 1, 3, 6, 9, 12, and 13

ASHA = American Speech-Language-Hearing Association; BMD = bone mineral density; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; CSR = clinical study report; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; FEA = finite element analysis; HR-pQCT = high resolution peripheral QCT; iPTH = intact parathyroid hormone; micro-CT = micro-computer tomography; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; PK = pharmacokinetics; PTA = pure tone average; sCTX = serum type I collagen C-telopeptide; TRAP 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.

[a] Sclerostin and iPTH data collected as part of the BTM and Biomarker substudy were analyzed for subjects who received at least 1 dose of investigational product and are presented in the safety section.

Source: SAP Section 4.5

1.12　統計手法

1.12.1　解析対象集団

本試験の解析対象集団

解析の目的に応じて定義された有効性及び安全性の解析対象集団について、表 6 にまとめた。有効性の解析は、実際に行われた治療群に関わらず、割り付けられた治療群に基づき実施した。安全性の解析は、実際に行われた治療群に基づき実施し、割り付けられた治療群に関わらずロモソズマブが 1 回でも投与された症例は、ロモソズマブ群の症例として取り扱った。

表 6　24 カ月の主解析期間における解析対象集団

Subset	Composition
Primary analysis set for vertebral fractures	All randomized subjects who have a baseline and at least one postbaseline evaluation of vertebral fracture at or before the time point under consideration, including subjects with missing baseline Genant semiquantitative scores whose first postbaseline spinal radiograph shows no fracture on the same vertebrae
Full analysis set	All randomized subjects. The full analysis set was the primary analysis set for the following fracture efficacy endpoints: nonvertebral, clinical, clinical vertebral, major nonvertebral, major osteoporotic, and hip.
Per protocol analysis sets	Subjects who were compliant with the protocol (ie, did not violate any of the predefined important inclusion/exclusion criteria for subject eligibility at baseline) and who met minimum investigational product exposure requirements as described in the SAP
Primary efficacy analysis set for BMD and PRO/ClinRO endpoints	All randomized subjects who had a baseline and at least one postbaseline evaluation at or before the time point under consideration in the study period
Postfracture analysis set for PRO/ClinRO endpoints	All randomized subjects who experienced a nonvertebral or clinical vertebral fracture in the double-blind period and who had a prefracture baseline and at least one postfracture evaluation at or before the time point under consideration
Safety analysis set	All randomized subjects who received at least one dose of investigational product in the 12-month double-blind period. Subject incidence rates for the 24-month study period included 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 one dose of denosumab.

BMD = bone mineral density; ClinRO = clinician-reported outcome; PRO = patient-reported outcome

サブスタディ：サブスタディ解析の目的に応じて定義された解析対象集団について、表 7 にまとめた。有効性パラメータ（P1NP、sCTX、BSAP、TRAP 5b 及び OC）を評価した前腕及び全身 DXA・HR-pQCT（画像 I）サブスタディ、腰椎及び大腿骨近位部 DXA（画像 II）サブスタディ、並びに BTM 及びバイオマーカーサブスタディの解析は、実際に行われた治療群に関わらず、割り付けられた治療群に基づき実施した。安全性パラメータ（血清カルシウム、iPTH、尿中カルシウム排泄量及び血清スクレロスチン濃度）を評価した BTM 及びバイオマーカーサブスタディのほか、骨生検、聴覚、変形性関節症、カルシウム、血清中 iPTH 及び尿中カルシウム、並びに PK サブスタディの解析は、実際に行われた治療群に基づき実施した。

表 7　サブスタディの解析対象集団

Substudy	Composition
BTM and biomarker efficacy[a], Imaging I and II	All randomized subjects who enrolled in a specific substudy and had a baseline and at least one reported postbaseline result specific to the substudy
BTM and biomarker safety[b]	All randomized subjects who enrolled in the BTM and Biomarker substudy, received at least one dose of investigational product, and had a baseline and at least one reported postbaseline BTM result
Bone biopsy	All randomized subjects who enrolled in the Bone Biopsy substudy, received at least one dose of investigational product, and had at least one evaluable bone biopsy at either 2, 12, or 24 months
Audiology, Osteoarthritis, PK	All randomized subjects who enrolled in a specific substudy, received at least one dose of investigational product, and had at least one reported result specific to the substudy
Calcium	All randomized subjects who enrolled in the Calcium substudy, received at least one dose of investigational product, and had at least one postbaseline result for albumin-corrected serum calcium
Serum iPTH and urinary calcium	All randomized subjects who enrolled in the BTM and Biomarker substudy or the Serum iPTH and Urinary Calcium substudy, received at least one dose of investigational product, and had a baseline and at least one postbaseline reported result

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; iPTH = intact parathyroid hormone; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; PK = pharmacokinetic; sCTX = serum type I collagen C-telopeptide; TRAP 5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] Applies to analysis of P1NP, sCTX, BSAP, TRAP 5b, and OC

[b] Applies to analysis of calcium, phosphate, iPTH, urinary calcium, and serum sclerostin

1.12.2　解析方法

全体の有意水準を 0.05 に維持する目的で、主要評価項目及び有効性の副次評価項目の一部について多重性の調整のために逐次検定手順を適用した。逐次的な検定が特定の段階で止まった場合、検定順序のその後の評価項目について正式な統計学的有意性の検定は実施せず、P 値は記述的指標とみなした。その他の副次的、探索的及びサブスタディの評価項目の解析では P 値は名目上の P 値であり、多重性の調整は行わなかった。すべての P 値は両側であった。

主要評価項目：12 及び 24 カ月までの新規椎体骨折の発現率の解析には、椎体骨折の主要解析対象集団を用いた。新規椎体骨折が発現した被験者数及び割合を投与群別に要約した。投与を主効果、年齢層及び既存椎体骨折層を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、治療効果の有意性をロモソズマブとプラセボ（12 カ月）及びロモソズマブ／デノスマブとプラセボ／デノスマブ（24 カ月）で比較評価した。オッズ比、95%信頼区間及びスコア検定の P 値を提示した。12 及び 24 カ月までの治療効果を検討した結果、P 値がいずれも 0.05 未満の場合に主要評価項目は統計学的に有意であるとした。Mantel-Haenszel 法を用いて年齢層及び既存椎体骨折層について調整し、絶対的リスク低下（対照群－投与群間の割合の差）の点推定値、リスク比（投与群での割合／対照群での割合）及び 95%信頼区間の算出も行った。

骨折の副次評価項目：主要評価項目で述べたロジスティック回帰分析を用いて、主要解析対象集団を対象に新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、及び多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化の解析を実施した。その他の骨折の評価項目については、最大の解析対象集団を対象にイベント発現までの時間分析を行った。本解析では、Kaplan-Meier 法による推定値を用いて骨折の累積発現率を要約した。年齢層及び椎体骨折層を制御し、投与を独立変数とした層化 Cox 比例ハザードモデルを用いて、

治療効果の有意性をロモソズマブとプラセボ（12 カ月）又はロモソズマブ／デノスマブとプラセボ／デノスマブ（24 カ月）で比較評価した。算出したハザード比、95%信頼区間及びスコア検定の P 値を提示した。また、inverse variance-weighted 法を用いて調整したリスク差（対照群－投与群間の Kaplan-Meier 法による推定値の差）の点推定値及び 95%信頼区間を得た。統計検定による名目上の P 値に加え、骨折の副次評価項目の検定手順に基づく調整後 P 値を提示した。

サブグループ解析： 12 及び 24 カ月の新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折に関するサブグループ解析を以下のカテゴリーを用いて実施した：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、既存椎体骨折（あり、なし）、脆弱性骨折の既往（あり、なし）、55 歳以降の非椎体骨折の既往（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、並びに中央／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若しくは大腿骨頸部 BMD T スコアが−3 以下対大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD T スコアが−3 超、ベースラインの体格指数（BMI）（3 分位値で層別）、主要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）。サブグループによる治療の交互作用を定量的に検定した。量的交互作用の P 値が 0.05 以下の場合、質的交互作用の検定を実施した。

骨密度の評価項目：BMD のベースラインからの変化率の解析には、BMD（12 及び 24 カ月）に関する有効性の主要解析対象集団を用いた。12 及び 24 カ月における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD の投与群間比較は、主要解析として last observation carried forward（LOCF）によりデータを補完した共分散分析（ANCOVA）モデルの解析を用いて解析した。ANCOVA モデルには投与、年齢層及び既存椎体骨折層、評価項目のベースライン値を組み込んだ。機種及び機種とベースライン値間の交互作用も共変量として追加した。投与群間差（投与群－対照群）の最小二乗平均、95%信頼区間及び P 値を用いて、各時点における投与比較を行った。

安全性評価項目：安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。すべての有害事象の発現率は、実際に受けた治療ごとに器官別大分類及び基本語別に表形式で示した。本治験の注目すべき有害事象には低カルシウム血症、過敏症、注射部位反応、悪性又は詳細不明の腫瘍、過骨症及び変形性関節症に関連のある有害事象に加え、非定型大腿骨骨折と判定された事象、顎骨壊死（ONJ）と判定された事象が含まれた。過敏症及び悪性腫瘍に関連のある有害事象の特定に用いられる検索語のセットは、国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）に基づいた（悪性腫瘍に関しては「詳細不明又は悪性の腫瘍（unspecified or malignant tumors）」SMQ によって捕捉）。MedDRA の SMQ がない注目すべき事象に関しては、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のある有害事象の特定に用いられる検索語のセットは、Amgen 社内の検索方法に基づいた。ONJ 及び非定型大腿骨骨折と判定された事象は発現件数及び発現率別に要約した。心血管事象と判定された事象は発現率を要約した。臨床検査値はすべての検査について実測値及びベースラインからの変化量別推移を要約すると共に、特定の臨床検査についてはベースラインからの変化率別推移も要約した。臨床検査値はベースラインから最も悪化したグレードまでの有害事象共通用語規準（CTCAE）シフトテーブルを用いて要約した。抗ロモソズマブ抗体（ベースライン、1、3、6、12、15 及び 24 カ月）及び抗デノスマブ抗体（12 及び 24 カ月）が発現した被験者数及び割合を示した。

探索的評価項目：6 カ月の新規椎体骨折の発現率は、主要評価項目で述べたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。臨床椎体骨折の発現率は、骨折の副次評価項目で述べた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。歯の脱落の発現率は、年齢層及び既存椎体骨折層で調整したロジスティック回帰モデルを用いて、ベースライン時に自然歯が 1 本以上認められ、かつベースライン後に 1 回以上評価を行った無作為化された被験者を対象に解析した。PRO/ClinRO の評価項目（6、12、18 及び 24 カ月）については有効性の主要解析対象集団、又は PRO/ClinRO の評価項目（骨折の 1、2 及び 3 カ月後）については骨折後の解析対象集団に基づいて解析した。PRO/ClinRO の評価項目のベースラインからの変化は、尤度反復測定モデルを用いて解析した。EQ-5D-5L スコアの順序評価項目は、反復測定比例オッズモデルを用いて投与群間で比較した。EQ-5D-5L スコアのベースライン（又は骨折前のベースライン）からの変化に関する評価項目はシフトテーブルで示した。ロジスティック回帰モデルを用いて、骨折後の最も悪化した疼痛に臨床的に意味のある改善（BPI に基づく）が認められた被験者数及び割合を投与群間で比較した。

サブスタディの評価項目：サブスタディの評価項目の解析法は以下のとおりであった。

- 画像サブスタディ：ANCOVA
- BTM 及びバイオマーカーサブスタディ：Wilcoxon 順位和検定
- 骨生検サブスタディ：ベースラインと 2 カ月時点の組織学的形態計測による対応する動的パラメータの被験者内比較には Wilcoxon 符号順位和検定、2、12 及び 24 カ月時点の投与群間比較には Wilcoxon 順位和検定
- 聴覚サブスタディ：治験実施計画書で規定した難聴の発現率にはロジスティック回帰、純音聴力平均（PTA）のベースラインからの変化量には混合効果モデル
- 変形性関節症サブスタディ：Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index（WOMAC）のベースラインからの変化量には ANCOVA、投与群間の変形性膝関節症の悪化（WOMAC スコアの合計が 10 ポイント増加）の発現率にはロジスティック回帰
- カルシウムサブスタディ：二項分布
- 血清 iPTH 及び尿中カルシウムサブスタディ：Wilcoxon 順位和検定

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

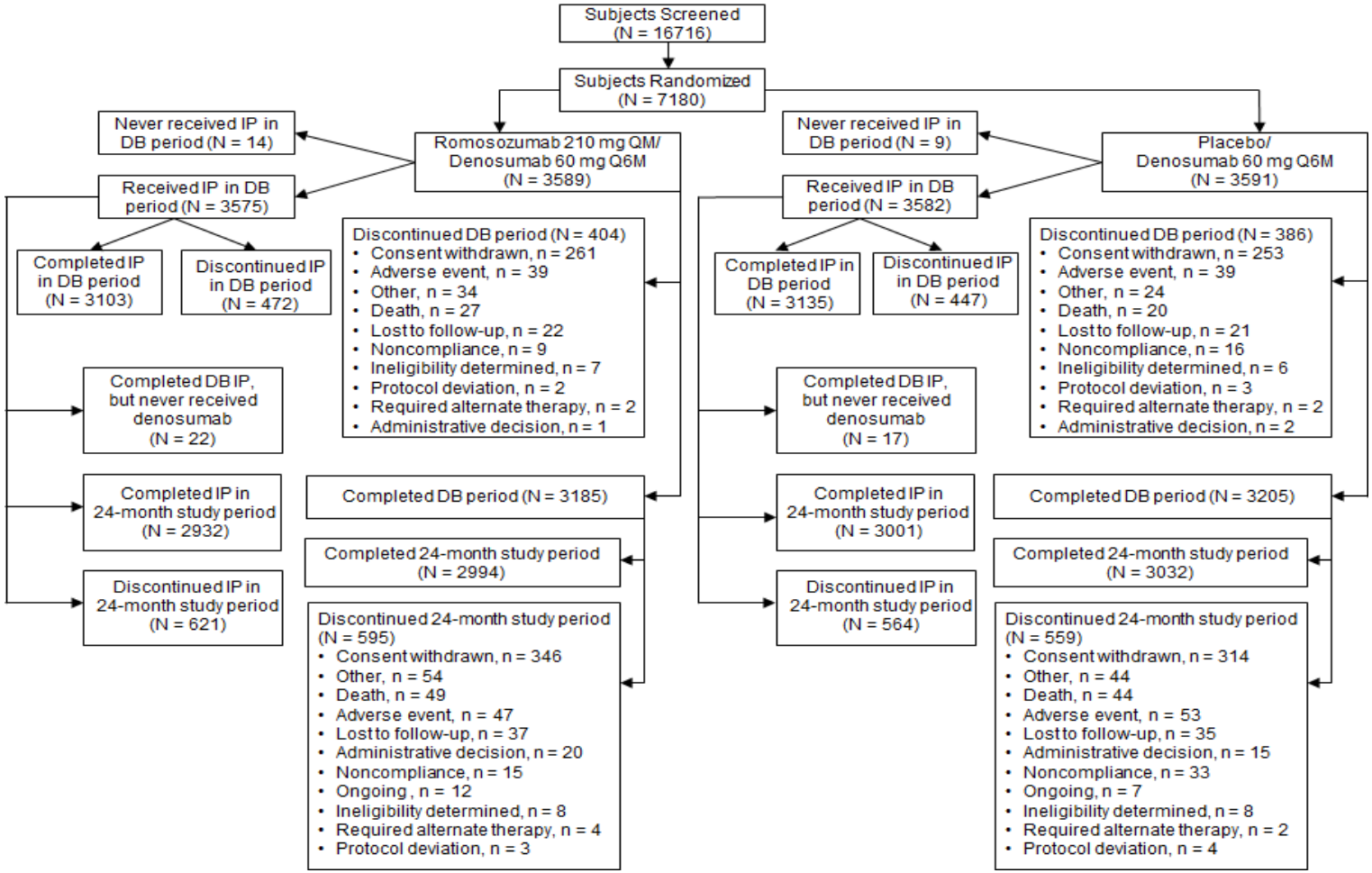
様々な地域の 222 施設（1.2 項）における計 7180 例の被験者のうち、3589 例をロモソズマブ群、3591 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者の 89%が二重盲検期間を完了し（ロモソズマブ群 88.7%、プラセボ群 89.3%）、83.9%が 24 カ月間の治験期間を完了した（ロモソズマブ／デノスマブ群：83.4%、プラセボ／デノスマブ群：84.4%）。治験期間を通して、両投与群で最も多く報告された治験中止理由は同意撤回であった（24 カ月間の治験期間にロモソズマブ／デノスマブ群：9.6%、プラセボ／デノスマブ群：8.7%）。

二重盲検期間に、無作為化された被験者の 99.7%に治験薬を 1 回以上投与し、86.9%が治験薬投与を完了した（ロモソズマブ群 86.5%、プラセボ群 87.3%）。全体として、24 カ月間の治験期間に被験者の 82.6%が治験薬の投与を完了した（ロモソズマブ／デノスマブ群：81.7%、プラセボ／デノス

マブ群：83.6%）。治験薬投与を中止した理由で最も多く報告されたのは同意撤回であった（24 カ月間の治験期間にロモソズマブ／デノスマブ群：9.3%、プラセボ／デノスマブ群：8.2%）。

無作為化されたすべての被験者の内訳を図 2 に示す。

図 2　被験者の内訳及び治験薬への曝露の要約



DB = double-blind; IP = investigational product; Q6M = every 6 months; QM = every month

Source: CSR 20070337 Table 14-1.1 and Table 14-1.2

2.2 人口統計学的データ

人口統計学的特性は、全体として両投与群間で類似していた（表 8）。選択基準で規定したとおり、組み入れた被験者はすべて女性であった。全体として、無作為化された被験者の 57.3%が白人であり、39.6%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 70.9 歳（範囲：55～90 歳）であり、31.2%が組入れ時に 75 歳以上であった。被験者の身体特性は、平均体重（SD）が 57.94（10.96）kg、平均身長（SD）が 153.2（7.3）cm、平均 BMI（SD）が 24.70（4.36）kg/m^2 であった。

表 8 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 カ月主要解析期間）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Sex - n (%)			
Female	3591 (100.0)	3589 (100.0)	7180 (100.0)
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)			
n	3591	3589	7180
Mean (SD)	70.8 (6.9)	70.9 (7.0)	70.9 (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)

Footnotes are on the last page of this table.

表 8　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 カ月主要解析期間）（続き）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Weight (kg)			
n	3587	3581	7168
Mean (SD)	57.96 (11.10)	57.91 (10.83)	57.94 (10.96)
Median	56.60	57.00	56.90
Min, Max	28.1, 133.0	22.3, 126.8	22.3, 133.0
Height (cm)			
n	3587	3580	7167
Mean (SD)	153.1 (7.4)	153.2 (7.3)	153.2 (7.3)
Median	153.0	153.0	153.0
Min, Max	123, 182	124, 178	123, 182
BMI (kg/m^2)			
n	3587	3580	7167
Mean (SD)	24.74 (4.42)	24.66 (4.30)	24.70 (4.36)
Median	24.30	24.20	24.20
Min, Max	13.3, 53.8	10.0, 49.5	10.0, 53.8

Page 2 of 2

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; Q6M = every 6 months; QM = every month
N = Number of randomized subjects
Source: CSR 20070337 Table 14-2.1

ベースラインの疾患特性は、全体として両投与群間で類似していた（表 9）。全体として、2926 例（40.8%）に骨折歴があった（報告による非椎体骨折及びベースラインの脊椎 X 線に基づく椎体骨折を含む）。中央画像診断機関によるベースラインの脊椎 X 線像の評価で、1317 例（18.3%）にベースライン時に既存椎体骨折が確認され、1560 例（21.7%）には 45 歳以降に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 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。閉経後の平均年数は 23.0 年であった。FRAX を用いた 10 年以内に主要な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特性は、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 年以内に主要な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。ベースラインの心血管系リスク因子（年齢、過去 5 年以内の喫煙歴、及び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の報告）は両投与群間で類似していた。

ベースラインの臨床検査パラメータの平均値は両投与群間で類似していた。ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均（SD）は 9.74（0.38）mg/dL（2.435［0.096］mmol/L）であり、ベースラインの血清リン濃度の平均（SD）は 3.77（0.47）mg/dL（1.217［0.151］mmol/L）であった。ベースラインのクレアチニン濃度の平均（SD）は正常範囲内（0.82［0.18］mg/dL、72.9［15.7］μmol/L）であり、推算糸球体濾過量はほとんどの被験者（80.6%）で 60 mL/min/1.73 m^2 以上であった。ベースラインの血清 25(OH)ビタミン D 濃度は被験者の 99.7%で 20 ng/mL 以上であった（表 9）。

本治験への組入れ前 5 年以内に骨粗鬆症治療薬を使用していた被験者はわずかであり（6.8%）、骨粗鬆症の前治療薬として最も多く報告されたのは経口ビスホスホネートであった（被験者の

4.9%）。ほぼすべての被験者（99.0%）がベースライン時にカルシウム及びビタミン D の使用を報告した。第 1.9.2 項で述べたように、スクリーニング時の 25(OH)ビタミン D 値に基づき、被験者にはビタミン D の初回負荷量として 50000～60000 IU を投与することとした。全体として、5550 例（77.3%）に無作為化後 1 週間以内にビタミン D の初回負荷量として 50000～60000 IU を投与した。

表 9　ベースラインの主な疾患特性
（最大の解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Prevalent vertebral fracture - n (%)[a]			
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)
Most severe Genant semi-quantitative grade[b]			
Normal	2839 (79.1)	2795 (77.9)	5634 (78.5)
Mild	378 (10.5)	378 (10.5)	756 (10.5)
Moderate	263 (7.3)	293 (8.2)	556 (7.7)
Severe	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
Not readable/missing	107 (3.0)	122 (3.4)	229 (3.2)
Any historical fracture on/after age 45 - n (%)			
Any	1451 (40.4)	1434 (40.0)	2885 (40.2)
Osteoporotic fractures	1258 (35.0)	1270 (35.4)	2528 (35.2)
Nonvertebral fractures	782 (21.8)	778 (21.7)	1560 (21.7)
Major nonvertebral fractures	597 (16.6)	543 (15.1)	1140 (15.9)
Lumbar spine BMD T-score			
n	3481	3498	6979
Mean (SD)	-2.71 (1.04)	-2.72 (1.04)	-2.72 (1.04)
Median	-2.78	-2.82	-2.81
Min, Max	-5.8, 2.0	-5.5, 1.8	-5.8, 2.0
Lumbar spine BMD T-score - n (%)			
≤ -3.0	1433 (39.9)	1493 (41.6)	2926 (40.8)
> -3.0 and ≤ -2.5	673 (18.7)	689 (19.2)	1362 (19.0)
> -2.5	1375 (38.3)	1316 (36.7)	2691 (37.5)
Missing	110 (3.1)	91 (2.5)	201 (2.8)

Footnotes are on the last page of this table.

表 9　ベースラインの主な疾患特性
（最大の解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）（続き）

	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3591)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3589)	All (N = 7180)
Total hip BMD T-score			
n	3590	3589	7179
Mean (SD)	-2.46 (0.47)	-2.48 (0.47)	-2.47 (0.47)
Median	-2.52	-2.53	-2.52
Min, Max	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1	-3.5, 0.1
Total hip BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	1863 (51.9)	1909 (53.2)	3772 (52.5)
> -2.5	1727 (48.1)	1680 (46.8)	3407 (47.5)
Missing	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Femoral neck BMD T-score			
n	3590	3589	7179
Mean (SD)	-2.74 (0.29)	-2.76 (0.28)	-2.75 (0.29)
Median	-2.72	-2.73	-2.72
Min, Max	-3.5, -0.8	-3.6, -1.6	-3.6, -0.8
Femoral neck BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	3185 (88.7)	3217 (89.6)	6402 (89.2)
> -2.5	405 (11.3)	372 (10.4)	777 (10.8)
Missing	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)			
n	3584	3581	7165
Mean (SD)	29.5 (11.5)	29.6 (10.6)	29.5 (11.1)
Median	27.2	27.2	27.2
Min, Max	17, 320	15, 269	15, 320

Page 2 of 2

BMD = bone mineral density; Min = minimum; Max = maximum; OH = hydroxy; Q6M = every 6 months; QM = every month

N = Number of randomized subjects.

[a] With respect to stratification variables (age group and prevalent vertebral fracture status), 630 (17.6%) subjects in the romosozumab group and 604 (16.8%) subjects in the placebo group were assigned to strata at randomization that differed from the verified strata. In other words, the calculated age stratum differed from the age stratum entered by the site and/or the central interpretation of the baseline spine radiograph differed from the local interpretation. Differences between central and local interpretation of the baseline spine radiograph accounted for the majority of the difference between randomized and verified strata.

[b] Not readable is defined as at least 1 vertebra with missing Genant grade between T4 and L4 and all remaining vertebrae with Genant grade of 0.

Source: CSR 20070337 Table 14-2.1, Table 14-2.5, Table 14-2.6, Table 14-2.9 and Table 14-2.10

2.3　有効性の結果

2.3.1　骨折

2.3.1.1　有効性の主要評価項目： 12 及び 24 カ月までの新規椎体骨折の発現率

ロモソズマブは 12 カ月までに新規椎体骨折のリスクをプラセボと比較して有意に低下させ（オッズ比 = 0.27、P<0.001）、相対リスク低下率は 73%であった（リスク比 = 0.27［95% CI：0.16、0.47］、表 10）。椎体骨折リスクの低下は、最初にロモソズマブ群に割り付けられた被験者で 24 カ月間の治験期間を通して持続した。すなわち、ロモソズマブを 12 カ月間投与後にデノスマブを 12 カ月間投与すると、プラセボを 12 カ月間投与後にデノスマブを 12 カ月間投与するよりも新規椎

体骨折リスクを有意に低下させ（オッズ比 = 0.24、P<0.001）、相対リスク低下率は 75%であった（リスク比 = 0.25［95% CI：0.16、0.40］）。

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。サブグループによる治療の交互作用の結果は、事前に規定したすべてのサブグループで一致していることが確認された。

2.3.1.2 骨折の副次評価項目

骨折の副次評価項目について、ロモソズマブとプラセボ（12 カ月）及びロモソズマブ／デノスマブとプラセボ／デノスマブ（24 カ月）を比較した結果を表 10 に示す。主要評価項目がそれぞれ統計学的に有意であることが判明した後、多重性を調整するために事前に規定した逐次検定手順を継続し、12 カ月の臨床骨折の評価項目を評価した。ロモソズマブは 12 カ月までに臨床骨折（非椎体骨折及び臨床［すなわち症候性］椎体骨折）のリスクをプラセボと比較して有意に 36%低下させた（95% CI：11、54）（P=0.008）。検定手順における次のステップは、副次評価項目である 12 及び 24 カ月までの非椎体骨折の発現率を同時に比較することであった。これらの評価項目はいずれの時点でも相対リスク低下率が 25%（95% CI：-5、47［12 カ月］及び 95% CI：3、43［24 カ月］）であり、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。

以下の骨折の評価項目について、相対リスク低下率（95% CI）の名目上の P 値は 0.05 未満となった。

- 12 カ月：新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（71%［95% CI：51、83］）、主要な骨粗鬆症性骨折（40%［95% CI：10、60］）、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化 89%［95% CI：13、99］）
- 24 カ月：非椎体骨折（25%［95% CI：3、43］）、臨床骨折（33%［95% CI：13、48］）、主要な非椎体骨折（33%［95% CI：9、51］）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（74%［95% CI：58、84］）、主要な骨粗鬆症性骨折（38%［95% CI：16、54］）、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（94%［95% CI：56、99］）

主な副次評価項目についても、顕著なサブグループによる治療の交互作用がないか検討した。副次評価項目である非椎体骨折については、顕著な地域による治療の交互作用が 12 カ月まで認められた。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、最初の 12 カ月間に（症例数の算出に用いた予測率 3.5%との比較で）予測よりも低い非椎体骨折率がプラセボ群（1.2%）で認められ、ロモソズマブ群（1.5%）で低下は認められなかった。一方、その他の地域における非椎体骨折率はプラセボ群では 2.7%、ロモソズマブ群では 1.6%であった（相対リスク低下率は 42%［95% CI：11、63］、P=0.012、posthoc）。

2.3.1.3　骨折の探索的評価項目

6 カ月時点の新規椎体骨折

6 カ月までに、ロモソズマブ群では 3265 例中 14 例（0.4%）、プラセボ群では 3262 例中 26 例（0.8%）に新規椎体骨折が発現し、プラセボ群と比較したロモソズマブ群の相対リスク低下率は 46%であった（［95% CI：-3、72］、オッズ比 = 0.54、名目上の P 値 = 0.056）。

臨床椎体骨折

12 カ月までに、ロモソズマブ群では 3 例（0.1%未満）、プラセボ群では 17 例（0.5%）に臨床椎体骨折が発現した。24 カ月間の治験期間に臨床椎体骨折が発現した全被験者数は、ロモソズマブ／デノスマブ群では 4 例（0.1%）、プラセボ／デノスマブ群では 24 例（0.7%）であった。臨床椎体骨折の相対リスク低下率は、12 カ月までプラセボ群と比較したロモソズマブ群では 83%（95% CI：42、95）、24 カ月までプラセボ／デノスマブ群と比較したロモソズマブ／デノスマブ群では 83%（95% CI：51、94）であった。12 及び 24 カ月までの投与群間差の名目上の P 値は、それぞれ 0.001 及び 0.001 未満であった。

表 10　骨折の主要評価項目及び副次評価項目の要約（12 及び 24 カ月まで）

Fracture Category Time Point	Incidence (n/N1 [%]) Placebo and Romosozumab[a]		Absolute Risk Reduction, % (95% CI)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)	Ratio[b]	Nominal p-value[c,d]	Adjusted p-value[e]	*Source in CSR 20070337*
New vertebral[c] (Coprimary)								
Month 12	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	1.30% (0.79, 1.80)	73% (53, 84)	0.27	< 0.001	< 0.001	*Table 14-4.1.1*
Month 24	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	1.89% (1.30, 2.49)	75% (60, 84)	0.25	< 0.001	< 0.001	
Clinical[d] (Secondary)	Pbo	Romo						
Month 12	90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)	1.2% (0.4, 1.9)	36% (11, 54)	0.64	0.008	0.008	*Table 14-4.2.1*
Month 24	147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)	1.4% (0.5, 2.4)	33% (13, 48)	0.67	0.002	0.096	
Nonvertebral[d]	Pbo	Romo						
Month 12	75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)	0.8% (0.1, 1.4)	25% (-5, 47)	0.75	0.096	0.096	*Table 14-4.3.1*
Month 24	129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)	1.0% (0.2, 1.9)	25% (3, 43)	0.75	0.029	0.057	
Major nonvertebral[d]	Pbo	Romo						
Month 12	55/3591 (1.5)	37/3589 (1.0)	0.6% (0.1, 1.2)	33% (-2, 56)	0.67	0.060	0.096	*Table 14-4.4.1*
Month 24	101/3591 (2.8)	67/3589 (1.9)	1.1% (0.3, 1.8)	33% (9, 51)	0.67	0.009	0.096	
New or worsening vertebral[c]	Pbo	Romo						
Month 12	59/3322 (1.8)	17/3321 (0.5)	1.26% (0.76, 1.77)	71% (51, 83)	0.29	< 0.001	0.096	*Table 14-4.4.9*
Month 24	84/3327 (2.5)	22/3325 (0.7)	1.86% (1.27, 2.46)	74% (58, 84)	0.26	< 0.001	0.096	
Hip[d]	Pbo	Romo						
Month 12	13/3591 (0.4)	7/3589 (0.2)	0.3% (0.0, 0.6)	46% (-35, 78)	0.54	0.18	0.18	*Table 14-4.4.7*
Month 24	22/3591 (0.6)	11/3589 (0.3)	0.4% (0.0, 0.7)	50% (-4, 76)	0.50	0.059	0.12	
Major osteoporotic[d]	Pbo	Romo						
Month 12	63/3591 (1.8)	38/3589 (1.1)	0.9% (0.3, 1.5)	40% (10, 60)	0.60	0.012	NA[f]	*Table 14-4.4.3*
Month 24	110/3591 (3.1)	68/3589 (1.9)	1.2% (0.5, 2.0)	38% (16, 54)	0.62	0.002	NA[f]	
Multiple new/worsening vertebral[c]	Pbo	Romo						
Month 12	9/3322 (0.3)	1/3321 (<0.1)	0.24% (0.05, 0.43)	89% (13, 99)	0.11	0.011	NA[f]	*Table 14-4.4.11*
Month 24	17/3327 (0.5)	1/3325 (<0.1)	0.48% (0.23, 0.73)	94% (56, 99)	0.06	< 0.001	NA[f]	

(footnotes next page)

表 10　骨折の主要評価項目及び副次評価項目の要約（12 及び 24 カ月まで）（続き）

Footnotes and Abbreviations

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.

[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.

2.3.2 DXA による骨密度の変化率

2.3.2.1 骨密度の副次評価項目

12 カ月に、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 BMD を有意に増加させた。被験者がデノスマブに移行しても、BMD は継続して増加した（表 11）。

表 11 12 及び 24 カ月における骨密度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 カ月主要解析期間）

Percent Change From Baseline	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M LS Mean (95% CI)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M LS Mean (95% CI)	Difference From Placebo/ Denosumab[a] LS Mean (95% CI)	p-value[a]	CSR 20070337 Source
Lumbar spine					
Month 12	0.4 (0.2, 0.5)	13.1 (12.8, 13.3)	12.7 (12.4, 12.9)	< 0.001	Table
Month 24	5.5 (5.3, 5.7)	16.6 (16.3, 16.8)	11.1 (10.8, 11.4)	< 0.001	14-4.5.10
Total hip					
Month 12	0.3 (0.1, 0.4)	6.0 (5.9, 6.2)	5.8 (5.6, 6.0)	< 0.001	Table
Month 24	3.2 (3.1, 3.3)	8.5 (8.3, 8.7)	5.3 (5.1, 5.5)	< 0.001	14-4.5.11
Femoral neck					
Month 12	0.3 (0.1, 0.5)	5.5 (5.2, 5.7)	5.2 (4.9, 5.4)	< 0.001	Table
Month 24	2.3 (2.1, 2.6)	7.3 (7.0, 7.5)	4.9 (4.7, 5.2)	< 0.001	14-4.5.12

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; Q6M = every 6 months; QM = every month

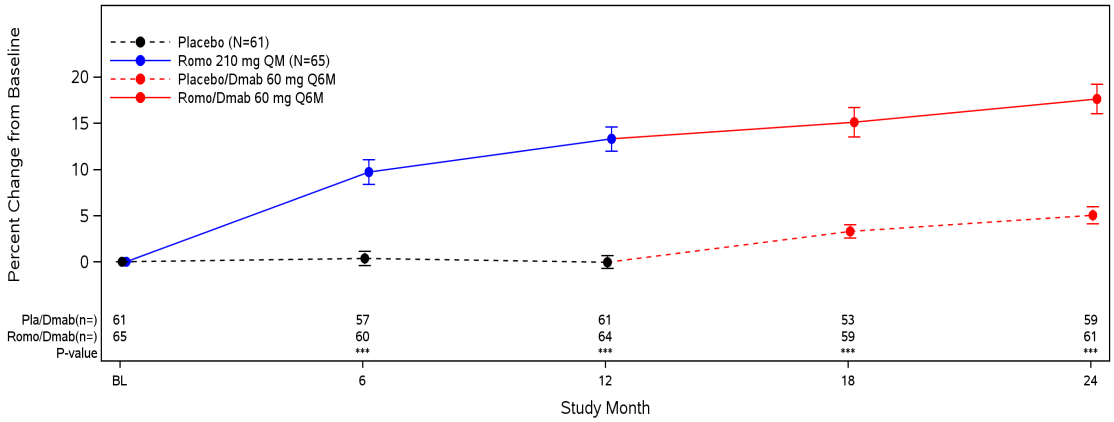
[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, age, and prevalent vertebral fracture stratification variables, baseline value, machine type, and baseline value-by-machine type interaction, without adjustment for multiplicity

Source: CSR 20070337 :Table 14-4.5.10, Table 14-4.5.11, and Table 14-4.5.12

2.3.2.2 腰椎及び大腿骨近位部 DXA サブスタディ（画像サブスタディ II）

腰椎及び大腿骨近位部 DXA サブスタディには、アジア太平洋を除くすべての地域を代表する計 134 例の被験者を組み入れて無作為に割り付けた。BMD のベースラインからの経時的な変化率から、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漸進的に増加させ、この増加は 6 カ月から見られることが示された（図 3）。ロモソズマブ群及びプラセボ群の 6 カ月におけるベースラインからの変化率の最小二乗平均（SE）は、腰椎でそれぞれ 9.7%（0.7）及び 0.4%（0.4）、大腿骨近位部でそれぞれ 4.7%（0.5）及び 0.4%（0.3）、大腿骨頸部でそれぞれ 2.3%（1.1）及び-1.3%（1.1）であった（各部位 P<0.001）。

図 3　来院日別の腰椎における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% CI
（腰椎及び大腿骨近位部 DXA サブスタディの解析対象集団、LOCF）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）



ANCOVA = analysis of covariance; BL = baseline; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; Pla/Dmab = placebo/denosumab; Q6M = every 6 months; QM = every month; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab

N = Number of randomized 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 and within the study period.

Source: CSR 20070337 Figure 14l-4.1

2.3.2.3　前腕及び全身 DXA・HR-pQCT サブスタディ（画像サブスタディ I）

前腕及び全身 DXA・HR-pQCT サブスタディには、中欧及び東欧を除くすべての地域を代表する計 95 例の被験者を組み入れて無作為に割り付けた。DXA 及び HR-pQCT による橈骨の評価から、二重盲検期間（6 及び 12 カ月）ではロモソズマブ群とプラセボ群の間に、あるいはデノスマブによる非盲検追跡調査期間（18 及び 24 カ月）ではロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群の間で有意差は認められなかった。DXA による全身の BMD（頭部を除く）は、プラセボと比較してロモソズマブを 12 カ月間投与した被験者では顕著に高く、これは 6 カ月から始まり、すべての被験者がデノスマブ非盲検投与（12～24 カ月）に移行した後の 18 及び 24 カ月にも持続して認められた。二重盲検期の脛骨遠位部の HR-pQCT 解析では、ロモソズマブはプラセボと比較して全 BMD（12 カ月）、皮質骨 BMD（12 カ月）、皮質骨幅（6 及び 12 カ月）を顕著に増加させた。

有限要素解析法（FEA）による推定破断強度の評価では、6 及び 12 カ月の橈骨遠位部、又は 6 カ月の脛骨遠位部の骨強度は、プラセボと比較してロモソズマブで統計的に有意な増加はみられなかった。同様に 12 カ月にロモソズマブ群で脛骨遠位部の破断強度がベースラインからいくらか増加したものの、プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。推定破断強度は、12 カ月にすべての被験者がデノスマブ非盲検投与に移行した後、橈骨遠位部解析ではロモソズマブ／デノスマブ群、

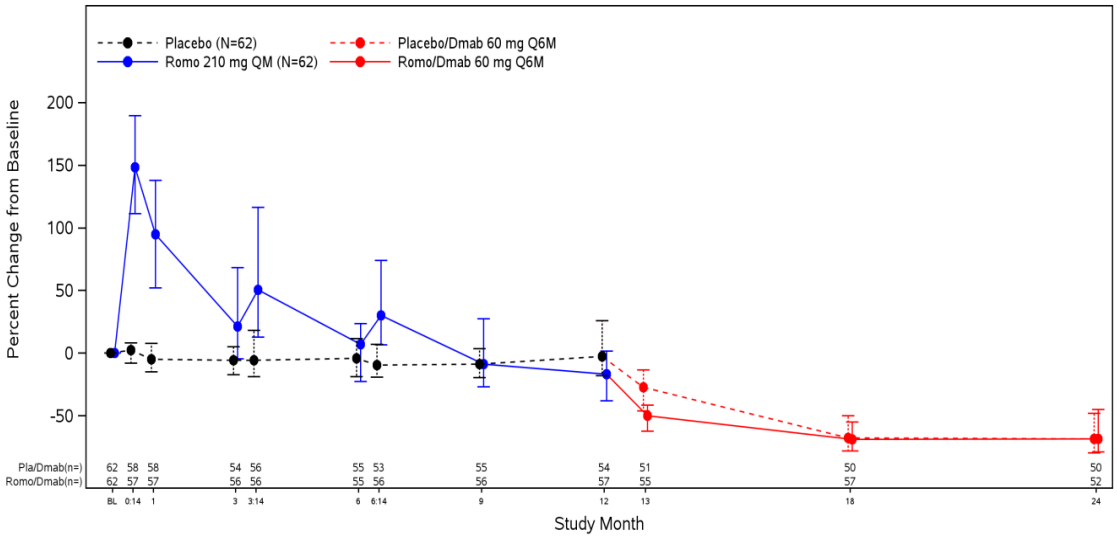
脛骨遠位部解析では両投与群でベースラインから増加した。ただし、18 及び 24 カ月で両投与群を比較した結果、統計学的に有意ではなかった。

2.3.3 その他のサブスタディの結果

2.3.3.1 骨代謝マーカー及びバイオマーカーサブスタディ

BTM 及びバイオマーカーサブスタディには、アジア太平洋を除くすべての地域から計 130 例の被験者を組み入れて無作為に割り付けた。骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）はロモソズマブ群で速やかに増加し、14 日目に最高濃度に達した後、9 カ月までにベースライン値まで回復した（図 4）。P1NP と同様に、骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）及びオステオカルシン（OC）はロモソズマブ群で早期に最高血清中濃度に達した後に低下し、12 カ月までにベースライン値まで回復した。

図 4 来院日別の P1NP のベースラインからの変化率
中央値及び四分位範囲
（BTM 及びバイオマーカーサブスタディの有効性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）



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

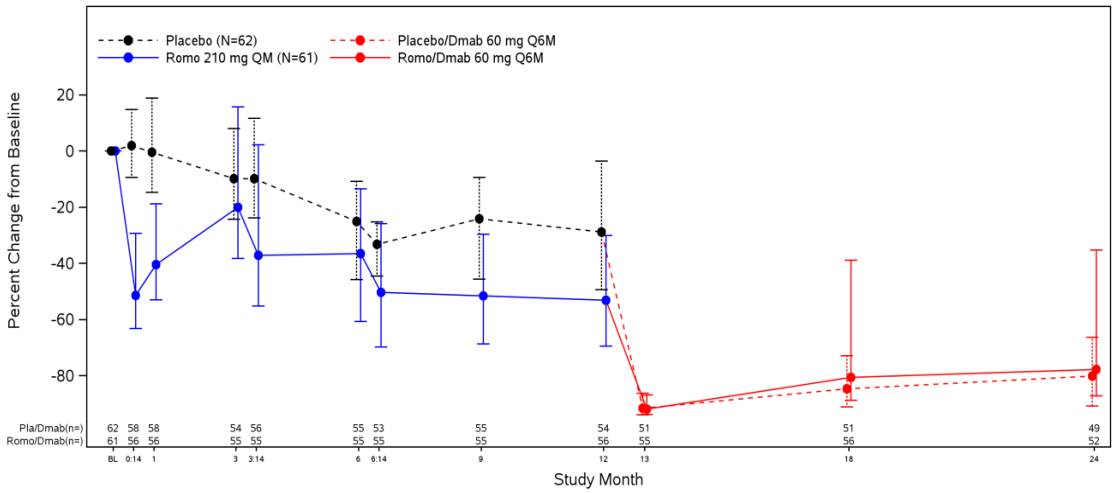
N = Number of randomized subjects enrolled in the BTM and Biomarker substudy with a baseline and at least 1 postbaseline reported result for the parameter of interest

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

Source: CSR 20070337 Figure 14b-4.2

ロモソズマブが骨に対して示すデュアル・エフェクトと一致して、ロモソズマブ群では骨形成マーカーが増加する一方、骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン C-テロペプチド（sCTX）は投与期の早期に減少し（14 日目が最小）、12 カ月時点でもプラセボ群の値を下回ったままであった（図 5）。酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (TRACP-5b) の血清中濃度は sCTX と類似した傾向を示した。

図 5　来院日別の sCTX のベースラインからの変化率
中央値及び四分位範囲
（BTM 及びバイオマーカーサブスタディの有効性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）



BL = baseline; BTM = bone turnover marker; Pla/Dmab = placebo/denosumab; Q6M = every 6 months; QM = every month; Romo = romosozumab; Romo/Dmab = romosozumab/denosumab; sCTX = serum type I 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 sCTX

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

Source: CSR 20070337 Figure 14b-4.1

2.3.3.2　骨生検サブスタディ

2、12 及び／又は 24 カ月時点に、139 例の閉経後骨粗鬆症女性から計 154 の腸骨稜骨生検検体を採取した。採取した生検検体のうち、154 検体（100%）が定性的組織学的評価に適しており、138 検体（89.6%）が定量的組織形態計測評価に適していた。ロモソズマブが投与された被験者の定性的組織学的評価から、いずれの時点でも骨の構造及び質は正常であることが認められた。綿状骨、骨石灰化障害又は骨髄線維症を示す所見は認められなかった。

2 及び 12 カ月時点に採取した生検検体の組織形態計測評価により、ロモソズマブとプラセボの有効性を比較した（ロモソズマブ群は 2 カ月時点の 15 検体及び 12 カ月時点の 39 検体、プラセボ群は 2 カ月時点の 14 検体及び 12 カ月時点の 31 検体）。ロモソズマブ群では、2 カ月時点で骨形成の組織形態計測的指標が増加する一方、骨吸収指標は減少した。12 カ月時点では、ロモソズマブにより骨形成及び骨吸収指標の双方が減少する一方、骨量及び骨梁幅は増加した。24 カ月時点に採取した生検検体により、ロモソズマブ 12 カ月間投与後のデノスマブ 12 カ月間投与（18 検体）とプラセボ投与後のデノスマブ投与（21 検体）の有効性を比較した。24 カ月時点では骨リモデリング指標は低く、両群で同様であり、デノスマブの有効性と一致していた。

2.3.4　その他の探索的評価項目

2.3.4.1　患者報告及び医師報告アウトカム

20070337 試験では探索的評価項目として PRO/ClinRO を評価し、疼痛の経験並びに疼痛が活動及び健康関連生活の質に及ぼす影響を 24 カ月間の治験期間を通して 6 カ月間隔、骨折後 3 カ月間は 1 カ月間隔で記録した。PRO/ClinRO の評価項目（OPAQ SV、EQ-5D-5L、LAD 又は BPI worst pain スコア）に、12 カ月間の二重盲検期間にはロモソズマブ群とプラセボ群、24 カ月間の治験期間にはロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群で一貫した差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。12 カ月間の二重盲検期間に非椎体骨折又は臨床椎体骨折が発現した被験者では、PRO/ClinRO の評価項目（OPAQ SV、EQ-5D-5L、LAD 又は BPI worst pain スコア）に、12 カ月の来院までの骨折 1、2 又は 3 カ月後にロモソズマブ群とプラセボ群で一貫した差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.3.4.2　歯の脱落の発現率

ベースライン時に自然歯が 1 本以上認められた被験者では、歯の脱落が発現した被験者の割合は 12 カ月までにロモソズマブ群とプラセボ群（各群 7.5%、オッズ比 = 1.00、P=0.96）、24 カ月までにロモソズマブ／デノスマブ群（13.7%）とプラセボ／デノスマブ群（13.9%）で同程度であった（オッズ比 = 0.99、P=0.88）。

2.4　薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、計 3164 の薬物動態用検体を採取した 478 例の被験者とした。治験実施計画書に指定された時点までに投与を受けなかった、又は治験実施計画書に指定された時点の前後 7 日間に検体が採取されたため、計 385（12%）検体の濃度測定値は血清中濃度－時間の要約統計量から除外した。

閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を QM 投与後の定常状態におけるロモソズマブの平均血清中トラフ濃度は 8460～9780 ng/mL であったのに対し、定常状態における投与 2 週間後の平均最高濃度は 21200～21900 ng/mL であった（表 12）。ロモソズマブ曝露量は 3 カ月までに定常状態に達すると考えられ、層別化したすべての地域で同様であった。

全体として、抗ロモソズマブ抗体は抗体陽性であった被験者で 3、6 及び 9 カ月にロモソズマブの平均トラフ濃度を最大 24%低下させると考えられたが、12 カ月の曝露量は抗体陰性被験者と比較して同程度であった。曝露量は数人の抗ロモソズマブ中和抗体陽性被験者（4 例）ではさらに低かった。ただし、全体として個々の抗ロモソズマブ抗体陽性被験者の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。

表 12　閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg QM を皮下投与後のロモソズマブの血清中最高濃度及びトラフ濃度ー時間データ（ng/mL）の記述統計量

Romosozumab 210 mg SC QM									
Statistic	Day 1 Predose	Day 14	Month 1 Predose	Month 3 Predose	Month 3 + 14 Days	Month 6 Predose	Month 6 + 14 Days	Month 9 Predose	Month 12
N	469	125	325	324	51	366	54	362	381
Mean	37.3	16700	5930	8050	21900	8460	21200	9510	9780
SD	574	5730	3480	5510	9940	6150	11600	6370	6900
Min	0.00	5010	87.9	123	1090	0.00	4770	0.00	0.00
Median	0.00	16500	5420	7510	19900	7550	19500	8840	8620
Max	10200	33900	20300	40700	54300	38300	67900	36100	55900
CV%	1541.0	34.3	58.7	68.4	45.4	72.8	54.7	67.0	70.5

Concentrations are presented in units of ng/mL. Data are presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of CV%, which is presented to 1 decimal place.

CV = coefficient of variation; QM = every month; SC = subcutaneous

Source: [redacted]

2.5 安全性の結果

2.5.1 曝露状況

安全性解析対象集団は、12 カ月間の二重盲検期間に治験薬を 1 回以上投与したロモソズマブ 210 mg SC QM 群の 3581 例及びプラセボ SC QM 群の 3576 例とした。二重盲検期間における投与回数の中央値はいずれの群でも 12.0 回（範囲：1～12）であり、ロモソズマブ群では 75.3%、プラセボ群では 75.1%の被験者に 12 回投与した。ロモソズマブの平均累積曝露量は 2260.3 mg（範囲：210～2520 mg）であった。非盲検期間にデノスマブを投与した被験者数はロモソズマブ／デノスマブ群では 3087 例、プラセボ／デノスマブ群では 3112 例であった。デノスマブを 1 回以上投与したこれら 6199 例のうち、ほとんどの被験者（それぞれ 97.1%、97.3%）にはデノスマブを 2 回投与した。

2.5.2 有害事象

2.5.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 13 に示す。全有害事象は MedDRA 18.1 版でコード化した。

表 13 有害事象の発現率
（安全性解析対象集団）
（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576)	Romosozumab 210 mg QM (N = 3581)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581)
All TEAEs – n (%)	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)
Treatment-related TEAEs[a] - n (%)	494 (13.8)	596 (16.6)	557 (15.6)	653 (18.2)
Serious adverse events	13 (0.4)	16 (0.4)	20 (0.6)	31 (0.9)
Leading to discontinuation of IP	46 (1.3)	54 (1.5)	50 (1.4)	60 (1.7)
Leading to discontinuation from study	17 (0.5)	18 (0.5)	17 (0.5)	19 (0.5)
Fatal adverse events	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

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; 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.

The subject incidence rates for the 24-month study period includes all events that occurred in the double-blind period and all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab.

Source: CSR 20070337 Table 14-6.1.1

12 カ月間の二重盲検期間における有害事象の発現率は、ロモソズマブ群（78.4%）とプラセボ群（79.7%）で同程度であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び治験の中止に至った有害事象は、各投与群の被験者で同程度の割合で報告された。二重盲検投与中に、治験薬と関連

のある有害事象はロモソズマブ群では被験者の 16.6%、プラセボ群では被験者の 13.8%で報告された。二重盲検投与中に、ロモソズマブ群では 29 例（0.8%）、プラセボ群では 23 例（0.6%）が死亡し、各群の 1 例（0.1%未満）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

24 カ月間の治験期間に有害事象を報告した被験者の割合は、ロモソズマブ／デノスマブ群（85.3%）とプラセボ／デノスマブ群（85.8%）で同程度であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び治験の中止に至った有害事象は、各投与群の被験者で同程度の割合で報告された。治験薬と関連のある有害事象はロモソズマブ／デノスマブ群では被験者の 18.2%、プラセボ／デノスマブ群では被験者の 15.6%で報告された。デノスマブ非盲検期間にさらに 47 例の死亡が報告され、24 カ月間の治験期間全体の累積死亡例数はロモソズマブ／デノスマブ群では 52 例（1.5%）、プラセボ／デノスマブ群では 47 例（1.3%）であった。それぞれ 2 例（0.1%未満）及び 1 例（0.1%未満）は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

計 191 例が非盲検期間を継続したがデノスマブは投与されなかった。この期間に、これらの被験者のうち 93 例（48.7%）に有害事象が発現した。12 カ月時点以降に非盲検期間を継続したがデノスマブを投与されなかった 22 例（11.5%）で計 30 件の重篤な有害事象（2 件の死亡を含む）が報告された。

12 カ月間の二重盲検期間に、ロモソズマブ群及びプラセボ群の 10%以上に報告された有害事象（基本語）は関節痛（それぞれ 13.0%、12.0%）、鼻咽頭炎（12.8%、12.2%）、背部痛（10.5%、10.6%）であった。関節痛はいずれかの投与群で 2%以上に発現し、かつロモソズマブ群の方がプラセボ群よりも発現率が 1%以上高かった唯一の有害事象であった（13.0%、12.0%）。

24 カ月間の治験期間に、ロモソズマブ／デノスマブ群及びプラセボ／デノスマブ群の 10%以上に報告された有害事象（基本語）は関節痛（16.3%、15.8%）、鼻咽頭炎（15.6%、15.3%）、背部痛（12.9%、14.4%）、転倒（10.8%、12.8%）、四肢痛（10.1%、10.2%）であった。頚部痛はいずれかの投与群で 2%以上に発現し、かつロモソズマブ／デノスマブ群の方がプラセボ／デノスマブ群よりも発現率が 1%以上高かった唯一の有害事象であった（3.0%、1.9%）。

2.5.2.2　全有害事象

器官別大分類及び基本語別の有害事象を投与群別に付録に要約する。なお、5%以上の頻度で発現した有害事象についてはモジュール 2.7.4 の第 2.1.1.1 項の表 26 に記載する。

2.5.2.3　治験薬と関連のある有害事象

器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象を投与群別に付録に要約する。

12 カ月間の二重盲検期間に、ロモソズマブ群では 596 例（16.6%）、プラセボ群では 494 例（13.8%）に治験薬と関連のある有害事象が報告された。ロモソズマブ群又はプラセボ群の 1.0%超に報告された治験薬と関連のある有害事象は関節痛（それぞれ 2.0%、1.7%）、四肢痛（1.6%、1.1%）、筋肉痛（1.3%、1.0%）、注射部位疼痛（1.2%、0.9%）、注射部位紅斑（1.1%、0.1%未満）であった。

24 カ月間の治験期間に、ロモソズマブ／デノスマブ群では 653 例（18.2%）、プラセボ／デノスマブ群では 557 例（15.6%）に治験薬と関連のある有害事象が報告された。ロモソズマブ／デノスマブ群又はプラセボ／デノスマブ群の 1.0%超に報告された治験薬と関連のある有害事象はそれぞれ関節痛（2.2%、1.9%）、四肢痛（1.6%、1.1%）、筋肉痛（1.4%、1.1%）、骨痛（1.1%、0.6%）、注射部位疼痛（1.2%、0.9%）、注射部位紅斑（1.1%、0.1%未満）、鼻咽頭炎（1.1%、1.0%）であった。

2.5.2.4　有害事象による投与中止

12 カ月間の二重盲検期間に、ロモソズマブ群では 103 例（2.9%）、プラセボ群では 94 例（2.6%）が有害事象により治験薬投与中止に至った。いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象（基本語）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%）であった。ロモソズマブ群では 54 例（1.5%）、プラセボ群では 46 例（1.3%）が治験薬と関連のある有害事象により治験薬投与中止に至った。高頻度に報告された治験薬投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は四肢痛（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%）であった。

24 カ月間の治験期間に、ロモソズマブ／デノスマブ群では 122 例（3.4%）、プラセボ／デノスマブ群では 110 例（3.1%）が有害事象により治験薬投与中止に至った。いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象（基本語）は四肢痛（ロモソズマブ／デノスマブ群：0.3%、プラセボ／デノスマブ群：0.1%未満、以下同順）、関節痛（0.2%、0.1%）、筋骨格痛（0.1%未満、0.2%）であった。高頻度に報告された治験薬投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は四肢痛（0.3%、0.1%未満）及び筋骨格痛（0.1%未満、0.2%）であった。

2.5.2.5　死亡

二重盲検投与中に、ロモソズマブ群では 29 例（0.8%）、プラセボ群では 23 例（0.6%）が死亡した。いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した死に至った有害事象は、死亡（各群 0.1%）及び肺の悪性新生物（ロモソズマブ群：0.1%、プラセボ群：0%）であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された死に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 1 件の深部静脈血栓症、プラセボ群では 1 件の突然死であった。

- 被験者 [redacted] はロモソズマブ群の 8[redacted] 歳の女性であり、深部静脈疾患及び高血圧の既往があった。307 日目に深部静脈血栓症のため入院し、抗凝固薬投与後にグレード 4 の上部消化管出血が発現した。失血及び血行動態が不安定であったため集中治療室（ICU）に転送され、挿管が行われた。ICU での機械的換気中に肺炎及び敗血症が発現し、345 日目に死亡した。深部静脈血栓症の事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 被験者 [redacted] はプラセボ群の 6[redacted] 歳の女性であった。223 日目に、原因不明の突然死により死亡した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。189 日及び 205 日目の 2 件の悪性肺癌の重篤な有害事象（治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、回復と記録されていた）のため治験薬投与を中止していた。被験者は 1 日当たりタバコ 15 本を 41 年間喫煙していた。

デノスマブ非盲検期間には、ロモソズマブ／デノスマブ群では 23 例、プラセボ／デノスマブ群では 24 例が死亡し、累積死亡例数はロモソズマブ／デノスマブ群が 52 例（1.5%）、プラセボ／デノスマブ群が 47 例（1.3%）であった。24 カ月間の治験期間に、いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した死に至った有害事象は肺の悪性新生物（ロモソズマブ／デノスマブ群：0.2%、プラセボ／デノスマブ群：0.1%未満）、死亡（ロモソズマブ／デノスマブ群：0.3%、プラセボ／デノスマブ群：0.1%）、突然死（ロモソズマブ／デノスマブ群：0%、プラセボ／デノスマブ群：0.1%）であった。

デノスマブ非盲検期間にロモソズマブ／デノスマブ群で死に至った有害事象の肺の悪性新生物は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- 被験者 [redacted] はロモソズマブ／デノスマブ群の 6[redacted] 歳女性であった。デノスマブ非盲検期間の 697 日目に胸膜浸潤を伴う肺の悪性新生物を報告し、これにより 728 日目に死亡した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。被験者は非喫煙者で癌の既往はなかったが、被験者の姉は癌（種類は不明）で死亡した。

2.5.2.6　重篤な有害事象

12 カ月間の二重盲検期間に、重篤な有害事象がロモソズマブ群では 344 例（9.6%）、プラセボ群では 312 例（8.7%）で報告された。高頻度に報告された基本語別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 0.2%超）は肺炎（ロモソズマブ群：0.5%、プラセボ群：0.3%）、慢性閉塞性肺疾患（ロモソズマブ群：0.2%、プラセボ群：0.4%）、変形性関節症（ロモソズマブ群：0.2%、プラセボ群：0.4%）であった。その他すべての事象（基本語）はいずれの投与群でも 0.2%以下で報告された。

二重盲検期間に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はロモソズマブ群では 16 例（0.4%）、プラセボ群では 13 例（0.4%）で報告された。すべての有害事象（基本語）はいずれの投与群でも 0.1%未満で報告された。

24 カ月間の治験期間に、重篤な有害事象はロモソズマブ／デノスマブ群では 565 例（15.8%）、プラセボ／デノスマブ群では 540 例（15.1%）で報告された。ロモソズマブ／デノスマブ群で高頻度に報告された基本語別の事象（いずれかの投与群で 0.4%以上）は肺炎（0.9%、プラセボ／デノスマブ群：0.6%）、高血圧（0.4%、プラセボ／デノスマブ群：0.3%）、慢性閉塞性肺疾患（0.4%、プラセボ／デノスマブ群：0.6%）、心房細動（各群 0.4%）であった。

24 カ月間の治験期間に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はロモソズマブ／デノスマブ群では 31 例（0.9%）、プラセボ／デノスマブ群では 20 例（0.6%）で報告された。すべての有害事象（基本語）はいずれの投与群でも 0.1%未満で報告された。

2.5.2.7　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の要約を表 14 に示す。12 カ月間の二重盲検期間に、低カルシウム血症、過敏症、悪性腫瘍、変形性関節症及び過骨症に関連のある有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。過敏症に関連のある重篤な有害事象は、ロモソズマブ群では 7 例（0.2%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。本治験におけるその他の注目すべき有害事象については以下に述べる。

12 カ月間の二重盲検期間に、注射部位反応に関連のある有害事象（重症度は主に軽度）はロモソズマブ群では 5.2%、プラセボ群では 2.9%で報告された。高頻度に報告された注射部位反応（いずれかの投与群で 1%以上）は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群：1.7%、プラセボ群：1.3%）及び注射部位紅斑（ロモソズマブ群：1.5%、プラセボ群：0.1%）であった。二重盲検期間に、非定型大腿骨骨折と判定された 1 件の事象がロモソズマブ群で認められた（101 日）。治験参加前に、体重負荷による罹患側大腿骨の前兆痛が報告されていた。ONJ と判定された 2 件の事象がロモソズマブ群で認められ、1 件は二重盲検期間のロモソズマブ投与完了後（363 日）（不適合義歯の継続使用が交絡因子となっていた）、もう 1 件はロモソズマブ完了後の非盲検期間のデノスマブ初回投与後（393 日）であった。

低カルシウム血症は、12 カ月間の二重盲検期間にロモソズマブ群の 1 例（0.1%未満）で有害事象として報告され、プラセボ群では報告されず、24 カ月間の治験期間にロモソズマブ／デノスマブ群では 6 例（0.2%）、プラセボ／デノスマブ群では 3 例（0.1%未満）で報告された。低カルシウム血症の有害事象はすべて非重篤であり、グレード 1 又はグレード 2 であった。CTCAE グレード 3 以上のアルブミン補正カルシウム減少は、12 カ月間の二重盲検期間のロモソズマブ群又は 24 カ月間の治験期間のロモソズマブ／デノスマブ群では認められなかった。プラセボ群では、二重盲検期間に 1 例にグレード 4 の減少が認められ、さらにプラセボ／デノスマブ群の 2 例にグレード 3 の減少が認められた。24 カ月間の治験期間のデノスマブ初回投与後は、ロモソズマブ／デノスマブ群の方がプラセボ／デノスマブ群よりもグレード 1（0.5%、0.3%）又はグレード 2（0.4%、0.1%未満）の血清カルシウム減少が認められた被験者が多かった。アルブミン補正カルシウム値が 7.5 mg/dL 未満と定義する（カルシウムサブスタディ）低カルシウム血症は、14 日目にはいずれの投与群でも認められなかった。

表 14　注目すべき有害事象に関連のある有害事象の発現率の要約
（安全性解析対象集団）（20070337 試験の 24 カ月主要解析期間）

	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 (%)
Hypocalcemia				
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)
Hypersensitivity				
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)
Injection site reactions				
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)
Malignancy				
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)
Hyperostosis				
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)
Osteoarthritis				
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)
Adjudicated positive osteonecrosis of the jaw				
Adverse events	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Serious adverse events[a]	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Adjudicated positive atypical femoral fracture				
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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects who received at least 1 dose of investigational product in the 12-month double-blind period; ONJ = osteonecrosis of the jaw; Q6M = every 6 months; QM = every month; SMQ = standardized MedDRA query

Adverse events potentially related to adverse events of interest were identified based on current MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1. Hypersensitivity and malignancy include only treatment-emergent adverse events as a result of a narrow search/scope in SMQ. Hypocalcemia, injection site reaction, hyperostosis, and osteoarthritis include 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 occurring in the 12-month double-blind period and all events occurring in the open-label period for those subjects who received at least 1 dose of denosumab.

[a] Adjudicated events include those that were sent for ONJ or atypical femoral fracture adjudication and were confirmed positive. Subject [redacted] had a nonserious adverse event of periodontitis on study day 393 that led to positive ONJ adjudication followed by a serious adverse event of ONJ on study day 435.
Source: CSR 20070337 Table 14-6.9.1

2.5.2.8　心血管事象と判定された事象

治験中の心血管事象を評価するため、すべての死亡、及び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。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。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。本治験では、不明と分類された死亡はいずれも心血管性であるとした。

重篤な心血管事象及び心血管死と判定された事象の発現率は低く、12 カ月間の二重盲検期間ではロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であり（重篤な心血管事象：それぞれ 1.2%、1.1%；心血管死：それぞれ 0.5%、0.4%）、24 カ月間の治験期間ではロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群で同程度であった（重篤な心血管事象：それぞれ 2.3%、2.2%；心血管死：それぞれ 0.9%、0.8%）。心血管死と判定された事象の発現率は、二重盲検期間（ロモソズマブ群：0.5%、プラセボ群：0.4%）及び 24 カ月まで（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%）であり、群間で同程度であった。

2.5.3 臨床検査の評価及びバイタルサイン

ロモソズマブ開始後にアルブミン補正カルシウムの軽度かつ一過性の減少及び iPTH の代償性の増加が認められた。ロモソズマブによるリンの軽度減少も認められた。その他の血液生化学検査パラメータ又は血液学的検査パラメータに、明らかな変動は認められなかった。バイタルサインにも顕著な群間差は認められなかった。

2.5.4 その他の安全性サブスタディの結果

聴覚サブスタディ：12 カ月における難聴の発現率（単一周波数で 20 dB 以上の難聴、2 つの隣接周波数で 10 dB 以上の難聴又は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と定義）はロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。PTA のベースラインからの平均変化量で評価した 12 カ月における聴覚の平均変化量に、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。

変形性関節症サブスタディ：WOMAC 合計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 カ月にロモソズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

2.5.5 抗ロモソズマブ抗体及び抗デノスマブ抗体の発現率

ロモソズマブを投与された被験者のうち、22 例（0.6%）はベースライン時に既に抗体陽性であり、中和抗体が検出された被験者はいなかった。15 カ月までに、646 例（18.0%）が抗ロモソズマブ抗体陽性となり、363 例（10.1%）では抗体陽性は一過性だった。15 カ月までに、25 例（0.7%）に抗ロモソズマブ中和抗体が発現し、このうち 4 例（0.1%）では抗ロモソズマブ中和抗体は一過性だった。12 カ月の BMD のベースラインからの平均変化率を抗ロモソズマブ抗体陽性被験者と陰性被験者で比較評価した結果、抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体はロモソズマブの有効性に影響を及ぼさない

と考えられた。12 カ月間の二重盲検期間における過敏症及び注射部位反応に関連のある有害事象の発現率は、15 カ月までに抗ロモソズマブ抗体が陽性となった被験者と陰性であった被験者で同程度であった（過敏症：それぞれ 7.4%、7.0%；注射部位反応：それぞれ 6.7%、5.1%）。

12 カ月（本治験における抗デノスマブ抗体の初回評価）には、各投与群の 1 例（0.1%未満）が抗デノスマブ抗体陽性であったが、中和抗体陽性の被験者はいなかった。24 カ月（12 カ月間のデノスマブ非盲検投与後）には、プラセボ／デノスマブ群の 2 例（0.1%未満）が抗デノスマブ抗体陽性であったが、中和抗体陽性の被験者はいなかった。いずれの被験者も抗ロモソズマブ抗体又は中和抗体陽性ではなかった。

3. 結論

有効性

- ロモソズマブは投与開始後 12 カ月以内に新規椎体骨折リスクを低下させ、デノスマブに移行後 24 カ月まで骨折のリスクを継続して低下させた。
  - ロモソズマブは投与開始後 12 カ月までに、新規椎体骨折リスクをプラセボと比較して有意に 73%低下させた（95% CI：53、84；P<0.001）。最初にロモソズマブ群に割り付けられた被験者では、両群とも治験 2 年目にデノスマブに移行した後の 24 カ月まで、椎体骨折リスクの有意な低下が持続して認められた（相対リスク低下率は 75%［95% CI：60、84］；P<0.001）。
- ロモソズマブは投与開始後 12 カ月以内に臨床骨折リスクを低下させる。
  - ロモソズマブは投与開始後 12 カ月までに、臨床骨折リスクをプラセボと比較して有意に 36%低下させた（95% CI：11、54；P=0.008）。臨床骨折の相対リスク低下率は、24 カ月にプラセボ／デノスマブ群と比較したロモソズマブ／デノスマブ群で 33%であった（［95% CI：13、48］；名目上の P 値 = 0.002；調整後 P 値 = 0.096）。
- 副次評価項目である 12 及び 24 カ月の非椎体骨折（いずれの時点でも相対リスク低下率は 25%；95% CI：−5、47［12 カ月］；95% CI：3、43［24 カ月］）は、多重性を調整すると統計学的に有意ではなかった。この評価項目については、顕著な地域による治療の交互作用が 12 カ月まで認められた。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、最初の 12 カ月間に予測されたよりも低い（症例数の算出に用いた予測率 3.5%と比較）非椎体骨折率がプラセボ群（1.2%）で認められ、ロモソズマブ群（1.5%）での低下は認められなかった。一方、その他の地域では、非椎体骨折率はプラセボ群では 2.7%、ロモソズマブ群では 1.6%であった（相対リスク低下率は 42%［95% CI：11、63］、名目上の P 値 = 0.012、posthoc）。
- 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 BMD を有意に増加させ、この増加は 6 カ月から始まり 12 カ月間の二重盲検期間を通して認められ、BMD の有意な増加はデノスマブに移行した後の 24 カ月まで継続して認められた。

薬物動態

- ロモソズマブ 210 mg QM 投与した場合、ロモソズマブ曝露は投与 3 カ月までに定常状態に達し、すべての地域で同様であった。

- 全体として、抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの平均濃度を低下させると考えられ、中和抗体の存在下ではさらなる低下が認められた。ただし、抗ロモソズマブ抗体陽性被験者の個々の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。

免疫原性

- 15 カ月までに、18.0%の被験者が抗ロモソズマブ抗体陽性となり（10.1%は一過性）、0.7%の被験者では抗ロモソズマブ中和抗体が発現した（0.1%は一過性）。抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

安全性

- 有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験薬投与又は治験の中止に至った有害事象の全発現率は、12 カ月間の二重盲検期間ではロモソズマブ群とプラセボ群、24 カ月間の治験期間ではロモソズマブ／デノスマブ群とプラセボ／デノスマブ群で同程度であった。
- 注目すべき有害事象に関しては、低カルシウム血症、過敏症、悪性腫瘍、変形性関節症及び過骨症に関連のある有害事象の発現率は、全般的に各事象について投与群間で同程度であった。注射部位反応に関連のある有害事象は一般的に軽度であり、二重盲検投与中にロモソズマブ群では 5.2%、プラセボ群では 2.9%で報告された。二重盲検投与中に、過敏症に関連のある重篤な有害事象はロモソズマブ群では 0.2%で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。ONJ と判定された 2 件の事象（1 件はロモソズマブ投与中、1 件はロモソズマブ投与を完了した被験者でデノスマブ初回投与後）及び非定型大腿骨骨折と判定された 1 件の事象（ロモソズマブ開始 3.5 カ月後）が報告された。3 件のいずれにも交絡因子があった。
- 12 カ月間の二重盲検期間に、アルブミン補正カルシウムの軽度かつ一過性の減少及び iPTH の代償性の増加がロモソズマブ投与開始後に認められた。24 カ月間の治験期間のデノスマブ初回投与後は、ロモソズマブ／デノスマブ群の方がプラセボ／デノスマブ群よりもグレード 1（0.5%、0.3%）又はグレード 2（0.4%、0.1%未満）のアルブミン補正血清カルシウム減少が認められた被験者が多かった。カルシウムサブスタディにおいてアルブミン補正カルシウム値が 7.5 mg/dL 未満と定義した低カルシウム血症は、14 日目ではいずれの投与群でも認められなかった。

4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 15 に要約する。この表には、他の安全性の結果の表には含まれない非盲検期間にデノスマブ投与を受けなかった被験者に 12 カ月時点以降に発現した事象が含まれている。

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1	[redacted]	上腕骨骨折		X		X
2		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
3		死亡	X	X		X
4		肺炎		X		X
5		肝嚢胞		X		X
6		乳癌		X		X
7		関節痛			X	X
8		関節痛			X	X
9		医療機器位置異常		X		X
10		細菌性関節炎	X	X		X
		大腿骨頚部骨折		X		X
		胸水		X		X
		肺炎		X		X
		敗血症		X		X
11		失神		X		X
12		創壊死		X		X
13		胸痛		X		X
14		心停止	X	X		X
15		甲状腺腫		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
16	[redacted]	急性冠動脈症候群		X		X
17		末梢性浮腫		X		X
		胸椎骨折		X		X
18		全身健康状態低下		X	X	X
19		乳癌		X		X
20		冠動脈疾患		X		X
21		急性心筋梗塞	X	X		X
22		食道アカラシア			X	X
		体重減少			X	X
23		子宮脱		X		X
24		眼振		X		X
25		非心臓性胸痛		X		X
26		腓骨骨折		X		X
		術後創感染		X		X
		脛骨骨折		X		X
27		小腸閉塞		X		X
28		過敏症		X	X	X
		第 3 脳神経不全麻痺		X		
29		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
30	[redacted]	骨痛			X	X
		一過性脳虚血発作		X	X	X
31		高コレステロール血症			X	X
32		皮膚神経内分泌癌		X	X	X
33		卵巣癌	X	X		X
34		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
35		変形性関節症		X		X
36		末梢動脈狭窄		X		
37		上腕骨骨折		X		X
38		小脳虚血		X		X
39		労作性呼吸困難		X		X
40		硬膜下血腫		X		X
41		胸痛			X	X
42		大動脈血栓症		X		X
		乾性壊疽		X		X
		末梢性虚血		X		X
43		胆石症		X		X
44		死亡	X	X	X	X
45		水頭症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
46	[redacted]	胃癌		X		X
47		肺の悪性新生物	X	X	X	X
48		膵癌		X	X	X
49		多形紅斑			X	X
		眼部腫脹			X	X
50		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
51		頭蓋脳損傷	X	X		X
52		尺骨骨折		X		X
53		大腿骨骨折		X		X
54		アルツハイマー型認知症	X	X		X
55		脳血管発作		X		X
56		血管中心性リンパ腫		X	X	X
57		子宮ポリープ		X		X
58		卵巣嚢胞		X		X
		脛骨骨折		X		X
59		アトピー性皮膚炎			X	X
60		低血圧		X		X
61		急性胆嚢炎		X		X
62		錯感覚		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
63	[redacted]	大腿骨頚部骨折		X		X
64		尿路感染		X		X
65		喘息		X		X
		喘息		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
66		胃腺癌	X	X		X
67		水腎症		X		X
68		尺骨骨折		X		X
69		上腕骨骨折		X		X
70		胆石症		X		X
71		非ホジキンリンパ腫		X		X
72		大腿骨頚部骨折		X		X
73		子宮脱		X		X
74		丹毒		X		X
75		急性膵炎		X		X
76		丹毒		X		X
77		虚血性脳卒中		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
77	[redacted]	ラクナ梗塞		X		X
78		出血性卒中		X		X
		肺炎		X		X
79		胆石症		X		X
80		嵌頓臍径ヘルニア		X		X
81		急性心筋梗塞	X	X		X
82		急性呼吸不全		X		X
		多臓器不全	X	X		X
83		不整脈		X		X
		房室ブロック		X		X
		心原性ショック		X		X
		多臓器不全	X	X		X
		痙攣発作		X		X
		尿路感染		X		X
84		胃癌		X		X
85		腰椎骨折		X	X	X
86		肺炎		X		X
87		肺炎		X		X
88		下部消化管出血		X		X
89		挫傷		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
90	[redacted]	膵癌		X	X	X
91		上腹部痛		X		X
92		丹毒		X		X
		末梢動脈閉塞性疾患		X		
		静脈瘤性潰瘍		X		X
93		肺炎		X		X
94		慢性閉塞性肺疾患		X		X
95		うっ血性心不全			X	X
96		甲状腺機能亢進症		X		X
97		膀胱癌		X		X
98		うっ血性心不全		X		X
		丹毒		X		X
		丹毒		X		X
		丹毒		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
99		失神		X		X
100		高血圧		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
101	[redacted]	冠動脈疾患		X		X
102		虚血性脳卒中		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
103		大腿骨骨折		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
104		腹痛		X		X
		悪心		X	X	X
		膵癌		X	X	X
105		膀胱癌		X	X	X
106		急性心筋梗塞		X		X
107		不安定狭心症		X		X
108		痔核		X		X
109		胸痛		X		X
		胆石症		X		X
		肺新生物		X	X	X
110		橈骨骨折		X		X
111		急性心筋梗塞		X		X
		子宮脱		X		X
112		深部静脈血栓症	X	X		X
		上部消化管出血		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
113	[redacted]	子宮脱		X		X
114		肺腫瘤		X		X
115		肺炎		X		X
		細菌性肺炎		X		X
116		胆石症		X		X
117		高血圧クリーゼ		X		X
		低カリウム血症		X		X
		低ナトリウム血症		X		X
		失神		X		X
118		胸痛		X		X
119		上腕骨骨折		X		X
120		アレルギー性皮膚炎			X	X
121		突然死	X	X		X
122		高血圧		X		X
123		肺炎		X		X
		細菌性肺炎		X		X
124		胃腸出血		X		X
125		腹痛		X		X
126		肺扁平上皮癌		X		X
127		上腕骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
128	[redacted]	僧帽弁狭窄症		X		X
129		虚血性大腸炎		X		X
130		肺炎		X		X
131		肺腺癌		X		X
132		上腕骨骨折		X		X
		肋骨骨折		X		X
133		四肢膿瘍		X		X
134		筋力低下			X	X
		四肢痛			X	X
135		急性胆嚢炎		X		X
136		胃食道逆流性疾患			X	X
137		脱水		X		X
138		乾癬		X		X
139		過量投与		X		X
140		虫垂炎		X		X
141		肝機能検査異常		X	X	X
142		憩室		X		X
		腹膜炎		X		X
		腟ポリープ		X		X
143		静脈瘤		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
144	[redacted]	関節痛		X		X
		リウマチ性多発筋痛		X		X
145		大腸菌性尿路感染		X		X
146		気管支炎		X		X
147		全身性エリテマトーデス			X	X
148		大腿骨頚部骨折		X		X
149		筋緊張低下		X		X
		内頚動脈屈曲		X		X
150		虚血性脳卒中	X	X		X
151		線維性組織球腫		X		X
152		肝転移		X	X	X
153		心房細動		X		X
		凝血異常		X		X
		大腿骨頚部骨折		X		X
		穿孔性胃潰瘍		X	X	X
		麻痺性イレウス		X		X
		身体疾患による人格変化		X		X
		処置後合併症		X		X
154		帯状疱疹		X		X
155		甲状腺腫		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
156	[redacted]	疲労			X	X
157		小腸炎		X		X
158		皮膚病変		X		X
159		喘息		X		X
		ウイルス性気管支炎		X		X
160		大腿骨頚部骨折		X		X
161		憩室炎		X		X
162		脳血管発作		X		X
		脳血管発作		X		X
		血管性脳症		X	X	X
163		子宮離開		X		X
164		副腎腺腫		X		X
		副腎腺腫		X		X
		副腎腺腫		X		X
		原発性アルドステロン症		X		X
		原発性アルドステロン症		X		X
165		胃炎		X		X
		低クロール血症		X		X
		凝固低下状態		X		X
		低ナトリウム血症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
165	[redacted]	洞結節機能不全		X		X
166		胆嚢炎		X		X
167		骨接合		X		X
168		洞結節機能不全		X		X
169		子宮留膿症		X		X
		皮膚有棘細胞癌		X		X
		子宮ポリープ		X		X
170		大腿骨骨折		X		X
171		腹痛			X	X
		悪心			X	X
172		脳振盪		X		X
		橈骨骨折		X		X
173		非心臓性胸痛		X		X
174		腎盂膀胱炎		X		X
175		胆道仙痛		X		X
		馬尾症候群		X		X
		急性胆嚢炎		X		X
		慢性胆嚢炎		X		X
176		メニエール病		X		X
		多発ニューロパチー		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
176	[redacted]	多発ニューロパチー		X		X
177		失神		X		X
		失神			X	X
178		うっ血性心不全		X		X
179		クラミジア感染		X		X
180		細菌性尿路感染		X		X
181		臍ヘルニア		X		X
182		貧血		X		X
183		鼠径ヘルニア		X		X
184		関節痛			X	X
		紅斑			X	X
		疲労			X	X
185		運動不能		X	X	X
186		小脳梗塞		X		
187		変形性関節症		X		X
		変形性関節症		X		X
188		背部痛		X		
189		大腿骨骨折		X		X
190		脳振盪		X		X
191		慢性心不全		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
192	[redacted]	急性心不全	X	X		X
		体内異物		X		X
		鉄欠乏性貧血		X		X
		腰椎骨折		X	X	X
193		喘息		X		X
		喘息		X		X
		喘息		X		X
		気管支炎		X		X
194		サルモネラ症		X		X
195		ダニ媒介ウイルス脳炎		X		X
196		変形性関節症		X		X
197		小腸炎		X		X
		ライム病		X		X
198		喘息		X		X
		化膿性肉芽腫		X		X
199		大腸穿孔		X	X	X
200		高血圧		X		X
201		腓骨骨折		X		X
		四肢損傷		X		X
		脛骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
201	[redacted]	脛骨骨折		X		X
202		坐骨神経痛		X		X
		回転性めまい		X		X
203		卵巣腺腫		X		X
204		骨盤血腫		X		X
205		腓骨骨折		X		X
		硬膜下血腫		X		X
		脛骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
206		嚢胞様黄斑浮腫		X		X
		大腿骨頚部骨折		X		X
207		子宮内膜増殖症		X		X
208		コントロール不良の糖尿病		X		X
		血管性脳症		X		X
209		低ナトリウム血症		X		X
		低浸透圧状態		X		X
210		四肢痛			X	X
211		クリプトコッカス性肺炎		X		X
212		消化不良			X	X
213		腹痛		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
213	[redacted]	リウマチ性多発筋痛			X	X
		リウマチ性多発筋痛		X		
214		不安定狭心症		X		X
		心房細動		X		X
		高血圧		X		X
215		蓄膿		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X
216		子宮頚部上皮異形成		X		X
		子宮頚部上皮異形成		X		X
		憩室炎		X		X
		機械的イレウス		X		X
		腹膜癒着		X		X
		子宮平滑筋腫		X		X
217		胆管拡張		X		X
218		子宮頚部上皮異形成		X		X
219		子宮脱		X		X
220		肩回旋筋腱板症候群		X		X
221		膵腺癌	X	X		X
		胆汁うっ滞性黄疸		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
222	[redacted]	再発乳癌		X	X	X
		脊椎痛			X	X
223		狭心症		X		X
		消化不良		X		X
224		膀胱炎		X		X
		脱水		X		X
		肺炎		X		X
		椎骨脳底動脈不全		X		X
225		子宮ポリープ		X		X
226		乳房の良性新生物		X		X
227		乳癌		X		X
228		子宮脱		X		X
229		深部静脈血栓症		X		
		肺塞栓症		X		
		回転性めまい		X		X
230		慢性膵炎		X		X
231		狭心症		X		X
232		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		大腸腺腫		X		X
233		急性心不全		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
233	[redacted]	突然死	X	X		X
234		糖尿病性代謝代償不全		X		X
		大腿骨頚部骨折		X		X
235		胆石症		X		X
236		イレウス		X		X
237		腰部脊柱管狭窄症		X		X
238		膝蓋骨骨折		X		X
239		乳癌		X	X	X
240		頭痛			X	X
241		結腸直腸癌	X	X		X
		腎機能障害		X	X	X
242		胆石症		X		X
		細菌性肺炎		X		X
243		膀胱炎			X	X
244		肺炎		X		X
		敗血症		X		X
245		死亡	X	X		X
		高血圧		X		X
246		乳癌		X		X
		仙骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
246	[redacted]	低ナトリウム血症候群		X		X
		末梢性浮腫		X		X
247		形質細胞性骨髄腫		X		X
248		脊柱管狭窄症		X		X
249		大腿骨頚部骨折		X		X
		大腿骨骨折		X		X
250		うつ病		X		X
251		高カリウム血症		X		X
252		死亡	X	X		X
253		結腸癌		X	X	X
254		四肢痛		X		X
255		肺の悪性新生物		X		X
		気胸		X		X
256		脊柱管狭窄症		X		X
257		食道癌		X	X	X
258		乳頭パジェット病		X	X	X
259		呼吸困難			X	X
		動悸			X	X
260		うつ病		X		X
		うつ病		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
261	[redacted]	変形性関節症		X		X
262		労作性呼吸困難			X	X
		頭痛			X	X
		感覚鈍麻			X	X
		非心臓性胸痛			X	X
		変形性関節症			X	X
		疼痛			X	X
		四肢痛			X	X
		全身性そう痒症			X	X
263		心房粗動			X	X
264		変形性関節症		X		X
265		くも膜下出血	X	X		X
266		肺の悪性新生物		X		X
267		一過性脳虚血発作		X		X
268		変形性関節症		X		X
269		橈骨骨折		X		X
270		変形性関節症		X		X
271		蜂巣炎		X		X
272		大動脈瘤		X		X
273		冠動脈狭窄		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
274	[redacted]	橈骨骨折		X		X
275		肺炎		X		X
276		変形性関節症		X		X
277		汎血球減少症		X		X
278		脳血管発作		X	X	X
279		再生不良性貧血		X		X
280		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
281		膿瘍		X		X
282		直腸癌		X	X	X
283		肝酵素上昇			X	X
284		脱水		X		X
		消化管ストーマ合併症		X		X
285		貧血		X		X
286		乳癌		X		X
287		貧血		X		X
288		脱毛症			X	X
		筋痙縮			X	X
289		湿疹			X	X
		疲労			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
289	[redacted]	関節腫脹			X	X
		浮腫			X	X
		異物感			X	X
		尿閉			X	X
		視力低下			X	X
290		眼感染		X		X
291		恥骨骨折		X		X
		創傷		X		X
292		椎間板突出		X		X
293		関節痛		X		X
294		大動脈瘤		X		X
295		悪心			X	X
296		女性乳癌		X	X	X
297		筋骨格痛			X	X
298		冠動脈疾患		X		X
		肺塞栓症		X		X
299		脳血管発作		X		
300		尿管炎		X		X
		子宮平滑筋腫		X		X
301		疲労			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
301	[redacted]	大腿骨骨折		X		X
302		胆石症		X		X
303		浮動性めまい			X	X
304		心房細動			X	X
305		セリアック病			X	X
306		急性胆嚢炎		X		X
		膀胱瘤		X		X
307		腹痛		X		X
308		不眠症			X	X
309		浮動性めまい			X	X
310		遠隔転移を伴う肺腺癌		X	X	X
311		乾癬性関節症		X		X
312		胆石症		X		X
313		アレルギー性皮膚炎		X	X	X
314		軟部組織の良性新生物		X		X
315		変形性関節症		X		X
		変形性関節症		X		X
316		低ナトリウム血症		X		X
317		肺炎		X		X
		肺炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
318	[redacted]	変形性関節症		X		X
319		膝蓋骨骨折		X		X
320		イレウス		X		X
		術後癒着		X		X
		術後癒着		X		X
321		憩室		X		X
322		急性心筋梗塞		X		X
		心筋虚血		X		X
		外傷性気胸		X		X
		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
323		急性膵炎		X		X
324		貧血		X		X
		混合性大動脈弁疾患		X		X
		混合性大動脈弁疾患		X		X
		混合性大動脈弁疾患		X		X
		胃腸管血管異形成		X		X
		鉄欠乏性貧血		X		X
		変形性脊椎症		X		X
325		胃腺癌		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
325	[redacted]	大腿骨骨折		X		X
326		深部静脈血栓症		X		X
327		感染性皮膚潰瘍		X		X
		皮膚潰瘍			X	X
		静脈瘤性潰瘍		X		X
328		悪心			X	X
329		女性乳癌		X	X	X
330		瘢痕切除		X		X
331		肛門脱		X		X
		子宮摘出		X		X
		直腸瘤		X		X
332		大腸炎		X		X
		憩室炎		X		X
333		医療機器機能不良		X		X
		出血性十二指腸潰瘍		X		X
		大腿骨頚部骨折		X		X
		橈骨骨折		X		X
334		血尿			X	X
335		多臓器不全	X	X		X
		後腹膜血腫		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
336	[redacted]	埋込み部位嚢胞			X	X
337		喀血		X		X
		喀血		X		X
338		肺炎		X		X
339		気管支炎		X		X
		冠動脈疾患		X		X
		高血圧		X		X
		上気道感染		X		X
340		大腸ポリープ		X		X
		大腸ポリープ		X		X
341		筋痙縮			X	X
342		背部痛		X		X
		頚髄症		X		X
343		子宮頚部上皮異形成		X		X
344		浮動性めまい		X		X
		浮動性めまい		X		X
345		頭部損傷		X		X
346		腰部脊柱管狭窄症		X		X
347		メニエール病		X		X
348		転倒		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
348	[redacted]	橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
349		高カルシウム血症		X		
350		インフルエンザ		X		X
351		背部痛		X		X
		坐骨神経痛		X		X
352		転倒		X		X
		頭部損傷		X		X
		発疹		X		X
353		肺炎		X		X
354		浮動性めまい		X		X
355		急性呼吸窮迫症候群		X		X
		膵炎		X		X
		敗血症		X		X
356		蜂巣炎		X		X
357		消化不良		X		X
		高血圧		X		X
		高血圧		X		X
		高血圧		X		X
		変形性関節症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
358	[redacted]	脳血管発作		X		X
359		うっ血性心不全		X		X
		消化不良		X		X
		心筋虚血		X		X
		上室性頻脈		X		X
360		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
361		出血性関節症		X		X
362		振戦		X		X
363		胆石症		X		X
364		胸痛		X		X
365		背部痛		X		X
366		心筋虚血		X		X
		末梢性浮腫		X		X
367		貧血		X		X
368		喀血		X		X
369		転倒		X		X
		関節損傷		X		X
370		鉄欠乏性貧血		X		X
371		心筋梗塞	X	X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
372	[redacted]	靭帯捻挫		X		X
373		回転性めまい		X		X
374		鉄欠乏性貧血		X		X
375		譫妄		X		X
		肺炎		X		X
376		発疹			X	X
377		敗血症		X		X
		細菌性尿路感染		X		X
378		そう痒性皮疹			X	X
379		尿閉		X		X
380		浮動性めまい			X	X
381		くも膜下出血		X		X
		くも膜下出血	X	X		X
382		大腿骨骨折		X		X
383		痔出血		X		X
384		胃潰瘍		X		X
385		尺骨骨折		X		X
386		糖尿病		X	X	X
387		心房細動		X		X
388		狭心症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
389	[redacted]	骨盤静脈血栓症		X		X
390		環状肉芽腫		X		X
391		高血圧性脳症		X		
392		慢性骨髄炎		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
393		肺の悪性新生物	X	X		X
394		膝関節形成		X		X
		変形性関節症		X		X
		創傷		X		X
395		膀胱移行上皮癌		X	X	X
		頚動脈狭窄		X		X
396		橈骨骨折		X		X
397		腎腺腫		X		X
398		偶発的過量投与		X		X
399		脳血管発作		X		X
400		浸潤性乳管癌		X		X
401		骨壊死			X	X
402		胃出血		X		X
403		リハビリテーション療法		X		X
		リハビリテーション療法		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
404	[redacted]	甲状腺腫		X		X
405		冠動脈狭窄		X		X
406		乳癌		X		X
407		脳振盪後症候群		X		X
		肋骨骨折		X		X
408		蜂巣炎		X		X
409		椎間板変性症		X		X
410		甲状腺障害			X	X
411		イレウス		X		X
412		胃食道逆流性疾患		X		X
		鼠径ヘルニア		X		X
		鼠径ヘルニア		X		X
413		白内障		X		X
414		鼻出血		X		X
415		肺塞栓症		X		X
		表在性血栓性静脈炎		X		X
416		死亡	X	X		X
		脱水		X		X
417		心肺停止	X	X		X
		糖尿病性ケトアシドーシス		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
418	[redacted]	うっ血性心不全	X	X		X
419		心停止	X	X		X
420		急性心筋梗塞		X		X
421		尿路感染		X		X
422		蜂巣炎		X		X
423		腸閉塞		X		X
424		大腸菌性尿路感染		X		X
425		リンパ節炎		X		X
426		白内障		X		X
427		細菌性尿路感染		X		X
428		心房細動		X		X
429		頭部損傷		X		X
		頭痛		X		X
430		基底細胞癌		X		X
431		四肢膿瘍		X		X
432		意識レベルの低下		X		X
		肺炎		X		X
		尿路感染		X		X
433		インフルエンザ		X		X
434		白内障		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
435	[redacted]	肛門癌		X	X	X
436		虚血性大腸炎		X		X
437		脳梗塞		X		
438		脳梗塞		X	X	X
439		四肢痛			X	X
440		背部痛			X	X
		筋骨格痛			X	X
441		変形性関節症		X		X
442		肉離れ		X		X
443		白内障		X		X
		緑内障		X		X
444		腓骨骨折		X		X
445		結腸癌		X		X
		結腸癌		X		X
446		膀胱癌		X		X
447		胆石症		X		X
		急性膵炎		X		X
448		卵巣良性腫瘍		X		X
449		うっ血性心筋症	X	X		X
450		ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
450	[redacted]	肺の悪性新生物		X	X	X
451		喀血		X		X
		脊柱管狭窄症		X		X
452		水疱			X	X
		食欲減退			X	X
		アレルギー性鼻炎			X	X
453		運動機能障害		X		X
454		便秘			X	X
455		変形性関節症		X		X
456		白内障		X		X
457		胆嚢癌		X	X	X
		肝転移		X	X	X
458		変形性関節症		X		X
459		心房細動		X		X
		冠動脈狭窄		X		X
		プリンツメタル狭心症		X		X
460		白内障		X		X
		嵌入爪		X		X
461		嘔吐		X		X
		嘔吐		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
462	[redacted]	胸骨骨折		X	X	X
463		回転性めまい			X	X
464		虫垂炎		X		X
		虫垂新生物		X		X
465		下腹部痛			X	X
		上腹部痛			X	X
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			X	X
		下痢			X	X
		嘔吐			X	X
466		アルコール離脱症候群		X		X
		アルコール症		X		X
467		白内障		X		X
		白内障		X		X
468		うつ病		X	X	X
469		便秘		X		X
470		緊張性頭痛		X		X
471		腰部脊柱管狭窄症		X		X
472		下痢		X		X
473		顎骨壊死		X		X
474		白内障		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
474	[redacted]	白内障		X		X
475		脱水		X		X
476		認知障害			X	X
		胃腸炎		X		X
477		湿疹			X	X
478		急性腹症		X		X
479		大腸ポリープ		X		X
480		狭心症		X		X
481		上腹部痛		X		X
482		筋断裂		X		X
483		脳出血		X		X
		水頭症		X		X
		多臓器不全	X	X		X
		肺炎		X		X
484		白内障		X		X
485		脛骨骨折		X		X
486		顔面骨骨折		X		X
487		腓骨骨折		X		X
		腓骨骨折		X		X
488		背部痛			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
489	[redacted]	関節痛			X	X
		関節障害			X	X
		背部痛			X	X
		鼻咽頭炎			X	X
490		腎盂腎炎		X		X
491		白内障		X		X
		白内障		X		X
492		関節痛			X	X
493		大腿骨頚部骨折		X		X
494		糖尿病		X		X
		ラクナ梗塞		X		X
495		急性心筋梗塞		X		X
496		アレルギー性胞隔炎		X		X
497		胃腸炎		X		X
498		筋痙縮			X	X
499		肺炎		X		X
500		脛骨骨折		X		
501		ストレス			X	X
502		大腸腺腫		X		X
		過敏性腸症候群			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
503	[redacted]	尿管結石		X		X
504		胃腸炎		X		X
		胃腸炎		X		X
505		白内障		X		X
506		悪性貧血		X		X
507		不安定狭心症		X		
		背部痛			X	X
		大腿骨骨折		X		
508		胃腸炎		X		
509		直腸状結腸癌		X	X	X
510		肺炎		X		X
511		乳癌第 3 期		X		X
512		冠動脈疾患		X		X
513		インフルエンザ		X		X
514		心房細動		X		X
		虚血性大腸炎		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
515		髄膜腫		X		X
516		心房細動		X		X
517		急性心筋梗塞		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
517	[redacted]	脳挫傷	X	X		X
		慢性腎臓病			X	X
		高カリウム血症			X	X
518		上腕骨骨折		X		
519		洞結節機能不全		X		X
520		卵巣嚢胞		X		X
521		高血圧		X		X
522		変形性関節症		X		X
		肩回旋筋腱板症候群		X		X
523		アレルギー性皮膚炎			X	X
524		統合失調症様障害		X		X
		統合失調症様障害		X	X	X
525		虚血性脳卒中		X		X
526		子宮脱		X		X
527		細菌性胃腸炎		X		
		斑状丘疹状皮疹			X	X
528		急性前庭症候群		X		X
		脳血腫		X		X
529		動脈狭窄		X		X
		アレルギー性皮膚炎			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
529	[redacted]	緑内障		X		
		末梢動脈閉塞性疾患		X		X
530		基底細胞癌		X		X
531		筋力低下			X	X
		傾眠			X	X
532		虚血性脳梗塞		X		X
		発疹			X	X
533		急性前庭症候群		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
534		B 型インフルエンザウイルス検査陽性		X		X
535		一過性脳虚血発作		X		X
536		うつ病		X		X
537		関節痛			X	X
		頚髄神経根障害		X		X
		冠動脈疾患		X		
		腰髄神経根障害		X		
		筋肉痛			X	X
		慢性膵炎		X		X
538		前庭性運動失調		X		X
539		心房細動			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
540	[redacted]	声帯嚢胞		X		X
541		関節痛			X	X
		筋肉痛			X	X
542		不安定狭心症		X		X
543		骨痛			X	X
		幻覚		X		X
		四肢痛			X	X
544		大腿骨骨折		X		X
545		白内障		X		X
546		膀胱瘤		X		X
547		不安定狭心症		X		X
		膀胱炎		X		X
		脊柱管狭窄症		X		X
548		大腿骨骨折		X		X
549		脳虚血		X		X
550		糖尿病		X		X
551		肺炎		X		X
552		ほてり			X	X
		頻脈			X	X
553		心房細動		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
554	[redacted]	関節痛			X	X
		胆石症		X		
		高血圧クリーゼ		X		
		鼻炎			X	X
555		高血圧		X		X
556		肺炎		X		X
557		不安定狭心症		X		X
		乳癌		X		X
558		扁平上皮癌		X		X
		一過性脳虚血発作		X		
559		てんかん		X		X
560		骨壊死		X		X
561		急性腎不全		X		X
		大腿骨骨折		X		X
562		気管支炎		X		X
		変形性関節症		X		X
563		橈骨骨折		X		X
564		滑液包炎		X		X
565		不安定狭心症		X		X
		不安定狭心症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
566	[redacted]	腸憩室		X		X
567		肺炎		X		X
568		胃内 pH 低下		X		X
569		急性骨髄性白血病		X		X
		尿路感染		X		X
570		乳癌		X		X
571		大腿骨頚部骨折		X		X
572		免疫性血小板減少性紫斑病		X		X
		肝障害		X		X
		門脈圧亢進症		X		X
573		骨痛			X	X
574		髄膜腫		X	X	X
575		脊椎すべり症		X		
576		薬疹			X	X
577		ストレス心筋症		X		X
578		穿孔性虫垂炎		X		X
579		憩室炎		X		
580		心停止	X	X		X
581		会陰膿瘍		X		X
582		上腕骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
582	[redacted]	内臓損傷		X		X
		恥骨骨折		X		X
		橈骨骨折		X		X
		交通事故		X		X
583		心肺不全	X	X		X
584		不全片麻痺		X		X
		高血圧		X		X
		虚血性脳卒中		X		X
585		筋肉痛			X	X
586		四肢痛			X	X
587		嵌頓臍ヘルニア		X		X
		胸椎骨折		X		X
588		臍ヘルニア		X		X
589		心房細動		X		X
		僧帽弁狭窄症		X		X
590		逆流性胃炎		X		X
591		腓骨骨折		X		X
		脛骨骨折		X		X
592		変形性関節症			X	X
593		回転性めまい		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
594	[redacted]	健忘			X	X
		非心臓性胸痛			X	X
595		嵌頓腹部ヘルニア		X		X
		心肺不全	X	X		X
596		心室性頻脈		X		X
597		四肢壊死		X		X
		変形性関節症		X		X
		変形性関節症		X		X
598		腎細胞癌		X		X
599		機能性胃腸障害		X		X
600		慢性胆嚢炎		X		X
601		高血圧		X		X
602		慢性閉塞性肺疾患	X	X		X
		下気道感染		X		X
603		死亡	X	X		X
604		尿路性敗血症		X		X
605		心房細動		X		X
		僧帽弁狭窄症		X		X
606		気管支炎		X		X
607		慢性閉塞性肺疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
608	[redacted]	洞結節機能不全		X		X
609		腰椎骨折		X		X
610		腎結石症		X		X
		処置合併症		X		X
611		心筋梗塞		X		X
612		急性心筋梗塞		X		X
613		洞結節機能不全		X		X
614		皮膚炎		X		X
615		心房細動		X		X
616		白内障		X		X
		脳血管発作		X		X
617		眼外傷		X		X
618		認知障害		X		X
619		大腿骨頚部骨折		X		X
620		うつ病		X		X
621		心房細動		X		X
		心筋虚血		X		X
		変形性脊椎症		X		X
622		乾癬		X		X
623		うつ病		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
624	[redacted]	不安定狭心症		X		X
625		直腸癌第 2 期		X	X	X
626		膀胱乳頭腫		X		X
		乳頭様甲状腺癌		X		X
627		認知症		X	X	X
628		粘膜乾燥		X		X
629		不安定狭心症		X		X
630		うつ病		X		X
		直腸周囲膿瘍		X		X
		門脈血栓症		X		X
631		不安定狭心症		X		X
		高血圧		X		X
632		脳幹部虚血		X	X	X
633		子宮頚部癌		X		X
		虚血性脳梗塞		X		X
		小腸閉塞		X		X
634		橈骨骨折		X		
635		急性心筋梗塞		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
635	[redacted]	子宮腟脱		X		X
636		胃腸出血			X	X
637		背部痛			X	X
		四肢痛			X	X
		四肢痛			X	X
638		注射部位疼痛			X	X
639		白内障		X		X
640		筋骨格痛			X	X
641		筋骨格痛			X	X
		脊椎痛			X	X
642		突然死	X	X		X
643		形質細胞性骨髄腫		X		X
		耳鳴			X	X
644		筋肉痛			X	X
		筋肉痛			X	X
645		肺の悪性新生物		X	X	X
		肺の悪性新生物		X	X	X
		突然死	X	X		X
646		眼の母斑			X	X
		眼球内黒色腫		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
647	[redacted]	胆石症			X	X
		齲歯			X	X
		腎結石症			X	X
		骨膜炎			X	X
		腎嚢胞			X	X
648		腎梗塞		X		X
649		肝不全	X	X		X
650		形質細胞性骨髄腫		X		X
651		関節痛			X	X
		関節痛			X	X
		下痢			X	X
		脊椎痛			X	X
652		心筋梗塞		X		X
653		筋骨格痛			X	X
654		白内障		X		X
655		半月板変性		X		X
656		喉頭扁平上皮癌		X	X	X
657		筋骨格痛			X	X
658		変形性関節症		X		X
659		脳血管発作		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
659	[redacted]	膿腎症		X		X
		尿路性敗血症		X		X
660		大動脈弁狭窄		X		X
661		糖尿病		X		X
		敗血症		X		X
662		肺炎球菌性髄膜炎		X		X
		肺炎球菌性敗血症		X		X
663		側弯症		X		X
		側弯症		X		X
664		クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		X	X	X
665		静脈瘤		X		X
666		気管支拡張症		X		X
		咳嗽			X	X
667		加齢黄斑変性			X	X
668		胆石症		X		X
669		変形性関節症		X		X
670		末梢動脈狭窄		X		X
671		胆石症		X		X
		胆石症		X		X
672		変形性関節症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
673	[redacted]	死亡	X	X		
674		坐骨神経痛		X		X
675		冠動脈疾患		X		X
676		血圧上昇		X		X
		皮膚炎		X		X
677		変形性脊椎症		X		X
678		浮動性めまい		X		X
679		心房細動		X		X
680		胃新生物		X		X
681		一過性脳虚血発作		X		X
682		心房細動		X		
		胸痛		X		X
683		2 型糖尿病		X		X
684		直腸癌		X		X
685		皮膚障害			X	X
686		尿路性敗血症		X		
687		高血圧		X		X
688		心筋虚血		X		X
689		出血性卒中		X		X
690		ウイルス性胃腸炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
691	[redacted]	椎間板障害		X		X
692		乳癌		X		X
693		冠動脈疾患		X		X
694		心筋虚血		X		X
695		肺の悪性新生物	X	X		X
696		浮動性めまい			X	X
697		大動脈瘤		X		X
		肺腺癌		X		X
698		神経線維腫		X		X
699		うつ病			X	X
700		丹毒		X		X
		レンサ球菌性敗血症		X		X
701		体重減少		X		
702		喘息		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
703		基底細胞癌		X		X
		基底細胞癌		X		X
		マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染		X		X
		肺炎		X		X
704		末梢動脈閉塞性疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
705	[redacted]	結腸腺癌		X		X
706		2 型糖尿病		X		X
707		乳癌	X	X		X
708		冠動脈疾患		X		X
709		非心臓性胸痛		X		X
		肺炎		X		X
710		肺炎		X		X
711		てんかん		X		X
		虚血性脳卒中		X		X
712		白内障		X		X
		白内障		X		X
713		閉塞隅角緑内障		X		X
		白内障		X		X
714		眼圧上昇			X	X
715		筋骨格痛			X	X
716		慢性閉塞性肺疾患	X	X		X
		肺炎		X		X
717		白内障		X		X
718		てんかん		X		X
		幻覚		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
719	[redacted]	浸潤性乳管癌		X		X
720		高血圧		X		X
721		歯肉腫脹			X	X
722		不整脈		X		X
723		ほてり			X	X
724		末梢動脈血栓症		X		X
		末梢動脈血栓症		X		X
		処置後出血	X	X		X
725		変形性関節症		X		X
726		関節障害		X		X
727		不整脈		X		X
		心房細動		X		X
		心房細動		X		X
728		脳虚血		X		X
729		変形性関節症		X		X
730		喘息			X	X
		副鼻腔ポリープ		X		
731		急性冠動脈症候群		X		X
732		変形性関節症		X		X
733		心房細動		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
733	[redacted]	心房細動		X		X
734		心筋梗塞		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
735		変形性関節症		X		X
736		無力症			X	X
		多汗症			X	X
		感覚鈍麻			X	X
737		腰部脊柱管狭窄症		X		X
		橈骨骨折		X		X
738		椎間板突出		X		X
739		肺の悪性新生物	X	X		X
740		筋骨格痛			X	X
741		注射部位疼痛			X	X
742		骨痛			X	X
		浮動性めまい			X	X
743		変形性関節症		X		X
744		心不全		X		X
		心不全		X		X
		コントロール不良の糖尿病		X		X
		コントロール不良の糖尿病		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
745	[redacted]	椎間板突出		X		X
746		慢性心不全		X		X
		高血圧		X		X
747		腓骨骨折		X		X
		脛骨骨折		X		X
748		四肢痛			X	X
		脊椎痛			X	X
749		皮膚乾燥			X	X
		労作性呼吸困難			X	X
		注射部位紅斑			X	X
		傾眠			X	X
750		子宮頚部癌		X	X	X
751		無力症			X	X
		難聴		X		X
		副鼻腔炎		X		X
		体重減少			X	X
752		胆石症		X		X
		多発性硬化症再発		X		X
		尿路の炎症		X		X
753		虚血性脳卒中		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
754	[redacted]	下痢			X	X
		浮動性めまい			X	X
755		無力症		X		X
756		リンパ節症		X		X
757		硬化性苔癬		X		X
758		心筋梗塞		X		X
759		変形性脊椎症		X		X
760		急性腎不全		X		X
		筋緊張低下		X		X
761		結腸腺癌		X		X
762		蓄膿		X		X
763		頭蓋内動脈瘤		X		X
764		膀胱新生物		X	X	X
765		喘息		X		
		気管支炎		X		
766		失神		X		X
767		喘息		X		X
		肺炎		X		X
768		白内障		X		X
		白内障		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
769	[redacted]	尿失禁		X		X
770		脊髄新生物		X	X	X
771		急性腎不全		X		X
		心不全		X		X
		脱水		X		X
		葉酸欠乏		X		X
		裂孔ヘルニア		X		X
		肺塞栓症		X		X
		ビタミン B12 欠乏		X		X
772		足変形		X		X
773		気管支炎			X	X
774		パンコースト腫瘍		X	X	X
775		脊椎痛		X		X
776		鉄欠乏性貧血		X		X
777		頭部損傷		X		X
778		白内障		X		X
779		小脳腫瘍	X	X		X
780		気管支炎		X		X
781		心房細動		X		X
		胃ポリープ		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
782	[redacted]	狭心症		X		X
783		喘息		X		X
784		腹部ヘルニア		X		X
		虚血性脳卒中		X		X
785		心筋虚血		X		X
786		変形性脊椎症		X		X
787		白内障		X		X
788		うつ病		X		X
789		心不全		X		X
790		貧血		X		X
791		弾発指		X		X
792		白内障手術合併症		X		X
793		死亡	X	X		X
		体重減少			X	X
794		慢性閉塞性肺疾患		X		X
795		腹痛		X		X
		憩室炎		X		X
		胃炎		X		X
		オッディ括約筋機能不全		X		X
796		末梢動脈閉塞性疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
797	[redacted]	副腎腺腫		X		X
		心不全		X		X
		慢性心不全		X		X
798		高血圧		X		X
799		肺の悪性新生物		X		X
		好中球減少症		X		X
800		変形性関節症		X		X
801		白内障		X		
802		心房細動		X		X
803		末梢動脈閉塞性疾患		X		X
		末梢動脈閉塞性疾患		X		X
		末梢性虚血		X		X
804		骨折痛		X		X
		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
805		脳血管発作		X		X
		肺の悪性新生物	X	X	X	X
806		心不全		X		X
		死亡	X	X		X
807		血圧低下		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
807	[redacted]	失神		X		X
808		白内障		X		X
		変形性脊椎症		X		X
809		子宮腟脱		X		X
810		副鼻腔炎		X		X
811		全身性そう痒症			X	X
812		頭痛		X		X
813		栄養障害		X		X
814		筋骨格痛			X	X
815		高血圧		X		X
816		網膜剥離		X		X
817		結腸新生物		X		X
818		心房細動		X		X
		心房細動		X		X
		慢性心不全		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪		X		X
		感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪		X		X
819		低ナトリウム血症		X		X
820		意識消失		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
821	[redacted]	慢性リンパ性白血病		X	X	
		筋肉痛		X		
		変形性関節症		X		
822		大腿骨骨折		X		X
823		ヘモグロビン減少		X		X
824		労作性呼吸困難		X		X
825		心房細動		X		X
826		肋骨骨折		X		X
827		死亡	X	X		X
828		動脈硬化症		X		X
		心房細動		X		X
		心房細動		X		X
		心不全		X		X
		脱水		X		X
		脱水		X		X
		糖尿病性ケトアシドーシス		X		X
		下痢		X		X
		下痢		X		X
		高血糖		X		X
		発熱		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
828	[redacted]	逆流性胃炎		X		X
		尿路感染		X		X
829		唾液腺の良性新生物		X		X
830		急性冠動脈症候群		X		X
		白内障		X		X
		膵嚢胞		X		X
		膵嚢胞破裂		X		X
		慢性膵炎		X		X
		慢性膵炎		X		X
		慢性膵炎		X		X
		慢性膵炎		X		X
831		急性冠動脈症候群		X		X
832		死亡	X	X		X
833		末梢動脈閉塞性疾患		X		X
834		血圧上昇		X		
		白内障		X		
		大腸腺腫		X		X
		回転性めまい		X		
835		副腎新生物			X	X
		肺新生物		X	X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
835	[redacted]	肺線維症			X	X
836		副腎腺腫		X		X
		原発性アルドステロン症		X		X
837		歯周炎			X	X
838		乳房新生物		X	X	X
839		内臓ヘルニア		X		X
840		動悸			X	X
841		胸膜の良性新生物		X	X	X
842		全身性そう痒症			X	X
843		頭蓋脳損傷		X		X
		意識消失		X		X
844		胆汁うっ滞		X	X	X
		肝細胞損傷		X	X	X
845		死亡	X	X		X
		肺転移			X	X
		気管新生物		X	X	X
846		急性呼吸不全		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		足骨折		X		X
847		大腿骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
848	[redacted]	高血圧		X		X
849		尿生殖器脱		X		X
850		帯状疱疹			X	X
851		サルモネラ症		X		X
852		虫垂炎		X		X
853		腱断裂		X		X
854		正常圧水頭症		X		X
855		急性腎盂腎炎		X		X
856		卵巣癌		X		X
857		急性膵炎		X		X
858		手骨折		X		X
859		医療機器不快感		X		X
860		背部痛		X		X
		背部痛		X		X
		脳振盪		X		X
		褐色細胞腫		X		X
		失神		X		X
861		変形性関節症		X		X
862		血管浮腫		X		X
		剥脱性皮膚炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
862	[redacted]	斑状皮疹		X		
		斑状皮疹		X	X	X
863		四肢痛			X	X
		四肢痛			X	X
		四肢痛			X	X
		四肢痛			X	X
864		半月板損傷		X		X
		半月板損傷		X		X
865		筋萎縮性側索硬化症		X		X
		筋萎縮性側索硬化症		X		X
		無力症		X		X
		大腿骨骨折		X		X
		脊柱管狭窄症		X		X
866		動物咬傷		X		X
867		治癒不良		X		X
868		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
869		創傷出血		X		X
870		卵巣癌		X	X	X
871		肺腫瘤		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
872	[redacted]	注射部位反応			X	X
873		脳血管発作		X		X
874		皮膚感染		X		X
875		大腿骨頚部骨折		X		X
876		腟脱		X		X
877		認知症			X	
878		一過性脳虚血発作		X		X
879		急性腎不全		X		X
880		子宮腟脱		X		X
881		腹部ヘルニア		X		X
882		基底細胞癌		X		X
		ボーエン病		X		X
883		尾骨痛		X		X
		小腸閉塞		X		X
884		肺炎		X		X
885		肺炎		X		X
886		女性乳癌		X		X
887		下痢			X	X
		疲労			X	X
		変形性関節症			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
888	[redacted]	脳血管発作		X		X
889		薬物性肝障害		X		X
890		肺塞栓症		X		X
891		神経圧迫		X		X
892		失神		X		X
893		錯感覚			X	X
894		心筋梗塞	X	X		X
895		変形性関節症		X		X
896		一過性脳虚血発作		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
897		神経根圧迫		X		X
898		橈骨骨折			X	X
		手首関節骨折			X	X
899		膀胱癌		X		X
		直腸癌		X		X
900		腸管穿孔		X		X
		多臓器不全	X	X		X
		尿管穿孔		X		X
901		浸潤性乳管癌		X		X
		ブドウ球菌感染		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
902	[redacted]	筋膿瘍		X		X
903		腹部創離開		X		X
		腸閉塞		X		X
		敗血症		X		X
		ストーマ部虚血		X		X
904		食道扁平上皮癌		X		X
		処置後合併症		X		X
		直腸脱		X		X
905		裂孔ヘルニア		X		X
		マロリー・ワイス症候群		X		X
906		大腿骨頚部骨折		X		X
907		変形性骨炎		X	X	X
908		倦怠感		X		X
909		注射部位内出血			X	X
		注射部位疼痛			X	X
910		肺炎		X		X
911		脊柱管狭窄症		X		X
912		冠動脈狭窄		X		X
913		基底扁平上皮癌		X		X
		大腿骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
914	[redacted]	穿孔性虫垂炎		X		X
915		脳血管発作		X		X
		上腕骨骨折		X		
916		黄疸			X	X
917		感染性皮膚嚢腫		X		X
918		肺塞栓症		X		X
919		心不全	X	X		X
920		慢性閉塞性肺疾患		X		X
921		腹痛		X		X
922		肺腺癌		X		X
923		変形性関節症		X		X
924		注射部位紅斑			X	X
925		憩室		X		X
926		変形性関節症		X		X
		上室性頻脈		X		X
927		リンパ節症		X		X
928		疲労			X	X
929		リウマチ性多発筋痛			X	X
930		憩室		X		X
		腸閉塞		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
931	[redacted]	疼痛			X	X
932		下気道感染		X		X
933		憩室炎		X		X
934		腎損傷		X		X
935		筋骨格硬直			X	X
936		慢性閉塞性肺疾患		X		X
937		血管腫		X	X	X
		尿路感染		X		X
938		ボーエン病		X		X
		扁平上皮癌		X		X
		尿失禁		X		X
939		腓骨骨折		X		X
		脛骨骨折		X		X
940		関節腫脹			X	X
		筋骨格痛			X	X
941		腹部癒着		X		X
		憩室穿孔		X	X	X
		消化管運動低下		X		X
942		顎痛		X	X	X
943		下痢			X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
943	[redacted]	頻尿			X	X
944		脂漏性皮膚炎			X	X
945		歯の障害			X	X
946		動悸			X	X
947		腎不全		X		X
948		結腸腺癌		X		X
949		歯痛		X		X
950		喘息		X		X
951		そう痒症			X	X
		発疹			X	X
952		肝損傷		X		
		肺炎		X		X
953		頚髄神経根障害		X		X
		冠動脈疾患		X		X
		椎間板突出		X		X
954		高血圧		X		X
955		蜂巣炎		X		X
956		喀血		X		X
957		脊柱管狭窄症		X		X
958		肺炎	X	X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
959	[redacted]	大動脈弁狭窄		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
960		心筋梗塞	X	X		X
961		背部痛			X	X
962		腰部脊柱管狭窄症		X		X
		変形性関節症		X		X
		変形性関節症		X		X
		脊椎すべり症		X		X
963		皮膚病変			X	X
964		蜂巣炎		X		X
965		迷路炎		X		X
966		うっ血性心不全		X	X	X
967		徐脈		X		X
		精神状態変化		X		X
		肺炎		X		X
968		日常生活動作障害者		X		X
969		大腿骨骨折		X	X	X
970		挫傷		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
971		不安定狭心症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
971	[redacted]	心房細動		X		X
		冠動脈疾患		X		X
		虚血性心筋症		X		X
972		蜂巣炎		X		X
		蜂巣炎		X		X
973		蜂巣炎		X		
		腎不全			X	X
		敗血症		X		X
974		喘息クリーゼ		X		X
		喘息クリーゼ		X		X
		肺炎		X		X
975		腹痛		X		X
976		下部消化管出血		X		
977		感染			X	X
978		胃腸出血		X		X
		末梢動脈血栓症		X		X
979		疲労			X	X
980		細菌性気管支炎		X		X
981		肺の悪性新生物		X	X	X
982		リンパ腫		X	X	X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
982	[redacted]	細菌性腹膜炎		X		X
		細菌性肺炎		X		X
		創部内臓脱出		X		X
983		心肺停止	X	X		X
		大腸菌性敗血症		X		X
984		肋軟骨炎			X	X
		細菌性咽頭炎		X		X
985		変形性関節症		X		X
986		細菌性肺炎		X		X
987		細菌性尿路感染		X		X
988		基底細胞癌		X		X
		皮膚有棘細胞癌		X		X
989		死亡	X	X		X
990		感覚異常性大腿神経痛		X		X
991		大腸潰瘍		X		X
992		頭部損傷		X		X
		硬膜下血腫		X		X
993		急性膵炎		X		X
994		細菌性尿路感染		X		X
995		腟血腫		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
995	[redacted]	細菌性膣炎		X		X
996		変形性関節症			X	X
997		子宮癌	X	X		
998		チクングニヤウイルス感染		X		X
999		糖尿病		X		X
1000		蜂巣炎		X		X
1001		心不全		X		X
		脳血管発作	X	X		
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		卵巣癌		X	X	X
1002		細菌性尿路感染		X		X
1003		心不全	X	X		X
		虚血性肝炎		X		X
		失神		X		X
1004		脳虚血		X		X
1005		パーキンソン病		X		X
1006		動脈閉塞性疾患		X		X
		蜂巣炎		X		X
		末梢動脈閉塞性疾患		X		X
		失神		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1007	[redacted]	細菌性肺炎		X		
1008		細菌性気管炎		X		X
		頭蓋脳損傷		X		X
		腓骨骨折		X		X
		頭蓋内出血		X		X
		脛骨骨折		X		X
1009		憩室		X		X
		憩室		X		X
1010		気管支炎		X		X
		胸痛			X	X
		肺の悪性新生物	X	X		X
		昏迷		X		X
1011		糖尿病性ケトアシドーシス		X		
		膵癆		X		X
		膵神経内分泌腫瘍		X	X	X
1012		失神		X		X
1013		腹痛			X	X
1014		上室性頻脈		X		X
1015		脊椎骨折		X		X
1016		うっ血性心不全		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1016	[redacted]	慢性閉塞性肺疾患		X		X
1017		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		挫傷		X		X
1018		大腿骨骨折		X		X
		腓骨骨折		X		X
		慢性骨髄炎		X		X
		脛骨骨折		X		X
1019		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1020		上腹部痛			X	X
		貧血			X	X
		甲状腺機能低下症			X	X
		腎機能障害			X	X
1021		急性骨髄性白血病		X		X
1022		卵巣癌		X	X	X
1023		冠動脈疾患		X		X
		肺扁平上皮癌	X	X		X
1024		細菌性尿路感染		X		X
1025		心不全		X		X
		肺炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1026	[redacted]	薬物過敏症		X		X
		肺炎		X		X
1027		腹痛		X		X
1028		胆石症		X		X
1029		頚動脈閉塞		X		X
		頚動脈狭窄		X		X
1030		急性胆嚢炎		X		X
1031		尿路感染		X		X
1032		憩室炎		X		X
1033		急性呼吸窮迫症候群		X		X
		心不全			X	X
		胸膜転移		X		X
		胸水		X		X
1034		胃潰瘍		X		X
1035		慢性気管支炎		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1036		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺炎		X		X
		肺炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1037	[redacted]	上部消化管出血		X		X
1038		細菌性気管支炎		X		X
1039		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
1040		憩室炎		X		X
1041		細菌性肺炎		X		X
1042		心房細動		X		X
1043		肺炎		X		X
1044		気管支癌	X	X		X
1045		高血圧クリーゼ		X		X
		マイコプラズマ性肺炎		X		X
1046		細菌性尿路感染		X		X
		細菌性尿路感染		X		X
1047		貧血		X		X
		虫垂炎		X		X
		胃腸出血		X		X
1048		徐脈		X		X
1049		異常体重減少			X	X
1050		大脳基底核卒中		X		X
		橈骨骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1051	[redacted]	高血圧クリーゼ		X		X
		尿路感染		X		X
1052		尿路感染		X		X
1053		上部消化管出血		X		X
1054		関節痛			X	X
1055		膵炎		X		X
1056		蜂巣炎		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1057		破裂性脳動脈瘤	X	X		X
1058		てんかん		X		X
1059		腓骨骨折		X		X
		脛骨骨折		X		X
1060		胆管結石		X		X
		膵炎		X		X
1061		脳血管発作		X		X
		高血圧		X		X
1062		頭部損傷		X		X
1063		尿路結石		X		X
1064		注射部位発疹			X	X
1065		慢性閉塞性肺疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1065	[redacted]	尿路感染		X		X
1066		心房細動		X		X
		上室性頻脈		X		X
1067		うっ血性心不全		X		X
		電解質失調		X		X
		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		X
		回転性めまい		X		X
1068		脳血管発作	X	X		X
1069		うっ血性心不全		X		X
		うっ血性心不全		X		X
1070		多形性神経膠芽細胞腫		X	X	X
1071		肺炎		X		X
1072		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1073		第 7 脳神経麻痺		X		X
1074		死亡	X	X		X
1075		鼻出血		X		X
		肺炎		X		X
1076		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1077		蜂巣炎		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1077	[redacted]	頭痛		X		X
1078		破裂性脳動脈瘤	X	X		X
1079		一過性脳虚血発作		X		X
1080		脳血管発作	X	X		X
		大腸菌性尿路感染		X		X
		低血糖		X		X
1081		胃腸出血		X		X
		回転性めまい		X		X
1082		蜂巣炎		X		X
1083		嵌頓臍径ヘルニア		X		X
1084		心房細動		X		X
1085		出血性膀胱炎		X		X
		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		
1086		肺性心		X		X
1087		腓骨骨折		X		X
		脛骨骨折		X		X
1088		遠隔転移を伴う結腸癌	X	X		X
		深部静脈血栓症		X		X
		胃腸出血		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1089	[redacted]	うっ血性心不全		X		X
1090		急性心不全		X		X
1091		卵巣腺腫		X		X
1092		虫垂炎		X		X
1093		腹痛		X		X
		上腹部痛		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1094		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		X
1095		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺腫瘤	X	X		X
1096		嵌頓臍ヘルニア		X		X
		処置による疼痛		X		X
1097		乳癌第 2 期		X		X
1098		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1099		過敏性腸症候群		X		X
1100		食道静脈瘤出血		X		X
1101		心筋梗塞	X	X		X
1102		糖尿病性代謝代償不全		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1103	[redacted]	細菌性関節炎		X		X
1104		肋軟骨炎		X		X
1105		胆石症		X		X
1106		肺炎		X		X
1107		心肺停止	X	X		X
		交通事故		X		X
1108		心不全		X		X
		虚血性脳卒中		X		X
1109		肺炎		X		X
1110		心房細動		X		X
		肺炎		X		X
1111		うっ血性心不全		X		X
1112		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1113		慢性閉塞性肺疾患		X		
		尿路感染		X		X
1114		脳血管発作			X	X
		虚血性脳卒中		X		X
1115		高血圧クリーゼ		X		X
		術後創感染		X		X
1116		慢性閉塞性肺疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1117	[redacted]	深部静脈血栓症		X	X	X
1118		穿孔性虫垂炎		X		X
1119		大腿骨頚部骨折		X		X
1120		腸管虚血	X	X		X
1121		胆石症		X		X
		小腸癆		X		X
1122		慢性閉塞性肺疾患		X		
1123		死亡	X	X		X
		肺炎		X		X
1124		表皮内悪性黒色腫		X		X
1125		虫垂炎		X		X
1126		結腸腺癌	X	X		X
		慢性胃炎		X		X
1127		不安定狭心症		X		X
1128		尿路性敗血症		X		X
1129		急性心筋梗塞		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
1130		不安定狭心症		X		X
1131		腹痛		X		X
1132		喘息		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1133	[redacted]	子宮内膜腺癌		X	X	X
1134		急性胆嚢炎		X		X
		胆石症		X		X
1135		血液量減少性ショック	X	X		X
1136		胃腺癌	X	X		X
		脂肪肝		X		X
1137		腸閉塞	X	X		X
1138		閉塞性胆石症		X		X
1139		大腿骨頚部骨折		X		X
		関節脱臼		X		X
		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		X
1140		蜂巣炎		X		X
1141		遠隔転移を伴う肺腺癌	X	X		X
1142		副鼻腔新生物	X	X		X
1143		急性心筋梗塞		X		X
1144		脳虚血		X		X
1145		腸閉塞	X	X		X
1146		C 型肝炎		X	X	X
1147		大腿骨頚部骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1147	[redacted]	処置による低血圧		X		X
1148		胃腺癌	X	X		X
1149		アメーバ性大腸炎		X		X
1150		肺炎		X		X
1151		肺炎		X		X
1152		蜂巣炎		X		X
1153		恥骨骨折		X		X
1154		心不全		X		X
1155		急性冠動脈症候群		X		X
		不安定狭心症		X		X
1156		死亡	X	X		X
1157		ウイルス性肝炎		X		X
1158		尿路感染		X		X
		回転性めまい		X		X
1159		脳血管発作		X		X
1160		末端部黒子様黒色腫		X		X
		末端部黒子様黒色腫		X		X
		胃腸炎		X		X
1161		出血性胃潰瘍		X		X
1162		薬物性肝障害		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1163	[redacted]	心不全		X		X
		一過性脳虚血発作		X		X
1164		低血糖		X		X
1165		不安定狭心症		X		X
		不安定狭心症		X		X
1166		基底細胞癌		X		X
		結膜の悪性新生物		X		X
1167		精神病性障害		X		X
		硬膜下血腫		X		X
1168		出血性卒中		X		X
		高血圧緊急症		X		X
1169		腓骨骨折		X		X
		多発性外傷		X		X
		脛骨骨折		X		X
1170		頭痛		X		X
		低ナトリウム血症		X		X
		低ナトリウム血症		X		X
1171		肺炎		X		X
1172		基底細胞癌		X		X
1173		損傷		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1173	[redacted]	外傷後頭痛		X		X
		くも膜下出血		X		X
1174		片麻痺		X		X
		筋肉内出血		X		X
		敗血症性ショック		X		X
1175		橈骨骨折		X		X
		尺骨骨折		X		X
1176		悪性黒子		X		X
1177		手骨折		X		
1178		深部静脈血栓症		X		X
1179		関節痛			X	X
		無力症			X	X
		浮動性めまい			X	X
		倦怠感			X	X
		発熱			X	X
1180		眼瞼損傷		X		X
		顔面損傷		X		X
1181		うつ病		X		X
		大うつ病		X		X
		仮性認知症		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1182	[redacted]	傾眠		X		X
1183		肺の悪性新生物	X	X		X
1184		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		非心臓性胸痛		X		X
1185		虫垂炎		X		X
1186		高血圧		X		X
1187		上部消化管出血		X		X
		上部消化管出血		X		X
1188		扁平上皮癌		X		X
1189		動脈硬化症		X		X
1190		上室性頻脈		X		X
		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		X
1191		狭心症		X		X
1192		肝細胞癌	X	X		X
1193		気管支炎		X		X
1194		肺新生物		X	X	X
1195		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1196	[redacted]	低血糖		X		X
		一過性精神病		X		X
1197		胃腸出血		X		X
		痔核		X		X
1198		肺腫瘤		X		X
1199		脳血管発作		X		X
		憩室		X		X
		エンテロバクター性菌血症		X		X
1200		急性心筋梗塞		X		X
		急性心筋梗塞		X		X
1201		結腸腺癌		X		X
1202		失神		X		X
1203		破裂性脳動脈瘤		X		X
1204		急性心筋梗塞		X		X
1205		慢性腎臓病		X	X	X
1206		頭蓋脳損傷		X		X
		低カリウム血症		X		X
1207		胃腺癌		X		X
		上室性頻脈		X		X
1208		うっ血性心不全		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1209	[redacted]	コントロール不良の糖尿病		X		X
		肺塞栓症		X		X
		ブドウ球菌感染		X		X
1210		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺性心		X		X
1211		乳房の上皮内癌		X		X
1212		慢性腎臓病		X		X
1213		血栓性静脈炎		X		X
1214		循環虚脱	X	X		X
1215		うっ血性心不全		X		X
		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺炎		X		X
1216		脳血管発作		X		X
1217		失神		X		
1218		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		肺の悪性新生物		X	X	X
1219		小腸穿孔		X		X
1220		尿路感染		X		X
		尿路感染		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1221	[redacted]	上腕骨骨折		X		X
1222		心房細動		X		X
		肺炎		X		X
		尿路感染		X		X
1223		慢性閉塞性肺疾患		X		X
		高血圧		X		X
1224		胃腺癌		X		X
1225		悪性黒色腫		X		X
		遠隔転移を伴う悪性黒色腫		X		X
		三叉神経痛		X		X
1226		失神		X		X
1227		急性胆嚢炎		X		X
1228		死亡	X	X		X
1229		四肢痛			X	X
1230		譫妄		X		X
		医療機器合併症		X		X
1231		皮膚障害		X		X
1232		緊張性頭痛		X		X
1233		卵巣嚢胞	X	X		X
1234		トランスアミナーゼ上昇		X		

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1235	[redacted]	低カリウム血症		X		X
		低ナトリウム血症		X		X
1236		胃腸出血		X		X
		胃腸出血		X		X
		トランスアミナーゼ上昇		X		X
1237		腹痛		X		X
1238		糖尿病性ケトアシドーシス		X		X
		敗血症性ショック	X	X		X
1239		基底細胞癌		X		X
		下痢		X		X
		心臓弁閉鎖不全		X		X
		失神		X		X
1240		失神		X		X
1241		心筋梗塞	X	X		X
1242		感染性皮膚潰瘍		X		X
1243		子宮頚管ポリープ		X		X
1244		出血性卒中		X		X
		頭部損傷		X		X
		高血圧		X		X
1245		狭心症	X	X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

表 15　20070337 試験における死亡、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要約
（20070337 試験の M24 の Ad hoc 解析）（続き）

番号	被験者	基本語	死亡	重篤な有害事象	治験薬投与中止に至った有害事象	安全性の結果の表に含まれている[a]
1246	[redacted]	トランスアミナーゼ上昇		X	X	X
1247		アメーバ症		X		X
1248		狭心症		X		X
		狭心症	X	X		X
1249		憩室炎		X		X
1250		大腿骨骨折		X		X
1251		脳血管発作		X		X
1252		出血性卒中	X	X		X
1253		深部静脈血栓症		X		X
		腸閉塞		X		X
1254		呼吸不全	X	X		X
1255		下部消化管出血	X	X		X
1256		高血圧		X		X
1257		喘息		X		X
1258		小脳虚血		X		X
1259		心肺停止	X	X		X
1260		急性心不全	X	X		X
1261		急性心筋梗塞		X		X
1262		C 型肝炎			X	X
1263		寛骨臼骨折		X		X

Coded using MedDRA version 18.1.

IP = investigational product

[a]All adverse 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 one dose of denosumab are included in summary tables.

[redacted]

4.2 死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡及び重篤な有害事象の叙述は 20070337 試験の CSR の第 14.6.2 項に示す。

4.2.1 日本人の死亡及び重篤有害事象の叙述

日本人の死亡及び重篤有害事象の叙述については下記に示す。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 4 月 9 日；最終投与日： 同年* 3 月 4 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 20[redacted] 年 4 月 8 日；最終投与日： 同年* 10 月 8 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：尿路感染

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、動脈閉塞性疾患（ 前年* ）、骨粗鬆症（ 前年* ）、糖尿病性腎症（3年前*）原発性胆汁性肝硬変（5年前*）、胆石症（5年前*）、歯肉炎（5年前*）、変形性脊椎症（5年前*）、腎盂腎炎（6年前*）、慢性胃炎（7年前*）、白内障（8年前*）、慢性副鼻腔炎（8年前*）、便秘（8年前*）、不眠症（8年前*）、間質性肺炎（8年前*）、胃食道逆流性疾患（9年前*）、脳梗塞（10年前*）、脳梗塞（10年前*）、高血圧（10年前*）、糖尿病性ニューロパチー（11年前*）、疼痛（11年前*）、閉経（16年前*）、糖尿病性網膜症（18年前*）、結核（20年前*）、慢性甲状腺炎（51年前*）、2 型糖尿病（51年前*）、虫垂炎（60年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 8 日最初のデノスマブ投与を受けた（Day 365）。 同年* 6 月 24 日（Day 442）にグレード 3 の尿路感染を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 77 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、クラリスロマイシン、パラセタモール、セフトリアキソンナトリウム、ソルアセト F、および非経口的栄養液であった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。尿路感染発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アジルサルタン、ベラプロストナトリウム、カルシウム、カルボシステイン、硫酸クロピドグレル、塩酸デュロキセチン、エソメプラゾール、フェブキソスタット、グリメピリド、インスリングラルギン、レボチロキシン・ナトリウム、塩酸メトホルミン、クエン酸モサプリド、ニセルゴリン、ニフェジピン、ピオグリタゾン塩酸塩、センノシド a+b、トリアゾラム、ウルトラセト、ウルソデオキシコール酸、ビルダグリプチン、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた。アルカリフォスファターゼ高［201 U/L、基準範囲＝（35～123）］、好酸球増加［0.86 10^9/L、基準範囲＝（0 ～0.45）］、グルコース高［7.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）］、リン濃度高［1.74 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）］、および血小板高［417 10^9/L、基準範囲（130～394）］。試験参加期間中、事象発現日以前の直近（ 同年* 4 月 8 日、Day 365）の

臨床検査では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ正常［98 U/L、基準範囲＝（35～123）］、ベースライン値高］、クレアチニン高［106.08 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）、ベースライン値正常］、好酸球正常［0.43 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値高］、ヘモグロビン正常［125 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値低］、リン濃度正常［1.29 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値高］、および血小板正常［379 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値高］。事象発現後の直近（ 同年* 10 月 8 日、Day 548 ）の臨床検査では、以下の検査値はベースライン時から変化していた。アルブミン低［32 g/L、基準範囲 = （33～49）、ベースライン値正常］、クレアチニン高［106.08 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）、ベースライン値正常］、好酸球正常［0.41 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値高］、リン濃度正常［1.42 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値高］、および白血球増加［10.72 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与は 同年* 4 月 8 日であり、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は本 AE と期間 1 および期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 12 日（Day 460）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 20[redacted] 年 4 月 9 日；最終投与日： 翌年* 3 月 4 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 4 月 8 日；最終投与日： 翌年* 10 月 8 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：意識レベルの低下

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、動脈閉塞性疾患（ 同年* ）、骨粗鬆症（ 同年* ）、糖尿病性腎症（2年前*）原発性胆汁性肝硬変（4年前*）、胆石症（4年前*）、歯肉炎（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、腎盂腎炎（5年前*）、慢性胃炎（6年前*）、白内障（7年前*）、慢性副鼻腔炎（7年前*）、便秘（7年前*）、不眠症（7年前*）、間質性肺炎（7年前*）、胃食道逆流性疾患（8年前*）、脳梗塞（9年前*）、脳梗塞（9年前*）、高血圧（9年前*）、糖尿病性ニューロパチー（10年前*）、疼痛（10年前*）、閉経（15年前*）、糖尿病性網膜症（17年前*）、結核（19年前*）、慢性甲状腺炎（50年前*）、2 型糖尿病（50年前*）、虫垂炎（59年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 9 日最初のプラセボ投与を受けた（Day 1）。 同年* 12 月 27 日（Day 263）にグレード 2 の意識レベル低下を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 262 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、酢酸リンゲル液、および非経口的栄養液であった。

事象発現前後 7 日間の期間では他の AE は報告されていない。意識レベル低下の発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アジルサルタン、ベラプロストナトリウム、カルシウム、カルボシステイン、硫酸クロピドグレル、塩酸デュロキセチン、エソメプラゾール、フェブキソスタット、インスリングラルギン、ヒト・インスリン、レボチロキシン・ナトリウム、クエン酸モサプリド、ニセルゴリン、ニフェジピン、酢酸リンゲル液、プレガバリン、センノシド a+b、非経口的栄養液、トリアゾラム、ウルソデオキシコール酸、ビルダグリプチン、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下の臨床検査値異常が認められた。アルカリフォスファターゼ高［201 U/L、基準範囲＝（35～123）］、好酸球増加［0.86 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）］、グルコース高［7.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）］、リン濃度高［1.74 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）］、および血小板高［417 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］。試験参加期間中、事象発現日以前の直近（ 同年* 10 月 8 日、Day 183）

の臨床検査では、以下の検査値はベースラインから変化していた。好酸球正常［0.4 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値高］、ヘモグロビン正常［115 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値低］、リン濃度正常［1.55 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値高］、および血小板正常［334 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値高］。事象発現後の直近（ 翌年* 1 月 7 日、Day 274）の臨床検査では、以下の検査値はベースラインから変化していた。クレアチニン高［114.92 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）、ベースライン値正常］、好酸球正常［0.69 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［131 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 低］、リン濃度正常［1.29 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］、および白血球増加［11.88 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与は 同年* 12 月 3 日であり、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 12 月 30 日（Day 266）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 4 月 9 日；最終投与日： 同年* 3 月 4 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 8 日；最終投与日： 同年* 10 月 8 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：肺炎

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、動脈閉塞性疾患（ 前年* ）、骨粗鬆症（ 前年* ）、糖尿病性腎症（3年前*）、原発性胆汁性肝硬変（5年前*）、胆石症（5年前*）、歯肉炎（5年前*）、変形性脊椎症（5年前*；腎盂腎炎（6年前*）、慢性胃炎（7年前*）、白内障（8年前*）、慢性副鼻腔炎（8年前*）、便秘（8年前*）、不眠症（8年前*）、間質性肺炎（8年前*）、胃食道逆流性疾患（9年前*）、脳梗塞（10年前*）、脳梗塞（10年前*）、高血圧（10年前*）、糖尿病性ニューロパチー（11年前*）、疼痛（11年前*）、閉経（16年前*）、糖尿病性網膜症（18年前*）、結核（20年前*）、慢性甲状腺炎（51年前*）、2 型糖尿病（51年前*）、虫垂炎（60年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 8 日（Day 365）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 3 月 3 日（Day 694）にグレード 3 の肺炎を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 329 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、塩化カリウム/ナトリウム混合炭水化物、ラクテック D（5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液）、ピペラシリン・ナトリウム、塩化ナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、パラセタモール、非経口的栄養液、および静注輸液であった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸アンブロキソール、ベラプロストナトリウム、カルシウム、カルボシステイン、硫酸クロピドグレル、塩酸デュロキセチン、エソメプラゾール、インスリン アスパルト製剤、インスリングラルギン、ケトプロフェン、レボチロキシン・ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、クエン酸モサプリド、ニセルゴリン、ニフェジピン、パラセタモール、プレガバリン、センノシド a+b、トリアゾラム、ウルソデオキシコール酸、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。アルカリフォスファターゼ高［201 U/L、基準範囲＝（35～123）］、好酸球増加［0.86 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）］、グルコース高［7.72 mmol/L、基準範囲＝ 3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝115～

158）］、リン濃度高［1.74 mmol/L、基準範囲＝0.71～1.65）］、および血小板高［417 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 8 日、Day 548）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルブミン低［32 g/L、基準範囲＝33～49）、ベースライン値 正常］、クレアチニン高［106.08 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）、ベースライン値 正常］、好酸球正常［0.41 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値 高］、リン濃度正常［1.42 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］、および白血球増加［10.72 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近（ 翌年* 3 月 31 日、Day 722）の検査結果では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルブミン低［32 g/L、基準範囲＝（33～49）、ベースライン値 正常］およびリン濃度正常［1.39 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 10 月 8 日であり、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 および期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 4 月 10 日（Day 732）に回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：（20[redacted] 年）年 12 月 5 日；最終投与日： 翌年* 11 月 7 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 12 月 5 日；最終投与日：2年後* 6 月 5 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：インフルエンザ

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、挫傷（ 同年* ）、口内炎（ 同年* ）、高脂血症（ 前年* ）、そう痒症（ 前年* ）、白内障（3年前*）、高血圧（3年前*）、筋骨格硬直（3年前*）、変形性関節症（3年前*）、便秘（8年前*）、および閉経（30年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 5 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 12 月 30 日（Day 26）にグレード 3 のインフルエンザを発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 25 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、ペラミビル、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、およびハーブ（詳細不明）であった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。インフルエンザ発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、ロスバスタチンカルシウム、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［6.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。 事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 12 月 20 日、Day 16）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［4.39 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 1 月 11 日、Day 38）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［4.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は（ 同年* ）年 12 月 5 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 2 月 6 日（Day 64）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：（20[redacted] 年）年 12 月 5 日；最終投与日： 翌年* 11 月 1 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：2年後* 1 月 17 日；最終投与日：2年後* 6 月 6 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、白内障（ 同年* ）、高脂血症（ 前年* ）、大腸ポリープ（4年前*）、及び閉経（20年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 5 日に最初のロモソズマブ投与を受けた（Day 1）。 翌年* 12 月 3 日（Day 364）にグレード 3 の白内障［白内障（両眼）］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 363 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、ブロムフェナクナトリウム、ミドリン P、および塩酸フェニレフリンであった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ブロムフェナクナトリウム、カルシウム、デキサメタゾンコハク酸ナトリウム、レボフロキサシン、プラバスタチンナトリウム、およびビタミン D であった。ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の臨床検査では（ 翌年* 1 月 7 日、Day 185）、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［4.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 12 月 18 日、Day 379）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 11 月 1 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 12 月 8 日（Day 369）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 23 日；最終投与日： 同年* 5 月 23 日
- 投与回数：5
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肛門癌

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、閉経（22年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、及び乳癌（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 23 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 1 月 10 日（Day 139）にグレード 3 の肛門癌［肛門癌］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことと、及びその他の医学的に重要で重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 138 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウムおよびマイトマイシンであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。肛門癌発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウムおよびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［6.27 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の臨床検査では（ 同年* 4 月 23 日、Day 91）、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。また、事象発現後の直近では、ベースラインからの変化はみられなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 5 月 23 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 9 月 3 日（Day 224）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 12 月 7 日；最終投与日： 同年* 11 月 7 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 5 日；最終投与日： 翌年* 1 月 6 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：虚血性大腸炎

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 8[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、高血圧（ 前年* ）、白内障（3年前*）、黄斑円孔（10年前*）、および閉経（31年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 5 日（Day 364）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 3 月 7 日（Day 456）に被験者はグレード 2 の虚血性大腸炎［虚血性大腸炎］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 92 日目に生じた。この事象に対して薬物治療が行われた。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。虚血性大腸炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［6.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［108 g/L、基準範囲＝（115～158）］、マグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］、および赤血球減少［3.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 12 月 5 日、Day 364）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［4.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［118 g/L、基準範囲＝（115 ～158）、ベースライン値 低］、および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 6 月 6 日、Day 547）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［118 g/L、基準範囲＝（115 ～158）、ベースライン値 低］、および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 5 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 および期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 4 月 4 日（Day 484）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 27 日；最終投与日： 同年* 5 月 28 日
- 投与回数：3
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：脳梗塞

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、眼瞼炎（ 同年* ）、四肢痛（ 同年* ）、喘息（2年前*）、眼乾燥（2年前*）、便秘（7年前*）、脂質異常症（23年前*）、閉経（26年前*）、および乳癌（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 27 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 6 月 19 日（Day 85）にグレード 3 の脳梗塞［アテローム血栓性脳梗塞］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る、および入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 84 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、アルガトロバン、硫酸クロピドグレル、エダラボン、およびヘパリンであった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。脳梗塞発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アルガトロバン、カルシウム、硫酸クロピドグレル、エダラボン、エソメプラゾール、フルスルチアミン、ヒアルロン酸ナトリウム、ロスバスタチンカルシウム、およびビタミン D であった。ベースライン時には臨床検査値異常はみられなかった。事象発現日以前の直近の臨床検査では、検査結果にベースライン時からの変化はみられなかった。また、事象発現後の直近の臨床検査結果においても、ベースライン時からの変化はみられなかった。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 5 月 28 日で、プラセボ投与は中止された。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 8 月 6 日（Day 133）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 17 日；最終投与日： 同年* 12 月 17 日
- 投与回数：12
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 1 月 17 日；最終投与日： 翌年* 7 月 17 日
- 投与回数：2

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：変形性関節症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、足部白癬（3年前*）、胆嚢摘出（5年前*）、変形性関節症（5年前*）、胃潰瘍（6年前*）、緑内障（6年前*）、ヘリコバクター感染症（6年前*）、高血圧（6年前*）、閉経（21年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 17 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 3 月 11 日（Day 54）にグレード 3 の変形性関節症［右膝変形性関節症の悪化］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。 同年* 3 月 11 日に、右膝変形性関節症の治療で病院を受診した際、右膝疼痛の悪化が認められた。 同年* 3 月 18 日、MRI の撮像を行い、その結果に基づいて、膝の手術が予定された。 同年* 4 月 2 日に入院し、 同年* 4 月 4 日に人工膝関節単顆置換術を受けた。この事象に対して行われた薬物治療は、グリセリン注腸、ロキソプロフェン、レバミピド、ジクロフェナク、セフカペン ピボキシル、ブロチゾラム、プランルカスト、セファゾリン、カルシウム/ブドウ糖/ヘタスターチ/カリウム/ナトリウム、ナトリウム、ブドウ糖、ブドウ糖/カリウム/ナトリウムおよびカルシウム/カリウム/ナトリウムであった。 同年* 4 月 20 日に退院し、リハビリテーションが予定された。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 53 日目に生じた。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。変形性関節症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アテノロール、カルシウム、セレコキシブ、コソプト、マレイン酸エナラプリル、ファモチジン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラタノプロスト、塩酸リドカイン、ルリコナゾール、ニフェジピン、およびビタミン D であった。臨床検査では、ベースライン時に検査値異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 2 月 19 日、34 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。また、事象発現後の直近（ 同年* 4 月 24 日、Day 98）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］および赤血球減少［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 2 月 19 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 4 月 4 日（Day 78）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 16 日；最終投与日： 同年* 1 月 16 日
- 投与回数：1

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肉離れ

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、高血圧（ 前年* ）、上顆炎（2年前*）、腰部脊椎管狭窄症（3年前*）、変形性関節症（3年前*）、脂質異常症（6年前*）、閉経（8年前*）、および結節性変形性関節症（9年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 16 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 2 月 11 日（Day 27）に、グレード 3 の肉離れ［ぎっくり腰］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 26 日目に生じた。この事象に対して行われた薬物治療は、鎮痛剤投与であった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。肉離れ発現時および発現 3 日前までの併用薬は、鎮痛剤、アトルバスタチンカルシウム三水和物、カルシウム、カンデサルタン・シレキセチル、およびビタミン D であった。

ベースライン時の臨床検査結果に異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 1 月 28 日、Day 13）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、および白血球減少［3.43 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。また、事象発現後の直近の試験中においては、ベースラインからの変化はみられなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 1 月 16 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 2 月 18 日（Day 34）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 31 日；最終投与日： 同年* 4 月 24 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 29 日；最終投与日： 同年* 11 月 27 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、胆石症（ 前年* ）、白内障（2年前*）、変形性関節症（4年前*）、腰部脊椎管狭窄症（5年前*）、緑内障（8年前*）、脂質異常症（11年前*）、手関節骨折（29年前*）、閉経（34年前*）、卵巣嚢胞（44年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 29 日（Day 364）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 6 月 25 日（Day 391）にグレード 2 の白内障［両眼の白内障］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 27 日目に生じた。この事象に対して薬物治療は行われなかった。

SAE 発現前後 7 日間に発現した有害事象は、緑内障であった。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アゼラスチン、カルシウム、塩酸セフメノキシム、コソプト、フェルビナク、リマプロスト、ロキソプロフェンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。ヘモグロビン低［108 g/L、基準範囲＝（115～158）］および赤血球減少［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～～5.5）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 5 月 29 日、Day 364）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.99 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。また、事象発現後の直近（ 同年* 11 月 27 日、Day 546）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 5 月 29 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 11 日（Day 407）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 31 日；最終投与日： 同年* 4 月 24 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 29 日；最終投与日： 同年* 11 月 27 日
- 投与回数：2

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：緑内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、胆石症（ 前年* ）、白内障（2年前*）、変形性関節症（4年前*）、腰部脊椎管狭窄症（5年前*）、緑内障（8年前*）、脂質異常症（11年前*）、手関節骨折（29年前*）、閉経（34年前*）、卵巣嚢胞（44年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 29 日（Day 364）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 6 月 25 日（Day 391）に、グレード 2 の緑内障［両眼の緑内障］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 27 日目に生じた。この事象に対して薬物治療は行われなかった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、白内障であった。緑内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アゼラスチン、カルシウム、塩酸セフメノキシム、コソプト、フェルビナク、リマプロスト、ロキソプロフェンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。ヘモグロビン低［108 g/L、基準範囲＝（115～158）］および赤血球減少［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 5 月 29 日、364 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.99 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、および 赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近（ 同年* 11 月 27 日、Day 546）では、以下の検査結果を示し、検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 5 月 29 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 11 日（Day 407）に回復した。

試験 ID：20070337

被験者：[redacted]

期間 1 の治療：プラセボ群

- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 30 日；最終投与日： 翌年* 3 月 7 日
- 投与回数：10

期間 2 の治療：デノスマブ 60mg 群

- 初回投与日： 翌年* 6 月 19 日；最終投与日： 翌年* 12 月 4 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>

有害事象名：腓骨骨折

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、頻尿（ 前年* ）、便秘（3年前*）、脂質異常症（3年前*）、変形性関節症（3年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、高血圧（6年前*）、変形性関節症（6年前*）、頸腕症候群（7年前*）、胃食道逆流性疾患（7年前*）、椎間関節症候群（8年前*）、椎間板変性症（8年前*）、腰部脊椎管狭窄症（8年前*）、変形性関節症（8年前*）、肋骨骨折（8年前*）、足部白癬（8年前*）、糖尿病（9年前*）、筋痙縮（9年前*）、口腔ヘルペス（10年前*）、関節周囲炎（11年前*）、網膜剥離（14年前*）、閉経（21年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 30 日（1 日目）に最初のプラセボ投与を受けた。 翌年* 3 月 11 日（Day 286）に、グレード 2 の腓骨骨折を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。 SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 285 日目に生じた。この事象に対して薬物治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間では他の AE は報告されていない。腓骨骨折発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アローゼン/00476901/、ベザフィブラート、カルシウム、カンデサルタン・シレキセチル、塩酸エペリゾン、エチゾラム、フェルビナク、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、ソリフェナシンコハク酸塩、ハーブ（詳細不明）、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［8.27 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］およびナトリウム低［134 mmol/L、基準範囲＝（135～145）］。事象発現日以前の直近の検査（ 翌年* 3 月 7 日、282 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。：クロール低［93 mmol/L、基準範囲＝（94～112）、ベースライン値 正常］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 6 月 5 日、372 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。赤血球減少［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］およびナトリウム正常［138 mmol/L、基準範囲＝（135～145）、ベースライン値 低］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 翌年* 3 月 7 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 18 日；最終投与日： 同年* 7 月 19 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 15 日；最終投与日： 翌年* 1 月 19 日
- 投与回数：2

期間 2 で報告された事象

有害事象名：結腸癌

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、鎖骨骨折（ 前年* ）、足変形（ 前年* ）、靭帯捻挫（ 前年* ）、前腕骨折（3年前*）、椎間関節症候群（4年前*）、関節周囲炎（4年前*）、狭窄性腱鞘炎（4年前*）、うっ血性心筋症（5年前*）、不眠症、5年前*）、肺結核（8年前*）、および閉経（21年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 15 日（Day 363）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 9 月 26 日（Day 436）に、グレード 3 の結腸癌［S 状結腸癌］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したこと、及びその他の医学的に重要で重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 73 日目に生じた。この事象に対して薬物治療は行われなかった。

SAE 発現前後 7 日間に発現した有害事象は、結腸癌であった。結腸癌発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、ブロチゾラム、カルシウム、カルベジロール、ランソプラゾール、ピモベンダン、スピロノラクトン、テルミサルタン、およびビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［102 g/L、基準範囲＝ 115～158）］、赤血球減少［3.3 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］、および白血球減少［3.58 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 7 月 15 日、Day 363）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。血中尿素窒素高［11.07 mmol/L、基準範囲＝（1.43～10.35）、ベースライン値 正常］、グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、および白血球正常［4.04 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 低］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 1 月 19 日、Day 551）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。白血球正常［5.13 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 低］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 15 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 および期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 18 日；最終投与日： 同年* 6 月 19 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 15 日；最終投与日： 翌年* 1 月 19 日
- 投与回数：2

期間 2 で報告された事象

有害事象名：結腸癌

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加した 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、鎖骨骨折（ 前年* ）、足変形（ 前年* ）、靭帯捻挫（ 前年* ）、前腕骨折（3年前*）、椎間関節症候群（4年前*）、関節周囲炎（4年前*）、狭窄性腱鞘炎（4年前*）、うっ血性心筋症（5年前*）、不眠症（5年前*）、肺結核（8年前*）、および閉経（21年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 15 日（Day 363）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 9 月 26 日（Day 436）に、グレード 3 の結腸癌［S 状結腸癌］を発現し、重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 73 日目に生じた。この事象に対して薬物治療は行われなかった。

SAE 発現前後 7 日間に発現した有害事象は、結腸癌であった。結腸癌発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、ブロチゾラム、カルシウム、カルベジロール、ランソプラゾール、ピモベンダン、スピロノラクトン、テルミサルタン、および ビタミン D であった。

ベースライン時に以下のような臨床検査値異常が認められた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［102 g/L、基準範囲＝（115～158）］、赤血球減少［3.3 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］、および白血球減少［3.58 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］。事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 7 月 15 日、Day 363）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。血中尿素窒素高［11.07 mmol/L、基準範囲＝（1.43～10.35）、ベースライン値 正常］、グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、および白血球正常［4.04 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 低］。また、事象発現後の直近（ 翌年* 1 月 19 日、551 日目）では、以下の検査結果を示し、検査値はベースラインから変化していた。白血球正常［5.13 10^9/L、基準範囲＝（3.8～0.7）、ベースライン値 低］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 15 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 および期間 2 投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 1 月 27 日（Day 559）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 1 月 7 日；最終投与日： 前年* 12 月 4 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 14 日；最終投与日： 同年* 7 月 1 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：膀胱癌

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、脂質異常症（14年前*）、閉経（21年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 14 日（Day 373）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 1 日（Day 541）に、被験者はグレード 4 の膀胱癌を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 168 日後に生じた。事象に対する薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。膀胱癌発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。赤血球減少［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査値（ 同年* 7 月 1 日、Day 541）の臨床検査では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ低［33 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 正常］、ヘモグロビン低［107 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］、単球増加［0.29 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）、ベースライン値 正常］、および白血球減少［2.73 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査値（ 同年* 7 月 15 日、Day 555）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン低［107 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］、総好中球減少［1.17 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン値 正常］、および 白血球減少［2.91 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 1 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 23 日；最終投与日： 同年* 3 月 19 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 24 日；最終投与日： 同年* 4 月 24 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：胆石症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、腎摘出術（5年前*）、高血圧（7年前*）、脂質異常症（12年前*）、閉経（16年前*）、および 子宮平滑筋腫（18年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 24 日（Day 367）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 6 月 8 日（Day 412）に被験者はグレード 4 の胆石症を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 45 日後に生じた。この事象に対して薬物治療が行われた。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、急性膵炎であった。胆石症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、酢酸オクトレオチド、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。リン高［1.91 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 24 日、Day 367）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、およびリン正常［1 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の検査値（ 翌年* 5 月 19 日、Day 757）では、以下検査値はベースラインから変化していた。リン正常［1.39 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 4 月 24 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2.で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 8 月 7 日（Day 472）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 23 日；最終投与日： 同年* 3 月 19 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 24 日；最終投与日： 同年* 4 月 24 日
- 投与回数：1

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：急性膵炎

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、腎摘出術（5年前*）、高血圧（7年前*）、脂質異常症（12年前*）、閉経（16年前*）、および 子宮平滑筋腫（18年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 24 日（Day 367）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 6 月 8 日（Day 412）に、被験者はグレード 4 の急性膵炎を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 45 日後に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、オメプラゾール、ウリナスタチン、酢酸オクトレオチド、硫酸ゲンタマイシン、スルバクタム・アンピシリン 、ピペラシリン/タゾバクタム、およびペンタゾシンであった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、胆石症であった。急性膵炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、酢酸オクトレオチド、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。リン高［1.91 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 24 日、Day 367）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびリン正常［1 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 5 月 19 日、757 Day）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。リン正常［1.39 mmol/L、基準範囲＝（0.71～1.65）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 4 月 24 日で、デノスマブ投与に関する処置は用量変更あるいは投与中止であった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 19 日（Day 757）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 6 月 27 日；最終投与日： 同年* 5 月 28 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 27 日；最終投与日： 同年* 12 月 18 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：卵巣良性腫瘍

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、足関節部骨折（2年前*）、脂質異常症（2年前*）、脂肪肝（2年前*）、足関節部骨折（7年前*）、胆石症（7年前*）、大腸ポリープ（10年前*）、閉経（11年前*）、子宮平滑筋腫（11年前*）、および結腸癌（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 27 日（Day 366）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 1 月 20 日（Day 573）に、被験者はグレード 4 の卵巣良性腫瘍［卵巣良性腫瘍（左）］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 207　日後に生じた。事象に対する薬物治療は行われなかった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、 瘢痕ヘルニアであった。卵巣良性腫瘍発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウムおよびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高［48 U/L、基準範囲＝（6～34）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高［40 U/L、基準範囲＝（9～34）］、カルシウム高［2.7 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、カルシウム高（補正）［2.7 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、およびグルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89 - 5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 12 月 18 日、Day 54）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常［33 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン値 高］、カルシウム正常［2.63 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン値 高］、およびカルシウム正常（補正）［2.63 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 6 月 16 日、Day 720）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。血中尿素窒素高［9.64 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）、ベースライン値 正常］およびグルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 18 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 18 日（Day 691）に回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 23 日；最終投与日： 翌年* 4 月 22 日
- 投与回数：10
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：うっ血性心筋症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、線維腫（ 同年* ）、うつ病（2年前*）、白内障（6年前*）、眼乾燥（6年前*）、乳腺線維腺腫（7年前*）、および閉経（9年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 23 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 翌年* 5 月 15 日（Day 297）に、被験者グレード 5 のうっ血性心筋症［拡張型心筋症］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、死亡に至る、および入院を要するまたは入院期間の延長を要するに該当したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 296 日後に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、カルペリチド、フロセミド、フマル酸ビソプロロール、およびマレイン酸エナラプリルであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。うっ血性心筋症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アモキサピン、アリピプラゾール、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、酸化マグネシウム、ピレノキシン、ハーブ（詳細不明）、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、赤血球減少［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］、および白血球減少［2.85 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 10 月 22 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 4 月 22 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 6 月 5 日（Day 318）に被験者死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 6 月 5 日（Day 318）に試験参加を中止した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 4 日；最終投与日： 同年* 6 月 6 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 8[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、湿疹（ 前年* ）、弾発指（ 前年* ）、糖尿病（2年前*）、腰部脊椎管狭窄症（2年前*）、末梢性ニューロパチー（2年前*）、赤血球増加症（5年前*）、白内障（10年前*）、変形性関節症（11年前*）、高脂血症（13年前*）、慢性胃炎（15年前*）、および閉経（35年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 4 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 5 月 5 日（Day 122）に、被験者はグレード 2 のピロリン酸結晶性軟骨石灰化症［偽痛風］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。 SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 121 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、フェルビナクおよび 塩酸メピバカインであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。ピロリン酸結晶性軟骨石灰化症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、塩酸メピバカイン、ピレノキシン、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン高［165 g/L、基準範囲＝（115～158）］、および血小板減少［111 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 5 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、血小板正常［147 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値 低］、および赤血球増加［5.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 1 月 19 日、Day 167）では、以下の検査値はベースライン値から変化していた。グルコース正常［5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［149 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 高］、単球増加［0.73 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）、ベースライン値 正常］、および 血小板正常［146 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値 低］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 4 月 5 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 3 日（Day 181）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 4 日；最終投与日： 同年* 6 月 6 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 8[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、湿疹（ 前年* ）、弾発指（ 前年* ）、糖尿病（2年前*）、腰部脊椎管狭窄症（2年前*）、末梢性ニューロパチー（2年前*）、赤血球増加症（5年前*）、白内障（10年前*）、変形性関節症（11年前*）、高脂血症（13年前*）、慢性胃炎（15年前*）、および閉経（35年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 4 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 6 月 12 日（Day 160）に被験者はグレード 4 の肺の悪性新生物［肺癌］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、その他の医学的に重要な重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 159 日後に生じた。事象に対する薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。肺の悪性新生物発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、セレコキシブ、フェルビナク、ヒアルロン酸ナトリウム、リマプロストアルファデクス、酸化マグネシウム、塩酸メピバカイン、ピレノキシン、プレガバリン、レバミピド、および ビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン高［165 g/L、基準範囲＝（115～158）］、および血小板減少［111 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 5 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、血小板正常［147 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値 低］、および赤血球増加［5.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 1 月 19 日、Day 167）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［149 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 高］、単球増加［0.73 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）、ベースライン値 正常］、および血小板正常［146 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン値 低］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 6 月 6 日で、プラセボ投与に関する処置は投薬中止であった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 4 日；最終投与日： 同年* 5 月 29 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 17 日；最終投与日： 翌年* 1 月 8 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：脊柱管狭窄症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、腰部脊椎管狭窄症（ 前年* ）、下肢静止不能症候群（ 前年* ）、背部痛（4年前*）、胃食道逆流性疾患（4年前*）、不眠症（4年前*）、アレルギー性鼻炎（4年前*）、マイコバクテリア感染（10年前*）、閉経（26年前*）、および聴力低下（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 17 日（Day 379）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 3 月 5 日（Day 610）に被験者はグレード 2 の脊柱管狭窄症［腰部脊柱管狭窄症の悪化］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。被験者は、持続的下肢のしびれ感および脊柱管狭窄症の悪化により入院した。被験者は、アルプロスタジル注射液、リマプロストアルファデクス、およびレボドロプロピジンによる治療を受けた。 翌年* 3 月 20 日（Day 625）に、被験者は退院した。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 231 日後に生じた。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。脊柱管狭窄症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アルプロスタジル、アンブロキソール塩酸塩、カルシウム、エバスチン、インドメタシン、ケトプロフェン、ランソプラゾール、リマプロスト アルファデクス、ビタミン D、および酒石酸ゾルピデムであった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。ヘモグロビン低［104 g/L、基準範囲＝（115～158）］および赤血球減少［3.5 x 10^{12}/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 翌年* 1 月 8 日、Day 554）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および総ビリルビン低［＜3.42 umol/L、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 7 月 9 日、Day 736）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および白血球減少［3.79 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 1 月 8 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 3 月 20 日（Day 625）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 4 日；最終投与日： 同年* 5 月 29 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 17 日；最終投与日： 翌年* 1 月 8 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：喀血

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、腰部脊椎管狭窄症（ 前年* ）、下肢静止不能症候群（ 前年* ）、背部痛（4年前*）、胃食道逆流性疾患（4年前*）、不眠症（4年前*）、アレルギー性鼻炎（4年前*）、先天性マイコバクテリア感染症（10年前*）、閉経（26年前*）、および聴力低下（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 17 日（Day 379）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 6 月 10 日（Day 707）に被験者はグレード 3 の喀血［血痰］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬初回投与 328 日後に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、トラネキサム酸、ラリスロマイシン、およびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。喀血発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸アンブロキソール、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、エバスチン、インドメタシン、ケトプロフェン、ランソプラゾール、リマプロストアルファデクス、ロサルタンカリウム、トラネキサム酸、ビタミン D、および酒石酸ゾルピデムであった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。ヘモグロビン低［104 g/L、基準範囲＝（115～158）］、および赤血球減少［3.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 翌年* 1 月 8 日、Day 554）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および総ビリルビン低［＜3.42 umol/L、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 7 月 9 日、Day 736）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および白血球減少［3.79 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 1 月 8 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP ならびに期間 2 とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 6 月 27 日（Day 724）回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 14 日；最終投与日： 同年* 4 月 9 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 21 日；最終投与日： 同年* 11 月 11 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>

有害事象名：運動機能障害

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、乱視（ 前年* ）、白内障（ 前年* ）、結膜炎（ 前年* ）、関節周囲炎（2年前*）、眼乾燥（3年前*）、胃炎（3年前*）、脳出血（4年前*）、脳梗塞（4年前*）、便秘（4年前*）、片麻痺（4年前*）、不整脈（29年前*）、および閉経（39年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 21 日（373 Day）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 4 月 17 日（704 Day）に被験者はグレード 2 の運動機能障害［運動器官不安定症（全身）］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 331 日後に生じた。事象に対する薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。運動機能障害発現時および発現 3 日前までの併用薬は、フマル酸ビソプロロール、カルシウム、シルニジピン、ジアゼパム、ジカフォソルテトラナトリウム、エトドラク、ファモチジン、ケトプロフェン、レボフロキサシン、酸化マグネシウム、ピレノキシン、芍薬甘草湯、ビタミン D、およびワルファリンであった。

被験者にはベースライン時に臨床検査結果の異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 5 月 21 日、Day 373）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。リンパ球増加［2.13 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン値 正常］、および総好中球減少［1.46 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 5 月 13 日、Day 730）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 11 月 11 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復であった。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 3 月 27 日；最終投与日： 同年* 2 月 28 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 24 日；最終投与日： 同年* 9 月 30 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：変形性関節症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、腎嚢胞（2年前*）、慢性胃炎（3年前*）、胃ポリープ（3年前*）、びらん性胃炎（3年前*）、胃食道逆流性疾患（3年前*）、高脂血症（3年前*）、高血圧（3年前*）、変形性関節症（6年前*）、閉経（18年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 24 日（Day 363）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 2 月 1 日（Day 677）に被験者はグレード 3 の変形性関節症［左膝関節変形性関節症の急性増悪］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。 翌年* 2 月 1 日に、被験者は左膝疼痛の増悪および夜間の左膝疼痛を発現した。被験者は 翌年* 6 月 2 日に整形外科病院を受診し、左膝関節変形性関節症の急性増悪と診断され、外科的処置が予定された。被験者は 翌年* 7 月 22 日に入院し、 翌年* 7 月 23 日に関節鏡視下滑膜切除術および脛骨高位骨切り術を受けた。 翌年* 8 月 6 日に 2/3 部分荷重にてリハビリテーションを開始し、続いて 翌年* 8 月 20 日に全荷重負荷リハビリテーションを行った。 翌年* 8 月 31 日に被験者は退院した。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与 314 日後に生じた。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。変形性関節症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、シメチジン、オルメサルタン メドキソミル、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［6.27 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 24 日、Day 363）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 3 月 17 日、Day 721）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は、 同年* 9 月 30 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE は期間 1 および期間 2 に受けた IP に関連しているとした。事象は 翌年* 8 月 31 日（Day 888）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 日 4 月 2 日；最終投与日： 翌年* 3 月 5 日
- 投与回数：11
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日： 翌年* 4 月 1 日；最終投与日： 翌年* 10 月 8 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 6[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、緑内障（ 同年* ）、神経痛（ 同年* ）、末梢性ニューロパチー（ 同年* ）、椎間板障害（ 前年* ）、骨関節障害（ 前年* ）、閉経（12年前*）、および季節性アレルギー（23年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 日 4 月 2 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 4 月 8 日（Day 7）に被験者グレード 3 の白内障を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 6 日後に生じた。事象に対する薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ビマトプロスト、カルシウム、セファゾリン ナトリウム、コソプト、デキサメタゾン、硫酸ゲンタマイシン、ヨウ素+ポリビニルアルコール、リドカイン、ロキソプロフェンナトリウム、マーズレン S、メコバラミン、モキシフロキサシン塩酸塩、ミドリン P、ネパフェナク、オフロキサシン、オキシブプロカイン塩酸塩、塩酸フェニレフリン、塩酸ピロカルピン、プレガバリン、ハーブ（詳細不明）、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［6.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査では、検査結果にはベースラインからの差は認められなかった。事象発現後の直近の検査値（ 同年* 4 月 16 日、Day 15）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。リンパ球増加［2.65 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン値 正常］、および 総好中球減少［1.67 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 4 月 2 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 9 月 2 日（Day 154）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 13 日；最終投与日： 同年* 5 月 15 日
- 投与回数：4
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：胆嚢癌

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、脂漏性皮膚炎（ 前年* ）、靭帯捻挫（2年前*）、筋痙縮（2年前*）、皮膚乳頭腫（2年前*）、皮膚乳頭腫（2年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、高血圧（10年前*）、高脂血症（15年前*）、不安障害（18年前*）、便秘（18年前*）、および閉経（28年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 13 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 5 月 13 日（Day 90）に被験者はグレード 4 の胆嚢癌を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要した、および他の医学的に重要な重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 89 日後に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、塩酸トラマドールおよびロキソプロフェンナトリウムであった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、肝転移であった。胆嚢癌発現時および発現 3 日前までの併用薬は、吉草酸ベタメタゾン、カルシウム、デキサメタゾン ジプロピオン酸、エチゾラム、イルソグラジンマレイン酸塩、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、プラバスタチンナトリウム、塩酸チザニジン、バルサルタン、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 13 日、Day 29）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ高［147 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 5 月 15 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ高［152 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 正常］およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高［37 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 4 月 17 日で、ロモソズマブ投与に関する処置は投薬中止であった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 13 日；最終投与日： 同年* 5 月 15 日
- 投与回数：4
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肝転移

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、脂漏性皮膚炎（ 前年* ）、靭帯捻挫（2年前*）、筋痙縮（2年前*）、皮膚乳頭腫（2年前*）、皮膚乳頭腫（2年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、高血圧（10年前*）、高脂血症（15年前*）、不安障害（18年前*）、便秘（18年前*）、および閉経（28年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 13 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 5 月 20 日（Day 97）に被験者はグレード 4 の肝転移［多発性肝転移］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、その他の医学的に重要な重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与 96 日後に生じた。事象治療のために薬物治療が行われた。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、胆嚢癌であった。肝転移発現時および発現 3 日前までの併用薬は、吉草酸ベタメタゾン、カルシウム、デキサメタゾンジプロピオン酸、エチゾラム、イルソグラジンマレイン酸塩、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、プラバスタチンナトリウム、塩酸チザニジン、バルサルタン、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 5 月 15 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ高［152 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 正常］、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高［37 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近では、被験者の臨床検査結果にベースラインからの差はみられなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 5 月 15 日で、ロモソズマブ投与に関する処置は、投薬中止であった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 14 日；最終投与日： 翌年* 2 月 20 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日： 翌年* 3 月 13 日；最終投与日： 翌年* 9 月 11 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：変形性関節症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加している 7[redacted] 歳のアジア人女性であった。既往歴は、変形性脊椎症（ 前年* ）、脂肪肝（2年前*）、紫斑（2年前*）、変形性関節症（3年前*）、アレルギー性皮膚炎（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、季節性アレルギー（5年前*）、喘息（15年前*）、不眠症（16年前*）、高血圧（17年前*）、くも膜下出血（17年前*）、閉経（23年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 14 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 翌年* 1 月 14 日（Day 307）に被験者はグレード 1 の変形性関節症［変形性膝関節症の悪化（両膝）］を発現し、これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。同日、被験者は入院し、 翌年* 1 月 16 日に人工膝関節単顆置換術を施行した。 翌年* 1 月 17 日に、被験者はリハビリテーションを開始した。 翌年* 2 月 11 日、被験者は退院した。事象である変形性膝関節症の悪化（両膝）は継続していた。その後、2年後* 4 月 14 日に、被験者は再入院し、2年後* 4 月 16 日に右側人工膝関節全置換術を施行した。2年後* 4 月 17 日から、被験者はリハビリテーションを開始した。2年後* 5 月 10 日に被験者は退院した。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。変形性関節症の SAE は、期間 1 の治験薬の初回投与 306 日後に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、酢酸リンゲル液、炭水化物+塩化カリウム/ナトリウム、セファゾリンナトリウム、ファモチジン、フェンタニル、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ヒドロキシジン、ペンタゾシン、塩酸レミフェンタニル、トラネキサム酸、ジクロフェナク、エノキサパリンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、リドカイン、およびトリアムシノロンであった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、便秘であった。変形性関節症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸ベニジピン、カルシウム、セレコキシブ、鉄、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸メトクロプラミド、ニセルゴリン、オルメサルタン メドキソミル、テプレノン、トロキシピド、ウルトラセト、ビタミン D、およびゾピクロンであった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高［48 U/L、基準範囲＝（6～32）］およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高［43 U/L、基準範囲＝（9～34）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 12 月 12 日、Day 274）

では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 3 月 13 日、Day 365）では、被験者は下の検査値はベースラインから変化していた。アラニンアミノトランスフェラーゼ正常［22 U/L、基準範囲＝（6～32）、ベースライン値 高］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常［34 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン値 高］、グルコース高［5.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、および総蛋白高［81 g/L、基準範囲＝（60～80）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 翌年* 1 月 9 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 2年後* 5 月 10 日に（Day 788）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 12 日；最終投与日： 翌年* 5 月 12 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 6 月 12 日；最終投与日： 翌年* 12 月 12 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：心房細動

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、白内障（3年前*）、高脂血症（4年前*）、変形性関節症（5年前*）、変形性脊椎症（6年前*）、閉経（32年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 12 日（Day 1）に最初の治験薬（ロモソズマブ）の投与を受けた。 翌年* 4 月 1 日（Day 294）に被験者はグレード 2 の心房細動［発作性心房細動］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 293 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、塩酸プロパフェノンおよび酢酸フレカイニドの投与であった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。心房細動発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、フェルビナク、フルオロメトロン、レボカバスチン塩酸塩、ピレノキシン、プラバスタチンナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に異常は認められなかった。本事象発現日以前で直近の検査（ 同年* 9 月 12 日、Day 93）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。血糖値低下（3.61 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）、および血小板数減少（124 $x10^9$/L、基準範囲 130～394 $x10^9$/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 翌年* 12 月 12 日、Day 549）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。血糖値低下（3.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）、および白血球数減少（3.3 $x10^9$/L、基準範囲 3.8～10.7 $x10^9$/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 3 月 12 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 10 月 6 日（Day 482）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 12 日；最終投与日： 同年* 5 月 12 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 12 日；最終投与日： 同年* 12 月 12 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：冠動脈狭窄

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、白内障（4年前*）、高脂血症（5年前*）、変形性関節症（6年前*）、変形性脊椎症（7年前*）、閉経（33年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 12 日（Day 366）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 同年* 7 月 18 日（Day 402）に被験者はグレード 3 の冠動脈狭窄［冠動脈狭窄］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 36 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、アセチルサリチル酸、硝酸イソソルビド、ニコランジル、およびベプリジル塩酸塩水和物の投与であった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。冠動脈狭窄発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アセチルサリチル酸、アピキサバン、カルシウム、エソメプラゾール、酢酸フレカイニド、フルオロメトロン、硝酸イソソルビド、レボカバスチン塩酸塩、ニザチジン、ピレノキシン、プラバスタチンナトリウム、塩酸プロパフェノン、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に異常は認められなかった。本事象発現日以前の直近の検査（ 前年* 9 月 12 日、Day 93）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。血糖値低下（3.61 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）、および血小板数減少（124 x10^9/L、基準範囲 130～394 x10^9/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 同年* 12 月 12 日、Day 549）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。血糖値低下（3.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）、および白血球数減少（3.3 x10^9/L、基準範囲 3.8～10.7 x10^9/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 12 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 2 月 13 日（Day 612）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 12 日；最終投与日： 同年* 5 月 12 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 12 日；最終投与日： 同年* 12 月 12 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：プリンツメタル狭心症

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、白内障（4年前*）、高脂血症（5年前*）、変形性関節症（6年前*）、変形性脊椎症（7年前*）、閉経（33年前*）、およびアレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。
被験者は 20[redacted] 年 6 月 12 日（Day 366）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 翌年* 1 月 13 日（Day 581）に被験者はグレード 2 のプリンツメタル狭心症［冠攣縮性狭心症］を発現し、その他の医学的に重要な重篤な事象に該当することから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 215 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ニコランジルおよび塩酸ベニジピンの投与であった。
本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。プリンツメタル狭心症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、硫酸クロピドグレル、エソメプラゾール、フルオロメトロン、フロセミド、硝酸イソソルビド、レボカバスチン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、ピレノキシン、プラバスタチンナトリウム、芍薬甘草湯、およびビタミン D であった。
被験者のベースライン時の臨床検査結果には異常は認められなかった。本事象発現日以前で直近の検査（ 同年* 12 月 12 日、Day 549）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。血糖値低下（3.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）、および白血球数減少（3.3x10^9/L、基準範囲 3.8～10.7 x10^9/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 翌年* 6 月 10 日、Day 729）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。白血球数減少（3.54 x10^9/L、基準範囲 3.8～10.7 x10^9/L、ベースライン値 正常）。
本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 12 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は回復しなかった。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 23 日；最終投与日： 同年* 12 月 19 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 1 月 16 日；最終投与日： 翌年* 7 月 24 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、白内障（2年前*）、高血圧（2年前*）、黄斑線維症（2年前*）、変形性脊椎症（2年前*）、末梢性ニューロパチー（3年前*）、変形性脊椎症（6年前*）、嵌入爪（8年前*）、不安障害（10年前*）、胃炎（10年前*）、足部骨折（11年前*）、頸腕症候群（12年前*）、高脂血症（12年前*）、閉経（25年前*）、および平衡障害（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 23 日（Day 1）に最初の治験薬（プラセボ）の投与を受けた。 同年* 10 月 11 日（Day 262）に被験者はグレード 2 の白内障［白内障の悪化（右眼）］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 261 日目に生じた。本事象治療のために薬物治療が行われた。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸ベニジピン、カルシウム、ケトプロフェン、ミドリン P、プロブコール、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に高血糖（6.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）が認められた。本事象発現日以前で直近の検査（ 同年* 4 月 18 日、Day 86）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5.27 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）、および白血球数減少（3.66 x10^9/L、基準範囲 3.8～10.7 x10^9/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 同年* 10 月 24 日、Day 275）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 9 月 19 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 11 月 8 日（Day 290）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 1 月 23 日；最終投与日： 前年* 12 月 19 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 16 日；最終投与日： 同年* 7 月 24 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：嵌入爪

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、白内障（3年前*）、高血圧（3年前*）、黄斑線維症（3年前*）、変形性脊椎症（3年前*）、末梢性ニューロパチー（4年前*）、変形性脊椎症（7年前*）、嵌入爪（9年前*）、不安障害（11年前*）、胃炎（11年前*）、足部骨折（12年前*）、頸腕症候群（13年前*）、高脂血症（13年前*）、閉経（26年前*）、および平衡障害（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 16 日（Day 359）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 同年* 8 月 12 日（Day 567）に被験者はグレード 2 の嵌入爪［嵌入爪の悪化］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 208 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ロキソプロフェンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、およびセレコキシブの投与であった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。嵌入爪発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸ベニジピン、ブロムフェナクナトリウム、カルシウム、フルオロメトロン、ケトプロフェン、レボフロキサシン、ロキソプロフェンナトリウム、プロブコール、レバミピド、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に高血糖（6.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 7 月 24 日、Day 548）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）、および白血球数減少（3.49 x10^9/L、基準範囲 3.8～10.7 x10^9/L）、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の臨床検査では、ベースラインからの変化はなかった。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 24 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 9 月 25 日（Day 611）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 17 日; 最終投与日： 同年* 12 月 20 日
- 投与回数：11
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 1 月 10 日; 最終投与日： 翌年* 7 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：嘔吐

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、緑内障（ 前年* ）、白内障（3年前*）、回転性めまい（5年前*）、便秘（20年前*）、閉経（26年前*）、および感音性難聴（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 17 日（Day 1）に最初の治験薬（プラセボ）の投与を受けた。 同年* 9 月 6 日（Day 233）に被験者はグレード 3 の嘔吐［嘔吐症候群］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 232 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ブチルスコポラミン臭化物、塩酸メトクロプラミド、ハーブ（詳細不明）、ドンペリドン、ファモチジン、および非経口栄養剤の投与であった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。嘔吐発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、塩酸カルテオロール、ブチルスコポラミン臭化物、酸化マグネシウム、塩酸メトクロプラミド、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。高血糖（7.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）、および赤血球数低（3.8 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 7 月 19 日、Day 184）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。ヘモグロビン量の減少（112 g/L、基準範囲 115~158 g/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 11 日、Day 268）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。ヘモグロビン量の減少（106 g/L、基準範囲 115～158 g/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 8 月 22 日で、プラセボ投与に関する処置は、用量の変更又は中止であった。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 9 月 25 日（Day 252）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 1 月 17 日; 最終投与日： 前年* 12 月 20 日
- 投与回数：11
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 10 日; 最終投与日： 同年* 7 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

叙述：
期間 2 で報告された事象
有害事象名：嘔吐

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、緑内障（2年前*）、白内障（4年前*）、回転性めまい（6年前*）、便秘（21年前*）、閉経（27年前*）、および感音性難聴（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 10 日（Day 359）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 同年* 6 月 15 日（Day 515）に被験者はグレード 3 の嘔吐［嘔吐症候群］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 156 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、塩酸メトクロプラミド、ドンペリドン、ファモチジン、および非経口栄養剤の投与であった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。嘔吐発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、塩酸カルテオロール、酸化マグネシウム、センノシド a+b、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。高血糖（7.38mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）および赤血球数低（3.8 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 1 月 10 日、Day 359）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5.22 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。本事象発現後の直近の臨床検査では、（ 同年* 7 月 10 日、Day 540）、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。ヘモグロビン量の減少（112 g/L、基準範囲 115～158 g/L、ベースライン値 正常）および総ビリルビン値減少（<3.42 µmol/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 1 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 8 月 3 日（Day 564）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 21 日; 最終投与日： 同年* 8 月 21 日
- 投与回数：7
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：胸骨骨折

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、足部骨折（ 前年* ）、前腕骨折、（ 前年* ）、椎間板突出（ 前年* ）、関節周囲炎（ 前年* ）、肋骨骨折、（ 前年* ）、慢性胃炎（2年前*）、骨折（2年前*）、骨盤骨折（2年前*）、不眠症（3年前*）、薬物性肝障害（4年前*）、大うつ病（5年前*）、結腸メラノーシス（5年前*）、逆流性胃食道疾患（10年前*）、閉経（19年前*）、および便秘（20年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 21 日（Day 1）に最初の治験薬（ロモソズマブ）の投与を受けた。 同年* 8 月 24 日（Day 185）に被験者はグレード 3 の胸骨骨折を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 184 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ロキソプロフェンナトリウム、フェルビナク、およびパラセタモールの投与であった。

本事象発現の前後 7 日の間に発現した有害事象は、腹部不快感、背部痛、骨痛、胸痛、挫傷、食欲減退、出血、頭痛、頭痛、感覚鈍麻、不眠症、靭帯捻挫、筋骨格痛、呼吸時疼痛、および交通事故であった。胸骨骨折発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ブロチゾラム、カルシウム、塩酸デュロキセチン、エイコサペンタエン酸エチルエステル、エチゾラム、フルニトラゼパム、マレイン酸フルボキサミン、ロキソプロフェンナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、センノシド a+b、カルシウム、テプレノン、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。高血糖（7.72mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）および赤血球数低（3.6 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 8 月 21 日、Day 182）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5.22 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）および正常赤血球数（3.9 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L、ベースライン値 低）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 2 日、Day 224）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖（4.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 8 月 21 日で、本事象の発現以降ロモソズマブの投与は中止された。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 17 日; 最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 11 日; 最終投与日： 同年* 12 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：虫垂炎

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、蕁麻疹（ 前年* ）、湿疹（2年前*）、脂肪肝（2年前*）、不眠症（7年前*）、椎間板突出（7年前*）、変形性関節症（7年前*）、変形性脊椎症（7年前*）、高脂血症（14年前*）、高血圧（14年前*）、胆石症（17年前*）、閉経（26年前*）、感音性難聴（日付不明）、湿疹（日付不明）、中耳炎（日付不明）、および鼓室形成術実施（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 11 日（Day 360）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 翌年* 2 月 1 日（Day 595）に被験者はグレード 4 の虫垂炎［急性虫垂炎］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 235 日目に生じた。本事象の治療のために薬物投与が行われた。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。虫垂炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、塩酸セチリジン、フェルビナク、ヒドロキシジン、インドメタシンファルネシルエステル、ケトプロフェン、オフロキサシン、ピタバスタチンカルシウム、酢酸プレドニゾロン吉草酸エステル、ラメルテオン、テプレノン、バリソン-g、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（50 U/L、基準範囲 6～32 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高（44 U/L、基準範囲 9～34 U/L）、および高血糖（6.27 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 12 日、Day 269）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（4.77 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値高）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 6 月 10 日、Day 724）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 2 月 12 日（Day 606）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 17 日; 最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 11 日; 最終投与日： 同年* 12 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：虫垂新生物

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、蕁麻疹（ 前年* ）、湿疹（3年前*）、脂肪肝（3年前*）、不眠症（7年前*）、椎間板突出（7年前*）、変形性関節症（7年前*）、変形性脊椎症（7年前*）、高脂血症（14年前*）、高血圧（14年前*）、胆石症（27年前*）、閉経（26年前*）、感音性難聴（日付不明）、湿疹（日付不明）、中耳炎（日付不明）、および鼓室形成術実施（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 11 日（Day 360）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 翌年* 2 月 17 日（Day 611）に被験者の虫垂にグレード 1 の腫瘍（新生物）が認められ、その他の医学的に重要な重篤な事象に該当することから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 251 日目に生じた。本事象の治療のための薬物投与は行われなかった。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。虫垂新生物発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、塩酸セチリジン、フェルビナク、ヒドロキシジン、インドメタシンファルネシルエステル、ケトプロフェン、モフェゾラク、オフロキサシン、ピタバスタチンカルシウム、酢酸プレドニゾロン吉草酸エステル、ラメルテオン、テプレノン、バリソン-g、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（50 U/L、基準範囲 6～32 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高（44 U/L、基準範囲 9～34 U/L）、および高血糖（6.27 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 12 日、Day 269）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（4.77mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmo/L、ベースライン値 高）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 6 月 10 日、Day 724）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（5 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 30 日; 最終投与日： 翌年* 6 月 30 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 6 月 29 日; 最終投与日：2年後* 2 月 4 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：アルコール症

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、アルコール性肝疾患（ 同年* ）、白内障（ 同年* ）、挫傷（ 同年* ）、筋痙縮（ 同年* ）、筋痙縮（ 同年* ）、眼窩周囲出血（ 同年* ）、変形性関節症（2年前*）、緑内障（10年前*）、不眠症（10年前*）、閉経（13年前*）、結膜炎（15年前*）、および背部痛（20年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 30 日（Day 1）に最初の治験薬（ロモソズマブ）の投与を受けた。 同年* 9 月 24 日（Day 57）に被験者はグレード 4 のアルコール中毒［急性アルコール中毒］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 56 日目に生じた。本事象の治療のための薬物投与は行われなかった。

本事象発現の前後 7 日間に発現した有害事象は、アルコール離脱症候群であった。アルコール中毒発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ロキソプロフェンナトリウム、ニトラゼパム、芍薬甘草湯、ビタミン D、およびゾピクロンであった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高（35 U/L、基準範囲 9～34U/L）、および高血糖（6.22 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 8 月 28 日、Day 30）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（37 U/L、基準範囲 6～34 U/L、ベースライン値 正常）、およびアルカリフォスファターゼ高（143 U/L、基準範囲 35～123 U/L、ベースライン値正常）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 1 日、Day 64）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（46 U/L、基準範囲 6～34 U/L、ベースライン値 ベースライン値正常）、およびアルカリフォスファターゼ高（153 U/L、基準範囲 35～123 U/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 8 月 28 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与した治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 9 月 25 日（Day 58）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 30 日; 最終投与日： 翌年* 6 月 30 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 7 月 29 日; 最終投与日：2年後* 2 月 4 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：アルコール離脱症候群

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、アルコール性肝疾患（ 同年* ）、白内障（ 同年* ）、挫傷（ 同年* ）、筋痙縮（ 同年* ）、筋痙縮（ 同年* ）、眼窩周囲出血（ 同年* ）、変形性関節症（2年前*）、緑内障（10年前*）、不眠症（10年前*）、閉経（13年前*）、結膜炎（15年前*）、および背部痛（20年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 30 日（Day 1）に最初の治験薬（ロモソズマブ）の投与を受けた。 同年* 9 月 25 日（Day 58）に被験者はグレード 3 のアルコール離脱症候群［アルコール離脱状態］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 57 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ジアゼパムの投与であった。

本事象発現の前後 7 日間に発現した有害事象は、アルコール中毒であった。アルコール離脱症候群発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ジアゼパム、ホスフェニトインナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、ニトラゼパム、芍薬甘草湯、塩酸チアミン、ビタミン D、およびゾピクロンであった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高（35 U/L、基準範囲 9～34 U/L）および高血糖（6.22 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 8 月 28 日、Day 30）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（37 U/L、基準範囲 6～34 U/L、ベースライン値 正常）、およびアルカリフォスファターゼ高（143 U/L、基準範囲 35～123 U/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 1 日、Day 64）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ高（46 U/L、基準範囲 6～34 U/L、ベースライン値 正常）およびアルカリフォスファターゼ高（153 U/L、基準範囲 35～123 U/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 8 月 28 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象と期間 1 で投与した治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 9 月 25 日（Day 58）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 1 月 21 日；最終投与日： 前年* 12 月 24 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 27 日；最終投与日： 同年* 7 月 14 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、好中球減少症（ 前年* ）、高血圧（2年前*）、閉経（26年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 27 日（Day 372）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 翌年* 1 月 9 日（Day 719）に被験者はグレード 3 の白内障［左側白内障］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 347 日目に生じた。本事象に対しては、薬物治療は行われなかった。

本事象発現の前後 7 日間に報告された AE は、白内障、および網膜出血であった。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に高血糖（5.77 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）、赤血球数低（3.8 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L、）、および白血球数低（2.82 $x10^{9}$/L、基準範囲 3.8～10.7 $x10^{9}$/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 7 月 14 日、Day 540）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（4.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）、ヘモグロビン量低下（114 g/L、基準範囲 115～158 g/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 翌年* 1 月 26 日、Day 736）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常血糖値（5.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 14 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 4 月 7 日（Day 807）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 1 月 21 日；最終投与日： 前年* 12 月 24 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 27 日；最終投与日： 同年* 7 月 14 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、好中球減少症（ 前年* ）、高血圧（2年前*）、閉経（26年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 27 日（Day 372）に最初の治験薬（デノスマブ）の投与を受けた。 翌年* 1 月 9 日（Day 719）に被験者はグレード 3 の白内障［右側白内障］を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 347 日目に生じた。本事象に対しては、薬物治療は行われなかった。

本事象発現の前後 7 日間に報告された AE は、白内障、および網膜出血であった。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に高血糖（5.77 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）、赤血球数低（3.8 $x10^{12}$/L、基準範囲 3.9～5.5 $x10^{12}$/L、）、および白血球数低（2.82 $x10^{9}$/L、基準範囲 3.8～10.7 $x10^{9}$/L）が認められた。本事象発現日以前で直近の検査（ 同年* 7 月 14 日、Day 540）では、以下の臨床検査結果にベースライン時からの変化が認められた。正常血糖値（4.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）、ヘモグロビン量低下（114 g/L、基準範囲 115～158 g/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 翌年* 1 月 26 日、Day 736）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常血糖値（5.38 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 14 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 7 月 28 日（Day 919）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 26 日；最終投与日： 翌年* 3 月 21 日
- 投与回数：4
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：うつ病

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、足部変形（ 同年* ）、高脂血症（ 同年* ）、靭帯損傷（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、足底筋膜炎（ 同年* ）、変形性脊椎症（ 同年* ）、不安（2年前*）、肋骨骨折（2年前*）および閉経（15年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 26 日（Day 1）に最初の治験薬（プラセボ）の投与を受けた。 翌年* 2 月 2 日（Day 39）に被験者はグレード 2 のうつ病を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 38 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、ミルタザピンの投与であった。

本事象発現の前後 7 日間に報告された AE は、非心臓性の胸部疼痛であった。うつ病発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ビタミン D、および酒石酸ゾルビテムであった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に異常は認められなかった。本事象発現日以前の直近の臨床検査ではベースライン時からの変化は見られなかった。本事象発現後の直近の臨床検査でもベースライン時からの変化は見られなかった。

本事象発現前のプラセボの最終投与日は 翌年* 1 月 29 日で、プラセボ投与は中止された。治験責任医師は、本事象は期間 1 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象の転帰は未回復であった。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 3 月 4 日；最終投与日： 同年* 2 月 5 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 4 日；最終投与日： 同年* 9 月 3 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：便秘

被験者 [redacted] は 7[redacted]歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、慢性胃炎（2年前*）、高脂血症（2年前*）、胃ポリープ（2年前*）、裂孔ヘルニア（2年前*）、関節周囲炎（2年前*）、アレルギー性鼻炎（2年前*）、足部変形（3年前*）、胆嚢ポリープ（3年前*）、逆流性胃食道疾患（3年前*）、鉄欠乏性貧血（3年前*）、腎不全（3年前*）、変形性脊椎症（3年前*）、滑膜嚢胞（3年前*）、腰部脊柱管狭窄（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、脊椎すべり症（4年前*）、動脈閉塞性疾患（6年前*）、末梢性動脈閉塞性疾患（7年前*）、胃炎（8年前*）、高血圧（8年前*）、変形性関節症（8年前*）、および閉経（23年前*）であった。
被験者は 20[redacted] 年 3 月 4 日（Day 366）に最初のデノスマブの投与を受けた。 同年* 8 月 3 日（Day 518）に被験者はグレード 3 の便秘を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 152 日目に生じた。本事象に対して行われた薬物治療は、酸化マグネシウムの投与であった。
本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。便秘発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ケトプロフェン、メロキシカム、オルメサルタンメドキソミル、ビタミン D、および酒石酸ゾルビデムであった。
被験者にはベースライン時に高血糖（6 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 4 日、Day 366）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常血糖値（5.72 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。本事象発現後の直近の検査（ 同年* 9 月 3 日、Day 549）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常血糖値（5.5 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）。
本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 3 月 4 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 8 月 8 日（Day 523）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 25 日；最終投与日： 同年* 3 月 27 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 25 日；最終投与日： 同年* 10 月 24 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：緊張性頭痛

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、高血圧（ 前年* ）、変形性脊椎症（ 前年* ）、回転性めまい（2年前*）、脳血栓症（4年前*）、不眠症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、変形性関節症（9年前*）、閉経（35年前*）、およびメニエール病（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 25 日（Day 366）に最初のデノスマブの投与を受けた。 同年* 7 月 23 日（Day 455）に被験者はグレード 3 の緊張性頭痛を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 89 日目に生じた。本事象に対する薬物治療が行われた。

本事象発現の前後 7 日間に報告された AE は、栄養不良であった。緊張性頭痛発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アセチルサリチル酸、塩酸ベニジピン、カルシウム、塩酸ジフェニドル、ケトプロフェン、リマプロストアルファデックス、メコバラミン、ウサギワクチン抽出物、ビタミン D、およびゾルビデムであった。

被験者にはベースライン時に高血糖（5.77 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）、マグネシウム高（0.91 mmol/L、基準範囲 0.62～0.82 mmol/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 25 日、Day 366）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常血糖値（4.89 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 高）、血小板数増加（411 $x10^9$/L、基準範囲 130～394 $x10^9$/L、ベースライン値 正常）、ナトリウム低（134 mmol/L、基準範囲 135～145 mmol/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の検査（ 同年* 10 月 24 日、Day 548）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。血小板数増加（406 $x10^9$/L、基準範囲 130～394 $x10^9$/L、ベースライン値 正常）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 4 月 25 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 8 月 5 日（Day 468）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 25 日；最終投与日： 同年* 3 月 27 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 24 日；最終投与日： 同年* 10 月 24 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：腰部脊柱管狭窄症

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、関節周囲炎（3年前*）、アレルギー性鼻炎（3年前*）、変形性脊椎症（3年前*）、高血圧（13年前*）、足部骨折（21年前*）、足部骨折（22年前*）、高コレステロール血症（34年前*）、閉経（36年前*）、および慢性胃炎（53年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 24 日（Day 365）に最初のデノスマブの投与を受けた。 翌年* 3 月 6 日（Day 681）に被験者はグレード 3 の腰部脊柱管狭窄症の重篤な有害事象（SAE）を発現した。被験者は右股部ならびに右下肢に疼痛の増強を訴え、注射及び鎮痛剤（薬剤名不明）の投与も効果がなかった。被験者は 翌年* 3 月 12 日（Day 687）に腰部脊柱管狭窄症によって入院し、リドカイン、シアノコバラミン／リドカイン／ピリドキシン／チアミン、ロルノキシカム、塩酸エペリゾン、デキサメサゾン、プレガバリン、およびウサギワクチン抽出物の投与を受けた。 翌年* 4 月 23 日（Day 729）、疼痛は回復し、退院した。

翌年* 5 月 5 日（Day 741）、被験者は腰部脊柱管狭窄症の悪化のため再度入院し、強度の疼痛により歩行困難となった。エペリゾン、デキサメサゾン、ジクロフェナック、アルプロスタジル、ヒアルロン酸、リマプロストアルファデックス、およびメピバカインの投与を受けた。疼痛がほとんど改善しないため、 翌年* 6 月 30 日（Day 797）、部分的椎弓切除術と第 3 腰椎ヘルニアの摘出術を受けた。 翌年* 8 月 2 日（Day 830）、被験者は退院した。入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 316 日目に生じた。

本事象発現の前後 7 日間は他の AE は報告されていない。腰椎脊柱管狭窄症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、臭化カルシウム、シルニジピン、シメチジン、塩酸シンコカイン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、エゼチミブ、フルビプロフェン、ランソプラゾール、ロルノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸プロカイン、レバミピド、サリチル酸ナトリウム、ハーブ（詳細不明）、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時にマグネシウム高（0.95 mmol/L、基準範囲 0.62～0.82 mmol/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 10 月 24 日、Day 548）では、以下の臨床検査結果

にベースラインからの変化が認められた。高血糖（5.61 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L、ベースライン値 正常）。本事象発現後の直近の臨床検査ではベースライン時からの変化は見られなかった。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 10 月 24 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 翌年* 6 月 30 日（Day 797）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 23 日；最終投与日： 同年* 4 月 23 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 30 日；最終投与日： 同年* 11 月 21 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：下痢

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で 20070337 試験に参加した。既往歴は、虫歯（ 前年* ）、高血圧（3年前*）、腰部脊柱管狭窄（3年前*）、肋骨骨折（6年前*）、糖尿病性ニューロパチー（7年前*）、不眠症（7年前*）、足部骨折（8年前*）、変形性関節症（9年前*）、変形性脊椎症（9年前*）、肋骨骨折（12年前*）、2 型糖尿病（24年前*）、および閉経（26年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 30 日（Day 373）に最初のデノスマブの投与を受けた。 同年* 7 月 28 日（Day 432）に被験者はグレード 3 の下痢を発現し、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことから重篤な有害事象（SAE）とみなされた。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 59 日目に生じた。本事象に対しては、薬物治療は行われなかった。

本事象発現の前後 7 日間に報告された AE は滑膜嚢包であった。下痢発現時および発現 3 日前までの併用薬は、抗生物質耐性乳酸菌、ビオスリー、カルシウム、エチゾラム、フルビプロフェン、フォスフォマイシン、ヘパリノイド、インスリングラルギン、ケトプロフェン、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、メコバラミン、ニフェジピン、ビルダグリプチン、ビタミン D、およびボグリボースであった。

被験者にはベースライン時に高血糖（16.32 mmol/L、基準範囲 3.89～5.55 mmol/L）、総ビリルビン低（< 3.42 µmol/L）が認められた。本事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 5 月 30 日、Day 373）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常総ビリルビン値（5.13 µmol/L、基準範囲 3.42～20.52 µmol/L、ベースライン値 低）。本事象発現後の直近の検査（ 同年* 11 月 21 日、Day 548）では、以下の臨床検査結果にベースラインからの変化が認められた。正常総ビリルビン値（6.84 µmol/L、基準範囲 3.42～20.52 µmol/L、ベースライン値 低）。

本事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 5 月 30 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象は期間 1 ならびに期間 2 で投与された治験薬とは関連しないと判断した。本事象は 同年* 8 月 6 日（Day 441）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 12 月 14 日；最終投与日： 同年* 11 月 14 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 17 日；最終投与日： 同年* 12 月 17 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：顎骨壊死

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 6[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、関節痛（ 前年* ）、関節痛（ 前年* ）、糖尿病（ 前年* ）、脊椎すべり症（2年前*）、眼乾燥（7年前*）、結節性変形性関節症（7年前*）、変形性関節症（10年前*）、自律神経失調（12年前*）、胃食道逆流性疾患（14年前*）、そう痒症（14年前*）、アレルギー性鼻炎（14年前*）、卵巣摘除（18年前*）、子宮平滑筋腫（18年前*）、閉経（19年前*）、術後貧血（32年前*）、胃切除（32年前*）、慢性副鼻腔炎（45年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、および胃癌（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 17 日（Day 369）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 2 月 21 日（Day 435）に被験者はグレード 2 の顎骨壊死［右上顎骨壊死］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。1 年間の月 1 回のロモソズマブ投与を完了し、デノスマブが投与されたおよそ 1 カ月後の 翌年* 1 月 10 日に、被験者は右上顎犬歯に疼痛を訴え、歯科を受診し、右上顎犬歯の急性根尖性歯周炎と診断された。同日に根管治療が行われた。 翌年* 1 月 31 日に、治癒不良のため、抜歯を行った。 翌年* 2 月 21 日、抜歯穴の治癒不良が認められた。抜歯穴に挿入したプローブに骨が当たったことにより、骨露出が考えられた。被験者は顎骨壊死（右上顎骨壊死）と診断された。同日に、抜歯窩掻爬を行った。治療としてガーゼにしみこませた経口抗菌薬を創傷に挿入した。本症例は顎骨壊死と判定された。 翌年* 4 月 3 日に、被験者は同意を撤回し、治験参加を中止した。2年後* 8 月 19 日に、磁気共鳴画像検査により患部に変化がないことが示された。右顎抜歯穴からの排膿は続いていた。この事象が重篤と考えられた理由は、その他の医学的に重要で重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 66 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、塩酸セフカペンピボキシル、塩酸ミノサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、セフポドキシムプロキセチル、クラリスロマイシン、アモキシシリン三水和物、ポビドンヨード、およびロキソプロフェンナトリウム二水和物であった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。

顎骨壊死発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、メシル酸カモスタット、塩酸セフカペンピボキシル、セレコキシブ、塩酸エピナスチン、フェルビナク、ロキソプロフェンナトリ

ウム二水和物、塩酸オキシテトラサイクリン、レバミピド、シタグリプチンリン酸塩水和物、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。ヘモグロビン低［98g/L、基準範囲=（115～158）］。事象発現日以前の直近の検査値（ 同年* 12 月 17 日、Day 369）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。血小板高［399 10^9/L、基準範囲=（130～394）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の試験臨床検査値（ 翌年* 4 月 3 日、Day 476）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、ヘモグロビン正常［131 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］、および総ビリルビン高［25.65 umol/L、基準範囲=（3.42～20.52）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 17 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なく、期間 2 で投与した IP とは関連ありと判断した。本事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 25 日；最終投与日： 翌年* 11 月 19 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 12 月 26 日；最終投与日：2年後* 6 月 17 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、腰部脊柱管狭窄症（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、白内障（2年前*）、および閉経（27年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 25 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 翌年* 4 月 15 日（Day 112）に被験者はグレード 2 の白内障［加齢による白内障の悪化（左眼）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 111 日目に生じた。事象に対して薬物治療は行われなかった。

SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、白内障であった。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、ケトプロフェン、リマプロスト アルファデクス、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の検査値に異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の検査値（ 翌年* 1 月 29 日、Day 36）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。リンパ球高［3.46 10^9/L、基準範囲=（1～4.8）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 10 月 1 日、Day 281）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 翌年* 3 月 26 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 6 月 6 日（Day 164）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 25 日；最終投与日： 翌年* 11 月 19 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 12 月 26 日；最終投与日：2年後* 6 月 17 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、腰部脊柱管狭窄症（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、白内障（2年前*）、および閉経（27年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 25 日（Day 1 日目）に最初のプラセボ投与を受けた。 翌年* 4 月 15 日（Day 112）に被験者はグレード 2 の白内障［加齢による白内障の悪化（右眼）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 111 日目に生じた。事象に対して薬物治療は行われなかった。
SAE 発現の 7 日前後に発現した有害事象は、白内障であった。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、ケトプロフェン、リマプロスト アルファデクス、およびビタミン D であった。
被験者のベースライン時の検査値に異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の検査値（ 翌年* 1 月 29 日、Day 36）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。リンパ球高［3.46 10^9/L、基準範囲=（1～4.8）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査値（ 翌年* 10 月 1 日、Day 281）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。
事象発現前のプラセボの最終投与日は 翌年* 3 月 26 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 6 月 20 日（Day 178）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 15 日；最終投与日： 同年* 12 月 12 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 1 月 16 日；最終投与日： 翌年* 7 月 7 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：脱水

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、腰部脊柱管狭窄症（ 前年* ）、変形性脊椎症（ 前年* ）、肝嚢胞（2年前*）、腎嚢胞（2年前*）、関節周囲炎（3年前*）、白内障（13年前*）、眼内レンズ挿入（13年前*）、閉経（26年前*）、胃手術（30年前*）、および胃癌（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 15 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 5 月 15 日（Day 121）に被験者はグレード 1 の脱水［脱水（十分な水分摂取を行わなかったため）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 120 日目に生じた。事象の治療のために薬物治療が行われた。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。脱水発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、塩酸ヒドロキシジン、静脈注射用溶液、ケトプロフェン、ポタコール R、ソリタ T3、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。マグネシウム高［0.86 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査値（ 同年* 4 月 16 日、92 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびマグネシウム正常［0.78 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の試験臨床検査値（ 同年* 7 月 9 日、Day 176）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびヘモグロビン低［105 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 5 月 14 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 5 月 16 日（Day 122）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 12 月 10 日；最終投与日： 同年* 11 月 11 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 9 日；最終投与日： 同年* 12 月 9 日
- 投与回数：1

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：胃腸炎

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、変形性脊椎症（ 前年* ）、緊張性膀胱（2年前*）、腰部脊柱管狭窄症（3年前*）、関節周囲炎（3年前*）、慢性胃炎（5年前*）、糖尿病（5年前*）、胃食道逆流性疾患（5年前*）、高血圧（5年前*）、関節痛（6年前*）、変形性脊椎症（8年前*）、および閉経（28年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 9 日（Day 365）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 12 月 28 日（Day 384）に被験者はグレード 2 の胃腸炎［急性胃腸炎］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 19 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、アミグランド、塩化カリウム/ナトリウムを含む炭水化物、乳酸リンゲル、ビフィドバクテリウム・ビフィドゥム、およびメタミゾールナトリウムであった。

事象発現の 7 日前後の期間に発現した有害事象は、認知障害、便秘、胃腸炎、炎症、および四肢痛であった。胃腸炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アログリプチン安息香酸塩、アミグランド、カルシウム、塩化カリウム/ナトリウムを含む炭水化物、皮膚病薬、メシル酸ドキサゾシン、塩酸メトホルミン、クエン酸モサプリド、ニフェジピン、プリトールプラス、ラベプラゾールナトリウム、乳酸リンゲル、コハク酸ソリフェナシン、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アラニンアミノ基転移酵素高［33 U/L、基準範囲=（6～32）］およびグルコース高［8.38 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査値（ 同年* 12 月 9 日、Day 365）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アラニンアミノ基転移酵素正常［18 U/L、基準範囲=（6～32）、ベースライン値 高］および血小板高［449 10^9/L、基準範囲=（130～394）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の試験臨床検査値（ 翌年* 3 月 24 日、Day 470）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アラニンアミノ基転移酵素正常［10 U/L、基準範囲=（6～32）、ベースライン値 高］およびカリウム低［3.1 mmol/L、基準範囲=（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 9 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 2 月 3 日（Day 421）に回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 22 日；最終投与日： 同年* 10 月 21 日
- 投与回数：7

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：急性腹症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、挫傷（ 同年* ）、口内乾燥（ 同年* ）、変形性脊椎症（ 同年* ）、胃ポリープ（ 前年* ）、アレルギー性鼻炎（3年前*）、慢性胃炎（4年前*）、光線角化症（6年前*）、関節炎（6年前*）、関節炎（6年前*）、慢性気管支炎（6年前*）、外骨腫（6年前*）、大腸ポリープ（6年前*）、不安（7年前*）、胃潰瘍（7年前*）、胃食道逆流性疾患（7年前*）、頭痛（7年前*）、不眠症（7年前*）、咽頭炎（7年前*）、黄斑線維症（8年前*）、眼内レンズ挿入（9年前*）、眼精疲労（14年前*）、脳梗塞（14年前*）、頚腕症候群（14年前*）、眼乾燥（14年前*）、眼内レンズ挿入（14年前*）、鎖骨骨折（22年前*）、閉経（38年前*）、子宮平滑筋腫（38年前*）、および耳垢栓塞（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 22 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 9 月 19 日（Day 151）に被験者はグレード 2 の急性腹症［急性腹症（胃潰瘍による）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 150 日目に生じた。事象の治療のために薬物治療が行われた。

事象発現の 7 日前後の期間に発現した有害事象は、鼻咽頭炎および口内炎であった。急性腹症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アミグランド、ビフィドバクテリウム・ビフィドゥム、カルシウム、塩酸セフカペンピボキシル、セレコキシブ、シアノコバラミン、ジアゼパム、ジカフォソルテトラナトリウム、塩酸エペリゾン、塩酸エプラジノン、エチゾラム、ブチルスコポラミン臭化物、イオヘキソール、ランソプラゾール、PA、塩酸パロキセチン、ペンタゾシン、ポタコール R、ポビドンヨード、レバミピド、サリベート、スルペラゾン、臭化チメピジウム、およびビタミン D であった。

被験者にはベースライン時に以下のような検査値異常が認められた。アスパラギン酸アミノ基転移酵素高［39 U/L、基準範囲=（9～34）］およびマグネシウム高［0.86 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］。事象発現日以前の直近の検査値（ 同年* 7 月 22 日、92 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アスパラギン酸アミノ基転移酵素正常［23 U/L、基準範囲=（9～34）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の試験臨床検査値（ 同年* 10 月 21 日、183 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アスパラギン酸アミノ基転移酵素正常［20 U/L、

基準範囲=（9～34）、ベースライン値 高］およびグルコース高［6.99mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 8月 26 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本事象と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 9月 26 日（Day 158）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 11 月 8 日；最終投与日： 同年* 10 月 3 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療： デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 14 日；最終投与日： 翌年* 5 月 8 日
- 投与回数： 2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：大腸ポリープ

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、便秘（ 前年* ）、膀胱瘤（2年前*）、一過性脳虚血発作（2年前*）、高脂血症（3年前*）、大腸ポリープ（3年前*）、上肢骨折（3年前*）、卵巣嚢胞摘出（4年前*）、慢性胃炎（13年前*）、結膜炎（18年前*）、アレルギー性鼻炎（18年前*）、閉経（24年前*）、変形性関節症（24年前*）、アレルギー/薬物過敏性（日付不明）、真菌性耳感染（日付不明）、および外耳炎（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 11 月 14 日（Day 372）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 9 月 13 日（Day 675）に被験者はグレード 3 の大腸ポリープ［大腸ポリープ悪化］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したことと、その他の医学的に重要で重篤な事象に該当したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 303 日目に生じた。本事象に対して薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。大腸ポリープ発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ジクロフェナク、ドンペリドン、エイコサペンタエン酸エチルエステル、酵素、エチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、レバミピド、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の検査値に異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の検査値（ 翌年* 5 月 8 日、Day 547）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［14.82 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］、および総ビリルビン低［<3.42 umol/L、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査値（ 翌年* 11 月 13 日、736 日目）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［7.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 5 月 8 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP と関連ありと判断した。事象は 2年後* 3 月 6 日（Day 849）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 12 月 19 日；最終投与日： 同年* 11 月 20 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療： デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 25 日；最終投与日： 翌年* 7 月 1 日
- 投与回数： 2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：狭心症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 6[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、湿疹（ 前年* ）、脂肪肝（ 前年* ）、脂漏性皮膚炎（ 前年* ）、乳腺疾患（4年前*）、先天性嚢胞性腎疾患（4年前*）、筋骨格硬直（4年前*）、変形性関節症（4年前*）、甲状腺新生物（4年前*）、狭心症（9年前*）、膝蓋骨骨折（9年前*）、洞結節機能不全（9年前*）、閉経（10年前*）、緊張性頭痛（10年前*）、変形性脊椎症（15年前*）、高血圧（21年前*）、足変形（36年前*）、およびメニエール病（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 25 日（Day 372）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 2 月 21 日（Day 430）に被験者はグレード 3 の狭心症［狭心症悪化］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 58 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、ニトログリセリンおよびヘパリンナトリウムであった。

事象発現の 7 日前後の期間で報告された他の有害事象は、便秘、頭痛、ヘリコバクター感染および回転性めまいであった。狭心症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、アセチルサリチル酸、アデノシン三リン酸二ナトリウム、カルシウム、硫酸クロピドグレル、プロピオン酸デプロドン、ジフルプレドナート、エチゾラム、ファモチジン、グロリアミン、ニトログリセリン、ヘパリンナトリウム、インドメタシン、硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ランソプラゾール、塩酸ロメリジン、ニコランジル、ニフェジピン、ピルシカイニド塩酸塩、ポラプレジンク、プレブパック、テルミサルタン、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。アルカリフォスファターゼ高［135 U/L、基準範囲=（35～123）］およびグルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 12 月 25 日、Day 372）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ正常［106 U/L、基準範囲=（35～123）、ベースライン値 高］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 7 月 1 日、Day 560）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。アルカリフォスファターゼ正常［52 U/L、基準範囲=

（35～123）、ベースライン値 高］およびグルコース正常［4.89mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 高］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 12 月 25 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 3 月 18 日（Day 455）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 27 日；最終投与日： 翌年* 1 月 28 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療： デノスマブ 60 mg
- 初回投与日： 翌年* 3 月 4 日；最終投与日： 翌年* 8 月 19 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：上腹部痛

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、高血圧（2年前*）、慢性胃炎（3年前*）、椎間板突出（3年前*）、胃食道逆流性疾患（5年前*）、不眠症（5年前*）、歯周炎（11年前*）、閉経（21年前*）、および難聴（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 27 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 9 月 3 日（Day 189）に被験者はグレード 2 の上腹部痛［胃痛］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 188 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、静脈注射用溶液であった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。上腹部痛発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、カルシウム、エチゾラム、静脈注射用溶液、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、六君子湯、スルピリド、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 8 月 27 日、Day 182）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 11 月 26 日、Day 273）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.11 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 8 月 27 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 10 月 2 日（Day 218）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 25 日；最終投与日： 同年* 3 月 27 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 30 日；最終投与日： 同年* 10 月 24 日
- 投与回数： 2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：筋断裂

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、歯周炎（ 前年* ）、椎間板突出（2年前*）、滑液包炎（5年前*）、関節周囲炎（7年前*）、結節性変形性関節症（8年前*）、脂肪肝（17年前*）、脂質異常症（18年前*）、高血圧（18年前*）、心室性不整脈（18年前*）、および閉経（29年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 30 日（Day 371）に最初のデノスマブ投与を受けた。 翌年* 2 月 15 日（Day 662）に被験者はグレード 3 の筋断裂［右長母指伸筋断裂］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 291 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンアキセチル、およびロルノキシカムであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。筋断裂発現時および発現 3 日前までの併用薬は、塩酸ベニジピン、カルシウム、フルルビプロフェン、酢酸グアナベンズ、イルベサルタン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、ピタバスタチンカルシウム、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。グルコース高［6 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［112 g/L、基準範囲=（115～158）］、および赤血球低［3.7 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 4 月 30 日、Day 371）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン正常［126 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］および赤血球正常［4.2 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 4 月 23 日、Day 729）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン正常［120 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］および赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 低］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 10 月 24 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 26 日（Day 762）に回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337 被験者：[redacted]

期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群

- 初回投与日： 前年* 6 月 7 日；最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群

- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 10 日；最終投与日： 同年* 6 月 10 日
- 投与回数： 1

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：水頭症

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、背部痛（2年前*）、変形性関節症（2年前*）、高血圧（17年前*）、不眠症（17年前*）、くも膜下出血（17年前*）、くも膜下出血（27年前*）、および閉経（29年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 10 日（Day 369）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 1 日（Day 390）に被験者はグレード 4 の水頭症［急性水頭症］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、及び生命を脅かすものに該当したためである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 21 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、静脈注射用溶液であった。

事象発現の 7 日前後の期間で報告された他の有害事象は、脳出血、多臓器不全、および肺炎であった。水頭症発現時および発現 3 日前までの併用薬は、抗出血薬、ブロチゾラム、カルシウム、セレコキシブ、消化性潰瘍治療薬、フェロジピン、静脈注射用溶液、ケトプロフェン、ルビプロストン、ニカルジピン塩酸塩、レバミピド、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。ヘモグロビン低［112g/L、基準範囲=（115～158）］、マグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 4 日、Day 271）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびヘモグロビン正常［117 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査値では、ベースライン時からの変化はみられなかった。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 29 日（Day 418）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 7 日；最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療： デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 10 日；最終投与日： 同年* 6 月 10 日
- 投与回数： 1

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象

有害事象名：脳出血

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、背部痛（2年前*）、変形性関節症（2年前*）、高血圧（17年前*）、不眠症（17年前*）、くも膜下出血（17年前*）、くも膜下出血（27年前*）、および閉経（29年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 10 日（Day 369）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 1 日（Day 390）に被験者はグレード 4 の脳出血［脳出血（小）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、及び生命を脅かすものに該当したためである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 21 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、抗出血薬であった。

事象発現の 7 日前後の期間で発現した有害事象は、水頭症、多臓器不全、および肺炎であった。脳出血発現時および発現 3 日前までの併用薬は、抗出血薬、ブロチゾラム、カルシウム、セレコキシブ、消化性潰瘍治療薬、フェロジピン、静脈注射用溶液、ケトプロフェン、ルビプロストン、ニカルジピン塩酸塩、レバミピド、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。ヘモグロビン低［112 g/L、基準範囲=（115～158）］、マグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 4 日、Day 271）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびヘモグロビン正常［117 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査値では、ベースライン時からの変化はみられなかった。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 29 日（Day 418）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 7 日；最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 10 日；最終投与日： 同年* 6 月 10 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：多臓器不全

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、背部痛（2年前*）、変形性関節症（2年前*）、高血圧（17年前*）、不眠症（17年前*）、くも膜下出血（17年前*）、くも膜下出血（27年前*）、および閉経（29年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 10 日（Day 369）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 7 日（Day 396）に被験者はグレード 5 の多臓器不全［多臓器不全］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、死に至るもの、及び治療のため入院または入院期間の延長が必要となるものに該当したためである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 27 日目に生じた。本事象に対して薬物治療が行われた。

事象発現の 7 日前後の期間で発現した有害事象は、脳出血、水頭症、および肺炎であった。多臓器不全発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ニフェジピン、およびスルバクタム・アンピシリンであった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。ヘモグロビン低［112 g/L、基準範囲=（115～158）］、マグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 4 日、Day 271）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびヘモグロビン正常［117 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 29 日（Day 418）に死亡のため終了回復した。被験者は 同年* 7 月 29 日（Day 418）に死亡のため治験参加を中止した。

試験 ID：20070337
被験者：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 7 日；最終投与日： 同年* 5 月 14 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 10 日；最終投与日： 同年* 6 月 10 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：肺炎

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 8[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、背部痛（2年前*）、変形性関節症（2年前*）、高血圧（17年前*）、不眠症（17年前*）、くも膜下出血（17年前*）、くも膜下出血（27年前*）、および閉経（29年前*）であった。

被験者は 20[redacted]年 6 月 10 日（Day 369）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 7 日（Day 396）に被験者はグレード 4 の肺炎を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、及び生命を脅かすものに該当したためである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 27 日目に生じた。本事象に対して薬物治療が行われた。

事象発現の 7 日前後の期間で発現した有害事象は、脳出血、水頭症、および多臓器不全であった。肺炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ニフェジピン、およびスルバクタム・アンピシリンであった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。ヘモグロビン低［112 g/L、基準範囲=（115～158）］、マグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲=（0.62～0.82）］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 4 日、Day 271）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［5.88 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］およびヘモグロビン正常［117 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査値では、ベースライン時からの変化はみられなかった。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 7 月 29 日（Day 418）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 30 日；最終投与日： 翌年* 3 月 27 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 5 月 1 日；最終投与日： 翌年* 10 月 30 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、喘息（ 前年* ）、末梢動脈閉塞性疾患（5年前*）、眼精疲労（7年前*）、白内障（7年前*）、結膜炎（7年前*）、洞結節機能不全（8年前*）、慢性心不全（9年前*）、閉経（20年前*）、および十二指腸潰瘍（53年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 30 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 11 月 19 日（Day 204）に被験者はグレード 1 の白内障［老人性白内障（両眼）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 203 日目に生じた。本事象に対して薬物治療は行われなかった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。白内障発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、シロスタゾール、シアノコバラミン、フルオロメトロン、ガチフロキサシン、メピバカイン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ミドリン P、オキシブプロカイン塩酸塩、塩酸フェニレフリン、ピレノキシン、スピロノラクトン、テオフィリン、ユビデカレノン、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の検査値に異常は認められなかった。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 7 月 30 日、Day 92）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。赤血球低［3.6 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 1 月 30 日、Day 276）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。赤血球低［3.6 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 10 月 31 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。本事象の転帰は未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 9 日；最終投与日： 翌年* 4 月 10 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 5 月 8 日；最終投与日： 翌年* 11 月 6 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：脛骨骨折

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 6[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、慢性副鼻腔炎（ 前年* ）、咽頭炎（ 前年* ）、および閉経（18年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 9 日（Day 1）に最初のプラセボ投与を受けた。 同年* 6 月 26 日（Day 49）に被験者はグレード 1 の脛骨骨折を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 48 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、メロキシカム、センノシド A・B カルシウム、ゾピクロン、ブピバカイン、セフメタゾールナトリウム、フルルビプロフェンアキセチル、フルスルチアミン、グリセリン、ヘパリンナトリウム、メピバカイン塩酸塩、パンテノール、ポタコール R、プロポフォール、乳酸リンゲル、塩酸ロピバカイン、塩化ナトリウム、およびソルデム 3PG であった。

事象発現の 7 日前後の期間で発現した有害事象は、不安障害、挫傷、靭帯捻挫、およびアレルギー性鼻炎であった。脛骨骨折発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベポタスチンベシル酸塩、カルシウム、カルボシステイン、ロルメタゼパム、オランザピン、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低［114 g/L、基準範囲=（115～158）］、およびナトリウム低［134 mmol/L、基準範囲=（135～145）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 6 月 6 日、Day 29）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ヘモグロビン正常［116 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］およびナトリウム正常［138 mmol/L、基準範囲=（135～145）、ベースライン値 低］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 8 月 15 日、Day 99）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［4.61 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、ヘモグロビン正常［119 g/L、基準範囲=（115～158）、ベースライン値 低］、およびナトリウム正常［140 mmol/L、基準範囲=（135～145）、ベースライン値 低］。

事象発現前のプラセボの最終投与日は 同年* 6 月 6 日で、プラセボ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。本事象の転帰は未回復である。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 3 月 1 日；最終投与日： 同年* 1 月 29 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 28 日；最終投与日： 同年* 8 月 27 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：顔面骨骨折

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 6[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、高血圧（16年前*）および閉経（19年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 28 日（Day 365）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 30 日（Day 517）に被験者はグレード 3 の顔面骨骨折を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 152 日目に生じた。本事象に対して薬物治療が行われた。

事象発現の 7 日前後の期間で報告された他の有害事象は、転倒であった。顔面骨骨折発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、ロサルタンカリウム、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の検査値に異常は認められなかった。 事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 2 月 28 日、Day 365）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6.5 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 同年* 8 月 27 日、Day 545）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース高［6 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 2 月 28 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。本事象は回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 11 日；最終投与日： 翌年* 2 月 5 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 3 月 5 日；最終投与日： 翌年* 9 月 4 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：腓骨骨折

被験者 [redacted] は 20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、筋骨格痛（ 前年* ）、胆管炎（13年前*）、閉経（21年前*）、および貧血（33年前*）であった。
被験者は 20[redacted] 年 3 月 11 日（Day 1）に最初のロモソズマブ投与を受けた。 同年* 8 月 7 日（Day 150）に被験者はグレード 2 の腓骨骨折を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 149 日目に生じた。本事象に対して薬物治療が行われた。
事象発現の 7 日前後の期間で発現した有害事象は、便秘、挫傷、腓骨骨折、筋力低下、そう痒症、および交通事故であった。腓骨骨折発現時および発現 3 日前までの併用薬は、カルシウム、フェルビナク、およびビタミン D であった。
被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。ヘモグロビン低［114 g/L、基準範囲=（115～158）］、赤血球低［3.3 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）］、および白血球低［3.19 10^9/L、基準範囲=（3.8～10.7）］。事象発現日以前の直近の検査（ 同年* 3 月 26 日、Day 16）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。ナトリウム高［146 mmol/L、基準範囲=（135～145）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査値（ 同年* 9 月 10 日、Day 184）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。白血球正常［3.99 10^9/L、基準範囲=（3.8～10.7）、ベースライン値 低］。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 7 月 9 日で、ロモソズマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 で投与した IP とは関連なしと判断した。本事象は回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 6 月 5 日；最終投与日： 同年* 5 月 12 日
- 投与回数： 12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 10 日；最終投与日： 同年* 12 月 5 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：腎盂腎炎

被験者 [redacted] は、20070337 試験に参加していた 7[redacted] 歳のアジア人女性。既往歴は、変形性関節症（ 前年* ）、心房細動（4年前*）、高脂血症（9年前*）、高血圧（9年前*）、閉経（21年前*）、およびアレルギー/薬物過敏（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 10 日（Day 371）に最初のデノスマブ投与を受けた。 同年* 7 月 24 日（Day 415）に被験者はグレード 1 の腎盂腎炎［腎盂腎炎（右）］を発現した。これは重篤な有害事象（SAE）とみなされた。この事象が重篤と考えられた理由は、入院を要するまたは入院期間の延長を要したからである。SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 44 日目に生じた。事象に対して行われた薬物治療は、ピペラシン/タゾバクタムであった。

事象発現の 7 日前後の期間では他の AE は報告されていない。腎盂腎炎発現時および発現 3 日前までの併用薬は、ベシル酸アムロジピン、アトルバスタチンカルシウム、カルシウム、カルベジロール、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、フロセミド、ピペラシン/タゾバクタム、バルサルタン、およびビタミン D であった。

被験者のベースライン時の臨床検査結果に以下のような異常が認められた。グルコース高［7.11 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］。事象発現日以前の直近の検査（ 前年* 12 月 6 日、Day 185）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。事象発現後の直近の検査（ 翌年* 6 月 10 日、Day 736）では、以下の検査値はベースラインから変化していた。グルコース正常［5.11 mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、および赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲=（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 6 月 10 日で、デノスマブ投与に関する処置に変更はなかった。治験責任医師は、本 AE と期間 1 ならびに期間 2 で投与した IP とは関連なしと判断した。事象は 同年* 8 月 6 日（Day 428）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 12 日；最終投与日： 同年* 3 月 7 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 20[redacted] 年 4 月 11 日；最終投与日： 同年* 10 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、鼻咽頭炎（ 前年* ）、白内障（4年前*）、閉経（23年前*）、及びアレルギー/薬剤感受性（日付不明）である。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 11 日（Day 365）にデノスマブ の初回投与を受けた。被験者は 同年* 10 月 21 日（Day 558）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の白内障［左目白内障］を発症した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 193 日後に出現した。本事象に対する治療としてジクロフェナクナトリウム、ホスホマイシンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、塩酸フェニレフリン、 トロピカミド、ブロムフェナクナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、及びレボフロキサシンが投与された。

本事象発症時の前後 7 日間に他の有害事象は報告されなかった。白内障発症 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、ガチフロキサシン、トコフェロール、及びビタミン D であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［6.5mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 10 日、Day 547）でベースライン時と異なっていたのは、アルカリフォスファターゼ低［34 U/L、基準範囲=（35～123）、ベースライン値 正常］、及び白血球数低［3.37 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後直近の臨床検査では、ベースライン時との違いは認められなかった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 10 月 10 日だった。 デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 12 月 26 日（Day 624）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 12 日；最終投与日： 同年* 3 月 7 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 11 日；最終投与日： 同年* 10 月 10 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、鼻咽頭炎（ 前年* ）、白内障（4年前*）、閉経（23年前*）、アレルギー/薬剤感受性（日付不明）である。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 11 日（Day 365）にデノスマブ の初回投与を受けた。被験者は 同年* 10 月 31 日（Day 568）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の白内障［右目白内障］を発症した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 203 日後に出現した。本事象に対する治療としてホスホマイシンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、塩酸フェニレフリン、トロピカミド、ブロムフェナクナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、及びレボフロキサシンが投与された。

本事象発症時の前後 7 日間に他の有害事象は報告されなかった。白内障発症 3 日前から日付までの併用薬は、ブロムフェナクナトリウム、カルシウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ホスホマイシンナトリウム、ガチフロキサシン、ヒアルロン酸ナトリウム、レボフロキサシン、フェニレフリン塩酸塩、トコフェロール、トロピカミド、及びビタミン D であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［6.5mmol/L、基準範囲=（3.89～5.55）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 10 日、Day 547）でベースライン時と異なっていたのは、アルカリフォスファターゼ低［34 U/L、基準範囲=（35～123）、ベースライン値 正常］、及び白血球数低［3.37 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査では、ベースライン時との違いは認められなかった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 10 月 10 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 12 月 26 日（Day 624）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 24 日；最終投与日： 翌年* 3 月 28 日
- 投与回数：10
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 4 月 18 日；最終投与日： 翌年* 10 月 22 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：大腿骨頚部骨折

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、弛緩歯 （2年前*）、白内障手術（4年前*）、閉経（25年前*）であった。
被験者は 20[redacted] 年 4 月 24 日（Day 1）にプラセボの初回投与を受けた。被験者は 同年* 10 月 23 日（Day 183）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の大腿骨頚部骨折を発症した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためであった。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 182 日後に出現した。本事象に対する治療として治療薬が投与された。
本事象発症時の前後 7 日間に発生した有害事象は転倒であった。大腿骨頚部骨折症発症 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、塩化カリウム/ナトリウムを含む炭水化物、パラセタモール、及びビタミン D であった。
ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）高 ［37 U/L、基準範囲=（9～34）］、及び白血球数低［3.4 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 7 月 24 日、Day 92）でベースライン時と異なっていたのは、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）正常［34 U/L、基準範囲=（9～34）、ベースライン値 高］、及び血小板数低［123 10^9/L、基準範囲＝（130～394）ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 12 月 18 日、Day 239）でベースライン時との違いが認められたのは、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）正常［24 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン値 高］、グルコース高［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、及び赤血球低 ［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、 ベースライン値 正常］であった。
本事象出現前のプラセボの最終投与は 同年* 9 月 18 日だった。プラセボ投与の変更または中止の処置がとられた。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと判断した。本事象は回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 31 日；最終投与日： 同年* 4 月 28 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 28 日；最終投与日： 同年* 11 月 28 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：ラクナ梗塞

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、歯肉炎（3年前*）、感覚鈍麻（4年前*）、筋痙縮（4年前*）、不眠症（5年前*）、緑内障（6年前*）、白内障（11年前*）、糖尿病（11年前*）、眼乾燥（11年前*）、閉経（40年前*）、乳がん（日付不明）、真珠腫（日付不明）、及び中耳炎（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 28 日（Day 363）にデノスマブ の初回投与を受けた。被験者は 翌年* 2 月 18 日 （Day 629）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 のラクナ梗塞 ［ラクナ梗塞（左基底核）］を発症した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことであった。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 266 日後に出現した。本事象に対する治療としてクロピドグレル硫酸塩が投与された。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は鼻咽頭炎であった。ラクナ梗塞発症 3 日前から日付までの併用薬は、アスコルビン酸、ブリモニジン酒石酸塩、 ブロチゾラム、カルシウム、エダラボン、グリメピリド、ヒアルロン酸ナトリウム、メコバラミン、オフロキサシン、ピレノキシン、レバミピド、乳酸リンゲル液、芍薬甘草湯、シタグリプチンリン酸塩水和物、塩化ナトリウム、スーパーオキシドディスムターゼ、トラボプロスト、及びビタミン D であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［6.61mmol/L、 基準範囲＝（3.89～5.55）］、赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 11 月 28 日、Day 547）でベースライン時と異なっていたのは、赤血球数正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］であった。本事象発現後の直近の臨床検査では、ベースライン時との違いは認められなかった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 11 月 28 日だった。 デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 翌年* 2 月 24 日（Day 635）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 31 日；最終投与日： 同年* 4 月 28 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 28 日；最終投与日： 同年* 11 月 28 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：糖尿病

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、歯肉炎（3年前*）、感覚鈍麻（4年前*）、筋痙縮（4年前*）、不眠症（5年前*）、緑内障（6年前*）、白内障（11年前*）、糖尿病（11年前*）、眼乾燥（11年前*）、閉経（40年前*）、乳がん（日付不明）、真珠腫（日付不明）、及び中耳炎（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 28 日（Day 363）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 翌年* 5 月 19 日（Day 719）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の糖尿病 ［糖尿病増悪］を発症した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためであった。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 356 日後に出現した。本事象に対して治療薬は投与されていない。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。糖尿病発症 3 日前から日付までの併用薬は、アスコルビン酸、ブリモニジン酒石酸塩、ブロチゾラム、カルシウム、クロピドグレル硫酸塩、グリメピリド錠、ヒアルロン酸ナトリウム、ランソプラゾール、メコバラミン、オフロキサシン、芍薬甘草湯、シタグリプチンリン酸塩水和物、スーパーオキシドディスムターゼ、トラボプロスト、及びビタミン D であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［6.61mmol/L、 基準範囲＝（3.89～5.55）］、及び赤血球低［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 11 月 28 日、Day 547）でベースライン時と異なっていたのは、赤血球数正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］であった。本事象発現後の直近の臨床検査では、ベースライン時との違いは認められなかった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 11 月 28 日だった。 デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象の転帰は、未回復である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 23 日；最終投与日： 同年* 12 月 16 日
- 投与回数：6

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：急性心筋梗塞

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は歯嚢胞（ 同年* ）、歯周病（ 同年* ）、湿疹（ 前年* ）、アレルギー性眼瞼炎（4年前*）、変形性関節症（8年前*）、眼乾燥（10年前*）、閃輝暗点（11年前*）、裂孔ヘルニア（18年前*）、高血圧（18年前*）、手根管症候群（21年前*）、腱鞘炎（21年前*）、高脂血症（23年前*）、閉経（28年前*）、坐骨神経痛（45年前*）、浮動性めまい（62年前*）、頭痛（62年前*）、メニエール病（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 23 日（Day 1）に AMG 785 の初回投与を受けた。被験者は 同年* 12 月 30 日（Day 161）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 4 の急性心筋梗塞を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったこと、及び生命を脅かすものに該当したためであった。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 160 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、クロピドグレル硫酸塩、エソメプラゾールマグネシウム、エゼチミブ、イミダプリル塩酸塩、酸化マグネシウム、ピタバスタチンカルシウム、アセチルサリチル酸、及びカルベジロールであった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。急性心筋梗塞発現 3 日前から日付までの併用薬は、アズレン、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、ビタミン D、及び白色ソフトバラフィンであった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、マグネシウム高［0.95mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 21 日、Day 91）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース高［6.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、及び総ビリルビン低［<3.42 umol/L、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査では、ベースライン時との違いは認められなかった。

本事象出現前の AMG 785 の最終投与は 同年* 12 月 16 日だった。 AMG 785 の投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 翌年* 1 月 28 日（Day 190）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 30 日；最終投与日： 翌年* 4 月 1 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 4 月 25 日；最終投与日： 翌年* 10 月 24 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象

有害事象名：アレルギー性胞隔炎

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は白内障（ 前年* ）、及び閉経（32年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 30 日（Day 1）に AMG 785 の初回投与を受けた。被験者は 翌年* 1 月 21 日 （Day 267）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 1 のアレルギー性胞隔炎［過敏性肺髄炎］を発現した。治験担当医師は継続中の本事象の因果関係を明白に報告していないが、原因は温室栽培かもしれないと示唆した。被験者は咳が続いており、 翌年* 6 月 19 日の胸部 X 線では両肺に雲状から点状の陰影が認められた。 翌年* 6 月 20 日の CT スキャンでは小葉間隔壁肥厚を伴うスリガラス様陰影の増加が認められ、慢性好酸球性肺炎が疑われた。 翌年* 6 月 25 日（Day 422）に被験者は入院、組織学的所見では、細気管支肺胞周囲の間質に、軽度の肺胞マクロファージ滲出を伴う軽度から中等度の小円形細胞浸潤を認めたが、これは過敏性肺臓炎と一致した。気管支鏡検査により過敏性肺臓炎が確認、抗トリコスポロン抗体検査は陰性であった。 翌年* 6 月 27 日（Day 424）に被験者は退院したが、過敏性肺臓炎は継続していた。 翌年* 10 月 17 日の胸部 X 線では僅かな症候の改善が認められた。2年後* 4 月 24 日（Day 726）に被験者は安定した状態で来院し、原因は不明のまま過敏性肺髄炎は継続していた。本事象は、入院又は入院期間の延長が必要になったことより重篤な有害事象と考えられた。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 266 日後に出現した。本事象の治療のための薬剤投与は行われていない。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は気管支炎であった。アレルギー性胞隔炎発現 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、ツムラ参蘇飲エキス、レスタミンコルチゾン、及びビタミン D であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［9.1mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、及びマグネシウム高［0.91 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 25 日、Day 179）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース値正常［5.27 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 1 月 24 日、Day 270）で認められたベースライン時との違いはグルコース正常［5mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］であった。

本事象出現前の AMG 785 の最終投与は 同年* 12 月 27 日だった。AMG 785 の投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 30；最終投与日： 翌年* 3 月 28 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日： 翌年* 4 月 25 日；最終投与日： 翌年* 10 月 24 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：胃腸炎

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は高血圧（ 同年* ）、湿疹（ 前年* ）、頻尿（ 前年* ）、不安障害（3年前*）、胆嚢切除（13年前*）、不眠症（13年前*）、末梢血管障害（13年前*）、及び閉経（30年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 30 日（Day 1）に AMG 785 の初回投与を受けた。被験者は 同年* 11 月 12 日 （Day 197）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の胃腸炎［急性胃腸炎］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためであった。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 196 日後に出現した。本事象に対して治療薬が投与された。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。胃腸炎発現 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、ケトチフェンフマル酸塩、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、メトクロプラミド塩酸塩、オリザノール、プロピベリン塩酸塩、レバミピド、センナ葉、重炭酸ナトリウム、グアレネートナトリウム、トコフェロール、ビタミン D、及びゾルピデム酒石酸塩であった。

ベースライン時に認められた被験者の臨床検査値異常は、グルコース高［5.61mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 11 月 1 日、Day 186）でベースライン時と異なっていたのは、カリウム高［5.6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 1 月 24 日、Day 270）で認められたベースライン時との違いは、グルコース正常［5.11mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、及び赤血球数低［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前の AMG 785 の最終投与は 同年* 11 月 1 日だった。AMG 785 の投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 12 月 6 日（Day 221）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 5 月 14 日；最終投与日： 同年* 4 月 8 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 16 日；最終投与日： 同年* 11 月 19 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：肺炎

被験者 [redacted] は、6[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、慢性胃炎（3年前*）、閉経（15年前*）、尿管結石（19年前*）、及びメニエール病（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 16 日（Day 368）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 翌年* 3 月 19 日（Day 675）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の肺炎を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 307 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、アンブロキソール塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、フコスデ、フマル酸ケトチフェン、Prunus spp.bark、セフジトレンピボキシル、ロキソプロフェンナトリウム、及びレバミピドであった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は細気管支炎であった。肺炎発現 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、セフジニル、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、レバミピド、及びビタミン D であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は認められなかった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 11 月 19 日、Day 555）でベースライン時と異なっていたのは、カリウム高［5.6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 5 月 11 日、Day 728）で認められたベースライン時との違いは、総好中球数低［1.25 10^9/L、基準範囲＝1.5～8.14）、ベースライン値 正常］、及び白血球数低［3.14 10^9/L、基準範囲＝（3.8- 10.7）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 11 月 19 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の投与と関連なしと評価した。本事象は、 翌年* 4 月 19 日（Day 706）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 3 日；最終投与日： 同年* 10 月 1 日
- 投与回数：7

期間 1 で報告された事象
有害事象名：大腸腺腫

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は眼乾燥（ 同年* ）、緑内障（ 同年* ）、皮膚嚢腫（ 前年* ）、乾皮症（ 前年* ）、慢性胃炎（4年前*）、脂質異常症（4年前*）、高血圧（4年前*）、不眠症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、緊張性膀胱（5年前*）、腸憩室（18年前*）、閉経（23年前*）、アレルギー/薬剤感受性（日付不明）、大腸ポリープ（日付不明）、及び脊髄新生物（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 3 日（Day 1）に AMG 785 の初回投与を受けた。被験者は 同年* 8 月 30 日（Day 150）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の大腸腺腫 ［大腸ポリープ肺炎］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 149 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、エスロンＢ注、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム 、ニフレック配合内用剤、ジアゼバム、ジメチコン、グルコース、リドカイン、酸化マグネシウム、ペチジン塩酸塩、及びセンノシド a+b であった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は皮膚嚢腫、及び過敏性腸症候群であった。大腸腺腫発現 3 日前から日付までの併用薬は、エスロンＢ注、アテノロール、ベザフィブラート、ブロチゾラム、カルシウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ニフレック配合内用剤、ジアゼバム、ジメチコン、ロフラゼプ酸エチル、グルコース、葛根湯/07985901/、ラタノプロスト、リドカイン、酸化マグネシウム、ペチジン塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、センノシド a+b、及びビタミン D であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は認められなかった。本事象発現日以前の直近の臨床検査で、ベースライン時と異なっていた項目はなかった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 1 月 10 日、Day 283）で認められたベースライン時との違いはグルコース高［7.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前の AMG 785 の最終投与は 同年* 7 月 31 日だった。AMG 785 の投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 8 月 31 日（Day 151）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 4 月 10 日；最終投与日： 同年* 3 月 5 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 7 日；最終投与日： 同年* 10 月 1 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 2 で報告された事象
有害事象名：尿管結石

被験者 [redacted] は、6[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、高血圧（ 前年* ）、過角化（3年前*）、閉経（13年前*）、手関節骨折（13年前*）、アレルギー/薬剤感受性（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 7 日（Day 363）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 同年* 8 月 1 日（Day 479）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の尿管結石 ［右尿管結石］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 116 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、ジクロフェナクナトリウム、メトクロプラミド塩酸塩、ペンタゾシン、及びチキジウム臭化物であった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。尿管結石発現 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、ジクロフェナクナトリウム、イオパミドール、メトクロプラミド塩酸塩、ペンタゾシン、レバミピド、チキジウム臭化物、ビタミン D、及びゾルピデム酒石酸塩であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は認められなかった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 1 月 15 日、Day 281）でベースライン時と異なっていたのは、総ビリルビン低［<3.42 umol/L、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 1 日、Day 540）で認められたベースライン時との違いは、グルコース高［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 4 月 7 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 8 月 12 日（Day 490）に回復した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 11 日；最終投与日： 同年* 5 月 7 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 4 日；最終投与日： 同年* 12 月 2 日
- 投与回数：2

期間 2 で報告された事象
有害事象名：胃腸炎

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、変形性関節症（ 前年* ）、変形性脊椎症（ 前年* ）、眼乾燥（2年前*）、結膜炎（3年前*）、高血圧（3年前*）、不眠症（3年前*）、眼内レンズ挿入（3年前*）、動脈硬化症（6年前*）、 閉経（17年前*）、足関節部骨折（18年前*）、急性膵炎（41年前*）、及び慢性胃炎（52年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 4 日（Day 359）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 同年* 11 月 15 日（Day 523）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の胃腸炎 ［急性胃腸炎］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 164 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、エスロンＢ注、ラベプラゾールナトリウム、柴胡桂枝湯、テプレノン、ブチルスコポラミン臭化物、メトクロプラミド塩酸塩、及びチメピジウム臭化物であった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は腎盂腎炎であった。胃腸炎発現 3 日前から日付までの併用薬はエスロンＢ注、アズレンスルホン酸ナトリウム 、カルシウム、セフォジジム・ニナトリウム、クロチアゼパム、ファモチジン、ヒアルロン酸ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、ニフェジピン、ピレノキシン、ラベプラゾールナトリウム、柴胡桂枝湯、テプレノン、薬草（詳細不明）、及びビタミン D であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、アルカリフォスファターゼ高［160 U/L、基準範囲＝（35～123）］、及びグルコース高［6.38 mmol/L, 基準範囲= （3.89 -5.55）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 6 月 4 日、Day 359）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース正常 ［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 12 月 2 日、Day 540）で認められたベースライン時との違いはアルカリフォスファターゼ正常 ［74 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 高］、グルコース正常 ［5.11mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、及び白血球数低［3.62 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 6 月 4 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 11 月 22 日（Day 530）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 6 月 11 日；最終投与日： 同年* 5 月 7 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 4 日；最終投与日： 同年* 12 月 2 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：胃腸炎

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、変形性関節症（ 前年* ）、変形性脊椎症（ 前年* ）、眼乾燥（2年前*）、結膜炎（3年前*）、高血圧（3年前*）、不眠症（3年前*）、眼内レンズ挿入（3年前*）、動脈硬化症（6年前*）、 閉経（17年前*）、足関節部骨折（18年前*）、急性膵炎（41年前*）、及び慢性胃炎（52年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 4 日（Day 359）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 翌年* 4 月 29 日（Day 668）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の胃腸炎 ［急性胃腸炎］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 329 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、エスロンＢ注、ブチルスコポラミン臭化物、メトクロプラミド塩酸塩、柴胡桂枝湯、及びチメピジウム臭化物であった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は気管支炎、便秘、インフルエンザ、及び腎盂腎炎であった。胃腸炎発現 3 日前から日付までの併用薬はエスロンＢ注、アズレンスルホン酸ナトリウム 、クロチアゼパム、エンテロコッカスフェカリス 、フルクトラクト 、ヒアルロン酸ナトリウム、ブチルスコポラミン臭化物、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、メトクロプラミド塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ニフェジピン、ノルフロキサシン、ピレノキサシン、ラベプラゾールナトリウム、六君子湯、柴胡桂枝湯、及びチメピジウム臭化物であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、アルカリフォスファターゼ高［160 U/L、基準範囲＝（35～123）］、及びグルコース高［6.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。試験期間中の発現日以前で直近の臨床検査（ 同年* 12 月 2 日、Day 540）でベースライン時と異なっていたのは、アルカリフォスファターゼ正常［74 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 高］、グルコース正常 ［5.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、及び白血球数低［3.62 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 6 月 16 日、Day 736）で認められたベースライン時との違いは、アルカリフォスファターゼ正常 ［75 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン値 高］、グルコース正常

［5.27mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、及び白血球数低 ［3.51 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 12 月 2 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 翌年* 5 月 8 日（Day 697）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日： 前年* 3 月 25 日；最終投与日： 同年* 2 月 20 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 18 日；最終投与日： 同年* 9 月 24 日
- 投与回数：2

期間 2 で報告された事象
有害事象名：白内障

被験者 [redacted] は、6[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、慢性胃炎（ 前年* ）、結節性変形性関節症（ 前年* ）、腱炎（ 前年* ）、眼精疲労（5年前*）、白内障（5年前*）、糖尿病網膜症（5年前*）、脳梗塞（8年前*）、閉経（13年前*）、 脂質異常症（14年前*）、高血圧（14年前*）、不眠症（14年前*）、II 型糖尿病（14年前*）、及びアレルギー/薬剤感受性（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 18 日（Day 359）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 同年* 4 月 23 日（Day 395）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の白内障 ［白内障（右目）］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 36 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬はなかった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。白内障発現 3 日前から日付までの併用薬は、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム、カンデサルタン・シレキセチル、シアノコバラミン、グリメピリド、レボフロキサシン、ミグリトール、モキシフロキサシン塩酸塩、ピオグリタゾン、ピレノキサシン、レバミピド、ビタミン D、及びゾルピデム酒石酸塩であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、グルコース高［10.38mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、及び赤血球低［3.8 10^12/L, 基準範囲＝ （3.9 - 5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 3 月 18 日、Day 359）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース正常 ［4.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 高］、及び赤血球正常［4 10^12/L, 基準範囲= （3.9 - 5.5）、 ベースライン値 低］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 9 月 24 日、Day 549）で認められたベースライン時との違いは、赤血球数正常 ［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9- 5.5）、ベースライン値 低］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 3 月 18 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は、 同年* 4 月 26 日（Day 398）に回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 26 日；最終投与日： 同年* 3 月 28 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 25 日；最終投与日： 同年* 10 月 24 日
- 投与回数：2

期間 2 で報告された事象
有害事象名：悪性貧血

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、閉経（14年前*）、アレルギー/薬剤感受性（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 25 日（Day 365）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 同年* 7 月 23 日（Day 454）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の悪性貧血を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったためである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 89 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、メコバラミン、及びヒドロキソコバラミンであった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。悪性貧血発現 3 日前から日付までの併用薬は、カルシウム、ロキソプロフェンナトリウム、及びビタミン D であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、赤血球数低［3.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 5 月 8 日、Day 378）でベースライン時と異なっていたのは、カルシウム低［1.98 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン値 正常］、及びカルシウム低（補正後）［1.98 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン値 正常］であった。

本事象発現後の直近の臨床検査（ 同年* 10 月 24 日、Day 547）で認められたベースライン時との違いは、赤血球数正常［4.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン値 低］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 4 月 25 日だった。デノスマブの投与に関する変更はなかった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連あり、期間 2 の IP 投与と関連ありと評価した。本事象の転帰は未回復であった。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 9 日；最終投与日： 翌年* 1 月 10 日
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：大腿骨骨折

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、弾発指（ 同年* ）、背部痛（ 前年* ）、高血圧（2年前*）、便秘（13年前*）、及び閉経（28年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 9 日（Day 1）にプラセボの初回投与を受けた。被験者は 翌年* 5 月 19 日（Day 376）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の大腿骨骨折 ［大腿骨転子部骨折］を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本 SAE は期間 1 における治験薬初回投与から 375 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬は、ロキソプロフェンナトリウム、ポタコール R、ビソプロロール、セファゾリンナトリウム、ジアゼパム、エフェドリン塩酸塩、フェンタニル、リドカイン、マンニトール、ペンタゾシン塩酸塩、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、乳酸リンゲル液、ロクロニウム臭化物、電解質バランスに影響を与える溶液、及びスガマデクスナトリウムであった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は不安定狭心症、便秘、譫妄、及び転倒であった。大腿骨骨折発現 3 日前から日付までの併用薬は、アムロジピン、セレコシブ、ファモチジン、ヘパリン類似物質、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、及びリセドロン酸ナトリウムであった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、赤血球数低［3.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 翌年* 5 月 2 日、Day 359）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース高 ［6.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、カリウム低［3.3 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］、及び白血球数低［3.69 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（2年後* 5 月 8 日、Day 730）で認められたベースライン時との違いは、グルコース高［8.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］、及びカリウム低［3.3 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のプラセボの最終投与は 翌年* 1 月 10 日だった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象は回復した。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：プラセボ群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 9 日；最終投与日： 翌年* 1 月 10 日
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

期間 1 で報告された事象
有害事象名：不安定狭心症

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、弾発指（ 同年* ）、背部痛（ 前年* ）、高血圧（2年前*）、便秘（13年前*）、及び閉経（28年前*）であった。

被験者は 翌年* 5 月 21 日（Day378）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 2 の不安定狭心症を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったことである。本事象に対して投与された治療薬は、カルベジロール、ニコランジル、ヘパリンナトリウム、塩化ナトリウム、硝酸イソソルビド、アセチルサリチル酸、ビソプロロールフマル酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、リドカイン、及びポタコール R であった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象は、便秘、譫妄、転倒、及び大腿骨骨折であった。不安定狭心症発現 3 日前から日付までの併用薬は、アムロジピン、カルベジロール、セレコキシブ、ファモチジン、ヘパリン類似物質、硝酸イソソルビド、ロキソプロフェンナトリウム、ニコランジル、レバミピド、及びセンノシド a+b であった。

被験者のベースライン時の臨床検査値異常は、赤血球数低［3.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 翌年* 5 月 2 日、Day 359）でベースライン時と異なっていたのは、グルコース高 ［6.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、カリウム低［3.3 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］、及び白血球数低［3.69 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（2年後* 5 月 8 日、Day 730）で認められたベースライン時との違いは、グルコース高［8.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン値 正常］、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］、及びカリウム低［3.3 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン値 正常］であった。

治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象の転帰は、 翌年* 7 月 18 日（Day 436）の回復であった。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 3 月 26 日；最終投与日： 同年* 2 月 20 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 20 日；最終投与日： 同年* 9 月 25 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：直腸 S 状結腸癌

被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳のアジア系女性で 20070337 試験に参加していた。既往歴は、脂質異常症（3年前*）、及び閉経（21年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 20 日（Day 360）にデノスマブの初回投与を受けた。被験者は 同年* 11 月 19 日（Day 604）に、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の直腸Ｓ状結腸癌を発現した。重篤な有害事象と考えられた理由は、入院又は入院期間の延長が必要になったこと、及びその他の医学的に重要で重篤な事象に該当したためである。本 SAE は期間 2 における治験薬初回投与から 244 日後に出現した。本事象に対して投与された治療薬はなかった。

本 SAE 発現時の前後 7 日間に発生した有害事象はなかった。直腸Ｓ状結腸癌発現 3 日前から日付までの併用薬は、アトルバスタチン、イオパミドール、ロキソプロフェンナトリウム、ルビプロストン、及びゾルピデム酒石酸塩であった。

被験者のベースライン時に臨床検査値異常は、グルコース高［6.27mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。本事象発現日以前の直近の臨床検査（ 同年* 9 月 25 日、Day 549）でベースライン時と異なっていたのは、ヘモグロビン低［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン値 正常］、総ビリルビン低［<3.42 umol/L、ベースライン値 正常］であった。本事象発現後の直近の臨床検査（ 翌年* 1 月 19 日、Day 665）で認められたベースライン時との違いは、総タンパク高［81 g/L、range=（60～80）、ベースライン値 正常］であった。

本事象出現前のデノスマブの最終投与は 同年* 9 月 25 日だった。デノスマブ投与を中止する措置をとった。治験担当医師は、本事象は期間 1 の IP 投与と関連なし、期間 2 の IP 投与と関連なしと評価した。本事象の転帰は未回復であった。

4.2.2　日本人以外の死亡の叙述

本剤が投与された被験者のうち日本人以外の死亡の叙述については下記に示す。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 14 日；最終投与日： 同年* 8 月 14 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、血小板増加症（ 同年* ）、甲状腺新生物（ 前年* ）、閉経（17年前*）、胃潰瘍（27年前*）、虫垂切除（35年前*）、胆嚢切除（35年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 3 月 14 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 10 月 30 日（Day 231）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 230 日目に発現した。事象に対して治療は行われなかった。
事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。SAE 発現時に使用した併用薬は記録されていない。
ベースラインでの臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［38 U/L、基準範囲＝（6～34）］、血中尿素窒素高値［9.28 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）］、ヘモグロビン高値［159 g/L、基準範囲＝（115～158）］、血小板高値［601 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、赤血球高値［5.7 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］、白血球高値［11.53 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 同年* 6 月 17 日、Day 96）の臨床検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ正常［26 U/L、基準範囲＝（6～34）、ベースライン＝高値］、ヘモグロビン正常［152 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝高値］、赤血球正常［5.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝高値］、網状赤血球正常［99 10^9/L、基準範囲＝（24～84）、ベースライン＝欠測］、白血球正常［9.45 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与は 同年* 8 月 14 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 10 月 30 日（Day 231）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 10 月 30 日（Day 231）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 10 月 31 日；最終投与日： 同年* 9 月 30 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 3 日；最終投与日： 翌年* 4 月 29 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：急性心筋梗塞

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、脂質異常症（2年前*）、慢性閉塞性肺疾患（3年前*）、骨粗鬆症（3年前*）、老視（20年前*）、閉経（26年前*）、高血圧（30年前*）、帝王切開（31年前*）、帝王切開（35年前*）、虫垂切除（55年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 3 日（Day 369）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 5 月 9 日（Day 556）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の急性心筋梗塞を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 187 日目に発現した。事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。急性心筋梗塞発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬はアセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム、エナラプリル、イブプロフェン、ロサルタン、グルコン酸カリウム、Seretide、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 翌年* 5 月 5 日、Day 552）の臨床検査では、カリウム低値［2.8 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与は 翌年* 4 月 29 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 9 日（Day 556）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 5 月 9 日（Day 556）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 15 日；最終投与日： 翌年* 4 月 15 日
- 投与回数：12
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：卵巣癌

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨盤骨折（ 同年* ）、褥瘡性潰瘍（ 前年* ）、変形性関節症（ 前年* ）、変形性関節症（2年前*）、乳房腫瘤（3年前*）、認知障害（3年前*）、閉経（30年前*）、胆嚢切除（日付不明）、高血圧（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 5 月 15 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 4 月 1 日（Day 322）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の卵巣癌を発現。「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 321 日目に発現した。事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。卵巣癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ピラセタム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 翌年* 2 月 11 日、Day 273）の臨床検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［38 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与は 翌年* 3 月 11 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 15 日（Day 366）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 5 月 15 日（Day 366）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 7 日；最終投与日： 同年* 8 月 8 日
- 投与回数：3
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、ビタミン D 欠乏（ 同年* ）、骨粗鬆症（2年前*）、腎結石症（9年前*）、背部痛（13年前*）、筋力低下（13年前*）、四肢痛（13年前*）、閉経（18年前*）、高血圧（23年前*）、末梢静脈疾患（31年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 6 月 7 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 10 月 16 日（Day 132）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 131 日目に発現した。事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺の悪性新生物発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ロサルタン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 同年* 7 月 12 日、Day 36）の臨床検査では、アルカリホスファターゼ高値［136 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与は 同年* 8 月 8 日で、ロモソズマブに対する投与処置は中止。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 10 月 23 日（Day 139）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 10 月 23 日（Day 139）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 17 日；最終投与日： 翌年* 7 月 14 日
- 投与回数：9
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：多臓器不全

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、血圧上昇（ 同年* ）、甲状腺機能低下症（ 同年* ）、ビタミン D 欠乏（ 同年* ）、白内障（5年前*）、前腕骨折（6年前*）、骨粗鬆症（10年前*）、変形性関節症（15年前*）、不安（20年前*）、高血圧（20年前*）、閉経（32年前*）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 17 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 9 月 1 日（Day 320）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の多臓器不全を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 319 日目に発現した。事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、不整脈、房室ブロック、心原性ショックであった。多臓器不全発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アテノロール、カルシウム、Cerumin、クロナゼパム、コレカルシフェロール、ヒドロクロロチアジド、レボチロキシンナトリウム、ロサルタン、フェニトイン、Tears Naturale 、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、血中尿素窒素高値［17.14 mmol/L、基準範囲＝（1.43～12.14）］、クレアチニン高値［132.6 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）］、グルコース高値［6.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、カリウム高値［6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）］であった。発現前直近（ 翌年* 7 月 14 日、Day 271）の臨床検査で、アルカリホスファターゼ高値［167 U/L、基準範囲＝（35～135）、ベースライン＝正常］、血中尿素窒素正常［6.78 mmol/L、基準範囲＝（1.43～12.14）、ベースライン＝正常］、クロール低値［89 mmol/L、基準範囲＝（94～112）、ベースライン＝正常］、クレアチニン正常［97.24 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）、ベースライン＝高値］、マグネシウム高値［0.86 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝正常］、カリウム値正常［5 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン＝高値］、ナトリウム低値［128 mmol/L、基準範囲＝（135～145）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現以前のロモソズマブ最終投与日は、 翌年* 7 月 14 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は、有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連性なしと判断した。事象は 翌年* 9 月 2 日（Day 321）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 9 月 2 日（Day 321）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 13 日；最終投与日： 翌年* 6 月 12 日
- 投与回数：11
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：深部静脈血栓症

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、消化不良（ 同年* ）、脂質異常症（ 前年* ）、高血圧（ 前年* ）、静脈障害（ 前年* ）、胃炎（2年前*）、閉経（39年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 8 月 13 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 6 月 15 日（Day 307）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の深部静脈血栓症を発現。「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」、「その他の医学的に重要な状態」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 306 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、上部消化管出血であった。深部静脈血栓症発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ジオスミン、エナラプリル、ヘスペリジン、オメプラゾール、シンバスタチン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、血小板高値［568 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］であった。発現前直近（ 翌年* 5 月 22 日、Day 283）の臨床検査では、クレアチニン高値［150.28 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）、ベースライン＝正常］、リンパ球低値［1.44 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝正常］、マグネシウム低値［0.58 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝正常］、総好中球高値［8.59 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン＝正常］、白血球高値［11.08 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 6 月 12 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と治験薬との因果関係を関連ありと判断した。事象は 翌年* 7 月 23 日（Day 345）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 7 月 23 日（Day 345）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 24 日；最終投与日： 同年* 6 月 24 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 24 日；最終投与日： 翌年* 1 月 23 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：膵腺癌

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、空腹時血中ブドウ糖不良（2年前*）、高コレステロール血症（3年前*）、前腕骨折（4年前*）、光線過敏性反応（5年前*）、関節炎（7年前*）、高血圧（7年前*）、変形性関節症（7年前*）、末梢静脈疾患（7年前*）、閉経（8年前*）、頚腕症候群（11年前*）、頚腕症候群（11年前*）、胆石症（32年前*）、帝王切開（36年前*）、妊娠（42年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、アルコール乱用（日付不明）であった。
被験者は、20[redacted] 年 7 月 24 日（Day 366）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 7 月 20 日（Day 727）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の膵腺癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「その他の医学的に重要な状態」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 361 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、肺気腫、胆汁うっ滞性黄疸、リンパ節症、肺腫瘤、腎嚢胞であった。
膵腺癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アムロジピン、シタロプラムであった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、アルカリホスファターゼ高値［159 U/L、基準範囲＝（35～123）］、グルコース高値［5.61 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 翌年* 1 月 23 日、Day 549）の臨床検査では、アルカリホスファターゼ正常［106 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 1 月 23 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 10 月 23 日（Day 822）に転帰が死亡となった。被験者死亡のため 翌年* 1 月 23 日（Day 549）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 8 月 23 日；最終投与日： 同年* 7 月 31 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 23 日；最終投与日： 翌年* 3 月 7 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、腎機能障害（ 前年* ）、高血圧（6年前*）、動脈硬化症（10年前*）、不眠症（13年前*）、閉経（20年前*）、子宮頚部上皮異形成（20年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、耳鳴（日付不明）であった。
被験者は、20[redacted] 年 8 月 23 日（Day 366）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 6 月 30 日（Day 677）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 311 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、アトルバスタチン、ベンドロフルメチアジド、カルシウム、カルベジロール、パラセタモール、塩化カリウム、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、クレアチニン高値［141.44 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）］、ヘモグロビン高値［165 g/L、基準範囲＝（115～158）］であった。発現前直近（ 翌年* 3 月 7 日、Day 562）の臨床検査では、血中尿素窒素高値［11.42 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）、ベースライン＝正常］、カルシウム高値［2.8 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝正常］、カルシウム高値（補正）［2.8 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝正常］、クロール低値［86 mmol/L、基準範囲＝（94～112）、ベースライン＝正常］、グルコース高値［6.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝正常］、ナトリウム低値［134 mmol/L、基準範囲＝（135～145）、ベースライン＝正常］、白血球高値［13.48 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 3 月 7 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 6 月 30 日（Day 677）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 6 月 30 日（Day 677）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 2 月 11 日；最終投与日： 同年* 1 月 10 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 11 日；最終投与日： 同年* 8 月 11 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、胆嚢切除（2年前*）、胆石症（2年前*）、眼瞼下垂（2年前*）、肺障害（2年前*）、坐骨神経痛（7年前*）、閉経（29年前*）、多発性硬化症（48年前*）、錯感覚（53年前*）、片頭痛（58年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 2 月 11 日（Day 366）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 1 月 5 日（Day 694）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 328 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、カルシウム、セチリジン塩酸塩、イブプロフェン、パラセタモール、スマトリプタン、トラマドール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、好酸球高値［1.15 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）］、グルコース高値［6.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 同年* 8 月 11 日、Day 547）の臨床検査では、好酸球正常［0.39 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン＝高値］、グルコース正常［5.38 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 8 月 11 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 1 月 5 日（Day 694）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 1 月 5 日（Day 694）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 9 月 21 日；最終投与日： 翌年* 8 月 27 日
- 投与回数：11
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：くも膜下出血

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、本態性振戦（ 同年* ）、動脈硬化症（ 前年* ）、パーキンソン病（3年前*）、椎骨脳底動脈不全（3年前*）、胃食道逆流性疾患（4年前*）、裂孔ヘルニア（4年前*）、甲状腺機能亢進症（4年前*）、白内障（7年前*）、骨粗鬆症（7年前*）、手首関節骨折（7年前*）、
心筋虚血（9年前*）、子宮摘出（17年前*）、高血圧（22年前*）、変形性脊椎症（22年前*）、閉経（28年前*）、子宮平滑筋腫（28年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 9 月 21 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 8 月 6 日（Day 320）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 のくも膜下出血を発現。「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 319 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。くも膜下出血発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、Dipankrin、ドンペリドン、ヒドロクロロチアジド、一硝酸イソソルビド、メタミゾールナトリウム、ナプロキセン、ペントキシフィリン、ラベプラゾールナトリウム、ロスバスタチン、チアマゾール、トリメタジジン塩酸塩、バルサルタン、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［8.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、総好中球高値［5.99 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）］であった。発現前直近（ 翌年* 6 月 20 日、Day 273）の臨床検査では、血中尿素窒素高値［14.64 mmol/L、基準範囲＝（1.43～10.35）、ベースライン＝正常］、総好中球正常［4.6 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン＝高値］についてベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 7 月 23 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 9 月 16 日（Day 361）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 9 月 16 日（Day 361）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 9 月 30 日；最終投与日： 同年* 11 月 28 日
- 投与回数：3
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、胆石症（ 前年* ）、胃腸出血（ 前年* ）、肝腫大（ 前年* ）、高脂血症（ 前年* ）、高尿酸血症（ 前年* ）、慢性閉塞性肺疾患（6年前*）、動脈硬化症（10年前*）、高血圧（10年前*）、子宮摘出（24年前*）、閉経（26年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 9 月 30 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 11 月 15 日（Day 47）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 46 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺の悪性新生物発現 3 日前から発現時までに使用された併用薬は、アセチルサリチル酸、アロプリノール、アムロジピン、カルシウム、Facer、ホルモテロール、フロセミド、ヒドロクロロチアジド/キナプリル、ネビボロール、パントプラゾール、ペントキシフィリン、塩化カリウム、ロスバスタチン、チオトロピウム臭化物、ビンポセチン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アルブミン低値［28 g/L、基準範囲＝（33～49）］、血中尿素窒素高値［9.28 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）］、クレアチニン高値［203.32 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）］、グルコース高値［6.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、リンパ球低値［1.82 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）］、血小板高値［457 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、総ビリルビン低値［＜3.42 umol/L］、総好中球高値［12.18 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）］、白血球高値［14.93 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 同年* 10 月 30 日、Day 31）の臨床検査では、血中尿素窒素正常［8.57 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）、ベースライン＝高値］、グルコース正常［4.89 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］、ヘモグロビン低値［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 10 月 30 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 1 月 17 日（Day 110）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 1 月 17 日（Day 110）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
初回投与日： 前年* 2 月 11 日；最終投与日： 同年* 1 月 10 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 2 月 6 日；最終投与日： 同年* 8 月 8 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、胃炎（ 前年* ）、2 型糖尿病（7年前*）、閉経（49年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 2 月 6 日（Day 361）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 9 月 25 日（Day 592）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 231 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前及び死亡時までに使用した併用薬は、*Bacillus coagulans*（有胞子性乳酸菌）、カルシウム、グリメピリド、Mixtard、パントプラゾール、Pantova-D、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［7.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低値［101 g/L、基準範囲＝（115～158）］、マグネシウム低値［0.54 mmol/L、基準範囲＝（0.62～1.28）］、血小板高値［429 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、赤血球低値［3.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］、総ビリルビン低値［＜3.42 umol/L］であった。発現前直近（ 同年* 8 月 8 日、Day 544）の臨床検査では、血小板正常［306 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン＝高値］、赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝低値］、網状赤血球正常［35.1 10^9/L、基準範囲＝（24～84）、ベースライン＝欠測］、ナトリウム低値［131 mmol/L、基準範囲＝（135～145）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 8 月 8 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 9 月 25 日（Day 592）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 9 月 25 日（Day 592）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 19 日；最終投与日： 同年* 8 月 21 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：心肺停止

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、高血圧（5年前*）、2 型糖尿病（5年前*）、閉経（25年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 1 月 19 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 9 月 24 日（Day 248）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心肺停止を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 248 日目に発現した。本事象に対して治療が行われた。
本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、糖尿病性ケトアシドーシスであった。SAE 発現時に使用した併用薬の記録はなかった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［14.21 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 同年* 7 月 25 日、Day 188）の臨床検査では、アルカリホスファターゼ高値［127 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 8 月 21 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 9 月 24 日（Day 249）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 9 月 24 日（Day 249）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 12 月 14 日；最終投与日： 翌年* 4 月 15 日
- 投与回数：5
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：うっ血性心不全

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、高血圧（11年前*）、2 型糖尿病（11年前*）、閉経（30年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 12 月 14 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 5 月 14 日（Day 152）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 のうっ血性心不全を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 151 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。うっ血性心不全発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセノクマロール、アミオダロン塩酸塩、アムロジピン、アテノロール、アトルバスタチンカルシウム、カルシウム、セフトリアキソン、フロセミド、グリメピリド、メトホルミン、メトプロロール酒コハク酸塩、パントプラゾール、ピオグリタゾン塩酸塩、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アルブミン低値［31 g/L、基準範囲＝（33～46）］、アルカリホスファターゼ高値［129 U/L、基準範囲＝（35～123）］、グルコース高値［9.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、血小板高値［406 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、赤血球低値［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。発現前直近（ 翌年* 3 月 14 日、Day 91）の臨床検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［35 U/L、基準範囲＝（6～32）、ベースライン＝正常］、アルブミン正常［36 g/L、基準範囲＝（33～46）、ベースライン＝低値］、血小板正常［349 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン＝高値］、赤血球正常［3.9 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 4 月 15 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 5 月 21 日（Day 159）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 5 月 21 日（Day 159）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 3 月 25 日；最終投与日： 同年* 3 月 25 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：心停止

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、高血圧（3年前*）、閉経（25年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 3 月 25 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 4 月 8 日（Day 15）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心停止を発現。「死亡に至るもの」として重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 14 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。心停止発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アムロジピン、カルシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低値［110 g/L、基準範囲＝（115～158）］であった。発現前直近の臨床検査値に、ベースラインより変動は認められなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 3 月 25 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 4 月 8 日（Day 15）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 4 月 8 日（Day 15）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 1 月 31 日；最終投与日： 同年* 4 月 30 日
- 投与回数：4
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：脳挫傷

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、高コレステロール血症（ 前年* ）、冠動脈疾患（5年前*）、心筋梗塞（5年前*）、ステント装着（5年前*）、上肢骨折（5年前*）、高血圧（7年前*）、丹毒（8年前*）、胆石症（15年前*）、丹毒（23年前*）、閉経（37年前*）、虫垂切除（81年前*）、虫垂炎（81年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 1 月 31 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 7 月 3 日（Day 154）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の脳挫傷を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 153 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。脳挫傷発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、シレスト、ロルノキシカム、マンニトール、メトプロロールコハク酸塩、Nefazan Compuesto、オメガ-3 脂肪酸エチルエステル、パントプラゾール、ペリンドプリル、Ringer 、ロスバスタチン、トリメタジジン塩酸塩、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、クレアチニン高値［141.44 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）］、カリウム高値［5.7 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）］であった。発現前直近（ 同年* 4 月 30 日、Day 90）の臨床検査では、アルカリホスファターゼ高値［186 U/L、基準範囲＝（35～135）、ベースライン＝正常］、重炭酸塩低値［15.2 mmol/L、基準範囲＝（17～32）、ベースライン＝正常］、血中尿素窒素高値［12.85 mmol/L、基準範囲＝（1.43～12.14）、ベースライン＝正常］、クロール高値［113 mmol/L、基準範囲＝（94～112）、ベースライン＝正常］、グルコース高値［5.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝正常］についてベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 4 月 30 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 7 月 3 日（Day 154）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 7 月 3 日（Day 154）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 30 日；最終投与日： 同年* 6 月 30 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 31 日；最終投与日： 同年* 7 月 31 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：心肺不全

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、椎間板障害（ 前年* ）、膝関節形成（ 前年* ）、変形性脊椎症（ 前年* ）、末梢循環不良（3年前*）、2 型糖尿病（5年前*）、前腕骨折（6年前*）、心房細動（7年前*）、高血圧（7年前*）、胆嚢切除（21年前*）、閉経（34年前*）、虫垂切除（58年前*）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 7 月 31 日（Day 367）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 11 月 18 日（Day 477）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心肺不全（急性心肺不全）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 110 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、嵌頓腹部ヘルニア、白内障、及び心筋虚血であった。心肺不全発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アトルバスタチンカルシウム、ベタヒスチン塩酸塩、ビサコジル、DynaMag、インダパミド、メトホルミン塩酸塩、ペントキシフィリン、塩化カリウム、ソタロール塩酸塩、チオクト酸、Ultracet、ビンポセチンであった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ナトリウム高値［146 mmol/L、基準範囲＝（135～145）］であった。発現前直近（ 同年* 7 月 31 日、Day 367）の臨床検査では、グルコース正常［5.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］、ナトリウム正常［142 mmol/L、基準範囲＝（135～145）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 31 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 11 月 18 日（Day 477）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 11 月 18 日（Day 477）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 10 月 30 日；最終投与日： 同年* 10 月 3 日
- 投与回数：11
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 24 日；最終投与日： 翌年* 4 月 24 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：慢性閉塞性肺疾患

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、股関節形成（3年前*）、冠動脈疾患（6年前*）、高血圧（6年前*）、慢性閉塞性肺疾患（11年前*）、胃炎（11年前*）、裂孔ヘルニア（11年前*）、心筋梗塞（12年前*）、変形性関節症（21年前*）、閉経（26年前*）であった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 24 日にデノスマブ初回投与を受けた（Day 360）。 翌年* 10 月 23 日（Day 724）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患の悪化）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 364 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間の期間では他の有害事象は報告されていない。慢性閉塞性肺疾患発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、カルシウム、ferric hydroxide polymaltose、葉酸、ホルモテロール、イプラトロピウム臭化物、一硝酸イソソルビド、マグネシウム、パントプラゾール、テオフィリン、ベラパミル塩酸塩、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、血小板高値［399 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、総好中球高値［13.39 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）］、白血球高値［17.32 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 翌年* 4 月 24 日、Day 542）の臨床検査では、アルブミン低値［27 g/L、基準範囲＝（33～46）、ベースライン＝正常］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ低値［8 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝正常］、カルシウム高値（補正）［2.68 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝正常］、グルコース高値［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝正常］、ヘモグロビン低値［89 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝正常］、赤血球低値［3.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 4 月 24 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断し

た。本事象は 翌年* 11 月 6 日（Day 738）に転帰死亡として終了した。被験者は試験を終了したが終了日は不明である。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 11 月 22 日；最終投与日： 同年* 10 月 17 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 21 日；最終投与日： 翌年* 5 月 15 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、慢性閉塞性肺疾患（6年前*）、高コレステロール血症（6年前*）、動脈硬化症（11年前*）、冠動脈疾患（11年前*）、高血圧（11年前*）、脳血管障害（20年前*）、出血性卒中（20年前*）、不全片麻痺（20年前*）、股関節形成（20年前*）、閉経（21年前*）、変形性関節症（30年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 11 月 21 日（Day 365）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 7 月 19 日（Day 605）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 240 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、カルシウム、シラザプリル、インダパミド、一硝酸イソソルビド、マグネシウム、ペントキシフィリン、ピラセタム、シンバスタチン、テオフィリン、ビンポセチン、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、ヘモグロビン高値［168 g/L、基準範囲＝（115～158）］、赤血球高値［5.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。発現前直近（ 翌年* 5 月 15 日、Day 540）の臨床検査では、ヘモグロビン正常［150 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝高値］、赤血球正常［5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 5 月 15 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 7 月 19 日（Day 605）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 7 月 19 日（Day 605）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 9 月 27 日；最終投与日： 翌年* 1 月 28 日
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、消化不良（ 前年* ）、骨粗鬆症（2年前*）、変形性関節症（10年前*）、閉経（18年前*）、咽頭手術（18年前*）、咽頭潰瘍（18年前*）、浮動性めまい（20年前*）、聴力低下（日付不明）、中耳炎（日付不明）であった。
被験者は、20[redacted] 年 9 月 27 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 12 月 31 日（Day 461）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 460 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、カルシウム、マグネシウム、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、赤血球低値［3.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］でった。発現前直近（ 翌年* 11 月 26 日、Day 426）の臨床検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［45 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝正常］、グルコース高値［6 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝正常］、ヘモグロビン低値［78 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 1 月 28 日であった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 12 月 31 日（Day 461）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 12 月 31 日（Day 461）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 16 日；最終投与日： 同年* 3 月 13 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 14 日；最終投与日： 同年* 4 月 14 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、慢性閉塞性肺疾患（2年前*）、変形性関節症（11年前*）、甲状腺腫（16年前*）、閉経（19年前*）、毛細血管拡張症（21年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 4 月 14 日（Day 364）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 5 月 29 日（Day 409）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 45 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺の悪性新生物発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、イプラトロピウム臭化物、マグネシウム、Seretide、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース低値［3.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 同年* 1 月 15 日、Day 275）の臨床検査では、グルコース正常［4.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 4 月 14 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 5 月 30 日（Day 410）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 5 月 30 日（Day 410）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 5 日；最終投与日： 翌年* 1 月 7 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：乳癌

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、高血圧（11年前*）、下肢骨折（11年前*）、閉経（25年前*）、変形性脊椎症（33年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 8 月 5 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 1 月 20 日（Day 169）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の乳癌（左乳癌）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「その他の医学的に重要な状態」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 168 日目に発現した。本事象に対して治療が行われた。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。乳癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アテノロール、カルシウム、インダパミド、ケトプロフェン、マグネシウム、ラミプリル、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近の臨床検査では、ベースラインより変動は認められなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 1 月 7 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象の転帰は死亡であった。被験者死亡のため 翌年* 8 月 1 日（Day 362）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 5 日；最終投与日： 同年* 11 月 5 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：処置後出血

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、血管造影（ 同年* ）、頻脈（ 同年* ）、手首関節骨折（ 同年* ）、骨粗鬆症（2年前*）、高コレステロール血症（3年前*）、甲状腺機能低下症（3年前*）、膀胱新生物（4年前*）、膀胱新生物手術（4年前*）、膀胱手術（4年前*）、動脈硬化症（6年前*）、間欠性跛行（6年前*）、変形性脊椎症（13年前*）、閉経（27年前*）、歯周炎（43年前*）、舞踏病（59年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 5 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 3 月 26 日（Day 142）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の処置後出血（術後合併症）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、事象な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 141 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。SAE 発現時に併用薬の記録はなかった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［43 U/L、基準範囲＝（9～34）］、カリウム高値［5.6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）］、総タンパク高値［82 g/L、基準範囲＝（60～80）］であった。発現前直近の臨床検査では、ベースラインより変動は認められなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 11 月 5 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 3 月 28 日（Day 144）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 3 月 28 日（Day 144）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 6 月 27 日；最終投与日： 同年* 11 月 27 日
- 投与回数：6
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、閉経後骨粗鬆症（ 同年* ）、無力症（ 前年* ）、回転性めまい（ 前年* ）、胃食道逆流性疾患（13年前*）、高血圧（15年前*）、変形性関節症（20年前*）、閉経（33年前*）、耳鳴（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 6 月 27 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 2 月 17 日（Day 236）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 235 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、カルシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 同年* 9 月 25 日、Day 91）の臨床検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［37 U/L、基準範囲＝（6～32）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 11 月 27 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 2 月 17 日（Day 236）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 2 月 17 日（Day 236）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 24 日；最終投与日： 翌年* 2 月 24 日
- 投与回数：5
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、関節痛（ 同年* ）、関節痛（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、閉経後骨粗鬆症（ 同年* ）、四肢痛（ 同年* ）、関節痛（ 前年* ）、白内障手術（ 前年* ）、白内障（2年前*）、白内障手術（2年前*）、便秘（3年前*）、乾癬（3年前*）、緑内障（7年前*）、閉経（14年前*）、慢性気管支炎（18年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 24 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 3 月 1 日（Day 129）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「その他の医学的に重要な状態」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 128 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺の悪性新生物発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アスコルビン酸、カルシウム、マグネシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 同年* 11 月 28 日、Day 36）の臨床検査では、リンパ球低値［1.27 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝正常］、総好中球高値［6.95 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動を認めた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 2 月 24 日で、発現後、ロモソズマブ投与を中止した。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 5 月 2 日（Day 191）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 5 月 2 日（Day 191）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 24 日；最終投与日： 翌年* 9 月 29 日
- 投与回数：12
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、心房細動（ 同年* ）、背部痛（ 同年* ）、変形性関節症（ 同年* ）、腎嚢胞（ 同年* ）、瘢痕（ 同年* ）、皮膚色素過剰（ 同年* ）、脊椎骨折（ 同年* ）、脊椎痛（ 同年* ）、体重減少（ 同年* ）、不整脈（ 前年* ）、末梢静脈疾患（ 前年* ）、狭心症（2年前*）、血管造影（2年前*）、血管造影（2年前*）、大腿動脈瘤（2年前*）、大腿動脈瘤（2年前*）、三尖弁閉鎖不全症（2年前*）、大腸ポリープ（3年前*）、心筋虚血（3年前*）、末梢性浮腫（4年前*）、閉経後骨粗鬆症（4年前*）、便秘（5年前*）、脊椎骨折（5年前*）、脂質代謝障害（7年前*）、側弯症（7年前*）、弱視（11年前*）、片側失明（11年前*）、浮動性めまい（12年前*）、放屁（13年前*）、高血圧（13年前*）、変形性関節症（14年前*）、変形性関節症（14年前*）、丹毒（16年前*）、前腕骨折（16年前*）、腎結石症（16年前*）、手首関節骨折（16年前*）、静脈瘤手術（28年前*）、閉経（41年前*）、子宮摘出（41年前*）、卵巣摘除（41年前*）、腹部ヘルニア（43年前*）、乳房温存手術（43年前*）、過体重（43年前*）、静脈瘤（43年前*）、乳癌（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 24 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 10 月 22 日（Day 364）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 363 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、acenocoumarol、Bedicort G、ビソプロロール、カルシウム、ジゴキシン、ジオスミン、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、イブプロフェン、マグネシウム、Naprix A、Octenisept、塩化カリウム、スピロノラクトン、トラセミド、Ultracet、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アルカリフォスファターゼ高値［168 U/L、基準範囲＝（35～123）］、カルシウム高値（補正）［2.68 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、グルコース高値［5.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 翌年* 9 月 29 日、Day 341）の臨床検査では、カルシウム正常（補正）［2.58 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 9 月 29 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

事象は 翌年* 10 月 22 日（Day 364）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 10 月 22 日（Day 364）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 25 日；最終投与日： 翌年* 1 月 22 日
- 投与回数：7
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、虫垂切除（2年前*）、胆嚢切除（3年前*）、イレウス（3年前*）、冠動脈疾患（4年前*）、イレウス（4年前*）、腎不全（4年前*）、尿路感染（4年前*）、高血圧（5年前*）、閉経（41年前*）、子宮頚部癌（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 7 月 25 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 2 月 20 日（Day 211）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 210 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アムロジピン、ビソプロロールフマル酸塩、カルシウム、フロセミド、乳酸マグネシウム、オメプラゾール、ピリドキシン塩酸塩、トリメタジジン塩酸塩、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、血中尿素窒素高値［15.71 mmol/L、基準範囲＝（1.43～12.14）］、クレアチニン高値［167.96 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）］、グルコース高値［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低値［105 g/L、基準範囲＝（115～158）］、カリウム高値［5.6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）］、赤血球低値［3.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。発現前直近（ 翌年* 1 月 22 日、Day 182）の臨床検査では、重炭酸塩低値［16.7 mmol/L、基準範囲＝（17～32）、ベースライン＝正常］、血中尿素窒素正常［8.21 mmol/L、基準範囲＝（1.43～12.14）、ベースライン＝高値］、及びカリウム正常［4.9 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 1 月 22 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 2 月 20 日（Day 211）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 2 月 20 日（Day 211）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 2 日；最終投与日： 翌年* 9 月 3 日
- 投与回数：10

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象

有害事象名：心筋梗塞

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、背部痛（ 同年* ）、慢性腎臓病（ 同年* ）、骨粗鬆症（ 同年* ）、変形性脊椎症（ 同年* ）、白内障手術（4年前*）、白内障手術（4年前*）、脂漏性皮膚炎（10年前*）、アレルギー性鼻炎（14年前*）、喘息（20年前*）、膀胱頚部吊り上げ術（23年前*）、胆嚢切除（27年前*）、閉経（33年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 2 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 9 月 17 日（Day 320）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心筋梗塞を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 319 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。心筋梗塞発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、カルシウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ロラタジン、パラセタモール、サルブタモール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［7.22 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、マグネシウム高値［0.86 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］であった。発現前直近（ 翌年* 8 月 6 日、Day 278）の臨床検査では、グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］、マグネシウム正常［0.82 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 9 月 3 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 9 月 18 日（Day 321）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 9 月 18 日（Day 321）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 24 日；最終投与日： 同年* 6 月 19 日
- 投与回数：11
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 24 日；最終投与日： 翌年* 2 月 3 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：肺炎

被験者 [redacted] は 5[redacted] 歳の白人女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、関節炎（ 前年* ）、高脂血症（4年前*）、閉経（13年前*）、糖尿病（36年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 7 月 24 日（Day 366）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 6 月 1 日（Day 678）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺炎を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 312 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺炎発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アトルバスタチンカルシウム、カルシウム、Glipizide、インスリン及びインスリンアナログ、メトホルミン、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［37 U/L、基準範囲＝（6～34）］、アルカリフォスファターゼ高値［130 U/L、基準範囲＝（35～123）］、血中尿素窒素高値［10.71 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）］、グルコース高値［21.87 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、総ビリルビン低値［＜3.42 umol/L］であった。発現前直近（ 翌年* 2 月 3 日、Day 560）の臨床検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［56 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝正常］、クレアチニン高値［106.08 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）、ベースライン＝正常］、総ビリルビン正常［3.42 umol/L、基準範囲＝（3.42～20.52）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 2 月 3 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象の転帰は死亡であった。被験者死亡のため 翌年* 6 月 1 日（Day 678）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 11 日；最終投与日： 翌年* 2 月 6 日
- 投与回数：5
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、腸憩室（3年前*）、背部痛（8年前*）、慢性胃炎（8年前*）、脂質異常症（8年前*）、高血圧（8年前*）、緊張性頭痛（8年前*）、腹腔鏡検査（12年前*）、皮膚新生物切除（12年前*）、過敏性腸症候群（13年前*）、白内障（15年前*）、閉経（25年前*）、基底細胞癌（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 11 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 1 月 17 日（Day 99）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物（左肺癌）を発現。「死亡に至るもの」、「その他の医学的に重要な状態」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 98 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、リンパ節症及び腎嚢胞であった。肺の悪性新生物発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アトルバスタチン、カルシウム、ヒドロクロロチアジド、オメプラゾール、パラセタモール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［6 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、リンパ球低値［1.87 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）］、総好中球高値［10.39 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）］、白血球高値［13.07 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 翌年* 1 月 10 日、Day 92）の臨床検査では、グルコース正常［5.16 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］、リンパ球正常［3.04 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝低値］、総好中球正常［7.16 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）、ベースライン＝高値］、総タンパク高値［82 g/L、基準範囲＝（60～80）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 1 月 10 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 6 月 14 日（Day 247）に転帰が死亡として終了した。有害事象のため 翌年* 6 月 9 日（Day 242）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 10 月 8 日；最終投与日： 同年* 9 月 1 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 1 日；最終投与日 ： 翌年* 3 月 26 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：肺扁平上皮癌

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、慢性腎臓病（ 前年* ）、脊柱後弯症（ 前年* ）、骨粗鬆症（ 前年* ）、回転性めまい（ 前年* ）、脂質異常症（2年前*）、四肢痛（2年前*）、筋痙縮（3年前*）、冠動脈疾患（11年前*）、労作性呼吸困難（11年前*）、高血圧（11年前*）、甲状腺機能低下症（11年前*）、慢性胃炎（14年前*）、閉経（37年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 1 日（Day 359）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 8 月 11 日（Day 673）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺扁平上皮癌（左肺の浸潤性扁平上皮癌）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 314 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、無気肺、心拡大、胸水であった。肺扁平上皮癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム、エノキサパリン、イチョウ、二硝酸イソソルビド、レボチロキシン、ロサルタン、メトプロロール、オメガ 3 脂肪酸、オメプラゾール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［6.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、マグネシウム高値［0.91 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］、単球低値［0.21 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）］、総好中球高値［6.46 10^9/L、基準範囲＝（1.5～8.14）］、総タンパク高値［81 g/L、基準範囲＝（60～80）］であった。発現前直近（ 翌年* 3 月 26 日、Day 535）の臨床検査では、以下についてベースラインより変動が認められた。カルシウム高値［2.75 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝正常］、カルシウム高値（補正）［2.78 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝正常］、好酸球高値［0.99 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン値正常］、グルコース正常［5.5 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝高値］、リンパ球低値［1.4 10^9/L, range、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝正常］、マグネシウム正常［0.82 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝高値］、単球正常［0.3 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）、ベースライン＝低値］、総好中球正常［8.21 10^9/L、基準範囲＝（1.5～

8.14）、ベースライン＝高値］、総タンパク正常［73 g/L、基準範囲＝（60～80）、ベースライン＝高値］、白血球高値［11.1 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝正常］。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 3 月 26 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 11 月 3 日（Day 757）に転帰死亡として終了した。被験者は試験を終了したが終了日は不明である。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 30 日；最終投与日： 同年* 7 月 4 日
- 投与回数：8
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 31 日；最終投与日： 同年* 7 月 31 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、胃炎（4年前*）、僧帽弁疾患（4年前*）、筋骨格痛（6年前*）、骨粗鬆症（6年前*）、屈折障害（7年前*）、高血圧（16年前*）、閉経（18年前*）、末梢静脈疾患（59年前*）、耳垢栓塞（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 7 月 31 日（Day 367）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 11 月 3 日（Day 462）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（自然死）を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として重篤な有害事象と考えられた。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 95 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前から死亡現までに使用した併用薬は、カルシウム、エナラプリル、ロバスタチン、メトプロロール、パラセタモール、ビタミン D、ワルファリンであった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 同年* 1 月 31 日、Day 186）の臨床検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［35 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝正常］、ヘモグロビン高値［163 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 31 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 11 月 3 日（Day 462）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 11 月 3 日（Day 462）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 8 日；最終投与日： 同年* 9 月 3 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：破裂性脳動脈瘤

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、肥満（ 同年* ）、骨粗鬆症（ 同年* ）、筋拘縮（ 前年* ）、椎間板突出（3年前*）、変形性関節症（5年前*）、高血圧（7年前*）、屈折障害（15年前*）、閉経（28年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 8 月 8 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 12 月 18 日（Day 133）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の破裂性脳動脈瘤を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 132 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。破裂性脳動脈瘤発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ロサルタン、パラセタモール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、マグネシウム高値［0.86 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］であった。発現前直近の臨床検査では、ベースラインより変動は認められなかった。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 9 月 3 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与し治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 12 月 25 日（Day 140）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 12 月 25 日（Day 140）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 8 月 23 日；最終投与日： 同年* 7 月 24 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 19 日；最終投与日： 同年* 8 月 19 日
- 投与回数：1

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：遠隔転移を伴う結腸癌

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、腹部腫瘤（3年前*）、うつ病（4年前*）、高血圧（4年前*）、上肢骨折（9年前*）、屈折障害（15年前*）、閉経（17年前*）、静脈瘤（39年前*）、静脈瘤（39年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 8 月 19 日（Day 362）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 1 月 15 日（Day 511）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の遠隔転移を伴う結腸癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 149 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。遠隔転移を伴う結腸癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、パラセタモール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アルブミン低値［31 g/L、基準範囲＝（33～49）］、カルシウム低値［1.93 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、グルコース低値［3.72 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ナトリウム低値［130 mmol/L、基準範囲＝（135～145）］、総タンパク低値［59 g/L、基準範囲＝（60～80）］であった。発現前直近（ 同年* 8 月 26 日、Day 369）の臨床検査では、アルブミン正常［35 g/L、基準範囲＝（33～49）、ベースライン＝低値］、カルシウム正常［2.3 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 8 月 19 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 9 月 6 日（Day 745）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 9 月 6 日（Day 745）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 9 日；最終投与日： 同年* 12 月 2 日
- 投与回数：3
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：心筋梗塞

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、臍帯ヘルニア（ 同年* ）、骨粗鬆症（ 同年* ）、関節痛（ 前年* ）、頭痛（ 前年* ）、アレルギー性鼻炎（ 前年* ）、白内障手術（2年前*）、糖尿病（7年前*）、糖尿病性昏睡（7年前*）、屈折障害（15年前*）、慢性気管支炎（20年前*）、閉経（28年前*）、肥満（45年前*）、胃腸炎（48年前*）、静脈瘤（51年前*）、虫垂切除（53年前*）、胆嚢切除（53年前*）、胆石症（53年前*）、過敏性腸症候群（53年前*）、頚動脈脈拍異常（61年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 9 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 12 月 8 日（Day 61）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心筋梗塞を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 60 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。心筋梗塞発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、イソフェンインスリン、メトホルミン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、重炭酸塩低値［16.6 mmol/L、基準範囲＝（17～32）］、グルコース高値［11.71 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、インタクト副甲状腺ホルモン高値［25.5 pmol/L、基準範囲＝（1.49～7.64）］、総ビリルビン高値［25.65 umol/L、基準範囲＝（3.42～20.52）］であった。発現前直近（ 同年* 11 月 13 日、Day 36）の臨床検査では、重炭酸塩正常［18.4 mmol/L、基準範囲＝（17～32）、ベースライン＝低値］、総ビリルビン正常［13.68 umol/L、基準範囲＝（3.42～20.52）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 12 月 2 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 12 月 8 日（Day 61）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 12 月 8 日（Day 61）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 10 日；最終投与日： 同年* 6 月 9 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 7 月 16 日；最終投与日： 翌年* 1 月 7 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、脂質異常症（2年前*）、高血圧（4年前*）、変形性関節症（5年前*）、骨接合（12年前*）、消化不良（16年前*）、椎間板手術（20年前*）、閉経（32年前*）、喘息（44年前*）、胆嚢切除（62年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 7 月 16 日（Day 372）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 4 月 6 日（Day 636）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 264 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡 3 日前から死亡時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、水酸化アルミニウム、ベクロメタゾン、カルシウム、ゲムフィブロジル、ヒドロコルチゾン、イプラトロピウム臭化物、マグネシウム、メトプロロール、オメプラゾール、パラセタモール、サルブタモール、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、マグネシウム高値［0.91 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］であった。発現前直近（ 翌年* 1 月 7 日、Day 547）の臨床検査では、クレアチニン高値［132.6 umol/L、基準範囲＝（35.36～123.76）、ベースライン＝正常］、グルコース高値［5.66 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）、ベースライン＝正常］、血小板高値［414 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 1 月 7 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 4 月 6 日（Day 636）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 4 月 6 日（Day 636）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 9 月 9 日；最終投与日： 同年* 8 月 11 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 9 月 9 日；最終投与日 ： 翌年* 3 月 10 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象
有害事象名：結腸腺癌

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、胆嚢切除（5年前*）、消化不良（7年前*）、静脈切除術（24年前*）、閉経（29年前*）、高血圧（29年前*）、子宮摘出（29年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 9 月 9 日（Day 366）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 5 月 8 日（Day 607）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の結腸腺癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 241 日目に発現した。本事象に対して治療が行われた。

本事象発現前後 7 日間に報告された有害事象は、腹膜転移であった。結腸腺癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、カルシウム、マグネシウム、オメプラゾール、ベラパミル、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、カルシウム低値［1.9 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、カルシウム低値（補正）［1.98 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）］、グルコース高値［6.16 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 翌年* 3 月 10 日、Day 548）の臨床検査では、カルシウム正常［2.23 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝低値］、カルシウム正常（補正）［2.33 mmol/L、基準範囲＝（2.08～2.65）、ベースライン＝低値］、好酸球高値［0.71 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン＝正常］、リンパ球低値［1.33 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 3 月 10 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 8 月 20 日（Day 711）に転帰死亡として終了した。 被験者死亡のため 翌年* 8 月 20 日（Day 711）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 15 日；最終投与日： 翌年* 3 月 27 日
- 投与回数：5
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 1 で報告された事象</u>
有害事象名：胃腺癌

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、閉経（21年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 11 月 15 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 3 月 21 日（Day 127）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の胃腺癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 126 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。胃腺癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、マグネシウム、メトホルミン塩酸塩、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［52 U/LL、基準範囲＝（6～32）］、アルカリフォスファターゼ高値［146 U/L、基準範囲＝（35～123）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［67 U/L、基準範囲＝（9～34）］、グルコース高値［7.99 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン高値［167 g/L、基準範囲＝（115～158）］、赤血球高値［5.6 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。発現前直近（ 翌年* 2 月 20 日、Day 98）の臨床検査では、リンパ球高値［4.6 10^9/L、基準範囲＝（1～4.8）、ベースライン＝正常］、赤血球正常［5.5 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 2 月 20 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 2年後* 5 月 13 日（Day 545）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 2年後* 5 月 13 日（Day 545）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 4 月 30 日；最終投与日： 同年* 3 月 31 日
- 投与回数：10
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 4 月 29 日；最終投与日： 同年* 4 月 29 日
- 投与回数：1
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：遠隔転移を伴う肺腺癌

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、凝血障害（ 前年* ）、骨粗鬆症（ 前年* ）、手根管症候群（2年前*）、変形性関節症（2年前*）、滑液包炎（4年前*）、胃炎（4年前*）、高コレステロール血症（5年前*）、高トリグリセリド血症（5年前*）、不眠症（5年前*）、椎間板突出（9年前*）、過敏性腸症候群（10年前*）、乳房嚢胞（16年前*）、閉経（26年前*）、子宮摘出（26年前*）、末梢静脈疾患（32年前*）、虫垂切除（57年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 4 月 29 日（Day 365）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 12 月 6 日（Day 586）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の遠隔転移を伴う肺腺癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 221 日目に発現した。本事象に対する治療として、アルプラゾラム、エノキサパリン、hydrocodone、パラセタモール、ピペラシリン、タゾバクタムを投与した。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。遠隔転移を伴う肺腺癌発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アルプラゾラム、カルシウム、diacerein、エノキサパリン、エソメプラゾール、グルコサミン、hydrocodone、メロキシカム、パラセタモール、ピペラシリン、タゾバクタム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.88 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 同年* 4 月 29 日、Day 365）の臨床検査では、単球高値［0.98 10^9/L、基準範囲＝（0～0.8）、ベースライン＝正常］についてベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 4 月 29 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 12 月 8 日（Day 588）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 12 月 8 日（Day 588）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 5 月 30 日；最終投与日： 同年* 9 月 2 日
- 投与回数：4
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：副鼻腔新生物

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、白内障（3年前*）、副鼻腔炎（10年前*）、閉経（26年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 5 月 30 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 同年* 9 月 24 日（Day 118）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の副鼻腔新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。本事象は期間 1 の治験薬の初回投与後 117 日目に発現した。本事象に対して治療が行われた。
本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。副鼻腔新生物発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、マグネシウム、ビタミン D であった。
ベースラインでの臨床検査値異常は、カリウム高値［5.6 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）］であった。発現前直近（ 同年* 9 月 2 日、Day 96）の臨床検査では、アルカリフォスファターゼ高値［150 U/L、基準範囲＝（35～123）、ベースライン＝正常］、カリウム正常［5.3 mmol/L、基準範囲＝（3.4～5.4）、ベースライン＝高値］、赤血球低値［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝正常］、白血球低値［1.19 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。
事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 同年* 9 月 2 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 10 月 29 日（Day 153）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 10 月 29 日（Day 153）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 7 月 23 日；最終投与日： 同年* 6 月 25 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 22 日；最終投与日： 同年* 7 月 22 日
- 投与回数：1

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：腸閉塞

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、高コレステロール血症（7年前*）、高トリグリセリド血症（7年前*）、白内障（8年前*）、慢性胃炎（11年前*）、過少体重（14年前*）、閉経（19年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 7 月 22 日（Day 365）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 11 月 20 日（Day 486）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の腸閉塞を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。本事象は期間 2 の治験薬の初回投与後 121 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。腸閉塞発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.66 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低値［112 g/L、基準範囲＝（115～158）］、白血球低値［3.5 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 同年* 7 月 22 日、Day 365）の臨床検査では、好酸球高値［0.35 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン＝正常］、赤血球低値［3.8 10^12/L、基準範囲（3.9～5.5）、ベースライン＝正常］、白血球正常［4.96 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 7 月 22 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 同年* 12 月 7 日（Day 503）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 12 月 7 日（Day 503）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 9 月 26 日；最終投与日 ： 同年* 8 月 27 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 1 日；最終投与日 ： 翌年* 3 月 26 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：肺の悪性新生物

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、椎間板障害（ 前年* ）、筋骨格痛（ 前年* ）、骨粗鬆症（ 前年* ）、過体重（ 前年* ）、皮膚新生物切除（2年前*）、高コレステロール血症（3年前*）、眼瞼手術（9年前*）、不随意性筋収縮（9年前*）、うつ病（31年前*）、子宮摘出（31年前*）、閉経（34年前*）、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬（40年前*）、慢性副鼻腔炎（44年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 1 日（Day 371）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 8 月 23 日（Day 697）重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肺の悪性新生物を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 326 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肺の悪性新生物発現 3 日前より発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。事象発現前直近（ 翌年* 3 月 26 日、Day 547）の臨床検査では、好酸球高値［0.45 10^9/L、基準範囲＝（0～0.45）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認めらた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 3 月 26 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連ありと判断した。本事象は 翌年* 9 月 23 日（Day 728）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 9 月 23 日（Day 728）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 3 日；最終投与日： 翌年* 4 月 1 日
- 投与回数：7
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：肝細胞癌

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、脂質異常症（3年前*）、胃炎（3年前*）、骨接合（5年前*）、手首関節骨折（10年前*）、前腕骨折（11年前*）、変形性関節症（13年前*）、閉経（31年前*）、高血圧（50年前*）、静脈瘤（59年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 3 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 4 月 17 日（Day 197）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の肝細胞癌を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 196 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。肝細胞癌発現 3 日前より発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、フロセミド、ロサルタン、ロバスタチン、マグネシウム、オメプラゾール、ベラパミル、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［44 U/L、基準範囲＝（6～32）］、アルカリフォスファターゼ高値［164 U/L、基準範囲＝（35～123）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［63 U/L、基準範囲＝（9～34）］であった。発現前直近（ 翌年* 4 月 10 日、Day 190）の臨床検査では、アルブミン低値［29 g/L、基準範囲＝（33～46）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 4 月 1 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 5 月 11 日（Day 221）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 5 月 11 日（Day 221）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 15 日；最終投与日： 翌年* 9 月 16 日
- 投与回数：12
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：循環虚脱

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、胃炎（2年前*）、子宮摘出（3年前*）、膀胱固定（8年前*）、閉経（23年前*）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 15 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 9 月 24 日（Day 345）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の循環虚脱を発現。 翌年* 9 月 24 日に循環虚脱のため集中治療室に入院した。 翌年* 10 月 14 日（Day 365）に循環虚脱のため死亡した。治験責任医師の報告によると、本事象の臨床経過に関する詳細な情報は得られていない。「死亡に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 344 日目に発現した。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。循環虚脱発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、マグネシウム、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［5.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、総タンパク高値［81 g/L、基準範囲＝（60～80）であった。発現前直近（ 翌年* 7 月 18 日、Day 277）の臨床検査では、総タンパク正常［75 g/L、基準範囲＝（60～80）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 9 月 16 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 10 月 14 日（Day 365）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 10 月 14 日（Day 365）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 12 日；最終投与日： 翌年* 6 月 9 日
- 投与回数：8
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：死亡

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、胃潰瘍（2年前*）、胃炎（2年前*）、裂孔ヘルニア（2年前*）、食道炎（2年前*）、変形性関節症（6年前*）、白内障（10年前*）、緑内障（10年前*）、高血圧（13年前*）、糖尿病（15年前*）、静脈切除術（15年前*）、静脈瘤（15年前*）、閉経（44年前*）、聴力低下（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 12 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 8 月 11 日（Day 273）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の死亡（原因不明の死亡）を発現。「死亡に至るもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 272 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。死亡発現 3 日前から死亡時までに使用された併用薬は、カルシウム、カルメロース、ヒドロクロロチアジド、ロサルタン、マグネシウム、チモロール、ベラパミル、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［6.11 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］であった。発現前直近（ 翌年* 5 月 9 日、Day 179）の臨床検査では、ヘモグロビン低値［113 g/L、基準範囲＝（115～158）、ベースライン＝正常］、マグネシウム低値［0.58 mmol/L、基準範囲（0.62～0.82）、ベースライン＝正常］、赤血球低値［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 6 月 9 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 8 月 11 日（Day 273）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 8 月 11 日（Day 273）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 23 日；最終投与日： 翌年* 9 月 17 日
- 投与回数：12
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：卵巣嚢胞

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、不眠症（ 同年* ）、骨粗鬆症（8年前*）、閉経（20年前*）、子宮摘出（20年前*）、閉経（20年前*）、高血圧（30年前*）、歯科補てつ物使用者（38年前*）、臍ヘルニア修復（43年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 23 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 9 月 26 日（Day 339）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の卵巣嚢胞を発現。「死亡に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 338 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。卵巣嚢胞発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、カルシウム、エナラプリル、ヒドロクロロチアジド、マグネシウム、トラゾドン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は認められなかった。発現前直近（ 翌年* 7 月 21 日、Day 272）の臨床検査では、総ビリルビン低値［＜3.42 umol/L、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 9 月 17 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 10 月 25 日（Day 368）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 10 月 25 日（Day 368）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 11 月 26 日；最終投与日 ： 同年* 10 月 27 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 27 日；最終投与日 ： 翌年* 5 月 26 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：敗血症性ショック

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の女性（その他の人種）で、20070337 試験に参加した。病歴は、骨粗鬆症（ 前年* ）、鉄欠乏性貧血（6年前*）、白内障（11年前*）、便秘（14年前*）、糖尿病（16年前*）、高血圧（16年前*）、子宮摘出（16年前*）、緊張性頭痛（16年前*）、胃炎（24年前*）、変形性関節症（24年前*）、静脈瘤（24年前*）、閉経（27年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）、伝音難聴（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 27 日（Day 367）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 7 月 10 日（Day 592）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の敗血症性ショックを発現。「死亡に至るもの」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 225 日目に発現した。本事象に対して治療が行われた。

SAE 発現前後 7 日間に報告された有害事象は、糖尿病性ケトアシドーシスであった。敗血症性ショック発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、Duocid、エノキサパリン、フェンタニル、グリベンクラミド、ヒドロコルチゾン、ヒヨスチンブチルブロマイド、ブタインスリン亜鉛水性懸濁注射液（結晶性）、リドカイン、ミダゾラム、ノルエピネフリン、パラセタモール、カリウム、プレガバリン、ラニチジン、ベクロニウム臭化物、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、グルコース高値［7.77 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、血小板低値［111 10^9/L、基準範囲＝（130～394）］、白血球低値［3.09 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 翌年* 6 月 2 日、Day 554）の臨床検査では、白血球正常値［3.8 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 5 月 26 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 7 月 11 日（Day 593）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 7 月 11 日（Day 593）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 10 月 28 日；最終投与日： 同年* 9 月 30 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 10 月 23 日；最終投与日： 同年* 10 月 23 日
- 投与回数：1

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：心筋梗塞

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳のアメリカンインディアン又はアラスカ先住民族の女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、高血圧（ 前年* ）、糖尿病（7年前*）、閉経（33年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 23 日（Day 361）にデノスマブの初回投与を受けた。 同年* 12 月 3 日（Day 402）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の心筋梗塞（心臓発作）を発現。と「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 41 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。心筋梗塞 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、グリベンクラミド、ロサルタン、メトホルミン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、血中尿素窒素高値［12.14 mmol/L、基準範囲＝（1.43～10.35）］、クレアチニン高値［194.48 umol/L、基準範囲＝（35.36～106.08）］、グルコース高値［7.44 mmol/L、基準範囲＝（3.89～5.55）］、ヘモグロビン低値［114 g/L、基準範囲＝（115～158）］であった。発現前直近（ 同年* 10 月 23 日、Day 361）の臨床検査では、血中尿素窒素正常［10 mmol/L、基準範囲＝（1.43～10.35）、ベースライン＝高値］、赤血球低値［3.8 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）、ベースライン＝正常］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 同年* 10 月 23 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 同年* 12 月 3 日（Day 402）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 同年* 12 月 3 日（Day 402）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 8 月 28 日；最終投与日： 同年* 7 月 21 日
- 投与回数：12
期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 21 日；最終投与日： 翌年* 3 月 3 日
- 投与回数：2
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

<u>期間 2 で報告された事象</u>
有害事象名：呼吸不全

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の混血女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、腎クレアチニン・クリアランス減少（ 前年* ）、ヘルニア修復（5年前*）、高血圧（14年前*）、閉経（34年前*）、アレルギー/薬剤過敏症（日付不明）であった。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 21 日（Day 359）に、デノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 8 月 26 日（Day 729）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の呼吸不全を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 370 日目に発現した。本事象に対して治療的は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。呼吸不全発現 3 日前から発現時までに使用された併用薬は、カルシウム、エナラプリル、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、マグネシウム高値［0.91 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］、白血球低値［3.63 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］であった。発現前直近（ 翌年* 3 月 3 日、Day 553）の臨床検査では、マグネシウム正常［0.82 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝高値］、白血球正常［3.99 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン＝低値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 3 月 3 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 8 月 27 日（Day 730）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 8 月 27 日（Day 730）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 8 月 29 日；最終投与日： 翌年* 6 月 2 日
- 投与回数：10
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 1 で報告された事象
有害事象名：下部消化管出血

被験者 [redacted] は 8[redacted] 歳の混血女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、アルツハイマー型認知症（ 前年* ）、高血圧（ 前年* ）、不眠症（ 前年* ）、浮動性めまい（4年前*）、虚血性脳卒中（6年前*）、便秘（9年前*）、閉経（41年前*）、女性不妊手術（41年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 8 月 29 日（Day 1）にロモソズマブの初回投与を受けた。 翌年* 6 月 12 日（Day 288）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の下部消化管出血を発現。「死亡に至るもの」、「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「生命を脅かすもの」として、重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 1 の治験薬の初回投与後 287 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。下部消化管出血発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、アムロジピン、カルシウム、フロセミド、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、総タンパク高値［81 g/L、基準範囲＝（60～80）］であった。発現前直近（ 翌年* 6 月 2 日、Day 278）の臨床検査では、マグネシウム高値［0.86 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）、ベースライン＝正常］、血小板高値［442 10^9/L、基準範囲＝（130～394）、ベースライン＝正常］、総タンパク正常値［79 g/L、基準範囲＝（60～80）、ベースライン＝高］について、ベースラインからの変動が認められた。

事象発現前のロモソズマブの最終投与日は 翌年* 6 月 2 日で、ロモソズマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。本事象は 翌年* 6 月 13 日（Day 289）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 6 月 13 日（Day 289）に試験中止とした。

試験 ID：20070337
被験者番号：[redacted]
期間 1 の治療：ロモソズマブ 210 mg 群
- 初回投与日： 前年* 10 月 29 日；最終投与日： 同年* 9 月 30 日
- 投与回数：12

期間 2 の治療：デノスマブ 60 mg 群
- 初回投与日：20[redacted] 年 11 月 3 日；最終投与日 ： 翌年* 5 月 13 日
- 投与回数：2

死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

期間 2 で報告された事象

有害事象名：急性心不全

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳の混血女性で、20070337 試験に参加した。病歴は、貧血（ 前年* ）、腎クレアチニン・クリアランス減少（ 前年* ）、高血圧（ 前年* ）、閉経（16年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 3 日（Day 371）にデノスマブの初回投与を受けた。 翌年* 7 月 2 日（Day 612）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 5 の急性心不全を発現。「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」として重篤な有害事象と判断された。この SAE は期間 2 の治験薬の初回投与後 241 日目に発現した。本事象に対して治療は行われなかった。

事象発現前後 7 日間に他の有害事象は報告されていない。急性心不全発現 3 日前から発現時までに使用した併用薬は、カルシウム、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ニフェジピン、ビタミン D であった。

ベースラインでの臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値［46 U/L、基準範囲＝（6～34）］、アルカリフォスファターゼ高値［216 U/L、基準範囲＝（35～123）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値［68 U/L、基準範囲＝（9～34）］、血中尿素窒素高値［9.28 mmol/L、基準範囲＝（1.43～8.57）］、クレアチニン高値［176.8 umol/L、基準範囲＝（35.36～97.24）］、ヘモグロビン低値［100 g/L、基準範囲＝（115～158）］、赤血球低値［3.4 10^12/L、基準範囲＝（3.9～5.5）］であった。発現前直近（ 翌年* 5 月 13 日、Day 562）の臨床検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ正常［9 U/L、基準範囲＝（6～34）、ベースライン＝高値］、アルブミン低値［30 g/L、基準範囲＝（33～49）、ベースライン＝正常］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常［24 U/L、基準範囲＝（9～34）、ベースライン＝高値］について、ベースラインより変動が認められた。

事象発現前のデノスマブの最終投与日は 翌年* 5 月 13 日で、デノスマブの用量変更はなかった。治験責任医師は本有害事象と期間 1 及び期間 2 で投与した治験薬との因果関係を関連なしと判断した。事象は 翌年* 7 月 2 日（Day 612）に転帰死亡として終了した。被験者死亡のため 翌年* 7 月 2 日（Day 612）に試験中止とした。