2.7.6.14 20060326 試験

治験課題名：低骨密度の閉経後女性を対象に、ロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化プラセボ対照反復投与試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]、その他 28 施設の医師（計 7 カ国）

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他 28 施設（計 7 カ国）

1.3 治験期間

2009 年 6 月 3 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 3 月 21 日（72 カ月時点データ最終更新のデータベースロック日）

1.4 開発のフェーズ

第 IIa 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

低骨密度の閉経後女性を対象にロモソズマブを投与し、12 カ月時点の腰椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

以下の項目について、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときのベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。

- 6 カ月時点における腰椎 BMD、6 カ月及び 12 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD、並びに 12 カ月時点における橈骨遠位部 BMD
- 骨代謝マーカー（BTM）

1.5.3 探索的目的

- 12 カ月時点までの探索的目的

- ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）及び BTM のベースラインからの変化率に対する効果を、アレンドロネート（ALN）又はテリパラチド（TPTD）と比較する。
- ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの定量的コンピューター断層撮影法（QCT）で測定した BMD（腰椎及び大腿骨近位部）のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボ又は TPTD と比較する。

• 24 カ月時点までの探索的目的
- ロモソズマブを 24 カ月間投与したときの BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）及び BTM のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボと比較する。
- ALN を 12 カ月間投与した後にロモソズマブに切り替えて 12 カ月間投与したときの BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）及び BTM の 12 カ月間時点からの変化率に対する効果を検討する。

• 24 カ月時点から 36 カ月時点の探索的目的
- ロモソズマブを 24 カ月間投与した後にデノスマブ（又はプラセボ）に切り替えて 12 カ月間投与したときの、BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）及び BTM の 24 カ月時点からの変化率に対する効果を検討する。

• 36 カ月時点から 48 カ月時点の探索的目的
- ロモソズマブを 24 カ月間投与した後にデノスマブ（又はプラセボ）に切り替えて 12 カ月間投与し、再度ロモソズマブに切り替えて 12 カ月間投与したときの BMD（腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）及び BTM の 36 カ月時点からの変化率に対する効果を検討する。

• 24 カ月間の追跡期（48 カ月時点から 72 カ月時点）の探索的目的
- 48 カ月間の実薬治療の後、24 カ月間無治療であったときの BMD（腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部）及び BTM の 48 カ月時点からの変化率に対する効果を検討する。
  注：48 カ月時点の実薬治療とは、試験開始から 48 カ月間の治療が、ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブであったことと定義した。
- 12 ヵ月、24 カ月又は 36 カ月間の実薬治療から、ゾレドロン酸 5 mg の投与に切り替えたときの BMD（腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部）及び BTM の 48 カ月時点からの変化率に対する効果を検討する。
  注：12 カ月、24 カ月、又は 36 カ月間の実薬治療とは、試験開始から 48 カ月間の治療が、プラセボ／プラセボ／ロモソズマブ、プラセボ／デノスマブ／ロモソズマブ、又はロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブのいずれかであったことと定義した。

• 全 72 カ月間（Day 1 から 72 カ月時点）の探索的目的
- 閉経後骨粗鬆症患者における血中バイオマーカーの実用性を検討する。

1.5.4 安全性

• 24 カ月時点までの安全性の目的

- 有害事象、バイタルサイン、骨組織学及び骨形態計測、臨床検査値、心電図、並びに抗ロモソズマブ抗体の産生を評価し、プラセボと比較したロモソズマブの安全性及び忍容性の特性を明らかにする。

- 24 カ月時点から 36 カ月時点の安全性の目的
  - ロモソズマブ又はプラセボを 24 カ月間投与した後にデノスマブ又はプラセボに切り替えて 12 カ月間投与したときの安全性及び忍容性の特性を、有害事象、臨床検査値及び抗デノスマブ抗体の産生から明らかにする。
- 36 カ月時点から 48 カ月時点の安全性の目的
  - ロモソズマブ又はプラセボを 24 カ月間投与した後にデノスマブ又はプラセボに切り替えて 12 カ月間投与し、再度ロモソズマブに切り替えて 12 カ月間投与したときの安全性及び忍容性の特性を、有害事象、臨床検査値及び抗ロモソズマブ抗体の産生から明らかにする。
- 48 カ月時点から 72 カ月時点の安全性の目的
  - 12 カ月間ロモソズマブを再投与した後に 24 カ月間無治療であったときの安全性及び忍容性の特性を、有害事象及び臨床検査値から明らかにする。
  - 12 カ月間ロモソズマブを再投与した後に 24 カ月間ゾレドロン酸を投与したときの安全性及び忍容性の特性を、有害事象及び臨床検査値から明らかにする。

1.5.5 薬物動態

- 24 カ月時点までの薬物動態の目的
  - ロモソズマブ群の被験者において、ロモソズマブ血清中濃度の特性を明らかにする。
  - ALN からロモソズマブに切り替えた被験者において、ロモソズマブ血清中濃度の特性を明らかにする。
- 36 カ月時点から 48 カ月時点の薬物動態の目的
  - デノスマブ又はプラセボを 12 カ月間投与した後にロモソズマブを 12 カ月間再投与した被験者において、ロモソズマブ血清中濃度の特性を明らかにする。

1.6 治験方法

本試験は、腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD が低い閉経後女性を対象とした、多施設共同、国際共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験では、24 カ月間の初期投与期にロモソズマブ、プラセボ又は実薬対照薬を投与し、その後 12 カ月間の継続期にデノスマブを投与した。さらに、その後 12 カ月間ロモソズマブを再投与し（再投与期）、最後に 24 カ月間の追跡期で、ゾレドロン酸投与又は無治療での観察を行った。

<u>24 カ月間のロモソズマブ初期投与期</u>

被験者は、5 つのロモソズマブ用量（盲検）、プラセボ（盲検）、ALN（非盲検）又は TPTD（非盲検）のいずれかに、1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比率で割り付けられ、最初の 12 カ月間は割り付けられた治験薬による治療を行った。12 カ月時点で、ロモソズマブ群及びプラセボ群の被験者は引

き続き当該治験薬による治療を継続し、TPTD 群の被験者は治験終了、ALN 群の被験者はその後 12 カ月間ロモソズマブ 140 mg を月 1 回（QM）皮下投与した。

12 カ月間のデノスマブ継続期

24 カ月間の初期投与期の終了時に、試験に適格な被験者を、デノスマブ 60 mg 又はプラセボのいずれかに、治験開始時に割り付けられた各投与群内で 1：1 の比率で割り付け、6 カ月ごとに 12 カ月間の投与を行った。

12 カ月間のロモソズマブ再投与期

36 カ月から 48 カ月まで、すべての被験者にロモソズマブ 210 mg QM を皮下投与した。

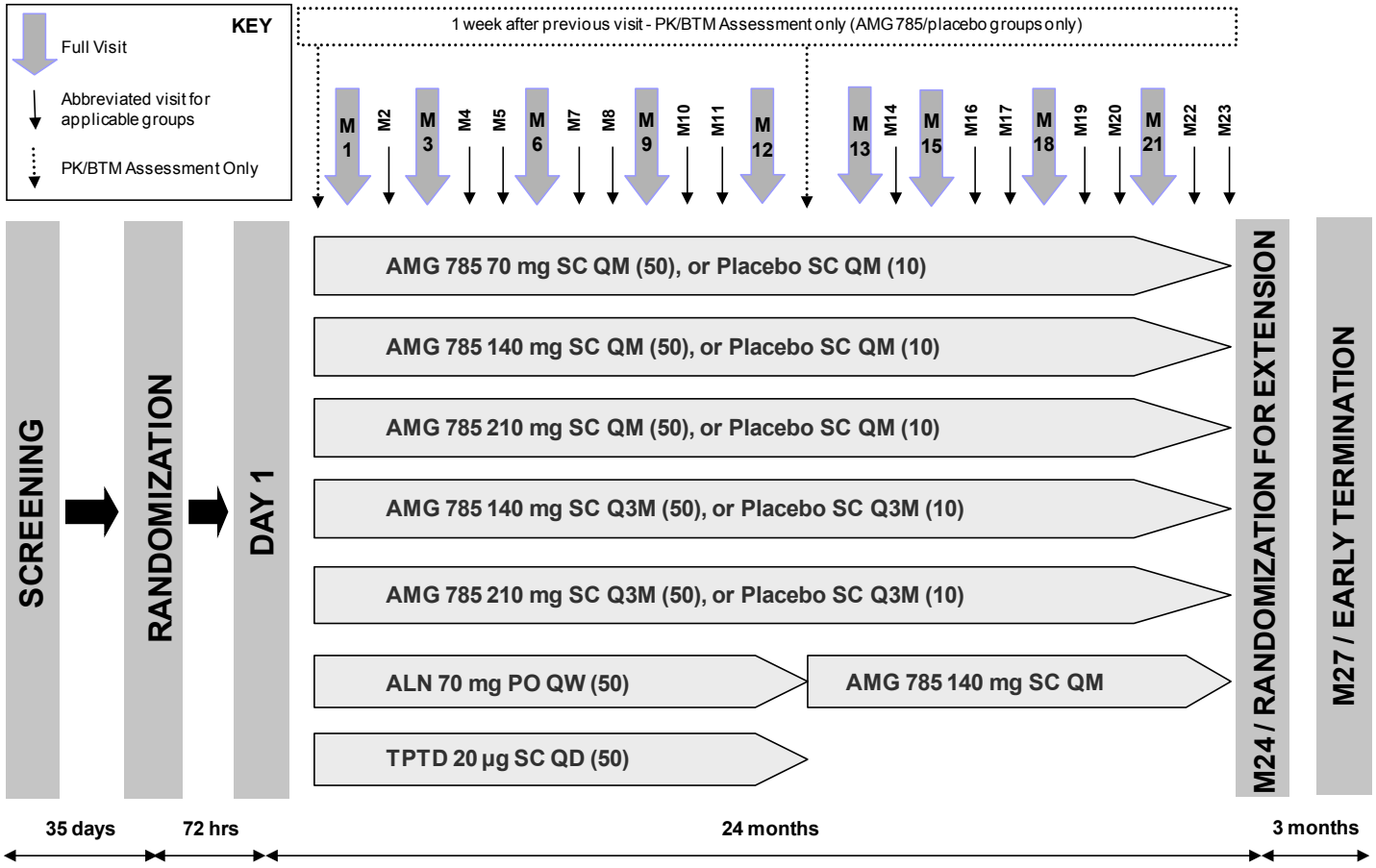
24 カ月間の追跡期

48 カ月時点で、被験者はゾレドロン酸 5 mg の静脈内投与又は無治療のいずれかに割り当てられ、24 カ月間の追跡を行った。無治療群に割り当てる被験者は、試験開始から 48 カ月間の治療が、ロモソズマブ（用量は問わない）／デノスマブ／ロモソズマブであった被験者とした。ゾレドロン酸群に割り当てる被験者は、治験開始から最初の 36 カ月間のうちにプラセボ投与期が 1 回以上あり、最初の 48 カ月間で、12 カ月、24 カ月又は 36 カ月間の実薬治療を受けた被験者とした。

主要解析は 12 カ月時点での解析とし、探索的解析は、15 カ月、18 カ月、24 カ月、30 カ月、36 カ月、42 カ月、48 カ月、60 カ月及び 72 カ月時点のデータに基づき実施した。

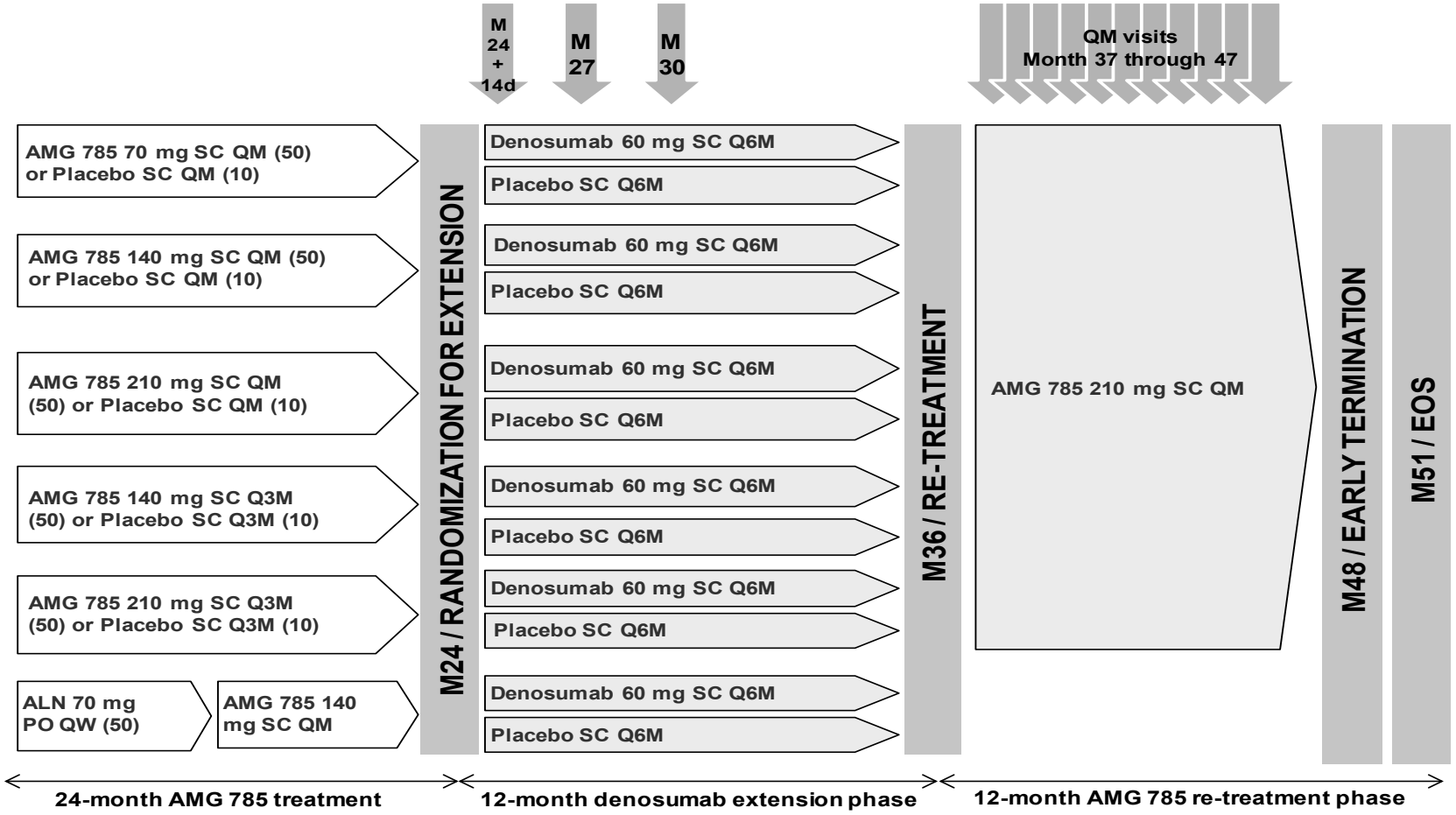
本試験の試験デザイン及び治療概要を図 1～図 3 に、評価スケジュールを表 1～表 5 に示す。

図 1　試験デザイン及び治療概要－24 カ月間のロモソズマブ初期投与期（Day 1 から 24 カ月）



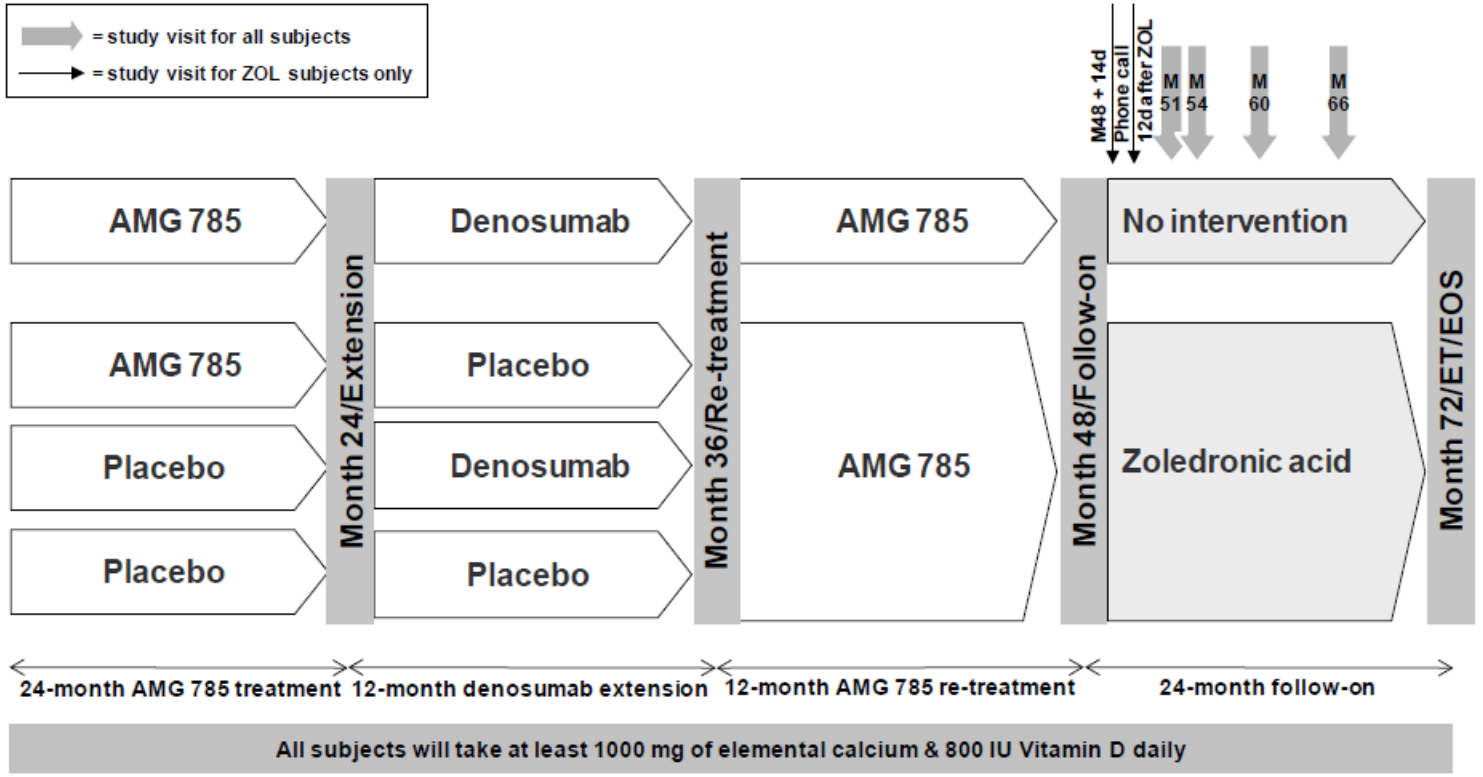
ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; BTM = bone turnover marker; M = month; PK = pharmacokinetic; PO = orally; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide
All subjects were to take at least 1000 mg elemental calcium and 800 IU vitamin D daily. Subjects randomized to the TPTD arm ended study after 12 months.
Note: Numbers in parentheses represent planned enrollment numbers, not actual.
Source: Study Design and Treatment Schema in the protocol (Section 16.1.1)

図 2　試験デザイン及び治療概要－12 カ月間のデノスマブ継続期及び 12 カ月間のロモソズマブ再投与期



ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; EOS = end of study; PO = orally, QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; QW = every week; SC = subcutaneously
All subjects were to take at least 1000 mg elemental calcium and 800 IU vitamin D daily.
Note: Numbers in parentheses represent planned enrollment numbers, not actual. End of study is at 72 months.
Source: Study Design and Treatment Schema in the protocol (Section 16.1.1)

図 3　試験デザイン及び治療概要－24 カ月間の追跡期



AMG 785 = romosozumab; EOS = end of study; ET = end of treatment; ZOL = zoledronic acid

表 1　評価スケジュール（1/5）：24 カ月間のロモソズマブ初期投与期 + 12 カ月間のデノスマブ継続期（スクリーニングから 36 カ月まで）

Assessment	Screening	D1	D1 plus 1wk[2]	M 1[2]	M 2[2]	M 3	M 4[1]	M 5[1]	M 6	M 7[1]	M 8[1]	M 9	M 10[1]	M 11[1]	M 12/EOIP/ET	M 12 plus 1wk	M 13	M 14	M 15	M 16[1]	M 17[1]	M 18	M 19[1]	M 20[1]	M 21	M 22[1]	M 23[1]	M 24	M 24 plus 10d[14]	M 27/ET	M 30[14]	M 36/ET/EOS[14]
Informed Consent	X																											X				
Medical/Medication History	X																															
Physical Exam	X														X													X		X[13]		X
Vital Signs	X			X		X			X			X			X		X[9]		X			X			X			X		X	X	X
Height & Weight	X			X		X			X			X			X		X[9]		X			X			X			X		X[13]	X	X
ECG	X	X[11]		X		X						X			X		X[9]		X[9]						X[9]			X		X[13]		
24-hr Urine Collection[7]				X																												
Heme/Chem plus iPTH/vit D[10]	X	X		X		X			X			X			X		X[9]		X			X			X			X		X	X	X
Serum Calcium																													X			
AMG 785 levels		X[2]	X[2]	X[2]	X[2]				X[2]			X[2]			X[4]	X	X	X	X			X			X			X		X		
BTMs & Sclerostin[3]		X	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X			X			X			X		X	X	X
Anti-AMG 785 antibody		X		X		X			X			X			X[4]		X[9]		X			X			X			X		X		
Anti-denosumab antibody																												X[14]				X
Biomarker Development		X													X													X		X[14]	X	X
DXA (Spine/Femur)[5]	X					X			X						X				X[9]			X						X		X[13]	X	X
DXA (Radius)		X													X													X				X
QCT (Femur and/or spine)[12]		X													X																	
Bone Biopsy Sub-study									X[6]						X[6]													X[2]				
AE/Con Med Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP Injection[8]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[14]			X	
IP Dispensation(ALN/TPTD only)		X				X			X			X																				

1 - Subjects in the QM dose groups only
2 - Subjects in AMG 785/ placebo groups only
3 - BTMs at all visits: P1NP, CTX, OC, BSAP. Sclerostin only at Day 1
4 - At M12 PK & antibody to also be done in ALN group
5 - To be done in duplicate at Screening and M12
6 - Subset of approximately 25 subjects (AMG 785/ placebo)
7 - Subset of approximately 70 subjects (AMG 785/ placebo)
8 - When applicable, based on dose group - refer to specific schedules
9 - Subjects formerly on ALN only
10 - Vitamin D only at Screening
11 - At Day 1, ECGs to be done in triplicate
12 - Subset from AMG 785/ placebo & TPTD
13 - only for subjects not participating in the 12 month extension period (ET at M27)
14 - only for subjects participating in the 12 month extension phase (M24 to M36)

ALN = alendronate; AE = adverse event; AMG 785 = romosozumab; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; CTX = type 1 collagen C-telopeptide; D = day; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PK = pharmacokinetics; QCT = quantitative computed tomography; QM = once each month; TPTD = teriparatide; vit D = vitamin D; wk = week
Source: Appendix A in the protocol (Section 16.1.1)

表 2　評価スケジュール（2/5）：ロモソズマブ群及びプラセボ群
（24 カ月間のロモソズマブ初期投与期のみ；12 カ月間のデノスマブ継続期の評価スケジュールは、全体の評価スケジュールを参照）

Assessment	SCR	Day 1	D1 plus 1wk	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12/ET	M 12 plus 1wk	M 13	M 14	M 15	M 16	M 17	M 18	M 19	M 20	M 21	M 22	M 23	M 24	M 27/ET
Groups Required	*All*	*All*	*All*	*All*	*All*	*All*	*A*	*A*	*All*	*A*	*A*	*All*	*A*	*A*	*All*	*All*	*All*	*All*	*All*	*A*	*A*	*All*	*A*	*A*	*All*	*A*	*A*	*All*	*All*
Informed Consent	X																											X	
Medical/Medication History	X																												
Physical Exam	X														X													X	X
Vital Signs, Height & Weight	X			X		X			X			X			X				X			X			X			X	X
ECG	X	X		X		X						X			X													X	X
24-hr Urine Collection (subset)				X																									
Heme/Chem plus iPTH	X	X		X		X			X			X			X				X			X			X			X	X
Serum Calcium																													
AMG 785 levels		X	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X			X			X			X	X
BTM		X	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X			X			X			X	X
Anti-AMG 785 antibody		X		X		X			X			X			X				X			X			X			X	X
Biomarker Development		X													X													X	
DXA (Spine/Femur)	X					X			X						X							X						X	X
DXA (Radius)		X													X													X	
QCT (Femur and/or spine) subset		X													X														
Bone Biopsy Sub-study									X						X													X	
AE/Con Med Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP Injection		All		A	A	All	A	A	All	A	A	All	A	A	All		A	A	All	A	A	All	A	A	All	A	A		

AE = adverse event; AMG 785 = romosozumab; BTM = bone turnover marker; D = day; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; QCT = quantitative computed tomography; SCR = screening; wk = week

Source: Appendix A in the protocol (Section 16.1.1)

表 3　評価スケジュール（3/5）：ALN 群及び TPTD 群
（24 カ月間のロモソズマブ初期投与期のみ；12 カ月間のデノスマブ継続期の評価スケジュールは、全体の評価スケジュールを参照）

ALN

Assessment	SCR	D1	M 3	M 6	M 9	M 12/ET	M 12 plus 1wk	M 13	M 14	M 15	M 16	M 17	M 18	M 19	M 20	M 21	M 22	M 23	M 24	M 27/ET
Informed Consent	X																		X	
Medical/Medication History	X																			
Physical Exam	X					X													X	X
Vital Signs, Height & Weight	X		X	X	X	X		X		X			X			X			X	X
ECG	X	X	X		X	X		X		X						X			X	X
Heme/Chem plus iPTH	X	X	X	X	X	X		X		X			X			X			X	X
AMG 785 levels						X	X	X	X	X			X			X			X	X
BTM		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X			X	X
Anti-AMG 785 antibody						X		X		X			X			X			X	X
Biomarker Development		X				X													X	
DXA (Spine/Femur)	X		X	X		X				X			X						X	X
DXA (Radius)		X				X													X	
AE/Con Med Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP Injection						X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IP Dispensation		X	X	X	X															

TPTD

Assessment	SCR	D1	M 3	M 6	M 9	M 12/EOS/ET
Informed Consent	X					
Medical/Medication History	X					
Physical Exam	X					X
Vital Signs, Height & Weight	X		X	X	X	X
ECG	X	X	X		X	X
Heme/Chem plus iPTH	X	X	X	X	X	X
BTM		X	X	X	X	X
Biomarker Development		X				X
DXA (Spine/Femur)	X		X	X		X
DXA (Radius)		X				X
QCT (Femur and/or Spine) subs		X				X
AE/Con Med Assessment		X	X	X	X	X
IP Injection		X				
IP Dispensation		X	X	X	X	

AE = adverse event; ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; BTM = bone turnover marker; Con Med = concomitant medications; D = day; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; SCR = screening; TPTD = teriparatide; wk = week
Source: Appendix A in the protocol (Section 16.1.1)

表 4　評価スケジュール（4/5）：12 カ月間のロモソズマブ再投与期

Assessment	M36 [1]	M 37	M 38	M 39	M 40	M 41	M 42	M 43	M 44	M 45	M 46	M 47	M 48/ET	M 51/EOS
Informed Consent	X													
Medical/Medication History														
Physical Exam													X	
Vital Signs		X		X			X			X			X	
Height & Weight		X		X			X			X			X	
Heme/Chem plus iPTH		X		X			X			X			X	
AMG 785 levels	X	X	X				X			X			X	
BTMs [2]		X		X			X			X			X	
Anti-AMG 785 antibody	X	X		X			X			X			X	X
Biomarker Development		X	X										X	
DXA (Spine/Femur)				X			X						X	
DXA (Radius)													X	
Pharmacogenetics	X													
Vitamin D loading dose	X													
AE/Con Med Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP Injection (AMG 785) [3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

1 - All M36 procedures as part of the extension phase should also be completed

2 - BTMs at all visits: P1NP, CTX, OC, BSAP

3 - IP injection must be the last procedure at each applicable visit

AE = adverse event; AMG 785 = romosozumab; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase;
BTM = bone turnover marker; CTX = type 1 collagen C-telopeptide;
DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; EOS = end of study; ET = early termination;
IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; OC = osteocalcin;
P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; QCT = quantitative computed tomography;
Source: Appendix A in the protocol (Section 16.1.1)

表 5　評価スケジュール（5/5）：24 カ月間の追跡期

Assessment	M 48[1]	M 48 plus 14 days	Phone call 12 days after ZOL infusion	M 51	M 54	M 60	M 66	M 72/EOS/ET
Visit windows	±7d	-7/+28d	±3d	±14d	±14d	±14d	±14d	-14/+7d
Subjects completing the visit	All	ZOL group only		All	All	All	All	All
Informed consent	X							
Evaluation of M48 lumbar spine and proximal femur DXA scan to determine eligibility	X							
Instructions for daily calcium and vitamin D supplementation	X							
Physical examination								X
Height & weight								X
Serum chemistry				X				X
Serum calcium						X		
iPTH				X		X		X
Anti-AMG 785 antibodies				X				
BTMs (CTX, P1NP, BSAP, OC)				X	X	X	X	X
DXA (lumbar spine/proximal femur)					X	X	X	X
Adverse Event / Concomitant medication assessment		X	X	X	X	X	X	X
IP Infusion		X						

1 - Listed are only procedures unique to the month 48 visit of the 24-month follow-on phase. All procedures defined for the month 48 visit of the 12-month AMG 785 re-treatment phase must also be completed.

ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; BTM = bone turnover marker; CTX = type 1 collagen C-telopeptide; d = day; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; QCT = quantitative computed tomography; TPTD = teriparatide; ZOL = zoledronic acid
Source: Appendix A in the protocol (Section 16.1.1)

1.7 被験者数

予定された被験者数は 400 例であり、無作為割り付けが行われた被験者は合計 419 例であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD が低値（-3.5≦T スコア≦-2.0）であり、骨粗鬆症の治療薬又は骨代謝に影響を及ぼす薬剤を投与されていない閉経後女性を対象とした。本集団は、様々な重症度の骨粗鬆症患者が確実に治験に参加するために選択した。

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 70 mg 、140 mg 又は 210 mg を QM で皮下投与、若しくは 140 mg 又は 210 mg を 3 カ月に 1 回（Q3M）皮下投与した。

1.9.2 対照薬

プラセボ：ロモソズマブと同じ 5 つの投与スケジュールに基づき皮下投与した。
ALN：70 mg を週 1 回経口投与した。
TPTD：20 μg を 1 日 1 回皮下投与した。
デノスマブ：60 mg 又はプラセボを 6 カ月に 1 回皮下投与した。
ゾレドロン酸：5 mg を 48 ヶ月時点で 1 回静脈内投与した。

1.10 投与期間

合計期間は 6 年（72 カ月間）とした。

- 0 カ月時点から 12 カ月時点：ロモソズマブ、プラセボ、ALN 又は TPTD を投与。
- 12 カ月時点から 24 カ月時点：ロモソズマブ又はプラセボを継続投与。ALN 群の被験者はロモソズマブに切り替え、TPTD 群の被験者は治験を終了した。
- 24 カ月時点から 36 カ月時点：デノスマブ又はプラセボを投与。
- 36 カ月時点から 48 カ月時点：ロモソズマブを投与。
- 48 カ月時点から 72 カ月時点：ゾレドロン酸を投与又は無治療。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

以下の評価項目について、ロモソズマブは各投与群ごと、プラセボ群は統合して評価した。

- 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率

1.11.2 副次評価項目

以下の評価項目について、ロモソズマブは各投与群ごと、プラセボ群は統合して評価した。

- 6 カ月時点における BMD（腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部）のベースラインからの変化率
- 12 カ月時点における BMD（大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部）のベースラインからの変化率
- 1 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点における、BTM（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］、オステオカルシン［OC］及び骨型アルカリフォスファターゼ［BSAP］）のベースラインからの変化率

1.11.3 探索的評価項目

探索的評価項目は、以下に示した。

24 カ月間のロモソズマブ初期投与期（試験開始時から 24 カ月時点）

以下の探索的評価項目は試験開始から 1 年間のロモソズマブの効果を ALN 及び TPTD と比較した。

- 6 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
- 12 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部の BMD のベースラインからの変化率
- 1 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）のベースラインからの変化率

以下の探索的評価項目は 12 カ月時点から 24 カ月時点でのロモソズマブの各用法・用量群の効果を対応するプラセボと比較した。

- 18 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
- 24 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部の BMD のベースラインからの変化率
- 15 カ月、18 カ月、21 カ月及び 24 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）のベースラインからの変化率

以下の探索的評価項目は 12 カ月時点から 24 カ月時点で ALN からロモソズマブに切り替えた群で評価した。

- 18 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の 12 カ月時点からの変化率
- 24 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部の BMD の 12 カ月時点からの変化率
- 13 カ月、15 カ月、18 カ月、21 カ月及び 24 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）の 12 カ月時点からの変化率

以下の探索的評価項目は試験開始から 1 年間のロモソズマブの効果をプラセボ又は TPTD と比較した（一部の被験者）。

- 12 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の QCT による BMD のベースラインからの変化率
- 12 カ月時点での腰椎海綿骨の容積密度の QCT 変数のベースラインからの変化率
- 12 カ月時点での大腿骨近位部のトータル、皮質骨及び海綿骨の容積密度及び皮質骨厚の QCT 変数のベースラインからの変化率

12 カ月間のデノスマブ継続期（24 カ月時点から 36 カ月時点）

以下の探索的評価項目は継続して 24 カ月時点から 36 カ月時点の 12 カ月間にデノスマブ若しくはプラセボに切り替えて評価した。

- 30 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の 24 カ月時点からの変化率
- 36 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部の BMD の 24 カ月時点からの変化率
- 27 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）の 24 カ月時点からの変化率
- 30 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
- 36 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位部の BMD のベースラインからの変化率
- 27 カ月、30 カ月及び 36 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）のベースラインからの変化率

12 カ月間のロモソズマブ再投与期（36 カ月時点から 48 カ月時点）

以下の探索的評価項目は継続して 36 カ月時点から 48 カ月時点の 12 カ月間にロモソズマブに切り替えて評価した。

- 39 カ月、42 カ月及び 48 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の 36 カ月時点からの変化率
- 48 カ月時点での橈骨遠位部の BMD の 36 カ月時点からの変化率
- 37 カ月、39 カ月、42 カ月、45 カ月及び 48 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）の 36 カ月時点からの変化率
- 39 カ月、42 カ月及び 48 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
- 48 カ月時点での橈骨遠位部の BMD のベースラインからの変化率
- 37 カ月、39 カ月、42 カ月、45 カ月及び 48 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）のベースラインからの変化率

24 カ月間の追跡期（48 カ月時点から 72 カ月時点）

以下の探索的評価項目は継続して 48 カ月時点から 72 カ月時点の追跡期にゾレドロン酸若しくは無治療に切り替えて評価した。

- 54 カ月、60 カ月、66 カ月及び 72 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の 48 カ月時点からの変化率
- 51 カ月、54 カ月、60 カ月、66 カ月及び 72 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）の 48 カ月時点からの変化率
- 54 カ月、60 カ月、66 カ月及び 72 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
- 54 カ月、60 カ月、66 カ月及び 72 カ月時点での BTM（P1NP、sCTX、OC、BSAP）のベースラインからの変化率

72 カ月の全試験期間（試験開始時から 72 カ月時点）

治療群ごとの BMD 及び／又は BTM の変化と新規バイオマーカーの相関を検討する

1.11.4 安全性評価項目

24 カ月間のロモソズマブ初期投与期における、以下の安全性評価項目について評価した。

- 有害事象の特性、発現率及び重症度並びに治験薬との関連性
- バイタルサインのベースラインからの変動
- 臨床検査値のベースラインからの変動
- 心電図のベースラインからの変動
- 骨組織学的及び骨形態計測的パラメータ
- 抗ロモソズマブ抗体産生の発現率

12 カ月間のデノスマブ継続期における、以下の安全性評価項目について評価した。

- 有害事象の特性、発現率及び重症度並びに治験薬との関連性
- 臨床検査値のベースライン及び 24 カ月時点からの変動
- 抗デノスマブ抗体産生の発現率

12 カ月間のロモソズマブ再投与期における、以下の安全性評価項目について評価した。

- 有害事象の特性、発現率及び重症度
- 臨床検査値
- 抗ロモソズマブ抗体産生の発現率

24 カ月間の追跡期における、以下の安全性評価項目について評価した。

- 有害事象の特性、発現率及び重症度並びに治験薬との関連性
- 臨床検査値

1.11.5 薬物動態学的評価項目

各規定来院時のロモソズマブ血清中濃度

1.12 統計手法

主要解析は 12 カ月時点のデータに基づき実施し、腰椎 BMD の変化率の解析は線形混合効果モデルを用いた。12 カ月時点における、2 種のロモソズマブ投与スケジュール（QM 及び Q3M）と統合したプラセボ群との差、並びに 2 種のロモソズマブ用量（140 mg 及び 210 mg）と統合したプラセボ群との差を推定した。多重性の調整のため Hochberg 法を用いた。

12 カ月から 24 カ月のロモソズマブの有効性及び安全性、24 カ月から 36 カ月のロモソズマブからデノスマブ又はプラセボへの切り替え効果、及び 36 カ月から 48 カ月のロモソズマブ再投与の効果、及び 48 ヶ月以降の効果の推移について、要約した。

副次的評価項目である 6 カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率、並びに 12 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率は、主要評価項目の主要解析（ロモソズマブ群と統合したプラセボ群との比較）と同様の手法を用いて解析した。橈骨遠位 1/3 部は 12 カ月時点でのみ測定したため、共分散分析（ANCOVA）により解析した。

安全性の解析は、連続変数については、平均、中央値、標準偏差（SD）及び範囲を記述的に要約し、カテゴリカル変数については、頻度及び割合を提示した。すべての安全性の解析は、治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含む安全性解析対象集団を対象に行った。

なお、安全性については年次ごとに中間評価を行った。データの完全性を考慮し、年次ごとに評価した有害事象プロファイルは、データベースロック後のデータに基づきアップデートした。

解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者を対象とした。12 カ月間のデノスマブ継続期の解析は、継続期に無作為化されたすべての被験者を含めた。12 カ月間のロモソズマブ再投与期の解析は、再投与期に登録されたすべての被験者を含めた。
- 有効性主要解析対象集団：FAS のうち、BMD、QCT による BMD、及び BTM の解析に用いられる被験者集団であり、ベースラインに欠測がなく、当該評価項目についてベースライン以降 12 カ月時点までの測定値が少なくとも一つある被験者を対象とした（各評価項目ごとに対象集団が異なる可能性がある）。
- 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を対象とした。12 カ月間のデノスマブ継続期の解析は、継続期に無作為化され、継続期の治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。

2. 結果の要約

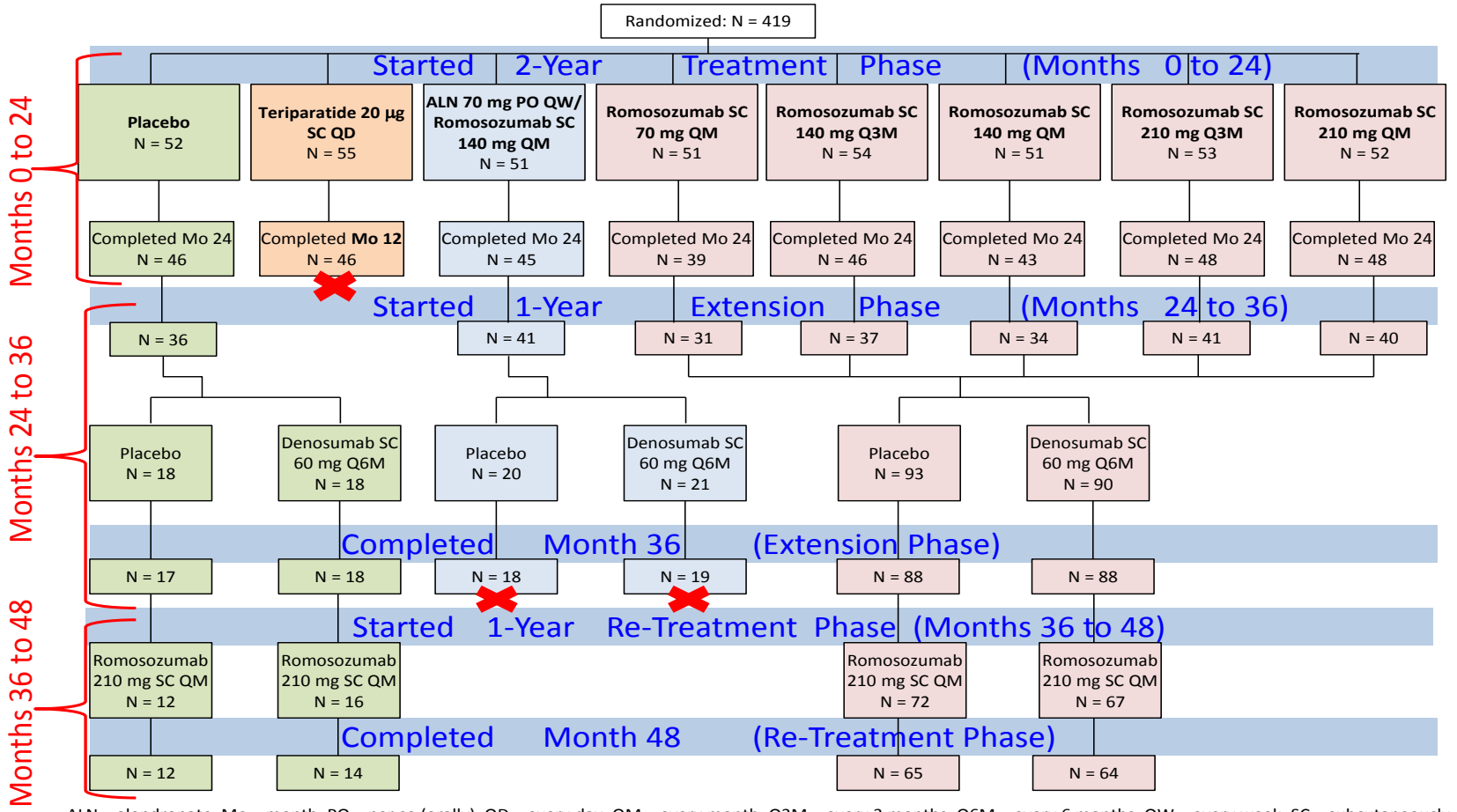
2.1 被験者の内訳

0 カ月から 48 カ月の被験者の内訳を図 4 に示す。合計 419 例の被験者が登録及び無作為化された。ロモソズマブ群は 261 例（各投与群 51 例～54 例）、プラセボ群は 52 例、ALN 群は 51 例、TPTD 群は 55 例であった。12 カ月間の治験を完了した被験者は 383 例（91%）であった。12 カ月以前に治験を中止した被験者は 36 例（9%）であり、そのうち 9 例は治験薬を一度も投与されなかった。

24 カ月間の治験を完了した被験者は 315 例（87%）であり、48 例（13%）は 24 カ月以前に治験を中止した。

合計 141 例の被験者が 48 カ月時点からの追跡期に継続して参加し、無治療群は 51 例、ゾレドロン酸群は 90 例であった。24 カ月間の追跡期を完了した被験者は、無治療群 50 例（98.0%）、ゾレドロン酸群 88 例（97.8%）であり、追跡期間中に治験を中止した被験者は、無治療群 1 例（2.0%）、ゾレドロン酸群 2 例（2.2%）であった。

図 4　被験者の内訳（0 カ月から 48 カ月）



ALN = alendronate; Mo = month; PO = per so (orally); QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; QW = every week; SC = subcutaneously

Completers at 12 months: 47 in placebo, 46 in TPTD, 49 in ALN, 45 in 70 mg QM, 50 in 140 mg Q3M, 46 in 140 mg QM, 51 in 210 mg Q3M, 49 in 210 mg QM.
Sources: Table 14p-1.1; Table 14q-1.1; Table 14r-1.1.1.1; Table 14r-1.1.2.6; Table 14r-1.1.3.6; Table 14s-1.1.2.4

2.2 人口統計学的データ

2.2.1 24 カ月まで

12 カ月時及び 24 カ月時の解析のための人口統計学的基準値は、同じ被験者を対象に要約していることから同一であった。12 カ月時点での主要解析のベースライン時の人口統計学的基準値を表 6 に示し、ベースライン時の主な被験者の特性を表 7 に示す。人口統計学的基準値及びベースライン時の主な被験者の特性は、8 つの投与群間でおおむね均衡がとれていた。本試験に登録された被験者はすべて女性であり、平均年齢は 66.8 歳、白人が 86.4%であった。ベースライン時の腰椎及び大腿骨近位部の BMD T スコアの平均値は、それぞれ−2.29 及び−1.53 であった。

また、24 カ月時の解析における人口統計学的基準値及びベースライン時の主な被験者の特性は、7 つの投与群間（TPTD 群が無いこと以外は 12 カ月時と同じ）でおおむね均衡がとれており、12 カ月時のデータと同一であった。

表 6　人口統計学的基準値（FAS）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab SC					
	Total (N = 52)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 55)	70 mg QM (N = 51)	140 mg Q3M (N = 54)	140 mg QM (N = 51)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 52)	Total (N = 419)
Sex – n (%)									
Female	52 (100)	51 (100)	55 (100)	51 (100)	54 (100)	51 (100)	53 (100)	52 (100)	419 (100)
Race – n (%)									
White[a]	47 (90.4)	46 (90.2)	44 (80.0)	46 (90.2)	43 (79.6)	48 (94.1)	44 (83.0)	44 (84.6)	362 (86.4)
Black[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
Hispanic[c]	5 (9.6)	4 (7.8)	9 (16.4)	5 (9.8)	8 (14.8)	3 (5.9)	8 (15.1)	6 (11.5)	48 (11.5)
Asian	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.0)
Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.2)
Native Hawaiian[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Age (years)									
Mean	67.0	67.1	66.8	65.8	67.3	67.8	66.1	66.3	66.8
SD	6.5	5.8	5.7	6.1	6.7	6.2	7.3	6.5	6.4
Median	66.0	66.0	67.0	65.0	67.0	68.0	65.0	66.0	66.0
Min, Max	57, 83	57, 83	55, 76	55, 79	56, 82	55, 82	55, 84	56, 83	55, 84
Geriatric age group - n (%)									
< 65 years	20 (38.5)	18 (35.3)	21 (38.2)	21 (41.2)	20 (37.0)	12 (23.5)	24 (45.3)	18 (34.6)	154 (36.8)
≥ 65 years	32 (61.5)	33 (64.7)	34 (61.8)	30 (58.8)	34 (63.0)	39 (76.5)	29 (54.7)	34 (65.4)	265 (63.2)
< 75 years	44 (84.6)	47 (92.2)	49 (89.1)	45 (88.2)	43 (79.6)	44 (86.3)	48 (90.6)	47 (90.4)	367 (87.6)
≥ 75 years	8 (15.4)	4 (7.8)	6 (10.9)	6 (11.8)	11 (20.4)	7 (13.7)	5 (9.4)	5 (9.6)	52 (12.4)
Years since menopause									
Mean	19.7	18.9	19.5	18.7	19.7	20.5	18.0	19.1	19.3
SD	7.9	7.7	9.4	9.1	9.0	8.5	8.5	7.6	8.5
Median	19.0	19.5	19.4	17.5	20.7	19.6	16.3	19.5	19.3
Min, Max	5, 39	4, 41	1, 50	3, 44	2, 40	3, 43	2, 43	6, 36	1, 50

ALN = alendronate; Max = maximum; Min = minimum; N = Number of subjects randomized; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = once weekly; SC = subcutaneously; SD = standard deviation; TPTD = teriparatide

[a] or Caucasian;

[b] or African American;

[c] or Latino;

[d] or other Pacific Islander

Source: Table 14p-2.1.1

表 7　主な被験者背景（FAS）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

Baseline Parameter	Placebo	ALN	TPTD	Romosozumab					Total (N = 419)
	Total (N = 52)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 55)	70 mg QM (N = 51)	140 mg Q3M (N = 54)	140 mg QM (N = 51)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 52)	
Age – years[a]	67.0 (6.5)	67.1 (5.8)	66.8 (5.7)	65.8 (6.1)	67.3 (6.7)	67.8 (6.2)	66.1 (7.3)	66.3 (6.5)	66.8 (6.4)
Lumbar spine BMD T-score[a]	–2.29 (0.66)	–2.08 (0.69)	–2.29 (0.57)	–2.35 (0.79)	–2.44 (0.70)	–2.27 (0.77)	–2.21 (0.69)	–2.33 (0.57)	-2.29 (0.68)
Total hip BMD T-score[a]	–1.35 (0.67)	–1.55 (0.68)	–1.32 (0.78)	–1.69 (0.67)	–1.58 (0.51)	–1.67 (0.65)	-1.65 (0.63)	–1.45 (0.65)	-1.53 (0.66)
Femoral neck BMD T-score[a]	–1.76 (0.56)	–1.91 (0.61)	–1.79 (0.67)	–2.06 (0.55)	–2.00 (0.54)	–2.03 (0.58)	–2.02 (0.57)	–1.87 (0.58)	-1.93 (0.59)
Fracture history after age 50 years	30.8%	35.3%	23.6%	29.4%	29.6%	29.4%	26.4%	26.9%	28.9%
Serum P1NP (µg/L)[b]	48 (38, 59)	49 (40, 58)	49 (42, 67)	50 (36, 61)	49 (38, 67)	48 (38, 56)	49 (40, 62)	53 (42, 64)	49 (40, 62)
Serum CTX (ng/L)[b]	481 (347, 673)	494 (373, 614)	506 (410, 690)	486 (374, 627)	525 (358, 714)	532 (363, 622)	478 (362, 695)	519 (405, 642)	502 (379, 649)

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CTX = type 1 collagen C-telopeptide; N = number of subjects randomized; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = daily; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SD = standard deviation; TPTD = teriparatide

[a] Mean (SD)

[b] Median (Q1, Q3)

Sources: Table 14p-2.1.1 (age); Table 14p-2.5.1 (bone mineral density T-scores); Table 14p-2.6.1 (fracture history); Table 14p-2.4.1 (bone turnover markers)

2.2.2　24 カ月から 36 カ月

デノスマブ継続期の被験者における人口統計学的基準値を表 8 に示す。デノスマブ群とプラセボ群間の人口統計学的基準値はおおむね均衡がとれていた。

表 8　デノスマブ継続期の被験者における、治験開始時の投与群ごとの人口統計学的基準値
（継続期に無作為化された被験者における FAS）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）

	Placebo[a]		ALN PO / Romo SC[a]		Romo SC[a]		All[a]	
	Placebo[b] (N = 18)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 18)	Placebo[b] (N = 20)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 21)	Placebo[b] (N = 93)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 90)	Placebo[b] (N = 131)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 129)
Race - n (%)								
White or Caucasian	17 (94.4)	14 (77.8)	19 (95.0)	18 (85.7)	79 (84.9)	76 (84.4)	115 (87.8)	108 (83.7)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)
Hispanic or Latino	1 (5.6)	4 (22.2)	1 (5.0)	2 (9.5)	13 (14.0)	10 (11.1)	15 (11.5)	16 (12.4)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
Age (years)								
Mean (SD)	69.3 (7.4)	64.2 (4.1)	66.6 (5.6)	67.0 (6.3)	66.2 (6.5)	66.8 (6.5)	66.7 (6.5)	66.5 (6.2)
Years since menopause								
Mean (SD)	20.8 (9.5)	17.4 (6.2)	17.5 (6.3)	19.6 (8.5)	18.5 (8.6)	19.3 (8.1)	18.7 (8.4)	19.1 (7.9)

ALN = alendronate; Romo = romosozumab; N = Number of subjects randomized in to the extension phase; PO = orally; QM = every month; Q6M = every 6 months; SC = subcutaneously; SD = standard deviation

Subjects randomized to ALN arm start to receive romosozumab 140 mg QM at month 12.

[a] Randomized treatment group up to month 24.

[b] Randomized treatment group for the extension phase.

Source: Table 14r-2.1.2.1

2.2.3 36 カ月から 48 カ月

ロモソズマブ再投与期の 167 例全体と 12 カ月時主要解析の 419 例全体の間の人口統計学的基準値及びベースライン時の主な被験者の特性は、おおむね一致していた。

2.2.4 追跡期

ゾレドロン酸群の被験者と比較して、無治療群に割り当てられた被験者は年齢層が若干高く（平均年齢：無治療群 67.2 歳、ゾレドロン酸群 65.8 歳、以下同順）、白人の割合が高かった（84.3%、77.8%）。

48 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頚部の BMD T スコアの平均値は、無治療群とゾレドロン酸群の被験者で類似していた。

2.3 有効性の結果

2.3.1 有効性の主要評価項目－12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率

ロモソズマブを投与された被験者の 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率は、いずれの用法群（QM：8.6%、Q3M：5.5%）、用量群（140 mg：7.3%、210 mg：8.4%）もプラセボ群（-0.1%）に比べて増加し、プラセボ群と比較して統計的に有意であった（いずれの用法・用量でも $p < 0.001$）。ロモソズマブの用法と用量の間の交互作用も統計的に有意であり（$p = 0.0003$）、用法・用量によって治療効果の大きさに統計的に有意な差があることが示された。

ロモソズマブの各用法・用量による効果を、プラセボ、ALN 及び TPTD と比較した結果を表 9 及び図 5 に示す。12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率は、プラセボ群が−0.1%であったのに対し、ロモソズマブ群では 5.4%（70 mg QM 群）から 11.3%（210 mg QM 群）であった。12 カ月時点における腰椎 BMD の平均変化率は、いずれのロモソズマブ用量群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な増加を示した（$p < 0.0001$）。また、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群は、ALN 群及び TPTD 群と比較して統計的に有意な増加を示した（140 mg QM 群と ALN 群：$p < 0.0001$、TPTD 群：$p \leq 0.0276$、210 mg QM 群と ALN 群：$p < 0.0001$、TPTD 群：$p \leq 0.0001$）。

表 9　12 カ月時点における、DXA による腰椎 BMD のベースラインからの変化率－線形混合効果モデルによる各ロモソズマブ群別の解析（有効性主要解析対象集団）
（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab SC			
	Total (N = 50)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 49)	70 mg QM (N = 49)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 48)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 50)
Month 12								
n	47	47	46	44	49	46	51	49
LS Mean	-0.1	4.1	7.1	5.4	5.4	9.1	5.5	11.3
95% CI	(-1.2, 0.9)	(3.0, 5.1)	(6.1, 8.2)	(4.3, 6.4)	(4.4, 6.5)	(8.0, 10.2)	(4.4, 6.6)	(10.3, 12.4)
Difference from placebo[a]								
LS Mean				5.5	5.6	9.2	5.6	11.5
95% CI				(4.0, 7.0)	(4.1, 7.0)	(7.8, 10.7)	(4.2, 7.1)	(10.0, 12.9)
p-value				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN[b]								
LS Mean				1.3	1.4	5.0	1.5	7.3
95% CI				(-0.2, 2.8)	(-0.1, 2.8)	(3.6, 6.5)	(0.0, 2.9)	(5.8, 8.7)
p-value				0.0853	0.0853	<0.0001	0.0853	<0.0001
Difference from TPTD[c]								
LS Mean				-1.8	-1.7	2.0	-1.6	4.2
95% CI				(-3.3, -0.3)	(-3.2, -0.2)	(0.5, 3.4)	(-3.1, -0.2)	(2.7, 5.6)
p-value				0.0276	0.0276	0.0276	0.0276	<0.0001

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BMD measurements on or prior to month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

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

Data after month 12 are excluded from the models.

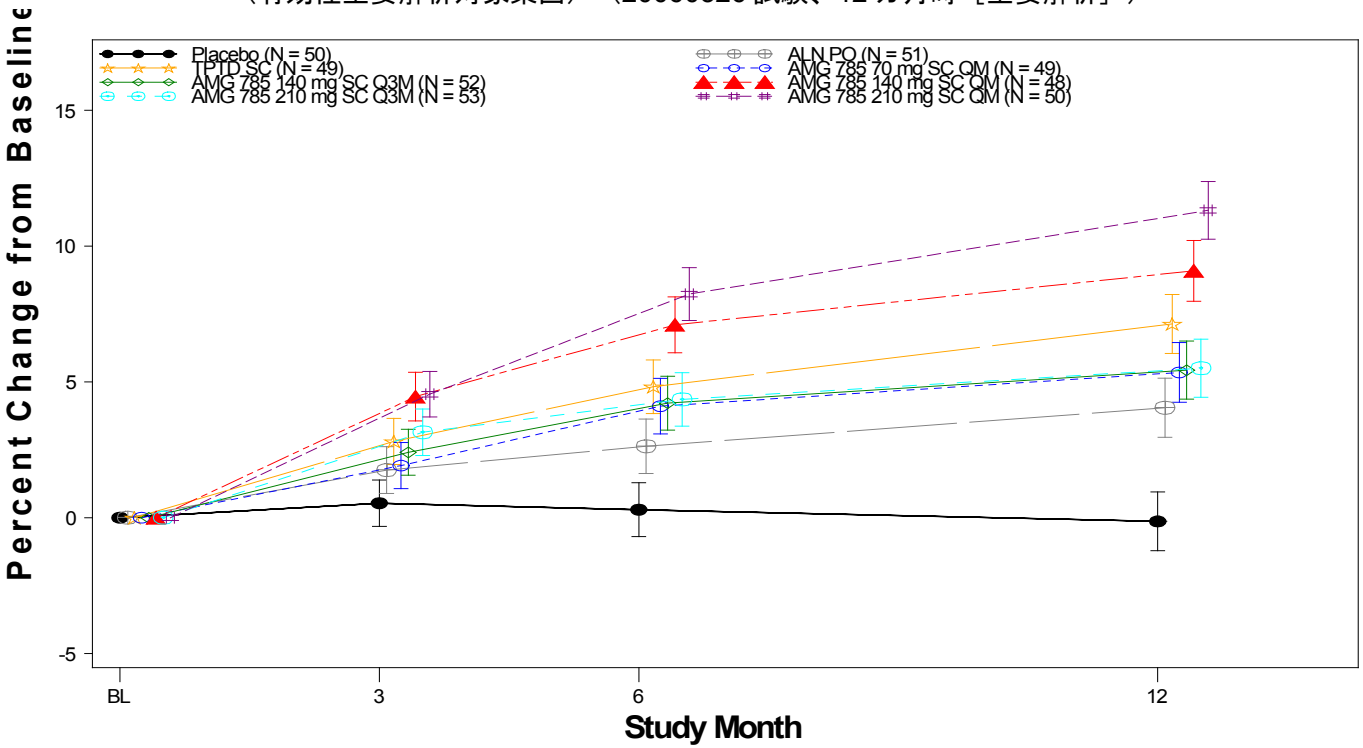
[a] p-value is adjusted by the Hochberg procedure for comparisons to placebo.

[b] p-value is adjusted by the Hochberg procedure for comparisons to alendronate.

[c] p-value is adjusted by the Hochberg procedure for comparisons to TPTD.

Source: Table 14p-4.6.1

図 5　来院日ごとの、DXA による腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率（95% CI）（各ロモソズマブ群別）（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）



ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BMD measurements on or prior to month 12; PO = per os (orally); QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide
Linear mixed effects model with the percent change from baseline to months 3, 6, and 12 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as independent variables.
Data after month 12 are excluded from the models.
Source: Figure 14p-4.5.5

2.3.2　有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目はロモソズマブとプラセボの比較のみだが、検討しやすくするために、2 種の実薬対照の結果（探索的解析）についても本項に提示した。

2.3.2.1　6 カ月時点までの腰椎 BMD のベースラインからの変化率

6 カ月時点までの腰椎 BMD のベースラインからの変化率を表 10 に示す。

3 カ月時点では、いずれのロモソズマブ群においても、プラセボと比較して統計的に有意な腰椎 BMD の増加が認められた。プラセボ群と比較して最も大きな増加が認められたのはロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群であった（プラセボ群：0.5%、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群：いずれも 4.5%、いずれも $p < 0.0001$）。

6 カ月時点では、プラセボ群の増加率が 0.3%であったのに対し、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群の増加率は、それぞれ 7.1%及び 8.2%であった。6 カ月時点の腰椎 BMD 増加率は、いずれのロモソズマブ群においてもプラセボ群及び ALN 群と比較して統計的に有意であった（プラセボ群との差：いずれも $p < 0.0001$、ALN 群との差：$p \leq 0.0331$）。TPTD 群と比較して統計的に有意な増加は、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群で認められ、TPTD 群との差が最も大きかったのはロモソズマブ 210 mg QM 群であった。

表 10　6 カ月時点までの、DXA による腰椎 BMD のベースラインからの変化率（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab SC				
	Total (N = 50)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 49)	70 mg QM (N = 49)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 48)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 50)
Month 3								
n	50	51	49	49	51	48	52	50
LS Mean	0.5	1.8	2.8	1.9	2.4	4.5	3.1	4.5
95% CI	(-0.3, 1.4)	(0.9, 2.6)	(2.0, 3.7)	(1.1, 2.8)	(1.6, 3.3)	(3.6, 5.4)	(2.3, 4.0)	(3.7, 5.4)
Difference from placebo								
p-value				0.0158	0.0010	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN								
p-value				0.7718	0.2493	<0.0001	0.0133	<0.0001
Difference from TPTD								
p-value				0.1228	0.4828	0.0046	0.5496	0.0025
Month 6								
n	49	49	48	43	49	47	52	50
LS Mean	0.3	2.6	4.8	4.1	4.2	7.1	4.4	8.2
95% CI	(-0.7, 1.3)	(1.6, 3.6)	(3.8, 5.8)	(3.1, 5.1)	(3.2, 5.2)	(6.1, 8.1)	(3.4, 5.3)	(7.3, 9.2)
Difference from placebo								
p-value				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN								
p-value				0.0331	0.0192	<0.0001	0.0097	<0.0001
Difference from TPTD								
p-value				0.3023	0.3720	0.0010	0.4872	<0.0001

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BMD measurements on or prior to month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

Linear mixed effects model with the percent change from baseline to month 6 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as the independent variables. P-value is adjusted by Hochberg procedure for comparison with placebo.

Data after month 12 are excluded from the models.

Source: Modified from Table 14p-4.6.1

2.3.2.2　12 カ月時点までの大腿骨近位部 BMD、大腿骨頸部 BMD 及び橈骨遠位部 BMD のベースラインからの変化率

2.3.2.2.1　12 カ月時点までの大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率

12 カ月時点までの大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率を表 11 に示し、変化率の推移をそれぞれ図 6 及び図 7 に示す。

3 カ月時点から、ロモソズマブ 70 mg QM 群、140 mg QM 群、210 mg Q3M 群及び 210 mg QM 群の大腿骨近位部 BMD に、プラセボ群と比較して統計的に有意なベースラインからの増加が認められた（それぞれ $p = 0.0298$、$p = 0.0001$、$p = 0.0009$ 及び $p < 0.0001$）。6 カ月及び 12 カ月時点で、大腿骨近位部 BMD に最も大きな増加がみられたのは、全ロモソズマブ群のうちロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群であった。いずれのロモソズマブ群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な増加が認められ、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群では、ALN 群及び TPTD 群と比較しても統計的に有意な増加が認められた。

大腿骨頸部 BMD については、3 カ月時点から、ロモソズマブ 140 mg QM 群、210 mg Q3M 群及び 210 mg QM 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意なベースラインからの増加が認められた（それぞれ p = 0.0030、p = 0.0225 及び p = 0.0490）。6 カ月時点では、ロモソズマブ 140 mg QM 群、210 mg Q3M 群及び 210 mg QM 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意なベースラインからの増加が認められた（それぞれ p < 0.0001、p = 0.0164 及び p < 0.0001）。12 カ月時点では、いずれのロモソズマブ群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な大腿骨頸部 BMD の増加が認められ、ロモソズマブ 140 mg QM 群及び 210 mg QM 群では、ALN 群及び TPTD 群と比較しても統計的に有意な増加が認められた。

表 11　3 カ月、6 カ月及び 12 カ月時点での、DXA による大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（有効性主要解析対象集団）
（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab				
	(N = 50)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 49)	70 mg QM (N = 49)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 48)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 50)
Month 3								
Total hip, n	50	51	48	49	51	48	51	50
LS Mean	-0.4	0.6	0.7	0.4	0.3	1.0	0.8	1.1
95% CI	(-1.0, 0.1)	(0.0, 1.1)	(0.1, 1.2)	(-0.2, 0.9)	(-0.2, 0.8)	(0.4, 1.5)	(0.3, 1.3)	(0.6, 1.6)
Difference from placebo: p-value				0.0298	0.0519	0.0001	0.0009	<0.0001
Difference from ALN: p-value				0.6007	0.4174	0.2450	0.5567	0.1196
Difference from TPTD: p-value				0.4406	0.2894	0.3808	0.7559	0.2040
Femoral neck, n	50	51	48	49	51	48	51	50
LS Mean	-0.2	0.4	1.1	-0.4	0.3	1.3	0.9	0.8
95% CI	(-1.0, 0.6)	(-0.4, 1.2)	(0.3, 1.9)	(-1.2, 0.4)	(-0.5, 1.1)	(0.5, 2.1)	(0.1, 1.7)	(-0.0, 1.6)
Difference from placebo: p-value				0.7358	0.2943	0.0030	0.0225	0.0490
Difference from ALN: p-value				0.1076	0.8129	0.0837	0.3130	0.4866
Difference from TPTD: p-value				0.0039	0.1175	0.6976	0.7314	0.5189
Month 6								
Total hip, n	49	49	48	43	49	47	52	50
LS Mean	-0.6	0.9	0.5	0.5	0.9	2.2	1.1	2.9
95% CI	(-1.2, -0.1)	(0.3, 1.5)	(-0.0, 1.1)	(-0.1, 1.1)	(0.3, 1.5)	(1.7, 2.8)	(0.6, 1.7)	(2.3, 3.4)
Difference from placebo: p-value				0.0061	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN: p-value				0.3398	0.9850	0.0008	0.5177	<0.0001
Difference from TPTD: p-value				0.9189	0.3749	<0.0001	0.1311	<0.0001
Femoral neck, n	49	49	48	43	49	47	52	50
LS Mean	-0.4	0.5	0.5	0.2	0.4	2.1	0.9	1.9
95% CI	(-1.3, 0.4)	(-0.3, 1.4)	(-0.3, 1.3)	(-0.7, 1.1)	(-0.4, 1.3)	(1.3, 3.0)	(0.1, 1.7)	(1.0, 2.7)
Difference from placebo: p-value				0.2574	0.1171	<0.0001	0.0164	<0.0001
Difference from ALN: p-value				0.5889	0.8737	0.0047	0.5105	0.0145
Difference from TPTD: p-value				0.6322	0.9214	0.0044	0.4776	0.0129

Page 1 of 2

Linear mixed effects model with the percent change from baseline to months 3, 6, and 12 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as the independent variables. Data after month 12 are excluded from the models

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CI = confidence intervals; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one post baseline BMD measurement on or prior to month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

Sources: Table 14p-4.6.2 (total hip), Table 14p-4.6.3 (femoral neck)

表 11　3 カ月、6 カ月及び 12 カ月時点での、DXA による大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（有効性主要解析対象集団）
（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab				
	(N = 50)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 49)	70 mg QM (N = 49)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 48)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 50)
Month 12								
Total hip, n	47	47	46	44	49	46	50	49
LS Mean	-0.7	1.9	1.3	1.3	1.3	3.4	1.9	4.1
95% CI	(-1.4, -0.1)	(1.3, 2.6)	(0.7, 2.0)	(0.6, 2.0)	(0.7, 2.0)	(2.7, 4.1)	(1.3, 2.6)	(3.5, 4.8)
Difference from placebo: p-value				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN: p-value				0.1570	0.1899	0.0017	0.9743	<0.0001
Difference from TPTD: p-value				0.9143	0.9745	<0.0001	0.1927	<0.0001
Femoral neck, n	47	47	46	44	49	46	50	49
LS Mean	-1.1	1.2	1.1	0.6	1.8	4.2	1.4	3.7
95% CI	(-2.0, -0.2)	(0.3, 2.1)	(0.2, 2.0)	(-0.3, 1.6)	(0.9, 2.7)	(3.3, 5.1)	(0.5, 2.3)	(2.8, 4.6)
Difference from placebo: p-value				0.0044	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN: p-value				0.3580	0.3410	<0.0001	0.7132	<0.0001
Difference from TPTD: p-value				0.4196	0.2931	<0.0001	0.6372	<0.0001

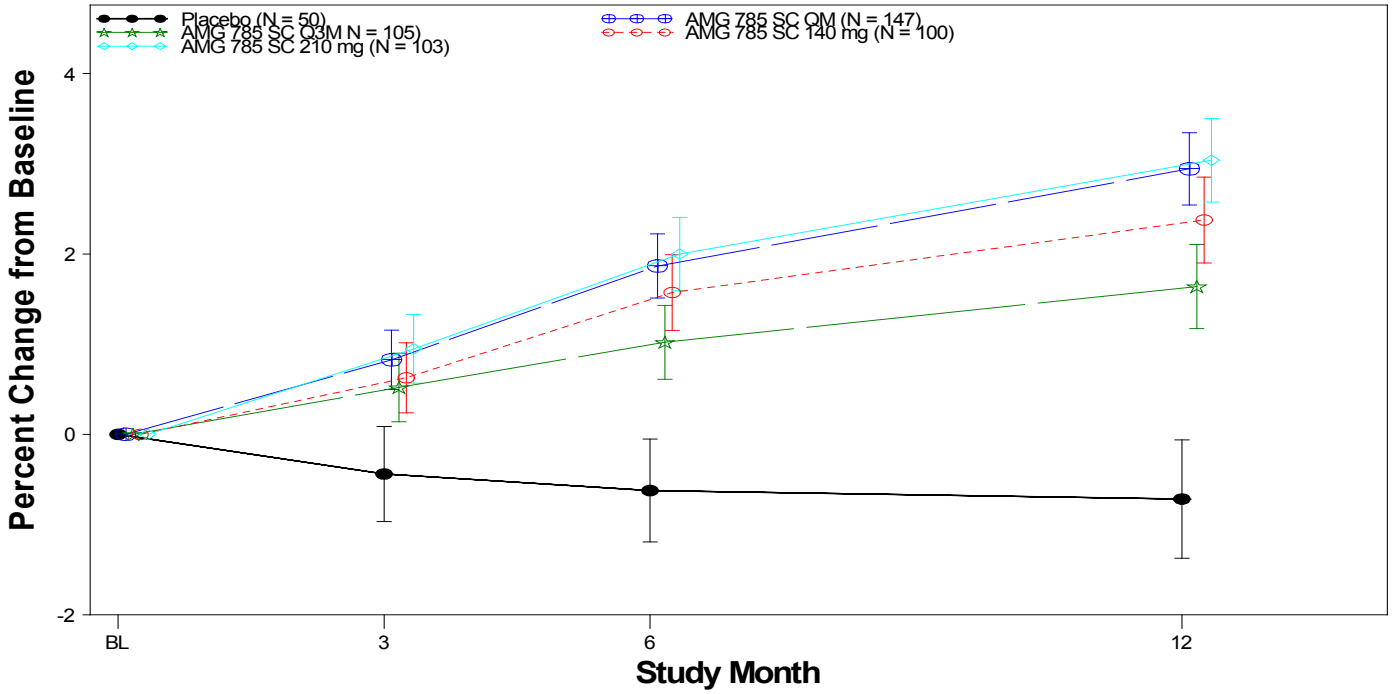
Page 2 of 2

Linear mixed effects model with the percent change from baseline to months 3, 6, and 12 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as the independent variables. Data after month 12 are excluded from the models

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CI = confidence intervals; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one post baseline BMD measurement on or prior to month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

Sources: Table 14p-4.6.2 (total hip), Table 14p-4.6.3 (femoral neck)

図 6　来院日ごとの、DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの平均変化率の推移（95% CI）
（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

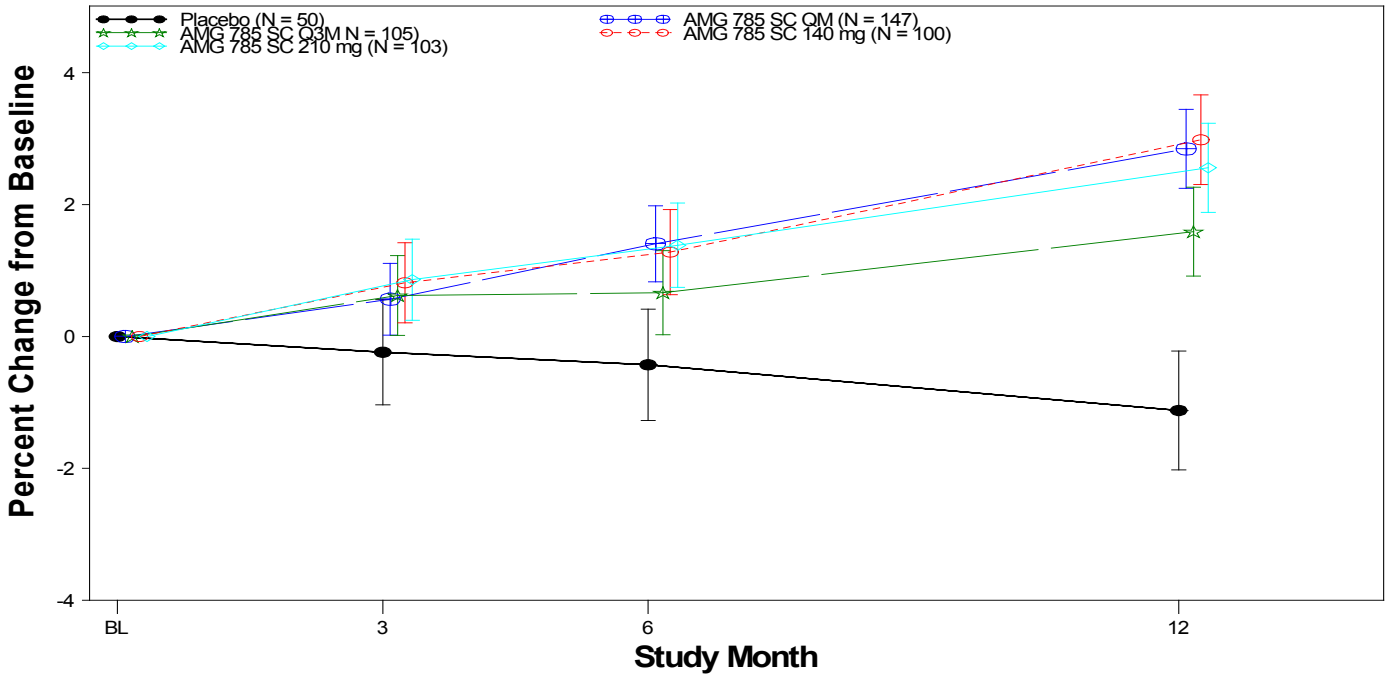


N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one post baseline BMD measurements on or prior to the month 12
Linear mixed effects model with the percent change from baseline to months 3, 6 and 12 in DXA BMD as dependent variable, and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical) and interaction of treatment and visit as the independent variables.
Data after month 12 are excluded from the models

AMG 785 = romosozumab; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BTM measurement on or before month 12; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously

Source: Figure 14p-4.5.2

図 7　来院日ごとの、DXA による大腿骨頸部 BMD のベースラインからの平均変化率の推移（95% CI）
（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）



N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one post baseline BMD measurements on or prior to the month 12
Linear mixed effects model with the percent change from baseline to months 3, 6 and 12 in DXA BMD as dependent variable,
and baseline BMD value, machine type, geographic region, interaction of baseline BMD and machine type, visit, treatment (categorical)
and interaction of treatment and visit as the independent variables.
Data after month 12 are excluded from the models

AMG 785 = romosozumab; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BTM measurement on or before month 12; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously

Source: Figure 14p-4.5.3

2.3.2.2.2　12 カ月時点までの橈骨遠位部 BMD のベースラインからの変化率

プラセボ群との比較で、12 カ月時点の橈骨遠位 1/3 部の BMD のベースラインからの変化率にロモソズマブのいずれの用法・用量においても統計的に有意な変化は認められなかった。

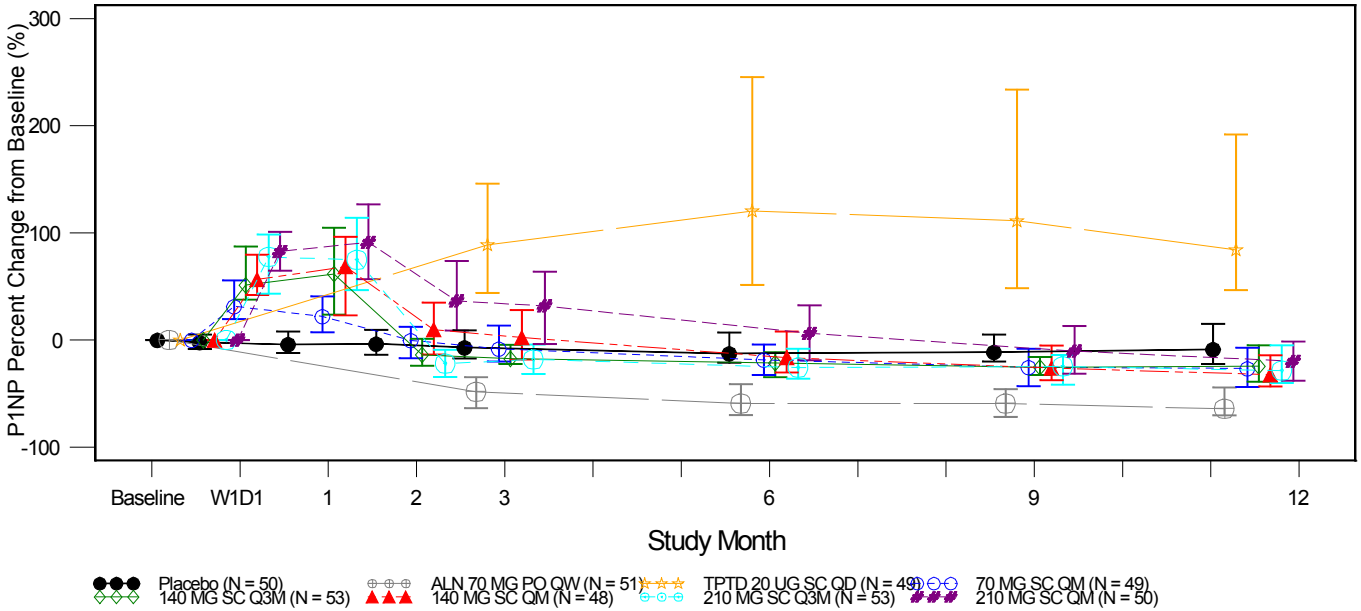
12 カ月時点で、ロモソズマブ 210 mg QM 群の橈骨遠位部 BMD に、プラセボ群又は TPTD 群と比較して統計的に有意なベースラインからの増加が認められた。

2.3.2.3　1 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点における、BTM（P1NP、sCTX、オステオカルシン及び BSAP）のベースラインからの変化率

P1NP のベースラインからの変化率の推移を図 8 に示す。骨形成マーカー（P1NP、オステオカルシン及び BSAP）は、ロモソズマブ群で用量依存的な上昇を示し 1 カ月時点でピークに達したのに対し、プラセボ群では上昇は認められなかった。その後マーカーの値は投与前の値に向けて低下し、9 カ月から 12 カ月の間にベースラインに戻った後、投与継続中はマーカーの値はベースライン値を維持した。

sCTX のベースラインからの変化率の推移を図 9 に示す。sCTX は、すべてのロモソズマブ QM 群で治験開始後ベースラインから低下し 1 カ月時点までに最低値となり、12 カ月時点でもベースライン未満のままであった。

図 8　来院日ごとの、P1NP のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）

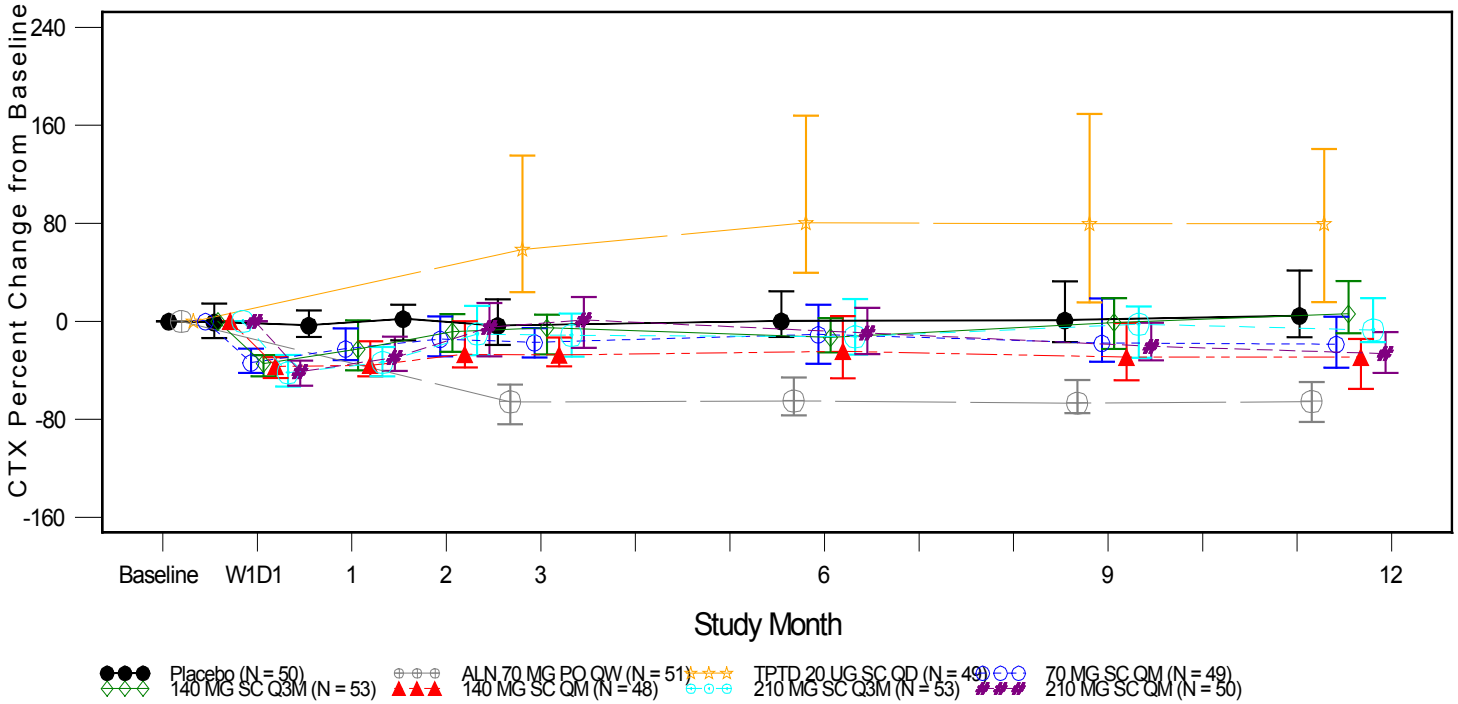


Vertical Lines represent the Inter-Quartile Range.
N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one post baseline BTM measurements on or prior to the month 12
Data after month 12 are excluded.

[redacted]

ALN = alendronate; BTM = bone turnover marker; D = day; N = number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BTM measurement on or before month 12; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide; W = week
Vertical lines represent the interquartile range. Data after month 12 are excluded.
Source: Figure 14p-4.13.5

図 9　来院日ごとの、sCTX のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20060326 試験、12 カ月時［主要解析］）



ALN = alendronate; BTM = bone turnover marker; CTX = type 1 collagen C-telopeptide; D = day; N = number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BTM measurement on or before month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide; W = week
Vertical lines represent the interquartile range. Data after month 12 are excluded.
Source: Figure 14p-4.11.5

2.3.3　有効性の探索的評価項目

2.3.3.1　12 カ月から 24 カ月

2.3.3.1.1　BMD

12 カ月から 24 カ月まで、すべてのロモソズマブ QM 群で、腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の継続的な増加が認められた。増加の程度は、いずれの部位の BMD においても治験開始後最初の 12 カ月間と比較して緩やかであった。24 カ月時点で、腰椎 BMD 及び大腿骨近位部 BMD の増加の程度が最も大きかった群はロモソズマブ 210 mg QM 群であり、大腿骨頸部 BMD の増加の程度が最も大きかったのはロモソズマブ 140 mgQM 群及び 210 mgQM 群であった。

2.3.3.1.2　BTM

すべてのロモソズマブ群で 12 カ月から 24 カ月まで、骨形成マーカーはベースライン付近又はベースライン未満であった。すべてのロモソズマブ QM 群で、sCTX はベースライン付近又はベースライン未満であったが、Q3M 群では 15 カ月以降上昇が認められ、ベースラインより高値となった。

2.3.3.2　24 カ月から 36 カ月：12 カ月間のデノスマブ継続期

2.3.3.2.1　BMD

24 カ月以降、被験者はデノスマブ又はプラセボのいずれかに切り替え 12 カ月間の投与を行った。治験開始後最初の 24 カ月間プラセボを投与された後に、24 カ月時点でプラセボ群に割り付けられ、プラセボをさらに 1 年間投与された被験者では、腰椎 BMD に変化はなかったが、最初の 24 カ月間ロモソズマブを投与され、24 カ月時点でプラセボ群に割り付けられた被験者では、最初の 24 カ月時点まで腰椎 BMD は増加し、その後は減少が認められた。治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブ 70 mg QM 群、140 mg Q3M 群又は 210 mg Q3M 群に割り付けられ、24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与された被験者では、腰椎 BMD は 36 カ月時点までにベースライン又はベースライン付近となった。しかしながら、最初の 24 カ月間にロモソズマブ 140 mg QM 群又は 210 mg QM 群に割り付けられ、24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与された被験者では、腰椎 BMD はベースラインより高値を維持していた（それぞれ 4.3%及び 4.8%）。

24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与された被験者では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のさらなる増加が認められた。

2.3.3.2.2　BTM

デノスマブ群では、最初の 24 カ月間に投与された薬剤及び用量・用法にかかわらず、24 カ月から 36 カ月にかけて P1NP 及び sCTX は共に低下した。プラセボ群では、P1NP は投与期間を通してベースラインに向けて上昇した。プラセボ群の sCTX は上昇を示し 27 カ月時点でベースラインより高値となったが、その後は 36 カ月までベースラインに向けて低下した。

2.3.3.3　36 カ月から 48 カ月：12 カ月間のロモソズマブ再投与期

2.3.3.3.1　BMD

ロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブ 210 mg 群

24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与し、36 カ月から 48 カ月までロモソズマブを投与したときの腰椎 BMD 及び大腿骨近位部 BMD は、治験開始後最初の 12 カ月間でロモソズマブ 210 mg QM を投与したときの BMD と同程度であった。ロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブ 210 mg 群全体では、36 カ月から 48 カ月時点の腰椎 BMD の平均増加率は 13.1%であった（ベースラインからの合計増加率は 15.9%）。治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブ 210 mg QM を投与した後にプラセボに切り替え、その後ロモソズマブ 210 mg QM を再投与した被験者の腰椎 BMD の平均増加率は 12.7%であった（ベースラインからの合計増加率は 17.6%）。

ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブ 210 mg 群

24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与し、36 カ月から 48 カ月までロモソズマブ再投与したときの腰椎 BMD についても増加が認められた。ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブ 210 mg 群全体で、36 カ月から 48 カ月時点の腰椎 BMD の平均増加率は 2.9%であった（ベースラインからの合計増加率は 17.3%）。治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブ 210 mg QM を投与した後にデノスマブに切り替え、その後ロモソズマブ 210 mg QM を再投与した被験者の 36 カ月から 48 カ月時点の腰椎 BMD の平均増加率は 2.8%であった（ベースラインからの合計増加率は 22.1%）。

2.3.3.3.2　BTM

24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与した後にロモソズマブ 210 mg を再投与した被験者の P1NP と sCTX の推移は、治験開始後最初の 12 カ月間にロモソズマブ 210 mg QM を投与したときの推移と同様のパターンを示した。P1NP はロモソズマブの再投与後 1 カ月まで上昇した後、42 カ月までにベースラインに戻り、その後は 48 カ月までベースライン未満であった。sCTX はロモソズマブ初回投与後 1 カ月（37 カ月時点）まで低下した後、39 カ月までにベースラインに戻り、その後は 45 カ月及び 48 カ月時点でベースライン未満に低下した。

24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与した後にロモソズマブを再投与した被験者では、P1NP は徐々に上昇し、42 カ月までにベースラインに到達した後、48 カ月まで上昇しベースラインより高値となった。sCTX は、36 カ月から上昇を示し、48 カ月までにベースラインに到達した。

2.3.3.4　48 カ月から 72 カ月：24 カ月間の追跡期

2.3.3.4.1　BMD

DXA による BMD の変化率を表 12 に示す。48 カ月の実薬治療から無治療に切り替えた被験者では、腰椎 BMD は 72 カ月にかけて減少した。治験開始後最初の 48 カ月間にロモソズマブ 210 mg QM を投与されていた被験者（ロモソズマブ 210 mg QM／デノスマブ／ロモソズマブ群）では、72 カ月時点における 48 カ月時点からの平均変化率は−14.1%であった。しかしながら、72 カ月

時点におけるベースラインからの平均変化率はプラスのままであり、ロモソズマブ 210 mg QM／デノスマブ／ロモソズマブ群で+4.7%、無治療群全体で+4.2%であった。

48 カ月からゾレドロン酸を投与した被験者では、48 カ月時点の腰椎 BMD が 72 カ月時点までおおむね維持され、72 カ月時点における 48 カ月時点からの平均変化率は、ゾレドロン酸に切り替えた被験者全体で−0.8%であった。72 カ月時点におけるベースラインからの平均変化率は全体的にプラスのままであり、ゾレドロン酸群全体（前治療を問わない）で+12.8%であった。

大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD については、無治療群では BMD のパターンが類似しており、72 カ月時点までにベースライン付近又はベースラインに戻った。ゾレドロン酸群では、48 カ月以降の BMD はおおむね維持され、ベースラインから 72 カ月時点までの平均変化率は、前治療にかかわらず全体的にプラスのままであった。

表 12　DXA による腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の変化率（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]	
	Romo 210 mg QM-Dmab-Romo-No Intervention[a] (N = 12)	All (N = 51)	Romo 210 mg QM-Plc-Romo-Zol (N = 17)	All (N = 90)
Lumbar Spine DXA BMD Percent Change (%)				
From Month 48 to Month 72, n	12	50	16	86
Mean (SD)	-14.1 (3.2)	-10.8 (4.6)	-1.3 (4.6)	-0.8 (3.8)
From Baseline to Month 48, n	11	48	15	80
Mean (SD)	22.3 (7.9)	17.3 (7.1)	17.1 (7.3)	14.2 (6.2)
From Baseline to Month 72, n	11	47	14	77
Mean (SD)	4.7 (7.8)	4.2 (6.3)	15.4 (7.2)	12.8 (6.6)
Total Hip DXA BMD Percent Change (%)				
From Month 48 to Month 72, n	12	49	16	86
Mean (SD)	-7.8 (2.8)	-6.4 (3.6)	0.4 (3.8)	0.1 (2.9)
From Baseline to Month 48, n	11	48	15	79
Mean (SD)	7.3 (4.9)	5.2 (3.4)	7.0 (3.8)	4.2 (3.6)
From Baseline to Month 72, n	11	46	14	77
Mean (SD)	-1.3 (3.4)	-1.6 (4.3)	8.2 (5.3)	4.2 (4.8)
Femoral Neck DXA BMD Percent Change (%)				
From Month 48 to Month 72, n	12	49	16	86
Mean (SD)	-6.4 (4.1)	-5.9 (4.4)	-0.6 (5.4)	0.5 (4.0)
From Baseline to Month 48, n	11	48	15	79
Mean (SD)	7.2 (5.2)	5.3 (4.3)	8.4 (6.2)	4.2 (4.9)
From Baseline to Month 72, n	11	46	14	77
Mean (SD)	0.1 (5.4)	-1.2 (4.8)	7.4 (8.6)	4.4 (6.1)

BMD = bone mineral density; Dmab = denosumab; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects enrolled in the follow-on phase; n = number of subjects with observed data; Q3M = every 3 months; QM = every month; Plc = placebo; Romo = romosozumab; SD = standard deviation; Zol = zoledronic acid

[a] Treatment group for the 24-month follow-on phase (month 48 to month 72)

Source: Table 7-6; Table 7-7; Table 14t-4.6.4.1; Table 14t-4.9.4.5; Table 14t-4.6.5.1; Table 14t-4.9.5.5; Table 14t-4.11.4.1; Table 14t-4.14.4.5; Table 14t-4.11.5.1; Table 14t-4.14.5.5

2.3.3.4.2 BTM

P1NP

48 カ月時点で実薬治療から無治療に切り替えた被験者では、骨形成マーカーの P1NP は 72 カ月にかけて低下した。前治療がロモソズマブ 210 mg QM／デノスマブ／ロモソズマブであった被験者の、48 カ月から 72 カ月の変化率の中央値は−3.2%であった（無治療群全体では−30.0%）。

48 カ月時点でゾレドロン酸に切り替えた被験者では、ゾレドロン酸群全体（前治療を問わない）の P1NP は 72 カ月にかけて低下し、48 カ月から 72 カ月時点の変化率の中央値は−26.7%、ベースラインから 72 カ月時点の変化率の中央値は−33.9%であった。

骨形成マーカーのオステオカルシン及び BSAP の推移は、P1NP と類似していた。

sCTX

ロモソズマブ（用量は問わない）／デノスマブ／ロモソズマブの投与を受けた後に 48 カ月から無治療に切り替えた被験者では、骨吸収マーカーである sCTX は、48 カ月時点ではベースライン付近であったが、51 カ月で上昇を示し、その後 72 カ月にかけて低下した。ベースラインから 72 カ月時点の変化率の中央値は、前治療がロモソズマブ 210 mg QM／デノスマブ／ロモソズマブであった被験者が+59.1%、無治療群全体では+22.5%であった。

48 カ月時点でゾレドロン酸に切り替えた被験者では、sCTX はベースライン未満に低下し 51 カ月時点で最低値となったが、その後ベースラインに向けて上昇した。ゾレドロン酸群全体でのベースラインから 72 カ月時点の変化率の中央値は−16.1%であった。

2.4 薬物動態の結果

ロモソズマブ血清中濃度の時間推移を図 10、図 11 及び図 12 に示す。

Day 1 から 24 カ月（24 カ月間のロモソズマブ初期投与期）

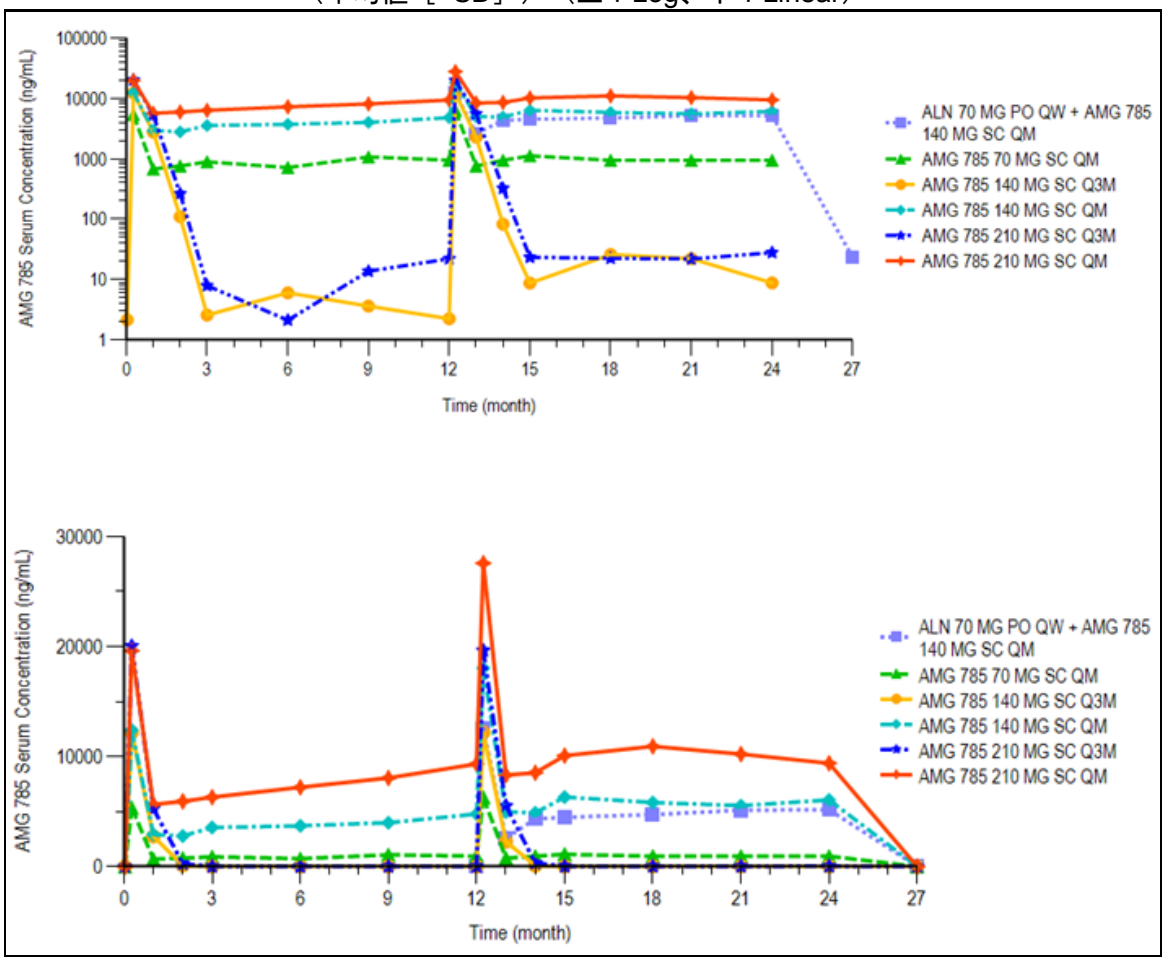
治験開始後最初の 24 カ月間のロモソズマブ初期投与期において、ロモソズマブの最高血清中濃度は、ロモソズマブの初回投与後及び 12 回目の投与後に用量比例的に増加（70 mg から 210 mg で 3 倍に増加）した。トラフ値（C_{trough}）は用量比以上の増加を示した。12 カ月及び 24 カ月時点のロモソズマブ 210 mg QM 群の C_{trough} の平均値は、いずれもロモソズマブ 70 mg QM 群の 10 倍であった。ロモソズマブ Q3M 群では、トラフ値測定時点の濃度は定量下限以下であり、ほとんど蓄積しないことが示唆された。治験開始後最初の 1 年間に ALN を投与された群と、ロモソズマブ 140 mg QM を 24 カ月間投与された群の、ロモソズマブ 140 mg QM 初回投与後の平均最高濃度は類似しており、ロモソズマブ 140 mg を 12 回投与した後の C_{trough} の平均値も同程度であった。

24 カ月から 36 カ月（12 カ月間のデノスマブ継続期）及び 36 カ月から 48 カ月（12 カ月間のロモソズマブ再投与期）

デノスマブ継続期にデノスマブ又はプラセボを 12 カ月間投与した後、36 カ月から 48 カ月まですべての被験者にロモソズマブ 210 mg QM を投与した。その結果、36 カ月から 48 カ月のロモソズマ

ブの曝露量は、前治療にかかわらず同程度であった。治験開始後最初の 24 カ月間と 36 カ月から 48 カ月にロモソズマブ 210 mg QM を投与された被験者では、最初の 24 カ月間と再投与期の定常状態の C_{trough} 平均値は、24 カ月から 36 カ月にデノスマブ又はプラセボのいずれを投与されたかにかかわらず同程度であった。

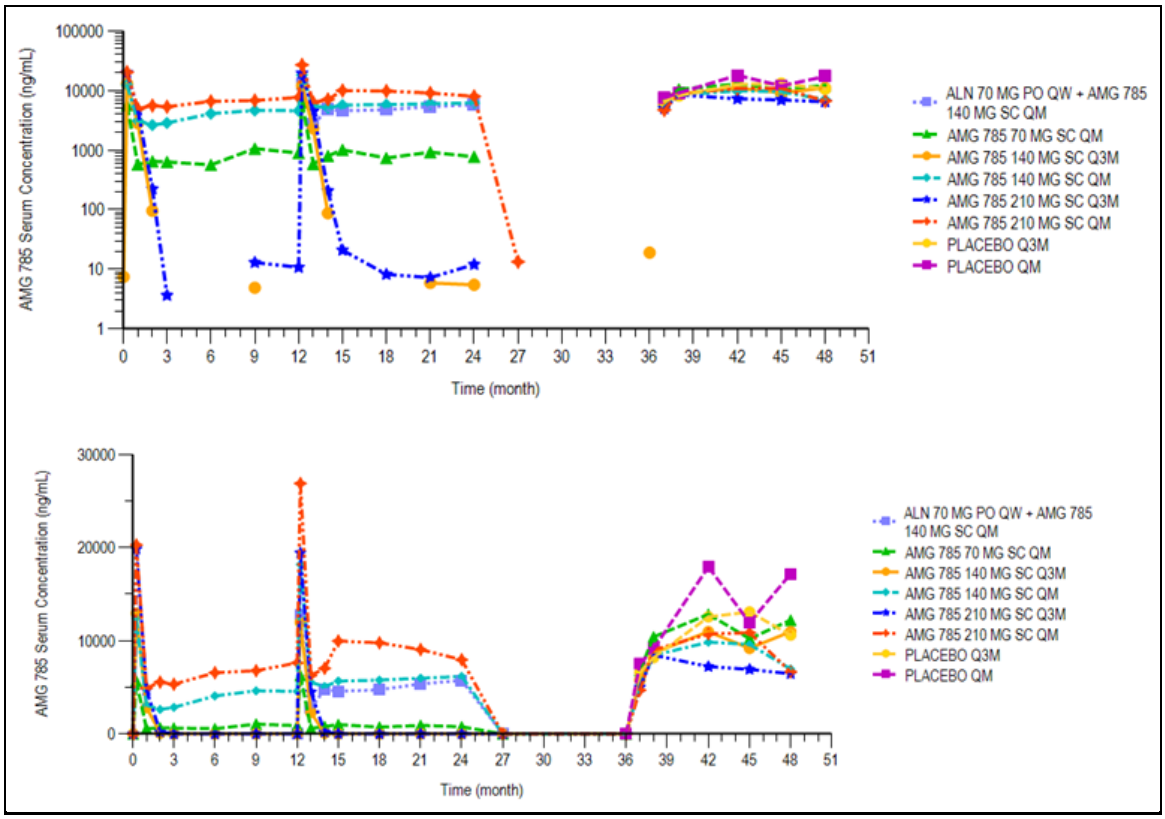
図 10　24 カ月間のロモソズマブ初期投与期のロモソズマブ血清中濃度の時間推移（平均値［+SD］）（上：Log、下：Linear）



ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; PO = orally; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; SD = standard deviation
Source: PKS/20060326/Base Scenario (v.44)

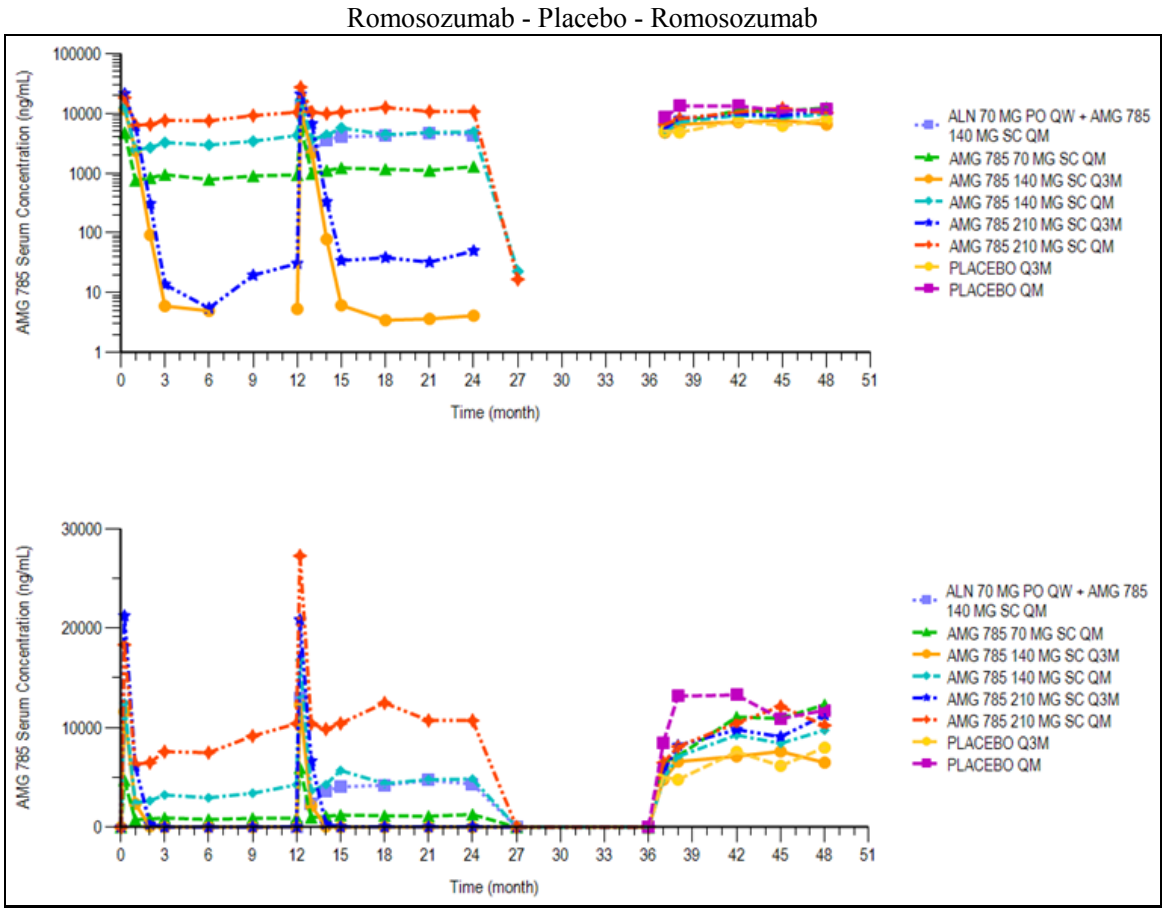
図 11　24 カ月間のロモソズマブ初期投与期、12 カ月間のデノスマブ継続期（デノスマブ）及び 12 カ月間のロモソズマブ再投与期の、ロモソズマブ血清中濃度の時間推移（平均値［+SD］）（上：Log、下：Linear）

Romosozumab - Denosumab - Romosozumab



ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; PO = orally; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; SD = standard deviation
Source: PKS/20060326/Base Scenario (v.44)

図 12　24 カ月間のロモソズマブ初期投与期、12 カ月間のデノスマブ継続期（プラセボ）及び 12 カ月間のロモソズマブ再投与期の、ロモソズマブ血清中濃度の時間推移（平均値［+SD］）（上：Log、下：Linear）



ALN = alendronate; AMG 785 = romosozumab; PO = orally; QM = every month; Q3M = every 3 months; SC = subcutaneously; SD = standard deviation
Source: PKS/20060326/Base Scenario (v.44)

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

有害事象のコード化に用いた MedDRA のバージョンは、12 カ月時点が MedDRA 13.1 版、24 カ月時点が 15.0 版、36 カ月時点が 15.1 版、48 カ月時点が 16.1 版、72 カ月時点が 18.1 版である。

なお、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（表 28）には 19.0 版を用いた。

2.5.1.1.1　24 カ月まで

最終解析時の 24 カ月時点の有害事象の要約を表 13 に示し、有害事象の一覧を治験総括報告書 補遺 Table 14t-6.200.3.1 に示す。有害事象発現率は、ロモソズマブ群全体で 96.1%、プラセボ群で 96.0%であった。

中間解析時点での 24 カ月時点までに有害事象が認められた被験者の割合は、ロモソズマブ群全体とプラセボ群でほぼ同じであった（ロモソズマブ群全体：96.1%、プラセボ群：96.0%）。ロモソズマブ群において、有害事象の発現率に用量依存性は認められなかった（ロモソズマブ群の発現率：92%～100%）。

24 カ月時点までの有害事象で、プラセボ群と比較してロモソズマブ群全体のほうが発現率が高く（発現率の差 5%以上）、かつロモソズマブ群全体で発現率が 10%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群全体：29.4%、プラセボ群：24.0%、以下同順）、四肢痛（14.5%、8.0%）、及び尿路感染（11.0%、6.0%）であった。また、注射部位疼痛はプラセボ群と比較してロモソズマブ群全体のほうが発現率が高かった（7.8%、0.0%）。

有害事象の発現率とロモソズマブの用量又は用法の間に、明らかな傾向は認められなかった。

表 13　有害事象の要約（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
All treatment-emergent adverse events	28 (93.3)	20 (100.0)	48 (96.0)	50 (98.0)	50 (100.0)	48 (92.3)	46 (93.9)	53 (100.0)	48 (94.1)	245 (96.1)
Serious adverse events	5 (16.7)	4 (20.0)	9 (18.0)	8 (15.7)	9 (18.0)	8 (15.4)	8 (16.3)	6 (11.3)	7 (13.7)	38 (14.9)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	4 (7.8)	3 (6.0)	3 (5.8)	3 (6.1)	1 (1.9)	3 (5.9)	13 (5.1)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse event started on or before the end of the first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens
[b] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product



表 13　有害事象の要約（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[b]	6 (20.0)	1 (5.0)	7 (14.0)	11 (21.6)	18 (36.0)	10 (19.2)	20 (40.8)	10 (18.9)	8 (15.7)	66 (25.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse event started on or before the end of the first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens
[b] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product



2.5.1.1.2 24 カ月から 36 カ月

最終解析時の 24 カ月から 36 カ月の有害事象の要約を表 14 に示す。24 カ月から 36 カ月の有害事象発現率は、デノスマブ群全体で 79.2%、プラセボ群全体で 74.8%であった。

中間解析時点では、デノスマブ群全体で発現率が 10%以上であった有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」「筋骨格系および結合組織障害」「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」であった。これらの器官別大分類に属する有害事象の発現率は、デノスマブ群全体とプラセボ群全体でほぼ同じであった。

24 カ月から 36 カ月のデノスマブ継続期に、デノスマブ群の 4 例（3.2%）及びプラセボ群の 5 例（3.9%）に骨折（手、足、頭骨、顔面及び歯を除く）が認められた。これらの 9 例中 7 例は治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブ群に割り付けられており、2 例は ALN／ロモソズマブ群に割り付けられていた。これらの骨折イベントはいずれも、治験担当医師により治験薬と関連がないと判断され、治験薬投与中止又は治験の中止に至った事象もなかった。

表 14　有害事象の要約（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	Placebo[a]		ALN PO/AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
All treatment-emergent adverse events	15 (83.3)	15 (88.2)	13 (68.4)	15 (78.9)	67 (74.4)	69 (77.5)	95 (74.8)	99 (79.2)
Serious adverse events	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	8 (9.0)	7 (5.5)	9 (7.2)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[c]	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (2.4)	5 (4.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase
Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase
[a] Randomized treatment group up to Month 24
[b] Randomized treatment group for the extension phase
[c] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

[redacted]

2.5.1.1.3 36 カ月から 48 カ月

本項では、治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブを投与し、24 カ月から 36 カ月までプラセボ又はデノスマブを投与した後に、36 カ月から 48 カ月までロモソズマブを再投与された被験者 140 例を分母として発現率を算出し、これらの被験者を「ロモソズマブ群」と表記した。また、前治療にかかわらず 36 カ月から 48 カ月にロモソズマブを 1 回以上投与された被験者 167 例を分母とした発現率についても算出し、これらの被験者を「全投与群」と表記した。なお、発現率はロモソズマブ再投与期に発現した有害事象に基づき算出した。

最終解析時の 36 カ月から 48 カ月の有害事象の要約を表 15 に示す。36 カ月から 48 カ月の有害事象の発現率は、全投与群で 85.0%であった。

中間解析時点での全投与群で発現率が 20%以上であった有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（44.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（34.1%）及び「胃腸障害」（20.4%）であった。全投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（14.4%）、インフルエンザ（10.2%）、背部痛（9.6%）、関節痛（9.0%）、高血圧（7.2%）並びに下痢及び四肢痛（各 5.4%）であった。有害事象の一覧は表 19 に示す。

表 15　有害事象の要約（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
All treatment-emergent adverse events	12 (100.0)	12 (80.0)	24 (88.9)	60 (83.3)	58 (85.3)	118 (84.3)	142 (85.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	4 (5.6)	3 (4.4)	7 (5.0)	8 (4.8)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	5 (3.0)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	5 (3.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)
[d] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product



表 15　有害事象の要約（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[d]	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (11.1)	10 (13.9)	9 (13.2)	19 (13.6)	22 (13.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
Leading to discontinuation from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)
[d] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product



2.5.1.1.4 追跡期

追跡期の有害事象の要約を表 16 に示す。有害事象が認められた被験者の割合は、無治療群に割り当てられた被験者が 72.5%（ゾレドロン酸群に割り当てられたが治験薬を投与されなかった被験者は含まない）、ゾレドロン酸群が 83.9%であった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、無治療群が 15.7%、ゾレドロン酸群が 13.8%であった。いずれの群においても、治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

ゾレドロン酸群では、治験薬と関連のある有害事象を発現した被験者は 33 例（37.9%）、治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者は 1 例（1.1%）であった。治験薬と関連のある有害事象により死亡した被験者はおらず、治験薬投与中止又は治験の中止に至った治験薬と関連のある有害事象を発現した被験者はいなかった。ゾレドロン酸群で発現率が 3%超であった治験薬と関連のある有害事象は、インフルエンザ様疾患（13.8%）、インフルエンザ（5.7%）、筋肉痛（10.3%）及び関節痛（3.4%）であった。

無治療群に割り当てられた被験者のうち 1 例（2.0%）が有害事象により死亡したが、治験薬と関連がないと判断された。

ゾレドロン酸群で発現率が 10%以上であった有害事象は、インフルエンザ様疾患（ゾレドロン酸群：16.1%、無治療群：0%、以下同順）、インフルエンザ（12.6%、2.0%）、筋肉痛（13.8%、0%）、関節痛（12.6%、3.9%）及び鼻咽頭炎（11.5%、7.8%）であった。無治療群で発現率が高かった有害事象は、尿路感染（無治療群：11.8%、ゾレドロン酸群：2.3%、以下同順）、鼻咽頭炎（7.8%、11.5%）、変形性関節症（7.8%、8.0%）、処置による疼痛（7.8%、3.4%）、咳嗽（5.9%、8.0%）及び気管支炎（5.9%、6.9%）であった。

表 16　有害事象の要約（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
	Romo/Dmab-Romo/No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo/Plc/Romo/No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc/Plc/Romo/Zol (N = 11) n (%)	Plc/Dmab/Romo/Zol (N = 12) n (%)	Romo/Plc/Romo/Zol (N = 56) n (%)	Romo/Dmab/Romo/Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
All TEAEs	37 (72.5)	1 (33.3)	10 (90.9)	8 (66.7)	48 (85.7)	7 (87.5)	73 (83.9)
Serious AEs	8 (15.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	9 (16.1)	1 (12.5)	12 (13.8)
Leading to disc. of IP	---	---	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to disc. from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal AEs	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related TEAEs[d]	---		4 (36.4)	5 (41.7)	23 (41.1)	1 (12.5)	33 (37.9)
Serious AEs	---		0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Leading to disc. of IP	---		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to disc. from study	---		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal AEs	---		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; Dmab = denosumab; disc. = discontinuation; IP = investigational product; Plc = placebo; QM = every month; Q3M = every 3 months; Romo = romosozumab; TEAE = treatment-emergent adverse event; Zol = zoledronic acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the follow-on phase and did not receive at least 1 dose of ZOL.
For ZOL group, N = Number of subjects enrolled in the follow-on phase and received at least 1 dose of ZOL; n = Number of subjects reporting at least 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase

[a] Treatment group for the 24-month follow-on phase (month 48 to month 72). Treatment for: Baseline to month 24 - month 24 to month 36 - month 36 to month 48 - month 48 to month 72

[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] who were randomized to romosozumab 70 mg QM, 210 mg QM, 70 mg QM, 210 mg Q3M, respectively, in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.

[c] Subjects were allocated to ZOL group but did not receive ZOL

[d] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.

Source: Table 14t-6.1.4.5

2.5.1.2　全有害事象

2.5.1.2.1　24 カ月まで

24 カ月時点までに発現した有害事象を表 17 に示す（器官別大分類及び基本語別）。

表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
有害事象発現例	28 (93.3)	20 (100.0)	48 (96.0)	50 (98.0)	50 (100.0)	48 (92.3)	46 (93.9)	53 (100.0)	48 (94.1)	245 (96.1)
感染症および寄生虫症	21 (70.0)	10 (50.0)	31 (62.0)	39 (76.5)	41 (82.0)	28 (53.8)	38 (77.6)	33 (62.3)	36 (70.6)	176 (69.0)
鼻咽頭炎	8 (26.7)	4 (20.0)	12 (24.0)	10 (19.6)	20 (40.0)	14 (26.9)	17 (34.7)	10 (18.9)	14 (27.5)	75 (29.4)
尿路感染	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	7 (13.7)	5 (10.0)	4 (7.7)	4 (8.2)	9 (17.0)	6 (11.8)	28 (11.0)
インフルエンザ	5 (16.7)	3 (15.0)	8 (16.0)	10 (19.6)	7 (14.0)	3 (5.8)	4 (8.2)	5 (9.4)	8 (15.7)	27 (10.6)
副鼻腔炎	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	3 (5.9)	7 (14.0)	2 (3.8)	4 (8.2)	6 (11.3)	7 (13.7)	26 (10.2)
胃腸炎	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	4 (7.8)	4 (8.0)	2 (3.8)	4 (8.2)	5 (9.4)	9 (17.6)	24 (9.4)
気管支炎	2 (6.7)	2 (10.0)	4 (8.0)	7 (13.7)	6 (12.0)	5 (9.6)	5 (10.2)	3 (5.7)	4 (7.8)	23 (9.0)
上気道感染	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (5.9)	7 (14.0)	3 (5.8)	3 (6.1)	2 (3.8)	8 (15.7)	23 (9.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	6 (12.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (5.7)	0 (0.0)	12 (4.7)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	2 (3.8)	2 (3.9)	10 (3.9)
肺炎	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (3.8)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.9)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (1.9)	3 (5.9)	8 (3.1)
帯状疱疹	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	6 (2.4)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.4)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	5 (2.0)
耳感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.7)	0 (0.0)	4 (1.6)
喉頭炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.6)
結膜炎	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
限局性感染	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
口腔ヘルペス	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
歯感染	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
外陰腟真菌感染	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
腸管膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
異型肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
角膜膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
眼感染	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルペス眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染性皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
真菌性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
マイコバクテリウム・カンサシイ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
レジオネラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
前庭神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰部膣カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
創傷感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
感染性皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨膜炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo QM (N = 30) n (%)	Placebo Q3M (N = 20) n (%)	Placebo Total (N = 50) n (%)	ALN PO/AMG 785 70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	AMG 785 SC 70 mg QM (N = 50) n (%)	AMG 785 SC 140 mg Q3M (N = 52) n (%)	AMG 785 SC 140 mg QM (N = 49) n (%)	AMG 785 SC 210 mg Q3M (N = 53) n (%)	AMG 785 SC 210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
歯周炎	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵管炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	21 (70.0)	9 (45.0)	30 (60.0)	32 (62.7)	29 (58.0)	31 (59.6)	28 (57.1)	28 (52.8)	27 (52.9)	143 (56.1)
背部痛	7 (23.3)	2 (10.0)	9 (18.0)	12 (23.5)	8 (16.0)	8 (15.4)	12 (24.5)	9 (17.0)	5 (9.8)	42 (16.5)
関節痛	8 (26.7)	3 (15.0)	11 (22.0)	11 (21.6)	10 (20.0)	8 (15.4)	6 (12.2)	9 (17.0)	6 (11.8)	39 (15.3)
四肢痛	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (8.0)	3 (5.9)	12 (24.0)	8 (15.4)	6 (12.2)	5 (9.4)	6 (11.8)	37 (14.5)
変形性関節症	5 (16.7)	1 (5.0)	6 (12.0)	5 (9.8)	2 (4.0)	7 (13.5)	4 (8.2)	6 (11.3)	1 (2.0)	20 (7.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
筋骨格痛	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (5.9)	8 (16.0)	3 (5.8)	2 (4.1)	4 (7.5)	2 (3.9)	19 (7.5)
頚部痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	2 (4.0)	2 (3.8)	2 (4.1)	1 (1.9)	4 (7.8)	11 (4.3)
筋痙縮	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.7)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	9 (3.5)
筋肉痛	4 (13.3)	2 (10.0)	6 (12.0)	3 (5.9)	3 (6.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	8 (3.1)
腱炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	2 (3.8)	1 (2.0)	8 (3.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	6 (2.4)
筋骨格系胸痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	5 (2.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (6.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
外骨腫	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
尾骨痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
滑液包炎	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
軟骨石灰化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
関節硬直	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (0.8)
脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
滑液嚢腫	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
軟骨疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
顎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節腫脹	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中足骨痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上肢腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
軟骨軟化症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足変形	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝関節変形	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
胃腸障害	14 (46.7)	9 (45.0)	23 (46.0)	20 (39.2)	27 (54.0)	17 (32.7)	19 (38.8)	22 (41.5)	20 (39.2)	105 (41.2)
便秘	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (7.8)	6 (12.0)	3 (5.8)	5 (10.2)	5 (9.4)	2 (3.9)	21 (8.2)
悪心	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	9 (18.0)	2 (3.8)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	16 (6.3)
消化不良	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	3 (5.9)	6 (12.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	5 (9.4)	3 (5.9)	15 (5.9)
下痢	3 (10.0)	2 (10.0)	5 (10.0)	3 (5.9)	5 (10.0)	3 (5.8)	4 (8.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	14 (5.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	4 (8.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (7.8)	13 (5.1)
上腹部痛	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	4 (7.8)	4 (8.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (5.7)	3 (5.9)	13 (5.1)
嘔吐	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	6 (12.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	11 (4.3)
胃炎	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	7 (2.7)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (2.0)
下腹部痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	5 (2.0)
痔核	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (2.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (2.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.6)
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.6)
憩室	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.2)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
大腸ポリープ	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
歯痛	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (0.8)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
大腸炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
腸憩室	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (0.8)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (0.8)
空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯垢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
消化管壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
弛緩歯	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
非感染性歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食道痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口内丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
スピゲリウスヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
バレット食道	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液管閉塞	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (30.0)	3 (15.0)	12 (24.0)	17 (33.3)	25 (50.0)	10 (19.2)	25 (51.0)	16 (30.2)	12 (23.5)	88 (34.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (8.0)	3 (5.8)	5 (10.2)	5 (9.4)	3 (5.9)	20 (7.8)
疲労	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	6 (11.8)	6 (12.0)	1 (1.9)	7 (14.3)	1 (1.9)	2 (3.9)	17 (6.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (5.9)	8 (3.1)
注射部位内出血	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (1.9)	4 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.1)
注射部位紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	7 (2.7)
末梢性浮腫	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (5.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	7 (2.7)
発熱	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	6 (2.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	5 (2.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (1.6)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
無力症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
適用部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
炎症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
ワクチン接種部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ワクチン接種部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嚢胞破裂	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (40.0)	4 (20.0)	16 (32.0)	14 (27.5)	18 (36.0)	18 (34.6)	13 (26.5)	10 (18.9)	18 (35.3)	77 (30.2)
転倒	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	7 (13.7)	4 (8.0)	3 (5.8)	7 (14.3)	3 (5.7)	4 (7.8)	21 (8.2)
処置による疼痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	4 (8.0)	6 (11.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (7.8)	15 (5.9)
挫傷	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (3.9)	4 (8.0)	5 (9.6)	3 (6.1)	1 (1.9)	1 (2.0)	14 (5.5)
裂傷	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)
靭帯捻挫	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	5 (2.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	5 (2.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (1.6)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
橈骨骨折	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (1.6)
処置後血腫	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
処置後挫傷	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
皮膚擦過傷	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (0.8)
熱傷	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
創傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
軟骨損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢圧挫損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
半月板損傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
急性高山病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置後出血	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
術後イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置による低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
節足動物咬傷	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
神経系障害	7 (23.3)	8 (40.0)	15 (30.0)	19 (37.3)	15 (30.0)	19 (36.5)	14 (28.6)	16 (30.2)	12 (23.5)	76 (29.8)
頭痛	5 (16.7)	3 (15.0)	8 (16.0)	6 (11.8)	5 (10.0)	8 (15.4)	3 (6.1)	4 (7.5)	7 (13.7)	27 (10.6)
浮動性めまい	3 (10.0)	2 (10.0)	5 (10.0)	4 (7.8)	4 (8.0)	6 (11.5)	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (7.8)	17 (6.7)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	5 (10.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	5 (9.4)	0 (0.0)	14 (5.5)
錯感覚	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	8 (3.1)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (2.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
健忘	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
複合性局所疼痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
本態性振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
不全片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
声帯麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
頚動脈閉塞	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
昏睡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (20.0)	2 (10.0)	8 (16.0)	9 (17.6)	14 (28.0)	9 (17.3)	11 (22.4)	8 (15.1)	13 (25.5)	55 (21.6)
咳嗽	3 (10.0)	1 (5.0)	4 (8.0)	6 (11.8)	8 (16.0)	5 (9.6)	8 (16.3)	3 (5.7)	8 (15.7)	32 (12.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (1.6)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (1.6)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
息詰まり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
血管障害	3 (10.0)	3 (15.0)	6 (12.0)	4 (7.8)	11 (22.0)	10 (19.2)	12 (24.5)	10 (18.9)	8 (15.7)	51 (20.0)
高血圧	1 (3.3)	3 (15.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	4 (7.7)	6 (12.2)	4 (7.5)	4 (7.8)	22 (8.6)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	3 (6.1)	1 (1.9)	2 (3.9)	9 (3.5)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	7 (2.7)
ほてり	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	5 (2.0)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大動脈硬化症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (26.7)	1 (5.0)	9 (18.0)	5 (9.8)	16 (32.0)	7 (13.5)	10 (20.4)	8 (15.1)	9 (17.6)	50 (19.6)
そう痒症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	4 (8.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	9 (3.5)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	8 (3.1)
発疹	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.9)	7 (2.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (2.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
皮膚病変	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
そう痒性皮疹	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
寝汗	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
手掌紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑性皮疹	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
酒さ	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
環状肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
皮膚腫瘤	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	4 (7.8)	7 (14.0)	4 (7.7)	5 (10.2)	9 (17.0)	5 (9.8)	30 (11.8)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	5 (9.4)	0 (0.0)	10 (3.9)
眼乾燥	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (1.6)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.2)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
角膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
後天性涙腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼の炎症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑線維症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (13.3)	2 (10.0)	6 (12.0)	6 (11.8)	7 (14.0)	6 (11.5)	5 (10.2)	3 (5.7)	7 (13.7)	28 (11.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
高コレステロール血症	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	3 (5.9)	3 (6.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (1.9)	4 (7.8)	12 (4.7)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
脱水	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痛風	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
中心性肥満	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (7.7)	4 (8.2)	5 (9.4)	5 (9.8)	22 (8.6)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	2 (4.1)	3 (5.7)	5 (9.8)	13 (5.1)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.6)
頭位性回転性めまい	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
耳垢分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
中耳滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乗物酔い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	7 (13.7)	9 (18.0)	3 (5.8)	3 (6.1)	3 (5.7)	3 (5.9)	21 (8.2)
不安	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	6 (2.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	4 (8.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)
うつ病	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	5 (2.0)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	6 (20.0)	1 (5.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	3 (5.8)	4 (8.2)	3 (5.7)	5 (9.8)	18 (7.1)
体重減少	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (5.9)	6 (2.4)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.2)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
心雑音	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ビタミン B12 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈拍欠損	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
心臓障害	4 (13.3)	1 (5.0)	5 (10.0)	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (5.8)	8 (16.3)	3 (5.7)	2 (3.9)	17 (6.7)
動悸	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (1.9)	1 (2.0)	6 (2.4)
不整脈	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
狭心症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心不全	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心タンポナーデ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
頻脈	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
僧帽弁狭窄症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	2 (3.9)	6 (12.0)	2 (3.8)	3 (6.1)	4 (7.5)	2 (3.9)	17 (6.7)
抜歯	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
大動脈バイパス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
人工乳房移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
バニオン手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
半月板手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳介形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
副鼻腔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
皮膚新生物切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
縫合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯内療法	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo QM (N = 30) n (%)	Placebo Q3M (N = 20) n (%)	Placebo Total (N = 50) n (%)	ALN PO/AMG 785 70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	AMG 785 SC 70 mg QM (N = 50) n (%)	AMG 785 SC 140 mg Q3M (N = 52) n (%)	AMG 785 SC 140 mg QM (N = 49) n (%)	AMG 785 SC 210 mg Q3M (N = 53) n (%)	AMG 785 SC 210 mg QM (N = 51) n (%)	AMG 785 SC Total[a] (N = 255) n (%)
眼瞼手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (10.0)	3 (15.0)	6 (12.0)	4 (7.8)	2 (4.0)	2 (3.8)	4 (8.2)	4 (7.5)	3 (5.9)	15 (5.9)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
急性リンパ性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
腎膨大細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
甲状腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓血管腫	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ホジキンリンパ腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	4 (7.8)	5 (10.0)	3 (5.8)	3 (6.1)	2 (3.8)	2 (3.9)	15 (5.9)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カルシウム尿症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
尿管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿失禁	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (7.8)	3 (6.0)	5 (9.6)	3 (6.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	13 (5.1)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (3.8)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	8 (3.1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
アトピー	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食品添加物に対する反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
家塵アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	6 (11.8)	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	4 (7.5)	0 (0.0)	12 (4.7)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
膀胱瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
乳房石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
性交困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
会陰痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
萎縮性外陰腟炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
子宮瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣脱	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	4 (7.5)	3 (5.9)	11 (4.3)
貧血	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.9)	6 (2.4)
出血性素因	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
リンパ節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
脾肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	3 (5.7)	2 (3.9)	10 (3.9)
胆石症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.6)
胆道仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
胆管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



表 17　24 カ月時点までに発現した有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC				
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
家庭内ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens



2.5.1.2.2 24 カ月から 36 カ月

24～36 カ月時点までに発現した有害事象を表 18 に示す（器官別大分類及び基本語別）。

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
有害事象発現例	15 (83.3)	15 (88.2)	13 (68.4)	15 (78.9)	68 (75.6)	69 (77.5)	96 (75.6)	99 (79.2)
感染症および寄生虫症	6 (33.3)	9 (52.9)	6 (31.6)	9 (47.4)	31 (34.4)	31 (34.8)	43 (33.9)	49 (39.2)
鼻咽頭炎	1 (5.6)	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (21.1)	7 (7.8)	10 (11.2)	11 (8.7)	15 (12.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	3 (3.4)	4 (3.1)	4 (3.2)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	5 (5.6)	1 (1.1)	5 (3.9)	3 (2.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.2)	4 (4.5)	2 (1.6)	6 (4.8)
尿路感染	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (5.6)	1 (1.1)	6 (4.7)	2 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)	2 (1.6)	3 (2.4)
胃腸炎	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (2.4)	2 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.6)	3 (2.4)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
ボレリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肺炎	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (3.1)	1 (0.8)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
上気道感染	1 (5.6)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
憩室炎	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
遊走性紅斑	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）								
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
気道感染	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
前庭神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)	2 (11.8)	4 (21.1)	9 (47.4)	16 (17.8)	20 (22.5)	23 (18.1)	31 (24.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
関節痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (3.3)	4 (4.5)	5 (3.9)	7 (5.6)
背部痛	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (1.1)	4 (4.5)	3 (2.4)	7 (5.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)	3 (2.4)	3 (2.4)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.5)	1 (0.8)	4 (3.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.4)
筋骨格痛	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.6)	3 (2.4)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (4.0)
骨嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
単径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
椎間板変性症	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (22.2)	1 (5.9)	4 (21.1)	3 (15.8)	12 (13.3)	16 (18.0)	20 (15.7)	20 (16.0)
転倒	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (3.3)	4 (4.5)	5 (3.9)	5 (4.0)
処置による疼痛	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (3.1)	1 (0.8)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.6)	2 (1.6)
軟骨損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.6)	2 (1.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
眼外傷	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
足骨折	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
靱帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	2 (11.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	6 (6.7)	7 (7.9)	8 (6.3)	10 (8.0)
咳嗽	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (3.3)	4 (4.5)	4 (3.1)	5 (4.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）								
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
気管支拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	4 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	2 (11.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (4.4)	9 (10.1)	8 (6.3)	11 (8.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
発疹	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (2.4)	3 (2.4)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
寝汗	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
神経系障害	2 (11.1)	4 (23.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	5 (5.6)	7 (7.9)	9 (7.1)	13 (10.4)
浮動性めまい	2 (11.1)	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.6)	6 (4.8)
頭痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.6)	3 (2.4)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.6)	1 (0.8)
アルツハイマー型認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
パーキンソン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
神経系障害（続き）								
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
顔面部神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (16.7)	2 (11.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	6 (6.7)	5 (5.6)	11 (8.7)	9 (7.2)
末梢性浮腫	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (3.1)	3 (2.4)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）								
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
倦怠感	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）								
疲労	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
疼痛	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (5.6)	6 (6.7)	6 (4.7)	6 (4.8)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	3 (3.4)	4 (3.1)	3 (2.4)
大動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
血管障害（続き）								
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
眼障害	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	6 (6.7)	5 (3.9)	6 (4.8)
白内障	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
眼障害（続き）								
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
胃腸障害	3 (16.7)	2 (11.8)	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (5.6)	5 (5.6)	10 (7.9)	10 (8.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
便秘	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.6)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
胃腸障害（続き）								
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
結腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下痢	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)
血便排泄	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
胃腸障害（続き）								
痔核	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.2)	5 (5.6)	3 (2.4)	7 (5.6)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) 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）								
平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
肺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
結腸癌	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) 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）								
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)	4 (3.1)	3 (2.4)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
臨床検査（続き）								
血中鉄減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (11.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.5)	3 (2.4)	5 (4.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)
高コレステロール血症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.6)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
代謝および栄養障害（続き）								
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
痛風	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ケトアシドーシス	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (2.2)	3 (3.4)	2 (1.6)	6 (4.8)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (2.4)
不安	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
精神障害（続き）								
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
腎および尿路障害	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	4 (3.1)	4 (3.2)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
腎および尿路障害（続き）								
腎不全	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
頻尿	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
子宮脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）								
腟の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (3.1)	2 (1.6)
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
耳および迷路障害（続き）								
老人性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 18　有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] (N = 18) n (%)	Placebo[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 19) n (%)	ALN PO / AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	AMG 785 SC[a] Placebo[b] (N = 90) n (%)	AMG 785 SC[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	All[a] Placebo[b] (N = 127) n (%)	All[a] Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
免疫系障害（続き）								
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.6)
外科および内科処置	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
良性腫瘍切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
耳洗浄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼内レンズ挿入	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

2.5.1.2.3 36 カ月から 48 カ月

36～48 カ月時点までに発現した有害事象を表 19 に示す（器官別大分類及び基本語別）。

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) (%)	Romo 210[c] (N = 140) (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
有害事象発現例	12 (100.0)	12 (80.0)	24 (88.9)	59 (81.9)	58 (85.3)	117 (83.6)	141 (84.4)
感染症および寄生虫症	5 (41.7)	6 (40.0)	11 (40.7)	32 (44.4)	31 (45.6)	63 (45.0)	74 (44.3)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	3 (20.0)	6 (22.2)	8 (11.1)	10 (14.7)	18 (12.9)	24 (14.4)
インフルエンザ	2 (16.7)	1 (6.7)	3 (11.1)	7 (9.7)	7 (10.3)	14 (10.0)	17 (10.2)
肺炎	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (4.2)	3 (4.4)	6 (4.3)	7 (4.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (2.9)	6 (4.3)	6 (3.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (2.9)	6 (4.3)	6 (3.6)
気管支炎	1 (8.3)	2 (13.3)	3 (11.1)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	7 (4.2)
膀胱炎	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	6 (3.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.8)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.8)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
ボレリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
性器膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (66.7)	2 (13.3)	10 (37.0)	20 (27.8)	27 (39.7)	47 (33.6)	57 (34.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
背部痛	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	6 (8.3)	8 (11.8)	14 (10.0)	16 (9.6)
関節痛	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (6.9)	8 (11.8)	13 (9.3)	15 (9.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	5 (7.4)	7 (5.0)	7 (4.2)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	2 (2.8)	4 (5.9)	6 (4.3)	7 (4.2)
四肢痛	1 (8.3)	2 (13.3)	3 (11.1)	4 (5.6)	2 (2.9)	6 (4.3)	9 (5.4)
変形性関節症	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)	2 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)	5 (3.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
反応性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
尺骨部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋痙縮	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
肋骨の変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
関節炎	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
顎関節症候群	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胸椎平坦化	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	4 (33.3)	0 (0.0)	4 (14.8)	14 (19.4)	16 (23.5)	30 (21.4)	34 (20.4)
下痢	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (2.8)	5 (7.4)	7 (5.0)	9 (5.4)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
胃腸障害（続き）							
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	3 (4.4)	5 (3.6)	5 (3.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	3 (4.4)	5 (3.6)	5 (3.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	4 (2.4)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	4 (2.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	3 (1.8)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
胃腸障害（続き）							
消化不良	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
根尖肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
胃腸障害（続き）							
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
単径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯の障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0)	1 (6.7)	4 (14.8)	11 (15.3)	10 (14.7)	21 (15.0)	25 (15.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
転倒	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	3 (4.2)	4 (5.9)	7 (5.0)	8 (4.8)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (2.9)	5 (3.6)	5 (3.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	3 (1.8)
尾骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
挫傷	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
処置後便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
処置による嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
脊柱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
歯牙破折	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	3 (20.0)	5 (18.5)	9 (12.5)	9 (13.2)	18 (12.9)	23 (13.8)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位疼痛	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.4)	2 (2.8)	3 (4.4)	5 (3.6)	7 (4.2)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	4 (2.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
末梢性浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
発熱	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
胸痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歩行障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	2 (13.3)	3 (11.1)	8 (11.1)	10 (14.7)	18 (12.9)	21 (12.6)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (2.9)	6 (4.3)	6 (3.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）							
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (2.1)	3 (1.8)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）							
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	3 (25.0)	4 (26.7)	7 (25.9)	8 (11.1)	8 (11.8)	16 (11.4)	23 (13.8)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
神経系障害（続き）							
坐骨神経痛	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (4.2)	2 (2.9)	5 (3.6)	6 (3.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.4)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	6 (3.6)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
パーキンソン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
神経系障害（続き）							
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
振戦	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
片頭痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傾眠	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
血管障害	3 (25.0)	2 (13.3)	5 (18.5)	5 (6.9)	9 (13.2)	14 (10.0)	19 (11.4)
高血圧	2 (16.7)	1 (6.7)	3 (11.1)	3 (4.2)	6 (8.8)	9 (6.4)	12 (7.2)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
高血圧クリーゼ	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
血管障害（続き）							
低血圧	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	1 (6.7)	3 (11.1)	5 (6.9)	6 (8.8)	11 (7.9)	14 (8.4)
咳嗽	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (2.8)	3 (4.4)	5 (3.6)	7 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (2.4)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）							
鼻出血	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
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)	1 (6.7)	1 (3.7)	6 (8.3)	3 (4.4)	9 (6.4)	10 (6.0)
良性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) 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）							
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
大腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) 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)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
甲状腺癌	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)	4 (5.6)	5 (7.4)	9 (6.4)	11 (6.6)
不安	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (2.4)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
精神障害（続き）							
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
眼障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	3 (4.2)	5 (7.4)	8 (5.7)	9 (5.4)
白内障	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.8)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
眼障害（続き）							
硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (4.2)	4 (5.9)	7 (5.0)	8 (4.8)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
代謝および栄養障害（続き）							
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.9)	0 (0.0)	5 (3.6)	5 (3.0)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
外科および内科処置（続き）							
乳房形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚新生物切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
歯修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心臓障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (2.9)	5 (3.0)
動悸	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.8)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
心臓障害（続き）							
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	5 (3.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
臨床検査（続き）							
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
体重増加	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (4.2)	1 (1.5)	4 (2.9)	5 (3.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Placebo[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Placebo[a] All Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romosozumab[a] Placebo[b] Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romosozumab[a] Denosumab[b] Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romosozumab[a] All Romo 210[c] (N = 140) n (%)	All All Romo 210[c] (N = 167) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）							
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
外陰腟乾燥	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	3 (1.8)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
腎および尿路障害（続き）							
遺尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)	2 (1.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
内分泌障害（続き）							
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
_MISSING SYSTEM ORGAN CLASS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
_MISSING PREFERRED TERM	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 19　有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
肝胆道系障害（続き）							
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

2.5.1.2.4 追跡期

48～72 カ月時点までに発現した有害事象を表 20 に示す（器官別大分類及び基本語別）。

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
有害事象発現例	37 (72.5)	1 (33.3)	10 (90.9)	8 (66.7)	48 (85.7)	7 (87.5)	73 (83.9)
筋骨格系および結合組織障害	15 (29.4)	1 (33.3)	5 (45.5)	5 (41.7)	23 (41.1)	6 (75.0)	39 (44.8)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (25.0)	7 (12.5)	2 (25.0)	12 (13.8)
関節痛	2 (3.9)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	8 (14.3)	2 (25.0)	11 (12.6)
変形性関節症	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	5 (8.9)	1 (12.5)	7 (8.0)
四肢痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	4 (7.1)	1 (12.5)	7 (8.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
滑液包炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
筋骨格痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (2.3)
背部痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)
骨痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
軟骨石灰化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
デュプイトラン拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
椎間板突出	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頚部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腱炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
関節炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中足骨痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨壊死	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
脊椎痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	23 (45.1)	1 (33.3)	5 (45.5)	7 (58.3)	21 (37.5)	3 (37.5)	36 (41.4)
インフルエンザ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	8 (14.3)	1 (12.5)	11 (12.6)
鼻咽頭炎	4 (7.8)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	4 (7.1)	2 (25.0)	10 (11.5)
気管支炎	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (5.4)	0 (0.0)	6 (6.9)
肺炎	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	6 (6.9)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (7.1)	0 (0.0)	5 (5.7)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.6)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	2 (2.3)
尿路感染	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	2 (2.3)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ボレリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
気道感染	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
大腸菌性敗血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線虫症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (2.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
扁桃炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (36.4)	3 (25.0)	15 (26.8)	0 (0.0)	22 (25.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (16.7)	9 (16.1)	0 (0.0)	14 (16.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
疲労	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.4)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
注入部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
末梢性浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
胸部不快感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (13.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	11 (19.6)	2 (25.0)	15 (17.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (4.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.4)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (12.5)	3 (3.4)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
便秘	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	2 (2.3)
歯痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	2 (2.3)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
腹膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
肛門出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸管瘻	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	12 (21.4)	1 (12.5)	15 (17.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (12.5)	6 (6.9)
坐骨神経痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (4.6)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
健忘	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (9.8)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	8 (14.3)	0 (0.0)	12 (13.8)
白内障	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼瞼下垂	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
水晶体混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
新生血管加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
視力低下	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼のアレルギー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (19.6)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	8 (14.3)	2 (25.0)	11 (12.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
転倒	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	2 (25.0)	6 (6.9)
処置による疼痛	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)
アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
挫傷	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)
靭帯捻挫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
処置後便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
橈骨骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
腓骨骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎の骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (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	8 (15.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	7 (12.5)	0 (0.0)	11 (12.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
咳嗽	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (16.7)	4 (7.1)	0 (0.0)	7 (8.0)
呼吸困難	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
咽頭異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻漏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c] Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
アレルギー性呼吸器症状	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺気腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (5.9)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (8.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (5.7)
2 型糖尿病	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高コレステロール血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (12.5)	5 (5.7)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	3 (3.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
睡眠障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (5.4)	0 (0.0)	5 (5.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚嚢腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.6)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
期外収縮	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
動悸	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性心筋梗塞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
心室性期外収縮	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (4.6)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
大腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
良性腺腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (1.8)	1 (12.5)	4 (4.6)
抜歯	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
耳および迷路障害	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (12.5)	3 (3.4)
聴力低下	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
老人性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)
メニエール病	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (12.5)	3 (3.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
体重減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (3.4)
高血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.1)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
大腿動脈閉塞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted] [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
低血圧	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
貧血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
内分泌障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
副甲状腺機能亢進症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
節足動物刺傷アレルギー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
子宮ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
子宮脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎および尿路障害	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎機能障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 20　有害事象（追跡期に発現した有害事象）（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

	No Intervention[a]		Zoledronic Acid[a]				
System Organ Class Preferred Term	Romo-Dmab-Romo-No Intervention[b] (N = 51) n (%)	Romo-Plc-Romo-No Intervention[c] (N = 3) n (%)	Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	Total Zol (N = 87) n (%)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
聴覚障害者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道仙痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

2.5.1.3　治験薬と関連のある有害事象

2.5.1.3.1　24 カ月まで

24 カ月時点までに発現した治験薬と関連のある有害事象を表 21 に示す（器官別大分類及び基本語別、発現率の高い順）。24 カ月時点までに、治験薬と関連のある有害事象はロモソズマブ群全体で 68 例（26.7%）、プラセボ群で 8 例（16.0%）に発現した。ロモソズマブ群全体で最も発現率が高かった治験薬と関連のある有害事象は注射部位疼痛であり、18 例（7.1%）に発現が認められた。ロモソズマブ群のいずれかで発現率が 5%以上であったその他の治験薬と関連のある有害事象は、注射部位血腫、疲労及び頭痛であった。その他の治験薬と関連のある有害事象は、いずれの投与群（全体ではない各投与群）でも 2 例以下の発現であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現率とロモソズマブの用量又は用法の間に、明らかな傾向は認められなかった。

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	6 (20.0)	2 (10.0)	8 (16.0)	12 (23.5)	19 (38.0)	10 (19.2)	21 (42.9)	10 (18.9)	8 (15.7)	68 (26.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	5 (9.8)	12 (24.0)	7 (13.5)	14 (28.6)	6 (11.3)	3 (5.9)	42 (16.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (6.0)	3 (5.8)	5 (10.2)	4 (7.5)	3 (5.9)	18 (7.1)
注射部位血腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	2 (3.8)	5 (10.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	12 (4.7)
注射部位紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	2 (4.1)	2 (3.8)	0 (0.0)	7 (2.7)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）										
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
適用部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）										
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無力症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	3 (6.0)	1 (1.9)	3 (6.1)	2 (3.8)	2 (3.9)	11 (4.3)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）										
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.4)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)
関節痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (6.7)	1 (5.0)	3 (6.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	4 (7.7)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	8 (3.1)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
神経系障害（続き）										
頭痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (1.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (2.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30)	Q3M (N = 20)	Total (N = 50)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51)	70 mg QM (N = 50)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 49)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 51)	Total[a] (N = 255)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害（続き）										
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）										
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
環状肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大葉性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
System Organ Class Preferred Term	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 21　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）
（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/ AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30)	Q3M (N = 20)	Total (N = 50)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51)	70 mg QM (N = 50)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 49)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 51)	Total[a] (N = 255)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	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）										
非ホジキンリンパ腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 11 of 11

N = Subjects who received at least one dose of investigational product.
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Include treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
After the database snapshot, but prior to the investigator unblinding, the investigator updated the causality of SAE non-hodgkins lymphoma to unrelated.
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.0.
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

2.5.1.3.2 24 カ月から 36 カ月

24 カ月から 36 カ月に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 22 に示す（器官別大分類及び基本語別、発現率の高い順）。24 カ月から 36 カ月のデノスマブ継続期に、治験薬と関連のある有害事象はデノスマブ群で 5 例（4.0%：ALN 群で関節痛と背部痛が各 1 例、ALN 群の 1 例に筋肉痛及び注射部位血腫、プラセボ群の 1 例に口内乾燥、疲労、疼痛及び悪心、ロモソズマブ 140 mg QM 群の 1 例に筋痙縮）に発現し、プラセボ群では 3 例（2.4%：ほてり、感音性難聴及び発疹）に発現した。

表 22　治験薬と関連のある有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）
（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）

	Placebo[a]		ALN PO / AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
System Organ Class Preferred Term	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (2.4)	5 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (3.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 22　治験薬と関連のある有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）
（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		ALN PO / AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
System Organ Class Preferred Term	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational prduct

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 22　治験薬と関連のある有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）
（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		ALN PO / AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
System Organ Class Preferred Term	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
胃腸障害（続き）								
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
疲労	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
疼痛	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 22　治験薬と関連のある有害事象（デノスマブ継続期に発現した有害事象）
（治験開始時の投与群及びデノスマブ継続期の投与群別）（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（20060326 試験、36 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		ALN PO / AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
System Organ Class Preferred Term	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
発疹	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140 mg QM at month 12

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total AMG 785 and coded using MedDRA version 15.1

[a] Randomized treatment group up to Month 24

[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

2.5.1.3.3 36 カ月から 48 カ月

36 カ月から 48 カ月に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 23 に示す（器官別大分類及び基本語別、発現率の高い順）。

ロモソズマブの再投与期間（36 カ月から 48 カ月）において、再投与群ではロモソズマブを初めて投与する群と比較して有害事象の発現率はおおむね同等であった。追加の死亡例の報告はなかった。

表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (11.1)	10 (13.9)	9 (13.2)	19 (13.6)	22 (13.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.4)	5 (6.9)	3 (4.4)	8 (5.7)	10 (6.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	6 (3.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	4 (2.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.2)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	2 (2.8)	4 (5.9)	6 (4.3)	7 (4.2)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	3 (1.8)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
四肢痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	4 (2.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.1)	3 (1.8)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
胃腸障害（続き）							
根尖肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.2)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 23　治験薬と関連のある有害事象（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）
（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、48 カ月時［中間解析］）（続き）

	Placebo[a]		Placebo[a]	Romosozumab[a]		Romosozumab[a]	All
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
System Organ Class Preferred Term	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）							
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.6)

Romo = Romosozumab (AMG 785)

N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase

n = Number of subjects reporting at least one event

Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by Romosozumab

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Romosozumab and coded using MedDRA version 16.1

[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)

[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)

[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)

[redacted]

2.5.1.3.4 追跡期

追跡期に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 24 に示す（器官別大分類及び基本語別、発現率の高い順）。治験薬と関連のある有害事象は、ゾレドロン酸を投与された被験者で 33 例（37.9%）に発現した。ゾレドロン酸を投与された被験者で発現率が 3%超であった治験薬と関連のある有害事象は、インフルエンザ様疾患（13.8%）、インフルエンザ（5.7%）、筋肉痛（10.3%）及び関節痛（3.4%）であった。

表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	4 (36.4)	5 (41.7)	23 (41.1)	1 (12.5)	33 (37.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (27.3)	3 (25.0)	12 (21.4)	0 (0.0)	18 (20.7)
インフルエンザ様疾患	3 (27.3)	2 (16.7)	7 (12.5)	0 (0.0)	12 (13.8)
無力症	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	2 (16.7)	9 (16.1)	1 (12.5)	13 (14.9)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (16.7)	6 (10.7)	1 (12.5)	9 (10.3)
関節痛	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	0 (0.0)	5 (5.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	0 (0.0)	5 (5.7)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (3.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1



表 24　治験薬と関連のある有害事象（追跡期に発現した有害事象）
（追跡期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、72 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Zoledronic Acid[a] Plc-Plc-Romo-Zol (N = 11) n (%)	Plc-Dmab-Romo-Zol (N = 12) n (%)	Romo-Plc-Romo-Zol (N = 56) n (%)	Romo-Dmab-Romo-Zol (N = 8) n (%)	All (N = 87) n (%)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)

Romo = Romosozumab (AMG 785), Dmab = Denosumab, Plc = Placebo, Zol = Zoledronic Acid
For no intervention group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on phase and did not receive at least one dose of Zoledronic Acid, for Zol group, N = Number of subjects enrolled in the Follow-on Phase and received at least one dose of Zoledronic Acid; n = Number of subjects reporting at least one treatment-related adverse event
Includes only treatment-emergent treatment-related adverse events starting during the Follow-on phase
[a] Treatment Group for the 24-month Follow-on Phase (Month 48 to Month 72). Treatment for: Baseline to Month 24 - Month 24 to Month 36 - Month 36 to Month 48 - Month 48 to Month 72
[b] Includes all subjects who enrolled into the follow-on phase and were allocated to no intervention (including subject [redacted] who was randomized to placebo in the initial 24 months of the study and was incorrectly allocated to no intervention). Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] who were randomized to romosozumab 70mg QM, 210mg QM, 70mg QM, 210mg Q3M respectively in the initial 24 months of the study, received alendronate in the follow-on phase for the treatment of severe bone loss.
[c]Subjects were allocated to Zoledronic Acid group but did not receive Zoledronic Acid
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total Zoledronic Acid group and coded using MedDRA version 18.1

[redacted]

2.5.1.4　有害事象による投与中止

2.5.1.4.1　12 カ月まで

治験の中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 70 mg QM 群の 1 例（0.4%）に発現した（被験者番号 [redacted]、脳虚血）。また、TPTD 群で 1 例（1.9%）が有害事象により治験を中止した（関節痛、背部痛、筋骨格痛及び四肢痛）。

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、ロモソズマブ群全体で 6 例（2.4%：70 mg QM 群 2 例、140 mg QM 群 1 例、210 mg Q3M 群 1 例及び 210 mg QM 群 2 例）、プラセボ群で 2 例（4.0%）、ALN 群で 2 例（3.9%）並びに TPTD 群で 3 例（5.6%）であった。

2.5.1.4.2　24 カ月まで

24 カ月時点までに治験の中止に至った有害事象を発現した被験者は、ロモソズマブ群全体で 5 例（2.0%）、ALN／ロモソズマブ群で 1 例（2.0%）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、ロモソズマブ群全体で 14 例（5.5%）、プラセボ群で 3 例（6.0%）及び ALN／ロモソズマブ群で 3 例（5.9%）であった。

2.5.1.4.3　24 カ月から 36 カ月

24 カ月から 36 カ月のデノスマブ継続期に、治験の中止に至った有害事象を発現した被験者は、デノスマブ群 0 例、プラセボ群 2 例（1.6%：便秘と変形性関節症が各 1 例）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、デノスマブ群 0 例、プラセボ群 2 例（1.6%：1 例で便秘と嘔吐、1 例で気管支炎と肺炎）であった。これらの事象はいずれも、治験担当医師により治験薬と関連がないと判断された。

2.5.1.4.4　36 カ月から 48 カ月

再投与期に治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象は、いずれも 4 例（2.4%）に発現した。治験薬投与中止及び治験の中止に至った理由は、1 例が肺の悪性新生物、1 例が甲状腺癌、1 例がアレルギー性皮膚炎及び注射部位発疹、並びに 1 例が注射部位発疹であった。アレルギー性皮膚炎及び注射部位発疹は、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。

2.5.1.4.5　追跡期

追跡期に、治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.5.1.5 死亡

2.5.1.5.1 12 カ月まで

12 カ月時点までに死亡した被験者は、ロモソズマブ群 1 例（0.4%、70 mg QM 群、術後イレウス）、プラセボ群 1 例（2.0%、結腸癌）であった。いずれの有害事象も、治験薬と関連がないと判断された。

- 70 mg QM 群：被験者番号 [redacted]、7[redacted] 歳女性。ロモソズマブの投与開始 4 カ月後にアテローム性動脈硬化症を発現し、大動脈両側大腿動脈バイパス手術のため入院となった。2 日後、被験者は術後イレウスを発現し、1 週間以内に死亡した。被験者には、高血圧、高コレステロール血症及び跛行の既往歴並びに喫煙歴があった。
- プラセボ群：被験者番号 [redacted]、5[redacted] 歳女性。治験薬の投与開始 11 カ月後に大腸閉塞のため入院し、結腸癌が発見された。脳への腫瘍の浸潤により被験者の病状は悪化し、1 カ月後に死亡した。

2.5.1.5.2 12 カ月から 48 カ月

新たな死亡例はなかった。

2.5.1.5.3 追跡期

追跡期に死亡した被験者は、無治療群の 1 例（1.9%）であった。

- 無治療群：被験者番号 [redacted]、8[redacted] 歳女性、慢性閉塞性肺疾患の既往歴あり、ロモソズマブ 140 mg／デノスマブ／ロモソズマブ群、ロモソズマブの最終投与日 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日。被験者は Day 1588（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に心肺停止（下層語：心肺停止）となり、本事象により Day 1591 に死亡した。本事象は、治験薬と関連がないと判断された。

2.5.1.6 重篤な有害事象

2.5.1.6.1 12 カ月まで

重篤な有害事象が認められた被験者は、ロモソズマブ群全体で 17 例（6.7%）、プラセボ群で 7 例（14.0%）、ALN 群で 4 例（7.8%）、TPTD 群で 5 例（9.3%）であった。いずれの群においても 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

2.5.1.6.2 24 カ月まで

治験開始後最初の 12 カ月間に TPTD 又は ALN を投与された被験者について記載している部分を除いて、以下に述べる安全性情報は、すべて 24 カ月時点の解析に基づくものである。

24 カ月時点までに重篤な有害事象が認められた被験者は、ロモソズマブ群全体で 36 例（14.1%）、プラセボ群で 9 例（18.0%）、ALN 群で 8 例（15.7%）であった。ロモソズマブ群全体で 2 例以上に

発現が認められた重篤な有害事象は、変形性関節症、肺炎、虫垂炎及び乳癌であった。これらの事象の発現率はすべて、いずれの群でも 2%未満であった。ロモソズマブ 140 mg Q3M 群の 1 例に発現した重篤な有害事象の腎結石症は、治験担当医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された（本事象は 15 日後に回復した）。当該被験者には治験中にその他 2 つの腎結石症が報告されているが、いずれも非重篤で治験薬と関連がないと判断された。

2.5.1.6.3 24 カ月から 36 カ月

24 カ月から 36 カ月のデノスマブ継続期に重篤な有害事象を発現した被験者は、デノスマブ群 8 例（6.4%）、プラセボ群 7 例（5.5%）であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、デノスマブ群とプラセボ群で同程度であった。いずれの群においても、治験薬投与中止又は治験の中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者はおらず、治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者もいなかった。

2.5.1.6.4 36 カ月から 48 カ月

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、24 カ月間ロモソズマブを投与された後にデノスマブに切り替えた被験者（4.4%［3 例］）とプラセボに切り替えた被験者（4.2%［3 例］）で同程度であった。また、プラセボからデノスマブに切り替えた被験者 1 例（3.7%）に重篤な有害事象が認められた。

全体で、7 例（4.2%）の被験者が重篤な有害事象を発現した（新生物 5 例、心筋梗塞 1 例、鼡径ヘルニア 1 例）。これらの重篤な有害事象のうち、治験薬投与中止及び治験の中止に至った重篤な有害事象は、肺の悪性新生物及び甲状腺癌の 2 件であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.5.1.6.5 追跡期

追跡期に重篤な有害事象を発現した被験者は、無治療群で 8 例（15.7%）、ゾレドロン酸群で 12 例（13.8%）であった。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象は、肺炎（無治療群；0 例、ゾレドロン酸群：3 例［3.4%］、以下同順）及び変形性関節症（2 例［3.9%］、0 例）であった。ゾレドロン酸群の 1 例に発現した重篤な有害事象の虹彩毛様体炎は、治験薬と関連のある有害事象と判断された。当該被験者（被験者番号 [redacted]、7[redacted] 歳女性、プラセボ／デノスマブ／ロモソズマブ群、ロモソズマブ最終投与日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、追跡期（Day 1467、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に重篤な有害事象の虹彩毛様体炎（下層語：前部ぶどう膜炎）を発現し、本事象の重症度は CTCAE グレード 3 と判定された。本事象に対して治療を行い、Day 1560 に回復した。ゾレドロン酸の用法・用量の変更はなかった。

2.5.1.7　注目すべき有害事象

本試験では、注目すべき有害事象として、注射部位反応、過敏症に潜在的に関連のある有害事象、低カルシウム血症、過骨症、悪性疾患、変形性関節症、顎骨壊死と判定された事象及び非定型大腿骨骨折と判定された事象を定義した。

12 カ月時点の解析では、注目すべき有害事象としてインタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）上昇と肝機能異常を含めたが、その後 12 カ月時点のデータに基づきこれらの事象は注目すべき有害事象から除外したたため、これらの事象は 12 カ月時点の解析でのみ提示した変形性関節症は主要解析が完了した後に注目すべき有害事象に加えられたため、12 カ月時点の解析には含まれておらず、その後の解析でのみ提示した。顎骨壊死と判定された事象及び非定型大腿骨骨折と判定された事象は、追跡期間中に注目すべき有害事象に加えられた。顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折は、当初は治験開始 3 年後以降（36 カ月から 48 カ月のデノスマブ継続期開始以降）に発現した場合に判定されていたが、その後、治験開始以降に発現した顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折の可能性のあるすべての事象をさかのぼって評価し、判定した。

2.5.1.7.1　24 カ月まで

24 カ月時点までの注目すべき有害事象の要約を表 25 に示す。

表 25　注目すべき有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）
（20060326 試験、24 カ月時［最終解析］）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
Potentially associated with hypersensitivity										
Adverse events	8 (26.7)	0 (0.0)	8 (16.0)	3 (5.9)	10 (20.0)	8 (15.4)	7 (14.3)	4 (7.5)	6 (11.8)	35 (13.7)
Serious adverse events	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia										
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperostosis										
Adverse events	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 25　注目すべき有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
Malignant or unspecified tumours										
Adverse events	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (6.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (2.0)
Serious adverse events	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (4.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.2)
Osteoarthritis										
Adverse events	5 (16.7)	1 (5.0)	6 (12.0)	7 (13.7)	6 (12.0)	8 (15.4)	5 (10.2)	8 (15.1)	2 (3.9)	29 (11.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)
Injection site reactions										
Adverse events	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (5.9)	12 (24.0)	6 (11.5)	12 (24.5)	6 (11.3)	3 (5.9)	39 (15.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

表 25　注目すべき有害事象（初期投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（24 カ月時点以降に発現した有害事象は除く）（20060326 試験、24 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo			ALN PO/AMG 785	AMG 785 SC					
	QM (N = 30) n (%)	Q3M (N = 20) n (%)	Total (N = 50) n (%)	70 mg QW/ 140 mg QM (N = 51) n (%)	70 mg QM (N = 50) n (%)	140 mg Q3M (N = 52) n (%)	140 mg QM (N = 49) n (%)	210 mg Q3M (N = 53) n (%)	210 mg QM (N = 51) n (%)	Total[a] (N = 255) n (%)
Adjudicated positive osteonecrosis of the jaw										
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjudicated positive atypical femoral fracture										
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects in the ALN group start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events that start on or before the end of first 24 months period
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Total for AMG 785 dosing regimens

[redacted]

2.5.1.7.2 24 カ月から 36 カ月

24 カ月から 36 カ月までのデノスマブ継続期に発現した、注目すべき有害事象の要約を表 26 に示す。

表 26　デノスマブ継続期に発現した注目すべき有害事象（治験開始時の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［最終解析］）

	Placebo[a]		ALN PO/AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
Potentially associated with hypersensitivity								
Adverse events	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	3 (2.4)	5 (4.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperostosis								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Randomized treatment group up to Month 24
[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 26　デノスマブ継続期に発現した注目すべき有害事象（治験開始時の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]		ALN PO/AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
Malignant or unspecified tumours								
Adverse events	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
Serious adverse events	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
Osteoarthritis								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (3.4)	5 (3.9)	3 (2.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
Adjudicated positive osteonecrosis of the jaw								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Randomized treatment group up to Month 24
[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

表 26　デノスマブ継続期に発現した注目すべき有害事象（治験開始時の投与群別）
（デノスマブ継続期に登録された被験者における安全性解析対象集団）（20060326 試験、36 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]		ALN PO/AMG 785 SC[a]		AMG 785 SC[a]		All[a]	
	Placebo[b] (N = 18) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 17) n (%)	Placebo[b] (N = 19) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 19) n (%)	Placebo[b] (N = 90) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 89) n (%)	Placebo[b] (N = 127) n (%)	Denosumab 60 mg Q6M[b] (N = 125) n (%)
Adjudicated positive atypical femoral fracture								
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Subjects who received at least one dose of investigational product in the extension phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Subjects randomized to ALN arm start to receive AMG 785 140mg QM at month 12
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the extension phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Randomized treatment group up to Month 24
[b] Randomized treatment group for the extension phase

[redacted]

2.5.1.7.3 36 カ月から 48 カ月

36 カ月から 48 カ月までのロモソズマブ再投与期に発現した、注目すべき有害事象の要約を表 27 に示す。

表 27　注目すべき有害事象（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（20060326 試験、48 カ月時［最終解析］）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
Potentially associated with hypersensitivity							
Adverse events	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)	5 (6.9)	6 (8.8)	11 (7.9)	13 (7.8)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia							
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 27　注目すべき有害事象（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（20060326 試験、48 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
Hyperostosis							
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malignant or unspecified tumours							
Adverse events	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	3 (4.2)	2 (2.9)	5 (3.6)	6 (3.6)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (2.9)	5 (3.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 27　注目すべき有害事象（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（20060326 試験、48 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
Osteoarthritis							
Adverse events	2 (16.7)	1 (6.7)	3 (11.1)	2 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)	6 (3.6)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
Injection site reactions							
Adverse events	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (7.4)	6 (8.3)	4 (5.9)	10 (7.1)	12 (7.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



表 27　注目すべき有害事象（ロモソズマブ再投与期に登録された被験者における安全性解析対象集団）
（ロモソズマブ再投与期に発現した有害事象）（20060326 試験、48 カ月時［最終解析］）（続き）

	Placebo[a]			Romosozumab[a]			All[a]
	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	Placebo[b]	Denosumab[b]	All	All
	Romo 210[c] (N = 12) n (%)	Romo 210[c] (N = 15) n (%)	Romo 210[c] (N = 27) n (%)	Romo 210[c] (N = 72) n (%)	Romo 210[c] (N = 68) n (%)	Romo 210[c] (N = 140) n (%)	Romo 210[c] (N = 167) n (%)
Adjudicated positive osteonecrosis of the jaw							
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjudicated positive atypical femoral fracture							
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Romo = Romosozumab (AMG 785)
N = Subjects who received at least one dose of Romosozumab in the Retreatment phase
n = Number of subjects reporting at least one event
Includes only treatment-emergent adverse events starting during the Retreatment phase
Adverse events were identified based on MedDRA search strategies using MedDRA version 18.1
[a] Treatment group for the Romosozumab treatment phase (study day 1 to month 24)
[b] Treatment group for the Denosumab extension phase (month 24 to month 36)
[c] Romosozumab retreatment phase (month 36 to month 48)



2.5.1.7.4 追跡期

過敏症に関連のある有害事象を発現した被験者は、無治療群が 3 例（5.9%）、ゾレドロン酸群が 3 例（3.4%）であった。過敏症に関連のある有害事象のうち、2 例以上に発現した事象及び重篤と判断された事象はなかった。低カルシウム血症及び過骨症に関連する可能性がある有害事象を発現した被験者はいなかった。悪性疾患を発現した被験者はゾレドロン酸群の 2 例（2.3%）であり、いずれの被験者も追跡期前の投与はロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブであった。変形性関節症に関連する可能性がある有害事象を発現した被験者は、無治療群が 5 例（9.8%）、ゾレドロン酸群が 7 例（8.0%）であった。顎骨壊死又は非定型大腿骨骨折と判定された事象はなかった。

その他の重要な所見として骨折が認められ、48 カ月間の実薬治療後に無治療群に割り当てられた被験者では 4 例（7.8%）に骨折が認められた。そのうち 2 例は骨粗鬆症性の脆弱性骨折であった。ゾレドロン酸群に割り当てられた被験者では、2 例（2.2%）に骨折が認められ、いずれも脆弱性骨折であった。

2.5.2 臨床検査値

24 カ月間の初期投与期において、ロモソズマブ群では、アルブミン補正カルシウム値の中央値は 1 カ月時点までにベースラインと比較して最低となった。血清カルシウム値はその後ベースラインに戻った。ロモソズマブ群で 12 カ月までに血清カルシウム値が基準値下限を下回った被験者は、70 mg QM 群の 1 例（2%）のみであった。当該被験者は、9 カ月時点でアルブミン補正カルシウム値が一時的に減少した（グレード 2）が、関連する有害事象は認められなかった。また、TPTD 群の 3 例（6%）がアルブミン補正カルシウム値の一時的な減少を示した（グレード 2）。その他に、アルブミン補正カルシウム値の減少を示した被験者はいなかった。ロモソズマブ群で 12 カ月から 24 カ月の間に血清カルシウム値が基準値下限を下回った被験者はいなかった。

治験開始後最初の 12 カ月間に ALN を投与された被験者では、血清カルシウム値の減少が認められ、3 カ月時点までに最低値となった。その後、血清カルシウム値は 12 カ月までにベースラインに戻った。これらの被験者がロモソズマブ 140 mg QM に切り替えた後、血清カルシウム値のベースラインからの減少が再度認められ、13 カ月時点までに最低値となった血清カルシウム値はその後ベースラインに戻った。

2.5.3 バイタルサイン、身体所見等

バイタルサイン及び身体所見について、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

2.5.4　免疫原性

2.5.4.1　抗ロモソズマブ抗体の分析

2.5.4.1.1　12 カ月まで

治験開始後最初の 1 年間では、すべてのロモソズマブ群で抗ロモソズマブ結合抗体が確認されたが、明らかな用量依存性はみられなかった。ロモソズマブ群の抗ロモソズマブ抗体発現率は、12.5%～28.3%であった。

2.5.4.1.2　24 カ月まで

治験開始後最初の 24 カ月間では、ロモソズマブ群の抗ロモソズマブ抗体発現率は 14.3%～32.1%であり、明らかな用量依存性はみられなかった。*in vitro* で検討された抗ロモソズマブ中和抗体の発現が合計 2.6%の被験者に認められた。抗ロモソズマブ結合抗体又は抗ロモソズマブ中和抗体の発現による、ロモソズマブの薬物動態（ロモソズマブの曝露量も含む）、薬力学又は安全性への影響はないと考えられた。

2.5.4.1.3　36 カ月から 48 カ月

ロモソズマブ再投与期では、再投与期以前に抗ロモソズマブ抗体陰性であり、再投与期に抗ロモソズマブ結合抗体を発現した被験者は 2 例（1.4%）であった。36 カ月時点で抗ロモソズマブ結合抗体の発現がみられた被験者は 8 例であり、そのうち 5 例はロモソズマブ再投与期にも発現が認められた。36 カ月時点で抗ロモソズマブ中和抗体の発現がみられたのは 2 例であり、そのうち 1 例はロモソズマブ再投与期にも発現が認められた。再投与期以前に抗ロモソズマブ抗体陰性であり、再投与期に抗ロモソズマブ中和抗体を発現した被験者はいなかった。

3.　結論

3.1　有効性

治験開始後最初の 12 カ月間にロモソズマブを投与した結果、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD について、5 つのロモソズマブ群のいずれにおいてもプラセボ群全体と比較して統計的に有意な増加が認められた。腰椎 BMD が最も大きく増加したのは、ロモソズマブ 210 mg QM 群であった。骨形成マーカーは 1 カ月時点で最大となり、9 カ月から 12 カ月の間にベースラインに戻った後、投与を継続中は維持された。一方、sCTX は 1 カ月時点で最低値となった後も中等度で持続的にベースラインより低値だった。

12 カ月から 24 カ月にロモソズマブを引き続き投与した結果、腰椎及び大腿骨近位部・頸部の BMD は継続的に増加したものの、治験開始後最初の 12 カ月間にみられたほどの目立った増加は示さなかった。骨形成マーカー及び骨吸収マーカーは、いずれもベースライン未満のままであった。

24 カ月時点以降、被験者はデノスマブ又はプラセボのいずれかに切り替え 12 カ月の投与を受けた。24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与された被験者では、腰椎及び大腿骨近位部・頸部の BMD のさらなる増加が認められた。プラセボを投与された被験者では、腰椎 BMD に変化はみられ

ず、最初にロモソズマブを投与された後にプラセボに切り替えた被験者では、腰椎 BMD の減少が認められた。治験開始後最初の 24 カ月間にロモソズマブ 70 mg QM、140 mg Q3M 又は 210 mg Q3M を投与された後に 24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与された被験者では、腰椎 BMD は 36 カ月時点までにベースライン又はベースライン付近となったが、最初にロモソズマブ 140 mg QM 又は 210 mg QM を投与された被験者では、腰椎 BMD はベースラインより高値を維持していた（それぞれ 4.3%及び 4.8%）。骨形成マーカー及び骨吸収マーカーは、デノスマブを投与した被験者では低下した。24 カ月から 36 カ月までプラセボを投与された被験者では、P1NP はベースラインに向けて上昇し、sCTX は 24 カ月以降上昇を示しベースラインより高値となったが、その後 36 カ月までにベースラインに戻った。

36 カ月から 48 カ月のロモソズマブ再投与期に、24 カ月から 36 カ月のプラセボ投与からロモソズマブに切り替えた被験者では、腰椎 BMD 及び大腿骨近位部・頸部 BMD は、治験開始後最初の 12 カ月間でロモソズマブ 210 mg QM を投与したときの BMD と同程度になった。24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与し、36 カ月から 48 カ月までロモソズマブ 210 mg QM を投与した被験者においても、腰椎 BMD は増加を示した。プラセボを投与した後にロモソズマブ 210 mg を再投与した被験者の P1NP と sCTX の推移は、最初の 12 カ月間にロモソズマブ 210 mg QM を投与したときの推移と同様のパターンを示した。24 カ月から 36 カ月までデノスマブを投与し、36 カ月から 48 カ月までロモソズマブ 210 mg QM を再投与した被験者では、P1NP は徐々に上昇し、42 カ月までにベースラインに到達した後、48 カ月までにベースラインより高値となった。sCTX は、36 カ月から上昇を示し、48 カ月までにベースラインに到達した。

ロモソズマブ（用量は問わない）／デノスマブ／ロモソズマブによる 48 カ月の実薬治療を受けた後に無治療に切り替えた被験者では、48 カ月から 72 カ月にかけて腰椎 BMD の減少が認められたが、72 カ月時点の腰椎 BMD はベースラインよりも高値を維持していた。大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD は 60 カ月までにベースラインに戻り、72 カ月までベースライン付近を保っていた。BMD の推移のパターンは、初期投与期に投与されたロモソズマブの用量にかかわらず同様であった。

48 カ月時点（プラセボ／プラセボ／ロモソズマブ、プラセボ／デノスマブ／ロモソズマブ、又はロモソズマブ／プラセボ／ロモソズマブのいずれかによる、12 カ月、24 カ月又は 36 カ月の実薬治療の後）でゾレドロン酸治療に切り替えた被験者では、48 カ月時点までに増加した腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD は、おおむね 72 カ月時点まで維持された。

ロモソズマブ／デノスマブ／ロモソズマブによる 48 カ月の実薬治療を受けた後に無治療に切り替えた被験者では、48 カ月時点までに上昇していた骨形成マーカーの P1NP は、ベースラインに向けて低下した。しかしながら、無治療群全体の 72 カ月時点における P1NP のベースラインからの変化率の中央値はプラスのままであった（+1.8%）。48 カ月時点でゾレドロン酸に切り替えた被験者では、P1NP は前治療にかかわらず 72 カ月にかけて低下し、72 カ月時点でベースライン未満となった。オステオカルシン及び BSAP についても同様のパターンであった。

ロモソズマブ（用量は問わない）／デノスマブ／ロモソズマブによる 48 カ月の実薬治療を受けた被験者の sCTX の中央値は、48 カ月時点ではベースライン付近であった。48 カ月時点で無治療に切り替えた被験者では、sCTX は一時的な上昇を示した後にベースラインに向けて低下したものの、72 カ月時点ではベースラインより高値であった。48 カ月時点でゾレドロン酸に切り替えた被験者で

は、sCTX の中央値ははじめに減少した後にベースラインに向けて上昇したものの、72 カ月時点でベースラインより低値を維持していた。

3.2 薬物動態

治験開始後最初の 24 カ月間のロモソズマブ初期投与期において、ロモソズマブの最高血清中濃度は、ロモソズマブの初回投与後及び 12 回目の投与後に用量比例的に増加（70 mg から 210 mg で 3 倍に増加）した。ALN の投与はロモソズマブの薬物動態に影響を与えなかった。ロモソズマブ再投与期の曝露量は、前治療にかかわらず同程度であった。治験開始後最初にロモソズマブ 210 mg QM を投与した被験者におけるロモソズマブ再投与期の曝露量は、24 カ月から 36 カ月にデノスマブ又はプラセボのいずれを投与されたかにかかわらず、最初の 24 カ月間の曝露量と同程度であった。抗ロモソズマブ抗体は、ロモソズマブの曝露量に影響を与えないと考えられた。

3.3 免疫原性

治験開始後最初の 24 カ月間に、すべてのロモソズマブ群で抗ロモソズマブ結合抗体の産生が認められた。12 カ月間のロモソズマブ再投与期（36 カ月から 48 カ月）以降については、8 例に 36 カ月時点で抗ロモソズマブ結合抗体の産生が認められ、そのうち 5 例はロモソズマブ再投与期にも抗体の産生が認められた。抗ロモソズマブ抗体の産生に明らかな用量依存性は認められなかった。抗デノスマブ抗体の産生が認められた被験者はいなかった。

3.4 安全性

12 カ月までと 24 カ月までのロモソズマブの有害事象プロファイルは同様であった。治験開始後最初の 24 カ月間の有害事象の発現率及び重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。報告された有害事象の種類は、ロモソズマブの既知の安全性プロファイルを考慮すると、本試験の対象集団でおおむね予測されたとおりであった。注目すべき有害事象の発現率は投与群間でおおむね同程度であったが、軽度で一時的な注射部位反応はプラセボ群と比較してロモソズマブ群でより高頻度に発現した（用量依存性なし）。これらの反応により、治験薬投与中止又は治験の中止に至った被験者はいなかった。安全性に関する新たな所見は認められなかった。

24 カ月から 36 カ月までの有害事象の発現率及び重篤な有害事象の発現率は、デノスマブ群とプラセボ群で同程度であり、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

36 カ月から 48 カ月までのロモソズマブ再投与期の安全性プロファイルは、治験開始後最初の 24 カ月間に見られた結果及びこれまでに実施された臨床試験の結果から予測される結果とおおむね一致していた。

48 カ月時点で無治療群又はゾレドロン酸群に切り替えた被験者における有害事象の発現率は、それぞれ 72.5%及び 83.9%、重篤な有害事象の発現率は、ぞれぞれ 15.7%及び 13.8%であった。いずれの群においても、治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象はゾレドロン酸群では認められなかったが、無治療群の 1 例が心肺停止により死亡した。心肺停止は、治験薬と関連がないと判断された。無治療群又はゾレドロン酸群で認められた注

目すべき有害事象は、過敏症（無治療群：5.9%、ゾレドロン酸群：3.4%、以下同順）、悪性疾患（0%、2.3%）及び変形性関節症（9.8%、8.0%）であった。脆弱性骨折が、無治療群の 2 例、ゾレドロン酸群の 2 例に認められた。

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表 28 に示す。

表 28　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			術後イレウス
			X		動脈硬化症
2		X			心肺停止
3			X		虫垂炎
4			X		浸潤性乳管癌
5			X		肺扁平上皮癌
6			X		うっ血性心不全
			X		急性心筋梗塞
			X		大腸菌性敗血症
			X		急性心筋梗塞
			X		クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎
7			X		鼠径ヘルニア
8			X		副甲状腺機能亢進症
9			X		胃癆
10			X		肛門癌
11			X		変形性関節症
12			X		子宮瘤
			X		直腸瘤
13			X		関節痛
			X		変形性関節症
14			X		一過性全健忘
15			X		胸水
			X		筋骨格痛
			X		末梢動脈閉塞
			X		心房細動
16			X		虹彩毛様体炎
17			X		濾胞性甲状腺癌
18			X		子宮癌
19			X		浸潤性乳管癌
20			X		胆管結石
21			X		乳癌
22			X		呼吸困難
23			X		節足動物刺傷アレルギー
24			X		急性リンパ性白血病
			X		非心臓性胸痛
			X		汎血球減少症
25			X		洞結節機能不全
26			X		神経圧迫
27			X		肺炎
28			X		腎膨大細胞腫
29			X		腹圧性尿失禁
			X		腟脱

表 28　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（続き）

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	
30	[redacted]		X		側腹部痛
			X		悪心
			X		嘔吐
			X		腎結石症
31			X		非心臓性胸痛
32			X		憩室炎
			X		憩室
33			X		非ホジキンリンパ腫
34			X		足変形
35			X		腹痛
36			X		第二度房室ブロック
			X		心タンポナーデ
			X		肺炎
37			X		振戦
			X		錯感覚
38			X		肩回旋筋腱板症候群
			X		軟骨疾患
39			X		変形性関節症
40			X		変形性関節症
41			X		脳血管発作
42			X		過敏性腸症候群
			X		うつ病
43			X		中心性肥満
			X		胃潰瘍
			X		肺塞栓症
44			X		卵巣嚢胞
45			X		大腸ポリープ
46			X		マイコバクテリウム・カンサシイ感染
47			X		虚血性大腸炎
			X		消化管壊死
48			X		乳癌
49			X		大腸ポリープ
50			X		脳血管発作
51			X		レジオネラ菌性肺炎
52			X		心房粗動
53			X		肺扁平上皮癌
54			X		橈骨骨折
55			X		変形性関節症
56			X		胆嚢炎
			X		腸管膿瘍
57			X		橈骨骨折
58			X		心筋梗塞

表 28　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（続き）

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	
59	[redacted]		X		橈骨骨折
			X		尺骨骨折
60			X		乳癌
61			X		高血圧
			X		不安定狭心症
			X		狭心症
62			X		虫垂炎
63			X		僧帽弁狭窄症
64			X		腸閉塞
65			X		肺炎
66		X			結腸癌
67			X		慢性閉塞性肺疾患
68			X		虫垂炎
69			X		頭部損傷
			X		意識消失
			X		胸痛
70			X		胆石症
71			X		洞性頻脈
72			X		心筋梗塞
73			X		子宮脱
74			X		大腸腺腫
			X		結腸異形成
75			X		手首関節骨折
76			X		肺炎
			X		うつ病
77			X		肺炎
			X		変形性関節症
78			X		脳血管発作
79			X		卵巣良性腫瘍
			X		子宮ポリープ
80			X		肺炎
81			X		ラクナ梗塞
82			X		虫垂炎
			X		腹膜出血
			X		呼吸窮迫
83			X		脱水
			X		無力症
			X		低ナトリウム血症
			X		悪心
84			X		胆管炎
			X		昏睡
85			X		気管支炎
86			X		転倒
			X		脳出血

表 28　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（続き）

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	
87	[redacted]		X		小腸閉塞
88			X		憩室炎
89			X		ケトアシドーシス
90			X		結腸癌
91			X		浸潤性乳管癌
92			X		椎間板突出
93			X		上顆炎
94			X		上腹部痛
95			X		糖尿病
			X		胃腸炎
			X		アルツハイマー型認知症
96			X		転倒
			X		変形性関節症
97			X		関節痛
98			X		非心臓性胸痛
99			X		腎癌
100			X		腓骨骨折
			X		脛骨骨折
101			X		血尿
			X		卵管水腫
102			X		気管支炎
			X		肺炎
			X		肺感染
103			X		一過性脳虚血発作
104			X		冠動脈疾患
105			X		バレット食道
106				X	急性リンパ性白血病
107				X	関節痛
				X	背部痛
				X	筋骨格痛
				X	四肢痛
108				X	腱鞘炎
109				X	腰部脊柱管狭窄症
				X	脊柱管狭窄症
110				X	腎膨大細胞腫
111				X	挫傷
112				X	浮動性めまい
				X	感覚鈍麻
				X	筋痙縮
				X	錯感覚
113				X	胆管炎
				X	大腸菌性菌血症
				X	肝膿瘍
114				X	脳虚血

表 28　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（続き）

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	
115	[redacted]			X	高血圧
116				X	四肢痛
117				X	消化不良
118				X	浮動性めまい
119				X	結腸癌
120				X	坐骨神経痛
121				X	認知症
122				X	斑状皮疹
123				X	腎結石症
124				X	肛門癌
125				X	筋骨格痛
				X	マイコバクテリウム・カンサシイ感染
126				X	浮動性めまい
127				X	乳癌
128				X	子宮癌
129				X	筋肉痛
130				X	便秘
				X	嘔吐
131				X	気管支炎
				X	肺炎
132				X	肺の悪性新生物
133				X	甲状腺癌
134				X	メニエール病
135				X	アレルギー性皮膚炎
				X	注射部位発疹
136				X	注射部位発疹

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

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、治験総括報告書補遺第 14.6.2 項に示す。

4.2.1　死亡の叙述

本剤が投与された被験者の死亡の叙述については下記に示す。

被験者番号：[redacted]
有害事象名：心肺停止
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

初回情報＝4年後* 5 月 22 日
この 8[redacted] 歳の白人女性の被験者は、低骨密度の閉経女性の治療におけるロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価するための、第 II 相無作為化プラセボ対照反復投与試験に参加しており、転倒による致死性の頭部損傷を受けた。
この被験者の既往歴及び治験対象の疾患に対する治療歴は、本報告の時点で治療責任医師から提供されていなかった。
併用薬は、カルシウム及びビタミン D（エルゴカルシフェロール）であった。
被験者が盲検治験薬の初回投与を受けた日は不明である。事象発現前の盲検治験薬の最終投与についての情報提供はなかった。4年後* 5 月 16 日、被験者は転倒し頭部を損傷した。階段の下降時に滑って頭部を打ったと報告された。被験者は病院に移送され、死亡した。死因についての情報提供はなかった。治験責任医師の報告によると、事象発現時は継続延長試験の期間中であり、カルシウム及びビタミン D のみ投与を続けていた。それ以上の詳細は提供されなかった。
治験責任医師の報告によると、転倒により生じた致死性の事象である頭部損傷が、盲検治験薬と関連する合理的な可能性はなかった。

4年後* 6 月 4 日追加情報：
治験責任医師は、事象名を転倒による致死性の頭部損傷から、致死性の心肺停止に修正した。
4年後* 5 月 15 日、被験者は入院した。4年後* 5 月 16 日、心肺停止となり死亡した。治験責任医師の報告によると、致死性の心肺停止が、盲検治験薬と関連する合理的な可能性はなかった。

4年後* 6 月 13 日追加情報：
被験者の既往歴は、上腕骨関節炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、眼乾燥、両眼白内障、呑酸による胸やけ、高コレステロール血症（コレステロール高値）、食道裂孔ヘルニア、及び子宮摘出であった。20[redacted] 年 1 月 7 日から 翌年* 12 月 8 日まで盲検によるロモソズマブの投与を受け、その後 2年後* 1 月 4 日から 2年後* 7 月 12 日にかけて非盲検のデノスマブを、3年後* 1 月 11 日から 3年後* 12 月 6 日にかけて非盲検ロモソズマブを投与された。
4年後* 5 月 13 日、自宅で心肺停止（CPA）が確認された後に入院した。ダウンタイムは約 10 分であった。入院時の最終診断は、心肺停止後の状態に続く人工呼吸器依存性の急性呼吸不全、肺塞栓症の可能性、ショック、急性腎不全、及び尿路感染であった。病院には挿管した状態で到着し、被験者の反応はなかった。
脳のコンピュータ断層撮影では、急性脳血管発作（CVA）の所見は確認されなかった。脳波記録（EEG）はてんかんの状態を示しており、被験者に投薬が開始された。その後、ホスピスに登録された。退院日は 4年後* 5 月 16 日から 4年後* 5 月 15 日に修正された。その後、4年後* 5 月 16 日に死亡した。

4年後* 7月 24 日追加情報：

治験責任医師は、致死性事象である心肺停止の発現日を 4年後* 5月 16 日から 4年後* 5月 13 日に修正した。

4年後* 8月 14 日訂正：

非盲検のロモソズマブ試験への被験者の組み入れが有害事象の発現前であったため、20060326.1（盲検ロモソズマブ期）と誤って記録されていた試験番号が、20060326.4（非盲検ロモソズマブ期）に訂正された。治験責任医師の報告によると、致死性の心肺停止が非盲検の治験製剤と関連する合理的な可能性はなかった。

5年後* 3月 20 日追加情報：

治験実施計画書が更新されていた。治験責任医師が確認したところによると、致死性事象である心肺停止は、被験者がゾレドロン酸非投与群であった 5 年目に発生した。治験責任医師の報告によると、致死性の心肺停止がゾレドロン酸と関連する合理的な可能性はなかった。

被験者番号：[redacted]
有害事象名：術後イレウス
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

この 7[redacted]歳の白人女性は、低骨密度の閉経女性の治療におけるロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を判定するための、第 II 相無作為化プラセボ対照反復投与試験に参加しており、アテローム性動脈硬化症発症後に致死性の術後イレウスを発現した。治療責任医師が提供した被験者の既往歴は、高血圧、高コレステロール血症、跛行、及び仙骨痛であった。治療責任医師の報告によると、被験者は喫煙者であり、心血管障害の家族歴についての記録はなかった。また、治験対象の疾患に対する治療歴もなかった。

併用薬は、Selozok（メトプロロールコハク酸塩）、ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）、Corodil（ジピリダモール）、Hjertemagnyl（アセチルサリチル酸、酸化マグネシウム）、シンバスタチン、カルシウム、ビタミン D3（コレカルシフェロール）及びトラマドールであった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 14 日に盲検治験薬の初回投与を受けた。約 4 カ月後の 翌年* 4 月 26 日、アテローム性動脈硬化症を発症し、同日に入院した。事象に対する治療として、翌日に大動脈両側大腿動脈バイパス手術が行われた。アテローム性動脈硬化症は、 翌年* 4 月 27 日に回復したと報告された。2 日後の 翌年* 4 月 29 日、致死性の術後イレウスを発症し、 翌年* 5 月 6 日に同院で死亡した。死因は術後イレウスと報告された。死亡前直近の盲検治験薬の投与日は、 翌年* 4 月 14 日であった。盲検治験薬の投与は、致死性の事象が生じるまで継続された。

治験責任医師の報告によると、アテローム性動脈硬化症及び致死性の術後イレウスが盲検治験薬と関連する合理的な可能性はなかった。

試験終了により、症例は開鍵された。

2.7.6.15 20101291 試験

治験課題名：閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師、その他日本の 23 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他 23 施設

1.3 治験期間

2012 年 10 月 12 日（最初の被験者の組入れ日）～2015 年 1 月 14 日（最後の追跡完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 II b 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブを 12 カ月間投与し、12 カ月時点の腰椎骨密度（BMD）のベースラインからの変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

以下の項目について、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの効果をプラセボとの比較により評価する。

- 6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率
- 6 カ月及び 12 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率
- 1 日+1 週、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点における骨代謝マーカー（BTM）のベースラインからの変化率
- 12 カ月間の I 型プロコラーゲン N-プロペプチド（P1NP）の濃度－時間曲線下面積（AUC）

1.5.3 探索的目的

ロモソズマブ群の被験者において、ロモソズマブの薬物動態（PK）の特性を示す。

1.5.4 安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び抗ロモソズマブ抗体の産生を評価し、プラセボと比較したロモソズマブの安全性及び忍容性の特性を示す。

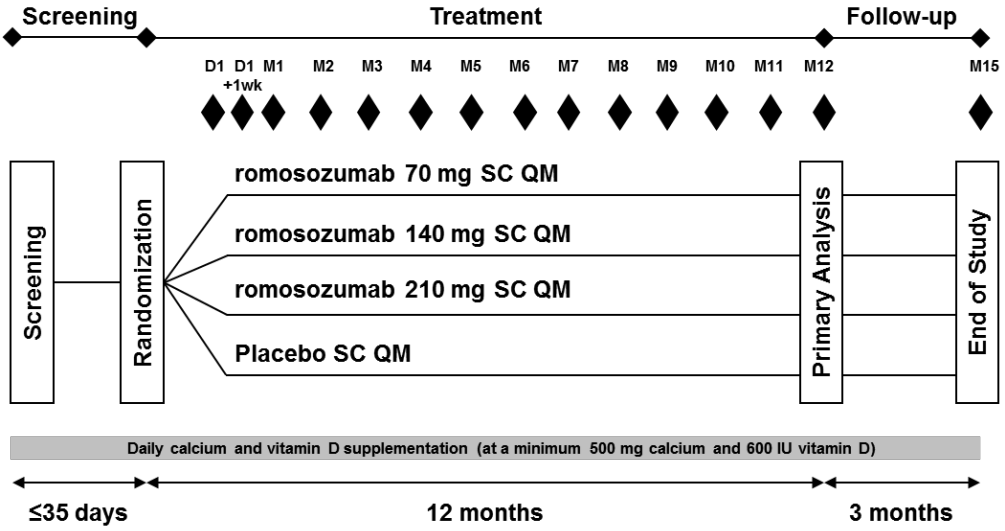
1.6 治験方法

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、閉経後骨粗鬆症日本人女性においてロモソズマブを 12 カ月投与したときのプラセボと比較した有効性を、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率に対する効果により評価するようにデザインされた。被験者はプラセボ群、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群、又はロモソズマブ 210 mg 群のいずれかに、1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられ、12 カ月の間、皮下注射で 1 カ月に 1 回投与を受けた。抗ロモソズマブ抗体の産生を評価するため、12 カ月間の治療期間が終了した後に 3 カ月間の追跡調査期間を設けた。スクリーニングから試験終了までの期間を通して、被験者はカルシウム及びビタミン D の補充を毎日受けた。

全被験者が 12 カ月の来院を完了した後に主解析を行い、全被験者が 15 カ月目の最終来院を完了した後に最終解析を行った。

本試験の試験デザイン及び治療概要を図 1 に、評価スケジュールを表 1 に示す。

図 1 試験デザイン及び治療概要



D = day; IU = International Units; M = month; QM = every month; SC = subcutaneous

表 1　評価スケジュール

Procedure	Screening	D1/Baseline	D1 plus 1 week	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12/ET	M15/EOS
Informed consent	X															
Medical, fracture and medication history	X															
Instructions for daily vitamin D and calcium supplementation	X															
Physical examination	X														X	
Vital signs (blood pressure, temperature, pulse)	X			X		X			X			X			X	
Height and weight	X					X			X			X			X	
25 (OH) vitamin D, FSH[a], estradiol[a], TSH	X															
Serum chemistry/hematology	X	X	X	X		X			X			X			X	
Serum calcium					X											
iPTH	X	X	X	X	X	X			X			X			X	
Romosozumab levels, P1NP, CTX, BSAP, OC		X	X	X	X	X			X			X			X	
Antiromosozumab antibody		X		X		X			X			X			X[b]	X[b]
DXA (spine/proximal femur)[c]	X								X						X	
Adverse event/concomitant medication data collection	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Investigational product (romosozumab/placebo) injection[e]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BSAP = bone specific alkaline phosphatase; BTMs = bone turnover markers; CTX = type 1 collagen C telopeptide; D = day; DXA = dual energy X ray absorptiometry; EOS = end of study; ET = end of treatment; FSH = follicle stimulating hormone; iPTH = intact parathyroid hormone; M = month; OC = osteocalcin; P1NP = procollagen type 1 N telopeptide; QM = every month; TSH = thyroid stimulating hormone

[a] Follicle stimulating hormone and estradiol only if applicable (see Protocol Section 4.1.1 [Section 16.1.1 of this report], for women age 55 to 59 if there was uncertainty regarding menopausal status).

[b] Blood draws were continued every 3 months for the subjects tested positive for neutralizing antibodies, up to 12 months after last dose of investigational product.

[c] Done in duplicate at screening and month 12.

[d] During screening, serious adverse event reporting only.

[e] Investigational product injection was the last procedure at each applicable visit.

Notes: To maintain the blind of the study, the following on-study (after day 1/baseline) data was not reported to any study-related personnel: serum calcium, albumin adjusted calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, romosozumab levels, BTMs, iPTH, antiromosozumab antibodies, and DXA results. However, in the case of a panic value for serum calcium, albumin-adjusted calcium, phosphorus, or alkaline phosphatase, the central laboratory notified the study centers.

Visit windows were: ±7 days for QM visits up to month 12, ±3 days for the day 1 plus 1 week visit, and ±14 days for the month 15 visit.

If a subject terminated early from the study between day 1 and month 12, the month 12 procedures were completed at that time.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 220 例（各群 55 例）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた被験者は合計 252 例であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による、腰椎、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 歳以上 85 歳以下の閉経後女性を対象とした。

腰椎の BMD T スコアが−4.00 以下、又は大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD T スコアが−3.50 以下の被験者は除外した。椎体骨折又は大腿骨近位部骨折の既往のある被験者は除外した。代謝障害又は骨疾患（骨粗鬆症を除く）あるいは重大な臨床検査値異常のある被験者は除外した。骨代謝に影響する薬剤を使用している被験者は除外することとしたが、いくつかの治療法については、無作為化以前の使用について許容可能な休薬期間を定めた。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

ロモソズマブ及びプラセボは Amgen 社が製造及び包装を行い、Amgen 社及びアステラス・アムジェン・バイオファーマの治験薬配布手順に従って日本語のラベルをつけて配布された。ラベルには、目的（治験用）、治験薬名（ロモソズマブ 70 mg/mL／プラセボ）、ロット番号、保存方法及び固有の箱番号を記載した。

Romosozumab は、無菌、無色澄明、防腐剤未使用の溶液として、バイアルに充てんされた上で供給された。内容物は、55 mmol/L 酢酸エステル、13 mmol/L カルシウム、6.0%（w/v）精製白糖及び 0.006%（w/v）ポリソルベート 20 で調製された pH 5.2 のロモソズマブ 70 mg/mL 溶液であり、1 mL が投与できるように充てんされていた。各バイアルは単回使用とした。ロモソズマブプラセボは、ロモソズマブと同一の容器に充てんされ、ロモソズマブと同一の方法で保存／包装された。

各治験薬投与日（1 日目から 11 カ月後まで月 1 回）に、被験者は 3 本のロモソズマブ／プラセボを皮下投与された。ロモソズマブ／プラセボをあらかじめ充てんした注射器（PFS）は、割り当てられた投与群に応じて、以下のいずれかの組み合わせで 1 箱に 3 本ずつ包装された。

- ロモソズマブ 70 mg PFS 1 本、プラセボ PFS 2 本（ロモソズマブ 70 mg 群）
- ロモソズマブ 70 mg PFS 2 本、プラセボ PFS 1 本（ロモソズマブ 140 mg 群）
- ロモソズマブ 70 mg PFS 3 本（ロモソズマブ 210 mg 群）
- プラセボ PFS 3 本（プラセボ群）

各治験薬投与日には、音声／ウェブ自動応答システムによって割り当てられた箱の中の PFS を、3 本すべて被験者に投与した。

注射は医療専門家が実施することとし、被験者の前腹壁部、大腿上部又は上腕に投与した。

1.10 投与期間

本試験では投与期間を 12 カ月間とし、その後 3 カ月間の追跡調査期間を設けた。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率

1.11.2 副次評価項目

- 6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率
- 6 カ月及び 12 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率
- 1 日+1 週、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点における BTM（P1NP、オステオカルシン、骨型アルカリホスファターゼ［BSAP］及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［CTX］）のベースラインからの変化率
- 12 カ月間の P1NP の AUC

1.11.3 探索的評価項目

- 1 日、1 日+1 週、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点におけるロモソズマブの血清中濃度

1.11.4 安全性評価項目

1 日から 12 カ月までの期間（投与期間）において、以下の安全性評価項目について評価する。

- 有害事象発現率
- バイタルサインのベースラインからの変化率
- 臨床検査値のベースラインからの変化率
- 抗ロモソズマブ抗体産生発現率

12 カ月以降 15 カ月までの期間、及び全試験期間（1 日から 15 カ月まで）において、以下の安全性評価項目について評価する。

- 有害事象発現率
- 抗ロモソズマブ抗体産生発現率

1.12 統計手法

連続変数については、平均、中央値、標準偏差（SD）、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値、最大値及び非欠測値数を記述的に要約した。名目カテゴリカル変数については、頻度及び割合を提示した。有効性の主要評価項目については、ロモソズマブ群とプラセボ群の比較及びロモソズマブ群における単調増加の傾向に関する検定を行った。これらの評価は、主要評価項目である 12 カ月時点の解析で片側 0.05 の有意水準で第 1 種の過誤を維持するように、逐次検定及び Hochberg 法の組み合わせにより多重性を調整した。プラセボ群との比較及びロモソズマブ群間の一対比較について、片側 P 値及び片側 95%信頼区間を提示した。なお、ロモソズマブ群間の対比較はすべて、多重性の調整

をせずに提示した。用量反応性に関する探索的評価は、モデリングアプローチを用いて行った。他の BMD 及び BTM 評価項目については、すべての対比較による結果を提示した。P1NP の 12 カ月を通した AUC は、記述的に要約した。ロモソズマブの血清中濃度は、表及びグラフに、投与群及び来院日別に要約した。

有害事象の発現率は、実際に受けた治療別に要約した。臨床検査値は、ベースラインからのグレード変化及び臨床検査値異常の発現率を要約した。バイタルサインは、来院日ごとの記述統計量を要約した。抗ロモソズマブ抗体を産生した被験者の割合を表に示した。

解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者を対象とした。無作為化された投与群に従い解析を実施した。
- 有効性主要解析対象集団：FAS のうち、ロモソズマブ又はプラセボを少なくとも 10 回投与され、割り当てられた投与群の治験薬のみを投与されている、ベースライン値に欠測がなくベースライン以降の測定値が少なくとも 1 つ以上ある被験者を対象とした。無作為化された投与群に従い解析を実施した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：有効性主要解析対象集団のうち、主要な治験実施計画書からの逸脱のない被験者を対象とした。無作為化された投与群にかかわらず、実際に投与された治験薬に従い解析を実施した。主要な治験実施計画書からの逸脱は、データベースロック及び開鍵前までに統計解析計画書に定義した。
- 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を対象とした。安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づき行った。実際に投与された治験薬に従い解析を実施した。
- 薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、評価可能な血清ロモソズマブ濃度－時間結果のある被験者を対象とした。すべての薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団に基づき行った。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 252 例の被験者が 4 つの投与群に均等に無作為化され、プラセボ群、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群、ロモソズマブ 210 mg 群の各群に 63 例ずつ割り付けられた。無作為化されたすべての被験者は、割り当てられた治験薬を少なくとも 1 回投与された。12 カ月間の治験薬の投与を完了した被験者は 234 例（92.9%）であり、残りの 18 例（7.1%）は 12 カ月間の治療期間中に治験薬を中止した。治験薬を中止した 18 例の内訳は、プラセボ群 4 例（6.3%）、ロモソズマブ 70 mg 群 9 例（14.3%）、ロモソズマブ 140 mg 群 1 例（1.6%）及びロモソズマブ 210 mg 群 4 例（6.3%）であった。全試験期間でみた場合、治験を完了した被験者は 235 例（93.3%）、治験を中止した被験者は 17 例（6.7%）であり、治験を中止した 17 例の内訳は、プラセボ群 4 例（6.3%）、ロモソズマブ 70 mg 群 8 例（12.7%）、ロモソズマブ 140 mg 群 1 例（1.6%）及びロモソズマブ 210 mg 群 4 例（6.3%）であった。

無作為割り付けされた全被験者の内訳を表 2 に示す。

表 2　被験者の内訳及び投与中止理由（FAS）（20101291 試験、12 カ月及び 15 カ月時の解析）

	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	All (N = 252) n (%)
Study completion accounting – month 12 primary analysis					
Subjects who completed first 12 months of study	59 (93.7)	56 (88.9)	63 (100.0)	59 (93.7)	237 (94.0)
Subjects who discontinued before completing first 12 months of the study	4 (6.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	4 (6.3)	15 (6.0)
Consent withdrawn	4 (6.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	3 (4.8)	14 (5.6)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.4)
Study completion accounting – month 15 final analysis					
Subjects who completed the study	59 (93.7)	55 (87.3)	62 (98.4)	59 (93.7)	235 (93.3)
Subjects who discontinued the study	4 (6.3)	8 (12.7)	1 (1.6)	4 (6.3)	17 (6.7)
Consent withdrawn	4 (6.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	3 (4.8)	14 (5.6)
Adverse event	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
Investigational product accounting					
Subjects who received investigational product	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	252 (100.0)
Subjects who completed investigational product	59 (93.7)	54 (85.7)	62 (98.4)	59 (93.7)	234 (92.9)
Subjects who discontinued investigational product	4 (6.3)	9 (14.3)	1 (1.6)	4 (6.3)	18 (7.1)
Consent withdrawn	4 (6.3)	7 (11.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	15 (6.0)
Adverse event	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.2)

N = number of subjects randomized; SC = subcutaneous
Source: Table 14-1.3, Table 14f-1.3

2.2　人口統計学的データ

人口統計学基準値の特性を表 3 に示す。無作為化されたすべての被験者はアジア人女性であり、ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。平均年齢（SD）は 67.7（6.4）歳で 4 つの投与群に差は認められず、75 歳以上の被験者は 47 例（18.7%）であった。

ベースライン時の主な特性を表 4 に示す。ベースライン時の被験者の特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。

表 3　人口統計学基準値の特性（FAS）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

	Placebo (N = 63)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63)	Romosozumab Total (N = 189)	All (N = 252)
Sex – n (%) Female	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	189 (100.0)	252 (100.0)
Race - n (%) Asian	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	189 (100.0)	252 (100.0)
Ethnicity – n (%)						
Not hispanic or latino	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	189 (100.0)	252 (100.0)
Age						
n	63	63	63	63	189	252
Mean	67.8	66.5	68.4	68.3	67.7	67.7
SD	7.2	6.3	6.0	5.9	6.1	6.4
Median	66.0	65.0	69.0	68.0	67.0	67.0
Q1, Q3	61.0, 73.0	62.0, 70.0	64.0, 72.0	64.0, 73.0	63.0, 72.0	63.0, 72.0
Min, Max	57, 84	57, 84	56, 84	55, 80	55, 84	55, 84
Age group – n (%)						
< 65 years	27 (42.9)	30 (47.6)	18 (28.6)	18 (28.6)	66 (34.9)	93 (36.9)
≥65 - < 75 years	22 (34.9)	22 (34.9)	34 (54.0)	34 (54.0)	90 (47.6)	112 (44.4)
≥75 years	14 (22.2)	11 (17.5)	11 (17.5)	11 (17.5)	33 (17.5)	47 (18.7)

N = Number of subjects randomized

[redacted]

表 4　主な被験者背景（FAS）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

Baseline Parameter	Placebo (N = 63)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63)	All (N = 252)
Lumbar spine BMD T-score[a]	-2.69 (0.52)	-2.73 (0.57)	-2.65 (0.66)	-2.72 (0.42)	-2.70 (0.54)
Total hip BMD T-score[a]	-2.00 (0.60)	-1.97 (0.57)	-1.85 (0.68)	-1.95 (0.65)	-1.94 (0.63)
Femoral neck BMD T-score[a]	-2.31 (0.47)	-2.27 (0.53)	-2.28 (0.65)	-2.32 (0.59)	-2.29 (0.56)
P1NP (µg/L)[b]	52.4 (41.9, 62.9)	51.9 (40.5, 59.8)	47.6 (37.7, 54.9)	50.9 (38.0, 59.1)	50.5 (38.6, 59.4)
CTX (ng/L)[b]	441.0 (294.0, 692.0)	441.0 (289.0, 678.0)	374.0 (265.0, 552.0)	420.0 (297.0, 690.0)	412.0 (288.5, 628.0)
Osteocalcin (µg/L)[b]	22.17 (17.76, 28.74)	22.50 (17.70, 28.46)	21.01 (16.95, 24.35)	22.75 (18.07, 27.12)	22.03 (17.83, 27.19)
BSAP (µg/L)[b]	14.49 (12.26, 17.56)	13.92 (11.53, 17.82)	15.49 (11.85, 17.90)	14.72 (11.45, 17.28)	14.72 (11.85, 17.75)

BMD = bone mineral density; BSAP = bone specific alkaline phosphatase; CTX = type 1 collagen C-telopeptide; N = number of subjects randomized; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SC = subcutaneous; SD = standard deviation

[a] Mean (SD)

[b] Median (Q1, Q3)

Source: Table 14-2.3, Table 14-2.6

2.3 有効性の結果

2.3.1 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率

12 カ月の治療後、ロモソズマブの投与はプラセボと比較して用量依存的な腰椎 BMD の増加を示し、最も大きな増加が認められたのはロモソズマブ 210 mg 群であった。ロモソズマブ各群とプラセボ群との比較、及びロモソズマブ群間での比較で、平均変化率は統計的に優位な差を示した。12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率を表 5 に示す。

表 5 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab		
	Placebo (N = 59)	70 mg SC (N = 55)	140 mg SC (N = 62)	210 mg SC (N = 59)
LS Mean	0.9	8.4	13.3	16.9
95% CI	(0.1, 1.8)	(7.6, 9.3)	(12.1, 14.5)	(15.5, 18.4)
Treatment difference from placebo				
Estimate		7.5	12.4	16.0
95% CI		(6.5, -)	(11.1, -)	(14.6, -)
p-value[a]		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			4.9	8.5
95% CI			(3.6, -)	(7.1, -)
p-value[b]			< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				3.6
95% CI				(2.0, -)
p-value[b]				0.0001

- = not applicable; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set; n = number of subjects with BMD values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit at the time point of interest; SC = subcutaneous

[a] P-values were adjusted with Hochberg procedure.

[b] P-values were not adjusted for multiple comparisons.

Based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the lumbar spine as the dependent variable, and baseline BMD, machine type, interaction of baseline BMD and machine type, visit (categorical), treatment (categorical), and interaction of treatment and visit as the independent variables; using an unstructured variance covariance structure.

One-sided p-values and 1-sided 95% CIs were presented for the contrasts with the placebo group and the pairwise comparisons within the romosozumab groups.

Source: Table 14-4.2.1

PPS 及び FAS を対象とした解析の結果、主要有効性解析対象集団を対象とした結果が裏付けられた。また、両側検定による解析においても、片側検定と同様の結果が得られた。

2.3.2 有効性の副次評価項目

2.3.2.1 6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率

6 カ月時点で、ロモソズマブの投与はプラセボと比較して用量依存的な腰椎 BMD の増加を示し、最も大きな増加が認められたのはロモソズマブ 210 mg 群であった。6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率を表 6 に示す。6 カ月時点で、腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率（95% CI）は、プラセボ群、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ

210 mg 群でそれぞれ 1.2%（0.5、1.9）、6.5%（5.7、7.2）、10.2%（9.2、11.2）及び 13.1%（11.7、14.5）であった。ロモソズマブ各群とプラセボ群との差及びロモソズマブ群間の差の片側 P 値はいずれも< 0.001 であった。

表 6　6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab		
	Placebo (N = 59)	70 mg SC (N = 55)	140 mg SC (N = 62)	210 mg SC (N = 59)
LS Mean	1.2	6.5	10.2	13.1
95% CI	(0.5, 1.9)	(5.7, 7.2)	(9.2, 11.2)	(11.7, 14.5)
Treatment difference from placebo				
Estimate		5.3	9.0	11.9
95% CI		(4.4, -)	(8.0, -)	(10.6, -)
p-value		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			3.8	6.7
95% CI			(2.7, -)	(5.4, -)
p-value			< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				2.9
95% CI				(1.5, -)
p-value				0.0005

- = not applicable; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set; n = number of subjects with BMD values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit at the time point of interest; SC = subcutaneous
Based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the lumbar spine as the dependent variable, and baseline BMD, machine type, interaction of baseline BMD and machine type, visit (categorical), treatment (categorical), and interaction of treatment and visit as the independent variables; using an unstructured variance covariance structure.
P-values are not adjusted for multiple comparisons.
One-sided p-values and 1-sided 95% CIs were presented for the contrasts with the placebo group and the pairwise comparisons within the romosozumab groups.
Source: Table 14-4.2.6

2.3.2.2　6 カ月及び 12 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率

ロモソズマブの投与はプラセボと比較して用量依存的な大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の増加を示し、12 カ月時点で、いずれの投与群もプラセボと比較して増加が認められた。最も大きな増加が認められたのはロモソズマブ 210 mg 群であった。大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率を、それぞれ表 7 及び表 8 に示す。

表 7　大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab		
	Placebo (N = 59)	70 mg SC (N = 55)	140 mg SC (N = 62)	210 mg SC (N = 59)
Month 6				
LS Mean	0.6	1.2	2.3	3.2
95% CI	(-0.0, 1.3)	(0.5, 2.0)	(1.7, 2.9)	(2.5, 3.9)
Treatment difference from placebo				
Estimate		0.6	1.7	2.6
95% CI		(-0.3, -)	(0.9, -)	(1.7, -)
p-value		0.1250	0.0002	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			1.1	2.0
95% CI			(0.3, -)	(1.1, -)
p-value			0.0144	0.0001
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				0.9
95% CI				(0.1, -)
p-value				0.0308
Month 12				
LS Mean	0.6	2.1	3.2	4.7
95% CI	(-0.0, 1.3)	(1.4, 2.8)	(2.6, 3.9)	(4.0, 5.5)
Treatment difference from placebo				
Estimate		1.5	2.6	4.1
95% CI		(0.7, -)	(1.8, -)	(3.3, -)
p-value		0.0012	< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			1.1	2.6
95% CI			(0.3, -)	(1.7, -)
p-value			0.0122	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				1.5
95% CI				(0.7, -)
p-value				0.0018

- = not applicable; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set; n = number of subjects with BMD values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit at the time point of interest; SC = subcutaneous

Based on a repeated measures model with the percent change from baseline at months 6 and 12 in BMD of the total hip as the dependent variable, and baseline BMD, machine type, interaction of baseline BMD and machine type, visit (categorical), treatment (categorical), and interaction of treatment and visit as the independent variables; using an unstructured variance covariance structure.

P-values are not adjusted for multiple comparisons.

One-sided p-values and 1-sided 95% CIs were presented for the contrasts with the placebo group and the pairwise comparisons within the romosozumab groups.

Source: Table 14-4.2.7

表 8　大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab		
	Placebo (N = 59)	70 mg SC (N = 55)	140 mg SC (N = 62)	210 mg SC (N = 59)
Month 6				
LS Mean	0.6	1.0	1.9	3.3
95% CI	(-0.1, 1.4)	(0.1, 1.8)	(1.0, 2.9)	(2.1, 4.4)
Treatment difference from placebo				
Estimate		0.3	1.3	2.6
95% CI		(-0.6, -)	(0.3, -)	(1.5, -)
p-value		0.2846	0.0151	0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			1.0	2.3
95% CI			(-0.1, -)	(1.1, -)
p-value			0.0611	0.0010
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				1.3
95% CI				(0.1, -)
p-value				0.0373
Month 12				
LS Mean	0.3	1.9	2.9	3.8
95% CI	(-0.6, 1.2)	(1.0, 2.7)	(2.1, 3.8)	(2.7, 4.9)
Treatment difference from placebo				
Estimate		1.6	2.6	3.5
95% CI		(0.5, -)	(1.6, -)	(2.3, -)
p-value		0.0067	< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			1.1	1.9
95% CI			(0.1, -)	(0.8, -)
p-value			0.0408	0.0036
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				0.9
95% CI				(-0.3, -)
p-value				0.1047

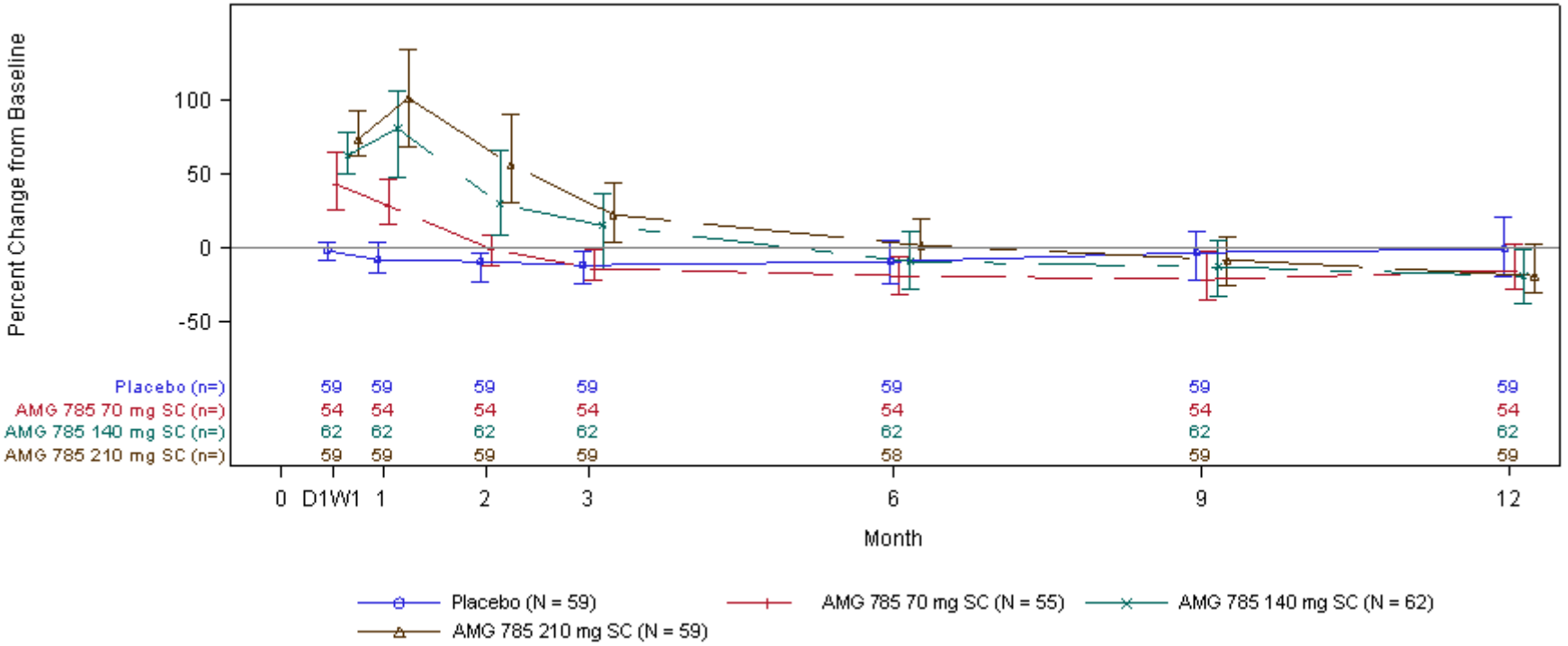
- = not applicable; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set; n = number of subjects with BMD values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit at the time point of interest; SC = subcutaneous
Based on a repeated measures model with the percent change from baseline at month 6 and 12 in BMD of the femoral neck as the dependent variable, and baseline BMD, machine type, interaction of baseline BMD and machine type, visit (categorical), treatment (categorical), and interaction of treatment and visit as the independent variables; using an unstructured variance covariance structure.
Data after month 12 were excluded from the model.
P-values were not adjusted for multiple comparisons.
One-sided p-values and 1-sided 95% CIs were presented for the contrasts with the placebo group and the pairwise comparisons within the romosozumab groups.
Source: Table 14-4.2.8

2.3.2.3　BTM のベースラインからの変化率

骨形成マーカー（P1NP、BSAP 及びオステオカルシン）のベースラインからの変化率の推移を、図 2、図 3 及び図 4 に示す。ロモソズマブ群で骨形成マーカーは、プラセボ群と比較して急速かつ一時的で用量依存的な増加を示し、1 カ月までにピークに達した。その後、ロモソズマブ群では、数値はベースラインに向けて低下し、12 カ月時点までにプラセボ群の値と同程度又はそれ以下となった。

血清 CTX のベースラインからの変化率の推移を図 5 に示す。ロモソズマブ群の CTX 値は、プラセボ群と比較して投与期間中の早期に低下し（1 日+1 週に最も低下）、12 カ月時点でもプラセボ群と比較して低値であった。

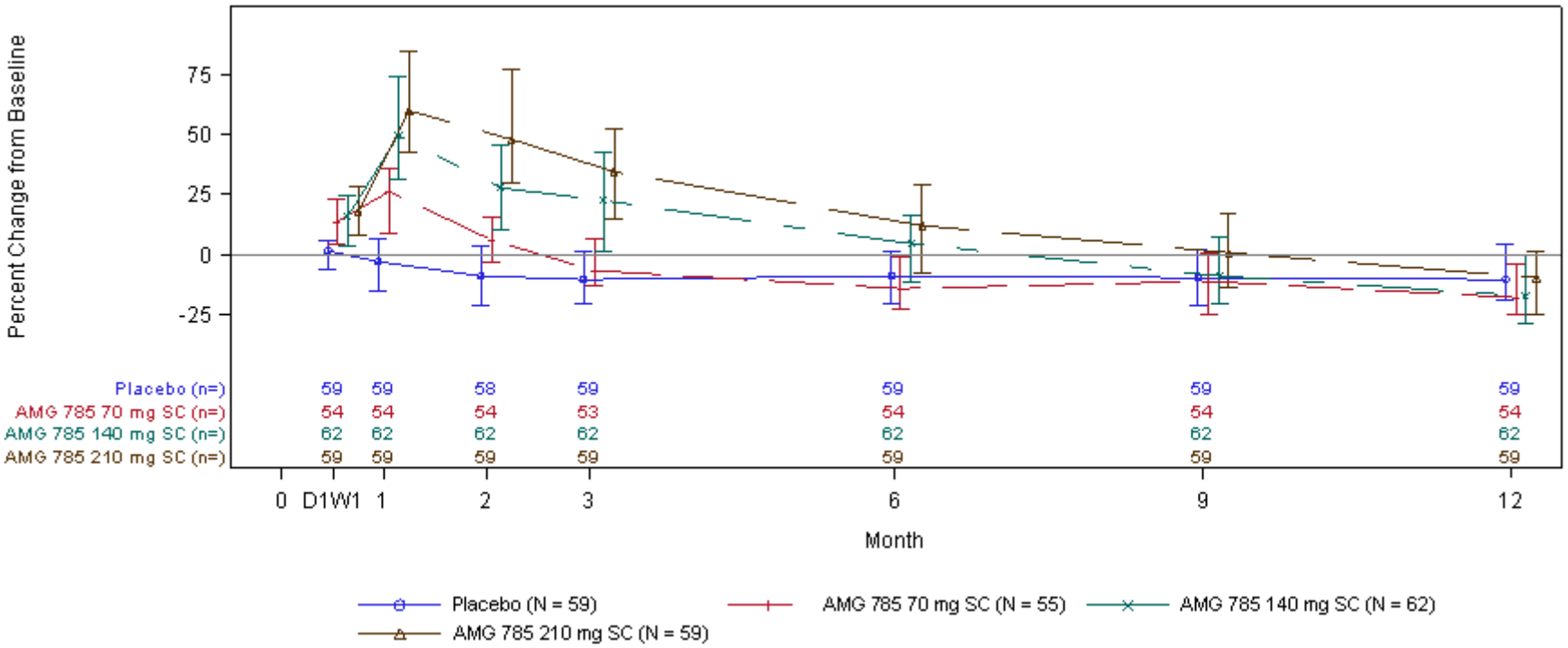
図 2　来院日ごとの P1NP のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



D1W1 = day 1 plus 1 week; N = number of subjects in the primary efficacy subset; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; SC = subcutaneous
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

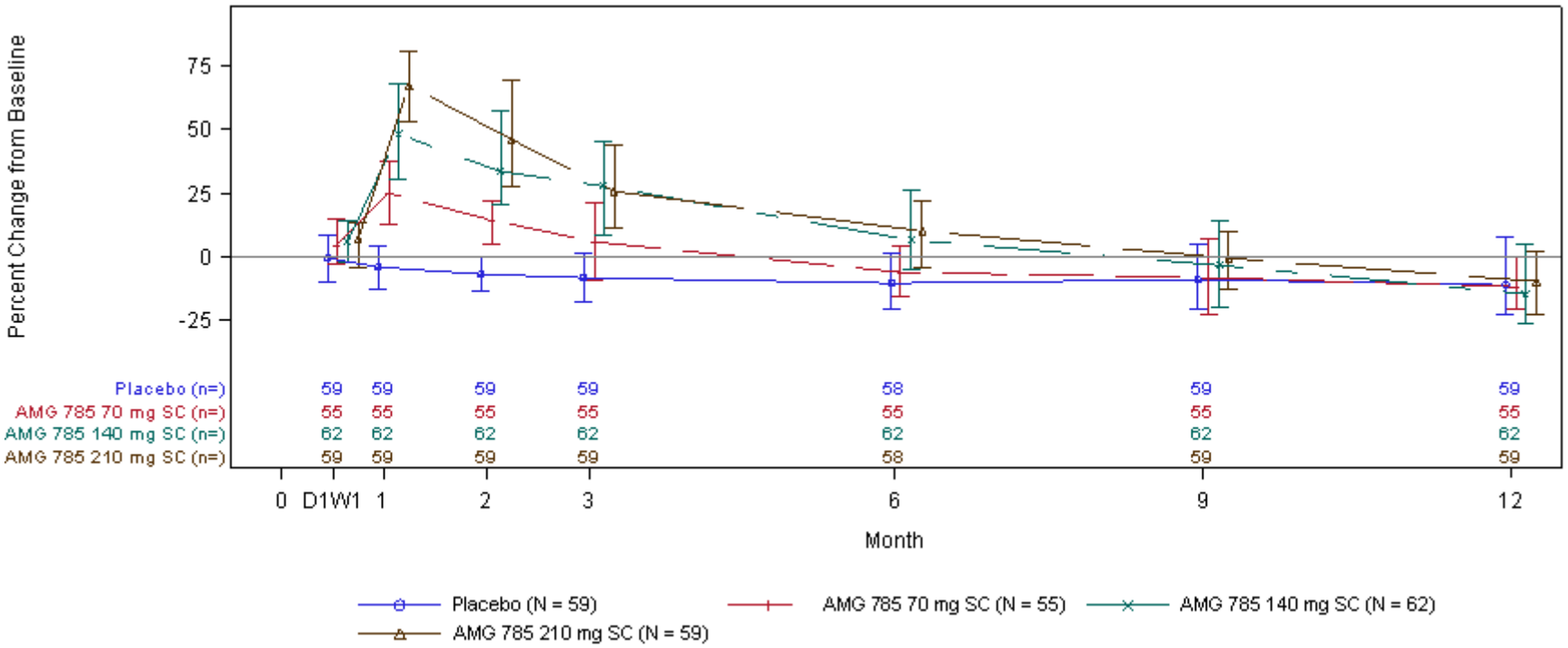
図 3　来院日ごとの BSAP のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



BSAP = bone specific alkaline phosphatase; D1W1 = day 1 plus 1 week; N = number of subjects in the primary efficacy subset; SC = subcutaneous
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median.

[redacted]

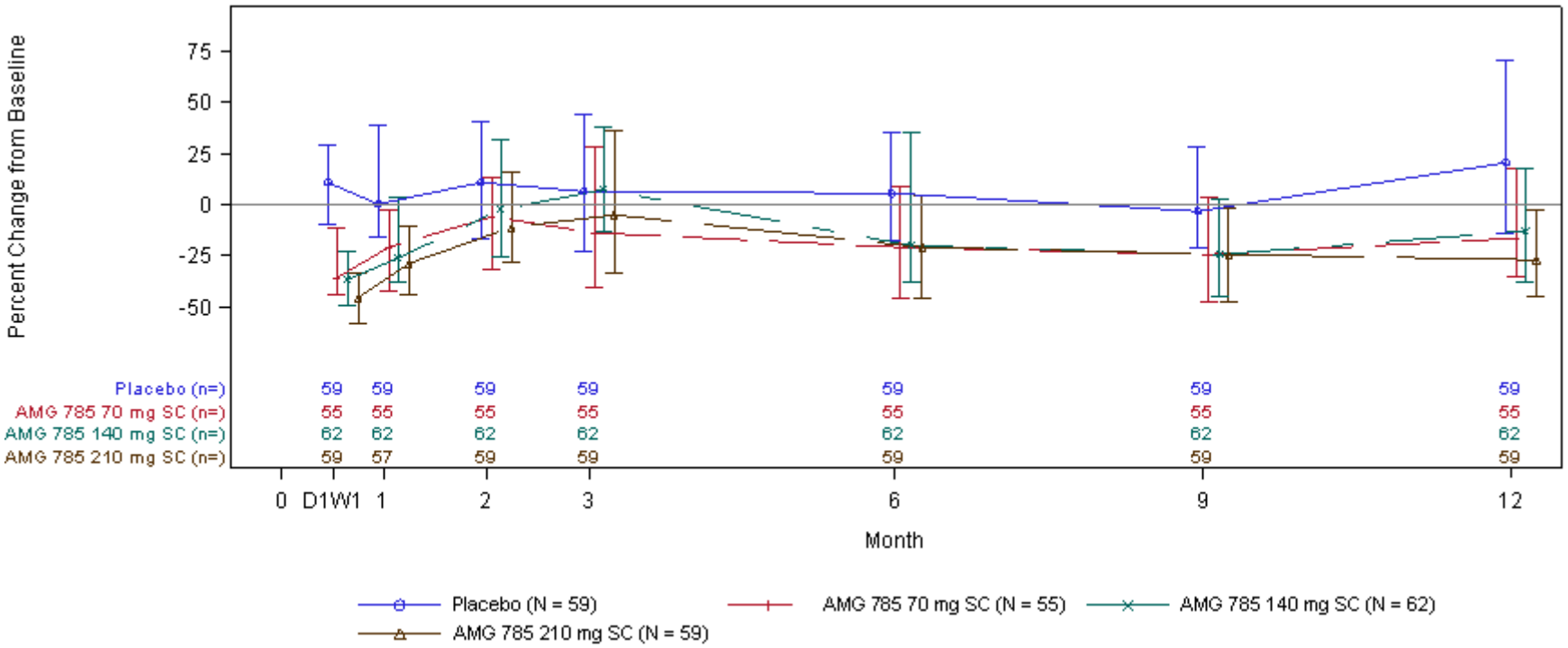
図 4　来院日ごとのオステオカルシンのベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



D1W1 = day 1 plus 1 week; N = number of subjects in the primary efficacy subset; SC = subcutaneous;
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

[redacted]

図 5　来院日ごとの血清 CTX のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



CTX = type 1 collagen C-telopeptide; D1W1 = day 1 plus 1 week; N = number of subjects in the primary efficacy subset; SC = subcutaneous
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

[redacted]

2.3.2.4　12 カ月間の P1NP の AUC

12 カ月間の P1NP の AUC を表 9 に示す。12 カ月時点で、P1NP の平均 AUC（最小二乗平均）は、プラセボ群、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群でそれぞれ 554.5、539.2、638.5 及び 708.3 であった。ロモソズマブ各群とプラセボ群との差（P 値）は、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群でそれぞれ −15.3（0.5084）、84.1（0.0002）及び 153.8（< 0.0001）であった。

表 9　12 カ月間の P1NP の AUC（共分散分析）（有効性主要解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab		
	Placebo (N = 59)	70 mg SC (N = 55)	140 mg SC (N = 62)	210 mg SC (N = 59)
Summary statistics				
n	59	54	62	58
Estimate	554.5	539.2	638.5	708.3
95% CI	(523.0, 585.9)	(506.4, 572.0)	(607.9, 669.2)	(676.6, 740.0)
p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from placebo				
Estimate		-15.3	84.1	153.8
95% CI		(- 60.8, 30.2)	(40.1, 128.0)	(109.2, 198.4)
p-value		0.5084	0.0002	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 70 mg				
Estimate			99.3	169.1
95% CI			(54.4, 144.3)	(123.4, 214.7)
p-value			< 0.0001	< 0.0001
Treatment difference from romosozumab 140 mg				
Estimate				69.7
95% CI				(25.6, 113.8)
p-value				0.0021

ANCOVA = analysis of covariance; AUC = area under the curve; CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; N = number of subjects in the primary efficacy subset; n = number of subjects with observed data; P1NP = procollagen type 1 N-telopeptide; SC = subcutaneous
Based on ANCOVA model with the AUC of P1NP at months 12 as the dependent variable, and baseline P1NP and treatment (categorical) as the independent variables.
P-values were not adjusted for multiple comparisons between treatment groups.
Two-sided 95% CIs were presented for LS mean point estimates of each treatment group.
Source: Table 14-4.6.2

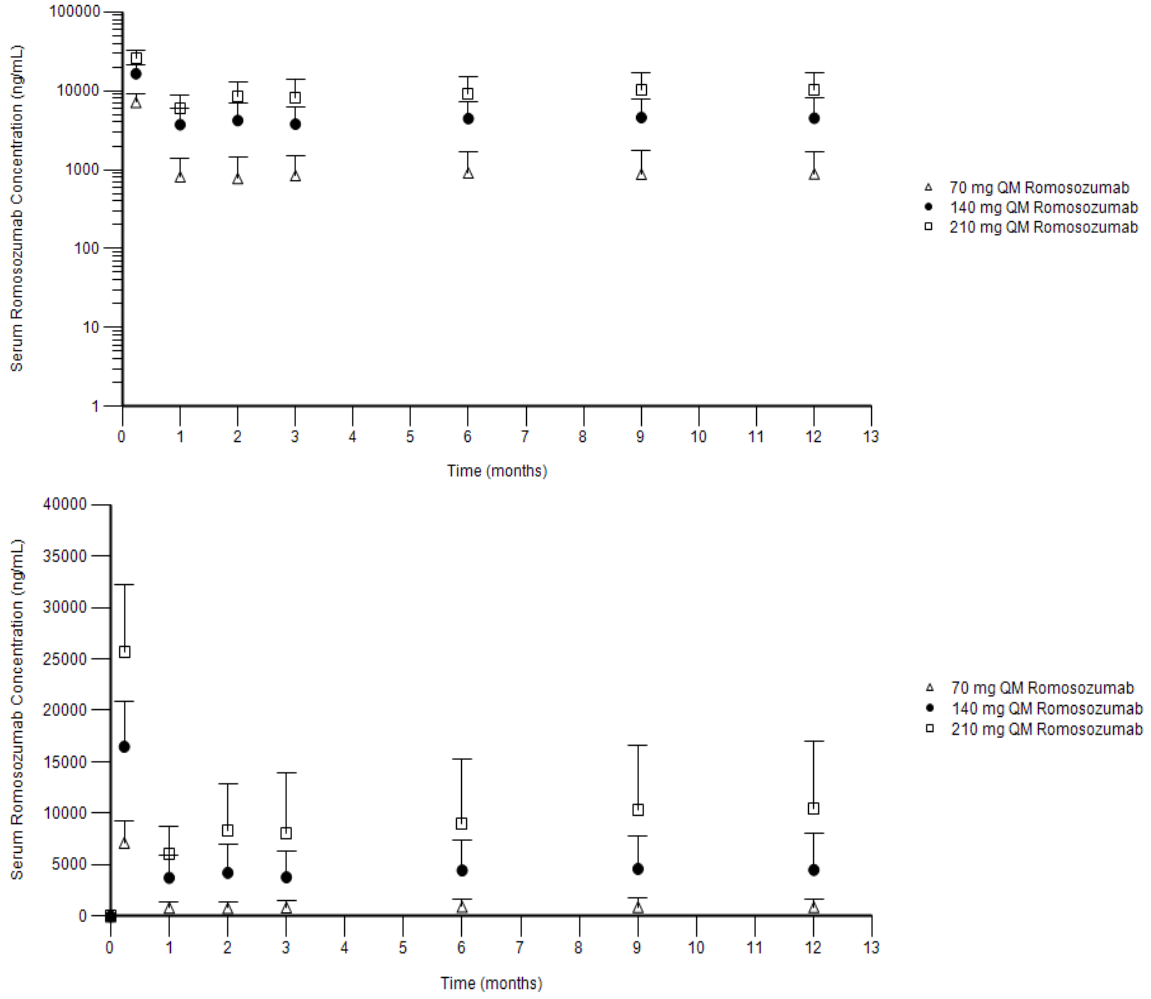
2.4　薬物動態の結果

ロモソズマブの血清中濃度 - 時間の記述統計量を投与群別に図 6 に示した。濃度 - 時間の平均値（SD）を示した。

ロモソズマブの平均血清中濃度は、ロモソズマブの月 1 回皮下投与により用量依存的に増加した。ロモソズマブ濃度のピークは、ロモソズマブ 70 mg から 210 mg の用量範囲で線形に増加した。

ロモソズマブの反復投与後のトラフ濃度（1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月）は、ロモソズマブ 70 mg から 210 mg の用量範囲において用量比以上の増加を示したが、140 mg から 210 mg の範囲においてはトラフ濃度の増加はおおむね用量に比例して増加した。いずれの用量においても、3 カ月までにほぼ定常状態に達した。

図 6　ロモソズマブ 70 mg、140 mg、又は 210 mg を閉経後骨粗鬆症日本人女性に月 1 回皮下投与したときの血清中濃度の時間推移（平均値［SD］）（上：Log、下、Linear）



QM = every month; SD = standard deviation
Source: [redacted]

2.5　抗ロモソズマブ抗体の分析

2.5.1　ロモソズマブの薬物動態に対する抗ロモソズマブ抗体の影響

PK が評価可能であった被験者のうち、抗ロモソズマブ抗体が陽性の被験者と陰性の被験者との間で血清中ロモソズマブトラフ濃度を比較した結果を表 10 に示す。6 カ月及び 12 カ月時点における平均濃度は、抗ロモソズマブ抗体が陰性の被験者と比較して陽性の被験者で全般的に低値であった。また、抗ロモソズマブ抗体が陽性で抗ロモソズマブ中和抗体が陰性の被験者と比較して、抗ロモソズマブ中和抗体が陽性の被験者集団で平均濃度が低かった。しかしながら、抗ロモソズマブ中和抗体が陽性の被験者数が少なかったことから、これらの結果は注意深く解釈すべきである。

表 10　15 カ月時点で抗ロモソズマブ抗体が陽性又は陰性であった被験者に、ロモソズマブを反復皮下投与したときのロモソズマブ濃度 - 時間の記述統計量（ng/mL）

	Antiromosozumab Binding Antibodies			
	Negative		Positive	
PK Time Point	Month 6	Month 12	Month 6	Month 12
Romosozumab 70 mg SC QM				
N	37	36	17	18
Mean	1030	1050	648	549
SD	789	847	623	452
Median	806	971	538	473
Range	(172 – 3050)	(94.4 – 3950)	(0.00 – 2030)	(0.00 – 1690)
Romosozumab 140 mg SC QM				
N	40	40	20	21
Mean	4490	4580	4490	4440
SD	2910	3210	3040	4330
Median	3310	3770	3540	3500
Range	(176 – 10400)	(324 – 13600)	(703 – 10800)	(0.00 – 15100)
Romosozumab 210 mg SC QM				
N	42	44	13	13
Mean	9620	11300	7160	7530
SD	6510	6700	4760	5620
Median	7400	10700	6660	6040
Range	(1490 – 24700)	(3460 – 32900)	(3130 – 22100)	(563 – 22500)

PK = pharmacokinetics; QM = every month; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Concentrations were presented in units of ng/mL. Data were presented to 3 significant figures for all summary statistics.
Source: [redacted]

2.5.2　有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響

一部の被験者で抗ロモソズマブ抗体がロモソズマブの血清トラフ濃度を低下することが示された（第 2.5.1 項参照）。抗ロモソズマブ抗体の有効性への影響を ad hoc 解析により評価した。12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの平均変化率を、試験中に抗ロモソズマブ抗体を産生した被験者としなかった被験者別に比較した結果を表 11 に示す。抗ロモソズマブ抗体を産生した被験者としなかった被験者の間で、BMD 変化率は全般的に類似していた。抗ロモソズマブ抗体及び中和抗体が検出された個々の被験者における BMD に対する反応パターンは、抗ロモソズマブ抗体が検出されなかった被験者が示した反応パターンの範囲内であった。

表 11　12 カ月時点における、全試験期間での抗ロモソズマブ抗体の発現状況別の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの平均変化率（FAS、Observed Data）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）

	Romosozumab		
	70 mg SC (N = 63)	140 mg SC (N = 63)	210 mg SC (N = 63)
Lumbar Spine BMD (%)			
Without on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	39	41	45
Mean	8.5	13.3	17.0
SD	4.1	5.1	5.1
With any on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	18	22	14
Mean	7.9	12.8	16.6
SD	2.2	4.6	7.2
Total Hip BMD (%)			
Without on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	39	41	45
Mean	1.9	3.0	4.6
SD	2.2	2.9	3.3
With any on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	18	22	14
Mean	2.7	3.7	5.2
SD	3.3	2.3	1.6
Femoral Neck BMD (%)			
Without on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	39	41	45
Mean	1.7	3.2	3.9
SD	3.4	3.4	4.6
With any on-study positive antiromosozumab antibody through 15 months			
n	18	22	14
Mean	2.3	2.6	3.6
SD	3.2	3.2	3.3

BMD = bone mineral density; N = number of subjects in full analysis set; n = number of subjects with observed data; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Source: Table 14f-4.501.4, Table 14f-4.501.5, and Table 14f-4.501.6

2.6　安全性の結果

2.6.1　曝露状況

無作為化された全被験者 252 例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。平均投与回数は、プラセボ群及びロモソズマブ群のいずれも 11.5 回であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 11.1 回、11.9 回及び 11.4 回）。

2.6.2　有害事象

2.6.2.1　有害事象の要約

有害事象は MedDRA 17.1 版でコード化した。

2.6.2.1.1 12 カ月の治療期間

12 カ月時点の有害事象の要約を表 12 に示す。有害事象が認められた被験者は、プラセボ群 43 例（68.3%）、ロモソズマブ群 141 例（74.6%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 49 例［77.8%］、45 例［71.4%］及び 47 例［74.6%］）。

ロモソズマブ群の全被験者において発現率の高かった有害事象（上位 3 つ）は、鼻咽頭炎（53 例［28.0%］）、背部痛（10 例［5.3%］）及び挫傷（9 例［4.8%］）であった。

表 12　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab			
	Placebo (N = 63) n (%)	70 mg SC (N = 63) n (%)	140 mg SC (N = 63) n (%)	210 mg SC (N = 63) n (%)	Total (N = 189) n (%)
All treatment-emergent adverse events	43 (68.3)	49 (77.8)	45 (71.4)	47 (74.6)	141 (74.6)
Serious adverse events	4 (6.3)	6 (9.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	10 (5.3)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[a]	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (3.2)
Serious adverse events	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; SC = subcutaneous
[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
Included only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
At the time of snapshot, 1 adverse event from Subject [redacted] (romosozumab 70 mg SC) that occurred within the month 12 visit window and led to investigational product discontinuation was not indicated by the study center.
One subject in the romosozumab 210 mg group was discontinued from the study because of an adverse event of hypochondriasis during the 12-month treatment period.
Source: Table 14-6.1, [redacted]

2.6.2.1.2 全試験期間

15 カ月時点の有害事象の要約を表 13 に示す。全試験期間の結果は、12 カ月時点で得られた結果とほぼ同様であった。15 カ月時点で有害事象が認められた被験者は、プラセボ群 43 例（68.3%）、ロモソズマブ群 142 例（75.1%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 49 例［77.8%］、46 例［73.0%］及び 47 例［74.6%］）。

ロモソズマブ群の全被験者において発現率の高かった有害事象（上位 3 つ）は、鼻咽頭炎（54 例［28.6%］）、背部痛（10 例［5.3%］）及び湿疹（10 例［5.3%］）であった。

表 13　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）

	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
All treatment-emergent adverse events	43 (68.3)	49 (77.8)	46 (73.0)	47 (74.6)	142 (75.1)
Serious adverse events	5 (7.9)	6 (9.5)	3 (4.8)	2 (3.2)	11 (5.8)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[a]	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (3.2)
Serious adverse events	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; SC = subcutaneous
[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product
One subject in the romosozumab 210 mg group was discontinued from the study because of an adverse event of hypochondriasis during the 12-month treatment period. One subject in the romosozumab 70 mg group was discontinued from the study because of an adverse event of vascular dementia during the follow-up period.
Source: Table 14f-6-1, [redacted]

2.6.2.2　全有害事象

試験期間中に発現した有害事象（投与群別）を表 14（12 カ月時点）及び表 15（15 カ月時点）に示す。

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
有害事象発現例	43 (68.3)	49 (77.8)	45 (71.4)	47 (74.6)	141 (74.6)
感染症および寄生虫症	20 (31.7)	29 (46.0)	26 (41.3)	26 (41.3)	81 (42.9)
鼻咽頭炎	8 (12.7)	17 (27.0)	16 (25.4)	20 (31.7)	53 (28.0)
インフルエンザ	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (3.7)
膀胱炎	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (2.6)
咽頭炎	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (2.6)
上気道感染	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (2.1)
気管支炎	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
歯周炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
結膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体部白癬	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
せつ	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
白癬感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
足部白癬	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	15 (23.8)	16 (25.4)	16 (25.4)	14 (22.2)	46 (24.3)
背部痛	4 (6.3)	2 (3.2)	5 (7.9)	3 (4.8)	10 (5.3)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (6.3)	6 (3.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.3)	6 (3.2)
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (2.1)
関節痛	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont'd)					
筋痙縮	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
関節周囲炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
弾発指	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
四肢痛	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格系胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
椎間関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont'd)					
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
足底筋膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	15 (23.8)	13 (20.6)	14 (22.2)	12 (19.0)	39 (20.6)
齲歯	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (3.7)
上腹部痛	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (2.1)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
便秘	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
胃食道逆流性疾患	2 (3.2)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (2.1)
胃炎	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (1.6)
口内炎	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
消化不良	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
嘔吐	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
痔核	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
舌痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯根嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
歯肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	11 (17.5)	11 (17.5)	9 (14.3)	11 (17.5)	31 (16.4)
挫傷	5 (7.9)	6 (9.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	9 (4.8)
転倒	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	5 (2.6)
節足動物咬傷	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
靱帯捻挫	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (1.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (1.6)
上顎炎	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont'd)					
処置による疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
処置後腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
創傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
肋骨骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
凍瘡	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
靱帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont'd)					
処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼の擦過傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
裂傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.1)	13 (20.6)	10 (15.9)	5 (7.9)	28 (14.8)
湿疹	1 (1.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	1 (1.6)	8 (4.2)
接触性皮膚炎	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.6)
そう痒症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
蕁麻疹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
汗疹	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
乾皮症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont'd)					
日光角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
雀卵斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
神経系障害	6 (9.5)	8 (12.7)	9 (14.3)	6 (9.5)	23 (12.2)
頭痛	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.2)
坐骨神経痛	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
脳梗塞	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
頚腕症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
体位性めまい	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
後頭神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
神経系障害 (Cont'd)					
パーキンソン病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肋間神経痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.3)	4 (6.3)	4 (6.3)	2 (3.2)	10 (5.3)
注射部位出血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位反応	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont'd)					
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (7.9)	9 (4.8)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (2.1)
眼乾燥	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
眼障害 (Cont'd)					
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
緑内障	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (7.9)	2 (3.2)	8 (4.2)
高血圧	2 (3.2)	0 (0.0)	5 (7.9)	1 (1.6)	6 (3.2)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.



表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
血管障害 (Cont'd)					
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	6 (3.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (1.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.3)	6 (3.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
精神障害 (Cont'd)					
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	5 (2.6)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
食欲減退	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.



表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
心臓障害	2 (3.2)	3 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	5 (2.6)
動悸	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
狭心症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2)	3 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	5 (2.6)
喘息	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
上気道の炎症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont'd)					
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
緊張性膀胱	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
胆石症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 14　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
有害事象発現例	43 (68.3)	49 (77.8)	46 (73.0)	47 (74.6)	142 (75.1)
感染症および寄生虫症	21 (33.3)	29 (46.0)	28 (44.4)	27 (42.9)	84 (44.4)
鼻咽頭炎	8 (12.7)	17 (27.0)	17 (27.0)	20 (31.7)	54 (28.6)
インフルエンザ	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (3.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	6 (3.2)
咽頭炎	3 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (2.6)
膀胱炎	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (2.6)
上気道感染	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (6.3)	0 (0.0)	5 (2.6)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (1.6)
歯周炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.6)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.



表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
気管支炎	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
結膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体部白癬	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
せつ	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
白癬感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont'd)					
皮下組織膿瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	16 (25.4)	17 (27.0)	16 (25.4)	18 (28.6)	51 (27.0)
背部痛	4 (6.3)	2 (3.2)	5 (7.9)	3 (4.8)	10 (5.3)
変形性関節症	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (6.3)	6 (3.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.3)	6 (3.2)
関節痛	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (2.6)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont'd)					
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (2.6)
筋痙縮	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
弾発指	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
四肢痛	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (1.6)
関節周囲炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
筋肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
筋骨格系胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont'd)					
椎間関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
足底筋膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (25.4)	14 (22.2)	15 (23.8)	13 (20.6)	42 (22.2)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
齲歯	1 (1.6)	4 (6.3)	3 (4.8)	2 (3.2)	9 (4.8)
胃食道逆流性疾患	2 (3.2)	3 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	5 (2.6)
上腹部痛	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (2.1)
便秘	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
胃炎	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (1.6)
口内炎	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
消化不良	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
嘔吐	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
痔核	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
舌痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯根嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
胃腸障害 (Cont'd)					
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	12 (19.0)	11 (17.5)	10 (15.9)	11 (17.5)	32 (16.9)
挫傷	5 (7.9)	6 (9.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	9 (4.8)
転倒	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	5 (2.6)
靭帯捻挫	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.8)	4 (2.1)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont'd)					
節足動物咬傷	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (1.6)
上顆炎	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
処置による疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
処置後腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
創傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
頭部損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
凍瘡	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont'd)					
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
眼窩周囲挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼の擦過傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
熱中症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont'd)					
四肢損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.1)	13 (20.6)	12 (19.0)	5 (7.9)	30 (15.9)
湿疹	1 (1.6)	4 (6.3)	5 (7.9)	1 (1.6)	10 (5.3)
接触性皮膚炎	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.6)
そう痒症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.



表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont'd)					
蕁麻疹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
汗疹	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
乾皮症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
日光角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
雀卵斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont'd)					
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (11.1)	8 (12.7)	9 (14.3)	6 (9.5)	23 (12.2)
頭痛	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.2)
坐骨神経痛	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
脳梗塞	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
神経系障害 (Cont'd)					
頚腕症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
体位性めまい	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
後頭神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
パーキンソン病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
神経系障害 (Cont'd)					
血管性認知症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肋間神経痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.9)	4 (6.3)	4 (6.3)	3 (4.8)	11 (5.8)
疲労	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
注射部位出血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位反応	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont'd)					
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (9.5)	10 (5.3)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (2.1)
眼乾燥	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
緑内障	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
眼障害 (Cont'd)					
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
角膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (7.9)	2 (3.2)	9 (4.8)
高血圧	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (7.9)	1 (1.6)	7 (3.7)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
血管障害 (Cont'd)					
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	3 (4.8)	2 (3.2)	3 (4.8)	8 (4.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (1.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
突発難聴	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.3)	8 (4.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (2.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
精神障害 (Cont'd)					
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
心気症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	3 (4.8)	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	7 (3.7)
脱水	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
食欲減退	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont'd)					
高脂血症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.2)	6 (3.2)
動悸	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
狭心症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2)	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (1.6)	6 (3.2)
喘息	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
上気道の炎症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.6)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
腎および尿路障害 (Cont'd)					
緊張性膀胱	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
胆石症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
臨床検査	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 15　試験期間中に発現した有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、15 カ月時［最終解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
内分泌障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜急性甲状腺炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.



2.6.2.3　治験薬と関連のある有害事象

2.6.2.3.1　12 カ月の治療期間

治験薬と関連のある有害事象（投与群別）を表 16 に示す。治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、プラセボ群で 1 例（1.6%）、ロモソズマブ群で 6 例（3.2%）に認められた（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 4 例［6.3%］、1 例［1.6%］及び 1 例［1.6%］）。治験薬と関連のある有害事象のうち、2 例以上に発現した有害事象はなかった。

2.6.2.3.2　全試験期間

12 カ月時点以降に、治験薬と関連のある有害事象を新たに発現した被験者はいなかった。

表 16　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
有害事象発現例	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (2.6)
投与部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
投与部位反応	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

表 16　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	Romosozumab 70 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 140 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab 210 mg SC (N = 63) n (%)	Romosozumab Total (N = 189) n (%)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥1 dose of investigational product.
Includes only treatment-emergent adverse events that started on or before the end of first 12 months
n = Number of subjects reporting ≥1 event
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.

[redacted]

2.6.2.4 有害事象による投与中止

中止に至った有害事象を表 17 に示す。12 カ月時点で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、プラセボ群 0 例、ロモソズマブ群 3 例（1.6%）であった。

浮動性めまいは、治験担当医師により治験薬と関連のある有害事象と評価された。

被験者番号 [redacted] は、治験薬の投与中止に至った有害事象である心気症により治験を中止した。

被験者番号 [redacted]（ロモソズマブ 70 mg 群）は、追跡調査中に血管性認知症を発現し、治験を中止した。

表 17 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Subject Number	Treatment Received	Preferred Term	Adverse Event Leading to Investigational Product Discontinuation	Adverse Event Leading to Study Discontinuation
[redacted]	Romosozumab 70 mg	浮動性めまい	Yes	No
	Romosozumab 70 mg	くも膜下出血 [a]	Yes	No
	Romosozumab 210 mg	心気症 [b]	Yes	Yes
	Romosozumab 70 mg	血管性認知症	No[c]	Yes

[a] A serious adverse event of subarachnoid hemorrhage in the romosozumab 70 mg group that led to investigational product discontinuation during the 12-month treatment period was not accounted for in Table 14-6.4.1 of 12-month analysis as it was not indicated by the study center. However, this data was reflected in Table 14f-6.4.1 of 15-month analysis.
[b] An adverse event of hypochondriasis in the romosozumab 210 mg group that led to study discontinuation was not accounted for in Table 14-6.4.2 of 12-month analysis as it was not indicated by the study center. However, this data was reflected in Table 14f-6.4.2 of 15-month analysis.
[c] The event of vascular dementia occurred on study day 386 during the follow-up period.
Source: Table 14-6.4.1, Table 14f-6.4.1, Table 14-6.4.2, Table 14f-6.4.2, and [redacted]

2.6.2.1 死亡

2.6.2.1.1 12 カ月の治療期間

12 カ月の治療期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.6.2.1.2 全試験期間

全試験期間では、ロモソズマブ 140 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）が急性心筋梗塞により 432 日目に死亡した。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連がないと評価された。他の群で死亡例は報告されなかった。

2.6.2.2 重篤な有害事象

2.6.2.2.1 12 カ月の治療期間

試験期間中に発現した重篤な有害事象（投与群別）を表 18 に示す。12 カ月時点で、重篤な有害事象が認められた被験者は、プラセボ群 4 例（6.3%）、ロモソズマブ群 10 例（5.3%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ

210 mg 群で、それぞれ 6 例［9.5%］、2 例［3.2%］及び 2 例［3.2%］）。2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。ロモソズマブ 70 mg 群の 1 例が、重篤なくも膜下出血により治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（2014 年 12 月 17 日時点のデータ）。プラセボ群に発現した心室性期外収縮は、治験担当医師により治験薬と関連があると評価された。

表 18　試験期間中に発現した重篤な有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）

		Romosozumab			
Preferred Term	Placebo (N = 63) n (%)	70 mg SC (N = 63) n (%)	140 mg SC (N = 63) n (%)	210 mg SC (N = 63) n (%)	Total (N = 189) n (%)
有害事象発現例	4 (6.3)	6 (9.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	10 (5.3)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胆石症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソン病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
狭心症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜肥大	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = number of subjects reporting ≥ 1 event; SC = subcutaneous
Includes only treatment-emergent serious adverse events that started on or before the end of first 12 months
Preferred terms were sorted by descending order of frequency in the total romosozumab and coded using MedDRA version 17.1.
Source: Table 14-6.3.1

2.6.2.2.2　全試験期間

全試験期間の結果は、12 カ月時点で得られた結果とほぼ同様であった。15 カ月時点で重篤な有害事象が認められた被験者は、プラセボ群 5 例（7.9%）、ロモソズマブ群 11 例（5.8%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 6 例［9.5%］、3 例［4.8%］及び 2 例［3.2%］）。プラセボ群で発現した重篤な有害事象は、狭心症、子宮内膜肥厚、熱中症、腰椎骨折、半月板損傷及び心室性期外収縮が各 1 例であり、ロモソズマブ群で発現した重篤な有害事象は、急性心筋梗塞、不安定狭心症、第二度房室ブロック、乳癌、白内障、蜂巣炎、脳梗塞、胆石症、冠動脈狭窄、うつ病、大腸ポリープ、パーキンソン病、処置後出血、くも膜下出血及び硝子体出血が各 1 例であった。

2.6.2.3　注目すべき有害事象

ロモソズマブの注目すべき有害事象として、カルシウム血症、過敏症に関連する可能性がある有害事象、注射部位反応、悪性疾患又は詳細不明のがん、骨増殖症及び変形性関節症を定義した。

12 カ月時点で、ロモソズマブ群の 7 例の被験者に有害事象として注射部位反応が認められた。そのうち 5 例については治験薬と関連があると評価された。その他の注目すべき有害事象はすべて、治験薬と関連がないと評価された。変形性関節症（様々な基本語を含む）は、ロモソズマブ群の 13 例の被験者に報告されたが、プラセボ群では発現は認められなかった。このうち 5 例の被験者は変形性関節症の既往歴があった。これらの有害事象のうち、治験薬の投与中止又は治験中止に至ったものはなかった。

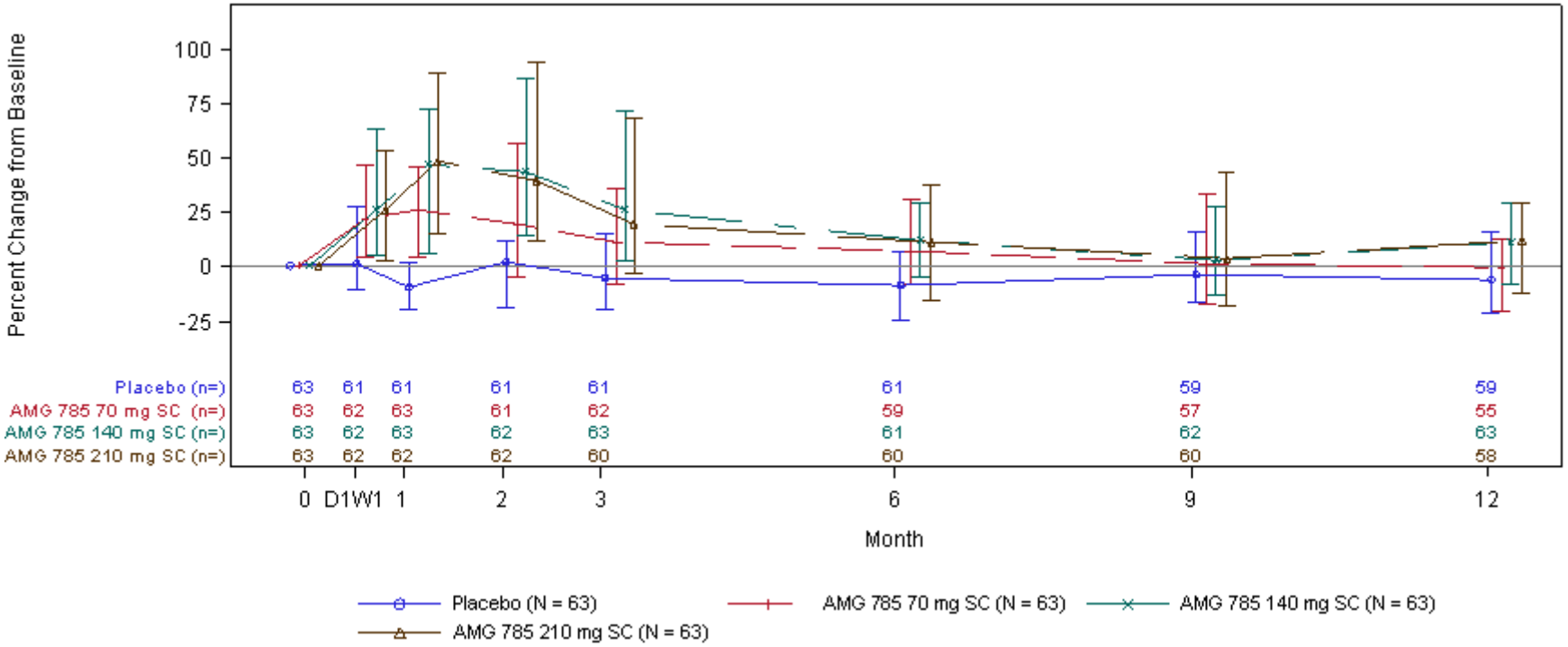
15 カ月時点の注目すべき有害事象の発現率は、12 カ月時点で得られた結果とおおむね一致していた。15 カ月時点で、プラセボ群の 1 例に CTCAE グレード 2 の右膝の変形性関節症が認められた（非重篤、14 カ月目に発現）。また、ロモソズマブ 210 mg 群の 1 例に CTCAE グレード 1 の右膝の変形性関節症が認められた（非重篤、12 カ月の治療期間中に CTCAE グレード 1 の左膝の変形性関節症の報告あり）。

2.6.3　臨床検査値

2.6.3.1　インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）

iPTH のベースラインからの変化率の推移を図 7 に示す。ベースライン時の iPTH 値に、投与群間の差は認められなかった。ロモソズマブ群のベースラインからの変化率の中央値は上昇を示し、1 カ月でピークに到達した（ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 26.0%、47.0%及び 49.0%）。1 カ月以降、iPTH 値はベースライン値に向けて低下した。プラセボ群のベースラインからの変化率の中央値は、全試験期間を通してほとんど変わらなかった。

図 7　来院日ごとの iPTH のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



D1W1 = day 1 plus 1 week; iPTH = intact parathyroid hormone; N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = number of subjects with observed data; SC = subcutaneous

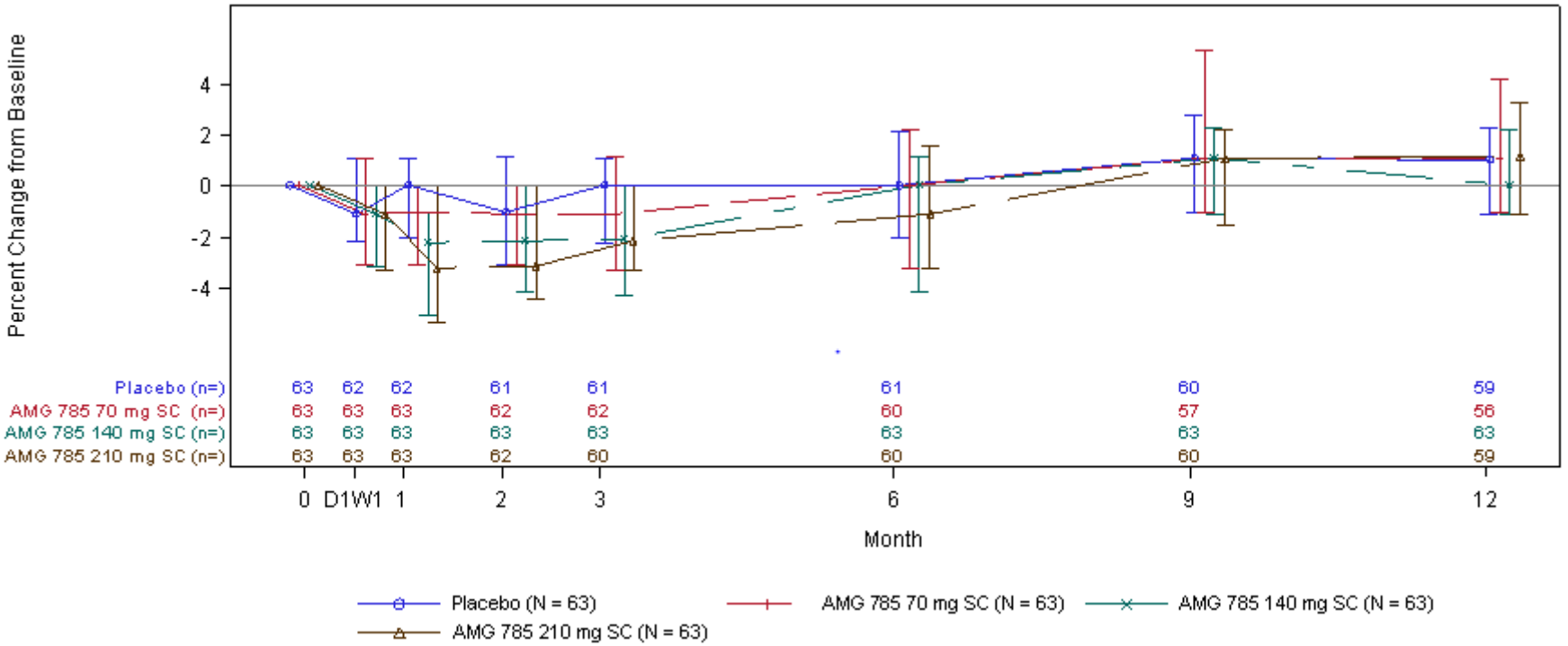
[redacted]

2.6.3.2　アルブミン補正カルシウム値

アルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率の推移を図 8 に示す。ベースライン時のアルブミン補正カルシウム値に、投与群間の差は認められなかった。ロモソズマブ群のアルブミン補正カルシウム値は、用量依存的に低下し、1 カ月で最小値を示した（ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ−1.1%、−2.2%及び−3.2%）。その後 6 カ月でベースライン値に向けて上昇した（ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 0.0%、0.0%及び−1.1%）。プラセボ群では、1 カ月及び 6 カ月時点で変化は認められなかった（変化率の中央値 0.0%）。

ロモソズマブ 70 mg 群の 1 例及びロモソズマブ 210 mg 群の 1 例が、それぞれ 190 日目及び 57 日目に CTCAE グレード 1 のカルシウム値の低下を示した。CTCAE グレード 2 以上のアルブミン補正カルシウム値の低下を示した被検者はいなかった。

図 8　来院日ごとのアルブミン補正カルシウム値のベースラインからの変化率、中央値及び四分位値
（安全性解析対象集団）（20101291 試験、12 カ月時［主要解析］）



D1W1 = day 1 plus 1 week; N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = number of subjects with observed data; SC = subcutaneous

[redacted]

2.6.3.3　血液生化学検査及び血液学的検査

プラセボ群、ロモソズマブ 70 mg 群及びロモソズマブ 140 mg 群でそれぞれ 1 例に CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値の変動が認められた。

プラセボ群の 1 例は CTCAE グレード 3 の好中球数減少、ロモソズマブ 70 mg 群の 1 例は CTCAE グレード 3 のナトリウム濃度低下、ロモソズマブ 140 mg 群の 1 例は CTCAE グレード 3 のカリウム濃度低下を示した。

血液生化学検査及び血液学的検査に関連する、その他の臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。

2.6.4　バイタルサイン及び身体所見等

本試験において、バイタルサイン及び身体所見に顕著な変化は認められなかった。

2.6.5　抗ロモソズマブ抗体産生と安全性の関連性

2.6.5.1　12 カ月の治療期間

12 カ月時点で、ロモソズマブ群の 56 例（29.6%）の被験者に抗ロモソズマブ抗体の産生が認められ（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 19 例［30.2%］、23 例［36.5%］及び 14 例［22.2%］）、5 例の被験者に抗ロモソズマブ中和抗体の産生が認められた。ロモソズマブ 140 mg 群の 1 例は、ベースライン時点で抗ロモソズマブ抗体の産生が見られた。

抗ロモソズマブ抗体を発現した 56 例のうち、有害事象を発現した被験者は 42 例（75.0%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 15 例［78.9%］、16 例［69.6%］及び 11 例［78.6%］）。

抗ロモソズマブ抗体を発現しなかった 133 例のうち、有害事象を発現した被験者は 99 例（74.4%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 34 例［77.3%］、29 例［72.5%］及び 36 例［73.5%］）。

抗ロモソズマブ抗体を発現した被験者及び抗ロモソズマブ抗体を発現しなかった被験者の両方で、最も発現率の高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、発現被験者数はそれぞれ 27 例（48.2%）及び 54 例（40.6%）であった。

12 カ月時点で抗ロモソズマブ中和抗体の産生が認められた 5 例のうち、有害事象を発現した被験者は、ロモソズマブ 70 mg 群 2 例（1 例は口内炎及び歯膿瘍を発現し、もう 1 例は上気道感染を発現した）、ロモソズマブ 140 mg 群 1 例（弾発指）であった。

2.6.5.2　全試験期間

15 カ月時点で、ロモソズマブ群の 58 例（30.7%）の被験者に抗ロモソズマブ抗体の産生が認められ（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 20 例［31.7%］、23 例［36.5%］及び 15 例［23.8%］）、9 例（4.8%）の被

験者に抗ロモソズマブ中和抗体の産生が認められた。ロモソズマブ 140 mg 群の 1 例は、ベースライン時点で抗ロモソズマブ抗体の産生が見られた。

抗ロモソズマブ抗体を発現した 58 例のうち有害事象を発現した被験者は 44 例（75.9%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 15 例［75.0%］、17 例［73.9%］及び 12 例［80.0%］）。

抗ロモソズマブ抗体を発現しなかった 131 例のうち有害事象を発現した被験者は 98 例（74.8%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 34 例［79.1%］、29 例［72.5%］及び 35 例［72.9%］）。

15 カ月時点で抗ロモソズマブ中和抗体の産生が認められた 9 例のうち、有害事象を発現した被験者は 7 例（77.8%）であった（ロモソズマブ群別では、ロモソズマブ 70 mg 群、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、それぞれ 3 例［100.0%］、3 例［60.0%］及び 1 例［100.0%］）。

抗ロモソズマブ中和抗体の発現が認められた 9 例のうち 8 例は、試験終了時（15 カ月時点）においても抗ロモソズマブ中和抗体陽性であった。治験総括報告書の主解析及び最終解析（2015 年 8 月 4 日）時点で、8 例のうち 6 例は抗ロモソズマブ中和抗体陰性となった。

残りの 2 例（140 mg,210 mg それぞれ 1 例）については最終投与から 1 年後の追跡調査時に抗ロモソズマブ中和抗体陽性のままであったが、力価は追跡調査中低下しこれは時間の経過に伴い免疫反応が低下していくことを示唆している。

3. 結論

- ロモソズマブの 12 カ月投与により、3 つのロモソズマブ群の各群でプラセボ群と比較して腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に統計的に有意で用量依存的な増加が認められた。最も大きな増加が見られたのはロモソズマブ 210 mg 群であった。
- 骨形成マーカー（P1NP、オステオカルシン及び BSAP）は、プラセボ群と比較してロモソズマブ群で急速かつ一時的で用量依存的な上昇を示し、1 カ月目までにピークに達した。その後、値はベースライン時の値に向けて低下し、12 カ月時点でロモソズマブ群の値はプラセボ群の値と同程度又はそれ以下となった。ロモソズマブ群の CTX 値は、プラセボ群と比較して投与期間中の早期に低下し（1 日+1 週に最も低下）、12 カ月時点でもプラセボ群と比較して低値であった。
- P1NP の AUC の平均値は、ロモソズマブ 140 mg 群及びロモソズマブ 210 mg 群で、12 カ月を通してプラセボ群との差が統計的に有意であった。
- 有害事象が報告された被験者の割合は、投与群間でおおむね一致しており、治験薬と関連のある有害事象の発現率に用量依存性は確認されなかった。
- 治験薬と関連のある注射部位反応を除いて、その他の注目すべき有害事象は、いずれも治験薬と関連がないと判断された。これらの注射部位反応で、治験薬の投与中止又は治験中止に至ったものはなかった。変形性関節症に関連する有害事象の発現率に、プラセボ群とロモソズマブ群の間の数値的な違いが認められ、用量が高くなるにつれてより多くの有害事象が発現した。

これらの有害事象の発現時期はさまざまで、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。新たな安全性上のリスクは認められなかった。

- 抗ロモソズマブ抗体の産生はすべてのロモソズマブ群で確認された。抗ロモソズマブ抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の産生に明らかな用量反応性は見られなかった。
- ロモソズマブ濃度のピーク値は、おおよそ用量比例的な増加を示したものの、トラフ濃度は用量比よりも大きな増加を示した。いずれの用量においても、3 カ月までにほぼ定常状態に達した。
- 抗ロモソズマブ抗体が検出された被験者の一部でロモソズマブ濃度の低下が確認され、ロモソズマブ 70 mg 群及び 140 mg 群でトラフ濃度の低下が顕著であった。抗ロモソズマブ抗体が検出された被験者における BMD のベースラインからの変化率は、抗ロモソズマブ抗体が検出されなかった被験者が示した変化率の範囲内であった。また、抗ロモソズマブ抗体が検出された被験者と検出されなかった被験者の有害事象発現率に違いは認められなかった。

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 19 に示す。

表 19 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			急性心筋梗塞
2	[redacted]		X		半月板損傷
3	[redacted]		X		脳梗塞
4	[redacted]		X		乳癌
5	[redacted]		X		狭心症、腰椎骨折
6	[redacted]		X		大腸ポリープ、処置後出血
7	[redacted]		X		子宮内膜肥厚
8	[redacted]		X		うつ病
9	[redacted]		X		熱中症
10	[redacted]		X		白内障、硝子体出血、不安定狭心症
11	[redacted]		X		心室性期外収縮
12	[redacted]		X		蜂巣炎
13	[redacted]		X		胆石症
14	[redacted]		X		冠動脈狭窄
15	[redacted]		X		パーキンソン病
16	[redacted]		X	X	くも膜下出血
			X		第二度房室ブロック
17	[redacted]		X		脳梗塞
18	[redacted]			X	浮動性めまい
19	[redacted]			X	心気症

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

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、治験総括報告書第 14.6.2 項に示す。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。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：半月板損傷
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日： 翌年* 1 月 8 日）
被験者は 5[redacted]歳アジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では、右膝内側半月板損傷が認められた。
既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経期 9年前*）、手関節骨折、左前腕挫傷、右尺骨神経障害、甲状腺機能低下、症候性てんかん、脂質代謝異常症、左薬指結節腫、くも膜下出血、慢性胃炎であった。本試験の対象疾患に対する治療歴は報告されていない。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、チラーヂン S（レボチロキシンナトリウム）、セロクラール（酒石酸イフェンプロジル）、チーカプト（シメチジン）、レバミピド、ストロカイン（オキセサゼイン）、ファモチジン、チアトン（チキジウム臭化物）、エクセグラン（ゾニサミド）、アレビアチン（フェニトイン）、マイスタン（クロバザム）、メバロチン（プラバスタチンナトリウム）であった。
被験者は 10[redacted]年 5 月 28 日に盲検下で治験薬の初回投与を受けた。約 7 カ月後の 同年* 12 月 25 日に、右膝内側半月板損傷を発症した。 同年* 12 月 25 日、核磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、右膝内側半月板損傷が明らかとなり、手術のため 翌年* 1 月 8 日に入院した。右膝内側半月板損傷の転帰は継続と報告された。被験者は、右膝内側半月板損傷を発症した 同年* 12 月 25 日以前に盲検下での治験薬の最終投与を受けていた。治験薬の盲検性は維持された。
治験責任医師は、右膝内側半月板損傷は盲検下で投与された治験薬及び治験実施との因果関係を関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 1 月 20 日）
治験薬投与開始前の数年間にわたり被験者は膝痛を有していたが、治療の必要はなかった。膝痛の症状は、膝を曲げた時の痛みであった。
被験者は、 翌年* 1 月 9 日に手術を受け、同日に事象が消失したと報告された。被験者は 翌年* 1 月 18 日に退院した。

追加情報（受領日： 翌年* 2 月 12 日）
有害事象名（右膝内側半月板損傷）は、“meniscus injury of right knee joint inside”から“medial meniscus injury of right knee joint”に変更された。有害事象発現後に投与された薬剤として、プリンペラン（メトクロプラミド塩酸塩）、ロピオン(フルルビブロフェンアキセチル）、マイスリー（ゾルピデム酒石酸塩）、セフォゾプラン塩酸塩、セボフレン（セボフルラン）、笑気ガス（亜酸化窒素）、プロポフォール及びフェンタニルクエン酸塩が報告された。

治験担当医師は、右膝内側半月板損傷と治験薬投与又は治験実施との因果関係を関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 3月 14 日）

治験担当医師は、過去数年間の膝痛は現在の状態の悪化ではないと確認した。また、半月板断裂は 同年* 12 月 25 日の放射線検査で初めて観察されたことを確認した。

追加情報（受領日： 翌年* 6月 18 日）

追加で得られた既往歴は、左膝の変形性関節症（2年前* 10 月 5 日から）と右膝の変形性関節症（ 前年* から）であった。有害事象発現後に投与された薬剤として、エピネフリン含有キシロカイン（エピネフリン、リドカイン塩酸塩）、ヴィーン F（塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム）であった。

試験終了により被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 140 mg 群
有害事象名：脳梗塞
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日； 翌年* 1 月 24 日）
被験者は 8[redacted]歳アジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では脳梗塞が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 31年前*）、転倒による膝蓋骨骨折、左膝挫傷、左足関節痛、心不全、発作性心房細動、左膝痛及び右肩灼熱痛であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、半夏白朮天麻湯（サジオモダカ塊茎、オウギ、オオバナオケラ根茎、マンダリンオレンジ皮、オニノヤガラ塊茎、オオムギ、オタネニンジン根、キハダ属樹皮、カラスビシャク塊根、ブクリョウ菌核、ショウガ乾根茎、ショウガ根茎）、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム）、エンピナース（プロナーゼ）、スミル（フェルビナク）、メイアクト（セフジトレンピボキシル）、ビオフェルミン R（エンテロコッカスフェカリス）、ヴィーン F（塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム）、ラニチジン塩酸塩、ロピオン（フルルビプロフェンアキセチル）、ムコスタ（レバミピド）、ペントシリン（ピペラシリンナトリウム）、ラニラピッド（メチルジゴキシン）、イグザゼルト（リバーロキサバン）、ラシックス（フロセミド）、ベプリコール（ベプリジル塩酸塩水和物）、ベラパミル、レバミピド、ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）であった。
被験者は、20[redacted]年 7 月 26 日に盲検下で治験薬の初回投与を受けた。約 3 ヶ月後の 同年* 11 月（日付不明）に浮動性めまいと頭痛の症状が発現したため、脳神経外科を受診したところ、脳梗塞と診断され、同日入院した。治験担当医師は、治験薬投与開始前に、被験者に脳梗塞と同様の症状がなかったことを確認した。本事象発現後に投与した薬剤は、MS 温湿布（カンフル、トウガラシ抽出物、サリチル酸メチル）及びオルメテック（オルメサルタンメドキソミル）であった。脳梗塞の症状は 同年* 12 月 20 日に消失し、被験者は同日退院した。事象発現前の最後の治験薬投与日は 同年* 10 月 25 日であり，事象発現後も治験薬投与は継続された。
治験担当医師は、脳梗塞は治験薬と関連する可能性があるとしたが、治験実施とは関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 2 月 7 日）
治験担当医師の報告では、被験者は 同年* 6 月に心不全で入院し、同時に発作性心房細動と診断された。被験者には、ドラッグ、たばこ、アルコールの使用歴はなかった。
治療薬とされていた MS 温湿布（樟脳、トウガラシ抽出物、サリチル酸メチル）及びオルメテック（オルメサルタンメドキソミル）は、併用薬に変更された。脳梗塞の発現日及び入院日は、同年* 11 月（日付不明）から 同年* 11 月 29 日に更新された。被験者は、右片麻痺があったが、本報告時には後遺症はわずかだった。被験者は、脳梗塞予防のためにプレタール（シロスタゾール）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

を投与された。事象発現前の治験薬の最終投与日は、 同年* 10 月 25 日から 同年* 11 月 22 日に変更された。

追加情報（受領日： 翌年* 6 月 30 日）

既往歴に、転倒による膝蓋骨骨折（20年前*及び 同年* 2 月）、歯周病及び白内障が追加された。併用薬のムコスタ（レバミチド）は削除された。併用薬に関する情報が更新され、ディプリバン（プロポフォール）、フェンタニル、アナペイン（ロピバカイン塩酸塩）、セボフレン（セボフルラン）及び亜酸化窒素が追加された。事象発現後に投与された併用薬にブロムヘキシンが追加された。

治験担当医師によると、脳梗塞に関連するリスク要因はなかった。本報告時には被験者は転院していたため、その他の追加情報はない。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 2 日）

併用薬に関する詳細情報が更新された。治験担当医師は、脳梗塞と治験薬投与及び治験実施との因果関係を関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210mg 群
有害事象名：乳癌
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 ； 翌年* 8 月 27 日）
被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では右乳癌が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症、高血圧、不安神経症、変形性膝関節症（両膝）、右半月板損傷（ 前年* 8 月 30 日）、左半月板損傷（ 同年* 1 月 15 日）、膝関節滑膜炎、左膝痛であり、最終月経は 12年前* 5 月であった。骨粗鬆症に対する前治療薬は、報告されていない。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、ミカルディス（テルミサルタン）及びリーゼ（クロチアゼパム）であった。
被験者は、20[redacted] 年 8 月 14 日に盲検下で治験薬の初回投与を受けた。被験者は右胸に異常を感じ（日付不明）、 翌年* 7 月 18 日に乳腺クリニックを受診した。 翌年* 8 月 12 日、クリニックで受けた検査で（検査の詳細不明）、ステージ 3 の右乳癌であると診断された。 翌年* 8 月 24 日に入院し、 翌年* 8 月 27 日に手術（手術の詳細不明）が予定された。治療に関する情報は報告されていない。本報告の時点で、右乳癌は継続しており、被験者は入院中であった。事象発現前の最後の治験薬投与日は 翌年* 7 月 14 日であり、事象発現後も治験薬投与は継続された。
治験担当医師は、右乳癌と治験薬投与及び治験実施との因果関係を関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 3 日）
被験者は、 翌年* 8 月 27 日に右乳房切除術（BT + AX）を受けた。治験担当医師は、被験者は将来的に化学療法を受ける予定であると報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 24 日）
被験者は 翌年* 9 月 13 日に退院した。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 8 日）
被験者は他の病院で治療を受けているため、臨床検査、病理学的及び組織学的な検査結果が入手できないと報告された。治験担当医師によると、本事象に関して既に報告されている既往歴以外に、関連するリスク要因又は家族歴に関する追加すべき情報はないとされた。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 16 日）
被験者は他の病院で治療を受けているため、臨床検査、病理学的及び組織学的な検査結果は入手できないと思われる。

追加情報（受領日： 翌年* 11 月 14 日）

被験者は、 翌年* 10 月 16 日から 2年後* 3 月までの予定で、塩酸エピルビシン及びシクロホスファミド一水和物の化学療法（EC 療法）を 3 週に 1 回の頻度で受けていると、15 カ月時点の来院時に報告した。化学療法の後は、放射線療法が予定されている。

追加情報（受領日： 翌年* 12 月 16 日）

治験担当医師より、治療（詳細不明）が 翌年* 12 月 16 日に予定されていたこと及び今後の治療計画は従前の報告と変わらないことが報告された。

追加情報（受領日： 翌年* 12 月 26 日）

治験担当医師より、治療薬は以前と変更がないこと（ 翌年* 10 月 16 日から処方）、EC 療法は継続中であり変化はないこと、被験者の容態は安定していること、これ以上の追跡調査は行わないことが報告された。

試験終了により被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：狭心症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日； 翌年* 10 月 16 日）
被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では心筋梗塞が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 19年前*）、疲れ目、高血圧、頚部痛、糖尿病、狭心症、緑内障、高脂血症、頚椎症性脊髄症、弾発指、アレルギー性結膜炎、白内障、冠動脈狭窄病変（5年前* 10 月 7 日に診断）及び経皮的冠動脈形成術（5年前* 10 月 9 日に実施）であった。骨粗鬆症に対する前治療の報告はなかった。併用薬は、ソフティア（シアノコバラミン）、アムロジピン、リボスチン（レボカバスチン塩酸塩）、メバリッチ（プラバスタチンナトリウム）、グリミクロン（グリクラジド）、メトグルコ（メトホルミン塩酸塩）、ニトロール R（硝酸イソソルビド）、ニフェジピン、メチクール（メコバラミン）、ボルタレン（ジクロフェナク）、ゼポラス（フルルビプロフェン）、バイアスピリン（アセチルサリチル酸）、スミルスチック、サンコバ（シアノコバラミン）、アスタット（ラノコナゾール）、ラミシール（テルビナフィン）、アマリール（グリメピリド）、アイトロール（硝酸イソソルビド）、クレストール（ロスバスタチンカルシウム）、グラクティブ（シタグリプチンリン酸塩水和物）及びトラバタンズ（トラボプロスト）であった。
同年* 6 月 24 日に、被験者からインフォームドコンセントを得てスクリーニングを開始した。同年* 6 月 26 日に、スクリーニング検査として二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）検査を行った。 同年* 7 月 22 日のビタミン D 測定で数値が低かったため、再度スクリーニングを行った。
被験者は 20[redacted] 年 8 月 19 日に盲検下で初回の治験薬投与を受けたが、不快感はなかった。被験者は約 7 週間後の 同年* 10 月 8 日まで通常と異なる感覚はなく、 同年* 10 月 8 日に狭心症の経過の診察のために来院し、冠動脈造影及び心エコー検査を行ったところ、心筋梗塞と診断された。
同年* 10 月 16 日に、被験者は追加検査及び治療を目的として入院した。本報告時点で被験者はまだ入院しており、心筋梗塞は継続中であると報告された。事象発現前の最後の治験薬投与日は同年* 9 月 20 日であり，事象発現後も治験薬投与は継続された。
治験担当医師は、心筋梗塞と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 同年* 11 月 11 日）
被験者に喫煙歴はなかった。併用薬としてカルシウム及びビタミン D（エルゴカルシフェロール）が追加された。

追加情報（受領日： 同年* 11 月 22 日）

被験者は、 同年* 10 月 18 日に冠動脈造影検査を受け、粥状硬化性病変が認められた。同日に労作性狭心症と診断され、有害事象名は、心筋梗塞から労作性狭心症に変更された。被験者は、同日に経皮的冠動脈形成術を受け、左冠動脈回施枝「#11: 75% → 0%」、右冠状動脈「#1: 75% → 0%」が認められた。抗血栓療法としてプラビックス（クロピドグレル硫酸塩）が投与された。被験者の術後の経過は良好であった。労作性狭心症は 同年* 10 月 20 日消失し、被験者は同日退院した。治験担当医師は、労作性狭心症と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 1 月 14 日）

粥状硬化性病変が認められ労作性狭心症と診断された冠動脈造影の実施日が、 同年* 10 月 17 日に変更された。

試験終了により被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：腰椎骨折
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日； 翌年* 9 月 10 日）
被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では第 3 腰椎骨折が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 19年前*）、眼精疲労、高血圧、頚部痛、変形性膝関節症、腰椎すべり症、糖尿病、狭心症、緑内障、高脂血症、頚椎症性脊髄症、弾発指、アレルギー性結膜炎及び白内障であった。骨粗鬆症に対する前治療の報告はなかった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、リボスチン（レボカバスチン塩酸塩）、メバリッチ（プラバスタチンナトリウム）、ニトロール R（硝酸イソソルビド）、ニフェジピン、ボルタレン（ジクロフェナク）、ゼポラス（フルルビプロフェン）、バイアスピリン（アセチルサリチル酸）、スミル（フェルビナク）、サンコバ（シアノコバラミン）、プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）、ヒアルロン酸、セレコックス（セレコキシブ）、レバミピド、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒルドイド（ヘパリン類似物質）、アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）、ボグリボース、グリミクロン（グリクラジド）、メトグルコ（メトホルミン塩酸塩）、デキサルチン（デキサメタゾン）、アクロマイシン（テトラサイクリン塩酸塩）、トラムセット（パラセタモール及びトラマドール塩酸塩）、ペラプリン（塩酸メトクロプラミド）、酸化マグネシウム、タリオン（ベポタスチンベシル酸塩）、プラバスタチンナトリウム及びトラバタンズ（トラボプロスト）であった。
同年* 6 月 4 日に、被験者からインフォームドコンセントを得てスクリーニングを開始した。
同年* 6 月 26 日に、スクリーニング検査の二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）を行った。
同年* 7 月 22 日、スクリーニング期間にビタミン D（VD）検査を行ったところ数値が低かったため、再スクリーニングの検査を開始した。
被験者は、20[redacted] 年 8 月 19 日に盲検下で初回の治験薬投与を受けた。投与後に不快感はなかった。約 1 年と 3 週間後の 翌年* 9 月 9 日に、被験者は仕事中に後退している時に転倒し、頭をぶつけるとともに、第 3 腰椎骨折を発現した。動くことができなかったため、救急車で病院に搬送され、同日に入院した。入院中、血液検査及びコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを行った。ソルデム（グルコース、塩化カリウム、塩化ナトリウム及び乳酸ナトリウム）が投与された。本報告時点で被験者は入院中であり、第 3 腰椎骨折は継続していた。事象発現前の最後の治験薬投与日は 翌年* 7 月 16 日であった。
治験担当医師は、第 3 腰椎骨折と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 9月22日）

翌年* 9月9日に被験者はハードコルセットの着用を開始した。翌日の 翌年* 9月10日に、胸部及び腰部の磁気共鳴画像診断装置（MRI）を行った（結果は入手できていない）。その後、リハビリを開始した。被験者は、便通を促すためにビサコジルを投与され、その1時間半後に便通があった。その他、センナリド（センノシドA+B）の錠剤も処方された。翌日の 翌年* 9月11日に体動時痛が認められたが、後屈時の痛みの悪化はなかった。下肢に症状はなかった。再度、被験者は便通を促すために、センナリド（センノシドA+B）錠剤を服用した。翌日、 翌年* 9月12日の骨密度検査では第2腰椎（L2）骨密度（BMD）が0.678であった（若年成人の平均の66%）。3日後の 翌年* 9月15日、被験者はボナロン（アレンドロン酸ナトリウム）の服用を開始した。歩行時の痛みは継続していたが、腰痛は軽減した。 翌年* 9月16日、被験者はセンナリド（センノシドA+B）を2錠服用、 翌年* 9月17日には便通があった。歩行時の痛みはなかったが、座位では痛みがあった。立位と座位の動きに伴う痛みは改善していた。 翌年* 9月18日、腰痛は少し軽減していたが、歩行後に痛みがあった。

治験担当医師は、被験者は歩行器により歩行可能に変更すると報告した。事象発現後の治療薬は、ロキソマリン（ロキソプロフェンナトリウム）、センナリド（センノシドA+B）、テレミンソフト（ビサコジル）、ボナロン（アレンドロン酸ナトリウム）、アトルバスタチンであった。

追加情報（受領日： 翌年* 9月29日）

翌年* 9月16日に行われた腰椎CTスキャン及び腰椎X線検査の結果は報告されていない。
翌年* 9月29日に腰椎X線検査が行われたが結果は報告されていない。被験者はリハビリのため転院した。

追加情報（受領日： 翌年* 12月3日）

翌年* 12月3日に、被験者はリハビリ病院から退院した。治験担当医師は、事象は被験者自身が転倒したためであり、治験薬との因果関係はなしと判断した。

試験終了により被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 140mg 群
有害事象名：大腸ポリープ、術後出血
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日； 同年* 11 月 26 日）被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では、結腸ポリープ切除が認められ、さらに結腸ポリープ切除術後の出血が認められた。

被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 18年前*）、アレルギー性鼻炎及び副鼻腔炎であった。骨粗鬆症に対する前治療の報告はなかった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）及びオロパタジン塩酸塩であった。

同年* 5 月 14 日に、被験者からインフォームドコンセントを得てスクリーニングを開始した。被験者はネイチャーメイドのスーパーカルシウムを 1 日 2 錠、ネイチャーメイドのスーパービタミン D を 1 日 1 錠服用するよう指導された。 同年* 5 月 31 日、被験者はネイチャーメイドのスーパーカルシウムを 1 日 1 錠、ネイチャーメイドのスーパービタミン D を 1 日 3 錠服用するよう指導された。20[redacted] 年 7 月 2 日、被験者は盲検下で初回の治験薬投与を受けた。

被験者は年に 1 回、結腸癌の検査を受けており， 同年* 11 月 22 日に結腸癌の検査を受けるために来院し、結腸内視鏡検査で結腸に 4 つのポリープが認められた。同日に入院のうえ内視鏡的結腸ポリープ切除術を受け、翌日の 同年* 11 月 23 日に退院した。退院翌日の 同年* 11 月 24 日に、手術部位から出血を認めたため被験者は再入院し、出血部位をクリップで止めて止血された。事象発現後に、アドナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）が投与された。 同年* 11 月 25 日に被験者は退院した。 同年* 11 月 22 日以降、被験者はネイチャーメイドのサプリメントの服用を中断していた。治験担当医師によると、被験者は臨床試験を継続する意思であった。次の来院時に、治験担当医師は、被験者に対してサプリメントの服用を再開するように指導した。結腸ポリープ切除術後の出血は 同年* 11 月 25 日に消失とされたが、結腸ポリープ切除は未回復とされたままであった。事象発現前の最後の治験薬投与日は 同年* 10 月 28 日であり、事象発現後も治験薬投与は継続された。

治験担当医師は、結腸ポリープ切除と治験薬投与との因果関係を関連ありと判断したが、治験の実施との因果関係は関連なしと判断した。また、内視鏡的結腸ポリープ切除術後の出血と治験薬投与及び治験実施との因果関係については関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 12 月 6 日）

有害事象名は「colon polypectomy postoperative bleeding（結腸ポリープ切除術後の出血）」から「postoperative bleeding（術後出血）」に変更された。 同年* 10 月 21 日に実施された検査で、便中に潜血が認められた。同日の血液検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）19 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）13 IU/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 12 IU/L、トリグリセリド（TG）53 mg/dl、高比重リポ蛋白（HDL）73 mg/dL、低比重リポ蛋白

（LDL）120 mg/dL であった。 同年* 11 月 11 日の臨床検査では、白血球数（WBC）5300 /μL、赤血球数（RBC）4680000/μL、ヘモグロビン 14.7 g/dL、ヘマトクリット 44.3 %、平均赤血球容積（MCV）95 fL、平均赤血球血色素量（MCH）31.4 pg、平均赤血球血色素濃度（MCHC）33.2 %、血小板数 153000/μL、好塩基球数 1.0%、好酸球 0.0%、リンパ球 25.0%、単球 8.0%、血中尿素窒素（BUN）24 mg/dL 及びクレアチニン 0.50 mg/dL であった。被験者は詳しい検査を受けるために、結腸ポリープが見つけられた病院を訪れた。 同年* 11 月 23 日午後 8 時頃、被験者は腹痛及び結腸からの出血を訴えたため、再度入院した。事象発現後に追加された薬剤は、キシロカイン（リドカイン）、セコン（アスコルビン酸）、塩化ナトリウム、ドルミカム（ニトラゼパム）、ラクテック（塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）、チチナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物）、ポタコール R（塩化カルシウム二水和物、マルトース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）、グルアセト 35（グルコン酸カルシウム、グルコース、塩化マグネシウム、塩化カリウム、リン酸一カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム）及びブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）であった。術後出血は 同年* 12 月 6 日に消失したと判定された。 同年* 12 月 9 日の生検では異常は認められなかった。結腸ポリープ切除は 同年* 12 月 9 日に消失したと判定された。治験担当医師は 同年* 12 月 9 日からネイチャーメイドのサプリメントを再開するように被験者に指導した。

治験担当医師は、術後出血と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 同年* 12 月 25 日）

被験者の既往歴に大腸ポリープが追加された、病理学的検査は陰性で大腸ポリープは悪性ではないとの所見があったため、大腸ポリープの詳しい検査は行わなかった。約 5 年前に血便が見つかり、詳しい検査が行われたが異常は認められなかった。術後出血の発現日が、 同年* 11 月 24 日から 同年* 11 月 23 日に変更された。治験担当医師は、組織病理学的検査では悪性ではなかったことを報告した。

治験担当医師は、結腸ポリープ切除と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 30 日）

有害事象名が、「colon polypectomy（結腸ポリープ切除）」から「Large intestine polyp（大腸ポリープ）」に変更された。

治験担当医師は、大腸ポリープと治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：子宮内膜肥厚
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 同年* 10 月 18 日）
被験者は 6[redacted]歳アジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では子宮内膜肥厚の悪化が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 15年前* 8 月）、乳癌、肋骨骨折（ダンス中に転倒）、高脂血症、便秘、咽頭炎、不眠症及び子宮内膜肥厚（2年前*以降）であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、フロモックス（セフカペンピボキシル塩酸塩）、百毒下し（ダイオウ末、アロエ末、カンゾウ末）、レボフロキサシン、セルテプノン（テプレノン）、大正漢方胃腸薬（ハーブエキス）、ハルシオン（トリアゾラム）、アズレン（アズレンスルホン酸ナトリウム水和物）、エバスチン、ゼンブロン L（アンブロキソール塩酸塩）、ソレルモン（ジクロフェナクナトリウム）、セフジニル、タツモール（ペミロラストカリウム）、リゾチーム塩酸塩及びクラリスロマイシンであった。
被験者は 20[redacted]年 8 月 30 日に盲検下で初回の治験薬投与を受け、約 1 ヶ月後の 同年* 10 月 4 日に被験者が半年に一度受けていた定期的な健康診断で子宮内膜肥厚の悪化と診断され、精密検査を受けることを勧められた。 同年* 10 月 17 日、被験者は精密検査のために入院した。培養検査が実施され、抗菌剤（抗生物質）が投与された。被験者は、ネイチャーメイドのスーパーD を 1 日に 3 錠服用することに不安を感じていたため、治験担当医師は、患者から要望に応じてネイチャーメイドのスーパーD を 1 日 1 錠に減らした。 同年* 10 月 18 日に被験者は退院した。子宮内膜肥厚の悪化は未回復と判定された。事象発現前の最後の治験薬投与日は 同年* 10 月 2 日であり、事象発現後も治験薬投与は継続された。
治験担当医師は、子宮内膜肥厚の悪化と治験薬投与との因果関係について、関連ありと判断した。

追加情報（受領日： 同年* 11 月 7 日）
臨床検査結果（検査日不明）：総ビリルビン 0.6 mg/dl、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）19 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）11 U/L、乳酸脱水素酵素 174 U/L、アルカリホスファターゼ（ALP）209 U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）15 U/L、クレアチンホスホキナーゼ（CK）46 U/L、アミラーゼ 55 U/L、血中尿素窒素（BUN）16 mg/dL、尿酸（UA）4.1 mg/dL、クレアチニン 0.55 mg/dl、C 反応性蛋白（CRP）＜0.01 mg/dL、癌胎児性抗原（CEA） 1.2 ng/mL、CA19-9 19.6 U/mL、CA 125 7.7 U/mL、白血球（WBC）3.65 x 10^3/μL、赤血球（RBC）4.40 x 10^{12}/L、ヘモグロビン 13.3 g/dL、 ヘマトクリット 36.6%、平均赤血球容積（MCV）90.0 fL、血小板 228 x 10^3/μL、好中球百分率 60.7%、単球百分率 6.1%、好酸球百分率 1.2%、好塩基球百分率 0.3%及びリンパ球百分率 29.5%であった。治験担当医師は、血液検査では腫瘍マーカーを含め異常値は観察されなかったことを確認した。細胞学的検査で異常はなかった。膣からの異常出

血が認められ、セルベックス（テプレノン）及びロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム）が投与された。情報が十分ではなく、追加検査が予定されたことから、治験担当医師は、子宮内膜肥厚の悪化と治験薬との因果関係を完全には否定しなかった。経頸管的切除術が 翌年* 1 月に予定された。

追加情報（受領日： 同年* 12 月 23 日）
治験担当医師は、膣からの異常出血の発現日を 同年* 10 月 18 日と確認した。

追加情報（受領日： 翌年* 2 月 21 日）
翌年* 1 月 9 日の経頚管的切除術（TCR）の結果は陰性であった。 翌年* 1 月 22 日の検査（検査の詳細不明）の結果、悪性は認められなかった。さらに、病理学的検査（日付不明）でも悪性は認められなかった。子宮内膜肥厚の悪化は 翌年* 2 月 21 日に消失と判定された。治験担当医師は、治験薬投与が短期間であったため、子宮内膜肥厚の悪化と治験薬投与との因果関係は否定できると述べた。

追加情報（受領日： 翌年* 2 月 25 日）
子宮内膜肥厚の悪化と治験薬投与との因果関係が「関連なし」に修正された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70 mg 群
有害事象名：うつ病
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 同年* 7 月 23 日）
被験者は 6[redacted] 歳アジア人女性で、閉経後骨粗鬆症を有する日本人女性を対象としてロモソズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験に参加した。本被験者では、うつ病の悪化が認められた。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経 14年前* 6 月）、アトピー性喘息、アレルギー性鼻炎、動脈硬化、変形性膝関節症、脂質異常症、うつ病、不眠症及び結核であった。骨粗鬆症に対する前治療としてエルシトニンが使用されていた。併用薬は、エゼチミブ、サルポグレラート塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、ミルタザピン、スルピリド、カルシウム及びビタミン D（エルゴカルシフェロール）であった。
被験者は、20[redacted] 年 2 月 26 日に盲検下で初回の治験薬投与を受けた。約 4 ヶ月後の 同年* 6 月 25 日、被験者は自ら希望して血液検査を受けた。 同年* 7 月 4 日、被験者は血液検査の結果を聞くために来院し、「精神的にとても辛いので食事を摂ることができない」と訴えた。アデラビン（フラビンアデニンジヌクレオチド）が投与され、KN 補液投与を行った。 同年* 7 月 6 日、被験者は「精神的にとても辛い」と訴えて入院した。うつ症状として、食欲障害及び視力低下がみられ、被験者のうつ病の一部とみなされた。被験者に経口治療薬が処方され、カルシウム及びビタミン D（エルゴカルシフェロール）のサプリメントは継続した。うつ病の悪化は持続していた。事象発現前の最後の治験薬投与日は 同年* 6 月 25 日であり、事象発現後も治験薬投与は継続された。
治験担当医師は、うつ病の悪化と治験薬投与との因果関係を関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 同年* 8 月 28 日）
併用薬としてブロチゾラムが追加された。うつ病の悪化は 同年* 8 月 7 日に消失し、被験者は同日に退院した。

追加情報（受領日： 同年* 10 月 15 日）
同年* 6 月 25 日の臨床検査では、ヘマトクリット 40.7 %、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール 140 mg/dL、平均赤血球血色素量（MCH）30.9 pg、血小板数 22.9 x 10^4/μL、赤血球数 444 x 10^4/μl、白血球数 27 x 10^2/μL であった。治験担当医師は、血液検査は被験者の健康状態を把握するために行ったとコメントした。
治験担当医師は、過去及び試験開始前に被験者がうつ病のための入院等をしたことはないこと、被験者は治験担当医師の診察の後リラックスしていたこと、被験者が精神的にとても辛いために食事を摂れなかったことを確認した。また、治験担当医師は、うつ病の合併症として食欲減退及び視力低下を追加し、併用薬に KN MG-3（グルコース、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）を追加した。試験終了に伴い、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 140mg 群
有害事象名：急性心筋梗塞
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

（初回受領日 同年* 5 月 14 日）
被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は致死的な有害事象である急性心筋梗塞を発現した。
被験者の既往歴は 20年前* 9 月が最終月経の閉経後骨粗鬆症 であった。骨粗鬆症の前治療薬はエレシトニンであった。併用薬は、フルルビブロフェン、及びジクロフェナクナトリウムであった。
被験者は盲検化で治験薬の初回投与を 20[redacted] 年 3 月 5 日に受けた。約 1 年 2 ヶ月後の 翌年* 5 月 10 日、午前 4 時 50 分に、被験者の夫が起き上がり、被験者が「側で寝ていない」こと及び浴室の電気がついていることに気が付いた。夫は大声で被験者を呼んだが返事がなかった。その後、夫は被験者が意識を失って浴槽で浮かんでいるのを発見、直ちに救急車を呼んだ。胸部圧迫を行ったが、被験者は死亡した。死因は急性心筋梗塞であった。事象発現前の被験者の最終治験薬投与は、翌年* 2 月 4 日だった。
治験担当医師は、致死的な事象である急性心筋梗塞と盲検化での治験薬投与、及び治験の実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性がないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 6 月 10 日）
被験者に喫煙歴、飲酒歴、薬物乱用歴はなかった。冠動脈疾患の家族歴もなかった。治験担当医師は、被験者のエレシトニンの最終投与日は 前年* 11 月 6 日であったことを確認した。併用薬はカルシウム、及びビタミン D （エルゴカルシフェロール）であった。試験最終来院時の被験者の健康状態は、忍容範囲内であった。治験担当医師は、剖検は行われなかったこと、急性心筋梗塞は治験薬盲検投与と関連がない偶発的な事象であると報告した。併用薬のいずれも、事象との因果関係は疑われないと判断された。

試験終了により、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：熱中症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日　翌年* 9 月 2 日）
被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は回転性めまいを発現した。
被験者の既往歴は、32年前*が最終月経の閉経後骨粗鬆症、 足趾骨折（車との衝突による）、高血圧、糖尿病、 不眠症、及び頚椎症候群であった。骨粗鬆症の前治療薬は、 同年* 4 月 16 日に投与したエルシトニン「INJ-20S ディスポ」であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D （エルゴカルシフェロール）、 酸化マグネシウム、 ランソプラゾール、 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、 ソリタ-T1 （グルコース、 塩化ナトリウム、 乳酸ナトリウム）、 ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、 アムロジピンベシル酸塩、 ボグリボース、 ゾルピデム酒石酸塩、及びモサプリドクエン酸塩であった。
被験者は 20[redacted] 年 7 月 2 日に盲検化での治験薬の初回投与を受けた。約 1 年 2 ヶ月後の 翌年* 8 月 28 日、被験者は回転性めまいを発現した。治験担当医師の報告では、被験者が朝、外出している時に回転性めまいは発現した。事象は帰宅後も続いたため、被験者は 翌年* 8 月 28 日に救急病院を受診、入院した。事象発現後に薬剤が投与されたが、詳細は不明であった。回転性めまいは 翌年* 8 月 28 日に消失した。 翌年* 9 月 2 日、被験者は退院した。事象発現前の被験者の最終治験薬盲検投与は 翌年* 6 月 9 日だった。盲検化での治験薬の投与は継続した。
治験担当医師は、回転性めまいと盲検化での治験薬投与、及び試験の実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 5 日）
治験担当医師は、最終診断は回転性めまいであったと確認した。被験者には、報告された回転性めまいと同様の既往はなかった。さらに治験担当医師の報告では、被験者には喫煙歴、飲酒歴、及び薬物乱用歴などのリスク要因はなかった。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 19 日）
有害事象名が、「vertigo（回転性めまい）」から「heat illness（熱中症）」に変更された。
治験担当医師は、熱中症と治験薬投与及び治験実施との因果関係について、関連なしと判断した。

追加情報（受領日： 翌年* 11 月 17 日）
治験担当医師によると、熱中症は熱射病を意味するとのことであった。追加投与された薬剤は、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、 リメファー3B 注射液（ヒドロキソコバラミン酢酸塩、ピリドキシン塩酸塩、チアミンジスルフィド）、ソルデム 3（グルコース、塩化カリウム、塩化ナ

トリウム及び乳酸ナトリウム）、ソルデム 1（グルコース、塩化ナトリウム及び乳酸ナトリウム）であった。

試験終了により、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210mg 群
有害事象名：不安定狭心症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 同年* 7 月 22 日）
被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は不安定狭心症を発現した。
被験者の既往歴は、23年前* 5 月（日にち不明）が最終月経の閉経後骨粗鬆症、子宮筋腫、23年前* 6 月 15 日発症の 陳旧性心筋梗塞、左肩関節周囲炎、慢性難治性疼痛、及び便秘であった。骨粗鬆症の前治療の情報はなかった。併用薬はカルシウム、ビタミン D （エルゴカルシフェロール）、アルツディスポ（ヒアルロン酸ナトリウム）、 ワルファリンカリウム、 ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム）、 バイアスピリン （アセチルサリチル酸）、 タナトリル（イミダプリル塩酸塩）、フロセミド、 ニトロール R（硝酸イソソルビド）、ゼチーア（エゼチミブ）、 ブロスターM （ファモチジン）、 トラムセット （パラセタモール、及びトラマドール塩酸塩）、及びモーラス L（ケトプロフェン）であった。
治験薬の盲検化での初回投与は 20[redacted] 年 5 月 21 日だった。 同年* 7 月 15 日の朝、被験者は胸に痛みを感じた。その後、心筋梗塞と診断され、心臓カテーテル手技を受けるために入院した。同日の検査結果では、クロール 108.4 mEq/l （標準範囲:98 ～ 108）、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP） 29.8 であった。 同年* 7 月 17 日の臨床検査では、ヘモグロビン（HGB） 11.9 g/dL （12.0 ～ 15.0） 及び総タンパク （TP） 6.0 g/dL （6.5 ～ 8.0）であった。ECG 検査（日付不明）で、「前胸部誘導の陰性 T 派（冠性 T 派）」の所見があった。被験者にプラビックス（クロピドグレル硫酸塩 ）、及びアーチスト（カルベジロール）を投与した。治験担当医師は、被験者の健康状態は良好で、治験薬投与を継続したとしても、治験薬の成分による影響は問題がないことを確認した。さらに、治験担当医師は「不安定狭心症の発症が 同年* 7 月 14 日であり、経皮的冠動脈形成術は 7 月 16 日に、及び残存する病変に対する経皮的冠動脈形成術を 8 月 26 日に行った。」ことを記録から確認したと述べた。被験者にその他のリスク要因はなかった。被験者は 同年* 7 月 18 日に退院した。不安定狭心症の転帰は継続と報告された。事象発現前の被験者の盲検化での治験薬の最終投与は 同年* 6 月 20 日であった。盲検化での治験薬投与は継続した。
治験担当医師は、不安定狭心症と盲検化での治験薬投与との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 同年* 8 月 27 日）
治験担当医師によると、退院後も被験者の症状に変化はなく、 同年* 8 月 26 日、被験者は心臓カテーテル手技のために入院した。さらに、医師は「検査で、冠動脈の残存する病変に対して経皮的冠動脈形成術が施されたことを確認した」と記載した。同日、被験者は退院した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

追加情報（受領日： 同年* 9月 12 日）
被験者の病歴に冠動脈バイパス術を追加。治験担当医師は、最終診断は不安定狭心症であったと確認した。不安定狭心症の転帰は 同年* 8月 28 日に消失と報告された。

追加情報（受領日： 同年* 9月 19 日）
過去に報告されていた既往歴の子宮筋腫は、23年前* 5 月の子宮全摘出術に変更された。不安定狭心症の発現日は 同年* 7月 15 日から 同年* 7月 14 日に変更された。治療薬として、硝酸イソソルビド（詳細不明）、血液凝固因子製剤（詳細不明）、及び血管造影剤（詳細不明）が追加された。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 2 日）
病歴として、感冒、及び白内障が追加された。追加された併用薬は、「PL 配合顆粒」である。
同年* 4月 10 日の臨床検査では、クレアチンキナーゼ（CPK）58 IU/l、 ナトリウム 141.4 mEq/l、カリウム 3.70 mEq/l、クロール 106.9 mEq/l、 総コレステロール 185 mg/dl、中性脂肪 （TG） 115 mg/dl、低比重リポ蛋白 （LDL） 113.3 mg/dl、及び高比重リポ蛋白（HDL）47.1 mg/dl であった。経胸壁心エコー（TTE）を行った。 翌年* 7月 17 日の臨床検査結果は、クレアチンキナーゼ（CPK）67 IU/l、 クレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）4.0 IU/l 未満、 ナトリウム 143.9 mEq/l、 カリウム 4.17 mEq/l、クロール 103.7 mEq/l、及び総コレステロール 166 mg/dl であった。事象発現後に追加された治療薬は「サトウロ内軟膏」、インフルエンザワクチン、レボフロキサシン、「binderon」、ネバナック（ネパフェナック）、 アドナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）、 アタラックス-P （ヒドロキシジン塩酸塩）、 セフジニル、 ホリゾン（ジアゼパム）、 PA・ヨード（ヨウ素、 ポリビニルアルコール）、 アナペイン（ロピバカイン塩酸塩）、 エピネフリン含有キシロカイン（リドカイン塩酸塩）、 ケナコルト （ トリアムシノロンアセトニド）、 タリビッド（オフロキサシン）、 ディスコビスク（コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、 ヒアルロン酸ナトリウム）、 ビーエスエスプラス（オキシグルタチオン）、フラビタン（ フラビンアデニンジヌクレオチド）、 ボスミン（エピネフリン）、 リンデロン（ベタメタゾン）、 イムダブリル塩酸塩、コンプラビン（クロピドグレル含有アスピリン（アセチルサリチル酸））、及び リバロ（ピタバスタチンカルシウム）であった。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 6 日）
同年* 4月 10 日の臨床検査では、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）66.8 pg/ml、 クレアチニン 0.58 mg/dl、 C 反応性蛋白（CRP）0.24 mg/dl、 好中球百分率 38.5 %、リンパ球百分率 60.7 %、心電図検査では脈拍 60 /分であった。同日に行われた経胸壁心エコー（TTE）では著しい変化は認められず、弁の開きは良好、駆出率は 70%であった。 同年* 7月 15 日の臨床検査では、クレアチニン 0.50 mg/dl、 C 反応性蛋白 0.02 mg/dl、 ヘモグロビン 13.2 g/dl、 ヘマトクリット 39.1 %であった。同年* 7月 7 日はクレアチニン 0.51 mg/dl 、及びヘマトクリット 35.3%であった。

試験終了のため、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210mg 群
有害事象名：白内障、硝子体出血、不安定狭心症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 翌年* 3 月 25 日）
被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は硝子体出血（右目）を発現した。
被験者の既往歴は、23年前* 5 月が最終月経の閉経後骨粗鬆症、子宮全摘出術、 陳旧性心筋梗塞、左肩関節周囲炎、慢性難治性疼痛、便秘、冠動脈バイパス術、感冒、及び白内障であった。骨粗鬆症の前治療の情報は提供されていない。併用薬は、カルシウム、ビタミン D （エルゴカルシフェロール）、ワルファレンカリウム、ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム）、プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）、アーチスト（カルベジロール）、バイアスピリン （アセチルサリチル酸）、インフルエンザ HA ワクチン（インフルエンザワクチン）、タナトリル（イミダプリル塩酸塩）、フロセミド、ニトロール R（硝酸イソソルビド）、ゼチーア（エゼチミブ）、及びブロスターM（ファモチジン）であった。
同年* 3 月 18 日、被験者からインフォームドコンセントを得た。被験者は盲検化での初回の治験薬投与を 20[redacted] 年 5 月 21 日に受けた。約 2 ヶ月後の 同年* 7 月 16 日、被験者は不安定狭心症のため（報告済み）経皮的冠動脈形成術を受けた。約 1 ヶ月後の 2013 年 8 月 26 日、被験者は残存する病変に関して経皮的冠動脈形成術を受けた。 翌年* 2 月 12 日に右目の視力喪失が発現したため、被験者はおよそ 5 カ月半後の 翌年* 2 月 14 日に、眼科病院を受診した。硝子体出血と診断され、経過観察が行われることになった。約 1 週間後の 翌年* 2 月 20 日、被験者は Month 9 の来院を終えた。約 1 ヶ月後の 翌年* 3 月 20 日、被験者は Month 10 の来院を終えた。その 3 日後の 翌年* 3 月 23 日、被験者は入院した。翌日の 翌年* 3 月 24 日、被験者は硝子体茎顕微鏡下離断術を受けた。被験者に投薬があった（詳細不明）。右目の硝子体出血の原因は網膜細動脈瘤の破裂であったことが確認された。 翌年* 3 月 29 日、被験者は退院した。右目の硝子体出血の転帰は継続と報告された。事象発現前の治験薬の最終盲検投与は 翌年* 1 月 21 日であった。治験薬の盲検投与は継続された。
治験担当医師は、右目の硝子体出血と治験薬の盲検投与、又は試験実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 4 月 1 日）
入院中に、被験者は右目の白内障手術を受けた（4年前*に発症）。 翌年* 3 月 24 日、被験者は右目の水晶体再建術を受けた。右目の白内障手術の転帰は継続と報告された。
治験担当医師は、右目の白内障手術と盲検化での治験薬の投与、又は試験実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 4月 18 日）

翌年* 4月 11 日、被験者は眼科病院を受診した。被験者は 翌年* 4月 17 日に Month 11 の来院を完了した。治験担当医師は、被験者の進捗状況は良好で、右目の硝子体出血、及び白内障手術（右目）の転帰は 翌年* 4月 17 日に消失と報告された。

追加情報（受領日： 翌年* 5月 7 日）

治験担当医師は、事象に関して投薬はなかったと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 5月 15 日）

被験者は 同年* 7月 16 日、及び 同年* 8月 26 日に経皮的冠動脈形成術を受けた。さらに約 7か月後の 翌年* 3月 31 日に、残存する病変に対して再度、経皮的冠動脈形成術を受けた。

翌年* 4月 23 日の検査結果を受け、被験者は、伏在静脈グラフト（SVG）のある右冠動脈（RCA）への冠動脈インターベンション（PCI）を受けるために入院した。 翌年* 4月 17 日の Month 11 の来院時において、被験者は 翌年* 5月 13 日に、経皮的冠動脈形成術のフォローアップでカテーテル検査を受けることが決まった。 同年* 5月 13 日に、被験者は再入院し、同日心臓カテーテル検査を受けた。冠動脈インターベンション（PCI）を受け、結果は right F/ SVG/RCA-FFR/7F, JR4 and SVG to left anterior descending(LAD), in-stent restenosis (ISR) 90% to >0%, 3.5 x 15 mm 6F AL1SH, RCA to FFR ratio 0.91 であった。事象発現後の治療薬は、レボフロキサシン、リンデロン（ベタメゾン）、及び ネバナック （ネバフェナク）であった。不安定狭心症の転帰は 翌年* 5月 14 日に消失と報告され、被験者は同日退院した。

治験担当医師は、不安定狭心症と盲検化での治験薬の投与、または試験実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 6月 9 日）

事象発現後の投与薬として追加されたのは、アドナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）、アタラックスーp（ヒドロキシジン塩酸塩）、セフジニル、 ホリゾン（ジアゼパム）、「PA・ヨード点眼・洗顔液」、アナペイン（ロピバカイン水和物）、 キシロカイン-エピネフリン（エピネフリン、 リドカイン 塩酸塩）、 ケナコルトーA （ トリアムシノロンアセトニド）、 タリビッド（オフロキサシン）、ディスコビスク（コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム）、 ビーエスエスプラス（塩化カルシウム二水和物、グルコース、グルタチオン、塩化マグネシウム、塩化カリウム、 重炭酸ナトリウム、 塩化ナトリウム、リン酸ソーダ）、 フラビタン（フラビンアデニンジヌクレオチド）、 ボスミン（エピネフリン）「血液凝固因子製剤（詳細不明）」、及び「血管造影剤（詳細不明）」であった。

追加情報（受領日： 翌年* 6月 26 日）

事象として報告した用語は「心臓カテーテル検査（不安定狭心症のフォローアップのため）」（原文：「heart catheterization (for the follow-up of unstable angina)」から「 不安定狭心症」（原文：

unstable angina）に変更された。事象発現後に投与された薬剤として、イミダプリル塩酸塩、及び「コンプラビン」が追加された。

治験担当医師は、不安定狭心症と盲検化での治験薬の投与、または試験の実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 7月 8日）

治験担当医師は、被験者の最終診断は硝子体出血（右目）であったことから、既に報告していた用語の変更は必要ないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 10月 28日）

事象として報告した用語は、「白内障手術（右目）」から「白内障（右目）」に変更された。追加報告された薬剤名は「コンプラビン」から、クロピドグレル硫酸塩 、及びアスピリン（アセチルサリチル酸）に変更された。

治験担当医師は、白内障（右目）と盲検化での治験薬の投与、または試験の実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

試験終了により被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210mg 群
有害事象名：不安定狭心症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 翌年* 8 月 19 日）
被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は不安定狭心症を発現した。
被験者の既往歴は、23年前* 5 月が最終月経の閉経後骨粗鬆症、23年前*の子宮全摘出術、 陳旧性心筋梗塞、 左肩関節周囲炎、慢性難治性疼痛、便秘、冠動脈バイパス術、感冒、及び白内障であった。骨粗鬆症の前治療の情報は提供されていない。併用薬は、カルシウム、ビタミン D （エルゴカルシフェロール）、ワルファレンカリウム、ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム）、プラビックス （クロピドグレル硫酸塩 ）、 アーチスト（カルベジロール）、 バイアスピリン （アセチルサリチル酸）、レボフロキサシン（レボフロキサシン水和物）、リンデロン（ベタメタゾン）、ネバナック（ネパフェネク）、タナトリル（イミダプリル塩酸塩）、フルセミド、イムダプリル塩酸塩「オーハラ」（イムダプリル塩酸塩）、コンプラビン（クロピドグレル塩酸塩、アスピリン）、ニトロール R（硝酸イソソルビド）、 ゼチーア（エゼチミブ）、及びブロスターM（ファモチジン）であった。
同年* 5 月 18 日に被験者はインフォームドコンセントに署名した。盲検化での被験者の初回治験薬投与は 20[redacted] 年 5 月 21 日であった。 同年* 7 月 16 日に不安定狭心症を発現、このために経皮的冠動脈形成術を受けた。 同年* 8 月 26 日、残存病変のために経皮的冠動脈形成術を受けた。
翌年* 5 月 13 日、被験者は伏在静脈グラフト（SVG）のある右冠動脈（RCA）への冠動脈インターベンション（PCI）を受けるために入院した。 翌年* 7 月 3 日、被験者は不安定狭心症を発現、同日入院した。試験担当医師は、被験者は冠動脈インターベンション（PCI）を受けるために入院したと報告した。不安定狭心症は、 翌年* 7 月 4 日に消失し、被験者は同日退院した。事象発現前の治験薬の最終盲検投与は 翌年* 4 月 17 日であった。治験薬の盲検投与は継続された。
治験担当医師は、不安定狭心症と盲検化での治験薬の投与、または試験の実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 2 日）
「臨床試験参加前に留置されていたステントの劣化に伴う冠動脈インターベンション（PCI）の施行」であるため、治験薬との因果関係はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 5 日）
翌年* 7 月 3 日の臨床検査では、クロール 107.6 mEq/l、総コレステロール 202 mg/dl、コリンエステラーゼ（CHE） 314 IU/l、 クレアチンホスホキナーゼ（CPK） 84 IU/l、クレアチンホスホキナーゼ MB （CK-MB）7.1 IU/l、クレアチニン 0.48 mg/dl、カリウム 3.73、ナトリウム 139.9 mEq/l、及

び総タンパク（TP） 5.9 g/dL であった。 翌年* 7 月 4 日の検査では、クロール 109.7 mEq/l、総コレステロール 208 mg/dl、 CHE 314 IU/l、 CPK 92 IU/l、 CK-MB 12.1 IU/l、 カリウム 4.07 mEq/l、ナトリウム 142.3 mEq/l、及び TP 6.0 g/dL であった。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 8 日）

翌年* 7 月 3 日の臨床検査では、白血球数（WBC）5.44 10 x E3/µl、赤血球数（RBC）4.15 10 x E6/µl、 hemoglobin 12.1 g/dL、ヘマトクリット百分率 34.8 %、血小板数 18.6 10 x E4/ul、好中球百分率 59.9 %、及びリンパ球百分率 29.8 %であった。 翌年* 7 月 4 日の臨床検査では、白血球数（WBC）6.93 10 x E3/µl、赤血球数（RBC）（RBC） 3.91 10 x E6/µl、ヘモグロビン 11.6 g/dL、ヘマトクリット百分率 34.0 %、血小板数 16.6 10 x e4/ul、好中球百分率 71.9 %、及びリンパ球百分率 18.8%であった。

試験終了により、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：心室性期外収縮
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 同年* 9 月 10 日）
被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は不整脈を発現した。
被験者の既往歴は、25年前* 6 月の最終月経後、11年前* 9 月に発症した閉経後骨粗鬆症、上腕骨折、転倒による上腕挫傷、五十肩、高コレステロール血症（12年前* 4 月発現）、高血圧（7年前* 3 月発症）、胃炎、逆流性食道炎、便秘、慢性副鼻腔炎、虫垂炎、胸膜炎（53年前*発症）、及び鼻茸であった。骨粗鬆症の前治療はエルカトニンであった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D （エルゴカルシフェロール）、レバミピド、バルサルタン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、ソファルコン、アトルバスタチンカルシウム水和物、 センノシド （センノシド A+B）、「ビーマス配合錠」、フェルビナク、及びセレコキシブであった。
同年* 4 月 23 日に被験者からインフォームドコンセントを得た。約 1 ヶ月と 2 週間後の 20[redacted] 年 6 月 4 日に、被験者は盲検化での治験薬の初回投与を受けた。約 1 ヶ月と 1 週間後の 同年* 7 月 10 日に、動悸が発現した。同日行われた 12 誘導心電図で上室性二段脈、及び心室性期外収縮が認められた。
その後、被験者は精密検査を受けるために循環器科を紹介された。治験担当医師は、治験薬の盲検投与を一時的に止めることを決めた。 同年* 8 月 6 日、及び 7 日にホルター心電図をとった。8 日後の 同年* 8 月 15 日に運動負荷心筋シンチグラムを行った。5 日後の 同年* 8 月 20 日、循環器内科の医師は冠動脈造影を行うことを決めた。2 週間後の 同年* 9 月 3 日、被験者の Month 3 の来院において治験薬盲検投与以外の診察等が行われた。同日、被験者は動悸が続いていることを訴えた。1 週間後の 同年* 9 月 10 日、被験者は冠動脈造影のために入院した。治験担当医師によると、被験者には症状に関連する病歴はなかった。さらに、治験薬の盲検投与開始後に症状が出てきたこと、さらに治験薬の盲検投与を中断しても動悸が継続していると被験者が訴えていることが、治験担当医師から報告された。動悸は継続していると報告された。治療に関する情報はなかった。報告書の作成時に被験者はまだ入院していた。事象発現前の、被験者への治験薬の最終盲検投与は 同年* 7 月 8 日であった。
治験担当医師は、不整脈と、治験薬の盲検投与との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はあるとした。

追加情報（受領日： 同年* 9 月 13 日）
治験担当医師より、被験者は喫煙歴も、飲酒歴も全くなかったと報告があった。事象の用語は「不整脈（cardiac arrhythmia）」から、「上室性期外収縮（ventricular extrasystole）」に変更された。同年* 9 月 11 日に行われた被験者の冠動脈造影に異常な所見はなかった。治験担当医師は、検査

結果に基づき、事象に対する治療は必要でないと判断し、治験薬投与の再開を決めた。 同年* 9 月 12 日に被験者は退院した。盲検化での治験薬投与は 同年* 9 月 17 日に予定した。

治験担当医師は、上室性期外収縮と治験薬の盲検投与との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はあるとした。

追加情報（受領日： 同年* 10 月 23 日）

同年* 8 月 6 日、ホルター心電図で上室性二段脈、及び心室性期外収縮が認められた。1 週間後の 同年* 8 月 15 日の運動負荷心筋シンチグラムで、運動時の下壁心筋虚血の所見があった。 同年* 9 月 10 日の 12 誘導心電図で PR 延長が疑われた。ECG 心電図は正常範囲にあった。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 9 日）

被験者の最終月経は 25年前*、上腕骨折は、26年前*、 25年前*、及び 前年* 11 月に発症した。病歴として、老人性乾皮症が追加された。併用薬はウレアが追加された。治験担当医師は、被験者は治験薬の盲検投与の継続に合意し、治験薬は投与された（Month 3）と報告した。心電図検査が行われたが（日付不明）、結果は正常であった。 同年* 10 月 1 日、治験薬の非盲検投与が行われた（Month 4）。被験者の動悸の訴えは続いていた。 同年* 11 月 29 日、被験者にベラパミル塩酸塩を投与したが、被験者は動悸についてまだ少し訴えていた。 翌年* 5 月 8 日（Month 11）、及び 翌年* 9 月 9 日（Month 5）、 治験薬の非盲検投与が行われた。被験者は依然として動悸を訴えていたが、動悸は悪化していなかった。症状は安定していたため、フォローアップを行わないこととした。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 17 日）

治験担当医師は、心室性期外収縮は継続していると報告した。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70mg 群
有害事象名：蜂巣炎
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受領日 翌年* 5 月 19 日）
被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性である。被験者は閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加した。被験者は右腕に蜂巣炎を発現した。
被験者の既往歴は、17年前*の最終月経の閉経後骨粗鬆症、リンパ浮腫、腰痛症、及び、両下腿の静脈瘤であった。骨粗鬆症の前治療は、ボナロン（アレンドロン酸ナトリウム）であった。併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム、インドメタシン、デキストロメトルファン塩酸塩、「ピーエイ錠」（（サリチルアミド、カフェイン、アセトアミノフェン（パラセタモール））、ニセルゴリン、スミル （フェルビナク）、テプレノン、モービック（メロキシカム）、ヒルドイド （ヘパリン類似物質）、及び オロナイン H 軟膏（グルコン酸クロルヘキシジン）であった。
被験者は 20[redacted] 年 5 月 21 日に盲検化での治験薬の初回投与を受けた。約 1 年後の 翌年* 5 月 16 日、リンパ浮腫の増悪を訴えて病院を受診、右腕の蜂巣炎と診断された。 翌年* 5 月 17 日、被験者は再受診、点滴投与を受けて帰宅した。その後、状態があまり良くなかったため、被験者は再び病院を訪れ同日入院した。被験者に投薬（詳細不明）、及び抗生物質の静注を行った。右腕の蜂巣炎は継続しており、被験者は入院したままであった。事象発現前の治験薬の最終盲検投与は 翌年* 4 月 15 日であった。治験薬の盲検投与は継続した。
治験担当医師は、右腕の蜂巣炎と治験薬の盲検投与または試験実施との因果関係について、関連ありとする合理的可能性はないとした。

追加情報（受領日： 翌年* 5 月 30 日）
併用薬としてビタミン D （エルゴカルシフェロール）、及びカルシウムが追加された。 右腕の蜂巣炎は 翌年* 5 月 25 日に消失、被験者は同日退院した。治験担当医師は、事象の原因は不明とした。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 9 日）
併用薬として報告済みのテプレノンは、セルベックス（テプレノン）と修正された。事象発現後の投与役は、ムコスタ（レバミピド）、フロモックス（セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物）、ミノマイシン（ミノサイクリン塩酸塩）、アレグラ（フェキソフェナジン塩酸塩）、フルマリン（フルコナゾール）、及びセファゾリンであった。

試験の終了により、被験者の盲検は解除された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70mg 群
有害事象名：胆石症
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受理日= 同年* 12 月 3 日）
本症例は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性および忍容性を評価する第 II 相二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加しており、胆石症の悪化を発現した。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症、胆石症（ 同年* ）、肋骨骨折（2年前* 11 月）、挫傷、慢性蕁麻疹、花粉症、および変形性関節症（ 同年* 1 月）であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、セチリジン塩酸塩、トラニラスト、フルオロメトロン、およびオフロキサシンであった。骨粗鬆症の前治療は報告されていない。
被験者は 20[redacted] 年 1 月 29 日に盲検化での治験薬の初回投与を受けた。およそ 7 カ月後の 同年* 8 月 20 日に胆石発作（胆石症）を発現した。翌日の 同年* 8 月 21 日に、被験者は近医を受診した。医師は手術を受けることを勧めた。9 日後の 同年* 8 月 29 日に、被験者は M7 受診を行った。約 1 カ月後の 同年* 9 月 26 日に M8 受診を行い、肝機能検査のために詳細不明の血液採取を行った。検査値異常は認められなかった。約 1 か月後の 同年* 10 月 24 日に、被験者は M9 受診を行い、 同年* 12 月 3 日に手術が予定された。 同年* 12 月 2 日に被験者は入院した。治療の詳細は、外科的介入であった。事象発現前に被験者が盲検化治験薬を最後に投与されたのは 同年* 7 月 25 日であった。胆石症の悪化の転帰として未回復が報告された。盲検化された治験薬の投与は継続された。
本被験者は胆石症を治験登録前に発症しており、病歴にあるため、治験担当医師は、胆石症悪化が治験薬や試験手技に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 同年* 12 月 10 日）
治験担当医師は、被験者が問題なく予定された手術を 同年* 12 月 3 日に受けたと報告した。被験者は術前に感冒の治療としてムコダイン（カルボシステイン）の投与を受けた。入院期間中、被験者は抗生剤（詳細不明）の投与を受けた。同年*12 月7 日に、被験者は退院した。 同年* 12 月 20 日に次回受診日が予定された。

追加情報（受領日： 翌年* 1 月 14 日）
追加の薬物治療は、セボフルラン、ウルティバ（塩酸レミフェンタニル）、フェンタニル（フェンタニルクエン酸塩）、プロポフォール、ポプスカイン（塩酸レボブピバカイン）、エフェドリン（エフェドリン塩酸塩）、ブリディオン （スガマデクスナトリウム）、セフメタゾン（セフメタゾールナトリウム）およびペンタジン （塩酸ペンタゾシン）であった。

追加情報（受領日： 翌年* 3 月 6 日）
治験担当医師は、手術は腹腔鏡下で行われたと報告した。

本症例は試験終了のため非盲検化された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70mg 群
有害事象名：冠動脈狭窄
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受理日： 同年* 12 月 25 日）
本症例は 7[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性および忍容性を評価する第 II 相二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加しており、冠動脈狭窄を発現した。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経周期：42年前* 6 月）および不眠症であった。骨粗鬆症の前治療に関する情報は提供されていない。報告された併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム「水和物」、および水酸化アルミニウムであった。
被験者は盲検化での治験薬の初回投与を 20[redacted] 年 4 月 18 日に受けた。およそ 7 カ月半後の 同年* 12 月日 5 日の定期健診の際に、被験者は、9 月くらいから急いで歩くと息が詰まる感じがすると訴えた。その後、被験者は CT（コンピューター断層撮影）検査を受け、心臓に異常が認められた。そのため、被験者は入院を勧められた。 同年* 12 月 24 日に、被験者は入院し、冠動脈狭窄が発見された。 同年* 12 月 25 日に、心臓カテーテルを行った。冠動脈狭窄に関する検査の結果、若干の狭窄が認められたが、診断のための手術や治療の必要はなく、定期受診の必要もなかった。事象発現後の薬物治療は、バナン（セフポドキシムプロキセチル）投与であった。冠動脈狭窄は 同年* 12 月 26 日に解消されたと報告され、被験者は同日退院した。さらに、治験担当医師は、今後の治療は必要がないと報告した。有害事象発生前の被験者の治験薬最終投与は 同年* 11 月 21 日であった。盲検化での治験薬の投与は継続された。
治験担当医師は、冠動脈狭窄が盲検化された治験薬に関連する合理的な可能性はなく、冠動脈狭窄は加齢に起因するものであったと報告した。

本症例は試験終了のため非盲検化された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70mg 群
有害事象名：パーキンソン病
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受理日= 翌年* 1 月 6 日）
本症例は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性および忍容性を評価する第 II 相二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加しており、パーキンソン病の悪化を発現した。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経周期：6年前*）、母趾骨折、ベッド脇での転倒による肋骨骨折、便秘、パーキンソン病（2年前* 2 月 7 日）、逆流性食道炎、慢性気管支炎、躁うつ病、および不眠症であった。骨粗鬆症の前治療に関する情報は提供されていない。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、レボドパ、ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム）、プラミペキソール塩酸塩一水和物、ドンペリドン、ペルゴリドメシル酸塩、ラベプラゾールナトリウム、セレコキシブ、エプラジン（エプラジノン塩酸塩）、クロナゼパム、ファムシクロビル、ビダラビン、ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）、プレガバリン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、塩酸プロカイン、および吉草酸ベタメタゾンであった。
被験者は 20[redacted] 年 7 月 18 日に盲検化での治験薬の初回投与を受けた。およそ 4 カ月後の 同年* 11 月 14 日に、被験者はパーキンソン病の悪化による歩行障害を発現し、詳細不明の治療の調節のために同日入院した。治験担当医師は、薬物治療を行わず、パーキンソン病に対する投与に変更はなかったと報告した。事象発現後の薬物治療は、塩酸セルトラリンおよびラメルテオンも含まれていた。パーキンソン病の悪化の転帰は回復と 同年* 11 月 24 日に報告され、被験者は着実な回復により同日退院した。事象発現前の盲検化された治験薬の最終投与日は 同年* 11 月 14 日であった。盲検化での治験薬の投与は継続された。
治験担当医師は、パーキンソン病の悪化が盲検化された治験薬や試験施行に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 3 月 10 日）
治験担当医師は、治験開始前に被験者には同様のパーキンソン病の悪化はみられなかったことを確認した。事象に関連する病因は不明のままである。

追加情報（受領日： 翌年* 3 月 14 日）
以前に報告されている併用薬プレガバリンについて、リリカ（プレガバリン）に更新された。

追加情報（受領日： 翌年* 5 月 1 日）
治験担当医師は、被験者のパーキンソン病の状態がベースライン（試験開始前）に戻ったことを確認した。

本症例は試験終了のため非盲検化された。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 70mg 群
有害事象名：くも膜下出血、第二度房室ブロック
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受理日= 翌年* 8 月 22 日）
本症例は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性および忍容性を評価する第 II 相二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加しており、外傷性くも膜下出血を発現した。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症（最終月経周期：11年前*）であった。骨粗鬆症の前治療に関する情報は提供されていない。併用薬は、カルシウムおよびビタミン D（エルゴカルシフェロール）であった。
被験者は 同年* 8 月 2 日に同意書（スクリーニング）に署名した。被験者は 20[redacted]年 9 月 30 日に盲検化での治験薬の初回投与を受けた。およそ 10 カ月後の 翌年* 7 月 25 日に、被験者は治験薬（M10）の投与を受けたが、状態に変化はみられなかった。 翌年* 8 月 19 日、被験者の家族により、被験者が旅行先で転倒し、後頭部を打ったことが報告された。同日、被験者は入院し、外傷性くも膜下出血と診断された。被験者に意識はあった。さらなる詳細な情報は提供されていない。関連する検査結果も提供されていない。治療に関する情報は提供されていない。外傷性くも膜下出血の転帰は継続中と報告されている。被験者は 翌年* 7 月 25 日に盲検化された治験薬の最終投与を受けた。盲検化での治験薬の投与は継続された。
治験担当医師は、外傷性くも膜下出血が盲検化での治験薬投与や治験施行に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 11 日）
翌年* 8 月 19 日に、被験者は不整脈も発症し、報告されている転倒の原因は不整脈によるものであると考えられた。治験担当医師は、被験者がさらに病院の担当医から脳挫傷と診断されたことを報告した。また、脳挫傷および外傷性くも膜下出血は転倒に起因すると考えられた。被験者は外科手術を受け（詳細日時は不明）、不整脈の治療のためにペースメーカーを埋込みが行われた。不整脈の転帰は継続中ながら、被験者は 翌年* 9 月 9 日に退院し、外来患者として治療を継続することとした。被験者は事象のため、M11 受診はできなかった。そのため、治験薬は受診予定日に投与されなかった。治験担当医師は、M11 受診は行われなかったものの、M12 受診は行われる予定であると報告した。治験担当医師は、被験者が退院し、状態は安定していると報告した。治験担当医師は被験者の治験継続は可能であると判断した。
治験担当医師は、盲検化された治験薬や治験施行が不整脈に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 9 月 19 日）

治験担当医師は、不整脈は入院中に診断されたとコメントした。入院前に不整脈に関連していると思われる自覚的症状や同様の症状はなかった。

追加情報（受領日： 翌年* 9月 25 日）

以前に報告されている事象名不整脈は 2 度房室ブロックに更新された。 翌年* 8月 27 日に、ペースメーカー埋込みが行われた。その後、事象 2 度房室ブロックの転帰は回復になった。2 日後の 翌年* 8月 29 日に、保存的治療を開始した。 翌年* 9月 26 日に、被験者は外来受診し、同日、コンピューター断層撮影（CT）検査を行ったところ、3 カ所の脳内出血が見られたが、2 カ所の脳内出血は消失していた。3 日後の 翌年* 9月 29 日に、被験者は M12 受診を行い、M12 受診の検査を受けた。過去に同様の心血管イベント（房室ブロック）は認められなかった。事象発現後の治療は、ラクテック（塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）、ヴィーン D 注射液（塩化カルシウム二水和物、グルコース、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム）、ガスター注射液（オメプラゾール）、Bfluid（アミノ酸 nos、電解質 nos、グルコース、チアミン塩酸塩）、セファゾリン、ロキソプロフェン、レバミピド、ブロチゾラム、および静注用セファゾリンナトリウムであった。外傷性くも膜下出血の転帰は、 翌年* 9月 9 日に継続中から回復に更新された。

治験担当医師は、2 度房室ブロックが盲検化された治験薬や治験施行に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 9月 30 日）

以前に報告されている薬物治療である静注用セファゾリンナトリウムはセファゾリンに更新された。 翌年* 9月 26 日に、外傷性くも膜下出血に対するコンピューター断層撮影（CT）検査が行われた。新たな出血は認められず、3 カ所の出血の痕跡が認められたがそのうち 2 カ所は消失し、残りの 1 カ所の出血は止まっていた。M12 受診中の 翌年* 9月 29 日に、房室ブロックが 2 度であることがペースメーカー手帳により確認された。しかし、房室ブロックの種類は不明であった。治験担当医師は、「本事象に対しては今後治療を行わない」とし、被験者の身体的状態は安定していると報告した。

治験担当医師はまた、被験者には 7～8 年前の身体検査で不整脈疑いがあったと報告した。精密検査が行われた結果、問題は検出されなかった。また、被験者は毎年身体検査を受けており、結果にいかなる問題も認められていなかった。治験担当医師は、被験者に試験継続の意思があることを確認した。

追加情報（受領日： 翌年* 10月 8 日）

事象は「2 度房室ブロック」から「I 型 2 度房室ブロック」に更新された。 翌年* 10月 9 日に、被験者は、かかりつけ医によってくも膜下出血および脳挫傷に加えて、急性硬膜下血腫および頭蓋骨骨折と診断された。治験担当医師は、これらの事象をくも膜下出血として一元化できると考察した。被験者の状態は安定していたため。治験担当医師は被験者が試験参加を継続できると判断した。

翌年* 7 月 25 日の M-10 受診時で盲検化された治験薬投与は終了し、有害事象のためにその後の投与はされなかった。

治験担当医師は、I 型 2 度房室ブロックが盲検化された治験薬や治験施行に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 翌年* 10 月 30 日）

治験担当医師は、被験者が 翌年* 9 月 9 日に退院したと報告した。

追加情報（受領日：2年後* 1 月 29 日）

併用薬のカルシウムおよびビタミン D の投与は 翌年* 8 月 14 日から中断され、 翌年* 9 月 17 日に再開し、継続中である。

本症例は試験終了のため非盲検化された。

被験者番号：[redacted]
投与群：該当なし
有害事象名：脳梗塞
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

（初回受理日： 同年* 7 月 30 日）
本症例は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象にロモソズマブの有効性、安全性および忍容性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験に参加しており、脳梗塞を発現した。
被験者の既往歴は、閉経後骨粗鬆症および変形性膝関節症であった。骨粗鬆症の前治療に関する情報は提供されていない。併用薬は、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）およびカルシウムであった。
スクリーニング期間中の 同年* 7 月 25 日、被験者は正確に言葉を発することができず、身体的状態は不良であった。 同年* 7 月 27 日に、被験者は脳神経外科病院を受診し、磁気共鳴画像（MRI）診断および血管造影検査を受け、軽度脳梗塞と診断された。その後、被験者は 10 日～2 週間の入院を予定された。その後、被験者は頚動脈エコー検査を受けたが、問題は認められなかった。血液検査では、コレステロールは高くはなかった。心臓検査が予定された。治験担当医師は、他にリスク因子はないと報告した。被験者は本報告書の時点でまだ入院中である。事象である脳梗塞の転帰は、継続中と報告された。さらなる情報は提供されていない。
治験担当医師は、脳梗塞が治験施行や治験参加に関連する合理的な可能性はないと報告した。

追加情報（受領日： 同年* 8 月 20 日）
被験者の最終月経周期は 6年前*であった。入院中、被験者はエダラボン、「キサクロット」、およびプラビックス（硫酸クロピドグレル）による治療を受けた。さらに、リハビリテーションを行った。日時は不明ながら、被験者は足関節上腕血圧比（ABI）検査を受け、その結果問題は認められなかった。被験者の身体状態は回復傾向で、退院時に症状は消失していたため「軽度」と判断された。 同年* 8 月 9 日に、被験者は退院し、不正確な発語も回復した。被験者の身体状態も回復した。 同年* 8 月 13 日に、被験者は脳神経クリニックを受診した。被験者は軽度コレステロール高値に対してクレストール（ロスバスタチンカルシウム）投与を受け、脂質異常症と診断された。
同年* 8 月 23 日に、被験者は磁気共鳴画像（MRI）撮像を予定された。

追加情報（受領日： 同年* 8 月 29 日）
治験担当医師は、脂質異常症の発症は不明とコメントした。 同年* 8 月 23 日に、磁気共鳴画像（MRI）撮像を行い、両側脳梗塞および慢性虚血性変化が見られた。さらに、プラビックス（硫酸クロピドグレル）およびクレストール（ロスバスタチンカルシウム）の投与は継続された。外来患者として、被験者の抗血小板薬の使用や生活習慣病の管理について経過観察を行った。治験担当医師は、直接症状の消失が確認できないため、軽度ながら事象が継続しているとコメントした。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

追加情報（受領日： 同年* 10 月 11 日）

既往歴として脂質異常症（ 同年* ～）が追加された。併用薬としてネイチャーメイド（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）が追加された。治療薬としてキサクロット（オザグレルナトリウム）が追加された。 同年* 9 月 5 日に、検査用に血液採取と尿採取が行われたが、検査値異常は認められなかった。 同年* 10 月 11 日に、被験者は受診し、治験担当医師は被験者が事象から完全に回復したことを確認した。その後、事象である脳梗塞の転帰は回復と報告された、被験者は治験参加を希望し、治験担当医師は被験者の治験参加の適格性を確認したため、治験参加は可能であった。治験参加のために、「25（OH）D」濃度の再スクリーニングを行った。20[redacted]年 10 月 11 日に、被験者は治験薬の最初の投与を受け、同日からビタミン D（エルゴカルシフェロール）およびカルシウムを再開するように指導された。治験担当医師は、事象である脳梗塞は脂質異常症ならびに夏の脱水によるもので、治験薬やネイチャーメイド（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）によるものではないとした。プラビックス（硫酸クロピドグレル）およびクレストール（ロスバスタチンカルシウム）の投与は継続された。

本症例は試験終了のため非盲検化された。

2.7.6.16 20120156 試験

治験課題名：閉経後骨粗鬆症女性を対象にロモソズマブを 90 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときの 70 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときに対する非劣性を検証する第 III 相多施設共同無作為化反復投与試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]、その他、ポーランド、チェコ共和国及び米国の 10 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

ポーランド、チェコ共和国及び米国の 11 施設

1.3 治験期間

2013 年 12 月 3 日（最初の被験者の組入れ日）～2014 年 12 月 8 日（最後の被験者の追跡完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 III 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

閉経後骨粗鬆症女性を対象に、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した腰椎の骨密度（BMD）のベースラインからの変化率の比較に基づき、ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度製剤を用いて月 1 回 6 カ月間投与したときの 70 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときに対する、腰椎 BMD のベースラインから 6 カ月目までの変化率の非劣性を検証する。

1.5.2 副次目的

以下の項目について、ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度製剤又は 70 mg/mL 濃度製剤を用いて月 1 回 6 カ月間投与したときの効果を評価する。

- DXA による大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の変化率
- 骨代謝マーカーの変化率：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）、及び骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）

1.5.3 探索的目的

以下の項目について、プラセボ群における特性を示す。

- DXA による腰椎 BMD、大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の変化率
- 骨代謝マーカーである P1NP 及び CTX の変化率

1.5.4 安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び抗ロモソズマブ抗体の産生を評価項目とし、ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度製剤又は 70 mg/mL 濃度製剤を用いて月 1 回 6 カ月間投与したときの安全性及び忍容性を投与期間 6 カ月及び追跡調査期間 3 カ月にわたり評価し、各々のプラセボ群と比較する。

1.6 治験方法

本試験は閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第 III 相、無作為化、反復投与試験であり、ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度製剤を用いて月 1 回 6 カ月間投与したときの 70 mg/mL 濃度製剤を用いて投与したときに対する非劣性を検証した。

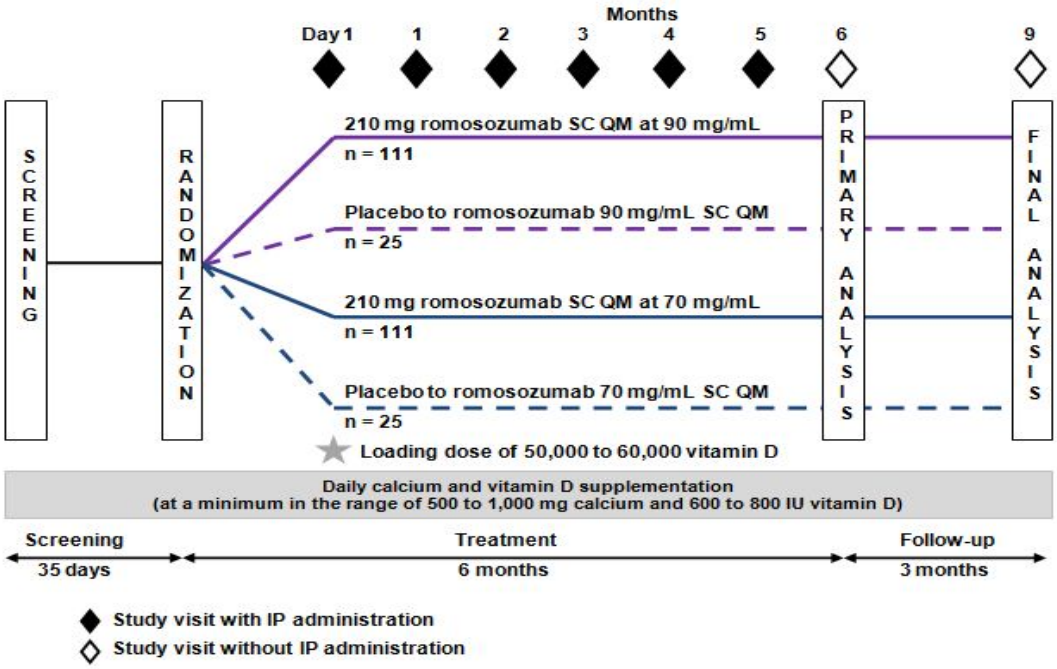
適格な被験者をロモソズマブ 90 mg/mL 群、プラセボ 90 mg/mL 群、ロモソズマブ 70 mg/mL 群、プラセボ 70 mg/mL 群のいずれかに 22:5:22:5 の割合で無作為に割り付け、各濃度群内（ロモソズマブ 90 mg/mL 群とプラセボ 90 mg/mL 群内、ロモソズマブ 70 mg/mL 群とプラセボ 70 mg/mL 群内）で二重盲検とした。

6 カ月の投与期間の終了後に 3 カ月の追跡調査期間を設け、9 カ月時点を試験終了とした。全被験者が 6 カ月時点の来院を完了した後に主解析を実施し、全被験者が 9 カ月時点の来院を完了した後に最終解析を実施した。

スクリーニングから試験終了まで、被験者はカルシウム（500～1000 mg）及びビタミン D（600～800 IU）の補充を毎日受けた。

本試験の試験デザイン及び投与の概要を図 1 に、評価スケジュールを表 1 に示す。

図 1　試験デザイン及び投与の概要



IP = investigational product; IU = international units; QM = every month; SC = subcutaneous

表 1　評価スケジュール

Visit	Screening		Treatment							Follow-up
	Screening	Rescreening	Study day 1	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6/ Early termination	Month 9/ End of study
Window (days)	35	35	-[a]	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 14
General and Safety Assessments										
Informed consent	X									
Demography (sex, date of birth, age, race, and ethnicity)	X									
Determination of hepatitis B and C status	X									
Medical history	X									
Instructions for daily calcium and vitamin D supplementation	X									
Physical examination (standard of care)	X								X	
Vital signs (blood pressure, heart rate, and temperature)	X								X	
Height and weight	X								X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Assessments										
Serum chemistry	X		X	X		X			X	
Hematology	X		X	X		X			X	
If applicable: hepatitis B and hepatitis C laboratory testing	X									
Serum 25-hydroxyvitamin D	X	X								
Romosozumab levels			X	X		X			X	
Antiromosozumab antibody			X	X		X			X	X[b]
Bone turnover markers			X	X		X			X	
Imaging Assessments										
Dual-energy X-ray absorptiometry scan of the lumbar spine (in duplicate)	X								X	
Dual-energy X-ray absorptiometry scan of the proximal femur	X								X	
Dosing										
Romosozumab injection (was the last procedure at each dosing visit)			X	X	X	X	X	X		
If applicable: vitamin D loading dose (50,000 to 60,000 IU, preferably oral route)			X[c]							

EOS = end of study; ET = end of treatment; IP = investigational product; IU = international units.

[a] The first dose of IP was preferably given on the day of randomization. If not possible, the first dose of IP was given within 72 hours of randomization.

[b] Blood draws continued every 3 months for subjects testing positive for neutralizing antibodies at their ET or EOS study visit.

[c] Was administered within 1 week of the day 1 visit. However, if the window was missed, the vitamin D loading dose was given as soon as possible thereafter

1.7 被験者数

予定された被験者数は 272 例（ロモソズマブ 90 mg/mL 群 111 例、プラセボ 90 mg/mL 群 25 例、ロモソズマブ 70 mg/mL 群 111 例、プラセボ 70 mg/mL 群 25 例）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた被験者は合計 294 例であった。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、骨折リスクが高い、年齢 55 歳以上 90 歳以下の歩行可能な閉経後女性とした。腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の DXA による BMD T スコアが−2.50 以下で、かつ、脆弱性骨折の既往がある又は骨折の臨床的危険因子を 2 つ以上有する被験者を組み入れた。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

6 カ月の投与期間中、各投与日に、ロモソズマブ 90 mg/mL 群又はプラセボ 90 mg/mL 群に割り付けた被験者に、それぞれ 90 mg/mL 濃度のロモソズマブをあらかじめ充てんしたシリンジ（PFS）又はプラセボ PFS のいずれか 2 本を皮下投与した。ロモソズマブ 70 mg/mL 群又はプラセボ 70 mg/mL 群に割り付けた被験者には、それぞれ 70 mg/mL 濃度のロモソズマブ PFS 又はプラセボ PFS のいずれか 3 本を皮下投与した。

治験薬投与は医療従事者が実施することとし、被験者の前腹壁部、大腿上部又は上腕に皮下投与した。

1.10 投与期間

本試験では投与期間を 6 カ月とし、その後 3 カ月の追跡調査期間を設けた。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- DXA による腰椎 BMD のベースラインからの変化率（非劣性）

1.11.2 副次評価項目

- DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率
- DXA による大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率
- 骨代謝マーカーの P1NP 及び CTX のベースラインからの変化率

1.11.3 安全性評価項目

6 カ月の投与期間中における以下の項目について評価する。

- 有害事象発現率
- バイタルサインのベースラインからの変化

- 臨床検査値のベースラインからの変化
- 抗ロモソズマブ抗体産生率

3 カ月の追跡調査期間における以下の項目について評価する。

- 有害事象発現率
- 抗ロモソズマブ抗体産生率

全試験期間（6 カ月の投与期間及び 3 カ月の追跡調査期間）における以下の項目について評価する。

- 有害事象発現率
- 抗ロモソズマブ抗体産生率

1.12 統計手法

6 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率におけるロモソズマブ群間の差（ロモソズマブ 90 mg/mL − ロモソズマブ 70 mg/mL）を評価する主要解析は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施した。モデルには投与群とベースラインの腰椎 BMD T スコアを主効果として含めた。非劣性限界値を−2.0%とし、群間差の片側 97.5%信頼区間（CI）下限値を非劣性限界値と比較して非劣性の検討を行った。主要解析には、無作為化されたすべての被験者のうち、ベースライン及び投与後に 1 回以上の BMD 測定値がある被験者を用いた。被験者を実際に投与した治験薬ではなく、無作為割り付けした治験薬に基づいて解析した。主要評価項目の主要解析の頑健性を評価するため、治験実施計画書に適合した対象集団を用いて感度分析を実施した。非劣性の主要な仮説以外は、探索的な解析と位置づけた。連続変数は記述統計量（平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値、最大値及び欠測値のない被験者数）を用いて要約した。カテゴリー変数については頻度と割合を示した。有効性評価項目については、プラセボ 70 mg/mL 群及びプラセボ 90 mg/mL 群のデータを併合し、1 つのプラセボ群として示した。

有害事象の発現率及び臨床検査値の推移は実際に投与した治験薬別に要約した。有害事象の発現率は 6 カ月の投与期間及び全試験期間（6 カ月の投与期間及び 3 カ月の追跡調査期間）で要約した。臨床検査値はシフトテーブルを示し、ベースライン値と投与後の最悪値を比較した。抗ロモソズマブ抗体の産生率を表に示した。これらの安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性評価項目については、各プラセボ群のデータは個別及び併合して表示した。

解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者を対象とした。
- 主要有効性解析対象集団：無作為化されたすべての被験者のうち、ベースライン、及び投与後に 1 回以上の DXA による腰椎 BMD 測定値がある被験者を対象とした。
- 大腿骨近位部 BMD 有効性解析対象集団：無作為化されたすべての被験者のうち、ベースライン、及び投与後に 1 回以上の DXA による大腿骨近位部 BMD 測定値がある被験者を対象とした。
- 骨代謝マーカー有効性解析対象集団：無作為化されたすべての被験者のうち、ベースライン、及び投与後に 1 回以上の関連する評価項目（CTX、P1NP）の測定値がある被験者を対象とした。

- 安全性解析対象集団：無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を対象とした。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：主要有効性解析対象集団のすべての被験者のうち、無作為割り付けされた治験薬を 5 回以上投与され、組み入れ時の被験者の適格性判断に重要と考えられた組み入れ基準に抵触しない被験者を対象とした。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

無作為割り付けされた全被験者の内訳及び投与中止理由を表 2 に示す。合計 294 例の被験者が無作為化され、53 例がプラセボ群、118 例がロモソズマブ 70 mg/mL 群、123 例がロモソズマブ 90 mg/mL 群に割り付けられた。無作為化されたすべての被験者がロモソズマブ又はプラセボを 1 回以上投与された。6 カ月の治験薬投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者は合計 23 例（7.8%）であり、内訳はプラセボ群で 6 例（11.3%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群で 9 例（7.6%）、ロモソズマブ 90 mg/mL 群で 8 例（6.5%）であった。全試験期間中に治験を中止した被験者は合計 20 例（6.8%）であり、内訳はプラセボ群で 6 例（11.3%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群で 8 例（6.8%）、ロモソズマブ 90 mg/mL 群で 6 例（4.9%）であった。

表 2　被験者の内訳及び投与中止理由（20120156 試験、最終解析）

	Placebo (N = 53) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 118) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	All (N = 294) n (%)
Investigational product accounting				
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received investigational product	53 (100.0)	118 (100.0)	123 (100.0)	294 (100.0)
Subjects who completed investigational product	47 (88.7)	109 (92.4)	115 (93.5)	271 (92.2)
Subjects who discontinued investigational product	6 (11.3)	9 (7.6)	8 (6.5)	23 (7.8)
Ineligibility determined	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.8)	2 (1.7)	3 (2.4)	7 (2.4)
Subject request	1 (1.9)	2 (1.7)	3 (2.4)	6 (2.0)
Disease progression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=Number of subjects randomized

Percentages based on number of subjects randomized

First subject enrolled: 03DEC13.

Subject [redacted] in the placebo group who was lost to follow-up before the end of study was incorrectly reported as completed study in the database.

[redacted]

表 2　被験者の内訳及び投与中止理由（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo (N = 53) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 118) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	All (N = 294) n (%)
Investigational product accounting (Cont'd)				
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease flare	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reimbursement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	3 (5.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (2.0)

N=Number of subjects randomized
Percentages based on number of subjects randomized
First subject enrolled: 03DEC13.
Subject [redacted] in the placebo group who was lost to follow-up before the end of study was incorrectly reported as completed study in the database.

[redacted]

表 2　被験者の内訳及び投与中止理由（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo (N = 53) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 118) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	All (N = 294) n (%)
Study completion accounting				
Subjects who completed study	47 (88.7)	110 (93.2)	117 (95.1)	274 (93.2)
Subjects who discontinued study	6 (11.3)	8 (6.8)	6 (4.9)	20 (6.8)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
Withdrawal of consent from study	5 (9.4)	5 (4.2)	5 (4.1)	15 (5.1)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=Number of subjects randomized

Percentages based on number of subjects randomized

First subject enrolled: 03DEC13.

Subject [redacted] in the placebo group who was lost to follow-up before the end of study was incorrectly reported as completed study in the database.

[redacted]

2.2 人口統計学的データ

ベースライン時の人口統計学的基準値の特性を表 3 に示す。ほとんどの被験者は白人（291 例［99.0%］）であり、その他は黒人（1 例［0.3%］）及びアジア人（2 例［0.7%］）であった。非ヒスパニック又はラテン系の被験者は 277 例（94.2%）、ヒスパニック又はラテン系の被験者は 17 例（5.8%）であった。平均年齢（SD）は 67.7（7.5）歳で、3 群間で同様であり、65 歳以上の被験者は全体で約 61%であった。

ベースライン時の被験者の主な特性を表 4 に示す。ベースライン時の被験者の特性は、投与群間でおおむね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基準値の特性（FAS）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

	Placebo (N = 53)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 118)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123)	All (N = 294)
Sex - n (%)				
Female	53 (100.0)	118 (100.0)	123 (100.0)	294 (100.0)
Ethnicity – n (%)				
Hispanic/Latino	2 (3.8)	6 (5.1)	9 (7.3)	17 (5.8)
Not Hispanic/Latino	51 (96.2)	112 (94.9)	114 (92.7)	277 (94.2)
Race - n (%)				
Asian	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
Black (or African American)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
White	53 (100.0)	115 (97.5)	123 (100.0)	291 (99.0)
Age (years)				
n	53	118	123	294
Mean	68.4	67.4	67.7	67.7
SD	8.0	7.1	7.6	7.5
Median	67.0	67.0	67.0	67.0
Q1, Q3	61.0, 75.0	61.0, 73.0	62.0, 73.0	61.0, 73.0
Min, Max	57, 85	55, 83	55, 88	55, 88
Age Group - n (%)				
< 65 years	23 (43.4)	46 (39.0)	46 (37.4)	115 (39.1)
≥ 65 years	30 (56.6)	72 (61.0)	77 (62.6)	179 (60.9)
≥ 75 years	16 (30.2)	22 (18.6)	24 (19.5)	62 (21.1)

N=Number of subjects randomized

Percentages based on number of subjects randomized

[redacted]

表 4　ベースライン時の被験者の主な特性（FAS）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

Baseline Parameter	Placebo (N = 53)	Romosozumab 70 mg/mL (N = 118)	Romosozumab 90 mg/mL (N = 123)	All (N = 294)
Lumbar spine BMD T-score[a]	-2.842 (1.033)	-2.965 (0.960)	-3.029 (0.687)	-2.970 (0.871)
Total hip BMD T-score[a]	-2.057 (0.634)	-1.819 (0.673)	-1.828 (0.649)	-1.866 (0.660)
Femoral neck BMD T-score[a]	-2.304 (0.517)	-2.139 (0.611)	-2.018 (0.593)	-2.118 (0.595)
Serum P1NP (µg/L)[b]	49.0 (38.0, 61.0)	53.0 (40.0, 61.0)	50.0 (40.0, 64.0)	51.0 (40.0, 63.0)
Serum CTX (ng/L)b	426.5 (296.5, 560.5)	440.0 (288.0, 613.0)	402.0 (299.0, 530.0)	426.5 (295.0, 590.0)

BMD = bone mineral density; CTX = serum type 1 collagen C telopeptide; N = number of subjects randomized; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; P1NP = procollagen type 1 N telopeptide; SD = standard deviation.

[a] Mean (SD)

[b] Median (Q1, Q3)

Source: Table 14-2.3, Table 14-2.4

2.3 有効性の結果

2.3.1 有効性主要評価項目—腰椎 BMD のベースラインからの変化率

6 カ月間の投与後の腰椎 BMD のベースラインからの変化率を表 5 に示す。6 カ月間の投与後、腰椎 BMD の平均値（95% CI）は、プラセボ群で 0.8%（−0.4%、2.1%）、ロモソズマブ 70 mg/mL 群で 9.6%（8.8%、10.4%）、ロモソズマブ 90 mg/mL 群で 9.2%（8.4%、10.0%）、それぞれベースラインから増加した。ロモソズマブ 90 mg/mL 群とロモソズマブ 70 mg/mL 群の平均変化率の差（95% CI）は−0.4%（−1.5%、0.7%）であった。ロモソズマブ群の両群間の差の片側 97.5% CI 下限値は−1.5%であり非劣性限界値とした−2.0%を上回ったことから、ロモソズマブ 90 mg/mL 群のロモソズマブ 70 mg/mL 群に対する非劣性が示された。

ロモソズマブ 70 mg/mL 群及びロモソズマブ 90 mg/mL 群のプラセボ群に対する腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率の差（95% CI）は、それぞれ 8.8%（7.3%、10.3%）及び 8.4%（6.9%、9.9%）であり、これらの差は統計学的に有意であった（P<0.0001）。

PPS に基づく非劣性の評価の結果は、主要有効性解析対象集団に基づく結果と一致していた。

表 5 6 カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA モデル）（主要有効性解析対象集団、観測データ）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

	Placebo (N = 46)	Romosozumab 70 mg/mL (N = 110)	Romosozumab 90 mg/mL (N = 117)
DXA BMD Lumbar Spine			
Month 6			
n	46	110	117
Estimate	0.8	9.6	9.2
95% CI	(-0.4, 2.1)	(8.8, 10.4)	(8.4, 10.0)
p-value[a]	0.1843	< 0.0001	< 0.0001
Difference from placebo[b]			
Estimate		8.8	8.4
95% CI		(7.3, 10.3)	(6.9, 9.9)
p-value		< 0.0001	< 0.0001
Difference from romosozumab 70 mg/mL[c]			
Estimate			-0.4
95% CI			(-1.5, 0.7)

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 postbaseline visit; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest.

[a] For the difference from baseline

[b] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline lumbar spine BMD T-score.

[c] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline lumbar spine BMD T-score.

Treatment difference between romosozumab 90 mg/mL to romosozumab 70 mg/mL, which used romosozumab 70 mg/mL as the reference.

Source: Table 14-4.2.1

2.3.2 有効性副次評価項目

2.3.2.1 6 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率

6 カ月時点における大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率をそれぞれ表 6 及び表 7 に示す。大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頸部 BMD の各変化率において、ロモソズマブ 70 mg/mL 群及びロモソズマブ 90 mg/mL 群とプラセボ群の差はそれぞれ統計的に有意であった（P<0.0001）。

表 6 6 カ月時点の大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA モデル）（大腿骨近位部 BMD 有効性解析対象集団、観測データ）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

	Placebo (N = 46)	Romosozumab 70 mg/mL (N = 110)	Romosozumab 90 mg/mL (N = 116)
DXA BMD Total Hip			
Month 6			
n	46	110	116
Estimate	-0.0	3.9	3.4
95% CI	(-0.9, 0.8)	(3.4, 4.4)	(2.9, 4.0)
p-value[a]	0.9144	< 0.0001	< 0.0001
Difference from placebo[b]			
Estimate		3.9	3.5
95% CI		(3.0, 4.9)	(2.5, 4.4)
p-value		< 0.0001	< 0.0001
Difference from romosozumab 70 mg/mL[c]			
Estimate			-0.4
95% CI			(-1.2, 0.3)

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 postbaseline visit; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest.

[a] For the difference from baseline

[b] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline total hip BMD T score.

[c] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline total hip BMD T score.

Treatment difference between romosozumab 90 mg/mL to romosozumab 70 mg/mL, which used romosozumab 70 mg/mL as the reference.

Source: Table 14-4.2.2

表 7　6 カ月時点の大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率（ANCOVA モデル）（大腿骨近位部 BMD 有効性解析対象集団、観測データ）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

	Placebo (N = 46)	Romosozumab 70 mg/mL (N = 110)	Romosozumab 90 mg/mL (N = 116)
DXA BMD Femoral Neck			
Month 6			
n	46	110	116
Estimate	-0.5	3.1	2.6
95% CI	(-1.5, 0.5)	(2.5, 3.8)	(2.0, 3.3)
p-value[a]	0.3225	< 0.0001	< 0.0001
Difference from placebo[b]			
Estimate		3.6	3.2
95% CI		(2.4, 4.8)	(2.0, 4.3)
p-value		< 0.0001	< 0.0001
Difference from romosozumab 70 mg/mL[c]			
Estimate			-0.5
95% CI			(-1.4, 0.4)

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; N = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 postbaseline visit; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest.

[a] For the difference from baseline

[b] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline femoral neck BMD T score.

[c] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, and baseline femoral neck BMD T score.

Treatment difference between romosozumab 90 mg/mL to romosozumab 70 mg/mL, which used romosozumab 70 mg/mL as the reference.

Source: Table 14-4.2.3

2.3.2.2　骨代謝マーカーの P1NP 及び CTX のベースラインからの変化率

骨代謝マーカーである P1NP 及び CTX のベースラインからの変化率を表 8 に示す。P1NP はロモソズマブ 70 mg/mL 群及びロモソズマブ 90 mg/mL 群で 1 カ月時点でピークに達した。CTX はロモソズマブ群の両群で 1 カ月時点及び 6 カ月時点で低下した。

表 8　1 カ月、3 カ月及び 6 カ月時点の骨代謝マーカーのベースラインからの変化率、中央値及び四分位値（骨代謝マーカー有効性解析対象集団、観測データ）（20120156 試験、6 カ月時の解析）

	Placebo (N = 51)			Romosozumab 70 mg/mL (N = 115)			Romosozumab 90 mg/mL (N = 120)		
	Month 1	Month 3	Month 6	Month 1	Month 3	Month 6	Month 1	Month 3	Month 6
N-Terminal Propeptide Type 1 Procollagen (μg/L) (%)									
n	51	48	45	111	110	102	116	115	110
Median	2.000	-9.601	-12.500	96.296	23.960	-2.885	97.435	16.216	-3.604
Q1, Q3	-5.797, 16.129	-21.503, 2.922	-27.500, 14.286	67.143, 159.341	-1.587, 46.667	-28.070, 18.421	69.259, 126.179	-10.390, 50.000	-22.222, 27.273
Serum C-Telopeptide (ng/L) (%)									
n	51	48	45	111	110	108	117	116	114
Median	0.282	-5.687	-8.120	-23.158	-11.219	-25.780	-21.456	-5.473	-17.305
Q1, Q3	-16.183, 12.874	-20.666, 15.566	-26.935, 10.059	-42.943, -9.967	-35.206, 9.484	-43.573, -8.216	-35.602, -7.246	-24.139, 26.386	-37.566, 6.405

BTM = bone turnover markers; N = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 postbaseline visit; n= number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; Q1 = first quartile, Q3 = third quartile.

Source: Table 14-4.4.1, Table 14-4.4.2

2.4 安全性の結果

2.4.1 有害事象

2.4.1.1 有害事象の要約

2.4.1.1.1 6カ月の投与期間

無作為化された全被験者294例が治験薬を1回以上投与された。投与回数の中央値は、プラセボ群、ロモソズマブ群70 mg/mL群及びロモソズマブ90 mg/mL群でいずれも6.0回であった。

有害事象はMedDRA 17.0版でコード化した。6カ月時点で、有害事象を発現した被験者はプラセボ群で28/52例（53.8%）、ロモソズマブ群の両群で127/242例（52.5%）（ロモソズマブ70 mg/mL群61/119例［51.3%］、ロモソズマブ90 mg/mL群66/123例［53.7%］）であった。

ロモソズマブ群のいずれかの群で高頻度（5%以上の被験者）に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ70 mg/mL群8/119例［6.7%］、ロモソズマブ90 mg/mL群13/123例［10.6%］）、注射部位疼痛（ロモソズマブ70 mg/mL群7/119例［5.9%］、ロモソズマブ90 mg/mL群3/123例［2.4%］）及び注射部位紅斑（ロモソズマブ70 mg/mL群2/119例［1.7%］、ロモソズマブ90 mg/mL群7/123例［5.7%］）であった。

2.4.1.1.2 全試験期間

9カ月時点の有害事象の要約を表9に示す。有害事象はMedDRA 17.1版でコード化した。全試験期間の結果は6カ月時点の結果と同様であった。有害事象を発現した被験者はプラセボ群で30/52例（57.7%）、ロモソズマブ群の両群で137/242例（56.6%）（ロモソズマブ70 mg/mL群65/119例［54.6%］、ロモソズマブ90 mg/mL群72/123例［58.5%］）であった。

ロモソズマブ群のいずれかの群で高頻度（5%以上の被験者）に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ70 mg/mL群9/119例［7.6%］、ロモソズマブ90 mg/mL群19/123例［15.4%］）、注射部位疼痛（ロモソズマブ70 mg/mL群7/119例［5.9%］、ロモソズマブ90 mg/mL群3/123例［2.4%］）、注射部位紅斑（ロモソズマブ70 mg/mL群2/119例［1.7%］、ロモソズマブ90 mg/mL群7/123例［5.7%］）及び尿路感染（ロモソズマブ70 mg/mL群1/119例［0.8%］、ロモソズマブ90 mg/mL群7/123例［5.7%］）であった。

表 9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）

	Placebo (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/mL (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/mL (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
All treatment-emergent adverse events	30 (57.7)	65 (54.6)	72 (58.5)	137 (56.6)
Serious adverse events	6 (11.5)	7 (5.9)	3 (2.4)	10 (4.1)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (3.8)	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.1)
Fatal adverse events	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[a]	10 (19.2)	23 (19.3)	23 (18.7)	46 (19.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = number of subjects reporting ≥1 event.

[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product.

Source: Table 14f-6.1

2.4.1.2　全有害事象

試験期間中に発現した有害事象を投与群別に表 10（9 カ月時点）に示す。

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
有害事象発現例	18 (69.2)	12 (46.2)	30 (57.7)	65 (54.6)	72 (58.5)	137 (56.6)
感染症および寄生虫症	7 (26.9)	3 (11.5)	10 (19.2)	26 (21.8)	40 (32.5)	66 (27.3)
鼻咽頭炎	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)	9 (7.6)	19 (15.4)	28 (11.6)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	7 (5.7)	8 (3.3)
気管支炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.1)
副鼻腔炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.7)
上気道感染	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
泌尿生殖器クラミジア感染	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)	15 (12.6)	20 (16.3)	35 (14.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	3 (2.4)	10 (4.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	7 (5.7)	9 (3.7)
無力症	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)	4 (3.4)	4 (3.3)	8 (3.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.7)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
死亡	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (15.4)	5 (19.2)	9 (17.3)	14 (11.8)	20 (16.3)	34 (14.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	4 (3.4)	6 (4.9)	10 (4.1)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.7)	6 (4.9)	8 (3.3)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.5)
四肢痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.5)
変形性脊椎症	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	4 (3.4)	2 (1.6)	6 (2.5)
骨痛	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
筋骨格痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
背部痛	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脊柱変形	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
関節硬直	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱前弯症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎骨病変	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)	17 (14.3)	13 (10.6)	30 (12.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）						
腹痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
上腹部痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
下痢	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
悪心	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
便秘	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
胃炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1



表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）						
非感染性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
びらん性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
痔核	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）						
消化性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
唾液腺結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸間膜動脈塞栓	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性膵炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (19.2)	2 (7.7)	7 (13.5)	8 (6.7)	9 (7.3)	17 (7.0)
浮動性めまい	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
神経系障害（続き）						
頭痛	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.2)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脳血管障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳血管不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
片頭痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
神経系障害（続き）						
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆行性健忘	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)	3 (2.5)	10 (8.1)	13 (5.4)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.7)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1



表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）						
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (7.7)	6 (5.0)	6 (4.9)	12 (5.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.5)
転倒	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
靭帯捻挫	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
橈骨骨折	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
前腕骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頚部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
膝蓋骨骨折	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (3.4)	5 (4.1)	9 (3.7)
高血圧	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.5)
動脈破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
血管障害（続き）						
高血圧性血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心臓障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (5.0)	2 (1.6)	8 (3.3)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
心臓障害（続き）						
動悸	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	7 (2.9)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.5)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.1)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) 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）						
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
結腸腺癌	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺髄様癌	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
血中ブドウ糖異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
臨床検査（続き）						
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
子宮頚部スミア異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
遊離トリヨードチロニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
甲状腺超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
甲状腺スキャン異常	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
代謝および栄養障害（続き）						
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
高コレステロール血症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
貧血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
耳および迷路障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳の障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
免疫系障害（続き）						
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
過敏症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
抜歯	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臍ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1



表 10　有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
精神障害（続き）						
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳房腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

2.4.1.3　治験薬と関連のある有害事象

2.4.1.3.1　6 カ月の投与期間

6 カ月時点で、治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、プラセボ群で 10/52 例（19.2%）、ロモソズマブ群の両群で 46/242 例（19.0%）（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 23/119 例［19.3%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 23/123 例［18.7%］）に発現した。

ロモソズマブ群のいずれかの群で高頻度（5%以上の被験者）に発現した治験薬と関連のある有害事象は、注射部位疼痛（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 7/119 例［5.9%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 3/123 例［2.4%］）及び注射部位紅斑（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 2/119 例［1.7%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 7/123 例［5.7%］）であった。

2.4.1.3.2　全試験期間

9 カ月時点の治験薬と関連のある有害事象を投与群別に表 11 に示す。6 カ月時点以降に、治験薬と関連のある有害事象を新たに発現した被験者はいなかった。

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
治験薬と関連のある有害事象発現例	6 (23.1)	4 (15.4)	10 (19.2)	23 (19.3)	23 (18.7)	46 (19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)	13 (10.9)	15 (12.2)	28 (11.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	3 (2.4)	10 (4.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	7 (5.7)	9 (3.7)
無力症	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.2)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)	5 (4.2)	5 (4.1)	10 (4.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.5)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
骨痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
筋骨格痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
変形性脊椎症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (3.4)	1 (0.8)	5 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
気管支炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）						
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
便秘	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性膵炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
腎および尿路障害（続き）						
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 11　治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
System Organ Class Preferred Term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
耳および迷路障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 7 of 7

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

2.4.1.4　有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2/52 例（3.8%）、ロモソズマブ群の両群で 5/242 例（2.1%）に発現した。プラセボ群で発現した投与中止に至った有害事象は、頭痛及び変形性脊椎症が 1 例、便秘及び頭痛が 1 例であった。ロモソズマブ 70 mg/mL 群で発現した投与中止に至った有害事象は 2/119 例（1.7%）で、内訳は尿路の炎症及び虚血性脳卒中が各 1 例であった。ロモソズマブ 90 mg/mL 群で発現した投与中止に至った有害事象は 3/123 例（2.4%）で、内訳は注射部位過敏反応が 2 例、紅斑が 1 例であった。虚血性脳卒中 1 例（ロモソズマブ 70 mg/mL 群）及び紅斑 1 例（ロモソズマブ 90 mg/mL 群）以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は、治験薬と関連があると評価された。

2.4.1.5　死亡

2.4.1.5.1　6 カ月の投与期間

6 カ月時点では、プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）が Day 154 に死亡した（報告用語：死因不明）。本被験者は Day 88 に腸間膜動脈塞栓の重篤な有害事象を発現していた。ロモソズマブ群の両群で死亡は報告されなかった。

2.4.1.5.2　全試験期間

6 カ月時点以降に新たな死亡は報告されなかった。

2.4.1.6　重篤な有害事象

2.4.1.6.1　6 カ月の投与期間

6 カ月時点で、重篤な有害事象を発現した被験者は、プラセボ群 4/52 例（7.7%）、ロモソズマブ群の両群で 9/242 例（3.7%）（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 6/119 例［5.0%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 3/123 例［2.4%］）であった。いずれの群でも 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。また、いずれの群でも重篤な有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はなく、治験薬と関連があると評価された重篤な有害事象もなかった。

2.4.1.6.2　全試験期間

9 カ月時点で認められた重篤な有害事象を投与群別に表 12 に示す。全試験期間の結果は、6 カ月時点で得られた結果と同様であった。9 カ月時点で、重篤な有害事象を発現した被験者は、プラセボ群 6/52 例（11.5%）、ロモソズマブ群の両群で 10/242 例（4.1%）（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 7/119 例［5.9%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 3/123 例［2.4%］）であった。

表 12　重篤な有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）

Preferred term	Placebo 70 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo 90 mg/ml (N = 26) n (%)	Placebo Total (N = 52) n (%)	Romosozumab 70 mg/ml (N = 119) n (%)	Romosozumab 90 mg/ml (N = 123) n (%)	Romosozumab Total (N = 242) n (%)
重篤な有害事象発現例	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)	7 (5.9)	3 (2.4)	10 (4.1)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
非感染性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
動脈破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 12　重篤な有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
Preferred term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臍ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 12　重篤な有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
Preferred term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
結腸腺癌	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺髄様癌	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸間膜動脈塞栓	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆行性健忘	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

表 12　重篤な有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（20120156 試験、最終解析）（続き）

	Placebo			Romosozumab		
Preferred term	70 mg/ml (N = 26) n (%)	90 mg/ml (N = 26) n (%)	Total (N = 52) n (%)	70 mg/ml (N = 119) n (%)	90 mg/ml (N = 123) n (%)	Total (N = 242) n (%)
椎骨病変	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in Romosozumab total group and coded using MedDRA version 17.1

[redacted]

2.4.1.7　注目すべき有害事象

ロモソズマブの注目すべき有害事象を、低カルシウム血症、注射部位反応、過敏症に関連のある有害事象、悪性疾患又は詳細不明のがん、過骨症及び変形性関節症と定義した。

2.4.1.7.1　6 カ月の投与期間

6 カ月時点で、注射部位反応及び過敏症に関連のある有害事象を除き、注目すべき有害事象の発現率は、ロモソズマブ群とプラセボ群間で同程度であった。注射部位反応の発現率はプラセボ群（0.0%）と比較してロモソズマブ群で高かった（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 11/119 例［9.2%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 13/123 例［10.6%］）。過敏症に関連のある有害事象の発現率は、プラセボ群（3/52 例［5.8%］）及びロモソズマブ 70 mg/mL 群（3/119 例［2.5%］）と比較してロモソズマブ 90 mg/mL 群（14/123 例［11.4%］）で高かった。

2.4.1.7.2　全試験期間

9 カ月時点の注目すべき有害事象の発現率は、6 カ月時点での結果とおおむね一致していた。6 カ月時点以降に過敏症に関連のある有害事象を新たに発現した被験者はいなかった。注射部位反応の発現率はプラセボ群（0.0%）と比較してロモソズマブ群で高かった（ロモソズマブ 70 mg/mL 群 11/119 例［9.2%］、ロモソズマブ 90 mg/mL 群 14/123 例［11.4%］）。ロモソズマブ 90 mg/mL 群の 1 例は 6 カ月の投与期間中に 1 件（注射部位腫脹）発現したが、当該事象は 6 カ月時点から 9 カ月時点の間に報告された。

2.4.2　臨床検査値

本試験中に、血液生化学検査及び血液学的検査で、臨床的に意義のあるベースラインからの変動はみられなかった。

2.4.3　バイタルサイン、身体所見等

本試験中に、バイタルサインで臨床的に意義のあるベースラインからの変動はみられなかった。

2.4.4　抗ロモソズマブ抗体産生

2.4.4.1　全試験期間

9 カ月時点で、ロモソズマブ群両群の抗ロモソズマブ結合抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の産生率は、それぞれ 22.0%（52/236 例）及び 1.7%（4/236 例）であった。ロモソズマブ 70 mg/mL 群及びロモソズマブ 90 mg/mL 群の抗ロモソズマブ結合抗体の産生率は、それぞれ 23.3%及び 20.8%、抗ロモソズマブ中和抗体の産生率は両群とも 1.7%であり、抗ロモソズマブ結合抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の産生率は、それぞれ両群で同程度であった。

3. 結論

- 閉経後骨粗鬆症女性を対象に、DXA で測定した腰椎 BMD のベースラインからの変化率の比較に基づき、ロモソズマブ 210 mg を 90 mg/mL 濃度製剤を用いて月 1 回 6 カ月間皮下投与したときの 70 mg/mL 濃度製剤を用いて皮下投与したときに対する非劣性が示された。
- ロモソズマブを月 1 回 6 カ月間皮下投与したとき、プラセボ群と比較してロモソズマブ 70 mg/mL 群及びロモソズマブ 90 mg/mL 群でそれぞれ、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD に統計学的に有意な増加が認められた。ロモソズマブ群における結果は両群で同様だった。
- 6 カ月間の投与後、骨代謝マーカーである P1NP 及び CTX のベースラインからの変化率はロモソズマブ群間で同様であった。
- 有害事象の発現率は、すべての投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してロモソズマブ群の各群で低かった。有害事象の種類は、対象とした集団で予測されたものとおおむね一致していた。新たな安全性の所見は認められなかった。
- 注目すべき有害事象の発現率は、軽度で一般的には繰り返し発現しない注射部位反応（プラセボ群と比較してロモソズマブ群の各群で高頻度に発現）及び過敏症に関連のある有害事象（プラセボ群及びロモソズマブ 70 mg/mL 群と比較してロモソズマブ 90 mg/mL 群で高頻度に発現）を除き、すべての投与群間で同程度であった。過敏症に関連のある有害事象は、ロモソズマブ 90 mg/mL 群と他の投与群間で発現状況が似ていたこと（事象発現までの時間がロモソズマブ 70 mg/mL 群と同様、及び事象持続期間がプラセボ群と同様）、及びこれらの事象のいくつかは既知の病因によるものであったことを考慮すると、過敏症に関連のある有害事象とロモソズマブ投与の関連性は結論付けることはできなかった。
- 9 カ月時点で、ロモソズマブ群の両群での抗ロモソズマブ結合抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の産生率は、それぞれ 22.0%（52/236 例）及び 1.7%（4/236 例）であった。抗ロモソズマブ結合抗体の産生率（ロモソズマブ 70 mg/mL 群で 23.3%及びロモソズマブ 90 mg/mL 群で 20.8%）及び、抗ロモソズマブ中和抗体の産生率（各群 1.7%）はロモソズマブ群間で同程度であった。

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 13 に示す。

表 13　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	X		死亡 腸間膜動脈塞栓
2			X		基底細胞癌
3			X		臍ヘルニア修復
4			X		動脈破裂
5			X		腹痛、凝血異常、過量投与、心不全、大腿骨頚部骨折
6			X		結腸腺癌
7			X		心房細動、胃炎、一酸化炭素中毒
8			X	X	虚血性脳卒中
9			X		甲状腺機能亢進症
10			X		逆行性健忘、甲状腺髄様癌
11			X		非感染性虫垂炎
12			X		椎骨病変、変形性脊椎症、脊柱変形、多発ニューロパチー
13			X		膝蓋骨骨折
14			X		子宮癌
15			X		上腕骨骨折
16			X		穿孔性虫垂炎、敗血症
17				X	紅斑
18				X	注射部位過敏反応
19				X	頭痛、変形性脊椎症
20				X	注射部位過敏反応
21				X	尿路の炎症
22				X	便秘、頭痛

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

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、治験総括報告書第 14.6.2 項に示す。

2.7.6.17 20080289 試験

治験課題名：ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症の女性を対象にロモソズマブを投与した際の有効性を評価する非盲検無作為化テリパラチド対照試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]、その他 45 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

北米、ラテンアメリカ、欧州の 46 施設

1.3 治験期間

2013 年 1 月 31 日（最初の被験者の組入れ日）～2015 年 4 月 23 日（最後の被験者の追跡完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 3b 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症の女性を対象に、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの有効性を、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した大腿骨近位部の骨密度（BMD）を用いてテリパラチドを 12 カ月間投与したときと比較する。

1.5.2 副次目的

以下の項目について、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの有効性をテリパラチドと比較する。

- 定量的コンピュータ断層撮影（QCT）による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD 及び皮質 BMD
- 大腿骨近位部の QCT 骨塩量（BMC）及び有限要素解析法（FEA）による推定骨強度
- DXA による大腿骨頸部及び腰椎の BMD

1.5.3 探索的目的

骨代謝マーカー（I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド［P1NP］及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド［sCTX］）を指標とし、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの有効性をテリパラチドと比較する。

骨組織学及び組織学的形態計測パラメータにより、ロモソズマブを 12 カ月間投与したときの有効性を評価する。

1.5.4 安全性の目的

ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症の女性に、ロモソズマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.6 治験方法

本治験は、腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部での BMD 低値及び過去の骨折歴で定義される、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症の女性を対象に、ロモソズマブを投与した際の有効性を評価する非盲検、無作為化、テリパラチド対照、多施設共同試験であった。

本治験は、12 カ月間のロモソズマブ投与を通じて BMD の反応性を、12 カ月間のテリパラチド投与と比較するデザインとした。

本治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

Assessment	SCR	D1	D14	M1	M2 [3]	M3	M3 +14 days	M4 [3]	M5 [3]	M6	M6 +14 days	M7 [3]	M8 [3]	M9	M10 [3]	M11 [3]	M12 /EOS/ET
GENERAL & SAFETY ASSESSMENTS																	
Informed Consent	X																
Medical, Fracture & Medication History	X																
Physical Examination, Height/Weight	X																X
Vital Signs	X									X							X
Instructions for daily supplements	X																
Adverse event/Concomitant medication data collection telephone call (TPTD subjects only)					X			X	X			X	X		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
LABORATORY ASSESSMENTS																	
25 (OH) vitamin D	X																
Chemistry/Hematology	X	X		X						X							X
BTMs	X[2]	X	X	X		X	X			X	X			X			X
Anti-**romosozumab** antibody (**romosozumab** treatment group only)		X		X		X				X							X
IMAGING ASSESSMENTS																	
DXA scans	X									X							X[4]
QCT		X								X							X[4]
BONE BIOPSY (up to 20 romosozumab-treated subjects)																	
Iliac crest bone biopsy																	X
DOSING																	
Vitamin D loading dose (if applicable)		X															
Romosozumab administration		X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	
TPTD dispensation/collection		X		X		X				X				X			X
TPTD administration		X														>	

BTM = bone turnover marker; D = day; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; EOS = end of study; ET = end of treatment; M = month; QCT = quantitative computed tomography; SCTR = screening; sCTX: serum type 1 collagen C-telopeptide; TPTD = teriparatid
1 During screening, serious adverse event reporting only
2 During screening, sCTX collected only
3 On-site clinic visits were only required for those subjects randomized to the romosozumab treatment group.
4 DXA and QCT scans were performed if at least 6 weeks had elapsed since the previous scans.

Source: Table 8-3

1.7 被験者数

予定された被験者数は約 400 例（ロモソズマブ群 200 例、テリパラチド群 200 例）であり、本治験にて無作為割り付けが行われた被験者は合計 436 例（各群 218 例）であった。なお、骨生検サブスタディに最大 20 例を組み入れる予定とした。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本治験に組み入れ可能な被験者は、腰椎、大腿骨近位部、又は大腿骨頸部 BMD の T スコアが-2.50 以下であり、過去に非椎体骨折（50 歳以降）又は椎体骨折の経験がある 55 歳以上 90 歳以下の閉経後女性とした。被験者は、閉経後骨粗鬆症に対する承認用量のビスホスホネートを無作為化以前に 3 年間以上経口投与していることとした。なお、直近の 1 年間はアレンドロネート（70 mg 週 1 回投与または等価用量）に限って投与されていた被験者を組み入れ対象とした。

1.9 治験薬、用量及び投与方法

1.9.1 治験薬

ロモソズマブ 210 mg 月 1 回皮下投与

アムジェン社製以外の治験薬以外の製剤：カルシウム及びビタミン D 補助剤 1 日 1 回投与。なお、最低投与量はカルシウムとして 500～1000 mg、ビタミン D として 600～800 IU とした。規定に該当する場合、無作為化割り付け後にビタミン D を 50000～60000 IU 初回負荷投与した。

1.9.2 対照薬

テリパラチド 20 µg 1 日 1 回皮下投与

1.10 投与期間

非盲検期の全治療期間は 12 カ月であった。投与 12 カ月時点の検査でロモソズマブ中和抗体が陽性であった被験者（ロモソズマブ群のみ）に対して、その後約 3 カ月ごとに、（1）中和抗体が検出されなくなる、又は（2）ロモソズマブの最終投与後 1 年間（± 4 週間）以上経過するまで、追加検査のための来院を依頼した。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

投与 12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

1.11.2 副次評価項目

主要な副次評価項目は、下記項目でのベースラインからの変化率であった。

- 投与 6 カ月時点の DXA による大腿骨近位部 BMD

- 投与 12 カ月時点の DXA による大腿骨近位部 BMD
- 投与 6 カ月時点の QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD
- 投与 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD
- 投与 6 カ月時点の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD
- 投与 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD
- 投与 6 カ月時点の FEA による大腿骨近位部の推定骨強度
- 投与 12 カ月時点の FEA による大腿骨近位部の推定骨強度

その他の副次評価項目は、下記項目でのベースラインからの変化率であった。

- 投与 6 カ月及び 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMC
- 投与 6 カ月及び 12 カ月時点の DXA による大腿骨頸部の BMD
- 投与 6 カ月及び 12 カ月時点の DXA による腰椎の BMD

1.11.3 探索的評価項目

- 投与 14 日、1 カ月、3 カ月、3 カ月 14 日、6 カ月、6 カ月 14 日、9 カ月及び 12 カ月時点の骨代謝マーカー（P1NP 及び sCTX）のベースラインからの変化率
- 投与 12 カ月時点の骨組織学及び組織学的形態計測パラメータ（ロモソズマブ群のみ）

1.11.4 安全性評価項目

- 有害事象発現率
- 臨床検査値のベースラインからの変化量
- 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

1.12 統計手法

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者による集団とした。

有効性主要解析対象集団：FAS のうち、ベースライン値に欠測がなくベースライン以降の測定値が少なくとも 1 つ以上ある被験者による集団とした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：有効性主要解析対象集団に組み入れられた被験者のうち、治験期間中に治験薬への曝露が最低限（ロモソズマブは 9 回以上の投与、テリパラチドは 75～125%の投与）あり、ベースラインの被験者の適格性で組み入れ基準に関する重大な逸脱がなかった被験者による集団とした。

代替 PPS：PPS、及び有効性主要解析対象集団のうち投与 6 カ月時点までの治験薬への曝露が最低限（ロモソズマブは 4 回以上の投与、テリパラチドは 75～125%の投与）あり、6 カ月時点の解析データに含むことができる被験者による集団とした。

安全性解析対象集団：無作為化されたすべての被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者による集団とした。

骨生検解析対象集団：骨生検サブスタディに登録し、治験薬が 1 回以上投与され、投与 12 カ月時点に骨生検による評価が行われた被験者による集団とした。

主要評価項目

主要解析は投与 12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率について、治療群間差を評価することであり、反復測定の線形混合効果モデルを用いた。投与 12 カ月時点までの DXA による BMD については、他の共変量による調整の下で治療の主効果について検定を行い、また、投与 6 カ月及び 12 カ月時点での治療効果の平均値を表示した。モデルでは非構造の被験者間分散共分散構造を用い、固定効果として投与群、評価時点（カテゴリー変数）、ベースライン sCTX、ベースラインの DXA による大腿骨近位部 BMD、測定機種（カテゴリー変数）及び測定機種とベースライン値の交互作用（ベースラインでの DXA による BMD への機種の影響の調整用）を含めた。

分母の自由度は Kenward-Roger 法を用いて決定した。投与群間の差（ロモソズマブ群 – テリパラチド群）の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間（CI）を算出した。なお、解析には有効性主要解析対象集団を用いた。

投与効果の一貫性及び頑健性を評価するために、主要評価項目及び主要な副次評価項目は PPS 及び代替 PPS を用いた解析も行った。

有効性主要解析対象集団を用いた反復測定モデルに基づき、主要有効性評価項目の探索的な解析として、その他のベースラインの共変量（年齢、脊椎 BMD の T スコア、P1NP 濃度、ビタミン D 濃度、体格指数［BMI］）を別々に又は同時に解析した。

副次評価項目

副次評価項目の解析には有効性主要解析対象集団を用いた。すべての副次評価項目について、各評価時点での実測値の記述統計量を投与群ごとに表示した。

各評価時点での BMD（大腿骨近位部、腰椎、大腿骨頸部）のベースラインからの変化率について、反復測定の線形混合効果モデルを用いた。モデルの主効果は投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの sCTX、ベースラインの DXA による BMD、機種の種類、機種の種類とベースライン値の交互作用とし、無構造の分散共分散構造を用いた。

各評価時点での BMD、BMC、強度に関する項目（QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD、QCT によるすべての領域を含む BMD、QCT によるすべての領域を含む BMC、FEA による推定骨強度）のベースラインからの変化率について、反復測定の線形混合効果モデルを用いた。モデルでは非構造の被験者間分散共分散構造を用い、固定効果として投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン sCTX 及びそれぞれの評価項目のベースライン値を含めた。

すべての副次評価項目について、分母の自由度は Kenward-Roger 法を用いて決定した。投与群間の差（ロモソズマブ群 – テリパラチド群）の最小二乗平均及び両側 95% CI を算出した。

探索的評価項目

投与 14 日目、1 カ月、3 カ月、3 カ月 14 日、6 カ月、6 カ月 14 日、9 カ月及び 12 カ月時点の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を投与群ごとに表示した。各評価時点でのベースラインからの変化率の投与群間差の有意性を Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。

骨生検解析対象集団を用いて、投与 12 カ月時点での骨組織学、標識の状態、及び骨組織学的形態計測パラメータの実測値を記述統計量を用いて要約した。

安全性評価項目

被験者に発現したすべての有害事象の発現率を、投与群ごとに器官別大分類及び基本語別に集計した。臨床検査値は特定の検査項目について評価時点ごとに要約した。臨床検査パラメータについて、ベースライン値から 12 カ月の投与期間中の最悪値を有害事象共通用語規準（CTCAE）のシフトテーブルを用いて要約した。

12 カ月の投与期間中のいずれの評価時点でも抗ロモソズマブ抗体を発現した被験者数及び割合を集計した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

無作為割り付けされた全被験者の内訳を表 2 及び表 3 に示す。

本治験では、436 例（各群 218 例）が無作為化された。そのうち、ロモソズマブ群の 218 例（100.0%）及びテリパラチド群の 214 例（98.2%）が治験薬を 1 回以上投与された。無作為化された被験者のうち、ロモソズマブ群の 20 例（9.2%）及びテリパラチド群の 18 例（8.3%）が治験を中止した。主な中止理由は同意の撤回であった（各群 6.9%）。

表 2　被験者の内訳及び投与状況（FAS）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)	All (N = 436) n (%)
Subjects Randomized	218	218	436
Completed end of study	200 (91.7)	198 (90.8)	398 (91.3)
Completed investigational product	188 (86.2)	195 (89.4)	383 (87.8)
Discontinued investigational product	12 (5.5)	3 (1.4)	15 (3.4)
Never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to end of study	18 (8.3)	20 (9.2)	38 (8.7)
Completed investigational product	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Discontinued investigational product	14 (6.4)	19 (8.7)	33 (7.6)
Never received investigational product	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.9)

N = Number of subjects randomized; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously

Percentages based on number of subjects randomized.

Subjects could continue on study after withdrawal from investigational product.

One subject in the romosozumab group (Subject [redacted]) completed investigational product (last dose date on [redacted] 20[redacted]) but discontinued the study early due to death (death date on [redacted] 20[redacted]).

Subject [redacted] in the teriparatide treatment group ended study on [redacted] 20[redacted] and died on [redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-1.2; Table 14-6.1.6

表 3　被験者の内訳及び中止理由（FAS）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)	All (N = 436) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who never received investigational product	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.9)
Subjects who received investigational product	214 (98.2)	218 (100.0)	432 (99.1)
Subjects who completed investigational product	188 (86.2)	196 (89.9)	384 (88.1)
Subjects who discontinued investigational product	26 (11.9)[a]	22 (10.1)	48 (11.0)
Subject request	11 (5.0)	10 (4.6)	21 (4.8)
Adverse event	13 (6.0)	6 (2.8)	19 (4.4)
Lost to follow-up	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.1)
Other	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Ineligibility determined	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
Noncompliance	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Study completion accounting			
Subjects who completed study	200 (91.7)	198 (90.8)	398 (91.3)
Subjects who discontinued study	18 (8.3)	20 (9.2)	38 (8.7)
Consent withdrawn	15 (6.9)	15 (6.9)	30 (6.9)
Lost to follow-up	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
Death	0 (0.0)[b]	1 (0.5)	1 (0.2)
Decision by sponsor	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

N = Number of subjects randomized; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously

[a] Among the 11 subjects who discontinued due to subject request, 4 never received investigational product and are therefore not included in this number.

[b] Subject [redacted] in the teriparatide treatment group ended study on [redacted] 20[redacted] and died on [redacted] 20[redacted] therefore, this subject is not included in the above table.

Note: Subject [redacted] was diagnosed with cervical cancer after randomization and ended investigational product. However, the adverse event began in the screening period and therefore is not reflected in Table 14-6.1.4 and Table 14-6.2.3 of treatment-emergent adverse events leading to investigational product discontinuation.

Source: Table 14-1.3, Table 14-6.1.6

2.2　人口統計学的データ

ベースライン時の人口統計学的データ及び疾患特性を表 4 に示す。

本治験に登録された被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で同程度であった。被験者はすべて女性であり、白人が 88.8%であった。平均年齢は 71.5 歳（範囲：56～90 歳）であり、閉経後の平均経過年数は 23.9 年であった。ベースライン時での BMD の T スコアの平均値は、腰椎が-2.85、大腿骨近位部が-2.24、大腿骨頸部が-2.46 であった。いずれの群でもほぼすべての被験者（99%超）に骨折の既往歴があり、直近の骨折からの平均経過年数は 64.6 カ月であった。ベースライン時に全体の 97.5%がカルシウム及びビタミン D を使用していた。

表 4　ベースライン時の人口統計学的データ及び疾患特性（FAS）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218)	All (N = 436)
Sex - n (%)			
Female	218 (100.0)	218 (100.0)	436 (100.0)
Age (years)			
n	218	218	436
Mean	71.2	71.8	71.5
SD	7.7	7.4	7.5
Median	70.0	72.0	71.0
Min, Max	57, 90	56, 90	56, 90
Years since menopause			
n	218	218	436
Mean	23.7	24.1	23.9
SD	10.00	8.97	9.49
Median	23.1	23.8	23.6
Min, Max	4, 55	7, 51	4, 55
Geriatric group - n (%)			
< 65 years	48 (22.0)	50 (22.9)	98 (22.5)
≥ 65 - < 75 years	96 (44.0)	83 (38.1)	179 (41.1)
≥ 75 years	74 (33.9)	85 (39.0)	159 (36.5)
Race - n (%)			
White	196 (89.9)	191 (87.6)	387 (88.8)
Other	18 (8.3)	23 (10.6)	41 (9.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)
Asian	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
Multiple	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native, Other	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Geographic region - n (%)			
Central and Eastern Europe	59 (27.1)	57 (26.1)	116 (26.6)
Latin America	35 (16.1)	44 (20.2)	79 (18.1)
North America	16 (7.3)	16 (7.3)	32 (7.3)
Western Europe	108 (49.5)	101 (46.3)	209 (47.9)
Prior Fracture - n (%)[a]			
Yes	217 (99.5)	218 (100.0)	435 (99.8)
No	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Lumbar spine BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.87	-2.83	-2.85
SD	1.04	1.10	1.07
Median	-2.90	-2.90	-2.90
Min, Max	-5.8, 4.4	-5.2, 2.3	-5.8, 4.4

表 4　ベースライン時の人口統計学的データ及び疾患特性（FAS）（続き）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218)	All (N = 436)
Total hip BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.21	-2.27	-2.24
SD	0.72	0.75	0.74
Median	-2.20	-2.30	-2.30
Min, Max	-4.5, 0.3	-4.2, 0.3	-4.5, 0.3
Femoral neck BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.43	-2.49	-2.46
SD	0.66	0.67	0.66
Median	-2.50	-2.60	-2.50
Min, Max	-4.3, 0.3	-4.1, -0.7	-4.3, 0.3
Baseline sCTX (ng/L)			
n	218	218	436
Mean	260.1	252.3	256.2
SD	124.9	136.4	130.7
Median	235.0	228.0	233.0
Min, Max	54, 834	50, 814	50, 834
Serum 25 (OH) Vitamin D (ng/ml)			
N	217	218	435
Mean	34.4	34.6	34.5
SD	20.5	20.2	20.3
Median	30.0	31.0	30.0
Min, Max	11, 262	12, 266	11, 266
Baseline P1NP (µg/L)			
N	210	215	425
Mean	27.9	28.5	28.2
SD	13.1	14.5	13.8
Median	25.0	25.0	25.0
Min, Max	5, 101	9, 106	5, 106

BMD = bone mineral density; sCTX = Serum C-terminal telopeptide of type I collagen; eCRF = electronic Case Report Form; N = Number of subjects randomized; QD = each day; QM = each month; P1NP = procollagen type 1 N-propeptide; SC = subcutaneously

[a] Table displays self-reported data captured on the historical fracture eCRF page.

Case Report Form completion guidelines instructed to report only fractures after age 45.

This table summarizes vertebral fractures at any reported time and nonvertebral fractures after age 50.

Source: Table 14-2.4, Table 14-2.10

2.3　有効性の結果

2.3.1　主要評価項目：投与 12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

有効性の主要評価項目である、投与 12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（投与 6 カ月及び 12 カ月時点での治療効果の平均）を表 5 に示す。

12 カ月間の治療期間での大腿骨近位部 BMD のベースラインからの平均変化率は、ロモソズマブ群が 2.6%（95% CI：2.2%、3.0%）、テリパラチド群が-0.6%（-1.0%、-0.2%）であった。両群の平均値の差（ロモソズマブ群 – テリパラチド群）は 3.2%（2.7%、3.8%）であり、ロモソズマブ群の方が統計学的に有意に改善していた（多重性調整後 P<0.0001）。

表 5　投与 12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団、観測値）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 209)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 206)	Difference from Teriparatide[a]
Total hip bone mineral density percent change from baseline through month 12			
n	209	206	
LS Mean	-0.6	2.6	3.2
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.0, -0.2)	(2.2, 3.0)	(2.7, 3.8)
p-value			< 0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; n = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set for DXA endpoints; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

[a] Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, baseline BMD value, machine type, baseline BMD value-by machine type interaction, and using an unstructured variance covariance structure. The test through month 12 was based on the main effect of treatment and represents the average treatment effect at months 6 and 12.

Source: Table 14-4.2.1

2.3.2　有効性の副次評価項目

2.3.2.1　投与 6 カ月及び 12 カ月時点の DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率

投与 6 カ月及び 12 カ月時点の DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率を表 6 に示す。

投与 6 カ月時点のロモソズマブ群とテリパラチド群の平均変化率の差は 3.1%（P<0.0001）であり、ロモソズマブ群の方が改善していた。投与 12 カ月時点で平均変化率の差は 3.4%（P<0.0001）であり、差はさらに大きくなっていた。

表 6　各来院時の DXA による大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団、観測値）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 209)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 206)	Difference from Teriparatide[a]
Total hip bone mineral density percent change from baseline			
Month 6			
n	203	203	
LS Mean	-0.8	2.3	3.1
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.2, -0.4)	(1.9, 2.7)	(2.5, 3.7)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	202	197	
LS Mean	-0.5	2.9	3.4
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-0.9, -0.0)	(2.5, 3.4)	(2.8, 4.0)
p-value			<0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set for DXA endpoints; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

[a] Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, baseline BMD value, machine type, baseline BMD value-by machine type interaction, treatment-by-visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.
Source: Table 14-4.3.1

2.3.2.2　投与 6 カ月及び 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD のベースラインからの変化率

投与 6 カ月及び 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD のベースラインからの変化率を表 7 に示す。

投与 6 カ月時点のロモソズマブ群とテリパラチド群の平均変化率の差は 3.4%（P<0.0001）であり、ロモソズマブ群の方が改善していた。投与 12 カ月時点で平均変化率の差は 4.6%（P<0.0001）であり、差はさらに大きくなっていた。

表 7　各来院時の QCT による大腿骨近位部の皮質 BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団、観測値）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 178)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 176)	Difference from Teriparatide[a]
Total hip cortical bone mineral density percent change from baseline			
Month 6			
n	156	163	
LS Mean	-2.7	0.7	3.4
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-3.1, -2.3)	(0.3, 1.1)	(2.8, 4.0)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	159	163	
LS Mean	-3.6	1.1	4.6
SE	0.3	0.3	0.4
(95% CI)	(-4.1, -3.1)	(0.6, 1.6)	(3.9, 5.3)
p-value			<0.0001

CI = confidence interval; FEA = finite element analysis; LS = least squares; n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for QCT and FEA endpoints; QCT = quantitative computed tomography; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

[a] Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, parameter baseline value, treatment-by visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.
Source: Table 14-4.5.1

2.3.2.3　投与 6 カ月及び 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD のベースラインからの変化率

投与 6 カ月及び 12 カ月時点の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD のベースラインからの変化率を表 8 に示す。

投与 6 カ月時点のロモソズマブ群とテリパラチド群の平均変化率の差は 3.1%（P<0.0001）であり、ロモソズマブ群の方が改善していた。投与 12 カ月時点で平均変化率の差は 3.6%（P<0.0001）であり、差はさらに大きくなっていた。

表 8　各来院時の QCT による大腿骨近位部のすべての領域を含む BMD のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団、観測値）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 178)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 176)	Difference from Teriparatide[a]
Total hip integral bone mineral density percent change from baseline			
Month 6			
n	156	163	
LS Mean	-0.8	2.3	3.1
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.1, -0.4)	(1.9, 2.7)	(2.5, 3.6)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	159	163	
LS Mean	-0.2	3.4	3.6
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-0.7, 0.3)	(2.9, 3.8)	(2.9, 4.2)
p-value			<0.0001

CI = confidence interval; FEA = finite element analysis; LS = least squares; n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for QCT and FEA endpoints; QCT = quantitative computed tomography; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

[a] Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, parameter baseline value, treatment-by-visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.
Source: Table 14-4.6.1

2.3.2.4　投与 6 カ月及び 12 カ月時点の FEA による大腿骨近位部の推定骨強度のベースラインからの変化率

投与 6 カ月及び 12 カ月時点の大腿骨近位部の推定骨強度のベースラインからの変化率を表 9 に示す。

ロモソズマブ群とテリパラチド群の平均変化率の差は、投与 6 カ月時点で 3.1%（P<0.0001）であり、ロモソズマブ群の方が改善していた。投与 12 カ月時点で平均変化率の差は 3.2%（P<0.0001）であった。

表 9　各来院時の FEA による大腿骨近位部の推定骨強度のベースラインからの変化率（反復測定モデル）（有効性主要解析対象集団、観測値）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 178)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 176)	Difference from Teriparatide[a]
Total hip estimated strength percent change from baseline			
Month 6			
n	163	164	
LS Mean	-1.0	2.1	3.1
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.5, -0.6)	(1.6, 2.5)	(2.4, 3.8)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	155	159	
LS Mean	-0.7	2.5	3.2
SE	0.4	0.4	0.6
(95% CI)	(-1.5, 0.1)	(1.7, 3.2)	(2.1, 4.3)
p-value			<0.0001

CI = confidence interval; FEA = finite element analysis; LS = least squares; n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for QCT and FEA endpoints; QCT = quantitative computed tomography; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

[a] Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, parameter baseline value, treatment-by visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.
Source: Table 14-4.8.1

2.3.2.5　その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の要約を表 10 に示す。

投与 6 カ月及び 12 カ月時点のその他の副次評価項目は、いずれもロモソズマブ群の方が統計学的に有意な改善を示していた。

表 10　その他の副次評価項目（有効性主要解析対象集団、観測値）

Percent Change From Baseline	TPTD 20 µg SC QD LS mean (95% CI)	Romosozumab 210 mg SC QM LS mean (95%) CI	Difference from TPTD[a]	p-value
Total hip integral BMC by QCT at month 6	-0.7 (-1.1, -0.3)	2.4 (2.1, 2.8)	3.1 (2.6, 3.6)	< 0.0001
Total hip integral BMC by QCT at month 12	0.0 (-0.4, 0.5)	3.6 (3.1, 4.1)	3.6 (2.9, 4.2)	< 0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 6	-1.1 (-1.6, -0.5)	2.1 (1.6, 2.7)	3.2 (2.5, 3.9)	< 0.0001
Femoral neck BMD by DXA at month 12	-0.2 (-0.8, 0.4)	3.2 (2.6, 3.8)	3.4 (2.6, 4.2)	< 0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 6	3.5 (2.9, 4.0)	7.2 (6.6, 7.8)	3.8 (2.9, 4.6)	< 0.0001
Lumbar spine BMD by DXA at month 12	5.4 (4.7, 6.1)	9.8 (9.0, 10.5)	4.4 (3.4, 5.4)	< 0.0001

BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; QCT = quantitative computed tomography; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

[a] All p-values were < 0.0001 without multiplicity adjustment.

Source: Table 14-4.7.1, Figure 14-4.6, Table 14-4.3.4, Figure 14-4.7, Table 14-4.3.5, Figure 14-4.8

2.3.3 探索的評価項目

2.3.3.1 骨代謝マーカーのベースラインからの変化率

12 カ月間の治療期間中のロモソズマブ群の P1NP は、初回投与後に大きく増加し、投与 14 日時点にピークに達した後、徐々にベースライン値に戻る傾向にあった。sCTX は初回投与後に大きく減少（最大の減少は投与 14 日時点）し、3 カ月時点までにベースライン値に戻った後、ベースライン値付近で推移した。

テリパラチド群では、P1NP 及び sCTX は投与 6 カ月時まで増加し、それ以降はベースライン値より高く推移した。

2.3.3.2 投与 12 カ月時点の骨組織学及び組織学的形態計測パラメータ

投与 12 カ月時点の骨組織学及び組織学的形態計測パラメータはロモソズマブ群でのみ検討した。骨生検サブスタディには 61～77 歳の 4 例が参加した。骨生検の時点でのロモソズマブ投与回数は全例で 12 回であった。被験者は 3 日サイクルのテトラサイクリン投与を 2 回行った後、生検前に 10 日間の休薬期間を設けた。全例が骨組織学及び組織学的形態計測の評価を受けた。いずれの被験者でも、骨皮質の組織像で一重標識及び二重標識が認められた。3 例では、海綿骨に二重標識及び／又は一重標識が認められた。2 例で骨代謝が低下しており、過去に投与されたビスホスホネートの影響と考えられた。組織学的検査の結果、ロモソズマブを 12 回投与した後に安全性で問題となることはなかった。

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

治験薬を 1 回以上投与され、安全性を評価された 432 例（ロモソズマブ群 218 例、テリパラチド群 214 例）が安全性解析対象集団に含まれた。ロモソズマブの平均投与回数は 11.1 回（範囲：1～12 回）であり、安全性解析対象集団の 82.6%がロモソズマブを 12 回投与された。テリパラチドの平均投与回数は 302.6 回（範囲：7～406 回）であり、投与回数は 290 回以上（80%以上）が 69.3%、180 回以上 290 回未満（50%以上 80%未満）が 21.6%、180 回未満（50%未満）が 9.2%であった。

2.4.2 有害事象

2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 11 に示す。有害事象は MedDRA 18.0 版でコード化した。

有害事象が発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群で 75.2%、テリパラチド群で 69.2%であり、おおむね類似していた。治験薬と関連のある有害事象は、ロモソズマブ群で 21.1%、テリパラチド群で 18.2%に認められた。重篤な有害事象は、ロモソズマブ群で 7.8%、テリパラチド群で 10.7%に認められ、いずれも治験薬との関連性は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群で 2.8%、テリパラチド群で 5.6%に認められ、治験薬と関連のあるものは、ロモソズマ

ブ群で 1.8%、テリパラチド群で 2.8%に認められた。死亡が両群ともに 1 例に認められ、いずれも治験薬との関連性は否定された。

発現率の高かった有害事象（いずれかの群で 5%以上）の基本語は、鼻咽頭炎（ロモソズマブ群：12.8%、テリパラチド群 10.3%、以下同様）、関節痛（10.1%、6.1%）、高カルシウム血症（0.9%、10.3%）、背部痛（8.7%、5.6%）、頭痛（6.4%、4.2%）、転倒（5.5%、2.3%）、筋骨格痛（5.0%、2.3%）、四肢痛（5.0%、1.9%）及び上気道感染（5.0%、4.2%）であった。ロモソズマブ群とテリパラチド群で発現率の差が 5%以上であった有害事象は高カルシウム血症であった。

表 11　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
All treatment-emergent adverse events	148 (69.2)	164 (75.2)
Serious adverse events	23 (10.7)	17 (7.8)
Leading to discontinuation of investigational product	12 (5.6)	6 (2.8)
Fatal adverse events	1 (0.5)	1 (0.5)
Treatment-related treatment-emergent adverse events[a]	39 (18.2)	46 (21.1)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	6 (2.8)	4 (1.8)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously

Includes only treatment-emergent adverse events.

[a] Includes only events for which the investigator indicated there was a reasonable possibility they may have been caused by investigational product

Source: Table 14-6.1.1

2.4.2.2　全有害事象

投与群別にまとめた基本語別の治験中に発現した有害事象を表 12 に示す。

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
有害事象発現例	148 (69.2)	164 (75.2)
鼻咽頭炎	22 (10.3)	28 (12.8)
関節痛	13 (6.1)	22 (10.1)
背部痛	12 (5.6)	19 (8.7)
頭痛	9 (4.2)	14 (6.4)
転倒	5 (2.3)	12 (5.5)
筋骨格痛	5 (2.3)	11 (5.0)
四肢痛	4 (1.9)	11 (5.0)
上気道感染	9 (4.2)	11 (5.0)
挫傷	8 (3.7)	10 (4.6)
浮動性めまい	5 (2.3)	9 (4.1)
インフルエンザ	8 (3.7)	9 (4.1)
筋肉痛	4 (1.9)	9 (4.1)
尿路感染	10 (4.7)	9 (4.1)
高血圧	5 (2.3)	8 (3.7)
注射部位疼痛	2 (0.9)	8 (3.7)
悪心	10 (4.7)	8 (3.7)
咳嗽	9 (4.2)	7 (3.2)
変形性関節症	7 (3.3)	6 (2.8)
疲労	9 (4.2)	5 (2.3)
胃腸炎	1 (0.5)	5 (2.3)
靱帯捻挫	4 (1.9)	5 (2.3)
副鼻腔炎	1 (0.5)	5 (2.3)
腹部不快感	0 (0.0)	4 (1.8)
腹痛	6 (2.8)	4 (1.8)
貧血	3 (1.4)	4 (1.8)
無力症	1 (0.5)	4 (1.8)
便秘	4 (1.9)	4 (1.8)
下痢	9 (4.2)	4 (1.8)
錯感覚	3 (1.4)	4 (1.8)
肺炎	5 (2.3)	4 (1.8)
回転性めまい	4 (1.9)	4 (1.8)
ウイルス感染	6 (2.8)	4 (1.8)

Page 1 of 12

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
腹部膨満	2 (0.9)	3 (1.4)
狭心症	0 (0.0)	3 (1.4)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	3 (1.4)
気管支炎	1 (0.5)	3 (1.4)
膀胱炎	2 (0.9)	3 (1.4)
耳痛	0 (0.0)	3 (1.4)
高脂血症	0 (0.0)	3 (1.4)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	3 (1.4)
注射部位紅斑	2 (0.9)	3 (1.4)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.4)
左房拡張	0 (0.0)	3 (1.4)
筋痙縮	6 (2.8)	3 (1.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	3 (1.4)
そう痒症	1 (0.5)	3 (1.4)
発疹	2 (0.9)	3 (1.4)
鼻炎	0 (0.0)	3 (1.4)
変形性脊椎症	1 (0.5)	3 (1.4)
創傷	0 (0.0)	3 (1.4)
急性腎不全	0 (0.0)	2 (0.9)
不安	2 (0.9)	2 (0.9)
節足動物咬傷	2 (0.9)	2 (0.9)
喘息	0 (0.0)	2 (0.9)
心房細動	0 (0.0)	2 (0.9)
平衡障害	0 (0.0)	2 (0.9)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	2 (0.9)
骨痛	1 (0.5)	2 (0.9)
右脚ブロック	0 (0.0)	2 (0.9)
手根管症候群	1 (0.5)	2 (0.9)
慢性腎臓病	1 (0.5)	2 (0.9)
脳振盪	0 (0.0)	2 (0.9)
結膜出血	0 (0.0)	2 (0.9)
腸憩室	1 (0.5)	2 (0.9)
脂質異常症	0 (0.0)	2 (0.9)
消化不良	2 (0.9)	2 (0.9)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
耳感染	2 (0.9)	2 (0.9)
冷感	0 (0.0)	2 (0.9)
足骨折	1 (0.5)	2 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	2 (0.9)
血腫	0 (0.0)	2 (0.9)
頭部損傷	0 (0.0)	2 (0.9)
帯状疱疹	3 (1.4)	2 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	2 (0.9)
高カルシウム血症	22 (10.3)	2 (0.9)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (0.9)
インフルエンザ様疾患	2 (0.9)	2 (0.9)
注射部位内出血	1 (0.5)	2 (0.9)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (0.9)
関節損傷	0 (0.0)	2 (0.9)
下気道感染	3 (1.4)	2 (0.9)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5)	2 (0.9)
筋骨格硬直	1 (0.5)	2 (0.9)
肋骨骨折	0 (0.0)	2 (0.9)
坐骨神経痛	2 (0.9)	2 (0.9)
失神	3 (1.4)	2 (0.9)
腟分泌物	0 (0.0)	2 (0.9)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	3 (1.4)	1 (0.5)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.5)
健忘	0 (0.0)	1 (0.5)
大動脈弁石灰化	0 (0.0)	1 (0.5)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5)	1 (0.5)
失声症	0 (0.0)	1 (0.5)
関節鏡検査	0 (0.0)	1 (0.5)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.5)
二束ブロック	0 (0.0)	1 (0.5)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
骨髄機能不全	0 (0.0)	1 (0.5)
ボレリア感染	0 (0.0)	1 (0.5)
徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)
人工乳房移植	0 (0.0)	1 (0.5)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液包炎	2 (0.9)	1 (0.5)
心停止	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.5)
心肥大	0 (0.0)	1 (0.5)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.5)
白内障	2 (0.9)	1 (0.5)
白内障手術	0 (0.0)	1 (0.5)
カタル	0 (0.0)	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)
脳虚血	0 (0.0)	1 (0.5)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.5)
胸部損傷	1 (0.5)	1 (0.5)
胆石症	2 (0.9)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸腺腫	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜炎	4 (1.9)	1 (0.5)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)
脱水	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚擦傷術	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
糖尿病	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張機能障害	0 (0.0)	1 (0.5)
薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)
耳閉	0 (0.0)	1 (0.5)
湿疹	3 (1.4)	1 (0.5)
感染性湿疹	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.5)	1 (0.5)
眼の障害	0 (0.0)	1 (0.5)
顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.5)
顔面部神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.5)
食中毒	0 (0.0)	1 (0.5)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.5)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
真菌性性器感染	0 (0.0)	1 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)
緑内障	2 (0.9)	1 (0.5)
痛風	0 (0.0)	1 (0.5)
血尿	1 (0.5)	1 (0.5)
出血	0 (0.0)	1 (0.5)
痔核	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓弁石灰化	0 (0.0)	1 (0.5)
中毒性肝炎	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.5)
過角化	0 (0.0)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	1 (0.5)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)
埋込み部位反応	0 (0.0)	1 (0.5)
単径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位出血	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位熱感	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	3 (1.4)	1 (0.5)
椎間板突出	1 (0.5)	1 (0.5)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.5)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.5)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)
裂傷	1 (0.5)	1 (0.5)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.5)
左室機能不全	1 (0.5)	1 (0.5)
左室肥大	0 (0.0)	1 (0.5)
四肢損傷	1 (0.5)	1 (0.5)
口唇損傷	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.5)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.5)
肺腺癌	0 (0.0)	1 (0.5)
黄斑線維症	0 (0.0)	1 (0.5)
医療機器合併症	0 (0.0)	1 (0.5)
医療機器除去	1 (0.5)	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	1 (0.5)
メニエール病	1 (0.5)	1 (0.5)
僧帽弁石灰化	0 (0.0)	1 (0.5)
筋拘縮	0 (0.0)	1 (0.5)
筋損傷	0 (0.0)	1 (0.5)
筋緊張	0 (0.0)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.5)
骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.5)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)
非感染性歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	2 (0.9)	1 (0.5)
口腔細菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)
骨炎	0 (0.0)	1 (0.5)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)
卵巣癌第 3 期	0 (0.0)	1 (0.5)
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)
動悸	2 (0.9)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソン病	0 (0.0)	1 (0.5)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.5)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.5)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)
光視症	0 (0.0)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)
胸水	0 (0.0)	1 (0.5)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.5)	1 (0.5)
処置による悪心	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)
湿性咳嗽	1 (0.5)	1 (0.5)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
根症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
腎嚢胞	1 (0.5)	1 (0.5)
気道感染	2 (0.9)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.5)	1 (0.5)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.5)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚線維症	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.5)
脊椎痛	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
胸骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
上室性期外収縮	1 (0.5)	1 (0.5)
腱断裂	1 (0.5)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.5)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.5)
足指切断	0 (0.0)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.5)
歯の脱落	1 (0.5)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	1 (0.5)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.5)
弾発指	0 (0.0)	1 (0.5)
尺骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)
尿道炎	0 (0.0)	1 (0.5)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.5)
ワクチン接種部位内出血	0 (0.0)	1 (0.5)
水痘	0 (0.0)	1 (0.5)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)
嘔吐	2 (0.9)	1 (0.5)
外陰嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
日光角化症	1 (0.5)	0 (0.0)
アカシジア	1 (0.5)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.5)	0 (0.0)
脱毛症	4 (1.9)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.5)	0 (0.0)
上室性不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)
関節炎	2 (0.9)	0 (0.0)
基底細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)
軟部組織の良性新生物	1 (0.5)	0 (0.0)
胆道仙痛	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱刺激症状	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱壁石灰化	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)
骨髄浮腫症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	1 (0.5)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.5)	0 (0.0)
心不全	1 (0.5)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.5)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.5)	0 (0.0)
うつ病	5 (2.3)	0 (0.0)
憩室炎	2 (0.9)	0 (0.0)
憩室	1 (0.5)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.5)	0 (0.0)
薬物不耐性	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿困難	2 (0.9)	0 (0.0)
耳の障害	1 (0.5)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.5)	0 (0.0)
上顆炎	1 (0.5)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.5)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.5)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.5)	0 (0.0)
眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
線維筋痛	1 (0.5)	0 (0.0)
放屁	1 (0.5)	0 (0.0)
足変形	1 (0.5)	0 (0.0)
前腕骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
胃感染	1 (0.5)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス性性器感染	1 (0.5)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.5)	0 (0.0)
痛風性関節炎	1 (0.5)	0 (0.0)
鼡径部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
骨血管腫	1 (0.5)	0 (0.0)
毛髪成長異常	1 (0.5)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.5)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.5)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
高 HDL コレステロール血症	1 (0.5)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0 (0.0)
聴力低下	1 (0.5)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.5)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
椎間板変性症	1 (0.5)	0 (0.0)
腸出血	1 (0.5)	0 (0.0)
関節摩擦音	1 (0.5)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.5)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	2 (0.9)	0 (0.0)
迷路炎	1 (0.5)	0 (0.0)
大腸ポリープ切除	1 (0.5)	0 (0.0)
大腸潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.5)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.5)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
混合性難聴	1 (0.5)	0 (0.0)
筋断裂	1 (0.5)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.5)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔感染	1 (0.5)	0 (0.0)
骨壊死	1 (0.5)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.5)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.5)	0 (0.0)
静脈炎	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
術後ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (0.9)	0 (0.0)
恥骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
肺線維症	1 (0.5)	0 (0.0)
神経根痛	1 (0.5)	0 (0.0)
橈骨骨折	3 (1.4)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.5)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜線維症	1 (0.5)	0 (0.0)
交通事故	1 (0.5)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

表 12　治験中に発現した有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
季節性アレルギー	2 (0.9)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (0.5)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)
脛骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.5)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
抜歯	2 (0.9)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.5)	0 (0.0)
尿失禁	2 (0.9)	0 (0.0)
尿生殖器脱	1 (0.5)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮脱	2 (0.9)	0 (0.0)
第 7 脳神経麻痺	1 (0.5)	0 (0.0)
腟出血	2 (0.9)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.5)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.5)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.5)	0 (0.0)
体重増加	2 (0.9)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.5)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
白質病変	1 (0.5)	0 (0.0)
創傷感染	1 (0.5)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.2

2.4.2.3 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 13 に示す。

発現率の高かった治験薬と関連のある有害事象の基本語は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群：2.8%、テリパラチド群 0.9%）及び鼻咽頭炎（2.8%、1.4%）であった。

表 13 治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
有害事象発現例	39 (18.2)	46 (21.1)
注射部位疼痛	2 (0.9)	6 (2.8)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	6 (2.8)
関節痛	6 (2.8)	5 (2.3)
筋肉痛	3 (1.4)	5 (2.3)
四肢痛	3 (1.4)	5 (2.3)
疲労	4 (1.9)	4 (1.8)
筋骨格痛	2 (0.9)	4 (1.8)
頭痛	4 (1.9)	3 (1.4)
注射部位紅斑	1 (0.5)	3 (1.4)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.4)
尿路感染	2 (0.9)	3 (1.4)
骨痛	1 (0.5)	2 (0.9)
便秘	0 (0.0)	2 (0.9)
咳嗽	0 (0.0)	2 (0.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (0.9)
耳痛	0 (0.0)	2 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.9)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (0.9)
悪心	7 (3.3)	2 (0.9)
上気道感染	0 (0.0)	2 (0.9)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)

Page 1 of 4

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.7

表 13　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.5)
不安	0 (0.0)	1 (0.5)
無力症	0 (0.0)	1 (0.5)
喘息	0 (0.0)	1 (0.5)
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)
消化不良	1 (0.5)	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)	1 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
高カルシウム血症	3 (1.4)	1 (0.5)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (0.5)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.5)
口唇損傷	0 (0.0)	1 (0.5)
メニエール病	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	4 (1.9)	1 (0.5)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.5)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.5)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.7

表 13　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.5)
創傷	0 (0.0)	1 (0.5)
脱毛症	2 (0.9)	0 (0.0)
挫傷	2 (0.9)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.5)	0 (0.0)
下痢	2 (0.9)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.5)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)
肛径部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
毛髪成長異常	1 (0.5)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (0.9)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.5)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.9)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.5)	0 (0.0)
関節摩擦音	1 (0.5)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.5)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.5)	0 (0.0)
変形性関節症	2 (0.9)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	2 (0.9)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)
発疹	1 (0.5)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (0.5)	0 (0.0)
歯の脱落	1 (0.5)	0 (0.0)

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

n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.7

表 13　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象（投与群別）（安全性解析対象集団）（続き）

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.5)	0 (0.0)
体重増加	2 (0.9)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.5)	0 (0.0)

Page 4 of 4

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.7

2.4.2.4　有害事象による投与中止

有害事象による投与中止はロモソズマブ群 6 例（2.8%）、テリパラチド群 12 例（5.6%）に認められた。いずれの投与中止に至った有害事象も、2 例以上に発現した基本語はなかった。投与中止に至った有害事象のうち、ロモソズマブ群 4 例（1.8%）、テリパラチド群 6 例（2.8%）に発現した事象は治験薬と関連のあるものであった。なお、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.4.2.5　死亡

本治験では死亡が 2 例に認められた。ロモソズマブ群の 1 例（0.5%）は白血病の臨床背景があり、出血により死亡した。また、テリパラチド群の 1 例（0.5%）は胃腸出血により死亡した。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

2.4.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象がロモソズマブ群の 17 例（7.8%）、テリパラチド群の 23 例（10.7%）に認められた。発現率の高かった器官別大分類は、神経系障害（ロモソズマブ群 2.3%、テリパラチド群 1.4%、以下同様）、胃腸障害（0.9%、2.8%）、心臓障害（2.3%、0.9%）、傷害、中毒および処置合併症（1.4%、1.9%）、感染症および寄生虫症（0.9%、2.3%）、並びに良性、悪性および詳細不明の新生物（1.4%、1.4%）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した基本語別の重篤な有害事象は、心房細動（ロモソズマブ群 2 例［0.9%］）、肺炎及び腹痛（いずれもテリパラチド群 2 例［0.9%］）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

2.4.2.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、低カルシウム血症、注射部位反応、過敏症に関連のある有害事象、悪性疾患又は詳細不明のがん、過骨症及び変形性関節症を定義した。

低カルシウム血症

ロモソズマブ群の 9 例に、CTCAE グレード 1 に相当する正常値下限以下の血清アルブミン補正カルシウムが認められた。このうち非重篤な有害事象が 3 例（1.4%）に認められ、内訳は血中カルシウム減少が 2 例（0.9%）及び症候性低カルシウム血症が 1 例（0.5%、投与 48 日目から 57 日目に便秘及び無力症の有害事象を伴い発現）であった。

過敏症に関連のある有害事象

過敏症に関連のある有害事象がロモソズマブ群の 17 例（7.8%）及びテリパラチド群の 22 例（10.3%）に認められ、いずれも重篤とは判断されなかった。ロモソズマブ群で 2 例以上に認められたのは、そう痒症及び発疹（各 3 例）、喘息及び注射部位発疹（各 2 例）であった。テリパラチド群で 2 例以上に認められたのは、結膜炎（4 例）、湿疹（3 例）、発疹、全身性そう痒症及び季節性アレルギー（各 2 例）であった。

注射部位反応

注射部位反応がロモソズマブ群の 17 例（7.8%）及びテリパラチド群の 6 例（2.8%）に認められ、ほとんどの重症度は軽度であり、重篤と判断されたものはなかった。ロモソズマブ群及びテリパラチド群で発現頻度の高かった注射部位反応は、注射部位疼痛（ロモソズマブ群 3.7%、テリパラチド群 0.9%、以下同様）、注射部位紅斑（1.4%、0.9%）、及び注射部位そう痒感（1.4%、0.0%）であった。ロモソズマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、投与 180 日目から 181 日目に発現した高度の注射部位反応（注射部位紅斑、そう痒症、腫脹）のために治験薬投与を中止した。なお、当該被験者は投与 149 日目にも軽度の注射部位紅斑を発現していた。

注射部位反応を発現した被験者での、最初の事象を発現するまでの期間の中央値は、ロモソズマブ群が 92.0 日、テリパラチド群が 36.5 日であった。注射部位反応の発現期間の中央値は、ロモソズマブ群が 2.0 日、テリパラチド群が 5.5 日であった。複数の注射部位反応（発現日と消失日が同じ 2 種以上の注射部位反応）がロモソズマブ群の 3 例（1.4%）及びテリパラチド群の 1 例（0.5%）に認められた。注射部位反応の再発（1 種類以上の注射部位反応が異なる発現日で 2 回以上発現）がロモソズマブ群の 5 例（2.3%）及びテリパラチド群の 1 例（0.5%）に認められた。

悪性疾患又は詳細不明のがん

ロモソズマブ群の 3 例（1.4%）に悪性疾患又は詳細不明のがんが認められ、内訳は肺腺癌、骨髄性白血病、卵巣癌（ステージ 3）が各 1 例であった。テリパラチド群の 4 例（1.9%）に悪性疾患又は詳細不明のがんが認められ、内訳はケラトアカントーマが 2 例、基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌が各 1 例であった。テリパラチド群の 1 例に発現したケラトアカントーマ及びロモソズマブ群の 3 例に発現したすべての事象は重篤と判断された。

過骨症

ロモソズマブ群の 1 例（0.5%）に、CTCAE グレード 1 で治験薬と関連がなく、非重篤な過骨症（腰部脊柱管狭窄症）が投与 243 日目に認められた。

変形性関節症

変形性関節症がロモソズマブ群の 9 例（4.1%）及びテリパラチド群の 10 例（4.7%）に認められ、各群 1 件が重篤と判断された。ロモソズマブ群では、変形性関節症が 6 例（膝関節が 3 例［うち 1 件は重篤］、股関節が 1 例、膝関節及び股関節が 1 例、股関節及び肩関節が 1 例）及び変形性脊椎症が 3 例に認められた。テリパラチド群に認められた変形性関節症の基本語は、変形性関節症（7 例、うち 1 件は重篤）、関節炎（2 例）、及び変形性脊椎症（1 例）であった。

2.4.3 臨床検査値

ベースラインの補正カルシウム濃度の平均値はロモソズマブ群で 2.426 mmol/L（9.704 mg/dL）、テリパラチド群で 2.406 mmol/L（9.624 mg/dL）であった。投与 1 カ月時点でのベースラインからの変化率の中央値はロモソズマブ群で-2.1%、テリパラチド群で 2.1%であった。投与 6 カ月及び 12 カ月時点でのベースラインからの変化率の中央値はそれぞれロモソズマブ群で 0%及び-1.0%、テリパラチド群で 4.2%及び 3.1%であった。

ロモソズマブ群に認められた補正カルシウム低値は、いずれも CTCAE グレード 1 以上であった。

テリパラチド群では補正カルシウム低値は認められず、88 例（41.1%）に CTCAE グレード 1 以上の異常が認められた。血中補正カルシウム濃度のグレード 1 の増加が 84 例（39.3%）、グレード 2 の増加が 4 例（1.9%）に認められた。

CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値は、ロモソズマブ群の 1 例（0.5%）、テリパラチド群の 5 例（2.3%）に認められた。

ロモソズマブ群の被験者番号 [redacted] では、投与 41 日目にグレード 4 のリン低値が認められ、投与 189 日目にグレード 0 に回復した。また、当該被験者では投与 189 日目（最終測定時）にグレード 3 のアルカリホスファターゼ高値が認められた。なお、これらの検査結果は有害事象とは報告されなかった。

テリパラチド群に認められたグレード 3 以上の臨床検査値は、1 例を除きいずれも本治験終了時までにベースライン値の水準に回復した。被験者番号 [redacted] では、投与 22 日目にグレード 3 のナトリウム低値が認められた。この検査結果は有害事象とは報告されなかった。なお、当該被験者は同日治験を中止した（同意撤回による中止）。

その他に、両投与群の血液生化学検査及び血液学的検査パラメータでベースラインからの特筆すべき変化は認められなかった。

2.4.4 バイタルサイン、身体所見等

両投与群の脈拍、体温、収縮期及び拡張期血圧、体重、BMI でベースラインからの特筆すべき変化は認められなかった。

2.4.5 抗ロモソズマブ抗体産生と安全性との関連性

抗ロモソズマブ抗体の要約を表 14 に示す。

ベースラインに検体が得られた 215 例では、いずれの被験者にも既存の抗ロモソズマブ抗体は検出されなかった。ベースライン以降に検体が得られた 210 例について、ベースライン以降の抗ロモソズマブ抗体の発現率は 17.6%であり、そのうち 43.2%は一過性であり、試験期間の最後の測定時には陰性となっていた。12 カ月の試験期間を通して、いずれの被験者にも中和抗体は検出されなかった。中和反応が検出されなかった原因として、検査時にロモソズマブが高濃度で存在していたことから、中和抗体を検出する測定法の技術的な限界が考えられた。抗ロモソズマブ抗体の発現は安全性の結果に影響を与えないと考えられた。

表 14 抗ロモソズマブ抗体の要約（安全性解析対象集団）

	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
Subjects with an on-study result[a]	218
Total antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at anytime	37 (17.0)
Neutralizing antibody positive at anytime	0 (0.0)
Subjects with a result at baseline	215
Pre-existing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at or before baseline	0 (0.0)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0 (0.0)
Subjects with a postbaseline result	210
Developing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	37 (17.6)
Transient[b]	16 (43.2)
Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	0 (0.0)
Transient[b]	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QM = each month; SC = subcutaneously
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
Source: Table 14-8.2

3. 結論

有効性

ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後女性に対し、12 カ月時点までの DXA による大腿骨近位部 BMD（主要評価項目）は、ロモソズマブ群がテリパラチド群よりも大きな改善を示し、テリパラチド群との平均値の差（ロモソズマブ群 – テリパラチド群）は 3.2%（P<0.0001）であった。また、投与 6 カ月及び 12 カ月時点の DXA による大腿骨近位部 BMD の変化、QCT による大腿骨近位部の皮質及びすべての領域を含む BMD の変化、FEA による大腿骨近位部の推定骨強度を含め、すべての副次評価項目でロモソズマブ群のテリパラチド群に対する優越性が検証された。

免疫学

ベースラインに検体が得られたいずれの被験者にも治験開始以前から存在した抗ロモソズマブ抗体は検出されなかった。ベースライン以降の結合型抗ロモソズマブ抗体の発現率は 17.6%であり、そのうち 43.2%は一過性であった。結合型抗ロモソズマブ抗体がロモソズマブの有効性又は安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた。12 カ月の試験期間を通して中和抗体は検出されなかった。

安全性

有害事象が発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群とテリパラチド群でおおむね同程度であった。発現した有害事象は、いずれも本治験で検討された患者集団で予測可能であった。注射部位反応はロモソズマブ群でテリパラチド群よりも発現率が高かった。ロモソズマブ群の 1 例が注射部位紅斑、そう痒症及び腫脹により治験薬投与を中止した。本治験でロモソズマブ投与時の安全性に関して、新たな知見はなかった。

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 15 に示す。

表 15 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	X		心停止、徐脈、慢性心不全、高ナトリウム血症、骨髄機能不全、出血、骨髄性白血病、胸水、肺炎、真菌性尿路感染
2				X	筋痙縮
3			X		狭心症
4			X		肺腺癌
5			X		心房細動
6			X		心嚢液貯留
7			X		慢性閉塞性肺疾患
8			X		痙攣発作
9			X		インフルエンザ
10			X		尺骨骨折
11			X		虚血性脳卒中
12			X		医療機器除去
13			X	X	根症候群
14				X	悪心
15				X	尿失禁
16			X		急性膵炎
17			X		胆石症
18			X		高血糖
19			X	X	卵巣癌第 3 期
20			X		下腹部痛
21			X		処置による悪心
22				X	注射部位紅斑
23				X	注射部位腫脹
24				X	注射部位そう痒感
25				X	気道感染
26				X	うつ病
27				X	耳感染
28				X	尿路感染
29				X	カタル
30				X	浮動性めまい
31			X		非心臓性胸痛

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 15　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（続き）

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	
32	[redacted]		X	X	筋断裂
33				X	腎不全
34			X		高血圧
35				X	ケラトアカントーマ
36				X	筋肉痛
37				X	疲労
38			X		二束ブロック、大腿骨頚部骨折
39				X	四肢痛
40			X		一過性脳虚血発作
41			X		心房細動
42				X	無力症
43			X		脳血管発作
44			X		変形性関節症
45				X	体重減少
46				X	皮膚有棘細胞癌
47			X		脛骨骨折
48			X		軟部組織の良性新生物、異栄養性石灰化
49			X		下痢
50			X		洞性徐脈
51			X		憩室炎
52			X		回転性めまい
53			X		腹痛
54			X		神経根痛
55			X		失神
56			X		胆石症
57		X	X		胃腸出血
58			X		変形性関節症
59			X		橈骨骨折
60			X		交通事故
61			X		肺炎
62			X	X	腹痛、大腸腺腫、発熱
63			X		小腸閉塞
64			X		第 7 脳神経麻痺、ケラトアカントーマ
65			X		上室性不整脈
66			X		肺炎
67			X		虫垂炎
68			X		大腸潰瘍
69			X		細菌性肺炎、肺線維症

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

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、治験総括報告書第 14.6.2 項に示す。

4.2.1　死亡の叙述

本剤が投与された被験者の死亡の叙述については下記に示す。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210 mg 群
有害事象名：出血
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

初回情報： 翌年* 4 月 13 日
この 7[redacted] 歳白人女性の被験者は、ビスホスホネート製剤による治療歴を有する骨粗鬆症の閉経女性におけるロモソズマブの治療効果を評価する、非盲検無作為化テリパラチド対照試験に参加しており、肺炎及び胸水を発症した。
被験者の既往歴は、最終月経（25年前*）、閉経後骨粗鬆症（18年前*）、脊椎骨折（転倒や打撲を伴わない特発性腰椎骨折）、不眠症、関節症、左肩の腱断裂、甲状腺機能低下症、慢性的な脊椎痛、左膝の外科手術、声帯手術、子宮摘出、及び鼻中隔手術であった。治験対象の疾患に対する治療歴は、 前年* 5 月から 同年* 4 月 15 日までのアレンドロネート使用と、6年前*（開始日不明）から 前年* 4 月までのイバンドロネート（イバンドロン酸ナトリウム）使用であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、Asotrex（コンドロイチン硫酸ナトリウム及びグルコサミン硫酸塩）、トラマドール、プレガバリン、パラセタモール、レボチロキシン、ブプレノルフィン、及びアルプラゾラムであった。
被験者は、20[redacted] 年 4 月 15 日に治験薬の初回投与を受けた。約 11 カ月と 3 週間後の 翌年* 4 月 6 日、肺炎及び胸水を発症し、同日に入院した。入院中に行われた治療の詳細は不明であった。肺炎及び胸水の各事象は継続中と報告された。
本報告の時点で被験者はまだ入院中だったが、 翌年* 4 月 15 日に退院予定であった。事象発現前の治験薬の最終投与は 翌年* 3 月 19 日であり、治験薬投与は継続された。
治療責任医師の報告によると、肺炎及び胸水の各事象は治験薬に関連する合理的な可能性はあるが、これらの事象が治験の実施と関連する合理的な可能性はなかった。

翌年* 4 月 17 日追加情報：治療責任医師の報告によると、肺炎及び胸水の各事象と関連するリスク素因は被験者に認められず、治験薬とこれらの事象との関連を除外することは出来ない、とした。関連する兆候や症状、事象に対して行われた治療、実施された臨床検査に関する情報は、本報告の時点では入手できなかった。

翌年* 4 月 22 日追加情報： 翌年* 4 月 6 日、被験者は呼吸困難、食欲減退及び体重減少により入院した。抗生剤（詳細不明）の治療を行った。 翌年* 4 月 21 日に肺炎及び胸水の各事象は回復と報告され、同日に退院した。

翌年* 5 月 8 日追加情報：治療責任医師の報告によると、被験者は喫煙歴がなかった。基礎肺疾患及び肺毒性をもたらす薬剤への曝露の既往歴はなかった。 翌年* 4 月 28 日からの呼吸困難について被験者に評価を行ったが、他に症状はなかった。詳細不明の検査が行われ、2 日後の 翌年* 4 月 30 日に再度、胸水と診断された。被験者は相部屋に入院してさらに検査を受けた。報告の時点

で胸水は進行中で、被験者はまだ入院中であった。胸水の原因、その他の関連する合併症、投与された治療薬、及び病状の進行など、それ以上の詳細は入手できなかった。治療責任医師は、診療記録を請求中である、としていた。

翌年* 5 月 14 日追加情報： 翌年* 5 月 12 日、生命を脅かす恐れのある敗血症が白血病に続発し、被験者は死亡した。被験者の夫からの情報によると、入院中に被験者は白血病と診断され、死因は全身性感染症（敗血症）と医師から説明を受けた。被験者の夫からこれ以上の情報は得られなかった。診療記録が請求された。
治療責任医師の報告によると、白血病に続発した生命を脅かす恐れのある致死性事象である敗血症が、治験薬又は治験の実施と関連する合理的な可能性はなかった。

翌年* 5 月 22 日追加情報：追加の併用薬は、ジオスミン（ジオスミン、ヘスペリジン）であった。胸水は、 翌年* 5 月 12 日に「回復」と報告された。
治療責任医師の報告によると、肺炎及び胸水の各事象が治験薬又は治験の実施と関連する合理的な可能性はなかった。

翌年* 5 月 29 日追加情報：併用薬の詳細が更新された。

翌年* 6 月 9 日追加情報：白血病に続発する敗血症の事象が削除された。致死性の事象（心停止、徐脈、大量出血）、生命を脅かす恐れのある事象（肺炎、心不全（NYHA クラス III）、骨髄性白血病、芽球発症、腫瘍崩壊症候群、呼吸窮迫）、及びその他の事象（心嚢液貯留、肺の悪性新生物、血小板減少症、骨髄低形成、尿路イースト菌感染症、高ナトリウム血症）が症例に追加された。
翌年* 4 月 1 日、被験者は心嚢液貯留と診断された。 翌年* 4 月 6 日、被験者は肺の悪性新生物及び心不全 NYHA（クラス III）と診断された。先に報告のあった胸水の発症日が、 翌年* 4 月 7 日に更新された。 翌年* 4 月 7 日、血小板減少症と診断された。 翌年* 4 月 16 日、骨髄低形成と診断された。最初に発症した肺炎及び胸水は、 翌年* 4 月 20 日（先の報告では 翌年* 4 月 21 日）に回復と報告された。 翌年* 4 月 20 日、被験者は退院した。 翌年* 4 月 30 日、胸水及び肺炎を再発し、同日に入院した。 翌年* 5 月 2 日、芽球発症及び腫瘍崩壊症候群を発症した。 翌年* 5 月 4 日、骨髄性白血病と診断された。 翌年* 5 月 6 日、呼吸窮迫を発症した。 翌年* 5 月 7 日、尿路イースト菌感染症と診断された。 翌年* 5 月 8 日、高ナトリウム血症と診断された。治療薬は、ラニチジン、アンピシリンナトリウム・スルバクタム（アンピシリンナトリウム、スルバクタム）、Acemuk（アセチルシステイン）、エノキサパリン、フロセミド、アガロール（ダントロン、ドクサートナトリウム）、Optamox duo（アモキシシリン、クラブラン酸カリウム）、ケトロラク、イバブラジン、クロルタリドン（クロルタリドン）、デキサメタゾン、ピペラシリン／タゾバクタム（ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム）、バンコマイシン、ビタミン K（フィトメナジオン）、フルコナゾール、アロプリノールであった。肺の悪性新生物及び心不全（NYHA クラス III の各事象は、翌年* 5 月 4 日に回復と報告された。肺炎、心嚢液貯留、血小板減少症、骨髄性白血病、芽球発症、

腫瘍崩壊症候群、呼吸窮迫、尿路イースト菌感染症、骨髄低形成、及び高ナトリウム血症の各事象は、 翌年* 5 月 12 日に回復と報告された。

翌年* 5 月 12 日、被験者は大量出血により極度の徐脈を生じ、最終的に心停止及び死亡に至った。

治療責任医師の報告によると、骨髄性白血病により大量出血した。

治療責任医師の報告によると、致死性で生命を脅かす恐れのある事象（心停止、徐脈、大量出血）、生命を脅かす恐れのある事象（肺炎、心不全 NYHA クラス III、骨髄性白血病、芽球発症、腫瘍崩壊症候群、呼吸窮迫）、及びその他の事象（心嚢液貯留、血小板減少症、肺の悪性新生物、尿路イースト菌感染症、骨髄低形成、高ナトリウム血症）が治験薬又は治験の実施と関連する合理的な可能性はなかった。

翌年* 6 月 22 日追加情報：治験責任医師が確認したところ、被験者は白血病を有していたが肺がんは患っておらず、事象が追加されたのは最終診断が知らされる前であった。さらに、治験責任医師が確認したところによると、出血により心機能不全及び心停止に至り、被験者の蘇生が不可能になった。失血により心不全を生じたことから、出血が死亡の根本原因と考えられると報告された。肺の悪性新生物、心嚢液貯留、血小板減少症、芽球発症、腫瘍崩壊症候群、呼吸窮迫、及び 翌年* 4 月 30 日発症の胸水の各事象は、症例から削除された。 翌年* 5 月 5 日の臨床検査では、活性化部分トロンボプラスチン時間（KPTT）34、クレアチニン 0.91、グルコース 209、尿素 110、ヘモグロビン 7.51、血小板 35000、白血球数 32200（単位不明）、国際標準比（INR）1.8、ヘマトクリット 31%、リンパ球 20%、単球 12%、好中球 66%であった。

事象の発現後に報告された追加の治療薬は、コントロール K（カリウム）、アルブミン（アルブミン、ヒト）、及び free water であった。心停止及び極度の徐脈の各事象が重篤度基準「死亡に至る事象」から除外され、「死に至る」から「回復」に更新された。

治療責任医師の報告によると、心停止及び極度の徐脈が治験薬又は治験の実施と関連する合理的な可能性はなかった。

翌年* 7 月 10 日追加情報：治療責任医師の報告によると、重篤な有害事象（肺炎、心不全 NYHA クラス III、骨髄性白血病、尿路イースト菌感染症、高ナトリウム血症、心停止、極度の徐脈、大量出血、骨髄低形成、及び胸水）は、いずれも基礎疾患ではなかった。

2.7.6.18 20110174 試験

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

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（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、ポーランド、ロシア及びスイス）、アジア（日本）、中央／ラテンアメリカ（コロンビア及びメキシコ）及び北米（米国）の 30 施設

1.3 治験期間

2014 年 6 月 16 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 4 月 20 日（最後の被験者の追跡調査完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 III 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

骨粗鬆症男性を対象に、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により評価した腰椎骨密度（BMD）の変化率について、12 カ月間のロモソズマブ投与の効果をプラセボと比較する。

1.5.2 副次目的

- 大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD の変化率について 12 カ月間のロモソズマブ投与の効果をプラセボと比較する。
- 腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD の変化率について 6 カ月間のロモソズマブ投与の効果をプラセボと比較する。

1.5.3 探索的目的

以下の項目について 12 カ月間のロモソズマブ投与の効果をプラセボと比較する。

- 骨代謝マーカー（BTM）の変化率：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）及び骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（sCTX）
- 骨の組織学的評価及び組織学的形態計測（一部の被験者）

1.5.4 薬物動態解析の目的

薬物動態（PK）解析を行い、1、3、6 及び 12 カ月時点の血清中ロモソズマブ濃度並びに 15 カ月間に抗ロモソズマブ抗体が PK に及ぼす影響を明らかにする。

1.5.5 安全性の目的

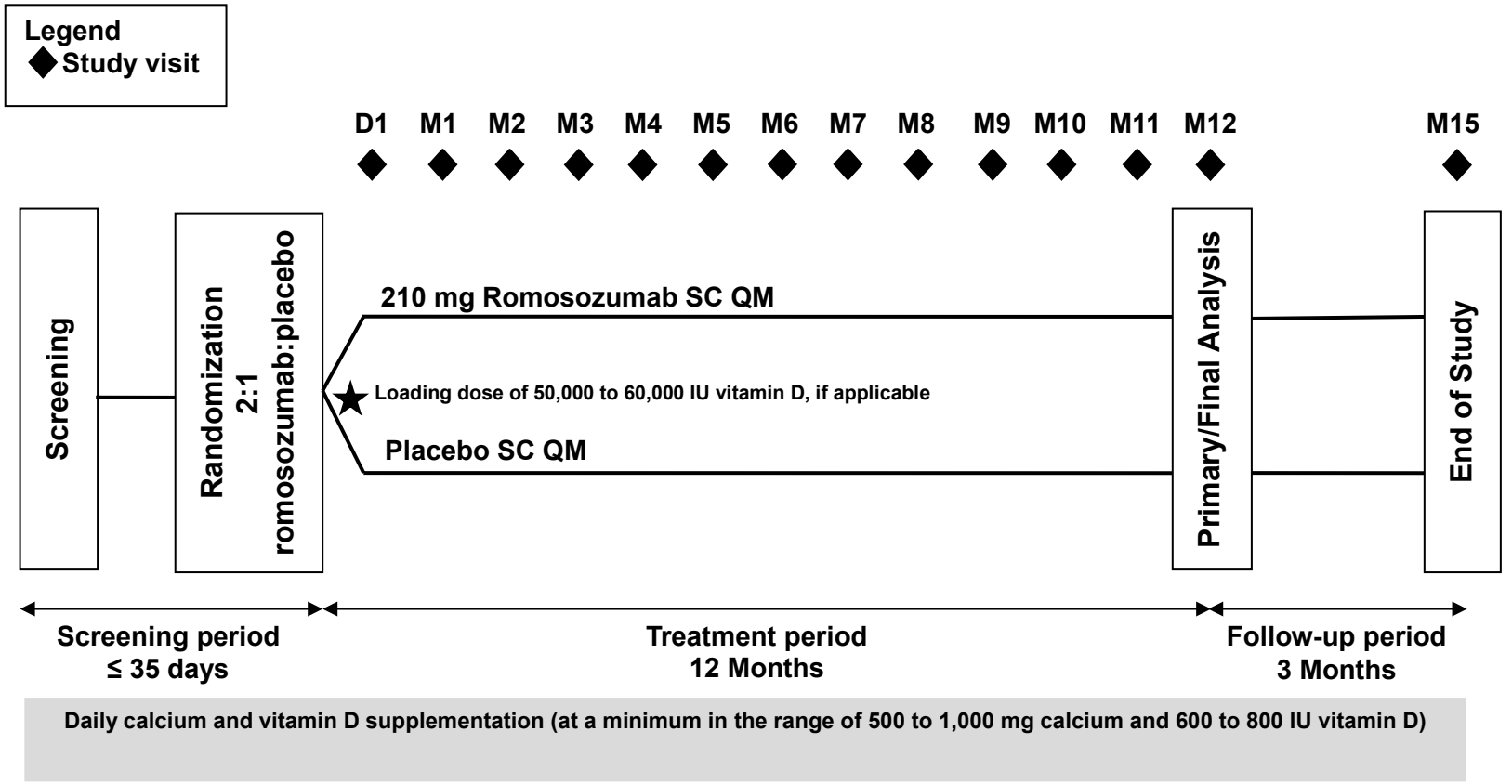
12 カ月間の投与期間中の有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び抗ロモソズマブ抗体産生、並びに 3 カ月間の追跡調査期間中の有害事象及び抗ロモソズマブ抗体産生の評価により、ロモソズマブの安全性及び忍容性の特性をプラセボと比較する。

1.6 治験方法

本治験は、骨粗鬆症（定義：腰椎、大腿骨近位部又は大腿骨頸部の低 BMD 及び脆弱性の非椎体骨折又は椎体［胸椎若しくは腰椎］骨折歴あり）男性を対象とした国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者を 2：1 の比で無作為化し（地域［欧州、北米、ラテンアメリカ及び日本］で層別割付）、盲検下にて 12 カ月間のロモソズマブ 210 mg 皮下（SC）月 1 回（QM）投与又はプラセボ SC QM 投与を行った。12 カ月間の投与期間完了後、被験者をさらに 3 カ月間追跡し、抗ロモソズマブ抗体の産生を適切に確認した（合計 15 カ月間）。本報告は 12 カ月時点での主要解析及び 15 カ月時点での最終解析の報告である。

図 1 に試験デザインを示す。すべての被験者の評価スケジュールは表 1 に示す。

図 1　試験デザイン及び投与の概要



M = month; QM = every month; SC = subcutaneously

Optional Substudy: Bone Biopsy

表 1　評価スケジュール

	Screening		Treatment Period													Follow-up
Visit	**Screening**	**Rescreening**	**Study day 1**	**Month 1**	**Month 2**	**Month 3**	**Month 4**	**Month 5**	**Month 6**	**Month 7**	**Month 8**	**Month 9**	**Month 10**	**Month 11**	**Month 12/Early termination**	**Month 15/ End of study**
Window (days)	**35**	**35**	**-1**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**± 7**	**- 14**
General & Safety Assessments																
Informed consent	X															
Demographics (sex, age, race, and ethnicity)	X															
Determination of hepatitis B and C status	X															
Medical history	X															
Substance use history	X															
Assessment of and instructions for daily calcium and vitamin D supplementation	X															
Physical examination (standard of care)	X														X	
Vital signs (blood pressure, heart rate, and temperature)	X								X						X	
Height and weight	X														X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Assessments																
Serum chemistry	X		X	X					X						X	
Hematology	X		X	X					X						X	
Hepatitis B and hepatitis C laboratory testing[1]	X															
Serum protein electrophoresis to screen for multiple myeloma or related lymphoproliferative disorder	X[2]															
Serum 25 (OH) vitamin D	X	X														
Serum total testosterone			X													
Serum romosozumab levels			X	X		X			X						X	
Anti-romosozumab antibody			X	X		X			X						X	X[3]
Bone turnover markers			X	X		X			X						X	
Intact-parathyroid hormone			X						X						X	
Timed overnight urine sample (for urinary calcium)			X						X						X	

Footnotes are defined on the next page.

表 1　評価スケジュール（続き）

	Screening		Treatment Period													Follow-up
Visit	Screening	Rescreening	Study day 1	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	Month 7	Month 8	Month 9	Month 10	Month 11	Month 12/Early termination	Month 15/ End of study
Window (days)	35	35	-1	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	- 14
Imaging Assessments																
DXA scan of the lumbar spine (in duplicate)	X[4]								X						X	
DXA scan of the proximal femur	X[4]								X						X	
Bone Biopsy Substudy (up to approximately 20 subjects)																
Iliac crest bone biopsy															X[5]	
Dosing																
Investigational product injection (must be the last procedure at each dosing visit)			X[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
If applicable: vitamin D loading dose (50,000 to 60,000 IU, preferably oral route)			X[7]													

Footnotes and Abbreviations

[1] – If hepatitis B and/or hepatitis C status was known to be positive by serology, no additional laboratory testing procedures were required.

[2] – Performed by local laboratory; electrophoresis results within 6 months prior to signing informed consent were acceptable.

[3] – Blood draws continued every 3 months for subjects testing positive for neutralizing antibodies at their End-of-Treatment or End-of-Study study visit.

[4] – For screening purposes, DXA scans of the lumbar spine and proximal femur taken up to 35 days prior to the beginning of the screening period could be used if all of the following criteria were met: a. Images were obtained as part of routine standard of care, or following appropriate informed consent procedures; b. Images were obtained by a trained technician, using the parameters specified by the central imaging vendor for this study; and c. DXA images were obtained using the same DXA scanner that was used for this study.

[5] – Urine sample was obtained during the first or second cycle.

[6] – The first dose of IP was to be given on the day of randomization. If not possible, the first dose of IP must have been given within 72 hours of randomization.

[7] – To be administered within 1 week of the day 1 visit. If the window was missed, the vitamin D loading dose was to be given as soon as possible thereafter.

DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; IP = investigational product; IU = international units; OH = hydroxy

1.7　被験者数

予定被験者数は男性 225 例（ロモソズマブ群 150 例、プラセボ群 75 例）であった。本治験では、合計 245 例が無作為に割り付けられた。

1.8　診断及び適格性の主な基準

腰椎、大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部の DXA BMD T スコアが-2.50 以下、又は腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD T スコアが-1.50 以下で脆弱性の非椎体骨折若しくは椎体（胸椎若しくは腰椎）骨折歴がある 55～90 歳の男性を被験者とした。主な除外基準は、大腿骨近位部若しくは大腿骨頸部の BMD T スコアが-3.50 以下、大腿骨近位部の骨折歴あり、重度の代謝性疾患若しくは骨疾患、又は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基準とした。ただし、治療法によっては、無作為割り付け前に所定の休薬期間を経た場合に組み入れ可能とした。

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及びプラセボであった。治験薬は Amgen 社が製造し、Amgen 社の治験薬交付手順を用いて配送した。ロモソズマブは、55 mmol/L 酢酸、13 mmol/L カルシウム、6.0%（w/v）精製白糖及び 0.006%（w/v）ポリソルベート 20 で調製された pH 5.2 の無菌、透明、無色又はわずかに色の付いた、防腐剤無添加のロモソズマブ 70 mg/mL 溶液として、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に充てんされ、同一の投与方法で実施した。被験者には、月 1 回 3 本のロモソズマブ又はプラセボの皮下投与が行われた（70 mg ロモソズマブ 3 本で総用量 210 mg）。

1.9.2　治験で必須とした補充

すべての被験者はカルシウム及びビタミン D を連日補充することとした（カルシウムは 500～1000 mg 以上、ビタミン D は 600～800 IU 以上［できればビタミン 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(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 週間以内に初回負荷量として 50000～60000 IU のビタミン D を（可能な限り経口で）投与することとした。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しては、初回負荷量の投与を治験責任医師が判断した。

1.10　投与期間

本治験の投与期間は 12 カ月間であり、抗ロモソズマブ抗体の産生を適切に確認できるように 3 カ月間の追跡調査期間を設けた（合計 15 カ月間）。

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 カ月時点における腰椎 DXA BMD のベースラインからの変化率であった。

1.11.2 副次評価項目

- 12 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD のベースラインからの変化率
- 6 カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD のベースラインからの変化率

1.11.3 探索的評価項目

- 1、3、6 及び 12 カ月時点における骨代謝マーカーP1NP 及び sCTX のベースラインからの変化率
- 12 カ月時点における骨の組織学的評価及び組織学的形態計測パラメータの解析結果（対象：一部の被験者）

1.11.4 薬物動態評価項目

PK 評価項目は 1、3、6 及び 12 カ月時点における血清中ロモソズマブ濃度であった。

1.11.5 安全性評価項目

12 カ月間の投与期間：

- 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からベースラインと 12 カ月時点との間の最も悪化した値への推移
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- 1、3、6 及び 12 カ月時点の抗ロモソズマブ抗体の発現率

3 カ月間の追跡調査期間：

- 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率
- 15 カ月時点の抗ロモソズマブ抗体の発現率

全試験期間（12 カ月投与期間及び 3 カ月追跡期間）：

- 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率
- 抗ロモソズマブ抗体の発現率

1.12 統計手法

一般原則：

主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の評価において多重性の調整を行うために、階層及び同時検定手順を組み合わせた。階層手順では、3 段階の階層を用いた。

1. 12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率
2. 12 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
3. 6 カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率

有効性主要評価項目に対する治療効果が第 1 種の過誤確率を両側 0.05 とした検定で統計学的に有意であった場合、第 2 段階の治療効果の統計学的推測を行った。Hochberg 法を用いて第 2 段階全体での第 1 種過誤を制御し、全体での有意水準を 0.05 に保つようにした。（第 2 段階の）主な副次評価項目の双方に対する治療効果が統計学的に有意であった場合、第 3 段階の治療効果の統計学的推測を行った。Hochberg 法を用いて第 3 段階全体での第 1 種過誤を制御し、全体での有意水準を 0.05 に保つようにした。

一般的な要約統計量を提示した。2 値変数として評価される項目はすべて、被験者数及び割合（%）を投与群別に示した。順序カテゴリ変数として評価される項目はすべて、各カテゴリーに含まれる被験者数及び割合（%）を投与群別に示した。連続変数で評価される項目はすべて、要約統計量（平均値、SD、最小値、25 パーセンタイル、中央値［50 パーセンタイル］、75 パーセンタイル、最大値及び観測数）を用いて要約した。

サブグループ解析：

12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率について、以下のカテゴリーごとにサブグループ解析を実施した：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）、地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）、骨折の既往（あり、なし）、ベースラインの腰椎 BMD T スコア（-3 以下、-3 超-2.5 以下、-2.5 超）。解析は、すべての部分集団で、被験者が受けた投与内容にかかわらず無作為化された投与群に従い実施した。

規定した解析対象集団：

最大の解析対象集団には無作為化されたすべての被験者を含めた。各解剖学的部位（腰椎、大腿骨頸部及び大腿骨近位部）別の有効性主要解析対象集団には、無作為化された被験者で当該部位についてベースライン時の DXA BMD 測定値とベースライン後の 1 回以上の DXA BMD 測定値があるすべての被験者を含めた。骨代謝マーカー（BTM）有効性解析対象集団には、無作為化された被験者で当該評価項目（sCTX、P1NP）についてベースライン値がありベースライン後の測定値が 1 つ以上あるすべての被験者を含めた。骨生検解析対象集団には、無作為化された被験者で骨生検サブスタディに参加し、治験薬投与を 1 回以上受け、12 カ月時点の評価可能な生検検体があるすべての被験者を含めた。組織学的評価又は組織学的形態計測が可能な検体を、評価可能な骨生検検体とした。安全性解析対象集団には、無作為化された被験者で治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）には有効性主要解析集団の被験者で 12 カ月目まで主な選択／除外基準に違反しなかったすべての被験者を含めた。

有効性解析：

有効性主要評価項目：有効性主要評価項目の主要解析は、有効性主要解析対象集団を対象として行った。12 カ月時点における腰椎 DXA BMD のベースラインからの変化率についての主要解析は、last observation carried forward（LOCF）により欠測値を補完した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行った。ANCOVA モデルでは、投与群、ベースライン DXA BMD 値、ベースラインのテストステロン値、及び地域（欧州、北米、ラテンアメリカ、日本）を主効果とした。機種（Hologic／Lunar）及び機種とベースライン DXA BMD 値間の交互作用も共変量としてモデルに含め、ベースライン DXA BMD 値に及ぼす機種の影響を調整した。第 1 種の過誤率を 0.05 とする両側検定を用い、腰椎 BMD について、ロモソズマブはプラセボとは異なる有効性を持つという主要な仮説を結論付けた。

治験実施計画書に適合した対象集団を対象として主要評価項目の感度解析を行い、有効性主要解析対象集団から得られた結果と重大な違いがあるかどうかを調べた。この感度解析は、主要解析に用いた上記の手法を用いて行った。

主要評価項目の感度解析は、有効性主要解析対象集団を対象として反復測定線形混合効果モデルを用いても行った。この解析ではベースライン後の BMD 欠測値の補完を行わなかった。

副次評価項目：副次有効性 BMD 評価項目別に、LOCF により欠測値を補完した ANCOVA モデルを用いて DXA BMD のベースラインからの変化率を解析した。

探索的評価項目：探索的評価項目の解析は BTM 有効性対象集団を対象として行った。P1NP 及び sCTX に関する要約統計量を、実測値及びベースラインからの変化率について投与群ごとに来院ごとに示した。

骨生検サブスタディ：骨生検解析対象集団を対象として、骨生検検体から得たパラメータ（骨組織学的評価及び骨組織学的形態計測の結果を含む）の解析を行った。結果は記述的に要約した。

12 カ月時点の骨組織形態計測パラメータについて、Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間の比較を行った。

薬物動態解析：

1、3、6 及び 12 カ月時点のロモソズマブの血清中トラフ濃度平均値（標準偏差［SD］）を算出した。

安全性解析：

安全性解析では、有害事象、治験薬（IP）への曝露、臨床検査値、バイタルサイン及び抗ロモソズマブ抗体について評価した。安全性解析対象集団を対象として、これらに関する解析を実施した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 497 例に対して本治験に参加するためのスクリーニングが行われた。252 例（50.7%）は無作為化前に除外された。スクリーニングによる脱落は、選択及び／又は除外基準に合致しないことが主な原因であった（239 例［48.1%］）。13 例（2.6%）は適格基準を満たしていたが参加しなかった。全体で、245 例の被験者が様々な地域の 31 施設で無作為化され、163 例はロモソズマブ 210 mg SC、82 例はプラセボに割り付けられた。ロモソズマブ群の全被験者（100%）及びプラセボ

群の 81 例（98.8%）に治験薬の投与が行われた。12 カ月間で、ロモソズマブ群及びプラセボ群のそれぞれ 18 例（11.0%）及び 5 例（6.1%）が治験薬投与を中止しており、主な中止理由は被験者からの要請（6.7%、2.4%）及び有害事象（3.1%、0%）であった（表 2）。

開始から 12 カ月目まで治験を完了した被験者は合計 231 例（94.3%）であり、内訳はロモソズマブ群 152 例（93.3%）、プラセボ群 79 例（96.3%）であった。12 カ月間の完了前に治験を中止した被験者はロモソズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 11 例（6.7%）及び 3 例（3.7%）であり、主に被験者の同意撤回（4.3%、1.2%）及び治験実施計画書に規定された基準（1.2%、0%）に従った中止であった。

表 2　被験者の内訳及び中止理由（最大の解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

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

N = Number of subjects randomized; QM = every month; SC = subcutaneously
Source: CSR 20110174 Table 14-1.2 and Table 14-1.3

12 カ月時点以降 15 カ月時点の間に新たに 1 例が治験薬投与中止例として追加された（12 カ月間では治験薬投与を中止したと報告された被験者は 18 例であったが、15 カ月間では 19 例となった）。12 カ月時に治験薬投与を完了したと施設から報告されていた被験者について、12 カ月時点以降 15 カ月時点の間に当該施設が「被験者からの要請」により中止していたと報告内容を変更したために追加された。

合計 226 例（92.2%）が治験を 15 カ月目まで完了（15 カ月の全試験期間を完了）し、内訳はロモソズマブ群 148 例（90.8%）、プラセボ群 78 例（95.1%）であった。追跡調査期間中にロモソズマブ群及びプラセボ群のそれぞれ 4 例及び 1 例が中止し、15 カ月間の試験期間中の中止総数は 15 例（9.2%）及び 4 例（4.9%）となった。主な中止理由は、被験者の同意撤回（5.5%、1.2%）、追跡不能（1.2%、2.4%）及び死亡（1.2%、1.2%）であった（表 3）。

表 3　被験者の内訳及び中止理由（最大の解析対象集団）
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）

	Placebo (N = 82) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)	All (N = 245) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who never received investigational product	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Subjects who received investigational product	81 (98.8)	163 (100.0)	244 (99.6)
Subjects who completed investigational product	76 (92.7)	144 (88.3)	220 (89.8)
Subjects who discontinued investigational product	5 (6.1)	19 (11.7)	24 (9.8)
Subject request	2 (2.4)	12 (7.4)	14 (5.7)
Adverse event	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (2.0)
Lost to follow-up	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Noncompliance	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Death	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Completed the study	78 (95.1)	148 (90.8)	226 (92.2)
Completed investigational product	76 (92.7)	141 (86.5)	217 (88.6)
Discontinued investigational product	2 (2.4)	7 (4.3)	9 (3.7)
Never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued from the study	4 (4.9)	15 (9.2)	19 (7.8)
Completed investigational product	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (1.2)
Discontinued investigational product	3 (3.7)	12 (7.4)	15 (6.1)
Never received investigational product	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Study completion accounting			
Subjects who completed study	78 (95.1)	148 (90.8)	226 (92.2)
Subjects who discontinued study	4 (4.9)	15 (9.2)	19 (7.8)
Withdrawal of consent from study	1 (1.2)	9 (5.5)	10 (4.1)
Lost to follow-up	2 (2.4)	2 (1.2)	4 (1.6)
Death	1 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.2)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.8)

N = Number of subjects randomized; QM = every month; SC = subcutaneously
Source: Supplemental CSR 20110174 Table 14f-1.2 and Table 14f-1.3

2.2　人口統計学的データ

人口統計学的特性は 2 つの投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 4）。選択基準として規定されたとおり、登録被験者はすべて男性であった。無作為化された全被験者のうち、73.5%は白人であり、11.0%はアジア人、14.7%はその他の人種であった。被験者の平均年齢は 72.1 歳（範囲：55～89 歳）であり、被験者の 40.4%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 71.44（13.46）kg、平均身長（SD）が 168.4（8.8）cm、平均体格指数（SD）が 25.10（3.88）kg/m^2 であった。本治験の被験者の地域的な内訳は、欧州 66.1%、ラテンアメリカ 14.3%、日本 11.0%及び北米 8.6%であった。

表 4　ベースラインの人口統計学的特性（最大の解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

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

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

Source: CSR 20110174 Table 14-2.1 and Table 14-2.2

ベースライン BMD T スコアは 2 つの投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 5）。ベースライン BMD T スコアの全体の平均値（SD）は、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部でそれぞれ、-2.26（1.27）、-1.92（0.61）及び-2.33（0.52）であった。各 BMD T スコアカテゴリーに属する被験者の割合には投与群間で差が認められ、ロモソズマブ群では BMD T スコアが-2.5 超の被験者の割合が高く、特に腰椎で差が大きかった（54.0% vs 42.7%）。

骨折の既往は、45 歳から治験薬の初回投与までの椎体骨折及び非椎体骨折で病歴として記録されたものとした。全被験者の 53.9%に骨折歴があり、内訳はロモソズマブ群 52.8%、プラセボ群 56.1%であった。最後の骨折からの平均期間（SD）は 58.8（83.3）カ月であった。報告された直近の骨折から治験までの期間は、全体で 12 カ月未満が 21.2%、12 カ月以上が 32.7%であった。

表 5　ベースラインの DXA による骨密度
（最大の解析対象集団）（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 82)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163)	All (N = 245)
Lumbar spine BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-2.33 (1.41)	-2.22 (1.19)	-2.26 (1.27)
Median	-2.66	-2.41	-2.50
Min, max	-5.2, 3.3	-5.3, 2.1	-5.3, 3.3
Lumbar spine BMD T-score - n (%)			
≤ -3.0	25 (30.5)	41 (25.2)	66 (26.9)
> -3.0 to ≤ -2.5	22 (26.8)	34 (20.9)	56 (22.9)
> -2.5	35 (42.7)	88 (54.0)	123 (50.2)
Total hip BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-1.92 (0.65)	-1.92 (0.59)	-1.92 (0.61)
Median	-1.89	-1.97	-1.95
Min, max	-3.2, 0.1	-3.4, 0.5	-3.4, 0.5
Total hip BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	14 (17.1)	22 (13.5)	36 (14.7)
> -2.5	68 (82.9)	141 (86.5)	209 (85.3)
Femoral neck BMD T-score			
n	82	163	245
Mean (SD)	-2.30 (0.52)	-2.34 (0.52)	-2.33 (0.52)
Median	-2.40	-2.41	-2.40
Min, max	-3.3, -1.0	-3.4, -0.1	-3.4, -0.1
Femoral neck BMD T-score - n (%)			
≤ -2.5	36 (43.9)	68 (41.7)	104 (42.4)
>- 2.5	46 (56.1)	95 (58.3)	141 (57.6)

BMD = bone mineral density; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects randomized; QM = every month; SC = subcutaneously; SD = standard deviation

Source: CSR 20110174 Table 14-2.3

ほとんどすべての被験者（98.4%）がベースライン時からカルシウム及びビタミン D を服用していた。スクリーニング時の 25(OH)ビタミン D 値に基づき、無作為化された時点から 1 週間以内に 74.7%の被験者にビタミン D の初回負荷量として 50000～60000 IU を投与した。

ベースライン臨床検査パラメータは 2 つの投与群間でおおむね均衡がとれていた。ベースラインの血清 25(OH)ビタミン D 濃度は、被験者の 99.6%で 20 ng/mL 以上であった。ベースラインのテストステロン濃度の平均値（SD）は、351.73（133.58）ng/dL；12.20（4.64）nmol/L であった。テストステロン濃度が 250 ng/dL 以上の被験者の割合は、ロモソズマブ群で 75.5%、プラセボ群で 82.9%であった。

ベースラインの心血管系リスク因子である年齢、高コレステロール血症、高血圧及び心血管疾患の既往については、投与群間で類似していた。

2.3　有効性の結果

2.3.1　有効性の主要評価項目

ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者の 12 カ月時点の腰椎 BMD には増加が認められ、ベースラインからの平均変化率は 12.1%（LS 平均、プラセボ群：1.2%）であり、ロモソズマブがプ

ラセボよりも統計学的に有意に高かった（P<0.0001）。腰椎 BMD のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化率は表 6 に要約し経時推移を図 2 に示した。

表 6　ベースラインから 12 カ月目までの腰椎 DXA BMD の平均変化率（ANCOVA）
有効性主要解析対象集団、LOCF
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 79)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 157)	Difference from Placebo[a]
Lumbar spine bone mineral density percent change from baseline at month 12			
n	79	157	
LS mean	1.2	12.1	10.9
SE	0.5	0.5	0.6
(95% CI)	(0.2, 2.2)	(11.2, 13.0)	(9.6, 12.2)
p-value			< 0.0001

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

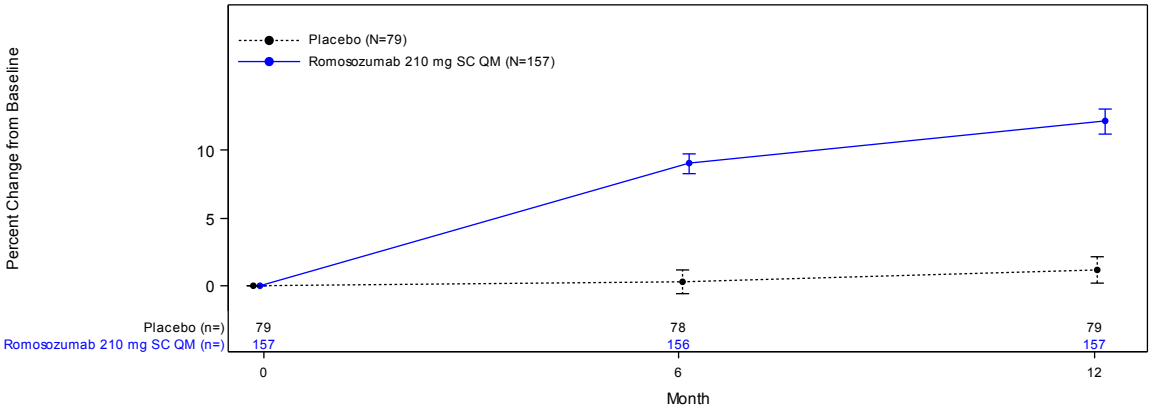
[a] Based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

Source: CSR 20110174 Table 14-4.2.1

治験実施計画書に適合した解析対象集団に基づいた感度解析で、主要評価項目の結果が一貫性した頑健な結果であることが示された。主要解析モデルでベースラインの共変量（地域及びテストステロンレベル）を個別及び同時に補正した場合も、12 カ月時点の主要評価項目に関してロモソズマブはプラセボよりも有意な治療効果を示した（すべて P<0.0001）。

主要評価項目を検討した事前に規定されたサブグループのすべてにおいて、12 カ月間のロモソズマブ 210 mg SC QM 投与により、腰椎 BMD にプラセボに比べて統計学的に有意な改善が認められた（P<0.0001）。投与群とサブグループ因子の交互作用の検定では、ベースライン腰椎 BMD T スコアカテゴリー（P=0.0029）を除いて、すべて P>0.05 であった。

図 2　腰椎 DXA BMD のベースラインからの来院ごとの変化率の推移
ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び 95%信頼区間
（有効性主要解析対象集団、LOCF）（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）



N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for the lumbar spine BMD
n = Number of subjects with values at baseline and ≥1 postbaseline visit at or prior to the time point of interest
Point estimates and 95% confidence intervals are based on ANCOVA model adjusting for treatment, baseline DXA BMD value, machine type, machine type-by-baseline DXA BMD value, baseline testosterone level, geographic region (stratification factor), and using a variance structure allowing for heterogeneity between treatment groups.

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LOCF = last observation carried forward; QM = every month; SC = subcutaneously

Source: CSR 20110174 Figure 14-4.1

2.3.2　有効性の副次評価項目

2.3.2.1　12 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部 DXA BMD のベースラインからの変化率

12 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの平均変化率を表 7 に要約した。ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者における 12 カ月時点のベースラインからの平均大腿骨近位部 BMD 増加率は 2.5%（LS 平均、プラセボ群：-0.5%）であり、大腿骨頸部では 2.2%（LS 平均、プラセボ群：-0.2%）であった。両部位で、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（補正済み P<0.0001）。

表 7　12 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部 DXA BMD のベースラインからの変化率：有効性の主要解析対象集団、観察データ
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 79)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 158)	Difference from Placebo[a]
Total hip DXA BMD at month 12			
n	79	158	
LS mean	-0.5	2.5	3.0
SE	0.3	0.2	0.4
(95% CI)	(-1.1, 0.1)	(2.1, 2.9)	(2.3, 3.7)
Nominal p-value			< 0.0001
Adjusted p-value[b]			< 0.0001
Femoral neck DXA BMD at month 12			
n	79	158	
LS mean	-0.2	2.2	2.4
SE	0.4	0.4	0.5
(95% CI)	(-1.0, 0.6)	(1.5, 2.9)	(1.5, 3.3)
Nominal p-value			< 0.0001
Adjusted p-value[b]			< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at the time point of interest; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

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

[b] Based on the Hochberg procedure for multiple comparisons.
Source: CSR 20110174 Table 14-4.6.1

2.3.2.2　6 カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD の変化

2.3.2.2.1　6 カ月時点における腰椎 DXA BMD の変化

6 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率を表 8 に示した。6 カ月時点で、ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者の腰椎 BMD には増加が認められ、ベースラインからの平均変化率は 9.0%（LS 平均、プラセボ群：0.3%）であり、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（補正済み P<0.0001）。

表 8　6 カ月時点の腰椎 DXA BMD のベースラインからの変化率：（ANCOVA）
（有効性の主要解析対象集団、観察データ）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 79)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 158)	Difference from Placebo[a]
Lumbar spine bone mineral density percent change from baseline at month 6			
n	78	156	
LS mean	0.3	9.0	8.7
SE	0.4	0.4	0.5
(95% CI)	(-0.6, 1.2)	(8.2, 9.7)	(7.6, 9.7)
Nominal p-value			< 0.0001
Adjusted p-value[b]			< 0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at the time point of interest; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

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

[b] Based on the Hochberg procedure for multiple comparisons.

Source: CSR 20110174 Table 14-4.6.2

2.3.2.2.2　6 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD の変化

6 カ月時点における大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの平均変化率を表 9 に要約した。ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与を受けた被験者における 6 カ月時点のベースラインからの平均大腿骨近位部 BMD 増加率は 1.6%（LS 平均、プラセボ群：0.2%）であり、大腿骨頸部では 1.2%（LS 平均、プラセボ群：0.0%）であった。両部位で、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（大腿骨近位部の補正済み P<0.0001、大腿骨頸部の補正済み P<0.0033）。

表 9　6 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部の DXA BMD のベースラインからの変化率：有効性の主要解析対象集団、観察データ
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 79)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 158)	Difference from Placebo[a]
Total hip DXA BMD at month 6			
n	78	157	
LS Mean	0.2	1.6	1.4
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-0.2, 0.7)	(1.2, 2.0)	(0.8, 2.0)
Nominal p-value			< 0.0001
Adjusted p-value[b]			< 0.0001
Femoral neck DXA BMD at month 6			
n	78	157	
LS Mean	0.0	1.2	1.3
SE	0.4	0.3	0.4
(95% CI)	(-0.7, 0.7)	(0.6, 1.8)	(0.4, 2.1)
Nominal p-value			0.0033
Adjusted p-value[b]			0.0033

ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual energy x-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized; n = Number of subjects with values at the time point of interest; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

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

[b] Based on the Hochberg procedure for multiple comparisons.
Source: CSR 20110174 Table 14-4.6.2

反復測定モデルを用いた腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD 変化率の解析結果は、ANCOVA モデルを用いて得た結果と同様であった。

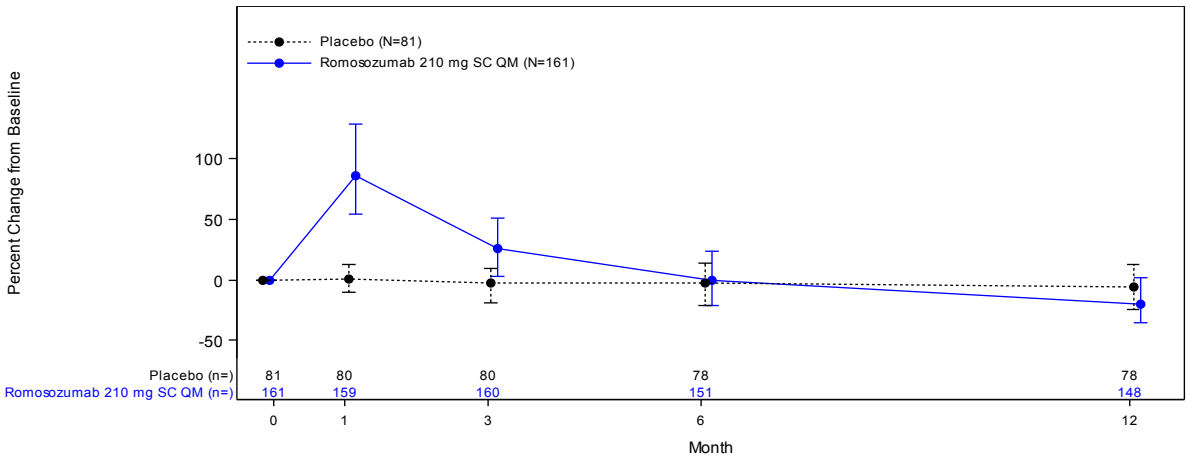
2.3.3　有効性の探索的評価項目

2.3.3.1　骨代謝マーカーの変化率

I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド

ロモソズマブ群では骨形成マーカーである P1NP の急激な増加が認められ、1 カ月目に最高値に達し、高値のまま推移し、6 カ月目にベースラインに近いレベルに戻った。1 カ月時点のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群 85.8%、プラセボ群 1.2%であった（P<0.0001）。6 カ月時点の変化率の中央値は、それぞれ-0.9%及び-2.5%であった（図 3）。

図 3　P1NP のベースラインからの来院ごとの変化率の推移：
（中央値及び四分位範囲）骨代謝マーカーの有効性解析対象集団、観察データ
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）



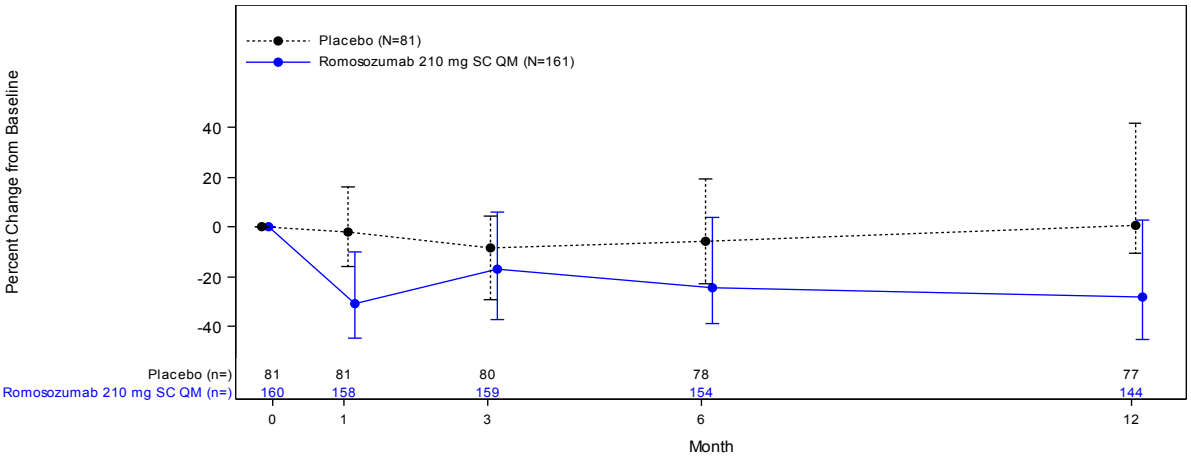
N = Number of subjects in the bone turnover marker efficacy analysis set
n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest
Vertical lines represent the first and third quartiles around the median

P1NP = procollagen type I N-propeptide; QM = every month; SC = subcutaneously
Source: CSR 20110174 Figure 14-4.4

血清中 C-テロペプチド

骨吸収マーカーである sCTX はロモソズマブ群では投与初期に減少が認められ、1 カ月目に最低値を示し、12 カ月目までプラセボ群を下回る値が継続した。ロモソズマブ群及びプラセボ群のベースラインからの変化率の中央値は、1 カ月時点ではそれぞれ-30.8%及び-1.7%（P<0.0001）、12 カ月時点ではそれぞれ-27.8%及び 0.7%であった（P<0.0001）（図 4）。

図 4　血清 CTX のベースラインからの来院ごとの変化率の推移：
（中央値及び四分位範囲）
骨代謝マーカーの有効性解析対象集団、観察データ
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）



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

CTX = Type I C-telopeptide; QM = every month; SC = subcutaneously
Source: CSR 20110174 Figure 14-4.5

2.3.3.2 骨生検サブスタディ

ロモソズマブ群の 11 例及びプラセボ群の 9 例は、12 回の治験薬の投与をすべて受けていた。全 20 例の骨生検を 12 カ月時点に実施し、20 の生検検体はすべて組織学的評価が可能であった。ロモソズマブ群の 11 例中 9 例（81.8%）及びプラセボ群の全 9 例（100.0%）では、組織学的形態計測が可能であった。組織学的評価が可能であった 12 カ月時点の全生検検体で、正常な層板骨及び正常な骨石灰化が認められた。類骨に関する定性的組織学的評価が可能であったロモソズマブ群の検体（11 例中 10 例、90.9%）のすべて及びプラセボ群の検体のすべてで、正常な類骨が認められた。いずれの被験者にも、骨軟化症、骨髄線維症、綿状骨又は臨床的に重大な骨髄異常のエビデンスは認められなかった。

18 例（ロモソズマブ群 9 例及びプラセボ群 9 例）で 12 カ月時点に組織学的形態計測を行った。全被験者で海綿骨又は皮質骨領域に少なくとも一重の標識面が認められた。二重標識面（骨形成が行われていることを示すエビデンス）は、ロモソズマブ群の 88.9%（9 例中 8 例）及びプラセボ群の 77.8%（9 例中 7 例）で海綿骨又は皮質骨領域に認められた。海綿骨領域では、12 カ月時点に、静的骨吸収パラメータである浸食面：骨面比及び破骨細胞面：骨面比にロモソズマブ群の被験者でプラセボ群に比べて低下が認められた。12 カ月時点における浸食面：骨面比の中央値はロモソズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 0.600 及び 1.890 であり（P=0.0192）、破骨細胞面：骨面比の中央値はそれぞれ 0.000 及び 0.050 であった（P=0.0120）。

2.4 薬物動態評価データ

SC 投与後のロモソズマブ濃度 - 時間データの要約統計量を表 10 に示した。骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を投与したときのロモソズマブの血清中トラフ濃度平均値（SD）は、1、3、6 及び 12 カ月時点でそれぞれ 6220（3180）、7920（4840）、7950（5170）及び 9030（5510）ng/mL であった。3 カ月までに定常状態に達すると考えられた。

表 10 骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回皮下投与したときのロモソズマブ濃度 - 時間データの要約統計量（ng/mL）（15 カ月時点での最終解析）

	210 mg SC QM Romosozumab				
Statistic	Day 1 Pre	Month 1 Pre	Month 3 Pre	Month 6 Pre	Month 12
N	160	152	142	128	124
Mean[a]	0.00	6220	7920	7950	9030
SD	0.00	3180	4840	5170	5510
Min	0.00	611	74.7	660	497
Median	0.00	5540	6920	6800	8080
Max	0.00	15700	25700	28000	28700
CV%	NR	51.1	61.1	65.0	61.0

CV = coefficient of variation; NR = Not reported; QM = every month; SC = subcutaneously; SD = standard deviation

[a] Arithmetic mean

Concentrations are presented in units of ng/mL. Data are presented to 3 significant figures, except for CV%, which is presented to 1 decimal place, and N, which is presented as an integer.

Source: [redacted]

ロモソズマブの血清中トラフ濃度は、15 カ月間に抗ロモソズマブ結合抗体が検出された被験者と検出されなかった被験者との間で同程度であった。

3 カ月間の追跡調査期間中に新たに抗ロモソズマブ結合抗体が産生された被験者はいなかった。12 カ月時点で抗ロモソズマブ結合抗体陽性であった 1 例の被験者で、15 カ月時点に中和抗体が検出された。中和抗体がロモソズマブの PK に及ぼす影響は例数が少ないために評価できなかったが、曝露量は、結合抗体及び中和抗体のいずれもが検出されなかった被験者の値と同程度と考えられた。

全体として、抗ロモソズマブ結合抗体はロモソズマブのトラフ濃度に影響を及ぼさないことが観察された。抗ロモソズマブ結合抗体又は中和抗体の存在は、ロモソズマブの有効性に影響を及ぼさないことが観察された。

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 カ月間に治験薬を 1 回以上投与されたロモソズマブ群の 163 例及びプラセボ群の 81 例であった（合計 244 例）。継続投与回数の中央値は両群ともに 12.0 回（範囲：1～12）であり、ロモソズマブ群では 82.2%、プラセボ群では 82.9%が 12 回の投与を受けた。

2.5.2 有害事象

2.5.2.1 有害事象の要約

12 カ月時点での主要解析で得た試験期間中に発現した有害事象（以下、特に断りのない限り有害事象とのみ記載）の要約を表 11 に示し、15 カ月時点での最終解析で得た要約を表 12 に示す。12 カ月時点での主要解析の全有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）18.1 版でコード化した。15 カ月時点での最終解析の全有害事象は、MedDRA19.0 版で規定した。MedDRA 18.1 版から 19.0 版への変更により、「反応性うつ病（reactive depression）」に関する 1 件の基本語に影響が生じた。12 カ月時点での解析では「うつ病」であったが、15 カ月時点での解析では「抑うつ気分を伴う適応障害」と規定された。

表 11　有害事象の発現率の要約（安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
All treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)
Serious adverse events	10 (12.3)	21 (12.9)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (1.2)	5 (3.1)
Fatal adverse events	1 (1.2)	1 (0.6)
Treatment-related adverse events	7 (8.6)	19 (11.7)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	2 (1.2)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QM = every month; SC = subcutaneously
Includes only treatment-emergent adverse events
Source: CSR 20110174 Table 14-6.1.1

表 12　有害事象の発現率の要約（安全性解析対象集団）
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）

	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
All treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)
Serious adverse events	10 (12.3)	23 (14.1)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (1.2)	5 (3.1)
Fatal adverse events	1 (1.2)	2 (1.2)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	7 (8.6)	19 (11.7)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	2 (1.2)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QM = every month; SC = subcutaneously
Includes only treatment-emergent adverse events
Source: Supplemental CSR 20110174 Table t14f-6.1.1

12 カ月間の試験期間に有害事象を発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群（75.5%）とプラセボ群（80.2%）で同程度であった。重篤な有害事象は、各投与群の被験者で同程度の割合で報告された（ロモソズマブ群 12.9%、プラセボ群 12.3%）。治験薬投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群及びプラセボ群被験者のそれぞれ 3.1%及び 1.2%で報告された。治験薬と関連性のある有害事象は、ロモソズマブ群では被験者の 11.7%、プラセボ群では 8.6%に報告された。死亡は、各投与群で 1 例ずつ認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。

3 カ月間の追跡調査期間（12～15 カ月）中、有害事象を発現した全被験者の割合に 12 カ月時点からの変化はなかった（事象数は増加したが、発現した被験者は同一の被験者であった）。新たに 5 件の重篤な有害事象が報告され、ロモソズマブ群の 3 例及びプラセボ群の 1 例での発現であった。新たに報告された重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連性がないと判断された。3 カ月間の追跡調査期間中に新たな死亡例は認められなかったが、試験開始から 1 年以内にロモソズマブ群の 1 例が死亡し、3 カ月間の追跡調査期間中に治験責任医師に報告された。この死亡は、治験責任医師

により治験薬と関連性がないと判断された。有害事象により治験薬を中止した被験者はいなかった。15 カ月時点における治験薬と関連性のある有害事象の発現率は、12 カ月時点と同じであった。

12 カ月間に両投与群で最も高頻度に報告された有害事象（基本語別）は鼻咽頭炎であった（ロモソズマブ群：21.5%、プラセボ群：27.2%）。ロモソズマブ群で高頻度（被験者の 5%以上）に報告された事象は背部痛（7.4%、プラセボ群：4.9%）、高血圧（7.4%、プラセボ群：6.2%）、頭痛（6.1%、プラセボ群：7.4%）及び便秘（5.5%、プラセボ群：1.2%）であった。プラセボ群で高頻度（被験者の 5%以上）に報告された事象は高血圧（6.2%、ロモソズマブ群：7.4%）、頭痛（7.4%、ロモソズマブ群：6.1%）、関節痛（8.6%、ロモソズマブ群：4.9%）、処置による疼痛（7.4%、ロモソズマブ群：4.9%）、筋痙縮（6.2%、ロモソズマブ群：1.8%）及び筋肉痛（6.2%、ロモソズマブ群：1.8%）であった。

15 カ月間に両投与群で最も高頻度に報告された有害事象は鼻咽頭炎であり、12 カ月時点と 15 カ月時点間で発現率に変化はなかった（ロモソズマブ群：21.5%、プラセボ群：27.2%）。ロモソズマブ群で 15 カ月間に高頻度（被験者の 5%以上）に報告された事象は背部痛（9.2%、プラセボ群：4.9%）、高血圧（8.6%、プラセボ群：6.2%）、関節痛（6.1%、プラセボ群：9.9%）、頭痛（6.1%、プラセボ群：7.4%）、便秘（5.5%、プラセボ群：1.2%）及び変形性関節症（5.5%、プラセボ群：2.5%）であった。プラセボ群で高頻度（被験者の 5%以上）に報告された事象は関節痛（9.9%、ロモソズマブ群：6.1%）、頭痛（7.4%、ロモソズマブ群：6.1%）、処置による疼痛（7.4%、ロモソズマブ群：4.9%）、高血圧（6.2%、ロモソズマブ群：8.6%）、筋痙縮（6.2%、ロモソズマブ群：1.8%）及び筋肉痛（6.2%、ロモソズマブ群：2.5%）であった。

2.5.2.2　全有害事象

12 カ月時点での主要解析及び 15 カ月時点での最終解析における器官別大分類及び基本語別の有害事象を、それぞれ表 13 及び表 14 に示す。

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)
感染症および寄生虫症	38 (46.9)	63 (38.7)
鼻咽頭炎	22 (27.2)	35 (21.5)
肺炎	0 (0.0)	5 (3.1)
上気道感染	4 (4.9)	5 (3.1)
咽頭炎	1 (1.2)	4 (2.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (1.8)
気管支炎	3 (3.7)	2 (1.2)
結膜炎	0 (0.0)	2 (1.2)
胃腸炎	2 (2.5)	2 (1.2)
気道感染	0 (0.0)	2 (1.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.2)
尿路感染	1 (1.2)	2 (1.2)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.6)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻炎	2 (2.5)	1 (0.6)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.6)
細菌性上気道感染	3 (3.7)	1 (0.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	1 (0.6)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.6)
異型肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	1 (1.2)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)
せつ	1 (1.2)	0 (0.0)
限局性感染	1 (1.2)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)
細菌性外耳炎	1 (1.2)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.2)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	2 (2.5)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (2.5)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	22 (27.2)	45 (27.6)
背部痛	4 (4.9)	12 (7.4)
関節痛	7 (8.6)	8 (4.9)
変形性関節症	1 (1.2)	8 (4.9)
四肢痛	2 (2.5)	6 (3.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	5 (3.1)
筋痙縮	5 (6.2)	3 (1.8)
筋肉痛	5 (6.2)	3 (1.8)
関節周囲炎	0 (0.0)	2 (1.2)
脊椎痛	1 (1.2)	2 (1.2)
弾発指	0 (0.0)	2 (1.2)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)
椎間板変性症	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢不快感	0 (0.0)	1 (0.6)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性骨炎	0 (0.0)	1 (0.6)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性脊椎症	2 (2.5)	1 (0.6)
関節炎	1 (1.2)	0 (0.0)
滑液包障害	1 (1.2)	0 (0.0)
胃腸障害	18 (22.2)	35 (21.5)
便秘	1 (1.2)	9 (5.5)
下痢	4 (4.9)	4 (2.5)
腹痛	1 (1.2)	3 (1.8)
上腹部痛	1 (1.2)	3 (1.8)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
齲歯	0 (0.0)	3 (1.8)
消化不良	3 (3.7)	3 (1.8)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (1.2)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	2 (1.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	2 (1.2)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.6)
おくび	0 (0.0)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)
腸管拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	1 (1.2)	1 (0.6)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.6)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.6)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.6)
腹部ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)
腹水	1 (1.2)	0 (0.0)
口唇炎	1 (1.2)	0 (0.0)
口唇症	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔動脈狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)
憩室	1 (1.2)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (1.2)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔内出血	1 (1.2)	0 (0.0)
弛緩歯	2 (2.5)	0 (0.0)
膵嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.2)	0 (0.0)
脆弱歯	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔動脈血栓	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	10 (12.3)	27 (16.6)
頭痛	6 (7.4)	10 (6.1)
浮動性めまい	1 (1.2)	5 (3.1)
錯感覚	0 (0.0)	2 (1.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	2 (1.2)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
失神	1 (1.2)	2 (1.2)
頚動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)
脳虚血	0 (0.0)	1 (0.6)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.6)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.6)
出血性卒中	0 (0.0)	1 (0.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.6)
第 3 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
第 4 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
多発ニューロパチー	1 (1.2)	1 (0.6)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)
第 6 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
アルツハイマー型認知症	1 (1.2)	0 (0.0)
てんかん	1 (1.2)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)
意識消失	1 (1.2)	0 (0.0)
神経根障害	1 (1.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.0)	19 (11.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	5 (3.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)
疲労	4 (4.9)	2 (1.2)
非心臓性胸痛	2 (2.5)	2 (1.2)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
埋込み部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	2 (2.5)	1 (0.6)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.6)
適用部位皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	2 (2.5)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
悪寒	1 (1.2)	0 (0.0)
死亡	1 (1.2)	0 (0.0)
不快感	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	17 (21.0)	19 (11.7)
処置による疼痛	6 (7.4)	8 (4.9)
転倒	2 (2.5)	5 (3.1)
裂傷	0 (0.0)	2 (1.2)
処置後血腫	1 (1.2)	2 (1.2)
術後貧血	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (0.6)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
処置後出血	1 (1.2)	1 (0.6)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.6)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.6)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.6)
胸椎骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物咬傷	1 (1.2)	0 (0.0)
挫傷	3 (3.7)	0 (0.0)
顔面損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
頭部損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
関節損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
肉離れ	1 (1.2)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (1.2)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	5 (6.2)	18 (11.0)
高血圧	5 (6.2)	12 (7.4)
血腫	0 (0.0)	3 (1.8)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	3 (1.8)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
大動脈瘤	1 (1.2)	0 (0.0)
大動脈拡張	1 (1.2)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.6)	14 (8.6)
咳嗽	1 (1.2)	5 (3.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	2 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	2 (1.2)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)
喘息	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸困難	1 (1.2)	1 (0.6)
肺気腫	1 (1.2)	1 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.6)
肺線維症	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)
気管支拡張症	1 (1.2)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.2)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)
鼻漏	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (11.1)	14 (8.6)
紅斑	0 (0.0)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.2)	2 (1.2)
日光角化症	0 (0.0)	1 (0.6)
水疱	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.6)
汗疹	1 (1.2)	1 (0.6)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.6)
全身性そう痒症	1 (1.2)	1 (0.6)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.6)
発疹	1 (1.2)	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)
湿疹	2 (2.5)	0 (0.0)
多汗症	1 (1.2)	0 (0.0)
酒さ	1 (1.2)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
尋常性白斑	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害	7 (8.6)	9 (5.5)
狭心症	0 (0.0)	2 (1.2)
心筋虚血	0 (0.0)	2 (1.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)
心房細動	1 (1.2)	1 (0.6)
心房粗動	1 (1.2)	1 (0.6)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.6)
心不全	0 (0.0)	1 (0.6)
慢性心不全	1 (1.2)	1 (0.6)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.6)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
左房拡張	0 (0.0)	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)
動悸	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.6)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.2)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓弁膜疾患	1 (1.2)	0 (0.0)
期外収縮	1 (1.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.7)	8 (4.9)
脂質異常症	0 (0.0)	2 (1.2)
高血糖	0 (0.0)	2 (1.2)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)
耐糖能障害	1 (1.2)	1 (0.6)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)
2 型糖尿病	1 (1.2)	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)
痛風	1 (1.2)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.5)	8 (4.9)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	5 (3.1)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.6)
乳頭障害	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)
乳房痛	2 (2.5)	0 (0.0)
乳房腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	3 (3.7)	7 (4.3)
白内障	1 (1.2)	2 (1.2)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼外反	0 (0.0)	1 (0.6)
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.6)
霧視	1 (1.2)	1 (0.6)
黄斑変性	1 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.2)	7 (4.3)
基底細胞癌	0 (0.0)	2 (1.2)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	2 (1.2)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.6)
中咽頭癌	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)
副腎の良性新生物	2 (2.5)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (2.5)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.5)	6 (3.7)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.6)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン D 増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0 (0.0)
心雑音	1 (1.2)	0 (0.0)
精神障害	2 (2.5)	6 (3.7)
うつ病	0 (0.0)	3 (1.8)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.6)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	1 (1.2)	1 (0.6)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.6)
感情障害	1 (1.2)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
腎および尿路障害	4 (4.9)	6 (3.7)
腎嚢胞	1 (1.2)	3 (1.8)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)
膀胱ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)
尿閉	1 (1.2)	1 (0.6)
排尿困難	1 (1.2)	0 (0.0)
腎症	1 (1.2)	0 (0.0)
腎動脈狭窄症	1 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (2.5)	5 (3.1)
家塵アレルギー	0 (0.0)	2 (1.2)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)
季節性アレルギー	2 (2.5)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	2 (1.2)
貧血	1 (1.2)	1 (0.6)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.2)	2 (1.2)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)
回転性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.6)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	4 (4.9)	1 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)
胆石症	2 (2.5)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	1 (1.2)	0 (0.0)
肝嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)
肝腫大	1 (1.2)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (1.2)	0 (0.0)
骨接合	1 (1.2)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product ;n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

[redacted]

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	65 (80.2)	123 (75.5)
感染症および寄生虫症	39 (48.1)	65 (39.9)
鼻咽頭炎	22 (27.2)	35 (21.5)
肺炎	0 (0.0)	6 (3.7)
上気道感染	4 (4.9)	5 (3.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	4 (2.5)
咽頭炎	1 (1.2)	4 (2.5)
気管支炎	3 (3.7)	3 (1.8)
胃腸炎	2 (2.5)	3 (1.8)
結膜炎	0 (0.0)	2 (1.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (1.2)
気道感染	0 (0.0)	2 (1.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.2)
尿路感染	2 (2.5)	2 (1.2)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.6)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻炎	2 (2.5)	1 (0.6)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.6)
細菌性上気道感染	3 (3.7)	1 (0.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	1 (0.6)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.6)
異型肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	1 (1.2)	0 (0.0)
真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
せつ	1 (1.2)	0 (0.0)
限局性感染	1 (1.2)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)
細菌性外耳炎	1 (1.2)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.2)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	2 (2.5)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (2.5)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	1 (1.2)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	24 (29.6)	50 (30.7)
背部痛	4 (4.9)	15 (9.2)
関節痛	8 (9.9)	10 (6.1)
変形性関節症	2 (2.5)	9 (5.5)
四肢痛	2 (2.5)	6 (3.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	5 (3.1)
筋肉痛	5 (6.2)	4 (2.5)
筋痙縮	5 (6.2)	3 (1.8)
椎間板変性症	0 (0.0)	2 (1.2)
関節周囲炎	0 (0.0)	2 (1.2)
脊椎痛	1 (1.2)	2 (1.2)
弾発指	0 (0.0)	2 (1.2)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢不快感	0 (0.0)	1 (0.6)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性骨炎	0 (0.0)	1 (0.6)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.6)
肋骨の変形	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性脊椎症	2 (2.5)	1 (0.6)
関節炎	1 (1.2)	0 (0.0)
滑液包障害	1 (1.2)	0 (0.0)
椎間板障害	1 (1.2)	0 (0.0)
胃腸障害	18 (22.2)	35 (21.5)
便秘	1 (1.2)	9 (5.5)
下痢	4 (4.9)	6 (3.7)
腹痛	1 (1.2)	3 (1.8)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
上腹部痛	1 (1.2)	3 (1.8)
齲歯	0 (0.0)	3 (1.8)
消化不良	3 (3.7)	3 (1.8)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (1.2)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	2 (1.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	2 (1.2)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.6)
おくび	0 (0.0)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)
痔核	0 (0.0)	1 (0.6)
腸管拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	1 (1.2)	1 (0.6)
嚥下痛	0 (0.0)	1 (0.6)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.6)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.6)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.6)
腹部ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)
腹水	1 (1.2)	0 (0.0)
口唇炎	1 (1.2)	0 (0.0)
口唇症	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔動脈狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)
憩室	1 (1.2)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (1.2)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔内出血	1 (1.2)	0 (0.0)
弛緩歯	2 (2.5)	0 (0.0)
腸間膜動脈狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)
膵嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.2)	0 (0.0)
脆弱歯	1 (1.2)	0 (0.0)
腹腔動脈血栓	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	10 (12.3)	28 (17.2)
頭痛	6 (7.4)	10 (6.1)
浮動性めまい	1 (1.2)	5 (3.1)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
錯感覚	0 (0.0)	2 (1.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	2 (1.2)
失神	1 (1.2)	2 (1.2)
頚動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)
脳虚血	0 (0.0)	1 (0.6)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.6)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.6)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.6)
出血性卒中	0 (0.0)	1 (0.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.6)
第 3 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
第 4 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
多発ニューロパチー	1 (1.2)	1 (0.6)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)
第 6 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
血管性脳症	0 (0.0)	1 (0.6)
アルツハイマー型認知症	1 (1.2)	0 (0.0)
てんかん	1 (1.2)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)
意識消失	1 (1.2)	0 (0.0)
片頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)
根症候群	1 (1.2)	0 (0.0)
神経根障害	1 (1.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.0)	23 (14.1)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	6 (3.7)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)
疲労	4 (4.9)	3 (1.8)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)
倦怠感	0 (0.0)	2 (1.2)
非心臓性胸痛	2 (2.5)	2 (1.2)
死亡	1 (1.2)	1 (0.6)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
埋込み部位血腫	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	2 (2.5)	1 (0.6)
適用部位皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	2 (2.5)	0 (0.0)
悪寒	1 (1.2)	0 (0.0)
不快感	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	5 (6.2)	21 (12.9)
高血圧	5 (6.2)	14 (8.6)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	4 (2.5)
血腫	0 (0.0)	3 (1.8)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
静脈瘤	1 (1.2)	1 (0.6)
大動脈瘤	1 (1.2)	0 (0.0)
大動脈拡張	1 (1.2)	0 (0.0)
鎖骨下動脈狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	17 (21.0)	20 (12.3)
処置による疼痛	6 (7.4)	8 (4.9)
転倒	2 (2.5)	6 (3.7)
裂傷	0 (0.0)	2 (1.2)
処置後血腫	1 (1.2)	2 (1.2)
術後貧血	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (0.6)
胸部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
処置後出血	1 (1.2)	1 (0.6)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.6)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.6)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
胸椎骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物咬傷	1 (1.2)	0 (0.0)
挫傷	3 (3.7)	0 (0.0)
顔面損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
大腿骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
頭部損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
関節損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
肉離れ	1 (1.2)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (1.2)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.9)	15 (9.2)
咳嗽	1 (1.2)	5 (3.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	2 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	2 (1.2)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)
喘息	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸困難	1 (1.2)	1 (0.6)
肺気腫	2 (2.5)	1 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.6)
肺線維症	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)
気管支拡張症	1 (1.2)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.2)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)
鼻漏	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (11.1)	14 (8.6)
紅斑	0 (0.0)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.2)	2 (1.2)
光線角化症	0 (0.0)	1 (0.6)
水疱	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.6)
汗疹	1 (1.2)	1 (0.6)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
全身性そう痒症	1 (1.2)	1 (0.6)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.6)
発疹	1 (1.2)	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)
湿疹	2 (2.5)	0 (0.0)
多汗症	1 (1.2)	0 (0.0)
酒さ	1 (1.2)	0 (0.0)
尋常性白斑	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害	8 (9.9)	10 (6.1)
狭心症	0 (0.0)	2 (1.2)
心筋虚血	0 (0.0)	2 (1.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)
冠動脈硬化症	1 (1.2)	1 (0.6)
心房細動	2 (2.5)	1 (0.6)
心房粗動	2 (2.5)	1 (0.6)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.6)
心不全	0 (0.0)	1 (0.6)
慢性心不全	1 (1.2)	1 (0.6)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.6)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
左房拡張	0 (0.0)	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)
動悸	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.6)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	1 (0.6)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓弁膜疾患	1 (1.2)	0 (0.0)
期外収縮	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	3 (3.7)	10 (6.1)
白内障	1 (1.2)	4 (2.5)
動脈硬化性網膜症	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼外反	0 (0.0)	1 (0.6)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.6)
緑内障	0 (0.0)	1 (0.6)
霧視	1 (1.2)	1 (0.6)
黄斑変性	1 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.5)	9 (5.5)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	6 (3.7)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.6)
乳頭障害	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)
乳房痛	2 (2.5)	0 (0.0)
乳房腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (4.9)	8 (4.9)
脂質異常症	0 (0.0)	2 (1.2)
高血糖	0 (0.0)	2 (1.2)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)
耐糖能障害	1 (1.2)	1 (0.6)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)
2 型糖尿病	1 (1.2)	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)
食欲減退	1 (1.2)	0 (0.0)
痛風	1 (1.2)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.2)	8 (4.9)
基底細胞癌	0 (0.0)	3 (1.8)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	2 (1.2)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.6)
中咽頭癌	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (0.6)
肺の良性新生物	1 (1.2)	0 (0.0)
副腎の良性新生物	2 (2.5)	0 (0.0)
腎臓の良性新生物	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	2 (2.5)	0 (0.0)
精神障害	2 (2.5)	8 (4.9)
抑うつ気分	0 (0.0)	2 (1.2)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
うつ病	0 (0.0)	2 (1.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.0)	1 (0.6)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	1 (1.2)	1 (0.6)
身体疾患による人格変化	0 (0.0)	1 (0.6)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.6)
感情障害	1 (1.2)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (4.9)	7 (4.3)
腎嚢胞	1 (1.2)	3 (1.8)
血尿	0 (0.0)	1 (0.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)
膀胱ポリープ	0 (0.0)	1 (0.6)
尿閉	1 (1.2)	1 (0.6)
排尿困難	1 (1.2)	0 (0.0)
腎症	1 (1.2)	0 (0.0)
腎動脈狭窄症	1 (1.2)	0 (0.0)
腎損傷	1 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.5)	6 (3.7)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.6)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン D 増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0 (0.0)
心雑音	1 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (2.5)	5 (3.1)
家塵アレルギー	0 (0.0)	2 (1.2)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)
季節性アレルギー	2 (2.5)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	2 (2.5)	2 (1.2)
貧血	2 (2.5)	1 (0.6)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.2)	2 (1.2)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)
回転性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)

Footnotes defined on last page of this table.

表 14　有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.6)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.6)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	4 (4.9)	1 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)
胆石症	2 (2.5)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	1 (1.2)	0 (0.0)
肝嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)
肝腫大	1 (1.2)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (1.2)	0 (0.0)
骨接合	1 (1.2)	0 (0.0)

Page 10 of 10

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event
Includes only treatment-emergent adverse events
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 19.0.

[redacted]

2.5.2.3　治験薬と関連性のある有害事象

12 カ月時点での主要解析において、治験薬と関連性のある有害事象はロモソズマブ群の 19 例（11.7%）及びプラセボ群の 7 例（8.6%）に報告された（表 15）。ロモソズマブ群で 2 例（1.2%）以上に報告された治験薬と関連性のある有害事象は、注射部位疼痛（2.5%、プラセボ群：0.0%）、注射部位紅斑（1.8%、プラセボ群：1.2%)及び頭痛（1.2%、プラセボ群：0.0%）であった。ロモソズマブ群で報告されたその他の治験薬と関連性のある有害事象は、1 例のみでの発現であった。プラセボ群で 2 例以上に報告された治験薬と関連性のある有害事象は、注射部位そう痒感のみであった（2.5%、ロモソズマブ群：0.6%）。

治験責任医師により治験薬と関連性があると判断され、治験薬の中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 2 例（1.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

表 15　治験薬と関連性のある有害事象の発現率（器官別大分類及び基本語別、安全性解析対象集団）（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events related to investigational product	7 (8.6)	19 (11.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.9)	10 (6.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (2.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)	3 (1.8)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	2 (2.5)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)
悪寒	1 (1.2)	0 (0.0)
疲労	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.2)	3 (1.8)
便秘	0 (0.0)	1 (0.6)
下痢	1 (1.2)	1 (0.6)
悪心	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	3 (1.8)
頭痛	0 (0.0)	2 (1.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	2 (2.5)	2 (1.2)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性鼻炎	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (0.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.6)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
全身性そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)
血腫	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event

Includes only treatment-emergent adverse events

System organ class and preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

[redacted]

15 カ月時点での最終解析において、ロモソズマブ群では新たに 1 例の治験薬と関連性のある有害事象が報告され、プラセボ群では新たな報告はなかった。なお、発現した被験者の割合に変化はなかった。発現した事象は、器官別大分類の内分泌障害に属する甲状腺腫であった。

2.5.2.4 有害事象による投与中止

12 カ月時点に、ロモソズマブ群の 5 例（3.1%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。心肺停止、抑うつ気分、浮動性めまい、頭痛、非心臓性胸痛及び変形性骨炎がいずれも 1 例（0.6%）ずつに報告され、頭痛及び非心臓性胸痛は同一の被験者での発現であった。浮動性めまい、頭痛及び非心臓性胸痛は、治験責任医師により治験薬と関連性があると判断された。

プラセボ群の 1 例では、死亡（報告語：突然死）により治験薬の投与が中止された。この死亡例は、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された（第 2.5.2.5 項）。

12 カ月以降 15 カ月時点までの間に、治験薬の投与中止に至った有害事象の追加はなかった。

2.5.2.5 死亡

12 カ月時点での主要解析において、2 例の死亡が報告された（各投与群に 1 例ずつ）。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、ロモソズマブ群に無作為割り付けされた 8[redacted] 歳の男性（人種：その他）であり、心肺停止により死亡した。この被験者は、関連のある病歴として、骨粗鬆症、変形性関節症、高血圧、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年までの喫煙に続発）、伏在静脈切除術及び良性前立腺肥大を有していた。被験者は、Day 317（直近の治験薬投与から 15 日後）に自宅で心肺停止（報告語：心肺停止）により死亡した。在宅介護ヘルパーにより蘇生が試みられたが回復しなかった。被験者は入院しておらず、それ以上の処置は行われなかった。死亡時の併用薬は、テオフィリン、フロセミド、オメプラゾール、エナラプリル、Seretide（フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩）、サルブタモール、イプラトロピウム臭化物、ビタミン D 及び Bio calcium（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）であった。
- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ群に無作為割り付けされた 8[redacted] 歳の白人男性であり、骨粗鬆症、骨軟骨症、白内障、慢性前立腺炎及び良性前立腺肥大症の病歴を有していた。この被験者は Day 287（直近の治験薬投与から 5 日後）に睡眠中に死亡した（報告語：突然死、原因不明）。被験者に死亡につながる症状はなかった。剖検は実施されなかった。死亡時の併用薬は ketorolac tromethamine（ケトロラクトロメタミン）、アセチルサリチル酸、カルシウム及びビタミン D3（コレカルシフェロール）であった。

12 カ月時点での主要解析のカットオフ日後に、新たに 1 例の死亡がロモソズマブ群で報告された。12 カ月間の投与期間後に治験責任医師に報告されたが、実際には、試験開始から 1 年以内に死亡していた。この死亡例は、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、8[redacted] 歳の白人男性であり、関連のある病歴として骨粗鬆症、心筋梗塞、左脚前枝ブロック、噴門括約筋機能不全、第 I 度房室ブロック、虚血性心疾患、ステージ III の本態性高血圧、心臓のアテローム性動脈硬化症、脳血管疾患、循環不全の脳症、ジストロ

フィー性の変性脊椎疾患及び骨軟骨症を有していた。喫煙歴はなかった。11 カ月目の来院時に、冠動脈狭窄の処置のために入院予定であることが被験者から治験責任医師に伝えられていた。この被験者は入院先で死亡し、死因として冠動脈狭窄及び虚血性心疾患が考えられた（報告語：死亡［死亡の原因として診断された事象は不明］）。死亡の前にも、心房粗動、冠動脈狭窄及び心筋虚血が重篤な有害事象として被験者に既に認められていた。入院時の詳細内容及び検査結果は得られておらず、剖検の実施有無は不明であった。併用薬はソタロール塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、一硝酸イソソルビド、ビタミン D 及びカルシウムであった。

2.5.2.6　重篤な有害事象

12 カ月時点での主要解析において、ロモソズマブ群では 21 例（12.9%）、プラセボ群では 10 例（12.3%）に重篤な有害事象が報告された。高頻度に報告された有害事象は心筋虚血及び肺炎であり、いずれの事象もロモソズマブ群の 2 例（1.2%）で報告され、プラセボ群での報告は 0 例（0.0%）であった。いずれの投与群でも、2 例以上に報告された重篤な有害事象はこれら以外にはなかった。治験薬と関連性のある重篤な有害事象は、いずれの投与群でも報告されなかった。

15 カ月時点での最終解析において、ロモソズマブ群の 3 例及びプラセボ群の 1 例の被験者で新たに 5 件の重篤な有害事象が報告され、重篤な有害事象が報告された被験者の総数はロモソズマブ群 23 例（14.1%）、プラセボ群 10 例（12.3%）となった。新たに報告された重篤な有害事象で、治験薬と関連性があると判断された事象はなかった。

2.5.2.7　注目すべき有害事象

12 カ月時点での主要解析における注目すべき有害事象の要約を表 16 に示す。過敏症、変形性関節症及び悪性疾患に関連のある有害事象を発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群とプラセボ群との間で同程度であった。

過敏症と潜在的に関連性がある有害事象は、ロモソズマブ群では 8 例（4.9%）、プラセボ群では 4 例（4.9%）で報告された。ロモソズマブ群では、アレルギー性咽頭炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性皮膚炎、薬物過敏症、眼のアレルギー、注射部位過敏反応、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹様が、各 1 例（0.6%）で報告された。プラセボ群では、これらの事象はいずれも報告されなかった（0%）。眼のアレルギー及び発疹は同じ被験者で報告された。発疹はロモソズマブ群の 1 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（1.2%）に認められた。プラセボ群では、湿疹が 2 例（2.5%）で報告され、発疹及び適用部位皮膚炎が各 1 例（1.2%）で報告された。過敏症と潜在的に関連性がある事象で、重篤と判断された事象はいずれの投与群にもなかった。

変形性関節症は、ロモソズマブ群では 8 例（4.9%）、プラセボ群では 4 例（4.9%）で有害事象として報告された。ロモソズマブ群の 1 件（0.6%）は重篤と判断された。8[redacted] 歳の白人男性で、Day 270（直近のロモソズマブ投与から 20 日後）に左側股関節にグレード 3 の関節症が認められた。関節鏡を用いた待機的手術により Day 279 に回復し、治験責任医師は治験薬と関連性がないと判断した。ロモソズマブに対してとられた措置はなかった。プラセボ群では、関節炎も 1 例（1.2%、ロモソズマブ群：0 例）で報告された。いずれも重篤ではないと判断された。

悪性疾患はロモソズマブ群では 3 例（1.8%）、プラセボ群では 2 例（2.5%）で報告された。ロモソズマブ群の事象は、2 例（1.2%）が基底細胞癌、1 例（0.6%）が中咽頭癌であった。ロモソズマブ群の基底細胞癌の 1 例（0.6%）は重篤であると判断された。本事象は回復したと報告されており、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。皮膚の扁平上皮癌はプラセボ群の 2 例（2.5%、ロモソズマブ群：0 例）で有害事象として報告された。いずれも重篤ではないと判断された。

注射部位反応と関連のある有害事象はロモソズマブ群では 9 例（5.5%）、プラセボ群では 3 例（3.7%）で報告された。ロモソズマブ群で 2 例以上に報告された注射部位反応（基本語別）は、注射部位疼痛（4 例［2.5%］、プラセボ群：0 例）及び注射部位紅斑（3 例［1.8%］、プラセボ群：1 例［1.2%］）であった。プラセボ群では、注射部位そう痒感が 2 例（2.5%、ロモソズマブ群：1 例［0.6%］）で報告された。注射部位紅斑、血腫及び腫脹は、プラセボ群ではそれぞれ 1 例（1.2%）ずつ報告され、ロモソズマブ群ではそれぞれ 3 例（1.8%）、0 例及び 0 例で報告された。報告された注射部位反応はすべて、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 又は 2 であり、いずれも重篤と判定されなかった。

低カルシウム血症、過骨症、顎骨壊死又は非定型大腿骨骨折と関連がある有害事象はなかった。

表 16　注目すべき有害事象の発現率の要約-安全性解析対象集団
（20110174 試験、12 カ月時点での主要解析）

Event of Interest	Placebo (N = 81) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 163) n (%)
Hypocalcemia		
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reactions		
Adverse events	3 (3.7)	9 (5.5)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events potentially related to hypersensitivity		
Adverse events	4 (4.9)	8 (4.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperostosis		
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoarthritis		
Adverse events	4 (4.9)	8 (4.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.6)
Malignant or unspecified tumours		
Adverse events	2 (2.5)	3 (1.8)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.6)
Adjudicated positive osteonecrosis of the jaw		
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjudicated positive atypical femoral fracture		
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event; QM = every month; SC = subcutaneously

Includes only treatment-emergent adverse events. Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using MedDRA version 18.1.

Source: CSR 20110174 Table 14-6.6.1

3 カ月間の追跡期間（12～15 カ月）に、低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症、顎骨壊死と判定された事象又は非定型大腿骨骨折と判定された事象の報告はなかった。変形性関節症が、各投与群で新たに 1 例ずつ報告された。いずれも重篤ではないと判断された。15 カ月間の試験期間中に変形性関節症を発現した全被験者の割合は、ロモソズマブ群では 9 例（5.5%）、プラセボ群では 5 例（6.2%）であった。

このほかに追跡調査期間中の新たな事象として、1 例の基底細胞癌（報告語：左頬部基底細胞癌）がロモソズマブ群で報告され、重篤と判断された。グレード 3 の本事象は回復が報告されており、治験責任医師は治験薬と関連性がないと判断した。15 カ月間の試験期間に悪性又は詳細不明の腫瘍を発現した被験者は、ロモソズマブ群 4 例（2.5%）及びプラセボ群 2 例（2.5%）であった。

さらに、ロモソズマブ群の 1 例で過敏症と潜在的に関連性のある有害事象が 2 件報告された。この被験者は、直近の治験薬投与から 75 日後に接触性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎を発現した。両事象は非重篤で、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。この被験者では、それまでにも Day 46～180 に非重篤のアレルギー性鼻炎が認められており、治験薬と関連性がないと判断されていた。したがって、これらの事象により、12 カ月時点において報告された過敏症と潜在的に関連性のある有害事象を発現した全被験者の割合は上昇しなかった（ロモソズマブ群：4.9%、プラセボ群：4.9%）。

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、治験責任医師によって心血管性の病因である可能性があると判断されたすべての死亡及び重篤な有害事象は、判定のために独立判定委員会に提出された。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。本治験の目的のため、カテゴリー不明の死亡はいずれも心血管性であるとした。

12 カ月時点での主要解析において、心血管死と判定された被験者の割合は、投与群間で同程度であった（ロモソズマブ群 1 例［0.6%］及びプラセボ群 1 例［1.2%］）。いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。重篤な心血管性有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群では 4.9%（8 例）、プラセボ群では 2.5%（2 例）であった。ロモソズマブ群で発現した事象は、心臓の虚血性事象、脳血管事象（それぞれ 3 例［1.8%］）、死亡及び心不全（それぞれ 1 例［0.6%］）であった。プラセボ群の事象は、脳血管事象及び死亡（それぞれ 1 例［1.2%］）であった。いずれの投与群でも、重篤な心血管性有害事象と判定された事象で治験責任医師により治験薬と関連性があると判断されたものはなかった。心血管性事象と判定された事象を発現したロモソズマブ群の被験者はすべて、ベースライン時に心血管系のリスク因子を有していた。

3 カ月間の追跡調査期間（12～15 カ月目）中に、重篤な心血管性有害事象と判定された事象の新たな報告はなかった。

心血管死と判定された事象には、心血管性と判定された死亡及び心血管性であるか不明と分類された死亡を含めた。15 カ月間の試験期間中に心血管死と判定された全被験者は、ロモソズマブ群で

は 2 例（1.2%）、プラセボ群では 1 例（1.2%）であった。治験責任医師により治験薬と関連性があると判断された事象はなかった。

3 カ月間の追跡調査期間（12～15 カ月目）中に、新たに 1 例の心血管死と判定された事象（試験開始から 1 年以内に発生したもの）がロモソズマブ群で報告された（被験者番号 [redacted]、報告語：死亡［死亡の原因として診断された事象は不明］）。この被験者は冠動脈狭窄のために入院中に死亡しており、詳細は第 2.5.2.5 項に記載した。この死亡例は、治験責任医師により治験薬と関連性がないと判断された。

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、並びにインタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）及びアルカリフォスファターゼの増加が認められた。ロモソズマブ群ではリンの軽度減少も認められ、12 カ月時点でベースラインを下回ったままであった。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 抗ロモソズマブ結合抗体及び抗ロモソズマブ中和抗体の発現率

ロモソズマブを投与され試験中の検査結果が得られた 161 例のうち、ベースライン後のいずれかの来院時に抗ロモソズマブ抗体が検出された割合は、結合抗体が 18.0%、中和抗体が 0.0%であった。1 カ月時点において抗ロモソズマブ結合抗体を有した被験者はいなかった。3、6 及び 12 カ月時点には、被験者のそれぞれ 4.4%、16.9%及び 13.2%で抗ロモソズマブ結合抗体が産生されていた。

12 カ月間に抗ロモソズマブ結合抗体が検出された被験者と検出されなかった被験者との間でロモソズマブの血清中トラフ濃度を比較したところ、差は 20%未満であった。

ロモソズマブを投与された被験者を抗ロモソズマブ結合抗体が産生された被験者と抗ロモソズマブ抗体が検出されなかった被験者に分け、有効性に対する抗ロモソズマブ抗体の影響について比較した。6 カ月時点の腰椎 BMD の平均変化率は、抗体陰性被験者及び抗ロモソズマブ結合抗体陽性被験者でそれぞれ 9.0%及び 9.4%であった。12 カ月時点では、それぞれ 12.6%及び 12.8%であった。大腿骨近位部及び大腿骨頸部におけるベースラインからの平均変化率でも、腰椎と一貫する結果が示された。12 カ月目までのいずれの時点にも、抗ロモソズマブ中和抗体が検出された被験者はいなかった。

過敏症及び注射部位反応と関連のある有害事象を発現した被験者の割合はいずれも、抗ロモソズマブ結合抗体を有する被験者と有さない被験者との間で同程度であった。

3 カ月間の追跡調査期間中に、抗ロモソズマブ結合抗体が産生された新たな被験者はいなかった。抗ロモソズマブ結合抗体が既に陽性であった被験者 1 例で、中和抗体が検出された。この被験者は、ベースライン及び 1、3 カ月時点には結合抗体陰性であったが、結合抗体が産生され、6、12 及び 15 カ月時点（Day 454）とその 3 カ月後（Day 560 の追跡調査）の検査結果が陽性であった。本例の中和抗体の検査結果は、ベースライン及び 1、3 カ月時点のものはなく、6 及び 12 カ月時点の結果は陰性であり、15 カ月時点（Day 454）及びその 3 カ月後（Day 560）の結果が陽性であった。ロモ

ソズマブを投与された被験者 163 例のうち、15 カ月間の試験期間のいずれかのベースライン後来院時に抗ロモソズマブ抗体が検出された割合は、結合抗体が 17.3%（162 例中 28 例）、中和抗体が 0.6%（162 例中 1 例）であった。抗ロモソズマブ結合抗体陽性を示した 28 例中の 17 例（60.7%）は一過性と判定された（すなわち、15 カ月間の試験期間の最後の検査時点には陰性であった）。

3. 結論

有効性

- ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与により、12 カ月時点の腰椎 BMD にプラセボと比較して増加が認められた。
  - ロモソズマブを投与された被験者における 12 カ月時点のベースラインからの平均腰椎 BMD 増加率は 12.1%（LS 平均、プラセボ群：1.2%）であり、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（P<0.0001）。
- ロモソズマブ 210 mg SC QM 投与により、6 及び 12 カ月時点における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD にプラセボと比較して有意な増加が認められた。
  - 副次評価項目である 12 カ月時点の大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースラインからの平均 BMD 変化率について、ロモソズマブを投与された被験者における 12 カ月時点のベースラインからの大腿骨近位部 BMD 増加率は 2.5%（LS 平均、プラセボ群：-0.5%）であり、大腿骨頸部では 2.2%（LS 平均、プラセボ群：-0.2%）であった。両部位で、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（補正済み P<0.0001）。
  - ロモソズマブを投与された被験者における 6 カ月時点のベースラインからの平均腰椎 BMD 増加率は 9.0%（LS 平均、プラセボ群：0.3%）であり、群間に統計学的に有意な差が認められた（補正済み P<0.0001）。ロモソズマブ群の 6 カ月時点におけるベースラインからの平均大腿骨近位部 BMD 増加率は 1.6%（LS 平均、プラセボ群：0.2%）であり、大腿骨頸部では 1.2%（プラセボ群：0.0%）であった。両部位で、ロモソズマブがプラセボよりも統計学的に有意に高かった（大腿骨近位部の補正済み P<0.0001、大腿骨頸部の補正済み P<0.0033）。
- ロモソズマブ群では、骨形成マーカーである P1NP の急激な増加がみられ、1 カ月目に最高値に達し、高値のまま推移し、6 カ月目にベースラインに近いレベルに戻った。1 カ月時点のベースラインからの変化率の中央値は、ロモソズマブ群 85.8%、プラセボ群 1.2%であった（P<0.0001）。6 カ月時点では、変化率中央値はそれぞれ-0.9%及び-2.5%であった。
  ロモソズマブ群では、骨吸収マーカーである sCTX の減少が初期に認められ、1 カ月目に底値に至り、12 カ月目までプラセボ群を下回るレベルが継続した。ロモソズマブ群及びプラセボ群のベースラインからの変化率の中央値は、1 カ月時点にはそれぞれ-30.8%及び-1.7%（P<0.0001）、12 カ月時点にはそれぞれ-27.8%及び 0.7%（P<0.0001）であった。

骨生検サブスタディ

- 12 カ月時点の評価可能なすべての生検検体で、正常な層板骨及び正常な骨石灰化が認められ、評価可能なすべての生検検体で正常な類骨が認められた。骨軟化症、骨髄線維症、綿状骨又は臨床的に重大な骨髄異常のエビデンスは認められなかった。二重標識面（骨形成が行われてい

ることを示すエビデンス）は、組織学的形態計測が可能であった検体のほぼすべてにおいて海綿骨又は皮質骨領域に認められた。12 カ月時点に、ロモソズマブ群の被験者に静的骨吸収パラメータである浸食面：骨面比及び破骨細胞面：骨面比に有意な低下が認められた。

薬物動態

- 骨粗鬆症男性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与したとき、3 カ月時点までに定常状態に達した。抗ロモソズマブ結合抗体が検出された被験者と検出されなかった被験者との間でロモソズマブ曝露量は同程度であった（差は 20%未満）。

免疫原性

- 12 カ月間に、抗ロモソズマブ結合抗体は被験者の 18.0%で産生され、抗ロモソズマブ中和抗体が産生された被験者はいなかった。抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性、PK 及び安全性に影響を及ぼさないことが観察された。
- 3 カ月間の追跡調査期間に、抗ロモソズマブ結合抗体が産生された新たな被験者はいなかった。12 カ月時点に抗ロモソズマブ結合抗体が検出された 1 例で、15 カ月時点で中和抗体が検出された。抗ロモソズマブ抗体はロモソズマブの有効性、PK 及び安全性に影響を及ぼさないことが観察された。

安全性

- 骨粗鬆症男性に対する 12 カ月間のロモソズマブ 210 mg SC QM 投与の忍容性は良好であった。12 カ月間の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、ロモソズマブ群とプラセボ群との間で同程度であった。治験薬と関連性のある有害事象の発現率は、ロモソズマブ群でわずかに高く、主に注射部位反応によるものであった。
- 12 カ月間に報告された注目すべき有害事象では、過敏症、変形性関節症及び悪性疾患と関連のある有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった。注射部位反応はロモソズマブ群では 5.5%、プラセボ群では 3.7%の被験者で報告された。
- 心血管性有害事象と判定された重篤な有害事象はロモソズマブ群で 8 例（4.9%）、プラセボ群で 2 例（2.5%）に認められた。治験責任医師により治験薬と関連性があると判断された事象はなかった。心血管死と判定された事象はロモソズマブ群で 1 例（0.6%）、プラセボ群で 1 例（1.2%）に認められた。有害事象として、低カルシウム血症、過骨症、顎骨壊死と判定された事象又は非定型大腿骨骨折と判定された事象の報告はなかった。
- ロモソズマブ投与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、並びに iPTH 及びアルカリフォスファターゼの増加が認められた。ロモソズマブ群では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。
- 3 カ月間の追跡調査期間（12～15 カ月目）に有害事象を発現した全被験者の割合に上昇はみられず、重篤な有害事象の発現率にはわずかな上昇があった。ロモソズマブ群で 1 例の原因不明の死亡（試験開始から 1 年以内に発生したもの）が死亡から 3 カ月後（追跡調査期間中）に治験責任医師に報告され、治験薬と関連性がないと判断された。
- 注目すべき有害事象では、3 カ月間の追跡調査期間に低カルシウム血症、注射部位反応、過骨症、顎骨壊死と判定された事象又は非定型大腿骨骨折と判定された事象の報告はなかった。追

跡期間中に報告された新たな注目すべき有害事象は、試験開始から 12 カ月目までに報告された事象と同様であった。治験責任医師により治験薬と関連性があると判断された事象はなかった。

- 3 カ月間の追跡調査期間中、安全性の懸念は示唆されなかった。

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表 17 に要約する。この表には、追跡調査期間終了までの 15 カ月間に発現した事象が含まれている。

表 17　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
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）

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
1	[redacted]	頚動脈狭窄		Y	
		脳虚血		Y	
		抑うつ気分		Y	Y
2		うつ病		Y	
		医療機器関連感染		Y	
		医療機器関連感染		Y	
		肺炎		Y	
		硬膜下血腫		Y	
3		肺気腫		Y	
		細菌性肺炎		Y	
4		裂傷		Y	
		肺炎		Y	
		肺炎		Y	
		肋骨骨折		Y	
5		変形性骨炎			Y
6		非心臓性胸痛		Y	
7		胃食道逆流性疾患		Y	
8		心房細動		Y	
		心房粗動		Y	
		てんかん		Y	
8		ラクナ梗塞		Y	
9		非心臓性胸痛		Y	
10		大腿骨骨折		Y	
		上腕骨骨折		Y	
11		穿孔性虫垂炎		Y	
12		胸椎骨折		Y	
13		異型肺炎		Y	
		アルツハイマー型認知症		Y	
14		頭痛			Y
		非心臓性胸痛			Y
		非心臓性胸痛			Y
15		心臓弁膜疾患		Y	
16		胆嚢炎		Y	
17		ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群		Y	
18		術後貧血		Y	
		変形性関節症		Y	
19		不安定狭心症		Y	

IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Coded using MedDRA version 19.0.

[redacted]

表 17　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
（20110174 試験、15 カ月時点での最終解析）（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
20	[redacted]	虫垂炎		Y	
21		大腸菌性敗血症		Y	
22		上腹部痛		Y	
23		基底細胞癌		Y	
24		心不全		Y	
25		頚動脈硬化症		Y	
		脳血管発作		Y	
26		良性前立腺肥大症		Y	
		尿路感染		Y	
27		埋込み部位血腫		Y	
		心筋虚血		Y	
28		死亡	Y	Y	Y
29		上肢骨折		Y	
30		血管性脳症		Y	
31		心房粗動		Y	
		冠動脈狭窄		Y	
		死亡	Y	Y	
		心筋虚血		Y	
32		浮動性めまい			Y
33		中咽頭癌		Y	
34		出血性卒中		Y	
35		心肺停止	Y	Y	Y
36		腹痛		Y	
		慢性閉塞性肺疾患		Y	
		慢性閉塞性肺疾患		Y	
		腹腔内出血		Y	
		失神		Y	

Page 2 of 2

IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Coded using MedDRA version 19.0.

[redacted]

4.2　死亡及び重篤な有害事象の叙述

すべての死亡及び重篤な有害事象の叙述は 20110174 試験の CSR の第 14.6.2 項に示す。死亡の叙述については第 2.5.2.5 項に記載した。

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。

被験者番号：[redacted]
投与群：プラセボ群
有害事象名：心臓弁膜疾患
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳アジア人男性で、20110174 試験に参加した。既往歴は、高血圧（ 前年* ）、心臓弁疾患（2年前*）、季節性アレルギー（2年前*）、白内障（6年前*）、網膜静脈閉塞（6年前*）、狭心症（10年前*）、肺結核（12年前*）、背痛（14年前*）、肺炎（14年前*）、脊椎骨折（14年前*）、中耳炎（日付不明）であった。

被験者は、20[redacted] 年 10 月 15 日（Day 1）に治験薬（IP）の初回投与を受けた。 翌年* 5 月 1 日（199 日目）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の心臓弁疾患（心臓弁膜症の悪化）を発現。「入院また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。発現時、被験者はプラセボを投与されていた。この重篤な有害事象は治験薬の初回投与後 198 日に発現したものである。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なかった。心臓弁疾患発現 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、ベニジピン塩酸塩、フマル酸ビソプロロール、カルシウム、ファモチジン、フロセミド、硝酸イソソルビド、カリジノゲナーゼ、ニコランジル、テプレノン、ビタミン D であった。

ベースラインでの検査値異常は、インタクト副甲状腺ホルモン 9.44 pmol/L（基準範囲 1.48～7.63 pmol/L）が高値、血小板数 127 x 10^9/L（基準範囲 130～394 x 10^9/L）が低値であった。発現時以前で直近（ 同年* 4 月 14 日、Day 182）の検査値は、ベースラインと比較して血小板数 130 x 10^9/L（基準範囲 130～394 x 10^9/L、ベースライン値 低値）と正常値であった。発現後の直近の検査結果は、ベースラインと同様であった。

発現前の治験薬最終投与日は 翌年* 4 月 14 日で、治験薬の用量変更はなかった。治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。 翌年* 7 月 8 日（Day 267）、本事象は回復（消失）した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者番号；[redacted]
投与群；ロモソズマブ 210 mg 群
有害事象名：胆嚢炎
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

被験者 [redacted] は、8[redacted] 歳アジア人男性で 20110174 試験に参加した。病歴は、帯状疱疹（ 同年* ）、脊椎骨折（ 同年* ）、白内障（3年前*）、緑内障（3年前*）、高血圧（5年前*）、脂質異常症（6年前*）、胃切除（6年前*）、胃癌（6年前*）、筋骨格硬直（7年前*）、心房細動（10年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 13 日（Day 1）に治験薬（IP）の初回投与を受けた。 翌年* 7 月 2 日（Day 232）に重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 の胆嚢炎（胆石症）を発現した。「入院また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。被験者は、発現時に AMG 785 を投与されていた。治験薬の初回投与後 231 日目にこの重篤な有害事象を発現した。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。胆嚢炎発現 3 日前から発現時までに使用された併用薬は、微生物性止瀉薬、アトルバスタチンカルシウム、ブリモニジン酒石酸塩、カルシウム、塩化カリウム/ナトリウムを含む炭水化物、カルベジロール、ファモチジン、ヒアルロン酸ナトリウム、イルベサルタン、ロキソプロフェンナトリウム、ミノフィット、リバーロキサバン、タフルプロスト、ビタメジン静注用、ビタミン D であった。

ベースラインの検査値異常は、グルコース 5.7 mmol/L（基準範囲 3.9～5.6 mmol/L）、マグネシウム 0.91 mmol/L（基準範囲 0.62～0.82 mmol/L）と高値であった。発現時以前で直近の検査結果（ 翌年* 5 月 12 日、Day 181）は、ベースラインと比較してインタクト副甲状腺ホルモン 8 pmol/L（基準範囲 1.48～7.63 pmol/L）が高値であった。発現後の直近の検査結果（ 翌年* 11 月 6 日、Day 359）は、ベースラインと比較してアラニンアミノトランスフェラーゼ 37 U/L（基準範囲 6～35 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 37 U/L（基準範囲 11～36 U/L）、インタクト副甲状腺ホルモン 8.18 pmol/L（基準範囲 1.48～7.63 pmol/L）が高値で、グルコース 5.4 mmol/L（基準範囲 3.9～5.6 mmol/L、ベースライン値 高値）は正常値であった。

発現前の治験薬最終投与日は 翌年* 6 月 12 日で、治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。 翌年* 8 月 4 日（Day 265）に本事象は回復（消失）した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者番号；[redacted]
投与群；ロモソズマブ 210 mg 群
有害事象名：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群
死亡 OR 重篤な有害事象：重篤な有害事象

被験者 [redacted] は 6[redacted] 歳アジア人男性で、20110174 試験に参加した。病歴は、骨挫傷（同年*）、脊椎骨折（同年*）、挫傷（前年*）、緑内障（2年前*）、椎間関節症候群（3年前*）、血腫（3年前*）、挫傷（4年前*）、肋骨骨折（6年前*）、季節性アレルギー（35年前*）であった。

被験者は、20[redacted] 年 11 月 15 日（Day 1）に治験薬（IP）の初回投与を受けた。 翌年* 8 月 24 日（Day 283）、重篤な有害事象（SAE）と考えられるグレード 3 のウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群を発現。「入院または入院期間の延長が必要となるもの」であったことから、重篤な有害事象と判断された。被験者は、発現時に AMG 785 が投与されていた。治験薬の初回投与後 282 日目にこの重篤な有害事象を発現した。本事象の治療として、フレカイニド酢酸塩、リバーロキサバン、ベラパミル塩酸塩が投与された。

本事象発現前後 7 日間に他の有害事象はなかった。ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の発現時ならびに発現 3 日目までに使用した併用薬は、カルシウム、フレカイニド酢酸塩、ランソプラゾール、ラタノプロスト、ロキソプロフェン ナトリウム、リバーロキサバン、ベラパミル塩酸塩、ビタミン D であった。

ベースラインの検査結果で異常は認められなかった。発現以前の直近の検査結果（ 翌年* 5 月 9 日、Day 176）は、ベースラインと比較して白血球数 3.44 x 10^9/L（基準範囲 3.8～10.7 x 10^9/L）、好中球数 1.88 x 10^9/L（基準範囲 1.96～7.23 x 10^9/L）は低値であった。発現後の直近の検査結果（ 翌年* 11 月 14 日、Day 365）では、ベースラインと比較して白血球数 3.43 x 10^9/L（基準範囲 3.8～10.7 x 10^9/L）は低値であった。

発現前の治験薬の最終投与日は 翌年* 8 月 10 日で、治験薬の用量変更はなかった。治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。 翌年* 10 月 9 日（Day 329）、本事象は回復（消失）した。

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。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210 mg 群
有害事象名：死亡
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

被験者 [redacted] は 20110174 試験に参加した 8[redacted] 歳の白人男性であった。
既往歴は、第一度房室ブロック（ 前年* ）、慢性胃炎（ 前年* ）、胃食道逆流性疾患（ 前年* ）、胃食道括約筋機能不全（ 前年* ）、ヘルニア（ 前年* ）、左脚ブロック（2年前*）、脳血管障害（4年前*）、骨端症（4年前*）、変形性脊椎症（4年前*）、血管性脳症（4年前*）、冠動脈硬化症（6年前*）、本態性高血圧症（6年前*）、心筋虚血（6年前*）、及び心筋梗塞（7年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 1 月 19 日（1 日目）に治験薬（IP）の初回投与を受けた。 翌年* 1 月（日付不明）に死亡に至り、[死亡（死に至る事象の診断名は不明）]グレード 5 の重篤な有害事象（SAE）とみなされた。
この事象が重篤と考えられた理由は、死亡に至り、治療のための入院または入院期間の延長が必要であった生命を脅かす事象であったためである。被験者は事象の発現時に、ロモソズマブの投与を受けていた。
事象発現前後 7 日間には、他の有害事象は報告されていない。
死亡発現時及び発現 3 日前からの併用薬は、アトルバスタチンカルシウム、カルシウム、一硝酸イソソルビド、ソタロール塩酸塩、及びビタミン 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。グルコース高値［5.7 mmol/L、基準範囲＝（3.9～5.6）］。治験参加期間中、事象発現日以前の直近（ 翌年* 1 月 14 日、Day 361）の臨床検査では、ベースラインから変化した検査値はなかった。

事象発現前の治験薬の最終投与は 同年* 12 月 14 日であり、治験薬投与に関して変更はなかった。治験責任医師は本事象と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。

被験者番号：[redacted]
投与群：ロモソズマブ 210 mg 群
有害事象名：心肺停止
死亡 OR 重篤な有害事象：死亡

被験者 [redacted] は、治験 20110174 に参加していた 8[redacted] 歳の男性であった。
既往歴は、骨粗鬆症（ 同年* ）、高血圧（2年前*）、前腕骨折（4年前*）、慢性閉塞性肺疾患（10年前*）、変形性関節症（10年前*）、静脈切除術（34年前*）、静脈瘤（34年前*）、鼠径部ヘルニア修復（39年前*）、及び良性前立腺肥大症（40年前*）であった。
被験者は、20[redacted] 年 12 月 11 日（Day 1）に治験薬（IP）の初回投与を受けた。 翌年* 10 月 23 日（Day 317）にグレード 5 の心肺停止を発現し、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、被験者が死亡したためである。被験者は事象の発現時に、ロモソズマブの投与を受けていた。この SAE はすべての治験薬の初回投与後 316 日後に生じた。
事象発現前後 7 日間には、他の有害事象は報告されていない。
心肺停止発現時及び発現 3 日前からの併用薬は、カルシウム、エナラプリル、フロセミド、イプラトロピウム臭化物、オメプラゾール、サルブタモール、セレタイド、テオフィリン、及びビタミン 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。グルコース高値［6.4 mmol/L、基準範囲＝（3.9～5.6）］、白血球増加［13.47 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）］、リンパ球／白血球比の低下［7.9%、基準範囲＝（15.4～48.5）］、好中球高値［11.64 10^9/L、基準範囲＝（1.96～7.23）］、及び好中球／白血球比の高値［86.4%、基準範囲＝（40.5～75）］。試験参加期間中、事象発現日以前の直近（ 翌年* 6 月 5 日、Day 177）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。アルカリホスファターゼ上昇［127 U/L、基準範囲＝（35～125）］、マグネシウム上昇［0.86 mmol/L、基準範囲＝（0.62～0.82）］、副甲状腺ホルモン上昇、インタクト［13.89 mmol/L、基準範囲＝（1.48～7.63）］、プロコラーゲン 1 N 末端プロペプチドの上昇［183.2 ug/L、基準範囲＝（13.9～85.5）］、白血球正常［6.88 10^9/L、基準範囲＝（3.8～10.7）、ベースライン値は高い］、リンパ球／白血球比正常［28.3%、基準範囲＝（15.4～48.5）、ベースライン値は低い］、及び好中球／白血球比は正常［57.9%、基準範囲＝（40.5～75）、ベースライン値は高い］。
事象発現前の治験薬の最終投与は 翌年* 10 月 8 日に行い、事象発現後治験薬投与を中止した。
治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。事象の転帰は、 翌年* 10 月 23 日（Day 317）に死亡となった。

2.7.6.19 20110142 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：閉経後骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ投与の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同無作為化二重盲検アレンドロネート対照比較試験

治験実施施設：本治験は 41 カ国 270 施設で実施された。西欧及びオーストラリア／ニュージーランド 89 施設、中欧、東欧及び中東 88 施設、中央／ラテンアメリカ 49 施設、北米 26 施設、アジア太平洋及び南アフリカ 18 施設。

公表文献：なし

治験期間：最初の被験者の組入れ日 2012 年 5 月 4 日、最後の被験者の追跡完了日 2017 年 6 月 29 日

開発相：第 III 相

目的：

主要目的、副次目的を下表に記載する。

本治験の主要目的、副次目的

主要目的	
主要解析期間（無作為化から主要解析まで）	閉経後骨粗鬆症女性において、以下の発現率に対する、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続くアレンドロネート（ALN）投与の効果を ALN 単独投与と比較する。 ・ 臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、及び ・ 新規椎体骨折
副次目的	
主要解析期間	以下に対する、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続く ALN 投与の効果を ALN 単独投与と比較する。 ・ 骨折［すべての骨折（非椎体骨折、並びに新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、非椎体骨折、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、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、並びに臨床椎体骨折］の発現率、及び ・ 二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度（BMD）の変化率
12 カ月間の二重盲検 ALN 対照治験期間	以下に対する、ロモソズマブ 12 カ月間投与の効果を ALN 投与と比較する。 ・ 骨折［臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、新規椎体骨折、すべての骨折（非椎体骨折、並びに新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、臨床椎体骨折、及び主要な骨粗鬆症性骨折（大腿骨近位部、前腕、上腕骨及び臨床椎体）］の発現率、及び ・ DXA で測定した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の変化率
治験期間全体	以下に対する、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続く ALN 投与の効果を ALN 単独投与と比較する。 ・ 大腿骨近位部骨折、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）、及び非椎体骨折の発現率

探索的検討、安全性及びサブスタディに関する目的は、治験実施計画書の 1.3 項、1.4 項及び 1.5 項（20110142 試験の治験総括報告書の 16.1.1 項）に各々記載する。

治験方法：本治験は、閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第Ⅲ相多施設国際共同無作為化二重盲検アレンドロネート対照比較試験である。被験者は盲検性維持のために、12 カ月の二重盲検期には ALN 又はロモソズマブのそれぞれのマッチングプラセボを投与された。本治験は、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続く ALN 12 カ月間投与が ALN 24 カ月間単独投与と比較して臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）及び新規椎体骨折の発現率低下に有効であるかを評価するために計画した。

被験者は、12 カ月間の二重盲検 ALN 対照治験期間中盲検下にロモソズマブ 210 mg を月 1 回（QM）皮下（SC）、又は ALN 70 mg を週 1 回（QW）経口で投与する群に 1:1 の割合で無作為に割付けられた。無作為割付けは、年齢（75 歳未満、75 歳以上）により層別化した。被験者には ALN 又はロモソズマブに対応するプラセボも投与した。最初の 12 カ月間の治験期間後に、最初の治験薬割付け（ロモソズマブ又は ALN）に関する盲検性を維持したまま、被験者に ALN を投与した。

主要解析期間は、330 例以上の被験者に臨床骨折（非椎体骨折又は臨床椎体骨折）が確認され、かつ全被験者が 24 カ月時点の治験来院を完了したときに終了とした。各被験者が 24 カ月時点の来院を完了したときに 330 例を超える被験者に臨床骨折が確認されたため、主要解析は 330 件を超える 464 件の臨床骨折を含む利用可能な全データに基づいて実施した。

予定症例数：約 4000 例が 1:1 の割合（各群 2000 例）で無作為割付けされるよう計画された。

診断及び主な適格性基準：被験者は、BMD 及び骨折に関する下記基準の少なくとも 1 つに合致する、55～90 歳の歩行可能な閉経後女性とした。

- 大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.50 以下、かつ
  - 1 つ以上の中等度（SQ2）又は重度（SQ3）の椎体骨折、又は
  - 2 つ以上の軽度（SQ1）の椎体骨折

  又は
- 大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアが−2.00 以下、かつ
  - 2 つ以上の中等度（SQ2）又は重度（SQ3）の椎体骨折、又は
  - 無作為化前 3～24 カ月以内に発現した大腿骨近位部骨折

また、少なくとも 1 方の大腿骨近位部が DXA で測定可能でなければならない。主な除外基準は、代謝性疾患又は骨疾患の既往、重度及び著明な臨床検査値異常、臓器移植又は骨髄移植、あるいは多発性骨髄腫又は類縁のリンパ増殖性疾患あるいはその疑いであった。骨代謝に影響を及ぼす薬剤の使用も除外基準としたが、治験実施計画書に規定するとおり、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許容された。主試験の選択基準及び除外基準の詳細は、治験実施計画書の 4 項（20110142 試験の治験総括報告書の 16.1.1 項）に記載する。

被験薬、用法・用量、製造ロット番号：ロモソズマブは、1 mL 当たりロモソズマブ 70 mg を含有する単回使用の 1 mL プレフィルドシリンジ（PFS）で提供された。ロモソズマブに対応するプラセボは、ロモソズマブと同一の容器で提供された。12 カ月間の二重盲検 ALN 対照治験期間の各投与来院時（1 日目の治験来院時、以降は 11 カ月時点までの月 1 回の来院時）に、ロモソズマブ（210 mg）又は対応するプラセボを 3 本皮下注射した。

対照薬、用法・用量、製造ロット番号：盲検下の ALN は、市販品を用い、表示のみが変更された。ALN に対応するプラセボは、ALN と同一の容器で提供された。12 カ月間の二重盲検 ALN 対照

治験期間の 2、4、6、8 及び 10 カ月時点の来院の 1 日目に、2 カ月分の ALN 又は対応するプラセボが提供された。70 mg 錠 1 錠を週 1 回、経口で自己投与した。12 カ月間の二重盲検治験期間後は、12 カ月時点の来院時及び以降は 6 カ月ごとに、被験者に 6 カ月分の ALN が提供された。

その他の治療：少なくとも 500～1000 mg 以上のカルシウム及び 600～800 IU 以上のビタミン D の補充を連日行った。また、スクリーニング時の血清 25 ヒドロキシ(OH)ビタミン D 値に基づき、該当する場合、無作為割付け後 1 週間以内にビタミン D を初回負荷量として 50000～60000 IU 投与した。

治験参加期間：各被験者の治験参加期間（スクリーニング期間を含む）は、25～59 カ月間であった。

試験の評価項目：本治験の主要評価項目、副次評価項目及び安全性評価項目を下表に要約する。

治験の評価項目

期間	評価項目
主要評価項目	
主要解析期間（無作為化から主要解析まで）	以下の発現率 ・ 臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折） ・ 24 カ月時点までの新規椎体骨折
副次評価項目	
主要解析期間	・ 以下の発現率：非椎体骨折、すべての骨折（非椎体骨折、並びに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 ・ 24 カ月時点までの以下の発現率：新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、臨床椎体骨折 ・ 24 及び 36 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
12 カ月間の二重盲検 ALN 対照治験期間	・ 12 カ月時点までの以下の発現率：臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）、新規椎体骨折、すべての骨折（非椎体骨折、並びに新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折（大腿骨近位部、前腕、上腕骨及び臨床椎体）、臨床椎体骨折 ・ 12 カ月時点の腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率
治験期間全体	・ 最終解析時点の以下の発現率：非椎体骨折、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
安全性評価項目	
12 カ月間の二重盲検 ALN 対照治験期間及び主要解析期間	・ 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、並びにベースラインから 12 カ月時点まで及びベースラインから主要解析時点までのベースライン値から最悪値へのシフト ・ ベースラインから 12 カ月時点まで及びベースラインから主要解析時点までの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
治験期間全体	・ 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現率 ・ バイタルサインのベースラインからの変化量

統計手法：

本試験の解析では、推定・検定を用いて以下を評価した。

- 骨折に対するロモソズマブ 12 カ月間投与と継続する ALN 投与の効果を ALN 単独投与と比較
- 骨折に対するロモソズマブ 12 カ月間投与の効果を ALN と比較

主要解析では、全体の有意水準を 0.05 に維持する目的で、Hochberg 法を適用して以下の主要評価項目を評価した。

- 主要解析時点の臨床骨折の発現率
- 24 カ月時点の新規椎体骨折の発現率

本治験の全体の有意水準を 0.05 に維持する目的で、主要評価項目（24 カ月間の新規椎体骨折、主要解析期間の臨床骨折）及び特定の主な副次評価項目（24 カ月及び 12 カ月時点での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部 BMD、主要解析期間の非椎体骨折）に逐次検定手順を適用した（20110142 試験の治験総括報告書の 16.1.9 項の解析計画書 10.1 項）。

この手順では、前のステップにおけるすべての評価項目で統計学的有意性が示された場合にのみ、次のステップで正式な推測検定を実施した。逐次的な検定があるステップで止まった場合、その後の検定順序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 値は記述的とみなした。その他の副次評価項目、探索的評価項目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 値は両側とした。

主要評価項目：24 カ月時点までに 1 つ以上の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。椎体骨折に関する有効性の主要解析対象集団を対象に、ロジスティック回帰モデルを適用し、24 カ月時点までの新規椎体骨折の発現率を割り付けられた投与群間で比較した。本モデルを適用し、調整オッズ比と対応する 95%信頼区間（CI）も算出した。

最大の解析対象集団を対象に、主要解析時点の臨床骨折の発現率を割り付けられた投与群間で比較する主要解析モデルとして、層別 Cox 比例ハザードモデルを適用した。本モデルを適用し、ALN 対照群に対する相対的リスク低下について、ALN に対するロモソズマブのハザード比及び CI を算出した。また、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。

主要解析モデルから得られた結果の頑健性を示すことを目的とし、治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象とし、24 カ月時点までの新規椎体骨折について、最初の新規椎体骨折の発現までの時間について、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた追加の補助的解析を実施した。

骨折に関する副次評価項目：最大の解析対象集団を対象に、骨折に関する評価項目（非椎体骨折、臨床骨折、臨床椎体骨折、すべての骨折、主要な非椎体骨折、主要な骨粗鬆症性骨折、及び大腿骨近位部骨折）を解析した。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。また、層別 Cox 比例ハザードモデルを適用し、ALN に対するロモソズマブのハザード比及び CI を算出した。骨折に関するその他の評価項目（新規椎体骨折、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化、並びに多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化）については、ロジスティック回帰モデルにより、発現率を比較した。12 カ月時点及び 24 カ月時点までに 1 つ以上の上記椎体骨折が認められた被験者数及び割合を投与群別に要約した。調整オッズ比と対応する 95% CI も提示した。12 カ月時点と 24 カ月時点の間に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、ロジスティック回帰モデルを適用して比較した。

サブグループ解析：新規椎体骨折、臨床骨折及び非椎体骨折の発現率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（75 歳未満、75 歳以上）
- ベースラインの重度椎体骨折の有無

- ベースラインの既存椎体骨折数（0～1、2、3 以上）
- 人種（白人、非白人）
- 地域 1（西欧及びオーストラリア／ニュージーランド；中欧、東欧及び中東；アジア太平洋及び南アフリカ；北米；中央／ラテンアメリカ）
- 地域 2（中央／ラテンアメリカ及び中央／ラテンアメリカ以外のその他すべての地域）
- ベースラインの腰椎 BMD T スコア（−3 以下、−3 超−2.5 以下、−2.5 超）
- ベースラインの大腿骨近位部又は大腿骨頸部の BMD T スコアが−3 以下及び大腿骨近位部及び大腿骨頸部の 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）
- 主要骨粗鬆症性骨折に関する骨折リスク評価ツール（FRAX）スコア（3 分位値で層別）
- 55 歳以降での非椎体骨折の既往（あり、なし）

ALN に対するロモソズマブのオッズ比とその 95% CI を、サブグループ毎に要約した。新規椎体骨折の発現率について、サブグループ及び治療とサブグループ間の交互作用を含めたロジスティック回帰分析により、治療とサブグループ間の交互作用を検定した。臨床骨折及び非椎体骨折について、層別 Cox 比例ハザードモデルを適用し、治療とサブグループ間の交互作用を検定した。交互作用に関する P 値が 0.05 未満の場合、Gail and Simon 検定を実施し、質的な交互作用を検討した。

骨密度に関する評価項目：BMD に関する有効性の主要解析対象集団を対象に、12、24 及び 36 カ月時点の DXA で測定した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD のベースラインからの変化率を解析した。Last observation carried forward（LOCF）法により欠測値を補完し、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた群間比較を主要な解析とした。36 カ月時点の DXA 実測値の記述的な要約は、LOCF 法を適用せずに提示した。感度分析として、部位毎で反復測定モデルを適用した。また、BMD の絶対値及びベースラインからの変化量を時点及び機種別に要約した。

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（以下、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要約した。顎骨壊死（ONJ）及び非定型大腿骨骨折（AFF）と判定された事象は発現件数及び発現率別に要約した。重篤な心血管系有害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の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の推移についても要約した。臨床検査値について、有害事象共通用語規準（CTCAE）を用い、ベースラインから最も悪化した値のシフトテーブルを示した。18 カ月時点までに抗ロモソズマブ抗体が発現した被験者数及び割合を示した。

探索的評価項目及びサブスタディの評価項目：解析方法は、解析計画書 10.5.3 項（探索的評価項目）及び解析計画書 10.7 項（サブスタディの評価項目）（20110142 試験の治験総括報告書の 16.1.9 項）に提示する。

結果の要約：

被験者の内訳：計 4093 例の被験者がロモソズマブ 210 mg QM 投与群（2046 例）又は ALN 70 mg QW 投与群（2047 例）に無作為割付けされた（年齢による層別割付け）。被験者の 47.6%が 75 歳未満、52.4%が 75 歳以上であった。組入れ被験者の計 89.3%が 12 カ月間の二重盲検期間を完了し（ロモソズマブ群：89.5%、ALN 群：89.1%）、被験者の 77.0%が主要解析期間を完了した（ロモソズマブ/ALN 群：76.9%、ALN/ALN 群：77.0%）。治験期間を通して、両投与群で高頻度に報告された治験中止理由は、同意撤回及び死亡であった（12 カ月間の二重盲検期間にロモソズマブ群でそれぞれ 6.3%及び 1.3%、ALN 群でそれぞれ 6.8%及び 1.2%。主要解析期間にロモソズマブ/ALN 群でそれぞれ 12.9%及び 4.6%、ALN/ALN 群でそれぞれ 12.3%及び 4.7%）。二重盲検期間に、無作為化被験者の 85.2%が治験薬投与を完了した（ロモソズマブ群：85.5%、ALN 群：84.9%）。全体として、主要解析期間に、被験者の 69.8%が治験薬投与を完了した（ロモソズマブ/ALN 群：70.1%、ALN/ALN 群：69.5%）。主要解析期間に、高頻度に報告された治験薬の投与中止理由は、同意撤回（ロモソズマブ/ALN 群：7.1%、ALN/ALN 群：5.9%）、有害事象（2.9%、3.3%）及び死亡（2.3%、2.6%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性：

無作為化被験者におけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で同様であった。

性別：女性（100%）

年齢：平均（SD）= 74.3（7.5）歳

人種：白人 69.9%、その他 21.5%、アジア人 7.0%

民族：非ヒスパニック系・非ラテン系 68.4%、ヒスパニック系又はラテン系 31.6%

有効性の結果：

主要評価項目：ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月間投与とそれに続く ALN 70 mg QW 12 カ月間投与により、以下の結果が得られた。

- 24 カ月時点に、新規椎体骨折リスクを ALN 単独投与と比較して有意に 50%低下させた（相対リスク = 0.50、オッズ比 = 0.48、調整後 P 値 < 0.001）。

主要評価項目：24 カ月間の新規椎体骨折の発現率

Statistic	Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW (N = 2047)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW (N = 2046)
Incidence, n/N1 (%)	147/1834 (8.0)	74/1825 (4.1)
	Risk Comparison Estimates	
Absolute risk reduction (%)[a]		
Point est (SE); (95% CI)	4.03 (0.78) ; (2.50, 5.57)	
Risk ratio[a]		
Point est (SE)[b]; (95% CI)	0.50 (0.14); (0.38, 0.66)	
RRR (95% CI)c	50% (34%, 62%)	
Odds ratio[d]		
Point est (SE)[e]; (95% CI)	0.48 (0.15); (0.36, 0.64)	
Nominal p-value	< 0.001	
Adjusted p-value[f]	< 0.001	

BMD = bone mineral density; N = Number of subjects randomized; N1 = Number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures; Point est = point estimate; QM = every month; QW = weekly; RRR = relative risk reduction

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

a Based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age strata, baseline total hip BMD T-score (≤-2.5, > -2.5), and presence of severe vertebral fracture at baseline

b Standard error represents the standard error of log (risk ratio).

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

d Based on logistic regression model adjusted for age strata baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline; p-value based on score test

e Standard error represents the standard error of log (odds ratio).

f Adjusted p-values is based on Hochberg procedure.

Source: Table 14-4.1.1 and Table 14-4.1

- 主要解析時点までに、臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）が発現した 464 例に基づき、臨床骨折のリスクを ALN 単独投与と比較して有意に 27%低下させた（調整後 P 値 < 0.001）。

主要評価項目：主要解析期間の臨床骨折の発現率

	Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW (N = 2047)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW (N = 2046)	Romosozumab 210 mg QM/ Alendronate 70 mg QW vs. Alendronate 70 mg QW/ Alendronate 70 mg QW
Clinical fracture through primary analysis			
Subject status			
Number of subjects	2047	2046	-
With fractures - n (%)	266 (13.0)	198 (9.7)	-
Hazard ratio [a]	-	-	0.73
SE	-	-	0.09
(95% CI)	-	-	(0.61, 0.88)
Nominal p-value Adjusted p-value [b]	-	-	<0.001 < 0.001

BMD = bone mineral density; N = Number of subjects randomized; QM = every month; QW = every week

Hazard ratio < 1 favors romosozumab; SE represents the standard error of log (hazard ratio)

[a] The hazard ratio estimate is based on Cox proportional hazards model adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline.

[b] Adjusted p-values is based on Hochberg procedure.

Missing values for clinical vertebral fractures are imputed by carrying forward the last nonmissing postbaseline value prior to the missing value.

Source: Table 14-4.2.1, Table 14-4.1

ベースライン時の被験者背景を用いたサブグループ解析では、いずれの因子でも、ロモソズマブ 12 カ月間投与とそれに続く ALN 12 カ月間投与は、オッズ比で示すように一貫した良好な治療効果

を示した。ベースラインの大腿骨近位部／大腿骨頸部 BMD T スコアを除き、すべてのサブグループ因子において治療群との交互作用は認められなかった（P > 0.05）。なお、ベースラインの大腿骨近位部／大腿骨頸部 BMD T スコアについて、Gail and Simon 検定では質的交互作用は認められなかった。

骨折に関する副次評価項目：

主要解析時点までに非椎体骨折が発現した被験者 395 例に基づき、ロモソズマブは非椎体骨折のリスクを有意に 19%低下させた（P = 0.019、片側検定の名目上の P 値）。非椎体骨折については群逐次デザインを用い、Lan-DeMets の α 消費関数にて Pocock 境界を近似して（0.0233、片側）、主要解析時における統計学的な有意性を判断した。主要解析時点における非椎体骨折の名目上の P 値は、この α 水準に対して有意であった。多重性を調整した両側 P 値（固定順序法、及び、群逐次検定で調整）も 0.040 で有意であった。

12 カ月時点の二重盲検期間終了時点に、非椎体骨折の発現率低下が認められた（ロモソズマブ群：3.4%、ALN 群：4.6%、相対リスク低下率：26%、名目上の P 値 = 0.057）。24 カ月時点に、非椎体骨折の発現率は、ロモソズマブ/ALN 群 6.3%、ALN/ALN 群 7.8%であった（相対リスク低下率：19%、名目上の P 値 = 0.074）。

骨折に関する以下の特定の評価項目は、多重性の調整に含まれなかったため、正式な検定ではない（すべて名目上の P 値）。

- 主要解析：大腿骨近位部骨折（38%低下、P = 0.015）、主要非椎体骨折（27%低下、P = 0.004）、主要骨粗鬆症性骨折（32%低下、P < 0.001）及びすべての骨粗鬆症性骨折（35%低下、P < 0.001）
- 12 カ月時点：新規椎体骨折（36%、P = 0.008）、臨床骨折（28%、P = 0.027）、すべての骨粗鬆症性骨折（29%、P = 0.002）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（34%、P = 0.006）及び主要非椎体骨折（33%、P = 0.019）
- 24 カ月時点：臨床骨折（26%、P = 0.005）、臨床椎体骨折（59%、P < 0.001）、新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（48%、P < 0.001）、多発性の新規椎体骨折又は椎体骨折悪化（48%、P = 0.008）

24 カ月時点で、ロモソズマブは腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を ALN 単独投与と比較して有意に上昇させ、ベースラインからの最小二乗（LS）平均値の差はそれぞれ 8.1%、3.8%及び 3.8%であった（すべての部位で調整後 P 値 < 0.001）。12 カ月時点で、ロモソズマブは腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD を ALN 単独投与と比較して有意に上昇させ、ベースラインからの LS 平均値の差はそれぞれ 8.7%、3.3%及び 3.2%であった（すべての部位で調整後 P 値 < 0.001）。

逐次検定手順に含まれなかった骨折に関するその他の副次評価項目を下表に要約する。

検定順序に含まれなかった骨折に関する副次評価項目及び特定の探索的評価項目（多重性非調整）

Fracture Category Time Point	Incidence (n/N1 [%]) Alendronate and Romosozumab[a] ALN	Romo	Absolute Risk Reduction, % (95% CI)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)	Odds/ Hazard Ratio[b]	Nominal p-value[c,d]
New vertebral[c]						
Month 12	85/1703 (5.0)	55/1696 (3.2)	1.84% (0.51, 3.17)	36% (11, 54)	0.63	0.008
Clinical[d]						
Month 12	110/2047 (5.4)	79/2046 (3.9)	1.8% (0.5, 3.1)	28% (4, 46)	0.72	0.027
Month 24	197/2047 (9.6)	146/2046 (7.1)	2.7% (0.8, 4.5)	26% (9, 41)	0.74	0.005
Nonvertebral[d]						
Month 12	95/2047 (4.6)	70/2046 (3.4)	1.4% (0.1, 2.6)	26% (-1, 46)	0.74	0.057
Month 24	159/2047 (7.8)	129/2046 (6.3)	1.6% (-0.1, 3.3)	19% (-2, 36)	0.81	0.074
Clinical vertebral[d]						
Month 12	18/2047 (0.9)	10/2046 (0.5)	0.4% (-0.7, 1.5)	44% (-22, 74)	0.56	0.14
Month 24	44/2047 (2.1)	18/2046 (0.9)	1.6% (0.5, 2.7)	59% (29, 76)	0.41	< 0.001
Hip[d]						
Month 12	22/2047 (1.1)	14/2046 (0.7)	0.3% (-0.3, 0.9)	36% (-26, 67)	0.64	0.19
Month 24	43/2047 (2.1)	31/2046 (1.5)	0.6& (-0.2, 1.4)	28% (-15, 54)	0.72	0.17
Primary analysis	66/2047 (3.2)	41/2046 (2.0)	Not calculated	38% (8, 58)	0.62	0.015
Major nonvertebral[d]						
Month 12	88/2047 (4.3)	59/2046 (2.9)	1.6% (0.4, 2.7)	33% (6, 52)	0.67	0.019
Primary analysis	196/2047 (9.6)	146/2046 (7.1)	Not calculated	27% (10, 41)	0.73	0.004
Major osteoporotic[d]						
Month 12	85/2047 (4.2)	61/2046 (3.0)	1.4% (0.3, 2.5)	28% (-1, 48)	0.72	0.053
Primary analysis	209/2047 (10.2)	146/2046 (7.1)	Not calculated	32% (16, 45)	0.68	< 0.001
All osteoporotic[d]						
Month 12	189/2047 (9.2)	134/2046 (6.5)	2.2% (0.5, 3.8)	29% (12, 43)	0.71	0.002
Primary analysis	392/2047 (19.1)	266/2046 (13.0)	Not calculated	35% (24, 44)	0.65	< 0.001
New or worsening vertebral[c]						
Month 12	101/1703 (5.9)	67/1696 (4.0)	2.04% (0.59, 3.49)	34% (11, 51)	0.64	0.006
Month 24	168/1834 (9.2)	87/1825 (4.8)	4.44% (2.80, 6.08)	48% (34, 60)	0.49	< 0.001
Multiple new/worsening vertebral[c]						
Month 12	21/1703 (1.2)	20/1696 (1.2)	0.09% (-0.64, 0.82)	7% (-70, 50)	0.94	0.85
Month 24	46/1834 (2.5)	24/1825 (1.3)	1.21% (0.33, 2.10)	48% (15, 68)	0.51	0.008

ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; N1 = Number of subjects in either the primary analysis set for vertebral fracture (new, new/worsening, and multiple new/worsening vertebral fractures) or the full analysis set (clinical, nonvertebral, major nonvertebral, hip, clinical vertebral, major osteoporotic, and all fractures); Romo = romosozumab

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

All fractures (osteoporotic) includes any osteoporotic nonvertebral fractures that were not associated with high trauma severity or pathologic fractures and new or worsening vertebral fractures regardless of trauma severity or pathologic fractures.

Major osteoporotic fractures include hip, forearm, or humerus fractures that are not associated with a pathologic fracture regardless of trauma severity, and clinical vertebral fractures.

Missing values for new vertebral fractures and clinical vertebral fractures are imputed by carrying forward the last non-missing post-baseline value prior to the missing value

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

b Odds or hazard ratio compared with alendronate through month 12 or with alendronate/alendronate through month 24 and primary analysis; ratio < 1 favors romosozumab (month 12) or romosozumab/alendronate (month 24 and primary analysis).

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 strata, baseline total hip BMD T-score (-2.5, > -2.5), and presence of severe vertebral fracture at baseline. Odds ratios are based on a logistic regression model adjusted for age strata, baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline; nominal p-values for vertebral fracture are based on score test.

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 strata, baseline total hip BMD T-score (-2.5, > -2.5), and presence of severe vertebral fracture at baseline. Hazard ratio estimate and nominal p-values are based on Cox proportional hazards model adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score, and presence of severe vertebral fracture at baseline.

Source: *Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1, Table 14-4.4.1, Table 14-4.4.2, Table 14-4.4.5, Table 14-4.4.7, Table 14-4.4.9, and Table 14-4.4.11*

免疫原性の結果：

ロモソズマブを投与された被験者のうち、ベースライン時に、6 例（0.3%）は既に抗体陽性であった（中和抗体が検出された被験者はいなかった）。18 カ月時点までに、いずれかの来院時に 15.6%が抗ロモソズマブ抗体陽性となり、0.6%に抗ロモソズマブ中和抗体が発現した。12 カ月時点の 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かった。12 カ月間の二重盲検期間における自己免疫障害の有害事象、過敏症及び注射部位反応と関連する可能性のある有害事象の発現率は、18 カ月時点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。

薬物動態の結果：

閉経後骨粗鬆症女性にロモソズマブ 210 mg を月 1 回投与した時のロモソズマブの平均トラフ濃度は、3 カ月時点から 12 カ月時点の間で 7730～13400 ng/mL であり、ばらつきが大きかった（CV=63～72）。ロモソズマブの平均曝露量は、3、9、12 カ月時点では抗ロモソズマブ抗体陽性被験者と陰性被験者とで同程度（10%未満の差異）であった。6 カ月時点（抗ロモソズマブ抗体陽性被験者で曝露量が 19%低下した。

安全性の結果：

安全性の解析には、実薬の治験薬を 1 回以上投与されたロモソズマブ/ALN 群 2040 例及び ALN/ALN 群 2014 例が用いられた。12 カ月間の二重盲検期間に、ロモソズマブ又は対応するプラセボの SC 注射回数の中央値は両群とも 12.0（範囲：1～12）回であった。ロモソズマブ群では被験者の 74.8%がロモソズマブ SC 注射を、ALN 群では被験者の 75.2%が対応するプラセボの SC 注射を 12 回受けた。非盲検期間に ALN を 1 回以上投与された被験者数は、ロモソズマブ/ALN 群 1741 例、ALN/ALN 群 1724 例であった。

有害事象：有害事象の要約を下表に示す。

	Double-blind Period		Primary Analysis Period	
	ALN 70 mg QW (N = 2014) n (%)	Romo 210 mg QM (N = 2040) n (%)	ALN 70 mg QW/ ALN 70 mg QW (N = 2014) n (%)	Romo 210 mg QM/ ALN 70 mg QW (N = 2040) n (%)
All adverse events - n (%)	1584 (78.6)	1544 (75.7)	1784 (88.6)	1766 (86.6)
Serious adverse events	278 (13.8)	262 (12.8)	605 (30.0)	586 (28.7)
Leading to discontinuation of IP	64 (3.2)	70 (3.4)	146 (7.2)	133 (6.5)
Leading to discontinuation from study	27 (1.3)	30 (1.5)	43 (2.1)	47 (2.3)
Fatal adverse events	21 (1.0)	30 (1.5)	90 (4.5)	90 (4.4)

ALN = alendronate; IP = investigational product; QM = every month; QW = every week; romo = romosozumab

N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product in the double-blind period.

The subject incidence rates for the primary analysis period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period (snapshot date [redacted]20[redacted]) for those subjects who received at least 1 dose of open-label alendronate.

Source: *Table 14-6.1.1*

二重盲検期間及び主要解析期間において、全有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。12 カ月間の二重盲検期間に、ロモソズマブ群又は ALN 群で高頻度に報告された有害事象（被験者の 10%

以上に報告された基本語）は、鼻咽頭炎（10.4%、10.8%）及び背部痛（9.1%、11.3%）であった。主要解析期間に、ロモソズマブ/ALN 群及び ALN/ALN 群で高頻度に報告された有害事象は、鼻咽頭炎（17.8%、18.5%）、背部痛（16.1%、19.5%）、関節痛（16.1%、18.0%）、転倒（13.8%、16.7%）、高血圧（11.1%、11.2%）、四肢痛（11.0%、12.2%）、上気道感染（9.8%、10.9%）、変形性関節症（9.6%、10.1%）及び尿路感染（9.1%、12.1%）であった。二重盲検期間に、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 299 例（14.7%）、ALN 群では 310 例（15.4%）で報告された。

12 カ月間の二重盲検期間に、死亡に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 30 例（1.5%）、ALN 群では 21 例（1.0%）に発現した。ロモソズマブ群又は ALN 群の 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象（基本語）は、急性心筋梗塞（3 例、0 例）、心不全（2 例、1 例）、尿路性敗血症（2 例、0 例）、肺炎（1 例、3 例）、脳血管発作（1 例、2 例）、死亡（1 例、2 例）及び突然死（1 例、2 例）であった。主要解析期間の累積死亡例数は、ロモソズマブ/ALN 群では 90 例（4.4%）、ALN/ALN 群では 90 例（4.5%）であった。

12 カ月間の二重盲検期間に、重篤な有害事象は、ロモソズマブ群では 262 例（12.8%）、ALN 群では 278 例（13.8%）で報告された。12 カ月間の二重盲検期間に最も高頻度に報告された重篤な有害事象は、肺炎（各群 0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 3.4%、ALN 群では 3.2%で報告された。二重盲検期間に、治験中止に至った有害事象は、ロモソズマブ群では 1.5%、ALN 群では 1.3%で報告された。

12 カ月間の二重盲検期間に、腫瘍壊死因子（TNF）を介する炎症性の有害事象は、ロモソズマブ群では 0.5%、ALN 群では 0.7%で報告された。TNF を介する炎症性の有害事象の発現率は、これらの事象の既往歴を有する被験者及び有さない被験者において、両投与群間で同程度であった。

注目すべき有害事象：12 カ月間の二重盲検期間に、過敏症、低カルシウム血症、治験期間中に認められた癌、及び変形性関節症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。過骨症の有害事象は、ロモソズマブ群では 2 例（0.1%未満）、ALN 群では 12 例（0.6%）で報告された。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、以下に記載する。

12 カ月間の二重盲検期間に、注射部位反応（主に軽度）は、ロモソズマブ群では 4.4%、ALN 群（プラセボを皮下投与）では 2.6%で報告された。重篤と判断された注射部位反応はなかった。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：1.6%、ALN［プラセボ］群：1.2%）及び注射部位紅斑（ロモソズマブ群：1.3%、ALN［プラセボ］群：0.4%）であった。12 カ月間の二重盲検期間に、AFF と判定された事象及び ONJ と判定された事象は発現しなかった。非盲検 ALN 投与期間に、AFF と判定された事象は、ロモソズマブ/ALN 群では 3 例、ALN/ALN 群では 4 例で報告された。すべての事象が重篤な有害事象と判断された。非盲検 ALN 投与期間に、ONJ と判定された事象は、各投与群で 1 件ずつ発現した。

重篤な心血管系有害事象と判定された事象：12 カ月間の二重盲検期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.5%、ALN 群 1.9%であった。以下の重篤な有害事象（発現率）が報告された。心虚血事象（ロモソズマブ群：0.8%、ALN 群：0.3%、以下同順）、脳血管事象（0.8%、0.3%）、心不全（0.2%、0.4%）、非冠動脈血行再建術（0.1%、0.2%）、血行再

建術を要さない末梢血管虚血事象（0.0%、0.1%未満）。二重盲検期間に、心血管死と判定された事象の発現率は、投与群間で同程度であった（ロモソズマブ群：0.8%、ALN 群：0.6%）。

主要解析期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の総発現率は、ロモソズマブ/ALN 群 6.5%、ALN/ALN 群 6.1%であり、心血管死と判定された事象は、ロモソズマブ/ALN 群では 2.8%、ALN/ALN 群では 2.7%で報告された。

臨床検査値及びバイタルサイン：ロモソズマブ群及び ALN 群の両投与群で、血清アルブミン補正カルシウム値の軽度かつ一過性の低下が認められた。主要解析期間に、両投与群で、リン値の正常範囲内での低下も認められた。6 カ月までは iPTH の中央値はロモソズマブ群で上昇し、ALN 群よりも有意に高かった。ベースライン時点及び主要解析期間のいずれの時点においても、両投与群ともに、Hy's Law 基準に合致した被験者はいなかった。その他の血液生化学検査及び血液学的検査パラメータに明らかな傾向は認められなかった。バイタルサインについてもはっきりした投与群間の違いは認められなかった。

画像解析及び薬物動態／骨代謝マーカー／バイオマーカーサブスタディ：このサブスタディには、すべての地域から無作為化被験者計 298 例（ロモソズマブ/ALN 群 157 例、ALN/ALN 群 141 例）を組み入れた。

サブスタディにおける画像解析の結果：

- 6 カ月時点に、ロモソズマブは、ALN と比較し、DXA で測定した BMD をベースラインから著明に上昇させた。6 カ月時点に、ロモソズマブ群及び ALN 群における BMD の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 11.3%（0.6）及び 3.7%（0.4）、大腿骨近位部でそれぞれ 4.5%（0.5）及び 2.2%（0.4）、大腿骨頸部でそれぞれ 4.0%（0.7）及び 1.0%（0.6）であった（各部位の名目上の P 値＜0.001）。18 カ月時点まで、ロモソズマブ/ALN 群における DXA で測定した腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の BMD の上昇は ALN/ALN 群より大きかった（各部位の名目上の P 値＜0.001）。
- 6 及び 12 カ月時点に、ロモソズマブは QCT で測定した体積当たりの腰椎インテグラル（海綿骨と皮質骨の合計：トータル）BMD 及び海綿骨 BMD を ALN より増加させ、両時点とも投与群間差は名目上の P 値では統計学的有意であった。24 カ月時点に、ロモソズマブ/ALN 群における QCT で測定したこれらのパラメータのベースラインからの変化率は ALN/ALN 群より高値を維持し、投与群間差は名目上の P 値では統計学的有意であった。
- 二重盲検期間の 6 及び 12 カ月時点に、ロモソズマブは有限要素解析（FEA）で評価した腰椎強度を ALN より増強させ、両時点とも投与群間差は名目上の P 値では統計学的有意であった。24 カ月時点に、ロモソズマブ/ALN 群における FEA で評価した腰椎強度のベースラインからの変化率は ALN/ALN 群より高値を維持し、投与群間差は名目上の P 値では統計学的有意であった。

サブスタディにおける骨代謝マーカー及びバイオマーカー解析の結果：

- ロモソズマブ群において、骨形成マーカーである P1NP は、速やかに上昇し、1 カ月時点（初回評価時点）に最高値に達した後、6 カ月時点までにベースライン値に戻った。二重盲検期間に評価されたすべての時点で、ロモソズマブ群における P1NP のベースラインからの変化率の中

央値は ALN 群より高値であり、各時点で投与群間差は名目上の P 値では統計学的有意であった（1、3、6、9 及び 12 カ月時点の名目上の P 値＜0.001）。

- ロモソズマブ群において、骨形成マーカーである BSAP 及び OC の血清中濃度は、1 カ月時点に最高値に達し、12 カ月時点（これらの BTM の最終評価時点）まで低下し、9 カ月時点までにベースライン値に戻った。
- ロモソズマブ群において、骨吸収マーカーである sCTX は、1 カ月時点に最低値を示し、12 カ月時点まで投与前値と比較して低値を維持したが ALN 群も高かった。12 カ月時点以降、ロモソズマブ/ALN 群における sCTX の中央値は、ALN/ALN 群と同程度に、15、18 及び 24 カ月時点に低下した。

結論：

- **有効性：**本治験の有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目が達成された。ロモソズマブ 210 mg QM 12 カ月間投与とそれに続く ALN 70 mg QW 12 カ月間投与により、以下の結果が得られた。
  - 新規椎体骨折リスクを ALN 群と比較して有意に 50%低下させた（相対リスク＝0.50、オッズ比＝0.48、調整後 P 値＜0.001）。
  - 臨床骨折を発現した 464 例に基づき、臨床骨折（非椎体骨折及び臨床椎体骨折）リスクを ALN 群と比較して有意に 27%低下させた（調整後 P 値＜0.001）。
  - 非椎体骨折を発現した被験者 395 例に基づき、（主要解析期間における）非椎体骨折リスクを有意に 19%低下させた（片側検定の名目上の P 値＝0.019、調整後の P 値=0.040）。
  - 24 カ月時点に、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースラインからの BMD の変化率を ALN/ALN 群と比較して有意に上昇させた（すべての部位で調整後 P 値＜0.001）。12 カ月時点に、ロモソズマブは腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部のベースラインからの BMD の変化率を ALN 群と比較して有意に上昇させた（すべての部位で調整後 P 値＜0.001）。
- **免疫原性：**ロモソズマブを投与され、かつベースライン後の測定結果を有する被験者のうち、18 カ月時点までに、被験者の 15.3%が抗ロモソズマブ抗体陽性となり、0.6%に抗ロモソズマブ中和抗体が発現した。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かった。
- **薬物動態：**ロモソズマブ 210 mg 月 1 回投与によるロモソズマブの平均トラフ濃度は、3 カ月時点から 12 カ月時点の間で 7730～13400 ng/mL であり、個体間差が大きかった。ロモソズマブの平均曝露量は、3、9、12 カ月時点では抗ロモソズマブ抗体陽性被験者と陰性被験者とで同程度（10%未満の差異）であった。6 カ月時点では抗ロモソズマブ抗体陽性被験者で曝露量が 19%低下した。
- **注目すべき有害事象：**12 カ月間の二重盲検期間に、過敏症、低カルシウム血症、治験期間中に認められた癌、及び変形性関節症と関連する可能性のある有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。過骨症の有害事象は、ロモソズマブ群では 2 例（0.1%未満）、ALN 群では 12 例（0.6%）で報告された。注射部位反応（主に軽度）は、ロモソズマブ群では 4.4%、ALN 群では 2.6%で報告された。重篤と判断された注射部位反応はなかった。12 カ月間の二重盲検

期間に、AFF と判定された事象及び ONJ と判定された事象は発現しなかった。非盲検 ALN 投与期間に、AFF と判定された事象は、ロモソズマブ/ALN 群では 3 例、ALN/ALN 群では 4 例で報告された。すべての事象が重篤な有害事象と判断された。非盲検 ALN 投与期間に、ONJ と判定された事象は、ロモソズマブ/ALN 群で 2 例（非重篤）、ALN/ALN 群で 1 例（重篤）発現した。

- **重篤な心血管系有害事象と判定された事象：**12 カ月間の二重盲検投与期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率は、ロモソズマブ群 2.5%、ALN 群 1.9%であり、その差は主に虚血性心血管の有害事象の発現率が、ロモソズマブ群 0.8%、ALN 群 0.3%であったことと、脳血管の有害事象の発現率がロモソズマブ群 0.8%、ALN 群 0.3%であったことに起因していた。主要解析期間に、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の総発現率は、ロモソズマブ/ALN 群 6.5%、ALN/ALN 群 6.1%であった。そのうち虚血性心血管の有害事象は、ロモソズマブ/ALN 群では 1.5%、ALN/ALN 群では 1.0%であり、脳血管の有害事象はロモソズマブ/ALN 群 2.2%、ALN/ALN 群 1.3%であった。全試験期間の、重篤な心血管系有害事象と判定された事象の総発現率は、ロモソズマブ/ALN 群 7.1%、ALN/ALN 群 6.8%であった。そのうち虚血性心血管の有害事象は、ロモソズマブ/ALN 群では 1.6%、ALN/ALN 群では 1.2%であり、脳血管の有害事象はロモソズマブ/ALN 群 2.3%、ALN/ALN 群 1.3%であった。
- **安全性：**12 カ月間の二重盲検期間及び主要解析期間における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現率は、全般的に投与群間で同程度であった。血液生化学検査又は血液学的検査パラメータあるいはバイタルサインの変化に基づき新たな安全性の懸念は特定されなかった。重篤な心血管系有害事象と判定された事象の発現率が新たな安全性の懸念として特定された。

Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	2850 (79.7)	2806 (78.4)	3069 (85.8)	3053 (85.3)
感染症および寄生虫症	1543 (43.1)	1551 (43.3)	1824 (51.0)	1849 (51.6)
鼻咽頭炎	438 (12.2)	459 (12.8)	546 (15.3)	557 (15.6)
ウイルス性上気道感染	227 (6.3)	206 (5.8)	249 (7.0)	223 (6.2)
インフルエンザ	182 (5.1)	169 (4.7)	217 (6.1)	211 (5.9)
上気道感染	172 (4.8)	161 (4.5)	225 (6.3)	221 (6.2)
尿路感染	147 (4.1)	133 (3.7)	226 (6.3)	204 (5.7)
気管支炎	91 (2.5)	82 (2.3)	128 (3.6)	145 (4.0)
膀胱炎	52 (1.5)	57 (1.6)	75 (2.1)	69 (1.9)
副鼻腔炎	27 (0.8)	51 (1.4)	49 (1.4)	67 (1.9)
胃腸炎	56 (1.6)	50 (1.4)	68 (1.9)	88 (2.5)
肺炎	44 (1.2)	49 (1.4)	71 (2.0)	78 (2.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス性胃腸炎	47 (1.3)	43 (1.2)	56 (1.6)	57 (1.6)
鼻炎	36 (1.0)	37 (1.0)	51 (1.4)	54 (1.5)
咽頭炎	31 (0.9)	35 (1.0)	49 (1.4)	58 (1.6)
結膜炎	24 (0.7)	34 (0.9)	34 (1.0)	43 (1.2)
帯状疱疹	22 (0.6)	33 (0.9)	44 (1.2)	55 (1.5)
歯肉炎	22 (0.6)	32 (0.9)	26 (0.7)	37 (1.0)
ウイルス感染	29 (0.8)	29 (0.8)	38 (1.1)	41 (1.1)
ウイルス性下痢	32 (0.9)	27 (0.8)	32 (0.9)	27 (0.8)
細菌性尿路感染	44 (1.2)	26 (0.7)	46 (1.3)	32 (0.9)
口腔ヘルペス	17 (0.5)	22 (0.6)	20 (0.6)	27 (0.8)
歯周炎	31 (0.9)	20 (0.6)	43 (1.2)	35 (1.0)
下気道感染	19 (0.5)	19 (0.5)	30 (0.8)	29 (0.8)
細菌性上気道感染	15 (0.4)	19 (0.5)	20 (0.6)	19 (0.5)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
蜂巣炎	18 (0.5)	18 (0.5)	27 (0.8)	27 (0.8)
気道感染	13 (0.4)	18 (0.5)	27 (0.8)	28 (0.8)
扁桃炎	14 (0.4)	18 (0.5)	20 (0.6)	21 (0.6)
喉頭炎	13 (0.4)	16 (0.4)	14 (0.4)	22 (0.6)
爪真菌症	10 (0.3)	16 (0.4)	20 (0.6)	23 (0.6)
細菌性気管支炎	22 (0.6)	13 (0.4)	24 (0.7)	15 (0.4)
歯膿瘍	11 (0.3)	13 (0.4)	17 (0.5)	22 (0.6)
歯感染	8 (0.2)	12 (0.3)	14 (0.4)	19 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	15 (0.4)	12 (0.3)	17 (0.5)	13 (0.4)
細菌性結膜炎	8 (0.2)	11 (0.3)	9 (0.3)	14 (0.4)
ヘリコバクター感染	10 (0.3)	11 (0.3)	17 (0.5)	16 (0.4)
皮膚真菌感染	10 (0.3)	9 (0.3)	15 (0.4)	11 (0.3)
外耳炎	1 (<0.1)	9 (0.3)	2 (<0.1)	10 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス性気道感染	22 (0.6)	9 (0.3)	28 (0.8)	9 (0.3)
耳感染	12 (0.3)	8 (0.2)	12 (0.3)	12 (0.3)
細菌性咽頭炎	8 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.2)	11 (0.3)
細菌性肺炎	11 (0.3)	8 (0.2)	14 (0.4)	10 (0.3)
細菌性膣症	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
感染性下痢	3 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)
憩室炎	7 (0.2)	7 (0.2)	14 (0.4)	9 (0.3)
迷路炎	12 (0.3)	7 (0.2)	18 (0.5)	14 (0.4)
歯髄炎	11 (0.3)	7 (0.2)	13 (0.4)	8 (0.2)
細菌性膀胱炎	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)	8 (0.2)
丹毒	7 (0.2)	6 (0.2)	12 (0.3)	10 (0.3)
細菌性胃腸炎	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)
単純ヘルペス	3 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
口腔カンジダ症	5 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)
細菌性扁桃炎	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	9 (0.3)
アメーバ赤痢	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)
大腸菌性尿路感染	8 (0.2)	5 (0.1)	11 (0.3)	5 (0.1)
陰部ヘルペス	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
中耳炎	3 (<0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)
急性中耳炎	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
細菌性気道感染	5 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
急性副鼻腔炎	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
無症候性細菌尿	2 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
ウイルス性気管支炎	6 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.3)	5 (0.1)
毛包炎	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)
せつ	7 (0.2)	4 (0.1)	12 (0.3)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ヘリコバクター性胃炎	5 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	8 (0.2)
限局性感染	7 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)
細菌性下気道感染	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
敗血症	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
皮膚感染	2 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
膣感染	4 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)
細菌性膣炎	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)
四肢膿瘍	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
ダニ皮膚炎	4 (0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
アメーバ症	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)
口角口唇炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
遊走性紅斑	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
消化管感染	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス性消化管感染	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
ジアルジア症	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
肺感染	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
爪囲炎	6 (0.2)	3 (<0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	5 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
皮下組織膿瘍	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)
白癬感染	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
足部白癬	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	5 (0.1)
ウイルス性鼻炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
外陰腟真菌感染	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)
膿瘍	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
回虫症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌性下痢	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
慢性副鼻腔炎	5 (0.1)	2 (<0.1)	11 (0.3)	4 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
真菌感染	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
蠕虫感染	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
麦粒腫	6 (0.2)	2 (<0.1)	8 (0.2)	3 (<0.1)
咬傷感染	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
感染	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
寄生虫感染	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス性喉頭炎	6 (0.2)	2 (<0.1)	6 (0.2)	2 (<0.1)
食道カンジダ症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
細菌性外耳炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
細菌性中耳炎	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
寄生虫性胃腸炎	7 (0.2)	2 (<0.1)	10 (0.3)	3 (<0.1)
咽頭扁桃炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
気管気管支炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス血症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
ウイルス性迷路炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
創傷感染	5 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
細菌性膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
虫垂炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
細菌性関節炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
菌血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
体部白癬	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
慢性Ｃ型肝炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大腸菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性膀胱炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯瘻	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
細菌性耳感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性耳感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膿痂疹性湿疹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
蓄膿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼感染	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性消化管感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
真菌性性器感染	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Ｃ型肝炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘルペス性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
感染性皮膚嚢腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染による気管支拡張症の増悪	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌性喉頭炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
ライム病	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)
肺炎球菌性髄膜炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
鼓膜炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
鼻膿瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔真菌感染	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
口腔ウイルス感染	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
耳下腺炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肺炎球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
クリプトコッカス性肺炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置後感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
術後創感染	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
腎盂膀胱炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
急性腎盂腎炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌重複感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
気管炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性発疹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
外陰部腟炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頚部膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
放線菌性肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アルファウイルス感染	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
アメーバ性大腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
穿孔性虫垂炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
異型肺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性気管炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ββ溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ボレリア感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
カンジダ感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
チクングニヤウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
クレブシエラ膀胱炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
涙嚢炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
デング熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
感染性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
感染性湿疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
エンテロバクター性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
蟯虫症	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性眼感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘリコバクター胃潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
消化器カンジダ症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	5 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
鼠径部膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Ｂ型肝炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ヘルペス眼感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
感染性嚢腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
カポジ水痘様発疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性下気道感染	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
マラリア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性乳腺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ムンプス	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
マイコバクテリア感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性爪床感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
線虫症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
口腔細菌感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
慢性骨髄炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
耳管炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨盤内炎症性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ヘリコバクター性消化性潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
軟骨膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
会陰膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌性腹膜炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肺結核	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
子宮留膿症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膿腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
根管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ロタウイルス感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
サルモネラ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
唾液腺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
副鼻腔気管支炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
軟部組織感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ストーマ部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
レンサ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
重複感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ダニ媒介ウイルス脳炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鞭虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性尿路感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝炎ウイルスキャリアー	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
皮膚ウイルス感染	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1468 (41.1)	1443 (40.3)	1748 (48.9)	1724 (48.1)
関節痛	429 (12.0)	467 (13.0)	565 (15.8)	585 (16.3)
背部痛	378 (10.6)	375 (10.5)	516 (14.4)	463 (12.9)
四肢痛	302 (8.4)	279 (7.8)	363 (10.2)	362 (10.1)
変形性関節症	220 (6.2)	186 (5.2)	298 (8.3)	272 (7.6)
筋骨格痛	171 (4.8)	168 (4.7)	219 (6.1)	228 (6.4)
筋痙縮	140 (3.9)	163 (4.6)	181 (5.1)	189 (5.3)
筋肉痛	127 (3.6)	114 (3.2)	158 (4.4)	144 (4.0)
変形性脊椎症	87 (2.4)	86 (2.4)	125 (3.5)	110 (3.1)
頚部痛	54 (1.5)	80 (2.2)	69 (1.9)	108 (3.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨痛	46 (1.3)	54 (1.5)	54 (1.5)	65 (1.8)
脊椎痛	38 (1.1)	31 (0.9)	44 (1.2)	45 (1.3)
腱炎	20 (0.6)	27 (0.8)	30 (0.8)	35 (1.0)
筋拘縮	20 (0.6)	21 (0.6)	22 (0.6)	23 (0.6)
関節炎	15 (0.4)	19 (0.5)	18 (0.5)	27 (0.8)
滑液包炎	12 (0.3)	19 (0.5)	16 (0.4)	23 (0.6)
筋力低下	20 (0.6)	19 (0.5)	28 (0.8)	27 (0.8)
筋骨格硬直	16 (0.4)	18 (0.5)	18 (0.5)	20 (0.6)
関節腫脹	21 (0.6)	16 (0.4)	25 (0.7)	21 (0.6)
胂径部痛	9 (0.3)	14 (0.4)	14 (0.4)	16 (0.4)
筋骨格系胸痛	21 (0.6)	14 (0.4)	32 (0.9)	22 (0.6)
弾発指	14 (0.4)	14 (0.4)	21 (0.6)	22 (0.6)
滑液嚢腫	12 (0.3)	13 (0.4)	21 (0.6)	21 (0.6)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
側腹部痛	4 (0.1)	12 (0.3)	8 (0.2)	12 (0.3)
椎間板障害	13 (0.4)	12 (0.3)	20 (0.6)	19 (0.5)
足変形	8 (0.2)	10 (0.3)	12 (0.3)	13 (0.4)
関節周囲炎	19 (0.5)	10 (0.3)	24 (0.7)	19 (0.5)
足底筋膜炎	5 (0.1)	10 (0.3)	7 (0.2)	14 (0.4)
肋軟骨炎	14 (0.4)	9 (0.3)	23 (0.6)	15 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	8 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)	14 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	13 (0.4)	9 (0.3)	18 (0.5)	12 (0.3)
椎間板突出	14 (0.4)	8 (0.2)	23 (0.6)	14 (0.4)
骨端症	5 (0.1)	8 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)
顎痛	1 (<0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.2)
側弯症	7 (0.2)	8 (0.2)	14 (0.4)	13 (0.4)
腱鞘炎	8 (0.2)	8 (0.2)	12 (0.3)	12 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
狭窄性腱鞘炎	8 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)	9 (0.3)
外骨腫	11 (0.3)	6 (0.2)	19 (0.5)	12 (0.3)
線維筋痛	10 (0.3)	5 (0.1)	10 (0.3)	6 (0.2)
関節硬直	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
筋骨格不快感	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)
脊椎すべり症	7 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	9 (0.3)
顎関節症候群	7 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	6 (0.2)
骨折痛	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
尾骨痛	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
関節可動域低下	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)
四肢不快感	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
結節性変形性関節症	7 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)
骨膜炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
シェーグレン症候群	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
脊柱管狭窄症	7 (0.2)	3 (<0.1)	10 (0.3)	7 (0.2)
腱障害	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	5 (0.1)
関節障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
骨喪失	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腱付着部症	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
指変形	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
脊柱前弯症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
中足骨痛	7 (0.2)	2 (<0.1)	9 (0.3)	2 (<0.1)
単関節炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋肉疲労	8 (0.2)	2 (<0.1)	8 (0.2)	2 (<0.1)
骨壊死	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
骨硬化症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
リウマチ性多発筋痛	2 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
仙腸骨炎	4 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
脊柱変形	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
反応性関節炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨嚢腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
頚部脊柱管狭窄症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
軟骨石灰化症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
軟骨溶解	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
デュプイトラン拘縮	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
四肢拘縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋膜炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板圧迫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板変性症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
椎間板腔狭窄	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
関節拘縮	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
関節摩擦音	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
関節滲出液	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
関節過伸展	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
関節ロック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脊柱後弯症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)
咀嚼障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋萎縮	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
筋肉内出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
筋緊張	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
筋膜疼痛症候群	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
変形性骨炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨溶解	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨粗鬆症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
回帰性リウマチ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
多発性関節炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
肋骨の変形	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血清反応陰性関節炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脊椎炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脊椎分離	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腱痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
斜頚	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
手関節変形	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
足関節変形	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨変形	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
骨梗塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
軟骨炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
軟骨疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
結晶性関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
顔面非対称	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨折の遷延治癒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
痛風性関節炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
出血性関節症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節熱感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
靭帯炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
四肢非対称	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
下肢腫瘤	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
半月板変性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頚変形	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
骨軟骨炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乾癬性関節症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節リウマチ	4 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
足根洞症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脊椎障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
交感神経性後頚部症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
滑膜炎	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
胸椎平坦化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
椎間孔狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脊椎骨棘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
楔状椎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	903 (25.3)	892 (24.9)	1130 (31.6)	1138 (31.8)
便秘	161 (4.5)	138 (3.9)	188 (5.3)	171 (4.8)
下痢	133 (3.7)	111 (3.1)	163 (4.6)	155 (4.3)
胃炎	102 (2.9)	99 (2.8)	140 (3.9)	124 (3.5)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
上腹部痛	97 (2.7)	88 (2.5)	114 (3.2)	110 (3.1)
消化不良	60 (1.7)	69 (1.9)	83 (2.3)	100 (2.8)
腹痛	77 (2.2)	63 (1.8)	102 (2.9)	83 (2.3)
齲歯	49 (1.4)	63 (1.8)	92 (2.6)	105 (2.9)
悪心	57 (1.6)	53 (1.5)	64 (1.8)	65 (1.8)
嘔吐	50 (1.4)	48 (1.3)	55 (1.5)	61 (1.7)
胃食道逆流性疾患	40 (1.1)	40 (1.1)	69 (1.9)	63 (1.8)
歯痛	33 (0.9)	30 (0.8)	45 (1.3)	47 (1.3)
腹部膨満	28 (0.8)	27 (0.8)	31 (0.9)	34 (0.9)
過敏性腸症候群	26 (0.7)	27 (0.8)	35 (1.0)	41 (1.1)
歯の脱落	27 (0.8)	27 (0.8)	50 (1.4)	44 (1.2)
痔核	30 (0.8)	23 (0.6)	44 (1.2)	34 (0.9)
口内乾燥	14 (0.4)	22 (0.6)	19 (0.5)	27 (0.8)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
慢性胃炎	15 (0.4)	19 (0.5)	21 (0.6)	32 (0.9)
弛緩歯	11 (0.3)	17 (0.5)	18 (0.5)	26 (0.7)
憩室	10 (0.3)	15 (0.4)	12 (0.3)	18 (0.5)
放屁	15 (0.4)	15 (0.4)	19 (0.5)	15 (0.4)
裂孔ヘルニア	20 (0.6)	15 (0.4)	36 (1.0)	30 (0.8)
腸憩室	13 (0.4)	11 (0.3)	17 (0.5)	18 (0.5)
食中毒	10 (0.3)	10 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.3)
びらん性胃炎	7 (0.2)	10 (0.3)	12 (0.3)	13 (0.4)
歯肉痛	7 (0.2)	9 (0.3)	7 (0.2)	13 (0.4)
大腸ポリープ	11 (0.3)	9 (0.3)	16 (0.4)	18 (0.5)
口内炎	11 (0.3)	8 (0.2)	14 (0.4)	10 (0.3)
下腹部痛	15 (0.4)	7 (0.2)	18 (0.5)	12 (0.3)
胃ポリープ	3 (<0.1)	7 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
嚥下痛	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)
アフタ性潰瘍	4 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.2)
腹部不快感	11 (0.3)	5 (0.1)	13 (0.4)	12 (0.3)
血便排泄	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	11 (0.3)
食道炎	3 (<0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	11 (0.3)
歯周病	6 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	7 (0.2)
腹部ヘルニア	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
胃障害	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)
胃腸出血	2 (<0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
歯肉出血	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
イレウス	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
嚥下障害	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
歯肉腫脹	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
舌炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
舌痛	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
歯の知覚過敏	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
歯の障害	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
臍ヘルニア	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
異常便	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
虚血性大腸炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
十二指腸炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
びらん性食道炎	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
おくび	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃腸障害	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
消化器痛	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
胃腸音異常	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
胃酸過多	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
鼠径ヘルニア	2 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
腸閉塞	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
腸管ポリープ	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
マロリー・ワイス症候群	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
膵嚢胞	1 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
膵炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
急性膵炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)
慢性膵炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
消化性潰瘍	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
直腸出血	5 (0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
直腸しぶり	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
逆流性胃炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
上部消化管出血	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
食道静脈瘤	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
腹部癒着	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腹部腫瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
酸消化性障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
急性腹症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
痔瘻	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肛門出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
肛門脱	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肛門そう痒症	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
肛門直腸不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
バレット食道	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
便通不規則	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
便習慣変化	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口唇炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
セリアック病	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大腸炎	6 (0.2)	1 (<0.1)	8 (0.2)	2 (<0.1)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血性下痢	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
エナメル質異常	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
心窩部不快感	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
変色便	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
排便回数増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
胃潰瘍	8 (0.2)	1 (<0.1)	12 (0.3)	5 (0.1)
出血性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃十二指腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃十二指腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯肉障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
歯肉びらん	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯肉退縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
吐血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
痔出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
胃排出不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
嵌頓臍ヘルニア	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
腹腔内血腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大腸穿孔	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口唇出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口唇腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
下部消化管出血	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
メレナ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非感染性歯肉炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
食道アカラシア	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
食道狭窄	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔瘻	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口の錯感覚	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
歯周の炎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腹膜病変	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
直腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
流涎過多	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
舌腫脹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
舌水疱形成	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
舌変色	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
舌出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
舌潰瘍	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
歯の沈着物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
嵌頓腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
腹部圧痛	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
アマルガム刺青	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
裂肛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肛門直腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
肛門直腸静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
呼気臭	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心因性結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯組織の壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
横隔膜ヘルニア	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
憩室穿孔	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
食道憩室	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
十二指腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
びらん性十二指腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)
便失禁	2 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
硬便	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
白色便	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大腿ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
小腸瘻	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
胃粘膜紅斑	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
穿孔性胃潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃黄色腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸管血管異形成	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
出血性胃腸管血管異形成	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
消化管運動低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
消化管壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃食道括約筋機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
歯肉潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
内臓ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
回腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
麻痺性イレウス	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
嵌頓臍径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸管虚血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腸重積症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大腸狭窄	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大腸潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
口腔内白斑症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
機械的イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
食道障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
食道運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
食道静脈瘤出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔粘膜びらん	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔粘膜水疱形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔内痛	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
膵嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵臓障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
膵管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膵瘻	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵仮性嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵脂肪変性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳下腺腫大	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腹膜癒着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肛門周囲痛	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (<0.1)
直腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
後腹膜血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
唾液管閉塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顎下腺腫大	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
変色歯	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
神経系障害	637 (17.8)	663 (18.5)	818 (22.9)	830 (23.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
頭痛	205 (5.7)	233 (6.5)	241 (6.7)	272 (7.6)
浮動性めまい	158 (4.4)	155 (4.3)	192 (5.4)	194 (5.4)
錯感覚	61 (1.7)	72 (2.0)	79 (2.2)	80 (2.2)
坐骨神経痛	42 (1.2)	43 (1.2)	68 (1.9)	73 (2.0)
感覚鈍麻	20 (0.6)	36 (1.0)	27 (0.8)	41 (1.1)
失神	31 (0.9)	23 (0.6)	42 (1.2)	37 (1.0)
緊張性頭痛	12 (0.3)	15 (0.4)	14 (0.4)	16 (0.4)
振戦	9 (0.3)	13 (0.4)	10 (0.3)	14 (0.4)
片頭痛	12 (0.3)	12 (0.3)	17 (0.5)	12 (0.3)
傾眠	13 (0.4)	11 (0.3)	15 (0.4)	13 (0.4)
健忘	6 (0.2)	10 (0.3)	7 (0.2)	14 (0.4)
記憶障害	11 (0.3)	10 (0.3)	19 (0.5)	18 (0.5)
神経痛	8 (0.2)	10 (0.3)	9 (0.3)	13 (0.4)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
平衡障害	6 (0.2)	9 (0.3)	7 (0.2)	12 (0.3)
手根管症候群	12 (0.3)	9 (0.3)	23 (0.6)	15 (0.4)
灼熱感	6 (0.2)	8 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)
末梢性ニューロパチー	9 (0.3)	8 (0.2)	11 (0.3)	12 (0.3)
神経根障害	5 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)
一過性脳虚血発作	2 (<0.1)	6 (0.2)	10 (0.3)	9 (0.3)
大脳萎縮	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)
脳虚血	6 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	9 (0.3)
味覚異常	7 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	6 (0.2)
頚動脈硬化症	3 (<0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)	7 (0.2)
脳血管発作	7 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.3)	10 (0.3)
脳血管障害	7 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)
てんかん	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肋間神経痛	10 (0.3)	4 (0.1)	11 (0.3)	6 (0.2)
腰髄神経根障害	3 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
パーキンソン病	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)
ヘルペス後神経痛	3 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)
第７脳神経麻痺	6 (0.2)	4 (0.1)	13 (0.4)	7 (0.2)
アルツハイマー型認知症	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
糖尿病性ニューロパチー	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)
体位性めまい	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)
異常感覚	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
神経根痛	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)
下肢静止不能症候群	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
聴神経炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
脳血腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
頚髄神経根障害	4 (0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
頚腕症候群	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
出血性卒中	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
頭部不快感	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
不随意性筋収縮	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
神経圧迫	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
神経炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
嗅覚錯誤	3 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
外傷後頭痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
失神寸前の状態	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
痙攣発作	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
くも膜下出血	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
三叉神経痛	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
アカシジア	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
失声症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
くも膜嚢胞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
馬尾症候群	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脳動脈硬化症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
脳出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
脳微小血管症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脳血管不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頚髄症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
複合性局所疼痛症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
認知症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
心因性発声障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脳症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
本態性振戦	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
異名性半盲	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
不全片麻痺	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
片麻痺	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
白質脳症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
感覚異常性大腿神経痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
神経根圧迫	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
神経系障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
後頭神経痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
パーキンソニズム	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
末梢神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
根症候群	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
破裂性脳動脈瘤	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
昏迷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
三叉神経不全麻痺	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
椎骨脳底動脈不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
視野欠損	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
意識変容状態	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
自律神経失調	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大脳基底核卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脳幹部虚血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頚動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	2 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小脳萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小脳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
大脳動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大脳石灰化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大脳障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
脳硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
認知障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	5 (0.1)
脳神経障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
労作性めまい	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
薬物離脱性頭痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
錐体外路障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
半盲	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水頭症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
知覚過敏	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
過眠症	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
嗅覚減退	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
内頚動脈屈曲	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
虚血性脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.2)
ラクナ梗塞	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
嗜眠	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
腰仙部神経根障害	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
モートン神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
運動機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
多発性硬化症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
多発性硬化症再発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
重症筋無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
非感染性脳炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
正常圧水頭症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼振	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
浸透圧性脱髄症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
末梢神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
睡眠の質低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ポリオ後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
外傷後てんかん	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
偽性根症候群	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
坐骨神経ニューロパチー	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
鎮静	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
老年認知症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
会話障害	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
脊髄髄膜嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
足根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
咬舌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
三叉神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
第６脳神経麻痺	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管性認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管性脳症	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
声帯麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
白質病変	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	542 (15.2)	612 (17.1)	641 (17.9)	716 (20.0)
末梢性浮腫	67 (1.9)	86 (2.4)	84 (2.3)	113 (3.2)
無力症	79 (2.2)	83 (2.3)	96 (2.7)	102 (2.8)
注射部位疼痛	46 (1.3)	60 (1.7)	46 (1.3)	60 (1.7)
注射部位紅斑	5 (0.1)	53 (1.5)	5 (0.1)	55 (1.5)
発熱	64 (1.8)	49 (1.4)	67 (1.9)	56 (1.6)
疲労	52 (1.5)	48 (1.3)	58 (1.6)	58 (1.6)
疼痛	40 (1.1)	39 (1.1)	50 (1.4)	44 (1.2)
胸痛	32 (0.9)	32 (0.9)	42 (1.2)	40 (1.1)
非心臓性胸痛	22 (0.6)	30 (0.8)	31 (0.9)	37 (1.0)
インフルエンザ様疾患	39 (1.1)	29 (0.8)	50 (1.4)	43 (1.2)
注射部位内出血	20 (0.6)	29 (0.8)	21 (0.6)	29 (0.8)
注射部位そう痒感	7 (0.2)	26 (0.7)	7 (0.2)	27 (0.8)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
末梢腫脹	19 (0.5)	20 (0.6)	26 (0.7)	28 (0.8)
注射部位腫脹	1 (<0.1)	16 (0.4)	1 (<0.1)	16 (0.4)
倦怠感	18 (0.5)	16 (0.4)	22 (0.6)	20 (0.6)
注射部位出血	13 (0.4)	13 (0.4)	14 (0.4)	13 (0.4)
注射部位発疹	1 (<0.1)	12 (0.3)	1 (<0.1)	12 (0.3)
薬物不耐性	6 (0.2)	10 (0.3)	6 (0.2)	13 (0.4)
熱感	2 (<0.1)	8 (0.2)	3 (<0.1)	9 (0.3)
注射部位血腫	6 (0.2)	8 (0.2)	6 (0.2)	8 (0.2)
嚢胞	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)
胸部不快感	3 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
医療機器不具合	3 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)
死亡	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	11 (0.3)
医療機器破損	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
顔面浮腫	4 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
歩行障害	4 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)
投与部位疼痛	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
投与部位反応	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
顔面痛	6 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.3)	6 (0.2)
注射部位過敏反応	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
注射部位硬結	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
血管穿刺部位内出血	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
悪寒	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
注射部位反応	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
投与部位紅斑	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
不快感	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
運動耐性低下	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
全身性浮腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
注射部位炎症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
粘膜乾燥	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
浮腫	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
穿刺部位疼痛	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
穿刺部位反応	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
苦悶感	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
投与部位発疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
適用部位内出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腋窩痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
医療機器排出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脂肪組織増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
体温変動感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
全身健康状態低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
治癒不良	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
炎症	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位嚢胞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位知覚異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
局所腫脹	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
医療機器合併症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
医療機器不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
多臓器不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
小結節	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
ワクチン接種部位内出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ワクチン接種部位硬結	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ワクチン接種部位疼痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血管穿刺部位反応	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
医薬品副作用	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
適用部位湿疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
カテーテル留置部位血腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
泣き	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
医療機器機能不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
異常感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肉芽腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
埋込み部位嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
埋込み部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
埋込み部位疼痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位丘疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
医療機器関連損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
限局性浮腫	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
腫瘤	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
化生	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨盤腔内腫瘤	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
穿刺部位出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
穿刺部位浮腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
異物感	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
突然死	1 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
恥骨上痛	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
腫脹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口渇	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
潰瘍性出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管穿刺部位血腫	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
乾燥症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	690 (19.3)	569 (15.9)	918 (25.7)	807 (22.5)
転倒	318 (8.9)	254 (7.1)	457 (12.8)	387 (10.8)
挫傷	122 (3.4)	102 (2.8)	169 (4.7)	152 (4.2)
四肢損傷	51 (1.4)	61 (1.7)	66 (1.8)	77 (2.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
関節損傷	65 (1.8)	52 (1.5)	89 (2.5)	69 (1.9)
靭帯捻挫	38 (1.1)	31 (0.9)	51 (1.4)	48 (1.3)
歯牙破折	28 (0.8)	30 (0.8)	48 (1.3)	54 (1.5)
軟部組織損傷	37 (1.0)	28 (0.8)	44 (1.2)	32 (0.9)
橈骨骨折	29 (0.8)	25 (0.7)	55 (1.5)	43 (1.2)
処置による疼痛	27 (0.8)	22 (0.6)	32 (0.9)	29 (0.8)
創傷	10 (0.3)	21 (0.6)	27 (0.8)	29 (0.8)
節足動物咬傷	13 (0.4)	18 (0.5)	16 (0.4)	24 (0.7)
頭部損傷	15 (0.4)	15 (0.4)	23 (0.6)	20 (0.6)
損傷	18 (0.5)	14 (0.4)	21 (0.6)	17 (0.5)
肉離れ	12 (0.3)	13 (0.4)	15 (0.4)	15 (0.4)
足骨折	13 (0.4)	12 (0.3)	19 (0.5)	17 (0.5)
交通事故	10 (0.3)	12 (0.3)	16 (0.4)	14 (0.4)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
裂傷	17 (0.5)	11 (0.3)	26 (0.7)	18 (0.5)
皮膚擦過傷	15 (0.4)	11 (0.3)	19 (0.5)	21 (0.6)
上顆炎	10 (0.3)	9 (0.3)	15 (0.4)	10 (0.3)
外傷後疼痛	13 (0.4)	9 (0.3)	16 (0.4)	10 (0.3)
熱傷	11 (0.3)	9 (0.3)	15 (0.4)	12 (0.3)
顔面損傷	15 (0.4)	8 (0.2)	19 (0.5)	9 (0.3)
腓骨骨折	10 (0.3)	8 (0.2)	15 (0.4)	13 (0.4)
尺骨骨折	12 (0.3)	7 (0.2)	25 (0.7)	11 (0.3)
上腕骨骨折	2 (<0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	13 (0.4)
胸部損傷	15 (0.4)	5 (0.1)	21 (0.6)	10 (0.3)
擦過傷	2 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
関節脱臼	9 (0.3)	5 (0.1)	12 (0.3)	9 (0.3)
腱断裂	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
脛骨骨折	5 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.3)	8 (0.2)
動物咬傷	10 (0.3)	4 (0.1)	15 (0.4)	7 (0.2)
頭蓋脳損傷	3 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)
大腿骨頚部骨折	8 (0.2)	4 (0.1)	13 (0.4)	7 (0.2)
大腿骨骨折	7 (0.2)	4 (0.1)	13 (0.4)	6 (0.2)
手骨折	14 (0.4)	4 (0.1)	20 (0.6)	6 (0.2)
術後貧血	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
爪損傷	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
処置後出血	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
肋骨骨折	12 (0.3)	3 (<0.1)	20 (0.6)	7 (0.2)
脊椎骨折	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
外傷性血腫	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)
動物による引っかき傷	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
節足動物刺傷	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	8 (0.2)
第１度熱傷	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
第２度熱傷	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
白内障手術合併症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
鎖骨骨折	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
眼挫傷	5 (0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)
口唇損傷	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
腰椎骨折	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
頚部損傷	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
処置後挫傷	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
術後創合併症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
脊柱損傷	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
胸骨骨折	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
腹部創離開	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
背部損傷	4 (0.1)	1 (<0.1)	7 (0.2)	2 (<0.1)
脳挫傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脳振盪	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼外傷	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
眼部手術合併症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
体内異物	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管ストーマ合併症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
熱疲労	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱中症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
半月板損傷	5 (0.1)	1 (<0.1)	10 (0.3)	4 (0.1)
口腔内損傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
筋損傷	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
過量投与	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膝蓋骨骨折	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
会陰損傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腓骨神経損傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置後合併症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
処置後血腫	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置後炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
処置後腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外傷後頚部症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
術後癒着	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
処置合併症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
処置による出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置による頭痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
処置による低血圧	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
恥骨骨折	4 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)
放射線関連痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
放射線皮膚損傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
引っかき傷	5 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚損傷	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚創傷	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胸骨損傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ストーマ部虚血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
硬膜下血腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
胸椎骨折	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
歯牙損傷	2 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
各種物質毒性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ワクチン接種合併症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管損傷	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
手首関節骨折	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腹部損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
労働災害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
偶発的製品曝露	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
偶発的過量投与	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
寛骨臼骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨挫傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳房損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
軟骨損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚化学熱傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
体幹の圧挫損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
外傷性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
伝染病曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼の熱傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼損傷	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
顔面骨骨折	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (<0.1)
眼内異物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
坐骨骨折	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
消化管損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯肉損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外傷性緑内障	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
移植片合併症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
瘢痕ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
角膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
内臓損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
靱帯損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
靱帯断裂	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
多発性外傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋断裂	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
筋骨格系損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼窩周囲出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外傷性気胸	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
脳振盪後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
処置後瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心膜切開後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
処置によるめまい	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
肺挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
放射線性直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨格損傷	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
頭蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
表在性異物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
刺創	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
サンバーン	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
縫合関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
滑膜断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腱損傷	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
舌損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外傷性出血	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
外傷性肺損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外傷性潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尺骨神経損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
子宮離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
創部内臓脱出	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
創傷出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
創壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
創部分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	430 (12.0)	368 (10.3)	534 (14.9)	474 (13.2)
そう痒症	46 (1.3)	45 (1.3)	55 (1.5)	53 (1.5)
発疹	31 (0.9)	39 (1.1)	47 (1.3)	52 (1.5)
斑状出血	28 (0.8)	26 (0.7)	39 (1.1)	34 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	31 (0.9)	25 (0.7)	45 (1.3)	34 (0.9)
脱毛症	20 (0.6)	24 (0.7)	23 (0.6)	31 (0.9)
湿疹	27 (0.8)	23 (0.6)	43 (1.2)	34 (0.9)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
紅斑	13 (0.4)	21 (0.6)	17 (0.5)	21 (0.6)
蕁麻疹	22 (0.6)	19 (0.5)	26 (0.7)	23 (0.6)
全身性そう痒症	20 (0.6)	17 (0.5)	25 (0.7)	21 (0.6)
皮膚炎	28 (0.8)	15 (0.4)	39 (1.1)	22 (0.6)
そう痒性皮疹	15 (0.4)	11 (0.3)	18 (0.5)	16 (0.4)
皮膚病変	20 (0.6)	11 (0.3)	25 (0.7)	18 (0.5)
接触性皮膚炎	15 (0.4)	10 (0.3)	19 (0.5)	14 (0.4)
皮膚乾燥	10 (0.3)	8 (0.2)	14 (0.4)	10 (0.3)
過角化	6 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
脂漏性皮膚炎	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)
皮膚障害	6 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)
乾皮症	5 (0.1)	7 (0.2)	10 (0.3)	12 (0.3)
乾癬	6 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
日光角化症	6 (0.2)	5 (0.1)	10 (0.3)	8 (0.2)
皮膚嚢腫	1 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)
全身性皮疹	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)
多汗症	12 (0.3)	4 (0.1)	12 (0.3)	8 (0.2)
嵌入爪	4 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)	7 (0.2)
爪線状隆起	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
寝汗	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
皮膚潰瘍	7 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	8 (0.2)
薬疹	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
斑	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
汗疹	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
爪甲離床症	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
丘疹	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
間擦疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
扁平苔癬	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
爪の障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
爪破損	14 (0.4)	2 (<0.1)	14 (0.4)	3 (<0.1)
色素沈着障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
尋常性白斑	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管浮腫	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
皮脂欠乏症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
水疱	5 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.

[redacted]

Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
糖尿病性足病変	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
異汗性湿疹	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
環状肉芽腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
皮下出血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
男性型多毛症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
硬化性苔癬	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
脂肪肥大症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
爪床障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
爪変色	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
爪肥厚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
爪甲脱落症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
爪軟化症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
掌蹠角皮症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性そう痒症	5 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)
紫斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
酒さ	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
瘢痕痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚萎縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚亀裂	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚肥厚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚刺激	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚局面	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
出血性皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚熱感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
日光黒子	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
顔面腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛細血管拡張症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
裂毛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
水疱破裂	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性色素性紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚弛緩症	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	5 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)	3 (<0.1)
水疱性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
糖尿病性皮膚障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
全身紅斑	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
手皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪床の炎症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
爪乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
神経皮膚炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ポードレンジ	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
点状出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
光線過敏性反応	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚腫瘤	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (<0.1)
日光皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
皮下気腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
汗腺障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
一過性棘融解性皮膚症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管性紫斑病	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚血管障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	342 (9.6)	364 (10.2)	454 (12.7)	477 (13.3)
咳嗽	117 (3.3)	129 (3.6)	153 (4.3)	162 (4.5)
慢性閉塞性肺疾患	44 (1.2)	34 (0.9)	62 (1.7)	49 (1.4)
呼吸困難	22 (0.6)	33 (0.9)	31 (0.9)	45 (1.3)
口腔咽頭痛	26 (0.7)	26 (0.7)	33 (0.9)	32 (0.9)
鼻出血	20 (0.6)	25 (0.7)	22 (0.6)	33 (0.9)
喘息	17 (0.5)	24 (0.7)	24 (0.7)	36 (1.0)
アレルギー性鼻炎	25 (0.7)	23 (0.6)	32 (0.9)	29 (0.8)
湿性咳嗽	10 (0.3)	14 (0.4)	12 (0.3)	17 (0.5)
発声障害	10 (0.3)	12 (0.3)	10 (0.3)	15 (0.4)
慢性気管支炎	7 (0.2)	11 (0.3)	13 (0.4)	14 (0.4)
労作性呼吸困難	9 (0.3)	9 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.3)
肺高血圧症	3 (<0.1)	9 (0.3)	4 (0.1)	15 (0.4)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
鼻漏	6 (0.2)	9 (0.3)	11 (0.3)	13 (0.4)
鼻閉	6 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)
気管支拡張症	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
肺気腫	1 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
アレルギー性咳嗽	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)
無気肺	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
気管支反応性亢進	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
カタル	8 (0.2)	2 (<0.1)	9 (0.3)	4 (0.1)
喀血	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
間質性肺疾患	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
咽頭の炎症	6 (0.2)	2 (<0.1)	6 (0.2)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
胸水	5 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
肺うっ血	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
肺線維症	0 (0.0)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
咽喉刺激感	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)
上気道の炎症	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
声帯障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
喘鳴	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
急性呼吸窮迫症候群	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性胞隔炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喘息クリーゼ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支痙攣	2 (<0.1)	1 (<0.1)	7 (0.2)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
しゃっくり	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低酸素症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
気管支分泌増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
上気道分泌増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭の炎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アレルギー性喉頭炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭刺激感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肺嚢胞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
鼻乾燥	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻浮腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
鼻甲介肥大	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
閉塞性気道障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
起坐呼吸	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胸膜線維症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肺腫瘤	4 (0.1)	1 (<0.1)	9 (0.3)	3 (<0.1)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
副鼻腔うっ血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副鼻腔ポリープ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性呼吸器症状	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
気管支閉塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
横隔膜障害	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
咽喉乾燥	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
低換気	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
口呼吸	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻部不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
鼻粘膜肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻中隔穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔咽頭不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胸膜障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気胸	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺動脈性肺高血圧症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肺動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	4 (0.1)
肺肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ラ音	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
逆流性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
くしゃみ	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
変色痰	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
扁桃肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
上気道咳症候群	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
血管運動性鼻炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
声帯嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血管障害	396 (11.1)	359 (10.0)	556 (15.5)	534 (14.9)
高血圧	259 (7.2)	225 (6.3)	352 (9.8)	328 (9.2)
血腫	20 (0.6)	20 (0.6)	24 (0.7)	34 (0.9)
末梢静脈疾患	14 (0.4)	17 (0.5)	20 (0.6)	23 (0.6)
静脈瘤	26 (0.7)	17 (0.5)	40 (1.1)	31 (0.9)
高血圧クリーゼ	7 (0.2)	14 (0.4)	13 (0.4)	21 (0.6)
動脈硬化症	13 (0.4)	13 (0.4)	23 (0.6)	22 (0.6)
ほてり	12 (0.3)	11 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	5 (0.1)	10 (0.3)	10 (0.3)	16 (0.4)
大動脈硬化症	5 (0.1)	8 (0.2)	16 (0.4)	12 (0.3)
低血圧	20 (0.6)	6 (0.2)	24 (0.7)	10 (0.3)
本態性高血圧症	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
動脈閉塞性疾患	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
潮紅	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
間欠性跛行	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
末梢動脈血栓症	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
静脈炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
表在性静脈炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
血栓性静脈炎	3 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
大動脈瘤	3 (<0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
深部静脈血栓症	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
静脈瘤性潰瘍	8 (0.2)	2 (<0.1)	11 (0.3)	6 (0.2)
血管炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
動脈瘤	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
血管硬化	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大動脈石灰化	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
動脈障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
動脈狭窄	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血圧変動	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
塞栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血液溢出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
充血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高血圧性血管障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
起立性高血圧	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
末梢循環不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
末梢血管塞栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
末梢性虚血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
静脈結石	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
レイノー現象	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
静脈瘤性静脈炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈瘤破裂	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
血管痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管破裂	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
静脈障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈血栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大動脈拡張	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
大動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大動脈狭窄	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
大動脈血栓症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
コントロール不良の血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛細血管脆弱	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
乾性壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
動脈塞栓症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大腿動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧緊急症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
血液量減少性ショック	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
不安定血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパうっ滞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
微小血管症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
起立性低血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨盤静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
末梢冷感	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
末梢血管障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
末梢循環不良	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血栓後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
くも状静脈	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血栓性静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血栓症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
血管石灰化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管脆弱化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血行不全	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血管拡張	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
断薬性高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	334 (9.3)	345 (9.6)	460 (12.9)	472 (13.2)
脂質異常症	72 (2.0)	81 (2.3)	103 (2.9)	110 (3.1)
高コレステロール血症	42 (1.2)	45 (1.3)	54 (1.5)	71 (2.0)
糖尿病	27 (0.8)	37 (1.0)	49 (1.4)	45 (1.3)
高血糖	22 (0.6)	28 (0.8)	32 (0.9)	41 (1.1)
食欲減退	32 (0.9)	24 (0.7)	40 (1.1)	32 (0.9)
２型糖尿病	18 (0.5)	21 (0.6)	24 (0.7)	28 (0.8)
高トリグリセリド血症	6 (0.2)	17 (0.5)	8 (0.2)	20 (0.6)
耐糖能障害	12 (0.3)	14 (0.4)	16 (0.4)	18 (0.5)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
低カリウム血症	11 (0.3)	14 (0.4)	20 (0.6)	21 (0.6)
高脂血症	21 (0.6)	12 (0.3)	26 (0.7)	15 (0.4)
低ナトリウム血症	6 (0.2)	12 (0.3)	15 (0.4)	22 (0.6)
低血糖	10 (0.3)	11 (0.3)	12 (0.3)	13 (0.4)
空腹時血中ブドウ糖不良	11 (0.3)	10 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)
高カリウム血症	11 (0.3)	9 (0.3)	13 (0.4)	11 (0.3)
高尿酸血症	8 (0.2)	9 (0.3)	9 (0.3)	15 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	6 (0.2)	8 (0.2)	10 (0.3)	13 (0.4)
炭水化物不耐症	5 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.3)
脱水	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	10 (0.3)
ビタミンＢ１２欠乏	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
ビタミンＤ欠乏	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)
痛風	7 (0.2)	3 (<0.1)	11 (0.3)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
高カルシウム血症	7 (0.2)	2 (<0.1)	17 (0.5)	8 (0.2)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
ビタミンD過剰症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
過体重	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
牛乳不耐症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
体液貯留	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
高アンモニア血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高クロール血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高マグネシウム血症	4 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)
低クロール血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
食欲亢進	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
鉄欠乏	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
石灰沈着性関節周囲炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
多飲症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ビタミンＢ群欠乏	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
異常体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
カルシウム代謝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
電解質失調	2 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	3 (<0.1)
葉酸欠乏	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
食物不耐性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
高ＨＤＬコレステロール血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
高蛋白血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ビタミン過剰症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
低マグネシウム血症	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
低ナトリウム血症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低浸透圧状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血液量減少症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
インスリン抵抗性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
脂質代謝障害	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
代謝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
代謝症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肥満	2 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
眼障害	195 (5.5)	217 (6.1)	305 (8.5)	319 (8.9)
白内障	53 (1.5)	69 (1.9)	102 (2.9)	122 (3.4)
緑内障	8 (0.2)	18 (0.5)	21 (0.6)	31 (0.9)
アレルギー性結膜炎	17 (0.5)	14 (0.4)	22 (0.6)	20 (0.6)
眼乾燥	10 (0.3)	14 (0.4)	17 (0.5)	21 (0.6)
結膜出血	4 (0.1)	10 (0.3)	7 (0.2)	14 (0.4)
霧視	13 (0.4)	8 (0.2)	15 (0.4)	10 (0.3)
視力低下	8 (0.2)	8 (0.2)	12 (0.3)	12 (0.3)
眼痛	5 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)
流涙増加	7 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.3)	9 (0.3)
眼瞼炎	6 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)
黄斑変性	6 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.3)
眼充血	3 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
眼そう痒症	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
眼瞼浮腫	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
屈折障害	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
視力障害	7 (0.2)	4 (0.1)	10 (0.3)	8 (0.2)
硝子体浮遊物	5 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	5 (0.1)
後天性涙道狭窄	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
眼出血	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
眼の炎症	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
硝子体剥離	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
複視	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼瞼血腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼瞼下垂	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
眼の異物感	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
新生血管加齢黄斑変性	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
老視	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
網膜障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
加齢黄斑変性	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
眼精疲労	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乱視	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性眼瞼炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
核性白内障	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
霰粒腫	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
網脈絡膜症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結膜充血	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結膜刺激	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結膜弛緩症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
嚢胞様黄斑浮腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
眼のアレルギー	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)
眼の障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
眼刺激	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
眼運動障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
角膜炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
黄斑線維症	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
光視症	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
網膜出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
網膜裂孔	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
網膜血管障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
網膜血管血栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
網膜静脈血栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
斜視	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
一過性視力低下	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
硝子体変性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
硝子体障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼球乾燥症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
黒内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
弱視	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
閉塞隅角緑内障	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)
動脈硬化性網膜症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼皮膚弛緩症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
一過性失明	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
糖尿病性白内障	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
角膜白斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼外反	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼内反	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
落屑緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
眼瞼そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
遠視	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
虹彩炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
涙器障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水晶体混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
黄斑円孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
黄斑症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
マイボーム腺機能不全	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
開放隅角緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
翼状片	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
網膜変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
網膜ジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
高血圧性網膜症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
強膜出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
突然視力消失	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
睫毛乱生	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神障害	205 (5.7)	184 (5.1)	286 (8.0)	239 (6.7)
不眠症	68 (1.9)	72 (2.0)	88 (2.5)	89 (2.5)
うつ病	48 (1.3)	50 (1.4)	87 (2.4)	69 (1.9)
不安	27 (0.8)	25 (0.7)	35 (1.0)	32 (0.9)
睡眠障害	7 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)	8 (0.2)
抑うつ気分	6 (0.2)	5 (0.1)	11 (0.3)	6 (0.2)
ストレス	6 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
適応障害	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
不安障害	7 (0.2)	2 (<0.1)	13 (0.4)	5 (0.1)
錯乱状態	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
易刺激性	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
神経過敏	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
神経症	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
落ち着きのなさ	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
異常行動	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
異常な夢	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
激越	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アルコール離脱症候群	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アルコールによる宿酔	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
アルコール症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
身体疾患による不安障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
譫妄	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
気分変調性障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
情動障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
身体疾患による人格変化	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心的外傷後ストレス障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
身体表現性障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
チック	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
一過性精神病	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
急性ストレス反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
感情障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アルコール乱用	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
双極２型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯ぎしり	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経性過食症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
転換性障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
抑うつ症状	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
失見当識	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
遺糞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
自己否定気分	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
悲嘆反応	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
幻聴	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭を激しくぶっつける	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
初期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
大うつ病	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神疲労	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
中期不眠症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気分変化	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
身体疾患による気分障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
パニック発作	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
パニック障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
仮性認知症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
身体疾患による精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
統合失調症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
統合失調症様障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
身体表現性心血管系障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
離脱症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心臓障害	165 (4.6)	177 (4.9)	252 (7.0)	256 (7.1)
動悸	27 (0.8)	24 (0.7)	30 (0.8)	31 (0.9)
心房細動	16 (0.4)	18 (0.5)	30 (0.8)	33 (0.9)
心不全	8 (0.2)	12 (0.3)	16 (0.4)	20 (0.6)
頻脈	9 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)	15 (0.4)
不整脈	11 (0.3)	11 (0.3)	17 (0.5)	17 (0.5)
冠動脈疾患	8 (0.2)	10 (0.3)	14 (0.4)	14 (0.4)
狭心症	15 (0.4)	9 (0.3)	18 (0.5)	14 (0.4)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
僧帽弁閉鎖不全症	8 (0.2)	8 (0.2)	16 (0.4)	20 (0.6)
徐脈	5 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)	15 (0.4)
うっ血性心不全	7 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.2)
心筋虚血	6 (0.2)	7 (0.2)	11 (0.3)	10 (0.3)
心室性期外収縮	4 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)
急性心筋梗塞	4 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
不安定狭心症	3 (<0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
大動脈弁閉鎖不全症	7 (0.2)	6 (0.2)	13 (0.4)	12 (0.3)
心拡大	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)
左脚ブロック	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (<0.1)	10 (0.3)
洞性徐脈	2 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)
三尖弁閉鎖不全症	3 (<0.1)	5 (0.1)	10 (0.3)	13 (0.4)
慢性心不全	4 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)	9 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
高血圧性心疾患	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
上室性期外収縮	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)
心臓弁膜疾患	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
拡張機能障害	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
心臓弁閉鎖不全	3 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	7 (0.2)
左室肥大	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
心筋梗塞	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
右脚ブロック	2 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
心障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
心臓弁硬化症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
心房拡張	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
期外収縮	4 (0.1)	2 (<0.1)	7 (0.2)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
高血圧性心拡大	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
左室機能不全	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
僧帽弁逸脱	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
僧帽弁硬化症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
上室性頻脈	4 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
発作性頻脈	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
心室性不整脈	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
大動脈弁疾患	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
冠動脈硬化症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
心房粗動	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心房頻脈	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
第一度房室ブロック	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
心臓瘤	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心停止	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
急性心不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
心肥大	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心中隔肥大	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
心肺停止	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
うっ血性心筋症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心室拡張	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心臓内血栓	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
左房拡張	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
肺動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
右室機能不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
右室肥大	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頻脈性不整脈	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心室壁運動低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
急性冠動脈症候群	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)
大動脈弁石灰化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
混合性大動脈弁疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大動脈弁硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	2 (<0.1)
上室性不整脈	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
心室障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心肺不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺性心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
冠動脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
冠動脈狭窄	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
チアノーゼ	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
高血圧性心筋症	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
虚血性心筋症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
左房肥大	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低心拍出量症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
僧帽弁石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
僧帽弁疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
僧帽弁狭窄症	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
心嚢液貯留	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
右房拡張	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
洞結節機能不全	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
ストレス心筋症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
収縮機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心室肥大	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	189 (5.3)	164 (4.6)	255 (7.1)	217 (6.1)
回転性めまい	82 (2.3)	64 (1.8)	108 (3.0)	93 (2.6)
耳鳴	29 (0.8)	28 (0.8)	37 (1.0)	35 (1.0)
耳痛	15 (0.4)	14 (0.4)	21 (0.6)	19 (0.5)
耳垢栓塞	10 (0.3)	10 (0.3)	16 (0.4)	18 (0.5)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
耳垢分泌過多	3 (<0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)	11 (0.3)
難聴	9 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.3)	8 (0.2)
頭位性回転性めまい	8 (0.2)	6 (0.2)	13 (0.4)	8 (0.2)
聴覚障害	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
両耳難聴	4 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
鼓膜穿孔	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
感音性難聴	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
聴力低下	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
乗物酔い	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
急性前庭症候群	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
伝音難聴	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
片耳難聴	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
耳閉	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
耳そう痒症	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
外耳の炎症	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
メニエール病	7 (0.2)	2 (<0.1)	10 (0.3)	4 (0.1)
老人性難聴	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
聴覚不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
耳不快感	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
耳の障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
中耳の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
混合性難聴	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性難聴	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
前庭性運動失調	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)
前庭障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
内耳障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
感音性聴力低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳硬化症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
鼓膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
迷路性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	144 (4.0)	156 (4.4)	220 (6.2)	218 (6.1)
慢性腎臓病	15 (0.4)	19 (0.5)	24 (0.7)	26 (0.7)
腎嚢胞	12 (0.3)	18 (0.5)	24 (0.7)	32 (0.9)
排尿困難	10 (0.3)	16 (0.4)	18 (0.5)	22 (0.6)
腎結石症	15 (0.4)	16 (0.4)	23 (0.6)	25 (0.7)
尿失禁	15 (0.4)	15 (0.4)	22 (0.6)	21 (0.6)
腎不全	5 (0.1)	9 (0.3)	13 (0.4)	12 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
腎機能障害	15 (0.4)	9 (0.3)	19 (0.5)	17 (0.5)
血尿	4 (0.1)	7 (0.2)	8 (0.2)	10 (0.3)
頻尿	9 (0.3)	7 (0.2)	13 (0.4)	10 (0.3)
膀胱脱	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
緊張性膀胱	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)
急性腎不全	3 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)
出血性膀胱炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
糖尿病性腎症	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
夜間頻尿	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
膀胱痙縮	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
着色尿	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
高血圧性腎症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
失禁	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
尿意切迫	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
多尿	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
腎盂腎杯拡張症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
腎萎縮	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腎仙痛	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
腎臓痛	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
切迫性尿失禁	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
高窒素血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱憩室	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膀胱機能障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱結石	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿路結石	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非感染性膀胱炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
水腎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高カルシウム尿症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
蛋白尿	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
腎障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腎梗塞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿管狭窄	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿道カルンクル	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿道痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿閉	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
尿路の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿臭異常	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
膀胱痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
黄疸尿	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
間質性膀胱炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
水腎杯	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
排尿異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎石灰沈着症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎症	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
腎硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎動脈狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎脂肪腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
尿管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿管穿孔	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿道症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
尿流量減少	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	105 (2.9)	113 (3.2)	160 (4.5)	171 (4.8)
基底細胞癌	16 (0.4)	7 (0.2)	17 (0.5)	13 (0.4)
甲状腺新生物	10 (0.3)	7 (0.2)	12 (0.3)	15 (0.4)
大腸腺腫	0 (0.0)	6 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)
脂肪腫	2 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
脂漏性角化症	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)
肺の悪性新生物	5 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
皮膚乳頭腫	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	5 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
血管筋脂肪腫	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
髄膜腫	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
甲状腺の良性新生物	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
結腸癌	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
線維性組織球腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
肺新生物	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
膵癌	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
化膿性肉芽腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
扁平上皮癌	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
末端部黒子様黒色腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃腺癌	3 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)
副腎腺腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
副腎新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肛門癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚良性新生物	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
卵巣良性腫瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胸膜の良性新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎臓の良性新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
唾液腺の良性新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膀胱新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ボーエン病	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
乳癌	2 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
女性乳癌	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
再発乳癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結腸新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼の母斑	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
線維腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
線維腫症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胆嚢癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
多形性神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨血管腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝臓血管腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
良性毛包腫瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝細胞癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
平滑筋腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
メラノサイト性母斑	2 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)
肝転移	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
皮膚神経内分泌癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
神経線維腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
食道扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
卵巣癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
パンコースト腫瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副鼻腔新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
褐色細胞腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
形質細胞性骨髄腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
腎腺腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
気道新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺腺腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腹部新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アクロコルドン	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
結腸腺癌	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
良性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管中心性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
基底扁平上皮癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
良性新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
副腎の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膀胱の良性新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵臓の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
軟部組織の良性新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
膀胱乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膀胱移行上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
乳房の上皮内癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳癌第２期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳癌第３期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気管支癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
小脳腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮頚部癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結腸直腸癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮内膜腺癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
胃癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚血管腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼球内黒色腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
悪性黒子	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパ腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
リンパ増殖性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結膜の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腹膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胸膜転移	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
虫垂新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚の新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
食道癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
卵巣腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
乳頭パジェット病	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵神経内分泌腫瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
真性多血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
直腸癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸癌第２期	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
直腸Ｓ状結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
唾液腺新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脊髄新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
汗腺腫瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
舌の良性新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気管新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	116 (3.2)	95 (2.7)	172 (4.8)	150 (4.2)
貧血	57 (1.6)	37 (1.0)	90 (2.5)	62 (1.7)
白血球減少症	13 (0.4)	14 (0.4)	15 (0.4)	19 (0.5)
鉄欠乏性貧血	14 (0.4)	13 (0.4)	16 (0.4)	21 (0.6)
好中球減少症	12 (0.3)	8 (0.2)	14 (0.4)	14 (0.4)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
リンパ節症	7 (0.2)	4 (0.1)	9 (0.3)	7 (0.2)
血小板減少症	5 (0.1)	4 (0.1)	10 (0.3)	9 (0.3)
血小板増加症	4 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
好酸球増加症	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)
白血球増加症	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)
リンパ球増加症	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
リンパ節炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
好中球増加症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
巨赤芽球性貧血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
出血性貧血	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
高グロブリン血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
低色素性貧血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
免疫性血小板減少性紫斑病	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
内出血発生の増加傾向	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎性貧血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
葉酸欠乏性貧血	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
大球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
再生不良性貧血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
凝血異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顆粒球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高γグロブリン血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
凝固低下状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
リンパ節石灰化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
リンパ節痛	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
悪性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鉄芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
臨床検査	113 (3.2)	92 (2.6)	172 (4.8)	156 (4.4)
体重減少	12 (0.3)	21 (0.6)	33 (0.9)	38 (1.1)
血圧上昇	16 (0.4)	9 (0.3)	23 (0.6)	14 (0.4)
体重増加	12 (0.3)	6 (0.2)	14 (0.4)	9 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.2)	4 (0.1)	14 (0.4)	7 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.3)	3 (<0.1)	14 (0.4)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血中ブドウ糖異常	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
身長減少	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	8 (0.2)
体温上昇	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	6 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
心雑音	9 (0.3)	2 (<0.1)	12 (0.3)	12 (0.3)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
便潜血	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
便潜血陽性	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
血小板数増加	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
大動脈雑音	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
冠血管造影異常	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中鉄減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胸部Ｘ線異常	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
凝固時間延長	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
駆出率減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心電図異常Ｑ波	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
フィブリンDダイマー増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心拍数増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心拍数不整	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肝酵素上昇	5 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
A型肝炎抗体陽性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
B型肝炎表面抗原陽性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼圧上昇	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
単球数増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
膵酵素増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ビタミンＢ１２増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Ｘ線異常	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腹部ブルイ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
抗核抗体増加	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気管支吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
β２ミクログロブリン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
血中葉酸減少	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	4 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	5 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血中免疫グロブリンG増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血圧低下	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (<0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
身長異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
脳スキャン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頚動脈脈拍異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心電図異常T波	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心電図再分極異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
好酸球数増加	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
上皮成長因子受容体減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
便中カルプロテクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ヘモグロビン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝酵素異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝胆道スキャン異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)
乳房撮影異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血沈亢進	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
網状赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能検査異常	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
ツベルクリン反応陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿量減少	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
バルサルバ法	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
内分泌障害	64 (1.8)	72 (2.0)	97 (2.7)	114 (3.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
甲状腺機能低下症	40 (1.1)	41 (1.1)	58 (1.6)	64 (1.8)
甲状腺腫	13 (0.4)	17 (0.5)	27 (0.8)	27 (0.8)
甲状腺機能亢進症	2 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)	9 (0.3)
副腎腫瘤	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
自己免疫性甲状腺炎	4 (0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)
副甲状腺機能亢進症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
原発性アルドステロン症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺萎縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺嚢腫	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
亜急性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
副腎障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
原発性甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	71 (2.0)	60 (1.7)	101 (2.8)	88 (2.5)
乳房痛	7 (0.2)	8 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)
子宮脱	3 (<0.1)	6 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)
膀胱瘤	4 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.2)
萎縮性外陰腟炎	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)
外陰腟そう痒症	6 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
乳房嚢胞	3 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
卵巣嚢胞	3 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
腟出血	8 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.2)	3 (<0.1)
外陰腟乾燥	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
乳房障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
乳房腫瘤	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
閉経期症状	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
骨盤痛	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
閉経後出血	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
直腸瘤	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
子宮出血	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
腟分泌物	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腟脱	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
子宮頚管ポリープ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
機能不全性子宮出血	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
性器脱	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
子宮留水症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨盤底筋力低下	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
陰部そう痒症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腟血腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腟ポリープ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
精索静脈瘤	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳房不同	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳房石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房分泌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
乳房血腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
子宮頚部の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腟瘤	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
子宮内膜形成不全	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
生殖器萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
性器出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
性器発疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨盤血腫	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
会陰痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
尿生殖器脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮腫瘤	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮ポリープ	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (<0.1)
子宮腟脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
外陰嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外陰白斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝胆道系障害	80 (2.2)	55 (1.5)	116 (3.2)	84 (2.3)
胆石症	28 (0.8)	24 (0.7)	42 (1.2)	38 (1.1)
脂肪肝	19 (0.5)	19 (0.5)	24 (0.7)	26 (0.7)
肝嚢胞	16 (0.4)	6 (0.2)	19 (0.5)	9 (0.3)
急性胆嚢炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
胆管結石	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胆道仙痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
胆管拡張	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胆管炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
胆嚢ポリープ	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
肝胆道系疾患	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肝腫大	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水腫性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
黄疸	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肝障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
胆管閉塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆管嚢胞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆道障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
閉塞性胆石症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆嚢コレステリン沈着症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝石灰化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝不全	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝病変	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肝炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝細胞損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
虚血性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胆道気腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
門脈圧亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
門脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
オッディ括約筋機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
免疫系障害	25 (0.7)	26 (0.7)	43 (1.2)	40 (1.1)
過敏症	4 (0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)	7 (0.2)
季節性アレルギー	9 (0.3)	6 (0.2)	15 (0.4)	11 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
薬物過敏症	5 (0.1)	3 (<0.1)	10 (0.3)	9 (0.3)
節足動物咬傷アレルギー	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
食物アレルギー	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
アレルギー性浮腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
動物アレルギー	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
化学物質アレルギー	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ワクチンアレルギー	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アトピー	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
複合アレルギー	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
植物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
造影剤アレルギー	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
医療機器アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
家塵アレルギー	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
ゴム過敏症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	14 (0.4)	20 (0.6)	36 (1.0)	44 (1.2)
抜歯	5 (0.1)	9 (0.3)	22 (0.6)	23 (0.6)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
癌手術	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
白内障手術	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
角膜移植	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
子宮摘出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
末梢神経手術	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
リハビリテーション療法	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板修復	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
瘢痕切除	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚新生物切除	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
人工歯冠処置	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嚢胞切除	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯牙清掃	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯科補てつ物装着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚線維腫摘出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低血圧麻酔法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼内レンズ挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口唇手術	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨接合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
顔面形成手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
直腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
縫合	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
足指手術	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
智歯抜歯	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (0.1)	8 (0.2)	7 (0.2)	14 (0.4)
あざ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
先天性嚢胞性腎疾患	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮質異形成	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
過長結腸	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
表皮融解	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎発育不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
脊椎奇形	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
２ａ型高脂血症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大腸腺腫性ポリポーシス	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
バーター症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎外腎盂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨の線維性異形成	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肥大型心筋症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
多嚢胞性肝疾患	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
汗孔角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
プロテインＣ欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
二分脊椎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
脊髄空洞症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
５型高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.5.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
椎骨動脈形成不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
社会環境	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	6 (0.2)
日常生活動作障害者	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
家庭内ストレス	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
閉経	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
職場でのストレス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
死別	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
運動不能	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent IP related adverse events	494 (13.8)	596 (16.6)	557 (15.6)	653 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害	208 (5.8)	256 (7.1)	234 (6.5)	276 (7.7)
関節痛	62 (1.7)	72 (2.0)	67 (1.9)	79 (2.2)
四肢痛	38 (1.1)	56 (1.6)	39 (1.1)	59 (1.6)
筋肉痛	35 (1.0)	45 (1.3)	38 (1.1)	49 (1.4)
骨痛	17 (0.5)	32 (0.9)	23 (0.6)	39 (1.1)
筋骨格痛	29 (0.8)	28 (0.8)	32 (0.9)	31 (0.9)
背部痛	20 (0.6)	24 (0.7)	22 (0.6)	26 (0.7)
筋痙縮	13 (0.4)	22 (0.6)	13 (0.4)	22 (0.6)
変形性関節症	10 (0.3)	8 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
脊椎痛	7 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.3)	8 (0.2)
関節腫脹	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
筋力低下	6 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
頚部痛	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
変形性脊椎症	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
顎痛	0 (0.0)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
外骨腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
椎間板障害	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
筋骨格硬直	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
関節炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
関節障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨喪失	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肋軟骨炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
足変形	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨折痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尺骨部痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
結節性変形性関節症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
滑液嚢腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腱炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
弾発指	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
関節摩擦音	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節可動域低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
中足骨痛	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋緊張	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋骨格不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨粗鬆症	1 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)
多発性関節炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
仙腸骨炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腱障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	100 (2.8)	182 (5.1)	108 (3.0)	188 (5.2)
注射部位疼痛	32 (0.9)	42 (1.2)	32 (0.9)	42 (1.2)
注射部位紅斑	3 (<0.1)	38 (1.1)	3 (<0.1)	40 (1.1)
注射部位そう痒感	6 (0.2)	24 (0.7)	6 (0.2)	25 (0.7)
無力症	10 (0.3)	21 (0.6)	13 (0.4)	22 (0.6)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
注射部位腫脹	1 (<0.1)	15 (0.4)	1 (<0.1)	15 (0.4)
疲労	15 (0.4)	13 (0.4)	18 (0.5)	13 (0.4)
注射部位発疹	1 (<0.1)	9 (0.3)	1 (<0.1)	9 (0.3)
注射部位内出血	4 (0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)
注射部位血腫	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
投与部位疼痛	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
注射部位過敏反応	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
注射部位硬結	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
倦怠感	6 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
末梢性浮腫	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.1)
投与部位反応	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
悪寒	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
非心臓性胸痛	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
発熱	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
投与部位紅斑	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
胸痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
不快感	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位出血	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位炎症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
投与部位発疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
医療機器排出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
インフルエンザ様疾患	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位嚢胞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位浮腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
注射部位知覚異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位熱感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
局所腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小結節	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
疼痛	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
末梢腫脹	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
苦悶感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管穿刺部位紅斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
薬物不耐性	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
運動耐性低下	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顔面痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
熱感	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
歩行障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
注射部位丘疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
粘膜乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
浮腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
穿刺部位疼痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
突然死	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口渇	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	97 (2.7)	112 (3.1)	107 (3.0)	126 (3.5)
鼻咽頭炎	34 (1.0)	36 (1.0)	36 (1.0)	39 (1.1)
ウイルス性上気道感染	21 (0.6)	28 (0.8)	21 (0.6)	28 (0.8)
気管支炎	5 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
尿路感染	6 (0.2)	4 (0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
細菌性尿路感染	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
膀胱炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
胃腸炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
気道感染	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
上気道感染	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	4 (0.1)
結膜炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
憩室炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
歯肉炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
インフルエンザ	4 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
細菌性膀胱炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
感染性下痢	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
耳感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛包炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
迷路炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
下気道感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
中耳炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性気道感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口角口唇炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
帯状疱疹	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
咽頭炎	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性肺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	57 (1.6)	68 (1.9)	66 (1.8)	77 (2.2)
そう痒症	8 (0.2)	12 (0.3)	8 (0.2)	12 (0.3)
発疹	4 (0.1)	9 (0.3)	6 (0.2)	9 (0.3)
脱毛症	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.2)
蕁麻疹	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	2 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
紅斑	5 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
湿疹	3 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)
多汗症	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
全身性そう痒症	6 (0.2)	3 (<0.1)	7 (0.2)	3 (<0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
爪線状隆起	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
皮膚障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
薬疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
扁平苔癬	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
爪の障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
寝汗	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
爪甲離床症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アレルギー性そう痒症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乾癬	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
酒さ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚肥厚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
皮膚病変	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
裂毛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水疱	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
斑状出血	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
爪破損	5 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)
爪甲脱落症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.

[redacted]

Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
神経系障害	64 (1.8)	66 (1.8)	74 (2.1)	76 (2.1)
頭痛	19 (0.5)	22 (0.6)	22 (0.6)	26 (0.7)
浮動性めまい	19 (0.5)	21 (0.6)	21 (0.6)	23 (0.6)
錯感覚	9 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.3)	9 (0.3)
傾眠	2 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
感覚鈍麻	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	4 (0.1)
灼熱感	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
失神	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
平衡障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
異常感覚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
不随意性筋収縮	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
嗅覚錯誤	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
振戦	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
健忘	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
小脳萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大脳萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
体位性めまい	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
片頭痛	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
神経痛	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
第７脳神経麻痺	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	63 (1.8)	59 (1.6)	75 (2.1)	69 (1.9)
悪心	8 (0.2)	16 (0.4)	9 (0.3)	17 (0.5)
下痢	12 (0.3)	12 (0.3)	15 (0.4)	15 (0.4)
腹痛	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
便秘	8 (0.2)	5 (0.1)	9 (0.3)	6 (0.2)
嘔吐	4 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
上腹部痛	5 (0.1)	2 (<0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)
歯肉出血	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
歯周病	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腹部膨満	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
異常便	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
酸消化性障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
口内乾燥	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化不良	6 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)	3 (<0.1)
胃潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃十二指腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
痔核	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
口唇腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
歯の障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歯の脱落	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肛門そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
バレット食道	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
憩室穿孔	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
おくび	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
硬便	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
胃炎	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
非感染性歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (0.4)	19 (0.5)	17 (0.5)	24 (0.7)
咳嗽	4 (0.1)	9 (0.3)	6 (0.2)	10 (0.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
口腔咽頭痛	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)
鼻漏	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
喘息	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
呼吸困難	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)
労作性呼吸困難	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喘鳴	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
気管支拡張症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
発声障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻出血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
喉頭障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管障害	15 (0.4)	15 (0.4)	15 (0.4)	18 (0.5)
高血圧	6 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.3)
血腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
ほてり	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
動脈硬化症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
潮紅	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.

[redacted]

Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血圧変動	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛細血管脆弱	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
くも状静脈	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管脆弱化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
静脈障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	11 (0.3)	12 (0.3)	14 (0.4)	15 (0.4)
腎結石症	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
頻尿	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
急性腎不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膀胱痙縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
水腎症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
多尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腎機能障害	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)
尿失禁	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
慢性腎臓病	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎仙痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎脂肪腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	11 (0.3)	11 (0.3)	12 (0.3)	15 (0.4)
白血球減少症	5 (0.1)	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)
貧血	1 (<0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
好中球減少症	4 (0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
リンパ球増加症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
顆粒球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
鉄欠乏性貧血	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
悪性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血小板減少症	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	14 (0.4)	10 (0.3)	14 (0.4)	12 (0.3)
回転性めまい	6 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
耳鳴	3 (<0.1)	4 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
耳不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
両耳難聴	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳痛	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
聴覚障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
メニエール病	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
混合性難聴	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
臨床検査	12 (0.3)	9 (0.3)	18 (0.5)	10 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
体重減少	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
体重増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腹部ブルイ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝超音波検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
代謝および栄養障害	7 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)	13 (0.4)
食欲減退	3 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	5 (0.1)
脂質異常症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
高脂血症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
高カルシウム血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
高血糖	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血液量減少症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
心臓障害	8 (0.2)	8 (0.2)	11 (0.3)	8 (0.2)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
動悸	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	3 (<0.1)
頻脈	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
心房細動	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心房粗動	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
うっ血性心不全	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼障害	4 (0.1)	7 (0.2)	6 (0.2)	10 (0.3)
視力低下	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
加齢黄斑変性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
結膜充血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
緑内障	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
霧視	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼乾燥	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
視力障害	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神障害	6 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
うつ病	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
異常な夢	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
錯乱状態	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
易刺激性	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
失見当識	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
気分変化	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
チック	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)	11 (0.3)
結腸癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨血管腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
形質細胞性骨髄腫	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)
結腸腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管中心性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
女性乳癌	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼の母斑	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼球内黒色腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
メラノサイト性母斑	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
直腸癌第２期	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (<0.1)	5 (0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)
過敏症	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
複合アレルギー	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
季節性アレルギー	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
アレルギー性浮腫	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.2)
挫傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
転倒	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
足骨折	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
節足動物咬傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
乳房痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) (20070337 M24 Analysis)

System Organ Class Preferred Term	Double-blind Period		24-Month Study Period	
	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腟出血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胆石症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.



Table 14-6.6.510.　Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Investigational Product by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
(20070337 M24 Analysis)

	Double-blind Period		24-Month Study Period	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM SC (N = 3581) n (%)	Placebo/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3576) n (%)	Romosozumab 210 mg QM/ Denosumab 60 mg Q6M (N = 3581) n (%)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肝胆道系疾患	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝細胞損傷	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
白内障手術	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

N = Number of subjects who received at least one dose of investigational product in the double-blind period
System organ classes and preferred terms are sorted by descending order of frequency in romosozumab group in the double-blind period and coded using MedDRA/J version 18.1.
The subject incidence rates for the 24-month study period include all events that occurred in the double-blind period and, in addition, all events that occurred in the open-label period for those subjects who received at least one dose of denosumab.

