

ミノドロン酸水和物 リカルボン錠1 mg / ボノテオ錠1 mg

2.7 臨床概要

- 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
- 2.7.2 臨床薬理の概要
- 2.7.3 臨床的有効性の概要
- 2.7.4 臨床的安全性の概要
- 2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社 / アステラス製薬株式会社

目次

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要	2
2.7.1.1 背景及び概観	3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	15
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	17
2.7.2 臨床薬理の概要	19
2.7.2.1 背景及び概観	20
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	34
2.7.2.4 特別な試験	40
2.7.2.5 付録	40
2.7.3 臨床的有効性の概要	50
2.7.3.1 背景及び概観	51
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	60
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	67
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	133
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性	137
2.7.4 臨床的安全性の概要	138
2.7.4.1 医薬品への曝露	139
2.7.4.2 有害事象	154
2.7.4.3 臨床検査値の評価	209
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	224
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	226
付録	256
2.7.5 参考文献	299
2.7.6 個々の試験のまとめ	(別冊)

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1 に示す。

表 2.7.1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
GMR	幾何平均値の比
HPLC-FL	蛍光検出高速液体クロマトグラフィーまたは蛍光検出高速液体クロマトグラフ
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1-1 製剤開発過程の概観

各臨床試験に用いた製剤一覧を表 2.7.1.1-1.a に示す．また，ミノドロロン酸水和物 1 mg 錠の成分，配合目的，規格及び分量を表 2.7.1.1-1.b に示す．

一般に国内で広く用いられている経口投与剤型である錠剤として開発した．原薬は，温度，湿度及び光に対しても安定（2.3.S.7 安定性）であることから，乳糖水和物，トウモロコシデンプン等を用いた一般的な処方錠剤とした．本品は直径 6.6 mm の白色，円形のフィルムコーティング錠である．

第Ⅰ相試験には 0.05 mg 錠，0.5 mg 錠，2 mg 錠及び 6 mg 錠を用いた．また，前期第Ⅱ相試験には 0.05 mg 錠，0.5 mg 錠及び 1.5 mg 錠を，後期第Ⅱ相試験には 0.5 mg 錠，1 mg 錠及び 1.5 mg 錠を，第Ⅲ相試験には 1 mg 錠をそれぞれ使用した．臨床試験に用いたすべての 1 mg 錠の処方錠は，申請する 1 mg 錠と同一である（2.3.P.2.2.1 製剤設計）．

表 2.7.1.1-1.a 臨床試験製剤一覧

表示含量	0.05 mg		0.5 mg		
用途 [臨床試験番号]	第 相単回投与 試験 (予備的検討) [J101]	前期第 相試験 [J201]	第 相単回投与 試験 (予備的検討) [J101]	前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]
製剤ロット番号	5291T	5294T	5292T	5295T	529AT
使用原薬ロット	H-4	K5299206	H-4	K5299206	K5299818
製造スケール ¹⁾	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg
製造年月 ²⁾	19■ 年 ■ 月	19■ 年 ■ 月	19■ 年 ■ 月	19■ 年 ■ 月	19■ 年 ■ 月
製造場所	YTC	YTC	YTC	YTC	YTC
成分及び分量 (mg)					
ミノドロン酸水和物	0.05	0.05	0.5	0.5	
乳糖水和物	■	■	■	■	
トウモロコシデンプン	■	■	■	■	
ヒドロキシプロピルセルロース	■	■	■	■	
ステアリン酸マグネシウム	■	■	■	■	
ヒプロメロース (■■■)	■	■	■	■	
マクロゴール 6000	■	■	■	■	
酸化チタン	■	■	■	■	
タルク	■	■	■	■	
合 計 (mg)	■	■	■	■	

YTC：山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）・■■■

1)：■■■■スケール

2)：■■■■工程が終了した年月

表 2.7.1.1-1.a 臨床試験製剤一覧（続き）

表示含量	1.0 mg					
用途 [臨床試験番号]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02] 第 相骨密度 試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折継続 試験 [ONO-5920-04]	臨床薬理試験 （性差及び加齢 の影響） [CL-029] 臨床薬理試験 （食事の影響） [CL-030]
製剤ロット番号	529BT	X211	X212	X213	X3X1	5293B
使用原薬ロット	K5299818	K5290019	K5290121	K5290122	K5290223	K5290223
製造スケール ¹⁾	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg
製造年月 ²⁾	19■■年■■月	20■■年■■月	20■■年■■月	20■■年■■月	20■■年■■月	20■■年■■月
製造場所	YTC	YTC	YTC	YTC	YTC	YTC
成分及び分量 (mg)						
ミノドロン酸水和物	1.0					
乳糖水和物						
トウモロコシデンプン						
ヒドロキシプロピルセルロース						
ステアリン酸マグネシウム						
ヒプロメロース (■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■)						
マクロゴール 6000						
酸化チタン						
タルク						
合 計 (mg)						

YTC：山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）・■■■■

1)：■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■スケール，2)：■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■工程が終了した年月

表 2.7.1.1-1.a 臨床試験製剤一覧（続き）

表示含量	1.5 mg		2 mg	6 mg
用途 [臨床試験番号]	前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相単回投与試験 （予備的検討）[J101] 第 相単回投与試験 [J103] 第 相食事の影響試験 [J104] 第 相反復投与試験 [J105]	臨床薬理試験 （胃酸度及び食事の影響） [Aki1] 臨床薬理試験 （性差及び加齢の影響） [Aki2]
製剤ロット番号	5296T	529CT	5293T	529JT
使用原薬ロット	K5299206	K5299818	H-4	K5290019
製造スケール ¹⁾	■ kg	■ kg	■ kg	■ kg
製造年月 ²⁾	19■年■月	19■年■月	19■年■月	20■年■月
製造場所	YTC	YTC	YTC	YTC
成分及び分量 (mg)				
ミノドロン酸水和物	1.5		2.0	6.0
乳糖水和物	■		■	■
トウモロコシデンプン	■		■	■
ヒドロキシプロピルセルロース	■		■	■
ステアリン酸マグネシウム	■		■	■
ヒプロメロース (■■■■■)	■		■	■
マクロゴール 6000	■		■	■
酸化チタン	■		■	■
タルク	■		■	■
合 計 (mg)	■		■	■

YTC：山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）・■■■

1)：■■■■■スケール，2)：■■■■■工程が終了した年月

表 2.7.1.1-1.b ミノドロン酸水和物錠の成分，配合目的，規格及び分量

成分	配合目的	規格	1 錠中分量 (mg)
ミノドロン酸水和物	有効成分	自社	1.0
乳糖水和物	■	日局	適量
トウモロコシデンプン	■	日局	■
ヒドロキシプロピルセルロース	■	日局	■
ステアリン酸マグネシウム	■	日局	■
ヒプロメロース (■ ■ ■)	■	日局	■
マクロゴール 6000	■	日局	■
酸化チタン	■	日局	■
タルク	■	日局	■
合計			■
容器及び施栓系 容器の材質は，平成 12 年 2 月 8 日付医薬審第 39 号「医薬品の承認申請書の記載事項について」による。			

2.7.1.1-2 *In vitro* 製剤特性

臨床試験製剤の溶出試験結果を表 2.7.1.1-2 に示す。各試験で用いた製剤は，日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2) において 15 分で 75% 以上の溶出を示した。また，本品 (Lot. No. X211) の水，日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2)，薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4.0) 及び日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH 6.8) での溶出挙動を比較し，結果を図 2.7.1.1-2 に示した。

本品はいずれの試験液においても 15 分で 75% 以上溶出した (2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質)。なお，後期第 1 相試験及び第 2 相試験に用いたすべての製剤は，日本薬局方溶出試験第 1 液 10 mL，パドル法，毎分 100 回転において，いずれも 15 分で 75% 以上溶出し，製剤の溶出規格に適合した。

表 2.7.1.1-2 臨床試験製剤の溶出率

用途		第 相試験		
表示含量 (mg)		0.05	0.5	2.0
製剤ロット番号		5291T	5292T	5293T
溶出率 (%)	分			
	分			
	分			

試験条件：日本薬局方溶出試験第 液 mL，パドル法，毎分 回転。

表 2.7.1.1-2 臨床試験製剤の溶出率（ 続き ）

用途		前期第 相試験		
表示含量 (mg)		0.05	0.5	1.5
製剤ロット番号		5294T	5295T	5296T
溶出率 (%)	分			

試験条件：日本薬局方溶出試験第 液 mL，パドル法，毎分 回転。

表 2.7.1.1-2 臨床試験製剤の溶出率（ 続き ）

用途		後期第 相試験		
表示含量 (mg)		0.5	1.0	1.5
製剤ロット番号		529AT	529BT	529CT
溶出率 (%)	分			
	分			
	分			

試験条件：日本薬局方溶出試験第 液 mL，パドル法，毎分 回転。

表 2.7.1.1-2 臨床試験製剤の溶出率（ 続き ）

用途		第 相試験及び薬物動態試験					
表示含量 (mg)		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	6.0
製剤ロット番号		X211	X212	X213	X3X1	5293B	529JT
溶出率 (%)	分						---
	分						
	分						---

---：測定せず

試験条件：日本薬局方溶出試験第 液 mL，パドル法，毎分 回転。

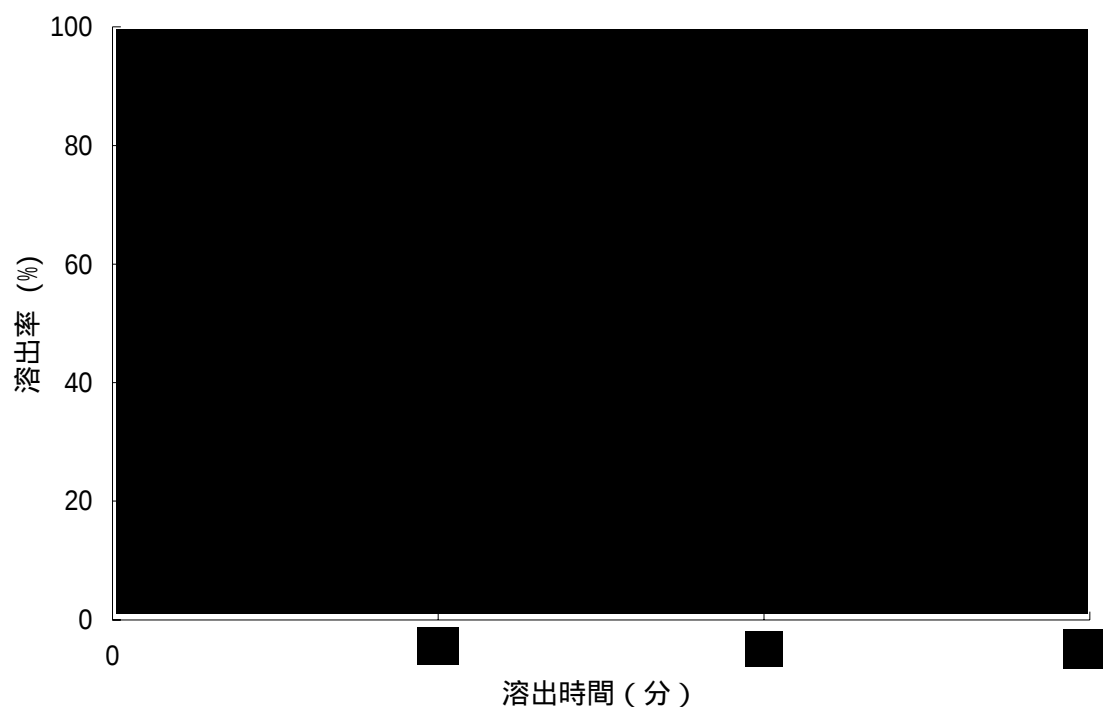


図 2.7.1.1-2 各種試験液での溶出試験

(パドル法, 毎分 100 回転, 100 mL, Lot No.X211, 12 錠の平均値)

- ○ - : 水, - ● - : 日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2),
- □ - : 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4.0), - ■ - : 日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH 6.8)

2.7.1.1-3 BA, BE 並びに *in vitro* 溶出特性に関する情報の収集に用いた一般的な方法と根拠

2.7.1.1-3.1 溶出試験法

水, 日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2), 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4.0) 及び日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH 6.8) での溶出挙動を比較した結果, 4 種の試験液すべてにおいて 10 分で 75% 以上溶出した (2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質)。このことから上記の 4 種の試験液の中で 10 分が最も短時間, 溶出試験第 1 液 (pH 1.2) を試験液として選択した。また, 溶出プロファイルを検討した結果, 溶出試験開始後 10 分, 15 分, 30 分, 45 分及び 60 分の平均溶出率がそれぞれ 75% ~ 85%, 85% ~ 95%, 95% ~ 100%, 95% ~ 100% 及び 95% ~ 100% であり, 10 分で平均 75% 以上溶出し, 溶出曲線がプラトーとなることから, 試験時間を 10 分とした。

2.7.1.1-3.2 臨床試験法 添付資料 5.3.3.4-3

健常成人男性 30 例を対象に , 非盲検 2 群 2 期クロスオーバーデザインでミノドロン酸水和物の 1 mg 錠 (製剤ロット番号 : 5293B) を空腹時及び食前 30 分の 2 用法で単回経口投与し , 薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した .

2.7.1.1-3.3 生体試料中薬物濃度測定法 添付資料 5.3.1.4-1~10

血漿及び尿中未変化体濃度測定法はすべてバリデーション試験により確立された方法を使用した . 各臨床試験における血漿及び尿中未変化体濃度測定法のバリデーション結果をそれぞれ表 2.7.1.1-4.2.a 及び表 2.7.1.1-4.2.b に示した .

2.7.1.1-3.4 PK 解析法

薬物動態パラメータは実時間を用いてモデル非依存解析により算出した . AUC は実測値を用いて linear-trapezoidal rule に基づく台形法により算出した .

2.7.1.1-4 分析法の概観

2.7.1.1-4.1 溶出試験法のバリデーション

ミノドロン酸水和物の溶出試験法（ ）のバリデーション結果を表 2.7.1.1-4.1 に示す。特異性，直線性，真度，範囲，併行精度，室内再現精度及び溶液の安定性の検討を行った。なお，試験条件は，原薬の 法及び に準じる。

表 2.7.1.1-4.1 溶出試験法のバリデーション結果

分析能 パラメータ	検討項目	結 果
特異性	ミノドロン酸ピークと 成分に由来するピークの分離	ミノドロン酸ピークと重なる に由来するピークは認められなかった。
直線性	ミノドロン酸水和物の表示量に対する ， ， ， 及び % の範囲の 5 濃度で検討 (n=)	相関係数： y 切片： % に相当する濃度のミノドロン酸ピーク面積の %
真度	， 及び % に相当する濃度における真度の % により評価 (n=)	真度の % ： ~ % 添加回収率の平均値： ~ %
範囲	直線性，真度及び精度の結果より判断	ミノドロン酸水和物の表示量に対して ~ % の範囲
併行精度	ミノドロン酸水和物の表示量に相当する濃度の溶液について， 回の実験を行い，相対標準偏差を求めた。	相対標準偏差： %
室内再現精度	ミノドロン酸水和物の表示量に相当する濃度の溶液について，試験日，試験者，装置及びカラムの組合せを変更して分析を実施し，分散分析により評価 (条件につき 回ずつ)	推定値の相対標準偏差： %
溶液の安定性	保存条件： °C /	試料溶液及び標準溶液は 時間安定であった。

2.7.1.1-4.2 血漿及び尿中ミノドロン酸水和物濃度測定法のバリデーション

..... 添付資料 5.3.1.4-1~10

血漿及び尿中ミノドロン酸水和物濃度測定法は、いずれも内部標準法を用いた蛍光検出高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) 法であり、
及び においてバリデーション試験が実施された。

血漿中ミノドロン酸水和物は、血漿 4 mL にリン酸カルシウムを添加してアルカリ pH 下で薬物をカルシウムと共沈させ、沈殿画分を除蛋白処理するか (A 法；
での手法)、または血漿 2 mL を直接除蛋白処理し (B 法及び C 法；
での手法)、これらの処理により得られた上清をアルカリ pH 下でカルシウム沈殿処理に付して抽出された。血漿中ミノドロン酸水和物濃度は、HPLC-FL 法 (励起波長；281 nm, 蛍光波長；391 nm) により測定された。

A 法及び B 法における血漿中濃度測定の検量線濃度範囲は 0.05 ~ 10 ng/mL であり、定量下限は 0.05 ng/mL であった。また、C 法は HPLC 分離条件の改良及び蛍光検出器の機種変更により高感度化された方法であり、本法における検量線濃度範囲は 0.005 ~ 0.5 ng/mL、定量下限は 0.005 ng/mL であった。これらの方法は、いずれも測定内及び測定間で試料の測定に十分な精度及び真度を有し、かつミノドロン酸水和物に特異的な測定法であることが確認されている (表 2.7.1.1-4.2.a)。

尿中ミノドロン酸水和物は、尿 4 mL に塩化カルシウムを添加してアルカリ pH 下で薬物をカルシウムと共沈させ、沈殿画分を固相抽出、次いでカルシウム沈殿処理に付して抽出された。尿中ミノドロン酸水和物濃度は、HPLC-FL 法により測定された。

本法における尿中濃度測定の検量線濃度範囲は 0.05 ~ 10 ng/mL であり、定量下限は 0.05 ng/mL であった。本法は測定内及び測定間で試料の測定に十分な精度及び真度を有し、かつミノドロン酸水和物に特異的な測定法であることが確認されている (表 2.7.1.1-4.2.b)。

表 2.7.1.1-4.2.a 血漿中ミノドロロン酸水和物濃度測定法バリデーション

	A 法	B 法	C 法
バリデーション 報告書番号	3- H450-51	240 242 001	091 092
試料	血漿	血漿	血漿
分析対象	ミノドロロン酸 水和物	ミノドロロン酸 水和物	ミノドロロン酸 水和物
分析機器及び検出法	HPLC-FL	HPLC-FL	HPLC-FL
バリデーション結果			
定量下限 [ng/mL]	0.05	0.05	0.005
試料使用量 [mL]	4	2	2
濃度範囲 [ng/mL]	0.05 – 10	0.05 – 10	0.005 – 0.5
測定内真度 [%]	-2.3 – 1.6 ¹⁾	-8.60 – -3.53	-1.3 – 3.0
測定間真度 [%]	0.8 – 4.8 ¹⁾	-8.73 – -6.07	0.2 – 0.8
測定内精度 [%]	1.4 – 7.9	0.61 – 5.69	0.8 – 3.6
測定間精度 [%]	2.6 – 6.5	2.71 – 3.49	1.9 – 3.3
実施施設			
該当する臨床試験	[J101] [J102] [J103] [J104] [J105]	[AKi1] [AKi2]	[CL-029] [CL-030]
添付資料番号	5.3.1.4-1	5.3.1.4-4, 6, 8	5.3.1.4-9, 10

1) : 報告書中の数値を元に (実測値の平均値 – 添加濃度) / 添加濃度 × 100 [%] から算出した .

表 2.7.1.1-4.2.b 尿中ミノドロン酸水和物濃度測定法バリデーション

バリデーション 報告書番号	2- H450-51	046	241 243 001
試料	尿	尿	尿
分析対象	ミノドロン酸 水和物	ミノドロン酸 水和物	ミノドロン酸 水和物
分析機器及び検出法	HPLC-FL	HPLC-FL	HPLC-FL
バリデーション結果			
定量下限 [ng/mL]	0.05	0.05	0.05
試料使用量 [mL]	4	4	4
濃度範囲 [ng/mL]	0.05 – 10	0.05 – 10	0.05 – 10
測定内真度 [%]	- 0.4 – 3.2 ¹⁾	-7.1 – 4.8 ²⁾	-5.43 – -2.03
測定間真度 [%]	-1.6 – 0.6 ¹⁾	-1.4 – 0.1 ²⁾	-2.48 – 3.53
測定内精度 [%]	1.5 – 2.7	0.59 – 13.87	2.47 – 11.77
測定間精度 [%]	1.6 – 3.4	1.24 – 4.21	3.74 – 9.12
実施施設			
該当する臨床試験	[J101] [J102] [J103] [J104]	[J105]	[AKi2] [CL-029]
添付資料番号	5.3.1.4 -2	5.3.1.4 -3	5.3.1.4 -5, 7, 8

1) : 報告書中の数値を元に (実測値の平均値 – 添加濃度) / 添加濃度 × 100 [%] から算出した .

2) : 報告書中の値 (実測値の平均値 / 添加濃度) × 100 [%] から 100 を引いた値を記載した .

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2-1 バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2-1.1 絶対 BA 試験 添付資料 5.3.3.1-5 (参)

本試験については 2.7.2.3-2.1 絶対 BA に記載した。

2.7.1.2-1.2 マスバランス試験

ミノドロロン酸水和物のマスバランス試験は実施していない。

2.7.1.2-1.3 比較 BA 試験及び生物学的同等性試験

臨床試験に用いたすべての 1 mg の錠剤は、申請するミノドロロン酸水和物 1 mg 錠と同一処方であるため、比較 BA 試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

2.7.1.2-1.4 相対 BA 試験・食事の影響[CL-030] 添付資料 5.3.3.4-3

健常成人男性 30 例 (20 ~ 33 歳) にミノドロロン酸水和物の 1 mg 錠 (製剤ロット番号: 5293B) を空腹時及び食前 30 分の 2 用法で単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果を表 2.7.1.2-1.4.a に示す。空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後 1.2 時間で C_{max} に達し、その後 9.7 時間の半減期で消失した。また、食前 30 分投与では、投与後 0.8 時間で C_{max} に達し、その後 6.6 時間の半減期で消失した。空腹時投与に対する食前 30 分投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR (90% CI) はそれぞれ 0.457 (0.381 ~ 0.549) 及び 0.284 (0.232 ~ 0.349) となり、ともに有意に低下した (表 2.7.1.2-1.4.b)。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

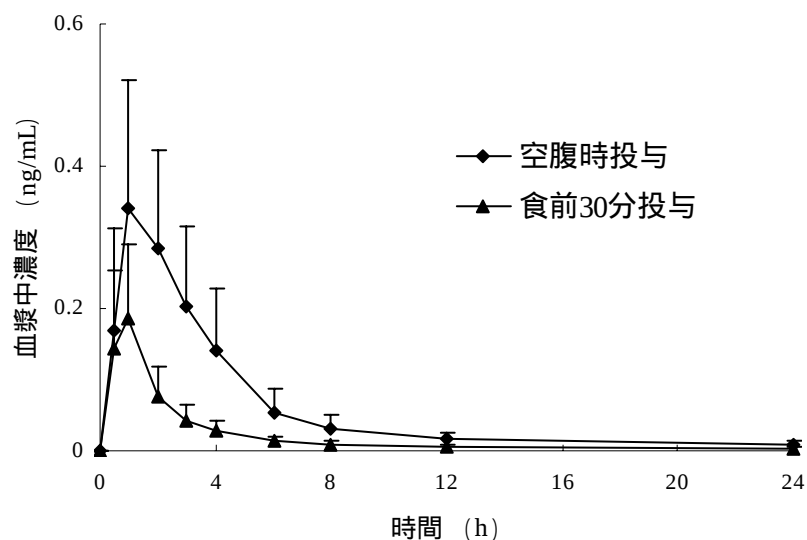


図 2.7.1.2-1.4 健康成人男性にミノドロン酸水和物の 1 mg 錠を空腹時及び食前 30 分に経口投与したときの血漿中未変化体濃度（添付資料 5.3.3.4-3）
29 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.1.2-1.4.a 健康成人男性にミノドロン酸水和物の 1 mg 錠を空腹時及び食前 30 分に経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
空腹時	1.2 ± 0.7	0.3895 ± 0.1767	9.7 ± 3.5	1.413 ± 0.644	1.549 ± 0.682
食前 30 分	0.8 ± 0.3	0.1913 ± 0.1092	6.6 ± 5.1	0.445 ± 0.274	0.504 ± 0.310

29 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.1.2-1.4.b 健康成人男性にミノドロン酸水和物の 1 mg 錠を空腹時及び食前 30 分に経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響の解析結果

空腹時と食前 30 分の比較	パラメータ	GMR	90% CI		p 値
			下限	上限	
	Cmax	0.457	0.381	0.549	<0.001
	AUC _{0-t}	0.284	0.232	0.349	<0.001

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3-1 製剤及び処方変更の影響

2.7.1.3-1.1 *In vitro* 溶出に及ぼす影響

各臨床試験で用いた製剤は、いずれも日本薬局方溶出試験第 Ⅱ 液 (pH 7.2) において 30 分で 75% 以上の溶出を示した。よって、含量違いの製剤が *in vitro* 溶出に及ぼす影響は小さいと判断した。また、後期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相試験に用いたすべての製剤は、日本薬局方溶出試験第 Ⅱ 液 (pH 7.2) 10 mL、パドル法、毎分 100 回転において、いずれも 30 分で 75% 以上溶出し、製剤の溶出規格に適合した。

2.7.1.3-1.2 BA に及ぼす影響

ミノロン酸水和物の溶液による経口投与試験は実施しておらず、錠剤化による BA への影響は不明である。

2.7.1.3-2 食事の影響 添付資料 5.3.3.4-3

空腹時投与に対する食前 30 分投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の GMR はそれぞれ 0.457 及び 0.284 と、いずれも有意に低下し、食事の影響が認められた (2.7.1.2-1.4 相対 BA 試験・食事の影響)。ビスホスホネート系薬剤は多価陽イオンとキレートを形成することが知られており、本剤の場合も他のビスホスホネート系薬剤と同様、多価陽イオンとキレートを形成する。したがって、食事による血漿中未変化体濃度の低下の原因の一つとして、食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成及び食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた¹⁾。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4 バイオアベイラビリティ試験の要約

表 2.7.1.4 バイオアベイラビリティ試験の要約

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲)	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)				添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	
CL-030	1 mg フィルムコート錠/ Lot. SL5293B	臨 床 薬 理 試 験 (食 事 の 影 響)	O , SC	(30/0)/(30/0)	健常成人 (24.8:20-33)	1 mg, po , 空腹下	29	0.3895 45.37 0.1767	1.2 52.55 0.7	1.413 45.57 0.644	9.7 36.06 3.5	5.3.3.4-3
						1 mg, po , 食前 30 分	29	0.1913 57.07 0.1092	0.8 31.62 0.3	0.445 61.64 0.274	6.6 77.33 5.1	
				GMR (90% CI)	食前 30 分投与時 / 空腹下投与時			0.457 (0.381-0.549)		0.284 (0.232-0.349)		

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2 に示す。また、本項では記載を簡略化するために試験番号を 3～5 文字の英数字に省略して記載した。

表 2.7.2 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
Ae	尿中排泄量又は尿中排泄率
Ae* _h	時間* _h までの Ae
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-*_h}	時間 0 から時間* _h までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-t}	時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
Caco-2	ヒト大腸癌由来腸上皮細胞
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL _r	腎クリアランス
CL _{total}	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
GMR	幾何平均値の比
hOAT	ヒト有機アニオントランスポーター
hOCT	ヒト有機カチオントランスポーター
PTH	副甲状腺ホルモン
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
V _{dss}	定常状態における分布容積
1,25(OH) ₂ D	1,25-ジヒドロキシビタミン D

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1-1 ヒト生体試料試験 …………… 添付資料 4.2.2.3-5, 6, 4.2.2.4-3, 5.3.2.2-1, 5.3.2.3-1,2

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。In vitro 試験は、血漿蛋白結合率測定試験、血球移行率測定試験、in vitro 代謝試験及び in vitro 薬物相互作用試験を実施した。In vitro 代謝試験は肝及び小腸ミクロソームを用い、ミノドロン酸水和物の代謝物の有無を検索した。また、in vitro 薬物相互作用試験ではミノドロン酸水和物の CYP 主要 5 分子種に対する阻害作用の有無を評価した。更に、ミノドロン酸水和物は腎排泄型薬剤であることから、ヒト腎トランスポーターへの親和性を検討する目的で、有機アニオン及びカチオントランスポーターに対するミノドロン酸水和物の阻害作用を検討した。また、P-糖蛋白に対するミノドロン酸水和物の阻害作用を評価した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料試験一覧

試験項目	試験内容	ヒト組織等	ミノドロン酸水和物 添加濃度	添付資料 番号
蛋白結合率	In vitro 蛋白結合率	血漿（超遠心法）	5 ~ 500 ng/mL ¹⁾	4.2.2.3-5
血球移行率	In vitro 血球移行率	血液	5 ~ 500 ng/mL ¹⁾	4.2.2.3-6
In vitro 代謝	代謝物検索	肝及び小腸 ミクロソーム	3 µM ¹⁾	4.2.2.4-3
In vitro 薬物相互 作用	CYP 分子種 阻害(発現系)	CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 発現系ミ クロソーム	0.114 ~ 250 µM	5.3.2.2-1
	有機アニオン 及びカチオン・トランス ポーター	hOAT1, 2, 3, 4 及び hOCT1, 2 発現系細胞	1 mM	5.3.2.3-2
	P-糖蛋白	Caco-2 細胞	16 ~ 250 µM	5.3.2.3-1

1) : ¹⁴C-ミノドロン酸水和物

2.7.2.1-2 臨床薬物動態試験

..... 添付資料 5.3.3.1-1~3, 5.3.3.1-4(参), 5.3.3.3-1, 2, 5.3.3.4-1~3

健常成人男性を対象とした第 Ⅰ 相試験として、経口投与試験 4 試験(第 Ⅰ 相単回投与試験(予備的検討)[J101]、第 Ⅰ 相単回投与試験[J103]、第 Ⅰ 相食事の影響試験[J104]、第 Ⅰ 相反復投与試験[J105])及び静脈内投与試験 1 試験(第 Ⅰ 相試験(単回点滴静注)[J102])の計 5 試験を実施した。また、健常成人男性を対象とし、臨床薬理試験(胃酸度及び食事の影響)[AKi1]、健常高齢者男女及び健常非高齢者男女を対象とし、臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[AKi2]を実施した。更に、最終製剤を用いて、健常成人男性を対象とし、臨床薬理試験(食事の影響)[CL-030]、健常高齢者男女及び健常非高齢者男女を対象とし、臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[CL-029]を実施した。[AKi1]では、高齢者において胃液分泌量の減少により胃内 pH が上昇した状況が観察されることを踏まえて、胃液分泌抑制剤投与が薬物動態に及ぼす影響を検討した。更に、本剤の適応症である骨粗鬆症患者には高齢者あるいは女性が多く含まれることから、これらの患者層における薬物動態を推測する目的で[AKi2]及び[CL-029]にて性差及び加齢の影響を検討した。以上の試験において、ミノドロロン酸水和物の薬物動態はモデル非依存解析により評価した。

試験一覧を表 2.7.2.1-2 に、個々の試験デザイン及び結果を 2.7.2.2 個々の試験結果の要約に、要旨を 2.7.6 個々の試験のまとめに示す。

表 2.7.2.1-2 臨床薬物動態試験一覧

試験番号	試験種類 (内容)	被験者種類 被験者数 (男/女)	用法・用量・投与期間	添付資料 番号
[J101]	第 相 単回投与試験 (予備的検討)	健常成人 24 (24/0)	0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 8 mg, po, 単回	5.3.3.1-1
[J102]	第 相試験 (単回点滴静注)	健常成人 18 (18/0)	0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2 mg, iv, 単回	5.3.3.1-4(参)
[J103]	第 相 単回投与試験	健常成人 18 (18/0)	4, 8, 12 mg, po, 単回	5.3.3.1-2
[J104]	第 相 食事の影響試験	健常成人 12 (12/0)	4 mg, po, 空腹時, 食前 1 時間, 食後 3 時間, 単回	5.3.3.4-1
[J105]	第 相 反復投与試験	健常成人 10 (10/0)	Placebo, 2 mg, po, 1 日 1 回 7 日間	5.3.3.1-3
[AKi1]	臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響)	健常成人 30 (30/0)	6 mg, po, 空腹時, 食前 1 時間, 胃液分泌抑制剤投与下, 単回	5.3.3.4-2
[AKi2]	臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響)	健常高齢者 20 (10/10) 健常非高齢者 20 (10/10)	6 mg, po, 単回	5.3.3.3-1
[CL-030]	臨床薬理試験 (食事の影響)	健常成人 30 (30/0)	1 mg, po, 空腹時, 食前 30 分,	5.3.3.4-3
[CL-029]	臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響)	健常高齢者 20 (10/10) 健常非高齢者 20 (10/10)	1 mg, po, 単回	5.3.3.3-2

2.7.2.1-3 併合解析 添付資料 5.3.3.1-5(参)

健常成人における絶対 BA の推定及び用量依存性の検討を目的とした併合解析を実施した。解析に用いた試験一覧を表 2.7.2.1-3 に示す。

絶対 BA の推定及び用量依存性の検討を目的とした併合解析では、第 Ⅲ 相試験において $AUC_{0-\infty}$ が評価可能であった被験者データ（絶対 BA：37 名，用量依存性：32 名）を解析対象とした。

表 2.7.2.1-3 併合解析で使用した試験一覧

健常成人における絶対 BA 及び用量依存性

試験番号	試験種類 (目的)	被験者種類 被験者数	解析対象 例数	用法・用量・ 投与期間	絶対 BA ¹⁾	用量 依存性 ¹⁾
[J101]	第 Ⅲ 相 単回投与試験 (予備的検討)	健常成人男性 24	1	8 mg , po , 単回	○	○
[J102]	第 Ⅲ 相試験 (単回点滴静注)	健常成人男性 18	5	0.1 , 0.2 mg , iv , 単回	○	-
[J103]	第 Ⅲ 相 単回投与試験	健常成人男性 18	18	4 , 8 , 12 mg , po , 単回	○	○
[J104]	第 Ⅲ 相 食事の影響試験	健常成人男性 12	8 (空腹時)	4 mg , po , 単回	○	○
[J105]	第 Ⅲ 相 反復投与試験	健常成人男性 10	5 (1 日目)	2 mg , po , 1 日 1 回 7 日間	○	○

1)：併合解析で対象とした試験を○で示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2-1 ヒト生体試料試験

2.7.2.2-1.1 血漿蛋白結合率 添付資料 4.2.2.3-5

健康成人男性より採取した血漿を用いて超遠心法により ^{14}C -ミノドロン酸水和物の *in vitro* 血漿蛋白結合率を測定した。蛋白結合率は添加濃度 5 ~ 500 ng/mL において 61.2 ~ 61.9%と、濃度にかかわらず一定であった (2.6.4.4.7.1 *In vitro* の結合率)。

2.7.2.2-1.2. 血球移行率 添付資料 4.2.2.3-6

健康成人男性より採取した血液に ^{14}C -ミノドロン酸水和物を 5 ~ 500 ng/mL の濃度となるように添加し、37 °C で 0.25 ~ 8 時間インキュベートした。放射能の血球移行率は 2.3 ~ 15.4%と比較的低かった (2.6.4.4.6.1 *In vitro* の血球移行性)。

2.7.2.2-1.3. *In vitro* 代謝 添付資料 4.2.2.4-3

^{14}C -ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸ミクロソーム中で NADPH 存在下 1 時間インキュベートし (基質濃度: 3 μM , ミクロソーム蛋白濃度: 1 mg/mL), ラジオ HPLC により分析したところ、代謝物の生成は認められなかった (2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝)。

2.7.2.2-1.4 CYP 阻害 添付資料 5.3.2.2-1

ヒト肝 CYP 主要分子種 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4) に対するミノドロン酸水和物の阻害の程度を CYP 発現系を用いた *in vitro* の試験系により評価した。その結果、ミノドロン酸水和物はいずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった [IC₅₀ 値 > 250 μM (85 $\mu\text{g/mL}$)]。

2.7.2.2-1.5 有機アニオン及びカチオントランスポーターに対する影響

..... 添付資料 5.3.2.3-2

6 種類のトランスポーター発現系細胞 (有機アニオントランスポーター: hOAT1, hOAT2, hOAT3 及び hOAT4, 有機カチオントランスポーター: hOCT1 及び hOCT2) への代表的基質の取り込みに対するミノドロン酸水和物の阻害作用を検討した。その結果、ミノドロン酸水和物は 1 mM (340 $\mu\text{g/mL}$) という高濃度においていずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2-1.6 P-糖蛋白に対する影響 添付資料 5.3.2.3-1

Caco-2 細胞を用い、P-糖蛋白の代表的基質であるビンブラスチンの経細胞輸送に対するミノドロン酸水和物の阻害作用を検討した。その結果、ミノドロン酸水和物は 250 μM (85 $\mu\text{g/mL}$) という高濃度においてもビンブラスチンの輸送に対して阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2-2 臨床薬物動態試験

試験結果の要約を表 2.7.2.5.a 健常成人における第 Ⅰ 相試験の要約及び表 2.7.2.5.b 臨床薬理試験の要約に示す。

2.7.2.2-2.1 健常成人における薬物動態

2.7.2.2-2.1.1 第 Ⅰ 相単回投与試験（予備的検討）[J101] …… 添付資料 5.3.3.1-1

健常成人男性 24 例（20～24 歳）を対象とし、ミノドロン酸水和物を 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 4 及び 8 mg（各用量 3 例）の用量で空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。本試験は、非盲検試験とした。0.05 mg 投与後の血漿中未変化体濃度は全例で定量下限（0.05 ng/mL）未満であった。C_{max}、AUC_{0-t} 及び Ae_{24h}（μg）はおおむね投与量依存的に上昇した。T_{max} は 1.0～3.0 時間であった。Ae_{24h}（% of dose）の平均値は 0.20～0.69%であった（表 2.7.2.2-2.1.1）。1 mg 以上の投与群では、投与後 1 週においても全例の尿中に未変化体が検出された。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2.2-2.1.1 健常成人男性にミノドロン酸水和物を経口投与したときの薬物動態パラメータ
（添付資料 5.3.3.1-1）

投与量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	Ae _{24h} (μg)	Ae _{24h} (% of dose)
0.05	--	--	--	0.10 ± 0.02	0.20 ± 0.04
0.1	1.0 ¹⁾	0.072 ± 0.075	0.04 ± 0.04	0.45 ± 0.23	0.45 ± 0.23
0.2	1.0 ²⁾	0.017 ± 0.029	0.01 ± 0.01	1.00 ± 0.22	0.50 ± 0.11
0.5	1.0 ± 0.0	0.119 ± 0.018	0.19 ± 0.12	1.68 ± 0.60	0.34 ± 0.12
1	1.0 ± 0.0	0.189 ± 0.082	0.37 ± 0.31	2.61 ± 1.28	0.26 ± 0.13
2	3.0 ± 0.0	0.726 ± 0.507	2.15 ± 1.31	13.84 ± 12.49	0.69 ± 0.62
4	1.7 ± 1.2	0.665 ± 0.118	2.26 ± 0.86	12.56 ± 6.15	0.31 ± 0.15
8	1.7 ± 1.2	2.431 ± 0.278	9.28 ± 5.89	39.99 ± 12.14	0.50 ± 0.15

3 例の平均値 ± 標準偏差

1) : 2 例の平均値

2) : 1 例の解析値

-- : 算出せず

2.7.2.2-2.1.2 第 相試験（単回点滴静注）[J102] 添付資料 5.3.3.1-4(参)

健康成人男性 18 例（20～35 歳）を対象とし、ミノドロン酸水和物を 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1 及び 0.2 mg（各用量 3 例）の用量で空腹時に 2 時間かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態を検討した。本試験は、非盲検試験とした。投与終了時の血漿中未変化体濃度（ C_{2h} ）、 AUC_{0-t} 及び Ae_{24h} （ μg ）は投与量の増加に伴い上昇した。0.1 及び 0.2 mg 投与時の血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ の平均値は 10.2 及び 10.1 時間であった。 Ae_{24h} （% of dose）の平均値は 46.03～55.89% であり、投与量によらずほぼ一定であった（表 2.7.2.2-2.1.2）。0.02 mg 以上の投与量では、投与後 1 週においても全例の尿中に未変化体が検出された。

表 2.7.2.2-2.1.2 健康成人男性にミノドロン酸水和物を 2 時間静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（添付資料 5.3.3.1-4）

投与量 (mg)	C_{2h} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{total} (L/h)	V_{dss} (L)	Ae_{24h} (μg)	Ae_{24h} (% of dose)
0.005	0.209 ± 0.043	0.14 ± 0.03	--	--	--	2.45 ± 0.19	49.05 ± 3.90
0.01	0.399 ± 0.010	0.39 ± 0.12	--	--	--	4.83 ± 0.18	48.27 ± 1.78
0.02	0.821 ± 0.055	0.98 ± 0.06	--	--	--	10.55 ± 0.74	52.73 ± 3.71
0.05	2.161 ± 0.369	2.45 ± 0.33	--	--	--	23.01 ± 2.08	46.03 ± 4.17
0.1	4.139 ± 0.554	7.48 ± 0.76	10.2 ¹⁾	12.30 ¹⁾	72.69 ¹⁾	--	--
0.2	8.826 ± 0.136	13.76 ± 0.40	10.1 ± 1.1	13.20 ± 0.49	73.48 ± 6.11	111.78 ± 4.77	55.89 ± 2.39

3 例の平均値 ± 標準偏差

1) : 2 例の平均値

-- : 算出せず

2.7.2.2-2.1.3 第 相単回投与試験[J103] 添付資料 5.3.3.1-2

健康成人男性 18 例（20～25 歳）を対象とし、ミノドロン酸水和物を 4, 8 及び 12 mg（各用量 6 例）の用量で空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。本試験は、非盲検試験とした。血漿中未変化体濃度は投与後 1.5～1.7 時間に C_{max} （それぞれ平均値 0.874, 2.850 及び 2.333 ng/mL）に達し、その後 2.3～4.7 時間の半減期で減少した。 $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ平均値で 3.52, 10.98 及び 10.16 ng·h/mL であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 12 mg 投与群の平均値が 8 mg 投与群のそれを下回り、頭打ちがみられた。 Ae_{72h} （% of dose）の平均値は 0.42～0.54% であった（表 2.7.2.2-2.1.3）。すべての用量において、投与後 2 週においても全例の尿中に未変化体が検出された。また、 AUC とカルシウム調節ホルモン（血中 1,25(OH)₂D, intact PTH 及び HS-PTH）との正の相関及び AUC と骨形成・吸収マーカー（血中オステオカルシン及びデオキシピリジノリン尿中排泄量）との負の相関がみられた。これら薬物動態情報と薬力学情報の関連性については 2.7.2.3-6 用量 - 反応又は濃度 - 反応に記載した。安全性については 2.7.6 個々

の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2.2-2.1.3 健常成人男性にミノドロン酸水和物を経口投与したときの薬物動態パラメータ
(添付資料 5.3.3.1-2)

投与量 (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Ae _{72h} (μg)	Ae _{72h} (% of dose)
4	1.7 ± 0.5	0.874 ± 0.431	2.3 ± 0.8	3.26 ± 1.75	3.52 ± 1.86	17.06 ± 8.16	0.43 ± 0.20
8	1.5 ± 0.5	2.850 ± 0.939	4.7 ± 2.5	10.50 ± 3.28	10.98 ± 3.47	43.58 ± 11.57	0.54 ± 0.14
12	1.7 ± 0.5	2.333 ± 1.730	4.4 ± 1.3	9.66 ± 7.60	10.16 ± 7.81	50.29 ± 39.85	0.42 ± 0.33

6 例の平均値 ± 標準偏差

2.7.2.2-2.1.4 第 相反復投与試験[J105] 添付資料 5.3.3.1-3

健常成人男性 10 例 (21 ~ 26 歳) を対象とし, ミノドロン酸水和物 2 mg (6 例) あるいはプラセボ (4 例) を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。本試験は, 二重盲検無作為化プラセボ対照試験とした。1 日目及び 7 日目の Cmax の平均値はそれぞれ 0.676 及び 0.930 ng/mL, AUC_{0-6h} の平均値はそれぞれ 1.92 及び 3.24 ng·h/mL であり, いずれも反復投与後において高値を示した (表 2.7.2.2-2.1.4) が, 6 日目投与前, 7 日目投与前及び投与後 24 時間での血漿中未変化体濃度 (トラフ濃度) はほぼ一定であった。1 ~ 7 日目の Ae_{24h} (% of dose) の平均値は, 各回投与量 (2 mg) の 0.37 ~ 0.80% の範囲で推移した。最終投与後の Ae_{72h} (% of dose) は, 総投与量の 0.59% であった。7 日目投与後 2 週においてもミノドロン酸水和物投与群全例で尿中に未変化体が検出された。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.2.2-2.1.4 健常成人男性にミノドロン酸水和物 2 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (添付資料 5.3.3.1-3)

投与日	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)
第 1 日	1.5 ± 0.5	0.676 ± 0.182	1.90 ± 0.81	1.92 ± 0.78
第 7 日	2.2 ± 1.0	0.930 ± 0.317	4.87 ± 3.23	3.24 ± 1.38

6 例の平均値 ± 標準偏差

2.7.2.2-2.2 外因性要因の検討

2.7.2.2-2.2.1 第 相食事の影響試験[J104] 添付資料 5.3.3.4-1

健常成人男性 12 例（20～24 歳）を対象とし，ミノドロン酸水和物を 4 mg の用量で空腹時，食前 1 時間及び食後 3 時間投与のいずれか 2 用法（各用法 8 例）で単回経口投与し，食事の影響を検討した．本試験は，非盲検 3 用法不完備ブロック試験とした．食後 3 時間に投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも空腹時投与の約 0.1 倍と有意に低下した．食前 1 時間に投与したときのこれらのパラメータは空腹時投与のそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍と有意に低下した（表 2.7.2.2-2.2.1.b）． T_{max} は 1.1～2.5 時間であった． Ae_{24h} （% of dose）の平均値は，空腹時，食前 1 時間及び食後 3 時間投与でそれぞれ 0.47，0.20 及び 0.11%であった（表 2.7.2.2-2.2.1.a）．安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した．

表 2.7.2.2-2.2.1.a 健常成人男性にミノドロン酸水和物 4 mg を空腹時，食前 1 時間及び食後 3 時間に経口投与したときの薬物動態パラメータ（添付資料 5.3.3.4-1）

投与条件	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Ae_{24h} (% of dose)
空腹時	2.1 ± 0.6	1,405 ± 0.661	1.3 ± 0.4	4.12 ± 2.49	0.47 ± 0.29
食前 1 時間	1.1 ± 0.4	0.638 ± 0.300	1.4 ± 0.3 ¹⁾	1.41 ± 0.62	0.20 ± 0.08
食後 3 時間	2.5 ± 0.8	0.216 ± 0.100	1.7 ± 0.3 ²⁾	0.70 ± 0.41	0.11 ± 0.05

8 例の平均値 ± 標準偏差

1) : 7 例の平均値 ± 標準偏差

2) : 3 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.2-2.2.1.b 食事の影響試験（4 mg）における食事の影響の検討（添付資料 5.3.3.4-1）

比較投与条件	パラメータ	GMR	90%CI		p 値
			下限	上限	
食前 1 時間 / 空腹時	C_{max}	0.385	0.242	0.613	0.004
	AUC_{0-t}	0.316	0.196	0.509	0.002
食後 3 時間 / 空腹時	C_{max}	0.107	0.067	0.170	< 0.001
	AUC_{0-t}	0.110	0.068	0.177	< 0.001

2.7.2.2-2.2.2 臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1]

添付資料 5.3.3.4-2

健常成人男性 30 例（20～27 歳）を対象とし，ミノドロン酸水和物を 6 mg の用量で空腹時，食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下（ファモチジン 20 mg をミノドロン酸水和物投与前 1 時間から 2 時間静脈内持続投与）の 3 用法で単回経口投与し，食事及び胃液分泌抑制剤の影響を検討した．本試験は，非盲検無作為化クロスオーバー試験とした．食前 1 時間投与では空腹時と比較して C_{max} が約 0.8 倍と低下傾向にあり， AUC_{0-t} は約 0.5 倍と有意に低下した．また，胃液分泌抑制剤併用により， C_{max} 及び AUC_{0-t} は，いずれも空腹時の約 1.6 倍と有意に上昇した（表 2.7.2.2-2.2.2.b）．安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した．

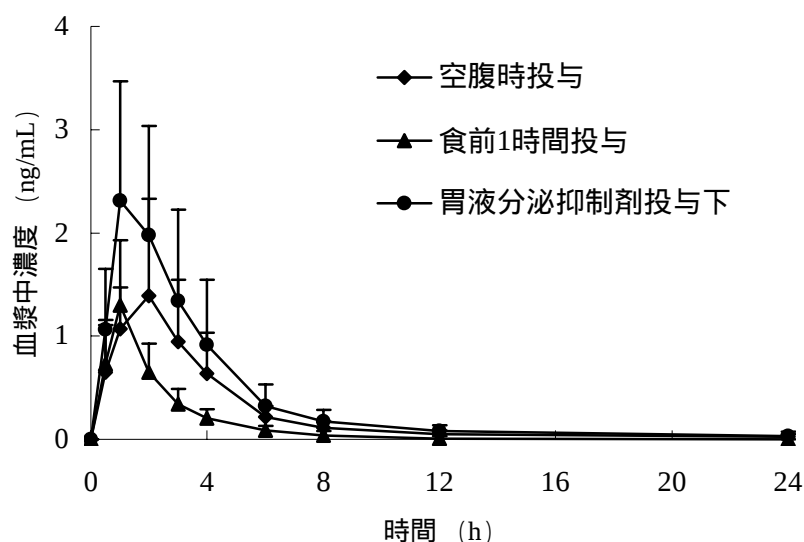


図 2.7.2.2-2.2.2 健常成人男性にミノドロン酸水和物 6 mg を空腹時，食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下に経口投与したときの血漿中未変化体濃度（添付資料 5.3.3.4-2）
空腹時及び胃液分泌抑制剤投与は 30 例，食前 1 時間投与は 28 例の平均値 ± 標準偏差．

表 2.7.2.2-2.2.2.a 健康成人男性にミノドロン酸水和物 6 mg を空腹時，食前 1 時間及び胃液分泌抑制剤投与下に経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ
(添付資料 5.3.3.4-2)

投与条件	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
空腹時 ¹⁾	1.5 ± 0.8	1.574 ± 0.899	5.5 ± 5.5	5.42 ± 2.91	5.89 ± 3.24
食前 1 時間 ²⁾	1.0 ± 0.2	1.309 ± 0.626	1.8 ± 0.7	2.77 ± 1.32	2.95 ± 1.36
胃液分泌抑制剤投与下 ¹⁾	1.2 ± 0.5	2.460 ± 1.209	4.6 ± 3.5	8.58 ± 4.64	9.06 ± 4.97

1) : 30 例の平均値 ± 標準偏差

2) : 28 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.2-2.2.2.b 胃酸度及び食事の影響試験 (6 mg) における胃酸度及び食事の影響の検討
(添付資料 5.3.3.4-2)

比較投与条件	パラメータ	GMR	95%CI		p 値
			下限	上限	
食前 1 時間 / 空腹時	Cmax	0.821	0.656	1.028	0.084
	AUC _{0-t}	0.514	0.415	0.635	< 0.001
胃液分泌抑制剤投与下 / 空腹時	Cmax	1.636	1.307	2.048	< 0.001
	AUC _{0-t}	1.620	1.310	2.003	< 0.001

2.7.2.2-2.2.3 臨床薬理試験 (食事の影響) [CL-030] 添付資料 5.3.3.4-3

本試験については 2.7.1.2-1.4 相対 BA 試験・食事の影響[CL-030]に記載した。

2.7.2.2-2.3 内因性要因の検討

2.7.2.2-2.3.1 臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [AKi2] 添付資料 5.3.3.3-1

健康高齢者 20 例 (男性 10 例，女性 10 例，65～78 歳) 及び健康非高齢者 20 例 (男性 10 例，女性 10 例，20～39 歳) を対象とし，ミノドロン酸水和物を 6 mg の用量で空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。本試験は，非盲検試験とした。男性に対する女性の Cmax，AUC_{0-∞}，t_{1/2} 及び CL/F の GMR はいずれも約 1.0 となり性差は認められなかった。Ae_{24h} の GMR は約 0.6 倍と女性で有意に低かった。非高齢者群及び高齢者群ごとの比較においても同様の傾向を示した (表 2.7.2.2-2.3.1.b)。一方，非高齢者に対する高齢者の Cmax，AUC_{0-∞}，t_{1/2} 及び Ae_{24h} の GMR はそれぞれ約 1.6，1.9，1.9 及び 1.7 となり，Cmax，AUC_{0-∞}，t_{1/2} 及び Ae_{24h} は高齢者で有意に高値を示した。また，非高齢男性及び高齢男性，あるいは非高齢女性及び高齢女性のいずれの比較においても，高齢者で Cmax，AUC_{0-∞} 及び Ae_{24h} は高く，t_{1/2} は延長する傾向が認められ

た (表 2.7.2.2-2.3.1.c) . 安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した .

表 2.7.2.2-2.3.1.a 非高齢男性 , 非高齢女性 , 高齢男性及び高齢女性にミノドロロン酸水和物 6 mg を経口投与したときの薬物動態パラメータ (添付資料 5.3.3.3-1)

投与群	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	CL _r (L/h)	Ae _{24h} (% of dose)
非高齢男性	1.5 ± 0.5	1.594 ± 0.807	4.4 ± 5.0	5.65 ± 3.01	6.01 ± 3.25	1349.89 ± 762.40	3.79 ± 0.77	0.37 ± 0.19
非高齢女性	1.8 ± 1.2	1.743 ± 1.021	3.1 ± 3.0	5.96 ± 3.88	6.34 ± 4.10	1437.97 ± 935.72	2.52 ± 1.31	0.25 ± 0.18
高齢男性	1.2 ± 0.6	2.724 ± 1.743	5.2 ± 2.7	9.83 ± 4.58	10.36 ± 4.78	686.54 ± 285.57	2.93 ± 0.51	0.49 ± 0.21
高齢女性	1.5 ± 0.7	2.303 ± 0.851	6.7 ± 4.3	9.86 ± 3.48	10.58 ± 3.67	662.48 ± 319.07	2.45 ± 0.57 ¹⁾	0.36 ± 0.11 ¹⁾

10 例の平均値 ± 標準偏差

1) : 7 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.2-2.3.1.b 年齢・性差試験 (6 mg) における性差の検討 (添付資料 5.3.3.3-1)

	薬物動態パラメータ (上段 : GMR , 下段 : 95%CI)			
	Cmax	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	Ae _{24h}
女性 / 男性	0.961 (0.681-1.355)	1.017 (0.719-1.439)	1.001 (0.647-1.550)	0.618 (0.395-0.968)
非高齢女性 / 非高齢男性	1.012 (0.618-1.657)	0.995 (0.605-1.637)	0.843 (0.453-1.570)	0.522 (0.284-0.959)
高齢女性 / 高齢男性	0.912 (0.557-1.493)	1.040 (0.632-1.711)	1.189 (0.639-2.214)	0.759 (0.388-1.485)

表 2.7.2.2-2.3.1.c 年齢・性差試験 (6 mg) における加齢の影響の検討 (添付資料 5.3.3.3-1)

	薬物動態パラメータ (上段 : GMR , 下段 : 95%CI)			
	Cmax	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	Ae _{24h}
高齢 / 非高齢	1.573 (1.116-2.219)	1.873 (1.324-2.650)	1.920 (1.240-2.972)	1.686 (1.076-2.640)
高齢男性 / 非高齢男性	1.657 (1.012-2.712)	1.832 (1.114-3.014)	1.617 (0.868-3.010)	1.423 (0.774-2.617)
高齢女性 / 非高齢女性	1.494 (0.913-2.445)	1.915 (1.164-3.151)	2.280 (1.225-4.245)	2.070 (1.058-4.050)

2.7.2.2-2.3.2 臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [CL-029]

..... 添付資料 5.3.3.3-2

健常高齢者 20 例 (男性 10 例 , 女性 10 例 , 65 ~ 79 歳) 及び健常非高齢者 20 例 (男性 10 例 , 女性 10 例 , 20 ~ 31 歳) を対象とし , 最終製剤 1 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した . 本試験は , 非盲検試験とした . 男性に対する女性の Cmax , AUC_{0-∞} , t_{1/2} 及び Ae_{24h} の GMR はそれぞれ約 1.0 , 0.9 , 1.2 及び 0.8 であり , いずれも性差は認められなかった . また ,

非高齢者及び高齢者それぞれにおける比較では、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び Ae_{24h} においては有意な差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ のみ女性（非高齢者）で有意に高かった（表 2.7.2.2-2.3.2.b）。一方、非高齢者に対する高齢者の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び Ae_{24h} の GMR はそれぞれ約 2.1、2.4、1.1 及び 2.0 となり、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び Ae_{24h} は高齢者で有意に高値を示した。男性及び女性それぞれにおける比較においても同様な傾向が認められた（表 2.7.2.2-2.3.2.c）。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

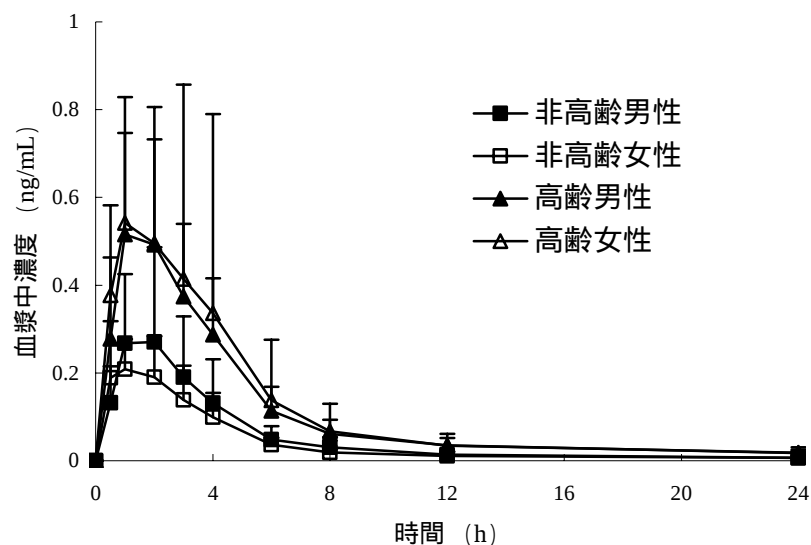


図 2.7.2.2-2.3.2 非高齢男性、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性に最終製剤（1 mg 錠）を経口投与したときの血漿中未変化体濃度（添付資料 5.3.3.3-2）
10 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.2-2.3.2.a 非高齢男性、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性に最終製剤（1 mg 錠）を経口投与したときの薬物動態パラメータ（添付資料 5.3.3.3-2）

投与群	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	CL _r (L/h)	Ae_{24h} (% of dose)
非高齢男性	1.4 ± 0.6	0.3134 ± 0.2176	8.2 ± 3.4	1.225 ± 0.786	1.325 ± 0.845	1087.457 ± 808.277	3.225 ± 0.712 ¹⁾	0.40 ± 0.18 ²⁾
非高齢女性	1.2 ± 0.6	0.2564 ± 0.1186	11.5 ± 2.8	0.957 ± 0.343	1.074 ± 0.379	1015.164 ± 280.388	2.976 ± 0.296	0.28 ± 0.09
高齢男性	1.3 ± 0.5	0.5555 ± 0.2516	9.7 ± 1.3	2.565 ± 1.098	2.814 ± 1.196	415.826 ± 167.959	2.850 ± 0.560	0.74 ± 0.37
高齢女性	1.2 ± 0.7	0.6512 ± 0.4425	9.9 ± 1.9	2.800 ± 2.157	3.051 ± 2.285	460.255 ± 233.110	2.668 ± 0.446	0.75 ± 0.56

10 例の平均値 ± 標準偏差

1) : 7 例の平均値 ± 標準偏差

2) : 8 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.7.2.2-2.3.2.b 年齢・性差試験（1 mg）における性差の検討（添付資料 5.3.3.3-2）

	薬物動態パラメータ（上段：GMR，下段：95%CI）			
	Cmax	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	Ae _{24h}
女性 / 男性	0.982 (0.694-1.389)	0.945 (0.679-1.314)	1.244 (0.986-1.570)	0.825 (0.591-1.151)
非高齢女性 / 非高齢男性	0.904 (0.554-1.478)	0.920 (0.577-1.468)	1.530 (1.101-2.125)	0.746 (0.460-1.212)
高齢女性 / 高齢男性	1.066 (0.652-1.741)	0.970 (0.608-1.547)	1.012 (0.729-1.406)	0.912 (0.577-1.440)

表 2.7.2.2-2.3.2.c 年齢・性差試験（1 mg）における加齢の影響の検討（添付資料 5.3.3.3-2）

	薬物動態パラメータ（上段：GMR，下段：95%CI）			
	Cmax	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	Ae _{24h}
高齢 / 非高齢	2.105 (1.488-2.978)	2.394 (1.720-3.331)	1.095 (0.867-1.381)	2.005 (1.437-2.798)
高齢男性 / 非高齢男性	1.939 (1.187-3.168)	2.332 (1.462-3.720)	1.346 (0.969-1.869)	1.814 (1.117-2.946)
高齢女性 / 非高齢女性	2.285 (1.399-3.733)	2.458 (1.540-3.921)	0.890 (0.641-1.237)	2.217 (1.404-3.501)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3-1 薬物相互作用に関する考察

2.7.2.3-1.1 吸収過程における薬物相互作用 添付資料 5.3.3.4-2

ミノドロン酸水和物の溶解性は胃内 pH の影響を受け、胃内の pH の上昇により溶解性が上昇する。そのため、胃液分泌抑制剤の併用により吸収量が増加し血漿中濃度が上昇する。

2.7.2.3-1.2 分布過程における薬物相互作用 添付資料 4.2.2.3-5, 5.3.3.3-2

ヒト血漿中の ^{14}C -ミノドロン酸水和物の *in vitro* での蛋白結合率は 5 ~ 500 ng/mL の濃度範囲において 61.2 ~ 61.9% であった。高齢者に臨床用量 (1 mg) を空腹時投与したときの C_{max} が 0.2405 ~ 1.6138 ng/mL であることから、この血漿中濃度における蛋白結合率は *in vitro* 試験の結果と同程度と予想される。ミノドロン酸水和物の蛋白結合率は高い値ではなかったこと、及び臨床用量投与時の血漿中濃度が低いことから、他剤との蛋白結合の置換によりミノドロン酸水和物及び併用薬の蛋白結合率が大きく変化し、临床上重要な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3-1.3 代謝過程における薬物相互作用 添付資料 4.2.2.4-3, 5.3.2.2-1

ヒト肝及び小腸ミクロソーム中で代謝物の生成は認められなかった。また、CYP 発現系を用いた *in vitro* 代謝反応に対していずれの分子種においてもほとんど阻害作用を示さなかった。したがって、代謝過程において临床上重要な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3-1.4 排泄過程における薬物相互作用 添付資料 5.3.2.3-2, 5.3.3.3-2

有機アニオン及びカチオントランスポーターに対する阻害作用は 1 mM (340 µg/mL) という高濃度においていずれの分子種に対してもほとんど認められなかった。高齢者に臨床用量 (1 mg) を空腹時投与したときの C_{max} が 0.2405 ~ 1.6138 ng/mL であることから、これらトランスポーターを介して临床上重要な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3-1.5 P-糖蛋白に関する薬物相互作用 添付資料 5.3.2.3-1, 5.3.3.3-2

P-糖蛋白に対する阻害作用は 250 µM (85 µg/mL) という高濃度においても認められなかった。高齢者に臨床用量 (1 mg) を空腹時投与したときの C_{max} が 0.2405 ~ 1.6138 ng/mL であることから、P-糖蛋白を介して临床上重要な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3-2 健常成人における薬物動態試験成績の併合解析結果

2.7.2.3-2.1 絶対 BA[J101]-[J105] 添付資料 5.3.3.1-5(参)

健常成人男子を対象とした第 Ⅲ 相試験 5 試験の薬物動態解析結果を併合し、ミノドロン酸水和物の絶対 BA の推定を行った。その結果、絶対 BA (95%CI) は 1.21% (0.71-2.07%) と推定された。

一般にビスホスホネート系薬剤は、経口吸収率が低いため、絶対 BA が低いことが知られている。本剤においても他のビスホスホネート系薬剤と同様に経口吸収率が低いことが低 BA の原因であると推測された。

2.7.2.3-2.2 用量依存性[J101], [J103]-[J105] 添付資料 5.3.3.1-5(参)

健常成人男性を対象とした第 Ⅲ 相試験のうち経口投与試験 4 試験の薬物動態解析結果を併合し、ミノドロン酸水和物の薬物動態パラメータの用量依存性を推定した。

$C_{max}/Dose$ を評価変数として C_{max} の用量依存性について検討した。2, 4 及び 8 mg 投与群に対する 12 mg 投与群の GMR (95%CI) は、それぞれ 0.457 (0.241 ~ 0.865), 0.597 (0.357 ~ 0.999) 及び 0.455 (0.253 ~ 0.818) であり、12 mg 投与群で有意に低い C_{max} を示した。2 ~ 8 mg 投与群間の対比における GMR は 0.765 ~ 1.314 であった (表 2.7.2.3-2.2.a)。

$AUC_{0-\infty}/Dose$ を評価変数として $AUC_{0-\infty}$ の用量依存性について検討した。8 mg 投与群に対する 12 mg 投与群の GMR (95%CI) は 0.481 (0.257 ~ 0.899) と、12 mg 投与群で有意に低い AUC を示した。2 及び 4 mg 投与群に対する 12 mg 投与群の GMR は有意ではないものの 12 mg 投与群において 20 ~ 40% 程度低値を示した。2 ~ 8 mg 投与群間の対比における GMR は 0.772 ~ 1.641 であった (表 2.7.2.3-2.2.a)。

一方、対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と対数変換した投与量との回帰分析により用量依存性 (2 ~ 12 mg) について検討した結果、回帰直線の傾き (95%CI) は C_{max} が 0.724 (0.386 ~ 1.062), $AUC_{0-\infty}$ が 0.920 (0.557 ~ 1.282) となり、いずれも回帰直線の傾きは 1 を下回った (表 2.7.2.3-2.2.b)。

以上の結果から、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2 ~ 8 mg の投与量範囲においてはおおむね投与量に比例して上昇するものの、8 mg を超える投与量ではこれらの上昇は投与量比未満であると推測された。

薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.c 絶対 BA 及び用量依存性の検討を目的とした併合解析の要約に示した。

表 2.7.2.3-2.2.a 用量依存性の検討 (投与量群間比較) (添付資料 5.3.3.1-5)

パラメータ	対照群 / 比較群	GMR	95%CI 下限	95%CI 上限	p 値
C _{max} /Dose	2 mg / 4 mg	0.765	0.441	1.325	0.326
	2 mg / 8 mg	1.005	0.542	1.864	0.987
	2 mg / 12 mg	0.457	0.241	0.865	0.018
	4 mg / 8 mg	1.314	0.806	2.142	0.262
	4 mg / 12 mg	0.597	0.357	0.999	0.050
	8 mg / 12 mg	0.455	0.253	0.818	0.010
AUC _{0-∞} /Dose	2 mg / 4 mg	0.772	0.430	1.388	0.375
	2 mg / 8 mg	1.268	0.656	2.450	0.467
	2 mg / 12 mg	0.610	0.308	1.205	0.148
	4 mg / 8 mg	1.641	0.975	2.763	0.062
	4 mg / 12 mg	0.789	0.456	1.367	0.385
	8 mg / 12 mg	0.481	0.257	0.899	0.024

解析には、空腹時のデータのみを用いた。反復投与の試験に関しては初回投与のデータのみを用いた。

表 2.7.2.3-2.2.b 用量依存性の検討 (回帰分析) (添付資料 5.3.3.1-5)

比較	例数	回帰直線の傾き	95%CI 下限	95%CI 上限	寄与率 (r ²)
Log(Dose) v.s. Log(C _{max}) (2 – 12 mg)	32	0.724	0.386	1.062	0.389
Log(Dose) v.s. Log(AUC _{0-∞}) (2 – 12 mg)	32	0.920	0.557	1.282	0.472

2.7.2.3-3 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較[J105] …… 添付資料 5.3.3.1-3

C_{max} 及び AUC_{0-6h} を指標として単回投与時と反復投与時の薬物動態を比較した。

投与 1 日目に対する投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-6h} の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.146 (0.748 ~ 1.755) 及び 1.332 (0.737 ~ 2.409) と、いずれも有意とはならなかったものの反復投与後で高値を示した (表 2.7.2.3-3)。また、投与 6 日目の投与前、7 日目の投与前及び 7 日目投与後 24 時間での血漿中未変化体濃度 (トラフ濃度) がほぼ一定であったことから、6 日目以降、血漿中濃度は見かけ上ほぼ定常状態に達すると考えられた。

表 2.7.2.3-3 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 (添付資料 5.3.3.1-3)

比較	GMR	95%CI 下限	95%CI 上限	p 値
C _{max} の比較 (投与 7 日目 / 投与 1 日目)	1.146	0.748	1.755	0.450
AUC _{0-6h} の比較 (投与 7 日目 / 投与 1 日目)	1.332	0.737	2.409	0.269

2.7.2.3-4 外因性要因の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3-4.1 食事の影響[J104], [AKi1], [CL-030] 添付資料 5.3.3.4-1~3

[J104]において空腹時投与と比較して食前 1 時間及び食後 3 時間投与では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の低下が認められた (2.7.2.2-2.2.1 第 相食事の影響試験[J104])。同様に、[AKi1]においても空腹時投与と比較して食前 1 時間投与では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の低下が認められた (2.7.2.2-2.2.2 臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1])。また、食前 30 分投与における薬物動態を [CL-030]において検討した。その結果、[J104]及び[AKi1]同様、空腹時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-t} の低下が認められた (2.7.1.2-1.4 相対 BA 試験・食事の影響[CL-030])。これら食事の影響による血漿中未変化体濃度の低下の原因の一つとして、食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成や、食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた。食後投与については、食事によって大きく吸収率が低下することが予想されたため、実施しなかった。

2.7.2.3-4.2 胃液分泌抑制剤の影響[AKi1] 添付資料 5.3.3.4-2

健常成人を対象とした[AKi1]において、胃液分泌抑制剤併用により C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれも空腹時の約 1.6 倍に上昇した (2.7.2.2-2.2.2 臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1])。これは、胃液分泌抑制剤の併用により胃内 pH が上昇し、それに伴いミノドロン酸水和物の溶解性が高まり、その結果、吸収量が増加したためであると考えられた。

2.7.2.3-5 内因性要因の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3-5.1 加齢の影響[CL-029], [AKi2] 添付資料 5.3.3.3-1,2, 5.3.3.4-2

最終製剤(1 mg 錠)を用いた[CL-029]において、高齢者では非高齢者に比べて C_{max} 及び AUC_{0-t} が約 2 倍上昇し、加齢による血漿中未変化体濃度の上昇が認められた(2.7.2.2-2.3.2 臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[CL-029])。この原因として、消化管からの吸収率増加や体内からの消失遅延が考えられるが、一般に高齢者では胃液分泌量の減少により胃内 pH が上昇していること、さらに本剤は胃内 pH の上昇により血漿中濃度の上昇が認められていることから(2.7.2.2-2.2.2 臨床薬理試験(胃酸度及び食事の影響)[AKi1])、高齢者における血漿中濃度の上昇は、加齢に伴う胃内 pH の上昇により吸収量が増加したことが一因であると考えられた。一方、高齢者における本剤の CL_r は非高齢者と比べて 10%程度の低下しか認められなかったことから、加齢による腎排泄能低下の影響は小さいと考えられた。なお、6 mg 錠を用いた[AKi2]においても、高齢者で血漿中未変化体濃度が上昇し、[CL-029]と同様の傾向が認められた(2.7.2.2-2.3.1 臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[AKi2])。

2.7.2.3-5.2 性差[CL-029], [AKi2] 添付資料 5.3.3.3-1,2

最終製剤(1 mg 錠)を用いた[CL-029]において、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 及び Ae_{24h} のいずれの薬物動態パラメータについても性差は認められなかった(2.7.2.2-2.3.2 臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[CL-029])。また、6 mg 錠を用いた[AKi2]においては、 Ae_{24h} の GMR は女性で有意に低かったものの、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F のいずれの薬物動態パラメータについても性差は認められなかった(2.7.2.2-2.3.1 臨床薬理試験(性差及び加齢の影響)[AKi2])。以上のことから、性差はほとんどないものと考えられた。

2.7.2.3-5.3 肝機能障害の影響

肝機能障害がミノドロン酸水和物の薬物動態に与える影響は検討していない。ミノドロン酸水和物は肝臓での代謝を受けないと考えられることから、肝機能障害を有する患者においても血漿中未変化体濃度が上昇することはないものと推察された(2.7.2.2-1.3 *In vitro* 代謝)。

2.7.2.3-5.4 腎機能障害の影響

腎機能障害がミノドロン酸水和物の薬物動態に与える影響は検討していない。消化管から吸収されるミノドロン酸水和物は主に腎排泄により消失することから、腎機能障害を有する患者では、血漿中未変化体濃度が上昇することが推察された。

2.7.2.3-6 用量 - 反応又は濃度 - 反応[J103] 添付資料 5.3.3.1-2

[J103]において、ミノドロン酸水和物の薬物動態パラメータ（AUC）と血中及び尿中薬理作用パラメータ（カルシウム調節ホルモン及び骨形成・吸収マーカー）の変化量との相関を検討した。薬理作用に関する詳細は 2.7.3 臨床の有効性の概要に記載した。

AUC とカルシウム調節ホルモン（血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, intact PTH 及び HS-PTH）との正の相関及び AUC と骨形成・吸収マーカー（血中オステオカルシン及びデオキシピリジノリン尿中排泄量）との負の相関が認められ（表 2.7.2.3-6.a, 表 2.7.2.3-6.b）, AUC 依存的な薬理作用パラメータの変動がみられた。

表 2.7.2.3-6.a ミノドロン酸水和物投与後の各時点における血中薬理作用パラメータの変化量とミノドロン酸水和物の AUC¹⁾との相関（有意な相関のみ記載）
（添付資料 5.3.3.1-2）

薬理作用パラメータ	投与後時間（h）			
	24	72	168	336
	回帰直線の傾き （傾きの 95% CI） p 値			
オステオカルシン	-	-	-	-0.156 (-0.295 – -0.016) 0.031
$1,25(\text{OH})_2\text{D}$	-	1.620 (0.611 – 2.629) 0.004	1.599 (0.182 – 3.016) 0.029	-
intact PTH	-	3.333 (1.040 – 5.626) 0.007	3.864 (2.598 – 5.130) <0.001	-
HS-PTH	4.667 (1.394 – 7.941) 0.008	10.473 (3.121 – 17.825) 0.008	13.005 (6.135 – 19.874) 0.001	16.418 (8.129 – 24.706) 0.001

1)：投与後 24 時間では AUC_{0-24h}，その他は AUC_{0-∞}

表 2.7.2.3-6.b ミノドロン酸水和物投与後の各時点における尿中薬理作用パラメータの変化量とミノドロン酸水和物の AUC¹⁾との相関（有意な相関のみ記載）
（添付資料 5.3.3.1-2）

薬理作用パラメータ	投与後時間（h）				
	12-24	36-48	60-72	156-168	324-336
	回帰直線の傾き （傾きの 95% CI） p 値				
デオキシピリジノリン	-	-509.743 (-838.061 – -181.425) 0.005	-449.842 (-767.226 – -132.458) 0.008	-598.247 (-1017.47 – -179.027) 0.008	-509.570 (-908.183 – -110.957) 0.015

1)：投与後 12-24 時間では AUC_{0-24h}，その他は AUC_{0-∞}

2.7.2.3-7 ヒト生体試料試験，薬物動態試験又は薬力学試験から得られた結果における矛盾点

特になし。

2.7.2.3-8 外国臨床データが国内に外挿できるかどうかを決定するために実施した薬物動態試験

該当する試験はない。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5.a 健常成人における第 Ⅰ 相試験の要約

表 2.7.2.5.b 臨床薬理試験の要約

表 2.7.2.5.c 絶対 BA 及び用量依存性の検討を目的とした併合解析の要約

表 2.7.2.5.a 健康成人における第 相試験の要約 (その 1)

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲)	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ (上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)					添 付 資 料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	AUC _{0-24h} [ng·h/mL]	Ae _{24h} [%Dose]	
J101	0.05 mg フィ ルムコート 錠/ Lot.92T02 0.5 mg フィ ルムコート 錠/ Lot.92T03 2 mg フィル ムコート錠/ Lot.92T04	第 相 単回投与 試験 (予備的 検討)	O, R, SC	(24/0)/(24/0)	健康成人 (22.3 : 20-24)	0.05 mg, po	3	0.000 0.000		0.00 0.00	0.00 0.00	0.20 19.82 0.04	5.3.3.1-1
					健康成人 (20.3 : 20-21)	0.1 mg, po	3	0.072 104.42 0.075	1.0(n=2)	0.04 104.42 0.04	0.11 104.42 0.11	0.45 51.90 0.23	
					健康成人 (22.0 : 20-24)	0.2 mg, po	3	0.017 173.21 0.029	1.0(n=1)	0.01 173.21 0.01	0.03 173.21 0.04	0.50 21.88 0.11	
					健康成人 (23.0 : 21-24)	0.5 mg, po	3	0.119 14.77 0.018	1.0 0.00 0.0	0.19 64.43 0.31	0.27 39.97 0.68	0.34 35.66 0.12	
					健康成人 (22.7 : 22-24)	1 mg, po	3	0.189 43.66 0.082	1.0 0.00 0.0	0.37 83.47 0.31	0.70 97.84 0.68	0.26 49.03 0.13	
					健康成人 (21.3 : 21-22)	2 mg, po	3	0.726 69.78 0.507	3.0 0.00 0.0	2.15 60.74 1.31	5.30 66.41 3.52	0.69 90.26 0.62	
					健康成人 (22.3 : 22-23)	4 mg, po	3	0.665 17.69 0.118	1.7 69.28 1.2	2.26 37.79 0.86	5.22 47.09 2.46	0.31 49.01 0.15	
					健康成人 (22.3 : 22-23)	8 mg, po	3	2.431 11.42 0.278	1.7 69.28 1.2	9.28 63.52 5.89	12.14 30.83 3.74	0.50 30.35 0.15	

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.a 健常成人における第 相試験の要約（その 2）

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢 : 年齢範囲)	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)						添付資料 番号
								Cmax (C _{2h}) [ng/mL]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	CL _{total} [L/h]	Ae _{24h} [%Dose]	
J102	1 mg/2 mL アンプル/ Lot.92T01	第 相 試験 (単回点 滴静注)	O, SC	(18/0)/(18/0)	健常成人 (24.0:22-26)	0.005 mg, iv	3	0.209 20.50 0.043	0.14 22.11 0.03				49.05 7.94 3.90	5.3.3.1-4 (参)
					健常成人 (21.0:20-23)	0.01 mg, iv	3	0.399 2.46 0.010	0.39 29.12 0.12				48.27 3.70 1.78	
					健常成人 (27.3:21-35)	0.02 mg, iv	3	0.821 6.72 0.055	0.98 6.46 0.06				52.73 7.04 3.71	
					健常成人 (21.3:21-22)	0.05 mg, iv	3	2.161 17.08 0.369	2.45 13.41 0.33				46.03 9.05 4.17	
					健常成人 (22.0:20-24)	0.1 mg, iv	3	4.139 13.38 0.554	7.48 10.16 0.76	8.21(n=2)	10.2(n=2)	12.30(n=2)		
					健常成人 (21.3:21-22)	0.2 mg, iv	3	8.826 1.55 0.136	13.76 2.91 0.40	15.17 3.64 0.55	10.1 10.98 1.1	13.20 3.71 0.49	55.89 4.27 2.39	

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.a 健常成人における第 相試験の要約（その 3）

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲)	用法・ 用量	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)							添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	AUC _{0-24h} [ng·h/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	Ae _{72h} [%Dose]	
J103	2 mg フィル ムコート錠/ Lot.92T04	第 相 単回投 与試験	O, SC	(18/0)/(18/0)	健常成人 (23.2:22-25)	4 mg, po	6	0.874 49.33 0.431	1.7 31.00 0.5	3.26 53.58 1.75	3.56 55.41 1.97	3.52 52.79 1.86	2.3 33.60 0.8	0.43 47.82 0.20	5.3.3.1-2
					健常成人 (20.8:20-21)	8 mg, po	6	2.850 32.94 0.939	1.5 36.50 0.5	10.50 31.22 3.28	10.62 29.37 3.12	10.98 31.63 3.47	4.7 53.00 2.5	0.54 26.54 0.14	
					健常成人 (22.2:21-23)	12 mg, po	6	2.333 74.14 1.730	1.7 31.00 0.5	9.66 78.63 7.60	9.87 75.30 7.43	10.16 76.88 7.81	4.4 29.40 1.3	0.42 79.25 0.33	

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：ブラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.a 健常成人における第 相試験の要約（その 4）

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲)	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)					添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	Ae _{24h} [%Dose]	
J104	2 mg フィ ルムコート 錠/ Lot.93T06	第 相 食事の 影響試験	O，IB， SC	(12/0)/(12/0)	健常成人 (22.5：21-24)	4 mg, po， 空腹時	8	1.405 47.06 0.661	2.1 30.20 0.6	4.12 60.43 2.49	1.3 26.90 0.4	0.47 61.83 0.29	5.3.3.4-1
					健常成人 (21.8：20-24)	4 mg, po， 食前 1 時間	8	0.638 47.00 0.300	1.1 39.30 0.4	1.41 44.19 0.62	1.4(n=7) 24.00 0.3	0.20 38.52 0.08	
					健常成人 (22.0：20-24)	4 mg, po， 食後 3 時間	8	0.216 46.22 0.100	2.5 30.20 0.8	0.70 57.87 0.41	1.7(n=3) 18.20 0.3	0.11 48.58 0.05	
				GMR (90% CI)	食前 1 時間 / 空腹時			0.385 (0.242-0.613)		0.316 (0.196-0.509)			
					食後 3 時間 / 空腹時			0.107 (0.067-0.170)		0.110 (0.068-0.177)			

O：非盲検，DB：二重盲検，IB：不完備ブロック，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.a 健常成人における第 相試験の要約（その 5）

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲) ¹⁾	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)					添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-6h} [ng·h/mL]	Ae _{24h} [%Dose]	Ae _{72h} (累積) [%Dose]	
J105	2 mg フィル ムコート錠/ Lot.93T0607	第 相 反復投与 試験	DB，P， SC，PC	(10/0)/(10/0)	健常成人 (23.3:21-26)	2 mg, po， 空腹時，単回	6	0.676 26.98 0.182	1.5 36.51 0.5	1.92 40.90 0.78	0.37 52.24 0.20		5.3.3.1-3
						2 mg, po， 空腹時，1 日 1 回 7 日間	6	0.930 34.06 0.317	2.2 45.38 1.0	3.24 42.72 1.38	0.77 41.83 0.32	0.59 27.66 0.16	
				GMR (95% CI)	7 日間反復投与後 / 単回投与後			1.146 (0.748-1.755)		1.332 (0.737-2.409)			

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

1)：解析対象例の平均年齢及び年齢範囲

表 2.7.2.5.b 臨床薬理試験の要約（その 1）

試験 番号	製品 ID/ バッチ番号	試験の 目的	試験 デザイン	被験者数 完了/登録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢： 年齢範囲)	用法・用量	解析 対象 例数	PK パラメータ (上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)				添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	
AKi1	6 mg フィル ムコート錠/ Lot.NB529JT	臨床薬 理試験 （胃酸 度及び 食事の 影響）	O, X, R, SC	(30/0)/(30/0)	健常成人 (22.1 : 20-27)	6 mg, po , 空腹時 , 単回	30	1.574 57.11 0.899	1.5 49.09 0.8	5.42 53.77 2.91	5.5 101.37 5.5	5.3.3.4-2
						6 mg, po , 胃液分泌抑制剤投 与下 , 空腹時 , 単回	30	2.460 49.13 1.209	1.2 44.58 0.5	8.58 54.08 4.64	4.6 75.17 3.5	
						6 mg, po , 食前 1 時間 単回	28	1.309 47.81 0.626	1.0 23.57 0.2	2.77 47.58 1.32	1.8 38.12 0.7	
				GMR (95% CI)	胃液分泌抑制剤投与下 / 空腹時			1.636 (1.307-2.048)		1.620 (1.310-2.003)		
					食前 1 時間 / 空腹時			0.821 (0.656-1.028)		0.514 (0.415-0.635)		

O：非盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.b 臨床薬理試験の要約（その2）

試験 番号	製品 ID/ パ ッ チ 番号	試験の 目的	試験 デザ イン	被験者数 完了 / 登 録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢 : 年齢範囲)	用量 用法	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)							添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	Ae _{24h} [μg]	Ae _{24h} [%Dose]	CL _r [L/h]	CL/F [L/h]	
AKi2	6 mg フィルム コート錠/ Lot. NB529JT	臨床薬 理試験 (性差 及び加 齢の影 響)	O, SC	健常 高齢者 (10/10)/ (10/10)	高齢男性 (69.1:65-76)	6 mg po	10	2.724 63.97 1.743	10.36 46.17 4.78	5.2 52.61 2.7	29.64 43.46 12.88	0.49 43.46 0.21	2.93 17.41 0.51	686.54 41.60 285.57	5.3.3.3-1
					高齢女性 (69.8:65-78)	6 mg po	10	2.303 36.95 0.851	10.58 34.74 3.67	6.7 64.49 4.3	21.65 (n=7) 29.46 6.38	0.36 (n=7) 29.46 0.11	2.45 (n=7) 23.41 0.57	662.48 48.16 319.07	
					非高齢男性 (24.5:20-39)	6 mg po	10	1.594 50.59 0.807	6.01 54.11 3.25	4.4 113.12 5.0	21.94 52.59 11.54	0.37 52.59 0.19	3.79 20.17 0.77	1349.89 56.48 762.40	
				健常 非高齢者 (10/10)/ (10/10)	非高齢女性 (23.0:20-34)	6 mg po	10	1.743 58.59 1.021	6.34 64.60 4.10	3.1 95.38 3.0	14.70 73.86 10.86	0.25 73.86 0.18	2.52 52.07 1.31	1437.97 65.07 935.72	
					高齢者 (69.5:65-78)	6 mg po	20	2.513 53.79 1.352	10.47 39.67 4.15	6.0 60.50 3.6	26.35 (n=17) 42.43 11.18	0.44 (n=17) 42.43 0.19	2.73 (n=17) 20.97 0.57	674.51 43.73 294.96	
					非高齢者 (23.8:20-39)	6 mg po	20	1.669 53.87 0.899	6.18 58.36 3.60	3.8 107.48 4.1	18.32 62.88 11.52	0.31 62.88 0.19	3.16 39.04 1.23	1393.93 59.68 831.94	
					男性 (46.8:20-76)	6 mg po	20	2.159 66.83 1.443	8.19 55.76 4.57	4.8 81.86 3.9	25.79 48.62 12.54	0.43 48.62 0.21	3.36 23.00 0.77	1018.21 64.38 655.56	
					女性 (46.4:20-78)	6 mg po	20	2.023 47.40 0.959	8.46 51.61 4.37	4.9 82.40 4.1	17.56 (n=17) 55.20 9.70	0.29 (n=17) 55.20 0.16	2.49 (n=17) 41.96 1.05	1050.23 75.05 788.18	
				GMR (95% CI)	性差	女性 / 男性		0.961 (0.681-1.355)	1.017 (0.719-1.439)	1.001 (0.647-1.550)	0.618 (0.395-0.968)			0.983 (0.695-1.391)	
						非高齢女性 / 非高齢男性		1.012 (0.618-1.657)	0.995 (0.605-1.637)	0.843 (0.453-1.570)	0.522 (0.284-0.959)			1.005 (0.611-1.653)	
						高齢女性 / 高齢男性		0.912 (0.557-1.493)	1.040 (0.632-1.711)	1.189 (0.639-2.214)	0.759 (0.388-1.485)			0.961 (0.584-1.581)	
					加齢	高齢 / 非高齢		1.573 (1.116-2.219)	1.873 (1.324-2.650)	1.920 (1.240-2.972)	1.686 (1.076-2.640)			0.534 (0.377-0.755)	
						高齢男性 / 非高齢男性		1.657 (1.012-2.712)	1.832 (1.114-3.014)	1.617 (0.868-3.010)	1.423 (0.774-2.617)			0.546 (0.332-0.898)	
						高齢女性 / 非高齢女性		1.494 (0.913-2.445)	1.915 (1.164-3.151)	2.280 (1.225-4.245)	2.070 (1.058-4.050)			0.522 (0.317-0.859)	

O：非盲検，SB：単盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.b 臨床薬理試験の要約（その3）

試験 番号	製品 ID/ バ ッ チ 番 号	試験の 目的	試験 デザ イン	被験者数 完了 / 登 録 (男/女)	被験者種類 (平均年齢 : 年齢範囲)	用量 用法	解析 対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)							添付資料 番号
								Cmax [ng/mL]	AUC _{0-∞} [ng・h/mL]	t _{1/2} [h]	Ae _{24h} [μg]	Ae _{24h} [%Dose]	CL _r [L/h]	CL/F [L/h]	
CL- 029	1 mg フ ィ ル ム コ ー ト 錠/ Lot. SL5293B	臨床薬 理試験 (性 差 及 び 加 齢 の 影 響)	O , SC	健常 高 齢 者 (10/10)/ (10/10)	高 齢 男 性 (69.4: 65-79)	1 mg po	10	0.5555 45.30 0.2516	2.814 42.51 1.196	9.7 13.33 1.3	7.36 49.95 3.68	0.74 49.95 0.37	2.850 19.66 0.560	415.826 40.39 167.959	5.3.3.3-2
					高 齢 女 性 (68.5: 65-72)	1 mg po	10	0.6512 67.96 0.4425	3.051 74.91 2.285	9.9 19.27 1.9	7.52 74.47 5.60	0.75 74.47 0.56	2.668 16.73 0.446	460.255 50.65 233.110	
				健常 非高 齢 者 (10/10)/ (10/10)	非高 齢 男 性 (25.0: 22-29)	1 mg po	10	0.3134 69.45 0.2176	1.325 63.78 0.845	8.2 42.12 3.4	3.97 (n=8) 45.95 1.82	0.40 (n=8) 45.95 0.18	3.225 (n=7) 22.08 0.712	1087.457 74.33 808.277	
					非高 齢 女 性 (23.7: 20-31)	1 mg po	10	0.2564 46.27 0.1186	1.074 35.28 0.379	11.5 24.85 2.8	2.84 31.38 0.89	0.28 31.38 0.09	2.976 9.96 0.296	1015.164 27.62 280.388	
					高 齢 者 (69.0: 65-79)	1 mg po	20	0.6033 58.63 0.3538	2.932 60.69 1.779	9.8 16.21 1.6	7.44 61.97 4.61	0.74 61.97 0.46	2.759 18.19 0.502	438.040 45.44 199.054	
				非高 齢 者 (24.4: 20-31)	1 mg po	20	0.2849 60.75 0.1731	1.200 54.21 0.650	9.8 35.78 3.5	3.34 (n=18) 43.63 1.46	0.33 (n=18) 43.63 0.15	3.079 (n=17) 16.42 0.506	1051.311 56.12 589.982		
				男 性 (47.2: 22-79)	1 mg po	20	0.4344 59.96 0.2605	2.069 61.10 1.265	8.9 29.67 2.7	5.85 (n=18) 58.02 3.40	0.59 (n=18) 58.02 0.34	3.004 (n=17) 0.635 21.13	751.642 88.40 664.480		
				女 性 (46.1: 20-72)	1 mg po	20	0.4538 82.58 0.3747	2.063 91.60 1.889	10.7 23.27 2.5	5.18 88.46 4.58	0.52 88.46 0.46	2.822 14.22 0.401	737.709 51.44 379.490		
			GMR (95% CI)	性 差	女 性 / 男 性		0.982 (0.694-1.389)	0.945 (0.679-1.314)	1.244 (0.986-1.570)	0.825 (0.591-1.151)					
					非高 齢 女 性 / 非高 齢 男 性		0.904 (0.554-1.478)	0.920 (0.577-1.468)	1.530 (1.101-2.125)	0.746 (0.460-1.212)					
					高 齢 女 性 / 高 齢 男 性		1.066 (0.652-1.741)	0.970 (0.608-1.547)	1.012 (0.729-1.406)	0.912 (0.577-1.440)					
				加 齢	高 齢 / 非高 齢		2.105 (1.488-2.978)	2.394 (1.720-3.331)	1.095 (0.867-1.381)	2.005 (1.437-2.798)					
					高 齢 男 性 / 非高 齢 男 性		1.939 (1.187-3.168)	2.332 (1.462-3.720)	1.346 (0.969-1.869)	1.814 (1.117-2.946)					
					高 齢 女 性 / 非高 齢 女 性		2.285 (1.399-3.733)	2.458 (1.540-3.921)	0.890 (0.641-1.237)	2.217 (1.404-3.501)					

O：非盲検，SB：単盲検，DB：二重盲検，X：交叉，P：群間比較，R：無作為化，PC：プラセボ対照，SC：単一施設，空欄：算出なし

表 2.7.2.5.c 絶対 BA 及び用量依存性の検討を目的とした併合解析の要約

試験 番号	用法・用量	解析対象 例数	PK パラメータ(上段：平均値，中段：変動係数%，下段：標準偏差)					添付資料 番号
			Cmax (C _{2h} : iv) [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-t} [ng·h/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	Ae _{24h} [μg]	
J102	0.1 mg, iv	2	4.353		7.41	8.21		5.3.3.1-5 (参)
	0.2 mg, iv	3	8.826 1.55 0.136		13.76 2.91 0.40	15.17 3.64 0.55	111.78 4.27 4.77	
J101	2 mg, po	5	0.696	1.6	2.05	2.36	7.36	
J103			28.16	34.23	38.94	44.99	59.15	
J104			0.196	0.5	0.80	1.06	4.35	
J105	4 mg, po	14	1.178	1.9	3.75	3.99	17.39	
			52.45 0.618	31.93 0.6	57.83 2.17	56.41 2.25	56.58 9.84	
	8 mg, po	7	2.818	1.7	11.28	11.77	41.20	
			30.56 0.861	44.10 0.8	32.28 3.64	32.21 3.79	26.07 10.74	
	12 mg, po	6	2.333	1.7	9.66	10.16	46.11	
			74.14 1.730	30.98 0.5	78.63 7.60	76.88 7.81	79.77 36.78	

空欄：算出なし

2.7.3 臨床的有効性の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.3.a に示した。

表 2.7.3.a 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
AUC _{0-t}	時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BMD	骨密度
BMI	肥満指数
Cmax	最高血漿中濃度
DXA	二重エネルギー X 線吸収測定法
FAS	Full Analysis Set
FSH	卵胞刺激ホルモン
NTX	型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
25(OH)D	25-OH ビタミン D
PPS	Per Protocol Set
PTH	副甲状腺（上皮小体）ホルモン
SD	標準偏差
YAM	若年成人平均値

2.7.3.1 背景及び概観

「骨粗鬆症」の効能・効果の申請を目的とした試験として、安全性及び有効用量域の検討を目的とした前期第 Ⅲ 相試験[J201]、臨床推奨用量の検証、用量反応性及び安全性の検討を目的とした後期第 Ⅲ 相試験[ONO-5920-01]、実対照薬に対する非劣性の検証又はプラセボに対する優越性の検証、臨床推奨用量での有効性及び安全性の検討を目的とした第 Ⅲ 相試験（第 Ⅲ 相骨密度試験[ONO-5920-03]及び第 Ⅲ 相骨折試験[ONO-5920-02]並びに臨床推奨用量での 3 年間投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした第 Ⅲ 相骨折継続試験[ONO-5920-04]）の 5 試験の要約を以下に示した。臨床的有效性の要約を表 2.7.3.1.a に示す。

表 2.7.3.1.a 臨床の有効性及び安全性試験の要約（その1）

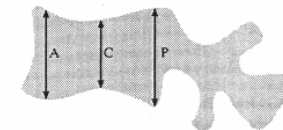
試験の種類 [試験番号]	試験 報告書 添付場所	治験実施施設名 及び施設数	治験期間	デザイン 対照の 種類	用法・用量	試験の目的	組み入れ 例数 (例)	投与 期間	選択基準	主たる エンドポイント				
前期 第 相 試験 [J201]	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1. 1	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 全59施設	19■■■ ~ 19■■■	非盲検 3用量 非対照	0.05 mg群： 0.05 mg×1回/日 0.5 mg群： 0.5 mg×1回/日 1.5 mg群： 1.5 mg×1回/日	安全性及び臨床有 効用量域の検討	133	24週間	DXA法により測定した第2～第4腰椎の骨密度が 下記の基準以下の患者 骨塩量基準値 < DXA法により測定した第2～第4腰椎の骨密度 >	L ₂₋₄ BMD変化率				
									測定 機種		QDR- 1000	XR-26	DPX	DCS- 3000
									骨密度 (g/cm ²)		0.82	0.80	0.94	0.81
後期 第 相 試験 [ONO-5920 -01]	5.3.5.1-2	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 全26施設	19■■■ ~ 20■■■	二重盲検 3用量 プラセボ	0.5 mg群： 0.5 mg×1回/日 1.0 mg群： 1.0 mg×1回/日 1.5 mg群： 1.5 mg×1回/日 プラセボ群	有効性，安全性，用 量反応性の検討及 び臨床推奨用量の 有効性の検証	352	36週間	原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版，日 本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会によ る）を満たす患者 ．X 線上，椎体骨折を認める場合 低骨量（骨萎縮度分類が 度以上，あるいは骨密 度値が若年成人平均値（YAM）の 80％（下表）以 下）で非外傷性椎体骨折のある症例を骨粗鬆症と する．	L ₂₋₄ BMD変化率				
									測 定 機 種		Hologic QDR-2000 又はこれに準ず る機種	Lunar DPX 又はこれに準ず る機種		
									YAM の 70％値		0.708	0.834		
									YAM の 80％値		0.809	0.954		
									．X線上，椎体骨折を認めない場合					
											脊椎X線像	骨密度値		
									骨粗鬆症		骨萎縮 度以上	YAMの70％未満		

表 2.7.3.1.a 臨床的有効性及び安全性試験の要約（その2）

試験の種類（治験実施計画書番号）	試験報告書添付場所	治験実施施設名及び施設数	治験期間	デザイン 対照の種類	用法・用量	試験の目的	組み入れ 例数 （例）	投与 期間	選択基準	主たる エンドポイント										
第 Ⅲ 相試験 [ONO-5920-03]	5.3.5.1-3	●●●●● ●●●●● ●●●●● 他 全43施設	20●●● ～ 20●●●	二重盲検 1用量 アレンド ロネート	1 mg群： 1 mg×1回/日 アレンドロネート 5 mg群： 5 mg×1回/日	有効性、安全性及び 臨床推奨用量の検 証、アレンドロネ ートに対する非劣性 の検証	270	48週間	原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）に従う。ただし、脊椎X線像での椎体の骨粗鬆化による診断は不可とする。なお、骨密度の測定にはHologic社製QDRシリーズを使用する。 低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患又は続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。 ・ 脆弱性骨折あり ¹⁾ ・ 脆弱性骨折なし <table border="1"><tr><td></td><td>骨密度値²⁾</td></tr><tr><td>骨粗鬆症</td><td>YAM の 70%未満</td></tr></table> 1)脆弱性骨折：低骨量（骨密度 ²⁾ がYAM の 80%未満）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。 2) 骨密度は第2～第4腰椎平均骨密度とする。 <table border="1"><tr><td>測定機種</td><td>Hologic 社製 QDR シリーズ</td></tr><tr><td>YAM の 70%値</td><td>0.708</td></tr><tr><td>YAM の 80%値</td><td>0.809</td></tr></table>		骨密度値 ²⁾	骨粗鬆症	YAM の 70%未満	測定機種	Hologic 社製 QDR シリーズ	YAM の 70%値	0.708	YAM の 80%値	0.809	L ₂₋₄ BMD変化率
	骨密度値 ²⁾																			
骨粗鬆症	YAM の 70%未満																			
測定機種	Hologic 社製 QDR シリーズ																			
YAM の 70%値	0.708																			
YAM の 80%値	0.809																			

表 2.7.3.1.a 臨床的有効性及び安全性試験の要約（その3）

試験の種類（治験実施計画書番号）	試験報告書添付場所	治験実施施設名及び施設数	治験期間	デザイン 対照の種類	用法・用量	試験の目的	組み入れ 例数 （例）	投与 期間	選択基準	主たる エンドポイント
第 相 試験 [ONO-5920 -02]	5.3.5.1-4	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ 他 全98施設	20■■■■ ~ 20■■■■	二重盲検 1用量 プラセボ	1 mg群： 1 mg×1回/日 プラセボ群：	有効性、安全性及び 臨床推奨用量の検 証、プラセボに対す る優越性の検証	704	104週間 （2年）	原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）にて「脆弱性骨折あり¹⁾」の定義を満たす患者． 1)脆弱性骨折：低骨量（骨密度²⁾がYAMの80%未満）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折． 2) 骨密度は原則として腰椎骨密度とした．ただし、高齢者において、脊椎変形等のために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とした．これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨を用いた．また、部位によって骨密度値が異なる場合には最小値を用いて判定した． X線上、第4胸椎（Th4）～第4腰椎（L4）に1～5個の骨折³⁾を有する患者 3) 厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班分類に従って、胸腰椎の側面X線像を用いて判定した．判定に際しては下図に示す判定を行い、以下の～のいずれかの基準を満たす場合に骨折と判定した．	脆弱性の椎体骨折発生率



$$C/A < 0.8, \quad C/P < 0.8, \quad A/P < 0.75$$

椎体の高さが全体的に減少する場合（扁平椎）には判定椎体の上位あるいは下位のA、C、Pよりもおのおのが20%以上減じている場合

表 2.7.3.1.a 臨床的有効性及び安全性試験の要約（その 4）

試験の種類（治験実施計画書番号）	試験報告書添付場所	治験実施施設名及び施設数	治験期間	デザイン 対照の種類	用法・用量	試験の目的	組み入れ 例数 （例）	投与 期間	選択基準	主たる エンドポイント
第 Ⅲ 相 試験 [ONO-5920 -04]	5.3.5.4-1 5.3.5.4-1.1	██████████ ██████████ 他 全 83 施設	20███ ~ 20███	非盲検 1 用量 非対照	1 mg×1 回/日	臨床推奨用量の有効性及び安全性の検討	444	52 週間 （1 年）	「ONO-5920 第 Ⅲ 相試験 椎体骨折発生頻度に関する検証試験」において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた症例のうち、2 年間の投与を完了した患者。ただし、検証試験の治療期 104 週の検査・評価をすべて終了していることとした。	脆弱性の椎体骨折発生率

2.7.3.1-1 対象患者

前期第 相試験は、骨粗鬆症患者を含むより広い疾患概念である骨塩量減少例（DXA 法により測定した第 2～第 4 腰椎の骨密度が基準値以下の患者）を対象として、探索的な有効性の検討を目的として実施した。なお、前期第 相試験の立案当時、学会により作成されたコンセンサスの得られた骨粗鬆症の診断基準ガイドラインはなかったが、厚生省研究班による診断基準である「厚生省シルバーサイエンス骨粗鬆症研究班の退行期骨粗鬆症の診断基準（1989 年）」、「厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班による判定基準（1993 年）」²⁾を参考に判定基準を設定した。

後期第 相試験は 1996 年に作成された原発性骨粗鬆症の診断基準（1996 年度改訂版、日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会による）³⁾に準じて診断された骨粗鬆症患者を対象とし、第 相骨密度試験及び第 相骨折試験はこの基準の 2000 年度改訂版⁴⁾に準じて診断された骨粗鬆症患者を対象とした。さらに、第 相骨折継続試験は、第 相骨折試験において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた症例のうち 2 年間の投与を完了した患者を対象とした。また、脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目とした第 相骨折試験では、平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」も参考に、骨折発生リスクの高い患者の組み入れを目的として、「X 線上、第 4 胸椎（Th4）～第 4 腰椎（L4）に 1～5 個の骨折を有する患者」、「55 歳以上 81 歳未満」を満たす患者を対象とした。

なお、原発性骨粗鬆症の診断基準の 1996 年度改訂版から 2000 年度改訂版の主な変更点は以下の 4 点である。低骨量の判定は「椎体 X 線像による骨萎縮度又は骨密度値を用いる」としていた考え方を「原則として骨密度値を用い、脊椎 X 線像は骨密度の測定又は評価が困難な場合に用いる」考え方に変更された。「X 線上椎体骨折を認める場合と認めない場合に分けた基準」を「脆弱骨折ありとなしの二つに分けた基準」に変更された。「脊椎 X 線像での骨萎縮度という用語」を「脊椎 X 線像での骨粗鬆化という用語」に変更された。「脊椎 X 線像による骨萎縮なし、骨萎縮度 度、度以上の区分」を「脊椎 X 線像での骨粗鬆化なし、疑いあり、ありの区分」に変更された。

表 2.7.3.3.1.1.a～表 2.7.3.3.1.1.c に全試験の試験対象集団を示す。

2.7.3.1-2 選択基準・除外基準

選択基準・除外基準は、骨塩量の減少にエストロゲン欠乏や加齢以外の要因が関与している他疾患を合併する患者及び続発性骨粗鬆症患者を除外することにより適切な患者集団の選択に留意して設定した。後期第 相試験、第 相骨密度試験、第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の 4 試験の選択基準・除外基準は、前期第 相試験終了後に作成された平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」の基準に合致する。なお、第 相骨密度試験はアレンドロン酸ナトリウム水和物（以下、アレンドロネート）を実対照薬に設定したことから、アレンドロネートの投与禁忌の患者⁵⁾を考慮し、除外基準に「食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者」、「30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者」の基準を追加した。

2.7.3.1-3 主評価項目

骨粗鬆症患者を対象とした各臨床試験の主評価項目は、平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」に準じて設定した。即ち、第 Ⅰ相骨折試験及び第 Ⅱ相骨折継続試験では脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目に設定し、前期第 Ⅰ相試験、後期第 Ⅰ相試験、第 Ⅱ相骨密度試験の 3 試験は主評価項目にいずれも腰椎骨密度を設定した。

骨粗鬆症とは「低骨量と骨の微細構造の劣化が特徴的で、その結果骨の脆弱性が増加し、骨折を起こしやすい全身性の骨疾患」と定義されている⁶⁾。本来、骨粗鬆症治療薬の有効性の証明には骨粗鬆化により低下した骨強度の改善や骨折率を評価することが望ましいが、骨強度を非侵襲的かつ経時的に測定することは困難であり、また骨折率の評価は多くの症例数と長期にわたる試験期間が必要となることから、平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」においてもその評価は第 Ⅰ相試験においてのみ必須とされている。一方、低骨量は骨折のリスクファクターである⁷⁾ことから、骨量を増加させることは骨折率を減少させることにつながると考えられており平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」においても、後期第 Ⅰ相試験及び第 Ⅱ相試験の主評価項目として骨量の変化が推奨されている。これらの主評価項目の評価方法について、骨折の判定方法は、Genant らの Grade 分類⁸⁾及び山本らのポインティング方法⁹⁾を参考として、中央判定委員が治験開始前と各評価時期の胸腰椎 X 線を比較することにより行った。一方、骨密度の測定方法は、非侵襲的に精度良く測定できる DXA 法を採用した。DXA 法における測定部位は、骨代謝回転の速い海綿骨の比率が大きいことから骨量減少を最も鋭敏に反映し、治療に対する反応の感度も高い腰椎とし、測定する腰椎は標準的に用いられる第 2～第 4 腰椎 (L₂₋₄)¹⁰⁾とした。

2.7.3.1-4 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、大腿骨近位部 total 骨密度(第 Ⅱ相骨密度試験)、骨代謝マーカー、椎体骨折発生率及び腰背部痛を設定した。なお、脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目に設定した第 Ⅰ相骨折試験及び第 Ⅱ相骨折継続試験では、腰椎骨密度は副次的評価項目とした。

大腿骨頸部骨折は運動機能を低下させ、要介助やねたきりの直接的な原因となる¹¹⁾。したがって、大腿骨近位部の骨密度を増加させることは臨床的意義が高いと考えられることから設定した。骨代謝マーカーは本剤が骨吸収抑制剤に位置付けられるため、骨代謝回転(骨形成、骨吸収)の指標として設定した。また、骨粗鬆症による痛みは患者の活動性に制限を及ぼす一因であり¹²⁾、その評価指標として腰背部痛の程度を設定した。

2.7.3.1-5 試験デザイン

前期第 Ⅰ相試験は、探索的な試験でかつ、主たる目的は安全性及び有効用量域の検討であり、初めて患者を被験者とする試験であることから、予期せぬ有害事象等への対処が容易となるよう非盲検並行群間試験として実施した。なお、登録された被験者はそれぞれの背景因子により 4 つのグループ(グループ 1: 自然閉経後 10 年未満の女性、グループ 2: 両側卵巣摘出術施行

レンドロネートの第 Ⅲ 相試験における結果を参照すると、48 週時の腰椎骨密度の変化率について、アレンドロネートと対照薬であるアルファカルシドールとの差は 4.85%¹⁶⁾、アルファカルシドールをプラセボと同等と仮定した場合の「臨床的に許容される差」は 1.62 ~ 2.43%と算出される。アルファカルシドールがプラセボ以上の骨密度増加効果を有すると考えれば、この推定値は実際よりも小さく見積もっていると考えられる。また、本剤の後期第 Ⅲ 相試験の結果を参照すると、36 週間の試験による腰椎骨密度の変化率について、本剤 1 mg とプラセボとの差は 5.70%であり、本剤 1 mg をアレンドロネートと同等と仮定した場合の「臨床的に許容される差」は 1.90 ~ 2.85%と算出された。本試験では治験薬の割り付けに際し、カルシウム代謝に係る血中 25(OH)D の差異による腰椎骨密度評価への影響及び施設内での群間の偏りを最小限にし、施設間較差の影響を軽減するために、血中 25(OH)D 及び施設を割付因子とした動的割付を採用した。

第 Ⅲ 相骨折試験は、本剤の臨床推奨用量のプラセボに対する優越性の検証を目的とした二重盲検並行群間比較試験として実施した。有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。主評価項目に対する解析は、脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移を actuarial 法（生命表法）により推定し、期間をブロックとした Log-rank 検定を用い、有意水準は両側 0.05 とした。

第 Ⅲ 相骨折継続試験は、第 Ⅲ 相骨折試験で 2 年間の投与を完了した被験者を対象に本剤の臨床推奨用量を 1 年間継続投与し、3 年間投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験として実施した。有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。主評価項目に対する解析は、脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移を actuarial 法（生命表法）により推定した。

2.7.3.1-6 試験期間

前期第 Ⅲ 相試験の試験期間について、DXA 法の測定誤差の 1 ~ 2%¹⁵⁾を上回る骨塩量の増加が期待できる期間を設定する必要があるため、他のビスホスホネート系薬剤の試験結果も参考にして 24 週間に設定した。

後期第 Ⅲ 相試験の試験期間について、前期第 Ⅲ 相試験における 1.5 mg 群の腰椎骨密度の変化の推移から、24 週間投与では腰椎骨密度の増加がプラトーに達したとは考えにくく、腰椎骨密度を主評価項目として本剤の有効性及び用量反応性を検討するためには、より長期の投与期間が必要と考え 36 週間に設定した。

第 Ⅲ 相骨密度試験の試験期間について、本剤の骨密度増加効果のプラセボに対する優越性は、後期第 Ⅲ 相試験において、36 週間投与で検証されたが、対照薬であるアレンドロネートをはじめ、類薬において腰椎骨密度を主評価項目とした第 Ⅲ 相試験が 48 週間投与で実施されている^{16,17)}ことを考慮し、投与期間を 48 週間に設定した。

第 Ⅲ 相骨折試験の試験期間について、平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」には、「骨折に対する評価は X 線像と臨床所見等から骨折の数、部位、程度及び骨折発生の状況等を評価する必要があるとされており、現在の評価手段では 1 年間の観察期間では不十分であり、通常、少なくとも 3 年間に要するものと思われる」と記載されている。しかしながら、類薬であるアレンドロネート並びにリセドロネートは海外における大規模臨床試験の結果^{18,19)}、投与開始 1 年後から椎体骨折に対する有効

性を示したこと、また日本人は白人と比較して椎体骨折の有病率が高く²⁰⁾、椎体骨折発生率が高いと予想されることから、プラセボに対する有効性を検証するための投与期間として2年間で十分であると判断した。

第 相骨折継続試験の試験期間については、平成11年4月15日付医薬審第742号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」における、骨折の評価には3年を要するとの記載を考慮し、第 相骨折試験で2年間の投与を完了した症例に対して、本剤1mgを1年間継続投与することにより、本剤の3年間投与における有効性及び安全性を検討することを目的として、52週間(1年間)に設定した。

なお、XXXXXXXXXX XXXXXXこと、及びXXXXXXXXXX
XXXXXX XXXXXXXXXXことについては、XXXXXXXXXXの治験相談において
XXXXXXXXXXとの見解を得た(添付資料 5.4-1)

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

「骨粗鬆症」の効能・効果の申請を目的として有効性と安全性を検討した前期第 相試験、後期第 相試験、第 相骨密度試験、第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の5試験の要約を以下に記述し、そのまとめを表2.7.3.2.a及び表2.7.3.2.bに示した。

2.7.3.2-1 前期第 相試験 [J201]添付資料 5.3.5.1-1.1

45歳以上75歳未満(両側卵巣摘出術施行例については40歳以上)の骨塩量減少例の患者を対象として、本剤を1日1回、24週間経口投与し、安全性及び有効用量域の検討を目的として実施した。解析対象集団は、本剤を投与された症例のうち、選択基準あるいは除外基準違反症例及び投与後4週間以前に中止となった症例を除いた集団(有効性解析対象集団)とした。

組み入れ数は133例、有効性解析対象例数は105例(0.05mg群33例、0.5mg群36例、1.5mg群36例)であった。なお、有効性解析対象例のうち、主評価項目の主解析から男性患者の1例(1.5mg群)は除外した。

有効性の主評価項目である投与終了時(24週間又は中止時)の腰椎骨密度は、投与前を100%とした場合(平均値±標準偏差)、0.05mg群101.60±3.96%、0.5mg群103.62±3.74%、1.5mg群104.81±4.42%であった。この結果に対して「0.05mg群<0.5mg群<1.5mg群」という用量反応関係の検討を行ったところ、対比のt検定においてp=0.0040となり、用量と薬剤反応の関係が認められた。

副次的評価項目の骨代謝パラメータのうち、尿中総デオキシピリジノリン、尿中ピリジノリン、尿中ヒドロキシプロリン、血清中Al-P、血清中オステオカルシンは骨吸収抑制作用及びリモデリングの低下に起因すると考えられる変動を示した。血清カルシウムの投与前後の推移では、いずれの群においても僅かではあるが低下が伺われたものの用量反応性は認められなかった。

腰背部痛の程度について、治験期間を通して悪化した症例はなく、改善した症例は認められたが、用量反応性は認められなかった。

新規椎体骨折又はその他の骨折の発生例はなかった。なお、椎体の骨萎縮度の変化が現れた

症例が、0.05 mg 群に 1 例 (grade1 → grade2) 認められた。

2.7.3.2-2 後期第 相試験[ONO-5920-01]添付資料 5.3.5.1-2

40 歳以上 75 歳以下の歩行可能な閉経後女性で、原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996 年度改訂版)³⁾に基づき、退行期骨粗鬆症と診断された患者を対象として、本剤を 1 日 1 回、36 週間経口投与し、プラセボを対照として本剤の有効性の検証、用量反応性及び安全性の検討を目的として実施した。主たる解析対象集団は PPS とした。

組入れ数は 352 例 (プラセボ群: 53 例, 0.5 mg 群: 104 例, 1 mg 群: 96 例, 1.5 mg 群 99 例), PPS 採用例数は 323 例 (プラセボ群: 49 例, 0.5 mg 群: 94 例, 1 mg 群: 88 例, 1.5 mg 群 92 例) であった。

有効性の主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合 (平均値 ± 標準偏差)、プラセボ群 $100.72 \pm 3.92\%$ 、0.5 mg 群 $105.65 \pm 4.53\%$ 、1 mg 群 $106.42 \pm 3.73\%$ 及び 1.5 mg 群 $105.93 \pm 3.54\%$ であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に腰椎骨密度を増加させた (Williams 検定: いずれも $p < 0.0001$)。実薬 3 群間の比較において用量反応パターンは中用量飽和型が選択された。

有効性の副次的評価項目である骨代謝マーカー (血清中 Ca、血清中 P、血清中骨型 Al-P、血清中 Intact-PTH、血清中オステオカルシン、尿中カルシウム、尿中総デオキシピリジノリン、尿中 NTX) は、実薬群において骨吸収抑制作用及び骨リモデリングの低下に起因すると考えられる変動を示した。

腰背部痛の程度の変化の分布においては用量依存的な改善傾向が認められた (Jonckheere-Terpstra 傾向検定, $p = 0.0074$)。

椎体骨折の発生頻度において用量反応性は認められなかった。

2.7.3.2-3 第 相骨密度試験[ONO-5920-03]添付資料 5.3.5.1-3

45 歳以上の歩行可能な閉経後女性で、原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)⁴⁾に基づき、退行期骨粗鬆症と診断された患者を対象として、本剤 1 mg を 1 日 1 回、48 週間経口投与し、アレンドロネート 5 mg を対照薬として本剤の有効性の非劣性の検証、臨床推奨用量の有効性及び安全性の検討を目的として実施した。主たる解析対象集団は PPS とした。

組入れ数は 270 例 (本剤群 135 例, アレンドロネート群: 135 例), PPS 採用例数は 246 例 (本剤群 122 例, アレンドロネート群: 124 例) であった。

有効性の主評価項目である最終評価時における腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合 (平均値 ± 標準偏差)、本剤群 $105.96 \pm 3.59\%$ 、アレンドロネート群 $106.34 \pm 3.36\%$ であり、アレンドロネートに対する本剤の非劣性が検証された (t 検定, 非劣性マージン: 2.0%, $p = 0.0002$)。

有効性の副次的評価項目である骨代謝マーカー (尿中総デオキシピリジノリン, 尿中 NTX, 血清中骨型 Al-P, 血清中オステオカルシン, 血清中 Intact-PTH, 血清中 Ca, 血清中 P, 尿中カルシウム) は、本剤群及びアレンドロネート群のいずれの投与群においても骨吸収抑制作用及び骨リモデリングの低下に起因すると考えられる変動を示した。また、骨代謝マーカーの推移は両剤群で類似していたが、アレンドロネート群と比較して本剤群の骨吸収抑制効果が強い可能

性が示唆された。

腰背部痛の程度の分布において、本剤群及びアレンドロネート群の両群間に有意差は認められなかった。

本試験において椎体骨折が 4 例発生したが、本剤群及びアレンドロネート群の両群ともに 2 例ずつの発生であり、差はなかった。

以上の成績から本剤は退行期骨粗鬆症患者に対し、アレンドロネートと同程度の骨密度増加効果を有することが示された。

2.7.3.2-4 第 相骨折試験[ONO-5920-02]添付資料 5.3.5.1-4

55 歳以上 81 歳未満の歩行可能な閉経後女性で、原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）⁴⁾に基づき退行期骨粗鬆症と診断された患者のうち、第 4 胸椎から第 4 腰椎に 1～5 個の既存骨折を有する患者を対象として、本剤を 1 日 1 回、104 週間経口投与し、プラセボを対照薬として本剤の有効性の優越性の検証、臨床推奨用量の有効性及び安全性の検討を目的として実施した。主たる解析対象集団は FAS とした。

組入れ数は 704 例（本剤群 359 例、プラセボ群：345 例）、FAS 採用例数は 674 例（本剤群 343 例、プラセボ群：331 例）であった。

有効性の主評価項目である 2 年間における脆弱性の累積椎体骨折発生率は、本剤群 10.4%、プラセボ群 24.0%であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（Log-rank 検定： $p<0.0001$ ）。プラセボに対する相対リスク減少率は 58.9%であった。主評価項目の副次的解析において、2 年間における投与 24 週時以降の脆弱性の累積椎体骨折発生率は、本剤群 4.7%、プラセボ群 16.6%であり、有意差が認められた（Log-rank 検定： $p<0.0001$ ）。プラセボに対する相対リスク減少率は 74.1%であった。一方、投与後 24 週までの脆弱性の椎体骨折発生率は、本剤群が 6.5%、プラセボ群が 8.7%であり、投与後早期からの骨折防止効果も伺われた。

投与開始時を起点とした椎体骨折発生率について既存骨折の増悪を除いた新規骨折の累積椎体骨折発生率は本剤群 7.8%、プラセボ群 18.5%であり、有意差が認められた（Log-rank 検定： $p=0.0002$ ）。プラセボに対する相対リスク減少率は 59.4%であった。投与 24 週時を起点とした場合の新規骨折の累積椎体骨折発生率も、投与開始時を起点とした場合と同様の結果が得られた。

腰椎平均骨密度の検討は治療期開始前の測定結果があり、治療期開始後のいずれかの評価時点の測定結果がある症例、かつ DXA 中央判定において適格と判定された測定結果を採用した。最終評価時の腰椎平均骨密度は投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）、ONO-5920 群 $108.27 \pm 5.34\%$ 、プラセボ群 $100.08 \pm 4.86\%$ であり、有意差が認められた（ t 検定： $p<0.0001$ ）。

骨代謝マーカーは投与後 24 週、48 週、72 週、104 週、最終評価時に評価した。骨吸収マーカーについて、本剤群の尿中総デオキシピリジノリン及び尿中 NTX はすべての評価時点においてプラセボ群と比較して有意に低下し（ t 検定：いずれも $p<0.0001$ ）、本剤が投与 2 年後まで骨吸収抑制作用を持続することが明らかとなった。骨形成マーカーについても、本剤群の血清中骨型 Al-P 及び血清中オステオカルシンはすべての評価時点においてプラセボ群と比較して有意に低下した（ t 検定：いずれも $p<0.0001$ ）。一方、血清中 Ca 及び尿中 Ca について、本剤群の

投与後 24 週の尿中 Ca 及び投与後 48 週，最終評価時の血清中 Ca がプラセボ群と比較して有意に低下したが（t 検定：それぞれ $p=0.0115$ ， $p=0.0077$ ， $p=0.0230$ ），その他の評価時点において血清中 Ca 及び尿中 Ca のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった．

身長の変化において，本剤群は投与後 48 週，投与後 104 週のいずれにおいても，プラセボ群と比較して身長の低下が有意に小さかった（t 検定：それぞれ $p=0.0136$ ， $p=0.0055$ ）．

腰背部痛の程度の分布において，本剤群とプラセボ群の両群間に有意差は認められなかった．

以上の成績から，本剤は退行期骨粗鬆症患者における椎体骨折に対して 2 年間投与によりプラセボ群に対する骨折発生の相対リスク減少率が 50%を超え，更に本剤の骨吸収抑制作用及び骨密度増加効果が 2 年間にわたり維持されていることが明らかとなった．

2.7.3.2-5 第 相骨折継続試験[ONO-5920-04]添付資料 5.3.5.4-1.1

第 相骨折試験において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた症例のうち，2 年間の投与を完了した患者を対象として，更に本剤を 1 日 1 回，52 週間経口投与し，非盲検下で本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施した．主たる解析対象集団は PPS とした．

組入れ数は 444 例（本剤群 226 例，プラセボ→本剤群 218 例），PPS 採用例数は 380 例（本剤群：194 例，プラセボ→本剤群：186 例）であった．

有効性の主評価項目である脆弱性の累積椎体骨折発生率について，本剤群の 3 年間の発生率は 12.4%であった．1 年ごとの椎体骨折発生率は 1 年目 6.7%，2 年目 3.6%，3 年目 3.2%であった．本剤群の 3 年目の椎体骨折発生率は 2 年目の椎体骨折発生率と同程度であり，3 年目においても本剤の骨折防止効果が減弱することはなかった．一方，プラセボ→本剤群の 3 年間の累積椎体骨折発生率は 23.7%であった．1 年ごとの椎体骨折発生率は 1 年目 10.8%，2 年目 14.5%，3 年目 4.4%であった．本剤 1 mg を投与した 3 年目の椎体骨折発生率は，1 年目，2 年目の椎体骨折発生率と比較して低下した．

腰椎平均骨密度の検討は第 相骨折試験と同様に，治療期開始前の測定結果があり，治療期開始後のいずれかの評価時点の測定結果がある症例，かつ DXA 中央判定において適格と判定された測定結果を採用した．最終評価時の腰椎平均骨密度は投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）本剤群 $110.27 \pm 5.97\%$ ，プラセボ→本剤群 $105.44 \pm 5.48\%$ であった．

骨代謝マーカーは第 相骨折試験の投与開始から投与後 156 週あるいは中止時に評価した．本剤群の骨吸収マーカーについて，尿中総デオキシピリジノリン，尿中 NTX は第 相骨折試験中の投与後 24 週から投与後 156 週または中止時までその低下を維持した．また，骨形成マーカーである血清中骨型 Al-P，血清中オステオカルシンも同様に，本剤群は投与後 24 週までに大きく低下し，その後は投与後 156 週または中止時までその低下が持続した．一方，プラセボ→本剤群の骨代謝マーカーについては，骨吸収マーカーである尿中総デオキシピリジノリン，尿中 NTX，骨形成マーカーである血清中骨型 Al-P，血清中オステオカルシンのいずれもプラセボが投与された第 相骨折試験中は特筆すべき変化は認められなかったが，本試験ではいずれも大きく低下した．血清中 Ca 及び尿中 Ca については本剤群，プラセボ→本剤群のいずれにおいても特筆すべき変化は認められなかった．

以上の成績から，本剤の骨折防止効果が 2 年目以降も減弱することなく，3 年間維持され，

骨密度増加効果及び骨吸収抑制作用は3年間にわたって持続することが確認された。

表 2.7.3.2.a 臨床的有效性結果の要約（腰椎骨密度）

試験の種類 [試験番号]	試験 報告書 添付場所	用法・用量	主解析対象集団 対象患者/組み入 れ例数（例）	投与期間	第2～第4腰椎骨密度（L ₂₋₄ BMD） 変化率（%） ¹⁾	統計検定/p値
					最終評価時	
前期第 相試験 [J201]	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1	0.05 mg群： 0.05 mg×1回/日 0.5 mg群： 0.5 mg×1回/日 1.5 mg群： 1.5 mg×1回/日	有効性解析 対象集団 ²⁾ 105/133	24週間	101.60 ± 3.96 103.62 ± 3.74 104.81 ± 4.42	対比のt検定： (-1, 0, 1)：p=0.0040
後期第 相試験 [ONO-5920-01]	5.3.5.1-2	0.05 mg群： 0.05 mg×1回/日 0.5 mg群： 0.5 mg×1回/日 1.5 mg群： 1.5 mg×1回/日 プラセボ群	PPS 323/352	36週間	105.65 ± 4.53 106.42 ± 3.73 105.93 ± 3.54 100.72 ± 3.92	Williams検定： プラセボ群vs0.5, 1.0, 1.5 mg群：p<0.0001 プラセボ群vs0.5, 1.0 mg群：p<0.0001 プラセボ群vs0.5 mg群：p<0.0001 多重性を考慮した対比のt検定： (-2, 1, 1)：p=0.2045
第 相試験 [ONO-5920-03]	5.3.5.1-3	1 mg群： 1 mg×1回/日 アレンドロネート5 mg群： 5 mg×1回/日	PPS 246/270	48週間	105.96 ± 3.59 106.34 ± 3.36	t検定 本剤群vsアレンドロネート群 p=0.0002（非劣性マージン：2.0%）

1) 投与前を 100%とした場合の平均 ± 標準偏差を示した。

2) 前期第 相試験における解析対象集団：治験薬が投与され選択基準及び除外基準に抵触しない症例のうち、4 週以上投与された症例

表 2.7.3.2.b 臨床的有效性結果の要約（脆弱性の累積椎体骨折発生率）

試験の種類 (治験実施 計画書番号)	試験 報告書 添付場所	用法・用量	主解析対象集団 対象患者/組み入 れ例数 (例)	投与期間	脆弱性の累積椎体骨折発生率 (%)	統計検定/p値
第 相試験 [ONO-5920-02]	5.3.5.1-4	1 mg群： 1 mg×1回/日 プラセボ群：	FAS 674/704	104週間	10.4% 24.0%	Log-rank検定 本剤群vsプラセボ群 p<0.0001
第 相試験 [ONO-5920-04]	5.3.5.4-1 5.3.5.4-1.1	1 mg群： 1 mg×1回/日 プラセボ→1 mg群： 1 mg×1回/日	PPS 380/444	52週間 ³⁾	12.4% ⁴⁾ 23.7% ⁴⁾	-

3)：第 相試験[ONO-5920-04]は第 相試験[ONO-5920-02]で 2 年間の投与を完了した被験者を対象に実施した継続投与試験であり，第 相試験[ONO-5920-02]の実薬群から本試験に移行した投与群では本剤が最大 3 年間投与され，プラセボ群から本試験に移行した投与群では本剤が最大 1 年間投与されることになる．

4)：第 相試験[ONO-5920-04]は第 相試験[ONO-5920-02]の開始時から 3 年間の累積椎体骨折発生率を示す．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1-1 全試験における試験対象集団

表 2.7.3.3.1-1.a～表 2.7.3.3.1-1.c に前期第 相試験，後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験の対象疾患，選択・除外基準を提示し，各試験の試験対象集団を示した．なお，第 相骨折継続試験は第 相骨折試験からの継続投与試験であり，試験対象集団は第 相骨折試験に準じることから，表 2.7.3.3.1-1.a～表 2.7.3.3.1-1.c には示さなかった．対象疾患は，2.7.3.1-1 対象患者で示したように，後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の 4 試験は退行期骨粗鬆症患者を対象とし，探索的に実施した前期第 相試験は退行期骨粗鬆症患者を含むより広い疾患概念である骨塩量減少例を対象とした．診断基準は，各試験の計画立案時点における最新の原発性骨粗鬆症の診断基準に準じた．

第 相骨折試験では平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」において「1 回以上の脆弱性骨折経験がある（確定骨粗鬆症）患者」の組み入れが推奨されており，脆弱性の椎体骨折発生頻度における本剤のプラセボに対する優越性を検証するため，骨折発生リスクの高い患者の組み入れを目的として「X 線上，第 4 胸椎（Th4）～第 4 腰椎（L4）に 1～5 個の骨折を有する患者」，「55 歳以上 81 歳未満」を設定した．

除外基準では，全試験で続発性骨粗鬆症及びその他の低骨量を呈する疾患を有する患者を除外した．また，第 相骨密度試験では実対照薬に設定したアレンドロネートの添付文書⁵⁾を考慮し，アレンドロネートの投与が禁忌とされている「食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者」及び「30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者」を除外した．更に，有効性評価への影響を考慮し，腰椎骨密度を主評価項目とした試験では「DXA 法による腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者」，脆弱性の椎体骨折発生頻度を主評価項目とした第 相骨折試験では「椎体骨折の評価に影響を及ぼすと考えられる X 線所見を有する患者」並びに「脊椎部位に硬性，半硬性のコルセットを装着している患者」を除外した．また，ビスホスホネート系薬剤の投与を受けたことのある患者，腰椎・骨盤部位に放射線治療の既往のある患者等，薬効評価に影響をおよぼすと考えられる合併症，既往歴，治療歴がある患者を除外するとともに，その他試験における一般的な除外基準を設けて実施した．

表 2.7.3.3.1-1.a 各試験の対象疾患，診断基準

試験 [試験番号]	前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]																											
対象疾患	骨塩量減少例	退行期骨粗鬆症患者	退行期骨粗鬆症患者	退行期骨粗鬆症患者																											
診断基準	DXA法による第2～第4腰椎の骨密度が基準値（女性の最大骨密度 - 2.5SD）以下の患者	原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）に従う． ．X線上，椎体骨折を認める場合． ただし，第2～第4腰椎に高度の椎体骨折がある症例は除く． 脊椎X線像による骨萎縮度分類が度以上，あるいはDXA法による第2～第4腰椎平均骨密度値がYAMの80％以下で非外傷性椎体骨折のある症例を骨粗鬆症とする． ．X線上，椎体骨折を認めない場合 脊椎X線像による骨萎縮度分類が度以上，あるいはDXA法による第2～第4腰椎平均骨密度値がYAMの70％未満．	原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版）に従う． ．脆弱性骨折あり DXA法による第2～第4腰椎平均骨密度値がYAMの80％未満． ．脆弱性骨折なし DXA法による第2～第4腰椎平均骨密度値がYAMの70％未満．	原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）の脆弱性骨折あり患者の基準に従う． （なお，本試験では脆弱性骨折ありの被験者を選択基準としたため，DXA法による第2～第4腰椎平均骨密度値がYAMの70％未満かつ脆弱性骨折なしの退行期骨粗鬆症患者は除外とした．）																											
DXA法による第2～第4腰椎平均骨密度基準値 (g/cm ²)	<table><tr><td>測定機種</td><td>QDR</td><td>DPX</td></tr><tr><td>骨密度</td><td>0.82</td><td>0.94</td></tr><tr><td>機種</td><td>XR</td><td>DCS</td></tr><tr><td>骨密度</td><td>0.80</td><td>0.81</td></tr></table>	測定機種	QDR	DPX	骨密度	0.82	0.94	機種	XR	DCS	骨密度	0.80	0.81	<table><tr><td>測定機種</td><td>QDR</td><td>DPX</td></tr><tr><td>YAM70%</td><td>0.708</td><td>0.834</td></tr><tr><td>YAM80%</td><td>0.809</td><td>0.954</td></tr></table>	測定機種	QDR	DPX	YAM70%	0.708	0.834	YAM80%	0.809	0.954	<table><tr><td>測定機種</td><td>QDR</td></tr><tr><td>YAM70%</td><td>0.708</td></tr><tr><td>YAM80%</td><td>0.809</td></tr></table>	測定機種	QDR	YAM70%	0.708	YAM80%	0.809	—
測定機種	QDR	DPX																													
骨密度	0.82	0.94																													
機種	XR	DCS																													
骨密度	0.80	0.81																													
測定機種	QDR	DPX																													
YAM70%	0.708	0.834																													
YAM80%	0.809	0.954																													
測定機種	QDR																														
YAM70%	0.708																														
YAM80%	0.809																														

第 相骨折継続試験は第 相骨折試験からの継続投与試験であり，組み入れに際しての再診断は行っていない．

表 2.7.3.3.1-1.b 各試験の選択基準

試験 [試験番号]		前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]
選択基準	性別	不問	女性	女性	女性
	年齢	45歳以上75歳未満 ただし、両側卵巢摘出術施行例については40歳以上75歳未満	40歳以上75歳以下 ただし、閉経後（子宮摘出患者はFSH 30 mIU/mLの場合を閉経とみなす）とする。	45歳以上 ただし、閉経後（子宮摘出などにより閉経時年齢が不明な患者はFSH 30 mIU/mLの場合を閉経とみなす）とする。	55歳以上81歳未満 ただし、閉経後（閉経時年齢が不明な場合は、FSH 30 mIU/mLの場合を閉経とみなす）とする。
	入院・外来	外来	不問 ただし、歩行可能な患者	不問 ただし、自立歩行可能な患者	不問 ただし、自立歩行可能な患者
	両側卵巢摘除例	術後半年以上を経過	—	手術後	—
	既存胸腰椎骨折 (第4胸椎～第4腰椎)	—	—	—	1～5個の骨折を有する患者

第 相骨折継続試験では、第 相骨折試験において選択基準および除外基準に従い組み入れられた症例のうち2年間の投与を完了し、治療期104週の検査・評価をすべて完了した患者を選択している。

表 2.7.3.3.1-1.c 各試験の除外基準（その1）

試験 [試験番号]		前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]
除外基準	続発性骨粗鬆症及びその他の低骨量を呈する疾患を有する患者	除外	除外	除外	除外 ¹⁾
	DXA 法による腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者	除外 骨折、変形性脊椎症、側彎症など	除外 (1) 脊椎の強度の変形や強度の側彎を認める患者 (2) 第2～第4腰椎 (L ₂₋₄) のいずれかに高度の骨折又は強度の変形を認める患者 (3) 第2～第4腰椎 (L ₂₋₄) のいずれかに強度の骨硬化 (石灰化) 像を認める患者	除外 (1) 脊椎の強度の変形や強度の側彎を認める患者 (2) 第2～第4腰椎 (L ₂₋₄) のいずれかに高度の骨折又は強度の変形を認める患者 (3) 第2～第4腰椎 (L ₂₋₄) のいずれかに強度の骨硬化 (石灰化) 像を認める患者	—
	ビスホスホネート系薬剤 (エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物, ONO-5920(YH529) 及びその他現在開発中のビスホスホネート系薬剤を含む) の投与を受けたことのある患者	除外 (アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物は治験当時未承認)	除外 (アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物は治験当時未承認)	除外	除外
	食道狭窄又はアカラシア (食道弛緩不能症) などの食道通過を遅延させる障害のある患者	不問	不問	除外	不問

第 相骨折継続試験において、組み入れ時に本剤に対する忍容性が不十分であると判断された症例は除外した。

1) 第 相骨折継続試験に移行する症例は、第 相骨折継続試験への組み入れ時に再度確認し、抵触する症例は除外した。

表 2.7.3.3.1-1.c 各試験の除外基準（その2）

試験 [試験番号]		前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]
除外基準	30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者	不問	不問	除外	不問
	治療期開始前の骨密度測定日より8週間前以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者	除外	除外	除外	除外
	消化性潰瘍を有する患者	不問	除外	除外	除外 ¹⁾
	胃や腸を切除している患者	除外	不問	胃切除や広範な消化管切除の既往のある患者のみ除外	胃切除や広範な消化管切除の既往のある患者のみ除外 ¹⁾
	血清カルシウム	正常範囲外の患者を除外	8.0 mg/dL未満の患者を除外	10.6 mg/dL以上及び8.0 mg/dL未満の患者を除外	10.6 mg/dL以上及び8.0 mg/dL未満の患者を除外 ¹⁾
	血清リン	正常範囲外の患者を除外	不問	不問	不問
	血清Al-P	施設正常値の1.5倍以上の患者を除外	不問	不問	不問
	総ビリルビン	不問	3.0 mg/dL以上の患者を除外	3.0 mg/dL以上の患者を除外	3.0 mg/dL以上の患者を除外 ¹⁾
	AST（GOT），ALT（GPT）	不問	施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者を除外	施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者を除外	施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者を除外 ¹⁾
	血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者	不問	除外	除外	除外 ¹⁾ (1.5 mg/dL以上の患者)

1) 第 相骨折継続試験に移行する症例は、第 相骨折継続試験への組み入れ時に再度確認し、抵触する症例は除外した。

表 2.7.3.3.1-1.c 各試験の除外基準（その3）

試験 [試験番号]		前期第 相試験 [J201]	後期第 相試験 [ONO-5920-01]	第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	第 相骨折試験 [ONO-5920-02]
除外基準	肝臓，腎臓及び心臓に重篤な機能障害を有する患者	除外	不問	不問	不問
	甲状腺機能低下症の患者	不問	不問	除外	除外 ¹⁾
	活動性の尿路結石を有する患者	不問	不問	除外	不問
	悪性腫瘍などの重篤な疾患を合併している患者	除外	制癌剤を使用中の悪性腫瘍患者のみ除外	制癌剤を使用中の悪性腫瘍患者のみ除外	制癌剤を使用中の悪性腫瘍患者のみ除外 ¹⁾
	腰椎，骨盤部位に放射線治療の既往のある患者	除外	除外	除外	除外 ¹⁾
	薬剤アレルギーなどの特異体質の患者	除外	アレルギーなど薬剤過敏体質の患者を除外	重篤な薬剤アレルギーの患者を除外	重篤な薬剤アレルギーの患者を除外 ¹⁾
	痴呆，精神障害など同意能力の欠如が疑われる患者	除外	—	除外	除外 ¹⁾
	ビスホスホネート系薬剤を除くあらゆる治験薬の投与終了後の患者	不問	3カ月を経過していない患者を除外	4カ月を経過していない患者を除外	4カ月を経過していない患者を除外
	妊婦及び授乳婦	除外	不問	不問	不問
	その他，治験責任医師（又は治験分担医師）が治験対象として不適当と判断した患者	除外	除外	除外	除外 ¹⁾
	椎体骨折の評価に影響を及ぼすと考えられるX線所見を有する患者	不問	不問	不問	除外
	脊椎部位に硬性，半硬性のコルセットを装着している患者	不問	不問	不問	除外

1) 第 相骨折継続試験に移行する症例は，第 相骨折継続試験への組み入れ時に再度確認し，抵触する症例は除外した。

2.7.3.3.1-2 各試験の中止・脱落理由の内訳

表 2.7.3.3.1-2.a に各試験における中止・脱落理由の内訳を示した。

プラセボを対照とした後期第 相試験及び第 相骨折試験において、申請用量の 1 mg 群を含めいずれの本剤投与群の中止・脱落率もそれぞれの試験のプラセボ群の中止・脱落率と同程度であった。また、第 相骨密度試験において、本剤 1 mg 群とアレンドロネート群の中止・脱落率は同程度であった。前期第 相試験において中止・脱落例の頻度が後期第 相試験及び第 相骨密度試験と比較して高かったが、当該試験内における各投与群の中止・脱落例の頻度は同程度であった。また、第 相骨折試験における本剤 1 mg 群の同意の撤回、有害事象発現による中止・脱落例の頻度がその他の試験と比較して高値であるが、同試験のプラセボ群を上回っておらず、投与 48 週後までの有害事象発現率はその他の試験と同程度（添付資料 5.3.5.1-2）であることから、試験期間の長さに関与すると考えられた。第 相骨折試験における中止・脱落率は本剤群が 11.1%（25/226 例）、プラセボ→本剤群が 11.9%（26/218 例）であり、いずれの群も 48 週間投与で実施した第 相骨密度試験の本剤群及びアレンドロネート群の中止脱落率と同程度であった。

表 2.7.3.3.1-2.a 中止・脱落理由の内訳

解析対象集団：全登録症例

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折試験	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アレンドロネート	1	プラセボ	1	アレンドロネート
対象例数	44	46	43	104	96	99	53	135	135	359	345	226	218
中止・脱落例 ¹⁾	10 (22.7)	11 (23.9)	9 (20.9)	11 (10.6)	8 (8.3)	5 (5.1)	4 (7.5)	12 (8.9)	14 (10.4)	85 (23.7)	81 (23.5)	25 (11.1)	26 (11.9)
同意の撤回	5 (11.4)	6 (13.0)	5 (11.6)	7 (6.7)	5 (5.2)	3 (3.0)	4 (7.5)	6 (4.4)	11 (8.1)	47 (13.1)	47 (13.6)	9 (4.0)	10 (4.6)
有害事象発現				5 (4.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (1.9)						
症状悪化				1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)						
その他の理由による 同意の撤回				1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (5.7)						
有害事象発現	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (4.4)	2 (1.5)	24 (6.7)	26 (7.5)	11 (4.9)	15 (6.9)
症状の悪化	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)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
来院せず	1 (2.3)	2 (4.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)						
その他、 担当医師の判断	4 (9.1)	3 (6.5)	2 (4.7)	4 (3.8)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	16 (4.5)	8 (2.3)	7 (3.1)	2 (0.9)

・複数の理由により中止した症例は、それぞれの理由で重複して集計した。

1) 未投与の症例は、中止・脱落例に含めた。

2.7.3.3.1-3 各試験における人口統計学的データ及び他の基準値

表 2.7.3.3.1-3.a に各試験の人口統計学的データ及び他の基準値を示した。

骨塩量減少例を対象とした前期第 相試験における人口統計学的データは、投与群毎の平均で年齢 59.7～61.5 歳、体重 46.72～50.48kg、閉経（自然閉経時期又は人工閉経（両側卵巣摘出））後 11.7～13.1 年の範囲であった。一方、退行期骨粗鬆症患者を対象とした後期第 相試験及び

第 Ⅲ相骨密度試験においては、年齢 63.3～65.9 歳、体重 48.68～51.24 kg、閉経（自然閉経時期又は人工閉経（両側卵巣摘出））後 14.3～16.7 年であり、骨塩量減少例を対象とした前期第 Ⅲ相試験より年齢が約 4 歳高く、閉経後年数も約 3 年長かった。また、骨粗鬆症に関連する所見に関して、退行期骨粗鬆症患者を対象に実施した後期第 Ⅲ相試験及び第 Ⅲ相骨密度試験の骨密度（YAM に対する％）は 62.55～63.95％、既存椎体骨折有は 8.2～36.1％であった。骨塩量減少例を対象に実施した前期第 Ⅲ相試験の骨密度（YAM に対する％）は 65.17～66.06％、既存椎体骨折有は 18.2～25.9％であった。なお、第 Ⅲ相骨折試験では骨折発生リスクの高い患者の選択を目的として「X 線上、第 4 胸椎（Th4）～第 4 腰椎（L4）に 1～5 個の骨折を有する患者」、
「55 歳以上 81 歳未満」を組み入れたことにより、FAS 及び PPS の全症例が既存椎体骨折有であり、年齢 71.4～71.7 歳、閉経（自然閉経時期又は人工閉経（両側卵巣摘出））後 21.3～22.2 年及び合併症有の患者の割合が他の試験と比較して高かった。第 Ⅲ相骨折継続試験は第 Ⅲ相骨折試験からの継続投与試験であり、両試験間の人口統計学的データ及び他の基準値に大きな相違を認めなかった。

表 2.7.3.3.1-3.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その 1）

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルドステロン	1	プラセボ	1	プラセボ
対象例数		33 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)	94 (100.0)	88 (100.0)	92 (100.0)	49 (100.0)	122 (100.0)	124 (100.0)	343 (100.0)	331 (100.0)	194 (100.0)	186 (100.0)
年齢 (歳)	～ 64	28 (84.8)	25 (69.4)	22 (61.1)	51 (54.3)	47 (53.4)	46 (50.0)	24 (49.0)	67 (54.9)	54 (43.5)	50 (14.6)	35 (10.6)	33 (17.0)	23 (12.4)
	65～74	5 (15.2)	11 (30.6)	14 (38.9)	41 (43.6)	39 (44.3)	46 (50.0)	24 (49.0)	51 (41.8)	54 (43.5)	164 (47.8)	179 (54.1)	91 (46.9)	102 (54.8)
	75～				2 (2.1)	2 (2.3)		1 (2.0)	4 (3.3)	16 (12.9)	129 (37.6)	117 (35.3)	70 (36.1)	61 (32.8)
	平均	59.7	60.6	61.5	63.7	63.6	63.3	64.0	63.9	65.9	71.4	71.7	71.0	71.3
	標準偏差	5.8	6.9	6.6	6.2	6.4	6.3	5.9	6.7	7.0	6.0	5.6	6.2	5.8
	最小値	49	45	50	51	48	48	50	50	50	55	56	55	56
	中央値	60.0	61.0	60.5	63.0	64.0	64.5	65.0	64.0	66.0	72.0	72.0	72.0	72.0
	最大値	74	73	73	75	75	74	75	87	81	80	80	80	80
体重 (kg)	～ <40	1 (3.3)	3 (8.8)	3 (9.1)	4 (4.3)	8 (9.1)	3 (3.3)	3 (6.1)	4 (3.3)	12 (9.7)	16 (4.7)	28 (8.5)	8 (4.1)	15 (8.1)
	40～<50	14 (46.7)	19 (55.9)	15 (45.5)	47 (50.0)	40 (45.5)	35 (38.0)	24 (49.0)	57 (46.7)	56 (45.2)	137 (39.9)	107 (32.3)	82 (42.3)	59 (31.7)
	50～<60	13 (43.3)	11 (32.4)	12 (36.4)	38 (40.4)	35 (39.8)	46 (50.0)	17 (34.7)	55 (45.1)	50 (40.3)	149 (43.4)	152 (45.9)	84 (43.3)	86 (46.2)
	60～	2 (6.7)	1 (2.9)	3 (9.1)	5 (5.3)	5 (5.7)	8 (8.7)	5 (10.2)	6 (4.9)	6 (4.8)	41 (12.0)	44 (13.3)	20 (10.3)	26 (14.0)
	不明・欠測	3	2	3										
	平均	50.48	46.72	48.78	49.18	48.68	51.24	49.18	49.84	48.91	50.95	50.87	50.81	50.79
	標準偏差	7.33	6.40	6.87	5.83	6.85	7.11	6.64	6.38	6.86	7.53	7.79	7.32	7.53
	最小値	39.0	32.0	36.0	36.0	36.6	35.0	37.8	36.4	32.0	31.6	30.0	34.0	34.0
BMI (kg/m ²)	中央値	49.50	46.00	49.00	49.00	47.95	51.35	49.60	49.95	48.95	50.50	51.00	50.40	50.85
	最大値	75.0	62.0	65.0	68.0	69.5	75.0	63.4	73.0	66.2	79.0	77.0	79.0	71.0
	～ <18.5	1 (3.3)	8 (23.5)	5 (15.2)	11 (11.7)	12 (13.6)	10 (10.9)	5 (10.2)	17 (13.9)	15 (12.1)	14 (4.1)	19 (5.7)	7 (3.6)	13 (7.0)
	18.5～<25.0	24 (80.0)	25 (73.5)	23 (69.7)	73 (77.7)	67 (76.1)	65 (70.7)	37 (75.5)	94 (77.0)	100 (80.6)	239 (69.7)	211 (63.7)	136 (70.1)	119 (64.0)
	25.0～<30.0	5 (16.7)	1 (2.9)	5 (15.2)	9 (9.6)	9 (10.2)	17 (18.5)	7 (14.3)	11 (9.0)	9 (7.3)	80 (23.3)	92 (27.8)	46 (23.7)	49 (26.3)
	30.0～				1 (1.1)						10 (2.9)	9 (2.7)	5 (2.6)	5 (2.7)
	不明・欠測	3	2	3										
	平均	21.99	20.48	21.22	21.88	21.62	22.38	21.80	21.54	21.54	23.37	23.53	23.33	23.44
自然閉経 時期または 人工閉経 (両側卵巣 摘出) 時期 (年)	標準偏差	2.80	2.67	2.83	2.65	2.68	2.99	2.73	2.63	2.64	3.14	3.26	3.18	3.26
	最小値	17.0	14.8	14.2	15.9	15.1	16.2	16.3	15.0	14.4	15.7	16.1	16.9	16.1
	中央値	21.89	20.44	21.20	21.77	21.29	22.17	21.36	21.56	21.65	23.33	23.51	23.03	23.46
	最大値	28.6	29.1	27.4	30.2	28.7	29.3	28.7	29.4	28.1	36.8	36.7	36.8	33.6
	～ <10	10 (33.3)	12 (38.7)	13 (41.9)	18 (20.5)	18 (22.0)	19 (22.4)	11 (22.9)	29 (25.7)	22 (18.2)	20 (6.3)	7 (2.3)	14 (7.6)	5 (3.0)
	10～<20	16 (53.3)	12 (38.7)	10 (32.3)	51 (58.0)	41 (50.0)	50 (58.8)	26 (54.2)	56 (49.6)	55 (45.5)	99 (31.3)	92 (30.9)	57 (31.0)	61 (36.7)
	20～	4 (13.3)	7 (22.6)	8 (25.8)	19 (21.6)	23 (28.0)	16 (18.8)	11 (22.9)	28 (24.8)	44 (36.4)	197 (62.3)	199 (66.8)	113 (61.4)	100 (60.2)
	不明・欠測	3	5	5	6	6	7	1	9	3	27	33	10	20
合併症	平均	11.7	12.6	13.1	14.9	15.2	14.3	15.0	14.4	16.7	21.3	22.2	21.1	21.4
	標準偏差	6.7	8.0	7.4	6.5	7.3	6.3	6.9	7.1	7.4	7.2	6.8	7.6	6.7
	最小値	0	1	2	3	1	1	1	1	2	2	3	2	3
	中央値	12.0	12.0	13.0	15.0	14.0	14.0	16.0	14.0	17.0	22.0	22.0	21.0	22.0
	最大値	24	37	28	32	30	31	29	38	35	48	48	48	39
	無	23 (69.7)	25 (69.4)	26 (72.2)	19 (20.2)	25 (28.4)	24 (26.1)	13 (26.5)	20 (16.4)	24 (19.4)	12 (3.5)	10 (3.0)	9 (4.6)	7 (3.8)
	有	10 (30.3)	11 (30.6)	10 (27.8)	75 (79.8)	63 (71.6)	68 (73.9)	36 (73.5)	102 (83.6)	100 (80.6)	331 (96.5)	321 (97.0)	185 (95.4)	179 (96.2)
既往歴	無	21 (63.6)	23 (63.9)	25 (69.4)	23 (24.5)	27 (30.7)	32 (34.8)	18 (36.7)	31 (25.4)	31 (25.0)	66 (19.2)	71 (21.5)	45 (23.2)	38 (20.4)
	有	12 (36.4)	13 (36.1)	11 (30.6)	71 (75.5)	61 (69.3)	60 (65.2)	31 (63.3)	91 (74.6)	93 (75.0)	277 (80.8)	260 (78.5)	149 (76.8)	148 (79.6)

1) 第 相骨折試験開始時

()は%を示す

表 2.7.3.3.1-3.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その2）

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルブナート	1	プラセボ	1	アルブナート-1
投与開始前 骨密度 (YAMに 対する%)	~<55	1 (3.8)	2 (6.3)	3 (10.7)	11 (11.7)	13 (14.8)	6 (6.5)	8 (16.3)	9 (7.4)	15 (12.1)	17 (17.0)	15 (16.9)	9 (14.5)	10 (16.9)
	55 ~ <60	7 (26.9)	7 (21.9)	4 (14.3)	20 (21.3)	14 (15.9)	20 (21.7)	10 (20.4)	15 (12.3)	15 (12.1)	14 (14.0)	14 (15.7)	10 (16.1)	11 (18.6)
	60 ~ <65	6 (23.1)	4 (12.5)	4 (14.3)	22 (23.4)	26 (29.5)	30 (32.6)	9 (18.4)	43 (35.2)	33 (26.6)	17 (17.0)	14 (15.7)	12 (19.4)	9 (15.3)
	65 ~ <70	5 (19.2)	9 (28.1)	8 (28.6)	32 (34.0)	31 (35.2)	26 (28.3)	17 (34.7)	50 (41.0)	54 (43.5)	21 (21.0)	13 (14.6)	11 (17.7)	9 (15.3)
	70 ~	7 (26.9)	10 (31.3)	9 (32.1)	9 (9.6)	4 (4.5)	10 (10.9)	5 (10.2)	5 (4.1)	7 (5.6)	31 (31.0)	33 (37.1)	20 (32.3)	20 (33.9)
	不明・欠測	7	4	8							243	242	132	127
	平均	65.17	65.70	66.06	62.80	62.55	63.51	62.61	63.95	63.69	64.39	64.40	64.71	63.93
	標準偏差	6.83	7.94	8.41	6.00	5.93	5.93	7.92	5.34	6.43	9.28	9.81	9.64	9.36
	最小値	53.1	45.4	51.2	46.5	46.0	49.2	36.1	45.2	44.0	32.7	34.9	32.7	41.2
	中央値	64.94	66.83	67.47	63.95	63.98	63.88	64.32	64.62	64.92	65.71	65.17	65.12	64.38
	最大値	80.0	79.8	79.0	75.2	74.1	78.9	79.4	78.3	76.2	79.9	79.5	79.9	79.5
既存椎体 骨折の有無	無	20 (74.1)	27 (81.8)	22 (78.6)	79 (84.0)	76 (86.4)	76 (82.6)	45 (91.8)	78 (63.9)	86 (69.4)				
	有	7 (25.9)	6 (18.2)	6 (21.4)	15 (16.0)	12 (13.6)	16 (17.4)	4 (8.2)	44 (36.1)	38 (30.6)	343 (100.0)	331 (100.0)	194 (100.0)	186 (100.0)
	不明・欠測	6	3	8										
既存椎体 骨折の数	0	20 (74.1)	27 (81.8)	22 (78.6)	79 (84.0)	76 (86.4)	76 (82.6)	45 (91.8)	78 (63.9)	86 (69.4)				
	1	5 (18.5)	5 (15.2)	5 (17.9)	12 (12.8)	9 (10.2)	14 (15.2)	4 (8.2)	36 (29.5)	29 (23.4)	161 (46.9)	147 (44.4)	94 (48.5)	91 (48.9)
	2	2 (7.4)	1 (3.0)	1 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)		5 (4.1)	5 (4.0)	88 (25.7)	80 (24.2)	50 (25.8)	43 (23.1)
	3 ~				2 (2.1)	2 (2.3)			3 (2.5)	4 (3.2)	94 (27.4)	104 (31.4)	50 (25.8)	52 (28.0)
	不明・欠測	6	3	8										
肝機能 障害	無し	4 (14.8)	10 (33.3)	12 (35.3)	86 (91.5)	83 (94.3)	83 (90.2)	44 (89.8)	108 (88.5)	111 (90.2)	307 (89.5)	289 (87.3)	175 (90.2)	161 (86.6)
	グレード1	23 (85.2)	20 (66.7)	22 (64.7)	8 (8.5)	5 (5.7)	9 (9.8)	5 (10.2)	14 (11.5)	12 (9.8)	36 (10.5)	42 (12.7)	19 (9.8)	25 (13.4)
	グレード2													
	不明・欠測	6	6	2						1				
腎機能 障害	無し	13 (48.1)	17 (56.7)	19 (55.9)	78 (83.0)	74 (84.1)	83 (90.2)	43 (87.8)	97 (79.5)	103 (83.7)	261 (76.1)	242 (73.1)	155 (79.9)	125 (67.2)
	グレード1	11 (40.7)	11 (36.7)	13 (38.2)	5 (5.3)	8 (9.1)	6 (6.5)	5 (10.2)	16 (13.1)	12 (9.8)	49 (14.3)	51 (15.4)	23 (11.9)	33 (17.7)
	グレード2	3 (11.1)	1 (3.3)	2 (5.9)	10 (10.6)	6 (6.8)	3 (3.3)	1 (2.0)	8 (6.6)	6 (4.9)	31 (9.0)	36 (10.9)	16 (8.2)	26 (14.0)
	グレード3		1 (3.3)		1 (1.1)				2 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.6)		2 (1.1)
	不明・欠測	6	6	2						1				

1) 第 相骨折試験開始時
()は%を示す

表 2.7.3.3.1-3.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その 3）

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルブート	1	プラセボ	1	アルブート -1
投与前 25(OH)D	～<20	13 (39.4)	11 (33.3)	16 (44.4)					25 (20.5)	24 (19.7)	65 (19.0)	62 (18.7)	35 (18.1)	32 (17.2)
	20～<25	7 (21.2)	10 (30.3)	10 (27.8)					30 (24.6)	34 (27.9)	105 (30.7)	81 (24.5)	62 (32.1)	38 (20.4)
	25～<30	6 (18.2)	4 (12.1)	4 (11.1)					40 (32.8)	34 (27.9)	91 (26.6)	103 (31.1)	54 (28.0)	60 (32.3)
	30～	7 (21.2)	8 (24.2)	6 (16.7)					27 (22.1)	30 (24.6)	81 (23.7)	85 (25.7)	42 (21.8)	56 (30.1)
	不明・欠測		3		94	88	92	49		2	1		1	
	平均	22.9	23.2	21.8					25.4	24.9	25.0	25.4	25.0	26.1
	標準偏差	7.6	8.2	6.6					6.7	6.0	6.0	6.2	6.1	6.0
前治療歴の 有無	最小値	9	8	11					7	10	10	8	13	13
	中央値	22.0	22.0	20.0					25.0	25.0	25.0	25.0	24.0	26.0
	最大値	40	39	39					53	39	54	41	54	39
	無	26 (78.8)	29 (80.6)	24 (66.7)	50 (53.2)	35 (39.8)	44 (47.8)	20 (40.8)	80 (65.6)	74 (59.7)	133 (38.8)	126 (38.1)	80 (41.2)	73 (39.2)
	有	7 (21.2)	7 (19.4)	12 (33.3)	44 (46.8)	53 (60.2)	48 (52.2)	29 (59.2)	42 (34.4)	50 (40.3)	210 (61.2)	205 (61.9)	114 (58.8)	113 (60.8)
制酸剤の 有無	無	33 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)	93 (98.9)	83 (94.3)	91 (98.9)	48 (98.0)	114 (93.4)	114 (91.9)	275 (80.2)	274 (82.8)	154 (79.4)	155 (83.3)
	有				1 (1.1)	5 (5.7)	1 (1.1)	1 (2.0)	8 (6.6)	10 (8.1)	68 (19.8)	57 (17.2)	40 (20.6)	31 (16.7)
胃液分泌 抑制剤の 有無	無	31 (93.9)	36 (100.0)	36 (100.0)	83 (88.3)	81 (92.0)	86 (93.5)	45 (91.8)	110 (90.2)	110 (88.7)	244 (71.1)	234 (70.7)	132 (68.0)	127 (68.3)
	有	2 (6.1)			11 (11.7)	7 (8.0)	6 (6.5)	4 (8.2)	12 (9.8)	14 (11.3)	99 (28.9)	97 (29.3)	62 (32.0)	59 (31.7)

1) 第 相骨折試験開始時
()は%を示す

2.7.3.3.1-4 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

本邦における骨粗鬆症の診断基準については日本骨代謝学会が骨粗鬆症診断基準検討委員会を設け、1995年に診断基準を作成し、1996年に原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）³⁾が示され、その後、2000年に改訂版⁴⁾が示されている。骨粗鬆症は発症原因となる基礎疾患の有無により、原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分けられる。原発性骨粗鬆症に分類され、その患者数の約90%を占める退行期骨粗鬆症は、その発症年齢によって更に閉経後比較的早期に発症する閉経後骨粗鬆症と老年期（65歳以上）に発症する老人性骨粗鬆症に分けられている。この2つの分類はRiggsらの病型分類のそれぞれ型（高骨代謝回転型）及び型（低骨代謝回転型）に相当する²¹⁾とされていたが、近年骨代謝マーカーの測定結果から、高齢者では必ずしも低代謝回転を示すことはなく、多くは高代謝回転が維持されている^{22,23)}ことが明らかとなってきた。

本剤は後期第Ⅲ相試験以降のいずれの試験においても原発性骨粗鬆症の診断基準に準じた骨粗鬆症患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されており、原発性骨粗鬆症に対して臨床適用が可能と判断された。試験対象とした患者集団と市販後に予想される患者集団について大きな違いが生じないように、添付文書（案）の「効能・効果に関する使用上の注意」の項に「(1)本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。」、使用上の注意の「2.重要な基本的注意」の項に「骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。」を記載した上で、本剤の効能・効果を「骨粗鬆症」とした。ただし、男性患者への使用経験が極めて少数例であったことから、添付文書（案）の「効能・効果に関する使用上の注意」の項に「(2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。」を記載し、注意喚起することとした。

なお、臨床試験における評価対象集団の均一化及び有効性評価への影響を考慮して、臨床試験の除外基準において自立歩行不可の患者、腰椎骨密度測定に影響を及ぼす所見を有する患者、ビスホスホネート系薬剤による前治療の経験がある患者、腰椎・骨盤部位に放射線治療の既往のある患者を除外した。これらの試験対象から除外した集団及び試験対象とした集団のいずれの集団においても、骨粗鬆化の原因となる骨量減少は骨吸収が骨形成を上回る骨代謝の不均衡に起因する点において同じ病態であり、患者集団としての差異はないと考えられる。

一方、臨床試験の除外基準において消化性潰瘍を有する患者を除外した。これらの患者は試験対象とした患者と差異はないと考えられ、市販後にこれらの疾患の合併患者へ投与される場合を考慮し、添付文書（案）の使用上の注意の「1.慎重投与」の項に「(1)嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕」を記載し、注意喚起することとした。また、本剤はビスホスホネート系薬剤であることから、ビスホスホネート系薬剤の投与が禁忌な疾患（食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者）を合併する患者への投与については、添付文書（案）の禁忌の項に記載し、注意喚起した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

後期第 相試験，第 相骨密度試験及び第 相骨折試験の 3 試験はいずれも二重盲検試験であり，その対象疾患，診断基準，選択基準及び除外基準は表 2.7.3.3.1-1.a～表 2.7.3.3.1-1.c に示した．第 相骨密度試験においては，実対照薬であるアレンドロネートの投与禁忌の患者⁵⁾を考慮して「食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者」，「30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者」の除外基準を設定した．また，第 相骨折試験においては，骨折発生リスクの高い患者の選択を目的として，「X 線上，第 4 胸椎（Th4）～第 4 腰椎（L4）に 1～5 個の骨折を有する患者」，「55 歳以上 81 歳未満」を選択基準に設定した．その他の選択・除外基準については，これら 3 試験はほぼ同じ基準で実施した．したがって，主として後期第 相試験，第 相骨密度試験及び第 相骨折試験の結果の比較検討を行った．なお，骨塩量減少例を対象に非盲検試験として実施した探索的な前期第 相試験について，本項では有効性解析対象例の全例を対象とし，主評価項目の主解析からは除外した男性（1.5 mg 群，1 例）を含めた集計結果を示した．また，第 相骨折試験で 2 年間の投与を完了した症例を対象に，非盲検下で 1 年間の継続投与を実施した第 相骨折継続試験の結果も示した．

なお，脆弱性の椎体骨折発生率については，これを主評価項目として試験をデザインした第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験とその他の試験で発生率が大きく異なることから，試験間の比較は行わず成績の提示にとどめた．また，第 相骨折継続試験は第 相骨折試験からの継続投与試験であり，被験者が重複していることから試験間の比較は行わず成績の提示にとどめた．身長についても同様の理由により，第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の成績の提示にとどめた．

2.7.3.3.2-1 脆弱性の椎体骨折発生率

治験薬投与開始後に発生した椎体骨折について，既存骨折（治験薬投与開始時に認められていた骨折）のない椎体に発生した骨折を新規骨折，既存骨折のある椎体に発生した骨折を既存骨折の増悪とした．なお，以下の記述において特に断りのない場合の椎体骨折は新規骨折と既存骨折の増悪の両者を含む．

一方，平成 11 年 4 月 15 日付医薬審第 742 号「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」において，セカンダリー・エンドポイントの一つとして重視され，骨折に対する効果の有用な代用指標となりうるとされている身長の投与前後の変化について本項に記載した．

（1）脆弱性の累積椎体骨折発生率

表 2.7.3.3.2-1.a に第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験における脆弱性の累積椎体骨折発生率を示し，表 2.7.3.3.2-1.b にその他の試験の脆弱性の椎体骨折発生率を示した．

第 相骨折試験における有効性の主評価項目である 2 年間における脆弱性の累積椎体骨折発生率は，1 mg 群 10.4%，プラセボ群 24.0%であり，本剤のプラセボに対する優越性が検証され

た (Log-rank 検定: $p < 0.0001$)。第 相骨折継続試験における 1 mg 群の 3 年間の累積椎体骨折発生率は 12.4% であった。

その他の試験の椎体骨折発生例数は、いずれの試験のいずれの投与群においても 5 例以下であり、試験間の比較は行わなかった。

表 2.7.3.3.2-1.a 脆弱性の累積椎体骨折発生率

第 相骨折試験

解析対象集団: FAS

投与群	時期	有効例数	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率 (%)	累積椎体骨折発生率	相対 ¹⁾ 骨折リスク	両側95%信頼区間	log-rank検定 ²⁾
1 mg群	0週	339.0	0	0.0	0.0	0.411	0.267, 0.634	$p < 0.0001$ *
	12週	330.0	0	0.0	0.0			
	24週	310.0	20	6.5	6.5			
	48週	273.5	1	0.4	6.8			
	72週	260.5	6	2.3	8.9			
	104週	245.5	4	1.6	10.4			
プラセボ群	0週	328.0	0	0.0	0.0			
	12週	324.0	1	0.3	0.3			
	24週	307.5	26	8.5	8.7			
	48週	265.0	11	4.2	12.5			
	72週	242.0	14	5.8	17.6			
	104週	218.5	17	7.8	24.0			

1) Cox回帰モデルにより算出
(1 mg群/プラセボ群)

2) *: $p < 0.05$

第 相骨折継続試験

解析対象集団: PPS

投与群	時期	有効例数	椎体骨折発生例数	椎体骨折発生率 (%)	累積椎体骨折発生率	95%信頼区間
1mg群	0週	194.0	0	0.0	0.0	
	12週	194.0	0	0.0	0.0	
	24週	194.0	13	6.7	6.7	(3.9, 11.3)
	48週	181.0	0	0.0	6.7	(3.9, 11.3)
	72週	181.0	2	1.1	7.7	(4.7, 12.5)
	104週	179.0	4	2.2	9.8	(6.4, 14.9)
	128週	172.0	4	2.3	11.9	(8.1, 17.4)
	156週	163.5	1	0.6	12.4	(8.5, 18.0)
プラセボ ↓ 1mg群	0週	186.0	0	0.0	0.0	
	12週	186.0	0	0.0	0.0	
	24週	186.0	16	8.6	8.6	(5.4, 13.7)
	48週	170.0	4	2.4	10.8	(7.1, 16.2)
	72週	166.0	8	4.8	15.1	(10.6, 21.1)
	104週	158.0	12	7.6	21.5	(16.3, 28.1)
	128週	143.5	3	2.1	23.1	(17.7, 29.9)
	156週	136.5	1	0.7	23.7	(18.2, 30.5)

注: 各区間の有効例数 (n_i^*) は、各区間の開始時における未骨折の症例数 (n_i)、各区間での打ち切り例数

(w_i) から $n_i^* = n_i - \frac{w_i}{2}$ の式により算出した。

表 2.7.3.3.2-1.b 脆弱性の椎体骨折発生率（その他の試験）

解析対象集団：PPS

試験	投与群 (mg/日)	最終評価時		検定 ¹⁾
		骨折 有 ²⁾	対象 例数	
前期第 相試験	0.05	0 / 22	(0.0)	-
	0.5	0 / 26	(0.0)	
	1.5	0 / 22	(0.0)	
後期第 相試験	0.5	5 / 94	(5.3)	Cochran-Armitage傾向検定 (-3 -1 1 3) p=0.2830 N.S.
	1	2 / 88	(2.3)	
	1.5	2 / 91	(2.2)	
	プラセボ	1 / 49	(2.0)	
第 相骨密度試験	1	2 / 122	(1.6)	Fisherの p=1.0000 N.S. 直接確率検定
	アレント ネット	2 / 121	(1.7)	

1) 後期第 相試験：Cochran-Armitage傾向検定（片側検定）

第 相骨密度試験：Fisherの直接確率検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant

両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

2) 骨折の集計における取扱い（前期第 相試験，後期第 相試験）

前期第 相試験，後期第 相試験では，各時期毎の骨折と投与前から観察された骨折を区別していなかった．上記の表では，投与前に観察された骨折を除いて各時点の骨折数を計算した．（第 相骨密度試験と同じ方法）

なお，投与前の骨折数を観察していなかった症例（前期第 相試験の12例）は，解析から除いた．

（2）脆弱性の累積椎体骨折発生率（投与 24 週時を起点とした解析）

表 2.7.3.3.2-1.c に第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験における投与 24 週時を起点とした脆弱性の累積椎体骨折発生率を示した．

第 相骨折試験における投与 24 週時を起点とした 2 年間の脆弱性の累積椎体骨折発生率は，1 mg 群 4.7%，プラセボ群 16.6%であり，有意差が認められた（Log-rank 検定：p<0.0001）．

第 相骨折継続試験における 1 mg 群の投与 24 週時を起点とした 3 年間の脆弱性の累積椎体骨折発生率は，7.3%であった．

表 2.7.3.3.2-1.c 脆弱性の累積椎体骨折発生率

第 相骨折試験（投与 24 週時を起点とした解析）

解析対象集団：FAS

項目	投与群	時期	有効 例数	椎体骨折 発生例数	椎体骨折 発生率 (%)	累積 椎体骨折 発生率	相対 ¹⁾ 骨折 リスク	両側95% 信頼区間	log-rank検定 ²⁾
全体	1 mg群	0週	339.0				0.259	0.139 , 0.484	p<0.0001 *
		12週	330.0						
		24週	309.5	0	0.0	0.0			
		48週	291.0	2	0.7	0.7			
		72週	275.5	6	2.2	2.9			
		104週	260.5	5	1.9	4.7			
	プラセボ群	0週	328.0						
		12週	324.0						
		24週	308.0	0	0.0	0.0			
		48週	291.0	12	4.1	4.1			
		72週	267.0	16	6.0	9.9			
		104週	241.0	18	7.5	16.6			

1) Cox回帰モデルにより算出

(1 mg群/プラセボ群)

2) *: p<0.05

第 相骨折継続試験（投与 24 週時を起点とした解析）

解析対象集団：PPS

項目	投与群	時期	有効 例数	椎体骨折 発生例数	椎体骨折 発生率 (%)	累積 椎体骨折 発生率	両側95% 信頼区間
全体	1mg群	0週	194.0	0	0.0	0.0	
		12週	194.0	0	0.0	0.0	
		24週	194.0	0	0.0	0.0	
		48週	194.0	1	0.5	0.5	(0.1 , 3.6)
		72週	193.0	2	1.0	1.5	(0.5 , 4.7)
		104週	191.0	5	2.6	4.1	(2.1 , 8.1)
		128週	183.0	5	2.7	6.7	(4.0 , 11.3)
		156週	173.5	1	0.6	7.3	(4.4 , 12.0)
	プラセボ → 1mg群	0週	186.0	0	0.0	0.0	
		12週	186.0	0	0.0	0.0	
		24週	186.0	0	0.0	0.0	
		48週	186.0	4	2.2	2.2	(0.8 , 5.6)
		72週	182.0	10	5.5	7.5	(4.5 , 12.4)
		104週	172.0	15	8.7	15.6	(11.1 , 21.7)
		128週	153.5	5	3.3	18.3	(13.5 , 24.7)
		156週	143.5	1	0.7	18.9	(14.0 , 25.3)

注：各区間の有効例数 (n_i^*) は、各区間の開始時における未骨折の症例数 (n_i)、各区間での打ち切り例数 (w_i)から $n_i^* = n_i - \frac{w_i}{2}$ の式により算出した。

(3) 累積新規椎体骨折発生率

表 2.7.3.3.2-1.d に第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験における累積新規椎体骨折発生率を示した。

第 相骨折試験における 2 年間の累積新規椎体骨折発生率は、1 mg 群 7.8%、プラセボ群 18.5%であり、有意差が認められた（Log-rank 検定：p=0.0002）。

第 相骨折継続試験における 1 mg 群の 3 年間の累積新規椎体骨折発生率は 9.3%であった。

表 2.7.3.3.2-1.d 累積新規椎体骨折発生率

第 相骨折試験

解析対象集団：FAS

項目	投与群	時期	有効 例数	椎体骨折 発生例数	椎体骨折 発生率 (%)	累積 椎体骨折 発生率	相対 ¹⁾ リスク	両側95% 信頼区間	log-rank検定 ²⁾
新規骨折	1 mg群	0週	339.0	0	0.0	0.0	0.406	0.247 , 0.667	p=0.0002 *
		12週	330.0	0	0.0	0.0			
		24週	310.0	12	3.9	3.9			
		48週	281.0	1	0.4	4.2			
		72週	267.5	6	2.2	6.4			
		104週	252.5	4	1.6	7.8			
	プラセボ群	0週	328.0	0	0.0	0.0			
		12週	324.0	0	0.0	0.0			
		24週	308.5	16	5.2	5.2			
		48週	276.0	10	3.6	8.6			
		72週	254.0	13	5.1	13.3			
		104週	231.5	14	6.0	18.5			

1) Cox回帰モデルにより算出

(1 mg群/プラセボ群)

2) *: p<0.05

第 相骨折継続試験

解析対象集団：PPS

項目	投与群	時期	有効 例数	椎体骨折 発生例数	椎体骨折 発生率 (%)	累積 椎体骨折 発生率	両側95% 信頼区間
新規骨折	1mg群	0週	194.0	0	0.0	0.0	(2.1 , 8.1)
		12週	194.0	0	0.0	0.0	
		24週	194.0	8	4.1	4.1	
		48週	186.0	0	0.0	4.1	
		72週	186.0	2	1.1	5.2	
		104週	184.0	4	2.2	7.2	
		128週	177.0	3	1.7	8.8	
		156週	169.5	1	0.6	9.3	
	プラセボ→ 1mg群	0週	186.0	0	0.0	0.0	(2.2 , 8.4)
		12週	186.0	0	0.0	0.0	
		24週	186.0	8	4.3	4.3	
		48週	178.0	4	2.2	6.5	
		72週	174.0	8	4.6	10.8	
		104週	166.0	12	7.2	17.2	
		128週	150.5	4	2.7	19.4	
		156週	141.5	1	0.7	20.0	

注：各区間の有効例数 (n_i^*) は、各区間の開始時における未骨折の症例数 (n_i)、各区間で打ち切り例数 (w_i)

から $n_i^* = n_i - \frac{w_i}{2}$ の式により算出した。

(4) 身長

表 2.7.3.3.2-1.e に第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験における身長の変化を示した。

第 相骨折試験において、本剤群は投与 48 週後、投与 104 週後のいずれの時点においても、本剤群はプラセボ群と比較して身長の低下が有意に小さかった（t 検定：それぞれ $p=0.0136$, $p=0.0055$ ）。最終評価時（投与 104 週後又は中止時）における身長の低下（平均 ± 標準偏差）（cm）は本剤群 0.37 ± 1.29 、プラセボ群 0.66 ± 1.26 であり、本剤群はプラセボ群と比較して身長の低下が有意に小さかった（t 検定： $p=0.0040$ ）。第 相骨折継続試験における本剤群の最終評価時における身長の低下（平均値 ± 標準偏差）は 0.57 ± 1.54 cm であった。

表 2.7.3.3.2-1.e 身長の変化

第 相骨折試験

解析対象集団：FAS

時期		要約統計量	1mg群	プラセボ群	t検定 ¹⁾
投与開始前	実測値 (cm)	例数 平均 標準偏差	343 147.64 5.94	330 147.00 5.92	$p=0.1628$ N.S.
48週後	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	298 -0.12 1.12	294 -0.34 1.04	$p=0.0136$ *
104週後	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	269 -0.37 1.34	261 -0.68 1.22	$p=0.0055$ *
最終評価時	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	330 -0.37 1.29	320 -0.66 1.26	$p=0.0040$ *

1) 両側検定 * : $p < 0.05$, N.S. : $p \geq 0.05$

第 相骨折継続試験

解析対象集団：PPS

時期	内容	要約統計量	1mg群	プラセボ → 1mg群
投与前	実測値 (cm)	例数 平均 標準偏差	194 147.62 6.14	185 147.23 5.56
48週後	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	194 -0.05 1.21	185 -0.33 0.96
104週後	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	194 -0.28 1.29	185 -0.65 1.16
156週後	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	187 -0.56 1.55	177 -0.98 1.44
最終評価時	変化量 (cm)	例数 平均 標準偏差	193 -0.57 1.54	184 -0.99 1.42

2.7.3.3.2-2 腰椎骨密度

表 2.7.3.3.2-2.a に各試験の最終評価時における腰椎骨密度の変化を示し、表 2.7.3.3.2-2.b に各試験の腰椎骨密度の推移を示した。

後期第 Ⅲ 相試験、第 Ⅲ 相骨密度試験の最終評価時及び第 Ⅲ 相骨折試験の投与 48 週後における臨床推奨用量の 1 mg の腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、105.96～106.42%であり、一貫して約 6%の骨密度増加効果を示した。また、第 Ⅲ 相骨折継続試験の結果から、臨床推奨用量の 1 mg を 3 年間投与した際の腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、110.27%であった。さらに、表 2.7.3.3.2-2.a に示したように、第 Ⅲ 相骨密度試験の最終評価時における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、1 mg 群 105.96%〔実測値；ベースライン：0.6467，最終評価時：0.6853〕は実対照薬のアレンドロネート群 106.34%〔実測値；ベースライン：0.6441，最終評価時：0.6837〕と比較して同程度の腰椎骨密度の増加を示し、非劣性が検証された（非劣性マージン：2.0%，t 検定：p=0.0002，平均値の差の 95%信頼区間：-1.25～0.50）。

表 2.7.3.3.2-2.c に PPS における各試験の最終評価時の腰椎骨密度の変化の分布を示した。

DXA 法による測定誤差は 1～2%との報告¹⁵⁾があり、3%以上の骨密度の増加は測定誤差を超えた変化と考えられる。また、類薬の報告²⁴⁾によれば骨密度の変化が 3%以上の症例と 3%未満の症例を比較した場合に椎体骨折の発生頻度が有意に異なるとされている。そこで、腰椎骨密度の変化を 3%以上 / 未満で分類して検討を行った。後期第 Ⅲ 相試験の最終評価時（投与後 36 週時又は中止時）における腰椎骨密度の変化が 3%以上であった症例の割合は、プラセボ群の 22.4%と比較して、臨床推奨用量の 1 mg 群では 82.6%であった。第 Ⅲ 相骨折試験の最終評価時（投与後 104 週時又は中止時）における腰椎骨密度の変化が 3%以上であった症例の割合は、プラセボ群 28.4%，1 mg 群 85.5%であった。また、第 Ⅲ 相骨折継続試験の最終評価時（投与後 156 週又は中止時）における腰椎骨密度の変化が 3%以上であった症例の割合は、本剤群では 91.1%であった。第 Ⅲ 相骨密度試験の最終評価時（投与後 48 週時又は中止時）における腰椎骨密度の変化が 3%以上であった症例の割合は、1 mg 群 80.3%，アレンドロネート群 86.1%であり、アレンドロネート群が高値であったが、有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定，p=0.3043）。

表 2.7.3.3.2-2.a 最終評価時における腰椎骨密度の変化

変化率

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)			検定 ¹⁾
		例数	平均±標準偏差	差の95%信頼区間	
前期第 相試験 (24w)	0.05	23	101.60 ± 3.96		-
	0.5	29	103.62 ± 3.74		
	1.5	27	104.77 ± 4.34		
前期第 相試験 グループ _{1+2+3²⁾} (24w)	0.05	23	101.60 ± 3.96		対比のt検定 (-1 0 1) p=0.0040 *
	0.5	29	103.62 ± 3.74		
	1.5	26	104.81 ± 4.42		
後期第 相試験 (36w)	0.5	92	105.65 ± 4.53		Williams検定 プラセボ vs 0.5, 1.0, 1.5 p<0.0001 *
	1	86	106.42 ± 3.73		
	1.5	91	105.93 ± 3.54		
	プラセボ	49	100.72 ± 3.92		
第 相骨密度試験 (48w)	1	122	105.96 ± 3.59	-1.25, 0.50	非劣性t検定 t検定 p=0.0002 *
	アレンドロネート	122	106.34 ± 3.36		
第 相骨折試験 (104w)	1	83	108.27 ± 5.34	6.57, 9.81	t検定 p=0.3991 N.S.
	プラセボ	74	100.08 ± 4.86		
第 相骨折継続試験 (156w)	1	56	110.27 ± 5.97		-
	プラセボ → 1	45	105.44 ± 5.48		

- 1) 前期第 相試験：対比のt検定（片側検定）
 後期第 相試験：Williams検定（片側検定）
 第 相骨密度試験：非劣性t検定（片側検定，非劣性マージンは2.0%とした）
 第 相骨折試験：t検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant
 両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

- 2) 有効性解析対象例のうち男性患者1例を除く

表 2.7.3.3.2-2.a 最終評価時における腰椎骨密度の変化

実測値

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	DXA測定 機種	投与群 (mg/日)	投与開始時 (実測値)		最終評価時 (実測値)	
			例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
前期第 相試験 (24w)	QDR	0.05	15	0.6691 ±0.0731	19	0.6750 ±0.0763
		0.5	22	0.6814 ±0.0832	22	0.7097 ±0.0867
		1.5	15	0.6719 ±0.0944	17	0.7086 ±0.0794
	DPX	0.05	5	0.7416 ±0.0524	5	0.8036 ±0.0514
		0.5	5	0.7454 ±0.0673	6	0.7918 ±0.0652
		1.5	8	0.7880 ±0.0933	9	0.8291 ±0.1004
	XR	0.05	6	0.6778 ±0.0803	5	0.6678 ±0.0639
		0.5	5	0.6398 ±0.0745	5	0.6578 ±0.0680
		1.5	5	0.6744 ±0.0822	6	0.7163 ±0.0971
	BMD-1X	0.05			1	0.7930
		0.5				
		1.5				
前期第 相試験 グループ1+2+3 ¹⁾ (24w)	QDR	0.05	15	0.6691 ±0.0731	19	0.6750 ±0.0763
		0.5	22	0.6814 ±0.0832	22	0.7097 ±0.0867
		1.5	14	0.6701 ±0.0977	16	0.7076 ±0.0819
	DPX	0.05	5	0.7416 ±0.0524	5	0.8036 ±0.0514
		0.5	5	0.7454 ±0.0673	6	0.7918 ±0.0652
		1.5	8	0.7880 ±0.0933	9	0.8291 ±0.1004
	XR	0.05	6	0.6778 ±0.0803	5	0.6678 ±0.0639
		0.5	5	0.6398 ±0.0745	5	0.6578 ±0.0680
		1.5	5	0.6744 ±0.0822	6	0.7163 ±0.0971
	BMD-1X	0.05			1	0.7930
		0.5				
		1.5				
後期第 相試験 (36w)	QDR	0.5	79	0.6443 ±0.0556	79	0.6783 ±0.0593
		1	69	0.6424 ±0.0559	68	0.6834 ±0.0564
		1.5	73	0.6518 ±0.0589	72	0.6944 ±0.0619
		プラセボ	38	0.6470 ±0.0694	38	0.6496 ±0.0731
	DPX	0.5	15	0.6915 ±0.0766	13	0.7519 ±0.0886
		1	19	0.7035 ±0.0729	18	0.7432 ±0.0792
		1.5	19	0.7142 ±0.0588	19	0.7449 ±0.0719
		プラセボ	11	0.6903 ±0.1164	11	0.6986 ±0.1013
	QDR	1	122	0.6467 ±0.0540	122	0.6853 ±0.0619
		アレント・ロネー	124	0.6441 ±0.0650	122	0.6837 ±0.0700
第 相骨折試験 (104w)	QDR	1	74	0.6589 ±0.0903	65	0.7128 ±0.0941
		プラセボ	61	0.6763 ±0.0992	54	0.6734 ±0.1114
	DPX	1	17	0.7394 ±0.1328	14	0.7943 ±0.1721
		プラセボ	16	0.7041 ±0.0869	13	0.7175 ±0.0804
	XR	1	8	0.6558 ±0.0905	3	0.7253 ±0.0562
		プラセボ	8	0.5940 ±0.0605	6	0.5798 ±0.0681
	BMD-1X	1	1	0.6370	1	0.7490
		プラセボ	4	0.6790 ±0.1235	3	0.6643 ±0.1694
第 相骨折継続試験 (156w)	QDR	1	48	0.6651 ±0.0895	44	0.7268 ±0.0974
		プラセボ → 1	43	0.6695 ±0.0950	34	0.7157 ±0.1052
	DPX	1	11	0.7359 ±0.1556	9	0.7859 ±0.1981
		プラセボ → 1	12	0.6738 ±0.0668	7	0.7059 ±0.0764
	XR	1	2	0.6125 ±0.0530	2	0.6625 ±0.0304
		プラセボ → 1	3	0.6353 ±0.0793	3	0.6850 ±0.0834
	BMD-1X	1	1	0.6370	1	0.7760
		プラセボ → 1	1	0.6880	1	0.7860

1) 有効性解析対象例のうち男性患者1例を除く

表 2.7.3.3.2-2.b 腰椎骨密度の変化の推移

変化率

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		(変化率：%)								最終 評価時
			12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	128週後	156週後	
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数	20	21							23
		平均値	100.97	101.34							101.60
		標準偏差	4.49	3.81							3.96
	0.5	例数	26	25							29
		平均値	103.41	103.49							103.62
		標準偏差	3.61	3.82							3.74
後期第 相試験 (36w)	1.5	例数	25	24							27
		平均値	103.21	104.93							104.77
		標準偏差	3.57	4.49							4.34
	0.5	例数		90	92						92
		平均値		104.34	105.65						105.65
		標準偏差		3.51	4.53						4.53
	1	例数		82	85						86
		平均値		104.86	106.46						106.42
		標準偏差		3.84	3.73						3.73
	1.5	例数		87	89						91
		平均値		105.23	105.92						105.93
		標準偏差		3.24	3.57						3.54
	プラセボ	例数		47	47						49
		平均値		100.84	100.68						100.72
		標準偏差		4.36	3.94						3.92
第 相骨密度試験 (48w)	1	例数	121	121	120	119					122
		平均値	103.27	104.59	105.48	106.03					105.96
		標準偏差	3.39	3.60	3.13	3.60					3.59
	アルト・メート	例数	124	122	118	117					122
		平均値	103.36	104.54	105.14	106.39					106.34
		標準偏差	3.92	3.34	2.94	3.38					3.36
第 相骨折試験 (104w)	1	例数		84		79	78	77			83
		平均値		104.87		106.17	107.41	108.82			108.27
		標準偏差		4.38		4.87	4.66	5.02			5.34
	プラセボ	例数		76		75	70	64			74
		平均値		100.77		100.64	99.50	99.94			100.08
		標準偏差		4.37		3.91	4.92	4.94			4.86
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数		58		59	59	59	59	54	56
		平均値		105.41		106.46	107.57	108.59	109.70	110.45	110.27
		標準偏差		4.48		5.34	4.99	5.24	5.12	6.00	5.97
	プラセボ→1	例数		54		53	53	48	44	44	45
		平均値		100.60		100.50	99.55	100.35	103.60	105.72	105.44
		標準偏差		4.43		4.33	5.41	5.22	5.10	5.20	5.48

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、
104週以後は本剤1mgが投与された。

表 2.7.3.3.2-2.b 腰椎骨密度の変化の推移

実測値

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	DXA測定 機種	投与群 (mg/日)		(実測値)											最終 評価時					
				投与 開始時	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	128週後	156週後								
前期第 相試験 (24w)	QDR	0.05	例数	15	18	15												19		
			平均値	0.6691	0.6739	0.6643												0.6750		
			標準偏差	0.0731	0.0773	0.0717												0.0763		
		0.5	例数	22	19	20												22		
			平均値	0.6814	0.6966	0.7084												0.7097		
			標準偏差	0.0832	0.0886	0.0907												0.0867		
		1.5	例数	15	15	16												17		
			平均値	0.6719	0.6969	0.7099												0.7086		
			標準偏差	0.0944	0.0892	0.0818												0.0794		
	DPX	0.05	例数	5	5	5												5		
			平均値	0.7416	0.7990	0.8036												0.8036		
			標準偏差	0.0524	0.0606	0.0514												0.0514		
		0.5	例数	5	5	5												6		
			平均値	0.7454	0.7604	0.8030												0.7918		
			標準偏差	0.0673	0.0458	0.0662												0.0652		
		1.5	例数	8	9	7												9		
			平均値	0.7880	0.8188	0.8236												0.8291		
			標準偏差	0.0933	0.1049	0.1152												0.1004		
	XR	0.05	例数	6	3	5												5		
			平均値	0.6778	0.7050	0.6678												0.6678		
			標準偏差	0.0803	0.0046	0.0639												0.0639		
		0.5	例数	5	5	4												5		
			平均値	0.6398	0.6638	0.6470												0.6578		
			標準偏差	0.0745	0.0760	0.0734												0.0680		
1.5		例数	5	6	6	6														
		平均値	0.6744	0.7062	0.7163	0.7163														
		標準偏差	0.0822	0.0811	0.0971	0.0971														
BMD-1X	0.05	例数			1	1														
		平均値			0.7930	0.7930														
		標準偏差																		
	0.5	例数																		
		平均値																		
		標準偏差																		
1.5	例数																			
	平均値																			
	標準偏差																			
後期第 相試験 (36w)	QDR	0.5	例数	79														79		
			平均値	0.6443														0.6710	0.6783	0.6783
			標準偏差	0.0556														0.0588	0.0593	0.0593
		1	例数	69														67	68	68
			平均値	0.6424														0.6727	0.6834	0.6834
			標準偏差	0.0559														0.0595	0.0564	0.0564
		1.5	例数	73														71	71	72
			平均値	0.6518														0.6895	0.6943	0.6944
			標準偏差	0.0589														0.0598	0.0623	0.0619
		プラセボ	例数	38														38	37	38
			平均値	0.6470														0.6503	0.6469	0.6496
			標準偏差	0.0694														0.0819	0.0721	0.0731
	DPX	0.5	例数	15														11	13	13
			平均値	0.6915														0.7294	0.7519	0.7519
			標準偏差	0.0766														0.0829	0.0886	0.0886
		1	例数	19														15	17	18
			平均値	0.7035														0.7369	0.7443	0.7432
			標準偏差	0.0729														0.0861	0.0815	0.0792
		1.5	例数	19														16	18	19
			平均値	0.7142														0.7301	0.7386	0.7449
			標準偏差	0.0588														0.0649	0.0683	0.0719
		プラセボ	例数	11														9	10	11
			平均値	0.6903														0.6966	0.6957	0.6986
			標準偏差	0.1164														0.1118	0.1062	0.1013

表 2.7.3.3.2-2.b 腰椎骨密度の変化の推移

実測値（つづき）

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 （試験期間）	DXA測定 機種	投与群 (mg/日)		(実測値)										最終 評価時
				投与 開始時	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	128週後	156週後		
第 相骨密度試験 (48w)	QDR	1	例数	122	121	121	120	119						122
			平均値	0.6467	0.6675	0.6762	0.6823	0.6851						0.6853
		標準偏差	0.0540	0.0598	0.0631	0.0579	0.0592	0.0619						
		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	例数	124	124	122	118	117						122
平均値	0.6441		0.6662	0.6726	0.6760	0.6847	0.6837							
		標準偏差	0.0650	0.0746	0.0722	0.0735	0.0695	0.0700						
第 相骨折試験 (104w)	QDR	1	例数	74		64	61	60	60				65	
			平均値	0.6589		0.6908	0.6922	0.7018	0.7143				0.7128	
		標準偏差	0.0903	0.0909		0.0927	0.0902	0.0941	0.0941					
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ	例数	61		55	55	51	49				54	
			平均値	0.6763		0.6788	0.6802	0.6805	0.6795				0.6734	
			標準偏差	0.0992		0.0940	0.0940	0.1049	0.1046				0.1114	
	DPX	1	例数	17		16	15	14	13				14	
			平均値	0.7394		0.7805	0.7891	0.8027	0.7964				0.7943	
			標準偏差	0.1328		0.1503	0.1750	0.1610	0.1789				0.1721	
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ	例数	16		13	11	10	10				13	
	平均値		0.7041	0.7135		0.7038	0.6720	0.6957	0.7175					
		標準偏差	0.0869	0.0844		0.0780	0.0545	0.0672	0.0804					
	XR	1	例数	8		3	2	3	3				3	
			平均値	0.6558		0.6443	0.6955	0.7103	0.7253				0.7253	
			標準偏差	0.0905		0.0300	0.0247	0.0568	0.0562				0.0562	
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ	例数	8		6	7	6	4				6	
	平均値		0.5940	0.5972		0.6081	0.6130	0.5750	0.5798					
		標準偏差	0.0605	0.0705		0.0646	0.0744	0.0650	0.0681					
	BMD-1X	1	例数	1		1	1	1	1				1	
			平均値	0.6370		0.7010	0.7280	0.6200	0.7490				0.7490	
		標準偏差												
ﾌﾞﾗｾﾎﾞ		例数	4	4	4	3	3	3						
	平均値	0.6790	0.7040	0.7040	0.6763	0.6643	0.6643							
	標準偏差	0.1235	0.1127	0.1496	0.1631	0.1694	0.1694							
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	QDR	1	例数	48	45	46	46	47	46	43	44			
			平均値	0.6651	0.6971	0.6992	0.7068	0.7195	0.7257	0.7244	0.7268			
		標準偏差	0.0895	0.0900	0.0922	0.0938	0.0950	0.0993	0.0973	0.0974				
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ → 1	例数	43	40	40	40	37	33	33	34			
			平均値	0.6695	0.6719	0.6726	0.6723	0.6716	0.7043	0.7257	0.7157			
			標準偏差	0.0950	0.0993	0.0973	0.1110	0.1097	0.1095	0.0892	0.1052			
	DPX	1	例数	11	10	10	10	10	8	9				
			平均値	0.7359	0.7707	0.7789	0.7950	0.7881	0.7912	0.7851	0.7859			
			標準偏差	0.1556	0.1821	0.2070	0.1824	0.1961	0.1827	0.2118	0.1981			
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ → 1	例数	12	9	9	9	7	7	7	7			
	平均値		0.6738	0.6834	0.6883	0.6694	0.6859	0.6969	0.7059	0.7059				
		標準偏差	0.0668	0.0628	0.0699	0.0572	0.0633	0.0632	0.0764	0.0764				
	XR	1	例数	2	2	2	2	1	2	2	2			
			平均値	0.6125	0.6295	0.6955	0.6785	0.6630	0.6935	0.6625	0.6625			
			標準偏差	0.0530	0.0219	0.0247	0.0191		0.0007	0.0304	0.0304			
		ﾌﾞﾗｾﾎﾞ → 1	例数	3	3	3	3	2	3	3	3			
	平均値		0.6353	0.6410	0.6447	0.6500	0.6145	0.6853	0.6850	0.6850				
		標準偏差	0.0793	0.0760	0.0757	0.0822	0.0686	0.0870	0.0834	0.0834				
	BMD-1X	1	例数	1	1	1	1	1	1	1	1			
			平均値	0.6370	0.7010	0.7280	0.6200	0.7490	0.7440	0.7760	0.7760			
		標準偏差												
ﾌﾞﾗｾﾎﾞ → 1		例数	1	1	1	1	1	1	1	1				
	平均値	0.6880	0.6920	0.7550	0.7350	0.7420	0.7320	0.7860	0.7860					
	標準偏差													

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ → 1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、
104週以後は本剤1mgが投与された。

表 2.7.3.3.2-2.c 最終評価時の腰椎骨密度の変化の分布

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時のL ₂₋₄ BMD(変化率：%)						合計		
		～<100 例数 (%)	100～<103 例数 (%)	103～<105 例数 (%)	105～<107 例数 (%)	107～<110 例数 (%)	110～ 例数 (%)		～<103 例数 (%)	103～ 例数 (%)
前期第 相試験 (24w)	0.05	6 (26.1)	8 (34.8)	6 (26.1)	1 (4.3)	2 (8.7)		23	14 (60.9)	9 (39.1)
	0.5	4 (13.8)	11 (37.9)	2 (6.9)	6 (20.7)	5 (17.2)	1 (3.4)	29	15 (51.7)	14 (48.3)
	1.5	3 (11.1)	7 (25.9)	5 (18.5)	7 (25.9)	2 (7.4)	3 (11.1)	27	10 (37.0)	17 (63.0)
後期第 相試験 (36w)	0.5	7 (7.6)	19 (20.7)	23 (25.0)	13 (14.1)	16 (17.4)	14 (15.2)	92	26 (28.3)	66 (71.7)
	1	1 (1.2)	14 (16.3)	18 (20.9)	18 (20.9)	23 (26.7)	12 (14.0)	86	15 (17.4)	71 (82.6)
	1.5	3 (3.3)	13 (14.3)	20 (22.0)	20 (22.0)	26 (28.6)	9 (9.9)	91	16 (17.6)	75 (82.4)
	プラセボ	19 (38.8)	19 (38.8)	5 (10.2)	3 (6.1)	3 (6.1)		49	38 (77.6)	11 (22.4)
第 相骨密度試験 (48w)	1	3 (2.5)	21 (17.2)	27 (22.1)	27 (22.1)	27 (22.1)	17 (13.9)	122	24 (19.7)	98 (80.3)
	アレント・ロネート	3 (2.5)	14 (11.5)	21 (17.2)	32 (26.2)	36 (29.5)	16 (13.1)	122	17 (13.9)	105 (86.1)
第 相骨折試験 (104w)	1	4 (4.8)	8 (9.6)	7 (8.4)	17 (20.5)	21 (25.3)	26 (31.3)	83	12 (14.5)	71 (85.5)
	プラセボ	33 (44.6)	20 (27.0)	9 (12.2)	7 (9.5)	4 (5.4)	1 (1.4)	74	53 (71.6)	21 (28.4)
第 相骨折継続試験 (156w)	1	1 (1.8)	4 (7.1)	6 (10.7)	5 (8.9)	14 (25.0)	26 (46.4)	56	5 (8.9)	51 (91.1)
	プラセボ → 1	5 (11.1)	12 (26.7)	6 (13.3)	5 (11.1)	6 (13.3)	11 (24.4)	45	17 (37.8)	28 (62.2)

2.7.3.3.2-3 骨代謝マーカーの推移

2.7.3.3.2-3.1 尿中総デオキシピリジノリン（骨吸収マーカー）

表 2.7.3.3.2-3.1.a に各試験の最終評価時における尿中総デオキシピリジノリンの変化を示し、表 2.7.3.3.2-3.1.b に尿中総デオキシピリジノリンの変化の推移を示した。

尿中総デオキシピリジノリンの推移において、投与前を 100%とした場合、プラセボ群は投与期間中 94.47～113.17%を推移した。一方、臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 週後で 58.91～59.01%に抑制し、投与 4 週後以降も本剤投与中は 45.12～70.04%を維持した。また、第 Ⅲ 相骨密度試験において、1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の推移を示したが、すべての時点において 1 mg 群の抑制がアレンドロネート群を上回った。

表 2.7.3.3.2-3.1.a 最終評価時における尿中総デオキシピリジノリンの変化

解析対象集団：PPS（第 Ⅲ 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)		検定 ¹⁾		
		例数	平均±標準偏差			
前期第 Ⅲ 相試験 (24w)	0.05	33	101.22 ± 39.86			
	0.5	33	69.15 ± 27.98	(-1 0 1)	p<0.0001	*
	1.5	34	57.93 ± 30.33	(-2 1 1)	p<0.0001	*
後期第 Ⅲ 相試験 (36w)	0.5	94	54.97 ± 23.63			
	1	88	51.09 ± 22.22	(-3 -1 1 3)	p<0.0001	*
	1.5	91	50.85 ± 34.87	(-3 1 1 1)	p<0.0001	*
	プラセボ	49	109.97 ± 51.18	(-5 -1 3 3)	p<0.0001	*
第 Ⅲ 相骨密度試験 (48w)	1	122	51.87 ± 18.90	t検定	p=0.3636	N.S.
	アレンドロネート	123	54.20 ± 21.22			
第 Ⅲ 相骨折試験 (104w)	1	327	67.16 ± 34.61	t検定	p<0.0001	*
	プラセボ	320	111.21 ± 43.46			
第 Ⅲ 相骨折継続試験 (156w)	1	191	69.99 ± 30.38			
	アレンドロネート	185	62.89 ± 27.32			

- 1) 前期第 Ⅲ 相試験：対比のt検定（片側検定）
 後期第 Ⅲ 相試験：対比のt検定（片側検定）
 第 Ⅲ 相骨密度試験：t検定（両側検定）
 第 Ⅲ 相骨折試験：t検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant

両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.1.b 尿中総デオキシピリジノリンの変化の推移

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与 開始時 (実測値)	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終 評価時
(変化率：%)													
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数	33	28		29	26						33
		平均値	7.66	105.08		97.25	102.89						101.22
		標準偏差	3.02	28.17		26.38	43.27						39.86
	0.5	例数	33	31		31	26						33
		平均値	7.28	83.65		76.41	62.89						69.15
		標準偏差	2.88	28.96		27.33	22.94						27.98
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数	36	30		31	30						34
		平均値	7.36	62.12		59.06	54.94						57.93
		標準偏差	2.60	17.67		21.64	30.25						30.33
	1	例数	94	93		92	94	91					94
		平均値	8.29	66.52		63.18	54.86	55.01					54.97
		標準偏差	4.23	24.18		27.44	24.95	23.72					23.63
	1.5	例数	88	88		88	86	86					88
		平均値	7.70	58.91		51.99	50.03	51.20					51.09
		標準偏差	3.11	23.11		16.94	21.67	22.44					22.22
	プラセボ	例数	92	92		92	90	90					91
		平均値	8.17	53.52		50.87	46.70	51.19					50.85
		標準偏差	3.85	21.83		21.19	21.48	34.92					34.87
第 相骨密度試験 (48w)	1	例数	49	49		49	49	48					49
		平均値	7.71	105.57		113.17	110.49	110.57					109.97
		標準偏差	3.07	27.62		37.21	46.04	51.54					51.18
	アルドメート	例数	122	122	122	122	122	119	119				122
		平均値	9.23	59.01	55.29	51.74	45.12	46.03	51.95				51.87
		標準偏差	2.81	18.31	16.35	16.84	12.95	13.94	19.10				18.90
第 相骨折試験 (104w)	1	例数	124	124	123	124	122	118	116				123
		平均値	9.55	63.48	57.85	55.17	48.96	48.70	54.39				54.20
		標準偏差	3.00	20.78	19.73	17.30	15.55	17.65	21.50				21.22
	プラセボ	例数	342				311		297	284	270		327
		平均値	8.83				58.96		58.60	65.02	62.76		67.16
		標準偏差	3.62				26.86		22.85	30.21	26.07		34.61
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数	331				305		295	284	265		320
		平均値	8.88				98.60		100.08	109.75	108.21		111.21
		標準偏差	3.11				31.94		30.06	42.76	40.14		43.46
	アラベール→1	例数	193				193		193	193	186		191
		平均値	8.58				57.29		58.47	64.05	62.85		69.99
		標準偏差	3.29				19.27		23.47	29.12	25.87		30.38
		例数	186				184		186	186	186	179	185
		平均値	9.05				94.47		98.40	109.17	106.35	62.88	62.89
		標準偏差	3.26				27.50		29.84	42.31	37.57	27.68	27.32

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、
104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-3.2 尿中 NTX（骨吸収マーカー）

表 2.7.3.3.2-3.2.a に各試験の最終評価時における尿中 NTX の変化を示し、表 2.7.3.3.2-3.2.b に尿中 NTX の変化の推移を示した。

尿中 NTX の推移において、投与前を 100%とした場合、プラセボ群は投与期間中 86.93～121.75%を推移した。一方、臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 週後で 51.86～54.85%に抑制し、投与 4 週後以降も本剤投与中は 36.39～53.98%を維持した。また、第 1 相骨密度試験において、1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の推移を示した。

表 2.7.3.3.2-3.2.a 最終評価時における尿中 NTX の変化

解析対象集団：PPS（第 1 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)				検定 ¹⁾		
		例数	平均±標準偏差					
前期第 相試験 (24w)	0.05							
	0.5							
	1.5							
後期第 相試験 (36w)	0.5	94	59.09	±	37.58	(-3 -1 1 3)	p<0.0001	*
	1	88	53.98	±	44.78			
	1.5	91	50.52	±	38.37			
	プラセボ	48	114.27	±	51.51			
第 相骨密度試験 (48w)	1	122	41.39	±	25.36	t検定	p=0.7226	N.S.
	アレンドロネート	123	40.31	±	21.80			
第 相骨折試験 (104w)	1	327	49.46	±	32.17	t検定	p<0.0001	*
	プラセボ	320	98.33	±	50.78			
第 相骨折継続試験 (156w)	1	191	44.98	±	27.68	-		
	プラセボ → 1	185	37.14	±	19.99			

1) 後期第 1 相試験：対比の t 検定（片側検定）

第 1 相骨密度試験：t 検定（両側検定）

第 1 相骨折試験：t 検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant

両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.2.b 尿中 NTX の変化の推移

解析対象集団：PPS (第 相骨折試験はFAS)

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終	
			開始時 (実測値)	(変化率：%)										
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数 平均値 標準偏差												
	0.5	例数 平均値 標準偏差												
	1.5	例数 平均値 標準偏差												
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数 平均値 標準偏差	94 52.56 40.00	93 55.24 28.39		92 51.58 36.11	94 47.56 35.09	91 59.07 37.60					94 59.09 37.58	
	1	例数 平均値 標準偏差	88 42.84 20.41	88 54.85 37.87		88 46.71 38.23	86 44.06 31.56	86 53.92 45.29					88 53.98 44.78	
	1.5	例数 平均値 標準偏差	92 47.14 24.14	92 50.73 39.08		92 42.16 28.34	90 42.76 31.23	90 50.48 38.59					91 50.52 38.37	
	プラセボ	例数 平均値 標準偏差	49 45.69 26.62	48 105.77 49.33		48 108.16 48.66	47 121.75 53.41	47 115.09 51.75					48 114.27 51.51	
	第 相骨密度試験 (48w)	1	例数 平均値 標準偏差	122 53.04 18.67	122 51.86 20.62	122 50.46 19.73	122 52.95 23.48	119 50.59 22.43	119 43.73 17.17	119 41.07 25.52				122 41.39 25.36
		アレンドロネート	例数 平均値 標準偏差	124 52.46 18.42	124 58.40 22.15	123 55.62 23.03	124 54.09 22.84	122 52.82 21.36	118 48.87 22.02	116 39.45 20.86				123 40.31 21.80
	第 相骨折試験 (104w)	1	例数 平均値 標準偏差	342 50.19 24.01				311 51.20 26.00		297 47.07 25.63	284 43.97 25.53	270 43.49 24.83		327 49.46 32.17
プラセボ		例数 平均値 標準偏差	331 50.89 21.89	305 94.85 34.21				295 88.91 36.08		284 90.82 39.93	265 92.57 45.94	320 98.33 50.78		
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数 平均値 標準偏差	193 48.81 20.02				193 51.05 26.24		193 48.36 27.12	193 42.80 22.74	193 43.06 22.45	186 44.51 27.68	191 44.98 27.68	
	プラセボ	例数 平均値 標準偏差	186 52.52 22.98				184 90.04 31.39		186 86.93 34.48	186 90.08 39.69	186 89.76 39.39	179 36.39 19.33	185 37.14 19.99	

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-3.3 血清中骨型 Al-P (骨形成マーカー)

表 2.7.3.3.2-3.3.a に各試験の最終評価時における血清中骨型 Al-P の変化を示し、表 2.7.3.3.2-3.3.b に血清中骨型 Al-P の変化の推移を示した。

血清中骨型 Al-P の推移において、投与前を 100%とした場合、プラセボ群は投与前から最終評価時までの期間において 83.22～99.12%を推移した。一方、臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 週後では血清中骨型 Al-P を抑制しなかったが、投与 12 週後に 66.68～69.32%に抑制し、投与 12 週後以降も本剤投与中は 47.73～57.50%を維持した。また、第 相骨密度試験において、1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の推移を示したが、すべての時点において 1 mg 群の抑制がアレンドロネート群を上回った。

表 2.7.3.3.2-3.3.a 最終評価時における血清中骨型 Al-P の変化

解析対象集団：PPS (第 相骨折試験はFAS)

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)			検定 ¹⁾		
		例数	平均±標準偏差				
前期第 相試験 (24w)	0.05	32	91.36 ± 22.75				
	0.5	33	54.61 ± 23.33		(-1 0 1)	p<0.0001	*
	1.5	34	47.21 ± 23.42		(-2 1 1)	p<0.0001	*
後期第 相試験 (36w)	0.5	94	54.87 ± 19.67				
	1	88	48.67 ± 14.59		(-3 -1 1 3)	p<0.0001	*
	1.5	91	47.73 ± 27.07		(-3 1 1 1)	p<0.0001	*
	プラセボ	49	96.03 ± 27.04		(-5 -1 3 3)	p<0.0001	*
第 相骨密度試験 (48w)	1	122	51.91 ± 15.18		t検定	p=0.7468	N.S.
	アレンドロネート	123	52.56 ± 16.17				
第 相骨折試験 (104w)	1	328	52.79 ± 20.88		t検定	p<0.0001	*
	プラセボ	320	86.72 ± 31.70				
第 相骨折継続試験 (156w)	1	192	49.68 ± 15.68				
	プラセボ → 1	185	48.20 ± 16.60				

- 1) 前期第 相試験：対比のt検定 (片側検定)
 後期第 相試験：対比のt検定 (片側検定)
 第 相骨密度試験：t検定 (両側検定)
 第 相骨折試験：t検定 (両側検定)

片側検定 * : p<0.025, N.S. : Not Significant
 両側検定 * : p<0.05, N.S. : Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.3.b 血清中骨型 AI-P の変化の推移

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与 開始時 (実測値)	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終 評価時
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数	33	29		29	25	(変化率：%)					32
		平均値	81.33	103.36		97.21	90.39						91.36
		標準偏差	39.25	15.07		18.57	25.69						22.75
	0.5	例数	33	31		31	27						33
		平均値	93.88	96.94		70.06	49.22						54.61
		標準偏差	37.09	15.96		20.64	20.07						23.33
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数	36	30		32	27						34
		平均値	78.44	103.57		62.94	41.56						47.21
		標準偏差	24.58	24.22		19.46	16.76						23.42
	1	例数	94	93		92	94	91					94
		平均値	31.34	102.50		73.63	59.89	54.93					54.87
		標準偏差	11.03	15.44		19.00	20.63	19.96					19.67
	1.5	例数	88	88		88	86	86					88
		平均値	30.81	102.01		66.68	50.63	48.49					48.67
		標準偏差	9.37	17.31		16.42	13.92	14.68					14.59
	1.5	例数	92	92		92	90	90					91
		平均値	32.93	99.73		63.25	48.70	47.69					47.73
		標準偏差	10.20	16.76		14.15	13.12	27.22					27.07
	プラセボ	例数	49	49		49	49	48					49
		平均値	32.49	99.12		96.15	96.47	96.19					96.03
		標準偏差	11.08	15.47		20.75	19.45	27.30					27.04
第 相骨密度試験 (48w)	1	例数	122	122	122	122	119	119					122
		平均値	29.92	99.57	82.34	69.32	57.50	55.85					51.91
		標準偏差	9.82	14.24	15.27	12.85	14.87	13.67					15.18
	アレンドロネート	例数	124	124	123	124	122	118					123
		平均値	30.88	99.68	83.74	71.74	59.23	59.22					52.56
		標準偏差	9.62	12.96	13.79	13.53	16.24	16.62					16.17
第 相骨折試験 (104w)	1	例数	342				311		297	284	270		328
		平均値	32.97				54.42		51.57	50.59	48.39		52.79
		標準偏差	11.77				17.52		17.59	18.02	14.91		20.88
	プラセボ	例数	331				305		295	284	265		320
		平均値	33.36				86.66		86.66	87.97	84.44		86.72
		標準偏差	12.98				22.90		24.22	28.57	27.86		31.70
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数	193				193		193	193	193	187	192
		平均値	32.71				53.81		50.65	49.64	48.67	49.70	49.68
		標準偏差	9.88				16.35		14.60	16.31	14.57	15.87	15.68
	プラセボ→1	例数	186				184		186	186	186	179	185
		平均値	33.56				86.45		85.04	86.75	83.22	47.73	48.20
		標準偏差	13.06				23.08		21.09	22.56	28.84	16.42	16.60

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、
104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-3.4 血清中オステオカルシン（骨形成マーカー）

表 2.7.3.3.2-3.4.a に各試験の最終評価時における血清中オステオカルシンの変化を示し、表 2.7.3.3.2-3.4.b に血清中オステオカルシンの変化の推移を示した。

血清中オステオカルシンの推移において、投与前を 100%とした場合、プラセボ群は投与前から最終評価時までの期間において 82.79~100.36%を推移した。一方、臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 週後では血清中オステオカルシンを抑制しなかったが、投与 12 週後以降に経時的に抑制し、投与 24 週後には 53.66~54.58%に抑制した。また、第 Ⅲ 相骨密度試験において、1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の推移を示したが、すべての時点において 1 mg 群の抑制がアレンドロネート群を上回った。

表 2.7.3.3.2-3.4.a 最終評価時における血清中オステオカルシンの変化

解析対象集団：PPS（第 Ⅲ 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)			検定 ¹⁾		
		例数	平均	標準偏差			
前期第 Ⅲ 相試験 (24w)	0.05	33	97.11	± 49.17			
	0.5	33	72.65	± 38.59	(-1 0 1)	p=0.0027	*
	1.5	34	67.94	± 37.20	(-2 1 1)	p=0.0017	*
後期第 Ⅲ 相試験 (36w)	0.5	94	55.26	± 24.39			
	1	87	48.59	± 14.48	(-3 -1 1 3)	p<0.0001	*
	1.5	90	47.97	± 17.14	(-3 1 1 1)	p<0.0001	*
	プラセボ	49	95.97	± 33.14	(-5 -1 3 3)	p<0.0001	*
第 Ⅲ 相骨密度試験 (48w)	1	121	47.42	± 11.97	t検定	p=0.2561	N.S.
	アレンドロネート	123	49.46	± 15.75			
第 Ⅲ 相骨折試験 (104w)	1	328	52.16	± 22.15	t検定	p<0.0001	*
	プラセボ	319	90.69	± 30.03			
第 Ⅲ 相骨折継続試験 (156w)	1	191	50.14	± 18.94			
	プラセボ → 1	184	50.20	± 19.09			

- 1) 前期第 Ⅲ 相試験：対比のt検定（片側検定）
 後期第 Ⅲ 相試験：対比のt検定（片側検定）
 第 Ⅲ 相骨密度試験：t検定（両側検定）
 第 Ⅲ 相骨折試験：t検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant
 両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.4.b 血清中オステオカルシンの変化の推移

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与 開始時	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終 評価時	
			(実測値)	(変化率：%)										
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数	33	29		29	26						33	
		平均値	6.55	122.10		103.75	87.78						97.11	
		標準偏差	3.00	40.64		35.18	34.21						49.17	
	0.5	例数	33	32		31	27						33	
		平均値	8.06	99.12		75.75	67.53						72.65	
		標準偏差	3.60	33.33		29.12	38.53						38.59	
1.5	例数	36	30	32	28	34								
	平均値	6.56	101.96	81.04	65.74	67.94								
	標準偏差	2.39	38.61	50.31	39.26	37.20								
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数	94	93		92	94	91					94	
		平均値	9.39	96.17		76.09	60.79	54.95					55.26	
		標準偏差	3.92	24.98		25.22	28.27	24.71					24.39	
	1	例数	88	87		87	85	85					87	
		平均値	8.69	98.65		66.97	53.66	48.28					48.59	
		標準偏差	3.17	20.14		16.20	17.67	14.43					14.48	
	1.5	例数	92	91		91	89	89					90	
		平均値	9.25	98.54		65.04	53.94	47.83					47.97	
		標準偏差	3.34	23.91		20.49	16.03	17.18					17.14	
	プラセボ	例数	49	49		49	49	48					49	
		平均値	9.16	99.54		100.36	95.29	96.21					95.97	
		標準偏差	3.00	22.58		33.64	27.87	33.45					33.14	
第 相骨密度試験 (48w)	1	例数	122	121	120	121	121	117	118				121	
		平均値	9.21	93.71	81.17	69.91	54.35	50.07	47.17				47.42	
		標準偏差	2.66	16.43	18.42	14.85	14.35	12.30	11.88				11.97	
	アルツドメート	例数	124	124	123	124	122	118	116				123	
		平均値	9.42	96.62	81.76	72.74	58.39	52.54	49.78				49.46	
		標準偏差	2.60	20.94	18.10	23.51	20.38	18.42	16.06				15.75	
第 相骨折試験 (104w)	1	例数	342				311		297	283	270		328	
		平均値	9.11				54.58		49.48	46.65	48.85		52.16	
		標準偏差	2.77				17.83		19.94	17.82	17.48		22.15	
	プラセボ	例数	331				304		294	282	264		319	
		平均値	9.18				85.29		83.76	85.03	90.29		90.69	
		標準偏差	3.14				25.41		27.23	27.02	28.77		30.03	
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数	193				193		193	192	193		191	
		平均値	9.26				54.30		49.65	46.30	49.19		50.39	50.14
		標準偏差	2.82				16.06		19.63	16.41	17.65		19.01	18.94
	プラセボ → 1	例数	186				183		185	184	185		184	
		平均値	9.17				84.68		82.79	85.21	90.24		50.03	50.20
		標準偏差	2.85				23.61		24.41	27.83	29.20		19.11	19.09

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-3.5 血清中 Ca

表 2.7.3.3.2-3.5.a に各試験の最終評価時における血清中 Ca の変化を示し , 表 2.7.3.3.2-3.5.b に血清中 Ca の変化の推移を示した .

血清中 Ca の推移において , 投与前を 100%とした場合 , プラセボ群は投与前から最終評価時までの期間において 99.35 ~ 101.76%を推移した . 一方 , 臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 ~ 8 週後に 97.85 ~ 97.97%まで低下させたが , その後経時的に回復し , 投与 24 週後以降はプラセボと同程度の 98.80 ~ 101.03%を推移した . また , 第 相骨密度試験において , 1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の推移を示したが , すべての時点において 1 mg 群ではアレンドロネート群を上回る低下を認めなかった .

表 2.7.3.3.2-3.5.a 最終評価時における血清中 Ca の変化

解析対象集団 : PPS (第 相骨折試験はFAS)

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率 : %)				検定 ¹⁾		
		例数	平均	標準偏差	標準偏差			
前期第 相試験 (24w)	0.05	33	97.97	±	4.81			
	0.5	33	97.14	±	5.03	(-1 0 1)	p=0.1222	N.S.
	1.5	34	96.56	±	4.93	(-2 1 1)	p=0.1439	N.S.
後期第 相試験 (36w)	0.5	94	99.38	±	4.56			
	1	88	99.58	±	4.00	(-3 -1 1 3)	p=0.0353	N.S.
	1.5	91	98.19	±	4.34	(-3 1 1 1)	p=0.1650	N.S.
	プラセボ	49	99.70	±	4.54	(-5 -1 3 3)	p=0.1066	N.S.
第 相骨密度試験 (48w)	1	122	98.87	±	4.18	t検定	p=0.2561	N.S.
	アレンドロネート	123	98.31	±	3.54			
第 相骨折試験 (104w)	1	328	100.47	±	4.59	t検定	p=0.0230	*
	プラセボ	320	101.31	±	4.77			
第 相骨折継続試験 (156w)	1	192	100.27	±	4.21	-		
	プラセボ → 1	185	100.06	±	4.56			

- 1) 前期第 相試験 : 対比のt検定 (片側検定)
 後期第 相試験 : 対比のt検定 (片側検定)
 第 相骨密度試験 : t検定 (両側検定)
 第 相骨折試験 : t検定 (両側検定)

片側検定 * : p<0.025 , N.S. : Not Significant

両側検定 * : p<0.05 , N.S. : Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.5.b 血清中 Ca の変化の推移

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与 開始時	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終 評価時	
			(実測値)											
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数	33	29		29	26	(変化率：%)					33	
		平均値	9.06	98.56		97.63	98.49						97.97	
	標準偏差	0.33	3.83	4.86		4.81	4.81						4.81	
	0.5	例数	33	32		31	27						33	
		平均値	9.06	97.83		98.62	97.28						97.14	
	標準偏差	0.48	4.38	5.33		5.55	5.03							
1.5	例数	36	30	32	29	34								
	平均値	9.09	97.92	96.91	96.91	96.56								
標準偏差	0.34	4.80	5.48	4.81	4.93									
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数	94	93		92	94	91					94	
		平均値	9.13	98.15		97.92	100.05	99.33					99.38	
	標準偏差	0.39	4.51	4.11		4.44	4.62	4.56						
	1	例数	88	88		88	86	86					88	
		平均値	9.11	97.97		97.96	99.50	99.54					99.58	
	標準偏差	0.29	3.94	4.43		4.44	4.04	4.00						
	1.5	例数	92	92		92	90	90					91	
		平均値	9.06	96.95		97.21	98.85	98.25					98.19	
	標準偏差	0.31	4.22	3.75		4.01	4.32	4.34						
	プラセボ	例数	49	49		49	49	48					49	
		平均値	9.10	99.87		99.35	99.53	99.63					99.70	
	標準偏差	0.40	3.73	4.51		4.14	4.56	4.54						
第 相骨密度試験 (48w)	1	例数	122	122	122	122	119	119					122	
		平均値	9.32	97.85	97.96	98.89	99.70	98.87					98.80	
		標準偏差	0.35	3.79	3.81	3.76	4.28	4.41					4.20	
	アレンドロネート	例数	124	123	123	124	122	118	116	123				
		平均値	9.32	97.71	97.19	97.92	99.25	98.66	98.38	98.31				
標準偏差	0.37	3.55	4.05	3.52	3.63	3.75	3.59	3.54						
第 相骨折試験 (104w)	1	例数	342				311		297	284	270		328	
		平均値	9.29				99.87		100.38	100.79	100.91		100.47	
		標準偏差	0.37				4.00		4.51	4.36	4.36		4.59	
	プラセボ	例数	331				305		295	283	265		320	
		平均値	9.25				100.47		101.37	101.40	101.55		101.31	
	標準偏差	0.40	4.51				4.45		4.60	4.81	4.77			
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数	193				193		193	193	187		192	
		平均値	9.27				99.98		100.63	100.93	101.03		100.27	
		標準偏差	0.36				4.05		4.29	4.38	4.11		4.25	
	プラセボ→1	例数	186				184		186	185	186		185	
		平均値	9.25				100.52		101.32	101.48	101.76		100.03	100.06
		標準偏差	0.40				4.48		4.45	4.34	4.65		4.62	4.56

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、
104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-3.6 血清中 Intact-PTH

表 2.7.3.3.2-3.6.a に各試験の最終評価時における血清中 Intact-PTH の変化を示し、表 2.7.3.3.2-3.6.b に血清中 Intact-PTH の変化の推移を示した。

血清中 Intact-PTH の推移において、投与前を 100%とした場合、プラセボ群は投与前から最終評価時までの期間において 97.95～124.17%を推移した。一方、臨床推奨用量の 1 mg 群は投与 4 週後に 145.44～152.16%まで上昇させたが、その後、経時的に回復し、投与 36 週後以降はプラセボと同程度の 105.45～125.94%を推移した。また、第 相骨密度試験において、1 mg 群は実対照薬のアレンドロネート群とほぼ同様の上昇及び回復の推移であった。

表 2.7.3.3.2-3.6.a 最終評価時における血清中 Intact-PTH の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時 (変化率：%)				検定 ¹⁾		
		例数	平均±標準偏差					
前期第 相試験 (24w)	0.05							
	0.5							
	1.5							
後期第 相試験 (36w)	0.5	94	132.09	±	54.90	(-3 -1 1 3) p=0.3234 N.S. (-3 1 1 1) p=0.2346 N.S. (-5 -1 3 3) p=0.3493 N.S.		
	1	88	125.94	±	44.30			
	1.5	91	130.14	±	44.33			
	プラセボ	49	124.17	±	34.49			
第 相骨密度試験 (48w)	1	122	114.02	±	33.72	t検定 p=0.4415 N.S.		
	アレンドロネート	123	117.50	±	36.77			
第 相骨折試験 (104w)	1	327	116.56	±	50.80	t検定 p=0.0089 *		
	プラセボ	320	107.63	±	33.95			
第 相骨折継続試験 (156w)	1	192	110.27	±	40.03	-		
	プラセボ → 1	185	117.07	±	40.96			

1) 後期第 相試験：対比のt検定（片側検定）

第 相骨密度試験：t検定（両側検定）

第 相骨折試験：t検定（両側検定）

片側検定 *：p<0.025，N.S.：Not Significant

両側検定 *：p<0.05，N.S.：Not Significant

表 2.7.3.3.2-3.6.b 血清中 Intact-PTH の変化の推移

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)		投与 開始時 (実測値)	4週後	8週後	12週後	24週後	36週後	48週後	72週後	104週後	156週後	最終 評価時
			(変化率：%)										
前期第 相試験 (24w)	0.05	例数 平均値 標準偏差											
	0.5	例数 平均値 標準偏差											
	1.5	例数 平均値 標準偏差											
後期第 相試験 (36w)	0.5	例数 平均値 標準偏差	94 30.57 11.08	93 131.68 57.07		92 131.19 39.74	94 126.70 45.92	91 132.58 54.86					94 132.09 54.90
	1	例数 平均値 標準偏差	88 30.78 11.87	88 152.16 49.68		88 143.57 52.87	86 134.47 45.00	86 124.30 39.28					88 125.94 44.30
	1.5	例数 平均値 標準偏差	92 31.76 11.75	92 147.55 59.82		92 139.73 52.94	90 129.34 45.81	90 130.27 44.56					91 130.14 44.33
	プラセボ	例数 平均値 標準偏差	49 29.82 9.32	49 116.16 31.40		49 113.50 28.32	49 116.49 31.70	48 124.07 34.85					49 124.17 34.49
	1	例数 平均値 標準偏差	122 40.95 14.31	122 145.44 43.40	122 138.09 41.26	122 131.96 35.74	122 127.90 36.45	119 121.70 33.48	119 114.03 33.98				122 114.02 33.72
	アレンドロネート	例数 平均値 標準偏差	124 42.82 14.60	124 140.10 40.25	123 135.49 41.28	124 133.35 42.12	122 131.47 37.25	118 119.08 33.74	116 116.25 37.14				123 117.50 36.77
	1	例数 平均値 標準偏差	342 41.29 14.55				311 105.47 36.46		297 107.77 39.16	284 112.03 51.58	269 115.45 38.15		327 116.56 50.80
第 相骨折試験 (104w)	プラセボ	例数 平均値 標準偏差	331 42.15 19.56				305 97.95 31.59		295 102.82 32.15	284 103.98 35.85	265 106.66 32.20		320 107.63 33.95
第 相骨折継続試験 ¹⁾ (156w)	1	例数 平均値 標準偏差	193 39.80 13.15				193 105.95 34.64		193 105.45 31.35	193 110.04 38.15	193 115.12 37.41	187 110.44 40.36	192 110.27 40.03
	アレンドロネート	例数 平均値 標準偏差	186 41.09 15.74				184 98.99 30.57		186 102.00 29.87	186 105.92 37.55	186 107.68 33.78	179 116.08 39.98	185 117.07 40.96

1) 第 相骨折継続試験のプラセボ→1mg群では、開始から104週まではプラセボが投与され、104週以後は本剤1mgが投与された。

2.7.3.3.2-4 腰椎骨密度と尿中総デオキシピリジノリン（骨吸収マーカー）の関係

後期第 Ⅲ 相試験，第 Ⅲ 相骨密度試験の 2 試験において，本剤の臨床推奨用量である 1 mg が投与された被験者について，投与 24 週後又は 36 週後の腰椎骨密度の変化率と投与開始前の尿中総デオキシピリジノリン及び投与 4 週後の尿中総デオキシピリジノリンの抑制率との関係について，表 2.7.3.3.2-4.a 及び表 2.7.3.3.2-4.b に示した．投与前の尿中総デオキシピリジノリンは椎体骨折の発生リスクが高いと予測されるカットオフ値²⁵⁾を基準として 2 カテゴリー（7.6，>7.6）に分類した．また，尿中総デオキシピリジノリンの抑制率のカテゴリーは各カテゴリーの症例数がほぼ均等となる 3 カテゴリー（-35%，-35～-50%，-50%）に分類した．

投与 24 週後の腰椎骨密度の増加は，投与 4 週後の尿中総デオキシピリジノリンの抑制率が大きいカテゴリーにおいてより大きくなったが，投与 36 週後の腰椎骨密度の増加率はどのカテゴリーにおいても大きな差はなかった．

表 2.7.3.3.2-4.a 投与開始前の尿中総デオキシピリジノリン値と，
投与 4 週後の尿中総デオキシピリジノリンの
抑制率別の投与 24 週後の BMD 変化率
（ミノドロネ酸水和物 1 mg 群 PPS）

投与開始前 尿中デオキシ ピリジノリン値	対象例数	投与4週後 尿中デオキシピリジ ノリン抑制率（%）	投与24週後 BMD変化率（%）
7.6	37	-35	103.52
	30	-50<～<-35	104.62
	15	-50	105.21
> 7.6	22	-35	103.83
	40	-50<～<-35	105.09
	59	-50	105.41

表 2.7.3.3.2-4.b 投与開始前の尿中デオキシピリジノリン値と，投
与 4 週後の尿中総デオキシピリジノリンの抑
制率別の投与 36 週後の BMD 変化率
（ミノドロネ酸水和物 1 mg 群 PPS）

投与開始前 尿中デオキシ ピリジノリン値	対象例数	投与4週後 尿中デオキシピリジ ノリン抑制率（%）	投与36週後 BMD変化率（%）
7.6	37	-35	105.40
	29	-50<～<-35	105.75
	16	-50	106.55
> 7.6	23	-35	105.40
	40	-50<～<-35	106.03
	60	-50	106.17

2.7.3.3.2-5 腰背部痛

表 2.7.3.3.2-5.a に PPS における各試験の最終評価時における腰背部痛の改善度を示した。腰背部痛の程度は「痛みなし」を「0」、「気になる程度」を「1」、「なんとか我慢できる」を「2」及び「我慢できない」を「3」とスコア化して評価を行い、腰背部痛の程度の投与開始前から最終評価時の差を改善度とした。

腰背部痛の改善度において後期第 相試験では本剤の用量反応性が認められたが、第 相骨折試験におけるプラセボ群と本剤群の腰背部痛の改善に有意差は認められなかった。また、第 相骨密度試験において本剤群とアレンドロネート群の腰背部痛の改善に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-5.a 腰背部痛の改善度

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	最終評価時						計	不明	検定 ¹⁾
		-2	-1	±0	+1	+2	+3			
前期第 相試験 (24w)	0.05		10 (33.3)	19 (63.3)	1 (3.3)			30	3	-
	0.5	1 (2.8)	10 (27.8)	25 (69.4)				36		
	1.5		12 (34.3)	23 (65.7)				35	1	
後期第 相試験 (36w)	0.5	4 (4.3)	27 (28.7)	54 (57.4)	8 (8.5)	1 (1.1)		94		JT検定 p=0.0074 *
	1	3 (3.4)	27 (30.7)	54 (61.4)	3 (3.4)	1 (1.1)		88		
	1.5	11 (12.0)	25 (27.2)	51 (55.4)	5 (5.4)			92		
	プラセボ	2 (4.1)	6 (12.2)	39 (79.6)	2 (4.1)			49		
第 相骨密度試験 (48w)	1	3 (2.5)	20 (16.4)	91 (74.6)	8 (6.6)			122		Wilcoxon順位和検定 p=0.7253 N.S.
	アレンドロネート	3 (2.4)	24 (19.4)	88 (71.0)	8 (6.5)	1 (0.8)		124		
第 相骨折試験 (104w)	1	20 (6.0)	75 (22.4)	198 (59.1)	39 (11.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	335	8	Wilcoxon順位和検定 p=0.8279 N.S.
	プラセボ	14 (4.4)	84 (26.3)	179 (56.1)	35 (11.0)	7 (2.2)		319	12	
第 相骨折継続試験 (156w)	1	14 (7.3)	60 (31.1)	100 (51.8)	18 (9.3)	1 (0.5)		193	1	-
	アレンドロネート	9 (4.9)	63 (34.1)	99 (53.5)	14 (7.6)			185	1	

1) 後期第 相試験：JT検定 (Jonckheere-Terpstra 傾向性検定) (片側検定)

第 相骨密度試験：Wilcoxon順位和検定 (両側検定)

第 相骨折試験：Wilcoxon順位和検定 (両側検定)

片側検定 *: p<0.025, N.S.: Not Significant

両側検定 *: p<0.05, N.S.: Not Significant

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討の項で示したように、本項においても第 相骨密度試験においてアレンドロネートの投与が禁忌の患者を考慮して設定した「食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者」、「30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者」の除外基準、並びに第 相骨折試験において骨折発生リスクの高い患者の選択を目的として設定した、「X 線上、第 4 胸椎（Th4）～第 4 腰椎（L4）に 1～5 個の骨折を有する患者」、「55 歳以上 81 歳未満」の選択基準を除いて、ほぼ同じ選択・除外基準で実施された後期第 相試験、第 相骨密度試験、第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の 4 試験の結果の比較検討を主とした。なお、探索的な前期第 相試験については、2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討と同様に、有効性解析対象例の全例を対象とし、主評価項目の主解析からは除外した男性（1.5 mg 群、1 例）を含めて集計を行った。

部分集団における有効性の結果の比較は、前期第 相試験、後期第 相試験及び第 相骨密度試験の 3 試験で主評価項目とし、脆弱性の累積椎体骨折発生率を主評価項目とした第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験においても評価を行った腰椎骨密度の結果を用いた。なお、脆弱性の累積椎体骨折発生率は、第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験以外の試験における骨折例が少なかったことから、部分集団における有効性の結果の比較に用いなかった。部分集団は人口統計学的特性及び内因性要因として年齢、体重、BMI、投与前骨密度、既存椎体骨折の有無、既存椎体骨折数、閉経時期、血中 25(OH)D（後期第 相試験では未測定）、合併症の有無、既往歴の有無、肝障害の有無、腎障害の有無、外因性要因として前治療の有無、制酸剤併用の有無について検討した。

2.7.3.3.3-1 人口統計学的特性及び内因性要因

2.7.3.3.3-1.1 年齢

表 2.7.3.3.3-1.1.a に年齢毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の 65 歳未満及び 65 歳～75 歳未満の年齢層における腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合、それぞれ 99.87～100.46%及び 99.77～100.63%であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の 65 歳未満及び 65 歳～75 歳未満の年齢層における腰椎骨密度はそれぞれ 106.02～110.97%及び 105.99～108.49%といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において年齢による差異はなかった。また、75 歳以上の年齢層における腰椎骨密度は、第 Ⅲ 相試験の結果から 104.30～112.10%であり、75 歳未満における骨密度増加効果と大きくは異ならなかった。

表 2.7.3.3.3-1.1.a 年齢毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	年齢 (歳)	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率(%)	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	～<65	0.05	19	101.99 ±3.38
		0.5	21	103.86 ±3.79
		1.5	18	103.66 ±3.38
	65～<75	0.05	4	99.75 ±6.37
		0.5	8	103.00 ±3.78
		1.5	9	107.00 ±5.36
	75～	0.05	0	
		0.5	0	
		1.5	0	
後期第 相試験	～<65	0.5	50	105.29 ±3.84
		1	47	106.02 ±3.19
		1.5	46	106.09 ±3.36
		プラセボ	24	100.46 ±4.46
	65～<75	0.5	40	106.20 ±5.24
		1	37	107.14 ±4.26
		1.5	45	105.77 ±3.73
		プラセボ	24	100.63 ±3.02
	75～	0.5	2	103.84 ±6.81
		1	2	102.32 ±0.72
		1.5	0	
		プラセボ	1	109.05
第 相骨密度試験	～<65	1	67	106.04 ±3.47
		アレンドロネート	52	106.61 ±3.30
	65～<75	1	51	105.99 ±3.82
		アレンドロネート	54	106.26 ±3.58
	75～	1	4	104.30 ±2.64
		アレンドロネート	16	105.76 ±2.85
第 相骨折試験	～<65	1	17	108.70 ±6.45
		プラセボ	11	99.87 ±2.82
	65～<75	1	39	107.79 ±4.71
		プラセボ	40	99.77 ±5.34
	75～	1	27	108.68 ±5.58
		プラセボ	23	100.72 ±4.85
第 相骨折継続試験	～<65	1	14	110.97 ±7.08
		プラセボ → 1	6	106.59 ±3.80
	65～<75	1	24	108.49 ±5.75
		プラセボ → 1	25	104.04 ±4.66
	75～	1	18	112.10 ±4.87
		プラセボ → 1	14	107.44 ±6.88

2.7.3.3.3-1.2 体重

表 2.7.3.3.3-1.2.a に体重毎の腰椎骨密度の変化を示した。いずれの試験においても体重が 40 kg 以上 60 kg 未満の被験者が 80%以上を占めた。40 kg 未満及び 60 kg 以上の被験者は 20%未満であり、これらの層では十分な検討はできなかったが、プラセボ群の各体重層における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、97.76～103.90%であり、各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群は 105.44～113.61%とプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において体重による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.2.a 体重毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	体重 (kg)	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（％）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	～<40	0.05	1	104.17
		0.5	3	104.02 ±4.46
		1.5	2	103.44 ±0.69
	40～<50	0.05	9	100.02 ±4.41
		0.5	14	103.85 ±3.69
		1.5	12	104.19 ±4.30
	50～<60	0.05	10	102.99 ±3.82
		0.5	11	103.57 ±3.98
		1.5	8	104.70 ±3.84
	60～	0.05	2	99.74 ±0.37
		0.5	0	
		1.5	2	111.98 ±7.90
	不明・欠測	0.05	1	103.05
		0.5	1	99.72
		1.5	3	103.36 ±1.43
後期第 相試験	～<40	0.5	4	106.32 ±5.81
		1	8	106.85 ±3.49
		1.5	3	106.34 ±6.60
		プラセボ	3	103.90 ±4.52
	40～<50	0.5	45	105.74 ±4.77
		1	39	106.58 ±3.60
		1.5	35	105.16 ±3.13
		プラセボ	24	100.60 ±3.45
	50～<60	0.5	38	104.94 ±3.68
		1	34	106.21 ±4.05
		1.5	45	106.45 ±3.60
		プラセボ	17	99.53 ±4.44
	60～	0.5	5	109.74 ±6.30
		1	5	105.83 ±3.78
		1.5	8	106.22 ±3.74
		プラセボ	5	103.47 ±2.01
第 相骨密度試験	～<40	1	4	105.44 ±4.95
		アレンドロネート	12	106.87 ±2.05
	40～<50	1	57	106.21 ±2.82
		アレンドロネート	56	106.27 ±3.64
	50～<60	1	55	105.77 ±4.10
第 相骨折試験	～<40	アレンドロネート	48	106.05 ±2.99
		1	6	105.75 ±4.99
	40～<50	アレンドロネート	6	108.18 ±5.38
		1	6	107.61 ±3.09
	50～<60	アレンドロネート	6	107.61 ±3.09
		1	6	97.76 ±4.45
	60～	アレンドロネート	36	108.59 ±5.12
		1	23	100.62 ±4.42
第 相骨折継続試験	～<40	アレンドロネート	34	107.05 ±5.13
		1	33	99.65 ±5.31
	40～<50	アレンドロネート	7	113.08 ±6.86
		1	12	101.37 ±4.54
	50～<60	アレンドロネート	12	101.37 ±4.54
		1	12	109.25 ±5.01
	60～	アレンドロネート	6	103.49 ±7.85
		1	6	103.49 ±7.85

2.7.3.3.3-1.3 BMI

表 2.7.3.3.3-1.3.a に BMI 毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の各層の BMI における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、96.85～101.98%であり、各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群は 103.82～113.25%とプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において BMI による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.3.a BMI 毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	BMI (kg/m ²)	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（％）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	～<18.5	0.05	1	90.42
		0.5	7	104.61 ±4.71
		1.5	4	106.05 ±3.03
	18.5～<25.0	0.05	17	101.76 ±3.03
		0.5	21	103.48 ±3.43
		1.5	17	103.64 ±3.89
	25.0～<30.0	0.05	4	103.35 ±4.39
		0.5	0	
		1.5	3	110.91 ±5.89
	30.0～	0.05	0	
		0.5	0	
		1.5	0	
	不明・欠測	0.05	1	103.05
		0.5	1	99.72
		1.5	3	103.36 ±1.43
後期第 相試験	～<18.5	0.5	10	103.67 ±3.73
		1	12	106.12 ±3.24
		1.5	10	105.97 ±4.08
		プラセボ	5	101.98 ±4.16
	18.5～<25.0	0.5	72	105.83 ±4.40
		1	66	106.79 ±3.76
		1.5	64	105.61 ±3.47
		プラセボ	37	100.43 ±3.87
	25.0～<30.0	0.5	9	104.92 ±3.99
		1	8	103.82 ±3.43
		1.5	17	107.11 ±3.40
		プラセボ	7	101.37 ±4.42
	30.0～	0.5	1	119.51
		1	0	
		1.5	0	
		プラセボ	0	
第 相骨密度試験	～<18.5	1	17	105.69 ±3.01
		アレト [®] ネット	15	107.03 ±2.25
	18.5～<25.0	1	94	105.90 ±3.64
		アレト [®] ネット	98	106.15 ±3.33
	25.0～<30.0	1	11	106.93 ±4.13
		アレト [®] ネット	9	107.28 ±4.98
第 相骨折試験	～<18.5	1	3	108.63 ±4.51
		プラセボ	3	97.10 ±3.48
	18.5～<25.0	1	61	108.29 ±5.18
		プラセボ	45	100.45 ±5.04
	25.0～<30.0	1	17	108.28 ±6.28
		プラセボ	24	100.02 ±4.05
	30.0～	1	2	106.98 ±7.24
		プラセボ	2	96.85 ±12.34
第 相骨折継続試験	～<18.5	1	2	113.25 ±0.97
		プラセボ → 1	3	103.96 ±6.03
	18.5～<25.0	1	42	109.88 ±6.15
		プラセボ → 1	28	105.28 ±5.89
	25.0～<30.0	1	11	110.98 ±6.08
		プラセボ → 1	12	106.99 ±4.12
	30.0～	1	1	113.00
		プラセボ → 1	2	100.55 ±6.44

2.7.3.3.3-1.4 投与前骨密度 (YAM に対する%)

表 2.7.3.3.3-1.4.a に投与前骨密度 (YAM に対する%) 毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の各層の投与前骨密度における腰椎骨密度は投与前を 100% とした場合、97.55 ~ 103.51% であり、各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群は 104.29 ~ 112.30% とプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において投与前骨密度 (YAM に対する%) による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.4.a 骨密度 (YAM に対する %) 毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団: PPS (第 相骨折試験はFAS)

試験	骨密度 (YAMに 対する %)	投与群 (mg/日)	最終評価時: 変化率 (%)	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	~ <55	0.05	1	102.72
		0.5	2	107.06 ±2.34
		1.5	3	109.31 ±9.12
	55 ~ <60	0.05	6	100.81 ±5.25
		0.5	6	105.07 ±4.67
		1.5	4	105.91 ±3.58
	60 ~ <65	0.05	5	102.63 ±4.04
		0.5	4	102.67 ±4.72
		1.5	3	106.21 ±2.96
	65 ~ <70	0.05	5	103.55 ±3.82
		0.5	9	103.45 ±2.32
		1.5	8	102.93 ±4.17
	70 ~	0.05	6	99.73 ±2.55
		0.5	8	102.35 ±4.04
		1.5	9	103.91 ±2.22
後期第 相試験	~ <55	0.5	10	109.85 ±5.55
		1	13	107.20 ±3.77
		1.5	6	105.43 ±4.66
		プラセボ	8	103.51 ±5.16
	55 ~ <60	0.5	19	105.17 ±4.38
		1	14	108.43 ±4.30
		1.5	19	106.15 ±3.64
		プラセボ	10	100.65 ±3.41
	60 ~ <65	0.5	22	105.88 ±4.93
		1	24	106.40 ±3.50
		1.5	30	106.48 ±3.63
		プラセボ	9	99.66 ±4.21
	65 ~ <70	0.5	32	104.78 ±3.75
		1	31	105.47 ±3.38
		1.5	26	105.08 ±3.50
		プラセボ	17	100.18 ±3.14
	70 ~	0.5	9	104.56 ±3.20
		1	4	104.29 ±3.43
		1.5	10	106.37 ±2.52
		プラセボ	5	100.15 ±4.15
第 相骨密度試験	~ <55	1	9	104.59 ±4.61
		アレント'ロネート	15	107.31 ±3.77
	55 ~ <60	1	15	105.32 ±3.24
		アレント'ロネート	15	107.44 ±3.24
	60 ~ <65	1	43	106.74 ±3.80
		アレント'ロネート	33	106.21 ±3.69
	65 ~ <70	1	50	105.87 ±3.39
		アレント'ロネート	52	105.77 ±2.89
	70 ~	1	5	104.66 ±1.78
		アレント'ロネート	7	106.81 ±4.23
第 相骨折試験	~ <55	1	14	108.71 ±5.03
		プラセボ	14	97.55 ±5.34
	55 ~ <60	1	11	108.31 ±4.68
		プラセボ	10	102.09 ±3.28
	60 ~ <65	1	14	109.21 ±5.97
		プラセボ	12	101.04 ±5.23
	65 ~ <70	1	18	108.96 ±5.18
		プラセボ	8	99.17 ±4.42
	70 ~	1	26	107.02 ±5.67
		プラセボ	30	100.44 ±4.79
第 相骨折継続試験	~ <55	1	9	112.30 ±4.25
		プラセボ → 1	7	105.66 ±9.00
	55 ~ <60	1	9	111.34 ±6.65
		プラセボ → 1	7	104.90 ±4.30
	60 ~ <65	1	11	108.93 ±7.04
		プラセボ → 1	7	107.47 ±5.47
	65 ~ <70	1	10	110.55 ±5.43
		プラセボ → 1	6	104.71 ±3.51
	70 ~	1	17	109.33 ±6.21
		プラセボ → 1	18	105.01 ±5.12

2.7.3.3.3-1.5 既存椎体骨折の有無

表 2.7.3.3.3-1.5.a に既存椎体骨折の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。後期第 Ⅲ 相試験におけるプラセボ群の既存椎体骨折有及び既存椎体骨折無の腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、それぞれ 101.13%及び 100.69%であった。後期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相骨密度試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の既存椎体骨折有及び既存椎体骨折無における腰椎骨密度はそれぞれ 105.79 ~ 106.45%及び 106.06 ~ 106.41%といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において既存椎体骨折の有無による大きな差異はなかった。なお、第 Ⅲ 相骨折試験及び第 Ⅳ 相骨折継続試験では既存椎体骨折のある患者を対象としたため、FAS 及び PPS に既存椎体骨折無の患者はなかった。第 Ⅲ 相骨折試験の既存椎体骨折有における本剤群及びプラセボ群の腰椎骨密度はそれぞれ 108.27%及び 100.08%であった。

表 2.7.3.3.3-1.5.a 既存椎体骨折の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	既存椎体骨折	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	18	102.37 ±3.30
		0.5	21	103.50 ±3.87
		1.5	17	104.34 ±3.82
	有	0.05	4	99.16 ±6.02
		0.5	6	104.85 ±3.74
		1.5	6	106.78 ±5.60
	不明・欠測	0.05	1	97.57
		0.5	2	101.25 ±1.09
		1.5	4	103.59 ±4.74
後期第 相試験	無	0.5	78	105.70 ±4.34
		1	74	106.41 ±3.55
		1.5	76	106.00 ±3.66
		プラセボ	45	100.69 ±4.01
	有	0.5	14	105.40 ±5.66
		1	12	106.45 ±4.89
		1.5	15	105.55 ±2.92
		プラセボ	4	101.13 ±3.11
第 相骨密度試験	無	1	78	106.06 ±3.41
		アルト [®] ロネート	84	106.60 ±3.22
	有	1	44	105.79 ±3.92
第 相骨折試験	無	1	0	
		プラセボ	0	
	有	1	83	108.27 ±5.34
		プラセボ	74	100.08 ±4.86
第 相骨折継続試験	無	1	0	
		プラセボ → 1	0	
	有	1	56	110.27 ±5.97
		プラセボ → 1	45	105.44 ±5.48

但し，表 2.7.3.3.3-1.5.b に示したとおり，既存椎体骨折有の投与 12 週後の腰椎骨密度は臨床推奨用量の 1 mg 群 103.44%，アレンドロネート群 102.52%であり，骨折のリスク因子の一つである既存椎体骨折を有する被験者^{13,14,26～28)}において，投与初期の骨密度増加効果が本剤群において高いことが伺われた。

表 2.7.3.3.3-1.5.b 既存椎体骨折の有無毎の腰椎骨密度の推移（第 Ⅲ 相骨密度試験）

解析対象集団：PPS

項目	時期	既存椎体骨折有				既存椎体骨折無			
		例数	1 mg群	例数	アレンドロネート群	例数	1 mg群	例数	アレンドロネート群
L ₂₋₄ BMD	12週後	44	103.44 ±3.78	38	102.52 ±3.40	77	103.17 ±3.17	86	103.74 ±4.09
	24週後	44	103.88 ±3.99	38	104.01 ±3.60	77	104.99 ±3.31	84	104.77 ±3.20
	36週後	43	105.46 ±3.55	36	104.59 ±3.33	77	105.50 ±2.89	82	105.38 ±2.74
	48週後	42	105.90 ±3.96	35	105.84 ±3.76	77	106.10 ±3.42	82	106.62 ±3.21
	最終評価時	44	105.79 ±3.92	38	105.78 ±3.62	78	106.06 ±3.41	84	106.60 ±3.22

2.7.3.3.3-1.6 既存椎体骨折数

表 2.7.3.3.3-1.6.a に既存椎体骨折数毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の既存椎体骨折数 1 個以下の層における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、100.69 ~ 101.27%であり、後期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相骨密度試験における臨床推奨用量の 1 mg 群は 105.54 ~ 107.47%とプラセボ群を上回った。また、第 Ⅲ 相骨折試験及び第 Ⅳ 相骨折継続試験においてプラセボ群の既存椎体骨折数が 2 個又は 3 個以上の層における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、98.49 ~ 99.45%であり、臨床推奨用量の 1 mg 群は 106.75 ~ 109.96%といずれもプラセボ群を上回った。また、臨床推奨用量の 1 mg 群の腰椎骨密度増加効果は既存椎体骨折数にかかわらず類似した結果であり、骨密度増加効果において既存椎体骨折数による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.6.a 既存椎体骨折数毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	既存椎体骨折の数	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（％）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	0	0.05	18	102.37 ±3.30
		0.5	21	103.50 ±3.87
		1.5	17	104.34 ±3.82
	1	0.05	2	97.30 ±9.72
		0.5	5	104.08 ±3.61
		1.5	5	107.39 ±6.04
	2	0.05	2	101.03 ±0.26
		0.5	1	108.71
		1.5	1	103.72
	3～	0.05	0	
		0.5	0	
		1.5	0	
	不明・欠測	0.05	1	97.57
		0.5	2	101.25 ±1.09
		1.5	4	103.59 ±4.74
後期第 相試験	0	0.5	78	105.70 ±4.34
		1	74	106.41 ±3.55
		1.5	76	106.00 ±3.66
		プラセボ	45	100.69 ±4.01
	1	0.5	12	106.03 ±5.90
		1	9	107.47 ±4.67
		1.5	13	106.09 ±2.63
		プラセボ	4	101.13 ±3.11
	2	0.5	1	100.92
		1	1	97.56
		1.5	2	101.99 ±2.60
		プラセボ	0	
	3～	0.5	1	102.24
		1	2	106.32 ±0.81
		1.5	0	
		プラセボ	0	
第 相骨密度試験	0	1 アレント・ロネート	78 84	106.06 ±3.41 106.60 ±3.22
		1 アレント・ロネート	36 29	105.54 ±3.96 105.73 ±3.51
	2	1 アレント・ロネート	5 5	107.99 ±4.30 106.14 ±3.87
	3～	1 アレント・ロネート	3 4	105.05 ±2.22 105.65 ±5.16
第 相骨折試験	0	1 プラセボ	0 0	
	1	1 プラセボ	47 36	109.10 ±5.48 101.27 ±4.55
	2	1 プラセボ	21 20	107.50 ±5.78 98.49 ±5.39
	3～	1 プラセボ	15 18	106.75 ±3.83 99.45 ±4.45
第 相骨折継続試験	0	1 プラセボ → 1	0 0	
	1	1 プラセボ → 1	36 21	110.48 ±6.45 105.80 ±4.67
	2	1 プラセボ → 1	12 12	109.96 ±6.33 103.51 ±6.15
	3～	1 プラセボ → 1	8 12	109.79 ±2.90 106.73 ±6.04

2.7.3.3.3-1.7 自然閉経時期または人工閉経（両側卵巣摘出）時期

表 2.7.3.3.3-1.7.a に閉経時期（自然閉経または人工閉経（両側卵巣摘出））毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の各層の閉経時期における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、99.58～103.36%であり、各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群は 104.91～113.13%とプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において閉経時期による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.7.a 閉経時期（自然閉経または人工閉経）毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	年数 (年)	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（％）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	～<10	0.05	7	100.82 ±3.12
		0.5	12	104.42 ±3.61
		1.5	10	104.05 ±3.38
	10～<20	0.05	10	102.11 ±2.94
		0.5	8	103.95 ±3.80
		1.5	8	106.31 ±3.12
	20～	0.05	3	99.79 ±8.15
		0.5	5	99.81 ±2.82
		1.5	6	103.42 ±7.41
	不明・欠測	0.05	3	103.55 ±4.87
		0.5	4	105.34 ±2.73
		1.5	3	105.79 ±1.84
後期第 相試験	～<10	0.5	17	104.45 ±3.06
		1	18	106.36 ±3.96
		1.5	19	105.60 ±2.91
		プラセボ	11	100.32 ±5.00
	10～<20	0.5	50	105.33 ±4.72
		1	40	106.76 ±3.42
		1.5	49	106.01 ±3.59
		プラセボ	26	99.94 ±3.05
	20～	0.5	19	107.73 ±5.02
		1	22	105.67 ±4.12
		1.5	16	105.85 ±4.16
		プラセボ	11	103.36 ±3.78
	不明・欠測	0.5	6	105.17 ±3.45
		1	6	107.03 ±4.10
		1.5	7	106.44 ±3.91
		プラセボ	1	96.34
第 相骨密度試験	～<10	1	29	104.91 ±2.98
		アレント・ロネート	21	105.47 ±2.79
	10～<20	1	56	106.76 ±3.98
		アレント・ロネート	55	107.17 ±3.17
	20～	1	28	105.23 ±3.11
		アレント・ロネート	44	105.51 ±3.34
	不明・欠測	1	9	106.71 ±3.30
		アレント・ロネート	2	110.92 ±7.74
第 相骨折試験	～<10	1	7	110.99 ±5.17
		プラセボ	5	101.75 ±3.15
	10～<20	1	32	108.70 ±5.82
		プラセボ	21	99.58 ±4.75
	20～	1	38	107.78 ±4.85
		プラセボ	40	100.23 ±5.32
	不明・欠測	1	6	105.87 ±5.56
		プラセボ	8	99.58 ±3.87
第 相骨折継続試験	～<10	1	6	113.13 ±7.25
		プラセボ → 1	3	107.29 ±3.09
	10～<20	1	22	109.48 ±6.72
		プラセボ → 1	14	106.30 ±4.62
	20～	1	26	110.21 ±5.12
		プラセボ → 1	26	104.99 ±6.14
	不明・欠測	1	2	111.17 ±5.36
		プラセボ → 1	2	102.43 ±6.08

2.7.3.3.3-1.8 投与前の血中 25(OH)D

表 2.7.3.3.3-1.8.a に投与前の血中 25(OH)D の各層における腰椎骨密度の変化を示した(後期第 Ⅲ 相試験では未測定)。第 Ⅲ 相骨折試験のプラセボ群の各層における腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合、99.67～100.45%であった。第 Ⅲ 相試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の各層における腰椎骨密度は 105.37～111.99%とプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において投与前の血中 25(OH)D による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.8.a 投与前の血中 25(OH)D 毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	25(OH)D	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	～<20	0.05	8	99.76 ±5.61
		0.5	10	103.18 ±5.03
		1.5	10	103.12 ±3.59
	20～<25	0.05	6	102.10 ±2.09
		0.5	5	102.88 ±3.09
		1.5	9	107.25 ±4.69
	25～<30	0.05	5	103.52 ±2.95
		0.5	4	105.48 ±2.50
		1.5	3	105.69 ±1.55
	30～	0.05	4	102.12 ±2.56
		0.5	8	104.20 ±3.34
		1.5	5	103.07 ±4.86
	不明・欠測	0.05	0	
		0.5	2	101.66 ±0.54
		1.5	0	
後期第 相試験	～<20	0.5	0	
		1	0	
		1.5	0	
		プラセボ	0	
	20～<25	0.5	0	
		1	0	
		1.5	0	
		プラセボ	0	
	25～<30	0.5	0	
		1	0	
		1.5	0	
		プラセボ	0	
	30～	0.5	0	
		1	0	
		1.5	0	
		プラセボ	0	
	不明・欠測	0.5	92	105.65 ±4.53
		1	86	106.42 ±3.73
		1.5	91	105.93 ±3.54
		プラセボ	49	100.72 ±3.92
第 相骨密度試験	～<20	1	25	105.61 ±3.21
		アレント' Dネット	23	105.59 ±3.58
	20～<25	1	30	105.37 ±3.63
		アレント' Dネット	34	106.53 ±3.38
	25～<30	1	40	106.25 ±3.53
		アレント' Dネット	33	106.72 ±3.14
	30～	1	27	106.54 ±4.00
		アレント' Dネット	30	106.02 ±3.40
	不明・欠測	1	0	
		アレント' Dネット	2	110.36 ±1.22
第 相骨折試験	～<20	1	15	107.87 ±5.33
		プラセボ	11	100.45 ±5.88
	20～<25	1	20	107.63 ±5.26
		プラセボ	11	99.67 ±4.24
	25～<30	1	21	108.68 ±5.52
		プラセボ	25	99.77 ±5.84
	30～	1	26	108.69 ±5.59
		プラセボ	27	100.38 ±3.78
	不明・欠測	1	1	107.11
		プラセボ	0	
第 相骨折継続試験	～<20	1	8	110.92 ±4.20
		プラセボ → 1	5	107.03 ±8.07
	20～<25	1	15	108.61 ±5.33
		プラセボ → 1	8	107.21 ±5.72
	25～<30	1	14	109.46 ±7.10
		プラセボ → 1	15	103.97 ±6.06
	30～	1	18	111.99 ±6.31
		プラセボ → 1	17	105.42 ±3.93
	不明・欠測	1	1	110.60
		プラセボ → 1	0	

2.7.3.3.3-1.9 合併症

表 2.7.3.3.3-1.9.a に合併症の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の合併症無及び合併症有の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合、それぞれ 100.96～103.55%及び 99.88%～100.64%であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の合併症無及び合併症有の腰椎骨密度はそれぞれ 106.45～111.84%及び 105.87～110.15%といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において合併症の有無による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.9.a 合併症の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	合併症	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	18	102.66 ±3.15
		0.5	21	104.30 ±3.58
		1.5	20	105.16 ±4.59
	有	0.05	5	97.78 ±4.53
		0.5	8	101.86 ±3.80
		1.5	7	103.67 ±3.63
後期第 相試験	無	0.5	17	105.93 ±5.07
		1	25	107.20 ±3.65
		1.5	24	105.78 ±4.23
		プラセボ	13	100.96 ±4.08
	有	0.5	75	105.59 ±4.43
		1	61	106.10 ±3.74
		1.5	67	105.98 ±3.29
		プラセボ	36	100.64 ±3.92
第 相骨密度試験	無	1	20	106.45 ±3.23
		アレト [®] ロネート	23	106.33 ±3.38
	有	1	102	105.87 ±3.66
		アレト [®] ロネート	99	106.34 ±3.37
第 相骨折試験	無	1	4	109.84 ±8.09
		プラセボ	4	103.55 ±3.27
	有	1	79	108.19 ±5.22
		プラセボ	70	99.88 ±4.88
第 相骨折継続試験	無	1	4	111.84 ±7.95
		プラセボ → 1	3	108.91 ±4.52
	有	1	52	110.15 ±5.87
		プラセボ → 1	42	105.19 ±5.50

2.7.3.3.3-1.10 既往歴

表 2.7.3.3.3-1.10.a に既往歴の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の既往歴無及び既往歴有の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合、それぞれ 100.07～101.38%及び 99.72～101.10%であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の既往歴無及び既往歴有の腰椎骨密度はそれぞれ 105.48～110.89%及び 106.13～110.02%といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において既往歴の有無による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.10.a 既往歴の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 Ⅲ 相骨折試験はFAS）

試験	既往歴	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 Ⅲ 相試験	無	0.05	14	102.07 ±3.42
		0.5	20	104.48 ±3.28
		1.5	19	105.66 ±4.47
	有	0.05	9	100.86 ±4.80
		0.5	9	101.72 ±4.19
		1.5	8	102.65 ±3.38
後期第 Ⅲ 相試験	無	0.5	23	106.22 ±4.94
		1	27	105.86 ±4.13
		1.5	32	106.04 ±3.36
		プラセボ	18	100.07 ±4.39
	有	0.5	69	105.47 ±4.40
		1	59	106.68 ±3.54
		1.5	59	105.87 ±3.66
		プラセボ	31	101.10 ±3.64
第 Ⅲ 相骨密度試験	無	1	31	105.48 ±2.82
		アレント・ロネート	30	105.99 ±2.85
	有	1	91	106.13 ±3.81
		アレント・ロネート	92	106.45 ±3.52
第 Ⅲ 相骨折試験	無	1	21	107.70 ±5.66
		プラセボ	16	101.38 ±5.02
	有	1	62	108.46 ±5.25
		プラセボ	58	99.72 ±4.79
第 Ⅲ 相骨折継続試験	無	1	16	110.89 ±6.20
		プラセボ → 1	6	106.12 ±3.63
	有	1	40	110.02 ±5.93
		プラセボ → 1	39	105.33 ±5.74

2.7.3.3.3-1.11 肝障害の有無

表 2.7.3.3.3-1.11.a に投与前の肝障害の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。なお、肝障害のグレードは平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に従って分類した。

肝障害有はいずれも肝障害の分類のグレード 1 の障害を有する患者であった。プラセボ群の肝障害無及び肝障害有における腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、それぞれ 99.88% ~ 100.47% 及び 100.92% ~ 102.94% であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の肝障害無及び肝障害有における腰椎骨密度はそれぞれ 106.02 ~ 109.68% 及び 104.40 ~ 113.80% といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において肝障害の有無による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-1.11.a 投与前の肝障害の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	肝障害 グレード	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	3	101.29 ±2.37
		0.5	10	103.63 ±3.38
		1.5	7	103.12 ±2.81
	グレード1	0.05	18	101.49 ±4.39
		0.5	16	103.75 ±4.30
		1.5	19	105.27 ±4.80
	不明・欠測	0.05	2	103.09 ±0.53
		0.5	3	102.91 ±2.20
		1.5	1	106.92
後期第 相試験	無	0.5	84	105.87 ±4.54
		1	82	106.52 ±3.68
		1.5	83	105.99 ±3.63
		プラセボ	44	100.47 ±3.58
	グレード1	0.5	8	103.33 ±3.89
		1	4	104.40 ±4.64
		1.5	8	105.33 ±2.40
		プラセボ	5	102.94 ±6.30
第 相骨密度試験	無	1 アルト・ロネート	108	106.02 ±3.70
			109	106.35 ±3.35
	グレード1	1 アルト・ロネート	14	105.56 ±2.68
			12	106.16 ±3.74
	不明・欠測	1 アルト・ロネート	0 1	107.40
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	71 60	107.86 ±5.21 99.88 ±4.87
	グレード1	1 プラセボ	12 14	110.70 ±5.66 100.92 ±4.88
第 相骨折継続試験	無	1 プラセボ → 1	48 39	109.68 ±5.42 105.55 ±5.52
	グレード1	1 プラセボ → 1	8 6	113.80 ±8.13 104.72 ±5.62

2.7.3.3.3-1.12 腎障害の有無

表 2.7.3.3.3-1.12.a に投与前の腎障害の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。なお、腎障害のグレードは平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に従って分類した。

本剤群における腎障害有は腎障害の分類のグレード 1, 2 の障害を有する患者が主であり、グレード 3 の被験者は全試験で合計 4 例（0.5 mg 群 2 例，1 mg 群 1 例，プラセボ→1 mg 群 1 例）であった。プラセボ群の腎障害無及び腎障害有（グレード 1～3）の腰椎骨密度は投与前を 100% とした場合，それぞれ 99.89～100.55% 及び 100.59～101.93% であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の腎障害無及び腎障害有（グレード 1～3）における腰椎骨密度はそれぞれ 105.98～110.03% 及び 105.92～111.06% といずれもプラセボ群を上回っており，骨密度増加効果において腎障害の有無による大きな差異はなかった。また，腎障害のグレードと腰椎骨密度の変化に関連性は伺われなかった。

表 2.7.3.3.3-1.12.a 投与前の腎障害の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）			
試験	腎障害 グレード	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（％）
			例数 平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	9 99.57 ±4.40
		0.5	16 104.11 ±4.30
		1.5	11 104.80 ±2.87
	グレード1	0.05	9 102.30 ±3.43
		0.5	8 103.70 ±3.33
		1.5	13 104.81 ±5.77
	グレード2	0.05	3 104.58 ±3.34
		0.5	1 99.72
		1.5	2 103.31 ±0.66
	グレード3	0.05	0
		0.5	1 101.24
		1.5	0
	グレード1～3	0.05	12 102.87 ±3.41
		0.5	10 103.06 ±3.26
		1.5	15 104.61 ±5.37
	不明・欠測	0.05	2 103.09 ±0.53
		0.5	3 102.91 ±2.20
		1.5	1 106.92
後期第 相試験	無	0.5	77 105.48 ±4.03
		1	72 106.50 ±3.45
		1.5	82 106.02 ±3.58
		プラセボ	43 100.55 ±4.11
	グレード1	0.5	5 103.58 ±5.53
		1	8 106.74 ±5.10
		1.5	6 103.86 ±2.59
		プラセボ	5 102.07 ±2.15
	グレード2	0.5	9 106.41 ±4.87
		1	6 104.97 ±5.31
		1.5	3 107.59 ±2.88
		プラセボ	1 101.21
	グレード3	0.5	1 122.77
		1	0
		1.5	0
		プラセボ	0
	グレード1～3	0.5	15 106.56 ±6.65
		1	14 105.98 ±5.07
		1.5	9 105.10 ±3.12
		プラセボ	6 101.93 ±1.96
第 相骨密度試験	無	1	97 105.98 ±3.59
		アレンドロネート	101 106.34 ±3.38
	グレード1	1	16 105.09 ±3.05
		アレンドロネート	12 106.83 ±4.04
	グレード2	1	8 106.38 ±3.25
		アレンドロネート	6 104.81 ±2.00
	グレード3	1	1 115.57
		アレンドロネート	2 107.68 ±0.65
第 相骨折試験	無	1	59 108.46 ±5.10
		プラセボ	54 99.89 ±5.12
	グレード1	1	14 108.68 ±6.45
		プラセボ	10 99.97 ±4.05
	グレード2	1	10 106.56 ±5.29
		プラセボ	9 101.69 ±4.35
	グレード3	1	0
		プラセボ	1 96.79
第 相骨折継続試験	無	1	24 107.79 ±5.97
		プラセボ	20 100.59 ±4.15
	グレード1	1	43 110.03 ±5.83
		プラセボ → 1	29 104.49 ±5.57
	グレード2	1	8 110.48 ±7.24
		プラセボ → 1	7 105.81 ±3.25
	グレード3	1	5 111.99 ±6.04
		プラセボ → 1	8 108.91 ±6.06
第 相骨折継続試験	無	1	0
		プラセボ → 1	1 102.62
	グレード1～3	1	13 111.06 ±6.58
		プラセボ → 1	16 107.16 ±5.02

2.7.3.3.3-2 外因性要因

2.7.3.3.3-2.1 前治療歴

表 2.7.3.3.3-2.1.a に前治療歴の有無毎の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の前治療歴無及び前治療歴有の腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、それぞれ 100.82%～101.65%及び 99.57%～100.08%であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の前治療歴無及び前治療歴有の腰椎骨密度はそれぞれ 105.74～111.30%及び 105.90～109.44%といずれもプラセボ群を上回っており、骨密度増加効果において前治療歴の有無による大きな差異はなかった。

表 2.7.3.3.3-2.1.a 前治療歴の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	前治療歴	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	18	101.08 ±4.06
		0.5	23	104.10 ±3.52
		1.5	18	104.05 ±4.16
	有	0.05	5	103.48 ±3.24
		0.5	6	101.78 ±4.33
		1.5	9	106.21 ±4.60
後期第 相試験	無	0.5	48	105.89 ±4.93
		1	35	107.18 ±3.87
		1.5	44	106.87 ±3.48
		プラセボ	20	101.65 ±4.22
	有	0.5	44	105.40 ±4.09
		1	51	105.90 ±3.57
		1.5	47	105.05 ±3.38
		プラセボ	29	100.08 ±3.64
第 相骨密度試験	無	1 アレント® ネット	80	105.74 ±3.40
			72	106.54 ±3.43
	有	1 アレント® ネット	42	106.39 ±3.93
			50	106.05 ±3.27
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	35	108.20 ±5.65
			30	100.82 ±4.08
	有	1 プラセボ	48	108.32 ±5.16
			44	99.57 ±5.31
第 相骨折継続試験	無	1 プラセボ → 1	25	111.30 ±6.61
			20	106.48 ±4.55
	有	1 プラセボ → 1	31	109.44 ±5.37
			25	104.60 ±6.09

2.7.3.3.3-2.2 制酸剤併用の有無

表 2.7.3.3.3-2.2.a に制酸剤併用の有無毎（第 相骨折試験においては腰椎骨密度が評価された症例における使用頻度）の腰椎骨密度の変化を示した。プラセボ群の制酸剤併用無及び制酸剤併用有の腰椎骨密度は投与前を 100%とした場合、それぞれ 100.22%～100.66%及び 99.47%～103.77%であった。各試験における臨床推奨用量の 1 mg 群の制酸剤併用無及び制酸剤併用有の腰椎骨密度は、それぞれ 105.94～110.26%及び 101.46～110.31%であった。後期第 相試験における制酸剤併用有の層において、1 mg 群 4 例、プラセボ群 1 例の少数例の比較であるが、プラセボ群の骨密度増加効果が 1 mg 群を上回っていた。しかし、第 相骨密度試験及び第 相骨折試験の制酸剤併用有の層において 1 mg の骨密度が 6%以上増加していることから、骨密度増加効果において制酸剤併用の有無による大きな差異はないと考えられた。

表 2.7.3.3.3-2.2.a 制酸剤併用の有無毎の腰椎骨密度の変化

解析対象集団：PPS（第 相骨折試験はFAS）

試験	制酸剤	投与群 (mg/日)	最終評価時： 変化率（%）	
			例数	平均±標準偏差
前期第 相試験	無	0.05	23	101.60 ±3.96
		0.5	29	103.62 ±3.74
		1.5	27	104.77 ±4.34
	有	0.05	0	
		0.5	0	
		1.5	0	
後期第 相試験	無	0.5	91	105.65 ±4.55
		1	82	106.66 ±3.59
		1.5	90	105.92 ±3.55
		プラセボ	48	100.66 ±3.94
	有	0.5	1	106.38
		1	4	101.46 ±3.48
		1.5	1	106.33
		プラセボ	1	103.77
第 相骨密度試験	無	1 アレント®ネート	114 112	105.94 ±3.62 106.27 ±3.31
	有	1 アレント®ネート	8 10	106.29 ±3.31 107.14 ±4.02
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	67 60	108.49 ±5.32 100.22 ±4.62
	有	1 プラセボ	16 14	107.33 ±5.46 99.47 ±5.94
第 相骨折継続試験	無	1 プラセボ → 1	46 36	110.26 ±5.90 105.39 ±5.30
	有	1 プラセボ → 1	10 9	110.31 ±6.60 105.64 ±6.49

2.7.3.3.3-3 まとめ

本項に示した人口統計学的特性，内因性及び外因性要因の部分集団において，いずれの層においても臨床推奨用量の 1 mg 群は最終評価時の腰椎骨密度の変化においてプラセボ群を上回る値を示した．一方，アレンドロネートとの比較においては，骨折のリスク因子の一つである既存椎体骨折^{13,14,26～28)}を有する患者集団において，投与後 24 週以降はほぼ同程度の腰椎骨密度変化率を示したが，投与 12 週後の腰椎骨密度の変化は本剤群がアレンドロネート群を上回った．

各部分集団における本剤 1 mg 群の最終評価時の腰椎骨密度の変化は大きく異なっておらず，おおむね一貫した成績が示され，本剤の骨密度増加効果に大きく影響する要因はないと考えられた．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4-1 用法・用量の設定の根拠

2.7.3.4-1.1 1 mg 1 日 1 回の設定根拠

前期第 相試験において、本剤 0.05 mg 群、0.5 mg 群及び 1.5 mg 群の 3 群間に有意な用量反応性が示された。また、腰椎骨密度の変化率及び骨吸収マーカーの抑制の程度から 0.05 mg は骨吸収抑制作用が十分でないと考えられ、本剤の有効用量域が 0.5 mg から 1.5 mg の用量幅に存在すると判断した（2.7.6-11 前期第 相試験[J201]）。

後期第 相試験において、本剤 0.5 mg、1 mg、1.5 mg 及びプラセボの 4 群を設定し、1 日 1 回 36 週間投与による有効性の検証及び用量反応性の検討を行った。その結果、主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）、プラセボ群 $100.72 \pm 3.92\%$ 、0.5 mg 群 $105.65 \pm 4.53\%$ 、1 mg 群 $106.42 \pm 3.73\%$ 及び 1.5 mg 群 $105.93 \pm 3.54\%$ であり、本剤群のいずれの用量においてもプラセボ群に対する優越性が検証された（Williams 検定、いずれも $p=0.0001$ ）。また、本剤 3 群間の用量反応パターンは腰椎骨密度の用量に対する増加が 1 mg 群で頭打ちになる中用量飽和型が選択された（対比の t 検定：対比（-2 1 1） $p=0.2045$ ）。副次評価項目である骨代謝マーカーの尿中総デオキシピリジノリンにおいて、0.5 mg 群は 1 mg 群及び 1.5 mg 群と比較して抑制作用が弱いことが伺われた。一方、安全性に関して、有害事象発現率はプラセボ群 86.8%（46/53 例）、0.5 mg 群 75.7%（78/103 例）、1 mg 群 77.1%（74/96 例）、1.5 mg 群 82.8%（82/99 例）、副作用発現率はプラセボ群 13.2%（7/53 例）、0.5 mg 群 23.3%（24/103 例）、1 mg 群 22.9%（22/96 例）、1.5 mg 群 27.3%（27/99 例）であり、有害事象発現率及び副作用発現率に用量反応性は認められなかったが、1.5 mg 群の副作用発現率は 0.5 mg 群及び 1 mg 群と比較してやや高値であった。また、本剤投与後の各測定ポイントにおける血中カルシウムについて、各試験実施施設の基準値の下限値未満であった症例の割合が 1.5 mg では他の本剤群と比較して多かった。以上の結果から 1 mg を臨床推奨用量と判断し、第 相試験に移行した（2.7.6-12 後期第 相試験[ONO-5920-01]）。

第 相骨密度試験では、本剤 1 mg の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を、アレンドロネート 5 mg を対照として 1 日 1 回 48 週間投与により検討した。その結果、主評価項目である最終評価時の腰椎骨密度は、投与前を 100%とした場合（平均±標準偏差）、本剤 1 mg 群 $105.96 \pm 3.59\%$ 、アレンドロネート群 $106.34 \pm 3.36\%$ であり、アレンドロネートに対する本剤の非劣性が検証された（t 検定： $p=0.0002$ 、非劣性マージン 2.0%）。また、副次評価項目である大腿骨近位部 total 骨密度、腰椎骨密度の変化の経時的推移においても、本剤とアレンドロネートは類似した結果を示した。一方、安全性に関して、有害事象発現率は本剤群 88.8%（119/134 例）、アレンドロネート群 84.4%（114/135 例）、副作用発現率は本剤群 20.9%（28/134 例）、アレンドロネート群 16.3%（22/135 例）であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また、ビスホスホネート系薬剤に共通してみられる胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率は、本剤群でそれぞれ 39.6%（53/134 例）、14.2%（19/134 例）、アレンドロネート群で 37.0%（50/135 例）、9.6%（13/135 例）であった。（2.7.6-13 第 相骨密度試験[ONO-5920-03]）。

脆弱性の椎体骨折発生率を主評価項目とした第 相骨折試験では本剤 1 mg の退行期骨粗鬆

症患者に対する有効性及び安全性を、プラセボを対照として 1 日 1 回 104 週間（2 年間）投与により検討した。その結果、2 年間での脆弱性の累積椎体骨折発生率は、本剤群 10.4%、プラセボ群 24.0%であり、プラセボに対する本剤 1 mg の優越性が検証された（Log-rank 検定： $p < 0.0001$ ）。一方、安全性に関して、有害事象発現率は本剤群 94.4%（334/354 例）、プラセボ群 95.6%（327/342 例）、副作用発現率は本剤群 16.1%（57/354 例）、プラセボ群 15.8%（54/342 例）であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また、胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率は、本剤群でそれぞれ 48.9%（173/354 例）、9.9%（35/354 例）、プラセボ群で 45.3%（155/342 例）、6.7%（23/342 例）であった。更に、本剤群及びプラセボ群で投与 48 週後以降に発現した有害事象及び副作用の発現例数、発現した事象の内容に大きな違いはなかった。（2.7.6-14 第 相骨折試験[ONO-5920-02]）。

第 相骨折継続試験は、第 相骨折試験に参加した被験者のうち、2 年間の投与を完了した被験者を対象として、本剤 1 mg を更に 1 日 1 回 52 週間（1 年間）継続投与し、3 年間投与による有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤群の 3 年間の脆弱性の累積椎体骨折発生率は 12.4%であった。また、1 年ごとの累積椎体骨折発生率は 1 年目 6.7%、2 年目 3.6%、3 年目 3.2%であり、骨折防止効果が 2 年目以降も減弱することなく、3 年間維持されることが確認された。一方、安全性に関して、長期投与に起因する副作用の増加や臨床的に問題となる新たな副作用の発現はなかった。（2.7.6-15 第 相骨折継続試験[ONO-5920-04]）

以上の成績から、本剤 1 mg 1 日 1 回投与による有効性が示され、安全性に関しても有害事象、副作用、胃腸障害の有害事象の発現率はプラセボと同程度であり、本剤 1 mg 1 日 1 回投与の忍容性は高いと考えられ、本剤の臨床推奨用法・用量を「1 mg 1 日 1 回投与」とした。

2.7.3.4-1.2 空腹時に経口投与の設定根拠

第 相試験において、食事の影響について検討した結果、食後 3 時間に本剤 4 mg を投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも空腹時投与の約 0.1 倍に低下した。また、食前 1 時間に投与した時のこれらのパラメータは空腹時投与のそれぞれ約 0.4 倍及び約 0.3 倍に低下した。更に、最終製剤（1 mg 錠）を用いて食事の影響を検討した結果、食前 30 分投与では空腹時投与と比較して血漿中未変化体の C_{max} は約 0.5 倍、 AUC_{0-t} は約 0.3 倍に低下した。これらの食事の影響による血漿中未変化体濃度の低下の原因の一つとして、食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成及び食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた（2.7.2.3.4.1 食事の影響[J104]、[AKi1]、[CL-030]）。

以上、本剤は絶食下での経口投与が最も吸収率が高い結果であったが、市販後に服用後の食事の影響を排除することは困難である。そこで、前期第 相試験以降の患者を対象とした試験では市販後に遵守可能な用法の設定を考慮し、本剤の服用時期として絶食下にもっとも近い「起床時（朝食前）」の服用を規定した。また、食事の影響を可能な限り排除することを目的として、「服用後少なくとも 30 分間（前期第 相試験及び後期第 相試験では 30 分間から 1 時間）は水以外の飲食物の摂取を避けること」を規定して実施した。その結果、本剤 1 mg の有効性及び安全性が確認された。

したがって、試験時の服用方法及び他のビスホスホネート系薬剤の用法を踏まえ、本剤の用法を「起床時に十分量（約 180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも 30 分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること」とした。

2.7.3.4-1.3 水（又はぬるま湯）とともに経口投与する根拠

前述した通り，本剤の食事による吸収率の低下の原因の一つとして，食事等に由来する消化管内の多価陽イオンとのキレート形成や，食事内容物への吸着による吸収率の低下が考えられた．そこで骨塩量減少例を対象とした前期第 Ⅲ 相試験では，服薬上の注意として牛乳等での服用を避けることを規定して実施した．また，退行期骨粗鬆症患者を対象とした後期第 Ⅲ 相試験，第 Ⅲ 相骨密度試験，第 Ⅲ 相骨折試験及び第 Ⅲ 相骨折継続試験では，カルシウム，マグネシウム等含有の可能性のあるミネラルウォーターの服用も避けることを規定して実施した．

なお，起床時に水を飲むと胃結腸反射がおり，腸管運動が活発化され，排便が促されるが，冷たい水等では腸が過敏に反応し下痢が誘発される場合もある．また，高齢者では，腎機能の低下と身体全体の水分量が少ないため，下痢が続くことで容易に脱水症状になりやすいともいわれている．そこで，冷たい水で服用された場合に下痢が誘発されることを懸念し，後期第 Ⅲ 相試験，第 Ⅲ 相骨折試験及び第 Ⅲ 相骨折継続試験では服薬上の注意として，冷たい水による服薬を回避できるように「水（又はぬるま湯）」と明記して実施した．

したがって，対象患者が主に高齢であることを考慮し，添付文書（案）においても，ぬるま湯での服薬が可能であることを明確にするため，本剤は「水（又はぬるま湯）とともに経口投与する．」とした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤の後期第 Ⅲ 相試験以降の 4 試験の投与期間はいずれも 6 カ月（24 週）を超えており，効果の持続及び耐薬性に関しては，これらの結果をもとに考察した．これら 4 試験の症例数と曝露期間を表 2.7.3.5.a に示した．これら 4 試験において本剤が 24 週を超えて投与された症例数は 923/995 例であった．また，104 週間の投与期間で実施した第 Ⅲ 相骨折試験において，48 週を超えて投与された症例数は 300 例，2 年間（104 週間）以上投与された症例が 47 例であった．さらに第 Ⅲ 相骨折継続試験において 3 年間（156 週間）以上投与された症例は 53 例であった．

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に示したが，本剤の投与により少なくとも投与 3 年間まで腰椎骨密度が持続的に増加することが確認された．また，骨吸収抑制作用を反映する骨吸収マーカーである尿中総デオキシピリジノリン及び尿中 NTX の抑制作用も本剤の投与により少なくとも投与 3 年間維持されることが確認された．

表 2.7.3.5.a 薬物曝露期間（投与量別）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与期間 (日)	後期第 Ⅲ 相試験				第 Ⅲ 相 骨密度試験		第 Ⅲ 相 骨折試験		第 Ⅲ 相 骨折継続試験 ¹⁾	
	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルナ・ロート	1	プラセボ	1	プラセボ→1
0<~ 7	1 (1.0)	1 (1.0)				1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)		
7<~ 28	2 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	3 (2.2)	9 (2.5)	4 (1.2)		
28<~ 56	3 (2.9)			1 (1.9)	4 (3.0)	1 (0.7)	10 (2.8)	4 (1.2)		
56<~ 84			1 (1.0)				6 (1.7)	7 (2.0)		3 (1.4)
84<~ 112		1 (1.0)			2 (1.5)		5 (1.4)	8 (2.3)		1 (0.5)
112<~ 140	2 (1.9)	1 (1.0)		1 (1.9)	1 (0.7)		1 (0.3)	2 (0.6)		2 (1.0)
140<~ 168	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (1.1)	3 (0.9)		2 (1.0)
168<~ 196						2 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.9)		
196<~ 224		1 (1.0)	2 (2.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	3 (0.8)	2 (0.6)		
224<~ 252	70 (68.0)	65 (67.7)	65 (65.7)	37 (69.8)		1 (0.7)	4 (1.1)	5 (1.5)		3 (1.4)
252<~ 280	24 (23.3)	24 (25.0)	29 (29.3)	12 (22.6)			1 (0.3)	4 (1.2)		4 (1.9)
280<~ 308							3 (0.8)	2 (0.6)		2 (1.0)
308<~ 336					97 (72.4)	96 (71.1)	4 (1.1)	1 (0.3)		
336<~ 504					26 (19.4)	26 (19.3)	13 (3.7)	15 (4.4)		192 (91.9)
504<~ 728							240 (67.8)	243 (71.1)		
728<~ 896							47 (13.3)	38 (11.1)	11 (5.0)	
896<~ 1092									155 (70.8)	
1092<~									53 (24.2)	
合計	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209

- 1) 「1mg群」は，第 Ⅲ 相骨折試験開始時からの投与期間を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」は，本剤1mgの投与期間のみを対象とする．
() 内は%を示す．

2.7.4 臨床的安全性の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.4.a に示した。

表 2.7.4.a 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナ - ゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナ - ゼ)
BUN	尿素窒素
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
CT	コンピューター断層撮影法
γ -GTP	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
ICU	集中治療部
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NCI CTC scale	National Cancer Institute - common toxicity criteria
NOS	他に特定されない<MedDRA 用語>
PT	基本語 <MedDRA 用語>
SOC	器官別大分類 <MedDRA 用語>
YAM	若年成人平均値

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

評価資料としたすべての臨床試験において、有害事象（自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動）及び一般臨床検査を安全性の評価項目とし、第Ⅰ相試験、臨床薬理試験及び前期第Ⅱ相試験ではバイタルサイン（血圧、脈拍数等）の評価も行った。骨粗鬆症患者を対象とした5試験の有害事象の集計及び一覧表の作成にあたり、症例報告書に記載された有害事象名をMedDRA ver8.1J（ICH 国際医薬用語集）をもとに、器官別（SOC）、基本語（PT）への読み替えを行った。

安全性は、個々の臨床試験とは別に、骨粗鬆症患者あるいは健常成人を対象とした2つの試験グループにまとめて評価した。

骨粗鬆症患者に対する本剤の安全性は、前期第Ⅱ相試験[J201]、後期第Ⅱ相試験[ONO-5920-01]、第Ⅲ相骨密度試験[ONO-5920-03]、第Ⅲ相骨折試験[ONO-5920-02]及び第Ⅲ相骨折継続試験[ONO-5920-04]の5試験から評価した。各試験の患者背景は2.7.3.3.1 試験対象集団で記述したように、いずれの試験もほぼ同様の選択・除外基準により実施したことから適切に揃えられており、また後期第Ⅱ相試験以降の4試験は原発性骨粗鬆症の診断基準（日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会による）に基づいて診断された患者集団であり、標準的な骨粗鬆症患者集団を反映した集団と考えている。したがって、これらの試験は本剤の骨粗鬆症患者に対する安全性を評価しうるものであると判断した。なお、本剤の安全性を評価するため、第Ⅲ相骨折継続試験のプラセボ→本剤群については、本剤投与期間中の有害事象のみを評価対象とした。

健常成人に対する本剤の安全性は、第Ⅰ相試験として実施した単回投与試験（予備的検討）[J101]、単回投与試験[J103]、食事の影響試験[J104]及び反復投与試験[J105]、臨床薬理試験として実施した胃酸度及び食事の影響試験[AKi1]、食事の影響試験[CL-030]、性差及び加齢の影響試験2試験（[AKi2]、[CL-029]：それぞれ6 mg 製剤及び1 mg 製剤を用いた試験）の8試験において評価した。

2.7.4.1.1-1 骨粗鬆症患者

骨粗鬆症患者を対象として安全性を評価した全 5 試験の試験デザインを表 2.7.4.1.1-1.a に、各試験における検査・観察時期及び項目を表 2.7.4.1.1-1.b に示した。

表 2.7.4.1.1-1.a 安全性評価試験一覧（骨粗鬆症患者）

試験の種類 [試験番号]	試験の種類	対象	安全性解析 対象例数	用法・用量	投与期間
前期第 相試験 [J201]	非盲検 非対照	骨塩量減少例	113	0.05 mg群：0.05 mg×1回/日 0.5 mg群：0.5 mg×1回/日 1.5 mg群：1.5 mg×1回/日	24週間
後期第 相試験 [ONO-5920-01]	二重盲検 プラセボ	退行期骨粗鬆症 患者	351	0.5 mg群：0.5 mg×1回/日 1 mg群：1 mg×1回/日 1.5 mg群：1.5 mg×1回/日 プラセボ群	36週間
第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	二重盲検 対照薬 比較	退行期骨粗鬆症 患者	269	1 mg群：1 mg×1回/日 アレンドロネート 5 mg群：5 mg×1回/日	48週間
第 相骨折試験 [ONO-5920-02]	二重盲検 対照薬 比較	退行期骨粗鬆症 患者	696	1 mg群：1 mg×1回/日 プラセボ群	104週間
第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04]	非盲検 非対照	退行期骨粗鬆症 患者	428	1 mg群：1 mg×1回/日 プラセボ→1 mg群：1 mg×1回/日	52週間 ¹⁾

1)：第 相骨折継続試験[ONO-5920-04]は第 相骨折試験[ONO-5920-02]で 2 年間の投与を完了した被験者を対象に実施した継続投与試験であり、第 相骨折継続試験[ONO-5920-02]の実薬群から本試験に移行した投与群では本剤が最大 3 年間投与され、プラセボ群から本試験に移行した投与群では本剤が最大 1 年間投与されることになる。

表 2.7.4.1.1-1.b 安全性評価 検査・観察時期及び項目一覧（骨粗鬆症患者）

試験の種類 [試験番号]	検査・観察時期			検査・観察項目	
	自覚症状・他覚所見	一般臨床検査	バイタルサイン	一般臨床検査	バイタルサイン
前期第 相試験 [J201]	投与前～投与終了時 (24週後又は中止時)	投与前4週間以内，投与後4週 ¹⁾ ，12週，終了時(24週後又は中止時)	投与前4週間以内，投与4，8，12，16，20週後，終了時(24週後又は中止時)	血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，	血圧，脈拍数
後期第 相試験 [ONO-5920-01]	投与前～投与終了時 (36週後又は中止時)	投与前2週間以内，投与後4週，12週，24週，終了時(36週又は中止時)		血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査	
第 相骨密度試験 [ONO-5920-03]	投与前～投与終了時 (48週後又は中止時)	投与前5～3週間以内，投与前2週間以内，投与後4，12，24，36週，終了時(48週又は中止時)		血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査	
第 相骨折試験 [ONO-5920-02]	投与前～投与終了時 (104週後又は中止時)	観察期開始時，投与前2週間以内，投与後4，12，24，36，48，60，72，84，96週，終了時(104週又は中止時)		血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査	
第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04]	投与前～投与終了時 (156週後又は中止時)	観察期開始時，投与前2週間以内，投与後4，12，24，36，48，60，72，84，96，104，108，116，128，140週，終了時(156週又は中止時)		血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査	

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，消失又は軽快するまで（臨床検査値については投与前値又は正常値に復するまで）追跡調査を行うこととした。

1) 血清中 Ca について投与後 4 週に低下傾向が認められた場合には投与後 8 週にも測定することとした。

2.7.4.1.1-2 健常成人

健常成人を対象として安全性評価を検討した全 8 試験の試験デザインを表 2.7.4.1.1-2.a に、各試験における検査・観察時期及び項目を表 2.7.4.1.1-2.b に示した。

表 2.7.4.1.1-2.a 安全性評価試験一覧（健常成人）

試験の種類 [試験番号]	試験の 種類	対象	安全性 解析対象 例数	用法・用量	投与期間
第 相試験 (予備的単回投与) [J101]	非対照 非盲検	健常成人男性	24	0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 8 mg 経口投与, 空腹下	単回投与
第 相試験 (単回投与) [J103]	非対照 非盲検	健常成人男性	18	4, 8, 12 mg 経口投与 空腹下	単回投与
第 相試験 (反復投与) [J105]	プラセボ 対照 二重盲検	健常成人男性	10	2 mg 経口投与 1日1回空腹下	7日間
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [AKi2]	非対照 非盲検	健常成人男女 (高齢及び 非高齢)	40	6 mg 経口投与 空腹下	単回投与
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [CL-029]	非対照 非盲検	健常成人男女 (高齢及び 非高齢)	40	1 mg 経口投与 空腹下	単回投与
第 相試験 (食事の影響) [J104]	非対照 非盲検	健常成人男性	12	4 mg 経口投与 空腹下, 食前1時間, 食後3時間	単回投与
臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1]	非対照 非盲検	健常成人男性	30	6 mg 経口投与 空腹下, 食前1時間, 胃液分泌抑制剤投与下	単回投与
臨床薬理試験 (食事の影響) [CL-030]	非対照 非盲検	健常成人男性	30	1 mg 経口投与 空腹下, 食前30分	単回投与

表 2.7.4.1.1-2.b 安全性評価 検査・観察時期及び項目一覧（健常成人）

試験の種類 [試験番号]	検査・観察時期		検査・観察項目	
	自覚症状・他覚所見	一般臨床検査・バイタルサイン	一般臨床検査	バイタルサイン
第 相試験 (予備的単回投与) [J101]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査：投与前～投与後2週間 血圧・脈拍数・体温：投与前～投与後2週間 心電図：投与前～投与後1週間	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
第 相試験 (単回投与) [J103]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査：投与前～投与後2週間 血圧・脈拍数・体温：投与前～投与後2週間 心電図：投与前～投与後1週間	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
第 相試験 (反復投与) [J105]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査：投与前～投与後2週間 血圧・脈拍数・体温：投与前～投与後2週間 心電図：投与前～投与後1週間	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [AKi2]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査（血液凝固検査を除く），バイタルサイン：投与前～投与後2週間 血液凝固検査：投与前～投与後1日	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
臨床薬理試験 (性差及び加齢の影響) [CL-029]	投与前～投与後2週間	投与前～投与後2週間	血液学的検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
第 相試験 (食事の影響) [J104]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査：投与前～投与後2週間 血圧・脈拍数・体温：投与前～投与後2週間 心電図：投与前～投与後24時間	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1]	投与前～投与後2週間	一般臨床検査（血液凝固検査を除く），バイタルサイン：投与前～投与後2週間 血液凝固検査：投与前～投与後1日	血液学的検査， 血液凝固検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図
臨床薬理試験 (食事の影響) [CL-030]	投与前～投与後2週間	投与前～投与後2週間	血液学的検査， 血液生化学検査，尿検査	血圧，脈拍数， 体温，心電図

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2-1 骨粗鬆症患者

各試験における投与期間ごとの症例数，平均投与期間，投与量別被験者数を表 2.7.4.1.2-1.a ~ 表 2.7.4.1.2-1.c に示した．また，表 2.7.4.1.2-1.c には投与量別の被験者数を示した．

表 2.7.4.1.2-1.a に示したように，後期第 相試験及び第 相骨密度試験の本剤群で中止・脱落がなかった症例は 90%以上であった．一方，第 相骨折試験の本剤群で中止・脱落がなかった症例は 77.4%であったが，プラセボ群の 77.2%と大きな差はなかった．なお，第 相骨折試験を完了した被験者を対象に実施した第 相骨折継続試験の 1 年間に於いて中止・脱落がなかった症例は本剤群 91.8%，プラセボ→本剤群 91.9%であり大きく異ならなかった．

また，表 2.7.4.1.2-1.b に示したように，各試験における治験薬の投与期間（日）（平均±標準偏差）は，前期第 相試験において 0.05 mg 群 158.4±41.1，0.5 mg 群 145.3±52.4，1.5 mg 群 164.2±35.3，後期第 相試験において 0.5 mg 群 236.2±54.4，1 mg 群 240.7±46.1，1.5 mg 群 247.4±32.1，プラセボ群 240.1±45.5，第 相骨密度試験において本剤群 315.8±71.2，アレンドロネート群 316.3±66.5，第 相骨折試験において本剤群 620.7±221.1，プラセボ群 629.5±207.0，第 相骨折継続試験において本剤群 1076.4±59.2，プラセボ→本剤群 350.8±51.6 であった．各試験における平均投与期間において 1 mg 群の良好な服薬コンプライアンスが示された．

表 2.7.4.1.2-1.a 投与期間ごとの症例数（第 相試験 / 第 相試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

時期	試験	前期第 相試験 ¹⁾			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ³⁾	
		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アレンドロネート	1	プラセボ	1	プラセボ→1
対象例数		36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209
薬物曝露期間 ²⁾ (日)	0 ~ 56 (0-8w)	2 (5.6)	5 (12.5)	1 (2.7)	6 (5.8)	3 (3.1)	1 (1.0)	2 (3.8)	6 (4.5)	5 (3.7)	20 (5.6)	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	56 < ~ 112 (8-16w)	2 (5.6)	3 (7.5)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	11 (3.1)	15 (4.4)	0 (0.0)	4 (1.9)
	112 < ~ 168 (16-24w)	14 (38.9)	10 (25.0)	9 (24.3)	3 (2.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (3.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.4)	5 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.9)
	168 < ~ 224 (24-36w)	18 (50.0)	22 (55.0)	25 (67.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	5 (3.7)	6 (1.7)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	224 < ~ 280 (36-40w)				94 (91.3)	89 (92.7)	94 (94.9)	49 (92.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	5 (1.4)	9 (2.6)	0 (0.0)	7 (3.3)
	280 < ~ 336 (40-48w)								97 (72.4)	96 (71.1)	7 (2.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
	336 < ~ 504 (48-72w)								26 (19.4)	26 (19.3)	13 (3.7)	15 (4.4)	0 (0.0)	192 (91.9)
	504 < ~ 728 (72-104w)										240 (67.8)	243 (71.1)	0 (0.0)	
	728 < ~ 896 (104-128w)										47 (13.3)	38 (11.1)	11 (5.0)	
	896 < ~ 1092 (128-156w)												155 (70.8)	
	1092 < ~ (156w-)												53 (24.2)	
中止・脱落 ³⁾	無	31 (86.1)	32 (80.0)	33 (89.2)	93 (90.3)	88 (91.7)	94 (94.9)	49 (92.5)	123 (91.8)	121 (89.6)	274 (77.2)	264 (77.2)	201 (91.8)	192 (91.9)
	有	5 (13.9)	8 (20.0)	4 (10.8)	10 (9.7)	8 (8.3)	5 (5.1)	4 (7.5)	11 (8.2)	14 (10.4)	80 (22.6)	78 (22.8)	18 (8.2)	17 (8.1)

- 1) 前期第 相試験における服薬不良例により解析から除外した2例を含む．
- 2) 後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験，第 相骨折継続試験では，投与開始日の翌日から服薬を開始しているため，薬物曝露期間は投与開始日を除いて計算する．
- 3) 「1mg群」は，第 相骨折試験開始時からの投与期間を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」は，本剤1mgの投与期間のみを対象とする．
() 内は%を示す．

表 2.7.4.1.2-1.b 平均投与期間（要約統計量）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 (試験期間)	投与群 (mg/日)	例数	平均±標準偏差 ¹⁾
前期第 相試験 (24w)	0.05	36	158.4 ± 41.1
	0.5	40	145.3 ± 52.4
	1.5	37	164.2 ± 35.3
後期第 相試験 (36w)	0.5	103	236.2 ± 54.4
	1	96	240.7 ± 46.1
	1.5	99	247.4 ± 32.1
	プラセボ	53	240.1 ± 45.5
第 相骨密度試験 (48w)	1	134	315.8 ± 71.2
	アレント® ネット	135	316.3 ± 66.5
第 相骨折試験 (104w)	1	354	620.7 ± 221.1
	プラセボ	342	629.5 ± 207.0
第 相骨折継続試験 ²⁾ (156w)	1	219	1076.4 ± 59.2
	プラセボ → 1	209	350.8 ± 51.6

- 1) 後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験，第 相骨折継続試験では，投与開始日の翌日から服薬を開始しているため，薬物曝露期間は投与開始日を除いて計算する．
- 2) 「1mg群」は，第 相骨折試験開始時からの投与期間を対象とする．また，「プラセボ → 1mg群」は，本剤1mgの投与期間のみを対象とする．

表 2.7.4.1.2-1.c 投与量別被験者数（骨粗鬆症患者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	投与期間	投与量(mg/日)				合計
		0.05	0.5	1	1.5	
前期第 相試験	24週間	36	40		37	113
後期第 相試験	36週間		103	96	99	298
第 相骨密度試験	48週間			134		134
第 相骨折試験	104週間			354		354
第 相骨折継続試験 ¹⁾	156週間			219		219
	52週間			209		209
合計 ^{1,2)}		36	143	793	136	1108

- 1) 「プラセボ → 1mg群」は，本剤1mgの投与のみを対象とし，1mg群として扱う．
- 2) 本剤1mgの合計について，第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く．

2.7.4.1.2-2 健常成人

健常成人を対象とした臨床試験における被験薬投与症例数を表 2.7.4.1.2-2.a に示した。

第 相試験 4 試験及び臨床薬理試験 4 試験のうち、単回投与のデザインで行われた試験 ([J101], [J103], [AKi2], [CL-029]) では、本剤 0.05 ~ 12 mg が計 122 例に投与された。単回投与での最大投与量は 12 mg で、6 例に投与された。

第 相反復投与試験 [J105] では、6 例に本剤 2 mg が 7 日間連続投与された。

食事の影響などを検討した 3 試験 ([J104], [AKi1], [CL-030]) では、それぞれ 2 週間の休薬期間において、同一被験者に異なる条件下で本剤を単回投与するデザインを採用した。第相食事の影響試験 [J104] では、12 例に本剤 4 mg が 2 用法で投与された (計 8 mg)。臨床薬理試験 (胃酸度及び食事の影響) [AKi1] では、28 例に本剤 6 mg が 3 用法 (計 18 mg)、治験途中で中止に至った 2 例については 2 用法 (計 12 mg) で投与された。臨床薬理試験 (食事の影響) [CL-030] では、28 例に本剤 1 mg が 2 用法 (計 2 mg)、治験途中で中止に至った 2 例については 1 用法 (計 1 mg) で投与された。

表 2.7.4.1.2-2.a 健常成人を対象とした試験における被験薬投与症例数

試験名 [試験番号]		投与 期間	ブラ セボ	ミノドロン酸水和物 (mg)										
				0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	4	6	8	12	合計
第 相 試 験	単回投与試験（予備的検討） [J101]	単回		3	3	3	3	3	3	3		3		24
	単回投与試験 [J103]	単回								6		6	6	18
	食事の影響試験 [J104]	単回 2 期 ¹⁾								12				12
	反復投与試験 [J105]	反復 (7 日)	4						6					10
	第 相試験小計		4	3	3	3	3	3	9	21		9	6	64
臨 床 薬 理 試 験	胃酸度及び食事の影響 [AKi1]	単回 3 期 ²⁾									30			30
	性差及び加齢の影響 [AKi2]	単回									40			40
	性差及び加齢の影響 [CL-029]	単回						40						40
	食事の影響 [CL-030]	単回 2 期 ³⁾						30						30
	臨床薬理試験小計							70			70			140
合計			4	3	3	3	3	73	9	21	70	9	6	204

1): 3 用法 (空腹下, 食前 1 時間, 食後 3 時間), 2 時期の不完備ブロックデザイン試験. 2 週間の休薬期間において単回経口投与.

2): 3 用法 (空腹下, 食前 1 時間, 胃液分泌抑制剤投与下), 3 時期のクロスオーバー試験. 2 週間の休薬期間において単回経口投与. 第 1 期投与の前に 2 例が有害事象のために中止となり, 3 用法で投与された例数が 28 例, 2 用法で投与された例数が 2 例となった.

3): 2 用法 (空腹下, 食前 30 分), 2 時期のクロスオーバー試験. 2 週間の休薬期間において単回経口投与. 第 1 期投与の前に 2 例が有害事象のために中止となり, 2 用法で投与された例数が 28 例, 1 用法で投与された例数が 2 例となった.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3-1 骨粗鬆症患者

骨粗鬆症患者の安全性解析対象集団 1429 例の背景因子の分布を表 2.7.4.1.3-1.a に示した。前期第 相試験，後期第 相試験及び第 相骨密度試験の各投与群の年齢の平均は 58.9～65.8 歳であったが，既存の椎体骨折を有する骨粗鬆症患者を対象とした第 相骨折試験の各投与群の年齢の平均は 71.4～71.8 歳であった。平均体重は 46.81～50.98 kg の範囲であった。また，投与開始前骨密度は YAM に対する％が平均 62.54～65.87％であった。また，第 相骨折継続試験は第 相骨折試験からの継続投与試験であり，その人口統計学的特性及びその他の特性はいずれも第 相骨折試験と大きく異ならなかった。なお，2.7.4.1.3-1.1 及び 2.7.4.1.3-1.2 においても，同様の理由により第 相骨折継続試験の集団は第 相骨折試験と大きく異ならなかったことより，それぞれ表 2.7.4.1.3-1.1.a 及び 2.7.4.1.3-1.2.a に提示するにとどめた。

表 2.7.4.1.3-1.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験		前期第 相試験			後期第 相試験			第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	1	1	1	1
対象例数		36 (100.0)	40 (100.0)	37 (100.0)	103 (100.0)	96 (100.0)	99 (100.0)	53 (100.0)	134 (100.0)	135 (100.0)	354 (100.0)	342 (100.0)	219 (100.0)
年齢 (歳)	～ 64	31 (86.1)	27 (67.5)	23 (62.2)	58 (56.3)	51 (53.1)	52 (52.5)	26 (49.1)	72 (53.7)	60 (44.4)	51 (14.4)	35 (10.2)	35 (16.0)
	65～74	5 (13.9)	13 (32.5)	14 (37.8)	43 (41.7)	43 (44.8)	47 (47.5)	26 (49.1)	58 (43.3)	59 (43.7)	167 (47.2)	186 (54.4)	103 (47.0)
	75～				2 (1.9)	2 (2.1)		1 (1.9)	4 (3.0)	16 (11.9)	136 (38.4)	121 (35.4)	81 (37.0)
	平均	58.9	61.0	61.1	63.5	63.5	63.1	63.8	63.9	65.8	71.4	71.8	71.1
	標準偏差	6.5	6.8	7.0	6.1	6.3	6.2	6.5	6.6	6.9	6.1	5.5	6.1
	最小値	41	45	46	51	48	48	43	50	50	55	56	55
	中央値	59.5	61.0	59.0	63.0	64.0	64.0	65.0	64.0	66.0	72.0	72.0	72.0
体重 (kg)	最大値	74	73	73	75	75	74	75	87	81	80	80	80
	～ <40	1 (3.0)	3 (8.3)	3 (8.8)	5 (4.9)	8 (8.3)	3 (3.0)	5 (9.4)	4 (3.0)	14 (10.4)	19 (5.4)	30 (8.8)	9 (4.1)
	40～<50	15 (45.5)	20 (55.6)	16 (47.1)	49 (47.6)	42 (43.8)	40 (40.4)	25 (47.2)	63 (47.0)	60 (44.4)	140 (39.5)	111 (32.5)	92 (42.0)
	50～<60	14 (42.4)	12 (33.3)	12 (35.3)	44 (42.7)	40 (41.7)	48 (48.5)	18 (34.0)	59 (44.0)	54 (40.0)	152 (42.9)	155 (45.3)	97 (44.3)
	60～	3 (9.1)	1 (2.8)	3 (8.8)	5 (4.9)	6 (6.3)	8 (8.1)	5 (9.4)	8 (6.0)	7 (5.2)	43 (12.1)	46 (13.5)	21 (9.6)
	不明・欠測	3	4	3									
	平均	50.86	46.81	48.54	49.24	49.11	50.98	48.72	49.95	48.86	50.90	50.78	50.79
BMI (kg/m ²)	標準偏差	7.44	6.31	6.91	5.89	6.87	7.16	7.03	6.41	6.94	7.71	7.82	7.15
	最小値	39.0	32.0	36.0	36.0	36.6	35.0	34.0	36.4	32.0	31.6	30.0	34.0
	中央値	50.00	46.00	49.00	49.70	49.00	51.00	48.50	49.95	48.90	50.50	51.00	50.40
	最大値	75.0	62.0	65.0	68.0	69.5	75.0	63.4	73.0	66.2	79.0	77.0	79.0
	～ <18.5	1 (3.0)	8 (22.2)	5 (14.7)	12 (11.7)	12 (12.5)	11 (11.1)	8 (15.1)	17 (12.7)	16 (11.9)	17 (4.8)	21 (6.1)	8 (3.7)
	18.5～<25.0	26 (78.8)	27 (75.0)	24 (70.6)	81 (78.6)	73 (76.0)	71 (71.7)	37 (69.8)	105 (78.4)	107 (79.3)	242 (68.4)	218 (63.7)	155 (70.8)
	25.0～<30.0	6 (18.2)	1 (2.8)	5 (14.7)	9 (8.7)	11 (11.5)	17 (17.2)	8 (15.1)	12 (9.0)	12 (8.9)	84 (23.7)	94 (27.5)	51 (23.3)
不明・欠測	30.0～				1 (1.0)						11 (3.1)	9 (2.6)	5 (2.3)
	不明・欠測	3	4	3									
	平均	22.08	20.49	21.22	21.88	21.75	22.25	21.57	21.60	21.54	23.34	23.48	23.29
	標準偏差	2.86	2.61	2.79	2.62	2.72	2.98	3.03	2.63	2.72	3.26	3.26	3.09
	最小値	17.0	14.8	14.2	15.9	15.1	16.2	14.6	15.0	14.4	13.8	16.1	16.9
	中央値	22.01	20.44	21.20	21.78	21.48	22.11	21.15	21.56	21.60	23.30	23.46	23.05
	最大値	28.6	29.1	27.4	30.2	28.7	29.3	28.7	29.4	28.1	36.8	36.7	36.8

1) 第 相骨折試験開始時

()内は％を示す。

表 2.7.4.1.3-1.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験		前期第 相試験			後期第 相試験			第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	1	1	1	1
対象例数		36 (100.0)	40 (100.0)	37 (100.0)	103 (100.0)	96 (100.0)	99 (100.0)	53 (100.0)	134 (100.0)	135 (100.0)	354 (100.0)	342 (100.0)	219 (100.0)
自然閉経 時期または 人工閉経 (両側卵巣 摘出) 時期 (年)	～<10	11 (34.4)	12 (34.3)	13 (40.6)	20 (20.6)	18 (20.7)	22 (24.2)	12 (23.1)	30 (24.2)	24 (18.2)	20 (6.1)	7 (2.3)	15 (7.2)
	10～<20	17 (53.1)	12 (34.3)	11 (34.4)	57 (58.8)	46 (52.9)	52 (57.1)	28 (53.8)	62 (50.0)	61 (46.2)	102 (31.3)	93 (30.3)	61 (29.3)
	20～	4 (12.5)	11 (31.4)	8 (25.0)	20 (20.6)	23 (26.4)	17 (18.7)	12 (23.1)	32 (25.8)	47 (35.6)	204 (62.6)	207 (67.4)	132 (63.5)
	不明・欠測	4	5	5	6	9	8	1	10	3	28	35	11
	平均	11.4	14.1	13.1	14.6	15.2	14.1	14.9	14.5	16.6	21.4	22.3	21.4
	標準偏差	6.7	8.7	7.3	6.5	7.1	6.4	6.8	7.0	7.4	7.2	6.8	7.5
	最小値	0	1	2	2	1	1	1	1	2	2	3	2
	中央値	11.5	13.0	13.5	14.0	14.0	14.0	15.5	14.0	17.0	22.0	23.0	22.0
	最大値	24	37	28	32	30	31	29	38	35	48	48	48
	最大値	24	37	28	32	30	31	29	38	35	48	48	48
合併症	無	25 (69.4)	27 (67.5)	27 (73.0)	19 (18.4)	28 (29.2)	25 (25.3)	14 (26.4)	23 (17.2)	26 (19.3)	12 (3.4)	10 (2.9)	10 (4.6)
	有	11 (30.6)	13 (32.5)	10 (27.0)	84 (81.6)	68 (70.8)	74 (74.7)	39 (73.6)	111 (82.8)	109 (80.7)	342 (96.6)	332 (97.1)	209 (95.4)
既往歴	無	23 (63.9)	25 (62.5)	25 (67.6)	25 (24.3)	28 (29.2)	34 (34.3)	19 (35.8)	31 (23.1)	35 (25.9)	68 (19.2)	74 (21.6)	50 (22.8)
	有	13 (36.1)	15 (37.5)	12 (32.4)	78 (75.7)	68 (70.8)	65 (65.7)	34 (64.2)	103 (76.9)	100 (74.1)	286 (80.8)	268 (78.4)	169 (77.2)
投与開始前 骨密度 (YAMに 対する%)	～<55	1 (3.6)	2 (6.1)	3 (10.3)	11 (10.8)	14 (14.6)	7 (7.1)	9 (17.0)	11 (8.3)	16 (11.9)	17 (16.8)	15 (16.7)	10 (14.5)
	55～<60	7 (25.0)	7 (21.2)	4 (13.8)	20 (19.6)	15 (15.6)	22 (22.2)	10 (18.9)	16 (12.0)	17 (12.6)	14 (13.9)	14 (15.6)	10 (14.5)
	60～<65	6 (21.4)	5 (15.2)	5 (17.2)	25 (24.5)	27 (28.1)	32 (32.3)	10 (18.9)	46 (34.6)	36 (26.7)	17 (16.8)	14 (15.6)	12 (17.4)
	65～<70	7 (25.0)	9 (27.3)	8 (27.6)	37 (36.3)	33 (34.4)	26 (26.3)	17 (32.1)	55 (41.4)	59 (43.7)	21 (20.8)	14 (15.6)	14 (20.3)
	70～	7 (25.0)	10 (30.3)	9 (31.0)	9 (8.8)	7 (7.3)	12 (12.1)	7 (13.2)	5 (3.8)	7 (5.2)	32 (31.7)	33 (36.7)	23 (33.3)
	不明・欠測	8	7	8	1				1		253	252	150
	平均	65.39	65.58	65.87	63.06	62.81	63.40	62.54	63.84	63.62	64.52	64.44	64.96
	標準偏差	6.62	7.85	8.32	5.87	6.00	5.99	8.34	5.33	6.34	9.33	9.76	9.54
	最小値	53.1	45.4	51.2	46.5	46.0	49.2	36.1	45.2	44.0	32.7	34.9	32.7
	最大値	80.0	79.8	79.0	75.2	74.1	78.9	79.4	78.3	76.2	79.9	79.5	79.9
既存椎体 骨折の有無	無	22 (75.9)	30 (83.3)	23 (79.3)	88 (85.4)	84 (87.5)	81 (81.8)	48 (90.6)	86 (64.2)	94 (69.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)
	有	7 (24.1)	6 (16.7)	6 (20.7)	15 (14.6)	12 (12.5)	18 (18.2)	5 (9.4)	48 (35.8)	41 (30.4)	352 (99.7)	341 (99.7)	218 (99.5)
	不明・欠測	7	4	8							1		
既存椎体 骨折の数	0	22 (75.9)	30 (83.3)	23 (79.3)	88 (85.4)	84 (87.5)	81 (81.8)	48 (90.6)	86 (64.2)	94 (69.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)
	1	5 (17.2)	5 (13.9)	5 (17.2)	12 (11.7)	9 (9.4)	14 (14.1)	4 (7.5)	38 (28.4)	32 (23.7)	163 (46.2)	151 (44.2)	106 (48.4)
	2	2 (6.9)	1 (2.8)	1 (3.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)		6 (4.5)	5 (3.7)	90 (25.5)	81 (23.7)	53 (24.2)
	3～				2 (1.9)	2 (2.1)		1 (1.9)	4 (3.0)	4 (3.0)	99 (28.0)	109 (31.9)	59 (26.9)
	不明・欠測	7	4	8							1		
	不明・欠測	7	4	8							1		
肝機能 障害	無し	6 (20.0)	12 (36.4)	12 (34.3)	93 (91.2)	89 (92.7)	89 (89.9)	47 (88.7)	119 (89.5)	118 (88.1)	317 (89.5)	298 (87.1)	198 (90.4)
	グレード1	24 (80.0)	21 (63.6)	23 (65.7)	9 (8.8)	6 (6.3)	10 (10.1)	6 (11.3)	14 (10.5)	15 (11.2)	37 (10.5)	44 (12.9)	21 (9.6)
	グレード2					1 (1.0)				1 (0.7)			
	不明・欠測	6	7	2	1				1	1			

1) 第 相骨折試験開始時

()内は%を示す。

表 2.7.4.1.3-1.a 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（その 3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルファート	1	プラセボ	1	アルファート
対象例数		36 (100.0)	40 (100.0)	37 (100.0)	103 (100.0)	96 (100.0)	99 (100.0)	53 (100.0)	134 (100.0)	135 (100.0)	354 (100.0)	342 (100.0)	219 (100.0)	209 (100.0)
腎機能 障害	無し	16 (53.3)	20 (60.6)	19 (54.3)	85 (83.3)	82 (85.4)	90 (90.9)	46 (86.8)	105 (78.9)	111 (82.8)	269 (76.0)	248 (72.5)	174 (79.5)	145 (69.4)
	グレード1	11 (36.7)	11 (33.3)	14 (40.0)	5 (4.9)	8 (8.3)	6 (6.1)	6 (11.3)	19 (14.3)	14 (10.4)	50 (14.1)	53 (15.5)	27 (12.3)	35 (16.7)
	グレード2	3 (10.0)	1 (3.0)	2 (5.7)	11 (10.8)	6 (6.3)	3 (3.0)	1 (1.9)	8 (6.0)	7 (5.2)	33 (9.3)	39 (11.4)	18 (8.2)	27 (12.9)
	グレード3		1 (3.0)		1 (1.0)				1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)		2 (1.0)
	不明・欠測	6	7	2	1				1	1				
投与前 25(OH)D	～<20	14 (38.9)	15 (40.5)	16 (43.2)					26 (19.5)	26 (19.5)	67 (19.0)	64 (18.7)	40 (18.3)	35 (16.7)
	20～<25	8 (22.2)	10 (27.0)	10 (27.0)					36 (27.1)	36 (27.1)	109 (30.9)	84 (24.6)	70 (32.1)	43 (20.6)
	25～<30	7 (19.4)	4 (10.8)	4 (10.8)					42 (31.6)	36 (27.1)	95 (26.9)	107 (31.3)	60 (27.5)	66 (31.6)
	30～	7 (19.4)	8 (21.6)	7 (18.9)					29 (21.8)	35 (26.3)	82 (23.2)	87 (25.4)	48 (22.0)	65 (31.1)
	不明・欠測		3		103	96	99	53	1	2	1		1	
	平均	22.6	22.4	22.1					25.3	25.1	24.9	25.4	25.0	26.1
前治療歴の 有無	標準偏差	7.5	8.0	6.8					6.5	6.0	6.0	6.2	6.1	6.0
	最小値	9	8	11					7	10	10	8	13	13
	中央値	22.0	21.0	20.0					25.0	25.0	25.0	25.0	24.0	26.0
	最大値	40	39	39					53	39	54	41	54	39
制酸剤の 有無	無	27 (75.0)	32 (80.0)	25 (67.6)	53 (51.5)	39 (40.6)	48 (48.5)	21 (39.6)	87 (64.9)	80 (59.3)	136 (38.4)	131 (38.3)	86 (39.3)	85 (40.7)
	有	9 (25.0)	8 (20.0)	12 (32.4)	50 (48.5)	57 (59.4)	51 (51.5)	32 (60.4)	47 (35.1)	55 (40.7)	218 (61.6)	211 (61.7)	133 (60.7)	124 (59.3)
胃液分泌 抑制剤の 有無	無	36 (100.0)	40 (100.0)	37 (100.0)	102 (99.0)	91 (94.8)	96 (97.0)	52 (98.1)	125 (93.3)	124 (91.9)	285 (80.5)	283 (82.7)	173 (79.0)	174 (83.3)
	有				1 (1.0)	5 (5.2)	3 (3.0)	1 (1.9)	9 (6.7)	11 (8.1)	69 (19.5)	59 (17.3)	46 (21.0)	35 (16.7)
胃液分泌 抑制剤の 有無	無	34 (94.4)	40 (100.0)	37 (100.0)	89 (86.4)	88 (91.7)	93 (93.9)	48 (90.6)	122 (91.0)	121 (89.6)	252 (71.2)	243 (71.1)	149 (68.0)	141 (67.5)
	有	2 (5.6)			14 (13.6)	8 (8.3)	6 (6.1)	5 (9.4)	12 (9.0)	14 (10.4)	102 (28.8)	99 (28.9)	70 (32.0)	68 (32.5)

1) 第 相骨折試験開始時

()内は%を示す。

2.7.4.1.3-1.1 合併症

表 2.7.4.1.3-1.1.a に各試験における胃腸疾患，腎疾患，心疾患，肝疾患を合併する症例数の一覧を示した．各試験における合併症の有無の割合及び各疾患の有無の割合は，試験内でほぼ一定であった．なお，第 相骨折試験の合併症有の患者の割合及び胃腸障害の合併有の患者の割合が他の試験と比較して高率であったが，対象となった患者の平均年齢が高いことに起因すると推察した．

表 2.7.4.1.3-1.1.a 合併症

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルツドメド	1	プラセボ	1	アルツドメド
対象例数	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209
合併症	無	25 (69.4)	27 (67.5)	27 (73.0)	19 (18.4)	28 (29.2)	25 (25.3)	14 (26.4)	23 (17.2)	26 (19.3)	12 (3.4)	10 (2.9)	7 (3.3)
	有	11 (30.6)	13 (32.5)	10 (27.0)	84 (81.6)	68 (70.8)	74 (74.7)	39 (73.6)	111 (82.8)	109 (80.7)	342 (96.6)	332 (97.1)	209 (95.4)
	胃腸障害	2 (5.6)	2 (5.0)	1 (2.7)	15 (14.6)	23 (24.0)	14 (14.1)	9 (17.0)	28 (20.9)	34 (25.2)	116 (32.8)	121 (35.4)	63 (28.8)
	腎疾患	1 (2.8)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.4)	10 (2.9)	3 (1.4)
	心疾患	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	8 (7.8)	13 (13.5)	6 (6.1)	1 (1.9)	3 (2.2)	9 (6.7)	53 (15.0)	37 (10.8)	31 (14.2)
	肝障害	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (11.7)	15 (15.6)	5 (5.1)	7 (13.2)	8 (6.0)	11 (8.1)	24 (6.8)	23 (6.7)	14 (6.4)

1) 第 相骨折試験開始時点からとする．
() 内は%を示す．

2.7.4.1.3-1.2 併用薬

表 2.7.4.1.3-1.2.a に安全性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用状況を示した．非ステロイド性消炎鎮痛剤は本剤の主排泄経路である腎排泄を遅延させることが報告されている²⁹⁾ことから，安全性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤に加えた．

各試験における各種併用薬の併用率は試験内でほぼ一定であった．なお，第 Ⅲ相骨折試験の併用薬有の患者の割合が他の試験と比較して高率であったが，合併症有の患者の割合が他の試験と比較して高率であることに起因すると推察した．

表 2.7.4.1.3-1.2.a 併用薬

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 Ⅲ相試験			後期第 Ⅲ相試験				第 Ⅲ相 骨密度試験		第 Ⅲ相 骨折試験		第 Ⅲ相 骨折継続試験 ²⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルツディス ¹⁾	1	プラセボ	1	アルツディス ¹⁾
対象例数	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209
併用薬	無	27 (75.0)	22 (55.0)	30 (81.1)	19 (18.4)	20 (20.8)	15 (15.2)	13 (24.5)	14 (10.4)	12 (8.9)	5 (1.4)	4 (1.2)	2 (0.9)
	有	9 (25.0)	18 (45.0)	7 (18.9)	84 (81.6)	76 (79.2)	84 (84.8)	40 (75.5)	120 (89.6)	123 (91.1)	349 (98.6)	338 (98.8)	217 (99.1)
	骨粗鬆症薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.7)	6 (1.8)	4 (1.8)
	非ステロイド消炎薬	1 (2.8)	5 (12.5)	4 (10.8)	44 (42.7)	46 (47.9)	52 (52.5)	19 (35.8)	77 (57.5)	85 (63.0)	302 (85.3)	300 (87.7)	203 (92.7)
	投与経路が経口，注射， 坐剤の薬剤 ¹⁾	1 (2.8)	3 (7.5)	3 (8.1)	29 (28.2)	30 (31.3)	29 (29.3)	12 (22.6)	48 (35.8)	58 (43.0)	224 (63.3)	219 (64.0)	167 (76.3)
	消化器用薬	5 (13.9)	5 (12.5)	3 (8.1)	50 (48.5)	38 (39.6)	45 (45.5)	18 (34.0)	65 (48.5)	75 (55.6)	272 (76.8)	255 (74.6)	184 (84.0)
	筋弛緩薬	1 (2.8)	1 (2.5)	0 (0.0)	7 (6.8)	7 (7.3)	5 (5.1)	1 (1.9)	11 (8.2)	8 (5.9)	62 (17.5)	60 (17.5)	50 (22.8)
	胃液分泌抑制薬	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (13.6)	8 (8.3)	6 (6.1)	5 (9.4)	12 (9.0)	14 (10.4)	102 (28.8)	99 (28.9)	70 (32.0)

1) 胃腸障害を引き起こす可能性がある，または腎排泄に影響する薬剤

(ただし，アルツディス¹⁾，ノイロトロピン，スベニールは除く)

2) 第 Ⅲ相骨折試験開始時点とする．

() 内は%を示す．

2.7.4.1.3-2 健常成人

健常成人を対象とした試験における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-2.a に示した。

表 2.7.4.1.3-2.a 健常成人を対象とした試験における被験者の人口統計学的特性

試験名 [試験番号]			性別	症例数	年齢（ 歳 ）	体重（ kg ）
第 相 試 験	単回投与試験（予備的検討）[J101]		男	24	20 ～ 24	52.0 ～ 71.5
	単回投与試験 [J103]		男	18	20 ～ 25	52.0 ～ 74.0
	食事の影響試験 [J104]		男	12	20 ～ 24	51.0 ～ 76.0
	反復投与試験 [J105]		男	10	21 ～ 26	50.0 ～ 77.0
臨 床 薬 理 試 験	胃酸度及び食事の影響 [AKi1]		男	30	20 ～ 27	51.0 ～ 78.4
	性差及び加齢の影響 [AKi2]	非高齢男性	男	10	20 ～ 39	48.8 ～ 74.5
		非高齢女性	女	10	20 ～ 34	41.5 ～ 63.7
		高齢男性	男	10	65 ～ 76	47.8 ～ 74.5
		高齢女性	女	10	65 ～ 78	45.8 ～ 63.9
	性差及び加齢の影響 [CL-029]	非高齢男性	男	10	22 ～ 29	54.9 ～ 75.2
		非高齢女性	女	10	20 ～ 31	42.9 ～ 60.7
		高齢男性	男	10	65 ～ 79	49.1 ～ 69.0
		高齢女性	女	10	65 ～ 72	41.0 ～ 61.4
	食事の影響 [CL-030]		男	30	20 ～ 33	50.0 ～ 79.7

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1-1 骨粗鬆症患者

2.7.4.2.1-1.1 骨粗鬆症患者を対象とした全5試験の有害事象及び副作用の簡潔な要約

骨粗鬆症患者を対象とした前期第 相試験，後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験の全5試験の有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見）の要約と臨床検査値異常変動の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1-1.1.a 及び表 2.7.4.2.1-1.1.b に示した．骨粗鬆症患者を対象とした全5試験において安全性評価採用症例 1108 例中 855 例（77.2%）に有害事象（自覚症状・他覚所見）が認められた．有害事象（自覚症状・他覚所見）の発現例数は本剤群 0.05 mg，0.5 mg，1 mg，1.5 mg 及びアレンドロネート群，プラセボ群でそれぞれ 36 例中 10 例（27.8%），143 例中 82 例（57.3%），793 例中 681 例（85.9%），136 例中 82 例（60.3%）及び 135 例中 110 例（81.5%），395 例中 366 例（92.7%）であった．また，副作用の発現例数は本剤群 0.05 mg，0.5 mg，1 mg，1.5 mg 及びアレンドロネート群，プラセボ群でそれぞれ 36 例中 7 例（19.4%），143 例中 24 例（16.8%），793 例中 91 例（11.5%），136 例中 21 例（15.4%）及び 135 例中 20 例（14.8%），395 例中 44 例（11.1%）であった．臨床推奨用量である 1 mg 群の有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見）の発現率はいずれもアレンドロネート群，プラセボ群と同程度であった．

死亡例は後期第 相試験において 1.5 mg 群にくも膜下出血による死亡が 1 例あったが，既存の脳動脈瘤の破裂が原因であり，本剤の投与後 20 週以上経過しても有害事象が認められていなかったことから，治験薬との因果関係は否定された．また，第 相骨折試験において死亡例が本剤群 3 例（循環器障害（疑い），急性心筋梗塞，心筋梗塞各 1 例）及びプラセボ群 1 例（脳出血）に認められ，このうち因果関係の否定できない死亡例は循環器障害（疑い）の 1 例であった．循環器障害（疑い）の 1 例については，投与期間中に他の循環器障害を疑わせる有害事象の発現がないことから，偶発的に発現したもので本剤との関連は極めて低いと考えられるが，死因が特定できないため断定できず，因果関係は「関連ないともいえない」と判断された．心筋梗塞による死亡は，高齢による突然発症と考えられ，本剤との因果関係は否定された．急性心筋梗塞による死亡は，突発的な発症と考えられ，本剤との因果関係は否定された．脳出血による死亡は，本剤にこれまで異常な昇圧をもたらすような循環器系副作用や，易出血性をもたらすような凝固線溶系の副作用がみられていないことを考慮すると，被験者の死亡，それに結びついたくも膜下出血に本剤が関与した可能性は極めて低く，入浴早期の偶発的血圧上昇が直接の原因と考えられ，本剤との因果関係は否定された．第 相骨折継続試験において死亡例がプラセボ→本剤群 2 例（右腎盂腫瘍 / 肝転移 / 肺転移 / リンパ節転移，交通事故による死亡 各 1 例）に認められた．右腎盂腫瘍 / 肝転移 / 肺転移 / リンパ節転移の 1 例については，腫瘍の大きさ，転移の範囲等の所見から推察される罹病期間と治験薬の投与期間から，治験薬との因果関係は否定された．交通事故による死亡例は治験期間を通じて眩暈や精神障害などの有害事象は認められておらず，また，合併症として白内障及び脳動脈硬化症があったが，歩行などの

日常生活に支障をきたす程度ではなかったことから、偶発的な事故と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。(2.7.4.2.1.2 死亡)

死亡例を除く重篤な有害事象(自覚症状・他覚所見)は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート群, プラセボ群でそれぞれ 36 例中 0 例(0%), 143 例中 2 例(1.4%), 793 例中 90 例(11.3%), 136 例中 4 例(2.9%)及び 135 例中 3 例(2.2%), 395 例中 64 例(16.2%)あり, このうち治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は, 本剤群 1 mg で急性腎不全, 汎血球減少症, 心不全及び血栓性静脈炎(深部性)の各 1 例, アレンドロネート群で黄斑円孔の 1 例, プラセボ群で左眼白内障悪化の 1 例であった(2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象)。

有害事象(自覚症状・他覚所見)による投与中止例数(有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む)は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート群, プラセボ群でそれぞれ 36 例中 4 例(11.1%), 143 例中 10 例(7.0%), 793 例中 95 例(12.0%), 136 例中 5 例(3.7%)及び 135 例中 6 例(4.4%), 395 例中 48 例(12.2%)であった。このうち, 副作用による投与中止例数は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート群, プラセボ群でそれぞれ 36 例中 4 例(11.1%), 143 例中 10 例(7.0%), 793 例中 30 例(3.8%), 136 例中 3 例(2.2%)及び 135 例中 4 例(3.0%), 395 例中 14 例(3.5%)であった。有害事象及び副作用(自覚症状・他覚所見)による投与中止率が本剤の投与量の増加に伴い上昇することはなく, 臨床推奨用量である 1 mg 群の有害事象及び副作用による投与中止率はいずれもプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.2.1-1.1.a 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の有害事象及び副作用
(自覚症状・他覚所見)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

投与群(mg/日)	0.05	0.5	1 ¹⁾²⁾	1.5	アレンドロネート	プラセボ ¹⁾²⁾	計(本剤群) ²⁾
対象例数	36	143	793	136	135	395	1108
有害事象なし	26 (72.2)	61 (42.7)	112 (14.1)	54 (39.7)	25 (18.5)	29 (7.3)	253 (22.8)
有害事象発現例	10 (27.8)	82 (57.3)	681 (85.9)	82 (60.3)	110 (81.5)	366 (92.7)	855 (77.2)
副作用発現例	7 (19.4)	24 (16.8)	91 (11.5)	21 (15.4)	20 (14.8)	44 (11.1)	143 (12.9)
重篤な有害事象発現例 ³⁾		2 (1.4)	90 (11.3)	4 (2.9)	3 (2.2)	64 (16.2)	96 (8.7)
重篤な副作用発現例 ³⁾			4 (0.5)		1 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.4)
死亡例			5 (0.6)	1 (0.7)		1 (0.3)	6 (0.5)
有害事象による投与中止例 ⁴⁾	4 (11.1)	10 (7.0)	95 (12.0)	5 (3.7)	6 (4.4)	48 (12.2)	114 (10.3)
副作用による投与中止例 ⁴⁾	4 (11.1)	10 (7.0)	30 (3.8)	3 (2.2)	4 (3.0)	14 (3.5)	47 (4.2)

1) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については, プラセボ投与期間中の事象は「プラセボ群」, 本剤1mgの投与期間中の事象は「1mg群」として扱う。

2) 第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

3) 死亡を除く。

4) 第 相骨折継続試験において投薬開始までに有害事象もしくは副作用により中止した症例を含む。

() 内は%を示す。

臨床検査値異常変動発現例数, すなわち臨床検査における有害事象発現例数は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート群, プラセボ群でそれぞれ 36 例中 6 例(16.7%), 143 例中 33 例(23.1%), 793 例中 282 例(35.6%), 136 例中 35 例(25.7%)及び 135 例中 29

例 (21.5%) , 395 例中 164 例 (41.5%) であった。臨床検査における副作用発現例数は本剤群 0.05 mg , 0.5 mg , 1 mg , 1.5 mg 及びアレンドロネート群 , プラセボ群でそれぞれ 36 例中 4 例 (11.1%) , 143 例中 15 例 (10.5%) , 793 例中 42 例 (5.3%) , 136 例中 21 例 (15.4%) 及び 135 例中 3 例 (2.2%) , 395 例中 26 例 (6.6%) であった。重篤な臨床検査値異常変動として 1 mg 群にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に各 1 件認められたが , 治験薬との因果関係は否定されており , その他の臨床検査値異常変動の内容についても臨床的に問題となるものではなかった (2.7.4.3 臨床検査値の評価)。

臨床検査値異常変動による投与中止例数 (臨床検査値異常変動が原因で同意を撤回した症例を含む) は本剤群 1 mg 及びアレンドロネート群 , プラセボ群に認められ , それぞれ 793 例中 9 例 (1.1%) 及び 135 例中 1 例 (0.7%) , 395 例中 9 例 (2.3%) であった。このうち , 副作用による投与中止例数は本剤群 1 mg 及びプラセボ群に認められ , それぞれ 793 例中 2 例 (0.3%) 及び 395 例中 4 例 (1.0%) であった。臨床検査値異常変動による投与中止率が本剤の投与量の増加に伴い上昇することはなく , 臨床推奨用量である 1 mg 群の臨床検査値異常変動による投与中止率はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.2.1-1.1.b 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の臨床検査値異常変動

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群(mg/日)	0.05	0.5	1 ¹⁾²⁾	1.5	アレンドロネート	プラセボ ¹⁾²⁾	計(本剤群) ²⁾
対象例数	36	143	793	136	135	395	1108
有害事象なし	30 (83.3)	110 (76.9)	511 (64.4)	101 (74.3)	106 (78.5)	231 (58.5)	752 (67.9)
有害事象発現例	6 (16.7)	33 (23.1)	282 (35.6)	35 (25.7)	29 (21.5)	164 (41.5)	356 (32.1)
副作用発現例	4 (11.1)	15 (10.5)	42 (5.3)	21 (15.4)	3 (2.2)	26 (6.6)	82 (7.4)
重篤な有害事象発現例 ³⁾			1 (0.1)				1 (0.1)
重篤な副作用発現例 ³⁾							
死亡例							
有害事象による投与中止例 ⁴⁾			9 (1.1)		1 (0.7)	9 (2.3)	9 (0.8)
副作用による投与中止例 ⁴⁾			2 (0.3)			4 (1.0)	2 (0.2)

1) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については , プラセボ投与期間中の事象は「プラセボ群」 , 本剤1mgの投与期間中の事象は「1mg群」として扱う。

2) 第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

3) 死亡を除く。

4) 第 相骨折継続試験において投薬開始までに有害事象もしくは副作用により中止した症例を含む。

() 内は%を示す。

2.7.4.2.1-1.2 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の器官別有害事象及び副作用の簡潔な要約

骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験のすべての有害事象及び副作用を MedDRA ver8.1J の器官別大分類により分類し、表 2.7.4.2.1-1.2.a 及び表 2.7.4.2.1-1.2.b に器官別有害事象発現頻度及び器官別副作用発現頻度として示した。また、有害事象及び副作用の発現頻度は表 2.7.4.2.1-1.3.b (2.7.4 項付録参照) 及び表 2.7.4.2.1-1.3.c に示した。

有害事象の発現例数は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート群、プラセボ群でそれぞれ 36 例中 12 例 (33.3%), 143 例中 95 例 (66.4%), 793 例中 712 例 (89.8%), 136 例中 96 例 (70.6%) 及び 135 例中 114 例 (84.4%), 395 例中 373 例 (94.4%) であった。器官分類別では、プラセボ群も含め、感染症及び寄生虫症の有害事象が多く、その他に胃腸障害、臨床検査、筋骨格系及び結合組織障害の発現が多くみられた。

副作用の発現例数は本剤群 0.05 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg 及びアレンドロネート、プラセボ群でそれぞれ 36 例中 11 例 (30.6%), 143 例中 34 例 (23.8%), 793 例中 125 例 (15.8%), 136 例中 36 例 (26.5%) 及び 135 例中 22 例 (16.3%), 395 例中 60 例 (15.2%) であった。器官分類別では、プラセボ群も含め、胃腸障害の副作用の発現が多く、その他に臨床検査、皮膚及び皮下組織障害の発現が多くみられた。

表 2.7.4.2.1-1.2.a 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の器官別有害事象発現頻度
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群(mg/日)	0.05	0.5	1 ¹⁾²⁾³⁾	1.5	アレドニート	プラセボ ¹⁾²⁾³⁾	計(本剤群) ²⁾³⁾
安全性評価対象例数	36	143	793	136	135	395	1108
有害事象発現例数	12 (33.3)	95 (66.4)	712 (89.8)	96 (70.6)	114 (84.4)	373 (94.4)	915 (82.6)
血液およびリンパ系障害			10 (1.3)			6 (1.5)	10 (0.9)
心臓障害	1 (2.8)	2 (1.4)	24 (3.0)			13 (3.3)	27 (2.4)
先天性、家族性および遺伝性障害			1 (0.1)			1 (0.3)	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (2.8)	2 (1.4)	40 (5.0)	3 (2.2)	9 (6.7)	16 (4.1)	46 (4.2)
内分泌障害		1 (0.7)	3 (0.4)			2 (0.5)	4 (0.4)
眼障害		4 (2.8)	97 (12.2)	4 (2.9)	10 (7.4)	51 (12.9)	105 (9.5)
胃腸障害	4 (11.1)	44 (30.8)	318 (40.1)	36 (26.5)	50 (37.0)	167 (42.3)	402 (36.3)
全身障害および投与局所様態	1 (2.8)	5 (3.5)	106 (13.4)	8 (5.9)	14 (10.4)	65 (16.5)	120 (10.8)
肝胆道系障害			3 (0.4)		1 (0.7)	7 (1.8)	3 (0.3)
免疫系障害		1 (0.7)	6 (0.8)		1 (0.7)	2 (0.5)	7 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (2.8)	31 (21.7)	415 (52.3)	39 (28.7)	62 (45.9)	221 (55.9)	486 (43.9)
傷害、中毒および処置合併症		5 (3.5)	219 (27.6)	7 (5.1)	19 (14.1)	132 (33.4)	231 (20.8)
臨床検査	6 (16.7)	33 (23.1)	310 (39.1)	37 (27.2)	29 (21.5)	176 (44.6)	386 (34.8)
代謝および栄養障害	1 (2.8)	3 (2.1)	28 (3.5)		1 (0.7)	17 (4.3)	32 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6)	24 (16.8)	337 (42.5)	19 (14.0)	42 (31.1)	200 (50.6)	382 (34.5)
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)		1 (0.7)	24 (3.0)		1 (0.7)	9 (2.3)	25 (2.3)
神経系障害	1 (2.8)	16 (11.2)	154 (19.4)	13 (9.6)	18 (13.3)	93 (23.5)	184 (16.6)
精神障害		5 (3.5)	53 (6.7)	6 (4.4)	7 (5.2)	21 (5.3)	64 (5.8)
腎および尿路障害	1 (2.8)		25 (3.2)	2 (1.5)		24 (6.1)	28 (2.5)
生殖系および乳房障害		1 (0.7)	10 (1.3)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.3)	14 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	9 (6.3)	143 (18.0)	16 (11.8)	16 (11.9)	88 (22.3)	169 (15.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	13 (9.1)	222 (28.0)	16 (11.8)	20 (14.8)	115 (29.1)	254 (22.9)
外科および内科処置						1 (0.3)	
血管障害			29 (3.7)			14 (3.5)	29 (2.6)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。

3) 第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

() 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1-1.2.b 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の器官別副作用発現頻度

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群(mg/日)	0.05	0.5	1 ¹⁾²⁾³⁾	1.5	アレドニド ¹⁾²⁾³⁾	プラセボ ¹⁾²⁾³⁾	計(本剤群) ²⁾³⁾
安全性評価対象例数	36	143	793	136	135	395	1108
副作用発現例数	11 (30.6)	34 (23.8)	125 (15.8)	36 (26.5)	22 (16.3)	60 (15.2)	206 (18.6)
血液およびリンパ系障害			1 (0.1)			2 (0.5)	1 (0.1)
心臓障害	1 (2.8)		2 (0.3)			3 (0.8)	3 (0.3)
耳および迷路障害			1 (0.1)				1 (0.1)
内分泌障害			1 (0.1)				1 (0.1)
眼障害			2 (0.3)		2 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.2)
胃腸障害	3 (8.3)	17 (11.9)	64 (8.1)	11 (8.1)	13 (9.6)	22 (5.6)	95 (8.6)
全身障害および投与局所状態	1 (2.8)	2 (1.4)	2 (0.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (0.5)	7 (0.6)
肝胆道系障害						1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	1 (2.8)		3 (0.4)			1 (0.3)	4 (0.4)
臨床検査	4 (11.1)	15 (10.5)	42 (5.3)	22 (16.2)	3 (2.2)	27 (6.8)	83 (7.5)
代謝および栄養障害		1 (0.7)	1 (0.1)			2 (0.5)	2 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害		3 (2.1)	2 (0.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.3)	7 (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)			1 (0.1)				1 (0.1)
神経系障害		5 (3.5)	7 (0.9)	3 (2.2)		4 (1.0)	15 (1.4)
精神障害			1 (0.1)			1 (0.3)	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (2.8)		2 (0.3)			1 (0.3)	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (0.1)			1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	1 (0.7)	13 (1.6)	4 (2.9)	2 (1.5)	5 (1.3)	21 (1.9)
血管障害			3 (0.4)			1 (0.3)	3 (0.3)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。

3) 第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

() 内は%を示す。

2.7.4.2.1-1.3 骨粗鬆症患者を対象とした試験ごとの有害事象及び副作用

骨粗鬆症患者を対象とした 5 試験の試験ごとの有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-1.3.a に示した。また、有害事象発現頻度を表 2.7.4.2.1-1.3.b (2.7.4 項付録参照) に、副作用発現頻度を表 2.7.4.2.1-1.3.c に臨床試験ごとに用量別に示した。また、それぞれの表中に本剤群の全試験を合計した有害事象及び副作用について併記した。

有害事象発現率は他の試験と比較すると第 相骨折試験の 1 mg 群及びプラセボ群、第 相骨折継続試験の 1 mg 群において高値であったが、これは第 相骨折試験の投与期間が 2 年間であること及び第 相骨折継続試験の 1 mg 群が 3 年間のデータであることに起因すると推察した。副作用発現率はいずれの試験においても大きな違いはなかった。

死亡例は全体で 7 例であり、試験ごとの内訳は後期第 相試験 1 例 (1.5 mg 群)、第 相骨折試験 4 例 (1 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例)、第 相骨折継続試験 2 例 (プラセボ→1 mg 群 2 例) であった。そのうち本剤との因果関係が否定できない死亡は第 相骨折試験の 1 mg 群の循環器障害 (疑い) であった (2.7.4.2.1.2 死亡)。

死亡例を除く重篤な有害事象は全体で 164 例であり、試験ごとの内訳は前期第 相試験 2 例 (0.5 mg 群 1 例、1.5 mg 群 1 例)、後期第 相試験 9 例 (0.5 mg 群 1 例、1 mg 群 5 例、1.5 mg 群 3 例)、第 相骨密度試験 9 例 (1 mg 群 6 例、アレンドロネート群 3 例)、第 相骨折試験 110 例 (1 mg 群 46 例、プラセボ群 64 例) であり、第 相骨折継続試験の 1 年間の継続投与期間中にあらたに重篤な有害事象が発現した症例は 34 例 (1 mg 群 17 例、プラセボ→1 mg 群 17 例) であった。そのうち本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、1 mg 群で急性腎不全、汎血球減少症、心不全及び血栓性静脈炎 (深部性) の各 1 例であった (2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象)。第 相骨折試験は他の試験に比べて重篤な有害事象の発現率が高かったが、プラセボ群と大きな違いはなく、投与期間が 2 年間であったことに起因すると推察した。

有害事象・副作用による各群の投与中止率 (有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む) は、臨床推奨用量である 1 mg について後期第 相試験及び第 相骨密度試験の投与中止率に大きな違いはなかった。また第 相骨折試験は他の試験に比べて有害事象による投与中止率が高かったが、プラセボ群と大きな違いはなく、投与期間が 2 年間であったことに起因すると推察した。

表 2.7.4.2.1-1.3.a 骨粗鬆症患者を対象とした試験ごとの有害事象及び副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	投与群 (mg/日)	0.05	0.5	1 ¹⁾	1.5	アレドニート	プラセボ ²⁾	計(本剤群)
前期第 相試験	対象例数	36	40	—	37	—	—	113
	有害事象なし	24 (66.7)	23 (57.5)	—	23 (62.2)	—	—	70 (61.9)
	有害事象発現例	12 (33.3)	17 (42.5)	—	14 (37.8)	—	—	43 (38.1)
	副作用発現例	11 (30.6)	10 (25.0)	—	9 (24.3)	—	—	30 (26.5)
	重篤な有害事象発現例 ³⁾	—	1 (2.5)	—	1 (2.7)	—	—	2 (1.8)
	重篤な副作用発現例 ³⁾	—	—	—	—	—	—	—
	死亡例	—	—	—	—	—	—	—
	有害事象による投与中止例	4 (11.1)	5 (12.5)	—	2 (5.4)	—	—	11 (9.7)
後期第 相試験	副作用による投与中止例	4 (11.1)	5 (12.5)	—	1 (2.7)	—	—	10 (8.8)
	対象例数	—	103	96	99	—	53	298
	有害事象なし	—	25 (24.3)	22 (22.9)	17 (17.2)	—	7 (13.2)	64 (21.5)
	有害事象発現例	—	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	—	46 (86.8)	234 (78.5)
	副作用発現例	—	24 (23.3)	22 (22.9)	27 (27.3)	—	7 (13.2)	73 (24.5)
	重篤な有害事象発現例 ³⁾	—	1 (1.0)	5 (5.2)	3 (3.0)	—	—	9 (3.0)
	重篤な副作用発現例 ³⁾	—	—	—	—	—	—	—
	死亡例	—	—	—	1 (1.0)	—	—	1 (0.3)
第 相 骨密度試験	有害事象による投与中止例	—	5 (4.9)	5 (5.2)	3 (3.0)	—	2 (3.8)	13 (4.4)
	副作用による投与中止例	—	5 (4.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	—	1 (1.9)	8 (2.7)
	対象例数	—	—	134	—	135	—	134
	有害事象なし	—	—	15 (11.2)	—	21 (15.6)	—	15 (11.2)
	有害事象発現例	—	—	119 (88.8)	—	114 (84.4)	—	119 (88.8)
	副作用発現例	—	—	28 (20.9)	—	22 (16.3)	—	28 (20.9)
	重篤な有害事象発現例 ³⁾	—	—	6 (4.5)	—	3 (2.2)	—	6 (4.5)
	重篤な副作用発現例 ³⁾	—	—	—	—	1 (0.7)	—	—
第 相 骨折試験	死亡例	—	—	—	—	—	—	—
	有害事象による投与中止例	—	—	9 (6.7)	—	7 (5.2)	—	9 (6.7)
	副作用による投与中止例	—	—	5 (3.7)	—	4 (3.0)	—	5 (3.7)
	対象例数	—	—	354	—	—	342	354
	有害事象なし	—	—	20 (5.6)	—	—	15 (4.4)	20 (5.6)
	有害事象発現例	—	—	334 (94.4)	—	—	327 (95.6)	334 (94.4)
	副作用発現例	—	—	57 (16.1)	—	—	54 (15.8)	57 (16.1)
	重篤な有害事象発現例 ³⁾	—	—	46 (13.0)	—	—	64 (18.7)	46 (13.0)
第 相 骨折継続試験	重篤な副作用発現例 ³⁾	—	—	3 (0.8)	—	—	1 (0.3)	3 (0.8)
	死亡例	—	—	3 (0.8)	—	—	1 (0.3)	3 (0.8)
	有害事象による投与中止例	—	—	55 (15.5)	—	—	47 (13.7)	55 (15.5)
	副作用による投与中止例	—	—	17 (4.8)	—	—	14 (4.1)	17 (4.8)
	対象例数	—	—	219	—	—	209	428
	有害事象なし	—	—	6 (2.7)	—	—	30 (14.4)	36 (8.4)
	有害事象発現例	—	—	213 (97.3)	—	—	179 (85.6)	392 (91.6)
	副作用発現例	—	—	26 (11.9)	—	—	13 (6.2)	39 (9.1)
第 相 骨折継続試験	重篤な有害事象発現例 ³⁾	—	—	37 ⁴⁾ (16.9)	—	—	17 (8.1)	54 (12.6)
	重篤な副作用発現例 ³⁾	—	—	1 (0.5)	—	—	—	1 (0.2)
	死亡例	—	—	—	—	—	2 (1.0)	2 (0.5)
	有害事象による投与中止例	—	—	12 (5.5)	—	—	14 (6.7)	26 (6.1)
	副作用による投与中止例	—	—	4 (1.8)	—	—	2 (1.0)	6 (1.4)
	対象例数	—	—	—	—	—	—	—
	有害事象なし	—	—	—	—	—	—	—
	有害事象発現例	—	—	—	—	—	—	—

1) 第 相骨折継続試験については、「1mg群」の第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験については、「プラセボ→1mg群」の本剤1mg投与期間中の有害事象を対象とする。

3) 死亡を除く。

4) うち継続試験期間中(1年間)にあらたに重篤な有害事象が発現した症例は17例

()内は%を示す。

「—」は、各試験において投与していない群を示す。

表 2.7.4.2.1-1.3.c 副作用発現頻度（その1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		全試験 併合 ³⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	フルトマート	1	プラセボ	1	プラセボ→1	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁴⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	11 (30.6)	10 (25.0)	9 (24.3)	24 (23.3)	22 (22.9)	27 (27.3)	7 (13.2)	28 (20.9)	22 (16.3)	57 (16.1)	54 (15.8)	26 (11.9)	13 (6.2)	206 (18.6)	125 (15.8)
有害事象発現件数	19	16	13	43	39	43	11	45	27	106	110	45	17	350	216
血流およびリンパ系障害										1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
汎血球減少症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血											2 (0.6)				
心臓障害	1 (2.8)									2 (0.6)	3 (0.9)			3 (0.3)	2 (0.3)
心不全										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
心血管障害										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
動悸	1 (2.8)										2 (0.6)			1 (0.1)	
心室性期外収縮											1 (0.3)				
耳および迷路障害										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
耳鳴										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
内分泌障害										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害									2 (1.5)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
眼の異常感										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
緑内障										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
白内障											1 (0.3)				
結膜炎									1 (0.7)						
眼出血											1 (0.3)				
黄斑円孔									1 (0.7)						
胃腸障害	3 (8.3)	4 (10.0)		13 (12.6)	6 (6.3)	11 (11.1)		19 (14.2)	13 (9.6)	35 (9.9)	23 (6.7)	17 (7.8)	1 (0.5)	95 (8.6)	64 (8.1)
胃不快感	2 (5.6)			2 (1.9)	2 (2.1)	5 (5.1)		7 (5.2)	1 (0.7)	14 (4.0)	6 (1.8)	5 (2.3)		33 (3.0)	24 (3.0)
上腹部痛	2 (5.6)	1 (2.5)		4 (3.9)	3 (3.1)	3 (3.0)		5 (3.7)	1 (0.7)	8 (2.3)	3 (0.9)	4 (1.8)		26 (2.3)	16 (2.0)
胃炎		1 (2.5)		2 (1.9)		1 (1.0)		1 (0.7)	4 (3.0)	7 (2.0)	3 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	14 (1.3)	10 (1.3)
下痢		2 (5.0)		2 (1.9)				2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.3)		1 (0.5)		8 (0.7)	4 (0.5)
悪心				1 (1.0)	1 (1.0)				1 (0.7)	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.9)		8 (0.7)	7 (0.9)
便秘		1 (2.5)						2 (1.5)	1 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.9)		6 (0.5)	5 (0.6)
消化不良	1 (2.8)					1 (1.0)		1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.3)		1 (0.5)		4 (0.4)	2 (0.3)
口内炎				1 (1.0)				2 (1.5)		1 (0.3)				4 (0.4)	3 (0.4)
腹部不快感				1 (1.0)		1 (1.0)				1 (0.3)				3 (0.3)	1 (0.1)
十二指腸潰瘍				1 (1.0)				1 (0.7)		1 (0.3)				3 (0.3)	2 (0.3)
嘔吐				1 (1.0)	1 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.3)			3 (0.3)	2 (0.3)
腹部膨満				1 (1.0)		1 (1.0)					1 (0.3)			2 (0.2)	
口唇炎										3 (0.8)				2 (0.2)	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患										2 (0.6)				2 (0.2)	2 (0.3)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - 表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - 表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。
- () 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1-1.3.c 副作用発現頻度（その2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		全試験 併合 ³⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	1mg ⁴⁾	1	プラセボ	1	1mg ⁴⁾	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁴⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	11 (30.6)	10 (25.0)	9 (24.3)	24 (23.3)	22 (22.9)	27 (27.3)	7 (13.2)	28 (20.9)	22 (16.3)	57 (16.1)	54 (15.8)	26 (11.9)	13 (6.2)	206 (18.6)	125 (15.8)
有害事象発現件数	19	16	13	43	39	43	11	45	27	106	110	45	17	350	216
逆流性食道炎								1 (0.7)			1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
腰痛		1 (2.5)												1 (0.1)	
下腹部痛								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
口内乾燥					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
胃ボリーブ									1 (0.7)	1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
胃潰瘍										1 (0.3)	3 (0.9)			1 (0.1)	1 (0.1)
萎縮性胃炎				1 (1.0)										1 (0.1)	
腸肉炎				1 (1.0)										1 (0.1)	
過敏性腸症候群								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
舌乾燥				1 (1.0)										1 (0.1)	
肺炎											1 (0.3)				
胃腸障害											1 (0.3)				
全身障害および投与局所様態	1 (2.8)	1 (2.5)		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.9)		1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		7 (0.6)	2 (0.3)
胸部不快感				1 (1.0)			1 (1.9)			1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	1 (0.1)
胸痛						2 (2.0)								2 (0.2)	
倦怠感	1 (2.8)	1 (2.5)												2 (0.2)	
異常感					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
痒痒									1 (0.7)						
異物感											1 (0.3)				
肝胆道系障害											1 (0.3)				
肝機能異常											1 (0.3)				
感染症および寄生虫症	1 (2.8)							1 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.4)
脾肺炎								1 (0.7)		1 (0.3)				2 (0.2)	2 (0.3)
副鼻腔炎	1 (2.8)												1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
口腔カンジダ症													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性気管支炎											1 (0.3)				
代謝および栄養障害				1 (1.0)						1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		2 (0.2)	1 (0.1)
食欲不振										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退				1 (1.0)										1 (0.1)	
筋骨格系および結合組織障害				3 (2.9)		2 (2.0)			1 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)		7 (0.6)	2 (0.3)
側腰部痛						1 (1.0)								1 (0.1)	
四肢痛						1 (1.0)								1 (0.1)	
重感										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
肩部痛				1 (1.0)					1 (0.7)					1 (0.1)	
殿部痛				1 (1.0)										1 (0.1)	
筋骨格硬直				1 (1.0)										1 (0.1)	
四肢不快感										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
横紋筋融解											1 (0.3)				

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。
- () 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1-1.3.c 副作用発現頻度（その3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		全試験 併合 ³⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルドステロン	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
安全性評価対象例数 ¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	11 (30.6)	10 (25.0)	9 (24.3)	24 (23.3)	22 (22.9)	27 (27.3)	7 (13.2)	28 (20.9)	22 (16.3)	57 (16.1)	54 (15.8)	26 (11.9)	13 (6.2)	206 (18.6)	125 (15.8)
有害事象発現件数	19	16	13	43	39	43	11	45	27	106	110	45	17	350	216
良性、悪性および詳細不明の新生物 （腫瘍およびポリープを含む）										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
十二指腸新生物										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害		2 (5.0)		3 (2.9)		3 (3.0)	1 (1.9)			4 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	15 (1.4)	7 (0.9)
浮動性めまい		1 (2.5)				1 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.3)
感覚減退				2 (1.9)		1 (1.0)	1 (1.9)			1 (0.3)				4 (0.4)	1 (0.1)
坐骨神経痛				1 (1.0)		1 (1.0)								2 (0.2)	
体位性めまい											1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
味覚異常										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠		1 (2.5)												1 (0.1)	
嗅覚減退										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
意識消失											1 (0.3)				
精神障害										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
抑うつ気分										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症											1 (0.3)				
腎および尿路障害	1 (2.8)									2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
排尿困難	1 (2.8)													1 (0.1)	
頻尿										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎不全										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
労作性呼吸困難											1 (0.3)				
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)		1 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	2 (1.5)	6 (1.7)	4 (1.2)	1 (0.5)		21 (1.9)	13 (1.6)
発疹	1 (2.8)		1 (2.7)			1 (1.0)		1 (0.7)		4 (1.1)		1 (0.5)		8 (0.7)	5 (0.6)
脱毛症								1 (0.7)		2 (0.6)				3 (0.3)	3 (0.4)
アレルギー性皮膚炎					1 (1.0)	1 (1.0)								2 (0.2)	1 (0.1)
湿疹				1 (1.0)				1 (0.7)						2 (0.2)	1 (0.1)
そう痒症	1 (2.8)				1 (1.0)		1 (1.9)				1 (0.3)			2 (0.2)	1 (0.1)
薬疹						1 (1.0)			1 (0.7)					1 (0.1)	
皮膚乾燥	1 (2.8)										1 (0.3)			1 (0.1)	
光線過敏性反応								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
紫斑								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
尋麻疹	1 (2.8)						1 (1.9)		1 (0.7)		2 (0.6)			1 (0.1)	
全身性そう痒症					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害										1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.4)		3 (0.3)	3 (0.4)
高血圧										1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
深部静脈血栓症												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ - 1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ - 1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1-1.3.c 副作用発現頻度（その4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽³⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	フルトナート	1	プラセボ	1	プラセボ → 1	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	11 (30.6)	10 (25.0)	9 (24.3)	24 (23.3)	22 (22.9)	27 (27.3)	7 (13.2)	28 (20.9)	22 (16.3)	57 (16.1)	54 (15.8)	26 (11.9)	13 (6.2)	206 (18.6)	125 (15.8)
有害事象発現件数	19	16	13	43	39	43	11	45	27	106	110	45	17	350	216
臨床検査	4 (11.1)	6 (15.0)	8 (21.6)	9 (8.7)	16 (16.7)	14 (14.1)	4 (7.5)	7 (5.2)	3 (2.2)	9/354 (2.5)	23/342 (6.7)	4/219 (1.8)	9/209 (4.3)	83/1108 (7.5)	42/793 (5.3)
血中カルシウム減少				5 (4.9)	11 (11.5)	6 (6.1)	2 (3.8)			0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	22/1107 (2.0)	11/792 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)		2/353 (0.6)	3/340 (0.9)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	10/994 (1.0)	7/792 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ減少		2 (5.0)	1 (2.7)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.0)		1 (0.7)		1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	11/1107 (1.0)	5/792 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1 (2.5)	1 (2.7)		1 (1.0)	1 (1.0)				2/353 (0.6)	4/340 (1.2)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	9/1107 (0.8)	5/792 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)		1 (2.7)		1 (1.0)		1 (1.9)			2/353 (0.6)	5/340 (1.5)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	7/1107 (0.6)	5/792 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (2.7)			3 (3.0)				1/353 (0.3)	6/340 (1.8)	0/219 (0.0)	2/209 (1.0)	7/1107 (0.6)	3/792 (0.4)
ヘモグロビン減少			2 (5.4)		1 (1.0)			1 (0.7)		2/353 (0.6)	3/340 (0.9)	1/219 (0.5)	1/209 (0.5)	7/1107 (0.6)	5/792 (0.6)
赤血球数減少			2 (5.4)		1 (1.0)					2/353 (0.6)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	6/1107 (0.5)	4/792 (0.5)
血中尿素増加			1 (2.7)					1 (0.7)		2/353 (0.6)	3/340 (0.9)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	5/1107 (0.5)	4/792 (0.5)
白血球数減少		1 (2.5)		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)				1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	5/1107 (0.5)	2/792 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.8)			1 (1.0)			1 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	4/1107 (0.4)	2/792 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (2.8)						1 (1.9)			1/353 (0.3)	1/340 (0.3)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	3/1107 (0.3)	2/792 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (2.8)	1 (2.5)		1 (1.0)			1 (1.9)			0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	3/1107 (0.3)	0/792 (0.0)
ヘマトクリット減少			1 (2.7)		1 (1.0)			1 (0.7)		0/353 (0.0)	2/340 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	3/1107 (0.3)	2/792 (0.3)
血小板数減少					1 (1.0)					1/353 (0.3)	0/339 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	3/1107 (0.3)	3/792 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (2.5)		1 (1.0)						0/353 (0.0)	3/340 (0.9)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	3/1107 (0.3)	1/792 (0.1)
血中尿酸増加										2/353 (0.6)	2/340 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/994 (0.2)	2/792 (0.3)
血中クレアチニン増加										2/353 (0.6)	2/340 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	2/792 (0.3)
血中リン減少				1 (1.0)						0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	2/1107 (0.2)	1/792 (0.1)
血中リン増加					2 (2.1)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	2/792 (0.3)
単球百分率増加	1 (2.8)		1 (2.7)							0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	0/792 (0.0)
血圧上昇						1 (1.0)				0/354 (0.0)	0/342 (0.0)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	2/1108 (0.2)	1/793 (0.1)
血中カリウム減少					1 (1.0)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性							1 (1.0)		1 (0.7)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	0/792 (0.0)
尿中白血球陽性		1 (2.5)								0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	0/792 (0.0)
血小板数増加										0/353 (0.0)	0/339 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
好酸球百分率増加					1 (1.0)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
尿中蛋白陽性			1 (2.7)							0/353 (0.0)	2/340 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	0/792 (0.0)
血中ブドウ糖増加						1 (1.0)			1 (0.7)	0/354 (0.0)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	0/793 (0.0)
C - 反応性蛋白増加										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
体重減少								1 (0.7)		0/354 (0.0)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
血中鉄減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
血中カリウム増加									1 (0.7)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1107 (0.0)	0/792 (0.0)
クレアチンホスホキナーゼ減少										0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/994 (0.0)	0/792 (0.0)
グリコヘモグロビン増加									1 (0.7)	0/354 (0.0)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
総鉄結合能増加										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球ヘモグロビン減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球容積減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
尿中赤血球陽性										0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1107 (0.0)	0/792 (0.0)
白血球数増加										0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1107 (0.0)	0/792 (0.0)
好中球百分率増加（分業核）										0/147 (0.0)	1/142 (0.7)	0/93 (0.0)	0/83 (0.0)	0/662 (0.0)	0/460 (0.0)
不飽和鉄結合能増加										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
潜血陽性										0/354 (0.0)	2/342 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

（ ）内は％を示す。

発現時期別有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-1.3.d に、発現時期別副作用発現状況を表 2.7.4.2.1-1.3.e に示す。いずれの試験においても概ね投与後 12 週までの有害事象発現率が高かった。なお、投与後 24 週以降の有害事象発現率は投与後 4 週まで、投与後 4 週～12 週まで、投与後 12 週～24 週までの各期間の有害事象発現率を上回ることとはなく、本剤の長期投与により有害事象の発現率が上昇することとはなかった。副作用についても有害事象とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.4.2.1-1.3.d 発現時期別有害事象（自覚症状・他覚所見）発現状況

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹⁾⁽²⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	デュンドロート	1	プラセボ	1	プラセボ→1
発現 時期 ³⁾ (週後)	～4週	6/36 (16.7)	2/40 (5.0)	4/37 (10.8)	28/103 (27.2)	25/96 (26.0)	32/99 (32.3)	14/53 (26.4)	44/134 (32.8)	43/135 (31.9)	125/354 (35.3)	110/342 (32.2)	68/219 (31.1)	40/209 (19.1)
	4<～12週	2/35 (5.7)	5/38 (13.2)	0/36 (0.0)	30/100 (30.0)	21/93 (22.6)	23/98 (23.5)	11/52 (21.2)	37/132 (28.0)	26/131 (19.8)	91/344 (26.5)	82/337 (24.3)	56/219 (25.6)	54/209 (25.8)
	12<～24週	2/32 (6.3)	2/32 (6.3)	1/34 (2.9)	10/97 (10.3)	13/93 (14.0)	19/97 (19.6)	16/51 (31.4)	22/128 (17.2)	30/130 (23.1)	61/328 (18.6)	60/326 (18.4)	40/219 (18.3)	40/206 (19.4)
	24<～36週	0/7 (0.0)	0/8 (0.0)	0/13 (0.0)	5/94 (5.3)	7/90 (7.8)	3/96 (3.1)	2/49 (4.1)	3/124 (2.4)	7/128 (5.5)	23/318 (7.2)	25/313 (8.0)	17/219 (7.8)	25/201 (12.4)
	36<～48週				0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	0/29 (0.0)	0/12 (0.0)	6/123 (4.9)	4/122 (3.3)	12/308 (3.9)	13/303 (4.3)	10/219 (4.6)	10/198 (5.1)
	48<～60週								0/26 (0.0)	0/26 (0.0)	4/300 (1.3)	11/296 (3.7)	3/219 (1.4)	0/192 (0.0)
	60<～72週										6/296 (2.0)	10/290 (3.4)	5/219 (2.3)	0/1 (0.0)
	72<～84週										1/287 (0.3)	7/281 (2.5)	0/219 (0.0)	
	84<～96週										3/283 (1.1)	2/273 (0.7)	1/219 (0.5)	
	96<～104週										1/277 (0.4)	3/268 (1.1)	1/219 (0.5)	
	104<～128週										0/47 (0.0)	0/38 (0.0)	5/219 (2.3)	
	128<～156週												2/208 (1.0)	
	156週<～												0/53 (0.0)	

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
3) 各時期の分母は、その時期まで中止しなかった症例数とする。
ただし、第 相骨折継続試験の89組6番(プラセボ→1mg群)については、継続試験開始後361日に終了し、427日後に有害事象を発現したため、投与60<～72週までの分母に含める。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する
() 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1-1.3.e 発現時期別副作用（自覚症状・他覚所見）発現状況

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験		前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹⁾⁽²⁾	
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルンドロネート	1	プラセボ	1	プラセボ → 1
発現 時期 ³⁾ (週後)	～4週	5 / 36 (13.9)	2 / 40 (5.0)	1 / 37 (2.7)	7 / 103 (6.8)	2 / 96 (2.1)	5 / 99 (5.1)	0 / 53 (0.0)	6 / 134 (4.5)	11 / 135 (8.1)	16 / 354 (4.5)	8 / 342 (2.3)	7 / 219 (3.2)	0 / 209 (0.0)
	4<～12週	2 / 35 (5.7)	4 / 38 (10.5)	0 / 36 (0.0)	4 / 100 (4.0)	2 / 93 (2.2)	7 / 98 (7.1)	1 / 52 (1.9)	7 / 132 (5.3)	4 / 131 (3.1)	11 / 344 (3.2)	6 / 337 (1.8)	2 / 219 (0.9)	1 / 209 (0.5)
	12<～24週	0 / 32 (0.0)	0 / 32 (0.0)	0 / 34 (0.0)	2 / 97 (2.1)	3 / 93 (3.2)	5 / 97 (5.2)	2 / 51 (3.9)	6 / 128 (4.7)	3 / 130 (2.3)	5 / 328 (1.5)	7 / 326 (2.1)	1 / 219 (0.5)	1 / 206 (0.5)
	24<～36週	0 / 7 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 13 (0.0)	5 / 94 (5.3)	0 / 90 (0.0)	3 / 96 (3.1)	0 / 49 (0.0)	2 / 124 (1.6)	2 / 128 (1.6)	4 / 318 (1.3)	8 / 313 (2.6)	0 / 219 (0.0)	1 / 201 (0.5)
	36<～48週				0 / 24 (0.0)	0 / 24 (0.0)	0 / 29 (0.0)	0 / 12 (0.0)	2 / 123 (1.6)	0 / 122 (0.0)	4 / 308 (1.3)	0 / 303 (0.0)	2 / 219 (0.9)	0 / 198 (0.0)
	48<～60週								0 / 26 (0.0)	0 / 26 (0.0)	3 / 300 (1.0)	1 / 296 (0.3)	2 / 219 (0.9)	1 / 192 (0.5)
	60<～72週										4 / 296 (1.4)	2 / 290 (0.7)	1 / 219 (0.5)	0 / 1 (0.0)
	72<～84週										1 / 287 (0.3)	3 / 281 (1.1)	1 / 219 (0.5)	
	84<～96週										1 / 283 (0.4)	6 / 273 (2.2)	0 / 219 (0.0)	
	96<～104週										3 / 277 (1.1)	1 / 268 (0.4)	1 / 219 (0.5)	
	104<～128週										0 / 47 (0.0)	0 / 38 (0.0)	4 / 219 (1.8)	
	128<～156週												2 / 208 (1.0)	
	156週<～												0 / 53 (0.0)	

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
3) 各時期の分母は、その時期まで中止しなかった症例数とする。
ただし、第 相骨折継続試験の89組6番(プラセボ→1mg群)については、継続試験開始後361日に終了し、
427日後に有害事象を発現したため、投与60<～72週までの分母に含める。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する
() 内は%を示す。

2.7.4.2.1-2 健常成人

1) 第 相試験 (予備的検討) [J101] における安全性 添付資料 5.3.3.1-1

第 相試験 (予備的検討) [J101] では、本剤 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 又は 8 mg の単回経口投与が行われ、各投与群 3 例、計 24 例の健常成人男性を対象に安全性を検討した。

有害事象 (自覚症状・他覚所見) は認められなかった。

臨床検査では、血中カルシウム、クレアチンキナーゼ (CK) 及び CK のアイソザイム分画 (BB 型又は MB 型) 等の項目に基準値を逸脱したものが散見されたが、採血や入所前の運動、疲労などに起因すると考えられる変動、あるいは感冒の初期症状に伴う変動と考えられるものを除けばいずれも生理的変動の範囲内と考えられ、本剤との因果関係は否定された。

理学的検査 (血圧、脈拍数、体温) 及び心電図では、本剤との因果関係を否定できない異常変動及び異常所見は認められなかった。

2) 第 相試験 (単回投与) [J103] における安全性 添付資料 5.3.3.1-2

第 相試験 (単回投与) [J103] では、本剤 4 mg, 8 mg 及び 12 mg の単回経口投与が行われ、各投与群 6 例、計 18 例の健常成人男性を対象に安全性を検討した。

有害事象 (自覚症状・他覚所見) は、12 mg 群 6 例中 4 例に認められた 6 件 (腰痛 2 例 2 件、腹痛 2 例 2 件、頭痛 1 例 1 件、前胸部痛 1 例 1 件) で、4 mg 群及び 8 mg 群では認められなかった。いずれの有害事象 (自覚症状・他覚所見) も程度は軽度であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象 (自覚症状・他覚所見) は 12 mg 群の 1 例に認められた頭痛、腰痛及び前胸部痛であり、いずれの事象も一過性で、その程度は軽度であり、消失が確認された。

臨床検査では、個々の症例において基準値を逸脱した項目及び投与群ごとの評価において投与前値を基準として有意な変動が認められた項目が散見されたが、クレアチンキナーゼ (CK) のアイソザイム分画 (BB 分画又は MB 分画) を除いては、いずれも生理的な変動と判断され、本剤との因果関係は否定された。また、用量に依存した変化及び一定の変動傾向は認められず、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、4 mg 群 6 例中 3 例及び 3 例、8 mg 群 6 例中 6 例及び 3 例、12 mg 群 6 例中 6 例及び 5 例と高頻度に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、それに伴う臨床上問題となる所見は認められなかった。CK 活性の基準値からの逸脱も 4 mg 群 6 例中 3 例及び 8 mg 群 6 例中 1 例に認められたが、12 mg 群では認められず、用量に依存した変化はなく、臨床上特に問題となる所見は認められなかった。

理学的検査 (血圧、脈拍数、体温) では、投与前値を基準とした Dunnett 型多重比較において、8 mg 群の投与後 12 時間において脈拍数の有意な上昇 ($p < 0.01$) が認められたが、個々の症例の変動は生理的変動の範囲内であり、血圧、体温及び心電図を含め、本剤との因果関係が否定できない異常所見は認められなかった。

3) 第 相試験（反復投与）[J105] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.1-3

第 相試験（反復投与）[J105] は、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験であり、本剤 2 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の安全性の検討を健常成人男性を対象に行った。被験者数は、本剤 2 mg 群 6 例、プラセボ群 4 例の計 10 例であった。

有害事象（自覚症状・他覚所見）は認められなかった。

臨床検査では、個々の症例において基準値を逸脱した項目及び投与群ごとの評価において投与前値を基準として有意な変動が認められた項目が散見されたが、いずれも軽度の変動であり、クレアチンキナーゼ（CK）のアイソザイム分画（BB 型又は MB 型）を除いては、生理的な変動、採血の影響あるいは一過性の疲労によるものと考えられ、临床上問題となる異常変動はみられなかった。CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、本剤 2 mg 群 6 例中 6 例及び 2 例に、プラセボ群では 4 例中 3 例及び 3 例と高頻度に認められた。上昇の程度は本剤 2 mg 群の方がプラセボ群に比して大きく、持続時間も長かったが、いずれもそれに伴う临床上特に問題となる所見は認められなかった。

理学的検査（血圧、脈拍数、体温）及び心電図では、いずれの変動も生理的変動の範囲内であり、本剤と因果関係が否定できない異常変動及び異常所見は認められなかった。血圧、脈拍数及び体温に関しては、投与群を一次因子、測定時点を二次因子とする分割型分散分析及び第 1 回と第 7 回投与後の全測定値について投与群、投与日及び測定時点を母数因子、被験者をブロックとした分散分析にて、本剤 2 mg 群とプラセボ群との間及び投与群と測定時点における交互作用は有意ではなかった。

4) 第 相試験（食事の影響）[J104] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.4-1

第 相試験（食事の影響）[J104] では、健常成人男性 12 例を不完備ブロックデザインにより、空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間のいずれかの条件に割り付け、2 週間の休薬期間において異なる条件下で 2 回、本剤 4 mg を単回経口投与した。

有害事象（自覚症状・他覚所見）は認められなかった。

臨床検査では、個々の症例において基準値を逸脱した項目が散見されたが、いずれの変動幅も軽度であり、クレアチンキナーゼ（CK）のアイソザイム分画（BB 分画又は MB 分画）を除いては、生理的な変動あるいは採血の影響等によるものと考えられ、临床上問題となる異常変動はみられなかった。CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、12 例中 8 例及び 6 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも临床上特に問題となる所見は認められなかった。

理学的検査（血圧、脈拍数、体温）及び心電図では、本剤と関連すると考えられる異常変動及び異常所見は認められなかった。

5) 臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[AKi2] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.3-1

臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[AKi2] では、高齢及び非高齢の健常成人男女各 10 例（高齢男性、高齢女性、非高齢男性及び非高齢女性の 4 群計 40 例）に本剤 6 mg を単回経口投

与した。

有害事象（自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2.1-2.a に示した。

有害事象は 40 例中 12 例（22 件）に認められた。群別では、非高齢男性群で 10 例中 4 例（4 件）に、非高齢女性群で 10 例中 6 例（15 件）に、高齢男性群で 10 例中 2 例（3 件）に認められ、高齢女性群には認められなかった。いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失が確認された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40 例中 10 例（18 件）に認められた。群別では、非高齢男性群で 10 例中 3 例（3 件）に、非高齢女性群で 10 例中 5 例（12 件）に、高齢男性群で 10 例中 2 例（3 件）に認められ、非高齢女性群での発現例数が多い傾向がみられたが、いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失が確認された。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

理学的検査値（血圧、脈拍数、体温）の臨床問題となる異常変動及び心電図の異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2.a 臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[AKi2] における有害事象発現頻度

	有害事象					治験薬との因果関係が否定できない有害事象				
	ミノドロン酸水和物 6 mg					ミノドロン酸水和物 6 mg				
	非高齢男性	非高齢女性	高齢男性	高齢女性	合計	非高齢男性	非高齢女性	高齢男性	高齢女性	合計
安全性解析対象例数	10	10	10	10	40	10	10	10	10	40
発現例数(%)	4(40.00)	6(60.00)	2(20.00)	0	12(30.00)	3(30.00)	5(50.00)	2(20.00)	0	10(25.00)
発現件数	4	15	3	0	22	3	12	3	0	18
胃腸障害	1(10.00)	3(30.00)	0	0	4(10.00)	1(10.00)	3(30.00)	0	0	4(10.00)
上腹部痛	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)
下痢 NOS ¹⁾	0	3(30.00)	0	0	3(7.50)	0	3(30.00)	0	0	3(7.50)
血便排泄	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)
悪心	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)
感染症及び寄生虫症	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)	0	0	0	0	0
臨床検査	1(10.00)	3(30.00)	2(20.00)	0	6(15.00)	1(10.00)	2(20.00)	2(20.00)	0	5(12.50)
C-反応性蛋白増加	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)
リンパ球数減少	0	1(10.00)	1(10.00)	0	2(5.00)	0	1(10.00)	1(10.00)	0	2(5.00)
好中球数増加	0	1(10.00)	1(10.00)	0	2(5.00)	0	1(10.00)	1(10.00)	0	2(5.00)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ BB 増加	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)	0	2(20.00)	0	0	2(5.00)
血小板数増加	0	0	1(10.00)	0	1(2.50)	0	0	1(10.00)	0	1(2.50)
尿中ケトン体陽性	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)	0	0	0	0	0
神経系障害	1(10.00)	1(10.00)	0	0	2(5.00)	1(10.00)	1(10.00)	0	0	2(5.00)
浮動性めまい	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)
頭痛	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)
振戦	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)	0	1(10.00)	0	0	1(2.50)
皮膚及び皮下組織障害	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)	0	0	0	0	0
紅斑	1(10.00)	0	0	0	1(2.50)	0	0	0	0	0

例数(%)、有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver.6.0J の基本語

1) : NOS=not otherwise specified (他に特定されない)

6) 臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.3-2

臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] では、高齢及び非高齢の健常成人男女各 10 例（高齢男性、高齢女性、非高齢男性及び非高齢女性の 4 群計 40 例）に本剤 1 mg を単回経口投与した。

有害事象（自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2.1-2.b に示した。

有害事象は 40 例中 14 例（18 件）に認められた。群別では、非高齢男性群で 10 例中 3 例（3 件）に、非高齢女性群で 10 例中 6 例（10 件）に、高齢男性群で 10 例中 4 例（4 件）に、高齢女性群で 10 例中 1 例（1 件）に認められた。いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失あるいは臨床的に問題のない範囲まで軽快したことが確認された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40 例中 11 例（14 件）に認められた。群別では、非高齢男性群で 10 例中 3 例（3 件）に、非高齢女性群で 10 例中 5 例（8 件）に、高齢男性群で 10 例中 2 例（2 件）に、高齢女性群で 10 例中 1 例（1 件）にそれぞれ観察され、非高齢女性群での発現例数が多い傾向がみられたが、いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失あるいは臨床的に問題のない範囲まで軽快したことが確認された。

重篤な有害事象（心房細動）が、高齢男性群の 1 例認められた。治療のため入院となり、抗不整脈薬の投与より事象は消失した。その後の検査においても再発は認められていない。本事象については、加齢により心房細動の発現頻度が増加すること、治験薬投与直後から投与後 12 時間までには認められず、血漿中未変化体濃度が C_{max} （投与後 1 時間）の約 2% に低下する投与後 24 時間に認められたこと、非臨床の試験結果から、想定される臨床使用量の範囲内では心臓への影響は認められていないこと等を考慮し、偶発症である可能性が高いと推察され、また治験薬投与以前より心房細動があった可能性も考えられた。しかしながら、本事象は本剤投与後に発現しており、事象と本剤との因果関係は否定できないと判断された。

理学的検査値（血圧、脈拍数、体温）には、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

心電図検査では、中等度の心房細動が高齢男性群の 2 例に発現した。1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった上記の重篤な事象であり、もう 1 例は、前日に長時間炎天下で行動したことによる脱水が原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1-2.b 臨床薬理試験（加齢及び性差の影響）[CL-029] における有害事象発現頻度

	有害事象					治験薬との因果関係が 否定できない有害事象				
	ミノドロン酸水和物 1 mg					ミノドロン酸水和物 1 mg				
	非高齢 男性	非高齢 女性	高齢 男性	高齢 女性	合計	非高齢 男性	非高齢 女性	高齢 男性	高齢 女性	合計
安全性解析対象例数	10	10	10	10	40	10	10	10	10	40
発現例数(%)	3(30.0)	6(60.0)	4(40.0)	1(10.0)	14(35.0)	3(30.0)	5(50.0)	2(20.0)	1(10.0)	11(27.5)
発現件数	3	10	4	1	18	3	8	2	1	14
心臓障害	0	0	2(20.0)	0	2(5.0)	0	0	1(10.0)	0	1(2.5)
心房細動	0	0	2(20.0)	0	2(5.0)	0	0	1(10.0)	0	1(2.5)
胃腸障害	0	1(10.0)	0	1(10.0)	2(5.0)	0	0	0	1(10.0)	1(2.5)
下痢	0	0	0	1(10.0)	1(2.5)	0	0	0	1(10.0)	1(2.5)
嘔吐	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	0	2(20.0)	0	0	2(5.0)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)
異常感	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	0	0	0	0
熱感	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)
臨床検査	3(30.0)	4(40.0)	1(10.0)	0	8(20.0)	3(30.0)	4(40.0)	1(10.0)	0	8(20.0)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)
血中ブドウ糖増加	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)
C-反応性蛋白増加	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)
尿中赤血球陽性	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)	1(10.0)	0	0	0	1(2.5)
尿中白血球陽性	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)
尿沈渣陽性	0	2(20.0)	0	0	2(5.0)	0	2(20.0)	0	0	2(5.0)
尿中蛋白陽性	0	2(20.0)	1(10.0)	0	3(7.5)	0	2(20.0)	1(10.0)	0	3(7.5)
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	1(10.0)	0	1(2.5)	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	1(10.0)	0	1(2.5)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)
頭痛	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)	0	1(10.0)	0	0	1(2.5)

例数(%)，有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver.7.1J の基本語

7) 臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.4-2

臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1] では、健常成人男性を対象とした 3 用法 6 群 3 時期のクロスオーバーデザインにより、2 週間の休薬期間を置いて 3 用法（空腹、食前 1 時間、胃液分泌抑制剤投与）にて各群 5 例計 30 例に本剤 6 mg を単回経口投与した。

有害事象（自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2.1-2.c に示した。

有害事象は 30 例中 14 例（29 件）に認められた。投与条件別では、空腹条件下で 30 例中 8 例（11 件）に、食前 1 時間条件下で 28 例中 4 例（8 件）に、胃液分泌抑制剤投与条件下で 30 例中 8 例（12 件）に有害事象が認められた。いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失が確認された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 30 例中 7 例（12 件）に認められた。投与条件別では、空腹条件下で 30 例中 4 例（6 件）に、食前 1 時間条件下で 28 例中 1 例（1 件）に、胃液分泌抑制剤投与条件下で 30 例中 4 例（7 件）に認められた。いずれの事象の程度も軽度であり、すべて消失が確認された。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止を引き起こした有害事象は第 1 期に空腹条件下で投与された 2 例に 3 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎）が認められた。このうち 1 例に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係は否定されなかったが、因果関係が否定された鼻咽頭炎を含め、いずれの事象も軽度あるいは中等度であり、追跡調査にて消失が確認された。第 1 期の空腹条件下投与後、第 2 期の投与前に認められた上記有害事象により 2 例が、第 2 期（食前 1 時間条件下）の投与を中止された。

理学的検査値（血圧、脈拍数、体温）の臨床上問題となる異常変動及び心電図の異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2.c 臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKI1] における有害事象発現頻度

	有害事象				治験薬との因果関係が 否定できない有害事象			
	ミノドロン酸水和物 6 mg				ミノドロン酸水和物 6 mg			
	空腹	食前 1 時間	胃液分泌 抑制剤 投与	合計	空腹	食前 1 時間	胃液分泌 抑制剤 投与	合計
安全性解析対象例数	30	28	30	30	30	28	30	30
発現例数(%)	8(26.67)	4(14.29)	8(26.67)	14(46.67)	4(13.33)	1(3.57)	4(13.33)	7(23.33)
発現件数	11	8	12	29	6	1	7	12
胃腸障害	0	1(3.57)	1(3.33)	2(6.67)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	0	0
悪心	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	2(6.67)	1(3.57)	0	3(10.00)	2(6.67)	0	0	2(6.67)
異常感	2(6.67)	0	0	2(6.67)	2(6.67)	0	0	2(6.67)
悪寒	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	2(6.67)	1(3.57)	0	3(10.00)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	2(6.67)	1(3.57)	0	3(10.00)	0	0	0	0
傷害，中毒及び処置合併症	0	0	2(6.67)	2(6.67)	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	0	0
熱傷	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	0	0
臨床検査	4(13.33)	2(7.14)	5(16.67)	9(30.00)	2(6.67)	1(3.57)	4(13.33)	6(20.00)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.33)	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	1(3.33)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.33)	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	1(3.33)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	2(6.67)	0	1(3.33)	3(10.00)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1(3.33)	0	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	0	2(6.67)	2(6.67)
好中球数増加	1(3.33)	0	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	0	2(6.67)	2(6.67)
尿中白血球陽性	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	1(3.57)	0	1(3.33)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ BB 増加	0	0	3(10.00)	3(10.00)	0	0	3(10.00)	3(10.00)
尿中ケトン体陽性	0	0	1(3.33)	1(3.33)	0	0	0	0
神経系障害	1(3.33)	1(3.57)	0	2(6.67)	0	0	0	0
頭痛	1(3.33)	1(3.57)	0	2(6.67)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0
扁桃肥大	0	1(3.57)	0	1(3.33)	0	0	0	0

例数（％），有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.6.0J の基本語

8) 臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] における安全性 …………… 添付資料 5.3.3.4-3

臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] では、健常成人男性を対象とした 2 用法 2 群 2 時期のクロスオーバーデザインにより、2 週間の休薬期間を置いて 2 用法（空腹、食前 30 分）にて各群 15 例計 30 例に本剤 1 mg を単回経口投与した。

有害事象（自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2.1-2.d に示した。

有害事象は 30 例中 6 例（16 件）に認められた。投与条件別では、空腹条件下で 29 例中 2 例（4 件）に、食前 30 分条件下で 29 例中 4 例（12 件）に認められた。いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失が確認された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 30 例中 3 例（9 件）に認められた。投与条件別では、空腹条件下で 29 例中 1 例（3 件）に、食前 30 分条件下で 29 例中 2 例（6 件）に認められた。いずれの事象の程度も軽度あるいは中等度であり、すべて消失が確認された。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止を引き起こした有害事象は第 1 期に空腹条件下で投与された 1 例に 3 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）及び食前 30 分条件下で投与された 1 例に 4 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下腹部痛、四肢痛及び異常便）が認められた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は中等度であったが、その他は軽度であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び四肢痛は、治験薬との因果関係は否定されなかった。第 1 期投与前の観察・検査で認められた上記有害事象により、それぞれ 1 例ずつが第 1 期の投与が中止された。

理学的検査値（血圧、脈拍数、体温）の臨床上問題となる異常変動及び心電図の異常所見は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2.d 臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] における有害事象発現頻度

	有害事象			治験薬との因果関係が 否定できない有害事象		
	ミノドロン酸水和物 1 mg			ミノドロン酸水和物 1 mg		
	空腹下 条件	食前 30 分 条件	合計	空腹下 条件	食前 30 分 条件	合計
安全性解析対象例数	29	29	30	29	29	30
発現例数(%)	2(6.9)	4(13.8)	6(20.0)	1(3.4)	2(6.9%)	3(10.0)
発現件数	4	12	16	3	6	9
胃腸障害	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
下腹部痛	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
異常便	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	0	3(10.3)	3(10.0)	0	2(6.9)	2(6.7)
悪寒	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
異常感	0	1(3.4)	1(3.3)	0	1(3.4)	1(3.3)
疼痛	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
圧痛	0	1(3.4)	1(3.3)	0	1(3.4)	1(3.3)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
熱傷	0	1(3.4)	1(3.3)	0	0	0
臨床検査	1(3.4)	2(6.9)	3(10.0)	1(3.4)	1(3.4)	2(6.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.4)	0	1(3.3)	1(3.4)	0	1(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.4)	0	1(3.3)	1(3.4)	0	1(3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2(6.9)	2(6.7)	0	1(3.4)	1(3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.4)	0	1(3.3)	1(3.4)	0	1(3.3)
筋骨格系及び結合組織障害	0	2(6.9)	2(6.7)	0	2(6.9)	2(6.7)
四肢痛	0	2(6.9)	2(6.7)	0	2(6.9)	2(6.7)
神経系障害	0	1(3.4)	1(3.3)	0	1(3.4)	1(3.3)
感覚減退	0	1(3.4)	1(3.3)	0	1(3.4)	1(3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(3.4)	0	1(3.3)	0	0	0
咳嗽	1(3.4)	0	1(3.3)	0	0	0

例数(%)、有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver7.1J の基本語

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1-1 骨粗鬆症患者

はじめに本項では骨粗鬆症患者を対象とした全5試験の本剤投与群をまとめて、比較的良好に見られる有害事象及び副作用の発現率について要約した。次いで、各試験の対照群について後期第 相試験及び第 相骨折試験ではプラセボ群、第 相骨密度試験では実対照薬であるアレンドロネート群を設定していることから、この3試験について試験ごとに本剤群と対照薬との間の有害事象発現率及び副作用発現率を比較し要約した。また、全5試験で有害事象及び副作用として比較的良好に見られた胃腸障害の重症度（程度）、発現時期について要約した。

比較的良好に見られる有害事象として、全5試験併合の集計において本剤群に発現率3%以上で認められた有害事象を設定した。発現率3%以上の有害事象を表2.7.4.2.1.1-1.1.aに示した。また、比較的良好にみられる副作用として本剤群に発現率1%以上で認められた副作用を設定した。発現率1%以上で認められた副作用を表2.7.4.2.1.1-1.1.bに示した。

本剤が投与された1108例中915例（82.6%）に有害事象が認められた。最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎33.0%であった。その他、5%以上の発現率で認められた有害事象は関節痛9.8%、挫傷9.0%、背部痛9.0%、尿中白血球陽性8.9%、上気道の炎症8.0%、胃不快感7.4%、便秘7.3%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加7.3%、湿疹6.3%、四肢痛6.0%、上腹部痛5.7%、下痢5.5%、頭痛5.5%、膀胱炎5.1%であった。

一方、副作用は本剤が投与された1108例中206例（18.6%）に認められた。最も発現率が高かった副作用は胃不快感3.0%であった。その他、1%以上の発現率で認められた副作用は上腹部痛2.3%、血中カルシウム減少2.0%、胃炎1.3%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1.0%、であった。

2.7.4.2.1.1-1.1 後期第 相試験及び第 相試験における試験毎の本剤群と対照薬との間での有害事象発現率及び副作用発現率の比較

後期第 相試験の本剤群において、有害事象は298例中234例（78.5%）認められ、そのうち副作用が73例（24.5%）認められた。また、第 相骨密度試験の本剤群において、有害事象は134例中119例（88.8%）認められ、そのうち副作用が28例（20.9%）認められた。第 相骨折試験の本剤群において、有害事象は354例中334例（94.4%）認められ、そのうち副作用が57例（16.1%）認められた。第 相骨折継続試験の本剤群（3年間）及びプラセボ→本剤群（1年間）において、有害事象はそれぞれ219例中213例（97.3%）及び209例中179例（85.6%）認められ、そのうち副作用がそれぞれ26例（11.9%）及び13例（6.2%）認められた。後期第 相試験及び第 相試験（第 相骨密度試験及び第 相骨折試験）の本剤群の副作用発現率はいずれも類似していた。なお、第 相骨折試験における有害事象発現率が他の試験と比較して高かったが、投与期間が2年間であったことに起因すると推察した。

表2.7.4.2.1-1.3.b（2.7.4 項付録参照）に示したように、後期第 相試験のいずれかの本剤群で発現率5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（0.5 mg 群 24.3%、1 mg 群 16.7%、1.5 mg 群 23.2%）、上気道の炎症（1 mg 群 12.5%、1.5 mg 群 9.1%）、血中カルシウム減少（1 mg 群 11.5%、1.5 mg

群 6.1%) , 胃不快感 (0.5 mg 群 5.8% , 1 mg 群 5.2% , 1.5 mg 群 10.1%) , 発疹 (1 mg 群 5.2% , 1.5 mg 群 8.1%) , 胃炎 (0.5 mg 群 7.8%) , 尿中白血球陽性 (1 mg 群 7.3%) , 関節痛 (0.5 mg 群 5.8% , 1 mg 群 7.3% , 1.5 mg 群 7.1%) , 上腹部痛 (0.5 mg 群 6.8% , 1 mg 群 5.2%) , 下痢 (0.5 mg 群 6.8%) , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1 mg 群 6.3% , 1.5 mg 群 5.1%) , 便秘 (1 mg 群 5.2%) , 血中コレステロール増加 (1.5 mg 群 5.1%) であった . 第 相骨密度試験の本剤群における発現率 5%以上の有害事象は , 鼻咽頭炎 42.5% , 背部痛 11.2% , 胃不快感 10.4% , 便秘 8.2% , 湿疹 8.2% , 上腹部痛 7.5% , 関節痛 7.5% , 四肢痛 7.5% , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.7% , 尿中白血球陽性 6.7% , 下痢 6.0% , 挫傷 6.0% , 肩部痛 5.2% , 浮動性めまい 5.2% であった . 第 相骨折試験の本剤群における発現率 10%以上の有害事象は , 鼻咽頭炎 47.2% , 関節痛 15.8% , 挫傷 15.3% , 尿中白血球陽性 12.7% , 便秘 12.1% , 背部痛 11.9% , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 11.0% , 胃不快感 10.7% , 上気道の炎症 10.7% であった . 第 相骨折継続試験期間中の本剤群 (3 年間) における発現率 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎 58.9% , 挫傷 25.1% , 関節痛 21.0% , 尿中白血球陽性 20.1% , 背部痛 16.4% , 上気道の炎症 16.4% , 湿疹 15.5% , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.5% , 便秘 15.1% , 骨関節炎 12.3% , 膀胱炎 11.9% , 四肢痛 11.4% , 頭痛 10.0% , 下痢 10.0% であり , プラセボ→本剤群 (1 年間) における発現率 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎 30.1% , 背部痛 10.0% であった .

また , 表 2.7.4.2.1-1.3.c に示したように , 後期第 相試験のいずれかの本剤群で発現率 3%以上の副作用は , 血中カルシウム減少 (0.5 mg 群 4.9% , 1 mg 群 11.5% , 1.5 mg 群 6.1%) , 胃不快感 (1.5 mg 群 5.1%) , 上腹部痛 (0.5 mg 群 3.9% , 1 mg 群 3.1% , 1.5 mg 群 3.0%) , 血中アルカリホスファターゼ減少 (1 mg 群 3.1%) , γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (1.5 mg 群 3.0%) であった . 第 相骨密度試験の本剤群における発現率 3%以上の副作用は , 胃不快感 5.2% , 上腹部痛 3.7% , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.0% であった . 第 相骨折試験の本剤群における発現率 1%以上の副作用は , 胃不快感 4.0% , 上腹部痛 2.3% , 胃炎 2.0% , 悪心 1.7% , 発疹 1.1% であった . 第 相骨折継続試験期間中の本剤群 (3 年間) における発現率 1%以上の副作用は胃炎 2.7% , 胃不快感 2.3% , 上腹部痛 1.8% であった .

表 2.7.4.2.1.1-1.1.a 発現率 3%以上の有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	7.5 ⁽¹⁾ 0.4-1	1	プラセボ	1	7.5 ⁽¹⁾ 0.4-1	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽⁴⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
胃腸障害															
胃不快感	2 (5.6)			6 (5.8)	5 (5.2)	10 (10.1)	5 (9.4)	14 (10.4)	5 (3.7)	38 (10.7)	21 (6.1)	21 (9.6)	4 (1.9)	82 (7.4)	64 (8.1)
便秘		1 (2.5)		5 (4.9)	5 (5.2)	4 (4.0)		11 (8.2)	9 (6.7)	43 (12.1)	34 (9.9)	33 (15.1)	6 (2.9)	81 (7.3)	71 (9.0)
上腹部痛	2 (5.6)	1 (2.5)		7 (6.8)	5 (5.2)	4 (4.0)	2 (3.8)	10 (7.5)	4 (3.0)	22 (6.2)	15 (4.4)	15 (6.8)	8 (3.8)	63 (5.7)	49 (6.2)
下痢	1 (2.8)	2 (5.0)		7 (6.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	2 (3.8)	8 (6.0)	10 (7.4)	25 (7.1)	30 (8.8)	22 (10.0)	4 (1.9)	61 (5.5)	50 (6.3)
胃炎		1 (2.5)		8 (7.8)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)	8 (5.9)	18 (5.1)	11 (3.2)	13 (5.9)	6 (2.9)	43 (3.9)	32 (4.0)
口内炎				5 (4.9)	3 (3.1)	3 (3.0)		4 (3.0)	6 (4.4)	12 (3.4)	18 (5.3)	9 (4.1)	7 (3.3)	36 (3.2)	28 (3.5)
嘔吐				1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)		6 (4.5)	7 (5.2)	17 (4.8)	16 (4.7)	11 (5.0)	4 (1.9)	35 (3.2)	33 (4.2)
全身障害および投与局所様態															
胸痛				1 (1.0)	2 (2.1)	4 (4.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	24 (6.8)	23 (6.7)	16 (7.3)	3 (1.4)	35 (3.2)	30 (3.8)
感染症および寄生虫症															
鼻咽喉炎			2 (5.4)	25 (24.3)	16 (16.7)	23 (23.2)	13 (24.5)	57 (42.5)	49 (36.3)	167 (47.2)	154 (45.0)	129 (58.9)	63 (30.1)	366 (33.0)	316 (39.8)
肺炎				3 (2.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	2 (1.5)	29 (8.2)	28 (8.2)	26 (11.9)	7 (3.3)	56 (5.1)	51 (6.4)
傷害、中毒および処置合併症															
跌倒				1 (1.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (5.7)	8 (6.0)	6 (4.4)	54 (15.3)	64 (18.7)	55 (25.1)	19 (9.1)	100 (9.0)	98 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害															
関節痛				6 (5.8)	7 (7.3)	7 (7.1)	2 (3.8)	10 (7.5)	13 (9.6)	56 (15.8)	47 (13.7)	46 (21.0)	15 (7.2)	109 (9.8)	96 (12.1)
肩痛	2 (5.6)		1 (2.7)	4 (3.9)	2 (2.1)	3 (3.0)	2 (3.8)	15 (11.2)	10 (7.4)	42 (11.9)	60 (17.5)	36 (16.4)	21 (10.0)	100 (9.0)	90 (11.3)
四肢痛				5 (4.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (3.8)	10 (7.5)	6 (4.4)	29 (8.2)	28 (8.2)	25 (11.4)	9 (4.3)	66 (6.0)	59 (7.4)
骨関節炎						2 (2.0)	3 (5.7)	1 (0.7)		25 (7.1)	23 (6.7)	27 (12.3)	11 (5.3)	49 (4.4)	47 (5.9)
筋骨格硬直				3 (2.9)	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (1.9)	6 (4.5)	6 (4.4)	14 (4.0)	16 (4.7)	11 (5.0)	7 (3.3)	38 (3.4)	33 (4.2)
神経系障害															
頭痛	1 (2.8)			4 (3.9)	4 (4.2)	4 (4.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	12 (8.9)	25 (7.1)	26 (7.6)	22 (10.0)	11 (5.3)	61 (5.5)	52 (6.6)
浮動性のまい	1 (2.8)	1 (2.5)		1 (1.0)	4 (4.2)	4 (4.0)		7 (5.2)		24 (6.8)	25 (7.3)	20 (9.1)	6 (2.9)	52 (4.7)	45 (5.7)
精神障害															
不眠症				5 (4.9)		4 (4.0)	2 (3.8)	3 (2.2)	6 (4.4)	20 (5.6)	17 (5.0)	16 (7.3)	6 (2.9)	43 (3.9)	34 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
上気道の炎症	1 (2.8)			3 (2.9)	12 (12.5)	9 (9.1)	7 (13.2)	6 (4.5)	6 (4.4)	38 (10.7)	38 (11.1)	36 (16.4)	14 (6.7)	89 (8.0)	76 (9.6)
皮膚および皮下組織障害															
湿疹		1 (2.5)		4 (3.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (3.8)	11 (8.2)	8 (5.9)	28 (7.9)	30 (8.8)	34 (15.5)	9 (4.3)	70 (6.3)	63 (7.9)
接触性皮膚炎				2 (1.9)	1 (1.0)			5 (3.7)	4 (3.0)	19 (5.4)	21 (6.1)	21 (9.6)	9 (4.3)	43 (3.9)	41 (5.2)
発疹	1 (2.8)		1 (2.7)	1 (1.0)	5 (5.2)	8 (8.1)	1 (1.9)	4 (3.0)	1 (0.7)	15 (4.2)	9 (2.6)	9 (4.1)		37 (3.3)	26 (3.3)
臨床検査															
尿中白血球陽性		1 (2.5)		4 (3.9)	7 (7.3)	2 (2.0)	2 (3.8)	9 (6.7)	8 (5.9)	45/353 (12.7)	50/340 (14.7)	44/219 (20.1)	16/209 (7.7)	98/1107 (8.9)	91/792 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				2 (1.9)	6 (6.3)	5 (5.1)	1 (1.9)	9 (6.7)	5 (3.7)	39/353 (11.0)	19/340 (5.6)	34/219 (15.5)	5/209 (2.4)	73/994 (7.3)	66/792 (8.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	1 (2.5)	2 (5.4)	2 (1.9)	4 (4.2)	2 (2.0)		3 (2.2)	3 (2.2)	16/353 (4.5)	17/340 (5.0)	14/219 (6.4)	2/209 (1.0)	39/1107 (3.5)	29/792 (3.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			2 (5.4)			4 (4.0)		5 (3.7)	3 (2.2)	19/353 (5.4)	27/340 (7.9)	18/219 (8.2)	5/209 (2.4)	38/1107 (3.4)	32/792 (4.0)
アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)		1 (2.7)	4 (3.9)	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)	3 (2.2)	12/353 (3.4)	15/340 (4.4)	11/219 (5.0)	2/209 (1.0)	36/1107 (3.3)	26/792 (3.3)
尿中赤血球陽性				1 (1.0)	3 (3.1)			5 (3.7)	1 (0.7)	14/353 (4.0)	12/340 (3.5)	14/219 (6.4)	4/209 (1.9)	34/1107 (3.1)	33/792 (4.2)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数 (発現率(％))」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数/対象例数 (発現率(％))」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は%を示す。

表 2.7.4.2.1.1-1.1.b 発現率 1%以上の副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		全試験 併合 ¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルンドロート	1	プラセボ	1	アルンドロート	全投与量	1
安全性評価対象例数 ¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
胃腸障害															
胃不快感	2 (5.6)			2 (1.9)	2 (2.1)	5 (5.1)		7 (5.2)	1 (0.7)	14 (4.0)	6 (1.8)	5 (2.3)		33 (3.0)	24 (3.0)
上腹部痛	2 (5.6)	1 (2.5)		4 (3.9)	3 (3.1)	3 (3.0)		5 (3.7)	1 (0.7)	8 (2.3)	3 (0.9)	4 (1.8)		26 (2.3)	16 (2.0)
胃炎		1 (2.5)		2 (1.9)		1 (1.0)		1 (0.7)	4 (3.0)	7 (2.0)	3 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	14 (1.3)	10 (1.3)
臨床検査															
血中カルシウム減少				5 (4.9)	11 (11.5)	6 (6.1)	2 (3.8)			0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	22/1107 (2.0)	11/792 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)		2/353 (0.6)	3/340 (0.9)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	10/994 (1.0)	7/792 (0.9)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数 (発現率(%))」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数 / 対象例数 (発現率(%))」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

2.7.4.2.1.1-1.2 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験での比較的良好に見られる有害事象の発現とその重症度（程度）の要約

全 5 試験で比較的良好に見られた有害事象及び副作用はビスホスホネート系薬剤に共通して見られる胃腸障害であった。以下に比較的良好に見られた胃腸障害の重症度（程度）について要約した。

胃腸障害はビスホスホネート系薬剤に共通してみられる有害事象であり、類薬では胃潰瘍、食道潰瘍等の重篤な副作用も報告⁵⁾されていることから、胃腸障害の重症度と発現時期についても検討した。胃腸障害の因果関係と重症度及び胃腸障害の発現率、程度及び発現時期について、それぞれ表 2.7.4.2.1.1-1.2.a 及び表 2.7.4.2.1.1-1.2.b に示した。

前期第 相試験と後期第 相試験のいずれの試験においても、本剤の投与量の増加に伴う発現率の上昇及び重症度（程度）の高度化は認められず、いずれの投与群においてもその程度が高度なものは認められなかった。また、プラセボを対照とした後期第 相試験及び第 相骨折試験において、臨床推奨用量の 1 mg 群とプラセボ群の胃腸障害（有害事象）の発現率はそれぞれ 27.1%（96 例中 26 例）、22.6%（53 例中 12 例）及び 48.9%（354 例中 173 例）、45.3%（342 例中 155 例）であった。胃腸障害（有害事象）の程度において 1 mg 群とプラセボ群の中等度以上の胃腸障害の発現率はそれぞれ 1.0%（96 例中 1 例）、1.9%（53 例中 1 例）及び 3.7%（354 例中 13 例）、3.8%（342 例中 13 例）であり、発現率並びにその程度はプラセボ群とほぼ同程度であった。また、アレンドロネートを対照とした第 相骨密度試験において、アレンドロネート群の胃腸障害（有害事象）の発現率は 37.0%（135 例中 50 例）であり、中等度が 4.4%（135 例中 6 例）、高度が 0.7%（135 例中 1 例）であった。本剤 1 mg 群の胃腸障害（有害事象）の発現率は 39.6%（134 例中 53 例）であり、中等度が 3.7%（134 例中 5 例）、高度は認められなかった。本剤 1 mg 群とアレンドロネート群の胃腸障害の発現率はほぼ同程度であり、また中等度以上の胃腸障害の発現率について本剤群はアレンドロネート群を上回らず、アレンドロネート群で認められた高度な胃腸障害が本剤群では認められなかった。さらに、第 相骨折継続試験において、本剤を 3 年間投与された 1 mg 群の胃腸障害（有害事象）の発現率は 53.4%（117/219 例）であり、その程度別の発現率は高度が 0.5%（1/219 例）、中等度が 3.7%（8/219 例）、軽度が 49.3%（108/219 例）であった。1 年ごとの発現率は 1 年目 31.1%（68/219 例）、2 年目 26.0%（57/219 例）、3 年目 24.2%（53/219 例）であり、3 年目の発現率も 1、2 年目と同程度であった。

また、いずれの本剤群も胃腸障害の重症度に関わらず、投与後 12 週までに約 50%が発現し、その後の 12 週毎の発現率は約 5%であり、プラセボ群の発現率と同程度であった。

表 2.7.4.2.1.1-1.2.a 胃腸障害の因果関係と重症度のクロス表

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	投与群 (mg/日)	例数	重症度	軽度		中等度		高度		計
			関連性	無	有	無	有	無	有	
前期第 相試験	0.05	36	発現例数		2	1	1			4
			発現率(%)		(5.6)	(2.8)	(2.8)			(11.1)
			発現件数		3	1	2			6
	0.5	40	発現例数		3		1			4
			発現率(%)		(7.5)		(2.5)			(10.0)
			発現件数		5		1			6
後期第 相試験	1.5	37	発現例数	1						1
			発現率(%)	(2.7)						(2.7)
			発現件数	1						1
	0.5	103	発現例数	24	6	3	7			40
			発現率(%)	(23.3)	(5.8)	(2.9)	(6.8)			(38.8)
			発現件数	44	11	4	11			70
	1	96	発現例数	19	6	1				26
			発現率(%)	(19.8)	(6.3)	(1.0)				(27.1)
			発現件数	31	8	2				41
	1.5	99	発現例数	22	11	2				35
			発現率(%)	(22.2)	(11.1)	(2.0)				(35.4)
			発現件数	28	13	2				43
第 相骨密度試験	プラセボ	53	発現例数	11		1				12
			発現率(%)	(20.8)		(1.9)				(22.6)
			発現件数	19		1				20
	1	134	発現例数	32	16	2	3			53
			発現率(%)	(23.9)	(11.9)	(1.5)	(2.2)			(39.6)
			発現件数	57	25	2	3			87
	アレト [®] ノート	135	発現例数	32	11	4	2	1		50
			発現率(%)	(23.7)	(8.1)	(3.0)	(1.5)	(0.7)		(37.0)
			発現件数	75	14	4	2	1		96
第 相骨折試験	1	354	発現例数	128	32	7	3	3		173
			発現率(%)	(36.2)	(9.0)	(2.0)	(0.8)	(0.8)		(48.9)
			発現件数	292	52	8	3	3		358
	プラセボ	342	発現例数	126	16	5	5	3		155
			発現率(%)	(36.8)	(4.7)	(1.5)	(1.5)	(0.9)		(45.3)
			発現件数	267	22	8	5	3		305
第 相骨折継続試験 ^{1) 2)}	1	219	発現例数	93	15	6	2	1		117
			発現率(%)	(42.5)	(6.8)	(2.7)	(0.9)	(0.5)		(53.4)
			発現件数	250	21	6	2	1		280
	プラセボ → 1	209	発現例数	44	1	1				46
			発現率(%)	(21.1)	(0.5)	(0.5)				(22.0)
			発現件数	66	1	1				68

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

() 内は%を示す。

表 2.7.4.2.1.1-1.2.b 胃腸障害の発現率，程度及び発現時期

解析対象集団：安全性解析対象集団

発現時期	重症度 ⁴⁾	0.05	0.5	1 ¹⁾²⁾³⁾	1.5	アドメット	プラセボ ²⁾³⁾	計(本剤群) ³⁾
安全性評価対象例数		36	143	793	136	135	395	1108
～4週	軽度	1 (2.8)	8 (5.6)	67 (8.4)	12 (8.8)	15 (11.1)	21 (5.3)	88 (7.9)
	中等度	1 (2.8)	4 (2.8)	3 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (1.3)	9 (0.8)
	高度			1 (0.1)			2 (0.5)	1 (0.1)
4<～12週	軽度	1 (2.9)	17 (12.3)	55 (7.1)	9 (6.7)	11 (8.4)	28 (7.2)	82 (7.6)
	中等度	1 (2.9)	4 (2.9)	4 (0.5)		3 (2.3)	1 (0.3)	9 (0.8)
	高度							
12<～24週	軽度		4 (3.1)	51 (6.8)	8 (6.1)	6 (4.6)	33 (8.8)	63 (6.0)
	中等度			2 (0.3)			1 (0.3)	2 (0.2)
	高度			1 (0.1)			1 (0.3)	1 (0.1)
24<～36週	軽度		4 (3.9)	28 (3.8)	5 (4.6)	8 (6.3)	19 (5.2)	37 (3.9)
	中等度		3 (2.9)	2 (0.3)	1 (0.9)	2 (1.6)	1 (0.3)	6 (0.6)
	高度			1 (0.1)				1 (0.1)
36<～48週	軽度			29 (4.4)		3 (2.5)	17 (5.4)	29 (4.1)
	中等度			2 (0.3)				2 (0.3)
	高度					1 (0.8)		
48<～60週	軽度			18 (3.5)			12 (4.1)	18 (3.5)
	中等度			1 (0.2)				1 (0.2)
	高度							
60<～72週	軽度			9 (3.0)			5 (1.7)	9 (3.0)
	中等度						1 (0.3)	
	高度							
72<～84週	軽度			12 (4.2)			7 (2.5)	12 (4.2)
	中等度						2 (0.7)	
	高度							
84<～96週	軽度			4 (1.4)			9 (3.3)	4 (1.4)
	中等度							
	高度							
96<～104週	軽度			3 (1.1)			2 (0.7)	3 (1.1)
	中等度			3 (1.1)				3 (1.1)
	高度							
104<～128週	軽度			8 (3.4)				8 (3.4)
	中等度			2 (0.9)				2 (0.9)
	高度							
128<～156週	軽度			10 (4.8)				10 (4.8)
	中等度			2 (1.0)				2 (1.0)
	高度							
156週～	軽度							
	中等度							
	高度							

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については，プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」，本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。

3) 第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 同一症例に胃腸障害が2件以上発現した場合は，重症度がより高い方，発現時期がより早い方をそれぞれ優先した。また，重症度と発現時期については重症度をより重視した。

() 内は%を示す。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2-1 骨粗鬆症患者

死亡例は、後期第 相試験の 1.5 mg 群に 1 例（くも膜下出血）、第 相骨折試験の本剤 1 mg 群に 3 例（循環器障害（疑い）、急性心筋梗塞、心筋梗塞 各 1 例）、プラセボ群に 1 例（脳出血）、第 相骨折継続試験のプラセボ→1 mg 群に 2 例（右腎盂腫瘍 / 肝転移 / 肺転移 / リンパ節転移、交通事故による死亡、各 1 例）が認められた。本剤との因果関係が否定できない死亡例は循環器障害（疑い）の 1 例であった。

以下、本剤で認められた死亡例について叙述した。

1) 後期第 相試験 [ONO-5920-01] 添付資料 5.3.5.1-2

「くも膜下出血」(MedDRA ver4.0J 基本語：くも膜下出血 NOS)

症例番号 16 組 10 番（1.5 mg 群，68 歳，既往歴：大腸ポリープ，合併症：胃炎）

投与開始後 148 日，救急外来を受診し，CT 検査によりくも膜下出血が確認され入院した。発症後 2 日に再度 CT 検査と血管造影を施行し，翌日開頭クリッピング，脳室ドレナージの手術処置を施行された。その後，ICU にて治療を受けていたが発症後 15 日に多臓器不全により死亡した。

既存の脳動脈瘤が破裂したものであり，治験薬との関連は考えにくく，本剤投与開始後 20 週以上経過しても特に他の有害事象が認められなかったことから治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2) 第 相骨折試験 [ONO-5920-02] 添付資料 5.3.5.1-4

「循環器障害（疑い）」(MedDRA ver8.1J 基本語：心血管障害)

症例番号 120 組 2 番（1 mg 群，78 歳，既往歴：胃ポリープ，合併症：腰痛症，変形性膝関節症）

投与後 478 日の入浴中に，意識，呼吸，脈拍消失の状態が夫が発見した。搬送先病院で死亡が確認された。発現日に被験者が死亡したため追跡不能であった。被験者背景（年齢，合併症など）及び治験薬の各試験結果や，治験中他に循環障害を疑わせる有害事象の発現がないことから，本事象は偶発的に発現したもので治験薬との関連は，極めて低いと判断するが，死因が特定できないため断定できなかったことから，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。

「心筋梗塞」(MedDRA ver8.1J 基本語：心筋梗塞)

症例番号 68 組 7 番（1 mg 群，80 歳，既往歴：無，合併症：胃炎，高尿酸血症，高血圧症，便秘症）

投与後 13 日，午前 6 時頃に起床していたが午前 8 時頃に家族が異常に気づき，救急搬送され，死亡が確認された。発現日に被験者が死亡したため追跡不能であった。高齢による突然発症と考えられ，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

「急性心筋梗塞」(MedDRA ver8.1J 基本語：心筋梗塞)

症例番号 81 組 7 番 (1 mg 群 , 61 歳 , 既往歴 : 橈骨神経不全麻痺 , 一過性脳虚血発作 , 虫垂炎 , 骨髓炎 , 橈骨遠位端骨折 , 合併症 : 狭心症 , 高血圧症 , 心臓弁膜症)

投与後 287 日に急性心筋梗塞により死亡した . 発現日に被験者が死亡したため追跡不能であった . 狭心症・高血圧の合併症があったが , それに対する薬剤及び処方量に変化はなく , 臨床症状も安定しており , 発作歴もなかった . また , 心臓弁膜症の合併があったが症状は安定していた . 当該事象は突発的な発作と考えられ , 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された .

3) 第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04] 添付資料 5.3.5.4-1.1

「右腎盂腫瘍 / 肝転移 / 肺転移 / リンパ節転移」(MedDRA ver8.1J 基本語：腎盂の悪性腫瘍 / 肝転移 / 肺転移 / リンパ節転移)

症例番号 43 組 6 番 (プラセボ→1 mg 群 , 80 歳 , 既往歴 : 脳梗塞 , 合併症 : 気管支喘息 , 高血圧症 , 慢性胃炎 , 慢性膀胱炎)

投与 171 日後に右下肢浮腫が発現した . CT 検査所見より右腎盂腫瘍・傍大動脈リンパ節転移・下大静脈閉塞・転移性肝腫瘍 (大腸・膵臓には転移所見なし) と診断され , 発現 46 日後 , 治験を中止した . 胸部～骨盤 CT 検査にてリンパ節・肝・肺への転移に増大を認められた . 発現 193 日後には傾眠傾向あり , 微熱・全身浮腫が目立った . 発現 213 日後に 38 台の発熱あり , 3 日後に死亡が確認された .

腎盂腫瘍がある種の薬剤・化学物質に長期にわたりさらされると発生しやすいとの報告もあるが , 治験実施施設の泌尿器科より下記見解を確認し , 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された .

〔泌尿器科医コメント〕

・腫瘍の大きさ , 転移の範囲から , 腫瘍発生から現在まで最低でも 3 年以上かかると思われる . 治験を開始してからの期間が短すぎており , 治験薬との関連性はないと考える .

「交通事故による死亡」(MedDRA ver8.1J 基本語：交通事故)

症例番号 68 組 3 番 (プラセボ→1 mg 群 , 71 歳 , 既往歴 : 慢性膵炎 , 肋骨不全骨折 , 手関節挫傷 , 合併症 : 足趾関節炎 , うつ病 , 高血圧症 , 高脂血症 , 陳旧性足関節骨折 , 脳動脈硬化症 , 白内障 , 変形性脊椎症 , 便秘症)

投与 210 日後に日課の朝の散歩中に横断歩道にてトラックに跳ねられ , 他院に緊急搬送された . 胸腹部内臓器損傷による出血多量が原因で死亡した . 本事象は全く偶発的な事故と考えられ , 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された .

2.7.4.2.1.2-2 健常成人

健常成人を対象とした第Ⅲ相試験（6 試験，静脈内投与による 2 試験（参考資料）を含む）及び臨床薬理試験（4 試験）において，死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.2-3 申請の適応症以外の患者（参考資料）

1) 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MSA1] …………… 添付資料 5.3.5.4-2 (参)
多発性骨髄腫患者 19 例（3 mg 群 6 例，6 mg 群 7 例，9 mg 群 6 例）を対象とした本試験において，治験期間中に認められた死亡例は，6 mg 群 7 例中 1 例であった．死因は原疾患の多発性骨髄腫による癌死であり，治験薬との因果関係は否定された．

2) 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1] …………… 添付資料 5.3.5.4-3(参), 4 (参)
第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1] は，先行する第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MCT1] の投与を完了した被験者のうち，継続投与を希望する被験者を対象に実施した．二重盲検下にて行われた第 / 相試験の盲検性を維持するため，第 / 相継続投与試験では治験期間を前期と後期に分け，第 / 相試験の開鍵までを前期として二重盲検下にて実施し，開鍵後は全例に本剤 9 mg を投与した．従って，安全性について第 / 相試験と第 / 相継続投与試験前期を併合した結果及び第 / 相継続投与試験後期の結果を分けて評価した．

多発性骨髄腫患者 181 例（プラセボ群 61 例，6 mg 群 60 例，9 mg 群 60 例）を対象とした第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験前期において，治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日以内（第 / 相継続投与試験後期への移行症例を除く）に認められた死亡例は，プラセボ群 61 例中 12 例，6 mg 群 60 例中 14 例，9 mg 群 60 例中 15 例で，原疾患の多発性骨髄腫による癌死を除く，他原因による死亡例はプラセボ群 4 例（胆管癌，急性骨髄性白血病，胃癌，自傷行為），6 mg 群 4 例（肺癌に伴う急性肺炎，敗血症性ショック，急性硬膜下血腫，肺炎），9 mg 群 3 例（真菌感染症，肺炎 2 例）であった．いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された．なお，治験薬投与終了後 90 日以上を経過してからの死亡例として，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象「直腸癌」が原因で死亡した症例が 1 例認められた．当該事象について以下に示すとともに，詳細は添付資料 5.3.5.4-4 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象「直腸癌」

（MedDRA 6.0J 基本語：直腸癌 NOS，症例番号 3305，58 歳女性）

本症例は，第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験前期を通じて本剤 6 mg が投与され，治験薬投与開始後 613 日に便秘による苦痛のため治験を中止している．治験中止後 7 日に直腸癌と判明し，その後，外科手術の施行により一旦軽快が確認された．しかしながら，治験終了後の転帰調査により，治験中止から約 1 年後に重度のイレウス状態による全身状態の悪化により死亡していたことが確認された．

本事象は，多発性骨髄腫に伴う免疫不全状態による二次発癌，又は抗癌剤として投与されていたメルファランによる化学発癌による可能性が高い．しかしながら腫瘤の大きさから考えて治験開始以前には存在していなかった可能性が高く，治験薬との因果関係を完全に否定

しうる積極的な理由が見当たらないことから、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

第 / 相継続投与試験後期において、治験薬投与開始（第 / 相継続投与試験前期からの移行日）から治験薬投与終了後 90 日以内に認められた死亡例は 57 例中 6 例であった。そのうち 5 例は原疾患の多発性骨髄腫による癌死であり、残り 1 例は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象「急性心筋梗塞」による死亡例であった。当該事象について以下に示すとともに、詳細は添付資料 5.3.5.4-4 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象「急性心筋梗塞」

（MedDRA 6.0J 基本語：急性心筋梗塞、症例番号 5008、52 歳男性）

本症例は、第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験前期を通じてプラセボが投与され、第 / 相継続投与試験後期から本剤 9 mg の投与を開始した。第 / 相継続投与試験後期開始後 187 日に胸痛により入院し、治験を中止している。検査の結果、冠動脈 3 枝に閉塞を認め、バルーンパンピングを施行するも、冠動脈バイパス手術の適応とならず保存的治療が行われた。治験中止後 26 日に再度心機能悪化し、もともと右冠動脈と回旋枝の閉塞による広範囲な心筋梗塞であったため、その後の回復を認めず、治験中止後 35 日に死亡されている。

以前から存在していた高脂血症に伴う動脈硬化を基礎病変として、今回の急性心筋梗塞に至った可能性が高いと判断されるが、本剤自体が多発性骨髄腫患者の血栓形成に全く関連を有していないと断定することは困難であるということから、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

3) 第 / 相試験（経口、乳癌骨転移）[BCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口、乳癌骨転移）[BLN1] 添付資料 5.3.5.4-5(参)、6(参)

第 / 相継続投与試験（経口、乳癌骨転移）[BLN1] は、先行する第 / 相試験（経口、乳癌骨転移）[BCT1] の投与を完了した被験者のうち、継続投与を希望する被験者を対象に実施した。二重盲検下にて行われた第 / 相試験の盲検性を維持するため、第 / 相継続投与試験では治験期間を前期と後期に分け、第 / 相試験の開鍵までを前期として二重盲検下にて実施した。なお、第 / 相試験の有効性の主評価項目において、対照薬であるプラセボに比し本剤 6 mg 群及び 9 mg 群ともに有効性を検証することができなかったため、開鍵後に予定していた第 / 相継続投与試験後期は実施しなかった。

乳癌骨転移患者 246 例（プラセボ群 81 例、6 mg 群 82 例、9 mg 群 83 例）を対象とした第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験前期において、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日以内に認められた死亡例は、プラセボ群 81 例中 11 例、6 mg 群 82 例中 20 例、9 mg 群 83 例中 22 例であった。いずれの死亡例も原疾患の乳癌による癌死であり、治験薬との因果関係は否定された。

- 4) 第 Ⅰ 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1] …………… 添付資料 5.3.5.4-7 (参)
乳癌骨転移患者 19 例（0.5 mg，1 mg，1.5 mg，2.0 mg 群各 3 例，非投与群 7 例）を対象とした本試験において，治験期間中の死亡例は認められなかった。
- 5) 第 Ⅱ 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1] …………… 添付資料 5.3.5.4-8 (参)
乳癌骨転移患者 20 例（1 mg 群 9 例，2 mg 群 11 例）を対象とした本試験において，治験期間中及び治験薬最終投与日以降 1 カ月以内の死亡例は認められなかった。
- 6) 第 Ⅲ 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2] …………… 添付資料 5.3.5.4-9 (参)
第 Ⅱ 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1] を完了した患者 14 例を対象とした本試験において，治験期間中及び治験薬最終投与日以降 1 カ月以内に認められた死亡例は，1 mg 群 5 例中 1 例，2 mg 群 6 例中 3 例，用量変更群（治験期間中に用量を 1 mg から 2 mg に増量又は 2 mg から 1 mg に減量した群）3 例中 1 例であった。いずれの死亡例も原疾患の乳癌による癌死であり，治験薬との因果関係は否定された。
- 7) 第 Ⅳ 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1] …………… 添付資料 5.3.5.4-10 (参)
肺癌骨転移患者 20 例（1 mg 群 10 例，2 mg 群 10 例）を対象とした本試験において，治験期間中及び治験薬最終投与日以降 1 カ月以内の死亡例は，2 mg 群 10 例中 1 例であった。死因は原疾患の肺癌による癌死であり，治験薬との因果関係は否定された。
- 8) 第 Ⅴ 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2] …………… 添付資料 5.3.5.4-11 (参)
第 Ⅳ 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1] を完了した患者 5 例を対象とした本試験において，治験期間中及び治験薬最終投与日以降 1 カ月以内の死亡例は，1 mg 群 1 例中 1 例であった。死因は原疾患の肺癌による癌死であり，治験薬との因果関係は否定された。
- 9) 前期第 Ⅲ 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-12 (参)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を発症した患者 40 例（0.1 mg 群 4 例，0.2 mg 群 8 例，0.4 mg 群 8 例，0.8 mg 群 7 例，1.6 mg 群 7 例，3.2 mg 群 6 例）を対象とした本試験において，治験期間中（単回投与後 14 日以内）に認められた死亡例は，0.1 mg 群 4 例中 1 例，0.2 mg 群 8 例中 4 例，0.4 mg 群 8 例中 4 例，0.8 mg 群 7 例中 2 例，1.6 mg 群 7 例中 1 例，3.2 mg 群 6 例中 2 例であった。また，治験期間終了後に死亡が確認された症例を含めた死亡例は，0.1 mg 群 4 例中 2 例，0.2 mg 群 8 例中 5 例，0.4 mg 群 8 例中 4 例，0.8 mg 群 7 例中 4 例，1.6 mg 群 7 例中 2 例，3.2 mg 群 6 例中 2 例であった。死因の大半は原疾患の悪性腫瘍に伴う腫瘍関連死（高カルシウム血症の再増悪例を含む）であり，いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定された。
- 10) 第 Ⅲ 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-13 (参)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を発症した患者 21 例（0.5 mg 群 5 例，1.0 mg 群 5 例，2.0 mg

群 5 例，パミドロネート群 6 例)を対象とした本試験における治験期間中(単回投与後 14 日以内)に認められた死亡例は，本剤 0.5 mg 群 5 例中 1 例，1 mg 群 5 例中 0 例，2.0 mg 群 5 例中 1 例，パミドロネート 45 mg 群 6 例中 1 例であった．また，治験期間終了後に死亡が確認された症例を含めた死亡例は，本剤 0.5 mg 群 5 例中 2 例，1 mg 群 5 例中 2 例，2.0 mg 群 5 例中 5 例，パミドロネート 45 mg 群 6 例中 5 例であった．いずれの死亡例も原疾患の悪性腫瘍に伴う腫瘍関連死であり，治験薬との因果関係は否定された．

11) 第 相一般臨床試験(静注，高カルシウム血症)[3002HC] …… 添付資料 5.3.5.4-14 (参)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を発症した患者 3 例(1 mg 群 1 例，2 mg 群 2 例)を対象とした本試験における治験期間中(最終投与後 14 日以内)に認められた死亡例は，1 mg 群 1 例中 1 例，2 mg 群 2 例中 1 例であった．また，2 mg 群の 1 例が治験期間終了後(最終投与後 36 日)に死亡しており，全例の死亡が確認された．いずれの死亡例も原疾患の悪性腫瘍に伴う腫瘍関連死であり，治験薬との因果関係は否定された．

12) 第 相薬物動態試験(静注，高カルシウム血症)[3003HC] …… 添付資料 5.3.5.4-15 (参)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を発症した患者 4 例(2 時間投与群 2 例，4 時間投与群 2 例)を対象とした本試験において，治験期間中(単回投与後 14 日以内)の死亡例は認められなかった．一方，治験期間終了後に死亡が確認された症例は，2 時間投与群 2 例中 1 例，4 時間投与群 2 例中 2 例であった．いずれの死亡例も原疾患の悪性腫瘍に伴う腫瘍関連死であり，治験薬との因果関係は否定された．

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3-1 骨粗鬆症患者

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.3-1.a に示した。詳細はそれぞれの総括報告書に示した。

(1) 前期第 相試験 [J201] 添付資料 5.3.5.1-1.1

その他の重篤な有害事象は 113 例中 2 例 3 件認められた。内訳は、0.5 mg 群 40 例中 1 例 (卵巣腫瘍) 及び 1.5 mg 群 37 例中 1 例 (眩暈症、頸部痛) であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 後期第 相試験 [ONO-5920-01] 添付資料 5.3.5.1-2

その他の重篤な有害事象は 351 例中 9 例 11 件認められた。内訳は、0.5 mg 群 103 例中 1 例 (甲状腺腫瘍)、1 mg 群 96 例中 5 例 (乳癌、卵巣粘液嚢腫、左橈骨遠位端骨折、肺炎、GOT の上昇及び GPT の上昇)、1.5 mg 群 99 例中 3 例 (不安感、右足首剥離骨折、外陰部からの出血)、プラセボ群 53 例中 0 例であり、治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 第 相骨密度試験 [ONO-5920-03] 添付資料 5.3.5.1-3

その他の重篤な有害事象は 269 例中 9 例 9 件認められた。内訳は、本剤群 134 例中 6 例 (くも膜下出血、胃炎、左肋骨骨折、低 Na 血症、左足関節腱鞘炎、急性肺炎)、アレンドロネート群 135 例中 3 例 (右膝関節骨軟骨腫症、黄斑円孔、腸閉塞) であり、治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象はアレンドロネート群の黄斑円孔の 1 例であった。

(4) 第 相骨折試験 [ONO-5920-02] 添付資料 5.3.5.1-4

その他の重篤な有害事象は 696 例中 110 例 146 件認められた。内訳は、本剤群 354 例中 46 例、プラセボ群 342 例中 64 例であった。その他の重篤な有害事象の器官別大分類の内訳は本剤群は傷害、中毒及び処置合併症が最も多く 10 例、次いで筋骨格系及び結合組織障害 8 例、胃腸障害 7 例、感染症及び寄生虫症 7 例の順であった。プラセボ群は傷害、中毒及び処置合併症が最も多く 13 例、次いで神経系障害 9 例、胃腸障害 9 例、筋骨格系および結合組織障害 9 例、眼障害 8 例の順に多かった。治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は本剤群の急性腎不全、汎血球減少症、心不全及びプラセボ群の左眼白内障悪化の計 4 例であった。

以下、本剤で認められた治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象について叙述した。

「急性腎不全」(MedDRA ver8.1J 基本語：急性腎不全)

症例番号 43 組 7 番 (1 mg 群、71 歳、既往歴：下肢静脈炎、下肢静脈瘤、合併症：高血圧症、高脂血症、慢性胃炎)

投与後 22 日に発現し、発現後 4 日に消失した。発現前 3 日に下痢と嘔気、尿量減少、倦怠感があつた。発現日に脱水と急性腎不全のため輸液が処置され、嘔気、嘔吐、倦怠感が消失した。同日、治験薬の服薬を中止した。発現後 1 日には食事摂取後も特に症状の訴えはなく、状態は安定した。

下痢による脱水が急性腎不全の主な原因と考えられる。しかし、発現前日まで服薬していた治験薬が下痢、脱水から急性腎不全となった過程に関与していないとはいいきれないことから、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。

「汎血球減少症」(MedDRA ver8.1J 基本語：汎血球減少症)

症例番号 46 組 2 番 (1 mg 群，74 歳，既往歴：卵巣腫瘍，橈骨骨折，合併症：高脂血症，腰部脊柱管狭窄症，変形性腰椎症)

投与後 642 日に発現し、発現後 77 日では不変であつた。当該症例の治験薬投与前の血小板数は 21.6 万/ μ L であつた。投与後約 1 年頃から血小板数の減少傾向を認め、投与後 642 日、血小板数 9.4 万/ μ L、発現 30 日後、血小板数 8.3 万/ μ L となり、治験薬を休薬した。発現後 63 日に入院となり、骨髄穿刺が施行された。発現後 184 日の血小板数は 3.0 万/ μ L であつた。発現後 218 日に再度、骨髄穿刺が施行された。発現後 238 日の血小板数は 1.6 万/ μ L であつた。発現後 255 日に Emergency Key Code を開鍵し、当該症例が本剤投与群であつたことを確認した。悪性貧血の可能性も考えられ、胃内視鏡が施行された結果、萎縮性胃炎を認めたがビタミン B₁₂ は正常範囲のため悪性貧血は否定された。臨床検査値 (血小板 3.0 万/ μ L 未満) の状態は平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」副作用重篤度分類 Grade 3 に該当し、重篤と判断された。治験開始後、汎血球 (特に血小板) 減少が認められ、治験薬中止 6 カ月以上経過しているが、ビスホスホネート製剤が骨内に長期に留まる事を考えると治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。

当該症例は Emergency Key Code の開鍵のため、症例固定を行ったが、症例固定後に他院の血液専門内科医の診断に基づき、事象名が骨髄異形成症候群に変更された。他院の血液専門内科医は薬剤性骨髄抑制の典型的な所見がないため、「治験薬とは関連なさそうと思われる」との見解を示した。しかしながら、事象名の変更後も本剤開始後に発現し徐々に悪化していること、本剤は長期間骨内に滞留することから、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。

一方、薬剤誘発性の骨髄異形成症候群について、アルキル化剤とトポイソメラーゼ 阻害剤によるものが知られているが、発症までにそれぞれ 4～7 年、1～3 年の潜伏期がある³⁰⁾とされている。当該症例の汎血球減少は投与後約 1 年頃から認められており、薬剤誘発性の骨髄異形成症候群と考えるには、投薬開始から発症までの期間が短いこと、また、非臨床試験の結果から骨髄細胞への毒性を示唆する変化が認められないことから、本剤の投与中に偶発的に発症した可能性が高く、治験薬との因果関係は低いと考えられる。なお、輸血、薬剤処置が行われていたが、骨髄異形成症候群は未回復のまま 20 年 月 日 (投与後 1672 日) の時点で死亡した。

「心不全」(MedDRA ver8.1J 基本語：心不全)

症例番号 62 組 2 番 (1 mg 群 , 65 歳 , 既往歴 : 結核 , 肺アスペルギルス症 , 貧血 , 不整脈 , くも膜下出血 , 椎骨解離性動脈瘤 , 胃潰瘍 , びらん性胃炎 , 萎縮性胃炎 , 虫垂炎 , 合併症 : 高血圧症 , 大動脈閉鎖不全症 , 大動脈弁閉鎖不全 , 変形性腰椎症)

投与後 130 日に発現し , 発現後 52 日に消失した . 不眠 , 食欲不振 , むくみ , 息切れの症状を訴え , 発現後 14 日に有害事象による同意撤回にて治験中止となった . 発現後 25 日から発現後 52 日まで精査・加療目的にて入院し , 心不全と診断された . 原因として合併症である大動脈弁閉鎖不全症の進行及び治験中止以降の検査で疑われた拡張型心筋症が最も考えられるが , 治験開始時に大動脈弁閉鎖不全症の症状がみられず治験薬服用中に心不全の諸症状が発現しているため , 治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された .

(5) 第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04] 添付資料 5.3.5.4-1.1

その他の重篤な有害事象は 428 例中 54 例 65 件認められた . 内訳は , 本剤群 219 例中 37 例 (3 年間) , プラセボ→本剤群 209 例中 17 例 (1 年間) であった . その他の重篤な有害事象の器官別大分類の内訳は , 本剤群は筋骨格系及び結合組織障害が最も多く 8 例 , 次いで障害 , 中毒及び処置合併症 6 例 , 胃腸障害 6 例 , 感染症及び寄生虫症 5 例の順であった . プラセボ→本剤群は良性 , 悪性及び詳細不明の新生物が最も多く 5 例 , 次いで傷害 , 中毒及び処置合併症 4 例 , 眼障害 , 感染症及び寄生虫症 , 代謝及び栄養障害 , 神経系障害がそれぞれ 2 例であった . 治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は本剤群の血栓性静脈炎 (深部性) の 1 例であった .

以下 , 本剤で認められた治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象について叙述した .

「血栓性静脈炎 (深部性) 」 (MedDRA ver8.1J 基本語 : 深部静脈血栓症)

症例番号 46 組 1 番 (1 mg 群 , 76 歳 , 既往歴 : 無 , 合併症 : 肩関節周囲炎 , 肘関節炎 , 高血圧症 , 慢性胃炎)

投与 982 日後に左足ふくらはぎに腫れ・発赤が出現し , 発現 2 日後に入院した . 発現 6 日後に左下肢の腫れは改善し , 発現 12 日後に症状は消失したが経過観察となり , 発現 26 日後に退院した . 本被験者は , HRT , 喫煙 , 手術既往及び血栓を発生させるほどの運動制限はなく , これらが当該事象の発現因子ではないと判断された . その他特に血栓発生の危険因子はないこと , 及び実薬投与中に発生した事象であることを鑑み , 因果関係を明確には否定できず , 治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された .

表 2.7.4.2.1.3-1.a その他の重篤な有害事象一覧表（その1）

試験	投与群 (mg)	組番又は 症例番号	有害事象名（医師記載） [Med DRA基本語]	関連性 ¹⁾	発現時期	経過
前期 第 相 試験	0.5	3049	卵巣腫瘍[卵巣新生物]	4	34日後	消失
	1.5	3026	眩暈症[回転性めまい]	4	158日後	消失
			頸部痛	4	158日後	残存
後期 第 相 試験	0.5	22組8番	甲状腺腫瘍[甲状腺腫]	4	140日後	消失
	1	15組6番	乳癌	4	211日後	消失
		21組13番	卵巣粘液嚢腫[卵巣新生物]	4	10日後	消失
		23組7番	左橈骨遠位端骨折[橈骨骨折]	4	60日後	消失
		27組1番	肺炎	4	11日後	消失
		27組4番	GOTの上昇[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加]	4	7日後	消失
			GPTの上昇[アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加]	4	7日後	軽快
	1.5	9組2番	不安感[不安]	4	172日後	軽快
			不安感[不安]	4	176日後	軽快
		22組3番	右足首剥離骨折[足骨折]	4	131日後	消失
		23組13番	外陰部からの出血[外陰部出血]	4	65日後	消失
第 相 骨密度試験	1	3組8番	くも膜下出血	4	56日後	軽快
		20組7番	胃痛[上腹部痛]	4	51日後	不変
		28組1番	左肋骨骨折[肋骨骨折]	4	130日後	消失
		32組8番	低Na血症[低ナトリウム血症]	4	123日後	消失
		36組10番	左足関節腱鞘炎[腱鞘炎]	4	319日後	軽快
		42組6番	急性肺炎[肺炎]	4	169日後	消失
第 相 骨折試験	1	1組8番	裂肛	4	705日後	消失
		3組4番	うつ病	4	124日後	軽快
		5組4番	痔[痔核]	4	349日後	消失
		6組4番	肺炎	4	647日後	消失
		8組6番	両足関節捻挫[関節捻挫]	4	185日後	消失
		9組5番	脳梗塞	4	423日後	不変
		14組2番	乳癌（左）[乳癌]	4	640日後	軽快
		21組7番	鼠径ヘルニア[単径ヘルニア]	4	156日後	消失
		31組2番	急性硬膜下血腫[硬膜下血腫]	4	44日後	軽快
		32組1番	左下腿骨髄炎[骨髄炎]	4	203日後	消失
		35組2番	薬物中毒による意識障害[薬物毒性]	4	363日後	消失
		42組2番	左大腿部、腰部打撲[挫傷]	4	396日後	消失
		43組7番	急性腎不全	3	22日後	消失
		43組9番	腹壁癒痕ヘルニア（再発）[癒痕ヘルニア]	4	28日後	消失
			大腸ポリープ[結腸ポリープ]	4	95日後	消失
			両下肢痛[四肢痛]	4	449日後	軽快
			肺炎	4	597日後	消失
		46組2番	汎血球減少症	3	642日後	不変
		48組5番	左上腕骨頸部骨折[上腕骨骨折]	4	322日後	軽快
		51組6番	滲出性胸膜炎[胸膜炎]	4	74日後	消失
			感染性急性胃腸炎[胃腸炎]	4	586日後	消失
		53組7番	気管支喘息の増悪[喘息]	4	39日後	消失
		55組6番	脱水症[脱水]	4	280日後	消失
			高血圧緊急症	4	280日後	消失
			高血圧緊急症	4	312日後	消失
		55組7番	右大腿骨頸部骨折[大腿骨頸部骨折]	4	406日後	消失
		56組2番	腰痛の悪化[背部痛]	4	125日後	消失

1) 1：明らかに関連あり，2：多分関連あり，3：関連ないともいえない，4：関連なし

表 2.7.4.2.1.3-1.a その他の重篤な有害事象一覧表（その2）

試験	投与群 (mg)	組番又は 症例番号	有害事象名（医師記載） [Med DRA基本語]	関連性 ¹⁾	発現時期	経過
第 相 骨折試験	1	56組8番	腰椎椎間板ヘルニアによる下肢痛[椎 間板突出]	4	117日後	消失
		56組9番	Sweet病熱発・発疹[急性熱性好中球性 皮膚症]	4	507日後	消失
		58組3番	胸部痛[胸痛]	4	90日後	消失
		60組3番	腰痛[背部痛]	4	21日前 ²⁾	不変
		61組1番	膀胱憩室	4	311日後	軽快
		62組2番	心不全	3	130日後	消失
		62組3番	全身倦怠感[倦怠感]	4	346日後	軽快
		62組7番	血圧上昇	4	220日後	消失
			大腸ポリープ[結腸ポリープ]	4	461日後	消失
			右腎膿瘍[腎膿瘍]	4	574日後	軽快
		63組2番	左足部皮下膿瘍[四肢膿瘍]	4	153日後	軽快
		63組3番	腰痛の増悪[背部痛]	4	722日後	軽快
		66組4番	脳出血	4	572日後	軽快
		78組3番	消化器症状[腹部不快感]	4	373日後	消失
		78組5番	子宮体癌[子宮癌]	4	138日後	軽快
		78組6番	気管支喘息の増悪[喘息]	4	35日後	消失
			間質性肺炎の悪化[間質性肺疾患]	4	305日後	追跡不能 ³⁾
		83組9番	洞性頻脈	4	484日後	不変
			左大腿骨骨幹部骨折[大腿骨骨折]	4	562日後	軽快
		86組1番	左足関節粘液のう炎[滑液包炎]	4	659日後	軽快
		87組1番	脱水症[脱水]	4	723日後	消失
		87組4番	左恥坐骨々折[骨盤骨折]	4	93日後	消失
		87組5番	変形性膝関節症の再悪化[骨関節炎]	4	231日後	消失
		96組1番	背骨の骨折[脊椎骨折]	4	18日後	消失
		107組2番	腰痛の悪化[背部痛]	4	134日後	消失
			敗血症	4	140日後	消失
		108組4番	緑内障悪化[緑内障]	4	225日後	消失
		119組4番	くも膜下出血	4	430日後	消失
		121組1番	急性胃炎[胃炎]	4	4日後	消失
		126組3番	右虚血性視神経炎[視神経炎]	4	587日後	軽快
		130組1番 ⁴⁾	胆管癌再発[胆管癌]	4	669日後	不変

1) 1：明らかに関連あり，2：多分関連あり，3：関連ないともいえない，4：関連なし

2) 観察期に発現した事象であるが，治療中に症状の増悪を認め，入院加療が行われた。

3) 被験者から治験中止の申し出があった。その後，来院を促すも来院されず，追跡不能となった。

4) 安全性解析対象集団除外例

表 2.7.4.2.1.3-1.a その他の重篤な有害事象一覧表（その3）

試験	投与群 (mg)	組番又は 症例番号	有害事象名（医師記載） 〔Med_DRA基本語〕	関連性 ¹⁾	発現時期 ²⁾	経過
第 相 骨折継続試験	1	1組8番	裂肝 ³⁾	4	投与705日後	消失
		6組4番	肺炎 ³⁾	4	投与647日後	消失
		7組5番	胆嚢腺筋腫症〔良性腺腫〕	4	投与888日後	消失
		8組3番	両側慢性硬膜下血腫〔硬膜下血腫〕	4	投与729日後	消失
		8組6番	両足関節捻挫〔関節捻挫〕 ³⁾	4	投与185日後	消失
		21組3番	脊髄のう腫〔新生物〕	4	投与755日後	軽快
		21組7番	鼠径ヘルニア〔串径ヘルニア〕 ³⁾	4	投与156日後	消失
		22組1番	右脛骨遠位端骨折〔脛骨骨折〕	4	投与1021日後	軽快
		28組8番	胃癌	4	投与756日後	軽快
		28組9番	腰部脊柱管狭窄症〔腰部脊柱管狭窄〕	4	投与391日後	軽快
		32組1番	左下腿骨髄炎〔骨髄炎〕 ³⁾	4	投与203日後	消失
		33組5番	胃癌	4	投与1002日後	不変
		35組1番	腰背部痛の悪化〔背部痛〕	4	投与854日後	不変
		42組2番	左大腿部，腰部打撲〔挫傷〕 ³⁾	4	投与396日後	消失
		46組1番	急性胃腸炎〔胃腸炎〕 血栓性静脈炎〔深部性〕〔深部静脈血栓症〕	4 3	投与882日後 投与982日後	消失 消失
		48組5番	左上腕骨頸部骨折〔上腕骨骨折〕 ³⁾	4	投与322日後	軽快
		53組6番	腰部脊柱管狭窄症〔腰部脊柱管狭窄〕 心不全	4	投与626日後 投与804日後	不変 軽快
		53組7番	気管支喘息の増悪〔喘息〕 ³⁾	4	投与39日後	消失
		55組6番	脱水症〔脱水〕 ³⁾ 高血圧緊急症〔高血圧緊急症〕 ³⁾ 高血圧緊急症〔高血圧緊急症〕 ³⁾	4 4 4	投与280日後 投与280日後 投与312日後	消失 消失 消失
		56組8番	腰椎椎間板ヘルニアによる下肢痛〔椎間板突出〕 ³⁾	4	投与117日後	消失
		56組9番	Sweet病熱発・発疹〔急性熱性好中球性皮膚症〕 ³⁾	4	投与507日後	消失
		58組3番	胸部痛〔胸痛〕 ³⁾ 息切れ〔呼吸困難〕	4 4	投与90日後 投与955日後	消失 消失
		60組3番	腰痛〔背部痛〕 ³⁾	4	投与21日前	不変
		61組1番	膀胱憩室 ³⁾ 癒着性腸閉塞〔腸管閉塞〕	4 4	投与311日後 投与762日後	軽快 消失
		62組7番	血圧上昇 ³⁾ 大腸ポリープ〔結腸ポリープ〕 ³⁾ 右腎膿瘍〔腎膿瘍〕 ³⁾	4 4 4	投与220日後 投与461日後 投与574日後	消失 消失 消失
		63組3番	腰痛の増悪〔背部痛〕 ³⁾	4	投与722日後	消失
		65組6番	変形性腰椎症の悪化〔変形性脊椎炎〕	4	投与1081日後	軽快
		67組6番	不整脈の悪化〔不整脈〕	4	投与840日後	消失
		68組10番	左橈骨骨折〔橈骨骨折〕 左尺骨茎状突起骨折〔尺骨骨折〕	4 4	投与1016日後 投与1016日後	軽快 軽快
		69組2番	加齢黄斑変性〔黄斑変性〕	4	投与617日後	軽快
		77組4番	頭位性めまい〔体位性めまい〕	4	投与862日後	消失
		78組3番	消化器症状〔腹部不快感〕 ³⁾	4	投与373日後	消失
		86組1番	左足関節粘液のう炎〔滑液包炎〕 ³⁾ 腎盂腎炎〔腎盂腎炎〕	4 4	投与659日後 投与876日後	消失 消失
		108組4番	緑内障悪化〔緑内障〕 ³⁾	4	投与225日後	消失
		118組2番	白内障	4	投与952日後	軽快
		119組4番	くも膜下出血 ³⁾	4	投与430日後	消失
		126組2番	大腸ポリープ〔結腸ポリープ〕	4	投与1059日後	消失
	プラセボ→ 1	3組6番	左乳癌〔乳癌〕	4	投与272日後	消失
		12組1番	食中毒	4	投与246日後	消失
		13組10番	T・12圧迫骨折〔胸椎骨折〕 白内障の悪化〔白内障〕	4 4	投与9日前 投与242日後	消失 軽快
		33組6番	脳梗塞	4	投与72日後	軽快
		35組5番	TIA〔一過性脳虚血発作〕	4	投与152日後	消失
		51組7番	右白内障〔白内障〕	4	投与73日後	消失
		56組3番	前庭神経炎	4	投与123日後	消失
		68組9番	右上腕骨顆上骨折〔上腕骨骨折〕	4	投与144日後	消失
		79組2番	低Na血症〔低ナトリウム血症〕	4	投与26日後	消失
		83組5番	糖尿病の悪化〔糖尿病〕	4	投与140日後	消失
		83組6番	かぜ〔鼻咽頭炎〕	4	投与20日前	消失
		89組6番	左肺癌〔肺腺癌〕〔肺腺癌〕	4	投与395日後	軽快
		96組3番	肝門部胆管癌〔胆管癌〕	4	投与58日後	不変
		101組3番	急性気管支炎	4	投与138日後	消失
		102組2番	腰部脊柱管狭窄症〔腰部脊柱管狭窄〕	4	投与244日後	軽快
		105組3番	大腸癌	4	投与238日後	不変
		116組6番	第2腰椎圧迫骨折〔腰椎骨折〕	4	投与40日前	軽快

1)1:明らかに関連あり，2:多分関連あり，3:関連ないともいえない，4:関連なし

2)1mg群処方日を起点とする。

3)第 相 骨折試験にて既に報告された事象

2.7.4.2.1.3-2 健常成人

健常成人を対象とした第 Ⅲ 相試験（6 試験，静脈内投与による 2 試験（参考資料）を含む）及び臨床薬理試験（4 試験）において認められたその他の重篤な有害事象は，臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029]において本剤 1 mg が投与された高齢男性群の 1 例に認められた心房細動であった．

1) 臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] …………… 添付資料 5.3.3.3-2

本試験（1 mg 単回投与，非盲検）において，その他の重篤な有害事象が 1 例（心房細動）に認められた．

本症例（高齢男性群，70 歳男性）は合併症を認めず，既往としては骨髓炎（治験開始 7 カ月前）及び耳下腺炎（60 歳時）のみであり，心臓・循環器系の既往歴・合併症はなかった．治験薬投与後 24 時間の 12 誘導心電図検査にて心房細動（心拍数 100-125 /分）を認めた．自覚症状は無く，朝食摂取後臥位安静し経口にて水分補給が行われたが，心房細動は継続していたため，心臓超音波検査が実施された．併，左室壁運動に異常は認められなかった．事象発現後 4 時間を経過しても心房細動が継続していたため他院へ入院となり，事象発現後 7 時間にコハク酸シベンゾリン 200 mg が経口投与され，モニター心電図管理下にて経過観察となった．事象発現後 8 時間（投与後 32 時間）には洞調律へと改善し，翌日（投与後 2 日）には特に異常は認められず退院となった．

本事象については，加齢により心房細動の発現頻度が増加すること，治験薬投与直後から投与後 12 時間までには認められず，血漿中未変化体濃度が C_{max} （投与後 1 時間）の約 2%に低下する投与後 24 時間に認められたこと，非臨床の試験結果から，想定される臨床使用量の範囲内では心臓への影響は認められていないこと等を考慮し，偶発症である可能性が高いと推察され，また治験薬投与以前より心房細動があった可能性も考えられた．しかしながら，本事象は本剤投与後に発現しており，事象と本剤との因果関係は否定できないと判断された．

詳細を添付資料 5.3.3.3-2 に示した．

2.7.4.2.1.3-3 申請の適応症以外の患者（参考資料）

1) 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MSA1] …… 添付資料 5.3.5.4-2 (参)

本試験における治験期間中の重篤な有害事象は，本剤 6 mg 群に認められた死亡例（男性 69 歳）に発現した狭心症悪化（NCI CTC scale：Grade 4）及び呼吸困難（NCI CTC scale：Grade 4）の 2 件であり，いずれも原疾患の多発性骨髄腫による心アミロイドーシスに起因する事象であり，治験薬との因果関係は否定された．

2) 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1] …… 添付資料 5.3.5.4-3 (参), 4 (参)

第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験前期（二重盲検下での投与期間）の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，プラセボ群 61 例中 18 例（42 件），6 mg 群 60 例中 25 例（37 件），9 mg 群 60 例中 21 例（40 件）であった．また，第 / 相継続投与試験後期（非盲検下，9 mg 投与）の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，56 例中 10 例（13 件）であった．

上記重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象（重篤な副作用）は，プラセボ群 2 例（2 件），6 mg 群 4 例（4 件），9 mg 群 2 例（4 件）であり，第 / 相継続投与試験後期においては 3 例（3 件）であった．これら重篤な副作用についての詳細を添付資料 5.3.5.4-3, 4 にて叙述するとともに，一覧を表 2.7.4.2.1.3-3.a に示した．

なお，本治験において本剤 6 mg /日を 32 カ月間服用し，原疾患の悪化にて治験を中止した 1 例において，投与終了から約 2 年後に「下顎 顎骨壊死」が認められた．本剤の投与終了後，2 年以上経過してからの発症であり，また，その 2 年間に他のビスホスホネート系薬剤を間歇的に静脈内投与されていた．そのため本剤との因果関係は低いと考えられたが，類薬を経口投与された骨粗鬆症患者においても同様の事象が認められていること並びにビスホスホネート系薬剤の体内動態を考慮すると，本剤との因果関係は完全には否定できないと考えられた．詳細については添付資料 5.3.5.4-4 に示した．

3) 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1] …… 添付資料 5.3.5.4-5 (参), 6 (参)

第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，プラセボ群 81 例中 11 例（17 件），6 mg 群 82 例中 19 例（25 件），9 mg 群 83 例中 22 例（42 件）であった．

上記重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象（重篤な副作用）は，プラセボ群 1 例（1 件），6 mg 群 0 例，9 mg 群 2 例（3 件）であった．これら重篤な副作用についての詳細を添付資料 5.3.5.4-5, 6 にて叙述するとともに，一覧を表 2.7.4.2.1.3-3.b に示した．

表 2.7.4.2.1.3-3.a 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1] における重篤な副作用

投与群	症例番号	性別 年齢	事象名 ¹⁾	程度 ²⁾	転帰
プラセボ	2106	男/79	突発難聴 NOS	致死的	未回復
	1601	女/69	胃癌 NOS	致死的	未回復
6 mg	4805	男/48	食欲不振	致死的	消失
	5007	男/54	顔面麻痺	重度	軽快
	3301	女/73	結腸癌 NOS	致死的	軽快
	3305	女/58	直腸癌 NOS	致死的	軽快 ³⁾
9 mg	0401	女/72	ヘモグロビン減少	致死的	軽快
	5005	女/45	アラニン・アミトランスフェラーゼ [*] 増加	致死的	消失
			アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ [*] 増加	致死的	消失
			胆嚢炎 NOS	重度	軽快
9 mg (継続後期)	4805	男/50	ヘモグロビン減少	重度	未回復
	4909	女/61	結腸癌 NOS	致死的	消失
	5008	男/52	急性心筋梗塞	致死的	未回復

1) 有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver. 6.0J の基本語, 2) 致死的: NCI-CTC Grade 4 (生命を脅かす又は活動不能にいたる毒性), 重度: NCI-CTC Grade 3 (重症/高度の毒性), 3) 治験終了時の情報. その後の転帰調査により直腸癌による死亡が確認された.

表 2.7.4.2.1.3-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1] における重篤な副作用

投与群	症例番号	性別 年齢	事象名 ¹⁾	程度 ²⁾	転帰
プラセボ	4003	女/46	ヘモグロビン減少	致死的	消失
9 mg	4302	女/61	食欲不振	重度	未回復
			嘔吐 NOS	重度	未回復
	4501	女/58	発熱	中等度	消失

1) 有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver. 6.0J の基本語, 2) 致死的: NCI-CTC Grade 4 (生命を脅かす又は活動不能にいたる毒性), 重度: NCI-CTC Grade 3 (重症/高度の毒性), 中等度: NCI-CTC Grade 2 (中等症/中等度の毒性)

- 4) 第 / 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1] …………… 添付資料 5.3.5.4-7 (参)
本治験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は認められなかった。
- 5) 第 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1] …………… 添付資料 5.3.5.4-8 (参)
本治験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は認められなかった。
- 6) 第 相継続投与試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2] …………… 添付資料 5.3.5.4-9 (参)
本治験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，1 mg 群 5 例中 1 例（1 件），2 mg 群 6 例中 3 例（9 件），用量変更群（治験期間中に用量を 1 mg から 2 mg に増量又は 2 mg から 1 mg に減量した群）3 例中 1 例（5 件）であった。
治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象はなく，いずれも原疾患である乳癌を原因とした事象又は抗癌剤投与に伴う事象であった。
- 7) 第 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1] …………… 添付資料 5.3.5.4-10 (参)
本治験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，1 mg 群 10 例中 4 例（5 件），2 mg 群 10 例中 4 例（10 件）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 8) 第 相継続投与試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2] …………… 添付資料 5.3.5.4-11 (参)
本治験の治験期間中に発現した重篤な有害事象は，1 mg 群 1 例中 1 例（3 件）であった。これらの事象は死亡例（男性 59 歳）において発現した心不全，心タンポナーデ悪化及び心停止の 3 件であり，いずれも原疾患である肺癌によって引き起こされた事象であり，治験薬との因果関係は否定された。
- 9) 前期第 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-12 (参)
本治験の治験期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。
- 10) 第 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-13 (参)
本治験の治験期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。
- 11) 第 相一般臨床試験（静注，高カルシウム血症）[3002HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-14 (参)
本治験の治験期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。
- 12) 第 相薬物動態試験（静注，高カルシウム血症）[3003HC] …………… 添付資料 5.3.5.4-15 (参)
本治験の治験期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4-1 骨粗鬆症患者

その他の重要な有害事象として、有害事象による投与中止例（有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）及び有害事象の程度が高度であった症例を試験ごとに以下に記述した。詳細はそれぞれの総括報告書に示した。

2.7.4.2.1.4-1.1 前期第 相試験[J201] 添付資料 5.3.5.1-1.1

有害事象による投与中止例（有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）の内訳を表 2.7.4.2.1.4-1.1.a に示す。有害事象による投与中止例は、0.05 mg 群 36 例中 4 例（11.1%）、0.5 mg 群 40 例中 5 例（12.5%）、1.5 mg 群 37 例中 2 例（5.4%）であった。1.5 mg 群の鼻咽頭炎（症例番号 3026）以外の事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。因果関係が否定されなかった有害事象の転帰については、来院がなく追跡不能となった症例番号 3039 の傾眠及び症状が残存した症例番号 3050 の副鼻腔炎を除いて、いずれも治験薬の投与中止後、無処置又は薬剤処置により消失した。消化器系の有害事象による投与中止例は、0.05 mg 群 2 例、0.5 mg 群 3 例に認められた。なお、程度が不明の有害事象が 2 例あったが、高度と判定された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-1.1.a 有害事象による投与中止例の内訳（前期第 相試験）

投与群 (mg/日)	症例番号	有害事象名	程度	関連性 ¹⁾	発現までの 日数差	投与期間
0.05	1002	胃不快感 上腹部痛	軽度 軽度	3 3	30 日 30 日	31 日間
	3002	そう痒症 発疹	中等度 中等度	2 2	15 日 15 日	26 日間
	3044	胃不快感 倦怠感	軽度 軽度	2 2	5 日 27 日	84 日間
	3050	副鼻腔炎	中等度	3	10 日	59 日間
	3018	上腹部痛	中等度	1	1 日	5 日間
0.5	3039	傾眠	軽度	3	71 日	72 日間
	3048	下痢 便秘	軽度 軽度	3 3	35 日 36 日	36 日間
	3049	倦怠感	中等度	3	33 日	56 日間
	3079	腹痛 下痢	軽度 軽度	2 2	36 日 36 日	42 日間
	2001	発疹	中等度	2	10 日	11 日間
1.5	3026	鼻咽頭炎	軽度	4	7 日	83 日間

1) 1：明らかに関連あり，2：多分関連あり，3：関連なしとはいえない，4：関連なし

2.7.4.2.1.4-1.2 後期第 相試験[ONO-5920-01] 添付資料 5.3.5.1-2

有害事象による投与中止例（重篤な有害事象及び有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）の内訳を表 2.7.4.2.1.4-1.2.a に示す。有害事象による投与中止例はプラセボ群 53 例中 2 例（3.8%）、0.5 mg 群 103 例中 5 例（4.9%）、1 mg 群 96 例中 5 例（5.2%）、1.5 mg 群 99 例中 3 例（3.0%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 1 例、0.5 mg 群 5 例、1 mg 群 1 例、1.5 mg 群 2 例であった。因果関係が否定できない有害事象の転帰については、有害事象発現 35 日後以降患者が来院せず追跡不能となった 10 組 6 番の筋骨格硬直及び被験者死亡により追跡不能となった 16 組 10 番のくも膜下出血（2.7.4.2.1.2 死亡参照）を除いては、いずれも治験薬の投与中止後、未処置又は薬剤処置により消失又は軽快した。なお、胃腸障害による投与中止例は 0.5 mg 群 4 例、1 mg 群 2 例、1.5 mg 群 0 例であった。

また、重篤な有害事象以外で、その程度が高度と判定された有害事象は 1 mg 群において肝炎が 1 例 1 件、1.5 mg 群において薬疹が 1 例 1 件であった。これらの有害事象のうち薬疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.4-1.2.a 有害事象による投与中止例の内訳（後期第 相試験）

投与群 (mg/日)	組番	有害事象名	程度	関連性 ¹⁾	発現時期	投与期間
0.5	10組6番	舌乾燥 下痢 上腹部痛 筋骨格硬直	軽度 軽度 軽度 軽度	2 2 2 3	12日後 14日後 18日後 21日後	29日間
	14組7番	悪心 嘔吐	中等度 中等度	3 3	28日後 28日後	45日間
	14組13番	上腹部痛	中等度	3	204日後	236日間
	22組10番	胃炎	中等度	3	9日後	57日間
	27組14番	坐骨神経痛	軽度	2	21日後	57日間
1	7組9番	便秘	軽度	4	72日後	148日間
	13組1番	胃不快感	軽度	3	1日後	25日間
	15組6番	乳癌	中等度	4	211日後	212日間
	22組13番	接触性皮膚炎	軽度	4	121日後	138日間
	27組4番	肝炎 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	高度 高度 高度	4 4 4	7日後 7日後 7日後	23日間
1.5	9組2番	喉頭炎 薬疹	中等度 高度	4 5	194日後 197日後	225日間
	16組10番	くも膜下出血	高度	4	148日後	149日間
	21組6番	感覚減退 末梢性浮腫	軽度 軽度	3 4	39日後 39日後	64日間

1) 1: 明らかに関連あり、2: 多分関連あり、3: 関連ないともいえない、4: 関連なし、5: 関連不明

2.7.4.2.1.4-1.3 第 相骨密度試験[ONO-5920-03]添付資料 5.3.5.1-3

有害事象による投与中止例（重篤な有害事象及び有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）の内訳を表 2.7.4.2.1.4-1.3.a に示す．有害事象による投与中止例は本剤群 134 例中 9 例（6.7%）、アレンドロネート群 135 例中 7 例（5.2%）であった．このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 5 例、アレンドロネート群 4 例であった．因果関係が否定されなかった有害事象の転帰については、治験薬の投与中止後、いずれも未処置又は薬剤処置により消失又は軽快した．胃腸障害による投与中止例は、本剤群 2 例（上腹部痛、十二指腸潰瘍）、アレンドロネート群 2 例（胃炎、下痢）であった．

重篤な有害事象以外で、その程度が高度と判定された有害事象は本剤群及びアレンドロネート群のいずれの投与群にも認められなかった．

表 2.7.4.2.1.4-1.3.a 有害事象による投与中止例の内訳（第 相骨密度試験）

投与群 (mg/日)	組番	有害事象名	程度	関連性 ¹⁾	発現時期	投与期間
1	2組2番	上腹部痛	軽度	3	177日後	219日間
	3組8番	くも膜下出血	高度	4	56日後	57日間
	6組1番	十二指腸潰瘍	中等度	3	137日後	169日間
	11組2番	紫斑	軽度	3	31日後	50日間
	15組6番	浮動性めまい	軽度	4	9日後	38日間
	16組7番	血中尿素増加 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 血中乳酸脱水素酵素増加	軽度 軽度 軽度	4 4 4	投与開始日 投与開始日 投与開始日	9日間
	32組8番	低ナトリウム血症 血中ナトリウム減少	高度	4	123日後	138日間
	35組4番	湿疹	中等度	3	70日後	107日間
	48組9番	発疹	軽度	3	15日後	92日間

1) 1: 明らかに関連あり, 2: 多分関連あり, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連なし, 5: 関連不明

2.7.4.2.1.4-1.4 第 相骨折試験[ONO-5920-02]添付資料 5.3.5.1-4

有害事象による投与中止例（死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）の内訳を表 2.7.4.2.1.4-1.4.a に示す．有害事象による投与中止例は本剤群 354 例中 55 例（15.5%）、プラセボ群 342 例中 47 例（13.7%）であった．このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象による投与中止例は本剤群 17 例、プラセボ群 14 例であった．因果関係が否定できない有害事象の転帰について、心血管障害の 1 例を除き、治験薬の投与中止後、いずれも未処置又は薬剤処置により消失又は軽快した．心血管障害の 1 例は死亡例であった（循環器障害（疑い）、2.7.4.2.1.2 死亡参照）．胃腸障害による投与中止例は、本剤群 17 例、プラセボ群 13 例であった．

また、重篤な有害事象以外で、その程度が高度と判定された有害事象は、本剤群において下痢・胃腸炎・血中尿素増加・脱水が 1 例 4 件、腹部不快感、側腹部痛、悪性腹水が各 1 例 1 件、プラセボ群において血中ブドウ糖増加 1 例 2 件、心室性期外収縮、うつ病、腸重積症が各 1 例 1 件であった．これらの有害事象のうち本剤群では因果関係の否定できない重篤な有害事象で

ある急性腎不全（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象参照）の随伴症状と判断された血中尿素増加，プラセボ群では心室性期外収縮が治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.4-1.4.a 有害事象による投与中止例の内訳（第 相骨折試験，その 1）

投与群 (mg/日)	組番	有害事象名	程度	関連性 ¹⁾	発現時期	投与期間
1	2組4番	胃不快感	中等度	1	171日後	225日間
	3組4番	うつ病	中等度	4	124日後	170日間
	4組1番	発疹	中等度	2	1日後	8日間
	5組6番	眼球障害	中等度	4	49日後	64日間
	5組7番	痴呆	中等度	4	353日後	365日間
	7組6番	背部痛	中等度	4	281日後	282日間
	9組5番	脳梗塞	高度	4	423日後	433日間
	10組10番	腹部不快感	高度	4	209日後	226日間
	12組8番	腹痛	軽度	4	69日後	76日間
		食欲不振	軽度	4	69日後	
		下痢	軽度	4	69日後	
		悪心	軽度	4	69日後	
	22組5番	胃不快感	軽度	3	66日後	85日間
	26組3番	便秘	軽度	4	27日前	374日間
		胃不快感	軽度	4	286日後	
	28組4番	感覚減退	中等度	3	74日後	87日間
	31組2番	硬膜下血腫	中等度	4	44日後	50日間
	34組1番	頭痛	軽度	4	165日後	197日間
	42組4番	発疹	軽度	3	20日後	22日間
	43組4番	発疹	軽度	4	43日後	83日間
	43組7番	尿中赤血球陽性	軽度	4	15日後	43日間
		鼻咽頭炎	軽度	4	19日後	
		脱水	高度	4	19日後	
		下痢	高度	4	19日後	
		胃腸炎	高度	4	19日後	
		倦怠感	軽度	4	19日後	
		悪心	軽度	4	19日後	
		嘔吐	中等度	4	19日後	
		血中クレアチニン増加	中等度	3	22日後	
		血中尿素増加	高度	3	22日後	
		C - 反応性蛋白増加	軽度	3	22日後	
		血中尿酸増加	軽度	3	22日後	
		急性腎不全	高度	3	22日後	
		腹部不快感	軽度	4	23日後	
	43組9番	肺炎	中等度	4	597日後	684日間
	56組2番	背部痛	中等度	4	125日後	258日間
	57組2番	背部痛	中等度	4	488日後	512日間
	60組4番	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	中等度	4	14日前	12日間
		血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	4	14日前	
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	4	14日前	
	62組2番	心不全	中等度	3	130日後	145日間
	62組3番	十二指腸炎	軽度	4	346日後	372日間
		倦怠感	軽度	4	346日後	
	62組4番	胃不快感	軽度	3	302日後	313日間
	63組2番	四肢腫瘍	高度	4	153日後	526日間
	66組4番	脳出血	高度	4	572日後	676日間
	68組7番	心筋梗塞	高度	4	13日後	14日間
	72組3番	鼻咽頭炎	軽度	4	221日後	372日間
		鼻咽頭炎	軽度	4	293日後	
		鼻咽頭炎	軽度	4	314日後	
		鼻咽頭炎	中等度	4	333日後	
	72組4番	抑うつ気分	中等度	4	6日前	15日間
	77組3番	発疹	軽度	4	7日後	29日間
		紅斑	軽度	4	17日後	
		顔面腫脹	軽度	4	17日後	
	78組5番	子宮癌	高度	4	138日後	525日間
	78組6番	間質性肺疾患	高度	4	305日後	323日間
	79組7番	胃癌	中等度	4	426日後	450日間
	79組8番	悪心	軽度	2	3日後	50日間
		下痢	軽度	2	29日後	
	81組4番	胃不快感	軽度	2	29日後	36日間
	81組7番	心筋梗塞	高度	4	287日後	288日間
	83組4番	痴呆	軽度	4	413日後	449日間
	83組7番	味覚異常	軽度	3	421日後	450日間
	83組10番	下痢	軽度	4	26日前	52日間
		腸炎	軽度	4	1日後	
		腸炎	軽度	4	33日後	

1) 1: 明らかに関連あり, 2: 多分関連あり, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連なし

表 2.7.4.2.1.4-1.4.a 有害事象による投与中止例の内訳（第 相骨折試験，その 2）

投与群 (mg/日)	組番	有害事象名	程度	関連性 ¹⁾	発現時期	投与期間
1	86組9番	ヘモグロビン減少 潜血陽性	中等度 軽度	4 4	249日後 251日後	334日間
	87組4番	骨盤骨折	高度	4	93日後	95日間
	92組5番	胃潰瘍 関節リウマチ	軽度 軽度	4 4	100日後 107日後	165日間
	103組4番	胆石症	中等度	4	121日後	127日間
	107組2番	背部痛 敗血症	高度 高度	4 4	134日後 140日後	205日間
	108組8番	背部痛	軽度	4	112日後	235日間
	109組5番	回転性めまい 胸痛 発疹	軽度 軽度 軽度	4 4 3	66日後 161日後 169日後	253日間
	110組6番	上腹部痛	軽度	3	70日後	112日間
	114組6番	上腹部痛	軽度	4	11日前	12日間
	115組10番	悪心 胃不快感	軽度 軽度	1 1	4日後 4日後	28日間
	120組2番	心血管障害	高度	3	478日後	479日間
	120組4番	浮動性めまい 頭痛	中等度 軽度	4 4	68日後 68日後	169日間
	121組1番	胃炎	中等度	4	4日後	25日間
	122組9番	うつ病	中等度	4	517日後	561日間
	129組6番	胃潰瘍	中等度	3	176日後	477日間
	129組7番	頭痛	軽度	2	22日後	57日間
	130組1番 ²⁾	胆管癌	高度	4	669日後	671日間
		γ- グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	4	669日後	
		黄疸	軽度	4	669日後	
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	4	669日後	
		アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	4	669日後	
		血中ビリルビン増加	軽度	4	669日後	
		血中アルカリホスファターゼ増加	中等度	4	669日後	
		悪性腹水	高度	4	670日後	

1) 1: 明らかに関連あり, 2: 多分関連あり, 3: 関連ないともいえない, 4: 関連なし

2) 安全性解析対象集団除外例

2.7.4.2.1.4-1.5 第 相骨折継続試験[ONO-5920-04] ……添付資料 5.3.5.4-1.1

第 相骨折継続試験期間中における有害事象による投与中止例（死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象が原因で同意を撤回した症例を含む）の内訳を表 2.7.4.2.1.4-1.5.a に示す．有害事象による投与中止例は本剤群 219 例中 12 例（5.5%），プラセボ→本剤群 209 例中 14 例（6.7%）であった．このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象による投与中止例は本剤群 4 例，プラセボ→本剤群 2 例であった．因果関係が否定できない有害事象の転帰について，治験薬の投与中止後，いずれも未処置又は薬剤処置により消失又は軽快した．胃腸障害による投与中止例は，本剤群 2 例（逆流性食道炎，下痢）であった．

また，重篤な有害事象以外で，その程度が高度と判定された有害事象は本剤群及びプラセボ→本剤群のいずれの投与群にも認められなかった．

表 2.7.4.2.1.4-1.5.a 有害事象による投与中止例の内訳（第 相骨折継続試験）

投与群	症例番号	有害事象名（医師記録）	有害事象名 [MdeDRA]	程度	関連性 ¹⁾	発現時期 ²⁾	投与期間 ²⁾
1 mg群	1組7番	アルツハイマー病	アルツハイマー病型痴呆	軽度	4	852日後	901日間
	8組1番	血圧上昇	血圧上昇	軽度	3	848日後	897日間
	21組3番	脊髄のう腫	新生物	高度	4	755日後	774日間
	28組8番	胃癌	胃癌	高度	4	756日後	786日間
	33組5番	胃癌	胃癌	高度	4	1002日後	1022日間
		胃潰瘍	胃潰瘍	中等度	4	1002日後	
	35組1番	両手指発疹	発疹	軽度	4	882日後	894日間
	43組3番	全般的性不安障害	全般的性不安障害	軽度	4	919日後	981日間
	58組3番	下肢むくみ	末梢性浮腫	軽度	4	1018日後	1019日間
	64組5番	逆流性食道炎	逆流性食道炎	中等度	3	761日後	828日間
	65組6番	変形性腰椎症の悪化	変形性脊椎炎	中等度	4	1081日後	1121日間
プラセボ -1 mg群	87組6番	めまい	浮動性めまい	中等度	3	751日後	872日間
	116組7番	下痢	下痢	軽度	2	786日後	792日間
	7組3番	アルツハイマー型認知症	アルツハイマー病型痴呆	中等度	4	119日後	134日間
	8組5番	血小板減少	血小板数減少	中等度	2	56日後	261日間
	33組6番	脳梗塞	脳梗塞	高度	4	72日後	113日間
	40組4番	糖尿病	糖尿病	軽度	4	147日後	252日間
	43組6番	右腎盂腫瘍	腎盂の悪性新生物	高度	4	171日後	218日間
		肝転移	肝転移	高度	4	171日後	
		肺転移	肺転移	高度	4	171日後	
		リンパ節転移	リンパ節転移	高度	4	171日後	
	56組6番	痴呆	痴呆	軽度	4	77日後	85日間
	62組1番	橋本病	自己免疫性甲状腺炎	軽度	4	224日後	253日間
	62組8番	頭位眩暈	体位性めまい	中等度	3	70日後	120日間
	62組10番	高血圧症の悪化	高血圧	軽度	4	27日後	57日間
	68組3番	交通事故による死亡	交通事故	高度	4	210日後	211日間
	79組2番	低Na血症	低ナトリウム血症	中等度	4	26日後	57日間
	96組3番	肝門部胆管癌	胆管癌	高度	4	58日後	90日間
	105組3番	大腸癌	大腸癌	高度	4	238日後	240日間
	116組3番	内耳性めまい	回転性めまい	軽度	4	204日後	225日間

1)1:明らかに関連あり,2:多分関連あり,3:関連ないともいえない,4:関連なし

2)1mg群処方日を起点とする。

2.7.4.2.1.4-2 健常成人

有害事象による治験中止例が、臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1] 及び臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] でそれぞれ 2 例に、臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] で 1 例に認められた。臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1] 及び臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] で認められた中止例（4 例）は、本試験がクロスオーバー試験であり、前期で発現した有害事象が次期投与時に継続していたため、被験者の安全性等を考慮して、治験薬の投与が中止されたものである。臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] で認められた中止例（1 例）は、本試験は単回投与であるが、治験期間中に重篤有害事象が発現し、治験責任医師が治験実施計画書で計画されたその後の観察・検査を中止し、経過を観察することが適当であると判断したものである。

臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）[AKi1] においては、第 期（空腹条件下）の投与後、第 期投与前検査にてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・アミノトランスフェラーゼの増加が 1 例に認められ、第 期の投与が中止された。また、第 期（空腹条件下）の投与後、第 期投与日に鼻咽頭炎が 1 例に認められ、第 期の投与が中止された。各有害事象は追跡調査により消失が確認された。

臨床薬理試験（食事の影響）[CL-030] においては、第 期（空腹条件下）の投与後、第 期投与前の検査にてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例に、第 期（食前 30 分条件下）の投

与後，第 期投与前の観察・検査にて血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下腹部痛，四肢痛，異常便が 1 例に認められ，それぞれ第 期の投与が中止された．各有害事象は追跡調査により消失が確認された．

臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029] においては，高齢男性群の 1 例に中等度の心房細動（重篤な有害事象）が認められ，治験が中止されたが，その後の追跡により消失が確認された（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象）．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別有害事象の解析は表 2.7.4.2.1.c 及び表 2.7.4.2.1.d において，骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験の器官別有害事象及び副作用の一覧を示した．本剤群の有害事象は，感染症および寄生虫症の項目での発現が最も多く，次いで胃腸障害，臨床検査，筋骨格系および結合組織障害，皮膚および皮下組織障害，神経系障害の項目の順で発現率が高かった．また，本剤群の副作用は，胃腸障害の項目での発現が最も多く，次いで臨床検査，皮膚および皮下組織障害の項目の順で発現率が高かった．

なお，ビスホスホネート系薬剤に共通して見られ，本剤においても比較的良好に見られた有害事象である胃腸障害については，2.7.4.2.1.1-1.2 骨粗鬆症患者を対象とした全 5 試験での比較的良好に見られる有害事象の発現とその重症度（程度）の要約にその内訳を示した．

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については，それぞれ当該治験の試験報告書類（第 5 部 添付資料）に記載した．本剤の安全性の臨床データパッケージを構成する試験の報告書の添付場所は表 2.7.4.2.2 各試験の添付資料番号一覧に示した．

表 2.7.4.2.2 各試験の添付資料番号一覧

区分	対象	試験番号	試験名	添付資料番号
評価資料	骨粗鬆症	J201	前期第 相試験	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1
		ONO-5920-01	後期第 相試験	5.3.5.1-2
		ONO-5920-03	第 相骨密度試験	5.3.5.1-3
		ONO-5920-02	第 相骨折試験	5.3.5.1-4
		ONO-5920-04	第 相骨折継続試験	5.3.5.4-1 5.3.5.4-1.1
	健常成人	J101	第 相単回投与試験（予備的検討）	5.3.3.1-1
		J103	第 相単回投与試験	5.3.3.1-2
		J105	第 相反復投与試験	5.3.3.1-3
		AKi2	臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）	5.3.3.3-1
		CL-029	臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）	5.3.3.3-2
		J104	第 相試験（食事の影響）	5.3.3.4-1
		AKi1	臨床薬理試験（胃酸度及び食事の影響）	5.3.3.4-2
		CL-030	臨床薬理試験（食事の影響）	5.3.3.4-3
参考資料	健常成人	J102	第 相試験（単回静脈内投与）	5.3.3.1-4
		ASA1	第 相試験（静脈内ボース投与）	5.3.3.1-6
	多発性骨髄腫	MSA1	第 / 相試験（経口）	5.3.5.4-2
		MCT1	第 / 相試験（経口）	5.3.5.4-3
		MLN1	第 / 相継続投与試験（経口）	5.3.5.4-4
	乳癌骨転移	BCT1	第 / 相試験（経口）	5.3.5.4-5
		BLN1	第 / 相継続投与試験（経口）	5.3.5.4-6
		BSA1	第 / 相試験（静注）	5.3.5.4-7
		BPI1	第 相試験（静注）	5.3.5.4-8
		BPI2	第 相継続投与試験（静注）	5.3.5.4-9
	肺癌骨転移	LPI1	第 相試験（静注）	5.3.5.4-10
		LPI2	第 相継続投与試験（静注）	5.3.5.4-11
	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	J201HC	前期第 相試験（静注）	5.3.5.4-12
		3001HC	第 相二重盲検試験（静注）	5.3.5.4-13
		3002HC	第 相一般臨床試験（静注）	5.3.5.4-14
		3003HC	第 相薬物動態試験（静注）	5.3.5.4-15

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3-1 骨粗鬆症患者

各試験の臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.3-1.a に示した。前期第 相試験，後期第 相試験，第 相骨密度試験，第 相骨折試験及び第 相骨折継続試験のいずれの試験においても，本剤群では AI-P について中央値の下降方向への変動を認めた。AI-P の変動は，本剤の薬理作用である破骨細胞の活性化抑制に起因する骨型 AI-P の低下に起因するものと考えられる。その他の臨床検査項目においてはいずれも臨床的に問題となる投与前後の中央値の変動は認められなかった。

臨床検査値に関して観察期終了時（以下，投与前値）の各検査値が正常範囲内（以下，正常）である場合と，正常範囲外である場合（以下，異常）に分類し，最終評価時が異常であった症例の集計を行った。

投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例の集計結果を表 2.7.4.3-1.b に示し，投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例の集計結果を表 2.7.4.3-1.c に示した。

前期第 相試験 [J201]

投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 2 例以上認められた臨床検査項目は，0.05 mg 群では AST (GOT) が 30 例中 2 例 (6.7%)，総コレステロールが 20 例中 2 例 (10.0%)，0.5 mg 群では白血球数が 31 例中 2 例 (6.5%)，総蛋白が 32 例中 2 例 (6.3%)，AI-P が 28 例中 2 例 (7.1%)，総コレステロールが 26 例中 2 例 (7.7%)，1.5 mg 群では赤血球数が 33 例中 2 例 (6.1%)，ヘモグロビンが 33 例中 2 例 (6.1%)，単球が 26 例中 2 例 (7.7%)，ALT (GPT) が 32 例中 2 例 (6.3%)，BUN が 33 例中 2 例 (6.1%)，総コレステロールが 22 例中 2 例 (9.1%) であった。一方，投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例が認められた臨床検査項目は，0.05 mg 群で ALT (GPT) が 2 例中 1 例，0.5 mg 群で K が 3 例中 1 例，1.5 mg 群で γ -GTP が 2 例中 1 例であった。

後期第 相試験 [ONO-5920-01]

プラセボ群において投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 2 例以上認められた臨床検査項目は，単球が 48 例中 2 例 (4.2%)，Ca が 47 例中 2 例 (4.3%) であった。実薬群において投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 3 例以上認められた臨床検査項目は，0.5 mg 群では Ca が 88 例中 5 例 (5.7%)，AST (GOT) が 100 例中 4 例 (4.0%)，白血球数が 98 例中 3 例 (3.1%)，AI-P が 90 例中 3 例 (3.3%)，総コレステロールが 61 例中 3 例 (4.9%)，尿沈渣白血球が 81 例中 3 例 (3.7%)，尿沈渣上皮が 82 例中 3 例 (3.7%)，1 mg 群では Ca が 85 例中 10 例 (11.8%)，CK (CPK) が 85 例中 5 例 (5.9%)，尿沈渣白血球が 74 例中 5 例 (6.8%)，単球が 85 例中 3 例 (3.5%)，AI-P が 85 例中 3 例 (3.5%)，K が 90 例中 3 例 (3.3%)，1.5 mg 群では Ca が 87 例中 6 例 (6.9%)，CK (CPK) が 90 例中 5 例 (5.6%)，総コレステロールが 69 例中 4 例 (5.8%)，単球が 93 例中 4 例 (4.3%)，好酸球が 94 例中 3 例 (3.2%)， γ -GTP が 92 例中 3 例 (3.3%) であった。一方，投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例が 2 例以上認められた臨床検査項目は，1 mg 群では AST (GOT) が 7 例中 3 例 (42.9%)，ALT (GPT)

が 6 例中 3 例 (50.0%), 赤血球数が 12 例中 2 例 (16.7%), 1.5 mg 群では Al-P が 16 例中 2 例 (12.5%) であった .

なお , 血中カルシウム減少の有害事象の発現例数が後期第 Ⅲ 相試験で多かったが , 後期第 Ⅲ 相試験における本剤群のカルシウムの投与前の中央値は 9.05 ~ 9.10 mg/dL であり , 前期第 Ⅲ 相試験 , 第 Ⅱ 相骨密度試験及び第 Ⅱ 相骨折試験の 9.10 ~ 9.30 mg/dL と比較して低値であったこと及び基礎治療薬のカルシウム量が第 Ⅱ 相骨密度試験 200 mg 及び第 Ⅱ 相骨折試験 600 mg に対して後期第 Ⅲ 相試験では 100 mg であったことが影響したものと推察された .

第 Ⅲ 相骨密度試験 [ONO-5920-03]

投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 3 例以上認められた臨床検査項目は , 本剤 1 mg 群では尿沈渣白血球が 117 例中 7 例 (6.0%), AST (GOT) が 132 例中 4 例 (3.0%), CK (CPK) が 122 例中 4 例 (3.3%), ALT (GPT) が 129 例中 3 例 (2.3%), アレンドロネート群では尿沈渣白血球が 119 例中 4 例 (3.4%) であった . 一方 , 投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例が 3 例以上認められた臨床検査項目は , 本剤 1 mg 群では CK (CPK) が 11 例中 4 例 (36.4%), γ -GTP が 24 例中 3 例 (12.5%), 尿沈渣赤血球が 24 例中 3 例 (12.5%), アレンドロネート群では尿沈渣白血球が 15 例中 4 例 (26.7%), CK (CPK) が 8 例中 3 例 (37.5%), LDH が 11 例中 3 例 (27.3%) であった .

第 Ⅲ 相骨折試験 [ONO-5920-02]

投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 5 例以上認められた臨床検査項目は , 本剤 1 mg 群では CK (CPK) が 306 例中 31 例 (10.1%), 尿沈渣白血球が 267 例中 25 例 (9.4%), 白血球数が 321 例中 18 例 (5.6%), ALT (GPT) が 340 例中 14 例 (4.1%), AST (GOT) が 338 例中 12 例 (3.6%), 尿糖が 342 例中 10 例 (2.9%), BUN が 301 例中 8 例 (2.7%), K が 342 例中 8 例 (2.3%), γ -GTP が 295 例中 7 例 (2.4%), Al-P が 292 例中 7 例 (2.4%), 尿沈渣赤血球が 268 例中 6 例 (2.2%), プラセボ群では尿沈渣白血球が 266 例中 26 例 (9.8%), 白血球数が 316 例中 19 例 (6.0%), CK (CPK) が 306 例中 15 例 (4.9%), Al-P が 270 例中 14 例 (5.2%), γ -GTP が 274 例中 14 例 (5.1%), ALT (GPT) が 326 例中 14 例 (4.3%), AST (GOT) が 327 例中 13 例 (4.0%), BUN が 290 例中 9 例 (3.1%), ヘモグロビンが 311 例中 7 例 (2.3%), 尿糖が 335 例中 7 例 (2.1%), 尿蛋白が 316 例中 6 例 (1.9%), 尿酸が 289 例中 5 例 (1.7%), K が 312 例中 5 例 (1.6%) であった . 一方 , 投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例が 5 例以上認められた臨床検査項目は , 本剤 1 mg 群では尿沈渣白血球が 85 例中 16 例 (18.8%), γ -GTP が 58 例中 11 例 (19.0%), BUN が 52 例中 8 例 (15.4%), CK (CPK) が 47 例中 7 例 (14.9%), ヘモグロビンが 41 例中 6 例 (14.6%), 尿沈渣赤血球が 84 例中 6 例 (7.1%), プラセボ群では尿沈渣白血球が 74 例中 20 例 (27.0%), γ -GTP が 66 例中 11 例 (16.7%), Al-P が 70 例中 9 例 (12.9%), 尿沈渣赤血球が 91 例中 8 例 (8.8%), BUN が 50 例中 5 例 (10.0%) であった .

第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04]

投与前値が正常で最終評価時が異常であった症例が 5 例以上認められた臨床検査項目は、本剤 1 mg 群では CK(CPK)が 196 例中 30 例(15.3%),尿沈渣白血球が 164 例中 27 例(16.5%), ALT (GPT) が 210 例中 13 例 (6.2%), 白血球数が 194 例中 11 例 (5.7%), AST (GOT) が 209 例中 11 例 (5.3%), 尿糖が 212 例中 9 例 (4.2%), K が 212 例中 8 例 (3.8%), 尿沈渣赤血球が 161 例中 8 例 (5.0%), γ -GTP が 183 例中 7 例 (3.8%), BUN が 193 例中 6 例 (3.1%), ヘモグロビンが 196 例中 5 例(2.6%), プラセボ→本剤群では尿沈渣白血球が 166 例中 10 例(6.0%), 白血球数が 195 例中 5 例 (2.6%), BUN が 174 例中 5 例 (2.9%)であった。一方、投与前値が異常で最終評価時も異常であった症例が 5 例以上認められた臨床検査項目は、本剤 1 mg 群では尿沈渣白血球が 55 例中 16 例 (29.1%), γ -GTP が 36 例中 10 例 (27.8%), ヘモグロビンが 23 例中 6 例 (26.1%), 尿沈渣赤血球が 58 例中 5 例 (8.6%), 総コレステロールが 78 例中 5 例 (6.4%), プラセボ群では尿沈渣白血球が 43 例中 6 例 (14.0%)であった。

表 2.7.4.3-1.a 臨床検査値の要約統計量（その1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験			前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)			0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	134 アルト →1	1	プラセボ	1	134 アルト →1
白血球数 (/mm ³)	投与 開始時	例数 中央値	30 5800.0	33 5300.0	34 5050.0	101 5400.0	95 5400.0	98 5200.0	53 5420.0	133 4970.0	134 5300.0	353 5300.0	340 5250.0	219 5200.0	209 5300.0
	最終 評価時	例数 中央値	35 5700.0	37 5450.0	36 5350.0	102 5050.0	93 5500.0	98 4995.0	53 5100.0	130 4800.0	134 5070.0	343 5240.0	332 5300.0	217 5300.0	208 5300.0
	投与 開始時	例数 中央値	30 425.5	33 418.0	34 413.5	101 432.0	95 427.0	98 423.5	53 431.0	133 417.0	134 416.0	353 414.0	340 412.5	219 414.0	209 414.0
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)	投与 開始時	例数 中央値	30 425.5	33 418.0	34 413.5	101 432.0	95 427.0	98 423.5	53 431.0	133 417.0	134 416.0	353 414.0	340 412.5	219 414.0	209 414.0
	最終 評価時	例数 中央値	35 433.0	37 421.0	36 411.0	102 422.5	93 426.0	98 421.5	53 427.0	130 411.0	134 412.5	343 411.0	332 411.0	217 412.0	208 419.0
	投与 開始時	例数 中央値	30 13.00	33 12.90	34 12.95	102 13.10	95 13.10	98 13.10	53 13.10	133 12.90	134 12.75	353 12.70	340 12.70	219 12.70	209 12.80
ヘモグロビン (g/dL)	投与 開始時	例数 中央値	30 13.00	33 12.90	34 12.95	102 13.10	95 13.10	98 13.10	53 13.10	133 12.90	134 12.75	353 12.70	340 12.70	219 12.70	209 12.80
	最終 評価時	例数 中央値	35 13.10	37 12.90	36 12.90	102 12.90	93 13.00	98 13.00	53 13.10	130 12.95	134 12.80	343 12.70	332 12.60	217 12.60	208 12.80
	投与 開始時	例数 中央値	30 38.80	33 38.50	34 39.15	101 39.80	95 39.90	98 39.65	53 40.60	133 38.80	134 38.60	353 39.00	340 38.75	219 39.00	209 38.90
ヘマト クリット値 (%)	投与 開始時	例数 中央値	30 38.80	33 38.50	34 39.15	101 39.80	95 39.90	98 39.65	53 40.60	133 38.80	134 38.60	353 39.00	340 38.75	219 39.00	209 38.90
	最終 評価時	例数 中央値	35 39.40	37 38.70	36 38.40	102 39.55	93 39.50	98 39.20	53 40.20	130 38.50	134 38.30	343 38.90	332 38.65	217 38.60	208 39.40
	投与 開始時	例数 中央値	28 23.55	31 23.70	32 21.15	101 23.10	95 23.00	98 23.40	53 22.70	133 22.50	134 21.40	353 23.00	340 22.60	219 22.80	209 23.40
血小板数 (10 ³ /mm ³)	投与 開始時	例数 中央値	28 23.55	31 23.70	32 21.15	101 23.10	95 23.00	98 23.40	53 22.70	133 22.50	134 21.40	353 23.00	340 22.60	219 22.80	209 23.40
	最終 評価時	例数 中央値	35 22.50	37 22.00	35 21.00	102 22.60	93 22.80	98 22.40	53 22.70	129 21.60	131 21.60	341 23.00	331 22.80	217 22.50	208 23.00
	投与 開始時	例数 中央値	27 52.00	29 54.10	29 55.00	84 58.35	77 56.00	79 59.00	43 56.20	70 54.10	74 55.00	207 59.00	200 57.50	127 57.70	126 55.00
好中球 (%)	投与 開始時	例数 中央値	27 52.00	29 54.10	29 55.00	84 58.35	77 56.00	79 59.00	43 56.20	70 54.10	74 55.00	207 59.00	200 57.50	127 57.70	126 55.00
	最終 評価時	例数 中央値	31 56.00	34 57.50	32 59.40	86 59.75	76 57.00	82 55.75	44 56.85	70 54.50	75 53.50	202 58.45	195 58.00	127 58.50	127 57.80
	投与 開始時	例数 中央値	28 40.65	29 36.60	29 38.00	100 32.00	94 37.05	96 34.00	51 34.80	133 39.00	134 38.15	353 34.00	340 35.10	219 34.30	209 36.40
リンパ球 (%)	投与 開始時	例数 中央値	28 40.65	29 36.60	29 38.00	100 32.00	94 37.05	96 34.00	51 34.80	133 39.00	134 38.15	353 34.00	340 35.10	219 34.30	209 36.40
	最終 評価時	例数 中央値	32 33.50	34 34.75	32 33.30	102 33.00	92 35.10	98 36.25	53 34.10	130 38.05	134 38.10	342 33.30	332 34.00	217 34.00	208 33.95
	投与 開始時	例数 中央値	27 1.40	28 2.10	28 1.70	100 2.00	94 2.00	96 2.00	51 2.00	133 2.00	134 2.00	353 2.00	340 2.00	219 2.00	209 2.00
好酸球 (%)	投与 開始時	例数 中央値	27 1.40	28 2.10	28 1.70	100 2.00	94 2.00	96 2.00	51 2.00	133 2.00	134 2.00	353 2.00	340 2.00	219 2.00	209 2.00
	最終 評価時	例数 中央値	31 1.30	34 1.85	32 1.05	102 1.85	92 2.00	98 2.00	53 2.10	130 2.00	134 2.00	342 2.00	332 2.00	217 2.00	208 2.00
	投与 開始時	例数 中央値	27 1.00	29 0.70	29 0.40	100 0.60	94 0.60	96 0.85	51 0.80	133 0.70	134 0.60	353 0.50	340 0.60	219 0.50	209 0.60
好塩基球 (%)	投与 開始時	例数 中央値	27 1.00	29 0.70	29 0.40	100 0.60	94 0.60	96 0.85	51 0.80	133 0.70	134 0.60	353 0.50	340 0.60	219 0.50	209 0.60
	最終 評価時	例数 中央値	31 0.60	33 0.40	32 0.50	102 0.50	92 0.60	98 0.70	53 0.70	130 0.45	134 0.60	342 0.50	332 0.50	217 0.50	208 0.50
	投与 開始時	例数 中央値	28 5.50	29 6.00	29 5.10	100 5.30	94 5.45	96 5.35	51 5.20	133 5.00	134 4.70	353 5.00	340 5.05	219 5.00	209 5.00
単球 (%)	投与 開始時	例数 中央値	28 5.50	29 6.00	29 5.10	100 5.30	94 5.45	96 5.35	51 5.20	133 5.00	134 4.70	353 5.00	340 5.05	219 5.00	209 5.00
	最終 評価時	例数 中央値	32 4.90	34 4.95	32 4.95	102 5.50	92 5.20	98 5.45	53 5.50	130 4.85	134 4.80	342 5.15	332 5.05	217 5.60	208 5.50
	投与 開始時	例数 中央値	30 7.20	33 7.20	35 7.20	102 7.20	96 7.20	99 7.27	53 7.27	133 7.20	134 7.20	352 7.30	340 7.20	218 7.30	209 7.20
分葉核 (%)	投与 開始時	例数 中央値	30 7.20	33 7.20	35 7.20	102 7.20	96 7.20	99 7.27	53 7.27	133 7.20	134 7.20	352 7.30	340 7.20	218 7.30	209 7.20
	最終 評価時	例数 中央値	36 7.20	37 7.10	36 7.20	103 7.10	93 7.10	98 7.10	53 7.20	130 7.20	134 7.20	342 7.20	332 7.20	217 7.20	208 7.20
	投与 開始時	例数 中央値	28 4.40	31 4.30	33 4.40	102 4.30	95 4.40	99 4.30	53 4.30	129 4.30	129 4.30	347 4.30	335 4.30	215 4.30	207 4.30
アルブミン (g/dL)	投与 開始時	例数 中央値	28 4.40	31 4.30	33 4.40	102 4.30	95 4.40	99 4.30	53 4.30	129 4.30	129 4.30	347 4.30	335 4.30	215 4.30	207 4.30
	最終 評価時	例数 中央値	33 4.30	36 4.30	35 4.30	103 4.30	93 4.30	98 4.30	53 4.20	126 4.30	129 4.30	337 4.20	327 4.20	214 4.20	206 4.20
	投与 開始時	例数 中央値	30 0.50	32 0.50	35 0.60	102 0.50	96 0.50	99 0.50	53 0.50	133 0.50	134 0.50	353 0.50	340 0.50	219 0.50	209 0.50
総ビリルビン (mg/dL)	投与 開始時	例数 中央値	30 0.50	32 0.50	35 0.60	102 0.50	96 0.50	99 0.50	53 0.50	133 0.50	134 0.50	353 0.50	340 0.50	219 0.50	209 0.50
	最終 評価時	例数 中央値	35 0.50	37 0.50	36 0.60	103 0.50	93 0.50	97 0.50	53 0.50	130 0.60	134 0.60	341 0.50	332 0.50	217 0.50	208 0.57
	投与 開始時	例数 中央値	29 21.0	32 21.0	34 22.5	102 22.0	96 21.0	99 21.0	53 22.0	133 21.0	134 22.0	353 22.0	340 22.0	219 22.0	209 22.0
AST(GOT) ²⁾ (IU/L)	投与 開始時	例数 中央値	29 21.0	32 21.0	34 22.5	102 22.0	96 21.0	99 21.0	53 22.0	133 21.0	134 22.0	353 22.0	340 22.0	219 22.0	209 22.0
	最終 評価時	例数 中央値	35 22.0	36 22.0	35 22.0	103 21.0	94 22.0	98 21.0	53 21.0	130 21.0	134 21.5	342 22.0	332 22.0	216 22.0	208 23.0
	投与 開始時	例数 中央値	29 14.0	32 15.5	34 18.0	102 17.0	96 17.0	99 16.0	53 17.0	133 16.0	134 17.0	353 16.0	340 16.0	219 16.0	209 16.0
ALT(GPT) ²⁾ (IU/L)	投与 開始時	例数 中央値	29 14.0	32 15.5	34 18.0	102 17.0	96 17.0	99 16.0	53 17.0	133 16.0	134 17.0	353 16.0	340 16.0	219 16.0	209 16.0
	最終 評価時	例数 中央値	35 15.0	36 18.0	35 16.0	103 16.0	94 17.5	98 15.0	53 17.0	130 16.0	134 16.0	342 16.0	332 16.0	217 16.0	208 16.0
	投与 開始時	例数 中央値	30 7.20	33 7.20	35 7.20	102 7.20	96 7.20	99 7.27	53 7.27	133 7.20	134 7.20	352 7.30	340 7.20	218 7.30	209 7.20

1) 第 相 相骨折継続試験では、第 相 相骨折試験の投与開始時、および第 相 相骨折継続試験の最終評価時のデータを用いる。

2) 単位がIU/Lのものも含む。

表 2.7.4.3-1.a 臨床検査値の要約統計量（その2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験			前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾	
投与群(mg/日)			0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルト ー ト	1	プラセボ	1	アル ー ト
LDH ²⁾ (IU/L)	最終 評価時	例数 中央値	34 148.5	36 121.5	35 115.0	103 132.0	93 130.0	98 123.5	53 206.0	130 159.5	134 162.5	342 183.0	332 239.0	217 186.0	208 175.0
	投与 開始時	例数 中央値	30 369.0	32 358.0	34 339.0	101 348.0	95 324.0	99 318.0	53 325.0	133 192.0	134 191.5	352 216.0	340 210.0	219 215.0	209 206.0
	最終 評価時	例数 中央値	36 346.0	37 374.0	36 356.5	102 357.5	93 343.0	98 340.0	53 333.0	130 200.0	134 197.5	342 205.0	332 200.0	216 204.0	208 202.0
クレアチニン (mg/dL)	投与 開始時	例数 中央値	30 0.670	33 0.600	35 0.700	102 0.700	96 0.700	99 0.700	53 0.700	133 0.610	134 0.610	353 0.660	340 0.680	219 0.640	209 0.680
	最終 評価時	例数 中央値	36 0.600	37 0.600	36 0.600	103 0.700	93 0.700	98 0.700	53 0.700	130 0.600	134 0.600	342 0.650	332 0.650	217 0.640	208 0.650
	投与 開始時	例数 中央値	30 15.75	32 15.60	35 15.60	102 15.90	96 15.25	99 16.00	53 16.10	133 16.30	134 15.30	353 16.00	340 16.40	219 16.00	209 16.60
BUN (mg/dL)	最終 評価時	例数 中央値	36 16.25	37 15.00	36 16.00	103 15.60	93 15.00	98 15.00	52 15.25	130 15.00	134 14.25	342 15.40	332 15.20	217 15.30	208 15.00
	投与 開始時	例数 中央値	29 220.0	32 209.0	34 221.5	102 210.0	96 215.0	99 205.0	53 215.0	133 219.0	134 209.0	353 211.0	340 211.0	219 210.0	209 210.0
	最終 評価時	例数 中央値	35 210.0	37 218.0	36 211.5	102 209.0	93 213.0	98 208.5	53 210.0	130 214.0	134 207.5	342 208.0	332 205.0	216 208.0	208 207.5
CK（CPK） (IU/L)	投与 開始時	例数 中央値				101 107.0	94 103.5	97 89.0	53 97.0	133 89.0	134 97.0	353 93.0	340 94.0	219 98.0	209 95.0
	最終 評価時	例数 中央値				102 102.5	93 105.0	98 89.5	53 95.0	130 94.0	134 100.0	342 91.0	332 93.0	216 97.5	208 93.5
	投与 開始時	例数 中央値				102 4.30	96 4.40	98 4.15	53 4.40	133 4.40	134 4.20	353 4.40	340 4.40	219 4.40	209 4.50
尿酸 (mg/dL)	最終 評価時	例数 中央値				103 4.30	93 4.20	98 4.10	53 4.10	130 4.35	134 4.10	342 4.40	332 4.50	217 4.40	208 4.60
	投与 開始時	例数 中央値				6 4.50	5 4.60	9 4.50							
	最終 評価時	例数 中央値				6 4.45	8 4.40	9 4.60							
Ca (mEq/L)	投与 開始時	例数 中央値				102 9.10	96 9.10	98 9.30	53 9.30	123 9.30	121 9.30	340 9.20	323 9.20	212 9.20	198 9.20
	最終 評価時	例数 中央値				28 9.05	28 9.10	26 9.10	53 9.10	120 9.20	120 9.10	337 9.20	328 9.20	215 9.20	205 9.20
	投与 開始時	例数 中央値				29 142.0	33 142.0	32 141.5	53 141.0	133 142.0	134 142.0	353 142.0	340 142.0	219 142.0	209 142.0
Na (mEq/L)	最終 評価時	例数 中央値				36 141.5	36 142.0	35 141.0	53 142.0	131 143.0	134 142.0	342 142.0	332 142.0	217 142.0	208 142.0
	投与 開始時	例数 中央値				29 4.40	33 4.10	32 4.20	53 4.20	131 4.30	132 4.20	352 4.20	340 4.20	219 4.20	209 4.20
	最終 評価時	例数 中央値				36 4.20	36 4.05	35 4.20	53 4.10	128 4.20	132 4.10	342 4.20	332 4.20	216 4.20	207 4.30
K (mEq/L)	投与 開始時	例数 中央値				102 105.0	96 105.0	98 105.0	53 104.0	133 105.0	134 105.0	353 104.0	340 105.0	219 104.0	209 105.0
	最終 評価時	例数 中央値				36 105.0	36 105.0	35 105.0	53 104.0	130 105.0	134 105.0	342 104.0	332 104.0	217 104.0	208 104.0
	投与 開始時	例数 中央値				28 3.40	31 3.60	33 3.40	53 3.60	133 3.80	134 3.70	350 3.60	338 3.60	218 3.50	207 3.60
P (mg/dL)	最終 評価時	例数 中央値				33 3.60	35 3.40	34 3.30	53 3.60	129 3.40	134 3.40	338 3.40	330 3.50	216 3.50	206 3.40
	投与 開始時	例数 中央値				4 58.00	5 57.90	3 63.00	2 64.00	4 59.80	5 64.00	5 59.80	3 58.90	2 66.00	2 58.90
	最終 評価時	例数 中央値				4 61.90	5 61.20	6 58.75	3 59.40	4 58.90	5 59.40	5 58.90	3 58.90	2 58.90	2 58.90
CK(CPK)-BB (%)	投与 開始時	例数 中央値				133 0.0	134 0.0	353 0.0	340 0.0	219 0.0	209 0.0	209 0.0	209 0.0	209 0.0	209 0.0
	最終 評価時	例数 中央値				129 0.0	134 0.0	341 0.0	332 0.0	217 0.0	208 0.0	217 0.0	208 0.0	208 0.0	208 0.0
	投与 開始時	例数 中央値				133 2.0	134 2.0	353 2.0	340 2.0	219 2.0	209 2.0	209 2.0	209 2.0	209 2.0	209 2.0
CK(CPK)-MB (%)	最終 評価時	例数 中央値				129 2.0	134 2.0	341 2.0	332 2.0	217 2.0	208 2.0	217 2.0	208 2.0	208 2.0	208 2.0
	投与 開始時	例数 中央値				133 98.0	134 98.0	353 98.0	340 98.0	219 98.0	209 98.0	209 98.0	209 98.0	209 98.0	209 98.0
	最終 評価時	例数 中央値				129 98.0	134 98.0	341 98.0	332 98.0	217 98.0	208 98.0	217 98.0	208 98.0	208 98.0	208 98.0
CK(CPK)-MM (%)	投与 開始時	例数 中央値				3 1.07	2 1.17	1 1.07	2 1.17	4 1.15	5 1.22	3 1.08	2 1.07	1 1.07	2 1.17
	最終 評価時	例数 中央値				3 1.15	2 1.22	1 1.08	2 1.24	4 1.15	5 1.22	3 1.08	2 1.07	1 1.07	2 1.17
	投与 開始時	例数 中央値				1 17.0	1 21.0	1 14.0							
AST(GOT) (KU)	最終 評価時	例数 中央値				1 17.0	1 19.0	1 16.0							
	投与 開始時	例数 中央値				1 23.0	1 19.0	1 8.0							
	最終 評価時	例数 中央値				1 15.0	1 13.0	1 10.0							
ALT(GPT) (KU)	投与 開始時	例数 中央値				1 15.0	1 13.0	1 10.0							
	最終 評価時	例数 中央値				1 15.0	1 13.0	1 10.0							
	投与 開始時	例数 中央値				1 15.0	1 13.0	1 10.0							

1) 第 相骨折継続試験では、第 相骨折試験の投与開始時、および第 相骨折継続試験の最終評価時のデータを用いる。

2) 単位がU/Lのものも含む。

表 2.7.4.3-1.b 各臨床検査項目における最終評価時が異常値であった症例数
(投与前値が正常の場合)(その1)

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		合計 ³⁾ 全投与量
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	フルド ナート	1	プラセボ	1	フルド ナート	
投与群(mg/日)														
白血球数	0/26 (0.0)	2/31 (6.5)	1/32 (3.1)	3/98 (3.1)	2/89 (2.2)	2/88 (2.3)	1/52 (1.9)	0/110 (0.0)	2/118 (1.7)	18/321 (5.6)	19/316 (6.0)	11/194 (5.7)	5/195 (2.6)	37/990 (3.7)
赤血球数	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	0/91 (0.0)	0/82 (0.0)	1/90 (1.1)	0/47 (0.0)	0/116 (0.0)	1/115 (0.9)	4/293 (1.4)	1/285 (0.4)	3/187 (1.6)	1/178 (0.6)	10/939 (1.1)
ヘモグロビン	0/28 (0.0)	0/31 (0.0)	2/33 (6.1)	0/94 (0.0)	0/88 (0.0)	1/94 (1.1)	0/50 (0.0)	1/123 (0.8)	2/119 (1.7)	4/312 (1.3)	7/311 (2.3)	5/196 (2.6)	3/198 (1.5)	15/1001 (1.5)
ヘマト	0/26 (0.0)	0/28 (0.0)	1/31 (3.2)	0/90 (0.0)	1/82 (1.2)	1/90 (1.1)	0/49 (0.0)	1/126 (0.8)	1/122 (0.8)	4/313 (1.3)	4/306 (1.3)	4/202 (2.0)	2/195 (1.0)	13/981 (1.3)
クリット値	0/25 (0.0)	0/26 (0.0)	0/31 (0.0)	0/97 (0.0)	2/92 (2.2)	0/92 (0.0)	0/52 (0.0)	0/128 (0.0)	0/128 (0.0)	3/333 (0.9)	1/319 (0.3)	3/205 (1.5)	3/198 (1.5)	9/1022 (0.9)
血小板数	0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	0/26 (0.0)	0/72 (0.0)	1/71 (1.4)	0/70 (0.0)	1/36 (2.8)	1/62 (1.6)	0/67 (0.0)	0/188 (0.0)	1/183 (0.5)	1/116 (0.9)	0/116 (0.0)	3/653 (0.5)
好中球	0/25 (0.0)	0/24 (0.0)	0/27 (0.0)	0/90 (0.0)	2/85 (2.4)	1/90 (1.1)	1/47 (2.1)	2/121 (1.7)	0/118 (0.0)	0/312 (0.0)	1/308 (0.3)	0/193 (0.0)	0/185 (0.0)	5/959 (0.5)
好酸球	0/24 (0.0)	0/25 (0.0)	0/28 (0.0)	1/92 (1.1)	2/90 (2.2)	3/94 (3.2)	0/46 (0.0)	0/115 (0.0)	1/128 (0.8)	1/327 (0.3)	1/311 (0.3)	0/202 (0.0)	1/192 (0.5)	8/987 (0.8)
好塩基球	0/26 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	0/96 (0.0)	1/91 (1.1)	0/95 (0.0)	0/48 (0.0)	0/130 (0.0)	0/129 (0.0)	0/343 (0.0)	1/334 (0.3)	0/213 (0.0)	0/203 (0.0)	1/1039 (0.1)
単球	1/26 (3.8)	1/25 (4.0)	2/26 (7.7)	2/92 (2.2)	3/85 (3.5)	4/93 (4.3)	2/48 (4.2)	0/127 (0.0)	0/325 (0.0)	0/312 (0.0)	1/312 (0.3)	0/202 (0.0)	0/190 (0.0)	13/989 (1.3)
分葉核				0/14 (0.0)	0/12 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/55 (0.0)	0/53 (0.0)	0/122 (0.0)	2/118 (1.7)	0/80 (0.0)	0/72 (0.0)	0/288 (0.0)
桿状核				0/14 (0.0)	0/12 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/58 (0.0)	0/50 (0.0)	0/131 (0.0)	1/125 (0.8)	0/82 (0.0)	0/70 (0.0)	0/298 (0.0)
総蛋白	0/30 (0.0)	2/32 (6.3)	0/35 (0.0)	0/94 (0.0)	0/92 (0.0)	0/94 (0.0)	0/47 (0.0)	0/128 (0.0)	1/128 (0.8)	1/331 (0.3)	1/307 (0.3)	0/207 (0.0)	1/190 (0.5)	4/1026 (0.4)
アルブミン	0/24 (0.0)	0/30 (0.0)	0/32 (0.0)	0/98 (0.0)	0/94 (0.0)	0/98 (0.0)	0/50 (0.0)	0/123 (0.0)	0/127 (0.0)	1/331 (0.3)	0/318 (0.0)	0/210 (0.0)	0/197 (0.0)	1/1027 (0.1)
総ビリルビン	1/29 (3.4)	0/31 (0.0)	0/35 (0.0)	0/99 (0.0)	1/91 (1.1)	0/97 (0.0)	1/51 (2.0)	0/127 (0.0)	0/131 (0.0)	2/344 (0.6)	4/331 (1.2)	3/216 (1.4)	2/202 (1.0)	7/1055 (0.7)
AST(GOT)	2/30 (6.7)	0/32 (0.0)	1/33 (3.0)	4/100 (4.0)	2/89 (2.2)	2/95 (2.1)	1/52 (1.9)	4/132 (3.0)	2/132 (1.5)	12/338 (3.6)	13/327 (4.0)	11/209 (5.3)	2/200 (1.0)	33/1049 (3.1)
ALT(GPT)	1/28 (3.6)	0/32 (0.0)	2/32 (6.3)	2/99 (2.0)	2/90 (2.2)	2/94 (2.1)	0/52 (0.0)	3/129 (2.3)	1/127 (0.8)	14/340 (4.1)	14/326 (4.3)	12/210 (5.7)	2/199 (1.0)	32/1043 (3.1)
γ-GTP	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	1/32 (3.1)	0/95 (0.0)	0/87 (0.0)	3/92 (3.3)	0/48 (0.0)	1/109 (0.9)	1/109 (0.9)	7/295 (2.4)	14/274 (5.1)	7/183 (3.8)	4/170 (2.4)	19/936 (2.0)
Al-P	0/24 (0.0)	2/28 (7.1)	1/31 (3.2)	3/90 (3.3)	3/85 (3.5)	2/81 (2.5)	0/46 (0.0)	2/117 (1.7)	0/111 (0.0)	7/292 (2.4)	14/270 (5.2)	4/185 (2.2)	3/164 (1.8)	25/912 (2.7)
LDH	1/28 (3.6)	0/27 (0.0)	0/28 (0.0)	2/88 (2.3)	0/82 (0.0)	2/85 (2.4)	1/50 (2.0)	1/123 (0.8)	2/123 (1.6)	3/290 (1.0)	2/294 (0.7)	3/183 (1.6)	1/182 (0.5)	11/933 (1.2)
クレアチニン	0/27 (0.0)	0/31 (0.0)	0/35 (0.0)	0/88 (0.0)	0/90 (0.0)	0/88 (0.0)	0/50 (0.0)	0/123 (0.0)	0/125 (0.0)	3/311 (1.0)	2/290 (0.7)	1/200 (0.5)	2/180 (1.1)	5/973 (0.5)
BUN	0/26 (0.0)	0/27 (0.0)	2/33 (6.1)	0/95 (0.0)	0/89 (0.0)	0/95 (0.0)	0/49 (0.0)	0/118 (0.0)	1/121 (0.8)	8/301 (2.7)	9/290 (3.1)	6/193 (3.1)	5/174 (2.9)	16/958 (1.7)
総コレステロール	2/20 (10.0)	2/26 (7.7)	2/22 (9.1)	3/61 (4.9)	2/52 (3.8)	4/69 (5.8)	0/30 (0.0)	1/67 (1.5)	0/88 (0.0)	3/217 (1.4)	4/213 (1.9)	2/141 (1.4)	2/133 (1.5)	21/667 (3.1)
CK (CPK)				2/93 (2.2)	5/85 (5.9)	5/90 (5.6)	1/46 (2.2)	4/122 (3.3)	2/126 (1.6)	31/306 (10.1)	15/306 (4.9)	30/196 (15.3)	3/190 (1.6)	57/886 (6.4)
尿酸				0/97 (0.0)	0/88 (0.0)	0/94 (0.0)	0/47 (0.0)	0/128 (0.0)	1/128 (0.8)	3/305 (1.0)	5/289 (1.7)	2/192 (1.0)	2/179 (1.1)	7/891 (0.8)
Ca	0/28 (0.0)	0/30 (0.0)	0/34 (0.0)	5/88 (5.7)	10/85 (11.8)	6/87 (6.9)	2/47 (4.3)	1/131 (0.8)	0/131 (0.0)	3/343 (0.9)	1/326 (0.3)	2/215 (0.9)	0/201 (0.0)	25/1027 (2.4)
Na	0/29 (0.0)	0/32 (0.0)	0/31 (0.0)	0/101 (0.0)	0/93 (0.0)	0/98 (0.0)	0/53 (0.0)	1/132 (0.8)	0/134 (0.0)	0/347 (0.0)	0/332 (0.0)	0/215 (0.0)	0/205 (0.0)	1/1068 (0.1)
K	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/29 (0.0)	1/92 (1.1)	3/90 (3.3)	1/94 (1.1)	0/51 (0.0)	2/121 (1.7)	1/122 (0.8)	8/342 (2.3)	5/312 (1.6)	8/212 (3.8)	3/187 (1.6)	20/1011 (2.0)
Cl	0/29 (0.0)	0/31 (0.0)	1/31 (3.2)	0/100 (0.0)	0/89 (0.0)	0/93 (0.0)	0/53 (0.0)	0/128 (0.0)	1/127 (0.8)	0/338 (0.0)	0/320 (0.0)	0/212 (0.0)	1/195 (0.5)	2/1034 (0.2)
P	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	1/92 (1.1)	2/85 (2.4)	1/91 (1.1)	0/50 (0.0)	1/124 (0.8)	0/122 (0.0)	1/339 (0.3)	1/320 (0.3)	1/214 (0.5)	1/198 (0.5)	7/1018 (0.7)

- 1) 第 相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。
また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

()内は%を示す。

表 2.7.4.3-1.b 各臨床検査項目における最終評価時が異常値であった症例数
(投与前値が正常の場合)(その2)

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		合計 ³⁾ 全投与量	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1 フルドノート	1 プラセボ	1 フルドノート	1 フルドノート	1 フルドノート			
投与群(mg/日)								0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	2/352 (0.6)	0/340 (0.0)	2/218 (0.9)	1/209 (0.5)	3/694 (0.4)	
CK(CPK)-BB								0/133 (0.0)	0/133 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/695 (0.0)	
CK(CPK)-MB								0/132 (0.0)	0/132 (0.0)	0/351 (0.0)	0/339 (0.0)	0/219 (0.0)	1/208 (0.5)	1/691 (0.1)	
CK(CPK)-MM								1/128 (0.8)	0/133 (0.0)	3/335 (0.9)	6/316 (1.9)	2/207 (1.0)	0/199 (0.0)	8/1035 (0.8)	
尿蛋白	0/28 (0.0)	1/26 (3.8)	1/32 (3.1)	0/101 (0.0)	1/91 (1.1)	0/95 (0.0)	0/50 (0.0)	1/133 (0.8)	0/132 (0.0)	10/342 (2.9)	7/335 (2.1)	9/212 (4.2)	4/207 (1.9)	17/1058 (1.6)	
尿糖	0/29 (0.0)	0/26 (0.0)	0/31 (0.0)	0/100 (0.0)	0/92 (0.0)	1/98 (1.0)	1/53 (1.9)								0/85 (0.0)
尿ウロビリ ノゲン	0/29 (0.0)	0/26 (0.0)	0/30 (0.0)											0/85 (0.0)	
尿沈渣赤血球				1/71 (1.4)	2/69 (2.9)	0/69 (0.0)	0/41 (0.0)	2/109 (1.8)	1/111 (0.9)	6/268 (2.2)	4/249 (1.6)	8/161 (5.0)	3/151 (2.0)	18/737 (2.4)	
尿沈渣白血球				3/81 (3.7)	5/74 (6.8)	1/70 (1.4)	0/43 (0.0)	7/117 (6.0)	4/119 (3.4)	25/267 (9.4)	26/266 (9.8)	27/164 (16.5)	10/166 (6.0)	61/775 (7.9)	
尿沈渣上皮				3/82 (3.7)	1/74 (1.4)	0/76 (0.0)	0/43 (0.0)							4/232 (1.7)	
尿沈渣円柱				0/86 (0.0)	0/80 (0.0)	0/84 (0.0)	0/45 (0.0)							0/250 (0.0)	
尿沈渣														1/67 (1.5)	
尿ビリルビン	0/28 (0.0)	0/23 (0.0)	0/29 (0.0)											0/80 (0.0)	
尿PH	0/25 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)											0/80 (0.0)	

- 1) 第 相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。
また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
()内は%を示す。

表 2.7.4.3-1.c 各臨床検査項目における最終評価時が異常値であった症例数
(投与前値が異常の場合)(その1)

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験			第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		合計 ³⁾				
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	フルドネート	1	プラセボ	1	フルドネート	全投与量			
白血球数	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	0/1 (0.0)	0/23 (0.0)	0/16 (0.0)	3/32 (9.4)	1/24 (4.2)	2/25 (8.0)	1/14 (7.1)	4/93 (4.3)			
赤血球数	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	1/10 (10.0)	2/12 (16.7)	0/8 (0.0)	0/6 (0.0)	0/17 (0.0)	2/19 (10.5)	2/60 (3.3)	1/55 (1.8)	2/32 (6.3)	1/31 (3.2)	7/144 (4.9)			
ヘモグロビン	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/8 (12.5)	1/6 (16.7)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/10 (0.0)	1/15 (6.7)	6/41 (14.6)	4/29 (13.8)	6/23 (26.1)	0/11 (0.0)	9/83 (10.8)			
ヘマト クリット値	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	1/11 (9.1)	1/12 (8.3)	1/8 (12.5)	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	2/12 (16.7)	2/40 (5.0)	0/34 (0.0)	3/17 (17.6)	0/14 (0.0)	6/102 (5.9)			
血小板数	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)	1/14 (0.0)	0/11 (0.0)	1/55 (1.8)			
好中球	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/12 (0.0)	1/6 (16.7)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)	0/19 (5.9)	1/17 (0.0)	0/11 (0.0)	0/10 (0.0)	1/72 (1.4)			
リンパ球	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)	0/10 (0.0)	1/8 (12.5)	0/6 (0.0)	0/4 (0.0)	0/12 (0.0)	0/16 (0.0)	0/41 (0.0)	0/32 (0.0)	0/26 (0.0)	0/24 (0.0)	1/108 (0.9)			
好酸球	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/8 (0.0)	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)	0/5 (0.0)	0/18 (0.0)	2/6 (33.3)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/78 (0.0)			
好塩基球	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/10 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/27 (0.0)			
単球	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	1/8 (12.5)	0/8 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/9 (0.0)	0/28 (0.0)	1/28 (3.6)	0/17 (0.0)	0/19 (0.0)	1/78 (1.3)			
分葉核								0/0 (0.0)	0/6 (0.0)	1/25 (4.0)	0/21 (0.0)	0/13 (0.0)	0/10 (0.0)	1/41 (2.4)			
桿状核								0/0 (0.0)	0/3 (0.0)	0/9 (6.3)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/12 (0.0)	1/31 (3.2)			
総蛋白	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/8 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/21 (0.0)	0/33 (0.0)	0/11 (0.0)	0/19 (0.0)	0/61 (0.0)			
アルブミン	0/3 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/10 (0.0)	0/7 (0.0)	0/21 (0.0)	0/22 (0.0)	0/8 (0.0)	0/12 (0.0)	0/52 (0.0)			
総ビリルビン	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/3 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	3/9 (33.3)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	0/7 (0.0)	5/30 (16.7)			
AST(GOT)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	3/7 (42.9)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	0/15 (0.0)	2/13 (15.4)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	3/40 (7.5)			
ALT(GPT)	1/2 (50.0)	0/0 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	3/6 (50.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)	2/7 (28.6)	0/13 (0.0)	2/14 (14.3)	0/9 (0.0)	0/10 (0.0)	4/46 (8.7)			
γ-GTP	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/7 (0.0)	0/8 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)	3/24 (12.5)	2/25 (8.0)	11/58 (19.0)	11/66 (16.7)	10/36 (27.8)	1/39 (2.6)	17/148 (11.5)			
ALP	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	1/9 (11.1)	1/7 (14.3)	2/16 (12.5)	0/6 (0.0)	1/16 (6.3)	0/23 (0.0)	1/61 (1.6)	9/70 (12.9)	1/34 (2.9)	0/45 (0.0)	6/164 (3.7)			
LDH	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/6 (0.0)	0/12 (0.0)	0/12 (0.0)	0/14 (0.0)	0/3 (0.0)	1/10 (10.0)	3/11 (27.3)	2/62 (3.2)	3/46 (6.5)	0/36 (0.0)	0/27 (0.0)	3/149 (2.0)			
クレアチニン	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/14 (0.0)	0/5 (0.0)	0/11 (0.0)	0/3 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	3/42 (7.1)	1/50 (2.0)	1/19 (5.3)	0/29 (0.0)	3/115 (2.6)			
BUN	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)	0/6 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	1/15 (6.7)	0/13 (0.0)	8/52 (15.4)	5/50 (10.0)	3/26 (11.5)	1/35 (2.9)	11/129 (8.5)			
総コレステ ロール	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/11 (0.0)	1/40 (2.5)	0/43 (0.0)	1/30 (3.3)	1/23 (4.3)	0/66 (0.0)	2/46 (4.3)	4/136 (2.9)	3/127 (2.4)	5/78 (6.4)	2/76 (2.6)	9/416 (2.2)			
CK (CPK)								0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	4/11 (36.4)	3/8 (37.5)	7/47 (14.9)	4/23 (17.4)	2/19 (10.5)	16/100 (16.0)
尿酸								0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/4 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (2.1)	1/48 (3.9)	0/27 (0.0)	1/30 (3.3)	2/99 (2.0)
Ca	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/11 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/6 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	0/10 (0.0)	1/14 (7.1)	0/4 (0.0)	0/8 (0.0)	1/48 (2.1)			
Na	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)	1/15 (6.7)			
K	0/2 (0.0)	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)	0/10 (0.0)	0/5 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/10 (0.0)	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	1/28 (3.6)	1/7 (14.3)	0/22 (0.0)	2/69 (2.9)			
Cl	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/0 (0.0)	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	0/14 (0.0)	0/49 (0.0)			
P	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/10 (0.0)	1/9 (11.1)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)	0/9 (0.0)	1/12 (8.3)	0/14 (0.0)	0/20 (0.0)	0/5 (0.0)	1/11 (9.1)	2/61 (3.3)			

- 1) 第 相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。
また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

()内は%を示す。

表 2.7.4.3-1.c 各臨床検査項目における最終評価時が異常値であった症例数
(投与前値が異常の場合)(その2)

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ¹⁾²⁾		合計 ³⁾
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルドステロン	1	プラセボ	1	プラセボ	
投与群(mg/日)														全投与量
CK(CPK)-BB								0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)
CK(CPK)-MB								0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)
CK(CPK)-MM								0 / 1 (0.0)	0 / 2 (0.0)	0 / 2 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 4 (0.0)
尿蛋白	0 / 1 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 3 (0.0)	0 / 3 (0.0)	0 / 3 (0.0)	1 / 5 (20.0)	0 / 1 (0.0)	1 / 18 (5.6)	1 / 24 (4.2)	0 / 12 (0.0)	1 / 10 (10.0)	3 / 41 (7.3)
尿糖	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 2 (0.0)	0 / 2 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 2 (50.0)	3 / 11 (27.3)	0 / 5 (0.0)	2 / 7 (28.6)	0 / 2 (0.0)	3 / 18 (16.7)
尿ウロビリ ノゲン	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 2 (0.0)											0 / 2 (0.0)
尿沈渣赤血球				0 / 16 (0.0)	1 / 12 (8.3)	0 / 16 (0.0)	0 / 6 (0.0)	3 / 24 (12.5)	0 / 23 (0.0)	6 / 84 (7.1)	8 / 91 (8.8)	5 / 58 (8.6)	1 / 58 (1.7)	14 / 210 (6.7)
尿沈渣白血球				0 / 6 (0.0)	1 / 7 (14.3)	0 / 15 (0.0)	1 / 4 (25.0)	2 / 16 (12.5)	4 / 15 (26.7)	16 / 85 (18.8)	20 / 74 (27.0)	16 / 55 (29.1)	6 / 43 (14.0)	30 / 172 (17.4)
尿沈渣上皮				0 / 5 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 4 (0.0)							0 / 21 (0.0)
尿沈渣円柱				0 / 1 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 1 (0.0)	0 / 2 (0.0)							0 / 3 (0.0)
尿沈渣				0 / 2 (0.0)	0 / 3 (0.0)	0 / 2 (0.0)								0 / 7 (0.0)
尿ビリルビン	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)											0 / 0 (0.0)
尿PH	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)											0 / 0 (0.0)

- 1) 第 相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。
また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

()内は%を示す。

個々の臨床的に重要な臨床検査値の異常変動の概略を以下に示した。なお、第 相骨密度試験の 1 mg 群の 1 例に高度な臨床検査値の異常変動として血中ナトリウム減少が認められ、治験薬の投与が中止された症例があった。また、後期第 相試験の 1 mg 群の 1 例に高度な臨床検査値の異常変動としてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、第 相骨折試験の 1 mg 群の 1 例に高度な臨床検査値の異常変動として血中尿素増加が認められた。

前期第 相試験 [J201] 添付資料 5.3.5.1-1.1

臨床検査に関する有害事象の重症度別発現状況について、中等度以上の臨床検査値異常変動を以下に示した。高度と判定された異常変動はなかった。中等度と判定された異常変動が 5 例（6 件）あった。その内訳は、0.05 mg でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（1 件）、0.5 mg 群で白血球数増加、好中球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ減少、尿中ブドウ糖陽性が各 1 例（1 件）、1.5 mg で血中アルカリホスファターゼ減少が 1 例（1 件）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は血中アルカリホスファターゼ減少の 2 例（2 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例（1 件）であった。

後期第 相試験 [ONO-5920-01] 添付資料 5.3.5.1-2

本剤群の臨床検査に関する有害事象の重症度別発現状況について、中等度以上の臨床検査値異常変動を以下に示した。高度と判定された異常変動が 1 mg 群に 1 例（2 件）認められた。その内容はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇であり、薬剤処置（グリチルリチン製剤）により発現 14 日後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇は消失、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇は軽快した。これらの肝機能異常は治験薬投与開始前から認められ、治験薬投与開始時に既に悪化傾向があり、投与開始前からの持続である可能性が高いため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。中等度と判定された異常変動が 12 例（19 件）あった。その内訳は、0.5 mg 群で血中アルカリホスファターゼ減少、尿中白血球陽性の各 1 例（1 件）、1 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例（2 件）、白血球数減少・赤血球数減少・ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少・血小板数減少の 1 例（5 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例（2 件）、尿中赤血球陽性・尿中白血球陽性の 1 例（2 件）、1.5 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例（2 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加の 1 例（3 件）、血中ブドウ糖増加・尿中ブドウ糖陽性の 1 例（2 件）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加の 1 例（1 件）であった。本剤群のうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 0.5 mg 群の血中アルカリホスファターゼ減少、1 mg 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少・赤血球数減少・ヘモグロビンの減少・ヘマトクリットの減少・血小板数減少、1.5 mg 群の血中ブドウ糖増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性の各 1 例 1 件であった。

第 相骨密度試験 [ONO-5920-03] 添付資料 5.3.5.1-3

本剤群の臨床検査に関する有害事象の重症度別発現状況について、中等度以上の臨床検査値異常変動を以下に示した。高度と判定された異常変動が 1 例（1 件）あった。その内容は血中ナトリウム減少であり、摂水制限（500 mL/日）及び補液（生理食塩液、乳酸リンゲル液）により治療され、低ナトリウム血症発現 7 日後に正常域まで回復した。治験開始前から血中ナトリウム値が低めであったこと、被験者が高齢であることを考慮すると、併用薬の降圧利尿剤（トリクロルメチアジド、塩酸ベナゼプリル）が本事象の原因である可能性が高いと考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。中等度と判定された異常変動は本剤群で 5 例（7 件）あった。その内訳は、ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少が 1 例（2 件）、尿中白血球陽性・尿中赤血球陽性が 1 例（2 件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿素増加が各 1 例（1 件）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群のヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加が各 1 例であった。

第 相骨折試験 [ONO-5920-02] 添付資料 5.3.5.1-4

本剤群の臨床検査に関する有害事象の重症度別発現状況について、中等度以上の臨床検査値異常変動を以下に示した。高度と判定された異常変動が 1 例あった。その内容は血中尿素増加であり、点滴（輸液）により治療され、血中尿素増加発現 3 日後に正常域まで回復した。本事象は重篤な有害事象（急性腎不全、2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象参照）の随伴症状であり、本剤の急性腎不全発症の過程への関与が完全には否定できないことから、治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された。中等度と判定された異常変動は本剤群で 28 例あった。2 例以上に認められた事象の内訳は、血中カリウム増加が 6 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、白血球数増加が各 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例、尿中白血球陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン増加、赤血球数減少が各 2 例であった。中等度と判定された異常変動のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血中クレアチニン増加が 2 例、血中尿素増加、血中尿酸増加、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数減少、血中アルカリホスファターゼ減少が各 1 例であった。

第 相骨折継続試験 [ONO-5920-04] 添付資料 5.3.5.4-1.1

本剤群の臨床検査に関する有害事象の重症度別発現状況について、中等度以上の臨床検査値異常変動を以下に示した。高度と判定された異常変動はなかった。中等度と判定された異常変動は本剤群で 17 例あった。2 例以上に認められた事象の内訳は、血中カリウム増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれぞれ 3 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び白血球数減少が各 2 例であった。

骨粗鬆症患者を対象とした全5試験で本剤の投与を受けた1108例の臨床検査値の異常変動について、投与前値が正常（施設正常値の範囲内）である場合と異常（施設正常値の範囲外）である場合に分類し、その上で異常変動の方向（上昇又は下降）に分けて集計を行った。なお、同一症例の同一項目において変動の方向が上昇と下降のいずれの有害事象も発現した場合には、最初に発現した有害事象の変動の方向を採用した。また、副作用についても同様の集計を行った。その結果を表 2.7.4.3-1.d（2.7.4 項 付録参照）に臨床検査値の変動（有害事象）として、また表 2.7.4.3-1.e（2.7.4 項 付録参照）に臨床検査値の変動（副作用）として示した。

その結果、本剤投与群の臨床検査値の変動について、投与前値が正常である場合、最も変動の例数が多かった項目は尿沈渣白血球陽性化であり、775 例中 60 例（7.7%）であった。次いで CK（CPK）上昇が 886 例中 55 例（6.2%）、AST（GOT）上昇が 1049 例中 33 例（3.1%）、ALT（GPT）上昇が 1043 例中 32 例（3.1%）、Ca 下降が 1027 例中 24 例（2.3%）、総コレステロール上昇が 667 例中 21 例（3.1%）の順であった。また、投与前値が異常である場合、最も変動の例数が多かった項目は尿沈渣白血球陽性化の 172 例中 30 例（17.4%）であった。次いで γ -GTP 上昇が 148 例中 17 例（11.5%）、CK（CPK）上昇が 100 例中 15 例（15.0%）、尿沈渣赤血球陽性化が 210 例中 14 例（6.7%）の順であった。更に、臨床検査値の変動（副作用）は投与前値が正常である場合、最も変動の例数が多かった項目は Ca 下降であり、1027 例中 21 例（2.0%）であった。次いで、CK（CPK）上昇が 886 例中 8 例（0.9%）であった。また、投与前値が異常である場合、最も変動の例数が多かった項目は Al-P 下降であり、164 例中 4 例（2.4%）の発現であった。臨床検査値の変動（副作用）で比較的発現頻度が高かった Ca 下降、Al-P 下降及び CK（CPK）上昇は本剤の骨吸収抑制作用に起因する事象であると考えられる。

以上、骨粗鬆症患者を対象とした 5 試験の臨床検査値において、特に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.3-2 健常成人

健常成人を対象とした第 相試験 ([J101], [J103], [J104], [J105]) 及び臨床薬理試験 ([AKi1], [AKi2], [CL-029], [CL-030]) における臨床検査値の異常変動について検討した。

第 相試験 (予備的検討) [J101] 添付資料 5.3.3.1-1

本試験では、本剤 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 及び 8 mg の単回経口投与が行われ、各投与群 3 例、計 24 例の健常成人男性を対象に臨床検査値の評価を行った。

血中薬理作用パラメータとして測定された項目のうち、カルシウムは一過性に低下したが、基準値下限である 8.6 mg/dL 未満に減少したのは 24 例中 3 例 (0.05 mg 群 1 例, 4 mg 群 1 例, 8 mg 群 1 例) であった。3 例ともに投与後 7 日には基準値の範囲内に回復し、投与後 14 日においても基準値の範囲内であった。また無機リンは一過性の低下を示したが、マグネシウム及び Al-P には一定の傾向は認められなかった。

安全性評価項目として測定された項目については、クレアチンキナーゼ (CK) のアイソザイム分画 (BB 分画又は MB 分画) において基準値を逸脱したものが散見された。CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、投与前が 24 例中 1 例及び 2 例であったのに対し、投与後は 24 例中 5 例及び 8 例に認められた。しかしながら、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

第 相試験 (単回投与) [J103] 添付資料 5.3.3.1-2

本試験では、本剤 4 mg, 8 mg 及び 12 mg の単回経口投与が行われ、各投与群 6 例、計 18 例の健常成人男性を対象に臨床検査値の評価を行った。

血中薬理作用パラメータとして測定された項目のうち、カルシウム及び無機リンの低下が遷延化しており、カルシウムの低下はすべての投与群において投与後 168 時間 (7 日), 12 mg 群においては投与後 336 時間 (14 日) まで認められた。尿中薬理作用パラメータとして測定された項目については、カルシウムとマグネシウムの低下が認められた。

安全性評価項目として測定された項目については、基準値からの逸脱を認めた項目が散見されたが、クレアチンキナーゼ (CK) のアイソザイム分画 (BB 分画又は MB 分画) を除いてはいずれも生理的な変動と考えられ、臨床的に問題となる異常変動はなかった。治験薬投与後の CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、4 mg 群 6 例中 3 例及び 3 例, 8 mg 群 6 例中 6 例及び 3 例, 12 mg 群 6 例中 6 例及び 5 例と高頻度に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、それに伴う臨床上問題となる所見は認められなかった。CK の基準値からの逸脱も 4 mg 群 6 例中 3 例及び 8 mg 群 6 例中 1 例に認められたが、12 mg 群では認められず、用量に依存した変化はなく、臨床上特に問題となる所見は認められなかった。CK 及び CK 分画の各時点における基準値逸脱例数を表 2.7.4.3-2.a に示した。

表 2.7.4.3-2.a CK 及び CK 分画 (BB, MB) の基準値逸脱例数

投与量 (mg)	被験者数	投与前	投与後時間 (時間)				全期間 ¹⁾
			24	72	168	336	
4	6	1/0/0	0/0/0	0/2/1	2/1/0	1/1/3	3/3/3
8	6	0/0/0	0/4/1	0/5/0	0/5/3	1/4/1	1/6/3
12	6	0/0/0	0/1/0	0/3/3	0/6/4	0/2/1	0/6/5

CK / CK-BB / CK-MB 基準値逸脱例数

1) 投与後 24 時間から投与後 336 時間までのいずれかの時点で基準値逸脱がみられた例数

第 相試験 (反復投与) [J105] 添付資料 5.3.3.1-3

本試験は、本剤 2 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 7 日間反復投与が行われ、本剤 2 mg 群 6 例、プラセボ群 4 例、計 10 例の健常成人男性を対象に臨床検査値の評価を行った。

血中薬理作用パラメータとして測定された項目のうち、本剤 2 mg 群 6 例中 6 例において、反復投与に伴ってカルシウムの低下が認められた。投与後の各被験者の最低値は 7.7 ~ 8.4 mg/dL (基準値下限 8.6 mg/dL) で、最低値がみられたのは 3 例が 7 日間反復投与後 24 時間、他の 3 例が 7 日間反復投与後 168 時間であった。また、無機リン及び Al-P の低下も認められた。

安全性評価項目として測定された項目については、基準値からの逸脱を認めた項目が散見されたが、クレアチンキナーゼ (CK) のアイソザイム分画 (BB 分画又は MB 分画) を除いてはいずれも生理的な変動、採血の影響あるいは一過性の疲労と考えられ、臨床的に問題となる異常変動はなかった。治験薬投与後の CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、本剤 2 mg 群 6 例中 6 例及び 2 例に、プラセボ群では 4 例中 3 例及び 3 例と高頻度に認められた。上昇の程度は本剤 2 mg 群の方がプラセボ群に比して大きく、持続時間も長かったが、いずれもそれに伴う臨床特問題となる所見は認められなかった。CK 及び CK 分画の各時点における基準値逸脱例数を表 2.7.4.3-2.b に示した。

表 2.7.4.3-2.b CK 及び CK 分画 (BB, MB) の基準値逸脱例数

投与群	被験者数	第 1 回 投与前	第 4 回 投与前	第 7 回投与後時間			全期間 ¹⁾
				24	168	336	
本剤 2 mg	6	0/2/0	0/5/1	0/5/2	0/5/1	0/3/0	0/6/2
プラセボ	4	1/1/0	0/0/0	0/3/3	0/0/0	0/0/0	0/3/3

CK / CK-BB / CK-MB 基準値逸脱例数

1) 第 4 回投与前から投与後 336 時間までのいずれかの時点で基準値逸脱がみられた例数

第 相試験 (食事の影響) [J104] 添付資料 5.3.3.4-1

本試験では、異なる条件 (空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間) で本剤 4 mg を 2 回 (休薬期間 2 週間) 投与された 12 例の健常成人男性を対象に臨床検査値の評価を行った。

安全性評価項目として測定された項目については、基準値からの逸脱を認めた項目が散見さ

れたが、クレアチンキナーゼ（CK）のアイソザイム分画（BB 分画又は MB 分画）を除いては、いずれも生理的な変動あるいは採血の影響等によるものと考えられ、臨床的に問題となる異常変動はなかった。本剤投与後の CK-BB 及び CK-MB の基準値からの逸脱は、12 例中 8 例及び 6 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも臨床的に特に問題となる所見は認められなかった。

分散分析において、投与方法間（空腹時、食前 1 時間及び食後 3 時間）に有意な差が認められた項目は、白血球数（ $p=0.0297$ ）、活性化部分トロンボプラスチン時間（ $p=0.0292$ ）、総蛋白（ $p=0.0189$ ）及びアルブミン（ $p=0.0283$ ）であった。しかしながら、これらの差異は軽度であり、生理的な変動の範囲内と考えられた。

臨床薬理試験（[AKi2], [CL-029], [AKi1], [CL-030]）

..... 添付資料 5.3.5.3-1, 2, 5.3.5.4-2, 3

これら 4 つの臨床薬理試験においては、臨床検査値の異常変動は有害事象として取り扱い、2.7.4.2 有害事象にて評価した。

本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数増加、血小板数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、C-反応性蛋白増加、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿沈渣陽性、尿中蛋白陽性が認められたが、いずれも中等度あるいは軽度であり、消失あるいは軽快したことが確認された。

以上、健常成人を対象とした試験において、本剤の作用機序に基づく血中カルシウム、無機リン及び AI-P の減少、及びクレアチンキナーゼ（MedDRA 基本語ではクレアチンホスホキナーゼ）のアイソザイム分画（BB 分画又は MB 分画）の変動が認められたが、いずれも特に臨床的に問題となる所見は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4-1 骨粗鬆症患者

表 2.7.4.4-1.a に示したように，前期第 相試験において，本剤投与群の拡張期血圧，収縮期血圧及び脈拍数の推移において用量依存性は伺われず，バイタルサインに関する有害事象も認められなかった。

表 2.7.4.4-1.a バイタルサインの推移（前期第 相試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

前期第 相試験 項目	投与群 (mg/日)	投与開始時			最終評価時（変化量 ¹⁾ ）		
		例数	平均±標準偏差		例数	平均±標準偏差	
収縮期血圧 (mmHg)	0.05	29	124.0 ±	15.7	28	3.5 ±	16.0
	0.5	31	116.8 ±	15.2	30	0.5 ±	16.9
	1.5	25	123.9 ±	12.5	23	0.6 ±	16.7
拡張期血圧 (mmHg)	0.05	29	74.5 ±	9.4	28	1.6 ±	12.0
	0.5	31	70.6 ±	11.9	30	-0.9 ±	8.8
	1.5	25	74.6 ±	13.2	23	2.0 ±	13.5
脈拍数 (回 / 分)	0.05	27	73.1 ±	7.3	27	5.66 ±	11.29
	0.5	28	73.6 ±	10.2	27	-1.99 ±	11.89
	1.5	25	72.7 ±	7.7	22	2.16 ±	11.07

1) 収縮期血圧と拡張期血圧は差，脈拍数は変化率（%）で表示した。

2.7.4.4-2 健常成人

健常成人を対象とした第 Ⅲ 相試験（[J101]，[J103]，[J104]，[J105]）及び臨床薬理試験（[AKi1]，[AKi2]，[CL-029]，[CL-030]）における理学的検査値（体温，血圧，脈拍数）の異常変動及び心電図検査の異常所見について検討した。

第 Ⅲ 相試験（単回投与）[J103]において，8 mg 群の脈拍数（6 例の平均値）が，投与前値を基準として投与後 12 時間に有意な上昇を示した（Dunnett 型多重比較： $p<0.01$ ）。しかしながら，その平均値 $\pm$ 標準偏差は 67.3 ± 4.8 /分であり，個々の症例の変動は生理的変動の範囲内で本剤に起因した変動とは考えられなかった。

臨床薬理試験（性差及び加齢の影響）[CL-029]において，本剤 1 mg が投与された高齢男性被験者 2 例に中等度の心房細動が認められた。1 例については，自覚症状なく，血圧正常であったが，心拍数（100-125 /分）が高かったため入院治療が行われ，重篤な有害事象として試験中止が適当と判断された。本事象については，加齢により心房細動の発現頻度が増加すること，本剤投与直後から投与後 12 時間までには認められず，血漿中未変化体濃度が C_{max} （投与後 1 時間）の約 2%に低下する投与後 24 時間に認められたこと，非臨床の試験結果から，想定される臨床使用量の範囲内では心臓への影響は認められていないこと等を考慮し，偶発症である可能性が高いと推察され，また本剤投与以前より心房細動があった可能性も考えられた。しかしながら，本事象は本剤投与後に発現しており，事象と本剤との因果関係は否定できないと判断された。他の 1 例は，自覚症状なく，血圧正常，心拍数正常（60-70 /分）であり，前日に長時間炎天下で行動したことによる脱水が原因と考えられ，本剤との因果関係は否定された。

その他の試験では，本剤に起因すると考えられる理学的検査値の異常変動及び心電図検査の異常所見は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

骨粗鬆症患者を対象とした 5 試験における、有害事象・副作用と人口統計学的特性（年齢、体重）、内因性要因（閉経時期、合併症、既往歴、肝障害の有無、腎障害の有無、腎疾患合併の有無、心疾患合併の有無）との関連について、試験毎に表 2.7.4.5.1.a～表 2.7.4.5.1.i に示した。

有害事象発現率及び副作用発現率は、後期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相骨折試験のプラセボ群の有害事象発現率を基準とした場合に、いずれの内因性要因による層別解析においてもその発現率に特筆すべき差異は認められず、有害事象及び副作用に基づく安全性に大きく影響する内因性要因はないと考えられた。

表 2.7.4.5.1.a 有害事象発現率，副作用発現率と年齢との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	年齢 (歳)	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	～<65	0.05	31	31	11	(35.5)	18	10	(32.3)
		0.5	27	28	13	(48.1)	13	7	(25.9)
		1.5	23	13	9	(39.1)	8	6	(26.1)
	65 ～<75	0.05	5	2	1	(20.0)	1	1	(20.0)
		0.5	13	4	4	(30.8)	3	3	(23.1)
		1.5	14	16	5	(35.7)	5	3	(21.4)
	75 ～	0.05	0	0	0		0	0	
		0.5	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
後期第 相試験	～<65	0.5	58	148	47	(81.0)	33	16	(27.6)
		1	51	119	38	(74.5)	14	10	(19.6)
		1.5	52	162	44	(84.6)	24	16	(30.8)
		プラセボ	26	67	22	(84.6)	7	4	(15.4)
	65 ～<75	0.5	43	116	30	(69.8)	9	7	(16.3)
		1	43	135	34	(79.1)	22	10	(23.3)
		1.5	47	114	38	(80.9)	19	11	(23.4)
		プラセボ	26	56	23	(88.5)	4	3	(11.5)
	75 ～	0.5	2	3	1	(50.0)	1	1	(50.0)
		1	2	6	2	(100.0)	3	2	(100.0)
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	1	2	1	(100.0)	0	0	(0.0)
	～<65	1	72	265	61	(84.7)	19	11	(15.3)
		アレンドロネート	60	211	52	(86.7)	16	13	(21.7)
	65 ～<75	1	58	226	54	(93.1)	23	16	(27.6)
		アレンドロネート	59	180	48	(81.4)	11	9	(15.3)
	75 ～	1	4	22	4	(100.0)	3	1	(25.0)
		アレンドロネート	16	73	14	(87.5)	0	0	(0.0)
第 相骨折試験	～<65	1	51	352	46	(90.2)	13	7	(13.7)
		プラセボ	35	235	35	(100.0)	13	7	(20.0)
	65 ～<75	1	167	1229	159	(95.2)	59	31	(18.6)
		プラセボ	186	1263	177	(95.2)	44	25	(13.4)
	75 ～	1	136	1010	129	(94.9)	34	19	(14.0)
		プラセボ	121	920	115	(95.0)	53	22	(18.2)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	～<65	1	35	436	31	(88.6)	5	2	(5.7)
		プラセボ → 1	27	66	22	(81.5)	4	3	(11.1)
	65 ～<75	1	103	1130	103	(100.0)	21	13	(12.6)
		プラセボ → 1	114	429	103	(90.4)	7	5	(4.4)
	75 ～	1	81	842	79	(97.5)	19	11	(13.6)
		プラセボ → 1	68	193	54	(79.4)	6	5	(7.4)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.b 有害事象発現率，副作用発現率と体重との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	体重 (kg)	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	～<40	0.05	1	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		0.5	3	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		1.5	3	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
	40～<50	0.05	15	10	5	(33.3)	8	5	(33.3)
		0.5	20	16	9	(45.0)	7	4	(20.0)
		1.5	16	11	5	(31.3)	7	4	(25.0)
	50～<60	0.05	14	5	3	(21.4)	5	3	(21.4)
		0.5	12	11	5	(41.7)	6	3	(25.0)
		1.5	12	14	7	(58.3)	6	5	(41.7)
	60～	0.05	3	11	2	(66.7)	4	2	(66.7)
		0.5	1	3	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		1.5	3	3	1	(33.3)	0	0	(0.0)
	不明・欠測	0.05	3	6	1	(33.3)	2	1	(33.3)
		0.5	4	2	2	(50.0)	2	2	(50.0)
		1.5	3	1	1	(33.3)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	～<40	0.5	5	15	4	(80.0)	0	0	(0.0)
		1	8	16	7	(87.5)	2	1	(12.5)
		1.5	3	3	2	(66.7)	0	0	(0.0)
		プラセボ	5	10	5	(100.0)	4	2	(40.0)
	40～<50	0.5	49	141	39	(79.6)	15	13	(26.5)
		1	42	119	33	(78.6)	19	10	(23.8)
		1.5	40	123	33	(82.5)	15	10	(25.0)
		プラセボ	25	64	22	(88.0)	2	1	(4.0)
	50～<60	0.5	44	104	32	(72.7)	27	10	(22.7)
		1	40	100	29	(72.5)	14	8	(20.0)
		1.5	48	124	39	(81.3)	24	14	(29.2)
		プラセボ	18	42	14	(77.8)	3	3	(16.7)
	60～	0.5	5	7	3	(60.0)	1	1	(20.0)
		1	6	25	5	(83.3)	4	3	(50.0)
		1.5	8	26	8	(100.0)	4	3	(37.5)
		プラセボ	5	9	5	(100.0)	2	1	(20.0)
	不明・欠測	0.5	0	0	0		0	0	
		1	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
第 相骨密度試験	～<40	1	4	9	3	(75.0)	0	0	(0.0)
		アレンドロネート	14	60	12	(85.7)	3	3	(21.4)
	40～<50	1	63	256	55	(87.3)	20	12	(19.0)
		アレンドロネート	60	213	54	(90.0)	19	14	(23.3)
	50～<60	1	59	214	54	(91.5)	15	11	(18.6)
		アレンドロネート	54	174	43	(79.6)	5	5	(9.3)
	60～	1	8	34	7	(87.5)	10	5	(62.5)
		アレンドロネート	7	17	5	(71.4)	0	0	(0.0)
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		アレンドロネート	0	0	0		0	0	
第 相骨折試験	～<40	1	19	175	17	(89.5)	3	3	(15.8)
		プラセボ	30	240	30	(100.0)	15	6	(20.0)
	40～<50	1	140	938	131	(93.6)	37	21	(15.0)
		プラセボ	111	752	102	(91.9)	45	22	(19.8)
	50～<60	1	152	1197	147	(96.7)	45	24	(15.8)
		プラセボ	155	1061	150	(96.8)	44	21	(13.5)
	60～	1	43	281	39	(90.7)	21	9	(20.9)
		プラセボ	46	365	45	(97.8)	6	5	(10.9)
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
第 相骨折継続試験 ¹⁾	～<40	1	9	93	9	(100.0)	3	3	(33.3)
		プラセボ→1	18	78	15	(83.3)	1	1	(5.6)
	40～<50	1	92	874	87	(94.6)	26	14	(15.2)
		プラセボ→1	64	197	51	(79.7)	6	5	(7.8)
	50～<60	1	97	1237	97	(100.0)	9	7	(7.2)
		プラセボ→1	98	306	86	(87.8)	6	5	(5.1)
	60～	1	21	204	20	(95.2)	7	2	(9.5)
		プラセボ→1	29	107	27	(93.1)	4	2	(6.9)
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ→1	0	0	0		0	0	

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.c 有害事象発現率，副作用発現率と閉経時期（自然閉経または人工閉経）との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	年数 (年)	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	～<10	0.05	11	17	5	(45.5)	8	4	(36.4)
		0.5	12	12	6	(50.0)	3	2	(16.7)
		1.5	13	7	5	(38.5)	5	4	(30.8)
	10～<20	0.05	17	10	4	(23.5)	6	4	(23.5)
		0.5	12	13	5	(41.7)	8	4	(33.3)
		1.5	11	7	4	(36.4)	3	2	(18.2)
	20～	0.05	4	2	1	(25.0)	1	1	(25.0)
		0.5	11	5	4	(36.4)	4	3	(27.3)
		1.5	8	10	3	(37.5)	3	1	(12.5)
	不明・欠測	0.05	4	4	2	(50.0)	4	2	(50.0)
		0.5	5	2	2	(40.0)	1	1	(20.0)
		1.5	5	5	2	(40.0)	2	2	(40.0)
後期第 相試験	～<10	0.5	20	67	17	(85.0)	17	7	(35.0)
		1	18	37	12	(66.7)	4	3	(16.7)
		1.5	22	87	19	(86.4)	14	9	(40.9)
		プラセボ	12	23	10	(83.3)	3	2	(16.7)
	10～<20	0.5	57	134	41	(71.9)	19	11	(19.3)
		1	46	123	34	(73.9)	22	12	(26.1)
		1.5	52	125	42	(80.8)	18	11	(21.2)
		プラセボ	28	74	24	(85.7)	5	3	(10.7)
	20～	0.5	20	60	17	(85.0)	7	6	(30.0)
		1	23	75	21	(91.3)	4	3	(13.0)
		1.5	17	42	13	(76.5)	6	4	(23.5)
		プラセボ	12	23	11	(91.7)	3	2	(16.7)
	不明・欠測	0.5	6	6	3	(50.0)	0	0	(0.0)
		1	9	25	7	(77.8)	9	4	(44.4)
		1.5	8	22	8	(100.0)	5	3	(37.5)
		プラセボ	1	5	1	(100.0)	0	0	(0.0)
第 相骨密度試験	～<10	1	30	99	25	(83.3)	1	1	(3.3)
		アレンドロネート	24	80	19	(79.2)	7	6	(25.0)
	10～<20	1	62	251	55	(88.7)	18	13	(21.0)
		アレンドロネート	61	207	53	(86.9)	12	10	(16.4)
	20～	1	32	125	29	(90.6)	18	11	(34.4)
		アレンドロネート	47	175	40	(85.1)	8	6	(12.8)
	不明・欠測	1	10	38	10	(100.0)	8	3	(30.0)
		アレンドロネート	3	2	2	(66.7)	0	0	(0.0)
第 相骨折試験	～<10	1	20	155	18	(90.0)	4	3	(15.0)
		プラセボ	7	35	7	(100.0)	1	1	(14.3)
	10～<20	1	102	682	96	(94.1)	44	21	(20.6)
		プラセボ	93	616	89	(95.7)	18	12	(12.9)
	20～	1	204	1538	194	(95.1)	51	27	(13.2)
		プラセボ	207	1477	197	(95.2)	84	37	(17.9)
	不明・欠測	1	28	216	26	(92.9)	7	6	(21.4)
		プラセボ	35	290	34	(97.1)	7	4	(11.4)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	～<10	1	15	198	13	(86.7)	0	0	(0.0)
		プラセボ → 1	6	10	4	(66.7)	2	1	(16.7)
	10～<20	1	61	647	59	(96.7)	12	8	(13.1)
		プラセボ → 1	66	212	60	(90.9)	4	4	(6.1)
	20～	1	132	1424	130	(98.5)	32	17	(12.9)
		プラセボ → 1	113	387	94	(83.2)	7	5	(4.4)
	不明・欠測	1	11	139	11	(100.0)	1	1	(9.1)
		プラセボ → 1	24	79	21	(87.5)	4	3	(12.5)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.d 有害事象発現率，副作用発現率と合併症との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	合併症	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	25	16	8	(32.0)	13	7	(28.0)
		0.5	27	24	11	(40.7)	12	6	(22.2)
		1.5	27	19	10	(37.0)	13	9	(33.3)
	有	0.05	11	17	4	(36.4)	6	4	(36.4)
		0.5	13	8	6	(46.2)	4	4	(30.8)
		1.5	10	10	4	(40.0)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	無	0.5	19	36	15	(78.9)	3	3	(15.8)
		1	28	49	20	(71.4)	11	6	(21.4)
		1.5	25	32	14	(56.0)	4	3	(12.0)
		プラセボ	14	22	12	(85.7)	5	3	(21.4)
	有	0.5	84	231	63	(75.0)	40	21	(25.0)
		1	68	211	54	(79.4)	28	16	(23.5)
		1.5	74	244	68	(91.9)	39	24	(32.4)
		プラセボ	39	103	34	(87.2)	6	4	(10.3)
	第 相骨密度試験	1 アレンドロネート	23 26	82 68	20 18	(87.0) (69.2)	7 6	4 5	(17.4) (19.2)
		1 アレンドロネート	111 109	431 396	99 96	(89.2) (88.1)	38 21	24 17	(21.6) (15.6)
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	12 10	58 33	10 10	(83.3) (100.0)	1 6	1 5	(8.3) (50.0)
	有	1 プラセボ	342 332	2533 2385	324 317	(94.7) (95.5)	105 104	56 49	(16.4) (14.8)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1 プラセボ → 1	10 7	83 18	9 6	(90.0) (85.7)	0 2	0 1	(0.0) (14.3)
	有	1 プラセボ → 1	209 202	2325 670	204 173	(97.6) (85.6)	45 15	26 12	(12.4) (5.9)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.e 有害事象発現率，副作用発現率と既往歴との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	既往歴	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	23	25	8	(34.8)	13	7	(30.4)
		0.5	25	16	10	(40.0)	7	6	(24.0)
		1.5	25	20	10	(40.0)	9	6	(24.0)
	有	0.05	13	8	4	(30.8)	6	4	(30.8)
		0.5	15	16	7	(46.7)	9	4	(26.7)
		1.5	12	9	4	(33.3)	4	3	(25.0)
後期第 相試験	無	0.5	25	57	18	(72.0)	5	2	(8.0)
		1	28	63	19	(67.9)	7	3	(10.7)
		1.5	34	83	26	(76.5)	9	7	(20.6)
		プラセボ	19	39	16	(84.2)	8	4	(21.1)
	有	0.5	78	210	60	(76.9)	38	22	(28.2)
		1	68	197	55	(80.9)	32	19	(27.9)
		1.5	65	193	56	(86.2)	34	20	(30.8)
		プラセボ	34	86	30	(88.2)	3	3	(8.8)
	第 相骨密度試験	1	31	66	25	(80.6)	4	4	(12.9)
		アレンドロネート	35	84	25	(71.4)	4	3	(8.6)
第 相骨折試験	無	1	103	447	94	(91.3)	41	24	(23.3)
		アレンドロネート	100	380	89	(89.0)	23	19	(19.0)
	有	1	68	374	63	(92.6)	11	8	(11.8)
		プラセボ	74	527	70	(94.6)	41	13	(17.6)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1	286	2217	271	(94.8)	95	49	(17.1)
		プラセボ	268	1891	257	(95.9)	69	41	(15.3)
		アレンドロネート → 1	50	438	46	(92.0)	8	6	(12.0)
	有	1	43	119	35	(81.4)	5	3	(7.0)
		アレンドロネート → 1	169	1970	167	(98.8)	37	20	(11.8)
		アレンドロネート → 1	166	569	144	(86.7)	12	10	(6.0)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.f 有害事象発現率，副作用発現率と肝障害との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	肝障害 グレード	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	6	3	2	(33.3)	3	2	(33.3)
		0.5	12	12	5	(41.7)	7	4	(33.3)
		1.5	12	13	4	(33.3)	5	3	(25.0)
	グレード1	0.05	24	22	8	(33.3)	12	7	(29.2)
		0.5	21	10	8	(38.1)	3	2	(9.5)
		1.5	23	16	10	(43.5)	8	6	(26.1)
	グレード2	0.05	0	0	0		0	0	
		0.5	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
	不明・欠測	0.05	6	8	2	(33.3)	4	2	(33.3)
		0.5	7	10	4	(57.1)	6	4	(57.1)
		1.5	2	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	無	0.5	93	243	73	(78.5)	37	22	(23.7)
		1	89	230	67	(75.3)	36	20	(22.5)
		1.5	89	251	74	(83.1)	38	24	(27.0)
		プラセボ	47	112	40	(85.1)	9	6	(12.8)
	グレード1	0.5	9	24	5	(55.6)	6	2	(22.2)
		1	6	25	6	(100.0)	2	1	(16.7)
		1.5	10	25	8	(80.0)	5	3	(30.0)
		プラセボ	6	13	6	(100.0)	2	1	(16.7)
	グレード2	0.5	0	0	0		0	0	
		1	1	5	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
	不明・欠測	0.5	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		1	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
第 相骨密度試験	無	1	119	451	104	(87.4)	34	24	(20.2)
		アルント・ロネート	118	425	100	(84.7)	26	21	(17.8)
	グレード1	1	14	59	14	(100.0)	11	4	(28.6)
		アルント・ロネート	15	36	13	(86.7)	1	1	(6.7)
	グレード2	1	0	0	0		0	0	
		アルント・ロネート	1	3	1	(100.0)	0	0	(0.0)
	不明・欠測	1	1	3	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		アルント・ロネート	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
第 相骨折試験	無	1	317	2292	299	(94.3)	91	50	(15.8)
		プラセボ	297	2061	283	(95.3)	77	42	(14.1)
	グレード1	1	37	299	35	(94.6)	15	7	(18.9)
		プラセボ	44	357	44	(100.0)	33	12	(27.3)
	グレード2	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1	198	2148	192	(97.0)	39	23	(11.6)
		プラセボ→1	181	581	154	(85.1)	15	11	(6.1)
	グレード1	1	21	260	21	(100.0)	6	3	(14.3)
		プラセボ→1	28	107	25	(89.3)	2	2	(7.1)
	グレード2	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ→1	0	0	0		0	0	
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ→1	0	0	0		0	0	

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.g 有害事象発現率，副作用発現率と腎障害（グレード分類）との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	腎障害 グレード	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	16	12	7	(43.8)	8	6	(37.5)
		0.5	20	9	7	(35.0)	5	3	(15.0)
		1.5	19	16	7	(36.8)	4	3	(15.8)
	グレード1	0.05	11	13	3	(27.3)	7	3	(27.3)
		0.5	11	12	5	(45.5)	4	2	(18.2)
		1.5	14	10	5	(35.7)	6	4	(28.6)
	グレード2	0.05	3	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		0.5	1	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		1.5	2	3	2	(100.0)	3	2	(100.0)
	グレード3	0.05	0	0	0		0	0	
		0.5	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		1.5	0	0	0		0	0	
	グレード1～3	0.05	14	13	3	(21.4)	7	3	(21.4)
		0.5	13	13	6	(46.2)	5	3	(23.1)
		1.5	16	13	7	(43.8)	9	6	(37.5)
	不明・欠測	0.05	6	8	2	(33.3)	4	2	(33.3)
		0.5	7	10	4	(57.1)	6	4	(57.1)
		1.5	2	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	無	0.5	85	220	64	(75.3)	38	20	(23.5)
		1	82	226	65	(79.3)	39	22	(26.8)
		1.5	90	252	77	(85.6)	41	26	(28.9)
		プラセボ	46	115	42	(91.3)	9	5	(10.9)
	グレード1	0.5	5	12	4	(80.0)	1	1	(20.0)
		1	8	21	6	(75.0)	0	0	(0.0)
		1.5	6	23	4	(66.7)	2	1	(16.7)
		プラセボ	6	10	4	(66.7)	2	2	(33.3)
	グレード2	0.5	11	21	9	(81.8)	4	3	(27.3)
		1	6	13	3	(50.0)	0	0	(0.0)
		1.5	3	1	1	(33.3)	0	0	(0.0)
		プラセボ	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
	グレード3	0.5	1	14	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		1	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
	グレード1～3	0.5	17	47	14	(82.4)	5	4	(23.5)
		1	14	34	9	(64.3)	0	0	(0.0)
		1.5	9	24	5	(55.6)	2	1	(11.1)
		プラセボ	7	10	4	(57.1)	2	2	(28.6)
	不明・欠測	0.5	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		1	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
		プラセボ	0	0	0		0	0	
第 相骨密度試験	無	1	105	379	91	(86.7)	32	21	(20.0)
		アレンド・メート	111	372	92	(82.9)	21	17	(15.3)
	グレード1	1	19	83	19	(100.0)	11	5	(26.3)
		アレンド・メート	14	62	14	(100.0)	3	3	(21.4)
	グレード2	1	8	43	7	(87.5)	2	2	(25.0)
		アレンド・メート	7	25	6	(85.7)	3	2	(28.6)
	グレード3	1	1	5	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		アレンド・メート	2	5	2	(100.0)	0	0	(0.0)
	グレード1～3	1	28	131	27	(96.4)	13	7	(25.0)
		アレンド・メート	23	92	22	(95.7)	6	5	(21.7)
	不明・欠測	1	1	3	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		アレンド・メート	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
第 相骨折試験	無	1	269	1843	252	(93.7)	65	38	(14.1)
		プラセボ	248	1692	237	(95.6)	91	42	(16.9)
	グレード1	1	50	374	48	(96.0)	24	10	(20.0)
		プラセボ	53	440	52	(98.1)	11	7	(13.2)
	グレード2	1	33	362	32	(97.0)	16	8	(24.2)
		プラセボ	38	268	36	(94.7)	8	5	(13.2)
	グレード3	1	2	12	2	(100.0)	1	1	(50.0)
		プラセボ	2	18	2	(100.0)	0	0	(0.0)
	グレード1～3	1	85	748	82	(96.5)	41	19	(22.4)
		プラセボ	93	726	90	(96.8)	19	12	(12.9)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1	174	1875	170	(97.7)	27	19	(10.9)
		プラセボ→1	145	474	121	(83.4)	9	7	(4.8)
	グレード1	1	27	277	26	(96.3)	12	3	(11.1)
		プラセボ→1	35	114	32	(91.4)	5	4	(11.4)
	グレード2	1	18	256	17	(94.4)	6	4	(22.2)
		プラセボ→1	27	91	24	(88.9)	3	2	(7.4)
	グレード3	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ→1	2	9	2	(100.0)	0	0	(0.0)
	グレード1～3	1	45	533	43	(95.6)	18	7	(15.6)
		プラセボ→1	64	214	58	(90.6)	8	6	(9.4)
	不明・欠測	1	0	0	0		0	0	
		プラセボ→1	0	0	0		0	0	

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.h 有害事象発現率，副作用発現率と合併症（腎疾患）との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	合併症 (腎疾患)	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	35	33	12	(34.3)	19	11	(31.4)
		0.5	39	29	16	(41.0)	15	9	(23.1)
		1.5	37	29	14	(37.8)	13	9	(24.3)
	有	0.05	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		0.5	1	3	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		1.5	0	0	0		0	0	
後期第 相試験	無	0.5	102	261	77	(75.5)	42	23	(22.5)
		1	95	253	73	(76.8)	39	22	(23.2)
		1.5	98	268	81	(82.7)	43	27	(27.6)
		プラセボ	53	125	46	(86.8)	11	7	(13.2)
	有	0.5	1	6	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		1	1	7	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		1.5	1	8	1	(100.0)	0	0	(0.0)
		プラセボ	0	0	0		0	0	
	第 相骨密度試験	1	131	498	116	(88.5)	45	28	(21.4)
		アレンドロネート	133	460	112	(84.2)	25	21	(15.8)
第 相骨折試験	有	1	3	15	3	(100.0)	0	0	(0.0)
		アレンドロネート	2	4	2	(100.0)	2	1	(50.0)
	無	1	349	2551	329	(94.3)	106	57	(16.3)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	有	プラセボ	332	2337	317	(95.5)	110	54	(16.3)
		1	5	40	5	(100.0)	0	0	(0.0)
	無	プラセボ	10	81	10	(100.0)	0	0	(0.0)
		1	216	2378	210	(97.2)	45	26	(12.0)
	有	プラセボ→1	205	667	175	(85.4)	17	13	(6.3)
		1	3	30	3	(100.0)	0	0	(0.0)
		プラセボ→1	4	21	4	(100.0)	0	0	(0.0)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.1.i 有害事象発現率，副作用発現率と合併症（心疾患）との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	合併症 (心疾患)	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	35	31	11	(31.4)	18	10	(28.6)
		0.5	40	32	17	(42.5)	16	10	(25.0)
		1.5	36	27	13	(36.1)	13	9	(25.0)
	有	0.05	1	2	1	(100.0)	1	1	(100.0)
		0.5	0	0	0		0	0	
		1.5	1	2	1	(100.0)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	無	0.5	95	246	71	(74.7)	39	21	(22.1)
		1	83	208	62	(74.7)	37	20	(24.1)
		1.5	93	261	77	(82.8)	39	25	(26.9)
		プラセボ	52	122	45	(86.5)	11	7	(13.5)
	有	0.5	8	21	7	(87.5)	4	3	(37.5)
		1	13	52	12	(92.3)	2	2	(15.4)
		1.5	6	15	5	(83.3)	4	2	(33.3)
		プラセボ	1	3	1	(100.0)	0	0	(0.0)
	第 相骨密度試験	1 アレント・ドネート	131 126	496 429	116 105	(88.5) (83.3)	41 23	26 19	(19.8) (15.1)
		1 アレント・ドネート	3 9	17 35	3 9	(100.0) (100.0)	4 4	2 3	(66.7) (33.3)
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	301 305	2127 2046	283 290	(94.0) (95.1)	95 97	52 49	(17.3) (16.1)
	有	1 プラセボ	53 37	464 372	51 37	(96.2) (100.0)	11 13	5 5	(9.4) (13.5)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1 プラセボ → 1	188 189	2045 579	182 160	(96.8) (84.7)	43 17	25 13	(13.3) (6.9)
	有	1 プラセボ → 1	31 20	363 109	31 19	(100.0) (95.0)	2 0	1 0	(3.2) (0.0)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

2.7.4.5.2 外因性要因

骨粗鬆症患者を対象とした5試験における、有害事象・副作用と外因性要因(前治療歴の有無、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用の有無、胃液分泌抑制剤併用の有無)との関連について、試験毎に表2.7.4.5.2.a～表2.7.4.5.2.cに示した。

有害事象発現率及び副作用発現率に前治療歴の有無による大きな差異は認められなかった。また、後期第 Ⅲ相試験及び第 Ⅳ相骨折試験のプラセボ群の有害事象発現率を基準とした場合に、本剤群の発現率に特筆すべき差異は認められない傾向に変わりはなく、前治療歴が安全性に与える影響は少ないと考察した。

非ステロイド性消炎鎮痛剤は本剤の主排泄経路である腎排泄を遅延させることが報告されていることから²⁹⁾、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用の有無を外因性要因として検討した。いずれの試験のいずれの投与群においても、併用無の群と比較して併用有の群において有害事象の発現率が高率であった。非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用有の群において有害事象発現率が高率であった理由は、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用理由が主に有害事象に対する処置であったことに起因すると推察された。なお、後期第 Ⅲ相試験及び第 Ⅳ相骨折試験のプラセボ群の有害事象発現率を基準とした場合に、その発現率に大きな差異は認められておらず、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用が安全性に与える影響は少ないと考察した。

胃液分泌抑制剤(H_2 受容体拮抗薬)との併用により胃内pHが上昇した状態では本剤の吸収が上昇することが臨床薬理試験(胃酸度及び食事の影響)[AKi1]において確認されているが、有害事象の発現に明らかな違いはなかった。また、胃液分泌抑制剤の併用の有無について検討したところ、併用無の群と比較して併用有の群において有害事象の発現率が高率であった。胃液分泌抑制剤の併用有の群において有害事象発現率が高率であった理由は、胃液分泌抑制剤の併用理由が主に有害事象に対する処置であったことに起因する推察され、胃液分泌抑制剤の併用が安全性に与える影響は少ないと考察した。

なお、食事の影響を検討した第 Ⅲ相食事の影響試験[J104]、臨床薬理試験(胃酸度及び食事の影響)[AKi1]及び臨床薬理試験(食事の影響)[CL-030]において、本剤の血漿中濃度が食事により低下することが確認されているが、有害事象の発現率には明らかな違いは認められていない。

以上のことから、有害事象及び副作用に基づく安全性に大きく影響する外因性要因はないと考えられた。

表 2.7.4.5.2.a 有害事象発現率，副作用発現率と前治療歴との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前治療歴	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	27	27	9	(33.3)	15	9	(33.3)
		0.5	32	30	15	(46.9)	15	9	(28.1)
		1.5	25	21	10	(40.0)	11	7	(28.0)
	有	0.05	9	6	3	(33.3)	4	2	(22.2)
		0.5	8	2	2	(25.0)	1	1	(12.5)
		1.5	12	8	4	(33.3)	2	2	(16.7)
後期第 相試験	無	0.5	53	131	40	(75.5)	11	7	(13.2)
		1	39	86	26	(66.7)	12	5	(12.8)
		1.5	48	148	41	(85.4)	12	9	(18.8)
		プラセボ	21	45	18	(85.7)	1	1	(4.8)
	有	0.5	50	136	38	(76.0)	32	17	(34.0)
		1	57	174	48	(84.2)	27	17	(29.8)
		1.5	51	128	41	(80.4)	31	18	(35.3)
		プラセボ	32	80	28	(87.5)	10	6	(18.8)
第 相骨密度試験	無	1	87	319	79	(90.8)	24	17	(19.5)
		アレンドロネート	80	285	68	(85.0)	17	13	(16.3)
	有	1	47	194	40	(85.1)	21	11	(23.4)
		アレンドロネート	55	179	46	(83.6)	10	9	(16.4)
第 相骨折試験	無	1	136	957	131	(96.3)	21	13	(9.6)
		プラセボ	131	897	126	(96.2)	24	18	(13.7)
	有	1	218	1634	203	(93.1)	85	44	(20.2)
		プラセボ	211	1521	201	(95.3)	86	36	(17.1)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1	86	975	84	(97.7)	8	5	(5.8)
		プラセボ → 1	85	280	73	(85.9)	5	5	(5.9)
	有	1	133	1433	129	(97.0)	37	21	(15.8)
		プラセボ → 1	124	408	106	(85.5)	12	8	(6.5)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.2.b 有害事象発現率，副作用発現率と非ステロイド性消炎鎮痛剤併用との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	非ステロイド性 抗炎症薬	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	35	33	12	(34.3)	19	11	(31.4)
		0.5	35	28	15	(42.9)	15	9	(25.7)
		1.5	33	25	12	(36.4)	13	9	(27.3)
	有	0.05	1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
		0.5	5	4	2	(40.0)	1	1	(20.0)
		1.5	4	4	2	(50.0)	0	0	(0.0)
後期第 相試験	無	0.5	59	107	40	(67.8)	23	12	(20.3)
		1	50	92	33	(66.0)	22	12	(24.0)
		1.5	47	99	37	(78.7)	17	11	(23.4)
		プラセボ	34	68	28	(82.4)	10	6	(17.6)
	有	0.5	44	160	38	(86.4)	20	12	(27.3)
		1	46	168	41	(89.1)	17	10	(21.7)
		1.5	52	177	45	(86.5)	26	16	(30.8)
		プラセボ	19	57	18	(94.7)	1	1	(5.3)
	第 相骨密度試験	1 アレント・ドネート	57 50	145 105	45 34	(78.9) (68.0)	20 14	11 10	(19.3) (20.0)
		1 アレント・ドネート	77 85	368 359	74 80	(96.1) (94.1)	25 13	17 12	(22.1) (14.1)
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	52 42	211 101	42 32	(80.8) (76.2)	23 12	11 8	(21.2) (19.0)
	有	1 プラセボ	302 300	2380 2317	292 295	(96.7) (98.3)	83 98	46 46	(15.2) (15.3)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1 プラセボ → 1	16 17	67 22	12 8	(75.0) (47.1)	4 4	3 2	(18.8) (11.8)
	有	1 プラセボ → 1	203 192	2341 666	201 171	(99.0) (89.1)	41 13	23 11	(11.3) (5.7)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

表 2.7.4.5.2.c 有害事象発現率，副作用発現率と胃液分泌抑制剤との関連

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	胃酸分泌抑制剤	投与群 (mg/日)	対象 例数	有害事象発現率			副作用発現率		
				件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
前期第 相試験	無	0.05	34	25	11	(32.4)	17	10	(29.4)
		0.5	40	32	17	(42.5)	16	10	(25.0)
		1.5	37	29	14	(37.8)	13	9	(24.3)
	有	0.05	2	8	1	(50.0)	2	1	(50.0)
		0.5	0	0	0		0	0	
		1.5	0	0	0		0	0	
後期第 相試験	無	0.5	89	215	66	(74.2)	28	17	(19.1)
		1	88	219	67	(76.1)	30	20	(22.7)
		1.5	93	267	77	(82.8)	43	27	(29.0)
		プラセボ	48	112	42	(87.5)	10	6	(12.5)
	有	0.5	14	52	12	(85.7)	15	7	(50.0)
		1	8	41	7	(87.5)	9	2	(25.0)
		1.5	6	9	5	(83.3)	0	0	(0.0)
		プラセボ	5	13	4	(80.0)	1	1	(20.0)
	第 相骨密度試験	1 アレント・ロネート	122 121	453 389	107 100	(87.7) (82.6)	38 25	24 20	(19.7) (16.5)
		有 アレント・ロネート	12 14	60 75	12 14	(100.0) (100.0)	7 2	4 2	(33.3) (14.3)
第 相骨折試験	無	1 プラセボ	252 243	1625 1498	234 228	(92.9) (93.8)	67 54	36 26	(14.3) (10.7)
	有	1 プラセボ	102 99	966 920	100 99	(98.0) (100.0)	39 56	21 28	(20.6) (28.3)
第 相骨折継続試験 ¹⁾	無	1 プラセボ → 1	149 141	1484 395	144 114	(96.6) (80.9)	27 13	14 9	(9.4) (6.4)
	有	1 プラセボ → 1	70 68	924 293	69 65	(98.6) (95.6)	18 4	12 4	(17.1) (5.9)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については，第 相骨折試験開始時からの有害事象を対象とする．
また，「プラセボ→1mg群」については，本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする．

() 内は%を示す．

2.7.4.5.3 薬物相互作用

非臨床試験において、 ^{14}C -ミノドロン酸水和物の投与前に投与した塩化カルシウムの投与量に依存してラットの骨内放射能濃度が対照群に対して 16～65%まで低下し、また、牛乳の前投与によっても骨内濃度が対照群に対して 44%まで低下した。この原因として、本薬が消化管内においてカルシウム等の多価陽イオンと難溶性又は難吸収性のキレートを形成する機序が考えられている（2.6.4.3.3.3 カルシウムの影響）。したがって、多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤、ミネラル入りビタミン剤、制酸剤等との併用について、添付文書（案）の使用上の注意の「3. 相互作用」の項に下記のように記載し、注意喚起することとした。

使用上の注意

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料，食物 特に牛乳や乳製品のような 高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム， 鉄，マグネシウム，アルミニウ ム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤，制酸 剤等	同時に服用すると本剤の吸収に 影響を与える恐れがあるので， 本剤の服用後少なくとも 30 分は 左記の飲食物や薬剤を摂取・服 用しないよう，患者を指導する こと．	本剤は多価陽イオンと 錯体を形成することが あるので，併用すると 本剤の吸収を低下させ る．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳時の使用に関する報告はない。

妊婦及び授乳時に関する基礎的検討においては、ラットでの低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児出生率の低下等（2.6.6.6 生殖発生毒性試験）、及び母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中への移行が認められている（2.6.4.4.5 乳汁中への移行）。したがって、添付文書（案）の使用上の注意の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に下記のように記載し、注意喚起することとした。

使用上の注意

妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児出生率の低下等がみられている。〕
- (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

2.7.4.5.5 過量投与

骨粗鬆症患者を対象にした臨床試験において、過量投与に関する報告はない。

なお、健常成人を対象とした第 Ⅲ 相単回投与試験[J103]では、本剤 12 mg までの単回投与が行われており、12 mg 投与後の被験者 1 例に関連性が否定できない有害事象として、軽度の頭痛、腰痛及び前胸部痛が認められた（2.7.6-2 第 Ⅲ 相単回投与試験[J103]）。

また、多発性骨髄腫患者を対象とした第 Ⅲ 相試験[MCT1]では、本剤 6 mg 及び 9 mg の 96 週間投与（1 日 1 回経口投与）の安全性がプラセボとの比較により確認された。更に、第 Ⅲ 相試験[MCT1]に引き続いて実施した第 Ⅲ 相継続投与試験[MLN1]の投与期間まで含めると、本剤 6 mg 又は 9 mg を 120 週以上服用した症例が 38 例あるが、これらの症例について長期投与に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められなかった。なお、第 Ⅲ 相試験[MCT1]における逸脱症例として、本剤を 1 日に 84 mg 投与された症例が報告されている。当該被験者は、本剤 6 mg 群の症例で、治験薬投与開始後 118 日から 120 日のいずれかの日に、原疾患の治療として併用していたデキサメタゾン錠のシートと治験薬のシート（6 mg）を取り間違え、本剤 14 錠（計 84 mg）を一度に服用した。治験薬投与開始後 123 日に処置としてカルシウム製剤の静脈内投与を行った。投与直後に認められた有害事象は血中カルシウム減少及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であったが、いずれも中等度（NCI CTC grade 2）であり、本剤 84 mg の服用後 2 週以内に消失が確認された（2.7.6-17 第 Ⅲ 相試験（経口、多発性骨髄腫）[MCT1]、2.7.6-18 第 Ⅲ 相継続投与試験（経口、多発性骨髄腫）[MLN1]）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する基礎及び臨床検討は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する基礎及び臨床検討は実施していない。なお、いずれの臨床試験においても、投与終了（中止）後の離脱症状及び反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害

骨粗鬆症患者に対して本剤が投与された全 1108 例において回転性めまい 22 例 (2.0%)、頭位性回転性めまい 2 例 (0.2%)、浮動性めまい 52 例 (4.7%)、体位性めまい 9 例 (0.8%) が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断されためまいは浮動性めまい 4 例 (0.4%) および体位性めまい 1 例 (0.1%) であり、高度な事象はなかった。本剤のめまいの発現率は既に上市されている側鎖に窒素原子を含有するビスホスホネート系薬剤の添付文書^{5,31)}におけるめまいの発現率 (アレンドロネート：1%未満、リセドロネート：1~5%未満) を上回るものではなく、これらの薬剤の添付文書に自動車の運転及び機械操作に対する影響に関する使用上の注意は記載されていないこと及び安全性薬理試験において中枢神経系の副作用を示唆する所見は認められていないことから、注意喚起する必要はないと判断した。

2.7.4.5.9 健常成人における静脈内投与時の安全性（参考資料）

本項では、本剤の静脈内投与による健常成人を対象とした試験の安全性データを示した。

2.7.4.5.9-1 第 相試験（単回点滴静注）[J102]

..... 添付資料 5.3.3.1-4 (参)

第 相試験(単回点滴静注) [J102]において認められた自覚症状・他覚所見を表 2.7.4.5.9-1.a に示した。いずれの症状も軽度で一過性であった。

臨床検査においては、クレアチンキナーゼ（CK）の基準値からの逸脱が全投与群 18 例中 6 例に認められた。CK のアイソザイム分画別では、CK-BB は 0.02 mg 群で 3 例中 2 例、0.05～0.2 mg 群各 3 例中で全例に認められた。また、CK-MB は 0.01 mg 群 3 例中 1 例、0.05 mg 群 3 例中 2 例、0.1 mg 群 3 例中 1 例、0.2 mg 群 3 例中 1 例に認められた（表 2.7.4.5.9-1.b）。その他の臨床検査項目において本剤との関連性が否定できない異常変動は 0.1 mg 群の 1 例（尿中 β_2 -MG 上昇）に認められたが、投与後 2 週には基準値に復した。この被験者のその他の尿検査において異常値は認められなかった。

なお、重篤な有害事象は認められていない。その他、安全性についての詳細は添付資料 5.3.3.1-4 に示した。

表 2.7.4.5.9-1.a 第 相試験（単回点滴静注）[J102] における自覚症状・他覚所見一覧

投与量	被験者 番号	症状	薬剤との関連性
0.05 mg	43	倦怠感、関節痛、さむけ、発汗、咽頭部発赤	なし
0.1 mg	51	腰背部違和感	関連なしとはいえない
0.2 mg	62	胸骨部違和感及び不快感、両膝関節の可動時痛	関連なしとはいえない
	63	肩甲部及び腰背部の体動時痛	関連なしとはいえない

表 2.7.4.5.9-1.b 第 相試験（単回点滴静注）[J102] における CK 及び CK 分画の基準値逸脱例数

投与量 (mg)	被験者数	投与前	投与後時間（時間）			全期間 ¹⁾
			24	168	336	
0.005	3	2 / 0 / 0	2 / 0 / 0	1 / 0 / 0	1 / 0 / 0	2 / 0 / 0
0.01	3	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1	1 / 0 / 0	1 / 0 / 1
0.02	3	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0
0.05	3	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 3 / 2	0 / 0 / 1	0 / 3 / 2
0.1	3	1 / 0 / 1	1 / 2 / 0	0 / 1 / 1	0 / 0 / 0	1 / 3 / 1
0.2	3	0 / 0 / 0	0 / 3 / 1	2 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 3 / 1

CK / CK-BB / CK-MB 基準値逸脱例数

1): 投与後 24 時間から投与後 336 時間までのいずれかの時点で基準値逸脱がみられた例数

2.7.4.5.9-2 第 相試験（単回静脈内ボース投与）[ASA1]

..... 添付資料 5.3.3.1-6 (参)

第 相試験（単回静脈内ボース投与）[ASA1]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.9-2.aに示した。また、有害事象の事象別発現頻度及び副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-5 第 相試験（単回静脈内ボース投与）[ASA1]に示した。

なお、重篤な有害事象は認められていない。その他、安全性についての詳細は添付資料 5.3.3.1-6 に示した。

表 2.7.4.5.9-2.a 第 相試験（単回静脈内ボース投与）[ASA1]における安全性の要約

	投与群						
	0.03 mg	0.1 mg	0.3 mg	0.6 mg	1.0 mg	1.5 mg	プラセボ*
安全性解析対象例数	8	8	8	8	8	8	24
有害事象発現例数	7 (87.50)	6 (75.00)	5 (62.50)	7 (87.50)	8 (100.0)	8 (100.0)	12 (50.00)
有害事象発現例数（中等度）	1 (12.50)	0	1 (12.50)	3 (37.50)	3 (37.50)	4 (50.00)	5 (20.83)
副作用発現例数	6 (75.00)	6 (75.00)	4 (50.00)	6 (75.00)	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (25.00)
副作用発現例数（中等度）	1 (12.50)	0	1 (12.50)	2 (25.00)	1 (12.50)	2 (25.00)	0
処置が施された副作用発現例数	1 (12.50)	0	0	2 (25.00)	1 (12.50)	1 (12.50)	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0

例数（発現率：％）

2.7.4.5.10 悪性腫瘍患者における経口投与時の安全性（参考資料）

本項では、本剤の経口投与による悪性腫瘍患者を対象とした試験の安全性データを示した。

2.7.4.5.10-1 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MSA1]

..... 添付資料 5.3.5.4-2 (参)

第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MSA1]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.10-1.a に示した。また、有害事象の事象別発現頻度及び副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-16 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MSA1]に示した。

なお、重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。その他、安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-2 に示した。

表 2.7.4.5.10-1.a 第 / 相試験（経口，多発性骨髄腫）[MSA1]における安全性の要約

	3 mg 群	6 mg 群	9 mg 群
安全性解析対象例数	6	6	6
有害事象	4 (66.67%)	3 (50.00%)	5 (83.33%)
副作用	1	0	1
死亡	0	1	0
重篤な有害事象	0	1	0
重篤な副作用	0	0	0

発現例数（発現率）

2.7.4.5.10-2 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1]

..... 添付資料 5.3.5.4-3(参), 4 (参)

第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1]は,先行する第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]の投与を完了した被験者のうち,継続投与を希望する被験者を対象に実施した.二重盲検下にて行われた第 / 相試験の盲検性を維持するため,第 / 相継続投与試験では治験期間を前期と後期に分け,第 / 相試験の開鍵までを前期として二重盲検下にて実施し,開鍵後は全例に本剤 9 mg を投与した.したがって,安全性について第 / 相試験と第 / 相継続投与試験前期を併合した結果及び第 / 相継続投与試験後期の結果を分けて評価した.

第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験における安全性データの要約を表 2.7.4.5.10-2.a に示した.また,発現率がいずれかの群で 15%以上の有害事象の事象別発現頻度及びすべての副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-18 第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1]に示し,すべての有害事象の事象別発現頻度を表 2.7.4.5.10-2.b 及び表 2.7.4.5.10-2.c (2.7.4 項 付録参照)に示した.

なお,重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した.その他,安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-3, 4 に示した.

表 2.7.4.5.10-2.a 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1]における安全性の要約

	YM529 (錠) P / 試験及び前期			後期 9 mg 群
	プラセボ群	6 mg 群	9 mg 群	
安全性解析対象例数	61	60	60	56
有害事象	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.0%)	52 (92.86%)
副作用	29 (47.54%)	25 (41.67%)	30 (50.00%)	10 (17.86%)
死亡 ¹⁾	12	14	15	6
癌死	8	10	12	5
他原因死	4	4	3	1
重篤な有害事象	18 (29.51%)	25 (41.67%)	21 (35.00%)	10 (17.86%)
重篤な副作用	2 (3.28%)	4 (6.67%)	2 (3.33%)	3 (5.36%)

発現例数(発現率), 1) 治験薬投与開始から投与終了後 90 日以内の死亡

2.7.4.5.10-3 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]

..... 添付資料 5.3.5.4-5(参), 6 (参)

第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1] は，先行する第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1] の投与を完了した被験者のうち，継続投与を希望する被験者を対象に実施した．二重盲検下にて行われた第 / 相試験の盲検性を維持するため，第 / 相継続投与試験では治験期間を前期と後期に分け，第 / 相試験の開鍵までを前期として二重盲検下にて実施した．なお，第 / 相試験の有効性の主評価項目において，対照薬であるプラセボに比し本剤 6 mg 群及び 9 mg 群ともに有効性を検証することができなかったため，開鍵後に予定していた第 / 相継続投与試験後期は実施しなかった．

第 / 相試験及び第 / 相継続投与試験における安全性データの要約を表 2.7.4.5.10-3.a に示した．また，発現率がいずれかの群で 15% 以上の有害事象の事象別発現頻度及びすべての副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-20 第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1] に示し，すべての有害事象の事象別発現頻度を表 2.7.4.5.10-3.b（2.7.4 項 付録参照）に示した．

なお，重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した．その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-5, 6 に示した．

表 2.7.4.5.10-3.a 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1] 及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1] における安全性の要約

	プラセボ群	6 mg 群	9 mg 群
安全性解析対象例数	81	82	83
有害事象	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
副作用	38 (46.91%)	45 (54.88%)	38 (45.78%)
死亡 ¹⁾	11	20	22
癌死	11	20	22
他原因死	0	0	0
重篤な有害事象	11 (13.58%)	19 (23.17%)	22 (26.51%)
重篤な副作用	1 (1.23%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)

発現例数（発現率），1) 治験薬投与開始から投与終了後 90 日以内の死亡

2.7.4.5.11 悪性腫瘍患者における静脈内投与時の安全性（参考資料）

本項では、本剤の静脈内投与による悪性腫瘍患者を対象とした試験の安全性データを示した。

2.7.4.5.11-1 第 / 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1]

..... 添付資料 5.3.5.4-7 (参)

第 / 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-1.a に示した。また，有害事象の事象別発現頻度及び副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-21 第 / 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1]に示した。

なお，重篤な有害事象は認められていない。その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-7 に示した。

表 2.7.4.5.11-1.a 第 / 相試験（静注，乳癌骨転移）[BSA1]における安全性の要約

	YM529 投与群				非投与群
	0.5 mg 群	1.0 mg 群	1.5 mg 群	2.0 mg 群	
安全性解析対象例数	3	3	3	3	7
有害事象	3	2	2	3	4
副作用	1	0	2	2	-
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0	1	1	0

発現例数

2.7.4.5.11-2 第 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1]

添付資料 5.3.5.4-8 (参)

第 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-2.a に示した。また，有害事象の事象別発現件数及び副作用の事象別発現件数を 2.7.6-22 第 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1]に示した。

なお，重篤な有害事象は認められていない。その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-8 に示した。

表 2.7.4.5.11-2.a 第 相試験（静注，乳癌骨転移）[BPi1]における安全性の要約

	1 mg 群	2 mg 群
安全性解析対象例数	9	11
有害事象	8 (88.89%)	9 (81.82%)
副作用	6 (66.67%)	5 (45.45%)
死亡 ¹⁾	0	0
重篤な有害事象	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Grade 3 以上の有害事象	2 (22.22%)	2 (18.18%)

発現例数（発現率），1) 治験期間中及び治験薬最終投与後 1 カ月以内の死亡

2.7.4.5.11-3 第 相継続投与試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2]

添付資料 5.3.5.4-9 (参)

第 相継続投与試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-3.a に示した。また，有害事象の事象別発現頻度及び副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-23 第 相継続投与試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2]に示した。

なお，重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-9 に示した。

表 2.7.4.5.11-3.a 第 相継続投与試験（静注，乳癌骨転移）[BPi2]における安全性の要約

	1 mg 群	2 mg 群	用量変更群	安全性解析対象全例
安全性解析対象例数	5	6	3	14
有害事象	5 (100.00%)	5 (83.33%)	3 (100.00%)	13 (92.86%)
副作用	2 (40.00%)	2 (33.33%)	0 (0.00%)	4 (28.57%)
死亡 ¹⁾	1	3	1	5
重篤な有害事象	1 (20.00%)	3 (50.00%)	1 (33.33%)	5 (35.71%)
重篤な副作用	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Grade 3 以上の有害事象	3 (60.00%)	5 (83.33%)	3 (100.00%)	11 (78.57%)
Grade 3 以上の副作用	0 (0.00%)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	1 (7.14%)

発現例数（発現率），1) 治験期間中及び治験薬最終投与後 1 カ月以内の死亡

2.7.4.5.11-4 第 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1]

..... 添付資料 5.3.5.4-10 (参)

第 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-4.a に示した。また，有害事象の事象別発現件数及び副作用の事象別発現件数を 2.7.6-24 第 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1]に示した。

なお，重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-10 に示した。

表 2.7.4.5.11-4.a 第 相試験（静注，肺癌骨転移）[LPi1]における安全性の要約

	1 mg 群	2 mg 群
安全性解析対象例数	10	10
有害事象	10 (100.00%)	10 (100.00%)
副作用	10 (100.00%)	4 (40.00%)
死亡 ¹⁾	0	1
重篤な有害事象	4 (40.00%)	4 (40.00%)
Grade 3 以上の有害事象	8 (80.00%)	8 (80.00%)
中止の原因となった有害事象	1 (10.00%)	0 (0.00%)

発現例数（発現率），1) 治験期間中及び治験薬最終投与後 1 カ月以内の死亡

2.7.4.5.11-5 第 相継続投与試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2]

..... 添付資料 5.3.5.4-11 (参)

第 相継続投与試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-5.a に示した。また，有害事象の事象別発現頻度及び副作用の事象別発現頻度を 2.7.6-25 第 相継続投与試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2]に示した。

なお，重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.2 死亡及び 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-11 に示した。

表 2.7.4.5.11-5.a 第 相継続投与試験（静注，肺癌骨転移）[LPi2]における安全性の要約

	1 mg 群	2 mg 群	安全性解析対象全例
安全性解析対象例数	1	4	5
有害事象	1 (100.00%)	3 (75.00%)	4 (80.00%)
副作用	0 (0.00%)	3 (75.00%)	3 (60.00%)
死亡 ¹⁾	1	0	1
重篤な有害事象	1 (100.00%)	0(0.00%)	1 (20.00%)
重篤な副作用	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Grade 3 以上の有害事象	1 (100.00%)	3 (75.00%)	4 (80.00%)
Grade 3 以上の副作用	0(0.00%)	2 (50.00%)	2 (40.00%)

発現例数（発現率），1) 治験期間中及び治験薬最終投与後 1 カ月以内の死亡

2.7.4.5.11-6 前期第 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC]

..... 添付資料 5.3.5.4-12 (参)

前期第 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC]における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-6.a に示した．また，有害事象の事象別発現件数及び副作用の事象別発現件数を 2.7.6-26 前期第 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC] に示した．

なお，重篤な有害事象（死亡）は 2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した．その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-12 に示した．

表 2.7.4.5.11-6.a 前期第 相試験（静注，高カルシウム血症）[J201HC]における安全性の要約

	0.1 mg 群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	0.8 mg 群	1.6 mg 群	3.2 mg 群
安全性解析対象例数 ¹⁾	4	8	8	7	7	6
有害事象 ¹⁾	3 (75.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	6 (85.7%)	6 (85.7%)	5 (83.3%)
副作用 ¹⁾	1 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)
死亡 ¹⁾	2	5	4	4	2	2

発現例数（発現率），1) 不適格症例及び解析対象外データを含む集計

2.7.4.5.11-7 第 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC]

..... 添付資料 5.3.5.4-13 (参)

第 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC]については，目標症例数 100 例のところを組み入れ 22 例，治験薬投与 21 例の段階で治験を中止した．したがって，解析計画書に基づいた評価可能症例数に満たないことから，安全性の評価については集計のみを行っている．なお，本治験の中止については，有効性又は安全性の観点によるものではなく，企業合併に伴う開発方針の見直しによるものである．

本試験における安全性データの要約を表 2.7.4.5.11-7.a に示した．また，有害事象の事象別発現件数を 2.7.6-27 第 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC] に示した．

なお，重篤な有害事象（死亡）は 2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した．その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-13 に示した．

表 2.7.4.5.11-7.a 第 相二重盲検試験（静注，高カルシウム血症）[3001HC]
における安全性の要約

	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	パミドロネート群
安全性解析対象例数	5	5	5	6
有害事象発現件数	8	9	12	11
副作用発現件数	1	5	3	1
死亡例数 ¹⁾	2	2	5	5

1) 治験後の追跡調査による確認例も含む

2.7.4.5.11-8 第 相一般臨床試験（静注，高カルシウム血症）[3002HC]

..... 添付資料 5.3.5.4-14 (参)

第 相一般臨床試験（静注，高カルシウム血症）[3002HC] については，目標症例数 32 例のところを治験薬投与 3 例の段階で治験を中止した．したがって，解析計画書に基づいた評価可能症例数に満たないことから，本治験については解析を実施していない．なお，本治験の中止については，有効性又は安全性の観点によるものではなく，企業合併に伴う開発方針の見直しによるものである．

本試験における安全性データを，一覧表として 2.7.6-28 第 相一般臨床試験（静注，高カルシウム血症）[3002HC] に示した．

なお，重篤な有害事象（死亡）は 2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した．その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-14 に示した．

2.7.4.5.11-9 第 相薬物動態試験（静注，高カルシウム血症）[3003HC]

..... 添付資料 5.3.5.4-15 (参)

第 相薬物動態試験（静注，高カルシウム血症）[3003HC] については，目標症例数 20 例のところを治験薬投与 3 例の段階で治験を中止した．したがって，解析計画書に基づいた評価可能症例数に満たないことから，本治験については解析を実施していない．なお，本治験の中止については，有効性又は安全性の観点によるものではなく，企業合併に伴う開発方針の見直しによるものである．

本試験における安全性データを，一覧表として 2.7.6-29 第 相薬物動態試験（静注，高カルシウム血症）[3003HC] に示した．

なお，重篤な有害事象（死亡）は 2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した．その他，安全性についての詳細は添付資料 5.3.5.4-15 に示した．

2.7.4 項 付録

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	カルシトニド- α	1	プラセボ	1	プラセボ-1	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
血液およびリンパ系障害							1 (1.9)			5 (1.4)	5 (1.5)	5 (2.3)	3 (1.4)	10 (0.9)	10 (1.3)
貧血							1 (1.9)			2 (0.6)	3 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
鉄欠乏性貧血										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
リンパ節症										1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
汎血球減少症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	1 (2.8)	1 (2.5)		1 (1.0)	2 (2.1)			3 (2.2)		13 (3.7)	13 (3.8)	8 (3.7)	2 (1.0)	27 (2.4)	24 (3.0)
動悸	1 (2.8)			1 (1.0)	2 (2.1)			2 (1.5)		4 (1.1)	6 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	11 (1.0)	9 (1.1)
心不全										3 (0.8)		1 (0.5)		4 (0.4)	4 (0.5)
狭心症								1 (0.7)			1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
不整脈										1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
心筋梗塞										2 (0.6)	1 (0.3)			2 (0.2)	2 (0.3)
心血管障害										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
洞性頻脈										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
上室性期外収縮												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
頻脈		1 (2.5)												1 (0.1)	
心室性不整脈										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症											1 (0.3)				
心房細動											1 (0.3)				
徐脈											2 (0.6)				
心筋症											1 (0.3)				
心筋虚血											1 (0.3)				
心室性期外収縮											1 (0.3)				
先天性、家族性および遺伝性障害										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
脊椎すべり症												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
大腸腸腫症											1 (0.3)				
耳および迷路障害	1 (2.8)		2 (5.4)	2 (1.9)		1 (1.0)	2 (3.8)	4 (3.0)	9 (6.7)	22 (6.2)	14 (4.1)	22 (10.0)	8 (3.8)	46 (4.2)	40 (5.0)
回転性めまい	1 (2.8)		2 (5.4)					1 (0.7)	5 (3.7)	9 (2.5)	3 (0.9)	8 (3.7)	6 (2.9)	22 (2.0)	19 (2.4)
耳鳴						1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	7 (2.0)	6 (1.8)	8 (3.7)		11 (1.0)	10 (1.3)
耳痛									1 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
メニエール病										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
薬物酔い				2 (1.9)			1 (1.9)							2 (0.2)	
頭位性回転性めまい								1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
片耳ろう										1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
耳管開放										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
前庭神経炎													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
耳垢栓塞												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
耳不快感									1 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
感音性難聴											1 (0.3)				
鼓膜穿孔											1 (0.3)				
突発難聴											1 (0.3)				
内分泌障害				1 (1.0)			1 (1.9)			2 (0.6)	1 (0.3)		1 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.4)
甲状腺腫				1 (1.0)										1 (0.1)	
甲状腺機能亢進症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
亜急性甲状腺炎										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
自己免疫性甲状腺炎													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
副甲状腺障害											1 (0.3)				
甲状腺嚢腫							1 (1.9)								

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	カルシトニド	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
眼障害				4 (3.9)	2 (2.1)	4 (4.0)	1 (1.9)	12 (9.0)	10 (7.4)	51 (14.4)	50 (14.6)	45 (20.5)	20 (9.6)	105 (9.5)	97 (12.2)
結膜炎								2 (1.5)	4 (3.0)	11 (3.1)	7 (2.0)	8 (3.7)	3 (1.4)	22 (2.0)	18 (2.3)
白内障						2 (2.0)		2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.7)	19 (5.6)	8 (3.7)	5 (2.4)	17 (1.5)	17 (2.1)
アレルギー性結膜炎				2 (1.9)				1 (0.7)		3 (0.8)	5 (1.5)	3 (1.4)	2 (1.0)	8 (0.7)	6 (0.8)
眼乾燥								1 (0.7)		4 (1.1)		4 (1.8)	1 (0.5)	8 (0.7)	8 (1.0)
眼充血						1 (1.0)			1 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	7 (0.6)	6 (0.8)
眼精疲労				1 (1.0)				2 (1.5)	1 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.9)		6 (0.5)	5 (0.6)
眼脂								1 (0.7)		3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.9)	2 (1.0)	6 (0.5)	6 (0.8)
眼そう痒症						1 (1.0)	1 (1.9)	3 (2.2)		2 (0.6)		2 (0.9)		6 (0.5)	5 (0.6)
眼瞼炎					1 (1.0)				1 (0.7)	3 (0.8)	7 (2.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)
緑内障										4 (1.1)	2 (0.6)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)
硝子体浮遊物								2 (1.5)		2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)
眼瞼浮腫										2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
眼瞼紅斑										2 (0.6)		1 (0.5)		3 (0.3)	3 (0.4)
角膜炎										2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
眼の異常感									1 (0.7)	2 (0.6)				2 (0.2)	2 (0.3)
眼瞼痙攣										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
結膜出血									2 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
乾性角結膜炎											2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
涙液増加										2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
黄斑症												1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
後囊部混濁										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
結膜沈着物												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
角膜びらん										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
眼痛								1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
虹彩炎								1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
閉眼遅延								1 (0.3)						1 (0.1)	1 (0.1)
黄斑変性								1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
膽板膜炎								1 (0.3)				1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
開放隅角緑内障													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
光視症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
網膜剥離								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
網膜出血										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
閃輝暗点					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
露視											2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
眼瞼そう痒症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
眼球障害										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
複視											2 (0.6)				
眼出血											1 (0.3)				
涙液分泌低下											1 (0.3)				
翼状片											1 (0.3)				
網膜変性											1 (0.3)				
黄斑円孔									1 (0.7)						
潰瘍性角膜炎											1 (0.3)				

- 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事実とした。
- 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
 - ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％）」とした。なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	カルシトニド	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾										2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464						
胃腸障害	4 (11.1)	4 (10.0)	1 (2.7)	40 (38.8)	26 (27.1)	35 (35.4)	12 (22.6)	53 (39.6)	50 (37.0)	173 (48.9)	155 (45.3)	117 (53.4)	46 (22.0)	402 (36.3)	318 (40.1)
胃不快感	2 (5.6)			6 (5.8)	5 (5.2)	10 (10.1)	5 (9.4)	14 (10.4)	5 (3.7)	38 (10.7)	21 (6.1)	21 (9.6)	4 (1.9)	82 (7.4)	64 (8.1)
便秘		1 (2.5)		5 (4.9)	5 (5.2)	4 (4.0)		11 (8.2)	9 (6.7)	43 (12.1)	34 (9.9)	33 (15.1)	6 (2.9)	81 (7.3)	71 (9.0)
上腹部痛	2 (5.6)	1 (2.5)		7 (6.8)	5 (5.2)	4 (4.0)	2 (3.8)	10 (7.5)	4 (3.0)	22 (6.2)	15 (4.4)	15 (6.8)	8 (3.8)	63 (5.7)	49 (6.2)
下痢	1 (2.8)	2 (5.0)		7 (6.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	2 (3.8)	8 (6.0)	10 (7.4)	25 (7.1)	30 (8.8)	22 (10.0)	4 (1.9)	61 (5.5)	50 (6.3)
胃炎		1 (2.5)		8 (7.8)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)	8 (5.9)	18 (5.1)	11 (3.2)	13 (5.9)	6 (2.9)	43 (3.9)	32 (4.0)
口内炎				5 (4.9)	3 (3.1)	3 (3.0)		4 (3.0)	6 (4.4)	12 (3.4)	18 (5.3)	9 (4.1)	7 (3.3)	36 (3.2)	28 (3.5)
嘔吐				1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)		6 (4.5)	7 (5.2)	17 (4.8)	16 (4.7)	11 (5.0)	4 (1.9)	35 (3.2)	33 (4.2)
悪心				1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	4 (3.0)	18 (5.1)	13 (3.8)	8 (3.7)	2 (1.0)	26 (2.3)	24 (3.0)
口唇炎				1 (1.0)		2 (2.0)		3 (2.2)	1 (0.7)	14 (4.0)	4 (1.2)	10 (4.6)	1 (0.5)	24 (2.2)	21 (2.6)
腰痛		1 (2.5)	1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (3.8)			13 (3.7)	10 (2.9)	9 (4.1)	2 (1.0)	21 (1.9)	16 (2.0)
筋肉炎				2 (1.9)				1 (0.7)	5 (3.7)	6 (1.7)	7 (2.0)	7 (3.2)	3 (1.4)	17 (1.5)	15 (1.9)
歯痛				2 (1.9)						11 (3.1)	11 (3.2)	12 (5.5)	1 (0.5)	17 (1.5)	15 (1.9)
消化不良	1 (2.8)					1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	3 (2.2)	9 (2.5)	6 (1.8)	5 (2.3)	1 (0.5)	15 (1.4)	13 (1.6)
腹部不快感				3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)		1 (0.7)		7 (2.0)	3 (0.9)	3 (1.4)		14 (1.3)	9 (1.1)
腹部膨満				2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.0)		1 (0.7)		6 (1.7)	6 (1.8)	5 (2.3)		13 (1.2)	9 (1.1)
歯周炎						2 (2.0)		2 (1.5)		6 (1.7)	4 (1.2)	7 (3.2)		13 (1.2)	11 (1.4)
逆流性食道炎								1 (0.7)		4 (1.1)	5 (1.5)	3 (1.4)	4 (1.9)	11 (1.0)	11 (1.4)
結腸ポリープ					1 (1.0)			6 (1.7)		3 (0.9)		6 (2.7)	1 (0.5)	9 (0.8)	9 (1.1)
胃ポリープ										2 (0.6)	1 (0.3)	5 (2.3)		6 (0.5)	6 (0.8)
裂孔ヘルニア									2 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (2.3)	1 (0.5)	6 (0.5)	6 (0.8)
痔核										4 (1.1)	5 (1.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)
下腹部痛								2 (1.5)	2 (1.5)	2 (0.6)		1 (0.5)		4 (0.4)	4 (0.5)
肺炎				1 (1.0)				1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.5)		4 (0.4)	3 (0.4)
胃潰瘍										3 (0.8)	4 (1.2)	2 (0.9)		4 (0.4)	4 (0.5)
過敏性腸症候群								1 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	4 (0.5)
腸排便異常				1 (1.0)	1 (1.0)					1 (0.3)		1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
十二指腸潰瘍				1 (1.0)				1 (0.7)		1 (0.3)				3 (0.3)	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患										3 (0.8)		1 (0.5)		3 (0.3)	3 (0.4)
口腔浮腫										1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
大腸炎				1 (1.0)	1 (1.0)									2 (0.2)	1 (0.1)
口内乾燥					1 (1.0)		1 (1.9)			1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
食中毒										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
萎缩性胃炎				1 (1.0)					1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	1 (0.1)
びらん性胃炎										1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
舌炎				1 (1.0)					1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)			2 (0.2)	1 (0.1)
血便排泄										1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
歯周病					1 (1.0)				1 (0.7)	1 (0.3)				2 (0.2)	2 (0.3)
急性腹症												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
・表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹⁾⁽²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルト ナート	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
裂肛										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
アフタ性口内炎										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性大腸炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
十二指腸炎										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
鼓腸								1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.1)	1 (0.1)
排便回数増加												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
胃十二指腸潰瘍													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害									1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉出血										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉痛											2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
舌痛				1 (1.0)					1 (0.7)					1 (0.1)	
歯茎ヘルニア										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
腸管虚血								1 (0.7)			1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
腸管閉塞									1 (0.7)		2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
口唇乾燥										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
食道炎						1 (1.0)								1 (0.1)	
肛門周囲炎												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
歯の脱落												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
口唇障害										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
舌乾燥				1 (1.0)										1 (0.1)	
食道ボリーブ				1 (1.0)										1 (0.1)	
食道不快感										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
排便痛										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
肛門ボリーブ											1 (0.3)				
歯肉腫脹									1 (0.7)						
吐血											1 (0.3)				
イレウス											1 (0.3)				
腫重痛症											1 (0.3)				
急性肺炎											1 (0.3)				
歯痛ボリーブ											1 (0.3)				
舌障害											1 (0.3)				
舌潰瘍									1 (0.7)						
歯の障害									1 (0.7)		1 (0.3)				
口唇ひらん											1 (0.3)				
腹部症状											1 (0.3)				

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数 / 対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

（ ）内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その5）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験			第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	134	135	1	プラセボ	1	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469
全身障害および投与局所様態	1 (2.8)	1 (2.5)		4 (3.9)	8 (8.3)	8 (8.1)	5 (9.4)	11 (8.2)	14 (10.4)	71 (20.1)	60 (17.5)	52 (23.7)	12 (5.7)	120 (10.8)
胸痛				1 (1.0)	2 (2.1)	4 (4.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	24 (6.8)	23 (6.7)	16 (7.3)	3 (1.4)	35 (3.2)
末梢性浮腫					2 (2.1)	1 (1.0)		1 (0.7)	2 (1.5)	16 (4.5)	10 (2.9)	11 (5.0)	3 (1.4)	24 (2.2)
倦怠感	1 (2.8)	1 (2.5)						1 (0.7)	1 (0.7)	13 (3.7)	10 (2.9)	9 (4.1)	1 (0.5)	19 (1.7)
発熱				1 (1.0)	1 (1.0)			1 (0.7)	1 (0.7)	8 (2.3)	7 (2.0)	4 (1.8)	1 (0.5)	13 (1.2)
胸部不快感				2 (1.9)	1 (1.0)		2 (3.8)	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	12 (1.1)
口渇						1 (1.0)		2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.4)	6 (1.8)	7 (3.2)		10 (0.9)
異常感					1 (1.0)					1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (0.4)
投与部位湿疹								1 (0.7)		3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.9)		4 (0.4)
無力症						1 (1.0)				2 (0.6)		1 (0.5)		3 (0.3)
悪寒								1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)		3 (0.3)
顔面浮腫										2 (0.6)		2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)
寝分							1 (1.9)		1 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.9)		1 (0.5)	3 (0.3)
疼痛							1 (1.9)		2 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		2 (0.2)
投与部位そう痒感					1 (1.0)									1 (0.1)
不快感							1 (1.9)				1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)
顔面痛					1 (1.0)						1 (0.3)			1 (0.1)
熱感										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)
歩行障害										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)
インフルエンザ様疾患						1 (1.0)								1 (0.1)
腫瘤										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)
浮腫										1 (0.3)				1 (0.1)
腫脹										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)
振盪痛								1 (0.7)						1 (0.1)
肉芽腫											1 (0.3)			
異物感											1 (0.3)			
肝胆道系障害					1 (1.0)		1 (1.9)		1 (0.7)	1 (0.3)	6 (1.8)		1 (0.5)	3 (0.3)
胆石症							1 (1.9)			1 (0.3)			1 (0.5)	2 (0.2)
肝炎					1 (1.0)									1 (0.1)
胆嚢炎											2 (0.6)			
肝嚢胞							1 (1.9)				1 (0.3)			
肝機能異常											1 (0.3)			
脂肪肝									1 (0.7)		2 (0.6)			
胆嚢ポリープ							1 (1.9)							
免疫系障害					1 (1.0)				1 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.8)		7 (0.6)
季節性アレルギー					1 (1.0)				1 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.8)		7 (0.6)
アナフィラキシー反応											1 (0.3)			6 (0.8)

- 第 相 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 第 相 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 第 相 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相 相骨折試験と第 相 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
・第 相 相骨折試験および第 相 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その6）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750 mg	1	プラセボ	1	750 mg	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.4)	31 (30.1)	26 (27.1)	37 (37.4)	17 (32.1)	69 (51.5)	62 (45.9)	204 (57.6)	204 (59.6)	156 (71.2)	96 (45.9)	486 (43.9)	415 (52.3)
鼻咽頭炎			2 (5.4)												
膀胱炎				3 (2.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	2 (1.5)	29 (8.2)	28 (8.2)	26 (11.9)	7 (3.3)	56 (5.1)	51 (6.4)
気管支炎				2 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.0)		4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.4)	11 (3.2)	4 (1.8)	5 (2.4)	21 (1.9)	17 (2.1)
急性気管支炎				2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.0)				7 (2.0)	10 (2.9)	7 (3.2)	6 (2.9)	21 (1.9)	17 (2.1)
単純ヘルペス				2 (1.9)			1 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.2)	9 (2.5)	7 (2.0)	6 (2.7)	1 (0.5)	17 (1.5)	13 (1.6)
咽頭炎								1 (0.7)		6 (1.7)	6 (1.8)	8 (3.7)	3 (1.4)	17 (1.5)	14 (1.8)
足部白癬									1 (0.7)	4 (1.1)	12 (3.5)	8 (3.7)	6 (2.9)	16 (1.4)	16 (2.0)
膵臓				1 (1.0)				2 (1.5)	5 (3.7)	6 (1.7)	3 (0.9)	7 (3.2)	4 (1.9)	15 (1.4)	14 (1.8)
胃腸炎				2 (1.9)	1 (1.0)			1 (0.7)	3 (2.2)	7 (2.0)	6 (1.8)	5 (2.3)	2 (1.0)	15 (1.4)	13 (1.6)
帯状疱疹						2 (2.0)		2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.7)	8 (2.3)	7 (3.2)	2 (1.0)	14 (1.3)	12 (1.5)
インフルエンザ							2 (3.8)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (1.4)	2 (0.6)	6 (2.7)	3 (1.4)	10 (0.9)	10 (1.3)
尿路感染				1 (1.0)		1 (1.0)				4 (1.1)	4 (1.2)	3 (1.4)		8 (0.7)	6 (0.8)
爪周炎									2 (1.5)	3 (0.8)	5 (1.5)	4 (1.8)		7 (0.6)	7 (0.9)
爪白癬					1 (1.0)			1 (0.7)		2 (0.6)	6 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)	6 (0.5)	6 (0.8)
中耳炎								3 (2.2)		3 (0.8)	1 (0.3)	3 (1.4)		6 (0.5)	6 (0.8)
肺炎					1 (1.0)			1 (0.7)		3 (0.8)	4 (1.2)	2 (0.9)		6 (0.5)	6 (0.8)
鼻炎					1 (1.0)	1 (1.0)		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)		6 (0.5)	5 (0.6)
感染性膈炎						1 (1.0)	1 (1.9)	1 (0.7)		1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	6 (0.5)	5 (0.6)
蜂巣炎					1 (1.0)					3 (0.8)	5 (1.5)	1 (0.5)		5 (0.5)	5 (0.6)
毛包炎										3 (0.8)	1 (0.3)	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (0.5)	5 (0.6)
副鼻腔炎	1 (2.8)							1 (0.7)		1 (0.3)			2 (1.0)	5 (0.5)	4 (0.5)
咽喉頭炎								1 (0.7)		3 (0.8)		1 (0.5)		5 (0.5)	5 (0.6)
扁桃炎										4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.8)		4 (0.4)	4 (0.5)
膈感染					1 (1.0)			1 (0.7)		2 (0.6)	2 (0.9)	2 (0.9)		4 (0.4)	4 (0.5)
急性扁桃炎						1 (1.0)				2 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
慢性気管支炎								1 (0.7)		2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
膿疱疹								1 (0.7)		2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)		3 (0.3)	3 (0.4)
喉頭炎										1 (0.3)			1 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.3)
口腔カンジダ症				1 (1.0)									1 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.3)
腎盂腎炎													2 (1.0)	3 (0.3)	2 (0.3)
白癬感染				1 (1.0)				1 (0.7)				1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
クラミジア感染										1 (0.3)	5 (1.5)		2 (1.0)	3 (0.3)	3 (0.4)
ヘルペスウイルス感染								1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
外耳炎				1 (1.0)			1 (1.9)			1 (0.3)				2 (0.2)	1 (0.1)
アネサキス症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
細気管支炎					1 (1.0)						2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
気管支肺炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
憩室炎						1 (1.0)								1 (0.1)	
A型肝炎								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
・表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。
・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％））」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その7）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	7.5/20-t	1	プラセボ	1	プラセボ-1	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
麦粒腫										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
骨髄炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
腎臓腫										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
敗血症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
唾液腺炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
皮下組織腫瘍										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
トリコモナス症										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
上気道感染												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
尿道炎					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
腫カンジダ症												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
創傷感染										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
四肢腫瘍										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性関節炎												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
ヘリコバクター感染													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
感染性波瀲炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉感染												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
化膿											2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
女性性器感染										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
放線菌症											1 (0.3)				
急性副鼻腔炎											1 (0.3)				
感染															
急性中耳炎							1 (1.9)								
肛門腫瘍											1 (0.3)				
子宮筋膜炎									1 (0.7)						
真面目性外耳炎									1 (0.7)						
皮膚ガンジダ											2 (0.6)				
傷害、中毒および処置合併症				5 (4.9)	6 (6.3)	7 (7.1)	4 (7.5)	20 (14.9)	19 (14.1)	123 (34.7)	128 (37.4)	105 (47.9)	49 (23.4)	231 (20.8)	219 (27.6)
挫傷				1 (1.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (5.7)	8 (6.0)	6 (4.4)	54 (15.3)	64 (18.7)	55 (25.1)	19 (9.1)	100 (9.0)	98 (12.4)
節足動物刺傷				1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	14 (4.0)	6 (1.8)	14 (6.4)	6 (2.9)	27 (2.4)	25 (3.2)
関節捻挫						2 (2.0)		3 (2.2)	5 (3.7)	11 (3.1)	13 (3.8)	11 (5.0)	2 (1.0)	20 (1.8)	18 (2.3)
熱傷								2 (1.5)	2 (1.5)	11 (3.1)	10 (2.9)	8 (3.7)	2 (1.0)	18 (1.6)	18 (2.3)
擦過傷								11 (3.1)	5 (1.5)	12 (3.5)	5 (1.5)	2 (1.0)	17 (1.5)	17 (2.1)	
肋骨骨折								2 (1.5)	2 (1.5)	6 (1.7)	11 (3.2)	5 (2.3)	5 (2.4)	14 (1.3)	14 (1.8)
背部損傷				1 (1.0)		1 (1.0)		2 (1.5)		4 (1.1)	13 (3.8)	5 (2.3)	3 (1.4)	12 (1.1)	10 (1.3)
足骨折				1 (1.0)		1 (1.0)				6 (1.7)	2 (0.6)	5 (2.3)	2 (1.0)	10 (0.9)	8 (1.0)
創傷					2 (2.1)			1 (0.7)		4 (1.1)	4 (1.2)	3 (1.4)	1 (0.5)	9 (0.8)	9 (1.1)
顔部損傷						1 (1.0)				6 (1.7)		4 (1.8)	2 (1.0)	9 (0.8)	8 (1.0)
頸部捻挫						1 (1.0)			1 (0.7)	4 (1.1)	5 (1.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	7 (0.6)	6 (0.8)
上顎炎										2 (0.6)	2 (0.6)	5 (2.3)		6 (0.5)	6 (0.8)
腕骨骨折					1 (1.0)					3 (0.8)	2 (0.6)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (0.5)	6 (0.8)
胸椎骨折									1 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (0.5)	5 (0.6)
軟骨損傷										2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)		4 (0.4)	4 (0.5)
手骨折										1 (0.3)	4 (1.2)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
異物による損傷										1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
膝蓋骨骨折				1 (1.0)								1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.3)
手首関節骨折						1 (1.0)				1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.3)
神経損傷										2 (0.6)		1 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
皮膚裂傷								1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
骨折										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)

- 第 1 相 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 1 相 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 第 2 相 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 2 相 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 2 相 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 第 3 相 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 2 相 相骨折試験と第 2 相 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、
・前期第 1 相試験、後期第 1 相試験および第 2 相 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
・第 2 相 相骨折試験および第 2 相 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その8）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	アルト D4-ト	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数															
上腕骨骨折										1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
表在性異物										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
胸骨骨折										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
硬膜下血腫										1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
脛骨骨折											1 (0.3)	2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
歯牙損傷								1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
腰椎骨折										1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
筋挫傷									2 (1.5)	2 (0.6)		2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
骨盤骨折										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
動物咬傷										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
足関節部骨折										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
節足動物咬傷										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
薬物毒性										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
大腿骨頸部骨折										1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
大腿骨骨折										1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
癒後ヘルニア										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
角膜炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
交通事故													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
脊椎骨折										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
皮下血腫										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
尺骨骨折											1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
むち打ち損傷											1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
創合併症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
半月板障害										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
上肢骨折										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
四肢圧挫損傷										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
凍瘡											3 (0.9)				
前腕骨折											1 (0.3)				
眼内異物											1 (0.3)				
損傷											2 (0.6)				
頸の骨折											1 (0.3)				
関節脱臼											2 (0.6)				
肩甲骨骨折											2 (0.6)				
腱断裂											1 (0.3)				
縫合関連合併症											1 (0.3)				
靱帯損傷											1 (0.3)				

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」、
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その9）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750 mg	1	プラセボ	1	750 mg	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
代謝および栄養障害	1 (2.8)	1 (2.5)		2 (1.9)	1 (1.0)			1 (0.7)	1 (0.7)	20 (5.6)	17 (5.0)	12 (5.5)	5 (2.4)	32 (2.9)	28 (3.5)
食欲不振					1 (1.0)	1 (1.0)				6 (1.7)	7 (2.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	9 (0.8)	8 (1.0)
脱水										7 (2.0)	1 (0.3)	3 (1.4)		7 (0.6)	7 (0.9)
食欲減退		1 (2.5)		1 (1.0)						4 (1.1)	3 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	7 (0.6)	5 (0.6)
糖尿病									1 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	2 (1.0)	4 (0.4)	4 (0.5)
低ナトリウム血症													1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
高コレステロール血症	1 (2.8)													1 (0.1)	
高尿酸血症											1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
低血糖症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
高脂血症											1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6)		2 (5.4)	24 (23.3)	15 (15.6)	17 (17.2)	11 (20.8)	46 (34.3)	42 (31.1)	176 (49.7)	189 (55.3)	143 (65.3)	77 (36.8)	382 (34.5)	337 (42.5)
関節痛				6 (5.8)	7 (7.3)	7 (7.1)	2 (3.8)	10 (7.5)	13 (9.6)	56 (15.8)	47 (13.7)	46 (21.0)	15 (7.2)	109 (9.8)	96 (12.1)
骨節痛	2 (5.6)		1 (2.7)	4 (3.9)	2 (2.1)	3 (3.0)	2 (3.8)	15 (11.2)	10 (7.4)	42 (11.9)	60 (17.5)	36 (16.4)	21 (10.0)	100 (9.0)	90 (11.3)
四肢痛				5 (4.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (3.8)	10 (7.5)	6 (4.4)	29 (8.2)	28 (8.2)	25 (11.4)	9 (4.3)	66 (6.0)	59 (7.4)
骨関節炎						2 (2.0)	3 (5.7)	1 (0.7)		25 (7.1)	23 (6.7)	27 (12.3)	11 (5.3)	49 (4.4)	47 (5.9)
筋骨格硬直				3 (2.9)	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (1.9)	6 (4.5)	6 (4.4)	14 (4.0)	16 (4.7)	11 (5.0)	7 (3.3)	38 (3.4)	33 (4.2)
関節周囲炎				1 (1.0)	1 (1.0)			1 (0.7)	1 (0.7)	20 (5.6)	13 (3.8)	20 (9.1)	5 (2.4)	32 (2.9)	31 (3.9)
顔部痛			1 (2.7)	2 (1.9)				3 (2.2)	4 (3.0)	10 (2.8)	11 (3.2)	10 (4.6)	5 (2.4)	23 (2.1)	20 (2.5)
肩部痛				2 (1.9)		1 (1.0)		7 (5.2)	3 (2.2)	8 (2.3)	15 (4.4)	8 (3.7)	3 (1.4)	23 (2.1)	20 (2.5)
変形性脊椎炎						1 (1.0)		1 (0.7)		7 (2.0)	12 (3.5)	12 (5.5)	7 (3.3)	22 (2.0)	21 (2.6)
筋痙攣				1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.9)	5 (1.4)	5 (1.5)	9 (2.5)	5 (1.5)	9 (4.1)	3 (1.4)	15 (1.4)	12 (1.5)
筋痛				1 (1.0)	1 (1.0)			2 (1.5)	2 (1.5)	10 (2.8)	10 (2.9)	6 (2.7)		14 (1.3)	13 (1.6)
殿部痛				1 (1.0)	2 (2.1)			1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.8)	6 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	11 (1.0)	10 (1.3)
関節炎								1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.1)	3 (0.9)	7 (3.2)	1 (0.5)	9 (0.8)	9 (1.1)
ガングリオン			1 (2.7)				1 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.3)	6 (2.7)	1 (0.5)	8 (0.7)	7 (0.9)
腰部脊椎管狭窄										4 (1.1)	2 (0.6)	6 (2.7)	2 (1.0)	8 (0.7)	8 (1.0)
四肢不快感								2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.7)	7 (2.0)	4 (1.8)		8 (0.7)	8 (1.0)
腱鞘炎								1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)	7 (2.0)	5 (2.3)	1 (0.5)	7 (0.6)	7 (0.9)
滑液包炎								4 (1.1)	2 (0.6)	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (0.5)	6 (0.8)
結節性変形性関節炎										2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (0.5)	5 (0.6)
弾発指								1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.8)		5 (0.5)	5 (0.6)
胸壁痛								1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (0.9)		4 (0.4)	4 (0.5)
尾骨痛						1 (1.0)		1 (0.7)		2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		4 (0.4)	3 (0.4)
関節腫脹										3 (0.8)	4 (1.2)	3 (1.4)		4 (0.4)	4 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群										1 (0.3)		3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
腱炎										4 (1.1)	2 (0.6)	3 (1.4)		4 (0.4)	4 (0.5)
椎間板突出					1 (1.0)			1 (0.7)		2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		4 (0.4)	4 (0.5)
骨痛					1 (1.0)					1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
筋膜炎									1 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
側腹部痛						1 (1.0)				2 (0.6)	2 (0.6)			3 (0.3)	2 (0.3)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％））」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その10）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	134 712 ⁽¹⁾	1	342 712 ⁽¹⁾	1	209 712 ⁽¹⁾	1108 793	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数															
腱障害										2 (0.6)		1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
狭窄性腱鞘炎										1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
椎間板障害												2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
趾変形										2 (0.6)		2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
風径部痛										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
単関節炎								1 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
関節リウマチ										2 (0.6)				2 (0.2)	2 (0.3)
腫瘍								1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
関節障害												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
骨障害										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
ヒロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
肋軟骨炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
外骨腫											1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
出血性関節症										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
関節拘縮										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
筋炎										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
頸痛							1 (1.9)	1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
滑液嚢腫								1 (0.7)			1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
仙骨痛										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
四肢の結節				1 (1.0)										1 (0.1)	
筋骨格不快感									1 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
滑液包石灰化										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
椎間板変性症										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
関節滲出液											1 (0.3)				
筋力低下											1 (0.3)				
筋骨格痛									1 (0.7)						
骨壊死											1 (0.3)				
横紋筋融解											1 (0.3)				
筋腫瘍											1 (0.3)				
筋断裂											1 (0.3)				
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびボリブを含む）		1 (2.5)			4 (4.2)				1 (0.7)	9 (2.5)	9 (2.6)	9 (4.1)	5 (2.4)	25 (2.3)	24 (3.0)
乳癌					1 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
胃癌										1 (0.3)		2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
脂漏性角化症										1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.4)		3 (0.3)	3 (0.4)
皮膚乳頭腫					1 (1.0)					1 (0.3)	2 (0.6)			2 (0.2)	2 (0.3)
卵巣新生物		1 (2.5)			1 (1.0)									2 (0.2)	1 (0.1)
良性腺腫												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
胆管癌													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
線維腫										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
血管腫					1 (1.0)						1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
脂肪腫										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

（ ）内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その11）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	134	135	1	342	1	209	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数															
肺腺癌													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
腎盂の悪性新生物													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝転移											1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺転移													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ節転移													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
新生物												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚の新生物										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
子宮癌										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
大腸癌											1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
十二指腸新生物										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
肺癌															
腎細胞癌、病期不明															
骨軟骨腫									1 (0.7)						
軟部組織の良性新生物											1 (0.3)				
神経系障害	1 (2.8)	2 (5.0)		14 (13.6)	9 (9.4)	13 (13.1)	3 (5.7)	20 (14.9)	18 (13.3)	84 (23.7)	90 (26.3)	70 (32.0)	25 (12.0)	184 (16.6)	154 (19.4)
頭痛	1 (2.8)			4 (3.9)	4 (4.2)	4 (4.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	12 (8.9)	25 (7.1)	26 (7.6)	22 (10.0)	11 (5.3)	61 (5.5)	52 (6.6)
浮動性めまい	1 (2.8)	1 (2.5)		1 (1.0)	4 (4.2)	4 (4.0)		7 (5.2)		24 (6.8)	25 (7.3)	20 (9.1)	6 (2.9)	52 (4.7)	45 (5.7)
坐骨神経痛				2 (1.9)		1 (1.0)		1 (0.7)	1 (0.7)	14 (4.0)	13 (3.8)	14 (6.4)	1 (0.5)	20 (1.8)	17 (2.1)
感覚減退				5 (4.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (3.8)	4 (3.0)	1 (0.7)	7 (2.0)	13 (3.8)	5 (2.3)		18 (1.6)	12 (1.5)
体位性めまい				1 (1.0)	1 (1.0)					4 (1.1)	5 (1.5)	5 (2.3)	2 (1.0)	9 (0.8)	8 (1.0)
顔眠		1 (2.5)		1 (1.0)		1 (1.0)			1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.4)
頸腕症候群				1 (1.0)				1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		5 (0.5)	4 (0.5)
痲痺										3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
片頭痛					1 (1.0)	1 (1.0)					1 (0.3)	2 (0.9)		4 (0.4)	3 (0.4)
脳梗塞										2 (0.6)	6 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
味覚異常								1 (0.7)		1 (0.3)	3 (0.9)		1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.4)
神経痛								2 (1.5)			1 (0.3)			3 (0.3)	3 (0.4)
くも膜下出血						1 (1.0)		1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
肋間神経痛								1 (0.7)		2 (0.6)	5 (1.5)			3 (0.3)	3 (0.4)
手根管症候群								1 (0.7)				2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
アルツハイマー病型痲痺										1 (0.3)			1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
緊張性頭痛				1 (1.0)							2 (0.6)		1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
一過性脳虚血発作													2 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
ラクナ梗塞										2 (0.6)				2 (0.2)	2 (0.3)
パーキンソン病									1 (0.7)				2 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.3)
アカシジア						1 (1.0)								1 (0.1)	
自律神経失調										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
頸動脈狭窄										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
脳出血										1 (0.3)	3 (0.9)			1 (0.1)	1 (0.1)
頸髄症													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
てんかん										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
本態性振戦													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その12）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750 mg	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数															
顔面神経麻痺										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
膝神経節炎										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
片麻痺										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋内動脈瘤										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
記憶障害										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
神経炎										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
視神経炎										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
失神								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
嗅覚減退										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
モートン神経痛										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
口の錯覚										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧性脳症											1 (0.3)				
急激消失											1 (0.3)				
無熱											1 (0.3)				
三叉神経痛									1 (0.7)						
椎骨基底動脈不全									1 (0.7)						
精神障害				5 (4.9)	2 (2.1)	6 (6.1)	2 (3.8)	4 (3.0)	7 (5.2)	31 (8.8)	19 (5.6)	23 (10.5)	8 (3.8)	64 (5.8)	53 (6.7)
不眠症				5 (4.9)		4 (4.0)	2 (3.8)	3 (2.2)	6 (4.4)	20 (5.6)	17 (5.0)	16 (7.3)	6 (2.9)	43 (3.9)	34 (4.3)
うつ病										6 (1.7)	2 (0.6)			6 (0.5)	6 (0.8)
不安						2 (2.0)				1 (0.3)		2 (0.9)	1 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.4)
抑うつ気分										2 (0.6)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
初期不眠症										1 (0.3)			1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
睡眠障害										1 (0.3)		2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
不安障害					1 (1.0)					1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
無感情										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
全般的な不安障害												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
心身症								1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.1)	1 (0.1)
感情不安定										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害													1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (2.8)				1 (1.0)	2 (2.0)		4 (3.0)		13 (3.7)	24 (7.0)	10 (4.6)	4 (1.9)	28 (2.5)	25 (3.2)
頻尿						1 (1.0)		2 (1.5)		2 (0.6)	12 (3.5)	2 (0.9)	3 (1.4)	8 (0.7)	7 (0.9)
排尿困難	1 (2.8)									1 (0.3)		1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
神経因性膀胱						1 (1.0)				2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
尿閉										2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
血尿										2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
乏尿					1 (1.0)						2 (0.6)		1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
尿失禁											1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
膀胱憩室										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
尿路結石								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
萎縮膀胱										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
水腎症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
緊急性膀胱								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎不全										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱脱										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
非感染性膀胱炎										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「Imq群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～Imq群」については、本剤Imqの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤Imqの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ～Imq群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
- 本剤Imqの投与期間中の有害事象は「Imq群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その13）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	カルシトニド	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
安全性評価対象例数 ¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
膀胱瘤											1 (0.3)				
腎結石症											1 (0.3)				
腎囊胞											1 (0.3)				
尿道小丘											1 (0.3)				
切迫性尿失禁											1 (0.3)				
生殖系および乳房障害				1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.0)	1 (1.9)	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (0.8)	4 (1.2)	2 (0.9)	2 (1.0)	14 (1.3)	10 (1.3)
萎縮性外陰膜炎					1 (1.0)	1 (1.0)		1 (0.7)		1 (0.3)			1 (0.5)	5 (0.5)	4 (0.5)
腺分泌物								1 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
生殖器出血						1 (1.0)							1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
乳房腫瘍					1 (1.0)			1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
骨盤痛					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
陰部そう痒症				1 (1.0)							1 (0.3)			1 (0.1)	
子宮脱										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
外陰部出血						1 (1.0)								1 (0.1)	
バルトレリン薬腫							1 (1.9)								
乳房痛									1 (0.7)						
閉経期症状									1 (0.7)						
外陰腺不快感											1 (0.3)				
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (2.8)			9 (8.7)	14 (14.6)	16 (16.2)	9 (17.0)	14 (10.4)	16 (11.9)	81 (22.9)	79 (23.1)	67 (30.6)	23 (11.0)	169 (15.3)	143 (18.0)
上気道の炎症	1 (2.8)			3 (2.9)	12 (12.5)	9 (9.1)	7 (13.2)	6 (4.5)	6 (4.4)	38 (10.7)	38 (11.1)	36 (16.4)	14 (6.7)	89 (8.0)	76 (9.6)
咳嗽				1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.9)		2 (1.5)	20 (5.6)	13 (3.8)	16 (7.3)	2 (1.0)	26 (2.3)	23 (2.9)
咽喉頭疼痛				3 (2.9)		1 (1.0)	1 (1.9)		3 (2.2)	4 (3.0)	5 (1.4)	11 (3.2)	9 (4.1)	21 (1.9)	17 (2.1)
鼻淵					1 (1.0)				1 (0.7)	1 (0.7)	10 (2.8)	8 (2.3)	7 (3.2)	15 (1.4)	15 (1.9)
アレルギー性鼻炎				1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)			1 (0.7)	3 (2.2)	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.9)	10 (0.9)	6 (0.8)
喘息				1 (1.0)			1 (1.9)		1 (0.7)		6 (1.7)	3 (0.9)	2 (0.9)	8 (0.7)	7 (0.9)
鼻出血										5 (1.4)	4 (1.2)	2 (0.9)		5 (0.5)	5 (0.6)
発声障害										3 (0.8)	1 (0.3)	3 (1.4)		4 (0.4)	4 (0.5)
呼吸困難								1 (0.7)			1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
咽喉不快感									1 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	4 (0.5)
慢性咳嗽							1 (1.9)			2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
鼻閉								1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
くしゃみ									1 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
間質性肺疾患										2 (0.6)				2 (0.2)	2 (0.3)
びまん性汎細気管支炎						1 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	1 (0.1)
咽喉乾燥										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
過換気												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
胸膜炎										1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
声帯ポリープ										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
血気胸								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
労作性呼吸困難											1 (0.3)				

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PT別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その14）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750 mg/日	1	プラセボ	1	プラセボ	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
咯血											1 (0.3)				
肺塞栓症											1 (0.3)				
鼻痛											1 (0.3)				
咽頭紅斑											2 (0.6)				
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	2 (5.0)	1 (2.7)	11 (10.7)	14 (14.6)	15 (15.2)	7 (13.2)	29 (21.6)	20 (14.8)	116 (32.8)	108 (31.6)	104 (47.5)	36 (17.2)	254 (22.9)	222 (28.0)
湿疹		1 (2.5)		4 (3.9)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (3.8)	11 (8.2)	8 (5.9)	28 (7.9)	30 (8.8)	34 (15.5)	9 (4.3)	70 (6.3)	63 (7.9)
接触性皮膚炎				2 (1.9)	1 (1.0)			5 (3.7)	4 (3.0)	19 (5.4)	21 (6.1)	21 (9.6)	9 (4.3)	43 (3.9)	41 (5.2)
発疹	1 (2.8)		1 (2.7)	1 (1.0)	5 (5.2)	8 (8.1)	1 (1.9)	4 (3.0)	1 (0.7)	15 (4.2)	9 (2.6)	9 (4.1)		37 (3.3)	26 (3.3)
そう痒症	1 (2.8)			2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (5.7)	1 (0.7)	3 (2.2)	15 (4.2)	18 (5.3)	19 (8.7)	4 (1.9)	33 (3.0)	28 (3.5)
過角化				1 (1.0)				1 (0.7)	1 (0.7)	16 (4.5)	10 (2.9)	11 (5.0)	3 (1.4)	23 (2.1)	22 (2.8)
尋麻疹	1 (2.8)				2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.9)	5 (3.7)	4 (3.0)	10 (2.8)	7 (2.0)	9 (4.1)	2 (1.0)	22 (2.0)	20 (2.5)
皮膚炎								7 (2.0)	8 (2.3)	7 (2.0)	8 (2.3)	7 (3.2)	2 (1.0)	12 (1.1)	12 (1.5)
紅斑				1 (1.0)		1 (1.0)		2 (1.5)		5 (1.4)	4 (1.2)	3 (1.4)		11 (1.0)	9 (1.1)
脱毛症				1 (1.0)	2 (2.1)			1 (0.7)		2 (0.6)				6 (0.5)	5 (0.6)
アレルギー性皮膚炎					1 (1.0)	1 (1.0)				2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (0.5)	5 (0.6)
皮膚潰瘍									1 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.4)	2 (1.0)	6 (0.5)	6 (0.8)
皮下出血				1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)				1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.5)		5 (0.5)	3 (0.4)
皮膚乾燥	1 (2.8)										2 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	3 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹								1 (0.7)	3 (2.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)
紅色汗疹					1 (1.0)	1 (1.0)				2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)		4 (0.4)	3 (0.4)
全身性そう痒症					1 (1.0)					2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.4)		4 (0.4)	4 (0.5)
水疱性皮膚炎						1 (1.0)				1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		3 (0.3)	2 (0.3)
嵌入爪										2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
乾皮症								1 (0.7)		1 (0.3)		2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
皮脂欠乏症										3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.9)		3 (0.3)	3 (0.4)
褥瘡性潰瘍										1 (0.3)			1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
皮膚腫脹										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
多汗症		1 (2.5)								1 (0.3)		1 (0.5)		2 (0.2)	1 (0.1)
老人性そう痒症										2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
ひび・あかぎれ										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
皮膚剥脱										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		2 (0.2)	2 (0.3)
ざ瘡											3 (0.9)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「Img群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-Img群」については、本剤Imgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤Imgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-Img群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
- 本剤Imgの投与期間中の有害事象は「Img群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

（ ）内は％を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その15）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
投与群(mg/日)	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	135	1	プラセボ	1	プラセボ	1	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
急性熱性好中球性皮膚症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
円形脱毛症										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
薬疹						1 (1.0)			1 (0.7)					1 (0.1)	
貨幣状湿疹										1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
クロイド癬痕										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
爪変色					1 (1.0)									1 (0.1)	1 (0.1)
爪の障害										1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
点状出血								1 (0.7)						1 (0.1)	1 (0.1)
光線過敏性反応								1 (0.7)			1 (0.3)			1 (0.1)	1 (0.1)
炎症後色素沈着変化										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
痒疹							1 (1.9)			1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
疥癬								1 (0.7)		1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.1)
膿疱性乾癬										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
顔面腫脹										1 (0.3)				1 (0.1)	1 (0.1)
環状紅斑							1 (1.9)							1 (0.1)	1 (0.1)
掻汗											1 (0.3)				
脂漏性皮膚炎											2 (0.6)				
皮膚刺激											1 (0.3)				
外科および内科処置											1 (0.3)				
指切断											1 (0.3)				
血管障害										17 (4.8)	14 (4.1)	21 (9.6)	4 (1.9)	29 (2.6)	29 (3.7)
高血圧										8 (2.3)	8 (2.3)	11 (5.0)	3 (1.4)	18 (1.6)	18 (2.3)
末梢冷感										3 (0.8)		3 (1.4)		3 (0.3)	3 (0.4)
末梢血管障害										1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
静脈瘤										2 (0.6)		2 (0.9)		2 (0.2)	2 (0.3)
動脈硬化症											1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
閉塞性動脈硬化症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
起立性低血圧												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
貧血										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
深部静脈血栓症												1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧緊急症										1 (0.3)		1 (0.5)		1 (0.1)	1 (0.1)
大動脈瘤											2 (0.6)				
静脈炎											1 (0.3)				
神経原性ショック											1 (0.3)				

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その16）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750g 0.5-1	1	プラセボ	1	750g 0.5-1	全投与量	1
投与群(mg/日)	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現例数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
有害事象発現件数	6 (16.7)	10 (25.0)	10 (27.0)	23 (22.3)	31 (32.3)	27 (27.3)	10 (18.9)	39 (29.1)	29 (21.5)	157/354 (44.4)	166/342 (48.5)	123/219 (56.2)	59/209 (28.2)	386/1108 (34.8)	310/793 (39.1)
臨床検査															
尿中白血球陽性		1 (2.5)													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加															
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	1 (2.5)	2 (5.4)	2 (1.9)	4 (4.2)	2 (2.0)		3 (2.2)	3 (2.2)	16/353 (4.5)	17/340 (5.0)	14/219 (6.4)	2/209 (1.0)	39/1107 (3.5)	29/792 (3.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			2 (5.4)			4 (4.0)		5 (3.7)	3 (2.2)	19/353 (5.4)	27/340 (7.9)	18/219 (8.2)	5/209 (2.4)	38/1107 (3.4)	32/792 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)		1 (2.7)	4 (3.9)	4 (4.2)	2 (2.0)	1 (1.9)	4 (3.0)	3 (2.2)	12/353 (3.4)	15/340 (4.4)	11/219 (5.0)	2/209 (1.0)	36/1107 (3.3)	26/792 (3.3)
尿中赤血球陽性				1 (1.0)	3 (3.1)			5 (3.7)	1 (0.7)	14/353 (4.0)	12/340 (3.5)	14/219 (6.4)	4/209 (1.9)	34/1107 (3.1)	33/792 (4.2)
血中尿素増加	1 (2.8)		2 (5.4)					2 (1.5)	1 (0.7)	16/353 (4.5)	14/340 (4.1)	10/219 (4.6)	6/209 (2.9)	30/1107 (2.7)	27/792 (3.4)
血中コレステロール増加	2 (5.6)	2 (5.0)	2 (5.4)	3 (2.9)	2 (2.1)	5 (5.1)	1 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	7/353 (2.0)	7/340 (2.1)	7/219 (3.2)	4/209 (1.9)	29/1107 (2.6)	15/792 (1.9)
血中カルシウム減少				5 (4.9)	11 (11.5)	6 (6.1)	2 (3.8)			3/353 (0.8)	1/340 (0.3)	2/219 (0.9)	0/209 (0.0)	25/1107 (2.3)	14/792 (1.8)
白血球数増加		1 (2.5)		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.9)			14/353 (4.0)	14/340 (4.1)	10/219 (4.6)	3/209 (1.4)	25/1107 (2.3)	23/792 (2.9)
ヘモグロビン減少			2 (5.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	11/353 (3.1)	11/340 (3.2)	11/219 (5.0)	3/209 (1.4)	24/1107 (2.2)	20/792 (2.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.5)					1 (1.0)		1 (0.7)	1 (0.7)	13/353 (3.7)	7/340 (2.1)	11/219 (5.0)	4/209 (1.9)	21/1107 (1.9)	19/792 (2.4)
血中カリウム増加	1 (2.5)				2 (2.1)	1 (1.0)		2 (1.5)	2 (1.5)	10/353 (2.8)	4/340 (1.2)	8/219 (3.7)	2/209 (1.0)	20/1107 (1.8)	18/792 (2.3)
白血球数減少		2 (5.0)	1 (2.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.0)		1 (0.7)	1 (0.7)	8/353 (2.3)	6/340 (1.8)	3/219 (1.4)	3/209 (1.4)	20/1107 (1.8)	13/792 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (2.5)		3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)		2 (1.5)	1 (0.7)	7/353 (2.0)	24/340 (7.1)	7/219 (3.2)	2/209 (1.0)	20/1107 (1.8)	14/792 (1.8)
血圧上昇					1 (1.0)	2 (2.0)		1 (0.7)		12/354 (3.4)	7/342 (2.0)	8/219 (3.7)	0/209 (0.0)	18/1108 (1.6)	16/793 (2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.8)			2 (1.9)		2 (2.0)	1 (1.9)	3 (2.2)	5 (3.7)	6/353 (1.7)	5/340 (1.5)	3/219 (1.4)	1/209 (0.5)	16/1107 (1.4)	11/792 (1.4)
ヘマトクリット減少			1 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	6/353 (1.7)	4/340 (1.2)	7/219 (3.2)	2/209 (1.0)	16/1107 (1.4)	13/792 (1.6)
赤血球数減少			2 (5.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			3 (2.2)	7/353 (2.0)	2/340 (0.6)	5/219 (2.3)	2/209 (1.0)	16/1107 (1.4)	12/792 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ減少		2 (5.0)	1 (2.7)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.0)		1 (0.7)		3/353 (0.8)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	14/1107 (1.3)	8/792 (1.0)
C-反応性蛋白増加										9/354 (2.5)	12/342 (3.5)	4/219 (1.8)	3/209 (1.4)	13/1108 (1.2)	13/793 (1.6)
血中ビリルビン増加	1 (2.8)				2 (2.1)		1 (1.9)	1 (0.7)		5/353 (1.4)	4/340 (1.2)	3/219 (1.4)	2/209 (1.0)	12/1107 (1.1)	11/792 (1.4)
単球百分率増加	1 (2.8)		1 (2.7)	3 (2.9)	3 (3.1)	4 (4.0)	2 (3.8)			0/353 (0.0)	2/340 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	12/1107 (1.1)	3/792 (0.4)
尿中蛋白陽性		1 (2.5)	1 (2.7)		1 (1.0)			2 (1.5)		4/353 (1.1)	10/340 (2.9)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	11/1107 (1.0)	9/792 (1.1)
尿沈渣陽性				3 (2.9)	1 (1.0)									4/411 (1.0)	1/96 (1.0)
好酸球百分率増加				1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.0)		1 (0.7)	3 (2.2)	1/353 (0.3)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	9/1107 (0.8)	5/792 (0.6)
尿中血陽性					1 (1.0)					6/354 (1.7)	3/342 (0.9)	4/219 (1.8)	1/209 (0.5)	9/1108 (0.8)	9/793 (1.1)
尿中細菌検出										4/354 (1.1)	7/342 (2.0)	6/219 (2.7)	3/209 (1.4)	9/1108 (0.8)	9/793 (1.1)
血中尿酸増加									1 (0.7)	4/353 (1.1)	7/340 (2.1)	2/219 (0.9)	2/209 (1.0)	8/994 (0.8)	8/792 (1.0)
血中クレアチニン増加										6/353 (1.7)	3/340 (0.9)	2/219 (0.9)	2/209 (1.0)	8/1107 (0.7)	8/792 (1.0)
潜血陽性								2 (1.5)		3/354 (0.8)	3/342 (0.9)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	7/1108 (0.6)	7/793 (0.9)
血中リン増加					3 (3.1)			1 (0.7)		1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	1/219 (0.5)	1/209 (0.5)	6/1107 (0.5)	6/792 (0.8)
好中球百分率増加		1 (2.5)			1 (1.0)		1 (1.9)	1 (0.7)		0/209 (0.0)	2/201 (1.0)	1/128 (0.8)	0/127 (0.0)	4/881 (0.5)	3/566 (0.5)
血小板数減少					1 (1.0)					3/353 (0.8)	1/339 (0.3)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	5/1107 (0.5)	5/792 (0.6)
血小板数増加					1 (1.0)					1/353 (0.3)	0/339 (0.0)	2/219 (0.9)	2/209 (1.0)	5/1107 (0.5)	5/792 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼB B増加										2/353 (0.6)	0/340 (0.0)	2/219 (0.9)	1/209 (0.5)	3/696 (0.4)	3/696 (0.4)
クレアチンホスホキナーゼ減少						1 (1.0)				2/353 (0.6)	1/340 (0.3)	2/219 (0.9)	0/209 (0.0)	4/994 (0.4)	3/792 (0.4)
血中カリウム減少				1 (1.0)	1 (1.0)					1/353 (0.3)	3/340 (0.9)	1/219 (0.5)	1/209 (0.5)	4/1107 (0.4)	3/792 (0.4)
リンパ球百分率減少					2 (2.1)			2 (1.5)		0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	4/1107 (0.4)	4/792 (0.5)
血中ブドウ糖増加						1 (1.0)			1 (0.7)	3/354 (0.8)	1/342 (0.3)	2/219 (0.9)	0/209 (0.0)	4/1108 (0.4)	3/793 (0.4)
血中トリグリセリド増加										4/354 (1.1)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	4/1108 (0.4)	4/793 (0.5)
ヘマトクリット増加					1 (1.0)	1 (1.0)				1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	3/1107 (0.3)	2/792 (0.3)
血中リン減少				1 (1.0)		1 (1.0)			1 (0.7)	0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	3/1107 (0.3)	1/792 (0.1)

- 1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。
- 3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。
- 本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。
- 4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、
- ・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数（発現率（％）」とした。
 - ・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。
 - ・表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％）」とした。
- なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

()内は%を示す。

表2.7.4.2.1-1.3.b 有害事象発現頻度（その17）

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験 投与群(mg/日)	前期第 相試験			後期第 相試験				第 相 骨密度試験		第 相 骨折試験		第 相 骨折継続試験 ⁽¹²⁾		全試験 併合 ⁽¹⁾	
	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	1	750 mg/日	1	プラセボ	1	750 mg/日	全投与量	1
安全性評価対象例数 ⁽¹⁾	36	40	37	103	96	99	53	134	135	354	342	219	209	1108	793
有害事象発現例数	12 (33.3)	17 (42.5)	14 (37.8)	78 (75.7)	74 (77.1)	82 (82.8)	46 (86.8)	119 (88.8)	114 (84.4)	334 (94.4)	327 (95.6)	213 (97.3)	179 (85.6)	915 (82.6)	712 (89.8)
有害事象発現件数	33	32	29	267	260	276	125	513	464	2591	2418	2408	688	5469	4832
尿沈渣異常		1 (2.5)						1 (0.7)		0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/411 (0.2)	0/796 (0.0)
血中ナトリウム減少									1 (0.7)	0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	2/1107 (0.2)	2/792 (0.3)
総蛋白減少		1 (2.5)							1 (0.7)	0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	2/1107 (0.2)	1/792 (0.1)
総蛋白増加		1 (2.5)								1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	1/792 (0.1)
単球百分率減少		1 (2.5)	1 (2.7)							0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	0/792 (0.0)
リンパ球百分率増加					1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.9)			0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	2/1107 (0.2)	1/792 (0.1)
尿中細胞								1 (0.7)		1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	2/219 (0.9)	0/209 (0.0)	2/1108 (0.2)	2/793 (0.3)
体重減少										0/354 (0.0)	2/342 (0.6)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	2/1108 (0.2)	2/793 (0.3)
好中球百分率減少(分葉核)										1/147 (0.7)	0/142 (0.0)	0/93 (0.0)	0/83 (0.0)	1/662 (0.2)	1/460 (0.2)
杆状核好中球百分率増加										1/147 (0.7)	1/141 (0.7)	0/93 (0.0)	0/83 (0.0)	1/662 (0.2)	1/460 (0.2)
血中クレアチニンホスホキナーゼMM										0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/696 (0.1)	1/696 (0.1)
好中球百分率減少					1 (1.0)		1 (1.9)			0/209 (0.0)	0/201 (0.0)	0/128 (0.0)	0/127 (0.0)	1/881 (0.1)	1/566 (0.2)
血中尿酸減少										0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/994 (0.1)	1/792 (0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少					1 (1.0)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少					1 (1.0)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
血中アルブミン減少										1/353 (0.3)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
血中カルシウム増加								1 (0.7)		0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
血中クロール減少										0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
血中クロール増加			1 (2.7)						1 (0.7)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	0/792 (0.0)
血中コレステロール減少				1 (1.0)						0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	0/792 (0.0)
赤血球数増加					1 (1.0)					0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
好塩基球百分率増加					1 (1.0)					0/353 (0.0)	1/340 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1107 (0.1)	1/792 (0.1)
血中鉄減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	1/209 (0.5)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
血圧低下										0/354 (0.0)	3/342 (0.9)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
尿中結晶陽性										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
グリコヘモグロビン増加									1 (0.7)	1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
尿閉性										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
血沈亢進					1 (1.0)					0/354 (0.0)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	1/219 (0.5)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
尿中ウロビリリン陽性										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
尿量減少										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性										1/354 (0.3)	0/342 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	1/1108 (0.1)	1/793 (0.1)
血中アミラーゼ増加										0/354 (0.0)	2/342 (0.6)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
血中クレアチニン減少									1 (0.7)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1107 (0.0)	0/792 (0.0)
血圧異常										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
体温上昇										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
総鉄結合能増加										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球ヘモグロビン減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
平均赤血球容積減少										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)
好中球百分率増加(分葉核)										0/147 (0.0)	2/142 (1.4)	0/93 (0.0)	0/83 (0.0)	0/662 (0.0)	0/460 (0.0)
不飽和鉄結合能増加										0/354 (0.0)	1/342 (0.3)	0/219 (0.0)	0/209 (0.0)	0/1108 (0.0)	0/793 (0.0)

1) 第 相骨折継続試験の「1mg群」については、第 相骨折試験開始時からの全有害事象を対象とする。

2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の有害事象のみを対象とする。

本剤1mgの投与期間中の有害事象とは、第 相骨折継続試験開始後に発現し、かつ第 相骨折継続試験のCRFに記載された事象とした。

3) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、プラセボ投与期間中の有害事象は「プラセボ群」。

本剤1mgの投与期間中の有害事象は「1mg群」として扱う。また、第 相骨折試験と第 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

4) 臨床検査値の有害事象の発現率について、PI別の臨床検査項目の集計については、

・前期第 相試験、後期第 相試験および第 相骨密度では、安全性解析対象集団を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数（発現率（％））」とした。

・第 相骨折試験および第 相骨折継続試験では、異常変動の有無が判定され、採用された症例を分母として算出した。

表中の表示は、「発現例数/対象例数（発現率（％））」とした。

なお、表中で斜線で示した項目は、その試験で臨床検査の測定項目に含まれていなかったことを示し、「全試験併合」の解析において分母に含めていない。

() 内は％を示す。

表2.7.4.3-1.d 臨床検査値の変動（有害事象，その1）

[illegible]

1) 第 Ⅱ相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 Ⅱ相骨折試験開始時値とする。

2) 第 1 相骨折模型試験の「プラセボ→1mg 群」については、本剤 1mg の投与期間中の異常変動のみを対象とする。

3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量

また、第 1 相骨折試験と第 2 相骨折継続試験で重複する症例は除く。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する

()内は%を示す.

表2.7.4.3-1.d 臨床検査値の変動（有害事象，その2）

[illegible]

1) 第 1 相骨折癒後試験における臨床検査値の投与前値は、第 1 相骨折試験開始時とする

2) 第 2 相骨折継続試験の「プラセボ-1mg 群」については、本剤 1mg の投与期間中の異常変動のみを対象とする。

3) 第 3 相骨折継続試験の本剤 1mg の投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。
第 4 相 第 1 相骨折試験と第 2 相骨折継続試験の重複する変例は除く。

また、第 1 相骨折試験と第 2 相骨折試験で重複する症例は除く。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する

()内は%を示す.

表2.7.4.3-1.d 臨床検査値の変動（有害事象，その3）

試験対象薬：安全性試験対象薬																																							
試験	異常の方向	前期薬 相試験										後期薬 相試験										第 3 相 相対照試験																	
		投与前値が基準範囲内					投与前値が基準範囲外					投与前値が基準範囲内					投与前値が基準範囲外					投与前値が基準範囲内					投与前値が基準範囲外												
投与群(mg/日)		0.05	0.5	1.5	0.05	0.5	1.5	0.5	1	1.5	プラセボ	0.5	1	1.5	プラセボ	0.5	1	1.5	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ	1	プラセボ		
CT	上昇	0/29 (0.0)	0/31 (0.0)	1/31 (3.2)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/100 (0.0)	0/89 (0.0)	0/93 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/2 (0.0)	0/5 (0.0)		0/128 (0.0)	1/127 (0.8)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)	0/38 (0.0)	0/320 (0.0)	0/15 (0.0)	0/20 (0.0)	0/212 (0.0)	0/195 (0.0)	0/7 (0.0)	0/14 (0.0)	1/1034 (0.1)	0/49 (0.0)										
	下降	0/29 (0.0)	0/31 (0.0)	0/31 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/100 (0.0)	0/89 (0.0)	0/93 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/2 (0.0)	0/5 (0.0)		0/128 (0.0)	0/127 (0.8)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)	0/38 (0.0)	0/320 (0.0)	0/15 (0.0)	0/20 (0.0)	0/212 (0.0)	0/195 (0.0)	0/7 (0.0)	0/14 (0.0)	1/1034 (0.1)	0/49 (0.0)										
P	上昇	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/92 (0.0)	2/85 (2.4)	0/91 (0.0)	0/50 (0.0)	0/10 (0.0)	1/9 (1.1)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)	1/124 (0.8)	0/122 (0.0)	0/9 (0.0)	0/12 (0.0)	1/39 (0.3)	0/320 (0.0)	0/14 (0.0)	0/20 (0.0)	1/214 (0.5)	0/198 (0.0)	0/5 (0.0)	1/11 (0.3)	4/1018 (0.4)	2/61 (3.3)										
	下降	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		1/92 (1.1)	0/85 (0.0)	1/91 (1.1)	0/50 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)	0/124 (0.0)	0/122 (0.0)	0/9 (0.0)	0/12 (1.2)	0/39 (0.3)	1/320 (0.3)	0/14 (0.0)	0/20 (0.0)	0/214 (0.0)	1/198 (0.5)	0/5 (0.0)	0/11 (0.0)	3/1018 (0.3)	0/61 (0.0)										
CK(CPK)-MB	上昇	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)			
	下降	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)			
CK(CPK)-MB	上昇	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)		
	下降	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)			
CK(CPK)-MM	上昇	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)		
	下降	0/27 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/111 (0.0)	0/114 (1.1)	0/50 (3.1)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/7 (0.0)	0/3 (0.0)		0/133 (0.0)	0/134 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/353 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/340 (0.0)	0/219 (0.0)	0/209 (0.5)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)	0/209 (0.0)		
尿蛋白	陽性化	0/28 (0.0)	1/28 (3.8)	1/32 (3.1)	0/1 (0.0)			0/101 (0.0)	1/91 (1.1)	0/95 (0.0)	0/50 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/132 (0.0)	0/133 (1.0)	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/353 (0.0)	0/316 (1.0)	0/18 (5.6)	0/24 (4.2)			0/207 (0.0)	0/199 (1.0)	0/12 (10.0)	0/105 (0.3)	0/41 (7.3)									
	陰性化	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/32 (0.0)	0/1 (0.0)			0/101 (0.0)	0/91 (0.0)	0/95 (0.0)	0/50 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/132 (0.0)	0/133 (1.0)	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/353 (0.0)	0/316 (1.0)	0/18 (5.6)	0/24 (4.2)			0/207 (0.0)	0/199 (1.0)	0/12 (10.0)	0/105 (0.3)	0/41 (7.3)									
尿糖	陽性化	0/29 (0.0)	0/26 (0.0)	0/31 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1	0/100 (0.0)	0/92 (0.0)	1/98 (1.0)	1/53 (1.9)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		1/133 (0.8)	0/132 (0.0)	1/2 (0.0)	1/2 (0.0)	10/342 (3.4)	7/335 (2.1)	3/11 (2.7)	0/5 (0.0)	9/212 (4.2)	4/207 (1.9)	2/7 (2.6)	0/2 (0.0)	17/1058 (1.6)	3/18 (16.7)	1										
	陰性化	0/29 (0.0)	0/26 (0.0)	0/31 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/100 (0.0)	0/92 (0.0)	1/98 (1.0)	1/53 (1.9)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		0/133 (0.0)	0/132 (0.0)	1/2 (0.0)	1/2 (0.0)	10/342 (3.4)	7/335 (2.1)	3/11 (2.7)	0/5 (0.0)	9/212 (4.2)	4/207 (1.9)	2/7 (2.6)	0/2 (0.0)	17/1058 (1.6)	3/18 (16.7)											
尿ウロビリ ノゲン	陽性化	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/30 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		0/101 (0.0)	0/92 (0.0)	0/98 (0.0)	0/53 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		0/133 (0.0)	0/132 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	10/342 (3.4)	7/335 (2.1)	3/11 (2.7)	0/5 (0.0)	9/212 (4.2)	4/207 (1.9)	2/7 (2.6)	0/2 (0.0)	17/1058 (1.6)	3/18 (16.7)											
	陰性化	0/28 (0.0)	0/28 (0.0)	0/30 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		0/101 (0.0)	0/92 (0.0)	0/98 (0.0)	0/53 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		0/133 (0.0)	0/132 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	10/342 (3.4)	7/335 (2.1)	3/11 (2.7)	0/5 (0.0)	9/212 (4.2)	4/207 (1.9)	2/7 (2.6)	0/2 (0.0)	17/1058 (1.6)	3/18 (16.7)											
尿沈渣赤血球	陽性化	0/29 (0.0)	0/28 (0.0)	0/30 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		1/71 (1.4)	2/69 (2.9)	0/69 (0.0)	0/41 (0.0)	0/16 (0.0)	1/12 (1.4)	0/16 (0.0)	0/6 (0.0)	2/109 (1.8)	1/111 (0.9)	3/24 (12.5)	0/23 (0.0)	0/208 (0.0)	4/249 (1.6)	8/84 (7.1)	8/91 (8.8)			8/161 (5.0)	1/151 (0.7)	5/58 (8.6)	1/58 (1.7)	18/737 (2.4)	14/210 (6.7)								
	陰性化	0/29 (0.0)	0/28 (0.0)	0/30 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)		1/71 (1.4)	2/69 (2.9)	0/69 (0.0)	0/41 (0.0)	0/16 (0.0)	1/12 (1.4)	0/16 (0.0)	0/6 (0.0)	0/109 (0.8)	0/111 (0.9)	3/24 (12.5)	0/23 (0.0)	0/208 (0.0)	4/249 (1.6)	8/84 (7.1)	8/91 (8.8)			8/161 (5.0)	1/151 (0.7)	5/58 (8.6)	1/58 (1.7)	18/737 (2.4)	14/210 (6.7)								
尿沈渣白血球	陽性化	0/28 (0.0)	0/23 (0.0)	0/29 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/71 (0.0)	0/69 (0.0)	0/69 (0.0)	0/41 (0.0)	0/16 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)	0/4 (0.0)	0/711 (0.0)	0/419 (0.1)	27/16 (26.7)	1/4 (0.0)	25/267 (9.4)	20/266 (7.5)	18/85 (21.2)	20/74 (27.0)			20/164 (12.2)	16/166 (9.6)	15/55 (27.3)	8/43 (18.6)	60/775 (7.7)	30/712 (4.2)	3							
	陰性化	0/28 (0.0)	0/23 (0.0)	0/29 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/71 (0.0)	0/69 (0.0)	0/69 (0.0)	0/41 (0.0)	0/16 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)	0/4 (0.0)	0/60 (0.0)	0/419 (0.1)	27/16 (26.7)	1/4 (0.0)	25/267 (9.4)	20/266 (7.5)	18/85 (21.2)	20/74 (27.0)			20/164 (12.2)	16/166 (9.6)	15/55 (27.3)	8/43 (18.6)	60/775 (7.7)	30/712 (4.2)								
尿沈渣上皮	陽性化	0/31 (0.0)	0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	1	0/31 (0.0)	0/74 (1.4)	0/70 (0.0)	0/43 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)	0/4 (0.0)		0/317 (0.0)	0/74 (1.4)	0/19 (0.0)	0/16 (0.0)	0/257 (0.0)	0/266 (0.0)	16/85 (18.8)	20/74 (27.0)			15/91 (16.4)	0/168 (0.0)	0/55 (0.0)	0/43 (0.0)	0/775 (0.8)	0/152 (0.0)	22 (2.9)							
	陰性化	0/31 (0.0)	0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)		0/31 (0.0)	0/74 (1.4)	0/70 (0.0)	0/43 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)	0/4 (0.0)		0/317 (0.0)	0/74 (1.4)	0/19 (0.0)	0/16 (0.0)	0/257 (0.0)	0/266 (0.0)	16/85 (18.8)	20/74 (27.0)			15/91 (16.4)	0/168 (0.0)	0/55 (0.0)	0/43 (0.0)	0/775 (0.8)	0/152 (0.0)	22 (2.9)							
尿沈渣円柱	陽性化	0/25 (0.0)	0/28 (0.0)	0/29 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/86 (0.0)	0/80 (0.0)	0/84 (0.0)	0/45 (0.0)	0/7 (0.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)		0/117 (0.0)	0/119 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/																			
	陰性化	0/25 (0.0)	0/28 (0.0)	0/29 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)		0/86 (0.0)	0/80 (0.0)	0/84 (0.0)	0/45 (0.0)	0/7 (0.0)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)		0/117 (0.0)	0/119 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/																			
尿沈渣	陽性化	0/21 (0.0)	1/22 (4.5)	0/24 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)	2	1																															
	陰性化	0/21 (0.0)	0/22 (0.0)	0/24																																			

表2.7.4.3-1.e 臨床検査値の変動（副作用，その1）

[illegible]

- 1) 第 相骨折延誤試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
- 2) 第 相骨折延誤試験の「プラセボ-1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
- 3) 第 相骨折延誤試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与」に含める。
また、第 相骨折試験と第 相骨折延誤試験で重複する症例は除く。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する
()内は%を示す。

表2.7.4.3-1.e 臨床検査値の変動（副作用，その2）

[illegible]

- 1) 第 相骨折試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
- 2) 第 相骨折試験の「プラセボ+ing群」については、本剤ingの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
- 3) 第 相骨折試験の本剤ingの投与期間中の異常変動を「全投与」に含める。

また、第 相骨折試験と第 相骨折試験で重複する症例は除く。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する
()内は%を示す。

表2.7.4.3-1.e 臨床検査値の変動（副作用，その3）

[illegible]

- 1) 第 相骨折継続試験における臨床検査値の投与前値は、第 相骨折試験開始時点とする。
- 2) 第 相骨折継続試験の「プラセボ→1mg群」については、本剤1mgの投与期間中の異常変動のみを対象とする。
- 3) 第 相骨折継続試験の本剤1mgの投与期間中の異常変動を「全投与量」に含める。

数値は、それぞれ発現例数/対象例数に対応する
()内は%表示

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その1)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
血液およびリンパ系障害	2 (3.28%)	5 (8.33%)	5 (8.33%)
貧血NOS	2 (3.28%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
出血傾向	0 (0.00%)	3 (5.00%)	1 (1.67%)
発熱性好中球減少症	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
リンパ節症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
赤血球無形成	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
心臓障害	9 (14.75%)	9 (15.00%)	7 (11.67%)
狭心症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
不整脈NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心房細動	3 (4.92%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
徐脈NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
右脚ブロック	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心アミロイドーシス	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心停止	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性心不全	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
うっ血性心不全	2 (3.28%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
心不全NOS	3 (4.92%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
心拡大NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心室拡張	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
動悸	1 (1.64%)	3 (5.00%)	2 (3.33%)
洞性不整脈	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
頻脈NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
心室性期外収縮	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
徐脈性不整脈	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
耳および迷路障害	4 (6.56%)	1 (1.67%)	5 (8.33%)
ろうNOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
耳痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
耳鳴	3 (4.92%)	0 (0.00%)	4 (6.67%)
回転性眩暈	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
聴力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
突発難聴NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
内分泌障害	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
クッシング様	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
甲状腺機能低下症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
眼障害	8 (13.11%)	12 (20.00%)	12 (20.00%)
眼の異常感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
眼精疲労	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
白内障	2 (3.28%)	3 (5.00%)	1 (1.67%)
霰粒腫	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
結膜出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
結膜炎	1 (1.64%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
アレルギー性結膜炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
複視	2 (3.28%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
眼瞼紅斑	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼のアレルギー	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
眼脂	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
眼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
眼の充血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
眼瞼浮腫	1 (1.64%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
緑内障NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
角膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
羞明	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
老視	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
網膜出血	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
霧視	0 (0.00%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
視力低下	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
眼瞼そう痒症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
眼そう痒症	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
胃腸障害	42 (68.85%)	41 (68.33%)	46 (76.67%)
腹部不快感	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
腹部膨満	1 (1.64%)	2 (3.33%)	4 (6.67%)
下腹部痛	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS : not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その2)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
胃腸障害(つづき)			
腹部不快感	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
腹部膨満	1 (1.64%)	2 (3.33%)	4 (6.67%)
下腹部痛	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
腹痛NOS	6 (9.84%)	2 (3.33%)	7 (11.67%)
上腹部痛	5 (8.20%)	7 (11.67%)	7 (11.67%)
腹部圧痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
口腔膿瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
アフタ性口内炎	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腹水	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
口唇炎	2 (3.28%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
大腸炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
結腸ポリープ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
便秘	9 (14.75%)	17 (28.33%)	16 (26.67%)
下痢NOS	10 (16.39%)	19 (31.67%)	16 (26.67%)
出血性腸憩室	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
口内乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
十二指腸潰瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
消化不良	1 (1.64%)	3 (5.00%)	0 (0.00%)
嚥下障害	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
腸炎	2 (3.28%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
おくび	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
便異常NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃粘膜びらん	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
胃ポリープ	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
胃潰瘍	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
胃炎NOS	1 (1.64%)	3 (5.00%)	7 (11.67%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
消化器不調	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
歯肉出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
歯肉痛	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歯肉腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
歯肉炎	2 (3.28%)	2 (3.33%)	3 (5.00%)
舌炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
痔核	2 (3.28%)	2 (3.33%)	3 (5.00%)
単径ヘルニアNOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腸閉塞NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
口唇乾燥	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
口唇潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
軟便	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
メレナ	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
口腔内出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
口腔内潰瘍形成	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
悪心	12 (19.67%)	13 (21.67%)	14 (23.33%)
食道潰瘍	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
口腔内痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
急性膵炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
歯周障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
歯周炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
肛門周囲炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腹膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肛門周囲痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
逆流性食道炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
唾液変性	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃不快感	0 (0.00%)	2 (3.33%)	6 (10.00%)
口内炎	11 (18.03%)	13 (21.67%)	8 (13.33%)
顎下腺腫大	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
舌苔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
舌障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
歯の障害NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歯痛	2 (3.28%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
嘔吐NOS	14 (22.95%)	11 (18.33%)	15 (25.00%)

発現例数(発現率),有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS: not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その3)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
胃腸障害(つづき)			
排便障害	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心窩部不快感	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
痔出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
排便痛	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
口腔粘膜障害	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
全身障害および投与局所様態	27 (44.26%)	33 (55.00%)	38 (63.33%)
全身浮腫	2 (3.28%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
投与部位そう痒感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
無力症	2 (3.28%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
胸部不快感	1 (1.64%)	2 (3.33%)	4 (6.67%)
胸痛	3 (4.92%)	3 (5.00%)	3 (5.00%)
歩行困難	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膨満感NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
疲労	1 (1.64%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
異常感	1 (1.64%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
歩行異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
注射部位紅斑	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
注射部位血管外漏出	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
注射部位疼痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
注射部位静脈炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
注射部位反応NOS	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
注射部位潰瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
注射部位小水疱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
倦怠感	6 (9.84%)	12 (20.00%)	12 (20.00%)
人工挿入物の移動	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
粘膜障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
浮腫NOS	6 (9.84%)	5 (8.33%)	8 (13.33%)
末梢性浮腫	5 (8.20%)	7 (11.67%)	4 (6.67%)
疼痛NOS	1 (1.64%)	1 (1.67%)	5 (8.33%)
発熱	15 (24.59%)	18 (30.00%)	29 (48.33%)
悪寒	1 (1.64%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
口渇	0 (0.00%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
顎下腫瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
心疾患による浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
カテーテル留置部位そう痒感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肝胆道系障害	2 (3.28%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
急性胆嚢炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
胆嚢炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
脂肪肝	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
黄疸NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肝胆道系疾患NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
免疫系障害	2 (3.28%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
過敏症NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
季節性アレルギー	1 (1.64%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
感染症および寄生虫症	38 (62.30%)	41 (68.33%)	49 (81.67%)
菌血症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
細菌感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
急性気管支炎NOS	3 (4.92%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
気管支肺炎NOS	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
蜂巣炎	3 (4.92%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
毛包炎	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
真菌感染NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
せつ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
細菌性胃腸炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
胃腸炎NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
ウイルス性胃腸炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
胃腸感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
B型肝炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
単純ヘルペス	5 (8.20%)	0 (0.00%)	5 (8.33%)

発現例数(発現率),有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS : not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その4)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
感染症および寄生虫症(つづき)			
ヘルペスウイルス感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
帯状疱疹	7 (11.48%)	8 (13.33%)	8 (13.33%)
ヘルペス性口内炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
麦粒腫	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
膿痂疹NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
インフルエンザ	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
咽喉頭炎NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	3 (5.00%)
鼻咽頭炎	26 (42.62%)	25 (41.67%)	30 (50.00%)
口腔カンジダ症	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
中耳炎NOS	2 (3.28%)	0 (0.00%)	4 (6.67%)
滲出性中耳炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
耳下腺炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歯根膜感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
咽頭炎	3 (4.92%)	3 (5.00%)	2 (3.33%)
細菌性肺炎NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
真菌性肺炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肺炎NOS	5 (8.20%)	9 (15.00%)	9 (15.00%)
歯髄炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
敗血症NOS	1 (1.64%)	5 (8.33%)	2 (3.33%)
急性副鼻腔炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
皮膚感染症	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
白癬	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
足部白癬	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
扁桃炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
真菌NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
上気道感染NOS	4 (6.56%)	3 (5.00%)	4 (6.67%)
尿道炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
尿路感染NOS	0 (0.00%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
水痘	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
ウイルス感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (5.00%)
口腔感染	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
口腔内真菌感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
胃腸真菌感染	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
胸膜感染NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
外耳炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
皮膚カンジダ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
カテーテル留置部位感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
好中球減少性感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (9.84%)	8 (13.33%)	7 (11.67%)
足関節部骨折	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
節足動物刺傷	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
凍瘡	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
角膜外傷NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
硬膜外血腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
骨折NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血胸	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
手骨折	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
損傷	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
関節捻挫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肋骨骨折	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
硬膜下血腫	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
尺骨骨折	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
手首関節骨折	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
放射線性食道炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
擦過傷	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
下肢骨折NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
創傷NOS	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
臨床検査(臨床検査値異常変動)	56 (91.80%)	55 (91.67%)	56 (93.33%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11 (18.03%)	8 (13.33%)	14 (23.33%)
アンモニア増加	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS : not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その5)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
臨床検査(臨床検査値異常変動)(つづき)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (16.39%)	8 (13.33%)	13 (21.67%)
β2ミクログロブリン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中アルブミン減少	11 (18.03%)	21 (35.00%)	15 (25.00%)
血中アミラーゼ増加	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中ビリルビン増加	3 (4.92%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
血中カルシウム減少	2 (3.28%)	15 (25.00%)	16 (26.67%)
血中塩化物減少	2 (3.28%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
血中塩化物増加	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
血中コレステロール減少	0 (0.00%)	3 (5.00%)	6 (10.00%)
血中コレステロール増加	5 (8.20%)	4 (6.67%)	4 (6.67%)
血中コリンエステラーゼ減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
血中クレアチニン減少	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中クレアチニン増加	10 (16.39%)	11 (18.33%)	11 (18.33%)
血中フィブリノゲン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中ブドウ糖増加	3 (4.92%)	3 (5.00%)	5 (8.33%)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (1.64%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
血中乳酸脱水素酵素増加	16 (26.23%)	17 (28.33%)	15 (25.00%)
血中カリウム減少	9 (14.75%)	11 (18.33%)	9 (15.00%)
血中カリウム増加	2 (3.28%)	2 (3.33%)	3 (5.00%)
血圧上昇	1 (1.64%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
血中ナトリウム減少	5 (8.20%)	5 (8.33%)	7 (11.67%)
血中ナトリウム増加	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
血中トリグリセリド減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中トリグリセリド増加	13 (21.31%)	6 (10.00%)	13 (21.67%)
血中尿素異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中尿素減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
血中尿素増加	10 (16.39%)	13 (21.67%)	12 (20.00%)
血中尿酸減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血中尿酸増加	2 (3.28%)	7 (11.67%)	5 (8.33%)
C-反応性蛋白増加	4 (6.56%)	4 (6.67%)	6 (10.00%)
好酸球数増加	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (21.31%)	10 (16.67%)	11 (18.33%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.64%)	1 (1.67%)	6 (10.00%)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
ヘマトクリット減少	16 (26.23%)	22 (36.67%)	25 (41.67%)
ヘモグロビン減少	30 (49.18%)	40 (66.67%)	39 (65.00%)
リンパ球数減少	3 (4.92%)	7 (11.67%)	10 (16.67%)
好中球数減少	8 (13.11%)	14 (23.33%)	16 (26.67%)
好中球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
好中球中毒性顆粒存在	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血小板数減少	27 (44.26%)	38 (63.33%)	32 (53.33%)
総蛋白減少	3 (4.92%)	4 (6.67%)	3 (5.00%)
総蛋白増加	9 (14.75%)	10 (16.67%)	11 (18.33%)
赤血球数減少	18 (29.51%)	25 (41.67%)	26 (43.33%)
血清フェリチン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
体重減少	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
体重増加	0 (0.00%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
白血球数異常NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
白血球数減少	23 (37.70%)	40 (66.67%)	34 (56.67%)
白血球数増加	7 (11.48%)	4 (6.67%)	14 (23.33%)
血中リン減少	2 (3.28%)	7 (11.67%)	9 (15.00%)
血中ビリルビン減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
血中リン増加	0 (0.00%)	5 (8.33%)	2 (3.33%)
リンパ球百分率減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
尿潜血陽性	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
尿中ベンズジョーンズ蛋白陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
尿中蛋白陽性	6 (9.84%)	8 (13.33%)	8 (13.33%)
尿中ウロビリリン陽性	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.28%)	2 (3.33%)	5 (8.33%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS: not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その6)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
代謝および栄養障害	11 (18.03%)	15 (25.00%)	17 (28.33%)
アシドーシスNOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
食欲不振	9 (14.75%)	14 (23.33%)	14 (23.33%)
食欲減退NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
脱水	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
高カリウム血症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
高脂血症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
低アルブミン血症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
低カルシウム血症	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
低ナトリウム血症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
テタニー	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (36.07%)	20 (33.33%)	23 (38.33%)
関節痛	7 (11.48%)	4 (6.67%)	7 (11.67%)
関節症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
背部痛	6 (9.84%)	8 (13.33%)	9 (15.00%)
骨痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
胸壁痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
椎体圧迫骨折	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
顎骨嚢胞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
関節硬直	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
関節腫脹	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
局所腫脹	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
限局性骨関節炎	2 (3.28%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
筋痙攣	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
筋硬直	1 (1.64%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
筋脱力NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋痛	1 (1.64%)	3 (5.00%)	2 (3.33%)
頸部痛	2 (3.28%)	2 (3.33%)	3 (5.00%)
四肢痛	2 (3.28%)	2 (3.33%)	4 (6.67%)
関節周囲炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
顎関節痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
殿部痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
頸肩腕症候群	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋骨格硬直	2 (3.28%)	2 (3.33%)	1 (1.67%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
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)	4 (6.56%)	4 (6.67%)	0 (0.00%)
急性骨髄性白血病NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼の上皮内癌	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
子宮頸部癌NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
結腸癌NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
胃癌NOS	2 (3.28%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
直腸癌NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
皮膚の新生物NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
神経系障害	25 (40.98%)	31 (51.67%)	37 (61.67%)
脳出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
脳梗塞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
意識レベルの低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (6.67%)
注意力障害	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
浮動性めまい	6 (9.84%)	6 (10.00%)	7 (11.67%)
体位性めまい	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
味覚異常	0 (0.00%)	3 (5.00%)	3 (5.00%)
顔面麻痺	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
頭痛	7 (11.48%)	5 (8.33%)	13 (21.67%)
感覚減退	8 (13.11%)	9 (15.00%)	11 (18.33%)
企図振戦	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
意識消失	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
腰部脊椎管狭窄	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
記憶障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
片頭痛NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
単麻痺	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
神経痛NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
神経症候NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS: not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その7)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
神経系障害(つづき)			
錯感覚	2 (3.28%)	0 (0.00%)	3 (5.00%)
嗅覚錯誤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
末梢性ニューロパシーNOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
ヘルペス後神経痛	1 (1.64%)	3 (5.00%)	1 (1.67%)
橈骨神経麻痺	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
傾眠	4 (6.56%)	4 (6.67%)	1 (1.67%)
昏迷	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
失神	1 (1.64%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
緊張性頭痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
振戦	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
第6脳神経麻痺	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
大腿神経麻痺	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
肋間神経痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
前兆を伴わない片頭痛	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
精神障害	7 (11.48%)	13 (21.67%)	10 (16.67%)
異常行動NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
不安	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
錯乱状態	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
妄想NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
うつ病	0 (0.00%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
失見当識	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
不眠症	7 (11.48%)	9 (15.00%)	8 (13.33%)
パニック反応	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
不安障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
腎および尿路障害	11 (18.03%)	10 (16.67%)	14 (23.33%)
出血性膀胱炎	1 (1.64%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
膀胱炎NOS	1 (1.64%)	2 (3.33%)	5 (8.33%)
排尿困難	3 (4.92%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
血尿	0 (0.00%)	3 (5.00%)	2 (3.33%)
排尿異常	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ネフローゼ症候群	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
神経因性膀胱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
乏尿	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頻尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
腎盂腎炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
急性腎不全	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腎不全NOS	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
腎機能障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
尿道痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
尿閉	2 (3.28%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
生殖系および乳房障害	2 (3.28%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
子宮内膜増殖症	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
女性化乳房	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
陰嚢障害NOS	1 (1.64%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
性器分泌物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
乳頭浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	30 (49.18%)	26 (43.33%)	34 (56.67%)
慢性気管支炎の急性増悪NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
喘息NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
無気肺	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
気管支炎NOS	5 (8.20%)	2 (3.33%)	7 (11.67%)
息詰まり感	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
咳嗽	5 (8.20%)	7 (11.67%)	9 (15.00%)
呼吸困難	2 (3.28%)	1 (1.67%)	6 (10.00%)
労作性呼吸困難	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
鼻出血	1 (1.64%)	5 (8.33%)	3 (5.00%)
しゃっくり	2 (3.28%)	3 (5.00%)	1 (1.67%)
嘔声	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
過換気	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
低酸素症	1 (1.64%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
間質性肺疾患	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS: not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.b 第 / 相試験(経口,多発性骨髄腫)[MCT1]及び第 / 相継続投与試験(経口,多発性骨髄腫)[MLN1](前期)における有害事象の事象別頻度(その8)

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	61	60	60
発現例数(%)	60 (98.36%)	58 (96.67%)	60 (100.00%)
発現件数	751	902	1080
呼吸器, 胸部および縦隔障害(つづき)			
鼻閉	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
閉塞性細気管支炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
咽頭疾患NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
咽喉頭疼痛	5 (8.20%)	9 (15.00%)	9 (15.00%)
咽頭不快感	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胸水	1 (1.64%)	2 (3.33%)	2 (3.33%)
呼吸不全	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
鼻炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
鼻漏	2 (3.28%)	2 (3.33%)	5 (8.33%)
くしゃみ	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
喘鳴	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
上気道の炎症	13 (21.31%)	11 (18.33%)	14 (23.33%)
肺腫瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
痰貯留	0 (0.00%)	2 (3.33%)	3 (5.00%)
皮膚および皮下組織障害	23 (37.70%)	22 (36.67%)	28 (46.67%)
ざ瘡NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
脱毛症	4 (6.56%)	6 (10.00%)	3 (5.00%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
接触性皮膚炎	2 (3.28%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
薬剤性皮膚炎	0 (0.00%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
皮膚炎NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	2 (3.33%)
皮膚乾燥	1 (1.64%)	2 (3.33%)	0 (0.00%)
湿疹	5 (8.20%)	5 (8.33%)	3 (5.00%)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
紅斑	3 (4.92%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
発疹	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
皮下出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	3 (5.00%)
表皮下出血	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
寝汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
色素沈着障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
そう痒症	2 (3.28%)	4 (6.67%)	4 (6.67%)
紫斑NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
発疹NOS	6 (9.84%)	5 (8.33%)	7 (11.67%)
丘疹	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
そう痒性皮疹	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
小水疱性皮疹	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脂漏性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
皮膚亀裂	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
皮膚の炎症NOS	1 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
皮膚潰瘍	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
くも状母斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
多汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
顔面腫脹	4 (6.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
蕁麻疹NOS	2 (3.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
挫傷	2 (3.28%)	3 (5.00%)	8 (13.33%)
皮膚硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
血管障害	9 (14.75%)	7 (11.67%)	7 (11.67%)
アテローム性動脈硬化症	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
潮紅	2 (3.28%)	1 (1.67%)	4 (6.67%)
血腫NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
出血NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
高血圧NOS	5 (8.20%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)
末梢冷感	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
点状出血	1 (1.64%)	1 (1.67%)	1 (1.67%)
静脈炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
血管障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)
静脈痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.67%)
動脈閉塞	0 (0.00%)	1 (1.67%)	0 (0.00%)

発現例数(発現率), 有害事象名は MedDRA ver.6.0J
NOS: not otherwise specified (他に特定されない)

2.7.4.5.10-2.c 第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1]（後期）

における有害事象の事象別頻度（その1）

	9 mg群
安全性解析対象例数	56
発現例数(%)	52 (92.86%)
発現件数	278
血液およびリンパ系障害	5 (8.93%)
貧血NOS	2 (3.57%)
出血傾向	1 (1.79%)
発熱性好中球減少症	1 (1.79%)
好中球減少症	1 (1.79%)
心臓障害	4 (7.14%)
急性心筋梗塞	1 (1.79%)
不整脈NOS	2 (3.57%)
発症時期不明な心筋梗塞	1 (1.79%)
耳および迷路障害	1 (1.79%)
耳不快感	1 (1.79%)
眼障害	2 (3.57%)
白内障	1 (1.79%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.79%)
緑内障NOS	1 (1.79%)
後嚢部混濁	1 (1.79%)
胃腸障害	18 (32.14%)
上腹部痛	5 (8.93%)
口唇炎	2 (3.57%)
便秘	6 (10.71%)
下痢NOS	2 (3.57%)
口内乾燥	1 (1.79%)
胃潰瘍	1 (1.79%)
胃炎NOS	1 (1.79%)
胃腸出血NOS	1 (1.79%)
歯肉出血	1 (1.79%)
歯肉炎	1 (1.79%)
単径ヘルニアNOS	1 (1.79%)
悪心	5 (8.93%)
歯周炎	1 (1.79%)
直腸結腸炎	1 (1.79%)
逆流性食道炎	1 (1.79%)
胃不快感	2 (3.57%)
口内炎	4 (7.14%)
舌苔	1 (1.79%)
嘔吐NOS	5 (8.93%)
痔出血	1 (1.79%)
全身障害および投与局所様態	11 (19.64%)
胸部不快感	1 (1.79%)
倦怠感	4 (7.14%)
浮腫NOS	1 (1.79%)
末梢性浮腫	1 (1.79%)
疼痛NOS	1 (1.79%)
発熱	7 (12.50%)
口渇	2 (3.57%)
静脈穿刺部位反応	1 (1.79%)
感染症および寄生虫症	26 (46.43%)
急性気管支炎NOS	1 (1.79%)
真菌感染NOS	1 (1.79%)
胃腸炎NOS	1 (1.79%)
単純ヘルペス	2 (3.57%)
帯状疱疹	3 (5.36%)
爪白癬	1 (1.79%)
鼻咽頭炎	16 (28.57%)
咽頭炎	1 (1.79%)
肺炎NOS	1 (1.79%)
敗血症NOS	1 (1.79%)
副鼻腔炎NOS	2 (3.57%)
皮膚感染症	1 (1.79%)
扁桃炎	1 (1.79%)
齦炎NOS	1 (1.79%)
上気道感染NOS	3 (5.36%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-2.c 第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1]（後期）
 における有害事象の事象別頻度（その2）

	9 mg群
安全性解析対象例数	56
発現例数(%)	52 (92.86%)
発現件数	278
傷害，中毒および処置合併症	3 (5.36%)
大腿骨頸部骨折	1 (1.79%)
歯牙損傷	1 (1.79%)
腰椎損傷	1 (1.79%)
臨床検査（臨床検査値異常変動）	27 (48.21%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.36%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.14%)
血中アルブミン減少	3 (5.36%)
血中アミラーゼ増加	1 (1.79%)
血中カルシウム減少	1 (1.79%)
血中塩化物減少	1 (1.79%)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	1 (1.79%)
血中クレアチニン増加	1 (1.79%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.79%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.79%)
血中カリウム減少	1 (1.79%)
血中カリウム増加	2 (3.57%)
血圧低下	1 (1.79%)
血中ナトリウム減少	1 (1.79%)
血中トリグリセリド減少	1 (1.79%)
血中トリグリセリド増加	1 (1.79%)
血中尿酸増加	2 (3.57%)
血中尿酸増加	1 (1.79%)
C-反応性蛋白増加	5 (8.93%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.57%)
ヘマトクリット減少	6 (10.71%)
ヘモグロビン減少	8 (14.29%)
リンパ球数減少	2 (3.57%)
好中球数減少	6 (10.71%)
血小板数減少	9 (16.07%)
総蛋白増加	3 (5.36%)
赤血球数減少	2 (3.57%)
白血球数減少	8 (14.29%)
血中リン減少	2 (3.57%)
尿潜血陽性	1 (1.79%)
尿中蛋白陽性	6 (10.71%)
代謝および栄養障害	9 (16.07%)
食欲不振	7 (12.50%)
食欲減退NOS	1 (1.79%)
脱水	1 (1.79%)
異常性石灰化	1 (1.79%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.86%)
関節痛	4 (7.14%)
背部痛	1 (1.79%)
側腹部痛	1 (1.79%)
関節腫脹	1 (1.79%)
四肢痛	1 (1.79%)
横紋筋融解	1 (1.79%)
腱鞘炎	1 (1.79%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.79%)
結腸癌NOS	1 (1.79%)
神経系障害	13 (23.21%)
意識レベルの低下	1 (1.79%)
浮動性めまい	3 (5.36%)
味覚異常	2 (3.57%)
頭痛	4 (7.14%)
感覚減退	2 (3.57%)
意識消失	2 (3.57%)
ヘルペス後神経痛	1 (1.79%)
肋間神経痛	1 (1.79%)
精神障害	5 (8.93%)
不眠症	5 (8.93%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-2.c 第 / 相継続投与試験（経口，多発性骨髄腫）[MLN1]（後期）
 における有害事象の事象別頻度（その3）

	9 mg群
安全性解析対象例数	56
発現例数(%)	52 (92.86%)
発現件数	278
腎および尿路障害	5 (8.93%)
膀胱炎NOS	2 (3.57%)
頻尿	2 (3.57%)
腎機能障害NOS	1 (1.79%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (19.64%)
気管支炎NOS	4 (7.14%)
咳嗽	1 (1.79%)
上気道の炎症	6 (10.71%)
皮膚および皮下組織障害	10 (17.86%)
脱毛症	4 (7.14%)
接触性皮膚炎	1 (1.79%)
皮膚炎NOS	1 (1.79%)
皮膚乾燥	1 (1.79%)
皮下出血	1 (1.79%)
そう痒症	1 (1.79%)
発疹NOS	4 (7.14%)
挫傷	2 (3.57%)
血管障害	4 (7.14%)
高血圧NOS	3 (5.36%)
血管障害NOS	1 (1.79%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その1）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
血液およびリンパ系障害	2 (2.47%)	3 (3.66%)	6 (7.23%)
貧血NOS	1 (1.23%)	2 (2.44%)	4 (4.82%)
播種性血管内凝固	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
発熱性好中球減少症	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
顎下リンパ節炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
悪性疾患下の貧血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
心臓障害	4 (4.94%)	7 (8.54%)	8 (9.64%)
急性心筋梗塞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
不安定狭心症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
不整脈NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
心不全NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
動悸	3 (3.70%)	4 (4.88%)	6 (7.23%)
心嚢液貯留	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
上室性頻脈	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頻脈NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
心室性期外収縮	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
耳および迷路障害	2 (2.47%)	4 (4.88%)	1 (1.20%)
耳閉感	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
耳鳴	1 (1.23%)	3 (3.66%)	1 (1.20%)
外耳道びらん	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
聴力低下	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
内分泌障害	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
尿崩症	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼障害	9 (11.11%)	14 (17.07%)	12 (14.46%)
眼の異常感	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
調節障害	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
眼精疲労	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
白内障	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
結膜出血	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
結膜炎	4 (4.94%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
複視	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
眼乾燥NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
眼瞼紅斑	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼脂	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
眼瞼障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
眼瞼浮腫	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
角膜炎	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
涙器系障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
流涙増加	1 (1.23%)	3 (3.66%)	1 (1.20%)
眼充血	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
網膜裂孔	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
霧視	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
視力低下	0 (0.00%)	3 (3.66%)	0 (0.00%)
視覚障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
硝子体浮遊物	1 (1.23%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
眼そう痒症	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
胃腸障害	55 (67.90%)	62 (75.61%)	58 (69.88%)
腹部不快感	2 (2.47%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
腹部膨満	3 (3.70%)	3 (3.66%)	1 (1.20%)
腹部腫瘤NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
下腹部痛	1 (1.23%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
腹痛NOS	2 (2.47%)	5 (6.10%)	4 (4.82%)
上腹部痛	9 (11.11%)	11 (13.41%)	8 (9.64%)
腹水	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
口唇炎	1 (1.23%)	3 (3.66%)	0 (0.00%)
便秘	18 (22.22%)	26 (31.71%)	23 (27.71%)
下痢NOS	15 (18.52%)	15 (18.29%)	13 (15.66%)
口内乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
消化不良	3 (3.70%)	1 (1.22%)	5 (6.02%)
嚥下障害	2 (2.47%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腸炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その2）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
胃腸障害（つづき）			
胃粘膜びらん	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
胃潰瘍	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
出血性胃潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
胃炎NOS	2 (2.47%)	3 (3.66%)	3 (3.61%)
胃腸障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
胃腸出血NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
消化器不調	1 (1.23%)	3 (3.66%)	0 (0.00%)
歯肉腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
歯肉炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
舌炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
舌痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
痔核	2 (2.47%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
イレウス	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腸閉塞NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
口唇痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
軟便	4 (4.94%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
メレナ	0 (0.00%)	1 (1.22%)	3 (3.61%)
悪心	28 (34.57%)	36 (43.90%)	40 (48.19%)
嚥下痛	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
食道炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
口腔内不快感	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
耳下腺腫大	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
歯周炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
肛門周囲痛	3 (3.70%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
逆流性食道炎	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃不快感	5 (6.17%)	2 (2.44%)	4 (4.82%)
口内炎	3 (3.70%)	9 (10.98%)	6 (7.23%)
水様便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
舌苔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
舌変色NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
舌障害NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
歯痛	1 (1.23%)	2 (2.44%)	4 (4.82%)
上部消化管出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
嘔吐NOS	19 (23.46%)	26 (31.71%)	23 (27.71%)
肛門出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
心窩部不快感	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
口の感覚鈍麻	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
全身障害および投与局所様態	38 (46.91%)	44 (53.66%)	44 (53.01%)
全身浮腫	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
無力症	5 (6.17%)	7 (8.54%)	5 (6.02%)
胸部不快感	1 (1.23%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
胸痛	5 (6.17%)	5 (6.10%)	5 (6.02%)
歩行困難	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
薬剤離脱症候群	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
疲労	2 (2.47%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
異常感	2 (2.47%)	0 (0.00%)	3 (3.61%)
熱感	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
肝胆道系障害	3 (3.70%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
肝機能異常NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
脂肪肝	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
黄疸NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
免疫系障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
過敏症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
感染症および寄生虫症	40 (49.38%)	47 (57.32%)	36 (43.37%)
バルトリン腺腫瘍	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
気管支肺炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
蜂巣炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
外耳蜂巣炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
眼感染症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
毛包炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
胃腸炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その3）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
感染症および寄生虫症（つづき）			
単純ヘルペス	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
帯状疱疹	3 (3.70%)	1 (1.22%)	3 (3.61%)
感染NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
インフルエンザ	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
髄膜炎	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
鼻咽頭炎	27 (33.33%)	38 (46.34%)	29 (34.94%)
中耳炎NOS	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
咽頭炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
肺炎NOS	1 (1.23%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
腎盂腎炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
膿疱性皮疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
足部白癬	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
扁桃炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
齦歯NOS	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
上気道感染NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
尿道炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
尿路感染NOS	2 (2.47%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腔カンジダ症	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膣炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
外陰部炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
気道感染NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
爪感染NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
四肢腫瘍	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
感染性表皮嚢胞	2 (2.47%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
深在性真菌症	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
外耳炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
単純ヘルペス性眼瞼炎	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
子宮内感染	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
カテーテル留置部位感染	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
昆虫咬傷感染	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
術後感染	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
傷害，中毒および処置合併症	5 (6.17%)	7 (8.54%)	9 (10.84%)
節足動物刺傷	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
背部損傷NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
外傷性脳出血	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
放射線性皮膚炎NOS	2 (2.47%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
転倒	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
頭部損傷	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
低体温	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
関節捻挫	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
靱帯捻挫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
処置後局所反応	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
放射線性肺臓炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
外傷性血腫	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
創部分泌	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
放射線性食道炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
口腔内損傷	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
熱傷	0 (0.00%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
頸椎損傷	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
臨床検査（臨床検査値異常変動）	68 (83.95%)	70 (85.37%)	70 (84.34%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (14.81%)	26 (31.71%)	21 (25.30%)
アンモニア増加	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (23.46%)	31 (37.80%)	29 (34.94%)
総ビリルビン増加	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中アルブミン減少	9 (11.11%)	8 (9.76%)	10 (12.05%)
血中アルブミン増加	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
血中アミラーゼ増加	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
血中ビリルビン増加	6 (7.41%)	4 (4.88%)	4 (4.82%)
血中非総ビリルビン増加	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中カルシウム減少	3 (3.70%)	17 (20.73%)	17 (20.48%)
血中塩化物減少	1 (1.23%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その4）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
臨床検査（臨床検査値異常変動）（つづき）			
血中塩化物増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
血中コレステロール減少	0 (0.00%)	3 (3.66%)	1 (1.20%)
血中コレステロール増加	3 (3.70%)	11 (13.41%)	2 (2.41%)
血中コリンエステラーゼ減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血中コリンエステラーゼ増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
血中クレアチニン増加	3 (3.70%)	5 (6.10%)	4 (4.82%)
血中ブドウ糖増加	2 (2.47%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
血中乳酸脱水素酵素増加	23 (28.40%)	28 (34.15%)	36 (43.37%)
血中カリウム減少	1 (1.23%)	2 (2.44%)	6 (7.23%)
血中カリウム増加	6 (7.41%)	7 (8.54%)	7 (8.43%)
血圧低下	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
血圧上昇	1 (1.23%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
血中ナトリウム減少	4 (4.94%)	3 (3.66%)	5 (6.02%)
血中トリグリセリド減少	2 (2.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中トリグリセリド増加	9 (11.11%)	6 (7.32%)	5 (6.02%)
血中尿素減少	0 (0.00%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
血中尿素増加	5 (6.17%)	10 (12.20%)	9 (10.84%)
血中尿酸減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血中尿酸増加	2 (2.47%)	3 (3.66%)	2 (2.41%)
C-反応性蛋白増加	4 (4.94%)	7 (8.54%)	5 (6.02%)
好酸球数減少	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
好酸球数増加	2 (2.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (18.52%)	33 (40.24%)	36 (43.37%)
尿中ブドウ糖	5 (6.17%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.23%)	2 (2.44%)	3 (3.61%)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
顆粒球数減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
ヘマトクリット減少	11 (13.58%)	11 (13.41%)	13 (15.66%)
ヘマトクリット増加	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ヘモグロビン減少	23 (28.40%)	26 (31.71%)	21 (25.30%)
ヘモグロビン増加	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
リンパ球数減少	13 (16.05%)	9 (10.98%)	10 (12.05%)
リンパ球数増加	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
好中球数減少	16 (19.75%)	17 (20.73%)	13 (15.66%)
好中球数増加	2 (2.47%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
血小板数減少	9 (11.11%)	10 (12.20%)	9 (10.84%)
総蛋白減少	7 (8.64%)	5 (6.10%)	9 (10.84%)
総蛋白増加	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
赤血球数減少	17 (20.99%)	13 (15.85%)	18 (21.69%)
赤血球数増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
尿中窒素増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
体重減少	3 (3.70%)	1 (1.22%)	3 (3.61%)
体重増加	3 (3.70%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
白血球数減少	37 (45.68%)	36 (43.90%)	32 (38.55%)
白血球数増加	9 (11.11%)	6 (7.32%)	6 (7.23%)
血中リン減少	3 (3.70%)	8 (9.76%)	9 (10.84%)
白血球アルカリホスファターゼ増加	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
血中リン増加	5 (6.17%)	4 (4.88%)	2 (2.41%)
駆出率減少	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
白血球形態NOS異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血小板数増加	3 (3.70%)	3 (3.66%)	3 (3.61%)
尿潜血陽性	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
尿中蛋白陽性	2 (2.47%)	6 (7.32%)	3 (3.61%)
尿中ウロビリゲン陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (6.17%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
尿量減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
代謝および栄養障害	24 (29.63%)	20 (24.39%)	17 (20.48%)
食欲不振	22 (27.16%)	16 (19.51%)	15 (18.07%)
食欲減退NOS	2 (2.47%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
食欲障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その5）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
代謝および栄養障害（つづき）	24 (29.63%)	20 (24.39%)	17 (20.48%)
食欲亢進NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脱水	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
糖尿病NOS	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
低血糖症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
テタニー	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
筋骨格系および結合組織障害	34 (41.98%)	28 (34.15%)	27 (32.53%)
関節痛	15 (18.52%)	14 (17.07%)	8 (9.64%)
背部痛	10 (12.35%)	6 (7.32%)	10 (12.05%)
滑液包炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
胸壁痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ガングリオン	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
単径部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
関節硬直	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
関節腫脹	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
局所腫脹	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
限局性骨関節炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
単関節炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
筋痙攣	1 (1.23%)	3 (3.66%)	2 (2.41%)
筋硬直	4 (4.94%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
筋脱力NOS	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
筋痛	2 (2.47%)	4 (4.88%)	6 (7.23%)
頸部痛	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
四肢痛	5 (6.17%)	6 (7.32%)	4 (4.82%)
関節周囲炎	2 (2.47%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
多発性関節炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
肩甲骨痛	2 (2.47%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
脊椎症	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腱炎	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腱鞘炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
殿部痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
仙骨痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
椎間板ヘルニア	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
筋緊張	2 (2.47%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
筋骨格硬直	1 (1.23%)	2 (2.44%)	3 (3.61%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
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 (3.70%)	3 (3.66%)	4 (4.82%)
子宮頸部癌NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃癌NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
悪性腹水	1 (1.23%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
悪性胸水	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
舌の良性新生物	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腫瘍の潰瘍形成	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腫瘍熱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
神経系障害	29 (35.80%)	47 (57.32%)	39 (46.99%)
味覚消失	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
腕神経叢病変	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
手根管症候群	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脳出血	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脳虚血	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
痙攣NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
意識レベルの低下	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
浮動性めまい	6 (7.41%)	6 (7.32%)	11 (13.25%)
体位性めまい	0 (0.00%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
構語障害	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
味覚異常	8 (9.88%)	6 (7.32%)	10 (12.05%)
顔面神経障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
顔面麻痺	0 (0.00%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
頭部不快感	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
頭痛	12 (14.81%)	20 (24.39%)	16 (19.28%)
不全片麻痺	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その6）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
神経系障害（つづき）			
水頭症	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
筋緊張亢進	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
感覚減退	13 (16.05%)	22 (26.83%)	18 (21.69%)
反射減弱	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
頭蓋内圧亢進NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
意識消失	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
記憶障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
単麻痺	2 (2.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ミオクローヌス	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
神経痛NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
錯感覚	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
麻痺NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
末梢性ニューロパシーNOS	1 (1.23%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
坐骨神経痛	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
感覚障害NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
傾眠	6 (7.41%)	4 (4.88%)	1 (1.20%)
会話障害	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
失神	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
振戦	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
三叉神経痛	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
視野欠損NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
精神障害	11 (13.58%)	16 (19.51%)	11 (13.25%)
不安	0 (0.00%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
錯乱状態	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
抑うつ気分	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
うつ病	2 (2.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
幻覚NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
錯覚	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
不眠症	8 (9.88%)	10 (12.20%)	8 (9.64%)
易刺激性	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
被害妄想	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
精神分裂病NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
不安障害	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
腎および尿路障害	8 (9.88%)	8 (9.76%)	9 (10.84%)
尿路結石	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
急性膀胱炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膀胱炎NOS	5 (6.17%)	6 (7.32%)	4 (4.82%)
排尿困難	2 (2.47%)	0 (0.00%)	5 (6.02%)
血尿	2 (2.47%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
水腎症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
神経因性膀胱	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
頻尿	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
尿道痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
尿閉	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
膀胱炎様症状	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
生殖系および乳房障害	3 (3.70%)	5 (6.10%)	5 (6.02%)
子宮腔部びらん	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
性器出血NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
閉経期症状	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
月経過多	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
不正子宮出血	1 (1.23%)	1 (1.22%)	3 (3.61%)
子宮出血	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
膣出血	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
性器分泌物	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	28 (34.57%)	39 (47.56%)	29 (34.94%)
喘息NOS	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
気管支炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
咳嗽	9 (11.11%)	13 (15.85%)	13 (15.66%)
呼吸困難	11 (13.58%)	12 (14.63%)	7 (8.43%)
呼吸困難増悪	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
労作性呼吸困難	1 (1.23%)	0 (0.00%)	3 (3.61%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その7）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
呼吸器，胸郭および縦隔障害（つづき）			
鼻出血	2 (2.47%)	3 (3.66%)	2 (2.41%)
喀血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
嘔声	1 (1.23%)	3 (3.66%)	1 (1.20%)
過換気	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
低酸素症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
間質性肺疾患	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
鼻閉	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
咽喉頭疼痛	1 (1.23%)	9 (10.98%)	5 (6.02%)
咽喉不快感	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
胸水	4 (4.94%)	3 (3.66%)	3 (3.61%)
胸膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
肺梗塞	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
アレルギー性鼻炎NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
鼻炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
鼻漏	0 (0.00%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
頻呼吸	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
上気道の炎症	4 (4.94%)	2 (2.44%)	4 (4.82%)
鼻粘膜障害NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
痰貯留	0 (0.00%)	5 (6.10%)	4 (4.82%)
皮膚および皮下組織障害	33 (40.74%)	39 (47.56%)	45 (54.22%)
脱毛症	8 (9.88%)	16 (19.51%)	10 (12.05%)
冷汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
褥瘡性潰瘍	2 (2.47%)	1 (1.22%)	4 (4.82%)
接触性皮膚炎	2 (2.47%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
剥脱性皮膚炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
薬剤性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
皮膚炎NOS	1 (1.23%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
皮膚乾燥	2 (2.47%)	1 (1.22%)	2 (2.41%)
湿疹	4 (4.94%)	5 (6.10%)	11 (13.25%)
紅斑	2 (2.47%)	6 (7.32%)	3 (3.61%)
発疹	3 (3.70%)	5 (6.10%)	2 (2.41%)
顔面浮腫	2 (2.47%)	3 (3.66%)	2 (2.41%)
皮下出血	1 (1.23%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
紅色汗疹	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
過角化	0 (0.00%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
ケロイド瘢痕	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
爪変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
爪の障害NOS	4 (4.94%)	3 (3.66%)	7 (8.43%)
寝汗	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
爪炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
皮膚疼痛	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
爪囲炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
光線過敏性反応NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
色素沈着障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.41%)
そう痒症	2 (2.47%)	14 (17.07%)	5 (6.02%)
斑状皮疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
発疹NOS	4 (4.94%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
脂漏性皮膚炎	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
皮膚萎縮	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
皮膚落屑NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
皮膚変色	1 (1.23%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
皮膚亀裂	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
皮膚の炎症NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
皮膚潰瘍	3 (3.70%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
多汗	4 (4.94%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
顔面腫脹	1 (1.23%)	2 (2.44%)	1 (1.20%)
蕁麻疹NOS	5 (6.17%)	2 (2.44%)	2 (2.41%)
爪甲脱落症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
出血性皮膚潰瘍	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
挫傷	0 (0.00%)	6 (7.32%)	1 (1.20%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.4.5.10-3.b 第 / 相試験（経口，乳癌骨転移）[BCT1]及び第 / 相継続投与試験（経口，乳癌骨転移）[BLN1]における有害事象の事象別頻度（その8）

	プラセボ群	6 mg群	9 mg群
安全性解析対象例数	81	82	83
発現例数(%)	79 (97.53%)	79 (96.34%)	78 (93.98%)
発現件数	861	1081	1030
皮膚および皮下組織障害（つづき）			
皮膚硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
全身性そう痒症	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
皮膚腫脹	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
中毒性皮疹	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
血管障害	11 (13.58%)	11 (13.41%)	9 (10.84%)
アテローム性動脈硬化症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
潮紅	4 (4.94%)	6 (7.32%)	4 (4.82%)
充血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
高血圧NOS	1 (1.23%)	1 (1.22%)	1 (1.20%)
リンパ管炎	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ浮腫NOS	1 (1.23%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
起立性低血圧	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
静脈炎NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
ショック	0 (0.00%)	2 (2.44%)	0 (0.00%)
静脈瘤NOS	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血管障害NOS	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.20%)
血管炎NOS	0 (0.00%)	1 (1.22%)	0 (0.00%)
リンパ漏	1 (1.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

発現例数（発現率），有害事象名は MedDRA ver.6.0J

NOS：not otherwise specified（他に特定されない）

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

- 1) Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. Adv Drug Deliv Rev 2000; 42: 175-95.

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理の概要

なし

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の概要

- 2) 折茂肇. 骨粗鬆症の予防に関する総合研究. 長寿科学総合研究 平成4年度研究報告 老年病各論 1993; 122-6.
- 3) 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996 年度改訂版). Osteoporos Jpn 1996; 4: 643-53.
- 4) 折茂肇. 原発性骨粗鬆症の診断基準 - 2000 年度改訂版 (概要) - . Osteoporos Jpn 2001; 9: 9-14.
- 5) アレンドロン酸ナトリウム水和物錠 () / () 添付文書
- 6) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-50.
- 7) Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286: 2815-22.
- 8) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8: 1137-48.
- 9) 山本吉蔵, 井上哲郎, 高橋栄明, 椎体計測のための罫線設定と pointing の基準. 整形外科 1999; 46: 5-17.
- 10) 森田陸司, 游逸明, 山本逸雄, 4.3 骨塩定量法 / 4.3.1 DXA 軀幹骨. 最新骨粗鬆症: ライフサイエンス出版; 1999. p.328-33.
- 11) 遠藤直人, 伊賀敏朗, 高橋栄明. 大腿骨頸部骨折後の治療をどうするか. Osteoporos Jpn 1999; 7: 152-6.
- 12) Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 2000; 160: 77-85.
- 13) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348: 1535-41.
- 14) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral

fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-82.

- 15) 森田陸司. 骨粗鬆症 画像診断と骨量定量法 - その特徴と限界 - . 日本臨床 1994; 52: 2312-6.
- 16) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group. Osteoporos Int 1999; 10: 183-92.
- 17) Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M, Taketani Y, Minaguchi H, et al. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2002; 13: 971-9.
- 18) Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial, Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 4118-24.
- 19) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000; 11: 83-91.
- 20) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, Kodama K, Melton LJ 3rd. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. Int J Epidemiol. 1995; 24: 1171-7.
- 21) 猪飼哲夫. 骨粗鬆症 - 最新の成因研究と治療動向 - 骨粗鬆症の検査・診断 原発性骨粗鬆症の診断基準と分類. 日本臨床 2002; 60: 263-9.
- 22) Yoshimura N, Hashimoto T, Kasamatsu T, Morioka S, Aoki N, Shiraki M, Bone metabolic marker levels in residents of a rural community in japan. J Bone Miner Metab 1996; 14: 39-42.
- 23) Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, Morioka S, Kasamatsu T, Cooper C, Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck: the taiji study. Calcif Tissue Int 1999; 65: 198-202.
- 24) Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1246-54.
- 25) 日本骨粗鬆症学会, 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2004年度版). Osteoporos Jpn 2004; 12: 191-207.
- 26) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 2003; 18: 1547-53.

- 27) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症: 診断と治療の進歩 .骨粗鬆症の概念 2.骨粗鬆症の疫学と危険因子. 日内会誌 2005; 94: 614-8.
- 28) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35: 375-82.
- 32) Koch GG, Tangen CM. Nonparametric analysis of covariance and its role in noninferiority clinical trials. Drug Inf J. 1999; 33: 1145-59

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の概要

- 29) 杉山正康, 神谷大雄, C 腎排泄 1.NSAID による腎血流の低下(糸球体濾過低下). 第 6 版 薬の相互作用としくみ: 医歯薬出版株式会社; 2004. p.71-2.
- 30) 谷脇雅史, 吉田弥太郎, 新しい診断と治療の ABC 骨髓異形成症候群 第 1 章 骨髓異形成症候群の概念・定義 治療誘発性 MDS: 23-31.
- 31) リセドロン酸ナトリウム水和物錠 (アクトネル[®]錠 / ベネット[®]錠) 添付文書