目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要.....2
2.7.1.1 背景及び概観.....3
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観.....3
2.7.1.1.2 分析法の概観.....3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....4
2.7.1.2.1 溶出試験.....4
2.7.1.2.2 臨床試験.....5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....8
2.7.1.3.1 製剤処方及び含量の違いが及ぼす影響.....8
2.7.1.3.2 食事の影響.....8
2.7.1.4 付録.....10

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限大まで外挿した AUC
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
f2 関数	Similarity factor
GMR	幾何平均比
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
t_{max}	C_{max} 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

ミノドロン酸水和物錠 50 mg（以下，本剤）は，一般に国内で広く用いられている経口投与剤型である即放性錠剤として開発した。

第 I 相試験［529-CL-026］にはミノドロン酸水和物錠 7 mg を用い，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］にはミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤をそれぞれ用いた（図 2.5-1）。

臨床試験に用いたすべての 50 mg 錠の処方は，申請する 50 mg 錠と同一である。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］に用いたミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤は，第 I 相試験［529-CL-026］に用いたミノドロン酸水和物錠 7 mg と比較し高用量製剤になるため，別途処方検討を行い，標準的な処方のフィルムコーティング錠とした。両製剤は内核が比例処方である（2.3.P.2.2.1 製剤設計）。

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　溶出試験法のバリデーション

5.3.1.4-1，5.3.1.4-2，5.3.1.4-3

溶出試験法は特異性，真度，精度（併行精度）及び直線性のいずれも良好であり，試験法の妥当性が確認されている。溶出試験方法のバリデーション一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 溶出試験方法のバリデーション一覧

試験液	溶出試験法	測定法	添付資料番号又は参照の項
溶出試験第[redacted]液	日局一般試験法の溶出試験法[redacted]	[redacted]	5.3.1.4-1 5.3.1.4-2
[redacted]			5.3.1.4-3
溶出試験第[redacted]液			
[redacted] (pH[redacted])		[redacted]	

2.7.1.1.2.2　臨床試験法

生物薬剤学上の *in vivo* 製剤特性を評価するための臨床試験として，臨床薬理試験［529-CL-027］を実施した。*In vivo* 製剤特性は，ミノドロン酸水和物を経口投与後の血漿中未変化体濃度を薬物動態評価項目とし，主要評価変数は，C_{max} 及び AUC_{inf} とした。また第 I 相試験［529-CL-026］においても探索的に食事の影響を検討した。

2.7.1.1.2.3　生体試料中薬物濃度測定法

血漿中及び尿中未変化体濃度測定法はすべて，1 mg 錠の申請・承認時に報告した測定法を用いた（表 2.7.1-3）。

表 2.7.1-3 生体試料中薬物濃度測定法一覧

	第 I 相試験 ［529-CL-026］	臨床薬理試験 ［529-CL-027］
血漿	B 法および C 法 [a]	B 法 [a]
尿	バリデーション報告書番号 [redacted] 241 の定量法 [a]	－

a：リカルボン錠 1 mg /ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.1.1-4 分析法の概観

2.7.1.1.2.4　薬物動態解析

薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析により算出した。C_{max}，t_{max} は観測値を採用した。

2.7.1.1.2.5　統計解析

臨床薬理試験［529-CL-027］において，投与量ごとに C_{max} 及び AUC_{inf} の対数変換値について，投与群，時期及び食事条件を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を行い，空腹時投与に対する食前投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR 及びその 90%CI を算出した。第 I 相試験［529-CL-026］でも同様に解析を実施した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

2.7.1.2.1.1　ミノドロン酸水和物錠 7 mg と本剤との溶出試験

5.3.1.2-1

2.3.P.2.2.3 に記載した種々の溶出試験条件におけるミノドロン酸水和物錠 7 mg と本剤の溶出挙動の類似性を検討した。本剤はいずれの条件においても [redacted] 分で平均 [redacted]%以上の速やかな溶出性を示し，また，ミノドロン酸水和物錠 7 mg と本剤の f2 関数の値は [redacted] 以上であり，製剤間の溶出挙動は類似していた（表 2.3.P.2.2-4）。

2.7.1.2.1.2　ミノドロン酸水和物錠 30 mg と本剤の溶出試験

5.3.1.2-1

2.3.P.2.2.3 に記載した種々の溶出試験条件におけるミノドロン酸水和物錠 30 mg と本剤の溶出挙動の類似性を検討した。本剤はいずれの条件においても [redacted] 分で平均 [redacted]%以上の速やかな溶出性を示し，また，ミノドロン酸水和物錠 30 mg と本剤の f2 関数の値は [redacted] 以上であり，製剤間の溶出挙動は類似していた（表 2.3.P.2.2-5）。

2.7.1.2.2　臨床試験

バイオアベイラビリティを評価した臨床試験結果を表 2.7.1-4，表 2.7.1-5，表 2.7.1-6，表 2.7.1-7 にそれぞれ示した。

2.7.1.2.2.1　第 I 相試験［529-CL-026］

5.3.4.2-1

本試験は閉経後女性を対象に，単回投与時における安全性の検討（コホート 1），薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（コホート 2）及び反復投与時における安全性の検討（コホート 3）を主目的とした 3 つのコホートから構成され，各コホートにはそれぞれ異なる被験者を組み入れた。コホート 1 及び 3 の結果は 2.7.2.2.1 第 I 相試験［529-CL-026］で言及し，本項ではコホート 2 の結果について記載する。コホート 2 は，6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバー試験であり，1 群あたり 2 名とし，食前 30 分投与，食前 60 分投与及び空腹時投与（食前 4 時間投与）の 3 投与条件のクロスオーバーにて薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。投与量は 42 mg とし，投与間隔は 4 週間とした。

閉経後女性に本薬を食前 30 分投与，食前 60 分投与及び空腹時投与したとき，血漿中未変化体の C_{max} の平均値（標準偏差）は，それぞれ 7.6266（4.6149），11.9648（5.8149）及び 15.7070（14.1840）ng/mL であった。同様に，AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は，23.00（15.04），35.78（19.06）及び 60.12（37.31） ng·h/mL であった。また，血漿中未変化体濃度は，用法によらず投与後 0.7～1.4 時間に C_{max} に達し，その後 23.3～27.7 時間の半減期で消失した（表 2.7.1-4）。空腹時投与に対する食前 30 分投与あるいは 60 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）はそれぞれ 0.502（0.335～0.751），0.852（0.569～1.276）及び 0.352（0.241～0.515），0.599（0.410～0.876）であった（表 2.7.1-5）。なお，安全性に関しては 2.7.6.3 第 I 相試験［529-CL-026］に記述した。

表 2.7.1-4　第 I 相試験［529-CL-026］コホート 2 における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

剤形	投与量 (mg)	用法	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
7 mg 錠 (×6)	42	食前 30 分投与	12	7.6266 (4.6149)	0.7 (0.3)	25.2 (28.5)	23.00 (15.04)
		食前 60 分投与	12	11.9648 (5.8149)	0.9 (0.1)	23.3 (14.6)	35.78 (19.06)
		空腹時投与	12	15.7070 (14.1840)	1.4 (0.9)	27.7 (11.8)	60.12 (37.31)

平均値（標準偏差）で表示，食前 4 時間投与を空腹時投与と表示

表 2.7.1-5　第 I 相試験［529-CL-026］コホート 2 における血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限 ～ 上限）
C_{max}	食前 30 分投与/空腹時投与	0.502	0.335 ～ 0.751
	食前 60 分投与/空腹時投与	0.852	0.569 ～ 1.276
AUC_{inf}	食前 30 分投与/空腹時投与	0.352	0.241 ～ 0.515
	食前 60 分投与/空腹時投与	0.599	0.410 ～ 0.876

食前 4 時間投与を空腹時投与と表示

2.7.1.2.2.2　臨床薬理試験［529-CL-027］

5.3.1.1-1

本試験は閉経後女性を対象にした 2 用法 2 時期のクロスオーバー試験であり，1 群あたり 12 名（2 用量で合計 48 名）とし，食前投与（食前 30 分投与）及び空腹時投与（食前 4 時間投与）の 2 投与条件のクロスオーバーにて薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。投与量は，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］と同じく 30 mg 及び 50 mg とし，投与間隔は 4 週間とした。

ミノドロン酸水和物の間歇経口剤 30 mg 錠 1 錠を食前あるいは空腹時に投与したときの血漿中未変化体の C_{max} の平均値（標準偏差）は，それぞれ 7.038（4.612）及び 12.947（7.904） ng/mL であった。同様に，AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は，19.81（12.47）及び 56.51（31.22） ng·h/mL であった。また，血漿中未変化体濃度は，用法によらず投与後 0.7～1.3 時間に C_{max} に達し，その後 26.4～34.7 時間の半減期で消失した（表 2.7.1-6）。

同様に, 間歇経口剤 50 mg 錠 1 錠を食前あるいは空腹時に投与したときの血漿中未変化体の C_{max} の平均値（標準偏差）は，それぞれ 11.935（8.363）及び 16.759（7.185） ng/mL であった。同様に，AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は，38.68（27.90）及び 77.88（35.52）ng·h/mL であった。また，血漿中未変化体濃度は，用法によらず投与後 0.7～1.1 時間に C_{max} に達し，その後 31.9～35.0 時間の半減期で消失した（表 2.7.1-6，図 2.7.1-1　）。

空腹時投与に対する食前投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は 30 mg 及び 50 mg 投与時においてそれぞれ 0.491（0.402～0.600），0.313（0.252～0.389）及び 0.583（0.464～0.734），0.422（0.343～0.518）であった（表 2.7.1-7）。なお，安全性に関しては 2.7.6.1 臨床薬理試験［529-CL-027］に記載した。

表 2.7.1-6　臨床薬理試験［529-CL-027］における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

剤形	投与量 (mg)	用法	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
30 mg 錠（×1）	30	食前投与	24	7.038 (4.612)	0.7 (0.2)	26.4 (19.2)	19.81 (12.47)
		空腹時投与	24	12.947 (7.904)	1.3 (0.7)	34.7 (9.7)	56.51 (31.22)
50 mg 錠（×1）	50	食前投与	24	11.935 (8.363)	0.7 (0.3)	35.0 (13.6)	38.68 (27.90)
		空腹時投与	24	16.759 (7.185)	1.1 (0.6)	31.9 (8.6)	77.88 (35.52)

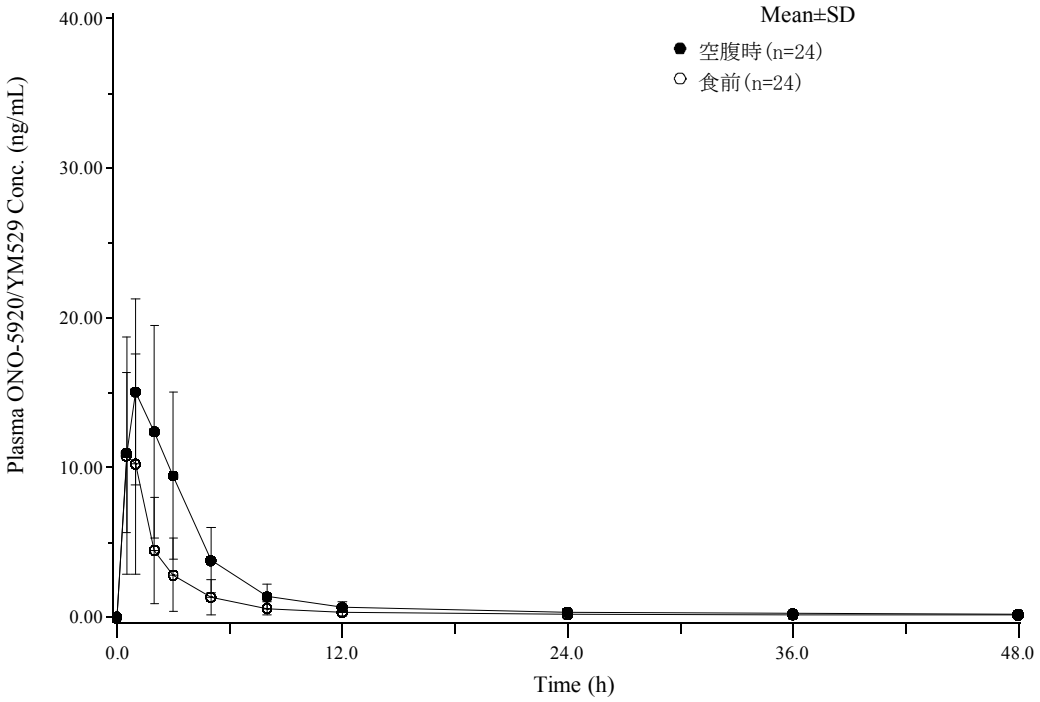
平均値（標準偏差）で表示，食前 30 分投与を食前投与と表示，食前 4 時間投与を空腹時投与と表示

表 2.7.1-7　臨床薬理試験［529-CL-027］における血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響

投与量	薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限 ～ 上限）
30 mg	C_{max}	食前投与/空腹時投与	0.491	0.402 ～ 0.600
	AUC_{inf}	食前投与/空腹時投与	0.313	0.252 ～ 0.389
50 mg	C_{max}	食前投与/空腹時投与	0.583	0.464 ～ 0.734
	AUC_{inf}	食前投与/空腹時投与	0.422	0.343 ～ 0.518

食前 30 分投与を食前投与と表示，食前 4 時間投与を空腹時投与と表示

図 2.7.1-1　　閉経後女性にミノドロン酸水和物を 50 mg を食前あるいは空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）



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　製剤処方及び含量の違いが及ぼす影響

種々の溶出試験条件におけるミノドロン酸水和物錠 7 mg，30 mg 及び本剤の溶出挙動の類似性を検討した。いずれの条件においても製剤間（ミノドロン酸水和物錠 7 mg 及び本剤並びにミノドロン酸水和物錠 30 mg 及び本剤）の溶出挙動は類似していたことから，製剤処方及び含量の違いが薬物動態に及ぼす影響は小さいものと考えられた。

2.7.1.3.2　食事の影響

申請製剤であるミノドロン酸水和物 50 mg 錠の空腹時投与に対する食前 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR は，いずれも 1 を大きく下回り，ミノドロン酸水和物投与時の薬物動態には食事の影響が認められ，食前 30 分投与により曝露量が低下した。また同様にミノドロン酸水和物 30 mg 錠でも，食前 30 分投与により曝露量が低下した。さらに第 I 相試験の食事の影響検討パート（コホート 2）において，空腹時投与と比較したとき，食前 60 分投与より食前 30 分投与の方

が低下の程度は大きかった。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。なお，既承認のミノドロン酸水和物 1 mg 錠でも同様に食事の影響が認められている（リカルボン錠 1 mg /ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.1.3-2 食事の影響）。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1-8　　生物薬剤学試験（臨床試験）の要約

試験番号	剤形（錠数）投与量	被験者数（男性/女性）	平均年齢（範囲）	用法	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）				添付資料番号
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	
529-CL-026 コホート 2	7 mg 錠（×6）42 mg	12 名 (0/12)	59.7 歳 (50-71)	食前 30 分投与	7.6266 (4.6149)	0.7 (0.3)	25.2 (28.5)	23.00 (15.04)	5.3.4.2-1
				食前 60 分投与	11.9648 (5.8149)	0.9 (0.1)	23.3 (14.6)	35.78 (19.06)	
				空腹時投与	15.7070 (14.1840)	1.4 (0.9)	27.7 (11.8)	60.12 (37.31)	
					薬物動態パラメータの GMR（90%CI 下限～上限）				
				食前 30 分投与/空腹時投与	0.502 (0.335～0.751)			0.352 (0.241～0.515)	
				食前 60 分投与/空腹時投与	0.852 (0.569～1.276)			0.599 (0.410～0.876)	
529-CL-027	30 mg 錠（×1）30 mg	24 名 (0/24)	60.3 歳 (52-70)		薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）				5.3.1.1-1
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	
				食前 30 分投与	7.038 (4.612)	0.7 (0.2)	26.4 (19.2)	19.81 (12.47)	
				空腹時投与	12.947 (7.904)	1.3 (0.7)	34.7 (9.7)	56.51 (31.22)	
					薬物動態パラメータの GMR（90%CI 下限～上限）				
				食前 30 分投与/空腹時投与	0.491 (0.402～0.600)			0.313 (0.252～0.389)	
	50 mg 錠（×1）50 mg	24 名 (0/24)	60.9 歳 (46-73)		薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	
				食前 30 分投与	11.935 (8.363)	0.7 (0.3)	35.0 (13.6)	38.68 (27.90)	
				空腹時投与	16.759 (7.185)	1.1 (0.6)	31.9 (8.6)	77.88 (35.52)	
					薬物動態パラメータの GMR（90%CI 下限～上限）				
				食前 30 分投与/空腹時投与	0.583 (0.464～0.734)			0.422 (0.343～0.518)	

食前 4 時間投与を空腹時投与と表示

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 第 I 相試験［529-CL-026］ 3
2.7.2.2.2 臨床薬理試験［529-CL-027］ 5
2.7.2.2.3 静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］ 5
2.7.2.3 試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.3.1 用量依存性 6
2.7.2.3.2 反復経口投与時の薬物動態 7
2.7.2.3.3 外因性要因 7
2.7.2.3.4 濃度-応答性 8
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.5 付録 13

2.7.2　臨床薬理試験

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
Ae%	尿中排泄率
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限大まで外挿した AUC
AUC_{last}	時間 0 から最終定量可能時点までの AUC
CI	信頼区間
CL_r	腎クリアランス
CL_{tot}	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
DPD	デオキシピリジノリン
GMR	幾何平均比
NTX	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
QTc	補正 QT 間隔
t_{max}	C_{max} 到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
V_{ss}	定常状態の分布容積

2.7.2.1　背景及び概観

ミノドロン酸水和物の薬物動態については，1 mg 錠の製造販売承認申請時において，本薬経口投与時に高齢者では非高齢者に比べて C_{max} 及び AUC が上昇し，加齢による血漿中未変化体濃度の上昇が認められることを確認している。また，胃酸分泌抑制剤（ファモチジン）の併用により C_{max} 及び AUC が上昇することも確認している。高齢者では胃液の分泌量の減少により胃内 pH が上昇していることが知られており，このことが高齢者で高い血漿中濃度を示した一因と考えられた。また，ミノドロン酸水和物の薬物動態に性差は認められなかった。

ヒト生体試料を用いた検討では，本薬のヒト血漿蛋白結合率は 61.2～61.9%であった。本薬はヒト肝及び小腸ミクロソームによる代謝を受けず, チトクロム P450 主要 5 分子種に対してほとんど阻害作用を示さなかった。また，検討した有機アニオン及び有機カチオントランスポーターや P-糖蛋白質を介した輸送系に対して，ほとんど阻害作用を示さなかった（リカルボン錠 1 mg /ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.2 臨床薬理の概要）。

ミノドロン酸水和物の間歇投与製剤の薬物動態を検討した臨床薬理試験を表 2.7.2-2 に示す。ミノドロン酸水和物間歇投与製剤のヒトにおける薬物動態特性は，閉経後女性を対象に 2 試験（第 I 相試験［529-CL-026］，臨床薬理試験［529-CL-027］）にて検討した。なお，QT/QTc への本薬の影響の検討の一環として，健康成人を対象とした静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］を参考資料とし，血漿中未変化体濃度と QT/QTc との関連性を検討した。

表 2.7.2-2 ミノドロン酸水和物間歇投与製剤の薬物動態を検討した臨床試験一覧

試験番号 （実施国）	試験目的	被験者種類 被験者数	ミノドロン酸水和物の用法・用量，投与期間，試験デザイン	添付資料番号
529-CL-026 （日本）	間歇経口製剤を単回及び反復投与時の安全性及び薬物動態	閉経後女性 108	コホート 1 ：14, 28, 42, 56 mg，空腹時単回経口投与，プラセボ対照，単盲検 コホート 2 : 42 mg，空腹時，食前 30 分及び食前 60 分単回投与，非盲検クロスオーバー コホート 3 : 28, 42, 56 mg 食前 30 分あるいは 56 mg 食前 60 分，4 週ごと 3 回反復経口投与，1 mg 連日経口投与対照，単盲検	5.3.4.2-1
529-CL-027 （日本）	間歇経口製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響	閉経後女性 48	30 mg 又は 50 mg, 空腹時及び食前 30 分単回投与，非盲検クロスオーバー	5.3.1.1-1

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　第 I 相試験［529-CL-026］

.....5.3.4.2-1

本試験は閉経後女性を対象とし，単回経口投与時における安全性の検討（コホート 1)，薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（コホート 2）及び反復経口投与時における安全性の検討（コホー

ト3）を主目的とした3つのコホートから構成され，各コホートにはそれぞれ異なる被験者を組み入れた。コホート2の結果は2.7.1.2.2.1第I相試験［529-CL-026］で言及し，本項ではコホート1及び3の結果について記載する。

コホート1は，プラセボを対照とする単盲検試験であり，1ステップあたり8名（ミノドロン酸水和物群6名，プラセボ群2名）を対象とし，ミノドロン酸水和物を空腹時に単回経口投与したときの安全性，薬物動態及び薬力学について検討した。投与量は14，28，42及び56 mgの計4用量とし，低用量から開始した。閉経後女性にミノドロン酸水和物を14～56 mgの用量で空腹時に単回経口投与したとき，血漿中未変化体濃度は投与後0.9～2.4時間にC_{max}に達し，その後7.9～41.1時間の半減期で減少した。投与後48時間までの尿中未変化体のAe%は0.25～0.45%であった（表2.7.2-3）。なお，安全性に関しては2.7.6.3第I相試験［529-CL-026］に記載した。

表2.7.2-3　閉経後女性にミノドロン酸水和物を14, 28, 42及び56 mg空腹時単回経口投与したときの血漿及び尿中未変化体の薬物動態パラメータ（コホート1）

投与量 (mg)	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	Ae% (%)
14	6	6.0023 (3.0623)	1.8 (0.8)	7.9 (4.9)	23.30 (12.60)	24.79 (13.62)	0.45 (0.20)
28	6	8.5032 (5.0566)	2.4 (2.8)	23.4* (11.9)	34.64 (16.54)	42.48* (18.95)	0.36 (0.18)
42	6	10.9901 (2.8488)	1.0 (0.5)	41.1 (38.0)	45.27 (17.92)	52.87 (17.51)	0.25 (0.09)
56	6	15.4114 (4.9493)	0.9 (0.6)	34.3 (8.7)	60.64 (17.60)	69.33 (21.12)	0.27 (0.17)

平均値（標準偏差）で表示
*：5名のデータより算出

コホート3は1 mg連日経口投与を対照とする単盲検試験であり，間歇投与群には4週ごとに3回，ミノドロン酸水和物28, 42, 56 mgを食前30分あるいは56 mgを食前60分に経口投与した。対照群にはミノドロン酸水和物1 mgを1日1回12週間連日経口投与した。コホート3において，閉経後女性にミノドロン酸水和物28～56 mgを4週ごとに3回，食前30分に反復経口投与したとき，血漿中未変化体濃度は用量の増加に伴って上昇した。56 mgを食前60分に投与したときの血漿中未変化体濃度は他の投与群よりも高かった。各投与群とも4週ごとに3回の反復投与において，血漿中濃度推移はほとんど変化せず，明らかな蓄積性は認められなかった（表2.7.2-4）。なお，投与量と骨代謝マーカーの関連性及び安全性に関しては2.7.6.3第I相試験［529-CL-026］に記載した。

表 2.7.2-4　閉経後女性にミノドロン酸水和物 28, 42 及び 56 mg を食前 30 分，あるいは 56 mg を食前 60 分に 4 週ごとに 3 回反復経口投与したときの血漿未変化体の薬物動態パラメータ（コホート 3）

投与量 (mg)	用法	投与日	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
28	食前 30 分 投与	Day 1	12	3.6581 (2.1763)	0.9 (0.2)	3.7 (4.1)	9.43 (3.72)
		Day 29	12	4.4456 (2.3395)	0.9 (0.3)	2.5 (1.9)	10.67 (4.85)
		Day 57	12	3.7690 (1.7774)	0.8 (0.3)	2.5 (0.8)	8.71 (3.32)
42		Day 1	12	5.4837 (2.6434)	0.9 (0.3)	4.3 (3.4)	12.40 (5.29)
		Day 29	12	6.7641 (2.8867)	0.8 (0.3)	6.8 (10.8)	16.37 (9.81)
		Day 57	12	5.4930 (2.9266)	0.8 (0.3)	9.3 (18.9)	13.94 (10.32)
56		Day 1	12	7.5508 (2.8361)	0.8 (0.4)	17.6 (14.7)	21.38 (8.63)
		Day 29	11	7.9465 (4.2482)	0.8 (0.3)	12.8 (17.5)	20.87 (13.17)
		Day 57	11	7.8423 (3.6696)	0.9 (0.2)	9.6 (7.6)	20.24 (10.40)
	食前 60 分 投与	Day 1	12	12.7580 (8.7294)	0.9 (0.3)	25.5 (23.9)	36.97 (26.58)
		Day 29	12	13.1762 (8.0875)	0.9 (0.1)	31.0 (23.2)	40.63 (25.77)
		Day 57	12	12.4027 (5.6873)	0.9 (0.1)	34.0 (21.7)	41.71 (22.30)

平均値（標準偏差）で表示

2.7.2.2.2　臨床薬理試験［529-CL-027］

.....5.3.1.1-1

本試験については 2.7.1.2.2.2 臨床薬理試験［529-CL-027］に記載した。

2.7.2.2.3　静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］

.....5.3.3.1-1（参考資料）

本試験は，健康成人男女（各ステップ男性及び女性 6 名ずつ，計 72 名）を対象に，ミノドロン酸水和物を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性，並びに薬物動態及び薬力学について検討することを目的とするプラセボ対照無作為化二重盲検試験として実施した。投与は 0.03，0.1，0.3，0.6，1.0 及び 1.5 mg の 6 ステップとし，各ステップの男性及び女性とも，それぞれミノドロン酸水和物投与 4 名，プラセボ投与 2 名とした。

本薬単回静脈内投与後の AUC_{inf} の平均値は男女とも投与量の増加に伴って上昇した。一方，CL_{tot}，$t_{1/2}$，V_{ss} 及び CL_r の平均値は男女とも投与量の増加に伴って増加する（または減少する）傾向は認められなかった（2.7.6.2 静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）。

2.7.2.3　試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　用量依存性

閉経後女性を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］コホート 1 において，本薬を空腹時に単回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の用量依存性をパワーモデルにより検討した。C_{max} 及び AUC_{inf} の対数変換値を投与量の対数変換値に対してプロットした際の傾きの推定値とその 95% CI を算出した（表 2.7.2-5）。その結果，95%CI は 1 を含むものの，傾きは 0.722 及び 0.797 であり 1 を下回った。

表 2.7.2-5 用量依存性の検討，パワーモデル（第 I 相試験［529-CL-026］コホート 1）

パラメータ	傾き	95% CI 下限 ～ 上限
C_{max}	0.722	0.324 ～ 1.120
AUC_{inf}	0.797	0.462 ～ 1.133

また，投与量（Dose）で補正した C_{max} 及び AUC_{inf}（C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose）について，各ステップ間の GMR 及びその 95% CI を算出した（表 2.7.2-6）。その結果, C_{max}/Dose の GMR は 0.648～1.063 であり，とくに 14 mg 投与時と比較したときの 28, 42 及び 56 mg 投与時の GMR は 1 を下回った。一方，AUC_{inf}/Dose の GMR は 0.770～0.988 であり，全般的に 1 を若干下回る傾向が認められた。

表 2.7.2-6 用量依存性の検討，投与量間比較（第 I 相試験［529-CL-026］コホート 1）

パラメータ	比較	GMR	95% CI 下限 ～ 上限
C_{max}/Dose	28 mg/14 mg	0.648	0.355 ～ 1.186
	42 mg/14 mg	0.663	0.363 ～ 1.212
	56 mg/14 mg	0.690	0.377 ～ 1.261
	42 mg/28 mg	1.022	0.559 ～ 1.869
	56 mg/28 mg	1.063	0.582 ～ 1.945
	56 mg/42 mg	1.040	0.569 ～ 1.902
AUC_{inf}/Dose	28 mg/14 mg	0.899	0.520 ～ 1.553
	42 mg/14 mg	0.779	0.462 ～ 1.312
	56 mg/14 mg	0.770	0.457 ～ 1.296
	42 mg/28 mg	0.867	0.502 ～ 1.498
	56 mg/28 mg	0.856	0.496 ～ 1.480
	56 mg/42 mg	0.988	0.586 ～ 1.664

以上の結果から，本薬を空腹時単回経口投与後の血漿中未変化体の曝露量は用量比ほどには上昇しなかった。なお, 1 mg 錠の申請・承認時においても, 8 mg を超える投与量では C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比ほどには上昇しない傾向が認められている（リカルボン 1 mg /ボノテオ錠 1 mg CTD 2.7.2.3-2.2 用量依存性）。

2.7.2.3.2 反復経口投与時の薬物動態

閉経後女性を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］コホート 3 において，本薬を 4 週ごとに 3 回反復経口投与したとき, C_{max} 及び AUC_{inf} について, Day 1 に対する Day 29, Day 1 に対する Day 57 及び Day 29 に対する Day 57 の GMR 及びその 90% CI を算出し，間歇投与製剤の反復投与時の蓄積性を検討した（表 2.7.2-7）。その結果，Day 1 に対する Day 57 の GMR は C_{max} で 0.962～1.104, AUC_{inf} で 0.863～1.264 であり，反復投与により曝露量が上昇する傾向は認められなかった。したがって，本薬を 4 週ごとに 3 回反復経口投与したとき，血漿中未変化体の薬物動態に明らかな蓄積性は認められなかった。

表 2.7.2-7 反復経口投与時の蓄積性の検討（第 I 相試験［529-CL-026］コホート 3）

投与量	用法	パラメータ	比較	GMR	90%CI 下限 ～ 上限
28 mg	食前 30 分投与	C_{max}	Day 29 / Day 1	1.263	1.047 ～ 1.523
			Day 57 / Day 1	1.104	0.915 ～ 1.331
			Day 57 / Day 29	0.874	0.725 ～ 1.054
		AUC_{inf}	Day 29 / Day 1	1.112	0.901 ～ 1.373
			Day 57 / Day 1	0.930	0.754 ～ 1.148
			Day 57 / Day 29	0.836	0.677 ～ 1.032
42 mg		C_{max}	Day 29 / Day 1	1.296	0.984 ～ 1.707
			Day 57 / Day 1	0.990	0.752 ～ 1.303
			Day 57 / Day 29	0.764	0.580 ～ 1.005
		AUC_{inf}	Day 29 / Day 1	1.296	0.967 ～ 1.736
			Day 57 / Day 1	0.998	0.745 ～ 1.337
			Day 57 / Day 29	0.770	0.575 ～ 1.032
56 mg		C_{max}	Day 29 / Day 1	0.994	0.757 ～ 1.305
			Day 57 / Day 1	0.962	0.732 ～ 1.263
			Day 57 / Day 29	0.968	0.735 ～ 1.275
		AUC_{inf}	Day 29 / Day 1	0.892	0.645 ～ 1.235
			Day 57 / Day 1	0.863	0.623 ～ 1.194
			Day 57 / Day 29	0.967	0.695 ～ 1.344
	食前 60 分投与	C_{max}	Day 29 / Day 1	1.087	0.862 ～ 1.370
			Day 57 / Day 1	1.101	0.873 ～ 1.388
			Day 57 / Day 29	1.013	0.804 ～ 1.278
		AUC_{inf}	Day 29 / Day 1	1.155	0.919 ～ 1.451
			Day 57 / Day 1	1.264	1.006 ～ 1.588
			Day 57 / Day 29	1.095	0.871 ～ 1.375

2.7.2.3.3 外因性要因

2.7.2.3.3.1 食事の影響

食事の影響に関しては 2.7.1.3.2 食事の影響に記載した。

2.7.2.3.4 濃度-応答性

2.7.2.3.4.1 濃度-有効性

5.3.4.2-1

閉経後女性を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］において，コホート 1 のプラセボ及びミノドロン酸水和物投与例，コホート 2 全例及びコホート 3 の間歇投与群を対象に，Day 1 の AUC_{inf} 値に対する骨代謝マーカーの Day 29 のベースラインからの変化率との相関を探索的に検討した。その結果, AUC と尿中 NTX あるいは尿中 DPD との間に明確ではないが負の相関傾向が認められ, 曝露量依存的な薬理作用パラメータの変動が認められた（図 2.7.2-1，図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-1　閉経後女性に本薬を経口投与したときの尿中 NTX（Day 29 測定値）のベースラインからの変化率と AUC_{inf}（Day 1）の散布図（第 I 相試験［529-CL-026］）

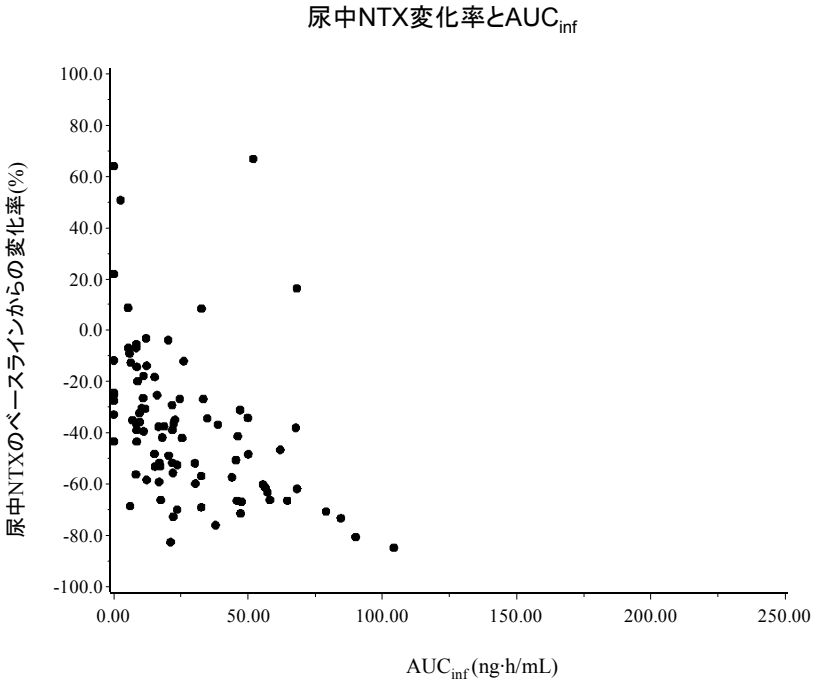
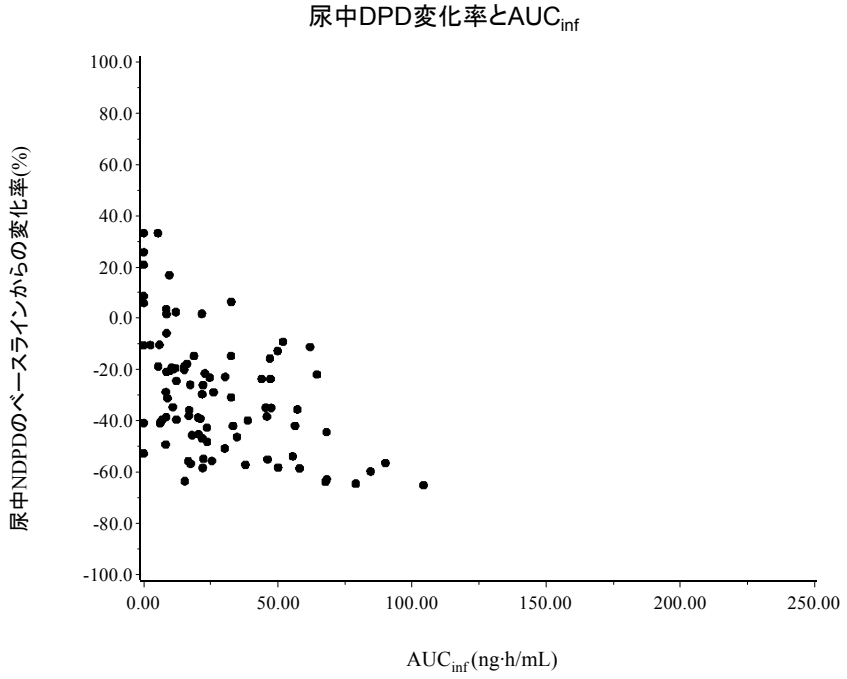


図 2.7.2-2　閉経後女性に本薬を経口投与したときの尿中 DPD（Day 29 測定値）のベースラインからの変化率と AUC_{inf}（Day 1）の散布図（第 I 相試験［529-CL-026］）



2.7.2.3.4.2　濃度-安全性

5.3.3.1-1（参考資料）

健康成人男女を対象とした静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］において，探索的に血漿中未変化体濃度と QTc 値との相関，血漿中未変化体濃度と ΔQTc 値との相関を検討した。本薬の濃度-応答性について，以下に示すように探索的に検討したところ，血漿中未変化体濃度と QTc 及び ΔQTc との間に有意な正の相関は認められなかった。

2.7.2.3.4.2.1　血漿中未変化体濃度-QTc の相関

ミノドロン酸水和物投与例を対象に，投与前，投与後 1，4 及び 8 時間の QTc 値を評価変数として，血漿中未変化体濃度と QTc 値との相関を検討した。投与前 QTc 値には，投与直前値を用いた場合及び投与前日 4 時点の平均値を用いた場合，それぞれについて検討した（表 2.7.2-8, 表 2.7.2-9）。なお，QTc 値には下記の補正式より算出された報告値を使用した。

Bazett 式：QTc=QT 間隔(秒)/ $\sqrt{RR\text{間隔(秒)}}$

Fridericia 式：QTc=QT 間隔(秒)/ $\sqrt[3]{RR間隔(秒)}$

直線回帰式：QTc=QT 間隔(秒)+0.154(1-RR)間隔(秒)

解析は，血漿中未変化体濃度及び性別を固定効果とする一般化線形モデルにより行った。解析の結果，Bazett 式，Fridericia 式，直線回帰式，いずれの補正式を用いた場合においても，回帰直線の傾きの 95%CI は 0 を含み，血漿中未変化体濃度と QTc 値との間に有意な正の相関は認められなかった。

表 2.7.2-8　血漿中未変化体濃度と QTc 値との相関の検討，投与直前値を投与前値とした場合（静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）

補正式	傾き	95% CI 下限 ～ 上限
Bazett 式	-0.005	-0.204 ～ 0.194
Friderica 式	0.164	-0.021 ～ 0.348
直線回帰式	0.090	-0.104 ～ 0.284

表 2.7.2-9　血漿中未変化体濃度と QTc 値との相関の検討，投与前日の平均値を投与前値とした場合（静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）

補正式	傾き	95% CI 下限 ～ 上限
Bazett 式	-0.063	-0.260 ～ 0.134
Friderica 式	0.153	-0.033 ～ 0.338
直線回帰式	0.055	-0.138 ～ 0.248

2.7.2.3.4.2.2　血漿中未変化体濃度-ΔQTc の相関

ミノドロン酸水和物投与例を対象に，投与前，投与後 1，4 及び 8 時間の ΔQTc（投与前日 4 時点の平均からの変化量）を評価変数として，血漿中未変化体濃度と ΔQTc 値との相関を検討した。解析は直線回帰及び線形混合効果モデルによる解析を実施した。直線回帰は 2.7.2.3.4.2.1 血漿中未変化体濃度-QTc の相関と同様の手法により行った（表 2.7.2-10，図 2.7.2-3）。線形混合効果モデルによる解析では，血漿中未変化体濃度及び性別を固定効果，各症例の切片を変量効果として，血漿中未変化体濃度と ΔQTc 値との相関について解析を行った（表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-10　血漿中未変化体濃度とΔQTc 値との相関の検討，直線回帰（静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）

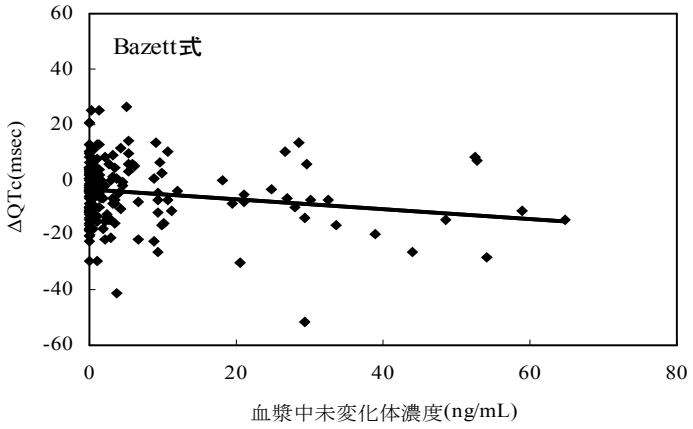
補正式	傾き	95% CI 下限 ～ 上限
Bazett 式	-0.180	-0.313 ～ -0.047
Friderica 式	-0.080	-0.193 ～ 0.032
直線回帰式	-0.135	-0.258 ～ -0.012

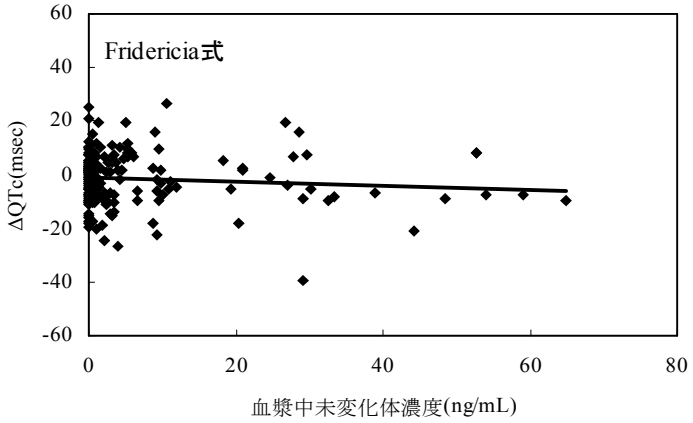
表 2.7.2-11　血漿中未変化体濃度とΔQTc 値との相関の検討，線形混合効果モデル解析（静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）

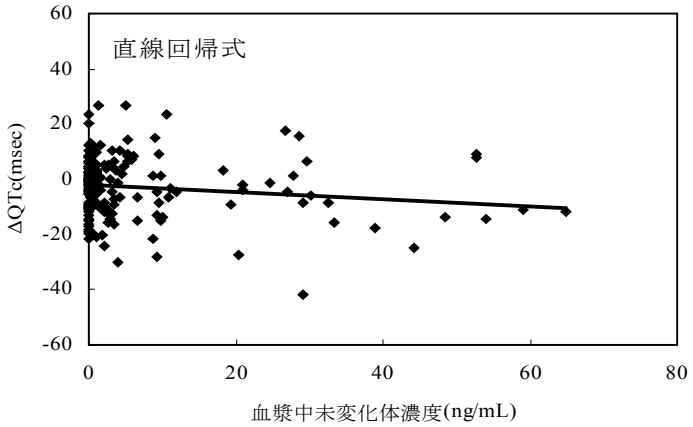
補正式	傾き	95% CI 下限 ～ 上限
Bazett 式	-0.158	-0.273 ～ -0.043
Fridericia 式	-0.038	-0.135 ～ 0.059
直線回帰式	-0.100	-0.202 ～ 0.003

解析の結果，直線回帰及び線形混合効果モデルのどちらも，Bazett 式，Fridericia 式，直線回帰式，いずれの補正式を用いた場合においても，血漿中未変化体濃度と ΔQTc 値との間に有意な正の相関は認められなかった。

図 2.7.2-3 血漿中未変化体濃度-ΔQTc の相関，直線回帰（静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］）







2.7.2.4　特別な試験

特に実施していない。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-12　　臨床薬理試験の要約

試験番号	用法	投与量	被験者数(男性/女性)	平均年齢(範囲)	評価日	薬物動態パラメータの平均値(標準偏差)					添付資料番号
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	Ae% (%)	
529-CL-026 コホート 1	空腹時単回経口投与	14 mg	6 名 (0/6)	59.3 歳 (54-74)	1	6.0023 (3.0623)	1.8 (0.8)	7.9 (4.9)	24.79 (13.62)	0.45 (0.20)	5.3.4.2-1
		28 mg	6 名 (0/6)	59.5 歳 (57-63)	1	8.5032 (5.0566)	2.4 (2.8)	23.4 1) (11.9)	42.48 1) (18.95)	0.36 (0.18)	
		42 mg	6 名 (0/6)	62.5 歳 (56-67)	1	10.9901 (2.8488)	1.0 (0.5)	41.1 (38.0)	52.87 (17.51)	0.25 (0.09)	
		56 mg	6 名 (0/6)	61.0 歳 (54-65)	1	15.4114 (4.9493)	0.9 (0.6)	34.3 (8.7)	69.33 (21.12)	0.27 (0.17)	
529-CL-026 コホート 3	1 日 1 回食前 30 分反復経口投与	1 mg 2)	16 名 (0/16)	62.1 歳 (53-72)	1 3)	0.1870 (0.0897)	0.8 (0.3)	9.4 (24.5)	0.47 6) (0.23)		
					29 3)	0.2618 (0.1254)	0.9 (0.3)	29.0 (10.7)	1.21 6) (0.37)		
					57 3)	0.2661 (0.1845)	0.9 (0.3)	28.9 (9.8)	1.51 6) (0.57)		
					1 4)	0.2003 (0.1118)	0.6 (0.3)	7.8 (5.6)	0.53 6) (0.29)		
					29 5)	0.2193 (0.0961)	0.8 (0.3)	29.6 (5.0)	1.00 6) (0.37)		
					57 5)	0.2890 (0.0981)	0.6 (0.3)	30.2 (6.3)	1.48 6) (0.33)		
	4 週ごとに 3 回食前 30 分反復経口投与	28 mg	12 名 (0/12)	61.8 歳 (48-72)	1	3.6581 (2.1763)	0.9 (0.2)	3.7 (4.1)	9.43 (3.72)		
					29	4.4456 (2.3395)	0.9 (0.3)	2.5 (1.9)	10.67 (4.85)		
					57	3.7690 (1.7774)	0.8 (0.3)	2.5 (0.8)	8.71 (3.32)		
		42 mg	12 名 (0/12)	61.2 歳 (50-74)	1	5.4837 (2.6434)	0.9 (0.3)	4.3 (3.4)	12.40 (5.29)		
					29	6.7641 (2.8867)	0.8 (0.3)	6.8 (10.8)	16.37 (9.81)		
					57	5.4930 (2.9266)	0.8 (0.3)	9.3 (18.9)	13.94 (10.32)		
		56 mg	12 名 (0/12)	61.8 歳 (57-69)	1	7.5508 (2.8361)	0.8 (0.4)	17.6 (14.7)	21.38 (8.63)		
					29 7)	7.9465 (4.2482)	0.8 (0.3)	12.8 (17.5)	20.87 (13.17)		
					57 7)	7.8423 (3.6696)	0.9 (0.2)	9.6 (7.6)	20.24 (10.40)		
	4 週ごとに 3 回食前 60 分反復経口投与		12 名 (0/12)	58.3 歳 (47-67)	1	12.7580 (8.7294)	0.9 (0.3)	25.5 (23.9)	36.97 (26.58)		
					29	13.1762 (8.0875)	0.9 (0.1)	31.0 (23.2)	40.63 (25.77)		
					57	12.4027 (5.6873)	0.9 (0.1)	34.0 (21.7)	41.71 (22.30)		

1)：n=5，2)：血漿中濃度測定用の検体採取時間が異なる 2 グループが存在するため，薬物動態パラメータを 2 グループに分けて要約，3)：n=12，4)：n=4，5)　：n=3，6)：　AUC_{24h} を表示，7)：n=11

表 2.7.2-13　臨床薬理試験の要約（つづき）

試験番号	投与量	被験者数（男性/女性）	平均年齢(範囲)	評価日	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料番号
					AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h)	V_{ss} (L)	CL_r (L/h)	Ae% (%)	
E5291/ASA1	0.03 mg	4 名 (4/0)	27.0 歳 (23-34)	1	3.24 (0.47)	1.6 (0.4)	9.4 (1.39)	16.16 (2.03)	2.15 (1.21)	22.02 (11.41)	5.3.3.1-1 (参考資料)
		4 名 (0/4)	24.3 歳 (22-27)	1	4.53 (1.06)	1.9 (0.3)	6.88 (1.47)	12.69 (1.67)	3.70 (1.08)	51.90 (6.09)	
	0.1 mg	4 名 (4/0)	23.8 歳 (22-27)	1	11.85 (1.52)	4.4 (2.0)	8.54 (1.09)	22.49 (3.74)	4.89 (0.66)	57.25 (5.55)	
		4 名 (0/4)	23.8 歳 (23-25)	1	14.55 (2.03)	2.5 (1.4)	6.99 (1.07)	14.36 (3.32)	4.45 (0.88)	63.70 (10.15)	
	0.3 mg	4 名 (4/0)	25.5 歳 (21-30)	1	33.7 (6.18)	2.5 (1.3)	9.15 (1.84)	18.24 (2.01)	2.97 (1.99)	30.64 (17.00)	
		4 名 (0/4)	25.5 歳 (23-30)	1	42.92 (0.79)	3.7 (1.0)	6.99 (0.13)	19.02 (1.83)	3.86 (0.78)	55.00 (10.43)	
	0.6 mg	4 名 (4/0)	25.3 歳 (22-30)	1	74.40 (4.67)	2.2 (0.3)	8.09 (0.53)	17.03 (2.15)	4.27 (0.53)	52.65 (4.31)	
		4 名 (0/4)	22.3 歳 (21-23)	1	103.69 (7.18)	3.4 (0.9)	5.81 (0.42)	13.89 (0.63)	3.43 (0.81)	58.54 (9.45)	
	1.0 mg	4 名 (4/0)	24.8 歳 (21-28)	1	108.56 (12.07)	4.0 (1.6)	9.30 (1.11)	22.07 (4.35)	3.80 (1.87)	39.58 (15.29)	
		4 名 (0/4)	26.5 歳 (21-33)	1	115.78 (4.22)	3.2 (1.2)	8.65 (0.32)	19.4 (1.47)	4.77 (0.86)	55.01 (8.45)	
	1.5 mg	4 名 (4/0)	26.3 歳 (21-32)	1	186.94 (14.51)	2.5 (0.1)	8.06 (0.59)	17.50 (1.55)	4.36 (0.35)	54.16 (3.41)	
		4 名 (0/4)	23.5 歳 (21-29)	1	220.45 (13.63)	4.1 (0.3)	6.82 (0.41)	17.69 (1.30)	3.50 (0.28)	51.55 (6.68)	

用法は単回静脈内投与

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 対象患者 6
2.7.3.1.2 選択基準・除外基準 6
2.7.3.1.3 主評価項目 6
2.7.3.1.4 副次的評価項目 6
2.7.3.1.5 試験デザイン 7
2.7.3.1.6 試験期間 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］ 8
2.7.3.2.2 第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］ 9
2.7.3.2.3 第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］ 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1 試験対象集団 11
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 12
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 17
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 19
2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠 19
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 21
2.7.3.6 付録 21
参考文献 22

略語・略号

略語	略語の説明
ONO-5920	ミノドロン酸水和物
ONO-5920/YM529	
YM529	

略語	略語の説明
ALP, Al-P	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
AUC	area under the plasma concentration−time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：無限時間まで外挿した AUC
BCE	bone collagen equivalent（NTX の測定単位）
BMD	bone mineral density：骨密度
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
Cre	creatinine：クレアチニン
DPD	deoxypyridinoline：デオキシピリジノリン
DXA	dual-energy X-ray absorption：二重エネルギーX 線吸収（測定法）
FAS	full analysis set
L_{2-4}	lumbar spine 2–4：第 2 から第 4 腰椎
NTX	Cross-linked N-telopeptide of type I collagen：I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	Osteocalcin：オステオカルシン
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPS	per protocol set
SAF	Safty Analysis Set：安全性解析対象集団
YAM	young adult mean：若年成人平均値

用語

用語	用語の説明
連日経口剤 1 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 1 mg を含む。1 日 1 回 1 錠を毎日，起床してから最初の食事までに服用した。
間歇経口剤 30 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 30 mg を含む。1 回 1 錠を月 1 回（4 週に 1 回），起床してから最初の食事までに服用した。
間歇経口剤 50 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 50 mg を含む。1 回 1 錠を月 1 回（4 週に 1 回），起床してから最初の食事までに服用した。

2.7.3　臨床的有効性

ミノドロン酸水和物は，側鎖にイミダゾピリジン基を有するビスホスホネートであり，骨粗鬆症治療薬として開発された。

本邦においてミノドロン酸水和物を1日1回連日投与する経口剤が2009年1月に骨粗鬆症を効能・効果として製造販売承認を取得した。2009年4月よりリカルボン錠1 mg（小野薬品工業株式会社）及びボノテオ錠1 mg（アステラス製薬株式会社）の販売名で臨床使用されている。

リカルボン錠50 mg及びボノテオ錠50 mgは，投与頻度を月1回とすることにより，連日投与において患者が毎日直面する服用方法の煩雑さ，日常生活における束縛感を軽減し，服薬率及び治療継続率の向上を期待して開発したミノドロン酸水和物の間歇投与製剤である。

2.7.3.1　背景及び概観

[redacted]に先立ち，治験相談[a]を行い，「[redacted]，また[redacted]，[redacted]，[redacted]」，「[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]」との助言を得たことから，ミノドロン酸水和物の月1回経口投与による「骨粗鬆症」を効能・効果とする製造販売承認申請を目的とした試験として，月1回経口投与の有効性，安全性を連日経口剤1 mgを対照に検証し，月1回投与製剤の推奨用量を検討する第II/III相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］を実施した。

したがって，ミノドロン酸水和物の骨粗鬆症患者を対象とした月1回投与製剤の有効性及び安全性を裏付ける資料は，第II/III相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の1試験である。

既承認であるミノドロン酸水和物連日経口剤1 mg錠の製造販売承認申請資料として添付したプラセボに対する優越性の検証，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相骨折試験［ONO-5920-02］及び連日経口投与の推奨用量での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］を添付した。

これら3試験の結果を臨床的有効性の根拠とした（表2.7.3-1）。

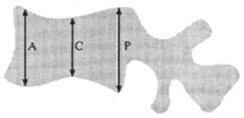
a 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，議事録：薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，添付資料1.13.2

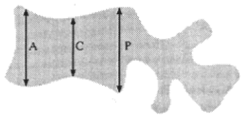
表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験の種類 試験番号	試験の標題	被験薬	1 回 投与量	対照薬	被験 者数	被験者	投与期間	試験の状況 添付箇所
第 II/III 相 ONO-5920-05 /529-CL-028	第 II/III 相試験	30 mg 錠 50 mg 錠	30 mg 50 mg	1 mg 錠	692	退行期骨粗 鬆症患者	52 週	完了 総括報告書 5.3.5.1-1
第 III 相 ONO-5920-02	連日経口剤第 III 相骨折試験	1 mg 錠	1 mg	プラセボ錠	704	退行期骨粗 鬆症患者	104 週	完了 総括報告書 5.3.5.1-2
第 III 相 ONO-5920-04	連日経口剤第 III 相骨折継続試験	1 mg 錠	1 mg	―	444	退行期骨粗 鬆症患者	52 週 ONO-5920-02 と合わせ 156 週	完了 総括報告書 5.3.5.2-1

臨床的有効性の根拠となる 3 つの試験のデザイン，対照の種類，用法・用量，主たるエンドポイント及び被験者の選択基準を表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の試験方法要約

	第 II/III 相試験 ONO-5920-05/529-CL-028	第 III 相骨折試験 ONO-5920-02	第 III 相骨折継続試験 ONO-5920-04
試験報告書格納位置	5.3.5.1-1	5.3.5.1-2	5.3.5.2-1
治験の位置づけ	第 II/III 相試験	第 III 相試験	第 III 相試験
デザイン，対照の種類	二重盲検，2 用量，連日経口剤 1 mg×1 回/日	二重盲検，1 用量，プラセボ	非盲検，1 用量，非対照
用法・用量	間歇経口剤 30 mg：30 mg×1 回/月 間歇経口剤 50 mg：50 mg×1 回/月 連日経口剤 1 mg：1 mg×1 回/日（連日）	連日経口剤 1 mg 群：1 mg×1 回/日（連日） プラセボ群：—	連日経口剤 1 mg×1 回/日（連日）
試験の目的	間歇経口剤（月 1 回（4 週に 1 回））の有効性及び安全性を，連日経口剤を対照として検討する。	有効性，安全性及び推奨用量の検証，プラセボに対する優越性の検証	推奨用量の有効性及び安全性の検討
被験者数	692	704	444
投与期間	52 週間（1 年）	104 週間（2 年）	52 週間（1 年） ONO-5920-02 と合わせ 156 週（3 年）
主たるエンドポイント	DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率	脆弱性の椎体骨折発頻度	同左
選択基準	性別によらず，観察期開始時（仮登録日の 6 週前～仮登録日）に測定された $L_{2\text{-}4}$BMD が若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者，又は $L_{2\text{-}4}$BMD が YAM の 80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者。なお，男性においては，大腿骨（Total）の骨密度が YAM の 70%未満の場合も組み入れ可能とした。 $L_{2\text{-}4}$BMD，大腿骨骨密度の基準値及び脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症の診断基準に従い，脊椎圧迫骨折の判定は厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班分類に従った。 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改定版）からの抜粋 低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患また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。 I. 脆弱性骨折あり [1)] II. 脆弱性骨折なし：骨密度が YAM[2)] の 70%未満 1) 脆弱性骨折：低骨量（骨密度が 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，骨折部位は脊椎，大腿骨頚部，橈骨遠位端，その他 2) YAM：若年成人平均値（20～44 歳） DXA 法による $L_{2\text{-}4}$BMD 基準値（g/cm²）（測定機種：QDR） YAM の 80%値：0.809 YAM の 70%値：0.708 DXA 法による大腿骨骨密度基準値（g/cm²）（測定機種：QDR） YAM の 70%値：0.672 脊椎圧迫骨折判定（厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班分類）からの抜粋 脊椎の圧迫骨折は胸腰椎の側面 X 線像を用いて判定する。判定に際しては下図に示す測定を行い以下の何れかの場合に圧迫骨折とする。 i) C/A < 0.8，ii) C/P < 0.8，iii) A/P < 0.75，iv) 椎体の高さが全体的に減少	1. 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頚部骨密度とした．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． 2. 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①～④のいずれかの基準を満たす場合に骨折と判定した．  ①C/A＜0.8，②C/P＜0.8，③A/P＜0.75 ④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	「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患者のうち，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．

	第 II/III 相試験 ONO-5920-05/529-CL-028	第 III 相骨折試験 ONO-5920-02	第 III 相骨折継続試験 ONO-5920-04
	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 よりおのおのが 20%以上減じている場合  		

2.7.3.1.1 対象患者

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）に基づいて診断された退行期骨粗鬆症患者を対象として実施した。

2.7.3.1.2 選択基準・除外基準

選択基準

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，性別によらず，観察期開始時に測定された $L_{2\text{-}4}$BMD が若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者，又は $L_{2\text{-}4}$BMD が YAM の 80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者とした。男性は，大腿骨（Total）の骨密度が YAM の 70%未満の場合も組み入れた。

除外基準

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，二次的に骨量減少をもたらす疾患である続発性骨粗鬆症患者，又は他の低骨量を呈する疾患を有する患者を除外した。他に通常の倫理的な配慮からの被験者の除外，過去のビスホスホネート治療歴などを除外基準とした。

2.7.3.1.3 主評価項目

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，主要評価項目は，DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率とした。

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，第 II 相試験及び第 III 相試験での評価指標として骨量測定及び骨量改善効果が推奨されており，本治験においても骨密度変化率を主要評価項目として設定した。評価部位に関しては，国内における骨粗鬆症用薬の評価を行う際に広く用いられている第 2 腰椎から第 4 腰椎とし，それらの平均骨密度変化率を主要評価項目として設定した。

2.7.3.1.4 副次的評価項目

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，次の 3 項目を副次的評価項目とした。

- 骨代謝マーカー変化率の経時的推移

- DXA 法による大腿骨（total）骨密度変化率の経時的推移
- 骨折発生頻度

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，第 II 相試験及び第 III 相試験での骨所見に対する評価として，骨量測定及び骨量改善効果の他に骨代謝マーカーの測定及び骨折評価が推奨されており，本治験においても上記項目を副次評価項目として設定した。

2.7.3.1.5 試験デザイン

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］は，多施設共同二重盲検並行群間比較試験として実施した。

退行期骨粗鬆症患者に対する骨折防止効果を含む有効性と安全性が認められた本薬 1 mg 連日経口剤を対照として設定した。

投与方法 : 間歇経口剤 30 mg 錠，間歇経口剤 50 mg 錠，連日経口剤 1 mg 錠及びそれらのプラセボを，トリプルダミー法にて投与した。また，被験者は観察期開始時点より治療期終了時点まで，Ca 及びビタミン D の食事等からの摂取量の個体差が有効性評価に及ぼす影響を考慮し基礎治療薬（新カルシチュウ D_3 を 2 錠/日）を併用した。

2.7.3.1.5.1 投与方法の設定根拠

前臨床試験の結果より，卵巣摘出ラットにおけるミノドロン酸水和物の骨密度低下抑制効果は試験期間中の総投与量に依存するが投与間隔には依存しないことが明らかとなっている（2.6.2.2 効力を裏付ける試験）。

また，経口投与するビスホスホネート製剤は，その服薬方法に制限が多いことから服薬継続率の低下が問題となっており，低頻度での投与方法が盛んに検討されている[1, 2]。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］においても，服薬率及び治療継続率の向上を期待し，月 1 回を投与間隔として設定した。

2.7.3.1.5.2 投与量の設定根拠

閉経後女性を対象として月 1 回の間歇経口投与にて実施した第 I 相試験［529-CL-026］において，56 mg までを経口投与した際の忍容性及び安全性を確認している。

また，同第 I 相試験に［529-CL-026］おける薬力学の検討結果より，月 1 回の間歇経口投与にて持続的な骨吸収抑制効果が期待できる用量として，30 mg 及び 50 mg を設定した。

2.7.3.1.6 試験期間

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，主要評価項目である DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率を評価するために必要な投与期間として，本治験と同様の主要評価項目を設定して実施したアレンドロネートの週 1 回間歇経口剤の第 III 相試験[3]の投与期間を考慮し，治療期用治験薬の投与期間として 52 週を設定した。

また，仮登録された患者が除外基準に抵触していないことを確認するために適格性判定委員が骨所見適格性判定を実施する期間，及びビスホスホネート以外の骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者が治験参加を希望した際等を考慮し，観察期として 4 – 8 週を設定した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］

..... 5.3.5.1-1

日本骨代謝学会が定めた「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」に従い，性別によらず，観察期開始時の $L_{2\text{-}4}$BMD が若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者，又は $L_{2\text{-}4}$BMD が YAM の 80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者（退行期骨粗鬆症患者）を対象として，間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg（ともに 1 カ月に 1 回投与）の有効性及び安全性を連日経口剤 1 mg（連日投与）を対照として多施設共同二重盲検群間比較試験により検討した。有効性の主要評価項目を最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率とし，対照群に対する非劣性を PPS を解析対象集団として検証した。

割り付け被験者数は，692 名（連日経口剤 1 mg 群 234 名，間歇経口剤 30 mg 群 229 名，間歇経口剤 50 mg 群 229 名）であった。治療期用治験薬は，トリプルダミー法で 52 週間投与した。

DXA 法による腰椎平均骨密度のベースラインから最終評価時の変化率について，非劣性マージンを 1.9%とし，有意水準は片側 0.025 として連日経口剤 1 mg 群に対する間歇経口剤 30 mg 及び 50 mg 群の非劣性を Dunnett 型の t 検定を用いて検証した。Dunnet 型で調整を行った間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg と連日経口剤 1 mg 群の差の 95%信頼区間は，間歇経口剤 30 mg 群－連日経口剤 1mg 群［−1.6075, 0.0562］，間歇経口剤 50 mg 群－連日経口剤 1 mg 群［−1.1093, 0.5706］であり，差の 95%信頼下限が−1.9%（非劣性マージン 1.9%）を上回り間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群の連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.005，P<0.001）。

DXA 法による腰椎平均骨密度及び大腿骨骨密度は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において経時的に増加した。間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg のうち，連日経口剤 1 mg の腰椎平均骨密度及び大腿骨骨密度の推移とより近似しているのは，間歇経口剤 50 mg と考えられた。

骨代謝マーカー（血清中骨型 ALP，血清中 OC，尿中 NTX 及び尿中 DPD）は経時的に低下し，連日経口剤 1 mg，間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg ともにほぼ同様に推移した。間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg のうち，連日経口剤 1 mg の推移と総合的に近似しているのは，間歇経口剤 50 mg と考えられた。

骨折発生被験者数（発生頻度%）は，連日経口剤 1 mg 群 10 名（4.9%），間歇経口剤 30 mg 群 8 名（3.8%），間歇経口剤 50 mg 群 5 名（2.5%）であった。

2.7.3.2.2 第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］

..... 5.3.5.1-2

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）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，連日経口剤 1 mg を 1 日 1 回，104 週間経口投与し，プラセボを対照薬として有効性の優越性の検証，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。

組入れ被験者数は 704 名（連日経口剤 1 mg 群 359 名，プラセボ群 345 名），FAS 採用被験者数は 674 名（連日経口剤 1 mg 群 343 名，プラセボ群 331 名）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，連日経口剤 1 mg 群 10.4%，プラセボ群 24.0%であり，連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 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）。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，連日経口剤 1 mg 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連日経口剤 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）。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患者，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（平均値 ± 標準偏差），連日経口剤 1 mg 群 108.27 ± 5.34%，プラセボ群 100.08 ± 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，連日経口剤 1 mg 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），連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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，更に連日経口剤 1 mg 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。

2.7.3.2.3 第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］

.....5.3.5.2-1

連日経口剤第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］において選択基準及び除外基準に従い組み入れられた患者のうち，2 年間の投与を完了した患者を対象として，更に連日経口剤 1 mg を 1 日 1 回，52 週間経口投与し，非盲検下で連日経口剤 1 mg 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。

組入れ被験者数は 444 名（連日経口剤 1 mg 群 226 名，プラセボ→連日経口剤 1 mg 群 218 名），PPS 採用被験者数は 380 名（連日経口剤 1 mg 群 194 名，プラセボ→連日経口剤 1 mg 群 186 名）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，連日経口剤 1 mg 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。連日経口剤 1 mg 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 年目においても連日経口剤 1 mg 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→連日経口剤 1 mg 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。連日経口剤 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連日経口剤第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］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患者，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（平均値±標準偏差），連日経口剤 1 mg 群 110.27±5.97%，プラセボ→連日経口剤 1 mg 群 105.44±5.48%であった。

骨代謝マーカーは連日経口剤第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］の投与開始から投与後 156 週あるいは中止時に評価した。連日経口剤 1 mg 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 は連日経口剤第 III 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，連日経口剤 1 mg 群は投与後 24 週までに大きく低下し，その後投与後 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→連日経口剤 1 mg 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連日経口剤第 III 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 については連日経口剤 1 mg 群, プラセボ→連日経口剤 1 mg 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，連日経口剤 1 mg 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

骨粗鬆症患者に対しミノドロン酸水和物を 1 カ月に 1 回の間歇投与した時の有効性を検討した臨床試験は，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］である。本項においては，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］を中心に述べる。

2.7.3.3.1　試験対象集団

骨粗鬆症患者に対しミノドロン酸水和物を 1 カ月に 1 回の間歇投与した時の有効性を検討した第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における人口統計学的特性を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3　　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，被験者背景，SAF

項目		連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
被験者数（SAF）		233	229	228	690
性別	男性	2 (0.9%)	7 (3.1%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
	女性	231 (99.1%)	222 (96.9%)	223 (97.8%)	676 (98.0%)
年齢（平均値±標準偏差）		67.8±6.88	68.6±7.19	67.3±6.54	-
閉経後年数	10 年未満	38 (18.2%)	29 (14.6%)	32 (15.8%)	99 (16.2%)
	10 年以上 20 年未満	87 (41.6%)	84 (42.4%)	98 (48.3%)	269 (44.1%)
	20 年以上	84 (40.2%)	85 (42.9%)	73 (36.0%)	242 (39.7%)
	欠測	24	31	25	80
平均投与日数（平均値±標準偏差）		335.1±81.55	343.0±73.31	336.3±84.37	-
腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）（平均値±標準偏差）		64.05±6.348	64.56±5.958	64.13±6.428	-
既存椎体骨折（仮登録時）あり		60 (25.8%)	61 (26.6%)	71 (31.1%)	192 (27.8%)

Source: 5.3.5.1-1 表 12.1.15，表 12.2.3

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，日本骨代謝学会が定めた「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）」に従い，性別によらず，観察期開始時（仮登録日の 6 週前～仮登録日）に測定された $L_{2\text{-}4}$BMD が若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者，又は $L_{2\text{-}4}$BMD が YAM の 80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者（退行期骨粗鬆症患者）を対象とした。男性も組み入れ可能とした。

性別

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］においてごく少数（全体で 2.0%）の男性被験者が組み入れられた。連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群，間歇経口剤 50 mg 群のいずれにおいても女性の被験者の比率は，95%を越えており，投与群間に大きな偏りはなかった。

年齢

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，年齢の平均値 ± 標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群 67.8 ± 6.88，間歇経口剤 30 mg 群 68.6 ± 7.19 及び間歇経口剤 50 mg 群 67.3 ± 6.54 であり，群間に大きな偏りはなかった。

平均投与日数

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における平均投与日数±標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群 335.1 ± 81.55，間歇経口剤 30 mg 群 343.0 ± 73.31 及び間歇経口剤 50 mg 群 336.3 ± 84.37 であり，各群間に大きな偏りはなかった。

腰椎 BMD

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）の平均値±標準偏差は，約 64%であり，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群，間歇経口剤 50 mg 群間に大きな偏りはなかった。

既存椎体骨折

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における既存椎体骨折ありの比率は，各投与群間に大きな偏りはなかった。

これらのことから，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群，間歇経口剤 50 mg 群の被験者背景におおむね投与群間に大きな偏りはなく，有効性の検討に影響は与えないと考えられた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

骨粗鬆症患者に対しミノドロン酸水和物を 1 カ月に 1 回の間歇投与した時の有効性を検討した臨床試験は，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］である。本項においては，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］を中心に述べる。

2.7.3.3.2.1 腰椎平均骨密度

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における DXA 法による腰椎平均骨密度の変化率：最終評価時点の要約統計量（PPS）を表 2.7.3-4 に示し，経時的推移を図 2.7.3-1 に示した。ベースラインに対する最終評価時の変化率(%)の平均値 ± 標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群 6.730 ± 3.9890，間歇経口剤 30 mg 群 5.955 ± 3.7906，間歇経口剤 50 mg 群 6.461 ± 3.6467 であった。Dunnett 型で調整を行った間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg と連日経口剤 1 mg 群の差の 95%信頼区間は，間歇経口剤 30 mg 群－連日経口剤 1 mg 群［−1.6075, 0.0562］，間歇経口剤 50mg 群－連日経口剤 1 mg

群［−1.1093，0.5706］であった。差の 95%信頼下限が−1.9%（非劣性マージン 1.9%）を上回った間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.005，P<0.001）。

表 2.7.3-4　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］, DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］: 最終評価時点の要約統計量（PPS）

投与群	例数	平均値 (%)	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点	95%信頼区間	差	差の 95%信頼区間
連日経口剤 1 mg 群	204	6.730	3.9890	-4.43	22.22	6.474	3.824	9.259	6.1798～7.2811	-	-
間歇経口剤 30 mg 群	209	5.955	3.7906	-4.94	17.43	5.949	3.147	8.182	5.4379～6.4717	-0.776	-1.5282～-0.0231
間歇経口剤 50 mg 群	201	6.461	3.6467	-3.37	17.69	6.250	4.348	8.531	5.9538～6.9683	-0.269	-1.0163～0.4775

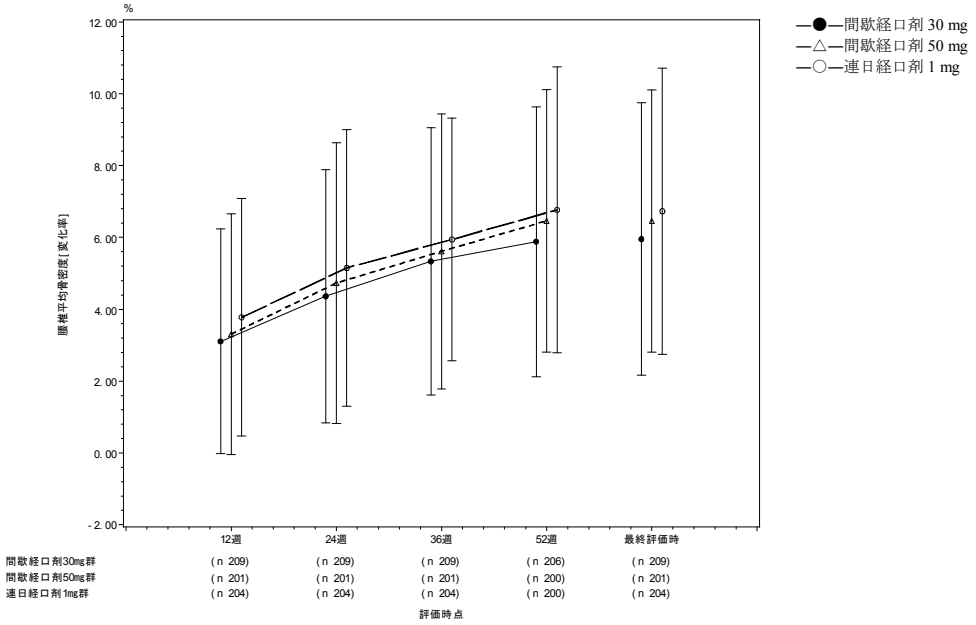
比較を行った投与群	差の平均値	調整済み信頼区間†	
間歇経口剤 30 mg 群 − 連日経口剤 1 mg 群	-0.776	-1.6075	0.0562
間歇経口剤 50 mg 群 − 連日経口剤 1 mg 群	-0.269	-1.1093	0.5706

投与群	例数	検定[1]
連日経口剤 1 mg 群	204	- [1]
間歇経口剤 30 mg 群	209	P=0.005 [1]
間歇経口剤 50 mg 群	201	P<0.001 [1]

† Dunnett 型で多重性を考慮した 95%信頼区間
[1] Dunnett の方法，非劣性検定（非劣性マージン：1.9%），有意水準：片側 0.025
Source: 5.3.5.1-1 表 12.3.1.1

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の最終評価時及び連日経口剤の第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］の 48 週後における連日経口剤 1 mg の腰椎平均骨密度の変化率 (%) の平均値± 標準偏差は，それぞれ 6.730 ± 3.9890 及び 6.17 ± 4.87 でありほぼ同様の変化率であった。腰椎平均骨密度変化率は，投与開始以降投与 24 週後までに増加し，その後も最終評価時（第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］においては 104 週後）まで緩やかに持続的に増加する推移は類似していると考えられた。

図 2.7.3-1　　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，腰椎平均骨密度変化率の経時的推移（PPS）



Source: 5.3.5.1-1 図 12.3.2.2

2.7.3.3.2.2　骨代謝マーカー

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における骨吸収マーカーである尿中 NTX の評価時期ごとの変化率（%）（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.3-2 に示した。尿中 NTX の最終評価時のベースラインからの変化率(%)の平均値±標準偏差は, 連日経口剤 1 mg 群−65.093 ± 33.2819, 間歇経口剤 30 mg 群−62.848 ± 18.9303，間歇経口剤 50 mg 群−64.804 ± 19.5937 であった。

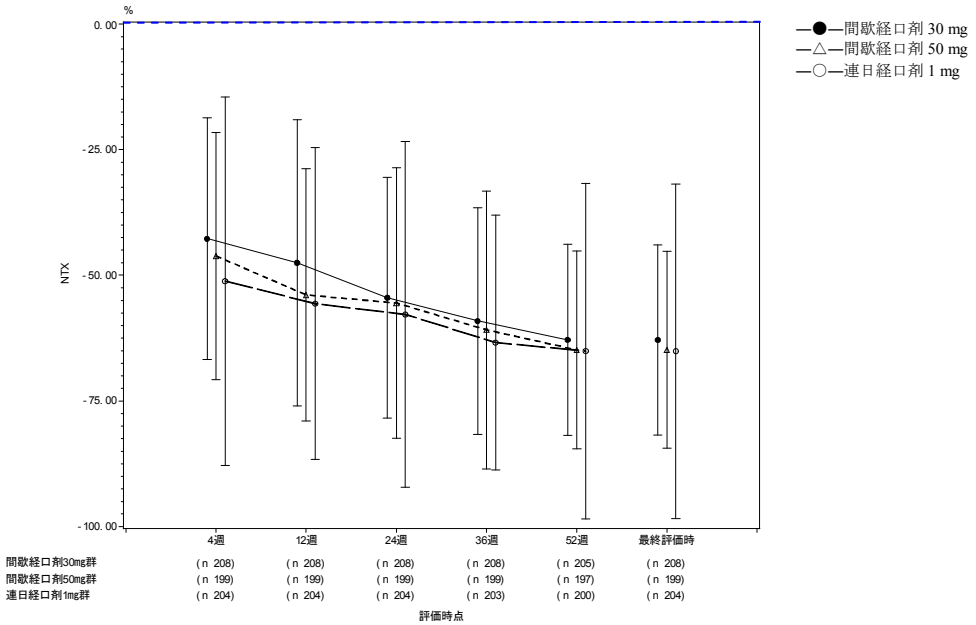
間歇経口剤（30 mg 群及び 50 mg 群）の尿中 NTX の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，全ての評価時点（4 週，12 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時）において小さかった。

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における骨形成マーカーである血清中骨型 ALP の評価時期ごとの変化率（%）（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.3-3 に示した。血清中骨型 ALP の最終評価時のベースラインからの変化率（%）の平均値±標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群−53.931 ± 17.8042，間歇経口剤 30 mg 群−52.539 ± 13.1438，間歇経口剤 50 mg 群−55.142 ± 12.9625 であった。血清中骨型 ALP は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群の全ての群において低下した。

間歇経口剤(30 mg 群及び 50 mg 群)の血清中骨型 ALP の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，4 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時の評価時点において小さかった。

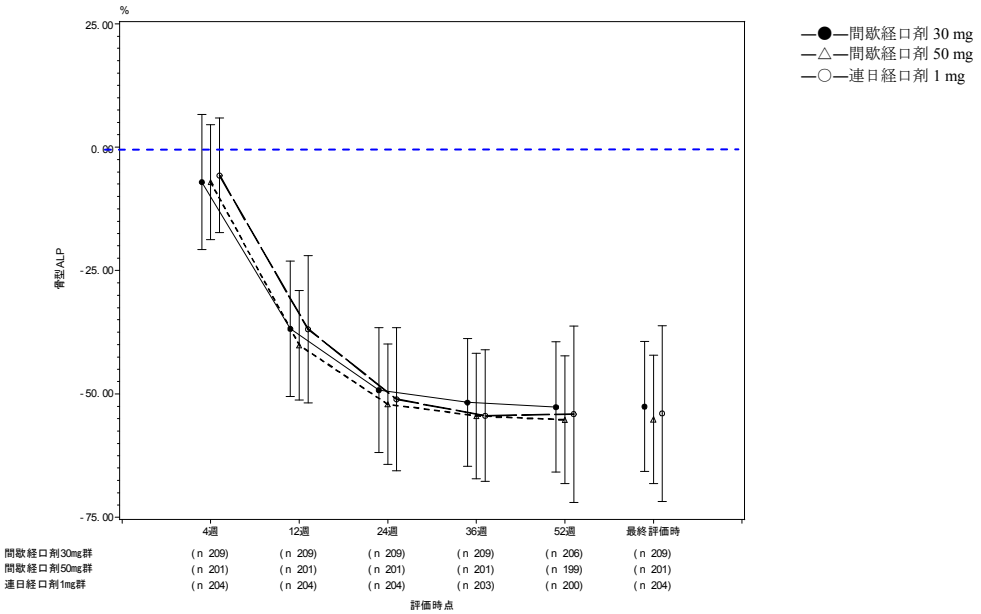
骨吸収マーカー（尿中 NTX）及び骨形成マーカー（血清中骨型 ALP）の間歇経口剤（30 mg 群及び 50 mg 群)における推移と連日経口剤 1 mg の推移とを総合的に勘案すると, 間歇経口剤 50 mg 群の方が連日経口剤 1 mg の推移に近似していると考えられた。

図 2.7.3-2　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028]，骨吸収マーカー（尿中 NTX）の変化率の経時的推移（PPS）



Source: 5.3.5.1-1 図 12.3.4.2.2

図 2.7.3-3　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，骨形成マーカー（血清中骨型 ALP）の変化率の経時的推移（PPS）



Source: 5.3.5.1-1 図 12.3.4.2.1

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における最終評価時（投与期間 52 週）の骨代謝マーカーの変化率は，投与群間に大きな差異はなかった。

2.7.3.3.2.3　骨折発生頻度

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］（投与期間 52 週）における最終評価時までに発生した椎体骨折発生被験者数（発生頻度%）及び椎体骨折発生数を表 2.7.3-5 に示した。椎体骨折発生被験者数（発生頻度%）は，連日経口剤 1 mg 群 6 名（2.9%），間歇経口剤 30 mg 群 4 名（1.9%），間歇経口剤 50 mg 群 2 名（1.0%）であった。

表 2.7.3-5 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，骨折発生頻度：度数集計（PPS）

投与群		連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
被験者数		204	209	201	614
椎体骨折発生有無	なし	198 (97.1%)	205 (98.1%)	199 (99.0%)	602 (98.0%)
	あり	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	12 (2.0%)
椎体骨折発生数	0 個	198 (97.1%)	205 (98.1%)	199 (99.0%)	602 (98.0%)
	1 個	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	12 (2.0%)
	2 個以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.1-1 表 12.3.4.5

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における年齢，腰椎 BMD，尿中 NTX/Cre，既存骨折の有無及び既存骨折の個数の因子による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）のベースラインからの変化率の要約統計量を表 2.7.3-6 に示した。

年齢は，各カテゴリーにおける変化率にいずれの投与群においても一定の傾向はなかった。

腰椎 BMD は，治験薬の投与開始時点での腰椎 BMD が低い被験者群ほど腰椎 BMD の変化率が大きい傾向があった。同様に骨吸収の指標である尿中 NTX/Cre においても尿中 NTX が高い被験者の方が腰椎 BMD の変化率が大きい傾向があった。既存骨折の有無では，各カテゴリーにおける変化率にいずれの投与群においても一定の傾向はなかった。既存骨折数では，既存骨折 0 個及び 1 個の各カテゴリーでは, 腰椎 BMD の変化率にいずれの投与群においても一定の傾向はなかった。既存骨折個数 2 個及び既存骨折個数 3 個以上のカテゴリーでは，被験者数が少なく知見は得られなかった。

各投与群間に一定の傾向はみられず，これらの因子に大きく影響されることはないと考えられた。

表 2.7.3-6　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：最終評価時の要約統計量，サブグループによる検討（PPS）

サブグループ因子	カテゴリー	投与群	例数	平均値	標準偏差	差	差の 95%信頼区間
年齢	65 歳未満	連日経口剤 1 mg 群	71	6.813	3.3906	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	66	6.005	3.6928	-0.808	-2.0050～0 3887
		間歇経口剤 50 mg 群	69	6.777	3.1354	-0.036	-1.1286～1.0557
	65 歳以上 75 歳未満	連日経口剤 1 mg 群	100	6.769	4.3094	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	102	6.045	3.9252	-0.724	-1.8669～0.4196
		間歇経口剤 50 mg 群	105	6 262	3.7433	-0.507	-1.6172～0.6030
	75 歳以上	連日経口剤 1 mg 群	33	6.435	4.2699	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	41	5.648	3.6786	-0.787	-2.6295～1.0557
		間歇経口剤 50 mg 群	27	6.428	4.4842	-0.007	-2.2756～2 2615
腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）	55 未満	連日経口剤 1 mg 群	18	7.427	4.3592	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	14	8.665	4.3266	1.238	-1.9240～4.4004
		間歇経口剤 50 mg 群	18	7.696	5.0644	0.269	-2.9316～3.4699
	55 以上 60 未満	連日経口剤 1 mg 群	30	8.029	4.4841	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	25	6.425	4.2490	-1.604	-3.9829～0.7743
		間歇経口剤 50 mg 群	30	7 277	4.2747	-0.752	-3.0158～1 5123
	60 以上 65 未満	連日経口剤 1 mg 群	56	7.701	4.3813	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	68	6 166	3.9712	-1.534	-3.0206～-0.0478
		間歇経口剤 50 mg 群	60	6 339	3.3048	-1.362	-2.7831～0.0598
	65 以上 70 未満	連日経口剤 1 mg 群	68	5.836	3.0856	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	80	5 391	3.4649	-0.445	-1.5193～0.6298
		間歇経口剤 50 mg 群	66	6 145	3.4302	0.309	-0.8054～1.4230
	70 以上	連日経口剤 1 mg 群	32	5 324	3.5951	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	22	5.091	2.7057	-0.233	-2.0478～1 5815
		間歇経口剤 50 mg 群	27	5.775	2.8885	0.451	-1.2715～2 1734
尿中 NTX/Cre（0 週時）(nmol BCE/mmol creatinine)	20 未満	連日経口剤 1 mg 群	8	5.405	2.6167	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	10	4 157	2.3382	-1.248	-3.7259～1 2293
		間歇経口剤 50 mg 群	9	3 976	3.2951	-1.429	-4.5333～1.6761
	20 以上 40 未満	連日経口剤 1 mg 群	75	5 585	3.4563	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	75	4.884	4.0763	-0.701	-1.9200～0 5190
		間歇経口剤 50 mg 群	74	5 368	3.7406	-0.217	-1.3825～0 9491
	40 以上 60 未満	連日経口剤 1 mg 群	87	7 216	3.9125	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	78	6.010	3.2483	-1.206	-2.3188～-0.0932
		間歇経口剤 50 mg 群	72	7 375	3.3297	0.159	-0.9925～1 3113
	60 以上 80 未満	連日経口剤 1 mg 群	22	8 355	5.0869	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	34	7 942	3.5291	-0.413	-2.7194～1.8931
		間歇経口剤 50 mg 群	31	6 973	3.3711	-1.382	-3.7126～0 9484
	80 以上	連日経口剤 1 mg 群	12	8 278	4.4573	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	12	8 157	3.9936	-0.121	-3.7037～3.4621
		間歇経口剤 50 mg 群	15	7.899	3.5861	-0.379	-3.5641～2.8059
既存骨折の有無	なし	連日経口剤 1 mg 群	152	6.862	3.7762	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	152	6 155	3.8521	-0.707	-1.5679～0 1541
		間歇経口剤 50 mg 群	141	6.621	3.5266	-0.241	-1.0831～0.6006
	あり	連日経口剤 1 mg 群	52	6 346	4.5733	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	57	5.421	3.5999	-0.925	-2.4812～0.6306
		間歇経口剤 50 mg 群	60	6.086	3.9197	-0.260	-1.8505～1 3301
既存骨折の個数	0 個	連日経口剤 1 mg 群	152	6.862	3.7762	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	152	6 155	3.8521	-0.707	-1.5679～0 1541
		間歇経口剤 50 mg 群	141	6.621	3.5266	-0.241	-1.0831～0.6006
	1 個	連日経口剤 1 mg 群	35	6 216	4.8274	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	39	4.610	3.1845	-1.606	-3.4832～0 2712
		間歇経口剤 50 mg 群	45	6.013	3.8712	-0.203	-2.1389～1.7326
	2 個	連日経口剤 1 mg 群	9	5 386	3.8006	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	13	7 173	3.9913	1.787	-1.7550～5 3296
		間歇経口剤 50 mg 群	10	6 520	3.9847	1.134	-2.6462～4 9135
	3 個以上	連日経口剤 1 mg 群	8	7 995	4.2787	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	5	7 188	4.1249	-0.807	-6.1066～4.4920
		間歇経口剤 50 mg 群	5	5.875	5.0460	-2.120	-7.8574～3.6176

Source: 5.3.5.1-1 表 12.3.3.1

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・用量の設定根拠

2.7.3.4.1.1　50 mg 1 カ月 1 回の設定根拠

投与間隔

申請者は 1 カ月に 1 回の投与頻度は服薬率及び治療継続率の向上に貢献すると考えた。

骨粗鬆症患者の骨折を予防する治療法としてビスホスホネート製剤を投与する治療法は確立している。しかし，骨粗鬆症は自覚症状がない場合が多くビスホスホネート製剤の治療効果の実感が得られず，服薬を中止してしまう患者が多い。また，胃腸障害を軽減するため，朝食前の空腹時に十分量の水とともに服薬し，一定時間臥位を禁じるなど服用方法に制限があり，服薬の度に煩雑さを感じさせていることも連日投与するビスホスホネート製剤の服薬率の低下及び治療の継続を妨げている要因である[4]。

これに対し，服薬頻度を下げることで患者が不都合を感じる頻度を低下させ，服薬率及び治療継続率の向上をはかることが検討されており[1,2]，本邦においては，週に 1 回投与するビスホスホネート製剤が上市されている。

投与頻度に関し，海外ではより低頻度の月に 1 回経口投与を嗜好する患者が多いことも報告されており[5,6]，申請者は，連日経口投与のリカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg を 1 カ月に 1 回の投与頻度で投与できる製剤を開発することにした。これにより，服薬率及び治療継続率が向上し，ミノドロン酸水和物の治療効果である骨折防止効果がより確実なものとなると考えている。

投与量

申請者は，1 カ月に 1 回投与の間歇投与製剤の推奨用量は 50 mg であると考えた。

連日経口剤 1 mg は，連日経口剤第 III 相試験［ONO-5920-02］において，2 年間椎体骨折を抑制することが検証されており，リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg の承認用量である。間歇経口剤の推奨用量の検討にあたり，連日経口剤の 1 mg に総合的に近似した用量を検索した。

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，間歇経口剤（30 mg 及び 50 mg）の腰椎平均骨密度の変化率に関する連日経口剤 1 mg に対する非劣性が検証されたことにより，1 カ月 1 回投与による間歇経口剤（30 mg 及び 50 mg）の有効性が示されたが，間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg 間では，腰椎平均骨密度の変化率に明確な相違は認められなかった。

腰椎平均骨密度変化率の連日経口剤 1 mg と間歇経口剤（30 mg または 50 mg）との各評価時点での平均値の差をみると，間歇経口剤 50 mg の方が，間歇経口剤 30 mg に比べ，12 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時の全ての評価時点で連日経口剤 1 mg により近似していた（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］, DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］: 評価時点ごとの要約統計量（PPS）

評価時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	平均値の差	差の 95%信頼区間
12 週	連日経口剤 1 mg 群	204	3.777	3.3070	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	3.106	3.1285	-0.671	-1.2933～-0.0482
	間歇経口剤 50 mg 群	201	3.308	3.3502	-0.469	-1.1192～0.1814
24 週	連日経口剤 1 mg 群	204	5.152	3.8511	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	4.365	3.5239	-0.787	-1.5009～-0.0735
	間歇経口剤 50 mg 群	201	4.731	3.9057	-0.421	-1.1785～0.3369
36 週	連日経口剤 1 mg 群	204	5.945	3.3789	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	5.334	3.7185	-0.611	-1.2988～0.0767
	間歇経口剤 50 mg 群	201	5.612	3.8303	-0.332	-1.0377～0.3729
52 週	連日経口剤 1 mg 群	200	6.767	3.9733	-	-
	間歇経口剤 30 ㎎群	206	5.884	3.7565	-0.883	-1.6375～-0.1290
	間歇経口剤 50 ㎎群	200	6.462	3.6558	-0.305	-1.0558～0.4453
最終評価時	連日経口剤 1 mg 群	204	6.730	3.9890	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	5.955	3.7906	-0.776	-1.5282～-0.0231
	間歇経口剤 50 mg 群	201	6.461	3.6467	-0.269	-1.0163～0.4775

Source: 5.3.5.1-1 表 12.3.2.4

骨代謝マーカー（尿中 NTX，尿中 DPD，血清中骨型 ALP 及び血清中 OC）の間歇経口剤（30 mg 群及び 50 mg 群）における推移を，連日経口剤 1 mg と総合的に勘案すると，間歇経口剤 50 mg 群は，連日経口剤 1 mg の推移により近似していると考えられた（2.7.3.3.2.2 骨代謝マーカー）。

有害事象，副作用の発現状況も，間歇経口剤 30 mg，間歇経口剤 50 mg ともにほぼ同様であり，明確な用量作用関係は認められなかった（2.7.6.4 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］）。

間歇経口剤 50 mg の 1 カ月 1 回投与は，連日経口剤 1 mg の腰椎平均骨密度及び骨代謝マーカーの推移により近いと考えられた。間歇経口剤 50 mg の 1 カ月 1 回投与は，連日経口剤 1 mg と同様の椎体骨折防止効果を有すると考えられ，1 カ月 1 回投与の推奨用量とした。

2.7.3.4.1.2　空腹時経口投与の設定根拠

リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg の添付文書の用法・用量には「起床時に十分量（約 180 mL）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。」と記載されている。

臨床薬理試験［529-CL-027］においても，50 mg 単回経口投与における食前投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は，空腹時投与の約 58%及び約 42%に低下したことから，間歇経口投与においても連日経口剤と同様に食事の影響を受けることが確認されたので，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］も連日経口剤と同様の投与方法を選択した。

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，空腹時に投与し，服用後少なくとも 30 分間は水以外の飲食物の摂取を避けることとし，食事の影響を

可能な限り排除することが適切であると考えられた（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.6.4.3.3.3 カルシウムの影響）。

したがって，用法は，リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg と同様に，「起床時に十分量（約 180 mL）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

食事による血漿中濃度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る。

リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg の添付文書では，食事の影響を可能な限り排除し，対象患者が主に高齢であることを考慮し，ぬるま湯での服薬が可能であることを明確にするため，「水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。」とした。

間歇投与においても同様であるため，「水（又はぬるま湯）とともに経口投与する」と記載を踏襲した。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の投与期間は，52 週であった。治験実施計画書に定めた投与期間 52 週を満了した被験者数は連日経口剤 1 mg 群 203 名，間歇経口剤 30 mg 群 209 名及び間歇経口剤 50 mg 群 204 名であった（2.7.6.4 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］）。間歇経口剤 30 mg，50 mg ともに，200 名以上の患者が 1 年間（52 週）の投与を経験した。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，間歇経口剤 50 mg 投与は，対照薬である連日経口剤 1 mg とほぼ同様の腰椎骨密度の持続的な増加及び骨代謝マーカーの経時的な低下を示した。

連日経口剤 1 mg は，連日経口剤第 III 相試験［ONO-5920-02］において，104 週投与し，プラセボに比べ有意に椎体骨折を抑制した。同時に腰椎骨密度も 48 週以降も，104 週まで継続的に増加させた。また，連日経口剤 1 mg は，連日経口剤第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］において，少なくとも投与 3 年間まで骨折防止効果が維持されることが確認された。

これらのことから，間歇経口剤 50 mg 月 1 回投与は，連日経口剤 1 mg と同様の椎体骨折抑制効果が期待できると考えられた。

2.7.3.6　付録

なし

参考文献

1) Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The Efficacy and Tolerability of Risedronate Once a Week for The Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2002, 71: 103-11.

2) Schnizer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic Equivalence of Alendronate 70 mg Once-Weekly and Alendronate 10 mg Daily in the Treatment of Osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.

3) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, et al. Therapeutic Effects of Alendronate 35 mg Once Weekly and 5 mg Once Daily in Japanese Patients with Osteoporosis: A Double-Blind, Randomized Study. J Bone Miner Metab. 2005; 23: 382-388.

4) 松本浩，坂下裕子，柳川忠二．骨粗鬆症治療における薬剤師の役割－ビスフォスフォネート製剤の服用継続に向けて－．医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.

5) Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint Bone Spine 2008; 75: 303-10.

6) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates – How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-4.

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 3
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 4
2.7.4.2 有害事象 6
2.7.4.2.1 有害事象の解析 6
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
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 19
2.7.4.4.1 バイタルサイン，身体所見 19
2.7.4.4.2 心電図 20
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 21
2.7.4.5.1 内因性要因 21
2.7.4.5.2 外因性要因 22
2.7.4.5.3 薬物相互作用 22
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 23
2.7.4.5.5 過量投与 23
2.7.4.5.6 薬物乱用 23
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 23
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 23
2.7.4.6 市販後データ 24
2.7.4.7 付録 26

略語・略号

略語	略語の説明
ONO-5920	ミノドロン酸水和物
ONO-5920/YM529	
YM529	

略語	略語の説明
BMD	bone mineral density：骨密度
BMI	body mass index：体格指数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：医薬品規制用語集
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
YAM	young adult mean：若年成人平均値

用語

用語	用語の説明
連日経口剤 1 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 1 mg を含む。1 日 1 回 1 錠を毎日，起床してから最初の食事までに服用した。
間歇経口剤 30 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 30 mg を含む。1 回 1 錠を月 1 回（4 週に 1 回），起床してから最初の食事までに服用した。
間歇経口剤 50 mg	1 錠中ミノドロン酸水和物 50 mg を含む。1 回 1 錠を月 1 回（4 週に 1 回），起床してから最初の食事までに服用した。

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

閉経後女性を対象とした検討は，第 I 相試験［529-CL-026］，臨床薬理試験［529-CL-027］で行った。ミノドロン酸水和物の注射剤の第 I 相試験［E5291/ASA1］では，間歇経口剤 50 mg の C_{max} を上回る曝露経験があり，QT/QTc に関する検討を行ったので，安全性評価を補足するため，参考として添付した。

骨粗鬆症患者を対象とした間歇投与の経験は，第 II/III 相試験［ONO-5920-5/529-CL-028］のみである。連日経口剤第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］及び連日経口剤第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］は，連日投与であり，間歇投与ではないため，2.7.4 臨床的安全性では，第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］結果を述べる。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　閉経後女性又は健康成人を対象とした試験

第 I 相試験［529-CL-026］及び臨床薬理試験［529-CL-027］における投与量と被験者数を表 2.7.4-1 に示した。経口投与による 1 回あたり最大投与量は，56 mg（30 名）であった。

静脈内ボーラス投与［E5291/ASA1］における 1 回あたり最大投与量は，1.5 mg（8 名）であった（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-1　第 I 相試験［529-CL-026］，臨床薬理試験［529-CL-027］における投与量，被験者数

試験番号	デザイン	投与量							
		プラセボ	1 mg	14 mg	28 mg	30 mg	42 mg	50 mg	56 mg
529-CL-026	単回経口投与	8		6	6		6		6
	クロスオーバー						36†		
	間歇経口投与††		16		12		12		24
529-CL-027	クロスオーバー					48†		48†	

† のべ被験者数，†† 28 日間隔で計 3 回投与，1 mg は連日経口投与

Source: 5.3.4.2-1: 表 C1_12.1.4, 表 C2_12.1.4, 表 C3_12.1.4，5.3.1.1-1: 表 12.1.4

表 2.7.4-2　静脈内ボーラス投与試験［E5291/ASA1］における投与量，被験者数

	投与量						
単回静脈内投与	プラセボ	0.03 mg	0.1 mg	0.3 mg	0.6 mg	1.0 mg	1.5 mg
被験者数	24†	8	8	8	8	8	8

† 各用量に対してのプラセボ投与被験者 4 名を合算した

Source: 5.3.3.1-1

2.7.4.1.2.2　骨粗鬆症患者を対象とした間歇投与

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における間歇経口剤（30 mg 及び 50 mg）のミノドロン酸水和物としての 1 回あたりの投与量は，それぞれ 30 mg 及び 50 mg であった。計算上の総投与量は，それぞれ 390 mg 及び 650 mg であった（表 2.7.4-3）。実際の投与日数の中央値は 364 日であり，ほぼ計画通りの間歇経口剤の投与が行われた。

治験実施計画書に定めた投与期間 52 週を満了した被験者数は連日経口剤 1 mg 群 203 名，間歇経口剤 30 mg 群 209 名及び間歇経口剤 50 mg 群 204 名であった（2.7.6.4 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］）。間歇経口剤 30 mg，50 mg ともに，200 名以上の患者が 1 年間（52 週）の投与を経験した。

表 2.7.4-3 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，1 回投与量，総投与量

投与群	1 回投与量	投与回数	総投与量	投与期間
連日経口剤 1 mg 群	1 mg	364	364 mg	52 週
間歇経口剤 30 mg 群	30 mg	13	390 mg	52 週
間歇経口剤 50 mg 群	50 mg	13	650 mg	52 週

Source: 5.3.5.1-1 表 28

表 2.7.4-4　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，治験薬の投与状況：要約統計量（SAF）

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
連日経口剤 1 mg 群	233	335.1	81.55	7	381	364.0	359.0	364.0
間歇経口剤 30 mg 群	229	343.0	73.31	9	377	364.0	361.0	364.0
間歇経口剤 50 mg 群	228	336.3	84.37	7	366	364.0	361.0	364.0

Source: 5.3.5.1-1 表 12.2.3

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

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における被験者背景を表 2.7.4-5 に示した。治療期用治験薬を 1 回以上服用した SAF（安全性評価対象集団）690 名中，男性 14 名（2.0%），女性 676 名（98.0%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は，連日経口剤 1 mg 群 67.8±6.88，間歇経口剤 30 mg 群 68.6±7.19 及び間歇経口剤 50 mg 群 67.3±6.54 であった。投与群間に被験者背景の大きな偏りはみられなかった。

表 2.7.4-5 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］被験者背景：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
性別	男性	2 (0.9%)	7 (3.1%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
	女性	231 (99.1%)	222 (96.9%)	223 (97.8%)	676 (98.0%)
	合計	233	229	228	690
年齢（歳）	65 歳未満	76 (32.6%)	68 (29.7%)	79 (34.6%)	223 (32.3%)
	65 歳以上 75 歳未満	119 (51.1%)	112 (48.9%)	117 (51.3%)	348 (50.4%)
	75 歳以上	38 (16.3%)	49 (21.4%)	32 (14.0%)	119 (17.2%)
	平均値±標準偏差	67.8±6.88	68.6±7.19	67.3±6.54	-
閉経時期（女性のみ）	閉経後 5 年以上	201 (87.0%)	195 (87.8%)	197 (88.3%)	593 (87.7%)
	両側卵巣摘出 5 年以上	9 (3.9%)	3 (1.4%)	7 (3.1%)	19 (2.8%)
	不明	21 (9.1%)	24 (10.8%)	19 (8.5%)	64 (9.5%)
	欠測	2	7	5	14
	合計	231	222	223	676
閉経後年数（女性のみ）	10 年未満	38 (18.2%)	29 (14.6%)	32 (15.8%)	99 (16.2%)
	10 年以上 20 年未満	87 (41.6%)	84 (42.4%)	98 (48.3%)	269 (44.1%)
	20 年以上	84 (40.2%)	85 (42.9%)	73 (36.0%)	242 (39.7%)
	欠測	24	31	25	80
	合計	209	198	203	610
身長(cm)	145cm 未満	32 (13.7%)	30 (13.1%)	37 (16.2%)	99 (14.3%)
	145cm 以上 150cm 未満	69 (29.6%)	69 (30.1%)	74 (32.5%)	212 (30.7%)
	150cm 以上 155cm 未満	80 (34.3%)	81 (35.4%)	67 (29.4%)	228 (33.0%)
	155cm 以上 160cm 未満	40 (17.2%)	38 (16.6%)	36 (15.8%)	114 (16.5%)
	160cm 以上	12 (5.2%)	11 (4.8%)	14 (6.1%)	37 (5.4%)
体重(kg)	40kg 未満	12 (5.2%)	11 (4.8%)	14 (6.1%)	37 (5.4%)
	40kg 以上 50kg 未満	118 (50.6%)	116 (50.7%)	111 (48.7%)	345 (50.0%)
	50kg 以上 60kg 未満	80 (34.3%)	90 (39.3%)	76 (33.3%)	246 (35.7%)
	60kg 以上	23 (9.9%)	12 (5.2%)	27 (11.8%)	62 (9.0%)
BMI (kg/m^2)	18.5 未満	25 (10.7%)	24 (10.5%)	27 (11.8%)	76 (11.0%)
	18.5 以上 25.0 未満	174 (74.7%)	168 (73.4%)	161 (70.6%)	503 (72.9%)
	25.0 以上 30.0 未満	30 (12.9%)	37 (16.2%)	35 (15.4%)	102 (14.8%)
	30.0 以上	4 (1.7%)	0 (0.0%)	5 (2.2%)	9 (1.3%)
既往症	なし	143 (61.4%)	142 (62.0%)	158 (69.3%)	443 (64.2%)
	あり	90 (38.6%)	87 (38.0%)	70 (30.7%)	247 (35.8%)
合併症	なし	21 (9.0%)	25 (10.9%)	26 (11.4%)	72 (10.4%)
	あり	212 (91.0%)	204 (89.1%)	202 (88.6%)	618 (89.6%)
腰椎 BMD(本登録時の YAM に対する%)	55 未満	22 (9.4%)	17 (7.4%)	21 (9.2%)	60 (8.7%)
	55 以上 60 未満	35 (15.0%)	26 (11.4%)	35 (15.4%)	96 (13.9%)
	60 以上 65 未満	62 (26.6%)	72 (31.4%)	64 (28.1%)	198 (28.7%)
	65 以上 70 未満	78 (33.5%)	87 (38.0%)	77 (33.8%)	242 (35.1%)
	70 以上	36 (15.5%)	27 (11.8%)	31 (13.6%)	94 (13.6%)
	合計	233	229	228	690
既存椎体骨折の有無（仮登録時）	なし	173 (74.2%)	168 (73.4%)	157 (68.9%)	498 (72.2%)
	あり	60 (25.8%)	61 (26.6%)	71 (31.1%)	192 (27.8%)
	合計	233	229	228	690

Source: 5.3.5.1-1 表 12.1.12，表 12.1.15

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

1. 閉経後女性又は健康成人を対象とした試験

第 I 相試験［529-CL-026］

死亡及び重篤な有害事象は単回経口投与（コホート 1），食事の影響（コホート 2）及び間歇投与（コホート 3）を通じてみられなかった。

単回経口投与（コホート 1）でみられた器官分類・症状別有害事象発現例数を表 2.7.4-6 に示した。連日経口剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）と比べ，特記すべきものはみられなかった。

血中カルシウム減少の有害事象は 7 名の被験者にみられ，内訳は 28 mg 1 名（16.7%），42 mg 2 名（33.3%）及び 56 mg 4 名（66.7%）であった。血中カルシウム減少には，治験薬の投与量との関係がうかがえた。他の有害事象には，投与量との関係をうかがわせるものはみられなかった。

表 2.7.4-6　第 I 相試験［529-CL-026］，単回経口投与（コホート 1）器官分類・症状別有害事象（SAF）

症状	プラセボ	14 mg	28 mg	42 mg	56 mg	合計
評価例数	8	6	6	6	6	32
発現例数（発現率）	2 (25.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	16 (50.0%)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.1%)
鼻咽頭炎	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.1%)
臨床検査	2 (25.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	16 (50.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.1%)
血中カルシウム減少	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (21.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.1%)
血中尿素増加	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.1%)
C-反応性蛋白増加	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	4 (12.5%)
ヘモグロビン減少	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
血中リン減少	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (3.1%)
血中リン増加	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.1%)

MedDRA/J V9.1, Source: 5.3.4.2-1 表 C1_12.4.1，表 C1_12.4.2

食事の影響（コホート 2）では，連日経口剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）と比べ，特記すべきものはみられなかった（表 2.7.4-7）。食事までの時間を空けた投与条件の方が有害事象がやや多かったが，食前 30 分，食前 60 分及び空腹時（食前 4 時間）のいずれの投与条件でも閉経後女性に対するミノドロン酸水和物の経口投与（42 mg を 4 週間隔で 3 回投与）の忍容性に問題はみられなかった。

表 2.7.4-7　第 I 相試験 [529-CL-026]，食事の影響（コホート 2）器官分類・症状別有害事象（SAF）

	食前 30 分投与	食前 60 分投与	空腹時投与 （食前 4 時間）
評価例数	12	12	12
発現例数（発現率）	2 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (58.3%)
臨床検査	2	3	7
血中カルシウム減少		2	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	2
C-反応性蛋白増加		1	2
リンパ球数減少			1
好中球数増加			1
白血球数減少	1		1
白血球数増加			1
尿中蛋白陽性			1

被験者数：12（クロスオーバー），MedDRA/J ver. 9.1，Source: 5.3.4.2-1 表 C2_12.4.1，表 C2_12.4.2

間歇投与（コホート 3）において連日経口剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）と比べ，特記すべきものはみられなかった。間歇投与の用法においては，56 mg 食前 60 分投与における有害事象の発現率がやや高かったが，1 mg 連日投与群の有害事象発現率とほぼ同様であった（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8　第 I 相試験［529-CL-026］，間歇投与（コホート 3）器官分類・症状別有害事象（SAF）

症状	1 mg 連日投与	28 mg 間歇投与 食前 30 分	42 mg 間歇投与 食前 30 分	56 mg 間歇投与 食前 30 分	56 mg 間歇投与 食前 60 分	合計
安全性解析対象被験者数	16	12	12	12	12	64
発現例数（発現率）	11 (68.8%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)	6 (50.0%)	9 (75.0%)	37 (57.8%)
胃腸障害	1 (6.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (3.1%)
悪心	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.6%)
嘔吐	1 (6.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (3.1%)
全身障害および投与局所様態	1 (6.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (3.1%)
発熱	1 (6.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (3.1%)
臨床検査	11 (68.8%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	9 (75.0%)	36 (56.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5%)	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	4 (6.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	3 (4.7%)
好塩基球数増加	1 (6.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (3.1%)
血中カルシウム減少	3 (18.8%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	14 (21.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (12.5%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	8 (12.5%)
血中ブドウ糖増加	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (12.5%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	11 (17.2%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
尿中血陽性	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.6%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.6%)
心拍数増加	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
リンパ球数減少	1 (6.3%)	0	0	0	2 (16.7%)	3 (4.7%)
好中球数増加	1 (6.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	4 (6.3%)
白血球数減少	4 (25.0%)	0	1 (8.3%)	0	5 (41.7%)	10 (15.6%)
白血球数増加	1 (6.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	2 (3.1%)
尿中白血球陽性	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	3 (4.7%)
血中リン減少	1 (6.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	2 (3.1%)
尿中蛋白陽性	3 (18.8%)	0	1 (8.3%)	0	0	4 (6.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.6%)
関節痛	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.6%)
神経系障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.6%)
頭痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (3.1%)
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.6%)
上気道の炎症	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)

MedDRA/J ver. 9.1，Source: 5.3.4.2-1 表 C3_12.4.1，表 C3_12.4.2

臨床薬理試験［529-CL-027］

有害事象は，30 mg 投与の食前投与 1 名，空腹時投与 7 名，及び 50 mg 投与の食前投与 5 名，空腹時投与 8 名にみられた（表 2.7.4-9）。

30 mg 投与，50 mg 投与のいずれにおいても，食前投与に比べ空腹時投与で有害事象が多く認められたが，連日経口剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）と比べ，特記すべきものはみられなかった。

表 2.7.4-9　臨床薬理試験［529-CL-027］，食事の影響，器官分類・症状別有害事象（SAF）

	30 mg 食前投与	30 mg 空腹時投与	50 mg 食前投与	50 mg 空腹時投与
評価例数	24	24	24	24
発現例数（発現率）	1 (4.2%)	7 (29.2%)	5 (20.8%)	8 (33.3%)
胃腸障害	0	0	0	1/24 (4.2%)
食道不快感	0	0	0	1/24 (4.2%)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1/24 (4.2%)
発熱	0	0	0	1/24 (4.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	1/24 (4.2%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1/24 (4.2%)	0
臨床検査	1/24 (4.2%)	7/24 (29.2%)	4/24 (16.7%)	7/24 (29.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1/24 (4.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)
C-反応性蛋白増加	0	1/24 (4.2%)	0	3/24 (12.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1/24 (4.2%)	2/24(8.3%)
リンパ球数減少	0	1/24 (4.2%)	0	0
好中球数増加	0	0	0	1/24 (4.2%)
白血球数減少	0	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	0
白血球数増加	0	0	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)
血中リン減少	0	3/24 (12.5%)	0	1/24 (4.2%)

MedDRA/J Version 11.0，Source: 5.3.1.1-1 表 12.6.2，表 12.6.2

2. 骨粗鬆症患者を対象とした間歇投与

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における有害事象発現率は，連日経口剤 1 mg 群 81.5%（190/233 名），間歇経口剤 30 mg 群 82.5%（189/229 名），間歇経口剤 50 mg 群 82.0%（187/228 名）であった（表 2.7.4-10）。

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）を付録表 2.7.4-23 に示した。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］の器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）を付録表 2.7.4-24 に示した。

本治験では，死亡はなかった。

表 2.7.4-10　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］有害事象発現例数・発現率（SAF）

項目	投与群	発現例数（発現率）
有害事象	連日経口剤 1 mg 群	190/233 (81.5%)
	間歇経口剤 30 mg 群	189/229 (82.5%)
	間歇経口剤 50 mg 群	187/228 (82.0%)
重篤な有害事象	連日経口剤 1 mg 群	10/233 (4.3%)
	間歇経口剤 30 mg 群	13/229 (5.7%)
	間歇経口剤 50 mg 群	11/228 (4.8%)
投与中止に至った有害事象	連日経口剤 1 mg 群	2/233 (0.9%)
	間歇経口剤 30 mg 群	3/229 (1.3%)
	間歇経口剤 50 mg 群	7/228 (3.1%)

Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.1

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　発現頻度が高く認められた有害事象

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］においていずれかの投与群で発現率が 3%以上であった有害事象を表 2.7.4-11 に示した。

そのうち間歇経口剤 30 mg 群又は間歇経口剤 50 mg 群のいずれかで発現率が 5%以上であったものは（括弧内は, それぞれ間歇経口剤 30 mg 群, 間歇経口剤 50 mg 群の発現率）, 便秘（6.6%, 5.3%）, 鼻咽頭炎（32.8%，35.5%），挫傷（5.2%，6.1%），C-反応性蛋白増加（7.9%，3.9%），背部痛（9.2%，7.5%），変形性関節症（5.7%，5.7%）及び関節周囲炎（6.6%，3.1%）であった。鼻咽頭炎の発現頻度が最も高かった。

これらの発現頻度が高く認められた事象の発現頻度は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群とも同程度であると考えられた。

器官分類胃腸障害の有害事象は，2.7.4.2.1.4.2 胃腸障害で別に述べる。

表 2.7.4-11　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率：頻度 3%以上（SAF）

器官分類/症状	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
腹部不快感	8 (3.4%)	10 (4.4%)	10 (4.4%)	28 (4.1%)
上腹部痛	8 (3.4%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	21 (3.0%)
便秘	16 (6.9%)	15 (6.6%)	12 (5.3%)	43 (6.2%)
齲歯	13 (5.6%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	26 (3.8%)
下痢	5 (2.1%)	8 (3.5%)	10 (4.4%)	23 (3.3%)
胃炎	8 (3.4%)	6 (2.6%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
歯周炎	7 (3.0%)	11 (4.8%)	6 (2.6%)	24 (3.5%)
感染症および寄生虫症	95 (40.8%)	98 (42.8%)	99 (43.4%)	292 (42.3%)
膀胱炎	14 (6.0%)	10 (4.4%)	11 (4.8%)	35 (5.1%)
鼻咽頭炎	69 (29.6%)	75 (32.8%)	81 (35.5%)	225 (32.6%)
傷害、中毒および処置合併症	36 (15.5%)	34 (14.8%)	33 (14.5%)	103 (14.9%)
挫傷	17 (7.3%)	12 (5.2%)	14 (6.1%)	43 (6.2%)
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
C-反応性蛋白増加	16 (6.9%)	18 (7.9%)	9 (3.9%)	43 (6.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	8 (3.5%)	6 (2.6%)	16 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (25.8%)	70 (30.6%)	65 (28.5%)	195 (28.3%)
関節痛	9 (3.9%)	8 (3.5%)	5 (2.2%)	22 (3.2%)
背部痛	13 (5.6%)	21 (9.2%)	17 (7.5%)	51 (7.4%)
変形性関節症	15 (6.4%)	13 (5.7%)	13 (5.7%)	41 (5.9%)
関節周囲炎	11 (4.7%)	15 (6.6%)	7 (3.1%)	33 (4.8%)
筋骨格硬直	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	16 (2.3%)
神経系障害	24 (10.3%)	19 (8.3%)	18 (7.9%)	61 (8.8%)
頭痛	4 (1.7%)	5 (2.2%)	7 (3.1%)	16 (2.3%)
精神障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	12 (5.3%)	22 (3.2%)
不眠症	5 (2.1%)	3 (1.3%)	9 (3.9%)	17 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.9%)	40 (17.5%)	21 (9.2%)	91 (13.2%)
接触性皮膚炎	4 (1.7%)	7 (3.1%)	6 (2.6%)	17 (2.5%)
湿疹	6 (2.6%)	10 (4.4%)	3 (1.3%)	19 (2.8%)
発疹	3 (1.3%)	7 (3.1%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.3

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率：頻度 1%以上（SAF）を表 2.7.4-12 に示した。

治療期用治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度がいずれかの投与群で 1%以上であったものは，腹部不快感，上腹部痛，下痢，悪心，アラニン・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及び血中アルカリホスファターゼ減少であった。これらのうち最も発現頻度の高かったものは，腹部不快感で，連日経口剤 1 mg 群 2.1%（5 名），間歇経口剤 30 mg 群 1.7%（4 名），間歇経口剤 50 mg 群 2.2%（5 名）であった。特定の投与群に偏在する治療期用治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.4-12　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率：頻度 1%以上（SAF）

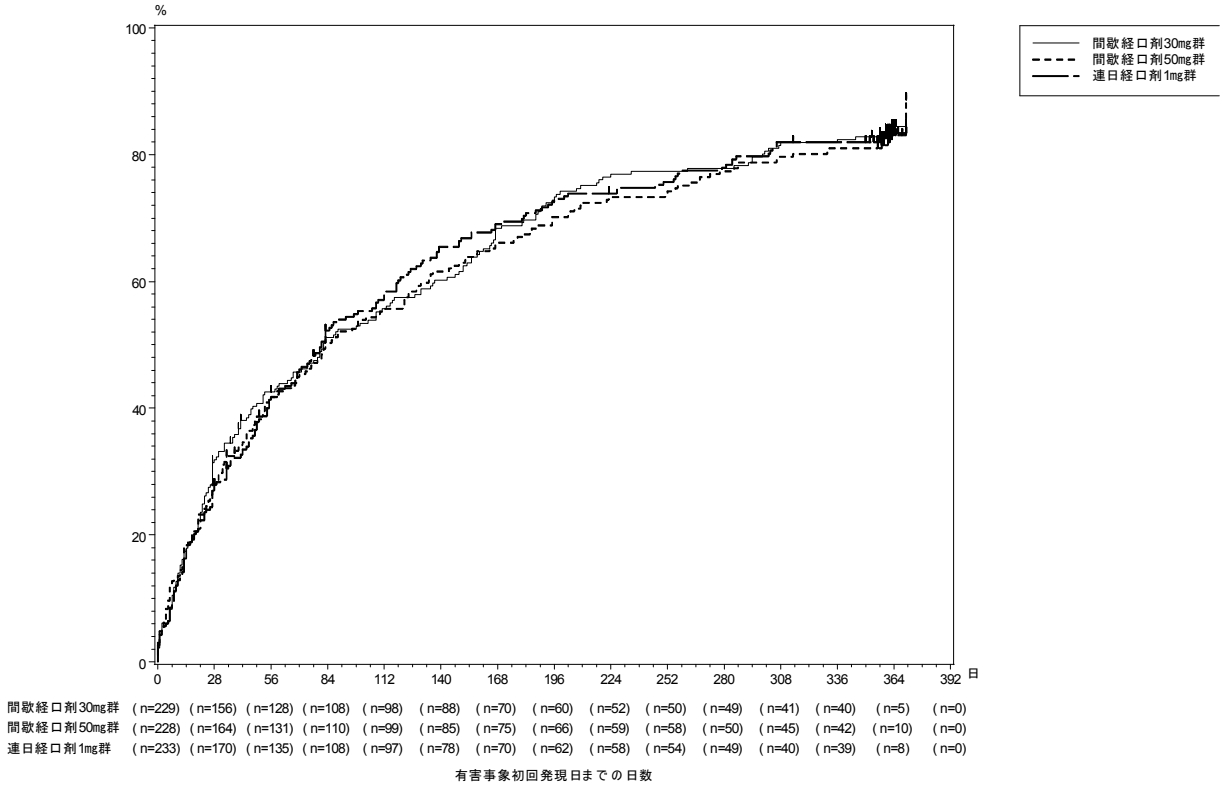
	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	30 (12.9%)	32 (14.0%)	30 (13.2%)	92 (13.3%)
胃腸障害	22 (9.4%)	16 (7.0%)	17 (7.5%)	55 (8.0%)
腹部不快感	5 (2.1%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
上腹部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
下痢	2 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
悪心	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
臨床検査	5 (2.1%)	11 (4.8%)	7 (3.1%)	23 (3.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	5 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)

MedDRA J 13.0, Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.5

2.7.4.2.1.1.2　有害事象の発現時期

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における有害事象発現：累積発現率曲線（SAF）を図 2.7.4-1 に示した。連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群，間歇経口剤 50 mg 群の有害事象発現状況は，ほぼ同様に推移した。各投与群とも治療期用治験薬投与開始 28 日後までに，被験者の約 30%（27.0 − 31.9%）に有害事象がみられた。間歇経口剤（30 mg 及び 50 mg）での有害事象の発現時期の挙動は，連日経口剤 1 mg と同様であった。

図 2.7.4-1　　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］有害事象発現：累積発現率曲線（SAF）



Source: 5.3.5.1-1 図 12.6.1.1

2.7.4.2.1.2　死亡

閉経後女性又は健康成人を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］，臨床薬理試験［529-CL-027］及びミノドロン酸水和物注射剤の第 I 相試験［E5291/ASA1］で死亡はなかった。

骨粗鬆症患者を対象とした第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］で死亡はなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

閉経後女性又は健康成人を対象とした第 I 相試験［529-CL-026］，臨床薬理試験［529-CL-027］及びミノドロン酸水和物注射剤の第 I 相試験［E5291/ASA1］でその他の重篤な有害事象はなかった。

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における重篤な有害事象の発現被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 10 名（4.3%），間歇経口剤 30 mg 群 13 名（5.7%），間歇経口剤 50 mg 群 11 名（4.8%）であった（表 2.7.4-13）。

重篤な有害事象の発現様態は投与群間に偏りはないと考えられた。間歇経口剤 30 mg 群の被験者 1 名にみられた重篤な有害事象の乳癌と治療期用治験薬（間歇経口剤 30 mg）との関連性は,「関連あるかもしれない」と判断された。他の重篤な有害事象と治療期用治験薬との因果関係は「否定できる」と判断された。

ビスホスホネート系の類薬には，低カルシウム血症，重篤な肝機能障害，黄疸，顎骨壊死・顎骨骨髄炎が報告されており，連日経口剤 1 mg の添付文書には，重大な副作用（類薬）として記載されている。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，これら低カルシウム血症，重篤な肝機能障害，黄疸，顎骨壊死・顎骨骨髄炎の有害事象はなかった。

表 2.7.4-13 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］器官分類・症状別重篤な有害事象発現例数（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	10 (4.3%)	13 (5.7%)	11 (4.8%)	34 (4.9%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
メニエール病	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
白内障	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胆管結石	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ヘルペス脳炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
帯状疱疹	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
慢性中耳炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
手首関節骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胸椎骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
筋挫傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
挫傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
半月板障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
背部痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
変形性関節症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	8 (1.2%)
膀胱癌	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
乳癌	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
乳房パジェット病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
大腸癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
失神	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
精神障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
うつ病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
尿道カルンクル	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	11	15	11	37

MedDRA J 13.0, Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.6

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において投与中止に至った有害事象発現例数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 2 名 2 件（0.9%），間歇経口剤 30 mg 群 3 名 3 件（1.3%），間歇経口剤 50 mg 群 7 名 9 件（3.1%）であった（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-14　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］器官分類・症状別投与中止に至った有害事象発現例数（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	2 (0.9%)	3 (1.3%)	7 (3.1%)	12 (1.7%)
胃腸障害	0	0	3 (1.3%)	3 (0.4%)
上腹部痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
悪心	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
歯根嚢胞	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
胸部不快感	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
倦怠感	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
食欲減退	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
乳癌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
大腸癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
浮動性めまい	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
精神障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
不安	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
薬疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
湿疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
合計件数	2	3	9	14

MedDRA J 13.0, Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.8

2.7.4.2.1.4.2　胃腸障害

ビスホスホネート系製剤は，胃腸障害の有害事象が比較的多くみられることが知られている。第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における胃腸障害の有害事象を表 2.7.4-15 に示した。

器官分類胃腸障害を発現した被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 91 名（39.1%），間歇経口剤 30 mg 群 79 名（34.5%），間歇経口剤 50 mg 群 70 名（30.7%）であった。間歇経口剤の 2 群における胃腸障害の発現率（34.5%及び 30.7%）は，対照薬である連日経口剤 1 mg の発現率（39.1%）から約 5–8%低かった。いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった胃腸障害は，腹部不快感，上腹部痛，便秘，齲歯，下痢，胃炎及び歯周炎であった。胃腸障害の有害事象で重篤なものはなかった。投与中止に至った胃腸障害の有害事象は，間歇経口剤 50 mg 群における上腹部痛，悪心，歯根嚢胞であった（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-15　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）胃腸障害抜粋

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
器官分類・症状	発現例数(発現率)	発現例数(発現率)	発現例数(発現率)	発現例数(発現率)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
腹部不快感	8 (3.4%)	10 (4.4%)	10 (4.4%)	28 (4.1%)
腹部膨満	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
腹痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
上腹部痛	8 (3.4%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	21 (3.0%)
裂肛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
口唇炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
結腸ポリープ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
便秘	16 (6.9%)	15 (6.6%)	12 (5.3%)	43 (6.2%)
齲歯	13 (5.6%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	26 (3.8%)
下痢	5 (2.1%)	8 (3.5%)	10 (4.4%)	23 (3.3%)
口内乾燥	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	3 (1.3%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	8 (1.2%)
腸炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
排便回数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胃ポリープ	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃炎	8 (3.4%)	6 (2.6%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
萎縮性胃炎	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
びらん性胃炎	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	12 (1.7%)
舌炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
痔核	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃酸過多	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
悪心	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
食道狭窄	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯周病	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
歯周炎	7 (3.0%)	11 (4.8%)	6 (2.6%)	24 (3.5%)
歯根嚢胞	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
逆流性食道炎	6 (2.6%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	12 (1.7%)
口内炎	4 (1.7%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	10 (1.4%)
歯の障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
歯痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
嘔吐	2 (0.9%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
心窩部不快感	2 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
歯不快感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腸管機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腫瘤	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸音異常	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.2

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における器官分類別有害事象発現例数・発現率を表 2.7.4-16 に示した。発現率の高い器官分類は，胃腸障害（30.7–39.1%），感染症および寄生虫症（40.8–43.4%）及び筋骨格系および結合組織障害（25.8–30.6%）であった。連日経口剤 1 mg に比

べ，間歇経口剤（30 mg 及び 50 mg）での発現率は大きく異ならなかった。ビスホスホネート系薬剤で知られる胃腸障害の有害事象は，2.7.4.2.1.4.2 で述べた。

表 2.7.4-16　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
器官分類	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
心臓障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
耳および迷路障害	9 (3.9%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
内分泌障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼障害	21 (9.0%)	12 (5.2%)	11 (4.8%)	44 (6.4%)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
全身障害および投与局所様態	15 (6.4%)	9 (3.9%)	4 (1.8%)	28 (4.1%)
肝胆道系障害	2 (0.9%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
免疫系障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	95 (40.8%)	98 (42.8%)	99 (43.4%)	292 (42.3%)
傷害、中毒および処置合併症	36 (15.5%)	34 (14.8%)	33 (14.5%)	103 (14.9%)
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
代謝および栄養障害	10 (4.3%)	9 (3.9%)	5 (2.2%)	24 (3.5%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (25.8%)	70 (30.6%)	65 (28.5%)	195 (28.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.7%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	12 (1.7%)
神経系障害	24 (10.3%)	19 (8.3%)	18 (7.9%)	61 (8.8%)
精神障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	12 (5.3%)	22 (3.2%)
腎および尿路障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	7 (3.1%)	17 (2.5%)
生殖系および乳房障害	4 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	17 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.9%)	40 (17.5%)	21 (9.2%)	91 (13.2%)
血管障害	7 (3.0%)	7 (3.1%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
合計件数	577	547	501	1625

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.2

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は，それぞれ当該治験の総括報告書に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における臨床的に意義のある臨床検査値の異常変動は，有害事象として報告されている。臨床検査の有害事象の発現被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 37 名(15.9%), 間歇経口剤 30 mg 群 41 名（17.9%）及び間歇経口剤 50 mg 群 37 名（16.2%）であった（表 2.7.4-17）。低カルシウム血症はみられなかった。

重篤な臨床検査異常による有害事象はなかった（表 2.7.4-13）。

連日経口剤 1 mg 群, 間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群のいずれかの投与群で 3 名以上報告された臨床検査値異常は，アラニン・アミノ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，C-反応性蛋白増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝機能検査異常，

白血球数増加，尿中白血球陽性及び血中アルカリホスファターゼ減少であった。連日経口剤 1 mg 群と間歇投与群（30 mg 又は 50 mg）で，臨床検査の有害事象に大きな相違はないと考えられた。

表 2.7.4-17　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）臨床検査抜粋

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
器官分類・症状	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3%)	0	3 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.1%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	15 (2.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
血圧低下	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
血中尿酸増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
C-反応性蛋白増加	16 (6.9%)	18 (7.9%)	9 (3.9%)	43 (6.2%)
白血球百分率数異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	8 (3.5%)	6 (2.6%)	16 (2.3%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝機能検査異常	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	10 (1.4%)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数減少	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血小板数減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
体重減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
白血球数増加	3 (1.3%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	9 (1.3%)
尿中白血球陽性	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
血小板数増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
便潜血陽性	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.2

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　バイタルサイン，身体所見

骨粗鬆症患者を対象とする間歇経口剤の第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，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は設けなかった。

連日経口剤第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］及び連日経口剤第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］においてもバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は設けなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 心電図

連日経口剤 1 mg の承認申請時までに得られていた臨床試験の結果及び非臨床試験の結果より，間歇経口剤 30 mg 及び 50 mg を投与しても心電図学的異常を誘発することが懸念されなかったことから，間歇経口剤の臨床試験において心電図学的検討は行わなかった。

2.7.4.4.2.2 QT/QTc

ミノドロン酸水和物に関し，ガイドライン[a]に準拠した QT/QTc 間隔に及ぼす作用は検討されていない。非臨床試験におけるコアバッテリー試験（2.6.2.4.1 コアバッテリー試験）及び健康成人を対象としたミノドロン酸水和物の注射剤の第 I 相試験［E5291/ASA1］における QT/QTc 間隔を検討した概略を以下に示す。

1. 非臨床試験

非臨床試験において，hERG チャネルを介するカリウム電流に対する作用（0.3，3，30 µmol/L），モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用（0.3，3，30 µmol/L）及び無麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系に対する作用（0.3，3，30 mg/kg）について検討した（2.6.2.4.1 コアバッテリー試験）。ミノドロン酸水和物は，hERG チャネルを介するカリウム電流に対して 30 µmol/L（約 10200 ng/mL）で 15.8%の抑制を示したが，この濃度は，間歇経口剤 50 mg を空腹時に単回投与した C_{max} である 16.759 ng/mL の 600 倍以上高いものであった（2.7.6.1 臨床薬理試験［529-CL-027］）。モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対しては，30 µmol/L でも影響を及ぼさなかった。無麻酔イヌの心電図に対しては，30 mg/kg の経口投与でも影響はなかった。この時の C_{max} の最大値は 261.90 ng/mL であった。

2. 臨床試験

注射剤の第 I 相試験［E5291/ASA1］において，健康成人男女にミノドロン酸水和物注射剤（0.03，0.1，0.3，0.6，1.0，1.5 mg）あるいはプラセボを単回静脈内投与した。投与前，投与 1，4，8，24，48，96（1.5 mg のみ），168 時間後及び投与 14 日後及び 84 日後（0.6，1.0，1.5 mg）に心電図検査を行い，一人の心電図専門医が盲検下で評価した。本治験は，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に実施した。

心電図検査を実施した時点のうち血漿薬物濃度が最も高かったのは，各用量とも投与後 1 時間であった。各用量の投与後 1 時間の血漿中濃度は，0.6 mg 投与の 19.8–27.0 ng/mL から 1.5 mg 投与の 46.0–57.7 ng/mL であった。間歇経口剤 50 mg の空腹時投与［529-CL-027］における C_{max} である約 16.759 ng/mL と 0.6 mg でほぼ同等，1.5 mg では，約 2–3 倍高かった。

Bazett 式，Fridericia 式あるいは直線回帰式のいずれかの補正式で認められた>450 msec の QTc の異常値（外れ値）は，1.0 mg 投与群で 1 名に，1.5 mg 投与群で 2 名に認められた（5.3.3.1-1，表

[a] 平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査第 1023 第 1 号「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」

14.3.5.7)。ΔQTc は投与前日に評価した 4 時点の平均値からの変化量(msec)とした。ΔQTc 外れ値（≥30 msec）は 0.3 mg 投与群で 1 名に，0.6 mg 投与群で 5 名に，1.0 mg 投与群で 1 名に，1.5 mg 投与群で 3 名に，プラセボ投与群で 3 名に認められた（5.3.3.1-1，表 14.3.5.9，表 14.3.5.10)。血漿中濃度が最も高かった投与 1 時間後では，意味のある ΔQTc の延長はみられなかった。QTc の絶対値が 500 msec 以上を示した被験者，QTc がベースラインから 60 msec 以上増加した被験者はなかった。外れ値はいずれも投与から 24 時間以上経過後に観察され，プラセボ投与例にも認められたことから，QTc の延長は，ミノドロン酸水和物注射剤との因果関係は小さいと考えられ，またその変化量は臨床的に問題とはならない程度と考えられた。性差はないものと考えられた。

骨粗鬆症患者を対象とした第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，失神寸前の状態が間歇経口剤 30 mg 群で 2 名，失神が間歇経口剤 30 mg 群で 2 名及び間歇経口剤 50 mg 群で 1 名みられたが，治療期用治験薬との因果関係は否定されている。

これらのことから，間歇経口剤 50 mg の月 1 回投与は，QT/QTc 延長を含め，心電図学的な異常を誘発する懸念は極めて低いと考えられた。

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

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］において，有害事象を被験者背景因子（性別，年齢）別に検討した。女性被験者数に比べ男性被験者数が極端に少ないことから，性別による有害事象の発現様態に関して知見は得られなかった。

年齢を 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の 3 カテゴリーに分類し有害事象の発現様態を検討した（表 2.7.4-18)。年齢による有害事象の発現様態に各投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-18　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF)，サブグループ因子：年齢

		連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
65 歳未満	評価例数	76	68	79	223
	発現件数	182	145	195	522
	発現例数（発現率）	60 (78.9)	52 (76.5)	69 (87.3)	181 (81.2)
65 歳以上 75 歳未満	評価例数	119	112	117	348
	発現件数	306	274	253	833
	発現例数（発現率）	98 (82.4)	96 (85.7)	96 (82.1)	290 (83.3)
75 歳以上	評価例数	38	49	32	119
	発現件数	89	128	53	270
	発現例数（発現率）	32 (84.2)	41 (83.7)	22 (68.8)	95 (79.8)

Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.10

2.7.4.5.2 外因性要因

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］における前治療及び併用療法の有無：度数集計（SAF）を表 2.7.4-19 に示した。

投与群間に大きな偏りはみられなかったことから外因性の要因として前治療薬/療法及び併用薬/併用療法による有害事象の検討は行わなかった。

表 2.7.4-19 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］前治療／併用療法：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群 n=233	間歇経口剤 30 mg 群 n=229	間歇経口剤 50 mg 群 n=228	合計 n=690
観察期・前治療薬／療法有無	なし	69 (29.6%)	71 (31.0%)	68 (29.8%)	208 (30.1%)
	あり	164 (70.4%)	158 (69.0%)	160 (70.2%)	482 (69.9%)
観察期・併用薬／療法有無	なし	14 (6.0%)	12 (5.2%)	12 (5.3%)	38 (5.5%)
	あり	219 (94.0%)	217 (94.8%)	216 (94.7%)	652 (94.5%)
治療期・前治療薬／療法有無	なし	54 (23.2%)	56 (24.5%)	52 (22.8%)	162 (23.5%)
	あり	179 (76.8%)	173 (75.5%)	176 (77.2%)	528 (76.5%)
治療期・併用薬／療法有無	なし	15 (6.4%)	13 (5.7%)	14 (6.1%)	42 (6.1%)
	あり	218 (93.6%)	216 (94.3%)	214 (93.9%)	648 (93.9%)

Source: 5.3.5.1-1 表 12.1.18

2.7.4.5.3 薬物相互作用

連日経口投与 1 mg の CTD に添付した非臨床試験（リカルボン錠 1 mg/ボノテオ錠 1 mg CTD 2.6.4.3.3.3 カルシウムの影響）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。

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，間歇経口剤 50 mg の添付文書（案）の使用上の注意の「3. 相互作用」の項に連日経口投与 1 mg に準じて下記のように記載し，注意喚起することとした。

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

第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］では，閉経後女性又は男性の骨粗鬆症患者を対象とし，妊娠及び授乳中の女性は除外されているため，妊娠及び授乳時の安全性の成績は得られていない。

間歇経口剤 50 mg の添付文書（案）使用上の注意「5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に，ミノドロン酸水和物連日経口剤 1 mg 錠の添付文書と同様に以下の記載を行った。

- 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出生率の低下等がみられている。］
- 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。］
- 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

過量投与に関する検討は行っていない。

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行っていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

間歇経口投与製剤及び連日経口投与製剤の離脱症状及び反跳現象に関する検討は行われていない。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又は精神機能の障害

ミノドロン酸水和物連日経口剤 1 mg の添付文書，アレンドロネート及びリセドロネートの添付文書に自動車運転及び機械操作に影響に関する使用上の注意は記載されていない。ミノドロン酸水和物の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。これらのことから，間歇経口剤 50 mg の添付文書においても注意喚起は必要ないと考えられた。

2.7.4.6　市販後データ

リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg の安全性定期報告（5.3.6）を基に，市販後の安全性データの概略を示す。

第 1 回から第 4 回の安全性定期報告の調査期間と出荷数を表 2.7.4-20 に示す。出荷開始後 2 年間で約 4,380 万錠が出荷された。

表 2.7.4-20　　リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg，安全性定期報告期間及び出荷数

安全性定期報告回数	調査単位期間	リカルボン錠 1 mg 出荷数	ボノテオ錠 1 mg 出荷数	計
第 1 回	自：2009 年 01 月 21 日 至：2009 年 07 月 20 日	1,879,680 錠 [a]	3,476,900 錠	5,356,580 錠
第 2 回	自：2009 年 07 月 21 日 至：2010 年 01 月 20 日	3,222,060 錠 [b]	3,129,540 錠	6,351,600 錠
第 3 回	自：2010 年 01 月 21 日 至：2010 年 07 月 20 日	5,597,580 錠 [c]	7,354,300 錠	12,951,880 錠
第 4 回	自：2010 年 07 月 21 日 至：2011 年 01 月 20 日	8,558,120 錠 [d]	10,562,480 錠	19,120,600 錠
計		19,257,440 錠	24,523,220 錠	43,780,660 錠

a　2009 年 1 月 21 日～2009 年 6 月 30 日までの期間における出荷数量
b　2009 年 7 月 1 日～2009 年 12 月 31 日までの期間における出荷数量
c　2010 年 1 月 1 日～2010 年 6 月 30 日までの期間における出荷数量
d　2010 年 7 月 1 日～2010 年 12 月 31 日までの期間における出荷数量

リカルボン錠 1 mg 及びボノテオ錠 1 mg の開発時に未知であった剥脱性皮膚炎を，気管支炎，胸水，胃穿孔，食道アカラシア，顎骨壊死，四肢痛，疼痛，身長減少，多発骨折，橈骨骨折，肋骨骨折，脊椎圧迫骨折，無嗅覚，突然死，転倒，唾液腺の良性新生物，血小板減少性紫斑病を本剤 1 mg の製造販売後に重篤な副作用として報告した（表 2.7.4-21，表 2.7.4-22）。また，添付文書の「使用上の注意」の一部を 2010 年 6 月に改訂し，「その他の副作用」に「顔面浮腫」を追記しており，間歇経口剤 50 mg においても同様に添付文書（案）に記載している。

表 2.7.4-21　　リカルボン錠 1 mg 重篤な副作用

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用等発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名	識別番号
		器官別大分類	基本語又は慣用語							
第 1 回	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
第 2 回	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
第 3 回	1	胃腸障害	*胃穿孔	女	83	2010.4.28	1	副作用	自発報告	B-10007037
	2	胃腸障害	**胃炎	女	64	2010.1.3	2	副作用	自発報告	B-09029460
第 4 回	3	感染症および寄生虫症	*気管支炎	女	92	2010.2.14	2	副作用	特定調査	B-10018421
	4	肝胆道系障害	**肝機能異常	女	72	2010.7.6	2	副作用	自発報告	B-10015471

*　「使用上の注意」から予測できない副作用
**　「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載済みであるが，重篤のため未知と判断した副作用
転帰区分 1：回復，2：軽快，3：未回復，4：回復したが後遺症あり，5：死亡，6：不明
MedDRA/J Ver. 13.1，Source: 5.3.6 安全性定期報告書別紙様式 4

表 2.7.4-22　　ボノテオ錠 1 mg 重篤な副作用

	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用等発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名	識別番号
		器官別大分類	基本語又は慣用語							
第 1 回	1	肝胆道系障害	肝障害	女	91	2009.4.28	1	副作用	自発報告	
第 2 回	2	胃腸障害	出血性十二指腸潰瘍	男	84	2009.7.22	1	副作用	自発報告	
	2	胃腸障害	食道潰瘍	男	84	2009.7.22	1	副作用	自発報告	
	3	皮膚および皮下組織障害	*剥脱性皮膚炎	女	70	2009.8.26	2	副作用	自発報告	2-09014532
第 3 回	4	呼吸器、胸郭および縦隔障害	*胸水	女	不明		6	副作用	自発報告	2-10004341
	5	胃腸障害	出血性十二指腸潰瘍	女	70 歳	2009.6.29	6	副作用	自発報告	
	6	胃腸障害	*食道アカラシア	女	86 歳	2009.11.20	2	副作用	自発報告	2-09029217
	7	筋骨格系および結合組織障害	*四肢痛	男	50 歳代		6	副作用	自発報告	2-10008696
	7	一般・全身障害および投与部位の状態	*疼痛	男	50 歳代		6	副作用	自発報告	2-10008696
	7	臨床検査	*身長減少	男	50 歳代		6	副作用	自発報告	2-10008696
	7	傷害、中毒および処置合併症	*多発骨折	男	50 歳代		6	副作用	自発報告	2-10008696
第 4 回	8	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）	*唾液腺の良性新生物	男	74 歳	2010.7.26	6	副作用	自発報告	2-10014470
	9	血液およびリンパ系障害	**白血球減少症	男	61 歳	2010.11.26	1	副作用	自発報告	2-10027151
	9	血液およびリンパ系障害	**血小板減少症	男	61 歳	2010.11.26	1	副作用	自発報告	2-10027151
	10	血液およびリンパ系障害	*血小板減少性紫斑病	女	83 歳		6	副作用	自発報告	2-10027431
	11	神経系障害	*無嗅覚	女	72 歳		6	副作用	自発報告	2-10023188
	12	肝胆道系障害	**肝機能異常	女	75 歳	2010.7.15	1	副作用	自発報告	2-10015923
	13	筋骨格系および結合組織障害	*顎骨壊死	女	81 歳	2009.4	2	副作用	自発報告	2-10021660
	14	筋骨格系および結合組織障害	*顎骨壊死	男	85 歳		6	副作用	自発報告	2-10026960
	15	一般・全身障害および投与部位の状態	*突然死	女	76 歳	2010.12.12	5	副作用	自発報告	2-10027152
	16	傷害、中毒および処置合併症	*転倒	女	85 歳	2010.11.29	3	副作用	自発報告	2-10027153
	17	傷害、中毒および処置合併症	*橈骨骨折	女	69 歳	2010.6.14	1	副作用	特定調査	2-10027568
	18	傷害、中毒および処置合併症	*肋骨骨折	女	73 歳	2010.6	6	副作用	自発報告	2-10011089
	16	傷害、中毒および処置合併症	*脊椎圧迫骨折	女	85 歳	2010.11.29	3	副作用	自発報告	2-10027153

*　「使用上の注意」から予測できない副作用
**　「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載済みであるが，重篤のため未知と判断した副作用
転帰区分 1：回復，2：軽快，3：未回復，4：回復したが後遺症あり，5：死亡，6：不明
MedDRA/J Ver. 13.1，Source: 5.3.6 安全性定期報告書別紙様式 4

2.7.4.7　付録

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
貧血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
心臓障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
不整脈	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
動悸	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
上室性期外収縮	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
心室性期外収縮	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
耳および迷路障害	9 (3.9%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
耳管機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
メニエール病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
耳漏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
耳鳴	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
回転性めまい	4 (1.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (1.2%)
頭位性回転性めまい	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
突発難聴	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
甲状腺腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼障害	21 (9.0%)	12 (5.2%)	11 (4.8%)	44 (6.4%)
眼精疲労	4 (1.7%)	0	2 (0.9%)	6 (0.9%)
眼瞼炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
白内障	5 (2.1%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	9 (1.3%)
結膜出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結膜炎	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	4 (1.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (1.2%)
眼乾燥	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
眼出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
眼瞼下垂	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
緑内障	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
流涙増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
網膜出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
網膜炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
睫毛乱生	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼そう痒症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
腹部不快感	8 (3.4%)	10 (4.4%)	10 (4.4%)	28 (4.1%)
腹部膨満	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
腹痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
上腹部痛	8 (3.4%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	21 (3.0%)
裂肛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
口唇炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
結腸ポリープ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
便秘	16 (6.9%)	15 (6.6%)	12 (5.3%)	43 (6.2%)
齲歯	13 (5.6%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	26 (3.8%)
下痢	5 (2.1%)	8 (3.5%)	10 (4.4%)	23 (3.3%)
口内乾燥	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	3 (1.3%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	8 (1.2%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
腸炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
排便回数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胃ポリープ	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃炎	8 (3.4%)	6 (2.6%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
萎縮性胃炎	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
びらん性胃炎	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	12 (1.7%)
舌炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
痔核	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃酸過多	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
悪心	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
食道狭窄	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯周病	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
歯周炎	7 (3.0%)	11 (4.8%)	6 (2.6%)	24 (3.5%)
歯根嚢胞	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
逆流性食道炎	6 (2.6%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	12 (1.7%)
口内炎	4 (1.7%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	10 (1.4%)
歯の障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
歯痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
嘔吐	2 (0.9%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
心窩部不快感	2 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
歯不快感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腸管機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腫瘤	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸音異常	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	15 (6.4%)	9 (3.9%)	4 (1.8%)	28 (4.1%)
胸部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胸痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
疲労	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	5 (0.7%)
異常感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
冷感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
倦怠感	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
末梢性浮腫	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	6 (0.9%)
穿刺部位疼痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	2 (0.9%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
胆管結石	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝嚢胞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝機能異常	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
脂肪肝	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
免疫系障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
季節性アレルギー	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	95 (40.8%)	98 (42.8%)	99 (43.4%)	292 (42.3%)
膿瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
気管支炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
気管支肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
蜂巣炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
膀胱炎	14 (6.0%)	10 (4.4%)	11 (4.8%)	35 (5.1%)
ヘルペス脳炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
せつ	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸炎	4 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
帯状疱疹	5 (2.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
麦粒腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	4 (0.6%)
インフルエンザ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
鼻咽頭炎	69 (29.6%)	75 (32.8%)	81 (35.5%)	225 (32.6%)
食道カンジダ症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
臍炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
爪真菌症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	7 (1.0%)
中耳炎	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
急性中耳炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
慢性中耳炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
爪囲炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
百日咳	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
咽頭炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	6 (2.6%)	14 (2.0%)
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	4 (0.6%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
足部白癬	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
上気道感染	1 (0.4%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
尿路感染	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	5 (0.7%)
外陰部炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
四肢膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
ヘリコバクター感染	2 (0.9%)	4 (1.7%)	0	6 (0.9%)
細菌性腸炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
手白癬	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	36 (15.5%)	34 (14.8%)	33 (14.5%)	103 (14.9%)
動物咬傷	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
節足動物咬傷	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
節足動物刺傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
軟骨損傷	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
凍瘡	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
上顆炎	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
手骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
上腕骨骨折	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
関節脱臼	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
関節捻挫	1 (0.4%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	8 (1.2%)
靭帯捻挫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
筋損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
橈骨骨折	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
肋骨骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
歯牙損傷	0	4 (1.7%)	0	4 (0.6%)
尺骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
むち打ち損傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
手首関節骨折	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
擦過傷	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
腰椎骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
筋挫傷	2 (0.9%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
挫傷	17 (7.3%)	12 (5.2%)	14 (6.1%)	43 (6.2%)
創傷	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	5 (0.7%)
熱傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
半月板障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
喉頭損傷	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
関節損傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
四肢損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
歯牙破折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3%)	0	3 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.1%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	15 (2.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
血圧低下	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
血中尿酸増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
C-反応性蛋白増加	16 (6.9%)	18 (7.9%)	9 (3.9%)	43 (6.2%)
白血球百分率数異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	8 (3.5%)	6 (2.6%)	16 (2.3%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝機能検査異常	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	10 (1.4%)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数減少	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血小板数減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
体重減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
白血球数増加	3 (1.3%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	9 (1.3%)
尿中白血球陽性	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
血小板数増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
便潜血陽性	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	10 (4.3%)	9 (3.9%)	5 (2.2%)	24 (3.5%)
脱水	3 (1.3%)	0	0	3 (0.4%)
糖尿病	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
耐糖能障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
高尿酸血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
食欲減退	1 (0.4%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
高脂血症	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
２型糖尿病	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (25.8%)	70 (30.6%)	65 (28.5%)	195 (28.3%)
関節痛	9 (3.9%)	8 (3.5%)	5 (2.2%)	22 (3.2%)
関節炎	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	5 (0.7%)
関節障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
背部痛	13 (5.6%)	21 (9.2%)	17 (7.5%)	51 (7.4%)
尾骨痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋膜炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
関節拘縮	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
関節腫脹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋痙縮	4 (1.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	10 (1.4%)
筋骨格痛	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
筋肉痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
結節性変形性関節症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
変形性関節症	15 (6.4%)	13 (5.7%)	13 (5.7%)	41 (5.9%)
四肢痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
関節周囲炎	11 (4.7%)	15 (6.6%)	7 (3.1%)	33 (4.8%)
側弯症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
変形性脊椎症	6 (2.6%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	11 (1.6%)
滑液嚢腫	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
腱炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腱鞘炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
弾発指	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	10 (1.4%)
筋緊張	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
椎間板突出	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
筋骨格硬直	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	16 (2.3%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
椎間板変性症	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
椎間板障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
脊椎すべり症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腱痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.7%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	12 (1.7%)
膀胱癌	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
乳癌	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
脂肪腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
乳房パジェット病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
大腸癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
骨の良性新生物	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	24 (10.3%)	19 (8.3%)	18 (7.9%)	61 (8.8%)
手根管症候群	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
頚腕症候群	5 (2.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
浮動性めまい	4 (1.7%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	12 (1.7%)
体位性めまい	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
味覚異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
頭痛	4 (1.7%)	5 (2.2%)	7 (3.1%)	16 (2.3%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	3 (1.3%)	0	0	3 (0.4%)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
片頭痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
脊髄症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
坐骨神経痛	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
感覚障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
失神	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
一過性全健忘	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肋間神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
後頭神経痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	12 (5.3%)	22 (3.2%)
不安	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
うつ病	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
不快気分	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
不眠症	5 (2.1%)	3 (1.3%)	9 (3.9%)	17 (2.5%)
睡眠障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感情不安定	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	7 (3.1%)	17 (2.5%)
尿管結石	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
排尿困難	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
緊張性膀胱	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	5 (0.7%)
腎結石症	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.4%)
夜間頻尿	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
頻尿	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	4 (0.6%)
腎嚢胞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
尿道カルンクル	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	4 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
萎縮性外陰腟炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腟分泌物	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	17 (2.5%)
咳嗽	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
呼吸困難	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)	9 (1.3%)
上気道の炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.9%)	40 (17.5%)	21 (9.2%)	91 (13.2%)
ざ瘡	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
脱毛症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
円形脱毛症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
水疱	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
皮膚炎	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
接触性皮膚炎	4 (1.7%)	7 (3.1%)	6 (2.6%)	17 (2.5%)

表 2.7.4-23　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤30 mg群	間歇経口剤50 mg群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
薬疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
皮膚乾燥	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
湿疹	6 (2.6%)	10 (4.4%)	3 (1.3%)	19 (2.8%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
紅斑	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
皮下出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
紅色汗疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
過角化	1 (0.4%)	4 (1.7%)	0	5 (0.7%)
嵌入爪	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
ケロイド瘢痕	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性光線過敏性反応	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
そう痒症	2 (0.9%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
発疹	3 (1.3%)	7 (3.1%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
老人性そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
ひび・あかぎれ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
蕁麻疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
乾皮症	0	4 (1.7%)	0	4 (0.6%)
掌蹠角化症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
色素沈着障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血管障害	7 (3.0%)	7 (3.1%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
本態性高血圧症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
高血圧	5 (2.1%)	5 (2.2%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)
末梢血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
静脈瘤	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ほてり	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	577	547	501	1625

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.2

表 2.7.4-24　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	40	43	35	118
発現例数（発現率）	30 (12.9%)	32 (14.0%)	30 (13.2%)	92 (13.3%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	22 (9.4%)	16 (7.0%)	17 (7.5%)	55 (8.0%)
腹部不快感	5 (2.1%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
上腹部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
便秘	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (0.6%)
下痢	2 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
十二指腸潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胃炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
萎縮性胃炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
舌炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
悪心	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
逆流性食道炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
口内炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
嘔吐	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
異常感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
臨床検査	5 (2.1%)	11 (4.8%)	7 (3.1%)	23 (3.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	5 (0.7%)
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肝機能検査異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
血小板数減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
食欲減退	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
関節炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

表 2.7.4-24　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］，器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	40	43	35	118
発現例数（発現率）	30 (12.9%)	32 (14.0%)	30 (13.2%)	92 (13.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
乳癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.3%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
湿疹	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
発疹	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	40	43	35	118

MedDRA J 13.0, Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.4

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

なし

2.7.2 臨床薬理の概要

なし

2.7.3 臨床的有効性の概要

1) Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The Efficacy and Tolerability of Risedronate Once a Week for The Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2002; 71: 103-11.

2) Schnizer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic Equivalence of Alendronate 70 mg Once-Weekly and Alendronate 10 mg Daily in the Treatment of Osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.

3) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, et al. Therapeutic Effects of Alendronate 35 mg Once Weekly and 5 mg Once Daily in Japanese Patients with Osteoporosis: A Double-Blind, Randomized Study. J Bone Miner Metab. 2005; 23: 382-388.

4) 松本浩，坂下裕子，柳川忠二．骨粗鬆症治療における薬剤師の役割ービスフォスフォネート製剤の服用継続に向けてー．医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.

5) Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). Joint Bone Spine 2008; 75: 303-10.

6) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates – How to influence the therapeutic adherence. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62: 122-4.

2.7.4 臨床的安全性の概要

なし

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床薬理試験［529-CL-027］ 4

2.7.6.2　第 I 相試験（単回静脈内ボーラス投与）［E5291/ASA1］ 18

2.7.6.3　第 I 相試験［529-CL-026］ 37

2.7.6.4　第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］ 60

2.7.6.5　第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］ 109

2.7.6.6　第 III 相骨折継続試験［ONO-5920-04］ 142

略語・略号

略語	略語の説明
ONO-5920	Minodoronic acid monohydrate：ミノドロン酸水和物
ONO-5920/YM529	
YM529	

略語	略語の説明
25(OH)D	25-hydroxy vitamin D：25-OH ビタミン D
Ae, fe	amount excreted in urine：尿中未変化体排泄量
Ae%	% of the dose of excreted in urine：尿中未変化体排泄率
ALP, Al-P	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (GPT)：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asparate aminotransferase (GOT)：アスパラギン酸トランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration–time curve：血漿中未変化体濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：無限時間まで外挿した AUC
AUC_{last}, AUC_t	AUC from the time of dosing up to the last measurable concentration : 血漿中未変化体濃度定量可能最終時点までの AUC
AUC_{24h}	AUC from the time of dosing up to 24 hour：投与後 24 時間までの AUC
BAP	bone alkaline phosphatase：骨型アルカリホスファターゼ
BCE	bone collagen equivalent（NTX の測定単位）
BMD	bone mineral density：骨密度
BMI	body mass index：体格指数
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	confidence interval：信頼区間
β_2-MG	β_2-microgloburin：β_2 ミクログロブリン
CK	creatine kinase（CPK）：クレアチンキナーゼ
CL/F	oral clearance：経口クリアランス
CL_R, CL_r	renal clearance：腎クリアランス
CL_{tot}	total clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中未変化体濃度
CRE, Cr	creatinine：クレアチニン
Ccr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRO	contract research organization: 医薬品開発業務受託機関
CTX	C-telopeptide of the alpha chain of type I collagen：I 型コラーゲン C-テロペプチド
CTX-II	C-telopeptide of the alpha chain of type II collagen : II 型コラーゲン C-テロペプチド
DPD	deoxypyridinoline：デオキシピリジノリン
DXA	dual-energy X-ray absorption：二重エネルギーX 線吸収（測定法）
FAS	full analysis set
FSH	follicle stimulating hormone：卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR	geometric mean ratio：幾何平均比
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptitase：ガンマーグルタミルトランスペプチターゼ
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン
Ht	hematocrit：ヘマトクリット

略語	略語の説明
HPLC-FL	high performance liquid chromatography- fluorescence detection：蛍光検出高速液体クロマトグラフ
IRMA	immuno radio metric assay：免疫放射定量測定
k_{el}	elimination constant：消失速度定数
L_{2-4}	lumbar spine 2–4：第 2 から第 4 腰椎
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：医薬品規制用語集
MRT	mean residence time：平均血中滞留時間
MRT_{inf}	MRT from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：無限時間まで外挿した MRT
MRT_{last}	MRT from the time of dosing up to the last measurable concentration：血漿中未変化体濃度定量可能最終時点までの MRT
MTX	methotrexate：メトトレキサート
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase：エヌアセチルベータ D-グルコサミニダーゼ
NTX	Cross-linked N-telopeptide of type I collagen：I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	Osteocalcin：オステオカルシン
PD	pharmacodynamic：薬力学
PINP	N-terminal propeptide of type I procollagen：I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PK	pharmacokinetic：薬物動態
Plt	platelet：血小板
PPS	per protocol set
PTH	parathyroid hormone：副甲状腺ホルモン
RBC	red blood cell：赤血球
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
SD	standard deviation：標準偏差
SMO	Site management organization：治験施設支援機関
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half-life：消失半減期
T-Bil	total bilirubin：総ビリルビン
T_{max}, t_{max}	time to attain C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
V_d	distribution volume：分布容積
V_{dss}	distribution volume at steady state：定常状態分布容積
WBC	white blood cell：白血球
YAM	young adult mean：若年成人平均値

2.7.6.1 臨床薬理試験［529-CL-027］

添付資料 5.3.1.1-1

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社
治験課題名： ONO-5920/YM529 薬物動態試験－ONO-5920/YM529 間歇経口剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関： [redacted]
公表文献：未公表
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者同意日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最終の被験者評価日（治験実施計画書で規定された最終評価日）］
開発のフェーズ：第 I 相試験
目標被験者数： 48（30 mg 投与 24，50 mg 投与 24）

1　目的

閉経後女性を対象に 2×2 クロスオーバー法にて ONO-5920/YM529 間歇経口剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。併せて，安全性を検討した。

2　治験デザイン・治験方法

非盲検ランダム化 2×2 クロスオーバー

3　診断及び選択・除外基準

3.1　選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本治験の対象とした。

1. 性別：女性
2. 年齢（同意取得時）：45 歳以上 81 歳未満
3. 閉経後 2 年を経過した者
4. 体重（スクリーニング検査時）：40.0 kg 以上 70.0 kg 未満
5. BMI（スクリーニング検査時）：17.6 以上 30.0 未満
6. 被験者本人から文書による同意が得られている者

3.2　除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本治験の対象としなかった。

1. 第 1 期入院前 120 日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者
2. 第 1 期入院前 90 日以内に 400 mL の全血採血，30 日以内に 200 mL の全血採血又は 14 日以内に成分献血を実施した者

3. 第 1 期入院前 7 日以内に薬剤投与を受けた者又は薬剤投与予定のある者
4. スクリーニング検査時及び第 1 期入院時（治験薬投与日前日）の坐位血圧，坐位脈拍数，腋窩体温，12 誘導心電図が以下の基準を逸脱する者

坐位血圧（収縮期）：90 mmHg 以上，160 mmHg 未満
坐位血圧（拡張期）：40 mmHg 以上，100 mmHg 未満
坐位脈拍数：50 回/分以上，110 回/分未満
腋窩体温：35.0°C 以上，37.1°C 未満
12 誘導心電図：正常あるいは臨床的に重要でない異常

5. スクリーニング検査時及び第 1 期入院時（治験薬投与日前日）の臨床検査で下記基準のいずれかを逸脱する者

なお，各種検査の基準範囲は実施医療機関又は検査・測定機関の基準範囲とする。

- 血液学的検査
  基準範囲の上下限の±30%を逸脱する者
  ただし，白血球数が基準値内であれば分画の個々の値は問わない。
- 血液生化学検査
  ・ALT，AST：基準値上限×1.25 未満
  ・γ-GTP：基準値上限×1.5 未満
  ・補正カルシウム値：8.5 mg/dL 以上，10.6 mg/dL 未満
  ・血清クレアチニン（Cr）：基準値上限×1.1 未満
  ・上記以外の項目は，基準範囲の上下限の±30%を逸脱する者
  ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題はないと考えられるもの（AST，ALT，γ-GTP，総ビリルビン（T-Bil），ALP，LDH，CK，尿素窒素（BUN），Cr，尿酸（UA））は，下限値を設定しない。
- 尿検査
  各定性検査項目で基準範囲を逸脱する者
- 尿中薬物検査
  フェンシクリジン類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，モルヒネ系麻薬，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤に陽性を認めた者
- 免疫学的検査
  HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体，梅毒検査において陽性を認めた者

6. 第 1 期入院前 7 日以内に上部消化器症状（悪心，嘔吐，胃痛等）を発現した者
7. 以下の既往を有する者
   - 肝疾患（重篤なウイルス性肝炎，薬物性肝障害等）
   - 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等）
   - 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，重篤な慢性気管支炎等，ただし，小児期の喘息の既往は除く）

- 消化器系疾患（重篤な消化性潰瘍, 重篤な逆流性食道炎, 各種切除術を必要とした疾患等, ただし，虫垂炎，ポリープの既往は除く）
- 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等，ただし，結石の既往は除く）
- 脳血管障害（脳梗塞等）
- 悪性腫瘍
- 花粉症以外のアレルギー性疾患，薬物アレルギー
- 薬物依存，アルコール依存

8. 以下の合併症を有する者
   - 上記 7.の疾患，障害等
   - 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
   - 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
   - 薬物治療中の疾患・障害
9. 治験薬服用時に上体を 30 分以上起こしていることのできない者
10. 第 1 期入院前 6 週以内に侵襲的歯科治療（抜歯処置や抜髄処置等の根管治療）を受けた者，また，治験期間中に侵襲的歯科治療を予定している者
11. 日常的な飲酒量，喫煙量が過度である者

    過度の目安

    飲酒 : アルコール量として 45 g/日（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）

    喫煙：20 本/日
12. 本剤の投与歴のある者
13. 治験依頼者，本治験に関係する CRO，SMO 又は実施医療機関に雇用されている者
14. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

4　治験薬，投与量及び投与方法

4.1　治験薬及びロット番号

4.1.1　被験薬

治験薬名	ONO-5920/YM529 錠 30 mg，50 mg
成分記号	ONO-5920/YM529
一般名	ミノドロン酸水和物
化学名	[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate
分子式	$C_9H_{12}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$（分子量：340.16）
含有量及び剤形	ONO-5920/YM529 30 mg あるいは 50 mg を含有するごくうすい赤色フィルムコーティング錠
ロット番号	08098C（ONO-5920/YM529 錠 30 mg），08099C（ONO-5920/YM529 錠 50 mg）
保存方法	室温保存

4.1.2　対照薬

該当せず。

4.1.3　評価期間前観察期間用薬剤

該当せず。

4.2　投与量及び投与方法

下表（表 2.7.6.1- 1，表 2.7.6.1- 2）に従い，投与日 9 時（目安）に各被験者に空腹時又は食前に水 180 mL とともに ONO-5920/YM529 錠 30 mg あるいは 50 mg を 1 錠経口投与した。

表 2.7.6.1- 1 治験薬の投与方法（30 mg 投与 24 例）

	第 1 期	第 2 期
空腹時 投与先行群 （n=12）	空腹時 ONO-5920/YM529 錠 30 mg 1 錠	食前 ONO-5920/YM529 錠 30 mg 1 錠
食前 投与先行群 （n=12）	食前 ONO-5920/YM529 錠 30 mg 1 錠	空腹時 ONO-5920/YM529 錠 30 mg 1 錠

Source: 表 5-3

表 2.7.6.1- 2 治験薬の投与方法（50 mg 投与 24 例）

	第 1 期	第 2 期
空腹時 投与先行群 （n=12）	空腹時 ONO-5920/YM529 錠 50 mg 1 錠	食前 ONO-5920/YM529 錠 50 mg 1 錠
食前 投与先行群 （n=12）	食前 ONO-5920/YM529 錠 50 mg 1 錠	空腹時 ONO-5920/YM529 錠 50 mg 1 錠

Source: 表 5-4

5　評価期間

本治験の観察・検査スケジュールを以下に示した（表 2.7.6.1- 3，表 2.7.6.1- 4）。

表 2.7.6.1- 3 試験全体のスケジュール

	スクリーニング	第 1 期				検査来院	第 2 期				検査来院	事後検査	中止時 [8]
		入院 [3)4)] →→→→→→→→退院 [4)]					入院 [3)4)] →→→→→→→→退院 [4)]						
期間（日目）	−30～−3	−1	1	2	3	15±3	−1	1	2	3	15±3	29±3	−
同意取得	X												
割り付け		X	(X)[6]										
治験薬投与（9 時）[1]			X					X[5]					
被験者背景（身長・体重）	X	X[7]											
自覚症状 [2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
他覚所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（腋窩体温・坐位血圧・脈拍数）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X												
血漿中未変化体濃度測定用採血			X	X	X			X	X	X			
血液学的検査	X	X			X	X	X			X	X	X	X
血液生化学検査	X	X			X	X	X			X	X	X	X
尿検査	X	X			X	X	X			X	X	X	X
尿中薬物検査	X												
免疫学的検査（HBs 抗原・HCV 抗体・HIV 抗原・抗体・梅毒）	X												
好ましくない医療上のできごと	←→												
有害事象			←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

X　：実施する。
1）：第 1 例目の投薬を 9:00 を目安に実施する（2 例目以降順次実施する）。
2）：治験期間中に被験者は自覚症状を発現した時点で各自「自覚症状」を治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者に申し出る。
3）：第 1 期及び第 2 期の治験薬投与日前日の午前に入院させる。
4）：入院期間中の詳細なスケジュールは次頁のとおり。
5）：24 日間以上 30 日間以内の休薬期間（第 1 期治験薬投与日の翌日～第 2 期治験薬投与日の前日）を経過した後に，第 2 期治験薬投与を行う。
6）：予備被験者との入れ替えを行った場合，実施する。
7）：体重のみ測定。
8）：治験薬投与後に中止となった被験者について実施する。なお，治験薬投与後 24 日以内に実施した場合は，可能な限り，投与後 25 日以降にあらためて検査・観察を行う。

Source: 表 5- 8

表 2.7.6.1- 4 入院期間中のスケジュール

	入院	投与日											投与後 1 日		投与後 2 日（退院）
期間（日目）	−1	1											2		3
投与からの時間（h）	−	投与前	0	0.5	1	2	3	4	5	8	10	12	24	36	48
割り付け	X[5]	(X)[6]													
治験薬投与（9 時）[1]			X												
食事 [2]	X			(X)[3]				X[4]			X		X		X
被験者背景（体重）	X[5]														
自覚症状	X	X				X			X			X	X		X
他覚所見	X	X				X			X			X	X		X
バイタルサイン（腋窩体温・坐位血圧・脈拍数）	X					X			X			X	X		X
血漿中未変化体濃度測定用採血		X		X	X	X	X		X	X		X	X	X	X
血液学的検査	X														X
血液生化学検査	X														X
尿検査	X														X
好ましくない医療上のできごと [7]	←→														
有害事象			←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

X　：実施する。
1）：第 1 例目の投薬を 9:00 を目安に実施する（2 例目以降順次実施する）。
2）：投与日を除く入院時の食事時刻は朝食 9:00，昼食 13:00，夕食 19:00 を目安とする。なお，投与後 1 日及び 2 日の朝食は，それぞれ投与後 24 時間及び 48 時間のすべての検査終了後，摂食する。
3）：治験薬を食前投与する被験者のみ朝食を摂取する。食前投与の被験者は，治験薬投与→投与後 0.5 時間の血漿中未変化体濃度測定用採血→摂食（20 分以内）の順に行う。
4）：投与後 4 時間以降に摂食可。遅くとも投与後 5 時間の血漿中未変化体濃度測定用採血及び診察までに終了させること。
5）：第 1 期のみ実施する。
6）：第 1 期のみ，予備被験者との入れ替えを行った場合，実施する。
7）：第 2 期は有害事象として調査する。

Source: 表 5- 9

6　評価項目

6.1　薬物動態評価項目

ONO-5920/YM529 血漿中未変化体濃度

薬物動態パラメータ

C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf}及びMRT_{last}を算出した。

6.2　安全性評価項目

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（腋窩体温，坐位血圧，坐位脈拍数）

7　統計手法

7.1　人口統計学的及び他の基準値の特性，前治療及び併用治療

安全性解析対象集団（SAF）及び薬物動態解析対象集団（PKAS）に対し，30 mg 投与，50 mg 投与のそれぞれについて，投与群（空腹時投与先行群，食前投与先行群）別に以下の解析を行った。

- 計数値項目について，度数集計を行った。
- 計量値項目について，要約統計量を算出した。

7.2　薬物動態

薬物動態解析対象集団について，投与量別かつ投与条件別に各採血予定時点の血漿中未変化体濃度測定値の要約統計量を算出した。また，血漿中未変化体濃度測定値を用いて薬物動態パラメータの推定並びに要約統計量の算出を行った。測定値が定量下限値未満の場合は，薬物濃度を 0（ゼロ）として取り扱った。

7.2.1　薬物動態パラメータの推定

血漿中未変化体濃度

被験者ごとに血漿中未変化体濃度の経時的変化についてノンコンパートメントモデル解析を行い，C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf}及びMRT_{last}を算出した。パラメータの算出には投与後実経過時間を用いた。

7.2.2　食事の影響の検討

薬物動態パラメータへの食事の影響について以下の検討を行った。

7.2.2.1　主要評価

投与量ごとにC_{max}及びAUC_{inf}について自然対数変換後の値を用いて投与群，投与時期，用法を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を行い，用法の効果について，

空腹投与時に対する食前投与時の幾何平均比（GMR）及びその 90%信頼区間（CI）を算出し，薬物動態に及ぼす食事の影響の程度を検討した。

7.2.2.2　副次評価

投与量ごとに AUC_{last}, $t_{1/2}$, CL/F, MRT_{inf}, MRT_{last} について自然対数変換後の値を用いて投与群，投与時期，用法を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を行い，用法の効果について，空腹投与時に対する食前投与時の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。副次評価項目を用いた解析は，食事の影響の程度などを検討する上での参考とした。

また，t_{max} に関しては未変換データに対し，投与量ごとに投与群，投与時期，用法を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を行い，食前投与と空腹時投与の最小二乗平均の差並びにその 90%信頼区間を空腹時投与の最小二乗平均に対する比として推定した。本解析も食事の影響を検討する上での参考とした。

7.3　安全性

安全性解析対象集団（SAF）に対し，30 mg 投与，50 mg 投与のそれぞれについて，投与条件（空腹時，食前）別に以下の解析を行った。

7.3.1　有害事象

- 有害事象の有無及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無について，度数集計を行った。
- 器官別大分類（MedDRA：SOC コード）別及び基本語（MedDRA：PT コード）別に，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について度数集計を行った。

7.3.2　臨床検査値

- 計量値項目について，評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
- 計量値項目について，実測値のケースプロットを作成した。
- 計数値項目について，治験薬投与日前日と評価時点ごとのクロス表を作成した。

7.3.3　バイタルサイン（腋窩体温，坐位血圧，坐位脈拍数）

- 評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
- 実測値のケースプロットを作成した。

8　解析対象集団

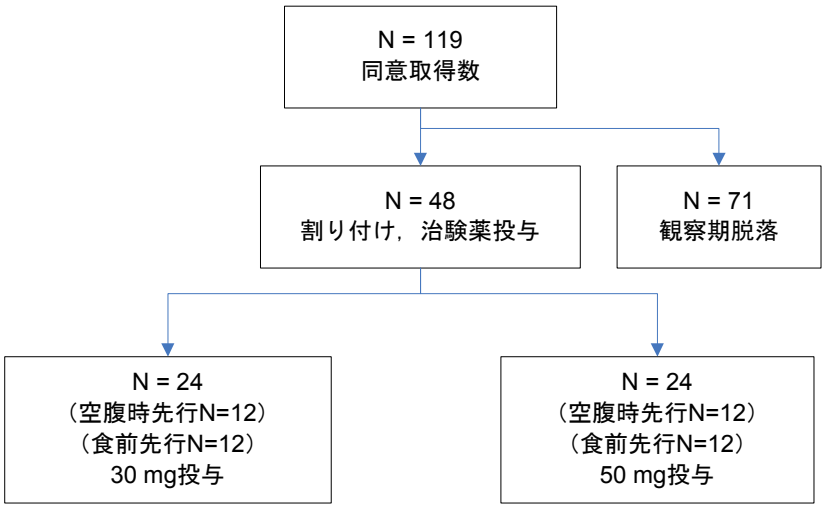
- 安全性解析対象集団（SAF）: ONO-5920/YM529 錠を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。
- 薬物動態解析対象集団(PKAS)：ONO-5920/YM529 錠が投与され，血漿中未変化体濃度が ONO-5920/YM529 錠投与後 1 時点以上測定された（採取された）被験者を薬物動態解析対象集団とした。

9　結果

9.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.1- 1 に示す。同意取得した 119 名にスクリーニングを行い，閉経後女性被験者 48 名に対し治験薬を割り付けた。被験者 48 名は，30 mg 投与 24 名及び 50 mg 投与 24 名に割り付けられた。30 mg 投与，50 mg 投与ともに空腹時先行 12 名，食前先行 12 名とし，1 名の被験者に計 2 回治験薬を投与した。中止例はなかった。

図 2.7.6.1- 1 被験者の内訳



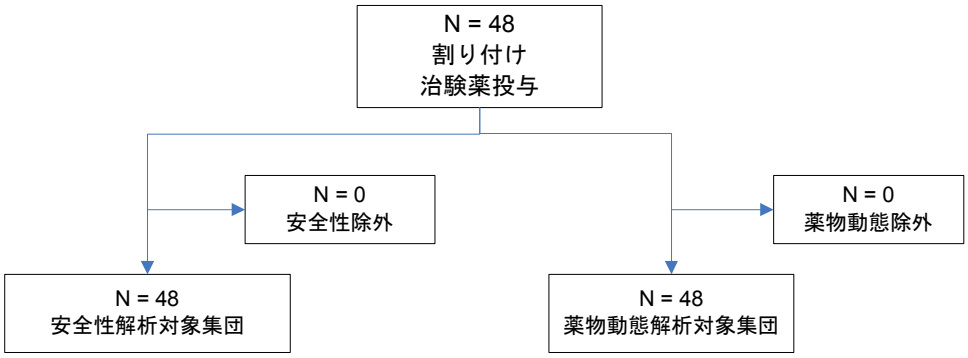
Source: 表 12.1.1，表 12.1.2，表 12.1.3，表 12.1.4，表 12.1.5

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.1- 2 に示す。安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団ともに 48 名であった。安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団から除外したものはなかった。

被験者番号 V30107，V30108，V30109，V30110，V30111，V30112，V30207，V30208，V30209，V30210，V30211 及び V30212 の第 1 期 3 日目の K は，臨床検査測定施設及び治験責任医師より信頼性に欠けるため参考値とするコメントが付与されていることから，当該ポイントの K のデータを集計，解析に用いなかった。

V30208 の第 1 期 3 日目の WBC，RBC，Hb，Ht，Plt 値は，臨床検査測定施設よりフィブリン析出のため参考値とするコメントが付与されていることから，当該ポイントの WBC，RBC，Hb，Ht，Plt のデータを集計，解析に用いなかった。

図 2.7.6.1- 2 解析対象集団の内訳

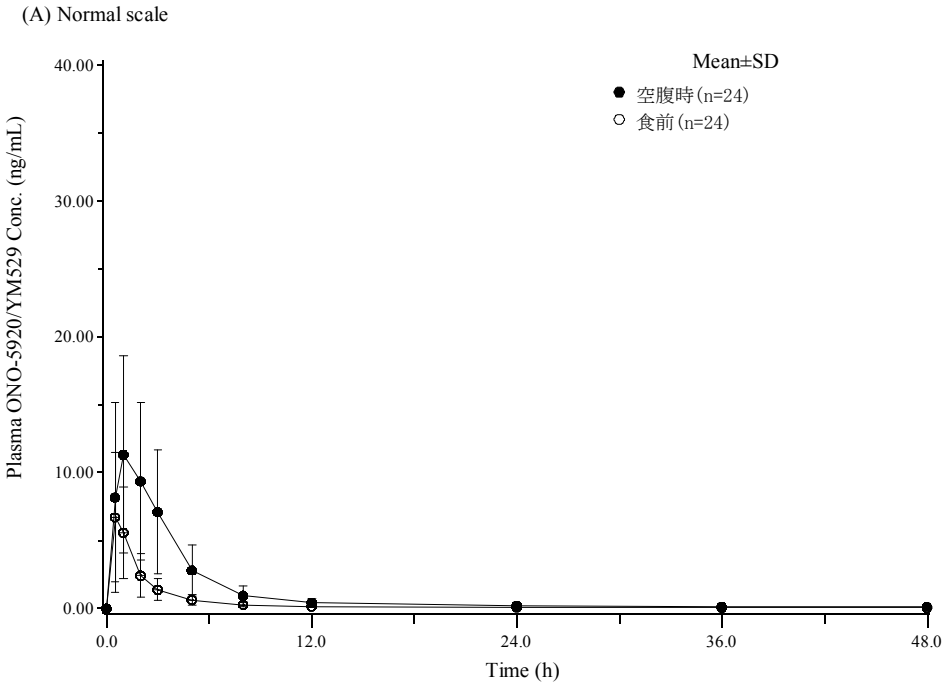


Source: 表 12.1.4，表 12.2.1

9.2 薬物動態の結果

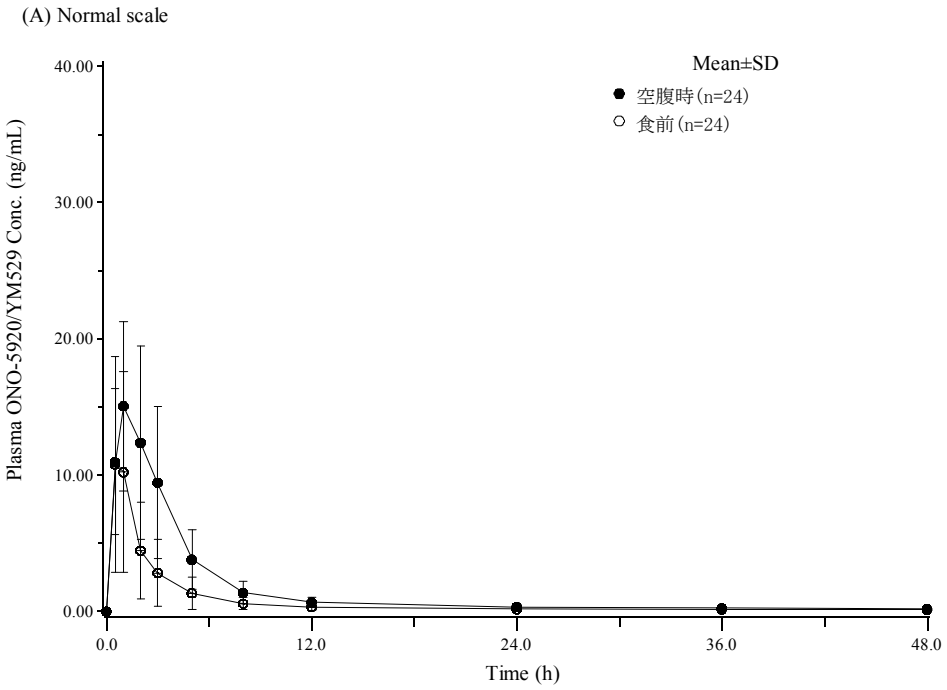
平均血漿中未変化体濃度－時間曲線を図 2.7.6.1- 3（30 mg）及び図 2.7.6.1- 4（50 mg）に示した。

図 2.7.6.1- 3 平均血漿中未変化体濃度－時間曲線，30 mg 投与



Source: 図 12.4.2.1

図 2.7.6.1- 4 平均血漿中未変化体濃度－時間曲線，50 mg 投与



Source: 図 12.4.2.2

血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1- 5，表 2.7.6.1- 6，表 2.7.6.1- 7 及び表 2.7.6.1- 8 に示した。

表 2.7.6.1- 5 血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータの要約，30 mg・空腹時投与

薬物動態パラメータ	要約統計量								
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	24	12.947	7.904	5.616	32.606	10.247	11.054	24	61.05
t_{max} (h)	24	1.3	0.7	0.5	3.0	1.0	1.1	24	54.39
AUC_{inf} (ng・h/mL)	24	56.51	31.22	21.88	133.48	45.23	49.41	24	55.24
AUC_{last} (ng・h/mL)	24	49.87	28.56	19.12	123.13	38.85	43.37	24	57.28
k_{el} (1/h)	24	0.02132	0.00525	0.01202	0.03272	0.02106	0.02067	24	24.63
$t_{1/2}$ (h)	24	34.7	9.7	21.2	57.7	32.9	33.5	24	28.03
CL/F (L/h)	24	685.77	327.58	224.75	1370.88	664.30	607.10	24	47.77
MRT_{inf} (h)	24	18.4	5.8	11.0	31.7	16.8	17.6	24	31.59
MRT_{last} (h)	24	6.8	0.7	5.4	7.9	6.9	6.8	24	9.87

例数*は幾何平均の算出に用いた例数

Source: 表 12.4.3.1

表 2.7.6.1- 6 血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータの要約，30 mg・食前投与

薬物動態パラメータ	要約統計量								
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	24	7.038	4.612	1.396	15.365	6.325	5.427	24	65.52
t_{max} (h)	24	0.7	0.2	0.5	1.0	0.5	0.6	24	36.12
AUC_{inf} (ng・h/mL)	24	19.81	12.47	3.72	45.99	20.49	15.46	24	62.96
AUC_{last} (ng・h/mL)	24	16.95	10.48	3.50	38.40	17.42	13.48	24	61.86
k_{el} (1/h)	24	0.08051	0.10638	0.00993	0.35553	0.02233	0.04057	24	132.14
$t_{1/2}$ (h)	24	26.4	19.2	1.9	69.8	31.1	17.1	24	72.63
CL/F (L/h)	24	2655.31	2316.78	652.33	8063.95	1467.49	1940.38	24	87.25
MRT_{inf} (h)	24	16.1	11.5	2.9	51.5	14.7	12.3	24	71.15
MRT_{last} (h)	24	5.5	1.7	2.4	8.1	6.2	5.2	24	31.27

例数*は幾何平均の算出に用いた例数

Source: 表 12.4.3.2

表 2.7.6.1- 7 血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータの要約，50 mg・空腹時投与

薬物動態パラメータ	要約統計量								
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	24	16.759	7.185	4.543	38.501	18.292	15.233	24	42.88
t_{max} (h)	24	1.1	0.6	0.5	3.0	1.0	1.0	24	53.80
AUC_{inf} (ng・h/mL)	24	77.88	35.52	29.07	182.99	76.40	70.56	24	45.61
AUC_{last} (ng・h/mL)	24	68.66	32.19	24.18	166.63	67.70	61.99	24	46.89
k_{el} (1/h)	24	0.02479	0.01386	0.01472	0.08431	0.02165	0.02286	24	55.91
$t_{1/2}$ (h)	24	31.9	8.6	8.2	47.1	32.0	30.3	24	26.83
CL/F (L/h)	24	784.90	374.01	273.24	1720.23	654.42	708.60	24	47.65
MRT_{inf} (h)	24	18.1	4.6	10.0	27.3	17.2	17.5	24	25.62
MRT_{last} (h)	24	7.2	0.6	6.1	8.2	7.2	7.2	24	7.92

例数*は幾何平均の算出に用いた例数

Source: 表 12.4.3.3

表 2.7.6.1- 8 血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータの要約，50 mg・食前投与

薬物動態パラメータ	要約統計量								
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数(%)
C_{max} (ng/mL)	24	11.935	8.363	2.194	27.085	9.413	8.885	24	70.08
t_{max} (h)	24	0.7	0.3	0.5	1.0	0.5	0.7	24	34.90
AUC_{inf} (ng・h/mL)	24	38.68	27.90	5.47	111.22	28.66	29.75	24	72.13
AUC_{last} (ng・h/mL)	24	32.53	23.61	5.06	95.83	25.79	25.09	24	72.59
k_{el} (1/h)	24	0.02844	0.03166	0.01126	0.16424	0.01953	0.02228	24	111.32
$t_{1/2}$ (h)	24	35.0	13.6	4.2	61.5	35.5	31.1	24	38.94
CL/F (L/h)	24	2245.12	1933.33	449.56	9144.32	1745.90	1680.52	24	86.11
MRT_{inf} (h)	24	21.8	9.0	3.8	41.0	20.6	19.8	24	41.29
MRT_{last} (h)	24	7.0	1.2	2.7	9.9	7.1	6.9	24	17.49

例数*は幾何平均の算出に用いた例数

Source: 表 12.4.3.4

9.2.1　食事の影響

主要評価として，投与量ごとに C_{max} 及び AUC_{inf} について自然対数変換後の値を用いて投与群，投与時期，用法を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を行い食事の影響の検討を行った。結果を表 2.7.6.1- 9 及び表 2.7.6.1- 10 に示した。

表 2.7.6.1- 9 食事の影響の検討（主要評価），30 mg 投与

パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
C_{max}	食前投与 / 空腹時投与	0.491	0.402	0.600
AUC_{inf}	食前投与 / 空腹時投与	0.313	0.252	0.389

Source: 表 12.4.4.1

表 2.7.6.1- 10 食事の影響の検討（主要評価），50 mg 投与

パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
C_{max}	食前投与 / 空腹時投与	0.583	0.464	0.734
AUC_{inf}	食前投与 / 空腹時投与	0.422	0.343	0.518

Source: 表 12.4.4.2

30 mg 投与における C_{max} の食前投与/空腹時投与及び 50 mg 投与における C_{max} の食前投与/空腹時投与の幾何平均比はそれぞれ 0.491（90%信頼区間：0.402–0.600）及び 0.583（90%信頼区間：0.464–0.734）であった。

同様に，30 mg 投与における AUC_{inf} の食前投与/空腹時投与及び 50 mg 投与における食前投与/空腹時投与の幾何平均比はそれぞれ 0.313（90%信頼区間 : 0.252–0.389）及び 0.422（90%信頼区間：0.343–0.518）であった。

食前投与と空腹時投与の比較では，30 mg 投与及び 50 mg 投与のいずれにおいても，C_{max} 及び AUC_{inf} ともに幾何平均比の 90%信頼区間上限は 1 を下回った。

30 mg 投与における食前投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与の約 49%及び約 31%に低下した。50 mg 投与における食前投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与の約 58%及び約 42%に低下した。

食前投与時の本薬 30 mg 及び 50 mg 投与のバイオアベイラビリティは空腹時投与にくらべて低下することが示された。

9.3　安全性の結果

有害事象は，30 mg 投与の食前投与 1 名，空腹時投与 7 名，及び 50 mg 投与の食前投与 5 名，空腹時投与 8 名にみられた。

いずれの有害事象も軽度，非重篤であり治験薬の投与を中止した被験者はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現件数を器官分類別・症状別に表 2.7.6.1- 11 に示した。30 mg 投与の空腹時投与 6 名，及び 50 mg 投与の食前投与 2 名，空腹時投与 6 名にみられた。

表 2.7.6.1- 11 器官分類・症状別治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数，安全性解析対象集団

	30 mg 食前投与	30 mg 空腹時投与	50 mg 食前投与	50 mg 空腹時投与
胃腸障害	0	0	0	1/24 (4.2%)
食道不快感	0	0	0	1/24 (4.2%)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1/24 (4.2%)
発熱	0	0	0	1/24 (4.2%)
臨床検査	0	6/24 (25.0%)	2/24 (8.3%)	5/24 (20.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1/24 (4.2%)
C-反応性蛋白増加	0	1/24 (4.2%)	0	3/24 (12.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1/24 (4.2%)
リンパ球数減少	0	1/24 (4.2%)	0	0
好中球数増加	0	0	0	1/24 (4.2%)
白血球数減少	0	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	0
白血球数増加	0	0	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)
血中リン減少	0	3/24 (12.5%)	0	1/24 (4.2%)

MedDRA/J Ver. 11.0
Source: 表 12.6.3

連日投与で知られている関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった。

10　結論

食前投与時の本薬 30 mg 及び 50 mg 投与のバイオアベイラビリティは空腹時投与にくらべて低下することが示された。

食前/空腹時いずれの投与条件でも閉経後女性に対する ONO-5920/YM529 錠の経口投与（30 mg 又は 50 mg を食前又は空腹の 4 週間隔で 2 回投与）の忍容性に問題はみられなかった。

2.7.6.2 第 I 相試験（単回静脈内ボーラス投与）［E5291/ASA1］

添付資料 5.3.3.1-1

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社
治験課題名： YM529 第 I 相試験 ― 単回静脈内投与試験 ―
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関： [redacted]
公表文献：未公表
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 例目の治験前健康診断同意取得日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（全症例中で最も遅い最終観察日）
開発のフェーズ：第 I 相
目標被験者数： 72 例（各用量 12 例，全 6 用量）

1　目的

健常成人男女を対象とし，YM529 を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性，並びに薬物動態及び薬力学について検討した。

2　治験デザイン・治験方法

2.1　試験デザイン

プラセボ対照，二重盲検，用量漸増，単回静脈内ボーラス投与

2.2　治験方法

1 ステップあたり 12 例（男女ともに実薬投与群 4 例，プラセボ投与群 2 例）を対象とし，YM529（0.03，0.1，0.3，0.6，1.0，1.5 mg）あるいはプラセボ凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解して調整した投与液 5 mL を 10 秒を目処に単回静脈内投与した。治験薬は無作為に割り付け，二重盲検下にて実施した。各ステップにおいて安全性及び忍容性に問題ないことを検討した上で，次ステップ（増量）へ移行することとした。

3　診断及び選択・除外基準

3.1　選択基準

1. 投与前日の年齢が 20 歳以上 35 歳未満である男女
2. 女性：閉経していないこと
3. 投与前日の体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の者
4. 投与前日の Body mass index（BMI：体重(kg)/（身長(m)）^{2}）が 18.5 以上 25.0 未満の者

5. 治験前健康診断から投与直前までに得られた診察，理学的検査，臨床検査等の結果から，治験責任医師（又は治験分担医師）が本治験の対象として適切であると判断した者
6. 本治験の目的・内容・予測される副作用等について説明を受け，それらについて十分理解した上で，自発的に治験への参加を志願し，文書同意の得られた者

3.2 除外基準

1. 治験薬投与日の投与前に，治験責任医師（又は治験分担医師）が本治験に不適当と考える既往歴（薬物依存，アルコール依存，アレルギー性疾患等）を有する者
2. 治験薬投与日の投与前に，治験責任医師（又は治験分担医師）が本治験に不適当と考える疾患（薬物依存，アルコール依存，アレルギー性疾患，肝疾患，腎疾患，心疾患，呼吸器疾患等）を有する者
3. 過去に他の薬剤に対してアレルギー反応を呈した者
4. 治験前健康診断時及び被験者選定健康診断時の血清クレアチニン値が施設基準値上限を超える者
5. 1 日の喫煙本数が 20 本を超える者，又は 20 本以下であるが，入所期間中の禁煙が不可能な者
6. 入所期間中にアルコールあるいはカフェイン含有食品を摂取しないことが不可能な者
7. 入所前 120 日以内に別の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者
8. 入所前 90 日以内に献血をした者
9. 入所前 7 日以内に，薬剤投与を受けた者
10. 治験依頼者又は治験実施医療機関に雇用されている者
11. YM529，ビスホスホネート及びカルシトニンの投与歴がある者
12. 女性被験者にあっては，授乳中の者，妊婦，妊娠している可能性のある者，又は治験期間中に妊娠を希望する者
13. その他，本治験の対象として好ましくないと治験責任医師（又は治験分担医師）が判断した者

4 治験薬，投与量及び投与方法

4.1 治験薬及びロット番号

4.1.1 被験薬

1. YM529 1 mg 注射用

治験薬名	YM529 1 mg 注射用
含有量及び剤形	1 バイアル中，YM529 1 mg を含有する凍結乾燥製剤
製造番号	NW5293L

2. YM529 2 mg 注射用

治験薬名	YM529 2 mg 注射用
含有量及び剤形	1 バイアル中，YM529 2 mg を含有する凍結乾燥製剤
製造番号	NW5293M 又は SA5293M

4.1.2 対照薬

1. YM529 プラセボ注射用

治験薬名	YM529 プラセボ注射用
含有量及び剤形	1 バイアル中，YM529 の成分を含有しない，YM529 注射剤と識別不能な凍結乾燥製剤
製造番号	NW5292Q 又は SA5292Q

4.2 投与量及び投与方法

投与前日の夕食以降絶食した被験者に，YM529 あるいはプラセボ凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解して調製した投与液 5 mL を 10 秒を目処に単回静脈内投与することとした。

YM529 の投与量は 0.03，0.1，0.3，0.6，1.0 及び 1.5 mg とした。YM529 0.03～0.3 mg の投与に際してはYM529 1 mg 注射用を用い, YM529 0.6 mg 以上の用量ではYM529 2 mg 注射用を用いた。

5 投与期間

1 日間

6 併用療法

入所前 7 日より後健診終了まで治験薬以外の薬剤の投与を禁止した。

7 評価項目

7.1 一般的な規定

1. 被験者は投与前々日の 17 時までに治験実施医療機関に入所し，入所時から退所時（投与翌々日）の検査終了まで，治験責任医師及び治験分担医師の管理下に置かれた。
2. 理学的検査の 3 分以上前からは，被験者は原則的に覚醒状態で坐位安静とすることとした。
3. 本治験の同意から後健診が終了するまで，薬剤を使用しなければならない状態になったときは，被験者は必ず使用前に治験実施医療機関に連絡し，治験責任医師（又は治験分担医師）の指示に従うこととした。
4. 前健診前日から前健診終了まで，入所日から退所まで，投与後 4，7，14，28，56 及び 84 日の検査前日から検査終了まで，喫煙及びカフェイン含有食品及びアルコール含有食品の摂取を禁止した。

   入所中の各食事は被験者全員同一内容の普通食とし，朝食を朝の検査終了後の 9:30 に，昼食を 13:30 に，夕食を 20:00 に摂る。ただし投与日の朝食は摂らないこととした。治験実施医療

機関から支給されたもの以外の摂取は禁止した。また，投与後 4，7，14，28，56，84 日の来所日の前日には，22 時以降の水以外の飲食を禁止した。

5. 被験者は，前健診前 2 日から前健診終了まで，入所前 2 日から退所まで，投与後 4，7，14，28，56，84 日の来所前 2 日から検査終了まで，激しい運動は行わないこととした。
6. 妊娠の可能性のある女性被験者では，前健診日から後健診までは適切な避妊処置を行うこととした。

7.2 増量基準

以下に該当する場合は，次ステップへ移行せずに試験を終了することとした。

1. 退所時までに因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した場合
2. 治験責任医師が増量を不可と勧告した場合
3. 血清中カルシウム低下
   - 補正カルシウム値が臨床検査値異常のグレード 3 に相当する 6.5 mg/dL 未満の症例が，男性群あるいは女性群のいずれかにおいて 6 例中 2 例以上に発現した場合
   - 補正カルシウム値が臨床検査値異常のグレード 2 に相当する 8.0 mg/dL 未満でその低値が投与後 14 日まで継続する症例が，男性群あるいは女性群のいずれかにおいて 6 例中 3 例以上に発現した場合
4. 腎機能障害 1（クレアチニンクリアランス，以下 Ccr）
   - Ccr が 50 mL/min 未満（腎機能中等度低下）の症例が発現した場合
   - Ccr が 80 mL/min 未満（腎機能軽度低下）の症例が，男性群あるいは女性群のいずれかにおいて 6 例中 2 例以上に発現した場合
5. 腎機能障害 2（その他の項目）
   以下の項目のうち 2 項目以上に該当する症例が男性群あるいは女性群のいずれかにおいて 6 例中 2 例以上に発現した場合
   - 尿中 NAG 排泄量が 10 U/日以上に上昇がみられた場合
   - 尿中 β_2-MG 排泄量が 1000 μg/日以上に上昇がみられた場合
   - 血清クレアチニン値が投与前値に比べて 0.5 mg/dL 上昇がみられた場合
   - 尿検査で 2+以上の蛋白尿あるいは尿潜血がみられた場合
   - 尿検査で臨床的に意義のある沈渣がみられた場合

7.3 薬物動態評価項目

1. 血漿中未変化体濃度
   - 測定物質：YM529
   - 採血時期：投与前及び投与後 10，20，40 分，1，2，3，4，6，8，12 時間
   - 測定方法：HPLC-FL 法（定量限界：0.05 ng/mL）
2. 尿中未変化体濃度測定
   - 測定物質：YM529

・蓄尿時期：投与前 25.5–投与前 1.5 時間，投与後 0–4，4–8，8–12，12–24，24–36，36–48 時間
・測定方法：HPLC-FL 法（定量限界：0.05 ng/mL）

7.4　薬力学及び安全性の評価スケジュール

以下の図に示す評価時期に従い，各項目の検査，観察を行った。

経過日数	経過時間	自覚症状他覚所見	投与部位症状所見	理学的検査	12誘導心電図	臨床検査（採血・採尿）	薬力学評価項目
0日	投与前	●	●	●	●	●	●
	1h	●	●	●	●		
	4h	●	●	●	●		
	8h	●	●	●	●		
1日	24h	●	●	●	●	●	
	36h	●	●				
2日	48h	●	●	●	●	●	●
4日	96h	▽	▽	▽	▽	▽	▽ 1)
7日	168h	●	●	●	●	●	●
14日		●	●	●	●	●	●
28日		○	○				●
56日		○	○				○
84日		○	○	○	○	○	○
開鍵後							○ 2)

○：0.6 mg 以上の用量群で実施，　▽：1.5 mg 群のみ実施，

1) 血清のみ

2) YM529 0.6，1.0，1.5 mg が投与された症例の尿中 NTX のみ

7.5　薬力学

検査項目

血清：NTX，オステオカルシン(intact)，intact PTH，骨型 Al-P

尿中：NTX

7.6　安全性

1. 自覚症状，他覚所見，投与部位症状・所見

   評価：治験責任医師あるいは治験分担医師の問診及び観察

2. 理学的検査

   評価：腋窩体温，坐位血圧，坐位脈拍数

3. 12 誘導心電図

   12 誘導心電図を測定し，心電図所見の評価及び解析と QTc 間隔を算出した。

4. 臨床検査

臨床検査 1

上記評価時期に採血及び採尿を行い，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査を実施した。

臨床検査 2

NAG，β_2-MG，クレアチニン及びナトリウムについては蓄尿にて検査を実施した。蓄尿の時期は投与前 25.5～投与前 1.5 時間，投与直前～投与後 24 時間及び投与後 24～48 時間とした。

クレアチニンクリアランス（Ccr）

蓄尿を実施した期間については，Ccr を尿中クレアチニン濃度及び尿量より算出した。また，蓄尿を行っていない時期については簡便法として血清クレアチニン濃度より算出することとした。

5. 有害事象

【有害事象の定義】

有害事象とは治験薬投与から最終検査終了までの間に被験者に生じた，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。投与前に発現した好ましくない症状が増悪した場合には新たな有害事象として取り扱うこととした。

【有害事象の評価】

有害事象は，その内容，発現日時，消失日時，程度，重篤度，処置，転帰及び治験薬との因果関係を症例報告書に記載することとした。

【有害事象の程度の目安】

有害事象の程度の判定には平成 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」のグレードを参考とし，この基準に規定されていない項目については，以下を参考として判定した。

1.軽　度：日常的活動が妨げられないもの
2.中等度：日常的活動が妨げられるもの
3.重　度：日常的活動が不能となるもの

【治験薬との因果関係判定基準】

治験薬との因果関係の判定は以下の基準に従って行い，因果関係の否定できないもの（因果関係の分類：2．関連ないともいえない，3．多分関連あり，4．明らかに関連あり）を副作用として取り扱った。

因果関係	判定基準
1．関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係が成立しない場合，あるいは，合併症，併用薬，併用処置等，他の要因によると考えられる場合
2．関連ないともいえない	治験薬投与と事象発現に明らかに時間的な順序関係が成立し，合併症，併用薬，併用処置等，他の要因も推測できるが，治験薬による可能性も否定できない場合
3．多分関連あり	治験薬投与と事象発現に明らかに時間的な順序関係が成立し，かつ，合併症，併用薬，併用処置等，治験薬以外の要因が，ほぼ排除される場合
4．明らかに関連あり	治験薬投与と事象発現に明らかに時間的な順序関係が成立し，かつ，明らかに治験薬の薬理作用に基づく場合等

8　統計手法

8.1　解析対象集団の定義

原則として下記の方針としたが，社内症例検討会を行い決定した。

1. 薬力学解析対象
   治験薬が投与され，骨代謝マーカーが 1 点以上で評価可能であった全症例を薬力学の解析対象とした。
2. 薬物動態解析対象
   治験薬が投与され，血漿中又は尿中未変化体濃度が治験薬投与後 1 点以上で測定された全症例を解析対象とした。
3. 安全性解析対象
   治験薬が投与され，安全性の評価が可能なデータを有する全症例とした。

8.2　被験者背景

人口統計学的変数については被験者群別に性別は度数集計を行い，年齢，身長，体重，BMI については要約統計量を算出した。また，前健診時確認事項及び入所時確認事項について一覧表を作成した。

8.3　薬力学

測定データを用いて骨代謝マーカー一覧及び実測値のケースプロット図を作成し，また，評価時点ごとに実測値及び変化率の要約統計量を算出した。投与終了時の変化率について，群間で t 検定（有意水準両側 0.05）を行った。

8.4　薬物動態

8.4.1　薬物動態パラメータの推定

1. 血漿中未変化体濃度
   主要な評価としてノンコンパートメントモデル解析を実施し，以下の薬物動態パラメータを算出した。なお，測定値が定量下限未満の場合は平均値の算出あるいは薬物動態パラメータ算出等に際して未変化体濃度を 0 として取り扱った。
   - 時間 0 から定量可能な最終時点 t までの血漿中未変化体濃度時間曲線下面積（AUC_t）
   - 時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中未変化体濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
   - 消失速度定数（k_{el}）
   - 消失半減期（$t_{1/2}$）
   - 全身クリアランス（CL_{tot}）
   - 分布容積（V_d）

   また，副次的な評価としてコンパートメントモデル解析も実施した。

2. 尿中未変化体濃度
個々の被験者の各蓄尿期間における尿中未変化体濃度及び尿量から下記のパラメータを算出した。なお，測定値が定量下限未満の場合は平均値の算出あるいは尿中排泄パラメータ算出等に際して未変化体濃度を 0 として取り扱った。
・尿中未変化体排泄量（Ae）
・腎クリアランス（CL_r）
・尿中未変化体排泄率（fe）

8.4.2 統計的解析

Ccr と CL_{tot} 及び CL_r との相関について検討した。また，ノンコンパートメントモデル解析により算出した AUC_{inf} を薬物動態比較の評価変数とし，下記の探索的な検討を行った。
・Ccr と CL_{tot} 及び CL_r との回帰分析
・各投与量群間の投与量あたりの AUC_{inf} の比較
・投与量の対数変換値と AUC_{inf} の対数変換値との回帰分析

8.4.3 濃度応答解析

ノンコンパートメントモデル解析により算出した AUC_{inf} を YM529 の生体内への曝露指標とし，下記の探索的な検討を行った。
・血漿中未変化体濃度及び AUC_{inf} と QTc との相関
・AUC_{inf} と血清及び尿中骨代謝マーカーとの相関

8.4.4 安全性

1. 自覚症状・他覚所見について，一覧表を作成した。
2. 理学的検査（腋窩体温，坐位血圧，坐位脈拍数）について，一覧表，異常値一覧表及びケースプロット図を作成した。また，評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
3. 12 誘導心電図について，12 誘導心電図の一覧表及び異常一覧表及び QTc の一覧表及び異常一覧表を作成した。また，QTc 及び ΔQTc について，評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
4. 臨床検査値について，一覧表及び異常値一覧（異常変動の有無を含む）を作成した。また，連続値の測定結果については実測値のケースプロットを作成するとともに，実測値の要約統計量を算出した。カテゴリーデータについては投与前×各評価時点のクロス表を作成した。
5. 有害事象について，一覧表を作成し，項目ごとに度数集計を行った。

9 治験の実施又は計画された解析に関する変更

9.1 治験の実施に関する変更

評価期間の変更

本治験では，計画立案時の予想以上に YM529 の単回投与による影響の持続が認められた。ステップ 3（YM529 0.03 mg 又はプラセボ）において，投与後 28 日の時点で骨代謝マーカーの抑制が持続しており，更に用量が上がることで薬効の長期持続が予想され，また，安全性の確認期間の延長が必要と考えられた。そこで薬力学及び安全性の評価期間を 28 日から 84 日に延長し，検査・観察時期を追加した。更に，延長された期間での最終観察時（投与後 84 日）においてもなお，骨代謝マーカーの抑制が確認されたため，開鍵後に YM529 0.6 mg 以上の用量群にて尿中 NTX の測定を追加した。

また，ステップ 5（YM529 1.0 mg 又はプラセボ）において投与後 4 日に発現した有害事象が認められたため，ステップ 6（YM529 1.5 mg 又はプラセボ）においては投与後 4 日の検査を追加した。

9.2　計画された解析に関する変更

なし

10　結果

10.1　被験者の内訳

前健診に対する同意を取得してスクリーニングした以降の被験者数の内訳を表 2.7.6.2- 1 に示した。

目標被験者数は，1 投与量あたり男女各 6 例，合計 72 例とした。各投与量における男女別目標被験者数 6 例に対して，それぞれ予備被験者が確保され，各被験者の入所時から投与直前までに得られた検査結果等により，被験者の入れ替えを行った。被験者は各投与量ごとに男女別に無作為に YM529 投与群（4 例）又はプラセボ投与群（2 例）のいずれかに割り付けられた。1 投与量あたり男女 6 例，6 投与量，合計 72 例に治験薬が投与され，全例が治験を中止・脱落することなく終了した。

なお，尿中 NTX の推移を観察するために，開鍵後 YM529 0.6 mg～1.5 mg を投与されたことが判明した被験者 23 例から文書同意を得て，尿中 NTX を測定した。

表 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳

	性別	投与群					
		0.03 mg	0.1 mg	0.3 mg	0.6 mg	1.0 mg	1.5 mg
前健診に対する文書同意を取得してスクリーニングされた被験者	男	16 例	17 例	16 例	18 例	19 例	18 例
	女	19 例	22 例	23 例	21 例	18 例	26 例
本治験に対する文書同意を取得した被験者	男	8 例	9 例	9 例	9 例	9 例	9 例
	女	9 例	9 例	10 例	10 例	10 例	10 例
治験薬投与例	男	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
	女	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
治験完了例	男	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
	女	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例
開鍵後追加尿中 NTX 測定例（YM529 投与例のみ）	男	—	—	—	3 例	4 例	4 例
	女	—	—	—	4 例	4 例	4 例

10.2　症例の取り扱い

1.　薬力学解析対象

治験薬が投与され，骨代謝マーカーが 1 点以上で評価可能であった 72 例全例を薬力学の解析対象例とした。

2.　薬物動態解析対象

治験薬が投与され，血漿中又は尿中未変化体濃度が治験薬投与後 1 時点以上で測定された 72 例全例を薬物動態の解析対象例とした。

3.　安全性解析対象

治験薬が投与された 72 例全例を安全性解析対象とした。

10.3　被験者背景

治験薬が投与された 72 例の年齢，身長，体重及び BMI の投与量別男女別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.2- 2 及び表 2.7.6.2- 3 に示した。

表 2.7.6.2- 2　　男性被験者背景（入所時）

	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
例数	4	4	4	4	4	4	12
年齢（歳）	27.0 (± 4.83)	23.7 (± 2.36)	25.5 (± 4.20)	25.3 (± 3.59)	24.7 (± 2.99)	26.2 (± 5.12)	23.0 (± 3.41)
身長 (cm)	173.58 (± 8.286)	175.83 (± 2.029)	170.95 (± 6.696)	168.53 (± 8.613)	171.22 (± 2.351)	173.23 (± 4.784)	169.57 (± 4.942)
体重 (kg)	66.35 (± 3.616)	63.95 (± 4.862)	60.85 (± 11.665)	63.15 (± 6.601)	59.63 (± 2.462)	60.38 (± 1.725)	57.76 (± 3.468)
BMI	22.05 (± 1.212)	20.72 (± 1.947)	20.65 (± 2.255)	22.22 (± 1.962)	20.35 (± 0.742)	20.12 (± 1.094)	20.10 (± 1.003)

平均値（± 標準偏差）

表 2.7.6.2- 3　　女性被験者背景（入所時）

	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
例数	4	4	4	4	4	4	12
年齢（歳）	24.2 (± 2.06)	23.7 (± 0.96)	25.5 (± 3.11)	22.2 (± 0.96)	26.5 (± 5.92)	23.5 (± 3.70)	24.5 (± 2.54)
身長 (cm)	164.88 (± 2.755)	157.83 (± 6.115)	158.10 (± 5.003)	156.40 (± 3.454)	162.75 (± 2.841)	157.85 (± 6.070)	159.50 (± 5.448)
体重 (kg)	53.45 (± 2.284)	53.47 (± 8.482)	52.42 (± 4.541)	48.10 (± 3.207)	54.52 (± 4.097)	52.07 (±8.335)	52.38 (± 3.844)
BMI	19.65 (± 0.507)	21.35 (± 1.771)	21.05 (± 2.327)	19.70 (± 1.871)	20.63 (± 1.893)	20.80 (± 1.892)	20.59 (± 1.148)

平均値（± 標準偏差）

10.4　薬力学の評価

薬力学の評価項目を骨代謝マーカーの血清中の NTX，尿中の NTX，オステオカルシン(intact), intact PTH 及び骨型 Al-P とした。

骨吸収の代謝マーカーである血清 NTX は, 実薬投与群では投与後 2 日から投与後 7 日にほぼ最小値を示し，その後低下率は減少するが，投与後 28 日においては，0.3 mg 以上の用量の投与群でそれぞれ 27%（0.3 mg 投与群），26%（0.6 mg 投与群），45%（1.0 mg 投与群）及び 59%（1.5 mg 投与群）の低下を示した。投与後 84 日においては，0.6 mg 以上の用量の投与群でそれぞれ 26%（0.6 mg 投与群），13%（1.0 mg 投与群）及び 27%（1.5 mg 投与群）の低下を示した。一方，投与後 28 日及び投与後 84 日におけるプラセボ投与群は, それぞれ 8%の低下及び 1%の上昇を示した。

実薬投与群の尿中 NTX については血清 NTX より大きな低下を示し，投与後 28 日において，0.3 mg 以上の用量の投与群でそれぞれ 70%（0.3 mg 投与群），74%（0.6 mg 投与群），73%（1.0 mg 投与群）及び 76%（1.5 mg 投与群）の低下を示した。投与後 84 日において 0.6 mg 以上の用量の投与群でそれぞれ 65%（0.6 mg 投与群），50%（1.0 mg 投与群）及び 75%（1.5 mg 投与群）低下した。一方，投与後 28 日及び投与後 84 日におけるプラセボ投与群は 8%の低下及び 30%の低下を示した。0.6 mg 以上の用量で投与後 84 日も薬効の持続が認められたため，持続期間を確認するために，0.6 mg 以上の投与群を対象に追加測定を実施した。0.6 mg 投与群は投与後 239 日から投与後 264 日の間に，1.0 mg 投与群は投与後 210 日から投与後 238 日の間に，1.5 mg 投与群は投与後 157 日から投与後 192 日の間に測定された。いずれの投与群も低下の継続が認められ，投与前値までは上昇しなかった。

一方，骨形成の代謝マーカーである骨型 Al-P は，いずれの YM529 投与群においても投与後 28 日までは変化がほとんど認められなかったが，投与後 56 日において 0.6 mg 投与群と 1.0 mg 投与群でそれぞれ 34%，15%の低下が認められ，投与後 84 日での 0.6 mg 以上の用量の YM529 投与群における低下率はそれぞれ 27%（0.6 mg 投与群），19%（1.0 mg 投与群）及び 18%（1.5 mg 投与群）であった。一方投与後 56 日及び投与後 84 日におけるプラセボ投与群は 5%の上昇及び 13%の上昇を示した。

オステオカルシンは，0.03 mg 及びプラセボ投与群を除き投与後 2 日に一時的な低下が認められたが，投与後 7 日以降投与後 56 日までは 1.0 mg 投与群を除いてほとんど変化は認められなかった。投与後 84 日に 0.6 mg 以上の用量の投与群で低下が認められ，低下率はそれぞれ 66%（0.6 mg 投与群），47%（1.0 mg 投与群）及び 34%（1.5 mg 投与群）であった。一方，投与後 84 日ではプラセボ投与群は 18%低下した。

血清カルシウム代謝の指標となる PTH は，YM529 投与群において投与後 2 日から投与後 14 日にかけて増加が認められたが，いずれの用量においても一過性であり投与後 14 日以降は低下した。投与後 28 日においては 0.6 mg 以上の用量の投与群で 50%以上の増加率を示し，投与後 84 日ではそれぞれ 43%（0.6 mg 投与群)，46%（1.0 mg 投与群）及び 35%（1.5 mg 投与群)であった。一方プラセボ投与群は投与後 84 日までほぼ変化は認められなかった。

なお，男女別で解析を行ったところ骨代謝マーカーの変動に関しては，性差はほとんどないと考えられた。

10.5　薬物動態の評価

10.5.1　血漿中薬物動態

ノンコンパートメントモデル解析

AUC_{inf} の平均値は男女とも投与量の増加に伴って上昇した。一方，CL_{tot}，$t_{1/2}$，V_{dss} 及び CL_r の平均値は男女とも投与量の増加に伴って増加する（又は減少する）傾向は認められなかった。一方，個体間差の指標である各ステップにおける AUC_{inf} の変動係数は 6.27%～18.32%（男性），1.83%～23.48%（女性）であり，男女ともステップ間で個体間のばらつきは大差なかった（いずれも小～中程度）。CL_{tot} 及び V_{dss} の変動係数はいずれのステップにおいても男女とも 25%未満であった。$t_{1/2}$ の変動係数は 2.26%～51.33%（男性），8.05%～54.27%（女性），CL_r の変動係数は 7.96%～66.99%（男性），8.01%～29.10%（女性）とステップ間で大きく異なったが，投与量の増加に伴って増加する（又は減少する）傾向は認められなかった。

2-コンパートメントモデル解析

副次評価として，血漿中未変化体濃度測定値を用いた 2-コンパートメントモデル解析を行った。

AUC_{inf} の平均値は男女とも投与量の増加に伴って上昇した。CL_{tot}，$t_{1/2\alpha}$，$t_{1/2\beta}$ 及び V_{dss} の平均値は男女とも投与量の増加に伴って増加する（又は減少する）傾向は認められなかった。

血漿中未変化体濃度測定値を用いたコンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータとその要約統計量の推定結果はノンコンパートメントモデルによる解析結果と大差なかった。

10.5.2　尿中未変化体排泄量

投与後 48 時間までの累積尿中未変化体排泄量（Ae_{48h}）の平均値は男女とも投与量の増加に伴って上昇したが，投与後 48 時間までの累積尿中未変化体排泄率（fe_{48h}）の平均値は 22.02%～57.25%（男性），51.55%～63.70%（女性）と男性のみステップ間で大きく値が異なった。ただし，投与量

の増加に伴って増加する（又は減少する）傾向は認められなかった。同様に，各ステップにおける Ae_{48h} 及び fe_{48h} の変動係数も，6.29%～55.48%（男性），11.74%～18.96%（女性）と男性においてのみステップ間で大きな違いが認められた。

男性においてのみ AUC_{inf} に比べて Ae_{48h} のステップ間のバラツキが大きかったのは，尿中未変化体排泄率が低い症例が男性でのみ散見されたためと考えられた。

10.5.3 統計解析

Ccr と CL_{tot} 及び CL_r との相関の検討

蓄尿法により算出した Ccr と CL_{tot} 及び CL_r との回帰直線の傾きの 95%信頼区間（CI）はいずれも 0 を含まず，パラメータ間に有意な（$p<0.001$ 及び $p=0.046$）相関が認められた。この結果は簡便法で Ccr を算出した場合も同じであった。

各投与量群間の投与量あたりの AUC_{inf} の比較

ステップ 1 に対するステップ 2～6 の投与量あたりの AUC_{inf} の幾何平均値の比（GMR）は 0.887～1.160 といずれも 1 に近く, 95%CI も 1 を含んでおり, ステップ 1 に対して投与量あたりの AUC_{inf} が有意に上昇している（非線形な上昇が推定される）ステップはなかった。

曝露量の性差の検討

男性に対する女性の AUC_{inf} の GMR は 1.252 と 1 よりもやや大きく, その 95%CI も 1.150～1.362 と 1 を含まず，投与量で調整した AUC_{inf} は女性で有意に（$p<0.001$）高かった。

10.5.4 濃度応答解析

AUC_{inf} と血清及び尿中骨代謝マーカーの変動との相関の検討

検討した骨代謝マーカーのうち，血清及び尿中 NTX においては，投与後 2，14，28 日における回帰直線の傾きの 95%CI が 0 を含まず，負の有意な相関が認められた。また，投与後 7，56，84 日においては，相関は有意とはならなかったが，負の相関傾向が認められた（投与後 7 日の尿中 NTX のみ有意）。投与後 4 日の変動との間に相関は認められなかった。

血漿中未変化体濃度と QTc 値及びΔQTc 値との間の相関の検討

血漿中未変化体濃度と QTc 値及びΔQTc 値との間の相関に関しては，Bazett 式，Fridericia 式，直線回帰式，いずれの補正式を用いた場合においても，有意な正の相関は認められなかった。したがって,今回検討を行った血漿中未変化体濃度の範囲内では YM529 による QTc 延長の懸念はほとんどないものと推察された。

10.6　安全性の評価

10.6.1　有害事象の表示

治験薬が投与された合計 72 例すべてを安全性の解析対象とした。各症例の症例報告書に記載された事象名について，MedDRA ver. 7.0J の基本語及び器官別大分類への読み替えを行った。

10.6.2　有害事象

死亡, 重篤及び重度な有害事象は認められず, すべて軽度あるいは中等度の有害事象であった。また，治験期間中に発現した有害事象はすべて消失あるいは臨床的に問題がないと判断された範囲まで軽快したことが確認された。

本治験において認められた有害事象の事象別頻度を表 2.7.6.2- 4 及び表 2.7.6.2- 5 に示し, 治験薬との因果関係が否定されない有害事象の事象別頻度を表 2.7.6.2- 6 に示した。

有害事象は 72 例中 53 例（211 件）に認められた。投与群別では，0.03 mg 投与群 8 例中 7 例（23 件），0.1 mg 投与群 8 例中 6 例（16 件），0.3 mg 投与群 8 例中 5 例（8 件），0.6 mg 投与群 8 例中 7 例（39 件），1.0 mg 投与群 8 例中 8 例（51 件），1.5 mg 投与群 8 例中 8 例（46 件），プラセボ投与群 24 例中 12 例（28 件）に認められた。

YM529 投与群全体で 3 例以上に発現した有害事象は, 例数の多い順に, 血中カルシウム減少（23 例），背部痛（18 例），血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加（14 例），好中球数増加（12 例），胸痛（9 例），関節痛（9 例），四肢痛（6 例），頭痛（6 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 例），C-反応性蛋白増加（5 例），投与部位疼痛（4 例），熱感（4 例），発熱（4 例），筋痛（4 例），投与部位紅斑（3 例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例），尿中蛋白陽性（3 例），咽喉頭疼痛（3 例）であった。

一方，治験薬との因果関係が否定されない有害事象は 72 例中 44 例（156 件）に認められた。投与群別では，0.03 mg 投与群 8 例中 6 例（16 件），0.1 mg 投与群 8 例中 6 例（15 件），0.3 mg 投与群 8 例中 4 例（7 件），0.6 mg 投与群 8 例中 6 例（26 件），1.0 mg 投与群 8 例中 8 例（40 件），1.5 mg 投与群 8 例中 8 例（40 件），プラセボ投与群 24 例中 6 例（12 件）に認められた。

YM529 投与群全体で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定されない有害事象は，血中カルシウム減少（23 例），背部痛（18 例），血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加（14 例），好中球数増加（12 例），胸痛（9 例），関節痛（9 例），四肢痛（5 例），頭痛（5 例），投与部位疼痛（4 例），熱感（4 例），C-反応性蛋白増加（4 例），投与部位紅斑（3 例），尿中蛋白陽性（3 例）であった。

表 2.7.6.2- 4　　有害事象の事象別頻度（その 1）

症状	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
発現例数(%)	7 (87.50%)	6 (75.00%)	5 (62.50%)	7 (87.50%)	8 (100.00%)	8 (100.00%)	12 (50.00%)
発現件数	23	16	8	39	51	46	28
心臓障害							
徐脈	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
胃腸障害							
腹痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (4.17%)
下腹部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
上腹部痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
腹部圧痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下痢	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
固形便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
腸運動過剰	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
軟便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
悪心	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
嘔吐	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
全身障害及び投与局所様態							
投与部位紅斑	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位疼痛	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位そう痒感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
注射部位硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
投与部位腫脹	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
胸痛	1 (12.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)
異常感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
冷感	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
倦怠感	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
発熱	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (4.17%)
傷害，中毒及び処置合併症							
交通事故	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
創傷	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
臨床検査（臨床検査値異常変動）							
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中カルシウム減少	0 (0.00%)	4 (50.00%)	3 (37.50%)	3 (37.50%)	6 (75.00%)	7 (87.50%)	0 (0.00%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血圧低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
体温上昇	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
C-反応性蛋白増加	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ球数減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
好中球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	4 (50.00%)	5 (62.50%)	0 (0.00%)
尿中赤血球陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
白血球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
尿中白血球陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
尿沈渣陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加	3 (37.50%)	0 (0.00%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	5 (62.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)
尿潜血陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
尿中蛋白陽性	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	2 (8.33%)
尿中ケトン体陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (4.17%)
代謝および栄養障害							
食欲不振	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)

表 2.7.6.2- 5　　有害事象の事象別頻度（その 2）

症状	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
発現例数(%)	7 (87.50%)	6 (75.00%)	5 (62.50%)	7 (87.50%)	8 (100.00%)	8 (100.00%)	12 (50.00%)
発現件数	23	16	8	39	51	46	28
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	1 (4.17%)
背部痛	3 (37.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	6 (75.00%)	4 (50.00%)	2 (8.33%)
筋痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
四肢痛	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
神経系障害							
浮動性めまい	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (8.33%)
頭痛	2 (25.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	3 (12.50%)
感覚減退	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
失神	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
咽喉頭疼痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (4.17%)
鼻漏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (8.33%)
咽頭紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
皮膚および皮下組織障害							
皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表 2.7.6.2- 6　　治療薬との因果関係が否定されない有害事象の事象別頻度

症状	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
発現例数(%)	6 (75.00%)	6 (75.00%)	4 (50.00%)	6 (75.00%)	8 (100.00%)	8 (100.00%)	6 (25.00%)
発現件数	16	15	7	26	40	40	12
胃腸障害							
腹痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下痢	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
軟便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
悪心	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
全身障害および投与局所様態							
投与部位紅斑	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位疼痛	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位そう痒感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
注射部位硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
投与部位腫脹	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
胸痛	1 (12.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)
冷感	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
倦怠感	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
発熱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
臨床検査（臨床検査値異常変動）							
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中カルシウム減少	0 (0.00%)	4 (50.00%)	3 (37.50%)	3 (37.50%)	6 (75.00%)	7 (87.50%)	0 (0.00%)
体温上昇	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
リンパ球数減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
好中球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	4 (50.00%)	5 (62.50%)	0 (0.00%)
尿中赤血球陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
白血球数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
尿中白血球陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
尿沈渣陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加	3 (37.50%)	0 (0.00%)	2 (25.00%)	2 (25.00%)	5 (62.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)
尿潜血陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
尿中蛋白陽性	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	2 (8.33%)
尿中ケトン体陽性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
代謝および栄養障害							
食欲不振	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	0 (0.00%)
背部痛	3 (37.50%)	2 (25.00%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	6 (75.00%)	4 (50.00%)	1 (4.17%)
四肢痛	1 (12.50%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	3 (37.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)
神経系障害							
浮動性めまい	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.17%)
頭痛	2 (25.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	2 (25.00%)	3 (12.50%)
感覚減退	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

10.6.3 臨床検査

治験期間中の臨床検査値の異常変動を有害事象として扱った。

10.6.4 理学的検査

治験期間中の理学的検査値の異常変動を有害事象として扱った。

10.6.5 12 誘導心電図

治験期間中の 12 誘導心電図の臨床的異常を有害事象として扱った。

11 考察及び結論

YM529 0.03～1.5 mg あるいはプラセボを単回静脈内投与したときの薬力学，薬物動態及び安全性について検討した。

薬力学の評価項目として骨代謝マーカーを用いたが，骨吸収抑制の評価指標として血清及び尿中 NTX が 0.3 mg 以上の投与量で投与後 28 日において，0.6 mg 以上の投与量では投与後 84 日においても低下が認められ，骨吸収の抑制作用が持続すると考えられた。また AUC_{inf} と骨代謝マーカーの変動との相関を検討した結果，一部で相関が有意となったことから，YM529 の曝露量の増加に伴って骨吸収の抑制作用が強まることが期待された。

薬物動態に関しては，曝露量の指標である AUC_{inf} はほぼ用量に比例して上昇することが認められた。AUC_{inf} には性差が認められたが，体重の違いによるものと推定された。また，Ccr と CL_r 及び CL_{tot} との間には有意な相関が認められ，既に明らかとなっている腎排泄型での薬物動態が再現された。

安全性に関しては，死亡，重篤，重度な有害事象は認められなかった。また静脈内投与で懸念された腎機能障害も軽度のみであり，無治療で消失した。また，注射部位の異常が約 10%の頻度（実薬投与 48 例中 4 例）で認められ，1 例には鎮痛剤が投与されたが，いずれも回復し，忍容性には問題ないと考えられた。また，発現した治験薬との因果関係が否定されない有害事象は，ほとんどが投与後 14 日以内に消失した。

以上より，0.6 mg 以上の投与量において，1 カ月から 3 カ月に一度の間歇投与における有効性と安全性が期待された。

2.7.6.3 第 I 相試験［529-CL-026］

添付資料 5.3.4.2-1

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社
治験課題名： YM529 第 I 相試験 ―閉経後女性を対象とした単回及び反復経口投与試験―
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関： [redacted]
公表文献：未公表
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者同意日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最終の被験者評価日（治験実施計画書で規定された最終評価日）］
開発のフェーズ：第 I 相試験
目標被験者数： ● コホート 1：32（プラセボ 8 を含む） ● コホート 2：12 ● コホート 3：64（連日投与 16 を含む）

1 目的

閉経後女性を対象とし，YM529 を単回経口投与又は反復経口投与したときの安全性，薬物動態（食事の影響の検討を含む）及び薬力学について検討する。

2 治験デザイン・治験方法

- 単回投与時における安全性（コホート 1）：プラセボを対照とする単盲検試験
- 薬物動態に及ぼす食事の影響（コホート 2）：6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバー試験
- 間歇反復投与時の安全性（コホート 3）：YM529 1 mg 連日経口投与を対照とする単盲検試験

3 診断及び選択・除外基準

3.1 選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本治験の対象とした。

1. 年齢が 45 歳以上 81 歳未満の者（同意取得時）
2. 閉経後 5 年を経過した者
3. 血中 FSH が 30 mIU/mL 以上の者
4. 体重が 40 kg 以上 70 kg 未満の者
5. BMI が 17.6 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の者
6. 尿中 NTX が 35.3 nmol BCE/mmol Cr 以上の者（コホート 3 のみ）
7. 文書による同意が得られている者

3.2 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本治験の対象としなかった。

1. 以下の既往を有する者
   - 1.1. 肝疾患（重篤なウイルス性肝炎，薬物性肝障害等）
   - 1.2. 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等）
   - 1.3. 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，重篤な慢性気管支炎等）
   - 1.4. 消化器疾患（重篤な消化性潰瘍，重篤な逆流性食道炎，虫垂炎，ポリープを除く各種切除術を必要とした疾患）
   - 1.5. 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等）
   - 1.6. 脳血管障害（脳梗塞等）
   - 1.7. 悪性腫瘍
   - 1.8. 薬物アレルギー，花粉症以外のアレルギー性疾患
   - 1.9. 薬物依存，アルコール依存
2. 以下の合併症を有する者
   - 2.1. 上記 1.の疾患，障害等
   - 2.2. 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
   - 2.3. 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
   - 2.4. 甲状腺機能亢進症，糖尿病，関節リウマチ等の続発性骨粗鬆症を誘発する可能性のある疾患及び低骨量を呈する疾患
   - 2.5. 薬物治療中の疾患・障害
3. バイタルサイン（坐位血圧，坐位脈拍数，腋窩体温）が以下の基準を逸脱する者

   坐位血圧（収縮期）：90 mmHg 以上，160 mmHg 未満

   坐位血圧（拡張期）：40 mmHg 以上，100 mmHg 未満

   坐位脈拍数：50 回/分以上，110 回/分未満

   腋窩体温：35.0 度以上，37.1 度未満
4. 臨床検査において以下の基準を逸脱するもの

   ALT，AST：施設基準値上限×1.25 未満

   γ-GTP：施設基準値上限×1.5 未満

   補正カルシウム値：8.5 mg/dL 以上，10.6 mg/dL 未満

   血清クレアチニン：施設基準値上限×1.1 未満
5. 本剤及び他のビスホスホネート製剤の投与歴がある者
6. 治験薬投与前 8 週以内に以下に示す骨代謝に影響を及ぼす薬剤が投与された者

   活性型ビタミン D 製剤（外用剤を除く），カルシトニン製剤，イプリフラボン製剤，ビタミン K 製剤，性ホルモン製剤及びその類似薬剤（局所投与を除く），ステロイドホルモン製剤（外用剤及び局所投与を除く）
7. 治験薬投与前 7 日以内に何らかの薬剤が投与された者

8. 治験薬投与前 120 日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験において薬剤が投与された者
9. 治験薬投与前 6 週以内に侵襲的歯科治療（抜歯処置や抜髄処置等の根管治療）を受けた者，また，治験期間中に侵襲的歯科治療を予定している者
10. 治験薬投与前 90 日以内に 400 mL 以上の全血採血，30 日以内に 200 mL 以上の全血採血又は 14 日以内に成分献血を行った者
11. 日常的な飲酒量，喫煙量が過度である者（過度の目安； 飲酒：アルコール量として 1 日 45 g（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有），喫煙：1 日 20 本）
12. 治験実施計画書 5.1.6 に規定する「被験者が遵守すべき事項」を遵守できない者
13. 治験依頼者又は治験実施医療機関に雇用されている者
14. その他，治験責任医師又は治験分担医師により本治験の対象被験者として不適当と判断された者

4 治験薬，投与量及び投与方法

4.1 治験薬及びロット番号

4.1.1 被験薬

治験薬名	YM529 錠 7 mg
含有量及び剤形	YM529 7 mg を含有するごくうすい黄色フィルムコーティング錠
ロット番号	コホート 1： 529-CL-026 コホート 2： 06075C コホート 3： 529-CL-026

4.1.2 対照薬

1. コホート 1

治験薬名	YM529 錠 7 mg プラセボ
含有量及び剤形	YM529 を含有しない，YM529 錠 7 mg と外観上識別不能なごくうすい黄色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-026

2. コホート 3

対照薬 1

治験薬名	YM529 錠 7 mg プラセボ
含有量及び剤形	YM529 を含有しない，YM529 錠 7 mg と外観上識別不能なごくうすい黄色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-026

対照薬 2

治験薬名	YM529 錠 1 mg
含有量及び剤形	YM529 1 mg を含有する白色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-026

対照薬 3

治験薬名	YM529 錠 1 mg プラセボ
含有量及び剤形	YM529 を含有しない, YM529 錠 1 mg と外観上識別不能な白色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-026

4.2 投与量及び投与方法

- コホート 1 : YM529 14, 28, 42, 56 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。
- コホート 2 : YM529 42 mg を 3 時期のクロスオーバー法（食前 30 分，食前 60 分及び食前 4 時間の 3 投与条件）で投与した。投与間隔は 4 週間とした。
- コホート 3 : 間歇投与群には，4 週毎に 3 回 YM529 28, 42, 56 mg を食前 30 分又は 56 mg を食前 60 分に投与した。連日投与群には，YM529 1 mg を 1 日 1 回 12 週間連日経口投与した。

5 評価期間

5.1 コホート 1（単回投与による検討）

Time Point (Day)		-28～-7	-1	1								2		3	8	15	29	中止時
(投与後経過時刻)				投与前	0	0.5	1	2	3	5	8	12	24	36	48			
入退院・来院		来院	入院												退院	来院	来院	来院	
同意取得		●																	
スクリーニング		●																	
背景調査		●	●																
割り付け				●															
治験薬投与					↓														
診察			●	●				●		●		●	●	●	●	●	●	●	●
安全性	有害事象 1)	←															→		
	血液学的検査	●	●										●		●	●	●	●	●
	血液生化学的検査	●	●										●		●	●	●	●	●
	尿検査	●	●										●		●	●	●	●	●
	バイタルサイン	●		●				●		●		●	●	●	●	●	●	●	●
	12誘導心電図	●		●													●	●
PD	血清中薬力学検査			●												●	●	●	●
	尿中薬力学検査			●												●	●	●	●
PK	血漿中未変化体濃度測定			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
	尿中未変化体濃度測定		←	→	←								→	←	→				

1) 治験薬投与前の好ましくない医療上のできごとを含む

5.2 コホート２（薬物動態に及ぼす食事の影響の検討）

Time Point （Day）	-28～-7	-1	1									2		3	8	―	中止時
		28	29									30		31	36	―	
		56	57									58		59	64	85	
（投与後経過時刻）			投与前	0	0.5	1	2	3	5	8	12	24	36	48			
入退院・来院	来院	入院												退院	来院	来院	
同意取得	◎																
スクリーニング	◎																
背景調査	◎	◎															
割り付け			◎														
治験薬投与				⬇													
診察		●	●				●		●		●	●	●	●	●	●	●
安全性 有害事象[1]	←															→	
安全性 血液学的検査	◎	◎	○									●		●	●	●	●
安全性 血液生化学的検査	◎	◎	○									●		●	●	●	●
安全性 尿検査	◎	◎	○									●		●	●	●	●
安全性 バイタルサイン	◎		●				●		●		●	●	●	●	●	●	●
安全性 12誘導心電図	◎		●													●	●
PD 血清中薬力学検査			●												●	●	●
PD 尿中薬力学検査			●												●	●	●
PK 血漿中未変化体濃度測定			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			

◎ :治験薬投与前のみ実施，○ :Day 29及び57のみ実施，1) 治験薬投与前の好ましくない医療上のできごとを含む

5.3 コホート３（反復投与による検討）

Time Point （Day）	-28～-7	-1	1										2		3	8	15	―	中止時
		28	29										30		31	36	43	―	
		56	57										58		59	64	71	85	
（投与後経過時刻）			投与前	0	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	24	36	48				
入退院・来院	来院	入院													退院	来院	来院	来院	
同意取得	◎																		
スクリーニング	◎																		
背景調査	◎	◎																	
割り付け			◎																
治験薬投与（間歇投与用）				⬇															
治験薬投与（連日投与用）[1]		⇩		(⇩)[3]									⇩		⇩ →	→	→		
診察		●	●					●		●		●	●	●	●	●	●	●	●
安全性 有害事象[2]	←																	→	
安全性 血液学的検査	◎	◎	○										●		●	●	●	●	●
安全性 血液生化学的検査	◎	◎	○										●		●	●	●	●	●
安全性 尿検査	◎	◎	○										●		●	●	●	●	●
安全性 バイタルサイン	◎		●					●		●		●	●	●	●	●	●	●	●
安全性 12誘導心電図	◎		●															●	●
PD 血清中薬力学検査			●													●	●	●	●
PD 尿中薬力学検査	☆		●													●	●	●	●
PK 血漿中未変化体濃度測定			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				

◎ :治験薬投与前のみ実施，○ :Day 29及び57のみ実施，☆ :NTXのみ実施
1) Day 1～84まで連日服用，2) 治験薬投与前の好ましくない医療上のできごとを含む，3) 間歇投与用治験薬を食前30分に投与する場合は，連日投与用治験薬も同時に投与する。間歇投与用治験薬を食前60分に投与する場合は，連日投与用治験薬はその30分後に投与する

6　評価項目

6.1　薬物動態評価項目

- 血漿中未変化体濃度：C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，AUC_{24h}*，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，MRT_{inf}，MRT_{24h}*
  （*：コホート 3 の連日群のみ算出）
- 尿中未変化体濃度：Ae_{48h}，$Ae\%_{48h}$ 及び CL_R（コホート 1 のみ）

6.2　薬力学評価項目

- 血清中薬力学検査：NTX，CTX，BAP，OC，PINP*，intact PTH
- 尿中薬力学検査： NTX，CTX，DPD，CTX-II*

*：コホート 1 及びコホート 3 のみ

6.3　安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図

7　統計手法

解析対象集団にて定義された 3 つの解析対象集団に対し，コホート 1 では YM529 群（各ステップ）及びプラセボ群別，コホート 3 では間歇群（各グループ）及び連日群別に解析を行い，コホート 1 のプラセボ群及びコホート 3 の連日群はそれぞれ各ステップ又はグループのプラセボ投与例及び YM529 連日投与例を併合して解析を行った。

- 被験者背景一覧を作成した。
- 計数値項目について，度数集計を行った。
- 計量値項目について，要約統計量を算出した。

8　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬を投与された全被験者
- 薬物動態解析対象集団：YM529 投与例でかつ血漿中未変化体濃度もしくは尿中未変化体濃度が 1 時点以上測定されている被験者（検体が採取されている被験者）
- 薬力学解析対象集団：治験薬投与例でかつ薬力学評価項目が 1 時点以上で測定されている被験者

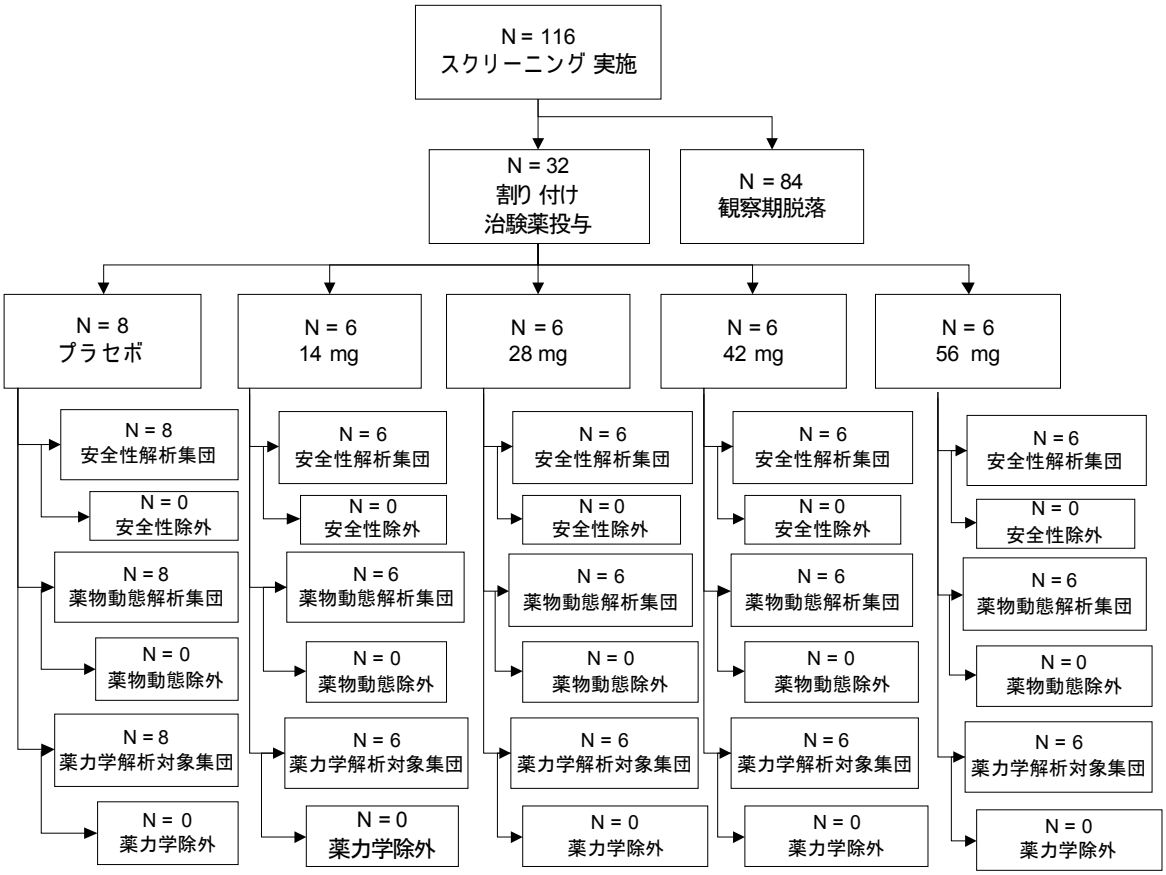
9　結果

9.1　コホート１（単回投与による検討）

9.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 1 に示す。スクリーニングを 116 名に行い，閉経後女性 32 名に治験薬を割り付け，全被験者に治験薬を投与した。中止例はなかった。安全性解析対象集団，薬物動態解析集団及び薬力学解析対象集団から除外したものはなかった。

図 2.7.6.3- 1 被験者の内訳及び解析対象集団



Source: 表 C1_12.1.1, 表 C1_12.1.2, 表 C1_12.1.4, 表 C1_12.1.5, 表 C1_12.1.6, 表 C1_12.2.1

9.1.2　薬物動態の結果

投与量別の C_{max} （平均値±標準偏差，ng/mL）は，14 mg, 28 mg, 42 mg 及び 52 mg でそれぞれ 6.0023 ± 3.0623, 8.5032 ± 5.0566, 10.9901 ± 2.8488 及び 15.4114 ± 4.9493 であった。AUC_{inf}（平均値±標準偏差，ng•h/mL）は，14 mg, 28 mg, 42 mg 及び 52 mg でそれぞれ 24.79 ± 13.62, 42.48 ± 18.95, 52.87 ± 17.51 及び 69.33 ± 21.12 であった（表 2.7.6.3- 1，図 2.7.6.3- 2）。

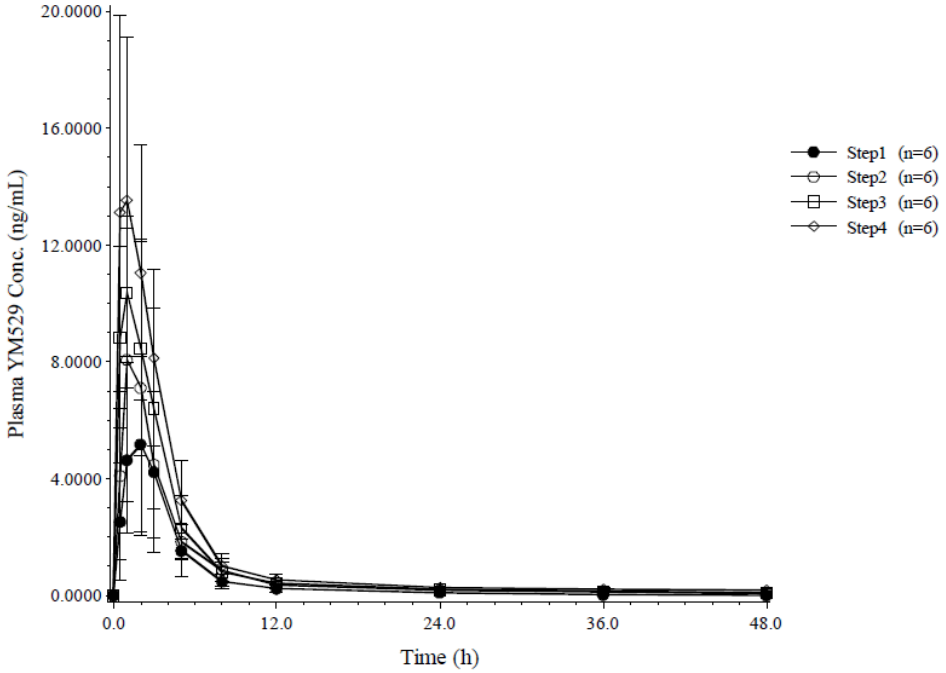
表 2.7.6.3- 1 閉経後女性に YM529 を 14, 28, 42 及び 56 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

項目	投与量 (mg)	要約統計量								
		例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数 (%)
C_{max} (ng/mL)	14	6	6.0023	3.0623	2.8056	10.7658	5.4250	5.3716	6	51.02
	28	6	8.5032	5.0566	1.9426	15.3017	8.0125	6.9669	6	59.47
	42	6	10.9901	2.8488	7.8189	15.4365	11.3366	10.6830	6	25.92
	56	6	15.4114	4.9493	10.5863	24.1336	14.5141	14.8176	6	32.11
t_{max} (h)	14	6	1.8	0.8	1.0	3.0	2.0	1.7	6	41.06
	28	6	2.4	2.8	0.5	8.0	1.5	1.6	6	115.87
	42	6	1.0	0.5	0.5	2.0	1.0	0.9	6	54.77
	56	6	0.9	0.6	0.5	2.0	0.8	0.8	6	63.77
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	6	23.30	12.60	8.21	44.34	20.07	20.48	6	54.09
	28	6	34.64	16.54	18.49	59.51	31.61	31.45	6	47.74
	42	6	45.27	17.92	29.82	78.55	42.14	42.77	6	39.58
	56	6	60.64	17.60	40.67	87.85	61.89	58.51	6	29.02
AUC_{inf} (ng.h/mL)	14	6	24.79	13.62	8.55	47.58	21.50	21.69	6	54.94
	28	5	42.48	18.95	22.15	68.21	44.02	38.99	5	44.61
	42	6	52.87	17.51	32.65	84.63	48.52	50.69	6	33.13
	56	6	69.33	21.12	46.21	104.37	68.06	66.77	6	30.46
k_{el} (1/h)	14	6	0.13695	0.10665	0.04457	0.30507	0.08241	0.10756	6	77.87
	28	5	0.04034	0.02939	0.01911	0.09055	0.03076	0.03387	5	72.85
	42	6	0.02716	0.01574	0.00602	0.04524	0.02680	0.02223	6	57.97
	56	6	0.02182	0.00780	0.01592	0.03704	0.01836	0.02090	6	35.77
$t_{1/2}$ (h)	14	6	7.9	4.9	2.3	15.6	8.5	6.4	6	61.90
	28	5	23.4	11.9	7.7	36.3	22.5	20.5	5	50.57
	42	6	41.1	38.0	15.3	115.1	29.5	31.2	6	92.35
	56	6	34.3	8.7	18.7	43.5	37.8	33.2	6	25.49
CL/F (L/h)	14	6	747.99	474.16	294.21	1637.89	651.22	645.42	6	63.39
	28	5	784.72	366.04	410.52	1264.06	636.12	718.19	5	46.65
	42	6	861.73	259.16	496.28	1286.54	866.35	828.53	6	30.07
	56	6	869.80	252.94	536.57	1211.98	822.83	838.69	6	29.08
MRT_{inf} (h)	14	6	6.1	2.3	3.0	9.5	6.4	5.7	6	38.19
	28	5	14.0	5.3	5.9	18.9	14.2	12.9	5	38.21
	42	6	26.0	27.4	10.1	81.0	16.2	19.0	6	105.44
	56	6	18.4	4.5	10.4	23.1	18.8	17.8	6	24.33

* 幾何平均値の算出に用いた例数

Source: 表 C1_12.3.9

図 2.7.6.3- 2 閉経後女性に YM529 を 14，28，42 及び 56 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度



(平均値 ± 標準偏差)

Source: 図 C1_12.4.3

尿中への未変化体の排泄率は投与後 48 時間までに投与量（14 mg, 28 mg, 42 mg 及び 52 mg）のそれぞれ 0.45%，0.36%，0.25%及び 0.27%であった（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 2 閉経後女性に YM529 を 14, 28, 42 及び 56 mg を単回経口投与したときの尿中薬物動態パラメータの要約

項目	投与量 (mg)	要約統計量								
		例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	例数*	変動係数 (%)
Ae_{48h} (μg)	14	6	63.42	27.85	29.72	98.76	58.37	58.13	6	43.92
	28	6	101.03	50.69	36.39	172.37	98.54	89.17	6	50.17
	42	6	104.49	37.72	76.75	179.29	93.35	100.09	6	36.10
	56	6	150.81	97.84	44.52	329.40	134.43	126.58	6	64.87
$Ae\%_{48h}$ (%)	14	6	0.45	0.20	0.21	0.71	0.42	0.42	6	43.92
	28	6	0.36	0.18	0.13	0.62	0.35	0.32	6	50.17
	42	6	0.25	0.09	0.18	0.43	0.22	0.24	6	36.10
	56	6	0.27	0.17	0.08	0.59	0.24	0.23	6	64.87
CL_R (L/h)	14	4	2.62	0.56	2.04	3.15	2.65	2.57	4	21.40
	28	6	2.85	0.75	1.81	3.71	2.90	2.76	6	26.33
	42	6	2.35	0.29	1.86	2.73	2.33	2.33	6	12.45
	56	6	2.50	1.34	0.69	4.78	2.37	2.16	6	53.55

* 幾何平均値の算出に用いた例数

Source: 表 C1_12.3.10

投与量の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{inf} は増大したが，明確な用量依存性は認められなかった（表 2.7.6.3- 3，表 2.7.6.3- 4）。

表 2.7.6.3- 3 用量依存性の検討，ステップ間比較

パラメータ	比較	幾何平均値比	95% CI 下限	95% CI 上限
C_{max}/Dose	28 mg/14 mg	0.648	0.355	1.186
	42 mg/14 mg	0.663	0.363	1.212
	56 mg/14 mg	0.690	0.377	1.261
	42 mg/28 mg	1.022	0.559	1.869
	56 mg /28 mg	1.063	0.582	1.945
	56 mg/42 mg	1.040	0.569	1.902
AUC_{inf}/Dose	28 mg/14 mg	0.899	0.520	1.553
	42 mg/14 mg	0.779	0.462	1.312
	56 mg /14 mg	0.770	0.457	1.296
	42 mg/28 mg	0.867	0.502	1.498
	56 mg /28 mg	0.856	0.496	1.480
	56 mg/42 mg	0.988	0.586	1.664

Source: 表 C1_12.3.11.2

表 2.7.6.3- 4 用量依存性の検討，パワーモデル

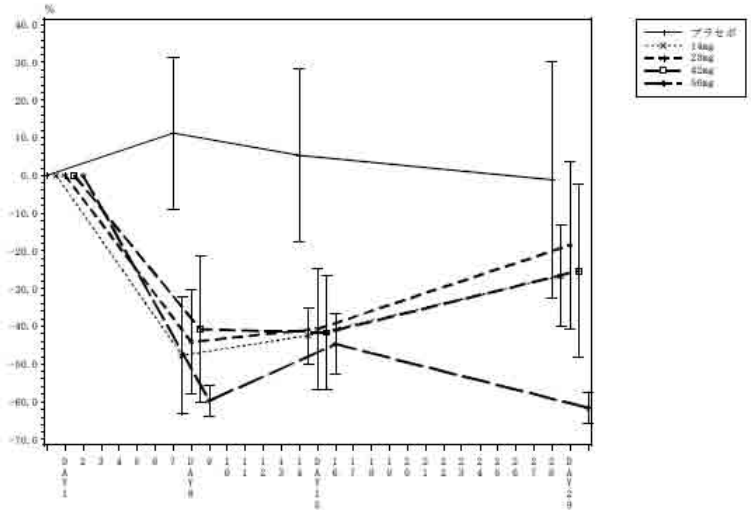
パラメータ	傾き	95% CI 下限	95% CI 上限
C_{max}	0.722	0.324	1.120
AUC_{inf}	0.797	0.462	1.133

Source: 表 C1_12.3.11.1

9.1.3 薬力学の結果

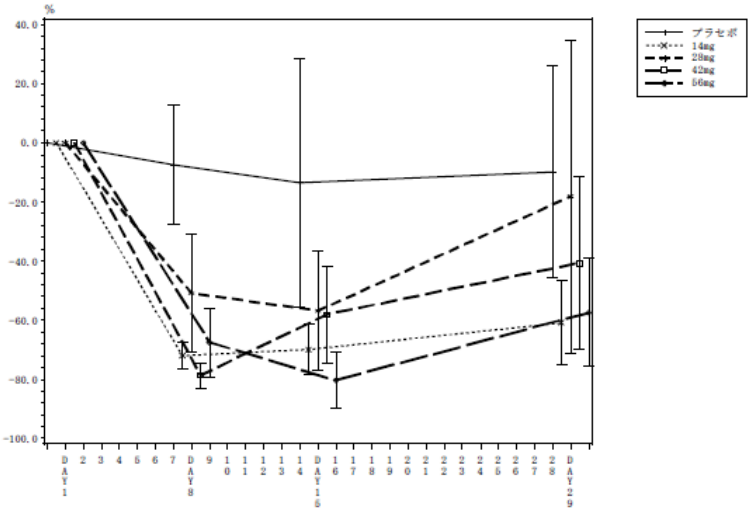
YM529 の単回投与（14, 28, 42 及び 56 mg）により，血清中 NTX，血清中 CTX，尿中 NTX，尿中 CTX，尿中 DPD，尿中 CTX-II はプラセボに比べ低下し，血清中 PTH はプラセボに比べ上昇した。一方，血清中 BAP，血清中 OC，血清中 PINP はプラセボと同様に変化がみられなかった。これら骨代謝マーカーのうち，尿中 DPD 変化率（図 2.7.6.3- 3），尿中 NTX 変化率（図 2.7.6.3- 4），血清中 BAP 変化率（図 2.7.6.3- 5）及び血清中 OC 変化率（図 2.7.6.3- 6）を図に示した。

図 2.7.6.3- 3 尿中 DPD 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



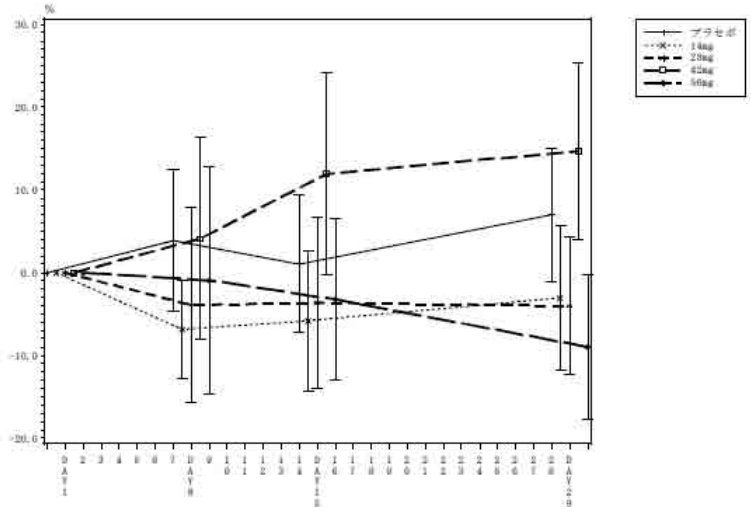
Source: 図 C1_12.5.8

図 2.7.6.3- 4 尿中 NTX 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



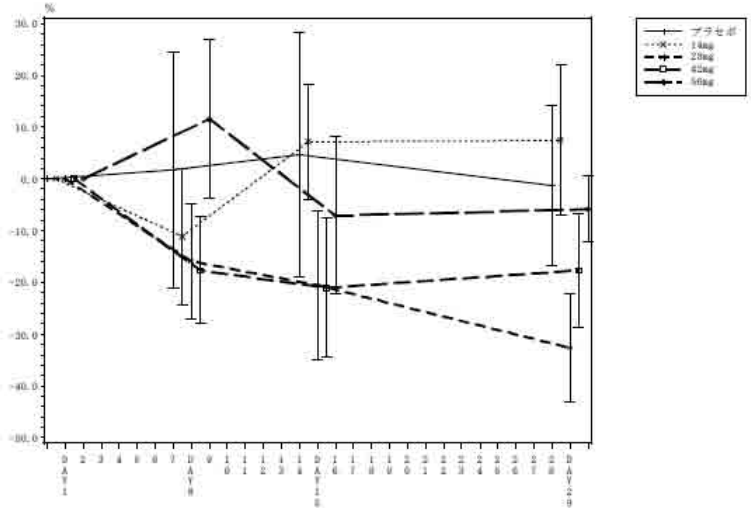
Source: 図 C1_12.5.8

図 2.7.6.3- 5 血清中 BAP 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



Source: 図 C1_12.5.7

図 2.7.6.3- 6 血清中 OC 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



Source: 図 C1_12.5.7

9.1.4 安全性の結果

連日投与で知られている関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった（表 2.7.6.3- 5）。閉経後女性に対する YM529 の単回投与（14, 28, 48 及び 56 mg）の忍容性に問題はみられなかった。

表 2.7.6.3- 5 事象別副作用発現例数

症状	プラセボ	14mg	28mg	42mg	56mg	合計
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	9 (28.1%)
血中カルシウム減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (21.9%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)
血中リン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (3.1%)

被験者数 (プラセボ : 8 例, 14 mg : 6 例, 28 mg : 6 例, 42 mg : 6 例, 56 mg : 6 例)
MedDRA/J ver. 9.1，Socurce: 表 C1_12.4.3

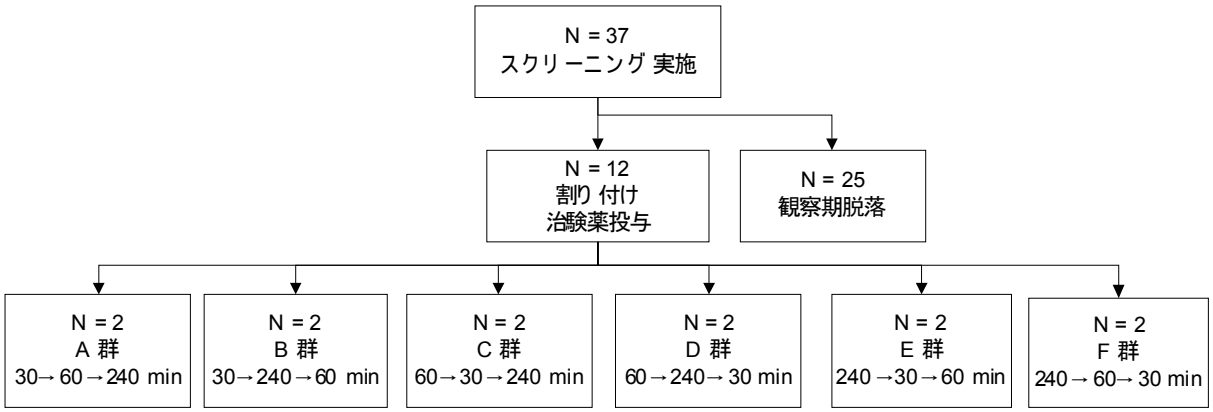
9.2 コホート 2（薬物動態に及ぼす食事の影響の検討）

9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 7 に示す。スクリーニングを 37 名に行い，閉経後女性 12 名に治験薬を割り付けた。コホート 2 は，6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバー試験であり，1 群あたり 2 名とし，食前 30 分投与，食前 60 分投与及び食前 4 時間投与（空腹時投与）の 3 投与条件の順序を 3 時期に組み合わせて治験薬を投与した。中止例はなかった。

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.3- 8 に示す。安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団から除外したものはなかった。

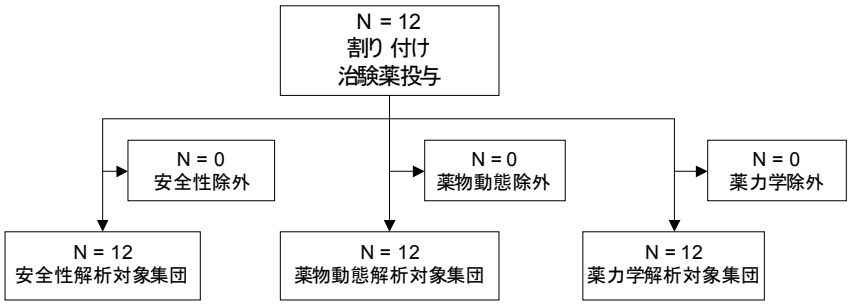
図 2.7.6.3- 7 被験者の内訳



投与条件は，食前の分(min)で示した。例: 30→60→240 minは，食前30分投与→食前60分投与→食前4時間投与を示す。

Source: 表 C2_12.1.1, 表 C2_12.1.2, 表 C2_12.1.4, 表 C2_12.2.1

図 2.7.6.3- 8 解析対象集団

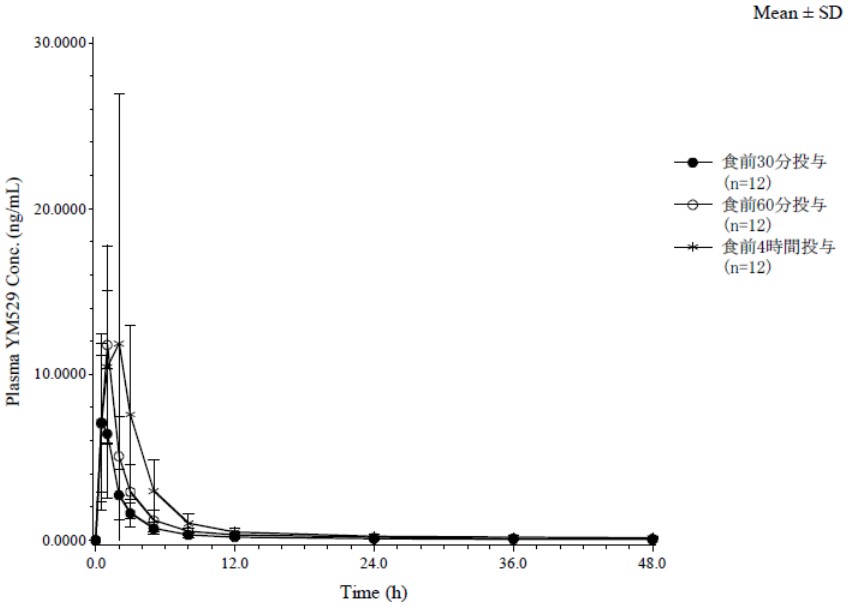


Source: 表 C2_12.1.1, 表 C2_12.1.2, 表 C2_12.1.4, 表 C2_12.2.1

9.2.2 薬物動態の結果

食前 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は食前 4 時間投与時の約 50%及び約 35%, 食前 60 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は食前 4 時間投与時の約 85%及び約 60%に低下した。食前 30 分または食前 60 分投与により本薬のバイオアベイラビィティは空腹時投与（食前 4 時間投与）にくらべて低下することが示された。

図 2.7.6.3- 9 閉経後女性に YM529 42 mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度



(12 例の平均値 ± 標準偏差)

Source: 図 C2_12.4.2

表 2.7.6.3- 6 薬物動態に対する食事の影響の検討（42 mg）

パラメータ	比較	幾何平均値比	90%CI 下限	90%CI 上限
C_{max}	食前 30 分投与/食前 4 時間投与（空腹時投与）	0.502	0.335	0.751
	食前 60 分投与/食前 4 時間投与（空腹時投与）	0.852	0.569	1.276
AUC_{inf}	食前 30 分投与/食前 4 時間投与（空腹時投与）	0.352	0.241	0.515
	食前 60 分投与/食前 4 時間投与（空腹時投与）	0.599	0.410	0.876

Source: 表 C2_12.3.5

9.2.3 薬力学の結果

血清中 NTX，血清中 CTX，尿中 NTX，尿中 CTX，尿中 DPD は，いずれの投与条件下においても投与後速やかに低下し，また，投与第 II 期及び第 III 期において抑制効果の蓄積傾向が窺えた。血清中 BAP はいずれの投与条件下においても投与後大きな変動を示さなかったが, 投与第 II 期及び第 III 期においては緩やかな低下傾向を示した。血清中 OC は，第 I 期投与後はいずれの投与条件下においても上昇したが，第 II 期及び第 III 期においては低下傾向を示した。血清中 intact PTH はいずれの投与条件下においても投与後上昇した。

9.2.4 安全性の結果

連日投与で知られている関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった（表 2.7.6.3- 7）。食事までの時間を空けた投与条件の方が有害事象がやや多かったが，食前 30 分，食前 60 分及び食前 4 時間のいずれの投与条件でも閉経後女性に対する YM529 の経口投与（42 mg を 4 週間隔で 3 回投与）の忍容性に問題はみられなかった。

表 2.7.6.3- 7 事象別副作用例数

症状	食前 30 分投与	食前 60 分投与	食前 4 時間投与	合計
臨床検査	1	3	10	14
血中カルシウム減少	0	2	3	5
C－反応性蛋白増加	0	1	2	3
リンパ球数減少	0	0	1	1
好中球数増加	0	0	1	1
白血球数減少	1	0	1	2
白血球数増加	0	0	1	1
尿中蛋白陽性	0	0	1	1

被験者数：12（クロスオーバー），MedDRA/J ver. 9.1，Source: 表 C2_12.4.3

9.3 コホート 3（反復投与による検討）

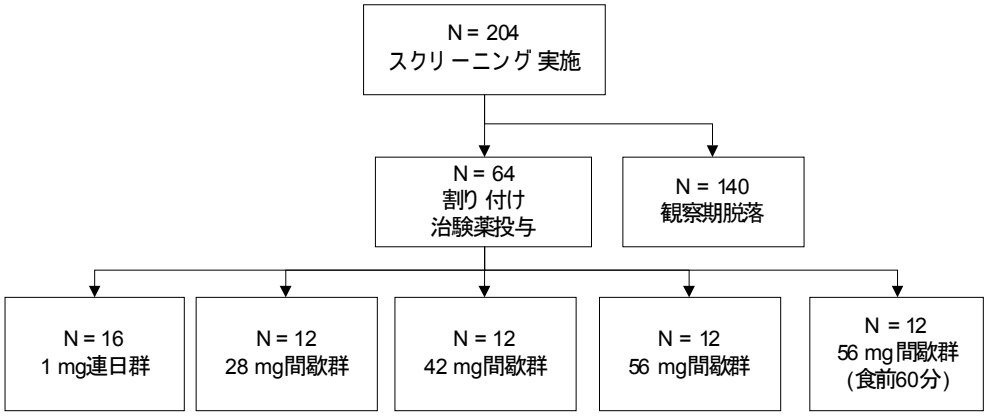
9.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 10 に示す。コホート 3 では，スクリーニングを 204 名に行い，閉経後女性 64 名に治験薬を割り付けた。内訳は，1 mg の連日投与群 16 名，28 mg 間歇投与群（食前 30 分）12 名，42 mg 間歇投与群（食前 30 分）12 名，56 mg 間歇投与群（食前 30 分）12 名，56 mg 間歇投与群（食前 60 分）12 名とした。

治験薬投与開始後，1 mg 連日投与群に 1 名，56 mg 間歇投与群（食前 30 分）に 1 名中止例がみられた。中止理由は，いずれも有害事象によるものであった（表 2.7.6.3- 8）。これら 2 名の中止例の経緯は，9.3.4 安全性の結果に記載した。

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.3- 11 に示す。安全性解析対象集団，薬物動態解析集団及び薬力学解析対象集団から除外したものはなかった。

図 2.7.6.3- 10 被験者の内訳



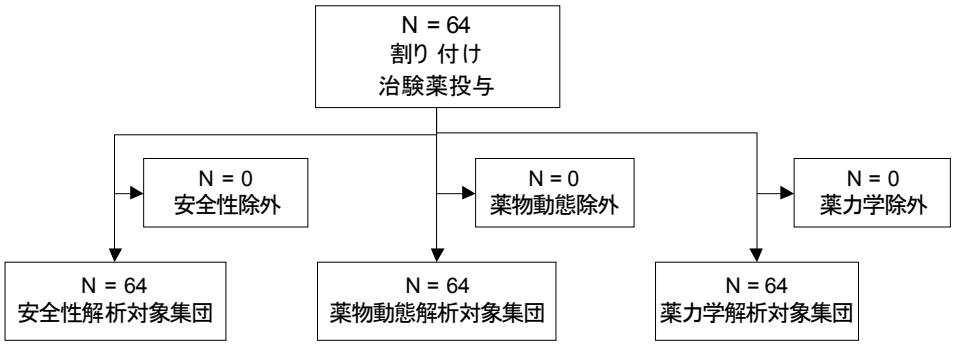
Source: 表 C3_12.1.1, 表 C3_12.1.2, 表 C3_12.1.3, 表 C3_12.1.4, 表 C3_12.1.5, 表 C3_12.2.1

表 2.7.6.3- 8 中止理由（度数集計）

項目	投与群	1 mg 連日	28 mg 間歇	42 mg 間歇	56 mg 間歇	56 mg 間歇（食前 60 分）	合計
中止理由	被験者が選択基準あるいは除外基準を満たさない	0 (0.0%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0%)	0 (-)	0 (0.0%)
	有害事象	1 (100.0%)	0 (-)	0 (-)	1 (100.0%)	0 (-)	2 (100.0%)
	同意の撤回	0 (0.0%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0%)	0 (-)	0 (0.0%)
	被験者の観察継続不能	0 (0.0%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0%)	0 (-)	0 (0.0%)
	治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0%)	0 (-)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0%)	0 (-)	0 (0.0%)
	合計	1	0	0	1	0	2

Source: 表 C3_12.1.6

図 2.7.6.3- 11 解析対象集団



Source: 表 C3_12.1.1, 表 C3_12.1.2, 表 C3_12.1.3, 表 C3_12.1.4, 表 C3_12.1.5, 表 C3_12.2.1

9.3.2 薬物動態の結果

間歇投与では，Day 1 投与に対する Day 29 及び Day 57 投与における C_{max}，AUC_{inf} には大きな変化はなく，明らかな蓄積性は認められなかった。一方，連日投与したときには C_{max}，AUC_{24h} ともに上昇した（表 2.7.6.3- 9）。

表 2.7.6.3- 9 閉経後女性に 4 週毎に 3 回 YM529 28, 42, 56 mg を食前 30 分又は 56 mg を食前 60 分に投与したとき及び YM529 1 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与したとき薬物動態パラメータ

		Day 1			Day 29			Day 57		
	投与群	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
C_{max}	28 mg 間歇食前 30 分	12	3.6581	2.1763	12	4.4456	2.3395	12	3.7690	1.7774
	42 mg 間歇食前 30 分	12	5.4837	2.6434	12	6.7641	2.8867	12	5.4930	2.9266
(ng/mL)	56 mg 間歇食前 30 分	12	7.5508	2.8361	11	7.9465	4.2482	11	7.8423	3.6696
	56 mg 間歇食前 60 分	12	12.7580	8.7294	12	13.1762	8.0875	12	12.4027	5.6873
	1 mg 連日投与	12	0.1870	0.0897	12	0.2618	0.1254	12	0.2661	0.1845
	1 mg 連日投与†	4	0.2003	0.1118	3	0.2193	0.0961	3	0.2890	0.0981
T_{max}	28 mg 間歇食前 30 分	12	0.9	0.2	12	0.9	0.3	12	0.8	0.3
	42 mg 間歇食前 30 分	12	0.9	0.3	12	0.8	0.3	12	0.8	0.3
(h)	56 mg 間歇食前 30 分	12	0.8	0.4	11	0.8	0.3	11	0.9	0.2
	56 mg 間歇食前 60 分	12	0.9	0.3	12	0.9	0.1	12	0.9	0.1
	1 mg 連日投与	12	0.8	0.3	12	0.9	0.3	12	0.9	0.3
	1 mg 連日投与†	4	0.6	0.3	3	0.8	0.3	3	0.6	0.3
AUC_{inf}	28 mg 間歇食前 30 分	12	9.43	3.72	12	10.67	4.85	12	8.71	3.32
	42 mg 間歇食前 30 分	12	12.40	5.29	12	16.37	9.81	12	13.94	10.32
(ng·h/mL)	56 mg 間歇食前 30 分	12	21.38	8.63	11	20.87	13.17	11	20.24	10.40
	56 mg 間歇食前 60 分	12	36.97	26.58	12	40.63	25.77	12	41.71	22.30
	1 mg 連日投与††	12	0.47	0.23	12	1.21	0.37	12	1.51	0.57
	1 mg 連日投与†, ††	4	0.53	0.29	3	1.00	0.37	3	1.48	0.33
$t_{1/2}$	28 mg 間歇食前 30 分	12	3.7	4.1	12	2.5	1.9	12	2.5	0.8
	42 mg 間歇食前 30 分	12	4.3	3.4	12	6.8	10.8	12	9.3	18.9
(h)	56 mg 間歇食前 30 分	12	17.6	14.7	11	12.8	17.5	11	9.6	7.6
	56 mg 間歇食前 60 分	12	25.5	23.9	12	31.0	23.2	12	34.0	21.7
	1 mg 連日投与	12	9.4	24.5	12	29.0	10.7	12	28.9	9.8
	1 mg 連日投与†	4	7.8	5.6	3	29.6	5.0	3	30.2	6.3
CL/F	28 mg 間歇食前 30 分	12	3722.09	2484.94	12	3305.08	1740.72	12	3911.61	2181.11
	42 mg 間歇食前 30 分	12	4117.03	1970.70	12	3110.89	1119.82	12	4550.17	3080.09
(L/h)	56 mg 間歇食前 30 分	12	3148.63	1562.82	11	3714.82	1970.98	11	4331.46	4240.47
	56 mg 間歇食前 60 分	12	2696.70	2163.09	12	2270.22	1885.81	12	1947.53	1457.56
	1 mg 連日投与	12	2715.28	1368.78	12	899.33	283.43	12	772.73	348.05
	1 mg 連日投与†	4	2428.16	1499.17	3	1095.44	405.50	3	701.92	176.36

† 56 mg 間歇投与食前 60 分の対照として設定した 1 mg 連日投与の 4 名は，採血時刻が他の 1 mg 連日投与 12 名と一部異なるため別に集計した。

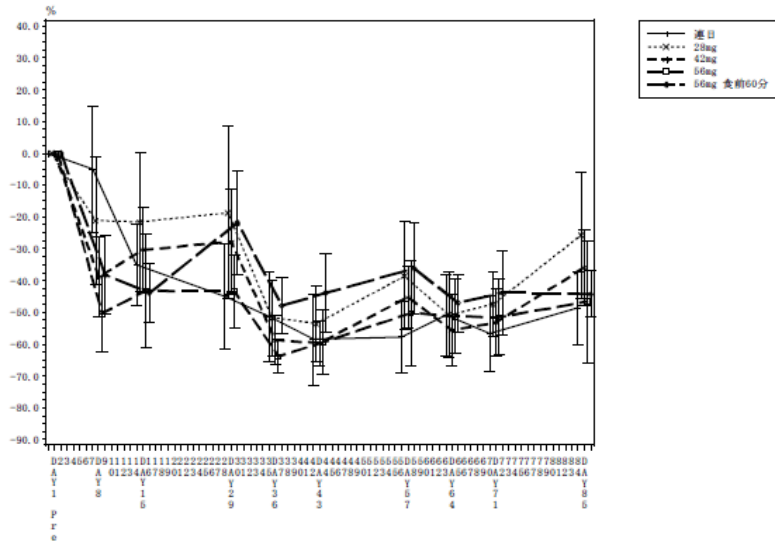
†† AUC_{24h} で表示

Source: 表 C3_12.3.4.1, 表 C3_12.3.4.2, 表 C3_12.3.4.3, 表 C3_12.3.4.4, 表 C3_12.3.4.5, 表 C3_12.3.4.6, 表 C3_12.3.4.7, 表 C3_12.3.4.8, 表 C3_12.3.4.9, 表 C3_12.3.4.10, 表 C3_12.3.4.11, 表 C3_12.3.4.12, 表 C3_12.3.4.13, 表 C3_12.3.4.14, 表 C3_12.3.4.15，表 C3_12.3.4.16，表 C3_12.3.4.17，表 C3_12.3.4.18,

9.3.3 薬力学の結果

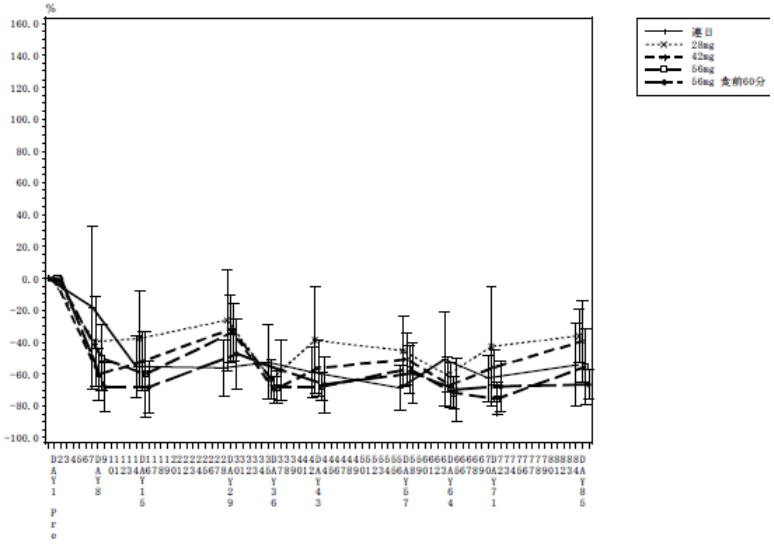
骨代謝マーカーの変化率の推移を図 2.7.6.3- 12，図 2.7.6.3- 13，図 2.7.6.3- 14 及び図 2.7.6.3- 15 に示す。間歇投与においては，次の投与までに骨代謝マーカーの変化がやや戻る傾向が認められたが，28 日間隔で 3 回行った 28 mg，42 mg，56 mg の間歇投与により，対照として設けた 1 mg 連日投与で観察された変化と概ね同様の骨代謝マーカーの推移が認められた。56 mg 間歇投与の食前 30 分と食前 60 分投与に薬力学的な差異は認められないと考えられた。骨代謝マーカーの変化は，間歇投与の明確な投与量作用関係は認められなかった。

図 2.7.6.3- 12 尿中総 DPD 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



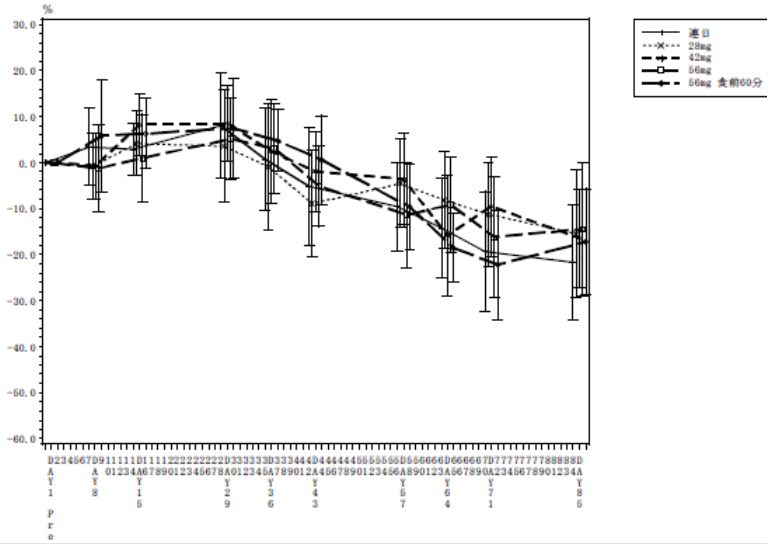
Source: 図 C3_12.5.8

図 2.7.6.3- 13 尿中 NTX 変化率（平均値±SD）: 薬力学解析対象集団



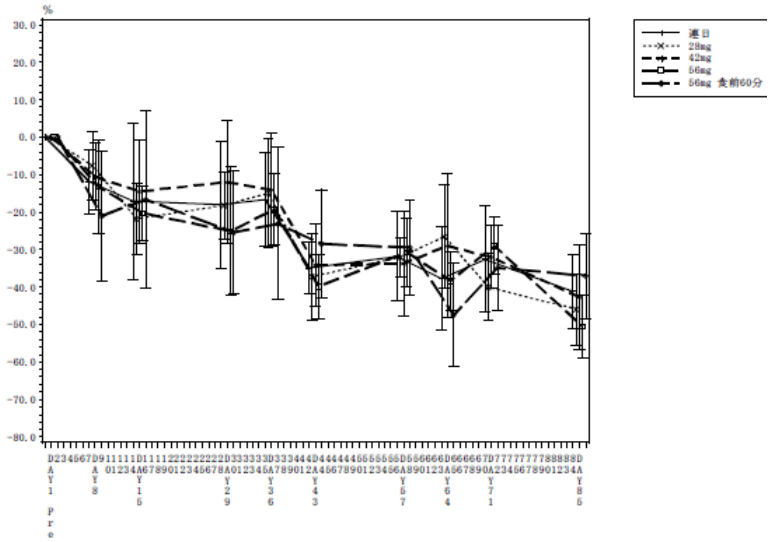
Source: 図 C3_12.5.8

図 2.7.6.3- 14 血清中骨型 BAP 変化率（平均値±SD）：薬力学解析対象集団



Source: 図 C3_12.5.7

図 2.7.6.3- 15 血清中 OC 変化率（平均値±SD）：薬力学解析対象集団



Source: 図 C3_12.5.7

9.3.4 安全性の結果

事象別副作用を表 2.7.6.3- 10 に示す。連日経口投与剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。間歇投与の用法においては，56 mg 食前 60 分投与における有害事象の発現率がやや高かったが，1 mg 連日投与群の有害事象発現率とほぼ同様であった。

表 2.7.6.3- 10 事象別副作用例数

症状	1 mg 連日投与	28 mg 間歇投与 食前 30 分	42 mg 間歇投与 食前 30 分	56 mg 間歇投与 食前 30 分	56 mg 間歇投与 食前 60 分	合計
安全性解析対象例数	16	12	12	12	12	64
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (1.6%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (1.6%)
臨床検査	6 (37.5%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)	6 (50.0%)	22 (34.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	4 (6.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	3 (4.7%)
血中カルシウム減少	3 (18.8%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	14 (21.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (1.6%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	2 (3.1%)
好中球数増加	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
白血球数減少	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	4 (6.3%)
白血球数増加	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
血中リン減少	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	2 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (1.6%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (1.6%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
咽喉頭疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)

Source: 表 C3_12.4.3，MedDRA/J ver. 9.1

有害事象により投与中止した被験者が 56 mg 間歇投与群（食前 30 分）に 1 名（V03312），1 mg 連日投与群に 1 名（V03411）みられた。以下に中止例の概略を示した。

V03312

被験者は，56 mg 間歇投与群（食前 30 分）に割り付けられた。投与開始翌日（Day 2），頭痛，咽喉頭疼痛，悪心，嘔吐（いずれも中等度，非重篤）が発現したため，以降の治験薬の投与を中止した。有害事象に対する処置は行わなかった。これらの有害事象は，Day 4 に消失したことを確認した。有害事象と治験薬との因果関係は，全て「関連あるかもしれない」と判定された。

V03411

被験者は，1 mg 連日投与群に割り付けられた。治験薬投与開始 15 日（Day 15）に軽度，非重篤な白血球数減少（$2.8 \times 10^3/\mu L$）が発現した。一過性のものであったため治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬投与開始 28 日（Day 28）に軽度，非重篤な上気道の炎症が発現した。薬物治療（ダーゼン 30 mg，フロモックス 300 mg，ポンタール 750 mg）を行ったが，偶発的な事象であり治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与は継続した。上気道の炎症は治験薬投与開始 57 日（Day 57）に回復を確認した。

治験薬投与開始 29 日（Day 29）に軽度，非重篤な嘔吐が発現したが投与可能と判断し，間歇投与用治験薬（プラセボ）を投与した。同日，中等度，非重篤な嘔吐が再び発現したため連日投与用治験薬（YM529 1 mg）は投与を行わず以降の治験薬の投与を中止し，薬物治療（プリンペラン 10 mg 静脈内投与）を行った。治験薬投与開始 30 日（Day 30）以降，嘔吐はみられなかった。

臨床検査では，軽度，非重篤な白血球数増加（$11.8 \times 10^3/\mu L$），軽度，非重篤な好中球増加（94%），リンパ球減少（4%），軽度，非重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（98 IU/L），中等度，非重篤なアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（92 IU/L），及び中等度，非重篤な血中ブドウ糖増加（143 mg/dL）が発現した。嘔吐及び上気道炎以外の有害事象には対処を行わず治験期間中に回復を確認した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。白血球数増加，好中球数増加，リンパ球数減少，血中ブドウ糖増加は，急性上気道炎によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止以降に，軽度，非重篤な発熱，C-反応性蛋白増加，尿中ブドウ糖陽性，中等度，非重篤な血中カルシウム減少及び心拍数の増加が発現した。血中カルシウム減少は，多分（おそらく）関連ありと判定された。発熱，C-反応性蛋白増加，尿中ブドウ糖陽性，心拍数の増加はいずれも急性上気道炎によるものと判断され治験薬との因果関係は否定された。

10　結論

10.1　コホート 1（単回投与による検討）

- 投与量の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{inf} は増大したが，明確な用量依存性は認められなかった。
- YM529 の単回投与（14, 28, 42 及び 56 mg）により，血清中 NTX，血清中 CTX，尿中 NTX，尿中 CTX，尿中 DPD，尿中 CTX-II はプラセボに比べ低下し，血清中 PTH はプラセボに比べ上昇した。一方，血清中 BAP，血清中 OC，血清中 PINP はプラセボと同様に変化がみられなかった。
- 連日投与で知られている関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった。閉経後女性に対する YM529 の単回投与（14, 28, 42 及び 56 mg）の忍容性に問題はみられなかった。

10.2　コホート 2（薬物動態に及ぼす食事の影響の検討）

- 食前 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は食前 4 時間投与時の約 50%及び約 35%, 食前 60 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は食前 4 時間投与時の約 85%及び約 60%に低下した。食前 30 分または食前 60 分投与により本薬のバイオアベイラビリティは空腹時投与（食前 4 時間投与）にくらべて低下することが示された。
- 血清中 NTX，血清中 CTX，尿中 NTX，尿中 CTX，尿中 DPD は，いずれの投与条件下においても投与後速やかに低下し，また，投与第 II 期及び第 III 期において抑制効果の蓄積傾向が窺えた。血清中 BAP はいずれの投与条件下においても投与後大きな変動を示さなかったが，投与第 II 期及び第 III 期においては緩やかな低下傾向を示した。血清中 OC は第 I 期投与後は，

いずれの投与条件下においても上昇したが，第II期及び第III期においては低下傾向を示した。血清中 intact PTH はいずれの投与条件下においても投与後上昇した。

- 連日投与で知られている関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった。食事までの時間を空けた投与条件の方が有害事象がやや多かったが，食前 30 分，食前 60 分及び食前 4 時間のいずれの投与条件でも閉経後女性に対する YM529 の経口投与（42 mg を 4 週間隔で 3 回投与）の忍容性に問題はみられなかった。

10.3　コホート 3（反復投与による検討）

- 間歇投与では，Day 1 投与に対する Day 29 及び Day 57 投与における C_{max}，AUC_{inf} には大きな変化はなく，明らかな蓄積性は認められなかった。一方，連日投与したときには C_{max}，AUC_{24h} ともに上昇した。
- 間歇投与においては，次の投与までに骨代謝マーカーの変化がやや戻る傾向が認められたが，28 日間隔で 3 回行った 28 mg，42 mg，56 mg の間歇投与により，対照として設けた 1 mg 連日投与で観察された変化と概ね同様の骨代謝マーカーの推移が認められた。56 mg 間歇投与の食前 30 分と食前 60 分投与に薬力学的な差異は認められないと考えられた。骨代謝パラメータの変化は，間歇投与の明確な投与量作用関係は認められなかった。
- 連日経口投与剤の開発において知られている有害事象及び関連性が否定できない有害事象（胃・腹部不快感，腹痛，血中カルシウム減少，胃炎など）とくらべ，特記すべきものはみられなかった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。有害事象により投与中止した被験者が 56 mg 間歇投与群（食前 30 分）に 1 名，1 mg 連日投与群に 1 名みられた。間歇投与の用法においては，56 mg 食前 60 分投与における有害事象の発現率がやや高かったが，1 mg 連日投与群の有害事象発現率とほぼ同様であった。

2.7.6.4 第 II/III 相試験［ONO-5920-05/529-CL-028］

添付資料 5.3.5.1-1

治験依頼者名： 小野薬品工業株式会社，アステラス製薬株式会社
治験課題名： ONO-5920/YM529 第 II/III 相試験－退行期骨粗鬆症患者を対象とした検証試験－
治験責任医師： [redacted] 他（計 31 名）
治験実施医療機関： [redacted] 他（計 31 施設）
公表文献：未公表
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者同意日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終の被験者評価日）
開発のフェーズ：第 II/III 相試験
目標被験者数： 600 例（間歇経口剤 30 mg 群：200 例，間歇経口剤 50 mg 群：200 例，連日経口剤 1 mg 群：200 例）

1　目的

退行期骨粗鬆症患者を対象とし，ONO-5920/YM529 月 1 回（4 週に 1 回）間歇経口剤の有効性及び安全性を，ONO-5920/YM529 連日経口剤を対照として多施設共同二重盲検群間比較試験により検討した。

有効性の主要評価項目を最終評価時の DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率とし，対照群に対する非劣性を検証した。

2　治験デザイン・治験方法

2.1　試験デザイン

本薬連日経口剤対照・二重盲検

2.2　試験方法

退行期骨粗鬆症患者を対象として，ONO-5920/YM529 の間歇経口剤 30 mg 又は 50 mg を月 1 回（4 週に 1 回），又は ONO-5920 の連日経口剤 1 mg 錠を 1 日 1 回，52 週間投与し，DXA 法による腰椎平均骨密度のベースラインからの最終評価時の変化率を主評価項目として評価した。

2.3　被験者数

- 計画時の被験者数：600 名（連日経口剤 1 mg 群：200 名，間歇経口剤 30 mg 群：200 名，間歇経口剤 50 mg 群：200 名）
- 組み入れた被験者数：692 名（連日経口剤 1 mg 群：234 名，間歇経口剤 30 mg 群：229 名，間歇経口剤 50 mg 群：229 名）

- 安全性解析対象集団：690 名（連日経口剤 1 mg 群：233 名，間歇経口剤 30 mg 群：229 名，間歇経口剤 50 mg 群：228 名）

2.4 対象

退行期骨粗鬆症患者

3 診断及び選択・除外基準

3.1 選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

1. 性別によらず，観察期開始時（仮登録日の 6 週前～仮登録日）に測定された $L_{2\text{-}4}$BMD が若年成人平均値（YAM）の 70%未満の患者，又は $L_{2\text{-}4}$BMD が YAM の 80%未満でかつ骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折の既往又は合併を有する患者。なお，男性においては，大腿骨（Total）の骨密度が YAM の 70%未満の場合も組み入れ可能とした。
   $L_{2\text{-}4}$BMD，大腿骨骨密度の基準値及び脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症の診断基準に従い，脊椎圧迫骨折の判定は厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班分類に従った。
2. 性別不問
3. 年齢：45 歳以上（同意取得時）
4. 女性の場合，閉経後（最終月経後）5 年以上の患者。なお，両側卵巣摘出例は術後 5 年以上とした。また，閉経時年齢が不明な場合は 60 歳以上であることとした。
5. 外来，入院を問わず，自立歩行可能な患者
6. 本人から文書による同意が得られた患者

3.2 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本治験の対象から除外した。

1. 続発性骨粗鬆症患者，又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者
2. 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
   - 脊椎の強度の変形や強度の側彎を認める患者
   - 第 2 から第 4 腰椎（$L_{2\text{-}4}$）のいずれかに高度の骨折又は強度の変形を認める患者
   - 第 2 から第 4 腰椎（$L_{2\text{-}4}$）のいずれかに強度の骨硬化（石灰化）像を認める患者
3. 30 分以上上体を起こしていること，あるいは立っていることのできない患者
4. ビスホスホネート注射剤の投与を受けた患者
5. 治療期用治験薬投与開始前の以下の期間にビスホスホネート経口剤の投与を受けた患者
   - 1 年以内に投与を受けた患者
   - 1 年以上かつ 2 年以内の間に 30 日間分以上の投与を受けた患者
6. 治療期用治験薬投与開始前 8 週以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた患者
   - 活性型ビタミン D 製剤

- カルシトニン製剤
- イプリフラボン製剤
- ビタミン K 製剤
- 性ホルモン製剤及びその類似薬剤（局所投与を除く）
- ステロイドホルモン製剤（外用剤及び局所投与を除く）

7. ストロンチウム製剤や抗 RANKL 抗体（AMG-162）の投与を受けた患者
8. 消化性潰瘍を有する患者
9. 胃切除や広範な消化管切除の既往のある患者
10. 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
11. 観察期における血清補正カルシウムが 10.6 mg/dL 以上の患者
12. 観察期における血清補正カルシウムが 8.0 mg/dL 未満の患者
13. 観察期における AST，ALT が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者
14. 観察期における血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者
15. 重篤な心疾患，脳血管障害等を合併している患者
16. 悪性腫瘍と診断された患者
17. 腰椎，骨盤部位に放射線治療の既往のある患者
18. 薬剤による重篤なアレルギー既往のある患者
19. 認知症，精神障害等，同意能力の欠如が疑われる患者
20. 治療期用治験薬投与開始前 6 週以内に侵襲的歯科治療（抜歯処置，抜髄処置等の根管治療）を受けた患者，あるいは治療期中に侵襲的歯科治療を予定している患者
21. 過去 4 カ月（120 日）以内に治験あるいは製造販売後臨床試験に参加した患者（同意取得時）
22. ONO-5920/YM529/YH529 の治験参加歴のある患者
23. 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

4　治験薬，投与量及び投与方法

4.1　治験薬及びロット番号

4.1.1　被験薬

治療期用治験薬のうち，被験薬（ONO-5920/YM529 錠 30 mg 及び 50 mg）は以下のとおりである（表 2.7.6.4- 1）。

表 2.7.6.4- 1　　被験薬（ONO-5920/YM529 錠 30 mg 及び 50 mg）

治験薬名	ONO-5920/YM529 錠 30 mg，50 mg
成分記号	ONO-5920/YM529
一般名	ミノドロン酸水和物
化学名	[1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate
分子式	$C_9H_{12}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$（分子量 340.16）
含有量及び剤形	ONO-5920/YM529 30 mg あるいは 50 mg を含有するごくうすい赤色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-028
保存方法	室温保存

4.1.2　対照薬

治療期用治験薬のうち，対照薬（ONO-5920/YM529 錠 1 mg（表 2.7.6.4- 2），30 mg プラセボ，50 mg プラセボ（表 2.7.6.4- 3）及び 1 mg プラセボ（表 2.7.6.4- 4））は以下のとおりである。

表 2.7.6.4- 2　　対照薬（ONO-5920/YM529 錠 1 mg）

治験薬名	ONO-5920/YM529 錠 1 mg
含有量及び剤形	ONO-5920/YM529 1 mg を含有する白色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-028
保存方法	室温保存

表 2.7.6.4- 3　　対照薬（ONO-5920/YM529 錠 30 mg プラセボ及び 50 mg プラセボ）

治験薬名	ONO-5920/YM529 錠 30 mg プラセボ，50 mg プラセボ
含有量及び剤形	ONO-5920/YM529 を含有しない，ONO-5920/YM529 錠 30 mg あるいは 50 mg と外観上識別不能なごくうすい赤色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-028
保存方法	室温保存

表 2.7.6.4- 4　　対照薬（ONO-5920/YM529 錠 1 mg プラセボ）

治験薬名	ONO-5920/YM529 錠 1 mg プラセボ
含有量及び剤形	ONO-5920/YM529 を含有しない，ONO-5920/YM529 錠 1 mg と外観上識別不能な白色フィルムコーティング錠
ロット番号	529-CL-028
保存方法	室温保存

4.1.3　基礎治療薬

観察期及び治療期を通じて使用する基礎治療薬は以下のとおりである（表 2.7.6.4- 5）。

表 2.7.6.4- 5　　基礎治療薬

基礎治療薬名	新カルシチュウ D_3
含有量及び剤形	チュアブル錠であり，2 錠中に以下の成分を含有する。 ・沈降炭酸カルシウム　1,525 mg （カルシウムとして 610 mg） ・炭酸マグネシウム　118.4 mg （マグネシウムとして 30 mg） ・コレカルシフェロール（ビタミン D_3）400 IU ・添加物：中鎖脂肪酸トリグリセリド，ラウリン酸ソルビタン，白糖，ゼラチン，D-ソルビトール，ポビドン，ステアリン酸 Mg，香料，エチルバニリン，バニリン
ロット番号	治験薬管理手順書に記載
保存方法	室温保存

4.2　投与量及び投与方法

4.2.1　投与量

観察期

仮登録されたすべての被験者：基礎治療薬として新カルシチュウ D_3 を 2 錠/日

治療期

- 本登録されたすべての被験者：基礎治療薬として新カルシチュウ D_3 を 2 錠/日
- ONO-5920/YM529 間歇経口剤 30 mg 群：ONO-5920/YM529 として 30 mg/4 週
- ONO-5920/YM529 間歇経口剤 50 mg 群：ONO-5920/YM529 として 50 mg/4 週
- ONO-5920/YM529 連日経口剤 1 mg 群：ONO-5920/YM529 として 1 mg/日

4.2.2　投与方法

観察期

仮登録されたすべての被験者:非盲検下で基礎治療薬として新カルシチュウ D_3 を 1 日 1 回 2 錠，夕食後服用した。

治療期

- 本登録されたすべての被験者：非盲検下で基礎治療薬として新カルシチュウ D_3 を 1 日 1 回 2 錠，夕食後に服用した。
- ONO-5920/YM529 間歇経口剤 30 mg 群：二重盲検下で ONO-5920/YM529 錠 30 mg 及び ONO-5920/YM529 錠 50 mg プラセボを 4 週に 1 回各 1 錠，ONO-5920/YM529 錠 1 mg プラセボを 1 日 1 回 1 錠，起床してから最初の食事までに服用した。
- ONO-5920/YM529 間歇経口剤 50 mg 群:二重盲検下で ONO-5920/YM529 錠 30 mg プラセボ及び ONO-5920/YM529 錠 50 mg を 4 週に 1 回各 1 錠，ONO-5920/YM529 錠 1 mg プラセボを 1 日 1 回 1 錠，起床してから最初の食事までに服用した。

- ONO-5920/YM529 連日経口剤 1 mg 群：二重盲検下で ONO-5920/YM529 錠 30 mg プラセボ及び ONO-5920/YM529 錠 50 mg プラセボを 4 週に 1 回各 1 錠，ONO-5920/YM529 錠 1 mg を 1 日 1 回 1 錠，起床してから最初の食事までに服用した。
- 服用時の留意事項として以下の内容（表 2.7.6.4- 6）を被験者に十分に指導を行った。

表 2.7.6.4- 6　　治療期用治験薬（被験薬及び対照薬）服用時の留意事項

• 治療期用治験薬は起床後最初の食事までに十分量の水とともに服用すること。 • 起床後から治療期用治験薬服用まで，水以外の飲料（Ca，Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）及び食物を摂取しないこと。 • 治療期用治験薬服用時及び服用後少なくとも 30 分は横にならず，水以外の飲料（Ca，Mg 等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）及び食物を摂取しないこと。 • 治療期用治験薬を噛んだり又は口中で溶かしたりしないこと。

4.2.3　投与期間

観察期：4–8 週間

治療期：52 週間

5　併用治療

5.1　併用禁止薬

治験開始時（観察期開始時）から最終観察日まで，治験薬以外のビスホスホネート製剤を含むすべての骨代謝に影響を及ぼす薬剤（基礎治療薬の「新カルシチュウ D_3」を除く）の使用を禁止した。

5.2　併用可能治療

治験開始前より継続している骨粗鬆症に対する理学療法及び合併症に対する治療は，治験期間を通じて可能な限り内容を変更せず継続した。また，侵襲的歯科治療（抜歯処置，抜髄処置等の根管治療）は，治験期間中は可能な限り実施しないこととした。

6　評価期間

本治験の観察・検査スケジュールを以下に示した（表 2.7.6.4- 7，表 2.7.6.4- 8）。

表 2.7.6.4- 7　　フローチャート

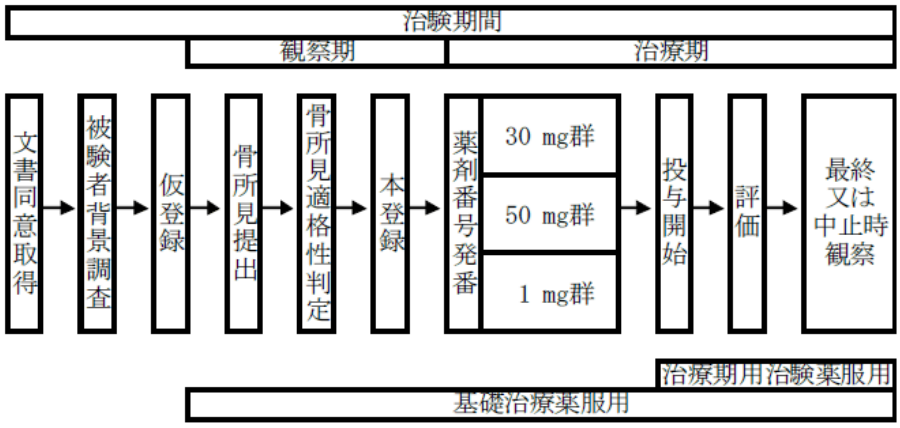


表 2.7.6.4- 8　　試験全体のスケジュール

			観察期	治療期																
			-8～-4週	0週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	中止時	最終観察[3]
文書同意取得（仮登録前）			●																	
症例仮登録（観察期開始前）			●																	
症例本登録（治療期開始前）				●																
被験者背景調査			●	●																
治験薬投与	治療期用治験薬	間歇経口剤		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
		連日経口剤		←---------- 連日服用 ----------→																
	基礎治療薬		←----------連日服用 ----------→																	
骨所見観察	腰椎・大腿骨BMD測定（DXA法）		●[1)5)]	●				●			●			●				●	●	
	胸椎・腰椎X線撮影[4]		●[1)]															●	●	
	非椎体骨折観察		←随時調査→																●	
骨代謝マーカー（血清・尿）測定				●		●		●			●			●				●	●	
臨床検査			●[2)]	●	●	●		●			●			●				●	●	●
服薬状況調査				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象調査			←随時調査→																●	●
服用方法に関するアンケート調査																		●	●	

1) 症例仮登録 6 週前（本登録 14～10 週前）から症例仮登録日（本登録 8～4 週前）までの測定（撮影）結果を用いて症例仮登録可とする。

2) 症例仮登録日（本登録 8～4 週前）の検査結果を症例本登録時に確認する。

3) 中止時が間歇経口剤の最終服薬後 4 週（28 日）未満の場合は，可能な限り間歇経口剤の最終服薬日から 4 週経過した時点において最終観察を行う。

4) 新規骨折が疑われる場合は，規定の時期以外にも随時実施する。

5) 症例仮登録に大腿骨 BMD 値を用いる必要がない場合は，−8～−4 週時の大腿骨 BMD 測定は不要とする。

7　評価項目

7.1　有効性

7.1.1　主要評価項目

DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率

7.1.2　副次評価項目

- 骨代謝マーカー変化率の経時的推移
- DXA 法による大腿骨（total）骨密度変化率の経時的推移
- 骨折発生頻度

7.1.3　観察評価項目

- 腰椎 BMD 測定
- 大腿骨 BMD 測定
- 胸椎・腰椎 X 線撮影
- 非椎体骨折観察
- 骨代謝マーカー測定

7.2　薬物動態評価項目

該当せず。

7.3　安全性

7.4　安全性評価項目

安全性の評価を目的として有害事象調査と臨床検査を実施し，治療期開始時をベースラインとして評価した。バイタルサイン（身長・体重）は，被験者背景として治験開始時（観察期開始時）に調査を行った。

7.4.1　有害事象の定義

有害事象（AE）とは，治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では，治療期用治験薬服薬開始以降の有害事象を集計し，治療期用治験薬服薬開始以前の有害事象は，治療期用治験薬投薬前の好ましくない医療上のできごととして取り扱った。

7.4.2　重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは，投与量を問わず発現した好ましくない医療上のできごとのうち，以下のものを示す：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり，その事象が最も重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。）

- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には，緊急報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要があり，通常，それらも重篤とみなすべきである。この例としては，救急室等で集中治療を必要とする気管支痙攣，入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来たした場合，薬物依存症又は薬物乱用等が挙げられる。

7.4.3　治験薬との関連性の判定基準

治療期用治験薬との関連性は以下の関連性判定基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した（表 2.7.6.4- 9）。

表 2.7.6.4- 9　　治験薬との関連性の判定基準

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

7.4.4　有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考に判定した。この基準に規定されていない項目については，下記に従って判定した。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

7.4.5　有害事象の追跡調査

治験中に生じたすべての治験薬との関連性が否定できない有害事象は，消失あるいは臨床的に重要でなくなるまで，若しくは慢性化したと明らかに判断されるまで，追跡調査を行うこととした（すべての追跡調査結果は，治験依頼者又は CRO に報告されることとした）。

有害事象の追跡調査中に，「重篤な有害事象」のレベルまで進行した場合，あるいは新たに治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が認められた場合，治験責任医師は速やかに状況を報告しなければならないと定めた。

8　統計手法

8.1　解析対象集団

原則として以下の方針としたが，必要に応じて医学専門家及び医学統計アドバイザーの意見・助言を参考として，症例検討を行い決定した。

8.1.1　Full analysis set（FAS）

ランダム化が行われた全被験者から，以下の基準を満たす症例の集団を FAS とした。

- 治療期用治験薬を 1 回以上服薬している症例
- 治療期用治験薬服薬後に有効性に関する評価項目（主要評価項目及び副次評価項目を問わず）が 1 項目でも測定されている症例
- GCP 遵守例

8.1.2　Per protocol set（PPS）

FAS に含まれる症例のうち，以下の基準を満たす症例の集団を PPS とした。

- 選択基準をすべて満たす症例
- 除外基準のいずれにも抵触しない症例
- 治療期用治験薬（被験薬及び対照薬）の服薬率がいずれも 75%以上の症例
- 治療期用治験薬（被験薬及び対照薬）の服薬期間がいずれも 224 日以上の症例
- 有効性の主要な解析に用いる主要評価項目（DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）のベースラインからの最終評価時の変化率）が利用可能である症例
- 併用禁止薬が使用されなかった症例

8.1.3　Safety analysis set（SAF）

治療期用治験薬を 1 回以上服薬している症例の集団を SAF とした。ただし，GCP 不遵守例は除くこととした。

8.2　人口統計学的及び他の基準値の特性，前治療及び併用治療

8.2.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：PPS，FAS，SAF

- 計数値項目について，度数集計を行った。
- 計量値項目について，要約統計量を算出した。

8.2.2　前治療及び併用治療

解析対象集団：PPS，FAS，SAF

- 前治療薬／前治療法の有無について，度数集計を行った。
- 併用薬／併用療法の有無について，度数集計を行った。

8.3　有効性

8.3.1　有効性解析

解析対象集団：PPS，FAS

PPS を主たる解析対象集団とした。有効性の結論の頑健性を評価するために，主要評価項目の主要な解析については FAS を対象として同様の解析を行った。特に断りがない限り，以下の解析は投与群別に行った。

8.3.1.1　主要評価項目の解析

DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率

8.3.1.1.1　主要な解析

ベースラインからの最終評価時の変化率について，連日経口剤群に対する間歇経口剤群の非劣性を Dunnett 型多重比較を用いて検証した。非劣性マージンを 1.9%とし，有意水準は片側 0.025 とした。なお，仮説の統計的表現は以下に示した。

帰無仮説 $H_0 : \mu_{連日1mg} - \Delta \geq \mu_{間歇30mg}$　かつ　$\mu_{連日1mg} - \Delta \geq \mu_{間歇50mg}$

対立仮説 $H_1 : \mu_{連日1mg} - \Delta < \mu_{間歇30mg}$　または　$\mu_{連日1mg} - \Delta < \mu_{間歇50mg}$

μ_i ：連日経口剤群及び間歇経口剤群の最終評価時 $L_{2\text{-}4}$BMD 変化率の母平均
（i＝連日 1 mg，間歇 30 mg，間歇 50 mg）

Δ ：非劣性マージン

8.3.1.1.2　副次的な解析

- FAS を対象に，8.3.1.1.1 と同様の解析を行った。

- 下記の因子を共変量として共分散分析を実施し，主要評価項目の主要な解析に及ぼす影響を検討した。
  因子：腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）
- 評価時点ごとに実測値及びベースラインからの変化率の要約統計量を算出し，平均値±標準偏差プロットを作成した。
- 評価時点ごとにベースラインからの変化率について，投与群別及び連日経口剤群に対する間歇経口剤群の差の両側 95%信頼区間を算出した。
- 実測値及びベースラインからの変化率のケースプロットを作成した。

8.3.1.1.3 サブグループ解析

下記の因子別に評価時点ごとにベースラインからの変化率の要約統計量を算出した。

因子：性別，年齢，BMI，腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%），骨型 ALP（0 週時），OC（0 週時），Intact-PTH（0 週時），血清 25(OH)D（0 週時），尿中 Ca/Cre（0 週時），尿中 NTX/Cre（0 週時），尿中 DPD/Cre（0 週時），既存骨折の有無，既存骨折の個数，両側卵巣摘出手術の有無

8.3.1.2 副次評価項目の解析

- 骨代謝マーカー変化率の経時的推移
- DXA 法による大腿骨（total）骨密度変化率の経時的推移
- 骨折発生頻度

8.3.1.2.1 骨代謝マーカー

- 評価時点ごとに実測値及びベースラインからの変化率の要約統計量を算出し，平均値±標準偏差プロットを作成した。
- 評価時点ごとにベースラインからの変化率について，投与群別及び連日経口剤群に対する間歇経口剤群の差の両側 95%信頼区間を算出した。
- 実測値及びベースラインからの変化率のケースプロットを作成した。

8.3.1.2.2 DXA 法による大腿骨平均骨密度

- 測定時点ごとに実測値及びベースラインからの変化率の要約統計量を算出した。
- 実測値及びベースラインからの変化率のケースプロットを作成した。
- 実測値及びベースラインからの変化率の平均値±標準偏差プロットを作成した。
- 測定時点ごとにベースラインからの変化率について，投与群別及び連日経口剤群に対する間歇経口剤群の差の両側 95%信頼区間を算出した。

8.3.1.2.3 骨折発生頻度

骨折発生頻度について，度数集計を行った。

8.4 薬物動態

該当せず。

8.5 安全性

8.5.1 安全性の解析

解析対象集団：SAF
特に断りがない限り，以下の解析は投与群別に行った。

8.5.1.1 有害事象

- 治療期用治験薬投与開始以降に発現した有害事象及び治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無について，度数集計を行った。
- 器官分類（SOC）別及び症状（PT）別に，有害事象及び治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象について度数集計を行った。
- 有害事象全体及び治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象全体を対象として，Kaplan-Meier 法を用いて累積発現率を推定し，プロットを作成した。

8.5.1.2 臨床検査

- 計量値項目について，評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
- 計量値項目について，実測値のケースプロットを作成した。
- 計数値項目について，ベースライン×各評価時点のクロス表を作成した。

9 結果

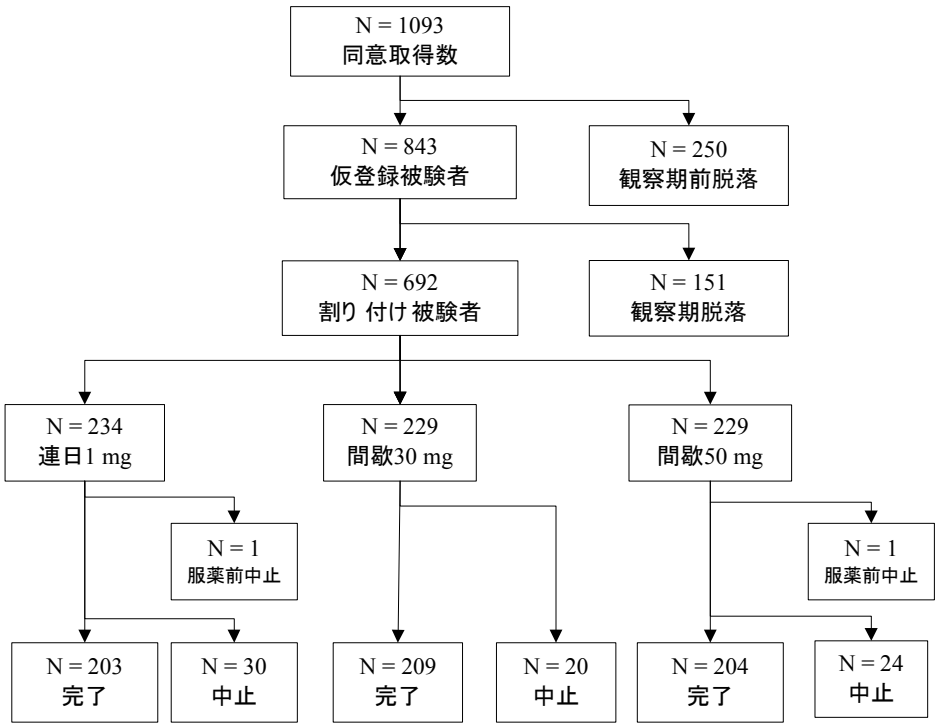
9.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.4- 1 に示した。治験薬を割り付けた被験者数は，連日経口剤 1 mg 群 234 名，間歇経口剤 30 mg 群 229 名及び間歇経口剤 50 mg 群 229 名の計 692 名であった。

治療期用治験薬の投与の開始以降に中止した被験者数は，連日経口剤 1 mg 群 30 名，間歇経口剤 30 mg 群 20 名及び間歇経口剤 50 mg 群 24 名の計 74 名であった。各被験者の中止した理由を表 2.7.6.4- 10 に示した。

解析対象集団の内訳は，SAF 採用被験者数 690 名，FAS 採用被験者数 688 名，PPS 採用被験者数 614 名であった（図 2.7.6.4- 2）。PPS から除外された被験者数は 78 名であり，その主な理由は治療期用治験薬の服薬期間不足及び服薬率不足であった。治療期用治験薬が未投与で中止した 2 名は，全ての解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.4- 1　　被験者の内訳



Source: 表 12.1.1，表 12.1.2，表 12.1.3，表 12.1.4，表 12.1.6，表 12.1.7

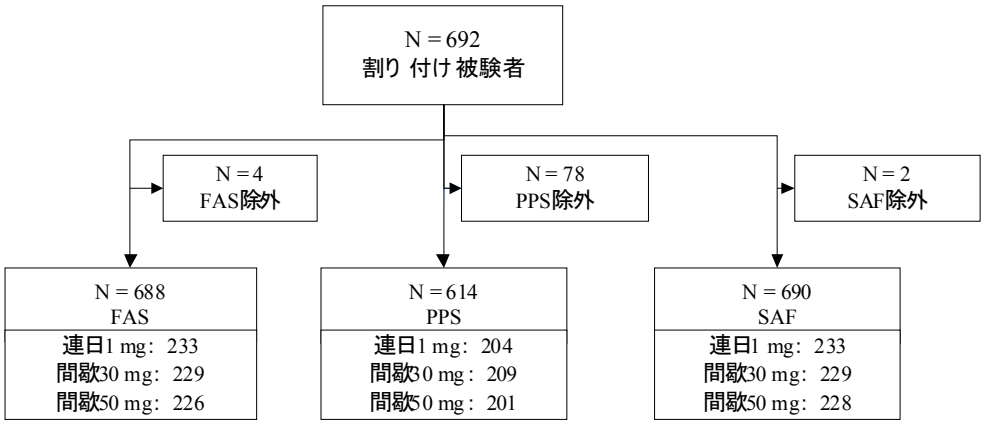
表 2.7.6.4- 10　　治療期間中止理由：度数集計（割り付け後中止した被験者）

	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
選択基準を満たさなかったあるいは除外基準に抵触した	0	0	1 (4.0%)	1 (1.3%)
有害事象†	4 (12.9%)	3 (15.0%)	8 (32.0%)	15 (19.7%)
同意の撤回	19 (61.3%)	10 (50.0%)	10 (40.0%)	39 (51.3%)
観察継続不能	2 (6.5%)	1 (5.0%)	2 (8.0%)	5 (6.6%)
治験実施計画書からの逸脱	2 (6.5%)	2 (10.0%)	1 (4.0%)	5 (6.6%)
治験依頼者からの治験薬投与中止の要請	0	0	0	0
併用禁止薬の投与が必要になった場合	2 (6.5%)	1 (5.0%)	2 (8.0%)	5 (6.6%)
責任医師の判断	1 (3.2%)	3 (15.0%)	1 (4.0%)	5 (6.6%)
その他	1 (3.2%)	0	0	1 (1.3%)
合計	31	20	25	76

†　治療期用治験薬服薬開始前に発現した有害事象により中止した被験者（連日経口剤 1 mg 2 名，間歇経口剤 50 mg 1 名を含む）

Source: 表 12.1.8，表 13.2.1.3，表 13.2.7.1

図 2.7.6.4- 2　　解析対象集団の内訳



Source：表 12.1.5，表 12.1.6

9.2　有効性の評価

9.2.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景：度数集計（SAF）及び要約統計量（SAF）を表 2.7.6.4- 11 及び表 2.7.6.4- 12 にそれぞれ示した。

各投与群の男性の被験者数（%）は，連日経口剤 1 mg 群 2 名（0.9%），間歇経口剤 30 mg 群 7 名（3.1%）及び間歇経口剤 50 mg 群 5 名（2.2%）であった。被験者の大部分（98.0%）は，女性であった（表 2.7.6.4- 11）。

性別，年齢，閉経時期，閉経後年数，両測卵巣摘出手術の有無，身長，体重，体格指数（BMI），既往歴の有無，合併症の有無，腰椎 BMD，大腿骨 BMD，既存椎体骨折の有無，既存椎体骨折の個数, 血清補正 Ca, 血清中 P, 血清中骨型 ALP, 血清中オステオカルシン（OC）, 血清中 Intact-PTH, 血清 25-hydroxy vitamin D（25(OH)D），尿中 Ca/Creatinine 比（Ca/Cre），尿中 NTX/Creatinine 比（NTX/Cre）及び尿中 DPD/Creatinin 比（DPD/Cre）に投与群間に大きな偏りは見られなかった。

表 2.7.6.4- 11　　被験者背景：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
性別	男性	2(0.9%)	7(3.1%)	5(2.2%)	14(2.0%)
	女性	231(99.1%)	222(96.9%)	223(97.8%)	676(98.0%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
年齢(歳)	65 歳未満	76(32.6%)	68(29.7%)	79(34.6%)	223(32.3%)
	65 歳以上 75 歳未満	119(51.1%)	112(48.9%)	117(51.3%)	348(50.4%)
	75 歳以上	38(16.3%)	49(21.4%)	32(14.0%)	119(17.2%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
閉経時期	閉経後 5 年以上	201(87.0%)	195(87.8%)	197(88.3%)	593(87.7%)
	両側卵巣摘出 5 年以上	9(3.9%)	3(1.4%)	7(3.1%)	19(2.8%)
	不明	21(9.1%)	24(10.8%)	19(8.5%)	64(9.5%)
	欠測	2	7	5	14
	合計	231	222	223	676
閉経後年数	10 年未満	38(18.2%)	29(14.6%)	32(15.8%)	99(16.2%)
	10 年以上 20 年未満	87(41.6%)	84(42.4%)	98(48.3%)	269(44.1%)
	20 年以上	84(40.2%)	85(42.9%)	73(36.0%)	242(39.7%)
	欠測	24	31	25	80
	合計	209	198	203	610
両側卵巣摘出手術の有無	なし	224(96.1%)	226(98.7%)	221(96.9%)	671(97.2%)
	あり	9(3.9%)	3(1.3%)	7(3.1%)	19(2.8%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
身長(cm)	145cm 未満	32(13.7%)	30(13.1%)	37(16.2%)	99(14.3%)
	145cm 以上 150cm 未満	69(29.6%)	69(30.1%)	74(32.5%)	212(30.7%)
	150cm 以上 155cm 未満	80(34.3%)	81(35.4%)	67(29.4%)	228(33.0%)
	155cm 以上 160cm 未満	40(17.2%)	38(16.6%)	36(15.8%)	114(16.5%)
	160cm 以上	12(5.2%)	11(4.8%)	14(6.1%)	37(5.4%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
体重(kg)	40kg 未満	12(5.2%)	11(4.8%)	14(6.1%)	37(5.4%)
	40kg 以上 50kg 未満	118(50.6%)	116(50.7%)	111(48.7%)	345(50.0%)
	50kg 以上 60kg 未満	80(34.3%)	90(39.3%)	76(33.3%)	246(35.7%)
	60kg 以上	23(9.9%)	12(5.2%)	27(11.8%)	62(9.0%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
BMI(kg/㎡)	18.5 未満	25(10.7%)	24(10.5%)	27(11.8%)	76(11.0%)
	18.5 以上 25.0 未満	174(74.7%)	168(73.4%)	161(70.6%)	503(72.9%)
	25.0 以上 30.0 未満	30(12.9%)	37(16.2%)	35(15.4%)	102(14.8%)
	30.0 以上	4(1.7%)	0(0.0%)	5(2.2%)	9(1.3%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
既往症	なし	143(61.4%)	142(62.0%)	158(69.3%)	443(64.2%)
	あり	90(38.6%)	87(38.0%)	70(30.7%)	247(35.8%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
合併症	なし	21(9.0%)	25(10.9%)	26(11.4%)	72(10.4%)
	あり	212(91.0%)	204(89.1%)	202(88.6%)	618(89.6%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690

表 2.7.6.4- 11　　被験者背景：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
腰椎 BMD(本登録時の YAM に対する%)	55 未満	22(9.4%)	17(7.4%)	21(9.2%)	60(8.7%)
	55 以上 60 未満	35(15.0%)	26(11.4%)	35(15.4%)	96(13.9%)
	60 以上 65 未満	62(26.6%)	72(31.4%)	64(28.1%)	198(28.7%)
	65 以上 70 未満	78(33.5%)	87(38.0%)	77(33.8%)	242(35.1%)
	70 以上	36(15.5%)	27(11.8%)	31(13.6%)	94(13.6%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
大腿骨 BMD(本登録時の YAM に対する%)	55 未満	3(1.3%)	2(0.9%)	4(1.8%)	9(1.3%)
	55 以上 60 未満	4(1.7%)	3(1.3%)	10(4.4%)	17(2.5%)
	60 以上 65 未満	14(6.0%)	23(10.0%)	10(4.4%)	47(6.8%)
	65 以上 70 未満	26(11.2%)	31(13.5%)	27(11.9%)	84(12.2%)
	70 以上	185(79.7%)	170(74.2%)	176(77.5%)	531(77.2%)
	欠測	1	0	1	2
	合計	232	229	227	688
既存椎体骨折の有無(仮登録時)	なし	173(74.2%)	168(73.4%)	157(68.9%)	498(72.2%)
	あり	60(25.8%)	61(26.6%)	71(31.1%)	192(27.8%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
既存椎体骨折の個数(仮登録時)	0 個	173(74.2%)	168(73.4%)	157(68.9%)	498(72.2%)
	1 個	39(16.7%)	41(17.9%)	53(23.2%)	133(19.3%)
	2 個	11(4.7%)	14(6.1%)	10(4.4%)	35(5.1%)
	3 個以上	10(4.3%)	6(2.6%)	8(3.5%)	24(3.5%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
血清中補正 Ca(0 週時) (mg/dL)	8.5 未満	0(0.0%)	1(0.4%)	0(0.0%)	1(0.1%)
	8.5 以上 9.0 未満	36(15.5%)	31(13.5%)	29(12.7%)	96(13.9%)
	9.0 以上 9.5 未満	127(54.5%)	133(58.1%)	116(50.9%)	376(54.5%)
	9.5 以上 10.0 未満	60(25.8%)	58(25.3%)	77(33.8%)	195(28.3%)
	10.0 以上	10(4.3%)	6(2.6%)	6(2.6%)	22(3.2%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
血清中 P(0 週時) (mg/dL)	3.0 未満	9(3.9%)	13(5.7%)	13(5.7%)	35(5.1%)
	3.0 以上 3.5 未満	59(25.3%)	47(20.5%)	70(30.7%)	176(25.5%)
	3.5 以上 4.0 未満	99(42.5%)	102(44.5%)	91(39.9%)	292(42.3%)
	4.0 以上 4.5 未満	60(25.8%)	58(25.3%)	46(20.2%)	164(23.8%)
	4.5 以上	6(2.6%)	9(3.9%)	8(3.5%)	23(3.3%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
血清中骨型 ALP(0 週時) (U/L)	20 未満	42(18.0%)	45(19.7%)	32(14.0%)	119(17.2%)
	20 以上 30 未満	109(46.8%)	125(54.6%)	108(47.4%)	342(49.6%)
	30 以上 40 未満	59(25.3%)	40(17.5%)	68(29.8%)	167(24.2%)
	40 以上 50 未満	16(6.9%)	14(6.1%)	13(5.7%)	43(6.2%)
	50 以上 60 未満	5(2.1%)	3(1.3%)	5(2.2%)	13(1.9%)
	60 以上	2(0.9%)	2(0.9%)	2(0.9%)	6(0.9%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690

表 2.7.6.4- 11　被験者背景：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
血清中 OC(0 週時) (ng/mL)	5 未満	11(4.7%)	11(4.8%)	8(3.5%)	30(4.3%)
	5 以上 7.5 未満	64(27.5%)	71(31.0%)	63(27.6%)	198(28.7%)
	7.5 以上 10.0 未満	102(43.8%)	93(40.6%)	101(44.3%)	296(42.9%)
	10.0 以上 15.0 未満	48(20.6%)	46(20.1%)	54(23.7%)	148(21.4%)
	15.0 以上	8(3.4%)	8(3.5%)	2(0.9%)	18(2.6%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
血清中 Intact-PTH(0 週時) (pg/mL)	20 未満	0(0.0%)	2(0.9%)	1(0.4%)	3(0.4%)
	20 以上 30 未満	32(13.7%)	28(12.2%)	30(13.2%)	90(13.0%)
	30 以上 40 未満	85(36.5%)	69(30.1%)	68(29.8%)	222(32.2%)
	40 以上 50 未満	63(27.0%)	65(28.4%)	62(27.2%)	190(27.5%)
	50 以上	53(22.7%)	65(28.4%)	67(29.4%)	185(26.8%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
血清中 25(OH)D(0 週時) (ng/mL)	20 未満	21(9.0%)	24(10.5%)	24(10.5%)	69(10.0%)
	20 以上 25 未満	52(22.3%)	54(23.6%)	72(31.6%)	178(25.8%)
	25 以上 30 未満	79(33.9%)	76(33.2%)	72(31.6%)	227(32.9%)
	30 以上 35 未満	63(27.0%)	54(23.6%)	45(19.7%)	162(23.5%)
	35 以上	18(7.7%)	21(9.2%)	15(6.6%)	54(7.8%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
尿中 Ca/CRE(0 週時) (mg/g)	100 未満	32(13.7%)	23(10.0%)	27(11.8%)	82(11.9%)
	100 以上 200 未満	67(28.8%)	90(39.3%)	72(31.6%)	229(33.2%)
	200 以上 300 未満	70(30.0%)	63(27.5%)	62(27.2%)	195(28.3%)
	300 以上 400 未満	33(14.2%)	28(12.2%)	32(14.0%)	93(13.5%)
	400 以上	31(13.3%)	25(10.9%)	35(15.4%)	91(13.2%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
尿中 NTX/CRE(0 週時) (nmolBCE/mmol creatinine)	20 未満	8(3.4%)	10(4.4%)	11(4.8%)	29(4.2%)
	20 以上 40 未満	87(37.3%)	89(38.9%)	86(37.7%)	262(38.0%)
	40 以上 60 未満	96(41.2%)	83(36.2%)	80(35.1%)	259(37.5%)
	60 以上 80 未満	27(11.6%)	35(15.3%)	35(15.4%)	97(14.1%)
	80 以上	15(6.4%)	12(5.2%)	16(7.0%)	43(6.2%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
尿中 DPD/CRE(0 週時) (nmol/mmol)	5.0 未満	51(21.9%)	54(23.6%)	60(26.3%)	165(23.9%)
	5.0 以上 7.5 未満	127(54.5%)	115(50.2%)	114(50.0%)	356(51.6%)
	7.5 以上 10.0 未満	39(16.7%)	41(17.9%)	41(18.0%)	121(17.5%)
	10.0 以上 12.5 未満	13(5.6%)	15(6.6%)	7(3.1%)	35(5.1%)
	12.5 以上	3(1.3%)	4(1.7%)	6(2.6%)	13(1.9%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690

Source: 表 12.1.12

表 2.7.6.4- 12　被験者背景：要約統計量（SAF）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
年齢(歳)	連日経口剤 1 mg 群	233	67.8	6.88	51	85	67.0	62.0	73.0
	間歇経口剤 30 mg 群	229	68.6	7.19	52	89	68.0	63.0	74.0
	間歇経口剤 50 mg 群	228	67.3	6.54	51	88	66.5	62.5	72.0
閉経時年齢(歳)	連日経口剤 1 mg 群	209	50.0	4.20	33	59	50.0	48.0	52.0
	間歇経口剤 30 mg 群	198	49.9	3.81	33	60	50.0	48.0	52.0
	間歇経口剤 50 mg 群	203	49.5	4.58	27	58	50.0	48.0	52.0
身長(cm)	連日経口剤 1 mg 群	233	150.99	5.615	135.7	165.5	151.00	147.10	154.50
	間歇経口剤 30 mg 群	229	150.77	5.511	133.2	169.0	150.70	147.50	154.00
	間歇経口剤 50 mg 群	228	150.50	6.035	133.6	176.2	150.00	146.50	154.60
体重(kg)	連日経口剤 1 mg 群	233	49.84	7.081	34.7	73.5	49.00	45.00	54.00
	間歇経口剤 30 mg 群	229	49.63	6.410	31.8	73.2	49.20	45.10	54.00
	間歇経口剤 50 mg 群	228	49.87	7.572	32.0	78.6	49.05	44.80	53.90
BMI(kg/m^2)	連日経口剤 1 mg 群	233	21.89	3.105	14.7	30.8	21.53	19.88	23.76
	間歇経口剤 30 mg 群	229	21.87	2.875	15.2	28.7	21.50	20.08	23.67
	間歇経口剤 50 mg 群	228	22.04	3.254	14.0	33.6	21.76	19.97	24.00
腰椎 BMD(本登録時の YAM に対する%)	連日経口剤 1 mg 群	233	64.05	6.348	46.9	79.5	64.49	60.24	68.55
	間歇経口剤 30 mg 群	229	64.56	5.958	42.3	79.8	64.99	61.33	68.55
	間歇経口剤 50 mg 群	228	64.13	6.428	44.3	82.5	64.69	60.14	68.05
大腿骨 BMD(本登録時の YAM に対する%)	連日経口剤 1 mg 群	232	77.38	9.190	43.8	98.7	77.58	71.44	83.43
	間歇経口剤 30 mg 群	229	76.73	9.499	48.4	102.7	76.36	69.87	84.01
	間歇経口剤 50 mg 群	227	77.27	10.095	51.3	104.1	77.52	70.80	83.20
腰椎 BMD(本登録時の実測値) (g/cm^2)	連日経口剤 1 mg 群	233	0.6475	0.06418	0.474	0.804	0.6520	0.6090	0.6930
	間歇経口剤 30 mg 群	229	0.6527	0.06023	0.428	0.807	0.6570	0.6200	0.6930
	間歇経口剤 50 mg 群	228	0.6483	0.06499	0.448	0.834	0.6540	0.6080	0.6880
大腿骨 BMD(本登録時の実測値) (g/cm^2)	連日経口剤 1 mg 群	232	0.6685	0.07966	0.378	0.852	0.6695	0.6170	0.7200
	間歇経口剤 30 mg 群	229	0.6644	0.08213	0.418	0.886	0.6600	0.6060	0.7260
	間歇経口剤 50 mg 群	227	0.6685	0.08784	0.443	0.898	0.6700	0.6140	0.7180
血清中補正 Ca(0 週時) (mg/dL)	連日経口剤 1 mg 群	233	9.31	0.342	8.5	10.5	9.30	9.10	9.50
	間歇経口剤 30 mg 群	229	9.29	0.321	8.3	10.2	9.30	9.10	9.50
	間歇経口剤 50 mg 群	228	9.33	0.335	8.5	10.6	9.30	9.10	9.60
血清中 P(0 週時) (mg/dL)	連日経口剤 1 mg 群	233	3.68	0.403	2.6	4.7	3.70	3.40	4.00
	間歇経口剤 30 mg 群	229	3.70	0.447	2.4	4.8	3.70	3.40	4.00
	間歇経口剤 50 mg 群	228	3.64	0.450	2.6	5.0	3.70	3.30	3.90
血清中骨型 ALP(0 週時) (U/L)	連日経口剤 1 mg 群	233	27.99	9.184	10.9	66.7	26.40	21.40	32.30
	間歇経口剤 30 mg 群	229	27.07	8.687	12.8	64.8	25.90	21.10	30.20
	間歇経口剤 50 mg 群	228	29.17	14.189	13.9	201.0	27.30	22.30	33.30
血清中 OC(0 週時) (ng/mL)	連日経口剤 1 mg 群	233	8.70	2.758	2.8	23.0	8.40	7.00	9.90
	間歇経口剤 30 mg 群	229	8.61	2.543	3.8	19.0	8.40	6.90	9.90
	間歇経口剤 50 mg 群	228	8.60	2.209	3.8	15.0	8.40	7.05	9.90
血清中 Intact-PTH(0 週時) (pg/mL)	連日経口剤 1 mg 群	233	42.2	13.22	20	97	39.0	34.0	48.0
	間歇経口剤 30 mg 群	229	43.7	14.45	17	114	42.0	34.0	51.0
	間歇経口剤 50 mg 群	228	43.9	14.44	16	101	41.0	33.5	51.0
血清中 25(OH)D(0 週時) (ng/mL)	連日経口剤 1 mg 群	233	27.0	5.76	11	45	27.0	23.0	31.0
	間歇経口剤 30 mg 群	229	26.9	5.94	9	42	27.0	23.0	31.0
	間歇経口剤 50 mg 群	228	25.8	5.54	11	39	25.0	22.0	30.0
尿中 Ca/CRE(0 週時) (mg/g)	連日経口剤 1 mg 群	233	240.72	136.161	33.1	781.2	221.10	143.60	311.30
	間歇経口剤 30 mg 群	229	232.70	136.547	24.5	806.5	203.10	135.20	285.00
	間歇経口剤 50 mg 群	228	252.63	156.389	12.3	960.0	222.05	136.90	320.25

表 2.7.6.4- 12　被験者背景：要約統計量（SAF）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
尿中 NTX/CRE(0 週時) (nmol BCE/mmol creatinine)	連日経口剤 1 mg 群	233	46.86	21.573	10.6	155.5	43.50	32.50	54.90
	間歇経口剤 30 mg 群	229	45.67	19.720	7.1	137.0	43.20	30.40	57.70
	間歇経口剤 50 mg 群	228	46.51	20.733	5.2	139.2	43.45	32.85	56.95
尿中 DPD/CRE (0 週時) (nmol/mmol)	連日経口剤 1 mg 群	233	6.44	2.023	2.5	15.8	6.00	5.10	7.30
	間歇経口剤 30 mg 群	229	6.54	2.145	2.2	16.3	6.20	5.00	7.60
	間歇経口剤 50 mg 群	228	6.39	2.174	2.9	17.3	6.10	4.85	7.40

Source: 表 12.1.15

9.2.2　前治療及び併用治療

前治療及び併用療法の有無：度数集計（SAF）を表 2.7.6.4- 13 に示した。投与群間に大きな偏りは見られなかった。

表 2.7.6.4- 13　前治療／併用療法：度数集計（SAF）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
観察期・前治療薬／療法有無	なし	69(29.6%)	71(31.0%)	68(29.8%)	208(30.1%)
	あり	164(70.4%)	158(69.0%)	160(70.2%)	482(69.9%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
観察期・併用薬／療法有無	なし	14(6.0%)	12(5.2%)	12(5.3%)	38(5.5%)
	あり	219(94.0%)	217(94.8%)	216(94.7%)	652(94.5%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
治療期・前治療薬／療法有無	なし	54(23.2%)	56(24.5%)	52(22.8%)	162(23.5%)
	あり	179(76.8%)	173(75.5%)	176(77.2%)	528(76.5%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690
治療期・併用薬／療法有無	なし	15(6.4%)	13(5.7%)	14(6.1%)	42(6.1%)
	あり	218(93.6%)	216(94.3%)	214(93.9%)	648(93.9%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	233	229	228	690

Source: 表 12.1.18

9.3　有効性の結果

有効性の解析対象集団は，PPS 及び FAS とし，PPS を有効性の主たる解析集団とした。

9.3.1　主要評価項目

本治験の主要評価項目は，DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率である。

9.3.1.1　主評価項目の主たる解析

ベースラインからの最終評価時の変化率について，連日経口剤群に対する間歇経口剤群の非劣性を Dunnett 型の t 検定を用いて検証した。非劣性マージンを 1.9%とし，有意水準は片側 0.025 とした。

DXA 法による腰椎平均骨密度の変化率：最終評価時点の要約統計量（PPS）を表 2.7.6.4- 14 に示した。ベースラインに対する最終評価時の変化率（%）の平均値±標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群 6.730 ± 3.9890，間歇経口剤 30 mg 群 5.955 ± 3.7906，間歇経口剤 50 mg 群 6.461 ± 3.6467 であった。Dunnett 型で調整を行った間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg と連日経口剤 1 mg 群の差の 95%信頼区間は，間歇経口剤 30 mg 群－連日経口剤 1 mg 群［−1.6075，0.0562］，間歇経口剤 50mg 群－連日経口剤 1 mg 群［−1.1093，0.5706］であった。差の 95%信頼下限が−1.9%（非劣性マージン 1.9%）を上回った間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.005，P<0.001）。

表 2.7.6.4- 14　　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：最終評価時点の要約統計量（PPS）

投与群	例数	平均値（%）	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点	95%信頼区間	差	差の 95%信頼区間
連日経口剤 1 mg 群	204	6.730	3.9890	-4.43	22.22	6.474	3.824	9.259	6.1798～7.2811	-	-
間歇経口剤 30 mg 群	209	5.955	3.7906	-4.94	17.43	5.949	3.147	8.182	5.4379～6.4717	-0.776	-1.5282～-0.0231
間歇経口剤 50 mg 群	201	6.461	3.6467	-3.37	17.69	6.250	4.348	8.531	5.9538～6.9683	-0.269	-1.0163～0.4775

比較を行った投与群	差の平均値	調整済み信頼区間†	
間歇経口剤 30 mg 群 － 連日経口剤 1 mg 群	-0.776	-1.6075	0.0562
間歇経口剤 50 mg 群 － 連日経口剤 1 mg 群	-0.269	-1.1093	0.5706

投与群	例数	検定[1]
連日経口剤 1 mg 群	204	- [1]
間歇経口剤 30 mg 群	209	P=0.005 [1]
間歇経口剤 50 mg 群	201	P<0.001 [1]

† Dunnett 型で多重性を考慮した 95%信頼区間
[1] Dunnett の方法，非劣性検定（非劣性マージン：1.9%），有意水準：片側 0.025
Source: 表 12.3.1.1

9.3.1.2　主評価項目の副次的解析

副次的な解析として，主要評価項目の DXA 法による腰椎平均骨密度（$L_{2\text{-}4}$BMD）変化率について，有効性の結論の頑健性を評価するため FAS を解析対象集団として（9.3.1.1）と同様の解析を行った（表 2.7.6.4- 15）。PPS に対する主要な解析の結果（9.3.1.1）と同様に FAS を解析対象集団としても間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.002，P<0.001）。

表 2.7.6.4- 15　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：最終評価時点の要約統計量（FAS）

投与群	例数	平均値 (%)	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点	95%信頼区間	差	差の 95%信頼区間
連日経口剤 1 mg 群	225	6.387	4.1257	-5.96	22.22	6.122	3.741	9.037	5.8445～6.9286	-	-
間歇経口剤 30 mg 群	225	5.686	3.8434	-4.94	17.43	5.691	2.826	8.076	5.1812～6.1910	-0.700	-1.4392～0.0383
間歇経口剤 50 mg 群	218	6.145	3.7801	-3.54	17.69	6.157	3.947	8.346	5.6400～6.6492	-0.242	-0.9814～0.4976

比較を行った投与群	差の平均値	調整済み信頼区間†	
間歇経口剤 30 mg 群 - 連日経口剤 1 mg 群	-0.700	-1.5201	0.1192
間歇経口剤 50 mg 群 - 連日経口剤 1 mg 群	-0.242	-1.0681	0.5842

投与群	例数	検定[1]
連日経口剤 1 mg 群	225	- [1]
間歇経口剤 30 mg 群	225	P=0.002 [1]
間歇経口剤 50 mg 群	218	P<0.001 [1]

† Dunnett 型で多重性を考慮した 95%信頼区間
[1] Dunnett の方法，非劣性検定（非劣性マージン：1.9%），有意水準：片側 0.025
Source: 表 12.3.2.1

DXA 法による腰椎平均骨密度の変化率（連日経口剤 1 mg 群は非劣性マージンを考慮）を目的変数，投与群を説明変数，腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）を共変量として共分散分析を行った（表 2.7.6.4- 16）。間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，連日経口剤 1 mg 群に対する非劣性が検証された（P=0.003，P<0.001）。腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）は，本治験の解釈に影響はなかった。

表 2.7.6.4- 16　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：最終評価時点の要約統計量（PPS）共分散分析

投与群	調整済み平均（非劣性マージン考慮）	標準誤差	検定［1］
連日経口剤 1 mg 群	4.814	0.2617	-［1］
間歇経口剤 30 mg 群	5.990	0.2586	P=0.003［1］
間歇経口剤 50 mg 群	6.442	0.2637	P<0.001［1］

[1] Dunnett の方法，非劣性検定（非劣性マージン：1.9%），有意水準：片側 0.025
Source: 表 12.3.2.2

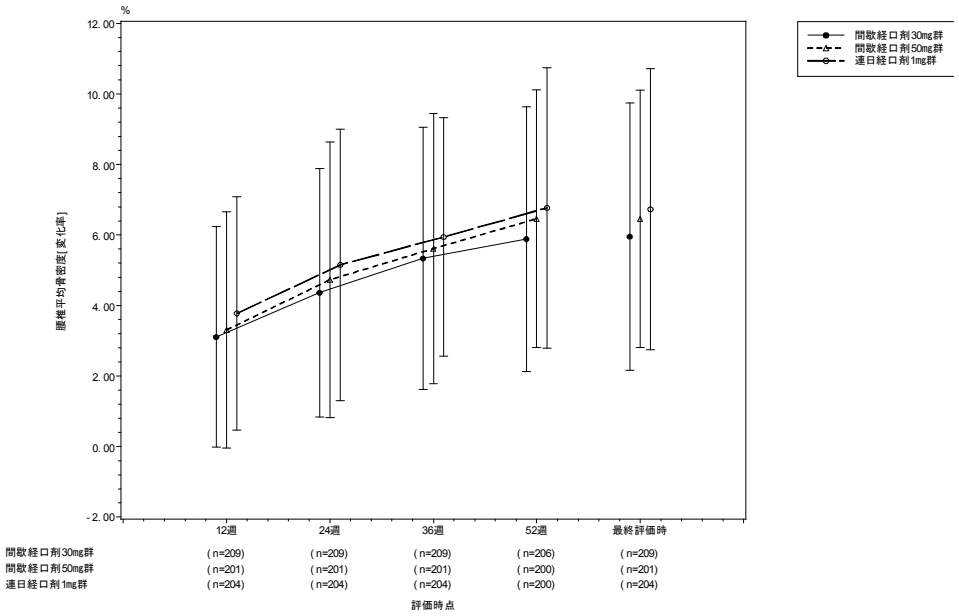
DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：評価時点ごとの要約統計量（PPS）を表 2.7.6.4- 17 に示し，DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］：平均値±標準偏差プロット（PPS）を図 2.7.6.4- 3 に示した。連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，腰椎平均骨密度はベースラインから経時的に増加した。間歇経口剤の腰椎平均骨密度の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，全ての評価時点（12 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時）において小さかった。

表 2.7.6.4- 17　　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］: 評価時点ごとの要約統計量（PPS）

評価時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点	95%信頼区間	差	差の 95% 信頼区間
12 週	連日経口剤 1 mg 群	204	3.777	3.3070	-4.97	13.17	3.325	1.521	6.170	3.3200～4.2330	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	3.106	3.1285	-5.94	10.16	3.267	0.768	5.255	2.6791～3.5324	-0.671	-1.2933～-0.0482
	間歇経口剤 50 mg 群	201	3.308	3.3502	-5.80	16.55	3.297	0.860	5.725	2.8416～3.7736	-0.469	-1.1192～0.1814
24 週	連日経口剤 1 mg 群	204	5.152	3.8511	-4.39	17.78	5.154	2.763	7.457	4.6201～5.6834	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	4.365	3.5239	-4.24	15.65	4.455	2.050	6.331	3.8840～4.8451	-0.787	-1.5009～-0.0735
	間歇経口剤 50 mg 群	201	4.731	3.9057	-5.95	16.64	4.586	2.500	6.731	4.1878～5.2742	-0.421	-1.1785～0.3369
36 週	連日経口剤 1 mg 群	204	5.945	3.3789	-2.20	21.75	5.864	3.561	8.141	5.4783～6.4112	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	5.334	3.7185	-5.44	17.76	5.500	2.936	7.481	4.8267～5.8408	-0.611	-1.2988～0.0767
	間歇経口剤 50 mg 群	201	5.612	3.8303	-7.91	16.16	5.687	3.323	7.763	5.0796～6.1451	-0.332	-1.0377～0.3729
52 週	連日経口剤 1 mg 群	200	6.767	3.9733	-4.43	22.22	6.489	3.843	9.259	6.2135～7.3215	-	-
	間歇経口剤 30 ㎎群	206	5.884	3.7565	-4.94	17.43	5.871	3.085	8.152	5.3682～6.4003	-0.883	-1.6375～-0.1290
	間歇経口剤 50 ㎎群	200	6.462	3.6558	-3.37	17.69	6.371	4.318	8.608	5.9525～6.9720	-0.305	-1.0558～0.4453
最終評価時	連日経口剤 1 mg 群	204	6.730	3.9890	-4.43	22.22	6.474	3.824	9.259	6.1798～7.2811	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	209	5.955	3.7906	-4.94	17.43	5.949	3.147	8.182	5.4379～6.4717	-0.776	-1.5282～-0.0231
	間歇経口剤 50 mg 群	201	6.461	3.6467	-3.37	17.69	6.250	4.348	8.531	5.9538～6.9683	-0.269	-1.0163～0.4775

Source: 表 12.3.2.4

図 2.7.6.4- 3　　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］: 平均値±標準偏差プロット（PPS）



Source: 図 12.3.2.2

9.3.1.3　部分集団の検討（サブグループ解析）

腰椎平均骨密度に影響を及ぼす可能性がある被験者背景因子のうち，年齢，腰椎 BMD，尿中 NTX/Cre，既存骨折の有無及び既存骨折の個数の因子によるサブグループ解析した最終評価時の結果を，表 2.7.6.4- 18 に示した。

年齢は，各カテゴリーにおける変化率に何れの投与群においても一定の傾向はなかった。

腰椎 BMD は，治験薬の投与開始時点での腰椎 BMD が低い被験者群ほど腰椎 BMD の変化率がやや大きい傾向があったが，投与群間で差はなかった。骨吸収の指標である尿中 NTX/Cre が高い被験者ほど腰椎 BMD の変化率がやや大きい傾向があったが投与群間で差はなかった。既存骨折の有無では，各カテゴリーにおける変化率に何れの投与群においても一定の傾向はなかった。既存骨折数では，既存骨折 0 個及び 1 個の各カテゴリーでは，腰椎 BMD の変化率に何れの投与群においても一定の傾向はなかった。既存骨折個数 2 個及び既存骨折個数 3 個以上のカテゴリーでは，被験者数が少なく知見は得られなかった。

サブグループ解析として，上記の被験者背景因子を含む，本治験で選定した 14 因子（性別，年齢, BMI, 腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）, 血清中骨型 ALP, 血清中 OC, 血清中 Intact-PTH, 血清中 25(OH)D，尿中 Ca/Cre，尿中 NTX/Cre，尿中 DPD/Cre，既存骨折の有無，既存骨折の個数，両側卵巣摘出手術の有無）いずれでも，各カテゴリーにおける腰椎平均骨密度の変化率は，各投与群間に一定の傾向はみられず，これらの因子に大きく影響されることはないと考えられた。

表 2.7.6.4- 18　DXA 法による腰椎平均骨密度［変化率］: 最終評価時の要約統計量，サブグループによる検討（PPS）

サブグループ因子	カテゴリー	投与群	例数	平均値	標準偏差	差	差の 95%信頼区間
年齢	65 歳未満	連日経口剤 1 mg 群	71	6.813	3.3906	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	66	6.005	3.6928	-0.808	-2.0050～0.3887
		間歇経口剤 50 mg 群	69	6.777	3.1354	-0.036	-1.1286～1.0557
	65 歳以上 75 歳未満	連日経口剤 1 mg 群	100	6.769	4.3094	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	102	6.045	3.9252	-0.724	-1.8669～0.4196
		間歇経口剤 50 mg 群	105	6.262	3.7433	-0.507	-1.6172～0.6030
	75 歳以上	連日経口剤 1 mg 群	33	6.435	4.2699	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	41	5.648	3.6786	-0.787	-2.6295～1.0557
		間歇経口剤 50 mg 群	27	6.428	4.4842	-0.007	-2.2756～2.2615
腰椎 BMD（本登録時の YAM に対する%）	55 未満	連日経口剤 1 mg 群	18	7.427	4.3592	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	14	8.665	4.3266	1.238	-1.9240～4.4004
		間歇経口剤 50 mg 群	18	7.696	5.0644	0.269	-2.9316～3.4699
	55 以上 60 未満	連日経口剤 1 mg 群	30	8.029	4.4841	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	25	6.425	4.2490	-1.604	-3.9829～0.7743
		間歇経口剤 50 mg 群	30	7.277	4.2747	-0.752	-3.0158～1.5123
	60 以上 65 未満	連日経口剤 1 mg 群	56	7.701	4.3813	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	68	6.166	3.9712	-1.534	-3.0206～-0.0478
		間歇経口剤 50 mg 群	60	6.339	3.3048	-1.362	-2.7831～0.0598
	65 以上 70 未満	連日経口剤 1 mg 群	68	5.836	3.0856	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	80	5.391	3.4649	-0.445	-1.5193～0.6298
		間歇経口剤 50 mg 群	66	6.145	3.4302	0.309	-0.8054～1.4230
	70 以上	連日経口剤 1 mg 群	32	5.324	3.5951	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	22	5.091	2.7057	-0.233	-2.0478～1.5815
		間歇経口剤 50 mg 群	27	5.775	2.8885	0.451	-1.2715～2.1734
尿中 NTX/Cre（0 週時）(nmol BCE/mmol creatinine)	20 未満	連日経口剤 1 mg 群	8	5.405	2.6167	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	10	4.157	2.3382	-1.248	-3.7259～1.2293
		間歇経口剤 50 mg 群	9	3.976	3.2951	-1.429	-4.5333～1.6761
	20 以上 40 未満	連日経口剤 1 mg 群	75	5.585	3.4563	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	75	4.884	4.0763	-0.701	-1.9200～0.5190
		間歇経口剤 50 mg 群	74	5.368	3.7406	-0.217	-1.3825～0.9491
	40 以上 60 未満	連日経口剤 1 mg 群	87	7.216	3.9125	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	78	6.010	3.2483	-1.206	-2.3188～-0.0932
		間歇経口剤 50 mg 群	72	7.375	3.3297	0.159	-0.9925～1.3113
	60 以上 80 未満	連日経口剤 1 mg 群	22	8.355	5.0869	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	34	7.942	3.5291	-0.413	-2.7194～1.8931
		間歇経口剤 50 mg 群	31	6.973	3.3711	-1.382	-3.7126～0.9484
	80 以上	連日経口剤 1 mg 群	12	8.278	4.4573	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	12	8.157	3.9936	-0.121	-3.7037～3.4621
		間歇経口剤 50 mg 群	15	7.899	3.5861	-0.379	-3.5641～2.8059
既存骨折の有無	なし	連日経口剤 1 mg 群	152	6.862	3.7762	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	152	6.155	3.8521	-0.707	-1.5679～0.1541
		間歇経口剤 50 mg 群	141	6.621	3.5266	-0.241	-1.0831～0.6006
	あり	連日経口剤 1 mg 群	52	6.346	4.5733	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	57	5.421	3.5999	-0.925	-2.4812～0.6306
		間歇経口剤 50 mg 群	60	6.086	3.9197	-0.260	-1.8505～1.3301
既存骨折の個数	0 個	連日経口剤 1 mg 群	152	6.862	3.7762	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	152	6.155	3.8521	-0.707	-1.5679～0.1541
		間歇経口剤 50 mg 群	141	6.621	3.5266	-0.241	-1.0831～0.6006
	1 個	連日経口剤 1 mg 群	35	6.216	4.8274	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	39	4.610	3.1845	-1.606	-3.4832～0.2712
		間歇経口剤 50 mg 群	45	6.013	3.8712	-0.203	-2.1389～1.7326
	2 個	連日経口剤 1 mg 群	9	5.386	3.8006	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	13	7.173	3.9913	1.787	-1.7550～5.3296
		間歇経口剤 50 mg 群	10	6.520	3.9847	1.134	-2.6462～4.9135
	3 個以上	連日経口剤 1 mg 群	8	7.995	4.2787	-	-
		間歇経口剤 30 mg 群	5	7.188	4.1249	-0.807	-6.1066～4.4920
		間歇経口剤 50 mg 群	5	5.875	5.0460	-2.120	-7.8574～3.6176

Source: 表 12.3.3.1

9.3.2　副次評価項目

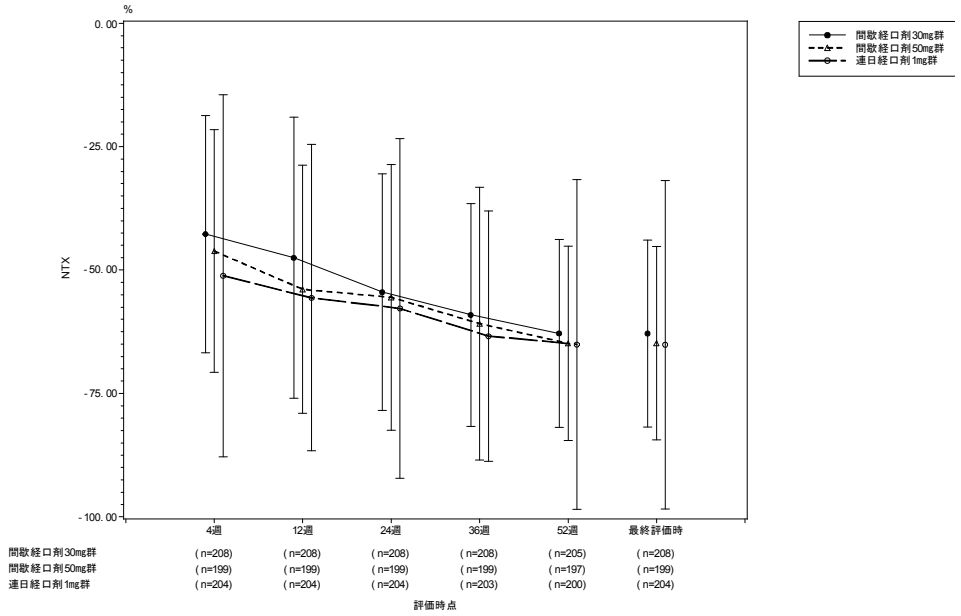
9.3.2.1　骨代謝マーカー

副次評価項目として，骨代謝マーカーである血清中骨型 ALP，血清中 OC，血清中 Intact-PTH，尿中 Ca，尿中 NTX，尿中 DPD を測定し，変化率の経時的推移を検討した。

骨吸収マーカーである尿中 NTX 及び尿中 DPD の変化率は次のとおりであった。尿中 NTX の評価時期ごとの変化率（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.6.4- 4 に示した。最終評価時のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は, 連日経口剤 1 mg 群−65.093 ± 33.2819, 間歇経口剤 30 mg 群−62.848 ± 18.9303，間歇経口剤 50 mg 群−64.804 ± 19.5937 であった。尿中 NTX は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において低下した。間歇経口剤の尿中 NTX の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は, 間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，全ての評価時点（4 週，12 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時）において小さかった。

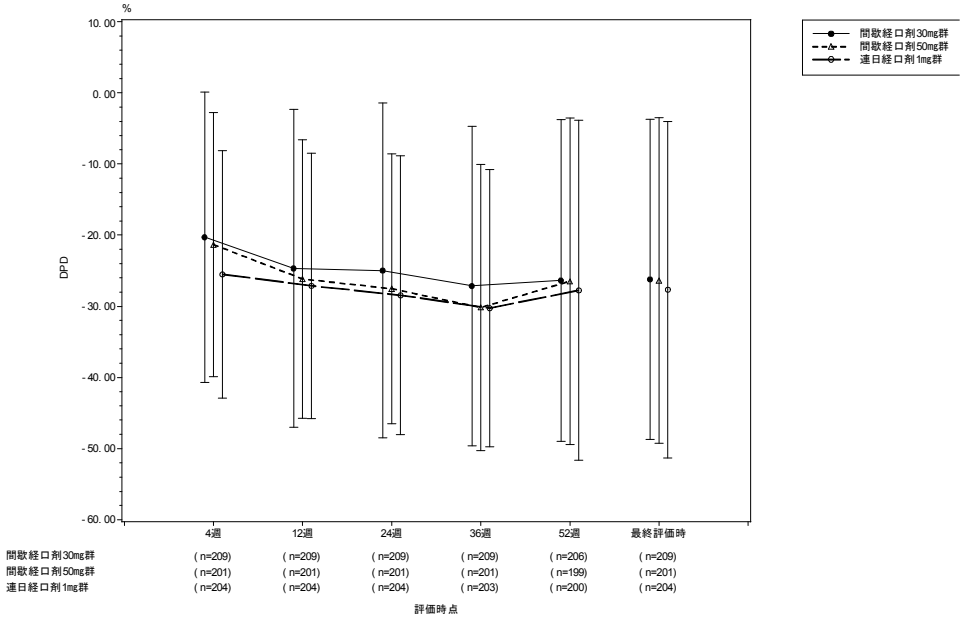
尿中 DPD の評価時期ごとの変化率（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.6.4- 5 に示した。最終評価時のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は, 連日経口剤 1 mg 群−27.646 ± 23.6524, 間歇経口剤 30 mg 群−26.222 ± 22.4983，間歇経口剤 50 mg 群−26.383 ± 22.9018 であった。尿中 DPD は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において低下した。間歇経口剤の尿中 DPD の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より全ての評価時点（4 週，12 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時）において小さかった。

図 2.7.6.4- 4　　尿中骨代謝マーカー［変化率］: 平均値±標準偏差プロット（PPS），尿中 NTX



Source: 図 12.3.4.2.2

図 2.7.6.4- 5　　尿中骨代謝マーカー［変化率］：平均値±標準偏差プロット（PPS），尿中 DPD

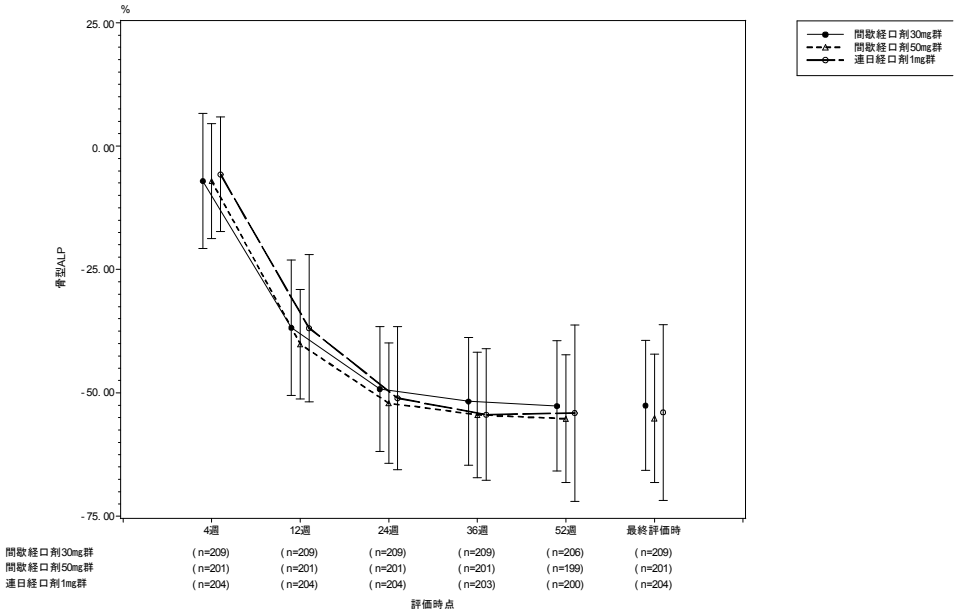


Source: 図 12.3.4.2.2

骨形成マーカーである血清中骨型 ALP 及び血清中 OC の変化率は次のとおりであった。血清中骨型 ALP の評価時期ごとの変化率（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.6.4- 6 に示した。最終評価時のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群−53.931 ± 17.8042，間歇経口剤 30 mg 群−52.539 ± 13.1438，間歇経口剤 50 mg 群−55.142 ± 12.9625 であった。血清中骨型 ALP は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において低下した。間歇経口剤の血清中骨型 ALP の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，4 週，24 週，36 週，52 週及び最終評価時の評価時点において小さかった。

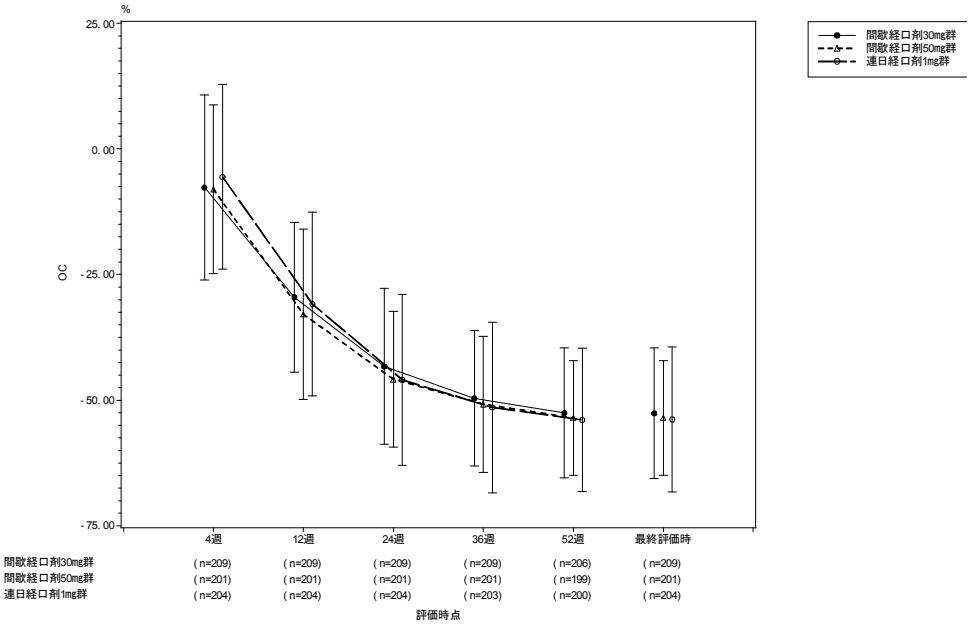
血清中 OC の評価時期ごとの変化率（平均値±標準偏差プロット）を図 2.7.6.4- 7 に示した。最終評価時のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は，連日経口剤 1 mg 群−53.823 ± 14.4341，間歇経口剤 30 mg 群−52.594 ± 12.9727，間歇経口剤 50 mg 群−53.489 ± 11.4048 であった。血清中 OC は，連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において低下した。間歇経口剤の血清中 OC の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，24 週，36 週，52 週及び最終評価時の評価時点において小さかった。

図 2.7.6.4- 6　　血清中骨代謝マーカー［変化率］: 平均値±標準偏差プロット（PPS），血清中骨型 ALP（%）



Source: 図 12.3.4.2.1

図 2.7.6.4- 7　血清中骨代謝マーカー［変化率］: 平均値±標準偏差プロット（PPS），血清中 OC



Source: 図 12.3.4.2.1

9.3.2.2　DXA 法による大腿骨骨密度

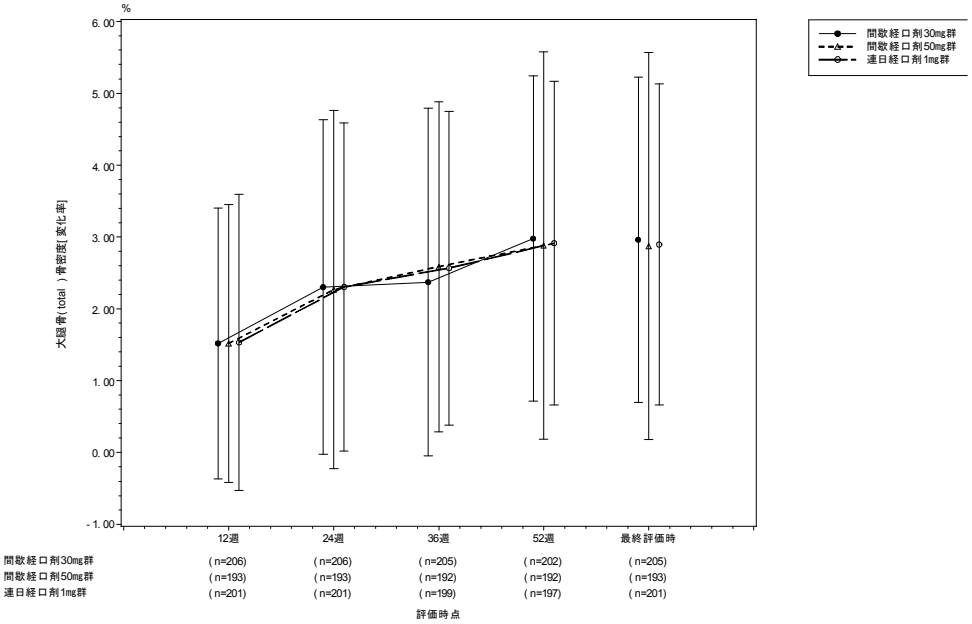
副次評価項目として DXA 法による大腿骨（total）骨密度を検討した。DXA 法による大腿骨（total）骨密度［変化率］: 評価時点ごとの要約統計量（PPS）を表 2.7.6.4- 19 に示した。同じく DXA 法による大腿骨（total）骨密度［変化率］: 平均値±標準偏差プロット（PPS）を図 2.7.6.4- 8 に示した。最終評価時のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は, 連日経口剤 1 mg 群 2.896 ± 2.2372, 間歇経口剤 30 mg 群 2.961 ± 2.2653, 間歇経口剤 50 mg 群 2.874 ± 2.6935 であった。連日経口剤 1 mg 群，間歇経口剤 30 mg 群及び間歇経口剤 50 mg 群において，大腿骨平均骨密度はベースラインから経時的に増加した。間歇経口剤の大腿骨平均骨密度の変化率と対照薬である連日経口剤 1 mg の変化率に対する差は，間歇経口剤 50 mg の方が間歇経口剤 30 mg より，36 週，52 週及び最終評価時の評価時点において小さかった。

表 2.7.6.4- 19　　DXA 法による大腿骨（total）骨密度［変化率］：評価時点ごとの要約統計量（PPS）

評価時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点	95%信頼区間	差	差の 95%信頼区間
12 週	連日経口剤 1 mg 群	201	1.533	2.0605	-6.02	7.41	1.461	0.259	2.621	1.2459～1.8191	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	206	1.519	1.8863	-3.54	6.71	1.425	0.311	2.523	1.2603～1.7785	-0.013	-0.3979～0.3717
	間歇経口剤 50 mg 群	193	1.518	1.9356	-3.62	8.15	1.385	0.155	2.632	1.2436～1.7932	-0.014	-0.4105～0.3822
24 週	連日経口剤 1 mg 群	201	2.305	2.2834	-3.47	13.76	2.292	0.761	3.634	1.9877～2.6229	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	206	2.303	2.3292	-7.08	10.53	2.115	0.970	3.614	1.9834～2.6233	-0.002	-0.4516～0.4476
	間歇経口剤 50 mg 群	193	2.267	2.4921	-6.64	10.21	2.170	0.542	3.723	1.9132～2.6208	-0.038	-0.5115～0.4348
36 週	連日経口剤 1 mg 群	199	2.566	2.1850	-4.52	9.05	2.663	1.140	3.966	2.2608～2.8717	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	205	2.372	2.4232	-7.26	11.24	2.428	0.826	3.750	2.0387～2.7061	-0.194	-0.6455～0.2579
	間歇経口剤 50 mg 群	192	2.587	2.2973	-8.60	9.63	2.468	1.120	4.101	2.2604～2.9144	0.021	-0.4246～0.4668
52 週	連日経口剤 1 mg 群	197	2.914	2.2538	-3.19	10.03	2.886	1.571	4.064	2.5977～3.2311	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	202	2.980	2.2634	-3.35	10.75	3.075	1.551	4.367	2.6655～3.2936	0.065	-0.3795～0.5098
	間歇経口剤 50 mg 群	192	2.883	2.6977	-12.64	13.94	2.860	1.275	4.177	2.4986～3.2666	-0.032	-0.5268～0.4633
最終評価時	連日経口剤 1 mg 群	201	2.896	2.2372	-3.19	10.03	2.867	1.571	4.056	2.5849～3.2073	-	-
	間歇経口剤 30 mg 群	205	2.961	2.2653	-3.35	10.75	3.071	1.543	4.367	2.6493～3.2732	0.065	-0.3741～0.5045
	間歇経口剤 50 mg 群	193	2.874	2.6935	-12.64	13.94	2.854	1.258	4.167	2.4913～3.2561	-0.022	-0.5120～0.4672

Source: 表 12.3.4.4

図 2.7.6.4- 8　　DXA 法による大腿骨（total）骨密度［変化率］：平均値±標準偏差プロット（PPS）



Source: 図 12.3.4.6

9.3.2.3　骨折発生頻度

骨折発生頻度：度数集計（PPS）を表 2.7.6.4- 20 に示した。骨折発現被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 10 名 (4.9%)，間歇経口剤 30 mg 群 8 名 (3.8%)，間歇経口剤 50 mg 群 5 名 (2.5%) であった。

表 2.7.6.4- 20　　骨折発生頻度：度数集計（PPS）

項目	投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
椎体骨折発生有無	なし	198 (97.1%)	205 (98.1%)	199 (99.0%)	602 (98.0%)
	あり	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	12 (2.0%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614
非椎体骨折発生有無	なし	200 (98.0%)	204 (97.6%)	198 (98.5%)	602 (98.0%)
	あり	4 (2.0%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	12 (2.0%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614
骨折発生有無	なし	194 (95.1%)	201 (96.2%)	196 (97.5%)	591 (96.3%)
	あり	10 (4.9%)	8 (3.8%)	5 (2.5%)	23 (3.7%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614
椎体骨折発生数	0 個	198 (97.1%)	205 (98.1%)	199 (99.0%)	602 (98.0%)
	1 個	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	12 (2.0%)
	2 個以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614
非椎体骨折発生数	0 個	200 (98.0%)	204 (97.6%)	198 (98.5%)	602 (98.0%)
	1 個	4 (2.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	9 (1.5%)
	2 個以上	0 (0.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.5%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614
骨折発生数	0 個	194 (95.1%)	201 (96.2%)	196 (97.5%)	591 (96.3%)
	1 個	10 (4.9%)	5 (2.4%)	4 (2.0%)	19 (3.1%)
	2 個以上	0 (0.0%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (0.7%)
	欠測	0	0	0	0
	合計	204	209	201	614

Source: 表 12.3.4.5

9.4　薬物動態の結果

該当せず。

9.5　安全性の結果

9.5.1　有害事象

9.5.1.1　有害事象の発現状況

有害事象発現例数・発現率（SAF）を表 2.7.6.4- 21 に示した。器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）を付録表 2.7.6.4- 29 に示した。有害事象発現率は，連日経口剤 1 mg 群 81.5%（190/233 名），間歇経口剤 30 mg 群 82.5%（189/229 名），間歇経口剤 50 mg 群 82.0%（187/228 名）であった。有害事象の発現状況に投与群間に一定の傾向はないと考えられた。

表 2.7.6.4- 21　　有害事象発現被験者数・発現率（SAF）

項目	投与群	発現例数（発現率）	発現率の 95%信頼区間
有害事象	連日経口剤 1 mg 群	190/233 (81.5%)	76.0～86.3
	間歇経口剤 30 mg 群	189/229 (82.5%)	77.0～87.2
	間歇経口剤 50 mg 群	187/228 (82.0%)	76.4～86.8
治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象	連日経口剤 1 mg 群	30/233 (12.9%)	8.9～17.9
	間歇経口剤 30 mg 群	32/229 (14.0%)	9.8～19.2
	間歇経口剤 50 mg 群	30/228 (13.2%)	9.1～18.2
重篤な有害事象	連日経口剤 1 mg 群	10/233 (4.3%)	2.1～7.8
	間歇経口剤 30 mg 群	13/229 (5.7%)	3.1～9.5
	間歇経口剤 50 mg 群	11/228 (4.8%)	2.4～8.5
治療期用治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	連日経口剤 1 mg 群	0/233 (0.0%)	0.0～1.6
	間歇経口剤 30 mg 群	1/229 (0.4%)	0.0～2.4
	間歇経口剤 50 mg 群	0/228 (0.0%)	0.0～1.6
投与中止に至った有害事象	連日経口剤 1 mg 群	2/233 (0.9%)	0.1～3.1
	間歇経口剤 30 mg 群	3/229 (1.3%)	0.3～3.8
	間歇経口剤 50 mg 群	7/228 (3.1%)	1.2～6.2
治療期用治験薬との関連性が否定できない投与中止に至った有害事象	連日経口剤 1 mg 群	0/233 (0.0%)	0.0～1.6
	間歇経口剤 30 mg 群	2/229 (0.9%)	0.1～3.1
	間歇経口剤 50 mg 群	4/228 (1.8%)	0.5～4.4

Source: 表 12.6.1.1

9.5.1.1.1　有害事象の発現頻度

本治験でいずれかの投与群で発現率が 3%以上であった有害事象を表 2.7.6.4- 22 に示した。また，いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は，便秘，齲歯，膀胱炎，鼻咽頭炎，挫傷，C-反応性蛋白増加，背部痛，変形性関節症，関節周囲炎の 9 事象であった。最も頻度の高かった鼻咽頭炎の発現率は，連日経口剤 1 mg 群 29.6%，間歇経口剤 30 mg 群 32.8%，間歇経口剤 50 mg 群 35.5%であった。胃腸障害に分類された有害事象は，9.5.1.6.1 胃腸障害で示した。

表 2.7.6.4- 22　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率：頻度 3%以上（SAF）

器官分類/症状	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
腹部不快感	8 (3.4%)	10 (4.4%)	10 (4.4%)	28 (4.1%)
上腹部痛	8 (3.4%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	21 (3.0%)
便秘	16 (6.9%)	15 (6.6%)	12 (5.3%)	43 (6.2%)
齲歯	13 (5.6%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	26 (3.8%)
下痢	5 (2.1%)	8 (3.5%)	10 (4.4%)	23 (3.3%)
胃炎	8 (3.4%)	6 (2.6%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
歯周炎	7 (3.0%)	11 (4.8%)	6 (2.6%)	24 (3.5%)
感染症および寄生虫症	95 (40.8%)	98 (42.8%)	99 (43.4%)	292 (42.3%)
膀胱炎	14 (6.0%)	10 (4.4%)	11 (4.8%)	35 (5.1%)
鼻咽頭炎	69 (29.6%)	75 (32.8%)	81 (35.5%)	225 (32.6%)
傷害、中毒および処置合併症	36 (15.5%)	34 (14.8%)	33 (14.5%)	103 (14.9%)
挫傷	17 (7.3%)	12 (5.2%)	14 (6.1%)	43 (6.2%)
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
C-反応性蛋白増加	16 (6.9%)	18 (7.9%)	9 (3.9%)	43 (6.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	8 (3.5%)	6 (2.6%)	16 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (25.8%)	70 (30.6%)	65 (28.5%)	195 (28.3%)
関節痛	9 (3.9%)	8 (3.5%)	5 (2.2%)	22 (3.2%)
背部痛	13 (5.6%)	21 (9.2%)	17 (7.5%)	51 (7.4%)
変形性関節症	15 (6.4%)	13 (5.7%)	13 (5.7%)	41 (5.9%)
関節周囲炎	11 (4.7%)	15 (6.6%)	7 (3.1%)	33 (4.8%)
筋骨格硬直	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	16 (2.3%)
神経系障害	24 (10.3%)	19 (8.3%)	18 (7.9%)	61 (8.8%)
頭痛	4 (1.7%)	5 (2.2%)	7 (3.1%)	16 (2.3%)
精神障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	12 (5.3%)	22 (3.2%)
不眠症	5 (2.1%)	3 (1.3%)	9 (3.9%)	17 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.9%)	40 (17.5%)	21 (9.2%)	91 (13.2%)
接触性皮膚炎	4 (1.7%)	7 (3.1%)	6 (2.6%)	17 (2.5%)
湿疹	6 (2.6%)	10 (4.4%)	3 (1.3%)	19 (2.8%)
発疹	3 (1.3%)	7 (3.1%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)

MedDRA J 13.0, Source: 表 12.6.1.3

9.5.1.1.2　有害事象の程度

有害事象の程度は，7.4.4 有害事象の程度の判定基準に従い，軽度，中等度及び重度の 3 段階に判定した。

重度と判定された有害事象は, 連日経口剤 1 mg 群では, メニエール病 1 名, 脊椎圧迫骨折 1 名, 大腿骨頚部骨折 1 名及び乳癌 1 名であった。間歇経口剤 30 mg 群では，変形性関節症 1 名，失神寸前の状態 1 名及びうつ病 1 名であった。間歇経口剤 50 mg 群では，胆管結石 1 名，ヘルペス脳炎 1 名，肺の悪性新生物 1 名及び大腸癌 1 名であった。

残りの有害事象は概ね軽度と判定され，中等度と判定されたものが散見された。有害事象の程度は，投与群間に一定の傾向はないと考えられた。

有害事象の発現頻度の最も高かった鼻咽頭炎は，重度と判定されたものはなく，中等度と判定されたものは，連日経口剤 1 mg 群 10 名（4.3%），間歇経口剤 30 mg 群 9 名（3.9%）及び間歇経口剤 50 mg 群 10 名（4.4%）であった。

9.5.1.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治療期用治験薬と有害事象との関連性は 7.4.3 治験薬との関連性判定基準に従い,「否定できる」,「関連あるかもしれない」及び「多分（おそらく）関連あり」の 3 段階に判定した。これらのうち,「否定できる」以外を治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象とした。

治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は連日経口剤 1 mg 群 12.9%（30/233 名），間歇経口剤 30 mg 群 14.0%（32/229 名），間歇経口剤 50 mg 群 13.2%（30/228 名）であった（表 2.7.6.4- 23）。

治療期用治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，発現頻度がいずれかの投与群で 1%以上であったものは，腹部不快感，上腹部痛，下痢，悪心，アラニン・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及び血中アルカリホスファターゼ減少であった。これらのうち最も発現頻度の高かったものは，腹部不快感で，連日経口剤 1 mg 群 2.1%（5 名），間歇経口剤 30 mg 群 1.7%（4 名），間歇経口剤 50 mg 群 2.2%（5 名）であった。特定の投与群に偏在する治療期用治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4- 23　器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	30 (12.9)	32 (14.0)	30 (13.2)	92 (13.3)
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	22 (9.4%)	16 (7.0%)	17 (7.5%)	55 (8.0%)
腹部不快感	5 (2.1%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
上腹部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
便秘	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (0.6%)
下痢	2 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
十二指腸潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胃炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
萎縮性胃炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
舌炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
悪心	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
逆流性食道炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
口内炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
嘔吐	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
異常感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
臨床検査	5 (2.1%)	11 (4.8%)	7 (3.1%)	23 (3.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	5 (0.7%)
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肝機能検査異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
血小板数減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
食欲減退	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
関節炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

表 2.7.6.4- 23　器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	30 (12.9)	32 (14.0)	30 (13.2)	92 (13.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
乳癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.3%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
湿疹	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
発疹	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	40	43	35	118

MedDRA J 13.0, Source: 表 12.6.1.4

9.5.1.2　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

9.5.1.3　死亡

死亡はなかった。

9.5.1.4　死亡以外の重篤な有害事象

器官分類・症状別重篤な有害事象発現被験者数（SAF）を表 2.7.6.4- 24 に示した。重篤な有害事象の発現被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 10 名（4.3%），間歇経口剤 30 mg 群 13 名（5.7%），間歇経口剤 50 mg 群 11 名（4.8%）であった。重篤な有害事象の発現率は投与群間に偏りはないと考えられた。間歇経口剤 30 mg 群の被験者 S50045 にみられた重篤な有害事象の乳癌と治療期用治験薬（間歇経口剤 30 mg）との関連性は，「関連あるかもしれない」と判断された。他の重篤な有害事象と治療期用治験薬との因果関係は「否定できる」と判断された。

表 2.7.6.4- 24　器官分類・症状別重篤な有害事象発現例数（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	10 (4.3)	13 (5.7)	11 (4.8)	34 (4.9)
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
メニエール病	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
白内障	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胆管結石	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ヘルペス脳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
帯状疱疹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
慢性中耳炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
手首関節骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胸椎骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
筋挫傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
半月板障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
変形性関節症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	8 (1.2%)
膀胱癌	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
乳癌	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
乳房パジェット病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
大腸癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	0 (0.0%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
頭蓋内動脈瘤	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
失神	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ラクナ梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
うつ病	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
尿道カルンクル	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	11	15	11	37

MedDRA J 13.0, Source: 表 12.6.1.6

9.5.1.5　治験中止に至った有害事象

器官分類・症状別投与中止に至った有害事象発現例数（SAF）を表 2.7.6.4- 25 に示した。投与中止に至った有害事象発現被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 2 名（0.9%），間歇経口剤 30 mg 群 3 名（1.3%），間歇経口剤 50 mg 群 7 名（3.1%）であった。

表 2.7.6.4- 25　　器官分類・症状別投与中止に至った有害事象発現例数（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	2 (0.9)	3 (1.3)	7 (3.1)	12 (1.7)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.3%)	3 (0.4%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
歯根嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.3%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
乳癌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
肺の悪性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
大腸癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
精神障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
不安	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
薬疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
湿疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
合計件数	2	3	9	14

MedDRA J 13.0, Source: 表 12.6.1.8

9.5.1.6　有害事象における特記事項

9.5.1.6.1　胃腸障害

ビスホスホネート系製剤は，胃腸障害の有害事象がみられることが知られている。器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF）から，器官分類胃腸障害を抜粋して表 2.7.6.4- 26 に示した。

器官分類胃腸障害を発現した被験者数（発現率）は，連日経口剤 1 mg 群 22 名（9.4%），間歇経口剤 30 mg 群 16 名（7.0%），間歇経口剤 50 mg 群 17 名（7.5%）であった。間歇経口剤の 2 群における胃腸障害の発現率（7.0%及び 7.5%）は，対照薬である連日経口剤 1 mg の発現率（9.4%）を下回った。治療期用治験薬と関連性が否定できない胃腸障害の有害事象のうち，いずれかの投与群で発現率が 1%以上であったものは，腹部不快感，上腹部痛，下痢，悪心であった（表 2.7.6.4-27）。

胃腸障害の有害事象で重篤なものはなかった（表 2.7.6.4- 24）。投与中止に至った胃腸障害の有害事象は，間歇経口剤 50 mg 群における上腹部痛，悪心，歯根嚢胞であった（表 2.7.6.4- 25）。

表 2.7.6.4- 26　器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率（SAF），SOC 胃腸障害抜粋

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
器官分類・症状	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）
胃腸障害	22 (9.4%)	16 (7.0%)	17 (7.5%)	55 (8.0%)
腹部不快感	5 (2.1%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
上腹部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
便秘	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (0.6%)
下痢	2 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
十二指腸潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胃炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
萎縮性胃炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
舌炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
悪心	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
逆流性食道炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
口内炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
嘔吐	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

MedDRA J 13.0, Source: 表 2.7.6.4- 23 (表 12.6.1.4)

表 2.7.6.4- 27　器官分類・症状別治療期用治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数・発現率：頻度 1%以上（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現例数（発現率）	30 (12.9%)	32 (14.0%)	30 (13.2%)	92 (13.3%)
胃腸障害	22 (9.4%)	16 (7.0%)	17 (7.5%)	55 (8.0%)
腹部不快感	5 (2.1%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	14 (2.0%)
上腹部痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
下痢	2 (0.9%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	7 (1.0%)
悪心	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
臨床検査	5 (2.1%)	11 (4.8%)	7 (3.1%)	23 (3.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	5 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)

MedDRA J 13.0, Source: 表 12.6.1.5

9.5.1.6.2 その他の有害事象

ビスホスホネート系の類薬には，低カルシウム血症，重篤な肝機能障害，黄疸，顎骨壊死・顎骨骨髄炎が報告されており，連日経口剤 1 mg の添付文書には，重大な副作用（類薬）として記載されている。本治験においては，低カルシウム血症，重篤な肝機能障害，黄疸，顎骨壊死・顎骨骨髄炎の有害事象はなかった。

9.5.1.6.3 治療期用治験薬投与前の好ましくない医療上のできごと

本治験で認められた，治療期用治験薬投与前に発現した好ましくない医療上のできごとのうち，治療期用治験薬投与開始以降も事象が継続し，治療期用治験薬との因果関係が否定されていないものが 2 件（2 名）みられた（表 2.7.6.4- 28）。

表 2.7.6.4- 28　治療期用治験薬との因果関係が否定されていない治療期用治験薬投与前に発現した好ましくない医療上のできごと一覧

No.	被験者番号 投与群 性別 年齢（同意取得時）	事象			事象発現日†	事象終了日†	転帰	程度	重篤度††	処置	発現時期
		事象番号	被験者報告書の記載	MedDRA PT							
2	S02004 連日経口剤 1 mg群 女性 80 歳	1	1:γGTP 増加	1:γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1:−1	1:	1:未回復	1:中等度	1:非重篤	1:なし	1:
22	S06012 間歇経口剤 50 mg群 女性 68 歳	1	1:肝機能検査値上昇	1:肝機能検査異常	1:0	1:84	1:回復	1:軽度	1:非重篤	1:なし	1:観察期用治療薬投与開始後から治療期用治験薬投与開始前に発現

† 治療期用治験薬投与開始日を 0 日とする。

†† 死亡：死に至る，入院：入院・入院期間の延長が必要となる，先天：先天異常を来す，生命：生命を脅かす，永続：永続的または顕著な障害・機能不全に陥る，他：その他の医学的に重要な状態

Source: 表 13.2.7.1

9.5.2 臨床検査値

臨床検査値の推移は，各投与群（連日経口剤 1 mg，間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg）とも概ね類似しており，臨床検査値に関し，投与群間に臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

9.5.3 バイタルサイン

脈拍数及び血圧は測定しなかった。

治験開始時（観察期開始時）に調査した身長及び体重は，表 2.7.6.4- 11 及び表 2.7.6.4- 12 に示した。

9.5.4　安全性に関連する他の観察項目

該当せず。

前項までに記述した安全性に関する観察項目以外の他の観察項目はない。

10　結論

連日経口剤 1 mg に対する非劣性が検証され, 間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg の有効性が確認された。間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg は連日経口剤 1 mg と同様に安全性の大きな懸念はないと考えられた。腰椎平均骨密度変化率の推移及び骨代謝マーカーの推移を総合すると，間歇経口剤 30 mg 及び間歇経口剤 50 mg のうち，対照薬である連日経口剤 1 mg により近似しているのは，間歇経口剤 50 mg と考えられた。

11　付録

表 2.7.6.4- 29　　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
貧血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	4 (0.6%)
心臓障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
不整脈	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
動悸	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
上室性期外収縮	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
心室性期外収縮	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
耳および迷路障害	9 (3.9%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
耳管機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
メニエール病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
耳漏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
耳鳴	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
回転性めまい	4 (1.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (1.2%)
頭位性回転性めまい	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
突発難聴	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
甲状腺腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼障害	21 (9.0%)	12 (5.2%)	11 (4.8%)	44 (6.4%)
眼精疲労	4 (1.7%)	0	2 (0.9%)	6 (0.9%)
眼瞼炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
白内障	5 (2.1%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	9 (1.3%)
結膜出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
結膜炎	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	4 (1.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (1.2%)
眼乾燥	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
眼出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
眼瞼下垂	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
緑内障	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
流涙増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
網膜出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
網膜炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
睫毛乱生	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
眼そう痒症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	91 (39.1%)	79 (34.5%)	70 (30.7%)	240 (34.8%)
腹部不快感	8 (3.4%)	10 (4.4%)	10 (4.4%)	28 (4.1%)
腹部膨満	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
腹痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
上腹部痛	8 (3.4%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	21 (3.0%)
裂肛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
口唇炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
結腸ポリープ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
便秘	16 (6.9%)	15 (6.6%)	12 (5.3%)	43 (6.2%)
齲歯	13 (5.6%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	26 (3.8%)
下痢	5 (2.1%)	8 (3.5%)	10 (4.4%)	23 (3.3%)
口内乾燥	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
消化不良	3 (1.3%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	8 (1.2%)
腸炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
排便回数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胃ポリープ	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃炎	8 (3.4%)	6 (2.6%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
萎縮性胃炎	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
びらん性胃炎	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	12 (1.7%)
舌炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
痔核	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
胃酸過多	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
悪心	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
食道狭窄	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯周病	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
歯周炎	7 (3.0%)	11 (4.8%)	6 (2.6%)	24 (3.5%)
歯根嚢胞	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
逆流性食道炎	6 (2.6%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	12 (1.7%)
口内炎	4 (1.7%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	10 (1.4%)
歯の障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
歯痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
嘔吐	2 (0.9%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
心窩部不快感	2 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
歯不快感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腸管機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腫瘤	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
胃腸音異常	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
全身障害および投与局所様態	15 (6.4%)	9 (3.9%)	4 (1.8%)	28 (4.1%)
胸部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
胸痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
疲労	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	5 (0.7%)
異常感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
冷感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
倦怠感	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
末梢性浮腫	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	6 (0.9%)
穿刺部位疼痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	2 (0.9%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
胆管結石	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
肝嚢胞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝機能異常	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
脂肪肝	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
免疫系障害	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
季節性アレルギー	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	95 (40.8%)	98 (42.8%)	99 (43.4%)	292 (42.3%)
膿瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
気管支炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
気管支肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
蜂巣炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
膀胱炎	14 (6.0%)	10 (4.4%)	11 (4.8%)	35 (5.1%)
ヘルペス脳炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
せつ	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
胃腸炎	4 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	7 (1.0%)
帯状疱疹	5 (2.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
麦粒腫	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	4 (0.6%)
インフルエンザ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
鼻咽頭炎	69 (29.6%)	75 (32.8%)	81 (35.5%)	225 (32.6%)
食道カンジダ症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
臍炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
爪真菌症	2 (0.9%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	7 (1.0%)
中耳炎	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
急性中耳炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
慢性中耳炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
爪囲炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
百日咳	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
咽頭炎	5 (2.1%)	3 (1.3%)	6 (2.6%)	14 (2.0%)
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鼻炎	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	4 (0.6%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
足部白癬	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
上気道感染	1 (0.4%)	4 (1.7%)	5 (2.2%)	10 (1.4%)
尿路感染	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	5 (0.7%)
外陰部炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
四肢膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
ヘリコバクター感染	2 (0.9%)	4 (1.7%)	0	6 (0.9%)
細菌性腸炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
口腔ヘルペス	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
手白癬	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	36 (15.5%)	34 (14.8%)	33 (14.5%)	103 (14.9%)
動物咬傷	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
節足動物咬傷	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
節足動物刺傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
軟骨損傷	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
凍瘡	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
上顆炎	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
手骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
上腕骨骨折	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
関節脱臼	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
関節捻挫	1 (0.4%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	8 (1.2%)
靭帯捻挫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
筋損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
橈骨骨折	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
肋骨骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (0.4%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
歯牙損傷	0	4 (1.7%)	0	4 (0.6%)
尺骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
むち打ち損傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
手首関節骨折	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
擦過傷	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
腰椎骨折	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
筋挫傷	2 (0.9%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
挫傷	17 (7.3%)	12 (5.2%)	14 (6.1%)	43 (6.2%)
創傷	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	5 (0.7%)
熱傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
半月板障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
喉頭損傷	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
関節損傷	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
四肢損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
歯牙破折	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
臨床検査	37 (15.9%)	41 (17.9%)	37 (16.2%)	115 (16.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3%)	0	3 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.1%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	15 (2.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
血圧低下	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
血中尿酸増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
C-反応性蛋白増加	16 (6.9%)	18 (7.9%)	9 (3.9%)	43 (6.2%)
白血球百分率数異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	8 (3.5%)	6 (2.6%)	16 (2.3%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肝機能検査異常	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	10 (1.4%)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数減少	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
血小板数減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中赤血球陽性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
体重減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
白血球数増加	3 (1.3%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	9 (1.3%)
尿中白血球陽性	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	6 (0.9%)
血小板数増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	5 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
便潜血陽性	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	10 (4.3%)	9 (3.9%)	5 (2.2%)	24 (3.5%)
脱水	3 (1.3%)	0	0	3 (0.4%)
糖尿病	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
耐糖能障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
高尿酸血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
食欲減退	1 (0.4%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
高脂血症	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (0.9%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
２型糖尿病	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (25.8%)	70 (30.6%)	65 (28.5%)	195 (28.3%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
関節痛	9 (3.9%)	8 (3.5%)	5 (2.2%)	22 (3.2%)
関節炎	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	5 (0.7%)
関節障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
背部痛	13 (5.6%)	21 (9.2%)	17 (7.5%)	51 (7.4%)
尾骨痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋膜炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
関節拘縮	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
関節腫脹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
筋痙縮	4 (1.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	10 (1.4%)
筋骨格痛	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
筋肉痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
結節性変形性関節症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
変形性関節症	15 (6.4%)	13 (5.7%)	13 (5.7%)	41 (5.9%)
四肢痛	3 (1.3%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (1.3%)
関節周囲炎	11 (4.7%)	15 (6.6%)	7 (3.1%)	33 (4.8%)
側弯症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
変形性脊椎症	6 (2.6%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	11 (1.6%)
滑液嚢腫	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (0.6%)
腱炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腱鞘炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (0.7%)
弾発指	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	10 (1.4%)
筋緊張	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
椎間板突出	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
筋骨格硬直	3 (1.3%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	16 (2.3%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
椎間板変性症	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
椎間板障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
脊椎すべり症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腱痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.7%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	12 (1.7%)
膀胱癌	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
乳癌	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
脂肪腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
乳房パジェット病	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
皮膚乳頭腫	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
大腸癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
骨の良性新生物	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
神経系障害	24 (10.3%)	19 (8.3%)	18 (7.9%)	61 (8.8%)
手根管症候群	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (0.4%)
頚腕症候群	5 (2.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	9 (1.3%)
浮動性めまい	4 (1.7%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	12 (1.7%)
体位性めまい	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
味覚異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
頭痛	4 (1.7%)	5 (2.2%)	7 (3.1%)	16 (2.3%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
感覚鈍麻	3 (1.3%)	0	0	3 (0.4%)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
片頭痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
脊髄症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
失神寸前の状態	0	2 (0.9%)	0	2 (0.3%)
坐骨神経痛	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	3 (0.4%)
感覚障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
失神	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
一過性全健忘	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
肋間神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)
後頭神経痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	12 (5.3%)	22 (3.2%)
不安	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
うつ病	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
不快気分	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
不眠症	5 (2.1%)	3 (1.3%)	9 (3.9%)	17 (2.5%)
睡眠障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
感情不安定	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	6 (2.6%)	4 (1.7%)	7 (3.1%)	17 (2.5%)
尿管結石	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
排尿困難	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
緊張性膀胱	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	5 (0.7%)
腎結石症	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.4%)
夜間頻尿	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
頻尿	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	4 (0.6%)
腎嚢胞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
尿道カルンクル	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	4 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
萎縮性外陰腟炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	5 (0.7%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
腟分泌物	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7%)	5 (2.2%)	8 (3.5%)	17 (2.5%)
咳嗽	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
呼吸困難	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)	9 (1.3%)
上気道の炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.9%)	40 (17.5%)	21 (9.2%)	91 (13.2%)
ざ瘡	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
脱毛症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
円形脱毛症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
水疱	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
皮膚炎	2 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
接触性皮膚炎	4 (1.7%)	7 (3.1%)	6 (2.6%)	17 (2.5%)
薬疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
皮膚乾燥	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
湿疹	6 (2.6%)	10 (4.4%)	3 (1.3%)	19 (2.8%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
紅斑	0	0	2 (0.9%)	2 (0.3%)
皮下出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
紅色汗疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.3%)

表 2.7.6.4- 29　器官分類・症状別有害事象発現例数・発現率（SAF）

投与群	連日経口剤 1 mg 群	間歇経口剤 30 mg 群	間歇経口剤 50 mg 群	合計
評価例数	233	229	228	690
発現件数	577	547	501	1625
発現例数（発現率）	190 (81.5%)	189 (82.5%)	187 (82.0%)	566 (82.0%)
過角化	1 (0.4%)	4 (1.7%)	0	5 (0.7%)
嵌入爪	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
ケロイド瘢痕	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性光線過敏性反応	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
そう痒症	2 (0.9%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	8 (1.2%)
発疹	3 (1.3%)	7 (3.1%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
老人性そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
ひび・あかぎれ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)
蕁麻疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (0.9%)
乾皮症	0	4 (1.7%)	0	4 (0.6%)
掌蹠角化症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
色素沈着障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
血管障害	7 (3.0%)	7 (3.1%)	5 (2.2%)	19 (2.8%)
本態性高血圧症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.4%)
高血圧	5 (2.1%)	5 (2.2%)	3 (1.3%)	13 (1.9%)
末梢血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
静脈瘤	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
ほてり	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
合計件数	577	547	501	1625

MedDRA J 13.0，Source: 5.3.5.1-1 表 12.6.1.2

2.7.6.5 第 III 相骨折試験［ONO-5920-02］

添付資料 5.3.5.1-2

治験依頼者名： 小野薬品工業株式会社，アステラス製薬株式会社
治験課題名： ONO-5920 第III相試験 退行期骨粗鬆症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（椎体骨折発生頻度に関する検証試験）
治験責任医師： [redacted] 他（計 106 名）
治験実施医療機関： [redacted] 他（計 106 施設）
公表文献： Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int. 2009; 20: 1429-37
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者同意日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［最終の被験者評価日（治験実施計画書で規定された最終評価日）］
開発のフェーズ： 第 III 相
目標被験者数： 640～650 例（1 群 320～325 例）

1 目的

ONO-5920 臨床使用量の退行期骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性について，プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討した。

有効性の主評価項目を脆弱性の椎体骨折発生頻度として，対照群に対する優越性を検証した。

2 治験デザイン・治験方法

2.1 試験デザイン

プラセボ対照，二重盲検

2.2 治験方法

退行期骨粗鬆症患者を対象として，ONO-5920 群は ONO-5920 1 mg 錠を，プラセボ群は ONO-5920 プラセボ錠を，1 日 1 回，起床時に 104 週間（2 年間）経口投与し，脆弱性の椎体骨折発生頻度を主評価項目として評価した。

2.3 被験者数

- 計画時の被験者数 ：640～650 例（1 群 320～325 例）
- 組み入れた被験者数：704 例（ONO-5920 群：359 例，プラセボ群：345 例）
- 安全性解析対象集団：696 例（ONO-5920 群：354 例，プラセボ群：342 例）
- FAS 対象症例 ：674 例（ONO-5920 群：343 例，プラセボ群：331 例）

- PPS 対象症例　：534 例（ONO-5920 群：271 例，プラセボ群：263 例）

2.4　対象

退行期骨粗鬆症患者

3　診断及び選択・除外基準

3.1　選択基準

下記の 1.～5.のすべての基準を満たす退行期骨粗鬆症患者を選択した。

1. 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 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）にて「脆弱性骨折あり」の定義[a)] を満たす患者
2. X 線上，第 4 胸椎（Th_4）～第 4 腰椎（L_4）に 1～5 個の骨折を有する患者
3. 性別・年齢：同意取得時点の年齢が 55 歳以上 81 歳未満の女性
   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）とした。
4. 入院・外来の別：不問。ただし，自立歩行可能な患者とした。
5. 本治験への参加について同意能力を有する患者

a）脆弱性骨折：低骨量[b)]（骨密度が 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，骨折部位は脊椎，大腿骨頚部，橈骨遠位端，その他。

b）本治験における低骨量の評価には骨密度値を用いた．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頚部骨密度とした。これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨，踵骨の骨密度を用いた。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。

3.2　除外基準

下記の 1.～19.のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者
   (1) 続発性骨粗鬆症（骨量低下が下記の疾患に起因すると想定される続発性骨粗鬆症）
   - 内分泌性：甲状腺機能亢進症，性腺機能不全[c)]，Cushing 症候群
   - 栄養性：壊血病，その他（タンパク質欠乏，ビタミン A 又は D 過剰）
   - 薬物性：コルチコステロイド，Methotrexate（MTX），ヘパリン，抗痙攣剤
   - 不動性：全身性（臥床安静，対麻痺，宇宙飛行），局所性（骨折後等）
   - 先天性：骨形成不全症，Marfan 症候群等
   - その他：慢性関節リウマチ，糖尿病[d)]，肝疾患[e)]，アルコール中毒等

   (2) 他の低骨量を呈する疾患
   - 各種の骨軟化症
   - 原発性，続発性副甲状腺機能亢進症

- 悪性腫瘍の骨転移
- 多発性骨髄腫
- 脊椎血管腫
- 脊椎カリエス
- 化膿性脊椎炎
- その他

c）Turner 症候群，卵巣形成不全症候群，Kallmann 症候群，下垂体機能不全等を示す。
d）インスリン依存性糖尿病（IDDM）又は HbA_{1C} 8.0%以上の場合とする。
e）除外基準 10. 及び 11. の規定に準ずる。

2. 椎体骨折の評価に影響を及ぼすと考えられる下記の X 線所見を有する患者
   - 近接した椎体の骨棘どうしが互いに癒合して，架橋状となっている。
   - 隣接する椎体が癒合している。
   - 椎体周囲の靭帯に著しい骨化が認められる。
   - 脊椎に著しい脊柱変形を有する。
   - 脊椎の手術を施行されている。
3. 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
4. ビスホスホネート製剤（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製剤を含む）の投与を受けたことのある患者
5. 本登録前 8 週間以内（-55 日～0 日）に骨代謝に影響を及ぼす下記の薬剤の投与を受けた患者
   - 活性型ビタミン D 製剤
   - カルシトニン製剤
   - イプリフラボン製剤
   - ビタミン K 製剤
   - 性ホルモン製剤及びその類似薬剤（局所投与を除く）
   - ステロイドホルモン製剤（外用剤及び局所投与を除く）
6. 消化性潰瘍を有する患者
7. 胃切除や広範な消化管切除の既往のある患者
8. 血清カルシウムが 10.6 mg/dL 以上の患者
9. 血清カルシウムが 8.0 mg/dL 未満の患者
10. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者
11. AST（GOT），ALT（GPT）が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者
12. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者
13. 甲状腺機能低下症の患者
14. 制癌剤を使用中の悪性腫瘍患者

15. 腰椎，骨盤部位に放射線治療の既往のある患者
16. 薬剤による重篤なアレルギーの既往のある患者
17. 痴呆，精神障害等同意能力の欠如が疑われる患者
18. ビスホスホネート製剤を除くあらゆる治験薬の投与終了後 4 カ月を経過していない患者
19. 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

4　治験薬，投与量及び投与方法

4.1　治験薬及びロット番号

4.1.1　被験薬

治験薬名	ONO-5920 1 mg 錠
用量	1 mg/日
ロット番号	J231P，J232P，J241P，J361P，J371P

4.1.2　対照薬

治験薬名	ONO-5920 プラセボ錠
用量	―
ロット番号	J231P，J232P，J241P，J361P，J371P

4.2　基礎治療薬

- 沈降炭酸カルシウム 500 mg 錠（カルシウムとして約 200 mg），1500 mg/日
- ビタミン D_3 200 IU カプセル，200 IU/日

4.3　投与量及び投与方法

観察期，治療期を通じて，沈降炭酸カルシウム 1500 mg 及びビタミン D3 200 IU を 1 日 1 回，夕食後に経口投与した。

ONO-5920 群は ONO-5920 1 mg 錠を，プラセボ群は ONO-5920 プラセボ錠を，1 日 1 回，起床時に経口投与した。

4.4　投与期間

- 観察期間（基礎治療薬のみを投与する期間）: 4 週間（都合により被験者が来院できない場合は 5 週間まで可とした）
- 治療期間（被験薬あるいは対照薬及び基礎治療薬を投与する期間) : 104 週間（2 年間）

5　併用療法

1. 併用禁止薬
   - ビスホスホネート製剤
   - 活性型ビタミン D 製剤

- カルシトニン製剤
- イプリフラボン製剤
- ビタミン K 製剤
- 性ホルモン製剤及びその類似薬剤（局所投与は除く）
- ステロイドホルモン製剤（外用剤及び局所投与は除く）
- 基礎治療薬に規定した用法・用量以外のカルシウム補給剤及びビタミン D 補給剤
- 現在開発中の薬剤

2. 許容した治療法
   - 非ステロイド性消炎鎮痛剤及び筋弛緩剤は，併用しないことが望ましいとした。
   - 治験開始前より継続している骨粗鬆症に対する理学療法（硬性，半硬性コルセットは除く）は，治験期間を通じて可能な限り内容を変更せず継続することとした。
   - 治験開始前より実施している合併症に対する治療は，治験期間を通じて可能な限り内容を変更せず継続することとした。

6　評価基準

6.1　評価スケジュールの概要

下表に示すスケジュール（表 2.7.6.5- 1，表 2.7.6.5- 2 参照）に従い，有効性及び安全性評価を実施した。

表 2.7.6.5- 1　　投与開始までのスケジュール

X 線撮影	仮登録	X 線中央判定	本登録	投与開始
（同意取得）	↓	↓	↓	↓

8 週以内

表 2.7.6.5- 2　　評価のスケジュール

		観察期		治療期													
		-4 週	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	36 週	48 週	60 週	72 週	84 週	96 週	104 週	中止時
同意取得（仮登録前）		○															
症例仮登録		○															
症例本登録			○														
患者背景（患者特性）		○															
服薬状況			○	○	○	○	○	○	○	24 週以降も 4 週ごとに確認							○
身長測定			○								○					○	○
骨所見	胸椎・腰椎 X 線撮影 e)	○d)							○		○		○			○	○
	胸椎・腰椎以外の X 線撮影		新規骨折が疑われる場合に随時実施														
	骨密度測定（DXA 法）		○						○		○		○			○	○ c)
骨代謝マーカー測定	血清中骨代謝マーカー a)	○	○						○		○		○			○	○
	尿中骨代謝マーカー b)	○	○						○		○		○			○	○
腰背部痛			○	○	○	○	○	○	○	24 週以降も 4 週ごとに評価							○
一般臨床検査		○	○	○		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		←→															○
症例報告書作成			○						○		○		○			○	○

a）Ca，P，骨型 Al-P，Intact-PTH，オステオカルシン-IRMA，25(OH)D

b）Ca，総デオキシピリジノリン，NTX（Ⅰ型コラーゲン架橋-N テロペプチド），クレアチニン（CRE）

c）本登録後 8 週以内（0 日～56 日）に中止の場合は不要とする

d）本登録 8 週前（-56 日）から本登録日（0 日）まで可とする

e）新規骨折が疑われる場合に随時実施

6.1.1　主評価項目

脆弱性の椎体骨折発生頻度

6.1.2　副次的評価項目

脆弱性の椎体骨折発生までの期間，臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間，身長の変化，骨代謝マーカーの変化率，DXA 法による腰椎平均骨密度変化率，腰背部痛の程度

6.2　安全性

有害事象発現率，副作用発現率

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA ver 8.1J（医薬規制用語集）をもとに，器官別大分類，基本語への読み替えを行った。

有害事象の定義

有害事象とは，医薬品が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

有害事象の程度は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」及び以下の基準を参考とし，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。

程度	判定基準
軽度	軽微な有害事象と考えられるもの（Grade1）
中等度	重篤な有害事象ではないが，軽微な有害事象でもないもの（Grade2）
高度	重篤な有害事象と考えられるもの．すなわち，被験者の体質や発現時の状態等によっては，死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの（Grade3）

治験薬との因果関係は被験者の状態，既往歴，合併症，併用薬及び治験薬投与と有害事象発現の時間的関係等を考慮し，以下の 4 段階で判定した。因果関係が否定できないもの，すなわち①～③と判定されたものを「副作用」として取り扱うこととした。

因果関係	判定基準
①明らかに関連あり	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，その治験薬に既知（基礎実験及び今までの臨床試験）の反応を示す場合
②多分関連あり	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，その治験薬の薬理作用から予想される反応を示し，かつ被験者の既往等の要因が否定され，当該治験薬との関連性が否定できない場合
③関連ないともいえない	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，被験者の既往等の本剤以外の要因も推定されるが，当該治験薬による可能性も除外できない場合
④関連なし	治験薬投与と時間的に関係がないと判断される場合，又は当該薬剤に関連ないとする情報がある場合

7　統計的手法

7.1　解析対象集団

有効性評価項目における主たる解析対象集団はFASとし，副次的にPPSでの解析も行った。安全性評価項目における解析対象集団は，安全性解析対象集団とした。以下に，集団の定義を示す。

7.1.1　FAS

1. 不適格例ではない。
2. GCP不遵守例ではない。
3. 治験薬（カルシウム及びビタミンD補給剤を除く）が投与され，1回でも観察が行われている。

7.1.2　PPS

1. 不適格例ではない。
2. GCP不遵守例ではない。
3. 禁止している治療を実施していない。
4. 投与期間及び服薬率の基準を満たしている。
5. 治療期52週以降に胸椎・腰椎X線撮影を1回以上実施している。

7.1.3　安全性解析対象集団

1. 対象疾患である。
2. GCP不遵守例ではない。
3. 治験薬（カルシウム及びビタミンD補給剤を除く）が1回以上投与されている。

7.2　有意水準

有効性及び安全性の検定には両側検定を用い，有意水準は0.05とした。

背景因子の一様性の検定には両側検定を用い，有意水準は0.15とした。

7.3　背景因子の一様性

人口統計学的変数，患者特性及び観察期基準値について集計を行い，背景因子の分布を検討した。

7.4　有効性の主解析

2年間における脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移

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ログランク検定で群間比較を行った。

7.5　有効性の副次的評価項目の解析

1. **椎体骨折の発生頻度**

- 投与開始時又は投与 24 週時を起点とした。
- 新規骨折，既存骨折の増悪に分類した解析を行った。
- 胸椎・腰椎骨折発生の頻度を集計し，群間比較を χ^2 検定で行った。また，2 カ所以上の複数の新規骨折の有無を集計し，群間比較を χ^2 検定で行った。
- 胸椎・腰椎椎体骨折数の頻度分布を集計し，群間比較を Wilcoxon 順位和検定で行った。
- 胸椎・腰椎椎体骨折数の要約統計量を時点ごとに算出した。
- 椎体骨折発生率のリスク（ハザード）の推移を図示した。
- 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，群間比較を期間をブロックとしたログランク検定で行った。
- 最終評価時における 1,000 人年あたりの骨折椎体数を算出し，群間比較を Wilcoxon 順位和検定で行った。

2. **臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間**

臨床症状を伴う椎体骨折，非椎体骨折発生部位の累積発生率（投与開始日又は投与 24 週時を起点とした）。

- 臨床症状を伴う骨折発生頻度及び発生率を算出し，群間比較を Fisher の直接確率検定で行った。
- 骨折数の頻度分布を算出し，群間比較を Wilcoxon 順位和検定で行った。
- 臨床症状を伴う骨折発生率の経時推移を Kaplan-Meier 法により推定し，群間比較をログランク検定で行った。

3. **骨代謝マーカー**

- 各項目について群ごと，時点ごとに実測値の要約統計量を算出し，測定時点ごとに治療期開始前に対する差について群内比較を対応のある t 検定で行った。
- 治療期開始前からの各時点の変化率を求め要約統計量を算出し，各時点における群間比較を t 検定で行った。
- 25(OH)D についてはカテゴリーごとに集計し，群間比較を Wilcoxon 順位和検定で行った。

4. **身長測定**

治療期開始前からの各時点の変化量を求め要約統計量を算出し，群間比較を t 検定で行った。

5. **骨密度測定**

治療期開始時の測定値が存在する症例のみを対象とした。

- 群ごと，時点ごと，測定機種ごとに実測値の要約統計量を算出し，測定時点ごとに治療期開始前に対する差について群内比較を対応のある t 検定で行った。
- 治療期開始前からの各時点の変化率を求め要約統計量を算出し，各時点における群間比較を t 検定で行った。
- 最終評価時の $L_{2\text{-}4}$BMD の変化率に対して，基準以上/未満の症例の頻度を集計し，群間比較を Fisher の直接確率検定で行った。

6. **腰背部痛の程度**

実測値及び投与開始前との差について頻度を集計し，群間比較をWilcoxon順位和検定で行った。

7.6　サブグループ解析，共変量による調整

主評価項目である椎体骨折発生頻度に対して層別因子によるサブグループ化を行い，層別因子と薬効の交互作用を検討した。

1. サブグループ解析

層別因子とした背景因子の分類ごとに累積骨折率を算出した。

2. 共変量による調整

予後因子の1つずつを共変量として扱い，離散型のCox回帰モデルで各予後因子により調整した。また，予後因子をすべて共変量として扱い調整する解析も行った。

7.7　安全性の解析

7.7.1　有害事象及び副作用

1. 有害事象，副作用の発現例数及び有害事象発現率，副作用発現率を算出し，Fisherの直接確率検定で比較した。
2. 有害事象，副作用の因果関係別，程度別，発現時期別の発現頻度表を作成した。
3. 有害事象全体及び胃腸障害を対象として経時的累積発現率をKaplan-Meier法により推定した。
4. 投与群ごとに投与中止になった有害事象について検討を行った。

7.7.2　一般臨床検査

投与群ごとに投与前と投与終了時の比較を，データの特性に応じて対応のあるt検定若しくはWilcoxon符号付順位検定で行った。

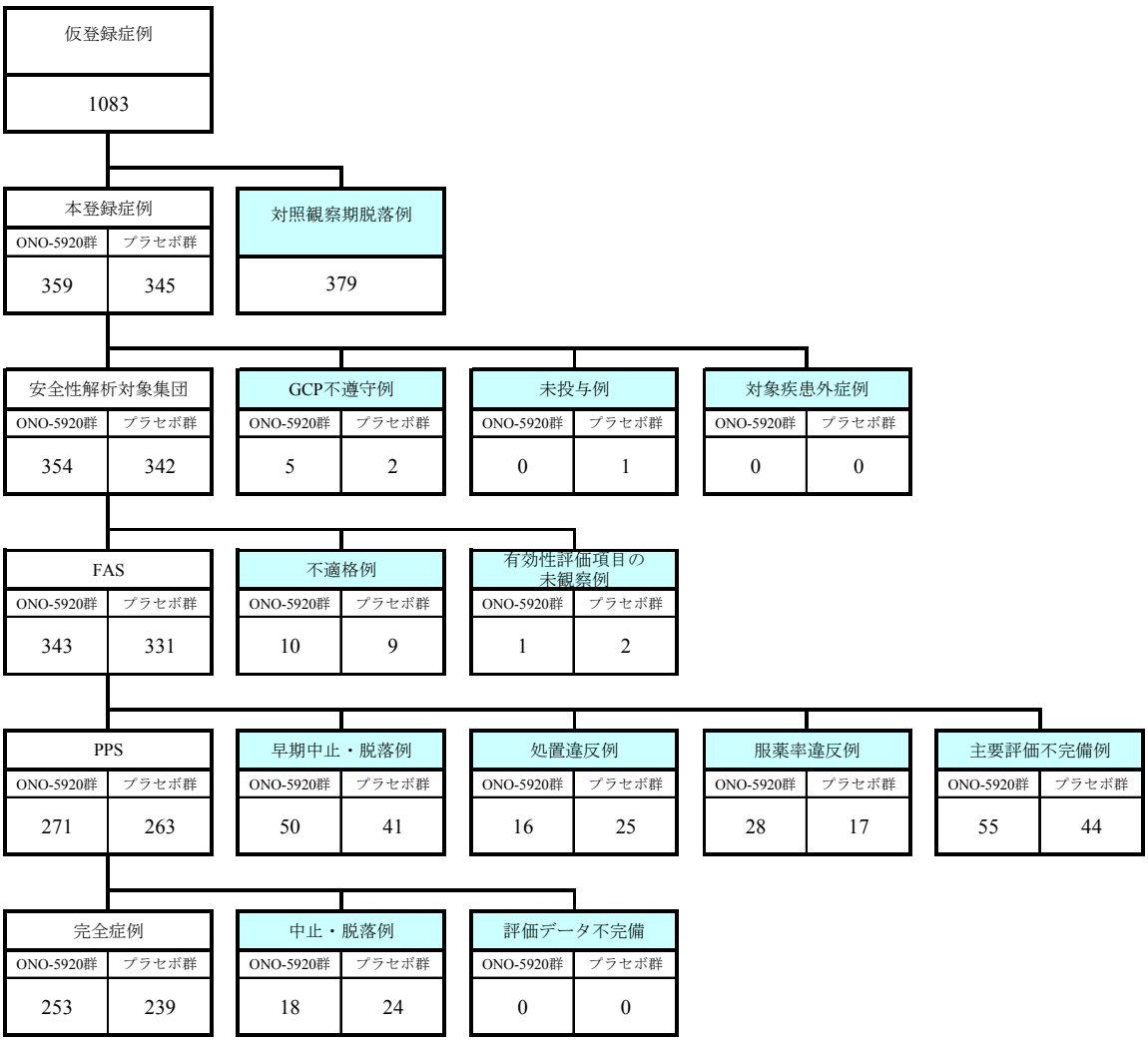
また，異常変動について発現頻度を算出した。

8　結果

8.1　被験者の内訳

本治験では1083例が仮登録され，そのうち704例が本登録（ONO-5920群359例，プラセボ群345例）された。そのうち安全性解析対象集団採用例数は治療期用治験薬未投与の1例及びGCP不遵守の7例を除く696例（ONO-5920群 354例，プラセボ群 342例），FAS採用例数は 674例（ONO-5920群 343例，プラセボ群 331例），PPS採用例数は 534例（ONO-5920群 271例，プラセボ群 263例）であった（図2.7.6.5- 1参照）。

図 2.7.6.5- 1　　症例の内訳



・複数の理由で PPS 不採用となった症例

「早期中止・脱落例」,「主要評価不完備例」:　ONO-5920 群 25 例，プラセボ群 27 例

「処置違反例」,「主要評価不完備例」:　プラセボ群　2 例

「処置違反例」,「服薬率違反例」:　プラセボ群　1 例

「主要評価不完備例」,「服薬率違反例」:　ONO-5920 群　1 例，プラセボ群　1 例

「早期中止・脱落例」,「処置違反例」,「主要評価不完備例」:　ONO-5920 群　1 例

「早期中止・脱落例」,「主要評価不完備例」,「服薬率違反例」:　ONO-5920 群 23 例，プラセボ群 14 例

「早期中止・脱落例」,「処置違反例」,「主要評価不完備例」,「服薬率違反例」:　ONO-5920 群　1 例

本登録症例における中止・脱落率は ONO-5920 群 23.7%（85 / 359 例），プラセボ群で 23.5%（81 / 345 例）であり，投与群間で違いは認められなかった。治験薬の服薬状況について，いずれの投与群においても治験薬の平均服薬率は 90%以上であった。

中止・脱落例の理由別頻度及び解析対象集団から除外した重要な逸脱についてそれぞれ表 2.7.6.5- 3 及び表 2.7.6.5- 4 に示した。

表 2.7.6.5- 3　　中止・脱落例の理由別頻度（解析対象集団：本登録症例）

投与群	ONO-5920群	プラセボ群
中止・脱落理由[1)]	例数　（%）	例数　（%）
対象例数	359 (100.0)	345 (100.0)
中止・脱落例	85 (23.7)	81 (23.5)
同意が撤回されたため	47 (13.1)	47 (13.6)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	24 (6.7)	26 (7.5)
症状が悪化し，治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	1 (0.3)	2 (0.6)
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	16 (4.5)	8 (2.3)

1）複数の理由で中止した症例は，重複して集計した．

表 2.7.6.5- 4　　解析集団から除外した重要な逸脱

	組番	内容	採否[1)]		
			PPS	FAS	安全性解析対象集団
GCP 不遵守例	72組5番，79組1番	口頭同意で前治療薬の wash out を開始した。	×	×	×
	130組1番，130組4番，130組5番	文書にて同意を取得したが，同意書を紛失した。	×	×	×
	124組1番，124組2番	治験途中で GCP の不遵守（院内の治験審査委員会において，通常審議が必要な項目について迅速審議のみで対応）が認められた。	×	×	×
治療期用治験薬未投与例	86組3番	治療期用治験薬が投与されなかった。	×	×	×
選択基準違反例	118組1番	原発性骨粗鬆症の診断基準にて「脆弱性骨折あり」の定義を満たさなかった。	×	×	○
	8組3番，65組2番，67組5番，78組2番，79組2番，92組3番，110組3番，115組8番	X線上，第 4 胸椎～第 4 腰椎に 1～5 個の骨折を有さなかった。	×	×	○
除外基準違反例	69組5番，101組1番，102組3番，124組2番	糖尿病合併による続発性骨粗鬆症が疑われた。	×	×	○
	34組7番	椎体骨折の評価に影響を及ぼす所見を有する。	×	×	○
	25組7番	ビスホスホネート製剤の投与を受けたことがある	×	×	○
	31組4番，67組5番，78組6番，96組3番	本登録前 8 週以内に骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けた。	×	×	○
	79組1番，130組10番	胃切除や広範な消化管切除の既往がある。	×	×	○
	12組4番	腰椎，骨盤部位に放射線治療の既往がある。	×	×	○
中止・脱落例	4組1番他 104例[2)]	治療期の投与期間が 52 週間に満たない症例	×	○	○
処置違反例	2組8番他 51例[2)]	治療期の服薬率が 75%未満	×	○	○
併用薬・併用禁止違反	3組2番他 45例	治療期に禁止される治療を行った。	×	○	○
評価データ不完備例	2組1番他 113例	治療期 52 週以後に胸椎・腰椎 X 線撮影を実施していない。	×	○	○
	32組3番，66組6番，68組7番	治療期に 1 回も有効性評価の観察が行われていない。	×	×	○

1）：他の項目の逸脱により一部採否が異なる症例がある。

2）：治療期用治験薬が投与されなかった 1 例を除く。

8.2　有効性の評価

8.2.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

主たる解析対象集団である FAS において，退行期骨粗鬆症の診断日から治療期開始日までの期間で ONO-5920 群とプラセボ群の一様性に統計的な有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定：p=0.0187）。群間で偏りの認められた予後因子で調整した場合も，調整しない場合と同様の結果であった（表 2.7.6.5- 5 参照）。

表 2.7.6.5- 5　　群間で偏りの認められた予後因子で調整した脆弱性の椎体骨折発生率（解析対象集団：FAS）

	調整解析結果（離散型Cox回帰モデル）		AIC[3]
（調整なし）[2]	p<0.0001	*	765.041
退行期骨粗鬆症の診断日～投与開始日	p<0.0001	*	762.659

1）モデル式：椎体骨折発生率＝薬剤＋（共変量）
両側検定（*：p<0.05 ，N.S.：p≧0.05 ）
2）共変量をモデル式に含まない場合
3）Akaike information criterion

8.2.2　有効性の結果

8.2.2.1　主評価項目の主たる解析

有効性の主評価項目である 2 年間における脆弱性の椎体骨折発生率において，ONO-5920 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。2 年間における脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移について，actuarial 法（生命表法）により推定した投与群ごとの累積椎体骨折発生率は ONO-5920 群 10.4%，プラセボ群 24.0%であり，ONO-5920 群の累積椎体骨折発生率はプラセボ群に対して有意に低かった（Log-rank 検定：p＜0.0001）。投与開始後 2 年間における累積椎体骨折発生率の相対骨折リスクは 0.411（両側 95%信頼区間 0.267，0.634）であり，相対リスク減少率は 58.9%であった。ONO-5920 群の骨折防止効果は投与開始後早期から伺われ，投与 24 週後までの累積椎体骨折発生率は ONO-5920 群 6.5%，プラセボ群 8.7%であり，ONO-5920 群がプラセボ群よりも低かった（図 2.7.6.5- 2，表 2.7.6.5- 6 参照）。

図 2.7.6.5- 2　　累積椎体骨折発生率（解析対象集団：FAS）

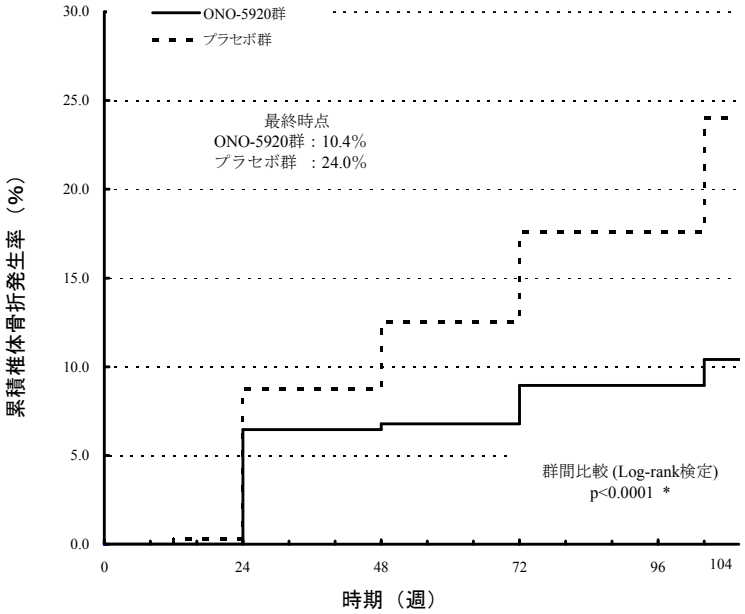


表 2.7.6.5- 6　　累積椎体骨折発生率（解析対象集団：FAS）

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)]
ONO-5920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
（ONO-5920群/プラセボ群）
2）* ：p<0.05

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。

8.2.2.2　主評価項目の副次的解析

各時期の椎体骨折の発生頻度及び 2 カ所以上の複数の椎体骨折，椎体骨折数の分布，椎体骨折発生率のリスク（ハザード）の推移，投与 24 週時を起点とした場合の脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移，1000 人年あたりの骨折椎体数，椎体骨折を新規骨折と既存骨折の増悪に分類した椎体骨折発生率等について検討した。

各時期の椎体骨折の発生頻度を検討した結果，投与 0-48 週後，投与 0-72 週後，投与 0-104 週後において，ONO-5920 群はプラセボ群に対して椎体骨折の発生頻度が有意に低かった（ χ^2 検定：それぞれ p=0.0206，p=0.0024，p＜0.0001）。投与 0-24 週後においても，有意差は認められなかったものの，ONO-5920 群がプラセボ群より低かった（表 2.7.6.5- 7 参照）。

表 2.7.6.5- 7　　椎体骨折の発生頻度（解析対象集団：FAS）

時期	ONO-5920群	プラセボ群	相対リスク（95%信頼区間）	χ^2検定
0- 24週後	20 /339 (5.9)	27 /327 (8.3)	0.71 (0.41 ,1.25)	p=0.3002 N.S.
0- 48週後	21 /339 (6.2)	38 /328 (11.6)	0.53 (0.32 ,0.89)	p=0.0206 *
0- 72週後	27 /339 (8.0)	52 /328 (15.9)	0.50 (0.32 ,0.78)	p=0.0024 *
0-104週後	31 /339 (9.1)	69 /328 (21.0)	0.43 (0.29 ,0.65)	p<0.0001 *

( )内は%を示す

2 カ所以上の複数の椎体骨折の発生頻度を検討した結果，投与 0-104 週後において，ONO-5920 群はプラセボ群に対して椎体骨折の発生頻度が有意に低かった（χ^2 検定：p=0.0145）。また，投与群間に有意差は認められなかったものの，その他のすべての時期において，ONO-5920 群はプラセボ群と比較して椎体骨折発生頻度が低かった（表 2.7.6.5- 8 参照）。

表 2.7.6.5- 8　　2 カ所以上の複数の椎体骨折の発生頻度（解析対象集団：FAS）

項目	時期	ONO-5920群	プラセボ群	相対リスク（95%信頼区間）	χ^2検定
骨折（2カ所以上）[1]	0- 24週後	3 /339 (0.9)	5 /327 (1.5)	0.58 (0.14 ,2.40)	p=0.6840 N.S.
	0- 48週後	4 /339 (1.2)	7 /328 (2.1)	0.55 (0.16 ,1.87)	p=0.5071 N.S.
	0- 72週後	6 /339 (1.8)	15 /328 (4.6)	0.39 (0.15 ,0.99)	p=0.0642 N.S.
	0-104週後	7 /339 (2.1)	20 /328 (6.1)	0.34 (0.15 ,0.79)	p=0.0145 *

( )内は%を表す
1) 各時期までの累積椎体骨折数が2カ所以上の症例

椎体骨折数の分布を検討した結果，投与 0-48 週後，投与 0-72 週後，投与 0-104 週後において，ONO-5920 群はプラセボ群に対して椎体骨折数が有意に少なかった（Wilcoxon 順位和検定：それぞれ p=0.0145，p=0.0015，p＜0.0001）。

椎体骨折発生率のリスク（ハザード）の推移を検討した結果，ONO-5920 群はプラセボ群と比較して椎体骨折発生率のリスク（ハザード）が低かった。

2 年間における脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移について，投与 24 週時を起点として検討した結果，累積椎体骨折発生率は ONO-5920 群 4.7%，プラセボ群 16.6%であり，ONO-5920 群の累積椎体骨折発生率はプラセボ群に対して有意に低かった（Log-rank 検定：p＜0.0001）。投与開始後 2 年間における累積椎体骨折発生率の相対骨折リスクは 0.259（両側 95%信頼区間 0.139, 0.484）であり，相対リスク減少率は 74.1%であった（表 2.7.6.5- 9 参照）。

表 2.7.6.5- 9　　投与 24 週時を起点とした 2 年間における脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移（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)]
ONO-5920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
（ONO-5920群/プラセボ群）
2）*：p<0.05
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。

1000 人年あたりの骨折椎体数は ONO-5920 群 69.6±263.0 個，プラセボ群 163.5±397.4 個であり，ONO-5920 群はプラセボ群に対して有意に少なかった（Wilcoxon 順位和検定：p＜0.0001）。

椎体骨折を新規骨折と既存骨折の増悪に分類して検討した結果，新規骨折に分類された椎体骨折の 2 年間における累積椎体骨折発生率は ONO-5920 群 7.8%, プラセボ群 18.5%であり , ONO-5920 群はプラセボ群に対して有意に低かった（Log-rank 検定：p=0.0002）。また，既存骨折の増悪に分類された椎体骨折の 2 年間における累積椎体骨折発生率は ONO-5920 群 3.6%，プラセボ群 6.5%であり，投与群間に有意差は認められなかったものの，ONO-5920 群はプラセボ群よりも低かった。なお，投与 24 週時を起点とした場合の累積椎体骨折発生率は，新規骨折及び既存骨折の増悪のいずれにおいても，投与群間に有意差が認められた（Log-rank 検定：それぞれ p＜0.0001, p=0.0313）。

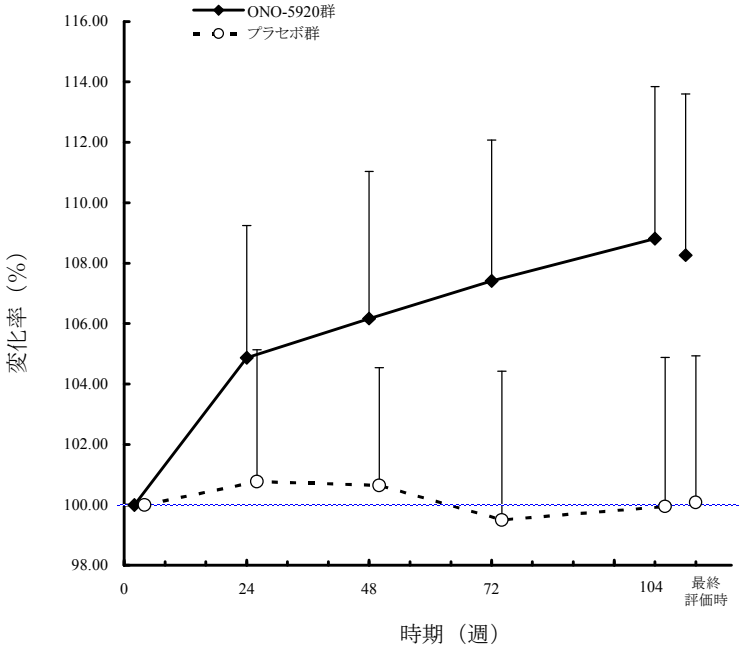
8.2.2.3　副次的評価項目

臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間を検討した結果，骨折の発生頻度について，いずれの時期においても投与群間に有意差は認められなかった。また，骨折部位を分類して検討した結果，椎体以外の部位では投与群間に有意差は認められなかった。これらの結果は骨折数の頻度分布，骨折の発生率の経時推移を検討した場合においても同様であった。

身長について検討したところ，最終評価時における身長の変化量は ONO-5920 群 −0.37 ± 1.29 cm，プラセボ群 −0.66 ± 1.26 cm であり，ONO-5920 群における身長の低下はプラセボ群と比較して有意に小さかった（t 検定：p=0.0040）。

腰椎平均骨密度の推移について検討した結果，ONO-5920 群の腰椎平均骨密度は投与 24 週後までに最も大きく増加し，その後も最終評価時まで緩やかに持続的に増加した。最終評価時の腰椎平均骨密度の変化率は，投与開始前を 100%とした場合，ONO-5920 群 108.27 ± 5.34%，プラセボ群 100.08 ± 4.86%であり，ONO-5920 群の増加率はプラセボ群に対して有意に大きかった（t 検定：p＜0.0001）（図 2.7.6.5- 3 参照）。また，最終評価時において腰椎平均骨密度が 3%以上増加した症例は ONO-5920 群で 85.5%（71 / 83 例），プラセボ群で 28.4%（21 / 74 例）であった。

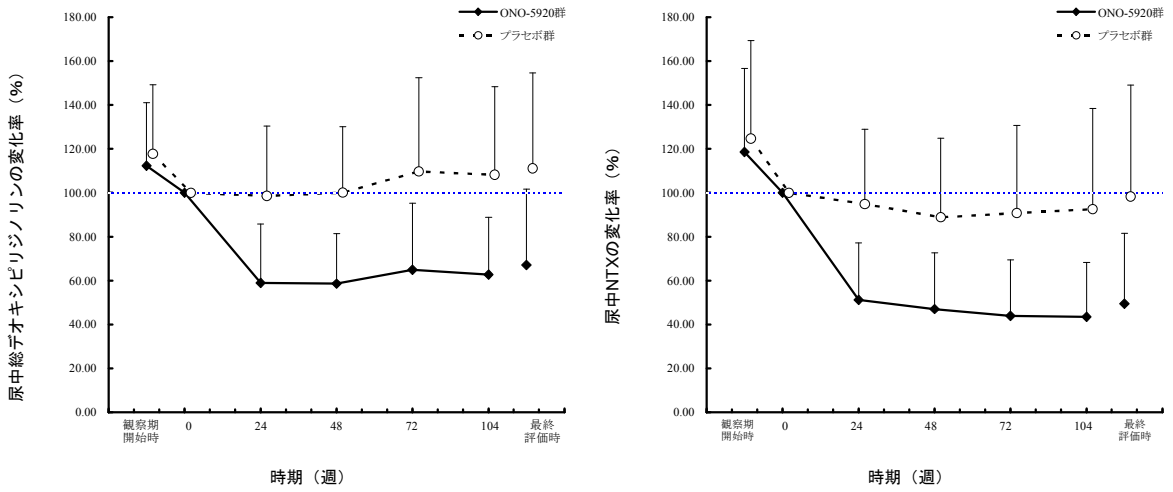
図 2.7.6.5- 3　　$L_{2\text{-}4}$BMD 変化率の経時的な推移（解析対象集団：FAS）



骨代謝マーカーについて，骨吸収マーカーの尿中総デオキシピリジノリン及び尿中 NTX は，いずれも投与 24 週後までに大きく低下し，その後は最終評価時までその抑制作用を維持した（図 2.7.6.5- 4 参照）。ONO-5920 群の投与 24 週後における尿中総デオキシピリジノリン及び尿中 NTX

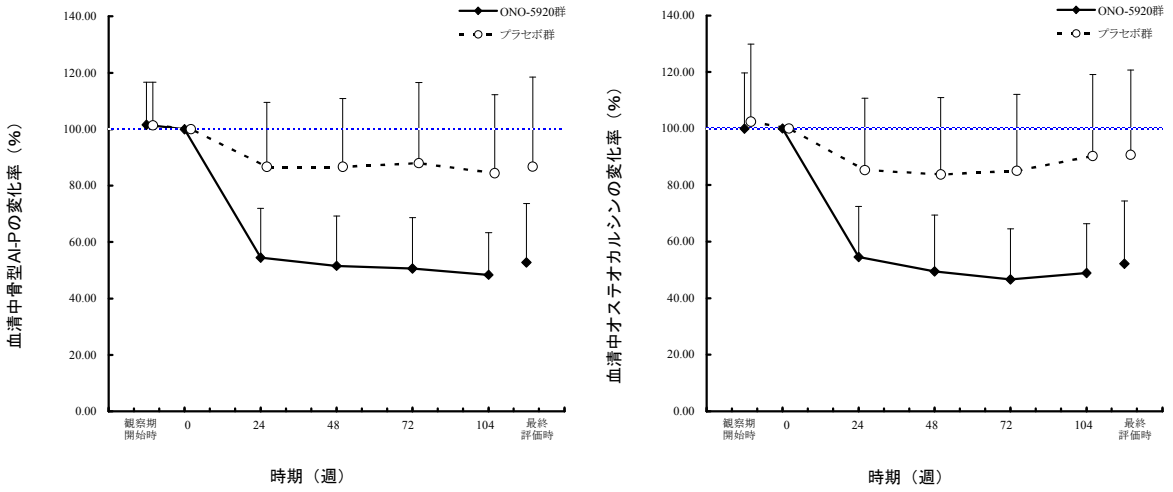
の変化率はそれぞれ 58.96 ± 26.86%，51.20 ± 26.00%であった。ONO-5920 群はいずれの骨吸収マーカーにおいても投与 24 週以降のすべての時点でプラセボ群に対して有意な低下を認めた。

図 2.7.6.5- 4　　骨吸収マーカー（尿中総デオキシピリジノン，尿中 NTX）の変化率の経時的な推移（解析対象集団：FAS）



骨形成マーカーの血清中骨型 Al-P，血清中オステオカルシン-IRMA も同様に，ONO-5920 群は投与 24 週後までに大きく低下し，その後は特筆すべき変化がなかった。いずれの骨形成マーカーも投与 24 週以降のすべての時点で ONO-5920 群はプラセボ群に対して有意な低下を認めた（図 2.7.6.5- 5 参照）。

図 2.7.6.5- 5　　骨形成マーカー（血清中骨型 Al-P 及び血清中オステオカルシン-IRMA）の変化率の経時的な推移（解析対象集団：FAS）



血清中及び尿中 Ca は, 一部の時点で ONO-5920 群はプラセボ群に対して有意差を認める変動があった。

腰背部痛の程度に関しては投与群間に有意差は認められなかった。

以上の結果から，ONO-5920 を退行期骨粗鬆症患者に 1 日 1 回 1 mg を 2 年間投与することにより，椎体骨折防止効果を示すことが示された。また，骨代謝マーカー及び骨密度の推移から，骨吸収抑制作用と骨密度増加効果が 2 年間にわたって持続することが確認された。

8.3 安全性の評価

8.3.1 有害事象の表示

有害事象の発現例数とその内訳を集計するにあたり，症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA バージョン 8.1J の基本語への読み替えと器官別大分類による分類を行った。なお，発現例数は，同一症例で同一事象が複数回生じた場合，1 例として集計した。また，同一症例で器官別大分類をまたがって複数の事象がある場合には，それぞれの器官別大分類内で 1 例として集計した。発現件数は，同一症例で同一事象が複数回発現した場合は複数件として集計し，発現した事象すべてを集計した。

8.3.2 有害事象

有害事象の発現率は ONO-5920 群 94.4%（334 / 354 例），プラセボ群 95.6%（327 / 342 例）であり，投与群間に有意差は認められなかった。副作用発現率は，ONO-5920 群 16.1%（57 / 354 例），プラセボ群 15.8%（54 / 342 例）であり，投与群間に有意差は認められなかった（表 2.7.6.5- 10 参照）。また，有害事象及び副作用の発現率の推移についても，投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5- 10　有害事象及び副作用発現率

解析項目		ONO-5920群	プラセボ群
		発現例数 対象例数 発現率(%)	発現例数 対象例数 発現率(%)
有害事象[1]	発現率	334 /354 (94.4)	327 /342 (95.6)
	発現率の差の両側95%信頼区間	-4.8, 2.3	
	Fisher の直接確率検定[3]	p=0.4907 N.S.	
副作用[2]	発現率	57 /354 (16.1)	54 /342 (15.8)
	発現率の差の両側95%信頼区間	-5.4, 6.0	
	Fisher の直接確率検定[3]	p=0.9179 N.S.	

1）観察期開始時より治療期終了時までに発生した有害事象
　ただし，治療期用治験薬の投与開始前に消失又は軽快した症状は除く
2）副作用：因果関係の否定できない有害事象
3）両側検定，*：p<0.05　N.S.：p≧0.05

有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.5- 11～19 及び表 2.7.6.5- 20～21 に示した。器官別大分類別において ONO-5920 群において最も発現頻度が高かった有害事象は感染症及び寄生虫症 57.6%（204 / 354 例）であり，次いで筋骨格系及び結合組織障害 49.7%（176 / 354 例），胃腸障害 48.9%（173 / 354 例），臨床検査 44.4%（157 / 354 例）の順に多かった。ONO-5920 群において発現率が 10%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 47.2%（167 / 354 例），関節痛 15.8%（56 / 354 例），挫傷 15.3%（54 / 354 例），尿中白血球陽性 12.7%（45 / 353 例），便秘 12.1%（43 / 354 例），背部痛 11.9%（42 / 354 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 11.0%（39 / 353 例），胃不快感 10.7%（38 / 354 例），上気道の炎症 10.7%（38 / 354 例）であった。プラセボ群で発現率が 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎 45.0%（154 / 342 例），挫傷 18.7%（64 / 342 例），背部痛 17.5%（60 / 342 例），尿中白血球陽性 14.7%（50 / 340 例），関節痛 13.7%（47 / 342 例），上気道の炎症 11.1%（38 / 342 例），であった。

ONO-5920 群において最も発現頻度が高かった副作用は胃不快感 4.0%（14 / 354 例）であった。発現率が 1%以上の副作用は胃不快感の他に，上腹部痛 2.3%（8 / 354 例），胃炎 2.0%（7 / 354 例），悪心 1.7%（6 / 354 例），発疹 1.1%（4 / 354 例）があった。一方，プラセボ群で発現率が 1%以上の副作用は，胃不快感 1.8%（6 / 342 例），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.8%（6 / 340 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.5%（5 / 340 例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.2%（4 / 340 例）であった。

表 2.7.6.5- 11　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
血液およびリンパ系障害	5	/354	(1.4)	5	5	/342	(1.5)	5	0.97
貧血	2	/354	(0.6)	2	3	/342	(0.9)	3	0.64
鉄欠乏性貧血	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
リンパ節症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
汎血球減少症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
心臓障害	13	/354	(3.7)	13	13	/342	(3.8)	20	0.96
動悸	4	/354	(1.1)	4	6	/342	(1.8)	10	0.64
心不全	3	/354	(0.8)	3	0	/342	(0.0)	0	
心筋梗塞	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
徐脈	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
洞性頻脈	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
狭心症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
大動脈弁閉鎖不全症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
不整脈	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
心房細動	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
心筋症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
心血管障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
心筋虚血	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
心室性不整脈	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
心室性期外収縮	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
先天性、家族性および遺伝性障害	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
大腸腺腫症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
耳および迷路障害	22	/354	(6.2)	26	14	/342	(4.1)	16	1.55
耳鳴	7	/354	(2.0)	7	6	/342	(1.8)	6	1.13
回転性めまい	9	/354	(2.5)	10	3	/342	(0.9)	3	2.95
耳痛	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
メニエール病	2	/354	(0.6)	3	0	/342	(0.0)	0	
頭位性回転性めまい	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
感音性難聴	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
耳管開放	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
鼓膜穿孔	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
片耳ろう	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
耳不快感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
突発難聴	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	2	0.00
内分泌障害	2	/354	(0.6)	3	1	/342	(0.3)	1	1.94
甲状腺機能亢進症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
甲状腺機能低下症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
副甲状腺障害	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
亜急性甲状腺炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
眼障害	51	/354	(14.4)	70	50	/342	(14.6)	79	0.98
白内障	6	/354	(1.7)	6	19	/342	(5.6)	21	0.29
結膜炎	11	/354	(3.1)	11	7	/342	(2.0)	12	1.53
眼瞼炎	3	/354	(0.8)	3	7	/342	(2.0)	7	0.41
アレルギー性結膜炎	3	/354	(0.8)	3	5	/342	(1.5)	6	0.58
緑内障	4	/354	(1.1)	6	2	/342	(0.6)	2	1.94
眼精疲労	3	/354	(0.8)	3	2	/342	(0.6)	2	1.45
流涙増加	2	/354	(0.6)	2	3	/342	(0.9)	3	0.64
眼乾燥	4	/354	(1.1)	4	0	/342	(0.0)	0	
眼脂	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	2	2.91
眼充血	1	/354	(0.3)	1	3	/342	(0.9)	3	0.32
硝子体浮遊物	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
角膜びらん	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
眼瞼浮腫	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
角膜炎	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
眼の異常感	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
眼瞼痙攣	2	/354	(0.6)	3	0	/342	(0.0)	0	
結膜出血	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
複視	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
眼瞼紅斑	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
虹彩炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
乾性角結膜炎	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
黄斑変性	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
後嚢部混濁	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
網膜出血	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
霧視	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 12　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	オッズ比[1)]
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
眼そう痒症	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
眼出血	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
眼痛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
涙液分泌低下	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
閉眼遅延	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
瞼板腺炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
光視症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
翼状片	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
網膜変性	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
眼瞼そう痒症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
眼球障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
潰瘍性角膜炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
胃腸障害	173	/354	(48.9)	358	155	/342	(45.3)	305	1.15
便秘	43	/354	(12.1)	47	34	/342	(9.9)	42	1.25
胃不快感	38	/354	(10.7)	46	21	/342	(6.1)	29	1.84
下痢	25	/354	(7.1)	32	30	/342	(8.8)	41	0.79
上腹部痛	22	/354	(6.2)	26	15	/342	(4.4)	18	1.44
嘔吐	17	/354	(4.8)	19	16	/342	(4.7)	18	1.03
悪心	18	/354	(5.1)	19	13	/342	(3.8)	13	1.36
口内炎	12	/354	(3.4)	15	18	/342	(5.3)	27	0.63
胃炎	18	/354	(5.1)	20	11	/342	(3.2)	11	1.61
腹痛	13	/354	(3.7)	14	10	/342	(2.9)	11	1.27
歯痛	11	/354	(3.1)	13	11	/342	(3.2)	11	0.97
口唇炎	14	/354	(4.0)	15	4	/342	(1.2)	4	3.48
消化不良	9	/354	(2.5)	10	6	/342	(1.8)	7	1.46
歯肉炎	6	/354	(1.7)	9	7	/342	(2.0)	7	0.83
腹部膨満	6	/354	(1.7)	6	6	/342	(1.8)	11	0.97
腹部不快感	7	/354	(2.0)	8	3	/342	(0.9)	3	2.28
歯周炎	6	/354	(1.7)	6	4	/342	(1.2)	4	1.46
結腸ポリープ	6	/354	(1.7)	7	3	/342	(0.9)	3	1.95
痔核	4	/354	(1.1)	4	5	/342	(1.5)	5	0.77
逆流性食道炎	4	/354	(1.1)	4	5	/342	(1.5)	5	0.77
腸炎	2	/354	(0.6)	3	5	/342	(1.5)	5	0.38
胃潰瘍	3	/354	(0.8)	3	4	/342	(1.2)	4	0.72
裂孔ヘルニア	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
胃ポリープ	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
胃食道逆流性疾患	3	/354	(0.8)	3	0	/342	(0.0)	0	
胃腸障害	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
舌炎	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
下腹部痛	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
十二指腸炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
食中毒	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
萎縮性胃炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
歯肉痛	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
血便排泄	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
腸管閉塞	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
過敏性腸症候群	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
裂肛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
肛門ポリープ	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
アフタ性口内炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腸雑音異常	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
虚血性大腸炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
口内乾燥	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
十二指腸潰瘍	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
びらん性胃炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
歯肉出血	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
吐血	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
イレウス	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
鼡径ヘルニア	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腸管虚血	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
腸重積症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
口唇乾燥	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
口腔浮腫	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
急性膵炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
歯周病	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 13　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
直腸ポリープ	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
舌障害	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
歯の障害	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
口唇障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
口唇びらん	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
食道不快感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
排便痛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腹部症状	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
全身障害および投与局所様態	71	/354	(20.1)	96	60	/342	(17.5)	82	1.18
胸痛	24	/354	(6.8)	28	23	/342	(6.7)	24	1.01
末梢性浮腫	16	/354	(4.5)	17	10	/342	(2.9)	11	1.57
倦怠感	13	/354	(3.7)	13	10	/342	(2.9)	11	1.27
発熱	8	/354	(2.3)	8	7	/342	(2.0)	8	1.11
口渇	5	/354	(1.4)	5	6	/342	(1.8)	6	0.80
胸部不快感	5	/354	(1.4)	5	1	/342	(0.3)	1	4.89
疲労	2	/354	(0.6)	2	3	/342	(0.9)	3	0.64
異常感	1	/354	(0.3)	1	4	/342	(1.2)	4	0.24
投与部位湿疹	3	/354	(0.8)	3	2	/342	(0.6)	2	1.45
悪寒	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
疼痛	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
歩行障害	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	3	0.48
無力症	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
顔面浮腫	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
熱感	1	/354	(0.3)	2	1	/342	(0.3)	1	0.97
不快感	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
顔面痛	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
肉芽腫	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
腫瘤	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
浮腫	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腫脹	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
異物感	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
肝胆道系障害	1	/354	(0.3)	1	6	/342	(1.8)	6	0.16
胆嚢炎	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
脂肪肝	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
胆石症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
肝嚢胞	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
肝機能異常	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
免疫系障害	3	/354	(0.8)	3	2	/342	(0.6)	2	1.45
季節性アレルギー	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
アナフィラキシー反応	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
感染症および寄生虫症	204	/354	(57.6)	528	204	/342	(59.6)	446	0.92
鼻咽頭炎	167	/354	(47.2)	357	154	/342	(45.0)	284	1.09
膀胱炎	29	/354	(8.2)	41	28	/342	(8.2)	35	1.00
急性気管支炎	7	/354	(2.0)	10	10	/342	(2.9)	14	0.67
気管支炎	5	/354	(1.4)	5	11	/342	(3.2)	11	0.43
単純ヘルペス	9	/354	(2.5)	10	7	/342	(2.0)	8	1.25
足部白癬	4	/354	(1.1)	5	12	/342	(3.5)	12	0.31
帯状疱疹	6	/354	(1.7)	8	8	/342	(2.3)	8	0.72
胃腸炎	7	/354	(2.0)	7	6	/342	(1.8)	6	1.13
咽頭炎	6	/354	(1.7)	8	6	/342	(1.8)	7	0.97
齲歯	6	/354	(1.7)	6	3	/342	(0.9)	3	1.95
蜂巣炎	3	/354	(0.8)	3	5	/342	(1.5)	5	0.58
爪白癬	2	/354	(0.6)	3	6	/342	(1.8)	6	0.32
爪囲炎	3	/354	(0.8)	4	5	/342	(1.5)	6	0.58
尿路感染	4	/354	(1.1)	4	4	/342	(1.2)	4	0.97
インフルエンザ	5	/354	(1.4)	6	2	/342	(0.6)	2	2.44
肺炎	3	/354	(0.8)	3	4	/342	(1.2)	4	0.72
鼻炎	2	/354	(0.6)	2	4	/342	(1.2)	4	0.48
白癬感染	1	/354	(0.3)	1	5	/342	(1.5)	5	0.19
扁桃炎	4	/354	(1.1)	4	1	/342	(0.3)	1	3.90
慢性気管支炎	2	/354	(0.6)	3	2	/342	(0.6)	3	0.97
毛包炎	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
膿痂疹	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
中耳炎	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
咽喉頭炎	3	/354	(0.8)	4	0	/342	(0.0)	0	

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 14　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
急性扁桃炎	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
細気管支炎	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
慢性副鼻腔炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
麦粒腫	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
トリコモナス症	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
膣感染	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
四肢膿瘍	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
皮膚カンジダ	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
化膿	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
放線菌症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
急性副鼻腔炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
アニサキス症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
気管支肺炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
ヘルペスウイルス感染	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
感染	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
喉頭炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
骨髄炎	1	/354	(0.3)	2	0	/342	(0.0)	0	
外耳炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腎膿瘍	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
敗血症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
唾液腺炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
副鼻腔炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
皮下組織膿瘍	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
創傷感染	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
肛門膿瘍	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
感染性涙嚢炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
感染性腸炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
クラミジア感染	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
女性性器感染	1	/354	(0.3)	2	0	/342	(0.0)	0	
傷害、中毒および処置合併症	123	/354	(34.7)	207	128	/342	(37.4)	219	0.89
挫傷	54	/354	(15.3)	79	64	/342	(18.7)	98	0.78
関節捻挫	11	/354	(3.1)	12	13	/342	(3.8)	14	0.81
熱傷	11	/354	(3.1)	11	10	/342	(2.9)	10	1.06
節足動物刺傷	14	/354	(4.0)	16	6	/342	(1.8)	6	2.31
背部損傷	4	/354	(1.1)	4	13	/342	(3.8)	14	0.29
肋骨骨折	6	/354	(1.7)	6	11	/342	(3.2)	12	0.52
擦過傷	11	/354	(3.1)	14	5	/342	(1.5)	7	2.16
靭帯捻挫	4	/354	(1.1)	4	5	/342	(1.5)	5	0.77
足骨折	6	/354	(1.7)	6	2	/342	(0.6)	2	2.93
創傷	4	/354	(1.1)	4	4	/342	(1.2)	4	0.97
胸椎骨折	2	/354	(0.6)	2	4	/342	(1.2)	4	0.48
頚部損傷	6	/354	(1.7)	6	0	/342	(0.0)	0	
手骨折	1	/354	(0.3)	1	4	/342	(1.2)	4	0.24
橈骨骨折	3	/354	(0.8)	3	2	/342	(0.6)	2	1.45
上顆炎	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
上腕骨骨折	1	/354	(0.3)	1	3	/342	(0.9)	3	0.32
腰椎骨折	1	/354	(0.3)	2	3	/342	(0.9)	3	0.32
軟骨損傷	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
凍瘡	0	/354	(0.0)	0	3	/342	(0.9)	3	0.00
大腿骨頚部骨折	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
骨折	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
動物咬傷	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
足関節部骨折	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
節足動物咬傷	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
大腿骨骨折	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
損傷	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	3	0.00
関節脱臼	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
肩甲骨骨折	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
表在性異物	2	/354	(0.6)	3	0	/342	(0.0)	0	
胸骨骨折	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
皮下血腫	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
筋挫傷	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
神経損傷	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
骨盤骨折	2	/354	(0.6)	3	0	/342	(0.0)	0	
薬物毒性	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 15　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
前腕骨折	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
眼内異物	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
異物による損傷	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
瘢痕ヘルニア	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
角膜損傷	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
顎の骨折	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
脊椎骨折	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
硬膜下血腫	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腱断裂	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
脛骨骨折	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
歯牙損傷	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
尺骨骨折	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
むち打ち損傷	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
手首関節骨折	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
創合併症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
半月板障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
皮膚裂傷	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
縫合関連合併症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
靭帯損傷	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
上肢骨折	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
四肢圧挫損傷	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
臨床検査	157	/354	(44.4)	391	166	/342	(48.5)	377	0.84
尿中白血球陽性	45	/353	(12.7)	57	50	/340	(14.7)	68	0.85
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	39	/353	(11.0)	48	19	/340	(5.6)	20	2.10
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	19	/353	(5.4)	22	27	/340	(7.9)	30	0.66
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16	/353	(4.5)	16	17	/340	(5.0)	18	0.90
血中アルカリホスファターゼ増加	7	/353	(2.0)	7	24	/340	(7.1)	25	0.27
血中尿素増加	16	/353	(4.5)	19	14	/340	(4.1)	17	1.11
白血球数増加	14	/353	(4.0)	15	14	/340	(4.1)	16	0.96
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	/353	(3.4)	13	15	/340	(4.4)	15	0.76
尿中赤血球陽性	14	/353	(4.0)	15	12	/340	(3.5)	17	1.13
ヘモグロビン減少	11	/353	(3.1)	11	11	/340	(3.2)	11	0.96
Ｃ－反応性蛋白増加	9	/354	(2.5)	9	12	/342	(3.5)	12	0.72
尿中ブドウ糖陽性	13	/353	(3.7)	19	7	/340	(2.1)	7	1.82
血圧上昇	12	/354	(3.4)	12	7	/342	(2.0)	8	1.68
血中コレステロール増加	7	/353	(2.0)	8	7	/340	(2.1)	8	0.96
血中カリウム増加	10	/353	(2.8)	11	4	/340	(1.2)	4	2.45
白血球数減少	8	/353	(2.3)	9	6	/340	(1.8)	6	1.29
尿中蛋白陽性	4	/353	(1.1)	4	10	/340	(2.9)	10	0.38
血中乳酸脱水素酵素増加	6	/353	(1.7)	10	5	/340	(1.5)	5	1.16
血中尿酸増加	4	/353	(1.1)	4	7	/340	(2.1)	9	0.55
尿中細菌検出	4	/354	(1.1)	4	7	/342	(2.0)	9	0.55
ヘマトクリット減少	6	/353	(1.7)	7	4	/340	(1.2)	4	1.45
血中ビリルビン増加	5	/353	(1.4)	7	4	/340	(1.2)	5	1.21
血中クレアチニン増加	6	/353	(1.7)	7	3	/340	(0.9)	3	1.94
赤血球数減少	7	/353	(2.0)	7	2	/340	(0.6)	2	3.42
尿中血陽性	6	/354	(1.7)	7	3	/342	(0.9)	5	1.95
潜血陽性	3	/354	(0.8)	3	3	/342	(0.9)	3	0.97
血中トリグリセリド増加	4	/354	(1.1)	4	1	/342	(0.3)	2	3.90
杆状核好中球百分率増加	1	/147	(0.7)	2	1	/141	(0.7)	1	0.96
好中球百分率増加（分葉核）	0	/147	(0.0)	0	2	/142	(1.4)	2	0.00
血小板数減少	3	/353	(0.8)	3	1	/339	(0.3)	1	2.90
血中カルシウム減少	3	/353	(0.8)	3	1	/340	(0.3)	1	2.91
血中カリウム減少	1	/353	(0.3)	1	3	/340	(0.9)	3	0.32
血中アルカリホスファターゼ減少	3	/353	(0.8)	4	1	/340	(0.3)	1	2.91
血中ブドウ糖増加	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	2	2.91
好中球百分率増加	0	/209	(0.0)	0	2	/201	(1.0)	2	0.00
クレアチンホスホキナーゼ減少	2	/353	(0.6)	3	1	/340	(0.3)	1	1.93
血圧低下	0	/354	(0.0)	0	3	/342	(0.9)	3	0.00
好中球百分率減少（分葉核）	1	/147	(0.7)	1	0	/142	(0.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼＢＢ増加	2	/353	(0.6)	2	0	/340	(0.0)	0	
好酸球百分率増加	1	/353	(0.3)	1	1	/340	(0.3)	1	0.96
単球百分率増加	0	/353	(0.0)	0	2	/340	(0.6)	2	0.00
血中アミラーゼ増加	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
体重減少	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 16　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
血小板数増加	1	/353	(0.3)	1	0	/339	(0.0)	0	
血中アルブミン減少	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
血中カルシウム増加	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
ヘマトクリット増加	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
総蛋白減少	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
総蛋白増加	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
血中リン減少	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
血中リン増加	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
好塩基球百分率増加	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
リンパ球百分率減少	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
血中鉄減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
血圧異常	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
体温上昇	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
尿中細胞	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
尿中結晶陽性	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
グリコヘモグロビン増加	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
総鉄結合能増加	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球容積減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
尿円柱	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
尿中ウロビリン陽性	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
不飽和鉄結合能増加	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
尿量減少	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
代謝および栄養障害	20	/354	(5.6)	22	17	/342	(5.0)	17	1.14
食欲不振	6	/354	(1.7)	6	7	/342	(2.0)	7	0.83
脱水	7	/354	(2.0)	7	1	/342	(0.3)	1	6.88
食欲減退	4	/354	(1.1)	4	3	/342	(0.9)	3	1.29
糖尿病	2	/354	(0.6)	2	4	/342	(1.2)	4	0.48
高尿酸血症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
低血糖症	1	/354	(0.3)	3	0	/342	(0.0)	0	
高脂血症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
筋骨格系および結合組織障害	176	/354	(49.7)	349	189	/342	(55.3)	338	0.80
関節痛	56	/354	(15.8)	76	47	/342	(13.7)	59	1.18
背部痛	42	/354	(11.9)	51	60	/342	(17.5)	68	0.63
四肢痛	29	/354	(8.2)	39	28	/342	(8.2)	32	1.00
骨関節炎	25	/354	(7.1)	29	23	/342	(6.7)	28	1.05
関節周囲炎	20	/354	(5.6)	25	13	/342	(3.8)	13	1.52
筋骨格硬直	14	/354	(4.0)	14	16	/342	(4.7)	16	0.84
肩部痛	8	/354	(2.3)	9	15	/342	(4.4)	22	0.50
頚部痛	10	/354	(2.8)	11	11	/342	(3.2)	11	0.87
筋痛	10	/354	(2.8)	12	10	/342	(2.9)	11	0.97
変形性脊椎炎	7	/354	(2.0)	7	12	/342	(3.5)	13	0.55
筋痙縮	5	/354	(1.4)	5	5	/342	(1.5)	6	0.97
腱鞘炎	2	/354	(0.6)	2	7	/342	(2.0)	7	0.27
殿部痛	3	/354	(0.8)	4	6	/342	(1.8)	8	0.48
関節炎	4	/354	(1.1)	4	3	/342	(0.9)	3	1.29
関節腫脹	3	/354	(0.8)	3	4	/342	(1.2)	6	0.72
滑液包炎	4	/354	(1.1)	4	2	/342	(0.6)	2	1.94
胸壁痛	1	/354	(0.3)	1	5	/342	(1.5)	5	0.19
腰部脊椎管狭窄	4	/354	(1.1)	4	2	/342	(0.6)	2	1.94
腱炎	4	/354	(1.1)	4	2	/342	(0.6)	2	1.94
四肢不快感	6	/354	(1.7)	7	0	/342	(0.0)	0	
ガングリオン	4	/354	(1.1)	4	1	/342	(0.3)	1	3.90
尾骨痛	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
側腹部痛	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
結節性変形性関節炎	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
弾発指	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
椎間板突出	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
鼡径部痛	1	/354	(0.3)	2	2	/342	(0.6)	3	0.48
関節拘縮	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
単関節炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 17　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
筋炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
関節リウマチ	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
腱障害	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
趾変形	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
骨障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
骨痛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
肋軟骨炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
外骨腫	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
筋膜炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
出血性関節症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
関節滲出液	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
筋力低下	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
骨壊死	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
横紋筋融解	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
肩回旋筋腱板症候群	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
重感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
滑液嚢腫	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
仙骨痛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
筋骨格不快感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
狭窄性腱鞘炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
滑液包石灰化	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
椎間板変性症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
筋腫脹	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
靱帯炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	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）	9	/354	(2.5)	9	9	/342	(2.6)	10	0.97
皮膚乳頭腫	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
乳癌	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
脂漏性角化症	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
線維腫	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
胃癌	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
血管腫	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
脂肪腫	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
肝転移	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
皮膚の新生物	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
膵癌	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
腎細胞癌、病期不明	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
子宮癌	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
大腸癌	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
軟部組織の良性新生物	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
十二指腸新生物	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
神経系障害	84	/354	(23.7)	120	90	/342	(26.3)	131	0.87
頭痛	25	/354	(7.1)	33	26	/342	(7.6)	35	0.92
浮動性めまい	24	/354	(6.8)	29	25	/342	(7.3)	27	0.92
坐骨神経痛	14	/354	(4.0)	16	13	/342	(3.8)	14	1.04
感覚減退	7	/354	(2.0)	7	13	/342	(3.8)	14	0.51
体位性めまい	4	/354	(1.1)	4	5	/342	(1.5)	5	0.77
脳梗塞	2	/354	(0.6)	2	6	/342	(1.8)	7	0.32
肋間神経痛	2	/354	(0.6)	2	5	/342	(1.5)	5	0.38
脳出血	1	/354	(0.3)	1	3	/342	(0.9)	3	0.32
頚腕症候群	2	/354	(0.6)	4	2	/342	(0.6)	2	0.97
痴呆	3	/354	(0.8)	3	1	/342	(0.3)	1	2.91
味覚異常	1	/354	(0.3)	1	3	/342	(0.9)	3	0.32
記憶障害	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
傾眠	1	/354	(0.3)	2	2	/342	(0.6)	2	0.48
自律神経失調	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
神経炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
緊張性頭痛	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
ラクナ梗塞	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
モートン神経痛	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
頚動脈狭窄	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
手根管症候群	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
てんかん	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
膝神経節炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
片麻痺	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
高血圧性脳症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00

1）プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 18　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	オッズ比[1)]
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
頭蓋内動脈瘤	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
意識消失	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
片頭痛	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
神経痛	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	2	0.00
視神経炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
くも膜下出血	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
振戦	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
嗅覚減退	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
口の錯感覚	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
精神障害	31	/354	(8.8)	35	19	/342	(5.6)	23	1.63
不眠症	20	/354	(5.6)	21	17	/342	(5.0)	20	1.14
うつ病	6	/354	(1.7)	6	2	/342	(0.6)	3	2.93
抑うつ気分	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
不安	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
無感情	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
初期不眠症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
睡眠障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
感情不安定	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
不安障害	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腎および尿路障害	13	/354	(3.7)	15	24	/342	(7.0)	26	0.51
頻尿	2	/354	(0.6)	2	12	/342	(3.5)	12	0.16
血尿	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
神経因性膀胱	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
尿閉	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
乏尿	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
膀胱憩室	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
萎縮膀胱	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
膀胱瘤	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
排尿困難	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
水腎症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
腎結石症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
腎嚢胞	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
急性腎不全	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
尿道小丘	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
切迫性尿失禁	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
尿失禁	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
膀胱脱	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
非感染性膀胱炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
生殖系および乳房障害	3	/354	(0.8)	3	4	/342	(1.2)	4	0.72
子宮脱	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
萎縮性外陰膣炎	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
陰部そう痒症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
膣分泌物	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
外陰膣不快感	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	/354	(22.9)	137	79	/342	(23.1)	122	0.99
上気道の炎症	38	/354	(10.7)	61	38	/342	(11.1)	55	0.96
咳嗽	20	/354	(5.6)	23	13	/342	(3.8)	13	1.52
鼻漏	10	/354	(2.8)	12	8	/342	(2.3)	9	1.21
咽喉頭疼痛	5	/354	(1.4)	6	11	/342	(3.2)	13	0.43
喘息	6	/354	(1.7)	7	3	/342	(0.9)	5	1.95
鼻出血	5	/354	(1.4)	8	4	/342	(1.2)	4	1.21
アレルギー性鼻炎	4	/354	(1.1)	4	2	/342	(0.6)	2	1.94
咽頭不快感	2	/354	(0.6)	2	3	/342	(0.9)	3	0.64
くしゃみ	2	/354	(0.6)	2	3	/342	(0.9)	3	0.64
発声障害	3	/354	(0.8)	4	1	/342	(0.3)	1	2.91
湿性咳嗽	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
胸膜炎	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
間質性肺疾患	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
鼻閉	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
声帯ポリープ	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
咽頭紅斑	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
咽喉乾燥	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
呼吸困難	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
労作性呼吸困難	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
喀血	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 19　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	オッズ比[1)]
全体	334	/354	(94.4)	2591	327	/342	(95.6)	2418	0.77
肺塞栓症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
鼻痛	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
びまん性汎細気管支炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
皮膚および皮下組織障害	116	/354	(32.8)	180	108	/342	(31.6)	172	1.06
湿疹	28	/354	(7.9)	37	30	/342	(8.8)	36	0.89
接触性皮膚炎	19	/354	(5.4)	22	21	/342	(6.1)	25	0.87
そう痒症	15	/354	(4.2)	20	18	/342	(5.3)	19	0.80
過角化	16	/354	(4.5)	19	10	/342	(2.9)	15	1.57
発疹	15	/354	(4.2)	17	9	/342	(2.6)	10	1.64
蕁麻疹	10	/354	(2.8)	10	7	/342	(2.0)	10	1.39
皮膚炎	7	/354	(2.0)	7	8	/342	(2.3)	12	0.84
紅斑	5	/354	(1.4)	5	4	/342	(1.2)	4	1.21
皮脂欠乏性湿疹	2	/354	(0.6)	2	4	/342	(1.2)	4	0.48
皮下出血	1	/354	(0.3)	1	5	/342	(1.5)	5	0.19
皮膚潰瘍	4	/354	(1.1)	5	1	/342	(0.3)	1	3.90
紅色汗疹	2	/354	(0.6)	3	2	/342	(0.6)	3	0.97
全身性そう痒症	2	/354	(0.6)	2	2	/342	(0.6)	2	0.97
皮脂欠乏症	3	/354	(0.8)	5	1	/342	(0.3)	1	2.91
ざ瘡	0	/354	(0.0)	0	3	/342	(0.9)	3	0.00
アレルギー性皮膚炎	2	/354	(0.6)	3	1	/342	(0.3)	1	1.94
貨幣状湿疹	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
嵌入爪	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
爪の障害	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
老人性そう痒症	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	2	1.94
脱毛症	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
円形脱毛症	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
皮膚嚢腫	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
水疱性皮膚炎	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
皮膚乾燥	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
紫斑	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
脂漏性皮膚炎	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
ひび・あかぎれ	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
皮膚剥脱	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
急性熱性好中球性皮膚症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
褥瘡性潰瘍	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
多汗症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
ケロイド瘢痕	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
寝汗	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
光線過敏性反応	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
炎症後色素沈着変化	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
痒疹	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
膿疱性乾癬	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
皮膚刺激	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
顔面腫脹	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
乾皮症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
外科および内科処置	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
指切断	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
血管障害	17	/354	(4.8)	20	14	/342	(4.1)	15	1.18
高血圧	8	/354	(2.3)	9	8	/342	(2.3)	9	0.97
末梢冷感	3	/354	(0.8)	3	0	/342	(0.0)	0	
大動脈瘤	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	2	0.00
末梢血管障害	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
静脈瘤	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
動脈硬化症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
閉塞性動脈硬化症	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
蒼白	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
静脈炎	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
神経原性ショック	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
高血圧緊急症	1	/354	(0.3)	3	0	/342	(0.0)	0	

1）プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 20　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	57	354	(16.1)	106	54	342	(15.8)	110	1.02
血液およびリンパ系障害	1	354	(0.3)	1	2	342	(0.6)	2	0.48
鉄欠乏性貧血	0	354	(0.0)	0	2	342	(0.6)	2	0.00
汎血球減少症	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
心臓障害	2	354	(0.6)	2	3	342	(0.9)	7	0.64
動悸	0	354	(0.0)	0	2	342	(0.6)	6	0.00
心不全	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
心血管障害	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
心室性期外収縮	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
耳および迷路障害	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
耳鳴	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
内分泌障害	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
甲状腺機能亢進症	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
眼障害	2	354	(0.6)	3	3	342	(0.9)	3	0.64
緑内障	1	354	(0.3)	2	1	342	(0.3)	1	0.97
眼の異常感	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
白内障	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
眼出血	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
胃腸障害	35	354	(9.9)	55	23	342	(6.7)	27	1.52
胃不快感	14	354	(4.0)	16	6	342	(1.8)	9	2.31
上腹部痛	8	354	(2.3)	8	3	342	(0.9)	3	2.61
胃炎	7	354	(2.0)	7	3	342	(0.9)	3	2.28
悪心	6	354	(1.7)	6	2	342	(0.6)	2	2.93
便秘	3	354	(0.8)	4	2	342	(0.6)	2	1.45
胃潰瘍	1	354	(0.3)	1	3	342	(0.9)	3	0.32
口唇炎	3	354	(0.8)	3	0	342	(0.0)	0	
胃食道逆流性疾患	2	354	(0.6)	2	0	342	(0.0)	0	
嘔吐	1	354	(0.3)	1	1	342	(0.3)	1	0.97
腹部不快感	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
腹部膨満	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
下痢	1	354	(0.3)	2	0	342	(0.0)	0	
十二指腸潰瘍	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
消化不良	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
腸炎	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
胃ポリープ	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
胃腸障害	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
逆流性食道炎	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
口内炎	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
全身障害および投与局所様態	1	354	(0.3)	1	1	342	(0.3)	1	0.97
胸部不快感	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
異物感	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
肝胆道系障害	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
肝機能異常	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
感染症および寄生虫症	1	354	(0.3)	1	1	342	(0.3)	1	0.97
慢性気管支炎	0	354	(0.0)	0	1	342	(0.3)	1	0.00
膀胱炎	1	354	(0.3)	1	0	342	(0.0)	0	
臨床検査	9	354	(2.5)	22	23	342	(6.7)	51	0.36
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	353	(0.6)	2	5	340	(1.5)	5	0.38
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	353	(0.3)	1	6	340	(1.8)	6	0.16
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	353	(0.6)	2	4	340	(1.2)	4	0.48
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	353	(0.6)	2	3	340	(0.9)	3	0.64
血中尿素増加	2	353	(0.6)	2	3	340	(0.9)	4	0.64
ヘモグロビン減少	2	353	(0.6)	2	3	340	(0.9)	3	0.64
血中クレアチニン増加	2	353	(0.6)	2	2	340	(0.6)	2	0.96
血中尿酸増加	2	353	(0.6)	2	2	340	(0.6)	2	0.96
血中アルカリホスファターゼ増加	0	353	(0.0)	0	3	340	(0.9)	3	0.00
好中球百分率増加（分葉核）	0	147	(0.0)	0	1	142	(0.7)	1	0.00
血中ビリルビン増加	1	353	(0.3)	1	1	340	(0.3)	2	0.96
ヘマトクリット減少	0	353	(0.0)	0	2	340	(0.6)	2	0.00
赤血球数減少	2	353	(0.6)	2	0	340	(0.0)	0	
尿中蛋白陽性	0	353	(0.0)	0	2	340	(0.6)	2	0.00
潜血陽性	0	354	(0.0)	0	2	342	(0.6)	2	0.00
血小板数減少	1	353	(0.3)	1	0	339	(0.0)	0	
血中カルシウム減少	0	353	(0.0)	0	1	340	(0.3)	1	0.00
クレアチンホスホキナーゼ減少	0	353	(0.0)	0	1	340	(0.3)	1	0.00

1）プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

表 2.7.6.5- 21　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

投与群	ONO-5920群				プラセボ群				オッズ比[1)]
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	
全体	57	/354	(16.1)	106	54	/342	(15.8)	110	1.02
尿中赤血球陽性	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
白血球数減少	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
白血球数増加	0	/353	(0.0)	0	1	/340	(0.3)	1	0.00
血中アルカリホスファターゼ減少	1	/353	(0.3)	1	0	/340	(0.0)	0	
血中鉄減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
Ｃ－反応性蛋白増加	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
総鉄結合能増加	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
平均赤血球容積減少	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
不飽和鉄結合能増加	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
代謝および栄養障害	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
食欲不振	1	/354	(0.3)	1	2	/342	(0.6)	2	0.48
筋骨格系および結合組織障害	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
横紋筋融解	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
重感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
四肢不快感	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
十二指腸新生物	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
神経系障害	4	/354	(1.1)	4	3	/342	(0.9)	3	1.29
浮動性めまい	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
体位性めまい	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
味覚異常	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
頭痛	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
感覚減退	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
意識消失	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
嗅覚減退	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
精神障害	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
抑うつ気分	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
不眠症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
腎および尿路障害	2	/354	(0.6)	2	1	/342	(0.3)	1	1.94
頻尿	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
急性腎不全	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
労作性呼吸困難	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
鼻漏	1	/354	(0.3)	1	0	/342	(0.0)	0	
皮膚および皮下組織障害	6	/354	(1.7)	6	4	/342	(1.2)	7	1.46
発疹	4	/354	(1.1)	4	0	/342	(0.0)	0	
脱毛症	2	/354	(0.6)	2	0	/342	(0.0)	0	
蕁麻疹	0	/354	(0.0)	0	2	/342	(0.6)	5	0.00
皮膚乾燥	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
そう痒症	0	/354	(0.0)	0	1	/342	(0.3)	1	0.00
血管障害	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97
高血圧	1	/354	(0.3)	1	1	/342	(0.3)	1	0.97

1) プラセボ群に対するONO群の発現率のオッズ比

胃腸障害について，有害事象の発現率は ONO-5920 群 48.9%（173 / 354 例），プラセボ群 45.3%（155 / 342 例），そのうち副作用の発現率は ONO-5920 群 9.9%（35 / 354 例），プラセボ群 6.7%（23 / 342 例）であり，いずれも投与群間に有意差は認められなかった。胃腸障害の程度について，中等度以上の胃腸障害の発現率は有害事象並びに副作用のいずれにおいても ONO-5920 群とプラセボ群でほぼ同程度であった（表 2.7.6.5- 22 参照）。高度な胃腸障害の内訳は本剤群の 3 例が下痢，腹部不快感，鼡径ヘルニアが各 1 例，プラセボ群の 3 例が結腸ポリープ，吐血，腸重積症が各 1 例であった。

表 2.7.6.5- 22　　胃腸障害の程度別発現率

程度	有害事象						副作用					
	ONO-5920群			プラセボ群			ONO-5920群			プラセボ群		
	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現例数	対象例数	発現率（%）
軽度	160	/354	(45.2)	142	/342	(41.5)	32	/354	(9.0)	18	/342	(5.3)
中等度	10	/354	(2.8)	10	/342	(2.9)	3	/354	(0.8)	5	/342	(1.5)
高度	3	/354	(0.8)	3	/342	(0.9)	0	/354	(0.0)	0	/342	(0.0)
計	173	/354	(48.9)	155	/342	(45.3)	35	/354	(9.9)	23	/342	(6.7)

(　)内は%を表す
1）両側検定　（* : p<0.05，N.S. : p≧0.05）
2）同一症例に複数の有害事象が発現した場合，程度・因果関係の最も高い症例として集計する．

8.3.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡例が ONO-5920 群 3 例（急性心筋梗塞，心筋梗塞，循環器障害（疑い）各 1 例），プラセボ群 1 例（脳出血）に認められた。そのうち 120 組 2 番（ONO-5920 群）に認められた循環器障害（疑い）は，患者背景（年齢，合併症等）や治験中に他の循環障害を疑わせる有害事象の発現がない事を考慮すると，本事象は偶発的に発現したもので治験薬との因果関係は極めて低いと判断されるが，死因が特定されないため，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判断された。また，本治験期間中にその他の重篤な有害事象が 110 例（146 件）に認められ，そのうち 4 例（4 件）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の重篤な有害事象が発現した症例の内訳は ONO-5920 群 46 例（57 件），プラセボ群 64 例（89 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重篤な有害事象は ONO-5920 群 3 例（心不全，汎血球減少症，急性腎不全が各 1 例），プラセボ群 1 例（白内障）であった。

死亡，その他の重篤な有害事象の SOC 別の発現状況について，ONO-5920 群で最も発現頻度が高かった有害事象は傷害，中毒及び処置合併症で 10 例（10 件），次いで筋骨格系及び結合組織障害の 8 例（8 件），胃腸障害の 7 例（7 件），感染症及び寄生虫症の 7 例（7 件）の順であった。プラセボ群で最も発現頻度が高かった有害事象は傷害，中毒及び処置合併症で 13 例（15 件），次いで神経系障害の 10 例（10 件），胃腸障害の 9 例（12 件），筋骨格系及び結合組織障害の 9 例（11 件）であった。

他の重要な有害事象として，投与中止の原因となった有害事象（有害事象による同意撤回を含む）及び程度が高度と判断された有害事象について検討した。投与中止の原因になった有害事象（有害事象による同意撤回を含む）の発現率は ONO-5920 群 15.5%（55 / 354 例），プラセボ群 13.7%（47 / 342 例）であった。それらのうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は ONO-5920 群 4.8%（17 / 354 例），プラセボ群 4.1%（14 / 342 例）であった。投与中止の原因にな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。また，程度が高度と判断された有害事象の発現率は ONO-5920 群 7.3%（26 / 354 例），プラセボ群 8.8%（30 / 342 例）であり，それらのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は ONO-5920 群 0.6%（2 / 354 例），プラセボ群 0.3%（1 / 342 例）であった。

8.3.4　臨床検査値

ONO-5920 の骨吸収の抑制作用に起因すると推察される Al-P の低下，CK（CPK）の上昇，P の低下が認められたが，その他にプラセボ群と比較して特筆すべき異常は認められなかった。

8.3.5　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

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は設けなかった。

以上の結果より，ONO-5920 は 2 年間投与において安全性上に大きな問題点を認めず，また既存のビスホスホネート系薬剤において認められる胃腸障害についても，その発現はプラセボとほぼ同程度であることが示された。

9　結論

以上の結果より，ONO-5920 は 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%を越え，かつ 2 年間にわたる骨吸収抑制効果と骨密度増加効果を示す安全に長期投与可能な薬剤であることが示された。

2.7.6.6 第III相骨折継続試験［ONO-5920-04］

添付資料 5.3.5.2-1

治験依頼者名： 小野薬品工業株式会社，アステラス製薬株式会社
治験課題名： ONO-5920 第III相試験 退行期骨粗鬆症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（椎体骨折発生頻度に関する検証試験における継続投与試験）
治験責任医師： [redacted] 他（計 83 名）
治験実施医療機関： [redacted] 他（計 83 施設）
公表文献：未公表
治験期間：[redacted] 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者同意日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［最終の被験者評価日（治験実施計画書で規定された最終評価日）］
開発のフェーズ：第 III 相
目標被験者数： 240 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：120 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：120 例）

1 目的

ONO-5920 第 III 相試験 退行期骨粗鬆症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（椎体骨折発生頻度に関する検証試験）に引き続き，更に 1 年間の実薬による継続投与を行い，ONO-5920 の臨床使用量の有効性及び安全性について非盲検下で検討した。

2 治験デザイン・治験方法

2.1 試験デザイン

非対照試験，非盲検

2.2 治験方法

「ONO-5920 第 III 相試験 椎体骨折発生頻度に関する検証試験」に組み入れられた症例のうち，2 年間の投与を完了した退行期骨粗鬆症患者を対象として，更に ONO-5920 1 mg 錠を 1 日 1 回，起床時に 52 週間（1 年間）経口投与し，脆弱性の椎体骨折発生頻度を主評価項目として評価した。

2.3 被験者数

- 計画時の被験者数 ：240 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：120 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：120 例）
- 組み入れた被験者数：444 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：226 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：218 例）
- 安全性解析対象集団：428 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：219 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：209 例）

- FAS 対象症例 ：420 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：215 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：205 例）
- PPS 対象症例 ：380 例（ONO-5920 群から継続投与した症例：194 例，プラセボ群から継続投与した症例 ：186 例）

2.4 対象

退行期骨粗鬆症患者

3 診断及び選択・除外基準

3.1 選択基準

下記の 1.及び 2.の条件を満たす退行期骨粗鬆症患者を選択した。

1. 「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。
2. 本治験への参加について文書同意が得られた患者

3.2 除外基準

下記の 1.～15.のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 本治験薬に対する忍容性が不十分であると判断された患者
2. 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患を有する患者†
3. 消化性潰瘍を有する患者
4. 胃切除や広範な消化管切除の既往のある患者
5. 血清カルシウムが 10.6 mg/dL 以上の患者
6. 血清カルシウムが 8.0 mg/dL 未満の患者
7. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者
8. AST（GOT），ALT（GPT）が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）
9. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者
10. 甲状腺機能低下症の患者
11. 制癌剤を使用中の悪性腫瘍患者
12. 腰椎，骨盤部位に放射線治療の既往のある患者
13. 薬剤による重篤なアレルギーの既往のある患者
14. 痴呆，精神障害等同意能力の欠如が疑われる患者
15. 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

† 続発性骨粗鬆症又はその他の低骨量を呈する疾患

続発性骨粗鬆症（骨量低下が下記の疾患に起因すると想定される続発性骨粗鬆症） （1）内分泌性：甲状腺機能亢進症，性腺機能不全[a)]，Cushing 症候群 （2）栄養性：壊血病，その他（タンパク質欠乏，ビタミン A 又は D 過剰） （3）薬物性：コルチコステロイド，Methotrexate（MTX），ヘパリン，抗痙攣剤 （4）不動性：全身性（臥床安静，対麻痺，宇宙飛行），局所性（骨折後等） （5）先天性：骨形成不全症，Marfan 症候群等 （6）その他：慢性関節リウマチ，糖尿病[b)]，肝疾患[c)]，アルコール中毒等
他の低骨量を呈する疾患 （1）各種の骨軟化症 （2）原発性，続発性副甲状腺機能亢進症 （3）悪性腫瘍の骨転移 （4）多発性骨髄腫 （5）脊椎血管腫 （6）脊椎カリエス （7）化膿性脊椎炎 （8）その他

a）Turner 症候群，卵巣形成不全症候群，Kallmann 症候群，下垂体機能不全等を示す。
b）インスリン依存性糖尿病（IDDM）又は HbA_{1C} 8.0%以上の場合とする。
c）除外基準 7. 及び 8. の規定に準ずる。

4　治験薬，投与量及び投与方法

4.1　治験薬及びロット番号

4.1.1　被験薬

治験薬名	ONO-5920 1 mg 錠
用量	1 mg/日
ロット番号	J461P

4.1.2　基礎治療薬

- 基礎治療薬：沈降炭酸カルシウム 500 mg 錠（カルシウムとして約 200 mg），1500 mg/日
- 基礎治療薬：ビタミン D_3 200 IU カプセル，200 IU/日

4.2　投与量及び投与方法

ONO-5920 1 mg 錠を，1 回 1 錠，1 日 1 回起床時に経口投与した。

また，沈降炭酸カルシウム 1500 mg 及びビタミン D3 200 IU を 1 日 1 回，夕食後に経口投与した。

4.3　投与期間

治療期間：52 週（364 日）間

5　併用療法

1.　併用禁止薬

- ビスホスホネート製剤

- 活性型ビタミン D 製剤
- カルシトニン製剤
- イプリフラボン製剤
- ビタミン K 製剤
- 性ホルモン製剤及びその類似薬剤（局所投与は除く）
- ステロイドホルモン製剤（外用剤及び局所投与は除く）
- 基礎治療薬に規定した用法・用量以外のカルシウム補給剤及びビタミン D 補給剤
- 現在開発中の薬剤

2. 許容した治療法
   - 非ステロイド性消炎鎮痛剤及び筋弛緩剤は，併用しないことが望ましいとした。
   - 継続投与試験開始前より継続している骨粗鬆症に対する理学療法（硬性，半硬性コルセットは除く）は，継続投与試験期間を通じて可能な限り内容を変更せず継続することとした。
   - 継続投与試験開始前より実施している合併症に対する治療は，継続投与試験期間を通じて可能な限り内容を変更せず継続することとした。

6 評価項目

6.1 有効性

1. 主評価項目：脆弱性の椎体骨折発生頻度
2. 副次的評価項目：脆弱性の椎体骨折発生までの期間，臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間, 身長の変化, 骨代謝マーカーの変化率, DXA 法による腰椎平均骨密度変化率, 腰背部痛の程度

6.2 安全性

有害事象発現率，副作用発現率

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA ver. 8.1J（医薬規制用語集）をもとに，器官別大分類，基本語への読み替えを行った。

有害事象の定義

有害事象とは，医薬品が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

有害事象の程度は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」及び以下の基準を参考とし，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。

程度	判定基準
軽度	軽微な有害事象と考えられるもの（Grade 1）
中等度	重篤な有害事象ではないが，軽微な有害事象でもないもの（Grade 2）
高度	重篤な有害事象と考えられるもの。すなわち，被験者の体質や発現時の状態等によっては，死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの（Grade 3）

治験薬との因果関係は被験者の状態，既往歴，合併症，併用薬及び治験薬投与と有害事象発現の時間的関係等を考慮し，以下の 4 段階で判定した。因果関係が否定できないもの，すなわち①～③と判定されたものを「副作用」として取り扱うこととした。

因果関係	判定基準
①明らかに関連あり	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，その治験薬に既知（基礎実験及び今までの臨床試験）の反応を示す場合
②多分関連あり	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，その治験薬の薬理作用から予想される反応を示し，かつ被験者の既往等の要因が否定され，当該治験薬との関連性が否定できない場合
③関連ないともいえない	治験薬投与と時間的に明白な関係があり，被験者の既往等の本剤以外の要因も推定されるが，当該治験薬による可能性も除外できない場合
④関連なし	治験薬投与と時間的に関係がないと判断される場合，又は当該薬剤に関連ないとする情報がある場合

下記に示すスケジュールに従い，有効性及び安全性評価を実施した。

治験スケジュール

		検証試験					継続投与試験[a]		
		観察期		治療期			(治療期)		
		-4 週	0 週	4 週	･･･	104[b] 週	128 週	156 週	中止時
		(-28)	(0)	(28)	･･･	(728)	(896)	(1092)	
		―	―	―	･･･	継続投与 0 週	継続投与 24 週	継続投与 52 週	
同意取得（仮登録前）		○				○			
症例登録		○	○			○			
患者背景（患者特性）		○				○			
服薬状況			○	4 週毎			4 週毎		○
身長測定			○		･･･	○		○	○
骨所見	胸椎・腰椎 X 線撮影[c]	○			･･･	○	○	○	○
	胸椎・腰椎以外の X 線撮影		新規骨折が疑われる時に随時実施			新規骨折が疑われる時に随時実施			
	骨密度測定（DXA 法）		○		･･･	○	○	○	○
骨代謝マーカー測定	血清中骨代謝マーカー[d]	○	○	○	･･･	○		○	○
	尿中骨代謝マーカー[e]	○	○	○	･･･	○		○	○
腰背部痛			○	4 週毎			4 週毎		○
一般臨床検査		○	○	12 週毎		108，116，128，140，156 週に実施			○
有害事象		←→				←→			○
症例報告書作成			○		･･･	○	○	○	○

a）原則として，継続投与試験では検証試験における被験者識別コードを変更せずに使用する。

b）継続投与試験への参加を予定している被験者については，検証試験の治療期 104 週の検査・評価を継続投与試験の治験薬処方以前に実施することとする。

c）新規骨折が疑われる場合に随時実施

d）Ca，P，骨型 Al-P，Intact-PTH，オステオカルシン-IRMA，25(OH)D

e）Ca，総デオキシピリジノリン，NTX（Ⅰ型コラーゲン架橋-N テロペプチド），クレアチニン（CRE）

7　統計的手法

7.1　解析対象集団

有効性評価項目における主たる解析対象集団は PPS とし，副次的に FAS での解析も行った。安全性評価項目における解析対象集団は，安全性解析対象集団とした。なお，GCP 不遵守例はすべての解析の対象外とした。

7.1.1 PPS

本治験での本登録症例のうち，検証試験での PPS として採用され，かつ以下に示す項目にすべて合致した症例の集団とした。

1. 被験者の選択基準に違反する症例又は除外基準に抵触する症例ではない。
2. 併用禁止薬で禁止している治療を実施していない。
3. 投与期間及び服薬率の基準を満たしている（服薬率 75%以上）。
4. 治療期 128 週（継続投与試験 24 週）以降に胸椎・腰椎 X 線撮影を 1 回以上実施しており，測定データが利用可能である。

7.1.2 FAS

本治験での本登録症例のうち検証試験の FAS として採用され，かつ以下に示す項目にすべて合致した症例の集団とした。

1. 被験者の選択基準に違反する症例又は除外基準に抵触する症例ではない。
2. 治験薬（カルシウム及びビタミン D 補給剤を除く）が投与され，有効性評価項目について 1 回以上観察が行われている。

7.1.3 安全性解析対象集団

本治験での本登録症例のうち検証試験の安全性解析対象集団として採用され，かつ以下に示す項目に合致した症例の集団とした。

- 治験薬（カルシウム及びビタミン D 補給剤を除く）が 1 回以上投与されている。

7.2 有意水準

有効性及び安全性の検定には両側検定を用い，有意水準は 0.05 とした。

7.3 背景因子の一様性

人口統計学的変数，患者特性及び観察期基準値について集計を行い，背景因子の分布を検討した。

7.4 有効性の主解析

3 年間における脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移

検証試験での投与群ごとに，1 年ごとの累積椎体骨折発生率，及び 3 年間を通した累積椎体骨折発生率を actuarial 法（生命表法）により推定した。

7.5 有効性の副次的評価項目の解析

1. 椎体骨折の発生率

・投与開始時又は投与 24 週時を起点とした。

・新規骨折，既存骨折の増悪に分類した解析を行った。

・投与群毎，時点ごとに椎体骨折の発生頻度，発生率を算出した。また 2 カ所以上の複数の新規骨折の有無を集計した。

2. 臨床症状を伴う骨折の発生頻度及び発生までの期間
   投与群ごとに骨折全体，又は骨折発生部位で分類した骨折発生頻度及び発生率を算出した。また，投与群ごとに骨折発生率の経時推移を Kaplan-Meier 法により推定した。
3. 骨代謝マーカー
   各項目について，投与群毎，時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。また，検証試験開始前からの各時点の変化率を求め要約統計量を算出した。
4. 身長
   投与群毎，時点ごとに要約統計量を算出した。また，検証試験開始前からの各時点の変化量について要約統計量を算出した。
5. 腰椎平均骨密度
   実測値及び検証試験開始前からの変化率の要約統計量を算出した。
6. 腰背部痛の程度
   投与群毎，時点ごとに，実測値及び検証試験開始前との差について，頻度分布を算出した。

7.6 サブグループ解析

累積椎体骨折発生率について層別因子によるサブグループ解析を行った。

7.7 安全性の解析

7.7.1 有害事象・副作用発現率

有害事象，副作用の発現例数及び発現率を算出した。投与群ごとに，1 年目，2 年目，3 年目の各 1 年間での集計を行った。また，検証試験の ONO-5920 群について，3 年間全体を通しての集計を行った。

7.7.2 有害事象の分類（自覚症状・他覚所見及び一般臨床検査）

投与群ごとに，1 年目，2 年目，3 年目の各 1 年間での集計を行った。

有害事象・副作用に対して投与群別・症状別に，因果関係，程度で分類した発現頻度（件数・例数）を算出した。また，投与群別・症状別に，時期を考慮した頻度を算出した。

7.7.3 一般臨床検査

- 連続量の項目については，投与群毎，時点ごとに要約統計量を算出した。
- カテゴリーデータについては，時点ごとに検査項目別の頻度表を作成した。
- 投与群ごとに投与前と各時点の比較を Wilcoxon 符号付順位検定で行った。

8　結果

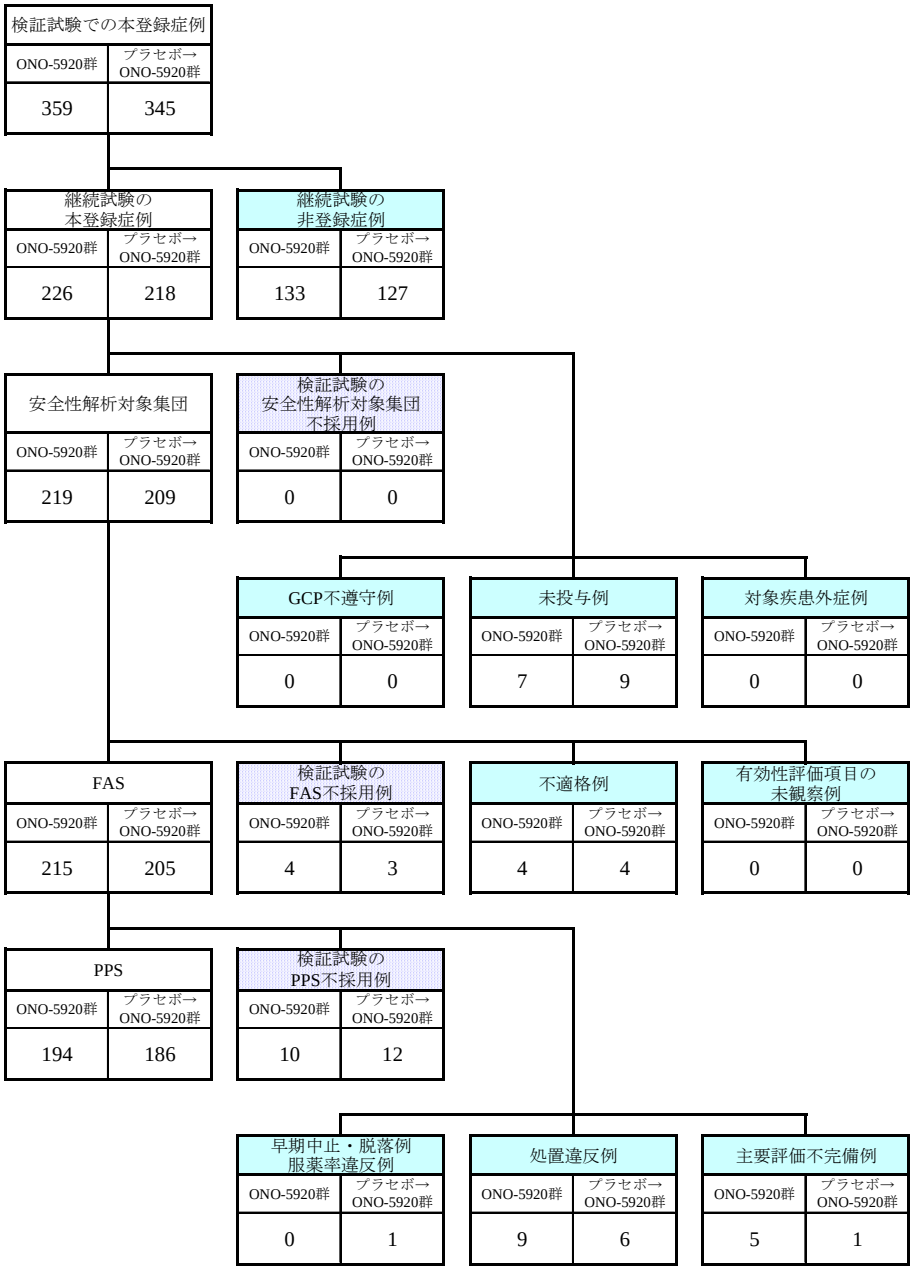
8.1　被験者の内訳

本治験には検証試験の本登録症例 704 例のうち 444 例（ONO-5920 群 226 例，プラセボ→ONO-5920 群 218 例）が登録された。そのうち安全性解析対象集団採用例数は 428 例，FAS採用例数は 420 例，PPS採用例数は 380 例であった（図 2.7.6.6- 1 参照）。

本登録症例における中止・脱落率は ONO-5920 群 11.1%（25 / 226 例），プラセボ→ONO-5920 群 11.9%（26 / 218 例）であった。なお，3.6%（16 / 444 例）は継続投与試験用治験薬の処方前に中止した。治験薬の服薬状況について，いずれの投与群においても治験薬の平均服薬率は 90%以上であった。

中止・脱落例の理由別頻度及び解析対象集団から除外した重要な逸脱についてそれぞれ 表 2.7.6.6- 1 及び 表 2.7.6.6- 2 に示した。

図 2.7.6.6- 1　　症例の内訳



・複数の理由で FAS 不採用となった症例

「検証試験の FAS 不採用例」,「不適格例」:　ONO-5920 群　4 例，プラセボ→ONO-5920 群 3 例

・複数の理由で PPS 不採用となった症例

「検証試験の PPS 不採用例」,「早期中止・脱落例，服薬率違反例」:　プラセボ→ONO-5920 群 1 例

「検証試験の PPS 不採用例」,「処置違反例」:　ONO-5920 群 1 例

「検証試験の PPS 不採用例」,「主要評価不完備例」:　ONO-5920 群 1 例

「処置違反例」および「主要評価不完備例」:　ONO-5920 群 1 例

表 2.7.6.6- 1　　中止・脱落例の理由別頻度（解析対象集団：登録症例）

投与群	中止・脱落理由[1)]	中止・脱落 例数　（%）
ONO-5920群	対象例数	226 (100.0)
	中止・脱落例	25 (11.1)
	①同意が撤回されたため	9 (4.0)
	②治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	11 (4.9)
	③症状が悪化し，治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	
	④その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	7 (3.1)
プラセボ→ONO-5920群	対象例数	218 (100.0)
	中止・脱落例	26 (11.9)
	①同意が撤回されたため	10 (4.6)
	②治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	15 (6.9)
	③症状が悪化し，治験の継続が困難と治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	
	④その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師（又は治験分担医師）が判断したため	2 (0.9)

1）複数の理由で中止・脱落した症例は，重複して集計した。

表 2.7.6.6- 2　　解析対象集団から除外した重要な逸脱

	組番[a)]	内容	採否[b)]		
			PPS	FAS	安全性解析対象集団
継続投与試験の治療期用治験薬未投与例	40-2 他　15 例	継続投与試験の治験薬が投与されなかった。	×	×	×
選択基準違反例	8-3，69-5，78-2，79-2，96-3, 101-1, 102-3, 115-8	検証試験の選択基準違反，及び除外基準抵触症例	×	×	○
除外基準違反例	101-1，115-8，116-6	糖尿病合併による続発性骨粗鬆症が疑われた。	×	×	○
	77-9	血清カルシウムが 10.6 mg/dL 以上であった。	×	×	○
	43-8，104-1，126-1	AST（GOT），ALT（GPT）が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）であった。	×	×	○
	83-9	血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上であった	×	×	○
	78-4，78-10	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	×	×	○
処置違反例	109-3	治療期の服薬率が 75%未満[c), d)]	×	○	○
併用薬・併用禁止違反	8-3 他　15 例	治療期に禁止される治療を行った。	×	○	○
評価データ不完備例	21-3，28-8，42-8，48-5 62-10，79-2，96-3，116-7	治療期 128 週以後に胸椎・腰椎 X 線撮影を実施していない。	×	○	○

a）：組番は「－」にて表示した。

b）：他の項目の逸脱により一部採否が異なる症例がある。

c）：継続投与試験において継続投与試験用治験薬の処方前に中止した 16 例を除く。

d）：検証試験及び継続投与試験を併せた期間

8.2　有効性の評価

8.2.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

検証試験開始時及び継続投与試験開始時における，主たる解析対象集団であるPPSの背景因子の分布と要約統計量をそれぞれ 表 2.7.6.6- 3～7 及び 表 2.7.6.6- 8 に示した。

表 2.7.6.6- 3　　背景因子の分布と要約統計量（検証試験開始時）（その 1）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
年齢（歳）	55～59	10 (5.2)	9 (4.8)
	60～64	23 (11.9)	14 (7.5)
	65～69	31 (16.0)	45 (24.2)
	70～74	60 (30.9)	57 (30.6)
	75～	70 (36.1)	61 (32.8)
	平均±標準偏差	71.0±6.2	71.3±5.8
	中央値	72.0	72.0
	最小値～最大値	55～80	56～80
身長（cm）	145未満	63 (32.5)	60 (32.3)
	145～150未満	58 (29.9)	66 (35.5)
	150～155未満	52 (26.8)	46 (24.7)
	155～160未満	14 (7.2)	12 (6.5)
	160以上	7 (3.6)	2 (1.1)
	平均±標準偏差	147.62±6.14	147.20±5.56
	中央値	147.50	147.20
	最小値～最大値	128.4～166.0	128.8～161.5
体重（kg）	40未満	8 (4.1)	15 (8.1)
	40～45未満	30 (15.5)	24 (12.9)
	45～50未満	52 (26.8)	35 (18.8)
	50～55未満	52 (26.8)	60 (32.3)
	55～60未満	32 (16.5)	26 (14.0)
	60以上	20 (10.3)	26 (14.0)
	平均±標準偏差	50.81±7.32	50.79±7.53
	中央値	50.40	50.85
	最小値～最大値	34.0～79.0	34.0～71.0
BMI (kg/m^2)	18.5未満	7 (3.6)	13 (7.0)
	18.5～25.0未満	136 (70.1)	119 (64.0)
	25.0～30.0未満	46 (23.7)	49 (26.3)
	30.0以上	5 (2.6)	5 (2.7)
	平均±標準偏差	23.33±3.18	23.44±3.26
	中央値	23.03	23.46
	最小値～最大値	16.9～36.8	16.1～33.6
入院・外来の別	外来	156 (80.4)	149 (80.1)
	入院→外来		1 (0.5)
	外来→入院	2 (1.0)	
	入院→外来→入院		
	外来→入院→外来	22 (11.3)	28 (15.1)
	その他	14 (7.2)	8 (4.3)

（　）内は%を表す。

表 2.7.6.6- 4　　背景因子の分布と要約統計量（検証試験開始時）（その 2）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
退行期骨粗鬆症の診断日～投与開始日（カ月）	3未満	86 (44.3)	73 (39.2)
	3～6未満	26 (13.4)	15 (8.1)
	6～12未満	10 (5.2)	18 (9.7)
	12～60未満	47 (24.2)	54 (29.0)
	60以上	25 (12.9)	26 (14.0)
	平均±標準偏差	19.2±27.1	23.1±31.5
	中央値	4.0	6.5
	最小値～最大値	0～125	0～156
自然閉経時期または人工閉経時期（年）	5未満	2 (1.1)	2 (1.2)
	5～10未満	12 (6.5)	3 (1.8)
	10～15未満	23 (12.5)	22 (13.3)
	15～20未満	34 (18.5)	39 (23.5)
	20～25未満	46 (25.0)	44 (26.5)
	25以上	67 (36.4)	56 (33.7)
	不明	10	20
	平均±標準偏差	21.1±7.6	21.4±6.7
	中央値	21.0	22.0
	最小値～最大値	2～48	3～39
両側卵巣摘出術の有無	無	186 (96.4)	178 (96.2)
	有	7 (3.6)	7 (3.8)
	不明	1	1
既往歴	無	45 (23.2)	38 (20.4)
	有	149 (76.8)	148 (79.6)
合併症	無	9 (4.6)	7 (3.8)
	有	185 (95.4)	179 (96.2)
骨粗鬆症に対する前治療歴	無	80 (41.2)	73 (39.2)
	有	114 (58.8)	113 (60.8)
併用薬（薬剤・療法）	無	2 (1.0)	
	有	192 (99.0)	186 (100.0)
骨密度測定機種	QDR	48 (77.4)	43 (71.7)
	DPX	11 (17.7)	13 (21.7)
	XR	2 (3.2)	3 (5.0)
	1X	1 (1.6)	1 (1.7)
	不明	132	126
骨密度（YAMに対する%）	55未満	9 (14.5)	10 (16.9)
	55～60未満	10 (16.1)	11 (18.6)
	60～65未満	12 (19.4)	9 (15.3)
	65～70未満	11 (17.7)	9 (15.3)
	70以上	20 (32.3)	20 (33.9)
	未測定	132	127
	平均±標準偏差	64.71±9.64	63.93±9.36
	中央値	65.12	64.38
	最小値～最大値	32.7～79.9	41.2～79.5

（　）内は%を表す。

表 2.7.6.6- 5　　背景因子の分布と要約統計量（検証試験開始時）（その 3）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
既存椎体骨折の有無	無		
	有	194 (100.0)	186 (100.0)
	不明		
既存椎体骨折の数	0 （無）		
	1	94 (48.5)	91 (48.9)
	2	50 (25.8)	43 (23.1)
	3以上	50 (25.8)	52 (28.0)
	不明		
	平均±標準偏差	1.9±1.1	1.9±1.1
	中央値	2.0	2.0
	最小値～最大値	1～5	1～5
腰背部痛の程度	0:痛みなし	75 (38.7)	62 (33.3)
	1:気になる程度	77 (39.7)	90 (48.4)
	2:なんとか我慢できる	42 (21.6)	34 (18.3)
	3:我慢できない		
	平均±標準偏差	0.8±0.8	0.8±0.7
	中央値	1.0	1.0
	最小値～最大値	0～2	0～2
血清中Ca（mg/dL）	8.5未満	3 (1.6)	5 (2.7)
	8.5～ 9.0未満	32 (16.6)	33 (17.7)
	9.0～ 9.5未満	103 (53.4)	96 (51.6)
	9.5～10.0未満	47 (24.4)	41 (22.0)
	10.0以上	8 (4.1)	11 (5.9)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	9.27±0.36	9.25±0.40
	中央値	9.20	9.30
	最小値～最大値	8.3～10.3	8.0～10.5
血清中P（mg/dL）	3.0未満	15 (7.8)	11 (5.9)
	3.0～3.5未満	63 (32.6)	44 (23.7)
	3.5～4.0未満	81 (42.0)	90 (48.4)
	4.0～4.5未満	30 (15.5)	36 (19.4)
	4.5以上	4 (2.1)	5 (2.7)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	3.59±0.42	3.65±0.44
	中央値	3.60	3.70
	最小値～最大値	2.6～4.8	2.4～5.2
血清中骨型Al-P（U/L）	20未満	19 (9.8)	14 (7.5)
	20～30未満	57 (29.5)	76 (40.9)
	30～40未満	81 (42.0)	52 (28.0)
	40～50未満	28 (14.5)	28 (15.1)
	50～60未満	5 (2.6)	10 (5.4)
	60以上	3 (1.6)	6 (3.2)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	32.71±9.88	33.56±13.06
	中央値	31.70	30.45
	最小値～最大値	11.0～79.2	13.0～101.0

（　）内は%を表す。

表 2.7.6.6- 6　　背景因子の分布と要約統計量（検証試験開始時）（その 4）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
血清中Intact-PTH（pg/mL）	20未満	6 (3.1)	3 (1.6)
	20～30未満	39 (20.2)	48 (25.8)
	30～40未満	60 (31.1)	45 (24.2)
	40～50未満	37 (19.2)	48 (25.8)
	50以上	51 (26.4)	42 (22.6)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	39.80±13.15	41.09±15.74
	中央値	38.00	38.00
	最小値～最大値	16.0～76.0	17.0～99.0
血清中オステオカルシン IRMA（ng/mL）	5.0未満	7 (3.6)	6 (3.2)
	5.0～ 7.5未満	47 (24.4)	42 (22.6)
	7.5～10.0未満	69 (35.8)	78 (41.9)
	10.0～15.0未満	60 (31.1)	51 (27.4)
	15.0以上	10 (5.2)	9 (4.8)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	9.26±2.82	9.17±2.85
	中央値	9.20	8.90
	最小値～最大値	2.0～21.0	0.5～19.0
血清中25(OH)D（ng/mL）	20未満	35 (18.1)	32 (17.2)
	20～25未満	62 (32.1)	38 (20.4)
	25～30未満	54 (28.0)	60 (32.3)
	30～35未満	30 (15.5)	40 (21.5)
	35以上	12 (6.2)	16 (8.6)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	24.96±6.10	26.11±6.03
	中央値	24.00	26.00
	最小値～最大値	13.0～54.0	13.0～39.0
尿中Ca (mg/g CRE)	100未満	26 (13.5)	28 (15.1)
	100～200未満	65 (33.7)	75 (40.3)
	200～300未満	56 (29.0)	46 (24.7)
	300～400未満	29 (15.0)	25 (13.4)
	400以上	17 (8.8)	12 (6.5)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	224.41±119.88	212.82±118.16
	中央値	202.50	191.20
	最小値～最大値	30.2～697.3	28.4～775.4
尿中総デオキシピリジノリン (pmol/μmol CRE)	5.0未満	18 (9.3)	9 (4.8)
	5.0～ 7.5未満	69 (35.8)	57 (30.6)
	7.5～10.0未満	48 (24.9)	61 (32.8)
	10.0～12.5未満	36 (18.7)	37 (19.9)
	12.5以上	22 (11.4)	22 (11.8)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	8.58±3.29	9.05±3.26
	中央値	7.90	8.50
	最小値～最大値	3.1～19.8	2.8～25.8

（　）内は%を表す。

表 2.7.6.6- 7　　背景因子の分布と要約統計量（検証試験開始時）（その 5）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
尿中NTx（nmolBCE/mmolCRE）	20.0未満	1 (0.5)	1 (0.5)
	20.0～ 40.0未満	71 (36.8)	60 (32.3)
	40.0～ 60.0未満	82 (42.5)	71 (38.2)
	60.0～ 80.0未満	28 (14.5)	31 (16.7)
	80.0以上	11 (5.7)	23 (12.4)
	未測定	1	
	平均±標準偏差	48.81±20.02	52.52±22.98
	中央値	45.50	47.85
	最小値～最大値	16.3～146.2	18.9～157.7

（　）内は%を表す。

表 2.7.6.6- 8　　背景因子の分布と要約統計量（継続投与試験開始時）（解析対象集団 : PPS）

項目	分類	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
全体		194 (100.0)	186 (100.0)
身長（cm）（継続試験開始時）	145未満	64 (33.0)	68 (36.6)
	145～150未満	63 (32.5)	67 (36.0)
	150～155未満	48 (24.7)	40 (21.5)
	155～160未満	12 (6.2)	10 (5.4)
	160以上	7 (3.6)	1 (0.5)
	平均±標準偏差	147.34±6.08	146.56±5.70
	中央値	147.00	146.70
	最小値～最大値	133.0～166.0	128.3～161.3
体重（kg）（継続試験開始時）	40未満	9 (4.6)	17 (9.1)
	40～45未満	35 (18.0)	28 (15.1)
	45～50未満	48 (24.7)	39 (21.0)
	50～55未満	54 (27.8)	56 (30.1)
	55～60未満	31 (16.0)	25 (13.4)
	60以上	17 (8.8)	21 (11.3)
	平均±標準偏差	50.64±7.40	50.21±7.44
	中央値	50.35	50.35
	最小値～最大値	33.0～81.6	33.0～74.1
BMI（kg/m^2）（継続試験開始時）	18.5未満	10 (5.2)	14 (7.5)
	18.5～25.0未満	133 (68.6)	120 (64.5)
	25.0～30.0未満	48 (24.7)	47 (25.3)
	30.0以上	3 (1.5)	5 (2.7)
	平均±標準偏差	23.34±3.27	23.37±3.19
	中央値	22.99	23.28
	最小値～最大値	17.2～37.7	16.8～33.4

（　）内は%を表す。

8.3　有効性の結果

ここでは有効性評価の主たる解析対象集団である PPS の解析結果を示した。なお，主要な解析は検証試験において ONO-5920 1 mg 錠が 2 年間投与された後に本試験において ONO-5920 1 mg 錠

が 1 年間投与された ONO-5920 群を対象とした解析としたが，検証試験においてプラセボが 2 年間投与された後に，本試験において ONO-5920 1 mg 錠が 1 年間投与されたプラセボ→ONO-5920 群を対象とした解析も示した。

8.3.1　主評価項目の主たる解析

有効性の主評価項目である脆弱性の椎体骨折発生率の経時推移について, actuarial法（生命表法）により推定したONO-5920 群の 3 年間（投与 0-156 週後）の累積椎体骨折発生率は 12.4%であった（図 2.7.6.6- 2 および 表 2.7.6.6- 9 参照）。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%であった（表 2.7.6.6- 10 参照）。

一方，プラセボ→ONO-5920 群の 3 年間（投与 0-156 週後）の累積椎体骨折発生率は 23.7%であった（図 2.7.6.6- 2 および 表 2.7.6.6- 9 参照）。1 年ごとの累積椎体骨折発生率は 1 年目 10.8%，2 年目 14.5%, 3 年目 4.4%であった。ONO-5920 1 mg錠を投与した 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（表 2.7.6.6- 10 参照）。

図 2.7.6.6- 2　　累積椎体骨折発生率（解析対象集団：PPS）

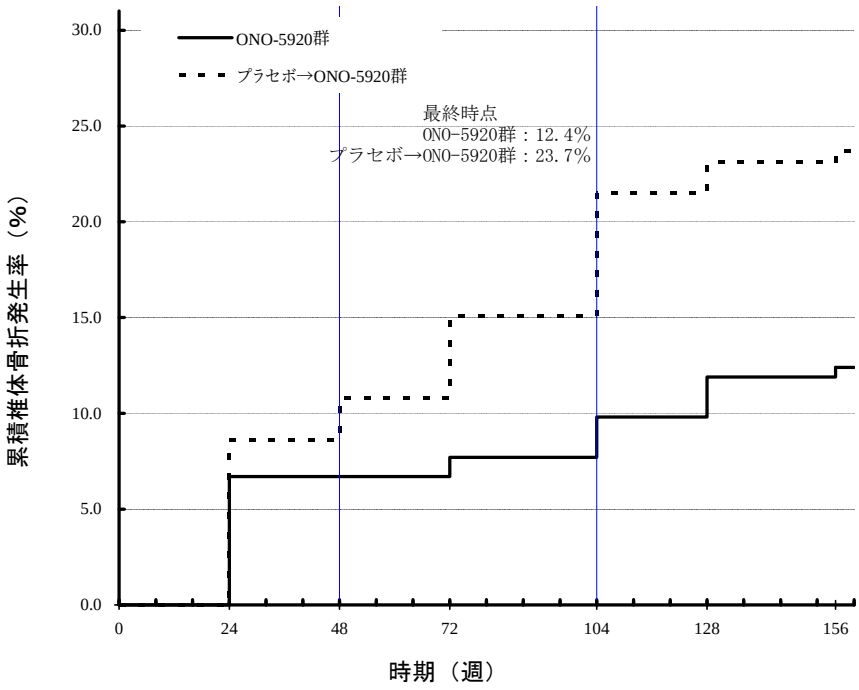


表 2.7.6.6- 9　　累積椎体骨折発生率（3年間を通した累積椎体骨折発生率）（解析対象集団：PPS）

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
ONO-5920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↓ONO-5920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 2.7.6.6- 10　　累積椎体骨折発生率（1 年間ごとの累積椎体骨折発生率）（解析対象集団：PPS）

投与群	時期[1)]	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
ONO-5920群	1年目	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)
	2年目	48週	194.0	0	0.0	0.0	
		72週	194.0	2	1.0	1.0	(0.3 , 4.1)
		104週	192.0	5	2.6	3.6	(1.7 , 7.4)
	3年目	104週	194.0	0	0.0	0.0	
		128週	191.0	5	2.6	2.6	(1.1 , 6.2)
		156週	181.5	1	0.6	3.2	(1.4 , 6.9)
プラセボ↓ONO-5920群	1年目	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)
	2年目	48週	186.0	0	0.0	0.0	
		72週	186.0	11	5.9	5.9	(3.3 , 10.4)
		104週	175.0	16	9.1	14.5	(10.2 , 20.5)
	3年目	104週	186.0	0	0.0	0.0	
		128週	182.5	7	3.8	3.8	(1.8 , 7.9)
		156週	170.0	1	0.6	4.4	(2.2 , 8.6)

1）各時期ごとに，それ以前の骨折の有無にかかわらず，新たに発生した骨折を集計する．

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。

8.3.2　主評価項目の副次的解析

各期間の椎体骨折の発生頻度及び 2 カ所以上の複数の椎体骨折，椎体骨折数の分布，椎体骨折を新規骨折と既存骨折の増悪に分類した椎体骨折発生率等について評価した。

ONO-5920 群の各期間の椎体骨折の発生頻度は，投与 0-24 週後，投与 0-48 週後，投与 0-72 週後，投与 0-104 週後，投与 0-128 週後，投与 0-156 週後でそれぞれ 6.7%，6.7%，7.7%，9.8%，11.9%，12.4%であった（表 2.7.6.6- 11 参照）。

3 年間の 2 カ所以上の複数の椎体骨折の発生頻度は 3.1%であった（表 2.7.6.6- 12 参照）。

ONO-5920 群の投与 24 週時を起点とした各期間の椎体骨折の発生頻度は，投与 24-48 週後，投与 24-72 週後，投与 24-104 週後，投与 24-128 週後，及び投与 24-156 週後でそれぞれ 0.5%，1.5%，4.1%，6.7%，及び 7.3%であった（表 2.7.6.6- 13 参照）。

椎体骨折を新規骨折と既存骨折の増悪に分類した ONO-5920 群の 3 年間における累積椎体骨折発生率は，新規骨折に分類された椎体骨折は 9.3%，既存骨折の増悪に分類された椎体骨折は 4.1%であった。

表 2.7.6.6- 11　椎体骨折の発生頻度（解析対象集団：PPS）

時期	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
0- 24週後	13 /194　(6.7)	16 /186　(8.6)
0- 48週後	13 /194　(6.7)	20 /186　(10.8)
0- 72週後	15 /194　(7.7)	28 /186　(15.1)
0-104週後	19 /194　(9.8)	40 /186　(21.5)
0-128週後	23 /194　(11.9)	43 /186　(23.1)
0-156週後	24 /194　(12.4)	44 /186　(23.7)

（ ）内は%を表す

表 2.7.6.6- 12　2 カ所以上の複数の椎体骨折の発生頻度（解析対象集団：PPS）

項目	時期	ONO-5920群	プラセボ→ ONO-5920群
骨折（2カ所以上）[1]	0- 24週後	2 /194　(1.0)	3 /186　(1.6)
	0- 48週後	3 /194　(1.5)	4 /186　(2.2)
	0- 72週後	4 /194　(2.1)	7 /186　(3.8)
	0-104週後	5 /194　(2.6)	13 /186　(7.0)
	0-128週後	6 /194　(3.1)	16 /186　(8.6)
	0-156週後	6 /194　(3.1)	16 /186　(8.6)

（ ）内は%を表す
1) 各時期までの累積椎体骨折数が 2 カ所以上の症例

表 2.7.6.6- 13　各時期の椎体骨折の発生頻度（投与 24 週時を起点とした椎体骨折）（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	両側95%信頼区間
ONO-5920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↓ONO-5920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。

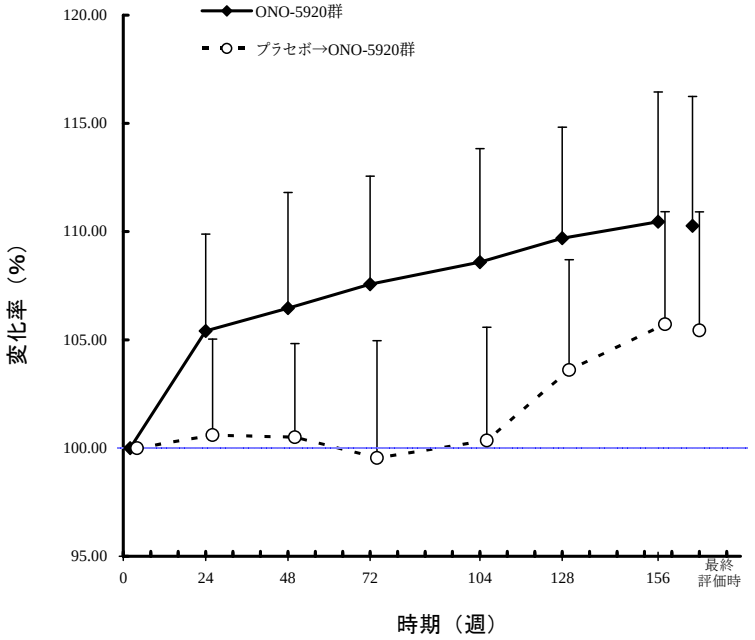
8.3.3　副次的評価項目

ONO-5920 群の 3 年間（投与 0–156 週後）の臨床症状を伴うすべての部位の骨折発生頻度は 12.9%であった。また，骨折部位別の骨折発生頻度は，椎体，橈骨，長管骨，その他でそれぞれ 2.6%，1.5%，0.5%，9.8%であり，大腿骨頸部骨折，第二中手骨骨折，踵骨骨折は認められなかった。

ONO-5920 群の最終評価時における身長の変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.57 ± 1.54 cm であった。一方，プラセボ→ONO-5920 群の最終評価時における身長の変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.99 ± 1.42 cm であった。

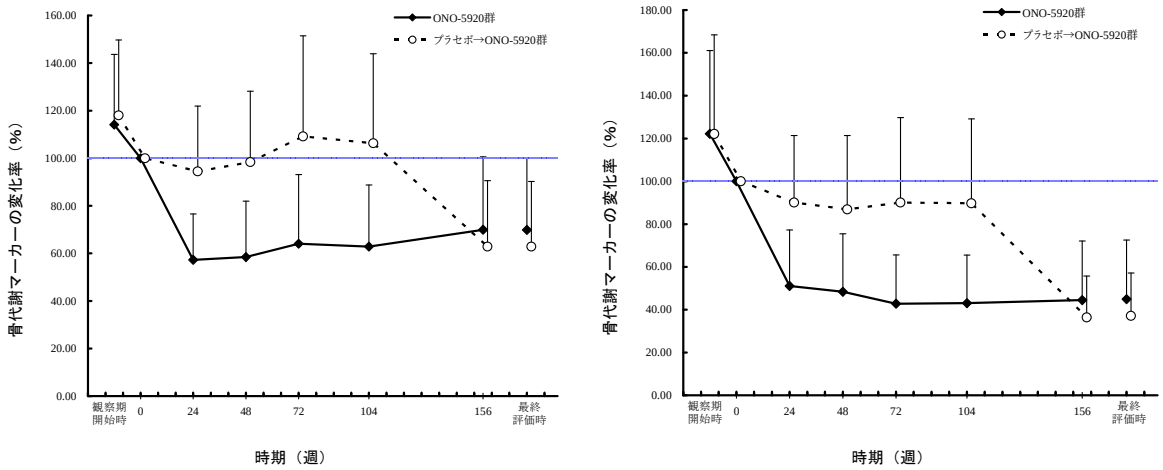
ONO-5920 群において，最終評価時の$L_{2\text{-}4}$BMDの変化率（平均値 ± 標準偏差）は，投与開始前を 100%とした場合，110.27 ± 5.97%であった。ONO-5920 群の$L_{2\text{-}4}$BMDは投与 24 週後までに最も大きく増加し，その後は最終評価時まで緩やかに持続的な増加を示した。また，ONO-5920 群において，最終評価時の$L_{2\text{-}4}$BMDの変化率が 103%以上であった症例は 51/56 例（91.1%）であり，110%以上であった症例は 26/56 例（46.4%）であった。プラセボ→ONO-5920 群において，継続投与試験開始前（投与 104 週後）及び最終評価時の$L_{2\text{-}4}$BMDの変化率（平均値 ± 標準偏差）は，投与開始前を 100%とした場合，それぞれ 100.35 ± 5.22%及び 105.44 ± 5.48%であった。プラセボ→ONO-5920 群の$L_{2\text{-}4}$BMDは，継続投与試験においてONO-5920 1 mg錠が投与された投与 104 週以降増加した（図 2.7.6.6- 3 参照）。

図 2.7.6.6- 3　　$L_{2\text{-}4}$BMD 変化率の経時的な推移（解析対象集団：PPS）



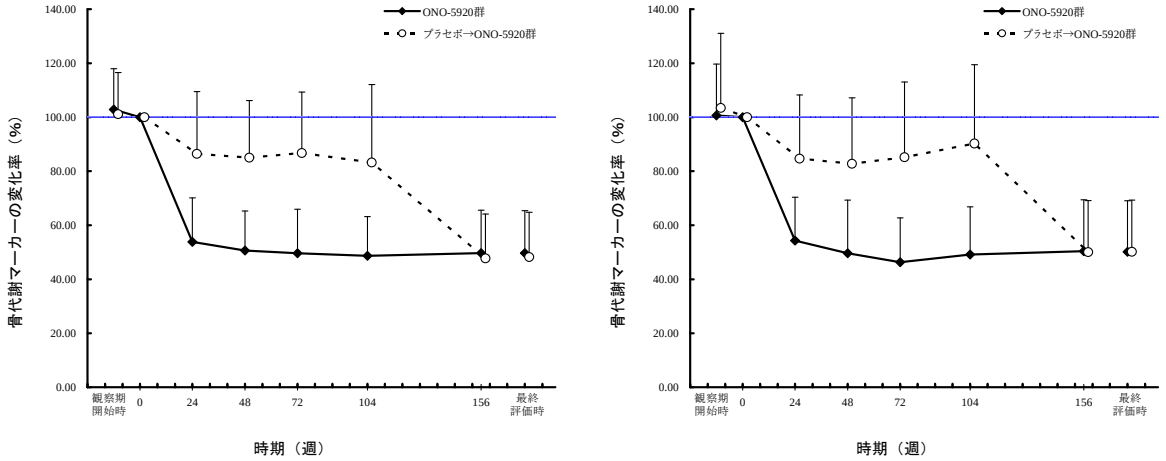
ONO-5920 群の骨代謝マーカーについては，骨吸収マーカーである尿中総デオキシピリジノリン，尿中NTXは投与 24 週後までに大きく低下し，その後は最終評価時までその低下を維持した。プラセボ→ONO-5920 群の尿中総デオキシピリジノリン，尿中NTXは継続投与試験でONO-5920 1 mg錠が投与された 104 週以降大きく低下した（図 2.7.6.6- 4 参照）。

図 2.7.6.6- 4　　骨吸収マーカー（尿中総デオキシピリジノリン，尿中 NTX）の変化率の経時的な推移（解析対象集団：PPS）



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-IRMAも同様に，ONO-5920群は投与24週後までに大きく低下し，その後は特筆すべき変化がなかった。プラセボ→ONO-5920群の血清中骨型Al-P，血清中オステオカルシン-IRMAは，投与104週以降大きく低下した（図2.7.6.6- 5参照）。

図 2.7.6.6- 5　骨形成マーカー（血清中骨型 AI-P 及び血清中オステオカルシン-IRMA）の変化率の経時的な推移（解析対象集団：PPS）



血清中Ca及び尿中Caに特筆すべき変動はなかった。

腰背部痛については，ONO-5920群において，治療期開始前と最終評価時の変化量の差の頻度分布は，2段階の悪化0.5%，1段階の悪化9.3%，変化なし51.8%，1段階の改善31.1%，2段階の改善7.3%であった。

以上の脆弱性の椎体骨折発生率，骨代謝マーカー及び骨密度の結果から，ONO-5920を退行期骨粗鬆症患者に1日1回1 mgを3年間投与することにより，骨吸収抑制作用と骨密度増加効果が3年間にわたって持続し，椎体骨折抑制効果が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。

8.4　安全性の評価

8.4.1　有害事象の表示

有害事象の発現例数とその内訳を集計するにあたり，症例報告書に記載された有害事象名をMedDRAバージョン8.1Jの基本語への読み替えと器官別大分類による分類を行った。なお，発現例数は，同一症例で同一事象が複数回生じた場合，1例として集計した。また，同一症例で器官別大分類をまたがって複数の事象がある場合には，それぞれの器官別大分類内で1例として集計した。発現件数は，同一症例で同一事象が複数回発現した場合は複数件として集計し，発現した事象すべてを集計した。安全性の評価は，ONO-5920群は検証試験開始から継続投与試験終了までONO-5920 1 mg錠が投与された3年間を対象とし，プラセボ→ONO-5920群は継続投与試験開

始から継続投与試験終了までの ONO-5920 1 mg 錠が投与された 1 年間を対象とした。なお，プラセボ→ONO-5920 群の検証試験開始から継続投与試験開始までの 2 年間の安全性の結果についても参考として示した。

8.4.2 有害事象

検証試験開始から継続投与試験終了までの 3 年間におけるONO-5920 群の有害事象の発現率は 97.3%（213 / 219 例），副作用の発現率は 11.9%（26 / 219 例）であった。継続投与試験開始から継続投与試験終了までの 1 年間におけるプラセボ→ONO-5920 群の有害事象の発現率は 85.6%（179 / 209 例），副作用の発現率は 5.7%（12 / 209 例）であった（表 2.7.6.6- 14 参照）。

表 2.7.6.6- 14　有害事象及び副作用発現率

解析項目	発現時期[3]	ONO-5920群	プラセボ→ONO-5920群
		発現例数 / 対象例数　発現率(%)	発現例数 / 対象例数　発現率(%)
有害事象[1]	3年間全体	213 /219 (97.3)	
	1年目	195 /219 (89.0)	178 /209 (85.2)
	2年目	187 /219 (85.4)	183 /209 (87.6)
	3年目	192 /219 (87.7)	179 /209 (85.6)
副作用[2]	3年間全体	26 /219 (11.9)	
	1年目	14 /219 (6.4)	11 /209 (5.3)
	2年目	8 /219 (3.7)	10 /209 (4.8)
	3年目	9 /219 (4.1)	12 /209 (5.7)

有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ 表 2.7.6.6- 15～28 及び 表 2.7.6.6- 29～30 に示した。器官別大分類別においてONO-5920 群で最も発現頻度が高かった事象は感染症及び寄生虫症 71.2%（156 / 219 例）であり，次いで筋骨格系及び結合組織障害 65.3%（143 / 219 例），臨床検査 56.2%（123 / 219 例），胃腸障害 53.4%（117 / 219 例）であった。ONO-5920 群において発現率が 10%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 58.9%（129 / 219 例），挫傷 25.1%（55 / 219 例），関節痛 21.0%（46 / 219 例），尿中白血球陽性 20.1%（44 / 219 例），背部痛 16.4%（36 / 219 例），上気道の炎症 16.4%（36 / 219 例），血中CPK（CK）増加 15.5%（34 / 219 例），湿疹 15.5%（34 / 219 例），便秘 15.1%（33 / 219 例），骨関節炎 12.3%（27 / 219 例），膀胱炎 11.9%（26 / 219 例），四肢痛 11.4%（25 / 219 例），下痢 10.0%（22 / 219 例），頭痛 10.0%（22 / 219 例）であった。検証試験期間中は認められず，継続投与試験期間で初めて認められた有害事象について，発現頻度が 1.0%以上の事象はなかった。ONO-5920 群において発現率が 1%以上の副作用は胃炎 2.7%（6 / 219 例），胃不快感 2.3%（5 / 219 例），上腹部痛 1.8%（4 / 219 例）であった。

一方，器官別大分類別においてプラセボ→ONO-5920 群で最も発現頻度が高かった事象は感染症及び寄生虫症 45.9%（96 / 209 例）であり，次いで筋骨格系及び結合組織障害 36.4%（76 / 209 例），臨床検査 27.8%（58 / 209 例），傷害，中毒及び処置合併症 23.9%（50 / 209 例）であった。プラセボ→ONO-5920 群において発現率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 30.1%（63 / 209 例），背部痛 10.0%（21 / 209 例），挫傷 9.6%（20 / 219 例），尿中白血球陽性 7.7%（16 / 209 例），関節痛 7.2%（15 / 209 例），上気道の炎症 6.7%（14 / 209 例）であった。

表 2.7.6.6- 15　有害事象発現頻度（その 1）

投与群	ONO-5920群															
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
全体	195	/219	(89.0)	797	187	/219	(85.4)	833	192	/219	(87.7)	778	213	/219	(97.3)	2408
血液およびリンパ系障害	**1**		**(0.5)**	**1**	**2**		**(0.9)**	**2**	**2**		**(0.9)**	**2**	**5**		**(2.3)**	**5**
貧血	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
鉄欠乏性貧血									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
リンパ節症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
心臓障害					**4**		**(1.8)**	**4**	**5**		**(2.3)**	**6**	**8**		**(3.7)**	**10**
動悸					4		(1.8)	4	1		(0.5)	2	4		(1.8)	6
狭心症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
徐脈																
大動脈弁閉鎖不全症																
不整脈									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
心房細動																
心不全									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
上室性期外収縮									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
先天性、家族性および遺伝性障害									**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**
大腸腺腫症																
脊椎すべり症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
耳および迷路障害	**5**		**(2.3)**	**5**	**12**		**(5.5)**	**14**	**9**		**(4.1)**	**11**	**22**		**(10.0)**	**30**
回転性めまい	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5	6		(2.7)	8	8		(3.7)	14
耳鳴	1		(0.5)	1	6		(2.7)	6	1		(0.5)	1	8		(3.7)	8
耳痛					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
頭位性回転性めまい					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
片耳ろう	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
耳管開放					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
メニエール病	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
前庭神経炎																
耳垢栓塞									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
耳不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
突発難聴																
内分泌障害																
自己免疫性甲状腺炎																
眼障害	**18**		**(8.2)**	**23**	**17**		**(7.8)**	**21**	**17**		**(7.8)**	**20**	**45**		**(20.5)**	**64**
白内障	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	4		(1.8)	4	8		(3.7)	8
結膜炎	4		(1.8)	4	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3	8		(3.7)	9
眼瞼炎	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
眼充血									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
アレルギー性結膜炎	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
眼乾燥	2		(0.9)	2					2		(0.9)	2	4		(1.8)	4
眼瞼浮腫	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2	3		(1.4)	4
眼脂	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
緑内障	2		(0.9)	2	1		(0.5)	2					3		(1.4)	4
眼精疲労	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	3
結膜出血					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
角膜びらん	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
角膜炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
乾性角結膜炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
流涙増加	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
虹彩炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
黄斑変性					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
黄斑症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
網膜出血	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
硝子体浮遊物					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
眼そう痒症					2		(0.9)	2					2		(0.9)	2
眼瞼痙攣	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
結膜沈着物									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼瞼紅斑									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼痛	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
涙液分泌低下																
瞼板腺炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
開放隅角緑内障																
光視症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
後嚢部混濁					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
翼状片																
網膜変性																
霧視									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
潰瘍性角膜炎																
胃腸障害	**68**		**(31.1)**	**107**	**57**		**(26.0)**	**90**	**53**		**(24.2)**	**83**	**117**		**(53.4)**	**280**
便秘	17		(7.8)	17	12		(5.5)	12	9		(4.1)	9	33		(15.1)	38
下痢	7		(3.2)	7	9		(4.1)	11	10		(4.6)	11	22		(10.0)	29
胃不快感	12		(5.5)	14	6		(2.7)	6	3		(1.4)	3	21		(9.6)	23
上腹部痛	7		(3.2)	7	4		(1.8)	5	4		(1.8)	4	15		(6.8)	16
口内炎	2		(0.9)	2	6		(2.7)	6	4		(1.8)	10	9		(4.1)	18
胃炎	7		(3.2)	8	5		(2.3)	5	3		(1.4)	3	13		(5.9)	16
嘔吐	5		(2.3)	5	3		(1.4)	3	5		(2.3)	5	11		(5.0)	13
歯痛	4		(1.8)	5	6		(2.7)	7	3		(1.4)	3	12		(5.5)	15
腹痛	5		(2.3)	5	4		(1.8)	4	2		(0.9)	2	9		(4.1)	11
悪心	5		(2.3)	5	3		(1.4)	3					8		(3.7)	8

表 2.7.6.6- 16　有害事象発現頻度（その 2）

投与群	ONO-5920群														
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
口唇炎	4		(1.8)	5	3		(1.4)	3	3		(1.4)	3	10		(4.6)	11
歯肉炎	3		(1.4)	3	1		(0.5)	2	5		(2.3)	5	7		(3.2)	10
歯周炎	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	3		(1.4)	4	7		(3.2)	8
逆流性食道炎					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3
腹部膨満	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5
結腸ポリープ	4		(1.8)	4	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	6		(2.7)	8
消化不良	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5
痔核	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
腹部不快感	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
胃ポリープ	1		(0.5)	1					4		(1.8)	4	5		(2.3)	5
裂孔ヘルニア	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	5		(2.3)	5
腸炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
胃潰瘍					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
過敏性腸症候群					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
口腔浮腫	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
食中毒	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
萎縮性胃炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
びらん性胃炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
血便排泄	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
下腹部痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
急性腹症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
裂肛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
肛門ポリープ																
腸雑音異常	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
虚血性大腸炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
口内乾燥	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
十二指腸炎																
排便回数増加									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
胃食道逆流性疾患					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
胃十二指腸潰瘍																
胃腸障害					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
歯肉痛									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
舌炎																
イレウス																
鼡径ヘルニア	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腸管虚血																
腸管閉塞									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
歯周病					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
肛門周囲炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
舌障害																
歯の障害																
歯の脱落									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
口唇障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
口唇びらん																
全身障害および投与局所様態	**29**		**(13.2)**	**31**	**26**		**(11.9)**	**27**	**10**		**(4.6)**	**10**	**52**		**(23.7)**	**68**
胸痛	10		(4.6)	10	9		(4.1)	9					16		(7.3)	19
末梢性浮腫	4		(1.8)	4	6		(2.7)	6	2		(0.9)	2	11		(5.0)	12
倦怠感	5		(2.3)	5	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3	9		(4.1)	10
口渇	4		(1.8)	4	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	7		(3.2)	7
発熱					3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	4		(1.8)	4
異常感					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
胸部不快感	2		(0.9)	2									2		(0.9)	2
悪寒	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
顔面浮腫	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
疼痛	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
疲労																
投与部位湿疹					2		(0.9)	2					2		(0.9)	2
無力症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
不快感									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
顔面痛																
熱感																
歩行障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腫瘤	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腫脹					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
異物感																
肝胆道系障害																
胆嚢炎																
胆石症																
免疫系障害					**1**		**(0.5)**	**1**	**3**		**(1.4)**	**3**	**4**		**(1.8)**	**4**
季節性アレルギー					1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	4		(1.8)	4
感染症および寄生虫症	**93**		**(42.5)**	**149**	**105**		**(47.9)**	**195**	**99**		**(45.2)**	**189**	**156**		**(71.2)**	**533**
鼻咽頭炎	74		(33.8)	107	84		(38.4)	138	73		(33.3)	123	129		(58.9)	368
膀胱炎	7		(3.2)	8	12		(5.5)	15	10		(4.6)	11	26		(11.9)	34
足部白癬					2		(0.9)	2	6		(2.7)	6	8		(3.7)	8
急性気管支炎	1		(0.5)	4	3		(1.4)	3	4		(1.8)	6	7		(3.2)	13
気管支炎	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	4		(1.8)	5
咽頭炎	3		(1.4)	4	2		(0.9)	2	4		(1.8)	4	8		(3.7)	10
齲歯	3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	7		(3.2)	7
帯状疱疹	2		(0.9)	3	4		(1.8)	4	4		(1.8)	5	7		(3.2)	12
胃腸炎					3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	5		(2.3)	5

表 2.7.6.6- 17　有害事象発現頻度（その 3）

投与群	ONO-5920群														
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
インフルエンザ	2		(0.9)	2	4		(1.8)	4	1		(0.5)	1	6		(2.7)	7
単純ヘルペス	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	4		(1.8)	4	6		(2.7)	8
爪白癬	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
爪囲炎					1		(0.5)	1	4		(1.8)	4	4		(1.8)	5
肺炎					1		(0.5)	1	2		(0.9)	3	2		(0.9)	4
毛包炎					3		(1.4)	3					3		(1.4)	3
鼻炎	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
扁桃炎	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2					4		(1.8)	4
白癬感染																
慢性気管支炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2	1		(0.5)	1	2		(0.9)	4
蜂巣炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
尿路感染					1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	3		(1.4)	4
中耳炎	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1					3		(1.4)	3
感染性腸炎									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
細気管支炎																
口腔カンジダ症																
副鼻腔炎																
トリコモナス症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腟感染	2		(0.9)	2									2		(0.9)	2
皮膚カンジダ																
クラミジア感染									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
放線菌症																
急性副鼻腔炎																
急性扁桃炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
アニサキス症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
気管支肺炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
膿痂疹	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
感染																
喉頭炎																
骨髄炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					1		(0.5)	2
腎盂腎炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腎膿瘍					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
唾液腺炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
上気道感染									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腟カンジダ症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
創傷感染					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
四肢膿瘍																
細菌性関節炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
ヘリコバクター感染																
感染性涙嚢炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
歯肉感染									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
咽喉頭炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
化膿									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
女性性器感染	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					1		(0.5)	2
傷害、中毒および処置合併症	**51**		**(23.3)**	**76**	**50**		**(22.8)**	**69**	**43**		**(19.6)**	**60**	**105**		**(47.9)**	**205**
挫傷	27		(12.3)	34	21		(9.6)	25	18		(8.2)	23	55		(25.1)	82
節足動物刺傷	5		(2.3)	5	7		(3.2)	7	6		(2.7)	6	14		(6.4)	18
関節捻挫	7		(3.2)	7	3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	11		(5.0)	12
背部損傷	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	1		(0.5)	2	5		(2.3)	6
熱傷	3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3	8		(3.7)	8
擦過傷	5		(2.3)	8	3		(1.4)	3	4		(1.8)	4	12		(5.5)	15
肋骨骨折	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	5		(2.3)	6
足骨折	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3					5		(2.3)	5
上顆炎					2		(0.9)	2	3		(1.4)	3	5		(2.3)	5
靭帯捻挫	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
創傷	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
頚部損傷	4		(1.8)	4									4		(1.8)	4
手骨折					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3
胸椎骨折	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
橈骨骨折	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
軟骨損傷									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
異物による損傷					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
上腕骨骨折	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
脛骨骨折									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
腰椎骨折	1		(0.5)	2									1		(0.5)	2
動物咬傷					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
凍瘡																
骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
損傷																
膝蓋骨骨折									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
肩甲骨骨折																
皮下血腫					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
むち打ち損傷																
手首関節骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
筋挫傷	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
神経損傷	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
皮膚裂傷					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
足関節部骨折	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
節足動物咬傷																
大腿骨骨折																

表 2.7.6.6- 18　有害事象発現頻度（その 4）

投与群	ONO-5920群															
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
前腕骨折																
眼内異物																
角膜損傷					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
顎の骨折																
関節脱臼																
交通事故																
表在性異物	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
胸骨骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
硬膜下血腫									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腱断裂																
歯牙損傷					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2
尺骨骨折									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
縫合関連合併症																
骨盤骨折					1		(0.5)	2					1		(0.5)	2
靭帯損傷																
上肢骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
臨床検査	**64**	**/219**	**(29.2)**	**113**	**65**	**/219**	**(29.7)**	**107**	**67**	**/219**	**(30.6)**	**128**	**123**	**/219**	**(56.2)**	**348**
尿中白血球陽性	14	/219	(6.4)	14	19	/219	(8.7)	20	22	/219	(10.0)	27	44	/219	(20.1)	61
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	/219	(4.6)	10	19	/219	(8.7)	22	16	/219	(7.3)	18	34	/219	(15.5)	50
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	/219	(5.9)	15	4	/219	(1.8)	4	6	/219	(2.7)	7	18	/219	(8.2)	26
尿中赤血球陽性	5	/219	(2.3)	5	2	/219	(0.9)	3	7	/219	(3.2)	7	14	/219	(6.4)	15
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9	/219	(4.1)	9	2	/219	(0.9)	2	3	/219	(1.4)	3	14	/219	(6.4)	14
血中尿素増加	4	/219	(1.8)	4	3	/219	(1.4)	3	6	/219	(2.7)	8	10	/219	(4.6)	15
白血球数増加	2	/219	(0.9)	3	4	/219	(1.8)	4	6	/219	(2.7)	6	10	/219	(4.6)	13
血中アルカリホスファターゼ増加	4	/219	(1.8)	4	1	/219	(0.5)	1	3	/219	(1.4)	3	7	/219	(3.2)	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	/219	(3.2)	7	1	/219	(0.5)	1	3	/219	(1.4)	3	11	/219	(5.0)	11
尿中ブドウ糖陽性	4	/219	(1.8)	4	7	/219	(3.2)	8	3	/219	(1.4)	5	11	/219	(5.0)	17
ヘモグロビン減少	3	/219	(1.4)	3	5	/219	(2.3)	5	4	/219	(1.8)	4	11	/219	(5.0)	12
血中コレステロール増加	3	/219	(1.4)	4	3	/219	(1.4)	3	2	/219	(0.9)	2	7	/219	(3.2)	9
血中カリウム増加	3	/219	(1.4)	3	3	/219	(1.4)	3	2	/219	(0.9)	2	8	/219	(3.7)	8
血圧上昇	4	/219	(1.8)	4	2	/219	(0.9)	2	3	/219	(1.4)	3	8	/219	(3.7)	9
Ｃ－反応性蛋白増加	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2	2	/219	(0.9)	2	4	/219	(1.8)	5
尿中細菌検出	3	/219	(1.4)	3	1	/219	(0.5)	1	3	/219	(1.4)	3	6	/219	(2.7)	7
ヘマトクリット減少	2	/219	(0.9)	2	3	/219	(1.4)	4	3	/219	(1.4)	3	7	/219	(3.2)	9
白血球数減少	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2					3	/219	(1.4)	3
血中尿酸増加									2	/219	(0.9)	2	2	/219	(0.9)	2
赤血球数減少	2	/219	(0.9)	2	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2	5	/219	(2.3)	5
尿中蛋白陽性	1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
血中ビリルビン増加	2	/219	(0.9)	2	1	/219	(0.5)	2	2	/219	(0.9)	2	3	/219	(1.4)	6
血中乳酸脱水素酵素増加	2	/219	(0.9)	2	1	/219	(0.5)	2	2	/219	(0.9)	2	3	/219	(1.4)	6
尿中血陽性	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2	2	/219	(0.9)	2	4	/219	(1.8)	5
血中クレアチニン増加	2	/219	(0.9)	2	1	/219	(0.5)	1					2	/219	(0.9)	3
潜血陽性					1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
血中カリウム減少	1	/219	(0.5)	1									1	/219	(0.5)	1
血小板数増加									2	/219	(0.9)	3	2	/219	(0.9)	3
血中カルシウム減少	1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1					2	/219	(0.9)	2
血圧低下									1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1
血小板数減少					2	/219	(0.9)	2					2	/219	(0.9)	2
血中クレアチンホスホキナーゼＢＢ増加	1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1					2	/219	(0.9)	2
好中球百分率増加									1	/128	(0.8)	1	1	/128	(0.8)	1
血中ブドウ糖増加					1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
尿中細胞	1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
クレアチンホスホキナーゼ減少					1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2	2	/219	(0.9)	3
体重減少																
血中リン増加	1	/219	(0.5)	1									1	/219	(0.5)	1
好酸球百分率増加																
血中アルカリホスファターゼ減少																
血中クロール減少																
血中クレアチンホスホキナーゼＭＭ																
血中鉄減少																
血圧異常																
血中ナトリウム減少																
血中尿酸減少																
尿中結晶陽性	1	/219	(0.5)	1									1	/219	(0.5)	1
グリコヘモグロビン増加					1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1
総蛋白減少																
尿円柱	1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	2
血中リン減少																
尿中白血球エステラーゼ陽性					1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1
好中球百分率増加（分葉核）																
単球百分率増加																
リンパ球百分率減少																
杆状核好中球百分率増加																
代謝および栄養障害	**5**		**(2.3)**	**6**	**7**		**(3.2)**	**7**	**3**		**(1.4)**	**4**	**12**		**(5.5)**	**17**
糖尿病	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
食欲不振	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
脱水	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3

表 2.7.6.6- 19　有害事象発現頻度（その 5）

投与群	ONO-5920群															
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
食欲減退	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
高尿酸血症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
低血糖症	1		(0.5)	2	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2	1		(0.5)	5
低ナトリウム血症																
高脂血症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	**75**		**(34.2)**	**108**	**88**		**(40.2)**	**134**	**71**		**(32.4)**	**110**	**143**		**(65.3)**	**352**
背部痛	14		(6.4)	16	17		(7.8)	18	16		(7.3)	17	36		(16.4)	51
関節痛	17		(7.8)	22	26		(11.9)	30	12		(5.5)	13	46		(21.0)	65
四肢痛	9		(4.1)	11	8		(3.7)	12	12		(5.5)	13	25		(11.4)	36
骨関節炎	11		(5.0)	11	8		(3.7)	8	11		(5.0)	12	27		(12.3)	31
関節周囲炎	6		(2.7)	6	12		(5.5)	14	5		(2.3)	5	20		(9.1)	25
筋骨格硬直	4		(1.8)	4	5		(2.3)	6	2		(0.9)	2	11		(5.0)	12
変形性脊椎炎	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5	6		(2.7)	6	12		(5.5)	12
頚部痛	3		(1.4)	3	5		(2.3)	5	2		(0.9)	2	10		(4.6)	10
肩部痛	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5	2		(0.9)	2	8		(3.7)	8
筋痙縮	1		(0.5)	1	4		(1.8)	4	5		(2.3)	5	9		(4.1)	10
筋痛	3		(1.4)	3	4		(1.8)	4					6		(2.7)	7
腱鞘炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	5		(2.3)	5
殿部痛	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	4		(1.8)	5	6		(2.7)	8
関節炎	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	7		(3.2)	7
腰部脊椎管狭窄					4		(1.8)	4	2		(0.9)	2	6		(2.7)	6
ガングリオン	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	2		(0.9)	2	6		(2.7)	6
結節性変形性関節炎					2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
滑液包炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
関節腫脹	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
腱炎	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1					3		(1.4)	3
胸壁痛									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
肩回旋筋腱板症候群	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2	3		(1.4)	3
弾発指	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	4		(1.8)	4
四肢不快感	4		(1.8)	5									4		(1.8)	5
尾骨痛	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
筋膜炎					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
鼡径部痛									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
椎間板突出	2		(0.9)	2									2		(0.9)	2
狭窄性腱鞘炎	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
椎間板障害									2		(0.9)	3	2		(0.9)	3
骨痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
外骨腫									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
関節拘縮					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
単関節炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腱障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
趾変形					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
関節障害									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
骨障害					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症																
肋軟骨炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
側腹部痛																
出血性関節症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
関節滲出液																
筋炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
重感					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
滑液嚢腫																
筋骨格不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
滑液包石灰化	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
筋腫脹																
靭帯炎																
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**		**(0.9)**	**2**	**1**		**(0.5)**	**1**	**6**		**(2.7)**	**6**	**9**		**(4.1)**	**9**
脂漏性角化症					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2	3		(1.4)	3
胃癌									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
良性腺腫									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
胆管癌																
乳癌																
線維腫	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
脂肪腫	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
肺腺癌																
腎盂の悪性新生物																
肝転移																
肺転移																
リンパ節転移																
新生物									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
皮膚乳頭腫																
大腸癌																
神経系障害	**29**		**(13.2)**	**34**	**33**		**(15.1)**	**46**	**26**		**(11.9)**	**28**	**70**		**(32.0)**	**108**
頭痛	5		(2.3)	8	11		(5.0)	13	7		(3.2)	7	22		(10.0)	28
浮動性めまい	9		(4.1)	10	8		(3.7)	9	6		(2.7)	7	20		(9.1)	26
坐骨神経痛	8		(3.7)	8	6		(2.7)	7	3		(1.4)	3	14		(6.4)	18
感覚減退	1		(0.5)	1	4		(1.8)	4					5		(2.3)	5
体位性めまい	2		(0.9)	2	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5

表 2.7.6.6- 20　有害事象発現頻度（その 6）

投与群	ONO-5920群															
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
脳梗塞					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
頚腕症候群	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2	1		(0.5)	1	2		(0.9)	4
傾眠	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	3
肋間神経痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
片頭痛									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
自律神経失調	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
手根管症候群	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
アルツハイマー病型痴呆									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
味覚異常																
記憶障害					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
神経痛									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
神経炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
緊張性頭痛																
一過性脳虚血発作																
モートン神経痛	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
パーキンソン病									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
頚動脈狭窄					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
頚髄症																
痴呆																
本態性振戦																
顔面神経麻痺									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
高血圧性脳症																
頭蓋内動脈瘤					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
くも膜下出血					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
ラクナ梗塞					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
精神障害	**6**		**(2.7)**	**6**	**10**		**(4.6)**	**11**	**9**		**(4.1)**	**10**	**23**		**(10.5)**	**27**
不眠症	5		(2.3)	5	7		(3.2)	7	6		(2.7)	7	16		(7.3)	19
不安					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
睡眠障害	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
無感情					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
抑うつ気分					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
全般性不安障害									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
初期不眠症																
不安障害					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
精神障害																
腎および尿路障害	**4**		**(1.8)**	**4**	**4**		**(1.8)**	**4**	**3**		**(1.4)**	**3**	**10**		**(4.6)**	**11**
頻尿					2		(0.9)	2					2		(0.9)	2
尿閉	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
尿失禁									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
血尿	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
膀胱憩室	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
膀胱瘤																
排尿困難									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
水腎症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腎結石症																
神経因性膀胱	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
乏尿																
腎嚢胞																
尿道小丘																
非感染性膀胱炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
生殖系および乳房障害	**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**					**2**		**(0.9)**	**2**
子宮脱					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
萎縮性外陰膣炎																
陰部そう痒症																
膣分泌物	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
外陰膣不快感																
性器出血																
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**41**		**(18.7)**	**60**	**24**		**(11.0)**	**34**	**23**		**(10.5)**	**34**	**67**		**(30.6)**	**128**
上気道の炎症	20		(9.1)	27	15		(6.8)	21	11		(5.0)	16	36		(16.4)	64
咳嗽	9		(4.1)	10	6		(2.7)	7	3		(1.4)	3	16		(7.3)	20
咽喉頭疼痛	3		(1.4)	4	1		(0.5)	1	5		(2.3)	6	9		(4.1)	11
鼻漏	5		(2.3)	6	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	7		(3.2)	8
喘息	2		(0.9)	2	1		(0.5)	1					2		(0.9)	3
鼻出血	1		(0.5)	2	1		(0.5)	1					2		(0.9)	3
咽頭不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
湿性咳嗽	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
くしゃみ	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
呼吸困難									2		(0.9)	2	2		(0.9)	2
アレルギー性鼻炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
発声障害	2		(0.9)	3					1		(0.5)	1	3		(1.4)	4
鼻閉	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
びまん性汎細気管支炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
喀血																
過換気									1		(0.5)	2	1		(0.5)	2
声帯ポリープ	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
鼻痛																
咽頭紅斑																
皮膚および皮下組織障害	**50**		**(22.8)**	**63**	**43**		**(19.6)**	**58**	**47**		**(21.5)**	**58**	**104**		**(47.5)**	**179**
湿疹	14		(6.4)	14	10		(4.6)	13	16		(7.3)	17	34		(15.5)	44

表 2.7.6.6- 21　有害事象発現頻度（その 7）

投与群	ONO-5920群														
時期[1]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
接触性皮膚炎	7		(3.2)	7	9		(4.1)	10	7		(3.2)	7	21		(9.6)	24
そう痒症	8		(3.7)	8	7		(3.2)	8	8		(3.7)	8	19		(8.7)	24
過角化	5		(2.3)	5	5		(2.3)	5	5		(2.3)	5	11		(5.0)	15
発疹	5		(2.3)	5	3		(1.4)	3	3		(1.4)	3	9		(4.1)	11
蕁麻疹	4		(1.8)	4	4		(1.8)	4	1		(0.5)	1	9		(4.1)	9
皮膚炎	4		(1.8)	4					3		(1.4)	3	7		(3.2)	7
皮脂欠乏性湿疹	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
皮膚潰瘍	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
皮膚乾燥									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
紅斑	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2	3		(1.4)	3
全身性そう痒症	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	3	3		(1.4)	5
アレルギー性皮膚炎	1		(0.5)	2	1		(0.5)	1					2		(0.9)	3
貨幣状湿疹	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
老人性そう痒症	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
ひび・あかぎれ					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
皮脂欠乏症	2		(0.9)	3	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	5
ざ瘡									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
円形脱毛症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
皮膚嚢腫					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
皮下出血									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
紅色汗疹	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					1		(0.5)	2
嵌入爪	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2	2		(0.9)	3
爪の障害																
皮膚剥脱									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
乾皮症	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
急性熱性好中球性皮膚症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
褥瘡性潰瘍																
水疱性皮膚炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
多汗症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
ケロイド瘢痕					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
寝汗																
光線過敏性反応																
炎症後色素沈着変化	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
痒疹					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
紫斑																
膿疱性乾癬	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
外科および内科処置																
指切断																
血管障害	**6**		**(2.7)**	**8**	**7**		**(3.2)**	**7**	**11**		**(5.0)**	**12**	**21**		**(9.6)**	**27**
高血圧	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	8		(3.7)	8	11		(5.0)	12
末梢冷感	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2					3		(1.4)	3
末梢血管障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
動脈硬化症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
静脈瘤					2		(0.9)	2					2		(0.9)	2
大動脈瘤																
閉塞性動脈硬化症					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2
起立性低血圧									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
蒼白					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
静脈炎																
深部静脈血栓症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
神経原性ショック																
高血圧緊急症	1		(0.5)	3									1		(0.5)	3

注：SOCが「臨床検査」以外の対象例数は，「全体」と同じ．
1）1年目=投与開始336日後以前，2年目=337～728日後，3年目=729日以後

表 2.7.6.6- 22　有害事象発現頻度（その 8）

投与群	プラセボ→ONO-5920群														
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
全体	178	/209	(85.2)	727	183	/209	(87.6)	769	179	/209	(85.6)	691	202	/209	(96.7)	2187
血液およびリンパ系障害					**1**		**(0.5)**	**1**	**3**		**(1.4)**	**3**	**4**		**(1.9)**	**4**
貧血					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
鉄欠乏性貧血									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
リンパ節症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
心臓障害	**1**		**(0.5)**	**1**	**3**		**(1.4)**	**3**	**2**		**(1.0)**	**2**	**5**		**(2.4)**	**6**
動悸									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
狭心症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
徐脈					2		(1.0)	2					2		(1.0)	2
大動脈弁閉鎖不全症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
不整脈																
心房細動					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
心不全																
上室性期外収縮																
先天性、家族性および遺伝性障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
大腸腺腫症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
脊椎すべり症																
耳および迷路障害	**3**		**(1.4)**	**3**	**3**		**(1.4)**	**4**	**8**		**(3.8)**	**8**	**12**		**(5.7)**	**15**
回転性めまい	1		(0.5)	1					6		(2.9)	6	7		(3.3)	7
耳鳴	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2					3		(1.4)	3
耳痛																
頭位性回転性めまい					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
片耳ろう									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
耳管開放																
メニエール病																
前庭神経炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
耳垢栓塞																
耳不快感																
突発難聴	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					1		(0.5)	2
内分泌障害									**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**
自己免疫性甲状腺炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼障害	**18**		**(8.6)**	**25**	**18**		**(8.6)**	**28**	**20**		**(9.6)**	**26**	**43**		**(20.6)**	**79**
白内障	5		(2.4)	5	6		(2.9)	7	5		(2.4)	5	16		(7.7)	17
結膜炎	1		(0.5)	1	4		(1.9)	8	3		(1.4)	3	7		(3.3)	12
眼瞼炎	2		(1.0)	2	4		(1.9)	4	1		(0.5)	1	6		(2.9)	7
眼充血	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	3		(1.4)	4	6		(2.9)	7
アレルギー性結膜炎	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	2		(1.0)	4	4		(1.9)	8
眼乾燥									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼瞼浮腫	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
眼脂	1		(0.5)	2					2		(1.0)	2	2		(1.0)	4
緑内障									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼精疲労	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
結膜出血	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
角膜びらん	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
角膜炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
乾性角結膜炎					2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	2		(1.0)	3
流涙増加	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
虹彩炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
黄斑変性	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
黄斑症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
網膜出血	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
硝子体浮遊物									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
眼そう痒症																
眼瞼痙攣																
結膜沈着物																
眼瞼紅斑																
眼痛																
涙液分泌低下					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
瞼板腺炎																
開放隅角緑内障									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
光視症																
後嚢部混濁																
翼状片	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
網膜変性	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
霧視																
潰瘍性角膜炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
胃腸障害	**58**		**(27.8)**	**100**	**43**		**(20.6)**	**72**	**46**		**(22.0)**	**67**	**103**		**(49.3)**	**239**
便秘	8		(3.8)	10	9		(4.3)	10	5		(2.4)	6	18		(8.6)	26
下痢	12		(5.7)	17	9		(4.3)	10	4		(1.9)	6	21		(10.0)	33
胃不快感	6		(2.9)	7	6		(2.9)	7	4		(1.9)	4	11		(5.3)	18
上腹部痛	8		(3.8)	10	2		(1.0)	2	8		(3.8)	10	16		(7.7)	22
口内炎	5		(2.4)	6	7		(3.3)	9	7		(3.3)	7	17		(8.1)	22
胃炎	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3	6		(2.9)	6	11		(5.3)	11
嘔吐	7		(3.3)	7	3		(1.4)	3	4		(1.9)	5	12		(5.7)	15
歯痛	5		(2.4)	5	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	7		(3.3)	7
腹痛	3		(1.4)	3	4		(1.9)	4	2		(1.0)	2	8		(3.8)	9
悪心	4		(1.9)	4	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	7		(3.3)	7

表 2.7.6.6- 23　有害事象発現頻度（その 9）

投与群	プラセボ→ONO-5920群														
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
口唇炎	2		(1.0)	2					1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
歯肉炎	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3	6		(2.9)	6
歯周炎	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3					4		(1.9)	4
逆流性食道炎					4		(1.9)	4	4		(1.9)	4	7		(3.3)	8
腹部膨満	3		(1.4)	7	2		(1.0)	2					4		(1.9)	9
結腸ポリープ	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
消化不良	3		(1.4)	3	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	4		(1.9)	6
痔核	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	5		(2.4)	5
腹部不快感	3		(1.4)	3									3		(1.4)	3
胃ポリープ					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
裂孔ヘルニア									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腸炎	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1					4		(1.9)	4
胃潰瘍	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
過敏性腸症候群									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
口腔浮腫									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
食中毒									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
萎縮性胃炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
びらん性胃炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
血便排泄																
下腹部痛																
急性腹症																
裂肛																
肛門ポリープ					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腸雑音異常																
虚血性大腸炎																
口内乾燥																
十二指腸炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
排便回数増加																
胃食道逆流性疾患																
胃十二指腸潰瘍									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
胃腸障害																
歯肉痛																
舌炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
イレウス	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
鼡径ヘルニア																
腸管虚血					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腸管閉塞																
歯周病																
肛門周囲炎																
舌障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
歯の障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
歯の脱落																
口唇障害																
口唇びらん	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
全身障害および投与局所様態	**12**		**(5.7)**	**13**	**23**		**(11.0)**	**28**	**13**		**(6.2)**	**14**	**39**		**(18.7)**	**55**
胸痛	5		(2.4)	5	12		(5.7)	13	3		(1.4)	3	19		(9.1)	21
末梢性浮腫	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4	3		(1.4)	3	7		(3.3)	8
倦怠感	4		(1.9)	4	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	8		(3.8)	8
口渇	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2					3		(1.4)	3
発熱	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
異常感					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
胸部不快感									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
悪寒					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
顔面浮腫									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
疼痛	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
疲労					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
投与部位湿疹																
無力症																
不快感																
顔面痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
熱感					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
歩行障害																
腫瘤																
腫脹																
異物感					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
肝胆道系障害					**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**	**2**		**(1.0)**	**2**
胆嚢炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
胆石症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
免疫系障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
季節性アレルギー					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
感染症および寄生虫症	**91**		**(43.5)**	**150**	**106**		**(50.7)**	**166**	**96**		**(45.9)**	**149**	**159**		**(76.1)**	**465**
鼻咽頭炎	65		(31.1)	95	74		(35.4)	106	63		(30.1)	91	122		(58.4)	292
膀胱炎	11		(5.3)	12	12		(5.7)	14	7		(3.3)	9	27		(12.9)	35
足部白癬	3		(1.4)	3	7		(3.3)	7	6		(2.9)	6	14		(6.7)	16
急性気管支炎	4		(1.9)	4	6		(2.9)	8	6		(2.9)	8	13		(6.2)	20
気管支炎	4		(1.9)	4	5		(2.4)	5	5		(2.4)	5	13		(6.2)	14
咽頭炎	2		(1.0)	2	3		(1.4)	4	3		(1.4)	3	8		(3.8)	9
齲歯	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4	7		(3.3)	7
帯状疱疹	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3	2		(1.0)	2	7		(3.3)	7
胃腸炎	4		(1.9)	4					2		(1.0)	2	6		(2.9)	6

表 2.7.6.6- 24　有害事象発現頻度（その 10）

投与群	プラセボ→ONO-5920群											
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
インフルエンザ					2		(1.0)	2	3		(1.4)	3	5		(2.4)	5
単純ヘルペス	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4
爪白癬	3		(1.4)	3					3		(1.4)	3	6		(2.9)	6
爪囲炎	1		(0.5)	1	2		(1.0)	3					3		(1.4)	4
肺炎	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3					4		(1.9)	4
毛包炎					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	2		(1.0)	3
鼻炎	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2					3		(1.4)	3
扁桃炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
白癬感染	3		(1.4)	3					2		(1.0)	2	5		(2.4)	5
慢性気管支炎	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1					2		(1.0)	3
蜂巣炎	3		(1.4)	3									3		(1.4)	3
尿路感染	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
中耳炎																
感染性腸炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
細気管支炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
口腔カンジダ症									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
副鼻腔炎									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
トリコモナス症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腟感染																
皮膚カンジダ	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
クラミジア感染									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
放線菌症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
急性副鼻腔炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
急性扁桃炎																
アニサキス症																
気管支肺炎																
膿痂疹																
感染					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
喉頭炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
骨髄炎																
腎盂腎炎																
腎膿瘍																
唾液腺炎																
上気道感染																
腟カンジダ症																
創傷感染																
四肢膿瘍	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
細菌性関節炎																
ヘリコバクター感染									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
感染性涙嚢炎																
歯肉感染																
咽喉頭炎																
化膿																
女性性器感染																
傷害、中毒および処置合併症	**58**		**(27.8)**	**79**	**42**		**(20.1)**	**59**	**50**		**(23.9)**	**68**	**108**		**(51.7)**	**206**
挫傷	27		(12.9)	33	20		(9.6)	27	20		(9.6)	25	56		(26.8)	85
節足動物刺傷	3		(1.4)	3	3		(1.4)	3	6		(2.9)	8	10		(4.8)	14
関節捻挫	7		(3.3)	8	4		(1.9)	4	2		(1.0)	2	13		(6.2)	14
背部損傷	5		(2.4)	5	5		(2.4)	5	3		(1.4)	3	12		(5.7)	13
熱傷	5		(2.4)	5	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	9		(4.3)	9
擦過傷	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	4		(1.9)	5
肋骨骨折	2		(1.0)	3	4		(1.9)	4	5		(2.4)	5	10		(4.8)	12
足骨折					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3
上顆炎	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
靭帯捻挫	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4
創傷	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4
頚部損傷									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
手骨折	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
胸椎骨折									3		(1.4)	3	3		(1.4)	3
橈骨骨折									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
軟骨損傷	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
異物による損傷									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
上腕骨骨折					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
脛骨骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腰椎骨折					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
動物咬傷	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
凍瘡	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
骨折					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2
損傷	2		(1.0)	3									2		(1.0)	3
膝蓋骨骨折									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
肩甲骨骨折	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
皮下血腫	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
むち打ち損傷	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
手首関節骨折									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
筋挫傷																
神経損傷																
皮膚裂傷									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
足関節部骨折																
節足動物咬傷	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
大腿骨骨折					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1

表 2.7.6.6- 25　有害事象発現頻度（その 11）

投与群	プラセボ→ONO-5920群											
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
前腕骨折	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
眼内異物	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
角膜損傷																
顎の骨折	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
関節脱臼					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
交通事故									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
表在性異物																
胸骨骨折																
硬膜下血腫																
腱断裂					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
歯牙損傷																
尺骨骨折																
縫合関連合併症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
骨盤骨折																
靱帯損傷					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
上肢骨折																
臨床検査	**63**	**/209**	**(30.1)**	**98**	**65**	**/209**	**(31.1)**	**107**	**58**	**/209**	**(27.8)**	**106**	**118**	**/209**	**(56.5)**	**311**
尿中白血球陽性	24	/209	(11.5)	26	16	/209	(7.7)	19	16	/209	(7.7)	21	43	/209	(20.6)	66
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	/209	(2.4)	5	6	/209	(2.9)	6	5	/209	(2.4)	5	14	/209	(6.7)	16
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	/209	(3.3)	7	8	/209	(3.8)	8	5	/209	(2.4)	5	17	/209	(8.1)	20
尿中赤血球陽性	7	/209	(3.3)	8	6	/209	(2.9)	7	4	/209	(1.9)	4	13	/209	(6.2)	19
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	/209	(1.4)	3	2	/209	(1.0)	2	2	/209	(1.0)	2	7	/209	(3.3)	7
血中尿素増加	3	/209	(1.4)	4	5	/209	(2.4)	5	6	/209	(2.9)	7	11	/209	(5.3)	16
白血球数増加	1	/209	(0.5)	1	7	/209	(3.3)	8	3	/209	(1.4)	3	10	/209	(4.8)	12
血中アルカリホスファターゼ増加	3	/209	(1.4)	3	8	/209	(3.8)	8	2	/209	(1.0)	2	13	/209	(6.2)	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	/209	(1.0)	2	2	/209	(1.0)	2	2	/209	(1.0)	2	6	/209	(2.9)	6
尿中ブドウ糖陽性	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	4	/209	(1.9)	8	6	/209	(2.9)	10
ヘモグロビン減少					4	/209	(1.9)	4	2	/209	(1.0)	2	6	/209	(2.9)	6
血中コレステロール増加	6	/209	(2.9)	6	2	/209	(1.0)	2	4	/209	(1.9)	4	8	/209	(3.8)	12
血中カリウム増加	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	2	2	/209	(1.0)	2	5	/209	(2.4)	5
血圧上昇	4	/209	(1.9)	4	1	/209	(0.5)	1					4	/209	(1.9)	5
Ｃ－反応性蛋白増加	2	/209	(1.0)	2	5	/209	(2.4)	5	3	/209	(1.4)	3	8	/209	(3.8)	10
尿中細菌検出	5	/209	(2.4)	5	2	/209	(1.0)	2	3	/209	(1.4)	4	6	/209	(2.9)	11
ヘマトクリット減少					1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	2	3	/209	(1.4)	3
白血球数減少	1	/209	(0.5)	1	3	/209	(1.4)	3	3	/209	(1.4)	3	7	/209	(3.3)	7
血中尿酸増加	3	/209	(1.4)	3	2	/209	(1.0)	3	2	/209	(1.0)	2	6	/209	(2.9)	8
赤血球数減少					2	/209	(1.0)	2	1	/209	(0.5)	1	3	/209	(1.4)	3
尿中蛋白陽性	3	/209	(1.4)	3	2	/209	(1.0)	2	1	/209	(0.5)	1	6	/209	(2.9)	6
血中ビリルビン増加	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	2	2	/209	(1.0)	2	4	/209	(1.9)	5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	3	/209	(1.4)	3
尿中血陽性	2	/209	(1.0)	3	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	5
血中クレアチニン増加	1	/209	(0.5)	1					2	/209	(1.0)	2	3	/209	(1.4)	3
潜血陽性					2	/209	(1.0)	2	1	/209	(0.5)	1	3	/209	(1.4)	3
血中カリウム減少	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	3	/209	(1.4)	3
血小板数増加									2	/209	(1.0)	2	2	/209	(1.0)	2
血中カルシウム減少	1	/209	(0.5)	1									1	/209	(0.5)	1
血圧低下					2	/209	(1.0)	2					2	/209	(1.0)	2
血小板数減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼＢＢ増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
好中球百分率増加	1	/127	(0.8)	1	1	/127	(0.8)	1					2	/127	(1.6)	2
血中ブドウ糖増加																
尿中細胞																
クレアチンホスホキナーゼ減少																
体重減少					1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	2
血中リン増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
好酸球百分率増加					1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	2
血中アルカリホスファターゼ減少					1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	2
血中クロール減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼMM									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血中鉄減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血圧異常	1	/209	(0.5)	1									1	/209	(0.5)	1
血中ナトリウム減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血中尿酸減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
尿中結晶陽性																
グリコヘモグロビン増加																
総蛋白減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
尿円柱																
血中リン減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
尿中白血球エステラーゼ陽性																
好中球百分率増加（分葉核）	1	/ 83	(1.2)	1									1	/ 83	(1.2)	1
単球百分率増加					1	/209	(0.5)	1					1	/209	(0.5)	1
リンパ球百分率減少	1	/209	(0.5)	1									1	/209	(0.5)	1
杆状核好中球百分率増加	1	/ 83	(1.2)	1									1	/ 83	(1.2)	1
代謝および栄養障害	**1**		**(0.5)**	**1**	**5**		**(2.4)**	**5**	**5**		**(2.4)**	**5**	**10**		**(4.8)**	**11**
糖尿病	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	5		(2.4)	5
食欲不振					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
脱水					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1

表 2.7.6.6- 26　有害事象発現頻度（その 12）

投与群	プラセボ→ONO-5920群											
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
食欲減退					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
高尿酸血症																
低血糖症																
低ナトリウム血症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
高脂血症																
筋骨格系および結合組織障害	**72**		**(34.4)**	**111**	**82**		**(39.2)**	**122**	**76**		**(36.4)**	**108**	**147**		**(70.3)**	**341**
背部痛	15		(7.2)	17	25		(12.0)	25	21		(10.0)	22	53		(25.4)	64
関節痛	18		(8.6)	20	15		(7.2)	17	15		(7.2)	16	42		(20.1)	53
四肢痛	13		(6.2)	15	11		(5.3)	11	9		(4.3)	10	31		(14.8)	36
骨関節炎	9		(4.3)	11	8		(3.8)	9	11		(5.3)	11	24		(11.5)	31
関節周囲炎	4		(1.9)	4	6		(2.9)	6	5		(2.4)	6	15		(7.2)	16
筋骨格硬直	3		(1.4)	3	9		(4.3)	9	7		(3.3)	9	17		(8.1)	21
変形性脊椎炎	6		(2.9)	6	3		(1.4)	3	7		(3.3)	7	14		(6.7)	16
頚部痛	3		(1.4)	3	6		(2.9)	6	5		(2.4)	5	13		(6.2)	14
肩部痛	9		(4.3)	11	5		(2.4)	8	3		(1.4)	4	15		(7.2)	23
筋痙縮	1		(0.5)	1	3		(1.4)	4	3		(1.4)	3	7		(3.3)	8
筋痛	3		(1.4)	3	5		(2.4)	5					8		(3.8)	8
腱鞘炎	1		(0.5)	1	5		(2.4)	5	1		(0.5)	1	7		(3.3)	7
殿部痛	2		(1.0)	2	2		(1.0)	3	1		(0.5)	1	5		(2.4)	6
関節炎	2		(1.0)	2					1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
腰部脊椎管狭窄					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3
ガングリオン									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
結節性変形性関節炎					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	3		(1.4)	3
滑液包炎					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
関節腫脹	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
腱炎	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
胸壁痛	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
肩回旋筋腱板症候群									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
弾発指																
四肢不快感																
尾骨痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
筋膜炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
鼡径部痛	2		(1.0)	3									2		(1.0)	3
椎間板突出					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
狭窄性腱鞘炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
椎間板障害									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
骨痛									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
外骨腫	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
関節拘縮					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
単関節炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腱障害									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
趾変形																
関節障害																
骨障害																
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
肋軟骨炎																
側腹部痛	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
出血性関節症																
関節滲出液	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
筋炎																
重感																
滑液嚢腫					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
筋骨格不快感																
滑液包石灰化																
筋腫脹	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
靭帯炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					**1**		**(0.5)**	**1**	**5**		**(2.4)**	**8**	**6**		**(2.9)**	**9**
脂漏性角化症																
胃癌																
良性腺腫																
胆管癌									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
乳癌									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
線維腫																
脂肪腫																
肺腺癌									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腎盂の悪性新生物									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
肝転移									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
肺転移									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
リンパ節転移									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
新生物																
皮膚乳頭腫					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
大腸癌									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
神経系障害	**31**		**(14.8)**	**38**	**37**		**(17.7)**	**44**	**26**		**(12.4)**	**34**	**63**		**(30.1)**	**116**
頭痛	11		(5.3)	14	11		(5.3)	13	11		(5.3)	14	25		(12.0)	41
浮動性めまい	6		(2.9)	7	7		(3.3)	7	6		(2.9)	6	16		(7.7)	20
坐骨神経痛	3		(1.4)	3	8		(3.8)	8	1		(0.5)	1	10		(4.8)	12
感覚減退	4		(1.9)	4	4		(1.9)	4	1		(0.5)	1	8		(3.8)	9
体位性めまい	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	5		(2.4)	5

表 2.7.6.6- 27　有害事象発現頻度（その 13）

投与群	プラセボ→ONO-5920群															
時期[1)]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
脳梗塞					3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	4		(1.9)	4
頚腕症候群	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
傾眠					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
肋間神経痛	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2					3		(1.4)	3
片頭痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
自律神経失調	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
手根管症候群																
アルツハイマー病型痴呆									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
味覚異常	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
記憶障害	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
神経痛	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					1		(0.5)	2
神経炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
緊張性頭痛	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
一過性脳虚血発作									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
モートン神経痛	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
パーキンソン病																
頚動脈狭窄																
頚髄症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
痴呆									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
本態性振戦									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
顔面神経麻痺																
高血圧性脳症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
頭蓋内動脈瘤																
くも膜下出血																
ラクナ梗塞																
精神障害	**2**		**(1.0)**	**2**	**6**		**(2.9)**	**6**	**8**		**(3.8)**	**13**	**16**		**(7.7)**	**21**
不眠症	2		(1.0)	2	6		(2.9)	6	6		(2.9)	10	14		(6.7)	18
不安									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
睡眠障害																
無感情																
抑うつ気分																
全般性不安障害																
初期不眠症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
不安障害																
精神障害									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腎および尿路障害	**7**		**(3.3)**	**7**	**8**		**(3.8)**	**9**	**4**		**(1.9)**	**5**	**17**		**(8.1)**	**21**
頻尿	3		(1.4)	3	5		(2.4)	5	3		(1.4)	3	10		(4.8)	11
尿閉	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
尿失禁	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
血尿	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
膀胱憩室																
膀胱瘤					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
排尿困難																
水腎症																
腎結石症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
神経因性膀胱																
乏尿									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
腎嚢胞	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
尿道小丘					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
非感染性膀胱炎																
生殖系および乳房障害	**3**		**(1.4)**	**3**	**1**		**(0.5)**	**1**	**2**		**(1.0)**	**2**	**6**		**(2.9)**	**6**
子宮脱	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
萎縮性外陰膣炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
陰部そう痒症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
膣分泌物																
外陰膣不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
性器出血									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**33**		**(15.8)**	**42**	**39**		**(18.7)**	**50**	**23**		**(11.0)**	**29**	**64**		**(30.6)**	**121**
上気道の炎症	15		(7.2)	20	18		(8.6)	21	14		(6.7)	16	34		(16.3)	57
咳嗽	5		(2.4)	5	6		(2.9)	6	2		(1.0)	3	12		(5.7)	14
咽喉頭疼痛	4		(1.9)	5	4		(1.9)	4	4		(1.9)	4	10		(4.8)	13
鼻漏	2		(1.0)	2	5		(2.4)	5	2		(1.0)	2	7		(3.3)	9
喘息	3		(1.4)	3	2		(1.0)	2					3		(1.4)	5
鼻出血	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2					3		(1.4)	3
咽頭不快感	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	2		(1.0)	2	4		(1.9)	5
湿性咳嗽					2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3
くしゃみ					3		(1.4)	3					3		(1.4)	3
呼吸困難	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
アレルギー性鼻炎	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
発声障害																
鼻閉					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
びまん性汎細気管支炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
喀血	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
過換気																
声帯ポリープ																
鼻痛					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
咽頭紅斑					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	**42**		**(20.1)**	**50**	**41**		**(19.6)**	**54**	**36**		**(17.2)**	**38**	**80**		**(38.3)**	**142**
湿疹	12		(5.7)	13	10		(4.8)	13	9		(4.3)	9	26		(12.4)	35

表 2.7.6.6- 28　有害事象発現頻度（その 14）

投与群	プラセボ→ONO-5920群														
時期[1]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
接触性皮膚炎	6		(2.9)	6	11		(5.3)	12	9		(4.3)	9	20		(9.6)	27
そう痒症	8		(3.8)	8	4		(1.9)	4	4		(1.9)	4	14		(6.7)	16
過角化	2		(1.0)	2	4		(1.9)	5	3		(1.4)	3	8		(3.8)	10
発疹	3		(1.4)	3	3		(1.4)	3					5		(2.4)	6
蕁麻疹	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	5		(2.4)	5
皮膚炎	3		(1.4)	5	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	5		(2.4)	8
皮脂欠乏性湿疹	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	1		(0.5)	1	3		(1.4)	4
皮膚潰瘍									2		(1.0)	2	2		(1.0)	2
皮膚乾燥	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2	3		(1.4)	4
紅斑	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
全身性そう痒症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
アレルギー性皮膚炎	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	1		(0.5)	2
貨幣状湿疹					2		(1.0)	2					2		(1.0)	2
老人性そう痒症					1		(0.5)	2					1		(0.5)	2
ひび・あかぎれ					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
皮脂欠乏症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
ざ瘡					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
円形脱毛症	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
皮膚嚢腫					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	1		(0.5)	2
皮下出血	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
紅色汗疹	1		(0.5)	2									1		(0.5)	2
嵌入爪																
爪の障害	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(1.0)	2
皮膚剥脱					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
乾皮症																
急性熱性好中球性皮膚症																
褥瘡性潰瘍									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
水疱性皮膚炎																
多汗症																
ケロイド瘢痕																
寝汗					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
光線過敏性反応	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
炎症後色素沈着変化																
痒疹																
紫斑					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
膿疱性乾癬																
外科および内科処置					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
指切断					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
血管障害	**4**		**(1.9)**	**4**	**5**		**(2.4)**	**5**	**4**		**(1.9)**	**4**	**13**		**(6.2)**	**13**
高血圧	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	3		(1.4)	3	7		(3.3)	7
末梢冷感																
末梢血管障害					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
動脈硬化症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
静脈瘤																
大動脈瘤					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
閉塞性動脈硬化症																
起立性低血圧																
蒼白																
静脈炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
深部静脈血栓症																
神経原性ショック					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
高血圧緊急症																

注：SOCが「臨床検査」以外の対象例数は，「全体」と同じ．
1）1年目=投与開始336日後以前，2年目=337～728日後，3年目=729日以後

表 2.7.6.6- 29　副作用発現頻度（その 1）

投与群	ONO-5920群															
時期[1]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
全体	14	/219	(6.4)	23	8	/219	(3.7)	10	9	/219	(4.1)	12	26	/219	(11.9)	45
耳および迷路障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
耳鳴					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
眼障害					**1**		**(0.5)**	**2**					**1**		**(0.5)**	**2**
白内障																
緑内障					1		(0.5)	2					1		(0.5)	2
胃腸障害	**12**		**(5.5)**	**15**	**2**		**(0.9)**	**3**	**4**		**(1.8)**	**5**	**17**		**(7.8)**	**23**
胃炎	4		(1.8)	4	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	6		(2.7)	6
上腹部痛	4		(1.8)	4									4		(1.8)	4
胃不快感	3		(1.4)	3	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	5		(2.3)	5
便秘	2		(0.9)	2									2		(0.9)	2
悪心	1		(0.5)	1	1		(0.5)	1					2		(0.9)	2
逆流性食道炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
下痢									1		(0.5)	2	1		(0.5)	2
消化不良	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
腸炎																
胃潰瘍																
全身障害および投与局所様態	**1**		**(0.5)**	**1**									**1**		**(0.5)**	**1**
胸部不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
異物感																
感染症および寄生虫症																
慢性気管支炎																
口腔カンジダ症																
副鼻腔炎																
臨床検査	**2**	**/219**	**(0.9)**	**3**					**2**	**/219**	**(0.9)**	**4**	**4**	**/219**	**(1.8)**	**7**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	/219	(0.5)	1					1	/219	(0.5)	1	2	/219	(0.9)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加																
血中ビリルビン増加									1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1
血中尿素増加																
ヘモグロビン減少	1	/219	(0.5)	1									1	/219	(0.5)	1
血中カルシウム減少																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加																
血中クレアチニン増加																
血中乳酸脱水素酵素増加																
血圧上昇									1	/219	(0.5)	1	1	/219	(0.5)	1
血小板数減少																
赤血球数減少																
血中リン減少																
血小板数増加																
血中アルカリホスファターゼ増加																
潜血陽性																
代謝および栄養障害	**1**		**(0.5)**	**1**									**1**		**(0.5)**	**1**
食欲不振	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**					**2**		**(0.9)**	**2**
重感					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
四肢不快感	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
神経系障害									**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**
浮動性めまい									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
体位性めまい																
精神障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
抑うつ気分					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
不眠症																
腎および尿路障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
頻尿					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**		**(0.5)**	**1**									**1**		**(0.5)**	**1**
鼻漏	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	**1**		**(0.5)**	**1**									**1**		**(0.5)**	**1**
皮膚乾燥																
発疹	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
血管障害					**1**		**(0.5)**	**1**	**2**		**(0.9)**	**2**	**3**		**(1.4)**	**3**
高血圧					1		(0.5)	1	1		(0.5)	1	2		(0.9)	2
深部静脈血栓症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1

注：SOCが「臨床検査」以外の対象例数は，「全体」と同じ．
1）1年目=投与開始336日後以前，2年目=337～728日後，3年目=729日以後

表 2.7.6.6- 30　副作用発現頻度（その 2）

投与群	プラセボ→ONO-5920群															
時期[1]	1年目				2年目				3年目				計			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	対象例数	発現率（%）	発現件数
全体	11	/209	(5.3)	11	10	/209	(4.8)	13	12	/209	(5.7)	15	27	/209	(12.9)	39
耳および迷路障害																
耳鳴																
眼障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
白内障					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
緑内障																
胃腸障害	**5**		**(2.4)**	**5**	**1**		**(0.5)**	**1**	**1**		**(0.5)**	**1**	**6**		**(2.9)**	**7**
胃炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
上腹部痛	2		(1.0)	2									2		(1.0)	2
胃不快感																
便秘	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
悪心																
逆流性食道炎					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
下痢																
消化不良																
腸炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
胃潰瘍	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
全身障害および投与局所様態					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
胸部不快感																
異物感					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
感染症および寄生虫症	**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**2**	**1**		**(0.5)**	**3**
慢性気管支炎	1		(0.5)	1									1		(0.5)	1
口腔カンジダ症									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
副鼻腔炎									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
臨床検査	**4**	**/209**	**(1.9)**	**4**	**5**	**/209**	**(2.4)**	**7**	**8**	**/209**	**(3.8)**	**10**	**15**	**/209**	**(7.2)**	**21**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	/209	(0.5)	1					2	/209	(1.0)	2	3	/209	(1.4)	3
血中ビリルビン増加					1	/209	(0.5)	2					1	/209	(0.5)	2
血中尿素増加	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1	2	/209	(1.0)	3
ヘモグロビン減少					1	/209	(0.5)	1					1	/209	(0.5)	1
血中カルシウム減少	1	/209	(0.5)	1									1	/209	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1	/209	(0.5)	1					1	/209	(0.5)	1
血中クレアチニン増加	1	/209	(0.5)	1									1	/209	(0.5)	1
血中乳酸脱水素酵素増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血圧上昇																
血小板数減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
赤血球数減少					1	/209	(0.5)	1					1	/209	(0.5)	1
血中リン減少									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血小板数増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
血中アルカリホスファターゼ増加									1	/209	(0.5)	1	1	/209	(0.5)	1
潜血陽性					1	/209	(0.5)	1					1	/209	(0.5)	1
代謝および栄養障害																
食欲不振																
筋骨格系および結合組織障害																
重感																
四肢不快感																
神経系障害	**1**		**(0.5)**	**1**					**2**		**(1.0)**	**2**	**3**		**(1.4)**	**3**
浮動性めまい									1		(0.5)	1	1		(0.5)	1
体位性めまい	1		(0.5)	1					1		(0.5)	1	2		(1.0)	2
精神障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
抑うつ気分																
不眠症					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
腎および尿路障害																
頻尿																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
鼻漏																
皮膚および皮下組織障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
皮膚乾燥					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
発疹																
血管障害					**1**		**(0.5)**	**1**					**1**		**(0.5)**	**1**
高血圧					1		(0.5)	1					1		(0.5)	1
深部静脈血栓症																

注：SOCが「臨床検査」以外の対象例数は，「全体」と同じ．
1）1年目=投与開始336日後以前，2年目=337～728日後，3年目=729日以後

胃腸障害について，ONO-5920 群の有害事象の発現率は 53.4%（117 / 219 例）であり，1 年ごとの発現率では 1 年目 31.1%（68 / 219 例），2 年目 26.0%（57 / 219 例），3 年目 24.2%（53 / 219 例）であった。胃腸障害の有害事象の程度別発現率は，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。副作用の発現率は 7.8%（17 / 219 例）であり，1 年ごとの発現率では 1 年目 5.5%（12 / 219 例），2 年目 0.9%（2 / 219 例），3 年目 1.8%（4 / 219 例）であった。胃腸障害の副作用の程度は，中等度が 0.9%（2 / 219 例），軽度が 6.8%（15 / 219 例）であり，高度は認められなかった。一方，プラセボ→ONO-5920 群の胃腸障害の有害事象の発現率は 22.0%（46 / 209 例）であり，副作用の発現率は 0.5%（1 / 209 例）であった。

8.4.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

ONO-5920 群において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は 16.9%（37 / 219 例 47 件）であった。重篤な有害事象の SOC 分類別の発現状況において，最も発現頻度が高かった事象は筋骨格系及び結合組織障害 3.7%（8 / 219 例 8 件），次いで傷害，中毒及び処置合併症が 2.7%（6 / 219 例 7 件），胃腸障害が 2.7%（6 / 219 例 6 件），感染症及び寄生虫症の 2.3%（5 / 219 例 5 件）の順であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 0.5%（1 / 219 例 1 件 有害事象名：血栓性静脈炎（深部性））であった。他の重要な有害事象とした投与中止の原因となった有害事象及び程度が高度と判断された有害事象について検討した。投与中止の原因となった有害事象（有害事象による同意撤回を含む）の発現率は 5.5%（12 / 219 例）であり，SOC 分類別の主な事象は胃腸障害 1.4%（3 / 219 例）及び良性，悪性及び詳細不明の新生物 1.4%（3 / 219 例）であった。このうち投与中止の原因となった副作用の発現率は 1.8%（4 / 219 例）であり，SOC 分類別の主な事象は胃腸障害 0.9%（2 / 219 例）であった。程度が高度と判断された有害事象の発現率は 7.8%（17 / 219 例）であり，それらのうち副作用と判断された事象は認められなかった。

一方，プラセボ→ONO-5920 群では継続投与期間中に死亡例が 2 例認められた。そのほか，継続試験登録後，ONO-5920 1 mg 錠の投与開始前に発現した有害事象「肺腫瘍」により試験を中止し，その後に死亡された例が 1 例認められた（安全性解析対象集団除外例）。死亡と治験薬との因果関係はいずれも否定された。継続投与試験期間中に発現した，死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は 9.1%（19 / 209 例）であった。重篤な有害事象の SOC 分類別の発現状況において，最も発現頻度が高かった事象は良性，悪性及び詳細不明の新生物 2.4%（5 / 209 例），次いで傷害，中毒及び処置合併症 1.9%（4 / 209 例），眼障害，代謝及び栄養障害，神経系傷害がいずれも 1.0%（2 / 209 例）であった。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった。投与中止の原因となった有害事象（有害事象による同意撤回を含む）の発現率は 6.7%（14 / 209 例）であり，SOC 分類別の主な事象は神経系障害 1.9%（4 / 209 例）であり，次いで良性，悪性及び詳細不明の新生物 1.4%（3 / 209 例）であった。このうち投与中止の原因となった副作用の発現率は 1.0%（2 / 209 例）であり，SOC 分類別の事象は臨床検査及び神経系障害が共に 0.5%（1 / 209 例）であった。

8.4.4　臨床検査値

ONO-5920 群において，異常変動発現率が最も高かった項目は尿沈査白血球 19.6%（43 / 219 例）であった。その他に 5%以上の頻度で異常変動が発現した項目は CPK（CK） 15.5%（34 / 219 例），γ-GTP 7.8%（17 / 219 例），尿沈査赤血球 5.9%（13 / 219 例），白血球数 5.9%（13 / 219 例），ALT

（GPT）5.9%（13 / 219 例），AST（GOT） 5.0%（11 / 219 例），尿糖 5.0%（11 / 219 例），ヘモグロビン 5.0%（11 / 219 例）の順であった。臨床検査値の異常変動が投与中止の原因となった症例は血圧上昇が認められた 1 例（1 件）であった。なお，程度が高度と判断された臨床検査値の異常変動は認められなかった。

一方，プラセボ→ONO-5920 群において異常変動発現率が最も高かった項目は尿沈渣白血球 20.1%（42 / 209 例）であり，次いで白血球数 8.1%（17 / 209 例），γ-GTP 7.2%（15 / 209 例），CPK（CK） 6.7%（14 / 209 例），Al-P 6.2%（13 / 209），尿沈査赤血球 6.2%（13 / 209），BUN 5.3%（11 / 209 例）であった。臨床検査値の異常変動が投与中止の原因となった症例は血小板減少が認められた 1 例（1 件）であった。なお，程度が高度と判断された臨床検査値の異常変動は認められなかった。

8.4.5 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

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は設けなかった。

9 結論

以上，退行期骨粗鬆症患者に対し ONO-5920 1 mg 錠を 1 日 1 回 3 年間投与した結果，ONO-5920 は持続的な骨吸収抑制作用，骨密度増加効果及び骨折防止効果を示し，かつ安全性上に大きな問題点を認めず，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も発現することはなかったことから，安全に長期間投与が可能な薬剤であることが示された。