

ボンビバ錠100mg
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第2部 (モジュール 2)
CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AUC _{inf}	Area under the serum drug concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度時間曲線下面積
C _{max}	Maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	固相酵素免疫測定
GC-MS	Gas chromatography mass spectrometry	ガスクロマトグラフィ質量分析
RIS	Sodium risedronate hydrate	リセドロン酸ナトリウム水和物
t _{1/2}	Elimination half-life	消失相半減期
T _{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

臨床試験に使用した原薬はイバンドロン酸ナトリウム水和物であるが、投与量はイバンドロン酸の含量で表記した。

目次

	頁
2.7 臨床概要.....	4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 製剤.....	4
2.7.1.1.2 分析法.....	5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	6
2.7.1.2.1 製剤間生物学的同等性試験（海外試験，SB743830/003）.....	6
2.7.1.2.2 健康成人男性における相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響 を検討した海外第 I 相臨床試験（海外試験，MF7122）.....	7
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 SB743830/003 に関する考察.....	8
2.7.1.4 参考文献.....	8

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本項では、イバンドロン酸ナトリウム水和物（以降、本薬）の臨床試験で用いた製剤、血清中及び尿中薬物濃度測定法並びに製剤間生物学的同等性試験の概観について述べる。また、イバンドロン酸の経口吸収に対する食事の影響を述べる。このとき投与後1～3時間の絶食により食事の影響を受けないことから、本薬経口剤（以降、本剤）を経口投与する際には投与後60分の絶食が適切であると考えられた。

2.7.1.1.1 製剤

臨床データパッケージに含まれる国内外の臨床試験で用いられた製剤を表 2.7.1.1.1-1に示す。また、これらの製剤の処方を2.3.P.2.2.1に示した。国内臨床試験に用いた経口製剤には、プラセボ又はイバンドロン酸含量が20及び50 mg である20及び50 mg 錠がある。

第Ⅰ相臨床試験（JP16980）及び第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では20及び50 mg 錠を用いた。このとき、20 mg 錠は20 mg 群に用い、50 mg 錠は50、100及び150 mg 群に用いた。

20及び50 mg 錠を1錠ずつ閉経後健康成人女性（JP16980）に単回経口投与したときの血清中未変化体濃度-時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）の平均値はそれぞれ31.2及び76.9 ng・h/mL であり（表 2.7.2.2.1-1 参照）、曝露量は用量比例性を示した。また、20及び50 mg 錠を1錠ずつ原発性骨粗鬆症患者（JP18499）に経口投与（初回投与）したときの AUC_{inf} の平均値はそれぞれ33.6及び96.3 ng・h/mL であり（表 2.7.2.2.2-1 参照）、曝露量は用量比例性を示した。したがって、曝露量が用量比例性を示すことから、20 mg 錠と50 mg 錠でイバンドロン酸のバイオアベイラビリティは同程度であると考えられた。

申請製剤と同一処方で軽微な製法変更を行ったイバンドロン酸含量が100 mg の100 mg 錠と、検証的試験である国内第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で用いた50 mg 錠の生物学的同等性はSB743830/003で確認した（2.7.1.2.1 参照）。海外臨床試験である SB743830/003, MF7122, BP16331（MOPS）、BM16549（MOBILE）及び MA17903でも同一処方の50及び100 mg 錠を用いている。

表 2.7.1.1.1-1 臨床データパッケージの臨床試験における使用製剤一覧

治験実施計画書番号	相	実施場所	試験の内容	用量 (mg)	使用製剤	資料の位置づけ
JP16980	第 I 相	国内	閉経後健康成人女性における第 I 相臨床試験	プラセボ, 20, 50, 100又は150	プラセボ, 20 mg 錠又は50 mg 錠	評価
MF9853	第 I 相	国内	閉経後骨減少女性における反復静脈内投与試験	プラセボ, 0.25, 0.5, 1又は2	プラセボ, 注射剤	参考
JP18499	第 II 相	国内	原発性骨粗鬆症患者における第 II 相臨床試験	プラセボ, 20, 50, 100又は150	プラセボ, 20 mg 錠又は50 mg 錠	評価
JA28382	第 III 相	国内	原発性骨粗鬆症患者における第 III 相臨床試験	注射剤: 1 経口剤: 100	プラセボ, 注射剤, 50 mg 錠	評価
JA19761	第 II/III 相	国内	原発性骨粗鬆症患者を対象としたリセドロン酸ナトリウム水和物 (RIS) に対する注射剤の非劣性試験	0.5, 1 又は RIS 2.5	プラセボ, 注射剤, RIS 錠	参考
SB743830/003	第 I 相	海外	閉経後健康成人女性における製剤間生物学的同等性試験	100	50 mg 錠 又は100 mg 錠	参考
MF7148	第 I 相	海外	腎障害患者における薬物動態試験	注射剤: 0.5 経口剤: 10	注射剤, 10 mg 錠	参考
MF7122	第 I 相	海外	健康成人男性における相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響	50	50 mg 錠	参考
MF7187	第 I 相	海外	健康成人男性及び閉経後健康成人女性における胃内 pH 上昇の影響	10	10 mg 錠	参考
BP16331 (MOPS)	第 I / II 相	海外	閉経後健康成人女性, 閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者における海外第 I / II 相臨床試験*	プラセボ, 50, 50→100/月**, 100, 150	プラセボ, 50 mg 錠	参考
BM16549 (MOBILE)	第 III 相	海外	閉経後骨粗鬆症患者を対象とした連日経口投与に対する月1回経口投与の非劣性比較試験	2.5, 50/50, 100, 150	プラセボ, 2.5 mg 錠, 50 mg 錠	参考
MA17903	第 III b 相	海外	BM16549試験の3年間の継続試験	100, 150	プラセボ, 100 mg 錠, 150 mg 錠	参考

*: 当初, 対象集団は閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者であったが, 試験途中で登録が困難であることが判明したため, 治験実施計画書を改訂し, 閉経後健康成人女性も対象集団に加えることとした。

** : 50 mg /月を1回+100 mg /月を2回

2.7.1.1.2 分析法

臨床データパッケージに含まれる国内外の臨床試験に用いた血清中及び尿中イバンドロン酸の分析法について以下に記載する。測定値はいずれも遊離酸として表示した。Roche Diagnostics 社 (旧 Boehringer Mannheim 社) で確立された血清中及び尿中イバンドロン酸濃度測定法については本薬注射剤の承認申請時に用いた方法と同じである (本薬注射剤の承認申請時資料)。

(1) 血清中イバンドロン酸濃度測定法

(資料番号 5.3.1.4-1)

MF9853, MF7122, MF7187及び MF7148における血清中イバンドロン酸濃度測定法は Roche Diagnostics 社で確立され, 同社で測定を行った。

その後, 血清中イバンドロン酸濃度測定法は MDS Pharma Services 社に移管され, 同社で JP16980, JP18499, SB743830/003及び BP16331 (MOPS) における血清中イバンドロン酸濃度の測定を行った。本測定法の原理は Roche Diagnostics 社で確立した測定法と同様であり, スト

レプトアビジン固相化プレートにビオチン標識抗体を結合させ、ビスホスホネートのペルオキシダーゼ標識体を検出試薬とした ELISA 法である。定量範囲は50~800 pg/mL であった。測定内及び測定間再現性は、真度が-5.2~21%、精度が20%以下であった。

(2) 尿中イバンドロン酸濃度測定法

(資料番号 5.3.1.4-2)

MF9853, MF7122, MF7187, MF7148及び BP16331 (MOPS) における尿中イバンドロン酸濃度測定法は Roche Diagnostics 社で確立され、同社又は MDS Pharma Services 社で測定を行った。

その後、尿中イバンドロン酸濃度測定法は AAI Deutschland GmbH & Co. KG 社に移管され、同社で JP16980及び JP18499試験における尿中イバンドロン酸濃度の測定を行った。本測定法の原理は Roche Diagnostics 社で確立した測定法と同様であり、ヒト尿試料に内標準物質を添加して前処理した後、GC-MS を用いて分離定量する方法である。定量範囲は2.5~2000 ng/mL であった。測定内及び測定間再現性はいずれも真度が ±15%以内、精度が15%以下であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

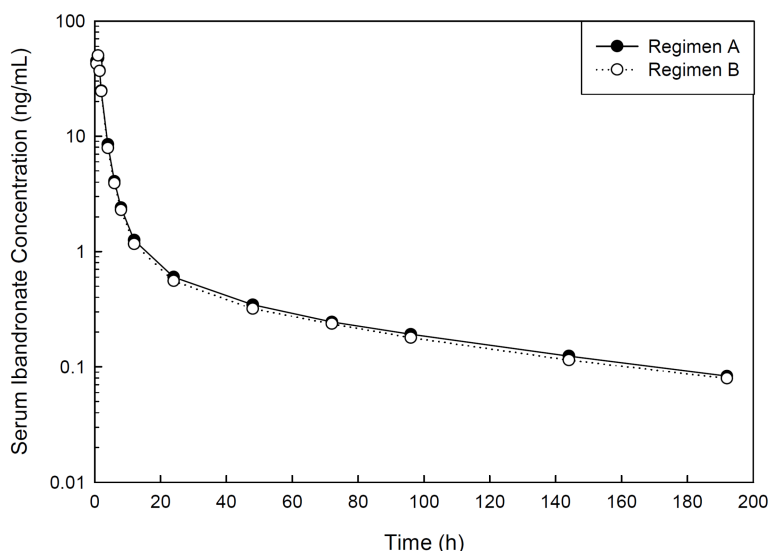
2.7.1.2.1 製剤間生物学的同等性試験 (海外試験, SB743830/003)

(資料番号 5.3.1.2-1)

76例の閉経後健康成人女性を対象に50 mg 錠と100 mg 錠の製剤間生物学的同等性試験をクロスオーバー法にて実施した。各期間の間隔は2週間とし、血液は投与192時間後まで採取した。この時の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.1.2.1-1に、薬物動態パラメータの比又は差の点推定値と90%信頼区間を表 2.7.1.2.1-1に示した。

AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比の90%信頼区間は、同等性の基準である0.80から1.25の範囲内にあったことから、100 mg 錠 (1錠) と50 mg 錠 (2錠) の生物学的同等性が示された。

図 2.7.1.2.1-1 血清中未変化体濃度推移 (平均値)
Regimen A : 50 mg 錠 (2錠) 群, Regimen B : 100 mg 錠 (1錠) 群



(5.3.1.2-1 Figure 2 を再掲)

表 2.7.1.2.1-1 薬物動態パラメータの比又は差の点推定値と90%信頼区間

パラメータ	比較	点推定値	90% 信頼区間
AUC_{inf}^1	B: A	0.94	0.87, 1.01
C_{max}^1	B: A	0.95	0.86, 1.06
AUC_{last}^1	B: A	0.95	0.87, 1.03
T_{max}^2	B-A	0.00	-0.01, 0.12
$t_{1/2}^1$	B: A	0.95	0.88, 1.02

1: Regimen A (50 mg 錠, 2錠) と Regimen B (100 mg 錠, 1錠) の調整済み幾何平均値の比で示した。

2: Regimen A (50 mg 錠, 2錠) と Regimen B (100 mg 錠, 1錠) の中央値の差で示した。

(5.3.1.2-1 Table 5 を改変)

2.7.1.2.2 健康成人男性における相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した海外第 I 相臨床試験 (海外試験, MF7122)

(資料番号 5.3.1.1-1)

健康成人男性20例を対象として本剤50 mg を1週間隔で下記の投与 A～投与 E の条件で5回反復経口投与した際の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2-1に示す。本試験は、いずれの投与方法も約12時間の絶食後の朝投与し、投与 A では投与後3時間絶食、投与 B では投与後2時間絶食、投与 C では投与後1時間絶食、投与 D では食後直ちに投与、投与 E では食後2時間後投与とし、これらの投与 A～投与 E の5期クロスオーバーデザインとした。

投与後絶食時間が1～3時間の間では、 AUC_{inf} はほぼ同程度の値を示し、 C_{max} も同程度であった。また、食前投与と比較して食後投与の AUC_{inf} 及び C_{max} に明らかな低下が認められた。本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、食後投与では、食に含まれる陽イオンにより本剤の吸収が妨げられた可能性が考えられた。

以上より、起床後の最初の飲食前に本剤を服用し、かつ、服用後60分は食事を避けることによって本剤の経口吸収に対する食事の影響を回避できることが示された。

表 2.7.1.2.2-1 健康成人男性における食前又は食後に経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

(平均値 ± 標準偏差, N=17~20) (MF7122)

パラメータ	食前投与			食後投与	
	投与 A : 投与後3時間 絶食	投与 B : 投与後2時間 絶食	投与 C : 投与後1時間 絶食	投与 D : 食直後	投与 E : 食後2時間後
AUC_{inf} (ng·h/mL)	30.86 ± 12.67 (19)	27.78 ± 11.33 (20)	25.87 ± 18.83 (19)	3.55 ± 4.35 (17)	7.73 ± 6.91 (19)
C_{max} (ng/mL)	11.1 ± 5.6 (19)	10.0 ± 4.0 (20)	13.3 ± 9.6 (19)	0.98 ± 1.08 (18)	2.15 ± 1.47 (20)
$t_{1/2}$ (h)	2.1 ± 1.2 (19)	1.7 ± 1.4 (20)	1.4 ± 0.6 (19)	4.1 ± 4.8 (17)	7.3 ± 7.6 (19)

(5.3.1.1-1 Table 127~Table 131 を改変)

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 SB743830/003に関する考察

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（JA28382）で使用した50 mg 錠は、SB743830/003で使用した50 mg 錠と同じ処方 of 製剤であり、申請製剤の100 mg 錠は、SB743830/003で使用した100 mg 錠と同じ処方 of 製剤である。この SB743830/003において50 mg 錠（2錠）と100 mg 錠（1錠）は生物学的に同等であることを確認している。したがって、JA28382で用いた50 mg 錠（2錠）と申請製剤の100 mg 錠（1錠）も生物学的に同等である。

イバンドロン酸は生体内で代謝されず、主な消失経路は糸球体濾過による尿中排泄であることから、民族差の影響を受ける可能性が低いことについては、既承認の本薬注射剤の承認申請時に評価済みである。また、本薬の静脈内投与による国内外の臨床試験で得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した結果、日本人と白人の民族の違いは薬物動態に影響せず、病態（骨減少又は健康）、体重、性別及びクレアチニンクリアランスが薬物動態に影響することが示されている¹⁾。これらのイバンドロン酸の消失メカニズム及び母集団薬物動態解析結果から、イバンドロン酸の薬物動態に民族差は認められず、海外で実施したSB743830/003を利用可能と考えた。

2.7.1.4 参考文献

- 1) Pillai G, Gieschke R, Goggin T, Barrett J, Worth E, Steimer JL. Population pharmacokinetics of ibandronate in Caucasian and Japanese healthy males and postmenopausal females. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;44(12):655-67.

ボンビバ錠100mg
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第2部 (モジュール 2)
CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from 0 to the last measurable concentration	最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
C _{5min}	Serum drug concentration after 5 minutes	投与5分後の血清中薬物濃度
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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 serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
QTc	QT interval corrected by heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
Ro200-5450	Ro200-5450	イバンドロン酸ナトリウム水和物の開発番号
t _{1/2}	Elimination half-life	消失相半減期
T _{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

臨床試験に使用した原薬はイバンドロン酸ナトリウム水和物であるが、投与量はイバンドロン酸の含量で表記した。

目次

	頁
2.7.2 臨床薬理試験.....	4
2.7.2.1 背景及び概観.....	4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	4
2.7.2.2.1 閉経後健康成人女性における第 I 相臨床試験 (JP16980)	4
2.7.2.2.2 原発性骨粗鬆症患者における第 II 相臨床試験 (JP18499)	7
2.7.2.2.3 閉経後健康成人女性, 閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者における 海外第 I / II 相臨床試験 (BP16331, MOPS)	10
2.7.2.2.4 健康成人男性及び閉経後健康成人女性における胃内 pH 上昇の影響を検討し た海外第 I 相臨床試験 (MF7187)	13
2.7.2.2.5 腎障害患者における薬物動態試験 (海外試験, MF7148)	14
2.7.2.2.6 閉経後骨減少女性における反復ボラス投与試験 (MF9853)	16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	18
2.7.2.3.1 経口剤と注射剤の薬物動態の比較.....	18
2.7.2.3.2 国内外での曝露量の比較.....	20
2.7.2.4 特別な試験.....	22
2.7.2.4.1 心電図試験.....	22
2.7.2.5 参考文献.....	22
2.7.2.6 付録.....	23

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以降、本薬）について、これまでに実施したヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床試験から以下に示すイバンドロン酸の臨床薬理的特性が得られている（本薬注射剤の承認申請時提出資料）。

- ヒト血清中でのイバンドロン酸の蛋白結合率は90%であった (*in vitro*)。
- ヒト肝ミクロソーム中でイバンドロン酸は代謝されなかった (*in vitro*)。
- ヒト肝ミクロソーム中でイバンドロン酸は CYP 酵素 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4) を阻害しなかった (*in vitro*)。
- 日本人閉経後骨減少女性に本薬注射剤0.25, 0.5, 1又は2 mg を13週間隔で2回反復ボーラス投与したときの血清中の曝露量は用量依存性を示し、未変化体の尿中排泄率は47.0～64.6%であった (MF9853：資料番号5.3.4.1-1)。
- クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が30 mL/min 未満又は40～70 mL/min の外国人腎障害患者、 CL_{cr} が90 mL/min を超える外国人健康成人に本薬注射剤0.5 mg を単回ボーラス投与したときの全身クリアランス (CL_{tot}) 及び腎クリアランス (CL_r) は、 CL_{cr} の低下に伴い低値を示した (MF7148：資料番号5.3.3.3-1)。
- 母集団薬物動態解析でイバンドロン酸の薬物動態に及ぼす年齢、体重、性別、病態（健康及び骨減少）、 CL_{cr} 及び民族差（日本人及び白人）の影響を検討した。病態、体重、性別及び CL_{cr} が薬物動態に影響することが示されたが、いずれも臨床的に意味のある影響ではなかった。
- 非臨床試験、臨床試験及び市販後報告から、イバンドロン酸は心電図に影響を及ぼさないことが示された。

今回、「2.7.2.2 個々の試験結果の要約」においては、国内外の臨床試験で健康成人、閉経後骨減少女性及び骨粗鬆症患者に本薬経口剤（以降、本剤）を経口投与した際の薬物動態とともに、薬力学的反応の指標である尿中補正 CTX の減少が投与後1カ月間に渡って持続することを述べる。加えて、本剤の曝露量は、胃内 pH 上昇の影響を受けないことを述べる。

「2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析」においては、本剤100 mg と既承認の本薬注射剤の曝露量（無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積： AUC_{inf} ）が類似していること、及び臨床用量における曝露量は国内外で類似していることを述べる。

以上の臨床薬理的観点から、本剤の用法・用量としては本剤100 mg を1カ月1回経口投与することが適切であると考えられた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 閉経後健康成人女性における第 I 相臨床試験 (JP16980)

(資料番号 5.3.3.1-1)

(1) 薬物動態

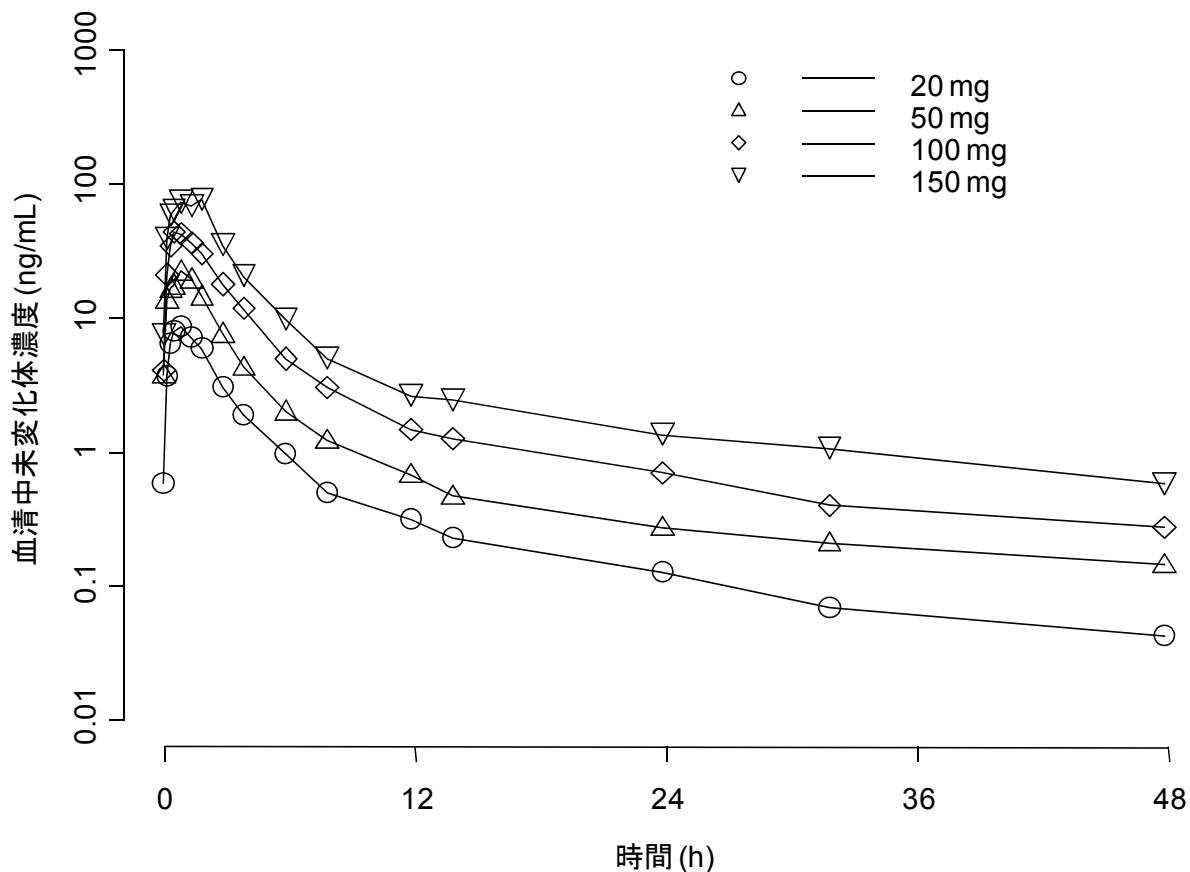
閉経後健康成人女性を対象に本剤20, 50, 100又は150 mg（各群 N=8）を単回経口投与した際の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.2.2.1-1、血清中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-1、尿中未変化体累積排泄率の推移を図 2.7.2.2.1-2に示す。

最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) は1.0～1.2時間（平均値、以下同様）であり、吸収は速やかであった。 AUC_{inf} 及び C_{max} は20～100 mg 群では用量比例的な増加を示し、150 mg 群では100 mg 群までの用量比例性を超える増加を示した。

投与後72時間までの尿中未変化体排泄率は0.542～1.08%であった。その70～80%は0～8時間

に排泄され、投与後8時間までの尿中への未変化体の排泄は速やかであった。その後、尿中未変化体累積排泄率は緩やかに増加し、投与後72時間までに排泄はほぼ完了した。

図 2.7.2.2.1-1 閉経後健康成人女性における単回経口投与後の血清中未変化体濃度の推移
(平均値, N = 8) (JP16980)



(5.3.3.1-1 図2 改変)

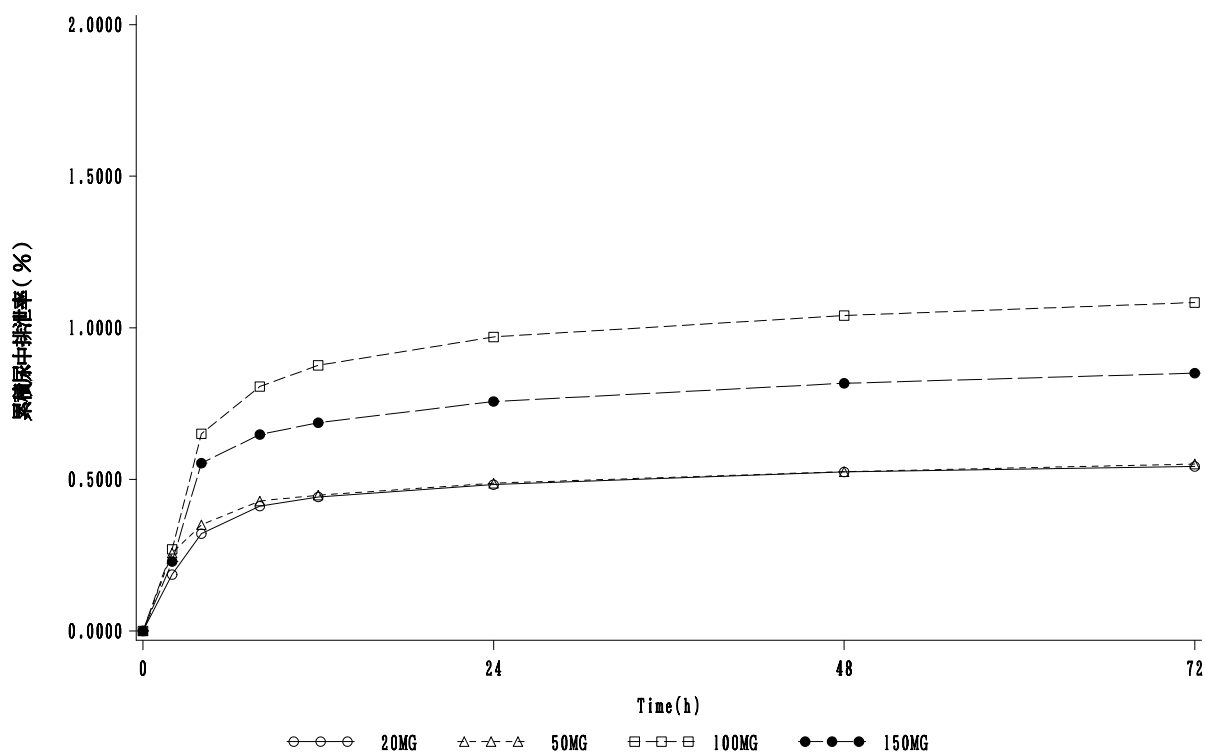
表 2.7.2.2.1-1 閉経後健康成人女性における単回経口投与後の血清中未変化体の
薬物動態パラメータ
(平均値 ± 標準偏差, N = 8) (JP16980)

投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
20	31.2 ± 13.3	9.02 ± 3.88	0.980 ± 0.457	14.4 ± 7.50
50	76.9 ± 31.2	24.3 ± 9.93	1.00 ± 0.472	20.4 ± 4.98
100	168 ± 76.5	47.2 ± 27.4	1.19 ± 0.869	21.5 ± 7.66
150	329 ± 156	86.0 ± 46.1	1.19 ± 0.572	23.0 ± 6.68

(5.3.3.1-1 表 7 改変)

図 2.7.2.2.1-2 閉経後健康成人女性における単回経口投与後の尿中未変化体累積排泄率の推移（平均値, N = 8）（JP16980）

図表名: 累積尿中排泄率平均推移図 (Mean) / (PP Population)



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥F_Accum.sas / output: FAe
Date:25JUN2004 17:28
1/1

(5.3.3.1-1 図 4 再掲)

(2) 薬力学的反応

閉経後健康成人女性を対象にプラセボ、本剤20, 50, 100又は150 mg（各群 N=8）を単回経口投与した際の尿中補正 CTX の変化率の推移を図 2.7.2.2.1-3に示す。

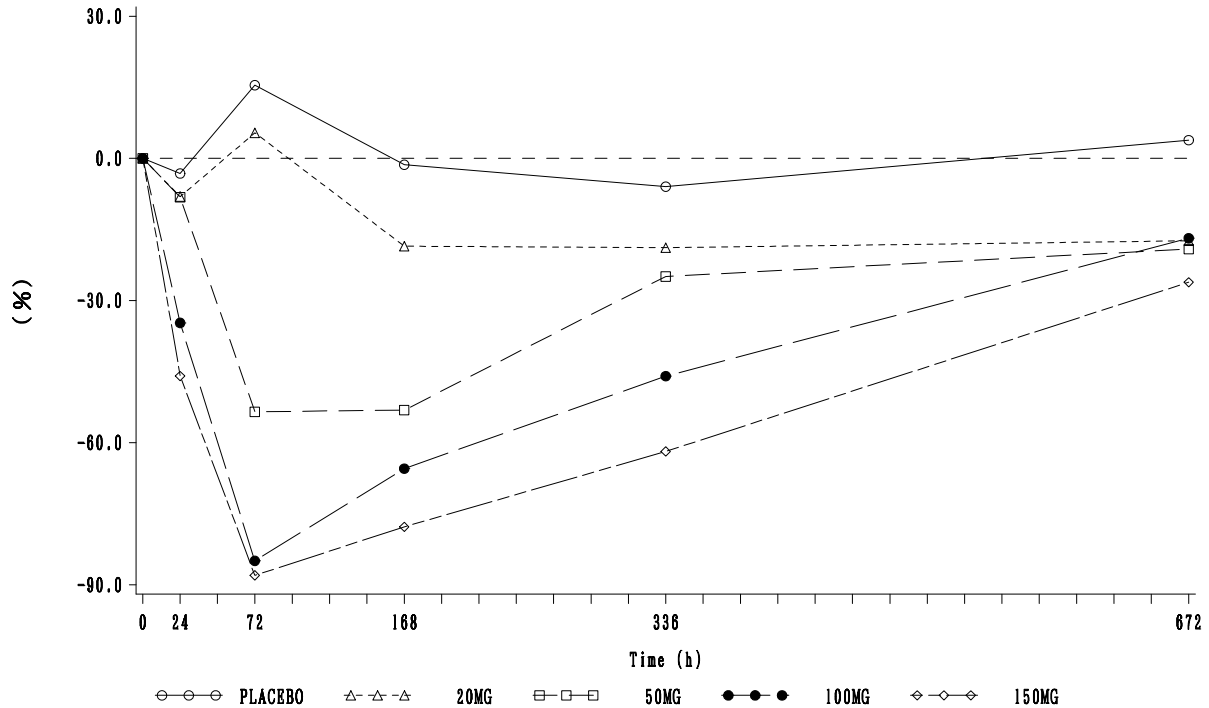
尿中補正 CTX は本剤群において用量依存的に減少した。20 mg 群ではプラセボ群と比較し、わずかな減少しか認められなかったが、50～150 mg 群では明らかな減少が認められた。尿中補正 CTX は投与直後から減少し、投与3日後（72時間後）に最低値を示した。その変化率は100 mg 群と150 mg 群で同程度であった。その後徐々に復したが、本剤群においては投与28日後においても、プラセボ群よりも低値を持続していた。

以上のように、本剤は用量依存性の骨吸収抑制効果を示し、その効果は投与28日後も持続していた。

図 2.7.2.2.1-3 閉経後健康成人女性における単回経口投与後の尿中補正 CTX の
投与前値からの変化率の推移（中央値, N = 8）（JP16980）

図表名：変化率の群別中央値の推移図 / (PP population)

検査項目= 補正CTX (尿)



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥PDmedianl_graph.sas / output:PD3.cgm
Date:18NOV2003 13:09
3/18

(5.3.3.1-1 図 12 再掲)

2.7.2.2.2 原発性骨粗鬆症患者における第Ⅱ相臨床試験（JP18499）

（資料番号 5.3.5.1-1）

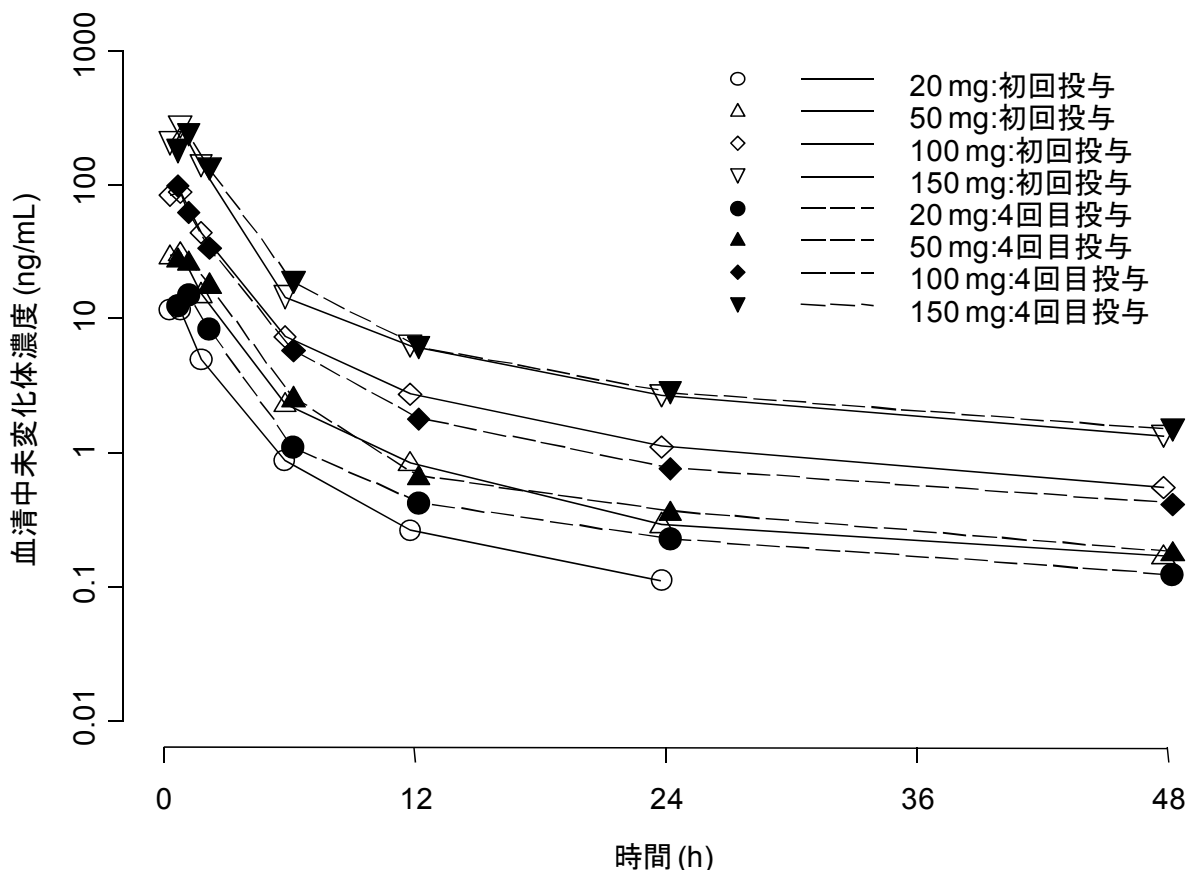
(1) 薬物動態

原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤20, 50, 100及び150 mg（全134例中で薬物動態評価対象例は各群 N=6の全24例）を1カ月間隔で4回反復経口投与した際の1回目及び4回目投与後の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.2.2.2-1, 血清中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1, 尿中未変化体累積排泄率の推移を図 2.7.2.2.2-2に示す。

血清中未変化体濃度は用量依存的に上昇し、投与30分後又は1時間後に速やかに最高値に達した後、投与12時間後には最高値の5%未満にまで低下した。1回目と4回目投与後で同様の推移を示した。AUC_{inf}, AUC_{last}及びC_{max}は20~100 mg群では用量比例的な増加を示し、150 mg群では100 mg群までの用量比例性を超える増加を示した。

投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は0.407~1.08%であった。その約80%は投与後0~6時間に排泄され、投与後6時間までの尿中への未変化体の排泄は速やかであった。その後、尿中未変化体累積排泄率は緩やかに増加し、投与後48時間までに排泄はほぼ完了した。

図 2.7.2.2.2-1 原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目及び4回目投与後の血清中未変化体濃度の推移
(平均値, N = 6) (JP18499)



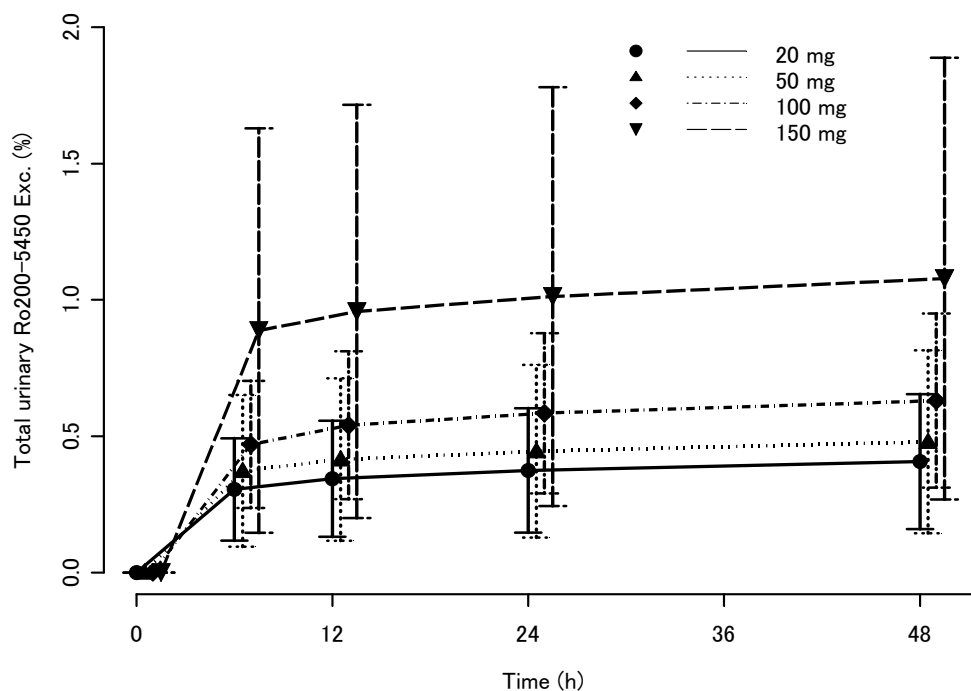
(5.3.5.1-1 図 12.2-1 及び 図 12.2-2 改変)

表 2.7.2.2.2-1 原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目及び4回目投与後の血清中未変化体の薬物動態パラメータ
(平均値 ± 標準偏差, N = 6) (JP18499)

投与量 (mg)	初回投与				4回目投与			
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
20	33.6 ± 15.9	12.9 ± 5.60	0.750 ± 0.274	9.59 ± 7.34	50.2 ± 39.5	16.6 ± 11.5	0.917 ± 0.204	21.3 ± 2.34
50	96.3 ± 60.8	36.5 ± 33.9	0.837 ± 0.261	16.0 ± 3.86	99.6 ± 41.5	31.2 ± 12.9	0.750 ± 0.274	19.6 ± 7.38
100	288 ± 126	96.0 ± 52.1	0.917 ± 0.204	15.9 ± 3.38	227 ± 70.7	111 ± 96.3	0.750 ± 0.274	16.1 ± 5.03
150	764 ± 486	272 ± 201	0.917 ± 0.204	17.0 ± 4.00	754 ± 415	254 ± 172	1.08 ± 0.492	18.9 ± 3.15

(5.3.5.1-1 表 12.3-1～表 12.3-8 改変)

図 2.7.2.2.2-2 原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの1回目投与後の尿中未変化体累積排泄率の推移
(平均値 ± 標準偏差, N = 6) (JP18499)



(5.3.5.1-1 図 12.4-1 再掲)

(2) 薬力学的反応

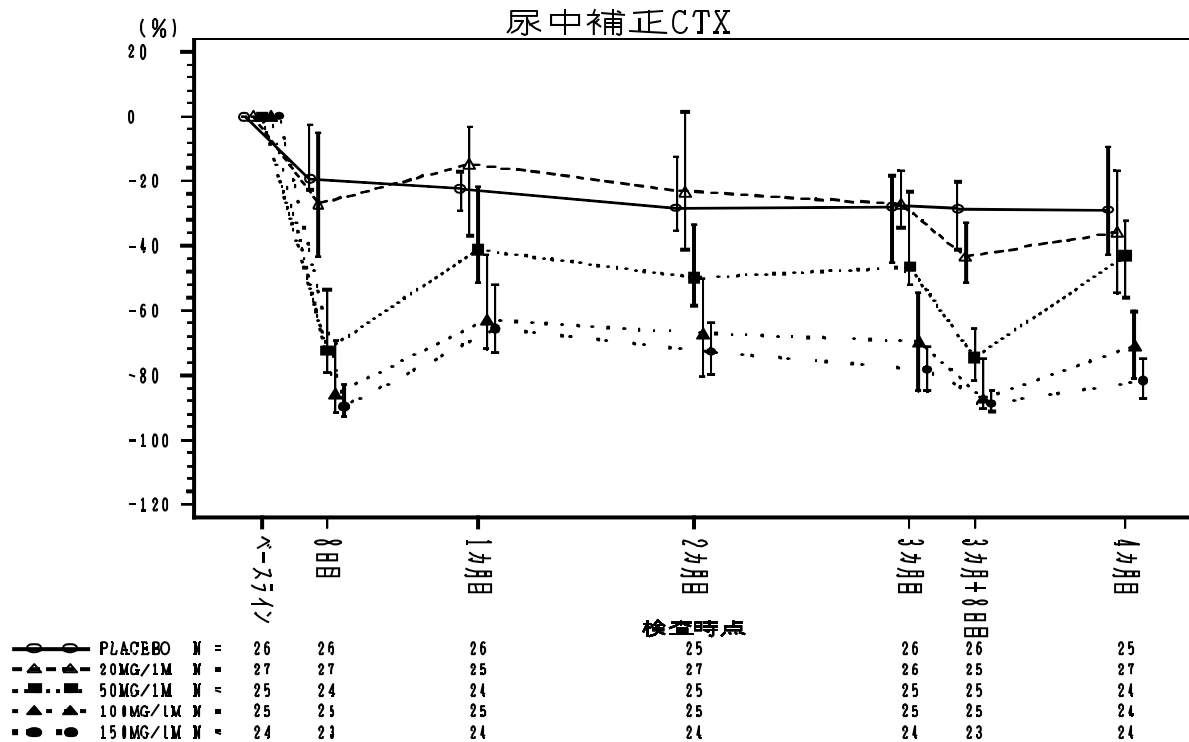
原発性骨粗鬆症患者を対象にプラセボ、本剤20, 50, 100又は150 mg (各群 N=26, 27, 25, 25又は24) を1カ月間隔で4回反復経口投与した際の尿中補正 CTX の変化率の推移を図 2.7.2.2.2-3に示す。

尿中補正 CTX は本剤群において用量依存的に減少した。20 mg 群ではプラセボ群と比較し、わずかな減少しか認められなかったが、50~150 mg 群では投与8日目に明らかな減少が認められた。尿中補正 CTX は投与直後から減少し、投与8日後に最低値を示した。その後徐々に復したが、50~150 mg 群では投与1カ月目においても、その中央値はプラセボ群よりも低値を持続していた。

以上のように、本剤は用量依存性の骨吸収抑制効果を示し、50~150 mg 群でその効果は1カ月後も持続していた。

図 2.7.2.2.2-3 原発性骨粗鬆症患者において1カ月間隔で4回反復経口投与したときの尿中補正 CTX の投与前値からの変化率の推移 (中央値, 四分位範囲, N = 24~27, Per protocol set) (JP18499)

各有効性評価項目変化率(%)の中央値と四分位範囲の推移図 / (PPS Population)



検出限界値以下となった骨代謝マーカーに関しては検出限界値で補完した。補正値に関しても補完をした値を使用し、算出した。

Program : \$PRD/cd/10133/j/18499/eggr0016.sas / Output : eggr0016_j_pps.sas7brat
Date : 06APR2006 11:01 Page 1 of 1

(5.3.5.1-1 図 11.4.1.1-2 再掲)

2.7.2.2.3 閉経後健康成人女性、閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者における海外第 I / II 相臨床試験 (BP16331, MOPS)

(資料番号 5.3.4.2-1)

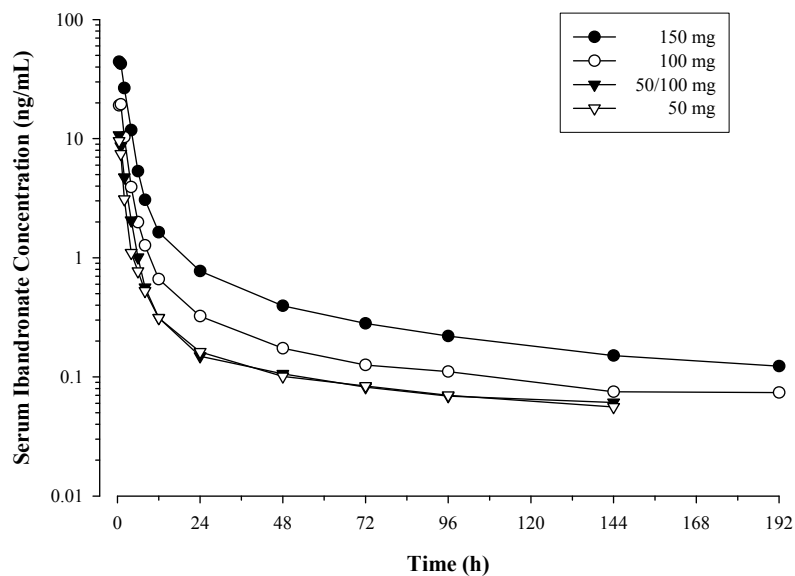
(1) 薬物動態

閉経後健康成人女性、閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者を対象に本剤50, 50/100, 100又は150 mg (各群 N=18, 18, 36又は36) を1カ月間隔で3回反復経口投与した際の1回目投与後の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.2.2.3-1, 血清中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-1, 尿中未変化体累積排泄率の推移を図 2.7.2.2.3-2に示す。50/100 mg 群 (50→100 mg 群) では1回目に50 mg, 2及び3回目に100 mg をそれぞれ経口投与した。

血清中未変化体濃度は用量依存的に上昇し、投与30分~2時間後に速やかに最高値に達した後、投与12時間後には最高値の5%未満にまで低下した。AUC_{inf}及びC_{max}は50~100 mg 群ではほぼ用量に応じた増加を示し、150 mg では用量比を超える増加を示した。

投与後96時間までの尿中未変化体排泄率は0.257~0.383%とわずかであった。その大部分は投与後0~6時間に速やかに排泄された。その後、尿中未変化体累積排泄率は緩やかに増加し、投与後96時間までに排泄はほぼ完了した。

図 2.7.2.2.3-1 閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者において
1カ月間隔で3回反復経口投与したときの1回目投与後の血清中未変化体濃度の推移
(平均値, N = 18又は36) (BP16331)



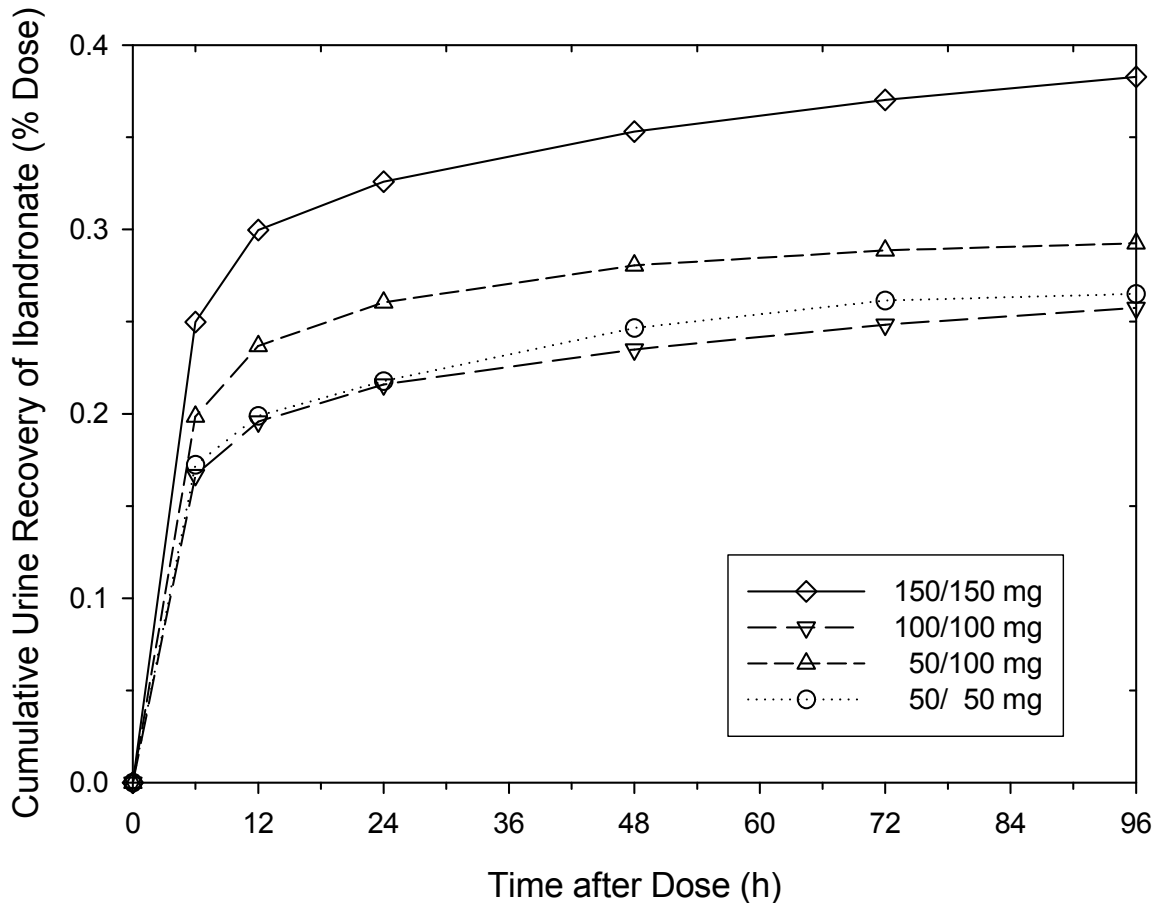
(5.3.4.2-1 Figure 5 再掲)

表 2.7.2.2.3-1 閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者において
1カ月間隔で3回反復経口投与したときの1回目投与後の血清中未変化体の薬物動態パラメータ
(平均値 ± 標準偏差 (例数), T_{max} は中央値) (BP16331)

投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
50	37.5 ± 59.2 (16)	10.7 ± 21.9 (18)	1.0 (18)	26.9 ± 23.2 (16)
50/100	38.1 ± 21.6 (18)	11.7 ± 7.74 (18)	0.5 (18)	33.4 ± 21.9 (18)
100	84.1 ± 53.6 (36)	22.8 ± 18.9 (36)	1.0 (36)	58.6 ± 22.5 (36)
150	208 ± 185 (36)	49.7 ± 44.0 (36)	1.0 (36)	72.0 ± 15.8 (36)

(5.3.4.2-1 Table 15 改変)

図 2.7.2.2.3-2 閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者において
1カ月間隔で3回反復経口投与したときの1回目投与後の尿中未変化体累積排泄率の推移
(平均値, N = 17, 18又は32) (BP16331)



(5.3.4.2-1 Figure 7 再掲)

(2) 薬力学的反応

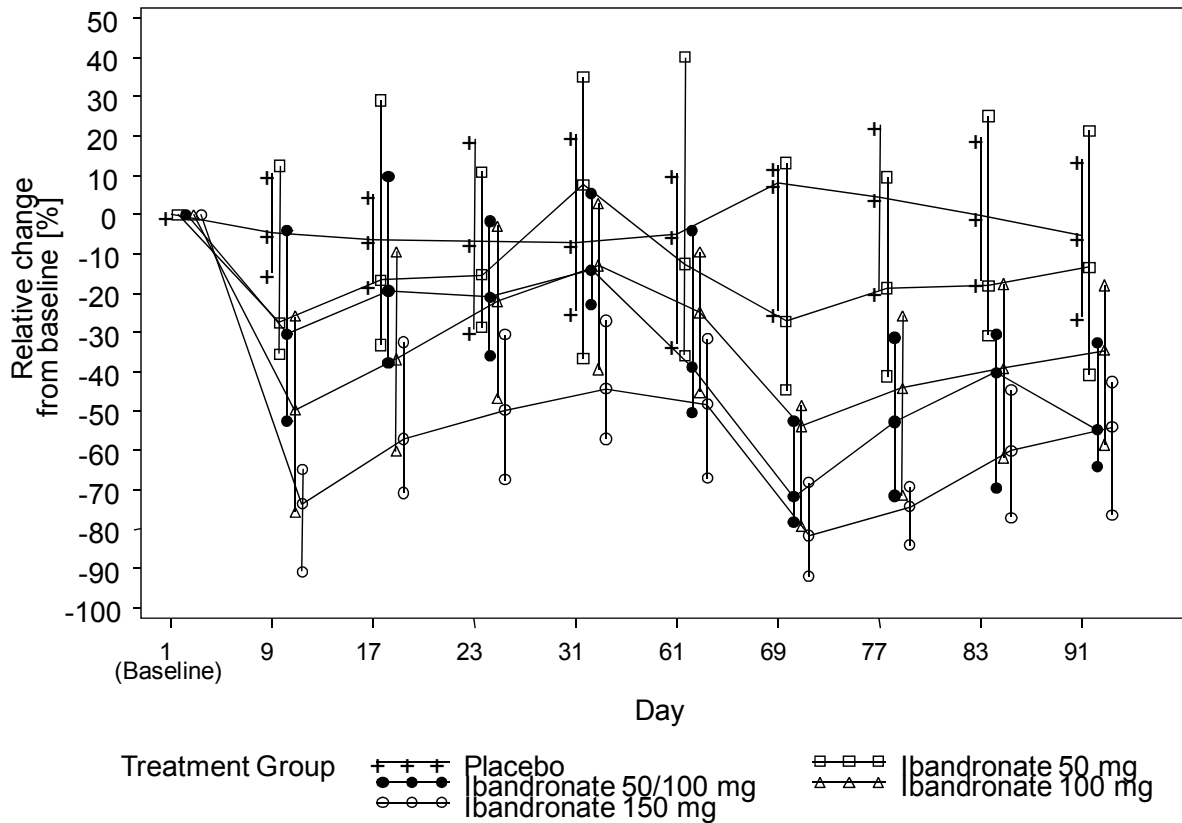
閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者を対象にプラセボ，本剤50, 50/100, 100又は150 mg (各群 N=32, 17, 17, 32又は32) を1カ月間隔で3回反復経口投与した際の尿中補正 CTX の変化率の推移を図 2.7.2.2.3-3に示す。50/100 mg 群では1回目に50 mg, 2及び3回目に100 mg をそれぞれ経口投与した。

尿中補正 CTX は，投与91日後にプラセボ群と比較して50/100, 100及び150 mg 群で統計的に有意な減少が認められた。本剤投与群のすべてにおいて，投与69日後に最小値に到達し，150 mg 群ではベースラインに対して82%の減少が認められた。

以上のように，本剤は用量依存性の骨代謝回転抑制効果を示し，100及び150 mg 群でその効果は投与30日後も持続していた。

図 2.7.2.2.3-3 閉経後健康成人女性，閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者において
1カ月間隔で3回反復経口投与したときの尿中補正 CTX の投与前値からの変化率の推移
(中央値，四分位範囲，N = 17又は32) (BP16331)

Median and Interquartile Range



Program : \$PROD/cdp10133/bp16331/eff.sas / Output : \$PROD/cdp10133/bp16331/reports/effucrf3.cgm

Note: Abscissa scale is not proportional. No sampling was done between days 31 and 61

(5.3.4.2-1 Figure 3 再掲)

2.7.2.2.4 健康成人男性及び閉経後健康成人女性における胃内 pH 上昇の影響を 検討した海外第 I 相臨床試験 (MF7187)

(資料番号 5.3.3.4-1)

本剤の類薬であるアレンドロン酸ナトリウム水和物の経口バイオアベイラビリティは胃内 pH 上昇により約2倍に増加することが知られている¹⁾ことから，本剤のバイオアベイラビリティに対するラニチジンによる胃酸抑制の影響を検討した。胃内 pH を4以上に上昇させると考えられるラニチジンの用量 (25 mg 静脈内投与3回) を選択した。なお，本剤の治療対象となると考えられる患者の年齢を考慮し，45歳以上の健康男性10例及び45歳以上の閉経後健康女性10例を対象とした。本剤10 mg の単独経口投与に比したラニチジン併用下での相対バイオアベイラビリティを表 2.7.2.2.4-1に示す。

本剤単独投与に対するラニチジン併用時の AUC_{last} の比は120.2%であった ($P=0.177$)。ラニチジン併用によるこの AUC_{last} の増加は臨床上有意味のあるものではないと考えられる。したがって，本剤と胃内 pH を上昇させる有効成分を併用する場合，本剤の用量調節の必要はないと考えられた。

表 2.7.2.2.4-1 健康成人男性及び閉経後健康成人女性における本剤単独での経口投与時に対するラニチジン併用時の相対的バイオアベイラビリティ及び信頼区間 (AUC_{last})
(N = 20) (MF7187)

パラメータ	パラメータ比 (ラニチジン併用時/本剤単独, %)	90%信頼区間 (%)	P 値 (ANOVA)
AUC_{last} (ng·h/mL)	120.2	95.6~151.1	0.177

(5.3.3.4-1 Page35の表 改変)

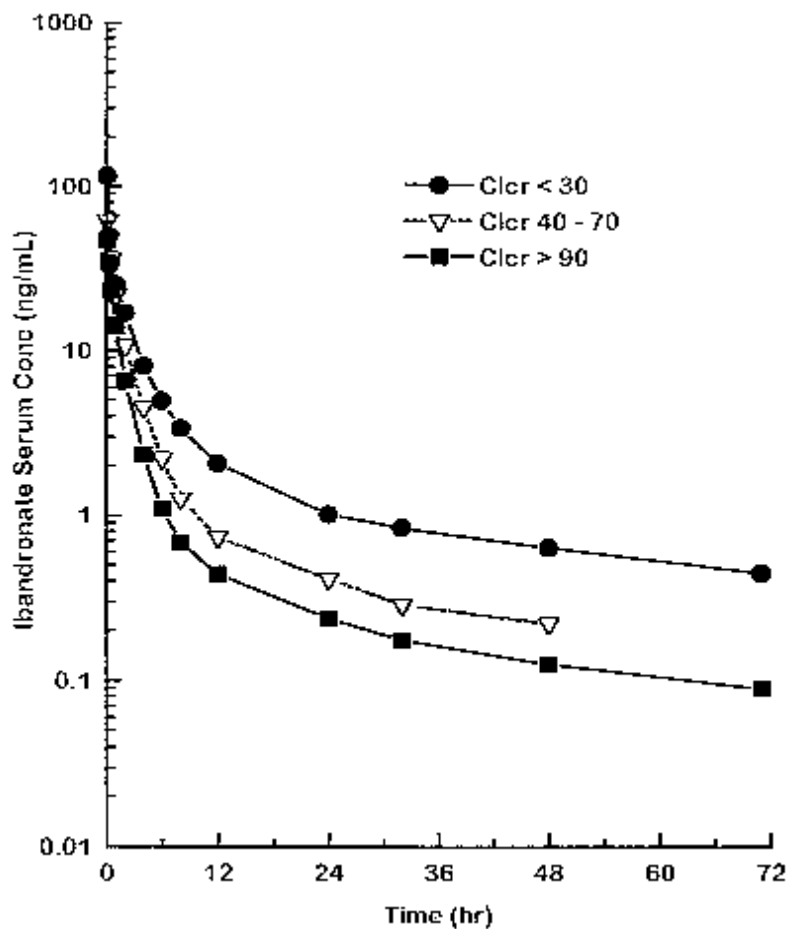
2.7.2.2.5 腎障害患者における薬物動態試験 (海外試験, MF7148)

(資料番号5.3.3.3-1)

クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が30 mL/min 未満 (範囲13~29 mL/min) の腎障害患者 (Group1, N = 12), CL_{cr} が40~70 mL/min (範囲42~69 mL/min) の腎障害患者 (Group2, N = 8) 及び CL_{cr} が90 mL/min を超える (範囲92~133 mL/min) 健康成人 (Group3, N = 14) に本薬注射剤0.5 mg を単回ボラス投与後の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.2.2.5-1, 薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-1に示す。また, その際の CL_{cr} と CL_r の関係を図 2.7.2.2.5-2に示す。また, 本剤10 mg を1日1回21日間反復経口投与したときの Group1及び Group3の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2.5-2に示す。

本薬注射剤0.5 mg を単回ボラス投与した際の Group2の AUC_{inf} は健康成人 (Group3) の約1.6倍であり, Group1では約3倍であった。 CL_{tot} , CL_r 及び V_z は腎機能の低下に伴い低値を示した。投与後48時間までの累積尿中未変化体排泄率 (fe) は, 健康成人では54%であったが, Group1では34%であった。また, 本薬注射剤の CL_r は CL_{cr} に比例することが示唆された。また, 本剤10 mg を21日間反復経口投与した際の投与21日目の AUC_{inf} の平均値は, Group3では8.04 ng·h/mL, Group1では19.4 ng·h/mL であり, Group1は Group3の約2.4倍であった。

図 2.7.2.2.5-1 健康成人又は腎障害患者における本薬注射剤0.5 mg を単回ボラス投与後の血清中未変化体濃度推移（平均値, N = 8~12, MF7148）



(5.3.3.3-1 8.4 Pharmacokinetic results を再掲)

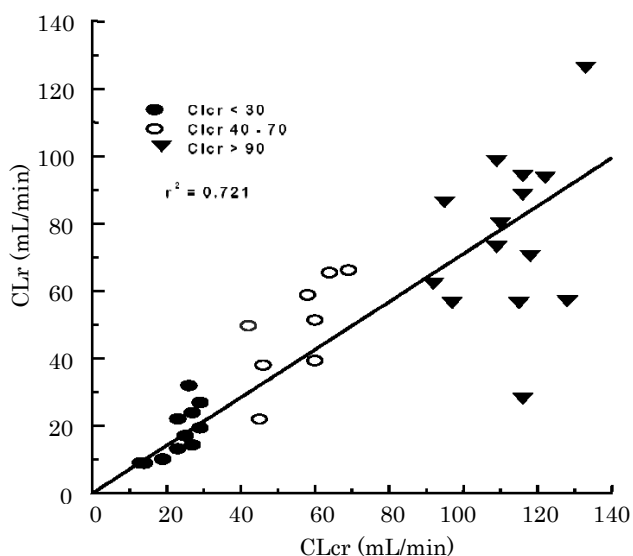
表 2.7.2.2.5-1 健康成人又は腎障害患者に本薬注射剤0.5 mg を単回ボラス投与後の薬物動態パラメータ (MF7148)

パラメータ	Group1 (N = 12) CL _{cr} < 30	Group2 (N = 8) CL _{cr} 40-70	Group3 (N = 14) CL _{cr} > 90
AUC _{inf} (ng·h/mL)	201 ± 47.5*	105 ± 14.5*	67.6 ± 14.4
t _{1/2} (h)	42.2 ± 10.3	27.3 ± 3.79	36.8 ± 5.02
CL _{tot} (mL/min)	43.6 ± 9.81	80.9 ± 11.3	128.6 ± 27.5
V _z (L)	158 ± 47.2	191 ± 32.1	410 ± 105
CL _r (mL/min)	17.9 ± 7.67	48.9 ± 15.2	77.0 ± 24.2

*P < 0.001 (vs. Group3)

平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.3-1 8.4 Pharmacokinetic results を改変)

図 2.7.2.2.5-2 CL_{cr} と CL_r の関係 (MF7148)

(5.3.3.3-1 8.4 Pharmacokinetic results を改変)

表 2.7.2.2.5-2 健康成人又は腎障害患者に本剤10 mg を1日1回21日間反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (MF7148)

パラメータ	Group1 (N = 12) CL _{cr} < 30		Group3 (N = 12) CL _{cr} > 90	
	投与1日目	投与21日目	投与1日目	投与21日目
C _{max} (ng/mL)	2.58 ± 1.98	3.01 ± 2.48	1.80 ± 1.07	2.00 ± 1.41
T _{max} (h)	0.67 ± 0.25	0.90 ± 0.43	0.61 ± 0.21	0.83 ± 0.42
AUC _{inf} (ng·h/mL)	n.a.	19.4 ± 8.57	n.a.	8.04 ± 4.83
AUC _{last} (ng·h/mL)	9.91 ± 5.46	19.1 ± 8.81**	4.83 ± 2.40	6.81 ± 4.70
t _{1/2} (h)	n.a.	80.1 ± 28.6	n.a.	54.7 ± 18.0
CL _r (mL/min)	15.6 ± 7.27	14.4 ± 5.70	70.8 ± 21.5	62.8 ± 26.0

平均値 ± 標準偏差, **P<0.001 (vs. 投与1日目), n.a.: not available

(5.3.3.3-1 8.4 Pharmacokinetic results を改変)

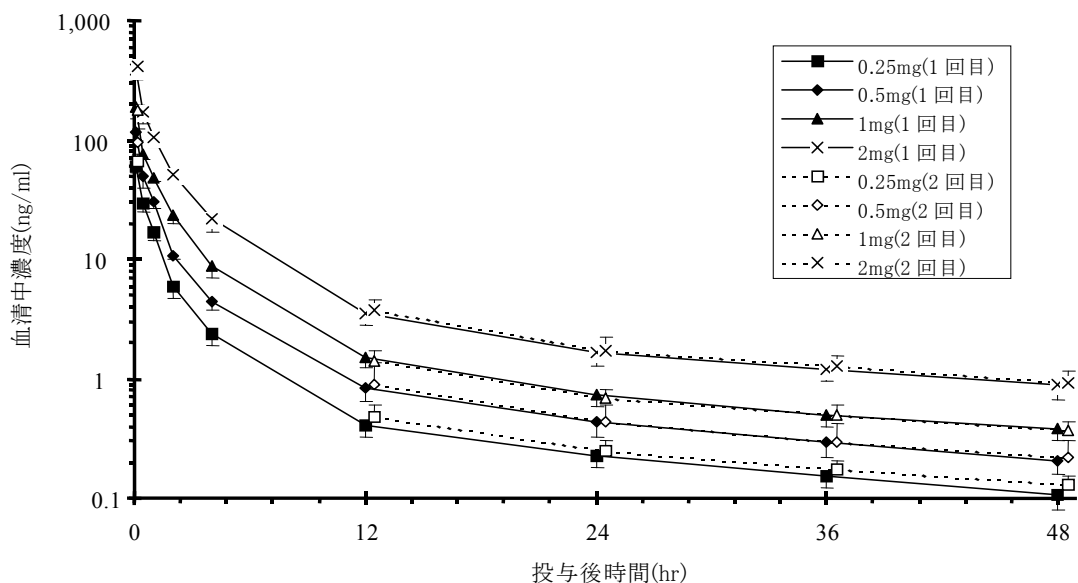
2.7.2.2.6 閉経後骨減少女性における反復ボース投与試験 (MF9853)

(資料番号5.3.4.1-1)

閉経後骨減少女性を対象に本薬注射剤0.25, 0.5, 1又は2 mg (各群 N = 10) を13週間隔で2回反復ボース投与した際の血清中未変化体濃度推移を図 2.7.2.2.6-1, 血清中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.6-1及びfeの推移を図 2.7.2.2.6-2に示す。

血清中未変化体濃度は初回投与時 (1回目投与時) と2回目投与時で同様の推移を示した。また, 本薬注射剤0.25~2 mg 投与時の AUC_{inf} 及び投与5分後の血清中薬物濃度 (C_{5min}) は用量に比例した増加を示し, t_{1/2}は投与量に依存せずほぼ一定 (18.5~18.9時間) であった。また, 投与後72時間までの fe は47.0~64.6%であった。

図 2.7.2.2.6-1 閉経後骨減少女性における反復ボース投与後の血清中未変化体濃度推移
(平均値 ± 標準偏差, N = 10, MF9853)



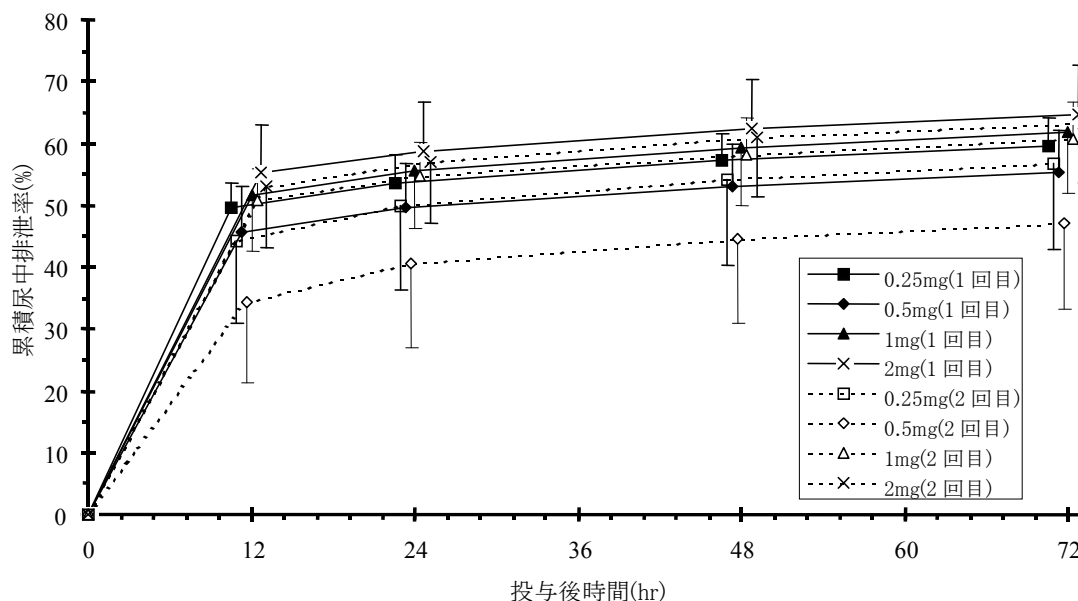
(5.3.4.1-1 図11.5.1を再掲)

表 2.7.2.2.6-1 閉経後骨減少女性における初回ボース投与時の血清中未変化体の
薬物動態パラメータ (MF9853)

投与量 (mg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{5min} (ng/mL)	CL_{tot} (mL/min)	CL_r (mL/min)	V_z (L)
0.25	18.7 ± 1.7	74.4 ± 9.8	60.5 ± 7.8	56.8 ± 6.9	34.3 ± 4.6	91.5 ± 11.7
0.5	18.5 ± 1.7	136.8 ± 16.3	117.1 ± 18.8	61.7 ± 7.1	34.8 ± 6.8	98.7 ± 14.2
1	18.5 ± 0.9	239.9 ± 22.7	186.2 ± 36.2	70.1 ± 7.3	43.9 ± 7.4	111.8 ± 10.9
2	18.9 ± 2.0	540.7 ± 95.9	387.7 ± 72.3	63.3 ± 10.7	41.9 ± 9.8	102.7 ± 16.9

平均値 ± 標準偏差, N = 10
(5.3.4.1-1 表11.5.1を改変)

図 2.7.2.2.6-2 閉経後骨減少女性における反復ボラス投与後の尿中未変化体排泄率推移
(平均値 ± 標準偏差, N = 10, MF9853)



(5.3.4.1-1 図11.5.2を再掲)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 経口剤と注射剤の薬物動態の比較

本剤は、経口投与後に消化管から吸収され循環血中に移行後、静脈内投与の場合と同様に、体内で代謝されずに未変化体として循環血中から標的臓器である骨に分布するか、又は主な消失経路である腎の糸球体濾過により速やかに尿中排泄されると考えられる。骨に分布した本薬は、骨吸収時に破骨細胞により取り込まれ、その機能を抑制する。したがって、本剤の有効性を考察する上で、血中薬物動態は重要な指標である。更に、国内の開発において、本剤と本薬注射剤の投与頻度はいずれも月1回投与であることから、両剤の薬物動態を比較検討することで本剤の有効性の推察が可能と考えた。

そこで、日本人原発性骨粗鬆症患者を対象とした本剤による第Ⅱ相臨床試験 (JP18499 ; プラセボ, 20, 50, 100又は150 mg) と日本人閉経後骨減少女性を対象とした本薬注射剤による反復投与試験 (MF9853 ; プラセボ, 0.25, 0.5, 1又は2 mg) のデータを用い、本剤と本薬注射剤の薬物動態を比較した (表 2.7.2.3.1-1及び図 2.7.2.3.1-1)。血清中未変化体の AUC_{inf} は、本剤100 mg 群では $288 \pm 126 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (平均値 ± 標準偏差, 以下同様)、本薬注射剤1 mg 群では $239.9 \pm 22.7 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、本剤100 mg は本薬注射剤1 mg に相当すると判断した。また、 T_{max} が0.750~0.917時間と本剤の経口吸収は極めて速いことから、本剤と本薬注射剤で類似の血清中未変化体濃度推移を示した (図 2.7.2.3.1-2)。

以上のことから、本剤100 mg 月1回投与の有効性は本薬注射剤1 mg 月1回投与に匹敵すると考えられた。

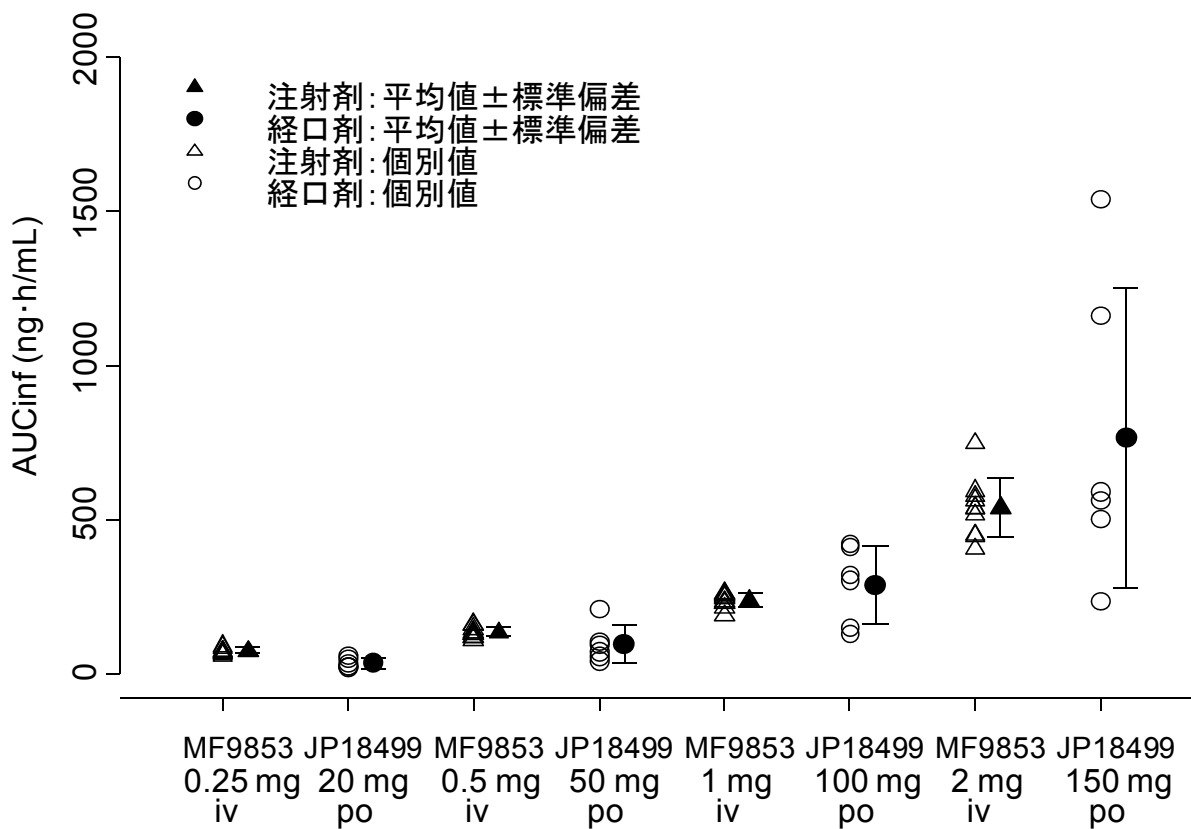
表 2.7.2.3.1-1 日本人における本剤（経口投与）と本薬注射剤（静脈内投与）の初回投与後の薬物動態パラメータの比較（平均値 ± 標準偏差）

剤形 (試験番号)	用量	N	C _{max} * (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
経口剤 (JP18499)	20 mg	6	12.9 ± 5.60	0.750 ± 0.274	33.6 ± 15.9	9.59 ± 7.34
	50 mg	6	36.5 ± 33.9	0.837 ± 0.261	96.3 ± 60.8	16.0 ± 3.86
	100 mg	6	96.0 ± 52.1	0.917 ± 0.204	288 ± 126	15.9 ± 3.38
	150 mg	6	272 ± 201	0.917 ± 0.204	764 ± 486	17.0 ± 4.00
注射剤 (MF9853)	0.25 mg	10	60.5 ± 7.8	-	74.4 ± 9.8	18.7 ± 1.7
	0.5 mg	10	117.1 ± 18.8	-	136.8 ± 16.3	18.5 ± 1.7
	1 mg	10	186.2 ± 36.2	-	239.9 ± 22.7	18.5 ± 0.9
	2 mg	10	387.7 ± 72.3	-	540.7 ± 95.9	18.9 ± 2.0

*: 注射剤は、C_{5min} 値

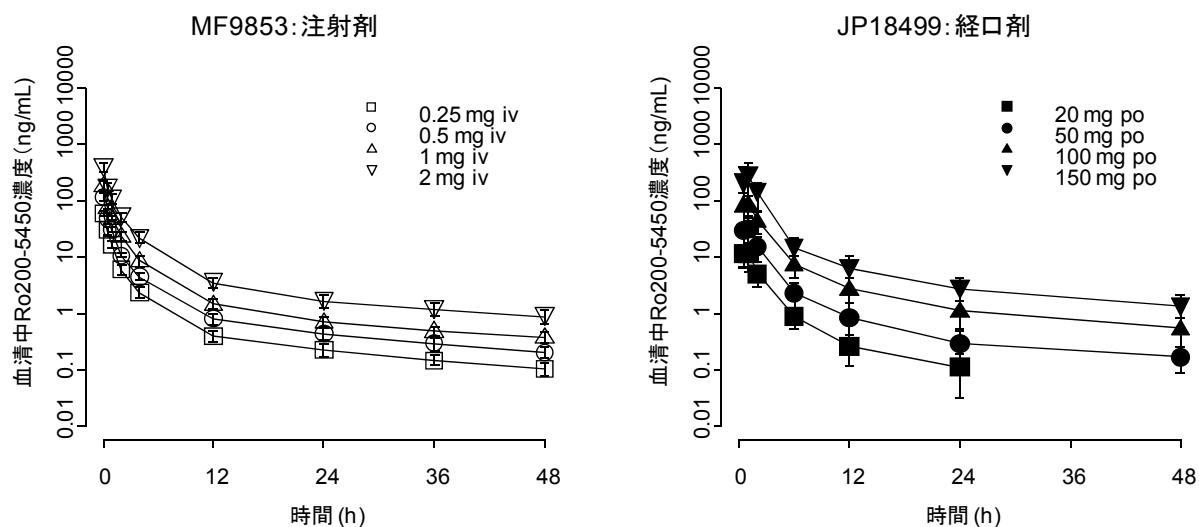
(5.3.5.1-1 表 12.3-1～表 12.3-4 及び 5.3.4.1-1 表 11.5.1 改変)

図 2.7.2.3.1-1 本剤（経口投与）と本薬注射剤（静脈内投与）の血清中未変化体の AUC_{inf} の比較



(5.3.3.1-1 Table 45～Table 48 及び 5.3.5.1-1 図 12.3-1 改変)

図 2.7.2.3.1-2 本剤（経口投与）と本薬注射剤（静脈内投与）の初回投与後の血清中未変化体（Ro200-5450）濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



(5.3.4.1-1 図 11.5.1 及び 5.3.5.1-1 図 12.2-1 改変)

2.7.2.3.2 国内外での曝露量の比較

海外での経口剤の月1回投与における臨床用量は150 mg である。その薬物動態は、閉経後健康成人女性、閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者に対する月1回経口投与/海外第 I/II 相臨床試験 (BP16331) , 並びに閉経後健康成人女性を対象とした本剤150 mg の製剤間生物学的同等性試験 (SB743830/002) で検討している。一方、国内では、本剤100 mg を経口投与した際の薬物動態を閉経後健康成人女性に対する第 I 相臨床試験 (JP16980) 及び原発性骨粗鬆症患者に対する第 II 相臨床試験 (JP18499) で検討している。これらの国内外の臨床試験で得られた AUC_{inf} を被験者背景とともに表 2.7.2.3.2-1 に示した。

BP16331及び SB743830/002における被験者数はそれぞれ36及び72例であるのに対して、JP16980及び JP18499はそれぞれ8及び6例と少数であった。BP16331の対象集団は閉経後健康成人女性、閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症患者である。一方、JP16980の対象集団は閉経後健康成人女性であり、JP18499の対象集団は原発性骨粗鬆症患者であった。したがって、BP16331との比較に際して、対象集団を揃える目的で JP16980及び JP18499を併合することとした。

JP16980と JP18499を併合した際の AUC_{inf} は $219 \pm 114 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、BP16331の $208 \pm 185 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ と同様であり (表 2.7.2.3.2-1及び図 2.7.2.3.2-1) , また、SB743830/002の $226 \pm 144 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ と同様であった。JP16980及び JP18499の AUC_{inf} の個別値は、BP16331及び SB743830/002の個別値分布の範囲内に収まっており、各試験での比較においても大きな差は認められなかった。

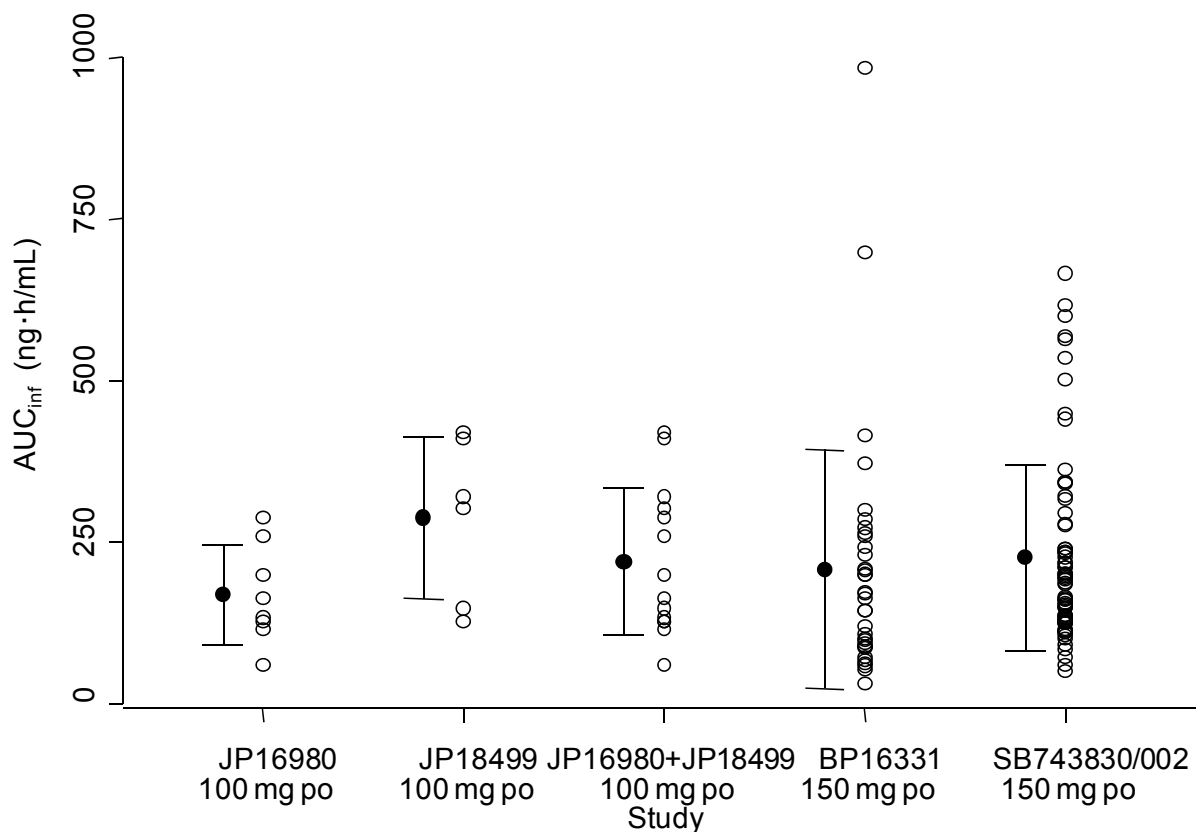
以上のことより、本剤100 mg 投与時の日本人の曝露量に相当する150 mg 投与時の外国人の安全性及び有効性データを参考資料として利用することは可能と判断した。

表 2.7.2.3.2-1 国内外の臨床試験における本剤の AUC_{inf} 及び被験者背景の比較

(平均値 ± 標準偏差 (N))

試験番号	対象集団	投与量/ 投与経路	AUC_{inf} (ng·h/mL)	体重 (kg)	年齢 (year)	クレアチニン クリアランス (mL/min)
JP16980	日本人閉経後健康成人女性	100 mg/po	168 ± 76.5 (8)	54.3 ± 7.25 (8)	56.5 ± 4.84 (8)	102 ± 17.7 (8)
JP18499	日本人閉経後骨粗鬆症患者	100 mg/po	288 ± 126 (6)	50.8 ± 5.75 (6)	65.3 ± 4.93 (6)	83.0 ± 18.4 (6)
JP16980+JP18499	日本人閉経後健康成人女性 及び閉経後骨粗鬆症患者	100 mg/po	219 ± 114 (14)	52.8 ± 6.66 (14)	60.3 ± 6.52 (14)	94.0 ± 19.9 (14)
BP16331	外国人閉経後骨減少女性, 閉経後骨粗鬆症患者及び 閉経後健康成人女性	150 mg/po	208 ± 185 (36)	69.0 ± 9.60 (36)	63.3 ± 5.98 (36)	73.5 ± 17.2 (36)
SB743830/002	外国人閉経後健康成人女性	150 mg/po	226 ± 144 (72)	67.3 ± 11.5 (72)	62.7 ± 6.90 (72)	85.3 ± 20.9 (54)

(5.3.4.2-1 Table 15, Table 7, 5.3.5.1-1 表 12.2-3, 表 12.1-1 及び 5.3.4.1-1 表 7, 表 5 改変)

図 2.7.2.3.2-1 国内外の臨床試験における AUC_{inf} (平均値 ± 標準偏差及び個別値)

(5.3.4.2-1 Appendix 56, 5.3.5.1-1 図 12.3-1 及び 5.3.3.1-1 表 34 改変)

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 心電図試験

イバンドロン酸の QT/QTc 間隔に及ぼす影響については、既承認の本薬注射剤の国内第Ⅱ相試験 (JM16651) 及び本薬注射剤の海外第Ⅲ相臨床試験 (BM16550) で検討している (注射剤の承認申請時資料)。これらの臨床試験を含む国内外の臨床試験成績、非臨床試験成績及び市販後データから、日本人骨粗鬆症患者に本薬注射剤2 mg 投与まで (外国人では3 mg 投与までの用量範囲でイバンドロン酸は心電図に影響せず、QT/QTc 間隔を延長しないとの結果が得られている。

したがって、本剤についても、以下の理由から陽性対照を設定した Thorough QT/QTc 試験を新たに実施する必要はないと判断している。

- 静脈内投与の場合と同様に、本剤は循環血中に移行後、体内で代謝されずに未変化体として循環血中から標的臓器である骨に分布するか、又は主な消失経路である腎の糸球体濾過により速やかに尿中排泄されると考えられる。
- 日本人に本剤100 mg 投与した時のイバンドロン酸の C_{max} は、日本人に本薬注射剤1 mg 投与した時の C_{5min} よりも低かった (表 2.7.2.4.1-1)。

表 2.7.2.4.1-1 本剤と本薬注射剤の血中曝露量比較 (平均値)

製剤	対象	投与量(mg)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} の比	C_{5min} or C_{max} (ng/mL)	C_{5min} or C_{max} の比	治験実施計画書番号
本剤	日本人 原発性骨粗 鬆症患者	100	288	1	96.0	1	JP18499
本薬注射剤	日本人 閉経後骨減 少女性	1	240	0.833	186	1.94	MF9853
		2	541	1.88	388	4.04	
本薬注射剤*	外国人 閉経後健康 成人女性	3	571	1.98	469	4.89	MF7159

*推定値：MF7159での本薬注射剤0.5 mg を静脈内投与した時の AUC_{inf} 及び C_{5min} を6倍し、3 mg 静脈内投与時の AUC_{inf} 及び C_{5min} を推定した。

(5.3.5.1-1 表 12.3-3 及び 5.3.4.1-1 表11.5.1 改変)

2.7.2.5 参考文献

- 1) Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. Clin Pharmacol Ther. 1995 Sep;58:288-98.

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1 国内臨床薬理試験の要約

治験実施計画書番号 (国)	試験の目的	試験のデザイン	被験者数	対象被験者 (年齢範囲)	試験薬	投与量 (mg)	薬物動態パラメータ, 平均値 ± 標準偏差					試験報告書 添付場所
							AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL _r (mL/min)	
JP16980 (日本)	安全性, 薬力学的反応 及び薬物動態	単施設漸増群間比較二重盲検法による単回経口投与試験	40	閉経後健康成人女性 (50~63歳)	イバンドロン酸 ナトリウム水和物又はプラセボ	20	31.2 ± 13.3	9.02 ± 3.88	0.980 ± 0.457	14.4 ± 7.50	59.4 ± 6.80	5.3.3.1-1
						50	76.9 ± 31.2	24.3 ± 9.93	1.00 ± 0.472	20.4 ± 4.98	59.4 ± 9.18	
						100	168 ± 76.5	47.2 ± 27.4	1.19 ± 0.869	21.5 ± 7.66	115 ± 39.9	
						150	329 ± 156	86.0 ± 46.1	1.19 ± 0.572	23.0 ± 6.68	61.8 ± 14.1	
JP18499 (日本)	安全性, 有効性及び薬物動態	多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較法による反復投与試験 (全134例中薬物動態評価対象例は1群6例の合計24例)	24	原発性骨粗鬆症患者 (59~73歳)	イバンドロン酸 ナトリウム水和物又はプラセボ	20	33.6 ± 15.9	12.9 ± 5.60	0.750 ± 0.274	9.59 ± 7.34	38.3 ± 8.08	5.3.5.1-1
						50	96.3 ± 60.8	36.5 ± 33.9	0.837 ± 0.261	16.0 ± 3.86	40.8 ± 8.28	
						100	288 ± 126	96.0 ± 52.1	0.917 ± 0.204	15.9 ± 3.38	36.0 ± 4.62	
						150	764 ± 486	272 ± 201	0.917 ± 0.204	17.0 ± 4.00	34.4 ± 8.17	

ボンビバ錠100mg
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第2部 (モジュール 2)
CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
BMD	Bone mineral density	骨密度
BMI	Body mass index	肥満度指数
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
CI	Confidence interval	信頼区間
CLEIA	Chemiluminescence immunoassay	化学発光酵素免疫測定法
C _{max}	Maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
CTX	Type I collagen cross-linked C-telopeptide	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重X線エネルギー吸収法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EIA	Enzyme immunoassay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IU	International unit	国際単位
LOCF	Last observation carried forward	欠測値に関して投与後の直前値で補完する方法
NTX	Type I collagen cross-linked N-telopeptide	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド
P1NP	Procollagen 1 N-terminal propeptide	I型プロコラーゲンN-プロペプチド
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RO200-5450IV	—	イバンドロン酸ナトリウム水和物の静脈内投与製剤
RO200-5450PO	—	イバンドロン酸ナトリウム水和物の経口投与製剤
SD	Standard deviation	標準偏差
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b
YAM	Young adult mean	若年成人平均値

臨床試験に使用した原薬はイバンドロン酸ナトリウム水和物であるが、投与量はイバンドロン酸の含量で表記した。

目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要.....	4
2.7.3.1.1.1 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）.....	4
2.7.3.1.1.2 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）.....	5
2.7.3.1.2 個々の試験結果の要約.....	6
2.7.3.2.1 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）.....	6
2.7.3.2.2 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）.....	9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	6
2.7.3.2.1 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）.....	6
2.7.3.2.2 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）.....	9
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
2.7.3.3.2.1 骨密度（BMD）.....	12
2.7.3.3.2.1.1 腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化.....	12
2.7.3.3.2.1.2 大腿骨BMDのベースラインからの変化.....	14
2.7.3.3.2.2 骨代謝マーカー.....	18
2.7.3.3.2.2.1 尿中補正CTXのベースラインからの変化.....	18
2.7.3.3.2.2.2 尿中補正NTXのベースラインからの変化.....	20
2.7.3.3.2.2.3 血清骨型-ALPのベースラインからの変化.....	22
2.7.3.3.2.3 非外傷性椎体骨折（既存骨折増悪を含む）の発生率.....	24
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....	25
2.7.3.3.3.1 既存椎体骨折を有する被験者.....	25
2.7.3.3.3.2 75歳以上の被験者.....	26
2.7.3.3.3.3 男性被験者.....	27
2.7.3.3.3.4 eGFR 60 mL/min/1.73 m ² 未満の被験者.....	28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	29
2.7.3.4.1 投与間隔、投与量.....	29
2.7.3.4.2 投与時期及び投与後の留意事項.....	30
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	30
2.7.3.6 参考文献.....	30
2.7.3.7 付録.....	30

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

骨粗鬆症患者に対するイバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤（以降、本剤）の効能・効果及び用法・用量を設定するための有効性は、原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の成績に基づいて評価した（表 2.7.3.1-2）。本剤の臨床的有効性を示す上では、既承認の骨粗鬆症治療薬であるイバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤（以降、本薬注射剤）と直接比較した JA28382 を最も重要な試験と位置付けた。

また、JA28382 の対照薬である本薬注射剤の椎体骨折抑制効果を検討した本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）（5.3.5.1-3 参照）の成績を参考とした。なお、当該試験成績は本薬注射剤の製造販売承認申請時に提出済みである。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

臨床的有効性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1 有効性評価に用いた試験の概要

試験実施計画書番号		JP18499	JA28382	
フェーズ		第Ⅱ相	第Ⅲ相	
デザイン		多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験		
対象被験者		原発性骨粗鬆症患者		
用法・用量		20 mg/1カ月, 50 mg/1カ月, 100 mg/1カ月, 150 mg/1カ月 経口投与	100 mg/1カ月 経口投与	
投与期間		4カ月	12カ月	
対照薬		プラセボ/1カ月 経口投与	本薬注射剤 1 mg/1カ月 急速静脈内（ボラス）投与	
併用補助薬		カルシウム：305 mg ビタミン D ₃ ：200 IU 1日1回連日経口投与	カルシウム：610 mg ビタミン D ₃ ：400 IU 1日1回連日経口投与	
目標例数		125例 (各群25例 × 5群)	396例 (各群198例 × 2群)	
有効性評価 項目 ◎主要評価 項目 ○副次的評価 項目 △その他	BMD		◎腰椎 (L2-L4) ○大腿骨 (Total hip, Femoral neck, Trochanter) △腰椎 (L1-L4)	
	骨代謝マ ーカー	骨吸収 マーカー	◎尿中補正 CTX ○尿中補正 NTX ○血清 CTX	○尿中補正 CTX ○尿中補正 NTX ○血清 TRACP-5b
		骨形成 マーカー	△血清骨型-ALP △オステオカルシン	○血清骨型-ALP ○血清 PINP
	骨折		—	○骨折発生率
	身長		—	△身長

2.7.3.1.1.1 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（1999年4月15日医薬審第742号）（以降、「臨床評価方法に関するガイドライン」）に従い、原発性骨粗鬆症患者を対象（目標例数：125例）とした。4カ月間、プラセボ又は本剤20, 50, 100及び150 mg を1カ月に1回、間欠経口投与し、本剤の用量反応性を探索的に検討することを目的に、多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

骨粗鬆症の診断基準は、「臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、骨折リスクの評価及び閉経後骨粗鬆症のスクリーニングへの応用に関する世界保健機関（WHO）研究班（1998）の診断基準を採用した。対象被験者は、スクリーニング時に二重 X 線エネルギー吸収法（dual energy X-ray absorptiometry, 以降, DXA 法）にて測定した腰椎（L2-L4）骨密度（bone mineral density, 以降, BMD）の施設解析値が若年成人平均値（young adult mean, 以降, YAM）の $-2.5SD$ （Hologic 社 QDR を用いた BMD 解析値が 0.714 g/cm^2 ）以下の患者とした。男性の場合は、「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」を参考に、Hologic 社 QDR を用いた大腿骨近位部の BMD 解析値が 0.672 g/cm^2 以下でも可とした。

選択基準では、性別は不問とした。女性の場合、閉経直後では骨代謝回転が亢進し BMD が急激に減少するため、閉経後5年以上経過した患者を対象とした。55歳の女性の95%が閉経していることから、年齢の下限を55歳とし、上限は設けなかった。

除外基準では、「臨床評価方法に関するガイドライン」に従って、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けたことがある患者、骨粗鬆症とまぎらわしい所見を呈する患者、DXA 法による腰椎 BMD の測定に影響を及ぼす所見を有する患者を除外対象とした。

服用は、6時間以上絶食後に、十分量（180 mL 以上）の水とともにを行い、服用後60分間は、水以外の飲食、並びにサプリメント及び他の薬剤の経口摂取を避けることとした。また、服用後60分程度はベッド等で就眠又は横にならないように指導した。

主要評価項目は、「臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に、本試験の投与期間が短期間であること、骨吸収の指標となる骨代謝マーカー（以降、骨吸収マーカー）である尿中補正 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以降, CTX）は BMD よりも鋭敏にビスホスホネート（以降, BP）系化合物に反応することから、尿中補正 CTX のベースラインからの変化とした。副次的評価項目は、4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 及び骨吸収マーカーである血清 CTX 及び尿中補正 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以降, NTX）のベースラインからの変化とした。その他の評価項目は、腰椎（L1-L4）BMD、骨形成の指標となる骨代謝マーカー（以降、骨形成マーカー）である血清骨型-アルカリフォスファターゼ（以降, 血清骨型-ALP）及びオステオカルシンのベースラインからの変化とした。

本試験は用量反応性を探索的に検討した試験であることから、有効性評価の主たる解析対象集団は治験実施計画書に適合した対象集団（以降, PPS）とし、欠測値があった場合にデータの補完は行わなかった。

尿中補正 CTX、腰椎（L2-L4）BMD、血清 CTX、尿中補正 NTX、腰椎（L1-L4）BMD、血清骨型-ALP 及びオステオカルシンの4カ月目の測定値について、ベースラインを共変量とした共分散分析により、各投与群の最小二乗平均値と95%信頼区間、プラセボ群に対する差の最小二乗平均値と95%信頼区間を算出した。P 値は参考として算出した。

2.7.3.1.1.2 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（JA28382）

「臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、原発性骨粗鬆症患者を対象（目標例数：396例）とした。12カ月間、本剤100 mg を1カ月に1回経口投与又は本薬注射剤1 mg を1カ月に1回急速静脈内（ボラス）投与し、本剤100 mg の有効性が本薬注射剤1 mg と比べて臨床的に劣らないことを検証することを目的に、多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。

骨粗鬆症の診断基準は、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）」を採用した。対象被験者は、腰椎（L2-L4）BMD が YAM の70%（Hologic 社 QDR を用いた BMD 解析値が 0.708 g/cm^2 ）未満の患者、又は腰椎（L2-L4）BMD が YAM の80%（Hologic 社 QDR を用いた BMD 解析値が 0.809 g/cm^2 ）未満であり、かつ脆弱性骨折の既往を有する患者とした。なお、男性の場合は、「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」を参考に、Hologic 社 QDR を用いた大腿骨近位部の BMD 解析値が 0.672 g/cm^2 未満の患者も組み入れ可能とした。被験者は、スクリーニング時の腰椎（L2-L4）BMD を因子として最小化

法により動的に割り付けた。

選択基準は、第Ⅱ相臨床試験（JP18499）と同様であった。除外基準には、JP18499と同様の基準に、2006年10月27日付事務連絡に従い BP 系薬剤の添付文書に重大な副作用として顎骨壊死・顎骨骨髓炎が追記されたため、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の危険性を避けるために「侵襲的な歯科処置を同意取得前90日以内に実施した患者、又は予定している患者」を追加した。

用量は、JP18499で、本剤100 mg 群のプラセボに対する有意な有効性と忍容性が確認されたこと、また、本剤100 mg と本薬注射剤1 mg の薬物動態及び有効性成績の比較検討結果から、既承認の本薬注射剤1 mg と本剤100 mg の有効性は同等と考えられた（2.7.2.3.1, 2.7.3.3.2.2.1 参照）ことより決定した。

服用は、起床後、食事、水以外の飲料（カルシウム、マグネシウム等の含量の高いミネラルウォーターを含む）、サプリメント及び他の薬物を摂取せずに、立位又は坐位で、十分量（180 mL）の水とともにを行い、服用後60分間は水以外の飲料、サプリメント及び他の薬剤の経口摂取を避けることとした。また、服用後60分程度はベッド等で横たわらないように指導した。

主要評価項目は、「臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に、12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率とした。副次的評価項目は、12カ月目の大腿骨 BMD 及び骨代謝マーカーのベースラインからの変化率、骨折発生率とした。その他の評価項目として、12カ月目の腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率、身長ベースラインからの変化量とした。

本試験は非劣性試験とし、有効性の主たる解析集団は PPS とし、欠測値があった場合には、投与後の直前値で補完（last observation carried forward, 以降、LOCF）した。

主要評価項目の主要解析の非劣性マージンは、本薬注射剤1 mg とプラセボの12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの推定変化率の差である4.81%の1/3以下の1.6%と設定した。本薬注射剤1 mg の12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの推定変化率は、本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の PPS のうち、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の選択基準を考慮して調整した対象集団（Modified PPS）における12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率が5.53%であったことより、この値を外挿した（表 2.7.3.7-1）。また、プラセボの12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの推定変化率は、JA28382と同様の被験者集団を対象とした BP 系薬剤ミノドロン酸水和物の後期第Ⅱ相試験において、プラセボ群の投与36週後（最終評価時）の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率が0.72%であった¹⁾ことより、この値を外挿した。

有意水準は片側2.5%とした。12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率（LOCF）について、投与群を主効果とし、ベースラインの腰椎（L2-L4）BMD、ベースラインの血清 PINP（自然対数変換値）及びベースラインの腰椎（L2-L4）BMD と BP 製剤による前治療の有無と BP 製剤以外の骨粗鬆症治療薬による治験薬投与開始前1年以内の前治療の有無の交互作用を共変量とする共分散分析を行った後、群間差（本剤100 mg 群-本薬注射剤1 mg 群）の95%信頼区間を算出し、その信頼区間下限値が非劣性限界値（-1.6%）を上回れば、非劣性が成り立つとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）

（資料番号 5.3.5.1-1）

JP18499では、プラセボ群の28例、20 mg 群の27例、50 mg 群の27例、100 mg 群の26例及び150 mg 群の24例を最大の解析対象集団（以降、FAS）とし、プラセボ群の26例、20 mg 群の27例、50 mg 群の25例、100 mg 群の25例及び150 mg 群の24例を PPS とした。PPS から除外された理由及び被験者数は、「治験薬投与が2回以下、又は3回目投与以降の尿中補正 CTX の観察

がなされなかったため」がプラセボ群で2例及び50 mg 群で2例、「試験中に脊椎の圧迫骨折があったため」が100 mg 群で1例、「併用補助薬の服薬が不良であったため」が100 mg 群で1例及び150 mg 群で1例であった。解析集団の患者背景には、投与群間で大きな違いは認められなかった。

4カ月目の有効性成績のまとめを表 2.7.3.2.1-1に示す。

腰椎 (L2-L4) BMD では、共分散分析によりベースライン値で調整した4カ月目の最小二乗平均値は100 mg 群まで用量依存的に増加し、100 mg 群と150 mg 群の間には用量依存的な増加は認められなかった。腰椎 (L1-L4) BMD は腰椎 (L2-L4) BMD と同様であった。

尿中補正 CTX では、共分散分析によりベースライン値で調整した4カ月目の最小二乗平均値は150 mg 群まで用量依存的に減少した。尿中補正 CTX は、投与8日目まで用量依存的に減少した後、1カ月目には8日目に比べて上昇しベースラインに復する傾向が認められたが、治療期間を通じて用量に依存した減少が継続した。血清 CTX は、尿中補正 CTX と同様であった。

尿中補正 NTX、血清骨型-ALP 及びオステオカルシンでは、共分散分析によりベースライン値で調整した4カ月目の最小二乗平均値は、100 mg 群まで用量依存的に減少し、100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。

いずれの評価項目も、プラセボ群と比較して、50、100及び150 mg 群では有意な変化が認められたが、プラセボ群と20 mg 群との間には有意差は認められなかった。

以上の結果から、原発性骨粗鬆症患者に本剤を1カ月に1回、4カ月間経口投与することにより、尿中補正 CTX と血清 CTX は20~150 mg 群で用量依存的な減少が認められた。一方、尿中補正 NTX、血清骨型-ALP 及びオステオカルシンは20~100 mg 群で用量依存的に減少が認められ、腰椎 (L2-L4) BMD は20~100 mg 群で用量依存的に増加が認められ、それぞれ100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。また、すべての評価項目で、プラセボ群と20 mg 群との間には有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1-1 4カ月目の有効性成績のまとめ (JP18499, PPS)

投与群		プラセボ群	20 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群
例数	登録例数	28	28	27	27	27
	投与例数	28	27	27	26	26
	FAS 解析対象集団例数	28	27	27	26	24
	PPS 解析対象集団例数	26	27	25	25	24
主要評価項目	尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-22.34 ± 27.75	-25.38 ± 43.90	-41.44 ± 34.35	-67.81 ± 19.54	-78.25 ± 12.80
	共分散分析によりベースライン値で調整した最小二乗平均値 (µg/mmol CR) [95%信頼区間]	244.7 [202.8~295.3]	220.1 [183.7~263.7]	173.0 [142.8~209.6]	93.6 [77.2~113.3]	62.6 [51.7~75.8]
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 [95%信頼区間] (P 値)	—	-0.046 [-0.159~0.067] (0.4210)	-0.151 [-0.267~-0.034] (0.0118)	-0.418 [-0.534~-0.301] (<0.0001)	-0.592 [-0.709~-0.476] (<0.0001)
副次的評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	0.71 ± 2.57	1.39 ± 2.52	3.10 ± 2.75	4.00 ± 2.33	3.18 ± 3.03
	共分散分析によりベースライン値で調整した最小二乗平均値 (g/cm ²) [95%信頼区間]	0.6581 [0.6511~0.6651]	0.6637 [0.6569~0.6705]	0.6750 [0.6680~0.6819]	0.6801 [0.6732~0.6871]	0.6756 [0.6683~0.6828]
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 [95%信頼区間] (P 値)	—	0.0056 [-0.0042~0.0154] (0.2570)	0.0169 [0.0070~0.0268] (0.0010)	0.0220 [0.0121~0.0320] (<0.0001)	0.0175 [0.0074~0.0276] (0.0008)
	血清 CTX のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-29.65 ± 20.99	-34.91 ± 20.56	-44.58 ± 30.01	-77.59 ± 11.69	-83.50 ± 11.46
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (ng/mL) [95%信頼区間] (P 値)	—	-0.0340 [-0.0940~0.0260] (0.2645)	-0.0931 [-0.1549~-0.0313] (0.0035)	-0.2436 [-0.3050~-0.1823] (<0.0001)	-0.2881 [-0.3499~-0.2263] (<0.0001)
	尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-15.12 ± 43.06	-14.59 ± 37.80	-38.04 ± 43.69	-51.18 ± 24.61	-54.40 ± 25.21
その他の評価項目	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (nmol BCE/mmol CR) [95%信頼区間] (P 値)	—	-0.015 [-0.117~0.087] (0.7673)	-0.180 [-0.284~-0.075] (0.0009)	-0.269 [-0.373~-0.166] (<0.0001)	-0.287 [-0.392~-0.182] (<0.0001)
	血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-15.83 ± 15.62	-20.50 ± 17.91	-37.65 ± 11.50	-47.14 ± 14.44	-47.81 ± 18.80
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (U/L) [95%信頼区間] (P 値)	—	-0.031 [-0.082~0.020] (0.2310)	-0.121 [-0.173~-0.068] (<0.0001)	-0.217 [-0.269~-0.165] (<0.0001)	-0.209 [-0.261~-0.156] (<0.0001)
	オステオカルシンのベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-13.49 ± 16.53	-17.58 ± 22.97	-33.64 ± 13.31	-42.73 ± 15.68	-39.11 ± 14.89
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (ng/mL) [95%信頼区間] (P 値)	—	-0.030 [-0.088~0.028] (0.3075)	-0.116 [-0.175~-0.056] (0.0002)	-0.193 [-0.252~-0.133] (<0.0001)	-0.164 [-0.225~-0.104] (<0.0001)
	腰椎 (L1-L4) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	0.87 ± 2.63	1.34 ± 2.51	3.10 ± 2.71	4.26 ± 2.26	4.05 ± 2.97
	各群とプラセボ群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (g/cm ²) [95%信頼区間] (P 値)	—	0.0035 [-0.0057~0.0128] (0.4509)	0.0150 [0.0056~0.0243] (0.0020)	0.0208 [0.0114~0.0302] (<0.0001)	0.0207 [0.0111~0.0303] (<0.0001)

(5.3.5.1-1 図 10.1-1, 表 11.1.2-1, 表 11.4.1.1-1, 表 11.4.1.1-2, 表 11.4.1.2-1, 表 11.4.1.2-2, 表 11.4.1.3-1, 表

11.4.1.3-2, 表 11.4.1.4-1, 表 11.4.1.4-2, 表 11.4.1.5-1, 表 11.4.1.6-1, 表 11.4.1.7-1, 表 16.2-6 を改変)

2.7.3.2.2 原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (JA28382)

(資料番号 5.3.5.1-2)

JA28382では、本剤100 mg 群204例、本薬注射剤1 mg 群203例を FAS とし、本剤100 mg 群183例、本薬注射剤1 mg 群189例を PPS とした。PPS より除外された理由は、腰椎 BMD 評価不能例 (本剤100 mg 群で22例、本薬注射剤1 mg 群で13例、以降同順)、早期中止例 (19例、12例)、治験薬投与率75%未満 (3例、3例)、併用禁止薬使用例 (2例、1例)、選択除外基準違反例 (1例、0例) であった。解析集団の患者背景には、投与群間で大きな違いは認められなかった。

治験の中止例の中止理由ごとの被験者数は、投与群間で大きな違いはなく、時期別の中止例数及び継続率の推移において、投与群間で大きな違いはなかった。PPS における経口投与 (本剤100 mg 又はそのプラセボ) 及び静脈内投与 (本薬注射剤1 mg 又はそのプラセボ) の投薬率はいずれも98%以上であり、良好であった。

12カ月目の有効性の成績のまとめを表 2.7.3.2.2-1に示す。なお、各項目の各評価時期の数値を2.7.6.1.4の表 2.7.6.1.4.4-1, 表 2.7.6.1.4.4-3~表 2.7.6.1.4.4-13に示した。

12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、本剤100 mg 群では $5.168 \pm 0.267\%$ 、本薬注射剤1 mg 群では $5.396 \pm 0.263\%$ であった。本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の変化率 (最小二乗平均値) の差 (95%信頼区間) は、 -0.228% ($-0.967 \sim 0.510\%$) であり、その信頼区間下限値は非劣性限界値とした -1.6% を上回っていることより、本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する非劣性が示された。

腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率は、いずれの群でも4カ月目から増加し、また、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

12カ月目の大腿骨近位部 (Total hip) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ $2.41 \pm 3.16\%$ 及び $2.76 \pm 3.00\%$ (以降、同順) であった。また、大腿骨頸部 (Femoral neck) では、それぞれ $2.58 \pm 4.83\%$ 及び $2.64 \pm 4.06\%$ 、大腿骨転子部 (Trochanter) では、それぞれ $2.96 \pm 4.29\%$ 及び $3.36 \pm 4.24\%$ であった。大腿骨のすべての部位において、BMD はいずれの群でも4カ月目から増加し、また、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

骨吸収マーカーとして、12カ月目の尿中補正 CTX、尿中補正 NTX 及び血清 TRACP-5b のベースラインからの変化率を検討し、骨形成マーカーとして、12カ月目の血清骨型-ALP 及び血清 P1NP のベースラインからの変化率を検討した。尿中補正 CTX の変化率 (平均値 ± 標準偏差、以降同様) は、本剤100 mg 群で $-62.80 \pm 42.33\%$ 、本薬注射剤1 mg 群で $-59.51 \pm 40.54\%$ であった。尿中補正 NTX の変化率は、本剤100 mg 群で $-50.75 \pm 25.98\%$ 、本薬注射剤1 mg 群で $-50.12 \pm 22.68\%$ であった。血清 TRACP-5b の変化率は、本剤100 mg 群で $-46.42 \pm 16.67\%$ 、本薬注射剤1 mg 群で $-44.65 \pm 19.56\%$ であった。尿中補正 CTX、尿中補正 NTX 及び TRACP-5b は、いずれの群でも1カ月目から減少し、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

血清骨型-ALP の変化率は、本剤100 mg 群で $-47.28 \pm 15.45\%$ 、本薬注射剤1 mg 群で $-43.35 \pm 21.27\%$ であった。血清 P1NP の変化率は、本剤100 mg 群で $-68.98 \pm 13.95\%$ 、本薬注射剤1 mg 群で $-66.66 \pm 22.37\%$ であった。血清骨型-ALP 及び血清 P1NP はいずれの群でも1カ月目から減少傾向を示した。本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

12カ月間の骨折発生率については、非外傷性椎体骨折発生率 (既存骨折の増悪を含む)、非外傷性非椎体骨折発生率、骨粗鬆症性非椎体骨折率を検討した。非外傷性椎体骨折発生率 (既存骨折の増悪を含む) は、本剤100 mg 群では1.1% (2/183例) であり、本薬注射剤1 mg 群では0.5% (1/189例) であった。非外傷性非椎体骨折発生率は本剤100 mg 群では1.1% (2/183例) で、

本薬注射剤1 mg 群では2.6% (5/189例) であった。骨粗鬆症性非椎体骨折 (有害事象として報告された非椎体骨折のうち、橈骨骨折、下肢骨折、手首関節骨折) の発生率は、本剤100 mg 群では1.1% (2/183例) で、本薬注射剤1 mg 群では2.1% (4/189例) であった。いずれの骨折についても発生率は低く、両群で特に違いは認められなかった。

以上の結果から、原発性骨粗鬆症において、本剤100 mg 群を1カ月に1回、12カ月間投与した際の腰椎 (L2-L4) BMD の増加率は、既承認薬である本薬注射剤1 mg 群に対して非劣性であることが示された。また、大腿骨 (近位部、頸部及び転子部) BMD の増加率、骨代謝マーカー (尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX, 血清 TRACP-5b, 血清骨型-ALP, 血清 P1NP) の減少率、骨折発生率において、両群間で違いは認められなかった。

表 2.7.3.2.2-1 12カ月目の有効性成績のまとめ (JA28382, PPS)

		本剤100 mg 群	本薬注射剤1 mg 群
例数	登録例数	213	209
	投与例数	205	203
	FAS解析対象集団例数	204	203
	PPS解析対象集団例数	183	189
主要評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (%) (最小二乗平均値 ± SE)	5.168 ± 0.267	5.396 ± 0.263
	本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の変化率 (最小二乗平均値) の差 [95%信頼区間]	-0.228 [-0.967~0.510]	—
副次的評価項目	大腿骨近位部 (Total hip) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	2.41 ± 3.16	2.76 ± 3.00
	大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	2.58 ± 4.83	2.64 ± 4.06
	大腿骨転子部 (Trochanter) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	2.96 ± 4.29	3.36 ± 4.24
	尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-62.80 ± 42.33	-59.51 ± 40.54
	尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-50.75 ± 25.98	-50.12 ± 22.68
	血清 TRACP-5b のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-46.42 ± 16.67	-44.65 ± 19.56
	血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-47.28 ± 15.45	-43.35 ± 21.27
	血清 P1NP のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	-68.98 ± 13.95	-66.66 ± 22.37
	非外傷性椎体骨折発生率 (%)	1.1	0.5
	非外傷性非椎体骨折発生率 (%)	1.1	2.6
	骨粗鬆症性非椎体骨折発生率 (%)	1.1	2.1
その他の評価項目	腰椎 (L1-L4) BMD のベースラインからの変化率 (%) (平均値 ± SD)	4.83 ± 3.64	5.03 ± 3.72
	身長ベースラインからの変化量 (cm) (平均値 ± SD)	-0.1 ± 0.59	-0.1 ± 0.43

(5.3.5.1-2 図 10.1-1, 表 11.1-1, 表 11.4.1.1-1, 表 11.4.1.2-1, 表 11.4.1.2-2, 表 11.4.1.2-3, 表 11.4.1.3-1, 表 11.4.1.3-1, 表 11.4.1.3-2, 表 11.4.1.3-3, 表 11.4.1.3-4, 表 11.4.1.3-5, 表 11.4.1.4-1, Table 15.2.34, Table 15.2.35 を改変)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の有効性解析対象集団である PPS における人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、それぞれ表 2.7.3.3.1-1及び表 2.7.3.3.1-2に示す。

各群の平均年齢は JP18499では65.1～67.7歳、JA28382では本剤100 mg 群で68.8歳、本薬注射剤1 mg 群で69.3歳であった。男性は JP18499では150 mg 群に1例、JA28382では本剤100 mg 群で6例、本薬注射剤1 mg 群で3例であった。既存椎体骨折を有する被験者の各群の割合は、JP18499では26.9～48.0%、JA28382では本剤100 mg 群で32.2%、本薬注射剤1 mg 群で31.2%であった。腰椎（L2-L4）BMD のベースライン T-Score の各群の平均値は、JP18499では-3.08～-2.86、JA28382では本剤100 mg 群で-3.091、本薬注射剤1 mg 群で-3.141であった。骨吸収マーカーの尿中補正 CTX のベースラインの平均値は、JP18499では、各群で358.9～372.2 µg/mmol CR であり、JA28382では、本剤100 mg 群で247.85 µg/mmol CR、本薬注射剤1 mg 群で249.41 µg/mmol CR であった。

尿中補正 CTX のベースラインの平均値が、JP18499より JA28382で低い傾向がみられた。これは尿中補正 CTX の測定委託会社が異なることによる基準値の違いや、併用補助薬（新カルシチュウ[®]D3）の投与開始時期が異なるという試験デザインの違いが原因と考えられるが、いずれの試験の尿中補正 CTX 値も骨量減少のカットオフ値²⁾（184.1 µg/mmol CR、閉経前女性平均 +1.0SD）以上の値であった。

その他の項目では、各試験内及び各試験間の投与群間において、大きな違いは認められなかった。

なお、本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の被験者背景は2.7.6.1.5.3に示した。

表 2.7.3.3.1-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（JP18499, PPS）

	プラセボ群	20 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群
PPS 解析対象集団例数	26	27	25	25	24
年齢（歳）（平均値 ± SD）	67.2 ± 5.8	67.7 ± 6.1	66.8 ± 7.1	65.1 ± 5.7	67.6 ± 5.8
性別 例数（%）	男性	-	-	-	1（4.2）
	女性	26（100.0）	27（100.0）	25（100.0）	25（100.0）
体重（kg）（平均値 ± SD）	49.04 ± 5.40	48.19 ± 4.70	50.23 ± 6.93	49.49 ± 8.70	50.03 ± 5.69
身長（cm）（平均値 ± SD）	151.85 ± 4.71	149.10 ± 5.13	150.73 ± 5.28	151.18 ± 6.37	151.72 ± 5.03
BMI（kg/m ² ）（平均値 ± SD）	21.27 ± 2.26	21.71 ± 2.23	22.09 ± 2.63	21.62 ± 3.49	21.75 ± 2.47
閉経後の期間（年）（女性のみ） （平均値 ± SD）	17.6 ± 6.3	16.3 ± 5.8	16.4 ± 8.1	15.2 ± 4.8	17.2 ± 5.1
椎体骨折の既往有 例数（%）	7（26.9）	8（29.6）	12（48.0）	9（36.0）	9（37.5）
ベースラインの腰椎（L2-L4）BMD （T-Score）（平均値 ± SD）	-2.86 ± 0.36	-2.97 ± 0.56	-3.01 ± 0.51	-3.08 ± 0.67	-3.01 ± 0.46
ベースラインの尿中補正 CTX （µg/mmol CR）（平均値 ± SD）	372.2 ± 227.3	366.0 ± 148.1	359.2 ± 154.5	362.2 ± 176.8	358.9 ± 140.2

（5.3.5.1-1 表 11.2-1 を改変）

表 2.7.3.3.1-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (JA28382, PPS)

		本剤100 mg 群	本薬注射剤1 mg 群
PPS 解析対象集団例数		183	189
年齢 (歳) (平均値 ± SD)		68.8 ± 6.94	69.3 ± 6.02
性別 例数 (%)	男性	6 (3.3)	3 (1.6)
	女性	177 (96.7)	186 (98.4)
体重 (kg) (平均値 ± SD)		49.45 ± 7.235	49.17 ± 6.723
身長 (cm) (平均値 ± SD)		152.19 ± 6.473	151.60 ± 6.075
BMI (kg/m ²) (平均値 ± SD)		21.33 ± 2.629	21.40 ± 2.668
閉経後の期間 (年) (女性のみ) (平均値 ± SD)		18.7 ± 7.78	19.0 ± 6.75
椎体骨折の既往有の例数 (%)		59 (32.2)	59 (31.2)
ベースラインの腰椎 (L2-L4) BMD (T-Score) (平均値 ± SD)		-3.091 ± 0.5824	-3.141 ± 0.5951
ベースラインの尿中補正 CTX (µg/mmol CR) (平均値 ± SD)		247.85 ± 138.780	249.41 ± 166.362

(5.3.5.1-2 表 11.2-1, 表 11.2-2, 表 11.2-3, 表 11.2-4 を改変)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 骨密度 (BMD)

2.7.3.3.2.1.1 腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化

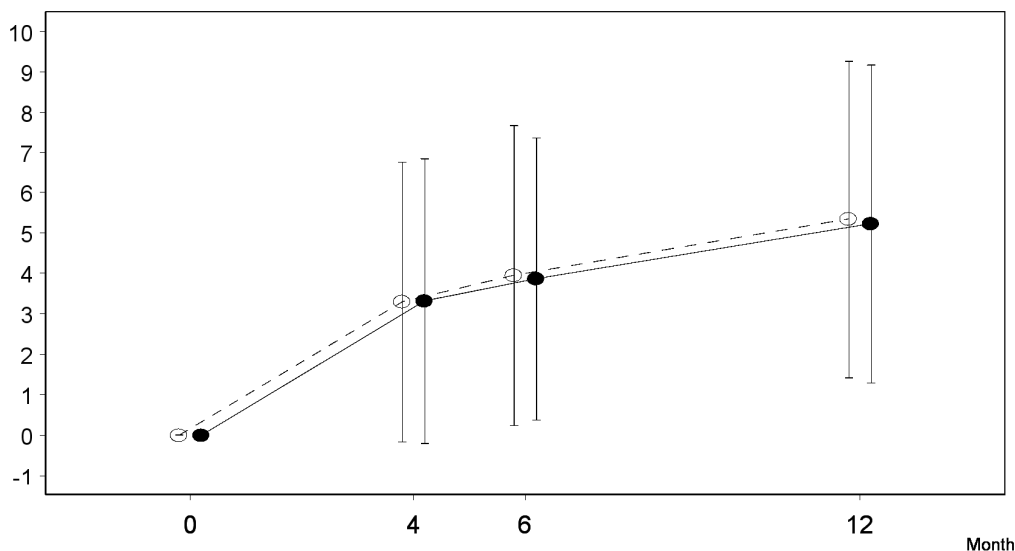
第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) において、本剤50, 100及び150 mg 群で、4カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD のプラセボ群に対する有意な増加が確認された。

第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) の差の信頼区間下限値が、非劣性限界値とした-1.6%を上回っていることより、本剤100 mg 群の本薬注射剤1 mg 群に対する非劣性が確認された。腰椎 (L2-L4) BMD の増加の推移を図 2.7.3.3.2.1.1-1に示す。本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに、4カ月目には増加が認められ、12カ月目まで緩やかに増加を続けた。両群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

図 2.7.3.3.2.1.1-1 腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Lumbar Spine (L2-L4) BMD (LOCF) (Mean +/- SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Lumbar Spine (L2-L4) BMD (%)
Summary Value (mean +/- SD)



●	RO200-5450PO N =	183	183	183	183
○	RO200-5450IV N =	189	189	189	189

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mbmd.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mbmd_pp_I24_pc_lcm
17SEP2014 15:20

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.1-1 を再掲)

JP18499, JA28382及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率の推移 (4カ月, 6カ月, 12カ月) を表 2.7.3.3.2.1.1-1に示す。

JP18499において, 4カ月目の本剤100 mg 群の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $4.00 \pm 2.33\%$ であり, プラセボ群に対して有意に増加した。

JA28382において, 4カ月目の本剤100 mg 群の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $3.32 \pm 3.53\%$ であり, この値は, JP18499の結果と大きな違いはなかった。

JA28382において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $3.95 \pm 3.72\%$ 及び $5.34 \pm 3.92\%$ であった。JA19761のPPSのうち, 第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) の選択基準を考慮し, 調整を行った対象集団 (Modified PPS) における腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は $4.37 \pm 3.68\%$ 及び $5.53 \pm 4.46\%$ であり, JA28382のベースラインからの変化率と同程度であった。

以上より, JA28382, JP18499及び JA19761の3試験において, 本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果に再現性があることを確認した。

表 2.7.3.3.2.1.1-1 第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) , 第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) 及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率の推移 (4カ月, 6カ月, 12カ月) (平均値 ± 標準偏差)

治験実施計画書番号	解析対象集団	群	症例数	4カ月目の変化率 (%)	6カ月目の変化率 (%)	12カ月目の変化率 (%)
JP18499	PPS	プラセボ	25	0.71 ± 2.57	—	—
		本剤100 mg 群	25	4.00 ± 2.33	—	—
JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	183	3.32 ± 3.53	3.86 ± 3.49	5.22 ± 3.94
		本薬注射剤1 mg 群	189	3.30 ± 3.46	3.95 ± 3.72	5.34 ± 3.92
JA19761 (参考)	Modified PPS, LOCF	本薬注射剤1 mg 群	234	—	4.37 ± 3.68	5.53 ± 4.46

Modified PPS の定義：本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) の PPS の被験者のうち、腰椎 (L2-L4) に既存椎体骨折を認めず12カ月目まで腰椎 (L2-L4) BMD 評価が可能な症例、かつ12カ月目までにおける腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率が30%未満の症例、かつ本剤第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) と同様に Hologic 社製の測定機器を使用して BMD 測定を行っている症例

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-2, 5.3.5.1-2 表 11.4.1.1-2, 表 2.7.3.7-1 を改変)

2.7.3.3.2.1.2 大腿骨 BMD のベースラインからの変化

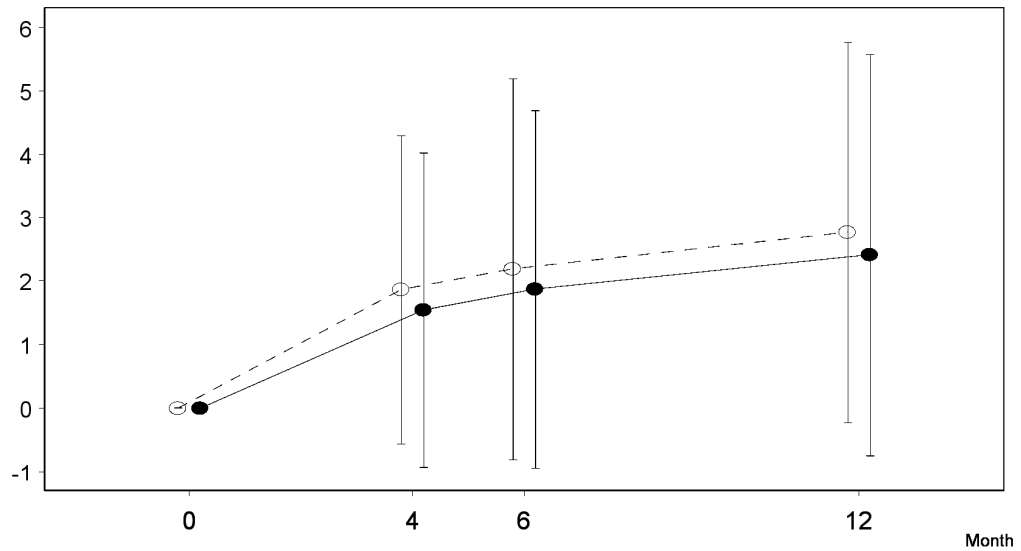
大腿骨 BMD のベースラインからの変化は、第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) において評価した。12カ月目の大腿骨近位部 (Total hip) BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤100 mg 群で2.41 ± 3.16%, 本薬注射剤1 mg 群で2.76 ± 3.00%, 大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD のベースラインからの変化率は、本剤100 mg 群で2.58 ± 4.83%, 本薬注射剤1 mg 群で2.64 ± 4.06%, 大腿骨転子部 (Trochanter) BMD のベースラインからの変化率は、本剤100 mg 群で2.96 ± 4.29%, 本薬注射剤1 mg 群で3.36 ± 4.24%であった。

大腿骨 BMD のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.1.2-1～図 2.7.3.3.2.1.2-3に示す。大腿骨のすべての部位において、BMD はいずれの群でも4カ月目から増加し、また、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

図 2.7.3.3.2.1.2-1 大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Total Hip BMD (LOCF) (Mean + / - SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Total Hip BMD (%)
Summary Value (mean +/- SD)



●	RO200-5450PO N =	181	180	181	181
○	RO200-5450IV N =	189	188	189	189

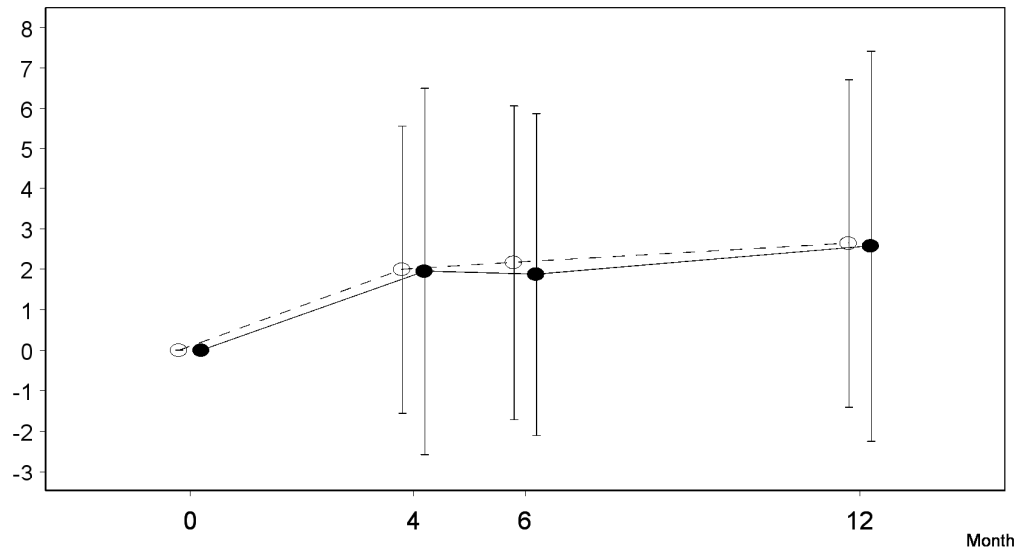
Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mbmd.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mbmd_pp_hip_pc_l.cgm
17SEP2014 15:22

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-1 を再掲)

図 2.7.3.3.2.1.2-2 大腿骨頸部 BMD のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Femoral Neck BMD (LOCF) (Mean + / - SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Femoral Neck BMD (%)
Summary Value (mean +/- SD)



●	RO200-5450PO N =	181	180	181	181
○	RO200-5450IV N =	189	188	189	189

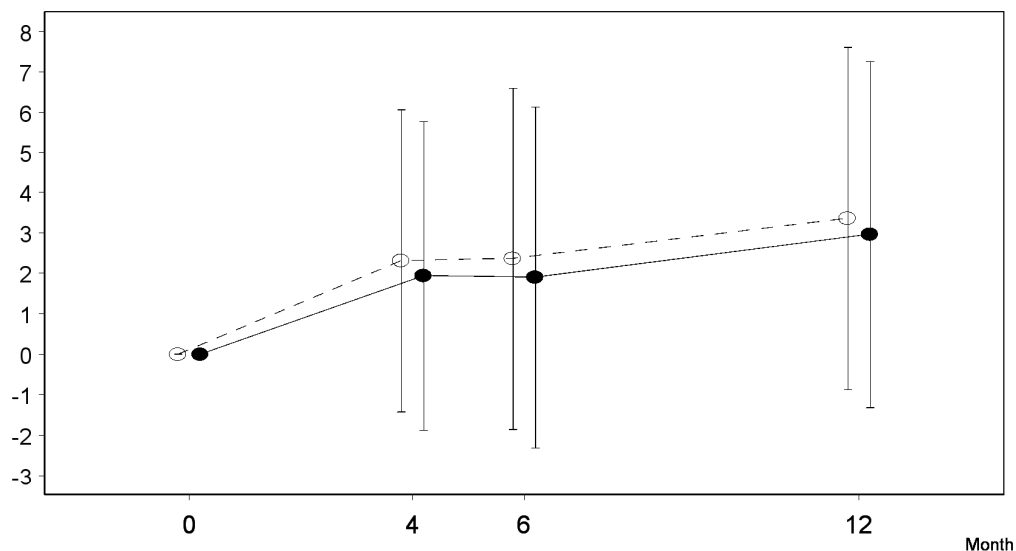
Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mbmd.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mbmd_pp_nck_pc_l.cgm
18SEP2014 17:25

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-2 を再掲)

図 2.7.3.3.2.1.2-3 大腿骨転子部 BMD のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Trochanter BMD (LOCF) (Mean +/- SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Trochanter BMD (%)
Summary Value (mean +/- SD)



●	RO200-5450PO N =	181	180	181	181
○	RO200-5450IV N =	189	188	189	189

Program : \$PROD/cd10133t/28382a/f_sum1mbmd.sas
Output : \$PROD/cd10133t/28382a/reports/f_sum1mbmd_pp_tro_pc_l.cgm
18SEP2014 17:25

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-3 を再掲)

JA28382及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における大腿骨 BMD のベースラインからの変化率の推移 (6カ月, 12カ月) を表 2.7.3.3.2.1.2-1に示す。

JA28382において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の大腿骨 BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, 近位部 (Total hip) では $2.19 \pm 3.00\%$ 及び $2.76 \pm 3.00\%$, 頸部 (Femoral neck) では $2.17 \pm 3.89\%$ 及び $2.64 \pm 4.06\%$, 転子部 (Trochanter) では $2.37 \pm 4.22\%$ 及び $3.36 \pm 4.24\%$ であった。JA19761における6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の大腿骨 BMD のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, 近位部 (Total hip) では $1.73\% \pm 3.52\%$ 及び $2.60 \pm 3.40\%$, 頸部 (Femoral neck) では $1.52 \pm 4.76\%$ 及び $2.40 \pm 4.70\%$, 転子部 (Trochanter) では $2.09 \pm 5.20\%$ 及び $3.33 \pm 5.52\%$ であり, いずれの部位においても JA28382の BMD のベースラインからの変化率と大きな違いはなかった。

以上より, JA28382及び JA19761の2試験において, 本薬注射剤1 mg の大腿骨 BMD 増加効果に再現性があることを確認した。

表 2.7.3.3.2.1.2-1 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における大腿骨 BMD のベースラインからの変化率の推移（6カ月，12カ月）
（平均値 ± 標準偏差）

部位	治験実施 計画書番 号	解析対 象集団	群	症 例 数	6カ月目の変化率 (%)	12カ月目の変化率 (%)
大腿骨近位部 (Total hip)	JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	181	1.87 ± 2.82	2.41 ± 3.16
			本薬注射剤1 mg 群	189	2.19 ± 3.00	2.76 ± 3.00
	JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤1 mg 群	353	1.73 ± 3.52	2.60 ± 3.40
大腿骨頸部 (Femoral neck)	JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	181	1.88 ± 3.99	2.58 ± 4.83
			本薬注射剤1 mg 群	189	2.17 ± 3.89	2.64 ± 4.06
	JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤1 mg 群	353	1.52 ± 4.76	2.40 ± 4.70
大腿骨転子部 (Trochanter)	JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	181	1.90 ± 4.22	2.96 ± 4.29
			本薬注射剤1 mg 群	189	2.37 ± 4.22	3.36 ± 4.24
	JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤1 mg 群	353	2.09 ± 5.20	3.33 ± 5.52

(5.3.5.1-2 表 11.4.1.2-1, 表 11.4.1.2-2, 表 11.4.1.2-3, 5.3.5.1-3 表 11.4.2.2-1 を改変)

2.7.3.3.2.2 骨代謝マーカー

本項では，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，両試験ともに観察した骨代謝マーカー（尿中補正 CTX，尿中補正 NTX，血清骨型-ALP）について述べる。

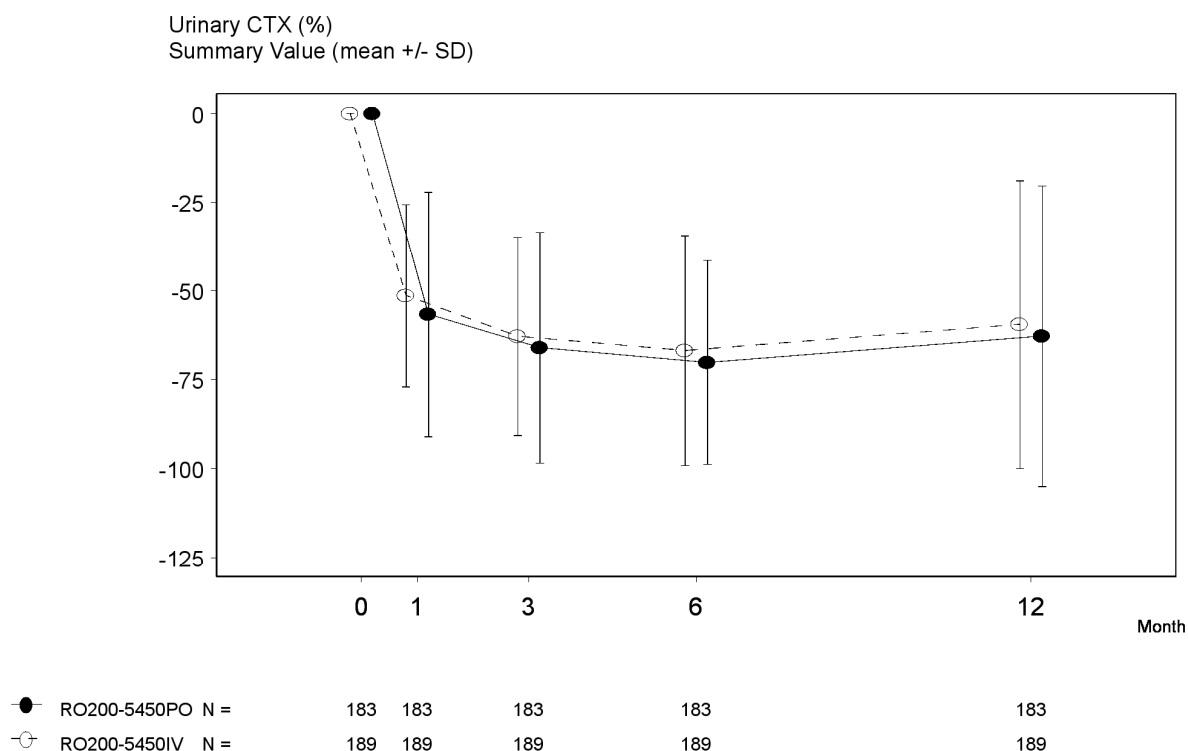
2.7.3.3.2.2.1 尿中補正 CTX のベースラインからの変化

JP18499において，本剤50，100及び150 mg 群で，4カ月目の尿中補正 CTX のプラセボ群に対する有意な減少が確認された。

JA28382における，尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.2.1-1に示す。本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに，1カ月目から明らかな減少が認められ，12カ月目まで持続した。両群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

図 2.7.3.3.2.2.1-1 尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF) (Mean +/- SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS



Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mtm.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mtm_pp_tm_pc_l.cgm
17SEP2014 15:21

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-1 を再掲)

JP18499, JA28382及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) における尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移 (3カ月, 4カ月, 6カ月, 12カ月) を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に示す。

JP18499において, 4カ月目の本剤100 mg 群の尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は $-67.81 \pm 19.54\%$ であり, プラセボ群に対して有意に減少した。

JA28382において, 3カ月目の本剤100 mg 群の尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-66.05 \pm 32.48\%$ であり, この値は, JP18499におけるベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) $-67.99 \pm 17.62\%$ と同様であった。

JA28382において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-66.86 \pm 32.36\%$ 及び $-59.51 \pm 40.54\%$ であった。JA19761において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の尿中補正 CTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-66.91 \pm 37.25\%$ 及び $-68.65 \pm 28.97\%$ であり, JA28382のベースラインからの変化率と同程度であった。

以上より, JA28382, JP18499及び JA19761の3試験において, 本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg の尿中補正 CTX を減少させる効果に再現性があることを確認した。

表 2.7.3.3.2.2.1-1 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移（3カ月、4カ月、6カ月、12カ月）（平均値 ± 標準偏差）

治験実施計画書番号	解析対象集団	群	症例数	3カ月目の変化率 (%)	4カ月目の変化率 (%)	6カ月目の変化率 (%)	12カ月目の変化率 (%)
JP18499	PPS	プラセボ	3M:26 4M:25	-28.27 ± 18.99	-22.34 ± 27.75	—	—
		本剤 100 mg 群	3M:25 4M:24	-67.99 ± 17.62	-67.81 ± 19.54	—	—
JA28382	PPS, LOCF	本剤 100 mg 群	183	-66.05 ± 32.48	—	-70.22 ± 28.62	-62.80 ± 42.33
		本薬注射剤 1 mg 群	189	-62.85 ± 27.95	—	-66.86 ± 32.36	-59.51 ± 40.54
JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤 1 mg 群	3M:375 6M:378 12M:378	-59.98 ± 25.42	—	-66.91 ± 37.25	-68.65 ± 28.97

JP18499及びJA19761はSYNARC SASで、JA28382は株式会社LSIメディエンスで測定した。

(5.3.5.1-1 表 16.2-6, 5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-1, 5.3.5.1-3 表 11.4.3.1-1 を改変)

2.7.3.3.2.2.2 尿中補正 NTX のベースラインからの変化

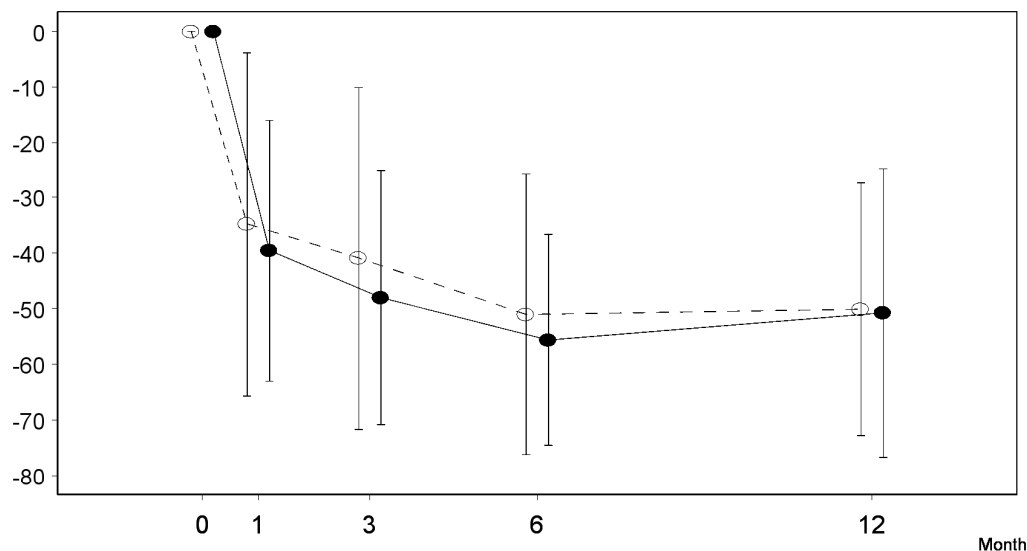
JP18499において、本剤50、100及び150 mg 群で、4カ月目の尿中補正 NTX のプラセボ群に対する有意な減少が確認された。

JA28382における、尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.2.2-1に示す。本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに、1カ月目から明らかな減少が認められ、12カ月目まで持続した。両群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

図 2.7.3.3.2.2.2-1 尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF) (Mean + / - SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Urinary NTX (%)
Summary Value (mean +/- SD)



●	RO200-5450PO N =	183	183	183	183	183
○	RO200-5450IV N =	189	189	189	189	189

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mtm.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mtm_pp_tm_pc_l.cgm
17SEP2014 15:21

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-2 を再掲)

JP18499, JA28382及び JA19761における尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移 (3カ月, 4カ月, 6カ月, 12カ月) を表 2.7.3.3.2.2.2-1に示す。

JP18499において, 4カ月目の本剤100 mg 群の尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は $-51.18 \pm 24.61\%$ であり, プラセボ群に対して有意に減少した。

JA28382において, 3カ月目の本剤100 mg 群の尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-48.03 \pm 22.80\%$ であり, この値は, JP18499のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) $-53.35 \pm 20.48\%$ と同様であった。

JA28382において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-51.05 \pm 25.20\%$ 及び $-50.12 \pm 22.68\%$ であった。JA19761において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の尿中補正 NTX のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-52.96 \pm 39.37\%$ 及び $-56.34 \pm 34.52\%$ であり, JA28382のベースラインからの変化率と同程度であった。

以上より, JA28382, JP18499及び JA19761の3試験において, 本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg の尿中補正 NTX を減少させる効果に再現性があることを確認した。

表 2.7.3.3.2.2-1 第Ⅱ相臨床試験（JP18499），第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移（3カ月，4カ月，6カ月，12カ月）（平均値 ± 標準偏差）

治験実施 計画書番号	解析対 象集団	群	症例数	3カ月目の 変化率 (%)	4カ月目の 変化率 (%)	6カ月目の 変化率 (%)	12カ月目の 変化率 (%)
JP18499	PPS	プラセボ	3M:26 4M:25	-2.62 ± 79.66	-15.12 ± 43.06	—	—
		本剤100 mg 群	25	-53.35 ± 20.48	-51.18 ± 24.61	—	—
JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	183	-48.03 ± 22.80	—	-55.64 ± 18.93	-50.75 ± 25.98
		本薬注射剤 1 mg 群	189	-40.90 ± 30.79	—	-51.05 ± 25.20	-50.12 ± 22.68
JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤 1 mg 群	3M:377 6M:378 12M:378	-50.01 ± 35.28	—	-52.96 ± 39.37	-56.34 ± 34.52

(5.3.5.1-1 表16.2-6, 5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-2, 5.3.5.1-3 表 11.4.3.2-1 を改変)

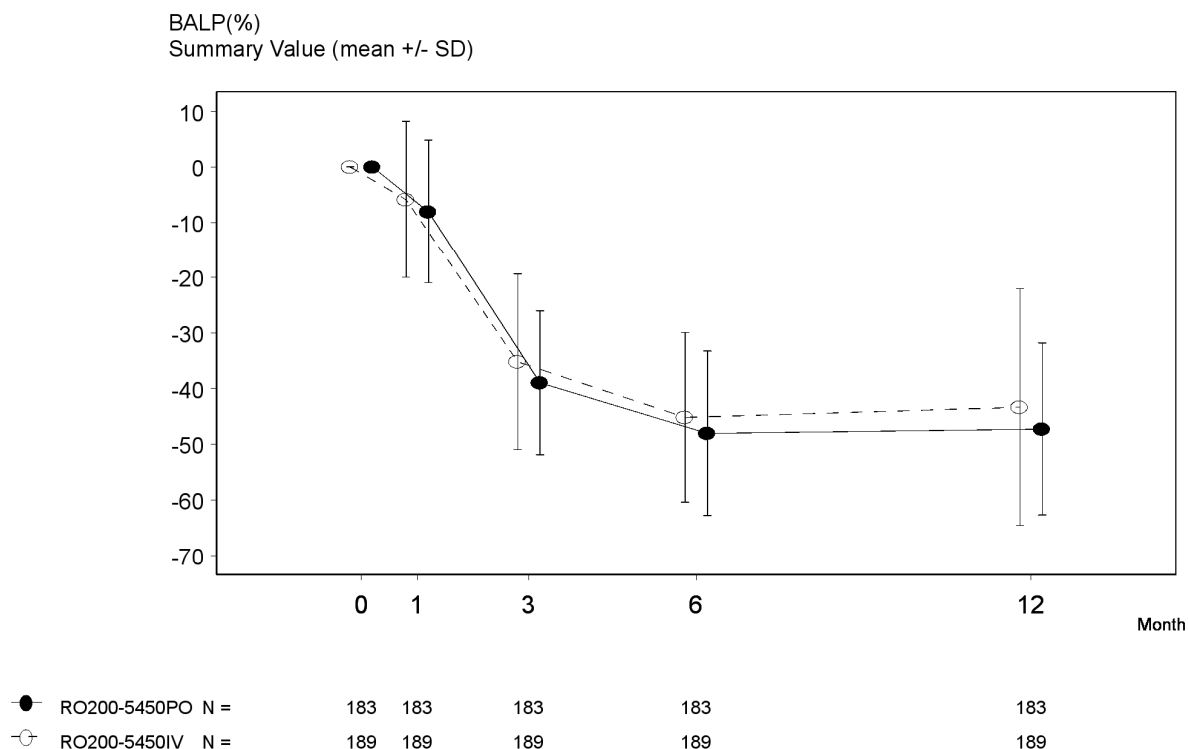
2.7.3.3.2.2.3 血清骨型-ALP のベースラインからの変化

JP18499において本剤50, 100及び150 mg 群で，4カ月目の血清骨型-ALP のプラセボ群に対する有意な減少が確認された。

JA28382における，血清骨型-ALP のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.2.3-1に示す。本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに，3カ月目から明らかな減少が認められ，12カ月目まで持続した。両群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

図 2.7.3.3.2.2.3-1 血清骨型-ALP のベースラインからの変化率の推移
(平均値 ± 標準偏差) (JA28382, PPS, LOCF)

Plot of Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF) (Mean + / - SD)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS



Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/f_sum1mtm.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/f_sum1mtm_pp_tm_pc_l.cgm
17SEP2014 15:21

(5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-4 を再掲)

JP18499, JA28382及び JA19761における血清骨型-ALP のベースラインからの変化率の推移 (3カ月, 4カ月, 6カ月, 12カ月) を表 2.7.3.3.2.2.3-1に示す。

JP18499において, 4カ月目の本剤100 mg 群の血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は $-47.14 \pm 14.44\%$ であり, プラセボ群に対して有意に減少した。

JA28382において, 3カ月目の本剤100 mg 群の血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-38.95 \pm 12.93\%$ であり, この値は, JP18499のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) $-40.87 \pm 13.32\%$ と同様であった。

JA28382において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-45.17 \pm 15.25\%$ 及び $-43.35 \pm 21.27\%$ であった。JA19761において, 6及び12カ月目の本薬注射剤1 mg 群の血清骨型-ALP のベースラインからの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は, $-41.06 \pm 22.60\%$ 及び $-47.56 \pm 16.60\%$ であり, JA28382のベースラインからの変化率と同程度であった。

以上より, JA28382, JP18499及び JA19761の3試験において, 本剤100 mg 及び本薬注射剤1 mg の血清骨型-ALP を減少させる効果に再現性があることを確認した。

表 2.7.3.3.2.3-1 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における血清骨型-ALPのベースラインからの変化率の推移（3カ月、4カ月、6カ月、12カ月）（平均値 ± 標準偏差）

治験実施計画書番号	解析対象集団	群	症例数	3カ月目の変化率 (%)	4カ月目の変化率 (%)	6カ月目の変化率 (%)	12カ月目の変化率 (%)
JP18499	PPS	プラセボ	3M:26 4M:25	-8.02 ± 47.27	-15.83 ± 15.62	—	—
		本剤100 mg 群	25	-40.87 ± 13.32	-47.14 ± 14.44	—	—
JA28382	PPS, LOCF	本剤100 mg 群	183	-38.95 ± 12.93	—	-48.04 ± 14.75	-47.28 ± 15.45
		本薬注射剤 1 mg 群	189	-35.19 ± 15.80	—	-45.17 ± 15.25	-43.35 ± 21.27
JA19761 (参考)	PPS, LOCF	本薬注射剤 1 mg 群	378	-32.26 ± 17.83	—	-41.06 ± 22.60	-47.56 ± 16.60

JA28382ではCLEIA法（単位は $\mu\text{g/L}$ ）、その他の試験はEIA法（単位はU/L）で測定した。

（5.3.5.1-1 表 16.2-6, 5.3.5.1-2 表11.4.1.3-4, 5.3.5.1-3 表 11.4.3.3-1 を改変）

2.7.3.3.2.3 非外傷性椎体骨折（既存骨折増悪を含む）の発生率

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において、12カ月間の非外傷性椎体骨折発生率、非外傷性非椎体骨折発生率及び骨粗鬆症性非椎体骨折発生率は、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で違いはみられなかった。

JA28382及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における既存椎体骨折の有無別の骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率を表 2.7.3.3.2.3-1に示す。

JA19761では、胸腰椎に1～5個の椎体骨折を有する被験者を対象としており、JA28382と対象集団が異なるため、JA28382の中で、既存椎体骨折を有する被験者について、JA19761の結果と比較した。本薬注射剤1 mg 群の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率は、JA28382の既存椎体骨折を有する被験者集団では0.0%（0/59例）であり、JA19761の12カ月目では7.9%（30/381例）であった。なお、JA28382では、いずれの群でも、椎体骨折の発生率に既存椎体骨折の有無による一定の傾向は認められなかった。

JA28382は、12カ月目の腰椎（L2-L4）BMDのベースラインからの変化率を主要評価項目としており、胸腰椎に椎体骨折を有する被験者を対象としたJA19761に比べて、より骨折リスクの低い被験者が対象だったことが、骨折発生率が低かった理由と考えられる。

JA28382とJA19761は、評価期間や評価例数も異なるため、単純に比較をすることはできないが、JA28382における本薬注射剤1 mg 群の骨折発生率は、JA19761の骨折発生率を下回り、JA19761の結果と矛盾するものではなかったと考える。

表 2.7.3.3.2.3-1 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）及び本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）における既存椎体骨折の有無別の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生率（PPS）

	治験実施 計画書番号	JA28382	JA19761（参考）	
	対象	原発性骨粗鬆症患者	原発性骨粗鬆症患者	
	投与期間	12カ月	12カ月	3年
全体	本剤100 mg 群	1.1%（2/183例）	—	—
	本薬注射剤1 mg 群	0.5%（1/189例）	7.9%（30/381例）	14.7%（56/381例）
既存椎体骨折「有」	本剤100 mg 群	1.7%（1/59例）	—	—
	本薬注射剤1 mg 群	0.0%（0/59例）	7.9%（30/381例）	14.7%（56/381例）
既存椎体骨折「無」	本剤100 mg 群	0.8%（1/124例）	—	—
	本薬注射剤1 mg 群	0.8%（1/130例）	0.0%（0/0例）	0.0%（0/0例）

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.4-1, 5.3.5.3-1 Table 2.2-19, 5.3.5.1-3 表11.4.1.1-2, 表11.4.1.1-3 を改変）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項では、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の結果を用いて、部分集団における結果を比較する。

2.7.3.3.3.1 既存椎体骨折を有する被験者

JA28382の既存椎体骨折有無別の12カ月目の有効性の成績のまとめを表 2.7.3.3.3.1-1に示す。

本剤100 mg 群は、既存椎体骨折を有さない被験者の集団と既存椎体骨折を有する被験者の集団のいずれの集団でも、12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 及び大腿骨（近位部、頸部、転子部）BMD をベースライン値から増加させ、12カ月目の骨代謝マーカー（尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX, 血清 TRACP-5b, 血清骨型-ALP, 血清 PINP）をベースライン値から減少させた。

主要評価項目の12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 増加効果は、既存椎体骨折を有する被験者、既存椎体骨折を有さない被験者のいずれの集団においても、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.3.1-1 既存椎体骨折有無別の12カ月目の有効性成績のまとめ
(JA28382, PPS, LOCF) (平均値 ± 標準偏差)

		既存椎体骨折	本剤100 mg 群	本薬注射剤1 mg 群
例数		有	大腿骨 BMD 以外 : 59 大腿骨 BMD : 58	59
		無	大腿骨 BMD 以外 : 124 大腿骨 BMD : 123	130
主要評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	有	5.21 ± 4.22	5.01 ± 4.53
		無	5.23 ± 3.82	5.49 ± 3.62
副次的評価項目	大腿骨近位部 (Total hip) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	有	1.94 ± 2.88	2.50 ± 2.66
		無	2.63 ± 3.27	2.89 ± 3.14
	大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	有	2.05 ± 4.19	2.37 ± 3.26
		無	2.83 ± 5.10	2.77 ± 4.38
	大腿骨転子部 (Trochanter) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	有	2.49 ± 3.77	3.58 ± 3.59
		無	3.19 ± 4.51	3.26 ± 4.51
	尿中補正 CTX のベースラインからの 変化率 (%)	有	-50.91 ± 66.70	-49.35 ± 56.03
		無	-68.45 ± 21.29	-64.13 ± 30.26
	尿中補正 NTX のベースラインからの 変化率 (%)	有	-47.02 ± 28.19	-47.65 ± 25.75
		無	-52.52 ± 24.78	-51.24 ± 21.16
	血清 TRACP-5b のベースラインから の変化率 (%)	有	-45.12 ± 16.14	-39.32 ± 22.27
		無	-47.04 ± 16.94	-47.06 ± 17.76
	血清骨型-ALP のベースラインから の変化率 (%)	有	-45.09 ± 17.98	-39.84 ± 29.53
		無	-48.33 ± 14.05	-44.94 ± 16.10
血清 PINP のベースラインから の変化率 (%)	有	-66.05 ± 14.56	-61.07 ± 32.27	
	無	-70.38 ± 13.49	-69.20 ± 15.49	

(5.3.5.1-2 表 11.4.2.8-2, 5.3.5.3-1 Table 2.2-3, Table 2.2-7, Table 2.2-11, Table 2.2-15 を改変)

2.7.3.3.3.2 75歳以上の被験者

JA28382の75歳未満/以上別の12カ月目の有効性の成績のまとめを表 2.7.3.3.3.2-1に示す。

本剤100 mg 群は、75歳未満の被験者の集団と75歳以上の被験者の集団のいずれの集団でも、12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD, 大腿骨 (近位部, 頸部, 転子部) BMD をベースライン値から増加させ、12カ月目の骨代謝マーカー (尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX, 血清 TRACP-5b, 血清骨型-ALP, 血清 PINP) をベースライン値から減少させた。

本剤100 mg 群において、主要評価項目の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果は、75歳未満の被験者、75歳以上の被験者のいずれの集団においても同様であった。また、75歳以上の被験者の集団では、両群とも対象となる被験者が少数であったが、本剤100 mg 群の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果は、本薬注射剤1 mg 群の効果より低い傾向を示した。

表 2.7.3.3.3.2-1 75歳未満／以上別の12カ月目の有効性成績のまとめ
(JA28382, PPS, LOCF) (平均値 ± 標準偏差)

		年齢 (歳)	本剤100 mg 群	本薬注射剤1 mg 群
例数		75未満	138	156
		75以上	大腿骨 BMD 以外 : 45 大腿骨 BMD : 43	33
主要評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	75未満	5.46 ± 3.75	5.25 ± 3.84
		75以上	4.51 ± 4.46	5.77 ± 4.34
副次的評価項目	大腿骨近位部 (Total hip) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	75未満	2.69 ± 2.92	2.66 ± 2.93
		75以上	1.51 ± 3.72	3.25 ± 3.31
	大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	75未満	2.83 ± 4.84	2.62 ± 3.93
		75以上	1.77 ± 4.78	2.76 ± 4.68
	大腿骨転子部 (Trochanter) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	75未満	3.13 ± 4.18	3.28 ± 4.19
		75以上	2.43 ± 4.65	3.74 ± 4.51
	尿中補正 CTX のベースラインからの 変化率 (%)	75未満	-62.50 ± 47.07	-61.26 ± 37.44
		75以上	-63.71 ± 22.57	-51.25 ± 52.74
	尿中補正 NTX のベースラインからの 変化率 (%)	75未満	-51.59 ± 24.38	-50.49 ± 22.16
		75以上	-48.16 ± 30.52	-48.37 ± 25.32
	血清 TRACP-5b のベースラインから の変化率 (%)	75未満	-48.28 ± 16.78	-45.64 ± 19.40
		75以上	-40.71 ± 15.10	-39.96 ± 19.92
	血清骨型-ALP のベースラインから の変化率 (%)	75未満	-48.07 ± 14.64	-44.58 ± 16.81
		75以上	-44.85 ± 17.68	-37.53 ± 35.32
血清 PINP のベースラインからの 変化率 (%)	75未満	-70.11 ± 13.07	-68.27 ± 16.55	
	75以上	-65.53 ± 16.03	-59.05 ± 39.24	

(5.3.5.1-2 表11.4.2.8-7, 5.3.5.3-1 Table 2.2-4, Table 2.2-8, Table 2.2-12, Table 2.2-16 を改変)

2.7.3.3.3.3 男性被験者

JA28382の男女別の12カ月目の有効性の成績のまとめを表 2.7.3.3.3.3-1に示す。

本剤100 mg 群は、女性、男性のいずれの被験者集団でも、12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD、大腿骨 (近位部、頸部、転子部) BMD をベースライン値から増加させ、12カ月目の骨代謝マーカー (尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX, 血清 TRACP-5b, 血清骨型-ALP, 血清 PINP) をベースライン値から減少させた。

本剤100 mg 群において、主要評価項目の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果は、女性、男性のいずれの被験者集団においても同様であった。また、両群とも男性被験者が少数であったが、男性被験者の集団で、本剤100 mg 群の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果は、本薬注射剤1 mg 群の効果より低い傾向を示した。

表 2.7.3.3.3-1 男女別の12カ月目の有効性成績のまとめ
(JA28382, PPS, LOCF) (平均値 ± 標準偏差)

		性別	本剤100 mg 群	本薬注射剤 1 mg 群
例数		男性	6	3
		女性	大腿骨 BMD 以外 : 177 大腿骨 BMD : 175	186
主要評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	男性	4.43 ± 3.23	6.30 ± 2.00
		女性	5.25 ± 3.97	5.32 ± 3.95
副次的評価項目	大腿骨近位部 (Total hip) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	男性	1.69 ± 3.48	0.64 ± 1.48
		女性	2.44 ± 3.16	2.80 ± 3.01
	大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	男性	0.44 ± 4.17	2.28 ± 1.56
		女性	2.65 ± 4.85	2.65 ± 4.09
	大腿骨転子部 (Trochanter) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	男性	2.28 ± 2.83	-0.79 ± 2.39
		女性	2.99 ± 4.33	3.43 ± 4.23
	尿中補正 CTX のベースラインからの 変化率 (%)	男性	-67.91 ± 10.86	-24.07 ± 8.57
		女性	-62.62 ± 42.99	-60.09 ± 40.61
	尿中補正 NTX のベースラインからの 変化率 (%)	男性	-29.38 ± 30.45	-43.63 ± 14.05
		女性	-51.47 ± 25.60	-50.22 ± 22.80
	血清 TRACP-5b のベースラインから の変化率 (%)	男性	-40.22 ± 11.87	-6.95 ± 21.45
		女性	-46.63 ± 16.79	-45.25 ± 18.98
	血清骨型-ALP のベースラインから の変化率 (%)	男性	-33.94 ± 8.99	-29.85 ± 20.47
		女性	-47.73 ± 15.44	-43.57 ± 21.27
血清 PINP のベースラインから の変化率 (%)	男性	-54.42 ± 7.44	-39.93 ± 33.84	
	女性	-69.48 ± 13.86	-67.09 ± 22.00	

(5.3.5.3-1 Table 2.2-1, Table 2.2-5, Table 2.2-9, Table 2.2-13, Table 2.2-17 を改変)

2.7.3.3.3.4 eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の被験者

本薬は腎臓が主な排泄経路であることから、推算糸球体濾過量（以降、eGFR）が低値の集団における有効性を検討した。eGFR 低値の基準は60 mL/min/1.73 m²未満とし、ベースラインの eGFR 値が60 mL/min/1.73 m²未満/以上に分けて集計した。

JA28382の eGFR 値が60 mL/min/1.73 m²未満/以上別の12カ月目の有効性の成績のまとめを表 2.7.3.3.3.4-1に示す。

本剤100 mg 群は、eGFR 値が60 mL/min/1.73 m²未満の被験者の集団と60 mL/min/1.73 m²以上のいずれの集団でも、腰椎 (L2-L4) BMD、大腿骨（近位部、頸部、転子部）BMD をベースライン値から増加させ、骨代謝マーカー（尿中補正 CTX、尿中補正 NTX、血清 TRACP-5b、血清骨型-ALP、血清 PINP）をベースライン値から減少させた。

主要評価項目の12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果は、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群のいずれの群も、eGFR 値が60 mL/min/1.73 m²未満の被験者の集団で eGFR 値が60 mL/min/1.73 m²以上の被験者の集団より低くなる傾向を示した。本剤1 mg 群と本薬注射剤1 mg 群間の腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.3.4-1 eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満/以上別における12カ月目の有効性成績のまとめ (JA28382, PPS, LOCF) (平均値 ± 標準偏差)

		eGFR	本剤100 mg 群	本薬注射剤1 mg 群
例数		60未満	25	20
		60以上	大腿骨 BMD 以外 : 158 大腿骨 BMD : 156	169
主要評価項目	腰椎 (L2-L4) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	60未満	4.16 ± 4.22	4.93 ± 3.13
		60以上	5.39 ± 3.88	5.39 ± 4.01
副次的評価項目	大腿骨近位部 (Total hip) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	60未満	2.22 ± 2.58	2.29 ± 1.78
		60以上	2.44 ± 3.25	2.82 ± 3.11
	大腿骨頸部 (Femoral neck) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	60未満	3.16 ± 5.43	2.10 ± 3.07
		60以上	2.49 ± 4.74	2.71 ± 4.16
	大腿骨転子部 (Trochanter) BMD の ベースラインからの変化率 (%)	60未満	2.81 ± 3.77	3.17 ± 2.39
		60以上	2.99 ± 4.38	3.38 ± 4.41
	尿中補正 CTX のベースラインからの 変化率 (%)	60未満	-61.92 ± 27.10	-31.09 ± 71.06
		60以上	-62.93 ± 44.32	-62.88 ± 34.07
	尿中補正 NTX のベースラインからの 変化率 (%)	60未満	-47.26 ± 34.99	-37.75 ± 29.49
		60以上	-51.30 ± 24.35	-51.58 ± 21.38
	血清 TRACP-5b のベースラインから の変化率 (%)	60未満	-38.80 ± 20.08	-41.89 ± 22.25
		60以上	-47.63 ± 15.80	-44.97 ± 19.26
	血清骨型-ALP のベースラインからの 変化率 (%)	60未満	-44.58 ± 16.99	-32.59 ± 44.18
		60以上	-47.71 ± 15.21	-44.63 ± 16.44
血清 PINP のベースラインからの 変化率 (%)	60未満	-62.99 ± 16.55	-51.98 ± 50.49	
	60以上	-69.93 ± 13.31	-68.40 ± 15.58	

(5.3.5.3-1 Table 2.2-2, Table 2.2-6, Table 2.2-10, Table 2.2-14, Table 2.2-18 を改変)

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 投与間隔, 投与量

本剤は, BP 経口投与製剤の投与頻度を減らすことで患者負担を軽減し, 治療継続率を改善することを目的として, 月1回の投与間隔で開発が進められてきた。海外においては骨粗鬆症治療薬として本剤の月1回投与製剤が既に承認されている。国内においても同様に月1回の投与間隔で本薬注射剤1 mg 及び本剤100 mg の開発が進められ, 本薬注射剤1 mg は既に承認されている。

原発性骨粗鬆症患者を対象として, 本剤100 mg が既承認の本薬注射剤1 mg と比べて臨床的に劣らないことを検証する第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) を実施した。その結果, 主要評価項目である12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は, 本剤100 mg 群では5.168 ± 0.267%, 本薬注射剤1 mg 群では5.396 ± 0.263%であった。本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の平均値 (最小二乗平均値) の差 (95%信頼区間) は, -0.228% (-0.967~0.510%) であり, その信頼区間下限値は非劣性限界値とした-1.6%を上回っていることより, 本薬注射剤1 mg 群に対する本剤100 mg 群の非劣性が示された。腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率は, いずれの群でも4カ月目には増加し, 本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群は投与期間を通してほぼ同様に推移した。

また, 大腿骨近位部 BMD, 大腿骨頸部 BMD, 大腿骨転子部 BMD, 骨吸収マーカーである尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX 及び血清 TRACP-5b, 骨形成マーカーである血清骨型-ALP 及び血清 PINP に対しても, それぞれのベースラインからの変化率は, 本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で, 投与期間を通してほぼ同じ推移を示した。

非外傷性の椎体骨折及び非椎体骨折の発生率についても, 本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で, 大きな違いはなかった。

以上より, 本剤100 mg の月1回投与は, 本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) におい

て骨折発生抑制効果を証明した本薬注射剤1 mg の月1回投与と同様の有効性が期待できるものと考えられた。

2.7.3.4.2 投与時期及び投与後の留意事項

健康成人男性における相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響試験 (MF7122) (2.7.1.2.2 参照) において、約12時間絶食後に朝投与した場合、投与後絶食時間が1～3時間の各群で、 AUC_{inf} 及び C_{max} はほぼ同様であった。また、食前投与と比較して食後投与の AUC_{inf} 及び C_{max} に明らかな減少が認められた。したがって、本剤を経口投与する際、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ、服用後60分は食事を避けることが望ましいと考えた。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) において、本剤100 mg 群の腰椎 (L2-L4) BMD 及び大腿骨 BMD は12カ月にわたり持続的に増加し、その効果は、既承認の本薬注射剤1 mg 群に対し臨床的に劣らなかった。また、骨代謝マーカー (尿中補正 CTX, 尿中補正 NTX, 血清 TRACP-5b, 血清骨型-ALP, 血清 PINP) は、ベースラインに比べて明らかな減少を示し、その骨代謝回転抑制効果は本薬注射剤1 mg 群と同程度であり、12カ月目まで持続した。

また、既承認の本薬注射剤1 mg は、その第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) において、効果が3年間持続することが確認されている。

海外では、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (BM16549, MOBILE 試験, 5.3.5.1-4 参照) で2年間、更に BM16549の継続試験である第Ⅲb 相臨床試験 (MA17903, 5.3.5.1-5 参照) で3年間、合計5年間にわたり、骨粗鬆症患者に対して本剤100 mg 及び150 mg を月1回経口投与し、腰椎 (L2-L4) BMD 増加効果が長期にわたり持続することを確認している^{3),4)}。

したがって、本剤は長期にわたり効果が持続することが期待できる。

2.7.3.6 参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構ホームページ. リカルボン錠1 mg, ボノテオ錠1 mg の審査報告書 (2008年10月8日付) . <http://www.info.pmda.go.jp/>
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版, II 骨粗鬆症の診断, D. 骨代謝マーカー測定, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集, ライフサイエンス出版, p28-30.
- 3) Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006 May;65(5):654-61.
- 4) Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012 Jun;23(6):1747-56.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) の調整した対象集団 (Modified PPS) における腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率

表 2.7.3.7-2 臨床的有効性試験の要約

表 2.7.3.7-1 本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JA19761) の調整した対象集団 (Modified PPS) における腰椎 (L2-L4) BMD のベースラインからの変化率

tsum1m_mpp_y_bd_lp_b1 Summary of BMD Relative Change from Baseline by Scheduled Visit Over 3 Years (LOCF)

Protocol(s): JA19761

Analysis: Modified PPS

Parameter	IBN 0.5mg (N=241)	IBN 1mg (N=242)	RIS (N=225)
BMD L2-L4 (%)			
MONTH 6			
n	236	234	218
Mean	3.73	4.37	3.49
Std Dev	3.69	3.68	3.93
Median	3.21	4.18	3.43
Minimum	-11.3	-5.4	-6.5
Maximum	15.0	19.1	22.3
95% CI Upper	4.21	4.84	4.01
95% CI Lower	3.26	3.90	2.97
MONTH 12			
n	236	234	219
Mean	4.81	5.53	5.11
Std Dev	4.13	4.46	4.54
Median	4.41	5.12	4.71
Minimum	-12.2	-6.8	-6.6
Maximum	19.7	23.3	22.3
95% CI Upper	5.34	6.10	5.71
95% CI Lower	4.28	4.95	4.50
MONTH 24			
n	236	234	219
Mean	5.85	6.97	5.90
Std Dev	5.03	5.13	5.33
Median	5.36	6.64	5.11
Minimum	-8.0	-5.7	-8.4
Maximum	23.5	26.7	30.7
95% CI Upper	6.50	7.63	6.61
95% CI Lower	5.21	6.31	5.19
MONTH 36			
n	236	234	219
Mean	7.15	8.04	7.02
Std Dev	6.40	5.73	6.38
Median	6.62	7.76	6.34
Minimum	-9.8	-6.6	-9.8
Maximum	32.9	23.5	34.5
95% CI Upper	7.97	8.78	7.87
95% CI Lower	6.33	7.31	6.17

表 2.7.3.7-2 臨床的有効性試験の要約

国内 / 海外	相	治験実施計画書番号/評価・参考/資料番号	試験施設数	デザイン	対象被験者	試験の目的	投与量 投与経路 投与方法	被験者数 (投与/完了)	治療期間	総登録数 / 登録目標数	男性/女性 (PPS)	実施時期	主な選択基準	主たる評価項目
国内	II	JP18499 評価資料 5.3.5.1-1	7	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性, 安全性, 用量反応, 薬物動態	プラセボ/1カ月経口 20 mg/1カ月経口 50 mg/1カ月経口 100 mg/1カ月経口 150 mg/1カ月経口	28/25 27/27 27/25 26/26 26/24	4カ月	137/125	1/126	■ ~ ■	閉経後5年以上 腰椎 (L2-L4) BMD が-2.5SD 以下 55歳以上	4カ月目の尿中 補正 CTX
国内	III	JA28382 評価資料 5.3.5.1-2	22	多施設共同ランダム化二重盲検	原発性骨粗鬆症患者	有効性, 安全性	100 mg/1カ月経口 1 mg/1カ月ボーラス	205/177 203/184	12カ月	422/396	9/363	■ ~ ■	閉経後5年以上 腰椎 (L2-L4) BMD が YAM70%未満, あるいは YAM80%未満 かつ脆弱性骨折既往あり 55歳以上	12カ月目の腰椎 (L2-L4) BMD

ボンビバ錠100mg
(イバンドロン酸ナトリウム水和物)
[骨粗鬆症]

第2部 (モジュール 2)
CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
APR	Acute phase reaction	急性期反応
BP	Bisphosphonate	ビスホスホネート
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	Maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
$C_{n\ min}$	Serum drug concentration after n minutes	投与 n 分後の血清中薬物濃度
COG3007	—	Roche 社臨床検査ガイドライン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	Preferred term	基本語 (MedDRA の5階層)
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected by heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RO200-5450IV	—	イバンドロン酸ナトリウム水和物の静脈内投与製剤
RO200-5450PO	—	イバンドロン酸ナトリウム水和物の経口投与製剤
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類 (MedDRA の5階層)

臨床試験に使用した原薬はイバンドロン酸ナトリウム水和物であるが、投与量はイバンドロン酸の含量で表記した。

目次

	頁
2.7.4 臨床的安全性.....	4
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	4
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.....	4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	6
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.....	8
2.7.4.2 有害事象.....	8
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	8
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象.....	10
2.7.4.2.1.2 死亡.....	16
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	18
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	23
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	34
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	37
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	37
2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動.....	37
2.7.4.3.2 重要な臨床検査値の推移.....	38
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.....	38
2.7.4.4.1 血圧・脈拍.....	38
2.7.4.4.2 心電図.....	38
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	39
2.7.4.5.1 内因性要因.....	39
2.7.4.5.2 外因性要因.....	40
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	40
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳婦.....	40
2.7.4.5.5 過量投与.....	41
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	41
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	41
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.....	41
2.7.4.5.9 海外臨床試験成績.....	41
2.7.4.6 市販後データ.....	47
2.7.4.6.1 本薬注射剤の国内市販後データ.....	47
2.7.4.6.2 海外における市販後データ.....	48
2.7.4.6.3 市販後におけるその他の重要な有害事象.....	49
2.7.4.7 付録.....	51

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

(1) 臨床試験の概要

イバンドロン酸ナトリウム水和物（以降、本薬）の経口剤（以降、本剤）の国内で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1に示す。

臨床的安全性の評価には、本剤の使用が想定される原発性骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）を用いた。また、本剤は市販後に長期間の使用が想定されることから、参考資料として添付した海外臨床試験のうち、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした本剤月1回投与法の第Ⅲ相臨床試験（BM16549、2年間）及びその継続試験（3年間）である第Ⅲb相臨床試験（MA17903）も参考とした（表 2.7.4.1.1-2）。

表 2.7.4.1.1-1 本剤の国内臨床試験一覧

試験名 治験実施計画書番号 [資料番号]	デザイン	対象被験者	投与期間 /投与経路	用法・用量	安全性 評価例 数
第Ⅰ相臨床試験（単回 投与） JP16980 [5.3.3.1-1]	単施設漸増群間 比較二重盲検試 験	閉経後健康 成人女性	単回 /経口	プラセボ	8
				20 mg	8
				50 mg	8
				100 mg	8
				150 mg	8
第Ⅱ相臨床試験 JP18499 [5.3.5.1-1]	多施設共同ラン ダム化二重盲検 並行群間比較試 験	原発性骨粗 鬆症患者	4カ月 /経口	プラセボ（1回/1カ月）	28
				20 mg（1回/1カ月）	27
				50 mg（1回/1カ月）	27
				100 mg（1回/1カ月）	26
				150 mg（1回/1カ月）	26
第Ⅲ相臨床試験 JA28382 [5.3.5.1-2]	多施設共同ラン ダム化二重盲検 並行群間比較試 験	原発性骨粗 鬆症患者	1年 /経口・ 本薬注射剤 はボーラス	100 mg（1回/1カ月）	205
				注射剤1 mg（1回/1カ月）	203

表 2.7.4.1.1-2 安全性評価の参考とした海外臨床試験一覧

試験名 治験実施計画書番号 [資料番号]	デザイン	対象被験者	投与期間/ 投与経路	用法・用量	安全性 評価例 数
第Ⅲ相臨床試験 BM16549 (MOBILE) [5.3.5.1-4]	多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験	閉経後骨粗鬆症患者	2年/経口	50/50 mg (50 mg を連日2日間/1カ月)	396
				100 mg (1回/1カ月)	396
				150 mg (1回/1カ月)	396
				2.5 mg (連日)	395
第Ⅲb 相臨床試験 (BM16549の継続試験) MA17903 [5.3.5.1-5]	多施設共同二重盲検並行群間比較試験	閉経後骨粗鬆症患者	3年/経口 (BM16549と合わせて5年)	100 mg (1回/1カ月)	358
				150 mg (1回/1カ月)	361

(2) 安全性の評価方法

JP18499では初回投与後から治療期終了後15日まで、JA28382では初回投与後から治療期終了時（少なくとも治験薬最終投与後28日）までに発現した有害事象を収集した。また、JP18499では MedDRA/J Ver.8.0を、JA28382では MedDRA/J Ver.15.1を用いて基本語（PT）で有害事象を集計した。

2.7.4では、基本的に JP18499についても、JA28382と同じ MedDRA/J Ver.15.1で読み替えて集計した結果を示す。

有害事象のうち、死亡、死亡につながるおそれのある事象、病院又は診療所に入院又は入院期間の延長が必要とされる事象、障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）、障害につながるおそれのある事象、上記に準じて重篤である事象（その他の医学的に重大な状態）、後世代における先天性の疾病又は異常を重篤な有害事象とした。

有害事象の重症度は「高度」、 「中等度」及び「軽度」の3段階で判定した。

治験薬との因果関係については、4段階で判定を行い、「関連なし」以外の「わずかにあり」、「可能性あり」及び「多分あり」と判定された有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」とした。なお、JA28382では、因果関係は注射剤及び経口剤のそれぞれについて判定されていたため、有害事象の集計においては、これら2つの判定のうち関連性の強い判定を用いた。

転帰については、JP18499では、「回復/軽快」、「回復/軽快したが後遺症あり」、「未回復」及び「死亡」の4段階で、JA28382では、「回復」、「軽快」、「回復したが後遺症あり」、「未回復」及び「死亡」の5段階で評価した。

有害事象の集計結果は、発現例数、発現件数、発現率（%：発現例数／安全性評価対象例数×100）で示した。有害事象の集計においては、同一被験者で同一事象（PT）が複数回発現した場合は、その事象は1件とし、重症度は最も高いもの、因果関係は最も関連性の強い判定、発現時期は特記のない限り最も早い時期で集計した。同一被験者であっても異なる事象の場合は、それぞれの事象について発現件数を1件として取り扱った。

臨床検査値異常変動は、F. Hoffmann-La Roche 社（以降、Roche 社）臨床検査ガイドライン（COG3007, Version4.0）を基に作成された臨床検査値異常変動基準を用いて評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 安全性解析対象例数

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の安全性解析対象例数を表 2.7.4.1.2-1 に示す。JP18499 では、割付け後治験薬が1回でも投与され、安全性に関する観察・検査が1回でも実施された被験者、JA28382 では、割付け後治験薬が1回でも投与された被験者を安全性解析対象とした。

表 2.7.4.1.2-1 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の安全性解析対象例数

投与群	計	第Ⅱ相臨床試験（JP18499） 4カ月		第Ⅲ相臨床試験（JA28382） 1年	
		安全性解析対象例	完了例	安全性解析対象例	完了例
プラセボ	28	28	25	-	-
20 mg 群（1回/1カ月）	27	27	27	-	-
50 mg 群（1回/1カ月）	27	27	25	-	-
100 mg 群（1回/1カ月）	231	26	26	205	177
150 mg 群（1回/1カ月）	26	26	24	-	-
注射剤1 mg 群（1回/1カ月）	203	-	-	203	184

(5.3.5.1-1 図10.1-1及び表 11.1.2-1, 並びに5.3.5.1-2 図10.1-1及び表 11.1-1 より改変)

(2) 投与期間及び投与率

JP18499における治験薬の投与期間及び投与率を表 2.7.4.1.2-2に、JA28382における治験薬の投与回数別の割合、累積投与量、投与期間及び投与率を表 2.7.4.1.2-3に示す。なお、これらの臨床試験では最終投与の約1カ月後に最終観察を行うため、それぞれ4カ月目及び1年目までを投与期間として算出した。

JP18499の平均投与期間は各群で113.4～122.3日、平均投与率は各群で98.81～100%であり、投与群間に違いはなかった。JA28382の平均投与期間は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群（以降、同順）でそれぞれ333.0日及び344.2日、平均投与率はそれぞれ98.78%及び98.87%であり、両群に違いはなかった。

表 2.7.4.1.2-2 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）における治験薬の投与期間及び投与率（Safety）

dm11ad_spt Extent of Exposure to Trial Drug (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS

	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
Duration of Administration(days)					
Mean	117.4	121.3	118.2	122.3	113.4
SD	20.39	2.67	9.99	2.45	32.19
Median	122.0	121.0	120.0	122.0	122.5
Min-Max	23 - 129	115 - 126	82 - 128	118 - 127	2 - 129
n	28	27	27	26	26
Compliance (%) of Administration					
Mean	98.81	100.00	100.00	100.00	100.00
SD	6.299	0.000	0.000	0.000	0.000
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min-Max	66.7 - 100.0	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0	100.0 - 100.0
n	28	27	27	26	26

n represents number of patients contributing to summary statistics.

The patient who was administered unknown dose in 50 mg/M group was summarized as a patient who was administered the prescribed dosage.

DM11 08MAY2014:19:37:31

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-1 を再掲)

表 2.7.4.1.2-3 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）における治験薬の投与回数別の割合，累積投与量，投与期間及び投与率（Safety）

dm11ad_sp Extent of Exposure to Trial Drug

Protocol(s): JA28382

Analysis: AS SELECTED

Center: ALL CENTERS

SAFETY

	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
No. of PO Administration		
12	170 (82.9%)	177 (87.2%)
11	6 (2.9%)	8 (3.9%)
10	1 (0.5%)	1 (0.5%)
9	1 (0.5%)	—
8	2 (1.0%)	2 (1.0%)
7	2 (1.0%)	1 (0.5%)
6	2 (1.0%)	1 (0.5%)
5	1 (0.5%)	1 (0.5%)
4	4 (2.0%)	—
3	5 (2.4%)	—
2	6 (2.9%)	4 (2.0%)
1	5 (2.4%)	8 (3.9%)
n	205	203
No. of IV Administration		
12	170 (82.9%)	177 (87.2%)
11	6 (2.9%)	8 (3.9%)
10	1 (0.5%)	1 (0.5%)
9	1 (0.5%)	—
8	2 (1.0%)	2 (1.0%)
7	2 (1.0%)	1 (0.5%)
6	2 (1.0%)	1 (0.5%)
5	1 (0.5%)	1 (0.5%)
4	4 (2.0%)	—
3	5 (2.4%)	—
2	6 (2.9%)	4 (2.0%)
1	5 (2.4%)	8 (3.9%)
n	205	203
Cumulative Dose of Administration (mg)		
Mean	1082.9	11.2
SD	297.62	2.62
Median	1200.0	12.0
Min-Max	100 - 1200	1 - 12
n	205	203
Duration of PO Administration (days)		
Mean	333.0	344.2
SD	90.82	79.59
Median	365.0	365.0
Min-Max	8 - 374	3 - 373
n	205	203
Duration of IV Administration (days)		
Mean	333.0	344.2
SD	90.82	79.59
Median	365.0	365.0
Min-Max	8 - 374	3 - 373
n	205	203
Compliance (%) of PO Administration		
Mean	98.78	98.87
SD	5.514	6.700
Median	100.00	100.00
Min-Max	50.0 - 100.0	28.6 - 100.0
n	205	203
Compliance (%) of IV Administration		
Mean	98.78	98.87
SD	5.514	6.700
Median	100.00	100.00
Min-Max	50.0 - 100.0	28.6 - 100.0
n	205	203

n represents number of patients contributing to summary statistics.

Percentages are based on n (number of valid values).

Treatment duration between first dose and last supplements intake is calculated.

DM11 17SEP2014:18:31:19

(1 of 2)

dm11ad_sp Extent of Exposure to Trial Drug
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
Compliance Category (%) of PO Administration		
25 < 50	-	1 (0.5%)
50 < 75	3 (1.5%)	2 (1.0%)
75 -	202 (98.5%)	200 (98.5%)
n	205	203
Compliance Category (%) of IV Administration		
25 < 50	-	1 (0.5%)
50 < 75	3 (1.5%)	2 (1.0%)
75 -	202 (98.5%)	200 (98.5%)
n	205	203

n represents number of patients contributing to summary statistics.
 Percentages are based on n (number of valid values).
 Treatment duration between first dose and last supplements intake is calculated.
 DM11 17SEP2014:18:31:19 (2 of 2)

(5.3.5.1-2 表 12.1-1 を再掲)

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相臨床試験 (JP18499) 及び第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) は、いずれも原発性骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験であった。これらの臨床試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.4.7-1及び表 2.7.4.7-2に示した。両試験において、被験者の人口統計学的特性は投与群間で特に違いはなかった。また、安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、有効性解析対象集団と類似していた。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) 及び第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) における有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1-1及び表 2.7.4.2.1-2に示す。

(1) 第Ⅱ相臨床試験 (JP18499)

有害事象の発現率は、プラセボ、20, 50, 100及び150 mg 群 (以降、同順) で、それぞれ82.1% (23/28例), 70.4% (19/27例), 59.3% (16/27例), 88.5% (23/26例) 及び84.6% (22/26例) であり、プラセボ群と各本剤群で大きな違いはなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ28.6% (8/28例), 22.2% (6/27例), 22.2% (6/27例), 34.6% (9/26例) 及び69.2% (18/26例) であり、150 mg 群の発現率はプラセボ群と比較して高かったが、20~100 mg 群はプラセボ群と大きな違いはなかった。

重症度が高度の有害事象は、プラセボ群の2例 (間質性肺疾患, 卵巣癌), 50 mg 群の1例 (頭痛), 及び150 mg 群の1例 (背部痛) に認められ、これらの内、50 mg 群の頭痛及び150 mg 群の背部痛は、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

死亡はプラセボ群の1例 (間質性肺疾患) に認められた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で2例3件 (単径ヘルニア, 卵巣癌, 肝障害) 及び20 mg 群で1例1件 (眼瞼下垂) 認められた。死亡を含む重篤な有害事象は、すべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の1例及び50 mg 群の1例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

(2) 第Ⅲ相臨床試験 (JA28382)

有害事象の発現率は、本剤100 mg 群で85.4% (175/205例), 本薬注射剤1 mg 群で87.2%

(177/203例)，因果関係が否定できない有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で22.9% (47/205例)，本薬注射剤1 mg 群で18.7% (38/203例) であった。有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率に両群で大きな違いはなかった。

重症度が高度の有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.0% (2/205例)，本薬注射剤1 mg 群で0.0% (0/203例) であった。これらの内，因果関係が否定できない高度の有害事象は1例 (腎盂腎炎及び尿管結石の2件) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で4.4% (9/205例)，本薬注射剤1 mg 群で3.0% (6/203例) であった。これらの内，因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤100 mg 群の1例 (半月板障害及び腎盂腎炎の2件) に認められた。

投与中止に至った有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で2.0% (4/205例)，本薬注射剤1 mg 群で2.0% (4/203例) であった。因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ2.0% (4/205例) 及び1.5% (3/203例) であった。

高度の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で発現率に明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の要約 (JP18499, Safety)

	プラセボ群 N = 28	20 mg 群 N = 27	50 mg 群 N = 27	100 mg 群 N = 26	150 mg 群 N = 26
有害事象	23 (82.1%)	19 (70.4%)	16 (59.3%)	23 (88.5%)	22 (84.6%)
因果関係が否定できない有害事象	8 (28.6%)	6 (22.2%)	6 (22.2%)	9 (34.6%)	18 (69.2%)
重症度が高度の有害事象	2 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
因果関係が否定できない重症度が高度の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
重篤な有害事象	2 (7.1%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

(5.3.5.1-1 表 13.2.2.1-1, 表 13.2.2.1-2, 表 13.2.3-1, 表 13.2.3-5, 表 13.3.1-3, 表 16.3-11, 5.3.7.2-2 より改変)

表 2.7.4.2.1-2 有害事象の要約 (JA28382, Safety)

Overall Adverse Events
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Adverse Event Category	R0200-5450PO (N=205)	R0200-5450IV (N=203)
Any AE	175 (85.4%)	177 (87.2%)
Any drug-related AE	47 (22.9%)	38 (18.7%)
Any Severe Intensity AE	2 (1.0%)	0 (0.0%)
Any Severe Intensity drug-related AE	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Any Serious AE	9 (4.4%)	6 (3.0%)
Any drug-related Serious AE	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Any AE leading to withdrawal from treatment	4 (2.0%)	4 (2.0%)
Any drug-related AE leading to withdrawal from treatment	4 (2.0%)	3 (1.5%)
Any Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Any drug-related Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Any AE leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any drug-related AE leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/sumae0.sas
Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/sumae0_sp.out
17SEP2014 15:21

Page 1 of 1

(5.3.5.1-2 表 12.2.1-1 を再掲)

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

(1) 第Ⅱ相臨床試験 (JP18499)

1) 発現頻度が高い有害事象

いずれかの群で発現率が5%以上 (2例以上) であった有害事象の集計を、因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-1に示す。

いずれかの群の発現率が最も高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (プラセボ, 20, 50, 100及び150 mg 群で、それぞれ28.6%, 22.2%, 14.8%, 30.8%及び19.2%:以降, 同順), 下痢 (10.7%, 7.4%, 7.4%, 15.4%及び30.8%) であった。次いで発現率が高かった有害事象 [いずれかの群で発現率が10%以上 (3例以上)] は、背部痛 (10.7%, 0.0%, 11.1%, 15.4%及び11.5%), 頭痛 (7.1%, 3.7%, 7.4%, 7.7%及び19.2%), 血中フィブリノゲン増加 (0.0%, 0.0%, 3.7%, 15.4%及び15.4%), C-反応性蛋白増加 (0.0%, 0.0%, 7.4%, 11.5%及び11.5%), 倦怠感 (3.6%, 7.4%, 3.7%, 3.8%及び11.5%), 腹部不快感 (3.6%, 3.7%, 11.1%, 7.7%及び3.8%),

嘔吐（3.6%，0.0%，7.4%，0.0%及び15.4%），関節痛（7.1%，0.0%，0.0%，3.8%及び11.5%），発熱（0.0%，0.0%，7.4%，0.0%及び15.4%），接触性皮膚炎（0.0%，0.0%，0.0%，0.0%及び11.5%）であった。プラセボ群と比較して，下痢，頭痛，倦怠感，嘔吐，発熱，接触性皮膚炎は150 mg 群で発現率が高く，また，血中フィブリノゲン増加及びC-反応性蛋白増加は，100及び150 mg 群で発現率が高かった。

また，いずれかの群で発現率が10%以上（3例以上）であった因果関係が否定できない有害事象は，下痢（7.1%，7.4%，7.4%，11.5%及び26.9%），頭痛（0.0%，3.7%，3.7%，0.0%及び19.2%），血中フィブリノゲン増加（0.0%，0.0%，3.7%，11.5%及び11.5%），倦怠感（0.0%，0.0%，0.0%，3.8%及び11.5%），嘔吐（0.0%，0.0%，3.7%，0.0%及び11.5%），発熱（0.0%，0.0%，3.7%，0.0%及び11.5%）であった。これらの因果関係が否定できない有害事象は，他の投与群と比較して150 mg 群で発現率が高かった。

表 2.7.4.2.1.1-1 いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の集計 (JP18499, Safety)

Adverse Events and Related Adverse Events with an Incidence Rate at Least 5% in Any Group
 Protocol (s): JP18499
 Analysis: SAFETY

Adverse Event	Adverse Events					Related Adverse Events				
	Placebo N=28 No. (%)	PO 20 mg/M N=27 No. (%)	PO 50 mg/M N=27 No. (%)	PO 100 mg/M N=26 No. (%)	PO 150 mg/M N=26 No. (%)	Placebo N=28 No. (%)	PO 20 mg/M N=27 No. (%)	PO 50 mg/M N=27 No. (%)	PO 100 mg/M N=26 No. (%)	PO 150 mg/M N=26 No. (%)
鼻咽頭炎	8 (28.6)	6 (22.2)	4 (14.8)	8 (30.8)	5 (19.2)	-	-	-	-	1 (3.8)
下痢	3 (10.7)	2 (7.4)	2 (7.4)	4 (15.4)	8 (30.8)	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	7 (26.9)
背部痛	3 (10.7)	-	3 (11.1)	4 (15.4)	3 (11.5)	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
頭痛	2 (7.1)	1 (3.7)	2 (7.4)	2 (7.7)	5 (19.2)	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
血中フィブリノゲン増加	-	-	1 (3.7)	4 (15.4)	4 (15.4)	-	-	1 (3.7)	3 (11.5)	3 (11.5)
C-反応性蛋白増加	-	-	2 (7.4)	3 (11.5)	3 (11.5)	-	-	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (7.7)
倦怠感	1 (3.6)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (11.5)	-	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)
腹部不快感	1 (3.6)	1 (3.7)	3 (11.1)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
筋肉痛	1 (3.6)	-	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
嘔吐	1 (3.6)	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
悪心	-	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (3.8)	-	1 (3.7)	2 (7.4)	-	1 (3.8)
関節痛	2 (7.1)	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
発熱	-	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
挫傷	2 (7.1)	-	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	-	-	-	-	-
上腹部痛	1 (3.6)	1 (3.7)	-	2 (7.7)	1 (3.8)	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	-	-	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
便秘	1 (3.6)	2 (7.4)	-	1 (3.8)	1 (3.8)	-	-	-	1 (3.8)	-
口内炎	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-	-
骨痛	-	2 (7.4)	-	-	1 (3.8)	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.8)
湿疹	2 (7.1)	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.6)	-	-	-	-
接触性皮膚炎	-	-	-	-	3 (11.5)	-	-	-	-	-
浮動性めまい	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)	-	-	1 (3.7)	-	-	-
靭帯捻挫	-	1 (3.7)	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	-
胸痛	-	-	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	1 (3.8)
結膜炎	-	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	2 (7.7)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Program : \$PROD/cd10133t/t18499a/aerate.sas / Output : \$PROD/cd10133t/t18499a/reports/aerate_spt.out
 09SEP2014 18:26

Page 1 of 2

Adverse Events and Related Adverse Events with an Incidence Rate at Least 5% in Any Group
 Protocol(s):JP18499
 Analysis: SAFETY

Adverse Event	Adverse Events					Related Adverse Events				
	Placebo N=28 No. (%)	PO 20 mg/M N=27 No. (%)	PO 50 mg/M N=27 No. (%)	PO 100 mg/M N=26 No. (%)	PO 150 mg/M N=26 No. (%)	Placebo N=28 No. (%)	PO 20 mg/M N=27 No. (%)	PO 50 mg/M N=27 No. (%)	PO 100 mg/M N=26 No. (%)	PO 150 mg/M N=26 No. (%)
発疹	2 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	-	-
膀胱炎	2 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
黴菌	-	-	-	2 (7.7)	-	-	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Program : \$PROD/cd10133t/t18499a/aerate.sas / Output : \$PROD/cd10133t/t18499a/reports/aerate_spt.out
 09SEP2014 18:26

Page 2 of 2

(5.3.5.3-1 Table 2.3-3 を再掲)

2) 重症度別有害事象

重症度別の有害事象の発現率を表 2.7.6.1.3.6-3に示した。

いずれの群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、プラセボ群の2例（間質性肺疾患，卵巣癌），50 mg 群の1例（頭痛）及び150 mg 群の1例（背部痛）に認められた。治験薬との因果関係は，プラセボ群の間質性肺疾患及び卵巣癌は「関連なし」，50 mg 群の頭痛は「可能性あり」，150 mg 群の背部痛は「多分あり」と判定された。なお，頭痛は発現から4日目に，背部痛は7日目に回復した。

3) 発現時期別有害事象

JP18499は試験期間が4カ月間であったことから，発現時期別の有害事象は集計しなかった。

(2) 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）

1) 発現頻度が高い有害事象

いずれかの群で発現率が2%以上（4例以上）であった有害事象の集計を，因果関係の有無別に表 2.7.4.2.1.1-2に示す。

いずれかの群で発現率が5%以上（11例以上）であった有害事象は，鼻咽頭炎（本剤100 mg 群23.4%，本薬注射剤1 mg 群30.5%：以降，同順），背部痛（10.7%，11.8%），挫傷（8.3%，6.4%），変形性関節症（5.9%，2.0%），筋肉痛（2.0%，5.4%）であった。これらの有害事象のうち，本剤100 mg 群で本薬注射剤1 mg 群より発現率が5%以上高かった有害事象はなかった。

因果関係が否定できない有害事象について，いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象はなかった。発現率が2%以上（4例以上）であった有害事象は，いずれかの群での発現率が高い順に，背部痛（4.9%，4.9%），関節痛（2.9%，3.0%），急性期反応（2.4%，2.5%），倦怠感（2.4%，1.0%），筋肉痛（0.5%，2.0%）であった。

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率の比較において，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群に明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1.1-2 いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の集計 (JA28382, Safety)

Adverse Events and Adverse Drug Reactions with an Incidence Rate of at Least 2% in Any Group
Protocol(s) : JA28382
Analysis: SAFETY

Adverse Event	Adverse Events		Related Adverse Events	
	R0200-5450P0	R0200-5450IV	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N=205 No. (%)	N=203 No. (%)	N=205 No. (%)	N=203 No. (%)
鼻咽頭炎	48 (23.4)	62 (30.5)	-	-
背部痛	22 (10.7)	24 (11.8)	10 (4.9)	10 (4.9)
挫傷	17 (8.3)	13 (6.4)	-	-
関節痛	8 (3.9)	10 (4.9)	6 (2.9)	6 (3.0)
変形性関節症	12 (5.9)	4 (2.0)	-	-
便秘	8 (3.9)	8 (3.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	9 (4.4)	6 (3.0)	1 (0.5)	-
筋肉痛	4 (2.0)	11 (5.4)	1 (0.5)	4 (2.0)
頭痛	9 (4.4)	5 (2.5)	2 (1.0)	-
高血圧	8 (3.9)	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
歯周炎	8 (3.9)	5 (2.5)	-	-
膀胱炎	7 (3.4)	6 (3.0)	-	-
開放創	4 (2.0)	6 (3.0)	-	-
気管支炎	6 (2.9)	4 (2.0)	-	-
急性期反応	5 (2.4)	5 (2.5)	5 (2.4)	5 (2.5)
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)
齲歯	7 (3.4)	3 (1.5)	-	-
筋骨格硬直	6 (2.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	-
倦怠感	7 (3.4)	2 (1.0)	5 (2.4)	2 (1.0)
四肢痛	5 (2.4)	4 (2.0)	-	2 (1.0)
湿疹	6 (2.9)	3 (1.5)	-	-
上気道感染	4 (2.0)	5 (2.5)	-	-
関節周囲炎	2 (1.0)	6 (3.0)	-	-
浮動性めまい	6 (2.9)	2 (1.0)	-	-
嘔吐	3 (1.5)	5 (2.5)	-	-
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	5 (2.5)	1 (0.5)	-
筋骨格痛	2 (1.0)	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
白内障	2 (1.0)	5 (2.5)	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	5 (2.5)	-	-
回転性めまい	1 (0.5)	5 (2.5)	-	-
ヘリコバクター感染	-	5 (2.5)	-	-
結腸ポリープ	-	5 (2.5)	-	-
節足動物刺傷	-	5 (2.5)	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aerate2.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aerate2_sp.out
18SEP2014 15:26 Page 1 of 1

(5.3.5.3-1 Table 2.3-4 を再掲)

2) 重症度別有害事象

重症度別の有害事象の発現率を表 2.7.4.2.1.1-3に示す。

重症度が軽度、中等度及び高度と判定された有害事象の発現率は、本剤100 mg 群でそれぞれ83.4%、9.8%及び1.0%、本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ85.2%、8.4%及び0.0%であり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

高度の有害事象は、本剤100 mg 群の2例に3件 (1例に腎盂腎炎及び尿管結石、1例に胃癌) 認められた。腎盂腎炎及び尿管結石については、治験薬との因果関係が否定されなかった。腎盂腎炎は、治験期間中に軽快が確認された。

表 2.7.4.2.1.1-3 重症度別有害事象発現率 (JA28382, Safety)

投与群	例数	全有害事象			軽度			中等度			高度		
		例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
本剤100 mg 群	205	175	85.4	455	171	83.4	426	20	9.8	25	2	1.0	3
本薬注射剤 1 mg 群	203	177	87.2	473	173	85.2	453	17	8.4	20	0	0	0

(5.3.5.1-2 Table 15.3.1-7 を改変)

3) 発現時期別有害事象

有害事象の初発時期について、発現時期を3カ月ごとに区切り集計した発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.1-4に示す。また、発現時期を3カ月ごとに区切った、発現時期別の有害事象の集計を表 2.7.4.7-3に示した。

有害事象の発現率は、最初の3カ月間（投与開始から3カ月目）が本剤100 mg 群で47.8%、本薬注射剤1 mg 群で54.7%であり、その後、12カ月目までの3～6、6～9及び9～12カ月の各3カ月間の発現率は、本剤100 mg 群ではそれぞれ20.5%、15.1%及び5.1%、本薬注射剤1 mg 群ではそれぞれ11.5%、15.2%及び8.0%であった。両群とも最初の3カ月間の発現率は、その後の各3カ月間の発現率より高かった。

本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群における発現時期別の有害事象発現率は、最初の3カ月間及びその後の各3カ月間で同様であり、両群に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1.1-4 発現時期別の有害事象発現率（初発, JA28382, Safety）

投与群		0-3 M	3-6 M	6-9 M	9M -
本剤100 mg 群	例数	205	195	185	178
	発現例数	98	40	28	9
	%	47.8	20.5	15.1	5.1
	発現件数	153	95	113	93
本薬注射剤1 mg 群	例数	203	192	191	187
	発現例数	111	22	29	15
	%	54.7	11.5	15.2	8.0
	発現件数	179	104	112	78

(表 2.7.4.7-3 を改変)

2.7.4.2.1.2 死亡

JP18499において、プラセボ群の1例で間質性肺疾患による死亡が報告された（表 2.7.4.2.1.2-1）。本事象は被験者固有の素因に基づくものと考えられ、抗生剤投与により一旦は著明に肺の炎症が改善したことから、偶発的な感染症に起因する可能性が考えられた。また、この事象は治験薬の最終投与後約1カ月経ってから発現したことから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

JA28382において死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡に至った有害事象一覧 (JP18499)

症例番号 識別コード 投与群	インシャル 年齢 性別	体重 (kg) 身長 (cm)	有害事象 CRF記載	有害事象 MedDRAJ pt	発現時期 初回投与 から	発現時期 直前投与 から	発現期間	ピーク 時程度	重篤	因果関係	試験薬 の処置	治療の 有無	転帰
42 PE315 PLACEBO	■ 78歳 女性	41.0 141.2	便秘	便秘	121日目 から	28日目 から	-	軽度	いいえ	関連なし	なし	はい	未回復
			間質性肺炎	間質性肺疾患	122日目 から	29日目 から	-	高度	はい	関連なし	なし	はい	死亡

(5.3.7.2-2 を改変)

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

JP18499及び JA28382で認められた重篤な有害事象（死亡を含む）の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1及び表 2.7.4.2.1.3-2に示す。また、参考資料とした海外臨床試験で認められた重篤な有害事象の一覧を、生物学的同等性試験（SB743830/003）は表 2.7.4.7-4に、第Ⅲ相臨床試験（BM16549, MOBILE）は表 2.7.4.7-5に、第Ⅲb相臨床試験（MA17903）は表 2.7.4.7-6に示した。

なお、国内第Ⅰ相臨床試験（JP16980）及び参考資料としたその他の海外臨床試験では重篤な有害事象は認められなかった。

(1) 第Ⅱ相臨床試験（JP18499）

重篤な有害事象は、プラセボ群の2例に3件（1例に単径ヘルニア及び卵巣癌の2件、及び1例に肝障害）、20 mg 群の1例に1件（眼瞼下垂）認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。また、いずれの事象も「回復／軽快」が確認された。

(2) 第Ⅲ相臨床試験（JA28382）

重篤な有害事象は、本剤100 mg 群で9例11件（4.4%）、本薬注射剤1 mg 群で6例6件（3.0%）認められた。これらの内、本剤100 mg 群の肺炎（2例）以外は、いずれかの群で1例のみの発現であった。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤100 mg 群の半月板障害及び腎盂腎炎（1例2件）であった。半月板障害及び腎盂腎炎は、治験期間中に軽快が確認された。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象一覧 (JP18499)

sael0097_2_all 重篤な有害事象一覧表(投与前に発現した有害事象を含む) / (ALL Population)

被験者識別 コード 症例番号	性別 イニシャル 年齢(歳)	身長(cm) 体重(kg) 投与群	有害事象名	CRF記載事象名	既往・合併症	ピーク時程度 因果関係 転帰	コメント
PE315 42	女性 ■ 78	141.2 41.0 PLACEBO	間質性肺疾患	間質性肺炎	既)骨関節炎 併)高血圧 併)不眠症 併)骨関節炎 併)変形性脊椎炎	高度 関連なし 死亡	投与前*年8月10日の他科におけるX線を確認したところ、当時より両肺下部の線維化変化が認められており、本事象は被験者固有の素因に基づくものと考えられる。又、抗生剤投与により一旦は著明に肺の炎症が改善したことから、偶発的な感染症に起因する可能性が考えられ、治験薬投与後約1ヶ月経ってからの発現であることから治験薬との因果関係はなしと判断した。なお肝機能の低下、BUNの上昇は、本事象に付随して生じたものとする。
PM310 106	女性 ■ 63	146.0 42.0 20mg/1M	眼瞼下垂	眼瞼下垂(両眼)	併)背部痛 併)便秘 併)眼瞼下垂	軽度 関連なし 回復/軽快	治験薬投与以前からの症状であり、治験薬服薬により悪化なども認められないことから因果関係はないと判断した。なお入院を要したためSAEの定義に基づき重篤な有害事象とした。
PM315 102	女性 ■ 61	153.2 60.8 PLACEBO	鼠径ヘルニア 卵巣癌	鼠径ヘルニア 右卵巣癌	併)高脂血症 併)鼠径ヘルニア 併)そう痒症 併)乾皮症	軽度 関連なし 回復/軽快 高度 関連なし 回復/軽快	鼠径ヘルニアは30年前からのもので治験薬投与により悪化も認められず、因果関係はない。手術のため入院したとの事SAEの定義により重篤と判断した。 類内膜腺癌で病期はIIC、S字結腸漿膜への転移が認められた。その進行の程度等から治験開始前より発現していたと考えられ、また卵巣癌は元来より婦人科では頻度の高い疾患であることから、治験薬との因果関係はないと判断する。
PS314 68	女性 ■ 65	150.7 40.9 PLACEBO	肝障害	肝障害	併)挫傷 併)高コレステロール血症 併)椎間板突出	中等度 関連なし 回復/軽快	本事象の原因については症状経過やDLSTの結果等から偶発症あるいは補助薬である新カルシチュウD3との因果関係が考えられ治験薬との因果関係はなしと判断した。肝障害は院内検査により11月4日に回復を確認したが念の為AST、ALT、ALP、GAMMA-GTP、T-BILの追跡検査を行い確認した。尚9/22より肝障害に伴い搔痒感が発現したが10/25に回復した。

Program : \$PROD/cdp10133/jp18499/sael0097.sas / Output : \$PROD/cdp10133/jp18499/reports/sael0097_2_all.jl8
11APR2006 9:43

Page 1 of 1

(5.3.5.1-1 表 13.3.1-3 を再掲)

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象一覧 (JA28382)

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 ALL
 Treatment: R0200-5450po 100mg/M; N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg Verbatim Term	intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment (PO)	Relation to Trial Treatment (IV)	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted (PO)	Discontinued or Dose Adjusted (IV)
251235/1010 感染性腸炎* Comment: 何らかの感染が原因で発症したもので、治験薬との因果関係なし	77	F	51.1 感染性腸炎	MODERATE	332	21	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
不整脈* Comment: 高齢および合併症の高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症の影響によるものと考えられ、治験薬との因果関係なし ベシケアOD錠による可能性も否定はできない			不整脈	MODERATE	341	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
251235/1058 肺炎* Comment: 加齢及び季節により偶発的に感染、発症したものと考え治験薬との因果関係なし	88	F	41.6 左下葉肺炎	MODERATE	215	28	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251379/1418 胃癌* Comment: STAGEIVとの進行度合から考えて胃癌自体は治験開始前より存在していたと推測でき、ビスホスホネートの薬理作用から考えて癌の進行に影響を及ぼすとは考えにくく、自然経過の中で進行性胃癌へ移行したと考え、両剤とも関連なしと判断する。	82	F	52.8 進行性胃癌	SEVERE	372	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
251819/1314 白内障* Comment: 加齢による変化と考えられるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。	76	F	39.0 白内障 (左眼)	MILD	230	127	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251819/1369 子宮ポリープ* Comment: 治験薬投与開始前から子宮ポリープの手術を勧められていることから、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。子宮ポリープは治験開始前より認めており、継続的変化と考えられるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。	70	F	43.5 子宮ポリープの悪化	MILD	293	36	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251819/1528 狭心症* Comment: 脂質異常症等、被験者固有の素因によるものと考えられるため因果関係は関連なしとした。	72	F	48.1 狭心症	MODERATE	339	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

AE08/AE01 17SEP2014:18:43:09

(1 of 3)

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 ALL
 Treatment: R0200-5450po 100mg/M; N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg Verbatim Term	intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment (P0)	Relation to Trial Treatment (IV)	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted (P0)	Discontinued or Dose Adjusted (IV)
252385/1133 半月板障害* 腎盂腎炎*	63	F	72.5 右膝半月板損傷 右腎盂腎炎	SEVERE	88 143	? ?	POSSIBLE	POSSIBLE	RESOLVING RESOLVING	YES YES	NONE DISCONTINUED	NONE DISCONTINUED
Comment: 他院からの返事内容では医学的判断不可能である												
253555/1110 肺炎*	75	F	36.3 肺炎	MODERATE	114	37	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 肺炎はウイルス感染または細菌感染によるものであり、治験薬との因果関係なし。												
255521/1107 卵巣新生物*	74	F	63.3 巨大卵巣嚢腫	MILD	170	64	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 薬剤性に嚢腫が大きくなるとは考えにくいため、現時点では因果関係はないと判断する。薬剤性に嚢腫が大きくなるとは考えにくく、また、10センチを越える嚢腫であり良性だったことから、治験薬投与後に急激に大きくなるとは考えられにくい。自覚症状はなかったが治験参加前より嚢腫はあったと考えられる。以上より本治験薬との因果関係はないと判断する。												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

AE08/AE01 17SEP2014:18:43:09

(2 of 3)

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 ALL
 Treatment: R0200-5450iv 1mg/M; N = 209

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg Verbatim Term	intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment (PO)	Relation to Trial Treatment (IV)	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted (PO)	Discontinued or Dose Adjusted (IV)
251380/1434 皮質白内障* Comment: 加齢に伴い発現したと考えられるため関連なし	86	F	47.2 両皮質性加齢性白内障	MILD	59	85	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251381/1320 白内障* Comment: 眼内レンズ交換のため	71	F	50.0 白内障	MILD	90	64	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251381/1336 虚血性大腸炎* Comment: 合併症である大腸憩室症による影響が大きいと考えられた。治験薬の作用機序からも因果関係はない。	63	F	47.4 虚血性大腸炎	MILD	301	12	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251441/1203 熱中症* Comment: 暑い中自転車で30分かけて通勤したことが原因と考え、因果関係を否定した。	63	F	44.5 熱中症	MODERATE	198	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251798/1393 胃食道逆流性疾患[UGITA]* Comment: 逆流性食道炎は加齢に伴う括約筋の機能低下に伴い発現し、転倒によるショックでストレス反射が起こり増悪したものと考えられ治験薬との因果関係はなしと判断する。	68	F	48.4 逆流性食道炎	MODERATE	61	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251817/1327 橈骨骨折* Comment: つまずいて転倒し、手をついたことが原因である為、治験薬、注射剤、経口剤共に関連なしと判断する。(転倒時めまいなし)	69	F	48.0 右橈骨遠位端骨折	MODERATE	282	50	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

UGITA=Upper Gastrointestinal Tract Abnormal

AE08/AE01 17SEP2014:18:43:09

(3 of 3)

(5.3.7.3-3 を再掲)

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象、本薬又は他の BP 系薬剤で注目すべき有害事象である上部消化管障害、急性期反応、腎障害、低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、心房細動及びアナフィラキシーに関連する有害事象について記載する。

(1) 投与中止に至った有害事象

JP18499において、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の1例（肝障害）及び50 mg 群の1例（十二指腸潰瘍）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、また、いずれも「回復／軽快」が確認された。

JA28382における投与中止に至った有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.4-1に示した。投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤100 mg 群で2.0%（4/205例，5件），本薬注射剤1 mg 群で2.0%（4/203例，4件）であり、両群で違いはなかった。これらの有害事象は、本薬注射剤1 mg 群の1例（肺炎）以外は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。また、本剤100 mg 群の1例（尿管結石）を除き治験期間中に回復又は軽快が確認された。

表 2.7.4.2.1.4-1 投与中止に至った有害事象の集計（JA28382, Safety）

ae11w_sp Adverse Events Leading to Withdrawals
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	4 (2.0)	4 (2.0)
Total Number of AEs	5	4
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	2 (1.0)
急性期反応	1 (0.5)	2 (1.0)
Total Number of AEs	1	2
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (0.5)	-
肺炎	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	1
皮膚および皮下組織障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
そう痒症	1 (0.5)	-
薬疹	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	-
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.5)
上腹部痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	1
腎および尿路障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	-
尿管結石	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 17SEP2014:18:47:06

(1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 12.3.1.3-1 を再掲)

(2) 上部消化管障害

一般的に、BP系薬剤の経口投与では、食道刺激症状を含む上部消化管における副作用が懸念されることから、上部消化管障害に関連する有害事象及び食道刺激症状に関連する有害事象についてそれぞれ検討した。

1) 上部消化管障害に関連する有害事象

上部消化管障害に関連する有害事象について、表 2.7.4.7-7に示した基本語（PT）を用いて集計した。

JP18499及び JA28382における上部消化管障害に関連する有害事象の集計をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4-2及び表 2.7.4.2.1.4-4に、因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の集計をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4-3及び表 2.7.4.2.1.4-5に示す。また、JP18499及び JA28382における上部消化管障害に関連する有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-15及び表 2.7.4.7-16に示した。

JP18499において、上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は、プラセボ、20、50、100及び150 mg 群（以降、同順）で、それぞれ14.3%（4/28例、4件）、11.1%（3/27例、5件）、29.6%（8/27例、9件）、26.9%（7/26例、9件）及び23.1%（6/26例、9件）であった。プラセボ群と比較して本剤50～100 mg 群の発現率は高かったが、投与群間で大きな違いはなかった。因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は、それぞれ7.1%（2/28例、2件）、3.7%（1/27例、2件）、11.1%（3/27例、4件）、11.5%（3/26例、3件）及び19.2%（5/26例、7件）であった。投与中止に至った有害事象は、50 mg 群の1例（十二指腸潰瘍）に認められた。本事象の重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。重篤な有害事象は認められなかった。また、上部消化管障害に関連する有害事象の重症度は、50 mg 群の1例に認められた嘔吐（中等度）以外はすべて軽度であった。

JA28382において、上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は、本剤100 mg 群で12.2%（25/205例、31件）、本薬注射剤1 mg 群で9.9%（20/203例、25件）であった。因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は、本剤100 mg 群で2.4%（5/205例、6件）、本薬注射剤1 mg 群で3.0%（6/203例、7件）であった。上部消化管障害に関連する有害事象及び因果関係の否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の発現率は、両群で特に違いはなかった。投与中止に至った事象は、本薬注射剤1 mg 群の1例（上腹部痛）に認められ、治験期間中に回復が確認された。重篤な有害事象は、本薬注射剤1 mg 群の1例（胃食道逆流性疾患）に認められた（詳細は、2.7.4.2.1.4(2)2参照）。上部消化管障害に関連する有害事象の重症度は、本剤100 mg 群の1例に認められた胃腸障害（中等度）及び本薬注射剤1 mg 群の1例に認められた胃食道逆流性疾患（中等度）以外は、すべて軽度であった。

表 2.7.4.2.1.4-2 上部消化管障害に関連する有害事象の集計 (JP18499, Safety)

ae11gasb_spt Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (SAFETY)
 Protocol(s): JP18499
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS

Body System/ Adverse Event	PLACEBO N = 28 No. (%)	PO 20mg/M N = 27 No. (%)	PO 50mg/M N = 27 No. (%)	PO 100mg/M N = 26 No. (%)	PO 150mg/M N = 26 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	4 (14.3)	3 (11.1)	8 (29.6)	7 (26.9)	6 (23.1)
Total Number of AEs	4	5	9	9	9
胃腸障害					
Total Pts With at Least one AE	4 (14.3)	3 (11.1)	8 (29.6)	7 (26.9)	6 (23.1)
腹部不快感	1 (3.6)	1 (3.7)	3 (11.1)	2 (7.7)	1 (3.8)
嘔吐	1 (3.6)	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)
悪心	-	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
上腹部痛	1 (3.6)	1 (3.7)	-	2 (7.7)	1 (3.8)
腹痛	-	-	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
胃炎	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	-
胃腸の炎症	-	-	-	1 (3.8)	-
十二指腸潰瘍	-	-	1 (3.7)	-	-
消化不良	-	1 (3.7)	-	-	-
Total Number of AEs	4	5	9	9	9

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 07NOV2014:10:36:19

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-5 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-3 因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の集計 (JP18499, Safety)

ae11gasb2_spt Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) Related to Trial Treatment (SAFETY)
 Related Adverse Events
 Protocol(s): JP18499
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS

Body System/ Adverse Event	PLACEBO N = 28 No. (%)	PO 20mg/M N = 27 No. (%)	PO 50mg/M N = 27 No. (%)	PO 100mg/M N = 26 No. (%)	PO 150mg/M N = 26 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (11.1)	3 (11.5)	5 (19.2)
Total Number of AEs	2	2	4	3	7
胃腸障害					
Total Pts With at Least one AE	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (11.1)	3 (11.5)	5 (19.2)
腹痛	-	-	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
悪心	-	1 (3.7)	2 (7.4)	-	1 (3.8)
嘔吐	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
腹部不快感	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
胃炎	1 (3.6)	-	-	-	-
消化不良	-	1 (3.7)	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	4	3	7

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 07NOV2014:10:36:18

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-6 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-4 上部消化管障害に関連する有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11gasb_sp Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (SAFETY)
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	25 (12.2)	20 (9.9)
Total Number of AEs	31	25
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	25 (12.2)	20 (9.9)
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.5)
嘔吐	3 (1.5)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	5 (2.5)
胃炎	4 (2.0)	2 (1.0)
腹部不快感	4 (2.0)	2 (1.0)
胃潰瘍	2 (1.0)	3 (1.5)
悪心	2 (1.0)	2 (1.0)
胃ポリープ	1 (0.5)	2 (1.0)
胃腸の炎症	3 (1.5)	-
胃十二指腸潰瘍	-	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)	-
萎縮性胃炎	1 (0.5)	-
腹痛	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	31	25

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
 Percentages are based on N.
 Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
 AE11 07NOV2014:10:31:09 (1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-7 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-5 因果関係が否定できない上部消化管障害に関連する有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11gasb2_sp Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) Related to Trial Treatment (SAFETY)
 Related Adverse Events
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	5 (2.4)	6 (3.0)
Total Number of AEs	6	7
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	5 (2.4)	6 (3.0)
上腹部痛	1 (0.5)	3 (1.5)
胃炎	-	2 (1.0)
胃潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
悪心	-	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	-
胃腸の炎症	1 (0.5)	-
胃腸障害	1 (0.5)	-
腹部不快感	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	6	7

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
 Percentages are based on N.
 Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
 AE11 07NOV2014:10:30:29 (1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-8 を再掲)

2) 食道刺激症状に関連する有害事象

食道刺激症状に関連する有害事象を表 2.7.4.7-8に示した PT を用いて集計した。

JP18499では食道刺激症状に関連する有害事象は認められなかった。JA28382における食道刺激症状に関連する有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.4-6に示す。また、食道刺激症状に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4.7-17に示した。

食道刺激症状に関連する有害事象の発現率は、本剤100 mg 群で1.0% (2/205例, 2件), 本薬注射剤1 mg 群で2.5% (5/203例, 5件) であり、これらの有害事象の PT はすべて胃食道逆流性疾患であった。本薬注射剤1 mg 群と比較して、食道刺激症状に関連する有害事象の発現率が本剤100 mg 群で高い傾向はなかった。重篤な有害事象は本薬注射剤1 mg 群の1例に認められた。本事象は治験担当医師より因果関係は否定され、治験期間中に回復が確認された。また、重症度が高度の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-6 食道刺激症状に関連する有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11gas_sp Upper Gastrointestinal Tract Abnormal
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	2 (1.0)	5 (2.5)
Total Number of AEs	2	5
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患 Total Number of AEs	2 (1.0) 2	5 (2.5) 5

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 17SEP2014:14:45:50

(1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 12.3.1.3-3 を再掲)

(3) 急性期反応 (APR)

本薬を含むすべての窒素含有 BP 系薬剤の間欠投与後に、疲労、発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛等の症状が発現することがあり、集合的に APR 又はインフルエンザ様症状と呼ばれている。Roche 社が用いている基準に従い、APR の可能性がある PT をリストアップし、それらの内、投与後3日以内 (投与日を含む) に発現し、発現期間 (回復までの期間) が7日以内 (発現日を含む) の事象を APR 様症状として集計した。なお、集計に用いた PT は表 2.7.4.7-9に示した。

JP18499及び JA28382における APR 様症状の集計をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4-7及び表 2.7.4.2.1.4-9に、因果関係が否定できない APR 様症状の集計をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4-8及び表 2.7.4.2.1.4-10に示す。また、JP18499及び JA28382における APR 様症状の一覧を、それぞれ表 2.7.4.7-18及び表 2.7.4.7-19に示した。

JP18499において、APR 様症状の発現率は、プラセボ、20, 50, 100及び150 mg 群で、それぞれ3.6% (1/28例, 1件), 7.4% (2/27例, 2件), 7.4% (2/27例, 5件), 11.5% (3/26例, 5件) 及び53.8% (14/26例, 23件) であり、因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は、それぞれ3.6% (1/28例, 1件), 7.4% (2/27例, 2件), 7.4% (2/27例, 5件), 11.5% (3/26例, 5件) 及び50.0% (13/26例, 22件) であった。APR 様症状及び因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は150 mg 群で高かったが、その他の群では明らかな違いはなかった。APR 様症状のうち、投与中止に至った事象は認められなかった。また、ほとんどの APR 様症状は軽度であり、高度の APR 様症状は50 mg 群の1例 (頭痛) 及び150 mg 群の1例 (背部痛) に認められた。

JA28382において、APR 様症状の発現率は、本剤100 mg 群で11.2% (23/205例, 28件) , 本薬注射剤1 mg 群で11.8% (24/203例, 30件) であった。また、因果関係が否定できない APR 様症状の発現率は、本剤100 mg 群で10.7% (22/205例, 26件) , 本薬注射剤1 mg 群で10.3% (21/203例, 27件) であった。APR 様症状及び因果関係が否定できない APR 様症状の発現率に両群で違いはなかった。いずれかの群で5%以上発現した APR 様症状はなかった。いずれかの群で2%以上発現した APR 様症状は、背部痛 (本剤100 mg 群3.4%, 本薬注射剤1 mg 群3.0% : 以降, 同順) , 急性期反応 (2.4%, 2.0%) , 倦怠感 (2.4%, 1.0%) , 関節痛 (1.0%, 2.0%) 及び筋肉痛 (0.0%, 2.0%) であった。APR 様症状のうち、投与中止に至った事象は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群のそれぞれ1例に認められた。ほとんどの APR 様症状は軽度であり、重症度が高度の事象は認められなかった。

JP18499及び JA28382における投与時期別の APR 様症状の発現率を表 2.7.4.2.1.4-11及び表 2.7.4.2.1.4-12に示す。

JP18499において、初回投与時の APR 様症状の発現率は、プラセボ, 20, 50, 100及び150 mg 群 (以降, 同順) で、それぞれ0.0%, 7.4%, 7.4%, 11.5%及び50.0%であった。その後は各群で発現率の低下傾向が認められ、最終の3カ月目投与時の発現率は、3.8%, 3.7%, 0.0%, 0.0%及び8.3%であった。

JA28382においても、初回投与後の発現率が最も高く、本剤100 mg 群では7.3%, 本薬注射剤1 mg 群では9.4%であった。その後、1カ月目投与時ではそれぞれ3.5%及び3.1%, 2カ月目投与時ではそれぞれ2.1%及び1.6%と、投与を重ねるにつれて減少し、5カ月目以降の投与時の APR 様症状発現率は、いずれの群においても0.0~1.1%であった。

いずれの試験においても、本薬注射剤と同様に、本剤投与時の APR 様症状の発現率は、初回投与後で高く、その後は低下する傾向が認められた。

表 2.7.4.2.1.4-7 APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の集計（JP18499, Safety）

ae11apr_spt Acute Phase Reaction -Like Symptoms (SAFETY)
 Protocol(s): JP18499
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS

Body System/ Adverse Event	PLACEBO N = 28 No. (%)	PO 20mg/M N = 27 No. (%)	PO 50mg/M N = 27 No. (%)	PO 100mg/M N = 26 No. (%)	PO 150mg/M N = 26 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	14 (53.8)
Total Number of AEs	1	2	5	5	23
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	8 (30.8)
発熱	-	-	1 (3.7)	-	4 (15.4)
倦怠感	-	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)
Total Number of AEs	-	-	1	1	9
筋骨格系および結合組織障害					
Total Pts With at Least one AE	1 (3.6)	1 (3.7)	-	3 (11.5)	5 (19.2)
筋肉痛	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
関節痛	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
骨痛	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.8)
背部痛	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
頸部痛	-	-	-	-	1 (3.8)
Total Number of AEs	1	1	-	4	5
神経系障害					
Total Pts With at Least one AE	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
頭痛	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
Total Number of AEs	-	1	1	-	5
胃腸障害					
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)
嘔吐	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
悪心	-	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)
Total Number of AEs	-	-	3	-	4

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 17SEP2014:20:10:05

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-10 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-8 因果関係が否定できない APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の集計（JP18499, Safety）

ae11apr2_spt Acute phase reaction Related to Trial Treatment (SAFETY)
 Related Adverse Events
 Protocol(s): JP18499
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS

Body System/ Adverse Event	PLACEBO N = 28 No. (%)	PO 20mg/M N = 27 No. (%)	PO 50mg/M N = 27 No. (%)	PO 100mg/M N = 26 No. (%)	PO 150mg/M N = 26 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	13 (50.0)
Total Number of AEs	1	2	5	5	22
筋骨格系および結合組織障害					
Total Pts With at Least one AE	1 (3.6)	1 (3.7)	-	3 (11.5)	5 (19.2)
筋肉痛	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
関節痛	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
骨痛	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.8)
背部痛	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
頸部痛	-	-	-	-	1 (3.8)
Total Number of AEs	1	1	-	4	5
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	7 (26.9)
倦怠感	-	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)
発熱	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)
Total Number of AEs	-	-	1	1	8
神経系障害					
Total Pts With at Least one AE	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
頭痛	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
Total Number of AEs	-	1	1	-	5
胃腸障害					
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)
嘔吐	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
悪心	-	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)
Total Number of AEs	-	-	3	-	4

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

AE11 17SEP2014:20:11:30

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-11 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-9 APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の集計（JA28382, Safety）

ae11apr_sp Acute Phase Reaction-Like Symptoms
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	23 (11.2)	24 (11.8)
Total Number of AEs	28	30
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	11 (5.4)	14 (6.9)
背部痛	7 (3.4)	6 (3.0)
関節痛	2 (1.0)	4 (2.0)
筋肉痛	-	4 (2.0)
筋骨格硬直	2 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.5)	1 (0.5)
骨痛	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	-	1 (0.5)
頸部痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	13	19
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	12 (5.9)	7 (3.4)
急性期反応	5 (2.4)	4 (2.0)
倦怠感	5 (2.4)	2 (1.0)
発熱	1 (0.5)	2 (1.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	12	8
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	3 (1.5)	1 (0.5)
頭痛	3 (1.5)	-
浮動性めまい	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	3	1
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (1.0)
悪心	-	2 (1.0)
Total Number of AEs	-	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

AE11 17SEP2014:14:45:12

(1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 12.3.1.3-4 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-10 因果関係が否定できない APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の集計（JA28382, Safety）

ae11rapr_sp Acute Phase Reaction-Like Symptoms Related to Trial Treatment (SAFETY)
 Related Adverse Events
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	22 (10.7)	21 (10.3)
Total Number of AEs	26	27
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	10 (4.9)	13 (6.4)
背部痛	7 (3.4)	6 (3.0)
関節痛	2 (1.0)	4 (2.0)
筋肉痛	-	4 (2.0)
筋骨格痛	1 (0.5)	1 (0.5)
骨痛	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	-	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)	-
頸部痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	12	18
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	12 (5.9)	7 (3.4)
急性期反応	5 (2.4)	4 (2.0)
倦怠感	5 (2.4)	2 (1.0)
発熱	1 (0.5)	2 (1.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	12	8
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
頭痛	2 (1.0)	-
Total Number of AEs	2	-
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.5)
悪心	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

AE11 17SEP2014:19:29:13

(1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-12 を再掲)

表 2.7.4.2.1.4-11 治験薬投与時期別の APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の発現率の推移（JP18499, Safety）

	初回投与	1カ月目	2カ月目	3カ月目
プラセボ群	0.0%	0.0%	0.0%	3.8% (1例)
20 mg 群	7.4% (2例)	0.0%	0.0%	3.7% (1例)
50 mg 群	7.4% (2例)	3.7% (1例)	0.0%	0.0%
100 mg 群	11.5% (3例)	3.8% (1例)	0.0%	0.0%
150 mg 群	50.0% (13例)	8.3% (2例)	4.2% (1例)	8.3% (2例)

(表 2.7.4.7-20 を改変)

表 2.7.4.2.1.4-12 治験薬投与時期別の APR 様症状（投与後3日以内に発現，発現期間は7日以内）の発現率の推移（JA28382, Safety）

	初回投与	1カ月目	2カ月目	3カ月目	4カ月目	5カ月目
本剤100 mg 群	7.3% (15例)	3.5% (7例)	2.1% (4例)	1.6% (3例)	2.2% (4例)	1.1% (2例)
本薬注射剤1 mg 群	9.4% (19例)	3.1% (6例)	1.6% (3例)	1.0% (2例)	1.0% (2例)	0.5% (1例)

	6カ月目	7カ月目	8カ月目	9カ月目	10カ月目	11カ月目
本剤100 mg 群	0.5% (1例)	0.6% (1例)	0.0%	0.0%	0.6% (1例)	0.0%
本薬注射剤1 mg 群	1.1% (2例)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

(表 2.7.4.7-21 を改変)

(4) 腎障害

腎障害に関連する有害事象について，表 2.7.4.7-10に示した PT を用いて集計した結果，JP18499及び JA28382において，腎障害に関連する有害事象は認められなかった。

(5) 低カルシウム血症

JP18499及び JA28382において，低カルシウム血症及び血清カルシウム値異常変動は認められなかった。

(6) 顎骨壊死

顎骨壊死に関連する有害事象について，表 2.7.4.7-11に示した PT を用いて集計した結果，JP18499及び JA28382において，顎骨壊死に関連する有害事象は認められなかった。

(7) 非定型大腿骨骨折

非定型大腿骨骨折に関連する有害事象について，表 2.7.4.7-12に示した PT を用いて集計した結果，JP18499及び JA28382において，非定型大腿骨骨折は認められなかった。

(8) 心房細動

心房細動に関連する有害事象について，表 2.7.4.7-13に示した PT を用いて集計した。

JP18499では，心房細動に関連する有害事象は認められなかった。

JA28382における心房細動に関連する有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.4-13に示し，心房細動に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4.7-22に示した。JA28382において，心房細動に関連する有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.5% (3/205例，3件)，本薬注射剤1 mg 群で1.5% (3/203例，3件)であった。これらの内，本剤100 mg 群の1例（心房細動）は因果関係が否定できないと判定された。また，心房細動に関連する有害事象はすべて軽度であり，重症度が高度の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-13 心房細動に関連する有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11af_sp Atrial Fibrillation (SAFETY)
 Protocol(s): JA28382
 Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
 SAFETY

Body System/ Adverse Event	R0200-5450P0	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	3 (1.5)	3 (1.5)
Total Number of AEs	3	3
心臓障害		
Total Pts With at Least one AE	3 (1.5)	1 (0.5)
心房細動	3 (1.5)	1 (0.5)
Total Number of AEs	3	1
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (1.0)
ラクナ梗塞	-	1 (0.5)
頸動脈硬化症	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
 Percentages are based on N.
 Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
 AE11 17SEP2014:19:30:17 (1 of 1)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-18を再掲)

(9) アナフィラキシー

アナフィラキシーに関連する有害事象について、MedDRA 標準検索式 (Standardized MedDRA Query, 以降 SMQ) により抽出した PT (表 2.7.4.7-14) で集計した結果、JP18499及び JA28382において、アナフィラキシーに関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 有害事象

JP18499及び JA28382の器官別大分類 (SOC) 別の有害事象発現率をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5-1及び表 2.7.4.2.1.5-2に示す。

JP18499において、有害事象の発現率が最も高かった SOC は、「胃腸障害」(プラセボ, 20, 50, 100及び150 mg 群で、それぞれ35.7%, 29.6%, 37.0%, 38.5%及び38.5%)であった。その他、いずれかの群で発現率が10%以上であった SOC は、「感染症および寄生虫症」, 「筋骨格系および結合組織障害」, 「神経系障害」, 「全身障害および投与局所様態」, 「臨床検査」, 「傷害, 中毒および処置合併症」, 「皮膚および皮下組織障害」, 「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」, 「眼障害」であった。これらの内、プラセボ群と比較していずれかの群で発現率が10%以上高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」(100 mg 群), 「筋骨格系および結合組織障害」(100 mg 群), 「全身障害および投与局所様態」(150 mg 群), 「臨床検査」(100 mg 群及び150 mg 群)であり、APR による有害事象の発現が影響している可能性が考えられた。

JA28382において、有害事象の発現率が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」(本剤100 mg 群46.3%, 本薬注射剤1 mg 群45.3%)であった。その他、いずれかの群で発現率が10%以上であった SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」, 「胃腸障害」, 「傷害, 中毒および処置合併症」, 「神経系障害」, 「皮膚および皮下組織障害」, 「眼障害」, 「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。いずれの SOC についても、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の発現率に明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1.5-1 SOC 別の有害事象の集計 (JP18499, Safety)

saet0046_2_safety 器官分類別事象名別有害事象発現例数 (投与前に発現した有害事象を含む) / (Safety Population)

器官分類名	Placebo (%)	Ro200-5450po	Ro200-5450po	Ro200-5450po	Ro200-5450po
	N=28 No. (%)	20 mg/1M (%) N=27 No. (%)	50 mg/1M (%) N=27 No. (%)	100 mg/1M (%) N=26 No. (%)	150 mg/1M (%) N=26 No. (%)
全有害事象	23 (82.1)	19 (70.4)	16 (59.3)	23 (88.5)	22 (84.6)
胃腸障害	10 (35.7)	8 (29.6)	10 (37.0)	10 (38.5)	10 (38.5)
感染症および寄生虫症	9 (32.1)	9 (33.3)	5 (18.5)	11 (42.3)	5 (19.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (21.4)	3 (11.1)	4 (14.8)	9 (34.6)	8 (30.8)
神経系障害	4 (14.3)	5 (18.5)	4 (14.8)	4 (15.4)	6 (23.1)
全身障害および投与局所状態	3 (10.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	1 (3.8)	9 (34.6)
臨床検査	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	4 (15.4)	5 (19.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.7)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (17.9)	1 (3.7)	2 (7.4)	-	4 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.7)	-	-	3 (11.5)	1 (3.8)
眼障害	1 (3.6)	1 (3.7)	-	3 (11.5)	-
代謝および栄養障害	1 (3.6)	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
腎および尿路障害	-	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	-
肝胆道系障害	1 (3.6)	1 (3.7)	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	-
血管障害	-	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
耳および迷路障害	-	1 (3.7)	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	1 (3.8)

Output : \$PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0046_2_safety.jp8
Adaptation from output saet0046_2_safety

(5.3.5.1-1 表 13.2.2.2-1 を改変)

表 2.7.4.2.1.5-2 SOC 別の有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s) : JA28382
Analysis : AS SELECTED Center : ALL CENTERS
SAFETY

Body System	R0200-5450PO	R0200-5450IV
	N = 205 No. (%)	N = 203 No. (%)
全有害事象	175 (85.4)	177 (87.2)
感染症および寄生虫症	95 (46.3)	92 (45.3)
筋骨格系および結合組織障害	72 (35.1)	72 (35.5)
胃腸障害	49 (23.9)	42 (20.7)
傷害、中毒および処置合併症	34 (16.6)	34 (16.7)
神経系障害	24 (11.7)	19 (9.4)
皮膚および皮下組織障害	24 (11.7)	18 (8.9)
眼障害	18 (8.8)	22 (10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (10.2)	16 (7.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.9)	16 (7.9)
血管障害	10 (4.9)	6 (3.0)
耳および迷路障害	3 (1.5)	11 (5.4)
臨床検査	4 (2.0)	7 (3.4)
心臓障害	8 (3.9)	2 (1.0)
腎および尿路障害	7 (3.4)	3 (1.5)
精神障害	4 (2.0)	6 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.0)	4 (2.0)
肝胆道系障害	1 (0.5)	3 (1.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	3 (1.5)
免疫系障害	1 (0.5)	3 (1.5)
生殖系および乳房障害	2 (1.0)	-
内分泌障害	2 (1.0)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
Adaptation from output ae11_sp

(5.3.5.1-2 Table 15.3.1-2 を改変)

(2) 因果関係が否定できない有害事象

JP18499及び JA28382の SOC 別の因果関係が否定できない有害事象発現率をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5-3及び表 2.7.4.2.1.5-4に示す。

JP18499において、因果関係が否定できない有害事象の発現率が最も高かった SOC は、「胃腸障害」（プラセボ, 20, 50, 100及び150 mg 群で、それぞれ10.7%, 11.1%, 14.8%, 19.2%及び26.9%）であった。その他、いずれかの群で発現率が10%以上であった SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」、「全身障害および投与局所様態」、「臨床検査」、「神経系障害」であった。これらの内、プラセボ群と比較していずれかの群で発現率が10%以上高かった SOC は、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「全身障害および投与局所様態」、「神経系障害」で、いずれも150 mg 群で高かった。

JA28382において、因果関係が否定できない有害事象の発現率が最も高かった SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」（本剤100 mg 群9.3%, 本薬注射剤1 mg 群10.8%：以降、同順）であった。次いで発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.8%, 4.9%）であった。いずれの SOC についても、本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の発現率に明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1.5-3 SOC 別の因果関係が否定できない有害事象の集計（JP18499, Safety）

saet0048_safety 器官分類別事象名別副作用発現例数 / (Safety Population)

器官分類名	Placebo (%)	Ro200-5450po 20 mg/1M (%)	Ro200-5450po 50 mg/1M (%)	Ro200-5450po 100 mg/1M (%)	Ro200-5450po 150 mg/1M (%)
	N=28 No. (%)	N=27 No. (%)	N=27 No. (%)	N=26 No. (%)	N=26 No. (%)
全有害事象	8 (28.6)	6 (22.2)	6 (22.2)	9 (34.6)	18 (69.2)
胃腸障害	3 (10.7)	3 (11.1)	4 (14.8)	5 (19.2)	7 (26.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	4 (15.4)	6 (23.1)
全身障害および投与局所様態	1 (3.6)	-	1 (3.7)	1 (3.8)	8 (30.8)
臨床検査	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.5)	3 (11.5)
神経系障害	-	2 (7.4)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.1)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (3.8)
代謝および栄養障害	-	-	-	-	1 (3.8)

Program : \$PROD/cdp10133/jp18499/saet0048.sas
Output : \$PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0048_safety.jp8
Adaptation from output saet0048_safety

(5.3.5.1-1 表 13.2.2.2-2 を改変)

表 2.7.4.2.1.5-4 SOC 別の因果関係が否定できない有害事象の集計 (JA28382, Safety)

ae11rel_sp Adverse Drug Reaction
Related Adverse Events
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System	R0200-5450P0		R0200-5450IV	
	N = 205	No. (%)	N = 203	No. (%)
全有害事象	47	(22.9)	38	(18.7)
筋骨格系および結合組織障害	19	(9.3)	22	(10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(6.8)	10	(4.9)
胃腸障害	6	(2.9)	8	(3.9)
皮膚および皮下組織障害	3	(1.5)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	2	(1.0)	-	
血管障害	1	(0.5)	1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	-	
神経系障害	2	(1.0)	-	
臨床検査	1	(0.5)	1	(0.5)
肝胆道系障害	-		1	(0.5)
眼障害	1	(0.5)	-	
心臓障害	1	(0.5)	-	
腎および尿路障害	1	(0.5)	-	
内分泌障害	1	(0.5)	-	

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Adaptation from output ae11rel_sp

(5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4 を改変)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) 及び第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) における、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を、それぞれ2.7.6.3.2.1及び2.7.6.3.2.2に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値異常変動は、Roche 社臨床検査ガイドライン (COG3007, Version4.0) を基に作成された臨床検査値異常変動基準を用いて評価した。

なお、第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) 及び第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) において、治験責任 (分担) 医師により有害事象と判断された臨床検査値異常変動は2.7.4.2に記載した。

2.7.4.3.1 臨床検査値異常変動

第Ⅱ相臨床試験 (JP18499) 及び第Ⅲ相臨床試験 (JA28382) における COG3007に準じた判定により集計した臨床検査値異常変動例数を、それぞれ表 2.7.4.7-23及び表 2.7.4.7-24に示した。

JP18499において、いずれかの群で発現率が5%以上であった臨床検査値異常変動は、尿潜血陽性 (プラセボ, 20, 50, 100及び150 mg 群で、それぞれ7.1%, 11.1%, 7.4%, 7.7%及び7.7% : 以降, 同順), 好中球減少 (7.1%, 3.7%, 3.7%, 11.5%及び3.8%) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (7.1%, 3.7%, 7.4%, 0.0%及び7.7%) であった。いずれの項目も本剤群とプラセボ群の発現率に大きな違いはなかった。

JA28382において、いずれかの群で発現率が5%以上であった臨床検査値異常変動は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (本剤100 mg 群5.9%, 本薬注射剤1 mg 群4.9% : 以降, 同順) 及び尿潜血陽性 (5.4%, 5.4%) であった。いずれの項目も本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の発現率に特に違いはなかった。

以上, JP18499及び JA28382において、本剤群で臨床検査値異常変動の発現率が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2 重要な臨床検査値の推移

骨代謝に関連する臨床検査項目である血清カルシウム値及び血清リン値、並びに腎機能の指標である血清クレアチニン値及び血中尿素窒素値の推移を、第Ⅱ相臨床試験（JP18499）は表 2.7.4.7-25、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）は表 2.7.4.7-26に示した。

(1) カルシウム代謝関連マーカー

1) 血清カルシウム値（補正值）

JP18499では、本剤群で投与8日目に用量依存的な血清カルシウム値の低下がみられたが、その低下は一過性で軽微なものであり、1カ月目にはほぼ前値に復した。JA28382では、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに投与期間中に変動はみられなかった。

2) 血清リン値

JP18499では、本剤群で投与8日目に用量依存的な血清リン値の軽微な低下が認められたが、基準値を下回ることなく、また、低下が持続する傾向もなかった。JA28382では、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに投与期間中に軽微な血清リン値の減少（ $-0.06 \sim -0.07$ mmol/L）がみられたが、本薬注射剤の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の本薬注射剤1 mg 群でみられた変化と同様であり、臨床的に特に問題となる変化ではなかった。

(2) 腎機能に関連する臨床検査

JP18499及びJA28382では、いずれの群においても投与期間中に変動はみられなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧・脈拍

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において、血圧及び脈拍について、いずれも临床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

本薬のQT/QTc間隔に及ぼす影響を評価するための資料は、既承認の本薬注射剤1 mgの承認申請時に提出済みであり、日本人骨粗鬆症患者に本薬注射剤2 mg投与まで（海外では本薬注射剤3 mg投与まで）心電図に影響せず、QT/QTc間隔を延長しないことが確認されている。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のデータロック時点（2014年6月24日）までにRoche社安全性データベースに集積されたデータを用い、QT/QTc間隔延長に関連する有害事象に関して、既承認の本薬注射剤の申請時と同様に、MedDRA（ver.17.0）SMQ “Torsade de pointes/QT prolongation”及びフリーテキスト法により検討した（5.3.6-7）。その結果、306件が該当し、これらの内3例でQTc延長（心電図QT間隔延長）が報告されたものの、いずれも本薬以外の交絡因子が認められ、本薬と明らかに関連しているQTc間隔延長に関連する有害事象は認められなかった。

したがって、本薬と関連性が否定できない潜在的なQT間隔延長の報告数に変化はなく、本薬がQT間隔延長に影響しないことが確認された。

また、本剤100 mgを経口投与した際の本薬未変化体の血清中濃度（ C_{max} ）は、本薬注射剤1 mgを静脈内投与した際の血清中濃度（ C_{5min} ）より低いことから、本剤100 mgはQT/QTc間隔に影響を及ぼさないと考えられた。

なお、第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において、心電図検査は実施していない。

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

内因性要因（年齢、体重、性別、腎機能）について、第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では各群の例数が少なかったことから、第Ⅲ相臨床試験（JA28382）においてのみ検討した。

(1) 年齢別

1) 75歳以上の被験者

年齢別（75歳未満，以上）の有害事象の集計を表 2.7.4.7-27に示した。

JA28382において、75歳以上の被験者は、本剤100 mg 群55例、本薬注射剤1 mg 群36例であった。有害事象の発現率は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で、75歳未満がそれぞれ84.7%（127/150例）及び88.0%（147/167例）、75歳以上がそれぞれ87.3%（48/55例）及び83.3%（30/36例）であり、両群で特に大きな違いはなかった。75歳未満に対して75歳以上で発現率が5%以上高かった事象は、鼻咽頭炎（本剤100 mg 群の75歳未満で21.3%，75歳以上で29.1%）、高血圧（本剤100 mg 群の75歳未満で1.3%，75歳以上で10.9%，本薬注射剤1 mg 群の75歳未満で1.2%，75歳以上で8.3%）、嘔吐（本薬注射剤1 mg 群の75歳未満で1.2%，75歳以上で8.3%）、アレルギー性結膜炎（本薬注射剤1 mg 群の75歳未満で0.6%，75歳以上で5.6%）であった。

2) 小児

小児を対象とした臨床試験は、海外及び国内いずれにおいても実施しておらず、使用経験はない。

(2) 体重別

体重別（50 kg 未満，以上）の有害事象の集計を表 2.7.4.7-28に示した。

JA28382において、50 kg 未満の被験者は、本剤100 mg 群119例、本薬注射剤1 mg 群116例であった。有害事象の発現率は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で、50 kg 未満がそれぞれ86.6%（103/119例）及び87.9%（102/116例）、50 kg 以上がそれぞれ83.7%（72/86例）及び86.2%（75/87例）であり、両群で特に違いはなかった。50 kg 以上に対して50 kg 未満で発現率が5%以上高かった事象は、鼻咽頭炎（本剤100 mg 群の50 kg 以上で19.8%，50 kg 未満で26.1%）であった。

(3) 性別

男女別の有害事象の集計を表 2.7.4.7-29に示した。

JA28382において、男性被験者は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ7例及び4例と少数であった。有害事象の発現率は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で、男性がそれぞれ71.4%（5/7例）及び100.0%（4/4例）、女性がそれぞれ85.9%（170/198例）及び86.9%（173/199例）であった。男性被験者は少数であったものの、女性被験者と比較して有害事象の発現率に大きな違いはないと思われた。また、男性被験者において、重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 腎機能別

慢性腎臓病の診断基準において推算糸球体濾過量（eGFR）低下の基準とされている60 mL/min/1.73 m²未満及びそれ以上で分類した有害事象の集計を表 2.7.4.7-30に示した。

JA28382において eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の被験者は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ27例及び21例であった。有害事象の発現率は、本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で、eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満がそれぞれ92.6%（25/27例）及び90.5%（19/21例）、

eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上がそれぞれ84.3% (150/178例) 及び86.8% (158/182例) であり、両群で特に違いはなかった。eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上より eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満で発現率が5%以上高かった事象は、本剤100 mg 群では変形性関節症 (eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上で5.1%, eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満で11.1% :以降, 同順), 筋痙縮 (0.0%, 11.1%), 挫傷 (7.3%, 14.8%), 浮動性めまい (2.2%, 7.4%), 高血圧 (2.8%, 11.1%), 本薬注射剤1 mg 群では鼻咽頭炎 (29.7%, 38.1%), 上気道感染 (1.6%, 9.5%) であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当せず。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物動態について、イバンドロン酸は主要なヒト肝チトクローム P450アイソザイムを抑制せず、ラットの肝チトクローム P450系を誘導しないことから、薬物代謝に関わる薬物相互作用はないと考えられる。更に、治療濃度内での血漿蛋白との結合は低いことから、イバンドロン酸が他の薬剤と置き換わる可能性は低い。また、イバンドロン酸は、生体内で変化せず、未変化体として腎から排泄される。イバンドロン酸の排泄経路は、他の薬物の排泄に關与する既知の酸性又は塩基性輸送系を含まない。

一方、イバンドロン酸は多価陽イオン (カルシウム, 鉄, マグネシウム, アルミニウム等) と錯体を形成することがあるので、多価陽イオンを含有する飲料又は食物と同時に本剤を服用すると本剤の吸収は低下する。このことから、本剤の添付文書の「相互作用」の項に以下を記載し、注意喚起を行う。

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)	本剤の服用後少なくとも60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、同時に服用すると本剤の吸収を低下させる。
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		

2.7.4.5.4 妊婦及び授乳婦

(1) 妊婦

生殖発生毒性試験において、妊娠ラットへのイバンドロン酸投与により、薬理作用に関連した分娩障害及び母動物の周産期死亡が認められた。妊娠ラットでは妊娠末期に胎児へのカルシウム供給のため血中カルシウム濃度が低下する。BP 系薬剤は破骨細胞の活性を抑制し、骨からのカルシウム動員を阻害するため、子宮収縮に必要な十分なカルシウムが供給されず、分娩障害及びそれに関連した母動物の周産期死亡が誘発されると推察されている。

また、本剤の臨床試験において妊婦への使用経験はなく、安全性が確立していないことから、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とすべきと考える。

(2) 授乳婦

授乳中のラットに¹⁴C-イバンドロン酸をボーラス投与したところ、投与2時間後には乳汁中へのイバンドロン酸の移行が認められ、以降乳汁中放射能濃度は血漿中濃度より高く、24時間後

に同程度となった（本薬注射剤の承認申請時資料）。

ヒトの乳汁中に本剤が移行するかどうかは不明であるが、授乳中の女性は、本剤投与中は授乳を中止するべきと考える。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与については検討していない。

本剤の企業中核データシート（CDS）及び既承認の本薬注射剤の添付文書に準じ、本剤の添付文書の「過量投与」の項に以下を記載し、注意喚起を行う。

- (1) 徴候・症状：上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，潰瘍等），低カルシウム血症，低リン酸血症，低マグネシウム血症が発現する可能性がある。
- (2) 処置：吸収を抑えるために，牛乳又は制酸剤を投与する。食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず，患者の上体を起こしていること。必要に応じ，カルシウム，リン酸，マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。

なお，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）において，本剤150 mg（月1回，4カ月間）までの忍容性は確認されている。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用を引き起こすと考えられる中枢作用は非臨床試験において認められず，本剤の薬理学的作用から本剤に依存性はないと考えられた。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）では治療期終了後16日目以降，第Ⅲ相臨床試験（JA28382）では治療期終了以降の臨床症状の観察は行っておらず，離脱症状及び反跳現象については検討していない。しかしながら，これら臨床試験及び海外臨床試験においても，離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はないことから，依存性，反跳現象及び乱用の可能性はないと考えられた。

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

一般薬理試験では，マウスへの3 mg/kg 単回腹腔内投与で自発運動量の減少が認められたほかは，本剤による中枢神経系への影響は認められなかった（本薬注射剤の承認申請時資料）。また，第Ⅱ相臨床試験（JP18499）及び第Ⅲ相臨床試験（JA28382）において，自動車運転及び機械操作に対する影響を及ぼすと考えられる，又は精神機能の障害に関連する有害事象は認められなかった。

以上より，本剤が自動車運転及び機械操作に影響する可能性，及び精神機能の障害を発現する可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.9 海外臨床試験成績

本剤50/50 mg（50 mg/日を連続2日間で計100 mg），100 mg 及び150 mg 月1回投与の第Ⅲ相臨床試験（BM16549：MOBILE 試験，5.3.5.1-4），並びに BM16549の3年間の継続試験（MA17903：5.3.5.1-5）の安全性成績について以下に述べる。

(1) 海外第Ⅲ相臨床試験（BM16549：MOBILE 試験）

器官別大分類（SOC）別有害事象発現率，いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象及びいずれかの群で2例以上発現した重篤な有害事象の集計を，それぞれ表 2.7.4.5.9-1，表

2.7.4.5.9-2及び表 2.7.4.5.9-3に示す。

BM16549の有害事象発現率は、対照とした2.5 mg 連日群で76.5%、月1回投与の50/50 mg、100 mg 及び150 mg 群で、それぞれ79.0%、80.3%及び80.1%であり、2.5 mg 連日群と本剤月1回投与群の発現率に大きな違いはなかった。

SOC 別の集計で最も発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」（2.5 mg 連日群36.5%、本剤月1回投与群33.6～36.9%）で、次いで発現率が高い順に「筋骨格系および結合組織障害」（2.5 mg 連日群28.1%、本剤月1回投与群32.1～35.6%）、「胃腸障害」（2.5 mg 連日群32.2%、本剤月1回投与群29.5～32.8%）であった。

有害事象のうち、いずれかの群で発現率が10%以上であった事象は、高血圧（2.5 mg 連日群12.4%、本剤月1回投与群10.9～13.6%）、消化不良（2.5 mg 連日群7.8%、本剤月1回投与群7.8～10.1%）、関節痛（2.5 mg 連日群7.3%、本剤月1回投与群7.6～10.1%）、背部痛（2.5 mg 連日群7.1%、本剤月1回投与群7.6～10.1%）であり、発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、悪心、下痢、上腹部痛、頭痛、高コレステロール血症、変形性関節症、気管支炎及び四肢痛であった。

重篤な有害事象のうち、いずれかの群で1%（4例）以上発現した事象は、変形性関節症（2.5 mg 連日群0.0%、50/50 mg 群1.0%、100 mg 群0.3%、150 mg 群0.5%）であった。

表 2.7.4.5.9-1 SOC 別の有害事象発現率（BM16549, Safety）

SOC	2.5 mg	50/50 mg	100 mg	150 mg
	連日	月1回	月1回	月1回
	N = 395	N = 396	N = 396	N = 396
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
全発現例数	302 (76.5)	313 (79.0)	318 (80.3)	317 (80.1)
感染症および寄生虫症	144 (36.5)	133 (33.6)	146 (36.9)	134 (33.8)
筋骨格系および結合組織障害	111 (28.1)	141 (35.6)	127 (32.1)	138 (34.8)
胃腸障害	127 (32.2)	117 (29.5)	130 (32.8)	128 (32.3)
血管障害	63 (15.9)	57 (14.4)	65 (16.4)	56 (14.1)
神経系障害	59 (14.9)	45 (11.4)	64 (16.2)	57 (14.4)
傷害、中毒および処置合併症	48 (12.2)	56 (14.1)	43 (10.9)	54 (13.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (8.6)	35 (8.8)	46 (11.6)	45 (11.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (6.8)	25 (6.3)	26 (6.6)	33 (8.3)
代謝および栄養障害	32 (8.1)	19 (4.8)	32 (8.1)	25 (6.3)
精神障害	25 (6.3)	23 (5.8)	32 (8.1)	27 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	20 (5.1)	26 (6.6)	24 (6.1)	27 (6.8)
心臓障害	24 (6.1)	25 (6.3)	24 (6.1)	23 (5.8)
眼障害	23 (5.8)	19 (4.8)	24 (6.1)	28 (7.1)
腎および尿路障害	20 (5.1)	16 (4.0)	21 (5.3)	14 (3.5)
耳および迷路障害	11 (2.8)	12 (3.0)	12 (3.0)	18 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.0)	14 (3.5)	15 (3.8)	11 (2.8)
生殖系および乳房障害	7 (1.8)	8 (2.0)	12 (3.0)	6 (1.5)
内分泌障害	5 (1.3)	5 (1.3)	14 (3.5)	7 (1.8)
肝胆道系障害	7 (1.8)	5 (1.3)	8 (2.0)	9 (2.3)
臨床検査	4 (1.0)	10 (2.5)	7 (1.8)	6 (1.5)
免疫系障害	6 (1.5)	7 (1.8)	6 (1.5)	3 (0.8)
血液およびリンパ系障害	6 (1.5)	6 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.3)
外科および内科処置	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	-	2 (0.5)	1 (0.3)

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-4 Table 66 を改変)

表 2.7.4.5.9-2 いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象の集計
(BM16549, Safety)

有害事象名	2.5 mg	50/50 mg	100 mg	150 mg
	連日 N = 395 No. (%)	月1回 N = 396 No. (%)	月1回 N = 396 No. (%)	月1回 N = 396 No. (%)
高血圧	49 (12.4)	45 (11.4)	54 (13.6)	43 (10.9)
消化不良	31 (7.8)	34 (8.6)	40 (10.1)	31 (7.8)
関節痛	29 (7.3)	40 (10.1)	35 (8.8)	30 (7.6)
背部痛	28 (7.1)	40 (10.1)	34 (8.6)	30 (7.6)
鼻咽頭炎	38 (9.6)	23 (5.8)	29 (7.3)	26 (6.6)
インフルエンザ	27 (6.8)	32 (8.1)	18 (4.5)	26 (6.6)
悪心	21 (5.3)	20 (5.1)	20 (5.1)	26 (6.6)
下痢	21 (5.3)	21 (5.3)	19 (4.8)	22 (5.6)
上腹部痛	18 (4.6)	18 (4.5)	18 (4.5)	20 (5.1)
頭痛	21 (5.3)	10 (2.5)	17 (4.3)	20 (5.1)
高コレステロール血症	22 (5.6)	11 (2.8)	15 (3.8)	18 (4.5)
尿路感染	13 (3.3)	18 (4.5)	17 (4.3)	17 (4.3)
変形性関節症	12 (3.0)	17 (4.3)	12 (3.0)	22 (5.6)
気管支炎	20 (5.1)	11 (2.8)	18 (4.5)	12 (3.0)
四肢痛	8 (2.0)	17 (4.3)	13 (3.3)	22 (5.6)
便秘	11 (2.8)	17 (4.3)	8 (2.0)	18 (4.5)
上気道感染	15 (3.8)	7 (1.8)	13 (3.3)	14 (3.5)
浮動性めまい	7 (1.8)	11 (2.8)	15 (3.8)	10 (2.5)
うつ病	7 (1.8)	10 (2.5)	12 (3.0)	11 (2.8)
不眠症	6 (1.5)	8 (2.0)	12 (3.0)	10 (2.5)
インフルエンザ様疾患	2 (0.5)	8 (2.0)	11 (2.8)	14 (3.5)
咳嗽	8 (2.0)	15 (3.8)	4 (1.0)	7 (1.8)
副鼻腔炎	8 (2.0)	10 (2.5)	11 (2.8)	5 (1.3)
腹痛	10 (2.5)	5 (1.3)	3 (0.8)	15 (3.8)
白内障	11 (2.8)	5 (1.3)	9 (2.3)	7 (1.8)
嘔吐	6 (1.5)	5 (1.3)	13 (3.3)	7 (1.8)
筋痙縮	12 (3.0)	5 (1.3)	4 (1.0)	9 (2.3)
回転性めまい	7 (1.8)	8 (2.0)	5 (1.3)	10 (2.5)
膀胱炎	10 (2.5)	5 (1.3)	5 (1.3)	8 (2.0)
肺炎	8 (2.0)	4 (1.0)	9 (2.3)	7 (1.8)
疲労	6 (1.5)	6 (1.5)	8 (2.0)	7 (1.8)
骨痛	5 (1.3)	6 (1.5)	7 (1.8)	8 (2.0)
筋肉痛	4 (1.0)	7 (1.8)	7 (1.8)	8 (2.0)
坐骨神経痛	7 (1.8)	8 (2.0)	7 (1.8)	4 (1.0)
帯状疱疹	8 (2.0)	7 (1.8)	5 (1.3)	4 (1.0)
胃腸炎	5 (1.3)	3 (0.8)	9 (2.3)	4 (1.0)
末梢性浮腫	3 (0.8)	2 (0.5)	8 (2.0)	8 (2.0)
無力症	4 (1.0)	9 (2.3)	4 (1.0)	2 (0.5)
橈骨骨折	4 (1.0)	8 (2.0)	4 (1.0)	1 (0.3)

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-4 Table 67 を改変)

表 2.7.4.5.9-3 いずれかの群で2例以上発現した重篤な有害事象の集計 (BM16549, Safety)

有害事象名	2.5 mg	50/50 mg	100 mg	150 mg
	連日	月1回	月1回	月1回
	N = 395	N = 396	N = 396	N = 396
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
全発現例数	38 (9.6)	54 (13.6)	55 (13.9)	45 (11.4)
肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
メレナ	2 (0.5)	-	-	1 (0.3)
心不全	1 (0.3)	-	-	3 (0.8)
心筋虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	-	2 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.5)	-	1 (0.3)	-
心房細動	1 (0.3)	2 (0.5)	-	-
頻脈	-	-	2 (0.5)	-
大腿骨骨折	-	2 (0.5)	-	1 (0.3)
失神	-	1 (0.3)	2 (0.5)	-
変形性関節症	-	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
高血圧	1 (0.3)	2 (0.5)	-	1 (0.3)
うつ病	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	-
肺塞栓症	-	-	2 (0.5)	-
胸痛	-	-	-	2 (0.5)

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-4 Table 85 を改変)

(2) BM16549の継続試験 (MA17903)

BM16549を完了した被験者に対して、100 mg 群と150 mg 群は同用量で、また、2.5 mg 群と50/50 mg 群は新たに100 mg 群又は150 mg 群に割り付けられ、3年間の継続試験が実施された。

MA17903において、SOC 別有害事象発現率、いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象及びいずれかの群で2例以上発現した重篤な有害事象の集計を、それぞれ表 2.7.4.5.9-4、表 2.7.4.5.9-5及び表 2.7.4.5.9-6に示す。

SOC 別の集計で最も発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」(100 mg 群40.5%、150 mg 群41.8%)で、次いで発現率が高い順に「筋骨格系および結合組織障害」(100 mg 群37.4%、150 mg 群34.6%)、「胃腸障害」(100 mg 群19.6%、150 mg 群28.3%)であった。

有害事象のうち、いずれかの群で発現率が10%以上であった事象は、高血圧(100 mg 群12.0%、150 mg 群13.9%)、鼻咽頭炎(100 mg 群12.8%、150 mg 群11.1%)、背部痛(100 mg 群9.5%、150 mg 群10.0%)であり、発現率が5%以上であった有害事象は、関節痛、高コレステロール血症、変形性関節症、尿路感染、気管支炎、白内障、インフルエンザ、四肢痛、消化不良及び回転性めまいであった。

重篤な有害事象のうち、いずれかの群で1% (4例) 以上発現した事象は、変形性関節症(100 mg 群1.1%、150 mg 群1.4%)、心筋梗塞(100 mg 群1.4%、150 mg 群0.3%)、狭心症(100 mg 群0.0%、150 mg 群1.4%)及び足関節部骨折(100 mg 群0.3%、150 mg 群1.1%)であった。

表 2.7.4.5.9-4 SOC 別の有害事象発現率 (MA17903, Safety)

SOC	本剤	本剤
	100 mg 月1回 N = 358 No. (%)	150 mg 月1回 N = 361 No. (%)
全発現例数	291 (81.3)	285 (78.9)
感染症および寄生虫症	145 (40.5)	151 (41.8)
筋骨格系および結合組織障害	134 (37.4)	125 (34.6)
胃腸障害	70 (19.6)	102 (28.3)
血管障害	56 (15.6)	73 (20.2)
傷害, 中毒および処置合併症	67 (18.7)	53 (14.7)
神経系障害	43 (12.0)	50 (13.9)
代謝および栄養障害	48 (13.4)	41 (11.4)
眼障害	37 (10.3)	40 (11.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	42 (11.7)	24 (6.6)
精神障害	26 (7.3)	27 (7.5)
耳および迷路障害	23 (6.4)	30 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (7.8)	23 (6.4)
心臓障害	23 (6.4)	23 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	15 (4.2)	29 (8.0)
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)	19 (5.3)	18 (5.0)
腎および尿路障害	20 (5.6)	15 (4.2)
生殖系および乳房障害	13 (3.6)	19 (5.3)
内分泌障害	15 (4.2)	10 (2.8)
肝胆道系障害	8 (2.2)	7 (1.9)
免疫系障害	5 (1.4)	5 (1.4)
臨床検査	6 (1.7)	4 (1.1)
血液およびリンパ系障害	6 (1.7)	3 (0.8)
先天性, 家族性および遺伝性障害	3 (0.8)	1 (0.3)
外科および内科処置	-	2 (0.6)
社会環境	-	1 (0.3)

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-5 Table 26 を改変)

表 2.7.4.5.9-5 いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象の集計
(MA17903, Safety)

有害事象名	本剤	
	100 mg 月1回 N = 358 No. (%)	150 mg 月1回 N = 361 No. (%)
高血圧	43 (12.0)	50 (13.9)
鼻咽頭炎	46 (12.8)	40 (11.1)
背部痛	34 (9.5)	36 (10.0)
関節痛	32 (8.9)	32 (8.9)
高コレステロール血症	30 (8.4)	23 (6.4)
変形性関節症	23 (6.4)	29 (8.0)
尿路感染	22 (6.1)	27 (7.5)
気管支炎	24 (6.7)	22 (6.1)
白内障	20 (5.6)	17 (4.7)
インフルエンザ	22 (6.1)	15 (4.2)
四肢痛	18 (5.0)	15 (4.2)
消化不良	14 (3.9)	18 (5.0)
回転性めまい	13 (3.6)	18 (5.0)
うつ病	12 (3.4)	14 (3.9)
坐骨神経痛	9 (2.5)	16 (4.4)
咳嗽	17 (4.7)	7 (1.9)
下痢	10 (2.8)	14 (3.9)
上気道感染	13 (3.6)	11 (3.0)
膀胱炎	8 (2.2)	15 (4.2)
筋骨格痛	13 (3.6)	9 (2.5)
肺炎	9 (2.5)	12 (3.3)
上腹部痛	7 (2.0)	12 (3.3)
便秘	13 (3.6)	6 (1.7)
咽頭炎	10 (2.8)	8 (2.2)
副鼻腔炎	8 (2.2)	8 (2.2)
浮動性めまい	7 (2.0)	8 (2.2)
胃炎	8 (2.2)	7 (1.9)
頭痛	5 (1.4)	10 (2.8)
甲状腺機能低下症	9 (2.5)	5 (1.4)
悪心	4 (1.1)	9 (2.5)
帯状疱疹	3 (0.8)	8 (2.2)
静脈瘤	1 (0.3)	9 (2.5)
腎結石症	8 (2.2)	1 (0.3)

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-5 Table 27 を改変)

表 2.7.4.5.9-6 いずれかの群で2例以上発現した重篤な有害事象の集計
(MA17903, Safety)

有害事象名	本剤	本剤
	100 mg 月1回 N = 358 No. (%)	150 mg 月1回 N = 361 No. (%)
全発現例数	68 (19.0)	70 (19.4)
変形性関節症	4 (1.1)	5 (1.4)
心筋梗塞	5 (1.4)	1 (0.3)
狭心症	-	5 (1.4)
足関節部骨折	1 (0.3)	4 (1.1)
白内障	3 (0.8)	2 (0.6)
手首関節骨折	3 (0.8)	1 (0.3)
背部痛	3 (0.8)	-
乳癌	2 (0.6)	1 (0.3)
膀胱瘤	-	3 (0.8)
心筋虚血	2 (0.6)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)
橈骨骨折	-	3 (0.8)
腹痛	2 (0.6)	-
大動脈弁狭窄	2 (0.6)	-
関節痛	-	2 (0.6)
胆石症	2 (0.6)	-
深部静脈血栓症	2 (0.6)	-
大腿骨骨折	2 (0.6)	-
股関節部骨折	2 (0.6)	-
肋骨骨折	2 (0.6)	-
尿失禁	-	2 (0.6)
静脈瘤	-	2 (0.6)
椎骨脳底動脈不全	2 (0.6)	-

MedDRA Ver.15.1

(5.3.5.1-5 Table 33 を改変)

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 本薬注射剤の国内市販後データ

本薬注射剤は、2013年6月28日に骨粗鬆症の効能・効果で製造販売承認を取得した。発売（2013年8月29日）から最新の安全性定期報告（第2回）の調査単位期間終了（2014年6月24日）までの推定使用患者数は、XXXXXXXXXX人であった。

最新の安全性定期報告書（第2回）の調査単位期間（2013年12月25日～2014年6月24日）中に医薬品医療機器総合機構（以降、機構）に報告した副作用・感染症は63例65件であった。

これらの内、販売開始以降に3件以上機構に報告した副作用・感染症は、背部痛、発熱、筋肉痛、胸痛、血小板数減少及び顎骨壊死であった。背部痛、発熱、筋肉痛及び胸痛については、APR と考えられる症例を除き、本薬注射剤との明らかな関連を示唆する情報はなかった。血小板数減少については、報告時点で集積件数が少なく、詳細調査中の症例もあるため、引き続き集積情報に注意することとした。顎骨壊死については、医薬品リスク管理計画書において重要な特定されたリスクとしているため、引き続き発現状況を注視することとした。

以上、今回集積された副作用・感染症例報告から本薬注射剤の安全性について検討した結果、医薬品リスク管理計画及び添付文書の改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断した。

2.7.4.6.2 海外における市販後データ

- (1) 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER No.1057976, 報告期間: 2013年6月25日～2014年6月24日)

Roche 社が作成した最新の PBRER において、本薬の国際誕生日 (1996年6月25日) から本 PBRER のデータロック時点までの本薬の累積推定使用患者数は約 [] 万人 (癌領域での使用を含む全患者数) であった。骨粗鬆症領域では、累積推定使用患者数は約 [] 万人 (臨床試験を含む) であり、また、本 PBRER の報告期間中の推定使用患者数 (臨床試験を含む) は約 [] 万人であった。

本 PBRER の報告期間中に、骨粗鬆症領域で報告された有害事象は4316件であり、これらの内980件が重篤な有害事象として報告された。主な有害事象は SOC 別で多い順に、「一般・全身障害および投与部位の状態」1011件 (重篤な有害事象は122件)、「筋骨格系および結合組織障害」878件 (重篤な有害事象は184件)、「胃腸障害」647件 (重篤な有害事象は62件) であった。

本 PBRER において、新たに得られたベネフィット及びリスク情報を評価した結果、ベネフィット・リスクのバランスは良好であり、ベネフィット・リスクのプロファイルに変化はないと考えられた。

- (2) 市販後における重篤な有害事象

2014年6月24日までに Roche 社安全性データベースに集積された重篤な有害事象を表 2.7.4.7-31に示した。また、SOC 別の集計を表 2.7.4.6.2-1に示す。なお、本データには臨床試験及び海外におけるすべての適応において報告された事象が含まれる。

これまでに25,416件の重篤な有害事象の報告があり、これらの内、因果関係が「あり」と判断された重篤な有害事象は5,750件であった。因果関係が「あり」と判断された重篤な有害事象のうち、100件以上報告があった SOC は、多い順に「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「臨床検査」、「血管障害」、「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)」、「代謝および栄養障害」であった。

表 2.7.4.6.2-1 重篤な有害事象のSOC別集計（2014年6月24日現在）

SOC	因果関係				総計
	あり	不明	なし	評価困難	
筋骨格系および結合組織障害	1267	1078	762	775	3882
一般・全身障害および投与部位の状態	1084	1084	764	368	3300
傷害，中毒および処置合併症	276	765	971	973	2985
胃腸障害	962	667	757	255	2641
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）	113	211	1648	62	2034
神経系障害	343	351	712	117	1523
心臓障害	197	239	948	82	1466
感染症および寄生虫症	204	270	875	96	1445
呼吸器，胸郭および縦隔障害	209	194	591	74	1068
精神障害	56	92	107	502	757
血管障害	145	129	323	40	637
臨床検査	170	133	104	44	451
皮膚および皮下組織障害	190	114	80	64	448
代謝および栄養障害	105	81	203	16	405
血液およびリンパ系障害	45	46	283	14	388
腎および尿路障害	98	88	173	22	381
外科および内科処置	56	120	90	88	354
眼障害	67	103	131	35	336
肝胆道系障害	46	44	201	8	299
生殖系および乳房障害	15	13	203	10	241
免疫系障害	62	51	18	23	154
耳および迷路障害	18	17	47	6	88
内分泌障害	13	16	54	3	86
社会環境	4	8	5	4	21
先天性，家族性および遺伝性障害	5	2	8		15
妊娠，産褥および周産期の状態		3		8	11
	5750	5919	10058	3689	25416

MedDRA Ver.17.0

（表2.7.4.7-31 を改変）

2.7.4.6.3 市販後におけるその他の重要な有害事象

国内における本薬注射剤の最新の安全性定期報告（第2回）及び Roche 社の最新の PBRER のデータロック時点である2014年6月24日までに，申請者又は Roche 社安全性データベースに集積されたデータを用い，顎骨壊死，非定型大腿骨骨折，心房細動及びアナフィラキシーの発現状況について検討した。

(1) 国内における集積状況

当該調査単位期間終了まで（2013年8月29日～2014年6月24日）に本薬が投与された骨粗鬆症患者は 〇 人と推定され，顎骨壊死は3例3件，アナフィラキシーは3例3件集積された。非定型大腿骨骨折及び心房細動については，該当する有害事象の集積はなかった。

当該調査単位期間終了までの顎骨壊死の発現頻度は3/〇 例であり，他の BP 系薬剤の報告を上回るものではないと考えられた。また，Roche 社安全性データベースを用いて算出した発現頻度（1.9/100,000例）と特に違いはなかった。

当該調査単位期間終了までのアナフィラキシーの発現頻度は3/██████例であり、Roche 社安全性データベースを用いて算出した本薬注射剤における発現頻度（1.8/100,000例）と特に違いはなかった。

顎骨壊死及びアナフィラキシーは、本薬の医薬品リスク管理計画書において重要な特定されたリスクとし、添付文書の重大な副作用欄に記載し既に注意喚起を行っている。

(2) Roche 社安全性データベースにおける集積状況

顎骨壊死について、顎骨壊死の可能性のある有害事象（Crude report）の累積報告は464例であった。調査期間中（██████年██月██日～2014年6月24日）に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約██████万人と推定され、発現頻度（Crude reporting rate）は1.9/100,000例と算出された。なお、本薬注射剤の承認申請時資料における調査期間（██████年██月██日～██████年██月██日）の発現頻度（Crude reporting rate）は、1.1/100,000例であった。

アナフィラキシーについて、MedDRA SMQ「anaphylactic/anaphylactoid shock conditions（広義）」及び「Anaphylactic reaction（狭義）」を用いて検索した結果、累積で本剤は7例、本薬注射剤は41例の報告があった。調査期間中（1996年6月25日～2014年6月24日）に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約██████万人と推定され、発現頻度は本剤が0.02/100,000例、本薬注射剤が1.8/100,000例と算出された。なお、本薬注射剤の承認申請時資料における調査期間（1996年6月25日～██████年██月██日）の発現頻度は、本剤が0.03/100,000例、本薬注射剤が2.7/100,000例であった。

非定型大腿骨骨折については、非定型大腿骨骨折の可能性のある有害事象（Crude report）の累積報告は151例であった。調査期間中（1996年6月25日～2014年6月24日）に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約██████万人と推定され、発現頻度（Crude reporting rate）は0.44/100,000例と算出された。なお、本薬注射剤の承認申請時資料における調査期間（1996年6月25日～██████年██月██日）の発現頻度（Crude reporting rate）は、0.15/100,000例であった。

心房細動について、MedDRA SMQ「supraventricular tachyarrhythmias」で検索した結果、累積で81例の報告があった。調査期間中（██████年██月██日～2014年6月24日）に本薬が投与された骨粗鬆症患者は約██████万人と推定され、発現頻度（Crude reporting rate）は1/100,000例以下（0.0003%）と算出された。なお、本薬注射剤の承認申請時資料における調査期間（██████年██月██日～██████年██月██日）の発現頻度（Crude reporting rate）は、1/100,000例以下（0.0003%）であった。

以上、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、心房細動及びアナフィラキシーの発現頻度は依然として低く、本薬の安全性プロファイルに変更はなかった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1	人口統計学的特性 (JP18499, Safety)	52
表 2.7.4.7-2	人口統計学的特性 (JA28382, Safety)	54
表 2.7.4.7-3	発現時期別の有害事象の集計 (初発, JA28382, Safety)	56
表 2.7.4.7-4	海外生物学的同等性試験における重篤な有害事象の一覧 (SB743830/003)	68
表 2.7.4.7-5	海外第Ⅲ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧 (BM16549)	69
表 2.7.4.7-6	海外第Ⅲb相臨床試験における重篤な有害事象の一覧 (MA17903)	96
表 2.7.4.7-7	上部消化管障害に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	110
表 2.7.4.7-8	食道刺激症状に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	111
表 2.7.4.7-9	APR 様症状と定義した有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	112
表 2.7.4.7-10	腎障害に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	113
表 2.7.4.7-11	顎骨壊死に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	114
表 2.7.4.7-12	非定型大腿骨骨折に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	114
表 2.7.4.7-13	心房細動に関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	115
表 2.7.4.7-14	アナフィラキシーに関連する有害事象の基本語 (PT) (MedDRA Ver.15.1)	118
表 2.7.4.7-15	上部消化管障害に関連する有害事象の一覧 (JP18499)	119
表 2.7.4.7-16	上部消化管障害に関連する有害事象の一覧 (JA28382)	126
表 2.7.4.7-17	食道刺激症状に関連する有害事象の一覧 (JA28382)	133
表 2.7.4.7-18	APR 様症状 (投与後3日以内に発現, 発現期間は7日以内) の一覧 (JP18499)	135
表 2.7.4.7-19	APR 様症状 (投与後3日以内に発現, 発現期間は7日以内) の一覧 (JA28382)	142
表 2.7.4.7-20	投与時期別の APR 様症状 (投与後3日以内に発現, 発現期間は7日以内) の集計 (JP18499, Safety)	149
表 2.7.4.7-21	投与時期別の APR 様症状 (投与後3日以内に発現, 発現期間は7日以内) の集計 (JA28382, Safety)	155
表 2.7.4.7-22	心房細動に関連する有害事象の一覧 (JA28382)	161
表 2.7.4.7-23	COG3007に準じた判定による臨床検査値異常変動の集計 (JP18499, Safety)	163
表 2.7.4.7-24	COG3007に準じた判定による臨床検査値異常変動の集計 (JA28382, Safety)	177
表 2.7.4.7-25	臨床検査値 (血清補正カルシウム, 血清リン, 血清クレアチニン, 血中尿素窒素) の推移 (JP18499, Safety)	186
表 2.7.4.7-26	臨床検査値 (血清補正カルシウム, 血清リン, 血清クレアチニン, 血中尿素窒素) の推移 (JA28382, Safety)	190
表 2.7.4.7-27	年齢別 (75歳未満, 以上) の有害事象の集計 (JA28382, Safety)	194
表 2.7.4.7-28	体重別 (50 kg 未満, 以上) の有害事象の集計 (JA28382, Safety)	201
表 2.7.4.7-29	男女別の有害事象の集計 (JA28382, Safety)	208
表 2.7.4.7-30	腎機能別 (eGFR 60 mL/min 未満, 以上) の有害事象の集計 (JA28382, Safety)	215
表 2.7.4.7-31	イバンドロン酸に関連して海外で報告された重篤な有害事象 (2014年6月24日現在)	222

表 2.7.4.7-1 人口統計学的特性 (JP18499, Safety)

odm10002_safety 患者の背景 / (Safety Population)

	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150mg/1M (%) N=26
年齢(歳)					
n	28	27	27	26	26
Mean	66.9	67.7	67.4	65.7	67.8
SD	5.7	6.1	7.3	6.4	5.6
Median	66.0	67.0	67.0	65.5	69.0
Min-Max	57 - 84	58 - 84	56 - 84	55 - 81	59 - 80
55~64歳	10 (35.7)	9 (33.3)	11 (40.7)	11 (42.3)	9 (34.6)
65~74歳	16 (57.1)	16 (59.3)	12 (44.4)	13 (50.0)	14 (53.8)
75~84歳	2 (7.1)	2 (7.4)	4 (14.8)	2 (7.7)	3 (11.5)
性別					
男性	-	-	-	-	1 (3.8)
女性	28 (100.0)	27 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	25 (96.2)
体重(kg)					
n	28	27	27	26	26
Mean	48.43	48.19	50.70	49.47	49.93
SD	5.66	4.70	6.98	8.53	5.47
Median	47.60	48.60	49.90	49.70	48.75
Min-Max	40.1 - 64.2	40.9 - 57.8	38.3 - 64.2	31.4 - 63.8	38.4 - 60.2
身長(cm)					
n	28	27	27	26	26
Mean	151.48	149.10	150.60	150.83	151.19
SD	4.86	5.13	5.12	6.49	5.24
Median	150.55	149.50	150.70	149.55	150.50
Min-Max	141.2 - 164.2	140.4 - 162.1	140.5 - 164.8	140.0 - 165.7	142.0 - 166.0
BMI(kg/m ²)					
n	28	27	27	26	26
Mean	21.10	21.71	22.34	21.72	21.87
SD	2.28	2.23	2.78	3.46	2.43
Median	20.55	21.64	21.97	21.38	21.75
Min-Max	18.0 - 28.6	17.7 - 25.8	16.2 - 28.2	15.6 - 29.2	16.9 - 27.2
喫煙の有無					
有	2 (7.1)	2 (7.4)	1 (3.7)	4 (15.4)	3 (11.5)
なし	26 (92.9)	25 (92.6)	26 (96.3)	22 (84.6)	23 (88.5)

Program : \$PROD/cdp10133/jp18499/odm10002.sas / Output : \$PROD/cdp10133/jp18499/reports/odm10002_safety.jp8
 10APR2006 13:07 Page 1 of 1

(5.3.5.1-1 表 16.1-3 を再掲)

odml0003_safety 患者の背景(閉経後期間等) / (Safety Population)

	Placebo N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150mg/1M (%) N=26
閉経後の期間(年)(女性)					
n	27	24	25	26	24
Mean	17.2	16.3	16.9	15.6	17.8
SD	6.3	5.8	8.3	5.1	5.2
Median	16.0	17.0	16.0	16.0	16.5
Min-Max	7 - 36	5 - 29	5 - 35	7 - 26	10 - 30
10年未満	3 (10.7)	3 (11.1)	5 (18.5)	3 (11.5)	-
10年以上	24 (85.7)	21 (77.8)	20 (74.1)	23 (88.5)	24 (96.0)
子宮摘除術有	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	-	1 (4.0)
自然閉経(女性)					
有	27 (96.4)	24 (88.9)	25 (92.6)	26 (100.0)	24 (96.0)
なし	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	-	1 (4.0)
子宮摘除術(女性)					
有	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	-	1 (4.0)
なし	27 (96.4)	24 (88.9)	25 (92.6)	26 (100.0)	24 (96.0)
卵巣摘除術(女性)					
有	-	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (12.0)
なし	28 (100.0)	24 (88.9)	25 (92.6)	24 (92.3)	22 (88.0)
閉経前ホルモン治療歴(女性)					
有	-	3 (11.1)	-	-	-
なし	28 (100.0)	24 (88.9)	27 (100.0)	26 (100.0)	25 (100.0)
閉経後ホルモン治療歴(女性)					
有	4 (14.3)	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (7.7)	-
なし	24 (85.7)	23 (85.2)	26 (96.3)	24 (92.3)	25 (100.0)
妊娠回数(女性)					
0回	2 (7.1)	1 (3.7)	-	1 (3.8)	-
1~3回	22 (78.6)	17 (63.0)	18 (66.7)	17 (65.4)	17 (68.0)
4回以上	4 (14.3)	9 (33.3)	9 (33.3)	8 (30.8)	8 (32.0)
男性のホルモン治療歴(男性)					
なし	-	-	-	-	1 (100.0)

Program : \$PROD/cdp10133/jp18499/odml0003.sas / Output : \$PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0003_safety.jp8
10APR2006 16:56 Page 1 of 1

(5.3.5.1-1 表 16.1-6 を再掲)

表 2.7.4.7-2 人口統計学的特性 (JA28382, Safety)

dm11_sp Demographic Data

Protocol(s): JA28382

Analysis: AS SELECTED

Center: ALL CENTERS

SAFETY

	R0200-5450P0 N = 205	R0200-5450IV N = 203
Sex		
MALE	7 (3.4%)	4 (2.0%)
FEMALE	198 (96.6%)	199 (98.0%)
n	205	203
Age in years		
Mean	69.1	69.4
SD	6.99	6.09
Median	69.0	70.0
Min-Max	55 - 88	56 - 87
n	205	203
Age in years Category 1		
< 60	19 (9.3%)	5 (2.5%)
60 -< 70	90 (43.9%)	96 (47.3%)
70 -< 80	84 (41.0%)	91 (44.8%)
80 -< 90	12 (5.9%)	11 (5.4%)
n	205	203
Age in years Category 2		
- 65	73 (35.6%)	65 (32.0%)
65 <	132 (64.4%)	138 (68.0%)
n	205	203
Age in years Category 3		
< 75	150 (73.2%)	167 (82.3%)
75 -	55 (26.8%)	36 (17.7%)
n	205	203
Weight in kg		
Mean	49.56	49.19
SD	7.353	6.754
Median	48.80	48.30
Min-Max	31.0 - 72.5	35.0 - 78.3
n	205	203
Weight in kg Category		
< 50	119 (58.0%)	116 (57.1%)
50 -	86 (42.0%)	87 (42.9%)
n	205	203
Average Height in cm		
Mean	152.02	151.64
SD	6.588	6.022
Median	151.90	151.45
Min-Max	136.9 - 173.0	138.0 - 174.0
n	205	203
BMI in kg/m**2		
Mean	21.43	21.39
SD	2.727	2.636
Median	21.42	21.15
Min-Max	13.5 - 32.4	16.1 - 30.1
n	205	203
Natural menopause?		
YES	192 (97.0%)	196 (98.5%)
NO	6 (3.0%)	3 (1.5%)
n	198	199

n represents number of patients contributing to summary statistics.

Percentages are based on n (number of valid values).

Previous osteoporosis drug means treatment history of osteoporosis drug other than bisphosphonates within a year before first trial treatment administration.

DM11 17SEP2014:18:33:55

(1 of 2)

dm11_sp Demographic Data

Protocol(s): JA28382

Analysis: AS SELECTED

Center: ALL CENTERS

SAFETY

	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
Oophorectomy?		
YES	6 (3.0%)	3 (1.5%)
NO	192 (97.0%)	196 (98.5%)
n	198	199
Time since Menopause in years		
Mean	18.8	19.0
SD	7.79	6.84
Median	19.0	19.0
Min-Max	5 - 49	5 - 37
n	185	180
Time since Menopause in years Category		
< 10	22 (11.9%)	16 (8.9%)
10 -	163 (88.1%)	164 (91.1%)
n	185	180
History of Gastrointestinal Tract Resection		
YES	1 (0.5%)	5 (2.5%)
NO	204 (99.5%)	198 (97.5%)
n	205	203
History of Bisphosphonate Treatment		
YES	43 (21.0%)	50 (24.6%)
NO	162 (79.0%)	153 (75.4%)
n	205	203
Previous Osteoporosis Drug other than BPs?		
YES	54 (26.3%)	63 (31.0%)
NO	151 (73.7%)	140 (69.0%)
n	205	203
BPs History / Prev. Osteoporosis Drug		
YES, YES	9 (4.4%)	20 (9.9%)
YES, NO	34 (16.6%)	30 (14.8%)
NO, YES	45 (22.0%)	43 (21.2%)
NO, NO	117 (57.1%)	110 (54.2%)
n	205	203

n represents number of patients contributing to summary statistics.

Percentages are based on n (number of valid values).

Previous osteoporosis drug means treatment history of osteoporosis drug other than bisphosphonates within a year before first trial treatment administration.

DM11 17SEP2014:18:33:55

(2 of 2)

(5.3.5.1-2 Table 15.1.6 を再掲)

表 2.7.4.7-3 発現時期別の有害事象の集計 (初発, JA28382, Safety)

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450P0 : N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
No. of Pts in each period	205	205	195	185	178
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	175 (85.4)	98 (47.8)	40 (20.5)	28 (15.1)	9 (5.1)
Total Number of AEs	455	153	95	113	93
感染症および寄生虫症					
Total Pts with at least one AE	95 (46.3)	32 (15.6)	16 (8.2)	30 (16.2)	17 (9.6)
鼻咽頭炎	48 (23.4)	15 (7.3)	9 (4.6)	14 (7.6)	10 (5.6)
胃腸炎	9 (4.4)	6 (2.9)	-	1 (0.5)	2 (1.1)
歯周炎	8 (3.9)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	2 (1.1)
膀胱炎	7 (3.4)	1 (0.5)	-	5 (2.7)	1 (0.6)
気管支炎	6 (2.9)	-	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
咽頭炎	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	-
口腔ヘルペス	4 (2.0)	2 (1.0)	-	-	2 (1.1)
上気道感染	4 (2.0)	-	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	2 (1.1)
歯肉炎	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.1)	-
爪囲炎	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
肺炎	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
鼻炎	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
副鼻腔炎	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
インフルエンザ	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
外耳炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
感染性結膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
感染性腸炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
気管炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
細菌性咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
耳下腺炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
腎盂腎炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
足部白癬	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
尿路感染	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
麦粒腫	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
鼻膿瘍	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	119	35	20	36	28

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 1 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450P0 ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total Pts with at least one AE	72 (35.1)	32 (15.6)	18 (9.2)	10 (5.4)	12 (6.7)
背部痛	22 (10.7)	11 (5.4)	4 (2.1)	5 (2.7)	2 (1.1)
変形性関節症	12 (5.9)	1 (0.5)	5 (2.6)	3 (1.6)	3 (1.7)
関節痛	8 (3.9)	6 (2.9)	1 (0.5)	-	1 (0.6)
筋骨格硬直	6 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.1)	-
四肢痛	5 (2.4)	-	-	2 (1.1)	3 (1.7)
筋肉痛	4 (2.0)	1 (0.5)	-	2 (1.1)	1 (0.6)
関節炎	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-
筋痙縮	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
骨痛	3 (1.5)	3 (1.5)	-	-	-
関節周囲炎	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
筋筋膜炎	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
筋骨格痛	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
変形性脊椎症	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
腱鞘炎	2 (1.0)	-	-	-	2 (1.1)
顎関節症候群	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
滑液嚢腫	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
滑液包炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
関節リウマチ	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
頸部痛	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
結節性変形性関節症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
重感	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
側腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
足変形	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
弾発指	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
椎間板突出	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	91	36	21	18	16

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 2 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450P0 ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
胃腸障害					
Total Pts with at least one AE	49 (23.9)	20 (9.8)	11 (5.6)	12 (6.5)	6 (3.4)
便秘	8 (3.9)	2 (1.0)	3 (1.5)	-	3 (1.7)
上腹部痛	7 (3.4)	1 (0.5)	4 (2.1)	2 (1.1)	-
齦炎	7 (3.4)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	-
胃炎	4 (2.0)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-
下痢	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)
腹部不快感	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)
胃腸の炎症	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-
歯痛	3 (1.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.6)
嘔吐	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
悪心	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	1 (0.6)
胃潰瘍	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
胃ポリープ	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
萎縮性胃炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
口内乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
歯周病	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
歯肉痛	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
痔核	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
舌炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
腸炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
腸憩室	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
直腸ポリープ	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
腹痛	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	62	20	18	13	11
傷害、中毒および処置合併症					
Total Pts with at least one AE	34 (16.6)	10 (4.9)	8 (4.1)	10 (5.4)	6 (3.4)
挫傷	17 (8.3)	6 (2.9)	3 (1.5)	4 (2.2)	4 (2.2)
開放創	4 (2.0)	-	-	4 (2.2)	-
靭帯捻挫	4 (2.0)	-	1 (0.5)	3 (1.6)	-
歯牙破折	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
咽頭損傷	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
下肢骨折	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
外傷後頸部症候群	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
結膜擦過傷	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
上顎炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
節足動物咬傷	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
足骨折	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
凍瘡	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
半月板障害	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
橈骨骨折	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
Total Number of AEs	39	10	10	13	6

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 3 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450PO ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
神経系障害					
Total Pts with at least one AE	24 (11.7)	11 (5.4)	7 (3.6)	4 (2.2)	2 (1.1)
頭痛	9 (4.4)	3 (1.5)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)
浮動性めまい	6 (2.9)	3 (1.5)	-	2 (1.1)	1 (0.6)
緊張性頭痛	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
坐骨神経痛	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
モートン神経痛	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
頰腕症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
失神	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
手根管症候群	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
体位性めまい	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
嗅覚減退	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	26	11	8	5	2
皮膚および皮下組織障害					
Total Pts with at least one AE	24 (11.7)	8 (3.9)	4 (2.1)	5 (2.7)	7 (3.9)
湿疹	6 (2.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.1)
発疹	3 (1.5)	-	-	2 (1.1)	1 (0.6)
そら痒症	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.6)
貨幣状湿疹	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.6)
紅色汗疹	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
そら痒性皮疹	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
円形脱毛症	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
過角化	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
乾皮症	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
乾癬	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
接触性皮膚炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
皮下結節	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
慢性蕁麻疹	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
薬疹	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	26	9	4	5	8
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total Pts with at least one AE	21 (10.2)	14 (6.8)	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.6)
倦怠感	7 (3.4)	4 (2.0)	-	2 (1.1)	1 (0.6)
急性期反応	5 (2.4)	5 (2.4)	-	-	-
胸痛	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
胸部不快感	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.6)
注入部位腫脹	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
発熱	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
末梢性浮腫	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	22	14	1	5	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

030CT2014 16:06

Page 4 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450P0 ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
眼障害					
Total Pts with at least one AE	18 (8.8)	4 (2.0)	4 (2.1)	7 (3.8)	3 (1.7)
眼精疲労	3 (1.5)	-	-	2 (1.1)	1 (0.6)
眼瞼炎	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.6)
結膜炎	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
白内障	2 (1.0)	-	-	2 (1.1)	-
翼状片	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
角膜炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
眼乾燥	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
眼瞼痙攣	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
結膜出血	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
後天性涙道狭窄	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
緑内障	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
瞼裂斑	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	19	4	4	7	4
血管障害					
Total Pts with at least one AE	10 (4.9)	5 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)
高血圧	8 (3.9)	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
起立性低血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
大腿動脈瘤	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
Total Number of AEs	10	5	1	2	2
心臓障害					
Total Pts with at least one AE	8 (3.9)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
心房細動	3 (1.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-
不整脈	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
狭心症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
心室性期外収縮	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
動悸	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	8	3	2	1	2
腎および尿路障害					
Total Pts with at least one AE	7 (3.4)	1 (0.5)	-	3 (1.6)	2 (1.1)
緊張性膀胱	3 (1.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.6)
尿管結石	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.6)
尿意切迫	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
膀胱結石	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	7	1	-	3	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total Pts with at least one AE	6 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
咳嗽	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
呼吸障害	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
息詰まり感	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
鼻漏	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
Total Number of AEs	6	1	1	1	3

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 5 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-5450P0 ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
精神障害					
Total Pts with at least one AE	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.1)
不眠症	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
転換性障害	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
抑うつ症状	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	4	1	1	-	2
臨床検査					
Total Pts with at least one AE	4 (2.0)	1 (0.5)	-	2 (1.1)	1 (0.6)
握力低下	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
血小板数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
血中カリウム増加	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
尿中血陽性	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	4	1	-	2	1
耳および迷路障害					
Total Pts with at least one AE	3 (1.5)	-	2 (1.0)	-	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
感音性難聴	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
迷路性回転性めまい	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
Total Number of AEs	3	-	2	-	1
生殖系および乳房障害					
Total Pts with at least one AE	2 (1.0)	-	-	-	2 (1.1)
子宮ポリープ	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
Total Number of AEs	2	-	-	-	2
内分泌障害					
Total Pts with at least one AE	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	1	-	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）					
Total Pts with at least one AE	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.6)
胃癌	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)
卵巣新生物	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	2	-	1	-	1
肝胆道系障害					
Total Pts with at least one AE	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
薬物性肝障害	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-	-	1	-
代謝および栄養障害					
Total Pts with at least one AE	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
食欲減退	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	1	-	1	-	-
免疫系障害					
Total Pts with at least one AE	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
季節性アレルギー	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out
030CT2014 16:06

Page 6 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
No. of Pts in each period	203	203	192	191	187
ALL BODY SYSTEMS					
Total Pts with at Least one AE	177 (87.2)	111 (54.7)	22 (11.5)	29 (15.2)	15 (8.0)
Total Number of AEs	473	179	104	112	78
感染症および寄生虫症					
Total Pts with at least one AE	92 (45.3)	38 (18.7)	18 (9.4)	22 (11.5)	14 (7.5)
鼻咽喉炎	62 (30.5)	22 (10.8)	13 (6.8)	11 (5.8)	16 (8.6)
胃腸炎	6 (3.0)	4 (2.0)	-	2 (1.0)	-
膀胱炎	6 (3.0)	4 (2.0)	-	-	2 (1.1)
ヘリコバクター感染	5 (2.5)	1 (0.5)	-	3 (1.6)	1 (0.5)
歯周炎	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	5 (2.5)	-	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.5)
気管支炎	4 (2.0)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	1 (0.5)
咽頭炎	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
帯状疱疹	3 (1.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-
インフルエンザ	2 (1.0)	-	-	-	2 (1.1)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
細菌性結膜炎	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
爪囲炎	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
爪真菌症	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
せつ	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
外耳炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
感染性下痢	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
急性副鼻腔炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
歯肉炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
手白癬	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
足部白癬	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
単純ヘルペス	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
中耳炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
皮膚真菌感染	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	122	41	24	31	26

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 7 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
筋骨格系および結合組織障害					
Total Pts with at least one AE	72 (35.5)	35 (17.2)	16 (8.3)	13 (6.8)	8 (4.3)
背部痛	24 (11.8)	15 (7.4)	6 (3.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
筋肉痛	11 (5.4)	9 (4.4)	2 (1.0)	-	-
関節痛	10 (4.9)	6 (3.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	-
関節周囲炎	6 (3.0)	-	2 (1.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
筋骨格痛	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
頸部痛	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢痛	4 (2.0)	2 (1.0)	-	2 (1.0)	-
変形性関節症	4 (2.0)	-	-	3 (1.6)	1 (0.5)
腱鞘炎	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
関節炎	3 (1.5)	-	-	1 (0.5)	2 (1.1)
筋骨格硬直	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-
変形性脊椎症	3 (1.5)	-	-	2 (1.0)	-
滑液嚢腫	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
結節性変形性関節症	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
腰部脊柱管狭窄症	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
筋筋膜炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
筋痙縮	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
骨痛	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
骨嚢腫	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
側腹部痛	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
彈発指	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
椎間板突出	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
糸径部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	96	44	20	21	11
胃腸障害					
Total Pts with at least one AE	42 (20.7)	19 (9.4)	9 (4.7)	7 (3.7)	7 (3.7)
便秘	8 (3.9)	4 (2.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	-
胃食道逆流性疾患	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
結腸ポリープ	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
嘔吐	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	2 (1.1)
痔核	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-
胃潰瘍	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
下痢	3 (1.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-
歯周病	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-
上腹部痛	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	2 (1.1)
齲齒	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
悪心	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
胃ポリープ	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
胃炎	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
口内乾燥	2 (1.0)	-	2 (1.0)	-	-
腹部不快感	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
胃十二指腸潰瘍	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
虚血性大腸炎	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
歯の脱落	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
直腸炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	58	23	13	13	9

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out
030CT2014 16:06

Page 8 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total Pts with at least one AE	34 (16.7)	8 (3.9)	11 (5.7)	8 (4.2)	7 (3.7)
挫傷	13 (6.4)	4 (2.0)	4 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.6)
開放創	6 (3.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	3 (1.6)
節足動物刺傷	5 (2.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	-	-
橈骨骨折	3 (1.5)	-	-	1 (0.5)	2 (1.1)
関節損傷	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
歯牙破折	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
外傷後頸部症候群	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
擦過傷	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
手骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
手首関節骨折	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
足骨折	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
凍瘡	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
熱中症	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
半月板障害	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
靭帯捻挫	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	41	10	11	9	11
眼障害					
Total Pts with at least one AE	22 (10.8)	5 (2.5)	7 (3.6)	8 (4.2)	2 (1.1)
白内障	5 (2.5)	-	3 (1.6)	2 (1.0)	-
アレルギー性結膜炎	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-
眼乾燥	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-
眼精疲労	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
眼瞼炎	2 (1.0)	-	2 (1.0)	-	-
結膜炎	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)
黄斑線維症	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
開放隅角緑内障	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
角膜炎	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
角膜障害	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
結膜出血	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
後囊部混濁	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
虹彩炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
皮質白内障	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
緑内障	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
霰粒腫	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	28	7	9	10	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 9 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
神経系障害					
Total Pts with at least one AE	19 (9.4)	7 (3.4)	4 (2.1)	4 (2.1)	4 (2.1)
頭痛	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
坐骨神経痛	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)
緊張性頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
浮動性めまい	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
ラクナ梗塞	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
頸動脈硬化症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
頰腕症候群	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
構語障害	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
手根管症候群	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
知覚過敏	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
本態性振戦	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
嗅覚減退	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	22	8	4	6	4
皮膚および皮下組織障害					
Total Pts with at least one AE	18 (8.9)	9 (4.4)	4 (2.1)	4 (2.1)	1 (0.5)
湿疹	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
アレルギー性皮膚炎	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
紅色汗疹	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
接触性皮膚炎	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
発疹	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-
蕁麻疹	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
そう痒性皮膚疹	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
過角化	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
乾皮症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
紅斑	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	20	9	5	4	2
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total Pts with at least one AE	16 (7.9)	11 (5.4)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
急性期反応	5 (2.5)	5 (2.5)	-	-	-
疲労	3 (1.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-
倦怠感	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
注射部位腫脹	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
発熱	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
異常感	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
胸痛	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
胸部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
注射部位硬結	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
注射部位疼痛	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	19	12	3	3	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 10 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total Pts with at least one AE	16 (7.9)	9 (4.4)	3 (1.6)	4 (2.1)	-
アレルギー性鼻炎	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	-
咳嗽	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-
口腔咽頭痛	3 (1.5)	3 (1.5)	-	-	-
鼻漏	2 (1.0)	2 (1.0)	-	-	-
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
鼻部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
慢性気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	17	10	3	4	-
耳および迷路障害					
Total Pts with at least one AE	11 (5.4)	3 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	2 (1.1)
回転性めまい	5 (2.5)	2 (1.0)	-	2 (1.0)	1 (0.5)
耳鳴	3 (1.5)	-	3 (1.6)	-	-
耳管狭窄	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
耳痛	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	11	3	4	2	2
臨床検査					
Total Pts with at least one AE	7 (3.4)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
眼圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
血圧上昇	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
心電図S T部分下降	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
尿中血陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	8	5	1	1	1
血管障害					
Total Pts with at least one AE	6 (3.0)	3 (1.5)	-	2 (1.0)	1 (0.5)
高血圧	5 (2.5)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈瘤	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	6	3	-	2	1
精神障害					
Total Pts with at least one AE	6 (3.0)	-	2 (1.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
不眠症	3 (1.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
不安障害	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
妄想症	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
抑うつ気分	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	6	-	2	3	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 11 of 12

Adverse Events by Time Period (New Onset)

Protocol(s): JA28382

Analysis: SAFETY

Treatment: R0200-54501V ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	0 -< 3M No. (%)	3M -< 6M No. (%)	6M -< 9M No. (%)	9M - No. (%)
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）					
Total Pts with at least one AE	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	-
眼瞼の良性新生物	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
甲状腺の良性新生物	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
皮膚血管腫	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
皮膚良性新生物	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
Total Number of AEs	4	1	2	1	-
肝胆道系障害					
Total Pts with at least one AE	3 (1.5)	-	-	-	3 (1.6)
肝障害	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
脂肪肝	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
薬物性肝障害	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	3	-	-	-	3
腎および尿路障害					
Total Pts with at least one AE	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-
緊張性膀胱	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
腎嚢胞	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
腹圧性尿失禁	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	3	1	2	-	-
代謝および栄養障害					
Total Pts with at least one AE	3 (1.5)	-	-	1 (0.5)	2 (1.1)
脂質異常症	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
糖尿病	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	3	-	-	1	2
免疫系障害					
Total Pts with at least one AE	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	2 (1.1)
季節性アレルギー	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	2 (1.1)
Total Number of AEs	3	1	-	-	2
心臓障害					
Total Pts with at least one AE	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
心房細動	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-
不整脈	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
Total Number of AEs	3	1	1	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.

Percentage is based on number of patients in each time period.

Only the first onset is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.

Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.

Program : \$PROD/cd10133t/i28382a/aesum.sas / Output : \$PROD/cd10133t/i28382a/reports/aesum_sp.out

03OCT2014 16:06

Page 12 of 12

(5.3.5.1-2 Table 15.3.1-9 を再掲)

表 2.7.4.7-4 海外生物学的同等性試験における重篤な有害事象の一覧 (SB743830/003)

ae05c_s Listing of Subjects with Adverse Events by CRIN/SubjectNumber with Actually Received Treatment

Serious Adverse Events

Protocol(s): GS83003

Analysis: ALL SUBJECTS Center: ALL CENTERS

N = 76

Adverse Events From Time of First Drug Intake

Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRIN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Trial Treatment			Time after Last Dose days hh:mm	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatm. given	Discont. or Dose Adjusted
							Actually Received	Scheduled Visit	Days on TT					
1/0108 BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED*	59	F	71	MODERATE	21	20	IBANDRONATE 2X50MG	SESSION 2	1	6 0:00	REMOTE	RESOLVED	NO	DOSE MODIFIED

CRIN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

AE05C 12NOV2003:15:31:28

(1 of 1)

(5.3.1.2-1 Table 8 を再掲)

表 2.7.4.7-5 海外第Ⅲ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧 (BM16549)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32313/6021 URINARY INCONTINENCE* DEPRESSION*	74	F	51	CAUCASIAN	MODERATE MODERATE	323 541	262 5	UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	NO YES	NONE NONE
32314/8701 HYPOTENSION* ANXIETY* CARDIAC FAILURE*	78	F	46	CAUCASIAN	MODERATE MODERATE SEVERE	265 282 314	4 ? 385	UNRELATED UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL UNRESOLVED RESO - NO SEQUEL	NO YES YES	NONE NONE DOSAGE MODIFIED
32314/8722 PNEUMONIA*	74	F	65	CAUCASIAN	MODERATE	478	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32314/8725 COLONIC POLYP* POSTOPERATIVE ABSCESS* CHOLELITHIASIS*	78	F	79	CAUCASIAN	MILD MILD MODERATE	99 113 150	2 8 3	UNRELATED UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES NO	DOSAGE MODIFIED DOSAGE MODIFIED DOSAGE MODIFIED
32314/8742 MELAENA*	61	F	60	CAUCASIAN	MILD	26	36	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	DISCONTINUED
32314/8768 CONCUSSION*	68	F	49	CAUCASIAN	MODERATE	521	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
32314/8769 CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS*	72	F	65	CAUCASIAN	MODERATE	16	34	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(1 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32316/5525 ENDOMETRIAL HYPERTROPHY*	57	F	80	CAUCASIAN	MODERATE	613	101	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32316/5526 ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION*	76	F	43	CAUCASIAN	SEVERE	132	12	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
MYOCARDIAL ISCHAEMIA*					MODERATE	658	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32316/5555 ATRIAL FIBRILLATION*	70	F	67	CAUCASIAN	SEVERE	45	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
LOSS OF CONSCIOUSNESS*					MODERATE	391	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	DOSAGE MODIFIED
ATRIAL FIBRILLATION*					SEVERE	715	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32319/8168 UMBILICAL HERNIA*	62	F	64	CAUCASIAN	MODERATE		?	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32319/8217 CHRONIC SINUSITIS*	69	F	62	CAUCASIAN	MODERATE	702	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	DOSAGE MODIFIED
32320/8398 MYOCARDIAL INFARCTION*	61	F	50	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	180	?	UNRELATED	DEATH	YES	DISCONTINUED
32323/5132 HYPERTENSION*	65	F	64	CAUCASIAN	MODERATE	712	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(2 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32326/4515 ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION* RECTAL HAEMORRHAGE*	74	F	60	CAUCASIAN	LIFE THREATEN SEVERE	260 350	6 5	UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - W. SEQUEL	YES YES	DOSAGE MODIFIED DOSAGE MODIFIED
32328/2160 BIPOLAR DISORDER*	62	F	67	CAUCASIAN	SEVERE	577	18	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32331/2010 GASTRIC ULCER*	59	F	49	CAUCASIAN	MODERATE	112	78	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32332/2756 PNEUMONIA*	74	F	57	CAUCASIAN	SEVERE	282	77	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32332/2764 BACK PAIN*	60	F	75	CAUCASIAN	SEVERE	129	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32333/2808 PNEUMONIA*	77	F	70	CAUCASIAN	MODERATE	364	12	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32335/2903 CONJUNCTIVITIS BACTERIAL*	70	F	60	CAUCASIAN	SEVERE	538	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(3 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32336/3002 TACHYARRHYTHMIA*	74	F	88	CAUCASIAN	SEVERE	350	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
CARDIAC PACEMAKER MALFUNCTION*					MODERATE	407	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
DACRYOCYSTITIS INFECTIVE*					MODERATE	434	136	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
32336/3009 PELVIC FRACTURE*	77	F	54	CAUCASIAN	SEVERE	169	90	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
ARTHRALGIA*					SEVERE	228	31	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32337/3076 DERMOID CYST OF OVARY*	69	F	69	CAUCASIAN	SEVERE		?	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32338/3505 CELLULITIS*	74	F	50	CAUCASIAN	SEVERE	716	25	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32340/0560 MELAENA*	79	F	73	CAUCASIAN	MODERATE	27	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32342/4558 COLON CANCER*	67	F	62	CAUCASIAN	MODERATE	465	94	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32348/8545 UROSEPSIS*	76	F	55	CAUCASIAN	MODERATE	481	27	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(4 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32355/1208 VASCULAR PSEUDOANEURYSM*	67	F	54	CAUCASIAN	SEVERE	21	5	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32361/1117 COLITIS ISCHAEMIC*	62	F	51	CAUCASIAN	SEVERE	468	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DOSAGE MODIFIED
32364/9224 PANCREATITIS*	62	F	50	CAUCASIAN	SEVERE	147	37	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32368/9021 GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE*	76	F	52	CAUCASIAN	SEVERE	571	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED
32368/9062 IRON DEFICIENCY ANAEMIA*	69	F	54	CAUCASIAN	MODERATE	540	100	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32368/9072 CORONARY ARTERY DISEASE*	68	F	59	CAUCASIAN	MILD	653	8	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32368/9073 PULMONARY TUBERCULOSIS*	69	F	60	CAUCASIAN	MODERATE	60	56	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	DISCONTINUED
32368/9088 INTESTINAL OBSTRUCTION*	68	F	66	CAUCASIAN	SEVERE	200	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
BREAST CANCER*					SEVERE	231	5	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DISCONTINUED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(5 of 27)

ae01 s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 2.5mg daily; N = 395
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32368/9348 EVENTRATION PROCEDURE*	73	F	65	CAUCASIAN	SEVERE	498	18	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32368/9361 EMBOLIC STROKE*	68	F	71	CAUCASIAN	SEVERE	625	87	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(6 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32303/0103 LOCALISED OSTEOARTHRITIS*	69	F	61	CAUCASIAN	MODERATE	524	122	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32303/0106 APPENDICITIS PERFORATED*	79	F	72	CAUCASIAN	SEVERE	236	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32307/7552 ENDOMETRIAL CANCER*	67	F	64	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	398	107	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DISCONTINUED
32310/2554 RIB FRACTURE*	69	F	61	HISPANIC	SEVERE	577	33	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32313/6032 RADIUS FRACTURE*	69	F	53	CAUCASIAN	MODERATE	174	50	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DISCONTINUED
32313/6033 TOE DEFORMITY*	70	F	82	CAUCASIAN	MODERATE	556	53	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32314/8729 COLON CANCER*	73	F	66	CAUCASIAN	MILD	634	14	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED
32314/8766 COLON CANCER METASTATIC*	62	F	64	CAUCASIAN	SEVERE	331	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED
32316/5501 CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE*	60	F	54	CAUCASIAN	MODERATE	453	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(7 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32316/5520 DEPRESSION*	56	F	49	CAUCASIAN	MODERATE	161	33	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32316/5534 PATELLA FRACTURE*	58	F	63	CAUCASIAN	SEVERE	61	65	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32316/5544 COLONIC POLYP*	67	F	51	CAUCASIAN	MILD	644	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32318/8042 VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY*	55	F	53	CAUCASIAN	SEVERE	161	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32318/8044 SPONDYLOSIS*	73	F	48	CAUCASIAN	SEVERE	8	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
ACUTE CORONARY SYNDROME*					MODERATE	199	37	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32318/8056 HAEMATOMA*	79	F	64	CAUCASIAN	MODERATE	87	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
MYOCARDIAL ISCHAEMIA*					MODERATE	124	43	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
ANAEMIA*					SEVERE	226	18	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32319/8154 PARKINSON'S DISEASE*	61	F	62	CAUCASIAN	MODERATE		?	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(8 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32320/8131 COUGH*	56 F	82	CAUCASIAN	MODERATE	452	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
32320/8386 LIVER DISORDER*	75 F	89	CAUCASIAN	MODERATE	183	?	PROBABLE	UNRESOLVED	NO	DISCONTINUED
32320/8388 SKIN NECROSIS*	68 F	49	CAUCASIAN	SEVERE	152	26	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32321/5004 BREAST CANCER*	76 F	58	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	660	58	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DISCONTINUED
32323/5120 ABDOMINAL PAIN UPPER*	78 F	49	CAUCASIAN	MODERATE	334	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32324/4013 CYST REMOVAL*	61 F	66	CAUCASIAN	MODERATE	16	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32324/4031 CHOLESTEATOMA*	63 F	59	CAUCASIAN	MILD	160	237	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
32325/4201 AORTIC ANEURYSM*	75 F	50	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	422	50	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32326/4514 NEPHROLITHIASIS*	75 F	59	CAUCASIAN	SEVERE	77	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(9 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32326/4528 GASTRIC ULCER*	75	F	44	CAUCASIAN	SEVERE	100	139	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32331/2004 FOOT FRACTURE*	72	F	65	CAUCASIAN	SEVERE	345	62	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32332/2762 FEMUR FRACTURE*	64	F	58	MULATTO	SEVERE	585	131	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32336/3017 ANGINA UNSTABLE*	75	F	89	CAUCASIAN	SEVERE	302	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32336/3029 SYNCOPE*	73	F	58	CAUCASIAN	MODERATE	414	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
32338/3506 CATARACT*	68	F	63	CAUCASIAN	MODERATE	159	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32340/0540 VAGINAL PROLAPSE*	61	F	54	CAUCASIAN	MODERATE	98	64	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32340/0544 HYPERTENSION*	64	F	120	CAUCASIAN	SEVERE	94	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32340/0552 LOCALISED OSTEOARTHRITIS*	77	F	57	CAUCASIAN	MODERATE		?	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32343/8259 LOCALISED OSTEOARTHRITIS*	72	F	81	CAUCASIAN	MODERATE	463	43	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(10 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32343/8263 CONCUSSION*	60	F	63	CAUCASIAN	MODERATE	268	22	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32344/8236 FEMUR FRACTURE*	60	F	86	CAUCASIAN	MODERATE	61	17	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
32348/8522 ATRIAL FIBRILLATION*	73	F	66	CAUCASIAN	MODERATE	731	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32348/8526 HYPERVENTILATION* BACK PAIN*	67	F	59	CAUCASIAN	MODERATE MODERATE	255 319	3 150	UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES	NONE NONE
32348/8531 MYOCARDIAL INFARCTION*	74	F	52	CAUCASIAN	MODERATE	715	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32348/8546 DIPLOPIA*	78	F	46	CAUCASIAN	MODERATE	163	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32348/8862 LARYNGEAL POLYP*	68	F	60	CAUCASIAN	MILD	307	61	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
32351/1414 OSTEOARTHRITIS* SPINAL COMPRESSION FRACTURE*	72	F	46	CAUCASIAN	SEVERE SEVERE	228 395	15 10	UNRELATED UNRELATED	RESO - W. SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES	NONE NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(11 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32355/1216 UTERINE PROLAPSE*	77	F	69	CAUCASIAN	SEVERE	32	101	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
CORONARY ARTERY DISEASE*					SEVERE	151	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DOSAGE MODIFIED
32356/1603 PNEUMONIA*	79	F	62	CAUCASIAN	MODERATE	474	16	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32359/1157 SMALL CELL LUNG CANCER STAGE UNSPECIFIED*	55	F	53	CAUCASIAN	MODERATE	556	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED
32359/1162 PYREXIA*	72	F	72	CAUCASIAN	MODERATE	302	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
CORONARY ARTERY STENOSIS*					SEVERE	401	76	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
CORONARY ARTERY STENOSIS*					MODERATE	476	49	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32364/1366 LOCALISED OSTEOARTHRITIS*	65	F	69	CAUCASIAN	SEVERE	129	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32364/1369 CELLULITIS*	59	F	70	CAUCASIAN	SEVERE	431	8	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(12 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 50/50mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32368/9066	67 F	61	CAUCASIAN							
ANGINA PECTORIS*				MODERATE	452	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
HYPERTENSION*				MODERATE	452	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
LEFT VENTRICULAR FAILURE*				MILD	452	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32368/9083	63 F	54	CAUCASIAN							
CEREBROVASCULAR ACCIDENT*				LIFE THREATEN	577	?	UNRELATED	DEATH		DISCONTINUED
32368/9317	75 F	64	CAUCASIAN							
HERPES ZOSTER*				MODERATE	560	45	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32368/9334	71 F	49	CAUCASIAN							
IRON DEFICIENCY ANAEMIA*				MILD	541	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
32368/9363	56 F	93	CAUCASIAN							
ATRIAL FIBRILLATION*				SEVERE	453	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
ATRIAL FIBRILLATION*				MODERATE	550	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
DEPRESSION*				SEVERE	560	18	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(13 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 100mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32303/0105 THORACIC VERTEBRAL FRACTURE*	60	F	66	CAUCASIAN	MILD	384	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
32303/0107 HUMERUS FRACTURE*	71	F	60	CAUCASIAN	SEVERE	364	2	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32303/0110 EAR INFECTION VIRAL*	59	F	60	CAUCASIAN	SEVERE	102	218	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
32307/7553 ANGINA PECTORIS* ANGINA PECTORIS* ANGINA PECTORIS*	59	F	58	CAUCASIAN	MODERATE MODERATE SEVERE	390 449 455	2 5 7	UNRELATED UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES YES	NONE DOSAGE MODIFIED DISCONTINUED
32308/7664 LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION* PULMONARY FIBROSIS* ADVERSE DRUG REACTION*	71	F	78	CAUCASIAN	MODERATE MODERATE MODERATE	35 35 111	67 11 2	UNRELATED UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - W. SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES NO NO	NONE NONE NONE
32311/2502 TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK*	58	F	51	HISPANIC	SEVERE	99	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32314/8723 POLYMYALGIA RHEUMATICA*	75	F	88	CAUCASIAN	MODERATE	660	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(14 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 100mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32314/8724 BREAST CANCER*	68	F	74	CAUCASIAN	MILD	17	14	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32314/8730 SYNCOPE*	68	F	54	CAUCASIAN	MODERATE	412	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
32314/8749 DEPRESSION*	59	F	63	CAUCASIAN	MODERATE	338	29	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32314/8763 COLITIS ULCERATIVE*	76	F	51	CAUCASIAN	MODERATE	257	23	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32316/5505 ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION*	63	F	76	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	54	8	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED
32316/5507 LIPOMA*	59	F	77	CAUCASIAN	MODERATE	178	515	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
LUNG NEOPLASM MALIGNANT*					SEVERE	334	118	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32316/5514 SMALL CELL LUNG CANCER STAGE UNSPECIFIED*	63	F	79	CAUCASIAN	SEVERE	628	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DOSAGE MODIFIED
32318/8066 CYSTOCELE*	66	F	63	CAUCASIAN	MODERATE	400	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(15 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 100mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32318/8070 DEPRESSION*	60	F	46	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	182	34	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32319/8148 DUODENAL ULCER*	62	F	52	CAUCASIAN	MODERATE	466	68	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32319/8151 CHOLELITHIASIS*	59	F	60	CAUCASIAN	MODERATE		?	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32320/8120 EROSIVE DUODENITIS*	63	F	55	CAUCASIAN	SEVERE	123	9	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32320/8138 CARDIOPULMONARY FAILURE*	60	F	74	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	120	?	UNRELATED	DEATH	NO	DISCONTINUED
32324/4004 DEMENTIA ALZHEIMER'S TYPE*	71	F	80	CAUCASIAN	MODERATE		?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
PARKINSONISM*					MILD		?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DOSAGE MODIFIED
HAEMATOMA*					MILD	603	24	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32324/4018 BENIGN NEOPLASM OF BLADDER*	67	F	56	CAUCASIAN	MODERATE	652	16	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32325/4103 BRONCHIAL CARCINOMA*	63	F	77	CAUCASIAN	SEVERE	498	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(16 of 27)

ae01_s Listing of Patients with Adverse Events by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
 Serious Adverse Events On Treatment
 Serious Adverse Events
 Protocol(s): BM16549
 Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
 Treatment: Ibandronate 100mg monthly; N = 396
 2-Year Analysis
 Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
32325/4114 UPPER LIMB FRACTURE* PUBIC RAMI FRACTURE* SUICIDE ATTEMPT*	69	F	60	CAUCASIAN	SEVERE MODERATE LIFE THREATEN	119 406 642	64 42 19	UNRELATED UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES NO	NONE NONE NONE
32325/4115 SYNCOPE*	72	F	50	CAUCASIAN	SEVERE	653	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
32328/2153 OVARIAN EPITHELIAL CANCER*	69	F	67	CAUCASIAN	LIFE THREATEN	75	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED
32328/2168 SUPERINFECTION LUNG* BRONCHIAL INFECTION*	69	F	50	CAUCASIAN	SEVERE MODERATE	59 345	21 38	UNRELATED UNRELATED	RESO - NO SEQUEL RESO - NO SEQUEL	YES YES	NONE DOSAGE MODIFIED
32331/2019 ENDOMETRIAL CANCER*	66	F	75	CAUCASIAN	SEVERE	626	19	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
32332/2754 FACIAL PALSY*	73	F	58	CAUCASIAN	SEVERE	674	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
32335/2904 PNEUMONIA*	70	F	67	MIXED	MODERATE	650	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.

* Serious adverse event

'?' = At least one date is missing or invalid.

Time window for early withdrawal pts up to month 23 is from 1st drug intake up to the maximum of the last daily dose date plus 15 days or the last monthly dose date plus 45 days

AE01 23FEB2005:17:25:15

(17 of 27)