ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43091/3025	32324/4007	69	F	63	CAUCASIAN						
AORTIC ANEURYSM*					SEVERE	48	686	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
CARPAL TUNNEL SYNDROME*					MILD	430	570	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
OSTEOARTHRITIS*					MILD	430	570	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK*					MODERATE	506	< 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43091/3028	32324/4015	73	F	65	CAUCASIAN						
MYOCARDIAL ISCHAEMIA*					MODERATE	319	97	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
CARDIAC FIBRILLATION*					MODERATE	406	39	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43091/3035	32324/4035	71	F	63	CAUCASIAN						
DIABETES MELLITUS MANAGEMENT*					MILD	824	5	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43091/3043	32324/4043	79	F	48	CAUCASIAN						
RADIUS FRACTURE*					MILD	580	138	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43092/6503	32321/5006	71	F	61	CAUCASIAN						
BREAST CANCER*					LIFE THREATE	1049	56	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
43093/6513	32323/5135	76	F	65	CAUCASIAN						
PYELONEPHRITIS*					MODERATE	996	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
43093/6520	32323/5116	70	F	66	CAUCASIAN						
BILIARY TRACT DISORDER*					MODERATE	83	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43093/6530	32323/5144	64	F	68	CAUCASIAN						
URINARY INCONTINENCE*					MODERATE	110	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
43095/8041	32342/4563	60	F	95	CAUCASIAN						
CYSTOCELE*					MILD	594	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43095/8046	32342/4562	80	F	62	CAUCASIAN						
OEDEMA PERIPHERAL*					MODERATE	696	63	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 on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days
AE08/AE01 05MAR2008:18:35:40 (9 of 14)

ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43096/2002	32320/8144	73	F	69	CAUCASIAN						
ENTROPION*					MODERATE	499	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
KERATOCONUS*					MODERATE	539	24	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
KERATOCONUS*					MODERATE	564	62	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43096/2010	32320/8108	73	F	81	CAUCASIAN						
CEREBROVASCULAR ACCIDENT*					MODERATE	3	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43096/2011	32320/8104	66	F	71	CAUCASIAN						
ANGINA PECTORIS*					MODERATE	675	5	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43096/2013	32320/8106	76	F	62	CAUCASIAN						
CYSTITIS*					SEVERE	175	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43096/2022	32320/8131	58	F	82	CAUCASIAN						
BRONCHITIS*					MODERATE	32	18	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
GASTRIC CANCER*					SEVERE	229	30	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED
43096/2026	32320/8127	66	F	59	CAUCASIAN						
THORACIC VERTEBRAL FRACTURE*					MODERATE	661	11	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43096/2041	32320/8387	75	F	46	CAUCASIAN						
ANKLE FRACTURE*					MODERATE	132	43	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43096/2042	32320/8385	74	F	70	CAUCASIAN						
TETANUS*					SEVERE	472	61	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED
43096/2043	32320/8389	62	F	80	CAUCASIAN						
VARICOSE VEIN*					MODERATE	475	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43097/2082	32318/8040	74	F	65	CAUCASIAN						
PULMONARY EMBOLISM*					SEVERE	466	10	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
CYSTOCELE*					SEVERE	723	15	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
FACIAL BONES FRACTURE*					SEVERE	800	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
Time window for on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days

ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43097/2089	32318/8046	61	F	57	CAUCASIAN						
PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE*					SEVERE	497	412	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43098/2121	32319/8210	63	F	71	CAUCASIAN						
UTERINE PROLAPSE*					MILD	274	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
VARICOSE VEIN*					MILD	591	56	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43098/2124	32319/8166	59	F	63	CAUCASIAN						
CYSTOCELE*					MILD	156	167	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
RECTOCELE*					MILD	156	167	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43098/2129	32319/8159	62	F	74	CAUCASIAN						
OSTEOARTHRITIS*					MILD	2	417	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
ANKLE FRACTURE*					MODERATE	870	90	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43100/2171	32343/8265	60	F	81	CAUCASIAN						
PULMONARY SARCOIDOSIS*					SEVERE	135	11	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
43101/9006	32348/8514	79	F	56	CAUCASIAN						
ANGINA PECTORIS*					MODERATE	300	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43101/9008	32348/8520	73	F	52	CAUCASIAN						
COLON CANCER METASTATIC*					SEVERE	157	33	UNRELATED	DEATH	NO	DISCONTINUED
43101/9014	32348/8503	78	F	55	CAUCASIAN						
DYSPNOEA*					MODERATE	388	4	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
OVERDOSE*					MILD	450	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION*					SEVERE	1106	24	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43101/9038	32348/8542	80	F	56	CAUCASIAN						
PNEUMONIA*					MODERATE	416	32	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DOSAGE MODIFIED
MYOCARDIAL INFARCTION*					LIFE THREATE	784	?	UNRELATED	DEATH	YES	DISCONTINUED

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
'?' = At least one date is missing or invalid.
Time window for on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days

ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43101/9047	32348/8563	64	F	63	CAUCASIAN						
OVARIAN CYST*					MILD	134	183	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43101/9050	32348/8569	65	F	87	CAUCASIAN						
RADIUS FRACTURE*					MODERATE	484	95	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43101/9063	32348/8537	71	F	76	CAUCASIAN						
ANKLE FRACTURE*					MODERATE	8	< 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43101/9064	32348/8852	65	F	71	CAUCASIAN						
CLAVICLE FRACTURE*					MODERATE	801	101	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
WRIST FRACTURE*					MODERATE	801	101	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43102/9089	32314/8703	74	F	65	CAUCASIAN						
OSTEOARTHRITIS*					MODERATE	458	182	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43102/9096	32314/8754	71	F	58	CAUCASIAN						
GASTRITIS*					MODERATE	949	11	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43102/9102	32314/8711	68	F	57	CAUCASIAN						
OSTEOARTHRITIS*					MODERATE	216	799	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
OSTEOARTHRITIS*					MODERATE	216	106	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43102/9103	32314/8761	74	F	51	CAUCASIAN						
HYPERTENSION*					MILD	575	8	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43102/9104	32314/8760	71	F	55	CAUCASIAN						
ARTHRALGIA*					MODERATE	62	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
43102/9110	32314/8725	80	F	75	CAUCASIAN						
DIVERTICULITIS*					MODERATE	268	11	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
PNEUMONIA*					MODERATE	330	17	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
PNEUMONIA*					MODERATE	909	15	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 on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days

ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43102/9112	32314/8743	69	F	72	CAUCASIAN						
ANGINA PECTORIS*					MILD	522	96	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43102/9124	32314/8773	69	F	53	CAUCASIAN						
BONE FISSURE*					MODERATE	648	68	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43103/6001	32316/5506	72	F	65	CAUCASIAN						
BRADYCARDIA*					SEVERE	516	7	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43103/6018	32316/5541	63	F	67	CAUCASIAN						
MEDULLARY THYROID CANCER*					SEVERE	163	790	UNRELATED	RESO - W. SEQUEL	YES	NONE
TYPE 2 DIABETES MELLITUS*					MODERATE	170	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
43103/6020	32316/5525	59	F	77	CAUCASIAN						
BREAST NEOPLASM*					MODERATE	738	193	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43103/6033	32316/5536	61	F	70	CAUCASIAN						
DUPUYTREN'S CONTRACTURE*					MODERATE	53	85	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43103/6041	32316/5551	71	F	76	CAUCASIAN						
URINARY INCONTINENCE*					SEVERE	307	?	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43104/8001	32326/4514	77	F	61	CAUCASIAN						
ANGINA PECTORIS*					MODERATE	256	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
43104/8010	32326/4513	73	F	63	CAUCASIAN						
ANKLE FRACTURE*					MODERATE	542	451	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43104/8016	32326/4525	76	F	51	CAUCASIAN						
VERTIGO POSITIONAL*					SEVERE	723	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE
43104/8025	32326/4127	77	F	62	CAUCASIAN						
TEMPORAL ARTERITIS*					MODERATE	842	9	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
* Serious adverse event
'?' = At least one date is missing or invalid.
Time window for on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days

ae01_s Listing of Patients with Serious Adverse Events On Treatment by Trial Treatment and CRTN/Patient Number
Serious Adverse Events
Protocol(s): MA17903
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Treatment: Ibandronate 150 mg monthly; N = 361
Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and Study Day 9999, Time 23:59

MA17903 CRTN/Pt. No. Adverse Event	BM16549 CRTN/Pt. No.	Age yr	Sex	Weight kg	Race Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Trt given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
43105/4010	32352/1816	67	F	50	BLACK						
HYPERGLYCAEMIA*					SEVERE	515	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43106/4020	32355/1203	67	F	58	CAUCASIAN						
BLADDER PROLAPSE*					SEVERE	642	147	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43106/4028	32355/1218	70	F	66	CAUCASIAN						
SKIN CANCER*					SEVERE	716	42	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
INTESTINAL ISCHAEMIA*					SEVERE	923	?	UNRELATED	DEATH	NO	NONE
43106/4030	32355/1207	82	F	65	CAUCASIAN						
RENAL ARTERY STENOSIS*					SEVERE	361	55	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE*					SEVERE	520	104	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43107/4045	32357/1715	59	F	57	CAUCASIAN						
CHEST PAIN*					MODERATE	279	27	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43108/4058	32359/1162	74	F	75	CAUCASIAN						
COLON CANCER*					MODERATE	951	16	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43109/4073	32361/1123	82	F	72	CAUCASIAN						
ARTHRALGIA*					SEVERE	814	201	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43111/1016	32313/6026	73	F	46	CAUCASIAN						
GENITAL PROLAPSE*					MODERATE	93	135	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43111/1023	32313/6035	70	F	72	CAUCASIAN						
CATARACT*					MODERATE	116	75	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
43111/1025	32313/6033	72	F	75	CAUCASIAN						
MULTIPLE MYELOMA*					MODERATE	706	?	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	DISCONTINUED
43111/1028	32313/6039	80	F	64	CAUCASIAN						
CORONARY ARTERY DISEASE*					SEVERE	826	15	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 on treatment adverse events is from 1st drug intake up to the last monthly dose date plus 45 days
AE08/AE01 05MAR2008:18:35:40 (14 of 14)

（5.3.5.1-5 List of Supporting Data Presentations ae01_s を再掲）

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）

PT	基本語
Abdominal discomfort	腹部不快感
Nausea	悪心
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
Gastric polyps	胃ポリープ
Abdominal pain upper	上腹部痛
Gastrointestinal disorder	胃腸障害
Vomiting	嘔吐
Gastric ulcer	胃潰瘍
Gastritis	胃炎
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症
Gastritis atrophic	萎縮性胃炎
Abdominal pain	腹痛
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍
Dyspepsia	消化不良

（5.3.5.3-1 Appendix 1 を改変）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Barrett's oesophagus	バレット食道	Oesophageal mucosa erythema	食道粘膜紅斑
Burn oesophageal	食道熱傷	Oesophageal obstruction	食道閉塞症
Dysphagia	嚥下障害	Oesophageal oedema	食道浮腫
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	Oesophageal pain	食道痛
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	Oesophageal perforation	食道穿孔
Gastrooesophageal sphincter insufficiency	胃食道括約筋機能不全	Oesophageal spasm	食道痙攣
Gastrooesophagitis	胃食道炎	Oesophageal stenosis	食道狭窄
Necrotising oesophagitis	壊死性食道炎	Oesophageal ulcer	食道潰瘍
Odynophagia	嚥下痛	Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	Oesophageal ulcer perforation	穿孔性食道潰瘍
Oesophageal discomfort	食道不快感	Oesophagitis	食道炎
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎
Oesophageal haemorrhage	食道出血	Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎
Oesophageal irritation	食道刺激症状		

（5.3.5.1-2 Table15.3.5-1 を再掲）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Acute phase reaction	急性期反応	Malaise	倦怠感
Arthralgia	関節痛	Muscle spasms	筋痙縮
Asthenia	無力症	Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛
Back pain	背部痛	Musculoskeletal pain	筋骨格痛
Bone pain	骨痛	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直
Chills	悪寒	Myalgia	筋肉痛
Dizziness	浮動性めまい	Myalgia intercostal	肋間筋肉痛
Fatigue	疲労	Nausea	悪心
Feeling cold	冷感	Neck pain	頚部痛
Feeling hot	熱感	Pain	疼痛
Feeling of body temperature change	体温変動感	Pain in extremity	四肢痛
Fibromyalgia	線維筋痛	Paraesthesia	錯感覚
Headache	頭痛	Pyrexia	発熱
Hot flush	ほてり	Vertigo	回転性めまい
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	Vomiting	嘔吐
Joint stiffness	関節硬直		

（5.3.5.1-2 Table15.3.5-2 を再掲）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Acute phosphate nephropathy	急性リン酸腎症	Renal artery fibromuscular dysplasia	腎動脈筋線維性形成異常
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	Renal artery hyperplasia	腎動脈過形成
Anuria	無尿	Renal artery occlusion	腎動脈閉塞
Azotaemia	高窒素血症	Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症
Continuous haemodiafiltration	持続的血液透析濾過	Renal artery thrombosis	腎動脈血栓症
Dialysis	透析	Renal embolism	腎塞栓
Glomerular vascular disorder	糸球体血管障害	Renal failure	腎不全
Haemodialysis	血液透析	Renal failure acute	急性腎不全
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	Renal failure neonatal	新生児腎不全
Ischaemic nephropathy	虚血性腎症	Renal hypertension	腎性高血圧
Malignant renal hypertension	悪性腎性高血圧	Renal impairment	腎機能障害
Neonatal anuria	新生児無尿	Renal impairment neonatal	新生児腎障害
Nephroangiosclerosis	腎血管硬化症	Renal infarct	腎梗塞
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	Renal ischaemia	腎虚血
Oliguria	乏尿	Renal vascular thrombosis	腎血管血栓症
Peritoneal dialysis	腹膜透析	Renal vasculitis	腎血管炎
Prerenal failure	腎前性腎不全	Renal vein embolism	腎静脈塞栓症
Renal aneurysm	腎動脈瘤	Renal vein occlusion	腎静脈閉塞
Renal arteriosclerosis	腎の動脈硬化症	Renal vein thrombosis	腎静脈血栓症
Renal arteritis	腎動脈炎	Renal vessel disorder	腎血管障害
Renal artery arteriosclerosis	腎動脈の動脈硬化症	Renovascular hypertension	腎血管性高血圧
Renal artery dissection	腎動脈解離		

（5.3.5.1-2 Table15.3.5-3 を再掲）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Abscess	膿瘍	Osteitis	骨炎
Bone disorder	骨障害	Osteomyelitis	骨髄炎
Bone erosion	骨侵食	Osteonecrosis	骨壊死
Bone lesion	骨病変	Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死
Bone loss	骨喪失	Pain in jaw	顎痛
Bone swelling	骨腫脹	Periodontal destruction	歯周破壊
Dental necrosis	歯組織の壊死	Resorption bone increased	骨吸収亢進
Exposed bone in jaw	顎骨露出	Septic necrosis	敗血症性壊死
Jaw disorder	顎障害	Tooth infection	歯感染
Jaw fracture	顎の骨折	Ulcer	潰瘍
Necrosis	壊死		

（5.3.5.3-1 Appendix 1 を改変）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Atypical femur fracture	非定型大腿骨骨折	Hip fracture	股関節部骨折
Atypical fracture	非定型骨折	Pathological fracture	病的骨折
Femur fracture	大腿骨骨折	Stress fracture	ストレス骨折

（5.3.5.3-1 Appendix 1 を改変）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	Cerebral venous thrombosis	大脳静脈血栓症
Atrial fibrillation	心房細動	Cerebrovascular accident	脳血管発作
Atrial flutter	心房粗動	Cerebrovascular disorder	脳血管障害
Atrial parasystole	心房副収縮	Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全
Atrial tachycardia	心房頻脈	Cerebrovascular spasm	脳血管攣縮
Basal ganglia haemorrhage	大脳基底核出血	Cerebrovascular stenosis	脳血管狭窄
Basal ganglia infarction	大脳基底核梗塞	ECG P wave inverted	心電図 P 波逆転
Basal ganglia stroke	大脳基底核卒中	Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常 P 波
Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	Embolic cerebral infarction	塞栓性脳梗塞
Basilar artery stenosis	脳底動脈狭窄	Embolic stroke	塞栓性脳卒中
Basilar artery thrombosis	脳底動脈血栓症	Extradural haematoma	硬膜外血腫
Brachiocephalic artery occlusion	腕頭動脈閉塞	Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血
Brain hypoxia	脳低酸素症	Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	Haemorrhagic stroke	出血性卒中
Brain stem infarction	脳幹梗塞	Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化
Brain stem ischaemia	脳幹部虚血	Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症
Brain stem microhaemorrhage	脳幹微小出血	Inner ear infarction	内耳梗塞
Brain stem stroke	脳幹卒中	Intracerebral haematoma evacuation	脳内血腫除去術
Brain stem thrombosis	脳幹血栓症	Intracranial haematoma	頭蓋内血腫
Capsular warning syndrome	内包性前兆症候群	Intraventricular haemorrhage	脳室内出血
Carotid aneurysm rupture	頚動脈瘤破裂	Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血
Carotid arterial embolus	頚動脈塞栓	Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞

PT	基本語	PT	基本語
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	Ischaemic stroke	虚血性脳卒中
Carotid artery bypass	頚動脈バイパス	Lacunar infarction	ラクナ梗塞
Carotid artery disease	頚動脈疾患	Lateral medullary syndrome	外側髄症候群
Carotid artery insufficiency	頚動脈不全	Meningorrhagia	髄膜出血
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	Millard-Gubler syndrome	ミラール・ギュブレ症候群
Carotid artery restenosis	頚動脈再狭窄	Moyamoya disease	もやもや病
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	Post procedural stroke	処置後脳卒中
Carotid artery stent insertion	頚動脈ステント挿入	Precerebral artery occlusion	脳実質外動脈閉塞
Carotid artery stent removal	頚動脈ステント除去	Putamen haemorrhage	被殻出血
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	Retrograde p-waves	逆行性 P 波
Carotid endarterectomy	頚動脈内膜剥離術	Reversible ischaemic neurological deficit	回復性虚血性神経脱落症候
Carotid revascularisation	頚動脈血行再建	Ruptured cerebral aneurysm	破裂性脳動脈瘤
Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血	Sinus tachycardia	洞性頻脈
Cerebellar artery occlusion	小脳動脈閉塞	Spinal artery embolism	脊髄動脈塞栓症
Cerebellar artery thrombosis	小脳動脈血栓症	Spinal artery thrombosis	脊髄動脈血栓症
Cerebellar embolism	小脳塞栓症	Spinal cord haemorrhage	脊髄出血
Cerebellar haematoma	小脳血腫	Spinal epidural haemorrhage	脊髄硬膜外出血
Cerebellar haemorrhage	小脳出血	Spinal haematoma	脊髄血腫
Cerebellar infarction	小脳梗塞	Stroke in evolution	進行性脳卒中
Cerebellar ischaemia	小脳虚血	Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血
Cerebellar microhaemorrhage	小脳微小出血	Subarachnoid haemorrhage neonatal	新生児くも膜下出血
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	Subclavian steal syndrome	鎖骨下動脈スチール症候群
Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic	出血性脳動静脈奇形	Subdural haematoma	硬膜下血腫

PT	基本語	PT	基本語
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	Subdural haematoma evacuation	硬膜下血腫除去
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞	Subdural haemorrhage	硬膜下出血
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	Subdural haemorrhage neonatal	新生児硬膜下出血
Cerebral artery thrombosis	大脳動脈血栓症	Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮
Cerebral gas embolism	脳ガス塞栓症	Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈
Cerebral haematoma	脳血腫	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Cerebral haemorrhage	脳出血	Thalamic infarction	視床梗塞
Cerebral haemorrhage foetal	胎児脳出血	Thalamus haemorrhage	視床出血
Cerebral haemorrhage neonatal	新生児脳出血	Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞
Cerebral infarction	脳梗塞	Thrombotic stroke	血栓性脳卒中
Cerebral infarction foetal	胎児脳梗塞	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
Cerebral ischaemia	脳虚血	Vascular encephalopathy	血管性脳症
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	Vertebral artery occlusion	椎骨動脈閉塞
Cerebral revascularisation	脳血行再建	Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄
Cerebral septic infarct	敗血症性脳梗塞	Vertebral artery thrombosis	椎骨動脈血栓症
Cerebral small vessel ischaemic disease	虚血性脳小血管疾患	Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全
Cerebral thrombosis	脳血栓症	Wallenberg syndrome	ワレンベルグ症候群
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮		

（5.3.5.3-1 Appendix 1 を改変）

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）

PT	基本語	PT	基本語
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	Hypoperfusion	低潅流
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	Jugular vein distension	頚静脈拡張
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	Kounis syndrome	コーニス症候群
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	Multi-organ failure	多臓器不全
Anaphylactic transfusion reaction	アナフィラキシー性輸血反応	Myocardial depression	心筋抑制
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	Neonatal anuria	新生児無尿
Anaphylactoid shock	アナフィラキシー様ショック	Neonatal multi-organ failure	新生児多臓器不全
Anuria	無尿	Neonatal respiratory failure	新生児呼吸不全
Blood pressure immeasurable	血圧測定不能	Organ failure	臓器不全
Cerebral hypoperfusion	脳低潅流	Prerenal failure	腎前性腎不全
Circulatory collapse	循環虚脱	Propofol infusion syndrome	プロポフォール注入症候群
Distributive shock	血液分布異常性ショック	Renal failure	腎不全
First use syndrome	初回透析症候群	Renal failure acute	急性腎不全
Grey syndrome neonatal	新生児灰白症候群	Renal failure neonatal	新生児腎不全
Hepatic congestion	肝臓うっ血	Respiratory failure	呼吸不全
Hepatojugular reflux	肝頚静脈逆流	Shock	ショック
Hepatorenal failure	肝腎不全	Type I hypersensitivity	1型過敏症

（5.3.5.3-1 Appendix 1 を改変）

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）

aeO8gasb_apt　Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS　　Center: ALL CENTERS
Treatment: PLACEBO; N = 28

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age yr / Sex	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54681/0009	68 F	52.3							
胃炎		慢性胃炎	MILD	34	?	REMOTE	UNRESOLVED	NO	NONE
Comment: 投与后に判明した事象であるが，被験者の年齢を考慮すると通常認められる程度の所見であり，投与以前からあった可能性が高いためわずかにあ りと判断した．現時点（**投与翌年**＊．１．１６）で治療の必要はなく，自覚症状もなく安定している事から被験者の安全性は十分確保されており，また，被験者に再 検の意志がないため，これ以上の追跡検査は実施しなくても問題ないと判断した．									
54682/0148	64 F	44.3							
腹部不快感		胃部不快感	MILD	1	5	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与日より発現していることから，治験薬との因果関係は可能性ありと判断する．									
腹部不快感		胃もたれ	MILD	53	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ２回目投与２０日後に発現していることから，偶発的な事象であると考えられ，治験薬との因果関係はなし．									
54685/0153	74 F	45.8							
上腹部痛		心窩部痛	MILD	123	26	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ３カ月目投与后，４週経過してからの発現であり，偶発的な事象と考え，因果関係なしと判断した									
54686/0142	68 F	64.2							
嘔吐		嘔吐	MILD	4	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 食べすぎにより胃部不快となり，嘔吐したとの患者の申告があることから因果関係はなしと判断する									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50　　(1 of 7)

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 20mg/M; N = 28

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr / Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54683/0045	72 F 45.3							
悪心	はき気	MILD	113	23	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ４回目投与の約３週後の発現であり，また，１～３回目投与後には認められなかったことから，偶発的な事象と考え，因果関係はなしと判断した.								
上腹部痛	胃痛	MILD	121	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: モービックの使用で発現し，中止により回復したことから，モービックが原因と考えられ，因果関係はなしと判断する.								
54683/0093	73 F 49.3							
悪心	はき気	MILD	6	5	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与５日後に発現し，また２回目投与５日後に類似症状（胸やけ）を発現している. 合併症である胃炎が発現に影響している可能性を考え，因果関係 はわずかにありと判断する.								
消化不良	胸やけ	MILD	36	8	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ２回目投与５日後に発現しており，また初回投与５日後にも類似症状（はき気）を発現している. 合併症である胃炎が発現に影響している可能性を考え， 因果関係はわずかにありと判断する.								
54685/0081	63 F 50.0							
腹部不快感	胃部不快感	MILD	57	46	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: １か月目（２回目投与）３週間後の発現であり，２か月目，３か月目投与後も症状の悪化が認められないことから，偶発的な事象と考え，因果関係はなしと 判断した.								

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 50mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54680/0094	70 F	58.0							
悪心		嘔気	MILD	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与日に発現しており，既知の有害事象であることから，因果関係は可能性あり.									
54680/0144	79 F	61.0							
腹部不快感		胃部不快感	MILD	82	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬の初回，２回目投与後には認められず，３回目投与の約２０日後の発現であり，偶発的な事象と考え因果関係はなし.									
54681/0017	71 F	50.6							
腹部不快感		胃部不快感	MILD	68	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ３回目投与后５日目の発現であるが，精神的ストレスが原因と考えられ，因果関係はなしと判断した.									
腹部不快感		胃部不快感	MILD	79	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ３回目投与后１６日目の発現であり，精神的ストレスが原因と考えられることから，因果関係はなしと判断した.									
54681/0021	65 F	48.8							
腹痛		腹痛	MILD	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与の翌日に発現しており，既知の有害事象であることから，可能性ありと判断した.									
54684/0159	62 F	46.3							
腹部不快感		胃腸機能低下症	MILD	13	16	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与後約２週間経過してから発現した事象であり偶発症と考え因果関係はないと考える.									
54685/0115	60 F	39.5							
悪心		嘔気	MILD	1	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日発現しており，因果関係は可能性ありと判断した.									
嘔吐		嘔吐	MODERATE	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日に発現しており，因果関係は可能性ありと判断した									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 50mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54686/0044	72 F	52.0							
十二指腸潰瘍		十二指腸潰瘍	MILD	60	75	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED
Comment:	２回目投与約１ヶ月後に腰部の痛みが発現し，本事象によるものと考えられたが，その３日後の３回目投与で症状の悪化は認められなかった．また，十 二指腸潰瘍の既往があることから，患者の素因によるものと考え因果関係はなしと判断する．								
54686/0057	71 F	50.0							
嘔吐		嘔吐	MILD	43	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment:	インフルエンザワクチン投与当日の発現であり，インフルエンザワクチンの副作用と考え，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.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50 (4 of 7)

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 100mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age yr / Sex	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54681/0005	59 F	57.9							
腹痛		腹痛	MILD	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与当日に発現しており，既知の有害事象であることから可能性ありと判断した.									
54682/0087	56 F	42.6							
上腹部痛		胃痛	MILD	89	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ３回目の投与から４週間以上経過後の発現であること，被験者より仕事でのストレスによるものとの申告があったことより，治験薬との因果関係はな い.									
54682/0103	81 F	49.0							
悪心		嘔気	MILD	1	8	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: **投与開始**＊年９月２０日に発現しためまい（浮動性）と同様と考える.									
54682/0151	69 F	38.9							
腹痛		腹痛	MILD	2	4	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日より発現していることから，治験薬との因果関係は可能性あり.									
腹部不快感		胃部不快感	MILD	121	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ４回目の投与から４週間以上経過後の発現であること，被験者より間食のせいとの申告があったことより，治験薬との因果関係はなし.									
54683/0132	70 F	48.7							
上腹部痛		胃痛	MILD	121	3	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ４回目投与の約１ヶ月後の発現であり，１～３回目投与後には認められなかったため，偶発的な事象と考え，因果関係はなし.									
胃腸の炎症		急性胃腸炎	MILD	130	5	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ４回目投与から１ヶ月以上経過してからの発現であり，偶発的な感染症と考え因果関係はなし.									
54684/0156	56 F	52.1							
胃炎		胃炎	MILD	98	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: ４回目投与後３日目の発現であるが，お茶を飲み過ぎたとの申告があったことから考慮して，因果関係はないと判断した.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50 (5 of 7)

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 100mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54685/0067	66 F	58.3							
腹部不快感		下腹部の不快感	MILD	1	3	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日から発現しているが，その后の投与期間中再発を認めず，一過性で処置無く消失しており因果関係はわずかに有りと判断した									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50

ae08gasb_apt Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 150mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age yr / Sex	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54680/0134	71 F	49.0							
嘔吐		嘔吐	MILD	1	2	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬投与日に本事象が発生したため因果関係は多分あり.									
腹痛		腹痛	MILD	2	5	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬投与翌日に本事象が発生したため因果関係は多分あり									
54681/0004	59 F	50.6							
嘔吐		嘔吐	MODERATE	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与当日の発現であり，環境変化による発現及び偶発症の可能性も考えられるが既知の有害事象であることから因果関係は可能性ありと判断 した.									
54681/0040	60 F	43.8							
嘔吐		嘔吐	MODERATE	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与翌日に発現しており，偶発的な感染症の可能性も考えられるが既知の有害事象である事から，因果関係は可能性ありと判断した									
54682/0082	69 F	54.9							
上腹部痛		心窩部痛	MILD	90	6	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ４回目投与の翌日より発現しているが，１～３回目投与後には認められなかったことから，偶発的なものと考え，因果関係はなし.									
54684/0138	60 F	59.3							
悪心		嘔気	MILD	1	2	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日の発現であり，その後の投与時には認められていない．因果関係はわずかにあり．治験薬に対する不安も関与していると思われる.									
54685/0060	70 F	47.9							
腹部不快感		胃部不快	MILD	1	6	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日に発現しており因果関係は可能性ありと判断した.									
腹痛		腹痛	MODERATE	37	5	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: １ヶ月目投与翌日の発現であり因果関係は可能性有りと判断した.									
嘔吐		嘔吐	MODERATE	109	<= 1	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ３ヶ月目投与後２週以上経過してからの発現であり，偶発的な事象と考え因果関係はなしと判断した.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 07NOV2014:10:37:50 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-41 を再掲)

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）

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251233/1247	76 F	45.0									
胃腸の炎症		急性胃腸炎（非感染性）	MILD	9	42	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 暴飲暴食によるものであり治験薬との因果関係なし											
251234/1117	71 F	50.9									
上腹部痛		胃痛	MILD	113	5	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 心理的要因によるものと考えられ関連なし											
上腹部痛		胃痛	MILD	352	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 心理的要因によるものと考えられ、関連なし											
251234/1208	63 F	43.5									
胃炎		胃炎	MILD	78	34	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 以前から胃粘膜粗造を指摘されており、特に症状もないため関連なし											
251234/1244	79 M	62.4									
嘔吐		嘔吐	MILD	57	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	INTERRUPTED	INTERRUPTED
Comment: 内視鏡検査で治験薬との関連が疑われる所見（びらん、潰瘍、その他器質的変化）は認められず、合併症である胃潰瘍に起因するものと考えられる											
嘔吐		嘔吐	MILD	78	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 内視鏡検査で治験薬との関連が疑われる所見（びらん、潰瘍、その他器質的変化）は認められず、合併症である胃潰瘍に起因するものと考えられる											
腹部不快感		胃部不快感	MILD	154	16	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与との時間的関連性より因果関係なし											
251234/1254	63 F	36.9									
上腹部痛		胃痛	MILD	37	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与から一週間後に発現していること及びその後の投与で発現はないことから因果関係なし											

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251235/1010	77	F	51.1									
胃腸の炎症			上部消化管粘膜炎	MILD	159	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与開始後５ヶ月後に発現しており、治験薬継続にても軽快していることより治験薬との因果関係なし												
胃潰瘍			胃潰瘍	MILD	159	178	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与開始後５ヶ月後に発現しており、治験薬継続にても回復していることより治験薬との因果関係なし												
251235/1058	88	F	41.6									
胃ポリープ			胃ポリープ	MILD	236	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬の薬理作用機序を考慮すると治験薬との因果関係はない												
腹痛			腹痛	MILD	274	29	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: アミティーザによるのもであり治験薬との因果関係なし												
251377/1408	75	F	58.8									
腹部不快感			胃不快感	MILD	284	3	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: タチオンによるもの												
251379/1467	57	F	49.2									
胃潰瘍			胃潰瘍	MILD	38	92	POSSIBLE	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 消化器症状であり投与経路から考えて注射剤は関連なし												
251379/1544	62	F	52.0									
上腹部痛			胃痛	MILD	271	6	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 暴飲暴食のためであり関連なし												
251798/1279	73	F	45.6									
胃腸の炎症			胃腸炎（非感染性）	MILD	129	10	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251798/1371	75	F	52.5									
胃食道逆流性疾患			逆流性食道炎	MILD	215	44	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験期間中の検査にて診断されたが自覚症状の悪化は認められない。加齢に伴う筋力低下により発現した事象であり治験薬と関連なし。												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251798/1498	73	F	46.2									
胃炎			急性胃炎	MILD	35	3	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 旅行先で食べ過ぎたことがきっかけで胃痛むかつきが出現したもので治験薬と因果関係なし												
胃炎			急性胃炎	MILD	87	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 食べ過ぎが原因で生じたもので治験薬と因果関係なし												
251817/1407	81	F	41.6									
胃炎			胃炎	MILD	228	4	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 食べ過ぎたことが原因である為、関連なしと判断する												
251817/1478	77	F	51.0									
胃炎			胃炎	MILD	39	34	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 仕事上のストレスが原因であり、治験薬投与継続するが、回復しており、その後も症状を認めないことから関連なしと判断する												
251819/1311	64	F	45.9									
上腹部痛			心窩部痛	MILD	123	13	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 食べすぎが原因と考えられるため因果関係は関連なしと判断した。												
251819/1400	64	F	44.4									
胃腸障害			胃腸障害	MILD	8	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
胃腸障害			胃腸障害	MILD	36	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
胃腸障害			胃腸障害	MILD	71	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
胃腸障害			胃腸障害	MODERATE	84	7	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251819/1541	72	F	42.9									
悪心			嘔気	MILD	14	5	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与前にも同様の症状をみとめており、因果関係は関連なしとした。												
252309/1215	60	F	45.2									
萎縮性胃炎			萎縮性胃炎	MILD		?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	NO	NONE	NONE
Comment: 投与開始6ヵ月後の発現であり、投与中にもかかわらず自然に軽快したため関連なしと判断する。												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
252385/1112	65 F	40.3									
腹部不快感		胃部不快感	MILD	8	117	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
上腹部痛		心窩部痛	MILD	151	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
252872/1095	77 F	53.0									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	275	?	POSSIBLE	REMOTE	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
252872/1155	81 F	43.9									
腹部不快感		胃部不快感	MILD	242	3	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 食べ過ぎによるもので治験薬との関連なし											
253555/1245	63 F	50.9									
上腹部痛		胃痛	MILD	244	38	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 食べ過ぎによるため因果関係なし											
255521/1116	67 F	39.7									
悪心		吐気	MILD	173	19	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 疲労が蓄積し発現したと考えられ関連なし。											
上腹部痛		胃痛	MILD	173	19	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 疲労が蓄積し発現したと考えられ関連なし。											
嘔吐		嘔吐	MILD	173	9	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 疲労が蓄積したことで発現したと考えられ関連なし。											
255522/1151	78 F	40.6									
嘔吐		嘔吐	MILD	251	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 過飲（アルコール）によるもの											

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 1mg/M; N = 209

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251235/1103	69 F	45.2									
胃十二指腸潰瘍		胃・十二指腸潰瘍	MILD	270	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: ストレスによるもので治験薬との因果関係なし											
251235/1226	62 F	54.2									
胃潰瘍		胃潰瘍	MILD	73	204	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験開始以前にも同症状があり治験薬継続にても症状増悪がないことより治験薬との因果関係なし											
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	121	156	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬継続にて症状増悪ないこと、治験以前にも同症状があったことより治験薬との因果関係なし											
251377/1453	62 F	41.6									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎の悪化	MILD	209	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: ネキシウム内服を中止したため											
胃炎		急性胃炎	MILD	354	5	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251378/1315	66 F	47.5									
悪心		嘔気	MILD	56	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与継続中に治療せず回復しており、治験薬との因果関係はなし。											
腹部不快感		胃部不快感	MILD	56	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与継続中に治療せず回復しており、治験薬と因果関係なし。											
251378/1548	69 F	50.5									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	80	41	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与後３か月たってからの発症であり、加齢や食生活が原因として考えられ、治験薬との因果関係はなし。											
胃ポリープ		胃底腺ポリープ	MILD	106	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
Comment: 胃内視鏡を行ったところ偶然みつかったもので症状等無く因果関係なし。（投与前から存在したものと思われる）											
251379/1338	65 F	44.3									
嘔吐		嘔吐	MILD	348	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 過食によるものとのこと。											

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251441/1060	75	F	54.4									
嘔吐			嘔吐	MILD	140	8	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験期間中に、生じた事象だが、短期間で回復し、くりかえしてもいないので、因果関係を否定した。												
251797/1486	73	F	48.3									
腹部不快感			胃部不快感	MILD	42	65	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 家庭内の不安などの精神的ストレスにより発症した事象であり、治験薬との因果関係はない。												
251798/1393	68	F	48.4									
胃食道逆流性疾患*			逆流性食道炎	MODERATE	61	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。												
251799/1288	70	F	60.7									
胃炎			慢性胃炎	MILD	273	?	REMOTE	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
Comment: 治験開始後10ヶ月を経過して発現しているので、関連は薄いが完全には否定できない。注射剤については投与経路から関連無し。												
251817/1476	73	F	56.8									
胃潰瘍			胃潰瘍	MILD	210	84	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: ヘリコバクターピロリ菌に感染したことが原因である為関連なしと判断する												
251819/1435	77	F	59.5									
嘔吐			嘔吐	MILD	32	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 食べすぎが原因と考えられるため、因果関係は関連なしと判断した												
251819/1479	61	F	53.3									
悪心			嘔気	MILD	1	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1487	71	F	47.4									
上腹部痛			心窩部痛	MILD	287	4	REMOTE	REMOTE	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
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

ae08gasb_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (Broad) (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251819/1503	67	F	47.5									
胃潰瘍			胃潰瘍	MILD	162	125	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	INTERRUPTED	INTERRUPTED
上腹部痛			心窩部痛	MILD	318	12	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED	DISCONTINUED
252309/1197	63	F	55.5									
嘔吐			嘔吐	MILD	153	59	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与後33日目の発現であり合併している逆流性食道炎によるものであると判断する。												
252385/1177	78	F	50.2									
上腹部痛			心窩部痛	MILD	1	86	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
252872/1142	77	F	59.3									
嘔吐			嘔吐	MILD	364	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与から時間が経過しており、また症状もすぐに消失しており、治験薬との因果関係なし。												
253555/1204	74	F	59.6									
胃食道逆流性疾患			逆流性食道炎	MILD	339	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
Comment: 加齢による変化であり、治験薬との因果関係なし												
255522/1127	70	F	55.4									
胃ポリープ			胃体部ポリープ	MILD	226	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
Comment: 偶発的に発生したもの												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 07NOV2014:10:31:48

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-42 を再掲)

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）

ae08gas_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251798/1371	75 F	52.5									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	215	44	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験期間中の検査にて診断されたが自覚症状の悪化は認められない。加齢に伴う筋力低下により発現した事象であり治験薬と関連なし。											
252872/1095	77 F	53.0									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	275	?	POSSIBLE	REMOTE	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:41

ae08gas_ap Listing of Upper Gastrointestinal Tract Abnormal (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 1mg/M; N = 209

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251235/1226	62 F	54.2									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	121	156	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬継続にて症状増悪ないこと、治験以前にも同症状があったことより治験薬との因果関係なし											
251377/1453	62 F	41.6									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎の悪化	MILD	209	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: ネキシウム内服を中止したため											
251378/1548	69 F	50.5									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	80	41	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与後３か月たってからの発症であり、加齢や食生活が原因として考えられ、治験薬との因果関係はなし。											
251798/1393	68 F	48.4									
胃食道逆流性疾患*		逆流性食道炎	MODERATE	61	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。											
253555/1204	74 F	59.6									
胃食道逆流性疾患		逆流性食道炎	MILD	339	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
Comment: 加齢による変化であり、治験薬との因果関係なし											

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 17SEP2014:19:28:41　　(2 of 2)

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-43 を再掲)

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）

ae08apr_apt　Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS　　Center: ALL CENTERS
Treatment: PLACEBO; N = 28

CRTN/Pt. No.	Age Sex	Weight	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
Adverse Event	yr	kg Verbatim Term							
54681/0027	67 F	52.9							
筋肉痛		両側大腿部筋痛	MILD	93	<= 1	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 本薬の有害事象として知られているが，４回目投与当日のみの発現であり，既知の出現パターンと異なることから，因果関係はわずかにありと判断 した.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42

ae08apr_apt　Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 20mg/M; N = 28

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54681/0014	67 F	46.0							
骨痛		両側腹部骨痛（肋骨部）	MILD	3	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与后２日目に発現しており，治験中再発はないものの，本薬の有害事象として骨痛があることから，因果関係は可能性ありと判断した.									
骨痛		背部骨痛	MILD	94	6	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ４回目投与翌日に発現しており，本薬の有害事象として骨痛があることから，因果関係は可能性ありと判断した.									
54681/0034	63 F	52.6							
頭痛		頭痛	MILD	1	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与当日に発現しているが，その后の発現はなく，環境変化によるとも考えられるが既知の有害事象である事から可能性ありと判断した.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42　　(2 of 7)

ae08apr_apt Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 50mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54680/0094	70 F	58.0							
悪心		嘔気	MILD	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与日に発現しており，既知の有害事象であることから，因果関係は可能性あり.									
発熱		発熱	MILD	36	4	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 治験薬２回目投与日に発現しているが，１回目，３～４回目投与後には認められなかったことから，因果関係はわずかにあり.									
54685/0115	60 F	39.5							
悪心		嘔気	MILD	1	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日発現しており，因果関係は可能性ありと判断した.									
頭痛		頭痛	SEVERE	1	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与日に発現しており，因果関係は可能性ありと判断した.									
嘔吐		嘔吐	MODERATE	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日に発現しており，因果関係は可能性ありと判断した									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42

ae08apr_apt Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 100mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54682/0071	63 F	63.8							
関節痛		関節痛	MILD	2	4	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日より発現していることから，治験薬との因果関係は多分あり.									
筋肉痛		全身の筋肉痛（頚部，背部，腰部）	MILD	2	4	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日より発現していることから，治験薬との因果関係は多分あり.									
筋肉痛		筋肉痛（頚部，肩甲部）	MILD	30	3	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ２回目投与翌日より発現していること，初回投与時にも同様の事象が起きていることから，治験薬との因果関係は多分あり.									
54684/0092	65 F	39.8							
筋肉痛		筋肉痛	MILD	2	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与翌日に発現した事象であり因果関係は可能性ありと判断した.									
倦怠感		倦怠感	MILD	2	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与翌日に発現した事象であり因果関係は可能性ありと判断した.									
54686/0088	59 F	43.0							
背部痛		腰痛	MILD	2	7	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回治験薬投与翌日に発現したことから多分ありと考えた									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42

ae08apr_apt Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 150mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54680/0049	61 F	48.0							
関節痛		全身の関節痛	MILD	1	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与日に発現しており急性期反応であると考え因果関係は可能性あり									
発熱		発熱	MILD	1	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与日に発現しており急性期反応であると考え因果関係は可能性あり									
倦怠感		けん怠感	MILD	95	2	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ３ヶ月目投与日の翌日に発現しており，因果関係はわずかにあり									
54680/0134	71 F	49.0							
嘔吐		嘔吐	MILD	1	2	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬投与日に本事象が発生したため因果関係は多分あり.									
頭痛		頭重感	MILD	2	<= 1	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬投与翌日に本事象が発生したため因果関係は多分あり									
54681/0004	59 F	50.6							
頭痛		頭痛	MODERATE	1	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与数時間后に発現しており，環境変化により発現したとも考えられるが，既知の有害事象である事から因果関係は可能性ありと判断した.									
嘔吐		嘔吐	MODERATE	1	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与当日の発現であり，環境変化による発現及び偶発症の可能性も考えられるが既知の有害事象であることから因果関係は可能性ありと判断 した.									
頭痛		頭痛	MILD	93	3	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ４回目投与当日に発現しており，環境変化による発現とも考えられるが既知の有害事象であるため因果関係は可能性ありと判断した.									
54681/0011	73 F	55.2							
頭痛		頭痛	MILD	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与の翌日に発現しており既知の有害事象であることから因果関係は可能性ありと判断した.									
54681/0019	62 F	50.1							
熱感		体熱感	MILD	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与の翌日に発現しており，既知の有害事象である事から，因果関係は可能性ありと判断した.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42

ae08apr_apt Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 150mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54681/0040	60 F	43.8							
頭痛		頭痛	MILD	1	2	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与当日に発現しており，その后の再発を認めず環境変化によるとも考えられるが既知の有害事象である事から，可能性ありと判断した.									
嘔吐		嘔吐	MODERATE	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与翌日に発現しており，偶発的な感染症の可能性も考えられるが既知の有害事象である事から，因果関係は可能性ありと判断した									
54682/0105	69 F	54.2							
倦怠感		全身倦怠感	MILD	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日に発現していることから，治験薬との因果関係は可能性あり.									
頭痛		頭痛	MILD	2	<= 1	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日に発現していることから，治験薬との因果関係は可能性あり.									
54682/0141	65 F	38.4							
頚部痛		頚部痛	MODERATE	2	7	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 治験薬初回投与翌日より発現していることから，治験薬との因果関係は多分あり.									
54683/0062	70 F	48.5							
背部痛		背部痛	SEVERE	1	6	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 本剤の副作用として知られている背部痛が，初回投与直後に発現していることから因果関係は多分ありと考えた.									
54684/0138	60 F	59.3							
悪心		嘔気	MILD	1	2	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 初回投与日の発現であり，その後の投与時には認められていない. 因果関係はわずかにあり. 治験薬に対する不安も関与していると思われる.									
筋肉痛		全身筋肉痛	MILD	1	5	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与日の発現であるが，その後の投与時には発現せず，因果関係は可能性あり.									
倦怠感		倦怠感	MILD	29	4	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ２回目投与日の発現であり，初回投与時にも同事象が発現していることから因果関係は可能性あり.									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42

ae08apr_apt Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JP18499
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Ro200-5450Po 150mg/M; N = 27

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	Weight kg / Verbatim Term	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
54685/0060	70 F	47.9							
発熱		発熱	MILD	66	2	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ２ヶ月目投与２日后の発現であり，また１回だけで次回投与日以降も発現していないことから偶発的な事象と考え因果関係はなしと判断した.									
54685/0150	72 F	56.0							
発熱		発熱	MODERATE	1	2	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与日に発現しており，因果関係は多分ありと判断した									
54686/0080	72 F	45.8							
骨痛		骨痛（胸部）	MILD	1	3	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: 投与開始当日に発現しており，既知の有害事象であることから，因果関係は多分ありと考える									
熱感		熱感	MILD	1	3	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 投与開始当日に発現しており既知の有害事象であることから因果関係は多分ありと考える									
54686/0108	76 F	46.0							
発熱		発熱	MILD	2	2	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE
Comment: 初回投与翌日の発現であり既知の副作用であることから因果関係は多分ありと考える									
発熱		発熱	MILD	30	2	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE
Comment: ２回目投与翌日の発現であり既知の副作用であることから因果関係は多分ありと考える									

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
AE08/AE01 10OCT2014:21:51:42 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-44 を再掲)

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）

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251233/1222	73 F	59.7									
背部痛		背部痛	MILD	36	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251233/1228	63 F	64.2									
インフルエンザ様疾患		インフルエンザ様症状	MILD	2	3	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 症状：疲労、発熱、悪寒、筋痛、関節痛											
251234/1013	75 F	51.1									
倦怠感		全身倦怠感	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251234/1045	60 F	56.2									
筋骨格痛		臀部下肢痛	MILD	89	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251234/1130	73 F	43.5									
倦怠感		全身倦怠感	MILD	1	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251234/1208	63 F	43.5									
背部痛		腰痛	MILD	1	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
急性期反応		急性期反応	MILD	28	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 左上肢重苦感、右下肢重苦感											
急性期反応		急性期反応	MODERATE	64	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 全身痛、発熱、腰痛											
急性期反応		急性期反応	MILD	93	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 腰背部痛、発熱											
背部痛		腰痛	MILD	121	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛		腰痛	MILD	148	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
頭痛		頭痛	MILD	185	<= 1	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 疲労があったため頭痛を生じたと考えられ、関連なし											
251234/1244	79 M	62.4									
筋骨格硬直		手のコワバリ感	MILD	126	7	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬継続投与しているが、症状の再現性、継続性がなく、偶発的なものと考えられ、関連なし											

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251234/1254	63	F	36.9									
倦怠感			全身倦怠感	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251377/1355	68	F	49.8									
頭痛			頭痛	MILD	1	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251379/1544	62	F	52.0									
倦怠感			倦怠感	MILD	2	3	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251441/1016	60	F	55.5									
骨痛			骨痛	MODERATE	2	6	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
251798/1279	73	F	45.6									
急性期反応			急性期反応（頭痛、背部、腰部痛、倦怠感）	MILD	33	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 頭痛、背部、腰部痛、倦怠感												
急性期反応			急性期反応（腰痛、背部痛、倦怠感、発熱）	MILD	128	7	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 腰痛、背部痛、倦怠感、発熱												
251798/1469	61	F	47.8									
急性期反応			急性期反応（頚部、肩、背部、腰部痛）	MODERATE	2	6	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 頚部、肩、背部、腰部痛												
急性期反応			急性期反応（頚部、背部、腰部痛、頭痛）	MILD	58	7	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 頚部、背部、腰部痛、頭痛												
251817/1395	68	F	50.4									
急性期反応			急性期反応	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 症状：発熱、倦怠感												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251819/1325	69	F	50.7									
倦怠感			倦怠感	MILD	308	2	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1396	63	F	42.1									
背部痛			腰痛	MILD	2	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1400	64	F	44.4									
関節痛			両膝関節痛	MILD	29	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	29	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1410	66	F	42.4									
関節痛			右膝関節痛	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1412	63	F	68.5									
背部痛			腰背部痛	MILD	29	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
背部痛			腰背部痛	MILD	65	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
背部痛			腰背部痛	MILD	93	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰背部痛	MILD	121	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰背部痛	MILD	156	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1549	61	F	42.7									
背部痛			腰痛	MILD	2	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	32	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1551	74	F	50.8									
筋骨格硬直			両肩こり	MILD	211	<= 1	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
頭痛			頭痛	MILD	211	<= 1	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
252310/1139	65 F	49.2									
急性期反応		急性期反応	MILD	2	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 症状として、発熱を認めた。											
急性期反応		急性期反応	MILD	30	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 症状として、発熱、全身倦怠感、関節痛を認めた。											
急性期反応		急性期反応	MILD	58	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	YES	DISCONTINUED	DISCONTINUED
Comment: 症状として、発熱、左腕筋肉痛を認めた。											
252872/1207	75 M	49.9									
発熱		発熱	MILD	1	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251234/1020	69	F	59.1									
急性期反応			急性期反応	MILD	3	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 右手肩・肘関節痛・ほてり												
251234/1145	61	F	50.8									
筋骨格痛			右肩痛	MILD	58	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋骨格痛			右肩痛	MILD	87	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251234/1163	62	F	60.6									
筋肉痛			腹筋痛	MILD	3	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251377/1453	62	F	41.6									
背部痛			背部痛	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251378/1315	66	F	47.5									
悪心			嘔気	MILD	56	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬投与継続中に治療せず回復しており、治験薬との因果関係はなし。												
251441/1008	70	F	46.5									
急性期反応			急性期反応様症状	MILD	1	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 胸背部痛、全身の関節痛												
251441/1091	71	F	47.8									
関節痛			関節痛	MILD	2	6	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251797/1488	77	F	41.0									
関節痛			関節痛	MILD	2	3	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251797/1534	65	F	48.8									
倦怠感			倦怠感	MILD	2	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251798/1341	62	F	62.0										
浮動性めまい				めまい(浮動性)	MILD	180	6	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 治験薬の投与継続中に治療せず回復しており治験薬との因果関係なし													
251798/1497	65	F	46.6										
筋骨格硬直				肩こり	MILD	36	2	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 日常生活の中で生じた筋肉の緊張によるもので治験薬との因果関係なし													
251817/1382	69	F	54.4										
発熱				発熱	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
急性期反応				急性期反応	MILD	29	7	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
Comment: 症状：背部痛、みぎ肘関節痛													
251819/1340	61	F	51.3										
骨痛				骨痛(背部)	MILD	2	3	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
骨痛				骨痛（両肩）	MILD	30	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1351	63	F	60.0										
倦怠感				倦怠感	MILD	120	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1374	70	F	56.0										
背部痛				腰痛	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1432	70	F	44.1										
筋肉痛				筋肉痛(両肩)	MILD	2	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛				腰痛	MILD	2	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋肉痛				筋肉痛（両肩）	MILD	30	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛				腰痛	MILD	30	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1479	61	F	53.3										
悪心				嘔気	MILD	1	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

ae08apr_ap Listing of Acute Phase Reaction-Like Symptoms (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251819/1503	67	F	47.5									
関節痛			全身性関節痛	MILD	2	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋肉痛			全身性筋肉痛	MILD	2	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋肉痛			全身性筋肉痛	MILD	30	4	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋肉痛			全身性筋肉痛	MILD	58	2	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋肉痛			左上腕筋肉痛	MILD	93	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	93	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
頚部痛			後頸部痛	MILD	121	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	122	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	150	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			腰痛	MILD	184	<= 1	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1522	71	F	48.7									
関節痛			全身性関節痛	MILD	2	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
筋骨格系胸痛			右肋骨痛	MILD	2	3	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
251819/1539	72	F	50.4									
筋肉痛			筋肉痛（上腹部）	MILD	2	5	PROBABLE	PROBABLE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
252309/1165	65	F	48.2									
背部痛			背部痛	MILD	1	5	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
背部痛			背部痛	MILD	27	2	REMOTE	REMOTE	RESO - NO SEQUEL	NO	NONE	NONE
252309/1197	63	F	55.5									
背部痛			背部痛	MILD	2	2	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
252872/1066	60	F	53.9									
発熱			発熱	MILD	2	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
253555/1268	61	F	63.9									
急性期反応			急性期反応	MILD	2	4	POSSIBLE	POSSIBLE	RESO - NO SEQUEL	NO	DISCONTINUED	DISCONTINUED
Comment: 筋肉痛(前胸部) 寒気 背部痛												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 17SEP2014:19:28:09

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-45 を再掲)

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）

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: Placebo ; N = 28

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
No. of Pts in each period	28	28	27	26	26
All Body Systems					
Total Pts with at Least one AE	1(3.6)	-	-	-	1(3.8)
Total Number of AEs	1	-	-	-	1
筋肉痛	1(3.6)	-	-	-	1(3.8)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/t18499a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/t18499a/reports/aefreq_spt.out
18SEP2014 15:26

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450po 20mg/M ; N = 27

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
No. of Pts in each period	27	27	27	27	27
All Body Systems					
Total Pts with at Least one AE	2(7.4)	2(7.4)	-	-	1(3.7)
Total Number of AEs	2	2	-	-	1
骨痛	1(3.7)	1(3.7)	-	-	1(3.7)
頭痛	1(3.7)	1(3.7)	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450po 50mg/M ; N = 27

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
No. of Pts in each period	27	27	27	27	25
All Body Systems					
Total Pts with at Least one AE	2(7.4)	2(7.4)	1(3.7)	-	-
Total Number of AEs	5	4	1	-	-
悪心	2(7.4)	2(7.4)	-	-	-
頭痛	1(3.7)	1(3.7)	-	-	-
発熱	1(3.7)	-	1(3.7)	-	-
嘔吐	1(3.7)	1(3.7)	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/t18499a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/t18499a/reports/aefreq_spt.out
18SEP2014 15:26

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450po 100mg/M ; N = 26

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
No. of Pts in each period	26	26	26	26	26
All Body Systems					
Total Pts with at Least one AE	3(11.5)	3(11.5)	1(3.8)	-	-
Total Number of AEs	5	5	1	-	-
筋肉痛	2(7.7)	2(7.7)	1(3.8)	-	-
関節痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
倦怠感	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
背部痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/t18499a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/t18499a/reports/aefreq_spt.out
18SEP2014 15:26

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450po 150mg/M ; N = 26

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
No. of Pts in each period	26	26	24	24	24
All Body Systems					
Total Pts with at Least one AE	14(53.8)	13(50.0)	2(8.3)	1(4.2)	2(8.3)
Total Number of AEs	23	20	2	1	2
頭痛	5(19.2)	5(19.2)	-	-	1(4.2)
発熱	4(15.4)	3(11.5)	1(4.2)	1(4.2)	-
倦怠感	3(11.5)	1(3.8)	1(4.2)	-	1(4.2)
嘔吐	3(11.5)	3(11.5)	-	-	-
熱感	2(7.7)	2(7.7)	-	-	-
悪心	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
関節痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
筋肉痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
頚部痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-
骨痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s):JP18499
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450po 150mg/M ; N = 26

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)
背部痛	1(3.8)	1(3.8)	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/t18499a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/t18499a/reports/aefreq_spt.out
18SEP2014 15:26

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-13 を再掲)

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）

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450PO ; N = 205

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)	4M No. (%)	5M No. (%)	6M No. (%)	7M No. (%)
No. of Pts in each period	205	205	200	193	186	186	184	182	178
ALL BODY SYSTEMS									
Total Pts with at Least one AE	23(11.2)	15(7.3)	7(3.5)	4(2.1)	3(1.6)	4(2.2)	2(1.1)	1(0.5)	1(0.6)
Total Number of AEs	28	16	8	4	3	4	2	1	2
背部痛	7(3.4)	4(2.0)	4(2.0)	1(0.5)	1(0.5)	2(1.1)	2(1.1)	-	-
急性期反応	5(2.4)	3(1.5)	3(1.5)	3(1.6)	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-
倦怠感	5(2.4)	4(2.0)	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	3(1.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	1(0.5)	1(0.6)
関節痛	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	2(1.0)	-	-	-	-	1(0.5)	-	-	1(0.6)
インフルエンザ様疾患	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	1(0.5)	-	-	-	1(0.5)	-	-	-	-
骨痛	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-	-
発熱	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/aefreq_sp.out
18SEP2014 17:34

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450PO ; N = 205

Body System/ Adverse Event	8M No. (%)	9M No. (%)	10M No. (%)	11M No. (%)
No. of Pts in each period	178	176	175	177
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	-	-	1(0.6)	-
Total Number of AEs	-	-	1	-
背部痛	-	-	-	-
急性期反応	-	-	-	-
倦怠感	-	-	1(0.6)	-
頭痛	-	-	-	-
関節痛	-	-	-	-
筋骨格硬直	-	-	-	-
インフルエンザ様疾患	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-
骨痛	-	-	-	-
発熱	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450IV ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)	4M No. (%)	5M No. (%)	6M No. (%)	7M No. (%)
No. of Pts in each period	203	203	194	189	191	191	189	189	187
ALL BODY SYSTEMS									
Total Pts with at Least one AE	24(11.8)	19(9.4)	6(3.1)	3(1.6)	2(1.0)	2(1.0)	1(0.5)	2(1.1)	-
Total Number of AEs	30	22	7	3	3	3	1	2	-
背部痛	6(3.0)	5(2.5)	2(1.0)	-	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)	-
関節痛	4(2.0)	4(2.0)	-	-	-	-	-	-	-
急性期反応	4(2.0)	3(1.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-
筋肉痛	4(2.0)	4(2.0)	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-
悪心	2(1.0)	1(0.5)	-	1(0.5)	-	-	-	-	-
倦怠感	2(1.0)	1(0.5)	-	-	-	1(0.5)	-	-	-
発熱	2(1.0)	2(1.0)	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	1(0.5)	-	1(0.5)	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	1(0.5)	-	-	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450IV ; N = 203

Body System/ Adverse Event	8M No. (%)	9M No. (%)	10M No. (%)	11M No. (%)
No. of Pts in each period	186	185	184	184
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	-	-	-	-
Total Number of AEs	-	-	-	-
背部痛	-	-	-	-
関節痛	-	-	-	-
急性期反応	-	-	-	-
筋肉痛	-	-	-	-
悪心	-	-	-	-
倦怠感	-	-	-	-
発熱	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-
筋骨格硬直	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/aefreq_sp.out
18SEP2014 17:34

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450IV ; N = 203

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	First Dose No. (%)	1M No. (%)	2M No. (%)	3M No. (%)	4M No. (%)	5M No. (%)	6M No. (%)	7M No. (%)
No. of Pts in each period	203	203	194	189	191	191	189	189	187
ALL BODY SYSTEMS									
Total Pts with at Least one AE	24(11.8)	19(9.4)	6(3.1)	3(1.6)	2(1.0)	2(1.0)	1(0.5)	2(1.1)	-
Total Number of AEs	30	22	7	3	3	3	1	2	-
頚部痛	1(0.5)	-	-	-	-	1(0.5)	-	-	-
骨痛	1(0.5)	1(0.5)	1(0.5)	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	1(0.5)	-	-	-	-	-	-	1(0.5)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Acute Phase Reaction-Like Symptoms by Time Period (Onset)
Protocol(s): JA28382
Analysis: SAFETY

Treatment: RO200-5450IV ; N = 203

Body System/ Adverse Event	8M No. (%)	9M No. (%)	10M No. (%)	11M No. (%)
No. of Pts in each period	186	185	184	184
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	-	-	-	-
Total Number of AEs	-	-	-	-
頚部痛	-	-	-	-
骨痛	-	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentage is based on number of patients in each time period.
Only patients with oral/intravenous administration in each time period are counted.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual in different time period are counted every time period.
Any difference between the total and sum is due to missing investigators assessment of onset date.
Adverse Events are excluded where at least one date is missing or invalid.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/aefreq.sas / Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/aefreq_sp.out
18SEP2014 17:34

（5.3.5.1-2 Table 15.3.1-17 を再掲）

表 2.7.4.7-22　心房細動に関連する有害事象の一覧（JA28382）

ae08af_ap Listing of Atrial Fibrillation (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251377/1408	75 F	58.8									
心房細動		頻拍性心房細動	MILD	86	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	INTERRUPTED	INTERRUPTED
Comment: 高齢であること、また発現当時に疲労が重なっていたことが原因と考えられる。											
251380/1411	72 F	48.0									
心房細動		発作性心房細動	MILD	22	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
Comment: 被験者*にも心房細動を指摘されており加齢に伴い発現した事象と考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断する。											
251817/1350	74 F	62.6									
心房細動		心房細動	MILD	212	?	REMOTE	REMOTE	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 30SEP2014:17:28:20　　(1 of 2)

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

ae08af_ap Listing of Atrial Fibrillation (ALL)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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 Adjustment(PO)	Discontinued or Dose Adjusted(IV)
251381/1320	71	F	50.0									
ラクナ梗塞			右視床ラクナ梗塞	MILD	241	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: PTは脳梗塞の既往がありバファリンを予防的に投与していたが、再発したものと考える。従って当治療薬との因果関係はなし。又高血圧も原因となっている												
251798/1441	71	F	40.0									
心房細動			心房細動	MILD	125	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	YES	NONE	NONE
Comment: 高血圧症の合併、僧帽弁逆流症という素因があり自然経過の中で発現したものと考え治験薬との因果関係はない。												
252309/1005	63	M	65.7									
頚動脈硬化症			頸動脈プラーク	MILD	335	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
Comment: 糖尿病の合併症と考えられるため。												

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
'?' = At least one date is missing or invalid.
AE08/AE01 30SEP2014:17:28:20 (2 of 2)

(5.3.5.3-1 Listing 2.3-46 を再掲)

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）

lb10c_spt　Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY　　Center: ALL CENTERS
Class: HEMATOLOGY

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
HEMATOCRIT (fraction)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
HEMATOCRIT (fraction)^ - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	1 (3.6%)	0	0	0	0
	any	1 (3.6%)	0	0	0	0
HEMOGLOBIN (g/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
HEMOGLOBIN (g/L)^ - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	1 (3.6%)	0	0	0	0
	any	1 (3.6%)	0	0	0	0
PLATELETS (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
PLATELETS (10**9/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: HEMATOLOGY

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
RBC (10**12/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
RBC (10**12/L)^ - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
WBC (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
WBC (10**9/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	1 (3.7%)	0	0
	last or replicated	1 (3.6%)	1 (3.7%)	0	0	1 (3.8%)
	any	1 (3.6%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	1 (3.8%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58 (2 of 14)

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: DIFFERENTIALS

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
BASOPHILS (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
EOSINOPHILS (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (10**9/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	1 (3.8%)	0
	last or replicated	0	0	0	0	1 (3.8%)
	any	0	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)
MONOCYTES (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
NEUTROPHILS (10**9/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: DIFFERENTIALS

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
NEUTROPHILS (10**9/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	1 (3.6%)	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
	last or replicated	1 (3.6%)	1 (3.7%)	0	2 (7.7%)	0
	any	2 (7.1%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58 (4 of 14)

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: COAGULATION

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
FIBRINOGEN (g/L)^ - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: HEART FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
ASAT (SGOT) (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	1 (3.6%)	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	1 (3.6%)	0	0	0	0
CPK (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	1 (3.7%)	0	0	0
	last or replicated	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.8%)
	any	1 (3.6%)	1 (3.7%)	0	0	1 (3.8%)
LDH (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58 (6 of 14)

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: LIVER FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
ALAT (SGPT) (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	1 (3.6%)	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	1 (3.6%)	0	0	0	0
ALK. PHOS. (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
GGT (U/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	2 (7.1%)	0	0	0	1 (3.8%)
	last or replicated	0	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.8%)
	any	2 (7.1%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	2 (7.7%)
TOTAL BILIRUBIN (umol/L)^ - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58 (7 of 14)

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: RENAL FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
BUN (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
CREATININE (umol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: PROTEIN

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
ALBUMIN (g/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
TOTAL PROTEIN (g/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
TOTAL PROTEIN (g/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: LIPID CHEMISTRY

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
CHOLESTEROL (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: ELECTROLYTES

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
CHLORIDE (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
CHLORIDE (mmol/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
MAGNESIUM (mg/dL) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0
MAGNESIUM (mg/dL) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
POTASSIUM (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
POTASSIUM (mmol/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: ELECTROLYTES

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
SODIUM (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
SODIUM (mmol/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58 (12 of 14)

lb10c_spt Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY Center: ALL CENTERS
Class: MISCELLANEOUS

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
CALCIUM(corr) (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
CALCIUM(corr) (mmol/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
PHOSPHATE (mmol/L) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0
PHOSPHATE (mmol/L) - LOW	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6

lb10c_spt　Marked Abnormalities (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Analysis: SAFETY　　Center: ALL CENTERS
Class: URINALYSIS

Parameter Abnormality	Value	PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
GLYCOSURIA (1 to 6) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	1 (3.8%)
	last or replicated	0	0	0	0	0
	any	0	0	0	0	1 (3.8%)
HEMATURIA (1 to 6) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	1 (3.6%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
	last or replicated	1 (3.6%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
	any	2 (7.1%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)
PROTEINURIA (1 to 6) - HIGH	n	28	27	27	26	26
	single not last	0	0	0	0	0
	last or replicated	0	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0
	any	0	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
For processing, missing TT end date and time are replaced by TT start date and time.
All values have been converted to SI units.
Qualitative values of urine data are converted as follows: - = 1, +- = 2, 1+ = 3, + =3, 2+ = 4, 3+ = 5, 4+ = 6
LB10 08MAY2014:19:33:58　　(14 of 14)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-24 を再掲)

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）

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: HEMATOLOGY

Parameter Abnormality	Value	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
HEMATOCRIT (fraction)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
HEMATOCRIT (fraction)^ - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	1 (0.5%)	0
	any	1 (0.5%)	0
HEMOGLOBIN (g/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
HEMOGLOBIN (g/L)^ - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	1 (0.5%)	0
	any	1 (0.5%)	0
PLATELETS (10**9/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
PLATELETS (10**9/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
RBC (10**12/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
RBC (10**12/L)^ - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
WBC (10**9/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
WBC (10**9/L) - LOW	n	204	203
	single not last	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	last or replicated	1 (0.5%)	0
	any	2 (1.0%)	1 (0.5%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (1 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: HEART FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
ASAT (SGOT) (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	1 (0.5%)
	last or replicated	0	2 (1.0%)
	any	0	3 (1.5%)
CPK (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	5 (2.5%)	4 (2.0%)
	last or replicated	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	any	6 (2.9%)	5 (2.5%)
LDH (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	1 (0.5%)
	last or replicated	0	0
	any	0	1 (0.5%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (2 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: LIVER FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
ALAT (SGPT) (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	2 (1.0%)
	any	0	2 (1.0%)
ALK. PHOS. (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	1 (0.5%)
	last or replicated	0	0
	any	0	1 (0.5%)
GGT (U/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	5 (2.5%)	4 (2.0%)
	last or replicated	7 (3.4%)	6 (3.0%)
	any	12 (5.9%)	10 (4.9%)
TOTAL BILIRUBIN (umol/L)^ - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
^ = Values transformed to common reference range.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (3 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: RENAL FUNCTION

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
BUN (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
CREATININE (umol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (4 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: PROTEIN

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
ALBUMIN (g/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
TOTAL PROTEIN (g/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
TOTAL PROTEIN (g/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (5 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: LIPID CHEMISTRY

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
CHOLESTEROL (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
TRIGLYCERIDES (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	4 (2.0%)
	last or replicated	0	1 (0.5%)
	any	0	5 (2.5%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (6 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: ELECTROLYTES

Parameter Abnormality	Value	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
CHLORIDE (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
CHLORIDE (mmol/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	1 (0.5%)
	last or replicated	0	0
	any	0	1 (0.5%)
MAGNESIUM (mg/dL) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
MAGNESIUM (mg/dL) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
POTASSIUM (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	last or replicated	0	0
	any	1 (0.5%)	1 (0.5%)
POTASSIUM (mmol/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
SODIUM (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
SODIUM (mmol/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (7 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: MISCELLANEOUS

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
CALCIUM(corr) (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
CALCIUM(corr) (mmol/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
PHOSPHATE (mmol/L) - HIGH	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	0	0
	any	0	0
PHOSPHATE (mmol/L) - LOW	n	204	203
	single not last	0	0
	last or replicated	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	any	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (8 of 9)

lb10c_sp Marked Abnormalities
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: URINALYSIS

Parameter Abnormality	Value	RO200-5450PO N = 205	RO200-5450IV N = 203
GLYCOSURIA (1 to 6) - HIGH	n	204	202
	single not last	0	1 (0.5%)
	last or replicated	0	0
	any	0	1 (0.5%)
HEMATURIA (1 to 6) - HIGH	n	204	202
	single not last	7 (3.4%)	7 (3.5%)
	last or replicated	4 (2.0%)	4 (2.0%)
	any	11 (5.4%)	11 (5.4%)
PROTEINURIA (1 to 6) - HIGH	n	204	202
	single not last	1 (0.5%)	0
	last or replicated	0	0
	any	1 (0.5%)	0

Percentages are based on n (no. of patients evaluated).
All values have been converted to SI units.
LB10 17SEP2014:18:53:11 (9 of 9)

(5.3.5.1-2 Table 15.3.4-4 を再掲)

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）

lb16_spt　Laboratory Data (Absolute Values) (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Class: RENAL FUNCTION　　Parameter: BUN (mmol/L)

Scheduled Visit		PLACEBO N = 28	PO 20mg/M N = 27	PO 50mg/M N = 27	PO 100mg/M N = 26	PO 150mg/M N = 26
BASELINE	n	28	27	27	26	26
	Mean	2.4	2.6	2.4	2.4	2.6
	SD	0.52	0.61	0.62	0.47	0.49
	Median	2.2	2.3	2.3	2.3	2.7
	Min - Max	1.8 - 3.5	2.0 - 4.7	1.3 - 4.0	1.7 - 3.3	1.7 - 3.3
DAY 8	n	28	27	27	25	24
	Mean	2.4	2.5	2.5	2.5	2.6
	SD	0.48	0.61	0.69	0.49	0.53
	Median	2.4	2.3	2.3	2.5	2.5
	Min - Max	1.7 - 3.3	1.7 - 4.2	1.5 - 4.7	1.8 - 3.7	1.7 - 3.5
MONTH 1	n	27	27	27	26	24
	Mean	2.4	2.5	2.5	2.4	2.5
	SD	0.45	0.51	0.62	0.50	0.36
	Median	2.3	2.3	2.3	2.3	2.5
	Min - Max	1.5 - 3.3	1.8 - 4.0	1.5 - 4.0	1.2 - 3.5	1.8 - 3.2
MONTH 2	n	27	27	27	26	24
	Mean	2.4	2.6	2.3	2.4	2.5
	SD	0.38	0.66	0.71	0.52	0.42
	Median	2.3	2.5	2.3	2.5	2.5
	Min - Max	1.7 - 3.3	1.3 - 4.2	1.2 - 4.5	1.3 - 3.3	1.7 - 3.5
MONTH 3	n	26	27	25	26	24
	Mean	2.5	2.4	2.3	2.4	2.5
	SD	0.47	0.45	0.54	0.47	0.51
	Median	2.3	2.3	2.2	2.2	2.5
	Min - Max	1.8 - 3.7	1.5 - 3.7	1.3 - 3.2	1.7 - 3.5	1.5 - 3.5
MONTH 3 DAY 8	n	26	27	25	26	24
	Mean	2.5	2.4	2.3	2.4	2.5
	SD	0.50	0.42	0.52	0.51	0.60
	Median	2.3	2.5	2.2	2.3	2.6
	Min - Max	1.5 - 3.7	1.7 - 3.5	1.3 - 3.3	1.5 - 3.5	1.7 - 3.7
MONTH 4	n	25	27	25	26	24
	Mean	2.4	2.6	2.3	2.5	2.5
	SD	0.54	0.53	0.60	0.49	0.64
	Median	2.2	2.5	2.2	2.5	2.5
	Min - Max	1.8 - 3.8	1.7 - 3.8	1.2 - 3.2	1.3 - 3.2	1.5 - 4.5

n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb16_spt

lb16_spt　Laboratory Data (Absolute Values) (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Class: RENAL FUNCTION　　Parameter: Creatinine (umol/L)

Scheduled Visit		PLACEBO	PO 20mg/M	PO 50mg/M	PO 100mg/M	PO 150mg/M
		N = 28	N = 27	N = 27	N = 26	N = 26
BASELINE	n	28	27	27	26	26
	Mean	51	55	49	50	51
	SD	7.6	12.1	7.3	6.4	9.9
	Median	53	50	50	50	49
	Min - Max	38 - 72	40 - 88	32 - 63	39 - 61	38 - 72
DAY 8	n	28	27	27	25	24
	Mean	52	53	48	48	49
	SD	8.3	10.4	7.7	6.4	9.6
	Median	52	50	47	50	50
	Min - Max	36 - 72	40 - 80	34 - 66	36 - 60	36 - 65
MONTH 1	n	27	27	27	26	24
	Mean	52	53	49	50	50
	SD	7.1	9.6	7.2	7.0	9.6
	Median	51	51	50	50	48
	Min - Max	39 - 69	40 - 80	35 - 59	36 - 62	39 - 65
MONTH 2	n	27	27	27	26	24
	Mean	52	54	50	50	50
	SD	7.2	10.5	7.3	6.8	9.5
	Median	52	50	52	50	48
	Min - Max	37 - 65	36 - 84	33 - 62	36 - 61	37 - 68
MONTH 3	n	26	27	25	26	24
	Mean	51	54	50	51	50
	SD	7.4	11.1	7.9	6.9	9.3
	Median	51	51	51	51	50
	Min - Max	38 - 67	37 - 85	34 - 60	37 - 61	38 - 72
MONTH 3 DAY 8	n	26	27	25	26	24
	Mean	52	53	50	49	50
	SD	7.2	9.4	6.8	6.7	10.9
	Median	53	50	50	49	46
	Min - Max	36 - 67	38 - 78	38 - 61	35 - 62	37 - 74
MONTH 4	n	25	27	25	26	24
	Mean	51	54	49	50	50
	SD	8.0	8.7	6.3	7.5	10.7
	Median	52	52	50	48	48
	Min - Max	29 - 67	40 - 76	36 - 59	35 - 60	33 - 75

n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb16_spt

lb16_spt　Laboratory Data (Absolute Values) (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Class: MISCELLANEOUS　　Parameter: Calcium(corrected) (mmol/L)

Scheduled Visit		PLACEBO	PO 20mg/M	PO 50mg/M	PO 100mg/M	PO 150mg/M
		N = 28	N = 27	N = 27	N = 26	N = 26
BASELINE	n	28	27	27	26	26
	Mean	2.33	2.33	2.33	2.33	2.34
	SD	0.088	0.096	0.096	0.095	0.080
	Median	2.33	2.33	2.35	2.31	2.35
	Min - Max	2.13 - 2.53	2.13 - 2.53	2.10 - 2.60	2.10 - 2.58	2.20 - 2.50
DAY 8	n	28	27	27	25	24
	Mean	2.34	2.34	2.30	2.28	2.28
	SD	0.078	0.103	0.095	0.089	0.091
	Median	2.36	2.35	2.33	2.30	2.25
	Min - Max	2.18 - 2.53	2.18 - 2.58	2.13 - 2.45	2.10 - 2.43	2.15 - 2.50
MONTH 1	n	27	27	27	26	24
	Mean	2.37	2.35	2.34	2.31	2.32
	SD	0.081	0.093	0.098	0.111	0.107
	Median	2.38	2.35	2.33	2.30	2.30
	Min - Max	2.23 - 2.58	2.18 - 2.58	2.18 - 2.53	2.18 - 2.63	2.13 - 2.53
MONTH 2	n	27	27	27	26	24
	Mean	2.36	2.34	2.36	2.36	2.33
	SD	0.083	0.095	0.082	0.118	0.094
	Median	2.35	2.35	2.38	2.34	2.34
	Min - Max	2.18 - 2.50	2.15 - 2.53	2.15 - 2.55	2.15 - 2.63	2.15 - 2.50
MONTH 3	n	26	27	25	26	24
	Mean	2.37	2.38	2.38	2.36	2.35
	SD	0.078	0.101	0.105	0.112	0.087
	Median	2.36	2.38	2.38	2.35	2.34
	Min - Max	2.23 - 2.53	2.20 - 2.58	2.23 - 2.65	2.18 - 2.63	2.20 - 2.53
MONTH 3 DAY 8	n	26	27	25	26	24
	Mean	2.35	2.36	2.37	2.32	2.32
	SD	0.069	0.091	0.093	0.109	0.108
	Median	2.35	2.38	2.35	2.31	2.35
	Min - Max	2.23 - 2.48	2.20 - 2.48	2.23 - 2.55	2.15 - 2.53	2.10 - 2.50
MONTH 4	n	25	27	25	26	24
	Mean	2.37	2.38	2.38	2.37	2.34
	SD	0.077	0.087	0.083	0.093	0.087
	Median	2.35	2.38	2.38	2.38	2.35
	Min - Max	2.25 - 2.53	2.20 - 2.60	2.23 - 2.50	2.18 - 2.53	2.15 - 2.55

n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb16_spt

lb16_spt　Laboratory Data (Absolute Values) (SAFETY)
Protocol(s): JP18499
Class: MISCELLANEOUS　　Parameter: Phosphate (mmol/L)

Scheduled Visit		PLACEBO	PO 20mg/M	PO 50mg/M	PO 100mg/M	PO 150mg/M
		N = 28	N = 27	N = 27	N = 26	N = 26
BASELINE	n	28	27	27	26	26
	Mean	1.24	1.23	1.24	1.20	1.21
	SD	0.104	0.111	0.145	0.115	0.131
	Median	1.23	1.23	1.26	1.19	1.23
	Min - Max	1.07 - 1.55	1.03 - 1.45	0.84 - 1.58	0.97 - 1.45	0.90 - 1.42
DAY 8	n	28	27	27	25	24
	Mean	1.23	1.19	1.14	1.10	1.10
	SD	0.108	0.122	0.119	0.127	0.100
	Median	1.23	1.19	1.13	1.13	1.10
	Min - Max	1.00 - 1.52	0.97 - 1.45	0.94 - 1.36	0.84 - 1.29	0.97 - 1.29
MONTH 1	n	27	27	27	26	24
	Mean	1.23	1.24	1.20	1.16	1.14
	SD	0.109	0.151	0.140	0.114	0.116
	Median	1.23	1.23	1.19	1.16	1.15
	Min - Max	1.03 - 1.55	1.00 - 1.55	0.84 - 1.45	0.90 - 1.36	0.90 - 1.32
MONTH 2	n	27	27	27	26	24
	Mean	1.23	1.22	1.20	1.18	1.15
	SD	0.109	0.136	0.124	0.101	0.147
	Median	1.23	1.16	1.19	1.16	1.18
	Min - Max	1.00 - 1.52	0.97 - 1.49	0.97 - 1.39	0.94 - 1.32	0.87 - 1.42
MONTH 3	n	26	27	25	26	24
	Mean	1.23	1.21	1.19	1.15	1.15
	SD	0.117	0.129	0.124	0.114	0.132
	Median	1.23	1.23	1.19	1.18	1.15
	Min - Max	1.03 - 1.55	0.94 - 1.52	0.94 - 1.36	0.90 - 1.36	0.94 - 1.45
MONTH 3 DAY 8	n	26	27	25	26	24
	Mean	1.22	1.22	1.20	1.15	1.14
	SD	0.133	0.151	0.135	0.121	0.155
	Median	1.19	1.23	1.23	1.13	1.13
	Min - Max	1.03 - 1.55	0.87 - 1.52	0.90 - 1.42	0.84 - 1.39	0.81 - 1.45
MONTH 4	n	25	27	25	26	24
	Mean	1.21	1.22	1.20	1.15	1.14
	SD	0.122	0.155	0.146	0.102	0.138
	Median	1.19	1.19	1.19	1.15	1.15
	Min - Max	1.03 - 1.49	0.94 - 1.52	0.84 - 1.42	0.94 - 1.29	0.90 - 1.39

n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb16_spt

(5.3.5.3-1 Table 2.3-23 を改変)

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）

lb10e_sp　COG Laboratory Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: RENAL FUNCTION

BUN (mmol/L)
(Standard Reference Range: 2.9 - 8.9)

Treatment Group	Scheduled Visit	Actual Values n	Mean	SD	Median	Min	Max	Change From Baseline n	Mean	SD	Median	Min	Max
RO200-5450po 100mg/M (N = 205)													
	BASELINE	205	5.3	1.22	5.0	2.9	8.9						
	1 M	204	5.4	1.29	5.4	2.9	9.3	204	0.1	1.04	0.0	-2.9	2.9
	3 M	196	5.4	1.38	5.0	1.8	11.4	196	0.1	1.10	0.0	-2.9	4.3
	6 M	185	5.3	1.48	5.0	2.5	10.7	185	0.0	1.25	0.0	-2.9	4.3
	9 M	182	5.3	1.34	5.0	2.1	13.2	182	-0.0	1.11	0.0	-3.2	7.1
	12 M	177	5.3	1.20	5.4	2.9	9.6	177	-0.1	1.03	0.0	-2.9	2.5
RO200-5450iv 1mg/M (N = 203)													
	BASELINE	203	5.4	1.42	5.4	2.5	11.1						
	1 M	202	5.4	1.38	5.4	2.5	9.6	202	0.0	1.19	0.0	-3.6	5.0
	3 M	192	5.4	1.22	5.4	2.9	8.9	192	0.1	1.26	0.4	-6.1	3.9
	6 M	191	5.3	1.22	5.4	2.9	8.6	191	-0.1	1.17	0.0	-4.6	2.5
	9 M	189	5.4	1.38	5.0	2.9	13.2	189	0.0	1.37	0.0	-6.1	5.7
	12 M	186	5.3	1.31	5.4	2.1	9.6	186	-0.1	1.17	0.0	-3.2	2.9

Change from baseline values includes only those patients with both a baseline value and a value for summarized time period.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb10e_sp

lb10e_sp COG Laboratory Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: RENAL FUNCTION

Creatinine (umol/L)
(Standard Reference Range: 0 - 133)

Treatment Group	Scheduled Visit	Actual Values n	Mean	SD	Median	Min	Max	Change From Baseline n	Mean	SD	Median	Min	Max
RO200-5450po 100mg/M (N = 205)													
	BASELINE	205	55	9.0	54	33	78						
	1 M	204	54	9.3	54	36	82	204	-0	4.0	-1	-10	12
	3 M	196	55	10.2	53	34	91	196	0	4.8	0	-12	18
	6 M	185	56	9.8	55	34	88	185	1	4.6	2	-11	14
	9 M	182	56	9.5	56	38	88	182	1	4.6	1	-15	17
	12 M	177	56	9.1	55	39	84	177	1	4.6	2	-14	14
RO200-5450iv 1mg/M (N = 203)													
	BASELINE	203	55	9.7	53	33	96						
	1 M	202	54	9.7	52	39	111	202	-1	4.2	-1	-11	27
	3 M	192	55	8.8	54	39	89	192	-0	4.3	0	-12	11
	6 M	191	56	9.7	54	37	100	191	1	4.6	2	-13	15
	9 M	189	56	10.1	55	35	104	189	2	4.7	1	-10	19
	12 M	186	57	10.4	55	39	116	186	2	4.6	1	-12	27

Change from baseline values includes only those patients with both a baseline value and a value for summarized time period.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb10e_sp

lb10e_sp COG Laboratory Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: MISCELLANEOUS

Calcium(corrected) (mmol/L)
(Standard Reference Range: 2.10 - 2.60)

Treatment Group	Scheduled Visit	Actual Values n	Mean	SD	Median	Min	Max	Change From Baseline n	Mean	SD	Median	Min	Max
RO200-5450po 100mg/M (N = 205)													
	BASELINE	205	2.34	0.080	2.33	2.18	2.58						
	1 M	204	2.32	0.081	2.33	2.13	2.60	204	-0.03	0.077	-0.02	-0.35	0.20
	3 M	196	2.33	0.083	2.33	2.15	2.58	196	-0.01	0.076	0.00	-0.25	0.25
	6 M	185	2.33	0.078	2.33	2.13	2.55	185	-0.02	0.081	-0.02	-0.27	0.27
	9 M	182	2.31	0.085	2.30	2.03	2.68	182	-0.03	0.081	-0.03	-0.32	0.27
	12 M	177	2.32	0.081	2.33	2.13	2.50	177	-0.03	0.078	-0.02	-0.27	0.20
RO200-5450iv 1mg/M (N = 203)													
	BASELINE	203	2.34	0.071	2.33	2.15	2.53						
	1 M	202	2.32	0.084	2.30	2.15	2.58	202	-0.02	0.067	-0.02	-0.18	0.17
	3 M	192	2.33	0.080	2.33	2.13	2.55	192	-0.01	0.074	-0.02	-0.18	0.20
	6 M	191	2.33	0.081	2.33	2.15	2.60	191	-0.02	0.068	-0.02	-0.18	0.13
	9 M	189	2.32	0.087	2.33	2.10	2.65	189	-0.02	0.077	-0.02	-0.23	0.25
	12 M	186	2.32	0.077	2.33	2.13	2.55	186	-0.02	0.071	-0.02	-0.25	0.17

Change from baseline values includes only those patients with both a baseline value and a value for summarized time period.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb10e_sp

lb10e_sp COG Laboratory Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY
Class: MISCELLANEOUS

Phosphate (mmol/L)
(Standard Reference Range: 0.84 - 1.45)

Treatment Group	Scheduled Visit	Actual Values n	Mean	SD	Median	Min	Max	Change From Baseline n	Mean	SD	Median	Min	Max
RO200-5450po 100mg/M (N = 205)													
	BASELINE	205	1.16	0.121	1.16	0.81	1.61						
	1 M	204	1.12	0.127	1.13	0.74	1.49	204	-0.04	0.123	-0.06	-0.48	0.26
	3 M	196	1.13	0.121	1.13	0.81	1.58	196	-0.03	0.129	-0.03	-0.61	0.55
	6 M	185	1.11	0.134	1.10	0.74	1.61	185	-0.05	0.129	-0.06	-0.71	0.36
	9 M	182	1.11	0.131	1.10	0.71	1.45	182	-0.06	0.136	-0.06	-0.77	0.26
	12 M	177	1.09	0.135	1.10	0.74	1.42	177	-0.07	0.142	-0.06	-0.61	0.29
RO200-5450iv 1mg/M (N = 203)													
	BASELINE	203	1.17	0.129	1.16	0.84	1.71						
	1 M	202	1.12	0.127	1.10	0.77	1.52	202	-0.05	0.120	-0.03	-0.29	0.36
	3 M	192	1.14	0.112	1.13	0.84	1.49	192	-0.04	0.129	-0.03	-0.68	0.39
	6 M	191	1.11	0.126	1.10	0.74	1.49	191	-0.06	0.129	-0.06	-0.45	0.32
	9 M	189	1.10	0.136	1.13	0.71	1.52	189	-0.07	0.137	-0.06	-0.48	0.26
	12 M	186	1.11	0.128	1.10	0.71	1.49	186	-0.06	0.129	-0.06	-0.61	0.29

Change from baseline values includes only those patients with both a baseline value and a value for summarized time period.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
All values have been converted to SI units.
Adaptation from output lb10e_sp　　(4 of 4)

（5.3.5.1-2 Table 15.3.4-1 を改変）

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）

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 R0200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 R0200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - R0200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - R0200-5450IV N = 36 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	127 (84.7)	147 (88.0)	48 (87.3)	30 (83.3)
Total Number of AEs	312	405	143	68
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	69 (46.0)	81 (48.5)	26 (47.3)	11 (30.6)
鼻咽頭炎	32 (21.3)	53 (31.7)	16 (29.1)	9 (25.0)
胃腸炎	7 (4.7)	4 (2.4)	2 (3.6)	2 (5.6)
歯周炎	7 (4.7)	4 (2.4)	1 (1.8)	1 (2.8)
膀胱炎	4 (2.7)	6 (3.6)	3 (5.5)	-
気管支炎	5 (3.3)	4 (2.4)	1 (1.8)	-
上気道感染	4 (2.7)	5 (3.0)	-	-
咽頭炎	2 (1.3)	3 (1.8)	2 (3.6)	-
口腔ヘルペス	3 (2.0)	2 (1.2)	1 (1.8)	-
ヘリコバクター感染	-	5 (3.0)	-	-
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.8)	-
歯肉炎	3 (2.0)	1 (0.6)	-	-
爪囲炎	2 (1.3)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
インフルエンザ	1 (0.7)	2 (1.2)	-	-
帯状疱疹	-	3 (1.8)	-	-
肺炎	-	1 (0.6)	2 (3.6)	-
外耳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
細菌性結膜炎	-	2 (1.2)	-	-
足部白癬	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
爪真菌症	-	2 (1.2)	-	-
鼻炎	1 (0.7)	-	1 (1.8)	-
副鼻腔炎	2 (1.3)	-	-	-
せつ	-	1 (0.6)	-	-
ウイルス性腸炎	-	-	1 (1.8)	-
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.7)	-	-	-
感染性下痢	-	1 (0.6)	-	-
感染性結膜炎	1 (0.7)	-	-	-
感染性腸炎	-	-	1 (1.8)	-
気管炎	1 (0.7)	-	-	-
急性副鼻腔炎	-	1 (0.6)	-	-
細菌性咽頭炎	1 (0.7)	-	-	-
耳下腺炎	-	-	1 (1.8)	-
手白癬	-	1 (0.6)	-	-
腎盂腎炎	1 (0.7)	-	-	-
単純ヘルペス	-	1 (0.6)	-	-
中耳炎	-	1 (0.6)	-	-
尿路感染	1 (0.7)	-	-	-
麦粒腫	1 (0.7)	-	-	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.6)	-	-
鼻膿瘍	1 (0.7)	-	-	-
蜂巣炎	-	-	1 (1.8)	-
慢性副鼻腔炎	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	84	109	35	13

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 17SEP2014:19:31:47 (1 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 RO200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 RO200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - RO200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - RO200-5450IV N = 36 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total Pts With at Least one AE	54 (36.0)	61 (36.5)	18 (32.7)	11 (30.6)
背部痛	20 (13.3)	21 (12.6)	2 (3.6)	3 (8.3)
関節痛	7 (4.7)	9 (5.4)	1 (1.8)	1 (2.8)
変形性関節症	7 (4.7)	3 (1.8)	5 (9.1)	1 (2.8)
筋肉痛	2 (1.3)	9 (5.4)	2 (3.6)	2 (5.6)
筋骨格硬直	3 (2.0)	3 (1.8)	3 (5.5)	-
四肢痛	2 (1.3)	4 (2.4)	3 (5.5)	-
関節周囲炎	2 (1.3)	4 (2.4)	-	2 (5.6)
筋骨格痛	2 (1.3)	5 (3.0)	-	-
関節炎	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (1.8)	-
腱鞘炎	1 (0.7)	2 (1.2)	1 (1.8)	2 (5.6)
頚部痛	1 (0.7)	4 (2.4)	-	-
変形性脊椎症	2 (1.3)	3 (1.8)	-	-
筋痙縮	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.8)	-
骨痛	3 (2.0)	1 (0.6)	-	-
滑液嚢腫	1 (0.7)	2 (1.2)	-	-
筋筋膜炎	2 (1.3)	1 (0.6)	-	-
結節性変形性関節症	1 (0.7)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
腰部脊柱管狭窄症	-	2 (1.2)	1 (1.8)	-
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7)	-	1 (1.8)	-
側腹部痛	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
弾発指	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
椎間板突出	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
顎関節症候群	1 (0.7)	-	-	-
滑液包炎	1 (0.7)	-	-	-
関節リウマチ	1 (0.7)	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	1 (0.6)	-	-
骨嚢腫	-	1 (0.6)	-	-
重感	1 (0.7)	-	-	-
足変形	1 (0.7)	-	-	-
胤径部痛	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	68	84	23	12

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 17SEP2014:19:31:47 (2 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 R0200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 R0200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - R0200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - R0200-5450IV N = 36 No. (%)
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	33 (22.0)	34 (20.4)	16 (29.1)	8 (22.2)
便秘	4 (2.7)	8 (4.8)	4 (7.3)	-
上腹部痛	7 (4.7)	2 (1.2)	-	1 (2.8)
齲歯	6 (4.0)	3 (1.8)	1 (1.8)	-
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.2)	2 (3.6)	3 (8.3)
胃食道逆流性疾患	-	5 (3.0)	2 (3.6)	-
下痢	3 (2.0)	2 (1.2)	1 (1.8)	1 (2.8)
胃炎	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (3.6)	-
腹部不快感	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (5.5)	-
胃潰瘍	1 (0.7)	3 (1.8)	1 (1.8)	-
結腸ポリープ	-	5 (3.0)	-	-
痔核	-	3 (1.8)	1 (1.8)	1 (2.8)
悪心	2 (1.3)	2 (1.2)	-	-
歯周病	1 (0.7)	3 (1.8)	-	-
胃ポリープ	-	2 (1.2)	1 (1.8)	-
胃腸の炎症	1 (0.7)	-	2 (3.6)	-
口内乾燥	1 (0.7)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
歯痛	2 (1.3)	-	1 (1.8)	-
口内炎	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
舌炎	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
胃十二指腸潰瘍	-	1 (0.6)	-	-
胃腸障害	1 (0.7)	-	-	-
萎縮性胃炎	1 (0.7)	-	-	-
虚血性大腸炎	-	1 (0.6)	-	-
歯の脱落	-	-	-	1 (2.8)
歯肉痛	1 (0.7)	-	-	-
腸炎	1 (0.7)	-	-	-
腸憩室	-	-	1 (1.8)	-
直腸ポリープ	-	-	1 (1.8)	-
直腸炎	-	1 (0.6)	-	-
腹痛	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	38	50	24	8
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	22 (14.7)	28 (16.8)	12 (21.8)	6 (16.7)
挫傷	11 (7.3)	11 (6.6)	6 (10.9)	2 (5.6)
開放創	1 (0.7)	6 (3.6)	3 (5.5)	-
歯牙破折	3 (2.0)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
節足動物刺傷	-	5 (3.0)	-	-
靱帯捻挫	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (5.5)	-
橈骨骨折	1 (0.7)	3 (1.8)	-	-
外傷後頚部症候群	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
関節損傷	-	1 (0.6)	-	1 (2.8)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
足骨折	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
凍瘡	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
半月板障害	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
咽頭損傷	-	-	1 (1.8)	-
下肢骨折	1 (0.7)	-	-	-
結膜擦過傷	1 (0.7)	-	-	-
擦過傷	-	-	-	1 (2.8)
手骨折	-	1 (0.6)	-	-
手首関節骨折	-	-	-	1 (2.8)
上顆炎	1 (0.7)	-	-	-
節足動物咬傷	-	-	1 (1.8)	-
熱中症	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	23	35	16	6

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 17SEP2014:19:31:47 (3 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 RO200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 RO200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - RO200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - RO200-5450IV N = 36 No. (%)
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	17 (11.3)	16 (9.6)	7 (12.7)	3 (8.3)
頭痛	6 (4.0)	4 (2.4)	3 (5.5)	1 (2.8)
浮動性めまい	5 (3.3)	2 (1.2)	1 (1.8)	-
坐骨神経痛	2 (1.3)	2 (1.2)	-	1 (2.8)
緊張性頭痛	2 (1.3)	2 (1.2)	-	-
頚腕症候群	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
手根管症候群	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
嗅覚減退	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
モートン神経痛	-	-	1 (1.8)	-
ラクナ梗塞	-	1 (0.6)	-	-
下肢静止不能症候群	-	-	-	1 (2.8)
感覚鈍麻	-	1 (0.6)	-	-
頚動脈硬化症	-	1 (0.6)	-	-
構語障害	-	1 (0.6)	-	-
失神	1 (0.7)	-	-	-
体位性めまい	1 (0.7)	-	-	-
知覚過敏	-	1 (0.6)	-	-
本態性振戦	-	1 (0.6)	-	-
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	-	-	-
Total Number of AEs	19	19	7	3
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	17 (11.3)	14 (8.4)	7 (12.7)	4 (11.1)
湿疹	4 (2.7)	3 (1.8)	2 (3.6)	-
発疹	3 (2.0)	2 (1.2)	-	-
紅色汗疹	2 (1.3)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
接触性皮膚炎	1 (0.7)	2 (1.2)	-	-
そう痒症	-	-	2 (3.6)	-
そう痒性皮疹	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
アレルギー性皮膚炎	-	2 (1.2)	-	-
貨幣状湿疹	2 (1.3)	-	-	-
過角化	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
乾皮症	-	-	1 (1.8)	1 (2.8)
皮脂欠乏性湿疹	-	1 (0.6)	-	1 (2.8)
蕁麻疹	-	2 (1.2)	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	1 (2.8)
円形脱毛症	1 (0.7)	-	-	-
乾癬	1 (0.7)	-	-	-
紅斑	-	1 (0.6)	-	-
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	-	-	-
皮下結節	-	-	1 (1.8)	-
皮脂欠乏症	1 (0.7)	-	-	-
慢性蕁麻疹	1 (0.7)	-	-	-
薬疹	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	18	16	8	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 17SEP2014:19:31:47 (4 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 RO200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 RO200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - RO200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - RO200-5450IV N = 36 No. (%)
眼障害				
Total Pts With at Least one AE	15 (10.0)	16 (9.6)	3 (5.5)	6 (16.7)
白内障	1 (0.7)	5 (3.0)	1 (1.8)	-
眼精疲労	3 (2.0)	2 (1.2)	-	1 (2.8)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	1 (0.6)	-	2 (5.6)
眼乾燥	-	3 (1.8)	1 (1.8)	-
眼瞼炎	2 (1.3)	2 (1.2)	-	-
結膜炎	2 (1.3)	1 (0.6)	-	1 (2.8)
角膜炎	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
結膜出血	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
翼状片	1 (0.7)	-	1 (1.8)	-
緑内障	1 (0.7)	-	-	1 (2.8)
黄斑線維症	-	-	-	1 (2.8)
開放隅角緑内障	-	-	-	1 (2.8)
角膜障害	-	1 (0.6)	-	-
眼瞼痙攣	1 (0.7)	-	-	-
後天性涙道狭窄	1 (0.7)	-	-	-
後嚢部混濁	-	1 (0.6)	-	-
虹彩炎	-	1 (0.6)	-	-
皮質白内障	-	-	-	1 (2.8)
瞼裂斑	1 (0.7)	-	-	-
霰粒腫	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	16	20	3	8
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	16 (10.7)	15 (9.0)	5 (9.1)	1 (2.8)
急性期反応	5 (3.3)	5 (3.0)	-	-
倦怠感	5 (3.3)	2 (1.2)	2 (3.6)	-
胸痛	3 (2.0)	1 (0.6)	-	-
胸部不快感	2 (1.3)	-	-	1 (2.8)
発熱	-	2 (1.2)	1 (1.8)	-
疲労	-	3 (1.8)	-	-
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	-	-	-
注射部位腫脹	-	2 (1.2)	-	-
異常感	-	1 (0.6)	-	-
注射部位硬結	-	1 (0.6)	-	-
注射部位疼痛	-	1 (0.6)	-	-
注入部位腫脹	-	-	1 (1.8)	-
末梢性浮腫	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	17	18	5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (2.7)	16 (9.6)	2 (3.6)	-
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	5 (3.0)	-	-
咳嗽	-	3 (1.8)	1 (1.8)	-
口腔咽頭痛	-	3 (1.8)	-	-
鼻漏	1 (0.7)	2 (1.2)	-	-
アレルギー性咽頭炎	1 (0.7)	-	-	-
アレルギー性副鼻腔炎	-	1 (0.6)	-	-
呼吸障害	-	-	1 (1.8)	-
睡眠時無呼吸症候群	-	1 (0.6)	-	-
息詰まり感	1 (0.7)	-	-	-
鼻部不快感	-	1 (0.6)	-	-
慢性気管支炎	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	4	17	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 17SEP2014:19:31:47 (5 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 RO200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 RO200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - RO200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - RO200-5450IV N = 36 No. (%)
血管障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.0)	3 (1.8)	7 (12.7)	3 (8.3)
高血圧	2 (1.3)	2 (1.2)	6 (10.9)	3 (8.3)
起立性低血圧	1 (0.7)	-	-	-
静脈瘤	-	1 (0.6)	-	-
大腿動脈瘤	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	3	3	7	3
耳および迷路障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.0)	11 (6.6)	-	-
回転性めまい	1 (0.7)	5 (3.0)	-	-
耳鳴	-	3 (1.8)	-	-
感音性難聴	1 (0.7)	-	-	-
耳管狭窄	-	1 (0.6)	-	-
耳痛	-	1 (0.6)	-	-
頭位性回転性めまい	-	1 (0.6)	-	-
迷路性回転性めまい	1 (0.7)	-	-	-
Total Number of AEs	3	11	-	-
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.0)	4 (2.4)	1 (1.8)	3 (8.3)
尿中血陽性	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (2.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.6)	-	-
握力低下	1 (0.7)	-	-	-
眼圧上昇	-	1 (0.6)	-	-
血圧上昇	-	-	-	1 (2.8)
血小板数減少	1 (0.7)	-	-	-
血中カリウム増加	-	-	1 (1.8)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (2.8)
血中トリグリセリド増加	-	1 (0.6)	-	-
心電図ＳＴ部分下降	-	-	-	1 (2.8)
Total Number of AEs	3	4	1	4
心臓障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (2.7)	1 (0.6)	4 (7.3)	1 (2.8)
心房細動	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.8)	-
不整脈	-	-	2 (3.6)	1 (2.8)
狭心症	1 (0.7)	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	1 (1.8)	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	1 (0.6)	-	-
動悸	1 (0.7)	-	-	-
Total Number of AEs	4	2	4	1
腎および尿路障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (7.3)	2 (5.6)
緊張性膀胱	1 (0.7)	-	2 (3.6)	1 (2.8)
尿管結石	2 (1.3)	-	-	-
腎嚢胞	-	-	-	1 (2.8)
尿意切迫	-	-	1 (1.8)	-
腹圧性尿失禁	-	1 (0.6)	-	-
膀胱結石	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	3	1	4	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 17SEP2014:19:31:47 (6 of 7)

ae11ac_sp Adverse Events by Age (yr) at Randomization (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 75 RO200-5450PO N = 150 No. (%)	< 75 RO200-5450IV N = 167 No. (%)	75 - RO200-5450PO N = 55 No. (%)	75 - RO200-5450IV N = 36 No. (%)
精神障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.0)	5 (3.0)	1 (1.8)	1 (2.8)
不眠症	2 (1.3)	3 (1.8)	-	-
転換性障害	1 (0.7)	-	-	-
不安障害	-	1 (0.6)	-	-
妄想症	-	-	-	1 (2.8)
抑うつ気分	-	1 (0.6)	-	-
抑うつ症状	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	3	5	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	1 (0.7)	3 (1.8)	1 (1.8)	1 (2.8)
胃癌	-	-	1 (1.8)	-
眼瞼の良性新生物	-	1 (0.6)	-	-
甲状腺の良性新生物	-	-	-	1 (2.8)
皮膚血管腫	-	1 (0.6)	-	-
皮膚良性新生物	-	1 (0.6)	-	-
卵巣新生物	1 (0.7)	-	-	-
Total Number of AEs	1	3	1	1
肝胆道系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	3 (1.8)	1 (1.8)	-
薬物性肝障害	-	1 (0.6)	1 (1.8)	-
肝障害	-	1 (0.6)	-	-
脂肪肝	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	-	3	1	-
代謝および栄養障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (0.7)	2 (1.2)	-	1 (2.8)
食欲減退	1 (0.7)	1 (0.6)	-	-
脂質異常症	-	-	-	1 (2.8)
糖尿病	-	1 (0.6)	-	-
Total Number of AEs	1	2	-	1
免疫系障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (0.7)	3 (1.8)	-	-
季節性アレルギー	1 (0.7)	3 (1.8)	-	-
Total Number of AEs	1	3	-	-
生殖系および乳房障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (0.7)	-	1 (1.8)	-
子宮ポリープ	1 (0.7)	-	-	-
良性前立腺肥大症	-	-	1 (1.8)	-
Total Number of AEs	1	-	1	-
内分泌障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (1.3)	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	-	-	-
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.7)	-	-	-
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 17SEP2014:19:31:47 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-25 を再掲)

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）

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 R0200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 R0200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - R0200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - R0200-5450IV N = 87 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	103 (86.6)	102 (87.9)	72 (83.7)	75 (86.2)
Total Number of AEs	254	289	201	184
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	60 (50.4)	58 (50.0)	35 (40.7)	34 (39.1)
鼻咽頭炎	31 (26.1)	37 (31.9)	17 (19.8)	25 (28.7)
胃腸炎	5 (4.2)	4 (3.4)	4 (4.7)	2 (2.3)
歯周炎	5 (4.2)	3 (2.6)	3 (3.5)	2 (2.3)
膀胱炎	3 (2.5)	2 (1.7)	4 (4.7)	4 (4.6)
気管支炎	3 (2.5)	3 (2.6)	3 (3.5)	1 (1.1)
上気道感染	3 (2.5)	3 (2.6)	1 (1.2)	2 (2.3)
咽頭炎	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (3.5)	1 (1.1)
口腔ヘルペス	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (2.3)	-
ヘリコバクター感染	-	2 (1.7)	-	3 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	3 (2.5)	-	-	1 (1.1)
歯肉炎	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	-
爪囲炎	2 (1.7)	2 (1.7)	-	-
インフルエンザ	-	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
帯状疱疹	-	3 (2.6)	-	-
肺炎	2 (1.7)	1 (0.9)	-	-
外耳炎	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
細菌性結膜炎	-	2 (1.7)	-	-
足部白癬	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
爪真菌症	-	1 (0.9)	-	1 (1.1)
鼻炎	2 (1.7)	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	2 (2.3)	-
せつ	-	1 (0.9)	-	-
ウイルス性腸炎	1 (0.8)	-	-	-
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.8)	-	-	-
感染性下痢	-	1 (0.9)	-	-
感染性結膜炎	-	-	1 (1.2)	-
感染性腸炎	-	-	1 (1.2)	-
気管炎	-	-	1 (1.2)	-
急性副鼻腔炎	-	1 (0.9)	-	-
細菌性咽頭炎	1 (0.8)	-	-	-
耳下腺炎	1 (0.8)	-	-	-
手白癬	-	1 (0.9)	-	-
腎盂腎炎	-	-	1 (1.2)	-
単純ヘルペス	-	1 (0.9)	-	-
中耳炎	-	-	-	1 (1.1)
尿路感染	1 (0.8)	-	-	-
麦粒腫	1 (0.8)	-	-	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.9)	-	-
鼻膿瘍	1 (0.8)	-	-	-
蜂巣炎	-	-	1 (1.2)	-
慢性副鼻腔炎	-	-	-	1 (1.1)
Total Number of AEs	73	77	46	45

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 17SEP2014:19:32:26 (1 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total Pts With at Least one AE	36 (30.3)	42 (36.2)	36 (41.9)	30 (34.5)
背部痛	13 (10.9)	15 (12.9)	9 (10.5)	9 (10.3)
関節痛	3 (2.5)	6 (5.2)	5 (5.8)	4 (4.6)
変形性関節症	5 (4.2)	2 (1.7)	7 (8.1)	2 (2.3)
筋肉痛	2 (1.7)	6 (5.2)	2 (2.3)	5 (5.7)
筋骨格硬直	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (4.7)	1 (1.1)
四肢痛	3 (2.5)	3 (2.6)	2 (2.3)	1 (1.1)
関節周囲炎	-	2 (1.7)	2 (2.3)	4 (4.6)
筋骨格痛	1 (0.8)	3 (2.6)	1 (1.2)	2 (2.3)
関節炎	3 (2.5)	2 (1.7)	-	1 (1.1)
腱鞘炎	2 (1.7)	3 (2.6)	-	1 (1.1)
頚部痛	1 (0.8)	2 (1.7)	-	2 (2.3)
変形性脊椎症	-	3 (2.6)	2 (2.3)	-
筋痙縮	-	1 (0.9)	3 (3.5)	-
骨痛	1 (0.8)	-	2 (2.3)	1 (1.1)
滑液嚢腫	-	2 (1.7)	1 (1.2)	-
筋筋膜炎	-	-	2 (2.3)	1 (1.1)
結節性変形性関節症	1 (0.8)	2 (1.7)	-	-
腰部脊柱管狭窄症	-	2 (1.7)	1 (1.2)	-
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.7)	-	-	-
側腹部痛	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
弾発指	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
椎間板突出	1 (0.8)	-	-	1 (1.1)
顎関節症候群	1 (0.8)	-	-	-
滑液包炎	1 (0.8)	-	-	-
関節リウマチ	1 (0.8)	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1 (1.2)	-
筋骨格系胸痛	-	1 (0.9)	-	-
骨嚢腫	-	-	-	1 (1.1)
重感	1 (0.8)	-	-	-
足変形	-	-	1 (1.2)	-
胤径部痛	-	-	-	1 (1.1)
Total Number of AEs	44	59	47	37

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 17SEP2014:19:32:26 (2 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	31 (26.1)	19 (16.4)	18 (20.9)	23 (26.4)
便秘	4 (3.4)	3 (2.6)	4 (4.7)	5 (5.7)
上腹部痛	4 (3.4)	2 (1.7)	3 (3.5)	1 (1.1)
齲歯	3 (2.5)	-	4 (4.7)	3 (3.4)
嘔吐	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	4 (4.6)
胃食道逆流性疾患	-	2 (1.7)	2 (2.3)	3 (3.4)
下痢	4 (3.4)	-	-	3 (3.4)
胃炎	3 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
腹部不快感	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (2.3)	-
胃潰瘍	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.3)
結腸ポリープ	-	3 (2.6)	-	2 (2.3)
痔核	-	2 (1.7)	1 (1.2)	2 (2.3)
悪心	2 (1.7)	1 (0.9)	-	1 (1.1)
歯周病	-	2 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
胃ポリープ	1 (0.8)	-	-	2 (2.3)
胃腸の炎症	2 (1.7)	-	1 (1.2)	-
口内乾燥	1 (0.8)	2 (1.7)	-	-
歯痛	2 (1.7)	-	1 (1.2)	-
口内炎	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
舌炎	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
胃十二指腸潰瘍	-	1 (0.9)	-	-
胃腸障害	1 (0.8)	-	-	-
萎縮性胃炎	1 (0.8)	-	-	-
虚血性大腸炎	-	1 (0.9)	-	-
歯の脱落	-	1 (0.9)	-	-
歯肉痛	1 (0.8)	-	-	-
腸炎	1 (0.8)	-	-	-
腸憩室	-	-	1 (1.2)	-
直腸ポリープ	-	-	1 (1.2)	-
直腸炎	-	-	-	1 (1.1)
腹痛	1 (0.8)	-	-	-
Total Number of AEs	37	27	25	31
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	17 (14.3)	23 (19.8)	17 (19.8)	11 (12.6)
挫傷	6 (5.0)	8 (6.9)	11 (12.8)	5 (5.7)
開放創	2 (1.7)	5 (4.3)	2 (2.3)	1 (1.1)
歯牙破折	3 (2.5)	1 (0.9)	-	1 (1.1)
節足動物刺傷	-	5 (4.3)	-	-
靱帯捻挫	3 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.2)	-
橈骨骨折	1 (0.8)	2 (1.7)	-	1 (1.1)
外傷後頚部症候群	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
関節損傷	-	2 (1.7)	-	-
脊椎圧迫骨折	-	-	1 (1.2)	1 (1.1)
足骨折	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
凍瘡	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
半月板障害	-	-	1 (1.2)	1 (1.1)
咽頭損傷	1 (0.8)	-	-	-
下肢骨折	1 (0.8)	-	-	-
結膜擦過傷	1 (0.8)	-	-	-
擦過傷	-	-	-	1 (1.1)
手骨折	-	1 (0.9)	-	-
手首関節骨折	-	-	-	1 (1.1)
上顆炎	-	-	1 (1.2)	-
節足動物咬傷	-	-	1 (1.2)	-
熱中症	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	19	29	20	12

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 17SEP2014:19:32:26 (3 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	14 (11.8)	8 (6.9)	10 (11.6)	11 (12.6)
頭痛	4 (3.4)	2 (1.7)	5 (5.8)	3 (3.4)
浮動性めまい	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (4.7)	1 (1.1)
坐骨神経痛	2 (1.7)	-	-	3 (3.4)
緊張性頭痛	1 (0.8)	-	1 (1.2)	2 (2.3)
頚腕症候群	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
手根管症候群	1 (0.8)	-	-	1 (1.1)
嗅覚減退	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
モートン神経痛	1 (0.8)	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	1 (1.1)
下肢静止不能症候群	-	1 (0.9)	-	-
感覚鈍麻	-	1 (0.9)	-	-
頚動脈硬化症	-	-	-	1 (1.1)
構語障害	-	1 (0.9)	-	-
失神	1 (0.8)	-	-	-
体位性めまい	-	-	1 (1.2)	-
知覚過敏	-	-	-	1 (1.1)
本態性振戦	-	-	-	1 (1.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	-	-	-
Total Number of AEs	14	8	12	14
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	14 (11.8)	13 (11.2)	10 (11.6)	5 (5.7)
湿疹	4 (3.4)	3 (2.6)	2 (2.3)	-
発疹	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (2.3)	1 (1.1)
紅色汗疹	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.9)	-	1 (1.1)
そう痒症	1 (0.8)	-	1 (1.2)	-
そう痒性皮疹	-	-	1 (1.2)	1 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	-	-	-	2 (2.3)
貨幣状湿疹	2 (1.7)	-	-	-
過角化	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
乾皮症	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
皮脂欠乏性湿疹	-	2 (1.7)	-	-
蕁麻疹	-	1 (0.9)	-	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	-	1 (0.9)	-	-
円形脱毛症	-	-	1 (1.2)	-
乾癬	1 (0.8)	-	-	-
紅斑	-	1 (0.9)	-	-
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	-	-	-
皮下結節	1 (0.8)	-	-	-
皮脂欠乏症	1 (0.8)	-	-	-
慢性蕁麻疹	-	-	1 (1.2)	-
薬疹	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	16	13	10	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 17SEP2014:19:32:26 (4 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
眼障害				
Total Pts With at Least one AE	10 (8.4)	15 (12.9)	8 (9.3)	7 (8.0)
白内障	2 (1.7)	2 (1.7)	-	3 (3.4)
眼精疲労	-	3 (2.6)	3 (3.5)	-
アレルギー性結膜炎	-	2 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
眼乾燥	1 (0.8)	1 (0.9)	-	2 (2.3)
眼瞼炎	2 (1.7)	1 (0.9)	-	1 (1.1)
結膜炎	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.1)
角膜炎	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
結膜出血	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
翼状片	2 (1.7)	-	-	-
緑内障	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
黄斑線維症	-	1 (0.9)	-	-
開放隅角緑内障	-	1 (0.9)	-	-
角膜障害	-	1 (0.9)	-	-
眼瞼痙攣	1 (0.8)	-	-	-
後天性涙道狭窄	-	-	1 (1.2)	-
後嚢部混濁	-	1 (0.9)	-	-
虹彩炎	-	1 (0.9)	-	-
皮質白内障	-	1 (0.9)	-	-
瞼裂斑	-	-	1 (1.2)	-
霰粒腫	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	11	20	8	8
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	14 (11.8)	10 (8.6)	7 (8.1)	6 (6.9)
急性期反応	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (1.2)	3 (3.4)
倦怠感	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (4.7)	1 (1.1)
胸痛	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	-
胸部不快感	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	-
発熱	1 (0.8)	-	-	2 (2.3)
疲労	-	2 (1.7)	-	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	-	1 (1.2)	-
注射部位腫脹	-	2 (1.7)	-	-
異常感	-	1 (0.9)	-	-
注射部位硬結	-	1 (0.9)	-	-
注射部位疼痛	-	1 (0.9)	-	-
注入部位腫脹	1 (0.8)	-	-	-
末梢性浮腫	1 (0.8)	-	-	-
Total Number of AEs	14	12	8	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total Pts With at Least one AE	5 (4.2)	10 (8.6)	1 (1.2)	6 (6.9)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	4 (3.4)	-	1 (1.1)
咳嗽	-	2 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.1)
口腔咽頭痛	-	2 (1.7)	-	1 (1.1)
鼻漏	1 (0.8)	1 (0.9)	-	1 (1.1)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.8)	-	-	-
アレルギー性副鼻腔炎	-	1 (0.9)	-	-
呼吸障害	1 (0.8)	-	-	-
睡眠時無呼吸症候群	-	-	-	1 (1.1)
息詰まり感	1 (0.8)	-	-	-
鼻部不快感	-	-	-	1 (1.1)
慢性気管支炎	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	5	11	1	6

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 17SEP2014:19:32:26 (5 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
血管障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (3.4)	3 (2.6)	6 (7.0)	3 (3.4)
高血圧	4 (3.4)	3 (2.6)	4 (4.7)	2 (2.3)
起立性低血圧	-	-	1 (1.2)	-
静脈瘤	-	-	-	1 (1.1)
大腿動脈瘤	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	4	3	6	3
耳および迷路障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (1.7)	6 (5.2)	1 (1.2)	5 (5.7)
回転性めまい	-	2 (1.7)	1 (1.2)	3 (3.4)
耳鳴	-	3 (2.6)	-	-
感音性難聴	1 (0.8)	-	-	-
耳管狭窄	-	-	-	1 (1.1)
耳痛	-	1 (0.9)	-	-
頭位性回転性めまい	-	-	-	1 (1.1)
迷路性回転性めまい	1 (0.8)	-	-	-
Total Number of AEs	2	6	1	5
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.5)	6 (5.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
尿中血陽性	1 (0.8)	1 (0.9)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.9)	-	-
握力低下	1 (0.8)	-	-	-
眼圧上昇	-	1 (0.9)	-	-
血圧上昇	-	1 (0.9)	-	-
血小板数減少	-	-	1 (1.2)	-
血中カリウム増加	1 (0.8)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (1.1)
血中トリグリセリド増加	-	1 (0.9)	-	-
心電図ＳＴ部分下降	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	3	6	1	2
心臓障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (3.4)	2 (1.7)	4 (4.7)	-
心房細動	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (2.3)	-
不整脈	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	-
狭心症	1 (0.8)	-	-	-
心室性期外収縮	1 (0.8)	-	-	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	1 (0.9)	-	-
動悸	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	4	3	4	-
腎および尿路障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (5.8)	-
緊張性膀胱	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (2.3)	-
尿管結石	-	-	2 (2.3)	-
腎嚢胞	-	1 (0.9)	-	-
尿意切迫	-	-	1 (1.2)	-
腹圧性尿失禁	-	1 (0.9)	-	-
膀胱結石	1 (0.8)	-	-	-
Total Number of AEs	2	3	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 17SEP2014:19:32:26 (6 of 7)

ae11wc_sp Adverse Events by Body Weight (kg) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 50 RO200-5450PO N = 119 No. (%)	< 50 RO200-5450IV N = 116 No. (%)	50 - RO200-5450PO N = 86 No. (%)	50 - RO200-5450IV N = 87 No. (%)
精神障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (2.5)	4 (3.4)	1 (1.2)	2 (2.3)
不眠症	2 (1.7)	1 (0.9)	-	2 (2.3)
転換性障害	1 (0.8)	-	-	-
不安障害	-	1 (0.9)	-	-
妄想症	-	1 (0.9)	-	-
抑うつ気分	-	1 (0.9)	-	-
抑うつ症状	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	3	4	1	2
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	-	3 (2.6)	2 (2.3)	1 (1.1)
胃癌	-	-	1 (1.2)	-
眼瞼の良性新生物	-	1 (0.9)	-	-
甲状腺の良性新生物	-	-	-	1 (1.1)
皮膚血管腫	-	1 (0.9)	-	-
皮膚良性新生物	-	1 (0.9)	-	-
卵巣新生物	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	-	3	2	1
肝胆道系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.3)
薬物性肝障害	-	-	1 (1.2)	1 (1.1)
肝障害	-	1 (0.9)	-	-
脂肪肝	-	-	-	1 (1.1)
Total Number of AEs	-	1	1	2
代謝および栄養障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.3)
食欲減退	-	1 (0.9)	1 (1.2)	-
脂質異常症	-	-	-	1 (1.1)
糖尿病	-	-	-	1 (1.1)
Total Number of AEs	-	1	1	2
免疫系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	3 (2.6)	1 (1.2)	-
季節性アレルギー	-	3 (2.6)	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	-	3	1	-
生殖系および乳房障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (0.8)	-	1 (1.2)	-
子宮ポリープ	1 (0.8)	-	-	-
良性前立腺肥大症	-	-	1 (1.2)	-
Total Number of AEs	1	-	1	-
内分泌障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (1.7)	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.8)	-	-	-
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.8)	-	-	-
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 17SEP2014:19:32:26 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-26 を再掲)

表 2.7.4.7-29 男女別の有害事象の集計（JA28382, Safety）

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450PO N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450PO N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	5 (71.4)	4 (100.0)	170 (85.9)	173 (86.9)
Total Number of AEs	17	8	438	465
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	4 (57.1)	1 (25.0)	91 (46.0)	91 (45.7)
鼻咽頭炎	3 (42.9)	1 (25.0)	45 (22.7)	61 (30.7)
胃腸炎	-	-	9 (4.5)	6 (3.0)
歯周炎	-	-	8 (4.0)	5 (2.5)
膀胱炎	-	-	7 (3.5)	6 (3.0)
気管支炎	-	-	6 (3.0)	4 (2.0)
上気道感染	-	-	4 (2.0)	5 (2.5)
咽頭炎	-	-	4 (2.0)	3 (1.5)
口腔ヘルペス	-	-	4 (2.0)	2 (1.0)
ヘリコバクター感染	-	-	-	5 (2.5)
ウイルス性胃腸炎	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
歯肉炎	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
爪囲炎	-	-	2 (1.0)	2 (1.0)
インフルエンザ	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
帯状疱疹	-	-	-	3 (1.5)
肺炎	-	-	2 (1.0)	1 (0.5)
外耳炎	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	-	-	-	2 (1.0)
足部白癬	1 (14.3)	1 (25.0)	-	-
爪真菌症	-	-	-	2 (1.0)
鼻炎	-	-	2 (1.0)	-
副鼻腔炎	-	-	2 (1.0)	-
せつ	-	-	-	1 (0.5)
ウイルス性腸炎	-	-	1 (0.5)	-
マイコプラズマ性肺炎	-	-	1 (0.5)	-
感染性下痢	-	-	-	1 (0.5)
感染性結膜炎	-	-	1 (0.5)	-
感染性腸炎	-	-	1 (0.5)	-
気管炎	-	-	1 (0.5)	-
急性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.5)
細菌性咽頭炎	-	-	1 (0.5)	-
耳下腺炎	-	-	1 (0.5)	-
手白癬	-	-	-	1 (0.5)
腎盂腎炎	-	-	1 (0.5)	-
単純ヘルペス	-	-	-	1 (0.5)
中耳炎	-	-	-	1 (0.5)
尿路感染	-	-	1 (0.5)	-
麦粒腫	-	-	1 (0.5)	-
皮膚真菌感染	-	-	-	1 (0.5)
鼻膿瘍	-	-	1 (0.5)	-
蜂巣炎	-	-	1 (0.5)	-
慢性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	4	2	115	120

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 17SEP2014:19:31:07 (1 of 7)

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450PO N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450PO N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	1 (25.0)	71 (35.9)	71 (35.7)
背部痛	-	-	22 (11.1)	24 (12.1)
関節痛	-	-	8 (4.0)	10 (5.0)
変形性関節症	-	-	12 (6.1)	4 (2.0)
筋肉痛	-	-	4 (2.0)	11 (5.5)
筋骨格硬直	1 (14.3)	-	5 (2.5)	3 (1.5)
四肢痛	-	-	5 (2.5)	4 (2.0)
関節周囲炎	-	-	2 (1.0)	6 (3.0)
筋骨格痛	-	-	2 (1.0)	5 (2.5)
関節炎	-	-	3 (1.5)	3 (1.5)
腱鞘炎	-	-	2 (1.0)	4 (2.0)
頚部痛	-	-	1 (0.5)	4 (2.0)
変形性脊椎症	-	-	2 (1.0)	3 (1.5)
筋痙縮	-	1 (25.0)	3 (1.5)	-
骨痛	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
滑液嚢腫	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
筋筋膜炎	-	-	2 (1.0)	1 (0.5)
結節性変形性関節症	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
肩回旋筋腱板症候群	-	-	2 (1.0)	-
側腹部痛	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
弾発指	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
椎間板突出	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
顎関節症候群	-	-	1 (0.5)	-
滑液包炎	-	-	1 (0.5)	-
関節リウマチ	-	-	1 (0.5)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1 (0.5)	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	1 (0.5)
骨嚢腫	-	-	-	1 (0.5)
重感	-	-	1 (0.5)	-
足変形	-	-	1 (0.5)	-
胤径部痛	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	1	90	95

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 17SEP2014:19:31:07 (2 of 7)

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450P0 N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450P0 N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (42.9)	1 (25.0)	46 (23.2)	41 (20.6)
便秘	1 (14.3)	-	7 (3.5)	8 (4.0)
上腹部痛	-	-	7 (3.5)	3 (1.5)
齲歯	1 (14.3)	-	6 (3.0)	3 (1.5)
嘔吐	1 (14.3)	-	2 (1.0)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	-	-	2 (1.0)	5 (2.5)
下痢	-	1 (25.0)	4 (2.0)	2 (1.0)
胃炎	-	-	4 (2.0)	2 (1.0)
腹部不快感	1 (14.3)	-	3 (1.5)	2 (1.0)
胃潰瘍	-	-	2 (1.0)	3 (1.5)
結腸ポリープ	-	-	-	5 (2.5)
痔核	1 (14.3)	-	-	4 (2.0)
悪心	-	-	2 (1.0)	2 (1.0)
歯周病	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
胃ポリープ	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
胃腸の炎症	-	-	3 (1.5)	-
口内乾燥	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
歯痛	-	-	3 (1.5)	-
口内炎	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
舌炎	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
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)	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1 (0.5)
歯の脱落	-	-	-	1 (0.5)
歯肉痛	-	-	1 (0.5)	-
腸炎	-	-	1 (0.5)	-
腸憩室	-	-	1 (0.5)	-
直腸ポリープ	-	-	1 (0.5)	-
直腸炎	-	-	-	1 (0.5)
腹痛	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	5	1	57	57
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	-	-	34 (17.2)	34 (17.1)
挫傷	-	-	17 (8.6)	13 (6.5)
開放創	-	-	4 (2.0)	6 (3.0)
歯牙破折	-	-	3 (1.5)	2 (1.0)
節足動物刺傷	-	-	-	5 (2.5)
靱帯捻挫	-	-	4 (2.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
外傷後頚部症候群	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
関節損傷	-	-	-	2 (1.0)
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)
半月板障害	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
咽頭損傷	-	-	1 (0.5)	-
下肢骨折	-	-	1 (0.5)	-
結膜擦過傷	-	-	1 (0.5)	-
擦過傷	-	-	-	1 (0.5)
手骨折	-	-	-	1 (0.5)
手首関節骨折	-	-	-	1 (0.5)
上顆炎	-	-	1 (0.5)	-
節足動物咬傷	-	-	1 (0.5)	-
熱中症	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	39	41

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 17SEP2014:19:31:07 (3 of 7)

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450P0 N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450P0 N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (25.0)	24 (12.1)	18 (9.0)
頭痛	-	-	9 (4.5)	5 (2.5)
浮動性めまい	-	-	6 (3.0)	2 (1.0)
坐骨神経痛	-	-	2 (1.0)	3 (1.5)
緊張性頭痛	-	-	2 (1.0)	2 (1.0)
頚腕症候群	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
手根管症候群	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
嗅覚減退	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
モートン神経痛	-	-	1 (0.5)	-
ラクナ梗塞	-	-	-	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	-	-	-	1 (0.5)
感覚鈍麻	-	-	-	1 (0.5)
頚動脈硬化症	-	1 (25.0)	-	-
構語障害	-	-	-	1 (0.5)
失神	-	-	1 (0.5)	-
体位性めまい	-	-	1 (0.5)	-
知覚過敏	-	-	-	1 (0.5)
本態性振戦	-	-	-	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	-	1	26	21
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (28.6)	1 (25.0)	22 (11.1)	17 (8.5)
湿疹	1 (14.3)	-	5 (2.5)	3 (1.5)
発疹	-	-	3 (1.5)	2 (1.0)
紅色汗疹	-	-	2 (1.0)	2 (1.0)
接触性皮膚炎	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
そう痒症	-	-	2 (1.0)	-
そう痒性皮疹	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	-	-	-	2 (1.0)
貨幣状湿疹	-	-	2 (1.0)	-
過角化	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
乾皮症	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	-	1 (25.0)	-	1 (0.5)
蕁麻疹	-	-	-	2 (1.0)
アトピー性皮膚炎	-	-	-	1 (0.5)
円形脱毛症	-	-	1 (0.5)	-
乾癬	-	-	1 (0.5)	-
紅斑	-	-	-	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	-	-	1 (0.5)	-
皮下結節	-	-	1 (0.5)	-
皮脂欠乏症	-	-	1 (0.5)	-
慢性蕁麻疹	1 (14.3)	-	-	-
薬疹	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	1	24	19

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.

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450PO N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450PO N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
眼障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (25.0)	18 (9.1)	21 (10.6)
白内障	-	-	2 (1.0)	5 (2.5)
眼精疲労	-	-	3 (1.5)	3 (1.5)
アレルギー性結膜炎	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
眼乾燥	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
眼瞼炎	-	-	2 (1.0)	2 (1.0)
結膜炎	-	1 (25.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
角膜炎	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜出血	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
翼状片	-	-	2 (1.0)	-
緑内障	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
黄斑線維症	-	-	-	1 (0.5)
開放隅角緑内障	-	-	-	1 (0.5)
角膜障害	-	-	-	1 (0.5)
眼瞼痙攣	-	-	1 (0.5)	-
後天性涙道狭窄	-	-	1 (0.5)	-
後嚢部混濁	-	-	-	1 (0.5)
虹彩炎	-	-	-	1 (0.5)
皮質白内障	-	-	-	1 (0.5)
瞼裂斑	-	-	1 (0.5)	-
霰粒腫	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	1	19	27
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	-	20 (10.1)	16 (8.0)
急性期反応	-	-	5 (2.5)	5 (2.5)
倦怠感	-	-	7 (3.5)	2 (1.0)
胸痛	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
胸部不快感	-	-	2 (1.0)	1 (0.5)
発熱	1 (14.3)	-	-	2 (1.0)
疲労	-	-	-	3 (1.5)
インフルエンザ様疾患	-	-	2 (1.0)	-
注射部位腫脹	-	-	-	2 (1.0)
異常感	-	-	-	1 (0.5)
注射部位硬結	-	-	-	1 (0.5)
注射部位疼痛	-	-	-	1 (0.5)
注入部位腫脹	-	-	1 (0.5)	-
末梢性浮腫	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-	21	19
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	-	5 (2.5)	16 (8.0)
アレルギー性鼻炎	-	-	1 (0.5)	5 (2.5)
咳嗽	1 (14.3)	-	-	3 (1.5)
口腔咽頭痛	-	-	-	3 (1.5)
鼻漏	-	-	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性咽頭炎	-	-	1 (0.5)	-
アレルギー性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.5)
呼吸障害	-	-	1 (0.5)	-
睡眠時無呼吸症候群	-	-	-	1 (0.5)
息詰まり感	-	-	1 (0.5)	-
鼻部不快感	-	-	-	1 (0.5)
慢性気管支炎	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	-	5	17

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 17SEP2014:19:31:07 (5 of 7)

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450PO N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450PO N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
血管障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	-	9 (4.5)	6 (3.0)
高血圧	1 (14.3)	-	7 (3.5)	5 (2.5)
起立性低血圧	-	-	1 (0.5)	-
静脈瘤	-	-	-	1 (0.5)
大腿動脈瘤	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-	9	6
耳および迷路障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	3 (1.5)	11 (5.5)
回転性めまい	-	-	1 (0.5)	5 (2.5)
耳鳴	-	-	-	3 (1.5)
感音性難聴	-	-	1 (0.5)	-
耳管狭窄	-	-	-	1 (0.5)
耳痛	-	-	-	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	-	-	-	1 (0.5)
迷路性回転性めまい	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	-	-	3	11
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	-	-	4 (2.0)	7 (3.5)
尿中血陽性	-	-	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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (0.5)
握力低下	-	-	1 (0.5)	-
眼圧上昇	-	-	-	1 (0.5)
血圧上昇	-	-	-	1 (0.5)
血小板数減少	-	-	1 (0.5)	-
血中カリウム増加	-	-	1 (0.5)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	-	-	-	1 (0.5)
心電図ＳＴ部分下降	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	4	8
心臓障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	8 (4.0)	2 (1.0)
心房細動	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
不整脈	-	-	2 (1.0)	1 (0.5)
狭心症	-	-	1 (0.5)	-
心室性期外収縮	-	-	1 (0.5)	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	-	-	1 (0.5)
動悸	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	-	-	8	3
腎および尿路障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	-	6 (3.0)	3 (1.5)
緊張性膀胱	-	-	3 (1.5)	1 (0.5)
尿管結石	-	-	2 (1.0)	-
腎嚢胞	-	-	-	1 (0.5)
尿意切迫	1 (14.3)	-	-	-
腹圧性尿失禁	-	-	-	1 (0.5)
膀胱結石	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-	6	3

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 17SEP2014:19:31:07 (6 of 7)

ae11gc_sp Adverse Events by Gender (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	MALE R0200-5450P0 N = 7 No. (%)	MALE R0200-5450IV N = 4 No. (%)	FEMALE R0200-5450P0 N = 198 No. (%)	FEMALE R0200-5450IV N = 199 No. (%)
精神障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	4 (2.0)	6 (3.0)
不眠症	-	-	2 (1.0)	3 (1.5)
転換性障害	-	-	1 (0.5)	-
不安障害	-	-	-	1 (0.5)
妄想症	-	-	-	1 (0.5)
抑うつ気分	-	-	-	1 (0.5)
抑うつ症状	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	-	-	4	6
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (1.0)	4 (2.0)
胃癌	-	-	1 (0.5)	-
眼瞼の良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
甲状腺の良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
皮膚血管腫	-	-	-	1 (0.5)
皮膚良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
卵巣新生物	-	-	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	-	-	2	4
肝胆道系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
薬物性肝障害	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
肝障害	-	-	-	1 (0.5)
脂肪肝	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	1	3
代謝および栄養障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (25.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
食欲減退	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)
脂質異常症	-	-	-	1 (0.5)
糖尿病	-	1 (25.0)	-	-
Total Number of AEs	-	1	1	2
免疫系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
季節性アレルギー	-	-	1 (0.5)	3 (1.5)
Total Number of AEs	-	-	1	3
生殖系および乳房障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (14.3)	-	1 (0.5)	-
子宮ポリープ	-	-	1 (0.5)	-
良性前立腺肥大症	1 (14.3)	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	1	-
内分泌障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (1.0)	-
甲状腺機能低下症	-	-	1 (0.5)	-
自己免疫性甲状腺炎	-	-	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 17SEP2014:19:31:07 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-27 を再掲)

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）

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 R0200-5450P0 N = 27 No. (%)	< 60 R0200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - R0200-5450P0 N = 178 No. (%)	60 - R0200-5450IV N = 182 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	25 (92.6)	19 (90.5)	150 (84.3)	158 (86.8)
Total Number of AEs	66	41	389	432
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	10 (37.0)	12 (57.1)	85 (47.8)	80 (44.0)
鼻咽頭炎	4 (14.8)	8 (38.1)	44 (24.7)	54 (29.7)
胃腸炎	1 (3.7)	-	8 (4.5)	6 (3.3)
歯周炎	2 (7.4)	1 (4.8)	6 (3.4)	4 (2.2)
膀胱炎	2 (7.4)	-	5 (2.8)	6 (3.3)
気管支炎	1 (3.7)	-	5 (2.8)	4 (2.2)
上気道感染	-	2 (9.5)	4 (2.2)	3 (1.6)
咽頭炎	-	-	4 (2.2)	3 (1.6)
口腔ヘルペス	-	-	4 (2.2)	2 (1.1)
ヘリコバクター感染	-	-	-	5 (2.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.7)	-	2 (1.1)	1 (0.5)
歯肉炎	-	-	3 (1.7)	1 (0.5)
爪囲炎	-	-	2 (1.1)	2 (1.1)
インフルエンザ	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
帯状疱疹	-	-	-	3 (1.6)
肺炎	1 (3.7)	-	1 (0.6)	1 (0.5)
外耳炎	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	-	-	-	2 (1.1)
足部白癬	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
爪真菌症	-	-	-	2 (1.1)
鼻炎	1 (3.7)	-	1 (0.6)	-
副鼻腔炎	1 (3.7)	-	1 (0.6)	-
せつ	-	-	-	1 (0.5)
ウイルス性腸炎	1 (3.7)	-	-	-
マイコプラズマ性肺炎	-	-	1 (0.6)	-
感染性下痢	-	-	-	1 (0.5)
感染性結膜炎	-	-	1 (0.6)	-
感染性腸炎	-	-	1 (0.6)	-
気管炎	-	-	1 (0.6)	-
急性副鼻腔炎	-	1 (4.8)	-	-
細菌性咽頭炎	-	-	1 (0.6)	-
耳下腺炎	-	-	1 (0.6)	-
手白癬	-	1 (4.8)	-	-
腎盂腎炎	-	-	1 (0.6)	-
単純ヘルペス	-	-	-	1 (0.5)
中耳炎	-	-	-	1 (0.5)
尿路感染	-	-	1 (0.6)	-
麦粒腫	-	-	1 (0.6)	-
皮膚真菌感染	-	-	-	1 (0.5)
鼻膿瘍	-	-	1 (0.6)	-
蜂巣炎	1 (3.7)	-	-	-
慢性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	16	13	103	109

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 17SEP2014:19:33:06

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 R0200-5450PO N = 27 No. (%)	< 60 R0200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - R0200-5450PO N = 178 No. (%)	60 - R0200-5450IV N = 182 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total Pts With at Least one AE	13 (48.1)	6 (28.6)	59 (33.1)	66 (36.3)
背部痛	3 (11.1)	1 (4.8)	19 (10.7)	23 (12.6)
関節痛	1 (3.7)	1 (4.8)	7 (3.9)	9 (4.9)
変形性関節症	3 (11.1)	1 (4.8)	9 (5.1)	3 (1.6)
筋肉痛	1 (3.7)	1 (4.8)	3 (1.7)	10 (5.5)
筋骨格硬直	-	-	6 (3.4)	3 (1.6)
四肢痛	1 (3.7)	-	4 (2.2)	4 (2.2)
関節周囲炎	-	1 (4.8)	2 (1.1)	5 (2.7)
筋骨格痛	-	-	2 (1.1)	5 (2.7)
関節炎	1 (3.7)	-	2 (1.1)	3 (1.6)
腱鞘炎	-	1 (4.8)	2 (1.1)	3 (1.6)
頚部痛	-	-	1 (0.6)	4 (2.2)
変形性脊椎症	-	-	2 (1.1)	3 (1.6)
筋痙縮	3 (11.1)	-	-	1 (0.5)
骨痛	-	-	3 (1.7)	1 (0.5)
滑液嚢腫	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
筋筋膜炎	1 (3.7)	-	1 (0.6)	1 (0.5)
結節性変形性関節症	-	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
肩回旋筋腱板症候群	-	-	2 (1.1)	-
側腹部痛	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
弾発指	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
椎間板突出	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
顎関節症候群	-	-	1 (0.6)	-
滑液包炎	-	-	1 (0.6)	-
関節リウマチ	-	-	1 (0.6)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1 (0.6)	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	1 (0.5)
骨嚢腫	-	-	-	1 (0.5)
重感	-	-	1 (0.6)	-
足変形	-	-	1 (0.6)	-
胤径部痛	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	14	7	77	89

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.

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 R0200-5450P0 N = 27 No. (%)	< 60 R0200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - R0200-5450P0 N = 178 No. (%)	60 - R0200-5450IV N = 182 No. (%)
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (14.8)	4 (19.0)	45 (25.3)	38 (20.9)
便秘	-	-	8 (4.5)	8 (4.4)
上腹部痛	-	1 (4.8)	7 (3.9)	2 (1.1)
齲歯	-	-	7 (3.9)	3 (1.6)
嘔吐	1 (3.7)	1 (4.8)	2 (1.1)	4 (2.2)
胃食道逆流性疾患	1 (3.7)	-	1 (0.6)	5 (2.7)
下痢	-	1 (4.8)	4 (2.2)	2 (1.1)
胃炎	-	-	4 (2.2)	2 (1.1)
腹部不快感	-	-	4 (2.2)	2 (1.1)
胃潰瘍	-	-	2 (1.1)	3 (1.6)
結腸ポリープ	-	-	-	5 (2.7)
痔核	-	1 (4.8)	1 (0.6)	3 (1.6)
悪心	-	-	2 (1.1)	2 (1.1)
歯周病	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
胃ポリープ	1 (3.7)	-	-	2 (1.1)
胃腸の炎症	1 (3.7)	-	2 (1.1)	-
口内乾燥	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
歯痛	-	-	3 (1.7)	-
口内炎	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
舌炎	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
胃十二指腸潰瘍	-	-	-	1 (0.5)
胃腸障害	-	-	1 (0.6)	-
萎縮性胃炎	-	-	1 (0.6)	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1 (0.5)
歯の脱落	-	-	-	1 (0.5)
歯肉痛	-	-	1 (0.6)	-
腸炎	-	-	1 (0.6)	-
腸憩室	-	-	1 (0.6)	-
直腸ポリープ	-	-	1 (0.6)	-
直腸炎	-	-	-	1 (0.5)
腹痛	1 (3.7)	-	-	-
Total Number of AEs	5	4	57	54
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	6 (22.2)	2 (9.5)	28 (15.7)	32 (17.6)
挫傷	4 (14.8)	-	13 (7.3)	13 (7.1)
開放創	1 (3.7)	-	3 (1.7)	6 (3.3)
歯牙破折	-	-	3 (1.7)	2 (1.1)
節足動物刺傷	-	1 (4.8)	-	4 (2.2)
靱帯捻挫	-	-	4 (2.2)	1 (0.5)
橈骨骨折	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
外傷後頚部症候群	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
関節損傷	-	-	-	2 (1.1)
脊椎圧迫骨折	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
足骨折	1 (3.7)	-	-	1 (0.5)
凍瘡	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
半月板障害	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
咽頭損傷	1 (3.7)	-	-	-
下肢骨折	-	-	1 (0.6)	-
結膜擦過傷	-	-	1 (0.6)	-
擦過傷	-	-	-	1 (0.5)
手骨折	-	-	-	1 (0.5)
手首関節骨折	-	1 (4.8)	-	-
上顆炎	-	-	1 (0.6)	-
節足動物咬傷	-	-	1 (0.6)	-
熱中症	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	7	2	32	39

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 17SEP2014:19:33:06 (3 of 7)

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 RO200-5450PO N = 27 No. (%)	< 60 RO200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - RO200-5450PO N = 178 No. (%)	60 - RO200-5450IV N = 182 No. (%)
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	7 (25.9)	1 (4.8)	17 (9.6)	18 (9.9)
頭痛	1 (3.7)	-	8 (4.5)	5 (2.7)
浮動性めまい	2 (7.4)	-	4 (2.2)	2 (1.1)
坐骨神経痛	1 (3.7)	-	1 (0.6)	3 (1.6)
緊張性頭痛	-	1 (4.8)	2 (1.1)	1 (0.5)
頚腕症候群	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
手根管症候群	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
嗅覚減退	1 (3.7)	-	-	1 (0.5)
モートン神経痛	1 (3.7)	-	-	-
ラクナ梗塞	-	1 (4.8)	-	-
下肢静止不能症候群	-	-	-	1 (0.5)
感覚鈍麻	-	-	-	1 (0.5)
頚動脈硬化症	-	-	-	1 (0.5)
構語障害	-	-	-	1 (0.5)
失神	-	-	1 (0.6)	-
体位性めまい	1 (3.7)	-	-	-
知覚過敏	-	-	-	1 (0.5)
本態性振戦	-	-	-	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	7	2	19	20
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (11.1)	3 (14.3)	21 (11.8)	15 (8.2)
湿疹	1 (3.7)	-	5 (2.8)	3 (1.6)
発疹	-	1 (4.8)	3 (1.7)	1 (0.5)
紅色汗疹	-	-	2 (1.1)	2 (1.1)
接触性皮膚炎	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
そう痒症	-	-	2 (1.1)	-
そう痒性皮疹	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	-	1 (4.8)	-	1 (0.5)
貨幣状湿疹	-	-	2 (1.1)	-
過角化	1 (3.7)	1 (4.8)	-	-
乾皮症	1 (3.7)	1 (4.8)	-	-
皮脂欠乏性湿疹	-	-	-	2 (1.1)
蕁麻疹	-	-	-	2 (1.1)
アトピー性皮膚炎	-	-	-	1 (0.5)
円形脱毛症	-	-	1 (0.6)	-
乾癬	-	-	1 (0.6)	-
紅斑	-	-	-	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	-	-	1 (0.6)	-
皮下結節	1 (3.7)	-	-	-
皮脂欠乏症	-	-	1 (0.6)	-
慢性蕁麻疹	-	-	1 (0.6)	-
薬疹	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	4	4	22	16

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 17SEP2014:19:33:06 (4 of 7)

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 RO200-5450PO N = 27 No. (%)	< 60 RO200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - RO200-5450PO N = 178 No. (%)	60 - RO200-5450IV N = 182 No. (%)
眼障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (7.4)	4 (19.0)	16 (9.0)	18 (9.9)
白内障	-	1 (4.8)	2 (1.1)	4 (2.2)
眼精疲労	-	1 (4.8)	3 (1.7)	2 (1.1)
アレルギー性結膜炎	-	1 (4.8)	1 (0.6)	2 (1.1)
眼乾燥	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
眼瞼炎	-	-	2 (1.1)	2 (1.1)
結膜炎	-	-	2 (1.1)	2 (1.1)
角膜炎	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
結膜出血	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
翼状片	-	-	2 (1.1)	-
緑内障	1 (3.7)	-	-	1 (0.5)
黄斑線維症	-	-	-	1 (0.5)
開放隅角緑内障	-	-	-	1 (0.5)
角膜障害	-	1 (4.8)	-	-
眼瞼痙攣	-	-	1 (0.6)	-
後天性涙道狭窄	-	-	1 (0.6)	-
後嚢部混濁	-	-	-	1 (0.5)
虹彩炎	-	-	-	1 (0.5)
皮質白内障	-	-	-	1 (0.5)
瞼裂斑	1 (3.7)	-	-	-
霰粒腫	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	2	4	17	24
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	2 (7.4)	1 (4.8)	19 (10.7)	15 (8.2)
急性期反応	-	-	5 (2.8)	5 (2.7)
倦怠感	1 (3.7)	-	6 (3.4)	2 (1.1)
胸痛	-	-	3 (1.7)	1 (0.5)
胸部不快感	-	-	2 (1.1)	1 (0.5)
発熱	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
疲労	-	-	-	3 (1.6)
インフルエンザ様疾患	-	-	2 (1.1)	-
注射部位腫脹	-	1 (4.8)	-	1 (0.5)
異常感	-	-	-	1 (0.5)
注射部位硬結	-	1 (4.8)	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	1 (0.5)
注入部位腫脹	1 (3.7)	-	-	-
末梢性浮腫	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	2	2	20	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	6 (3.4)	16 (8.8)
アレルギー性鼻炎	-	-	1 (0.6)	5 (2.7)
咳嗽	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
口腔咽頭痛	-	-	-	3 (1.6)
鼻漏	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)
アレルギー性咽頭炎	-	-	1 (0.6)	-
アレルギー性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.5)
呼吸障害	-	-	1 (0.6)	-
睡眠時無呼吸症候群	-	-	-	1 (0.5)
息詰まり感	-	-	1 (0.6)	-
鼻部不快感	-	-	-	1 (0.5)
慢性気管支炎	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	6	17

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 17SEP2014:19:33:06 (5 of 7)

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 RO200-5450PO N = 27 No. (%)	< 60 RO200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - RO200-5450PO N = 178 No. (%)	60 - RO200-5450IV N = 182 No. (%)
血管障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (14.8)	-	6 (3.4)	6 (3.3)
高血圧	3 (11.1)	-	5 (2.8)	5 (2.7)
起立性低血圧	1 (3.7)	-	-	-
静脈瘤	-	-	-	1 (0.5)
大腿動脈瘤	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	4	-	6	6
耳および迷路障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (4.8)	3 (1.7)	10 (5.5)
回転性めまい	-	1 (4.8)	1 (0.6)	4 (2.2)
耳鳴	-	-	-	3 (1.6)
感音性難聴	-	-	1 (0.6)	-
耳管狭窄	-	-	-	1 (0.5)
耳痛	-	-	-	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	-	-	-	1 (0.5)
迷路性回転性めまい	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	-	1	3	10
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	1 (3.7)	1 (4.8)	3 (1.7)	6 (3.3)
尿中血陽性	-	1 (4.8)	1 (0.6)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (0.5)
握力低下	-	-	1 (0.6)	-
眼圧上昇	-	-	-	1 (0.5)
血圧上昇	-	-	-	1 (0.5)
血小板数減少	-	-	1 (0.6)	-
血中カリウム増加	1 (3.7)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	-	-	-	1 (0.5)
心電図ＳＴ部分下降	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	1	3	7
心臓障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (7.4)	-	6 (3.4)	2 (1.1)
心房細動	-	-	3 (1.7)	1 (0.5)
不整脈	1 (3.7)	-	1 (0.6)	1 (0.5)
狭心症	1 (3.7)	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	1 (0.6)	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	-	-	1 (0.5)
動悸	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	2	-	6	3
腎および尿路障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (3.7)	-	6 (3.4)	3 (1.6)
緊張性膀胱	1 (3.7)	-	2 (1.1)	1 (0.5)
尿管結石	-	-	2 (1.1)	-
腎嚢胞	-	-	-	1 (0.5)
尿意切迫	-	-	1 (0.6)	-
腹圧性尿失禁	-	-	-	1 (0.5)
膀胱結石	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	1	-	6	3

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 17SEP2014:19:33:06 (6 of 7)

ae11ec_sp Adverse Events by eGFR (mL/min/1.73 m^2) at Baseline (SAFETY)
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	< 60 RO200-5450PO N = 27 No. (%)	< 60 RO200-5450IV N = 21 No. (%)	60 - RO200-5450PO N = 178 No. (%)	60 - RO200-5450IV N = 182 No. (%)
精神障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (4.8)	4 (2.2)	5 (2.7)
不眠症	-	1 (4.8)	2 (1.1)	2 (1.1)
転換性障害	-	-	1 (0.6)	-
不安障害	-	-	-	1 (0.5)
妄想症	-	-	-	1 (0.5)
抑うつ気分	-	-	-	1 (0.5)
抑うつ症状	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	-	1	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)				
Total Pts With at Least one AE	1 (3.7)	-	1 (0.6)	4 (2.2)
胃癌	1 (3.7)	-	-	-
眼瞼の良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
甲状腺の良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
皮膚血管腫	-	-	-	1 (0.5)
皮膚良性新生物	-	-	-	1 (0.5)
卵巣新生物	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	1	-	1	4
肝胆道系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
薬物性肝障害	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
肝障害	-	-	-	1 (0.5)
脂肪肝	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	1	3
代謝および栄養障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
食欲減退	-	-	1 (0.6)	1 (0.5)
脂質異常症	-	-	-	1 (0.5)
糖尿病	-	-	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	1	3
免疫系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
季節性アレルギー	-	-	1 (0.6)	3 (1.6)
Total Number of AEs	-	-	1	3
生殖系および乳房障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (1.1)	-
子宮ポリープ	-	-	1 (0.6)	-
良性前立腺肥大症	-	-	1 (0.6)	-
Total Number of AEs	-	-	2	-
内分泌障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (1.1)	-
甲状腺機能低下症	-	-	1 (0.6)	-
自己免疫性甲状腺炎	-	-	1 (0.6)	-
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 17SEP2014:19:33:06 (7 of 7)

(5.3.5.3-1 Table 2.3-28 を再掲)

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）

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
血液およびリンパ系障害	計	45	46	283	14	388
Agranulocytosis	無顆粒球症			2		2
Anaemia	貧血	17	17	127	3	164
Anaemia of malignant disease	悪性疾患下の貧血			2		2
Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血		1			1
Bone marrow failure	骨髄機能不全	3	1	6		10
Bone marrow oedema	骨髄浮腫	2	2			4
Coagulopathy	凝血異常			1		1
Cold type haemolytic anaemia	冷式溶血性貧血			1		1
Eosinophilia	好酸球増加症	1	1		2	4
Febrile bone marrow aplasia	有熱性骨髄無形成		1	3		4
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症		1	36		37
Granulocytopenia	顆粒球減少症			1		1
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	3				3
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血			2		2
Hypercoagulation	凝固亢進				1	1
Hypocoagulable state	凝固低下状態			1		1
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	2		4		6
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血			3		3
Leukocytosis	白血球増加症	1		2	1	4
Leukopenia	白血球減少症	3	3	19		25
Lymphadenitis	リンパ節炎		1			1
Lymphadenopathy	リンパ節症	3	2	2	2	9
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1				1
Microangiopathic haemolytic anaemia	微小血管症性溶血性貧血			1		1
Microcytic anaemia	小球性貧血			1		1
Neutropenia	好中球減少症		2	28	1	31
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血		1			1
Pancytopenia	汎血球減少症	4	3	19		26
Paratracheal lymphadenopathy	傍気管リンパ節腫脹	1				1
Platelet disorder	血小板障害			1		1
Polycythaemia	赤血球増加症	2		2		4

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Spleen disorder	脾臓障害			1		1
Splenic lesion	脾臓病変		2			2
Spontaneous haematoma	特発性血腫		1			1
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	5	17	3	26
Thrombocytosis	血小板増加症	1				1
Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病		2	1		3
Warm type haemolytic anaemia	温式溶血性貧血				1	1
心臓障害	計	197	239	948	82	1466
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群			7	1	8
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	3	3	19	1	26
Adams-Stokes syndrome	アダムス・ストークス症候群			1		1
Angina pectoris	狭心症	6	6	86	1	99
Angina unstable	不安定狭心症	1		19		20
Aortic valve calcification	大動脈弁石灰化		1			1
Aortic valve disease	大動脈弁疾患		2	1		3
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症				2	2
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	1				1
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄		1	4		5
Arrhythmia	不整脈	16	9	41	9	75
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	1		2		3
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	2	1	5	1	9
Arteriospasm coronary	冠動脈攣縮	1				1
Atrial fibrillation	心房細動	38	22	98	9	167
Atrial flutter	心房粗動	1	1	10		12
Atrioventricular block	房室ブロック	2	1	3		6
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック			6		6
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック			2		2
Atrioventricular dissociation	房室解離			1		1
Bifascicular block	二束ブロック			1		1
Bradycardia	徐脈	3		8		11
Bundle branch block	脚ブロック		1			1
Cardiac arrest	心停止	9	11	26	2	48
Cardiac discomfort	心不快感			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Cardiac disorder	心障害	12	28	13	7	60
Cardiac failure	心不全	7	16	72		95
Cardiac failure acute	急性心不全	1		2		3
Cardiac failure chronic	慢性心不全			1		1
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	14	14	42	7	77
Cardiac fibrillation	心細動	1		3	1	5
Cardiac flutter	心粗動	1	3		1	5
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患			4		4
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症			1		1
Cardiogenic shock	心原性ショック		2	2	1	5
Cardiomegaly	心拡大		1	3	1	5
Cardiomyopathy	心筋症		1	4	2	7
Cardiopulmonary failure	心肺不全		2	41		43
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	3	15	23	4	45
Cardiotoxicity	心毒性		1			1
Cardiovascular disorder	心血管障害	5	2	5	1	13
Cardiovascular insufficiency	心血管不全			3		3
Chordae tendinae rupture	腱索断裂			1		1
Conduction disorder	伝導障害			1		1
Congestive cardiomyopathy	うっ血性心筋症			3		3
Cor pulmonale	肺性心			1		1
Coronary artery disease	冠動脈疾患	5	2	53		60
Coronary artery embolism	冠動脈塞栓症	1				1
Coronary artery insufficiency	冠動脈不全			1		1
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1	2	8		11
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄		3	4		7
Coronary artery thrombosis	冠動脈血栓症			2		2
Cyanosis	チアノーゼ	2				2
Extrasystoles	期外収縮		1	1		2
Heart valve incompetence	心臓弁閉鎖不全			2		2
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患		1	1		2
Intracardiac mass	心臓内腫瘤	1				1
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	1				1
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	1		2		3
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1		3		4
Left ventricular failure	左室不全	1		11		12

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Left ventricular hypertrophy	左室肥大			2		2
Long QT syndrome	QT 延長症候群				1	1
Mitral valve calcification	僧帽弁石灰化	1		1		2
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	1	1	2		4
Mitral valve disease mixed	混合性僧帽弁疾患	1				1
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1		2	1	4
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱			2	1	3
Mitral valve stenosis	僧帽弁狭窄症	2	1	2		5
Myocardial infarction	心筋梗塞	17	53	169	20	259
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2	1	42		45
Myocarditis	心筋炎			1		1
Palpitations	動悸	9	13	4	2	28
Pericardial effusion	心嚢液貯留	3	1	9		13
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血			1		1
Pericarditis	心膜炎			4		4
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症		1		1	2
Pulseless electrical activity	無脈性電気活動			1		1
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症			1		1
Rheumatic heart disease	リウマチ性心疾患			1		1
Right ventricular failure	右室不全			1		1
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	1	2	5		8
Sinoatrial block	洞房ブロック			1		1
Sinus arrhythmia	洞性不整脈			1		1
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1		2		3
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症			2		2
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2	1	13		16
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1	1	3		5
Tachycardia	頻脈	8	4	12	3	27
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈			1		1
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1	1	2	1	5
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1		2		3
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2	2			4
Ventricular fibrillation	心室細動		2	2		4
Ventricular tachycardia	心室性頻脈		2	2	1	5
Wolff-Parkinson-White syndrome	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1				1
先天性，家族性および遺伝性障害	計	5	2	8		15

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Adenomatous polyposis coli	大腸腺腫性ポリポーシス			1		1
Arnold-Chiari malformation	アーノルド・キアリ奇形	1				1
Congenital cystic kidney disease	先天性嚢胞性腎疾患	1		1		2
Dolichocolon	過長結腸			1		1
Epidermolysis	表皮融解		1			1
Fibrous dysplasia of bone	骨の線維性異形成			2		2
Hydrocele	陰嚢水瘤	1				1
Neurofibromatosis	神経線維腫症			1		1
Polycystic liver disease	多嚢胞性肝疾患			1		1
Pyloric stenosis	幽門狭窄		1			1
Retinitis pigmentosa	色素性網膜炎	1				1
Tracheo-oesophageal fistula	気管食道瘻	1				1
Ventricular septal defect	心室中隔欠損症			1		1
耳および迷路障害	計	18	17	47	6	88
Acute vestibular syndrome	急性前庭症候群			1		1
Deafness	難聴	1	3	1	2	7
Deafness neurosensory	感音性難聴		2	1		3
Deafness permanent	永久難聴			1		1
Deafness unilateral	片耳難聴		3			3
Ear discomfort	耳不快感	1				1
Ear disorder	耳の障害			1		1
Ear haemorrhage	耳出血		1			1
Ear pain	耳痛				1	1
Ear swelling	耳部腫脹	1				1
Hypoacusis	聴力低下	2	1			3
Meniere's disease	メニエール病	1		2		3
Otosclerosis	耳硬化症			1		1
Sudden hearing loss	突発難聴			2		2
Tinnitus	耳鳴	2	2	1	1	6
Vertigo	回転性めまい	10	5	32	2	49
Vertigo positional	頭位性回転性めまい			1		1
Vestibular disorder	前庭障害			3		3
内分泌障害	計	13	16	54	3	86
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1		2		3
Adrenomegaly	副腎肥大	1				1
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎			1		1
Basedow's disease	バセドウ病		2			2
Diabetes insipidus	尿崩症			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Goitre	甲状腺腫	1	1	13		15
Hypercalcaemia of malignancy	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症			6		6
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1		3		4
Hyperparathyroidism primary	原発性副甲状腺機能亢進症			3	1	4
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1	3	9	1	14
Hypopituitarism	下垂体機能低下症			1		1
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	3	5	4	1	13
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌	2		4		6
Parathyroid disorder	副甲状腺障害		2	2		4
Parathyroid gland enlargement	副甲状腺肥大			1		1
Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症			1		1
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1				1
Thyroid disorder	甲状腺障害	1	3	2		6
Thyroiditis	甲状腺炎	1				1
Toxic nodular goitre	中毒性結節性甲状腺腫			1		1
眼障害	計	67	103	131	35	336
Accommodation disorder	調節障害		1			1
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性		3			3
Amaurosis	黒内障			1		1
Amaurosis fugax	一過性黒内障		1			1
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1		1		2
Arteriosclerotic retinopathy	動脈硬化性網膜症		1			1
Blepharitis	眼瞼炎			1	1	2
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1	2	1		4
Blindness	失明	2	9	2		13
Blindness unilateral	片側失明	2	1			3
Cataract	白内障	8	8	47	1	64
Chalazion	霰粒腫		1		1	2
Chorioretinal disorder	脈絡網膜障害			1		1
Choroidal neovascularisation	脈絡膜血管新生		1			1
Cogan's syndrome	コーガン症候群	1	1			2
Conjunctival oedema	結膜浮腫				1	1
Corneal erosion	角膜びらん			1		1
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫				1	1
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄			2	1	3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Diplopia	複視		1	2		3
Entropion	眼瞼内反			2		2
Episcleritis	上強膜炎	2				2
Eye degenerative disorder	眼変性障害			1		1
Eye discharge	眼脂		2			2
Eye disorder	眼の障害			1		1
Eye haemorrhage	眼出血	1	2		1	4
Eye irritation	眼刺激				1	1
Eye pain	眼痛	1	6	1	2	10
Eye swelling	眼部腫脹	1	1		1	3
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	2		3	6
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1	1	1		3
Glare	グレア				1	1
Glaucoma	緑内障	2	1	8	1	12
Hyalosis asteroid	星状硝子体症			1		1
Hypotony of eye	低眼圧			1		1
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	1	4	5	1	11
Iritis	虹彩炎	3	2			5
Keratitis	角膜炎		3	3		6
Keratoconus	円錐角膜			2		2
Lacrimal gland enlargement	涙腺肥大				1	1
Lacrimation disorder	流涙障害			1		1
Lenticular opacities	水晶体混濁		1			1
Macular degeneration	黄斑変性	3	5	5	3	16
Macular fibrosis	黄斑線維症		1	1		2
Macular hole	黄斑円孔	2		4		6
Macular oedema	黄斑浮腫		3			3
Myopia	近視	1				1
Ocular discomfort	眼部不快感	1				1
Ocular hyperaemia	眼充血		3		1	4
Ocular vascular disorder	眼血管障害	1				1
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	1				1
Ophthalmoplegia	眼筋麻痺	1				1
Optic ischaemic neuropathy	虚血性視神経症			1		1
Orbital oedema	眼窩浮腫				1	1
Papilloedema	視神経乳頭浮腫				1	1
Parophthalmia	眼傍結合織炎		1			1
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫		2		1	3
Photophobia	羞明		1			1
Photopsia	光視症	1				1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Retinal degeneration	網膜変性			1		1
Retinal detachment	網膜剥離	1		12	1	14
Retinal disorder	網膜障害		1	1	1	3
Retinal haemorrhage	網膜出血		3	5		8
Retinal tear	網膜裂孔		1	1		2
Retinal vascular disorder	網膜血管障害			1		1
Retinal vascular thrombosis	網膜血管血栓症			1	1	2
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞		1	1		2
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1	1	1		3
Retinopathy	網膜症			1		1
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症			1		1
Scleral disorder	強膜障害			1		1
Scleritis	強膜炎	3	1			4
Uveitis	ブドウ膜炎	6	8	1		15
Vision blurred	霧視	5	4			9
Visual acuity reduced	視力低下	5	4		3	12
Visual impairment	視力障害	6	4	2	3	15
Vitreous adhesions	硝子体癒着		1			1
Vitreous detachment	硝子体剥離	1	1	1	1	4
Vitreous floaters	硝子体浮遊物		1			1
Vitreous haemorrhage	硝子体出血			2		2
Vitreous opacities	硝子体混濁		1	1		2
胃腸障害	計	962	667	757	255	2641
Abdominal adhesions	腹部癒着			2		2
Abdominal discomfort	腹部不快感	16	9	3	1	29
Abdominal distension	腹部膨満	7	1	1	3	12
Abdominal hernia	腹部ヘルニア			4		4
Abdominal pain	腹痛	56	37	61	8	162
Abdominal pain lower	下腹部痛		1	3		4
Abdominal pain upper	上腹部痛	50	34	12	10	106
Abdominal rigidity	腹部硬直			2		2
Abdominal strangulated hernia	腹部絞扼性ヘルニア	1				1
Abdominal wall haemorrhage	腹壁出血			1		1
Abnormal faeces	異常便	1				1
Acute abdomen	急性腹症			3		3
Anal fissure	裂肛			1		1
Anal prolapse	肛門脱			2		2
Anastomotic ulcer perforation	穿孔性吻合部潰瘍	2				2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Aphagia	嚥下不能		1		1	2
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	2	1			3
Apical granuloma	根尖肉芽腫		2			2
Appendix disorder	虫垂障害			1		1
Ascites	腹水		1	9		10
Barrett's oesophagus	バレット食道	1	4	3	1	9
Breath odour	呼気臭		1		1	2
Cardiospasm	噴門痙攣	1				1
Cheilitis	口唇炎	2		1	1	4
Coeliac disease	セリアック病		2	1	1	4
Colitis	大腸炎	3	7	10	1	21
Colitis erosive	びらん性大腸炎	1				1
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	2	3	2	2	9
Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎	2	2	1		5
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	6	1	6		13
Constipation	便秘	10	4	23	2	39
Crohn's disease	クローン病	2	5	1	2	10
Dental alveolar anomaly	歯槽異常				1	1
Dental caries	齲歯	1	6	1	3	11
Dental necrosis	歯組織の壊死	1	1			2
Diaphragmatic hernia	横隔膜ヘルニア	1		3		4
Diarrhoea	下痢	90	52	50	19	211
Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	1	1	3		5
Diverticular perforation	憩室穿孔	1	1	4		6
Diverticulum	憩室	1	2	7		10
Diverticulum intestinal	腸憩室	1		5		6
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室		1	1		2
Dry mouth	口内乾燥			1	3	4
Duodenal fistula	十二指腸瘻	1				1
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞			1		1
Duodenal stenosis	十二指腸狭窄	2				2
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	5	1	11	3	20
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍			5		5
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	4		2		6
Duodenitis	十二指腸炎		3			3
Duodenitis haemorrhagic	出血性十二指腸炎	1				1
Dyskinesia oesophageal	食道ジスキネジア	1				1
Dyspepsia	消化不良	33	17	7	4	61
Dysphagia	嚥下障害	30	18	14	11	73
Enamel anomaly	エナメル質異常	2				2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Enteritis	小腸炎		3	3	1	7
Enterocele	腸ヘルニア			2		2
Enterocolitis	腸炎			2		2
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	1	1			2
Enterovesical fistula	腸膀胱瘻			2		2
Epigastric discomfort	心窩部不快感	3	1		1	5
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1		1		2
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	8	2			10
Eructation	おくび	1	2			3
Faecal incontinence	便失禁		1	1		2
Faecaloma	糞塊			1		1
Faeces discoloured	変色便	2	3	2		7
Femoral hernia	大腿ヘルニア			4		4
Femoral hernia, obstructive	閉塞性大腿ヘルニア			2		2
Flatulence	放屁	5	3		3	11
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1				1
Gastric disorder	胃障害	8	5		5	18
Gastric fistula	胃瘻	1				1
Gastric haemorrhage	胃出血	8	5	6	2	21
Gastric perforation	胃穿孔	1		2		3
Gastric polyps	胃ポリープ		2		1	3
Gastric ulcer	胃潰瘍	38	16	27	3	84
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	5	1	5	1	12
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	6		2		8
Gastritis	胃炎	29	19	17	4	69
Gastritis atrophic	萎縮性胃炎		2	3		5
Gastritis erosive	びらん性胃炎	4			1	5
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	4	1	2		7
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍			1		1
Gastroduodenitis haemorrhagic	出血性胃十二指腸炎	1				1
Gastroenteritis eosinophilic	好酸球性胃腸炎		1			1
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	18	7	8	3	36
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	20	15	21	4	60
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	1	1	1	1	4
Gastrointestinal ischaemia	胃腸虚血			1		1
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞			1		1
Gastrointestinal pain	消化器痛	4	4			8
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	1	3	2		6

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性			1		1
Gastrointestinal tract irritation	消化管刺激症状		2			2
Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍	5	4		1	10
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	3	2			5
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	15	20	6		41
Gingival bleeding	歯肉出血		1		1	2
Gingival disorder	歯肉障害	1	4		3	8
Gingival erosion	歯肉びらん		1			1
Gingival erythema	歯肉紅斑		1			1
Gingival inflammation	歯肉の炎症	2	1		2	5
Gingival pain	歯肉痛		3		1	4
Gingival recession	歯肉退縮	1	3		3	7
Gingival swelling	歯肉腫脹		1			1
Glossitis	舌炎		1			1
Glossodynia	舌痛	3			1	4
Haematemesis	吐血	5	2	11	1	19
Haematochezia	血便排泄	5	2	3		10
Haemorrhagic erosive gastritis	出血性びらん性胃炎	1				1
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血				1	1
Haemorrhoids	痔核	1	1	3		5
Hernial eventration	内臓ヘルニア			2		2
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	4	7	19	1	31
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1				1
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	2	3		3	8
Ileal fistula	回腸瘻		1			1
Ileal perforation	回腸穿孔		1			1
Ileal ulcer	回腸潰瘍		1			1
Ileus	イレウス	3		15	1	19
Ileus paralytic	麻痺性イレウス			3		3
Infrequent bowel movements	排便回数減少	1				1
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア			12		12
Inguinal hernia, obstructive	閉塞性鼠径ヘルニア			3		3
Intestinal cyst	腸管嚢胞		1			1
Intestinal fistula	腸管瘻				1	1
Intestinal haemorrhage	腸出血	3	1	2		6
Intestinal infarction	腸梗塞			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Intestinal ischaemia	腸管虚血		1	3		4
Intestinal obstruction	腸閉塞	2	4	13	1	20
Intestinal perforation	腸管穿孔	1		3		4
Intestinal stenosis	腸管狭窄		1			1
Intestinal ulcer	腸潰瘍		1	1		2
Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血	1				1
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1	2	2		5
Large intestinal obstruction	大腸閉塞	2	1			3
Large intestinal stenosis	大腸狭窄			3		3
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍		1	1		2
Large intestine perforation	大腸穿孔		1	4		5
Large intestine polyp	大腸ポリープ		3	8		11
Lip exfoliation	口唇上皮剥脱	1				1
Lip oedema	口唇浮腫	1	2			3
Lip swelling	口唇腫脹	3	4			7
Lip ulceration	口唇潰瘍				1	1
Loose tooth	弛緩歯	5	5		2	12
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血			5		5
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	1				1
Mechanical ileus	機械的イレウス			1		1
Melaena	メレナ	7	3	9	1	20
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症				1	1
Mouth haemorrhage	口腔内出血	2	1			3
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	3	4		2	9
Nausea	悪心	91	43	50	27	211
Obstruction gastric	胃閉塞	2		1	1	4
Odynophagia	嚥下痛	2	1			3
Oedema mouth	口腔浮腫	1	1		3	5
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1				1
Oesophageal disorder	食道障害	2	9		4	15
Oesophageal haemorrhage	食道出血	2		1		3
Oesophageal irritation	食道刺激症状	2				2
Oesophageal mass	食道腫瘤		1			1
Oesophageal obstruction	食道閉塞症		1			1
Oesophageal oedema	食道浮腫	2			1	3
Oesophageal pain	食道痛	7	1		2	10
Oesophageal perforation	食道穿孔	3	3			6
Oesophageal rupture	食道破裂	2			1	3
Oesophageal spasm	食道痙攣	3				3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Oesophageal stenosis	食道狭窄	8	5	1	3	17
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	26	10	1	2	39
Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血	3	1			4
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	2				2
Oesophagitis	食道炎	30	19	13	7	69
Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎		1			1
Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	4		1		5
Oral cavity fistula	口腔瘻				1	1
Oral discomfort	口腔内不快感	3			1	4
Oral disorder	口腔障害		4		1	5
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1				1
Oral mucosa erosion	口腔粘膜びらん		1			1
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	2				2
Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹				1	1
Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑		1		1	2
Oral pain	口腔内痛	1	1			2
Oroantral fistula	口腔上顎洞瘻				3	3
Palatal disorder	口蓋障害	1	1		2	4
Pancreatic cyst	膵嚢胞	1				1
Pancreatic disorder	膵臓障害	1				1
Pancreatic insufficiency	膵機能不全		1			1
Pancreatitis	膵炎	6	10	13	5	34
Pancreatitis acute	急性膵炎	5	2	8	2	17
Pancreatitis chronic	慢性膵炎			1	1	2
Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎			2		2
Papilla of Vater stenosis	ファーター乳頭狭窄			2		2
Paraesthesia oral	口の錯感覚		2	1		3
Parotid duct obstruction	耳下腺管閉塞	1				1
Peptic ulcer	消化性潰瘍	4	1		2	7
Peptic ulcer haemorrhage	出血性消化性潰瘍	2	1	3		6
Peptic ulcer perforation	穿孔性消化性潰瘍	2		1		3
Periodontal disease	歯周病		1		2	3
Pharyngo-oesophageal diverticulum	咽頭食道憩室		2		1	3
Poor dental condition	歯状態不良				1	1
Proctalgia	肛門周囲痛				1	1
Proctitis	直腸炎			1		1
Rectal haemorrhage	直腸出血	8	6	12		26
Rectal prolapse	直腸脱			3		3
Reflux gastritis	逆流性胃炎	1				1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Salivary gland calculus	唾液腺結石			1		1
Salivary gland fistula	唾液腺瘻	1				1
Salivary hypersecretion	流涎過多	2				2
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	2	1			3
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2	3	9	1	15
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1		1		2
Small intestinal ulcer perforation	穿孔性小腸潰瘍	1				1
Small intestine ulcer	小腸潰瘍	1				1
Splenic artery aneurysm	脾臓動脈瘤		1			1
Stomatitis	口内炎	9	2	1		12
Stomatitis necrotising	壊死性口内炎				1	1
Subileus	亜イレウス			5		5
Swollen tongue	舌腫脹	4	4			8
Teeth brittle	脆弱歯	1	2			3
Tongue disorder	舌障害	2	1			3
Tongue oedema	舌浮腫	2		1		3
Tongue ulceration	舌潰瘍	2				2
Tooth discolouration	変色歯		1			1
Tooth disorder	歯の障害	1	26	1	6	34
Tooth impacted	埋伏歯		1			1
Tooth loss	歯の脱落	15	18	2	10	45
Tooth resorption	歯の吸収症		1			1
Toothache	歯痛	5	10	1	3	19
Umbilical hernia	臍ヘルニア			7		7
Umbilical hernia, obstructive	閉塞性臍ヘルニア			2		2
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	6		3	1	10
Varices oesophageal	食道静脈瘤	3		1		4
Volvulus	腸の軸捻転	1				1
Vomiting	嘔吐	71	50	86	21	228
Vomiting projectile	噴出性嘔吐		1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	計	1084	1084	764	368	3300
Abasia	歩行不能	6	8		1	15
Acute phase reaction	急性期反応	3				3
Adhesion	癒着	1				1
Administration site inflammation	投与部位炎症				1	1
Administration site reaction	投与部位反応				1	1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Adverse drug reaction	医薬品副作用	2	2	1	2	7
Adverse event	有害事象	3	1			4
Adverse reaction	副作用	3	1		1	5
Alcohol interaction	アルコール相互作用	1				1
Asthenia	無力症	31	16	23	5	75
Axillary pain	腋窩痛	2				2
Calcinosis	石灰沈着症	2	1	1	1	5
Cardiac death	心臓死			2		2
Chest discomfort	胸部不快感	19	9	3	3	34
Chest pain	胸痛	122	61	102	30	315
Chills	悪寒	13	13	1	6	33
Condition aggravated	状態悪化		3	1		4
Cyst	嚢胞	1	3	4		8
Death	死亡	343	572	95	105	1115
Deformity	変形				1	1
Developmental delay	発育遅延	1				1
Device breakage	医療機器破損		1	1	2	4
Device damage	医療機器損傷	1			1	2
Device dislocation	医療機器位置異常		1	2		3
Device extrusion	医療機器排出		1			1
Device failure	医療機器不具合	5	9		1	15
Device malfunction	医療機器機能不良		2	1		3
Discomfort	不快感	4	3		2	9
Disease progression	疾患進行	6	5	236	8	255
Disease recurrence	疾患再発				1	1
Drug effect decreased	薬効低下		1		1	2
Drug ineffective	薬効欠如	7	9		5	21
Drug interaction	薬物相互作用	17	3		3	23
Drug intolerance	薬物不耐性	1	1			2
Dysplasia	異形成	1				1
Extravasation	溢出	7	7			14
Face oedema	顔面浮腫	9	2	1	5	17
Facial pain	顔面痛	1	1			2
Fat necrosis	脂肪壊死		1			1
Fatigue	疲労	31	18	20	17	86
Feeling abnormal	異常感	3	3		2	8
Feeling cold	冷感		1			1
Feeling hot	熱感	3				3
Fibrosis	線維症		1	1		2
Gait disturbance	歩行障害	4	14	2	9	29
General physical health deterioration	全身健康状態低下	11	6	42	1	60

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
General symptom	全身症状	1				1
Generalised oedema	全身性浮腫		1	4		5
Granuloma	肉芽腫	2				2
Hernia	ヘルニア	2	1	9	2	14
Hernia obstructive	閉塞性ヘルニア			1		1
Hernia pain	ヘルニア痛			1		1
Hyperpyrexia	異常高熱	1				1
Hyperthermia	高熱	1		2		3
Ill-defined disorder	不明確な障害	8	6	4	2	20
Impaired healing	治癒不良	14	16	2	4	36
Impaired self-care	セルフケア障害				1	1
Implant site extravasation	埋込み部位漏出			1		1
Implant site inflammation	埋込み部位炎症				1	1
Implant site reaction	埋込み部位反応	1				1
Induration	硬結				2	2
Inflammation	炎症	5	5		2	12
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	69	30	2	9	110
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1	2			3
Infusion site necrosis	注入部位壊死	1				1
Infusion site pain	注入部位疼痛	1			1	2
Infusion site reaction	注入部位反応	1	1			2
Infusion site swelling	注入部位腫脹				1	1
Injection site discomfort	注射部位不快感	2				2
Injection site erythema	注射部位紅斑	8	6		3	17
Injection site exfoliation	注射部位皮膚剥脱	1				1
Injection site extravasation	注射部位漏出	11	5	1	1	18
Injection site haematoma	注射部位血腫	2				2
Injection site haemorrhage	注射部位出血			1		1
Injection site hypoaesthesia	注射部位知覚低下		1			1
Injection site induration	注射部位硬結	5	2			7
Injection site inflammation	注射部位炎症	6	8		1	15
Injection site irritation	注射部位刺激感	1	1			2
Injection site mass	注射部位腫瘤		1			1
Injection site necrosis	注射部位壊死	4	5		1	10
Injection site nerve damage	注射部位神経損傷	1				1
Injection site oedema	注射部位浮腫	2	1		3	6
Injection site pain	注射部位疼痛	9	4		4	17
Injection site phlebitis	注射部位静脈炎	3	1			4
Injection site pruritus	注射部位そう痒感		1			1
Injection site reaction	注射部位反応	14	4	1	4	23
Injection site swelling	注射部位腫脹	6	10		7	23
Injection site thrombosis	注射部位血栓	3	3	5		11

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Injection site vesicles	注射部位小水疱	1	1			2
Injection site warmth	注射部位熱感	1			1	2
Lipogranuloma	脂肪肉芽腫			1		1
Local reaction	局所反応	1	1			2
Local swelling	局所腫脹	20	11	5	5	41
Localised oedema	限局性浮腫	2				2
Malaise	倦怠感	18	21	9	13	61
Mass	腫瘤	2	2		2	6
Medical device complication	医療機器合併症	1		2	1	4
Metaplasia	化生			1		1
Mucosal erosion	粘膜びらん	1				1
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	2	2	4		8
Mucosal ulceration	粘膜潰瘍		1			1
Mucous membrane disorder	粘膜障害	1				1
Multi-organ disorder	多臓器障害		1	1		2
Multi-organ failure	多臓器不全	1	2	9		12
Necrosis	壊死	7	5		2	14
No adverse event	有害事象なし			5		5
No therapeutic response	治療効果なし		1			1
Nodule	小結節		3	1		4
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1		5		6
Nonspecific reaction	非特異反応		1			1
Obstruction	閉塞			1		1
Oedema	浮腫	11	3		5	19
Oedema peripheral	末梢性浮腫	13	8	8	2	31
Pain	疼痛	60	57	74	38	229
Pelvic mass	骨盤腔内腫瘤		1	1		2
Perforated ulcer	穿孔性潰瘍		1			1
Polyp	ポリープ	1	1	1		3
Product label issue	製品表示の問題				1	1
Product quality issue	製品品質の問題				2	2
Pseudocyst	仮性嚢胞	1				1
Pyrexia	発熱	53	43	47	21	164
Sensation of foreign body	異物感	1			1	2
Sudden death	突然死	1	2	9		12
Surgical failure	外科手術不成功		1			1
Swelling	腫脹	9	5	2	3	19
Tenderness	圧痛	1				1
Terminal state	終末期状態	1				1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Therapeutic response unexpected	予想外の治療反応			1		1
Thirst	口渇	3				3
Ulcer	潰瘍	10	8		1	19
Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血	7	6	3	4	20
Unevaluable event	評価不能の事象	3		1	2	6
Visceral pain	内臓痛		1			1
肝胆道系障害	計	46	44	201	8	299
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	2	2			4
Bile duct obstruction	胆管閉塞		1	2		3
Bile duct stone	胆管結石		1	15		16
Biliary cirrhosis primary	原発性胆汁性肝硬変		1			1
Biliary colic	胆道仙痛		1	4		5
Biliary tract disorder	胆道障害			1	1	2
Cholangitis	胆管炎			4		4
Cholecystitis	胆嚢炎	4	2	37	2	45
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1		4		5
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎			4		4
Cholelithiasis	胆石症	1	10	85		96
Cholestasis	胆汁うっ滞	1		1	1	3
Chronic hepatitis	慢性肝炎			1		1
Cirrhosis alcoholic	アルコール性肝硬変			1		1
Deficiency of bile secretion	胆汁分泌不全	1				1
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	5			1	6
Gallbladder disorder	胆嚢障害	2		2		4
Gallbladder non-functioning	胆嚢機能不全		1			1
Gallbladder obstruction	胆嚢閉塞	1				1
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ			2		2
Hepatic cirrhosis	肝硬変	3	3	7		13
Hepatic failure	肝不全	3	4	5		12
Hepatic function abnormal	肝機能異常			3	1	4
Hepatic lesion	肝病変			1		1
Hepatic pain	肝臓痛		1			1
Hepatitis	肝炎	7	3	2		12
Hepatitis acute	急性肝炎	3	1			4
Hepatitis cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	2			1	3
Hepatitis chronic active	慢性活動性肝炎		1			1
Hepatitis fulminant	劇症肝炎		1			1
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1	1			2
Hepatorenal failure	肝腎不全			1		1
Hepatotoxicity	肝毒性	3				3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1				1
Jaundice	黄疸		5	8		13
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸		1	6		7
Liver disorder	肝障害	5	1	3		9
Liver injury	肝損傷		3	1	1	5
Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎			1		1
免疫系障害	計	62	51	18	23	154
Allergic granulomatous angiitis	アレルギー性肉芽腫性血管炎	1			1	2
Amyloidosis	アミロイドーシス			2		2
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	15	9	5	7	36
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	7	6		1	14
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	2	1		1	4
Autoimmune disorder	自己免疫障害			1		1
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3	5	1		9
Heart transplant rejection	心移植拒絶反応		1			1
Hypersensitivity	過敏症	31	23	8	12	74
Immune system disorder	免疫系障害	1				1
Immunodeficiency	免疫不全症		1			1
Immunosuppression	免疫抑制	1	1			2
Kidney transplant rejection	腎移植拒絶反応	1				1
Sarcoidosis	サルコイドーシス		3	1		4
Type I hypersensitivity	1型過敏症		1		1	2
感染症および寄生虫症	計	204	270	875	96	1445
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1	1			2
Abdominal infection	腹部感染			1		1
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍			1		1
Abscess	膿瘍	2	4	3	1	10
Abscess jaw	顎膿瘍	4	2		2	8
Abscess limb	四肢膿瘍		2	2		4
Abscess neck	頚部膿瘍	1				1
Abscess oral	口腔膿瘍	1	1			2
Actinomycosis	放線菌症		3			3
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎			2		2
Administration site abscess	投与部位膿瘍				1	1
Alveolar osteitis	歯槽骨炎		2		1	3
Amoebic dysentery	アメーバ赤痢				1	1
Anal abscess	肛門膿瘍			1		1
Appendicitis	虫垂炎	2	3	28		33

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Appendicitis perforated	穿孔性虫垂炎		3	2		5
Arthritis bacterial	細菌性関節炎		1		1	2
Arthritis infective	感染性関節炎		1	2		3
Aspergilloma	アスペルギローマ			1		1
Atypical mycobacterial infection	非定型マイコバクテリア感染			1		1
Bacteraemia	菌血症	1	1	2		4
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	2				2
Bacterial infection	細菌感染	4	2	1		7
Bacterial sepsis	細菌性敗血症			1		1
Borrelia infection	ボレリア感染			2		2
Breast abscess	乳房膿瘍			5		5
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎			2		2
Bronchitis	気管支炎	6	7	35	1	49
Bronchopneumonia	気管支肺炎		1	20	1	22
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症			1		1
Bursitis infective	感染性滑液包炎			1		1
Campylobacter infection	カンピロバクター感染			1		1
Candida infection	カンジダ感染	1		1		2
Candida sepsis	カンジダ性敗血症			1		1
Carbuncle	癰			1		1
Cellulitis	蜂巣炎	23	14	30	5	72
Chest wall abscess	胸壁膿瘍			1		1
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	1				1
Chronic hepatitis C	慢性 C 型肝炎			1		1
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎			4		4
Chronic tonsillitis	慢性扁桃炎			1		1
Clostridial infection	クロストリジウム感染			1		1
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1		1		2
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3	1			4
Conjunctivitis	結膜炎			2	1	3
Creutzfeldt-Jakob disease	クロイツフェルト・ヤコブ病	1				1
Cystitis	膀胱炎	1	1	4		6
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	1	2			3
Dacryocystitis	涙嚢炎			1		1
Dengue fever	デング熱	1	1	5		7
Dental fistula	歯瘻				1	1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Dental gangrene	歯組織の壊疽	1				1
Device related infection	医療機器関連感染	1		12		13
Device related sepsis	医療機器関連敗血症			1		1
Diverticulitis	憩室炎	6	12	37	1	56
Ear infection viral	ウイルス性耳感染			1		1
Empyema	蓄膿				1	1
Encephalitis	脳炎	1				1
Encephalitis viral	ウイルス性脳炎		1			1
Endocarditis	心内膜炎			2		2
Endocarditis bacterial	細菌性心内膜炎	1				1
Enteritis infectious	感染性腸炎	1		3		4
Enterobacter infection	エンテロバクター感染		1			1
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎			1		1
Epididymitis	精巣上体炎			1		1
Epiglottitis	喉頭蓋炎		1			1
Erysipelas	丹毒	1	2	16		19
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症			1		1
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症			1		1
Extradural abscess	硬膜外膿瘍			1		1
Eye infection	眼感染			3	1	4
Eyelid infection	眼瞼感染				1	1
Febrile infection	熱性感染症			3		3
Fungal infection	真菌感染		1			1
Furuncle	せつ			1		1
Gallbladder empyema	胆嚢蓄膿			2		2
Gangrene	壊疽		2	1		3
Gastric infection	胃感染		2			2
Gastroenteritis	胃腸炎	4	7	20		31
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎			1		1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎			3		3
Gastrointestinal infection	消化管感染			7		7
Giardiasis	ジアルジア症			1		1
Gingival abscess	歯肉膿瘍	2			1	3
Gingivitis	歯肉炎	4	4	2		10
Haematoma infection	血腫感染			1		1
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1	1			2
Hepatic infection	肝感染		1			1
Hepatitis C	C 型肝炎		1	3		4
Herpes simplex	単純ヘルペス		1			1
Herpes zoster	帯状疱疹	2	3	18	1	24
Herpes zoster disseminated	播種性帯状疱疹	1		1		2
Histoplasmosis	ヒストプラスマ症			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Hordeolum	麦粒腫				2	2
Incision site abscess	切開部位膿瘍			1		1
Infected bites	咬傷感染			1		1
Infected cyst	感染性嚢腫			1		1
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫			1		1
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍			2		2
Infection	感染	10	14	24	8	56
Infection parasitic	寄生虫感染		1			1
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪			1		1
Infective tenosynovitis	感染性腱鞘炎			1		1
Influenza	インフルエンザ	7	8	8	5	28
Injection site abscess	注射部位膿瘍				1	1
Injection site cellulitis	注射部位蜂巣炎	7				7
Injection site infection	注射部位感染		1			1
Intestinal gangrene	腸壊疽			1		1
Kidney infection	腎感染	2	4	4		10
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症			1		1
Labyrinthitis	迷路炎		1	2		3
Laryngitis	喉頭炎		1	1		2
Listeria sepsis	リステリア性敗血症	1				1
Liver abscess	肝膿瘍			3		3
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	2		6		8
Localised infection	限局性感染		1	3		4
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1	1	22		24
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染			1		1
Ludwig angina	ルードウィッヒ口峡炎		1			1
Lung abscess	肺膿瘍			1		1
Lung infection	肺感染	1	5	8		14
Mastitis	乳腺炎	1		4		5
Meningitis	髄膜炎		1	5		6
Meningitis aseptic	無菌性髄膜炎		1			1
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎			1		1
Meningitis pneumococcal	肺炎球菌性髄膜炎			2		2
Myelitis	脊髄炎			3		3
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎		1	2	4	7
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎				1	1
Neurological infection	神経系感染		1			1
Neutropenic infection	好中球減少性感染			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	1		5		6
Nosocomial infection	院内感染		1			1
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹			3		3
Oral candidiasis	口腔カンジダ症			2		2
Oral herpes	口腔ヘルペス		1			1
Oral infection	口腔感染				1	1
Osteomyelitis	骨髄炎	20	18	13	17	68
Osteomyelitis bacterial	細菌性骨髄炎	1				1
Otitis media	中耳炎			1		1
Parotitis	耳下腺炎		1			1
Pelvic inflammatory disease	骨盤内炎症性疾患			1		1
Periodontitis	歯周炎	3	3		3	9
Peritonitis	腹膜炎			4	1	5
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎			1		1
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍				1	1
Pharyngitis	咽頭炎			2		2
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎		1			1
Pneumococcal bacteraemia	肺炎球菌性菌血症		1			1
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎			1		1
Pneumonia	肺炎	24	41	203	19	287
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎		1			1
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1				1
Pneumonia influenzal	インフルエンザ性肺炎			1		1
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎			1		1
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎		1	1		2
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎			1		1
Pneumonia respiratory syncytial viral	RS ウイルス肺炎		1			1
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎			1		1
Post procedural cellulitis	処置後蜂巣炎			1		1
Post procedural infection	処置後感染		1	2		3
Postoperative abscess	術後膿瘍			1		1
Postoperative wound infection	術後創感染	1		5		6
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症			1		1
Pulmonary tuberculosis	肺結核		1	4		5
Pulpitis dental	歯髄炎		1		1	2
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1		11		12

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎			6		6
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎			1		1
Rash pustular	膿疱性皮疹			1		1
Renal abscess	腎膿瘍			1		1
Respiratory tract infection	気道感染	1		1		2
Rocky mountain spotted fever	ロッキー山紅斑熱		1			1
Salmonellosis	サルモネラ症			1		1
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎			1		1
Sepsis	敗血症	7	11	47	1	66
Sepsis neonatal	新生児敗血症			1		1
Septic shock	敗血症性ショック		6	9		15
Sialoadenitis	唾液腺炎			1		1
Sinusitis	副鼻腔炎	3	2	7	1	13
Sinusitis aspergillus	アスペルギルス性副鼻腔炎			1		1
Skin infection	皮膚感染	1		2		3
Soft tissue infection	軟部組織感染		1	1		2
Spinal cord infection	脊髄感染			1		1
Sputum purulent	膿性痰			1		1
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	6	3	5	1	15
Staphylococcal osteomyelitis	ブドウ球菌性骨髄炎				1	1
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症		1	2		3
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症			1		1
Streptococcal infection	レンサ球菌感染			1		1
Superinfection	重複感染			4		4
Syphilis	梅毒			1		1
Systemic candida	全身性カンジダ			1		1
Tetanus	破傷風			2		2
Thrombophlebitis septic	化膿性血栓静脈炎			1		1
Tonsillitis	扁桃炎		1	1		2
Tooth abscess	歯膿瘍	6	10	3	1	20
Tooth infection	歯感染	2	6		3	11
Toxoplasmosis	トキソプラズマ症			1		1
Tracheitis	気管炎		1			1
Tracheobronchitis	気管気管支炎			1		1
Tuberculosis	結核			2		2
Typhoid fever	腸チフス熱		2	2		4
Upper respiratory tract infection	上気道感染		3	5		8
Ureteritis	尿管炎			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Urinary tract infection	尿路感染	7	9	42	2	60
Urosepsis	尿路性敗血症			9		9
Vestibular neuronitis	前庭神経炎		1	2		3
Vestibulitis	前庭炎			1		1
Viral cardiomyopathy	ウイルス性心筋症			1		1
Viral infection	ウイルス感染	1	4	6		11
Visceral larva migrans	内臓幼虫移行症			1		1
Wound infection	創傷感染	3		4		7
傷害，中毒および処置合併症	計	276	765	971	973	2985
Accident	事故			2		2
Accidental overdose	偶発的過量投与			2		2
Acetabulum fracture	寛骨臼骨折			3		3
Anaemia postoperative	術後貧血			1		1
Anal injury	肛門損傷	1				1
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	1				1
Anastomotic ulcer haemorrhage	出血性吻合部潰瘍	1				1
Animal bite	動物咬傷			1		1
Ankle fracture	足関節部骨折	4	11	37	10	62
Arterial injury	動脈損傷	1		1		2
Arthropod bite	節足動物咬傷		1	1		2
Asbestosis	石綿肺症		1			1
Atypical femur fracture	非定型大腿骨骨折	5	6		25	36
Atypical fracture	非定型骨折		3		2	5
Back injury	背部損傷	1	1	2		4
Bone fissure	骨亀裂		3	3	1	7
Burn oesophageal	食道熱傷	1	1			2
Burns third degree	第3度熱傷		1		1	2
Cardiac valve replacement complication	心臓弁置換合併症	1	1			2
Cartilage injury	軟骨損傷		2		1	3
Cervical vertebral fracture	頚椎骨折		2	3	2	7
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷		1			1
Chemical injury	化学的損傷	1				1
Clavicle fracture	鎖骨骨折		3	9	1	13
Comminuted fracture	粉砕骨折			6	1	7
Compression fracture	圧迫骨折	1	3	6	4	14
Concussion	脳振盪		1	13		14
Contusion	挫傷		4	4		8
Corneal abrasion	角膜擦過傷		1			1
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷			3		3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Device toxicity	医療機器毒性			2		2
Drug administration error	薬剤誤投与	1	3	1	23	28
Drug dose omission	投薬欠落		1			1
Epicondylitis	上顆炎		1			1
Expired drug administered	期限切れの薬剤投与				1	1
Eye injury	眼外傷		1			1
Eye penetration	眼の貫通性外傷				1	1
Facial bones fracture	顔面骨骨折			4	1	5
Fall	転倒	53	111	63	36	263
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	3	9	39	5	56
Femur fracture	大腿骨骨折	20	126	69	492	707
Fibula fracture	腓骨骨折	2	1	5	3	11
Foot fracture	足骨折	10	19	10	16	55
Forearm fracture	前腕骨折		5	4		9
Foreign body	体内異物	1	3			4
Fracture	骨折	14	27	57	17	115
Fracture displacement	転位骨折		1		1	2
Fractured coccyx	尾骨骨折		1	1	1	3
Fractured sacrum	仙骨骨折		2	3	1	6
Gastrointestinal anastomotic leak	胃腸吻合部漏出			1		1
Gastrointestinal injury	消化管損傷	2				2
Graft loss	移植片機能損失			2		2
Hand fracture	手骨折	1	3	6	7	17
Head injury	頭部損傷		8	6	2	16
Heat stroke	熱射病			1		1
Hip fracture	股関節部骨折	28	70	54	43	195
Humerus fracture	上腕骨骨折	2	9	33	5	49
Ilium fracture	腸骨骨折		1	1	1	3
Inappropriate schedule of drug administration	不適切な投与計画での薬剤の使用				2	2
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	1		2		3
Incorrect route of drug administration	誤った投与経路				8	8
Inflammation of wound	創部炎症			2		2
Infusion related reaction	注入に伴う反応			1		1
Injury	損傷	1	3	64	23	91
Internal injury	内臓損傷	1				1
Intervertebral disc injury	椎間板損傷				1	1
Jaw fracture	顎の骨折	4	4	3	4	15
Joint dislocation	関節脱臼	1	3	14	1	19
Joint injury	関節損傷		1	4		5

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Laceration	裂傷	1	1	3		5
Ligament rupture	靭帯断裂			3	1	4
Ligament sprain	靭帯捻挫		1	4		5
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	1		1		2
Limb injury	四肢損傷	1	1	2		4
Lower limb fracture	下肢骨折	3	18	16	10	47
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	4	5	4	1	14
Medication error	投薬過誤			1	7	8
Meniscus injury	半月板障害	1	4	5	1	11
Metal poisoning	金属中毒			1		1
Multiple fractures	多発骨折	3	5	9	7	24
Multiple injuries	多発性外傷		1			1
Muscle injury	筋損傷	1		1		2
Muscle rupture	筋断裂			2		2
Nerve injury	神経損傷	1	3			4
Oesophagitis chemical	化学物質性食道炎	1				1
Optic nerve injury	視神経損傷		1			1
Overdose	過量投与		1	4	3	8
Patella fracture	膝蓋骨骨折		7	10	2	19
Pelvic fracture	骨盤骨折	5	20	22	7	54
Peripheral nerve injury	末梢神経損傷	1		1		2
Periprosthetic fracture	人工関節周囲骨折				1	1
Pneumoconiosis	じん肺症			1		1
Poisoning	中毒		1			1
Post procedural complication	処置後合併症		3	2		5
Post procedural constipation	処置後便秘			1		1
Post procedural haemorrhage	処置後出血		1	5		6
Postoperative ileus	術後イレウス			1		1
Postoperative wound complication	術後創合併症		1			1
Post-traumatic pain	外傷後疼痛		1	2		3
Procedural complication	処置合併症			3		3
Procedural haemorrhage	処置による出血			1		1
Procedural nausea	処置による悪心				1	1
Procedural pain	処置による疼痛		1	1	1	3
Pubis fracture	恥骨骨折			5	1	6
Radiation fibrosis	放射線線維症			1		1
Radiation fibrosis - lung	放射線肺線維症			1		1
Radiation injury	放射線損傷			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Radiation mucositis	放射線性粘膜炎		1	1		2
Radiation pneumonitis	放射線性肺臓炎			1		1
Radiation proctitis	放射線性直腸炎			1		1
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷			1		1
Radius fracture	橈骨骨折	1	3	39	2	45
Recall phenomenon	リコール現象		1			1
Renal transplant failure	腎移植不全		1			1
Rib fracture	肋骨骨折	4	18	14	13	49
Road traffic accident	交通事故	3	8	19	3	33
Scapula fracture	肩甲骨骨折			1		1
Scar	瘢痕		1			1
Seroma	漿液腫	1		1		2
Skeletal injury	骨格損傷		2			2
Skull fracture	頭蓋骨骨折	1				1
Spinal column injury	脊柱損傷	1	1	1		3
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	11	10	14	3	38
Spinal fracture	脊椎骨折	19	73	51	25	168
Splenic rupture	脾破裂		1	1		2
Sternal fracture	胸骨骨折	1	2	3		6
Stress fracture	ストレス骨折	7	20	2	69	98
Subcutaneous haematoma	皮下血腫			1		1
Subdural haematoma	硬膜下血腫		1	14	1	16
Tendon injury	腱損傷			3		3
Tendon rupture	腱断裂		3	5	1	9
Thermal burn	熱傷		1	1		2
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	1	2	2		5
Tibia fracture	脛骨骨折	3	7	9	13	32
Tooth fracture	歯牙破折	6	18	2	5	31
Tooth injury	歯牙損傷		1			1
Toxicity to various agents	各種物質毒性	2	1	7	4	14
Tracheal injury	気管損傷	1				1
Traumatic arthritis	外傷性関節炎			2		2
Traumatic fracture	外傷性骨折			11		11
Traumatic lung injury	外傷性肺損傷				1	1
Ulna fracture	尺骨骨折			8	3	11
Upper limb fracture	上肢骨折	13	23	31	15	82
Urethral injury	尿道損傷			1		1
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞			2		2
Vascular procedure complication	血管処置合併症		1			1
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Vena cava injury	大静脈損傷			1		1
Venomous sting	有毒性刺傷				1	1
Venous injury	静脈損傷		1			1
Vitreous injury	硝子体損傷	1				1
Wound	創傷			5	3	8
Wound complication	創合併症	1		2		3
Wound dehiscence	創離開			2		2
Wound haemorrhage	創傷出血			1		1
Wound necrosis	創壊死	1		1		2
Wrist fracture	手首関節骨折	11	27	44	11	93
Wrong technique in drug usage process	薬剤使用過程における誤った技法	1	2		14	17
臨床検査	計	170	133	104	44	451
Actinomyces test positive	放線菌検査陽性	1				1
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	1	1		10
Amylase increased	アミラーゼ増加		1		1	2
Antinuclear antibody increased	抗核抗体増加		1			1
Arthroscopy	関節鏡検査				1	1
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	1			8
Biopsy breast	乳房生検			1		1
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2				2
Blood bilirubin abnormal	血中ビリルビン異常			1		1
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加		2	1		3
Blood calcium abnormal	血中カルシウム異常		1			1
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	6	3			9
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	1	2	1		4
Blood chloride increased	血中クロール増加			1		1
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加		1			1
Blood count abnormal	血球数異常				2	2
Blood creatine phosphokinase abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1				1
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	1		6
Blood creatine phosphokinase MB abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常		1			1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Blood creatinine abnormal	血中クレアチニン異常			1		1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5	4	7	1	17
Blood electrolytes increased	血中電解質増加			1		1
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加				1	1
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	1		2		3
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	2	3			5
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動			1		1
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	5	3	4	1	13
Blood immunoglobulin G increased	血中免疫グロブリン G 増加				1	1
Blood iron decreased	血中鉄減少		1			1
Blood lactate dehydrogenase abnormal	血中乳酸脱水素酵素異常	1				1
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1			2
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少		1			1
Blood parathyroid hormone decreased	血中副甲状腺ホルモン減少		1			1
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加				1	1
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1				1
Blood potassium decreased	血中カリウム減少		1	2	1	4
Blood potassium increased	血中カリウム増加			2		2
Blood pressure abnormal	血圧異常		1			1
Blood pressure decreased	血圧低下	9	5			14
Blood pressure increased	血圧上昇	27	14	3	3	47
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1				1
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	2	2	1	1	6
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	1		1		2
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加		2			2
Blood urea increased	血中尿素増加		1			1
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1		1		2
Blood urine	尿中血	1				1
Blood urine present	尿中血陽性		1	2	1	4
Body height decreased	身長減少		1			1
Body temperature increased	体温上昇				1	1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Bone density abnormal	骨密度異常		1			1
Bone density decreased	骨密度減少	3	8	1	4	16
Bone scan abnormal	骨スキャン異常	1				1
Carbohydrate antigen 125 increased	糖鎖抗原125増加	1				1
Cardiac pacemaker evaluation	心臓ペースメーカー機能評価		1			1
Coagulation time prolonged	凝固時間延長			1		1
Computerised tomogram abnormal	コンピュータ断層撮影異常			1		1
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1	2	1		4
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少		1	2		3
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	1				1
Ejection fraction decreased	駆出率減少				1	1
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1	1			2
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長		1	1	2	4
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転			1		1
Electrophoresis abnormal	電気泳動異常			1		1
Eosinophil count increased	好酸球数増加		1		1	2
Full blood count decreased	全血球数減少		1	1	1	3
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6		6	2	14
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	1				1
General physical condition abnormal	全身健康状態異常			2		2
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1	1			2
Grip strength decreased	握力低下		1			1
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	4			1	5
Haemoglobin abnormal	ヘモグロビン異常			1		1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	3	5	7		15
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加		1			1
Heart rate decreased	心拍数減少			1	1	2
Heart rate increased	心拍数増加	4	3		2	9
Heart rate irregular	心拍数不整	4	5	3	1	13

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3		5	1	9
HIV test positive	HIV 検査陽性				1	1
Immunoglobulins increased	免疫グロブリン増加	1				1
Inspiratory capacity decreased	深吸気量減少	1				1
Insulin-like growth factor increased	インスリン様成長因子増加		1			1
International normalised ratio decreased	国際標準比減少	1		1		2
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1	3	1	1	6
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3	1	1		5
Investigation	検査	1				1
Laboratory test abnormal	臨床検査異常			3	1	4
Laboratory test interference	臨床検査干渉	1				1
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	5	4	5	1	15
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加		1			1
Neutrophil count	好中球数			1		1
Neutrophil count abnormal	好中球数異常			2		2
Neutrophil count decreased	好中球数減少		2			2
Occult blood	便潜血	1				1
Occult blood positive	便潜血陽性	1				1
Osteocalcin decreased	オステオカルシン減少	1				1
Oxygen saturation abnormal	酸素飽和度異常	1				1
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下		1			1
Physical examination	身体的診察			1		1
Platelet count decreased	血小板数減少		1	3		4
Platelet count increased	血小板数増加	1	1			2
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加		1			1
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1				1
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長		1			1
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	2				2
Pulse absent	脈拍欠損	1	1			2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1		1		2
Red blood cell sedimentation rate decreased	血沈遅延	1				1
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	1	2	2	1	6
Rheumatoid factor increased	リウマチ因子増加		1			1
Rheumatoid factor positive	リウマチ因子陽性		1			1
Scan abnormal	スキャン異常	1				1
Smear cervix abnormal	子宮頚部スミア異常		1			1
Spinal X-ray abnormal	脊椎 X 線異常			1		1
Transaminases decreased	トランスアミナーゼ低下	2				2
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	5	2	4		11
Troponin I increased	トロポニン I 増加			1		1
Tumour marker increased	腫瘍マーカー上昇	1				1
Urea urine increased	尿中尿素増加		1			1
Urine analysis abnormal	尿検査異常		1			1
Weight decreased	体重減少	9	12	6	5	32
Weight increased	体重増加	3		1	1	5
White blood cell count decreased	白血球数減少	2	1			3
White blood cell count increased	白血球数増加		2			2
代謝および栄養障害	計	105	81	203	16	405
Acidosis	アシドーシス		1	1		2
Appetite disorder	食欲障害		1			1
Cachexia	悪液質		2	2		4
Central obesity	中心性肥満			2		2
Decreased appetite	食欲減退	15	7	3	3	28
Dehydration	脱水	21	12	35	3	71
Diabetes mellitus	糖尿病	2	12	12		26
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	2	1	6		9
Diabetic complication	糖尿病合併症		3	2		5
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス		1			1
Diet refusal	拒食			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Electrolyte imbalance	電解質失調	3	2	2		7
Failure to thrive	成長障害	2	4	3		9
Fluid imbalance	体液平衡失調		1			1
Fluid overload	水分過負荷			2		2
Fluid retention	体液貯留	1	1		1	3
Gout	痛風			1		1
Haemochromatosis	ヘモクロマトーシス			1		1
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	3	7	73		83
Hyperglycaemia	高血糖	1	1	12		14
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3	1	2		6
Hyperlipidaemia	高脂血症	1	3			4
Hyperuricaemia	高尿酸血症			1		1
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	18	6		4	28
Hypoglycaemia	低血糖症	1	2	7		10
Hypokalaemia	低カリウム血症	4	3	5	1	13
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3	2			5
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6	2	12	2	22
Hypophagia	過小食	4		2		6
Hypophosphataemia	低リン酸血症	6	1			7
Increased insulin requirement	インスリン必要量の増加	1				1
Iron metabolism disorder	鉄代謝障害			1		1
Ketoacidosis	ケトアシドーシス			1		1
Malnutrition	栄養障害	1		4	1	6
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス		1	1		2
Metabolic disorder	代謝障害	1				1
Tetany	テタニー	2	3			5
Type 1 diabetes mellitus	1型糖尿病	1				1
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	3		8		11
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏		1	1	1	3
筋骨格系および結合組織障害	計	1267	1078	762	775	3882
Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎		1			1
Arthralgia	関節痛	141	97	58	34	330
Arthritis	関節炎	8	21	30	5	64
Arthropathy	関節障害	2	7	7	2	18
Articular calcification	関節石灰化			2		2
Axillary mass	腋窩腫瘤			2		2
Back disorder	背部障害		3	1		4
Back pain	背部痛	55	51	63	23	192
Bone atrophy	骨萎縮	2				2
Bone cyst	骨嚢腫		1	1		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Bone decalcification	骨脱灰				1	1
Bone disorder	骨障害	13	17	8	46	84
Bone erosion	骨侵食	2	1	1		4
Bone infarction	骨梗塞		1			1
Bone lesion	骨病変		1			1
Bone loss	骨喪失	23	23	4	8	58
Bone metabolism disorder	骨代謝障害		1			1
Bone pain	骨痛	99	72	78	42	291
Bone swelling	骨腫脹		1	1	1	3
Bunion	バニオン			3		3
Bursitis	滑液包炎		1	8	3	12
Chondritis	軟骨炎	1		1		2
Chondrocalcinosis	軟骨石灰化症		2			2
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		1			1
Chondromalacia	軟骨軟化症			1		1
Chondropathy	軟骨疾患			1		1
Coccydynia	尾骨痛	2				2
Collagen disorder	膠原病			1		1
Connective tissue disorder	結合組織障害		1	1		2
Costochondritis	肋軟骨炎			1		1
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	1		5		6
Enthesopathy	腱付着部症	1				1
Exostosis	外骨腫	2	7	2	2	13
Exostosis of jaw	顎骨の外骨腫	1	3		1	5
Exposed bone in jaw	顎骨露出		7		4	11
Fasciitis	筋膜炎		1			1
Fibromyalgia	線維筋痛	1		1	1	3
Fistula	瘻孔	1	1		2	4
Fistula discharge	瘻孔分泌物				1	1
Flank pain	側腹部痛			2		2
Foot deformity	足変形			13	1	14
Fracture delayed union	骨折の遷延治癒	4	3	1	4	12
Fracture nonunion	骨折による偽関節				1	1
Gouty arthritis	痛風性関節炎			1		1
Groin pain	鼠径部痛	2	2	1		5
Hip deformity	股関節変形			1		1
Inclusion body myositis	封入体筋炎		1			1
Intervertebral disc annular tear	椎間板線維輪断裂	1	1			2
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	1				1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1	2	2	5	10
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	1		3	1	5
Intervertebral disc displacement	椎間板偏位		1			1
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	4	8	22	1	35
Jaw cyst	顎骨嚢胞	1	4			5
Jaw disorder	顎障害	21	24		7	52
Joint ankylosis	関節強直				1	1
Joint contracture	関節拘縮	2				2
Joint crepitation	関節摩擦音		2		1	3
Joint effusion	関節滲出液	3	3	3	1	10
Joint lock	関節ロック	1		1		2
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	6	1	1		8
Joint stiffness	関節硬直	2	1	1	1	5
Joint swelling	関節腫脹	12	10	1	3	26
Limb asymmetry	四肢非対称				1	1
Limb discomfort	四肢不快感		1			1
Lordosis	脊柱前弯症		1			1
Low turnover osteopathy	低回転型骨症	1	38		166	205
Lower extremity mass	下肢腫瘤			1		1
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症			5	1	6
Mobility decreased	運動性低下	3	5	2	1	11
Monarthritis	単関節炎	1				1
Muscle atrophy	筋萎縮	1	1			2
Muscle contracture	筋拘縮		1			1
Muscle disorder	筋障害	2	2		2	6
Muscle fatigue	筋肉疲労	2	1			3
Muscle haemorrhage	筋肉内出血			3		3
Muscle rigidity	筋固縮	1	4	1	1	7
Muscle spasms	筋痙縮	23	25	2	8	58
Muscle swelling	筋腫脹		1		1	2
Muscle tightness	筋緊張		2		1	3
Muscle twitching	筋攣縮		2			2
Muscular weakness	筋力低下	6	10	8	2	26
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	15	7	6	2	30
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1				1
Musculoskeletal disorder	筋骨格障害	2	3	1	1	7
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	41	17	13	14	85
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	8	10		7	25

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Myalgia	筋肉痛	149	86	9	40	284
Myopathy	ミオパチー		2	2		4
Myosclerosis	筋硬化症		1			1
Myositis	筋炎		3			3
Myositis ossificans	骨化性筋炎	2				2
Neck mass	頚部腫瘤		1	1		2
Neck pain	頚部痛	10	4	5	2	21
Osteitis	骨炎	4	6	2	3	15
Osteoarthritis	変形性関節症	5	11	159	9	184
Osteochondrosis	骨端症	2		1		3
Osteolysis	骨溶解	2	2	3		7
Osteonecrosis	骨壊死	83	45	13	54	195
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	340	225	1	176	742
Osteopenia	骨減少症	1	3	1	2	7
Osteoporosis	骨粗鬆症	3	13	3	4	23
Osteoporotic fracture	骨粗鬆症性骨折	1	4	7		12
Osteosclerosis	骨硬化症	1			2	3
Pain in extremity	四肢痛	49	41	22	19	131
Pain in jaw	顎痛	43	43	2	11	99
Pathological fracture	病的骨折	5	18	58	13	94
Periarthritis	関節周囲炎	1	2	2		5
Periostitis	骨膜炎	1			1	2
Plantar fascial fibromatosis	足底腱膜線維腫症	1				1
Polyarthritis	多発性関節炎	1				1
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	4	3	10	2	19
Primary sequestrum	第一次腐骨		1		1	2
Pseudarthrosis	偽関節			1		1
Retrognathia	下顎後退症		1			1
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	4				4
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1	1		1	3
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	1	5	9	5	20
Rheumatoid nodule	リウマトイド結節			1		1
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群		8	11	1	20
Sacroiliitis	仙腸骨炎			2		2
Scoliosis	側弯症	2	1	2	2	7
Sensation of heaviness	重感	1				1
Shoulder deformity	肩変形				1	1
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群			1	1	2
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	3	5	13	3	24
Spinal deformity	脊柱変形	1				1
Spinal disorder	脊椎障害	2	1	9		12
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1	2	10	1	14

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Spinal pain	脊椎痛	6	8	11	5	30
Spondylitis	脊椎炎			1		1
Spondylolisthesis	脊椎すべり症			4	1	5
Spondylolysis	脊椎分離	2				2
Synovial cyst	滑液嚢腫	1	1			2
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス		4	2	1	7
Systemic sclerosis	全身性硬化症			1		1
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	3	5		1	9
Tendinous contracture	腱性拘縮			1		1
Tendon disorder	腱障害	1	1			2
Tendon pain	腱痛		1			1
Tendonitis	腱炎	2		2		4
Tenosynovitis	腱鞘炎	2		3		5
Torticollis	斜頚		1		1	2
Trigger finger	弾発指		1			1
Trismus	開口障害	2	2	1	1	6
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	計	113	211	1648	62	2034
Abdominal wall neoplasm	腹壁新生物		1			1
Acute leukaemia	急性白血病	1				1
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病		1	8		9
Adenocarcinoma	腺癌		2			2
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌			4		4
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌		1	8		9
Adenocarcinoma pancreas	膵腺癌			5		5
Adenoma benign	良性腺腫			1		1
Anal cancer	肛門癌	1				1
Anal squamous cell carcinoma	肛門扁平上皮癌		1			1
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1	1	90		92
B-cell lymphoma	B 細胞性リンパ腫			2		2
Benign breast neoplasm	乳房の良性新生物		1	1		2
Benign lung neoplasm	肺の良性新生物			1		1
Benign neoplasm	良性新生物			3		3
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物			1		1
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物			1		1
Benign ovarian tumour	卵巣良性腫瘍			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Benign salivary gland neoplasm	唾液腺の良性新生物			1		1
Benign uterine neoplasm	子宮の良性新生物			2		2
Bile duct adenocarcinoma	胆管腺癌			2		2
Biliary neoplasm	胆道新生物		1			1
Bladder cancer	膀胱癌	1	6	6		13
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1				1
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1		2		3
Bladder papilloma	膀胱乳頭腫			1		1
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌			2		2
Bone cancer	骨癌	2	1	4	1	8
Bone cancer metastatic	遠隔転移を伴う骨癌		1	3		4
Bone neoplasm	骨新生物	1	1		2	4
Bowen's disease	ボーエン病			2		2
Brain neoplasm	脳新生物	1	5	7		13
Brain neoplasm benign	脳の良性新生物			2		2
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1		3	2	6
Breast cancer	乳癌	9	28	116	11	164
Breast cancer in situ	乳房の上皮内癌			2		2
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌		3	21	3	27
Breast cancer recurrent	再発乳癌	5	1	3		9
Breast cancer stage II	乳癌第2期			1		1
Breast fibroma	乳腺線維腫		1			1
Breast neoplasm	乳房新生物			5		5
Bronchial carcinoma	気管支癌			2		2
Carcinoid tumour	カルチノイド腫瘍	1				1
Carcinoid tumour of the caecum	盲腸のカルチノイド腫瘍			1		1
Cardiac neoplasm unspecified	詳細不明の心臓新生物		1			1
Central nervous system neoplasm	中枢神経系新生物			1		1
Cervix carcinoma	子宮頚部癌			4		4
Cervix carcinoma stage 0	子宮頚部癌第0期			1		1
Cholangiocarcinoma	肝内胆管癌			1		1
Cholesteatoma	真珠腫			1		1
Chordoma	脊索腫				1	1
Chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病		1	6		7
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病		1	1		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Clear cell renal cell carcinoma	腎明細胞癌				1	1
Colon adenoma	大腸腺腫	1		6		7
Colon cancer	結腸癌	1	6	37	1	45
Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌		2	6		8
Colon cancer recurrent	再発結腸癌		1			1
Colon neoplasm	結腸新生物			1		1
Colorectal cancer	結腸直腸癌	1				1
Colorectal cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸直腸癌		1			1
Contralateral breast cancer	対側乳癌			2		2
Cystadenocarcinoma ovary	卵巣嚢胞腺癌			1		1
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫			1		1
Ear neoplasm	耳新生物			1		1
Endometrial adenocarcinoma	子宮内膜腺癌			4		4
Endometrial cancer	子宮内膜癌		1	5	1	7
Endometrial cancer metastatic	遠隔転移を伴う子宮内膜癌	1				1
Essential thrombocythaemia	本態性血小板血症			1	1	2
Fibroma	線維腫		1			1
Follicular thyroid cancer	濾胞性甲状腺癌			1		1
Gallbladder adenocarcinoma	胆嚢腺癌		1			1
Gallbladder cancer	胆嚢癌	1		1		2
Gastric adenoma	胃腺腫		1			1
Gastric cancer	胃癌	1	3	8	3	15
Gastric neoplasm	胃新生物	1	1	2		4
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌			14		14
Gastrointestinal neoplasm	消化器新生物	1	1	2		4
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫			1		1
Gastrooesophageal cancer	胃食道癌		1			1
Genitourinary tract neoplasm	泌尿生殖器新生物			2		2
Glioblastoma	神経膠芽細胞腫			1		1
Haemangioma	血管腫			1		1
Haemangioma of liver	肝臓血管腫			2		2
Haematological malignancy	血液学的悪性疾患		3			3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Hepatic cancer	肝癌	1	1	6		8
Hepatic cancer metastatic	遠隔転移を伴う肝癌			1		1
Hepatic neoplasm	肝新生物		1	1		2
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌			4	1	5
Hodgkin's disease	ホジキン病		1			1
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症		1			1
Infected neoplasm	感染性新生物				1	1
Inflammatory pseudotumour	炎症性偽腫瘍			1		1
Intestinal adenocarcinoma	腸管腺癌			1		1
Intraductal proliferative breast lesion	乳管内増殖性病変	1		4	1	6
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌		1	10		11
Invasive lobular breast carcinoma	乳腺浸潤性小葉癌			3		3
Large cell lung cancer	肺大細胞癌			1		1
Laryngeal cancer	喉頭癌			1		1
Laryngeal neoplasm	喉頭新生物			2		2
Leiomyoma	平滑筋腫			1		1
Leiomyosarcoma	平滑筋肉腫			1		1
Leukaemia	白血病		3	3		6
Leukaemia monocytic	単球性白血病			1		1
Leukaemia recurrent	白血病再発			1		1
Light chain disease	L 鎖病			1		1
Lip and/or oral cavity cancer	口唇および口腔内癌	1				1
Lipoma	脂肪腫			5		5
Liposarcoma	脂肪肉腫			1		1
Lung adenocarcinoma	肺腺癌			5		5
Lung adenocarcinoma metastatic	遠隔転移を伴う肺腺癌			2		2
Lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う肺癌		2	6		8
Lung neoplasm	肺新生物	1		1		2
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	10	10	36	4	60
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症			3		3
Lymphoma	リンパ腫	2	2	7		11
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1	1	18	1	21
Malignant neoplasm of ampulla of Vater	ファーター膨大部の悪性新生物	1	1			2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Malignant neoplasm of unknown primary site	原発巣不明の悪性新生物		1	2		3
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	1	5	246	1	253
Malignant palate neoplasm	口蓋の悪性新生物		1			1
Malignant peritoneal neoplasm	腹膜の悪性新生物			2		2
Malignant pleural effusion	悪性胸水			5		5
Medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌			2		2
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑			1		1
Meningioma	髄膜腫			3		3
Mesothelioma	中皮腫		1			1
Metastases to abdominal cavity	腹腔内転移			1		1
Metastases to bone	骨転移		9	21	2	32
Metastases to bone marrow	骨髄転移			1	1	2
Metastases to breast	乳房転移			2		2
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	2	1	39	1	43
Metastases to liver	肝転移	2	1	39		42
Metastases to lung	肺転移	1	3	17	1	22
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	1		1		2
Metastases to meninges	髄膜転移			12		12
Metastases to ovary	卵巣転移			1		1
Metastases to peritoneum	腹膜転移			1		1
Metastases to skin	皮膚転移			1		1
Metastases to spine	脊椎転移			1		1
Metastasis	転移	1	1	3		5
Metastatic carcinoma of the bladder	遠隔転移を伴う膀胱癌			1		1
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌			2		2
Metastatic malignant melanoma	遠隔転移を伴う悪性黒色腫				1	1
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物		1	5		6
Metastatic pain	転移部痛			3		3
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	1		3		4
Metastatic uterine cancer	遠隔転移を伴う子宮癌			1		1
Monoclonal gammopathy	単クローン性免疫グロブリン血症	1		2		3
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群		1	3	1	5
Myelofibrosis	骨髄線維症			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Myeloproliferative disorder	骨髄増殖性疾患	1		1		2
Neoplasm	新生物	1	4	5	1	11
Neoplasm malignant	悪性新生物	6	27	20	9	62
Neoplasm of appendix	虫垂新生物			1		1
Neoplasm progression	新生物進行		2	405		407
Neoplasm skin	皮膚の新生物			1		1
Neuroendocrine carcinoma of the skin	皮膚神経内分泌癌				1	1
Neuroma	神経腫			1		1
Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫		2	11		13
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌			2		2
Non-small cell lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	1			2
Non-small cell lung cancer stage IV	非小細胞肺癌第4期			1		1
Oesophageal adenocarcinoma	食道腺癌	1			1	2
Oesophageal cancer metastatic	遠隔転移を伴う食道癌	1		1		2
Oesophageal carcinoma	食道癌	3	2	1		6
Oesophageal neoplasm	食道新生物		1			1
Oesophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌		1	1		2
Oral neoplasm	口腔新生物		1			1
Osteochondroma	骨軟骨腫			1		1
Osteoma cutis	皮膚骨腫	1				1
Osteosarcoma	骨肉腫		1			1
Ovarian adenoma	卵巣腺腫			1		1
Ovarian cancer	卵巣癌	2	6	10		18
Ovarian cancer metastatic	遠隔転移を伴う卵巣癌			2	1	3
Ovarian germ cell teratoma benign	卵巣胚細胞良性奇形腫			1		1
Ovarian neoplasm	卵巣新生物	1				1
Paget's disease of nipple	乳頭パジェット病			1		1
Pancreatic carcinoma	膵癌	1	8	9	1	19
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌			4		4
Pancreatic neoplasm	膵新生物	1				1
Pancreatic neuroendocrine tumour	膵神経内分泌腫瘍			1		1
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1		1		2
Paraneoplastic syndrome	腫瘍随伴症候群			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Paraproteinaemia	パラプロテイン血症			1		1
Parathyroid tumour	副甲状腺腫瘍		2			2
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍		1	1		2
Penile squamous cell carcinoma	陰茎扁平上皮癌			1		1
Pericardial effusion malignant	悪性心嚢液貯留			1		1
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1	3	23		27
Plasmacytoma	形質細胞腫		1	5		6
Prostate cancer	前立腺癌		1	6		7
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌			2		2
Prostatic adenoma	前立腺腺腫			1		1
Pseudomyxoma peritonei	腹膜偽粘液腫			1		1
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫		1			1
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌			3		3
Rectal cancer	直腸癌	1		11		12
Rectal neoplasm	直腸新生物			3		3
Rectosigmoid cancer	直腸 S 状結腸癌			1		1
Recurrent cancer	再発癌		1			1
Renal cancer	腎癌	4	5	5		14
Renal neoplasm	腎新生物		1	2		3
Renal oncocytoma	腎膨大細胞腫			1		1
Respiratory tract neoplasm	気道新生物			1		1
Salivary gland cancer	唾液腺癌			1		1
Sarcoma	肉腫	1		1		2
Sarcoma of skin	皮膚の肉腫	1				1
Signet-ring cell carcinoma	印環細胞癌			2		2
Skin cancer	皮膚癌	6	1	25		32
Small cell lung cancer	小細胞肺癌			7		7
Small cell lung cancer limited stage	限局型小細胞肺癌			1		1
Small intestine carcinoma	小腸癌			1		1
Soft tissue cancer	軟部組織癌		1			1
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌			18		18
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌			4		4
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌			7		7
Squamous cell carcinoma of the tongue	舌扁平上皮癌			1		1
Sweat gland tumour	汗腺腫瘍		1			1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
T-cell lymphoma	T 細胞性リンパ腫			1	1	2
Throat cancer	咽喉癌	2	1			3
Thyroid adenoma	甲状腺腺腫			3		3
Thyroid cancer	甲状腺癌	4	1	7	1	13
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	7	1	9	1	18
Tongue carcinoma stage IV	舌癌第4期	1				1
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物，病期不明			1	1	2
Transitional cell carcinoma	移行上皮癌		1	2		3
Tumour haemorrhage	腫瘍出血			1		1
Tumour pain	腫瘍疼痛			1		1
Ureteric cancer	尿管癌		1			1
Uterine cancer	子宮癌	1		9	1	11
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫			9		9
Uterine neoplasm	子宮新生物			2		2
Vaginal cancer	腟癌			1		1
Vaginal cancer stage 0	腟癌第0期			1		1
Vulval cancer	外陰部癌			1		1
Waldenstrom's macroglobulinaemia	ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1				1
神経系障害	計	343	351	712	117	1523
Ageusia	味覚消失	2			3	5
Altered state of consciousness	意識変容状態	1				1
Amnesia	健忘	3	1	3		7
Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症		1	1		2
Anosmia	無嗅覚	2				2
Aphasia	失語症	2		3	1	6
Aphonia	失声症		1			1
Ataxia	運動失調		1	2		3
Aura	前兆	1				1
Balance disorder	平衡障害	3	3	1		7
Brain oedema	脳浮腫			1		1
Brain stem syndrome	脳幹症候群			1		1
Burning sensation	灼熱感	9	4	1	1	15
Burning sensation mucosal	粘膜の灼熱感		1			1
Carotid artery aneurysm	頚動脈瘤			1		1
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞			4		4
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1	2	14		17

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	4	1	6	1	12
Cauda equina syndrome	馬尾症候群			3		3
Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血			1		1
Cerebellar infarction	小脳梗塞			1		1
Cerebellar syndrome	小脳症候群			2		2
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症			2		2
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞			1		1
Cerebral circulatory failure	脳循環不全			1		1
Cerebral haematoma	脳血腫	1		2		3
Cerebral haemorrhage	脳出血		7	19		26
Cerebral infarction	脳梗塞	1	1	31		33
Cerebral ischaemia	脳虚血	1	3	8		12
Cerebral thrombosis	脳血栓症		1	4		5
Cerebrovascular accident	脳血管発作	25	58	118	11	212
Cerebrovascular disorder	脳血管障害		1	7		8
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全			1		1
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害				1	1
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群			1		1
Cognitive disorder	認知障害	1				1
Coma	昏睡	5	3	6		14
Coma hepatic	肝性昏睡			4		4
Coma uraemic	尿毒症性昏睡			1		1
Complex regional pain syndrome	複合性局所疼痛症候群		1			1
Convulsion	痙攣	13	14	27	2	56
Coordination abnormal	協調運動異常			1		1
Dementia	認知症	1	3	10	2	16
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	3	5	8		16
Demyelination	脱髄	1		1		2
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	2	1	2		5
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー			2		2
Diplegia	両麻痺				2	2
Disturbance in attention	注意力障害	3				3
Dizziness	浮動性めまい	47	37	19	11	114
Dizziness postural	体位性めまい				1	1
Dysaesthesia	異常感覚	1			1	2
Dysarthria	構語障害	1	2			3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Dysgeusia	味覚異常	2	2		1	5
Dyskinesia	ジスキネジア	1				1
Dysstasia	起立障害		1			1
Embolic stroke	塞栓性脳卒中			1		1
Encephalopathy	脳症			1		1
Epilepsy	てんかん	3	2	9		14
Epileptic aura	てんかんの前兆				1	1
Facial neuralgia	顔面部神経痛				1	1
Facial paresis	顔面不全麻痺			4		4
Grand mal convulsion	大発作痙攣	2		5		7
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	2		2		4
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1		4		5
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞			1		1
Haemorrhagic stroke	出血性卒中		1	2		3
Head discomfort	頭部不快感	1				1
Headache	頭痛	52	29	19	11	111
Hemiparesis	不全片麻痺		2	3		5
Hemiplegia	片麻痺		1	2		3
Horner's syndrome	ホルネル症候群			1		1
Hydrocephalus	水頭症		6	1		7
Hyperaesthesia	知覚過敏	1		1		2
Hypersomnia	過眠症	1	1			2
Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症			1		1
Hypertonia	筋緊張亢進	2				2
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	13	10	2	9	34
Hypogeusia	味覚減退		1			1
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡			1		1
Hypokinesia	運動低下		1			1
Hyposmia	嗅覚減退		1			1
Hypotonia	筋緊張低下	2		1		3
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症		1			1
Incoherent	思考散乱	1	2			3
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	3	5	2		10
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇			1		1
Intraventricular haemorrhage	脳室内出血			1		1
Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Ischaemic neuropathy	虚血性ニューロパチー			1		1
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2		5		7
Lacunar infarction	ラクナ梗塞			3		3
Language disorder	言語障害			1		1
Lethargy	嗜眠		1	1	1	3
Leukoencephalopathy	白質脳症		1			1
Loss of consciousness	意識消失	18	15	16	7	56
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害			1		1
Memory impairment	記憶障害	1	1		1	3
Meningeal disorder	髄膜障害			1		1
Mental impairment	精神的機能障害	1				1
Migraine	片頭痛	3	1	3		7
Monoparesis	不全単麻痺	1		2		3
Monoplegia	単麻痺	2	3	2		7
Motor dysfunction	運動機能障害			1		1
Motor neurone disease	運動ニューロン疾患			1		1
Movement disorder	運動障害	2	3	1	7	13
Multiple sclerosis	多発性硬化症	3	3	4	2	12
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1				1
Muscle tone disorder	筋緊張性障害			1		1
Myelitis transverse	横断性脊髄炎			1		1
Myoclonus	ミオクローヌス	1	1	1		3
Nerve compression	神経圧迫			2		2
Nerve degeneration	神経変性	1				1
Nervous system disorder	神経系障害	2	2	10		14
Neuralgia	神経痛	2	1	1	1	5
Neuritis	神経炎				1	1
Neurological decompensation	神経学的代償不全		1	1		2
Neurological symptom	神経学的症状			2		2
Neuromyopathy	ニューロミオパチー	1				1
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7	1	9	2	19
Normal pressure hydrocephalus	正常圧水頭症			1		1
Occipital neuralgia	後頭神経痛	1				1
Paraesthesia	錯感覚	9	12	9	6	36
Paralysis	麻痺	3	8	4		15
Paraparesis	不全対麻痺			7		7
Paraplegia	対麻痺		1	12		13
Paresis	不全麻痺	1	1	1		3
Parkinsonism	パーキンソニズム			4		4

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Parkinson's disease	パーキンソン病		7	11	1	19
Partial seizures	部分発作	1		1	1	3
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1		3		4
Peripheral paralysis	末梢性麻痺	1	2			3
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー				1	1
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー		1	2		3
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	1				1
Petit mal epilepsy	小発作てんかん	2		1		3
Piriformis syndrome	梨状筋症候群		2			2
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1	4	2		7
Poor quality sleep	睡眠の質低下				1	1
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1	1			2
Presyncope	失神寸前の状態	5	1	4	1	11
Pseudoparalysis	偽性麻痺	1				1
Radial nerve palsy	橈骨神経麻痺				1	1
Radiculopathy	神経根障害			1		1
Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症		1			1
Reversible ischaemic neurological deficit	回復性虚血性神経脱落症候			1		1
Sciatica	坐骨神経痛	1	3	19		23
Senile dementia	老年認知症			2		2
Sensory disturbance	感覚障害	1	3			4
Sensory loss	感覚消失			1		1
Somnolence	傾眠	5	3	6	1	15
Speech disorder	会話障害	2	1	2	3	8
Spinal cord compression	脊髄圧迫			20		20
Spinal epidural haematoma	脊髄硬膜外血腫			1		1
Spinal meningeal cyst	脊髄髄膜嚢胞		1			1
Spinal vascular disorder	脊髄血管障害			1		1
Status epilepticus	てんかん重積状態	1				1
Stupor	昏迷		1			1
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1	1	6	1	9
Syncope	失神	24	26	63	7	120
Temporal lobe epilepsy	側頭葉てんかん		1	1		2
Tension headache	緊張性頭痛	1				1
Thalamic infarction	視床梗塞			1		1
Thalamus haemorrhage	視床出血			1		1
Thermoanaesthesia	温度覚消失		1			1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Thrombotic stroke	血栓性脳卒中			1		1
Tonic convulsion	強直性痙攣			1		1
Transient global amnesia	一過性全健忘		1			1
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2	6	45	2	55
Tremor	振戦	8	6	3	4	21
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛		1		1	2
Unresponsive to stimuli	刺激無反応		1			1
Vascular dementia	血管性認知症		1			1
Vascular encephalopathy	血管性脳症			2		2
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄			1		1
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全			8		8
VIIth nerve paralysis	第7脳神経麻痺		1	4	2	7
Visual field defect	視野欠損			1		1
Visual pathway disorder	視覚路障害				1	1
Vocal cord paralysis	声帯麻痺				1	1
妊娠，産褥および周産期の状態	計		3		8	11
Abortion	流産		1			1
Abortion spontaneous	自然流産		1		1	2
Pregnancy	妊娠		1		7	8
精神障害	計	56	92	107	502	757
Abnormal behaviour	異常行動	1				1
Agitation	激越	1		2		3
Alcohol abuse	アルコール乱用			1		1
Anxiety	不安	6	31	5	202	244
Anxiety disorder	不安障害			3	1	4
Apathy	無感情		1	1		2
Aversion	嫌悪		1			1
Bipolar disorder	双極性障害			2		2
Bipolar I disorder	双極1型障害			1		1
Bulimia nervosa	神経性過食症	1				1
Completed suicide	自殺既遂			4		4
Confusional state	錯乱状態	11	6	19		36
Delirium	譫妄	2	1	3	2	8
Depressed mood	抑うつ気分	2	1			3
Depression	うつ病	7	9	40	23	79
Depressive delusion	うつ病性妄想			1		1
Disorientation	失見当識	3	2	2	2	9
Drug abuse	薬物乱用			1		1
Dysthymic disorder	気分変調性障害	1				1
Emotional distress	感情的苦悩	1	23		263	287

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Fear	恐怖				1	1
Hallucination	幻覚	3	2		1	6
Hallucination, visual	幻視	1	1			2
Histrionic personality disorder	演技性パーソナリティ障害			1		1
Homicidal ideation	殺人念慮		2			2
Insomnia	不眠症	4	3			7
Major depression	大うつ病			3		3
Mental disorder	精神障害	2		2	1	5
Mental status changes	精神状態変化	1		1		2
Mood altered	気分変化			1	1	2
Nervousness	神経過敏	1		2	1	4
Neurosis	神経症			2		2
Panic attack	パニック発作		2			2
Paranoia	妄想症	1				1
Post-traumatic stress disorder	心的外傷後ストレス障害			1	1	2
Psychogenic seizure	心因性発作	1		1		2
Psychotic disorder	精神病性障害	1		1		2
Regressive behaviour	退行行動		1			1
Schizoaffective disorder	統合失調感情障害			1		1
Sleep disorder	睡眠障害		2		1	3
Stress	ストレス			1		1
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害			1		1
Suicidal ideation	自殺念慮	5	4	1	1	11
Suicide attempt	自殺企図			3		3
Thinking abnormal	思考異常				1	1
腎および尿路障害	計	98	88	173	22	381
Acute phosphate nephropathy	急性リン酸腎症		1			1
Anuria	無尿		1	2		3
Azotaemia	高窒素血症			1		1
Bladder disorder	膀胱障害	1	1	1	1	4
Bladder prolapse	膀胱脱	2	1	10	1	14
Bladder spasm	膀胱痙縮		1			1
Calculus ureteric	尿管結石		1	2		3
Calculus urinary	尿路結石			3	1	4
Choluria	黄疸尿	1				1
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1		1		2
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎		1	1		2
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症			1		1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Dysuria	排尿困難	2	1			3
Focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症	1	1			2
Glomerulonephritis	糸球体腎炎		1	1		2
Haematuria	血尿		1	9	1	11
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	1		1		2
Hydronephrosis	水腎症			9		9
Hypercalciuria	高カルシウム尿症				1	1
Hyperphosphaturia	高リン酸尿症	1				1
Micturition urgency	尿意切迫	1		1		2
Nephritis	腎炎			1		1
Nephrolithiasis	腎結石症	6	14	20	2	42
Nephropathy	腎症	2	3	1		6
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1	1			2
Nephrosclerosis	腎硬化症	1			1	2
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	2	2		1	5
Nocturia	夜間頻尿		1			1
Obstructive uropathy	閉塞性尿路疾患	1				1
Oliguria	乏尿			1		1
Pollakiuria	頻尿	2	1	1		4
Polyuria	多尿	2				2
Prerenal failure	腎前性腎不全	1				1
Proteinuria	蛋白尿	1	1		1	3
Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	1		2		3
Renal atrophy	腎萎縮	1	1	1		3
Renal colic	腎仙痛	2		5		7
Renal cyst	腎嚢胞	2	1	2		5
Renal disorder	腎障害	3	7	2	2	14
Renal failure	腎不全	23	19	29	4	75
Renal failure acute	急性腎不全	10	6	12	1	29
Renal failure chronic	慢性腎不全	2	2	4		8
Renal haemorrhage	腎出血			1		1
Renal impairment	腎機能障害	14	10	6	2	32
Renal injury	腎損傷			1		1
Renal mass	腎腫瘤	1				1
Renal pain	腎臓痛	2	2	1		5
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	2	1			3
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁			5		5
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	2				2
Ureteric haemorrhage	尿管出血			1		1
Ureteric obstruction	尿管閉塞			2		2
Urethral disorder	尿道障害				1	1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Urethral obstruction	尿道閉塞				1	1
Urethral stenosis	尿道狭窄			4		4
Urethral syndrome	尿道症候群			1		1
Urge incontinence	切迫性尿失禁			2		2
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血		1	1		2
Urinary incontinence	尿失禁		3	13		16
Urinary retention	尿閉	2		8	1	11
Urinary tract disorder	尿路障害		1	2		3
Urinary tract pain	尿路痛	1				1
Urogenital disorder	尿生殖器障害			1		1
生殖系および乳房障害	計	15	13	203	10	241
Acquired phimosis	後天性包茎			1		1
Adnexa uteri mass	子宮付属器腫瘤			1		1
Adnexal torsion	子宮付属器捻転			1		1
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎			1		1
Bartholinitis	バルトリン腺炎			1		1
Breast cyst	乳房嚢胞		1	5		6
Breast discomfort	乳房不快感		1			1
Breast disorder	乳房障害			2		2
Breast hyperplasia	乳房過形成	1		1		2
Breast inflammation	乳房炎症			1		1
Breast mass	乳房腫瘤			4		4
Breast oedema	乳房浮腫	1				1
Breast pain	乳房痛	2	1			3
Breast swelling	乳房腫脹				1	1
Breast tenderness	乳房圧痛		1			1
Cervical discharge	子宮頚管分泌				1	1
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成			3		3
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ			5		5
Cervix disorder	子宮頚部障害			2		2
Cystocele	膀胱瘤			14		14
Endometrial disorder	子宮内膜障害			1		1
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症			3		3
Endometrial hypertrophy	子宮内膜肥厚			3		3
Endometriosis	子宮内膜症	1		1		2
Erectile dysfunction	勃起不全				1	1
Fallopian tube cyst	卵管嚢胞			1		1
Female genital tract fistula	女性生殖器瘻				2	2
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患			2		2
Galactorrhoea	乳汁漏出症	1		1		2
Genital prolapse	性器脱		1	1		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Gynaecomastia	女性化乳房		1			1
Hydrometra	子宮留水症			1		1
Menorrhagia	月経過多			3		3
Menstruation irregular	不規則月経	1				1
Metrorrhagia	不正子宮出血			5		5
Nipple inflammation	乳頭の炎症	1				1
Oligomenorrhoea	希発月経	1				1
Ovarian cyst	卵巣嚢胞		2	32		34
Ovarian disorder	卵巣障害			2		2
Pelvic pain	骨盤痛	1		4	2	7
Pelvic prolapse	骨盤脱			2		2
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	2		4	1	7
Rectocele	直腸瘤			12		12
Urogenital prolapse	尿生殖器脱			1		1
Uterine cyst	子宮嚢胞		1	1		2
Uterine disorder	子宮障害			6		6
Uterine haemorrhage	子宮出血			3		3
Uterine polyp	子宮ポリープ		1	7		8
Uterine prolapse	子宮脱			34	1	35
Uterovaginal prolapse	子宮腟脱			1		1
Vaginal discharge	腟分泌物	1		1		2
Vaginal disorder	腟障害			2		2
Vaginal haemorrhage	腟出血		3	12	1	16
Vaginal prolapse	腟脱			10		10
Vulval disorder	外陰部障害			1		1
Vulvovaginal disorder	外陰腟障害			3		3
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	2				2
Vulvovaginal pain	外陰腟痛			1		1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	計	209	194	591	74	1068
Acute lung injury	急性肺損傷				1	1
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1		6		7
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群		2	1		3
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1	3	6		10
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎		1			1
Apnoea	無呼吸			1		1
Asphyxia	窒息	1	1	2		4
Aspiration	誤嚥			2	1	3
Asthma	喘息	10	10	31	2	53
Asthmatic crisis	喘息クリーゼ		2	2		4

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Atelectasis	無気肺	1	1	2		4
Bronchial disorder	気管支障害			2		2
Bronchial haemorrhage	気管支出血			1		1
Bronchial hyperreactivity	気管支反応性亢進		1		2	3
Bronchitis chronic	慢性気管支炎			8		8
Bronchopneumopathy	気管支肺症			1		1
Bronchospasm	気管支痙攣	9	2		1	12
Choking	息詰まり		2	1	1	4
Choking sensation	息詰まり感		2		1	3
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	8	11	50		69
Cough	咳嗽	6	3	7	4	20
Diaphragmalgia	横隔膜痛	1			1	2
Dry throat	咽喉乾燥	1			1	2
Dysphonia	発声障害	1	1	1	1	4
Dyspnoea	呼吸困難	65	43	97	24	229
Dyspnoea at rest	安静時呼吸困難	1				1
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1		1	1	3
Emphysema	肺気腫	1	4	10	2	17
Epistaxis	鼻出血	10	4	10	1	25
Haemoptysis	喀血	6	4	6		16
Haemothorax	血胸			1	1	2
Hydrothorax	胸水症			1		1
Hyperventilation	過換気			1		1
Hypoxia	低酸素症	2		3		5
Interstitial lung disease	間質性肺疾患		3	1		4
Laryngeal dyspnoea	喉頭障害による呼吸困難	1				1
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血			1		1
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	2				2
Laryngeal pain	喉頭痛	1			1	2
Laryngeal polyp	喉頭ポリープ			1		1
Laryngeal ventricle prolapse	喉頭室脱出			1		1
Laryngospasm	喉頭痙攣	1	2		1	4
Lung disorder	肺障害	1	3	9	2	15
Lung infiltration	肺浸潤			4		4
Nasal congestion	鼻閉	1				1
Nasal disorder	鼻部障害		1			1
Nasal mucosal hypertrophy	鼻粘膜肥厚	1				1
Nasal necrosis	鼻壊死		1			1
Nasal polyps	鼻茸			2		2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Nasal septum perforation	鼻中隔穿孔				1	1
Nasal ulcer	鼻潰瘍	1				1
Neonatal aspiration	新生児吸引			1		1
Non-cardiogenic pulmonary oedema	非心原性肺水腫			2		2
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	1	2	3		6
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5	2		1	8
Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹	3				3
Orthopnoea	起坐呼吸			1		1
Painful respiration	呼吸時疼痛		2	1		3
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑		1			1
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	9	3		1	13
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	1				1
Pleural disorder	胸膜障害			3		3
Pleural effusion	胸水	2	5	53		60
Pleurisy	胸膜炎		1	12		13
Pleuritic pain	胸膜痛	2		1		3
Pneumomediastinum	気縦隔症	1				1
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2	5	4		11
Pneumonitis	肺臓炎	1	1	5	1	8
Pneumothorax	気胸			12	2	14
Productive cough	湿性咳嗽	1				1
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症			1		1
Pulmonary calcification	肺石灰化	1	1			2
Pulmonary congestion	肺うっ血			2		2
Pulmonary embolism	肺塞栓症	10	10	91	8	119
Pulmonary fibrosis	肺線維症		3	12		15
Pulmonary haemorrhage	肺出血		1			1
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	2	2	2		6
Pulmonary mass	肺腫瘤	2	3	5	2	12
Pulmonary oedema	肺水腫	5	3	30		38
Pulmonary pain	肺痛	2				2
Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス			2		2
Pulmonary thrombosis	肺血栓症		5	5		10
Pulmonary toxicity	肺毒性			1		1
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	1				1
Respiratory arrest	呼吸停止	3	9	7	1	20
Respiratory depression	呼吸抑制	1				1
Respiratory disorder	呼吸障害	3	6	7	2	18
Respiratory distress	呼吸窮迫	3	1	8		12

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Respiratory failure	呼吸不全	4	6	44	2	56
Respiratory fatigue	呼吸筋疲労		1			1
Rhinorrhoea	鼻漏				2	2
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群		1			1
Sputum discoloured	変色痰		1			1
Status asthmaticus	喘息発作重積	1		1		2
Suffocation feeling	窒息感		1			1
Throat irritation	咽喉刺激感	4	3			7
Throat tightness	咽喉絞扼感	3	6		2	11
Tracheal disorder	気管障害		1			1
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症			1		1
Vocal cord polyp	声帯ポリープ			1		1
Wheezing	喘鳴	1	1			2
皮膚および皮下組織障害	計	190	114	80	64	448
Acne	ざ瘡				1	1
Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症	2				2
Alopecia	脱毛症	3	5	1		9
Androgenetic alopecia	アンドロゲン性脱毛症		1			1
Angioedema	血管浮腫	18	10	4	1	33
Blister	水疱	3	3			6
Blood blister	血性水疱	1				1
Cold sweat	冷汗	2				2
Cutaneous calcification	皮膚石灰化		1			1
Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス		1			1
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍		2			2
Dermal cyst	皮膚嚢腫			1		1
Dermatitis	皮膚炎		3	2	2	7
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2	4	1		7
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	2				2
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎		1		1	2
Dermatomyositis	皮膚筋炎		1	1		2
Drug eruption	薬疹	1	1		1	3
Ecchymosis	斑状出血	4				4
Eczema	湿疹	3		1	3	7
Epidermal necrosis	表皮壊死				1	1
Erythema	紅斑	17	6	3	8	34
Erythema multiforme	多形紅斑	3	1			4
Erythema nodosum	結節性紅斑	1	1		1	3
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1				1

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Generalised erythema	全身紅斑	1				1
Guttate psoriasis	滴状乾癬		1			1
Hair colour changes	毛髪変色		1			1
Hirsutism	男性型多毛症		1			1
Hyperhidrosis	多汗症	11	4	1	1	17
Hyperkeratosis	過角化			1		1
Hypersensitivity vasculitis	過敏性血管炎		1			1
Lichen planus	扁平苔癬	1				1
Macule	斑				1	1
Nail growth abnormal	爪成長異常	1				1
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1				1
Night sweats	寝汗	2				2
Onychoclasis	爪破損	1				1
Onychomadesis	爪甲脱落症		1			1
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群		3	37	2	42
Palpable purpura	触知可能紫斑病		1			1
Pemphigoid	類天疱瘡		1	1		2
Petechiae	点状出血	2				2
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1	1			2
Precancerous skin lesion	前癌性皮膚病変			1		1
Prurigo	痒疹				1	1
Pruritus	そう痒症	14	9		9	32
Pruritus generalised	全身性そう痒症	2	1		1	4
Psoriasis	乾癬	2	2			4
Purpura	紫斑	1		1		2
Pyoderma gangrenosum	壊疽性膿皮症		1			1
Rash	発疹	32	20	7	10	69
Rash erythematous	紅斑性皮疹		1		1	2
Rash generalised	全身性皮疹	3	1		2	6
Rash macular	斑状皮疹		2			2
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2	1			3
Rash papular	丘疹性皮疹	2		2		4
Rash pruritic	そう痒性皮疹	3			2	5
Rash vesicular	小水疱性皮疹		1			1
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1			1	2
Skin discolouration	皮膚変色	1	1	1	5	8
Skin disorder	皮膚障害	3	1	1	1	6
Skin induration	皮膚硬結		1			1
Skin lesion	皮膚病変	1	2			3
Skin mass	皮膚腫瘤			3		3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Skin necrosis	皮膚壊死	2	1	1		4
Skin oedema	皮膚浮腫	1				1
Skin plaque	皮膚局面		1			1
Skin reaction	皮膚反応			1		1
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2		2		4
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎				1	1
Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群	2			1	3
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス			1		1
Swelling face	顔面腫脹	6	2		3	11
Systemic lupus erythematosus rash	全身性エリテマトーデス皮疹	1				1
Telangiectasia	毛細血管拡張症	1				1
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2				2
Urticaria	蕁麻疹	21	10	4	3	38
Urticaria chronic	慢性蕁麻疹			1		1
Vasculitic rash	血管炎性皮疹	1				1
社会環境	計	4	8	5	4	21
Bedridden	寝たきり	2	1	1		4
Cardiac valve prosthesis user	人工心臓弁使用者	1				1
Disability	障害者		1	1	1	3
Elderly	老年者		2	1		3
Homicide	殺人		1			1
Immobile	運動不能		1		2	3
Physical disability	身体障害者	1				1
Prosthesis user	プロテーゼ使用者		1			1
Social problem	社会問題			1		1
Walking aid user	歩行補助用具使用者		1		1	2
Walking disability	歩行障害者			1		1
外科および内科処置	計	56	120	90	88	354
Abdominal hernia repair	腹部ヘルニア修復			1		1
Aortic valve repair	大動脈弁修復	1				1
Appendicectomy	虫垂切除		2	2		4
Arterial repair	動脈修復	1				1
Arthrodesis	関節固定術				1	1
Bladder operation	膀胱手術	1	1	1	1	4
Bone graft	骨移植		1			1
Bone lesion excision	骨病変部切除		2	1		3
Breast lump removal	乳房腫瘤摘除			1		1
Breast operation	乳房手術		2	1		3

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Breast reconstruction	乳房再建			3		3
Cardiac operation	心臓手術		2		3	5
Cardiac pacemaker battery replacement	心臓ペースメーカーバッテリー交換				1	1
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入		1			1
Cardiac pacemaker replacement	心臓ペースメーカー置換				1	1
Carpal tunnel decompression	手根管除圧	1				1
Cataract operation	白内障手術	3	5	3	1	12
Catheter placement	カテーテル留置			1		1
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置			2		2
Cholecystectomy	胆嚢切除	1	3	2	5	11
Cholelithotomy	胆石摘出		1			1
Colectomy	結腸切除		1			1
Colon operation	結腸手術			1		1
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス				1	1
Cyst removal	嚢胞切除			1		1
Cystocele repair	膀胱瘤修復				1	1
Dental implantation	歯科インプラント埋込み	1		1	1	3
Dental operation	歯科手術	1	2		1	4
Diabetes mellitus management	糖尿病管理			1		1
Endodontic procedure	歯内療法	1	1	1	3	6
Eventration repair	脱出臓器還納			1		1
Eye operation	眼部手術			1		1
Eyelid operation	眼瞼手術				1	1
Facet joint block	椎間関節ブロック			1		1
Foot operation	足部手術		1			1
Gallbladder operation	胆嚢手術		3	2		5
Gastric bypass	胃バイパス		1			1
Gastric operation	胃手術		1	1		2
Gastrointestinal tube insertion	胃腸管挿入				2	2
Haemodialysis	血液透析		1			1
Haemorrhoid operation	痔核手術		1			1
Heart valve replacement	心臓弁置換		1			1
Hernia repair	ヘルニア修復		1	1	1	3
Hip arthroplasty	股関節形成	7	7	6	4	24

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Hip surgery	股関節手術			2	2	4
Hospitalisation	入院	1	3	5	8	17
Hysterectomy	子宮摘出	2	2	1	1	6
Ileostomy	回腸瘻造設				1	1
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入				2	2
Intensive care	集中治療				1	1
Intentional drug misuse	企図的薬剤誤用				1	1
Intervertebral disc operation	椎間板手術		1	1		2
Intestinal resection	腸切除			1	1	2
Jaw lesion excision	顎部病変部切除				1	1
Jaw operation	顎手術	4			5	9
Joint arthroplasty	関節形成		1	1	1	3
Joint surgery	関節手術			1		1
Knee arthroplasty	膝関節形成	2	8	1	3	14
Knee operation	膝手術	1	9	2	1	13
Leg amputation	下肢切断		1			1
Limb operation	四肢手術	1	1			2
Lymphadenectomy	リンパ節切除			1		1
Mastectomy	乳房切除			2		2
Medical device change	医療機器変更				1	1
Medical device implantation	医療機器埋込み			1		1
Medical device removal	医療機器除去	1				1
Oesophageal dilation procedure	食道拡張術	1				1
Off label use	適応外使用				1	1
Oophorectomy	卵巣摘除			2		2
Oral surgery	口腔手術	1	3		2	6
Osteosynthesis	骨接合		1			1
Ovarian operation	卵巣手術		1			1
Parathyroidectomy	副甲状腺摘出			1		1
Peripheral nerve operation	末梢神経手術	1	1			2
Prostatic operation	前立腺手術			1		1
Prosthesis implantation	プロテーゼ移植			3		3
Radiotherapy	放射線療法	1				1
Renal surgery	腎臓手術		1			1
Retinal operation	網膜手術			1		1
Rib excision	肋骨切除	1				1
Rotator cuff repair	肩回旋筋腱板修復	1				1
Sequestrectomy	腐骨摘出		1		1	2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Shoulder arthroplasty	肩関節形成	3	1		1	5
Shoulder operation	肩関節手術	2	2			4
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除			2		2
Spinal anaesthesia	脊髄麻酔			1		1
Spinal fusion surgery	外科的脊椎固定		2		2	4
Spinal laminectomy	脊椎椎弓切除			1	1	2
Spinal operation	脊椎手術		4		1	5
Stent placement	ステント装着		1		1	2
Surgery	外科手術	4	10	15	6	35
Thyroid operation	甲状腺手術	1				1
Thyroidectomy	甲状腺摘除		2	2	1	5
Toe operation	足指手術			1		1
Tonsillectomy	扁桃摘出				1	1
Tooth extraction	抜歯	7	18		12	37
Transfusion	輸血		1			1
Tumour excision	腫瘍切除			1		1
Uterine operation	子宮手術		1	1		2
Varicose vein operation	静脈瘤手術	1		2		3
Vascular graft	血管グラフト	1	1			2
Vascular stent insertion	血管ステント挿入		1			1
Venous operation	静脈手術	1				1
Vertebroplasty	椎体形成術		1	1		2
Wrist surgery	手首手術				1	1
血管障害	計	145	129	323	40	637
Accelerated hypertension	進行性高血圧			1		1
Aneurysm	動脈瘤	2	2	1		5
Aneurysm ruptured	動脈瘤破裂			1		1
Angiopathy	血管障害		3			3
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1	3	9	2	15
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂			3		3
Aortic dissection	大動脈解離		1			1
Aortic occlusion	大動脈閉塞			2		2
Aortic rupture	大動脈破裂		1			1
Aortic stenosis	大動脈狭窄		1	4		5
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患		1	3		4
Arterial spasm	動脈攣縮	1		1		2
Arterial thrombosis	動脈血栓症			1		1
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1	4	5		10
Arteritis	動脈炎	1				1
Axillary vein thrombosis	腋窩静脈血栓症	1				1
Behcet's syndrome	ベーチェット症候群		1			1
Blood pressure fluctuation	血圧変動		4			4

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	1	1			2
Bloody discharge	血性分泌物	1				1
Circulatory collapse	循環虚脱	5	1	6	2	14
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	5	4	59	2	70
Diabetic vascular disorder	糖尿病性血管障害			1		1
Diffuse vasculitis	汎血管炎				1	1
Embolism	塞栓症	3	2	9		14
Exsanguination	失血			1		1
Extremity necrosis	四肢壊死			1		1
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞			1		1
Flushing	潮紅	3	2		2	7
Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎を伴う肉芽腫症		1	1		2
Haematoma	血腫	3	5	3		11
Haemorrhage	出血	4	7	14		25
Hot flush	ほてり	2				2
Hyperaemia	充血	1				1
Hypertension	高血圧	27	23	53	8	111
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	4	5	11		20
Hypotension	低血圧	11	7	9	4	31
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック			1		1
Infarction	梗塞			2		2
Intermittent claudication	間欠性跛行			5		5
Ischaemia	虚血	2	3	1		6
Lymphocele	リンパ嚢腫	1				1
Lymphoedema	リンパ浮腫		2	1		3
Malignant hypertension	悪性高血圧	1				1
Orthostatic hypotension	起立性低血圧		1	4		5
Pallor	蒼白	2				2
Pelvic venous thrombosis	骨盤静脈血栓症	1		2		3
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患			3		3
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄			1		1
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症		2	6		8
Peripheral coldness	末梢冷感				1	1
Peripheral ischaemia	末梢性虚血			4		4
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1		8		9
Phlebitis	静脈炎	13	6	8	2	29
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	2				2

Adverse events (PT)	有害事象名（基本語）	因果関係				総計
		あり	不明	なし	評価困難	
Phlebosclerosis	静脈硬化症				1	1
Polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎			1		1
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1				1
Shock	ショック		1	2		3
Subclavian artery thrombosis	鎖骨下動脈血栓症			1		1
Systolic hypertension	収縮期高血圧	1				1
Temporal arteritis	側頭動脈炎	1		9	1	11
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	14	4	6	4	28
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	2	3	2	2	9
Thrombosis	血栓症	16	20	32	4	72
Varicose ulceration	静脈瘤性潰瘍		2		1	3
Varicose vein	静脈瘤			19		19
Vascular insufficiency	血行不全		1			1
Vascular occlusion	血管閉塞	1				1
Vascular rupture	血管破裂	1				1
Vasculitis	血管炎	2	1			3
Vasospasm	血管痙攣	1				1
Vein disorder	静脈障害	3	1			4
Venous insufficiency	静脈不全			1	1	2
Venous occlusion	静脈閉塞			2		2
Venous thrombosis	静脈血栓症	2	1	1	2	6
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症		2	1		3
		5750	5919	10058	3689	25416

MedDRA Ver.17.0

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

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1で引用した文献
「2.7.1.4 参考文献」参照

(2) 2.7.2で引用した文献
「2.7.2.5 参考文献」参照

(3) 2.7.3で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内試験 6
2.7.6.1.1 第Ⅰ相臨床試験（閉経後健康成人女性，経口剤の単回投与：JP16980） 6
2.7.6.1.1.1 概要表（JP16980） 6
2.7.6.1.1.2 被験者の内訳（JP16980） 13
2.7.6.1.1.3 被験者背景（JP16980） 13
2.7.6.1.1.4 薬物動態（JP16980） 14
2.7.6.1.1.5 薬力学的反応（JP16980） 26
2.7.6.1.1.6 安全性（JP16980） 39
2.7.6.1.2 第Ⅰ相臨床試験（閉経後骨減少女性，注射剤の反復投与：MF9853） 43
2.7.6.1.2.1 概要表（MF9853） 43
2.7.6.1.2.2 被験者の内訳（MF9853） 45
2.7.6.1.2.3 被験者背景（MF9853） 45
2.7.6.1.2.4 薬物動態（MF9853） 45
2.7.6.1.2.5 有効性（MF9853） 47
2.7.6.1.2.6 安全性（MF9853） 49
2.7.6.1.3 第Ⅱ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，経口剤の用量反応性：JP18499） .51
2.7.6.1.3.1 概要表（JP18499） 51
2.7.6.1.3.2 被験者の内訳（JP18499） 59
2.7.6.1.3.3 被験者背景（JP18499） 61
2.7.6.1.3.4 薬物動態（JP18499） 66
2.7.6.1.3.5 有効性（JP18499） 83
2.7.6.1.3.6 安全性（JP18499） 92
2.7.6.1.4 第Ⅲ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，経口剤と注射剤との比較：JA28382） 105
2.7.6.1.4.1 概要表（JA28382） 105
2.7.6.1.4.2 被験者の内訳（JA28382） 113
2.7.6.1.4.3 被験者背景（JA28382） 116
2.7.6.1.4.4 有効性（JA28382） 122
2.7.6.1.4.5 安全性（JA28382） 146
2.7.6.1.5 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，注射剤の骨折抑制：JA19761）162
2.7.6.1.5.1 概要表（JA19761） 162
2.7.6.1.5.2 被験者の内訳（JA19761） 170
2.7.6.1.5.3 被験者背景（JA19761） 173
2.7.6.1.5.4 有効性（JA19761） 178

2.7.6.1.5.5 安全性（JA19761）.....197
2.7.6.2 海外試験.....218
2.7.6.2.1 第Ⅰ相臨床試験（健康成人男性，経口剤の食事の影響試験：MF7122）.....218
2.7.6.2.1.1 概要表（MF7122）.....218
2.7.6.2.1.2 安全性（MF7122）.....220
2.7.6.2.2 第Ⅰ相臨床試験（閉経後健康成人女性，経口剤の製剤間生物学的同等性試験：SB743830/003）.....221
2.7.6.2.2.1 概要表（SB743830/003）.....221
2.7.6.2.2.2 被験者の内訳（SB743830/003）.....222
2.7.6.2.2.3 薬物動態（SB743830/003）.....223
2.7.6.2.2.4 安全性（SB743830/003）.....224
2.7.6.2.3 第Ⅰ相臨床試験（腎機能障害患者，注射剤単回及び経口剤反復投与試験：MF7148）.....225
2.7.6.2.3.1 概要表（MF7148）.....225
2.7.6.2.3.2 被験者の内訳（MF7148）.....229
2.7.6.2.3.3 安全性（MF7148）.....229
2.7.6.2.4 第Ⅰ相臨床試験（閉経後健康成人女性及び健康成人男性，経口剤の薬物相互作用試験：MF7187）.....231
2.7.6.2.4.1 概要表（MF7187）.....231
2.7.6.2.5 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［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，経口剤の反復投与試験：BP16331（MOPS）］.....235
2.7.6.2.5.1 概要表（BP16331）.....235
2.7.6.2.5.2 被験者の内訳（BP16331）.....237
2.7.6.2.5.3 薬物動態（BP16331）.....237
2.7.6.2.5.4 安全性（BP16331）.....239
2.7.6.2.6 第Ⅲ相臨床試験［閉経後骨粗鬆症患者，経口剤の月 1 回投与と連日投与との比較：BM16549（MOBILE）］.....240
2.7.6.2.6.1 概要表（BM16549）.....240
2.7.6.2.7 第Ⅲb 相臨床試験（経口剤の第Ⅲ相臨床試験 BM16549 の 3 年間継続試験：MA17903）.....245
2.7.6.2.7.1 概要表（MA17903）.....245
2.7.6.3 付録.....251

2.7.6　　個々の試験のまとめ

本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧を表 2.7.6-1に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

国内／海外	相	治験実施計画書番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量（mg）	被験者数（投与/完了）	治療期間及び投与方法	総登録数/登録目標数	実施期間	評価/参考
国内	I	JP16980	単施設漸増群間比較二重盲検	閉経後健康成人女性	安全性，薬物動態	プラセボ 20 50 100 150	8/8 8/8 8/8 8/8 8/8	単回/経口	40/40	[redacted] ～[redacted]	評価資料 5.3.3.1-1
国内	I	MF9853	単施設ランダム化単盲検	閉経後骨減少女性	安全性，薬物動態	プラセボ 0.25 0.5 1 2	10/9 10/10 10/9 10/10 10/10	26週間 13週間隔で2回/ボーラス	50/50	[redacted] ～[redacted]	参考資料 5.3.4.1-1
国内	II	JP18499	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 20 50 100 150	28/25 27/27 27/25 26/26 26/24	4カ月 1カ月に1回経口	137/125	[redacted] ～[redacted]	評価資料 5.3.5.1-1
国内	III	JA28382	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（本剤） 1（本薬注射剤）	205/177 203/184	12カ月 1カ月に1回経口又は1カ月に1回ボーラス	422/396	[redacted] ～[redacted]	評価資料 5.3.5.1-2
国内	II/III	JA19761	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（骨折），安全性	0.5，1（本薬注射剤） RIS 2.5	411/305 411/310 406/294	3年 0.5，1 mg：1カ月に1回ボーラス RIS：連日経口	1265/1182	2006.12 ～2011.8	参考資料 5.3.5.1-3
海外	I	MF7122	単施設ランダム化非盲検	健康成人男性	食事の影響	50	20/19	単回/経口 食事時期5条件でのクロスオーバー法	20/20	[redacted] ～[redacted]	参考資料 5.3.1.1-1
海外	I	SB743830/003	多施設共同ランダム化非盲検	閉経後健康成人女性	生物学的同等性	100	76/74 76/74	100 mg 錠と50 mg 錠2錠の経口4期クロスオーバー法	76/60以上	[redacted] ～[redacted]	参考資料 5.3.1.2-1

国内／海外	相	治験実施計画書番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量（mg）	被験者数（投与/完了）	治療期間及び投与方法	総登録数/登録目標数	実施期間	評価/参考
海外	I	MF7148	多施設共同非盲検	腎障害患者 CL_{cr} ①<30 mL/min ②40～70 mL/min ③>90 mL/min	腎機能の薬物動態に及ぼす影響	0.5（本薬注射剤） 10（本剤）	34/32 24/22	①③は0.5 mg 単回ボーラス ＋10 mg を3週間連日経口 ②は0.5 mg 単回ボーラスのみ	34/40	[redacted]～[redacted]	参考資料 5.3.3.3-1
海外	I	MF7187	単施設ランダム化単盲検	閉経後健康成人女性及び健康成人男性	薬物相互作用：胃内 pH 上昇の影響	10	20/20	単回：単剤と併用のクロスオーバー法	20/22	[redacted]～[redacted]	参考資料 5.3.3.4-1
海外	I /II	BP16331（MOPS）	多施設共同ランダム化二重盲検	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	安全性，薬物動態，薬力学的反応	プラセボ 50 50→100* 100 150	36/33 18/18 18/18 36/36 36/35	3カ月 1カ月に1回経口	144/144	[redacted]～[redacted]	参考資料 5.3.4.2-1
海外	III	BM16549（MOBILE）	多施設共同ランダム化二重盲検	閉経後骨粗鬆症患者	有効性，安全性	2.5 50/50** 100 150	400/325 401/328 400/316 401/322	2年 2.5 mg：連日経口 50/50，100， 150 mg：1カ月に1回経口	1609/1592	[redacted]～[redacted]	参考資料 5.3.5.1-4
海外	IIIb	MA17903	多施設共同二重盲検（BM16549の継続試験）	閉経後骨粗鬆症患者	長期投与の有効性，安全性	100 150	358/311 361/324	3年 1カ月に1回経口	総登録数719（BM16549からの継続）	[redacted]～[redacted]	参考資料 5.3.5.1-5

*　：1回目は50 mg，2及び3回目は100 mg を投与

**　：1回50 mg を連続した2日間で計100 mg を投与

2.7.6.1　国内試験

2.7.6.1.1　第Ⅰ相臨床試験（閉経後健康成人女性，経口剤の単回投与：JP16980）

2.7.6.1.1.1　概要表（JP16980）

第Ⅰ相臨床試験（JP16980）の概要表を表 2.7.6.1.1.1-1に示す。

表 2.7.6.1.1.1-1　JP16980の概要表

治験の標題： Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤，以降，本剤）の閉経後健康成人女性に対する第Ⅰ相臨床試験（単回経口投与試験）	
治験責任医師：1名	
治験実施施設：1施設	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]カ月 第1被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月 最終被験者の最終観察日：[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第Ⅰ相
目的：本剤を閉経後健康成人女性に対し，それぞれ20，50，100及び150 mg を単回経口投与したときの安全性，薬力学的反応及び薬物動態について検討する。	
治験方法： 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。 被験者40例をグループ A，B，C，D にそれぞれ10例ずつに分けた。グループ A は本剤20 mg 又はプラセボ，グループ B は本剤50 mg 又はプラセボ，グループ C は本剤100 mg 又はプラセボ，グループ D は本剤150 mg 又はプラセボとした。各グループ10例中，実薬投与を8例，プラセボ投与を2例とした。 治験は Step1より開始し，安全性を確認した後次の Step へ移行した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 目標被験者数：40例（各グループ10例，4グループ） 治験薬投与例数：40例（各グループで，本剤群8例，プラセボ群2例）	

グループ	パネル	被験者数	Step1	Step2	Step3	Step4
A	A1	8例	20 mg × 1			
	A2	2例	プラセボ × 1			
B	B1	8例		50 mg × 1		
	B2	2例		プラセボ × 1		
C	C1	8例			50 mg × 2	
	C2	2例			プラセボ × 2	
D	D1	8例				50 mg × 3
	D2	2例				プラセボ × 3

診断及び主要な組入基準：

(1) 選択基準

1) 同意取得時に年齢が45～64歳の女性
2) 同意取得時に自然閉経後2年以上経過している女性（最終月経時を閉経とみなす）
3) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後，十分な理解のうえ文書による被験者本人の同意が得られた者

(2) 除外基準

1) 麻薬などの薬物常用者及びアルコール常用者
2) 薬物アレルギーを有する者
3) 副甲状腺機能亢進症及び低下症の者（血漿 intact-PTH 値 < 14 pg/mL 又は > 66 pg/mL）及び既往歴を有する者
4) 過去に本薬（Ibandronic acid）の投与を受けたことがある者
5) 過去にビスホスホネート製剤による治療を受けた者
6) 治験薬投与開始前8週間以内に骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を受けた者
7) スクリーニング時の血清カルシウム値（補正カルシウム値）が基準値を逸脱する者（< 8.4 mg/dL 又は > 10.4 mg/dL）
8) 心臓血管疾患，冠動脈疾患，不整脈，うっ血性心不全の症状あるいは既往を有する者
9) 一過性脳虚血発作，脳卒中，発作障害（てんかん等）あるいは行動障害を含む中枢神経系疾患又は精神系疾患の既往歴を有する者
10) 肥満度指数（BMI）が18未満又は27を超える者
11) HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗体，梅毒血清反応（TP 抗体と RPR-CT）に陽性反応を示す者
12) 器質的な胃腸障害を有する者
13) 薬物動態に影響を及ぼすと考えられる腎機能障害を有する者
14) 本治験薬投与1カ月以内に200 mL，又は，3カ月以内に400 mL を超える採血（献血等）をした者
15) 過去4カ月以内に他の治験に参加した者
16) スクリーニング検査時の臨床検査において下記基準に照らし，治験責任医師により本治験の対象として不適当と判断された者
    ① 血液学的検査：基準値の上下限の±30%を逸脱する者。
    ただし白血球数が基準値以内であれば分画の個々の値については問わない。
    ② 血液生化学検査：基準値の上下限の±30%を逸脱する者。
    ただし GOT，GPT，γ-GTP については，下限を逸脱しても臨床的意義を持たないため，上限のみ（+30%）を設定する。また，intact-PTH 及びカルシウムについては，除外基準の3）及び7）に別途基準をそれぞれ設けているため，この基準から除く。
    ③ 標準12誘導心電図：下記の異常変動判定基準を逸脱する者

項目		異常変動判定基準(sec)	
		下限	上限
12誘導心電図	PR 間隔	0.08	0.22
	QT 間隔	0.30	0.44
	QRS 間隔	0.04	0.14
	RR 間隔	0.60	1.70

17) 経過観察を伴うような併存疾患，状態，治療により，治験中容認できない問題を引き起こす可能性を有すると治験責任医師が判断した者
18) その他，治験責任（分担）医師が当該治験の対象として不適当と判断した者

被験薬，対照薬及び投与方法：

被験薬：Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物）

投与量：イバンドロン酸として20 mg，50 mg，100 mg 及び150 mg

対照薬：プラセボ

投与方法：単回経口投与

240 mL の水で服用し，服用直後より60分は坐位又は半坐位を保った。また，前日19時の夕食以降絶食及び22時以降絶水条件下で行い，投与後は2時間絶食した。

観察期間：28日間

評価項目：

(1) 薬物動態

① 血清中未変化体 Ro200-5450濃度

② 血清中及び尿中未変化体 Ro200-5450の薬物動態パラメータ

- 主要パラメータ：$AUC_{0-\infty}$，C_{max}
- 副次的パラメータ：T_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，AUC_{last}，CL/F，CL_r，fe_{0-72h}

薬物動態パラメータの算出はノンコンパートメント法にて行い，解析ソフトウェアは WINNONLIN（Pharsight）を用いた。

(2) 薬力学的反応

① 骨吸収マーカー

- 血清：CTX
- 尿：補正 CTX，補正 NTX

② 骨形成マーカー

- 血清：骨型 ALP，オステオカルシン

③ カルシウム及びカルシウム代謝関連ホルモン

- 血清：補正カルシウム，カルシウムイオン（Ca^{2+}），$1,25(OH)_2$ビタミン D，25-OH ビタミン D，無機リン（IP）
- 血漿：intact-PTH
- 尿：補正カルシウム，補正 IP

(3) 安全性

① 自覚症状

② 医師による診察・問診

③ 生理学的検査（血圧，脈拍数，体温，体重）

④ 標準12誘導心電図

⑤ 臨床検査（血液学的検査，血清生化学的検査，尿検査）

統計手法：

本治験では帰無仮説に基づいた解析は行わず，すべての解析結果は探索的に検討した。

要約－結論：

閉経後健康成人女性40例に対し，プラセボを対照とした本剤20，50，100及び150 mg の単回投与試験を漸増法にて実施し，以下の結果が得られた。

(1) 薬物動態

本剤20，50，100及び150 mg 単回投与における血清中未変化体の T_{max} の平均値は1～1.2時間と，用量間の明らかな違いは認められず，速やかな吸収が示唆された。$t_{1/2}$は，50～150 mg 群では20～23時間と同程度であり，消失相に定量限界以下が散見された20 mg 群では約14時間と

短い傾向があった。$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} は，被験者間変動が大きいが，その平均値は用量依存的に増加した。CL/F も被験者間変動が大きく，20～100 mg 群の幾何平均値は659～700 L/h とほぼ同程度であり，150 mg 群において501 L/h と他群に比し低い傾向が認められた。

尿中未変化体排泄率の平均値は，各投与群とも0.542～1.083%の範囲内にあり，腎クリアランス（CL_r）の平均値は3.56～6.90 L/h の範囲内にあった。尿中未変化体排泄率及び CL_r はともに100 mg 群で高い傾向があったが，用量依存性は認められなかった。

探索的に，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を検討する目的で，回帰分析（冪モデル）及び分散分析を行った。$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の回帰直線の投与量常用対数変換値の95%信頼区間はすべて1を含んでおり，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} は用量に対し線形的に増加する可能性が示された。一方，分散分析において，用量あたりの $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の総平均に対する最小二乗平均の90%信頼区間は，20～100 mg 群で類似していたが，150 mg 群では20～100 mg 群に比較し高い傾向にあった。このことから，20～100 mg では，これらのパラメータは用量に比例して増加し，150 mg では，用量の増加を超える可能性が推察された。これらの薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きいこと及び例数が少ないことから精度の点で十分とはいえないが，両モデルの解析結果及び CL/F が20～100 mg に比し150 mg で低い傾向を示したことを勘案すると，未変化体の $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} は20～100 mg では用量比例的な増加を示し，150 mg では用量比を超える増加を示す可能性が考えられる。

(2) 薬力学的反応

評価項目として，骨吸収マーカー，骨形成マーカー並びにカルシウム及びカルシウム代謝関連ホルモンを，プラセボ及び本剤20，50，100及び150 mg について単回経口投与前，24時間後，3日後，7日後，14日後及び28日後に測定した。

骨吸収マーカーの血清 CTX，尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX の投与前値からの変化率は本剤投与群において用量依存的に低下し，変化率の推移及び用量依存性はマーカー間で類似していた。20 mg 群では，中央値はプラセボ群と比較し，差がない（尿中補正 NTX）又はわずかな低下（血清 CTX 及び尿中補正 CTX）しか認められなかったが，50～150 mg 群では，明らかな骨吸収マーカーの低下が認められた。低下は投与3日後～7日後で最大となり，また，その際の変化率中央値は3種類のマーカーとも100 mg 群と150 mg 群で同程度であった。これらのマーカーは最大の変化を示した後徐々に復したが，50～150 mg 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。

骨形成マーカーの血清骨型 ALP は150 mg 群まで影響が認められなかった。血清オステオカルシンは，100 mg 群までは影響がなかったが，150 mg 群で投与24時間後を最大の変化とした一過性の低下が認められた。

カルシウム及びカルシウム代謝関連ホルモンのうち，血清 Ca^{2+}及び血清 IP は本剤投与により用量依存的に低下し，血清$1,25(OH)_2$ビタミン D 及び血漿 intact-PTH は用量依存的に増加した。いずれのパラメータも低下は投与3日後～7日後で最大となり，また，投与前値に復する推移も類似していた。また，用量に対する反応性も類似しており，20 mg 群ではプラセボ群と同程度か，わずかな変化しか認められず，50 mg 群より明らかな変化が認められ，100 mg 群と150 mg 群は同程度で50 mg 群より強い反応が認められた。また，尿中補正 Ca は50～150 mg 群において，投与3日後～7日後に低下が，血清25-OH ビタミン D は150 mg 群において投与24時間後～7日後にわずかな低下が認められた。なお，血清補正カルシウム及び尿中補正 IP について本剤投与による明らかな影響は認められなかった。

(3) 安全性

有害事象は，各投与群それぞれ8例のうち，プラセボ群で2例2件，本剤20，50，100及び150 mg 群でそれぞれ，4例5件，3例4件，7例13件及び8例36件発現した。発現件数は，用量に依存して増加しており，150 mg 群では，全例に何らかの有害事象が認められた。因果関係が否定

されたのは，100 mg 群の1例2件（転倒による靭帯捻挫及び挫傷）のみで，その他は「多分あり」又は「否定できない」と判定された。

有害事象の程度は，20 mg 群における嘔吐及び100 mg 群における靭帯捻挫が中等度と判定された以外はすべて軽度であった。すべての有害事象は治験期間中に回復又は追跡調査により回復が確認された。重篤な有害事象は認められなかった。

150 mg 群8例中6例に，軽度の体温上昇（3件），熱感（2件），発熱（1件），悪寒（1件）及び関節痛（1件）並びに臨床検査値異常変動から判断された好中球数増加（6件）及び血中フィブリノゲン増加（2件）が認められ，担当医師により急性期反応類似所見と判断された。これらの有害事象の発現時期は，血中フィブリノゲン増加が本剤投与3日後であった以外は，投与2日目以内であった。また，筋痛が本剤投与2日目に20 mg 群1例及び50 mg 群2例において発現した。

消化管障害としては，軟便（4件），悪心（2件），嘔吐（2件），水様便（1件）及び便秘（1件）が認められ，150 mg 群で4例5件（軟便2件，悪心2件，嘔吐1件）と最も多く発現した。すべて，本剤投与3日目以内に発現した。また，20 mg 群に発現した嘔吐は，血圧測定の際に臥位から坐位にしたときに発現したもので，臥位にすることにより回復し中等度と判定された。その他の消化管障害は，無処置で回復し軽度と判定された。

頭痛は，50 mg 群に1件，100 mg 群に2件及び150 mg 群に3件発現し，その発現率は用量とともに増加する傾向があった。これら頭痛はすべて軽度で治療することなく回復した。

1例に ALT 増加，AST 増加及び γ-GTP 増加が認められたが，増加の程度は軽度で，症状はなく，無処置で回復した。

血中カルシウム減少が100 mg 群に3件及び150 mg 群に6件，また，カルシウムイオン減少が100 mg 群に4件及び150 mg 群に3件認められたが，減少の程度はわずかであり，無処置で投与前値に回復した。これらは本剤の骨吸収抑制作用によるものと考えられた。

バイタルサインにおいて，低血圧2件（プラセボ群1件及び20 mg 群1件）及び体温上昇3件（150 mg 群3件）が有害事象として判断された。

心電図検査において，有害事象と判断されたものは認められなかった。本剤投与群6例に QTcB の基準値からの逸脱が認められたが，すべて境界領域内での変動であり，470 msec を超えるものは認められず，用量や発現時期に一定の傾向は認められなかった。また，ベースラインからの変化量で，30～60 msec の境界領域の変化がプラセボ群2例を含む17例，及び60 msec を超えた1例が認められたが，いずれも470 msec を超えるものではなく，これら QTcB の変動はすべて担当医師により生理的変動内の変化と判断された。また，60 msec を超える増加が認められた被験者については，スクリーニング時からの変動は49 msec であり60 msec を超えるものではなかった。

(4) 結論

閉経後健康成人女性40例に対し，プラセボを対照とした本剤20，50，100及び150 mg の単回投与試験を実施した。

血清中未変化体濃度測定結果より，本剤は速やかに吸収され，$t_{1/2}$は14～23時間であった。未変化体の $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} は，用量依存的に増加した。探索的な回帰分析及び分散分析の結果，20～100 mg 群では線形性あるいは用量比例的な増加を示し，150 mg 群では用量比を超える増加を示す可能性が考えられた。尿中未変化体排泄率の平均値は，各投与群とも0.542～1.083%の範囲内にあった。

薬力学的反応では，本剤は骨吸収マーカーを低下させ，更に，血清 Ca^{2+}及び血清 IP を低下させることから，骨吸収を抑制することが示された。この骨吸収抑制作用は，投与3日後～7日後に最大に達し，50 mg 群以上で投与28日後も持続しており，100 mg 群では150 mg 群と同程度の最大抑制効果が認められた。本剤投与により血漿 intact-PTH 及び血清$1,25(OH)_2$ビタミン D は増加し，骨吸収抑制に伴う生理的な応答と考えられた。また，骨形成マーカーにおい

ては，150 mg 群で血清オステオカルシンの24時間後を最大の変化とする一過性の低下が観察されたが，骨型 ALP には変化が認められず，100 mg 群までは両マーカーに影響がなかった。

有害事象の発現頻度は，20及び50 mg 群でそれぞれ4例5件及び3例4件であり，プラセボ群の2例2件よりわずかに多い程度であった。100 mg 群では，7例13件発現したが，骨吸収抑制作用と考えられるカルシウム減少を除けば3例6件で，50 mg 群までと同程度であった。150 mg 群においては8例全例に36件の有害事象が発現し，インフルエンザ様症状，消化管障害及びカルシウム減少など本剤に特徴的な有害事象が多く，カルシウム減少を除いても7例27件と多かった。本治験で重篤な有害事象は認められず，発現した有害事象は2件の中等度を除き軽度で，また，臥位にすることにより回復した嘔吐以外は処置することなく回復した。以上の結果より，有害事象発現数は用量に依存して増加したが，すべて軽度又は中等度で，重篤な有害事象は認められず，本剤150 mg までは忍容性があると考えられた。

検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.1.1.1-2に示す。

表 2.7.6.1.1.1-2　検査・観察のスケジュール（JP16980）

投与後日数(day)			スクリーニング検査	-1(投与前日)			0(投与日)																1					2					3	6			7	13			14	27			28（事後検査）
時刻 (h)				16	19	21	8		9				10		11	12	13	15	17	18	19	21	23	9	12	15	17	21	9	12	15	18	21	9	16	19	21	9	16	19	21	9	16	19	21	9
投与後時間 (h)				-17	-14	-12	-1	投与直前	0	10 min	20 min	30 min	40 min	1	1.5	2	3	4	6	8	9	10	12	14	24	27	30	32	36	48	51	54	57	60	72	151	154	156	168	319	322	324	336	655	658	660	672
入院/退院				←入院																													→入院	←入院			→入院	←入院			→入院	←入院			→入院
同意取得・確認			○ 同意取得	○ 確認																																									
投薬									◎																																				
食事					○											○			○			○		朝食9時[4]、昼食13時、夕食19時												○				○				○			
安全性	自覚症状		●	←→																																									
	診察・問診		●				●										●		●		●			●	●	●		●	●	●	●	●	●				●				●				●
	生理学的検査	血圧・脈拍数	●				●									●		●	●			●		●				●	●				●				●								●
		体温	●				●									●		●	●			●		●					●				●				●				●				●
		身長[1]/体重	●				●																	●									●				●				●				●
	標準12誘導心電図		●				●							●				●						●					●				●				●								●
	臨床検査	血液学的検査	●				●																	●									●				●								●
		血液生化学的検査	●				●																	●									●				●								●
		尿検査	●				●																	●									●				●								●
		感染性疾患の検査[2]	●																																										
薬力学的反応	血清・血漿						●																	●									●				●				●				●
	尿[3]						●																	●									●				●				●				●
	クレアチニンクリアランス	尿中クレアチニン				←→	-12-0h（投与後時間:同右）																	12-24h									60-72h			156-168h			324-336h			660-672h			
		血清クレアチニン																																						●						
動態 薬物	血清							●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●			●		●																	
	尿						●		←→								←→		←→		←→		←→			←→				←→																
									0-2h（投与後時間:同右）								2-4h		4-8h		8-12h		12-24h			24-48h				48-72h																

1):身長測定はスクリーニング検査時のみ実施する。
2):感染性疾患の検査はスクリーニング検査時のみ実施する。
3):尿中 CTx、NTx及びCTx、NTx補正用尿中クレアチニンの測定には早朝2番尿を用いる。尿中Ca及びIPの測定にはクレアチニンクリアランスの項目に記載してある12時間蓄尿した尿を用いる。
4):ただし、投与後1及び2日目の朝食は9時の全検査終了後に摂る。
5):投与後336時間以外の時点における血清クレアチニンには、それぞれ血液生化学的検査で得られた値を用いる。

(5.3.3.1-1 表 3 を再掲)

2.7.6.1.1.2　被験者の内訳（JP16980）

本治験では99例より同意を取得し，その内，68例が適格例であった。なお，不適例の内訳は，同意撤回1例，臨床検査値が除外基準に該当16例及び治験責任医師の判断14例であった。40例に治験薬が割付けられ，全例が治験を完了し，中止・脱落例は認められなかった。

各解析集団別被験者数を表 2.7.6.1.1.2-1に示す。

本治験において，安全性に関しては安全性解析集団（Safety 解析集団），薬物動態及び薬力学作用に関しては治験実施計画書に適合した解析集団（PP 解析集団）にて解析を行うこととしていたが，それぞれの投与群において，Safety 解析集団及び PP 解析集団から除外された例はなく，両解析集団は同一の被験者から構成される集団となった。

表 2.7.6.1.1.2-1　解析集団別被験者数（JP16980）

図表名：解析対象集団別症例数

	PLACEBO (%) N=8	Ro200-5450po 20MG (%) N=8	Ro200-5450po 50MG (%) N=8	Ro200-5450po 100MG (%) N=8	Ro200-5450po 150MG (%) N=8
実際に投与された症例数	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)
Safety 解析集団の症例数	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)
PP 解析集団の症例数	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_exclusion.sas / output: T_Exclusion.txt
実行日時:27NOV2003 21:14
1/1

（5.3.3.1-1 表 4 を再掲）

2.7.6.1.1.3　被験者背景（JP16980）

Safety 解析集団の人口統計学的データを表 2.7.6.1.1.3-1に示した。閉経後期間が20 mg 群でやや長かった以外は，その他の因子について投与群間で明らかな分布の違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.1.3-1　人口統計学的データ（Safety 解析集団）（JP16980）

図表名：人口統計学的及び他の基準値の特性/患者背景の集計/Safety Population

背景因子	PLACEBO (%) N=8	Ro200-5450po 20MG (%) N=8	Ro200-5450po 50MG (%) N=8	Ro200-5450po 100MG (%) N=8	Ro200-5450po 150MG (%) N=8
性別					
女性	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)
年齢（歳）					
n	8	8	8	8	8
Mean	55.8	59.5	55.9	56.5	55.1
SD	3.8	1.9	2.4	4.8	2.6
Median	54.5	59.0	56.0	58.0	55.0
Min-Max	50-61	58-63	52-59	51-62	52-60
<45yrs	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
45-64yrs	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)
>=65yrs	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体重（kg）					
n	8	8	8	8	8
Mean	47.9	54.9	52.8	54.3	55.0
SD	4.1	4.1	5.0	7.3	8.1
Median	48.0	55.2	52.0	52.9	54.6
Min-Max	41.7-54.6	49.7-61.3	46.3-61.0	45.3-63.3	45.4-70.8
身長（cm）					
n	8	8	8	8	8
Mean	149.8	152.2	153.5	152.2	154.5
SD	4.9	4.8	3.8	4.1	6.0
Median	149.2	151.4	153.1	152.7	155.0
Min-Max	142.9-157.5	145.6-158.7	148.0-160.2	146.4-158.4	145.6-163.5
BMI (kg/m2)					
n	8	8	8	8	8
Mean	21.4	23.8	22.4	23.4	22.9
SD	1.7	2.1	2.2	2.4	1.9
Median	22.1	24.3	22.3	22.9	22.9
Min-Max	18.5-23.1	20.5-26.9	19.7-26.5	20.6-26.9	20.0-26.5
閉経後期間（年）					
n	8	8	8	8	8
Mean	7.4	10.6	7.4	7.1	5.3
SD	4.8	2.0	5.7	3.8	2.3
Median	5.0	10.5	4.5	6.0	5.0
Min-Max	2-14	8-13	3-18	3-13	3-10
<2 yrs	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
2-4 yrs	3(37.5)	0(0.0)	4(50.0)	3(37.5)	3(37.5)
5-9 yrs	2(25.0)	2(25.0)	1(12.5)	2(25.0)	4(50.0)
>=10 yrs	3(37.5)	6(75.0)	3(37.5)	3(37.5)	1(12.5)
既往歴・併存疾患					
既往歴有り	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
併存疾患有り	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1,25(OH)2ﾋﾞﾀﾐﾝD (pg/mL)					
n	8	8	8	8	8
Mean	52	50	54	53	52
SD	13	18	10	9	12
Median	50	42	49	50	48
Min-Max	34-71	33-82	42-70	39-67	41-75
25-OHﾋﾞﾀﾐﾝD (ng/mL)					
n	8	8	8	8	8
Mean	19.8	24.6	19.3	18.1	21.9
SD	7.0	5.1	4.1	3.2	4.3
Median	18.3	25.5	20.2	19.4	22.1
Min-Max	14.2-34.3	16.4-29.7	14.3-24.3	13.1-22.6	14.1-29.5

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_Demog.sas / output: t_demog.txt
Date:27NOV2003 21:16
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 5 を再掲）

2.7.6.1.1.4　薬物動態（JP16980）

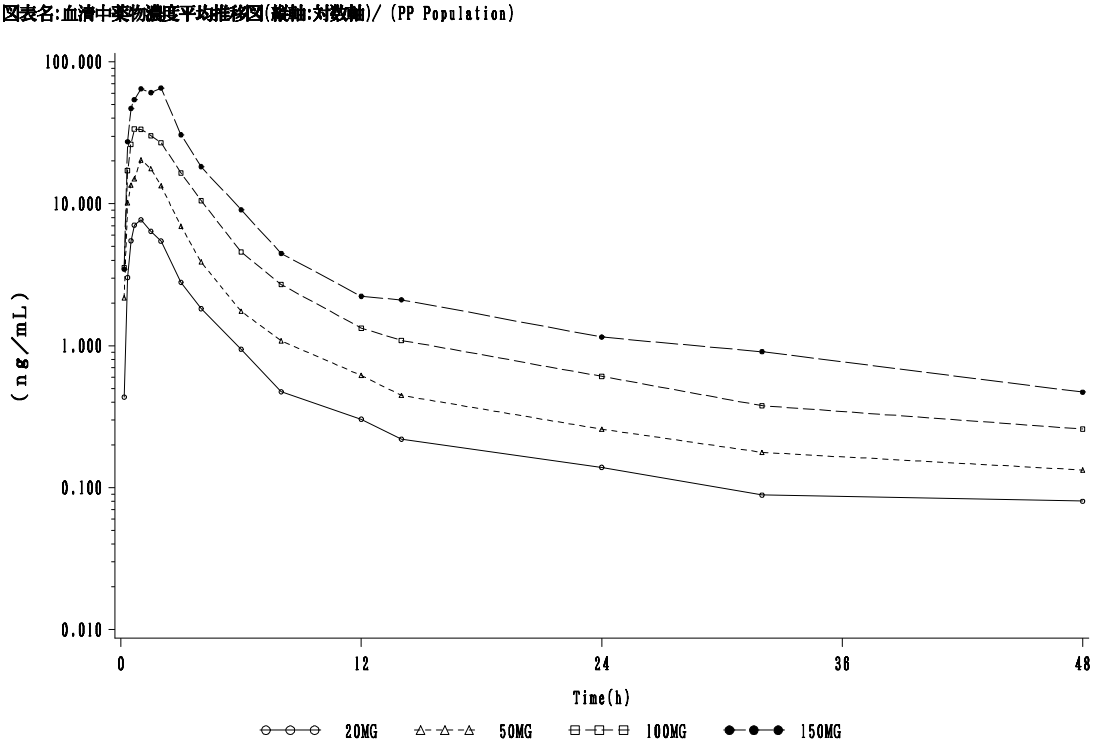
(1) 血清中未変化体濃度の推移

本剤20，50，100及び150 mg 単回投与後の本剤の血清中未変化体濃度（幾何平均値）の推移を図 2.7.6.1.1.4-1に，血清中未変化体濃度の投与群及び時点別の要約統計量を表 2.7.6.1.1.4-1に示す。

全投与群において，血清中未変化体濃度は投与40分～2時間後でピークに到達し，その後最終観察時点の48時間後まで減少した。また，各測定点において，用量の増加に伴う血清中未変

化体濃度の増加が認められた。

図 2.7.6.1.1.4-1　血清中未変化体濃度の推移（幾何平均値，N = 8）（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 3 を再掲）

表 2.7.6.1.1.4-1　血清中未変化体濃度の要約統計量（投与群及び時点別）（JP16980）

図表名：血清中薬物濃度(ng/mL)の要約統計量　/ (PP Population)

時期	統計量	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
0.167h	n	8	8	8	7
	Mean	0.581	3.726	4.080	7.484
	SD	0.695	3.271	1.874	9.372
	Median	0.333	2.865	4.320	3.010
	Min-Max	0.000-2.120	0.157-9.430	0.956-6.440	0.911-25.000
	Geo Mean	0.434	2.177	3.557	3.459
	Geo Mean+-SD	0.163-1.158	0.574-8.254	1.896-6.671	0.869-13.775
0.333h	n	8	8	8	7
	Mean	3.729	13.655	20.918	39.314
	SD	1.929	10.762	12.728	39.213
	Median	4.290	8.760	18.350	23.200
	Min-Max	0.612-5.900	3.100-30.800	4.940-38.000	7.800-121.000
	Geo Mean	3.022	10.175	17.171	27.365
	Geo Mean+-SD	1.344-6.797	4.405-23.504	8.403-35.087	11.091-67.520
0.5h	n	8	8	8	8
	Mean	6.519	16.421	33.955	58.113
	SD	3.126	11.409	23.833	40.788
	Median	6.630	11.900	32.150	40.950
	Min-Max	1.160-10.000	6.590-36.300	7.030-78.000	18.900-119.000
	Geo Mean	5.489	13.551	26.203	46.932
	Geo Mean+-SD	2.643-11.399	7.101-25.859	11.459-59.917	23.362-94.281
0.667h	n	8	8	8	8
	Mean	7.971	17.403	43.826	63.750
	SD	3.415	10.711	29.071	41.070
	Median	8.425	14.050	39.200	53.650
	Min-Max	2.020-12.100	6.780-37.600	9.110-78.500	22.200-152.000
	Geo Mean	7.072	14.994	33.630	54.124
	Geo Mean+-SD	3.928-12.732	8.465-26.560	14.395-78.568	29.448-99.479
1h	n	8	8	8	8
	Mean	8.663	22.213	42.059	73.350
	SD	4.165	9.829	25.747	41.785
	Median	9.065	21.050	38.150	57.100
	Min-Max	3.080-15.800	11.800-38.000	9.970-76.600	30.700-154.000
	Geo Mean	7.711	20.326	33.462	64.581
	Geo Mean+-SD	4.496-13.226	12.914-31.993	15.139-73.961	38.069-109.557
1.5h	n	8	8	8	8
	Mean	7.135	19.363	36.263	68.800
	SD	3.782	9.157	20.950	35.162
	Median	6.630	16.750	32.850	66.000
	Min-Max	3.130-15.100	11.000-35.600	10.700-67.900	24.800-127.000
	Geo Mean	6.386	17.683	30.177	60.748
	Geo Mean+-SD	3.884-10.500	11.305-27.657	15.108-60.277	35.042-105.309
2h	n	8	8	8	8
	Mean	5.925	14.494	30.263	77.188
	SD	2.969	6.385	14.641	46.396
	Median	4.980	12.800	29.150	64.300
	Min-Max	3.630-12.700	7.030-26.700	11.300-53.900	31.600-146.000
	Geo Mean	5.457	13.379	26.951	65.448
	Geo Mean+-SD	3.640-8.181	8.749-20.458	15.777-46.039	35.173-121.782
3h	n	8	8	8	8
	Mean	3.074	7.629	17.830	34.813
	SD	1.443	3.594	7.277	19.644
	Median	2.770	6.495	16.650	30.050
	Min-Max	1.220-5.880	3.540-13.600	7.140-31.200	14.500-74.000
	Geo Mean	2.797	6.944	16.495	30.637
	Geo Mean+-SD	1.750-4.473	4.376-11.019	10.660-25.522	17.962-52.256

有効数字3桁。一部のデータは小数第4位まで有効数字を持つ。20MGについて32hのMedianは0.0726, 48hのMedianは0.0307。
50MGについて32hのMinは0.0598, 48hのMinは0.0711。
対数変換により算出される, Geo Mean, Geo Mean+-SDについては, 定量下限値(BLQ)は欠測として扱っており, 表中のnとは異なる
異なる場合のGeo Mean, Geo Mean+-SDに対するnは, 20mgの0.167h:n=7, 24h:n=7, 32h:n=5, 48h:n=4である。
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_concentration.sas / output: S_Concentration.txt
Date: 03FEB2004 17:26
Page 1/2

図表名：血清中薬物濃度(ng/mL)の要約統計量　/ (PP Population)

時期	統計量	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
4h	n	8	8	8	8
	Mean	1.904	4.331	11.694	20.463
	SD	0.657	2.159	5.583	11.673
	Median	1.660	3.670	9.745	17.100
	Min-Max	1.380-3.370	2.040-7.990	4.490-21.500	11.600-46.400
	Geo Mean	1.826	3.898	10.543	18.291
	Geo Mean+-SD	1.364-2.445	2.394-6.348	6.413-17.331	11.317-29.561
6h	n	8	8	8	8
	Mean	0.980	2.001	4.958	9.841
	SD	0.296	1.100	1.954	4.191
	Median	0.882	1.690	4.615	8.545
	Min-Max	0.654-1.590	0.883-3.760	2.000-7.700	5.040-15.700
	Geo Mean	0.946	1.750	4.584	9.069
	Geo Mean+-SD	0.716-1.249	1.003-3.051	2.944-7.137	5.871-14.011
8h	n	8	8	8	8
	Mean	0.502	1.219	3.034	5.009
	SD	0.204	0.640	1.529	2.776
	Median	0.423	1.004	2.745	4.440
	Min-Max	0.329-0.965	0.592-2.270	0.990-5.910	2.480-11.100
	Geo Mean	0.474	1.082	2.696	4.472
	Geo Mean+-SD	0.339-0.664	0.642-1.821	1.573-4.623	2.728-7.331
12h	n	8	8	8	8
	Mean	0.318	0.676	1.470	2.618
	SD	0.107	0.306	0.682	1.812
	Median	0.307	0.615	1.300	2.090
	Min-Max	0.195-0.527	0.356-1.210	0.512-2.700	1.080-6.780
	Geo Mean	0.304	0.617	1.330	2.231
	Geo Mean+-SD	0.221-0.419	0.391-0.975	0.808-2.188	1.256-3.963
14h	n	8	8	8	8
	Mean	0.230	0.473	1.249	2.453
	SD	0.078	0.164	0.669	1.527
	Median	0.224	0.459	1.130	2.065
	Min-Max	0.139-0.385	0.278-0.676	0.376-2.420	0.976-5.500
	Geo Mean	0.220	0.447	1.092	2.108
	Geo Mean+-SD	0.159-0.303	0.310-0.644	0.613-1.945	1.182-3.758
24h	n	8	8	8	8
	Mean	0.128	0.274	0.702	1.346
	SD	0.074	0.096	0.411	0.850
	Median	0.128	0.272	0.545	1.180
	Min-Max	0.000-0.271	0.142-0.385	0.233-1.410	0.488-3.100
	Geo Mean	0.139	0.258	0.609	1.152
	Geo Mean+-SD	0.100-0.193	0.177-0.377	0.343-1.080	0.640-2.074
32h	n	7	8	7	8
	Mean	0.070	0.209	0.402	1.060
	SD	0.065	0.124	0.142	0.661
	Median	0.073	0.199	0.388	0.892
	Min-Max	0.000-0.190	0.060-0.452	0.175-0.658	0.354-2.400
	Geo Mean	0.089	0.177	0.378	0.908
	Geo Mean+-SD	0.056-0.142	0.093-0.337	0.255-0.561	0.502-1.639
48h	n	8	8	8	8
	Mean	0.043	0.146	0.274	0.583
	SD	0.055	0.067	0.091	0.440
	Median	0.031	0.133	0.270	0.487
	Min-Max	0.000-0.153	0.071-0.268	0.123-0.403	0.152-1.580
	Geo Mean	0.080	0.133	0.259	0.471
	Geo Mean+-SD	0.052-0.124	0.085-0.210	0.178-0.376	0.235-0.945

有効数字3桁。一部のデータは小数第4位まで有効数字を持つ。20MGについて32hのMedianは0.0726, 48hのMedianは0.0307。
50MGについて32hのMinは0.0598, 48hのMinは0.0711。
対数変換により算出される, Geo Mean, Geo Mean+-SDについては, 定量下限値(BLQ)は欠測として扱っており, 表中のnとは異なる
異なる場合のGeo Mean, Geo Mean+-SDに対するnは, 20mgの0.167h:n=7, 24h:n=7, 32h:n=5, 48h:n=4である。
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_concentration.sas / output: S_Concentration.txt
Date: 03FEB2004 17:26
Page 2/2

(5.3.3.1-1 表 6 を再掲)

(2) 血清中未変化体薬物動態パラメータ

本剤20，50，100及び150 mg 単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1.4-2 に示す。

各用量での T_{max} の平均値は1～1.2時間であり，用量間の違いは認められなかった。$t_{1/2}$の平均値は，50～150 mg 群では20～23時間であり，20 mg 群では約14時間と短い傾向があった。k_{el} の平均値は，50～150 mg 群では0.0361～0.0365 1/h で，20 mg 群では0.0668 1/h と他群に比べ大きい傾向があった。

C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} は，被験者間の変動が大きいが，その幾何平均値は用量とともに増加した。CL/F も被験者間の変動は大きいが，20～100 mg 群の幾何平均値は659～700 L/h と同程度であり，150 mg 群においては501 L/h で他群に比し低い傾向が認められた。

表 2.7.6.1.1.4-2　血清中未変化体薬物動態パラメータ（JP16980）

図表名：薬物動態パラメータの要約統計量 / (PP Population)

検査項目(単位) 統計量	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
AUCinf (ng*h/mL)				
n	8	8	8	8
Mean	31.15	76.85	167.84	328.69
SD	13.27	31.16	76.49	155.51
Median	29.65	71.65	147.35	304.00
Min-Max	19.3-61.5	42.1-123.5	60.4-287.8	169.7-622.7
Geo Mean	29.26	71.37	151.74	299.56
Geo Mean+-SD	20.43-41.90	47.20-107.92	92.08-250.07	189.75-472.92
Cmax (ng/mL)				
n	8	8	8	8
Mean	9.018	24.313	47.225	86.038
SD	3.878	9.934	27.350	46.052
Median	9.065	22.700	40.850	73.400
Min-Max	4.05-15.80	13.00-38.00	15.00-78.50	31.90-154.00
Geo Mean	8.265	22.510	39.544	75.551
Geo Mean+-SD	5.227-13.069	14.719-34.423	20.234-77.285	43.401-131.518
Tmax (h)				
n	8	8	8	8
Mean	0.980	1.000	1.189	1.189
SD	0.457	0.472	0.869	0.572
Median	1.000	1.000	0.835	1.000
Min-Max	0.50-2.00	0.33-1.50	0.50-3.00	0.67-2.00
Geo Mean	0.905	0.884	0.987	1.077
Geo Mean+-SD	0.598-1.369	0.502-1.557	0.534-1.826	0.671-1.727
Kel (1/h)				
n	8	8	8	8
Mean	0.0668	0.0361	0.0365	0.0361
SD	0.0472	0.0098	0.0135	0.0239
Median	0.0540	0.0315	0.0325	0.0275
Min-Max	0.027-0.171	0.027-0.050	0.022-0.054	0.024-0.095
Geo Mean	0.0559	0.0350	0.0344	0.0322
Geo Mean+-SD	0.0303-0.1032	0.0269-0.0455	0.0237-0.0498	0.0206-0.0503
t_half (h)				
n	8	8	8	8
Mean	14.354	20.424	21.454	23.039
SD	7.503	4.983	7.658	6.681
Median	12.960	22.235	21.225	25.390
Min-Max	4.05-25.38	13.81-25.84	12.84-31.53	7.33-28.79
Geo Mean	12.412	19.850	20.226	21.593
Geo Mean+-SD	6.722-22.920	15.292-25.766	13.944-29.339	13.846-33.673
AUClast (ng*h/mL)				
n	8	8	8	8
Mean	29.29	72.59	159.76	307.98
SD	11.88	29.69	76.71	145.61
Median	27.65	65.95	137.15	285.80
Min-Max	17.7-55.9	40.5-117.9	55.7-280.6	160.3-565.8
Geo Mean	27.61	67.42	143.01	280.23
Geo Mean+-SD	19.42-39.26	44.68-101.74	84.85-241.05	176.55-444.78
CL/F (L/h)				
n	8	8	8	8
Mean	719.01	753.14	740.00	546.06
SD	223.40	298.08	415.37	232.73
Median	676.90	731.65	685.50	494.70
Min-Max	325.4-1036.8	404.8-1187.3	347.5-1655.9	240.9-884.1
Geo Mean	683.53	700.33	659.08	500.75
Geo Mean+-SD	477.23-979.01	463.26-1058.72	399.92-1086.16	317.19-790.55
CL/F/BW (mL/min/kg)				
n	8	8	8	8
Mean	219.69	242.56	228.33	167.65
SD	76.64	102.63	109.75	68.04
Median	193.55	219.80	212.10	170.90
Min-Max	106.1-340.2	125.2-389.5	103.2-448.0	68.4-266.3
Geo Mean	207.64	224.21	206.76	153.98
Geo Mean+-SD	143.82-299.79	146.54-343.07	127.91-334.22	96.97-244.50

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_pkparam.sas / output: S_Pkparam.txt
Date: 18NOV2003 13:10
1/1

(5.3.3.1-1 表 7 を再掲)

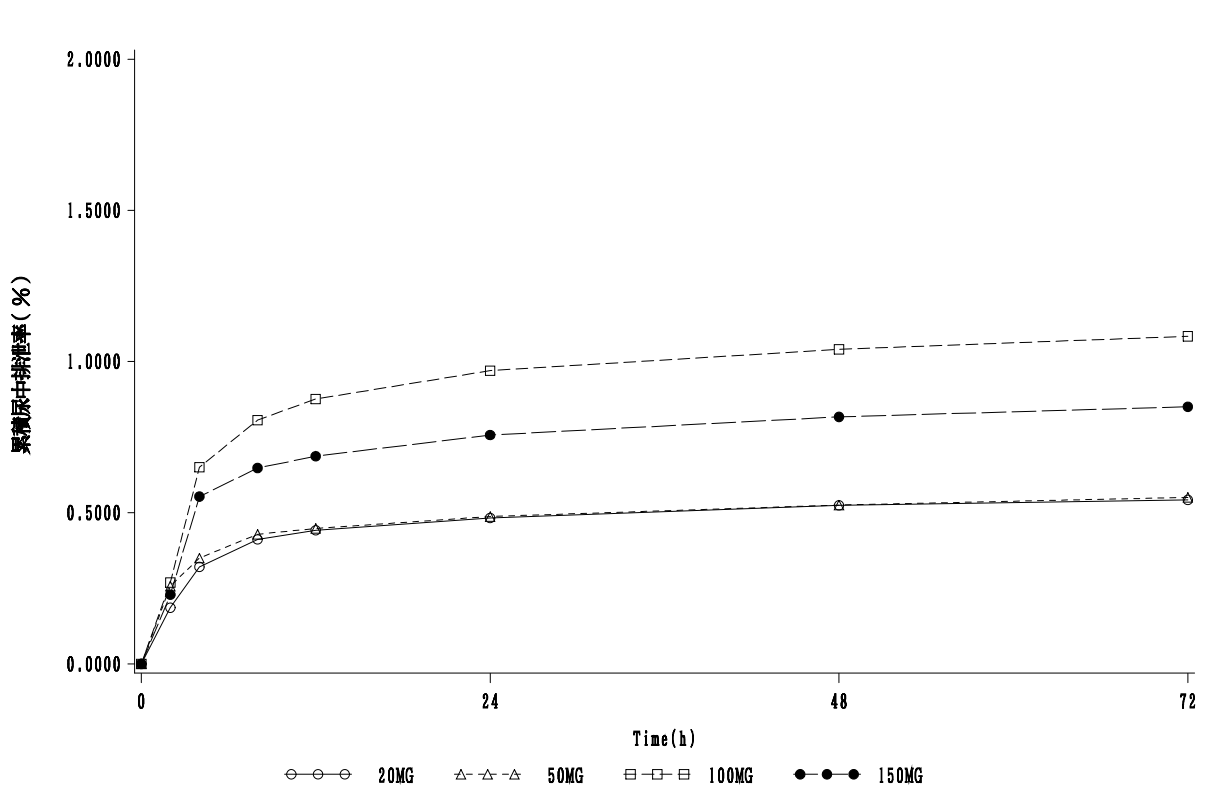
(3) 尿中未変化体薬物動態パラメータ

本剤20，50，100及び150 mg 単回経口投与後の本剤の尿中未変化体累積排泄率（平均値）の推移を図 2.7.6.1.1.4-2に，また，腎クリアランスを表 2.7.6.1.1.4-3に示す。

各投与群とも，それぞれの投与後72時間までに尿中に排泄された未変化体の70～80%は0～8時間で排泄され，投与後8時間までの尿中への未変化体の速やかな排泄が示された。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72時間までに排泄はほぼ完了した。0～72時間の尿中未変化体累積排泄率（平均値 ± SD）は，20，50，100及び150 mg 群（以下，同順）でそれぞれ，0.542 ± 0.184%，0.551 ± 0.257%，1.083 ± 0.473%及び0.850 ± 0.549%であった。また，腎クリアランス（平均値 ± SD）はそれぞれ，3.56 ± 0.41 L/h，3.57 ± 0.55 L/h，6.90 ± 2.39 L/h 及び3.71 ± 0.84 L/h であった。

以上，本剤単回投与時の未変化体累積排泄率及び腎クリアランスは，ともに100 mg 群で高い傾向があったが，用量依存性は認められなかった。

図 2.7.6.1.1.4-2　尿中未変化体累積排泄率の推移（平均値，N = 8）（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 4 を再掲）

表 2.7.6.1.1.4-3　腎クリアランス（JP16980）

図表名：腎クリアランスの要約統計量 / (PP Population)

	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
CLr (L/h)				
n	8	8	8	8
Mean	3.5626	3.5660	6.8963	3.7088
SD	0.4072	0.5506	2.3920	0.8433
Median	3.5605	3.4735	6.2510	3.8515
Min-Max	2.977-4.190	2.731-4.259	3.900-11.728	2.383-4.670
Geo Mean	3.5423	3.5281	6.5729	3.6176
Geo Mean+-SD	3.1588-3.9722	3.0145-4.1292	4.7426-9.1094	2.8334-4.6189

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥CLR.sas / output: S_CLR.txt
Date: 25JUN2004 17:28
1/1

（5.3.3.1-1 表 9 を再掲）

(4) 薬物動態パラメータの用量比例性の探索的検討

1) 回帰分析（冪モデル）

冪モデルにより算出された $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の総平均（μ），投与量常用対数変換値（log (X_i)）の回帰係数推定値及び推定値の95%信頼区間を表 2.7.6.1.1.4-4に，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，AUC_{last} の回帰直線をそれぞれ図 2.7.6.1.1.4-3，図 2.7.6.1.1.4-4及び図 2.7.6.1.1.4-5に示す。

$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の投与量とパラメータの常用対数変換値の直線回帰の傾きの推定値（95%信頼区間）は，それぞれ1.127（0.923～1.331），1.058（0.810～1.305）及び1.123（0.917～1.330）で，それらの95%信頼区間はすべて1を含んでおり，例数が少なく精度の点では十分といえないが，直線的な用量相関性が考えられた。

表 2.7.6.1.1.4-4　$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{last} の回帰分析（JP16980）

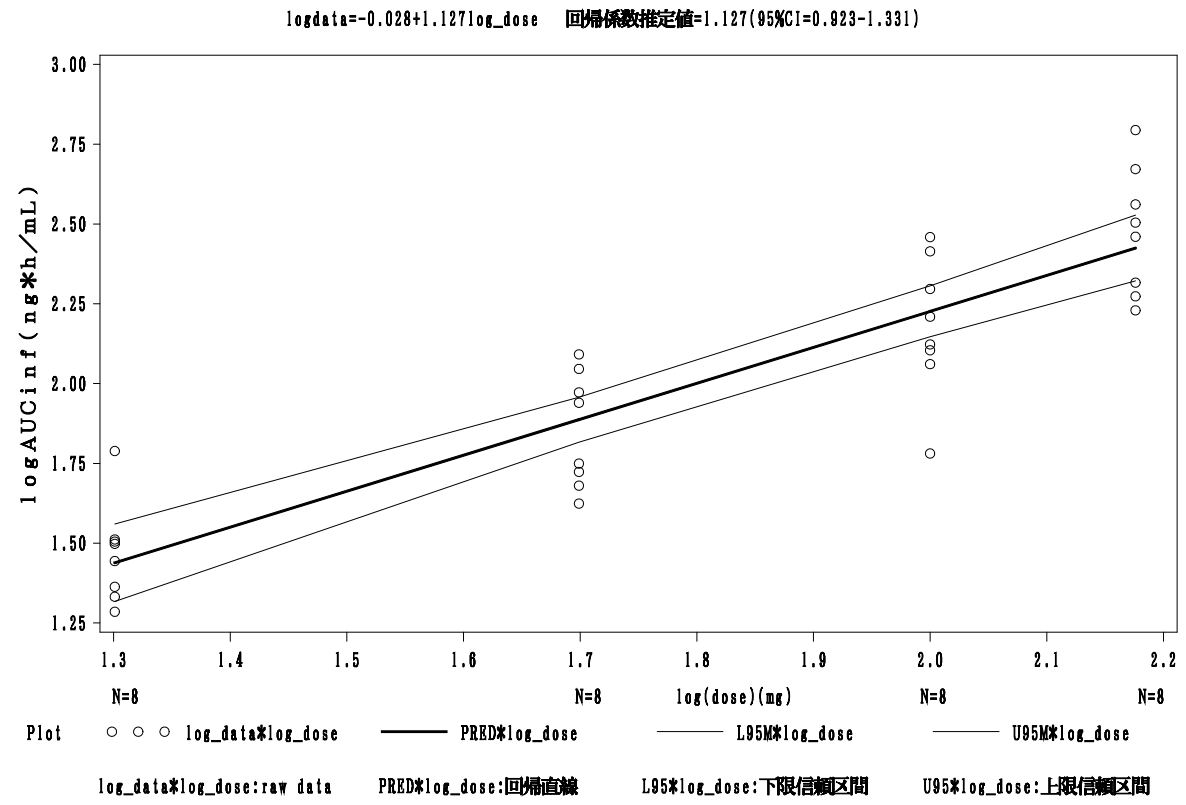
図表名: 薬物動態パラメータ 回帰分析 / (PP Population)

検査項目	単位	指定因子	DF	推定値	SE	t統計量	p-value	推定値の95%CI
AUCinf	ng*h/mL	Overall mean	1	-0.028	0.182	-0.15	0.8809	-0.399 - 0.344
		log(Dose)	1	1.127	0.100	11.29	0.0000	0.923 - 1.331
Cmax	ng/mL	Overall mean	1	-0.461	0.221	-2.08	0.0457	-0.913 - -0.009
		log(Dose)	1	1.058	0.121	8.72	0.0000	0.810 - 1.305
AUClast	ng*h/mL	Overall mean	1	-0.047	0.184	-0.26	0.7999	-0.424 - 0.329
		log(Dose)	1	1.123	0.101	11.12	0.0000	0.917 - 1.330

Overall mean : μ(総平均) log(Dose):β
Regression analysis was performed on log(Parameter). *:Reverse conversion value
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_pk_Regression.sas / output: S_REG.txt
Date: 18NOV2003 13:10
1/1

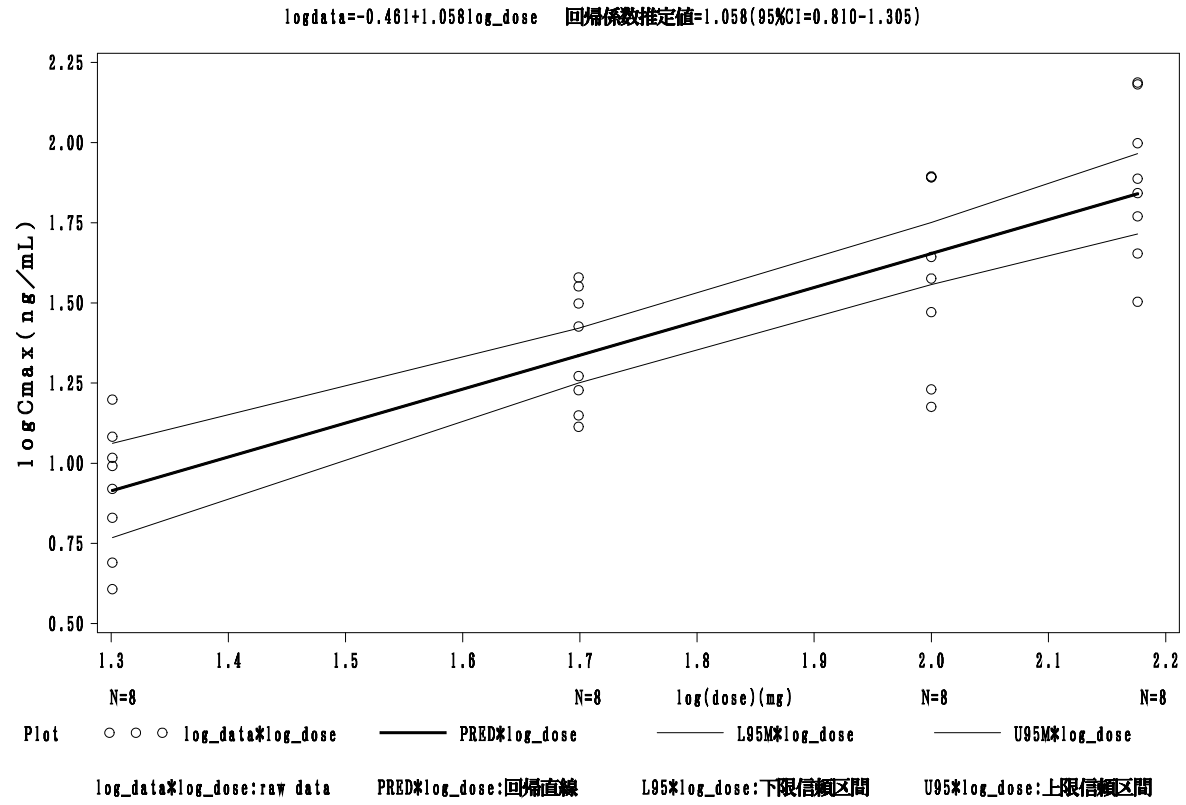
（5.3.3.1-1 表 10 を再掲）

図 2.7.6.1.1.4-3 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$の回帰直線（JP16980）



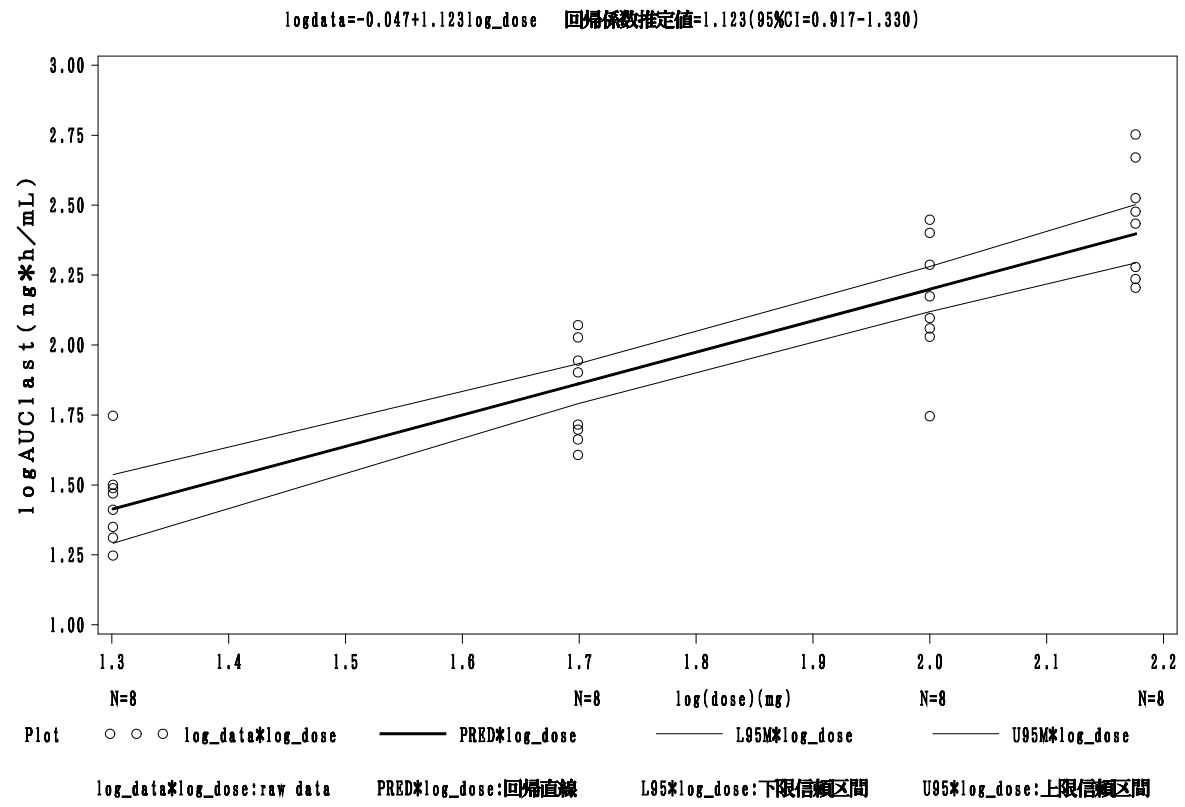
（5.3.3.1-1 図 5 を再掲）

図 2.7.6.1.1.4-4　単回投与時の C_{max} の回帰直線（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 6 を再掲）

図 2.7.6.1.1.4-5　単回投与時の AUC_{last} の回帰直線（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 7 を再掲）

2)　分散分析

分散分析の結果を表 2.7.6.1.1.4-5に示す。

$AUC_{0-\infty}$の総平均に対する最小二乗平均の90%信頼区間は，20～100 mg 群で69.3～124.3%の範囲内にあり類似していたが，150 mg 群の90%信頼区間は96.9～163.6%と高い傾向にあった（図 2.7.6.1.1.4-6）。また，AUC_{last} の分散分析の結果は $AUC_{0-\infty}$と同様の傾向を示した。

一方，C_{max} については，総平均に対する最小二乗平均の90%信頼区間は，20 mg 群で68.3～130.0%，50 mg 群で74.4～141.6%，100 mg 群で65.3～124.4%及び150 mg 群で83.2～158.4%であり，150 mg 群で高い傾向を示した。

表 2.7.6.1.1.4-5　$AUC_{0-\infty}$, C_{max} 及び AUC_{last} の分散分析（JP16980）

図表名: 薬物動態パラメータ 分散分析 / (PP Population)

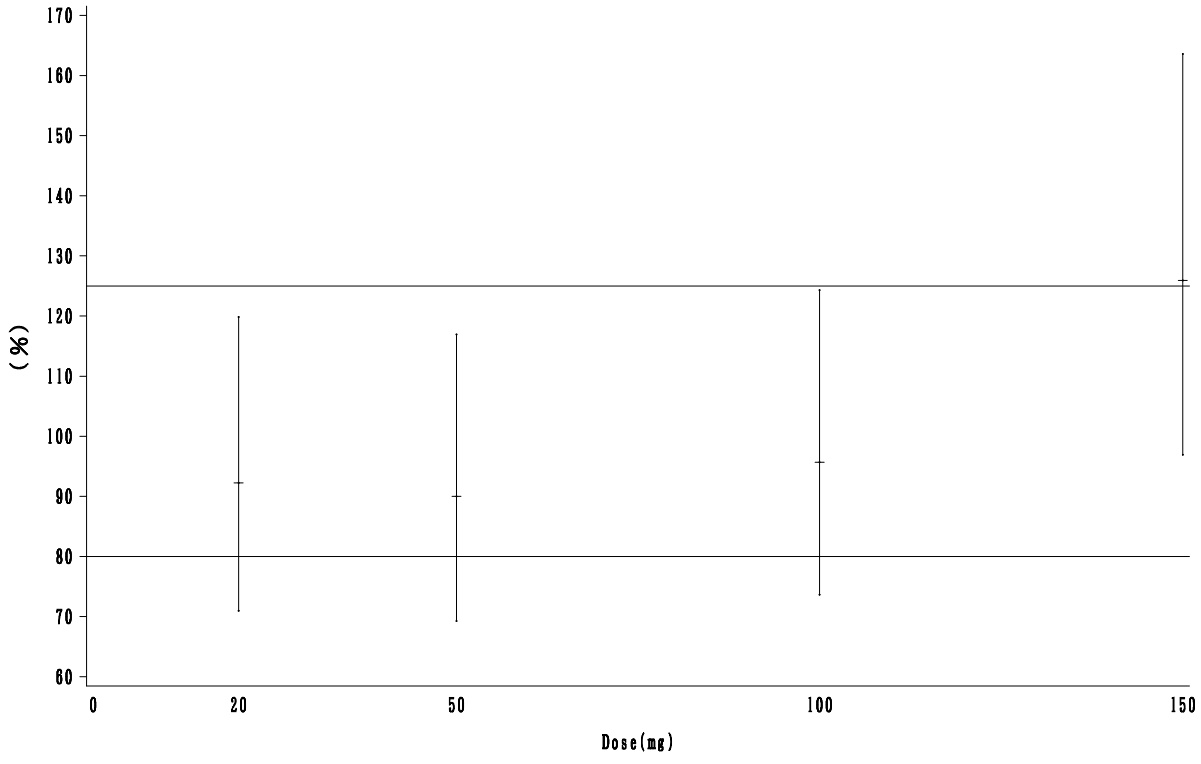
検査項目	単位	投与量	推定値	SE	90%CI	推定値(%)*	90%CI(%)*
AUCinf	ng*h/mL	20 MG	1.463	0.067	1.126 - 1.901	92.2	71.0 - 119.8
		50 MG	1.427	0.067	1.099 - 1.855	90.0	69.3 - 116.9
		100 MG	1.517	0.067	1.168 - 1.972	95.7	73.6 - 124.3
		150 MG	1.997	0.067	1.537 - 2.595	125.9	96.9 - 163.6
Cmax	ng/mL	20 MG	0.413	0.082	0.299 - 0.570	94.2	68.3 - 130.0
		50 MG	0.450	0.082	0.326 - 0.621	102.6	74.4 - 141.6
		100 MG	0.395	0.082	0.287 - 0.546	90.1	65.3 - 124.4
		150 MG	0.504	0.082	0.365 - 0.695	114.8	83.2 - 158.4
AUClast	ng*h/mL	20 MG	1.380	0.068	1.059 - 1.800	92.4	70.9 - 120.5
		50 MG	1.348	0.068	1.034 - 1.758	90.3	69.2 - 117.7
		100 MG	1.430	0.068	1.097 - 1.865	95.8	73.4 - 124.9
		150 MG	1.868	0.068	1.433 - 2.436	125.1	95.9 - 163.1

AUCinf:AUCinf/Dose Cmax:Cmax/Dose AUClast:AUClast/Dose
ANOVA was performed on log(Parameter). *:Reverse conversion value
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥T_pK_anova.sas / output: S_ANOVA.txt
Date: 18NOV2003 13:10
1/1

(5.3.3.1-1 表 11 を再掲)

図 2.7.6.1.1.4-6　単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ の分散分析（JP16980）

図表名: 薬物動態パラメータ(AUCinf/Dose)最小二乗平均とその90%信頼区間、総平均の80%点と125%点 / (PP Population)



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥F_pk_anova.sas / output: a_aucinf
Date:18NOV2003 13:10
1/3

(5.3.3.1-1 図 8 を再掲)

2.7.6.1.1.5　　薬力学的反応（JP16980）

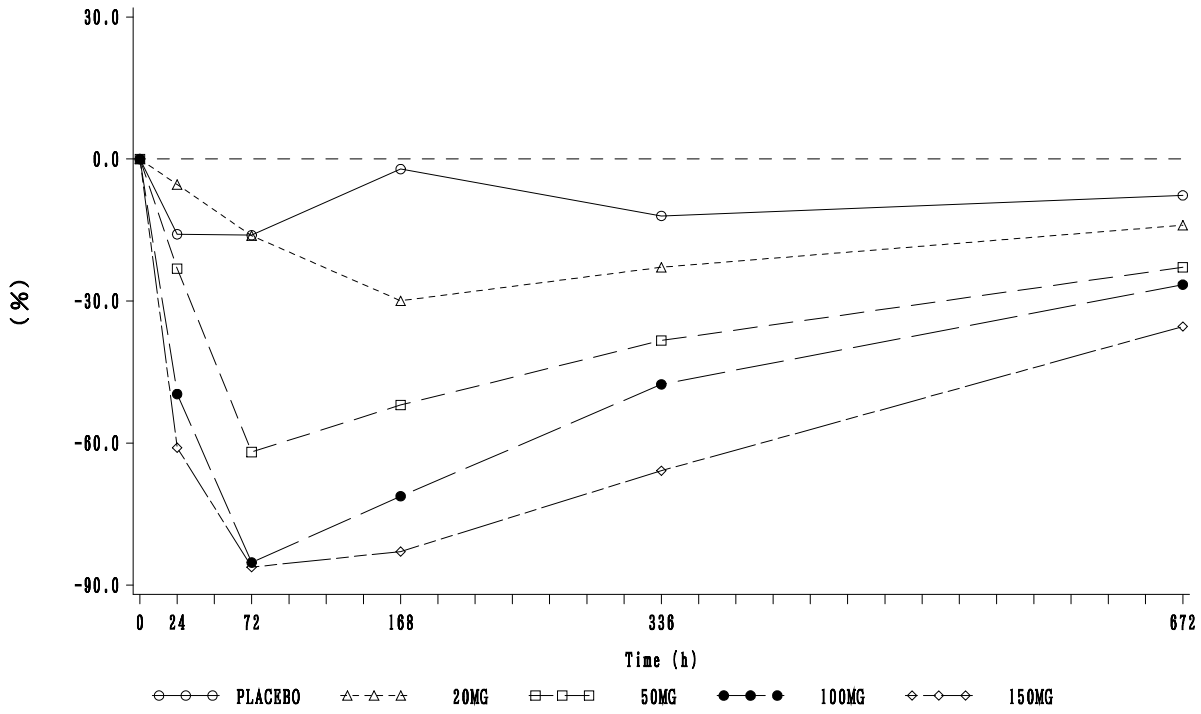
(1) 骨吸収マーカー

1) 血清 CTX

血清 CTX の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-1及び表 2.7.6.1.1.5-1に示す。

本剤20～150 mg 単回投与により用量依存的な血清 CTX の低下が認められた。血清 CTX 低下は，最大の変化において100 mg 群と150 mg 群で同程度であったが，最大の変化を示した後は100 mg 群より150 mg 群で低い傾向を示した。また，投与28日後（投与672時間後）においても，用量依存的な低下は持続していた。

図 2.7.6.1.1.5-1　血清 CTX の投与前値からの変化率の推移（中央値，N = 8）（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 11 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-1　血清 CTX の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
CTx(血清) (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-10.0	-5.7	-23.0	-49.5	-57.6
	SD	17.5	10.1	11.2	14.0	13.0
	SE	6.2	3.6	4.0	5.0	4.6
	Median	-15.9	-5.4	-23.1	-49.6	-61.0
	Min-Max	-33.5-25.8	-19.9-10.1	-36.0--0.7	-71.3--23.9	-70.4--36.7
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-8.0	-15.6	-59.0	-83.3	-86.6
	SD	20.9	16.2	13.5	8.5	6.7
	SE	7.4	5.7	4.8	3.0	2.4
	Median	-16.1	-16.2	-61.9	-85.2	-86.2
	Min-Max	-30.9-31.3	-41.0-13.8	-74.3--31.8	-92.2--68.0	-94.2--75.2
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.7	-26.5	-54.7	-68.3	-79.3
	SD	9.8	18.6	11.6	15.3	9.2
	SE	3.5	6.6	4.1	5.4	3.2
	Median	-2.1	-29.9	-52.0	-71.2	-82.9
	Min-Max	-9.3-17.8	-56.8--5.5	-71.0--39.2	-83.0--43.1	-88.2--64.9
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-12.7	-25.6	-37.0	-51.9	-64.9
	SD	17.3	14.7	13.4	20.0	4.9
	SE	6.1	5.2	4.8	7.1	1.7
	Median	-12.0	-22.8	-38.3	-47.6	-65.8
	Min-Max	-37.3-10.0	-47.0--3.7	-56.2--18.3	-84.3--29.8	-71.1--54.6
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-5.2	-16.7	-24.2	-26.5	-35.7
	SD	17.3	13.9	17.8	16.9	7.0
	SE	6.1	4.9	6.3	6.0	2.5
	Median	-7.7	-14.0	-22.9	-26.5	-35.4
	Min-Max	-27.5-25.8	-41.2-1.0	-53.7-0.3	-58.2--3.5	-43.7--22.9

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_1.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

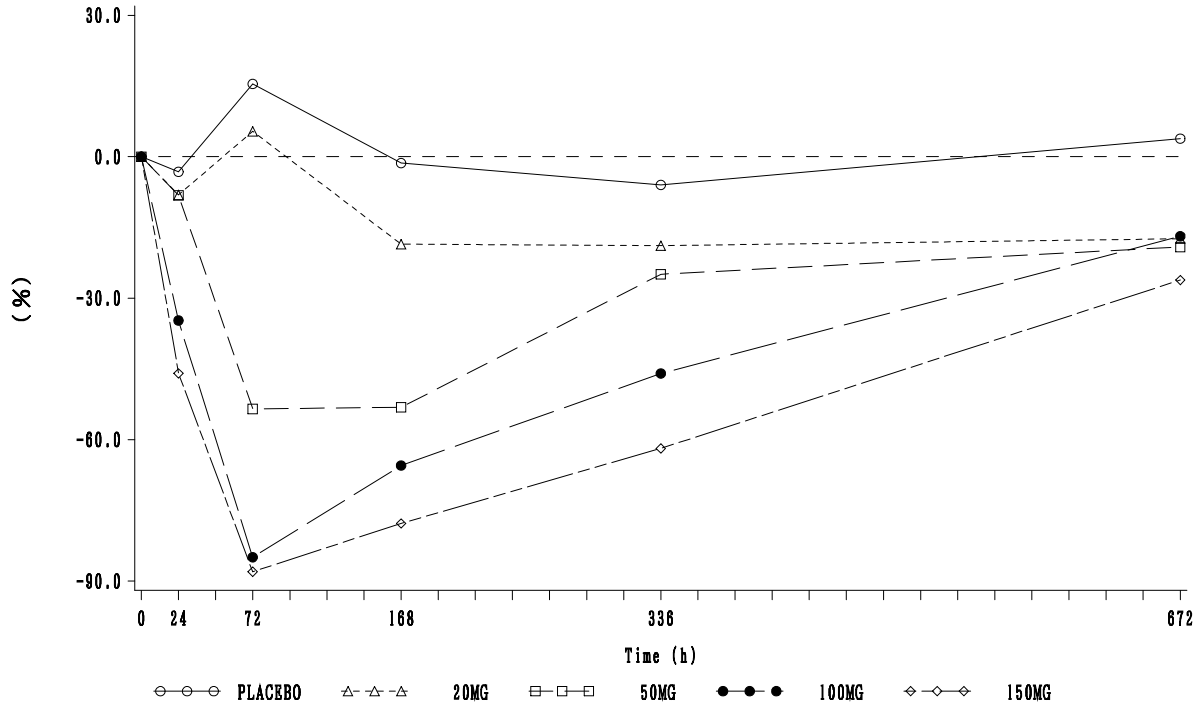
（5.3.3.1-1 表 12 を再掲）

2)　尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX

尿中補正 CTX の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-2及び表 2.7.6.1.1.5-2に，尿中補正 NTX の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-3及び表 2.7.6.1.1.5-3に示す。

本剤20～150 mg 単回投与により，尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX の用量依存的な低下が認められた。尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX の低下は，最大の変化において100 mg 群と150 mg 群で同程度であったが，最大の変化を示した後は100 mg 群より150 mg 群で低い傾向を示した。また，投与28日後（投与672時間後）でも尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX の低下は持続していた。

図 2.7.6.1.1.5-2　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）

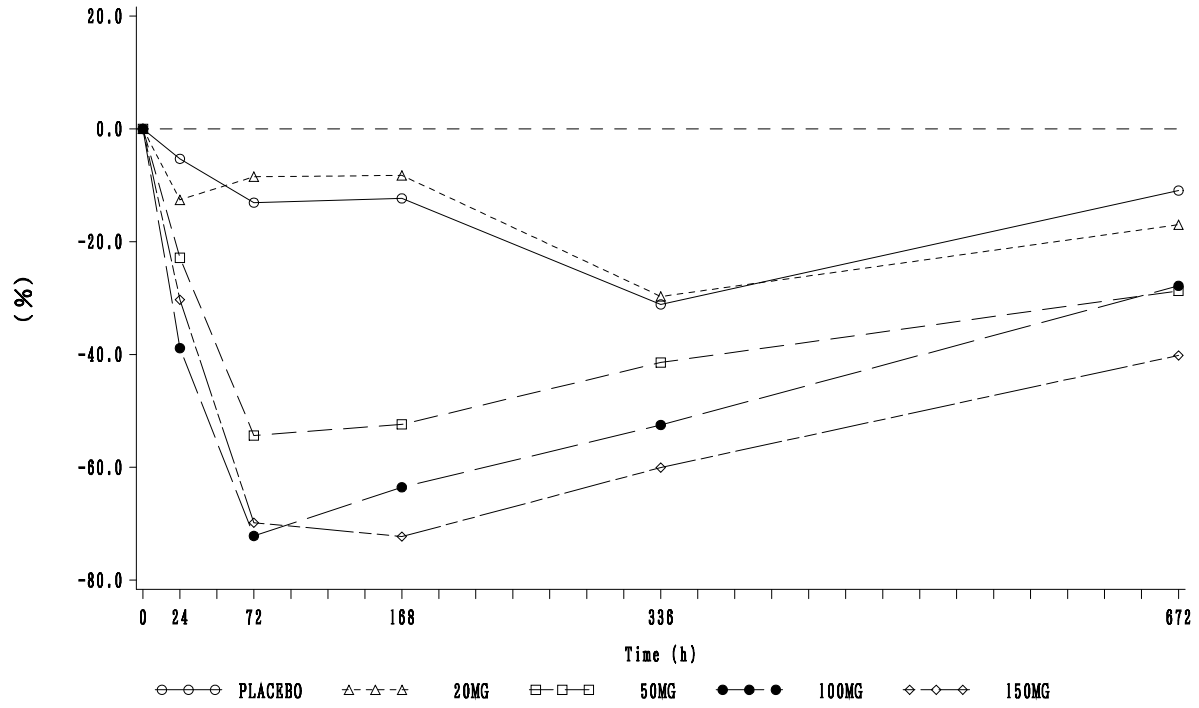


（5.3.3.1-1 図 12 を再掲）

図 2.7.6.1.1.5-3　尿中補正 NTX 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NTx (尿)



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥PDmedian1_graph.sas / output:PD5.cgm
Date:18NOV2003 13:09
5/18

（5.3.3.1-1 図 13 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-2　尿中補正 CTX の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
補正CTx(尿) (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.1	-3.1	-1.0	-35.8	-50.7
	SD	30.2	26.0	51.4	28.8	17.4
	SE	10.7	9.2	18.2	10.2	6.2
	Median	-3.2	-8.1	-8.2	-34.7	-45.9
	Min-Max	-32.5-62.8	-32.6-51.4	-54.2-111.5	-68.7-1.1	-77.7--26.0
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	17.4	11.9	-34.1	-78.0	-88.1
	SD	32.8	30.7	55.6	14.1	6.0
	SE	11.6	10.8	19.7	5.0	2.1
	Median	15.4	5.4	-53.5	-84.9	-88.0
	Min-Max	-29.5-65.6	-30.2-73.7	-72.8-96.8	-91.3--55.9	-96.6--79.7
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	9.7	1.3	-35.9	-63.7	-80.0
	SD	28.6	40.2	50.9	21.5	10.6
	SE	10.1	14.2	18.0	7.6	3.7
	Median	-1.3	-18.5	-53.1	-65.5	-77.8
	Min-Max	-18.2-59.1	-27.7-86.1	-74.0-83.5	-95.5--34.6	-96.1--66.8
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-9.5	-20.1	-10.5	-36.3	-65.8
	SD	22.7	17.4	56.3	29.6	9.4
	SE	8.0	6.1	19.9	10.5	3.3
	Median	-6.0	-18.9	-24.9	-46.0	-61.9
	Min-Max	-36.2-28.3	-49.9-4.5	-53.7-125.2	-70.2-7.6	-80.3--56.0
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-1.1	-12.6	-3.5	-13.5	-23.3
	SD	20.2	23.5	47.2	21.5	13.7
	SE	7.1	8.3	16.7	7.6	4.8
	Median	3.8	-17.4	-19.1	-16.8	-26.1
	Min-Max	-44.2-20.6	-40.6-23.1	-33.7-110.1	-37.1-22.6	-34.6-8.9

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_3.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 13を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-3　尿中補正 NTX の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
補正NTx(尿) (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-7.5	-8.3	2.2	-36.7	-36.0
	SD	20.5	15.6	71.9	21.9	15.6
	SE	7.2	5.5	25.4	7.7	5.5
	Median	-5.3	-12.6	-22.9	-38.9	-30.3
	Min-Max	-38.1-16.2	-30.7-15.4	-43.8-175.4	-68.9--5.9	-67.7--19.3
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-12.2	-2.2	-34.7	-67.7	-72.9
	SD	26.9	35.1	49.3	12.2	8.1
	SE	9.5	12.4	17.4	4.3	2.9
	Median	-13.1	-8.5	-54.4	-72.2	-69.8
	Min-Max	-50.7-29.7	-50.1-69.1	-62.4-84.3	-83.5--51.2	-85.3--64.1
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-12.3	-17.6	-30.1	-63.6	-73.1
	SD	9.6	20.9	61.6	9.1	5.3
	SE	3.4	7.4	21.8	3.2	1.9
	Median	-12.3	-8.2	-52.4	-63.5	-72.3
	Min-Max	-27.9-1.6	-54.5-0.8	-60.7-121.5	-75.9--50.6	-80.6--65.8
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-27.7	-31.4	-25.6	-53.9	-62.8
	SD	14.7	19.7	45.9	11.5	8.5
	SE	5.2	7.0	16.2	4.1	3.0
	Median	-31.1	-29.7	-41.4	-52.5	-60.1
	Min-Max	-44.7-3.8	-68.6--7.0	-51.5-85.7	-75.8--38.6	-77.2--53.3
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-12.8	-11.3	-12.0	-29.4	-38.0
	SD	25.4	23.3	53.4	14.6	16.1
	SE	9.0	8.2	18.9	5.2	5.7
	Median	-10.9	-17.0	-28.7	-27.8	-40.2
	Min-Max	-44.8-20.8	-45.9-21.9	-53.9-116.6	-49.1--5.7	-57.2--14.6

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_5.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 14を再掲）

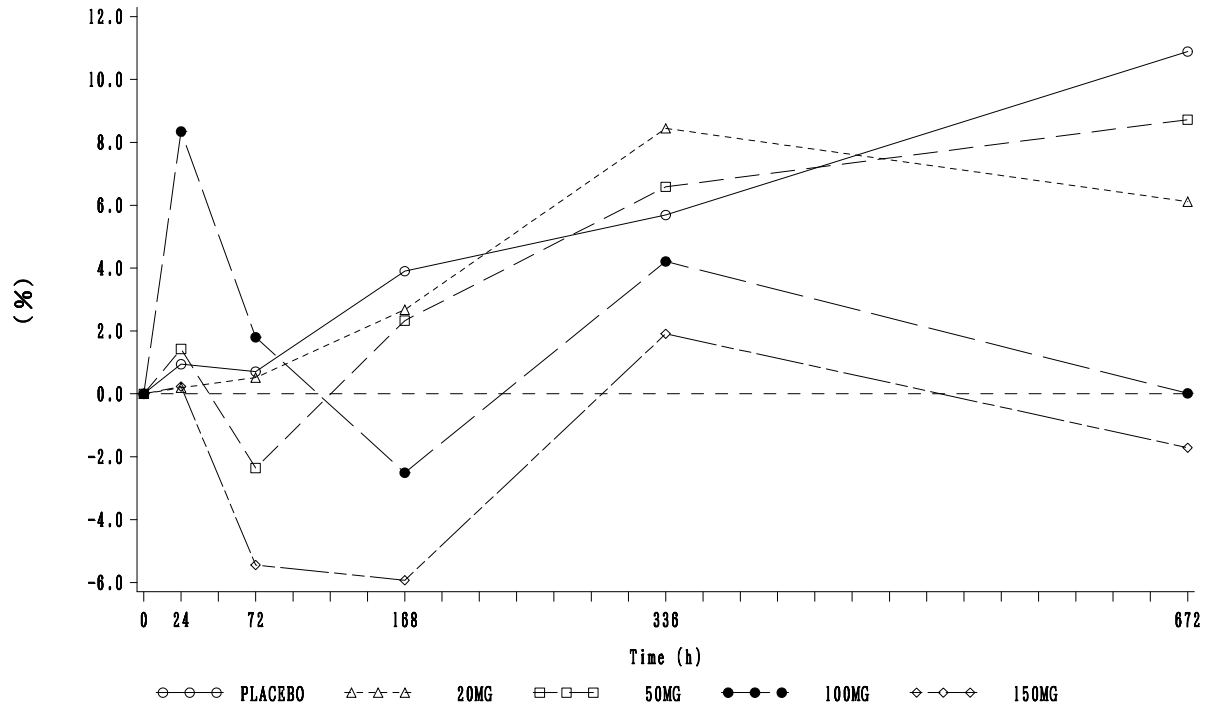
(2) 骨形成マーカー

1) 血清骨型 ALP

血清骨型 ALP の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-4及び表 2.7.6.1.1.5-4に示す。

本剤投与群の血清骨型 ALP 変化率の変動範囲は，プラセボ群の変動範囲と同程度であった。

図 2.7.6.1.1.5-4　血清骨型 ALP の投与前値からの変化率の推移（中央値，N = 8）（JP16980）



（5.3.3.1-1 図 14 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-4　血清骨型 ALP の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
骨型ALP (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.8	0.0	2.3	7.9	0.6
	SD	5.5	3.9	8.5	6.7	7.7
	SE	1.9	1.4	3.0	2.4	2.7
	Median	0.9	0.2	1.4	8.3	0.2
	Min-Max	-10.6-6.8	-6.4-5.9	-8.7-15.2	-2.2-15.8	-7.7-9.6
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	1.6	2.4	-1.1	0.6	-5.3
	SD	5.3	6.1	6.8	9.4	8.4
	SE	1.9	2.2	2.4	3.3	3.0
	Median	0.7	0.5	-2.4	1.8	-5.4
	Min-Max	-4.2-9.1	-6.7-10.6	-12.7-9.4	-15.7-12.3	-15.1-9.0
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	4.7	1.5	1.8	-4.9	-6.4
	SD	6.1	8.7	11.1	11.9	12.5
	SE	2.2	3.1	3.9	4.2	4.4
	Median	3.9	2.7	2.3	-2.5	-5.9
	Min-Max	-2.2-17.0	-12.8-14.0	-14.3-22.9	-24.2-13.7	-23.1-15.7
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	6.5	4.4	6.5	2.5	5.1
	SD	6.9	8.1	11.0	12.0	11.9
	SE	2.5	2.9	3.9	4.3	4.2
	Median	5.7	8.4	6.6	4.2	1.9
	Min-Max	-1.7-15.8	-8.3-11.1	-12.7-26.4	-15.9-16.8	-11.2-22.4
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	9.6	4.3	5.8	2.4	0.7
	SD	6.6	10.0	15.7	14.3	10.4
	SE	2.3	3.5	5.6	5.0	3.7
	Median	10.9	6.1	8.7	0.0	-1.7
	Min-Max	-1.7-18.1	-16.9-13.9	-23.0-20.6	-13.7-19.6	-10.9-17.1

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_6.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 15を再掲）

2)　血清オステオカルシン

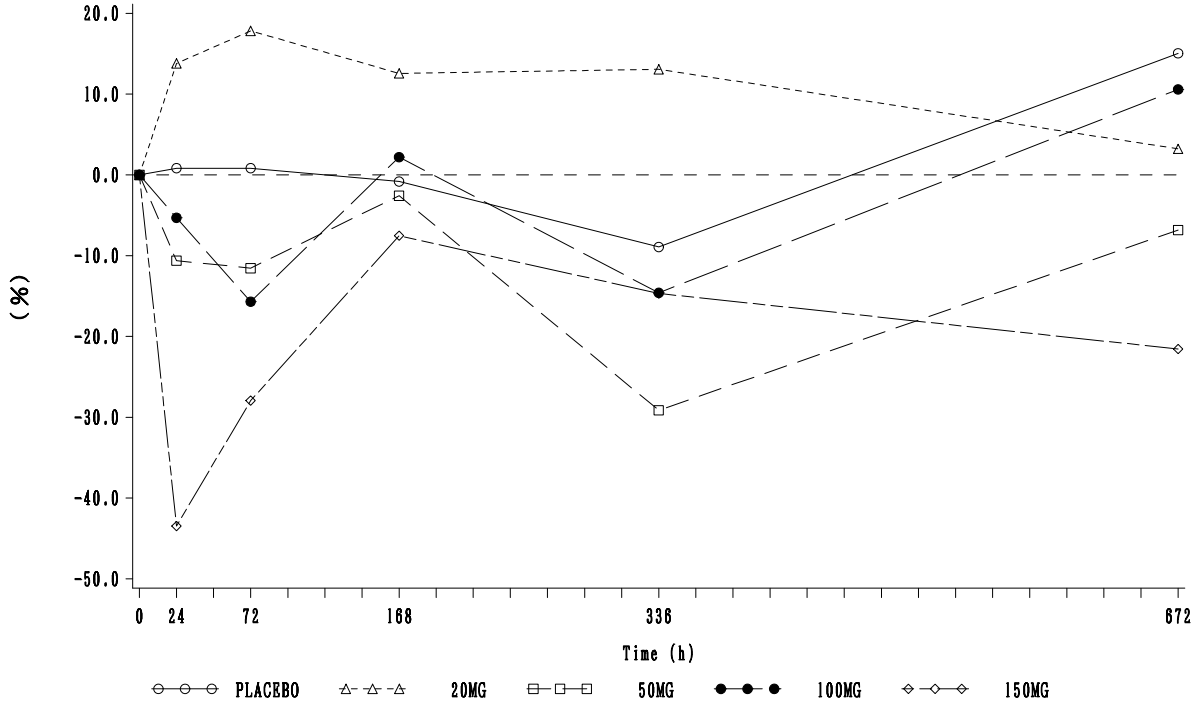
血清オステオカルシンの投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-5及び表 2.7.6.1.1.5-5に示す。

血清オステオカルシン変化率は，本剤150 mg 群で投与24時間後を最大の変化とした一過性の低下が認められたが，投与7日後（投与168時間後）以降は用量に依存した変化は認められなかった。

図 2.7.6.1.1.5-5　血清オステオカルシン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= オステオカルシン



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥PDmedian1_graph.sas / output:PD7.cgm
Date:18NOV2003 13:09
7/18

（5.3.3.1-1 図 15 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-5　血清オステオカルシンの投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
オステオカルシン (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-3.2	12.3	-12.2	-6.8	-40.5
	SD	18.0	15.1	16.3	12.2	21.4
	SE	6.3	5.3	5.8	4.3	7.6
	Median	0.8	13.8	-10.6	-5.3	-43.5
	Min-Max	-30.1-26.3	-12.5-38.7	-42.1-13.8	-31.5-7.3	-64.2-5.7
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-2.4	24.4	-12.8	-12.3	-26.3
	SD	17.3	24.7	16.0	15.2	10.0
	SE	6.1	8.7	5.7	5.4	3.5
	Median	0.8	17.8	-11.5	-15.7	-27.9
	Min-Max	-24.7-21.3	4.2-77.4	-36.0-15.8	-30.8-18.9	-38.3--4.6
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	2.1	23.0	-2.9	0.9	-10.6
	SD	15.7	29.6	20.9	14.5	18.7
	SE	5.6	10.5	7.4	5.1	6.6
	Median	-0.8	12.6	-2.6	2.2	-7.5
	Min-Max	-14.9-34.8	-14.8-83.9	-34.2-35.7	-20.5-28.0	-33.3-23.1
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-5.4	17.6	-24.5	-18.9	-20.9
	SD	16.6	55.5	18.0	18.8	17.1
	SE	5.9	19.6	6.4	6.6	6.1
	Median	-8.9	13.1	-29.1	-14.6	-14.7
	Min-Max	-25.8-26.1	-51.9-138.7	-48.2-4.8	-56.0--1.3	-47.6--1.9
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	19.3	14.4	-2.1	10.6	-18.5
	SD	23.1	26.3	19.9	14.1	13.1
	SE	8.2	9.3	7.0	5.0	4.6
	Median	15.1	3.2	-6.8	10.6	-21.6
	Min-Max	-7.4-65.8	-9.3-58.1	-28.9-28.6	-7.7-30.5	-34.6-1.9

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_7.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 16 を再掲）

(3)　カルシウム及び無機リン

1)　血清カルシウムイオン（Ca^{2+}）

血清 Ca^{2+}の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-6及び表 2.7.6.1.1.5-6に示す。

プラセボ群においては観察期間中の血清 Ca^{2+}変化率（中央値）は−1.5～0.0%の間で変動した。一方，本剤投与群では用量に依存した低下を示し，最大の変化率（中央値）は20，50，100及び150 mg 群でそれぞれ，−3.1%（7日後，168時間後），−3.7%（7日後，168時間後），−6.9%（7日後，168時間後）及び−7.1%（3日後，72時間後）であった。血清 Ca^{2+}の低下は，本剤100 mg 群以下では投与14日後に，150 mg 群では28日後にプラセボ群とほぼ同じレベルにまで復した。なお，20 mg 群では投与28日後（投与672時間後）に−3.5%と低値を示した。

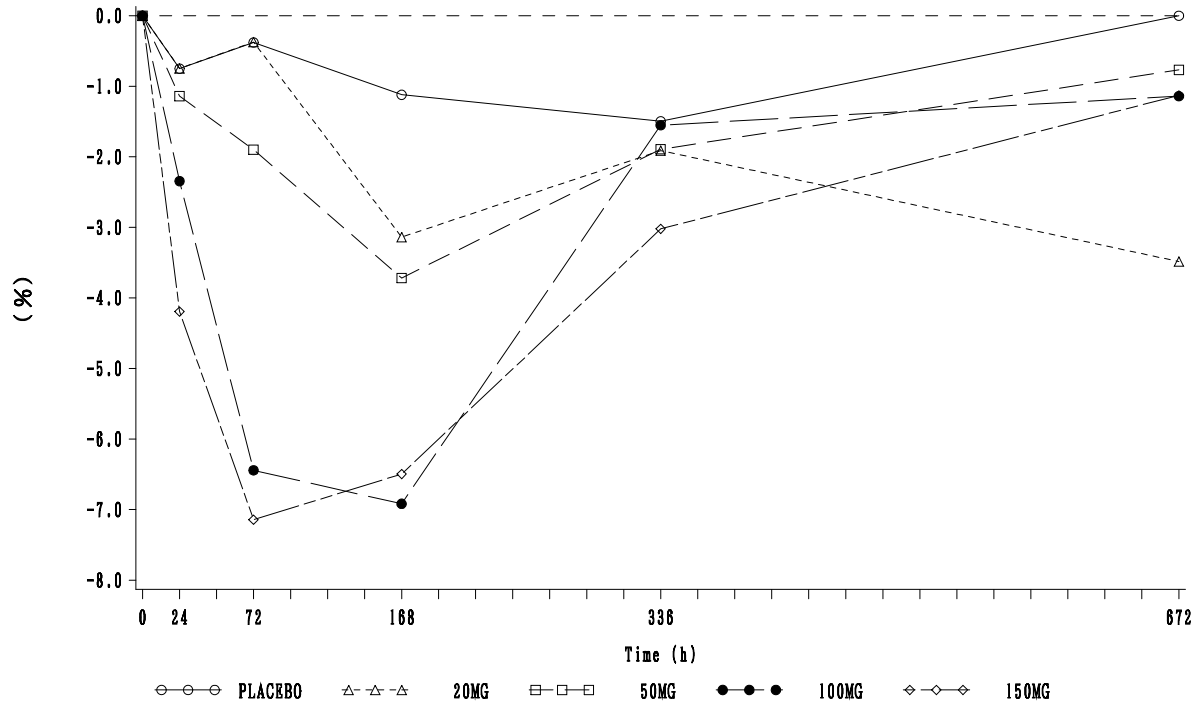
以上のように，本剤20～100 mg 群で用量依存的な血清 Ca^{2+}の低下が認められた。100 mg 群と150 mg 群で低下の最大値は同程度であった。

カルシウム及びカルシウム代謝関連ホルモンのうち，血清 Ca^{2+}及び血清 IP は本剤投与により用量依存的に低下した。いずれのパラメータも低下は投与3日後～7日後（72時間後～168時間後）で最大となり，また，投与前値に復する推移も類似していた。

図 2.7.6.1.1.5-6　血清 Ca^{2+}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= Ca2+



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥PDmedian1_graph.sas / output:PD10.cgm
Date:18NOV2003 13:09
10/18

（5.3.3.1-1 図 17 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-6　血清 Ca^{2+}の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
Ca2+ (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.5	-0.5	-1.8	-2.0	-3.2
	SD	1.6	1.2	1.9	1.8	2.7
	SE	0.6	0.4	0.7	0.7	1.0
	Median	-0.7	-0.7	-1.1	-2.3	-4.2
	Min-Max	-2.9-2.3	-2.3-1.6	-5.8-0.0	-4.6-1.6	-5.9-2.4
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.7	-0.7	-2.0	-6.0	-6.3
	SD	2.2	1.9	3.3	2.2	2.4
	SE	0.8	0.7	1.2	0.8	0.9
	Median	-0.4	-0.4	-1.9	-6.4	-7.1
	Min-Max	-5.1-1.6	-3.7-1.6	-8.7-3.0	-8.5--1.6	-8.9--1.6
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-1.7	-4.0	-4.0	-6.0	-6.5
	SD	2.7	2.4	2.4	2.5	3.1
	SE	0.9	0.8	0.9	0.9	1.1
	Median	-1.1	-3.1	-3.7	-6.9	-6.5
	Min-Max	-5.8-1.6	-8.2--0.8	-8.7-0.0	-8.4--2.3	-11.9--3.1
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-1.3	-1.5	-2.4	-1.0	-2.6
	SD	2.7	1.0	2.2	1.5	1.3
	SE	1.0	0.4	0.8	0.5	0.4
	Median	-1.5	-1.9	-1.9	-1.6	-3.0
	Min-Max	-5.8-3.9	-2.4-0.0	-5.8-0.8	-2.4-1.6	-3.8-0.0
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.8	-3.6	-1.3	-0.7	-0.7
	SD	2.9	1.4	2.2	1.7	1.7
	SE	1.0	0.5	0.8	0.6	0.6
	Median	0.0	-3.5	-0.8	-1.1	-1.1
	Min-Max	-5.5-3.7	-6.3--2.2	-5.1-1.5	-2.4-1.6	-3.0-2.4

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_10.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 18 を再掲）

2)　血清無機リン（IP）

血清 IP の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.1.1.5-7及び表 2.7.6.1.1.5-7に示す。

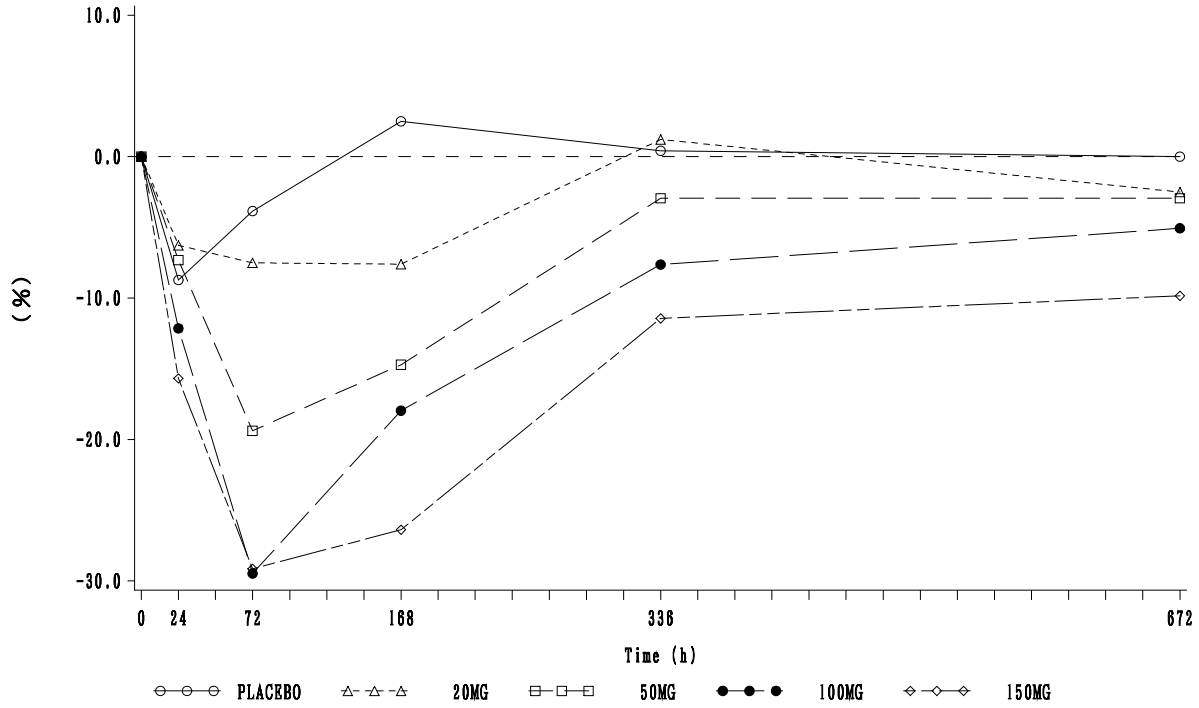
プラセボ群においては，観察期間中の血清 IP 変化率（中央値）は，−8.7～2.5%の間で変動した。一方，本剤50 mg 群以上では，血清 IP 変化率は用量依存的な低下を示し，各投与群における最大の変化率（中央値）は，50，100及び150 mg 群でそれぞれ，−19.4%（3日後，72時間後），−29.5%（3日後，72時間後）及び−29.2%（3日後，72時間後）であった。50及び100 mg 群では，14日後（336時間後）にはプラセボ群の変動範囲まで復した。150 mg 群では14及び28日後もそれぞれ−11.4%及び−9.8%と低い傾向にあったが，実測値（最小～最大値）はそれぞれ，2.9～3.9及び2.9～3.7 mg/dL であり，基準値（2.5～4.7 mg/dL）の範囲内であった。

以上のように，本剤50～150 mg 群で血清 IP の用量依存的な低下が認められ，そのピーク値は100 mg 群と150 mg 群で同程度であった。

図 2.7.6.1.1.5-7　血清 IP 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= IP (血清)



Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥PDmedian1_graph.sas / output:PD13.cgm
Date:18NOV2003 13:09
13/18

（5.3.3.1-1 図 20 を再掲）

表 2.7.6.1.1.5-7　血清 IP の投与前値からの変化率の推移（JP16980）

図表名：薬力学的パラメータの要約統計量(変化率) / (PP Population)

検査項目(単位) 時期	統計量	PLACEBO N=8	Ro200-5450po 20MG N=8	Ro200-5450po 50MG N=8	Ro200-5450po 100MG N=8	Ro200-5450po 150MG N=8
IP(血清) (%)						
24h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-8.0	-5.1	-6.6	-10.8	-15.6
	SD	9.9	7.8	5.1	6.2	10.1
	SE	3.5	2.8	1.8	2.2	3.6
	Median	-8.7	-6.3	-7.3	-12.1	-15.7
	Min-Max	-26.8-6.2	-14.6-9.1	-11.9-0.0	-17.5-0.0	-27.5-5.9
72h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-5.8	-5.9	-20.1	-27.6	-29.2
	SD	9.8	8.9	7.7	6.3	5.5
	SE	3.5	3.1	2.7	2.2	2.0
	Median	-3.8	-7.5	-19.4	-29.5	-29.2
	Min-Max	-19.5-9.4	-16.2-9.1	-33.3--11.8	-35.0--17.9	-37.5--20.6
168h	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.4	-2.6	-14.0	-19.4	-24.0
	SD	9.0	12.9	7.0	7.4	8.4
	SE	3.2	4.6	2.5	2.6	3.0
	Median	2.5	-7.6	-14.7	-18.0	-26.4
	Min-Max	-19.5-10.8	-13.2-24.2	-25.7--5.9	-34.2--7.9	-32.5--5.9
336h	n	8	8	8	8	8
	Mean	1.6	3.7	-3.4	-6.6	-11.3
	SD	9.2	11.1	6.3	6.4	6.4
	SE	3.3	3.9	2.2	2.3	2.3
	Median	0.4	1.2	-2.9	-7.6	-11.4
	Min-Max	-14.6-15.6	-10.5-24.2	-11.8-5.9	-13.2-4.8	-19.4--2.5
672h	n	8	8	8	8	8
	Mean	1.9	-1.0	-5.7	-5.4	-10.8
	SD	10.4	5.7	10.3	4.9	6.2
	SE	3.7	2.0	3.6	1.7	2.2
	Median	0.0	-2.5	-2.9	-5.1	-9.8
	Min-Max	-11.4-21.9	-9.8-7.3	-21.4-8.1	-13.2-0.0	-20.0--2.9

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥Pdparam.sas / output: S_Pdparam2_13.txt
Date: 28NOV2003 20:41
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 21 を再掲）

3)　血清補正カルシウム

プラセボ群においては観察期間中の血清補正カルシウム変化率（中央値）は−1.1～1.1%の間で変動した。本剤投与群における血清補正カルシウム変化率（中央値）は，−1.7～2.2%で，プラセボ群と同程度であった。

2.7.6.1.1.6　安全性（JP16980）

(1)　有害事象

器官別の有害事象の集計を表 2.7.6.3.1-1に，因果関係別の有害事象の集計を表 2.7.6.3.1-2に示した。

有害事象は，各投与群それぞれ8例のうち，プラセボ群において2例2件，本剤20，50，100及び150 mg 群においてそれぞれ，4例5件，3例4件，7例13件及び8例36件発現した。発現件数は用量に依存して増加しており，150 mg 群では全例に何らかの有害事象が認められた。また，因果関係が否定されたのは，100 mg 群の1例2件（転倒による靭帯捻挫及び挫傷）のみで，その他は「多分あり」又は「否定できない」と判定された。なお，重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の最高時重症度別有害事象発現率を表 2.7.6.1.1.6-1に示す。

中等度の有害事象は，20 mg 群の嘔吐及び100 mg 群の靭帯捻挫の2例2件に認められた。この2件以外はすべて軽度であった。また，すべての有害事象は治験期間中に回復又は追跡調査により回復が確認された。

器官別の集計では，臨床検査値異常変動による有害事象が最も多く，12例30件発現した。このうち発現頻度の高かったのは血中カルシウム減少及びカルシウムイオン減少で，プラセボ群，

20 mg 群及び50 mg 群では認められなかった。血中カルシウム減少は100 mg 群に3件及び150 mg 群に6件，カルシウムイオン減少は100 mg 群に4件及び150 mg 群に3件認められたが，減少の程度はわずかであり，無処置にて投与前値に回復した。これらは本剤の骨吸収抑制作用によるものと考えられた。その他の臨床検査値異常変動による有害事象として，150 mg 群で好中球数増加（6件），血中フィブリノゲン増加（2件）及び体温上昇（3件）が認められた。また，150 mg 群の1例に，AST 増加，ALT 増加及び γ-GTP 増加が認められたが，症状は認められず，治療を行うことなく回復した。

消化管障害としては，軟便（4件），悪心（2件），嘔吐（2件），水様便（1件）及び便秘（1件）が認められ，150 mg 群で4例5件（軟便2件，悪心2件，嘔吐1件）と最も多く発現した。20 mg 群に発現した嘔吐は，血圧測定の際に臥位から坐位にしたときに発現したもので，臥位にすることにより回復し中等度と判定された。消化管障害のうち，嘔吐以外は無処置で回復し軽度と判定された。

本剤を含む窒素含有ビスホスホネートの間欠投与時に発熱，疲労，筋痛，関節痛等のインフルエンザ様症状が発現することがあり，集合的に急性期反応と呼ばれている。本治験において，軽度の体温上昇（3件），熱感（2件），発熱（1件），悪寒（1件）及び関節痛（1件）並びに臨床検査値異常変動から判断された好中球数増加（6件）及び血中フィブリノゲン増加（2件）が急性期反応類似所見と判断された。これらの有害事象の発現時期は，血中フィブリノゲン増加が投与3日後であった以外は，投与2日目以内であり，無処置で回復した。また，これらは，すべて150 mg 群に発現したものであり，8例中6例に認められた。

上記以外では，20 mg 群1例及び50 mg 群2例において軽度の筋痛が本剤投与2日目に発現したが，無処置で回復した。なお，筋痛は100 mg 群及び150 mg 群では認められなかった。

その他，頭痛が50 mg 群に1件，100 mg 群に2件及び150 mg 群に3件発現し，その発現率は用量とともに増加する傾向があった。150 mg 群に発現した3件のうち2件は体温上昇を伴っていた。頭痛は，すべて軽度で治療することなく回復した。

表 2.7.6.1.1.6-1　最高時重症別有害事象発現率（JP16980）

図表名：治療群毎の最高時程度毎の有害事象発現の要約集計 / (Safety Population)

治療群	計(%)	軽度(%)	中等度(%)	高度(%)
PLACEBO (N=8)				
発現例数	2(25.0)	2(25.0)	-	-
発現件数	2	2	-	-
20 MG (N=8)				
発現例数	4(50.0)	4(50.0)	1(12.5)	-
発現件数	5	4	1	-
50 MG (N=8)				
発現例数	3(37.5)	3(37.5)	-	-
発現件数	4	4	-	-
100 MG (N=8)				
発現例数	3(37.5)	3(37.5)	1(12.5)	-
発現件数	6	5	1	-
150 MG (N=8)				
発現例数	7(87.5)	7(87.5)	-	-
発現件数	16	16	-	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には，発現件数を1件として集計した。
(%)は，治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合，百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE12_2.sas / output: S_AE12_2.txt
Date: 18NOV2003 14:40
Page 1/1

（5.3.3.1-1 表 27 を再掲）

(2) バイタルサイン

バイタルサインでは，低血圧2件（プラセボ群1件，20 mg 群1件）及び体温上昇3件（150 mg 群3件）が有害事象として判断された。低血圧は，2例とも投与4時間後の測定時に認められ，投与6時間後には投与前の値と同程度に回復した。体温上昇3例は，いずれも急性期反応類似所見と判断された。投与1～2日目に37.5°C に上昇し，2～3時間後には投与前の体温に回復した。

(3) 心電図

治験薬投与前及び治験薬投与1時間後，4時間後，24時間後，2日後（48時間後），3日後（72時間後），7日後（168時間後），28日後（672時間後）に標準12誘導心電図測定を行った。

心電図検査において，有害事象と判断されたものは認められなかった。

心電図検査において，QT 間隔についても検討した。QTcB が450～470 msec（境界）及び470 msec を超えた（延長）被験者一覧を表 2.7.6.1.1.6-2に，QTcB のベースラインからの変化量が30～60 msec 及び60 msec を超えた被験者一覧を表 2.7.6.1.1.6-3に示す。

本剤投与群6例において QTcB の450 msec を上回る変動が認められたが，すべて境界領域内であり，470 msec を超える変動はなく，用量や発現時期に一定の傾向は認められなかった。

ベースラインからの変化量で，60 msec を超えた例が150 mg 群に1例，30～60 msec がプラセボ群2例を含む17例に認められた。60 msec を超えた被験者における QTcB の変動は，投与7日後に465 msec と境界領域の変動を示したが，その他の測定では450 msec 以下であった。また，QTcB のベースラインは383 msec であったが，スクリーニング時は416 msec であり，一定していなかった。本被験者のスクリーニング時からの変動でみると，最も大きく変動した投与7日後でも変化量は49 msec であった。本被験者を含む QTcB の変動に付随した自他覚症状はいずれの被験者においても認められず，生理的変動内の変化と判断された。

表 2.7.6.1.1.6-2　QTcB 境界・延長被験者一覧（JP16980）

図表名：QTcB一覧表(境界，延長) / Safety Population

項目名	単位	投与量	症例番号	Screening	-1h	1h	4h	24h	48h	72h	168h	672h
QTcB	msec	20MG	108	412	429	402	340	440	451 *	416	408	390
			110	438	425	423	429	460 *	429	420	420	431
		50MG	202	408	420	400	392	397	378	416	436	459 *
			206	412	416	423	453 *	396	433	431	400	416
			209	417	433	408	459 *	422	422	417	439	413
		150MG	401	416	383	395	420	401	442	409	465 *	423

*: 境界 450-470msec, **: 延長 >470msec
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥QT.sas / output: L_QTCB1.txt
Date: 18NOV2003 13:04
1/1

（5.3.3.1-1 表 31 を再掲）

表 2.7.6.1.1.6-3 QTcB のベースラインからの変化量が30-60 msec 及び> 60 msec の被験者一覧（JP16980）

図表名：QTcB一覧表(ベースラインからの変化量が>60msec, 30-60msecの一覧) / Safety Population

項目名	単位	投与量	症例番号	1h	4h	24h	48h	72h	168h	672h
QTcB	msec	PLACEBO	309	52 #	55 #	28	1	-25	22	17
			406	46 #	55 #	17	19	25	18	25
		20MG	104	4	-7	9	36 #	-5	0	0
			105	-8	0	40 #	35 #	-3	-14	4
			110	-2	4	35 #	4	-5	-5	6
		50MG	201	12	41 #	12	21	39 #	16	-4
			202	-20	-28	-23	-42	-4	16	39 #
			205	-4	35 #	16	-4	27	-4	14
			206	7	37 #	-20	17	15	-16	0
		100MG	303	-22	36 #	11	14	41 #	-5	9
			304	-4	5	39 #	18	-12	16	-11
			306	-4	-4	-8	-15	42 #	33 #	42 #
			308	15	15	28	40 #	40 #	11	3
		150MG	401	12	37 #	18	59 #	26	82 ##	40 #
			402	-16	-4	-17	-17	-17	31 #	-1
			408	-1	-8	-33	34 #	-46	19	-30
			409	40 #	44 #	42 #	27	20	16	20

#: 30-60msec, ##: >60msec
Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥QT.sas / output: L_QTCB2.txt
Date: 18NOV2003 13:04
1/1

（5.3.3.1-1 表 32 を再掲）

2.7.6.1.2　第 I 相臨床試験（閉経後骨減少女性，注射剤の反復投与：MF9853）

2.7.6.1.2.1　概要表（MF9853）

第 I 相臨床試験（MF9853）の概要表を表 2.7.6.1.2.1-1に示す。

表 2.7.6.1.2.1-1　MF9853の概要表

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
閉経後骨量減少例における BM21.0955注静脈内間欠投与時の安全性，薬物動態学的及び薬力学的検討</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師：1名</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施施設：1施設</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：[redacted]カ月
第1被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月
最終被験者の最終観察日：[redacted]年[redacted]月</td><td>開発のフェーズ：第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：閉経後骨減少女性を対象に本剤を間欠ボーラス投与（13週間の間隔をおいて2回投与）した時の安全性の検討，薬物動態学的検討及び薬力学的検討を行う。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
プラセボを対照薬として単盲検法にて0.25 mg（ステップ1），0.5 mg（ステップ2），1 mg（ステップ3）の3投与量について間欠ボーラス投与試験を実施する。各ステップともに安全性（自他覚所見，理学的検査，臨床検査），薬物動態（血清中及び尿中）及び薬力学的作用［骨代謝マーカー，骨密度（BMD），脊椎 X 線所見］を経時的に検討・評価する。なお治験実施中に2 mg（ステップ4）を追加し，最終的には4投与量について実施した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時（当初）；39例
計画変更時；50例
投与例数；50例
解析例数；安全性50例，有効性49例</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入基準：
以下の基準を満たす骨量減少例を対象とする。
• 閉経後5年以上を経過した年齢60～75歳の日本人女性
• Dual Energy X-ray Absorptiometry（DXA）法による腰椎（L2-L4）の BMD が若年成人女性の BMD の“平均値−2.5SD”を超え，“平均値−1.5SD”以下の者</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験薬及び対照薬，用量及び投与方法：
被験薬：イバンドロン酸
対照薬：プラセボ液
用量：イバンドロン酸として0.25，0.5，1及び2 mg
投与方法：30秒間かけて静脈より投与し，その13週間後に2回目の投与を行う。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治療期間：
26週間（初回投与より）</td></tr>
</table>

評価項目：
(1) 薬物動態
T_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{inf}，CL/F，CL_r，尿中排泄率
(2) 薬力学
- 血清中マーカー：骨型 ALP，$1,25(OH)_2D_3$，カルシトニン，オステオカルシン，intact-PTH，カルシウム，イオン化カルシウム，リン，酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ
- 尿中マーカー：カルシウム，リン，ピリジノリン，デオキシピリジノリン，CTX 及び NTX
- 腰椎（L2-L4）BMD

(3) 安全性
- 有害事象
- 自覚症状，他覚所見，心電図所見
- 臨床検査

統計手法：
背景因子の均質性について投与群間で分散分析を，理学的検査値及び臨床検査値については，各投与群内において対応のある t 検定を行う。骨代謝マーカー及び BMD については，それぞれ初回投与前値に対する相対変化率について，各投与群間の一様性が棄却された場合，Tukey 型の多重比較法により検定を行う。

要約－結論
(1) 薬物動態
本剤投与後未変化体は約18-19時間の半減期（終末相）で血中から消失し，投与後72時間までの尿中排泄率は約60%であった。血清中濃度-時間曲線下面積，最高血中濃度は投与量に依存して増加した。また，初回投与後と2回目投与後の各種薬物動態学的パラメータはほぼ同等の値であった。以上より，本剤の薬物動態は線形であり，13週間の間隔で間欠投与した場合，未変化体の蓄積及び体内動態の変動はないと考えられた。

(2) 薬力学的作用
腰椎（L2-L4）BMD の変化率については，有意な変動は認められなかった。骨代謝マーカーの変化率については，特に骨吸収マーカーで，プラセボ群に比べて有意で投与量依存的な減少が認められた。

(3) 安全性
治験薬との因果関係を否定できなかった有害事象として各種疼痛（関節痛等），頭痛/頭重感が高頻度に認められ，特に前者は本剤群に特異的であった。重篤な有害事象として本剤0.5 mg 投与例1例に帯状疱疹による入院治療が行われたが，本剤投与前から前駆症状（右後頚部から右後頭部にかけての痛み）が出現していたことから，本剤との因果関係は「関連なし」と考えられた。
臨床検査では，薬力学的作用に基づいた血清カルシウムの低下，CPK-BB アイソザイムの上昇が一過性に認められた。

(4) 結論
閉経後骨減少女性に本剤を13週間の間隔をおいて2回間欠的にボーラス投与した。薬力学的には，腰椎（L2-L4）BMD の増加は認められなかったが，投与量依存的な骨吸収の抑制が認められ，本剤の有効性が示唆された。安全性の面では，2 mg までの投与量では特に臨床的に重要な所見は認められず，安全性に問題はないと考えられた。また，薬物動態学的にも特に問題となる点は認められなかった。

2.7.6.1.2.2　被験者の内訳（MF9853）

治験薬を投与された被験者は50例であった。治験を完了した被験者（2回の投与を受け，初回投与183 ± 3日後の事後検査が実施された被験者）は本剤0.25 mg 投与（0.25 mg 群）10例，0.5 mg 投与（0.5 mg 群）9例，1 mg 投与（1 mg 群）10例，2 mg 投与（2 mg 群）10例及びプラセボ投与（プラセボ群）9例の計48例であり，治験の途中で中止・脱落した被験者（未完了例）は2例であった。

2.7.6.1.2.3　被験者背景（MF9853）

各投与群の背景因子（人口統計学的及び他の基準）の主要項目について，その要約を表2.7.6.1.2.3-1に示す。いずれの項目も各投与群間で有意差は認められず，均質と考えられた。

表 2.7.6.1.2.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（完全除外例1例を除く）（MF9853）

項目	統計量	プラセボ群	0.25 mg群	0.5 mg群	1 mg群	2 mg群	検定[1)]
被験者数		10	10	9	10	10	
年齢（歳）	平均値	63.5	62.9	64.7	63.7	64.4	P=0.796
	SD	2.8	3.8	3.8	2.5	4.0	NS
身長（cm）	平均値	149.1	153.5	152.7	152.2	151.2	P=0.387
	SD	5.4	5.7	5.0	4.3	5.6	NS
体重（kg）	平均値	51.2	54.0	55.6	56.8	50.6	P=0.183
	SD	4.7	6.9	6.5	6.5	8.2	NS
肥満度（%）	平均値	4.6	4.0	8.4	11.4	0.1	P=0.156
	SD	6.6	10.3	11.3	10.0	12.6	NS
閉経後年数	平均値	15.3	14.9	13.8	12.5	14.0	P=0.780
	SD	6.8	4.7	3.4	3.5	6.4	NS
腰椎（L2-L4）	平均値	0.767	0.788	0.780	0.763	0.761	P=0.442
BMD（g/cm^2）	SD	0.031	0.031	0.036	0.051	0.035	NS

年齢は同意取得時，その他は事前検査時の値

1) 検定：分散分析　NS：not significant

（5.3.4.1-1 表 11.2 を再掲）

2.7.6.1.2.4　薬物動態（MF9853）

血清中未変化体濃度の推移を図 2.7.6.1.2.4-1に示す。本剤0.25～2 mg のボーラス投与において，血清中未変化体濃度は投与量に依存して上昇した。いずれの投与量においても，血清中濃度は投与5分後（投与後最初の採血ポイント）が最高値を示し，2時間後には約1/10まで，12時間後には1/100以下にまで低下した。いずれの投与量においても，1回目と2回目投与後で濃度推移に大きな差は認められなかった。

血清中未変化体の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6.1.2.4-1に示す。AUC_{inf} 及び C_{5min} は0.25～2 mg の投与範囲で投与量に依存して増加した。一方，$t_{1/2}$は18～19時間で投与量に依存せずほぼ一定であった。CL 及び V_z に関しては，0.25 mg 群が最も低値を示し，1 mg 群が最も高値を示し，両群間で有意な差が認められた。CL_r に関しても，1 mg 群が最も高値を示し，0.25及び0.5 mg 群との間で有意な差が認められた。1回目と2回目投与後の比較を，比較可能な C_{5min} 及び $t_{1/2}$で検討した結果，$t_{1/2}$において有意な差は認められなかったが，C_{5min} の0.25 mg 群においてのみ差が認められた。

尿中未変化体の累積排泄率を図 2.7.6.1.2.4-2に示す。尿中排泄率は投与量に依存せずほぼ一

定で，0.5 mg 群の2回目を除き，72時間までに55～65%が尿中に排泄された。1回目投与後の0.5 mg 群と2 mg 群でのみ有意な差が認められた。一方，$t_{1/2ur}$（尿中未変化体排泄率より求めた消失半減期）は16～18時間で投与量に依存せず一定であった。いずれの群においても，1回目と2回目投与後で累積排泄率及び $t_{1/2ur}$ に有意な差は認められなかった。

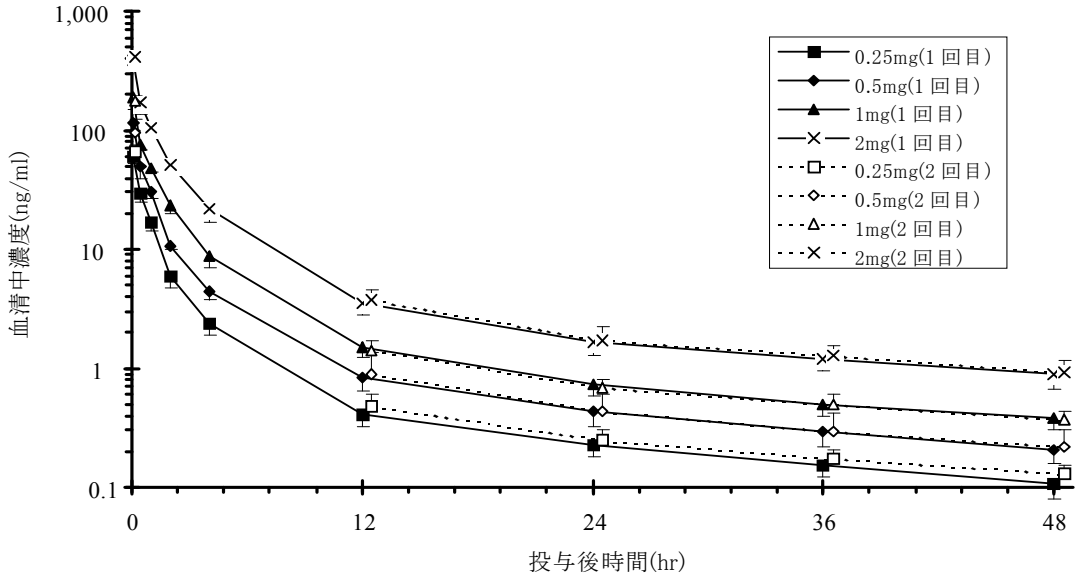
表 2.7.6.1.2.4-1　各種薬物動態学的パラメータの要約（MF9853）

投与[1)]	投与量 (mg)	統計量	C_{5min} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng/mL･hr)	CL (mL/min)	CL_r (mL/min)	V_z (l)	尿中排泄率 (%)[2)]	$t_{1/2ur}$ (hr)
1	0.25	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均	60.5	18.7	74.4	56.8a	34.3a	91.5a	59.6	17.8
		SD	7.8	1.7	9.8	6.9	4.6	11.7	4.5	2.8
	0.5	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均	117.1	18.5	136.8	61.7	34.8b	98.7	55.4	16.9
		SD	18.8	1.7	16.3	7.1	6.8	14.2	6.9	2.2
	1	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均	186.2	18.5	239.9	70.1a	43.9a,b	111.8a	61.7	17.8
		SD	36.2	0.9	22.7	7.3	7.4	10.9	9.7	1.6
	2	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均	387.7	18.9	540.7	63.3	41.9	102.7	64.6	17.0
		SD	72.3	2.0	95.9	10.7	9.8	16.9	7.9	1.6
2	0.25	被験者数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
		平均	67.5	19.3					56.7	16.0
		SD	8.4	1.7					13.9	2.8
		検定[3)]	P=0.032 *	P=0.280 NS					P=0.569 NS	P=0.214 NS
	0.5	被験者数	8	8	NA	NA	NA	NA	8	8
		平均	96.4	18.8					47.0	17.1
		SD	27.3	3.1					25.4	3.9
		検定[3)]	P=0.141 NS	P=0.827 NS					P=0.382 NS	P=0.945 NS
	1	被験者数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
		平均	175.2	19.0					60.7	18.0
		SD	20.3	0.8					5.9	1.9
		検定[3)]	P=0.376 NS	P=0.253 NS					P=0.733 NS	P=0.852 NS
	2	被験者数	10	10	NA	NA	NA	NA	10	10
		平均	408.4	18.7					63.4	17.0
		SD	69.6	1.7					9.7	1.7
		検定[3)]	P=0.170 NS	P=0.878 NS					P=0.649 NS	P=0.970 NS

a,b：Tukey 型多重比較法において $P < 0.05$を示した群
NA：未実施
1) 投与　1：初回投与後　2：2回目投与後　2) 尿中排泄率　投与量に対する%
3) 検定　対応のある t 検定　*：$P < 0.05$　NS：not significant
4) $t_{1/2ur}$：尿中未変化体排泄率より求めた消失半減期

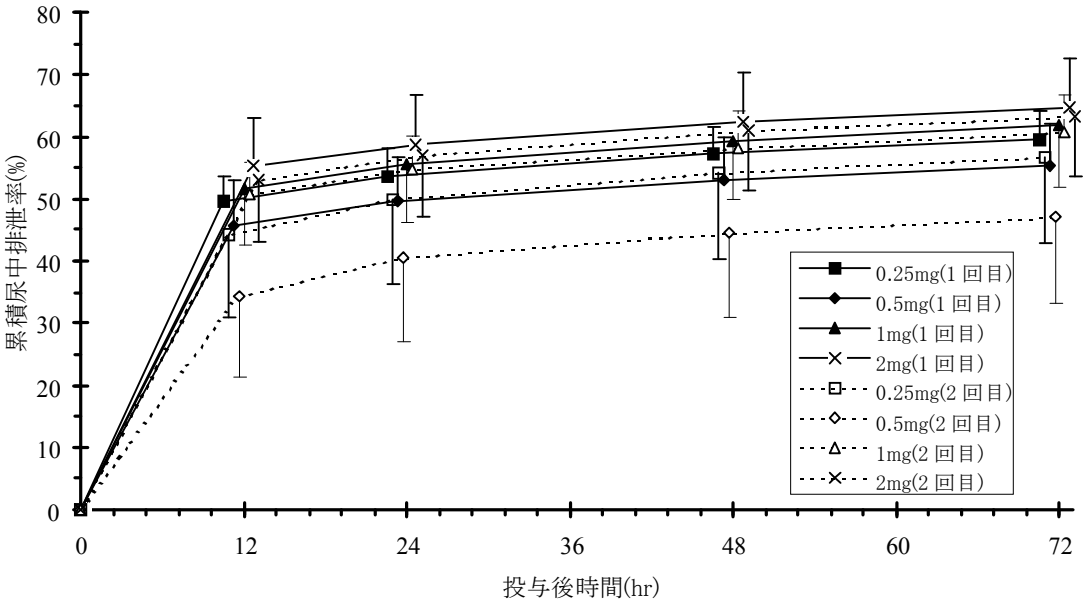
（5.3.4.1-1 表 11.5.1 を再掲）

図 2.7.6.1.2.4-1　投与群ごとの平均血清中濃度の推移（平均値 ± SD）（MF9853）



（5.3.4.1-1 図 11.5.1 を再掲）

図 2.7.6.1.2.4-2　投与群ごとの平均累積尿中排泄率の推移（平均値 ± SD）（MF9853）



（5.3.4.1-1 図 11.5.2 を再掲）

2.7.6.1.2.5　有効性（MF9853）

(1) 骨代謝マーカー

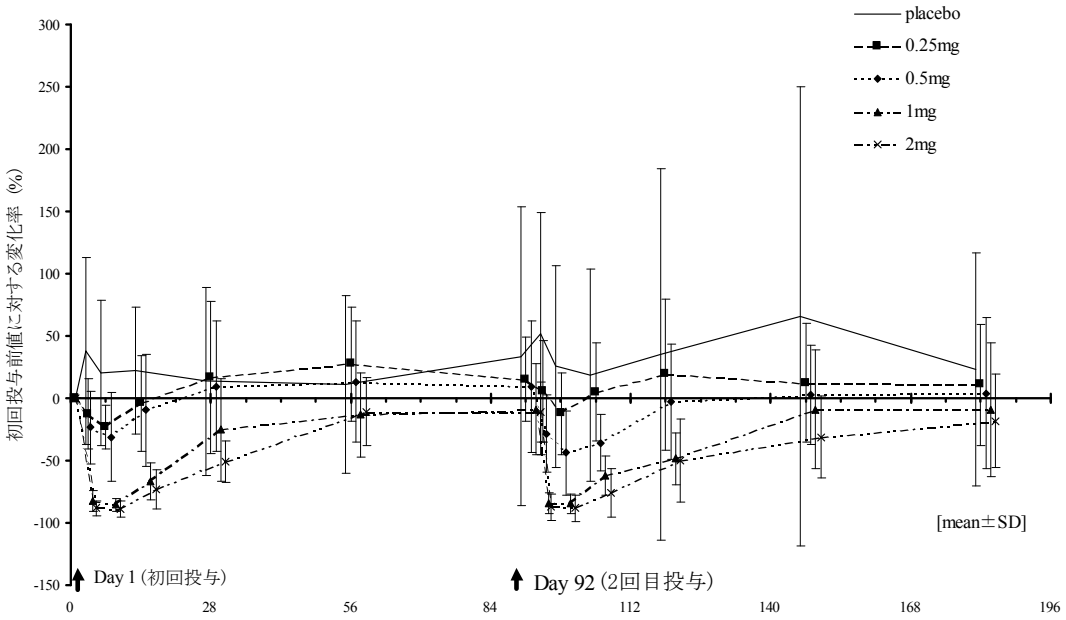
1) 骨吸収マーカー

尿中 CTX 及び尿中 NTX 変化率の経時的推移をそれぞれ図 2.7.6.1.2.5-1及び図 2.7.6.1.2.5-2に示す。

尿中 CTX 及び尿中 NTX は，本剤投与8日目までに速やかに低下し，その後緩やかな上昇を

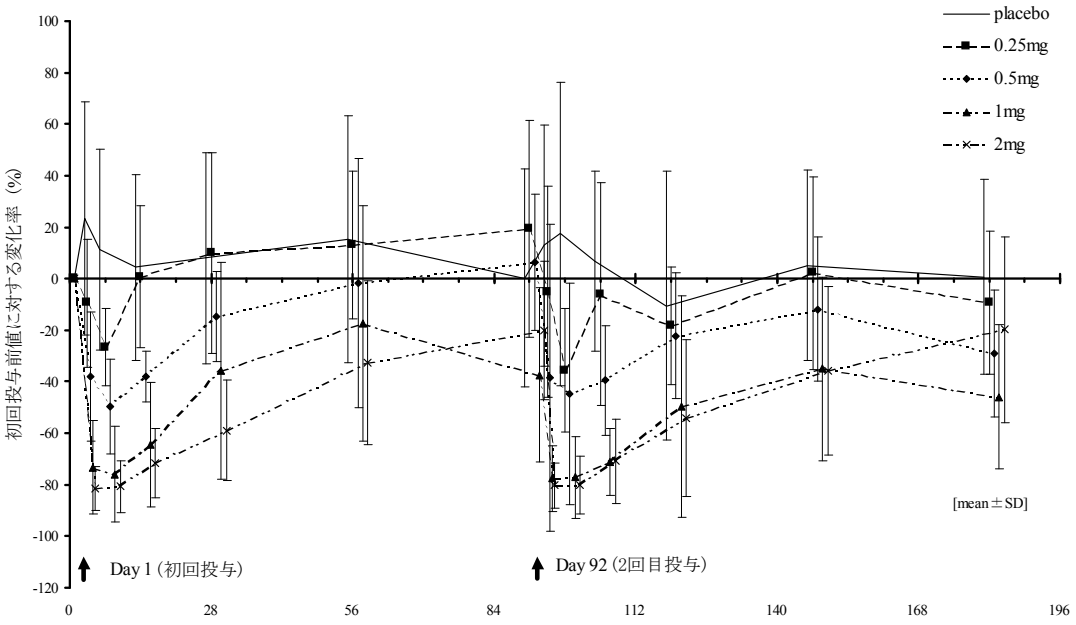
示した。低下は0.5～2 mg 群までは用量依存的であったのに対し，0.25 mg 群ではプラセボ群とほぼ同様であり，2回目の投与においても初回投与時と同様の低下が観察された。

図 2.7.6.1.2.5-1　尿中 CTX 変化率の経時的推移（平均値 ± SD）（MF9853）



（5.3.4.1-1 図 14.2.2f を再掲）

図 2.7.6.1.2.5-2　尿中 NTX 変化率の経時的推移（平均値 ± SD）（MF9853）



（5.3.4.1-1 図 14.2.2e を再掲）

2)　骨形成マーカー

オステオカルシンの低下は観察されなかった。

(2) 骨密度（BMD）

腰椎（L2-L4）BMD 変化率の経時的推移を表 2.7.6.1.2.5-1及び図 2.7.6.1.2.5-3に示す。分散分析により初回投与13週間後（91日目）のみ一様性が否定されたため，Tukey 型多重比較法により検定を行ったが，どの投与群との組合わせでも有意差は認められなかった。

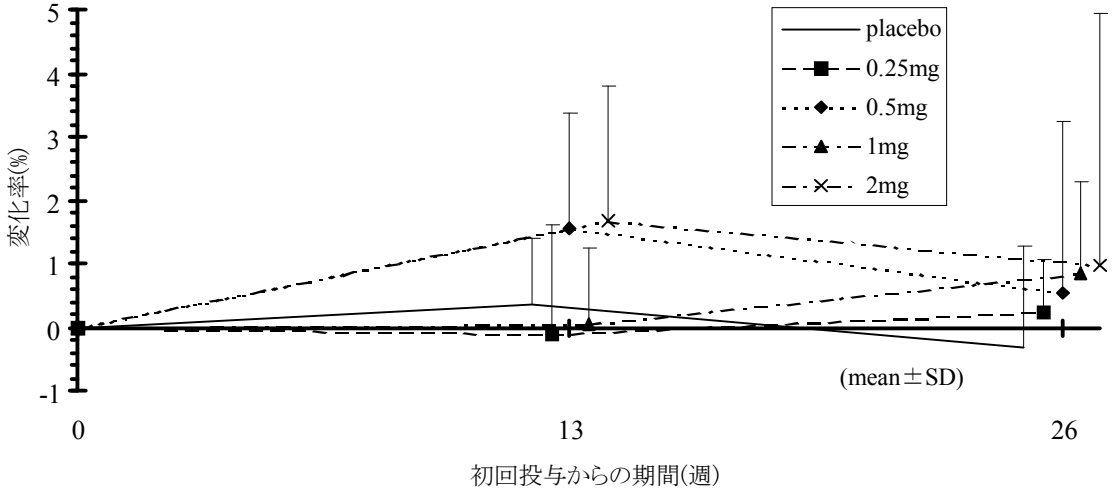
表 2.7.6.1.2.5-1　腰椎（L2-L4）BMD の変化率の推移（MF9853）

	プラセボ群	0.25 mg群	0.5 mg群	1 mg群	2 mg群	分散分析	Tukey 検定[1)]
初回投与前	0.773	0.785	0.778	0.761	0.754	P=0.397	NA
	(0.036)	(0.028)	(0.037)	(0.048)	(0.043)	NS	
(g/cm^2)	[9]	[10]	[9]	[10]	[10]		
13週間後	0.342	-0.106	1.554	0.039	1.684	P=0.048	NS
	(1.070)	(1.726)	(1.812)	(1.222)	(2.111)	*	
(%)	[9]	[10]	[9]	[10]	[10]		
26週間後	-0.329	0.228	0.552	0.834	0.964	P=0.775	NA
	(1.611)	(0.847)	(2.679)	(1.452)	(3.984)	NS	
(%)	[9]	[10]	[8]	[10]	[10]		

上段：平均値　中段：(SD)　下段：[被験者数]　*：P < 0.05　NS：not significant
平均，SD は，初回投与前は実測値，その後は初回投与前値に対する変化率を示す。
1) NA：未実施（分散分析で有意になった場合のみ実施）

（5.3.4.1-1 表 11.4.1 を再掲）

図 2.7.6.1.2.5-3　腰椎（L2-L4）BMD 変化率の経時的推移（MF9853）



（5.3.4.1-1 図 11.4.1 を再掲）

2.7.6.1.2.6　安全性（MF9853）

(1) 有害事象

有害事象の件数及び発現がみられた被験者数は，本剤群264件/39例（0.25 mg 群36件/9例，0.5 mg 群39件/10例，1 mg 群63件/10例，2 mg 群126件/10例）及びプラセボ群55件/9例であった。

発現事象を器官別大分類（SOC）別にみると，中枢・末梢神経障害（頭痛，頭重感等），代謝・栄養障害（CPK-BB アイソザイム上昇，血清カルシウム低下），消化管障害，筋・骨格系障害（関節痛，腰痛等），一般的全身障害（全身熱感，倦怠感，四肢疼痛等）の発現が顕著であった。

すべての有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定しえなかったものは，本剤群130件/36例（0.25 mg 群27件/8例，0.5 mg 群33件/9例，1 mg 群38件/9例，2 mg 群32件/10例）及びプラセボ群17件/6例であった。

本剤群のみに認められ治験薬との因果関係を否定できなかった有害事象は CPK-BB アイソザイム上昇，胸やけ，嘔気，嘔吐，筋肉痛，腰痛，背部痛，全身熱感，倦怠感，四肢疼痛，冷汗，帯状疱疹及び眠気であった。

(2) 重篤な有害事象

本治験においては死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象としては，帯状疱疹による入院例が本剤群（0.5 mg 群）に1例認められたのみであった。帯状疱疹の前駆症状が本剤投与前から発現していることから，本剤との因果関係は「なし」と判断した。

(3) 臨床検査値異常

臨床検査値異常により有害事象と判定された事象はカルシウム低下及び CPK-BB アイソザイムの上昇であった。カルシウムは，本剤0.5 mg 以上の群で各投与3～4日目にかけて有意な低下が認められ，正常範囲の下限未満を示した被験者も散見された。この低下は一過性であり，各投与8～15日目に投与前のレベルに回復していた。また，CPK-BB アイソザイムも，本剤0.5 mg 以上で各投与2～4日目にかけて有意な上昇が認められ，約半数の被験者が正常範囲の上限を超えていた。

(4) バイタルサイン，心電図及び X 線所見

本剤群1例（0.25 mg 群）に血圧上昇，2例（1 mg 群及び2 mg 群各1例）に体温上昇，1例（2 mg 群）に脈拍数増加が認められ，治験責任医師により有害事象と判定されたが，いずれも一過性であり臨床的に問題となるものではなかった。また，治験薬との因果関係はなしと判断された。体重の異常な変動は認められなかった。

12誘導心電図では，プラセボ群1例で初回投与183日目に T 波異常及び ST 低下が認められ，治験責任医師により有害事象と判定されたが臨床上特に問題となるべきものではなかった。その他数例に特記所見が認められたが，いずれも事前検査時あるいは初回投与前から発現していたため，有害事象としては取り扱わなかった。

脊椎 X 線所見からは，治験期間中の新規椎体骨折は認められなかった。また，数例に特記所見が認められたが，いずれも事前検査時からの所見であり，臨床上特に問題となるものではなかった。

2.7.6.1.3　第Ⅱ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，経口剤の用量反応性：JP18499）

2.7.6.1.3.1　概要表（JP18499）

第Ⅱ相臨床試験（JP18499）の概要表を表 2.7.6.1.3.1-1に示す。

表 2.7.6.1.3.1-1　JP18499の概要表

治験の標題：
Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤，以降，本剤）の原発性骨粗鬆症患者に対する前期第Ⅱ相臨床試験

治験責任医師：7名

実施医療機関：7施設

公表文献：なし

治験期間：[redacted]カ月 第1被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月 最終被験者の最終観察日：[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：前期第Ⅱ相

目的：原発性骨粗鬆症患者に対し本剤を間欠経口投与（1カ月間隔）した際の用量反応性を，安全性及び有効性，並びに薬物動態を指標として探索的に二重盲検法にて検討する。

治験方法：原発性骨粗鬆症患者を対象に，本剤の20 mg，50 mg，100 mg，150 mg 又はプラセボのいずれかを1カ月間隔で4回，間欠経口投与した際の用量反応性を，安全性，有効性及び薬物動態を指標として，探索的に多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較法で検討した。

被験者数：

	プラセボ群	20 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群
目標登録例数	25例	25例	25例	25例	25例
登録例数	28例	28例	27例	27例	27例
治験薬投与例数	28例	27例	27例	26例	26例
Safety 解析集団	28例	27例	27例	26例	26例
FAS 解析集団	28例	27例	27例	26例	24例
PPS 解析集団	26例	27例	25例	25例	24例

薬物動態検査目標例数　計30例（投与開始例として各群6例，特定施設で実施）
薬物動態検査実施例数　計30例（各群6例）

診断及び主要な組入基準：
(1) 選択基準
1) スクリーニング時に DXA 法にて測定した腰椎（L2-L4）骨密度（BMD）の施設解析値が若年成人平均値（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。ただし，男性の場合は大腿骨近位部の BMD 解析値が0.672 g/cm^{2}以下でも可とする。
2) 女性の場合，自然閉経後5年以上を経過している患者（最終月経時を閉経とみなす）。なお，閉経前に子宮摘除術を受けたため閉経が確認できない患者の場合は，以下の a)又は b)のいずれかを満たすこと。
a) FSH が40 mIU/mL 以上であることが確認された時点から5年以上を経過している

b) 同意取得時に60歳以上である
3) 年齢：55歳以上（同意取得時）
4) 歩行可能な外来患者（登録時）
5) 患者本人から文書による治験への参加の同意が得られた患者

(2) 除外基準
1) スクリーニング時に腰椎（L2-L4）に骨折が確認された患者
日本骨代謝学会原発性骨粗鬆症の診断基準，1996年度改訂版により診断
2) スクリーニング時に DXA 法による腰椎（L2-L4）BMD の測定に影響を及ぼすと考えられる以下の所見が確認された患者
- 高度の骨硬化（石灰化）像
- 高度な脊椎の変形
（例）近接した椎体骨棘どうしが互いに癒合して，架橋状となっている，隣接する椎体が癒合している等
- 高度の側彎
- 脊椎の手術を施行されている
- 異物（結石等）

3) 腰椎・骨盤部位における放射線治療の既往を有する患者
4) 二次的に骨量を低下させる以下の疾患（続発性骨粗鬆症）を有する患者
- 内分泌性：甲状腺機能亢進症，性腺機能不全（Turner 症候群，卵巣形成不全症候群，Kallmann 症候群，下垂体機能不全等又は自然閉経が40歳未満），Cushing 症候群
- 栄養性：タンパク質欠乏，ビタミン A 又はビタミン D 過剰／不足，胃切除（全摘）
- 薬物性：副腎皮質ホルモン，メトトレキサート，ヘパリン
- 不動性：長期の安静臥床，脊椎損傷，神経障害による運動麻痺，ギプス固定等による不動化
- 先天性：骨形成不全症，Ehlers-Danlos 症候群，ホモシスチン尿症，Marfan 症候群等
- その他：慢性関節リウマチ，コントロール不良な糖尿病（インスリン依存性糖尿病又は HbA1C が8.0%以上の場合），アルコール中毒等

5) 続発性骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する以下の疾患を有する患者
- 原発性又は続発性副甲状腺機能亢進症
- 骨軟化症
- 悪性腫瘍の骨転移
- 多発性骨髄腫
- 脊椎血管腫
- 感染性脊椎炎（脊椎カリエス，化膿性脊椎炎，真菌性脊椎炎を含む）

6) 副甲状腺機能低下症又はその既往を有する患者
7) 両側卵巣摘除術を受けた患者
8) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者
9) 食道炎又は活動性の消化性潰瘍（食道潰瘍，胃潰瘍，十二指腸潰瘍等）を有する患者
10) 胃切除（2/3以上）や広範な小腸切除の既往を有する患者
11) 本剤以外のビスホスホネート製剤（治験中薬剤を含む）の投与歴が以下のいずれかに該当する患者
- 治験薬投与開始前6カ月以内に，経口ビスホスホネート製剤の投与を1度でも受けた

患者
- 治験薬投与開始前1年以内に，経口ビスホスホネート製剤の投与を15日間以上受けた患者
  ボナロン，フォサマック，ベネット，アクトネル，ダイドロネル等
  なお，週1回投与の製剤に関しては1回の服用を7日間服用したものとみなす。
- 注射用ビスホスホネート製剤の投与を1度でも受けたことのある患者
  アレディア，ビスフォナール，ゾメタ等

12) 治験薬投与開始前8週間以内に以下の骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤（治験中薬剤を含む）の投与を受けた患者
- 活性型ビタミン D_3製剤（アルファロール，ロカルトロール，ワンアルファ等）
- カルシトニン製剤（サーモトニン，エルシトニン等）
- イプリフラボン製剤（オステン等）
- 蛋白同化ステロイドホルモン製剤（プリモボラン，デュラボリン等）
- 性ホルモン製剤（プレマリン，エストラダーム M 等）
- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（エビスタ）
- ビタミン K_2製剤（グラケー等）
- 抗エストロゲン製剤等（ノルバデックス，タスオミン等）
- 副甲状腺ホルモン
- 副腎皮質ステロイド《経口剤，吸入剤，注射剤》（プレドニゾロン，メドロール，セレスタミン等）
- シクロスポリン（サンディミュン等），タクロリムス《外用剤は除く》（プログラフ）

13) 本剤の投与を1度でも受けたことがある患者
14) RANKL 抗体（AMG162），ストロンチウム製剤の投与を1度でも受けたことがある患者
15) スクリーニング時のカルシウム値（補正カルシウム値[注1]）が基準値を逸脱する患者（<8.4 mg/dL 又は>10.4 mg/dL）
注1：補正カルシウム値（mg/dL）
= 血清カルシウム実測値（mg/dL）−0.8［血清アルブミン（g/dL）−4.0］
血清アルブミンが4.0 g/dL 未満の場合に上記計算式により補正カルシウム値を算出する
16) 重度の心疾患，腎疾患又は肝疾患を有する患者
- 心疾患の目安：心房細動，二度房室ブロック等
- 腎疾患の目安：血清クレアチニン値が2.0 mg/dL を超える又は蛋白尿3+以上
- 肝疾患の目安：AST（GOT）又は ALT（GPT）が正常基準値上限の2.5倍を超える

17) ビスホスホネート製剤に対する薬剤アレルギーの既往を有する患者
18) 活動性の悪性腫瘍を有する患者（ただし，切除された基底細胞癌は除く），又はアジュバント療法を含む悪性腫瘍の治療を3年以内に受けたことがある患者
19) 沈降炭酸カルシウム又はビタミン D 療法に対する禁忌の疾患を有する患者（甲状腺機能低下症等）
20) 同意取得時に他の治験薬投与後60日を経過していない患者
21) その他，治験責任（分担）医師が当該治験の対象として不適当と判断した患者

(3) 薬物動態検査実施被験者に対する除外基準
薬物動態検査対象例については，上記除外基準に以下の項目を加える
1) 1カ月以内に200 mL，又は3カ月以内に400 mL を超える採血をした患者

2) 薬物動態に影響を及ぼすと考えられる胃腸障害（胃亜全摘等）を有する患者

被験薬及び対照薬，用量及び投与方法：
被験薬：Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物）
投与量：イバンドロン酸として20 mg，50 mg，100 mg 及び150 mg
対照薬：プラセボ
投与方法：上記のいずれかを1カ月に1回，4カ月間（計4回）経口投与した。
投与は6時間以上絶食後に，十分量（180 mL 以上）の水とともに行い，投与後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，投与後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。

治療期間：投与期間（治療期）は4カ月間とし，治療期終了後又は中止後，15日間の自覚症状及び他覚所見を確認した。

評価項目：
(1) 有効性

主要評価項目：
- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化
  －尿中補正 CTX

副次的評価項目：
- 腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化
- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化
  －血清中 CTX
  －尿中補正 NTX

(2) 安全性
① 有害事象
自覚症状，他覚所見
② カルシウム代謝関連マーカー
カルシウム（補正カルシウム），カルシウムイオン，リン，25-OH ビタミン D
③ 臨床検査
血液学検査　：RBC，WBC，白血球分画，Hb，Ht，Plt
血液生化学検査：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，T-Bil，CRP，T-cho，CK，Cre，フィブリノーゲン，BUN，TP，Alb，Na，K，Cl，Mg
尿検査（定性）：蛋白，糖，潜血
④ バイタルサイン
血圧，脈拍数（坐位）

(3) 薬物動態
① 血清及び尿中 Ro200-5450未変化体濃度
② 血清及び尿中 Ro200-5450未変化体の薬物動態パラメータ
- 主要パラメータ　：AUC_{inf}，C_{max}
- 副次的パラメータ：AUC_{last}，T_{max}，$t_{1/2}$，k_{el}，CL/F，CL/F/BW，MRT_{inf}，Vd/F，CL_r，fe_{0-48h}

統計手法：

(1) 被験者特性

被験者背景の分布を，投与群ごとに表示した。

(2) 有効性

各評価項目の測定値及びベースラインからの変化率（%）について，投与群ごとかつ時点ごとに要約統計量を示した。ベースラインからの変化率（%）について，その経時推移を中央値と四分位範囲で示した。尿中補正 CTX，腰椎（L2-L4）BMD，血清中 CTX 及び尿中補正 NTX については，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，各投与群の推定平均値と95%信頼区間，プラセボ群に対する差の推定値と95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性

有害事象については MedDRA を用いて読み替え，発現状況を要約した。カルシウム代謝関連マーカー，臨床検査値，バイタルサインの推移はデータの要約を中心に検討した。

(4) 薬物動態

薬物動態パラメータの算出は，ノンコンパートメント法（モデルに依存しない解析法）で行った。

要約－結論：

28例にプラセボ，27例に20 mg，27例に50 mg，26例に100 mg，26例に150 mg の本剤が投与された。

(1) 有効性

1) 主要評価項目である尿中補正 CTX の共分散分析によりベースラインで調整した4カ月目の推定平均値は150 mg 群まで用量依存的に低下し，プラセボ群と比較して50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。4カ月目の変化率の中央値はプラセボ群の−28.85%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−35.74%，−43.01%，−70.93%，及び−81.73%であった。尿中補正 CTX は，投与8日目まで用量依存的に低下した後，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低下が継続した。

2) 副次的評価項目である腰椎（L2-L4）BMD の共分散分析によりベースラインで調整した4カ月目の推定平均値は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。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な増加が認められたが，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。4カ月目の変化率の中央値は，プラセボ群では−0.23%であったのに対し，20 mg 群では1.32%，50 mg 群では3.13%，100 mg 群では3.55%，150 mg 群では3.07%であった。

3) 副次的評価項目である血清中 CTX の共分散分析によりベースラインで調整した4カ月目の推定平均値は150 mg 群まで用量依存的に低下し，プラセボ群と比較して50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。血清中 CTX は，投与8日目まで用量依存的に低下した後，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低下が継続した。

4) 副次的評価項目である尿中補正 NTX の共分散分析によりベースラインで調整した4カ月目の推定平均値は100 mg 群まで用量依存的に低下し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。尿中補正 NTX は，投与8日目まで，50 mg 群まで用量依存的に低下した後，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低下が継続した。

5) その他の評価項目である骨型-ALP 及びオステオカルシンの共分散分析によりベースラインで調整した4カ月目の推定平均値は，100 mg 群まで用量依存的に低下し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下又は増加が認められたが，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。
6) 以上の結果から，有効性の評価項目のうち，尿中補正 CTX と血清中 CTX の4カ月目の推定平均値には150 mg 群までの用量依存的な低下が認められた。一方，それ以外の評価項目の4カ月目の推定平均値は100 mg 群までは用量依存的に低下又は増加し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。また，いずれの評価項目も，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。

(2) 安全性

1) 有害事象の発現率は，プラセボ群では28例中23例（82.1%）56件，20 mg 群では27例中19例（70.4%）43件，50 mg 群では27例中16例（59.3%）42件，100 mg 群では26例中23例（88.5%）63件，150 mg 群では26例中22例（84.6%）74件であった。有害事象の発現率には，プラセボ群と各実薬群とで大きな違いはなかった。
2) 因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は，プラセボ群では28例中8例（28.6%）11件，20 mg 群では27例中6例（22.2%）8件，50 mg 群では27例中6例（22.2%）12件，100 mg 群では26例中9例（34.6%）19件，150 mg 群では26例中18例（69.2%）43件であった。150 mg 群の因果関係が否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群と比較して高かった。他の実薬群の因果関係が否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群と同程度であった。
3) 個々の事象のうち，下痢，頭痛，嘔吐，発熱及び倦怠感はプラセボ群よりも150 mg 群で発現率が高く，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。
4) いずれの投与群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の事象はプラセボ群において，間質性肺疾患1例，卵巣癌1例，50 mg 群において頭痛1例，150 mg 群において背部痛1例が認められた。
5) 1回目投与の投与後3日以内に発現した有害事象の発現率は，20及び50 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが，100及び150 mg 群ではプラセボ群よりも高かった。また，いずれの投与群でも1回目投与時に多く発現していた。4日以降に発現した有害事象の発現率は，いずれの投与群でも同程度であった。
6) 本剤を含む窒素含有ビスホスホネート剤の静脈内投与後に発現することが報告されているインフルエンザ様症状（倦怠感，発熱・熱感，筋痛，関節痛）や骨痛・背部痛，及び経口ビスホスホネート剤の特徴的な副作用である胃腸障害のうち，発熱・熱感はプラセボ群と比較して150 mg 群での発現頻度が高かったが，その他の事象の発現頻度には大きな違いはなかった。
7) 重篤な有害事象は，プラセボ群の3例に4件（間質性肺疾患，鼡径ヘルニア，卵巣癌，肝障害）及び20 mg 群の1例に1件（眼瞼下垂）認められた。死亡例は，重篤な有害事象として間質性肺疾患が発現したプラセボ群の1例であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され，転帰は死亡例を除き「回復／軽快」であった。
8) 本治験では，プラセボ群の1例で肝障害により，50 mg 群の1例で十二指腸潰瘍により，治験薬の投与が中止された。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され，転帰はいずれも「回復／軽快」であった。
9) 以上のように，150 mg 群の因果関係が否定できない有害事象の発現率はプラセボ群より

も高かったが，他の実薬群の因果関係が否定できない有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。また，高度の有害事象及び治験薬の投与中止が必要となった有害事象には群間に差はなかった。

(3) 薬物動態

1) 血清中未変化体濃度は用量依存的に上昇し，1回目投与後と4回目投与後とで同様の推移を示した。いずれの投与群及び投与時期でも，血清中未変化体濃度は投与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。未変化体の血清中からの消失は，多相性を示した。
2) 1回目投与時及び4回目投与時の血清中未変化体の AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} はいずれも用量依存的に増加した。$t_{1/2}$及び k_{el} は，20 mg 群の1回目投与時を除き各投与群とも同程度であった。CL/F 及び CL/F/BW は20 mg 群から100 mg 群までは各投与群とも同程度であり，150 mg 群では他群よりも低値を示した。Vd/F は CL/F と同様の傾向を示した。T_{max} 及び MRT_{inf} は各投与群とも同程度であった。
3) 最終観察時点である投与48時間後までに尿中に排泄された未変化体の約80%は，6時間後までに排泄された。投与48時間後までの尿中未変化体排泄率は20 mg 群から100 mg 群までは同程度であったが，150 mg 群では他群よりも高値を示した。腎クリアランスは投与量に係わらずほぼ一定の値を示し，クレアチニンクリアランスの増加に伴い増加した。
4) 本剤を1カ月間隔で反復して経口投与しても薬物動態パラメータ（AUC_{inf} 及び C_{max}）に大きな変化はなく，血清中未変化体濃度に蓄積は認められなかった。
5) 分散分析及び Power Model による回帰分析の結果から，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} は20 mg 群から100 mg 群までは用量比例的に増加し，150 mg 群では用量の増加以上に増加することが示された。
6) 尿中補正 CTX，尿中補正 NTX 及び血清中 CTX の変化率の AUE，並びに尿中補正 CTX 及び血清中 CTX の4カ月目の値のベースラインからの変化量及び変化率は，20 mg 群から100 mg 群までは薬物動態パラメータ（AUC_{inf}, C_{max} 及び $fe_{0\text{-}48h}$）の増加に伴って増加する傾向が認められた。100 mg 群と150 mg 群とを比較した場合，薬物動態パラメータの増加に応じた AUE 並びに4カ月目の変化量及び変化率の増加は認められなかった。薬物動態パラメータ（AUC_{inf}, C_{max} 及び $fe_{0\text{-}48h}$）と4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化量及び変化率との間には明確な関係は認められなかった。
7) 薬物動態パラメータと CRP，フィブリノーゲン及び好中球の8日目の値及びそのベースラインからの変化量との間には，明確な関係は認められなかった。
8) 以上の結果から，本剤には反復投与による蓄積性は認められなかった。また，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} は20 mg 群から100 mg 群までは用量比例的に増加し，これに伴って有効性パラメータの増加が認められた。一方，150 mg 群では薬物動態パラメータは用量の増加以上に増加したものの，それに応じた有効性パラメータの増加は認められなかった。薬物動態パラメータと安全性パラメータとの間には明確な関係は認められなかった。

(4) 結論

本剤では，20 mg 群から100 mg 群までは AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} が用量依存的に増加し，これに伴って有効性パラメータの増加が認められた。一方，150 mg 群では薬物動態パラメータは用量の増加以上に増加したものの，それに応じた有効性パラメータの増加は認められず，100 mg 群と150 mg 群とでは差がなかった。この結果から，本剤の効果は用量に依存して増大し，投与期間が4カ月間であった本治験では20 mg の用量では効果は不十分であり，100 mg で最大に達すると推測された。また，因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群と比較して150 mg 群で多かったことから，安全性の面からは100 mg までの用量が望ましいと考えられた。

検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.1.3.1-2に示す。

表 2.7.6.1.3.1-2　検査・観察のスケジュール（JP18499）

時期（月）		ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期	治療期							中止時	治療期終了後15日間[9]
			投与開始日（1日目）	8日目	1カ月目	2カ月目	3カ月目	3カ月＋8日目	4カ月目		
許容範囲（日）		←10週間→	(-3～0)	(±3)	(±7)	(±7)	(±7)	(±3)	(±7)		
文書同意取得	○										
被験者背景[1]		○	○[1]								
治験薬投与（毎月投与）			○		○	○	○				
			（投与間隔は少なくとも2週間あける）								
新カルシチュウD_3投与			←連日服用→								
バイタルサイン（血圧･脈拍数）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
薬物動態											
血清中Ro200-5450未変化体[2]			●（表2）		●（表2）	●（表2）	●（表2）		●（表2）		
尿中Ro200-5450未変化体[2]			●（表2）								
胸椎・腰椎X線（正面・側面像）		○[3]									
腰椎BMD（L2-L4，L1-L4）		◎	●						●		
血液検査											
・血中骨代謝マーカー											
25-OHビタミンD			○						○	○	
intact-PTH		○									
Ca(補正Ca[4])，Caイオン，P		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
骨型-ALP，オステオカルシン			●	●	●	●	●	●	●		
血清中CTX			●	●	●	●	●	●	●		
・血液学[5]/血液生化学検査[6]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
採血量（薬物動態を除く）(mL)		14.8	21.8	21.8	21.8	21.8	21.8	21.8	21.8	15.8	
尿検査											
・尿中骨代謝マーカー											
尿中補正CTX			●	●	●	●	●	●	●		
尿中補正NTX			●	●	●	●	●	●	●		
・尿検査(定性）[7]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
採尿量（薬物動態を除く）(mL)		10	17	17	17	17	17	17	17	10	
自覚症状・他覚所見			←→								
併用薬剤の調査[8]			←治療期終了時まで→								

●：中央測定機関で測定･解析し，開鍵後に医療機関に報告される。
○：中央測定機関で測定･解析され医療機関へ随時報告される，あるいは医療機関で測定･実施する。
◎：腰椎（L2-L4）BMDの施設解析値を用いて登録を行う。男性の場合，大腿骨近位部BMDでも可とする。

1)：投与開始時の被験者背景調査は，投与開始時点での既往歴，合併症の確認を行う。
2)：特定施設にて実施する。
3)：被験者の同意を得た上でスクリーニング検査開始前４週間以内のX線フィルム等を利用することができる。
4)：Albで補正する。
5)：RBC, WBC, 白血球分画, Hb, Ht, Plt
6)：AST(GOT), ALT(GPT),γ-GTP, ALP, LDH, T-Bil, CRP, T-cho, CK, Cre,フィブリノーゲン,BUN, TP, Alb, Na, K, Cl, Mg
7)：蛋白,糖,潜血
8)：有害事象に対する治療薬剤については，治療期終了時に継続中の場合有害事象の最終確認日まで調査を行う。
9)：4カ月目来院日から治療期終了後15日目までの有害事象を4カ月＋16日目以降に確認する。

表2：5.3.5.1-1 治験実施計画書（17.1.1）参照

（5.3.5.1-1 P43の表 再掲）

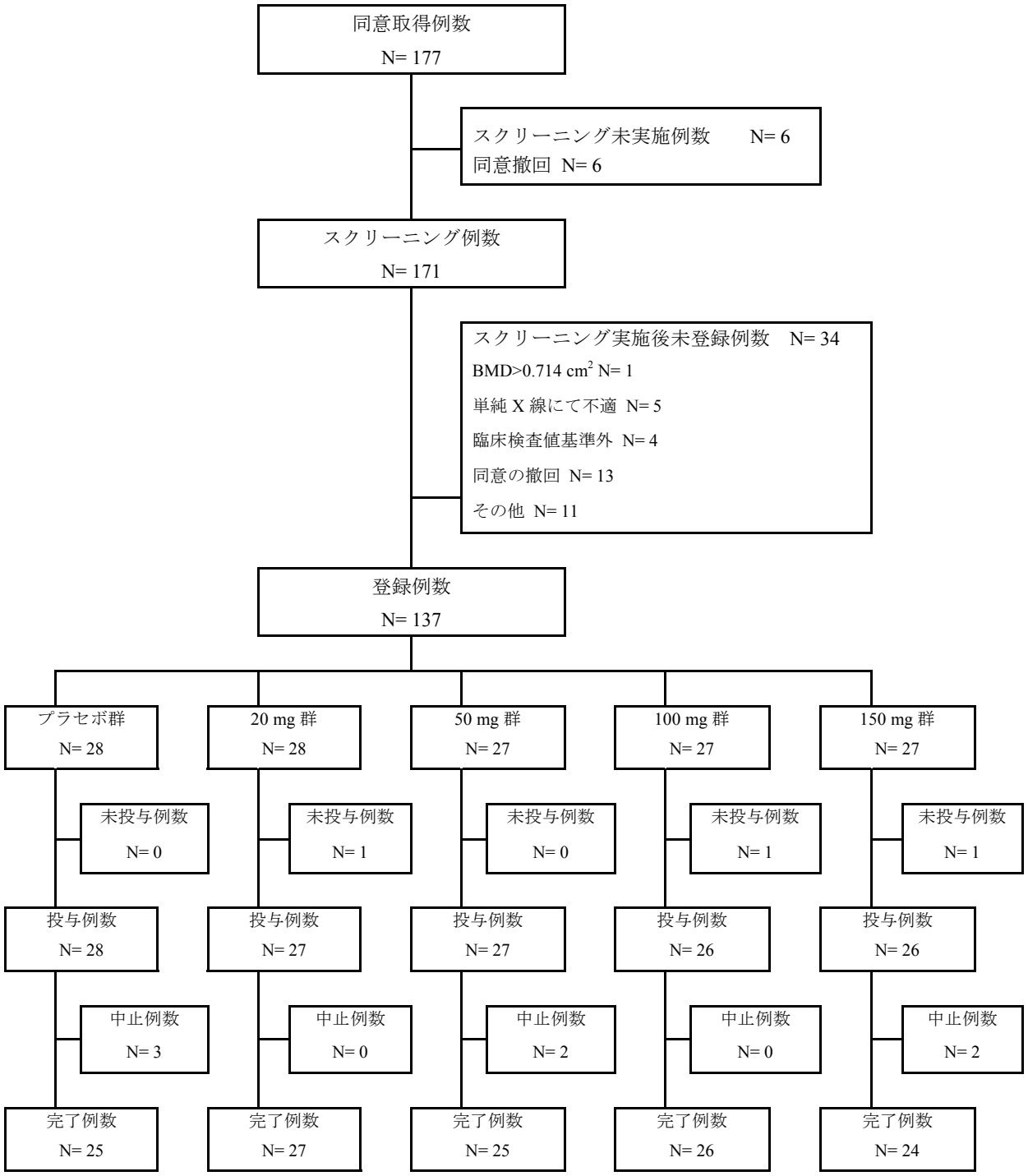
2.7.6.1.3.2 被験者の内訳（JP18499）

本治験の候補者及び被験者の内訳を図 2.7.6.1.3.2-1に示す。同意取得例177例のうち，171例にスクリーニング検査が実施され，137例が登録された。スクリーニング検査後，登録に至らなかった例数及び理由は，BMD が選択基準を満たさなかった被験者が1例，腰椎の単純 X 線所見が除外基準に抵触した被験者が5例，臨床検査値が除外基準に抵触した被験者が4例，同意を撤回した被験者が13例，その他の理由で治験責任（分担）医師が不適格と判断した被験者が11例であった。

投与例数はプラセボ群が28例，20 mg 群と50 mg 群が各27例，100 mg 群と150 mg 群が各26例であった。この内，プラセボ群の3例，50 mg 群と150 mg 群の各2例は治験を中止したため，完了例数はプラセボ群が25例，20 mg 群が27例，50 mg 群が25例，100 mg 群が26例，150 mg 群が24例であった。被験者の内訳には，投与群間で大きな違いは認められなかった。

各解析集団の例数と，除外理由別の例数を投与群ごとに表 2.7.6.1.3.2-1に示す。本治験では，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を Safety 解析集団，割付け後治験薬が1回でも投与され，かつ投与後の有効性の観察が1回でも行われた被験者を FAS 解析集団，総登録例のうち開鍵前に決定された被験者取扱い基準を満たす被験者を PPS 解析集団とした。本治験は探索的な試験であることから，PPS 解析集団を有効性評価の主たる解析対象とした。

図 2.7.6.1.3.2-1　被験者の内訳（JP18499）



（5.3.5.1-1 図10.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.3.2-1　患者の内訳／解析集団別例数及び除外理由別例数の集計（ALL, JP18499）

oect0001 症例の内訳/解析集団別例数及び除外理由別例数の集計 / (ALL Population)

	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=28	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=27
総登録例数	28	28	27	27	27
治験薬投与例数	28	27	27	26	26
Safety 解析集団	28 (100.0)	27 (96.4)	27 (100.0)	26 (96.3)	26 (96.3)
治験薬投与前同意撤回	-	1 (3.6)	-	1 (3.7)	1 (3.7)
FAS 解析集団	28 (100.0)	27 (96.4)	27 (100.0)	26 (96.3)	24 (88.9)
治験薬投与前同意撤回	-	1 (3.6)	-	1 (3.7)	1 (3.7)
治験薬投与後、有効性の観察なし	-	-	-	-	2 (7.4)
PPS 解析集団	26 (92.9)	27 (96.4)	25 (92.6)	25 (92.6)	24 (88.9)
治験中の脊椎圧迫骨折	-	-	-	1 (3.7)	-
治験薬投与前同意撤回	-	1 (3.6)	-	1 (3.7)	1 (3.7)
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の観察なし	2 (7.1)	-	2 (7.4)	-	-
治験薬投与後、有効性の観察なし	-	-	-	-	2 (7.4)
併用補助薬服薬不良	-	-	-	1 (3.7)	1 (3.7)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/oect0001.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/oect0001.jl8
06APR2006 15:01　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 11.1.2-1 を再掲）

2.7.6.1.3.3　被験者背景（JP18499）

PPS 解析集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3.3-1に示す。

性別は，150 mg 群の1例を除き，全例が女性であった。各群の平均年齢は65.1～67.7歳，平均体重は48.19～50.23 kg，閉経後の期間の平均値は15.2～17.6年であった。年齢，体重，閉経後の期間及びその他の人口統計学的データには，群間に大きな違いはなかった。

ベースラインの尿中補正 CTX の中央値は296.0～396.0 μg/mmol Cr，腰椎（L2-L4）の BMD の平均値は0.6441～0.6702 g/cm^2，血清中 CTX の中央値は0.4520～0.5665 ng/mL，尿中補正 NTX の中央値は57.40～66.10 μmol Bone Collagen Equivalent/mmol Cr（以降，μmol BCE/mmol Cr）であり，いずれも群間に大きな違いはなかった。

また，Safety 解析集団及び FAS 解析集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は，いずれも，PPS 解析集団と大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JP18499）

odml0002_pps 患者の背景 / (PPS Population)

	Placebo (%) N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 100mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 150mg/1M (%) N=24
年齢(歳)					
n	26	27	25	25	24
Mean	67.2	67.7	66.8	65.1	67.6
SD	5.8	6.1	7.1	5.7	5.8
Median	66.5	67.0	66.0	65.0	67.5
Min-Max	57 - 84	58 - 84	56 - 84	55 - 78	59 - 80
55～64歳	9 (34.6)	9 (33.3)	11 (44.0)	11 (44.0)	9 (37.5)
65～74歳	15 (57.7)	16 (59.3)	11 (44.0)	13 (52.0)	12 (50.0)
75～84歳	2 (7.7)	2 (7.4)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (12.5)
性別					
男性	-	-	-	-	1 (4.2)
女性	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	23 (95.8)
体重(kg)					
n	26	27	25	25	24
Mean	49.04	48.19	50.23	49.49	50.03
SD	5.40	4.70	6.93	8.70	5.69
Median	48.05	48.60	49.80	50.40	48.75
Min-Max	41.0 - 64.2	40.9 - 57.8	38.3 - 64.2	31.4 - 63.8	38.4 - 60.2
身長(cm)					
n	26	27	25	25	24
Mean	151.85	149.10	150.73	151.18	151.72
SD	4.71	5.13	5.28	6.37	5.03
Median	151.60	149.50	151.00	150.00	150.75
Min-Max	141.2 - 164.2	140.4 - 162.1	140.5 - 164.8	140.0 - 165.7	144.4 - 166.0
BMI(kg/m^2)					
n	26	27	25	25	24
Mean	21.27	21.71	22.09	21.62	21.75
SD	2.26	2.23	2.63	3.49	2.47
Median	20.87	21.64	21.84	21.25	21.65
Min-Max	19.0 - 28.6	17.7 - 25.8	16.2 - 27.3	15.6 - 29.2	16.9 - 27.2
喫煙の有無					
有	1 (3.8)	2 (7.4)	1 (4.0)	4 (16.0)	3 (12.5)
なし	25 (96.2)	25 (92.6)	24 (96.0)	21 (84.0)	21 (87.5)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/odml0002.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0002_pps.jp8
10APR2006 13:07 Page 1 of 1

表 2.7.6.1.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JP18499）（続）

odml0003_pps 患者の背景(閉経後期間等) / (PPS Population)

	Placebo (%) N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=24
閉経後の期間(年)(女性)					
n	25	24	24	25	22
Mean	17.6	16.3	16.4	15.2	17.2
SD	6.3	5.8	8.1	4.8	5.1
Median	16.0	17.0	15.0	16.0	16.0
Min-Max	7 - 36	5 - 29	5 - 35	7 - 26	10 - 30
10年未満	2 (7.7)	3 (11.1)	5 (20.0)	3 (12.0)	-
10年以上	23 (88.5)	21 (77.8)	19 (76.0)	22 (88.0)	22 (95.7)
子宮摘除術有	1 (3.8)	3 (11.1)	1 (4.0)	-	1 (4.3)
自然閉経(女性)					
有	25 (96.2)	24 (88.9)	24 (96.0)	25 (100.0)	22 (95.7)
なし	1 (3.8)	3 (11.1)	1 (4.0)	-	1 (4.3)
子宮摘除術(女性)					
有	1 (3.8)	3 (11.1)	1 (4.0)	-	1 (4.3)
なし	25 (96.2)	24 (88.9)	24 (96.0)	25 (100.0)	22 (95.7)
卵巣摘除術(女性)					
有	-	3 (11.1)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (13.0)
なし	26 (100.0)	24 (88.9)	24 (96.0)	23 (92.0)	20 (87.0)
閉経前ホルモン治療歴(女性)					
有	-	3 (11.1)	-	-	-
なし	26 (100.0)	24 (88.9)	25 (100.0)	25 (100.0)	23 (100.0)
閉経後ホルモン治療歴(女性)					
有	4 (15.4)	4 (14.8)	1 (4.0)	2 (8.0)	-
なし	22 (84.6)	23 (85.2)	24 (96.0)	23 (92.0)	23 (100.0)
妊娠回数(女性)					
0回	2 (7.7)	1 (3.7)	-	1 (4.0)	-
1～3回	20 (76.9)	17 (63.0)	16 (64.0)	16 (64.0)	17 (73.9)
4回以上	4 (15.4)	9 (33.3)	9 (36.0)	8 (32.0)	6 (26.1)
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/cdp10133jp18499/reports/odml0003_pps.jp8
10APR2006 16:56 Page 1 of 1

表 2.7.6.1.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JP18499）（続）

odml0004_pps 患者の背景（骨折歴，腰椎（L2-L4）骨密度のベースライン値） / (PPS Population)

	Placebo (%) N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=24
骨折歴					
有	7 (26.9)	8 (29.6)	12 (48.0)	9 (36.0)	9 (37.5)
なし	19 (73.1)	19 (70.4)	13 (52.0)	16 (64.0)	15 (62.5)
ベースライン腰椎（L2-L4）骨密度 (g/cm^2)<中央解析値>					
n	26	27	25	25	24
Mean	0.6702	0.6575	0.6531	0.6441	0.6526
SD	0.0432	0.0666	0.0609	0.0793	0.0532
Median	0.6770	0.6645	0.6765	0.6560	0.6543
Min-Max	0.5850 - 0.7605	0.4935 - 0.7670	0.4700 - 0.7270	0.4105 - 0.7450	0.5330 - 0.7350
ベースライン腰椎（L2-L4）骨密度 (T-Score)<中央解析値>					
n	26	27	25	25	23
Mean	-2.86	-2.97	-3.01	-3.08	-3.01
SD	0.36	0.56	0.51	0.67	0.46
Median	-2.81	-2.91	-2.81	-2.98	-2.99
Min-Max	-3.6 - -2.1	-4.3 - -2.1	-4.5 - -2.4	-5.0 - -2.2	-4.0 - -2.3
-2.5 SD 以上	3 (11.5)	6 (22.2)	3 (12.0)	6 (24.0)	3 (13.0)
-3.0 SD 以上 -2.5 SD 未満	13 (50.0)	10 (37.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	9 (39.1)
-3.0 SD 未満	10 (38.5)	11 (40.7)	9 (36.0)	12 (48.0)	11 (47.8)

ベースライン腰椎（L2-L4）骨密度：スクリーニングと開始時の算術平均値
骨折歴：女性の場合，閉経後骨折歴，男性の場合，55歳以上骨折歴

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/odml0004.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0004_pps.jp8
10APR2006 18:52　Page 1 of 1

表 2.7.6.1.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JP18499）（続）

odml0005_pps 患者の背景（ベースライン） / (PPS Population)

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン尿中補正CTX(ug/mmolCR)					
n	26	27	25	25	24
Mean	372.2	366.0	359.2	362.2	358.9
SD	227.3	148.1	154.5	176.8	140.2
Median	322.0	396.0	342.0	296.0	388.5
Min-Max	192 - 1367	127 - 653	142 - 826	190 - 771	127 - 768
ベースライン血清中CTX(ng/mL)					
n	26	27	25	25	24
Mean	0.5330	0.5542	0.5264	0.4879	0.5308
SD	0.1971	0.1703	0.1928	0.2020	0.1969
Median	0.5170	0.5310	0.4520	0.4580	0.5665
Min-Max	0.303 - 1.340	0.208 - 0.909	0.262 - 0.961	0.226 - 0.966	0.170 - 0.961
ベースライン尿中補正NTX(umolBCE/mmolCR)					
n	26	27	25	25	24
Mean	68.10	66.46	69.71	67.42	68.28
SD	41.10	35.79	37.76	34.21	30.76
Median	57.40	58.70	66.10	57.90	59.00
Min-Max	15.3 - 230.0	20.7 - 169.0	28.1 - 204.0	29.9 - 150.0	26.9 - 160.0
ベースライン骨型-ALP (U/L)					
n	26	27	25	25	24
Mean	30.56	29.61	32.24	29.75	34.17
SD	12.94	6.34	8.03	11.75	12.97
Median	29.60	28.60	31.60	26.60	30.85
Min-Max	16.3 - 86.2	19.4 - 42.0	19.5 - 52.4	17.9 - 74.8	15.3 - 62.7
ベースラインオステオカルシン (ng/mL)					
n	26	27	25	25	24
Mean	10.90	10.43	10.75	9.67	9.45
SD	3.19	2.37	2.98	3.83	3.05
Median	10.65	9.70	10.50	8.70	9.90
Min-Max	6.6 - 22.9	6.4 - 14.5	6.2 - 17.5	6.0 - 21.6	4.7 - 16.2
ベースライン25-OH VD (ng/mL)					
n	26	27	25	25	24
Mean	21.94	19.71	21.32	21.36	21.00
SD	6.26	5.44	6.03	5.13	5.35
Median	20.15	18.30	20.70	21.90	20.45
Min-Max	12.4 - 36.0	11.7 - 34.0	11.7 - 36.6	13.2 - 33.1	11.1 - 31.1
スクリーニング時intact-PTH(pg/mL)[*]					
n	26	27	25	25	24
Mean	34.5	36.4	40.2	33.2	35.5
SD	11.0	12.7	15.4	12.0	9.8
Median	32.0	33.0	39.0	31.0	33.5
Min-Max	16 - 60	18 - 65	20 - 77	19 - 67	22 - 65

intact-PTH：IRMA法，またはECLIA法による測定結果

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/odml0005.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0005_pps.jp8
10APR2006 18:53　Page 1 of 1

表 2.7.6.1.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JP18499）（続）

odml0006_pps 患者の背景（腰椎（L2-L4）骨密度のスクリーニング値，開始時値） / (PPS Population)

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100mg/1M N=25	Ro200-5450po 150mg/1M N=24
スクリーニング時腰椎(L2-L4)骨密度 (g/cm^2)<施設値>					
n	25	27	25	24	24
Mean	0.6560	0.6384	0.6336	0.6289	0.6324
SD	0.0407	0.0558	0.0628	0.0732	0.0578
Median	0.6650	0.6550	0.6570	0.6395	0.6395
Min-Max	0.572 - 0.713	0.502 - 0.705	0.461 - 0.714	0.416 - 0.710	0.458 - 0.712
-2.5 SD 以上	-	-	1 (4.0)	-	-
-3.0 SD 以上 -2.5 SD 未満	13 (52.0)	14 (51.9)	13 (52.0)	11 (45.8)	9 (39.1)
-3.0 SD 未満	12 (48.0)	13 (48.1)	11 (44.0)	13 (54.2)	14 (60.9)
スクリーニング時腰椎(L2-L4)骨密度 (g/cm^2)<中央解析値>					
n	25	27	25	24	24
Mean	0.6675	0.6570	0.6517	0.6498	0.6502
SD	0.0425	0.0659	0.0585	0.0780	0.0559
Median	0.6730	0.6660	0.6750	0.6650	0.6575
Min-Max	0.595 - 0.755	0.503 - 0.742	0.490 - 0.719	0.416 - 0.756	0.510 - 0.727
-2.5 SD 以上	2 (8.0)	7 (25.9)	2 (8.0)	5 (20.8)	2 (8.7)
-3.0 SD 以上 -2.5 SD 未満	13 (52.0)	9 (33.3)	14 (56.0)	9 (37.5)	11 (47.8)
-3.0 SD 未満	10 (40.0)	11 (40.7)	9 (36.0)	10 (41.7)	10 (43.5)
開始時腰椎(L2-L4)骨密度 (g/cm^2)<中央解析値>					
n	26	27	25	25	24
Mean	0.6716	0.6580	0.6546	0.6422	0.6551
SD	0.0448	0.0686	0.0648	0.0808	0.0520
Median	0.6770	0.6650	0.6650	0.6500	0.6500
Min-Max	0.575 - 0.766	0.484 - 0.792	0.450 - 0.740	0.405 - 0.737	0.556 - 0.747
-2.5 SD 以上	3 (11.5)	5 (18.5)	3 (12.0)	5 (20.0)	3 (13.0)
-3.0 SD 以上 -2.5 SD 未満	14 (53.8)	11 (40.7)	12 (48.0)	6 (24.0)	8 (34.8)
-3.0 SD 未満	9 (34.6)	11 (40.7)	10 (40.0)	14 (56.0)	12 (52.2)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/odml0006.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0006_pps.jp8
06APR2006 14:04　　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 11.2-1 を再掲）

2.7.6.1.3.4　　薬物動態（JP18499）

(1) 薬物動態 PPS 解析集団の人口統計学基準値の特性

薬物動態 PPS 解析集団の人口統計学的基準値の特性を表 2.7.6.1.3.4-1に示す。基準値の特性には群間に大きな違いはなかった。また，PPS 解析集団の基準値の特性と大きく異なるものもなかった。

表 2.7.6.1.3.4-1　薬物動態 PPS 解析集団の人口統計学的基準値の特性（PK, JP18499）

odml0002_pk 患者の背景 / (PK Population)

	Placebo (%) N= 6	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N= 6	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N= 6	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N= 6	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N= 6
年齢(歳)					
n	6	6	6	6	6
Mean	66.5	66.3	65.8	65.3	63.8
SD	1.5	3.3	3.8	4.9	5.1
Median	66.5	66.5	66.0	66.0	62.5
Min-Max	64 - 68	63 - 72	60 - 71	59 - 73	59 - 73
55～64歳	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
65～74歳	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)
性別					
女性	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
体重(kg)					
n	6	6	6	6	6
Mean	50.72	47.88	53.83	50.77	48.98
SD	2.28	6.18	5.41	5.75	3.92
Median	51.15	45.90	51.45	49.95	48.80
Min-Max	46.9 - 52.9	40.9 - 57.8	48.8 - 62.9	44.2 - 57.9	43.8 - 55.2
身長(cm)					
n	6	6	6	6	6
Mean	154.50	151.63	153.12	153.85	151.98
SD	5.63	6.65	6.58	7.32	5.32
Median	153.45	152.65	152.20	152.55	151.95
Min-Max	148.6 - 164.2	144.4 - 162.1	144.8 - 164.8	145.2 - 165.7	144.4 - 157.8
BMI(kg/m^2)					
n	6	6	6	6	6
Mean	21.29	20.84	22.99	21.46	21.27
SD	1.36	2.48	2.26	2.09	2.26
Median	21.27	20.99	22.17	21.50	20.81
Min-Max	19.4 - 23.2	17.7 - 24.5	21.1 - 27.0	18.9 - 24.2	19.1 - 25.1
喫煙の有無					
有	-	1 (16.7)	-	1 (16.7)	-
なし	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)

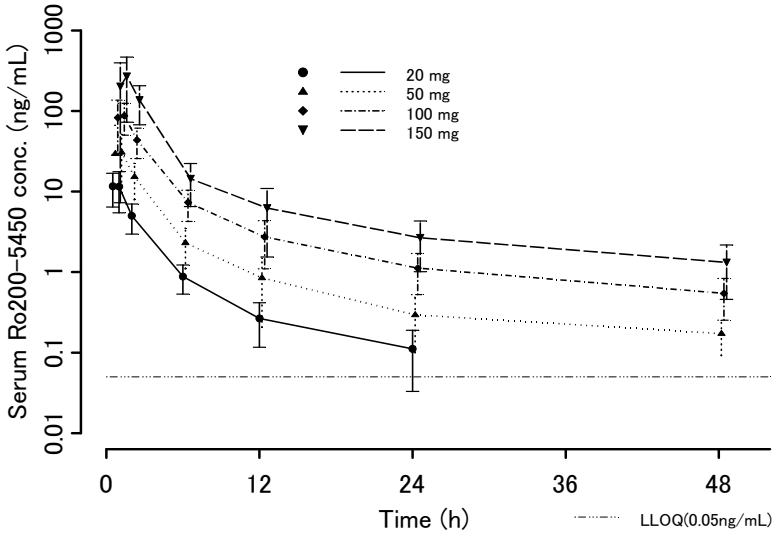
Program : $PROD/cdp10133/jp18499/odml0002.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/odml0002_pk.jp8
10APR2006 13:07　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 12.1-1 を再掲）

(2) 血清中 Ro200-5450濃度推移

20，50，100及び150 mg 群の1回目投与後の平均血清中未変化体濃度推移を図 2.7.6.1.3.4-1に，4回目投与後の推移を図 2.7.6.1.3.4-2に示す。血清中未変化体濃度は用量依存的に上昇し，1回目投与後と4回目投与後とで同様の推移を示した。いずれの投与群及び投与時期でも，血清中未変化体濃度は投与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%未満まで低下した。この未変化体の血清中からの消失は，多相性を示した。なお，20 mg 群の1回目投与の48時間後において，6例中4例の測定値が測定下限値未満（<50 pg/mL）であったため，血清中未変化体濃度の要約統計量は N.C.（Not Calculated）とした。

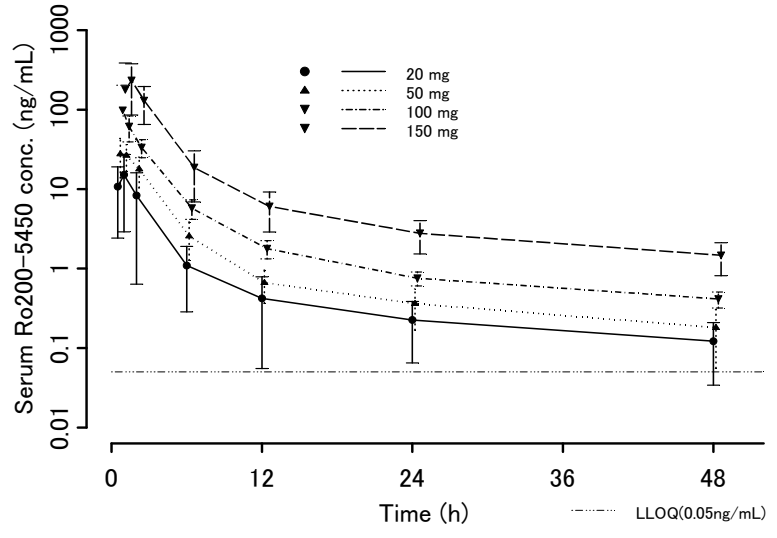
図 2.7.6.1.3.4-1　1回目投与後の血清中未変化体濃度推移
（対数表示：平均 ± 標準偏差）（JP18499）



LLOQ：Lower limit of quantification

（5.3.5.1-1 図 12.2-1 を再掲）

図 2.7.6.1.3.4-2　4回目投与後の血清中未変化体濃度推移
（対数表示：平均 ± 標準偏差）（JP18499）



LLOQ：Lower limit of quantification

（5.3.5.1-1 図 12.2-2 を再掲）

(3) 血清中未変化体の薬物動態的パラメータの要約

1回目及び4回目投与時の投与群別の血清中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1.3.4-2～表 2.7.6.1.3.4-9に示す。

1回目投与時及び4回目投与時の血清中未変化体の AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} はいずれも用量依存的に増加した。T_{max} は，いずれの投与群でも同程度であり，平均値は0.750～1.08時間の範囲にあった。

$t_{1/2}$及び k_{el} は，20 mg 群の1回目投与時を除きいずれの投与群でも同程度であり，$t_{1/2}$の平均値は15.9～21.3時間の範囲にあった。50，100及び150 mg 群では1回目の投与48時間後の血清中未変化体濃度が測定下限値未満であった被験者はいなかったのに対し，20 mg 群では6例中4例が測定下限値未満であったことが，1回目投与時の20 mg 群での $t_{1/2}$及び k_{el} が他群と大きく異なった原因と考えられた。

CL/F 及び CL/F/BW は，20 mg 群から100 mg 群までは同程度であり，150 mg 群では他群よりも低値を示した。Vd/F は，CL/F と同様の傾向を示した。MRT_{inf} は各投与群とも同程度であった。

表 2.7.6.1.3.4-2　1回目投与時の20 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
1	20 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	33.6	32.0	12.9	0.750	0.124	9.59	702	247	6.29	7920
		SD	15.9	14.7	5.60	0.274	0.101	7.34	278	106	3.25	3550
		Min	20.2	19.8	6.81	0.500	0.0308	2.30	340	123	2.48	2080
		Median	27.4	26.4	12.8	0.750	0.0868	8.01	749	248	5.50	9190
		Max	58.9	54.6	20.9	1.00	0.302	22.5	990	389	11.5	11000
		25%	20.8	20.0	7.43	0.500	0.0480	3.44	406	152	3.78	4620
		75%	49.8	47.3	17.7	1.00	0.211	15.3	963	334	9.31	10700
		CV%	47.4	45.9	43.4	36.5	82.1	76.6	39.6	43.0	51.6	44.8
		Geometric Mean	30.8	29.4	11.9	0.707	0.0938	7.39	650	227	5.60	6920
		Geometric Mean+SD	48.3	45.6	18.8	1.03	0.212	16.8	1020	361	9.57	13200
		Geometric Mean-SD	19.7	18.9	7.58	0.483	0.0411	3.25	417	144	3.26	3620

（5.3.5.1-1 表 12.3-1 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-3　1回目投与時の50 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
1	50 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	96.3	92.5	36.5	0.837	0.0456	16.0	676	212	8.87	16100
		SD	60.8	60.0	33.9	0.261	0.0112	3.86	342	111	1.74	8740
		Min	41.2	39.6	15.0	0.500	0.0331	11.4	237	68.3	6.36	3890
		Median	82.8	78.3	24.2	1.00	0.0447	15.8	616	203	8.56	17300
		Max	211	206	104	1.02	0.0609	20.9	1210	399	11.7	25000
		25%	52.3	49.7	16.4	0.500	0.0350	12.4	420	136	7.94	7600
		75%	131	126	51.9	1.01	0.0560	19.8	972	280	10.1	24500
		CV%	63.2	64.8	92.9	31.2	24.5	24.2	50.6	52.5	19.6	54.2
		Geometric Mean	83.6	79.8	28.3	0.796	0.0444	15.6	598	186	8.72	13500
		Geometric Mean+SD	148	142	57.3	1.14	0.0571	20.0	1049	337	10.7	28000
		Geometric Mean-SD	47.6	44.9	13.9	0.555	0.0348	12.2	338	103	7.19	6510

（5.3.5.1-1 表 12.3-2 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-4　1回目投与時の100 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
1	100 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	288	275	96.0	0.917	0.0452	15.9	433	147	8.81	10100
		SD	126	121	52.1	0.204	0.00943	3.38	240	91.7	1.17	5790
		Min	127	122	42.6	0.500	0.0325	11.6	239	78.2	6.87	4010
		Median	311	296	97.7	1.00	0.0443	15.7	322	93.5	9.08	8860
		Max	419	408	182	1.00	0.0595	21.3	790	274	10.1	17200
		25%	142	136	43.0	0.875	0.0378	13.1	242	85.0	7.79	4590
		75%	413	395	130	1.00	0.0531	18.5	708	261	9.76	16900
		CV%	43.8	44.1	54.3	22.3	20.9	21.3	55.4	62.4	13.3	57.4
		Geometric Mean	260	249	84.2	0.891	0.0444	15.6	385	127	8.74	8670
		Geometric Mean+SD	436	419	149	1.18	0.0545	19.3	645	225	10.1	16100
		Geometric Mean-SD	155	149	47.2	0.671	0.0358	12.7	228	71.2	7.61	4690

（5.3.5.1-1 表 12.3-3 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-5　1回目投与時の150 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
1	150 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	764	733	272	0.917	0.0426	17.0	282	93.3	8.62	7330
		SD	486	471	201	0.204	0.00939	4.00	194	56.6	1.46	5510
		Min	234	221	65.7	0.500	0.0299	13.0	97.4	34.8	6.81	1820
		Median	575	552	176	1.00	0.0435	16.2	261	91.7	8.77	6420
		Max	1540	1490	548	1.00	0.0534	23.2	642	194	10.5	16700
		25%	435	411	140	0.875	0.0339	13.7	122	42.9	7.19	2410
		75%	1260	1210	514	1.00	0.0509	20.6	385	125	9.80	11700
		CV%	63.6	64.3	73.8	22.3	22.1	23.5	68.8	60.7	16.9	75.3
		Geometric Mean	641	612	213	0.891	0.0417	16.7	234	80.0	8.52	5620
		Geometric Mean+SD	1240	1200	471	1.18	0.0523	20.9	458	148	10.1	12900
		Geometric Mean-SD	328	313	96.1	0.671	0.0330	13.2	121	43.1	7.16	2430

（5.3.5.1-1 表 12.3-4 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-6　4回目投与時の20 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
4	20 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	50.2	46.5	16.6	0.917	0.0329	21.3	607	207	12.8	18900
		SD	39.5	37.2	11.5	0.204	0.00351	2.34	380	119	2.67	12500
		Min	16.0	13.9	5.70	0.500	0.0277	18.9	164	61.8	10.6	4500
		Median	32.2	29.7	12.9	1.00	0.0327	21.3	624	208	11.9	19100
		Max	122	114	34.5	1.00	0.0368	25.0	1250	396	17.7	40500
		25%	25.7	23.7	6.81	0.875	0.0302	19.1	256	93.5	10.8	8010
		75%	82.9	77.0	28.4	1.00	0.0364	23.1	832	299	14.9	26100
		CV%	78.8	79.9	69.5	22.3	10.7	11.0	62.7	57.5	20.8	65.8
		Geometric Mean	39.9	36.7	13.5	0.891	0.0327	21.2	501	176	12.6	15300
		Geometric Mean+SD	82.4	76.7	27.5	1.18	0.0365	23.5	1034	344	15.2	33000
		Geometric Mean-SD	19.5	17.5	6.59	0.671	0.0293	19.0	244	89.8	10.4	7160

（5.3.5.1-1 表 12.3-5 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-7　4回目投与時の50 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
4	50 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	99.6	93.6	31.2	0.750	0.0469	19.6	577	176	9.80	15700
		SD	41.5	38.4	12.9	0.274	0.0384	7.38	239	59.2	3.00	8070
		Min	50.2	47.7	21.4	0.500	0.0253	5.56	289	98.7	3.98	5220
		Median	93.3	86.8	23.8	0.750	0.0324	21.5	539	175	10.9	16700
		Max	173	162	48.1	1.00	0.125	27.4	995	264	12.0	28300
		25%	70.2	68.5	22.2	0.500	0.0297	16.2	408	121	7.99	8030
		75%	127	118	47.6	1.00	0.0577	23.6	737	227	11.8	20900
		CV%	41.7	41.0	41.4	36.5	81.9	37.6	41.4	33.7	30.6	51.4
		Geometric Mean	92.9	87.5	29.2	0.707	0.0392	17.7	538	167	9.23	13700
		Geometric Mean+SD	140	131	42.7	1.03	0.0699	31.4	812	238	14.0	25100
		Geometric Mean-SD	61.6	58.4	19.8	0.483	0.0219	9.89	358	118	6.04	7550

（5.3.5.1-1 表 12.3-6 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-8　4回目投与時の100 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
4	100 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	227	218	111	0.750	0.0479	16.1	475	157	8.98	11700
		SD	70.7	71.4	96.3	0.274	0.0193	5.03	139	51.9	2.74	6020
		Min	149	137	35.2	0.500	0.0317	8.25	303	111	4.70	4040
		Median	207	196	71.9	0.750	0.0425	16.3	484	149	9.37	12600
		Max	331	319	285	1.00	0.0840	21.9	673	254	12.5	20100
		25%	169	160	40.2	0.500	0.0330	11.8	330	116	6.67	5260
		75%	304	297	191	1.00	0.0611	21.0	594	186	11.1	16300
		CV%	31.1	32.8	86.8	36.5	40.3	31.3	29.2	33.0	30.5	51.7
		Geometric Mean	219	208	83.7	0.707	0.0453	15.3	458	151	8.57	10100
		Geometric Mean+SD	297	288	187	1.03	0.0644	21.9	623	204	12.1	18800
		Geometric Mean-SD	162	151	37.6	0.483	0.0315	10.7	339	112	6.07	5440

（5.3.5.1-1 表 12.3-7 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-9　4回目投与時の150 mg 群の血清中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

Dosing No.	GROUP	Statistics	AUC_{inf} (ng*h/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (mL/min/kg)	MRT_{inf} (h)	Vd/F (L)
4	150 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	754	714	254	1.08	0.0375	18.9	257	89.0	10.2	6990
		SD	415	403	172	0.492	0.00607	3.15	133	50.5	2.43	3580
		Min	339	327	131	0.500	0.0291	15.1	107	38.2	7.55	2540
		Median	664	614	178	1.00	0.0375	18.5	250	80.6	10.0	7380
		Max	1400	1350	573	2.00	0.0459	23.8	443	169	14.2	11200
		25%	411	389	139	0.875	0.0320	16.2	137	48.3	7.86	3480
		75%	1120	1070	387	1.25	0.0430	21.7	370	128	12.0	10000
		CV%	55.1	56.4	67.4	45.4	16.2	16.7	51.9	56.8	24.0	51.3
		Geometric Mean	662	624	218	1.00	0.0371	18.7	227	77.5	9.92	6110
		Geometric Mean+SD	1160	1110	386	1.55	0.0439	22.1	397	139	12.5	11100
		Geometric Mean-SD	375	355	122	0.645	0.0316	15.9	129	43.3	7.82	3360

（5.3.5.1-1 表 12.3-8 を再掲）

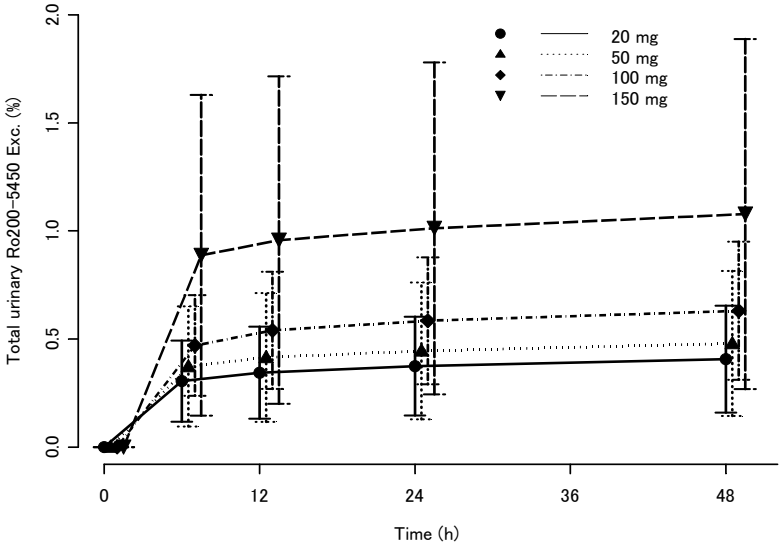
(4) 尿中未変化体の薬物動態的パラメータの要約

1回目投与48時間後までの平均累積尿中未変化体排泄率の推移を図 2.7.6.1.3.4-3に，投与群別の尿中未変化体濃度の要約統計量を表 2.7.6.1.3.4-10～表 2.7.6.1.3.4-13に示す。

投与48時間後までの累積排泄率（平均値，以下同様）は20，50，100及び150 mg 群でそれぞれ0.407%，0.479%，0.631%及び1.08%であり，20 mg 群から100 mg 群までは同程度であったが，150 mg 群では他群よりも高値を示した。投与6時間後までの累積排泄率はそれぞれ0.305%，0.373%，0.470%及び0.887%であった。投与6時間後までの累積排泄率は投与48時間後までのそれぞれ74.9%，77.9%，74.5%及び82.1%であり，最終観察時点である投与48時間後までに尿中に排泄された Ro200-5450未変化体の約80%は，6時間後までに排泄された。

腎クリアランスは投与量に係わらずほぼ一定の値を示し，平均値は2.07～2.45 L/h の範囲にあった。また，腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの増加に伴い増加した。

図 2.7.6.1.3.4-3　1回目投与48時間後までの平均累積尿中未変化体排泄率（平均 ± 標準偏差）の推移（JP18499）



（5.3.5.1-1 図 12.4-1 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-10 20 mg 群の尿中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

GROUP	Statistics	fe_{0-48h}	Urinary Excretion	CL_r1	CL_r2
		（mg）	（% of dose）	（L/h）	（mL/min）
20	N	6	6	6	6
mg	Mean	0.0813	0.407	2.29	38.3
	SD	0.0495	0.248	0.485	8.08
	Min	0.0343	0.172	1.49	24.9
	Median	0.0664	0.332	2.41	40.1
	Max	0.152	0.762	2.73	45.6
	25%	0.0392	0.196	1.89	31.5
	75%	0.134	0.670	2.72	45.3
	CV%	60.9	60.9	21.2	21.1
	Geometric Mean	0.0692	0.346	2.25	37.4
	Geometric Mean+SD	0.130	0.649	2.84	47.1
	Geometric Mean-SD	0.0370	0.185	1.78	29.6

（5.3.5.1-1 表 12.4-1 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-11 50 mg 群の尿中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

GROUP	Statistics	fe_{0-48h}	Urinary Excretion	CL_r1	CL_r2
		（mg）	（% of dose）	（L/h）	（mL/min）
50	N	6	6	6	6
mg	Mean	0.239	0.479	2.45	40.8
	SD	0.168	0.336	0.498	8.28
	Min	0.0844	0.169	1.99	33.2
	Median	0.186	0.373	2.36	39.3
	Max	0.559	1.12	3.29	54.8
	25%	0.135	0.270	2.04	33.9
	75%	0.342	0.684	2.81	46.8
	CV%	70.0	70.1	20.3	20.3
	Geometric Mean	0.201	0.403	2.41	40.1
	Geometric Mean+SD	0.378	0.757	2.93	48.6
	Geometric Mean-SD	0.108	0.215	1.98	33.0

（5.3.5.1-1 表 12.4-2 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-12 100 mg 群の尿中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

GROUP	Statistics	fe_{0-48h}	Urinary Excretion	CL_r1	CL_r2
		（mg）	（% of dose）	（L/h）	（mL/min）
100	N	6	6	6	6
mg	Mean	0.631	0.631	2.16	36.0
	SD	0.320	0.320	0.274	4.62
	Min	0.280	0.280	1.92	31.9
	Median	0.634	0.634	2.09	34.8
	Max	1.10	1.10	2.67	44.6
	25%	0.288	0.288	1.96	32.7
	75%	0.909	0.909	2.32	38.7
	CV%	50.7	50.7	12.7	12.8
	Geometric Mean	0.558	0.558	2.14	35.7
	Geometric Mean+SD	0.979	0.979	2.42	40.5
	Geometric Mean-SD	0.318	0.318	1.90	31.8

（5.3.5.1-1 表 12.4-3 を再掲）

表 2.7.6.1.3.4-13 150 mg 群の尿中薬物動態パラメータの要約統計量（JP18499）

GROUP	Statistics	fe_{0-48h}	Urinary Excretion	CL_r1	CL_r2
		（mg）	（% of dose）	（L/h）	（mL/min）
150	N	6	6	6	6
mg	Mean	1.62	1.08	2.07	34.4
	SD	1.22	0.810	0.491	8.17
	Min	0.434	0.289	1.54	25.7
	Median	1.30	0.865	1.98	32.9
	Max	3.88	2.58	2.76	46.0
	25%	0.790	0.527	1.60	26.8
	75%	2.38	1.59	2.58	43.0
	CV%	75.3	75.2	23.8	23.7
	Geometric Mean	1.29	0.862	2.02	33.6
	Geometric Mean+SD	2.71	1.81	2.55	42.7
	Geometric Mean-SD	0.617	0.411	1.60	26.7

（5.3.5.1-1 表 12.4-4 を再掲）

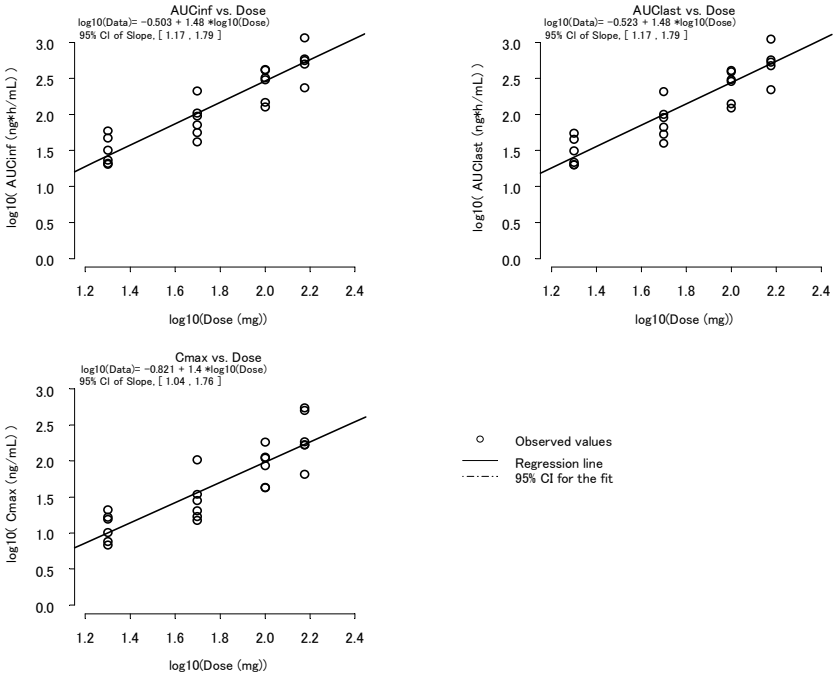
(5) 薬物動態パラメータでの用量比例性の検討

Power Model による用量比例性の検討結果を図 2.7.6.1.3.4-4～図 2.7.6.1.3.4-7に示す。

Power Model による回帰分析では，1回目投与時の投与量に対する AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の傾き（95%信頼区間）はそれぞれ1.48（1.17-1.79），1.48（1.17-1.79）及び1.40（1.04-1.76）

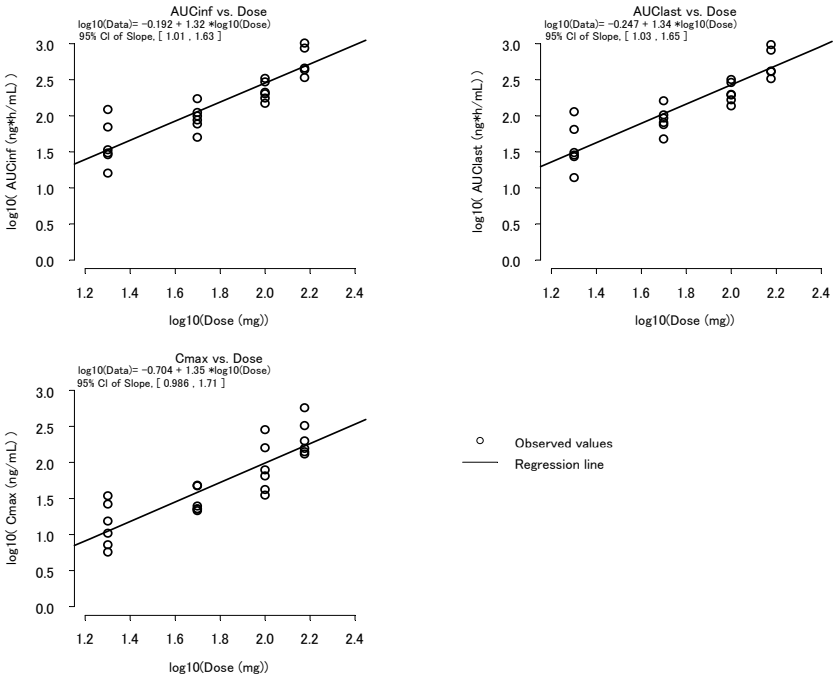
であり（図 2.7.6.1.3.4-4），4回目投与時ではそれぞれ1.32（1.01-1.63），1.34（1.03-1.65）及び1.35（0.986-1.71）であった（図 2.7.6.1.3.4-5）。4回目投与時の C_{max} 以外では，傾きの95%信頼区間は1.00を含まず，20 mg 群から150 mg 群までは用量比例的な AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の増加を示さなかった。次いで，分散分析では20 mg 群から100 mg 群までは AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示されたため，20，50及び100 mg 群の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} を用いて Power Model による回帰分析を行った。その結果，1回目投与時の投与量に対する AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の傾き（95%信頼区間）はそれぞれ1.31（0.936-1.69），1.31（0.936-1.69）及び1.20（0.769-1.63）（図 2.7.6.1.3.4-6），4回目投与時ではそれぞれ1.05（0.680-1.42），1.07（0.696-1.45）及び1.12（0.637-1.60）であり（図 2.7.6.1.3.4-7），すべての傾きの95%信頼区間は1.00を含んでいた。したがって，Power Model による回帰分析の結果から，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} はいずれも20 mg から100 mg の範囲で用量比例的に増加することが示された。

図 2.7.6.1.3.4-4　1回目投与時の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の Power Model による回帰分析（JP18499）



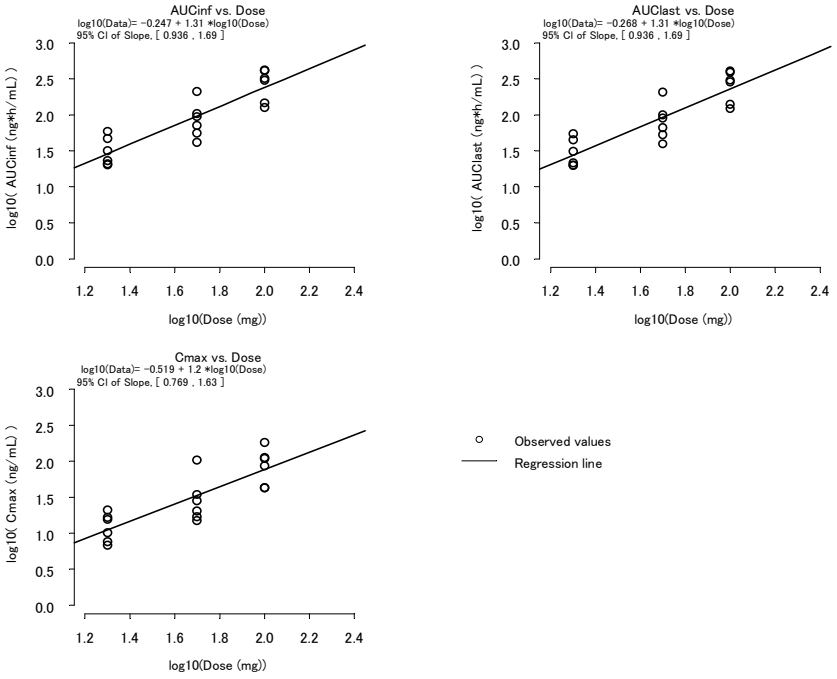
（5.3.5.1-1 図 12.5-2 を再掲）

図 2.7.6.1.3.4-5　4回目投与時の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の Power Model による回帰分析（JP18499）



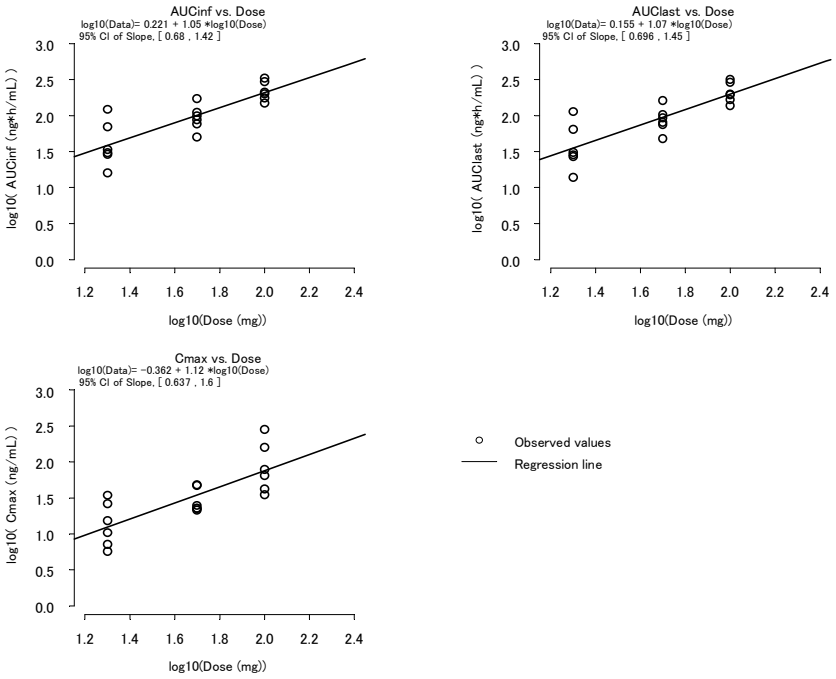
（5.3.5.1-1 図 12.5-3 を再掲）

図 2.7.6.1.3.4-6　1回目投与時の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の Power Model による回帰分析（150 mg 群を除く）（JP18499）



（5.3.5.1-1 図 12.5-4 を再掲）

図 2.7.6.1.3.4-7　4回目投与時の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の Power Model による回帰分析（150 mg 群を除く）（JP18499）



（5.3.5.1-1 図 12.5-5 を再掲）

2.7.6.1.3.5　有効性（JP18499）

(1) 主要評価項目：尿中補正 CTX のベースラインからの変化

4カ月目の尿中補正 CTX について，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-1に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）は，プラセボ群では244.7 μg/mmol Cr，20 mg 群では220.1 μg/mmol Cr（P=0.4210），50 mg 群では173.0 μg/mmol Cr（P=0.0118），100 mg 群では93.6 μg/mmol Cr（P<0.0001），150 mg 群では62.6 μg/mmol Cr（P<0.0001）であった。推定平均値は150 mg 群まで用量依存的に低下し，プラセボ群と比較して50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。

表 2.7.6.1.3.5-1　4カ月目尿中補正 CTX のベースラインを共変量とした共分散分析 (PPS, JP18499)

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

尿中補正CTX (ug/mmolCR)

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	372.2	366.0	359.2	362.2	358.9
	SD	227.3	148.1	154.5	176.8	140.2
	Median	322.0	396.0	342.0	296.0	388.5
	Min-Max	192 - 1367	127 - 653	142 - 826	190 - 771	127 - 768
	Geomean	337.3	333.5	331.3	328.6	333.9
	Geomean±SD	226.3 - 502.8	210.1 - 529.5	220.3 - 498.1	213.0 - 506.9	225.0 - 495.4
4カ月終了時	n	25	27	24	24	24
	Mean	288.12	253.33	205.00	112.92	78.042
	SD	201.34	151.24	119.61	84.832	63.840
	Median	254.00	216.00	183.50	98.500	53.500
	Min-Max	85 - 1117	60 - 795	47 - 511	33 - 397	18 - 303
	Geomean	246.87	220.12	172.62	92.791	62.645
	Geomean±SD	144.08 - 423.00	129.06 - 375.41	92.682 - 321.50	50.428 - 170.74	33.124 - 118.48
	n	25	27	24	24	24
	10^Lsmean	244.7	220.1	173.0	93.6	62.6
	95%CI for 10^Lsmean	202.8 - 295.3	183.7 - 263.7	142.8 - 209.6	77.2 - 113.3	51.7 - 75.8
プラセボ群との差	Difference for Lsmean*		-0.046	-0.151	-0.418	-0.592
	95%CI for Difference*		-0.159 - 0.067	-0.267 - -0.034	-0.534 - -0.301	-0.709 - -0.476
	p-value	NA	0.4210	0.0118	<0.0001	<0.0001

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38　Page 1 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1 を再掲）

尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.1.3.5-2に示す。

尿中補正 CTX の8日目の変化率の中央値は，プラセボ群の−19.16%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−27.05%，−72.15%，−85.65%及び−89.68%であり，用量依存的な低下が認められた。1カ月目の変化率の中央値は，プラセボ群では−22.32%と8日目とほぼ同じであったが，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−14.74%，−41.26%，−62.94%及び−65.57%と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。このように，投与後8日目に低下した値がその1カ月後に上昇する傾向は，3カ月目（4回目）の投与時にも認められた。また，尿中補正 CTX の用量依存的な低下は治験期間を通じて継続しており，4カ月目の変化率の中央値はプラセボ群の−28.85%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−35.74%，−43.01%，−70.93%及び−81.73%であった。

表 2.7.6.1.3.5-2　尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の時期別統計量（PPS, JP18499）

eget0024_pps 各有効性評価項目変化率(%)の時期別統計量 / (PPS Population)

尿中補正CTX (%)

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
８日目					
n	26	27	24	25	23
Mean	-11.53	-23.78	-63.14	-79.45	-82.26
SD	19.83	24.44	27.16	16.94	21.09
Median	-19.16	-27.05	-72.15	-85.65	-89.68
Q1-Q3	-22.62 - -2.52	-43.40 - -4.90	-79.01 - -53.54	-91.57 - -69.29	-92.58 - -82.78
Min-Max	-39.0 - 52.5	-64.5 - 26.7	-86.1 - 35.0	-97.0 - -28.6	-94.9 - -14.0
１カ月目					
n	26	25	24	25	24
Mean	-19.52	-13.68	-29.46	-56.52	-62.48
SD	22.32	30.47	38.49	23.87	17.32
Median	-22.32	-14.74	-41.26	-62.94	-65.57
Q1-Q3	-29.05 - -17.24	-36.87 - -3.04	-51.57 - -21.62	-71.99 - -42.97	-73.15 - -51.95
Min-Max	-56.4 - 51.2	-52.6 - 78.2	-72.1 - 73.6	-91.8 - 2.5	-87.8 - -7.6
２カ月目					
n	25	27	25	25	24
Mean	-24.13	-16.41	-42.13	-64.90	-71.61
SD	16.81	35.01	26.16	19.07	12.70
Median	-28.20	-23.10	-49.87	-67.02	-72.76
Q1-Q3	-35.24 - -12.73	-41.30 - 1.38	-58.49 - -33.51	-80.56 - -50.00	-79.65 - -63.71
Min-Max	-49.4 - 17.8	-61.3 - 92.9	-77.9 - 35.8	-89.1 - -24.8	-93.0 - -50.2
３カ月目					
n	26	26	25	25	24
Mean	-28.27	-23.71	-42.10	-67.99	-77.87
SD	18.99	27.91	21.48	17.62	8.37
Median	-27.71	-27.17	-46.63	-69.57	-78.37
Q1-Q3	-45.26 - -18.40	-34.34 - -17.05	-52.05 - -23.37	-84.98 - -54.50	-84.94 - -71.32
Min-Max	-57.4 - 28.9	-66.9 - 56.4	-81.4 - 1.2	-89.9 - -32.7	-91.0 - -59.5
３カ月＋８日目					
n	26	25	25	25	23
Mean	-26.31	-40.00	-70.13	-80.86	-84.22
SD	23.08	21.20	18.50	14.06	18.12
Median	-28.55	-43.42	-74.54	-87.32	-88.76
Q1-Q3	-41.28 - -20.19	-51.40 - -32.69	-81.68 - -65.71	-90.34 - -75.08	-91.27 - -84.89
Min-Max	-55.2 - 46.2	-79.1 - 17.0	-90.4 - -17.0	-94.9 - -39.1	-95.2 - -7.1
４カ月目					
n	25	27	24	24	24
Mean	-22.34	-25.38	-41.44	-67.81	-78.25
SD	27.75	43.90	34.35	19.54	12.80
Median	-28.85	-35.74	-43.01	-70.93	-81.73
Q1-Q3	-42.66 - -9.46	-54.72 - -16.91	-56.16 - -32.25	-80.91 - -60.30	-87.31 - -74.90
Min-Max	-61.5 - 43.6	-66.9 - 114.7	-82.1 - 97.8	-87.8 - 3.4	-93.3 - -46.9

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 : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0024.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0024_pps.jp8
06APR2006 14:07　Page 1 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-2 を再掲）

(2) 副次的評価項目

① 腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化

4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD について，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-3に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）は，プラセボ群では0.6581 g/cm^2，20 mg 群では0.6637 g/cm^2（P=0.2570），50 mg 群では0.6750 g/cm^2（P=0.0010），100 mg 群では0.6801 g/cm^2（P<0.0001），150 mg 群では0.6756 g/cm^2（P=0.0008）であった。推定平均値は

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。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な増加が認められたが，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。

表 2.7.6.1.3.5-3　4カ月目腰椎（L2-L4）BMD のベースラインを共変量とした共分散分析（PPS, JP18499）

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

腰椎（L2-L4）BMD（g/cm^2）

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	0.6702	0.6575	0.6531	0.6441	0.6526
	SD	0.0432	0.0666	0.0609	0.0793	0.0532
	Median	0.6770	0.6645	0.6765	0.6560	0.6543
	Min-Max	0.5850 - 0.7605	0.4935 - 0.7670	0.4700 - 0.7270	0.4105 - 0.7450	0.5330 - 0.7350
	Geomean	0.6689	0.6541	0.6501	0.6388	0.6505
	Geomean±SD	0.6268 - 0.7138	0.5885 - 0.7270	0.5880 - 0.7189	0.5576 - 0.7318	0.5982 - 0.7073
4カ月終了時	n	25	26	25	25	23
	Mean	0.6734	0.6628	0.6738	0.6696	0.6727
	SD	0.0435	0.0706	0.0689	0.0806	0.0651
	Median	0.6810	0.6790	0.6830	0.6920	0.6720
	Min-Max	0.5820 - 0.7770	0.4940 - 0.7650	0.4660 - 0.7760	0.4210 - 0.7700	0.5460 - 0.7980
	Geomean	0.6721	0.6590	0.6701	0.6642	0.6697
	Geomean±SD	0.6297 - 0.7173	0.5899 - 0.7362	0.5998 - 0.7486	0.5808 - 0.7597	0.6070 - 0.7388
	n	25	26	25	25	23
	Lsmean	0.6581	0.6637	0.6750	0.6801	0.6756
	95%CI for Lsmean	0.6511 - 0.6651	0.6569 - 0.6705	0.6680 - 0.6819	0.6732 - 0.6871	0.6683 - 0.6828
プラセボ群との差	Difference for Lsmean		0.0056	0.0169	0.0220	0.0175
	95%CI for Difference		-0.0042 - 0.0154	0.0070 - 0.0268	0.0121 - 0.0320	0.0074 - 0.0276
	p-value	NA	0.2570	0.0010	<0.0001	0.0008

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38　Page 2 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-1 を再掲）

4カ月目腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の統計量を表 2.7.6.1.3.5-4に示す。

4カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群では−0.23%であったのに対し，20 mg 群では1.32%，50 mg 群では3.13%，100 mg 群では3.55%，150 mg 群では3.07%であった。

表 2.7.6.1.3.5-4　4カ月目腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の統計量（PPS, JP18499）

eget0024_pps 各有効性評価項目変化率(%)の時期別統計量 / (PPS Population)

腰椎（L2-L4）骨密度（%）

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
４カ月目					
n	25	26	25	25	23
Mean	0.71	1.39	3.10	4.00	3.18
SD	2.57	2.52	2.75	2.33	3.03
Median	-0.23	1.32	3.13	3.55	3.07
Q1-Q3	-0.76 - 1.85	-0.29 - 3.39	1.51 - 4.79	2.51 - 5.87	0.71 - 4.67
Min-Max	-2.3184 - 9.0	-3.1898 - 6.3	-1.5362 - 8.6	-1.0395 - 7.9	-1.8321 - 9.7

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 : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0024.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0024_pps.jp8
06APR2006 14:07　Page 2 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-2 を再掲）

② 血清中 CTX のベースラインからの変化

4カ月目の血清中 CTX について，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-5に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）は，プラセボ群では0.3789 ng/mL，20 mg 群では0.3450 ng/mL（P=0.2645），50 mg 群では0.2858 ng/mL（P=0.0035），100 mg 群では0.1353 ng/mL（P<0.0001），150 mg 群では0.0909 ng/mL（P<0.0001）であった。推定平均値は150 mg 群まで用量依存的に低下し，プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。

血清中 CTX のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.1.3.5-6に示す。

表 2.7.6.1.3.5-5　4カ月目血清中 CTX のベースラインを共変量とした共分散分析（PPS，JP18499）

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

血清中CTX (ng/mL)

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	0.5330	0.5542	0.5264	0.4879	0.5308
	SD	0.1971	0.1703	0.1928	0.2020	0.1969
	Median	0.5170	0.5310	0.4520	0.4580	0.5665
	Min-Max	0.303 - 1.340	0.208 - 0.909	0.262 - 0.961	0.226 - 0.966	0.170 - 0.961
	Geomean	0.5078	0.5270	0.4958	0.4513	0.4917
	Geomean±SD	0.3758 - 0.6862	0.3766 - 0.7375	0.3501 - 0.7023	0.3021 - 0.6740	0.3227 - 0.7493
4カ月終了時	n	25	27	24	25	24
	Mean	0.3842	0.3584	0.2848	0.1150	0.0924
	SD	0.2059	0.1653	0.1451	0.0876	0.0875
	Median	0.3680	0.3510	0.2785	0.0770	0.0550
	Min-Max	0.163 - 1.150	0.131 - 0.875	0.057 - 0.583	0.029 - 0.319	0.029 - 0.357
	Geomean	0.3448	0.3255	0.2399	0.0880	0.0660
	Geomean±SD	0.2176 - 0.5464	0.2076 - 0.5102	0.1238 - 0.4649	0.0417 - 0.1858	0.0298 - 0.1463
	n	25	27	24	25	24
	Lsmean	0.3789	0.3450	0.2858	0.1353	0.0909
	95%CI for Lsmean	0.3357 - 0.4222	0.3033 - 0.3866	0.2417 - 0.3299	0.0919 - 0.1787	0.0467 - 0.1350
プラセボ群との差	Difference for Lsmean		-0.0340	-0.0931	-0.2436	-0.2881
	95%CI for Difference		-0.0940 - 0.0260	-0.1549 - -0.0313	-0.3050 - -0.1823	-0.3499 - -0.2263
	p-value	NA	0.2645	0.0035	<0.0001	<0.0001

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38　Page 3 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-1 を再掲）

血清中 CTX の8日目の変化率の中央値は，プラセボ群の−14.63%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−29.77%，−71.53%，−87.75%及び−92.39%であり，用量依存的な低下が認められた。1カ月目の変化率の中央値は，プラセボ群では−25.89%と8日目よりも低下したが，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ，−18.50%，−35.99%，−63.18%及び−64.47%と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。このように，投与後8日目に低下した値がその1カ月後に上昇する傾向は，3カ月目（4回目）の投与時にも認められた。また，血清中 CTX の用量依存的な低下は治験期間を通じて継続しており，4カ月目の変化率の中央値はプラセボ群の−32.40%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−37.02%，−50.66%，−80.48%及び−86.02%であった。

表 2.7.6.1.3.5-6　血清中 CTX のベースラインからの変化率の時期別統計量（PPS, JP18499）

eget0024_pps 各有効性評価項目変化率(%)の時期別統計量 / (PPS Population)

血清中CTX (%)

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
８日目					
n	26	27	24	25	24
Mean	-12.60	-28.98	-62.12	-80.93	-86.63
SD	11.92	18.29	33.03	17.40	16.37
Median	-14.63	-29.77	-71.53	-87.75	-92.39
Q1-Q3	-22.38 - 0.00	-42.31 - -20.00	-82.29 - -53.56	-91.83 - -77.34	-94.88 - -83.60
Min-Max	-30.7 - 9.2	-65.1 - 12.4	-86.4 - 75.6	-95.1 - -16.8	-96.6 - -17.2
１カ月目					
n	26	26	24	25	24
Mean	-21.86	-20.79	-31.75	-60.01	-64.08
SD	16.86	14.99	35.06	21.86	19.52
Median	-25.89	-18.50	-35.99	-63.18	-64.47
Q1-Q3	-33.25 - -11.19	-32.77 - -11.04	-51.22 - -19.77	-79.21 - -45.96	-79.82 - -48.56
Min-Max	-47.7 - 24.1	-47.3 - 8.8	-72.5 - 93.6	-90.0 - -18.1	-93.3 - -17.9
２カ月目					
n	26	27	25	25	24
Mean	-24.37	-26.88	-47.94	-66.34	-76.60
SD	16.31	15.54	21.58	23.93	12.55
Median	-25.27	-25.81	-49.12	-75.84	-77.28
Q1-Q3	-38.51 - -15.67	-36.45 - -14.54	-57.92 - -41.90	-83.20 - -56.19	-85.53 - -71.13
Min-Max	-56.6 - 10.7	-60.5 - 3.9	-82.1 - 28.4	-91.1 - -2.9	-95.1 - -51.0
３カ月目					
n	26	26	25	25	24
Mean	-25.63	-31.89	-47.46	-71.42	-81.55
SD	21.08	14.98	23.77	17.99	9.64
Median	-25.86	-33.89	-46.46	-77.14	-81.71
Q1-Q3	-37.41 - -18.20	-40.74 - -23.26	-63.69 - -34.84	-85.96 - -54.82	-89.39 - -76.70
Min-Max	-66.6 - 48.2	-71.1 - 3.0	-82.6 - 27.7	-91.5 - -33.9	-95.1 - -60.9
３カ月＋８日目					
n	26	26	25	25	23
Mean	-29.17	-47.01	-71.00	-89.19	-92.06
SD	16.95	19.40	20.49	5.84	4.02
Median	-32.16	-49.10	-75.23	-90.71	-93.29
Q1-Q3	-39.73 - -22.39	-62.50 - -31.61	-85.11 - -65.50	-92.73 - -88.49	-95.03 - -90.00
Min-Max	-60.3 - 3.2	-88.5 - -14.1	-91.1 - -5.2	-95.5 - -73.8	-96.2 - -82.9
４カ月目					
n	25	27	24	25	24
Mean	-29.65	-34.91	-44.58	-77.59	-83.50
SD	20.99	20.56	30.01	11.69	11.46
Median	-32.40	-37.02	-50.66	-80.48	-86.02
Q1-Q3	-44.50 - -16.43	-50.60 - -19.21	-65.96 - -35.25	-86.90 - -69.67	-92.78 - -78.51
Min-Max	-66.6 - 27.5	-70.3 - 6.8	-84.1 - 53.0	-94.6 - -50.5	-95.1 - -52.9

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 : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0024.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0024_pps.jp8
06APR2006 14:07　Page 3 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-2 を再掲）

③　尿中補正 NTX のベースラインからの変化

4カ月目尿中補正 NTX について，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-7に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）はそれぞれ，プラセボ群では48.59 nmol BCE/nmol Cr，20 mg 群では46.91 nmol BCE/nmol Cr（P=0.7673），50 mg 群では32.14 nmol BCE/nmol Cr（P=0.0009），100 mg 群では26.13 nmol BCE/nmol Cr（P<0.0001），150 mg 群では25.10 nmol BCE/nmol Cr（P<0.0001）であった。推定平均値は100 mg 群まで用量

依存的に低下し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。

表 2.7.6.1.3.5-7　4カ月目尿中補正 NTX のベースラインを共変量とした共分散分析 (PPS, JP18499)

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

尿中補正NTX (nmolBCE/mmolCR)

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	68.10	66.46	69.71	67.42	68.28
	SD	41.10	35.79	37.76	34.21	30.76
	Median	57.40	58.70	66.10	57.90	59.00
	Min-Max	15.3 - 230.0	20.7 - 169.0	28.1 - 204.0	29.9 - 150.0	26.9 - 160.0
	Geomean	60.03	58.23	62.21	59.93	62.64
	Geomean±SD	36.50 - 98.74	34.33 - 98.76	38.71 - 99.99	36.58 - 98.17	41.23 - 95.16
4カ月終了時	n	25	27	24	25	24
	Mean	57.840	50.363	36.529	29.400	28.200
	SD	42.389	23.447	18.893	16.080	13.642
	Median	46.400	42.300	32.900	25.900	25.650
	Min-Max	20.8 - 216.0	20.7 - 103.0	12.3 - 80.5	11.6 - 77.6	10.2 - 67.4
	Geomean	49.435	45.701	32.526	25.838	25.378
	Geomean±SD	29.401 - 83.121	29.308 - 71.262	19.938 - 53.060	15.471 - 43.152	15.825 - 40.700
	n	25	27	24	25	24
	10^Lsmean	48.59	46.91	32.14	26.13	25.10
	95%CI for 10^Lsmean	41.03 - 57.53	39.87 - 55.19	27.05 - 38.18	22.07 - 30.94	21.12 - 29.82
プラセボ群との差	Difference for Lsmean*		-0.015	-0.180	-0.269	-0.287
	95%CI for Difference*		-0.117 - 0.087	-0.284 - -0.075	-0.373 - -0.166	-0.392 - -0.182
	p-value	NA	0.7673	0.0009	<0.0001	<0.0001

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38

Page 4 of 7

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.4-1 を再掲)

尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.1.3.5-8に示す。

尿中補正 NTX の8日目の変化率の中央値は，プラセボ群の−7.91%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−29.07%，−65.96%，−63.40%及び−67.82%であり，50 mg 群まで用量依存的に低下したが，50，100及び150 mg 群の間には大きな違いはなかった。1カ月目の変化率の中央値は，プラセボ群では−13.47%と8日目とほぼ同じであったが，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ，−10.08%，−34.57%，−44.71%及び−56.76%と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。このように，投与後8日目に低下した値がその1カ月後に上昇する傾向は，3カ月目（4回目）の投与時にも認められた。また，尿中補正 NTX の用量依存的な低下は治験期間を通じて継続しており，4カ月目の変化率の中央値は，プラセボ群の−23.63%に対し，20，50，100及び150 mg 群ではそれぞれ−21.42%，−52.03%，−55.27%及び−59.04%であった。

表 2.7.6.1.3.5-8　尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の時期別統計量 (PPS, JP18499)

eget0024_pps 各有効性評価項目変化率(%)の時期別統計量 / (PPS Population)

尿中補正NTX (%)

	Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
８日目					
n	26	27	24	25	24
Mean	6.19	-20.22	-51.69	-61.60	-67.90
SD	87.69	33.37	41.69	21.85	17.98
Median	-7.91	-29.07	-65.96	-63.40	-67.82
Q1-Q3	-33.60 - 8.89	-38.20 - 2.63	-73.90 - -50.82	-78.75 - -50.14	-83.66 - -58.98
Min-Max	-56.7 - 412.4	-71.4 - 69.5	-89.2 - 107.7	-90.4 - 11.3	-91.9 - -27.2
１カ月目					
n	26	26	24	25	24
Mean	-8.89	-5.02	-9.28	-41.69	-54.59
SD	44.09	47.42	78.46	32.40	19.31
Median	-13.47	-10.08	-34.57	-44.71	-56.76
Q1-Q3	-36.58 - 0.24	-44.03 - 11.62	-49.78 - -12.05	-68.75 - -15.38	-70.05 - -42.05
Min-Max	-59.0 - 166.7	-58.2 - 129.7	-71.0 - 239.3	-87.9 - 29.7	-84.4 - -17.1
２カ月目					
n	26	27	25	25	24
Mean	-6.89	-12.31	-44.49	-54.44	-57.21
SD	59.74	43.68	29.02	22.26	19.98
Median	-21.85	-18.09	-52.87	-55.49	-61.05
Q1-Q3	-45.51 - 16.51	-50.00 - 19.28	-65.29 - -21.94	-68.90 - -40.84	-71.44 - -44.55
Min-Max	-65.8 - 231.4	-73.2 - 82.6	-83.8 - 28.3	-86.6 - 13.8	-87.6 - -11.7
３カ月目					
n	26	26	25	25	24
Mean	-2.62	-11.85	-44.49	-53.35	-69.10
SD	79.66	47.17	31.53	20.48	10.57
Median	-22.50	-28.85	-51.19	-58.96	-72.11
Q1-Q3	-38.30 - 7.83	-44.51 - 32.47	-68.03 - -29.93	-71.54 - -37.63	-76.67 - -60.07
Min-Max	-68.9 - 351.6	-77.8 - 95.7	-80.0 - 78.2	-78.2 - 1.6	-87.3 - -49.9
３カ月＋８日目					
n	26	26	25	25	23
Mean	-10.42	-20.24	-55.72	-70.32	-71.27
SD	57.35	44.92	26.74	19.44	11.53
Median	-28.92	-27.67	-61.14	-76.63	-69.97
Q1-Q3	-41.46 - 7.52	-54.80 - 6.45	-77.18 - -44.03	-81.65 - -61.20	-81.40 - -64.12
Min-Max	-65.4 - 229.4	-75.5 - 120.3	-86.7 - 9.8	-90.5 - -14.7	-89.5 - -50.4
４カ月目					
n	25	27	24	25	24
Mean	-15.12	-14.59	-38.04	-51.18	-54.40
SD	43.06	37.80	43.69	24.61	25.21
Median	-23.63	-21.42	-52.03	-55.27	-59.04
Q1-Q3	-36.60 - -6.09	-41.26 - 5.75	-65.60 - -24.94	-71.23 - -34.45	-71.56 - -45.40
Min-Max	-68.1 - 160.1	-64.4 - 108.1	-82.3 - 125.3	-84.2 - -2.0	-82.1 - 32.1

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 : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0024.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0024_pps.jp8
06APR2006 14:07　Page 4 of 7

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.4-2 を再掲)

(3) その他の評価項目

① 骨型-ALP

4カ月目骨型-ALP について，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-9に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）はそれぞれ，プラセボ群では24.61 U/L，20 mg 群では22.92 U/L（P=0.2310），50 mg 群では18.64 U/L（P<0.0001），100 mg 群では14.93 U/L（P<0.0001），150 mg 群では15.23 U/L（P<0.0001）であった。推定平均値は

100 mg 群まで用量依存的に低下し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。

表 2.7.6.1.3.5-9　4カ月目骨型-ALP のベースラインを共変量とした共分散分析 (PPS, JP18499)

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

骨型-ALP (U/L)

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	30.56	29.61	32.24	29.75	34.17
	SD	12.94	6.34	8.03	11.75	12.97
	Median	29.60	28.60	31.60	26.60	30.85
	Min-Max	16.3 - 86.2	19.4 - 42.0	19.5 - 52.4	17.9 - 74.8	15.3 - 62.7
	Geomean	28.81	28.96	31.35	28.21	31.95
	Geomean±SD	20.74 - 40.02	23.39 - 35.87	24.73 - 39.76	20.70 - 38.45	21.96 - 46.49
4カ月終了時	n	25	27	24	25	24
	Mean	25.516	23.107	20.042	14.940	16.717
	SD	9.886	5.709	6.126	4.422	6.733
	Median	23.900	21.900	18.950	14.600	14.500
	Min-Max	17.0 - 67.9	14.4 - 38.5	10.2 - 37.0	9.9 - 28.6	10.4 - 43.8
	Geomean	24.355	22.478	19.179	14.406	15.864
	Geomean±SD	18.328 - 32.365	17.734 - 28.490	14.145 - 26.006	11.024 - 18.825	11.701 - 21.508
	n	25	27	24	25	24
	10^Lsmean	24.61	22.92	18.64	14.93	15.23
	95%CI for 10^Lsmean	22.62 - 26.77	21.14 - 24.86	17.10 - 20.31	13.72 - 16.25	13.97 - 16.60
プラセボ群との差	Difference for Lsmean*		-0.031	-0.121	-0.217	-0.209
	95%CI for Difference*		-0.082 - 0.020	-0.173 - -0.068	-0.269 - -0.165	-0.261 - -0.156
	p-value	NA	0.2310	<0.0001	<0.0001	<0.0001

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38　Page 5 of 7

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.5-1 を再掲)

② オステオカルシン

4カ月目オステオカルシンについて，共分散分析によりベースラインで調整した推定平均値とその95%信頼区間を表 2.7.6.1.3.5-10に示す。

各群の4カ月目の推定平均値（プラセボ群と比較した P 値）はそれぞれ，プラセボ群では8.37 ng/mL，20 mg 群では7.81 ng/mL（P=0.3075），50 mg 群では6.42 ng/mL（P=0.0002），100 mg 群では5.37 ng/mL（P<0.0001），150 mg 群では5.74 ng/mL（P<0.0001）であった。推定平均値は100 mg 群まで用量依存的に低下し，100 mg 群と150 mg 群の間には大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，50，100及び150 mg 群で有意な低下が認められたが，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。

表 2.7.6.1.3.5-10　4カ月目オステオカルシンのベースラインを共変量とした共分散分析（PPS, JP18499）

eget0030_pps 4カ月目の各有効性評価項目のベースラインを共変量とした共分散分析 / (PPS Population)

オステオカルシン (ng/mL)

		Placebo N=26	Ro200-5450po 20 mg/1M N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M N=25	Ro200-5450po 100 mg/1M N=25	Ro200-5450po 150 mg/1M N=24
ベースライン	n	26	27	25	25	24
	Mean	10.90	10.43	10.75	9.67	9.45
	SD	3.19	2.37	2.98	3.83	3.05
	Median	10.65	9.70	10.50	8.70	9.90
	Min-Max	6.6 - 22.9	6.4 - 14.5	6.2 - 17.5	6.0 - 21.6	4.7 - 16.2
	Geomean	10.54	10.17	10.38	9.09	8.94
	Geomean±SD	8.17 - 13.60	8.06 - 12.83	7.93 - 13.59	6.45 - 12.83	6.30 - 12.70
4カ月終了時	n	25	27	24	25	24
	Mean	9.332	8.759	7.079	5.416	5.575
	SD	3.440	3.869	2.099	2.173	1.860
	Median	9.100	8.100	6.600	4.700	5.300
	Min-Max	4.8 - 22.4	3.6 - 22.7	3.3 - 11.0	2.8 - 11.3	2.8 - 10.1
	Geomean	8.859	8.077	6.768	5.032	5.293
	Geomean±SD	6.446 - 12.176	5.385 - 12.117	4.948 - 9.257	3.410 - 7.425	3.805 - 7.363
	n	25	27	24	25	24
	10^Lsmean	8.37	7.81	6.42	5.37	5.74
	95%CI for 10^Lsmean	7.60 - 9.22	7.12 - 8.57	5.82 - 7.08	4.88 - 5.92	5.20 - 6.33
プラセボ群との差	Difference for Lsmean*		-0.030	-0.116	-0.193	-0.164
	95%CI for Difference*		-0.088 - 0.028	-0.175 - -0.056	-0.252 - -0.133	-0.225 - -0.104
	p-value	NA	0.3075	0.0002	<0.0001	<0.0001

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。
＊常用対数変換データによる推定値

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/eget0030.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/eget0030_pps.jl8
15MAY2006 16:38　　Page 6 of 7

（5.3.5.1-1 表 11.4.1.6-1 を再掲）

2.7.6.1.3.6　　安全性（JP18499）

(1) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

本治験では，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（Safety 解析集団）を安全性の解析対象とした。Safety 解析集団での時期別治験薬投与例数を表 2.7.6.1.3.6-1に，累積投与量の統計量を表 2.7.6.1.3.6-2に示す。

各群の Safety 解析集団は，プラセボ群が28例，20 mg 群と50 mg 群が27例，100 mg 群と150 mg 群が26例であり，プラセボ群，50 mg 群及び150 mg 群の各2例を除く全例が治験薬を規定された4回服薬した。なお，50 mg 群の1例は，初回投与日に1回服薬分3錠のうち2錠を正規の瓶から，1錠を事故用薬剤の瓶から服薬したため，この被験者の実際の投与量は不明であるが，規定量を服薬したものとして集計した。

表 2.7.6.1.3.6-1　時期別治験薬投与例数（Safety, JP18499）

omtt0007_safety 時期別治験薬投与例数 / (Safety Population)

	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
投与開始日	28 (100.0)	27 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)
１カ月目	27 (96.4)	27 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	24 (92.3)
２カ月目	27 (96.4)	27 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	24 (92.3)
３カ月目	26 (92.9)	27 (100.0)	25 (92.6)	26 (100.0)	24 (92.3)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/omtt0007.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/omtt0007_safety.jp8
06APR2006 14:12　　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 13.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.3.6-2　累積投与量の統計量（Safety, JP18499）

omtt0008_safety 累積投与量(mg)の統計量 / (Safety Population)

	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
累積投与量(mg)					
n	28	27	27	26	26
Mean	0.0	80.0	196.3	400.0	565.4
SD	0.0	0.0	13.3	0.0	122.3
Median	0.0	80.0	200.0	400.0	600.0
Min-Max	0 - 0	80 - 80	150 - 200	400 - 400	150 - 600

50 mg/1M群において誤投与により初回投与量が不明の症例がいるが，規定の投与量を服薬したものとして集計を行った。

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/omtt0008.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/omtt0008_safety.jp8
11APR2006 20:26　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 13.1-2 を再掲）

(2) 有害事象

1) 有害事象

有害事象の集計を表 2.7.6.3.1-3に示した。

有害事象のうち，いずれかの投与群で発現率が10%以上（例数では3例以上）であった SOC は，「胃腸障害」，「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」，「皮膚および皮下組織障害」，「傷害，中毒および処置合併症」「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「眼障害」であった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上（例数では3例以上）であった PT は，下痢（プラセボ群10.7%，20 mg 群7.4%，50 mg 群7.4%，100 mg 群15.4%，150 mg 群30.8%，以下，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群の順に示した），鼻咽頭炎（28.6%，22.2%，14.8%，30.8%，19.2%），頭痛（7.1%，3.7%，7.4%，7.7%，19.2%），嘔吐（3.6%，0.0%，7.4%，0.0%，15.4%），発熱（0.0%，0.0%，7.4%，0.0%，15.4%），血中フィブリノゲン増加（0.0%，0.0%，3.7%，15.4%，15.4%），背部痛（10.7%，0.0%，11.1%，15.4%，11.5%），関節痛（7.1%，0.0%，0.0%，3.8%，11.5%），倦怠感（3.6%，7.4%，3.7%，3.8%，11.5%），C-反応性蛋白増加（0.0%，0.0%，7.4%，11.5%，11.5%），接触性皮膚炎（0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，11.5%）であった。この内，鼻咽頭炎，背部痛，関節痛の発現率には，群間で大きな違いはなかった。また，下痢，頭痛，嘔吐，発熱及び倦怠感はプラセボ群よりも150 mg 群で発現率が高く，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。

2) 因果関係の否定できない有害事象

因果関係の否定できない有害事象の集計を表 2.7.6.3.1-4に示した。

因果関係が否定できない有害事象のうち，いずれかの投与群で発現率が10%以上（例数では3例以上）であった SOC は，「全身障害および投与局所様態」，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「臨床検査」であった。

また，いずれかの投与群で発現率が10%以上（例数では3例以上）であった PT は，下痢（プラセボ群7.1%，20 mg 群7.4%，50 mg 群7.4%，100 mg 群11.5%，150 mg 群26.9%，以下，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群の順に示した），頭痛（0.0%，3.7%，3.7%，0.0%，19.2%），嘔吐（0.0%，0.0%，3.7%，0.0%，11.5%），倦怠感（0.0%，0.0%，0.0%，3.8%，11.5%），発熱（0.0%，0.0%，3.7%，0.0%，11.5%），血中フィブリノゲン増加（0.0%，0.0%，3.7%，11.5%，11.5%）であった。いずれの事象も，プラセボ群よりも150 mg 群で発現率が高かった。

3) 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.1.3.6-3に示す。

いずれの投与群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の事象はプラセボ群の1例に間質性肺疾患，1例に卵巣癌，50 mg 群の1例に頭痛，150 mg 群の1例に背部痛が認められた。間質性肺疾患及び卵巣癌は「関連なし」，頭痛は「可能性あり」，背部痛は「多分あり」と判定された。ただし，頭痛は発現から4日目に，背部痛は7日目に回復した。

表 2.7.6.1.3.6-3　重症度別有害事象発現率（Safety, JP18499）

saet0050_2_safety 最高時程度別有害事象発現率(投与前に発現した有害事象を含む) / (Safety Population)

投与群	計(%)	軽度(%)	中等度(%)	高度(%)
Placebo (N=28)				
発現例数	23(82.1)	22(78.6)	3(10.7)	2(7.1)
発現件数	56	51	3	2
Ro200-5450po 20 mg/1M (N=27)				
発現例数	19(70.4)	19(70.4)	2(7.4)	0(0.0)
発現件数	43	41	2	0
Ro200-5450po 50 mg/1M (N=27)				
発現例数	16(59.3)	16(59.3)	2(7.4)	1(3.7)
発現件数	42	39	2	1
Ro200-5450po 100 mg/1M (N=26)				
発現例数	23(88.5)	22(84.6)	3(11.5)	0(0.0)
発現件数	63	57	6	0
Ro200-5450po 150 mg/1M (N=26)				
発現例数	22(84.6)	21(80.8)	5(19.2)	1(3.8)
発現件数	74	62	11	1

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0050.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0050_2_safety.jp8
11APR2006 9:37　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 13.2.3-1 を再掲）

4) 治験薬の各投与後3日以内に発現した有害事象

治験薬の各投与後3日以内に発現した，臨床検査値異常変動を除く有害事象の投与時期（回）別・事象名別発現率を表 2.7.6.1.3.6-4に示す。

1回目投与の投与後3日以内に発現した有害事象の発現率は，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群でそれぞれ21.4%，11.1%，14.8%，38.5%，65.4%（以下，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群の順に示した）であり，20及び50 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが，100及び150 mg 群ではプラセボ群よりも高かった。1回目投与の投与後4日以降に発現した有害事象の発現率は，いずれの投与群でも同程度であった。

投与後3日以内に発現した，臨床検査値異常変動を除く有害事象は，いずれの投与群でも1回目投与時に多く発現しており，2回目以降の投与時に発現した有害事象の発現率は，いずれの投与群も同程度であった。

1回目投与の投与後3日以内に発現した，臨床検査値異常変動を除く有害事象のうち，いずれかの群での発現率が10%（3例）以上であった事象は，下痢（それぞれ7.1%，3.7%，7.4%，7.7%，19.2%），頭痛（それぞれ0.0%，3.7%，3.7%，0.0%，19.2%），嘔吐（それぞれ0.0%，0.0%，3.7%，0.0%，11.5%），及び発熱（それぞれ0.0%，0.0%，0.0%，0.0%，11.5%）であり，いずれの事象も150 mg 群での発現率が他の群よりも高かった。

表 2.7.6.1.3.6-4 治験薬の各投与後3日以内に発現した，臨床検査値異常変動を除く有害事象の投与時期（回）別・事象名別発現率
(Safety, JP18499)

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

投与開始日（１回目）

器官分類 有害事象	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
各投与時期					
投与例数	28	27	27	26	26
全有害事象					
発現例数	6 (21.4)	3 (11.1)	4 (14.8)	10 (38.5)	17 (65.4)
発現件数	6	4	8	16	32
胃腸障害					
発現例数	4 (14.3)	1 (3.7)	4 (14.8)	6 (23.1)	7 (26.9)
発現件数	4	1	6	7	11
下痢	2 (7.1)	1 (3.7)	2 (7.4)	2 (7.7)	5 (19.2)
悪心	-	-	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
腹痛	-	-	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.8)
嘔吐	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
胃不快感	1 (3.6)	-	-	-	1 (3.8)
口唇炎	1 (3.6)	-	-	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (3.8)	-
便秘	-	-	-	1 (3.8)	-
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	1 (3.6)	1 (3.7)	-	4 (15.4)	7 (26.9)
発現件数	1	1	-	5	7
筋痛	-	-	-	2 (7.7)	2 (7.7)
背部痛	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)
筋骨格不快感	-	-	-	-	1 (3.8)
頚部痛	-	-	-	-	1 (3.8)
全身障害および投与局所様態					
発現例数	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	7 (26.9)
発現件数	1	-	-	2	7

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

投与開始日（１回目）

器官分類 有害事象	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
全身障害および投与局所様態 (continued)					
発熱	-	-	-	-	3 (11.5)
倦怠感	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)
顔面浮腫	-	-	-	1 (3.8)	-
胸痛	-	-	-	-	1 (3.8)
口渇	1 (3.6)	-	-	-	-
神経系障害					
発現例数	-	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	5 (19.2)
発現件数	-	2	1	1	5
頭痛	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
浮動性めまい	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)	-
感染症および寄生虫症					
発現例数	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)
発現件数	-	-	1	1	1
鼻咽頭炎	-	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
急性気管支炎	-	-	1 (3.7)	-	-
代謝および栄養障害					
発現例数	-	-	-	-	1 (3.8)
発現件数	-	-	-	-	1
食欲不振	-	-	-	-	1 (3.8)

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

１カ月目（２回目）

器官分類 有害事象	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
各投与時期					
投与例数	27	27	27	26	24
全有害事象					
発現例数	-	-	2 (7.4)	2 (7.7)	5 (20.8)
発現件数	-	-	2	2	6
胃腸障害					
発現例数	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (8.3)
発現件数	-	-	1	1	3
下痢	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (8.3)
腹痛	-	-	-	-	1 (4.2)
全身障害および投与局所様態					
発現例数	-	-	1 (3.7)	-	2 (8.3)
発現件数	-	-	1	-	2
発熱	-	-	1 (3.7)	-	1 (4.2)
倦怠感	-	-	-	-	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	-	-	-	1 (3.8)	-
発現件数	-	-	-	1	-
筋痛	-	-	-	1 (3.8)	-
神経系障害					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
坐骨神経痛	-	-	-	-	1 (4.2)

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

２カ月目（３回目）

器官分類 有害事象	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
各投与時期					
投与例数	27	27	27	26	24
全有害事象					
発現例数	-	1 (3.7)	2 (7.4)	-	2 (8.3)
発現件数	-	1	2	-	4
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	-	1 (3.7)	-	-	2 (8.3)
発現件数	-	1	-	-	2
関節痛	-	-	-	-	1 (4.2)
骨痛	-	1 (3.7)	-	-	-
背部痛	-	-	-	-	1 (4.2)
胃腸障害					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
下痢	-	-	-	-	1 (4.2)
全身障害および投与局所様態					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
発熱	-	-	-	-	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症					
発現例数	-	-	1 (3.7)	-	-
発現件数	-	-	1	-	-
挫傷	-	-	1 (3.7)	-	-

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

２カ月目（３回目）

器官分類 有害事象	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
神経系障害					
発現例数	-	-	1 (3.7)	-	-
発現件数	-	-	1	-	-
坐骨神経痛	-	-	1 (3.7)	-	-

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

３カ月目（４回目）

器官分類 有害事象	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
各投与時期					
投与例数	26	27	25	26	24
全有害事象					
発現例数	1 (3.8)	3 (11.1)	1 (4.0)	1 (3.8)	4 (16.7)
発現件数	2	3	1	3	5
胃腸障害					
発現例数	1 (3.8)	2 (7.4)	-	-	1 (4.2)
発現件数	1	2	-	-	1
下痢	1 (3.8)	1 (3.7)	-	-	-
上腹部痛	-	-	-	-	1 (4.2)
大腸炎	-	1 (3.7)	-	-	-
感染症および寄生虫症					
発現例数	-	-	1 (4.0)	1 (3.8)	1 (4.2)
発現件数	-	-	1	1	1
鼻咽頭炎	-	-	1 (4.0)	1 (3.8)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	1 (3.8)	1 (3.7)	-	-	-
発現件数	1	1	-	-	-
筋痛	1 (3.8)	-	-	-	-
骨痛	-	1 (3.7)	-	-	-
全身障害および投与局所様態					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
倦怠感	-	-	-	-	1 (4.2)

saet0069_safety 各投与後3日以内の投与時期（回）別有害事象（臨床検査値異常変動を除く）事象名別発現例数 / (Safety Population)

３カ月目（４回目）

器官分類 有害事象	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
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）					
発現例数	-	-	-	1 (3.8)	-
発現件数	-	-	-	1	-
卵巣新生物	-	-	-	1 (3.8)	-
神経系障害					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
頭痛	-	-	-	-	1 (4.2)
精神障害					
発現例数	-	-	-	-	1 (4.2)
発現件数	-	-	-	-	1
不眠症	-	-	-	-	1 (4.2)
腎および尿路障害					
発現例数	-	-	-	1 (3.8)	-
発現件数	-	-	-	1	-
尿道小丘	-	-	-	1 (3.8)	-

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0069.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0069_safety.jl8
06APR2006 14:28　Page 7 of 7

(5.3.5.1-1 表 13.2.3-4 を再掲)

5) 処置別有害事象

処置別の有害事象発現率を表 2.7.6.1.3.6-5に示す。

プラセボ群と50 mg 群の各1例を除き，治験薬の投与は継続された。プラセボ群の1例は肝障害，50 mg 群の1例は十二指腸潰瘍により中止となったが，いずれも治験薬とは「関連なし」と判定され，その後の観察で回復又は軽快が確認された。

表 2.7.6.1.3.6-5　処置別の有害事象発現率（Safety, JP18499）

saet0055_2_safety 治験薬の処置別有害事象発現率(投与前に発現した有害事象を含む) / (Safety Population)

投与群	計(%)	なし(%)	休薬(%)	中止(%)
Placebo (N=28)				
発現例数	23(82.1)	22(78.6)	0(0.0)	1(3.6)
発現件数	56	55	0	1
Ro200-5450po 20 mg/1M (N=27)				
発現例数	19(70.4)	19(70.4)	0(0.0)	0(0.0)
発現件数	43	43	0	0
Ro200-5450po 50 mg/1M (N=27)				
発現例数	16(59.3)	15(55.6)	0(0.0)	1(3.7)
発現件数	42	41	0	1
Ro200-5450po 100 mg/1M (N=26)				
発現例数	23(88.5)	23(88.5)	0(0.0)	0(0.0)
発現件数	63	63	0	0
Ro200-5450po 150 mg/1M (N=26)				
発現例数	22(84.6)	22(84.6)	0(0.0)	0(0.0)
発現件数	74	74	0	0

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0055.sas / Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0055_2_safety.jp8
11APR2006 9:38　Page 1 of 1

（5.3.5.1-1 表 13.2.3-5 を再掲）

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において発現した重篤な有害事象の詳細一覧を表 2.7.6.1.3.6-6に示す。

本治験では，重篤な有害事象はプラセボ群の3例に4件（間質性肺疾患，鼠径ヘルニア，卵巣癌，肝障害）及び20 mg 群の1例に1件（眼瞼下垂）認められた。

鼠径ヘルニア及び眼瞼下垂は治験薬投与開始時に合併していた事象であり，治験薬投与による悪化は認められなかったことから，因果関係は「関連なし」と判定されたが，手術のための入院を要したことから，重篤な有害事象と判定された。

1) 死亡

本治験では，プラセボ群の1例が間質性肺疾患により死亡した。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。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として，プラセボ群の1例に鼠径ヘルニア及び卵巣癌，1例に肝障害，20 mg 群の1例に眼瞼下垂が認められた。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され，転帰はいずれも「回復／軽快」であった。

表 2.7.6.1.3.6-6　重篤な有害事象一覧（ALL, 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 [redacted] 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ヶ月終ってからの発現であることからも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考える．
PM310 106	女性 [redacted] 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 [redacted] 61	153.2 60.8 PLACEBO	鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	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	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．
			卵巣癌	右卵巣癌		高度 関連なし 回復／軽快	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も，治験薬との因果関係はないと判断する．
PS314 68	女性 [redacted] 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より肝障害に伴い掻痒感が発現したが１０／２５に回復した．

(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

3) 他の重要な有害事象

① 中止に至った有害事象

本治験では，プラセボ群の1例で肝障害により，50 mg 群の1例で十二指腸潰瘍により，治験薬の投与が中止された。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され，転帰はいずれも「回復／軽快」であった。

② 急性期反応

急性期反応と考えられる倦怠感が発現した被験者は，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群でそれぞれ1例，2例，1例，1例，3例（以下，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群の順に示した）であった。

発熱・熱感が発現した被験者は，0例，0例，2例，0例，6例，筋痛が発現した被験者は，1例，0例，2例，2例，2例，関節痛が発現した被験者は，2例，0例，0例，1例，3例であった。発熱・熱感はプラセボ群と比較して150 mg 群に多かったが，倦怠感，筋痛及び関節痛はプラセボ群と実薬投与群の間に違いはなかった。

③ 骨痛・背部痛

骨痛が発現した被験者は，プラセボ群，20 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群の順に0例，2例，0例，0例，1例，背部痛が発現した被験者は，3例，0例，3例，4例，3例であり，骨痛・背部痛ともプラセボ群と各実薬投与群の間に違いはなかった。

④ 胃腸障害

胃腸障害が発現した被験者は，プラセボ群では10例，20 mg 群では8例，50 mg 群では10例，100 mg 群では10例，150 mg 群では10例であり，プラセボ群と各実薬投与群の間に違いはなかった。

(4) 臨床検査値の評価

炎症マーカーである CRP 及びフィブリノーゲンには，20 mg 群を除き投与8日目に用量依存的に上昇し，1カ月目にはベースラインに復する傾向が認められた。この変化は，フィブリノーゲンでは3カ月目（4回目投与時）にも認められたが，CRP では150 mg 群のみ高値となった。

カルシウムは8日目に用量依存的にわずかに低下し，1カ月目にはほぼ前値に復した。3カ月目の投与時にもこれと同様の傾向が認められたが，治験期間を通じてその変動は基準値内のわずかなものであった。

リンは8日目に用量依存的に低下し，1カ月目には8日目に比べて上昇したが，用量依存的な低下は治験期間を通じて継続した。ただし，その変動は基準値内のわずかなものであった。

25-OH ビタミン D は，いずれの群でも同様に上昇した。これは，併用補助剤である新カルシチュウ D_3により十分なビタミン D が補給された結果であると考えられた。

その他の血液学検査，血液生化学検査及び尿検査には，特記すべき変動は認められなかった。

(5) バイタルサイン

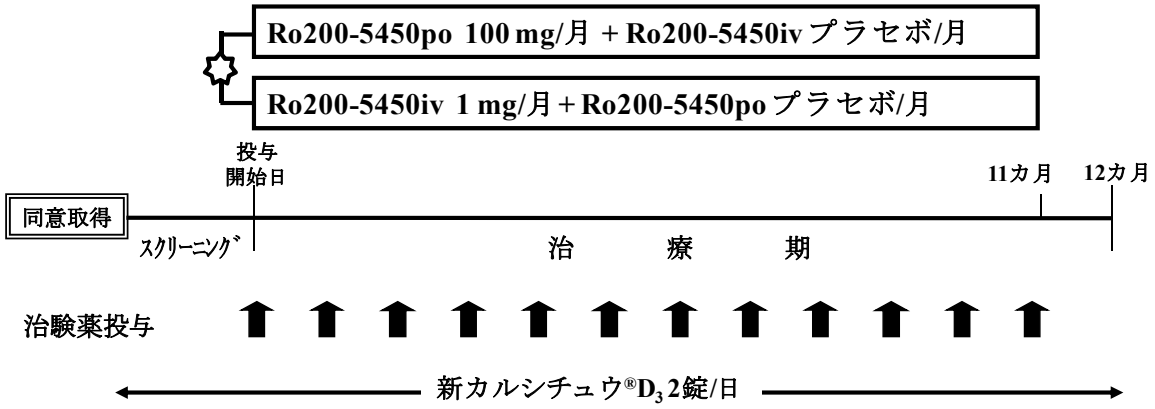
血圧及び脈拍数に関して，臨床上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.1.4　第Ⅲ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，経口剤と注射剤との比較：JA28382）

2.7.6.1.4.1　概要表（JA28382）

第Ⅲ相臨床試験（JA28382）の概要表を表 2.7.6.1.4.1-1に示す。

表 2.7.6.1.4.1-1　JA28382の概要表

治験の標題：Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤）の原発性骨粗鬆症を対象とした第 III 相臨床試験	
治験責任医師：22名	
実施医療機関：22施設	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間：[redacted]カ月 第1被験者の同意取得日：[redacted]年[redacted]月 最終被験者の最終観察日：[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第 III 相
目的： 原発性骨粗鬆症患者に Ro200-5450po を間欠経口投与（100 mg 月1回）した際の有効性及び安全性を，Ro200-5450iv の間欠静脈内投与（1 mg 月1回）を対照として二重盲検並行群間比較試験により検討する。12カ月目の腰椎（L2-L4）骨密度（BMD）の変化率を有効性の主要評価項目として，Ro200-5450po の Ro200-5450iv に対する非劣性を検証する。	
治験方法：多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検並行群間比較法  	
被験者数： 目標被験者数：396例（1群198例，計2群） 割付被験者数：422例［Ro200-5450po（以降，本剤）100 mg 群213例，Ro200-5450iv（以降，本薬注射剤）1 mg 群209例］ 投与被験者数：408例（本剤100 mg 群205例，本薬注射剤1 mg 群203例） Safety 解析対象集団：本剤100 mg 群205例，本薬注射剤1 mg 群203例 Full Analysis Set（FAS 解析対象集団）：本剤100 mg 群204例，本薬注射剤1 mg 群203例 Per Protocol Set（PPS 解析対象集団）：本剤100 mg 群183例，本薬注射剤1 mg 群189例	

診断及び主要な組入基準：
以下の選択基準及び除外基準に従った。
(1) 選択基準
1) 以下のいずれかの基準を満たす原発性骨粗鬆症患者。
① 腰椎（L2-L4）BMD が，若年成人平均値（YAM）の70%（0.708 g/cm^2）*未満の患者。
② 腰椎（L2-L4）BMD が YAM の80%（0.809 g/cm^2）*未満でかつ脆弱性骨折**の既往を有する患者。
③ 大腿骨近位部（Total hip）BMD が YAM の70%（0.672 g/cm^2）*未満の男性患者。
*：Hologic 社製の BMD 測定機器（DXA 法）で測定され，BioClinica 社にて解析された BMD 値を用いる。
**：低骨量が原因で，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。ただし，本治験において骨折部位は，脊椎（第4胸椎～第1腰椎），大腿骨，骨盤，上腕骨，前腕骨，鎖骨，及び下腿（腓骨，脛骨。女性のみ）とする。脊椎骨折の有無は，中央判定において確認する。脊椎以外の骨折は，50歳以上で発生したものに限る。
2) 同意取得時，年齢が55歳以上の患者。性別は問わない。
3) 女性の場合，同意取得時，閉経後（閉経前両側卵巣摘除例の場合は手術後）5年以上経過した患者。
なお，閉経時期の特定が困難な患者（閉経前子宮摘除例等）は，同意取得時に60歳以上であれば組入れ可とする。
4) 歩行可能な外来患者。
5) 患者本人の文書による治験への参加の同意が得られた患者。

(2) 除外基準
1) DXA 法による腰椎（L2-L4）BMD の評価に影響を及ぼす以下のような所見を有すると中央判定で判断された患者。
- 椎体の変形又は骨折
- 高度な骨硬化（石灰化）像
- 高度な脊椎変形（近接した椎体骨棘どうしの癒合による架橋形成，隣接椎体の癒合等）
- 高度な側彎
- 椎体周囲の靭帯の著しい骨化
- 異物（結石，金属片等）
- 脊椎への手術歴

2) 胸椎・腰椎・骨盤部位への放射線治療の既往を有する患者。
3) 以下のような理由により，続発性骨粗鬆症と判断された患者。
- 内分泌性：副甲状腺機能亢進症，甲状腺機能亢進症，性腺機能不全，クッシング症候群
- 栄養性：吸収不良症候群，胃切除後，神経性食欲不振症，ビタミン A 又は D 過剰，ビタミン C 欠乏症
- 薬物：ステロイド薬，性ホルモン低下療法治療薬，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），抗痙攣薬（フェニトイン，フェノバルビタール等），その他の薬物（ワルファリン，メトトレキサート，ヘパリン等）
- 不動性：全身性（臥床安静，対麻痺，廃用症候群，宇宙旅行），局所性（骨折後等）
- 先天性：骨形成不全症，マルファン症候群
- その他：関節リウマチ，糖尿病［インスリン依存性糖尿病，又は HbA1c 値（NGSP 値）が8.4%以上］，慢性腎臓病（CKD），肺疾患（慢性閉塞性肺疾患等），アルコー

ル多飲（依存症）

4) 以下のような脆弱性骨折やBMD低下をもたらす骨粗鬆症類縁疾患を有する患者。
- 骨軟化症
- 多発性骨髄腫
- 悪性腫瘍の骨転移
- 骨パジェット病
- 線維性骨異形成症
- 強直性脊椎炎

5) 侵襲的な歯科処置（抜歯，インプラント治療等）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。
6) 服用時に立位又は坐位を60分以上保てない患者。
7) 食道狭窄，アカラシア（食道弛緩不能症）又は食道運動機能障害を合併している，若しくは既往を有する患者。
8) 胃切除（2/3以上）や広範な小腸切除等の消化管切除の既往を有する患者。
9) 甲状腺機能低下症の患者。ただし，同意取得前8週以内に甲状腺ホルモン補充療法に変更がなく，スクリーニング時の甲状腺機能検査値（TSH，FT_3及び FT_4）が基準値内であることが確認された患者は組入れ可とする。
10) 心不全，心筋梗塞又は治療を要する不整脈等の重度の心疾患を合併している，若しくは既往を有する患者。
11) スクリーニング時の血清クレアチニン値が2.0 mg/dLを超えるなど，重度の腎機能障害を有する患者。
12) スクリーニング時のAST（GOT）又はALT（GPT）が基準値上限の2.5倍を超えるなど，重度の肝機能障害を有する患者。
13) 悪性腫瘍を有する患者，又は悪性腫瘍の治療（手術を含む）を同意取得前3年以内に受けたことがある患者（ただし，切除された基底細胞癌は除く）。
14) スクリーニング時の血清カルシウム値（補正 Ca 値*）が基準値を逸脱する患者（<8.4 mg/dL又は>10.4 mg/dL）。
*：補正Ca値（mg/dL）= Ca実測値（mg/dL）−0.8［アルブミン（g/dL）−4.0］
アルブミンが4.0 g/dL未満の場合に上記計算式により補正Ca値を算出する。
15) 本薬（イバンドロン酸ナトリウム水和物）の投与を1回でも受けたことがある患者。
16) 本薬（イバンドロン酸ナトリウム水和物）以外のビスホスホネート製剤の投与歴が以下のいずれかに該当する患者。
- 本治験薬投与開始前6カ月以内に，ビスホスホネート製剤の投与を1回でも受けた患者。
- 本治験薬投与開始前1年以内に，ビスホスホネート製剤の投与を4週以上受けた患者。
ボノテオ，リカルボン，ボナロン，フォサマック，ベネット，アクトネル，ダイドロネル等
なお，週1回投与の製剤は1回の服用を7日間，4週に1回投与の製剤は1回の服用を28日間服用したものとみなす。
- 骨粗鬆症治療以外の目的でビスホスホネート製剤の投与を過去に1回でも受けたことのある患者。
アレディア，ビスフォナール，ゾメタ，テイロック等

17) ストロンチウム製剤，ゾレドロン酸水和物，カテプシンK阻害剤，抗スクレロスチン抗体の投与を過去に1回でも受けたことがある患者。
18) 副甲状腺ホルモン製剤の投与を過去に1回でも受けたことのある患者。
- フォルテオ，テリボン等

19) 本治験薬投与開始前2年以内に，抗 RANKL 抗体の投与を1回でも受けた患者。
20) 本治験薬投与開始前8週以内に，骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を1回でも受けた患者。
- 活性型ビタミン D_3製剤《外用剤は除く》（エディロール，アルファロール，ロカルトロール，ワンアルファ等）
- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（エビスタ，ビビアント等）
- ビタミン K_2製剤（グラケー等）
- 性ホルモン製剤《膣錠等の膣用剤は除く》（エストラーナ，ウェールナラ，プレマリン等）
- イプリフラボン製剤（オステン等）
- 蛋白同化ステロイドホルモン製剤（プリモボラン等）
- カルシトニン製剤（エルシトニン，カルシトラン等）
- 副腎皮質ステロイド《経口剤，吸入剤，注射剤（ただし，局所投与は除く）》（プレドニン，メドロール，セレスタミン等）
- 抗エストロゲン製剤等（ノルバデックス，タスオミン等）
- シクロスポリン（サンディミュン等），タクロリムス（プログラフ等）《いずれも外用剤は除く》

21) ビスホスホネート製剤，カルシウム又はビタミン D 療法に対する過敏症の既往を有する患者。
22) 同意取得時に，他の治験薬投与後60日を経過していない患者。
23) その他，治験責任医師又は治験分担医師が当該治験の対象として不適当と判断した患者。

被験薬，対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：
(1) 被験薬
Ro200-5450po 50 mg：PT2329P01
Ro200-5450po プラセボ錠：PT2330P02
(2) 対照薬
Ro200-5450iv 1 mg/1 mL：H6203
Ro200-5450iv プラセボ1 mL：H6205
(3) 投与量及び投与方法
1) 本剤100 mg 群
Ro200-5450po 50 mg 錠2錠の経口投与及び Ro200-5450iv プラセボ1 mL の静脈内投与を1カ月に1回実施した。
2) 本薬注射剤1 mg 群
Ro200-5450iv 1 mg/1 mL の静脈内投与及び Ro200-5450po プラセボ錠2錠の経口投与を1カ月に1回実施した。

なお，すべての被験者はスクリーニング期間中及び治療期間中，新カルシチュウ D_3を1日1回2錠服用した。

治療期間：12カ月

評価項目：
以下の評価項目を用いた。
(1) 有効性
主要評価項目

- 12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率

副次評価項目

- 12カ月目の大腿骨 BMD（Total hip，Femoral neck，Trochanter）のベースラインからの変化率
- 骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移
- 骨折発生率

その他の評価項目

- 12カ月目の腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率
- 身長のベースラインからの変化量

(2) 安全性

有害事象

バイタルサイン及び体重

- 血圧，脈拍数，体重

臨床検査

- Ca 代謝関連項目：Ca（補正 Ca 値*），P，25(OH)D，intact-PTH
- 血液学検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数
- 血液生化学検査：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，総ビリルビン，総コレステロール，トリグリセライド，CK，血清クレアチニン，BUN，総蛋白，血清アルブミン，Na，K，Cl，Mg
- 尿検査（定性）：尿蛋白，尿糖，尿潜血

*：補正 Ca 値（mg/dL）= Ca 実測値（mg/dL）−0.8［アルブミン（g/dL）−4.0］
アルブミンが4.0 g/dL 未満の場合に上記計算式により補正 Ca 値を算出する。

統計手法：

以下の統計手法を用いた。

(1) 被験者特性

各群の被験者特性を集計・要約する。

(2) 有効性

1) 主要評価項目：12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 変化率

① 主要解析

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 P1NP 値（自然対数変換値）及びベースラインの腰椎（L2-L4）BMD とビスホスホネート製剤による前治療の有無とビスホスホネート製剤以外の骨粗鬆症治療薬による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う。

主要解析での非劣性マージンを1.6%とし，有意水準は片側2.5%とする。調整後の群間差（被験薬群 − 対照薬群）の95%信頼区間を算出する。その信頼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する。

② 副次的解析

群ごとに要約統計量を算出する。

2) 副次評価項目

① 12カ月目の大腿骨 BMD（Total hip，Femoral neck，Trochanter）のベースラインからの変化率

群ごとに要約統計量を算出する。

② 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）のベースラインからの変化率の推移

群ごと，時期ごとに要約統計量を算出する。

③ 骨折発生率

群ごとに非外傷性椎体骨折と非外傷性非椎体骨折の発生割合を算出する。

3) その他の評価項目

① 12カ月目の腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率
群ごとに要約統計量を算出する。

② 身長のベースラインからの変化量
群ごとに要約統計量を算出する。

(3) 安全性

有害事象を MedDRA Version 15.1を用いて読み替え，SOC（器官別大分類）と PT（基本語）で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計する。この内，因果関係が否定できないものについては副作用として別途発現例数，発現件数を集計する。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討する。

要約－結論：

原発性骨粗鬆症患者に本剤100 mg を月1回，間欠経口投与した際の有効性及び安全性を，本薬注射剤1 mg の月1回の間欠静脈内投与を対照として二重盲検並行群間比較試験により検討した。有効性の主要評価項目は，12カ月目の腰椎（L2-L4）骨密度（BMD）の変化率とし，本剤100 mg の本薬注射剤1 mg に対する非劣性を検証した。

本剤100 mg 群204例，本薬注射剤1 mg 群203例を FAS 対象とし，本剤100 mg 群183例，本薬注射剤1 mg 群189例を PPS 対象とした。FAS 対象及び PPS 対象ともに両群間の被験者背景に大きな違いはなかった。

治験薬の投与を開始した被験者のうち，治験中止となった被験者の中止理由ごとの例数に両群間で大きな違いはなかった。また，時期別の治験中止例数の推移にも両群間で大きな違いはなかった。PPS 対象における経口投与及び静脈内投与の投与率はいずれも99%以上であった。

(1) 有効性

- 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，共分散分析による推定値）は，本剤100 mg 群で5.168 ± 0.267%，本薬注射剤1 mg 群で5.396 ± 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%（−0.967～0.510%）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，いずれの群も4カ月目には増加し，また，投与期間を通して，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の両群でほぼ同様に推移した。
- 12カ月目の大腿骨近位部 BMD，大腿骨頚部 BMD 及び大腿骨転子部 BMD は，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群のいずれの群も4カ月目には増加した。また，投与期間を通して，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の両群でほぼ同様に推移した。
- 12 カ月目の骨吸収マーカー（尿中補正 CTX，尿中補正 NTX 及び血清 TRACP-5b）及び骨形成マーカー（血清骨型-ALP，血清 P1NP）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 群のいずれの群も，1 カ月目には減少及び減少傾向を示した。また，投与期間を通して，本剤 100 mg 群と本薬注射剤 1 mg 群の両群でほぼ同様に推移した。
- 12カ月間の非外傷性椎体骨折，非外傷性非椎体骨折及び骨粗鬆症性非椎体骨折とも発生率は低く，いずれの発生率にも両群で明らかな違いは認められなかった。

(2) 安全性

- 有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で85.4%，本薬注射剤1 mg 群で87.2%であった。PT 別の集計で，いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，背部痛，挫

傷，変形性関節症，筋肉痛であった。本薬注射剤1 mg 群に比べ本剤100 mg 群で発現率が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の発現率は，本剤100 mg 群で22.9%，本薬注射剤1 mg 群で18.7%であった。PT 別の集計で，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。
- 重症度が高度と判定された有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で1.0%，本薬注射剤1 mg 群で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。
- 死亡は認められず，その他の重篤な有害事象の発現率にも，投与群間に明らかな違いはなかった（本剤100 mg 群で4.4%，本薬注射剤1 mg 群で3.0%）。治験薬との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例に2件（半月板障害，腎盂腎炎）認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤100 mg 群，本薬注射剤1 mg 群ともに2.0%であり，投与群間に違いはなかった。
- 低カルシウム血症，並びに顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折に関連する有害事象は認められなかった。
- SOC が胃腸障害に分類される有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で23.9%，本薬注射剤1 mg 群で20.7%であり，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%，本薬注射剤1 mg 群で2.5%であった。いずれも本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の発現率に大きな違いはなかった。また，重症度が高度の事象は認められなかった。
- APR 様症状の発現率は，本剤100 mg 群で11.2%，本薬注射剤1 mg 群で11.8%であり，投与群間に違いはなかった。APR 様症状のうち，重症度が高度の事象はいずれの群でも認められなかった。治験薬投与時期別の発現率は，いずれの群でも初回投与後が最も高く，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，投与回数が増えると発現率は減少し，5カ月目以降の発現率はいずれの群においても0.0～1.1%であった。
- 腎障害に関連する有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）について，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともに臨床上特に問題となるような変動はなかった。

(3) 結論

本剤100 mg 群は，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において，本薬注射剤1 mg 群に対して非劣性を示した。本剤100 mg 群の腰椎（L2-L4）BMD 変化率の推移は，投与期間を通して本薬注射剤1 mg 群と同様であった。また，大腿骨 BMD 及び骨代謝マーカーの変化率についても両群でほぼ同様に推移した。非外傷性の椎体骨折及び非椎体骨折の発生率については，両群で明らかな違いはなかった。

本剤100 mg 群の安全性は，本薬注射剤1 mg 群と特に違いはなく，特段の問題はないと考えられた。

以上より，本剤100 mg の月1回経口投与は，既承認の本薬注射剤1 mg の月1回静脈内投与と同様に，原発性骨粗鬆症の治療法として有用性が期待できるものと考えられた。

検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.1.4.1-2に示す。

表 2.7.6.1.4.1-2　検査・観察のスケジュール（JA28382）

時期（月）		スクリーニング期	治療期								中止時
			投与開始日	1カ月目	3カ月目	4カ月目	6カ月目	9カ月目	11カ月目	12カ月目	
来院許容範囲（日）			－	（±7）	（±7）	（±7）	（±7）	（±7）	（±7）	（±7）	－
文書同意取得	○										
被験者背景[1)]		○	○[1)]								
治験薬投与			◀┅┅ 月1回（11カ月目まで） ┅┅▶								
新カルシチュウ®D_3投与		◀┅┅ 連日投与 ┅┅▶									
身長・体重			○							○	○
血圧・脈拍数		○	○	○	○		○	○		○	○
胸椎・腰椎X線（正面・側面像）		○	○[5)]							○	○[6)]
BMD											
腰椎		○	○			○	○			○	○[7)]
大腿骨近位部		○[3)]	○			○	○			○	○[7)]
血液検査											
・骨代謝マーカー			○	○	○		○			○	○
・Ca代謝関連項目											
25(OH)D, intact-PTH		○	○				○			○	○
補正Ca, P		○	○	○	○		○	○		○	○
・血液学/血液生化学検査		○	○	○	○		○	○		○	○
・内分泌学的検査		○									
採血量（mL）		15（12）[4)]	13	11	11	－	13	8	－	13	13
尿検査											
・骨代謝マーカー			○	○	○		○			○	○[8)]
・尿検査(定性)		○	○	○	○		○	○		○	○
採尿量（mL）		10	13	13	13	－	13	10	－	13	13
有害事象の調査[2)]		◀┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	▶
併用薬剤の調査		◀┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	┅┅	▶

・観察・検査項目の許容範囲は，「7.2.2観察・検査時期の許容範囲」で定めた許容範囲を用いる。

1)：投与開始時の被験者背景調査は，投与開始時点での既往症，合併症の確認を行うこととする。
2)：治験薬投与開始日（投与後）～最終観察日までに発現した有害事象を調査する。
最終観察日とは12カ月目（中止例の場合は中止時）に規定された観察・検査（再検査を含む）をすべて終了した日とする。ただし，12カ月目（中止例の場合は中止時）に規定された観察・検査（再検査を含む）をすべて終了した時点で治験薬最終投与から28日間経過していない場合は，治験薬最終投与から28日間経過後に再度来院し有害事象及び併用薬剤の調査を行い，その日を最終観察日とする。
併用補助薬（新カルシチュウ®D_3）の副作用は，併用補助薬（新カルシチュウ®D_3）の服用開始日より調査する。
3)：スクリーニング期の大腿骨近位部は男性のみ実施する。
4)：内分泌学的検査を実施する場合は15mL，実施しない場合は12mL。
5)：スクリーニング期の胸椎・腰椎X線撮影を投与開始日の6週前以内に実施した場合は，投与開始日のデータとしても用いることができる。
6)：「3カ月目の規定日 － 7日」以降に中止した患者のみ。
7)：「3カ月目の規定日 － 7日」以降の中止した患者のみ。ただし，直近の撮影日から8週間経過していない場合は撮影不要。
8)：中止時の尿中補正CTXと尿中補正NTXの測定は，可能な限り実施する。

【観察・検査項目】

・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

・Ca代謝関連項目：Ca（補正Ca値），P，25(OH)D，intact-PTH

・血液学検査：　赤血球数，白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数

・血液生化学検査：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，総ビリルビン，総コレステロール，トリグリセライド，CK，血清クレアチニン，BUN，総蛋白，血清アルブミン，Na，K，Cl，Mg，HbA1c（スクリーニング時のみ）

・内分泌学的検査（除外基準(9)の確認のため検査が必要な患者のみ）：TSH，FT_3，FT_4

・尿検査（定性）：　尿蛋白，尿糖，尿潜血

（5.3.5.1-2 表 9.5.1-1 を再掲）

2.7.6.1.4.2 被験者の内訳（JA28382）

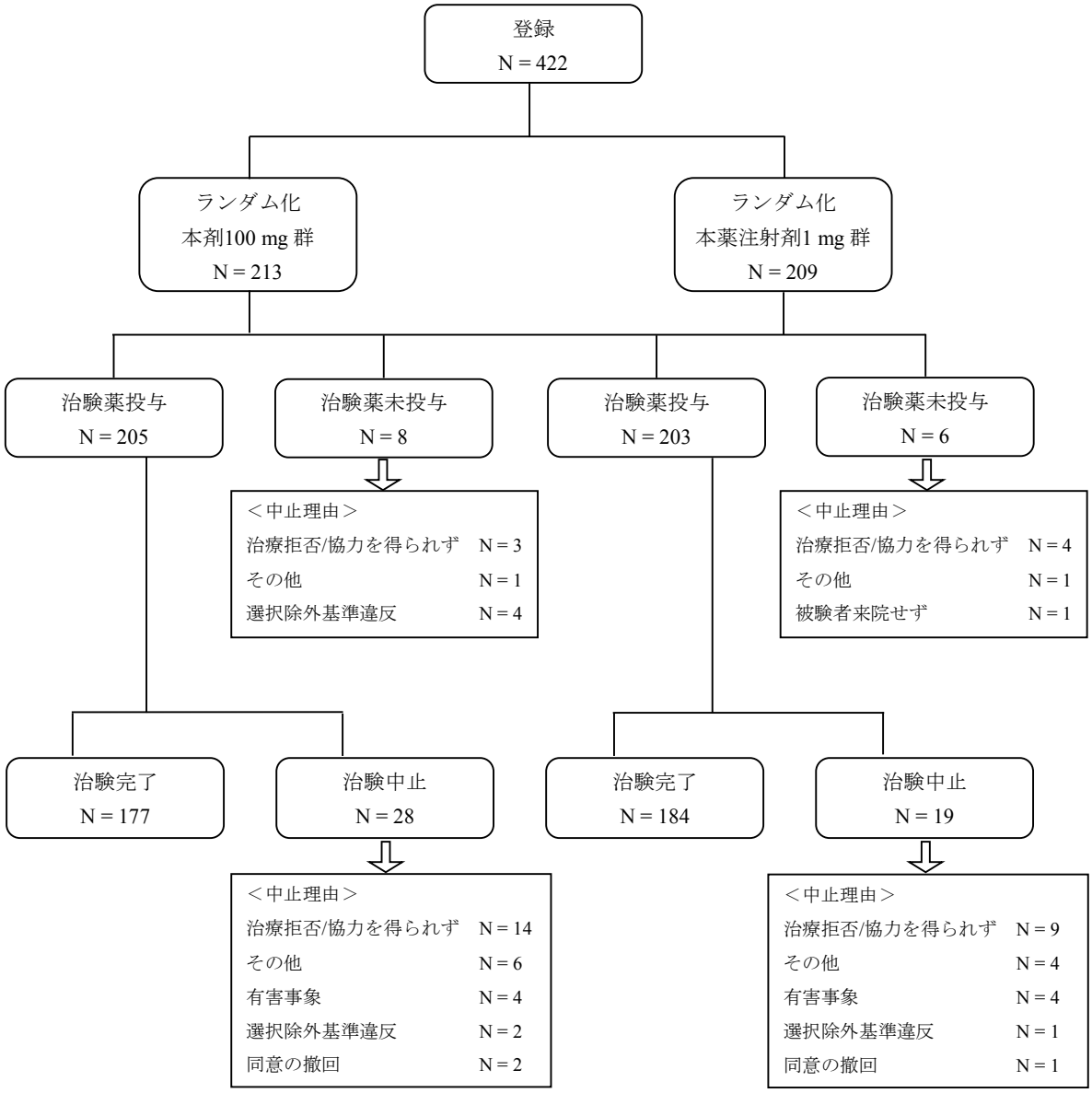
被験者の内訳を図 2.7.6.1.4.2-1に示す。422例の被験者が登録され，ランダム化された。ランダム化後，治験薬が1回も投与されなかった被験者は，本剤100 mg 群で8例，本薬注射剤1 mg 群で6例であり，治験薬が投与された被験者は，本剤100 mg 群で205例，本薬注射剤1 mg 群で203例であった。治験薬の投与を開始した被験者のうち治験を中止した被験者は，本剤100 mg 群で28例，本薬注射剤1 mg 群で19例であり，治験を完了した被験者は本剤100 mg 群で177例，本薬注射剤1 mg 群で184例であった。治験薬投与を開始した被験者のうち，治験を中止した被験者の中止理由は，多い順に，「治療拒否/協力を得られず」が23例（本剤100 mg 群で14例，本薬注射剤1 mg 群で9例：以降，同順），「その他の理由で治験の継続が困難な場合，若しくは治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者が投与の継続が不適当と認めた場合」が10例（6例，4例），「有害事象による中止」が8例（4例，4例），「選択除外基準違反」が3例（2例，1例），「同意の撤回」が3例（2例，1例）であった。治験の中止例の中止理由別の例数に，両群間の大きな違いはなかった。

治験薬の投与を開始した被験者の時期別治験中止例数を表 2.7.6.1.4.2-1に示す。時期別の治験中止例数の推移には，両群間で大きな違いはなかった。

解析対象集団の構成及び例数を表 2.7.6.1.4.2-2に示す。

治験薬が投与された408例（本剤100 mg 群205例，本薬注射剤1 mg 群203例：以降，同順）を Safety 解析象集団とした。Safety 解析対象集団から有効性評価項目未観察例の1例（1例，0例）を除く407例（204例，203例）を FAS 解析対象集団とした。FAS 解析対象集団から，腰椎（L2-L4）BMD 評価不能の35例（22例，13例），早期中止の31例（19例，12例），治験薬の投与率が75%未満の6例（3例，3例），併用禁止薬使用の3例（2例，1例），選択除外基準違反の1例（1例，0例）を除く372例（183例，189例）を PPS 解析対象集団とした。なお，FAS 対象から除外された被験者の除外理由に重複があったため，FAS から除外された被験者数は本剤100 mg 群21例，本薬注射剤1 mg 群14例であった。

図 2.7.6.1.4.2-1　被験者の内訳（JA28382）



（5.3.5.1-2 図 10.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.4.2-1　治験薬の投与を開始した被験者の時期別治験中止例数（Safety, JA28382）

ex13_sp Patients Disposition by Month
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY

	R0200-5450PO	R0200-5450IV
No. Pts Randomized	205	203
No. With at Least One Dose	205	203
No. Completing 1 month Treatment	201	197
No. Completing 2 months Treatment	195	192
No. Completing 3 months Treatment	193	192
No. Completing 4 months Treatment	189	192
No. Completing 5 months Treatment	186	192
No. Completing 6 months Treatment	185	191
No. Completing 7 months Treatment	182	189
No. Completing 8 months Treatment	180	188
No. Completing 9 months Treatment	177	187
No. Completing 10 months Treatment	177	186
No. Completing 11 months Treatment	177	185
No. Completing 12 months Treatment	177	184
Total Completing Treatment	177	184
No. Withdrawn During 1 month Treatment	4	6
No. Withdrawn During 2 months Treatment	6	5
No. Withdrawn During 3 months Treatment	2	0
No. Withdrawn During 4 months Treatment	4	0
No. Withdrawn During 5 months Treatment	3	0
No. Withdrawn During 6 months Treatment	1	1
No. Withdrawn During 7 months Treatment	3	2
No. Withdrawn During 8 months Treatment	2	1
No. Withdrawn During 9 months Treatment	3	1
No. Withdrawn During 10 months Treatment	0	1
No. Withdrawn During 11 months Treatment	0	1
No. Withdrawn During 12 months Treatment	0	1
Total Withdrawn From Treatment	28	19

EX13 17SEP2014:18:26:59　(1 of 1)

（5.3.5.1-2 表 10.1-2 を再掲）

表 2.7.6.1.4.2-2　解析対象集団の構成及び例数（ALL, JA28382）

ec11_ap Analysis Populations
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL

	R0200-5450PO	R0200-5450IV
No. of Patients Randomized	213	209
No. Included in SAFETY	205	203
No. Excluded from SAFETY	8	6
未投与例	8	6
No. Included in FAS	204	203
No. Excluded from FAS	9	6
未投与例	8	6
有効性評価項目未観察例	1	-
No. Included in PPS	183	189
No. Excluded from PPS	30	20
腰椎BMD評価不能例	22	13
早期中止例	19	12
未投与例	8	6
治験薬投与率75%未満	3	3
併用禁止薬使用例	2	1
選択除外基準違反例	1	-
有効性評価項目未観察例	1	-

EC11 17SEP2014:14:41:07　(1 of 1)

（5.3.5.1-2 表 11.1-1 を再掲）

2.7.6.1.4.3 被験者背景（JA28382）

PPS 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.4.3-1に示し，スクリーニング時及びベースライン時の BMD 値を表 2.7.6.1.4.3-2に，ベースライン時の骨代謝マーカー，Ca 代謝マーカーの値を表 2.7.6.1.4.3-3に，骨折の既往を表 2.7.6.1.4.3-4に示す。

PPS 解析対象集団のうち女性の割合は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で96.7%（177/183例）及び98.4%（186/189例）であった（以降，同順）。年齢の平均値は，68.8歳及び69.3歳で，65歳超の被験者の割合は，63.9%及び67.7%であった。体重の平均値は，49.45 kg 及び49.17 kg，身長の平均値は152.19 cm 及び151.60 cm であった。

ベースライン時の腰椎（L2-L4）BMD 平均値は，0.6432 g/cm^{2}及び0.6373 g/cm^{2}であり，T-スコアは−3.091及び−3.141であった。また，ベースライン時の大腿骨近位部（Total hip）BMD 平均値は0.6342 g/cm^{2}及び0.6282 g/cm^2，大腿骨頚部（Femoral neck）BMD 平均値は0.5217 g/cm^{2}及び0.5212 g/cm^2，大腿骨転子部（Trochanter）BMD 平均値は0.4772 g/cm^{2}及び0.4747 g/cm^{2}であった。

ベースライン時の尿中補正 CTX の平均値は247.85 µg/mmol Cr 及び249.41 µg/mmol Cr，尿中補正 NTX の平均値は57.75 nM Bone Collagen Equivalent/mM Cr（以降，nM BCE/mM Cr）及び56.61 nM BCE/mM Cr，血清 TRACP-5b の平均値は387.4 mU/dL 及び389.2 mU/dL であった。また，ベースライン時の血清骨型-ALP（BALP）の平均値は17.11 µg/L 及び16.54 µg/L，血清 P1NP の平均値は50.61 µg/L 及び48.98 µg/L であった。

ベースライン時の25-OH ビタミン D の平均値は25.25 ng/mL 及び25.28 ng/mL であり，25-OH ビタミン D が20 ng/mL 以下の割合は20.8%及び19.0%であった。

ベースライン時に椎体骨折の既往を有する被験者の割合は，32.2%及び31.2%であった。

以上，PPS 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性に両群間で大きな違いはなかった。

また，Safety 解析対象集団及び FAS 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は，いずれも，PPS 解析対象集団と大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.4.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS, JA28382）

dm11_pp Demographic Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
PPS

	RO200-5450PO N = 183	RO200-5450IV N = 189
Sex		
MALE	6 (3.3%)	3 (1.6%)
FEMALE	177 (96.7%)	186 (98.4%)
n	183	189
Age in years		
Mean	68.8	69.3
SD	6.94	6.02
Median	69.0	69.0
Min-Max	55 - 88	56 - 87
n	183	189
Age in years Category 1		
< 60	18 (9.8%)	5 (2.6%)
60 -< 70	82 (44.8%)	90 (47.6%)
70 -< 80	73 (39.9%)	85 (45.0%)
80 -< 90	10 (5.5%)	9 (4.8%)
n	183	189
Age in years Category 2		
- 65	66 (36.1%)	61 (32.3%)
65 <	117 (63.9%)	128 (67.7%)
n	183	189
Age in years Category 3		
< 75	138 (75.4%)	156 (82.5%)
75 -	45 (24.6%)	33 (17.5%)
n	183	189
Weight in kg		
Mean	49.45	49.17
SD	7.235	6.723
Median	48.80	48.30
Min-Max	31.0 - 71.3	35.0 - 78.3
n	183	189
Weight in kg Category		
< 50	104 (56.8%)	109 (57.7%)
50 -	79 (43.2%)	80 (42.3%)
n	183	189
Average Height in cm		
Mean	152.19	151.60
SD	6.473	6.075
Median	152.10	151.45
Min-Max	136.9 - 173.0	138.0 - 174.0
n	183	189
BMI in kg/m**2		
Mean	21.33	21.40
SD	2.629	2.668
Median	21.38	21.16
Min-Max	13.5 - 29.2	16.1 - 30.1
n	183	189
Natural menopause?		
YES	171 (96.6%)	183 (98.4%)
NO	6 (3.4%)	3 (1.6%)
n	177	186

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 17SEP2014:14:42:21 (1 of 2)

dm11_pp Demographic Data
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
PPS

	R0200-5450PO N = 183	R0200-5450IV N = 189
Oophorectomy?		
YES	6 (3.4%)	3 (1.6%)
NO	171 (96.6%)	183 (98.4%)
n	177	186
Time since Menopause in years		
Mean	18.7	19.0
SD	7.78	6.75
Median	19.0	19.0
Min-Max	5 - 49	5 - 37
n	167	168
Time since Menopause in years Category		
< 10	21 (12.6%)	14 (8.3%)
10 -	146 (87.4%)	154 (91.7%)
n	167	168
History of Gastrointestinal Tract Resection		
YES	1 (0.5%)	5 (2.6%)
NO	182 (99.5%)	184 (97.4%)
n	183	189
History of Bisphosphonate Treatment		
YES	39 (21.3%)	46 (24.3%)
NO	144 (78.7%)	143 (75.7%)
n	183	189
Previous Osteoporosis Drug other than BPs?		
YES	51 (27.9%)	61 (32.3%)
NO	132 (72.1%)	128 (67.7%)
n	183	189
BPs History / Prev. Osteoporosis Drug		
YES, YES	9 (4.9%)	19 (10.1%)
YES, NO	30 (16.4%)	27 (14.3%)
NO, YES	42 (23.0%)	42 (22.2%)
NO, NO	102 (55.7%)	101 (53.4%)
n	183	189

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 17SEP2014:14:42:21 (2 of 2)

(5.3.5.1-2 表 11.2-1 を再掲)

表 2.7.6.1.4.3-2 スクリーニング時及びベースライン時の BMD（PPS, JA28382）

dm11bmd_pp Baseline BMD
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
PPS

	R0200-5450PO N = 183	R0200-5450IV N = 189
Lumbar Spine (L2-L4) BMD in g/cm**2 at SCR		
Mean	0.6400	0.6360
SD	0.06799	0.06922
Median	0.6410	0.6450
Min-Max	0.483 - 0.844	0.469 - 0.799
n	183	189
Lumbar Spine (L2-L4) BMD in g/cm**2 at SCR		
< 0.654	107 (58.5%)	114 (60.3%)
0.654 -	76 (41.5%)	75 (39.7%)
n	183	189
Lumbar Spine (L2-L4) BMD in g/cm**2 at BL		
Mean	0.6432	0.6373
SD	0.06930	0.07081
Median	0.6430	0.6380
Min-Max	0.469 - 0.828	0.465 - 0.830
n	183	189
Lumbar Spine (L1-L4) BMD in g/cm**2 at BL		
Mean	0.6344	0.6274
SD	0.06831	0.06616
Median	0.6350	0.6260
Min-Max	0.466 - 0.825	0.463 - 0.811
n	183	189
Total Hip BMD in g/cm**2 at BL		
Mean	0.6342	0.6282
SD	0.08382	0.07891
Median	0.6350	0.6220
Min-Max	0.416 - 0.821	0.414 - 0.816
n	181	189
Femoral Neck BMD in g/cm**2 at BL		
Mean	0.5217	0.5212
SD	0.07343	0.07001
Median	0.5240	0.5280
Min-Max	0.300 - 0.770	0.343 - 0.716
n	181	189
Trochanter BMD in g/cm**2 at BL		
Mean	0.4772	0.4747
SD	0.07386	0.06466
Median	0.4820	0.4700
Min-Max	0.266 - 0.653	0.308 - 0.623
n	181	189
T-score of Lumbar Spine (L2-L4) BMD at BL		
Mean	-3.091	-3.141
SD	0.5824	0.5951
Median	-3.092	-3.134
Min-Max	-4.55 - -1.54	-4.59 - -1.52
n	183	189
T-score of Lumbar Spine (L1-L4) BMD at BL		
Mean	-3.166	-3.229
SD	0.6099	0.5907
Median	-3.161	-3.241
Min-Max	-4.67 - -1.46	-4.70 - -1.59
n	183	189

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 17SEP2014:14:43:05 (1 of 2)

dm11bmd_pp Baseline BMD
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
PPS

	R0200-5450PO N = 183	R0200-5450IV N = 189
T-score of Total Hip BMD at BL		
Mean	-2.408	-2.468
SD	0.8382	0.7891
Median	-2.400	-2.530
Min-Max	-4.59 - -0.54	-4.61 - -0.59
n	181	189
T-score of Femoral Neck BMD at BL		
Mean	-2.981	-2.986
SD	0.8159	0.7779
Median	-2.956	-2.911
Min-Max	-5.44 - -0.22	-4.97 - -0.82
n	181	189

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 17SEP2014:14:43:05 (2 of 2)

BL: ベースライン時, SCR: スクリーニング時

（5.3.5.1-2 表 11.2-2 を再掲）

表 2.7.6.1.4.3-3 ベースライン時の骨代謝マーカー及び Ca 代謝マーカー (PPS, JA28382)

dm11tm_pp Baseline Bone Turnover Markers and Ca Metabolism Markers
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
PPS

	RO200-5450PO N = 183	RO200-5450IV N = 189
Urinary CTX in ug/mmolCR at Baseline		
Mean	247.85	249.41
SD	138.780	166.362
Median	220.00	221.00
Min-Max	13.9 - 872.0	20.2 - 1460.0
n	183	189
Urinary NTX in nMBCE/mMCr at Baseline		
Mean	57.75	56.61
SD	30.004	33.942
Median	51.40	49.60
Min-Max	15.7 - 237.0	12.0 - 337.0
n	183	189
TRACP-5b in mU/dL at Baseline		
Mean	387.4	389.2
SD	131.55	152.76
Median	367.0	364.0
Min-Max	163 - 962	132 - 1200
n	183	189
BALP in ug/L at Baseline		
Mean	17.11	16.54
SD	6.778	6.914
Median	15.70	14.80
Min-Max	7.3 - 45.0	6.3 - 62.4
n	183	189
P1NP in ug/L at Baseline		
Mean	50.61	48.98
SD	21.361	22.299
Median	47.00	47.60
Min-Max	21.3 - 136.9	16.3 - 205.1
n	183	189
25(OH)D in ng/mL at Screening		
Mean	22.49	21.80
SD	6.553	6.690
Median	22.30	21.10
Min-Max	9.8 - 37.9	10.5 - 43.7
n	183	189
25(OH)D in ng/mL at Baseline		
Mean	25.25	25.28
SD	6.262	5.838
Median	24.60	24.80
Min-Max	12.4 - 49.1	12.0 - 40.8
n	183	189
25(OH)D in ng/mL at Baseline Category		
< 20	38 (20.8%)	36 (19.0%)
20 -	145 (79.2%)	153 (81.0%)
n	183	189
intact-PTH in pg/mL at Baseline		
Mean	38.3	38.8
SD	12.42	13.04
Median	36.0	36.0
Min-Max	16 - 108	18 - 105
n	183	189

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 17SEP2014:14:43:50 (1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 11.2-3 を再掲)

表 2.7.6.1.4.3-4　骨折の既往（PPS, JA28382）

dm11fr_pp Fracture History
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
PPS

	R0200-5450PO N = 183	R0200-5450IV N = 189
Vertebral Fr. at BL		
YES	59 (32.2%)	59 (31.2%)
NO	124 (67.8%)	130 (68.8%)
n	183	189
No.of Vertebral Fr. at BL		
0	124 (67.8%)	130 (68.8%)
1	34 (18.6%)	34 (18.0%)
2 -	25 (13.7%)	25 (13.2%)
n	183	189
Maximum SQ Grade of Vertebral Fr. at BL		
GRADE0	124 (67.8%)	130 (68.8%)
GRADE1	16 (8.7%)	25 (13.2%)
GRADE2	31 (16.9%)	17 (9.0%)
GRADE3	12 (6.6%)	17 (9.0%)
n	183	189
Non-Vertebral Fr. History Since Age 50		
YES	28 (15.3%)	40 (21.2%)
NO	155 (84.7%)	149 (78.8%)
n	183	189
No.of Non-Vertebral Fr. History Since Age 50		
0	155 (84.7%)	149 (78.8%)
1	22 (12.0%)	31 (16.4%)
2 -	6 (3.3%)	9 (4.8%)
n	183	189

Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 17SEP2014:14:41:40　(1 of 1)

（5.3.5.1-2 表 11.2-4 を再掲）

2.7.6.1.4.4　有効性（JA28382）

有効性評価項目の解析については，特に記載のない限り欠測値に対して直前値で補完（Last observation carried forward，以降，LOCF ）した変数を主たる解析に用いた。

(1) 12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率：主要評価項目

12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 変化率について，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 P1NP 値（自然対数変換値）及びベースラインの腰椎（L2-L4）BMD とビスホスホネート製剤による前治療の有無とビスホスホネート製剤以外の骨粗鬆症治療薬による前治療の有無の交互作用を共変量とした共分散分析を行った結果を表2.7.6.1.4.4-1に示す。

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, 共分散分析による推定値）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 群の変化率（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。

また，腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.1.4.4-2及び図2.7.6.1.4.4-1に示す。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，投与期間を通してほぼ同様に推移した。

表 2.7.6.1.4.4-1　12カ月目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移（共分散分析より推定した最小二乗平均値）（PPS, LOCF, JA28382）

ANCOVA of Relative Change (%) from Baseline at Month 12 of Lumbar Spine (L2-L4) BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Scheduled Time Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Baseline BMD (L2-L4) (g/cm2)**		
n	183	189
LSmean #	0.643	0.637
SE	0.005	0.005
Lower 95% CI	0.633	0.627
Upper 95% CI	0.653	0.647
Residual SD = 0.070		
Last Visit : Relative Change from Baseline (%)		
n	183	189
LSmean #	5.168	5.396
SE	0.267	0.263
Lower 95% CI	4.643	4.880
Upper 95% CI	5.693	5.913
Residual SD = 3.603		
Last Visit : Diff. from RO200-5450IV (%)		
LSmean #	-0.228	
SE	0.376	
Lower 95% CI	-0.967	
Upper 95% CI	0.510	

n: Number of patients included in ANCOVA.
Model: Intercept, treatment, baseline BMD (L2-L4), Log baseline P1NP, baseline BMD (L2-L4) *History of Bisphosphonate Treatment* Previous Osteoporosis Drug.
LSmean for post-baseline means based on model given above. Baseline visit uses one-way ANOVA.
Non-inferiority level is -1.6%.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/glm1bmd.sas / Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/glm1bmd_pp_l24_pc_l.out
18SEP2014 12:08　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-2　腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

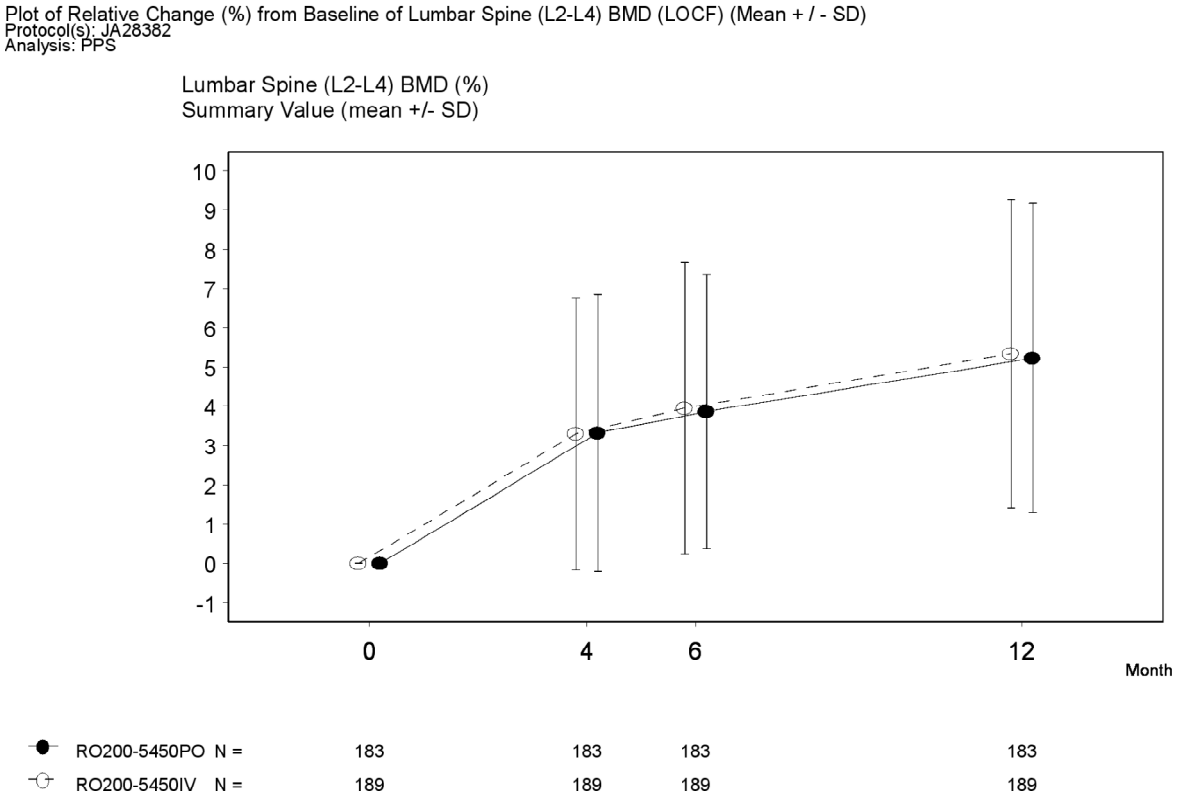
Relative Change (%) from Baseline of Lumbar Spine (L2-L4) BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Lumbar Spine (L2-L4) BMD (%)		
4 M		
n	183	189
Mean	3.32	3.30
Median	2.96	3.14
Std Dev	3.53	3.46
Minimum	-6.5	-7.0
Maximum	12.6	14.6
6 M		
n	183	189
Mean	3.86	3.95
Median	3.77	3.85
Std Dev	3.49	3.72
Minimum	-5.0	-5.2
Maximum	15.1	17.4
12 M		
n	183	189
Mean	5.22	5.34
Median	5.12	5.15
Std Dev	3.94	3.92
Minimum	-4.0	-10.6
Maximum	18.5	19.4

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mbmd.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mbmd_pp_l24_pc_l.out
17SEP2014 15:20　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.1-2 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-1　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）（PPS，LOCF，JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.1-1 を再掲）

(2)　12カ月目の大腿骨 BMD のベースラインからの変化率：副次評価項目

大腿骨近位部（Total hip）BMD，大腿骨頚部（Femoral neck）BMD 及び大腿骨転子部（Trochanter）BMD のベースラインからの変化率の推移を，それぞれ表 2.7.6.1.4.4-3，表 2.7.6.1.4.4-4及び表 2.7.6.1.4.4-5，並びに図 2.7.6.1.4.4-2，図 2.7.6.1.4.4-3及び図 2.7.6.1.4.4-4に示す。

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，以降，同様）は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ，2.41 ± 3.16%及び2.76 ± 3.00%（以降，同順）であった。また，大腿骨頚部（Femoral neck）では，それぞれ2.58 ± 4.83%及び2.64 ± 4.06%，大腿骨転子部（Trochanter）では，それぞれ2.96 ± 4.29%及び3.36 ± 4.24%であった。大腿骨のすべての部位において，BMD はいずれの群も4カ月目には増加し，また，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の両群で，投与期間を通してほぼ同様に推移した。

表 2.7.6.1.4.4-3　大腿骨近位部（Total hip）BMD のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

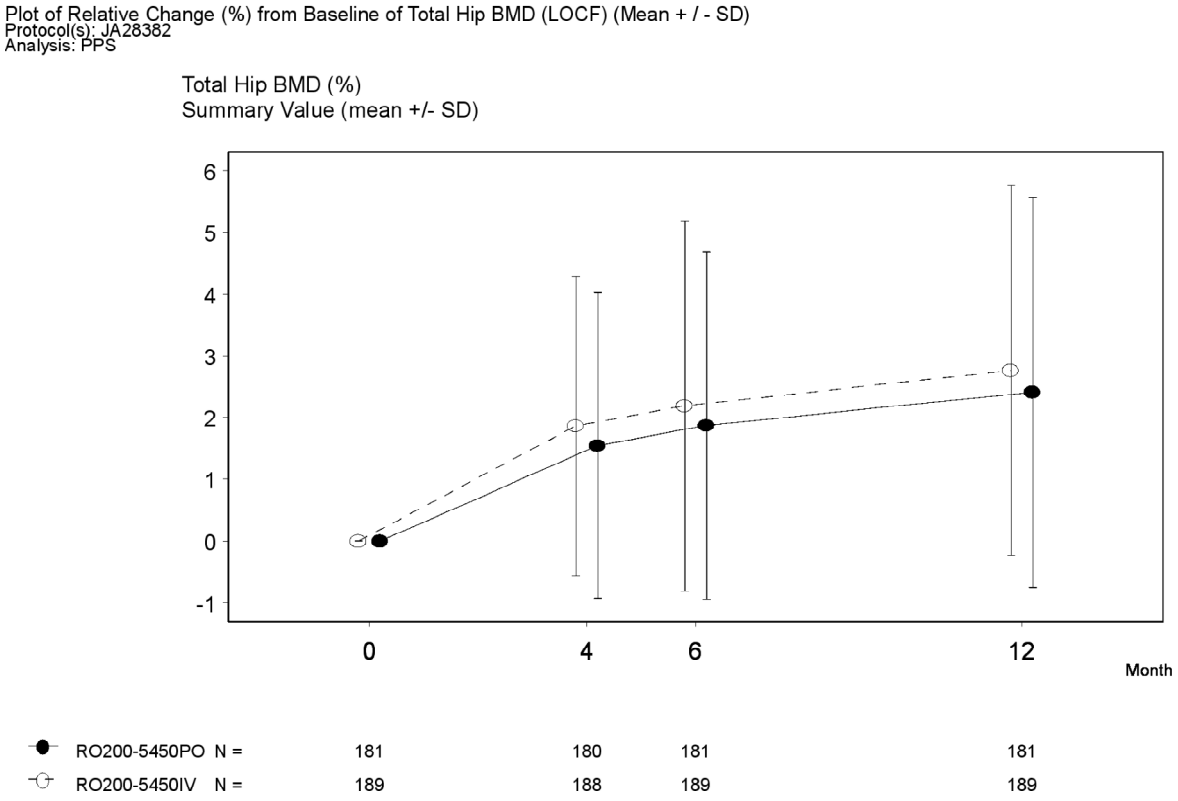
Relative Change (%) from Baseline of Total Hip BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Total Hip BMD (%)		
4 M		
n	180	188
Mean	1.54	1.86
Median	1.56	1.67
Std Dev	2.48	2.43
Minimum	-11.2	-9.4
Maximum	7.7	11.2
6 M		
n	181	189
Mean	1.87	2.19
Median	1.65	2.28
Std Dev	2.82	3.00
Minimum	-12.9	-13.1
Maximum	8.8	17.9
12 M		
n	181	189
Mean	2.41	2.76
Median	2.36	2.57
Std Dev	3.16	3.00
Minimum	-12.4	-14.3
Maximum	19.1	11.9

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mbmd.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mbmd_pp_hip_pc_l.out
17SEP2014 15:22　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.2-1 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-2　大腿骨近位部（Total hip）BMD のベースラインからの変化率の推移
（平均値 ± 標準偏差）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-1 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-4 大腿骨頚部（Femoral neck）BMD のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

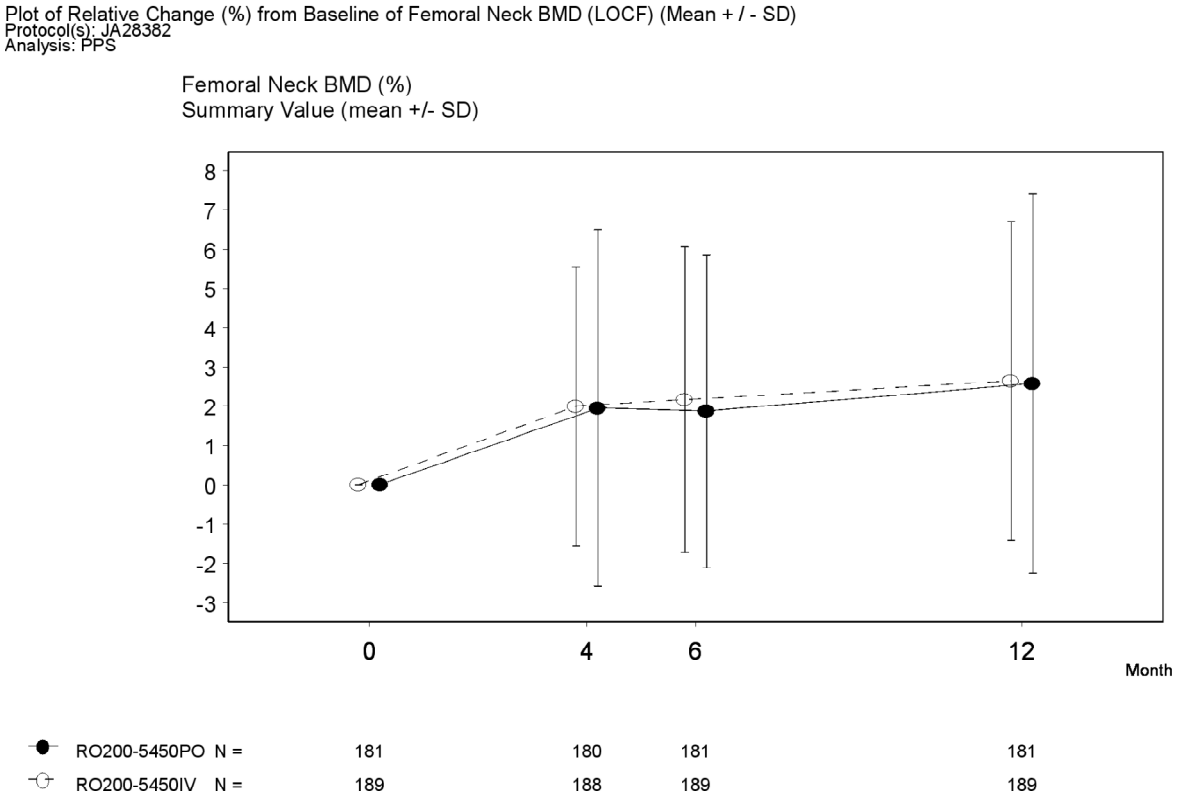
Relative Change (%) from Baseline of Femoral Neck BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Femoral Neck BMD (%)		
4 M		
n	180	188
Mean	1.95	2.00
Median	1.57	1.90
Std Dev	4.54	3.56
Minimum	-10.7	-9.1
Maximum	39.0	15.4
6 M		
n	181	189
Mean	1.88	2.17
Median	1.81	2.53
Std Dev	3.99	3.89
Minimum	-13.7	-11.1
Maximum	16.3	15.4
12 M		
n	181	189
Mean	2.58	2.64
Median	2.31	2.17
Std Dev	4.83	4.06
Minimum	-10.8	-8.6
Maximum	34.7	18.3

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mbmd.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mbmd_pp_nck_pc_l.out
18SEP2014 17:24 Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.2-2 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-3 大腿骨頚部（Femoral neck）BMD のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-2 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-5 大腿骨転子部（Trochanter）BMD のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

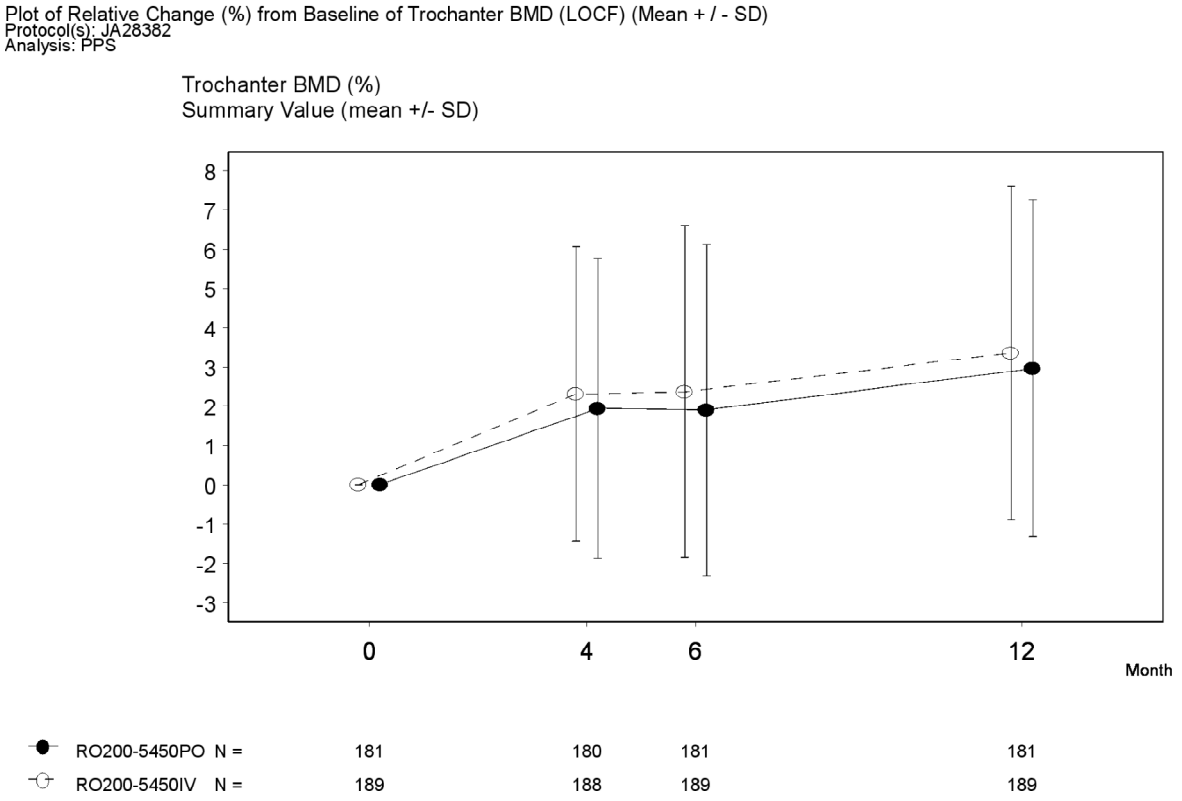
Relative Change (%) from Baseline of Trochanter BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Trochanter BMD (%)		
4 M		
n	180	188
Mean	1.94	2.31
Median	1.95	2.19
Std Dev	3.83	3.75
Minimum	-9.2	-9.5
Maximum	13.9	17.7
6 M		
n	181	189
Mean	1.90	2.37
Median	1.77	2.08
Std Dev	4.22	4.22
Minimum	-12.0	-12.2
Maximum	22.2	25.4
12 M		
n	181	189
Mean	2.96	3.36
Median	2.86	3.13
Std Dev	4.29	4.24
Minimum	-9.7	-17.0
Maximum	21.2	16.2

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mbmd.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mbmd_pp_tro_pc_l.out
18SEP2014 17:24 Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.2-3 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-4　大腿骨転子部（Trochanter）BMD のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.2-3 を再掲）

(3) 骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の推移：副次評価項目

1) 骨吸収マーカー（尿中補正 CTX，尿中補正 NTX，血清 TRACP-5b）

尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX 及び血清 TRACP-5b のベースラインからの変化率の推移を，それぞれ表 2.7.6.1.4.4-6，表 2.7.6.1.4.4-7及び表 2.7.6.1.4.4-8，並びに図 2.7.6.1.4.4-5，図 2.7.6.1.4.4-6及び図 2.7.6.1.4.4-7に示す。

12カ月目のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差，以降，同様）は，尿中補正 CTX は本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群で，それぞれ−62.80 ± 42.33%及び−59.51 ± 40.54%（以降，同順），尿中補正 NTX はそれぞれ−50.75 ± 25.98%及び−50.12 ± 22.68%，血清 TRACP-5b はそれぞれ−46.42 ± 16.67%及び−44.65 ± 19.56%であった。

尿中補正 CTX，尿中補正 NTX 及び TRACP-5b のベースラインからの変化率は，いずれの群も1カ月目には減少し，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。

2) 骨形成マーカー（血清骨型-ALP，血清 P1NP）

血清骨型-ALP（BALP）及び血清 P1NP のベースラインからの変化率の推移を，それぞれ表 2.7.6.1.4.4-9及び表 2.7.6.1.4.4-10，並びに図 2.7.6.1.4.4-8及び図 2.7.6.1.4.4-9に示す。

12カ月目のベースラインからの変化率は，血清骨型-ALP は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ，−47.28 ± 15.45%及び−43.35 ± 21.27%（平均値 ± 標準偏差，以降，同様），血清 P1NP はそれぞれ−68.98 ± 13.95%及び−66.66 ± 22.37%であった。

血清骨型-ALP 及び血清 P1NP のベースラインからの変化率は，いずれの群も1カ月目には減少傾向を示した。3カ月目，6カ月目には更に減少したが，6カ月目以降はほぼ一定だった。本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群の両群で投与期間を通してほぼ同様に推移した。

表 2.7.6.1.4.4-6　尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移
（PPS, LOCF, JA28382）

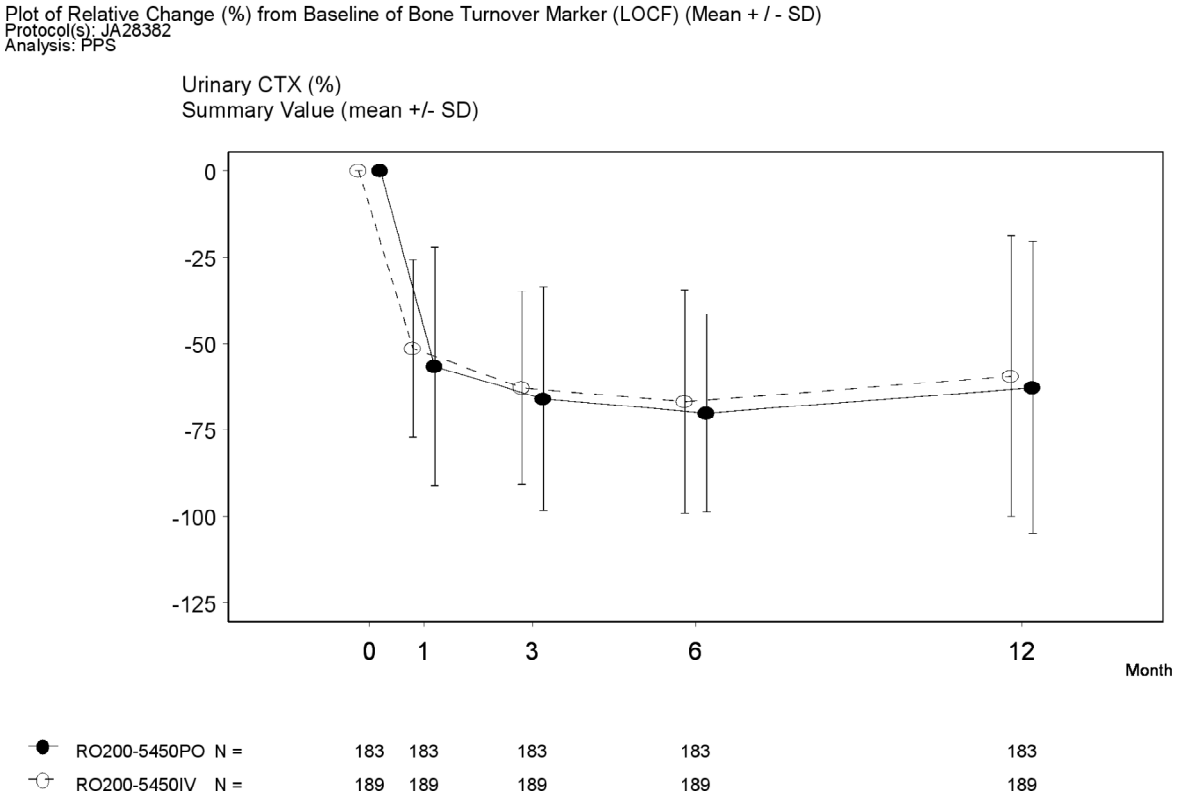
Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Urinary CTX (%)		
1 M		
n	183	189
Mean	-56.67	-51.43
Median	-63.11	-56.53
Std Dev	34.41	25.69
Minimum	-93.8	-88.2
Maximum	279.9	71.5
3 M		
n	183	189
Mean	-66.05	-62.85
Median	-73.83	-69.94
Std Dev	32.48	27.95
Minimum	-94.8	-94.2
Maximum	179.9	87.2
6 M		
n	183	189
Mean	-70.22	-66.86
Median	-78.54	-74.02
Std Dev	28.62	32.36
Minimum	-97.0	-94.6
Maximum	116.5	193.3
12 M		
n	183	189
Mean	-62.80	-59.51
Median	-73.02	-71.46
Std Dev	42.33	40.54
Minimum	-95.4	-94.7
Maximum	396.4	210.5

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mtm.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mtm_pp_tm_pc_l.out
17SEP2014 15:20　Page 1 of 5

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-1 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-5 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）
（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-1 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-7 尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移
(PPS, LOCF, JA28382)

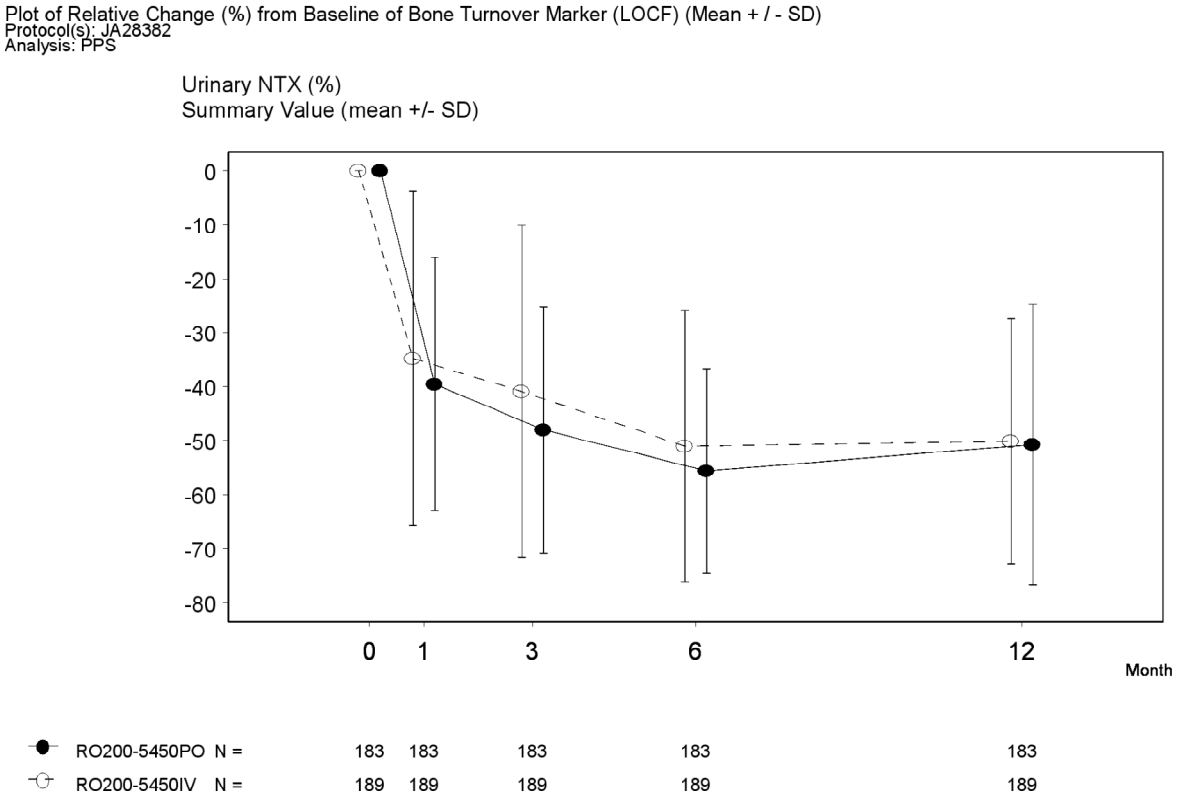
Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	R0200-5450PO (N=183)	R0200-5450IV (N=189)
Urinary NTX (%)		
1 M		
n	183	189
Mean	-39.55	-34.79
Median	-42.66	-41.70
Std Dev	23.52	30.95
Minimum	-73.3	-77.3
Maximum	78.5	167.4
3 M		
n	183	189
Mean	-48.03	-40.90
Median	-51.44	-50.22
Std Dev	22.80	30.79
Minimum	-85.0	-77.0
Maximum	63.2	165.6
6 M		
n	183	189
Mean	-55.64	-51.05
Median	-59.67	-57.85
Std Dev	18.93	25.20
Minimum	-92.7	-84.6
Maximum	-5.9	46.7
12 M		
n	183	189
Mean	-50.75	-50.12
Median	-56.44	-55.63
Std Dev	25.98	22.68
Minimum	-85.8	-89.6
Maximum	51.7	30.3

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mtm.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mtm_pp_tm_pc_l.out
17SEP2014 15:20 Page 2 of 5

(5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-2 を再掲)

図 2.7.6.1.4.4-6　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）
（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-2 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-8 血清 TRACP-5b のベースラインからの変化率の推移
(PPS, LOCF, JA28382)

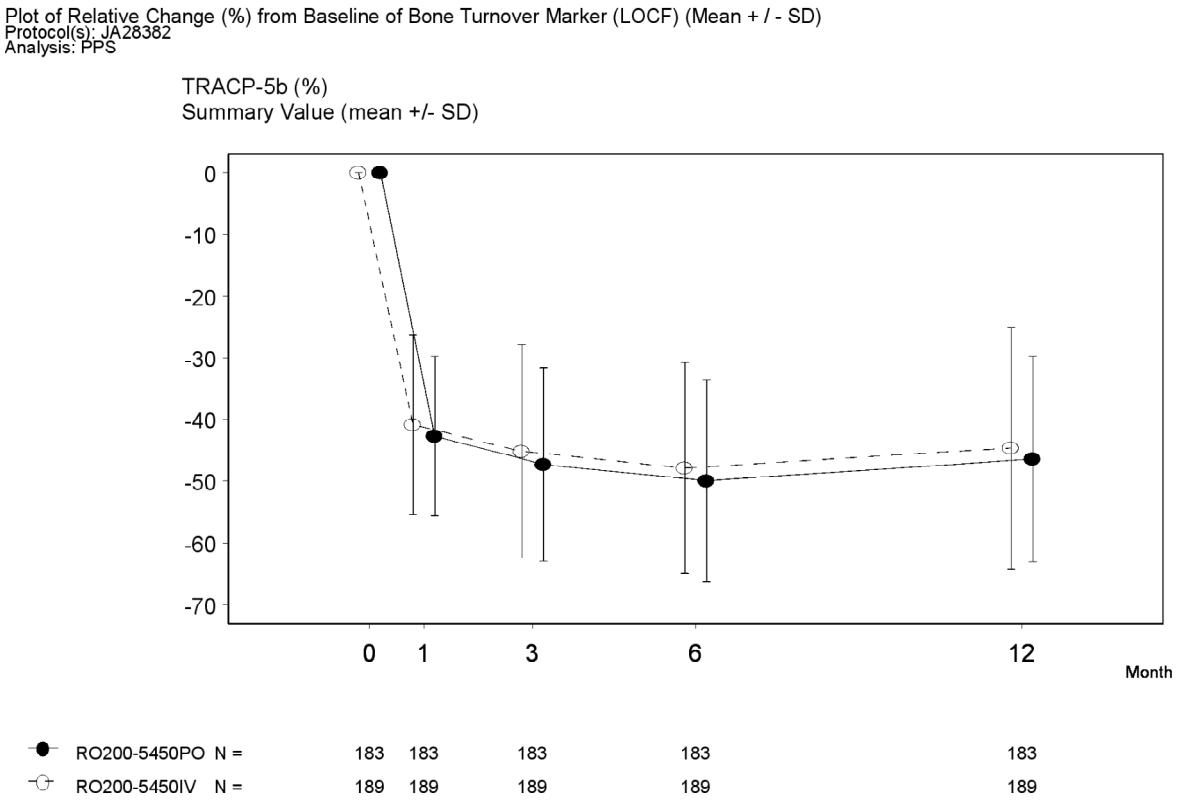
Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
TRACP-5b (%)		
1 M		
n	183	189
Mean	-42.71	-40.86
Median	-43.36	-43.57
Std Dev	12.91	14.58
Minimum	-72.9	-72.2
Maximum	-12.0	33.5
3 M		
n	183	189
Mean	-47.32	-45.20
Median	-49.68	-49.24
Std Dev	15.67	17.32
Minimum	-76.4	-76.1
Maximum	36.0	31.8
6 M		
n	183	189
Mean	-49.99	-47.88
Median	-53.68	-51.95
Std Dev	16.42	17.07
Minimum	-80.1	-78.9
Maximum	24.9	12.1
12 M		
n	183	189
Mean	-46.42	-44.65
Median	-48.26	-48.95
Std Dev	16.67	19.56
Minimum	-77.6	-76.5
Maximum	16.8	46.2

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mtm.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mtm_pp_tm_pc_l.out
17SEP2014 15:20 Page 3 of 5

(5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-3 を再掲)

図 2.7.6.1.4.4-7　血清 TRACP-5b のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）
（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-3 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-9　血清骨型-ALP（BALP）のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

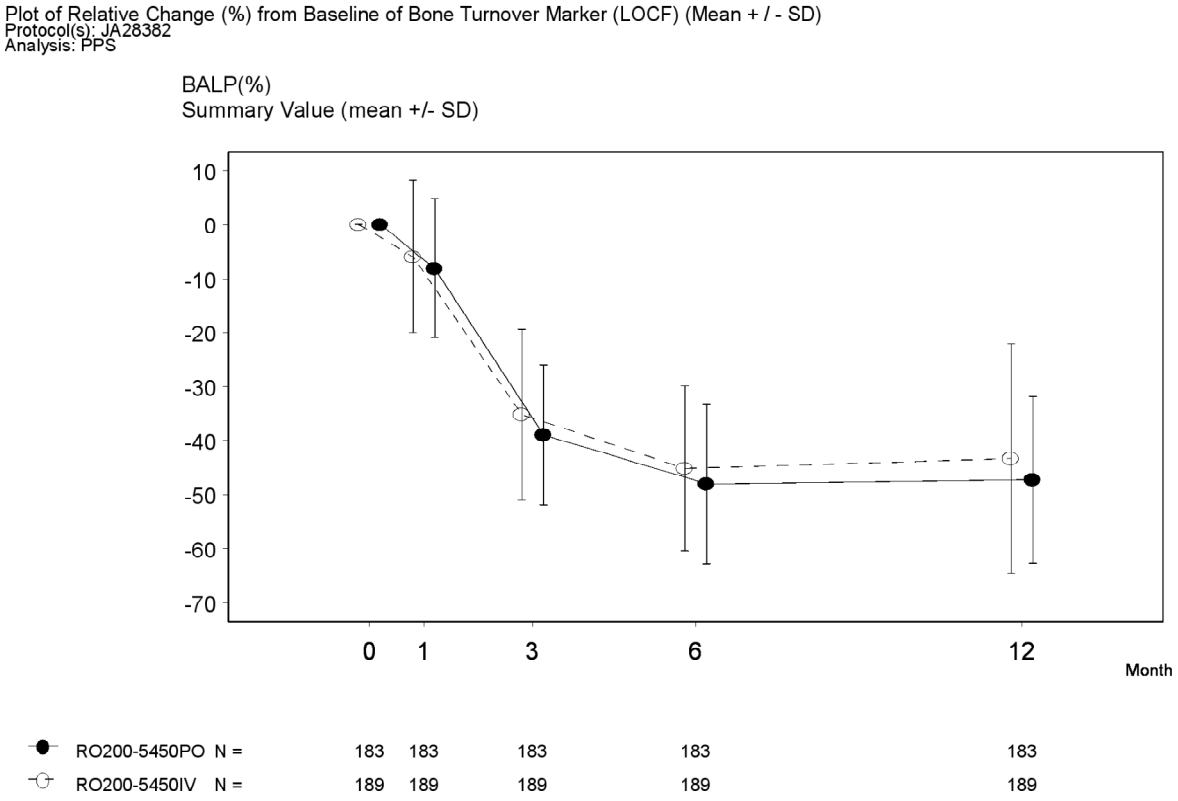
Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
BALP(%)		
1 M		
n	183	189
Mean	-8.09	-5.89
Median	-9.52	-8.15
Std Dev	12.90	14.12
Minimum	-37.0	-41.5
Maximum	56.1	45.1
3 M		
n	183	189
Mean	-38.95	-35.19
Median	-40.25	-37.70
Std Dev	12.93	15.80
Minimum	-68.5	-64.0
Maximum	5.2	66.0
6 M		
n	183	189
Mean	-48.04	-45.17
Median	-49.28	-48.28
Std Dev	14.75	15.25
Minimum	-79.9	-72.9
Maximum	26.0	37.9
12 M		
n	183	189
Mean	-47.28	-43.35
Median	-49.30	-47.76
Std Dev	15.45	21.27
Minimum	-79.7	-72.5
Maximum	10.4	133.3

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mtm.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mtm_pp_tm_pc_l.out
17SEP2014 15:20　Page 4 of 5

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-4 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-8 血清骨型-ALP（BALP）のベースラインからの変化率の推移
（平均値 ± 標準偏差）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-4 を再掲）

表 2.7.6.1.4.4-10　血清 P1NP のベースラインからの変化率の推移
（PPS, LOCF, JA28382）

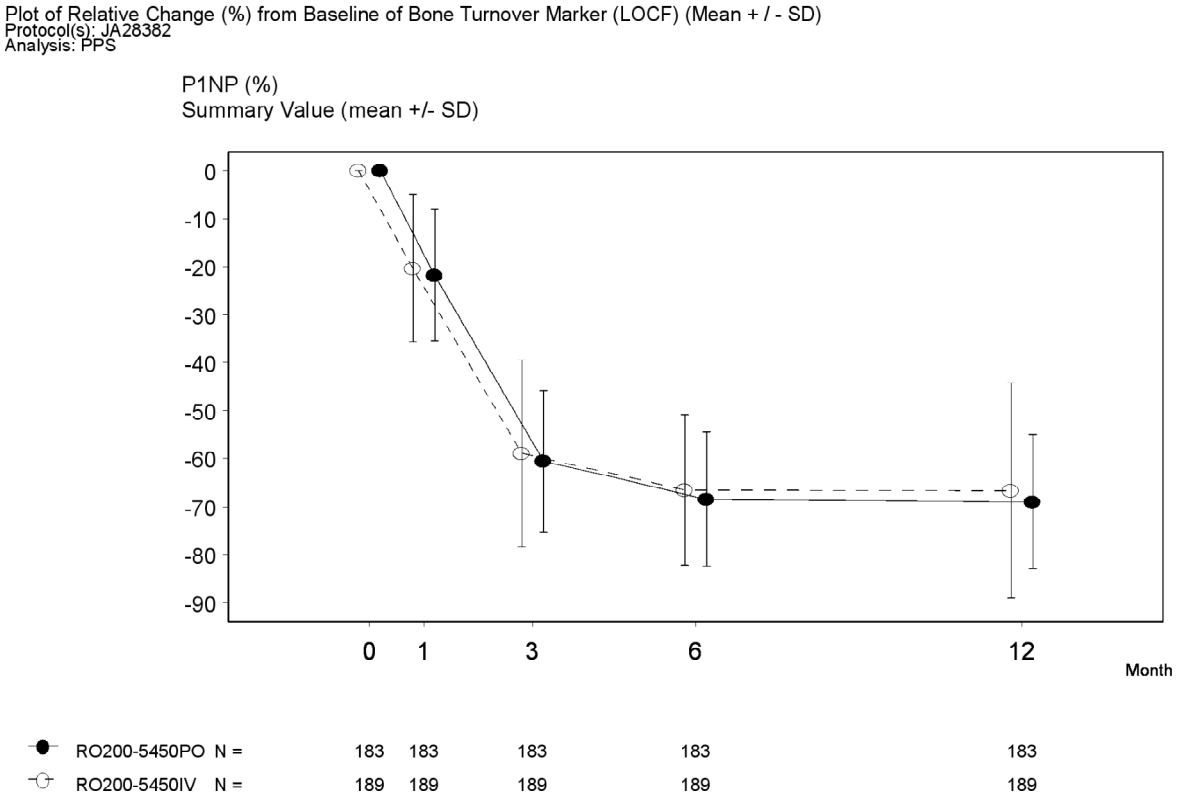
Relative Change (%) from Baseline of Bone Turnover Marker (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
P1NP (%)		
1 M		
n	183	189
Mean	-21.79	-20.36
Median	-22.61	-21.89
Std Dev	13.78	15.35
Minimum	-58.5	-52.3
Maximum	19.9	72.1
3 M		
n	183	189
Mean	-60.56	-58.96
Median	-64.31	-63.25
Std Dev	14.69	19.47
Minimum	-82.9	-81.7
Maximum	15.3	78.4
6 M		
n	183	189
Mean	-68.43	-66.54
Median	-71.11	-71.53
Std Dev	13.92	15.65
Minimum	-89.1	-88.5
Maximum	-2.3	11.4
12 M		
n	183	189
Mean	-68.98	-66.66
Median	-72.10	-72.47
Std Dev	13.95	22.37
Minimum	-92.2	-89.6
Maximum	-13.0	145.2

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mtm.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mtm_pp_tm_pc_l.out
17SEP2014 15:20　Page 5 of 5

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.3-5 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-9　血清 P1NP のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 図 11.4.1.3-5 を再掲）

(4)　骨折発生率：副次評価項目

12カ月間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む），非外傷性非椎体骨折及び骨粗鬆症性非椎体骨折の発生率を表 2.7.6.1.4.4-11に示す。

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1.1%（2/183例）であり，本薬注射剤1 mg 群で0.5%（1/189例）（以降，同順）であった。非外傷性非椎体骨折発生率はそれぞれ1.1%（2/183例）及び2.6%（5/189例），骨粗鬆症性非椎体骨折発生率はそれぞれ1.1%（2/183例）及び2.1%（4/189例）であった。

いずれの骨折も発生率は低く，両群で明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.4.4-11　12カ月間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む），非外傷性非椎体骨折及び骨粗鬆症性非椎体骨折の発生率（PPS, JA28382）

Non-traumatic Vertebral Fractures, Non-traumatic Non-vertebral Fractures and Osteoporotic Non-vertebral Fractures
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Variable Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Non-traumatic Vertebral Fracture		
YES	2 (1.1%)	1 (0.5%)
NO	181 (98.9%)	188 (99.5%)
n	183	189
Non-traumatic Non-Vertebral Fracture		
YES	2 (1.1%)	5 (2.6%)
NO	181 (98.9%)	184 (97.4%)
n	183	189
Osteoporotic Non-vertebral Fracture		
YES	2 (1.1%)	4 (2.1%)
NO	181 (98.9%)	185 (97.9%)
n	183	189

Percentages are based on n (number of valid values).
Patients with missing data in investigators assessment of traumatic fracture are counted as non-traumatic fracture.

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mfr.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mfr_pp.out
17SEP2014 15:22　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 表 11.4.1.4-1 を再掲）

(5) その他の評価項目

1) 12カ月目の腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率

腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.6.1.4.4-12及び図 2.7.6.1.4.4-10に示す。

12カ月目の腰椎（L1-L4）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4.83 ± 3.64%，本薬注射剤1 mg 群で5.03 ± 3.72%であった。腰椎（L1-L4）BMD はいずれの群も4カ月目には増加し，また，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様に推移した。

表 2.7.6.1.4.4-12　腰椎（L1-L4）BMD のベースラインからの変化率の推移（PPS, LOCF, JA28382）

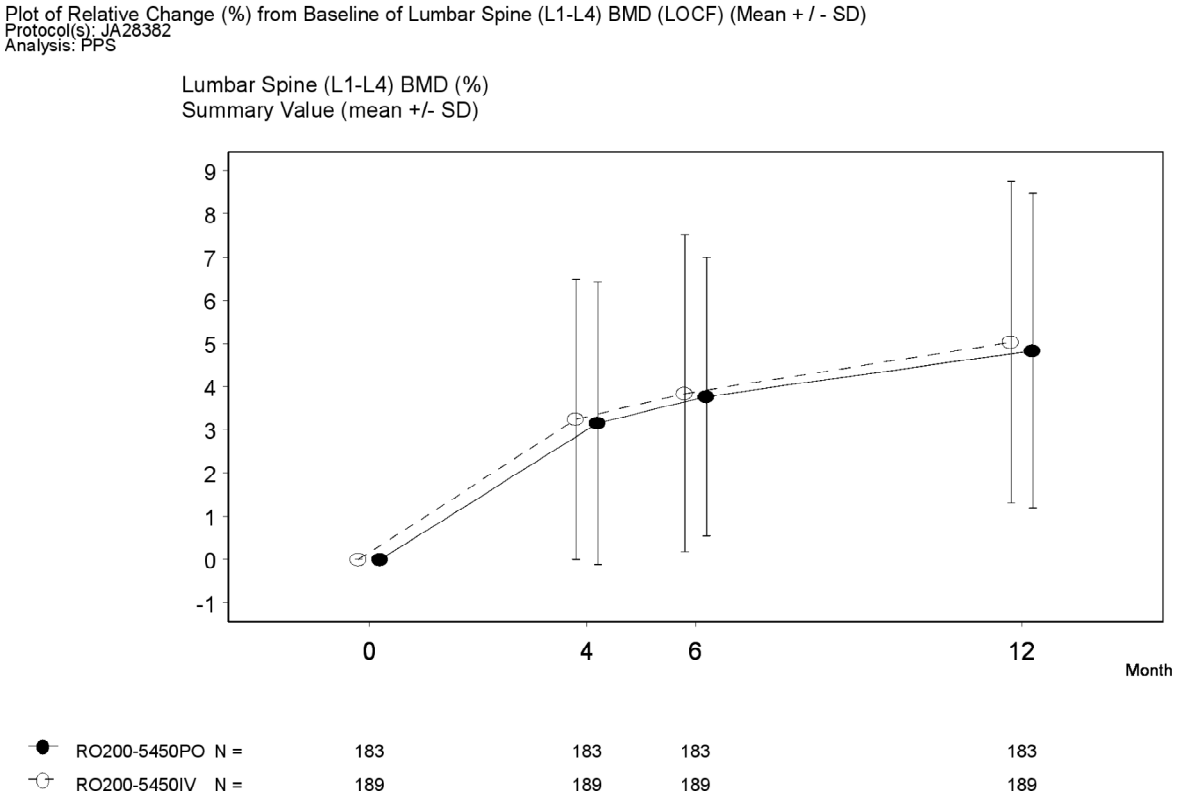
Relative Change (%) from Baseline of Lumbar Spine (L1-L4) BMD (LOCF)
Protocol(s): JA28382
Analysis: PPS

Parameter Visit Statistics	RO200-5450PO (N=183)	RO200-5450IV (N=189)
Lumbar Spine (L1-L4) BMD (%)		
4 M		
n	183	189
Mean	3.15	3.25
Median	2.74	3.39
Std Dev	3.27	3.25
Minimum	-5.7	-6.4
Maximum	12.6	14.1
6 M		
n	183	189
Mean	3.77	3.84
Median	3.72	3.75
Std Dev	3.23	3.66
Minimum	-3.9	-4.9
Maximum	12.8	18.2
12 M		
n	183	189
Mean	4.83	5.03
Median	4.63	5.02
Std Dev	3.64	3.72
Minimum	-4.5	-8.2
Maximum	16.8	19.6

Program : $PROD/cd10133t/i28382a/t_sum1mbmd.sas
Output : $PROD/cd10133t/i28382a/reports/t_sum1mbmd_pp_l14_pc_l.out
18SEP2014 17:24　Page 1 of 1

（5.3.5.1-2 Table 15.2-34 を再掲）

図 2.7.6.1.4.4-10 腰椎（L1-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）（PPS, LOCF, JA28382）



（5.3.5.1-2 Figure 15.2-2 を再掲）

2) 身長のベースラインからの変化量

12カ月目の身長のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.4-13に示す。

12カ月目の身長のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，本剤100 mg 群で−0.1 ± 0.59 cm，本薬注射剤1 mg 群で−0.1 ± 0.43 cm であり，身長の変化量に両群で違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.4.4-13　12カ月目の身長（cm）のベースラインからの変化量（PPS, JA28382）

vs13hgt_pp Average Height
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
PPS
Class: VITAL SIGNS

AVERAGE HEIGHT (cm)
(Reference Range: n.d. - n.d.)

Treatment Group	Scheduled Visit	Scheduled Time	BL	Actual Values						Change From User-defined Baseline					
				n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RO200-5450po 100mg/M (N = 183)															
	BASELINE		=B1	183	152.2	6.47	152.1	136.9	173.0						
	12 M		B1	177	152.1	6.44	152.3	137.4	173.0	177	-0.1	0.59	-0.1	-2.0	5.0
RO200-5450iv 1mg/M (N = 189)															
	BASELINE		=B1	189	151.6	6.08	151.5	138.0	174.0						
	12 M		B1	185	151.6	6.12	151.4	138.2	173.5	185	-0.1	0.43	-0.1	-1.5	1.6

Change from baseline values includes only those patients with both a baseline value and a value for summarized time period.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
BL: '=Bn' = Baseline record. 'Bn' = Post-baseline record (where n matches post-baseline records to their respective baseline).
Average height is not calculated if difference between two measurements is > 5 mm.
VS13 17SEP2014:18:40:58　　(1 of 1)

(5.3.5.1-2 Table 15.2-35 を再掲)

2.7.6.1.4.5 安全性（JA28382）

(1) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

1) 治験薬が投与された被験者数

登録例422例のうち，治験薬が投与された被験者は本剤100 mg 群で205例，本薬注射剤1 mg 群で203例であり，これらの被験者を安全性の評価対象（Safety 解析対象集団）とした（表 2.7.6.1.4.2-2）。

2) 治験薬の投与回数別の被験者の割合，累積投与量，投与期間及び投与率

Safety 解析対象集団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 2.7.6.1.4.5-1に示す。

治験薬の累積投与量（平均値 ± 標準偏差：以降，同様）は，本剤100 mg 群で1082.9 ±297.62 mg，本薬注射剤1 mg 群で11.2 ±2.62 mg であった。投与期間は，本剤100 mg 群で333.0 ± 90.82 日，本薬注射剤1 mg 群で344.2 ± 79.59日であった。治験薬の投与率は，本剤100 mg 群で98.78 ±5.514%，本薬注射剤1 mg 群で98.87 ± 6.700%であり，いずれの群も投与率が75%以上の被験者の割合は98.5%であった。

表 2.7.6.1.4.5-1　治験薬の投与回数別の被験者の割合，累積投与量，投与期間及び投与率
(Safety, JA28382)

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）

表 2.7.6.1.4.5-2　併用補助薬投薬（新カルシチュウ D_3）の投与期間及び投与率の集計（Safety, JA28382）

dm11ca_sp Vitamin D and Calcium Supplements
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　Center: ALL CENTERS
SAFETY

	R0200-5450PO N = 205	R0200-5450IV N = 203
Treatment Duration (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
Treatment Compliance (%)		
Mean	95.36	94.63
SD	5.986	8.316
Median	97.30	97.29
Min-Max	45.9 - 101.1	27.6 - 100.0
n	205	203
Treatment Compliance Category (%)		
25 -< 50	1 (0.5%)	2 (1.0%)
50 -< 75	2 (1.0%)	3 (1.5%)
75 -	202 (98.5%)	198 (97.5%)
n	205	203

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Treatment duration and compliance from first trail treatment administration is calculated.
DM11 17SEP2014:18:32:25　(1 of 1)

（5.3.5.1-2 Table 15.1-24 を再掲）

(2) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1.4.5-3に示す。

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），治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は，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。

重症度が高度と判定された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。本剤100 mg 群の2例のうち1例（腎盂腎炎及び尿管結

石の2件）は，治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

本治験で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，治験薬との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。

治験薬の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。

表 2.7.6.1.4.5-3　有害事象の要約（Safety, JA28382）

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) 比較的よくみられた有害事象

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表 2.7.6.1.4.5-4に示す。なお，全有害事象の集計は表 2.7.6.3.1-5に示した。

MedDRA の基本語（PT）別の集計で，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。

MedDRA の器官別大分類（SOC）別の集計で，いずれかの群で発現率が10%以上（21例以上）であった SOC は，いずれかの群での発現率の高い順に，「感染症および寄生虫症」（46.3%，45.3%），「筋骨格系および結合組織障害」（35.1%，35.5%），「胃腸障害」（23.9%，20.7%），「傷害，中毒および処置合併症」（16.6%，16.7%），「神経系障害」（11.7%，9.4%），「皮膚および皮下組織障害」（11.7%，8.9%），「眼障害」（8.8%，10.8%），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（10.2%，7.9%）であった。これらの SOC の発現率に両群で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1.4.5-4　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
(Safety, JA28382)

ae13_sp Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 2% in Any Group
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY

Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
鼻咽頭炎	48 (23.4)	62 (30.5)
背部痛	22 (10.7)	24 (11.8)
挫傷	17 (8.3)	13 (6.4)
関節痛	8 (3.9)	10 (4.9)
変形性関節症	12 (5.9)	4 (2.0)
便秘	8 (3.9)	8 (3.9)
胃腸炎	9 (4.4)	6 (3.0)
筋肉痛	4 (2.0)	11 (5.4)
頭痛	9 (4.4)	5 (2.5)
高血圧	8 (3.9)	5 (2.5)
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)
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.5)
齲歯	7 (3.4)	3 (1.5)
筋骨格硬直	6 (2.9)	3 (1.5)
倦怠感	7 (3.4)	2 (1.0)
四肢痛	5 (2.4)	4 (2.0)
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)
筋骨格痛	2 (1.0)	5 (2.5)
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.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 17SEP2014:18:47:45　　(1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 12.2.3.1-1 を再掲)

3) 因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象の集計を表 2.7.6.3.1-6に示した。

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，60件），本薬注射剤1 mg 群で18.7%（38/203例，54件）であった。

因果関係が否定できない有害事象の PT 別の集計で，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なかった。いずれかの群で発現率が2%以上（4例以上）であった有害事象は，いずれかの群での発現率が高い順に，背部痛（本剤100 mg 群4.9%，本薬注射剤1 mg 群4.9%：以降，同順），関節痛（2.9%，3.0%），急性期反応（2.4%，2.5%），倦怠感（2.4%，1.0%）及び筋肉痛（0.5%，2.0%）であった。

また，SOC 別の集計で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」（9.3%，10.8%）であった。

因果関係が否定できない有害事象の PT 別及び SOC 別の発現率の比較において，本剤100 mg 群と本薬注射剤1 mg 群で発現率に大きな違いはなかった。

4) 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.1.4.5-5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%（171/205例，426件），9.8%（20/205例，25件）及び1.0%（2/205例，3件），本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ85.2%（173/203例，453件），8.4%（17/203例，20件）及び0.0%（0/203例）であった。

表 2.7.6.1.4.5-5　重症度別有害事象発現率（Safety，JA28382）

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	0

（5.3.5.1-2 Table 15.3.1-7 を改変）

5) 発現時期別の有害事象

有害事象の初発時期を3カ月ごとに区切り集計した発現時期別の有害事象の発現率を表2.7.6.1.4.5-6に示す。

有害事象（初発）の発現率は，最初の3カ月（投与開始から3カ月目）が本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ47.8%及び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。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 2.7.6.1.4.5-6　発現時期別の有害事象発現率（初発，Safety，JA28382）

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

（5.3.5.1-2 Table 15.3.1-9 を改変）

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1)　死亡

死亡は認められなかった。

2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の集計を表 2.7.6.1.4.5-7に，重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1.4.5-8に示す。

重篤な有害事象の発現率は，本剤100 mg 群で4.4%（9/205例，11件），本薬注射剤1 mg 群で3.0%（6/203例，6件）であった。重篤な有害事象のうち，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。

治験薬との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）であり，いずれの事象も軽快が確認された。

なお，重篤な有害事象の詳細については，2.7.6.3.2.2に示した。

表 2.7.6.1.4.5-7 重篤な有害事象の集計 (Safety, JA28382)

ae11ser_sp Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
SAFETY

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	9 (4.4)	6 (3.0)
Total Number of AEs	11	6
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	4 (2.0)	-
肺炎	2 (1.0)	-
感染性腸炎	1 (0.5)	-
腎盂腎炎	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	4	-
眼障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	2 (1.0)
白内障	1 (0.5)	1 (0.5)
皮質白内障	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	2
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	2 (1.0)
熱中症	-	1 (0.5)
半月板障害	1 (0.5)	-
橈骨骨折	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	2
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	-	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	-	1 (0.5)
虚血性大腸炎	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	2
心臓障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
狭心症	1 (0.5)	-
不整脈	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	-
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)	-
胃癌	1 (0.5)	-
卵巣新生物	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	-
生殖系および乳房障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	-
子宮ポリープ	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 17SEP2014:18:45:02 (1 of 1)

(5.3.5.1-2 表 12.3.1.2-1 を再掲)

表 2.7.6.1.4.5-8　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: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. Adverse Event	Age Sex yr	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	77 F	51.1									
感染性腸炎*		感染性腸炎	MODERATE	332	21	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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											
不整脈*		不整脈	MODERATE	341	?	UNRELATED	UNRELATED	RESOLVING	YES	NONE	NONE
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											
251235/1058	88 F	41.6									
肺炎*		左下葉肺炎	MODERATE	215	28	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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											
251379/1418	82 F	52.8									
胃癌*		進行性胃癌	SEVERE	372	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
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。											
251819/1314	76 F	39.0									
白内障*		白内障（左眼）	MILD	230	127	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。											
251819/1369	70 F	43.5									
子宮ポリープ*		子宮ポリープの悪化	MILD	293	36	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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、継時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。											
251819/1528	72 F	48.1									
狭心症*		狭心症	MODERATE	339	?	UNRELATED	UNRELATED	UNRESOLVED	NO	NONE	NONE
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。											

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

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450po 100mg/M: N = 213

CRTN/Pt. No. / Adverse Event	Age Sex yr	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)
252385/1133	63 F	72.5									
半月板障害*		右膝半月板損傷		88	?			RESOLVING	YES	NONE	NONE
Comment: 他院からの返事内容では医学的判断不可能である											
腎盂腎炎*		右腎盂腎炎	SEVERE	143	?	POSSIBLE	POSSIBLE	RESOLVING	YES	DISCONTINUED	DISCONTINUED
253555/1110	75 F	36.3									
肺炎*		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	74 F	63.3									
卵巣新生物*		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

ae08ser_ap Listing of Serious Adverse Events
Serious Adverse Events
Protocol(s): JA28382
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL
Treatment: RO200-5450iv 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	86	F	47.2									
皮質白内障*			両皮質性加齢性白内障	MILD	59	85	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 加齢に伴い発現したと考えられるため関連なし												
251381/1320	71	F	50.0									
白内障*			白内障	MILD	90	64	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
Comment: 眼内レンズ交換のため												
251381/1336	63	F	47.4									
虚血性大腸炎*			虚血性大腸炎	MILD	301	12	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。												
251441/1203	63	F	44.5									
熱中症*			熱中症	MODERATE	198	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。												
251798/1393	68	F	48.4									
胃食道逆流性疾患[UGITA]*			逆流性食道炎	MODERATE	61	26	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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。												
251817/1327	69	F	48.0									
橈骨骨折*			右橈骨遠位端骨折	MODERATE	282	50	UNRELATED	UNRELATED	RESO - NO SEQUEL	YES	NONE	NONE
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）												

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)

（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7-5を再掲）

3) 他の重要な有害事象

本項では，他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象，胃腸障害，急性期反応（APR）様症状及び腎障害に関連する有害事象について以下に示す。

なお，本治験では，本薬又は他の BP 系薬剤投与時の発生が懸念されている低カルシウム血症，並びに顎骨壊死及び非定型大腿骨骨折に関連する有害事象は認められなかった。

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の集計を表 2.7.6.1.4.5-9に示す。

治験薬の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断された。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 2.7.6.1.4.5-9 治験薬の投与中止に至った有害事象の集計（Safety, JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV 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 胃腸障害に関連する有害事象

一般的に，BP 系薬剤の経口投与では上部消化管における副作用が懸念される。本剤の Roche 社企業中核データーシートにおいても，「Warnings and Precautions」として，高度の食道刺激症状について注意喚起されている。

以上を踏まえ，本項では，SOC が胃腸障害に分類される有害事象（以降，胃腸障害）及び食道刺激症状に関連する有害事象について述べる。

a)　胃腸障害

胃腸障害の集計を表 2.7.6.1.4.5-10に示す。

胃腸障害の発現率は，本剤100 mg 群で23.9%（49/205例），本薬注射剤1 mg 群で20.7%（42/203例）で，両群に特に違いはなく，また，PT 別で，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。胃腸障害のうち，重篤な有害事象は本薬注射剤1 mg 群の2例（虚血性大腸炎，胃食道逆流性疾患）に認められた。両事象とも因果関係はなしと判断され，いずれも治療期中に回復した。胃腸障害のうち，重症度が高度の事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.5-10　SOC が胃腸障害に分類される有害事象の集計（Safety, JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	49 (23.9)	42 (20.7)
便秘	8 (3.9)	8 (3.9)
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.5)
齲歯	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)
下痢	4 (2.0)	3 (1.5)
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)
結腸ポリープ	-	5 (2.5)
痔核	1 (0.5)	4 (2.0)
悪心	2 (1.0)	2 (1.0)
歯周病	1 (0.5)	3 (1.5)
胃ポリープ	1 (0.5)	2 (1.0)
胃腸の炎症	3 (1.5)	-
口内乾燥	1 (0.5)	2 (1.0)
歯痛	3 (1.5)	-
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)	1 (0.5)
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)	-
虚血性大腸炎	-	1 (0.5)
歯の脱落	-	1 (0.5)
歯肉痛	1 (0.5)	-
腸炎	1 (0.5)	-
腸憩室	1 (0.5)	-
直腸ポリープ	1 (0.5)	-
直腸炎	-	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	62	58

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 表 12.3.1.3-2 を再掲）

b)　食道刺激症状に関連する有害事象

表 2.7.6.3.3-1に示した PT を用いて食道刺激症状に関連する有害事象を集計した。その結果を表 2.7.6.1.4.5-11に示す。

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。食道刺激症状に関連する有害事象のうち，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。食道刺激症状に関連する有害事象のうち，重症度が高度の事象の発現はなかった。

表 2.7.6.1.4.5-11　食道刺激症状に関連する有害事象の集計（Safety, JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV 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	2 (1.0)	5 (2.5)
Total Number of AEs	2	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）様症状

本剤を含むすべての窒素含有 BP 系薬剤の間欠投与直後に，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 社はこの 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（投与日を含む）以内に発現し，発現期間（回復までの期間）が7日以内の事象を APR 様症状と定義し評価している。以上より，本治験においても，Roche 社の定義に従い設定した PT（表 2.7.6.3.3-2）を用い，APR 様症状を集計した。

治験期間を通した APR 様症状の集計を表 2.7.6.1.4.5-12に，治験薬投与時期別の APR 様症状の発現率を表 2.7.6.1.4.5-13に示す。

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）であり，両群の発現率に違いはなかった。いずれかの群で5%以上（11例以上）発現した APR 様症状はなく，2%以上（4例以上）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%，以下同順），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。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。

APR 様症状のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は，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。本薬注射剤1 mg 群の1例は，初回投与後に APR 様症状を発現し投与中止に至った被験者であった。本剤100 mg 群の1例は，初回，2回目及び3回目投与のそれぞれの投与時に APR 様症状を発現し，3回目の投与後最終的に投与中止に至った被験者であった。本剤100 mg 群の当該被験者に発現した APR 様症状の重症度はいずれも軽度であった。なお，事象名（PT）が「急性期反応」である治験薬の投与中止に至った有害事象3例のうち，本薬注射剤1 mg 群の1例は，発現期間が35日間であったため，本治験の APR 様症状の定義に合致せず，APR 様症状としては集計されなかった。

治験薬投与時期別の APR 様症状発現率は，いずれの群で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。

表 2.7.6.1.4.5-12　APR 様症状（投与後3日以内に発現し発現期間が7日以内の事象）の集計（Safety, JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV 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)
頚部痛	-	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 2.7.6.1.4.5-13　治験薬投与時期別の APR 様症状（投与後3日以内に発現し発現期間が7日以内の事象）の発現率の推移（Safety, JA28382）

		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	症例数	205	200	193	186	186	184
100 mg 群	発現率	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	症例数	203	194	189	191	191	189
1 mg 群	発現率	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	症例数	182	178	178	176	175	177
100 mg 群	発現率	0.5%（1例）	0.6%（1例）	0.0%	0.0%	0.6%（1例）	0.0%
本薬注射剤	症例数	189	187	186	185	184	184
1 mg 群	発現率	1.1%（2例）	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

（5.3.5.1-2 表 12.3.1.3-5 を再掲）

④　腎障害に関連する有害事象

非臨床試験において，本薬の主な毒性発現臓器は腎臓であることが示されていることから，表 2.7.6.3.3-3に示した PT を用いて腎障害に関連する有害事象を集計した。その結果，本治験では腎障害に関連する有害事象は認められなかった。

(4)　臨床検査項目

1)　臨床検査値異常変動

臨床検査異常変動の発現率が，いずれかの群で5%以上であった検査項目は，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%：以下，同順）及び尿潜血陽性（5.4%，5.4%）であった。これらのうち，有害事象（SOC「臨床検査」）として報告された例数は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例（0例，1例），尿中血陽性2例（1例，1例）であった。いずれも重症度は軽度であり，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はなかった。

2)　重要な臨床検査値の推移

①　血清カルシウム値及び血清リン値

血清カルシウム値（補正値）については，いずれの群においても変動は認められなかった。

血清リン値について，ベースライン及び12カ月目の平均値 ± 標準偏差（以下，同様）は，本剤100 mg 群でそれぞれ1.16 ± 0.121 mmol/L 及び1.09 ± 0.135 mmol/L，本薬注射剤1 mg 群でそれぞれ1.17 ± 0.129 mmol/L 及び1.11 ± 0.128 mmol/L であり，12カ月目の血清リン値はベースライン比べ若干低値を示した。両群で大きな違いはなく，また，軽微で臨床的に特に問題となる変化ではなかった。

②　血清クレアチニン値及び BUN 値

血清クレアチニン値及び BUN 値は，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群のいずれの群でも投与期間中に変動はみられなかった。

(5)　バイタルサイン

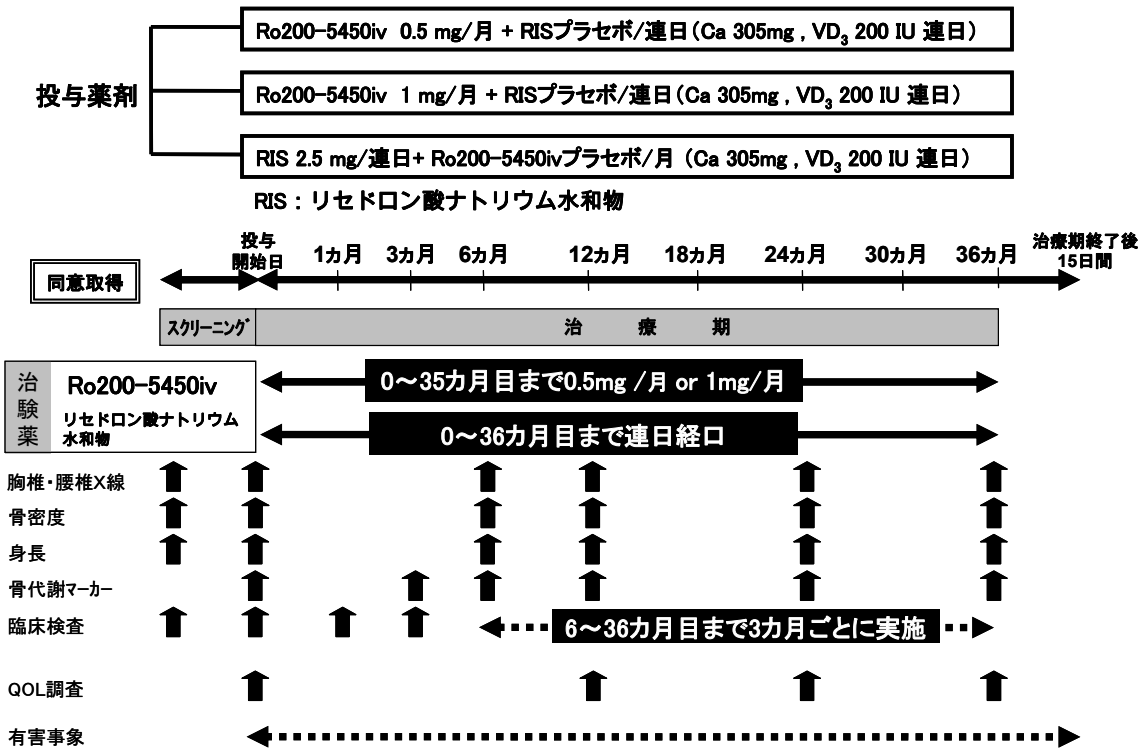
治験期間を通して，本剤100 mg 群及び本薬注射剤1 mg 群ともにバイタルサイン（血圧，脈拍数）の大きな変動は認められなかった。

2.7.6.1.5　第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（原発性骨粗鬆症患者，注射剤の骨折抑制：JA19761）

2.7.6.1.5.1　概要表（JA19761）

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JA19761）の概要表を表 2.7.6.1.5.1-1に示す。

表 2.7.6.1.5.1-1　JA19761の概要表

治験の標題： Ro200-5450iv（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）の原発性骨粗鬆症に対する第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験～椎体骨折を指標としたリセドロン酸ナトリウム水和物との比較試験～	
治験責任医師：75名	
実施医療機関：75施設	
公表文献：Nakamura T, et al. Calcif Tissue Int. 2013 Aug;93(2):137-46.	
治験期間：4年9カ月 第1被験者の同意取得日：2006年12月 最終被験者の最終観察日：2011年8月	開発のフェーズ：第Ⅱ／Ⅲ相
目的：原発性骨粗鬆症患者に本薬注射剤を静脈内間欠投与（0.5 mg／月，1 mg／月）した際の有効性及び安全性について，リセドロン酸ナトリウム水和物（RIS）連日経口投与を対照として二重盲検群間比較法により検討する。非外傷性の椎体骨折の発生頻度を有効性の主要評価項目として，臨床的に劣らないことを検証する。また，併せて本薬注射剤の用量反応性を検討する。	
治験方法：多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検並行群間比較法  	

被験者数：

	本薬注射剤 0.5 mg 群	本薬注射剤 1 mg 群	RIS 群	計
目標被験者数	394	394	394	1182
安全性評価例	411	411	406	1228
FAS 対象例	404	411	405	1220
PPS 対象例	376	382	376	1134

診断及び主要な組入基準：
治験参加の同意が本人から文書で得られ，仮登録時に下記，【選択基準】を満たし，【除外基準】に該当しない患者を本治験の対象とした。
【選択基準】
下記項目のすべてに該当する患者を本治験の対象とした。
(1) 日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）にて原発性骨粗鬆症と診断された患者のうち，以下の基準をすべて満たす患者
  1) 脆弱性骨折の既往を有する患者
  2) 腰椎*，大腿骨近位部又は大腿骨頚部骨密度（BMD）の施設解析値のいずれかが若年成人平均値（YAM）の80%未満の患者
    * 腰椎（L2-L4）に骨折が認められる場合は，骨折部位以外の BMD で評価しても良いこととする。
(2) X 線判定**により，第4胸椎（Th4）～第4腰椎（L4）に1～5個の骨折を有する患者
  ** X 線判定委員が行う。
(3) 性別は不問とし，同意取得時の年齢が60歳以上の患者
(4) 歩行可能な外来患者
(5) 患者本人の文書による治験への参加の同意が得られた患者

【除外基準】
下記項目のいずれかに該当する患者は，本治験から除外した。
(1) 椎体の強度に影響を及ぼすと考えられる脊椎変形所見が確認された患者
  - 高度な脊椎の変形
  - 高度の側彎
  - 脊椎の手術（椎体骨折発生に影響を与えると考えられる手術）を施行されている等
(2) 胸椎・腰椎・骨盤部位への放射線治療の既往を有する患者
(3) 二次的に骨量を低下させる疾患（続発性骨粗鬆症）を有する患者
  - 内分泌性：甲状腺機能亢進症，性腺機能不全（Turner 症候群，卵巣形成不全症候群，Kallmann 症候群，下垂体機能不全等，又は自然閉経が35歳未満），Cushing 症候群
  - 栄 養 性：タンパク質欠乏，ビタミン A 又はビタミン D 過剰／不足，胃切除（全摘），吸収不良症候群，その他の栄養障害
  - 薬 物 性：副腎皮質ホルモン，メトトレキサート，ヘパリン
  - 不 動 性：長期の安静臥床，脊髄損傷，神経障害による運動麻痺，ギプス固定等による不動化
  - 先 天 性：骨形成不全症，Ehlers-Danlos 症候群，ホモシスチン尿症，Marfan 症候群等
  - そ の 他：関節リウマチ，コントロール不良な糖尿病（インスリン依存性糖尿病，又は HbA1c が8.0%以上の場合），アルコール依存症等
(4) 続発性骨粗鬆症以外の骨量減少を呈する疾患を有する患者
  - 原発性又は続発性副甲状腺機能亢進症
  - 骨軟化症
  - 悪性腫瘍の骨転移
  - 多発性骨髄腫

- 脊椎血管腫
- 感染性脊椎炎（脊椎カリエス，化膿性脊椎炎，真菌性脊椎炎を含む）

(5) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者
(6) 侵襲的な歯科処置（抜歯，インプラント治療等）を実施中，又は予定している患者
(7) 本薬（Ibandronic acid）以外のビスホスホネート製剤（治験薬を含む）の投与歴が以下のいずれかに該当する患者
- 治験薬投与開始前6カ月以内に，経口ビスホスホネート製剤の投与を1度でも受けた患者
- 治験薬投与開始前1年以内に，経口ビスホスホネート製剤の投与を1カ月以上受けた患者
  ボナロン，フォサマック，ベネット，アクトネル，ダイドロネル等
  なお，週1回投与の製剤に関しては，1回の服用を7日間服用したものとみなす。
- 注射用ビスホスホネート製剤の投与を1度でも受けたことのある患者
  アレディア，ビスフォナール，ゾメタ等

(8) 治験薬投与開始前8週間以内に骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を受けた患者
- 活性型ビタミン D_3製剤［外用剤は除く］（アルファロール，ロカルトロール，ワンアルファ等）
- カルシトニン製剤（サーモトニン，エルシトニン等）
- イプリフラボン製剤（オステン等）
- 蛋白同化ステロイドホルモン製剤（プリモボラン，デュラボリン等）
- 性ホルモン製剤［膣錠等の膣用剤は除く］（エストラダーム M，プレマリン等）
- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（エビスタ）
- ビタミン K_2製剤（グラケー等）
- 抗エストロゲン製剤等（ノルバデックス，タスオミン等）
- 副甲状腺ホルモン
- 副腎皮質ステロイド［経口剤，吸入剤，注射剤（ただし，局所投与は除く）］（プレドニン，メドロール，セレスタミン等）
- シクロスポリン（サンディミュン等），タクロリムス（プログラフ）［いずれも外用剤は除く］

(9) 本薬（Ibandronic acid）の投与を1度でも受けたことがある患者
(10) 抗 RANKL 抗体（AMG162），ストロンチウム製剤の投与を1度でも受けたことがある患者
(11) スクリーニング時のカルシウム値（補正カルシウム値※）が基準値を逸脱した患者（<8.4 mg/dL 又は>10.4 mg/dL）
※：補正カルシウム値（mg/dL）=カルシウム実測値（mg/dL）−0.8［アルブミン（g/dL）−4.0］
アルブミンが4.0 g/dL 未満の場合に上記計算式により補正カルシウム値を算出する
(12) 重度の心疾患，腎疾患又は肝疾患を有する患者（スクリーニング時）
- 心疾患の目安：心房細動，二度房室ブロック等
- 腎疾患の目安：血清クレアチニン値が2.0 mg/dL を超える又は蛋白尿3+以上
- 肝疾患の目安：AST（GOT）又は ALT（GPT）が正常基準値上限の2.5倍を超える

(13) ビスホスホネート製剤あるいはカルシウム又はビタミン D 療法に対する過敏症の既往を有する患者
(14) 活動性の悪性腫瘍を有する患者（ただし，切除された基底細胞癌は除く），又はアジュバント療法を含む悪性腫瘍の治療を3年以内に受けたことがある患者
(15) 同意取得時に他の治験薬投与後60日を経過していない患者

(16) その他，治験責任（分担）医師が当該治験の対象として不適当と判断した患者

被験薬，対照薬，用量及び投与方法：

(1) 被験薬：注射剤
- Ro200-5450iv　0.5 mg
- Ro200-5450iv　1 mg
- Ro200-5450iv　プラセボ（0 mg）

(2) 対照薬：経口剤
- リセドロン酸ナトリウム水和物（RIS）　2.5 mg
- リセドロン酸ナトリウム水和物（RIS）　プラセボ（0 mg）

(3) 投与量及び投与方法

本薬注射剤0.5 mg 群　：本薬注射剤0.5 mg を1カ月に1回静脈内投与及び RIS プラセボ錠を1日1回経口投与

本薬注射剤1 mg 群　：本薬注射剤1 mg を1カ月に1回静脈内投与及び RIS プラセボ錠を1日1回経口投与

RIS 群　：本薬注射剤プラセボを1カ月に1回静脈内投与及び RIS 2.5 mg 錠を1日1回経口投与

なお，すべての被験者は治療期間中，1日1回1錠の新カルシチュウ D_3（カルシウム：305 mg 及びビタミン D_3：200 IU）を服用することとした。

治療期間：

治療期間36カ月

評価項目：

(1) 有効性

1) 主要評価項目
- 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度

2) 副次的評価項目
- 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生頻度
- 新規非外傷性椎体骨折の発生頻度
- 腰椎（L2-L4）及び大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化
- 骨吸収マーカーのベースラインからの変化
  - 尿中補正 CTX
  - 尿中補正 NTX
- 骨形成マーカーのベースラインからの変化
  - 骨型 ALP
  - オステオカルシン
- 身長のベースラインからの変化
- QOL スコアのベースラインからの変化

(2) 安全性

1) 有害事象
- 自覚症状，他覚所見

2) 臨床検査

- カルシウム代謝関連マーカー：カルシウム（補正カルシウム値*），リン，25-OH ビタミン D
- 血液学検査　：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，血小板数
- 血液生化学検査　：AST（GOT），ALT（GPT），ALP，LDH，総ビリルビン，総コレステロール，CK，クレアチニン，BUN，総蛋白，アルブミン，Na，K，Cl，Mg
- 尿検査（定性）　：蛋白，糖，潜血

* アルブミン値が4.0 g/dL 未満の場合，以下の計算式により補正カルシウム値を算出することとした。
補正カルシウム値（mg/dL）=カルシウム実測値（mg/dL）−0.8［アルブミン（g/dL）−4.0］

統計手法：

(1) 有効性

対照群に対する本薬2用量群の群間比較は層別 Cox 回帰にて行った。なお，層別因子は既存椎体骨折の数（1，2以上），年齢（75歳未満，以上）とした。

また，全体の有意水準をコントロールするため，単調な用量反応性を仮定した閉手順を用いた。帰無仮説は以下のとおり定義し，H_{01}，H_{02}の順に検定を行った。各帰無仮説に対する検定の有意水準は片側 $\alpha = 0.05$とした。

H_{01} : HR（$T_{1\ mg}$/C）≥ 1.55

H_{02} : HR（$T_{0.5\ mg}$/C）≥ 1.55

ハザード比の両側90%信頼区間の上限が非劣性の限界値（1.55）を上回らなければ非劣性が成り立つとした。

なお，骨折の判定は原則として1年ごと（初めの1年は6カ月ごと）の検査により判定され，骨折時間にはタイ（同順位）データが多いことが予想されたため，ハザード比を推定する場合の部分尤度については EXACT 法を用いた。

(2) 安全性

有害事象については MedDRA を用いて読み替え，発現状況を要約した。臨床検査値の推移はデータの要約を中心に検討した。

要約－結論：

(1) 有効性

PPS は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ376例，382例及び376例となった。FAS は，それぞれ404例，411例及び405例であった。PPS 解析対象集団を主要な対象として解析した。また，参考として，FAS についても解析を行った。

投与を開始した被験者のうち，中止となった被験者は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ25.8%（106/411例），24.6%（101/411例），27.6%（112/406例）であり，投与群間で大きな違いはなかった。また，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 での静脈内投与（本薬注射剤又はそのプラセボ）及び経口投与（RIS 又はそのプラセボ）の投薬率は，いずれの投与群においても静脈内投与は97%以上，経口投与は95%以上と良好であった。

1) 主要評価項目

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の層別 Cox 回帰分析による RIS 群に対する1 mg 群のハザード比（両側90%信頼区間）は0.88（0.65～1.20），RIS 群に対する0.5

mg 群は1.09（0.82～1.46）であった。いずれの場合も両側90%信頼区間の上限は非劣性限界値とした1.55未満であり，RIS 群に対する非劣性が0.5 mg 群及び1 mg 群のいずれの群においても示された。3年間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の生命表法による推定値（両側95%信頼区間）は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ19.85%（15.60～24.10%），16.07%（12.19～19.94%）及び17.58%（13.55～21.62%）であった。

FAS における RIS 群に対する0.5 mg 群又は1 mg 群のハザード比（両側90%信頼区間）はそれぞれ1.01（0.76～1.33），0.82（0.61～1.10）であった。3年間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ19.68%（15.49～23.87%），15.91%（12.11～19.72%）及び18.76%（14.68～22.84%）であった。

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の各被験者の単位時間あたりの骨折発生数を目的変数としたポアソン回帰分析では，RIS 群に対する1 mg 群のハザード比（両側90%信頼区間）は0.92（0.64～1.32），RIS 群に対する0.5 mg 群は1.68（1.23～2.30）であった。0.5 mg 群では90%信頼区間の下限値が1を上回っていた。

2) 副次的評価項目

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の3年間の発生頻度の生命表法による推定値（両側95%信頼区間）は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ29.39%（24.59～34.19%），23.81%（19.37～28.25%）及び24.22%（19.74～28.71%）であった。

新規非外傷性椎体骨折の3年間の発生頻度の生命表法による推定値（両側95%信頼区間）は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ16.77%（12.78～20.76%），11.58%（8.19～14.97%）及び13.24%（9.61～16.86%）であった。

腰椎（L2-L4）BMD はいずれの投与群も初回観察時である6カ月目から増加し，0.5 mg 群と RIS 群は投与期間を通してほぼ同じ推移を示し，1 mg 群は投与期間を通して0.5 mg 群及び RIS 群より増加した。特に，6カ月目の RIS 群，2年目の RIS 群及び0.5 mg 群，並びに3年目の RIS 群の両側95%信頼区間上限は，1 mg 群の両側95%信頼区間下限より低く，明らかな差が認められた。

大腿骨近位部 BMD はいずれの投与群も初回観察時である6カ月目から増加し，1～3年目の1 mg 群は RIS 群及び0.5 mg 群に比べて増加しており，RIS 群と0.5 mg 群ではほぼ同じであった。特に，2年目及び3年目では RIS 群の両側95%信頼区間上限は，1 mg 群の両側95%信頼区間下限より低く，明らかな差が認められた。

尿中補正 CTX 及び尿中補正 NTX はいずれも，RIS 群と1 mg 群がほぼ同様の推移を示し，RIS 群及び1 mg 群は投与期間を通して0.5 mg 群に比べて低く，骨吸収抑制作用は強かった。骨型 ALP 及びオステオカルシンはいずれも，RIS 群と0.5 mg 群がほぼ同様の推移を示し，1 mg 群は投与期間を通して RIS 群及び0.5 mg 群に比べて低く，骨形成抑制作用は強かった。

身長のベースライン時からの3年目の変化量の平均値（両側95%信頼区間）は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ−0.703 cm（−0.814～−0.593 cm），−0.626 cm（−0.750～−0.503 cm）及び−0.709 cm（−0.843～−0.576 cm）であった。

QOL は，いずれの投与群においても，ベースラインに比べて投与開始後に一定の改善又は悪化の傾向を示したスコアはなく，投与群間においても大きな違いは認められなかった。

(2) 安全性

安全性評価例数は，0.5 mg 群411例，1 mg 群411例及び RIS 群406例であった。

有害事象（因果関係を問わない）の発現率は，0.5 mg 群98.8%，1 mg 群97.6%，RIS 群96.8%であり，因果関係が否定できない有害事象の発現率は，0.5 mg 群25.1%，1 mg 群25.1%，RIS 群20.4%であった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎，膀胱炎，上気道感染，骨関節炎，背部痛，関節痛，関節周囲炎，筋痛，四肢痛，腰部脊椎管狭窄，便秘，齲歯，歯周炎，胃不快感，胃炎，口内炎，下痢，歯肉炎，挫傷，脊椎圧迫骨折，関節捻挫，節足動物刺傷，湿疹，接触性皮膚炎，浮動性めまい，頭痛，白内障，結膜炎，高血圧，不眠症及び回転性めまいであった。これらの事象のうち，本薬注射剤群において RIS 群より発現率が10%以上高かった事象は認められず，5%以上高かった事象は，膀胱炎（RIS 群5.2%，0.5 mg 群10.2%），骨関節炎（RIS 群12.6%，0.5 mg 群18.2%），背部痛（RIS 群13.5%，1 mg 群19.5%）及び高血圧（RIS 群3.7%，0.5 mg 群9.0%）であった。本薬注射剤群において RIS 群より発現率が5%以上低かった事象は認められなかった。また，本薬注射剤1 mg 群において0.5 mg 群より発現率が5%以上高かった事象は，鼻咽頭炎（0.5 mg 群45.7%，1 mg 群50.9%）及び背部痛（0.5 mg 群12.9%，1 mg 群19.5%）のみであった。

因果関係が否定できない有害事象のうち，最も発現率が高かったのは背部痛（0.5 mg 群1.9%，1 mg 群2.9%，RIS 群1.2%）であり，その他発現率が2%以上の因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

有害事象の程度は，いずれの群においても，ほとんどが軽度あるいは中等度と判定された。重症度が高度であった有害事象の発現率は，0.5 mg 群5.6%，1 mg 群5.8%，RIS 群6.9%であった。重症度が高度で1群に2例以上認められたのは，脊椎圧迫骨折，脳梗塞，脳出血，くも膜下出血，急性心筋梗塞，膵癌及び胃癌であり，これらの事象の発現例数に投与群間で明らかな偏りは認められなかった。高度であった有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象は，0.5 mg 群に1例1件（出血性十二指腸潰瘍），1 mg 群に2例2件（疼痛，骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死），RIS 群に4例6件（悪寒，悪心，口渇の3件が1例に，出血性十二指腸炎，若年性関節炎，胃潰瘍）であった。ただし，出血性十二指腸潰瘍は経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。

有害事象発現率を6カ月ごとの期間別に集計したところ，最初の6カ月（投与開始～6カ月目）で最も多く，その後減少傾向にあった。時期別の有害事象発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。また，投与期間に依存して発現率が増加する有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象の発現率は，0.5 mg 群1.2%（5例5件：出血性十二指腸潰瘍，急性骨髄性白血病，くも膜下出血，拘束性心筋症，多臓器不全が各1例），1 mg 群0.7%（3例6件：うっ血性心不全，急性心筋梗塞，腎不全の3件が1例，心筋梗塞，脳出血の2件が1例，顕微鏡的多発血管炎が1例），RIS 群1.5%（6例6件：急性心筋梗塞が2例及びくも膜下出血，肺の悪性新生物，膵癌，胆嚢癌が各1例）であった。治験薬との因果関係は，0.5 mg 群の出血性十二指腸潰瘍以外は否定された。ただし，出血性十二指腸潰瘍は経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現率は，0.5 mg 群24.6%，1 mg 群24.8%，RIS 群32.5%であった。発現率がいずれかの投与群で1%以上（5例以上）の事象は，脊椎圧迫骨折，結腸ポリープ，白内障，骨関節炎であった。これらにおいて本薬注射剤群の発現率が RIS 群より1%以上高い事象はなかった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は，0.5 mg 群1.5%（6例6件：出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍，上部消化管出血，直腸癌，乳癌及び食欲不振が各1例），1 mg 群0.5%（2例2件：インフルエンザ様疾患及び骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死），RIS 群2.7%（11例13件：悪寒，悪心，口渇の3件が1例並びに胃炎，胃潰瘍，出血性十二指腸炎，大腸炎，扁平上皮癌，若年性関節炎，自己免疫性肝炎，白内障，間質性肺疾患及び手根管症候群が各1例）であった。これらの内，0.5 mg 群の出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍及び上部消化管出血は，経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注

射剤との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象の発現率は，0.5 mg 群で8.3%（34例36件），1 mg 群で10.2%（42例47件）及び RIS 群で9.4%（38例48件）であり，最も多く発現した事象（1群3例）は，アルツハイマー型認知症（0.5 mg 群3例，1 mg 群2例，RIS 群2例）であった。中止に至った有害事象のうち因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は，0.5 mg 群1.9%（8例8件：胃炎，出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍，顎痛，蕁麻疹，直腸癌，乳癌，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例），1 mg 群1.7%（7例8件：口内炎及び咽喉頭疼痛が1例に2件，上腹部痛，骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死，急性期反応，注射部位反応，疼痛，蕁麻疹が各1例），RIS 群2.0%（8例11件：関節痛，筋骨格痛及び四肢痛が1例に3件，胃腸炎及び若年性関節炎が1例に2件，胃不快感，出血性十二指腸炎，蕁麻疹，間質性肺疾患，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，自己免疫性肝炎が各1例）であった。これらの内，0.5 mg 群の出血性胃潰瘍及び出血性十二指腸潰瘍，並びに1 mg 群の口内炎，咽喉頭疼痛及び上腹部痛は，経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。

急性期反応様症状（APR 様症状：注射剤投与後3日以内に発現し，発現期間が7日以内）の発現率は，0.5 mg 群で9.0%（37例），1 mg 群11.2%（46例）及び RIS 群4.9%（20例）であり，RIS 群より本薬注射剤群で高く，本薬注射剤群間で大きく異ならなかった。APR 様症状は，初回投与後の発現率が最も高くその後減少し，3カ月目の投与以降の APR 様症状発現率はいずれの投与群においても1%以下となった。重篤な有害事象及び重症度で高度の事象はなく，中等度も0.5 mg 群5例，1 mg 群4例及び RIS 群1例であり，ほとんどの APR 様症状は軽度であった。有害事象名が APR 様症状に該当し，注射剤投与後3日以内に発現したが発現期間が8日以上であった事象の集計においても，重症度はほとんどが軽度であり，中等度は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ3例，3例及び1例，高度はそれぞれ0例，1例（疼痛）及び1例（悪寒及び悪心の2件）であった。また重篤な有害事象は，それぞれ0例，1例（インフルエンザ様疾患）及び1例（悪寒及び悪心の2件）で，中止に至った有害事象は，それぞれ0例，2例（疼痛，急性期反応）及び0例であった。これらの高度，重篤，中止に至った有害事象は，全例において回復／軽快が確認され，発現例数に投与群間で明らかな違いはなかった。

臨床検査値について，いずれかの投与群で異常変動の発現率が5%以上であった項目は，発現率の高い順に，25-OH ビタミン D 高値，尿潜血，CK 高値，ヘモグロビン濃度低値，尿糖及びヘマトクリット値低値であった。これらのうち，本薬注射剤群において RIS 群より，又は1 mg 群において0.5 mg 群より発現率が2%以上高い検査値異常はなかった。

(3) 結論

本薬注射剤0.5 mg 群及び1 mg 群は，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度において，RIS 群に対する非劣性が検証され，原発性骨粗鬆症患者における本薬注射剤の椎体骨折抑制効果が証明された。本薬注射剤の用量については，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生抑制効果において，1 mg が0.5 mg より強いことが示された。更に，本薬の作用機序である骨吸収抑制作用及びそれに伴う腰椎及び大腿骨 BMD 増加作用も1 mg が強く，1 mg がより高い有効性を有することが裏付けられた。以上，有効性の面から，本薬注射剤の至適用量は1 mg であると判断された。

本治験において，有害事象，因果関係が否定できない有害事象，有害事象の重症度，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，臨床検査値異常変動において投与群間に臨床上問題となる違いは認められなかった。

検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.1.5.1-2に示す。

表 2.7.6.1.5.1-2　検査・観察のスケジュール（JA19761）

時期		スクリーニング期	治療期																	中止時	治療期終了後16日目以降
			投与開始日	1カ月目	2カ月目	3カ月目	4カ月目	5カ月目	6カ月目	9カ月目	12カ月目	15カ月目	18カ月目	21カ月目	24カ月目	27カ月目	30カ月目	33カ月目	36カ月目		
来院許容範囲（日）			-	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)	(±14)		
文書同意取得	○																				
被験者背景[1)]		○	○																		
被験薬（Ro200-5450iv）投与（毎月投与）			X	X	X	X	X	X	X	7～35カ月目まで毎月投与											
			（投与間隔は少なくとも2週間あける）																		
対照薬投与			←連日服用→																		
新カルシチュウ®D_3投与			←連日服用→																		
身長，体重[2)]		○	○						○		○				○				○	○	
胸椎・腰椎X線（正面・側面像）[3)]		○[7)]	○[8)]						○		○				○				○	●	
胸椎・腰椎以外のX線			新規骨折が疑われる場合に随時実施																		
BMD[4)]																					
腰椎		◎[7)]	○[8)]						○		○				○				○	●	
大腿骨近位部		◎[7)]	○[8)]						○		○				○				○	●	
血液検査																					
・Ca代謝関連マーカー																					
25-OH VD			○								○				○				○	○	
intact-PTH		○																			
補正Ca，P		○	○	○		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
・骨形成マーカー																					
骨型ALP，オステオカルシン			○			○			○		○				○				○		
・血液学/血液生化学検査		○	○	○		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
採血量（mL）		8	9	6		9			9	6	9	6	6	6	9	6	6	6	9	9	
尿検査																					
・骨吸収マーカー																					
CTX/Cre，NTX/Cre			○			○			○		○				○				○		
・尿検査（定性）		○	○	○		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
採尿量（mL）		5	12	5		12			12	5	12	5	5	5	12	5	5	5	12	5	
QOL調査			○								○				○				○	○	
アンケート調査																			○	○	
有害事象(自覚症状・他覚所見)[5)]			←→																		
併用薬剤の調査[6)]			←治療期終了時まで→																		

・スクリーニング期の検査は投与開始前12週以内に実施した。
・投与開始日以降の観察・検査項目の許容範囲は，5.3.5.1-2「9.7.3 評価時期の取り扱い」で定めた許容範囲を用いる。

●：3カ月目以降に中止した場合のみ実施した。ただし，直近の実施日から12週以内に中止した場合は実施しなくても良いこととした。
◎：医療機関での解析値とした。なお，腰椎（L2-L4），大腿骨近位部又は大腿骨頚部BMDのいずれかを用いて評価を行った。
1)：投与開始時の被験者背景調査は，投与開始時点での既往症及び合併症の確認を行った。
2)：体重測定はスクリーニング期のみ実施した。
3)：椎体骨折が疑われる場合には随時実施した。
4)：投与開始日以降は特定施設で実施した。
5)：治療期終了後(又は中止後)15日間の有害事象を16日目以降に確認した。
6)：有害事象に対する治療薬剤については，治療期終了時に継続中の場合，治療期終了後の最終確認日まで調査を行った。
7)：同意取得日前24週以内のデータがある場合は，採用しても良いこととした。
8)：投与開始日の6週前から8週後までのものを採用可とした。なお，スクリーニング期の骨所見が投与開始日の6週前以内に得られた場合，投与開始日のデータとしても用いることができるとした。

2.7.6.1.5.2　被験者の内訳（JA19761）

被験者の内訳を図 2.7.6.1.5.2-1に示し，時期別中止例数を表 2.7.6.1.5.2-1に示す。

1265例の被験者が登録され，登録後，治験薬が1回も投与されなかった被験者が本薬注射剤0.5 mg/月群（以下，0.5 mg 群），1 mg/月群（以下，1 mg 群）とリセドロン酸ナトリウム水和物2.5 mg/日群（以下，RIS 群）でそれぞれ11例，10例及び16例であり，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ411例，411例及び406例に投与された。投与を開始した被験者のうち，中止となった被験者は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ25.8%（106/411例），24.6%

（101/411例），27.6%（112/406例）であった。終了例は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ305例（74.2%），310例（75.4%）及び294例（72.4%）であった。

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。

投与を開始した被験者の中止理由の内訳は，有害事象による中止が0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ34例，42例及び38例，死亡がそれぞれ1例，0例及び2例，治験開始後に対象として不適格であることが判明したことによる中止がそれぞれ2例，0例及び1例，患者の希望による中止がそれぞれ63例，47例及び54例，被験者の都合による中止がそれぞれ1例，1例及び1例であった。その他，上記以外の理由による中止又は治験責任医師又は治験分担医師の判断による中止がそれぞれ5例，11例及び16例であった。中止例の内訳においても，投与群間で大きな違いはなかった。

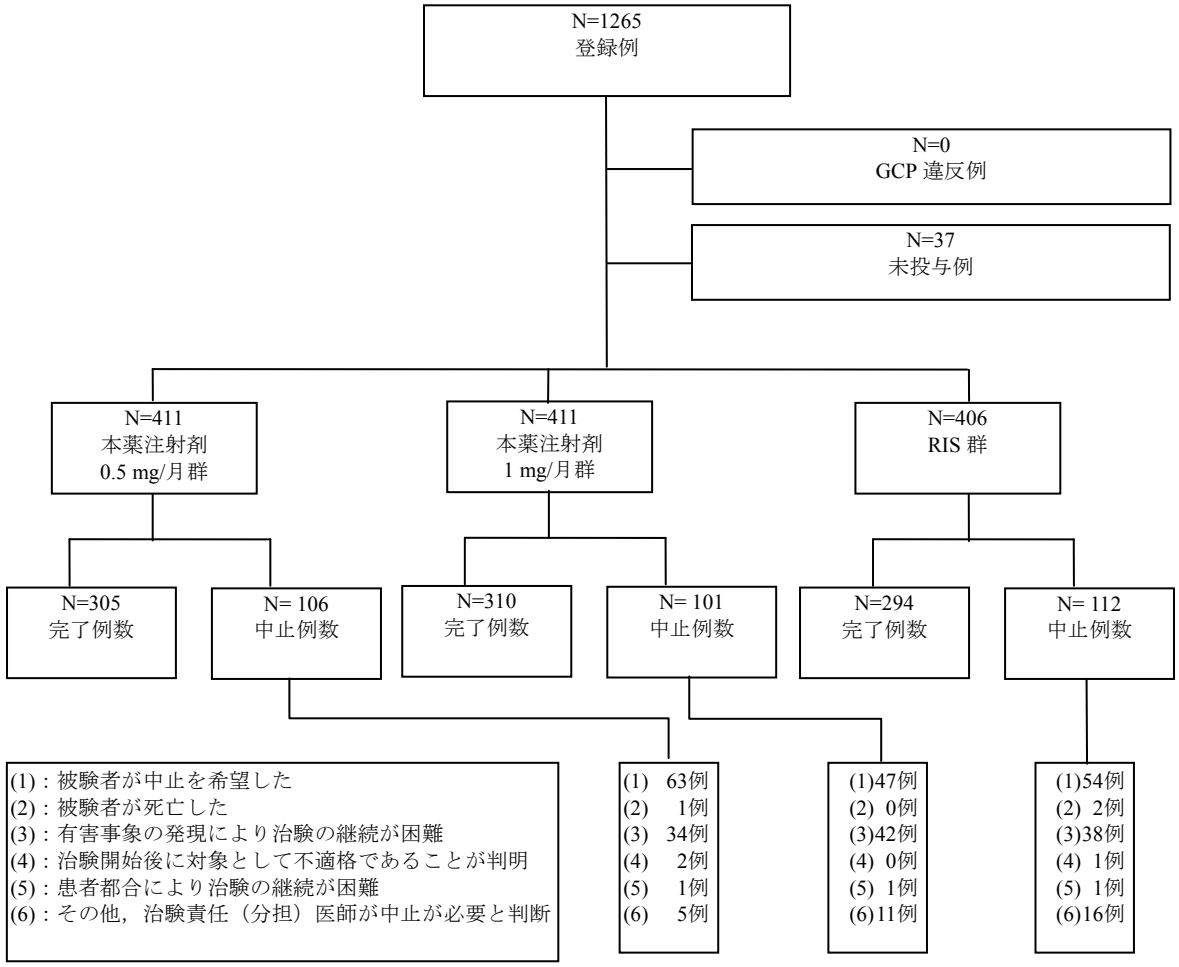
解析集団別例数を表 2.7.6.1.5.2-2に示す。

登録後，治験薬が1回も投与されなかった被験者が0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ11例，10例及び16例であり，安全性評価例は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ411例，411例及び406例となった。

有効性評価項目未観察例が0.5 mg 群及び RIS 群でそれぞれ4例及び1例，選択基準 (1) の基準を満たさない被験者が0.5 mg 群で3例認められた。FAS は，これらの被験者を除外し，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ404例，411例及び405例となった。

FAS のうち，主要有効性評価項目未観察例が0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ19例，20例及び17例であった。主要有効性評価項目評価不能例が1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ3例及び2例であった。服薬コンプライアンス不良（被験薬又は対照薬の投薬率が2／3未満）例が0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ7例，6例及び9例であった。除外基準 (2) の基準に該当する被験者が0.5 mg 群で1例，除外基準 (3) の基準に該当する被験者が0.5 mg 群及び RIS 群で各1例であった。PPS は，これらの被験者を除き，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ376例，382例及び376例となった。

図 2.7.6.1.5.2-1　被験者の内訳（JA19761）



（5.3.5.1-3 図 10.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.5.2-1　時期別中止・完了例数（Safety, JA19761）

ex13_sp Summary of Patients Disposition by Month of Study
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

	IBN 0.5mg	IBN 1mg	RIS
No. Pts Randomized	411	411	406
No. With at Least One Dose	411	411	406
No. Completing 3 months Treatment	392	393	392
No. Completing 6 months Treatment	378	385	383
No. Completing 12 months Treatment	359	368	364
No. Completing 24 months Treatment	337	341	324
No. Completing 36 months Treatment	305	310	294
Total Completing Treatment	305	310	294
No. Withdrawn During 3 months Treatment	19	18	14
No. Withdrawn During 6 months Treatment	14	8	9
No. Withdrawn During 12 months Treatment	19	17	19
No. Withdrawn During 24 months Treatment	22	27	40
No. Withdrawn During 36 months Treatment	32	31	30
Total Withdrawn From Treatment	106	101	112

EX13 20JAN2012:17:35:34　(1 of 1)

（5.3.5.1-3 表 10.1-1 を再掲）

表 2.7.6.1.5.2-2　解析対象集団別例数（JA19761）

ec11_ap Summary of Analysis Populations
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
ALL Population

	IBN 0.5mg	IBN 1mg	RIS
No. of Patients Randomized	422	421	422
No. Included in FAS	404	411	405
No. Excluded from FAS	18	10	17
未投与例	11	10	16
有効性評価項目未観察例	4	-	1
選択基準(1)	3	-	-
不適格例	3	-	-
除外基準(3)	2	-	-
除外基準(4)	1	-	-
No. Included in PPS	376	382	376
No. Excluded from PPS	46	39	46
主要有効性評価項目未観察例	24	20	18
服薬コンプライアンス不良	13	15	17
未投与例	11	10	16
主要有効性評価項目評価不能例	-	3	2
除外基準(3)	3	-	2
有効性評価項目未観察例	4	-	1
選択基準(1)	3	-	-
不適格例	3	-	-
除外基準(14)	-	1	-
除外基準(2)	1	-	-
除外基準(4)	1	-	-
除外基準(7)	-	-	1
No. Included in SAFETY	411	411	406
No. Excluded from SAFETY	11	10	16
未投与例	11	10	16

EC11 18JAN2012:02:18:57　(1 of 1)

（5.3.5.1-3 表 11.1-2 を再掲）

2.7.6.1.5.3　被験者背景（JA19761）

PPS の人口統計学的データの集計を表 2.7.6.1.5.3-1に示し，骨折歴の集計を表 2.7.6.1.5.3-2に，ベースライン時の BMD の集計を表 2.7.6.1.5.3-3に，ベースライン時の骨代謝マーカー及び25-OH ビタミン D 等を表 2.7.6.1.5.3-4に示す。

被験者の内訳は，女性の割合が各群で91.2～94.7%であり，男性の例数は各群で5.3～8.8%であった。

年齢の各群の平均値は72.2～73.0歳，75歳以上の被験者の割合は各群で35.9～41.8%であった。

体重の各群の平均値は50.64～51.08 kg，身長の各群の平均値は149.2～149.5 cm であった。

スクリーニング期の既存椎体骨折数［第4胸椎（Th4）～第4腰椎（L4）における骨折数］が2個以上であった被験者の割合は各群で50.5～51.8%であった。スクリーニング期の椎体変形の半定量的評価法（SQ：semiquantitative assessment）グレード別（13椎体の中で最も悪いグレード）の割合は，グレード1が各群で21.2～25.5%，グレード2が各群で39.1～42.1%，グレード3が各群で35.4～37.5%であった。

スクリーニング期腰椎（L2-L4）BMD 平均値は各群で0.7002～0.7143 g/cm^{2}であった。スクリーニング期大腿骨近位部（Total Hip）BMD 平均値は各群で0.6306～0.6388 g/cm^{2}であった。

骨吸収マーカーの尿中補正 CTX のベースライン平均値は各群で368.6～382.4 μg/mmol Cr であった。骨形成マーカーの骨型 ALP（BALP）及びオステオカルシンの各群でのベースライン平均値は，それぞれ32.37～33.94 U/L 及び8.56～8.80 ng/mL であった。

25-OH ビタミン D のベースライン平均値は各群で19.59～20.02 ng/mL であった。

被験者背景においては3群間で大きな違いは認められなかった。

FAS／PPS の間で人口統計学的及び他の基準値に大きな相違はなかった。

表 2.7.6.1.5.3-1　被験者背景（人口統計学的データ）（PPS, JA19761）

dm111_pp Summary of Demographic Data and Baseline Disease Characteristics
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Per Protocol Population

	IBN 0.5mg N = 376	IBN 1mg N = 382	RIS N = 376
Sex			
FEMALE	356 (94.7%)	354 (92.7%)	343 (91.2%)
MALE	20 (5.3%)	28 (7.3%)	33 (8.8%)
n	376	382	376
Age yr			
Mean	72.9	72.2	73.0
SD	6.34	6.38	6.29
Median	73.0	72.0	72.0
Min-Max	60 - 94	60 - 89	60 - 91
n	376	382	376
Age yr			
60-70<	127 (33.8%)	131 (34.3%)	113 (30.1%)
70-80<	189 (50.3%)	204 (53.4%)	201 (53.5%)
80-90<	58 (15.4%)	47 (12.3%)	61 (16.2%)
90-	2 (0.5%)	-	1 (0.3%)
n	376	382	376
Age yr			
60-75<	219 (58.2%)	245 (64.1%)	227 (60.4%)
75-	157 (41.8%)	137 (35.9%)	149 (39.6%)
n	376	382	376
Weight kg			
Mean	50.64	50.94	51.08
SD	7.996	7.358	8.348
Median	50.10	50.55	50.00
Min-Max	33.5 - 80.5	32.5 - 73.3	27.5 - 85.2
n	376	382	376
Height cm			
Mean	149.232	149.548	149.375
SD	6.6646	6.5598	6.6970
Median	149.425	149.250	148.900
Min-Max	133.00 - 172.55	131.40 - 173.30	131.10 - 170.20
n	376	382	376
BMI [kg/m^2]			
Mean	22.73	22.77	22.86
SD	3.222	2.900	3.270
Median	22.53	22.82	22.44
Min-Max	14.8 - 37.6	14.5 - 33.2	13.8 - 35.1
n	376	382	376
Current Smoking Status			
YES	27 (7.2%)	26 (6.8%)	21 (5.6%)
NO	349 (92.8%)	356 (93.2%)	355 (94.4%)
n	376	382	376

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
DM11 18JAN2012:02:17:52　　(1 of 1)

(5.3.5.1-3 表 11.2-1 を再掲)

表 2.7.6.1.5.3-2 被験者背景（骨折歴）（PPS, JA19761）

sum1mdm114_pp Summary of Fracture History at Baseline
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Variable Statistics	IBN 0.5mg (N=376)	IBN 1mg (N=382)	RIS (N=376)
No. of Prevalent Vertebral Fr. at Scr.			
n	376	382	376
1	186 (49.5%)	184 (48.2%)	183 (48.7%)
2-<	190 (50.5%)	198 (51.8%)	193 (51.3%)
No. of Prevalent Vertebral Fr. at Scr.			
n	376	382	376
1	186 (49.5%)	184 (48.2%)	183 (48.7%)
2	97 (25.8%)	106 (27.7%)	95 (25.3%)
3	50 (13.3%)	44 (11.5%)	50 (13.3%)
4	31 (8.2%)	28 (7.3%)	32 (8.5%)
5	12 (3.2%)	20 (5.2%)	16 (4.3%)
No. of Prevalent Vertebral Fr. at Baseline			
n	376	382	376
0	5 (1.3%)	2 (0.5%)	4 (1.1%)
1	170 (45.2%)	179 (46.9%)	167 (44.4%)
2-<	201 (53.5%)	201 (52.6%)	205 (54.5%)
No. of Prevalent Vertebral Fr. at Baseline			
n	376	382	376
0	5 (1.3%)	2 (0.5%)	4 (1.1%)
1	170 (45.2%)	179 (46.9%)	167 (44.4%)
2	101 (26.9%)	97 (25.4%)	104 (27.7%)
3	52 (13.8%)	49 (12.8%)	52 (13.8%)
4	27 (7.2%)	30 (7.9%)	28 (7.4%)
5	19 (5.1%)	21 (5.5%)	20 (5.3%)
6	2 (0.5%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
7	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
SQ Grade of Vertebral Fr. at Scr.			
n	376	382	376
1	96 (25.5%)	81 (21.2%)	88 (23.4%)
2	147 (39.1%)	161 (42.1%)	147 (39.1%)
3	133 (35.4%)	140 (36.6%)	141 (37.5%)
SQ Grade of Vertebral Fr. at Scr.			
n	376	382	376
1,2	243 (64.6%)	242 (63.4%)	235 (62.5%)
3	133 (35.4%)	140 (36.6%)	141 (37.5%)
SQ Grade of Vertebral Fr. at Baseline			
n	376	382	376
0	5 (1.3%)	2 (0.5%)	4 (1.1%)
1	94 (25.0%)	98 (25.7%)	101 (26.9%)
2	153 (40.7%)	153 (40.1%)	140 (37.2%)
3	124 (33.0%)	129 (33.8%)	131 (34.8%)

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mdm114.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mdm114_pp.out
17JAN2012 14:34　Page 1 of 2

sum1mdm114_pp Summary of Fracture History at Baseline
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Variable Statistics	IBN 0.5mg (N=376)	IBN 1mg (N=382)	RIS (N=376)
History of Non-Vertebral Fr.			
Mean	0.4	0.5	0.5
Std Dev	0.7	0.7	0.8
Std Err	0.0	0.0	0.0
Median	0	0	0
Min-Max	0-4	0-4	0-4
n	376	382	376
History of Non-Vertebral Fr.			
n	376	382	376
YES	115 (30.6%)	127 (33.2%)	135 (35.9%)
NO	261 (69.4%)	255 (66.8%)	241 (64.1%)
History of Non-Vertebral Fr.			
n	376	382	376
0	261 (69.4%)	255 (66.8%)	241 (64.1%)
1	81 (21.5%)	87 (22.8%)	100 (26.6%)
2	26 (6.9%)	32 (8.4%)	19 (5.1%)
3	7 (1.9%)	7 (1.8%)	11 (2.9%)
4-く	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.3%)
History of Fragile Non -Vertebral Fr.			
Mean	0.2	0.2	0.2
Std Dev	0.5	0.5	0.5
Std Err	0.0	0.0	0.0
Median	0	0	0
Min-Max	0-3	0-4	0-3
n	376	382	376
History of Fragile Non -Vertebral Fr.			
n	376	382	376
YES	48 (12.8%)	59 (15.4%)	60 (16.0%)
NO	328 (87.2%)	323 (84.6%)	316 (84.0%)
History of Fragile Non -Vertebral Fr.			
n	376	382	376
0	328 (87.2%)	323 (84.6%)	316 (84.0%)
1	35 (9.3%)	46 (12.0%)	49 (13.0%)
2	10 (2.7%)	10 (2.6%)	9 (2.4%)
3	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
4-く	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mdm114.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mdm114_pp.out
17JAN2012 14:34 Page 2 of 2

(5.3.5.1-3 表 11.2-2 を再掲)

表 2.7.6.1.5.3-3　スクリーニング時の BMD の要約統計量（PPS, JA19761）

sum1mdm118_pp Summary of BMD at Screening
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Variable Statistics	IBN 0.5mg (N=376)	IBN 1mg (N=382)	RIS (N=376)
Lumbar Spine (L2-L4) [g/cm2]			
Mean	0.7002	0.7027	0.7143
Std Dev	0.1190	0.1182	0.1240
Std Err	0.0061	0.0060	0.0064
Median	0.6960	0.6985	0.7120
Min-Max	0.370-1.118	0.397-1.150	0.397-1.171
n	375	382	375
Femoral Neck [g/cm2]			
Mean	0.5319	0.5362	0.5270
Std Dev	0.0901	0.0890	0.0853
Std Err	0.0049	0.0048	0.0046
Median	0.5200	0.5420	0.5280
Min-Max	0.307-1.108	0.302-0.864	0.305-0.895
n	343	346	348
Total Hip [g/cm2]			
Mean	0.6374	0.6388	0.6306
Std Dev	0.1002	0.1039	0.0986
Std Err	0.0054	0.0056	0.0053
Median	0.6375	0.6380	0.6290
Min-Max	0.354-0.958	0.339-1.017	0.373-0.911
n	342	344	347

Test Result at the clinical sites

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mdm118.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mdm118_pp.out
17JAN2012 14:36　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.2-3 を再掲）

表 2.7.6.1.5.3-4　基準値（ベースライン時の骨代謝マーカー，25-OH ビタミン D 等）の特性（PPS，JA19761）

sum1mdm117_pp Summary of Bone Resorption and Formation Maker at Baseline
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Variable Statistics	IBN 0.5mg (N=376)	IBN 1mg (N=382)	RIS (N=376)
Urinary CTX / Urine- Creatinine [ug/mmolCR]			
Mean	382.4	368.6	373.2
Std Dev	226.2	209.9	261.0
Std Err	11.7	10.8	13.5
Median	344.5	322.0	325.0
Min-Max	69-2171	74-1519	50-3236
n	376	381	375
Urinary CTX / Urine- Creatinine [ug/mmolCR]			
n	376	381	375
<300	151 (40.2%)	162 (42.5%)	163 (43.5%)
300-<	225 (59.8%)	219 (57.5%)	212 (56.5%)
Urinary NTX / Urine- Creatinine [nMBCE/mMCr]			
Mean	73.63	69.36	68.86
Std Dev	39.31	35.42	35.16
Std Err	2.03	1.81	1.81
Median	66.85	61.90	60.75
Min-Max	12.3-284.0	11.9-263.0	7.1-237.0
n	376	381	376
BALP [U/L]			
Mean	33.59	33.94	32.37
Std Dev	13.15	13.11	11.96
Std Err	0.68	0.67	0.62
Median	31.35	31.40	30.50
Min-Max	7.5-99.2	11.3-98.2	11.4-118.0
n	376	381	376
Osteocalcin [ng/mL]			
Mean	8.80	8.74	8.56
Std Dev	2.89	2.93	2.73
Std Err	0.15	0.15	0.14
Median	8.30	8.30	8.30
Min-Max	3.2-20.0	2.5-27.1	1.9-19.9
n	376	381	376
25-OH vitamin D [ng/mL]			
Mean	19.59	20.02	19.72
Std Dev	6.44	6.69	6.56
Std Err	0.33	0.34	0.34
Median	18.60	18.90	18.50
Min-Max	8.8-39.4	8.3-41.4	8.1-38.0
n	376	382	376
intact-PTH at Scr. [pg/mL]			
Mean	42.6	42.3	42.4
Std Dev	14.2	14.1	14.2
Std Err	0.7	0.7	0.7
Median	40.0	40.0	41.0
Min-Max	16-96	14-87	12-97
n	376	382	376

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mdm117.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mdm117_pp.out
17JAN2012 14:35　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.2-4 を再掲）

2.7.6.1.5.4　有効性（JA19761）

(1) 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度：主要評価項目

1) 層別 Cox 回帰分析

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度（初発）について，スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層とし

た層別 Cox 回帰分析により，RIS 群に対する本薬注射剤群のハザード比及び両側90%信頼区間を算出し，表 2.7.6.1.5.4-1に示す。骨折発生頻度の集計において，同一被験者で複数回骨折を認めた場合は，最も早い発現時期で集計した。タイデータの補正には Exact 法を用いた。検定は単調な用量反応性を仮定した閉手順を採用し，RIS 群に対する1 mg 群，RIS 群に対する0.5 mg 群の順で検定した。非劣性限界値は1.55とし，ハザード比の両側90%信頼区間の上限が1.55未満である場合に非劣性が成り立つとした。

層別 Cox 回帰分析による RIS 群に対する1 mg 群のハザード比は0.88で両側90%信頼区間は0.65～1.20，RIS 群に対する0.5 mg 群のハザード比は1.09で両側90%信頼区間は0.82～1.46であった。いずれの場合も両側90%信頼区間の上限は非劣性限界値とした1.55未満であり，RIS 群に対する非劣性が0.5 mg 群及び1 mg 群のいずれの群でも示された。また，RIS 群に対するハザード比は0.5 mg 群に比べて1 mg 群で低かった。

表 2.7.6.1.5.4-1　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の層別 Cox 回帰分析によるハザード比（PPS，JA19761）

cox1_pp_yfd2ag_e1p Hazard Ratios and 90% Confidence Intervals for the First New or Worsening Incident Vertebral Fracture and Estimate of Relative Risk Reduction versus Risedronate through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Parameter	Hazard Ratio (90% CI)
IBN 1 mg vs RIS	0.88 (0.65 - 1.20)
IBN 0.5 mg vs RIS	1.09 (0.82 - 1.46)

Stratified Cox regression which has the no. of vertebral fractures at screening (1, 2 or more) and age (<75, 75-) as stratified variables.
Non-inferiority level = 1.55.
Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/cox1.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/cox1_pp_yfd2ag_e1p.out
17JAN2012 13:53　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.1-1 を再掲）

2) 骨折発生頻度の生命表法による推定（経時推移）

初回の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の経時的な発生頻度を生命表法により推定し，その両側95%信頼区間を算出した。PPS の結果を表 2.7.6.1.5.4-2及び図 2.7.6.1.5.4-1に示す。

2年目までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ14.15%（10.50～17.79%），10.49%（7.33～13.66%）及び13.35%（9.83～16.87%）であった。

3年間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ19.85%（15.60～24.10%），16.07%（12.19～19.94%）及び17.58%（13.55～21.62%）であった。

1 mg 群の骨折発生頻度は0.5 mg 群及び RIS 群に比べていずれの期間においても低かった。1年目まで及び2年目までの骨折発生頻度は0.5 mg 群と RIS 群でほぼ同様で，3年間では RIS 群に比べて0.5 mg 群では骨折発生頻度は高かった。

表 2.7.6.1.5.4-2　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値（PPS, JA19761）

lifetable_pp_y_e1p Lifetable Analysis for the First New or Worsening Incident Vertebral Fracture through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

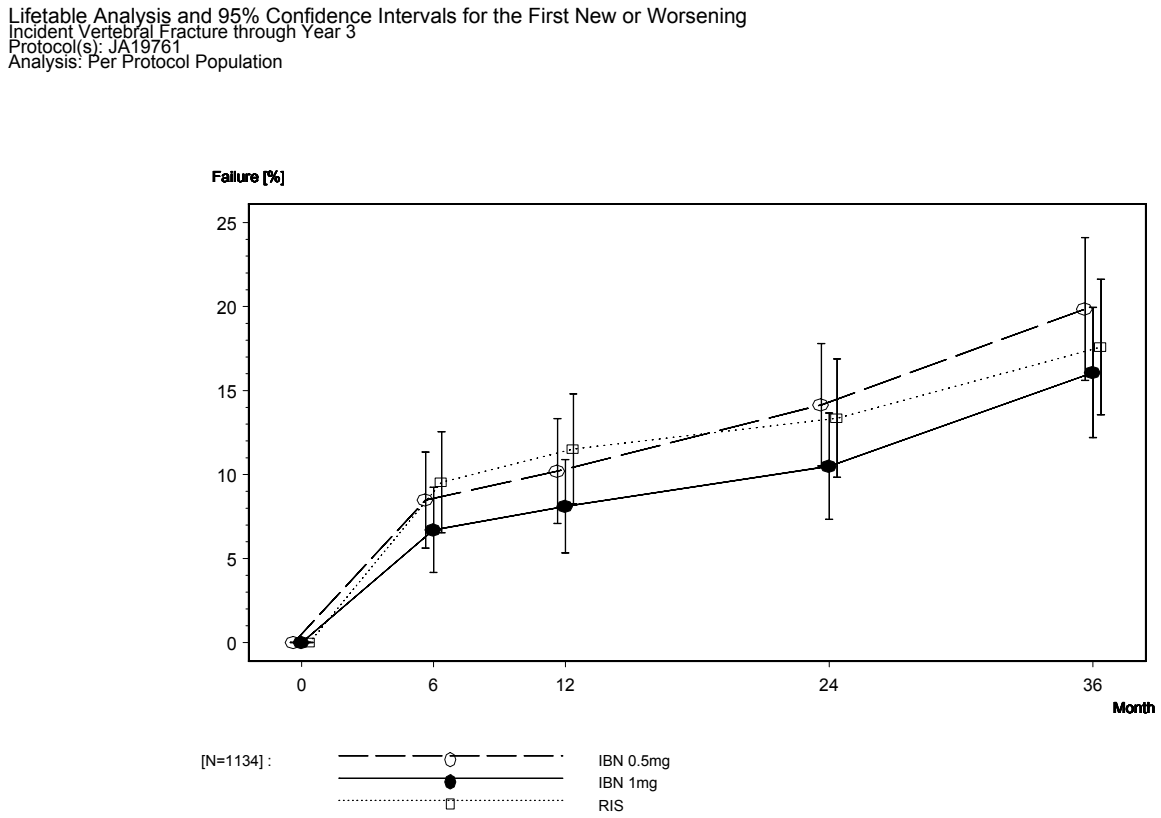
Visit	IBN 0.5mg N=376	IBN 1mg N=382	RIS N=376
0 - 6 M			
Patients with first fracture	31	25	35
Estimate for incidence	8.48	6.70	9.54
95% CI for estimate	[5.63; 11.34]	[4.16; 9.24]	[6.53; 12.54]
6 <- 12 M			
Patients with first fracture	6	5	7
Estimate for incidence	10.20	8.11	11.52
95% CI for estimate	[7.09; 13.32]	[5.33; 10.89]	[8.24; 14.80]
12 <- 24 M			
Patients with first fracture	13	8	6
Estimate for incidence	14.15	10.49	13.35
95% CI for estimate	[10.50; 17.79]	[7.33; 13.66]	[9.83; 16.87]
24 <- 36 M			
Patients with first fracture	18	18	13
Estimate for incidence	19.85	16.07	17.58
95% CI for estimate	[15.60; 24.10]	[12.19; 19.94]	[13.55; 21.62]

Annual rates are adjusted, based on effective sample size for each period
Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/lifetable.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/lifetable_pp_y_e1p.out
17JAN2012 13:45　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.1-2 を再掲）

図 2.7.6.1.5.4-1　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値と両側95%信頼区間（PPS, JA19761）



（5.3.5.1-3 図 11.4.1.1-1 を再掲）

3)　骨折発生数の分析

投与期間中に発生した非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の個数別の例数は，骨折数が2個以上であった被験者は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ11.7%（44例），5.5%（21例）及び6.4%（24例）であり，1 mg 群及び RIS 群に比べて0.5 mg 群で多かった（表 2.7.6.1.5.4-3）。1 mg 群と RIS 群ではいずれの骨折数においても明らかな違いはなかった。なお，0.5 mg 群では6個以上の骨折が計5例で認められたのに対し，1 mg 群及び RIS 群ではいずれも6個以上の骨折は認められなかった。

副次解析として実施した，非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の各被験者の単位時間あたりの骨折発生数についてポアソン回帰分析を行い，RIS 群に対する本薬注射剤群のハザード比及び両側90%信頼区間を算出した。なお，スクリーニングにおける既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を調整変数として観察期間で重みづけを行い，更に過分散を調整した。PPS におけるポアソン回帰分析の結果を表 2.7.6.1.5.4-4に示す。

RIS 群に対する1 mg 群のハザード比及び両側90%信頼区間はそれぞれ0.92及び0.64～1.32であった。一方，RIS 群に対する0.5 mg 群のハザード比及び90%信頼区間はそれぞれ1.68及び1.23～2.30であった。0.5 mg 群では両側90%信頼区間の下限値が1を上回っていた。

表 2.7.6.1.5.4-3　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）発生数別例数（PPS, JA19761）

frfreq_pp_y_e1p Summary of Cumulative Incident New or Worsening Vertebral Fractures
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

# of fractures	IBN 0.5mg N=376 No. (%)	IBN 1mg N=382 No. (%)	RIS N=376 No. (%)
n	376	381	375
0	308(81.9)	325(85.3)	314(83.7)
1-<	68(18.1)	56(14.7)	61(16.3)
2-<	44(11.7)	21(5.5)	24(6.4)
3-<	21(5.6)	9(2.4)	8(2.1)
4-<	12(3.2)	1(0.3)	3(0.8)
5-<	6(1.6)	1(0.3)	0(0.0)
6-<	5(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
7-<	3(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
8-<	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)

Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/frfreq.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/frfreq_pp_y_e1p.out
17JAN2012 13:57　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.1-3 を再掲）

表 2.7.6.1.5.4-4　ポアソン回帰分析による骨折数のハザード比（PPS, JA19761）

gemd_pp_yfd1ag_e1p Poisson Regression and 90% Confidence Intervals for the New or Worsening Incident Vertebral Fractures through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Effect	Hazard (90% CI)
IBN 0.5 mg vs RIS	1.68(1.23 - 2.30)
IBN 1 mg vs RIS	0.92(0.64 - 1.32)
No of Vertebral Fr. at Scr. : 2-< vs 1	1.70(1.29 - 2.25)
Age 75- vs <75	1.74(1.33 - 2.27)

Model includes the no. of vertebral fractures at screening (1 / 2 or more) and age(<75, 75-) as covariates.
Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gemd.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gemd_pp_yfd1ag_e1p.out
23JAN2012 11:46　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.1-4 を再掲）

(2) 非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生頻度：副次的評価項目

1) 層別 Cox 回帰分析

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生頻度について，スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層とした層別 Cox 回帰分析により，RIS 群に対する本薬注射剤群のハザード比及び両側90%信頼区間を算出し，表 2.7.6.1.5.4-5に示す。

RIS 群に対する1 mg 群のハザード比及び両側90%信頼区間はそれぞれ0.96及び0.74～1.23であり，RIS 群に対する0.5 mg 群のハザード比及び両側90%信頼区間はそれぞれ1.20及び0.94～1.53であった。

表 2.7.6.1.5.4-5　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の発生頻度の層別 Cox 回帰分析によるハザード比（PPS, JA19761）

cox1_pp_yfd2ag_e2 Hazard Ratios and 90% Confidence Intervals for the Incident first Fracture and Estimate of Relative Risk Reduction versus Risedronate through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Patients with First New or Worsening Vertebral Fractures or Nonvertevral Fractures

Parameter	Hazard Ratio (90% CI)
IBN 1 mg vs RIS	0.96 (0.74 - 1.23)
IBN 0.5 mg vs RIS	1.20 (0.94 - 1.53)

Stratified Cox regression which has the no. of vertebral fractures at screening (1, 2 or more) and age (<75, 75-) as stratified variables.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/cox1.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/cox1_pp_yfd2ag_e2.out
17JAN2012 13:54　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.2-1 を再掲）

2)　骨折発生頻度の生命表法による推定

非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折について，生命表法により推定した初回骨折発生頻度の経時推移及びその両側95%信頼区間を表 2.7.6.1.5.4-6及び図 2.7.6.1.5.4-2に示す。

2年目までの非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ21.45%（17.19～25.70%），16.63%（12.81～20.46%）及び19.25%（15.19～23.32%）であった。

3年間の非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ29.39%（24.59～34.19%），23.81%（19.37～28.25%）及び24.22%（19.74～28.71%）であった。

3年間の骨折発生頻度は，RIS 群及び1 mg 群が0.5 mg 群と比べて低く，RIS 群と1 mg 群は同程度であった。

表 2.7.6.1.5.4-6　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値（PPS, JA19761）

lifetable_pp_y_e2 Lifetable Analysis for the First Fracture through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Patients with First New or Worsening Vertebral Fractures or Nonvertevral Fractures

Visit	IBN 0.5mg N=376	IBN 1mg N=382	RIS N=376
0 - 6 M			
Patients with first fracture	46	34	41
Estimate for incidence	12.48	9.01	11.04
95% CI for estimate	[9.11; 15.86]	[6.12; 11.89]	[7.85; 14.22]
6 <- 12 M			
Patients with first fracture	13	10	16
Estimate for incidence	16.14	11.74	15.44
95% CI for estimate	[12.37; 19.92]	[8.48; 15.00]	[11.75; 19.13]
12 <- 24 M			
Patients with first fracture	18	17	13
Estimate for incidence	21.45	16.63	19.25
95% CI for estimate	[17.19; 25.70]	[12.81; 20.46]	[15.19; 23.32]
24 <- 36 M			
Patients with first fracture	26	24	16
Estimate for incidence	29.39	23.81	24.22
95% CI for estimate	[24.59; 34.19]	[19.37; 28.25]	[19.74; 28.71]

Annual rates are adjusted, based on effective sample size for each period

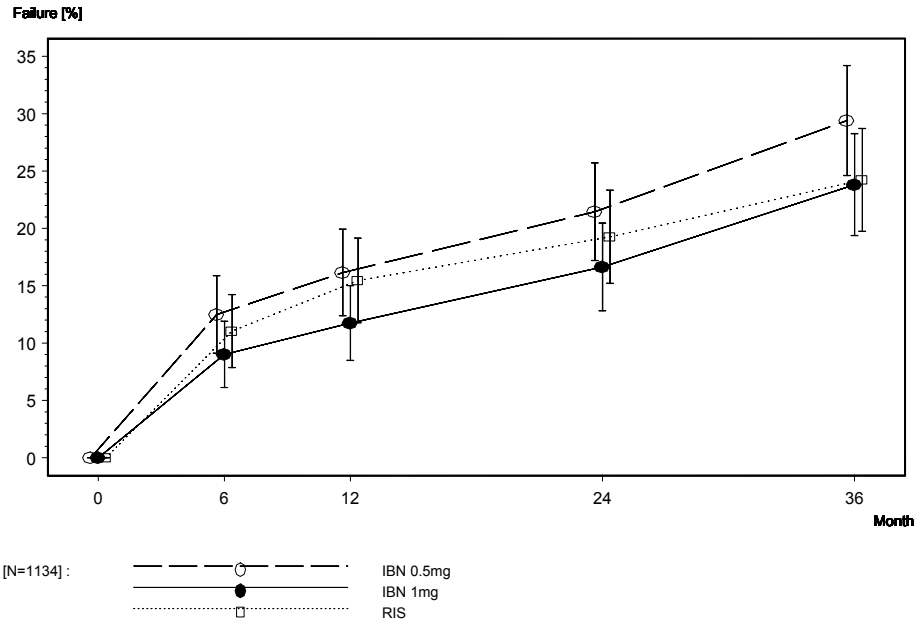
Program : $PROD/cd10133p/i19761b/lifetable.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/lifetable_pp_y_e2.out
17JAN2012 13:47　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.2-2 を再掲）

図 2.7.6.1.5.4-2　非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）及び非外傷性非椎体骨折の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値と両側95%信頼区間（PPS, JA19761）

Lifetable Analysis and 95% Confidence Intervals for the First Fracture through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Patients with First New or Worsening Vertebral Fractures or Nonvertevral Fractures



Program : $PROD/cd10133p/i19761b/g_lifetable2.sas
Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/g_lifetable2_pp_y_e2.cgm
17JAN2012 14:06

（5.3.5.1-3 図 11.4.1.2-1 を再掲）

(3)　新規非外傷性椎体骨折の発生頻度：副次的評価項目

1)　層別 Cox 回帰分析

新規非外傷性椎体骨折発生頻度について，スクリーニング期における既存椎体骨折の数（1個又は2個以上）及び年齢（75歳未満又は75歳以上）を層とした層別 Cox 回帰分析により，RIS 群に対する本薬注射剤群のハザード比及び両側90%信頼区間を算出し，表 2.7.6.1.5.4-7に示す。

RIS 群に対する1 mg 群のハザード比及び両側90%信頼区間はそれぞれ0.87及び0.61～1.24，RIS 群に対する0.5 mg 群のハザード比及び両側90%信頼区間はそれぞれ1.27及び0.92～1.77であった。

表 2.7.6.1.5.4-7　新規非外傷性椎体骨折発生頻度の層別 Cox 回帰によるハザード比（PPS, JA19761）

cox1_pp_yfd2ag_e3 Hazard Ratios and 90% Confidence Intervals for the Incident first Fracture and Estimate of Relative Risk Reduction versus Risedronate through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Patients with First New Vertebral Fractures

Parameter	Hazard Ratio (90% CI)
IBN 1 mg vs RIS	0.87 (0.61 - 1.24)
IBN 0.5 mg vs RIS	1.27 (0.92 - 1.77)

Stratified Cox regression which has the no. of vertebral fractures at screening (1, 2 or more) and age (<75, 75-) as stratified variables.
Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/cox1.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/cox1_pp_yfd2ag_e3.out
17JAN2012 13:54　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 11.4.1.3-1 を再掲）

2) 骨折発生頻度の生命表法による推定（経時推移）

新規非外傷性椎体骨折について，生命表法により推定した初回骨折発生頻度の経時推移及びその両側95%信頼区間を表 2.7.6.1.5.4-8及び図 2.7.6.1.5.4-3に示す。

2年目までの新規非外傷性椎体骨折発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ11.41%（8.07～14.75%），6.61%（4.05～9.17%）及び9.34%（6.30～12.38%）であった。

3年間の新規非外傷性椎体骨折発生頻度の推定値（両側95%信頼区間）は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ16.77%（12.78～20.76%），11.58%（8.19～14.97%）及び13.24（9.61～16.86%）であった。

生命表法による期間別の骨折発生頻度の推移においては，2年目まで及び3年間のいずれの期間においても骨折発生頻度は1 mg 群が最も低く，次いで RIS 群，0.5 mg 群の順であった。

表 2.7.6.1.5.4-8　新規非外傷性椎体骨折の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値 (PPS, JA19761)

lifetable_pp_y_e3 Lifetable Analysis for the First Fracture through Year 3
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

Patients with First New Vertebral Fractures

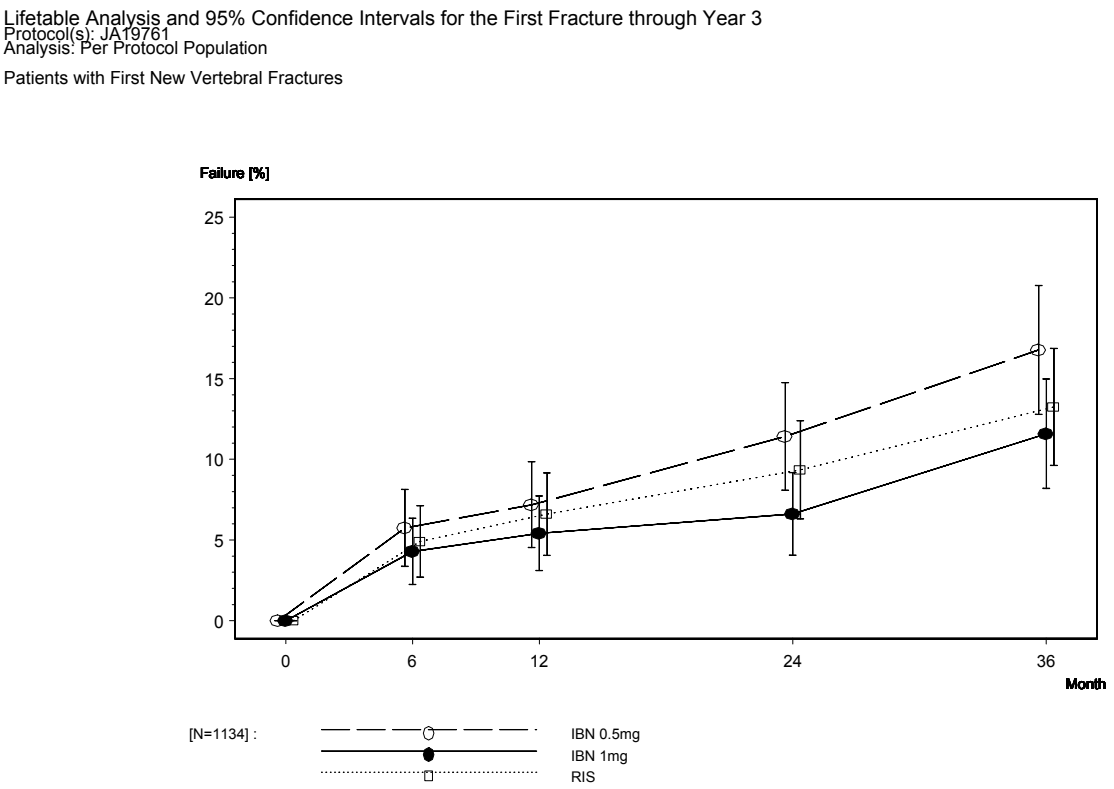
Visit	IBN 0.5mg N=376	IBN 1mg N=382	RIS N=376
0 - 6 M			
Patients with first fracture	21	16	18
Estimate for incidence	5.75	4.29	4.90
95% CI for estimate	[3.36; 8.13]	[2.23; 6.35]	[2.70; 7.11]
6 <- 12 M			
Patients with first fracture	5	4	6
Estimate for incidence	7.18	5.42	6.60
95% CI for estimate	[4.52; 9.84]	[3.11; 7.72]	[4.05; 9.15]
12 <- 24 M			
Patients with first fracture	14	4	9
Estimate for incidence	11.41	6.61	9.34
95% CI for estimate	[8.07; 14.75]	[4.05; 9.17]	[6.30; 12.38]
24 <- 36 M			
Patients with first fracture	17	16	12
Estimate for incidence	16.77	11.58	13.24
95% CI for estimate	[12.78; 20.76]	[8.19; 14.97]	[9.61; 16.86]

Annual rates are adjusted, based on effective sample size for each period
Patients with data in an allowance range for baseline only were excluded from analysis.

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/lifetable.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/lifetable_pp_y_e3.out
17JAN2012 13:47　Page 1 of 1

(5.3.5.1-3 表 11.4.1.3-2 を再掲)

図 2.7.6.1.5.4-3　新規非外傷性椎体骨折の生命表法による経時的な骨折発生頻度の推定値と両側95%信頼区間（PPS，JA19761）



（5.3.5.1-3 図 11.4.1.3-1 を再掲）

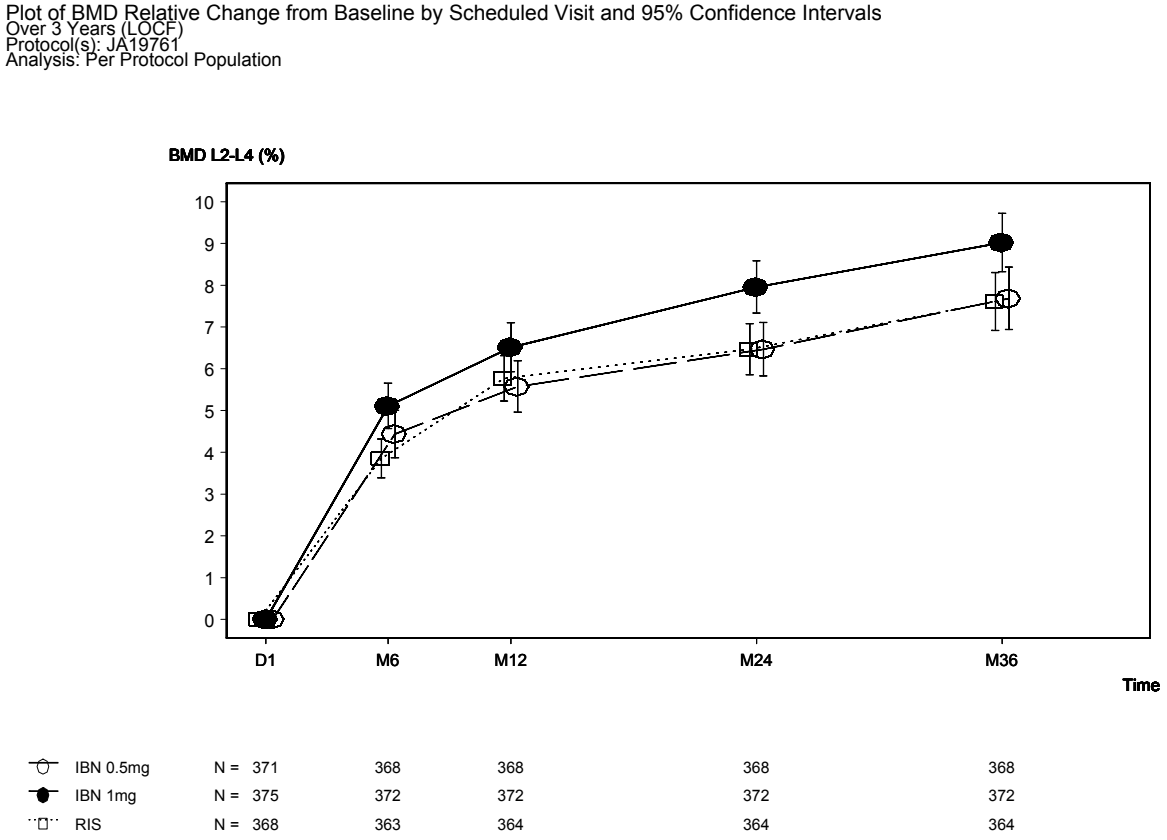
(4) 腰椎（L2-L4）BMD

1) 腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化

PPS 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を図 2.7.6.1.5.4-4に示す。時期別腰椎（L2-L4）BMD 変化率の集計において，投与開始時を除く各時期でデータがない場合にはその直前値で補完（LOCF）した。

6カ月目の腰椎（L2-L4）BMD 変化率の平均値（両側95%信頼区間）は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ4.44%（3.87～5.01%），5.11%（4.56～5.65%）及び3.85%（3.39～4.31%）であり，いずれの投与群も6カ月目から増加が認められた。1年目ではそれぞれ5.57%（4.96～6.19%），6.51%（5.93～7.10%）及び5.77%（5.22～6.31%），2年目ではそれぞれ6.47%（5.82～7.11%），7.96%（7.33～8.58%）及び6.47%（5.86～7.08%），3年目ではそれぞれ7.68%（6.94～8.43%），9.02%（8.32～9.72%）及び7.61%（6.92～8.30%）であった。腰椎（L2-L4）BMD は投与期間を通して0.5 mg 群と RIS 群がほぼ同じ推移を示した。1 mg 群は投与期間を通して0.5 mg 群及び RIS 群に比べて腰椎（L2-L4）BMD の増加が認められた。特に，6カ月目の RIS 群，2年目の RIS 群及び0.5 mg 群，並びに3年目の RIS 群の両側95%信頼区間上限は，1 mg 群の両側95%信頼区間下限より低く，明らかな差が認められた。

図 2.7.6.1.5.4-4　腰椎（L2-L4）BMD 変化率の推移（平均値 ± 両側95%信頼区間）
（PPS, LOCF, JA19761）



（5.3.5.1-3 図 11.4.2.1-1 を再掲）

(5)　大腿骨 BMD のベースラインからの変化

PPS における大腿骨頚部，大転子部及び近位部 BMD のベースラインからの変化率（LOCF）の推移を図 2.7.6.1.5.4-5に示す。

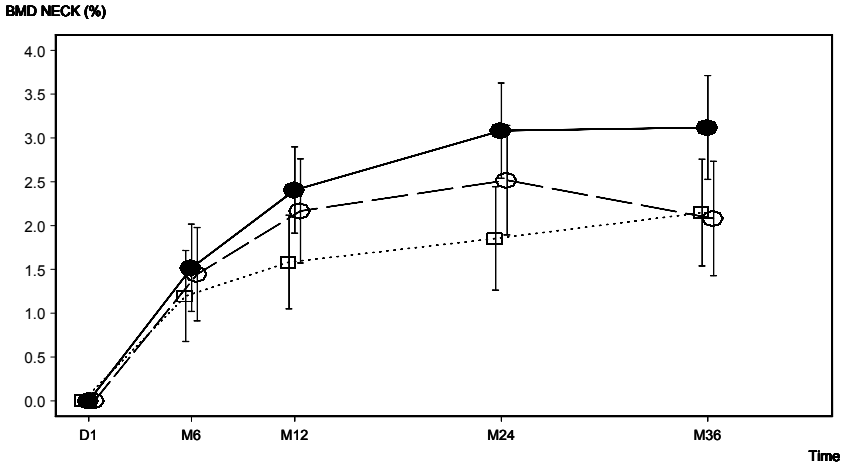
3年目において，大腿骨頚部（NECK）BMD は0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ2.08%（1.43～2.73%），3.12%（2.53～3.71%）及び2.15%（1.54～2.76%），大腿骨大転子部（TROCH）BMD はそれぞれ3.83%（3.07～4.60%），4.72%（4.06～5.38%）及び3.13%（2.51～3.74%），大腿骨近位部（TOTAL）BMD はそれぞれ2.15%（1.61～2.69%），3.09%（2.68～3.51%）及び2.02%（1.58～2.45%）であった。3年目の BMD は，頚部，大転子部及び近位部のいずれにおいても1 mg 群は0.5 mg 群に比べて BMD が増加した。0.5 mg 群と RIS 群では，3年目の BMD は頚部及び近位部でほぼ同じであり，大転子部では0.5 mg 群は RIS 群に比べて増加が認められた。1 mg 群と RIS 群とを比べると，頚部，大転子部及び近位部のいずれにおいても1 mg 群は RIS 群に比べて増加しており，特に大転子部では2年目及び3年目で，頚部では2年目で，近位部では2年目及び3年目で1 mg 群の両側95%信頼区間の下限は RIS 群の両側95%信頼区間の上限より高く，明らかな増加が認められた。

3年間の推移から，1～3年目の BMD 変化率はいずれの部位においても1 mg 群が最も高かった。

図 2.7.6.1.5.4-5 大腿骨（頚部，大転子部及び近位部）BMD のベースラインからの変化率（平均値，両側95%信頼区間）（PPS，LOCF，JA19761）

大腿骨頚部

Plot of BMD Relative Change from Baseline by Scheduled Visit and 95% Confidence Intervals
Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population

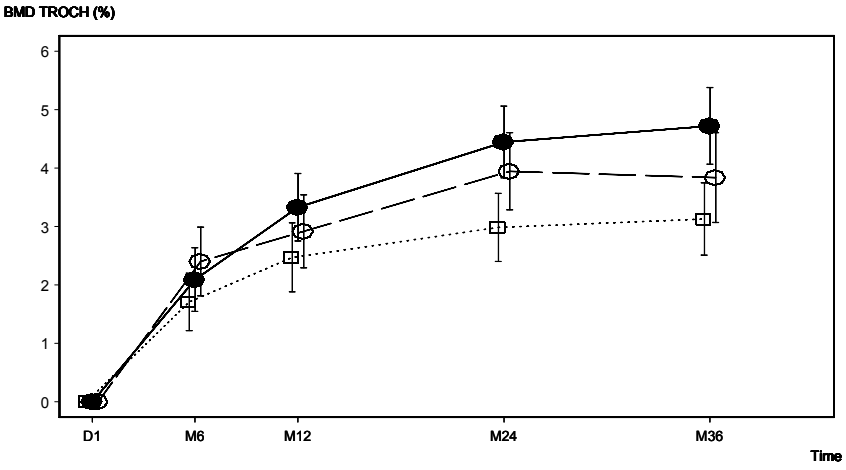


IBN 0.5mg	N =	358	356	356	356	356
IBN 1mg	N =	357	353	353	353	353
RIS	N =	355	350	351	351	351

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_bd_lp_b7.cgm
17JAN2012 14:10

大腿骨大転子部

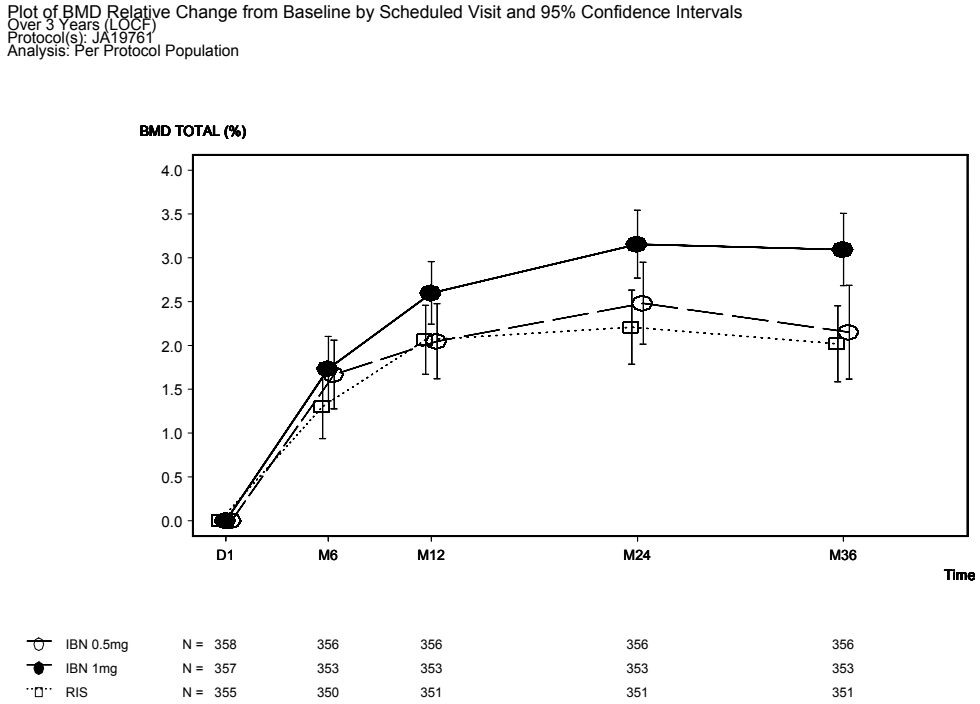
Plot of BMD Relative Change from Baseline by Scheduled Visit and 95% Confidence Intervals
Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population



IBN 0.5mg	N =	358	356	356	356	356
IBN 1mg	N =	357	353	353	353	353
RIS	N =	355	350	351	351	351

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_bd_lp_b8.cgm
17JAN2012 14:10

大腿骨近位部



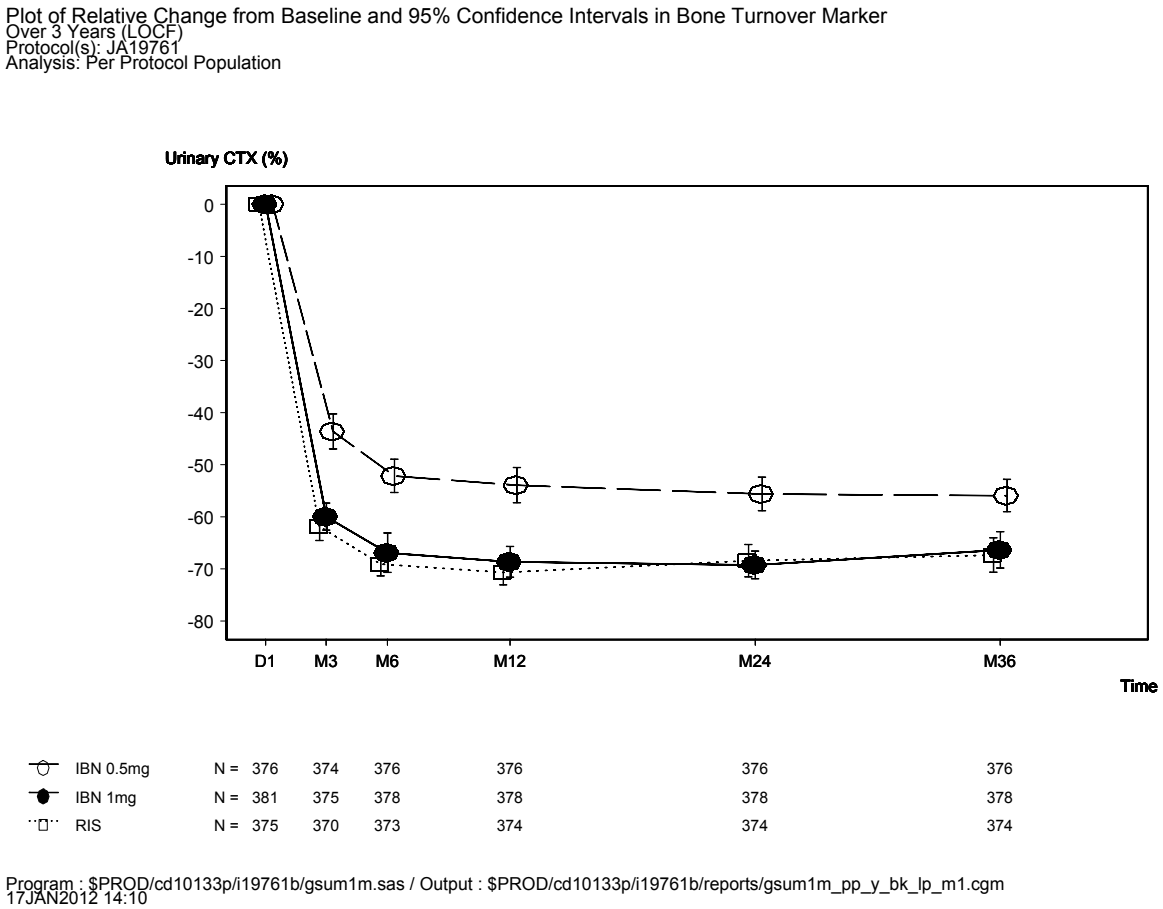
（5.3.5.1-3 図 11.4.2.2-1 を再掲）

(6) 尿中補正 CTX

PPS 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（LOCF）を図 2.7.6.1.5.4-6 に示す。

1 mg 群及び RIS 群は投与6カ月目にそれぞれ−66.91%（−70.68～−63.14%）［平均値（両側95%信頼区間）］及び−69.08%（−71.35～−66.81%）に減少し，以降，いずれも−70%前後で推移した。0.5 mg 群は投与6カ月目に−52.16%（−55.37～−48.96%）に減少し，以降，−55%前後で推移した。尿中補正 CTX は，RIS 群と1 mg 群がほぼ同様の推移を示し，投与期間を通して RIS 群及び1 mg 群は0.5 mg 群に比べて抑制が低かった。

図 2.7.6.1.5.4-6　尿中補正 CTX のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 両側95%信頼区間）（PPS, LOCF, JA19761）



（5.3.5.1-3 図 11.4.3.1-1 を再掲）

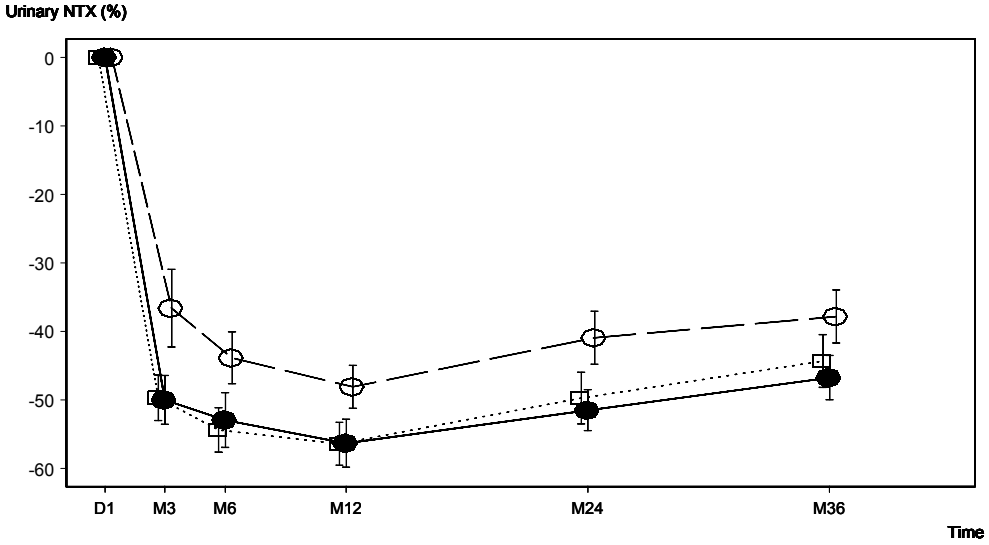
(7) 尿中補正 NTX

PPS 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（LOCF）を図 2.7.6.1.5.4-7 に示す。

6カ月目尿中補正 NTX 変化率［平均値（両側95%信頼区間）］は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ−43.89%（−47.67～−40.10%），−52.96%（−56.94～−48.98%）及び−54.41%（−57.64～−51.17%）であり，3年目ではそれぞれ−37.84%（−41.71～−33.97%），−46.76%（−50.00～−43.51%）及び−44.34%（−48.19～−40.49%）であった。尿中補正 NTX は，RIS 群と 1 mg 群がほぼ同様の推移を示し，投与期間を通して RIS 群及び1 mg 群は0.5 mg 群に比べて低かった。

図 2.7.6.1.5.4-7　尿中補正 NTX のベースラインからの変化率の推移
（平均値 ± 両側95%信頼区間）（PPS, LOCF, JA19761）

Plot of Relative Change from Baseline and 95% Confidence Intervals in Bone Turnover Marker
Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population



IBN 0.5mg	N =	376	374	376	376	376	376
IBN 1mg	N =	381	377	378	378	378	378
RIS	N =	376	373	374	375	375	375

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_bk_lp_m2.cgm
17JAN2012 14:11

（5.3.5.1-3 図 11.4.3.2-1 を再掲）

(8) 骨型 ALP

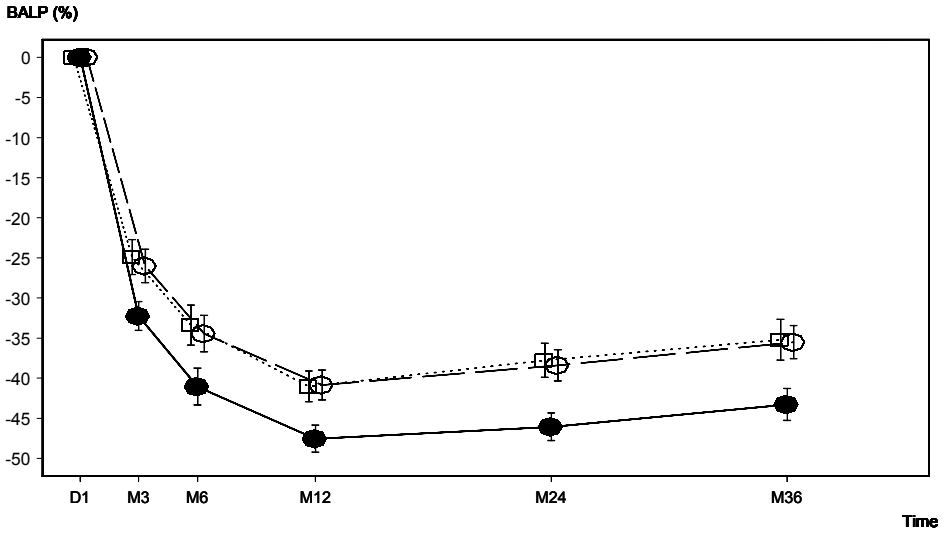
PPS における骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.5.4-8に示す。

6カ月目骨型 ALP 変化率［平均値（両側95%信頼区間）］は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ−34.46%（−36.74～−32.18%），−41.06%（−43.34～−38.77%）及び−33.40%（−35.90～−30.90%）であり，3年目ではそれぞれ−35.52%（−37.59～−33.46%），−43.28%（−45.27～−41.29%）及び−35.22%（−37.77～−32.67%）であった。

骨型 ALP は，RIS 群と0.5 mg 群がほぼ同様の推移を示し，投与期間を通して1 mg 群は RIS 群及び0.5 mg 群に比べて低かった。

図 2.7.6.1.5.4-8　骨型 ALP のベースラインからの変化率の推移
（平均値 ± 両側95%信頼区間）（PPS, LOCF, JA19761）

Plot of Relative Change from Baseline and 95% Confidence Intervals in Bone Turnover Marker
Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population



IBN 0.5mg	N =	376	374	376	376	376	376
IBN 1mg	N =	381	378	378	378	378	378
RIS	N =	376	373	374	375	375	375

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_bk_lp_m3.cgm
17JAN2012 14:11

（5.3.5.1-3 図 11.4.3.3-1 を再掲）

(9) オステオカルシン

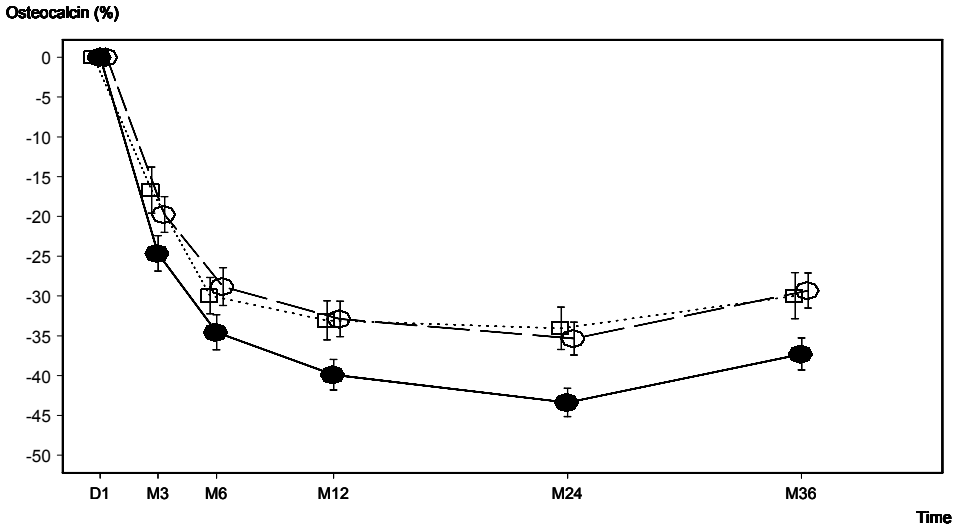
PPS におけるオステオカルシンのベースラインからの変化率の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.5.4-9に示す。

6カ月目オステオカルシン変化率［平均値（両側95%信頼区間）］は，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ−28.83%（−31.21～−26.45%），−34.57%（−36.77～−32.37%）及び−29.96%（−32.25～−27.67%）であり，3年目ではそれぞれ−29.33%（−31.53～−27.13%），−37.31%（−39.32～−35.30%）及び−29.99%（−32.89～−27.10%）であった。

オステオカルシンは，RIS 群と0.5 mg 群がほぼ同様の推移を示し，1 mg 群は投与期間を通して RIS 群及び0.5 mg 群に比べて低かった。

図 2.7.6.1.5.4-9　オステオカルシンのベースラインからの変化率の推移（平均値 ± 両側95%信頼区間）（PPS, LOCF, JA19761）

Plot of Relative Change from Baseline and 95% Confidence Intervals in Bone Turnover Marker
Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population



IBN 0.5mg	N =	376	374	376	376	376	376
IBN 1mg	N =	381	378	378	378	378	378
RIS	N =	376	373	374	375	375	375

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_bk_lp_m4.cgm
17JAN2012 14:11

（5.3.5.1-3 図 11.4.3.4-1 を再掲）

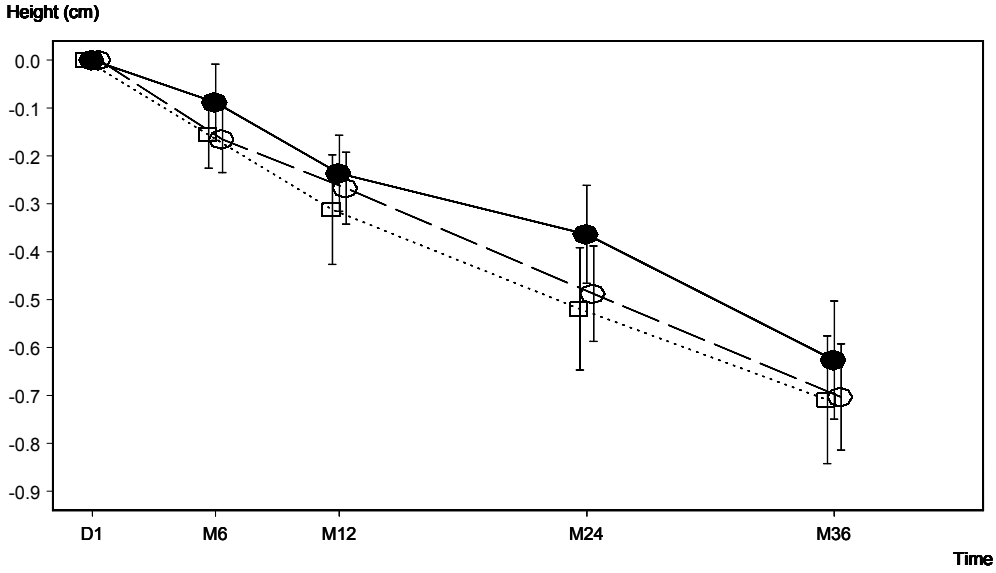
(10) 身長のベースラインからの変化：副次的評価項目

PPS における身長のベースラインからの変化量の推移（LOCF）を図 2.7.6.1.5.4-10に示す。

投与開始3年目のベースライン時からの変化量［平均値（両側95%信頼区間）］は0.5 mg 群, 1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ−0.703 cm（−0.814～−0.593 cm）, −0.626 cm（−0.750～−0.503 cm）及び−0.709 cm（−0.843～−0.576 cm）であった。投与開始3年目のベースライン時からの変化量は RIS 群と本薬注射剤群と比較して同程度であった。

図 2.7.6.1.5.4-10　身長のベースライン時からの変化量（平均値，両側95%信頼区間）（PPS，LOCF，JA19761）

Plot of Mean and 95% Confidence Intervals in Height Change from Baseline Over 3 Years (LOCF)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Per Protocol Population



IBN 0.5mg	N =	376	372	372	372	372
IBN 1mg	N =	382	379	379	379	379
RIS	N =	376	372	373	373	373

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/gsum1m.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/gsum1m_pp_y_ef_lg_hgt.cgm
17JAN2012 14:11

（5.3.5.1-3 図 11.4.4-1 を再掲）

(11) QOL スコアのベースラインからの変化：副次的評価項目

QOL（SF-36：MOS 36–item Short–Form Health Survey）スコア3年目の変化量の平均値（LOCF）を表 2.7.6.1.5.4-9に示す。

ベースラインの QOL の各群の平均値は身体機能が74.8～77.1，日常役割機能（身体）が75.8～78.8，体の痛みが63.7～64.1，全体的健康感が62.9～63.8，活力が65.2～66.4，社会生活機能が83.3～86.2，日常役割機能（精神）が80.3～80.8，心の健康が73.0～74.6，身体的健康をあらわすサマリースコアが40.2～41.8，精神的健康をあらわすサマリースコアが52.9～54.3であり，3群間で大きな違いは認められなかった。

いずれの投与群においても，ベースラインに比べて投与開始後に一定の改善又は悪化の傾向を示したスコアはなく，投与群間においても大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.5.4-9　3年目の QOL のベースラインからの変化量（平均値，両側95%信頼区間）
（PPS，LOCF，JA19761）

	0.5 mg 群	1 mg 群	RIS 群
Physical functioning 身体機能	−2.6 −4.5，−0.8	−1.2 −3.2，−0.8	−1.4 −3.3，0.6
Role physical 日常役割機能（身体）	0.2 −2.6，2.9	1.3 −1.6，4.3	0.4 −2.6，3.3
Bodily pain 体の痛み	2.0 −0.8，4.7	2.6 −0.1，5.4	3.2 0.6，5.9
General health 全体的健康感	0.3 −1.5，2.1	0.5 −1.1，2.1	2.1 0.3，3.9
Vitality 活力	0.9 −1.2，3.0	0.2 −1.9，2.3	−0.8 −3.0，1.5
Social functioning 社会生活機能	0.5 −2.1，3.1	0.1 −2.4，2.7	−2.4 −4.9，0.1
Role emotional 日常役割機能（精神）	−0.2 −3.2，2.8	0.7 −2.2，3.7	0.3 −2.5，3.2
Mental health 心の健康	0.9 −1.3，3.1	1.3 −0.6，3.3	1.3 −0.8，3.3
PCS 身体的健康をあらわすサマリースコア	−0.8 −2.3，0.6	0.1 −1.5，1.7	−0.3 −1.7，1.2
MCS 精神的健康をあらわすサマリースコア	1.0 −0.0，1.9	0.5 −0.4，1.5	0.5 −0.5，1.5

（5.3.5.1-3 表 11.4.5-1 を再掲）

2.7.6.1.5.5　安全性（JA19761）

(1) 治療期間

治験薬の投与期間を表 2.7.6.1.5.5-1に，静脈内投与の投与回数を表 2.7.6.1.5.5-2に，静脈内投与（本薬注射剤又はそのプラセボ）及び経口投与（RIS 又はそのプラセボ）の投薬率［投与回数／投与予定回数（中止例は投与中止判断日までの投与予定回数）］を表 2.7.6.1.5.5-3に示す。

各群の投与日数の平均値は928.7～945.7日，静脈内投与の投与回数の平均値は29.9～30.5回であり，投与群間で同程度であった。静脈内投与及び経口投与の投薬率は，いずれの投与群においても静脈内投与は96%以上で経口投与は93%以上であった。

表 2.7.6.1.5.5-1　治験薬の投与期間（日）（Safety，JA19761）

sum1mdur_sp Summary of Study Duration (in Days)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Safety Population

Statistics	IBN 0.5mg (N=411)	IBN 1mg (N=411)	RIS (N=406)
Treatment Duration			
n	411	411	406
Mean	928.7	945.7	935.0
Std Dev	329.2	311.4	310.5
Median	1092.0	1092.0	1092.0
Minimum	2	9	9
Maximum	1109	1145	1111

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mdur.sas / Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mdur_sp.out
17JAN2012 14:36　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 12.1-2 を再掲）

表 2.7.6.1.5.5-2　静脈内投与回数の集計（Safety, JA19761）

sum1mtr_sp Summary of Number of Intravenous Administration
Protocol(s): JA19761
Analysis: Safety Population

Variable Statistics	IBN 0.5mg (N=411)	IBN 1mg (N=411)	RIS (N=406)
Drug Administration			
36	231 (56.2%)	246 (59.9%)	228 (56.2%)
35	35 (8.5%)	30 (7.3%)	29 (7.1%)
34	17 (4.1%)	19 (4.6%)	20 (4.9%)
33	12 (2.9%)	8 (1.9%)	12 (3.0%)
32	11 (2.7%)	9 (2.2%)	8 (2.0%)
31	3 (0.7%)	7 (1.7%)	4 (1.0%)
30	3 (0.7%)	6 (1.5%)	5 (1.2%)
29	4 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
28	5 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
27	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
26	2 (0.5%)	3 (0.7%)	6 (1.5%)
25	2 (0.5%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
24	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
23	3 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)
22	3 (0.7%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)
21	4 (1.0%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)
20	2 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.5%)
19	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
18	0 (0.0%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)
17	3 (0.7%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)
16	0 (0.0%)	2 (0.5%)	7 (1.7%)
15	3 (0.7%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)
14	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
13	4 (1.0%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)
12	0 (0.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
11	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
10	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
9	4 (1.0%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
8	3 (0.7%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)
7	4 (1.0%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
6	5 (1.2%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)
5	6 (1.5%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)
4	5 (1.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
3	6 (1.5%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)
2	5 (1.2%)	5 (1.2%)	8 (2.0%)
1	11 (2.7%)	12 (2.9%)	7 (1.7%)
Frequency of Administration			
n	411	411	406
Mean	29.9	30.5	30.0
Std Dev	10.9	10.4	10.4
Median	36.0	36.0	36.0
Minimum	1	1	1
Maximum	36	36	36

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mtr.sas
Output : $PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mtr_sp.out
17JAN2012 14:36　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 12.1-3 を再掲）

表 2.7.6.1.5.5-3　静脈内投与及び経口投与の投薬率の集計（Safety, JA19761）

sum1mtrcmpl2_sp_mb Summary of Trial Drug Compliance over Time (Cumulative)
Protocol(s): JA19761
Analysis: Safety Population

Parameter / Treatment / Visit	IV n	IV Mean	IV SD	IV Median	IV Min	IV Max	PO n	PO Mean	PO SD	PO Median	PO Min	PO Max
IBN 0.5mg												
0 - 3M	411	99.07	6.14	100.00	33.3	100.0	411	96.14	11.36	100.00	2.6	100.0
0 - 6M	411	98.24	7.28	100.00	33.3	100.0	411	94.72	12.37	99.44	2.6	100.0
0 - 12M	411	97.25	8.16	100.00	41.7	100.0	411	93.86	12.57	98.92	2.6	100.0
0 - 24M	411	97.28	6.97	100.00	50.0	100.0	411	93.83	11.94	98.77	2.6	100.0
0 - 36M	411	97.15	6.75	100.00	50.0	100.0	411	93.61	11.72	98.28	2.6	100.0
IBN 1mg												
0 - 3M	411	98.82	6.74	100.00	33.3	100.0	411	96.23	10.34	100.00	19.0	100.0
0 - 6M	411	98.30	7.53	100.00	33.3	100.0	411	95.64	10.77	99.46	19.0	100.0
0 - 12M	411	97.71	8.36	100.00	33.3	100.0	411	95.02	10.95	99.44	19.0	100.0
0 - 24M	411	97.33	7.77	100.00	33.3	100.0	411	94.61	10.34	99.05	19.0	100.0
0 - 36M	411	97.17	7.71	100.00	33.3	100.0	411	94.37	10.25	98.64	19.0	100.0
RIS												
0 - 3M	406	98.69	7.29	100.00	33.3	100.0	406	95.55	12.74	100.00	10.6	100.0
0 - 6M	406	98.11	8.80	100.00	16.7	100.0	406	94.97	13.64	99.45	6.1	100.0
0 - 12M	406	97.71	9.57	100.00	14.3	100.0	406	94.74	13.76	99.45	5.6	100.0
0 - 24M	406	96.87	9.43	100.00	11.8	100.0	406	93.86	13.48	99.04	5.6	100.0
0 - 36M	406	96.68	9.38	100.00	11.8	100.0	406	93.68	13.39	98.70	5.6	100.0

Program : $PROD/cd10133p/i19761b/sum1mtrcmpl2.sas / Output:$PROD/cd10133p/i19761b/reports/sum1mtrcmpl2_sp_mb.out
17JAN2012 14:38　Page 1 of 1

（5.3.5.1-3 表 12.1-4 を再掲）

(2) 有害事象

1) 有害事象発現率

有害事象の発現率は，0.5 mg 群98.8%（406/411例，2665件），1 mg 群97.6%（401/411例，2678件），RIS 群96.8%（393/406例，2405件）であった。

有害事象を SOC 別に集計した場合，いずれかの群で発現率が10%以上の SOC は，発現率の高い順に，「感染症および寄生虫症」（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：66.2%，69.1%，66.0%，以下同様），「筋骨格系および結合組織障害」（62.8%，64.0%，53.0%），「胃腸障害」（53.8%，55.5%，53.0%），「傷害，中毒および処置合併症」（49.6%，45.5%，46.8%），「皮膚および皮下組織障害」（33.3%，33.8%，32.3%），「神経系障害」（30.9%，31.1%，25.4%），「眼障害」（23.6%，23.6%，22.2%），「臨床検査」（19.2%，16.5%，19.7%），「全身障害および投与局所様態」（14.8%，20.7%，13.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（12.4%，13.4%，12.3%），及び「血管障害」（11.7%，9.2%，5.4%）であった。

これらのうち，RIS 群に対しいずれかの本薬注射剤群で発現率が5%以上（21例以上）高かった SOC は，0.5 mg 群及び1 mg 群の「筋骨格系および結合組織障害」（RIS 群53.0%に対し0.5 mg 群62.8%，1 mg 群64.0%）及び「神経系障害」（RIS 群25.4%に対し0.5 mg 群30.9%，1 mg 群31.1%），1 mg 群の「全身障害および投与局所様態」（RIS 群13.3%に対し0.5 mg 群14.8%，1 mg 群20.7%），0.5 mg 群の「血管障害」（RIS 群5.4%に対し0.5 mg 群11.7%，1 mg 群9.2%）であった。

また，本薬注射剤群間で発現率が5%以上異なった SOC は「全身障害および投与局所様態」（0.5 mg 群14.8%に対し1 mg 群20.7%）のみであった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上（21例以上）の有害事象は，「感染症および寄生虫症」では鼻咽頭炎（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：45.7%，50.9%，49.5%，以下同様），膀胱炎（10.2%，8.5%，5.2%），上気道感染（6.8%，6.3%，5.7%），「筋骨格系および結合組織障害」

では，骨関節炎（18.2%，15.3%，12.6%），背部痛（12.9%，19.5%，13.5%），関節痛（13.1%，11.4%，9.4%），関節周囲炎（6.3%，8.5%，6.4%），筋痛（8.0%，6.3%，5.7%），四肢痛（5.1%，6.8%，6.9%），腰部脊椎管狭窄（2.4%，5.1%，3.2%），「胃腸障害」では，便秘（10.5%，10.5%，13.5%），齲歯（7.8%，6.6%，5.9%），歯周炎（4.4%，7.1%，7.6%），胃不快感（5.8%，5.6%，5.2%），胃炎（6.8%，4.1%，4.9%），口内炎（5.1%，3.9%，5.4%），下痢（5.6%，3.6%，4.7%），歯肉炎（4.1%，5.1%，3.2%），「傷害，中毒および処置合併症」では，挫傷（24.1%，21.7%，24.4%），脊椎圧迫骨折（6.3%，5.8%，6.2%），関節捻挫（3.4%，5.1%，3.9%），節足動物刺傷（5.4%，3.6%，3.2%），「皮膚および皮下組織障害」では，湿疹（10.9%，7.8%，7.6%），接触性皮膚炎（6.1%，7.3%，6.4%），「神経系障害」では，浮動性めまい（8.0%，5.6%，6.7%），頭痛（8.0%，7.1%，3.9%），「眼障害」では，白内障（8.0%，8.5%，8.6%），結膜炎（5.6%，6.3%，3.9%），「血管障害」では高血圧（9.0%，7.3%，3.7%），「耳および迷路障害」では，回転性めまい（3.9%，3.4%，5.2%），「精神障害」では，不眠症（4.4%，5.8%，5.4%）であり，その他の有害事象の発現率はいずれの群においても5%未満であった。

これらの事象のうち，本薬注射剤群で RIS 群より発現率が10%以上高かった事象は認められず，5%以上高かった事象は，「感染症および寄生虫症」の膀胱炎（RIS 群5.2%に対し0.5 mg 群10.2%，1 mg 群8.5%），「筋骨格系および結合組織障害」の骨関節炎（RIS 群12.6%に対し0.5 mg 群18.2%，1 mg 群15.3%）及び背部痛（RIS 群13.5%に対し0.5 mg 群12.9%，1 mg 群19.5%），並びに「血管障害」の高血圧（RIS 群3.7%に対し0.5 mg 群9.0%，1 mg 群7.3%）であった。また，本薬注射剤群で RIS 群より発現率が5%以上低かった事象は認められなかった。

また，本薬注射剤0.5 mg 群より1 mg 群で発現率が5%以上高かった事象は，鼻咽頭炎（0.5 mg 群45.7%に対し1 mg 群50.9%）及び背部痛（0.5 mg 群12.9%に対し1 mg 群19.5%）であり，1 mg 群より0.5 mg 群で発現率が5%以上高い事象は認められなかった。

なお，注射部位に関連する有害事象として，発現率が1群2%以上の事象はなかったが，注射部位腫脹，注射部位疼痛，注射部位反応，注射部位紅斑，注射部位発疹，穿刺部位疼痛，注射部位炎症，注射部位血管外漏出，注射部位血腫，注射部位内出血，注射部位皮膚炎，注入部位腫脹と多種の報告があるため，これらの事象をまとめた発現率を集計したところ，0.5 mg 群1.2%（5例），1 mg 群4.1%（17例）及び RIS 群1.0%（4例）であった。注射部位に関連する有害事象の発現率は最も高い1 mg 群でも5%以下であった。

2) 因果関係が否定できない有害事象発現率

因果関係が否定できない有害事象の発現率は，0.5 mg 群25.1%（103/411例，152件），1 mg 群25.1%（103/411例，152件），RIS 群20.4%（83/406例，122件）であった。

因果関係が否定できない有害事象を SOC 別に集計した場合，いずれかの群で発現率が5%以上（21例以上）の SOC は，発現率の高い順に「胃腸障害」（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：8.8%，8.8%，10.1%，以下同様），「筋骨格系および結合組織障害」（5.4%，6.1%，3.7%），「全身障害および投与局所様態」（4.4%，7.5%，1.7%）であった。これらのうち，「全身障害および投与局所様態」が本薬注射剤1 mg 群で RIS 群より発現率が5%以上高かった以外は，投与群間で発現率が5%以上異なる SOC は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象の事象別集計では，発現率が5%以上（21例以上）の事象は認められず，いずれかの群で最も発現率が高かったのは背部痛（0.5 mg 群1.9%，1 mg 群2.9%，RIS 群1.2%）であり，その他発現率が2%以上の因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

なお，注射部位に関連する因果関係が否定できない有害事象として，発現率が1群2%以上の事象はなかったが，注射部位腫脹，注射部位紅斑，注射部位発疹，注射部位反応，注射部位疼痛，注射部位炎症，注射部位血管外漏出，注射部位皮膚炎と多種の報告があるため，これらの

事象をまとめた発現率を集計したところ，0.5 mg 群0.5%（2例），1 mg 群2.7%（11例）及びRIS 群0.2%（1例）であった。注射部位に関連する有害事象の発現率は最も高い1 mg 群でも5%以下であった。

3) 重症度別有害事象

各群の重症度別有害事象発現率を表 2.7.6.1.5.5-4に，重症度が高度であった有害事象の発現例数を表 2.7.6.1.5.5-5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，0.5 mg 群でそれぞれ96.6%（397/411例，2465件），29.7%（122/411例，171件）及び5.6%（23/411例，29件），1 mg 群でそれぞれ95.4%（392/411例，2473件），30.4%（125/411例，172件）及び5.8%（24/411例，33件），RIS 群でそれぞれ94.6%（384/406例，2188件），29.3%（119/406例，181件）及び6.9%（28/406例，36件）であった。いずれの投与群においても，高度の有害事象は少なく，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。また，高度の有害事象の発現率は各群で5.6～6.9%と大きく異ならなかった。

重症度が高度であった有害事象のうち，ほとんどは1群に1例の発現であり，1群に2例以上であったのは，脊椎圧迫骨折（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：3例，1例，0例，以下同様），脳梗塞（1例，2例，2例），脳出血（0例，2例，1例），くも膜下出血（2例，1例，1例），急性心筋梗塞（0例，1例，2例），膵癌（2例，1例，1例）及び胃癌（0例，1例，2例）であり，これらの事象の発現例数に投与群間での明らかな偏りは認められなかった。高度の有害事象のうち因果関係が否定できない有害事象と判断された事象の発現率は0.5 mg 群1例（0.2%）に1件（出血性十二指腸潰瘍），1 mg 群2例（0.5%）に2件（疼痛，骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死），RIS 群4例（1.0%）に6件（悪寒，悪心，口渇の3件が1例に，出血性十二指腸炎，若年性関節炎，胃潰瘍）であった。ただし，出血性十二指腸潰瘍は経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。

中等度の有害事象のうち，いずれかの投与群で5%以上（21例以上）の被験者に発現した有害事象は認められず，いずれかの投与群で発現率が2%以上（9例以上）の有害事象は背部痛（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：2.9%，1.7%，1.2%，以下同様，高度なし），脊椎圧迫骨折（2.9%，3.2%，3.0%，高度を含めた場合3.6%，3.4%，3.0%）及び挫傷（1.0%，1.0%，2.5%，高度なし）であり，その発現率は投与群間で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.1.5.5-4 有害事象の重症度別発現例数，発現率及び発現件数（Safety，JA19761）

投与群	N	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
0.5 mg	411	406	98.8	2665	397	96.6	2465	122	29.7	171	23	5.6	29
1 mg	411	401	97.6	2678	392	95.4	2473	125	30.4	172	24	5.8	33
RIS	406	393	96.8	2405	384	94.6	2188	119	29.3	181	28	6.9	36

（5.3.5.1-3 表 12.2.3.3-1 を再掲）

表 2.7.6.1.5.5-5　重症度が高度であった有害事象の発現例数（Safety, JA19761）

ae11svr_sp Summary of Adverse Events by Body System (Intensity: Severe)
Severe Adverse Events
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	23 (5.6)	24 (5.8)	28 (6.9)
Total Number of AEs	29	33	36
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	7 (1.7)	6 (1.5)	6 (1.5)
膵癌	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
胃癌	-	1 (0.2)	2 (0.5)
肺の悪性新生物	-	1 (0.2)	1 (0.2)
急性骨髄性白血病	1 (0.2)	-	-
形質細胞腫	1 (0.2)	-	-
結腸癌	-	1 (0.2)	-
多発性骨髄腫	1 (0.2)	-	-
胆嚢癌	-	-	1 (0.2)
乳癌	-	-	1 (0.2)
肺非小細胞癌	-	1 (0.2)	-
卵管癌	1 (0.2)	-	-
卵巣癌	-	1 (0.2)	-
膀胱癌	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	7	6	6
神経系障害			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	8 (1.9)	7 (1.7)
脳梗塞	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
くも膜下出血	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
脳出血	-	2 (0.5)	1 (0.2)
ラクナ梗塞	-	1 (0.2)	-
四肢麻痺	-	-	1 (0.2)
視床出血	-	1 (0.2)	-
小脳梗塞	-	-	1 (0.2)
側頭葉てんかん	-	1 (0.2)	-
脳血栓	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	3	8	7
傷害，中毒および処置合併症			
Total Pts With at Least one AE	8 (1.9)	3 (0.7)	2 (0.5)
脊椎圧迫骨折	3 (0.7)	1 (0.2)	-
硬膜下血腫	-	1 (0.2)	1 (0.2)
上腕骨骨折	1 (0.2)	-	1 (0.2)
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	-
関節脱臼	1 (0.2)	-	-
胸椎骨折	1 (0.2)	-	-
仙骨骨折	1 (0.2)	-	-
大腿骨骨折	1 (0.2)	-	-
脳挫傷	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	9	4	2
心臓障害			
Total Pts With at Least one AE	3 (0.7)	2 (0.5)	6 (1.5)
急性心筋梗塞	-	1 (0.2)	2 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
うっ血性心不全	-	1 (0.2)	-
完全房室ブロック	-	-	1 (0.2)
急性心不全	-	-	1 (0.2)
拘束性心筋症	1 (0.2)	-	-
混合性大動脈弁疾患	-	-	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	-	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	3	3	7

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11svr_sp Summary of Adverse Events by Body System (Intensity: Severe)
Severe Adverse Events
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (1.0)
悪心	-	-	1 (0.2)
胃潰瘍	-	-	1 (0.2)
出血性十二指腸炎	-	-	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	-	-
出血性直腸潰瘍	-	1 (0.2)	-
大腸穿孔	-	1 (0.2)	-
腸炎	-	-	1 (0.2)
嘔吐	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	3	4
全身障害および投与局所様態			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
多臓器不全	1 (0.2)	-	1 (0.2)
悪寒	-	-	1 (0.2)
口渇	-	-	1 (0.2)
廃用症候群	-	1 (0.2)	-
疼痛	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	2	3
筋骨格系および結合組織障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
筋痛	-	-	1 (0.2)
腰部脊椎管狭窄	-	1 (0.2)	-
骨壊死	-	1 (0.2)	-
骨関節炎	1 (0.2)	-	-
若年性関節炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	2	2
血液およびリンパ系障害			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	-	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	-	1 (0.2)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	2	-	1
血管障害			
Total Pts With at Least one AE	-	2 (0.5)	1 (0.2)
顕微鏡的多発血管炎	-	1 (0.2)	-
大動脈解離	-	-	1 (0.2)
大動脈瘤	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	2	1
感染症および寄生虫症			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症性ショック	-	-	1 (0.2)
腹膜感染	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	1 (0.2)
気胸	1 (0.2)	-	-
呼吸不全	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	-	1
肝胆道系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
自己免疫性肝炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11svr_sp Summary of Adverse Events by Body System (Intensity: Severe)
Severe Adverse Events
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
耳および迷路障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	-
回転性めまい	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	-
腎および尿路障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	-
腎不全	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	-
免疫系障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	-
続発性アミロイドーシス	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:06:23:05　(3 of 3)

（5.3.5.1-3 表 12.2.3.3-2 を再掲）

4) 発現時期別有害事象

有害事象の初発時期について，投与期間を6カ月ごとに区切り集計し，投与群ごとの時期別有害事象発現率を表 2.7.6.1.5.5-6に示す。

有害事象発現率は，最初の6カ月（投与開始～6カ月目）が各群で71.3～73.6%と最も多く，その後6カ月ごとの期間の発現率はいずれの投与群においても減少傾向にあり，31カ月目以降で54.0～59.7%であった。時期別の有害事象発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。

事象別の発現時期別発現率の集計では，鼻咽頭炎は投与開始～6カ月目に各群で17.0～23.2%と最も高く，以降徐々に減少し19カ月目以降大きな変動はなかった。背部痛は投与開始～6カ月目で他の時期よりも高い傾向があり，1 mg で7.8%と最も高かった。7カ月目以降はいずれの投与群も大きな変動はなかった。膀胱炎，骨関節炎，関節痛，挫傷，湿疹及び便秘の発現率は時期別で偏りは認められなかった。その他のいずれの有害事象の発現率においても時期別に偏りはなく，投与期間に依存して発現率が増加する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.5.5-6　有害事象の時期別発現例数，発現率及び発現件数（Safety，JA19761）

投与群		0-6 M	7-12 M	13-18 M	19-24 M	25-30 M	31 M-
0.5 mg	例数	n=411	n=373	n=357	n=346	n=330	n=318
	発現例数	301	259	232	212	181	190
	%	73.2	69.4	65.0	61.3	54.8	59.7
	発現件数	654	471	474	382	326	357
1 mg	例数	n=411	n=381	n=366	n=349	n=339	n=322
	発現例数	293	268	237	211	210	174
	%	71.3	70.3	64.8	60.5	61.9	54.0
	発現件数	630	525	453	387	362	321
RIS	例数	n=406	n=379	n=363	n=341	n=322	n=310
	発現例数	299	224	217	192	175	168
	%	73.6	59.1	59.8	56.3	54.3	54.2
	発現件数	626	409	412	345	324	289

（5.3.5.1-3 表 12.2.3.4-1 を再掲）

(3) 死亡，その他重篤な有害事象及び重要な有害事象

1) 死亡

死亡に至った有害事象の発現例数を表 2.7.6.1.5.5-7に示す。

死亡に至った有害事象の発現率は，0.5 mg 群で1.2%（5例5件：出血性十二指腸潰瘍，急性骨髄性白血病，くも膜下出血，拘束性心筋症，多臓器不全が各1例），1 mg 群で0.7%（3例6件：うっ血性心不全，急性心筋梗塞，腎不全の3件が1例に，心筋梗塞，脳出血の2件が1例に，顕微鏡的多発血管炎が1例）及び RIS 群で1.5%（6例6件：急性心筋梗塞が2例及びくも膜下出血，肺の悪性新生物，膵癌，胆嚢癌が各1例）であった。この内，因果関係が否定できない有害事象と判断されたのは，0.5 mg 群の出血性十二指腸潰瘍のみであった。ただし，本事象は経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係については，「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.1.5.5-7　死亡に至った有害事象の発現例数（Safety, JA19761）

ae11ddj_sp Summary of Adverse Events Leading to Deaths by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	5 (1.2)	3 (0.7)	6 (1.5)
Total Number of AEs	5	6	6
心臓障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	-	1 (0.2)	2 (0.5)
うっ血性心不全	-	1 (0.2)	-
拘束性心筋症	1 (0.2)	-	-
心筋梗塞	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	3	2
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	1 (0.2)	-	3 (0.7)
急性骨髄性白血病	1 (0.2)	-	-
胆嚢癌	-	-	1 (0.2)
肺の悪性新生物	-	-	1 (0.2)
膵癌	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	-	3
神経系障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (0.2)	-	1 (0.2)
脳出血	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	1	1
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	-
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	1	-	-
血管障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	-
顕微鏡的多発血管炎	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	-
腎および尿路障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	-
腎不全	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	-
全身障害および投与局所様態			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	-
多臓器不全	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:23:30　　(1 of 1)

（5.3.5.1-3 表 12.3.1.1-1 を再掲）

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は0.5 mg 群24.6%（101/411例，145件），1 mg 群24.8%（102/411例，140件）及び RIS 群32.5%（132/406例，188件）であった。

重篤な有害事象の発現率がいずれかの投与群で2%以上（9例以上）であった SOC は，発現率の高い順に「傷害，中毒および処置合併症」（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：6.1%，5.1%，5.7%，以下同様），「神経系障害」（3.2%，5.6%，5.2%），「胃腸障害」（2.7%，3.9%，5.4%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（3.9%，3.6%，3.4%），「眼障害」（2.4%，3.2%，4.9%），「筋骨格系および結合組織障害」（3.4%，2.4%，3.7%），「心臓障害」（1.7%，1.9%，3.4%）及び「感染症および寄生虫症」（2.4%，

1.7%，1.7%）であった。これらの発現率において，投与群間で大きく異なることはなかった。
事象別で，発現率がいずれかの投与群で1%以上（5例以上）の事象は，脊椎圧迫骨折（2.2%，1.5%，1.7%），結腸ポリープ（0.5%，1.2%，0.2%），白内障（1.7%，2.4%，3.7%），骨関節炎（1.0%，0.7%，1.5%）であった。これらの発現率において，いずれかの投与群に偏って発現した事象はなかった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数を表 2.7.6.1.5.5-8に示す。因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は0.5 mg 群で1.5%（6/411例，6件），1 mg 群で0.5%（2/411例，2件）及びRIS 群で2.7%（11/406例，13件）であり，1 mg 群で最も低かった。因果関係が否定できない重篤な有害事象の投与群ごとの内訳は，0.5 mg 群で出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍，上部消化管出血，直腸癌，乳癌及び食欲不振が各1例，1 mg 群でインフルエンザ様疾患及び骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死が各1例，RIS 群で悪寒，悪心，口渇の3件が1例並びに胃炎，胃潰瘍，出血性十二指腸炎，大腸炎，扁平上皮癌，若年性関節炎，自己免疫性肝炎，白内障，間質性肺疾患及び手根管症候群が各1例であった。これらの内，0.5 mg 群の出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍及び上部消化管出血の3例は，経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。この3例を除いた本薬注射剤0.5 mg での因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は0.7%（3例/411例，3件）であった。

表 2.7.6.1.5.5-8　因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数（Safety, JA19761）

ae11sdrj_sp Summary of Serious Adverse Drug Reaction by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	6 (1.5)	2 (0.5)	11 (2.7)
Total Number of AEs	6	2	13
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	3 (0.7)	-	5 (1.2)
悪心	-	-	1 (0.2)
胃炎	-	-	1 (0.2)
胃潰瘍	-	-	1 (0.2)
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	-	-
出血性十二指腸炎	-	-	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	-	-
上部消化管出血	1 (0.2)	-	-
大腸炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	3	-	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）			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	-	1 (0.2)
直腸癌	1 (0.2)	-	-
乳癌	1 (0.2)	-	-
扁平上皮癌	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	2	-	1
全身障害および投与局所様態			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	-	1 (0.2)	-
悪寒	-	-	1 (0.2)
口渇	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	1	2
筋骨格系および結合組織障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	1 (0.2)
骨壊死	-	1 (0.2)	-
若年性関節炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	1	1
肝胆道系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
自己免疫性肝炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1
眼障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
白内障	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
間質性肺疾患	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1
神経系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
手根管症候群	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1
代謝および栄養障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	-
食欲不振	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:27:14　(1 of 1)

（5.3.5.1-3 表 12.3.1.2-2 を再掲）

3) 他の重要な有害事象

① 中止に至った有害事象

中止に至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例数を，それぞれ表2.7.6.1.5.5-9及び表 2.7.6.1.5.5-10に示す。

中止に至った有害事象は0.5 mg 群で8.3%（34/411例，36件），1 mg 群で10.2%（42/411例，47件）及び RIS 群で9.4%（38/406例，48件）であった。

中止に至った有害事象の SOC 別のうち発現率がいずれかの投与群で2%以上（9例以上）であった SOC は，高い順に「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：2.7%，2.7%，2.5%，以下同様），「神経系障害」（1.7%，2.2%，1.5%）であった。これらの発現率において，投与群間で大きく異なることはなかった。

事象別で，発現率がいずれかの投与群で1%以上（5例以上）の事象は認められず，最も発現率が高い事象は0.5 mg 群のアルツハイマー型認知症で0.7%（1 mg 群及び RIS 群はともに0.5%）であった。

中止に至った因果関係が否定できない有害事象は，0.5 mg 群で1.9%（8/411例，8件），1 mg 群で1.7%（7/411例，8件）及び RIS 群で2.0%（8/406例，11件）であった。その内訳は0.5 mg 群で胃炎，出血性胃潰瘍，出血性十二指腸潰瘍，顎痛，蕁麻疹，直腸癌，乳癌，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例，1 mg 群で口内炎及び咽喉頭疼痛が1例に2件，上腹部痛，骨壊死；医師記載名は両側特発性大腿骨頭壊死，急性期反応，注射部位反応，疼痛，蕁麻疹が各1例，RIS 群で関節痛，筋骨格痛及び四肢痛が1例に3件，胃腸炎及び若年性関節炎が1例に2件，胃不快感，出血性十二指腸炎，蕁麻疹，間質性肺疾患，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，自己免疫性肝炎が各1例であった。ただし，0.5 mg 群の出血性胃潰瘍及び出血性十二指腸潰瘍，並びに1 mg 群の口内炎，咽喉頭疼痛及び上腹部痛は，経口剤との因果関係が否定されなかったものであり，本薬注射剤との因果関係は否定された。これらの事象を除いた場合の中止に至った因果関係が否定できない有害事象の0.5 mg 群及び1 mg 群での発現率は，それぞれ1.5%（6/411例，6件）及び1.2%（5/411例，5件）であった。

表 2.7.6.1.5.5-9 中止に至った有害事象の発現例数（Safety, JA19761）

ae11wdlj_sp Summary of Adverse Events Leading to Withdrawals by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	34 (8.3)	42 (10.2)	38 (9.4)
Total Number of AEs	36	47	48
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	11 (2.7)	11 (2.7)	10 (2.5)
結腸癌	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
胃癌	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
直腸癌	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	-	2 (0.5)
膵癌	2 (0.5)	1 (0.2)	-
多発性骨髄腫	-	1 (0.2)	1 (0.2)
胆嚢癌	1 (0.2)	-	1 (0.2)
形質細胞腫	1 (0.2)	-	-
結腸腺腫	-	-	1 (0.2)
甲状腺の良性新生物	-	1 (0.2)	-
再発膀胱癌	-	1 (0.2)	-
舌の悪性新生物，病期不明	-	1 (0.2)	-
肺の悪性新生物	-	-	1 (0.2)
卵管癌	1 (0.2)	-	-
卵巣癌	-	1 (0.2)	-
膀胱癌	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	11	11	11
神経系障害			
Total Pts With at Least one AE	7 (1.7)	9 (2.2)	6 (1.5)
アルツハイマー型認知症	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
くも膜下出血	2 (0.5)	1 (0.2)	-
脳出血	-	2 (0.5)	1 (0.2)
記憶障害	-	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	-	1 (0.2)
視床出血	-	2 (0.5)	-
脳梗塞	1 (0.2)	-	1 (0.2)
パーキンソニズム	-	1 (0.2)	-
頚動脈狭窄	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	8	9	6
心臓障害			
Total Pts With at Least one AE	3 (0.7)	5 (1.2)	3 (0.7)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	1 (0.2)	-
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	-
心房細動	-	1 (0.2)	1 (0.2)
うっ血性心不全	-	1 (0.2)	-
完全房室ブロック	-	-	1 (0.2)
急性心筋梗塞	-	1 (0.2)	-
急性心不全	-	-	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	-	-	1 (0.2)
洞不全症候群	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	4	6	5

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:28:12 (1 of 3)

ae11wdlj_sp Summary of Adverse Events Leading to Withdrawals by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	4 (1.0)	4 (1.0)
関節リウマチ	-	2 (0.5)	1 (0.2)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.2)	-	-
顎痛	1 (0.2)	-	-
関節痛	-	-	1 (0.2)
筋骨格痛	-	-	1 (0.2)
腰部脊椎管狭窄	-	1 (0.2)	-
骨炎	-	-	1 (0.2)
骨壊死	-	1 (0.2)	-
四肢痛	-	-	1 (0.2)
若年性関節炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	2	4	6
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	3 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)
胃炎	1 (0.2)	-	-
胃不快感	-	-	1 (0.2)
口内炎	-	1 (0.2)	-
歯周炎	-	1 (0.2)	-
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	-	-
出血性十二指腸炎	-	-	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	-	-
上腹部痛	-	1 (0.2)	-
穿孔性十二指腸潰瘍	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	3	3	3
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.0)
間質性肺疾患	1 (0.2)	-	1 (0.2)
咽喉頭疼痛	-	1 (0.2)	-
気管支反応性亢進	-	-	1 (0.2)
呼吸不全	-	-	1 (0.2)
肺障害	-	1 (0.2)	-
喘息	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	2	4
血液およびリンパ系障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	1 (0.2)	-
再生不良性貧血	-	1 (0.2)	-
播種性血管内凝固	-	-	1 (0.2)
汎血球減少症	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	3	1
全身障害および投与局所様態			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
多臓器不全	1 (0.2)	-	1 (0.2)
急性期反応	-	1 (0.2)	-
注射部位反応	-	1 (0.2)	-
疼痛	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	1	3	1
傷害，中毒および処置合併症			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	2 (0.5)	-
脊椎圧迫骨折	2 (0.5)	1 (0.2)	-
大腿骨頚部骨折	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	2	2	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11wdlj_sp Summary of Adverse Events Leading to Withdrawals by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
皮膚および皮下組織障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	1	2
感染症および寄生虫症			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	2 (0.5)
Ｃ型肝炎	-	1 (0.2)	-
胃腸炎	-	-	1 (0.2)
腎盂腎炎	-	-	1 (0.2)
敗血症性ショック	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	1	3
臨床検査			
Total Pts With at Least one AE	2 (0.5)	-	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	-	-
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	2	-	1
肝胆道系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (0.5)
自己免疫性肝炎	-	-	2 (0.5)
Total Number of AEs	-	-	2
血管障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	1 (0.2)
大動脈解離	-	-	1 (0.2)
大動脈瘤	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	1
眼障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
糖尿病性網膜症	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1
腎および尿路障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	-
腎不全	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	1	-
代謝および栄養障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
インスリン非依存性糖尿病	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:28:12 (3 of 3)

(5.3.5.1-3 表 12.3.1.3-1 を再掲)

表 2.7.6.1.5.5-10　中止に至った因果関係が否定できない有害事象の発現例数（Safety, JA19761）

ae11wdrj_sp Summary of Adverse Drug Reaction Leading to Withdrawals by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	8 (1.9)	7 (1.7)	8 (2.0)
Total Number of AEs	8	8	11
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
胃炎	1 (0.2)	-	-
胃不快感	-	-	1 (0.2)
口内炎	-	1 (0.2)	-
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	-	-
出血性十二指腸炎	-	-	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	-	-
上腹部痛	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	3	2	2
筋骨格系および結合組織障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)
顎痛	1 (0.2)	-	-
関節痛	-	-	1 (0.2)
筋骨格痛	-	-	1 (0.2)
骨壊死	-	1 (0.2)	-
四肢痛	-	-	1 (0.2)
若年性関節炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	1	4
全身障害および投与局所様態			
Total Pts With at Least one AE	-	3 (0.7)	-
急性期反応	-	1 (0.2)	-
注射部位反応	-	1 (0.2)	-
疼痛	-	1 (0.2)	-
Total Number of AEs	-	3	-
皮膚および皮下組織障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	1	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.2)	1 (0.2)
咽喉頭疼痛	-	1 (0.2)	-
間質性肺疾患	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	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 (0.5)	-	-
直腸癌	1 (0.2)	-	-
乳癌	1 (0.2)	-	-
Total Number of AEs	2	-	-
臨床検査			
Total Pts With at Least one AE	1 (0.2)	-	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	1	-	1
感染症および寄生虫症			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
胃腸炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:29:12　(1 of 2)

ae11wdrj_sp Summary of Adverse Drug Reaction Leading to Withdrawals by Body System and Trial Treatment
Protocol(s): JA19761 (I19761B)
Analysis: AS SELECTED　Center: ALL CENTERS
Safety Population

Body System/ Adverse Event	IBN 0.5mg N = 411 No. (%)	IBN 1mg N = 411 No. (%)	RIS N = 406 No. (%)
肝胆道系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (0.2)
自己免疫性肝炎	-	-	1 (0.2)
Total Number of AEs	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18JAN2012:02:29:12　(2 of 2)

（5.3.5.1-3 表 12.3.1.3-2 を再掲）

② 顎骨壊死

Roche 社が顎骨壊死の検討のため PT（骨壊死，骨髄炎，歯組織の壊死，骨侵食，壊死，顎障害，骨障害，骨吸収亢進，潰瘍，膿瘍，歯周破壊，敗血症性壊死，歯感染，顎の骨折，骨炎，骨病変，骨腫脹，顎痛）をリストアップし集計しており，本治験においてもその基準に従い集計した。本治験において，骨壊死（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：1例，3例，1例，以下同様），骨炎（0例，0例，1例）及び顎痛（2例，0例，0例）が認められたものの，骨壊死の発現部位は大腿骨頭が3例及び大腿骨内果骨が2例であり，顎痛も含めて The American Society for Bone and Mineral Research（ASBMR）の定義に該当する顎骨壊死は認められなかった。

③ 非定型大腿骨骨折

Roche 社が非定型大腿骨骨折の検討のため PT（大腿骨骨折，股関節部骨折，骨折，遷延治癒骨折，転位骨折，骨折整復，骨折治療，骨折内固定，下肢骨折，骨折観血的整復，ストレス骨折）をリストアップし集計しており，本治験においてもその基準に従い集計した。大腿骨骨折（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：2例，4例，2例，以下同様）及び下肢骨折（0例，1例，0例）が認められたものの，ASBMR の定義に該当する非定型大腿骨骨折は認められなかった。

④ 上部消化管障害に関する有害事象

上部消化管障害に関する有害事象として，SOC の「胃腸障害」から，歯の障害や痔等上部消化管以外と考えられる事象及び胃ポリープ・十二指腸ポリープを除いたすべての事象に加え，SOC の「胃腸障害」以外から，PT の胃腸炎及び身体表現性消化管系障害を追加した。

上部消化管障害は，0.5 mg 群で27.5%（113/411例，157件），1 mg 群で29.2%（120/411例，171件）及び RIS 群で26.6%（108/406例，146件）であった。本薬注射剤群での上部消化管障害の発現率は RIS 群と同程度であった。

事象別では，RIS 群に対し本薬注射剤群で発現率が3%以上異なる事象は認められなかった。

⑤ 低カルシウム血症

低カルシウム血症に関連する有害事象として，血中カルシウム減少が RIS 群に1例（被験者番号2061）発現したが，本薬注射剤群には認められなかった。RIS 群の血中カルシウム減少は，645日目の検査で補正カルシウム値が2.08 mmol/L に低下したものであり，673日目には2.30 mmol/L に回復した。血中リン減少を伴ったが，同時期にその他の有害事象は認められなかった。

⑥ 腎機能に関連する有害事象

Roche 社が腎機能に関連する有害事象の検討のため PT（無尿，高窒素血症，血中クレアチニン異常，血中クレアチニン増加，血中尿素異常，血中尿素増加，血中尿素窒素／クレアチニン比増加，持続的血液透析濾過，腎クレアチニン・クリアランス減少，透析，糸球体濾過率異常，糸球体濾過率減少，血液透析，高クレアチニン血症，新生児無尿，腎炎症候群，腎炎，間質性腎炎，中毒性ネフロパシー，腎疾患による浮腫，乏尿，腹膜透析，尿中蛋白陽性，蛋白尿，腎不全，急性腎不全，新生児腎不全，腎機能検査異常，腎機能障害，新生児腎障害，腎移植，腎尿細管障害，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎，腎尿素クリアランス減少，尿量減少）をリストアップし集計しており，本治験においてもその基準に従い集計した。

腎機能に関連する有害事象の発現率は，0.5 mg 群で2.9%（12/411例，12件），1 mg 群で2.7%（11/411例，13件）及び RIS 群で2.0%（8/406例，8件）であった。事象別においても，最も発現率が高かった尿中蛋白陽性の発現率は0.5 mg 群で1.5%（6例），1 mg 群で1.2%（5例）及び RIS 群で0.5%（2例）であった。腎機能に関連する有害事象の発現率は投与群間で大きく違わなかった。

SOC の「臨床検査」の，尿中蛋白陽性，血中クレアチニン増加及び血中尿素増加のうち，転帰が未回復の事象（0.5 mg 群：血中尿素増加及び血中クレアチニン増加各1例，1 mg 群：血中クレアチニン増加1例），治験薬との因果関係が否定できなかった事象（1 mg 群：尿中蛋白陽性1例，RIS 群：尿中蛋白陽性1例，血中クレアチニン増加3例）及び治験薬投与が休薬又は中止された事象（0.5 mg 群：血中クレアチニン増加1例が中止，RIS 群：血中クレアチニン増加1例が休薬）が散見されたが，いずれも軽度であり臨床上問題となる腎障害を伴うものではないと考えられた。

腎機能障害は，0.5 mg 群1例，1 mg 群3例及び RIS 群2例に認められいずれも軽度であった。0.5 mg 群の1例（被験者番号622）は治験薬が休薬後に回復しており，因果関係は否定されなかったが，本治験開始前より腎機能障害を合併している被験者であった。RIS 群の1例（被験者番号626）は，未回復で因果関係は否定されなかったが，本治験開始前から BUN 及び Cre が高値を示していた。その他の事象は，因果関係が否定された。以上，特に臨床上問題となる腎機能障害は認められなかった。

1 mg 群に認められた腎不全は，重症度が高度で治験薬の投与を中止し，最終的に死亡に至った事象であるが，当該被験者が，うっ血性心不全及び急性心筋梗塞（治験薬との因果関係なし）を発現し，循環動態が低下した所に，手術時に造影剤を使用したことが本事象の原因と考えられ，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

以上，腎機能に関連する有害事象について，特に問題となるような事象は認められなかった。

⑦　APR 様症状

本薬注射剤を含むすべての窒素含有 BP 系薬剤の間欠投与直後に，疲労，発熱，悪寒，筋痛，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 社はこの APR の可能性がある PT をリストアップし，それらのうち，投与後3日以内に発現し，発現期間（回復までの期間）が7日以内の事象を APR 様症状と定義し評価している。Roche 社により APR 様症状としてリストアップされた PT は，回転性めまい，悪心，嘔吐，急性期反応，無力症，悪寒，疲労，熱感，冷感，体温変動感，インフルエンザ様疾患，倦怠感，疼痛，発熱，関節痛，背部痛，骨痛，線維筋痛，関節硬直，筋痙縮，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，筋骨格硬直，筋痛，肋間筋痛，頚部痛，四肢痛，浮動性めまい，頭痛，錯感覚及びほてりであった。

APR 様症状の発現率は0.5 mg 群9.0%（37例），1 mg 群11.2%（46例）及び RIS 群4.9%（20例）であり，RIS 群より本薬注射剤群で高く，本薬注射剤群間では大きく異ならなかった。いずれかの投与群で5%以上（21例以上）発現した事象は認められず，2%以上（9例以上）発現した事象は，背部痛（0.5 mg 群，1 mg 群，RIS 群：1.2%，3.9%，1.2%）のみであった。

注射剤投与時期ごとの APR 様症状発現率の集計では，初回投与後の発現率が最も高く，0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ5.1%，6.6%及び1.7%であり，1カ月目投与後はそれぞれ2.2%，1.7%及び1.3%，2カ月目投与後はそれぞれ2.0%，1.0%及び0.5%と投与を重ねるにつれ減少し，3カ月目以降の投与後の APR 様症状発現率は，いずれの投与群においても1%以下であった。

APR 様症状のうち，重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった。重症度が高度であった事象はいずれの群にも認められず，中等度は0.5 mg 群では1.2%（5例5件）［背部痛（3例），四肢痛（1例），筋痛（1例）］，1 mg 群では1.0%（4例5件）［背部痛及び嘔吐（1例2件），背部痛（2例），急性期反応（1例）］，RIS 群では0.2%（1例1件）［背部痛（1例2回）］であり，ほとんどの APR 様症状は軽度であった。中等度の APR 様症状のうち，1 mg 群の背部痛及び嘔吐以外の事象は注射剤初回投与から3カ月目投与までの投与後の発現で，因果関係は否定されなかった。中等度の APR 様症状の発現率は0.5 mg 群と1 mg 群で同程度であった。1 mg 群の背部痛及び嘔吐は，手術の影響によるもので因果関係が否定された。中等度以上の APR 様症状の発現率は投与群間で大きな違いはなかった。

また，APR 様症状の PT としてリストアップされた有害事象のうち，注射剤投与後3日以内に発現した事象を発現期間を問わず集計した。このうち，発現期間が8日以上であった事象の発現率は，0.5 mg 群12.4%（51例），1 mg 群15.1%（62例），RIS 群9.9%（40例）であった。

発現期間が8日以上であった事象のうち，重症度が中等度であった事象は，0.5 mg 群は3例3件（関節痛，筋痛，背部痛），1 mg 群は3例3件（背部痛，急性期反応，インフルエンザ様疾患），RIS 群は1例1件（四肢痛）であり，高度は0.5 mg 群には認められず，1 mg 群1例1件（疼痛），RIS 群1例2件（悪寒及び悪心）であった。重篤な有害事象は，0.5 mg 群には認められず，1 mg 群で1例1件（インフルエンザ様疾患）及び RIS 群で1例2件（悪寒及び悪心）であった。また，中止に至った有害事象として，1 mg 群に疼痛及び急性期反応が認められ，0.5 mg 群及び RIS 群には認められなかった。これらの中等度以上の事象のうち，0.5 mg 群の背部痛及び RIS 群の四肢痛は因果関係が否定された。この2例は，投与開始1年以降の発現で回復が確認されなかった。その他は，すべて注射剤初回投与又は1カ月目投与の投与後に発現したもので，回復／軽快が確認された。

(4) 臨床検査項目

1) 臨床検査値異常変動

臨床検査異常変動の発現率がいずれかの投与群で5%以上であった臨床検査項目は，発現率の高い順に，25-OH ビタミン D 高値が0.5 mg 群，1 mg 群及び RIS 群でそれぞれ21.3%（86/403例），22.4%（91/407例）及び23.3%（93/399例），以下同様に，尿潜血が12.7%（52/409例），10.0%（41/410例）及び11.9%（48/405例），CK（表中 CPK）高値が8.1%（33/409例），7.6%（31/410例）及び9.1%（37/405例），ヘモグロビン濃度低値が7.6%（31/409例），5.4%（22/410例）及び7.2%（29/405例），尿糖が4.9%（20/409例），4.4%（18/410例）及び7.2%（29/405例），ヘマトクリット値低値が6.6%（27/409例），4.6%（19/410例）及び6.2%（25/405例）であった。

これらのうち，本薬注射剤群において RIS 群より，又は1 mg 群において0.5 mg 群より発現率が2%以上高い検査値異常はなかった。

2) 個々の臨床的に重要な異常

① 補正カルシウム値減少

補正カルシウム値減少は0.5 mg 群に1例（被験者番号1482）認められた。投与372日目に1.70 mmol/L に低下したが，400日目の検査で2.25 mmol/mL の基準値範囲内に回復した。また，本被験者においてカルシウム減少に伴う有害事象は認められなかった。

② 腎機能の指標

臨床検査値異常変動として血清クレアチニン増加は，1 mg 群に1例（被験者番号790）及び RIS 群に1例（被験者番号986）に認められた。被験者番号790の被験者における血清クレアチニン値は，投与開始時に102 μmol/L であり，459日目に156 μmol/L に上昇し，522日目の検査では116 μmol/L と基準値内に回復した。本被験者において，有害事象として173日目に軽度の腎機能障害が報告され，発現後476日目に回復が確認されている。加齢に伴う数値変動であり，因果関係は「関連なし」と判断された。被験者番号986の被験者は，胆嚢癌（因果関係なし）が発現し投与開始589日目に投与を中止した被験者で，中止時の測定で241 μmol/L と高値を示した。投与開始時は55 μmol/L，上昇前の554日目は50 μmol/L であった。本被験者は，クレアチニンが上昇する直前の586日目に尿管閉塞及び水腎症が発現した。これらの有害事象は胆嚢癌のリンパ節転移（腹部大動脈周囲）が原因と考えられ，因果関係は「関連なし」と判断された。

BUN 増加は，0.5 mg 群に2例（被験者番号622，918）でその他の投与群では認められなかった。被験者番号622の被験者は，投与開始時に10.0 mmol/L と高い傾向があり，995日目～1023日目にかけて15.0 mmol/L に上昇したが，1086日目には10.7 mmol/L と投与開始時のレベルに戻った。血清クレアチニン値の異常変動は認められなかった。995日目には軽度の腎機能障害と報告され，休薬後に回復したことから因果関係は「わずかにあり」と判断された。被験者番号918の被験者は，投与開始時に8.9 mmol/L とわずかに基準値上限を超えており，92日後より治験終了時まで8.2～16.1 mmol/L の範囲で推移した。血清クレアチニン値は基準値範囲内であった。なお，有害事象として軽度の血中尿素増加（729日目発現，因果関係なし）が報告された以外には，腎に関する有害事象は認められなかった。

尿蛋白増加は，0.5 mg 群に11例（2.7%），1 mg 群に11例（2.7%）及び RIS 群に11例（2.7%）であった。尿潜血は0.5 mg 群に52例（12.7%），1 mg 群に41例（10.0%）及び RIS 群に48例（11.9%）であった。

いずれも，投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.6.2　海外試験

2.7.6.2.1　第 I 相臨床試験（健康成人男性，経口剤の食事の影響試験：MF7122）

2.7.6.2.1.1　概要表（MF7122）

海外第 I 相臨床試験（MF7122）の概要表を表 2.7.6.2.1.1-1に示す。

表 2.7.6.2.1.1-1　MF7122の概要表

治験の標題： Ro200-5450po（イバンドロン酸ナトリウム水和物経口剤，以降，本剤）50 mg 単回経口投与において，食事時期の違いが相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討	
治験実施施設及び国：1施設，ドイツ	
公表文献： なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第 I 相
目的：本剤経口投与において，投与後又は投与前の食事時期の違いがバイオアベイラビリティに及ぼす影響を確認する	
治験方法： デザイン　：ランダム化非盲検試験，クロスオーバー法 治験方法　：血漿中薬物濃度及び尿中排泄率の測定，安全性の臨床検査パラメータの測定，有害事象の記録	
被験者数： 登録例数　：20例 ランダム化例数　：20例 評価例数　：安全性20例，有効性19例	
診断及び主要な組入基準： 健康成人男性	
被験薬，用量及び投与方法： 被 験 薬：イバンドロン酸ナトリウム水和物 用　　量：イバンドロン酸として50 mg 投与方法：イバンドロン酸ナトリウム水和物（イバンドロン酸として50 mg）を以下の投与法 A～E で単回投与した。なお，他の投与法へ移行する際は1週間の間隔をあけた。 治療 A：投与3時間後に標準食を摂取（対照群） 治療 B：投与2時間後に標準食を摂取 治療 C：投与1時間後に標準食を摂取 治療 D：標準食を摂取後，直ちに投与 治療 E：標準食を摂取から2時間後に投与	
評価項目： (1)　薬物動態 • AUC_{inf}，T_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，Cl_r，λ_z，$fe_{0\text{-}24h}$	

(2) 安全性
- 有害事象（頻度，重症度，因果関係）
- 臨床検査

統計手法：
- 安全性　：記述統計
- 薬物動態　：すべての薬物動態パラメータについて記述統計量を算出した。治療 A，B，C，D 及び E について，血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）を比較した。

要約－結論：

健康成人男性20例を対象としたランダム化クロスオーバー試験で，イバンドロン酸50 mg を投与し，食事時期の違いがバイオアベイラビリティに及ぼす影響，並びに忍容性及び安全性について検討した。

(1) 薬物動態

主な薬物動態学的パラメータを以下に示した。

	投与量50 mg				
	A	B	C	D	E
AUC_{inf} [ng•h/mL]	30.86	27.78	25.87	3.55	7.73
C_{max} [ng/mL]	11.1	10.0	13.3	0.98	2.15
$t_{1/2}$[h]	2.1	1.7	1.4	4.1	7.3
$fe_{0\text{-}24h}$ [%]	0.28	0.31	0.24	0.03	0.08
Cl_r[mL/min]	79.3	91.2	87.5	100.9	97.8
f_{rel}[%]	100	90	84	12	25

食事は，以下のスケジュールで摂取した。
治療 A：投与3時間後に標準食を摂取（対照群）
治療 B：投与2時間後に標準食を摂取
治療 C：投与1時間後に標準食を摂取
治療 D：標準食を摂取後，直ちに投与
治療 E：標準食を摂取から2時間後に投与

投与から食事までの間隔が大きくなるのに従いバイオアベイラビリティは増加したが，その違いは有意なものではなかった。食後に投与した場合は，顕著にバイオアベイラビリティが減少した。イバンドロン酸を経口投与する場合は，絶食下で投与し，また，投与後食事までは最低1時間の間隔が必要と考えられた。

(2) 安全性
- 忍容性（自覚症状）

良好な忍容性であった。筋痛様疼痛が2例の被験者に発現した。2例とも治療は必要なかったが，うち1例は痛みが強いためその後の観察から除外された。
- 忍容性（他覚所見）

臨床検査値の変動は認められず，イバンドロン酸による明らかな影響はなかった。いずれのグループでもイバンドロン酸による体温の変動はなかった。

2.7.6.2.1.2　安全性（MF7122）

(1) 有害事象

有害事象は，治療 A 群で1例に2件（下痢，めまい），治療 B 群で2例に2件（胸部筋肉の痛み，筋肉痛様疼痛），治療 D 群で1例に1件（頭痛）認められた。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，治療 B 群の2例2件（胸部筋肉の痛み，筋肉痛様疼痛）であった。その内の1例は，強い筋肉痛様疼痛を投与2日後に発現し，7日目まで継続した。臨床検査値に対する影響はなく，また有害事象に対する治療も必要とされなかったが，痛みのために治験を中止した。

投与中止に至った有害事象は，治療 B 群の1例1件（筋肉痛様疼痛）であった。

(2) 重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査値異常

いずれの群でも本剤に起因する臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.2.2　第 I 相臨床試験（閉経後健康成人女性，経口剤の製剤間生物学的同等性試験：SB743830/003）

2.7.6.2.2.1　概要表（SB743830/003）

海外第 I 相臨床試験（SB743830/003）の概要表を表 2.7.6.2.2.1-1に示す。

表 2.7.6.2.2.1-1　SB743830/003の概要表

治験の標題： 閉経後健康女性を対象としたイバンドロン酸50 mg 錠2錠に対する100 mg 錠1錠の生物学的同等性を評価するためのランダム化非盲検反復投与試験（クロスオーバー法，4期）	
治験実施施設及び国：3施設，米国	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第 I 相
目的：閉経後女性において，イバンドロン酸50 mg 錠2錠に対する100 mg 錠1錠の生物学的同等性を検証する。閉経後女性において，イバンドロン酸100 mg 錠1錠及び50 mg 錠2錠の安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： ランダム化非盲検反復投与試験（クロスオーバー法，4期）	
被験者数：76例	
診断及び主要な組入基準： 閉経後健康女性 • 閉経後3年以上経過 • 登録時年齢55～80歳 • BMI 20～33 kg/m^2 • 治験担当医師の見解において，参加意思があり，プロトコルを遵守すること及びインフォームド・コンセントを与えることができる。	
被験薬，用量及び投与方法： 被 験 薬：イバンドロン酸50 mg 錠，イバンドロン酸100 mg 錠 投 与 量：イバンドロン酸として100 mg 投与方法：イバンドロン酸として100 mg を絶食下で経口投与 レジメン A：イバンドロン酸50 mg 錠を2錠 レジメン B：イバンドロン酸100 mg 錠を1錠 レジメン ABAB 又は BABA の順序で，2週間の間隔を空けて，レジメン A 及びレジメン B の投与を2回ずつ行った。	
評価項目： (1) 薬物動態 イバンドロン酸の血清中濃度測定のため各セッションで192時間にわたり連続して全血サンプルが採取された。血清中薬物濃度–時間データの薬物動態分析は，ノンコンパートメント法を用いて実施された。イバンドロン酸100 mg 錠，1錠投与（レジメン B）及びイバンドロン酸50 mg 錠，2錠投与（レジメン A）後の各セッションで，イバンドロン酸の $AUC_{0-\infty}$，C_{max}，AUC_{0-t}，t_{max}，$t_{1/2}$，λ_z 及び尿中排泄率（fe_{0-96h}，%）が推定された。	

(2) 安全性
有害事象及び臨床検査

統計手法：
レジメン B 対レジメン A の比の点推定値と90%信頼区間を算出した。イバンドロン酸の血清 $AUC_{0-\infty}$の90%信頼区間が0.80～1.25，血清 C_{max} の90%信頼区間が0.75～1.33にあるとき同等であると判断した。

要約－結論：
閉経後女性から文書による同意，人口統計学的データ及び病歴を入手し，選択基準を満たす被験者は身体検査を受け，バイタルサイン測定及び臨床検査が実施された。2週間ごとに投与が行われ，薬物動態のために血液サンプルは投与後192時間まで，尿サンプルは投与後96時間まで採取された。臨床検査のために，スクリーニング時，及び各セッションの投与前，投与後48時間及び144時間後，並びにセッション4のフォローアップ時に血液と尿サンプルが採取された。薬物とアルコールの検査のために，スクリーニング時及び各セッションの投与前に尿サンプルが採取された。

(1) 薬物動態
薬物動態解析は，少なくとも1つのセッションを終了し，薬物濃度-時間データが利用可能であったすべての被験者を対象に行われた。イバンドロン酸 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の調整された幾何平均値の比の90%信頼区間は，同等性範囲である0.80～1.25に完全に含まれており，閉経後女性において，イバンドロン酸100 mg 錠1錠は50 mg 錠2錠に対して生物学的に同等であることを示した。イバンドロン酸 AUC_{0-t}，t_{max}，$t_{1/2}$及び λ_z の値は，両剤で類似していた。

(2) 安全性
レジメン A とレジメン B の有害事象の発現頻度，重症度，治験薬服用との時間的関係及び因果関係より，両製剤の忍容性は良好だったことが示唆される。重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼの医学的に重要な上昇）が，セッション2でイバンドロン酸50 mg 錠2錠投与6日後に認められたが後遺症なく回復し，セッション3及び4における計2回の再投与後に再発現を認めなかった。有害事象による中止はなかった。

(3) 結論
イバンドロン酸100 mg 錠1錠は，イバンドロン酸50 mg 錠2錠に対して生物学的に同等であった。両剤の忍容性は良好であり，有害事象の発現頻度及び重症度は両剤間で大きな違いはなかった。

2.7.6.2.2.2 被験者の内訳（SB743830/003）

133例の被験者をスクリーニングし，その内76例をランダム化し，二つの治療系，ABAB もしくは BABA に割り付けた。レジメン A ではイバンドロン酸50 mg 錠を2錠，レジメン B ではイバンドロン酸100 mg 錠を1錠，いずれも空腹時に服用した。

治験を完了した被験者は74例であり，治験を中止した被験者（未完了例）は2例（セッション2及び3で各1例）であった。2例の中止理由は，いずれも家庭の事情（a family emergency）であった。

2.7.6.2.2.3　　薬物動態（SB743830/003）

薬物動態パラメータの一覧を表 2.7.6.2.2.3-1に，血清中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.2.3-1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 2.7.6.2.2.3-2に示す。

$AUC_{(0-\infty)}$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。

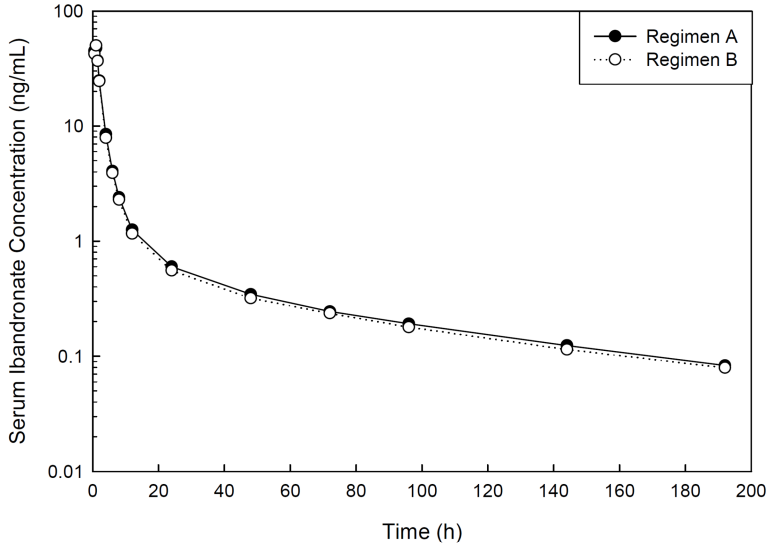
表 2.7.6.2.2.3-1　薬物動態パラメータの一覧（SB743830/003）

パラメータ　（単位）	Regimen A (N=76) イバンドロン酸50 mg 錠，2錠	Regimen B (N=76) イバンドロン酸100 mg 錠，1錠
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng.h/mL)	139.79 (33.02–800.36)	130.51 (26.00–1032.27)
C_{max}(ng/mL)	38.24 (11.03–255.50)	36.30 (6.53–299.00)
$AUC_{(0-t)}$(ng.h/mL)	126.69 (30.26–762.25)	119.34 (23.79–973.94)
t_{max}(h)	1.00 (0.50–1.50)	1.00 (0.50–1.50)
$t_{1/2}$(h)	82.28 (20.26–281.61)	77.95 (22.87–205.78)

AUC，C_{max} 及び $t_{1/2}$は幾何平均（最小値–最大値）で示し，t_{max} は中央値（最小値–最大値）で示した。

（5.3.1.2-1 Table 4 を改変）

図 2.7.6.2.2.3-1　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（SB743830/003）



（5.3.1.2-1 Figure 2 を再掲）

表 2.7.6.2.2.3-2　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（SB743830/003）

パラメータ	比較	点推定値	90%信頼区間
$AUC_{(0-\infty)}$[1]	B: A	0.94	0.87, 1.01
C_{max}[1]	B: A	0.95	0.86, 1.06
$AUC_{(0-t)}$[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）

2.7.6.2.2.4　安全性（SB743830/003）

(1) 有害事象

有害事象の例数及び件数は，レジメン A で38例/70件，レジメン B で47例/93件であった。

いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象は，頭痛（レジメン A で13例/17件，レジメン B で19例/20件，以降同順），悪心（7例/9件，4例/5件），消化不良（4例/5件，8例/8件），筋痙攣（3例/4件，4例/8件），疲労（4例/4件，7例/7件）であった。

すべての有害事象のうち，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，レジメン A で30例/46件，レジメン B で37例/63件であった。

因果関係を否定できない有害事象において，いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象は，頭痛（レジメン A で12例/16件，レジメン B で16例/17件，以降同順），消化不良（4例/5件，8例/8件），悪心（6例/8件，3例/3件），筋痙攣（3例/4件，4例/8件），疲労（3例/3件，4例/4件）であった。

本治験において，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

本治験において，死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象としては，血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加が1例1件認められた。本事象は，セッション2のレジメン A 投与6日後に認められ，20日後に無治療で回復した。本剤との因果関係は「わずかにあり」と判断された。

2.7.6.2.3　第 I 相臨床試験（腎機能障害患者，注射剤単回及び経口剤反復投与試験：MF7148）

2.7.6.2.3.1　概要表（MF7148）

海外第 I 相臨床試験（MF7148）の概要表を表 2.7.6.2.3.1-1に示す。

表 2.7.6.2.3.1-1　MF7148の概要表

治験の標題：
腎機能障害患者を対象としてイバンドロン酸を単回静脈内投与及び反復経口投与したときの多施設共同非盲検薬物動態試験

実施医療機関及び国：2施設，フランス

公表文献：なし

治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月　開発のフェーズ：第 I 相

目的：　腎機能障害患者を対象としてイバンドロン酸を単回及び反復投与したときの薬物動態プロファイルを検討する

治験方法：
治験デザイン
多施設共同非盲検試験
治験方法
CL_{cr}によって以下のようにグループ分けした。
CL_{cr} < 30 mL/min（グループ1），40～70 mL/min（グループ2），> 90 mL/min（グループ3）

被験者数（計画時及び解析時）：

	登録例数	ランダム化例数	薬物動態評価例数	安全性評価例数
グループ1	15	12	12	12
グループ2	10	8	8	8
グループ3	19	14	14 (A)/12 (B)	14
合計	44	34	34 (A)/24 (B)	34

診断及び主要な組入基準：
- 文書による同意が得られる
- 年齢18歳以上
- CL_{cr}が上記3グループに合致する

被験薬及び対照薬，用量及び投与方法：
イバンドロン酸[redacted] mL 注射剤，0.5 mg 単回ボーラス投与（A 群）
イバンドロン酸10 mg 錠，連日経口投与（B 群，グループ1及びグループ3のみ実施）
0.5 mg 単回ボーラス投与後に，10 mg 錠の3週間連日経口投与を行った。

評価項目：
(1)　薬物動態
ボーラス投与後の AUC_{inf}
連日経口投与後の $AUC_{0\text{-}24h}$

(2) 安全性

有害事象，臨床検査，心電図，心拍数，収縮期及び拡張期血圧

統計手法：

AUC 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ について，健康成人と腎障害患者で t 検定を行う。

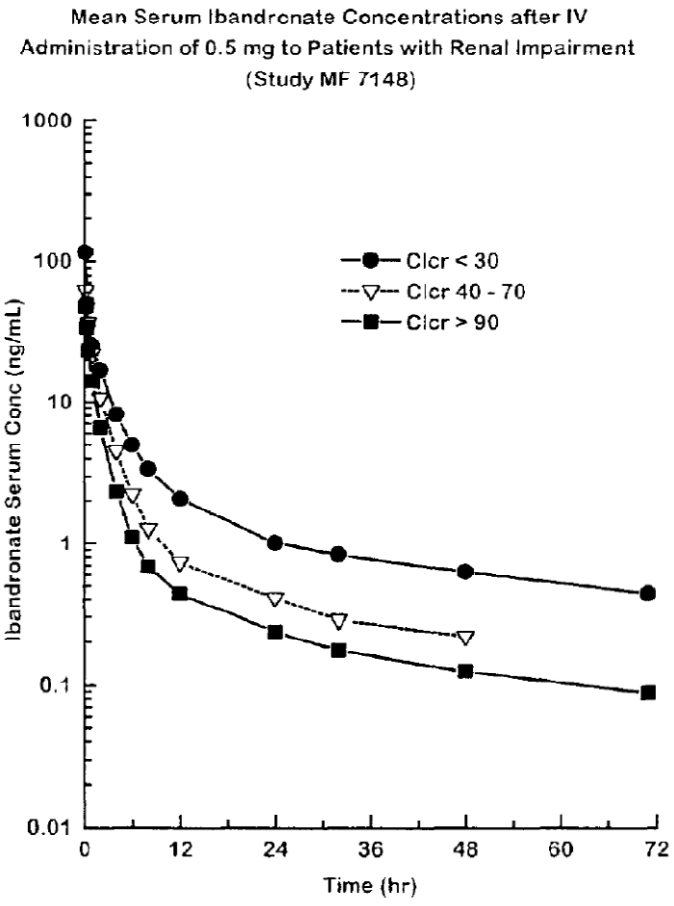
要約－結論

(1) 安全性

健康成人及び腎障害患者に対してイバンドロン酸は良好な忍容性を示した。有害事象の発現率はより重症の腎障害患者グループで高かったが，これはイバンドロン酸によるものではなく，病態に起因するものである。イバンドロン酸との因果関係が多分あり，又は可能性ありとされた有害事象は，頭痛，軽度の低カルシウム血症，中等度の低リン血症，中等度の発疹のような紅斑性蕁麻疹であった。

(2) 薬物動態

程度の異なる腎機能障害患者を対象に，イバンドロン酸の単回ボーラス投与及び3週間の連日経口投与後の薬物動態を検討した。患者は，Cockcroft の式から算出された CL_{cr} に基づき3つのグループ（グループ1は CL_{cr} < 30 mL/min，グループ2は CL_{cr} 40～70 mL/min，グループ3は CL_{cr} > 90 mL/min）に分けられた。すべてのグループに0.5 mg の単回ボーラス投与を行い，グループ1と3のみ10 mg の連日経口投与を行った。イバンドロン酸ボーラス投与後の濃度時間曲線（平均値）は，図に示すように指数関数的に減少した。濃度はグループ3からグループ2で55%，グループ3からグループ1で197%増加した。



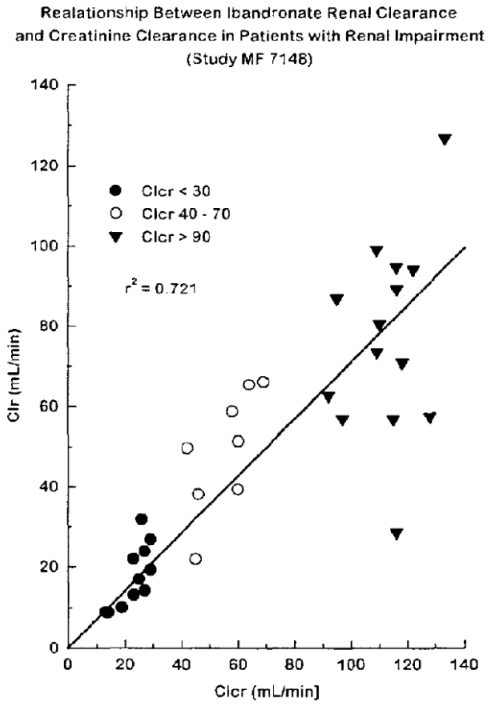
3つのグループの薬物動態パラメータを次の表に示す。

腎障害患者にイバンドロン酸0.5 mg ボーラス投与後の薬物動態パラメータ
（平均値 ± SD（N））

パラメータ	グループ1 CL_{cr} < 30 23 ± 5 13 - 29 mL/min	グループ2 CL_{cr} 40 - 70 55 ± 10 42 -69 mL/min	グループ3 CL_{cr} > 90 112 ± 12 92-133 mL/min
C_{max} (ng/mL)	116 ± 127（12）	61.9 ± 6.86（8）	47.5 ± 14.8（14）
T_{max} (h)	0.08 ± 0.00（12）	0.08 ± 0.00（8）	0.08 ± 0.00（14）
AUC_{inf} (h･ng/mL)	201 ± 47.5（12）	105 ± 14.5（8）	67.6 ± 14.4（14）
$t_{1/2}$ (h)	42.2 ± 10.3（12）	27.3 ± 3.79（8）	36.8 ± 5.02（14）
CL (mL/min)	43.6 ± 9.81（12）	80.9 ± 11.3（8）	129 ± 27.5（14）
V_z (L)	158 ± 47.2（12）	191 ± 32.1（8）	410 ± 105（14）
CL_r (mL/min)	17.9 ± 7.67（12）	48.9 ± 15.2（8）	77.0 ± 24.2（14）
fe (0-48 h%Dose)	34.1 ± 13.3（11）	55.1 ± 13.7（8）	53.9 ± 13.4（14）
V_{ss} (L)	75.7 ± 24.6（12）	57.7 ± 6.79（8）	122 ± 36.8（14）
V_{ss} (L/Kg)	1.76 ± 0.71（12）	1.01 ± 0.14（8）	1.71 ± 0.57（14）

グループ2ではイバンドロン酸の腎クリアランスは36%減少したが，腎排泄は減少しなかった。グループ1では腎クリアランスが77%減少し，これに伴い48時間以内の尿中回収率（腎排泄）が37%減少した。腎クリアランスと同様に総クリアランスにも減少がみられた。

次の図に示すように，CL_{cr} とイバンドロン酸の腎クリアランスの相関係数は0.85であった。



平均 AUC は，経口投与 day 1（試験の day 3にあたる）ではグループ1はグループ3の105%［AUC_{last}（h･ng/mL）：グループ1；9.91，グループ3；4.83］，経口投与 day 21（試験の day

23にあたる）には141%［AUC_{inf}（h･ng/mL）：グループ1；19.4，グループ3；8.04］高かった。この差はグループ1でグループ3より定常状態の半減期が長いことと一致していた。グループ1とグループ3の C_{max} の差は AUC の差より小さく，経口投与 day 1に43%［C_{max}（ng/mL）：グループ1；2.58，グループ3；1.80］，経口投与 day 21に51%［C_{max}（ng/mL）：グループ1；3.01，グループ3；2.00］であった。グループ1の経口投与 day 21の腎排泄量は，グループ3のおよそ50%［day 21の fe（0-24 h%Dose）：グループ1；0.15，グループ3；0.30］であった。すべての投与期間を通して2つのグループで蓄積性は認められなかった。

次の2つの表で経口投与時の2つのグループの薬物動態パラメータを示す。

腎障害患者にイバンドロン酸10 mg 経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（N））

	グループ1		グループ3	
Parameter	day 1	day 21	day 1	day21
C_{max} (ng/mL)	2.58 ± 1.98（12）	3.01 ± 2.48（12）	1.80 ± 1.07（14）	2.00 ± 1.41（12）
T_{max} (h)	0.67 ± 0.25（12）	0.90 ± 0.43（12）	0.61 ± 0.21（14）	0.83 ± 0.42（12）
AUC_{inf} (h･ng/mL)	n.a.	19.4 ± 8.57（12）	n.a.	8.04 ± 4.83（9）
AUC_{last} (h･ng/mL)	9.91 ± 5.46（12）	19.1 ± 8.81（12）	4.83 ± 2.40（14）	6.81 ± 4.70（12）
$t_{1/2}$ (h)	n.a.	80.1 ± 28.6（12）	n.a.	54.7 ± 18.0（9）
CL_r (mL/min)*	15.6 ± 7.27（10）	14.4 ± 5.70（10）	70.8 ± 21.5（14）	62.8 ± 26.0（9）
fe (0-24 h%Dose)	0.20 ± 0.08（10）	0.15 ± 0.09（10）	0.27 ± 0.15（14）	0.30 ± 0.23（12）

CL_r: day 1の算出時間 ＝0～8h，day 21の算出時間 ＝0～24h

n.a.: not available

*：day 1と day 21で例数が異なる

腎障害患者にイバンドロン酸10 mg 経口投与後の腎排泄（平均値 ± SD（N））

	グループ1		グループ3	
day	fe (% Dose) 0-24 h	CL_{cr} mL/min	fe (% Dose) 0-24 h	CL_{cr} mL/min
1	0.20 ± 0.08（10）	24 ± 5（10）	0.27 ± 0.15（14）	113 ± 14（14）
8	0.17 ± 0.13（10）	25 ± 5（10）	0.19 ± 0.10（14）	112 ± 13（14）
15	0.17 ± 0.15（9）	25 ± 6（9）	0.21 ± 0.13（13）	111 ± 11（13）
21	0.15 ± 0.09（10）	25 ± 5（10）	0.30 ± 0.23（12）	113 ± 14（12）

(3) 結論

イバンドロン酸の腎クリアランス及び総クリアランスが CL_{cr} の影響を受けるため，イバンドロン酸の薬物動態は腎機能に明らかに依存している。多発性骨髄腫及び乳癌の骨転移患者に対するイバンドロン酸の静脈内投与は月単位で行われている。このような投与方法であるため，腎障害を有する患者であってもイバンドロン酸の過度の蓄積は予測されない。

重症の腎障害患者における連日経口投与後の定常状態の AUC は，腎障害のない患者の2.4倍であった。AUC のばらつきは大きく，2群間で明らかに重なりがあることを考慮して，腎障害

患者に対する連日経口投与の用量調整は推奨しない。
イバンドロン酸の腎クリアランスの変化に起因する有害事象はなかった。

2.7.6.2.3.2 被験者の内訳（MF7148）

本治験には34例が参加した。CL_{cr} の値で3グループに分けられ，グループ1（CL_{cr} < 30 mL/min）が12例，グループ2（CL_{cr} 40～70 mL/min）が8例，グループ3（CL_{cr} > 90 mL/min）が14例であった。全グループに本薬注射剤0.5 mg を単回静脈内投与したのち，グループ1及びグループ3にイバンドロン酸10 mg を1日1回21日間反復経口投与した。

中止例はグループ3の2例であり，1例が同意撤回による中止，1例が有害事象（蕁麻疹）による中止であった。

2.7.6.2.3.3 安全性（MF7148）

本治験中に認められた有害事象の一覧を表 2.7.6.2.3.3-1に，投与群ごとの有害事象の発現例数及び件数を表 2.7.6.2.3.3-2に示す。

有害事象の発現率は，より重症の腎機能障害患者グループで高かったが，これはイバンドロン酸によるものではなく病態に起因するものである。また，腎機能障害患者（グループ1及びグループ2）において，腎機能障害に関連する基準値外の臨床検査値が認められた。

因果関係の否定できない有害事象は，頭痛，低カルシウム血症，低リン酸血症及び蕁麻疹で，重度のものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図において，特に問題となる徴候は認められなかった。

健康成人及び腎機能障害患者に対してイバンドロン酸は良好な忍容性を示し，また，イバンドロン酸の腎クリアランスの変化に起因する有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.3.3-1　有害事象一覧（MF7148）

グループ	被験者番号	投与量・剤形	有害事象	因果関係
グループ1	1001	0.5 mg iv	頭痛	なし
			嘔気	なし
		10 mg po	頭痛	多分あり
			頭痛	多分あり
			高血圧	なし
	1002	0.5 mg iv	不安感	なし
		10 mg po	低カルシウム血症	多分あり
	1003	10 mg po	うっ血性心筋症	なし
			うっ血性心筋症	なし
	1004	10 mg po	低カルシウム血症	多分あり
	1005	0.5 mg iv	不安感	なし
			低カルシウム血症	可能性あり
		10 mg po	気管支炎	なし
			不安感	なし
	1006	10 mg po	不安感	なし
	1007	10 mg po	低カルシウム血症	多分あり
	1009	10 mg po	低カルシウム血症	多分あり
	1011	10 mg po	低リン酸血症	多分あり
	1012	0.5 mg iv	不安感	なし
グループ2	2003	0.5 mg iv	頭痛	なし
	2007	0.5 mg iv	頭痛	多分あり
	2008	0.5 mg iv	頭痛	なし
			嘔吐	なし
グループ3	3003	10 mg po	頭痛	なし
	3004	10 mg po	鼻咽頭炎	なし
	3005	10 mg po	蕁麻疹	可能性あり
	3006	10 mg po	鼻咽頭炎	なし

（5.3.3.3-1 11.3.1 を改変）

表 2.7.6.2.3.3-2　投与群ごとの有害事象の発現例数及び件数（MF7148）

有害事象名	例数（件数）				
	0.5 mg iv			10 mg po	
	グループ1	グループ2	グループ3	グループ1	グループ3
頭痛	1（1）	3（3）		1（2）	1（1）
嘔気	1（1）				
高血圧				1（1）	
不安感	3（3）			2（2）	
低カルシウム血症	1（1）			4（4）	
うっ血性心筋症				1（2）	
気管支炎				1（1）	
低リン酸血症				1（1）	
嘔吐		1（1）			
鼻咽頭炎					2（2）
蕁麻疹					1（1）

（5.3.3.3-1 11.3.1 を改変）

2.7.6.2.4　第 I 相臨床試験（閉経後健康成人女性及び健康成人男性，経口剤の薬物相互作用試験：MF7187）

2.7.6.2.4.1　概要表（MF7187）

海外第 I 相臨床試験（MF7187）の概要表を表 2.7.6.2.4.1-1に示す。

表 2.7.6.2.4.1-1　MF7187の概要表

治験の標題：
閉経後健康成人女性及び健康成人男性を対象として，ラニチジン投与による胃内 pH 上昇がイバンドロン酸のバイオアベイラビリティに与える影響を検討する単施設，単回投与，クロスオーバー，単盲検試験

治験実施施設及び国：1施設，ドイツ

公表文献：なし

治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第 I 相

目的：経口投与時のイバンドロン酸の吸収に対して胃内 pH 上昇が及ぼす影響を評価する。

治験方法：
ランダム化単盲検試験（ラニチジンは単盲検，イバンドロン酸は非盲検），クロスオーバー法，2期

被験者数：（計画数を括弧内に示す）

	登録例数	ランダム化例数	評価例数
治療 A	*20（22）	*20（20）	*20（20）
治療 B	*20（22）	*20（20）	*20（20）
合計	*20（22）	*20（20）	*20（20）

*：男性10例，女性10例
有効性の評価対象は主要パラメータである AUC_{tf} 比が評価可能な全被験者とし，安全性の評価対象は少なくとも1回の投与を受け，安全性データが評価可能な全被験者とした。

診断及び主要な組入基準：
45歳以上の閉経後健康成人女性（最終月経時期が登録前12カ月を越えている）及び45歳以上の健康成人男性

被験薬，用量及び投与方法：
対照群（治療 A）
イバンドロン酸10 mg 錠を経口単回投与，及び生理食塩水5 mL を3回静脈内投与（初回はイバンドロン酸投与の90分前，2回目はイバンドロン酸投与の15分前，3回目はイバンドロン酸投与の35分後）

被験群（治療 B）
イバンドロン酸10 mg 錠を経口単回投与，及びラニチジン25 mg（Sostril 50 mg 1/2アンプル及び2.5 mL 生理食塩水）を3回投与（初回はイバンドロン酸投与の90分前，2回目はイバンドロン酸投与の15分前，3回目はイバンドロン酸投与の35分後）

投与期間
1日ずつ計2日間，少なくとも10日間のウォッシュアウト期間を設けて，それぞれイバンドロン酸を単回投与

評価項目：
対数化した AUC_{tf} の比とその90%信頼区間，T_{max}，AUC，λ_z/f，$T_{1/2}$，CL/f，fe 及び CL_R，安全性（有害事象及び臨床検査値）

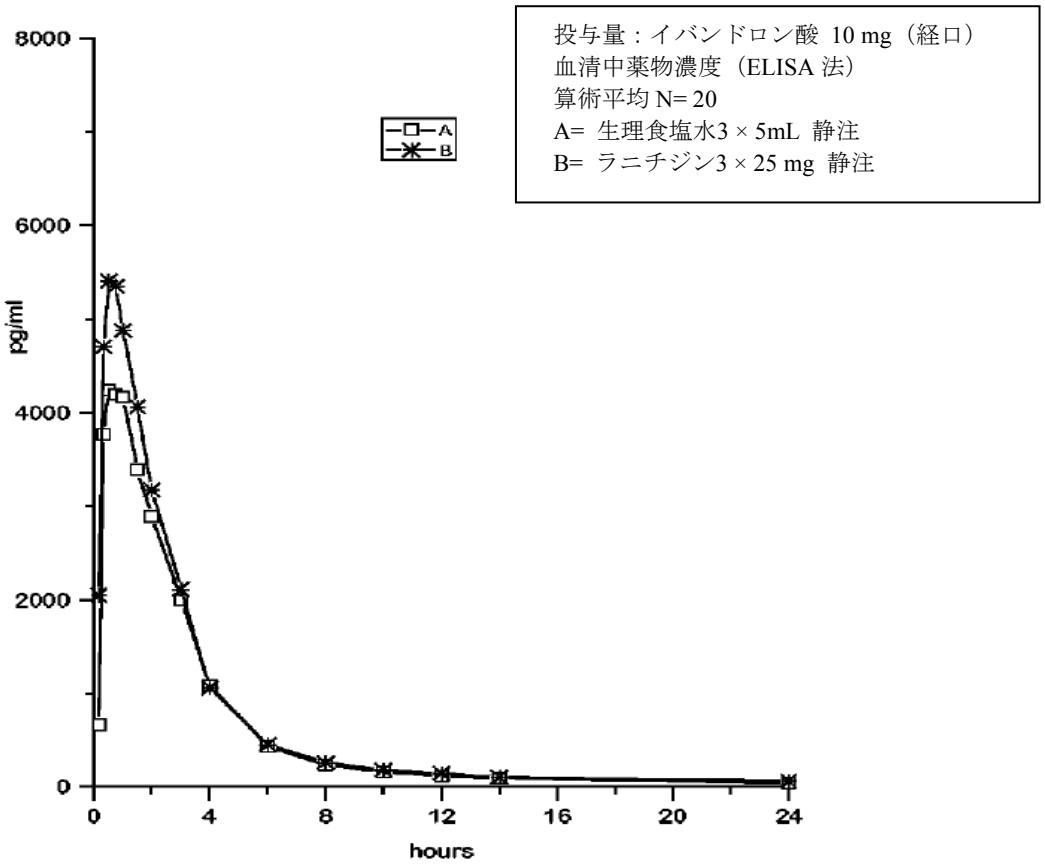
統計手法：
対数変換されたイバンドロン酸 AUC_{tf} 比（ラニチジン併用／ラニチジン非併用）の分散分析（ANOVA）及び点推定値とその90%信頼区間を算出した。

要約－結論：
要約
＜方法＞
イバンドロン酸は破骨細胞阻害により骨吸収を抑制するビスホスホネートに属する薬剤である。ビスホスホネートのひとつであるアレンドロネートでは，ラニチジンによる胃内 pH 上昇により，吸収が約2倍になることが報告されている（Gertz ら）。これは，特に骨粗鬆症のための経口治療を受けている高齢患者において，低胃酸及び胃酸欠乏がイバンドロン酸の吸収を変化させる可能性を意味している。イバンドロン酸のバイオアベイラビリティ（吸収）に，胃内 pH 上昇が及ぼす影響を評価するため以下の試験が実施された。
ラニチジン併用又は非併用のクロスオーバー試験で，健康成人男性10例及び閉経後健康成人女性10例にイバンドロン酸10 mg 錠が経口投与された。本試験では，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・用法が用いられた。胃内 pH に関する心理的要因を除いてバイアスのない評価を得るために，ラニチジンを投与しない場合はプラセボが投与された。すなわち，本試験はラニチジンに関して単盲検で実施された。2回の投与の間には，少なくとも10日間のウォッシュアウト期間を設定した。それぞれのイバンドロン酸の投与後，標準状態下で24時間血液サンプルを採取し，また，0–12時間及び12–24時間で尿サンプルを採取した。これらのデータから，主要評価パラメータとして定量限界以上の最終濃度（C_{tf}）測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tf}）が算出され，また，その他の一般的な薬物動態パラメータは慣例的にノンコンパートメント解析を用いて補足的に算出された。
臨床化学的安全性検査項目は，投与直前及び投与24時間後に評価され，また，有害事象に関しても評価された。

＜結果＞
ランダム化された全被験者はプロトコルを遵守して完了した。
(1) 有効性の結果
治療 A（ラニチジン非併用群）に対する治療 B（ラニチジン併用群）の AUC_{tf} 比の点推定値及び90%信頼区間は，120.2% （P=0.177）及び95.6～151.1%であった。

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

平均濃度-時間曲線を以下に示す。



AUC 及び C_{max} の違いが統計的に有意ではなかったものの，胃内 pH 上昇によりわずかに吸収が促進されるものと考えられた。しかしながら，非常に大きな吸収の日間変動やイバンドロン酸の治療域が広いことを考慮すると，本試験で観察された胃内 pH 上昇後のわずかな吸収の増加は，臨床的に意味のあるものではなかった。

以下に，治療 A（ラニチジン非併用群）及び治療 B（ラニチジン併用群）の C_{max}，AUC，T_{max}，$T_{1/2}$，CL/f，V_z/f，fe 及び CL_R を示す。

パラメータ	単位	治療 A（ラニチジン非併用群）	治療 B（ラニチジン併用群）
C_{max}	(pg/mL)	5633.07 ± 7179.93 (20)	6263.83 ± 4660.38 (20)
AUC	(pg･h/mL)	15412.32 ± 15428.79 (20)	17903.34 ± 12416.63 (20)
T_{max}	(h)	0.912 ± 0.506 (20)	0.718 ± 0.311 (20)
$T_{1/2}$	(h)	7.716 ± 4.574 (20)	9.796 ± 4.426 (20)
CL/f	(mL/min)	16498.8 ± 7654.8 (20)	14594.1 ± 11477.3 (20)
V_z/f	(L)	8801.3 ± 4414.5 (20)	9800.8 ± 6003.7 (20)
fe	(%)	0.6051 ± 0.4447 (20)	0.7875 ± 0.484 (20)
CL_R	(mL/min)	77.72 ± 24.91 (20)	83.96 ± 23.83 (20)

平均値 ± 標準偏差（例数）

(2) 安全性の結果

有害事象の報告はなかった。

安全性臨床検査項目について，イバンドロン酸又はラニチジンの臨床的に意義ある影響は認められなかった。

(3) 結論

胃内 pH 上昇は，イバンドロン酸の経口投与時の吸収に臨床的に意味のある影響を与えなかった。すなわち，胃低酸症又は胃無酸症を有する患者において用量調整は必要ないと考えられた。

本剤の忍容性は非常に良好であった。

2.7.6.2.5　第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［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，経口剤の反復投与試験：BP16331（MOPS）］

2.7.6.2.5.1　概要表（BP16331）

海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BP16331）の概要表を表 2.7.6.2.5.1-1に示す。

表 2.7.6.2.5.1-1　BP16331の概要表

治験の標題： 閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症女性を対象とした，3用量のイバンドロン酸月1回投与の忍容性及び骨代謝に対する効果を検討するための多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅰ相用量範囲探索試験	
治験実施施設及び国：5施設，2カ国（英国及びベルギー）	
公表文献：Reginster JY, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5018-24.	
治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第Ⅰ/Ⅱ相
目的：閉経後骨減少女性及び閉経後骨粗鬆症女性における3用量のイバンドロン酸月1回投与の忍容性，生物学的利用能及び骨代謝に対する効果を検討する。	
治験方法： プラセボ対照，ランダム化二重盲検並行群間試験	
被験者数：計144例 （5群，プラセボ群36例，100 mg 群36例，150 mg 群36例，50 mg 群18例及び50/100 mg 群18例）	
診断及び主要な組入基準： 閉経後の女性であること。 自然閉経後，少なくとも3年経過していること。 年齢が55から80歳であること。 食物摂取頻度調査票（FFQ：Food frequency questionnaire）に従って，食事からのカルシウムの一日摂取量が少なくとも500 mg であること。 文書による同意を得られること。	
被験薬，用量及び投与方法： (1) 被験薬 イバンドロン酸50 mg 錠 (2) 投与量，投与方法，投与期間 50 mg を Day 1，Day 31及び Day 61に経口投与 50 mg を Day 1に経口投与し，それ以降100 mg を Day 31及び Day 61に経口投与 100 mg を Day 1，Day 31及び Day 61に経口投与 150 mg を Day 1，Day 31及び Day 61に経口投与	
対照薬，用量及び投与方法： (1) プラセボ プラセボ錠 (2) 投与量，投与方法，投与期間 プラセボ錠を Day 1，Day 31及び Day 61に経口投与	

評価項目：
(1) 有効性
該当なし
(2) 薬力学
Day 91におけるそれぞれの骨吸収マーカーのベースラインからの変化率（%）
（血清 CTX，尿中補正 CTX と尿中補正 NTX）
(3) 薬物動態
主要評価：各用量群の初回投与後の濃度時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$
(4) 安全性
有害事象及び臨床検査

統計手法：
(1) 薬力学的パラメータ
骨吸収マーカーのベースラインからの変化率は，Kruskal-Wallis 検定を用いて比較し，それぞれの実薬群とプラセボ群の2群間の比較は，Extended Wilcoxon 順位和検定を用いた。
(2) 薬物動態パラメータ
投与量標準化 AUC には，投与量を因子とした一元配置分散分析を適用した。
(3) 安全性データ
すべての有害事象の発現数と発現率を集計した。
臨床検査値における変化や傾向について記述統計にて示した。

方法：
文書同意を取得後，背景情報及び病歴を調査し，選択除外基準に適合した閉経後女性被験者に対して身体検査，バイタルサイン及び体温，安全性臨床検査（血液学・生化学的検査，尿検査），BMD（脊椎 DXA）測定，カルシウム摂取量（FFQ）調査を実施し，144例の被験者が本試験に登録された。3用量のイバンドロン酸（50，100，150 mg の経口投与）あるいはプラセボが月1回投与された。PD，PK 及び安全性データは，1回目と3回目の投与後31日目まで収集した。安全性データは，治験期間を通して収集した。

要約ー結論：
(1) 有効性
該当なし
(2) 薬力学
イバンドロン酸投与により，骨吸収マーカーである血清 CTX 及び尿中補正 CTX 並びに尿中補正 NTX の低下が認められた。100～150 mg の用量範囲においてプラセボに対する CTX の低下は統計的に有意であり，150 mg 群では Day 91で血清 CTX を57%，尿中補正 CTX を54%抑制した。
(3) 薬物動態
50 mg の投与量に対する投与量標準化 AUC は130%（100 mg）及び191%（150 mg）であった。同様に C_{max} は124%（100 mg）及び167%（150 mg）であった。AUC，C_{max} 及び投与量の間に比例関係はなかった。
(4) 安全性
5つの投与群の有害事象の分布，重症度，薬物摂取との時間的関連性及び因果関係を考慮すると，150 mg までのイバンドロン酸の反復投与の忍容性は良好であり，プラセボ群と比較して有害事象の発現数の増加は認められなかった。重篤な有害事象や死亡は治験期間を通して報告されなかった。治験中止に至った有害事象は3例のみであった。

(5) 結論
閉経後女性において，イバンドロン酸の投与により骨吸収の顕著な抑制が認められた。C_{max} 及び AUC の増加は，用量比よりも大きかった。イバンドロン酸の月1回150 mg までの用量において忍容性は良好であった。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳（BP16331）

治験薬が投与された被験者は144例であった。治験を完了した被験者はプラセボ群33例，本剤50 mg 群18例，50/100 mg 群18例，100 mg 群36例及び150 mg 群35例の計140例であり，治験の途中で中止・脱落した被験者（未完了例）は4例であった。

2.7.6.2.5.3　薬物動態（BP16331）

本剤50 mg 群，50/100 mg 群，100 mg 群及び150 mg 群における初回投与時の血清中未変化体濃度の推移，初回投与時の尿中未変化体累積排泄率をそれぞれ表 2.7.6.2.5.3-1，表 2.7.6.2.5.3-2に示す。

表 2.7.6.2.5.3-1 初回投与時の血清中未変化体の薬物動態学的パラメータ（BP16331）

50 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t½ (h)	CL_R (mL/min)
N	16	18	18	16	18
Mean	37.5	10.7	-	26.9	76.8
SD	59.2	21.9	-	23.2	35.0
Min	5.34	1.37	0.5	3.79	33.7
Median	20.8	5.40	1.0	20.7	83.0
Max	254	97.9	1.0	79.3	144
CV%	158	206	-	86.3	45.6
Geometric Mean	23.0	5.69	-	18.2	69.3

50 /100 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t½ (h)	CL_R (mL/min)
N	18	18	18	18	18
Mean	38.1	11.7	-	33.4	69.5
SD	21.6	7.74	-	21.9	19.8
Min	10.3	3.16	0.5	7.92	43.0
Median	32.6	8.87	0.5	30.0	66.9
Max	88.2	27.9	1.0	70.5	124
CV%	56.8	66.3	-	65.6	28.5
Geometric Mean	32.3	9.44	-	25.7	67.1

100 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t½ (h)	CL_R (mL/min)
N	36	36	36	36	35
Mean	84.1	22.8	-	58.6	59.4
SD	53.6	18.9	-	22.5	18.4
Min	28.9	7.37	0.5	16.7	34.3
Median	57.6	16.1	1.0	59.0	56.4
Max	232	96.5	1.0	106	108
CV%	63.7	83.1	-	38.4	30.9
Geometric Mean	71.7	18.2	-	53.4	56.8

150 mg	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t½ (h)	CL_R (mL/min)
N	36	36	36	36	33
Mean	208	49.7	-	72.0	56.9
SD	185	44.0	-	15.8	16.6
Min	30.2	7.54	0.5	40.0	23.6
Median	167	40.0	1.0	73.2	54.4
Max	983	202	2.0	105	91.9
CV%	89.0	88.5	-	22.0	29.1
Geometric Mean	158.0	36.8	-	70.2	54.5

（5.3.4.2-1 Table15 を改変）

表 2.7.6.2.5.3-2　尿中未変化体累積排泄率（%）の投与群別要約統計量（BP16331）

Group	50 mg		50/100 mg		100 mg		150 mg	
	Period 1	Period 3	Period 1	Period 3	Period 1	Period 3	Period 1	Period 3
N	17	15	18	18	32	33	32	34
Mean	0.265	0.183	0.292	0.332	0.257	0.308	0.383	0.344
SD	0.384	0.130	0.208	0.427	0.160	0.326	0.287	0.282
Min	0.0703	0.0159	0.0906	0.0878	0.0761	0.0344	0.0555	0.0764
Median	0.185	0.132	0.253	0.265	0.213	0.215	0.336	0.255
Max	1.72	0.410	0.942	1.98	0.699	1.52	1.41	1.51
CV%	145	71.3	71.2	128	62.2	106	75.0	82.0
GeoMean	0.181	0.134	0.240	0.234	0.219	0.220	0.298	0.271

（5.3.4.2-1 Table16 を改変）

2.7.6.2.5.4　安全性（BP16331）

(1) 有害事象

有害事象の例数及び件数は，プラセボ群 34/36例 121件，本剤50 mg 群 18/18例 51件，50/100 mg 群 17/18例 69件，100 mg 群 33/36例 113件及び150 mg 群32/36例 170件であった。

発現事象を器官別大分類（SOC）別にみると，胃腸障害（嘔気，咽頭痛等），神経系障害（頭痛，片頭痛等），感染症及び寄生虫症（鼻咽頭炎，尿路感染等），筋骨格・結合組織及び骨障害（関節痛，筋痛等）及び全身障害及び投与局所様態（疲労，悪寒等）の発現が顕著であった。

すべての有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の例数及び件数は，プラセボ群 31/36例 79件，本剤50 mg 群 12/18例 24件，50/100 mg 群 16/18例 45件,100 mg 群 27/36例 74件及び150 mg 群 28/36例 104件であった。本剤群のみに認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，味覚障害，腰部痛，舌障害 NOS，排便回数増加，体位性めまい，不眠症 NEC，浮動性めまい（回転性眩暈を除く），頚部硬直，頚部痛，熱感，頻脈 NOS，皮膚炎 NOS，咽喉痛 NOS，錯感覚 NEC，振戦 NEC，筋骨格痛，骨痛，慢性気管支炎 NOS，インフルエンザ様疾患，鼻閉塞，ほてり NOS，末梢性チアノーゼ，多汗，排尿障害，耳痛，乳房痛，最高血圧上昇，口腔内潰瘍形成，副鼻腔炎 NOS，嗜眠，戦慄，骨関節炎増悪，顎痛，関節運動範囲減少，筋痙縮，呼吸困難 NOS，鼻出血，副鼻腔うっ血，爪の異常 NOS，点状出血，皮膚乾燥，眼痛，眼の炎症 NOS，眼乾燥 NEC，抑うつ気分，動悸，食欲減退 NOS，化学検査異常であった。

(2) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群2例（四肢痛／腱炎，咽喉刺激感／鼻咽頭炎／嘔気／咳嗽）及び本剤150 ㎎群1例（背部痛／化学検査値異常）であった。これらの有害事象の治験薬との因果関係は，四肢痛，腱炎，咽喉刺激感は「なし」，鼻咽頭炎，咳嗽，背部痛は「ほとんどない」，嘔気，臨床検査値異常は「否定できない」と判定された。

(3) 重篤な有害事象

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.6　第Ⅲ相臨床試験［閉経後骨粗鬆症患者，経口剤の月1回投与と連日投与との比較：BM16549（MOBILE）］

2.7.6.2.6.1　概要表（BM16549）

海外第Ⅲ相臨床試験（BM16549）の概要表を表 2.7.6.2.6.1-1に示す。

表 2.7.6.2.6.1-1　BM16549の概要表

治験の標題： 閉経後骨粗鬆症患者におけるイバンドロン酸2.5 mg 連日経口投与とイバンドロン酸100 mg 又は150 mg 月1回経口投与の有効性と安全性を比較するランダム化二重盲検，ダブルダミー，並行群間，多施設共同試験	
治験実施施設及び国：65施設，16カ国（北アメリカ，欧州等）	
公表文献：Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis. 2006 May;65(5):654-61.	
治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第Ⅲ相
目的：腰椎 BMD の変化率について，イバンドロン酸100 mg 又は150 mg 月1回経口投与のイバンドロン酸2.5 mg 連日経口投与に対する非劣性を検証する。また忍容性及び安全性を評価する。	
治験方法： ランダム化二重盲検，ダブルダミー，並行群間，多施設共同試験 患者は，ベースラインの BMD により三層に層別化して割付けた。	
被験者数： ランダム化された患者数：1609例，投与された患者数：1602例 イバンドロン酸 2.5 mg 連日投与群：N = 402 イバンドロン酸 50/50 mg 月1回投与群：N = 404 イバンドロン酸 100 mg 月1回投与群：N = 402 イバンドロン酸 150 mg 月1回投与群：N = 401	
診断及び主要な組入基準： • 閉経後骨粗鬆症患者 • 女性，閉経後少なくとも5年経過していること • 年齢が55から80歳であること • 腰椎と大腿骨の BMD が測定可能であること • 平均腰椎 BMD（L2-L4）T スコアが，−5.0以上，−2.5未満であること • 試験開始時に歩行可能であり，試験中に入院，不動，寝たきりになる可能性がないこと • 文書による同意を得られること	
被験薬，用量及び投与方法： (1) 被験薬 イバンドロン酸50 mg 錠及び50 mg プラセボ錠 (2) 用量，経路，治療計画，投与期間 1) イバンドロン酸 50/50 mg 月1回投与群：24カ月間 イバンドロン酸 50 mg 錠を月1回2日間にわけて服用 ＋2.5 mg プラセボ錠を連日服用 2) イバンドロン酸 100 mg 月1回投与群：24カ月間 イバンドロン酸 50 mg 錠 ×2錠を月1回服用 ＋2.5 mg プラセボ錠を連日服用 3) イバンドロン酸 150 mg 月1回投与群：24カ月間	

イバンドロン酸 50 mg 錠 ×3錠を月1回服用 ＋2.5 mg プラセボ錠を連日服用
対照薬，用量及び投与方法： (1) 対照薬 イバンドロン酸2.5 mg 錠及び2.5 mg プラセボ錠 (2) 用量，経路，治療計画，投与期間 1) イバンドロン酸2.5 mg 連日投与群：24カ月間 イバンドロン酸2.5 mg 錠を連日服用 ＋50 mg プラセボ錠を月1回服用
評価項目： (1) 有効性： 主要評価項目： • 投与1年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの平均変化率 副次的評価項目： • 投与2年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの平均変化率（検証的解析） • 投与1年目及び投与2年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの平均変化量 • 投与1年目及び投与2年目の大腿骨 BMD（近位部，頚部，転子部）のベースラインからの平均変化率及び平均変化量 • BMD レスポンダーの割合 • 血清 CTX の変化率及び変化量 (2) 薬力学：該当なし (3) 薬物動態：該当なし (4) 安全性： 有害事象，臨床検査
統計手法： 月1回経口投与の3つの投与方法が，実薬対照のイバンドロン酸2.5 mg 連日経口投与方法に対して非劣性であることを示すために，群間の平均の差の片側97.5%信頼区間を分散分析法（ANOVA model）を用いて算出し，投与1年目に片側97.5%信頼区間の下限値が−1%以上であれば非劣性が成り立つとした。 投与1年目の投与終了後の主要解析は，per-protocol population に基づいて実施し，全解析は，結果の頑健性を評価するために，Intent-to-treat population にて実施した。 投与2年目の投与後データに対して，同じ解析法を用いて検証的解析を実施した。非劣性レベルは−1.3%に設定した。
方法： 患者は4つの投与群（2.5 mg 連日，50/50 mg 月1回，100 mg 月1回，150 mg 月1回）のいずれかにランダムに割付けられ，3つの層（BMD T-score が−3.0以上−2.5未満，−3.5以上−3.0未満あるいは−5.0以上−3.5未満）に層別された。試験は二重盲検で実施した。すべての患者にカルシウム（500 mg）及びビタミン D（400 IU）を連日補給した。腰椎（L2-L4）BMD 及び大腿骨 BMD は，ベースライン時及び投与1年目及び投与2年目に二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA 法）で測定し，中央判定センターで判定した。血清 CTX と BSAP 測定用サンプルは，ベースライン，3，6，12及び24カ月目に採取した。有害事象は，治験期間中連続的に記録された。臨床検査は，安全性評価のために，ベースライン，3，6，9，12，18及び24カ月に実施した。

要約－結論：

(1) 有効性

被験者背景データは，投与群間で偏りはなく，閉経後骨粗鬆症女性の背景データと同様であった。各投与群に割付けられた患者の約半数は骨折の既往があった。ベースライン時の腰椎（L2-L4）BMD の T スコアの平均値（−3.284〜−3.272）は，投与群間で同様であった。ベースラインの血清 CTX と BSAP の中央値は，閉経後女性において認められる範囲内の数値であった。25–ヒドロキシビタミン D の平均値は，正常人の集団に認められる範囲内の数値であった。

BM16549試験の主要評価項目である，投与1年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率において，100 mg 又は150 mg の月1回投与群は，2.5 mg 連日投与群に対して，非劣性であることが示された。

投与1年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの平均変化率は，すべての月1回投与群では4.0〜4.8%であり，2.5 mg 連日投与群の変化率3.7%に対し，非劣性が示された。

投与2年目には，腰椎（L2-L4）BMD は更に増加し，ベースラインからの平均変化率は月1回投与群では5.3〜6.6%，連日投与群では5.0%であり，月1回投与群は連日投与群に対して非劣性であることが示された。投与1年目及び投与2年目の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの変化率は，150 mg 月1回投与群において最大の増加が認められ，その増加は，2.5 mg 連日投与群よりも優れていた。更に，投与1年目及び投与2年目の腰椎（L2-L4）BMD の平均増加率の事後解析により，150 mg 月1回投与は100 mg 月1回投与よりも優れていることが示された。

投与1年目の大腿骨 BMD のベースラインからの変化率は，連日投与及び月1回投与のいずれの群においても，大腿骨近位部で2.0〜3.0%，大腿骨頚部で1.7〜2.2%，大腿骨転子部で3.2〜4.6%であり，臨床的に意義のある増加を示した。投与2年目では，大腿骨近位部 BMD は2.5%〜4.2%，大腿骨頚部 BMD は1.9〜3.1%，大腿骨転子部 BMD は4.0〜6.2%であり，すべての投与群で投与1年目より更なる増加を示した。投与1年目及び投与2年目の大腿骨3部位の BMD 変化率は，すべての月1回投与群が連日投与群より大きい変化率を示した。大腿骨3部位すべてにおいて，最大の増加率を示したのは150 mg 月1回投与群であった。100 mg 及び 150 mg 月1回投与群が，2.5 mg 連日投与群に比べ有意な増加を示したのは，投与1年目及び投与2年目の大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨転子部 BMD 並びに投与2年目の大腿骨頚部 BMD であった。

投与2年目の腰椎（L2-L4）BMD 及び大腿骨 BMD において，150 mg 月1回投与群は，100 mg 月1回投与群及び2.5 mg 連日投与群に比して，安定かつ大幅な増加率を示した。

投与1年目及び投与2年目のデータごとに，地域別，ベースライン時 BMD の T スコアの層別，年齢別，カルシウム累積投与量別又は骨折歴の有無別でのサブグループ解析を実施した。その結果，腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの平均増加率において，すべての月1回投与群が，ほとんどの場合2.5 mg 連日経口群よりも大きな増加を示した。そして，150 mg 月1回投与群の平均増加率は，50/50 mg 又は100 mg の月1回投与群の平均増加率よりも大きかった。

腰椎（L2-L4）BMD がベースライン値よりも増加した患者数は，投与1年目及び投与2年目の両時点において，2.5 mg 連日投与群に比べて150 mg 月1回投与群で有意に多かった。大腿骨頚部 BMD がベースライン値よりも増加した患者数は，投与2年目において，2.5 mg 連日投与群に比べて100 mg 及び150 mg 月1回投与群で有意に多かった。大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨転子部 BMD が，ベースライン値よりも増加した患者数は，投与1年目及び投与2年目

の両時点において，2.5 mg 連日投与群に比べて100 mg 及び150 mg 月1回投与群で有意に多かった。

150 mg 月1回投与群は，定義にかかわらず，すべての BMD 測定部位において，一貫して他の投与群より患者の治療反応性が高かった。同様に，100 mg 及び150 mg 月1回投与群は，投与1年目及び投与2年目の両時点において，腰椎（L2-L4）BMD が6%以上増加し，かつ大腿骨近位部 BMD が3%以上増加した患者数が，2.5 mg 連日投与群に比べて有意に多かった。

骨吸収マーカーである血清中 CTX は，すべての投与群で，投与3カ月後にはベースラインからの抑制が認められ，投与6カ月後には最も低い値を示した。その後，2年間の治験期間を通して血清 CTX の抑制は続いた。150 mg 月1回投与群は，すべての測定時点において，他の群に比べ，血清 CTX のベースラインからの抑制率は大きかった。投与1年目及び投与2年目において，50%以上及び70%以上の血清 CTX のベースラインからの抑制率が認められた患者数は，2.5 mg 連日投与群に比べて150 mg 月1回投与群で有意に多かった。

すべての投与群において，血清 CTX 減少によって認められる骨代謝回転抑制のカップリング現象として，骨形成マーカーの血清 BSAP のベースラインからの抑制が認められた。血清 BSAP は，予測どおり，投与6カ月後には最も低い値を示した。150 mg 月1回投与群は，血清 CTX と同様に，すべての測定時点において，他の群に比べ，血清 BSAP の抑制率は大きく，ベースラインからの抑制率（中央値）は35～40%前後で推移した。これらの骨代謝マーカーの値は骨吸収と骨形成の生理的バランスが，正常に保たれていることを示している。

(2) 安全性

投与1年目及び投与2年目の両時点において，有害事象の種類及び発現頻度は全投与群（4群）で同様であり，死亡，重篤あるいは高度/生命に危険を及ぼす有害事象，中止に至った有害事象及び臨床検査値に関しても全投与群（4群）で特筆すべき違いはなかった。特に注目すべき上部消化管の有害事象も，投与群間における違いはなかった。したがって，投与2年目に連日又は月1回投与で認められた有害事象のプロファイルは，投与1年目に報告された所見を裏付けるものであった。

投与後3日以内に発現し，発現期間が7日以内の様々な症状の症候群（急性期反応様症状）について，月1回投与群において探索的な解析を行い検討した。これらの症状は，主に初回投与の後に，全投与群（4群）で報告された。通常は短期間の発現で，かつ重症度は軽度から中等度の症状であった。これらの事象の発現頻度は2.5 mg 連日投与群に比して，月1回投与群で高く，150 mg 月1回投与群で最も高かった（150 mg 月1回投与群が9.1%に対して，50/50 mg 月1回投与群，100 mg 月1回投与群及び2.5 mg 連日投与群が，それぞれ7.1%，7.6%及び3.0%）。この発現頻度の違いは，急性期反応及びインフルエンザ様疾患が150 mg 月1回投与群で，他群より多く発現したことが主因であった。予測されたとおり投与2年目には，全投与群で新たな急性期反応様症状はほとんど報告されなかった。投与2年目の投与期間中にインフルエンザ様疾患が報告されたのは，月1回投与群で各1例のみであったことは，注目すべきである。

2年間の治験期間を通して，臨床骨折（臨床症状を有し，X 線写真で確認された椎体及び非椎体のすべてを含む骨折と定義）は，112例/1583例（7.1%）に認められた。この頻度は，同様な患者集団を対象としたアレンドロネート70 mg 週1回投与試験で報告された発現頻度（7.3%）と同様であった。有害事象として報告された臨床骨折の発現頻度は，投与1年目において，連日投与群で2.5%であり，月1回投与群では3.3～4.8%であり，両投与方法間で不均衡が認められた。しかしながら，投与2年目においては，2.5 mg 連日投与群で6.6%，50/50 mg/月1回投与群で8.1%，100 mg 月1回投与群で6.3%，150 mg 月1回投与群で7.3%であり，各群間の不均衡はなかった。

投与1年目に観察された臨床骨折の発現頻度の不均衡は，連日投与群の骨粗鬆症性非椎体

骨折発現頻度が想定したより低かったことによると考えられた。実際に，投与2年目において，月1回投与群の骨粗鬆症性非椎体骨折発現頻度（2.8～4.5%）は連日投与群の発現頻度（4.1%）を上回ることはなかった。全期間を通じたすべての非椎体骨折の発現頻度は，連日投与群（5.1%）より月1回投与群（5.1～6.6%）が上回ることはなく，また，同様な患者集団を対象としてリセドロネート35 mg 週1回投与試験において報告されている発現頻度（8.5%）より，やや低かった。

臨床検査（安全性評価）において，臨床的に意味ある変化は認められなかった。特に，50/50 mg，100 mg 又は150 mg の月1回投与群，あるいは2.5 mg 連日投与群において，臨床的に重大な腎機能又は肝機能の低下や，血清カルシウム又は血清マグネシウムの減少が起こる徴候は認められなかった。

(3) 結論

イバンドロン酸100 mg 及び150 mg の月1回投与を1年及び2年間受けた閉経後骨粗鬆症女性の腰椎（L2-L4）BMD のベースラインからの増加率は，イバンドロン酸2.5 mg 連日投与と比べて，非劣性が示された。

すべての月1回投与群は，投与1年目及び投与2年目において，腰椎（L2-L4），大腿骨近位部，大腿骨転子部及び大腿骨頚部の BMD を，安定的にかつ大幅に増加した。これらの部位における月1回投与群の BMD のベースラインからの増加率は，連日投与群で認められた増加率よりも一貫して大きく，また，150 mg の月1回投与群のベースラインからの増加率が各群間で最大であった。

150 mg 月1回投与群の腰椎（L2-L4）BMD は，投与1年目及び投与2年目において，2.5 mg 連日投与群に比べて有意な増加を示し，また，投与1年目及び投与2年目においては，100 mg 月1回投与群に比べて有意な増加を示した。

投与1年目及び投与2年目において，BMD の増加効果及び骨吸収抑制効果が認められた患者の割合は，100 mg 及び150 mg 月1回投与群では，2.5 mg 連日投与群よりも明らかに多かった。中でも150 mg 月1回投与群は，最も多くの患者に一貫した有効性が認められた。

150 mg 月1回投与群で BMD 増加効果，骨代謝回転抑制効果及び治療反応者率が，100 mg 月1回投与群と比較して一貫して高かった。したがって，150 mg 月1回投与は，より多くの患者へ，椎体骨折リスクをより低減させる最適な BMD のレベルを提供できる用法用量であると考える。

2年間の治験期間を通して，イバンドロン酸の月1回のすべての用量群は，忍容性が良好であり，そして安全性プロファイルは連日投与群でみられるものと同様であった。特に，上部消化管の有害事象の増加あるいは腎機能の低下と，月1回投与との関連性は認められなかった。「急性期反応」や「インフルエンザ様疾患」のいずれかの発現頻度は，150 mg の月1回投与群でわずかに高かったが，これは，容易に管理可能であり，初回投与に関連しており，反復投与により減少し，投与中止に至ったものはまれであった。このように，3つの月1回投与群のいずれかを，特に150 mg 月1回用量を，否定する安全性に関する要因は確認されなかった。

したがって，リスク・ベネフィットバランスを考慮すると，イバンドロン酸150 mg 月1回の投与量が，本試験で検討した用量の中で最も有用であると考える。この用量は閉経後骨粗鬆症を有する女性に対し，他の月1回投与用量群や連日投与群で認められたリスクを超えることなく，より一貫した臨床的有意義な利益を提供すると考えられる。

2.7.6.2.7　第Ⅲb 相臨床試験（経口剤の第Ⅲ相臨床試験 BM16549の3年間継続試験：MA17903）

2.7.6.2.7.1　概要表（MA17903）

海外第Ⅲb 相臨床試験（MA17903）の概要表を表 2.7.6.2.7.1-1に示す。

表 2.7.6.2.7.1-1　MA17903の概要表

治験の標題： BM16549試験を完了した閉経後骨粗鬆症患者における，イバンドロン酸100 mg あるいは150 mg の月1回経口投与の有効性及び安全性を評価するための多施設共同部分的ランダム化二重盲検並行群間試験	
治験実施施設及び国：31施設，14カ国（南北アメリカ，欧州等）	
公表文献： Miller PD, et al. Osteoporos Int. 2012 Jun;23(6):1747-56.	
治験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	開発のフェーズ：第Ⅲb 相
目的： 有効性： • イバンドロン酸100 mg あるいは150 mg を長期間（5年間）月1回経口投与後の腰椎及び大腿骨近位部の骨密度（BMD）の変化を検討する。 • 血清 CTX の変化（定常状態における最小及び最大抑制時点）を検討する。 安全性： • イバンドロン酸月1回経口投与の長期的な忍容性及び安全性を評価する。	
治験方法： 多施設共同部分的ランダム化二重盲検並行群間比較試験 グループ A：イバンドロン酸100 mg の月1回経口投与及び，プラセボ（150 mg 錠に相当）月1回経口投与 グループ B：イバンドロン酸150 mg の月1回経口投与及び，プラセボ（100 mg 錠に相当）月1回経口投与 患者は BM16549試験で受けた治療に従って，投与群を割り当てられ，又は部分的にランダム化された： • BM16549試験でイバンドロン酸100 mg 群に割り付けられた被験者は，本試験の100 mg 群（グループ A）として継続された。 • BM16549試験でイバンドロン酸150 mg 群に割り付けられた被験者は，本試験の150 mg 群（グループ B）として継続された。 • BM16549試験でイバンドロン酸2.5 mg 連日投与群に，あるいはイバンドロン酸100 mg 月1回投与群（50 mg を2日間連続投与）に割り付けられた被験者は，本試験のグループ A 又はグループ B のどちらかにランダムに割り付けられた。 すべての患者は，カルシウム500 mg/日（上限1500 mg/日）とビタミン D 400 IU/日（上限400 IU/日）の投与を受けた。	
被験者数： ランダム化例数：719例 投与例数：719例 100 mg 月1回投与群例数：358例	

150 mg 月1回投与群例数：361例

診断及び主要な組入基準：
- 閉経後骨粗鬆症患者
- BM16549試験を完了し，月1回投与の投与方法で，服薬率が75%以上であった患者

被験薬，用量及び投与方法：
(1) 被験薬
イバンドロン酸
100 mg 錠，150 mg 錠，100 mg のプラセボ錠，150 mg のプラセボ錠

(2) 投与量，投与経路，投与方法，投与期間
イバンドロン酸100 mg 又は150 mg を月1回経口投与する。投与期間は3年間

評価項目：
(1) 有効性
主要評価項目：
投与12，24及び36カ月目（投与1，2及び3年目）の腰椎（L2-L4）BMD 平均値の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（g/cm^2）

副次評価項目：
- 12，24及び36カ月目の大腿骨近位部 BMD の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（g/cm^2）
- 12，24及び36カ月目の血清 CTX（トラフ値）の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（ng/mL）
- 6カ月目の血清 CTX（投与後）の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（ng/mL）

探索的評価項目：
- 12，24及び36カ月目の大腿骨頚部 BMD の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（g/cm^2）
- 12，24及び36カ月目の大腿骨転子部 BMD の本試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（g/cm^2）

BM16549試験でイバンドロン酸100 mg あるいは150 mg の月1回投与を受け，本試験で同じ投与方法を継続した患者において，総投与期間の5年間を累積した解析を行った。評価項目を以下に示す：
- 12，24，36，48及び60カ月目における腰椎（L2-L4），大腿骨近位部，大腿骨頚部及び大腿骨転子部 BMD の BM16549試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（g/cm^2）
- 3，6，12，24，36，48及び60カ月目における血清 CTX（トラフ値）の BM16549試験のベースラインからの変化率（%）及び変化量（ng/mL）

(2) 安全性
有害事象（臨床椎体骨折及び非椎体骨折を含む）
臨床検査［血液：ヘモグロビン，アルブミン，クレアチニン，血中尿素窒素，総カルシウム，リン，マグネシウム，ALT（SGPT）］
腎機能–クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）と血清クレアチニン値の本試験及び BM16549試験のベースラインからの変化

統計手法：

記述的要約統計量（平均，SD，中央値，範囲）

BMD の平均変化率の95%信頼区間は，パラメトリックな手法を用いて示した。血清 CTX の中央値の変化率の95%信頼区間は，投与群ごとに，ノンパラメトリックな手法を用いて示した。

方法：

適格例は BM16549試験の投与群に基づき，2つの投与群（グループ A 又はグループ B）のいずれかに割り当てられるか，又はランダム化された。

BM16549試験でイバンドロン酸100 mg 月1回投与群であった患者は100 mg 月1回投与（グループ A）を継続し，BM16549試験でイバンドロン酸150 mg 月1回投与群であった患者は150 mg 月1回投与（グループ B）を継続した。

BM16549試験でイバンドロン酸2.5 mg 連日投与群，あるいは100 mg 月1回投与（50 mg を2日間連続投与）群の患者は，グループ A 又はグループ B のいずれかにランダムに割り付けられた。ランダム化された患者の二重盲検性を保つため，ダブルダミー法を用いた。

患者は月に1回，一度に2つの錠剤（本薬を含む1錠とプラセボを含む1錠）を服薬した。

すべての患者は，カルシウム（500 mg）とビタミン D（400 IU）の補給を連日受けた。

腰椎及び大腿骨（近位部，頚部，転子部）BMD は，登録時，12，24及び36カ月目に DXA 法で測定した。なお，腰椎 BMD は，L2-L4のうち，骨折がなく，中央測定で正確な BMD 測定に影響を及ぼす程度の変形がないとされた，少なくとも2椎体を用いた平均とした。

血清 CTX 測定のための試料は，ベースラインと6，12，24及び36カ月目に，選択された施設の150例（各群75例）から収集した。

有害事象は連続的に記録し，安全性のための臨床検査はベースライン，12，24及び36カ月目に行った。

要約－結論：

(1) 有効性

人口統計学的及びベースライン特性において，両群間で違いはなかった。本試験のベースラインの平均 BMD T-スコアは，100 mg 群及び150 mg 群において，腰椎（L2-L4）ではそれぞれ–2.61及び–2.56であり，大腿骨近位部ではそれぞれ–1.47と–1.27であり，両群間で同様であった。本試験のベースライン時の血清 CTX の中央値は，100 mg 群で0.208 ng/mL であり，150 mg 群で0.190 ng/ mL であった。

本試験の3年間投与により，両群ともに，腰椎（L2-L4）BMD のベースライン対して，臨床的に意味のある増加が認められた。投与3年目における，腰椎（L2-L4）BMD の平均増加率は，100 mg 群で2.18%（95%信頼区間：1.63～2.73%），150 mg 群で2.43%（95%信頼区間：1.90～2.96%）であった。

大腿骨 BMD においては，BM16549試験における2年間の治療期間において増加した BMD 量が，継続試験である本試験の3年間において，わずかに減少する傾向がみられたものの著しい差はなく，骨量は概ね維持された。

大腿骨近位部 BMD は，100 mg 群では，3年目までのすべての測定時点で，ベースラインと比較してわずかに減少したが著しい差はなかった。150 mg 群では，ベースラインと比較し投与1年目と投与2年目においては増加し，3年目においてはベースラインと比較してわずかに減少したが，著しい差はなかった。

大腿骨転子部 BMD は，両群で，治験期間のすべての測定時点において，ベースラインと比較してわずかな増加が認められた。

大腿骨頚部 BMD は，150 mg 群では，治験期間のすべての測定時点において，ベースライン

と比較して増加が認められた。100 mg 群では，投与1年目と投与2年目において，ベースラインと比較してわずかに増加し，3年目においては，わずかに減少したが，著しい差は認められなかった。

5年間の長期有効性を明らかにするために，BM16549試験で2.5 mg 連日投与又は50/50 mg 月1回投与を受け，本試験で月1回投与群へ再ランダム化された患者を除いて，BM16549試験で100 mg 又は150 mg の月1回投与を受け，本試験で同じ投与方法を継続した（すなわち，イバンドロン酸100 mg あるいは150 mg を月1回，合計5年間投与を受けた）被験者のみで，有効性データの統合解析を行った。

統合解析の結果，平均腰椎（L2-L4）BMD の BM16549試験のベースラインからの平均変化率は，両群ともに，年ごとに増加し，投与5年後においてもその増加効果が減弱する徴候は認めらず，100 mg 群では8.17%，150 mg 群では8.43%であった。

大腿骨近位部 BMD 及び大腿骨頚部 BMD の BM16549試験のベースラインからの平均変化率は，両群ともに，投与1年目及び投与2年目においては臨床的に意味のある増加を示したが，投与2年目以降においては，BMD のさらなる増加は認められず，見かけ上のプラトーに達した。

大腿骨転子部 BMD の BM16549試験のベースラインからの平均変化率は，両群ともに，投与1年目，投与2年目及び投与3年目において増加が認められた。その後，100 mg 群では見かけ上のプラトーに達し，150 mg 群では，4年目においてさらなる微増がみられたが，その後の5年目においてはほとんど増加しなかった。

血清 CTX 濃度は BM16549試験における投与6カ月から投与1年目の間で，BM16549試験のベースライン値から抑制されているため，BM16549試験の投与2年目時点の測定値（つまり本試験のベースラインの測定値）からのさらなる抑制はみられないことが予測された。

継続試験である本試験の3年間の治療期間のすべての測定時点において，血清 CTX 濃度（トラフ値）の中央値は，両群ともに，本試験ベースラインを基準として，時間の経過とともにわずかに増加する傾向を示したが，閉経前女性の平均値の範囲内で推移した。

BM16549試験で2.5 mg 連日投与又は50/50 mg 月1回投与を受け，本試験で月1回投与群へ再ランダム化された患者を除き，BM16549試験と本試験で同じ用法用量を継続した患者の5年間の血清をプールして CTX データ分析を行った。

この解析の結果，血清 CTX 値（中央値）の BM16549試験のベースラインからの抑制率は，投与後の最初の3カ月間で迅速かつ顕著な値を示し，100 mg 群及び150 mg 群でそれぞれ−50.0%及び−68.1%であった。その後，両群ともに，試験の残りの期間中，血清 CTX 値を BM16549試験のベースライン値より50%以上抑制し続けた。また，すべての測定時点において，150 mg 群における血清 CTX の BM16549試験のベースライン値からの抑制率は，100 mg 群の抑制率よりも大きかった。投与5年目において，100 mg 群及び150 mg 群の血清 CTX の中央値は，BM16549試験のベースラインに比べ，それぞれ−52.3%及び−56.2%抑制され，骨吸収抑制効果の継続が認められた。また，その値は閉経前女性が示す値の範囲を維持していた。

(2) 安全性

本試験の3年間における全体的な有害事象の発現頻度は，100 mg 群と150 mg 群で類似していた。胃腸障害の発現頻度は，100 mg 群と比較して150 mg 群で高かった。胃腸障害の有害事象として，最も一般的に発現した事象は，消化不良，下痢，上腹部痛や悪心であった。治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害の有害事象の発現頻度は，両群間で類似していた。

死亡，重篤な有害事象，重症度が高度な有害事象，生命を脅かす有害事象，あるいは中止に至った有害事象の発現傾向において，100 mg 群と150 mg 群の間に違いは認められなかった。

また，臨床検査値平均値において，両群ともに臨床的に意味のあるベースラインからの変化

は認められなかった。

軽度から中等度の腎不全のカテゴリ（CLcr 30～60 mL/分）から，重度の腎不全のカテゴリ（CLcr < 30 mL/分）へと腎機能が低下した患者の割合は，両群ともに低く，100 mg 群で1.1%，150 mg 群で0.3%であった。また，全体的な腎機能に関連する変化は，高齢の骨粗鬆症の女性において予想された程度であった。

臨床骨折の発現頻度は，100 mg 群で10.3%（37例/358例），150 mg 群で9.1%（33例/361例）であった。

骨粗鬆症性臨床骨折の発現頻度（100 mg 群で9.5%，150 mg 群で8.9%）と非骨粗鬆症性臨床骨折の発現頻度（100 mg 群で1.4%，150 mg 群で0.3%）は，両群において同程度であったが，全タイプの骨折において，100 mg 群と比較して150 mg 群の骨折発現頻度が，数字上では一貫して低かった。

MA17903試験における安全性の概要

	イバンドロン酸 100 mg 群		イバンドロン酸 150 mg 群	
	3 年間	5 年間	3 年間	5 年間
	N = 358	N = 176	N = 361	N = 176
有害事象	291 (81.3%)	162 (92.0%)	285 (78.9%)	159 (90.3%)
臨床骨折	37 (10.3%)	n/a	33 (9.1%)	n/a
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	24 (6.7%)	51 (29.0%)	29 (8.0%)	57 (32.4%)
重症度が高度な有害事象	50(14.0%)	n/a	45(12.5%)	n/a
生命を脅かす有害事象	6 (1.7%)	n/a	3 (0.8%)	n/a
重篤な有害事象	68 (19.0%)	43 (24.4%)	70 (19.4%)	52 (29.5%)
中止に至った有害事象	19 (5.3%)	n/a	16 (4.4%)	n/a
すべての死亡	8 (2.2%)	n/a	5 (1.4%)	n/a

n/a: 未評価

BM16549試験で100 mg 又は150 mg の月1回投与を受け，本試験で同じ用法用量を継続した患者における安全性の統合解析において，新たな安全性のシグナルは確認されず，安全性プロファイルは，BM16549試験の投与2年目に確認されたものと同様であった。

5年間の統合解析で最も一般的な有害事象は，BM16549試験で認められた有害事象と同様に，感染症および寄生虫症，筋骨格系の有害事象，胃腸障害，血管障害であった。

本試験における投与3年目の，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度は，BM16549試験における投与2年目に認められた発現頻度と比べて顕著な増加は認められなかった。

血清クレアチニン値及び算出したクレアチニンクリアランスからは，イバンドロン酸月1回投与が腎機能に悪影響を及ぼす事実は認められなかった。

(3) 結論

BM16549試験における2年間のイバンドロン酸投与で示された100 mg 群又は150 mg 群の頑健かつ明らかな腰椎（L2–L4）BMD の増加効果は，本試験における3年間のイバンドロン酸月1回投与においても継続して認められた。

BM16549試験の2年間の投与による大腿骨（大腿骨近位部，大腿骨頚部及び大腿骨転子部）の臨床的に意味のある BMD 増加は，イバンドロン酸月1回投与を行った5年間を通して維持さ

れた。

イバンドロン酸の月1回経口投与は，骨代謝マーカーを急激に抑制し，その後，通常の閉経前女性の測定値の範囲内で，5年間維持した。

本試験における3年間で，新規又は予期せぬ安全性シグナルは確認されなかった。イバンドロン酸100 mg 月1回投与又は150 mg 月1回投与を受けた被験者の安全性プロファイルはBM16549試験における2年間に認められたものと同様であった。

総合的に，本試験の結果は，BM16549試験の結果を支持するものであった。

イバンドロン酸150 mg 月1回投与による BMD と骨代謝に対する有効性は一貫しており，長期投与における安全性プロファイルも不変であった。

したがって，イバンドロン酸150 mg 月1回投与は，閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療に最適な用法用量であるといえる。

2.7.6.3 付録

2.7.6.3.1 有害事象，因果関係が否定できない有害事象の集計表

有害事象及び副作用の集計表として掲載した表の一覧を示す。

表 2.7.6.3.1-1 器官別の有害事象の集計（JP16980）.....252
表 2.7.6.3.1-2 因果関係別の有害事象の集計（JP16980）.....253
表 2.7.6.3.1-3 有害事象の集計（JP18499）.....256
表 2.7.6.3.1-4 因果関係が否定できない有害事象（副作用）の集計（JP18499）.....259
表 2.7.6.3.1-5 有害事象の集計（JA28382）.....261
表 2.7.6.3.1-6 因果関係が否定できない有害事象の集計（JA28382）.....268
表 2.7.6.3.3-1 食道刺激症状に関連する有害事象の基本語（PT）(MedDRA Ver.15.1).....278
表 2.7.6.3.3-2 APR 様症状と定義した有害事象の基本語（PT）（MedDRA Ver.15.1）.....279
表 2.7.6.3.3-3 腎障害に関連する有害事象の基本語（PT）（MedDRA Ver.15.1）.....280

表 2.7.6.3.1-1　器官別の有害事象の集計（JP16980）

図表名：基本語別有害事象発現例数及び発現率の集計 / (Safety Population)

器官分類名 基本語名	PLACEBO (%) N=8	Ro200-5450po 20 MG (%) N=8	Ro200-5450po 50 MG (%) N=8	Ro200-5450po 100 MG (%) N=8	Ro200-5450po 150 MG (%) N=8
全有害事象					
発現例数	2(25.0)	4(50.0)	3(37.5)	7(87.5)	8(100.0)
発現件数	2	5	4	13	36
胃腸障害					
発現例数	1(12.5)	2(25.0)	-	1(12.5)	4(50.0)
発現件数	1	3	-	1	5
便秘	-	-	-	1(12.5)	-
軟便	-	2(25.0)	-	-	2(25.0)
悪心	-	-	-	-	2(25.0)
水様便	1(12.5)	-	-	-	-
嘔吐ＮＯＳ	-	1(12.5)	-	-	1(12.5)
全身障害および投与局所様態					
発現例数	-	-	-	-	3(37.5)
発現件数	-	-	-	-	4
熱感	-	-	-	-	2(25.0)
発熱	-	-	-	-	1(12.5)
悪寒	-	-	-	-	1(12.5)
傷害、中毒および処置合併症					
発現例数	-	-	-	1(12.5)	-
発現件数	-	-	-	1	-
靱帯捻挫	-	-	-	1(12.5)	-
臨床検査					
発現例数	-	-	-	5(62.5)	7(87.5)
発現件数	-	-	-	7	23
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1(12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1(12.5)
血中カルシウム減少	-	-	-	3(37.5)	6(75.0)
血中フィブリノゲン増加	-	-	-	-	2(25.0)
体温上昇	-	-	-	-	3(37.5)
カルシウムイオン減少	-	-	-	4(50.0)	3(37.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1(12.5)
好中球数増加	-	-	-	-	6(75.0)
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	-	1(12.5)	2(25.0)	-	1(12.5)
発現件数	-	1	2	-	1
関節痛	-	-	-	-	1(12.5)
筋痛	-	1(12.5)	2(25.0)	-	-
神経系障害					
発現例数	-	-	1(12.5)	2(25.0)	3(37.5)
発現件数	-	-	1	2	3
頭痛	-	-	1(12.5)	2(25.0)	3(37.5)
精神障害					
発現例数	-	-	-	1(12.5)	-
発現件数	-	-	-	1	-
不眠症	-	-	-	1(12.5)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
発現例数	-	-	1(12.5)	-	-
発現件数	-	-	1	-	-
咳嗽	-	-	1(12.5)	-	-
皮膚および皮下組織障害					
発現例数	-	-	-	1(12.5)	-
発現件数	-	-	-	1	-
挫傷	-	-	-	1(12.5)	-
血管障害					
発現例数	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-
発現件数	1	1	-	-	-
低血圧ＮＯＳ	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE11.sas / output: S_AE11.txt
Date: 18NOV2003 14:40
Page 1/1

(5.3.3.1-1 表 30 を再掲)

表 2.7.6.3.1-2　因果関係別の有害事象の集計（JP16980）

図表名：治療群別因果関係毎の有害事象発現集計 / (Safety Population)

治療群=PLACEBO (N=8)

器官分類名 基本語名	計 (%)	なし(%)	ほとんどない(%)	否定できない(%)	多分あり (%)
全有害事象					
発現例数	2(25.0)	-	-	1(12.5)	1(12.5)
発現件数	2	-	-	1	1
胃腸障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
発現件数	1	-	-	-	1
水様便	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
血管障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
低血圧ＮＯＳ	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE14_1.sas / output: S_AE14_1.txt
Date: 18NOV2003 14:41
Page 1/5

図表名：治療群別因果関係毎の有害事象発現集計 / (Safety Population)

治療群=20 MG (N=8)

器官分類名 基本語名	計 (%)	なし(%)	ほとんどない(%)	否定できない(%)	多分あり (%)
全有害事象					
発現例数	4(50.0)	-	-	2(25.0)	3(37.5)
発現件数	5	-	-	2	3
胃腸障害					
発現例数	2(25.0)	-	-	1(12.5)	2(25.0)
発現件数	3	-	-	1	2
軟便	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
嘔吐ＮＯＳ	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
発現件数	1	-	-	-	1
筋痛	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
血管障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
低血圧ＮＯＳ	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE14_1.sas / output: S_AE14_1.txt
Date: 18NOV2003 14:41
Page 2/5

図表名：治療群別因果関係毎の有害事象発現集計 / (Safety Population)

治療群=50 MG (N=8)

器官分類名 基本語名	計 (%)	なし(%)	ほとんどない(%)	否定できない(%)	多分あり (%)
全有害事象					
発現例数	3(37.5)	-	-	2(25.0)	2(25.0)
発現件数	4	-	-	2	2
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
発現件数	2	-	-	-	2
筋痛	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
神経系障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
頭痛	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
咳嗽	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE14_1.sas / output: S_AE14_1.txt
Date: 18NOV2003 14:41
Page 3/5

図表名：治療群別因果関係毎の有害事象発現集計 / (Safety Population)

治療群=100 MG (N=8)

器官分類名 基本語名	計 (%)	なし(%)	ほとんどない(%)	否定できない(%)	多分あり (%)
全有害事象					
発現例数	7(87.5)	1(12.5)	-	3(37.5)	5(62.5)
発現件数	13	2	-	4	7
胃腸障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
便秘	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
傷害、中毒および処置合併症					
発現例数	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-
発現件数	1	1	-	-	-
靱帯捻挫	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-
臨床検査					
発現例数	5(62.5)	-	-	-	5(62.5)
発現件数	7	-	-	-	7
血中カルシウム減少	3(37.5)	-	-	-	3(37.5)
カルシウムイオン減少	4(50.0)	-	-	-	4(50.0)
神経系障害					
発現例数	2(25.0)	-	-	2(25.0)	-
発現件数	2	-	-	2	-
頭痛	2(25.0)	-	-	2(25.0)	-
精神障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
発現件数	1	-	-	1	-
不眠症	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
皮膚および皮下組織障害					
発現例数	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-
発現件数	1	1	-	-	-
挫傷	1(12.5)	1(12.5)	-	-	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE14_1.sas / output: S_AE14_1.txt
Date: 18NOV2003 14:41
Page 4/5

図表名：治療群別因果関係毎の有害事象発現集計 / (Safety Population)

治療群=150 MG (N=8)

器官分類名 基本語名	計 (%)	なし(%)	ほとんど ない(%)	否定でき ない(%)	多分あり (%)
全有害事象					
発現例数	8(100.0)	-	-	4(50.0)	8(100.0)
発現件数	36	-	-	6	30
胃腸障害					
発現例数	4(50.0)	-	-	-	4(50.0)
発現件数	5	-	-	-	5
軟便	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
悪心	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
嘔吐ＮＯＳ	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
全身障害および投与局所様態					
発現例数	3(37.5)	-	-	-	3(37.5)
発現件数	4	-	-	-	4
熱感	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
発熱	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
悪寒	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
臨床検査					
発現例数	7(87.5)	-	-	1(12.5)	7(87.5)
発現件数	23	-	-	3	20
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
血中カルシウム減少	6(75.0)	-	-	-	6(75.0)
血中フィブリノゲン増加	2(25.0)	-	-	-	2(25.0)
体温上昇	3(37.5)	-	-	-	3(37.5)
カルシウムイオン減少	3(37.5)	-	-	-	3(37.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(12.5)	-	-	1(12.5)	-
好中球数増加	6(75.0)	-	-	-	6(75.0)
筋骨格系および結合組織障害					
発現例数	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
発現件数	1	-	-	-	1
関節痛	1(12.5)	-	-	-	1(12.5)
神経系障害					
発現例数	3(37.5)	-	-	3(37.5)	-
発現件数	3	-	-	3	-
頭痛	3(37.5)	-	-	3(37.5)	-

1症例について2回以上同一有害事象が発生した場合には、発現件数を1件として集計した。
(%)は、治療群ごとにその集団に対する症例数の割合を算出した。
症例数の割合が0.1%未満の場合、百分率の表示は"(<0.1)"とした。

Program: ¥SBC2002¥STAT¥Program¥AE14_1.sas / output: S_AE14_1.txt
Date: 18NOV2003 14:41
Page 5/5

(5.3.3.1-1 表 64 を再掲)

表 2.7.6.3.1-3　有害事象の集計（JP18499）

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 有害事象名	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
全有害事象					
例数	23 (82.1)	19 (70.4)	16 (59.3)	23 (88.5)	22 (84.6)
件数	56	43	42	63	74
胃腸障害					
例数	10 (35.7)	8 (29.6)	10 (37.0)	10 (38.5)	10 (38.5)
件数	12	14	12	16	18
下痢	3 (10.7)	2 (7.4)	2 (7.4)	4 (15.4)	8 (30.8)
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)
胃不快感	1 (3.6)	1 (3.7)	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)
便秘	1 (3.6)	2 (7.4)	-	1 (3.8)	1 (3.8)
口内炎	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)	-
胃炎	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	-
歯肉炎	1 (3.6)	1 (3.7)	-	-	-
腹部不快感	-	-	1 (3.7)	1 (3.8)	-
胃腸の炎症	-	-	-	1 (3.8)	-
下腹部痛	-	-	1 (3.7)	-	-
結腸ポリープ	-	1 (3.7)	-	-	-
口唇炎	1 (3.6)	-	-	-	-
歯肉痛	-	-	-	1 (3.8)	-
十二指腸潰瘍	-	-	1 (3.7)	-	-
消化不良	-	1 (3.7)	-	-	-
食中毒	1 (3.6)	-	-	-	-
大腸炎	-	1 (3.7)	-	-	-
鼠径ヘルニア	1 (3.6)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症					
例数	9 (32.1)	9 (33.3)	5 (18.5)	11 (42.3)	5 (19.2)
件数	12	10	5	12	6
鼻咽頭炎	8 (28.6)	6 (22.2)	4 (14.8)	8 (30.8)	5 (19.2)
咽頭炎	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.8)
単純ヘルペス	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)	-
膀胱炎	2 (7.1)	-	-	-	-
齲歯	-	-	-	2 (7.7)	-
インフルエンザ	-	1 (3.7)	-	-	-
急性気管支炎	-	-	1 (3.7)	-	-
口腔カンジダ症	-	1 (3.7)	-	-	-
歯肉膿瘍	-	-	-	1 (3.8)	-
爪白癬	1 (3.6)	-	-	-	-
腟感染	1 (3.6)	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害					
例数	6 (21.4)	3 (11.1)	4 (14.8)	9 (34.6)	8 (30.8)
件数	7	3	7	12	12
背部痛	3 (10.7)	-	3 (11.1)	4 (15.4)	3 (11.5)
筋痛	1 (3.6)	-	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (7.7)
関節痛	2 (7.1)	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)
骨痛	-	2 (7.4)	-	-	1 (3.8)
四肢痛	1 (3.6)	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
ガングリオン	-	-	-	1 (3.8)	-
関節周囲炎	-	-	-	1 (3.8)	-
筋骨格硬直	-	-	-	1 (3.8)	-
筋骨格不快感	-	-	-	-	1 (3.8)
筋痙縮	-	-	1 (3.7)	-	-
頚部痛	-	-	-	-	1 (3.8)
結節性変形性関節炎	-	-	-	1 (3.8)	-
骨関節炎	-	-	-	1 (3.8)	-
弾発指	-	1 (3.7)	-	-	-
神経系障害					
例数	4 (14.3)	5 (18.5)	4 (14.8)	4 (15.4)	6 (23.1)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0046.sas
Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0046_2_safety.jp8
06APR2006 14:11

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 有害事象名	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
神経系障害 (continued)					
件数	4	5	4	4	6
頭痛	2 (7.1)	1 (3.7)	2 (7.4)	2 (7.7)	5 (19.2)
感覚減退	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	-
浮動性めまい	-	2 (7.4)	-	1 (3.8)	-
坐骨神経痛	-	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
緊張性頭痛	1 (3.6)	-	-	-	-
片頭痛	-	1 (3.7)	-	-	-
全身障害および投与局所様態					
例数	3 (10.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	1 (3.8)	9 (34.6)
件数	3	2	3	2	11
倦怠感	1 (3.6)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (11.5)
発熱	-	-	2 (7.4)	-	4 (15.4)
胸痛	-	-	-	-	2 (7.7)
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)
顔面浮腫	-	-	-	1 (3.8)	-
口渇	1 (3.6)	-	-	-	-
疼痛	1 (3.6)	-	-	-	-
臨床検査					
例数	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	4 (15.4)	5 (19.2)
件数	1	1	3	7	9
血中フィブリノゲン増加	-	-	1 (3.7)	4 (15.4)	4 (15.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	2 (7.4)	3 (11.5)	3 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	1 (3.8)
血中コレステロール増加	-	1 (3.7)	-	-	-
好酸球百分率増加	1 (3.6)	-	-	-	-
好中球数増加	-	-	-	-	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症					
例数	3 (10.7)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (11.5)
件数	4	2	2	2	3
挫傷	2 (7.1)	-	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)
関節捻挫	-	-	-	-	2 (7.7)
外傷性出血	1 (3.6)	-	-	-	-
胸椎骨折	-	-	-	1 (3.8)	-
擦過傷	-	-	1 (3.7)	-	-
歯牙損傷	1 (3.6)	-	-	-	-
創傷	-	1 (3.7)	-	-	-
背部損傷	-	1 (3.7)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害					
例数	5 (17.9)	1 (3.7)	2 (7.4)	-	4 (15.4)
件数	5	2	2	-	5
湿疹	2 (7.1)	-	1 (3.7)	-	-
接触性皮膚炎	-	-	-	-	3 (11.5)
そう痒症	1 (3.6)	1 (3.7)	-	-	-
発疹	2 (7.1)	-	-	-	-
紅色汗疹	-	-	-	-	1 (3.8)
皮脂欠乏性湿疹	-	1 (3.7)	-	-	-
皮膚炎	-	-	1 (3.7)	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
例数	3 (10.7)	-	-	3 (11.5)	1 (3.8)
件数	3	-	-	3	1
咽喉頭疼痛	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	-
鼻漏	-	-	-	2 (7.7)	-
咳嗽	1 (3.6)	-	-	-	-

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0046.sas
Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0046_2_safety.jp8
06APR2006 14:11

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 有害事象名	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)					
間質性肺疾患	1 (3.6)	-	-	-	-
上気道の炎症	-	-	-	-	1 (3.8)
眼障害					
例数	1 (3.6)	1 (3.7)	-	3 (11.5)	-
件数	2	1	-	3	-
結膜炎	-	-	-	2 (7.7)	-
眼そう痒症	1 (3.6)	-	-	-	-
眼瞼下垂	-	1 (3.7)	-	-	-
結膜出血	-	-	-	1 (3.8)	-
白内障	1 (3.6)	-	-	-	-
代謝および栄養障害					
例数	1 (3.6)	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
件数	1	-	1	-	1
食欲不振	-	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
高脂血症	1 (3.6)	-	-	-	-
腎および尿路障害					
例数	-	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	-
件数	-	1	2	1	-
尿道小丘	-	-	-	1 (3.8)	-
排尿困難	-	-	1 (3.7)	-	-
頻尿	-	-	1 (3.7)	-	-
膀胱炎様症状	-	1 (3.7)	-	-	-
肝胆道系障害					
例数	1 (3.6)	1 (3.7)	-	-	-
件数	1	1	-	-	-
肝障害	1 (3.6)	-	-	-	-
胆石症	-	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）					
例数	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	-
件数	1	-	-	1	-
卵巣癌	1 (3.6)	-	-	-	-
卵巣新生物	-	-	-	1 (3.8)	-
血管障害					
例数	-	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
件数	-	-	1	-	1
高血圧	-	-	1 (3.7)	-	1 (3.8)
耳および迷路障害					
例数	-	1 (3.7)	-	-	-
件数	-	1	-	-	-
回転性眩暈	-	1 (3.7)	-	-	-
精神障害					
例数	-	-	-	-	1 (3.8)
件数	-	-	-	-	1
不眠症	-	-	-	-	1 (3.8)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0046.sas
Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0046_2_safety.jp8
06APR2006 14:11

(5.3.5.1-1 表 13.2.2.2-1 を再掲)

表 2.7.6.3.1-4　因果関係が否定できない有害事象（副作用）の集計（JP18499）

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 有害事象名	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
全有害事象					
例数	8 (28.6)	6 (22.2)	6 (22.2)	9 (34.6)	18 (69.2)
件数	11	8	12	19	43
胃腸障害					
例数	3 (10.7)	3 (11.1)	4 (14.8)	5 (19.2)	7 (26.9)
件数	4	4	6	7	14
下痢	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.4)	3 (11.5)	7 (26.9)
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)
胃不快感	1 (3.6)	-	-	-	1 (3.8)
胃炎	1 (3.6)	-	-	-	-
消化不良	-	1 (3.7)	-	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (3.8)	-
便秘	-	-	-	1 (3.8)	-
筋骨格系および結合組織障害					
例数	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	4 (15.4)	6 (23.1)
件数	3	1	1	5	7
筋痛	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
背部痛	1 (3.6)	-	-	2 (7.7)	1 (3.8)
関節痛	1 (3.6)	-	-	1 (3.8)	1 (3.8)
骨痛	-	1 (3.7)	-	-	1 (3.8)
筋骨格不快感	-	-	-	-	1 (3.8)
筋痙縮	-	-	1 (3.7)	-	-
頚部痛	-	-	-	-	1 (3.8)
四肢痛	-	-	-	-	1 (3.8)
全身障害および投与局所様態					
例数	1 (3.6)	-	1 (3.7)	1 (3.8)	8 (30.8)
件数	1	-	1	2	9
倦怠感	-	-	-	1 (3.8)	3 (11.5)
発熱	-	-	1 (3.7)	-	3 (11.5)
熱感	-	-	-	-	2 (7.7)
顔面浮腫	-	-	-	1 (3.8)	-
胸痛	-	-	-	-	1 (3.8)
口渇	1 (3.6)	-	-	-	-
臨床検査					
例数	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.5)	3 (11.5)
件数	1	1	3	5	6
血中フィブリノゲン増加	-	-	1 (3.7)	3 (11.5)	3 (11.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (7.7)
血中コレステロール増加	-	1 (3.7)	-	-	-
好酸球百分率増加	1 (3.6)	-	-	-	-
好中球数増加	-	-	-	-	1 (3.8)
神経系障害					
例数	-	2 (7.4)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
件数	-	2	1	-	5
頭痛	-	1 (3.7)	1 (3.7)	-	5 (19.2)
浮動性めまい	-	1 (3.7)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害					
例数	2 (7.1)	-	-	-	-
件数	2	-	-	-	-
そう痒症	1 (3.6)	-	-	-	-
湿疹	1 (3.6)	-	-	-	-

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0048.sas
Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0048_safety.jp8
06APR2006 14:12

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 有害事象名	Placebo (%) N=28	Ro200-5450po 20 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 50 mg/1M (%) N=27	Ro200-5450po 100 mg/1M (%) N=26	Ro200-5450po 150 mg/1M (%) N=26
感染症および寄生虫症					
例数	-	-	-	-	1 (3.8)
件数	-	-	-	-	1
鼻咽頭炎	-	-	-	-	1 (3.8)
代謝および栄養障害					
例数	-	-	-	-	1 (3.8)
件数	-	-	-	-	1
食欲不振	-	-	-	-	1 (3.8)

Program : $PROD/cdp10133/jp18499/saet0048.sas
Output : $PROD/cdp10133/jp18499/reports/saet0048_safety.jp8
06APR2006 14:12 Page 2 of 2

(5.3.5.1-1 表 13.2.2.2-2 再掲)

表 2.7.6.3.1-5 有害事象の集計（JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	175 (85.4)	177 (87.2)
Total Number of AEs	455	473
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	95 (46.3)	92 (45.3)
鼻咽頭炎	48 (23.4)	62 (30.5)
胃腸炎	9 (4.4)	6 (3.0)
歯周炎	8 (3.9)	5 (2.5)
膀胱炎	7 (3.4)	6 (3.0)
気管支炎	6 (2.9)	4 (2.0)
上気道感染	4 (2.0)	5 (2.5)
咽頭炎	4 (2.0)	3 (1.5)
口腔ヘルペス	4 (2.0)	2 (1.0)
ヘリコバクター感染	-	5 (2.5)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.5)	1 (0.5)
歯肉炎	3 (1.5)	1 (0.5)
爪囲炎	2 (1.0)	2 (1.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	2 (1.0)
帯状疱疹	-	3 (1.5)
肺炎	2 (1.0)	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	-	2 (1.0)
足部白癬	1 (0.5)	1 (0.5)
爪真菌症	-	2 (1.0)
鼻炎	2 (1.0)	-
副鼻腔炎	2 (1.0)	-
せつ	-	1 (0.5)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	-
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.5)	-
感染性下痢	-	1 (0.5)
感染性結膜炎	1 (0.5)	-
感染性腸炎	1 (0.5)	-
気管炎	1 (0.5)	-
急性副鼻腔炎	-	1 (0.5)
細菌性咽頭炎	1 (0.5)	-
耳下腺炎	1 (0.5)	-
手白癬	-	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (0.5)	-
単純ヘルペス	-	1 (0.5)
中耳炎	-	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)	-
麦粒腫	1 (0.5)	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.5)
鼻膿瘍	1 (0.5)	-
蜂巣炎	1 (0.5)	-
慢性副鼻腔炎	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	119	122

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 17SEP2014:14:44:34 (1 of 7)

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	72 (35.1)	72 (35.5)
背部痛	22 (10.7)	24 (11.8)
関節痛	8 (3.9)	10 (4.9)
変形性関節症	12 (5.9)	4 (2.0)
筋肉痛	4 (2.0)	11 (5.4)
筋骨格硬直	6 (2.9)	3 (1.5)
四肢痛	5 (2.4)	4 (2.0)
関節周囲炎	2 (1.0)	6 (3.0)
筋骨格痛	2 (1.0)	5 (2.5)
関節炎	3 (1.5)	3 (1.5)
腱鞘炎	2 (1.0)	4 (2.0)
頚部痛	1 (0.5)	4 (2.0)
変形性脊椎症	2 (1.0)	3 (1.5)
筋痙縮	3 (1.5)	1 (0.5)
骨痛	3 (1.5)	1 (0.5)
滑液嚢腫	1 (0.5)	2 (1.0)
筋筋膜炎	2 (1.0)	1 (0.5)
結節性変形性関節症	1 (0.5)	2 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	2 (1.0)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.0)	-
側腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)
弾発指	1 (0.5)	1 (0.5)
椎間板突出	1 (0.5)	1 (0.5)
顎関節症候群	1 (0.5)	-
滑液包炎	1 (0.5)	-
関節リウマチ	1 (0.5)	-
狭窄性腱鞘炎	1 (0.5)	-
筋骨格系胸痛	-	1 (0.5)
骨嚢腫	-	1 (0.5)
重感	1 (0.5)	-
足変形	1 (0.5)	-
胤径部痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	91	96

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	49 (23.9)	42 (20.7)
便秘	8 (3.9)	8 (3.9)
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.5)
齲歯	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)
下痢	4 (2.0)	3 (1.5)
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)
結腸ポリープ	-	5 (2.5)
痔核	1 (0.5)	4 (2.0)
悪心	2 (1.0)	2 (1.0)
歯周病	1 (0.5)	3 (1.5)
胃ポリープ	1 (0.5)	2 (1.0)
胃腸の炎症	3 (1.5)	-
口内乾燥	1 (0.5)	2 (1.0)
歯痛	3 (1.5)	-
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)	1 (0.5)
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)	-
虚血性大腸炎	-	1 (0.5)
歯の脱落	-	1 (0.5)
歯肉痛	1 (0.5)	-
腸炎	1 (0.5)	-
腸憩室	1 (0.5)	-
直腸ポリープ	1 (0.5)	-
直腸炎	-	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	62	58
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	34 (16.6)	34 (16.7)
挫傷	17 (8.3)	13 (6.4)
開放創	4 (2.0)	6 (3.0)
歯牙破折	3 (1.5)	2 (1.0)
節足動物刺傷	-	5 (2.5)
靱帯捻挫	4 (2.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	1 (0.5)	3 (1.5)
外傷後頚部症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
関節損傷	-	2 (1.0)
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)
半月板障害	1 (0.5)	1 (0.5)
咽頭損傷	1 (0.5)	-
下肢骨折	1 (0.5)	-
結膜擦過傷	1 (0.5)	-
擦過傷	-	1 (0.5)
手骨折	-	1 (0.5)
手首関節骨折	-	1 (0.5)
上顆炎	1 (0.5)	-
節足動物咬傷	1 (0.5)	-
熱中症	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	39	41

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 17SEP2014:14:44:34 (3 of 7)

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	24 (11.7)	19 (9.4)
頭痛	9 (4.4)	5 (2.5)
浮動性めまい	6 (2.9)	2 (1.0)
坐骨神経痛	2 (1.0)	3 (1.5)
緊張性頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)
頚腕症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
手根管症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
嗅覚減退	1 (0.5)	1 (0.5)
モートン神経痛	1 (0.5)	-
ラクナ梗塞	-	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	-	1 (0.5)
感覚鈍麻	-	1 (0.5)
頚動脈硬化症	-	1 (0.5)
構語障害	-	1 (0.5)
失神	1 (0.5)	-
体位性めまい	1 (0.5)	-
知覚過敏	-	1 (0.5)
本態性振戦	-	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	26	22
皮膚および皮下組織障害		
Total Pts With at Least one AE	24 (11.7)	18 (8.9)
湿疹	6 (2.9)	3 (1.5)
発疹	3 (1.5)	2 (1.0)
紅色汗疹	2 (1.0)	2 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (0.5)	2 (1.0)
そう痒症	2 (1.0)	-
そう痒性皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	-	2 (1.0)
貨幣状湿疹	2 (1.0)	-
過角化	1 (0.5)	1 (0.5)
乾皮症	1 (0.5)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	-	2 (1.0)
蕁麻疹	-	2 (1.0)
アトピー性皮膚炎	-	1 (0.5)
円形脱毛症	1 (0.5)	-
乾癬	1 (0.5)	-
紅斑	-	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	-
皮下結節	1 (0.5)	-
皮脂欠乏症	1 (0.5)	-
慢性蕁麻疹	1 (0.5)	-
薬疹	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	26	20

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
眼障害		
Total Pts With at Least one AE	18 (8.8)	22 (10.8)
白内障	2 (1.0)	5 (2.5)
眼精疲労	3 (1.5)	3 (1.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	3 (1.5)
眼乾燥	1 (0.5)	3 (1.5)
眼瞼炎	2 (1.0)	2 (1.0)
結膜炎	2 (1.0)	2 (1.0)
角膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜出血	1 (0.5)	1 (0.5)
翼状片	2 (1.0)	-
緑内障	1 (0.5)	1 (0.5)
黄斑線維症	-	1 (0.5)
開放隅角緑内障	-	1 (0.5)
角膜障害	-	1 (0.5)
眼瞼痙攣	1 (0.5)	-
後天性涙道狭窄	1 (0.5)	-
後嚢部混濁	-	1 (0.5)
虹彩炎	-	1 (0.5)
皮質白内障	-	1 (0.5)
瞼裂斑	1 (0.5)	-
霰粒腫	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	19	28
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)	16 (7.9)
急性期反応	5 (2.4)	5 (2.5)
倦怠感	7 (3.4)	2 (1.0)
胸痛	3 (1.5)	1 (0.5)
胸部不快感	2 (1.0)	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)	2 (1.0)
疲労	-	3 (1.5)
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	-
注射部位腫脹	-	2 (1.0)
異常感	-	1 (0.5)
注射部位硬結	-	1 (0.5)
注射部位疼痛	-	1 (0.5)
注入部位腫脹	1 (0.5)	-
末梢性浮腫	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	22	19
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total Pts With at Least one AE	6 (2.9)	16 (7.9)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	5 (2.5)
咳嗽	1 (0.5)	3 (1.5)
口腔咽頭痛	-	3 (1.5)
鼻漏	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.5)	-
アレルギー性副鼻腔炎	-	1 (0.5)
呼吸障害	1 (0.5)	-
睡眠時無呼吸症候群	-	1 (0.5)
息詰まり感	1 (0.5)	-
鼻部不快感	-	1 (0.5)
慢性気管支炎	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	6	17

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

Body System/ Adverse Event	R0200-5450PO N = 205 No. (%)	R0200-5450IV N = 203 No. (%)
血管障害		
Total Pts With at Least one AE	10 (4.9)	6 (3.0)
高血圧	8 (3.9)	5 (2.5)
起立性低血圧	1 (0.5)	-
静脈瘤	-	1 (0.5)
大腿動脈瘤	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	10	6
耳および迷路障害		
Total Pts With at Least one AE	3 (1.5)	11 (5.4)
回転性めまい	1 (0.5)	5 (2.5)
耳鳴	-	3 (1.5)
感音性難聴	1 (0.5)	-
耳管狭窄	-	1 (0.5)
耳痛	-	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	-	1 (0.5)
迷路性回転性めまい	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	3	11
臨床検査		
Total Pts With at Least one AE	4 (2.0)	7 (3.4)
尿中血陽性	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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.5)
握力低下	1 (0.5)	-
眼圧上昇	-	1 (0.5)
血圧上昇	-	1 (0.5)
血小板数減少	1 (0.5)	-
血中カリウム増加	1 (0.5)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	-	1 (0.5)
心電図ＳＴ部分下降	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	4	8
心臓障害		
Total Pts With at Least one AE	8 (3.9)	2 (1.0)
心房細動	3 (1.5)	1 (0.5)
不整脈	2 (1.0)	1 (0.5)
狭心症	1 (0.5)	-
心室性期外収縮	1 (0.5)	-
僧帽弁閉鎖不全症	-	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	8	3
腎および尿路障害		
Total Pts With at Least one AE	7 (3.4)	3 (1.5)
緊張性膀胱	3 (1.5)	1 (0.5)
尿管結石	2 (1.0)	-
腎嚢胞	-	1 (0.5)
尿意切迫	1 (0.5)	-
腹圧性尿失禁	-	1 (0.5)
膀胱結石	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	7	3

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

Body System/ Adverse Event	R0200-5450PO N = 205 No. (%)	R0200-5450IV N = 203 No. (%)
精神障害		
Total Pts With at Least one AE	4 (2.0)	6 (3.0)
不眠症	2 (1.0)	3 (1.5)
転換性障害	1 (0.5)	-
不安障害	-	1 (0.5)
妄想症	-	1 (0.5)
抑うつ気分	-	1 (0.5)
抑うつ症状	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	4	6
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	4 (2.0)
胃癌	1 (0.5)	-
眼瞼の良性新生物	-	1 (0.5)
甲状腺の良性新生物	-	1 (0.5)
皮膚血管腫	-	1 (0.5)
皮膚良性新生物	-	1 (0.5)
卵巣新生物	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	4
肝胆道系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	3 (1.5)
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (0.5)
肝障害	-	1 (0.5)
脂肪肝	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	3
代謝および栄養障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	3 (1.5)
食欲減退	1 (0.5)	1 (0.5)
脂質異常症	-	1 (0.5)
糖尿病	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	3
免疫系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	3 (1.5)
季節性アレルギー	1 (0.5)	3 (1.5)
Total Number of AEs	1	3
生殖系および乳房障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
子宮ポリープ	1 (0.5)	-
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	-
内分泌障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	-
自己免疫性甲状腺炎	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 17SEP2014:14:44:34 (7 of 7)

(5.3.5.1-2 Table 15.3.1-2 を再掲)

表 2.7.6.3.1-6　因果関係が否定できない有害事象の集計（JA28382）

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at Least one AE	47 (22.9)	38 (18.7)
Total Number of AEs	60	54
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	19 (9.3)	22 (10.8)
背部痛	10 (4.9)	10 (4.9)
関節痛	6 (2.9)	6 (3.0)
筋肉痛	1 (0.5)	4 (2.0)
骨痛	3 (1.5)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.5)	2 (1.0)
四肢痛	-	2 (1.0)
筋骨格系胸痛	-	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)	-
頚部痛	-	1 (0.5)
重感	1 (0.5)	-
鼡径部痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	23	28
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	14 (6.8)	10 (4.9)
急性期反応	5 (2.4)	5 (2.5)
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	2 (1.0)	-
胸痛	1 (0.5)	-
注射部位硬結	-	1 (0.5)
注射部位腫脹	-	1 (0.5)
注射部位疼痛	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	14	12
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	6 (2.9)	8 (3.9)
上腹部痛	1 (0.5)	3 (1.5)
胃炎	-	2 (1.0)
胃潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
便秘	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)	-
下痢	-	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)	-
直腸炎	-	1 (0.5)
腹部不快感	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	8	10
皮膚および皮下組織障害		
Total Pts With at Least one AE	3 (1.5)	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)	-
皮下結節	1 (0.5)	-
薬疹	1 (0.5)	-
蕁麻疹	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	3	1
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
胃腸炎	1 (0.5)	-
腎盂腎炎	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.

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

Body System/ Adverse Event	RO200-5450PO N = 205 No. (%)	RO200-5450IV N = 203 No. (%)
血管障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	1
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	2 (1.0)	-
下肢骨折	1 (0.5)	-
半月板障害	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	2	-
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	-
臨床検査		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	1 (0.5)
握力低下	1 (0.5)	-
心電図ＳＴ部分下降	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	1	1
肝胆道系障害		
Total Pts With at Least one AE	-	1 (0.5)
肝障害	-	1 (0.5)
Total Number of AEs	-	1
眼障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	-
瞼裂斑	1 (0.5)	-
Total Number of AEs	1	-
心臓障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	-
心房細動	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	-
内分泌障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (0.5)	-
自己免疫性甲状腺炎	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 17SEP2014:18:44:23 (2 of 2)

（5.3.5.1-2 表 12.2.3.2-1 を再掲）

2.7.6.3.2　重篤な有害事象の個別症例の詳細

2.7.6.3.2.1　重篤な有害事象の個別症例の詳細（JP18499）

(1) 症例番号／被験者識別コード／投与群：106 / PM310 / 20 mg/1M

【有害事象名】眼瞼下垂［症例報告書の記載：眼瞼下垂（両眼）］

【転帰】回復／軽快

【治験薬との因果関係】なし

【患者背景】

性別・年齢：女性・63歳（同意取得時）

既往症　　：なし

合併症　　：背部痛，便秘，眼瞼下垂（両眼）

＜治験担当医師のコメント＞

［投与開始※年8月11日］

治験薬投与以前からの症状であり，治験薬との因果関係は無いと考える。今回一泊入院にて手術予定であり，SAE として報告する。

［投与開始※年10月18日］

眼瞼下垂は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等も認められないことから因果関係は無いと考える。

(2) 症例番号／被験者識別コード／投与群：068 / PS314 / PLACEBO

【有害事象名】肝障害（症例報告書の記載：肝障害）

【転帰】回復／軽快

【治験薬との因果関係】なし

【患者背景】

性別・年齢：女性・65歳（同意取得時）

既往症　　：なし

合併症　　：高コレステロール血症，腰椎ヘルニア，顔面挫創

【併発した有害事象】

- そう痒感：投与開始年※/9/22～投与開始年※/10/25（回復）

＜治験担当医師のコメント＞

［投与開始※年9月17日］

治験薬の2回目投与2週後に肝障害を発現したが，初回投与後8日目の検査では肝機能検査項目に変動は認められなかった。本剤は，肝（体内）で代謝されず，未変化体のまま腎より排泄されるため，肝に影響を及ぼしたとは考え難い。

一方，併用薬のリザベン（トラニラスト）の代謝には肝が関与することが知られており，AST，ALT の著しい上昇を伴う肝機能障害，又は肝炎があらわれることがあることから，本事象に関与した可能性がある。更に，現時点ではウイルス性肝炎に罹患した可能性も否定できない。

以上より，本剤との因果関係はないと考えられる。

［投与開始※年10月13日］

治験薬の初回投与後8日目及び1カ月の検査では肝機能検査項目に変動は認められなかったが，2回目投与後に肝障害を発現した。第一報報告時，発現日は近医を受診した投与開始※年9月15日としたが，投与開始※年9月6日に肝障害によると考えられる嘔気，食欲不振が認められており，当該日を発現日に変更する。

HCV，HBV，EBV，CMV 等のウイルス検査結果は陰性であり，腹部超音波検査では本事象の原因となる病変は認められなかった。

本事象発現時に使用中のリザベン（トラニラスト）は肝で代謝される薬物であり，AST，ALT の著しい上昇を伴う肝機能障害が現れることが知られていることから，第一報報告時は

本事象との関連性を考えた。その後，M 病院においてリザベンとハイシー混合薬による DLST を実施したが結果は陰性であった。また，腹部 CT，MRCP においても異常は認められなかった。

治験薬概要書の情報から治験薬が原因とは考え難く，当初，治験薬との因果関係はないと判断したが，ウイルス検査，腹部超音波検査，並びにリザベンとハイシー混合薬による DLST 結果を踏まえ勘案すると，現時点では本事象と治験薬との因果関係を完全に否定することはできないと考え，因果関係を変更し報告する。

［投与開始※年10月24日］

治験薬概要書の情報から治験薬が原因とは考え難く，第一報報告時は治験薬との因果関係はないと判断したが，ウイルス検査，腹部超音波検査，並びにリザベンとハイシー混合薬による DLST 結果を勘案し，第二報報告では本事象と治験薬との因果関係を「わずかにあり」として報告した。新カルシチュウ D_3については，過去にカルシチュウ D_3（旧製品）の使用歴があり投与継続に問題ないと判断していた。

その後，肝障害の原因を調べるため本事象発現時に使用していた治験薬，リザベン及び新カルシチュウ D_3の3剤を対象として再度 DLST を実施した結果，新カルシチュウ D_3のみ陽性であった。

ウイルス検査等他の臨床検査結果で原因が特定できず，DLST で新カルシチュウ D_3のみ陽性であること及び新カルシチュウ D_3休薬後の肝機能検査結果の推移から，本事象と新カルシチュウ D_3の因果関係が強く考えられ，治験薬との因果関係はなしと判断した。

［投与翌※年1月13日］

その後経過観察を行い，投与開始※年11月4日に本事象は回復したことを確認した。

本事象の原因については，偶発症である可能性も否定できないものの，上記の推移より，新カルシチュウ D_3との因果関係が考えられる。また，治験薬との因果関係はないと判断する。

(3) 症例番号／被験者識別コード／投与群：042 / PE315 / PLACEBO

【有害事象名】間質性肺疾患（症例報告書の記載：間質性肺炎）

【転帰】死亡

【治験薬との因果関係】なし

【患者背景】

性別・年齢：女性・78歳（同意取得時）

既往症　　：骨関節炎

合併症　　：高血圧，不眠症，骨関節炎，変形性脊椎炎

【併発した有害事象】

- 肝機能の低下：投与開始年※/12/27～投与翌年※/1/30（未回復）
- BUN の上昇：投与開始年※/12/27～投与翌年※/1/30（未回復）

＜治験担当医師のコメント＞

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。また，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，偶発的な感染症等に起因する可能性が考えられ，治験薬投与後約1カ月経ってからの発現であることからも，治験薬との因果関係はなしと判断した。

(4) 症例番号／被験者識別コード／投与群：102 / PM315 / PLACEBO

【有害事象名】鼠径ヘルニア（症例報告書の記載：鼠径ヘルニア）

【転帰】回復／軽快

【治験薬との因果関係】なし

【患者背景】

性別・年齢：女性・61歳（同意取得時）
既往症　　：なし
合併症　　：高脂血症，鼠径ヘルニア，そう痒症，乾皮症
＜治験担当医師のコメント＞
入院予定との事で重篤な有害事象の定義に該当するため報告する。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し。

(5) 症例番号／被験者識別コード／投与群：102 / PM315 / PLACEBO
【有害事象名】卵巣癌（症例報告書の記載：右卵巣癌）
【転帰】回復／軽快
【治験薬との因果関係】なし
【患者背景】
性別・年齢：女性・61歳（同意取得時）
既往症　　：なし
合併症　　：高脂血症，鼠径ヘルニア，そう痒症，乾皮症
＜治験担当医師のコメント＞
不正出血として報告したが，その後の画像診断や検査結果により右卵巣癌（類内膜腺癌）であり，病期は IIC で S 字結腸漿膜への転移が認められた。
その進行の程度からは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も，治験薬との因果関係はなしと判断する。

2.7.6.3.2.2　重篤な有害事象の個別症例の詳細（JA28382）

(1) 本剤100 mg 群
1) 症例番号：1010
被験者識別コード：CH018
有害事象　：感染性腸炎　　PT「感染性腸炎」
　　不整脈　　PT「不整脈」
性別　　：女性
年齢　　：77歳
合併症　　：脊椎変性側弯症，解離性大動脈瘤，高血圧症，2型糖尿病，不眠症，花粉症，脂質異常症
既往歴　　：なし
因果関係　：いずれの事象も「関連なし」
転帰　　：「感染性腸炎」は回復，「不整脈」は軽快
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
「感染性腸炎」
初回報告：採血検査にて軽度の CRP・好中球の上昇が認められたことから，何らかの感染が原因で発症した事象と考え，治験薬（注射剤・経口剤）との因果関係はないと考える。
追加報告：抗菌薬投与にて症状回復していることから，何らかの感染による事象と考え，治験薬との因果関係については第1報時より変更なし。
「不整脈」
初回報告：不整脈の既往は定かではなく，感染性腸炎に対する CF の際に偶発的に見つかった。本被験者は，高齢かつ高血圧症・2型糖尿病・脂質異常症といった不整脈の危険因子を有する被験者であり，これらの影響により不整脈が生じていたと考えられ，現時点では治験薬（注射剤・経口剤）との因果関係はなしと判断している。
追加報告：高齢及び合併症の高血圧症・2型糖尿病・脂質異常症の影響により不整脈が生じていたと考えられ，また薬剤性にはベシケア OD 錠により生じていた可能性は否定できない。

治験薬（注射剤・経口剤）との因果関係については第1報時から変更なく，因果関係なしと判断する。

2) 症例番号：1058
被験者識別コード：CH011
有害事象　：左下葉肺炎　　PT「肺炎」
性別　　：女性
年齢　　：88歳
合併症　　：高血圧症，高脂血症，虚血性心疾患，不眠症，髄膜腫（良性），慢性胃炎，花粉症
既往歴　　：脳梗塞，辺縁性歯周組織炎
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
初回報告：高齢の被験者であること，季節を考慮すると偶発的に感染・発症した事象と考え，治験薬（注射剤・経口剤）との因果関係は無いと考える。
追加報告：喀痰培養にて原因菌の特定には至らなかったものの，偶発的な感染による事象と考え，治験薬との因果関係については第一報時より変更なし。

3) 症例番号：1107
被験者識別コード：CN013
有害事象　：巨大卵巣嚢腫　　PT「卵巣新生物」
性別　　：女性
年齢　　：74歳
合併症　　：高血圧症，糖尿病，脂質異常症，花粉症
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
初回報告：薬剤性に嚢腫が大きくなるとは考えられないため，現時点では因果関係はないと判断する。
追加報告：薬剤性に嚢腫が大きくなるとは考えにくく，また10センチを超える嚢腫であり良性であったことから，治験薬投与後に急激に大きくなるとも考えにくい。自覚症状はなかったが治験参加前より嚢腫はあったものと考えられる。
上記より本治験薬との因果関係はないものと判断する。

4) 症例番号：1110
被験者識別コード：CU012
有害事象　：肺炎　　PT「肺炎」
性別　　：女性
年齢　　：75歳
合併症　　：高コレステロール血症，慢性胃炎，甲状腺機能低下症，高尿酸血症，頻尿，不眠症，甲状腺腫瘍（良性）
既往歴　　：小脳腫瘍（良性）
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞

初回報告：肺炎はウイルス感染又は細菌感染によるものであり，治験薬との因果関係はないと判断した。
追加報告：第1報と変更なし。

5) 症例番号：1133
被験者識別コード：CS021
有害事象　：右膝半月板損傷　　PT「半月板障害」
　　右腎盂腎炎　　PT「腎盂腎炎」
性別　　：女性
年齢　　：63歳
合併症　　：右変形性膝関節症
既往歴　　：なし
因果関係　：「右膝半月板損傷」は「不明」，「右腎盂腎炎」は「可能性あり」
転帰　　：いずれの事象も「軽快」
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
「右腎盂腎炎」
腎結石の原因は不明だが，カルシウム起因により腎結石，腎盂腎炎が生じた可能性も考えられるため，因果関係は否定できないとした。
「右膝半月板損傷」
損傷の経緯及び詳細が不明であり，治験薬との因果関係は不明とした。

6) 症例番号：1314
被験者識別コード：TT053
有害事象　：白内障（左眼）　　PT「白内障」
性別　　：女性
年齢　　：76歳
合併症　　：ドライアイ，便秘症
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
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。

7) 症例番号：1369
被験者識別コード：TT037
有害事象　：子宮ポリープの悪化　　PT「子宮ポリープ」
性別　　：女性
年齢　　：70歳
合併症　　：白内障（両眼），脂質異常症，花粉症，子宮ポリープ
既往歴　　：尿失禁症
因果関係　：「関連なし」
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
投与翌＊年2月3日に施行した細胞診の結果，子宮ポリープの悪化と判断した。子宮ポリープは治験開始前より認めており継時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。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

8) 症例番号：1418
被験者識別コード：TN014
有害事象　：進行性胃癌　　PT「胃癌」
性別　　：女性
年齢　　：82歳
合併症　　：脂質異常症，高血圧症，脂肪肝，腎結石，右変形性膝関節症，白内障（両），アレルギー性結膜炎（両），ヘルペス性眼瞼炎（右）（単純ヘルペス），アレルギー性鼻炎
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：未回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
治験薬との因果関係について，[redacted]/6/24付けの診療情報提供書に記載されている「fSS N3 M1 stageIV」［fSS（深達度）：筋層を越え漿膜下層まで達するもの，N3:第3群リンパ節まで転移あり，M1:他臓器転移あり］との情報から，この程度まで進行するには3～5年程度要すると考えられることから胃癌自体は本治験の開始前より存在していたと推測でき，ビスホスホネート製剤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，偶発的に12カ月目に貧血傾向として初期症状が発現したと考えるため，両剤とも「関連なし」と判断する。

9) 症例番号：1528
被験者識別コード：TT015
有害事象　：狭心症　　PT「狭心症」
性別　　：女性
年齢　　：72歳
合併症　　：脂質異常症，白内障（両眼），季節性アレルギー性鼻炎，腰椎椎間板ヘルニア
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：未回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
合併症として脂質異常症があり，また途中リピトールを中断し悪化を認めていることから，脂質異常症が本事象発現の要因と考えられるため，治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

(2) 本薬注射剤1 mg 群
1) 症例番号：1203
被験者識別コード：CK023
有害事象　：熱中症　　PT「熱中症」
性別　　：女性
年齢　　：63歳
合併症　　：花粉症，変形性腰椎症
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
自宅から職場まで自転車で30分かかる環境下において通勤していたことにより発症したと考え，治験薬との因果関係は無いと考える。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2) 症例番号：1320
被験者識別コード：TF020
有害事象　：白内障　PT「白内障」
性別　：女性
年齢　：71歳
合併症　：高血圧，便秘症，脂質異常症，慢性胃炎，白内障
既往歴　：脳梗塞
因果関係　：「関連なし」
転帰　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
眼内レンズ交換のため，治験薬との因果関係は注射剤，経口剤ともに関連なし。

3) 症例番号：1327
被験者識別コード：TG049
有害事象　：右橈骨遠位端骨折　PT「橈骨骨折」
性別　：女性
年齢　：69歳
合併症　：腰部脊柱管狭窄症，糖尿病，脂肪肝，両足爪白癬，糖尿病性網膜症，便秘症，腰痛症，糖尿病黄斑浮腫
既往歴　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
つまずいて転倒し，手をついたことが原因であるため，治験薬　注射剤・経口剤共に関連なしとする（転倒時，めまいなし）。

4) 症例番号：1336
被験者識別コード：TF009
有害事象　：虚血性大腸炎　PT「虚血性大腸炎」
性別　：女性
年齢　：63歳
合併症　：高血圧症，脂質異常症，造影剤アレルギー，大腸憩室症
既往歴　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
初回報告：治験薬との因果関係について，治験薬投与開始前に実施（投与前ｸﾚｱﾁﾝ/9/15，投与前ﾁﾝ/6/8，投与開始ﾁﾝ/6/22）した人間ドッグにて「大腸憩室症」の所見が確認されていることから，「大腸憩室症」による影響の可能性が考えられるが，先行してウイルス感染があり，「虚血性腸炎」や「憩室性大腸炎」の原因は感染症によるものが多く，また治験薬の作用機序からも治験薬の影響はないと判断できることから，注射剤，経口剤ともに関連なしと考える。
追加報告：治験薬との因果関係について，初回報告時点では，感冒におけるウイルス感染の影響による腸炎の可能性も考慮したが，詳細情報の入手に伴い再考し，これまで人間ドッグで指摘されている「大腸憩室症」による影響が大きいと考えられ，また治験薬の作用機序からも治験薬の影響はないと判断できることから，注射剤，経口剤ともに関連なしとの判断に変更はない。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

5)　症例番号：1393
被験者識別コード：TB029
有害事象　：逆流性食道炎　　PT「胃食道逆流性疾患」
性別　　：女性
年齢　　：68歳
合併症　　：脂質異常症，腰椎椎間板症，歯周病，う歯
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
初回報告：転倒時の額の受傷やショックにより嘔吐し，その後の吐血に至ったと考えられ，治験薬及び併用補助薬との因果関係はないと判断する。
追加報告①：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。なお，7/26にザルトプロフェン錠，レバミピド錠を服用後に吐気が出現しているが，両薬剤の関与は考えにくい。
追加報告②：「7/26にザルトプロフェン錠，レバミピド錠を服用後に吐気が出現しているが，両薬剤の関与は考えにくい。」と報告したが，服薬日が7/27であっても同様に吐気の出現と両薬剤の関与は考えにくい。
嘔吐症状が[illegible]/7/26より認められたことは間違いなく発現日を[illegible]/7/26とすること，その他事象名，回復日，因果関係やその根拠に関する判断に変更はない。

6)　症例番号：1434
被験者識別コード：TJ004
有害事象　：両皮質性加齢性白内障　　PT「皮質白内障」
性別　　：女性
年齢　　：86歳
合併症　　：高血圧症，高コレステロール血症，左肩関節症，左変形性膝関節症，
腰部脊柱管狭窄症，弁膜症
既往歴　　：なし
因果関係　：「関連なし」
転帰　　：回復
＜因果関係に関する治験担当医師の意見＞
当事象について，高齢の被験者であることから，加齢に伴い発現したと考えられるため，治験薬（経口剤・注射剤）との因果関係は「関連なし」と判断する。

2.7.6.3.3　その他の重要な有害事象の集計に用いた有害事象の基本語（PT）の一覧

表 2.7.6.3.3-1　食道刺激症状に関連する有害事象の基本語（PT）（MedDRA Ver.15.1）

PT	基本語	PT	基本語
Barrett's oesophagus	バレット食道	Oesophageal mucosa erythema	食道粘膜紅斑
Burn oesophageal	食道熱傷	Oesophageal obstruction	食道閉塞症
Dysphagia	嚥下障害	Oesophageal oedema	食道浮腫
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	Oesophageal pain	食道痛
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	Oesophageal perforation	食道穿孔
Gastrooesophageal sphincter insufficiency	胃食道括約筋機能不全	Oesophageal spasm	食道痙攣
Gastrooesophagitis	胃食道炎	Oesophageal stenosis	食道狭窄
Necrotising oesophagitis	壊死性食道炎	Oesophageal ulcer	食道潰瘍
Odynophagia	嚥下痛	Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	Oesophageal ulcer perforation	穿孔性食道潰瘍
Oesophageal discomfort	食道不快感	Oesophagitis	食道炎
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎
Oesophageal haemorrhage	食道出血	Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎
Oesophageal irritation	食道刺激症状		

（5.3.5.1-2 Table 15.3.5-1 を再掲）

表 2.7.6.3.3-2　APR 様症状と定義した有害事象の基本語（PT）（MedDRA Ver.15.1）

PT	基本語	PT	基本語
Acute phase reaction	急性期反応	Malaise	倦怠感
Arthralgia	関節痛	Muscle spasms	筋痙縮
Asthenia	無力症	Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛
Back pain	背部痛	Musculoskeletal pain	筋骨格痛
Bone pain	骨痛	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直
Chills	悪寒	Myalgia	筋肉痛
Dizziness	浮動性めまい	Myalgia intercostal	肋間筋肉痛
Fatigue	疲労	Nausea	悪心
Feeling cold	冷感	Neck pain	頚部痛
Feeling hot	熱感	Pain	疼痛
Feeling of body temperature change	体温変動感	Pain in extremity	四肢痛
Fibromyalgia	線維筋痛	Paraesthesia	錯感覚
Headache	頭痛	Pyrexia	発熱
Hot flush	ほてり	Vertigo	回転性めまい
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	Vomiting	嘔吐
Joint stiffness	関節硬直		

（5.3.5.1-2 Table 15.3.5-2 を再掲）

表 2.7.6.3.3-3　腎障害に関連する有害事象の基本語（PT）（MedDRA Ver.15.1）

PT	基本語	PT	基本語
Acute phosphate nephropathy	急性リン酸腎症	Renal artery fibromuscular dysplasia	腎動脈筋線維性形成異常
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	Renal artery hyperplasia	腎動脈過形成
Anuria	無尿	Renal artery occlusion	腎動脈閉塞
Azotaemia	高窒素血症	Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症
Continuous haemodiafiltration	持続的血液透析濾過	Renal artery thrombosis	腎動脈血栓症
Dialysis	透析	Renal embolism	腎塞栓
Glomerular vascular disorder	糸球体血管障害	Renal failure	腎不全
Haemodialysis	血液透析	Renal failure acute	急性腎不全
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	Renal failure neonatal	新生児腎不全
Ischaemic nephropathy	虚血性腎症	Renal hypertension	腎性高血圧
Malignant renal hypertension	悪性腎性高血圧	Renal impairment	腎機能障害
Neonatal anuria	新生児無尿	Renal impairment neonatal	新生児腎障害
Nephroangiosclerosis	腎血管硬化症	Renal infarct	腎梗塞
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	Renal ischaemia	腎虚血
Oliguria	乏尿	Renal vascular thrombosis	腎血管血栓症
Peritoneal dialysis	腹膜透析	Renal vasculitis	腎血管炎
Prerenal failure	腎前性腎不全	Renal vein embolism	腎静脈塞栓症
Renal aneurysm	腎動脈瘤	Renal vein occlusion	腎静脈閉塞
Renal arteriosclerosis	腎の動脈硬化症	Renal vein thrombosis	腎静脈血栓症
Renal arteritis	腎動脈炎	Renal vessel disorder	腎血管障害
Renal artery arteriosclerosis	腎動脈の動脈硬化症	Renovascular hypertension	腎血管性高血圧
Renal artery dissection	腎動脈解離		

（5.3.5.1-2 Table 15.3.5-3 を再掲）