2.7.6.6 【国外試験】骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 BC1-06（報告書番号 PH-38025）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38025

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：骨転移を有する症候性の去勢抵抗性[a]前立腺癌患者の治療における Alpharadin[b]の二重盲検、無作為化、反復投与、多施設共同、第Ⅲ相試験	
治験調整医師： Christopher Parker, Consultant in Clinical Oncology and Honorary Senior Lecturer, Royal Marsden Hospital, United Kingdom	
実施医療機関：173 施設、19 ヵ国（オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、香港、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、シンガポール、スロバキア、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2008 年 6 月 12 日 最後の被験者の完了日： データカットオフ日：2010 年 10 月 14 日（中間解析） データカットオフ日：2011 年 7 月 15 日（2 回目の解析）	**開発のフェーズ**： 第Ⅲ相
目的： 主要目的 骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象に、標準的治療（BSoC）の併用下で BAY 88-8223 又はプラセボを投与し、全生存期間（OS）を有効性主要評価項目として BAY 88-8223 の有効性をプラセボと比較検討する。 副次目的 以下の項目について、BAY 88-8223 群とプラセボ群を比較検討する。 • 特定のイベントが発現するまでの期間 • 血清前立腺特異抗原（PSA）及び総アルカリホスファターゼ（ALP）の変化及び増悪までの期間 • 急性期及び長期の安全性プロファイル • 生活の質（QOL） • 医療経済学[c]	
試験方法： 本試験は BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する二重盲検、無作為化、反復投与、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相試験である。3 つの 2 値変数（総 ALP：220U/L 未満又は以上、ビスホスホネート併用の有無、ドセタキセル治療歴の有無）を層として、被験者を BAY 88-8223 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割付けた。BSoC を受けている被験者に、BAY 88-8223（55kBq/kg）又はプラセボ（生理食塩液）のいずれかを 4 週間ごとに 6 回静脈内投与することとした。	

[a]治験総括報告書には“hormone refractory”（ホルモン抵抗性）と記載されている（治験総括報告書で記載されているホルモン抵抗性は、本資料では以降、「去勢抵抗性」に置き換えた）。

[b] Alpharadin は BAY 88-8223 の古い名称で、現在は用いられていない（治験総括報告書で記載されている Alpharadin は、本資料では以降、「BAY 88-8223」に置き換えた）。

[c] 医療経済の検討結果は本治験総括報告書には含まれていない。

実施医療機関ごとの日常診療で用いられる標準的な治療法をBSoCとした。BSoCには、局所的な外部放射線療法（EBRT）、コルチコステロイド、エストロゲン（スチルベストロールなど）、抗アンドロゲン薬、エストラムスチン、ケトコナゾールなどが含まれた。
試験期間は、治験薬投与期間及び追跡調査期間の2つの期間で構成された。

治験薬投与期間：
治験薬の初回投与から最終投与後4週までの期間（通常24週間）を治験薬投与期間と定義した。BAY 88-8223又はプラセボを4週間ごとに6回静脈内投与した。各投与に先立ち、血液検査を行い、血液学的プロファイルが適切であることを確認した。前立腺癌に対する他の治療については、治験責任（分担）医師の判断にて通常診療に従って実施するものとした。細胞傷害性化学療法、その他の放射性同位元素の全身投与又は半身EBRTをBSoCとした場合には、その後の治験薬投与は中止するものとした。

追跡調査期間：
治験薬の最終投与後4週から初回投与後3年が経過するまでの期間を追跡調査期間と定義した。初回投与の1年後までは2ヵ月に1回、その後は、3年後まで4ヵ月に1回の間隔で評価を行った。死亡日については、最終登録被験者の3年間の追跡調査が完了するまで、すべての被験者で収集するものとした。被験者の管理は、通常診療に従って治験責任（分担）医師の判断で行われた。

全体で316例の死亡が確認された2010年10月14日時点のカットオフデータを基に、中間解析を実施した。その結果、有効性主要評価項目であるOSが、事前に規定された有効性の閾値を超え、OS、副次評価項目及び安全性の検討を基にした独立データモニタリング委員会の勧告に従い、2011年7月1日に盲検を解除した。プラセボ群では、治験実施計画書で規定された選択基準を満たした被験者にBAY 88-8223を投与することとした。
中間解析（2010年10月14日データカットオフ）は、2011年6月30日付でデータロックし、2011年7月1日に盲検を解除した。
2011年7月15日データカットオフにおけるデータベースは、この時点までに収集したデータすべてを含んでいた。データカットオフ日は最後の被験者の最終投与日としたが、2例の最終投与は2011年7月18日と7月22日に延期されたため、この2例の最終投与の来院のデータはこのデータベースに含まれていない。その他の被験者はすべて最終投与のための来院を終了していた。
本試験は2011年7月1日に盲検を解除したので、このデータベースは完全な盲検データとはならなかった。しかし、2011年7月15日のデータカットオフ時点ではプラセボ群の被験者のうち、BAY 88-8223投与を開始（クロスオーバー）した被験者はいなかった。
2010年10月14日時点で中間解析として最初のデータカットオフを行い、プラセボ群の被験者がBAY 88-8223投与にクロスオーバーする前までのデータとして2回目のデータカットオフ（2011年7月15日）を行った。本2.7.6.6には、中間解析（2010年10月14日データカットオフ）及び2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）に基づく解析結果の要約を示す。

被験薬：BAY 88-8223注射液（バイアル）
有効成分の名称：塩化ラジウム（^{223}Ra）（以下、BAY 88-8223）
用法・用量
1回55kBq/kgを4週間ごとに6回、緩徐に静脈内投与する。
投与期間
治験薬の初回投与から最終投与後4週までの期間（通常24週間）

対照薬：プラセボ（生理食塩液）
用法・用量
　BAY 88-8223と同様
投与期間
　BAY 88-8223と同様

診断と選択基準：
BSoC を受けている進行性の症候性の CRPC 患者のうち、骨シンチグラフィーで 2 ヵ所以上の骨転移が認められ、臓器転移が認められない患者を本試験の対象とした。
特に以下の患者集団を組入れ対象とした。

- ドセタキセルの治療歴のあるもの
- ドセタキセルの適応外のもの
- ドセタキセルの投与を望んでいないもの
- その他の理由により、ドセタキセルによる治療を行うことができなかったもの

選択基準
以下の基準をすべて満たすものを組入れた。

(1)　組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されたもの
(2)　以下に定義される既知の去勢抵抗性をもつもの
- 血清テストステロン≦50ng/dL（1.7nmol/L）
- 両側精巣摘出又は試験期間中に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬又はリン酸ポリエストラジオールによりアンドロゲン除去療法を維持しているもの
- 血清 PSA の増悪（1 週間以上間隔をあけた測定で PSA が過去の基準値から 2 回連続の増加を示したもの）

(3)　血清 PSA≧5ng/mL（μg/L）
(4)　過去 12 週間以内の骨シンチグラフィーにおいて、多発骨転移（2 ヵ所以上のホットスポット）が認められたもの
(5)　今後 6 ヵ月以内に細胞傷害性化学療法を使用する予定のないもの
(6)　過去 12 週間以内に骨痛に対して定期的な（頓用ではない）鎮痛剤の投与、又は EBRT を受けたもの
(7)　18 歳以上
(8)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）が 0～2 のもの
(9)　6 ヵ月以上の生存が期待できるもの
(10)　以下の臨床検査値の基準を満たすもの
- 絶対好中球数≧1.5×10^9/L
- 血小板数≧100×10^9/L
- ヘモグロビン≧10.0g/dL（6.2mmol/L）
- 総ビリルビン≦施設基準値上限（ULN）の 1.5 倍
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）≦ULN の 2.5 倍
- クレアチニン≦ULN の 1.5 倍
- アルブミン＞25g/L

(11)　追跡調査来院、検査を含めて本試験の治験実施計画書に従う意思があり、遵守できるもの
(12)　本試験に関する情報に関して十分な説明を受け、同意書に署名したもの

除外基準
以下のいずれかの基準に該当するものは不適格とした。

(1)　過去 4 週間以内に他の治験薬を投与、又は治験薬投与期間中に他の治験薬投与を予定しているもの
(2)　ドセタキセルの治療に適合し、ドセタキセル治療を受ける意思があり、ドセタキセルの治療が可能であるなど、ドセタキセルの初回治療が可能な患者
(3)　過去 4 週間以内に細胞傷害性化学療法を受けた、あるいは治験薬投与期間中に投与を予定している、又は 4 週間以前に実施した細胞傷害性化学療法による有害事象から回復していないもの（ただし、継続中のニューロパシーは可とした）

(4)　半身 EBRT を受けたことがあるもの
(5)　過去 24 週間以内に骨転移治療のためにストロンチウム 89、サマリウム 153、レニウム 186、レニウム 188 の放射性同位元素の全身投与を受けたもの
(6)　塩化ラジウム（^{223}Ra）の治療を受けたもの
(7)　過去 4 週間以内に輸血又はエリスロポエチン投与を受けたもの
(8)　過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の治療を受けたもの（非メラノーマ性皮膚癌又は低悪性度表在性膀胱癌を除く）。
(9)　臓器転移の既往歴がある、又は過去 8 週間以内に腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は胸部 X 線検査によって臓器転移が認められたもの
(10)　短径で 3cm を超える悪性のリンパ節腫脹があるもの
(11)　臨床所見又は磁気共鳴画像法（MRI）により切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有するもの
(12)　以下に示すその他の重篤な疾患又は病状を有するもの（ただし、この限りではない）
- コントロール不良の感染症
- New York Heart Association（NYHA）による心機能分類でⅢ度又はⅣ度の心不全
- クローン病又は潰瘍性大腸炎
- 骨髄異形成症候群

(13)　管理困難な便失禁

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

OS：無作為割付け日から死亡日までの期間

有効性副次評価項目

主な副次評価項目

- 総 ALP の増悪までの期間

総 ALP の増悪は以下のように定義した。

1）総 ALP がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから 12 週以降の時点で、総 ALP がベースラインから 25%以上の増加を認めること。

2）初期に総 ALP がベースラインから減少した被験者の場合：初期に総 ALP がベースラインから減少した値の最下点から 25%以上の増加を認めること。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。

- 総 ALP の奏効及び正常化

総 ALP の奏効のうち以下で定義する項目とした。

確定した総 ALP の 30%以上の減少：総 ALP がベースラインから 30%以上減少し、約 4 週以降の 2 回目の測定値でも確認できること

総 ALP の正常化は以下のように定義した。

ベースラインの総 ALP が ULN を超えた被験者で、投与開始から 12 週以降の時点で、2 週間以上間隔をあけた 2 回連続の測定で、総 ALP が基準値範囲内になった場合に、総 ALP が正常化したものとする。

- 骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間

SSE は以下のように定義した。

骨症状緩和のための EBRT の使用、新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）の発現、脊髄圧迫の発現、腫瘍による整形外科的処置を SSE とする。

- PSA の増悪までの期間

PSA の増悪は以下のように定義した。

1）PSA がベースラインから減少しなかった被験者の場合：ベースラインから 12 週以降の時点で、PSA がベースラインから 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めること。

2）初期に PSA がベースラインから減少した被験者の場合：初期に PSA がベースラインから減少した値の最下点から 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上の増加を認めること。なお、増加を

認めた時点から3週以降に得られた2回目の測定値によって確定する。

その他の副次評価項目
- 骨症状を緩和するために初めてEBRTを施行するまでの期間
- 骨症状を緩和するために初めて放射性同位元素を使用するまでの期間
- 新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）が起きるまでの期間
- 腫瘍により初めて整形外科的処置が必要になるまでの期間
- 脊髄圧迫が初めて発現するまでの期間
- 他の抗がん剤の治療を開始するまでの期間
- ECOG-PSがベースラインから初めて2ポイント以上悪化するまでの期間
- PSAの変化

  PSAの奏効は以下で定義する3項目とした。

  1）PSAの30%以上の減少：PSAがベースラインから30%以上減少
  2）PSAの50%以上の減少：PSAがベースラインから50%以上減少
  3）確定したPSAの50%以上の減少：PSAがベースラインから50%以上減少し、これが約4週以降の2回目の測定値でも確認できること。
  - PSAの第12週のベースラインからの変化率及びPSAの投与開始から第12週まで及び第24週までの最大変化率
- 総ALPの変化（結果は主な副次評価項目の項に記載）
  - 総ALPの50%以上の減少：総ALPがベースラインから50%以上減少
  - 確定した総ALPの50%以上の減少：総ALPがベースラインから50%以上減少し、これが約4週以降の2回目の測定値でも確認できることと定義した。
  - 第12週の総ALPのベースラインからの変化率及び総ALPの投与開始から第12週まで及び第24週までの最大変化率

その他の評価項目（臨床的有用性）
- ECOG-PSの改善及び悪化

  ECOG-PSスコアでベースラインから1ポイント以上の改善又は悪化
- QOL

  Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate（FACT-P）及びEuroQual 5 dimension generic health index（EQ-5D）を用いて評価した。

安全性の評価項目：
- 有害事象及び臨床検査値異常の発現割合、重症度〔重症度は米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0のグレードに従って分類した〕

  有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）version 11.0を用いて分類した。
- 重篤な有害事象の発現割合
- 有害事象により投与を中止した被験者の割合
- 新しい原発癌や骨髄性の異常（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血）のような晩期毒性の潜在的兆候の発現割合
- 心電図（ECG）

被験者数：
計画時900例（治験実施計画書改訂4）
中間解析（2010年10月14日データカットオフ）
解析時：
Intention to treat（ITT）：809例（BAY 88-8223群：541例、プラセボ群：268例）
安全性解析対象集団（SAF）：762例（BAY 88-8223群：509例、プラセボ群：253例）

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：577 例（BAY 88-8223 群：404 例、プラセボ群：173 例）

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）
解析時：
ITT：921 例（BAY 88-8223 群：614 例、プラセボ群：307 例）
SAF：901 例（BAY 88-8223 群：600 例、プラセボ群：301 例）

被験者数の設定根拠
本試験における目標被験者数は、第Ⅱ相試験（試験 BC1-02）の OS のデータに基づいて設定した。試験 BC1-02 では、2 つの投与群（BAY 88-8223 群とプラセボ群）における最初の月のハザードは約 1.4%と低かったが、その後、プラセボ群では約 3～4 ヵ月後、BAY 88-8223 群では 5～6 ヵ月後にハザードが高くなった。また、ドセタキセルの治療歴のある被験者においてハザードが高くなると予測し、被験者数の算出には、被験者のドセタキセル治療歴で層別した Cox 比例ハザード回帰を用いた。
治験実施計画書の改訂時に目標被験者数について再検討し、当初計画していた 750 例においても、80%の検出力を確保するために十分なイベント数が得られるであろうとの結論に至ったが、検出力を 80%から 90%に変更したため、目標被験者数が増加した（2010 年 6 月 23 日付の治験実施計画書改訂 4）。

検出力を高めた根拠は以下のとおりである。
- 誤って治療効果がないと判断するリスクを軽減する
- 有効性の主要解析の精度を上げる
- 有効性の副次解析及び部分集団解析の精度を上げる
- 安全性データを増やす

目標被験者数は、以下の仮定を用い、投与群の割付比を 2 対 1（BAY 88-8223 群対プラセボ群）、両側有意水準を 5%として、90%の検出力を確保できる被験者数を算出した。
- 被験者の 50%がドセタキセルによる治療歴を有する
- プラセボ群における OS の中央値（ドセタキセルによる治療歴無し）：18 ヵ月
- BAY 88-8223 群における OS の中央値（ドセタキセルによる治療歴無し）：22 ヵ月
- プラセボ群における OS の中央値（ドセタキセルによる治療歴有り）：12 ヵ月
- BAY 88-8223 群における OS の中央値（ドセタキセルによる治療歴有り）：15 ヵ月
- 最初の 4 ヵ月間の共通のハザード：1.4%
- BAY 88-8223 群における 4 ヵ月後のハザード（ドセタキセルによる治療歴無し）：3.6%
- プラセボ群における 4 ヵ月後のハザード（ドセタキセルによる治療歴無し）：4.5%
- BAY 88-8223 群における 4 ヵ月後のハザード（ドセタキセルによる治療歴有り）：5.8%
- プラセボ群における 4 ヵ月後のハザード（ドセタキセルによる治療歴有り）：8.0%

これらより、必要イベント数は 640 となった。更に、被験者の集積率が集積開始から終了まで一定であると仮定し、以下の設定のもとに被験者数を検討した。
- 登録期間：30 ヵ月
- 主要解析時期：試験開始 46 ヵ月後
- 生存についての追跡調査：全被験者について、最終登録被験者が最初に投与されてから 3 年（36 ヵ月）経過するまで実施する。
- 被験者の登録率が登録開始から終了まで一定である。

その結果、必要被験者数は 900 例となり、640 のイベント発現後に最終解析を実施することとした。この被験者数は脱落例を含んでおらず、640 のイベントに達するまでに予測よりも長い期間を

要する可能性があり、脱落率が最終解析時期に影響する可能性がある。なお、必要被験者数は、R Version 2.5.1 を用いてシミュレーションにより算出した。シミュレーションプログラムは、nQuery advisor 6.0 を用いた、より単純なモデルで可能な限りバリデートした。

解析方法：
全死亡事象の約 50%が観察された時点で中間解析を実施した。全体での両側第 1 種過誤の確率を 0.05 に保つために O'Brien-Fleming 型の棄却域を用いた。中間解析時の実際の死亡事象数に基づき、Lan-DeMets のα消費関数を用いて O'Brien-Fleming 型の棄却域を算出した。中間解析時（データカットオフ日：2010 年 10 月 14 日）に観察された死亡が 316 件であったことから、中間解析における両側有意水準は 0.00285 となった。

人口統計学的特性及びベースライン特性
被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、SAF、ITT 及び PPS について、投与群別に要約統計量を算出した。この要約統計量を用いて、人口統計学的及びベースライン特性に関して投与群間の比較を行った。

有効性
有効性主要評価項目である OS は 3 つの因子（総 ALP：220U/L 未満又は以上、ビスホスホネートの併用の有無、ドセタキセルの治療歴の有無）を用いた層別 log-rank 検定により解析した。ハザード比は、3 つの因子で層別化した Cox 比例ハザード回帰を用いて評価した。
探索的解析として、体重と有効性の関連性についての解析を行った。また、総 ALP が OS の予測因子になり得るかを検討するため、投与後 12 週時点の総 ALP と OS の相関関係について解析を行った。

- 中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

有効性の主な副次評価項目は、1. 総 ALP の増悪までの期間、2. 第 12 週の総 ALP の奏効、3. SSE の初回発現までの期間、4. 第 12 週の総 ALP の正常化、5. PSA の増悪までの期間とし、全体の有意水準をコントロールするために、各評価項目と記載順の前の段階のすべての評価項目で両側 p 値が 0.05 以下であった場合にのみ、その評価項目について検証的な主張ができるとする gatekeeping 法を用いた。有効性の他の副次評価項目及び他の評価項目（臨床的有用性）については、中間解析計画書に記載された方法に従って解析を行った。
Time-to-event 型の変数については、Kaplan-Meier 法を用いて中央値、第一四分位数、第三四分位数、及びそれらの 95%信頼区間（CI）を推定した。また、投与群別の Kaplan-Meier 曲線も作成した。
2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）有効性の主な副次評価項目の解析には中間解析計画書に記述した Gatekeeping 法は使用しなかった。
その他の解析は中間解析と同様であった。

臨床的有用性
臨床的有用性の評価項目である ECOG-PS 及び QOL（EQ-5D 及び FACT-P）については、ITT について要約統計量を算出した。

安全性
投与前の有害事象、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、最終投与後 12 週以降に発現した投与終了後有害事象（最終投与後 12 週以降に発現した有害事象は、治験薬と関連のある事象のみ報告した）の要約統計量は、投与群別に有害事象の総発現件数及び注目すべき TEAE の発現件数の内訳と共に示した。これらの要約統計量には、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE の発現件数及び発現割合が含まれる。また、上記の TEAE それぞれの発現割合についても、投与群別に要約統計量を算出した。臨床検査値、心電図（ECG）の結果、理学的検査及び晩期毒性についても要約統計量を算出した。

2.7.6.6.2 試験方法

2.7.6.6.2.1　用量調整

用量調整は行わないこととした。

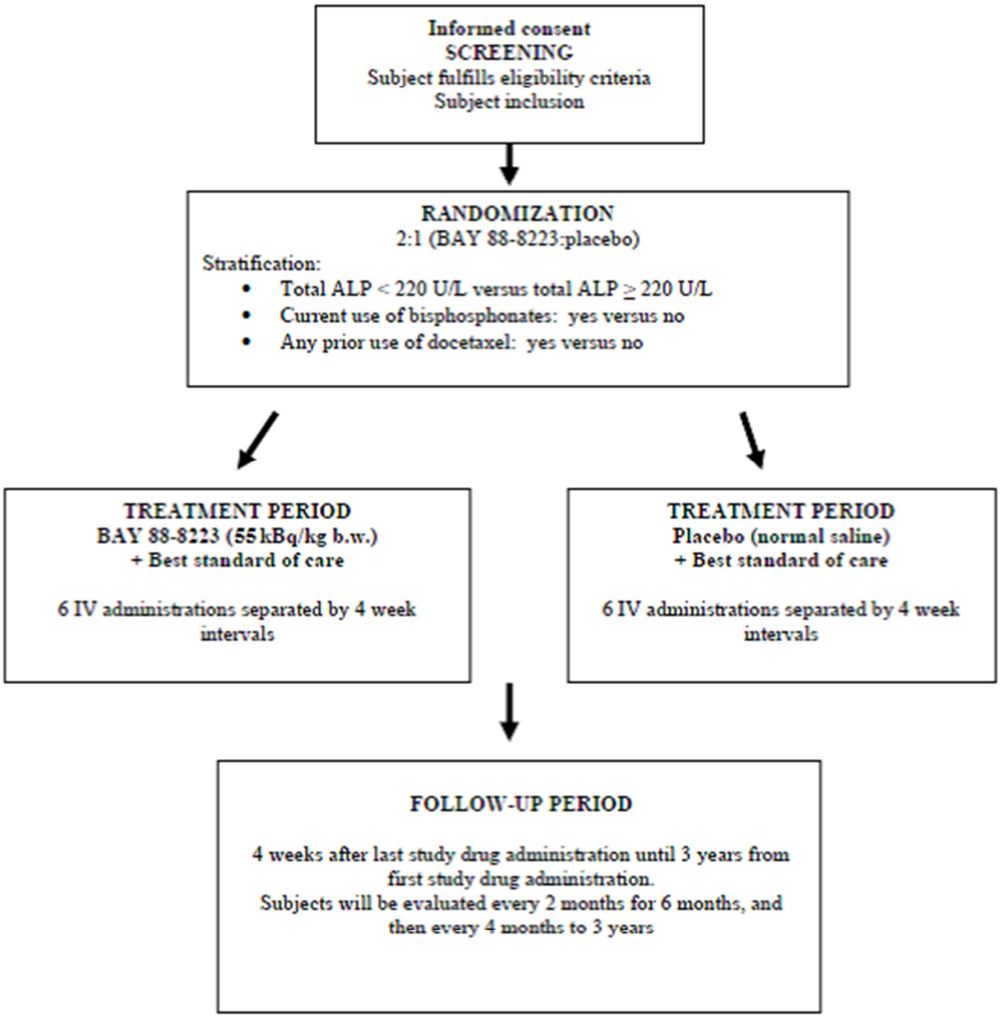
2.7.6.6.2.2　投与延期と投与中止

治験薬投与期間中、被験者は 4 週間ごとに来院し（－3 日～＋7 日の許容範囲が設けられた）、投与を受けた。有害事象の回復を待つために、治験薬投与は 4 週間まで遅らせることを可能とした。4 週間を超えて投与が延期される場合、以降の投与は中止することとした。

治験薬の投与を中止した場合、最終投与後 4 週に評価が行われた。その後、この被験者は追跡調査期間に進み、初回投与の 1 年後までは 2 ヵ月ごとに、その後は、3 年後又は死亡までは 4 ヵ月ごとに追跡調査を行うこととした。最終登録被験者の 3 年間の追跡調査が完了するまで、すべての被験者について死亡日を収集することとした。同意撤回、又は追跡不能となった被験者については、死亡日を収集しないこととした。

2.7.6.6.2.3　試験のフローチャートと評価スケジュール

試験のフローチャートを図 2.7.6.6- 1 に、有効性と安全性の評価スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示す。



Source: 5.3.5.1.1　PH-38025/Text Figure 1

図 2.7.6.6- 1　試験のフローチャート

表 2.7.6.6- 1　評価スケジュール

	Screening period		Treatment period[a]							FU period	
Timing	Within 12 weeks prior to R	R	W0	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W24-W52 Hospital visit every 2nd month	W52 – 3 years Hospital visit every 4 months
Informed consent	Before any study-related procedure										
BAY 88-8223 or placebo			X	X	X	X	X	X			
Hospital visit	X		X	X	X	X	X	X	X	3X	6X
Eligibility criteria	X										
PSA[f]	X (within 2w)		X	X	X	X	X	X	X	3X	6X
Testosterone level	X (within 2w)										
Hematology[b]	X (within 2w)[g]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X	3X	6X
Clinical chemistry[c]	X (within 2w)		X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X	3X	6X
ECG	X (within 2w)			X					X		
PE[e]	X (within 2w)		X	X	X	X	X	X	X	3X	6X
Medical history	X (within 2w)										
Bone Tc scan	X (within 12w)										
Abdomino-pelvic CT and chest X-ray[i]	X (within 8w)										
Concomitant medication/therapy	X (within 2w)		X	X	X	X	X	X	X	FU Visit 1 (up to 12 weeks after last study drug administration)	
Cancer-related treatment only (excluding analgesics)										From 12 weeks after last study drug administration	6X
AEs		X	X	X	X	X	X	X	X	FU Visit 1 (up to 12 weeks after last study drug administration)	
Adverse Drug Reaction only										From 12 weeks after last study drug administration	6X
Long-term toxicity										3X	6X
QOL FACT-P form			X				X		X	FU Visit 2 (22 weeks after last study drug administration)	

表 2.7.6.6- 1 評価スケジュール（続き）

	Screening period		Treatment period[1]							FU period	
Timing	Within 12 weeks prior to R	R	W0	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W24-W52 Hospital visit every 2nd month	W52 – 3 years Hospital visit every 4 months
QOL EQ-5D form			X				X		X	3X	6X
Resource utilization questionnaire			X	X	X	X	X	X	X	3X	6X

AE: adverse event, ALAT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, ASAT: aspartate aminotransferase, CT: computed tomography, ECG: electrocardiogram, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EQ-5D: EuroQual 5-dimension generic health index questionnaire, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, FU: follow-up, γGT: gamma-glutamyltransferase, Hb: Hemoglobin, LDH: lactate dehydrogenase, MRI: magnetic resonance imaging, PE: physical examination, PSA: prostate specific antigen, QOL: quality of life, R: randomization, RBC: red blood cell, W: week, WBC: white blood cell.

a. All assessments at the visit were to be performed before study drug administration.

b. Hematocrit, Hb, platelet counts, RBC counts, WBC counts, WBC differential.

c. Sodium, potassium, chloride, calcium, phosphate, magnesium, ASAT, ALAT, LDH, total ALP, γGT, creatinine, urea, bilirubin (total), albumin, total protein.

d. Blood sample for hematology were to be taken, analyzed and evaluated within the 24 hours prior to each study drug administration.

e. Abbreviated PE with ECOG-PS and assessment of disease-related events.

f. PSA progression was to be documented by 2 consecutive rises in PSA over a previous reference value within 6 months prior to randomization (thus, reference value < progression value 1 < progression value 2). The progression values were to be at least 1 week apart. It was accepted that after the documented PSA progression, the PSA could have declined prior to randomization, provided that the screening value was at least 5 ng/mL.

g. The screening hematology values were recommended to be measured at a maximum of 1 week prior to randomization and the first injection was to be done as soon as possible after randomization.

h. Blood sample for clinical chemistry must have been taken within 24 hours prior to each study drug administration, but may have been evaluated after the administration.

i. Abdominal/pelvic MRI were accepted in place of abdominal/pelvic CT.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Text Table 1

2.7.6.6.3 成績

2.7.6.6.3.1　試験対象集団

2.7.6.6.3.1.1　被験者の内訳

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

被験者の内訳を表 2.7.6.6- 2 及び図 2.7.6.6- 2 に示す。

合計 809 例がデータカットオフまでに組入れられ、BAY 88-8223 群（541 例）又はプラセボ群（268 例）のいずれかに 2：1 の割合で無作為割付けされた。809 例のうち 762 例（94.2%）が治験薬を 1 回以上投与され、内訳は、BAY 88-8223 群で 508 例（93.9%、508/541 例）、プラセボ群で 254 例（94.8%、254/268 例）であった。治験薬未投与の被験者は、治験薬投与前に中止した被験者〔BAY 88-8223 群：10 例（1.8%、10/541 例）、プラセボ群：5 例（1.9%、5/268 例）〕、又は試験に組入れられているが、データカットオフ時点で初回投与を受けていない被験者であった。

被験者番号 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、第 0 週に BAY 88-8223 を投与されたため、ITT ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含まれた。このため、SAF の BAY 88-8223 群は 509 例（94.1%、509/541 例）、プラセボ群は 253 例（94.4%、253/268 例）となった。この被験者は PPS からは除外された。

合計 350 例（43.3%、350/809 例）が試験を中止した。中止例の割合は BAY 88-8223 群（39.0%、211/541 例）でプラセボ群（51.9%、139/268 例）と比べて低かった。合計 184 例（22.7%、184/541 例）が、試験中止日又はデータカットオフ日までに治験薬の投与回数が 3 回未満であったために PPS から除外された〔BAY 88-8223 群：110 例（20.3%、110/541 例）、プラセボ群：74 例（27.6%、74/268 例）〕（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 1.5）。

表 2.7.6.6- 2　被験者の内訳（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Disposition	BAY 88-8223	Placebo	Overall
Number of subjects enrolled	541	268	809
Number (%) of subjects randomized (ITT population)	541 (100)	268 (100)	809 (100)
Number (%) of subjects included in the PP population[a]	402 (74.3)	173 (64.6)	575 (71.1)
Number (%) of subjects included in the Safety population	509 (94.1)[b]	253 (94.4)[b]	762 (94.2)
Number (%) of subjects treated	508 (93.9)[b]	254 (94.8)[b]	762 (94.2)
Number (%) of subjects withdrawn early from the study	211 (39.0)	139 (51.9)	350 (43.3)
AE	22 (4.1)	18 (6.7)	40 (4.9)
Subject Request	25 (4.6)	13 (4.9)	38 (4.7)
Investigator Request	10 (1.8)	5 (1.9)	15 (1.9)
Death	127 (23.5)	88 (32.8)	215 (26.6)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Other	5 (0.9)	3 (1.1)	8 (1.0)
Disease Progression	21 (3.9)	12 (4.5)	33 (4.1)
Missing	1	0	1
Number (%) of subjects withdrawn relative to first injection			
Before first injection	10 (1.8)	5 (1.9)	15 (1.9)
Within 1 week	1 (0.2)	0	1 (0.1)
1 - < 4 weeks	5 (0.9)	2 (0.7)	7 (0.9)
4 - < 8 weeks	12 (2.2)	11 (4.1)	23 (2.8)
8 - < 12 weeks	12 (2.2)	16 (6.0)	28 (3.5)
12 - < 16 weeks	19 (3.5)	24 (9.0)	43 (5.3)
16 - < 20 weeks	23 (4.3)	13 (4.9)	36 (4.4)
20 - < 24 weeks	22 (4.1)	8 (3.0)	30 (3.7)
24 - < 52 weeks	79 (14.6)	40 (14.9)	119 (14.7)
> 52 weeks	27 (5.0)	19 (7.1)	46 (5.7)
Missing	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Number (%) of subjects who entered 3-year follow-up period[c]	222 (41.0)	90 (33.6)	312 (38.6)

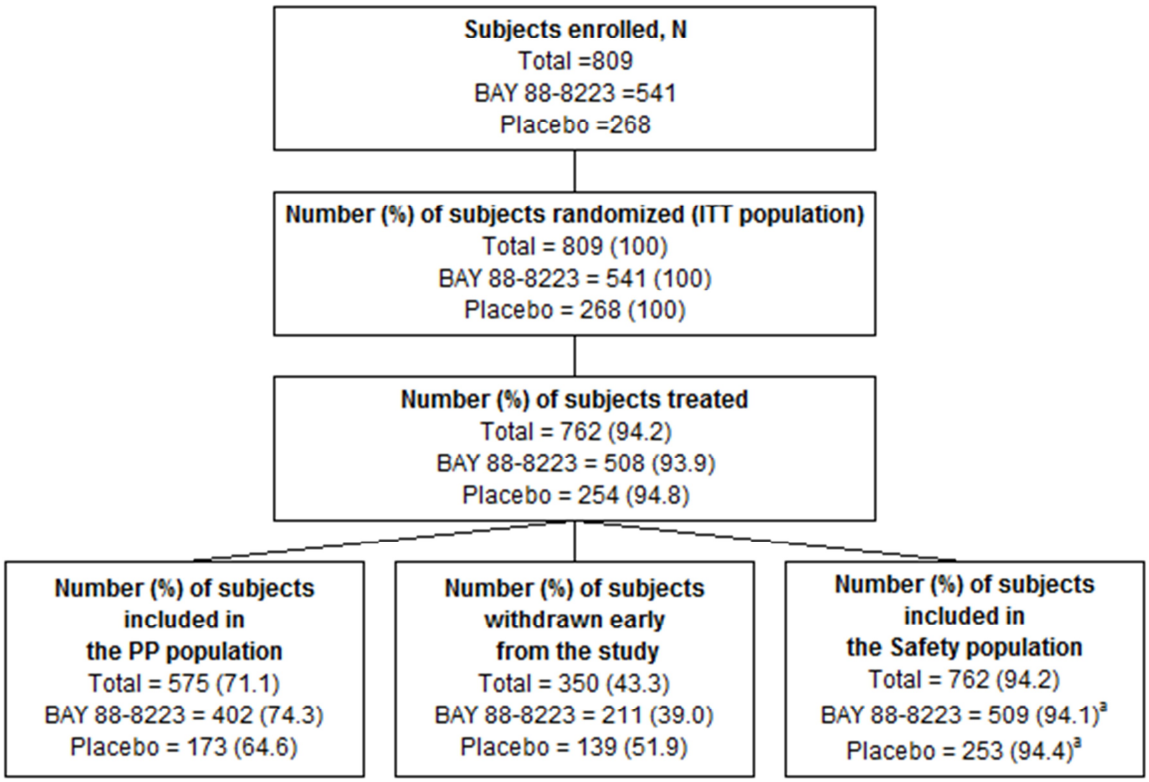
ITT: intention to treat, PP: per protocol, AE: adverse event

a: The PP population was defined as all subjects in the ITT population who received at least 3 treatment cycles and did not have any major protocol violation or deviation.

b: Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0. Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the BAY 88-8223 group for the Safety population, and is excluded from the PP population. In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the Safety population row only.

c: No subject had completed the 3-year follow-up period at the time of data cut-off.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 1.2, 1.3



ITT: intention to treat, PP: per protocol

a:　Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0.　Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the BAY 88-8223 group for the Safety population, and is excluded from the PP population.　In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the Safety population only.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 1.2, 1.3

図 2.7.6.6- 2　被験者の内訳（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

被験者の内訳を表 2.7.6.6- 3 及び図 2.7.6.6- 3 に示す。

合計 921 例が組入れ期間終了までに組入れられ、BAY 88-8223 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で無作為割付けされた。BAY 88-8223 群 614 例、プラセボ群 307 例、合計 921 例を ITT とした。すべての被験者が BSoC を受けた。

ITT の 921 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 901 例〔BAY 88-8223 群：600 例（97.7%、600/614 例）、プラセボ群：301 例（98.0%、301/307 例）〕を SAF とした。SAF から除外された 20 例のうち、18 例〔BAY 88-8223 群：2.1%（13/614 例）、プラセボ群：1.6%（5/307 例）〕は初回投与前に試験を中止したが、残りの 2 例（被験者番号 134/004 及び被験者番号 208-007）は試験中止日が不明であった。

被験者番号 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、第 0 週に BAY 88-8223 の投与を受けた。この被験者は、ITT ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含まれたため、各投与群の

SAF の被験者数〔600 例（97.7%、600/614 例）、301 例（98.0%、301/307 例）〕と、実際に投与を 1 回以上受けた被験者数〔599 例（97.6%、599/614 例）、302 例（98.4%、302/307 例）〕が異なることとなった。

データカットオフ日（2011 年 7 月 15 日）は、最後に割付けられた被験者の最終投与を考慮して決定した。被験者番号 024/027 の最終投与は 2011 年 7 月 18 日に、被験者番号 036/012 の最終投与は 2011 年 7 月 22 日に延期されたため、この 2 例の最終投与のための来院時のデータはデータベースに含まれなかった。その他の被験者のすべての来院データは、本データベースに含まれた。

合計 387 例（42.0%、387/921 例）〔BAY 88-8223 群：36.6%（225/614 例）、プラセボ群：52.8%（162/307 例）〕が全 6 回の投与を完了しなかった。全 6 回の投与を完了しなかった主な理由は、いずれの投与群も有害事象〔15.8%（97/614 例）、20.5%（63/307 例）〕であった。症例報告書（CRF）の投与完了記録によると、532 例（57.8%、532/921 例）〔63.0%（387/614 例）、47.2%（145/307 例））〕が全 6 回の投与を完了した（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 1.2）。合計 529 例（57.4%、529/921 例）〔371 例（60.4%、371/614 例）、158 例（51.5%、158/307 例）〕が 3 年間の追跡調査期間に移行した。なお、治験薬の投与を中止したが追跡調査まで継続して参加した被験者は試験中止例としなかった。

合計 593 例（64.4%、593/921 例）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は BAY 88-8223 群（61.4%、377/614 例）でプラセボ群（70.4%、216/307 例）に比べて低かった。試験を中止した被験者のうち、336 例（36.5%、336/921 例）は治験薬投与期間中に試験を中止した。治験薬投与期間中に試験を中止した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（32.7%、201/614 例）でプラセボ群（44.0%、135/307 例）に比べて低かった。試験中止の主な理由は、死亡（41.5%、382/921 例）であり、その割合は BAY 88-8223 群（39.1%、240/614 例）でプラセボ群（46.3%、142/307 例）に比べて低かった。

試験を中止した残りの 257 例（27.9%、257/921 例）は、3 年間の追跡調査期間中に試験を中止した。追跡調査期間中に試験を中止した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（28.7%、176/614 例）とプラセボ群（26.4%、81/307 例）で同程度であった。

表 2.7.6.6- 3　被験者の内訳（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Disposition	BAY 88-8223	Placebo	Overall
Number of subjects enrolled	614	307	921
Number (%) of subjects randomized (ITT population)	614 (100)	307 (100)	921 (100)
Number (%) of subjects included in the Safety population	600 (97.7)[a]	301 (98.0)[a]	901 (97.8)
Number (%) of subjects treated	599 (97.6)[a]	302 (98.4)[a]	901 (97.8)
Received only 1 injection	18 (2.9)	21 (6.8)	39 (4.2)
Received only 2 injections	37 (6.0)	36 (11.7)	73 (7.9)
Received only 3 injections	48 (7.8)	37 (12.1)	85 (9.2)
Received only 4 injections	60 (9.8)	34 (11.1)	94 (10.2)
Received only 5 injections	49 (8.0)	29 (9.4)	78 (8.5)
Received all 6 injections[b]	387 (63.0)	145 (47.2)	532 (57.8)
Number (%) of subjects withdrawn early from the study	377 (61.4)	216 (70.4)	593 (64.4)
Withdrawn during the treatment period	201 (32.7)	135 (44.0)	336 (36.5)
Withdrawn during the 3-year follow-up period	176 (28.7)	81 (26.4)	257 (27.9)
Primary reason for early withdrawal from the study			
AE	30 (4.9)	22 (7.2)	52 (5.6)
Subject request	44 (7.2)	21 (6.8)	65 (7.1)
Investigator request	13 (2.1)	7 (2.3)	20 (2.2)
Death	240 (39.1)	142 (46.3)	382 (41.5)
Lost to follow-up	4 (0.7)	0	4 (0.4)
Other	10 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
Disease Progression	35 (5.7)	21 (6.8)	56 (6.1)
Missing	1	0	1
Number (%) of subjects withdrawn relative to first injection			
Before first injection	13 (2.1)	5 (1.6)	18 (2.0)
Within 1 week	1 (0.2)	0	1 (0.1)
1 - < 4 weeks	5 (0.8)	4 (1.3)	9 (1.0)
4 - < 8 weeks	16 (2.6)	14 (4.6)	30 (3.3)
8 - < 12 weeks	16 (2.6)	19 (6.2)	35 (3.8)
12 - < 16 weeks	24 (3.9)	28 (9.1)	52 (5.6)
16 - < 20 weeks	31 (5.0)	19 (6.2)	50 (5.4)
20 - < 24 weeks	34 (5.5)	12 (3.9)	46 (5.0)
24 - < 52 weeks	136 (22.1)	72 (23.5)	208 (22.6)
> 52 weeks	97 (15.8)	42 (13.7)	139 (15.1)
Missing[c]	4 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.5)
Number (%) of subjects who entered 3-year follow-up period[d]	371 (60.4)	158 (51.5)	529 (57.4)

ITT: intention to treat, AE: adverse event

Note　Percentages were calculated based on the number of subjects randomized in each treatment group and overall.

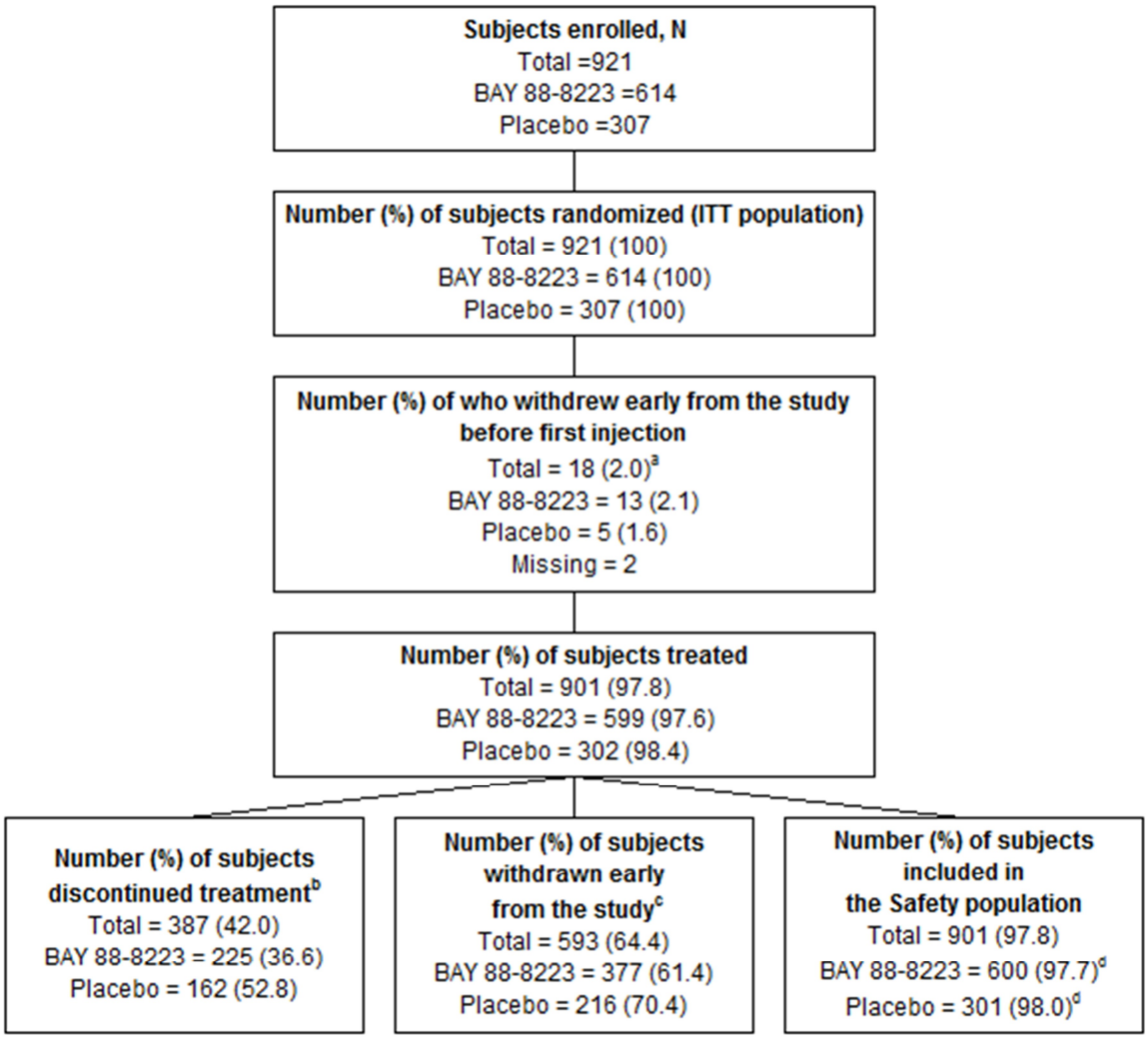
a:　Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0.　Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the BAY 88-8223 group for the Safety population.　In this summary this subject is counted as having received BAY 88-8223 in the Safety population row only.

b:　Eight subjects received all 6 injections but were not included in the “completed all 6 injections” count because their Treatment Completion Page has not yet been received; 6 subjects in the BAY 88-8223 group and 2 subjects in the placebo group.

c:　Five subjects (Subjects 040/008, 043/006, 128/002, 154/005 and 155/008) had missing dates of withdrawal.

d:　No subject had completed the 3-year follow-up period at the time of data cut-off.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 1.2, 1.3



ITT: intention to treat

a: Eighteen subjects who were not being treated were withdrawn before first injection and 2 subjects (Subjects 134/004 and 208/007) received no treatment and had missing dates of withdrawal.

b: Subjects that discontinued treatment but continued to participate through follow-up were not considered withdrawn from the study.

c: Subjects who withdrew prior to their 3-year follow up visit were considered to have withdrawn early from the study.

d: Subject 026/014 was randomized to placebo but received BAY 88-8223 at Week 0. Hence, this subject is summarized as randomized in the ITT population (placebo group) and in the Alpharadin group for the Safety population. In this summary this subject is counted as having received Alpharadin in the Safety population only.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 1.2, 1.3

図 2.7.6.6- 3　被験者の内訳（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

2.7.6.6.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

比較的多く報告された重大な治験実施計画書からの逸脱は、血清テストステロンが 50ng/dL 以下ではないこと〔BAY 88-8223 群：2.6%（14/541 例）、プラセボ群：2.6%（7/268 例）〕及び無作為割付け時に PSA の増悪が認められなかったこと〔3.9%（21/541 例）、3.4%（9/268 例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 1.5）。

被験者 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、第 0 週に BAY 88-8223 を投与された。このため、本被験者は ITT ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含まれた。

治験薬投与期間中に併用禁止薬を使用した被験者はいなかった。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

重大な治験実施計画書違反及び治験実施計画書からの逸脱の概要を表 2.7.6.6- 4 に示す。比較的多く報告された重大な治験実施計画書からの逸脱は、血清テストステロンが 50ng/dL 以下ではないこと〔BAY 88-8223 群：2.6%（16/614 例）、プラセボ群：2.6%（8/307 例）〕及び無作為割付け時に PSA の増悪が認められなかったこと〔4.4%（27/614 例）、2.9%（9/307 例）〕であった。

被験者 026/014 は、プラセボ群に割付けられたが、第 0 週に BAY 88-8223 を投与された。このため、この被験者は、ITT ではプラセボ群に、SAF では BAY 88-8223 群に含まれた。

治験薬投与期間中に併用禁止薬を使用した被験者はいなかった。細胞傷害性化学療法を受けた被験者は、すべて治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.6- 4 重大な治験実施計画書からの逸脱（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Number (%) of subjects	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	Overall N=921
With at Least One Major Protocol Violation or Deviation	112 (18.2)	84 (27.4)	196 (21.3)
With at Least One Major Protocol Violation			
Violated Inclusion Criterion 1	8 (1.3)	2 (0.7)	10 (1.1)
Violated Inclusion Criterion 2a	16 (2.6)	8 (2.6)	24 (2.6)
Violated Inclusion Criterion 2b	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Violated Inclusion Criterion 2c	27 (4.4)	9 (2.9)	36 (3.9)
Violated Exclusion Criterion 1	0	0	0
Violated Exclusion Criterion 3	1 (0.2)	3 (1.0)	4 (0.4)
Violated Exclusion Criterion 8	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Violated Exclusion Criterion 9	7 (1.1)	3 (1.0)	10 (1.1)
Violated Exclusion Criterion 10	3 (0.5)	0	3 (0.3)
With at Least One Major Protocol Deviation			
Lack of Multiple Skeletal Metastases (≥ 2 Hot Spots)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
Prohibited Medication/Treatment	0	0	0
Received Less than 3 Doses of Study Treatment	70 (11.4)	62 (20.2)	132 (14.3)
Received Incorrect Study Treatment at Week 0	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 1.5

2.7.6.6.3.1.3 被験者の取扱い及び解析対象集団

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ITT は 809 例（BAY 88-8223 群：541 例、プラセボ群：268 例）、SAF は 762 例（BAY 88-8223 群：509 例、プラセボ群：253 例）であった。PPS は、ITT のうち治験薬を 3 回以上投与され、重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者を対象とし、575 例（BAY 88-8223 群：402 例、プラセボ群：173 例）が PPS に含まれた（表 2.7.6.6- 2）。

ITT を有効性主要評価項目の主要解析、並びにすべての副次評価項目及び臨床的有用性の評価項目の解析に用い、PPS を有効性主要評価項目の副次解析に用いた。また、SAF を対象に安全性を評価した。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

ITT は 921 例（BAY 88-8223 群：614 例、プラセボ群：307 例）、SAF は 901 例（BAY 88-8223 群：600 例、プラセボ群：301 例）であった（表 2.7.6.6- 3）。

ITT を有効性主要評価項目の主要解析、並びにすべての副次評価項目及び臨床的有用性の評価項目の解析に用いた。2011 年 7 月 1 日の盲検解除後からデータカットオフ日までにプラセボ群で BAY 88-8223 投与にクロスオーバーした被験者はいなかった。また、SAF を対象に安全性を評価した。

2.7.6.6.3.1.4　被験者背景

2.7.6.6.3.1.4.1　人口統計学的特性及びベースラインの特性

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ITT の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.6- 5 に示す。

809 例のうち 377 例（46.6%）が 65～75 歳であった。大多数の被験者が白人であった（93.8%、759/809 例）。半数以上の被験者は総 ALP が 200U/L 未満であった（55.9%、452/809 例）。ドセタキセルの治療歴がある被験者の割合は 58.1%（470/809 例）であった。無作為割付け時にビスホスホネートの治療を受けていない被験者の割合は 59.1%（478/809 例）であった。ほとんどの被験者の ECOG-PS は 0（24.7%、199/806 例）又は 1（61.8%、499/806 例）であった。ベースラインの WHO ラダースコアが 1 であった被験者は、341 例（42.2%、341/809 例）であった。809 例中 133 例（16.4%）が、試験組入れ前の 12 週間以内に EBRT を受けていた。いずれの項目についても、両投与群で均衡していた。

骨シンチグラフィーのデータを有する被験者の 99.9%（807/809 例）で 2 つ以上のホットスポットが認められた。そのほとんどの病変の広がり程度（EOD）は、グレード 2〔転移巣数 6～20、44.9%（362/807 例）〕又はグレード 3〔転移巣数が 20 を超えるが異常集積ではない、31.1%（251/807 例）〕であり、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 4）。

ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素（LDH）、総 ALP のベースライン値は両投与群で同程度であり、PSA ではわずかな差がみられた（平均値、BAY 88-8223 群：437.14μg/L、プラセボ群：522.47μg/L）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 1.6）。

表 2.7.6.6- 5　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT、2010 年 10 月 14 日カットオフデータ）

Characteristic	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	Overall N=809
Age (years), n (%)[a]	541 (100)	268 (100)	809 (100)
Mean (SD)	70.2 (8.08)	70.7 (7.81)	70.4 (7.99)
Median	71.0	70.5	71.0
Min - Max	49 - 90	44 - 94	44 - 94
Age Category (years), n (%)			
< 65	139 (25.7)	65 (24.3)	204 (25.2)
65 - 75	252 (46.6)	125 (46.6)	377 (46.6)
> 75	150 (27.7)	78 (29.1)	228 (28.2)
Race, n (%)			
Caucasian	507 (93.7)	252 (94.0)	759 (93.8)
Hispanic	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Black	10 (1.8)	3 (1.1)	13 (1.6)
Asian	19 (3.5)	12 (4.5)	31 (3.8)
Other	5 (0.9)	0	5 (0.6)
Height (cm)			
n	516	255	771
Mean (SD)	173.9 (7.40)	173.2 (8.46)	173.6 (7.77)
Median	174.0	174.0	174.0
Min - Max	151 - 195	124 - 193	124 - 195
Weight (kg) at screening			
n	537	266	803
Mean (SD)	82.9 (14.78)	82.5 (14.87)	82.7 (14.80)
Median	82.0	81.9	82.0
Min - Max	40 - 139	47 - 130	40 - 139
Total ALP, n (%)			
< 220 U/L	305 (56.4)	147 (54.9)	452 (55.9)
≥ 220 U/L	236 (43.6)	121 (45.1)	357 (44.1)
Current use of bisphosphonates, n (%)			
Yes	220 (40.7)	111 (41.4)	331 (40.9)
No	321 (59.3)	157 (58.6)	478 (59.1)
Any prior use of docetaxel, n (%)			
Yes	314 (58.0)	156 (58.2)	470 (58.1)
No	227 (42.0)	112 (41.8)	339 (41.9)
ECOG-PS grade[b], n (%)			
0	137 (25.4)	62 (23.2)	199 (24.7)
1	332 (61.5)	167 (62.5)	499 (61.8)
2	70 (13.0)	37 (13.9)	107 (13.3)
3	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Missing, n	1	1	2
WHO Ladder for cancer pain, n (%)			
0	12 (2.2)	2 (0.7)	14 (1.7)
1	224 (41.4)	117 (43.7)	341 (42.2)
2	132 (24.4)	71 (26.5)	203 (25.1)
3	173 (32.0)	78 (29.1)	251 (31.0)
EBRT within 12 weeks of Screening, n (%)			
Yes	90 (16.6)	43 (16.0)	133 (16.4)
No	451 (83.4)	225 (84.0)	676 (83.6)

表 2.7.6.6- 5　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT、2010 年 10 月 14 日カットオフデータ）（続き）

Characteristic	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	Overall N=809
Albumin (g/L)[c]			
n	539	268	807
Mean (SD)	39.4 (4.62)	39.5 (4.72)	39.5 (4.65)
Median	40.0	40.0	40.0
Min - Max	24 - 53	23 - 50	23 - 53
Hemoglobin (g/dL)[c]			
n	541	268	809
Mean (SD)	12.09 (1.460)	12.05 (1.493)	12.08 (1.470)
Median	12.20	12.10	12.20
Min - Max	8.5 - 15.7	8.5 - 16.4	8.5 - 16.4
LDH (U/L)[c]			
n	535	267	802
Mean (SD)	395.2 (277.33)	445.2 (420.80)	411.9 (332.61)
Median	317.0	328.0	322.0
Min - Max	108 - 2171	132 - 3856	108 - 3856
PSA (μg/L)[c]			
n	490	251	741
Mean (SD)	437.14 (832.770)	522.47 (1213.008)	466.05 (978.264)
Median	159.05	190.00	166.00
Min - Max	3.8 - 6026.0	1.5 - 14500.0	1.5 - 14500.0
Total ALP (U/L)[c]			
n	541	268	809
Mean (SD)	369.3 (460.32)	382.2 (477.48)	373.6 (465.82)
Median	213.0	224.0	218.0
Min - Max	32 - 4661	29 - 3225	29 - 4661

ALP: alkaline phosphatase, EBRT: external beam radiation therapy, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ITT: intention to treat, LDH: lactate dehydrogenase, Max: maximum, Min: minimum, PSA: prostate specific antigen, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization

a:　Total n was same for each characteristic unless listed otherwise.

b:　Baseline was defined as the value recorded at Screening.

c:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at Screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 1.6, 2.2

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

ITT の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.6- 6 に示す。

921 例のうち 429 例（46.6%）が 65～75 歳であった。ITT の 93.9%（865/921 例）は白人であった。年齢及び人種の割合はいずれも 2 つの投与群で均衡していた。身長及び体重は本疾患の患者集団の特性を反映していた。

半数以上の被験者（56.1%、517/921 例）は総 ALP が 220U/L 未満であった。ドセタキセルの治療歴がある被験者の割合は 57.1%（526/921 例）であった。無作為割付け時にビスホスホネートの治療を受けていない被験者の割合は 59.4%（547/921 例）であった。

ほとんどの被験者のベースラインの ECOG-PS は 0（26.4%、243/921 例）又は 1（60.7%、558/921 例）であった。

合計 408 例はベースラインで癌性疼痛に対してオピオイドを使用しておらず、うち 14 例（1.5%、14/921 例）は WHO ラダースコア 0 で、394 例（42.8%、394/921 例）は WHO ラダースコア 1 であった。また、921 例中 148 例（16.1%）が、試験組入れ前の 12 週間以内に EBRT を受けていた。

骨シンチグラフィーのデータを有する被験者の 99.9%（915/921 例）に 2 つ以上のホットスポットが認められた。そのほとんどの EOD は、グレード 2（44.1%、404/921 例）又はグレード 3（31.6%、290/921 例）であり、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 4）。

ヘモグロビン及び総 ALP のベースライン値は両投与群で同程度であり、PSA でわずかな差が認められた（平均値、BAY 88-8223 群：430.24μg/L、プラセボ群：497.48μg/L）。LDH では投与群間で差が認められた（平均値、BAY 88-8223 群：394.1U/L、プラセボ群：445.6U/L）。

SAF 及び ITT の間に顕著な差は認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 2.1）。

表 2.7.6.6- 6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT、2011 年 7 月 15 日カットオフデータ）

Characteristic	BAY 88-8223 N=614[a]	Placebo N=307	Overall N=921
Age (years), n (%)[b]	614 (100)	307 (100)	921 (100)
Mean (SD)	70.2 (8.10)	70.8 (7.87)	70.4 (8.03)
Median	71.0	71.0	71.0
Min - Max	49 - 90	44 - 94	44 - 94
Age Category (years), n (%)			
< 65	158 (25.7)	73 (23.8)	231 (25.1)
65 - 75	285 (46.4)	144 (46.9)	429 (46.6)
> 75	171 (27.9)	90 (29.3)	261 (28.3)
Race, n (%)			
Caucasian	575 (93.6)	290 (94.5)	865 (93.9)
Hispanic	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
Black	10 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
Asian	21 (3.4)	12 (3.9)	33 (3.6)
Other	7 (1.1)	1 (0.3)	8 (0.9)
Height (cm)			
n	587	294	881
Mean (SD)	173.9 (7.29)	173.5 (8.43)	173.7 (7.69)
Median	174.0	174.0	174.0
Min - Max	151 - 195	124 - 196	124 - 196
Weight (kg) at screening			
n	610	305	915
Mean (SD)	83.0 (14.62)	82.7 (14.87)	82.9 (14.70)
Median	82.0	82.0	82.0
Min - Max	40 - 139	47 - 130	40 - 139
Total ALP, n (%)			
< 220 U/L	348 (56.7)	169 (55.0)	517 (56.1)
≥ 220 U/L	266 (43.3)	138 (45.0)	404 (43.9)
Current use of bisphosphonates, n (%)			
Yes	250 (40.7)	124 (40.4)	374 (40.6)
No	364 (59.3)	183 (59.6)	547 (59.4)
Any prior use of docetaxel, n (%)			
Yes	352 (57.3)	174 (56.7)	526 (57.1)
No	262 (42.7)	133 (43.3)	395 (42.9)
ECOG-PS grade, n (%)[c]			
0	165 (26.9)	78 (25.5)	243 (26.4)
1	371 (60.5)	187 (61.1)	558 (60.7)
2	76 (12.4)	40 (13.1)	116 (12.6)
3	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
Missing, n	1	1	2
WHO Ladder for cancer pain, n (%)			
0	12 (2.0)	2 (0.7)	14 (1.5)
1	257 (41.9)	137 (44.6)	394 (42.8)
2	151 (24.6)	78 (25.4)	229 (24.9)
3	194 (31.6)	90 (29.3)	284 (30.8)
EBRT within 12 weeks of Screening, n (%)			
Yes	99 (16.1)	49 (16.0)	148 (16.1)
No	515 (83.9)	258 (84.0)	773 (83.9)

表 2.7.6.6- 6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT、2011 年 7 月 15 日カットオフデータ）（続き）

Characteristic	BAY 88-8223 N=614[a]	Placebo N=307	Overall N=921
Albumin (g/L)[d]			
n	612	307	919
Mean (SD)	39.5 (4.67)	39.4 (4.63)	39.5 (4.66)
Median	40.0	40.0	40.0
Min - Max	24 - 53	23 - 50	23 - 53
Hemoglobin (g/dL)[d]			
n	614	307	921
Mean (SD)	12.11 (1.463)	12.06 (1.474)	12.09 (1.466)
Median	12.20	12.10	12.20
Min - Max	8.5 - 15.7	8.5 - 16.4	8.5 - 16.4
LDH (U/L)[d]			
n	608	306	914
Mean (SD)	394.1 (277.21)	445.6 (420.79)	411.3 (332.91)
Median	315.5	335.5	323.9
Min - Max	108 - 2171	132 - 3856	108 - 3856
PSA (μg/L)[d]			
n	576	297	873
Mean (SD)	430.24 (826.724)	497.48 (1141.257)	453.12 (945.422)
Median	146.27	172.88	156.00
Min - Max	3.8 - 6026.0	1.5 - 14500.0	1.5 - 14500.0
Total ALP (U/L)[d]			
n	614	307	921
Mean (SD)	378.9 (526.78)	385.8 (505.22)	381.2 (519.43)
Median	211.0	223.0	214.0
Min - Max	32 - 6431	29 - 4805	29 - 6431

ALP: alkaline phosphatase, EBRT: external beam radiation therapy, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ITT: intention to treat, LDH: lactate dehydrogenase, Max: maximum, Min: minimum, PSA: prostate specific antigen, WHO: World Health Organization

a: For n values that do not equal 614, it is a result of missing data.

b: Total n was same for each characteristic unless listed otherwise.

c: Baseline was defined as the value recorded at Screening. ECOG is calculated based on the non-missing values.

d: Baseline was defined as the value recorded at Week 0. If this value was missing, then the value recorded at Screening was used. If the Screening and Baseline values were missing, then the data for those subjects were not included.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 1.6, 2.2

2.7.6.6.3.1.4.2　前立腺癌及び骨転移の診断

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴の概要を表 2.7.6.6- 7 に示す。前立腺癌と診断されてからの期間の中央値は 56.67 ヵ月で、骨転移と診断されてからの期間の中央値は 24.33 ヵ月であった。各投与群の約半数の被験者は、前立腺癌と診断された時点の Gleason Score が 8 以上であった〔BAY 88-8223 群：46.7％（221/473 例）、プラセボ群：56.2％（132/235 例）〕（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 3.1）。

最も多く用いられた前治療は、抗アンドロゲン薬（86.3%、698/809 例）及び細胞傷害性化学療法（58.7%、475/809 例）であり、その使用割合は両投与群で同程度であった。密封小線源療法を受けていた被験者の割合は、全体で 2.7%（22/809 例）で、内訳は BAY 88-8223 群で 2.6%（14/541 例）、プラセボ群で 3.0%（8/268 例）であった。全身放射線療法を受けていた被験者の割合は、全体で 3.6%（29/809 例）で、内訳は BAY 88-8223 群で 3.9%（21/541 例）、プラセボ群で 3.0%（8/268 例）であった。前立腺癌及び骨に対する EBRT は、比較的多くの被験者で実施されており、全被験者の 32.9%（266/809 例）〔BAY 88-8223 群：35.3%（191/541 例）、プラセボ群：28.0%（75/268 例）〕が前立腺に対する EBRT を実施し、49.8%（403/809）〔BAY 88-8223 群：50.6%（274/541 例）、プラセボ群：48.1%（129/268 例）〕が骨に対する EBRT を実施していた。

表 2.7.6.6- 7　前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	Overall N=809
Time since diagnosis of PC (months), n	481	235	716
Mean (SD)	69.53 (46.630)	61.78 (47.385)	66.99 (46.987)
Median	59.03	51.13	56.67
Min - Max	7.6 - 312.5	1.2 - 347.2	1.2 - 347.2
Time since diagnosis of BM (months), n	467	224	691
Mean (SD)	30.28 (26.954)	30.23 (27.219)	30.26 (27.021)
Median	24.57	23.27	24.33
Min - Max	0.0 - 254.2	0.2 - 183.2	0.0 - 254.2
Time between diagnosis of PC and BM (years), n, n (%)	434	203	637
< 0[a]	35 (8.1)	30 (14.8)	65 (10.2)
0 - 1	147 (33.9)	84 (41.4)	231 (36.3)
1 - 5	137 (31.6)	49 (24.1)	186 (29.2)
> 5	115 (26.5)	40 (19.7)	155 (24.3)
Missing, n	107	65	172
Extent of Disease (EOD) Grading, n, n (%)	541	268	809
EOD 1 (<6 metastases)	88 (16.3)	33 (12.4)	121 (15.0)
EOD 2 (6-20 metastases)	233 (43.1)	129 (48.3)	362 (44.9)
EOD 3 (>20 lesions but not a Superscan)	171 (31.7)	80 (30.0)	251 (31.1)
EOD 4 (Superscan)	48 (8.9)	25 (9.4)	73 (9.0)
Missing, n	1	1	2
Received any previous treatment for PC, n (%)	534 (98.7)	264 (98.5)	798 (98.6)
Radical prostatectomy	103 (19.0)	26 (9.7)	129 (15.9)
External radiotherapy to the prostate	191 (35.3)	75 (28.0)	266 (32.9)
Brachytherapy	14 (2.6)	8 (3.0)	22 (2.7)
Orchiectomy bilateral	83 (15.3)	44 (16.4)	127 (15.7)
LHRH agonists	186 (34.4)	81 (30.2)	267 (33.0)
Antiandrogens	469 (86.7)	229 (85.4)	698 (86.3)
Cytotoxic chemotherapy	319 (59.0)	156 (58.2)	475 (58.7)
Bisphosphonates	102 (18.9)	47 (17.5)	149 (18.4)
Systemic radiotherapy	21 (3.9)	8 (3.0)	29 (3.6)
External radiotherapy to bone	274 (50.6)	129 (48.1)	403 (49.8)
Other	140 (25.9)	71 (26.5)	211 (26.1)

BM: bone metastases, ITT: intention to treat, LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone, Max: maximum, Min: minimum, PC: prostate cancer, SD: standard deviation

a:　Bone metastases discovered prior to diagnosis of prostate cancer.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 3.1, 3.2, 4

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴の概要を表 2.7.6.6- 8 に示す。前立腺癌と診断されてからの期間の中央値は56.82ヵ月で、骨転移と診断されてからの期間の中央値は23.93ヵ月であった。各投与群の約半数の被験者は、前立腺癌と診断された時点のGleason Scoreが8以上であった〔BAY 88-8223 群：48.2％（261/542 例）、プラセボ群：54.1％（146/270 例）〕（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 3.1）。

最も多く用いられた前治療は、抗アンドロゲン薬（86.4％、796/921 例）及び細胞傷害性化学療法（57.8％、532/921例）であった。

前立腺全摘出術を受けた被験者の割合は、全体で 16.3％（150/921 例）〔BAY 88-8223 群：19.4％（119/614 例）、プラセボ群：10.1％（31/307 例）〕、前立腺へのEBRTが実施された被験者の割合は、全体で33.1％（305/921例）〔35.2％（216/614例）、29.0％（89/307例）〕、密封小線源療法を受けた被験者の割合は、全体で 2.6％（24/921 例）〔2.4％（15/614 例）、2.9％（9/307 例）〕、全身放射線療法を受けた被験者の割合は、全体で 3.5％（32/921 例）〔3.9％（24/614 例）、2.6％（8/307 例）〕、骨へのEBRTが実施された被験者の割合は、全体で49.5％（456/921例）〔50.0％（307/614例）、48.5％（149/307例）〕であった。

表 2.7.6.6- 8　前立腺癌及び骨転移の診断及び前治療歴（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	Overall N=921
Time since diagnosis of PC (months), n	543	271	814
Mean (SD)	69.35 (46.406)	63.85 (48.793)	67.52 (47.256)
Median	58.83	52.00	56.82
Min - Max	7.6 - 312.5	1.2 - 347.2	1.2 - 347.2
Time since diagnosis of BM (months), n	526	258	784
Mean (SD)	30.51 (27.236)	30.05 (27.052)	30.36 (27.159)
Median	24.80	22.03	23.93
Min - Max	0.0 - 254.2	0.2 - 183.2	0.0 - 254.2
Time between diagnosis of PC and BM (years), n, n (%)	484	234	718
< 0[a]	38 (7.9)	31 (13.2)	69 (9.6)
0 - 1	167 (34.5)	95 (40.6)	262 (36.5)
1 - 5	152 (31.4)	57 (24.4)	209 (29.1)
> 5	127 (26.2)	51 (21.8)	178 (24.8)
Missing, n	130	73	203
Extent of Disease (EOD) Grading, n (%)			
EOD 1 (<6 metastases)	101 (16.5)	38 (12.4)	139 (15.2)
EOD 2 (6-20 metastases)	258 (42.2)	146 (47.7)	404 (44.1)
EOD 3 (>20 lesions but not a Superscan)	198 (32.4)	92 (30.1)	290 (31.6)
EOD 4 (Superscan)	54 (8.8)	30 (9.8)	84 (9.2)
Missing, n	3	1	4
Received any previous treatment for PC, n (%)	605 (98.5)	303 (98.7)	908 (98.6)
Radical prostatectomy	119 (19.4)	31 (10.1)	150 (16.3)
External radiotherapy to the prostate	216 (35.2)	89 (29.0)	305 (33.1)
Brachytherapy	15 (2.4)	9 (2.9)	24 (2.6)
Orchiectomy bilateral	94 (15.3)	49 (16.0)	143 (15.5)
LHRH agonists	213 (34.7)	97 (31.6)	310 (33.7)
Antiandrogens	532 (86.6)	264 (86.0)	796 (86.4)
Cytotoxic chemotherapy	357 (58.1)	175 (57.0)	532 (57.8)
Bisphosphonates	122 (19.9)	55 (17.9)	177 (19.2)
Systemic radiotherapy	24 (3.9)	8 (2.6)	32 (3.5)
External radiotherapy to bone	307 (50.0)	149 (48.5)	456 (49.5)
Other	163 (26.5)	84 (27.4)	247 (26.8)

BM: bone metastases, ITT: intention to treat, LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone, Max: maximum, Min: minimum, PC: prostate cancer, SD: standard deviation

a.　Bone metastases discovered prior to diagnosis of prostate cancer.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 3.1, 3.2, 4

2.7.6.6.3.1.4.3　既往歴及び手術歴

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

報告が多かった既往歴及び手術歴の器官分類は、心臓血管系（68.9%、557/809 例）、骨格筋系（68.2%、552/809 例）、消化器系（47.0%、380/809 例）、内分泌／代謝系（37.0%、299/809 例）及び泌尿器系（33.3%、269/809 例）であった。その他の既往歴及び手術歴はいずれも 20%未満の被験者で報告された。既往歴及び手術歴を有する被験者の割合は両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 5）。

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

報告が多かった既往歴及び手術歴の器官分類は、骨格筋系（70.8%、652/921 例）で、心臓血管系（69.6%、641/921 例）、消化器系（48.6%、448/921 例）、内分泌／代謝系（37.6%、346/921 例）、泌尿器系（36.0%、332/921 例）、その他（36.5%、336/921 例）、呼吸器系（20.8%、192/921 例）、及び中枢神経系（21.6%、199/921 例）であった。その他の既往歴及び手術歴はいずれも 20%未満の被験者で報告された。既往歴及び手術歴を有する被験者の割合は両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 5）。

2.7.6.6.3.1.4.4　前治療並びに併用薬及び併用療法

中間解析（2010年10月14日データカットオフ）

スクリーニング期間中に1回以上薬剤を使用し、治験薬投与開始前に中止した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 32.9%（178/541 例）、プラセボ群で 26.9%（72/268 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 7.1）。

初回投与から最終投与後 12 週までの治験薬投与期間中に、1 回以上併用薬を使用した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 93.9%（508/541 例）、プラセボ群で 94.8%（254/268 例）であった。最終投与後 12 週から試験終了までに、両投与群とも全被験者が併用薬を使用していた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 7.2）。

初回投与から最終投与後 12 週までに、いずれかの投与群で多く使用された併用薬（50%以上）は、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤とその予防薬〔BAY 88-8223 群：50.3%（272/541 例）、プラセボ群：54.1%（145/268 例）〕、抗炎症薬／抗リウマチ薬／非ステロイド性抗炎症薬〔48.6%（263/541 例）、54.5%（146/268 例）〕、コルチコステロイドの全身投与〔56.0%（303/541 例）、63.1%（169/268 例）〕、その他の鎮痛剤及び解熱剤〔58.2%（315/541 例）、59.7%（160/268 例）〕、オピオイド〔70.4%（381/541 例）、73.9%（198/268 例）〕、ホルモン剤及び関連薬剤〔79.3%（429/541 例）、79.9%（214/268 例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 7.2）。

がんに関連する併用薬を使用した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でわずかに低かったホルモン拮抗薬及び関連薬剤を除いて、初回投与から最終投与後 12 週まででは投与群間に差はなかった。最終投与後 12 週から試験終了まででは、骨格及び骨ミネラル化に影響する薬剤を除く全薬剤分類について、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 7.2.1）。

前立腺癌に対する併用薬を薬剤分類別及び期間別に表 2.7.6.6- 9 に示す。前立腺癌に対する併用薬の投与は、全期間をとおして、全体及び薬剤分類ごとで両投与群で均衡していた。最も多く使用された薬剤は、両側精巣摘出術を実施していない被験者及びリン酸ポリエストラジオールの投与を受けていない被験者に対して、治験実施計画書の規定に従い投与された LHRH 作動薬であった（BAY 88-8223 群：82.6%、プラセボ群：83.6%）。特に治験薬投与期間中に抗アンドロゲン薬の併用投与を受けた被験者の割合は、プラセボ群で高かった（BAY 88-8223 群 21.7%、110/508 例、プラセボ群 34.3%、87/254 例）。

投与終了（EOT）来院時（最終投与後 4 週）から 1 年後までの期間に、BAY 88-8223 群の 50 例（13.8%、50/363 例）及びプラセボ群の 29 例（16.1%、29/180 例）が細胞傷害性化学療法を受けた。初回投与後 1～2 年の期間に細胞傷害性化学療法を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群（20.4%、20/98 例）でプラセボ群（28.9%、11/38 例）に比べてわずかに低かった。

表 2.7.6.6- 9 前立腺癌に対する併用薬（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=541)			Placebo (N=268)		
	N[a]	n[b]	(%)	N[a]	n[b]	(%)
Concomitant Medication for Prostate Cancer[c]						
Number (%) of Patients Who Received a Concomitant Medication for Prostate Cancer	541	508	(93.9%)	268	252	(94.0%)
From Randomisation to 1st Injection	541	494	(91.3%)	268	248	(92.5%)
From 1st Injection to EOT	508	473	(93.1%)	254	237	(93.3%)
From EOT to 1 Year	363	337	(92.8%)	180	169	(93.9%)
From 1-2 Years	98	91	(92.9%)	38	33	(86.8%)
From 2-3 Years	2	2	(100.0%)	1	1	(100.0%)
Cytotoxic Drug						
Number (%) of Patients Who Received a Cytotoxic Drug	541	56	(10.4%)	268	31	(11.6%)
From Randomisation to 1st Injection	541	0	(0.0%)	268	0	(0.0%)
From 1st Injection to EOT	508	13	(2.6%)	254	8	(3.1%)
From EOT to 1 Year	363	50	(13.8%)	180	29	(16.1%)
From 1-2 Years	98	20	(20.4%)	38	11	(28.9%)
From 2-3 Years	2	1	(50.0%)	1	1	(100.0%)
LHRH Agonist[d]						
Number (%) of Patients Who Received an LHRH Agonist	541	447	(82.6%)	268	224	(83.6%)
From Randomisation to 1st Injection	541	437	(80.8%)	268	222	(82.8%)
From 1st Injection to EOT	508	417	(82.1%)	254	209	(82.3%)
From EOT to 1 Year	363	290	(79.9%)	180	150	(83.3%)
From 1-2 Years	98	78	(79.6%)	38	29	(76.3%)
From 2-3 Years	2	2	(100.0%)	1	1	(100.0%)
Antiandrogen[d]						
Number (%) of Patients Who Received an Antiandrogen	541	146	(27.0%)	268	103	(38.4%)
From Randomisation to 1st Injection	541	102	(18.9%)	268	80	(29.9%)
From 1st Injection to EOT	508	110	(21.7%)	254	87	(34.3%)
From EOT to 1 Year	363	88	(24.2%)	180	54	(30.0%)
From 1-2 Years	98	25	(25.5%)	38	13	(34.2%)
From 2-3 Years	2	0	(0.0%)	1	1	(100.0%)
Bisphosphonate[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Bisphosphonate	541	262	(48.4%)	268	126	(47.0%)
From Randomisation to 1st Injection	541	220	(40.7%)	268	107	(39.9%)
From 1st Injection to EOT	508	230	(45.3%)	254	111	(43.7%)
From EOT to 1 Year	363	163	(44.9%)	180	81	(45.0%)
From 1-2 Years	98	43	(43.9%)	38	12	(31.6%)
From 2-3 Years	2	1	(50.0%)	1	0	(0.0%)
Steroid[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Steroid	541	331	(61.2%)	268	185	(69.0%)
From Randomisation to 1st Injection	541	238	(44.0%)	268	116	(43.3%)
From 1st Injection to EOT	508	282	(55.5%)	254	156	(61.4%)
From EOT to 1 Year	363	209	(57.6%)	180	127	(70.6%)
From 1-2 Years	98	51	(52.0%)	38	25	(65.8%)
From 2-3 Years	2	0	(0.0%)	1	0	(0.0%)

表 2.7.6.6- 9　前立腺癌に対する併用薬（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

	BAY 88-8223 (N=541)		Placebo (N=268)	
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)
Another Cancer-related Medication[c]				
Number (%) of Patients Who Received Another Cancer-related Medication	541	22 (4.1%)	268	10 (3.7%)
From Randomisation to 1st Injection	541	13 (2.4%)	268	2 (0.7%)
From 1st Injection to EOT	508	13 (2.6%)	254	4 (1.6%)
From EOT to 1 Year	363	12 (3.3%)	180	8 (4.4%)
From 1-2 Years	98	3 (3.1%)	38	3 (7.9%)
From 2-3 Years	2	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)

EOT = end of treatment, LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone
Note　End of treatment is considered 4 weeks after last injection.
a: number of subjects in time period.
b: number of subjects with medication in time period.
c : Excluding analgesics.
d : the concomitant medications were re-examined from the CSR and re-aggregated.
Source: 5.3.5.1.15 BC1-06_J-table 6/ Table 1/1

疼痛緩和のために行った EBRT（回数、単位）を表 2.7.6.6- 10 に示す。EBRT を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 32.7%（177/541 例）、プラセボ群で 38.4%（103/268 例）であった。

表 2.7.6.6- 10　併用した処置：EBRT（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268
Number (%) of subjects with EBRT	177 (32.7)	103 (38.4)
Number of EBRT per subject, n	177	103
Mean (SD)	1.6 (0.95)	1.6 (1.04)
Median	1.0	1.0
Min - Max	1 - 6	1 - 6

EBRT: external beam radiotherapy, ITT: intention to treat, SD: standard deviation, Max: maximum, Min: minimum

Note　Dose was missing for 9 procedures.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 8.1

治験薬投与期間中に輸血を受けた被験者の割合とその種類を表 2.7.6.6- 11 に示す。約 21%〔BAY 88-8223 群：20.9%（113/541 例）、プラセボ群：20.9%（56/268 例）〕の被験者が、無作為割付け時から EOT までに輸血を受け、そのほとんどが赤血球の補充療法であった〔BAY 88-8223 群：16.5%（89/541 例）、プラセボ群：13.4%（36/268 例）〕。

表 2.7.6.6- 11　併用療法：輸血（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268
Number (%) of subjects who had blood transfusion between randomization and EOT	113 (20.9)	56 (20.9)
Whole blood	25 (4.6)	20 (7.5)
RBC	89 (16.5)	36 (13.4)
Platelets	4 (0.7)	0
Missing	3	3
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT and EOT plus 13 weeks	93 (17.2)	42 (15.7)
Whole blood	19 (3.5)	16 (6.0)
RBC	76 (14.0)	30 (11.2)
Platelets	8 (1.5)	0
Missing	2	0
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT plus 13 weeks and EOS	48 (8.9)	21 (7.8)
Whole blood	5 (0.9)	3 (1.1)
RBC	44 (8.1)	19 (7.1)
Platelets	6 (1.1)	0
Missing	1	0

EOS: end of study, EOT: end of treatment, ITT: intention to treat, RBC: red blood cells

Note　When a procedure date was partial such that we could not be sure which time period the transfusion occurred in, then the earliest post-randomization time period was assumed.

EOT was last dose of study drug plus 4 weeks.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 8

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

スクリーニング期間中に 1 回以上薬剤を使用し、治験薬投与開始前に中止した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 30.6％（188/614 例）、プラセボ群で 23.8％（73/307 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 7.1）。

初回投与から最終投与後 12 週までの治験薬投与期間中に、ほとんどの被験者が 1 回以上併用薬を使用していた〔BAY 88-8223 群：97.6％（599/614 例）、プラセボ群：98.4％（302/307 例）〕。また、最終投与後 12 週から試験終了までの追跡調査期間中には、両投与群のすべての被験者が併用薬を使用していた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 7.2）。

各投与群で初回投与から最終投与後 12 週までに多く使用された併用薬（50%以上）は、抗炎症薬／抗リウマチ薬／非ステロイド性抗炎症薬〔BAY 88-8223 群：51.6％（317/614 例）、プラセボ群：56.0％（172/307 例）〕、コルチコステロイドの全身投与〔60.1％（369/614 例）、72.6％（223/307 例）〕、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤とその予防薬〔53.7％（330/614 例）、60.3％（185/307 例）〕、ホルモン剤及び関連薬剤〔82.4％（506/614 例）、84.4％（259/307 例）〕、オピオイド〔74.3％（456/614 例）、78.8％（242/307 例）〕、その他の鎮痛剤及び解熱剤〔62.1％（381/614 例）、63.8％（196/307 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 7.2）。

がんに関連する併用薬を使用した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でわずかに低かったコルチコステロイドの全身投与及びホルモン拮抗薬とその関連薬剤を除いて、初回投与から最終投与後 12 週まででは投与群間に差異はなかった。最終投与後 12 週から試験終了まででは、骨格及び骨

ミネラル化に影響する薬剤及び免疫抑制剤を除くすべての薬剤分類について、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 7.2.1）。

前立腺癌に対する併用薬を薬剤分類別及び期間別に表 2.7.6.6- 12 に示す。前立腺癌に対する併用薬の投与は、全期間をとおして、全体及び各薬剤分類ごとで両投与群で均衡していた。最も多く使用された薬剤は、両側精巣摘出術を実施していない被験者及びリン酸ポリエストラジオールの投与を受けていない被験者に対して、治験実施計画書の規定に従い投与された LHRH 作動薬〔BAY 88-8223 群： 82.6%（507/614 例）、プラセボ群：84.4%（259/307 例）〕であった。特に、治験薬投与期間中に抗アンドロゲン薬の併用投与を受けた被験者の割合は、プラセボ群で高かった〔23.5%（141/599 例）、36.1%（109/302 例）〕。

EOT から 1 年後までの期間に、BAY 88-8223 群の 85 例（15.6%、85/545 例）及びプラセボ群の 48 例（17.8%、48/269 例）が細胞傷害性化学療法を受けた。初回投与後 1～2 年の間に細胞傷害性化学療法を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群（21.2%、51/241 例）でプラセボ群（28.7%、27/94 例）と比べて低かった。

細胞傷害性化学療法を受けた被験者はすべて治験薬投与を中止した。

表 2.7.6.6- 12　前立腺癌に対する併用薬（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=614)			Placebo (N=307)		
Category	N[a]	n[b]	(%)	N[a]	n[b]	(%)
Concomitant Medication for Prostate Cancer[c]						
Number (%) of Patients Who Received a Concomitant Medication for Prostate Cancer	614	583	(95.0%)	307	295	(96.1%)
From Randomisation to 1st Injection	614	562	(91.5%)	307	287	(93.5%)
From 1st Injection to EOT	599	558	(93.2%)	302	287	(95.0%)
From EOT to 1 Year	545	509	(93.4%)	269	255	(94.8%)
From 1-2 Years	241	230	(95.4%)	94	90	(95.7%)
From 2-3 Years	31	29	(93.5%)	9	8	(88.9%)
Cytotoxic Drug						
Number (%) of Patients Who Received a Cytotoxic Drug	614	102	(16.6%)	307	53	(17.3%)
From Randomisation to 1st Injection	614	0	(0.0%)	307	0	(0.0%)
From 1st Injection to EOT	599	15	(2.5%)	302	12	(4.0%)
From EOT to 1 Year	545	85	(15.6%)	269	48	(17.8%)
From 1-2 Years	241	51	(21.2%)	94	27	(28.7%)
From 2-3 Years	31	10	(32.3%)	9	4	(44.4%)
LHRH Agonist[d]						
Number (%) of Patients Who Received an LHRH Agonist	614	507	(82.6%)	307	259	(84.4%)
From Randomisation to 1st Injection	614	497	(80.9%)	307	257	(83.7%)
From 1st Injection to EOT	599	490	(81.8%)	302	252	(83.4%)
From EOT to 1 Year	545	440	(80.7%)	269	224	(83.3%)
From 1-2 Years	241	193	(80.1%)	94	73	(77.7%)
From 2-3 Years	31	26	(83.9%)	9	5	(55.6%)
Antiandrogen[d]						
Number (%) of Patients Who Received an Antiandrogen	614	201	(32.7%)	307	132	(43.0%)
From Randomisation to 1st Injection	614	123	(20.0%)	307	93	(30.3%)
From 1st Injection to EOT	599	141	(23.5%)	302	109	(36.1%)
From EOT to 1 Year	545	154	(28.3%)	269	98	(36.4%)
From 1-2 Years	241	77	(32.0%)	94	39	(41.5%)
From 2-3 Years	31	7	(22.6%)	9	4	(44.4%)
Bisphosphonate[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Bisphosphonate	614	316	(51.5%)	307	155	(50.5%)
From Randomisation to 1st Injection	614	252	(41.0%)	307	126	(41.0%)
From 1st Injection to EOT	599	273	(45.6%)	302	135	(44.7%)
From EOT to 1 Year	545	249	(45.7%)	269	125	(46.5%)
From 1-2 Years	241	130	(53.9%)	94	41	(43.6%)
From 2-3 Years	31	17	(54.8%)	9	4	(44.4%)
Steroid[d]						
Number (%) of Patients Who Received a Steroid	614	397	(64.7%)	307	238	(77.5%)
From Randomisation to 1st Injection	614	262	(42.7%)	307	135	(44.0%)
From 1st Injection to EOT	599	335	(55.9%)	302	199	(65.9%)
From EOT to 1 Year	545	322	(59.1%)	269	192	(71.4%)
From 1-2 Years	241	131	(54.4%)	94	58	(61.7%)
From 2-3 Years	31	17	(54.8%)	9	6	(66.7%)

表 2.7.6.6- 12　前立腺癌に対する併用薬（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

	BAY 88-8223 (N=614)		Placebo (N=307)	
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)
Another Cancer-related Medication[c]				
Number (%) of Patients Who Received Another Cancer-related Medication	614	36 (5.9%)	307	18 (5.9%)
From Randomisation to 1st Injection	614	14 (2.3%)	307	2 (0.7%)
From 1st Injection to EOT	599	17 (2.8%)	302	5 (1.7%)
From EOT to 1 Year	545	24 (4.4%)	269	11 (4.1%)
From 1-2 Years	241	13 (5.4%)	94	8 (8.5%)
From 2-3 Years	31	2 (6.5%)	9	3 (33.3%)

EOT = end of treatment, LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone
Note　End of treatment is considered 4 weeks after last injection.
a: number of subjects in time period.
b: number of subjects with medication in time period.
c : Excluding analgesics.
d : the concomitant medications were re-examined from the CSR and re-aggregated.
Source: 5.3.5.1.16 BC1-06_J-table 7/ Table 1/1

疼痛緩和のために行った EBRT（回数、単位）を表 2.7.6.6- 13 に示す。EBRT を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 41.5%（255/614 例）、プラセボ群で 48.2%（148/307 例）であった。

表 2.7.6.6- 13　併用した処置：EBRT（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307
Number (%) of subjects with EBRT	255 (41.5)	148 (48.2)
Number of EBRT per subject		
Mean (SD)	1.8 (1.11)	1.8 (1.14)
Median	1.0	1.0
Min - Max	1 - 8	1 - 6

EBRT: external beam radiotherapy, ITT: intention to treat, SD: standard deviation, Max: maximum, Min: minimum

Note　Dose was missing for 22 procedures.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 8.1

治験薬投与期間中に輸血を受けた被験者の割合とその種類を表 2.7.6.6- 14 に示す。BAY 88-8223 群の 22.6%（139/614 例）及びプラセボ群の 23.1%（71/307 例）の被験者が、無作為割付け時から EOT までに輸血を受け、そのほとんどが赤血球の補充療法であった〔BAY 88-8223 群：18.2%（112/614 例）、プラセボ群：15.6%（48/307 例）〕。EOT から EOT 後 13 週まで、及び EOT 後 13 週から試験終了までの追跡調査期間に輸血を受けた被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。

表 2.7.6.6- 14 併用療法：輸血（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307
Number (%) of subjects who had blood transfusion between randomization and EOT	139 (22.6)	71 (23.1)
Whole blood	28 (4.6)	24 (7.8)
RBC	112 (18.2)	48 (15.6)
Platelets	6 (1.0)	0
Missing	3	3
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT and EOT plus 13 weeks	149 (24.3)	62 (20.2)
Whole blood	27 (4.4)	19 (6.2)
RBC	121 (19.7)	48 (15.6)
Platelets	17 (2.8)	2 (0.7)
Missing	3	0
Number (%) of subjects who had blood transfusion between EOT plus 13 weeks and EOS	118 (19.2)	41 (13.4)
Whole blood	19 (3.1)	7 (2.3)
RBC	102 (16.6)	35 (11.4)
Platelets	14 (2.3)	0
Missing	1	0

EOS: end of study, EOT: end of treatment, ITT: intention to treat, RBC: red blood cells

Note When a procedure date was partial such that we could not be sure which time period the transfusion occurred in, then the earliest post-randomization time period was assumed.

EOT was last dose of study drug plus 4 weeks.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 8

2.7.6.6.3.2 有効性の結果

2.7.6.6.3.2.1 治験薬の投与状況

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ITT における治験薬投与期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 141.0 日（平均±SD：118.8±44.49 日、範囲：1～195 日）、プラセボ群で 113.0 日（98.7±50.80 日、1～175 日）であり、投与群間で差がみられた（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 22.1）。

治験薬の投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群で 6.0 回、プラセボ群で 4.0 回であり、投与間隔の中央値は両投与群共に 29 日であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 22.1、22.2）。全被験者の 45.4%（367/809 例）が全 6 回の投与を受けた〔BAY 88-8223 群：50.3%（272/541 例）、プラセボ群：35.4%（95/268 例）〕（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 1.2）。データカットオフ時点で治験薬投与中であり、6 回の投与を完了していない被験者がいたため、全体の割合が低かった。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

ITT における治験薬投与期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 141.0 日（平均±SD：120.4±43.04 日、範囲：1～195 日）、プラセボ群で 128.5 日（102.7±50.97 日、1～190 日）で、投与群間で差がみられた（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 22.1）。

治験薬の投与回数の中央値は、BAY 88-8223 群で 6.0 回、プラセボ群で 5.0 回であり、投与間隔の中央値は両投与群共に 29 日であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 22.1、22.2）。全被験者の 57.8%（532/921 例）が全 6 回の投与を受けた〔BAY 88-8223 群：63.0%（387/614 例）、プラセボ群：47.2%（145/307 例）〕（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 1.2）。

2.7.6.6.3.2.2　主要評価項目

有効性主要評価項目は OS であった。

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ITT での各投与群の OS の要約を表 2.7.6.6- 15 に示す。

BAY 88-8223 群の中央値は 14.0 ヵ月、プラセボ群の中央値は 11.1 ヵ月であり、BAY 88-8223 投与による統計学的に有意な OS の延長が認められた（両側 p＝0.00096、中間解析時の両側有意水準：0.00285）。ハザード比の推定値（BAY 88-8223/プラセボ）は、0.681（95%CI：0.542～0.857）であった。

表 2.7.6.6- 15　全生存期間（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ））

Variable	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing event (death)[c]	191 (35.3)	125 (46.6)		
Censored	350 (64.7)	143 (53.4)		
Overall survival time (months)				
N	541	268		
25th percentile (95% CI)	7.6 (7.0 - 8.5)	6.0 (4.9 - 6.9)	0.00096	0.681 (0.542 - 0.857)
Median (95% CI)	14.0 (12.0 - 15.8)	11.1 (8.8 - 12.9)		
75th percentile (95% CI)	NE	17.4 (15.7 - 23.5)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, NE: not estimable

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

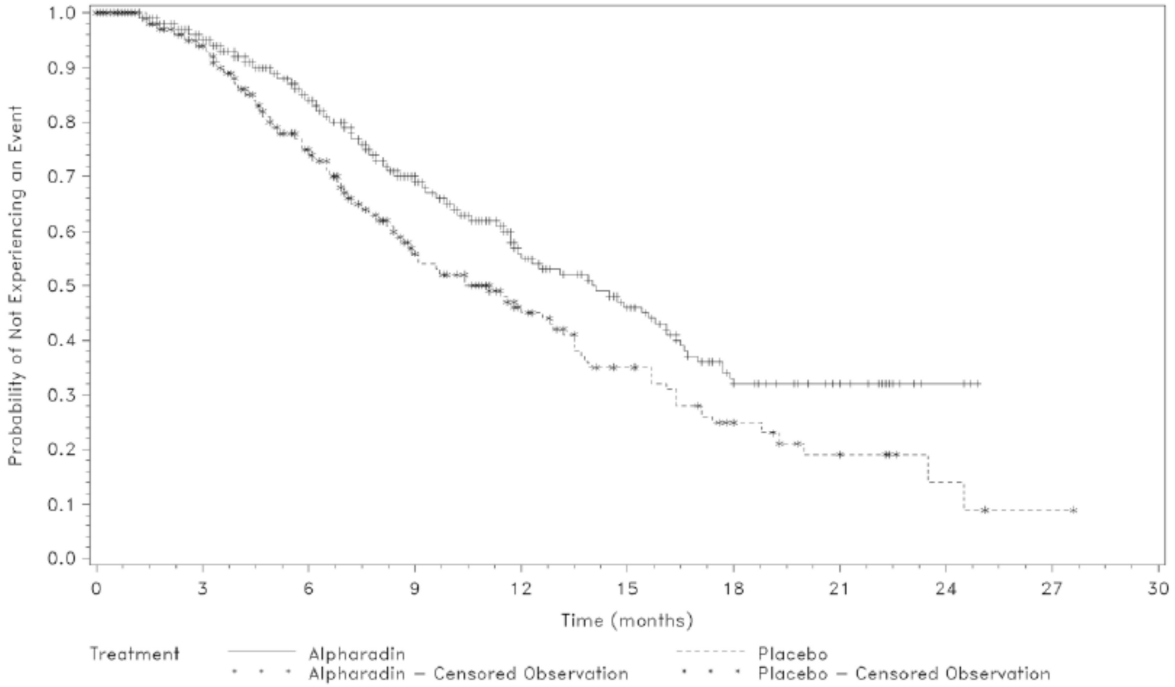
a:　Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

b:　The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

c:　Of the 316 subjects who died during the study, 11 died prior to taking study drug and are included in the ITT population.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 9.1.M

Kaplan-Meier 曲線より、全調査期間をとおして、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比較して、死亡リスクが減少した（図 2.7.6.6- 4）。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.1.M

図 2.7.6.6- 4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

PPS でも ITT と同様な結果であった（ハザード比：0.716、95％CI：0.543～0.945）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 9.2.M）。しかしながら、PPS での解析では、多くの被験者が投与回数 3 回未満のため除外されていた。更に、プラセボ群の被験者は、3 回の投与の完了前に死亡する可能性が BAY 88-8223 群より高く、OS の非常に短い被験者がプラセボ群で BAY 88-8223 群より多く除外された。本試験の PPS の定義では、OS の延長について、投与群間に意図しないバイアスが存在するため、結果の解釈には注意が必要である。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

ITT での OS の要約を表 2.7.6.6- 16 に示す。BAY 88-8223 群の中央値は 14.9 ヵ月、プラセボ群の中央値は 11.3 ヵ月であり、BAY 88-8223 投与による統計学的に有意な OS の延長が認められた（両側 p＝0.00005）。ハザード比の推定値（BAY 88-8223/プラセボ）は、0.691（95％CI：0.578～0.827）であった。

表 2.7.6.6- 16　全生存期間（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Variable	BAY 88-8223 N=614	Placebo N=307	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing event (death)[c]	335 (54.6)	196 (63.8)		
Censored	279 (45.4)	111 (36.2)		
Overall survival time (months)				
N	614	307		
25th percentile (95% CI)	8.0 (7.5 - 8.9)	6.1 (5.1 - 6.9)	0.00005	0.691 (0.578 - 0.827)
Median (95% CI)	14.9 (13.9 - 16.1)	11.3 (10.1 - 12.8)		
75th percentile (95% CI)	25.9 (23.9 - 28.3)	19.3 (17.1 - 23.5)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ITT: intention to treat

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

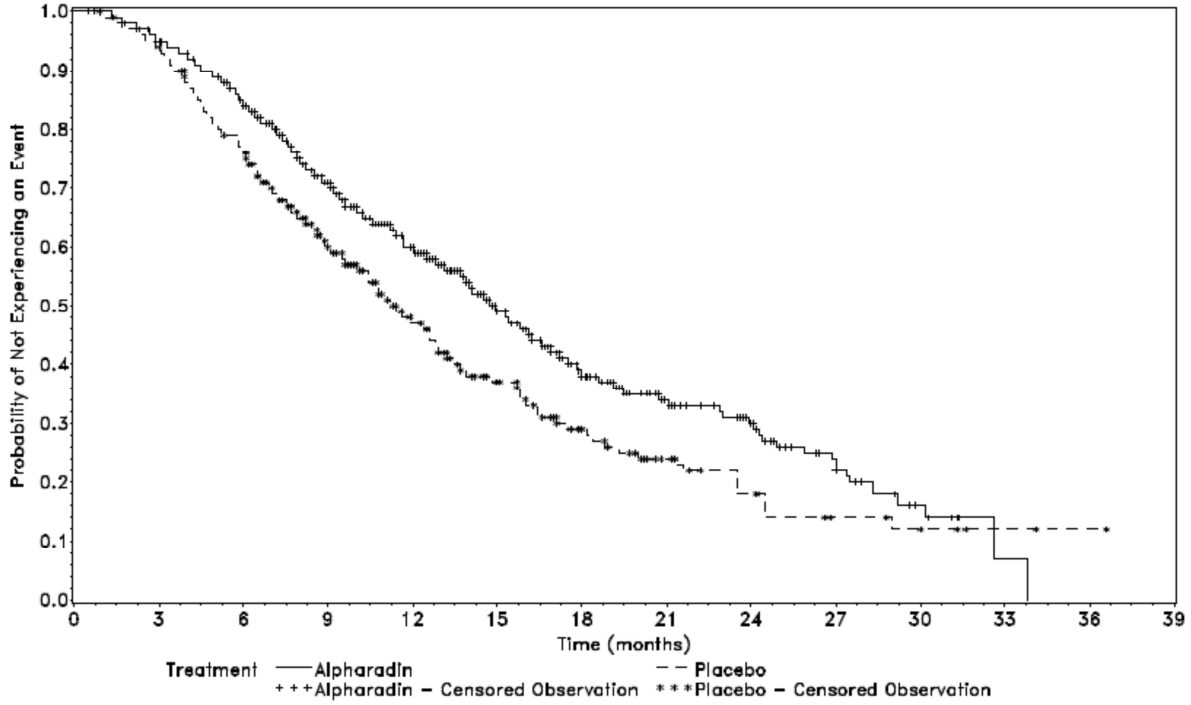
a:　Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

b:　The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

c:　Of the 531 subjects who died before or on the data cut-off date, 12 subjects died prior to taking study drug and are included in the ITT population and 2 subjects (Subject 046/002 and Subject 154/005) died but did not give consent to be followed up and are therefore not included as events in the survival analysis but are included in the ITT population.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 9.1.M

Kaplan-Meier 曲線より、全調査期間をとおして、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比較して、死亡リスクが減少した（図 2.7.6.6- 5）。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section18.4 Figure 1.1.M

図 2.7.6.6- 5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

2.7.6.6.3.2.2.1　OS の部分集団解析

OS について、ベースラインの総 ALP（220U/L 未満又は以上）、ビスホスホネートの併用（有無）、ドセタキセルの治療歴（有無）、ECOG-PS（0～1 又は 2 以上）、EOD のグレード（グレード 1、2、3 又は 4）、疼痛（有無）、鎮痛剤の使用〔WHO ラダースコアにより、2～3（あり）／0～1（なし）〕及び民族（白人／白人以外）に関する部分集団解析を行った。

なお、これらの部分集団解析は、新たな仮説を見出すための探索的なものであり、群間差を検討するための検出力は十分ではない。

ハザード比が 1.0 未満の場合、BAY 88-8223 群の方がプラセボ群と比べて OS が延長したことを示す。

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

部分集団解析の結果を表 2.7.6.6- 17 及び図 2.7.6.6- 6 に示す。

総 ALP が 220U/L 未満又は以上、ビスホスホネートの併用の有無、及びドセタキセルの治療歴の有無のいずれの部分集団においても、BAY 88-8223 群で OS の延長がみられた（ハザード比が 1 未満）。

表 2.7.6.6- 17　全生存期間の部分集団解析（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Factor	Subjects with an event N, n (%) BAY 88-8223	Subjects with an event N, n (%) Placebo	Hazard Ratio	95% CI	p-value
ALP					
< 220 U/L	305, 90 (29.5)	147, 58 (39.5)	0.682[a]	0.490 – 0.950	0.02270[b]
≥ 220 U/L	236, 101 (42.8)	121, 67 (55.4)	0.672[a]	0.493 – 0.915	0.01124[b]
Current bisphosphonates					
Yes	220, 60 (27.3)	111, 48 (43.2)	0.570[a]	0.390 – 0.833	0.00332[b]
No	321, 131 (40.8)	157, 77 (49.0)	0.736[a]	0.555 – 0.975	0.03233[b]
Prior docetaxel					
Yes	314, 120 (38.2)	156, 77 (49.4)	0.736[a]	0.552 – 0.981	0.03567[b]
No	227, 71 (31.3)	112, 48 (42.9)	0.602[a]	0.417 – 0.869	0.00623[b]
ECOG status					
0-1	469, 155 (33.0)	229, 102 (44.5)	0.676[c]	0.524 – 0.872	0.00242[d]
≥ 2	71, 36 (50.7)	38, 22 (57.9)	0.700[c]	0.385 – 1.274	0.24084[d]
EOD					
1 (<6 metastases)	88, 11 (12.5)	33, 6 (18.2)	0.812[c]	0.294 – 2.241	0.68692[d]
2 (6-20 metastases)	233, 89 (38.2)	129, 58 (45.0)	0.674[c]	0.479 – 0.948	0.02268[d]
3 (>20 lesions but not a Superscan)	171, 71 (41.5)	80, 49 (61.3)	0.661[c]	0.448 – 0.974	0.03539[d]
4 (Superscan)	48, 20 (41.7)	25, 12 (48.0)	0.632[c]	0.279 – 1.429	0.26651[d]
Baseline pain					
Present	529, 191 (36.1)	266, 124 (46.6)	0.687[c]	0.546 – 0.864	0.00125[d]
Absent	12, 0 (0)	2, 1 (50.0)	NE	NE	NE
Opiate use					
Yes	305, 115 (37.7)	149, 77 (51.7)	0.678[c]	0.505 – 0.910	0.00912[d]
No	236, 76 (32.2)	119, 48 (40.3)	0.709[c]	0.488 – 1.029	0.06931[d]
Ethnicity					
Caucasian	507, 180 (35.5)	252, 122 (48.4)	0.665[c]	0.526 – 0.840	0.00057[d]
Non-Caucasian[e]	34, 11 (32.4)	16, 3 (18.8)	1.226[c]	0.307 – 4.900	0.77283[d]

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EOD: extent of disease, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, NE: not estimable

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

a:　The HR (BAY 88-8223:Placebo) is from a Cox proportional hazards model.

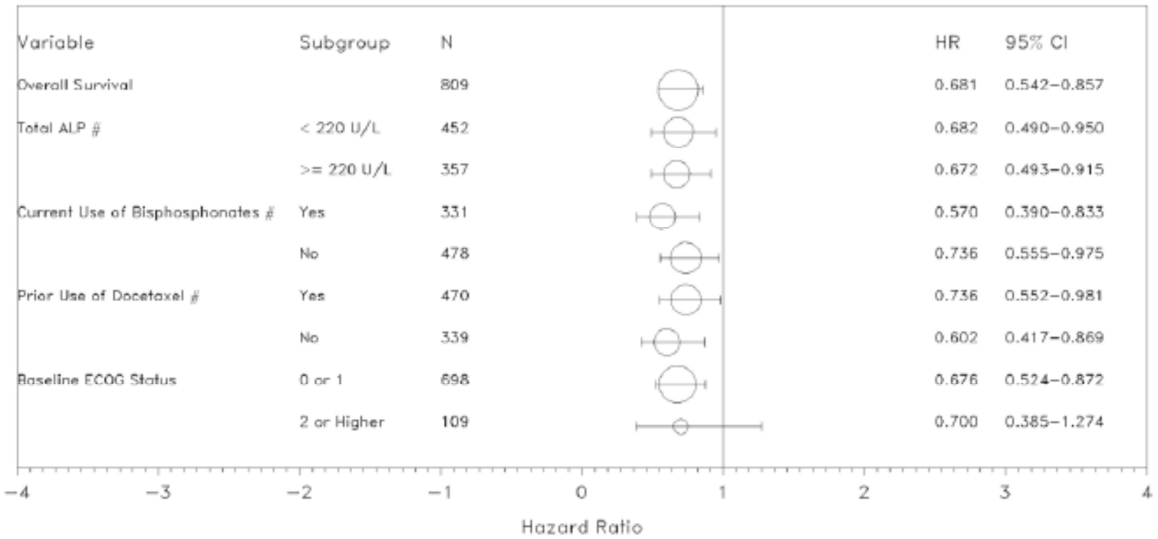
b:　Taken from the log-rank test.

c:　The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

d:　Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

e:　Defined as Hispanic, Black, Asian, and Other.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 9.3.1.M, 9.3.2.M, 9.4.1.M, 9.4.2.M, 9.5.1.M, 9.5.2.M, 9.6.1.M, 9.6.2.M, 9.7.1.M, 9.7.2.M, 9.7.3.M, 9.7.4.M, 9.8.1.M, 9.8.2.M, 9.9.1.M, 9.9.2.M, 9.10.1.M, 9.10.2.M



ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

Note　The 95% CI is taken from the log rank test (stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel, except for subgroups marked with "#").

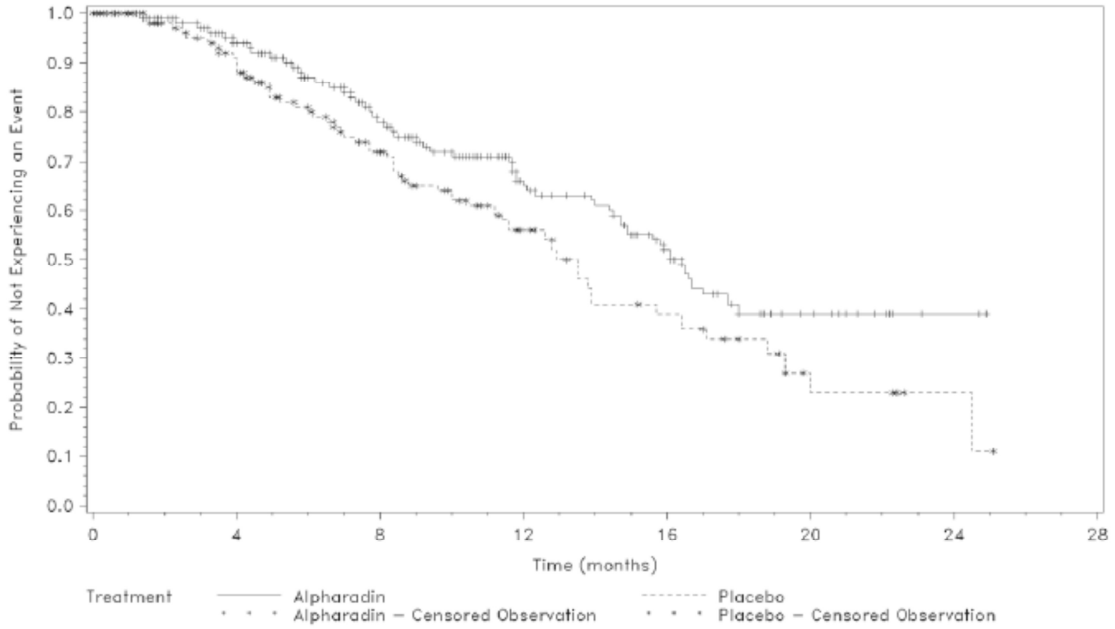
Note　The hazard ratio (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model (adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel, except for subgroups marked with "#")

Note　Size of circle represents relative value of N.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.7

図 2.7.6.6- 6　全生存期間の Forest プロット（部分解析集団、ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

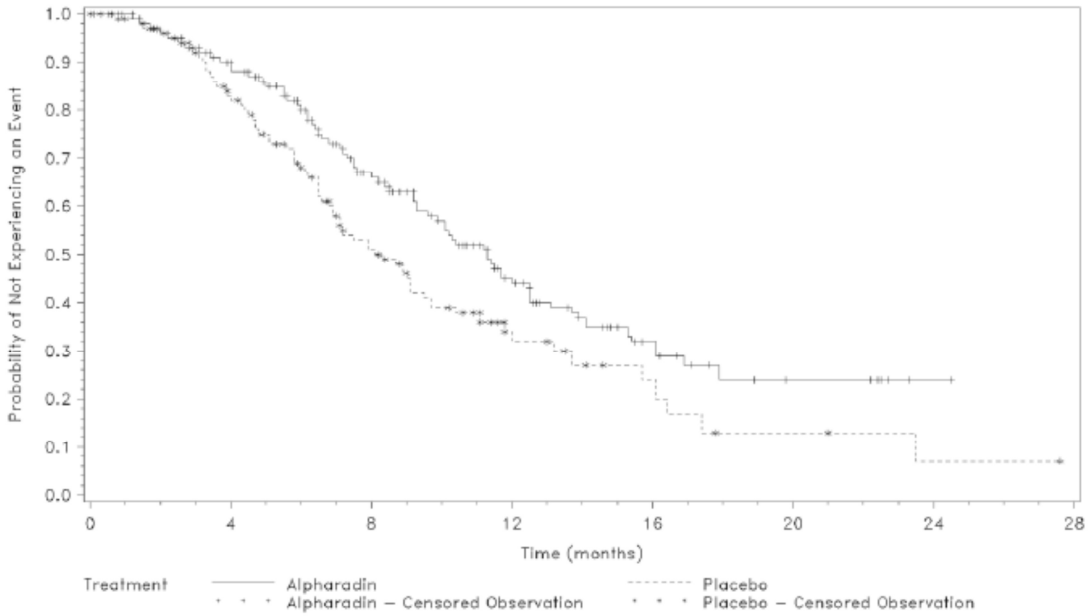
ベースラインの総 ALP が 220U/L 未満（452 例）又は 220U/L 以上の被験者（357 例）のいずれの部分集団においても、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した。ハザード比は、総 ALP が 220U/L 未満の被験者で 0.682（95%CI：0.490～0.950）、総 ALP が 220U/L 以上の被験者では 0.672（95%CI：0.493～0.915）であった。ベースラインの総 ALP が 220U/L 未満又は 220U/L 以上の被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 7 及び図 2.7.6.6- 8 に示す。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.3.1.M

図 2.7.6.6- 7　　ベースラインの総 ALP が 220U/L 未満の被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

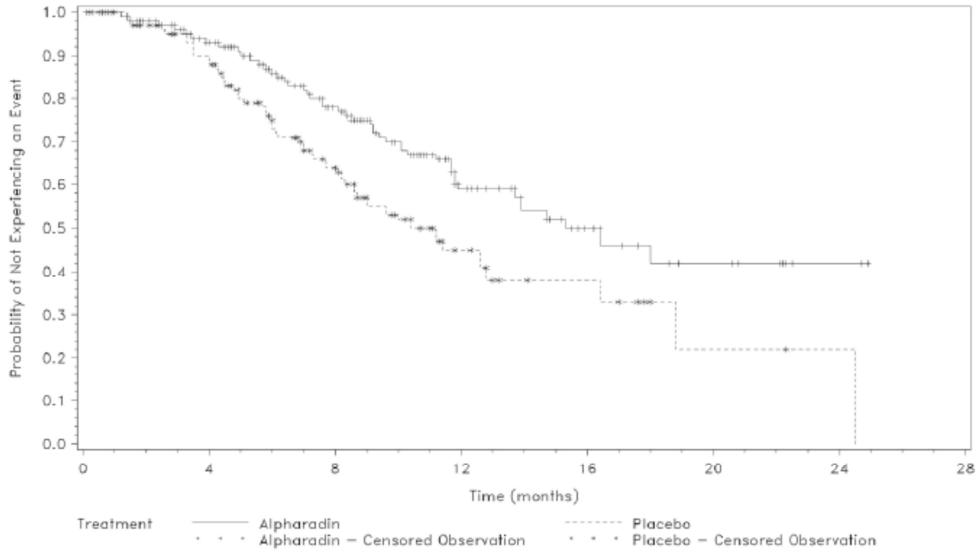


Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.3.2.M

図 2.7.6.6- 8　　ベースラインの総 ALP が 220U/L 以上の被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

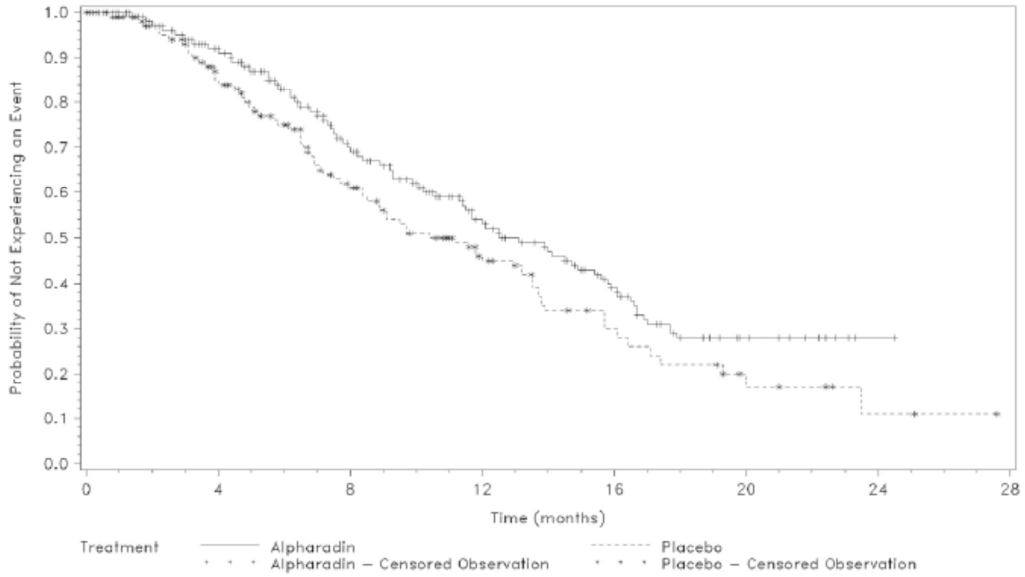
ビスホスホネートの併用被験者（331 例）又は非併用被験者（478 例）のいずれの部分集団でも、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した。ハザード比はそれぞれ 0.570（95% CI：0.390～0.833）及び 0.736（95%CI：0.555～0.975）であった。ビスホスホネートの併用被験者及び非併用被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 9 及び図 2.7.6.6- 10 に示す。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.4.1.M

図 2.7.6.6- 9　ビスホスホネート併用被験者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）



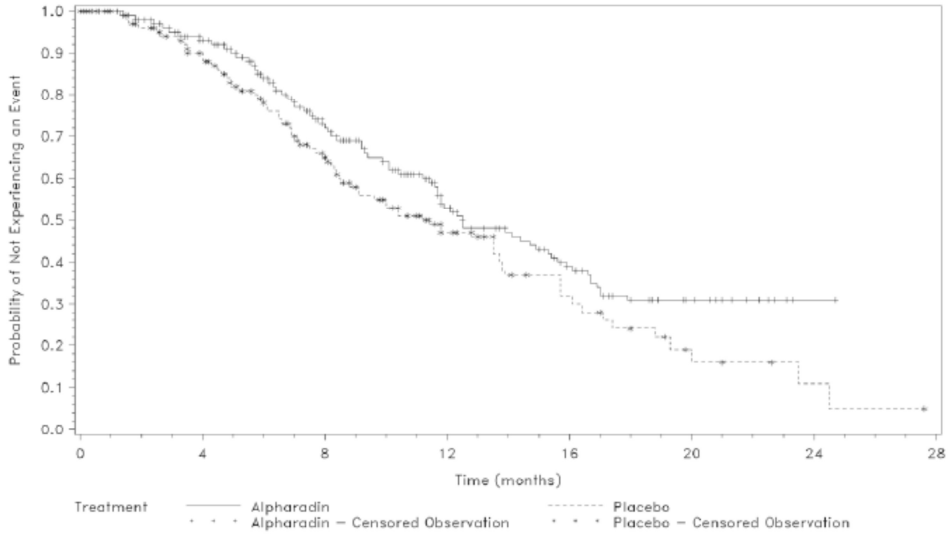
Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.4.2.M

図 2.7.6.6- 10　ビスホスホネート非併用被験者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ドセタキセルの治療歴がある被験者（470 例）又は治療歴のない被験者（339 例）のいずれの部分集団でも、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した。ハザード比は、ドセタキセルの治療歴がある被験者で 0.736（95%CI：0.552～0.981）であったのに対し、ドセタキセル

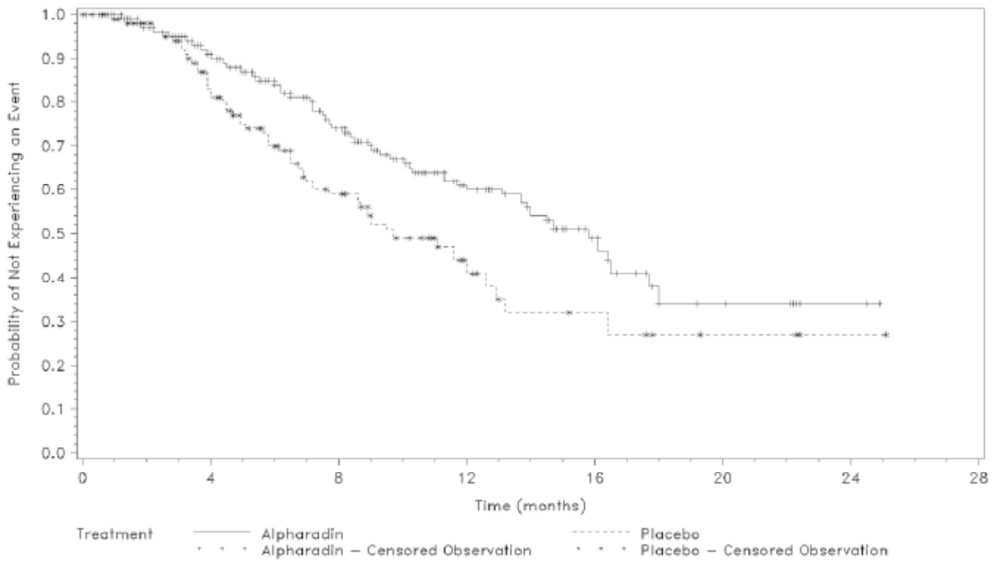
の治療歴がない被験者では 0.602（95%CI：0.417～0.869）であった。ドセタキセルの治療歴がある被験者及び治療歴のない被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 11 及び図 2.7.6.6- 12 に示す。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.5.1.M

図 2.7.6.6- 11　ドセタキセルの治療歴がある被験者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 1.5.2.M

図 2.7.6.6- 12　ドセタキセルの治療歴がない被験者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

大多数の被験者（698 例）のベースラインの ECOG-PS は 0 又は 1 であった。ベースラインの ECOG-PS が 0 又は 1 の部分集団では、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した（ハザード比：0.676、95%CI：0.524～0.872）。ベースラインの ECOG-PS が 2 以上の被験者（109 例）では、ハザード比は 0.700（95%CI：0.385～1.274）であった。

ベースラインの EOD グレード別（グレード 1、2、3 又は 4）では、大多数の被験者はグレード 2（362 例）又はグレード 3（251 例）であった。グレード 2 及びグレード 3 の被験者では、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した〔グレード 2：ハザード比 0.674（95%CI：0.479～0.948）、グレード 3：ハザード比 0.661（95%CI：0.448～0.974）〕。グレード 1 及びグレード 4 の被験者でも、ハザード比から BAY 88-8223 群で OS のわずかな延長が認められたが、被験者数が少ないため解釈は困難である。

ベースラインの疼痛の有無別では、ベースラインに疼痛を認めなかった被験者が 14 例のみであったため、OS は計算できなかった。ベースラインに疼痛を認めた被験者（795 例）の OS は、全体集団と同程度であった。

鎮痛剤の投与の有無別では、いずれの部分集団のハザード比（鎮痛剤の投与なし：0.709、投与あり：0.678）とも、全体集団でのハザード比と同程度であった。

民族別の OS は、白人以外の被験者（50 例）が少なかったため、評価が困難であった。白人被験者（759 例）の OS は、全体集団と同程度であった。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

部分集団解析の結果を表 2.7.6.6- 18 に示す。

総 ALP が 220U/L 未満又は以上、ビスホスホネートの併用の有無、及びドセタキセルの治療歴の有無を含むいずれの部分集団においても、BAY 88-8223 群で OS の延長がみられた（ハザード比が 1.0 未満）。

ベースラインの総 ALP が 220U/L 未満（517 例）又は 220U/L 以上（404 例）の被験者の部分集団では、ハザード比は、総 ALP が 220U/L 未満の被験者で 0.823（95%CI：0.633～1.068）、総 ALP が 220U/L 以上の被験者では 0.617（95%CI：0.485～0.785）であった。

ビスホスホネートの併用被験者（374 例）又は非併用被験者（547 例）の部分集団では、ハザード比は、ビスホスホネートの併用被験者で 0.695（95%CI：0.523～0.924）、非併用被験者で 0.733（95%CI：0.585～0.919）であった。

ドセタキセルの治療歴がある被験者（526 例）又は治療歴のない被験者（395 例）の部分集団では、ハザード比は、ドセタキセルの治療歴がある被験者で 0.707（95%CI：0.563～0.888）、ドセタキセルの治療歴がない被験者では 0.742（95%CI：0.560～0.983）であった。

大多数の被験者（801 例）のベースラインの ECOG-PS は 0 又は 1 であった。ベースラインの ECOG-PS が 0 又は 1 の被験者では、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS の延長がみられ、ハザード比は 0.674（95%CI:0.554～0.820）で全体集団の結果とおおむね同程度であった。ベースラインの ECOG-PS が 2 以上の被験者（118 例）では、ハザード比は 0.788（95%CI：0.481～1.292）であった。

ベースラインの EOD グレード別（EOD グレード 1、2、3 又は 4）では、大多数の被験者はグレード 2（404 例）又はグレード 3（290 例）であった。総じて、いずれのグレードの被験者におい

てもほぼ同様な OS の延長効果が得られた〔グレード 1：ハザード比 0.982（95%CI：0.480～2.010）、グレード 2：ハザード比 0.677（95%CI：0.519～0.882）、グレード 3：ハザード比 0.664（95%CI：0.484～0.912）、グレード 4：ハザード比 0.712（95%CI:0.399～1.272）〕。

ベースラインの疼痛の有無別では、ベースラインに疼痛を認めなかった被験者は 14 例（BAY 88-8223 群 12 例、プラセボ群 2 例）のみであった。この部分集団の OS の中央値は、プラセボ群で 19.3 ヵ月であったのに対し、BAY 88-8223 群では 18.4 ヵ月であった（ハザード比：0.289、95%CI：0.018～4.648）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 9.8.1.M）。ベースラインに疼痛を認めた被験者（907 例）における BAY 88-8223 の OS の延長効果は、全体集団と同程度であった（ハザード比：0.696、95%CI：0.581～0.833）。

鎮痛剤の投与の有無別では、いずれの部分集団のハザード比（鎮痛剤の投与なし：0.689、投与あり：0.678）とも、全体集団におけるハザード比と同程度であった。

本試験では白人以外の被験者（56 例）が少なかったため、OS に対する BAY 88-8223 の延長効果について民族差を評価することは困難であった。白人被験者（865 例）における OS は、全体集団とほぼ同程度であった。

表 2.7.6.6- 18 全生存期間の部分集団解析（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Factor	Subjects with an event N, n (%) BAY 88-8223	Subjects with an event N, n (%) Placebo	Hazard Ratio	95% CI	p-value
ALP					
< 220 U/L	348, 164 (47.1)	169, 86 (50.9)	0.823[a]	0.633 – 1.068	0.14236[b]
≥ 220 U/L	266, 171 (64.3)	138, 110 (79.7)	0.617[a]	0.485 – 0.785	0.00007[b]
Current bisphosphonates					
Yes	250, 126 (50.4)	124, 77 (62.1)	0.695[a]	0.523 – 0.924	0.01190[b]
No	364, 209 (57.4)	183, 119 (65.0)	0.733[a]	0.585 – 0.919	0.00694[b]
Prior docetaxel					
Yes	352, 201 (57.1)	174, 119 (68.4)	0.707[a]	0.563 – 0.888	0.00270[b]
No	262, 134 (51.1)	133, 77 (57.9)	0.742[a]	0.560 – 0.983	0.03710[b]
ECOG status					
0-1	536, 281 (52.4)	265, 165 (62.3)	0.674[c]	0.554 – 0.820	0.00007[d]
≥ 2	77, 54 (70.1)	41, 30 (73.2)	0.788[c]	0.481 – 1.292	0.34445[d]
EOD					
1 (<6 metastases)	101, 25 (24.8)	38, 12 (31.6)	0.982[c]	0.480 – 2.010	0.96124[d]
2 (6-20 metastases)	258, 151 (58.5)	146, 95 (65.1)	0.677[c]	0.519 – 0.882	0.00371[d]
3 (>20 lesions but not a Superscan)	198, 124 (62.6)	92, 67 (72.8)	0.664[c]	0.484 – 0.912	0.01086[d]
4 (Superscan)	54, 35 (64.8)	30, 21 (70.0)	0.712[c]	0.399 – 1.272	0.24975[d]
Baseline pain					
Present	602, 330 (54.8)	305, 194 (63.6)	0.696[c]	0.581 – 0.833	0.00007[d]
Absent	12, 5 (41.7)	2, 2 (100)	0.289[c]	0.018 – 4.648	0.35082[d]
Opiate use					
Yes (WHO 2-3)	345, 201 (58.3)	168, 115 (68.5)	0.678[c]	0.536 – 0.857	0.00108[d]
No (WHO 0-1)	269, 134 (49.8)	139, 81 (58.3)	0.689[c]	0.518 – 0.917	0.01020[d]
Ethnicity					
Caucasian	575, 321 (55.8)	290, 185 (63.8)	0.705[c]	0.587 – 0.848	0.00018[d]
Non-Caucasian[e]	39, 14 (35.9)	17, 11 (64.7)	0.534[c]	0.217 – 1.310	0.16449[d]

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EOD: extent of disease, HR: hazard ratio, WHO: World Health Organisation, ITT: intention to treat

Note Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

a: The HR (BAY 88-8223:Placebo) is from a Cox proportional hazards model.

b: Taken from the log-rank test.

c: The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

d: Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

e: Defined as Hispanic, Black, Asian, and Other.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 9.3.1.M, 9.3.2.M, 9.4.1.M, 9.4.2.M, 9.5.1.M, 9.5.2.M, 9.6.1.M, 9.6.2.M, 9.7.1.M, 9.7.2.M, 9.7.3.M, 9.7.4.M, 9.8.1.M, 9.8.2.M, 9.9.1.M, 9.9.2.M, 9.10.1.M, 9.10.2.M

2.7.6.6.3.2.2.2　OSの感度分析

中間解析（2010年10月14日データカットオフ）

感度分析として共変量がOSに及ぼす影響を検討した（表 2.7.6.6- 19）。OSへ影響を与える予後予測因子として、ベースラインの変数（アルブミン、ヘモグロビン、LDH、ECOG-PS、PSA、総ALP及び年齢）を検討した。総ALP、PSA及びLDHは、分布が偏っていたため対数変換を用いてモデル化した。投与群と共変量に有意な交互作用は認められなかった。Cox比例ハザードモデルを用いて個々の共変量を評価したところ、ベースラインの共変量（アルブミン、総ALP、ヘモグロビン、PSA、LDH、ECOG-PS及び年齢）とOSに関連があることが示された。これらすべての共変量を多変量モデル及び変数選択モデルを用いて評価したところ、両方のモデルにおいて、すべての共変量で調整した場合、ヘモグロビンは有意な因子ではないことが示唆されたため、最終モデルから除外した。共変量で調整したOSは、BAY 88-8223群でプラセボ群に比べて延長した（ハザード比：0.736、p＝0.0103）。

表2.7.6.6- 19　ベースラインの共変量が全生存期間に及ぼす影響（ITT、2010年10月14日データカットオフ）

Variable	Parameter Estimate[a]	Hazard Ratio[b,c]	p-value
Randomized treatment group	-0.307	0.736	0.0103
Baseline albumin value	-0.034	0.967	0.0104
Log baseline LDH value	1.791	5.996	< 0.0001
Baseline ECOG-PS	0.558	1.746	0.0002
Log baseline PSA value	0.274	1.316	0.0031
Log baseline total ALP value	0.595	1.814	0.0003
Age	0.018	1.018	0.0195

ALP: alkaline phosphatase, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, LDH: lactate dehydrogenase, PSA: prostate specific antigen

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

Note　Covariates are baseline albumin, LDH, ECOG-PS, PSA, total ALP and age. Haemoglobin was not a significant factor when adjusting for all other covariates and was therefore removed from the final model.

a:　The parameter estimate refers to the increase in the log hazard for an increase of 1 (or 1 unit) in the value of the covariate.

b:　The HR is from an adjusted Cox proportional hazards model.

c:　Higher values (albumin) represent a lower risk of dying; all other values, the higher values, the higher the risk of dying.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 9.12

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

感度分析として共変量がOSに及ぼす影響を検討した（表 2.7.6.6- 20）。OSへ影響を与える予後予測因子として、ベースラインの変数（アルブミン、ヘモグロビン、LDH、ECOG-PS、PSA、総ALP及び年齢）を検討した。総ALP、PSA及びLDHは、分布が偏っていたため対数変換を用いてモデル化した。投与群と共変量に有意な交互作用は認められなかった。Cox比例ハザードモデルを用いて個々の共変量を評価したところ、ベースラインの共変量（アルブミン、総ALP、ヘモグロビン、PSA、LDH、ECOG-PS及び年齢）はOSと関連があることが示された。これらのすべての共変量を多変量モデル及び変数選択モデルを用いて評価したところ、両方のモデルにおいて、

すべての共変量で調整した場合、ヘモグロビンは有意な因子ではないことが示唆されたため、最終モデルから除外した。共変量で調整した OS は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて延長した（p＝0.0072、ハザード比：0.779）。

表 2.7.6.6- 20　ベースラインの共変量が全生存期間に及ぼす影響（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Variable	Parameter Estimate[a]	Hazard Ratio[b,c]	p-value
Randomized treatment group	-0.250	0.779	0.0072
Baseline albumin value	-0.027	0.973	0.0059
Log baseline LDH value	1.260	3.525	< 0.0001
Baseline ECOG-PS	0.484	1.622	< 0.0001
Log baseline PSA value	0.331	1.392	< 0.0001
Log baseline total ALP value	0.713	2.039	< 0.0001
Age	0.014	1.014	0.0202

ALP: alkaline phosphatase, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, LDH: lactate dehydrogenase, PSA: prostate specific antigen

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last date known to be alive.

Note　Covariates are baseline albumin, LDH, ECOG-PS, PSA, total ALP and age. Haemoglobin was not a significant factor when adjusting for all other covariates and was therefore removed from the final model.

a.　The parameter estimate refers to the increase in the log hazard for an increase of 1 (or 1 unit) in the value of the covariate.

b.　The HR is from an adjusted Cox proportional hazards model. Due to the adjustments made for the effect of the other covariates, these HRs deviate from the HR of the primary endpoint (HR = 0.691).

c.　Higher values (albumin) represent a lower risk of dying; all other values, the higher values, the higher the risk of dying.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 9.12

2.7.6.6.3.2.2.3　OS に影響を及ぼすその他の探索的解析

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

OS への体重の影響を確認するため、体重が 80kg 未満（347 例）、80～100kg（366 例）、100kg 超（90 例）の 3 つの部分集団を解析した。いずれの部分集団においても、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した。体重が 80kg 未満の被験者及び 80～100kg の被験者では、OS の中央値は BAY 88-8223 群でそれぞれ 11.8 ヵ月及び 15.6 ヵ月であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 9.5 ヵ月及び 11.4 ヵ月であり、ハザード比はそれぞれ 0.764（95%CI：0.534～1.092）及び 0.688（95%CI：0.484～0.977）であった。体重が 100kg 超の被験者では、OS の中央値は BAY 88-8223 群で 16.4 ヵ月であったのに対し、プラセボ群では 11.8 ヵ月であった（ハザード比：0.515、95%CI：0.239～1.110）。しかし、この部分集団では被験者数が少なかったため（90 例：BAY 88-8223 群 57 例、プラセボ群 33 例）、結果の解釈は慎重に行う必要がある（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 9.13.1.M、9.13.2.M、9.13.3.M）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

体重が 80kg 未満（393 例）、80～100kg（420 例）及び 100kg 超（102 例）のいずれの部分集団においても、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて OS が延長した。体重が 80kg 未満の被験者

では、OS の中央値は BAY 88-8223 群で 13.2 ヵ月、プラセボ群で 10.8 ヵ月（ハザード比：0.776、95%CI：0.590～1.020）、80～100kg の被験者では、OS の中央値はそれぞれ 15.4 ヵ月、12.6 ヵ月（ハザード比：0.724、95%CI：0.550～0.952）、100kg 超の被験者では、OS の中央値はそれぞれ 21.7 ヵ月、11.8 ヵ月（ハザード比：0.344、95%CI：0.180～0.658）であった。しかし、この部分集団では被験者数が少なかったため（102 例：BAY 88-8223 群 65 例、プラセボ群 37 例）、結果の解釈は慎重に行う必要がある（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 9.13.1.M、9.13.2.M、9.13.3.M）。

2.7.6.6.3.2.3　主な副次評価項目

2.7.6.6.3.2.3.1　総 ALP の増悪までの期間

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

投与群別の総 ALP の増悪までの期間を表 2.7.6.6- 21 に示す。BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比べて、総 ALP の増悪までの期間の延長が認められた（p＜0.00001、ハザード比：0.166、95%CI：0.123～0.224）。

表 2.7.6.6- 21　総 ALP の増悪までの期間（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Variable	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing total ALP progression	80 (14.8)	116 (43.3)		
Censored	461 (85.2)	152 (56.7)		
Time to total ALP progression (months)				
N	541	268		
25th percentile (95% CI)	6.0 (5.7 – NE)	3.3 (3.2 – 3.4)	<0.00001	0.166 (0.123 – 0.224)
Median (95% CI)	NE	3.7 (3.5 – 4.1)		
75th percentile (95% CI)	NE	5.4 (4.6 – NE)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, NE: not estimable

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last disease assessment date.

a. Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

b. The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

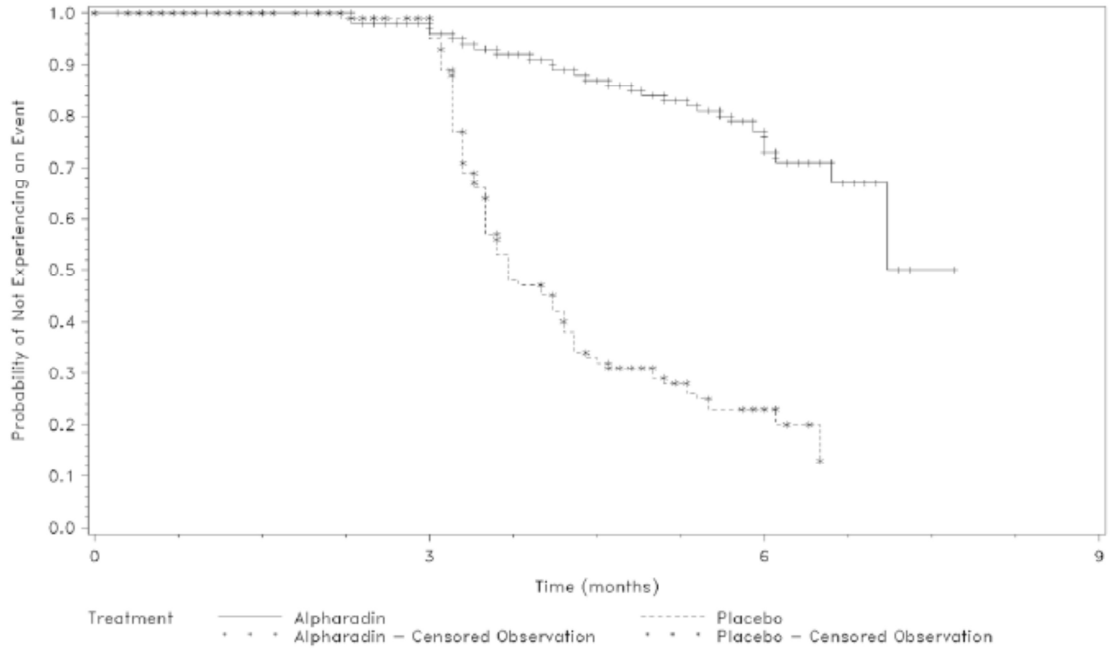
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 21.1.1.M

総 ALP の増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 13 に示す。BAY 88-8223 群ではプラセボ群に比べて、総 ALP の増悪のリスクが明らかに減少した。

総 ALP がベースラインから減少しなかった被験者では、ベースラインから 12 週以降の時点で、総 ALP がベースラインから 25%以上の増加を認めた場合を、総 ALP の増悪と定義した。大部分の被験者では、PSA の増悪に関する Prostate Cancer Working Group 2 Guidelines（Scher、2008）に従って、総 ALP の増悪の評価が第 12 週以降にのみ行なわれたため、イベント数及び感度が若干低下した。

事後解析において、上記の 12 週の規定を適用せずに、すべての被験者について投与開始日から総 ALP の増悪を評価した。総 ALP の増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 14 に

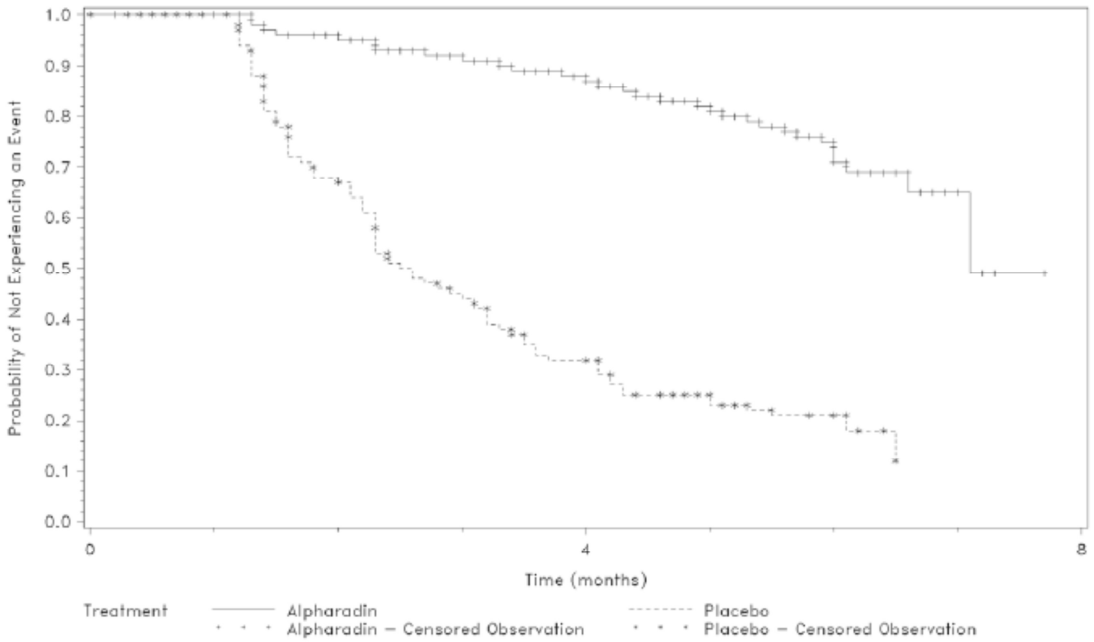
示す。事後解析の結果、12 週の規定を適用した場合に比べ、ハザード比はより小さくなり、早くから総 ALP の増悪の延長効果が示された。中央値は、BAY 88-8223 群で 7.1 ヵ月であったのに対し、プラセボ群では 2.6 ヵ月であった（p＜0.00001、ハザード比：0.146、95%CI：0.112～0.191）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 21.1.2.M）。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 11.1.M

図 2.7.6.6- 13　総 ALP 増悪の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025 Section 18.2 Figure 11.1.A

図 2.7.6.6- 14 総 ALP 増悪の Kaplan-Meier 曲線（12 週の規定を適用しない事後解析、ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて、総 ALP の増悪までの期間の延長が認められた（ハザード比：0.170、95%CI：0.131～0.220）（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 21.1.1.M）。

総 ALP の増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線から、BAY 88-8223 群ではプラセボ群に比べて、総 ALP の増悪のリスクが明らかに減少した（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 11.1.M.）。

事後解析において、12 週の規定を適用せずにすべての被験者について投与開始日から ALP の増悪を評価した結果、12 週の規定を適用した場合に比べ、ハザード比はより小さくなり、早くから総 ALP の増悪の延長効果が示された。中央値は、BAY 88-8223 群で 7.4 ヵ月であったのに対しプラセボ群では 2.6 ヵ月であった（ハザード比：0.153、95%CI：0.121～0.193）（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 21.1.2.M、Section 18.4 Figure 11.1.A）。

2.7.6.6.3.2.3.2 総 ALP の奏効及び正常化

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

第 12 週における総 ALP の奏効及び正常化を認めた被験者の要約を表 2.7.6.6- 22 に示す。第 12 週に総 ALP が 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（30%以上又は 50%以上減少が、それぞれ 60.1%及び 32.3%）でプラセボ群（それぞれ 6.3%及び 1.3%）に比べて高かった。第 12 週に確定した総 ALP の 30%以上の減少又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（確定した 30%以上又は 50%以上の減少が、それぞれ 46.2%及び 27.3%）でプラセボ群（それぞれ 2.5%、0%）に比べて高かった。また、総 ALP が

正常化した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 32.9%（83/252 例）であったのに対し、プラセボ群では 0.9%（1/107 例）であった。

第 12 週の総 ALP は、BAY 88-8223 群ではベースラインと比較して減少し、プラセボ群では増加した（変化率の平均値：BAY 88-8223 群 −31.5%、プラセボ群 38.9%）。ベースラインから第 12 週までの総 ALP の最大変化率（減少率）は、BAY 88-8223 群で−38.7%、プラセボ群で−5.8%であった。

表 2.7.6.6- 22　第 12 週での総 ALP の奏効及び正常化（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=541			Placebo N=268			
Category	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	p-value
≥ 30% reduction in blood level[c]	381	229	60.1	160	10	6.3	<0.001[d]
≥ 50% reduction in blood level[c]	381	123	32.3	160	2	1.3	<0.001[d]
Confirmed total ALP response (30%)[e]	381	176	46.2	160	4	2.5	<0.001[d]
Confirmed total ALP response (50%)[f]	381	104	27.3	160	0	-	<0.001[d]
Total ALP normalization[g]	252	83	32.9	107	1	0.9	<0.001[d]
Percentage change from Baseline at Week 12							
N	381			160			<0.001[h]
LS Mean (SE)	-31.5 (2.10)			38.9 (3.24)			
Maximum percentage decrease from Baseline up to Week 12							
N	474			231			<0.001[h]
LS Mean (SE)	-38.7 (0.84)			-5.8 (1.20)			

ALP: alkaline phosphatase, ANCOVA: analysis of covariance, ITT: intention to treat, LS: least square, SE: standard error, ULN: upper limit of normal

a: Number of non-missing values.

b: Number of subjects.

c: Compared to baseline.

d: Taken from Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

e: ≥ 30% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

f: ≥ 50% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

g: Defined as the return of total ALP value to within normal range at 12 weeks in 2 consecutive measurements (at least 2 weeks apart) after start of treatment in subjects who have their total ALP above ULN at baseline.

h: Taken from ANCOVA adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 21.2.1

EOTにおける総ALPの奏効を表2.7.6.6- 23に示す。EOTで総ALPが30%以上又は50%以上の減少を示した被験者の割合は、第12週の割合と同程度であった（BAY 88-8223群：60.2%及び34.4%、プラセボ群：4.3%及び1.7%）。確定した総ALPの50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223群でプラセボ群に比べて高かった（それぞれ10.2%、0.4%）。EOTで総ALPの増悪を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223群で14.8%であったのに対し、プラセボ群では43.3%であった（p＜0.001）。

EOTの総ALPのベースラインからの変化率（BAY 88-8223群：－30.3%、プラセボ群：59.5%）及び24週間の治験薬投与期間中の総ALPのベースラインからの最大変化率（BAY 88-8223群：－43.4%、プラセボ群：－7.0%）のいずれにおいても、BAY 88-8223群でプラセボ群に比べて変化（減少）が大きかった。

表2.7.6.6- 23 EOTでの総ALPの奏効（ITT、2010年10月14日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=541			Placebo N=268			
Category	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	p-value
≥ 30% reduction in blood level[c]	482	290	60.2	234	10	4.3	<0.001[e]
≥ 50% reduction in blood level[c]	482	166	34.4	234	4	1.7	<0.001[e]
Confirmed total ALP response[d]	482	49	10.2	234	1	0.4	<0.001[e]
Experienced total ALP progression	541	80	14.8	268	116	43.3	<0.001[e]
Percentage change from Baseline at EOT							
N	482			234			<0.001[f]
LS Mean (SE)	-30.3 (3.20)			59.5 (4.59)			
Maximum percentage decrease from Baseline during the 24-week treatment period							
N	482			234			<0.001[f]
LS Mean (SE)	-43.4 (0.88)			-7.0 (1.27)			

ALP: alkaline phosphatase, ANCOVA: analysis of covariance, EOT: end of treatment, ITT: intention to treat, LS: least square, SE: standard error

Note EOT was considered 4 weeks after last injection.

a: Number of non-missing values.

b: Number of subjects.

c: Compared to baseline.

d: ≥ 50% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

e: Taken from a Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

f: Taken from ANCOVA adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 21.2.2

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

第12週における総ALPの奏効及び正常化を認めた被験者の要約を表2.7.6.6- 24に示す。第12週に確定した総ALPの30%以上又は50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223群（30%以上又は50%以上減少が、それぞれ46.9%、27.2%）でプラセボ群（それぞれ3.3%、0.9%）に比べて高かった。

第12週で、総ALPが30%以上又は50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223群（30%以上又は50%以上減少が、それぞれ59.4%及び32.6%）でプラセボ群（それぞれ6.2%及び1.4%）に比べて高く、総ALPが正常化した被験者の割合は、BAY 88-8223群では34.0%（109/321例）であったのに対し、プラセボ群では1.4%（2/140例）であった。

第12週の総ALPは、BAY 88-8223群ではベースラインと比較して減少し、プラセボ群では増加した（変化率の平均値：BAY 88-8223群：－32.2%、プラセボ群：37.2%）。ベースラインから第12週までの総ALPの最大変化率（減少率）は、BAY 88-8223群で－38.9%、プラセボ群で－5.9%であった。

表 2.7.6.6- 24 第 12 週での総 ALP の奏効及び正常化（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=614			Placebo N=307			
Category	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	p-value
≥ 30% reduction in blood level[c]	497	295	59.4	211	13	6.2	<0.001[d]
≥ 50% reduction in blood level[c]	497	162	32.6	211	3	1.4	<0.001[d]
Confirmed total ALP response (30%)[e]	497	233	46.9	211	7	3.3	<0.001[d]
Confirmed total ALP response (50%)[f]	497	135	27.2	211	2	0.9	<0.001[d]
Total ALP normalization[g]	321	109	34.0	140	2	1.4	<0.001[d]
Percentage change from Baseline at Week 12							
N	497			211			<0.001[h]
LS Mean (SE)	-32.2 (1.80)			37.2 (2.77)			
Maximum percentage decrease from Baseline up to Week 12							
N	582			284			<0.001[h]
LS Mean (SE)	-38.9 (0.76)			-5.9 (1.09)			

ALP: alkaline phosphatase, ANCOVA: analysis of covariance, ITT: intention to treat, LS: least square, SE: standard error, ULN: upper limit of normal

a: Number of subjects with non-missing values.

b: Number of subjects.

c: Compared to baseline.

d: Taken from Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

e: ≥ 30% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

f: ≥ 50% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

g: Defined as the return of total ALP value to within normal range at 12 weeks in 2 consecutive measurements (at least 2 weeks apart) after start of treatment in subjects who have their total ALP above ULN at baseline.

h: Taken from ANCOVA adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 21.2.1

EOT に総 ALP の奏効がみられた被験者の要約を表 2.7.6.6- 25 に示す。EOT に総 ALP が 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、第 12 週の割合と同程度であった（BAY 88-8223 群：60.1%及び 34.8%、プラセボ群：4.5%及び 1.7%）。確定した総 ALP の 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（12.7%）でプラセボ群（1.0%）に比べて高かった。EOT において総 ALP の増悪を認めた被験者の割合は、プラセボ群では 49.2%であったのに対し、BAY 88-8223 群では 17.4%であった。

EOT の総 ALP のベースラインからの変化率（BAY 88-8223 群：－30.0%、プラセボ群：62.1%）及び 24 週間の治験薬投与期間中の総 ALP のベースラインからの最大変化率（BAY 88-8223 群：

－44.4%、プラセボ群：－7.5%）のいずれにおいても、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて変化（減少）が大きかった。

表 2.7.6.6- 25　EOT での総 ALP の奏効（ITT、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=614			Placebo N=307			
Category	N[a]	n[b]	%	N[a]	n[b]	%	p-value
≥ 30% reduction in blood level[c]	589	354	60.1	288	13	4.5	<0.001[e]
≥ 50% reduction in blood level[c]	589	205	34.8	288	5	1.7	<0.001[e]
Confirmed total ALP response[d]	589	75	12.7	288	3	1.0	<0.001[e]
Experienced total ALP progression	614	107	17.4	307	151	49.2	<0.001[e]
Percentage change from Baseline at EOT							
N		589			288		<0.001[f]
LS Mean (SE)		-30.0 (3.13)			62.1 (4.48)		
Maximum percentage decrease from Baseline during the 24-week treatment period							
N		589			288		<0.001[f]
LS Mean (SE)		-44.4 (0.80)			-7.5 (1.14)		

ALP: alkaline phosphatase, ANCOVA: analysis of covariance, ITT: intention to treat, EOT: end of treatment, LS: least square, SE: standard error

Note　EOT was considered 4 weeks after last injection.

a:　Number of subjects with non-missing values.

b:　Number of subjects with reduction.

c:　Compared to baseline.

d:　≥ 50% reduction of the blood level compared to the baseline value, confirmed by a second total ALP value approximately ≥ 4 weeks later.

e:　Taken from Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

f:　Taken from ANCOVA adjusting for the binary stratification factors, total ALP, current use of bisphosphonates, and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 21.2.2

2.7.6.6.3.2.3.3　SSE の初回発現までの期間

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

SSE の初回発現までの期間を表 2.7.6.6- 26 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 15 に示す。SSE の初回発現までの期間は、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて延長した（中央値：BAY 88-8223 群 13.5 ヵ月、プラセボ群 7.9 ヵ月、p＝0.00025、ハザード比：0.603、95%CI：0.459～0.793）。

表 2.7.6.6- 26　SSE の初回発現までの期間（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Variable	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing a SSE	137 (25.3)	86 (32.1)		
Censored	404 (74.7)	182 (67.9)		
Time to first SSE (months)				
N	541	268		
25th percentile (95% CI)	6.0 (5.1 – 7.0)	4.1 (3.1 – 4.9)	0.00025	0.603 (0.459 – 0.793)
Median (95% CI)	13.5 (11.8 – 19.6)	7.9 (6.7 – 11.2)		
75th percentile (95% CI)	NE	NE		

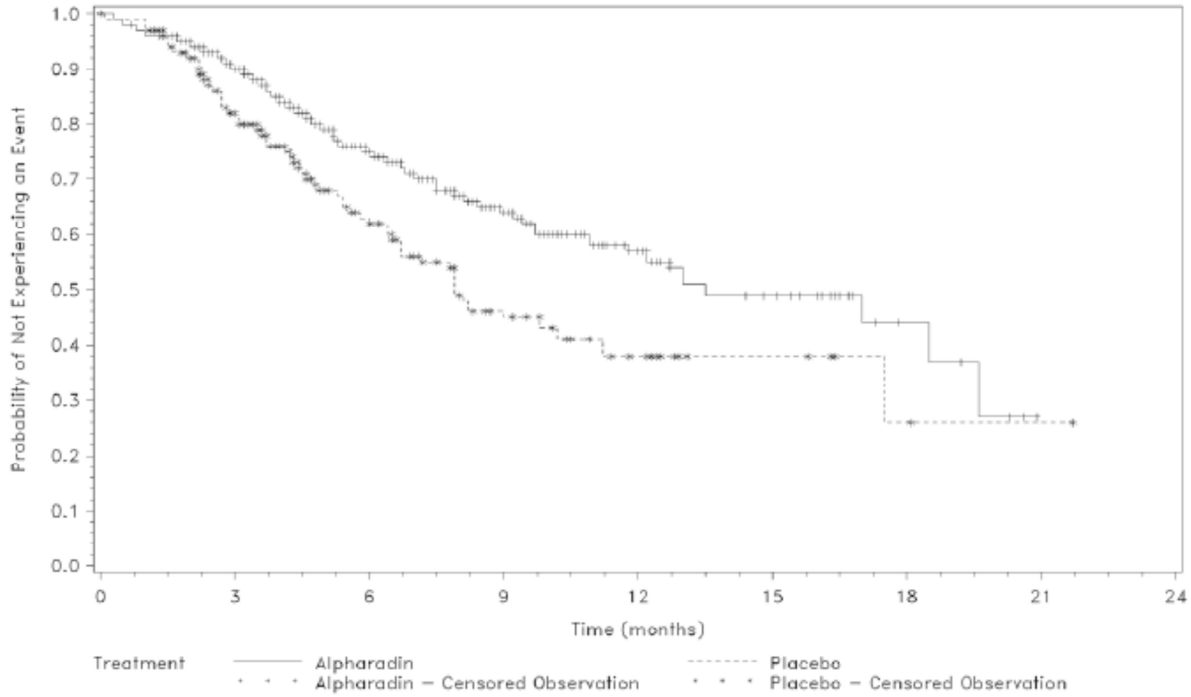
ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, NE: not estimable, SSE: symptomatic skeletal related event

Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last disease assessment date.

a:　Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

b:　The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 10.M



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 2.M

図 2.7.6.6- 15　SSE の初回発現の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

項目別の SSE の概要を表 2.7.6.6- 27 に示す。SSE を発現した被験者の約 80%が EBRT を受けた被験者であった〔BAY 88-8223 群：78.1%（107/137 例）、プラセボ群：73.3%、63/86 例）〕。

表 2.7.6.6- 27　項目別の SSE の発現（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Subject status	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268
Number of subjects SSE	137	86
Number (%) of subjects who received EBRT[a]	107 (78.1)	63 (73.3)
Number (%) of subjects who experienced pathological bone fracture[a]	17 (12.4)	13 (15.1)
Number (%) of subjects who received surgical intervention[a]	3 (2.2)	0
Number (%) of subjects who experienced spinal cord compression[a]	12 (8.8)	14 (16.3)

EBRT: external beam radiation therapy, SSE: symptomatic skeletal events

Note　Multiple SSE component events could have occurred on the same date so a subject may have been counted in more than 1 category.

a:　Percentages were calculated based on the number of subjects in each treatment group who experienced an SSE.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 10.1

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

SSE の初回発現までの期間は、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて延長した（中央値：BAY 88-8223 群 15.6 ヵ月、プラセボ群 8.1 ヵ月、p＝0.00004、ハザード比：0.624、95%CI：0.497～0.783）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 10.M）。

項目別の SSE では、SSE を発現した被験者の約 80%が EBRT を受けた〔BAY 88-8223 群：78.9%（165/209 例）、プラセボ群：79.5%（97/122 例）〕（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 10.1）。

この評価項目では、SSE を発現せずに死亡した被験者は SSE のリスクがないことになるので、死亡例がより多い群（すなわちプラセボ群）に有利なバイアスが生じる。

2.7.6.6.3.2.3.4　PSA の増悪までの期間

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

投与群別の PSA の増悪までの期間を表 2.7.6.6- 28 に示す。PSA 増悪までの期間は、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて延長した（p＝0.00012、ハザード比：0.667、95%CI：0.543～0.821）。ほとんどの被験者では、Prostate Cancer Working Group 2 Guidelines に従って PSA の増悪の評価が第 12 週以降でのみ行われたため、イベント数及び感度が若干低下した。

表 2.7.6.6- 28　PSA の増悪までの期間（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Variable	BAY 88-8223 N=541	Placebo N=268	p-value[a]	Hazard Ratio[b] (95% CI)
Number (%) of subjects experiencing PSA progression	288 (53.2)	142 (53.0)		
Censored	253 (46.8)	126 (47.0)		
Time to PSA progression (months)				
N	541	268		
25th percentile (95% CI)	3.2 (3.2 – 3.3)	3.2 (3.2 – 3.2)	0.00012	0.667 (0.543 – 0.821)
Median (95% CI)	3.6 (3.5 – 3.7)	3.4 (3.3 – 3.5)		
75th percentile (95% CI)	5.9 (5.3 – 6.4)	4.0 (3.6 – 4.4)		

ALP: alkaline phosphatase, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, ITT: intention to treat, PSA: prostate specific antigen

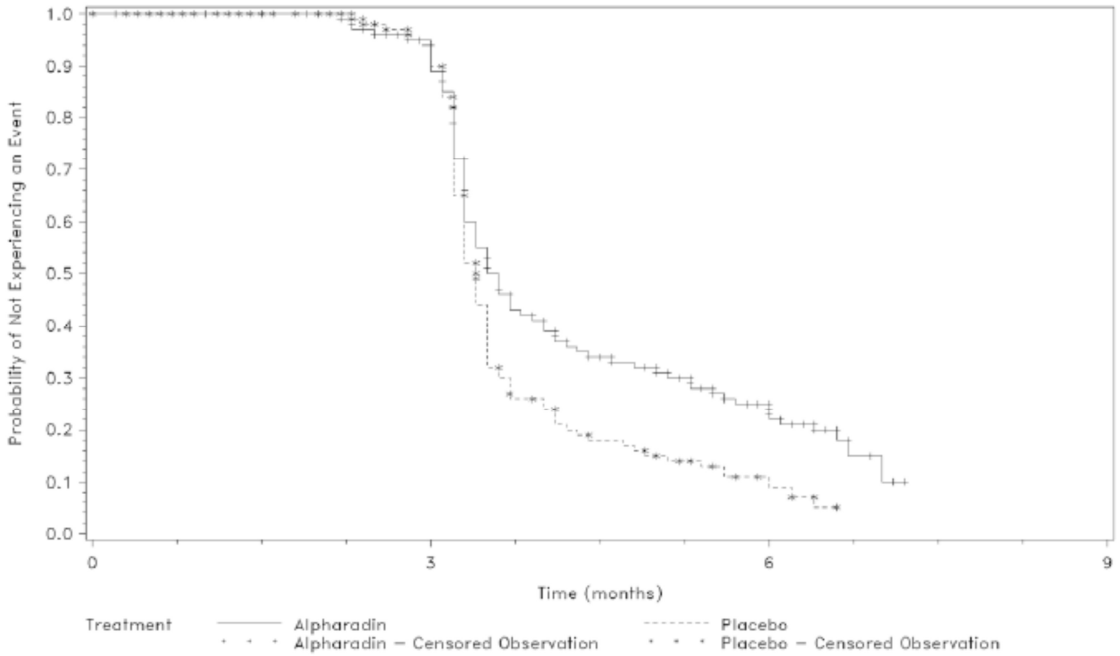
Note　Subjects who did not experience an event are censored at the last disease assessment date.

a:　Taken from the log-rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

b:　The HR (BAY 88-8223:placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of docetaxel.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 20.1.1.M

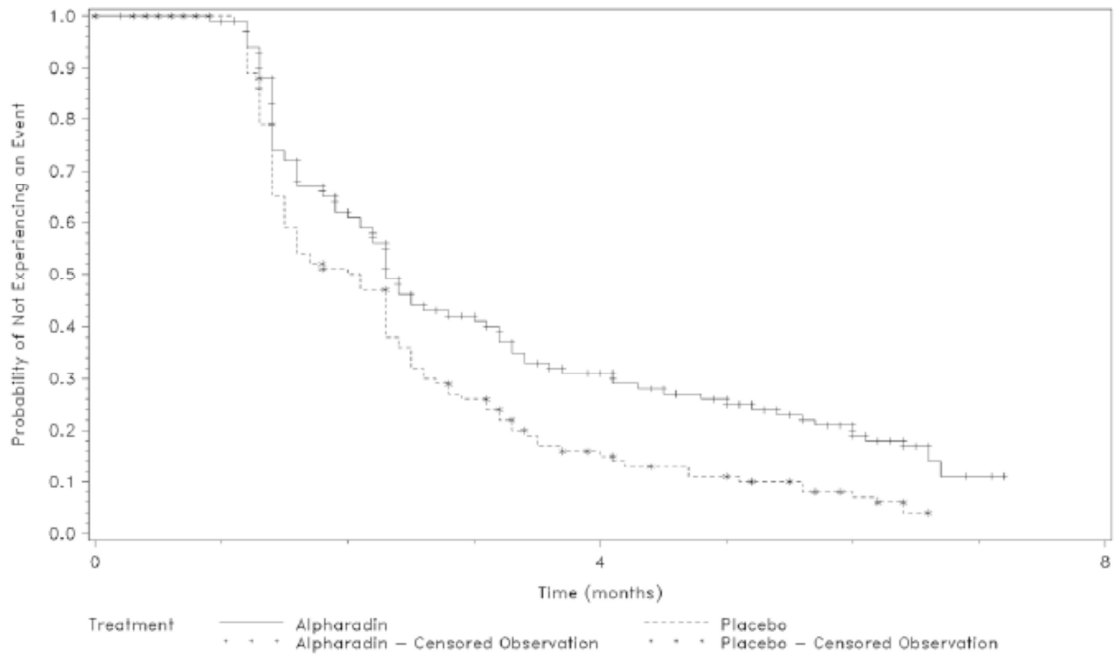
投与群別の PSA 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6- 16 に示す。ほとんどの被験者では、治験実施計画書の定義に従って 12 週以降にのみ PSA の増悪を評価したため、プラセボ群と BAY 88-8223 群の分布の開きは BAY 88-8223 投与から約 12 週（又は 3 回投与）以降に現れた。12 週の規定を適用せずに、すべての被験者について投与開始日から PSA の増悪を評価した事後解析では、早くから治療効果が観察され（図 2.7.6.6- 17）、ハザード比は小さくなった。PSA 増悪までの期間は、BAY 88-8223 群では 2.3 ヵ月であったのに対し、プラセボ群では 2.0 ヵ月であった（p＜0.00001、ハザード比：0.650、95％CI：0.545～0.776）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 20.1.2.M）。



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 10.1.M

図 2.7.6.6- 16　PSA の増悪の Kaplan-Meier 曲線（ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）



Alpharadin: BAY 88-8223

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 10.1.A

図 2.7.6.6- 17　PSA の増悪の Kaplan-Meier 曲線（12 週の規定を適用しない事後解析、ITT、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

PSAの増悪までの期間は、BAY 88-8223群でプラセボ群と比べて延長した（ハザード比：0.643、95%CI：0.539～0.768）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 20.1.1.M）。ほとんどの被験者では、治験実施計画書の定義に従って第12週以降にのみPSAの増悪を評価していたため、プラセボ群とBAY 88-8223群の分布の開きはBAY 88-8223投与から約12週（又は3回投与）以降に現れた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.4 Figure 10.1.M）。

12週の規定を適用せずに、すべての被験者について投与開始日からPSAの増悪を評価した事後解析では、PSAの増悪までの期間は、BAY 88-8223群で2.4ヵ月であったのに対し、プラセボ群では2.1ヵ月であった（p＜0.00001、ハザード比：0.641、95%CI：0.548～0.750、5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 20.1.2.M）。

2.7.6.6.3.2.4　その他の副次評価項目

中間解析（2010年10月14日データカットオフ）

- 骨症状を緩和するために初めてEBRTを実施するまでの期間

全体で203例が骨症状を緩和するためにEBRTを実施した〔BAY 88-8223群：23.5%（127/541例）、プラセボ群：28.4%（76/268例）〕。初めてEBRTを実施するまでの期間は、BAY 88-8223群（中央値：17.0ヵ月）でプラセボ群（中央値：8.2ヵ月）に比べて延長した（p＝0.00140、ハザード比：0.628、95%CI：0.471～0.837）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 11.M）。

- 骨症状を緩和するために初めて放射性同位元素を使用するまでの期間

全体で13例が骨症状を緩和するために放射性同位元素を使用した〔BAY 88-8223群：0.9%（5/541例）、プラセボ群：3.0%（8/268例）〕。ハザード比は0.262、95%CIは0.084～0.811であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 12.M）。

- 新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）が起きるまでの期間

全体で42例に新たな症候性の病的骨折が発現した〔BAY 88-8223群：4.3%（23/541例）、プラセボ群：7.1%（19/268例）〕。ハザード比は0.499、95%CIは0.270～0.921であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 13.M）。

- 腫瘍により初めて整形外科的処置が必要になるまでの期間

全体で17例が整形外科的処置を必要とした〔BAY 88-8223群：2.0%（11/541例）、プラセボ群：2.2%（6/268例）〕。ハザード比は0.825、95%CIは0.304～2.237であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 14.M）。

- 脊髄圧迫が初めて発現するまでの期間

全体で37例に脊髄圧迫が発現した〔BAY 88-8223群：3.5%（19/541例）、プラセボ群：6.7%（18/268例）〕。ハザード比は0.445、95%CIは0.233～0.850であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 15.M）。

- 他の抗がん剤の治療を開始するまでの期間

他の抗がん剤治療を開始するまでの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 13.2 ヵ月であったが、プラセボ群では計算不能であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 16.M）。

- ECOG-PS がベースラインから初めて 2 ポイント以上悪化するまでの期間

ECOG-PS がベースラインから初めて 2 ポイント以上悪化するまでの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 17.1 ヵ月、プラセボ群で 16.8 ヵ月であった（ハザード比：0.610、95%CI：0.446～0.835）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 17.M）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

- 骨症状を緩和するために初めて EBRT を実施するまでの期間

全体で 303 例が骨症状を緩和するために EBRT を実施した〔BAY 88-8223 群：31.3%（192/614 例）、プラセボ群：36.2%（111/307 例）〕。初めて EBRT を実施するまでの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 17.0 ヵ月、プラセボ群で 10.8 ヵ月であった（ハザード比：0.624、95%CI：0.491～0.792）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 11.M）。

- 骨症状を緩和するために初めて放射性同位元素を使用するまでの期間

全体で 25 例が骨症状を緩和するために放射性同位元素を使用した〔BAY 88-8223 群：1.8%（11/614 例）、プラセボ群：4.6%（14/307 例）〕。ハザード比は 0.314、95%CI は 0.140～0.704 であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 12.M）。

- 新たな症候性の病的骨折（椎骨又は非椎骨）が起きるまでの期間

全体で 57 例〔BAY 88-8223 群：5.9%（36/614 例）、プラセボ群：6.8%（21/307 例）〕に新たな症候性の病的骨折が発現した（ハザード比：0.668、95%CI：0.387～1.152）（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 13.M）。

- 腫瘍により初めて整形外科的処置が必要になるまでの期間

全体で 23 例が整形外科的処置を必要とした〔BAY 88-8223 群 2.4%（15/614 例）、プラセボ群 2.6%（8/307 例）〕。ハザード比は 0.788、95%CI は 0.333～1.864 であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 14.M）。

- 脊髄圧迫が初めて発現するまでの期間

全体で 50 例に脊髄圧迫が発現した〔BAY 88-8223 群：4.4%（27/614 例）、プラセボ群：7.5%（23/307 例）〕。ハザード比は 0.497、95%CI は 0.284～0.869 であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 15.M）。

- 他の抗がん剤の治療を開始するまでの期間

他の抗がん剤治療を開始するまでの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 16.0 ヵ月、プラセボ群で 13.2 ヵ月であった（ハザード比：0.745、95%CI：0.569～0.977）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 16.M）。

- ECOG-PS がベースラインから初めて 2 ポイント以上悪化するまでの期間

ECOG-PS がベースラインから初めて 2 ポイント以上悪化するまでの期間の中央値は、BAY 88-8223 群で 20.3 ヵ月、プラセボ群で 16.8 ヵ月であった（ハザード比：0.665、95%CI：0.517～0.856）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 17.M）。

2.7.6.6.3.2.4.1　PSA の変化

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

PSA が第 12 週に 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった（30%以上減少：BAY 88-8223 群 16.7%、プラセボ群 6.3%、p＝0.002、50%以上減少：BAY 88-8223 群 7.7%、プラセボ群 3.8%、p＝0.113）。確定した PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 6.1%、プラセボ群で 1.3%であった（p＝0.020）。ベースラインから第 12 週までの PSA の最大変化率は、BAY 88-8223 群で－13.0％、プラセボ群で－7.2％であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 20.2.1.）。

EOT で PSA が 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でそれぞれ 14.8%及び 9.2%、プラセボ群ではそれぞれ 5.1%及び 3.0%であった（30%以上減少：p＜0.001、50%以上減少：p＝0.004）。確定した PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 5.0%、プラセボ群で 0.9%であった（p＝0.008）。24 週間の治験薬投与期間中の PSA のベースラインからの最大変化率は、BAY 88-8223 群で－16.0%、プラセボ群で－8.8%であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 20.2.2.）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

PSA が第 12 週に 30%以上又は 50%以上の減少を示した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった（30%以上減少：BAY 88-8223 群 16.4%、プラセボ群 6.2%、50%以上減少：BAY 88-8223 群 7.7%、プラセボ群 4.3%）。確定した PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 5.7%、プラセボ群で 1.9%であった。PSA の第 12 週までのベースラインからの最大変化率は BAY 88-8223 群で－13.0%、プラセボ群で－7.8%であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 20.2.1.）。

EOT で PSA が 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった（30%以上減少：BAY 88-8223 群 14.2%、プラセボ群 4.5%、50%以上減少：BAY 88-8223 群 9.0%、プラセボ群 3.1%）。確定した PSA の 50%以上の減少を示した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 5.6%であったのに対し、プラセボ群では 1.4%のみであった。24 週間の治験薬投与期間中の PSA のベースラインからの最大変化率は、BAY 88-8223 群で－16.4%、プラセボ群で－9.3%であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 20.2.2.）。

2.7.6.6.3.2.5　その他の評価項目（臨床的有用性）

2.7.6.6.3.2.5.1　ECOG-PS

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

治験薬投与期間中、プラセボ群で ECOG-PS の悪化が多く認められた。この傾向は治験薬投与期間後期でより顕著であった。第 12 週で ECOG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 3.8%（15/390 例）、プラセボ群で 8.9%（16/180 例）であった。第 20 週及び第 24

週でも、EOCG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった。BAY 88-8223 群では、第 20 週で 3.8%（11/286 例）及び第 24 週で 6.8%（16/236 例）であったのに対し、プラセボ群では、それぞれ 12.1%（13/107 例）及び 12.0%（10/83 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 29.2）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

治験薬投与期間中、プラセボ群で ECOG-PS の悪化が多く認められた。この傾向は治験薬投与期間後期でより顕著であった。第 12 週で ECOG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は、プラセボ群で 7.7%（18/233 例）及び BAY 88-8223 群で 3.5%（18/515 例）であった。第 20 週及び第 24 週では、ECOG-PS が 2 ポイント悪化した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて依然として低かった。BAY 88-8223 群で、第 20 週で 5.1%（21/411 例）及び第 24 週で 6.7%（24/356 例）であったのに対し、プラセボ群では、それぞれ 10.5%（17/162 例）及び 11.0%（15/136 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 29.2）。

2.7.6.6.3.2.5.2　QOL

QOL に関するすべてのデータは FACT-P 及び EQ-5D を用いて ITT について解析を行った。

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

- FACT-P

第 16 週及び第 24 週において、FACT-P total score の中央値のベースラインからの明らかな減少が、両投与群で認められた。スコアの変化の中央値は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さく、第 16 週では BAY 88-8223 群で－2.00、プラセボ群で－6.00、第 24 週ではそれぞれ－5.00、－11.45 であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 32.2.8）。

総じて、FACT-P Trial Outcome Index（TOI）の絶対スコアの中央値は両投与群で同程度であったが、BAY 88-8223 群ではスコアの分布に良好な傾向がみられた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 32.1.6）。両投与群で、各評価時点において FACT-P TOI の絶対スコアの中央値のベースラインからの緩やかな減少がみられ、スコアの変化は BAY 88-8223 群でプラセボ群と比べて小さかった（第 16 週では BAY 88-8223 群で－1.00、プラセボ群で－4.30、第 24 週ではそれぞれ－3.00、－9.00、追跡調査第 2 回来院ではそれぞれ－5.00、－6.50）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 32.2.6）。

各評価時点の Functional Assessment of Cancer Therapy – General（FACT-G）total score の中央値は、両投与群共にベースラインから減少していた。しかしながら、スコアの変化は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった（第 16 週では BAY 88-8223 群で－1.00、プラセボ群で－5.00、第 24 週ではそれぞれ－4.00、－8.75、追跡調査第 2 回来院ではそれぞれ－4.17、－7.00）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 32.2.7）。

- EQ-5D

EQ-5D は、移動、身の回りのケア、日常の活動性、痛み／不快感、不安／抑うつから構成される。第 16 週、第 24 週及び追跡調査第 7 回来院における EQ-5D について、ベースラインからの変化を評価した。

BAY 88-8223 群では、全 EQ-5D 構成要素で改善がみられた。概して、EQ-5D の改善がみられた被験者数は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて多い傾向がみられた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 31.1～31.5）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

- FACT-P

第 16 週及び第 24 週において、FACT-P total score の中央値のベースラインからの減少が、両投与群で認められた。スコアの変化は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さく、第 16 週では BAY 88-8223 群で－2.00、プラセボ群で－5.67、第 24 週ではそれぞれ－5.17、－9.40 であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 32.2.8.）。

総じて、FACT-P TOI の絶対スコアの中央値は両投与群で同程度であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 32.1.6.）。ベースラインからのスコアの変化は第 16 週では BAY 88-8223 群で－1.55、プラセボ群で－4.15、第 24 週ではそれぞれ－4.00、－5.67、追跡調査第 2 回来院ではそれぞれ－6.00、－6.75 であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 32.2.6.）。

各評価時点における FACT-G total score の中央値は、両投与群共にベースラインから減少していた。スコアの変化は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて小さかった（第 16 週では BAY 88-8223 群で－1.00、プラセボ群で－4.00、第 24 週ではそれぞれ－4.00、－7.00、追跡調査第 2 回来院ではそれぞれ－4.00、－6.57）（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 32.2.7）。

- EQ-5D

第 16 週及び第 24 週では、EQ-5D utility index のベースラインからの変化（中央値）は、プラセボ群では減少したが、BAY 88-8223 群では変化はみられなかった（5.3.5.1.5　A60847/Appendix J）。

2.7.6.6.3.2.6　有効性の結論

有効性の結果より、骨転移を有する CRPC 患者に対する BSoC 併用下での BAY 88-8223 投与のベネフィットが示された。OS の延長効果から、BAY 88-8223 が骨転移を有する症候性の CRPC 患者の治療の選択肢の一つとなりうることが示された。また有効性の副次評価項目である SSE の初回発現までの期間、PSA の増悪までの期間、ALP の増悪までの期間の結果においても BAY 88-8223 群がプラセボ群に比べて優れる結果が得られた。更に、PSA の奏効及び ALP の奏効は、いずれも BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて良好な結果が示された。

2.7.6.6.3.3　安全性の結果

2.7.6.6.3.3.1　有害事象の要約

治験薬の初回投与後から最終投与後 12 週以内に発現又は悪化したすべての事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。最終投与後 12 週を過ぎた期間は、治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判断した有害事象のみ報告された。この最終投与後 12 週を過ぎて報告された有害事象を「投与終了後有害事象」と定義した。

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

有害事象の要約を表 2.7.6.6- 29 に示す。

TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（90.0%、458/509 例）でプラセボ群（94.9%、240/253 例）に比べて低かった。TEAE の発現件数は、BAY 88-8223 群で 3263 件、プラセボ群で 1693 件であった。重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（41.8%、213/509 例）でプラセボ群（54.9%、139/253 例）に比べて低かった。重篤な TEAE の発現件数は、BAY 88-8223 群で 496 件、プラセボ群で 271 件であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2）。

SAF では 762 例中 305 例の死亡が報告された（5.3.5.1.1　PH-38025/Table 14/24）。死亡に至った TEAE が 128 例にみられ、内訳は、BAY 88-8223 群で 76 例（14.9%、76/509 例）、プラセボ群で 52 例（20.6%、52/253 例）であった。

表 2.7.6.6- 29　有害事象の要約（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=509	Placebo N=253
Category	Number (%) subjects	Number (%) subjects
Pre-treatment AE	157 (30.8)	77 (30.4)
TEAE	458 (90.0)	240 (94.9)
Related TEAE	311 (61.1)	140 (55.3)
Serious TEAE	213 (41.8)	139 (54.9)
Serious related TEAE	56 (11.0)	25 (9.9)
TEAE		
CTCAE Grade 3 or 4	257 (50.5)	142 (56.1)
Leading to discontinuation of study treatment	66 (13.0)	48 (19.0)
Leading to death	76 (14.9)	52 (20.6)
Post-treatment AE[a]	9 (1.8)	4 (1.6)
	Number of events	Number of events
Total number of TEAEs	3263	1693

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note　CTCAE toxicity grade:　1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note　Related TEAEs and serious related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note　TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

a:　Post-treatment events were those that occurred > 12 weeks after the last injection and have a causality of possible, probable, or missing.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.1

TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合を投与回数別に表 2.7.6.6- 30 に示す。

各投与後の TEAE、重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は、おおむね BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かったが、治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高いこともあった。

表 2.7.6.6- 30　投与回数別 TEAE の要約（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Category	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Placebo N=253 n (%)
Between Injection 1 and Injection 2, N	509	253
TEAE	304 (59.7)	154 (60.9)
Related TEAE	172 (33.8)	72 (28.5)
Serious TEAE	36 (7.1)	28 (11.1)
Serious related TEAE	9 (1.8)	5 (2.0)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	53 (10.4)	38 (15.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	5 (1.0)	10 (4.0)
TEAE leading to death	8 (1.6)	6 (2.4)
Between Injection 2 and Injection 3, N	474	229
TEAE	266 (56.1)	147 (64.2)
Related TEAE	131 (27.6)	53 (23.1)
Serious TEAE	43 (9.1)	35 (15.3)
Serious related TEAE	13 (2.7)	7 (3.1)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	70 (14.8)	38 (16.6)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	16 (3.4)	10 (4.4)
TEAE leading to death	12 (2.5)	10 (4.4)
Between Injection 3 and Injection 4, N	432	193
TEAE	247 (57.2)	127 (65.8)
Related TEAE	97 (22.5)	46 (23.8)
Serious TEAE	47 (10.9)	35 (18.1)
Serious related TEAE	14 (3.2)	7 (3.6)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	59 (13.7)	45 (23.3)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	20 (4.6)	10 (5.2)
TEAE leading to death	13 (3.0)	11 (5.7)
Between Injection 4 and Injection 5, N	380	155
TEAE	212 (55.8)	92 (59.4)
Related TEAE	84 (22.1)	39 (25.2)
Serious TEAE	54 (14.2)	32 (20.6)
Serious related TEAE	13 (3.4)	4 (2.6)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	67 (17.6)	31 (20.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	19 (5.0)	13 (8.4)
TEAE leading to death	14 (3.7)	12 (7.7)
Between Injection 5 and Injection 6, N	319	124
TEAE	161 (50.5)	72 (58.1)
Related TEAE	63 (19.7)	26 (21.0)
Serious TEAE	31 (9.7)	31 (25.0)
Serious related TEAE	7 (2.2)	2 (1.6)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	46 (14.4)	27 (21.8)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	10 (3.1)	7 (5.6)
TEAE leading to death	7 (2.2)	11 (8.9)
Between Injection 6 and 12 weeks after Injection 6, N	273	94
TEAE	180 (65.9)	66 (70.2)
Related TEAE	52 (19.0)	16 (17.0)
Serious TEAE	72 (26.4)	24 (25.5)
Serious related TEAE	15 (5.5)	4 (4.3)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	85 (31.1)	26 (27.7)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	0	0
TEAE leading to death	23 (8.4)	6 (6.4)

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note　CTCAE toxicity grade:　1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note　Related TEAEs and serious related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note　TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.2

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

有害事象の要約を表2.7.6.6- 31に示す。

TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（93.8%、563/600 例）でプラセボ群（96.7%、291/301 例）に比べて低かった。TEAE の発現件数は BAY 88-8223 群で 4624 件、プラセボ群で 2310 件であった。重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（47.2%、283/600 例）でプラセボ群（60.5%、182/301 例）に比べて低かった。重篤な TEAE の発現件数は、BAY 88-8223 群で 679 件、プラセボ群で 389 件であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2）。

SAF では 519 例の死亡が報告された。死亡に至った TEAE を発現した被験者は全体で 163 例（18.1%、163/901 例）であり、内訳は、BAY 88-8223 群で 96 例（16.0%、96/600 例）、プラセボ群で67例（22.3%、67/301例）であった。

表 2.7.6.6- 31 有害事象の要約（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 N=600	Placebo N=301
Category	Number (%) subjects	Number (%) subjects
Pre-treatment AE	195 (32.5)	97 (32.2)
TEAE	563 (93.8)	291 (96.7)
Related TEAE	386 (64.3)	170 (56.5)
Serious TEAE	283 (47.2)	182 (60.5)
Serious related TEAE	72 (12.0)	30 (10.0)
TEAE		
CTCAE Grade 3 or 4	348 (58.0)	192 (63.8)
Leading to discontinuation of study treatment	98 (16.3)	62 (20.6)
Leading to death[b]	96 (16.0)	67 (22.3)
Post-treatment AE[a]	21 (3.5)	8 (2.7)

	Number of events	Number of events
Total number of TEAEs	4624	2310

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note CTCAE toxicity grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note Related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

a: Post-treatment events were those that occurred > 12 weeks after the last injection and have a causality of possible, probable, or missing.

b: A total of 531 subjects died during the study. Twelve of these subjects died prior to taking study medication and therefore, they are not included in the Safety population. Of the 519 remaining subjects, 163 experienced TEAEs leading to death.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.1

TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合を投与回数別に表 2.7.6.6- 32 に示す。

各投与後の重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かったが、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて概して高かった。

表 2.7.6.6- 32　投与回数別 TEAE の要約（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Category	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Placebo N=301 n (%)
Between Injection 1 and Injection 2, N	600	301
TEAE	373 (62.2)	183 (60.8)
Related TEAE	214 (35.7)	88 (29.2)
Serious TEAE	46 (7.7)	36 (12.0)
Serious related TEAE	10 (1.7)	7 (2.3)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	65 (10.8)	47 (15.6)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	8 (1.3)	13 (4.3)
TEAE leading to death	10 (1.7)	8 (2.7)
Between Injection 2 and Injection 3, N	582	280
TEAE	342 (58.8)	180 (64.3)
Related TEAE	172 (29.6)	69 (24.6)
Serious TEAE	53 (9.1)	48 (17.1)
Serious related TEAE	14 (2.4)	8 (2.9)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	92 (15.8)	51 (18.2)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	19 (3.3)	14 (5.0)
TEAE leading to death	14 (2.4)	11 (3.9)
Between Injection 3 and Injection 4, N	545	244
TEAE	331 (60.7)	159 (65.2)
Related TEAE	132 (24.2)	55 (22.5)
Serious TEAE	67 (12.3)	42 (17.2)
Serious related TEAE	19 (3.5)	8 (3.3)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	80 (14.7)	54 (22.1)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	29 (5.3)	11 (4.5)
TEAE leading to death	20 (3.7)	13 (5.3)
Between Injection 4 and Injection 5, N	497	207
TEAE	288 (57.9)	120 (58.0)
Related TEAE	114 (22.9)	47 (22.7)
Serious TEAE	70 (14.1)	40 (19.3)
Serious related TEAE	14 (2.8)	4 (1.9)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	84 (16.9)	42 (20.3)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	30 (6.0)	16 (7.7)
TEAE leading to death	17 (3.4)	15 (7.2)
Between Injection 5 and Injection 6, N	437	173
TEAE	236 (54.0)	103 (59.5)
Related TEAE	103 (23.6)	35 (20.2)
Serious TEAE	44 (10.1)	38 (22.0)
Serious related TEAE	10 (2.3)	2 (1.2)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	68 (15.6)	37 (21.4)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	20 (4.6)	10 (5.8)
TEAE leading to death	9 (2.1)	15 (8.7)
Between Injection 6 and 12 weeks after Injection 6, N	388	144
TEAE	269 (69.3)	107 (74.3)
Related TEAE	84 (21.6)	27 (18.8)
Serious TEAE	107 (27.6)	40 (27.8)
Serious related TEAE	20 (5.2)	6 (4.2)
TEAE CTCAE Grade 3 or 4	132 (34.0)	45 (31.3)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	0	0
TEAE leading to death	30 (7.7)	10 (6.9)

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note　CTCAE toxicity grade:　1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe, 4 = life-threatening; and 5 = death.

Note　Related TEAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.

Note　TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.2

2.7.6.6.3.3.2　有害事象

2.7.6.6.3.3.2.1　TEAE

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.6- 33 に示す。すべての TEAE 一覧及び CTCAE グレード別の TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）の一覧を 2.7.6.6.a.1（付録）に示す。

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった〔BAY 88-8223 群：458 例（90.0%、458/509 例）、プラセボ群：240 例（94.9%、240/253 例）〕。TEAE の発現件数は BAY 88-8223 群で 3263 件、プラセボ群で 1693 件であった。

発現割合が両投与群で比較的高かった TEAE（25%以上）は、骨痛〔BAY 88-8223 群：44.6%（227/509 例）、393 件、プラセボ群：60.9%（154/253 例）、287 件〕、悪心〔34.4%（175/509 例）、240 件、31.6%（80/253 例）、106 件〕、貧血〔27.1%（138/509 例）、205 件、28.1%（71/253 例）、93 件〕であった。

悪心、下痢及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223 群〔悪心：34.4%（175/509 例）、240 件、下痢：23.4%（119/509 例）、170 件、嘔吐：18.3%（93/509 例）、134 件〕でプラセボ群〔それぞれ、31.6%（80/253 例）、106 件、13.4%（34/253 例）、45 件、12.6%（32/253 例）、42 件〕に比べて高かった。一方、骨痛の発現割合は、BAY 88-8223 群（44.6%、227/509 例）でプラセボ群（60.9%、154/253 例）に比べて低かった。

開発の初期に行われた試験で、BAY 88-8223 投与によって一過性の軽度な骨髄抑制がみられたため、血液学的事象について注目した。2 例以上で発現した事象は、貧血〔BAY 88-8223 群：27.1%（138/509 例）、プラセボ群：28.1%（71/253 例）〕、白血球減少症〔2.8%（14/509 例）、0%〕、好中球減少症〔3.9%（20/509 例）、0.8%（2/253 例）〕、汎血球減少症〔1.8%（9/509 例）、0%〕、血小板減少症〔8.3%（42/509 例）、5.5%（14/253 例）〕であった（汎血球減少症は、貧血、血小板減少症及び好中球減少症が同時にみられた場合と定義された）。白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.1）。

表 2.7.6.6- 33 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Events	Placebo N=253 n (%)	Events
Subjects with at least 1 TEAE		458 (90.0)	3263	240 (94.9)	1693
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**167 (32.8)**	**321**	**82 (32.4)**	**117**
Anaemia	貧血	138 (27.1)	205	71 (28.1)	93
Thrombocytopenia	血小板減少症	42 (8.3)	47	14 (5.5)	14
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**316 (62.1)**	**774**	**145 (57.3)**	**311**
Constipation	便秘	90 (17.7)	95	47 (18.6)	51
Diarrhoea	下痢	119 (23.4)	170	34 (13.4)	45
Nausea	悪心	175 (34.4)	240	80 (31.6)	106
Vomiting	嘔吐	93 (18.3)	134	32 (12.6)	42
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**206 (40.5)**	**336**	**117 (46.2)**	**177**
Fatigue	疲労	122 (24.0)	145	62 (24.5)	70
General physical health deterioration	全身健康状態低下	19 (3.7)	20	17 (6.7)	17
Oedema peripheral	末梢性浮腫	47 (9.2)	53	23 (9.1)	25
Pyrexia	発熱	31 (6.1)	50	14 (5.5)	25
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**134 (26.3)**	**191**	**68 (26.9)**	**92**
Urinary tract infection	尿路感染	33 (6.5)	40	18 (7.1)	18
Investigations	**臨床検査**	**82 (16.1)**	**101**	**52 (20.6)**	**70**
Weight decreased	体重減少	57 (11.2)	57	33 (13.0)	34
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**138 (27.1)**	**184**	**66 (26.1)**	**78**
Anorexia	食欲不振	81 (15.9)	88	35 (13.8)	39
Decreased appetite	食欲減退	27 (5.3)	30	11 (4.3)	11
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**266 (52.3)**	**519**	**171 (67.6)**	**366**
Bone pain	骨痛	227 (44.6)	393	154 (60.9)	287
Pathological fracture	病的骨折	15 (2.9)	17	13 (5.1)	15
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	**69 (13.6)**	**75**	**48 (19.0)**	**57**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	53 (10.4)	55	37 (14.6)	40
Nervous system disorders	**神経系障害**	**129 (25.3)**	**193**	**89 (35.2)**	**129**
Dizziness	浮動性めまい	30 (5.9)	32	22 (8.7)	25
Spinal cord compression	脊髄圧迫	20 (3.9)	20	17 (6.7)	18
Psychiatric disorders	**精神障害**	**61 (12.0)**	**78**	**41 (16.2)**	**51**
Insomnia	不眠症	20 (3.9)	21	14 (5.5)	14
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**86 (16.9)**	**124**	**42 (16.6)**	**62**
Urinary retention	尿閉	18 (3.5)	19	13 (5.1)	15
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**77 (15.1)**	**106**	**40 (15.8)**	**65**
Dyspnoea	呼吸困難	29 (5.7)	35	17 (6.7)	18

SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.1

治験薬との関連性は、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「関連なし」に分類され、このうち「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された、あるいは関連性が不明であった事象を、治験薬と関連がある有害事象とした。

治験薬と関連のあるTEAEは、BAY 88-8223群で509例中311例（61.1%）、プラセボ群で253例中140例（55.3%）に認められた。治験薬と関連のあるTEAEの発現状況は、両投与群とも全TEAEでの発現状況と類似していた。いずれかの投与群で10%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、貧血〔BAY 88-8223群：15.9%（81/509例）、プラセボ群：16.6%（42/253例）〕、下痢〔15.7%（80/509例）、7.9%（20/253例）〕、悪心〔20.4%（104/509例）、15.0%（38/253例）〕、疲労〔11.4%（58/509例）、9.1%（23/253例）〕及び骨痛〔14.3%（73/509例）、17.4%（44/253例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.3）。

概して、治験薬と関連のあるTEAEの安全性プロファイルに、投与群間で意味のある違いはみられなかった。しかしながら、下痢〔BAY 88-8223群：15.7%（80/509例）、プラセボ群：7.9%（20/253例）〕、悪心〔20.4%（104/509例）、15.0%（38/253例）〕、嘔吐〔9.4%（48/509例）、5.5%（14/253例）〕及び骨痛〔14.3%（73/509例）、17.4%（44/253例）〕では、発現割合に投与群間でやや差異（3%以上）がみられた。

CTCAEグレード3又は4のTEAEの発現割合は、BAY 88-8223群（50.5%、257/509例）でプラセボ群（56.1%、142/253例）に比べて低かった。発現割合が最も高かったCTCAEグレード3又は4のTEAEは骨痛〔BAY 88-8223群：18.5%（94/509例）、プラセボ群：24.1%（61/253例）〕で、次いで貧血〔10.8%（55/509例）、10.3%（26/253例）〕であった。貧血以外のCTCAEグレード3又は4の血液学的事象で、2例以上に発現した事象は、白血球減少症〔1.0%（5/509例）、0%〕、血小板減少症〔4.1%（21/509例）、1.6%（4/253例）〕、好中球減少症〔1.6%（8/509例）、0.8%（2/253例）〕及び汎血球減少症〔1.0%（5/509例）、0%〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.5）。

CTCAEグレード5の有害事象の発現割合は、BAY 88-8223群（14.3%、73/509例）でプラセボ群（20.2%、51/253例）に比べて低かった。CTCAEグレード5の骨髄機能不全がBAY 88-8223群の1例（0.2%、1/509例）で認めれらたが、プラセボ群では認められなかった。CTCAEグレード5の貧血がプラセボ群の1例（0.4%、1/253例）で認められたが、BAY 88-8223群では認められなかった。CTCAEグレード5の白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症及び血小板減少症はいずれの投与群でも認められなった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.4.1）。

6回の各投与後1週間以内にTEAEが発現した被験者の割合は、1回目投与（BAY 88-8223群：42.0%、プラセボ群：34.4%）及び3回目投与（30.1%、39.9%）を除き、両投与群でおおむね同程度であった。各投与後1週間以内の悪心及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223群でプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.9.1～23.3.9.6）。

6回の各投与後4日以内に発現した骨痛の発現割合は、1回目及び5回目投与後では両投与群で同程度であったが、その他の投与後ではBAY 88-8223群でプラセボ群に比べて低かった。骨痛の発現時期は、両投与群ともほとんどが各投与後1日以内であり、BAY 88-8223投与後に疼痛増強は認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 14/23.7.1.1～14/23.7.1.6）。

両投与群とも約1／3の被験者がCTCAEグレード3のTEAEを発現したが、そのほとんどは治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.4.1、23.4.3）。

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

いずれかの投与群で5%以上の被験者に認められたTEAEを表2.7.6.6- 34に示す。すべてのTEAE一覧及びCTCAEグレード別のTEAE（いずれかの投与群で10%以上）の一覧を2.7.6.6.a.1（付録）に示す。

TEAEの発現割合は、BAY 88-8223群（93.8%、563/600例）でプラセボ群（96.7%、291/301例）に比べて低かった。全体のTEAEの発現件数は、BAY 88-8223群で4624件、プラセボ群で2310件であった。

発現割合が両投与群で比較的高かったTEAE（25%以上）は、骨痛〔BAY 88-8223群：51.7%（310/600例）、548件、プラセボ群：63.5%（191/301例）、375件〕、悪心〔35.5%（213/600例）、301件、33.9%（102/301例）、131件〕、貧血〔31.2%（187/600例）、291件、30.6%（92/301例）、125件〕、疲労〔26.5%（159/600例）、197件、25.9%（78/301例）、93件〕及び下痢〔25.7%（154/600例）、245件、15.0%（45/301例）、64件〕であった。

下痢及び嘔吐の発現割合は、BAY 88-8223群〔それぞれ、25.7%（154/600例）、245件、19.2%（115/600例）、169件〕でプラセボ群〔それぞれ、15.0%（45/301例）、64件、13.6%（41/301例）、52件〕に比べて高かった。一方、骨痛の発現割合は、BAY 88-8223群（51.7%、310/600例）でプラセボ群（63.5%、191/301例）に比べて低かった。

開発の初期に行われた試験で、BAY 88-8223投与によって一過性の軽度な骨髄抑制が見られたため、特別に血液学的事象について注目した。2例以上で発現した事象は、貧血〔BAY 88-8223群：31.2%（187/600例）、プラセボ群：30.6%（92/301例）〕、好中球減少症〔5.0%（30/600例）、1.0%（3/301例）〕、汎血球減少症〔2.0%（12/600例）、0%（0/301例）〕、血小板減少症〔11.5%（69/600例）、5.6%（17/301例）〕、白血球減少症〔4.2%（25/600例）、0.3%（1/301例）〕及びリンパ球減少症〔0.8%（5/600例）、0.3%（1/301例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。

表 2.7.6.6- 34 TEAE：いずれかの投与群で 5%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

MedDRA Ver. 11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Events	Placebo N=301 n (%)	Events
Subjects with at least 1 TEAE		563 (93.8)	4624	291 (96.7)	2310
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**233 (38.8)**	**482**	**106 (35.2)**	**159**
Anaemia	貧血	187 (31.2)	291	92 (30.6)	125
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0)	37	3 (1.0)	5
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5)	82	17 (5.6)	19
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**386 (64.3)**	**1023**	**177 (58.8)**	**410**
Constipation	便秘	109 (18.2)	117	64 (21.3)	72
Diarrhoea	下痢	154 (25.7)	245	45 (15.0)	64
Nausea	悪心	213 (35.5)	301	102 (33.9)	131
Vomiting	嘔吐	115 (19.2)	169	41 (13.6)	52
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**285 (47.5)**	**503**	**142 (47.2)**	**241**
Asthenia	無力症	35 (5.8)	45	18 (6.0)	20
Fatigue	疲労	159 (26.5)	197	78 (25.9)	93
General physical health deterioration	全身健康状態低下	29 (4.8)	31	21 (7.0)	23
Oedema peripheral	末梢性浮腫	77 (12.8)	86	30 (10.0)	36
Pyrexia	発熱	40 (6.7)	67	19 (6.3)	31
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**184 (30.7)**	**276**	**101 (33.6)**	**143**
Pneumonia	肺炎	19 (3.2)	21	16 (5.3)	17
Urinary tract infection	尿路感染	48 (8.0)	59	28 (9.3)	29
Investigations	**臨床検査**	**106 (17.7)**	**133**	**67 (22.3)**	**88**
Weight decreased	体重減少	73 (12.2)	73	44 (14.6)	45
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**187 (31.2)**	**251**	**92 (30.6)**	**109**
Anorexia	食欲不振	107 (17.8)	117	54 (17.9)	58
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0)	39	13 (4.3)	13
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**360 (60.0)**	**740**	**213 (70.8)**	**481**
Bone pain	骨痛	310 (51.7)	548	191 (63.5)	375
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5)	9	16 (5.3)	19
Pathological fracture	病的骨折	24 (4.0)	27	15 (5.0)	18
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polpys)	**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）**	**102 (17.0)**	**115**	**59 (19.6)**	**71**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	76 (12.7)	79	45 (15.0)	50
Nervous system disorders	**神経系障害**	**176 (29.3)**	**274**	**117 (38.9)**	**179**
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5)	53	26 (8.6)	30
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2)	25	23 (7.6)	24
Psychiatric disorders	**精神障害**	**90 (15.0)**	**117**	**54 (17.9)**	**66**
Insomnia	不眠症	31 (5.2)	33	17 (5.6)	17
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**110 (18.3)**	**174**	**63 (20.9)**	**90**
Haematuria	血尿	29 (4.8)	35	15 (5.0)	18
Urinary retention	尿閉	27 (4.5)	30	19 (6.3)	22
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**117 (19.5)**	**169**	**60 (19.9)**	**98**
Dyspnoea	呼吸困難	48 (8.0)	59	26 (8.6)	27

SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1

治験責任（分担）医師によって治験薬と関連があると判断された TEAE は、BAY 88-8223 群で 600 例中 386 例（64.3%）、プラセボ群で 301 例中 170 例（56.5%）に認められた。いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた治験薬と関連がある TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：18.3%（110/600 例）、プラセボ群：17.3%（52/301 例）〕、下痢〔16.7%（100/600 例）、7.6%（23/301 例）〕、悪心〔20.8%（125/600 例）、15.6%（47/301 例）〕、疲労〔12.2%（73/600 例）、10.3%（31/301 例）〕及び骨痛〔15.8%（95/600 例）、16.9%（51/301 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.3）。

治験薬と関連がある TEAE の発現状況は両投与群で同様であった。しかしながら、悪心〔BAY 88-8223 群 20.8%（125/600 例）、プラセボ群：15.6%（47/301 例）〕、下痢〔16.7%（100/600 例）、7.6%（23/301 例）〕、嘔吐〔9.2%（55/600 例）、6.0%（18/301 例）〕、好中球減少症〔3.8%（23/600 例）、0.3%（1/301 例）〕、血小板減少症〔7.0%（42/600 例）、4.0%（12/301 例）〕では、投与群間で発現割合にやや差異（3%以上）がみられた（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.3）。

CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE が認められた被験者は、BAY 88-8223 群（58.0%、348/600 例）でプラセボ群（63.8%、192/301 例）に比べて低かった。CTCAE グレード 3 又は 4 の発現割合の最も高かった TEAE は、骨痛〔BAY 88-8223 群：22.0%（132/600 例）、プラセボ群：25.9%（78/301 例）〕で、次いで貧血〔12.8%（77/600 例）、13.0%（39/301 例）〕であった。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した他の CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE は、好中球減少症〔2.2%（13/600 例）、0.7%（2/301 例）〕、血小板減少症〔6.5%（39/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、下痢〔1.3%（8/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、悪心〔1.7%（10/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、嘔吐〔1.7%（10/600 例）、2.3%（7/301 例）〕、疲労〔4.3%（26/600 例）、6.0%（18/301 例）〕、全身健康状態低下〔1.8%（11/600 例）、3.3%（10/301 例）〕、肺炎〔1.7%（10/600 例）、2.3%（7/301 例）〕、尿路感染〔1.5%（9/600 例）、2.3%（7/301 例）、筋力低下〔0.5%（3/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、病的骨折〔2.2%（13/600 例）、3.3%（10/301 例）〕、悪性新生物進行〔2.3%（14/600 例）、1.7%（5/301 例）〕、脊髄圧迫〔3.3%（20/600 例）、5.6%（17/301 例）〕、尿閉〔1.7%（10/600 例）、2.0%（6/301 例）〕及び呼吸困難〔1.8%（11/600 例）、2.3%（7/301 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.5）。

CTCAE グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（61.5%、369/600 例）でプラセボ群（69.8%、210/301 例）に比べて低かった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.5.1）。

CTCAE グレード 5 の TEAE の発現割合を表 2.7.6.6- 35 に示す。CTCAE グレード 5 の TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（15.8%、95/600 例）でプラセボ群（22.3%、67/301 例）に比べて低かった。BAY 88-8223 群で、治験薬と関連なしと判断された CTCAE グレード 5 の骨髄機能不全（被験者 034-004）が 1 例に認められた（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 20.2 Listing 18）。

表 2.7.6.6- 35　TEAE：CTCAE グレード 5（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Placebo N=301 n (%)
Subjects with at least 1 CTC Grade 5 TEAE		95 (15.8)	67 (22.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**
Anaemia	貧血	0	1 (0.3)
Bone marrow failure[a]	骨髄機能不全[a]	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**7 (1.2)**	**7 (2.3)**
Angina pectoris	狭心症	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2)	1 (0.3)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.3)
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	2 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.2)**	**0**
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**11 (1.8)**	**4 (1.3)**
Death	死亡	4 (0.7)	1 (0.3)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	5 (0.8)	2 (0.7)
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.3)	0
Sudden death	突然死	0	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (0.2)**	**0**
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (1.2)**	**3 (1.0)**
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (0.2)	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	1 (0.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.2)	0
Pneumonia	肺炎	4 (0.7)	0
Sepsis	敗血症	1 (0.2)	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (0.2)**	**0**
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**
Cachexia	悪液質	1 (0.2)	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	**58 (9.7)**	**38 (12.6)**
Bone marrow tumour cell infiltration[b]	腫瘍細胞の骨髄浸潤[b]	1 (0.2)	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.3)
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2)	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	53 (8.8)	34 (11.3)
Metastases to bone	骨転移	0	1 (0.3)

表 2.7.6.6- 35 TEAE：CTCAE グレード 5（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

MedDRA Ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Placebo N=301 n (%)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	1 (0.3)
Metastases to liver	肝転移	3 (0.5)	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (0.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (0.5)**	**2 (0.7)**
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.2)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (0.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (0.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (0.2)**	**0**
Confusional state	錯乱状態	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.2)**	**2 (0.7)**
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	2 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (0.3)**	**9 (3.0)**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2)	3 (1.0)
Pleural effusion	胸水	0	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.2)	3 (1.0)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once at the maximum CTCAE severity grade within a MedDRA system organ class and preferred term. TEAEs with missing serious flags were regarded as serious.

Note Within a MedDRA system organ class and preferred term a missing CTCAE grade was taken as the 'worst' case unless the non-missing CTC grade = 5 then the maximum toxicity was CTCAE grade 5.

a: Diagnosis of bone marrow failure (Subject 034/004) was based on laboratory measurements. No bone marrow biopsy was performed.

b: Diagnosis of bone marrow tumor cell infiltration (Subject 074/002) was based on bone marrow biopsy.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.4.1

各投与後 1 週間以内に TEAE を発現した被験者の割合は、5 回目投与を除き、2 回目投与後以降、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かった。プラセボ群で発現割合が高かった主な要因は骨痛であった。1 回目投与後 1 週間以内の悪心及び下痢の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。各投与後 1 週間以内の悪心及び嘔吐の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。下痢の発現割合は 6 回目投与後を除き BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.9.1～23.3.9.6）。

1 回目投与後 4 日以内に発現したの骨痛の発現割合に投与群間で差異は認められなかった〔BAY 88-8223 群：10.0%（60/600 例）、プラセボ群：9.0%（27/301 例）〕。2 回目投与後から 4 回目投与後では、骨痛の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低く、2 回目投与後では BAY 88-8223 群で 6.0%（36/600 例）、プラセボ群で 9.0%（27/301 例）、3 回目投与後

ではそれぞれ 4.7%（28/600 例）、6.6%（20/301 例）、4 回目投与後ではそれぞれ 3.7%（22/600 例）、6.0%（18/301 例）であった。5 回目投与後〔BAY 88-8223 群：3.2%（19/600 例）、プラセボ群：2.7%（8/301 例）〕及び 6 回目投与後〔3.2%（19/600 例）、4.3%（13/301 例）〕の骨痛の発現割合は同程度であったが、1 回目投与後よりかなり低かった。骨痛の発現時期は、両投与群ともほとんどが各投与後 1 日以内であり、BAY 88-8223 投与による疼痛増強は認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.7.1.1～23.7.1.6）。

ほとんどの TEAE は CTCAE グレード 3 以下であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.4.1）。また、ほとんどの TEAE は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.4.3）。

2.7.6.6.3.3.2.2　投与終了後有害事象

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

治験薬と関連のある投与終了後有害事象が、BAY 88-8223 群で 9 例（1.8%）、プラセボ群で 4 例（1.6%）で報告された。貧血が BAY 88-8223 群で 3 例（0.6%）、プラセボ群で 3 例（1.2%）に認められた。白血球減少症が BAY 88-8223 群で 2 例（0.4%）、好中球減少症が BAY 88-8223 群で 1 例（0.2%）に認められたが、いずれもプラセボ群では認められなかった。心肺不全がプラセボ群の 1 例（0.4%）に認められたが、BAY 88-8223 群では認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.8）。CTCAE グレード 5 の事象が BAY 88-8223 群の 1 例（肺炎）及びプラセボ群の 1 例（心肺不全）に認められ、CTCAE グレード 4 の事象が BAY 88-8223 群の 2 例（貧血、白血球減少症、各 1 例）に認められたが、その他の事象はいずれも CTCAE グレード 3 以下であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.4.4）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

治験薬と関連のある投与終了後有害事象は、29 例〔BAY 88-8223 群：3.5%（21/600 例）、プラセボ群：2.7%（8/301 例）〕で報告された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.4.4）。貧血は、BAY 88-8223 群で 8 例（1.3%、8/600 例）、プラセボ群で 5 例（1.7%、5/301 例）に認められた。血小板減少症は、BAY 88-8223 群で 2 例（0.3%、2/600 例）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。白血球減少症及び好中球減少症は BAY 88-8223 群で各 2 例（0.3%、2/600 例）に認められたが、プラセボ群ではいずれも認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.8）。

再生不良性貧血（被験者番号 149/009、骨髄生検により確認された）が BAY 88-8223 群で 1 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。

心肺不全がプラセボ群で 1 例（0.3%、1/301 例）に認められたが、BAY 88-8223 群では認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.8）。

2.7.6.6.3.3.2.3　晩期毒性

晩期毒性として、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、原発性骨腫瘍又は前立腺以外の臓器の原発性癌などについて評価した。

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

本データカットオフ時点において、7 回の追跡調査来院ではいずれの被験者にも晩期毒性は認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 30）。

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

BAY 88-8223群の1例（被験者番号244/001）で追跡調査第1回来院時に膀胱癌が報告された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 30、Section 20.2 Listing 24）。本被験者は80歳の男性で2010年10月8日に無作為割付けされ、2010年10月22日から2011年3月18日までBAY 88-8223が投与された（55kBq/kgを合計6回投与）。前治療として、LHRH作動薬（Lupron）による治療を受けていた（期間不明）。2010年11月3日、BAY 88-8223初回投与の12日後、被験者はCTCAEグレード1の良性前立腺肥大症と診断された。フィナステリドが投与されたが、この事象（転帰）はデータカットオフ日まで継続した。被験者は2011年1月9日に血尿と診断された。同年4月13日に膀胱鏡検査が行われ、膀胱癌が発見された。治験責任（分担）医師は、この膀胱癌は治験薬と関連なしと判断した。

BAY 88-8223群の1例（被験者番号006/022）で追跡調査第6回来院時に、前立腺癌に由来しないリンパ節転移が報告された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 30、Section 20.2 Listing 24）。

これらの事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断されたため、有害事象として記録されなかった。

2.7.6.6.3.3.3　死亡

中間解析（2010年10月14日データカットオフ）

SAFにおける死亡の要約を表2.7.6.6- 36に示す。試験期間中にITTでは316例の死亡が報告された。SAFでは762例中305例の死亡が報告された。内訳は、BAY 88-8223群で184例（36.1%、184/509例）、プラセボ群で121例（47.8%、121/253例）であった。30%以上が病勢進行による死亡であった〔BAY 88-8223群：30.8%（157/509例）、プラセボ群：37.9%（96/253例）〕。前立腺癌関連の死因で最も多かったのは骨転移であった（27.3%、34.4%）。前立腺癌と関連のない死因で最も多かったのは心疾患イベントであり、BAY 88-8223群で、心不全及び心筋梗塞が各2例（0.4%）、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心肺停止及び心肺不全が各1例（0.2%）、プラセボ群で、心不全が3例（1.2%）及び心肺不全が2例（0.8%）であったが、いずれも治験薬との関連はなく、高齢の被験者集団においては予測されるものである（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 24、Section 20.2 Listing 19）。

治験薬投与期間中に死亡した被験者の割合は、BAY 88-8223群で3.9%（20/509例）、プラセボ群で7.5%（19/253例）であった。プラセボ群では、BAY 88-8223群と比べて早期死亡例の割合が高かった。死亡例が最も多かった時期は、1回目投与の24週後から1年後であった〔BAY 88-8223群：17.1%（87/509例）、プラセボ群：18.2%（46/253例）〕。

死亡に至ったTEAEで最も発現割合が高かったのは、両投与群とも疾患進行（悪性新生物進行）であり、BAY 88-8223群（7.9%、40/509例）でプラセボ群（11.5%、29/253例）に比べて低かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.7）。ほとんどの死亡は治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連があるかもしれないと判断された死亡は、脳出血（被験者番号002/013）、肺塞栓症（被験者番号005/002）、肺炎（被験者番号011/006）、心筋梗塞疑い又は腸管虚血（被験者番号035/027）及び骨転移（被験者番号233/002）であり、いずれもBAY 88-8223群であった。プラセボ群で治験薬と関連があると判断された死亡は認められなかった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 20.2 Listing 19）。

表 2.7.6.6- 36　死亡時期別及び死因別の死亡（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Category	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Placebo N=253 n (%)
Subjects who died	184 (36.1)	121 (47.8)
During treatment period	20 (3.9)	19 (7.5)
During 3-year follow-up period	164 (32.2)	102 (40.3)
Prostate cancer-related death	157 (30.8)	96 (37.9)
Skeletal metastases	139 (27.3)	87 (34.4)
Liver metastases	14 (2.8)	7 (2.8)
Lung metastases	8 (1.6)	2 (0.8)
Lymph metastases	9 (1.8)	3 (1.2)
Brain metastases	7 (1.4)	2 (0.8)
Other metastases	16 (3.1)	8 (3.2)
Non-prostate cancer-related death	25 (4.9)	24 (9.5)
Relationship between death and study treatment[a]		
Probable	0	0
Possible	5 (1.0)	0
Unrelated	179 (35.2)	121 (47.8)
Time to death from first injection		
0 - ≤ 4 weeks	3 (0.6)	2 (0.8)
4 - ≤ 8 weeks	11 (2.2)	7 (2.8)
8 - ≤ 12 weeks	10 (2.0)	8 (3.2)
12 - ≤ 16 weeks	12 (2.4)	17 (6.7)
16 - ≤ 20 weeks	13 (2.6)	12 (4.7)
20 - ≤ 24 weeks	19 (3.7)	8 (3.2)
24 weeks - ≤ 1 year	87 (17.1)	46 (18.2)
1 year - ≤ 2 years	29 (5.7)	20 (7.9)
> 2 years	0	1 (0.4)

SAF: safety analysis set
a:　According to the investigator's judgment. Subjects with possible relationship were: 002/013, 005/002, 011/006, 035/027, 233/002.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 24

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

SAF における死亡の要約を表 2.7.6.6- 37 に示す。試験期間中に ITT では 531 例の死亡が報告された。このうち 12 例は治験薬投与前の死亡であったため、SAF では 901 例中 519 例の死亡が報告された。内訳は、BAY 88-8223 群で 327 例（54.5%、327/600 例）、プラセボ群で 192 例（63.8%、192/301 例）であった。死因が病勢進行であった被験者の割合は、BAY 88-8223 群で 48.3%（290/600 例）、プラセボ群で 49.8%（150/301 例）であり、最も多かった前立腺癌関連の死因は骨転移であった（BAY 88-8223 群 40.7%、プラセボ群 45.2%）。前立腺癌と関連のない死因の被験者の割合は、BAY 88-8223 群（5.8%、35/600 例）でプラセボ群（13.6%、41/301 例）に比べて低く、死因の大部分が心疾患イベントであった。心疾患イベントとして、BAY 88-8223 群では、心筋梗塞が 4 例（0.7%）、心不全及びうっ血性心不全が各 2 例（0.3%）、急性心筋梗塞、心停止、心肺停止及び心肺不全が各 1 例（0.2%）に認められ、プラセボ群では心不全が 3 例（1.0%）、急性心筋梗塞、心肺不全及び心筋梗塞が各 2 例（0.7%）、心肺停止が 1 例（0.3%）に認められたが、いずれも治験薬との関連はなく、高齢の被験者集団においては予測されたものである（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 24、Section 20.2 Listing 19）。

全体として、治験薬投与期間中に死亡した被験者の割合は BAY 88-8223 群で 4.0%（24/600 例）、プラセボ群で 7.3%（22/301 例）であった。死亡例の割合が BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに低かった期間は、0～4 週以内〔BAY 88-8223 群：0.7%（4/600 例）、プラセボ群：1.3%（4/301 例）〕、4～8 週以内〔2.0%（12/600 例）、2.7%（8/301 例）〕、8～12 週以内〔2.0%（12/600 例）、3.0%（9/301 例）〕、12～16 週以内〔2.7%（16/600 例）、6.3%（19/301 例）〕、16～20 週以内〔3.3%（20/600 例）、6.0%（18/301 例）〕であった。死亡例が最も多かった時期は治験薬の 1 回目投与の 24 週後から 1 年後であった（BAY 88-8223 群 22.3%、134/600 例；プラセボ群 25.9%、78/301 例）。

死亡に至った TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（16.0%、96/600 例）でプラセボ群（22.3%、67/301 例）に比べて低かった。最も多く報告された死亡に至った TEAE は、両投与群共に悪性新生物進行であった。悪性新生物進行の発現割合は、BAY 88-8223 群（9.0%、54/600 例）でプラセボ群（11.3%、34/301 例）に比べて低かった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.7）。

表 2.7.6.6- 37 死亡時期別及び死因別の死亡（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Category	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Placebo N=301 n (%)
Subjects who died	327 (54.5)	192 (63.8)
During treatment period[a]	24 (4.0)	22 (7.3)
During 3-year follow-up period	303 (50.5)	170 (56.5)
Prostate cancer-related death	290 (48.3)	150 (49.8)
Skeletal metastases	244 (40.7)	136 (45.2)
Liver metastases	24 (4.0)	8 (2.7)
Lung metastases	11 (1.8)	2 (0.7)
Lymph metastases	26 (4.3)	5 (1.7)
Brain metastases	15 (2.5)	5 (1.7)
Other metastases	36 (6.0)	13 (4.3)
Non-prostate cancer-related death	35 (5.8)	41 (13.6)
Relationship between death and study treatment[b]		
Probable	0	1 (0.3)
Possible	7 (1.2)	0
Unrelated	320 (53.3)	191 (63.5)
Time to death from first injection		
0 - ≤ 4 weeks	4 (0.7)	4 (1.3)
4 - ≤ 8 weeks	12 (2.0)	8 (2.7)
8 - ≤ 12 weeks	12 (2.0)	9 (3.0)
12 - ≤ 16 weeks	16 (2.7)	19 (6.3)
16 - ≤ 20 weeks	20 (3.3)	18 (6.0)
20 - ≤ 24 weeks	26 (4.3)	11 (3.7)
24 weeks - ≤ 1 year	134 (22.3)	78 (25.9)
1 year - ≤ 2 years	90 (15.0)	42 (14.0)
> 2 years	11 (1.8)	3 (1.0)
Missing	2 (0.3)	0

SAF: safety analysis set

a: Treatment period was defined as up to the last dose, which was 28 days.

b: According to the investigator's judgment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 24

大多数の死亡は治験薬と関連なしと判断された。死亡に関する治験責任（分担）医師の報告（Death Report）では、関連なしと判断された死亡例の内訳は、BAY 88-8223 群が 327 例中 320 例、プラセボ群が死亡例 192 例中 191 例であった。治験薬と関連があると判断された死亡例は、プラセボ群 1 例、BAY 88-8223 群 7 例であった。これらの死亡例の一覧を表 2.7.6.6- 38 に、被験者の叙述を 2.7.6.6.a-2（付録）に示す。

なお、治験薬と関連のある死亡に至った TEAE として集計された事象は、BAY 88-8223 群の脳出血、死亡、肺塞栓症、腸閉塞、脳血管発作（各 1 例）であった。

表 2.7.6.6- 38　治験薬と関連のある死亡（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Subject ID	Cause of death	Relationship	Period of death	Time of death relative to 1st injection	Death caused by PC
BAY 88-8223					
002-013	脳出血	Possible	3-year F/U	16 - ≤ 20 weeks	No
005-002	肺塞栓症	Possible	3-year F/U	24 weeks - ≤ 1 year	No
011-006	肺炎	Possible	3-year F/U	1 year - ≤ 2 years	No
035-027	心筋梗塞又は腸管虚血の可能性	Possible	Treatment	4 - ≤ 8 weeks	No
146-004	他の転移（多臓器不全を伴う全身状態の悪化）	Possible	Treatment	0 - ≤ 4 weeks	Yes
173-008	脳血管発作	Possible	3-year F/U	24 weeks - ≤ 1 year	No
233-002	骨転移	Possible	3-year F/U	8 - ≤ 12 weeks	Yes
Placebo					
001-038	骨転移	Probable	3-year F/U	4 - ≤ 8 weeks	Yes

F/U: follow-up, PC: prostate cancer, SAF: safety analysis set
Note　Related TEAE and SAEs were those events with a causality of possible, probable, or missing.
Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 20.2 Listing 19

2.7.6.6.3.3.4　重篤な有害事象

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

いずれかの投与群において 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.6- 39 に示す。

総じて、重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（41.8%、213/509 例）でプラセボ群（54.9%、139/253 例）に比べて低かった。重篤な TEAE の発現件数は BAY 88-8223 群で 496 件、プラセボ群で 271 件であった。

発現割合が比較的高かった（いずれかの投与群で 5%以上）重篤な TEAE は、原疾患に由来するものであり、悪性新生物進行〔BAY 88-8223 群：9.0%（46/509 例）、47 件、プラセボ群：12.3%（31/253 例）、33 件〕、骨痛〔9.4%（48/509 例）、59 件、15.4%（39/253 例）、44 件〕、貧血〔7.1%（36/509 例）、53 件、7.1%（18/253 例）、23 件〕であった。その他の重篤な TEAE の発現割合はいずれも 5%未満であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2）。

概して、重篤な TEAE の発現割合に投与群間で意味のある差異は認められなかった。なお、1%以上の差が認められたのは、骨痛〔BAY 88-8223 群：9.4%（48/509 例）、プラセボ群：15.4%（39/253 例）〕、悪性新生物進行〔9.0%（46/509 例）、12.3%（31/253 例）〕、病的骨折〔1.8%（9/509 例）、3.6%（9/253 例）〕、下気道感染〔1.4%（7/509 例）、0%〕、尿路感

染〔0.6%（3/509 例）、2.0%（5/253 例）〕、脊髄圧迫〔3.3%（17/509 例）、4.7%（12/253 例）〕、下痢〔0.4%（2/509 例、1.6%（4/253 例）〕、尿閉〔1.0%（5/509 例）、2.4%（6/253 例）〕、血小板減少症〔1.8%（9/509 例）、0.8%（2/253 例）〕、疲労〔1.0%（5/509 例）、2.0%（5/253 例）〕、脱水〔1.8%（9/509 例）、0.8%（2/253 例）〕、脳虚血〔0.2%（1/509 例）、1.2%（3/253 例）〕、腎不全〔1.4%（7/509 例）、0.4%（1/253 例）〕、呼吸困難〔0.8%（4/509 例）、2.0%（5/253 例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2）。

1 例以上で報告された血液学的検査に関連した重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：7.1%（36/509 例）、プラセボ群：7.1%（18/253 例）〕以外に、白血球減少症〔0.4%（2/509 例）、0%〕、好中球減少症〔0.4%（2/509 例）、0.4%（1/253 例）〕、汎血球減少症〔0.8%（4/509 例）、0%〕及び血小板減少症〔1.8%（9/509 例）、0.8%、2/253 例〕〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/ Section 18.1 Table 23.3.2）。

重篤な TEAE として非病的骨折が、BAY 88-8223 群で 6 例（1.2%、6/509 例）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。骨折（病的及び非病的）の発現割合に群間差は認められなかった〔BAY 88-8223 群：2.9%（15/509 例）、プラセボ群：3.6%（9/253 例）〕（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2）。

表 2.7.6.6- 39 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Events	Placebo N=253 n (%)	Events
Subjects with at least 1 serious TEAE		213 (41.8)	496	139 (54.9)	271
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**44 (8.6)**	**72**	**20 (7.9)**	**26**
Anaemia	貧血	36 (7.1)	53	18 (7.1)	23
Thrombocytopenia	血小板減少症	9 (1.8)	9	2 (0.8)	2
Cardiac disorders	**心臓障害**	**17 (3.3)**	**20**	**12 (4.7)**	**13**
Atrial fibrillation	心房細動	3 (0.6)	3	3 (1.2)	3
Cardiac failure	心不全	2 (0.4)	2	3 (1.2)	3
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**31 (6.1)**	**48**	**19 (7.5)**	**25**
Constipation	便秘	6 (1.2)	6	3 (1.2)	3
Diarrhoea	下痢	2 (0.4)	2	4 (1.6)	4
Nausea	悪心	7 (1.4)	8	5 (2.0)	6
Vomiting	嘔吐	10 (2.0)	18	7 (2.8)	7
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**29 (5.7)**	**37**	**17 (6.7)**	**18**
Fatigue	疲労	5 (1.0)	6	5 (2.0)	5
General physical health deterioration	全身健康状態低下	9 (1.8)	9	5 (2.0)	5
Pyrexia	発熱	5 (1.0)	8	4 (1.6)	5
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**42 (8.3)**	**49**	**23 (9.1)**	**28**
Infection	感染	7 (1.4)	8	2 (0.8)	2
Lower respiratory tract infection	下気道感染	7 (1.4)	8	0	0
Pneumonia	肺炎	12 (2.4)	12	6 (2.4)	7
Sepsis	敗血症	5 (1.0)	5	4 (1.6)	4
Urinary tract infection	尿路感染	3 (0.6)	3	5 (2.0)	5
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**18 (3.5)**	**25**	**3 (1.2)**	**3**
Dehydration	脱水	9 (1.8)	15	2 (0.8)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**58 (11.4)**	**72**	**49 (19.4)**	**57**
Bone pain	骨痛	48 (9.4)	59	39 (15.4)	44
Pathological fracture	病的骨折	9 (1.8)	9	9 (3.6)	9
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	**55 (10.8)**	**58**	**36 (14.2)**	**38**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	46 (9.0)	47	31 (12.3)	33
Nervous system disorders	**神経系障害**	**32 (6.3)**	**34**	**26 (10.3)**	**27**
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2)	1	3 (1.2)	3
Spinal cord compression	脊髄圧迫	17 (3.3)	17	12 (4.7)	12
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (0.6)**	**5**	**3 (1.2)**	**3**
Confusional state	錯乱状態	2 (0.4)	2	3 (1.2)	3
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**27 (5.3)**	**33**	**12 (4.7)**	**16**
Haematuria	血尿	8 (1.6)	9	4 (1.6)	6
Renal failure	腎不全	7 (1.4)	7	1 (0.4)	1
Urinary retention	尿閉	5 (1.0)	5	6 (2.4)	6

表 2.7.6.6- 39 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=509 n (%)	Events	Placebo N=253 n (%)	Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**13 (2.6)**	**16**	**14 (5.5)**	**14**
Dyspnoea	呼吸困難	4 (0.8)	4	5 (2.0)	5
Pleural effusion	胸水	3 (0.6)	5	3 (1.2)	3
Pulmonary embolism	肺塞栓症	4 (0.8)	4	3 (1.2)	3

SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.

Note TEAEs with missing serious flag were regarded as serious.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、BAY 88-8223 群で 56 例（11.0%、56/509 例）、プラセボ群で 25 例（9.9%、25/253 例）に認められた。発現割合が比較的高かった（いずれかの投与群において 1%以上）治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：5.7%（29/509 例）、プラセボ群：3.6%（9/253 例）〕、血小板減少症〔1.6%（8/509 例）、0.8%（2/253 例）〕及び骨痛〔1.0%（5/509 例）、1.2%（3/253 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.4）。

プラセボ群の 1 例で、胃癌が重篤な TEAE として報告された（0.4%、1/253 例）。BAY 88-8223 群では 2 次性悪性腫瘍の報告はなかった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.2）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

いずれかの投与群において 1%以上の被験者に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.6- 40 に示す。

総じて、重篤な TEAE の発現割合は、BAY 88-8223 群（47.2%、283/600 例）でプラセボ群（60.5%、182/301 例）に比べて低かった。重篤な TEAE の総発現件数は、BAY 88-8223 群で 679 件、プラセボ群で 389 件であった。

いずれかの投与群において 5%以上の被験者に発現した重篤な TEAE は、原疾患に由来するものであり、悪性新生物進行〔BAY 88-8223 群：10.8%（65/600 例）、67 件、プラセボ群：12.3%（37/301 例）、41 件〕、骨痛〔10.2%（61/600 例）、76 件、16.3%（49/301 例）、55 件〕、貧血〔8.2%（49/600 例）、68 件、8.3%（25/301 例）、34 件〕、脊髄圧迫〔3.5%（21/600 例）、21 件、5.3%（16/301 例）、16 件〕であった。その他の重篤な TEAE の発現割合はいずれも 3.7%以下であった。

概して、重篤な TEAE の発現割合に投与群間で意味のある差異は認められなかった。なお、1%以上の差が認められたのは、骨痛〔BAY 88-8223 群：10.2%（61/600 例）、プラセボ群：16.3%（49/301 例）〕、悪性新生物進行〔10.8%（65/600 例）、12.3%（37/301 例）〕、疲労〔1.0%（6/600 例）、3.0%（9/301 例）〕、脊髄圧迫〔3.5%（21/600 例）、5.3%（16/301 例）〕、病的骨折〔2.3%（14/600 例）、3.7%：（11/301 例）〕、血小板減少症〔2.3%（14/600 例）、1.0%（3/301 例）〕、尿閉〔1.7%（10/600 例）、3.0%（9/301 例）〕、尿路感染〔0.8%（5/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、心不全〔0.3%（2/600 例）、1.3%（4/301

例）〕、発熱〔1.0%（6/600 例）、2.0%（6/301 例）〕、脱水〔2.0%（12/600 例）、1.0%（3/301 例）〕、肺塞栓症〔1.0%（6/600 例）、2.0%（6/301 例）〕であった（5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2）。

2 例以上の被験者で報告された血液学的検査に関連した重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：8.2%（49/600 例）、プラセボ群：8.3%（25/301 例）〕以外に、白血球減少症〔0.5%（3/600 例）、0%〕、好中球減少症〔0.5%（3/600 例）、 0.3%（1/301 例）〕、汎血球減少症〔0.8%（5/600 例）、0%〕、血小板減少症〔2.3%（14/600 例）、1.0%（3/301 例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2）。

重篤な TEAE として、非病的骨折が BAY 88-8223 群で 7 件（1.2%、7/600 例）、プラセボ群で 1 件（0.3%、1/301 例）報告された。骨折（病的及び非病的）の総発現件数に群間差は認められず、発現割合は BAY 88-8223 群で 3.5%（21/600 例）、プラセボ群で 4.0%（12/301 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2）。

表 2.7.6.6- 40 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Events	Placebo N=301 n (%)	Events
Subjects with at least 1 serious TEAE		283 (47.2)	679	182 (60.5)	389
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**62 (10.3)**	**95**	**28 (9.3)**	**40**
Anaemia	貧血	49 (8.2)	68	25 (8.3)	34
Thrombocytopenia	血小板減少症	14 (2.3)	14	3 (1.0)	3
Cardiac disorders	**心臓障害**	**20 (3.3)**	**24**	**18 (6.0)**	**22**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Atrial fibrillation	心房細動	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4
Cardiac failure	心不全	2 (0.3)	2	4 (1.3)	4
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5)	3	3 (1.0)	3
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**39 (6.5)**	**60**	**23 (7.6)**	**29**
Constipation	便秘	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4
Diarrhoea	下痢	3 (0.5)	3	4 (1.3)	4
Nausea	悪心	9 (1.5)	10	5 (1.7)	6
Vomiting	嘔吐	11 (1.8)	20	7 (2.3)	7
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**40 (6.7)**	**48**	**27 (9.0)**	**30**
Fatigue	疲労	6 (1.0)	7	9 (3.0)	9
General physical health deterioration	全身健康状態低下	14 (2.3)	14	7 (2.3)	7
Pyrexia	発熱	6 (1.0)	9	6 (2.0)	7
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**57 (9.5)**	**68**	**31 (10.3)**	**39**
Infection	感染	10 (1.7)	12	3 (1.0)	3
Lower respiratory tract infection	下気道感染	8 (1.3)	9	2 (0.7)	2
Pneumonia	肺炎	15 (2.5)	16	7 (2.3)	8
Sepsis	敗血症	7 (1.2)	7	4 (1.3)	4
Urinary tract infection	尿路感染	5 (0.8)	5	6 (2.0)	6
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**22 (3.7)**	**32**	**6 (2.0)**	**6**
Dehydration	脱水	12 (2.0)	20	3 (1.0)	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**81 (13.5)**	**105**	**64 (21.3)**	**74**
Bone pain	骨痛	61 (10.2)	76	49 (16.3)	55
Pathological fracture	病的骨折	14 (2.3)	14	11 (3.7)	11
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**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）**	**76 (12.7)**	**81**	**43 (14.3)**	**48**
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	65 (10.8)	67	37 (12.3)	41
Nervous system disorders	**神経系障害**	**44 (7.3)**	**49**	**36 (12.0)**	**40**
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1	3 (1.0)	3
Spinal cord compression	脊髄圧迫	21 (3.5)	21	16 (5.3)	16

表 2.7.6.6- 40 重篤な TEAE：いずれかの投与群で 1%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAY 88-8223 N=600 n (%)	Events	Placebo N=301 n (%)	Events
Psychiatric disorders	**精神障害**	**7 (1.2)**	**10**	**4 (1.3)**	**4**
Confusional state	錯乱状態	6 (1.0)	6	3 (1.0)	3
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**38 (6.3)**	**49**	**20 (6.6)**	**24**
Haematuria	血尿	11 (1.8)	12	7 (2.3)	9
Hydronephrosis	水腎症	8 (1.3)	10	2 (0.7)	2
Renal failure	腎不全	7 (1.2)	7	2 (0.7)	2
Urinary retention	尿閉	10 (1.7)	10	9 (3.0)	9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**16 (2.7)**	**23**	**21 (7.0)**	**25**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	1	3 (1.0)	4
Dyspnoea	呼吸困難	6 (1.0)	6	5 (1.7)	5
Pleural effusion	胸水	4 (0.7)	8	3 (1.0)	3
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (1.0)	6	6 (2.0)	6

SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note　For each subject, multiple occurrences of the same event were counted once within a MedDRA system organ class and preferred term.　TEAEs with missing serious flags were regarded as serious.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.2

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、BAY 88-8223 群で 72 例（12.0%、72/600 例）、プラセボ群で 30 例（10.0%、30/301 例）に認められた。いずれかの投与群において 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は、貧血〔BAY 88-8223 群：6.0%（36/600 例）、プラセボ群：3.7%（11/301 例）〕、血小板減少症〔1.8%（11/600 例）、1.0%（3/301 例）〕、骨痛〔1.0%（6/600 例）、2.0%（6/301 例）〕であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.4）。

プラセボ群の 1 例で、胃癌が重篤な TEAE として報告された（0.3%、1/301 例）。また、BAY 88-8223 群の 1 例（0.2%、1/600 例）で 2 次性悪性腫瘍が報告され、この被験者（被験者番号 028/007）は肺の癌性リンパ管症を発症した。しかしながら、本事象は治験薬との関連性は否定され、原疾患の前立腺癌の進行によるものと判断された。

BAY 88-8223 群の 1 例（0.2%、1/600 例）で、再生不良性貧血（骨髄検査で確認）が重篤な投与終了後有害事象として報告され、治験薬と関連があると判断された（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.8、Section 20.2 Listing 18.2）。

2.7.6.6.3.3.5　その他の重要な有害事象

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

治験薬の投与の中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（13.0%、66/509 例）でプラセボ群（19.0%、48/253 例）に比べて低かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 23.3.6）。いずれかの投与群で 1%以上の被験者で報告された事象は以下のとおりであった。

- 貧血〔BAY 88-8223 群：1.6%（8/509 例）、プラセボ群：0.8%（2/253 例）〕
- 血小板減少症〔BAY 88-8223 群：1.4%（7/509 例）、プラセボ群：1.2%（3/253 例）〕
- 骨痛〔BAY 88-8223 群：0.6%（3/509 例）、プラセボ群：2.0%（5/253 例）〕
- 疲労〔BAY 88-8223 群：1.0%（5/509 例）、プラセボ群：2.0%（5/253 例）〕
- 全身健康状態低下〔BAY 88-8223 群：1.4%（7/509 例）、プラセボ群：0.8%（2/253 例）〕
- 悪性新生物進行〔BAY 88-8223 群：2.4%（12/509 例）、プラセボ群：3.6%（9/253 例）〕
- 脊髄圧迫〔BAY 88-8223 群：1.2%（6/509 例）、プラセボ群：1.6%（4/253 例）〕
- 発熱〔プラセボ群のみ、1.2%（3/253 例）〕

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

治験薬の投与の中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BAY 88-8223 群（16.3%、98/600 例）でプラセボ群（20.6％、62/301 例）に比べて低かった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.6）。いずれかの投与群で 1%以上の被験者で報告された事象は以下のとおりであった。

- 貧血〔BAY 88-8223 群：2.3%（14/600 例）、プラセボ群：1.0%（3/301 例）〕
- 血小板減少症〔BAY 88-8223 群：1.8%（11/600 例）、プラセボ群：1.3%（4/301 例）〕
- 骨痛〔BAY 88-8223 群：0.7%（4/600 例）、プラセボ群：2.3%（7/301 例）〕
- 疲労〔BAY 88-8223 群：0.8%（5/600 例）、プラセボ群：2.0%（6/301 例）〕
- 全身健康状態低下〔BAY 88-8223 群：1.7%（10/600 例）、プラセボ群：0.7%（2/301 例）〕
- 悪性新生物進行〔BAY 88-8223 群：3.8%（23/600 例）、プラセボ群：4.0%（12/301 例）〕
- 脊髄圧迫〔BAY 88-8223 群：1.2%（7/600 例）、プラセボ群：1.3%（4/301 例）〕
- 発熱〔プラセボ群のみ、1.0%（3/301 例）〕

治験薬の投与中止に至らなかった、臨床的に重要な TEAE を発現した被験者の割合を評価した。

眼障害は BAY 88-8223 群で 3.8%、プラセボ群で 5.6%の被験者に発現した。BAY 88-8223 群において発現割合が高かった事象は以下のとおりである（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。

- 霧視〔BAY 88-8223 群：1.0%（6/600 例）、プラセボ群：1.3%（4/301 例）〕
- 複視〔BAY 88-8223 群：0.8%（5/600 例）、プラセボ群：0.7%（2/301 例）〕
- 白内障〔BAY 88-8223 群：0.5%（3/600 例）、プラセボ群：0%〕

転移性前立腺癌と関連のない悪性新生物が 6 例で報告された〔BAY 88-8223 群：0.5%（3/600 例）、プラセボ群：1.0%（3/301 例）〕。報告された悪性新生物は以下のとおりである（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 23.3.1）。

- 胃癌〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）〕
- 新生物〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）〕
- 皮膚の新生物〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%〕
- 皮膚癌〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%〕
- 扁平上皮癌〔BAY 88-8223 群：0.2%（1/600 例）、プラセボ群：0%〕
- 皮膚有棘細胞癌〔BAY 88-8223 群：0%、プラセボ群：0.3%（1/301 例）〕

BAY 88-8223 群の 1 例で膀胱癌が報告された（2.7.6.6.3.3.2.3）。

2.7.6.6.3.3.6　臨床検査値

2.7.6.6.3.3.6.1　血液学的検査

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

注目すべき血液学的パラメータとして、第 24 週及び追跡調査第 2 回来院時におけるヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6- 41、表 2.7.6.6- 42 及び表 2.7.6.6- 43 に示す。また、ヘモグロビン、好中球数及び血小板数の推移を、図 2.7.6.6- 18、図 2.7.6.6- 19 及び図 2.7.6.6- 20 に示す。

ヘモグロビンの中央値は両投与群共に経時的に緩やかな減少を示し、この減少は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに長く持続した。しかしながら、追跡調査期間中は、プラセボ群の生存被験者数が少なく、生存中の被験者に対して選択バイアスが生じることに注意が必要である。

白血球数、好中球数及びリンパ球数は、BAY 88-8223 群で減少を示したものの、追跡調査期間に回復した。血小板数の中央値に投与群間で差異は認められなかった。BAY 88-8223 群で血小板数が基準値範囲を下回る被験者が多かったが、その後回復した。

表 2.7.6.6- 41　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院におけるヘモグロビンのベースラインからの変化量（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Parameter/ Study time point	BAY 88-8223 (N=509) Actual values	BAY 88-8223 (N=509) Change from baseline[a]	Placebo (N=253) Actual values	Placebo (N=253) Change from baseline[a]
Haemoglobin (g/dL)				
Baseline[a]				
n	505	NA	252	NA
Median	12.20	NA	12.10	NA
Min – Max	8.5 – 15.7	NA	8.7 – 16.4	NA
Week 24				
n	236	236	79	79
Median	11.20	-1.10	11.10	-0.80
Min - Max	5.6 – 16.0	-6.5 – 1.4	8.0 – 15.3	-6.4 – 2.0
Follow-up 2				
n	137	137	62	62
Median	10.90	-1.50	10.80	-1.25
Min – Max	4.3 – 14.6	-8.0 – 1.8	6.6 – 14.9	-6.5 – 2.6

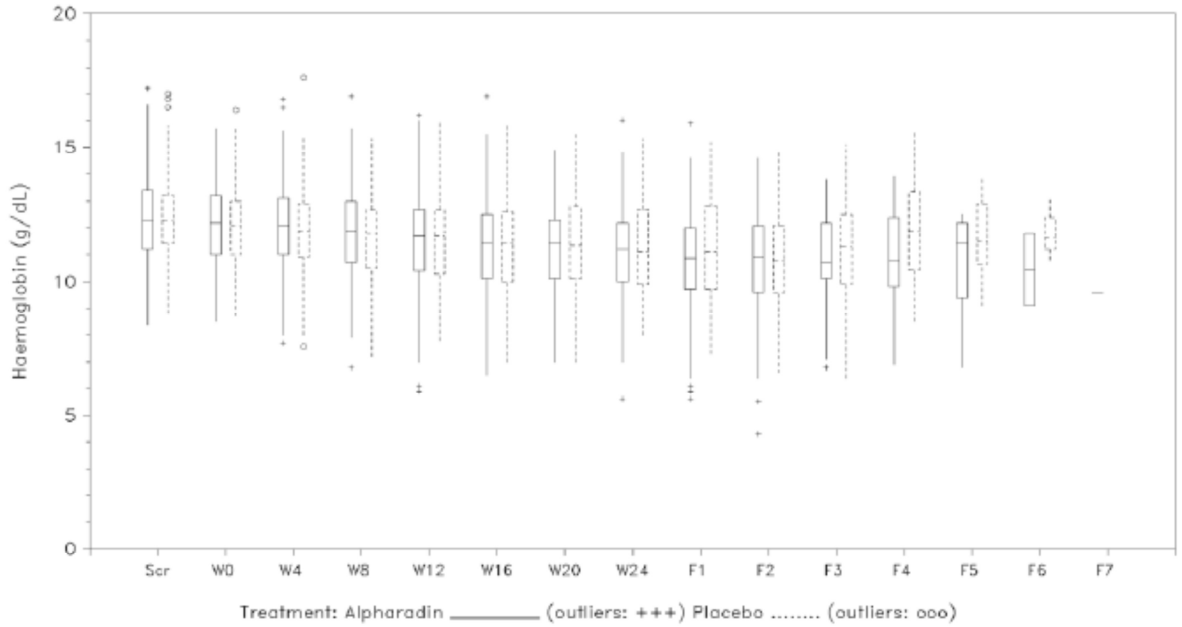
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, W: week, F: follow-up

Note The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 12.1

図 2.7.6.6- 18 ヘモグロビンの推移（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

表 2.7.6.6- 42　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における白血球数、好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=509)		Placebo (N=253)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	505	NA	252	NA
Median	6.87	NA	6.90	NA
Min – Max	2.9 – 21.6	NA	3.0 – 14.5	NA
Week 24				
n	236	236	79	79
Median	4.80	-1.95	6.80	0.10
Min – Max	1.7 – 15.0	-8.7 – 7.3	3.0 – 13.7	-4.1 – 7.1
Follow-up 2				
n	137	137	62	62
Median	5.70	-1.20	6.20	0.28
Min – Max	2.2 – 14.1	-6.3 – 7.4	1.0 – 18.5	-5.8 – 11.4
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	502	NA	252	NA
Median	4.500	NA	4.469	NA
Min – Max	1.20 – 17.14	NA	1.40 – 12.00	NA
Week 24				
n	235	235	79	79
Median	3.205	-1.100	4.498	0.300
Min – Max	0.87 – 12.98	-7.70 – 7.02	1.40 – 11.70	-3.65 – 6.00
Follow-up 2				
n	131	131	59	59
Median	3.900	-0.495	4.400	0.230
Min – Max	1.31 – 12.70	-5.80 – 7.67	0.20 – 16.41	-4.83 – 12.80
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	502	NA	250	NA
Median	1.341	NA	1.392	NA
Min – Max	0.32 – 6.83	NA	0.21 – 4.22	NA
Week 24				
n	235	235	79	79
Median	0.816	-0.500	1.300	-0.033
Min – Max	0.20 – 2.58	-3.83 – 1.30	0.33 – 4.30	-1.70 – 1.20
Follow-up 2				
n	131	131	59	59
Median	0.980	-0.400	1.100	-0.200
Min – Max	0.25 – 2.63	-2.69 – 1.00	0.32 – 7.80	-1.37 – 4.00

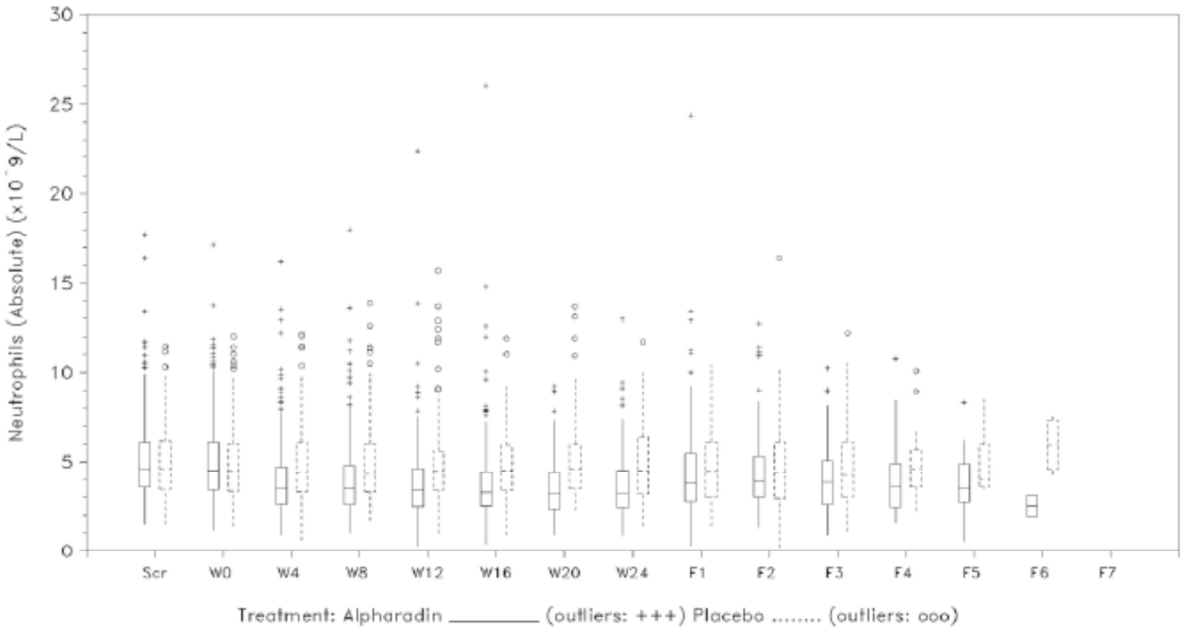
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, W: week, F: follow-up

Note: The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 12.5

図 2.7.6.6- 19 好中球数の推移（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

表 2.7.6.6- 43　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における血小板数のベースラインからの変化量（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=509)		Placebo (N=253)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Platelets ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	505	NA	251	NA
Median	244.0	NA	246.0	NA
Min – Max	69 – 645	NA	51 – 580	NA
Week 24				
n	236	236	79	79
Median	202.5	-43.5	227.0	4.0
Min – Max	21 – 695	-403 – 262	20 – 558	-270 – 272
Follow-up 2				
n	137	137	62	62
Median	223.0	-25.0	213.5	-26.5
Min – Max	14 – 557	-277 – 304	27 – 563	-216 – 310

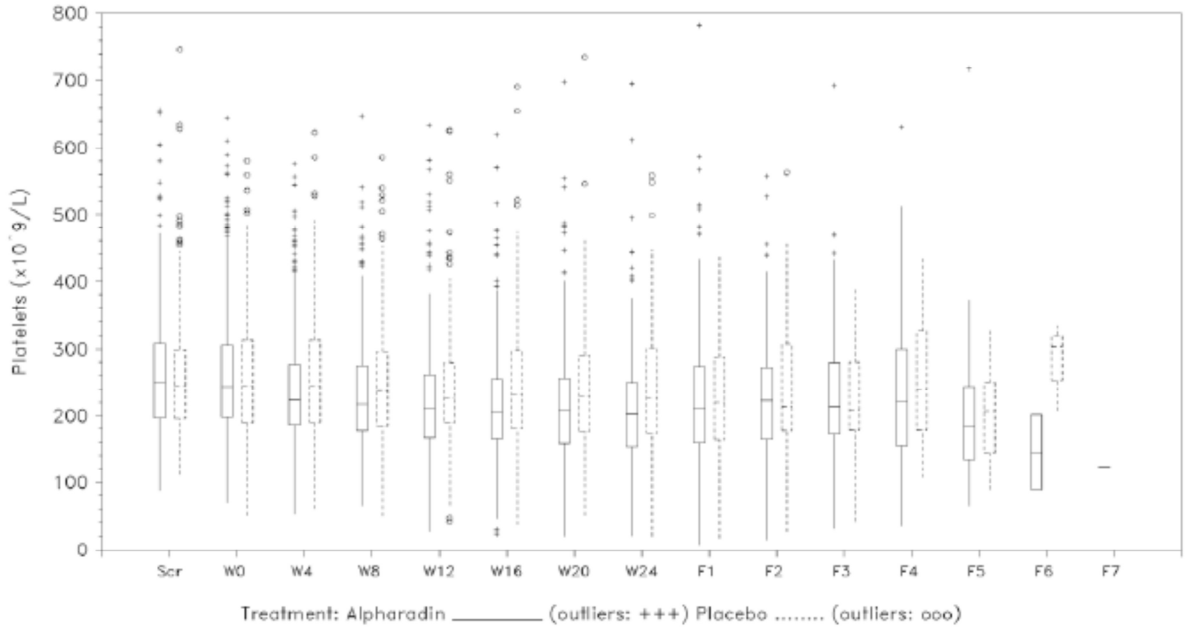
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, W: week, F: follow-up

Note　The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.2 Figure 12.10

図 2.7.6.6- 20　血小板数の推移（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

血液学的検査値の初回投与後から EOT までの最下点及び EOT から 1 年後までの最下点を CTCAE グレード別に表 2.7.6.6- 44 に示す。

初回投与後から EOT までのヘモグロビン減少の CTCAE グレードにおいて、各グレードを示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（CTCAE グレード 1：BAY 88-8223 群及びプラセボ群で、それぞれ 59.2%及び 60.1%、CTCAE グレード 2：それぞれ 30.0%及び 28.3%、CTCAE グレード 3：それぞれ 4.0%及び 3.4%）。両投与群の大多数の被験者において、白血球数の最下点は基準値範囲内であったが、BAY 88-8223 群ではプラセボ群と比べて、CTCAE グレード 1 及び 2 の白血球数減少を認めた被験者の割合が高かった。好中球数及びリンパ球数でも同様の結果がみられた。治験薬投与期間中の好中球数の中央値の変動は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて、緩やかで、可逆的であり、一貫して低い値であった。血小板数の推移も好中球数と同様であった。

表 2.7.6.6- 44 CTCAE グレード別の治験薬投与開始後の最下点（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

		From start of study treatment to EOT[a]		From EOT[a] to 1 year	
	CTCAE severity grade	BAY 88-8223 (N=509)	Placebo (N=253)	BAY 88-8223 (N=260)	Placebo (N=122)
Parameter	for nadir value	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haemoglobin (g/dL)	N	476	233	250	108
	Normal	29 (6.1)	19 (8.2)	7 (2.8)	5 (4.6)
	Grade 1	282 (59.2)	140 (60.1)	129 (51.6)	55 (50.9)
	Grade 2	143 (30.0)	66 (28.3)	86 (34.4)	41 (38.0)
	Grade 3	19 (4.0)	8 (3.4)	20 (8.0)	6 (5.6)
	Grade 4	3 (0.6)	0	8 (3.2)	1 (0.9)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	33	20	10	14
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)	N	476	233	250	108
	Normal	323 (67.9)	216 (92.7)	182 (72.8)	92 (85.2)
	Grade 1	86 (18.1)	16 (6.9)	35 (14.0)	8 (7.4)
	Grade 2	55 (11.6)	1 (0.4)	24 (9.6)	5 (4.6)
	Grade 3	12 (2.5)	0	7 (2.8)	3 (2.8)
	Grade 4	0	0	2 (0.8)	0
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	33	20	10	14
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	475	232	248	104
	Normal	398 (83.8)	225 (97.0)	223 (89.9)	94 (90.4)
	Grade 1	35 (7.4)	5 (2.2)	6 (2.4)	4 (3.8)
	Grade 2	33 (6.9)	2 (0.9)	10 (4.0)	3 (2.9)
	Grade 3	7 (1.5)	0	7 (2.8)	2 (1.9)
	Grade 4	2 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (1.0)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	34	21	12	18
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	475	231	246	104
	Normal	149 (31.4)	110 (47.6)	60 (24.4)	51 (49.0)
	Grade 1	99 (20.8)	61 (26.4)	62 (25.2)	28 (26.9)
	Grade 2	146 (30.7)	46 (19.9)	76 (30.9)	18 (17.3)
	Grade 3	81 (17.1)	13 (5.6)	47 (19.1)	6 (5.8)
	Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	34	22	14	18
Platelets ($\times 10^9$/L)	N	476	233	250	108
	Normal	344 (72.3)	182 (78.1)	185 (74.0)	82 (75.9)
	Grade 1	98 (20.6)	40 (17.2)	37 (14.8)	18 (16.7)
	Grade 2	23 (4.8)	7 (3.0)	13 (5.2)	4 (3.7)
	Grade 3	9 (1.9)	3 (1.3)	8 (3.2)	3 (2.8)
	Grade 4	2 (0.4)	1 (0.4)	7 (2.8)	1 (0.9)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	33	20	10	14

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, EOT: end of treatment, SAF: safety analysis set

Note CTCAE toxicity grade 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death.

a: End of treatment was 4 weeks post last injection.

b: Missing values are because some subjects have no post baseline laboratory assessment and therefore the nadir value could not be determined.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 25.5

ヘモグロビン 8g/dL 未満は、臨床的に重要な異常と考えられた。第 12 週以降、ヘモグロビンが 8g/dL を下回る被験者が BAY 88-8223 群でより多くみられ、この傾向は追跡調査期間まで持続した。貧血は、試験期間中、一貫してすべてのカテゴリーの TEAE（治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE）の中で最も多く報告された 3 つの事象のうちの 1 つであった。そのため、ヘモグロビン及び赤血球数の評価には特別な注意を払った。治験薬投与期間中の各来院時にはこれらのパラメータの値が基準値未満であった被験者が多かったものの、両投与群の大多数の被験者に認められた異常変動は治験責任（分担）医師により臨床的に重要ではないと判断された。

血液学的検査値は、全期間をとおして両投与群とも全体的に安定していた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 25.4）。

血液学的検査結果を、体重区分別（80kg 未満、80～100kg、100kg 超）又は BAY 88-8223 の総線量区分別〔第 1 四分位数未満、第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満、第 2 四分位数以上第 3 四分位数未満、第 3 四分位数以上〕で検討したところ、いずれの体重区分、総線量区分でも一貫しており、全体集団の結果と同様であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 25.6.1、25.6.2、25.6.3、25.7.1、25.7.2、25.7.3、25.7.4）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

注目すべき血液学的パラメータとして、第 24 週及び追跡調査第 2 回来院時におけるヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6- 45、表 2.7.6.6- 46 及び表 2.7.6.6- 47 に示す。また、ヘモグロビン、好中球数及び血小板数の推移を、図 2.7.6.6- 21、図 2.7.6.6- 22 及び図 2.7.6.6- 23 に示す。

ヘモグロビンの中央値は両投与群共に経時的に緩やかな減少を示し、この減少はプラセボ群に比べ BAY 88-8223 群でわずかに長く持続した。白血球数、好中球数、及びリンパ球数は BAY 88-8223 群で減少を示したものの、追跡調査期間中には回復した。いずれの投与群でも、白血球数及び好中球数の中央値は基準値を下回らなかった。リンパ球数は、BAY 88-8223 群で第 16 週から追跡調査第 3 回来院まで基準値を下回っていたが、その後、基準値範囲まで回復した。プラセボ群では、中央値が基準値を下回ったのは追跡調査第 3 回来院時のみであった。血小板数の中央値に群間差は認められなかったが、BAY 88-8223 群では、基準値を下回り、その後追跡調査期間に回復した被験者が多かった。いずれの投与群においても血小板数の中央値は基準値を下回らなかった。

表 2.7.6.6- 45　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院におけるヘモグロビンのベースラインからの変化量（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Haemoglobin (g/dL)				
Baseline[a]				
n	595	NA	299	NA
Median	12.20	NA	12.10	NA
Min – Max	8.5 – 15.7	NA	8.7 – 16.4	NA
Week 24				
n	358	358	128	128
Median	11.40	-1.10	11.55	-0.70
Min - Max	5.6 – 16.0	-6.5 – 1.4	6.8 – 15.5	-6.4 – 4.3
Follow-up 2				
n	260	260	104	104
Median	10.80	-1.60	11.20	-0.90
Min – Max	4.3 – 14.6	-8.1 – 1.8	6.6 – 14.9	-6.5 – 2.6

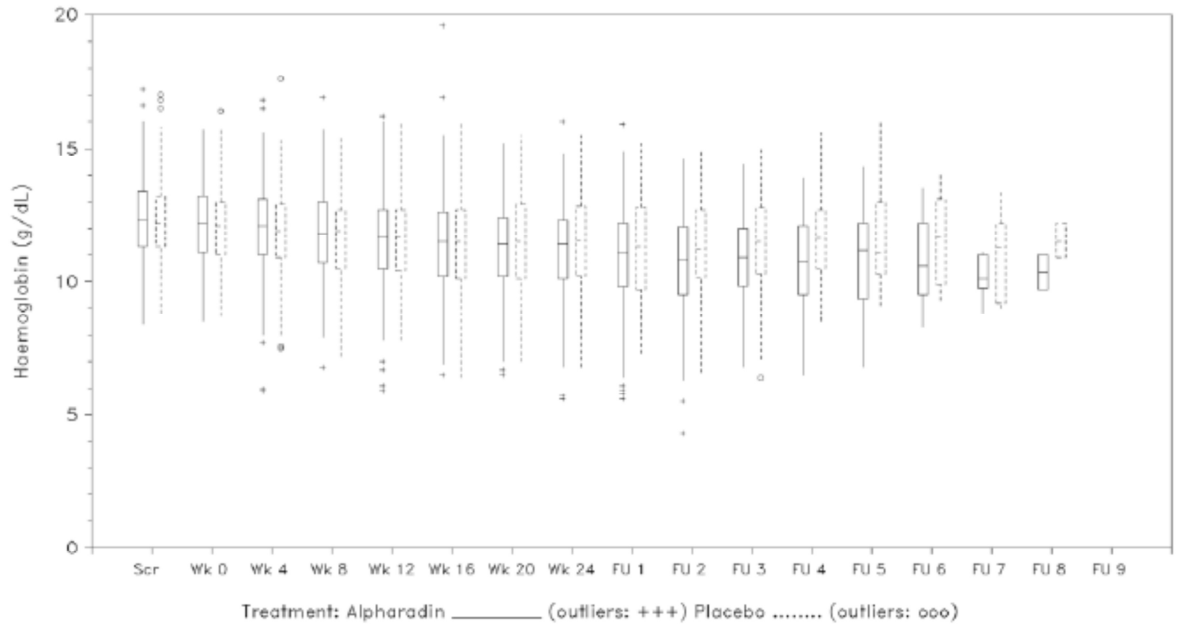
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, Wk: week, FU: follow-up

Note The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.1

図 2.7.6.6- 21 ヘモグロビンの推移（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

表 2.7.6.6- 46　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における白血球数、好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	595	NA	299	NA
Median	6.89	NA	6.97	NA
Min – Max	2.9 – 21.6	NA	3.0 – 16.3	NA
Week 24				
n	359	359	128	128
Median	4.90	-1.70	6.75	0.00
Min – Max	0.0 – 15.0	-9.1 – 7.8	3.0 – 13.7	-7.7 – 7.1
Follow-up 2				
n	259	259	104	104
Median	5.70	-1.01	6.20	0.30
Min – Max	2.2 – 16.9	-7.9 – 8.3	1.0 – 18.5	-5.8 – 11.4
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	592	NA	299	NA
Median	4.500	NA	4.590	NA
Min – Max	1.20 – 17.14	NA	1.40 – 14.30	NA
Week 24				
n	355	355	128	128
Median	3.300	-1.000	4.499	0.012
Min – Max	0.87 – 12.98	-7.70 – 7.66	1.40 – 11.70	-6.00 – 6.00
Follow-up 2				
n	249	249	100	100
Median	3.900	-0.400	4.330	0.189
Min – Max	0.90 – 12.70	-7.40 – 7.67	0.20 – 16.41	-4.83 – 12.80
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	592	NA	297	NA
Median	1.360	NA	1.382	NA
Min – Max	0.32 – 8.40	NA	0.14 – 4.22	NA
Week 24				
n	354	354	128	128
Median	0.856	-0.510	1.397	-0.085
Min – Max	0.14 – 3.40	-5.90 – 2.90	0.33 – 4.30	-2.29 – 1.78
Follow-up 2				
n	249	249	100	100
Median	1.000	-0.400	1.100	-0.200
Min – Max	0.25 – 3.00	-2.69 – 1.10	0.30 – 7.80	-1.96 – 4.00

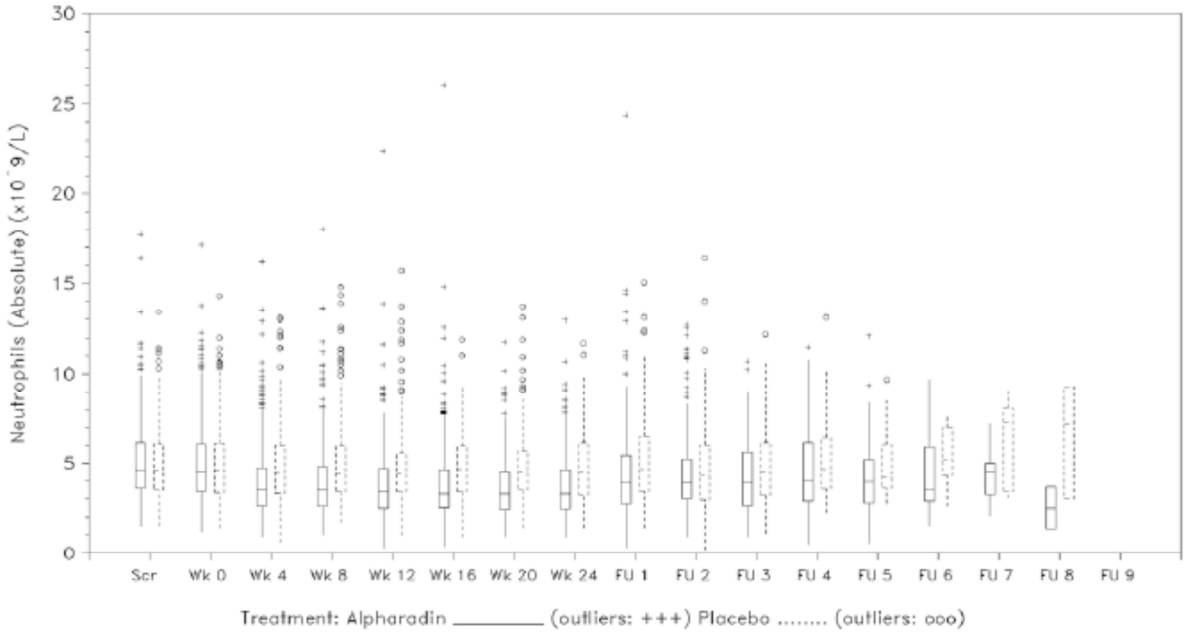
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.　If the screening and baseline values were missing, then the data for those subjects were not included.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, Wk: week, FU: follow-up

Note　The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.5

図 2.7.6.6- 22　好中球数の推移（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

表 2.7.6.6- 47　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における血小板数のベースラインからの変化量（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Parameter Study time point	BAY 88-8223 (N=600) Actual values	BAY 88-8223 (N=600) Change from baseline[a]	Placebo (N=301) Actual values	Placebo (N=301) Change from baseline[a]
Platelets ($\times 10^9$/L)				
Baseline[a]				
n	595	NA	298	NA
Median	244.0	NA	240.0	NA
Min - Max	69 – 645	NA	51 – 580	NA
Week 24				
n	358	358	128	128
Median	201.0	-39.0	232.0	6.5
Min - Max	0 – 695	-405 – 262	20 – 558	-270 – 272
Follow-up 2				
n	259	259	104	104
Median	216.0	-24.0	218.0	-12.5
Min - Max	14 – 557	-533 – 304	27 – 563	-216 – 310

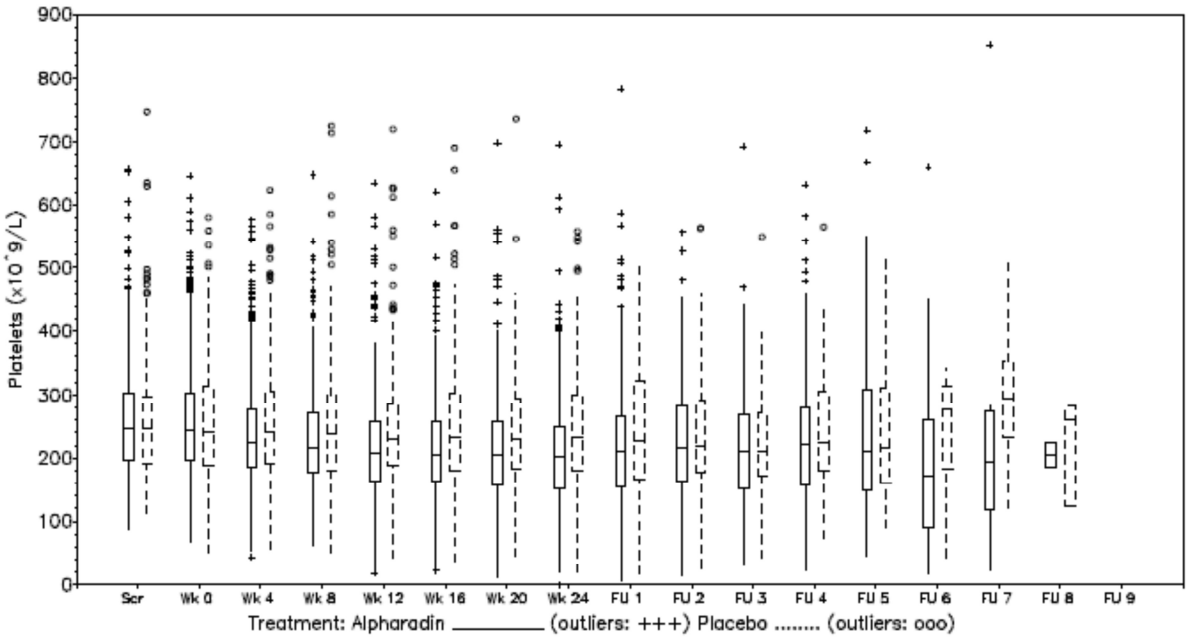
Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, SAF: safety analysis set

Note: Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note: If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a: Baseline was defined as the value recorded at Week 0. If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.1



Alpharadin: BAY 88-8223, Scr: Screening, Wk: week, FU: follow-up

Note: The limits of the whiskers are the maximum and minimum values within the limits of 1.5 quartile ranges above and below the upper and lower quartiles respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.4 Figure 12.10

図 2.7.6.6- 23 血小板数の推移（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

血液学的検査値の、初回投与後から EOT までの最下点及び EOT から 1 年後までの最下点を CTCAE グレード別に表 2.7.6.6- 48 に示す。一部の被験者では、ベースライン後の測定値が得られなかったため最下点を求めることができなかった。

初回投与後から EOT までのヘモグロビン減少の CTCAE グレードにおいて、各グレードを示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（グレード 1：BAY 88-8223 群 58.9%、プラセボ群 57.7%、グレード 2：BAY 88-8223 群 30.0%、プラセボ群 28.3%、グレード 3：BAY 88-8223 群 4.3%、プラセボ群 5.2%）。両投与群の大多数の被験者における白血球数の最下点は基準値範囲内であったが、CTCAE グレード 1 又は 2 の白血球数減少を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。好中球数でも同様の結果が認められた。また、CTCAE グレード 2 のリンパ球数減少を認めた被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。治験薬投与期間中における好中球数の中央値は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて一貫してわずかに低い値で変動した。血小板数の推移も好中球数と同様であった。

表 2.7.6.6- 48 CTCAE グレード別の治験薬投与開始後の最下点（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

		From start of study treatment to EOT[a]		From EOT[a] to 1 year	
	CTCAE severity grade	BAY 88-8223 (N=600)	Placebo (N=301)	BAY 88-8223 (N=426)	Placebo (N=196)
Parameter	for nadir value	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haemoglobin (g/dL)	N	586	286	408	174
	Normal	33 (5.6)	24 (8.4)	11 (2.7)	11 (6.3)
	Grade 1	345 (58.9)	165 (57.7)	207 (50.7)	90 (51.7)
	Grade 2	176 (30.0)	81 (28.3)	139 (34.1)	60 (34.5)
	Grade 3	25 (4.3)	15 (5.2)	40 (9.8)	12 (6.9)
	Grade 4	7 (1.2)	1 (0.3)	11 (2.7)	1 (0.6)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	14	15	18	22
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)	N	586	286	406	174
	Normal	377 (64.3)	256 (89.5)	289 (71.2)	147 (84.5)
	Grade 1	114 (19.5)	28 (9.8)	64 (15.8)	16 (9.2)
	Grade 2	77 (13.1)	2 (0.7)	42 (10.3)	8 (4.6)
	Grade 3	17 (2.9)	0	9 (2.2)	3 (1.7)
	Grade 4	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	14	15	20	22
Neutrophils (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	285	404	168
	Normal	484 (82.7)	272 (95.4)	362 (89.6)	153 (91.1)
	Grade 1	47 (8.0)	8 (2.8)	15 (3.7)	6 (3.6)
	Grade 2	42 (7.2)	5 (1.8)	16 (4.0)	6 (3.6)
	Grade 3	9 (1.5)	0	9 (2.2)	2 (1.2)
	Grade 4	3 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.6)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	15	16	22	28
Lymphocytes (Absolute) ($\times 10^9$/L)	N	585	284	402	169
	Normal	169 (28.9)	131 (46.1)	110 (27.4)	81 (47.9)
	Grade 1	117 (20.0)	74 (26.1)	90 (22.4)	40 (23.7)
	Grade 2	182 (31.1)	59 (20.8)	121 (30.1)	33 (19.5)
	Grade 3	115 (19.7)	19 (6.7)	78 (19.4)	13 (7.7)
	Grade 4	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.7)	2 (1.2)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	15	17	24	27
Platelets ($\times 10^9$/L)	N	586	286	407	174
	Normal	408 (69.6)	222 (77.6)	270 (66.3)	130 (74.7)
	Grade 1	131 (22.4)	49 (17.1)	81 (19.9)	31 (17.8)
	Grade 2	32 (5.5)	10 (3.5)	24 (5.9)	5 (2.9)
	Grade 3	12 (2.0)	4 (1.4)	18 (4.4)	7 (4.0)
	Grade 4	3 (0.5)	1 (0.3)	14 (3.4)	1 (0.6)
	Grade 5	0	0	0	0
	Missing[b]	14	15	19	22

CTCAE: common terminology criteria for adverse events, EOT: end of treatment, SAF: safety analysis set

Note CTCAE toxicity grade 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life-threatening; 5 = death.

a: EOT was 4 weeks post last injection.

b: The number of missing are because some subjects have no post-baseline laboratory assessment and therefore have no nadir value.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 25.5

ヘモグロビン 8g/dL 未満は、臨床的に重要な異常と考えられた。第 16 週以降、ヘモグロビンが 8g/dL を下回る被験者が BAY 88-8223 群でより多くみられ、この傾向は追跡調査期間まで持続した。貧血は、試験期間中、一貫して TEAE のすべてのカテゴリー（治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、CTCAE グレード 3 又は 4 の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE）の中で最も多く報告された 3 つの事象のうちの 1 つであったことから、ヘモグロビン及び赤血球数の評価には特別な注意を払った。治験薬投与期間中の各来院時にはこれらのパラメータの値が基準値未満であった被験者が多かったものの、両投与群の大多数の被験者に認められた異常値は治験責任（分担）医師により臨床的に重要ではないと判断された。

血液学的検査値は全期間をとおして両投与群とも全体的に安定していた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 25.4）。

血液学的検査結果を、体重区分別（80kg 未満、80～100kg、100kg 超）又は BAY 88-8223 の総線量区分別（第 1 四分位数未満、第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満、第 2 四分位数以上第 3 四分位数未満、第 3 四分位数以上）に検討したところ、いずれの体重区分、総線量区分でも一貫しており、全体集団の結果と同様であった（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 25.6.1、25.6.2、25.6.3、25.7.1、25.7.2、25.7.3、25.7.4）。

2.7.6.6.3.3.6.2　血液生化学的検査

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

主な血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6- 49 に示す。

ALT、AST、総ビリルビン及びクレアチニンの中央値の変化に一定の傾向は認められず、投与群間で差異は認められなかった。アルブミンの中央値は両投与群とも経時的にわずかな減少を示したが、この変化は臨床的に意味のあるものではなかった。

治験薬投与期間及び追跡調査期間を通じて、いずれの血液生化学検査パラメータの中央値も、おおむね基準値範囲内であった。また経時的及び投与群間でおおむね安定していた。一部で基準値範囲外への変化（－80%未満、－40%未満、－40%以上 40%以下、40%超、80%超）がみられたが、ほとんどが一時的で EOT では基準値範囲内に回復していた。

表 2.7.6.6- 49　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における PSA、肝機能検査値及びクレアチニン値のベースラインからの変化量（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=509)		Placebo (N=253)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
PSA（μg/L）				
Baseline[a]				
n	488	NA	247	NA
Median	159.05	NA	200.30	NA
Min - Max	3.8 – 6026.0	NA	1.5 – 14500.0	NA
Week 24				
n	234	223	78	75
Median	223.50	49.40	428.40	180.28
Min - Max	0.4 – 10000.0	-2588.4 – 6446.0	7.5 – 10000.0	-2525.0 – 4593.0
Follow-up 2				
n	130	121	60	59
Median	217.25	62.20	535.30	199.56
Min - Max	0.2 – 11248.0	-1824.8 – 9352.0	9.0 – 13436.0	-2742.0 – 9478.0
Total ALP (U/L)				
Baseline[a]				
n	499	NA	251	NA
Median	214.0	NA	228.0	NA
Min - Max	32 – 2819	NA	29 – 3225	NA
Week 24				
n	233	233	79	79
Median	95.0	-68.0	317.9	63.0
Min - Max	30 – 1759	-2034 – 635	59 – 2652	-499 – 1589
Follow-up 2				
n	135	135	59	59
Median	137.0	-18.0	279.0	79.0
Min - Max	39 – 1768	-1511 – 1426	41 – 1746	-810 – 1344
ALT (U/L)				
Baseline[a]				
n	495	NA	249	NA
Median	19.0	NA	19.0	NA
Min - Max	4 – 111	NA	5 – 132	NA
Week 24				
n	235	234	77	77
Median	18.0	-1.0	15.0	-1.0
Min - Max	3 – 207	-48 – 196	4 – 53	-77 – 19
Follow-up 2				
n	134	134	60	60
Median	16.1	-1.0	17.4	-0.5
Min - Max	5 – 453	-64 – 424	6 – 82	-76 – 67
AST (U/L)				
Baseline[a]				
n	491	NA	250	NA
Median	27.0	NA	29.0	NA
Min - Max	9 – 228	NA	12 – 140	NA

表 2.7.6.6- 49 第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における PSA、肝機能検査値及びクレアチニン値のベースラインからの変化量（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

	BAY 88-8223 (N=509)		Placebo (N=253)	
Parameter Study time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Week 24				
n	230	230	77	77
Median	25.0	0.0	29.0	1.0
Min - Max	4 – 253	-172 – 213	13 – 84	-78 – 52
Follow-up 2				
n	125	125	59	59
Median	25.0	0.0	28.0	0.0
Min - Max	9 – 301	-96 – 283	12 – 117	-39 – 71
Total Bilirubin (μmol/L)				
Baseline[a]				
n	495	NA	248	NA
Median	7.5	NA	7.4	NA
Min - Max	2 – 26	NA	1 – 32	NA
Week 24				
n	233	233	79	79
Median	7.0	0.0	7.9	0.0
Min - Max	2 – 21	-16 – 9	2 – 22	-6 – 12
Follow-up 2				
n	130	130	60	60
Median	7.0	-1.0	7.5	-0.5
Min - Max	2 – 23	-15 – 15	2 – 18	-7 – 12
Creatinine (μmol/L)				
Baseline[a]				
n	500	NA	251	NA
Median	77.0	NA	81.0	NA
Min - Max	39 – 189	NA	43 – 209	NA
Week 24				
n	233	233	78	78
Median	76.0	-1.0	76.1	-2.0
Min - Max	33 – 177	-47 – 88	41 – 163	-48 – 95
Follow-up 2				
n	137	137	62	62
Median	76.0	0.0	77.4	-3.5
Min - Max	41 – 209	-39 – 117	35 – 203	-51 – 53

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, PSA: prostate specific antigen, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.1 Table 26.1

2回目の解析（2011年7月15日データカットオフ）

主な血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量を表2.7.6.6- 50に示す。

ALT、AST、総ビリルビン、及びクレアチニンの中央値の変化に一定の傾向は認められず、群間差も認められなかった。アルブミンの中央値は両投与群とも経時的にわずかな減少を示したが、この変化は臨床的に意味のあるものではなかった。一部の被験者のASTとALTに増加が認められたが、ASTとALTがULNの1.5倍を上回っていたことにより、誤って割付けられた可能性がある。また、ベースラインのビリルビンが増加していた被験者もいた。これらの被験者が試験前にドセタキセルを使用していた割合は、試験全体における割合と同様であった。

その他のすべての血液生化学的検査パラメータの中央値は、治験薬投与期間中及び追跡調査期間中をとおして全般的に基準値範囲内にあり、両投与群間とも全期間をとおして安定していた。投与後の検査値には、一過性の変化が認められたが、EOTまでに回復する傾向がみられた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 26.4）。

表 2.7.6.6- 50　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における PSA、肝機能検査値及びクレアチニンのベースラインからの変化量（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study Time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
PSA（μg/L）				
Baseline[a]				
n	575	NA	293	NA
Median	145.95	NA	173.30	NA
Min - Max	3.8 – 6026.0	NA	1.5 – 14500.0	NA
Week 24				
n	357	341	126	123
Median	210.70	56.00	358.85	149.90
Min - Max	0.4 – 10000.0	-2588.4 – 6446.0	0.6 – 10000.0	-2525.0 – 6886.8
Follow-up 2				
n	245	233	98	95
Median	236.00	82.00	443.85	115.84
Min - Max	0.2 – 14012.0	-4837.0 – 9352.0	0.8 – 13436.0	-2742.0 – 9478.0
Total ALP (U/L)				
Baseline[a]				
n	588	NA	298	NA
Median	208.5	NA	224.0	NA
Min - Max	32 – 6431	NA	29 – 4805	NA
Week 24				
n	354	354	129	129
Median	94.5	-55.0	274.0	63.0
Min - Max	22 – 1997	-2034 – 755	44 – 2652	-499 – 1950
Follow-up 2				
n	251	251	98	98
Median	139.0	-8.0	272.0	67.5
Min - Max	31 – 2771	-1511 – 2302	41 – 1746	-1988 – 1344
ALT (U/L)				
Baseline[a]				
n	584	NA	295	NA
Median	19.0	NA	19.0	NA
Min - Max	4 – 111	NA	5 – 132	NA
Week 24				
n	356	355	127	127
Median	18.0	-1.0	16.0	-1.0
Min - Max	3 – 207	-66 – 196	1 – 88	-77 – 25
Follow-up 2				
n	250	248	100	100
Median	17.0	-1.5	17.0	-2.0
Min - Max	2 – 453	-83 – 424	6 – 82	-78 – 67
AST (U/L)				
Baseline[a]				
n	578	NA	295	NA
Median	27.0	NA	27.6	NA
Min - Max	9 – 228	NA	12 – 140	NA

表 2.7.6.6- 50　第 24 週及び追跡調査第 2 回来院における PSA、肝機能検査値及びクレアチニンのベースラインからの変化量（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

	BAY 88-8223 (N=600)		Placebo (N=301)	
Parameter Study Time point	Actual values	Change from baseline[a]	Actual values	Change from baseline[a]
Week 24				
n	348	347	126	126
Median	24.6	-0.6	26.9	0.5
Min - Max	4 – 253	-172 – 213	13 – 149	-78 – 119
Follow-up 2				
n	237	237	97	97
Median	24.0	0.0	26.0	0.0
Min - Max	9 – 301	-96 – 283	12 – 117	-79 – 71
Total Bilirubin (μmol/L)				
Baseline[a]				
n	582	NA	295	NA
Median	7.1	NA	7.0	NA
Min - Max	2 – 26	NA	1 – 32	NA
Week 24				
n	353	353	129	129
Median	7.0	0.0	7.1	0.0
Min - Max	2 – 21	-16 – 12	2 – 22	-12 – 12
Follow-up 2				
n	247	247	102	102
Median	7.0	-1.0	7.0	0.0
Min - Max	2 – 23	-15 – 15	2 – 31	-10 – 12
Creatinine (μmol/L)				
Baseline[a]				
n	588	NA	298	NA
Median	77.9	NA	80.4	NA
Min - Max	39 – 189	NA	34 – 209	NA
Week 24				
n	354	354	128	128
Median	77.0	-1.8	80.3	-1.9
Min - Max	33 – 177	-47 – 88	41 – 163	-96 – 95
Follow-up 2				
n	258	258	104	104
Median	77.0	0.0	78.0	-3.5
Min - Max	41 – 209	-39 – 117	35 – 203	-51 – 76

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, Max: maximum, Min: minimum, NA: not applicable, PSA: prostate specific antigen, SAF: safety analysis set

Note　Unscheduled laboratory findings were not included in the table.

Note　If assessment > 1 occurred at any visit, the last valid (non-missing) value was included in the table.

a:　Baseline was defined as the value recorded at Week 0.　If this value was missing, then the value recorded at screening was used.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38025/Section 18.3 Table 26.1

2.7.6.6.3.3.7　その他の安全性項目

2.7.6.6.3.3.7.1　ECG

中間解析（2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

ECG パラメータのベースラインからの変化は、両投与群で類似していた。BAY 88-8223 群の 1 例は、第 24 週までにベースラインからの臨床的に意味のある変化を認めた。また、特定の被験者において、臨床的に意味がないと考えられた ECG パラメータの変化が認められたが、変化はおおむね投与群間で類似していた。両投与群共に約 5%の被験者で、第 4 週及び第 24 週に、ベースラインの正常から臨床的に意味のない程度の悪化が認められた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.1 Table 27）。

2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

ECG パラメータのベースラインからの変化は、両投与群で類似していた。ベースラインでは正常であった 2 例（各投与群で 1 例）で、第 24 週までに臨床的に意味のある変化が認められた。また、特定の被験者において、臨床的に意味がないと考えられ ECG パラメータの変化が認められたが、BAY 88-8223 群における変化はプラセボ群と類似していた。両投与群の約 3～6%の被験者で、第 4 週及び第 24 週にベースラインの正常から臨床的に意味のない程度の悪化が認められた（5.3.5.1.1　PH-38025/Section 18.3 Table 27）。

ECG パラメータを詳細に評価するために、10 施設の合計 29 例において ECG のサブスタディを実施した。ECG サブスタディでは、29 例（BAY 88-8223 群：21 例、プラセボ群：8 例）の合計 850 回の ECG の結果が解析に用いられた。ECG の結果は電子的に送信され、委員会で認定された独立した心臓病専門医によって盲検下で評価された。ECG サブスタディの主な目的は、BAY 88-8223 の臨床的に意味のある QTc 延長の影響の有無を評価し、催不整脈の可能性を検討することであった。

PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QT 間隔、QTc 間隔及び波形の異常は、中央測定で評価された。主な評価項目は Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）の投与群間の差異であった。

BAY 88-8223 静脈内投与が QTcF 間隔を延長させるという所見はみられなかった。BAY 88-8223 群（21 例）では、投与後 1 時間の時点における QTcF 間隔の平均延長時間は、最高で 5.2±6.5 ミリ秒であった（QTcF 値のベースラインからの平均変化量の 90%CI 上限：7.6 ミリ秒）。これは、プラセボ群（8 例）で ECG の多数点評価日に認められた結果とほぼ同様であった〔プラセボ群：5.4±4.5 ミリ秒（90%CI 上限：8.4 ミリ秒）〕。QTcF 値のベースラインからの平均最大延長時間は BAY 88-8223 群で 11.4±6.7 ミリ秒（90%CI 上限：13.9 ミリ秒）で、プラセボ群で 11.5±7.8 ミリ秒（90%CI 上限：16.7 ミリ秒）であり、両投与群間に差は認められなかった。

BAY 88-8223 群では、心拍数に臨床的に意味のある変化は認められなかった（最大の平均上昇値は、第 4 週で 1.8±8.2 拍／分であった）。プラセボ群では、投与後 3 時間で平均心拍数が 8.5 拍／分上昇した。

BAY 88-8223 群において、投与後 3 時間で PR 間隔の顕著な延長が認められた（平均延長時間：14.8±48.1 ミリ秒）。これは、1 例（被験者番号 017/030）に顕著な延長が認められたためであった。本被験者は、虚血性心疾患、不整脈及び徐脈の病歴を有し、投与後 2 時間、3 時間及び 4 時間から 6 時間の時点で 200 ミリ秒以上の延長を認めたが、第 4 週には、PR 間隔は正常に回復していた。本被験者の不整脈の病歴はサブスタディの適格基準に適合しなかったため、解析から除外したところ、BAY 88-8223 群の平均延長時間は最高で 4.4±5.6 ミリ秒に短縮した。こ

の延長時間は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。プラセボ群の延長時間は最高で 0.8±8.1 ミリ秒であった。

QRS 間隔には臨床的に意味のある所見を認めなかった。

Bazett 補正された QT 間隔（QTcB）の延長時間は、QTcF 間隔の結果と同様の傾向を示した。

波形の形態的解析では、BAY 88-8223 投与による臨床的に意味のある変化を認めなかった。

ECG の多数点評価を初回投与後に実施せず、初回投与後のある時点で実施していた 2 例（被験者番号 001/039 及び被験者番号 026/017）を除外した解析をしたところ、主要解析の結果と意味のある差は認められなかった。

これらの結果から、55kBq/kg の BAY 88-8223 の静脈内投与が、QTc 間隔を延長する又は催不整脈の可能性を有することを示すエビデンスは得られなかった。また、他の ECG パラメータにも臨床的に意味のある変化を認めなかった。BAY 88-8223 投与による波形の変化も認められなかった。

2.7.6.6.3.3.8　安全性の結論

2010 年 10 月のデータカットオフにおいて、重篤な有害事象を含む有害事象、治験薬の投与中止及び死亡に至った被験者の割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった。BAY 88-8223 群で、プラセボ群に比べて CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少症、血小板減少症及び汎血球減少症の発現割合にわずかな増加を認めたが、血液学的有害事象の発現割合は両投与群とも低かった。また、悪心、下痢及び嘔吐の発現割合は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。2 回目の解析（2011 年 7 月 15 日データカットオフ）による有害事象の結果は、中間解析による結果と同様であった。本試験の結果は、先に報告された早期開発段階の臨床試験の結果と同様であった。

2.7.6.6.4 結論

骨転移を有する症候性の CRPC 患者に対し BSoC 併用下で BAY 88-8223 を投与することで、有効性主要評価項目である OS がプラセボと比べて延長することが、2010 年 10 月 14 日データカットオフ（中間解析）において確認された。2 回目の解析においても、同様に有効性主要評価項目である OS がプラセボと比べて延長することが確認された。

本試験の対象集団は、進行した症候性の CRPC 患者のうち、ドセタキセルの治療歴のあるもの、ドセタキセルの適応外のもの、ドセタキセルの投与を望んでいないもの、その他の理由によりドセタキセルによる治療を行うことができなかったものであった。

副次評価項目である SSE の初回発現までの期間、総 ALP の増悪までの期間、PSA の増悪までの期間の結果は、BAY 88-8223 による OS の延長効果を支持するものであった。PSA の奏効及び総 ALP の奏効についても、BAY 88-8223 により良好な結果が得られた。

BAY 88-8223 の安全性プロファイルは、早期開発段階の臨床試験でみられたものと同様であった。TEAE、重篤な有害事象、治験薬の投与中止や死亡に至った有害事象の発現割合は、BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて低かった。治験薬と関連のある TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE は BAY 88-8223 群でプラセボ群に比べて高かった。BAY 88-8223 群で、CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少症及び血小板減少症のわずかな増加を認めたが、血液学的事象の発現割合は

両投与群とも低かった。また、CTCAE グレード 1 又は 2 の下痢、悪心及び嘔吐の発現割合はプラセボ群と比較して、BAY 88-8223 群でわずかに高かった。

以上より、BAY 88-8223 は、計画された中間解析（2010 年 10 月データカットオフ）においてプラセボに対する統計学的に有意な OS の延長を示し、本試験の主要目的を達成した。更に、2011 年 7 月カットオフデータにおいて、BSoC 併用下での BAY 88-8223 投与による OS 延長効果を支持する結果が得られた。安全性において、BAY 88-8223 は良好な安全性プロファイルを有することが示された。これらの結果より、BAY 88-8223 はこの対象患者集団で高いメディカル・ニーズを満たすことが確認され、BAY 88-8223 の投与は骨転移を有する前立腺癌患者に対する治療の選択肢のひとつになることが裏付けられた。

2.7.6.6.a　付録

2.7.6.6.a.1　付表..... 2
表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ） 3
表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ） 25
表 2.7.6.6.a- 3　重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ） 51
表 2.7.6.6.a- 4　重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ） 53
2.7.6.6.a.2　重篤な有害事象の叙述..... 56
2.7.6.6.a.2.1 被験者番号 BCI-06-002-013..... 56
2.7.6.6.a.2.2 被験者番号 BC1-06-005-002..... 59
2.7.6.6.a.2.3 被験者番号 BCI-06-011-006..... 62
2.7.6.6.a.2.4 被験者番号 BC1-06-035-027..... 65
2.7.6.6.a.2.5 被験者番号 BCI-06-146-004..... 67
2.7.6.6.a.2.6 被験者番号 BCI-06-173-008..... 69
2.7.6.6.a.2.7 被験者番号 BCI-06-233-002..... 72
2.7.6.6.a.2.8 被験者番号 BCI-06-001-038..... 74

2.7.6.6.a.1　付表

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		458 (90.0%)	240 (94.9%)	311 (61.1%)	140 (55.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	167 (32.8%)	82 (32.4%)	98 (19.3%)	50 (19.8%)
Anaemia	貧血	138 (27.1%)	71 (28.1%)	81 (15.9%)	42 (16.6%)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2%)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.2%)	0	0	0
Erythropenia	赤血球減少症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	0	1 (0.4%)	0	0
Leukopenia	白血球減少症	14 (2.8%)	0	12 (2.4%)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	13 (2.6%)	4 (1.6%)	0	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	20 (3.9%)	2 (0.8%)	14 (2.8%)	1 (0.4%)
Neutrophilia	好中球増加症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Pancytopenia	汎血球減少症	9 (1.8%)	0	8 (1.6%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	42 (8.3%)	14 (5.5%)	25 (4.9%)	11 (4.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	34 (6.7%)	20 (7.9%)	7 (1.4%)	2 (0.8%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	5 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
Arrhythmia	不整脈	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	7 (1.4%)	4 (1.6%)	3 (0.6%)	0
Atrial flutter	心房粗動	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	3 (0.6%)	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.4%)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.2%)	0	0	0
Palpitations	動悸	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (0.4%)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.2%)	3 (1.2%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	8 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Deafness	難聴	1 (0.2%)	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (0.4%)	0	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Tinnitus	耳鳴	2 (0.4%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	5 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Endocrine disorders	内分泌障害	6 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Cushingoid	クッシング様	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Eye disorders	眼障害	15 (2.9%)	15 (5.9%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.2%)	0	0	0
Cataract	白内障	2 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.2%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Diplopia	複視	4 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0
Dry eye	眼乾燥	0	2 (0.8%)	0	0
Eye pain	眼痛	0	2 (0.8%)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (0.4%)	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	1 (0.4%)	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	2 (0.8%)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	1 (0.2%)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.4%)	0	0
Photopsia	光視症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pupils unequal	瞳孔不同	0	1 (0.4%)	0	0
Vision blurred	霧視	3 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.2%)	0	0	0
Visual disturbance	視覚障害	0	1 (0.4%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	316 (62.1%)	145 (57.3%)	198 (38.9%)	68 (26.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.2%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	6 (1.2%)	0	2 (0.4%)	0
Abdominal pain	腹痛	18 (3.5%)	10 (4.0%)	7 (1.4%)	2 (0.8%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	2 (0.8%)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	10 (2.0%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.2%)	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.2%)	0	0	0
Ascites	腹水	3 (0.6%)	0	0	0
Colitis	大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Constipation	便秘	90 (17.7%)	47 (18.6%)	24 (4.7%)	12 (4.7%)
Defaecation urgency	便意切迫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Dental caries	齲歯	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Diarrhoea	下痢	119 (23.4%)	34 (13.4%)	80 (15.7%)	20 (7.9%)
Dry mouth	口内乾燥	10 (2.0%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	18 (3.5%)	5 (2.0%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Dysphagia	嚥下障害	3 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Eructation	おくび	0	1 (0.4%)	0	0
Faecal incontinence	便失禁	3 (0.6%)	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)
Faeces discoloured	変色便	0	1 (0.4%)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	1 (0.4%)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	2 (0.8%)	0	0
Frequent bowel movements	排便回数増加	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	0
Gastric hypermotility	胃運動過剰	1 (0.2%)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	3 (0.6%)	5 (2.0%)	0	2 (0.8%)
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.2%)	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (0.8%)	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.4%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.4%)	0	0
Haematemesis	吐血	2 (0.4%)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.2%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	4 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	1 (0.4%)	0	0
Lip swelling	口唇腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Melaena	メレナ	1 (0.2%)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Nausea	悪心	175 (34.4%)	80 (31.6%)	104 (20.4%)	38 (15.0%)
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	3 (0.6%)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	2 (0.8%)	0	0
Paresis anal sphincter	肛門括約筋不全麻痺	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (0.2%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	4 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	1 (0.2%)	0	0	0
Reflux oesophagitis	逆流性食道炎	1 (0.2%)	0	0	0
Retching	レッチング	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.2%)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
Stomach discomfort	胃不快感	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Stomatitis	口内炎	0	2 (0.8%)	0	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Toothache	歯痛	3 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.2%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	93 (18.3%)	32 (12.6%)	48 (9.4%)	14 (5.5%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	206 (40.5%)	117 (46.2%)	92 (18.1%)	36 (14.2%)
Asthenia	無力症	22 (4.3%)	11 (4.3%)	9 (1.8%)	5 (2.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.4%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Chills	悪寒	5 (1.0%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Crepitations	捻髪音	1 (0.2%)	0	0	0
Death	死亡	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Discomfort	不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Drug intolerance	薬物不耐性	2 (0.4%)	0	0	0
Fatigue	疲労	122 (24.0%)	62 (24.5%)	58 (11.4%)	23 (9.1%)
Feeling cold	冷感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	19 (3.7%)	17 (6.7%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Hernia	ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (0.2%)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Multi-organ failure	多臓器不全	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Oedema	浮腫	5 (1.0%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	47 (9.2%)	23 (9.1%)	4 (0.8%)	1 (0.4%)
Pain	疼痛	3 (0.6%)	6 (2.4%)	1 (0.2%)	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	1 (0.4%)	0	0
Pitting oedema	圧痕浮腫	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Pyrexia	発熱	31 (6.1%)	14 (5.5%)	13 (2.6%)	4 (1.6%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.4%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (1.0%)	0	0	0
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2%)	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2%)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.2%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0
Jaundice	黄疸	1 (0.2%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (0.8%)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (0.8%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	134 (26.3%)	68 (26.9%)	11 (2.2%)	3 (1.2%)
Abscess	膿瘍	0	1 (0.4%)	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	1 (0.4%)	0	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.4%)	0	0	0
Bursitis infective	感染性滑液包炎	1 (0.2%)	0	0	0
Campylobacter infection	カンピロバクター感染	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Catheter related infection	カテーテル関連感染	2 (0.4%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	6 (1.2%)	6 (2.4%)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (0.4%)	0	0
Ear infection	耳感染	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Eye infection	眼感染	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
Gingival infection	歯肉感染	1 (0.2%)	0	0	0
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	1 (0.2%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.2%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	6 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Infection	感染	11 (2.2%)	5 (2.0%)	2 (0.4%)	0
Influenza	インフルエンザ	6 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0
Listeriosis	リステリア症	0	1 (0.4%)	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	1 (0.4%)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	16 (3.1%)	3 (1.2%)	0	0
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (0.2%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (2.2%)	4 (1.6%)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	9 (1.8%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2%)	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.2%)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (0.8%)	0	0	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	15 (2.9%)	10 (4.0%)	0	1 (0.4%)
Post procedural infection	処置後感染	0	1 (0.4%)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pyonephrosis	膿腎症	0	1 (0.4%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	6 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	2 (0.4%)	0	0	0
Sepsis	敗血症	5 (1.0%)	6 (2.4%)	1 (0.2%)	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.4%)	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	2 (0.4%)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.2%)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.4%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	33 (6.5%)	18 (7.1%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1 (0.4%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.4%)	0	0
Viral skin infection	皮膚ウイルス感染	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	51 (10.0%)	10 (4.0%)	5 (1.0%)	1 (0.4%)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.2%)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Back injury	背部損傷	2 (0.4%)	0	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Contusion	挫傷	9 (1.8%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Cystitis radiation	放射線性膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4%)	0	0
Excoriation	擦過傷	2 (0.4%)	0	0	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2%)	0	0	0
Fall	転倒・転落	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.4%)	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Injury	損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Intentional overdose	企図的過量投与	1 (0.2%)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	3 (0.6%)	0	0	0
Joint sprain	関節捻挫	2 (0.4%)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (0.4%)	0	0
Muscle strain	筋挫傷	1 (0.2%)	0	0	0
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.2%)	0	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	4 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Radiation associated pain	放射線関連痛	1 (0.2%)	0	0	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	3 (0.6%)	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	3 (0.6%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Sternal fracture	胸骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Stomatitis radiation	放射線口内炎	0	1 (0.4%)	0	0
Stress fracture	ストレス骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.2%)	0	0	0
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性	1 (0.2%)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.4%)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Wound	創傷	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	82 (16.1%)	52 (20.6%)	17 (3.3%)	8 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
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 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.4%)	2 (0.8%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.0%)	9 (3.6%)	0	1 (0.4%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.2%)	6 (2.4%)	0	1 (0.4%)
Blood urea increased	血中尿素増加	4 (0.8%)	4 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	2 (0.4%)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Coagulation factor VII level increased	凝固第ＶＩＩ因子量増加	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.2%)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.8%)	5 (2.0%)	3 (0.6%)	5 (2.0%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2%)	0	0	0
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	1 (0.2%)	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	1 (0.4%)	0	0
Weight decreased	体重減少	57 (11.2%)	33 (13.0%)	11 (2.2%)	4 (1.6%)
Weight increased	体重増加	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	138 (27.1%)	66 (26.1%)	38 (7.5%)	10 (4.0%)
Anorexia	食欲不振	81 (15.9%)	35 (13.8%)	26 (5.1%)	7 (2.8%)
Cachexia	悪液質	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	27 (5.3%)	11 (4.3%)	4 (0.8%)	0
Dehydration	脱水	13 (2.6%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)	1 (0.4%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.4%)	0	0
Dyslipidaemia	異脂肪血症	1 (0.2%)	0	0	0
Fluid intake reduced	水分摂取量減少	1 (0.2%)	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.2%)	0	0	0
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	4 (0.8%)	4 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Hyperglycaemia	高血糖	2 (0.4%)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (0.8%)	4 (1.6%)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	10 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	1 (0.2%)	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.2%)	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	266 (52.3%)	171 (67.6%)	86 (16.9%)	51 (20.2%)
Arthralgia	関節痛	24 (4.7%)	8 (3.2%)	8 (1.6%)	3 (1.2%)
Back pain	背部痛	5 (1.0%)	3 (1.2%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)
Bone lesion	骨病変	1 (0.2%)	0	0	0
Bone pain	骨痛	227 (44.6%)	154 (60.9%)	73 (14.3%)	44 (17.4%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (0.4%)	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Mobility decreased	運動性低下	6 (1.2%)	0	1 (0.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	7 (1.4%)	4 (1.6%)	0	1 (0.4%)
Muscular weakness	筋力低下	7 (1.4%)	12 (4.7%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	14 (2.8%)	6 (2.4%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 (0.8%)	0	0	0
Myalgia	筋痛	12 (2.4%)	8 (3.2%)	0	0
Myopathy	ミオパチー	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Myositis	筋炎	1 (0.2%)	0	0	0
Osteoarthritis	骨関節炎	1 (0.2%)	0	0	0
Osteolysis	骨溶解	1 (0.2%)	0	0	0
Osteomalacia	骨軟化症	1 (0.2%)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.2%)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	4 (0.8%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Pain in jaw	顎痛	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Pathological fracture	病的骨折	15 (2.9%)	13 (5.1%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎炎	0	1 (0.4%)	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (0.4%)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.2%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	69 (13.6%)	48 (19.0%)	1 (0.2%)	0
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	0
Benign urinary tract neoplasm	尿路の良性新生物	0	1 (0.4%)	0	0
Fibroma	線維腫	0	1 (0.4%)	0	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.4%)	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.2%)	0	0	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2%)	0	0	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	53 (10.4%)	37 (14.6%)	0	0
Metastases to bone	骨転移	2 (0.4%)	5 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	6 (1.2%)	0	0	0
Metastases to liver	肝転移	4 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0
Metastases to lung	肺転移	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	1 (0.4%)	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (0.4%)	0	0
Metastases to nervous system	神経系転移	1 (0.2%)	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Metastases to soft tissue	軟部組織転移	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (0.4%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	129 (25.3%)	89 (35.2%)	36 (7.1%)	14 (5.5%)
Ageusia	味覚消失	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Amnesia	健忘	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Aphasia	失語症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.2%)	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Brachial plexopathy	腕神経叢障害	0	1 (0.4%)	0	0
Burning sensation	灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	0	1 (0.4%)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2%)	3 (1.2%)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (0.4%)	0	0
Convulsion	痙攣	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Cranial neuropathy	脳ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	0
Dementia	認知症	0	1 (0.4%)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.2%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	30 (5.9%)	22 (8.7%)	5 (1.0%)	4 (1.6%)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.2%)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	1 (0.4%)	0	0
Dysarthria	構語障害	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	13 (2.6%)	6 (2.4%)	10 (2.0%)	2 (0.8%)

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Dysphasia	不全失語症	0	2 (0.8%)	0	0
Dystonia	ジストニー	1 (0.2%)	0	0	0
Facial palsy	顔面神経麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	0	1 (0.4%)	0	0
Headache	頭痛	18 (3.5%)	7 (2.8%)	4 (0.8%)	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (0.2%)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	10 (2.0%)	3 (1.2%)	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	1 (0.4%)	0	0
Lethargy	嗜眠	12 (2.4%)	8 (3.2%)	8 (1.6%)	2 (0.8%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2%)	0	0	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Monoparesis	不全単麻痺	0	1 (0.4%)	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (0.2%)	0	0	0
Nerve root compression	神経根圧迫	2 (0.4%)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	14 (2.8%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
Paraplegia	対麻痺	0	1 (0.4%)	0	0
Paresis cranial nerve	脳神経不全麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	0	1 (0.4%)	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	5 (1.0%)	11 (4.3%)	0	1 (0.4%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.2%)	4 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	0	1 (0.4%)	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Speech disorder	会話障害	1 (0.2%)	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	20 (3.9%)	17 (6.7%)	0	0
Syncope	失神	4 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (0.4%)	0	0
Tremor	振戦	3 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0
VIth nerve paralysis	第６脳神経麻痺	0	1 (0.4%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	61 (12.0%)	41 (16.2%)	4 (0.8%)	4 (1.6%)
Agitation	激越	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Anhedonia	快感消失	0	1 (0.4%)	0	0
Anxiety	不安	8 (1.6%)	8 (3.2%)	1 (0.2%)	0
Confusional state	錯乱状態	17 (3.3%)	10 (4.0%)	2 (0.4%)	3 (1.2%)
Depressed mood	抑うつ気分	5 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Depression	うつ病	12 (2.4%)	10 (4.0%)	0	1 (0.4%)
Disorientation	失見当識	0	1 (0.4%)	0	0
Hallucination	幻覚	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Insomnia	不眠症	20 (3.9%)	14 (5.5%)	0	0
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (0.2%)	0	0	0
Mania	躁病	1 (0.2%)	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.2%)	0	0	0
Mood altered	気分変化	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	86 (16.9%)	42 (16.6%)	5 (1.0%)	3 (1.2%)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2%)	0	0	0
Chromaturia	着色尿	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Dysuria	排尿困難	11 (2.2%)	6 (2.4%)	0	0
Haematuria	血尿	21 (4.1%)	9 (3.6%)	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	1 (0.4%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	8 (1.6%)	2 (0.8%)	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.2%)	0	0	0
Micturition disorder	排尿異常	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Mixed incontinence	混合性尿失禁	0	1 (0.4%)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	9 (1.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Pollakiuria	頻尿	10 (2.0%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	0
Renal failure	腎不全	10 (2.0%)	1 (0.4%)	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	3 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.2%)	0	0	0
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	1 (0.2%)	0	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	1 (0.2%)	0	0	0
Ureteric obstruction	尿管閉塞	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (0.2%)	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Urinary hesitation	排尿躊躇	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Urinary incontinence	尿失禁	10 (2.0%)	4 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
Urinary retention	尿閉	18 (3.5%)	13 (5.1%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Urine flow decreased	尿流量減少	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Urogenital disorder	尿生殖器障害	0	1 (0.4%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	13 (2.6%)	6 (2.4%)	1 (0.2%)	0
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	3 (0.6%)	2 (0.8%)	0	0
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Oedema genital	性器浮腫	4 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0
Perineal pain	会陰痛	1 (0.2%)	0	0	0
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	1 (0.2%)	0	0	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
Scrotal ulcer	陰嚢潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (15.1%)	40 (15.8%)	14 (2.8%)	2 (0.8%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1 (0.2%)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Cough	咳嗽	20 (3.9%)	8 (3.2%)	4 (0.8%)	0
Dysphonia	発声障害	0	1 (0.4%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	29 (5.7%)	17 (6.7%)	7 (1.4%)	1 (0.4%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	5 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Epistaxis	鼻出血	4 (0.8%)	5 (2.0%)	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (0.4%)	0	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (0.4%)	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1 (0.4%)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (0.2%)	3 (1.2%)	0	0
Pleural effusion	胸水	7 (1.4%)	7 (2.8%)	1 (0.2%)	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	3 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (0.2%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	0
Wheezing	喘鳴	2 (0.4%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	54 (10.6%)	27 (10.7%)	13 (2.6%)	6 (2.4%)
Actinic keratosis	日光性角化症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Alopecia	脱毛症	2 (0.4%)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	3 (0.6%)	3 (1.2%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Eczema	湿疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Erythema	紅斑	0	2 (0.8%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	8 (1.6%)	6 (2.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Increased tendency to bruise	挫傷発生の増加傾向	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intertrigo	間擦疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Nail disorder	爪の障害	1 (0.2%)	0	0	0
Night sweats	寝汗	6 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.2%)	0
Onycholysis	爪甲離床症	1 (0.2%)	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (0.4%)	0	0
Petechiae	点状出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Pruritus	そう痒症	5 (1.0%)	2 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.2%)	0	0	0
Rash	発疹	14 (2.8%)	4 (1.6%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	2 (0.4%)	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.2%)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Skin nodule	皮膚小結節	1 (0.2%)	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.4%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (0.8%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	27 (5.3%)	14 (5.5%)	7 (1.4%)	4 (1.6%)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.2%)	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	0
Flushing	潮紅	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Haematoma	血腫	3 (0.6%)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (0.4%)	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)
Hypertension	高血圧	7 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0
Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypotension	低血圧	5 (1.0%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.4%)	0	0	0
Pallor	蒼白	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0
Thrombosis	血栓症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Vasculitis	血管炎	1 (0.2%)	0	0	0
Venous thrombosis	静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 1　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=509 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=253 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=509 (100%)	Study drug-related Placebo N=253 (100%)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (0.4%)	0	0

Source: 5.3.5.1.3 BC1-06_J-table 1/Table 1.1/1

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		563 (93.8%)	291 (96.7%)	386 (64.3%)	170 (56.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	233 (38.8%)	106 (35.2%)	140 (23.3%)	61 (20.3%)
Anaemia	貧血	187 (31.2%)	92 (30.6%)	110 (18.3%)	52 (17.3%)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (0.2%)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Erythropenia	赤血球減少症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	0	1 (0.3%)	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.2%)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	25 (4.2%)	1 (0.3%)	17 (2.8%)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	16 (2.7%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	5 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Neutropenia	好中球減少症	30 (5.0%)	3 (1.0%)	23 (3.8%)	1 (0.3%)
Neutrophilia	好中球増加症	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Pancytopenia	汎血球減少症	12 (2.0%)	0	10 (1.7%)	0
Thrombocythaemia	血小板血症	1 (0.2%)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5%)	17 (5.6%)	42 (7.0%)	12 (4.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	50 (8.3%)	29 (9.6%)	10 (1.7%)	2 (0.7%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	3 (1.0%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	8 (1.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Arrhythmia	不整脈	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Atrial fibrillation	心房細動	9 (1.5%)	6 (2.0%)	3 (0.5%)	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	1 (0.3%)	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.2%)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3%)	0	0
Cardiac failure	心不全	4 (0.7%)	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	5 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (0.2%)	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.3%)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.5%)	4 (1.3%)	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2 (0.3%)	0	0	0
Palpitations	動悸	5 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	3 (0.5%)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.2%)	5 (1.7%)	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.2%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	14 (2.3%)	5 (1.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Deafness	難聴	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	0	1 (0.3%)	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (0.3%)	0	0
Hearing impaired	聴覚障害	1 (0.2%)	0	0	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Otosalpingitis	耳管炎	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Tinnitus	耳鳴	3 (0.5%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	6 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Cushingoid	クッシング様	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Eye disorders	眼障害	23 (3.8%)	17 (5.6%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.2%)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.2%)	0	0	0
Cataract	白内障	3 (0.5%)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.2%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Diplopia	複視	5 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Dry eye	眼乾燥	0	3 (1.0%)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (0.3%)	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	1 (0.3%)	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	2 (0.7%)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	1 (0.2%)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.3%)	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.2%)	0	0	0
Ocular surface disease	オキュラーサーフェス疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Photopsia	光視症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Pupils unequal	瞳孔不同	0	1 (0.3%)	0	0
Vision blurred	霧視	6 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.2%)	0	0	0
Visual disturbance	視覚障害	0	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	386 (64.3%)	177 (58.8%)	236 (39.3%)	84 (27.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.2%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	7 (1.2%)	0	2 (0.3%)	0
Abdominal pain	腹痛	23 (3.8%)	13 (4.3%)	7 (1.2%)	2 (0.7%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	2 (0.7%)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	18 (3.0%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.2%)	0	0	0
Anal sphincter atony	肛門括約筋無緊張症	0	1 (0.3%)	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.2%)	0	0	0
Ascites	腹水	3 (0.5%)	0	0	0
Colitis	大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Constipation	便秘	109 (18.2%)	64 (21.3%)	26 (4.3%)	16 (5.3%)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Diarrhoea	下痢	154 (25.7%)	45 (15.0%)	100 (16.7%)	23 (7.6%)
Dry mouth	口内乾燥	10 (1.7%)	5 (1.7%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	2 (0.3%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	23 (3.8%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Dysphagia	嚥下障害	6 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Eructation	おくび	3 (0.5%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Faecal incontinence	便失禁	6 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.7%)

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Faeces discoloured	変色便	0	1 (0.3%)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	1 (0.3%)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	2 (0.7%)	0	0
Frequent bowel movements	排便回数増加	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Gastric hypermotility	胃運動過剰	1 (0.2%)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (0.3%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	4 (0.7%)	9 (3.0%)	0	2 (0.7%)
Gastroduodenal ulcer	胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.2%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (1.0%)	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.3%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.3%)	0	0
Haematemesis	吐血	2 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.2%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2 (0.3%)	0	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	0	1 (0.3%)	0	0
Lip swelling	口唇腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Melaena	メレナ	1 (0.2%)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Nausea	悪心	213 (35.5%)	102 (33.9%)	125 (20.8%)	47 (15.6%)
Odynophagia	嚥下痛	2 (0.3%)	0	0	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	4 (0.7%)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	2 (0.7%)	0	0
Painful defaecation	排便痛	0	1 (0.3%)	0	0
Paresis anal sphincter	肛門括約筋不全麻痺	0	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Periodontal disease	歯周病	1 (0.2%)	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.2%)	0	0	0
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (0.2%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	7 (1.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	1 (0.2%)	0	0	0
Reflux oesophagitis	逆流性食道炎	1 (0.2%)	0	0	0
Retching	レッチング	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.2%)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
Stomach discomfort	胃不快感	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Stomatitis	口内炎	1 (0.2%)	3 (1.0%)	0	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (0.3%)	0	0
Toothache	歯痛	6 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.2%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	115 (19.2%)	41 (13.6%)	55 (9.2%)	18 (6.0%)

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	285 (47.5%)	142 (47.2%)	120 (20.0%)	45 (15.0%)
Asthenia	無力症	35 (5.8%)	18 (6.0%)	13 (2.2%)	6 (2.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Chills	悪寒	13 (2.2%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
Crepitations	捻髪音	1 (0.2%)	0	0	0
Cyst	嚢胞	2 (0.3%)	0	0	0
Death	死亡	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Discomfort	不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Drug intolerance	薬物不耐性	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Fatigue	疲労	159 (26.5%)	78 (25.9%)	73 (12.2%)	31 (10.3%)
Feeling cold	冷感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Gait disturbance	歩行障害	2 (0.3%)	4 (1.3%)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	29 (4.8%)	21 (7.0%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Hernia	ヘルニア	1 (0.2%)	0	0	0
Induration	硬結	1 (0.2%)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	6 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (0.2%)	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Injection site reaction	注射部位反応	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.2%)	4 (1.3%)	0	0
Malaise	倦怠感	7 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	3 (0.5%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Multi-organ failure	多臓器不全	2 (0.3%)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	5 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Oedema	浮腫	6 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	77 (12.8%)	30 (10.0%)	8 (1.3%)	2 (0.7%)
Pain	疼痛	4 (0.7%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Pitting oedema	圧痕浮腫	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Pyrexia	発熱	40 (6.7%)	19 (6.3%)	15 (2.5%)	5 (1.7%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.3%)	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (0.2%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (0.8%)	0	0	0
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2%)	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.2%)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.2%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.2%)	0	0	0
Jaundice	黄疸	1 (0.2%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	3 (1.0%)	0	0
Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群	0	1 (0.3%)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (0.7%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	184 (30.7%)	101 (33.6%)	17 (2.8%)	3 (1.0%)
Abscess	膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Bronchitis	気管支炎	2 (0.3%)	4 (1.3%)	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.3%)	0	0	0
Bursitis infective	感染性滑液包炎	1 (0.2%)	0	0	0
Campylobacter infection	カンピロバクター感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Catheter related infection	カテーテル関連感染	2 (0.3%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	5 (0.8%)	3 (1.0%)	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	8 (1.3%)	7 (2.3%)	1 (0.2%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (0.3%)	0	0
Ear infection	耳感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Erysipelas	丹毒	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0
Eye infection	眼感染	4 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (0.3%)	0	0	0
Gingival infection	歯肉感染	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	1 (0.2%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.2%)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.2%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	8 (1.3%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Infection	感染	15 (2.5%)	7 (2.3%)	2 (0.3%)	0
Influenza	インフルエンザ	7 (1.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Listeriosis	リステリア症	0	1 (0.3%)	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	0	2 (0.7%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.2%)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	21 (3.5%)	8 (2.7%)	0	0
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Lung infection	肺感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Nail infection	爪感染	1 (0.2%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13 (2.2%)	8 (2.7%)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	13 (2.2%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	4 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2%)	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.2%)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (0.7%)	0	0	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	19 (3.2%)	16 (5.3%)	0	1 (0.3%)
Pneumonia primary atypical	原発性異型肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
Post procedural infection	処置後感染	0	2 (0.7%)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (0.3%)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pyonephrosis	膿腎症	0	1 (0.3%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	7 (1.2%)	1 (0.3%)	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	3 (0.5%)	0	0	0
Sepsis	敗血症	7 (1.2%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.3%)	0	0
Skin infection	皮膚感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Soft tissue infection	軟部組織感染	2 (0.3%)	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (0.3%)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.2%)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (1.0%)	4 (1.3%)	0	0
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	1 (0.2%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	48 (8.0%)	28 (9.3%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	4 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
Viral skin infection	皮膚ウイルス感染	0	1 (0.3%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	68 (11.3%)	18 (6.0%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.2%)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Back injury	背部損傷	2 (0.3%)	0	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Contusion	挫傷	12 (2.0%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Cystitis radiation	放射線性膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (0.5%)	0	0	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2%)	0	0	0
Fall	転倒・転落	6 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.3%)	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Injury	損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Intentional overdose	企図的過量投与	1 (0.2%)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	3 (0.5%)	0	0	0
Joint sprain	関節捻挫	2 (0.3%)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Medical device complication	医療機器合併症	1 (0.2%)	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (0.3%)	0	0
Meniscus lesion	半月板障害	1 (0.2%)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (0.2%)	0	0	0
Muscle strain	筋挫傷	1 (0.2%)	0	0	0
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.2%)	0	0	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Radiation associated pain	放射線関連痛	1 (0.2%)	0	0	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	3 (0.5%)	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	6 (1.0%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Stent occlusion	ステント閉塞	0	1 (0.3%)	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
Stomatitis radiation	放射線口内炎	0	1 (0.3%)	0	0
Stress fracture	ストレス骨折	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.2%)	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.2%)	0	0	0
Therapeutic agent toxicity	治療薬毒性	1 (0.2%)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.3%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.3%)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Wound	創傷	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Investigations	臨床検査	106 (17.7%)	67 (22.3%)	21 (3.5%)	10 (3.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.5%)	3 (1.0%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (1.2%)	11 (3.7%)	0	2 (0.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (1.3%)	8 (2.7%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	7 (1.2%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	2 (0.3%)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Coagulation factor VII level increased	凝固第ＶＩＩ因子量増加	1 (0.2%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.2%)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.0%)	6 (2.0%)	4 (0.7%)	6 (2.0%)

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2%)	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	2 (0.7%)	0	0
Troponin T increased	トロポニンT増加	1 (0.2%)	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	1 (0.3%)	0	0
Urine output increased	尿量増加	1 (0.2%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	73 (12.2%)	44 (14.6%)	14 (2.3%)	5 (1.7%)
Weight increased	体重増加	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	187 (31.2%)	92 (30.6%)	51 (8.5%)	15 (5.0%)
Anorexia	食欲不振	107 (17.8%)	54 (17.9%)	34 (5.7%)	10 (3.3%)
Cachexia	悪液質	3 (0.5%)	2 (0.7%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	36 (6.0%)	13 (4.3%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)
Dehydration	脱水	20 (3.3%)	5 (1.7%)	7 (1.2%)	2 (0.7%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Dyslipidaemia	異脂肪血症	1 (0.2%)	0	0	0
Fluid intake reduced	水分摂取量減少	1 (0.2%)	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.2%)	0	0	0
Gout	痛風	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.2%)	0	0	0
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	4 (0.7%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (0.3%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (1.0%)	4 (1.3%)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	14 (2.3%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	1 (0.2%)	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.2%)	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	1 (0.3%)	0	0
Malnutrition	栄養障害	1 (0.2%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	360 (60.0%)	213 (70.8%)	112 (18.7%)	59 (19.6%)
Arthralgia	関節痛	29 (4.8%)	11 (3.7%)	9 (1.5%)	5 (1.7%)
Back pain	背部痛	7 (1.2%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Bone lesion	骨病変	1 (0.2%)	0	0	0
Bone pain	骨痛	310 (51.7%)	191 (63.5%)	95 (15.8%)	51 (16.9%)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.2%)	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1 (0.2%)	0	0	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	1 (0.2%)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2%)	0	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.2%)	0	0	0
Joint instability	関節不安定	1 (0.2%)	0	0	0
Joint lock	関節ロック	0	1 (0.3%)	0	0
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Kyphosis	脊柱後弯症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Mobility decreased	運動性低下	7 (1.2%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	9 (1.5%)	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)
Muscular weakness	筋力低下	9 (1.5%)	16 (5.3%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.3%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	22 (3.7%)	10 (3.3%)	5 (0.8%)	2 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 (0.7%)	0	0	0
Myalgia	筋痛	19 (3.2%)	9 (3.0%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Myopathy	ミオパチー	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Myositis	筋炎	1 (0.2%)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.2%)	0	0	0
Osteoarthritis	骨関節炎	2 (0.3%)	0	0	0
Osteolysis	骨溶解	1 (0.2%)	0	0	0
Osteomalacia	骨軟化症	1 (0.2%)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	7 (1.2%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Pain in jaw	顎痛	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Pathological fracture	病的骨折	24 (4.0%)	15 (5.0%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎炎	0	1 (0.3%)	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (0.3%)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.2%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	102 (17.0%)	59 (19.6%)	2 (0.3%)	0
Benign neoplasm	良性新生物	2 (0.3%)	0	0	0
Benign neoplasm of bladder	膀胱の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Benign soft tissue neoplasm	軟部組織の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	0
Benign urinary tract neoplasm	尿路の良性新生物	0	1 (0.3%)	0	0
Bladder cancer	膀胱癌	1 (0.2%)	0	0	0
Bone marrow tumour cell infiltration	腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.2%)	0	0	0
Fibroma	線維腫	0	1 (0.3%)	0	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.3%)	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.2%)	0	0	0
Lymphangiosis carcinomatosa	癌性リンパ管症	1 (0.2%)	0	0	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	76 (12.7%)	45 (15.0%)	0	0
Metastases to bone	骨転移	3 (0.5%)	5 (1.7%)	1 (0.2%)	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	7 (1.2%)	2 (0.7%)	0	0
Metastases to liver	肝転移	5 (0.8%)	3 (1.0%)	0	0
Metastases to lung	肺転移	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	1 (0.3%)	0	0
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (0.3%)	0	0
Metastases to nervous system	神経系転移	1 (0.2%)	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Metastases to soft tissue	軟部組織転移	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Neoplasm	新生物	0	1 (0.3%)	0	0
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1 (0.2%)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.2%)	0	0	0
Skin cancer	皮膚癌	1 (0.2%)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (0.3%)	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (0.2%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3%)	0	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	176 (29.3%)	117 (38.9%)	45 (7.5%)	16 (5.3%)
Ageusia	味覚消失	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Amnesia	健忘	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Aphasia	失語症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Apraxia	失行症	0	1 (0.3%)	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.2%)	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	4 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
Brachial plexopathy	腕神経叢障害	0	1 (0.3%)	0	0
Brain oedema	脳浮腫	0	1 (0.3%)	0	0
Burning sensation	灼熱感	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	3 (0.5%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.2%)	4 (1.3%)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (0.3%)	0	0
Convulsion	痙攣	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Cranial neuropathy	脳ニューロパチー	0	1 (0.3%)	0	0
Dementia	認知症	0	1 (0.3%)	0	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	1 (0.2%)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	2 (0.3%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	45 (7.5%)	26 (8.6%)	9 (1.5%)	4 (1.3%)
Dizziness postural	体位性めまい	3 (0.5%)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	1 (0.3%)	0	0
Dysarthria	構語障害	3 (0.5%)	2 (0.7%)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	16 (2.7%)	7 (2.3%)	10 (1.7%)	2 (0.7%)
Dysphasia	不全失語症	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Dystonia	ジストニー	1 (0.2%)	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	2 (0.7%)	0	0
Facial palsy	顔面神経麻痺	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Facial paresis	顔面不全麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (0.3%)	0	0
Headache	頭痛	25 (4.2%)	9 (3.0%)	7 (1.2%)	1 (0.3%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (0.2%)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	14 (2.3%)	7 (2.3%)	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	1 (0.3%)	0	0
Lethargy	嗜眠	12 (2.0%)	12 (4.0%)	8 (1.3%)	3 (1.0%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.2%)	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Monoparesis	不全単麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (0.2%)	0	0	0
Nerve root compression	神経根圧迫	4 (0.7%)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	5 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (1.2%)	2 (0.7%)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	17 (2.8%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Paraparesis	不全対麻痺	2 (0.3%)	0	0	0
Paraplegia	対麻痺	0	2 (0.7%)	0	0
Paresis cranial nerve	脳神経不全麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	7 (1.2%)	13 (4.3%)	0	1 (0.3%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	9 (1.5%)	5 (1.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Radicular syndrome	根症候群	1 (0.2%)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Somnolence	傾眠	3 (0.5%)	4 (1.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Speech disorder	会話障害	1 (0.2%)	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	25 (4.2%)	23 (7.6%)	0	0
Syncope	失神	6 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Tongue paralysis	舌の麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Tremor	振戦	3 (0.5%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0
Trigeminal palsy	三叉神経麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
VIth nerve paralysis	第６脳神経麻痺	0	1 (0.3%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	90 (15.0%)	54 (17.9%)	4 (0.7%)	5 (1.7%)
Aggression	攻撃性	1 (0.2%)	0	0	0
Agitation	激越	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Anhedonia	快感消失	0	1 (0.3%)	0	0
Anxiety	不安	11 (1.8%)	11 (3.7%)	1 (0.2%)	0
Confusional state	錯乱状態	23 (3.8%)	12 (4.0%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)
Depressed mood	抑うつ気分	7 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Depression	うつ病	20 (3.3%)	13 (4.3%)	0	1 (0.3%)
Disorientation	失見当識	0	1 (0.3%)	0	0
Hallucination	幻覚	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Insomnia	不眠症	31 (5.2%)	17 (5.6%)	0	0
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (0.2%)	0	0	0
Mania	躁病	2 (0.3%)	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.2%)	0	0	0
Mood altered	気分変化	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Nightmare	悪夢	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Sleep disorder	睡眠障害	4 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	110 (18.3%)	63 (20.9%)	5 (0.8%)	4 (1.3%)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.2%)	0	0	0
Calculus ureteric	尿管結石	1 (0.2%)	0	0	0
Chromaturia	着色尿	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Dysuria	排尿困難	13 (2.2%)	7 (2.3%)	0	0
Haematuria	血尿	29 (4.8%)	15 (5.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	2 (0.7%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	12 (2.0%)	2 (0.7%)	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.2%)	0	0	0
Micturition disorder	排尿異常	3 (0.5%)	2 (0.7%)	0	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	1 (0.2%)	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	2 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
Mixed incontinence	混合性尿失禁	0	1 (0.3%)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	10 (1.7%)	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)
Pollakiuria	頻尿	14 (2.3%)	5 (1.7%)	1 (0.2%)	0
Renal failure	腎不全	11 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.3%)	0	0	0
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	1 (0.2%)	0	0	0
Strangury	有痛性排尿困難	1 (0.2%)	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (0.3%)	0	0
Ureteric obstruction	尿管閉塞	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Urethral obstruction	尿道閉塞	0	1 (0.3%)	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (0.2%)	0	0	0
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Urinary hesitation	排尿躊躇	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Urinary incontinence	尿失禁	16 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Urinary retention	尿閉	27 (4.5%)	19 (6.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Urine flow decreased	尿流量減少	2 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
Urogenital disorder	尿生殖器障害	0	1 (0.3%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	19 (3.2%)	8 (2.7%)	4 (0.7%)	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.2%)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.2%)	0	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Genital pain	生殖器痛	0	1 (0.3%)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	4 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (0.3%)	0	0
Oedema genital	性器浮腫	4 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Perineal pain	会陰痛	1 (0.2%)	0	0	0
Posthitis	包皮炎	1 (0.2%)	0	0	0
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	1 (0.2%)	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2%)	0	0	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
Scrotal ulcer	陰嚢潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	117 (19.5%)	60 (19.9%)	18 (3.0%)	3 (1.0%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1 (0.2%)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	0	1 (0.3%)	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.3%)	4 (1.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	0	1 (0.3%)	0	0
Cough	咳嗽	28 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (0.7%)	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	48 (8.0%)	26 (8.6%)	9 (1.5%)	2 (0.7%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	9 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)	0
Epistaxis	鼻出血	5 (0.8%)	6 (2.0%)	0	0
Haemoptysis	喀血	0	1 (0.3%)	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (0.3%)	0	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Lung consolidation	肺硬化	1 (0.2%)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1 (0.3%)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	2 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
Pleural effusion	胸水	14 (2.3%)	7 (2.3%)	2 (0.3%)	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	0	2 (0.7%)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	0
Postnasal drip	後鼻漏	1 (0.2%)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	5 (0.8%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.2%)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	8 (1.3%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (0.2%)	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (0.2%)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
Rales	ラ音	1 (0.2%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.2%)	3 (1.0%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	1 (0.3%)	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (0.2%)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	2 (0.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	70 (11.7%)	34 (11.3%)	19 (3.2%)	6 (2.0%)
Actinic keratosis	日光性角化症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Alopecia	脱毛症	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	4 (0.7%)	4 (1.3%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (0.7%)	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
Eczema	湿疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Erythema	紅斑	0	3 (1.0%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	8 (1.3%)	6 (2.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hypoaesthesia facial	顔面感覚鈍麻	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Increased tendency to bruise	挫傷発生の増加傾向	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Ingrowing nail	嵌入爪	0	1 (0.3%)	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Nail disorder	爪の障害	1 (0.2%)	0	0	0
Night sweats	寝汗	7 (1.2%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0
Onycholysis	爪甲離床症	1 (0.2%)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.2%)	0	0	0
Palmar erythema	手掌紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.6.6.a- 2 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Petechiae	点状出血	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Pruritus	そう痒症	6 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.2%)	0	0	0
Rash	発疹	17 (2.8%)	6 (2.0%)	3 (0.5%)	2 (0.7%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	2 (0.3%)	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (0.3%)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.2%)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Skin nodule	皮膚小結節	1 (0.2%)	0	0	0
Skin odour abnormal	皮膚異常臭	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Skin reaction	皮膚反応	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.3%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (0.7%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.2%)	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.2%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	42 (7.0%)	27 (9.0%)	9 (1.5%)	6 (2.0%)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.2%)	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Flushing	潮紅	0	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)
Haematoma	血腫	3 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.6.a- 2　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Treatment-emergent BAY 88-8223 N=600 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=301 (100%)	Study drug-related BAY 88-8223 N=600 (100%)	Study drug-related Placebo N=301 (100%)
Hot flush	ほてり	4 (0.7%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Hypertension	高血圧	13 (2.2%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
Hypotension	低血圧	8 (1.3%)	7 (2.3%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
Pallor	蒼白	2 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Phlebitis	静脈炎	0	1 (0.3%)	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	2 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
Thrombosis	血栓症	1 (0.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
Vasculitis	血管炎	1 (0.2%)	0	0	0
Venous thrombosis	静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (0.3%)	0	0

Source: 5.3.5.1.4 BC1-06_J-table 2/Table 1.1/1

表 2.7.6.6.a- 3 重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		BAY 88-8223 N=509 (100%) Total	Grade>=3[a]	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害					
Anaemia	貧血	138 (27.1%)	55 (10.8%)	47 (9.2%)	7 (1.4%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	90 (17.7%)	6 (1.2%)	6 (1.2%)	0	0
Diarrhoea	下痢	119 (23.4%)	5 (1.0%)	5 (1.0%)	0	0
Nausea	悪心	175 (34.4%)	9 (1.8%)	8 (1.6%)	0	0
Vomiting	嘔吐	93 (18.3%)	11 (2.2%)	10 (2.0%)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態					
Fatigue	疲労	122 (24.0%)	20 (3.9%)	16 (3.1%)	3 (0.6%)	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	57 (11.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Anorexia	食欲不振	81 (15.9%)	7 (1.4%)	6 (1.2%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	227 (44.6%)	95 (18.7%)	91 (17.9%)	3 (0.6%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）					
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	53 (10.4%)	45 (8.8%)	4 (0.8%)	3 (0.6%)	38 (7.5%)

表 2.7.6.6.a- 3　重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2010 年 10 月 14 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Placebo N=253 (100%)				
		Total	Grade>=3[a]	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害					
Anaemia	貧血	71 (28.1%)	27 (10.7%)	24 (9.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	47 (18.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
Diarrhoea	下痢	34 (13.4%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)	0	0
Nausea	悪心	80 (31.6%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	0	0
Vomiting	嘔吐	32 (12.6%)	7 (2.8%)	7 (2.8%)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態					
Fatigue	疲労	62 (24.5%)	13 (5.1%)	12 (4.7%)	1 (0.4%)	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	33 (13.0%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Anorexia	食欲不振	35 (13.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	154 (60.9%)	61 (24.1%)	57 (22.5%)	4 (1.6%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）					
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	37 (14.6%)	32 (12.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	28 (11.1%)

a：missing を含む。

Source: 5.3.5.1.3 BC1-06_J-table 1/Table 1.1/2

表 2.7.6.6.a- 4　重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		BAY 88-8223 N=600 (100%)				
		Total	Grade>=3[a]	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害					
Anaemia	貧血	187 (31.2%)	77 (12.8%)	63 (10.5%)	12 (2.0%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	69 (11.5%)	39 (6.5%)	18 (3.0%)	21 (3.5%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	109 (18.2%)	7 (1.2%)	7 (1.2%)	0	0
Diarrhoea	下痢	154 (25.7%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)	0	0
Nausea	悪心	213 (35.5%)	11 (1.8%)	10 (1.7%)	0	0
Vomiting	嘔吐	115 (19.2%)	11 (1.8%)	10 (1.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態					
Fatigue	疲労	159 (26.5%)	27 (4.5%)	23 (3.8%)	3 (0.5%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	77 (12.8%)	10 (1.7%)	10 (1.7%)	0	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	73 (12.2%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Anorexia	食欲不振	107 (17.8%)	10 (1.7%)	9 (1.5%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	310 (51.7%)	133 (22.2%)	127 (21.2%)	5 (0.8%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）					
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	76 (12.7%)	67 (11.2%)	9 (1.5%)	5 (0.8%)	53 (8.8%)

表 2.7.6.6.a- 4　重症度別の TEAE：いずれかの投与群で 10%以上（SAF、2011 年 7 月 15 日データカットオフ）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 11.0		Placebo N=301 (100%)				
		Total	Grade>=3[a]	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害					
Anaemia	貧血	92 (30.6%)	40 (13.3%)	37 (12.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	17 (5.6%)	6 (2.0%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	64 (21.3%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	0
Diarrhoea	下痢	45 (15.0%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0
Nausea	悪心	102 (33.9%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0
Vomiting	嘔吐	41 (13.6%)	7 (2.3%)	7 (2.3%)	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態					
Fatigue	疲労	78 (25.9%)	18 (6.0%)	16 (5.3%)	2 (0.7%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	30 (10.0%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
Investigations	臨床検査					
Weight decreased	体重減少	44 (14.6%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害					
Anorexia	食欲不振	54 (17.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Bone pain	骨痛	191 (63.5%)	78 (25.9%)	74 (24.6%)	4 (1.3%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）					
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	45 (15.0%)	39 (13.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	34 (11.3%)

a：missingを含む。
Source: 5.3.5.1.4 BC1-06_J-table 2/Table 1.1/2

2.7.6.6.a.2　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.6.a.2.1 被験者番号 BCI-06-002-013

Subject identifier	BC1-06-002-013
Date of birth	18 May 1940
Sex	Male
Height (cm)	172
Baseline weight (kg)	80
Race	Caucasian
Country of origin	Norway
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	24 Mar 2010 / 16 Jun 2010
Event	1. Hemorrhage, CNS (cerebral) (MedDRA: Cerebral haemorrhage／脳出血) 2. Hemorrhage, CNS (cerebral) (MedDRA: Cerebral haemorrhage／脳出血)
Intensity	1. Grade 3 2. Grade 5
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes
Start / stop date of event	1. 01 Jul 2010 / 07 Aug 2010 2. 07 Aug 2010 / 07 Aug 2010
Date of last dose of study drug before event	1. 16 Jun 2010 2. 16 Jun 2010
Action taken	1. Drug permanently withdrawn 2. Drug permanently withdrawn
Outcome of event	1. Death 2. Death
Date of death	07 Aug 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Possible / Possible 2. Possible / Possible

本被験者は 69 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2010 年 3 月 17 日に無作為割付けされ、2010 年 3 月 24 日から 2010 年 6 月 16 日まで BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kg を合計 4 回）を受けた。前治療は、前立腺癌に対する外部放射線療法（総線量は未報告、2009 年 5 月 13 日）、骨に対する外部放射線療法（総線量 30Gy、2009 年 5 月 13 日）、カソデックス（ビカルタミド）〔2007 年 9 月 20 日～2009 年 11 月（日付不明）〕、タキソテール（2009 年 10 月 13 日～2010 年 1 月 7 日）、Eulexin（フルタミド）（2009 年 11 月 12 日～2010 年 2 月 4 日）であった。2010 年 3 月 17 日の時点で ECOG-PS は 0 であった。病歴は高血圧、骨痛及び便秘であった。併用薬は骨痛に対する Paralgin Forte（パラセタモール及びリン酸コデイン）及び Paracet（パラセタモール）、胃潰瘍の予防としてネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム水和物）、悪心予防として Afipran（塩酸メトクロプラミド）、便秘に対するラクツロース、高血圧に対するディオバン（バルサルタン）、疼痛に対する Targiniq（オキシコドン塩酸塩及びナロキソン塩酸塩）及び前立腺癌に対する Procren Depot（リュープロレリン酢酸塩）であった。

2010 年 7 月 1 日、BAY 88-8223 の 4 回目投与の 15 日後に被験者は CTCAE グレード 3 の脳出血のために入院した。全身状態の悪化も認められた。頭部の CT では中等度の右硬膜下血腫及び脳出血が認められた。出血のため CT では脳転移は明らかではなかったが、MRI では脳転移と出血が認められた。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。

2010 年 7 月 11 日、貧血（非重篤）に対して輸血（赤血球 2 単位）を行った。2010 年 7 月 12 日、Keflin（セファロチン）2g を予防投与し、重篤な有害事象の脳出血に対して右硬膜下血腫の除去手術を行った。脳出血に対して、2010 年 7 月 13 日から 2010 年 7 月 15 日までシクロカプロン（トラネキサム酸）4.00g を連日投与し、2010 年 7 月 14 日に Octaplas（ヒト血漿蛋白質分画）500mL を 1 回投与した。2010 年 7 月 13 日に血小板減少症（非重篤）に対して輸血（血小板 1 単位）を行い、2010 年 7 月 15 日に貧血（非重篤）に対して輸血（赤血球 2 単位）を行った。

脳出血のために BAY 88-8223 の投与を中止した。2010 年 8 月 7 日、BAY 88-8223 の最終投与から 52 日後に、被験者は脳出血により死亡した。

治験責任（分担）医師は、脳出血は治験薬と関連があると判断した。被験者の病歴はいずれも出血には関連しないとした。治験依頼者も、脳出血は治験薬と関連があると判断した。

臨床検査の結果

	Hb (g/dL)	Hct (ratio/%)	RBC count ($\times 10^{12}$/L)	WBC count ($\times 10^{9}$/L)	Platelet count ($\times 10^{9}$/L)	CRP (mg/L)
Normal range (Study)	13.4 - 17.0	0.4 - 0.5	4.3 - 5.7	3.5 - 10	145 - 390	-
15 Mar 2010 (Screening)	10.7	0.32	-	5.6	88	-
24 Mar 2010 (Week 0)	11.0	0.34	-	4.4	76	-
21 Apr 2010 (Week 4)	11.5	0.35	4.1	3.4	92	-
19 May 2010 (Week 8)	10.9	0.33	3.9	4.2	87	-
15 Jun 2010 (Week 12)	9.9	0.30	3.5	3.8	82	-
Normal range (CIOMS)	13.4 - 7.0	40 - 50	4.3 - 5.7	3.5 - 10	145 - 390	0 - 10
15 Jun 2010	9.9	-	3.5	3.8	82	-
01 Jul 2010	8.9	26	3.2	4.3	62	2

Dash indicates no data.

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Nausea	Nausea	悪心	2
Skin changes (due to soft tissue metastasis and underlying disease) (skin tumour infiltration)	Metastases to skin	皮膚転移	1
Blurred vision	Vision blurred	霧視	1
Anorexia	Anorexia	食欲不振	2
Soft tissue metastases: Lower part of sacrum and os coccygeus. pathologic enlarged lymph node to the right ileaca communis	Metastases to soft tissue	軟部組織転移	1
Hemorrhage, CNS (cerebral)	Cerebral haemorrhage	脳出血	3
Low hemoglobin	Anaemia	貧血	2
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	3
Hemorrhage, CNS (cerebral)	Cerebral haemorrhage	脳出血	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.2 被験者番号 BC1-06-005-002

Subject identifier	BC1-06-005-002
Date of birth	23 Mar 1933
Sex	Male
Height (cm)	172
Baseline weight (kg)	75
Race	Caucasian
Country of origin	Norway
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	03 Feb 2009 / 23 Jun 2009
Event	1. Pneumonia (MedDRA: Pneumonia／肺炎) 2. Metastatic bone pain (MedDRA: Bone pain／骨痛) 3. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血) 4. Heart failure due to pulmonary embolism (MedDRA: Pulmonary embolism／肺塞栓症) 5. Heart failure due to pulmonary embolism (MedDRA: Pulmonary embolism／肺塞栓症)
Intensity	1. Grade 3 2. Grade 3 3. Grade 2 4. Grade 4 5. Grade 5
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes
Start / stop date of event	1. 21 Jul 2009 / 04 Aug 2009 2. 18 Aug 2009 / 24 Aug 2009 3. 19 Aug 2009 / 24 Aug 2009 4. 12 Sep 2009 / 16 Sep 2009 5. 16 Sep 2009 / 16 Sep 2009
Date of last dose of study drug before event	1. 23 Jun 2009 2. 23 Jun 2009 3. 23 Jun 2009 4. 23 Jun 2009 5. 23 Jun 2009
Action taken	1. NA 2. NA 3. NA 4. NA 5. NA
Outcome of event	1. Recovered 2. Recovered with swquelae 3. Recovered with sequelae 4. Death 5. Death
Date of death	16 Sep 2009
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Unrelated / Unrelated 2. Unrelated / Unrelated 3. Possible / Possible 4. Probable / Unrelated 5. Probable / Unrelated

本被験者は 75 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2009 年 1 月 20 日に無作為割付けされ、2009 年 2 月 3 日から 2009 年 6 月 23 日まで BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kg を合計 6 回）を受けた。前治療は、根治的前立腺摘出術（2002 年 12 月 6 日）、両側精巣摘出術（2006 年 2 月 24 日）、骨に対する外部放射線療法（30Gy、2008 年 2 月 1 日）、カソデックス（ビカルタミド）（2004 年 9 月 23 日～2006 年 1 月 4 日、2006 年 12 月 11 日～2007 年 3 月 13 日）、Procren Depot（リュープロレリン酢酸）（2005 年 2 月 10 日～2008 年 8 月 25 日）、ゾラデックス（ゴセレリン）（2005 年 8 月 25 日～2006 年 2 月 25 日）、ドセタキセル（2007 年 10 月 30 日～2008 年 1 月 7 日）であった。2009 年 1 月 13 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴は右肩の骨関節炎であった。併用薬は疼痛に対する Dolcontin（モルヒネ硫酸塩）及び Paracet（パラセタモール）、悪心予防として Afipran（塩酸メトクロプラミド）及び全身状態改善のためのプレドニゾロンであった。

2009 年 7 月 21 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与の 28 日後に、被験者は放射線治療クリニックの外来で治療後に、全身状態の悪化、悪心、嘔吐及び呼吸困難のために入院した。入院 2 日前に錯乱し、悪心、嘔吐及び呼吸困難を認めていたと報告された。2009 年 7 月 21 日に X 線検査にて CTCAE グレード 3 の肺炎が認められたため、セフロキシム 1.5ｇを 2009 年 7 月 21 日から 2009 年 7 月 24 日まで、シプロフロキサシン 500mg を 2009 年 7 月 24 日から 2009 年 7 月 30 日まで連日投与された。2009 年 8 月 1 日、心房粗動（非重篤）が発現した。イソプチン（ベラパミル）の投与により 10 時間以内に洞調律となった。2009 年 8 月 4 日、被験者は肺炎及び心房粗動から回復したため退院した。

治験責任（分担）医師は、肺炎は合併症によるもので、治験薬とは関連なしと判断した。

BAY 88-8223 の 6 回目投与 56 日後の 2009 年 8 月 18 日に、被験者は背部の転移部骨痛（CTCAE グレード 3）のため入院した。被験者は入院の 6 週間前から胸部及び腰部から太ももまで縦に移動する疼痛の悪化に悩まされており、この入院は予定されたものであった。2009 年 8 月 19 日、CTCAE グレード 2 の貧血が発現した。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。

2009 年 8 月 20 日に実施した MRI の結果は、以前実施した（2009 年 7 月 15 日）スキャンの結果と同様で、脊柱に転移巣が広がり、T7 及び T12 に圧迫骨折がみられた。延髄部には脊髄圧迫の徴候はなく、軟部組織の増殖により脊柱管狭窄を引き起こしていた。2009 年 7 月 16 日から 2009 年 7 月 29 日まで 30Gy の外部放射線療法を実施したが、効果が認められなかった。2009 年 8 月 24 日、骨痛の転帰は、回復したが疼痛が残り（軽減した）、貧血の転帰は回復したが後遺症（詳細は不明）を伴ったまま、被験者は退院した。

治験責任（分担）医師は、骨痛は合併症によるもので、治験薬とは関連なしと判断した。貧血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

BAY 88-8223 の 6 回目投与の 81 日後の 2009 年 9 月 12 日に、被験者は心不全（最終診断）により全身状態が悪化したために入院した。入院の 3 日前から呼吸困難及び全身状態の悪化があった。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。胸痛があり、右肺の肺塞栓症による心不全（CTCAE グレード 4）と診断された。2009 年 9 月 13 日、胸部 CT で確認した範囲に肝転移の徴候はみられなかった。治験責任（分担）医師は、2009 年 9 月 15 日の AST 及び ALT の上昇は、肝臓への血液の逆流の増加を伴う心不全によるものと考えた。肺塞栓症に対してアスピリン 75mg（2009 年 9 月 12 日～2009 年 9 月 15 日）、エノキサパリン 80mg（2009 年 9 月 12 日～2009 年 9 月 15 日）を投与した。

被験者は 2009 年 9 月 16 日（治験薬の最終投与後 30 日超）に肺塞栓症による心不全により死亡した。剖検は実施しなかった。治験責任（分担）医師は、肺塞栓症に関連した心不全は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

臨床検査値の結果

	Hb (g/dL)	Platelets ($\times 10^9$/L)	WBC ($\times 10^9$/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)
Normal range	13.0 － 17.0	150 － 450	4 － 11	137 － 145	3.5 － 4.4
03 Feb 2009[a]	11.9	-	-	-	-
19 Aug 2009[a]	9.2	134	4.6	-	-
15 Sep 2009[a]	10.0	119	1.8	133	5.4
	Urea (mmol/L)	Creatinine (μmol/L)	CRP (mg/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
Normal range	3.5 - 8.1	60 - 100	<5	15 - 45	10 - 70[b]
15 Sep 2009[a]	23.0	127	102	1481	1084

a: Hospital laboratory values from these dates are from CIOMS report.

b: Normal range for ALT is from the patient profile.

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Lymph nodes in axilla (enlarged lymph nodes)	Lymphadenopathy	リンパ節症	1
Metastatic bone pain	Bone pain	骨痛	2
Pneumonia	Pneumonia	肺炎	3
Metastatic bone pain	Bone pain	骨痛	3
Anemia	Anaemia	貧血	2
Low hemoglobin	Anaemia	貧血	1
Heart failure due to pulmonary embolism	Pulmonary embolism	肺塞栓症	4
Heart failure due to pulmonary embolism	Pulmonary embolism	肺塞栓症	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.3　被験者番号 BCI-06-011-006

Subject identifier	BC1-06-011-006
Date of birth	17 Oct 1940
Sex	Male
Height (cm)	180
Baseline weight (kg)	120
Race	Caucasian
Country of origin	Czech Republic
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	04 May 2009 / 30 Sep 2009
Event	1. Thrombocytopenia (MedDRA: Thrombocytopenia／血小板減少症) 2. Thrombocytopenia (MedDRA: Thrombocytopenia／血小板減少症) 3. Terminal pneumonia (MedDRA: Pneumonia／肺炎) 4. Thrombocytopenia (MedDRA: Thrombocytopenia／血小板減少症) 5. Terminal pneumonia (MedDRA: Pneumonia／肺炎)
Intensity	1. Grade 1 2. Grade 4 3. Grade 4 4. Grade 5 5. Grade 5
Serious (yes/no)	1. No 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes
Start / stop date of event	1. 30 Sep 2009 / 12 Jun 2010 2. 12 Jun 2010 / 13 Jun 2010 3. 12 Jun 2010 / 13 Jun 2010 4. 13 Jun 2010 / 13 Jun 2010 5. 13 Jun 2010 / 13 Jun 2010
Date of last dose of study drug before event	1. 30 Sep 2009 2. 30 Sep 2009 3. 30 Sep 2009 4. 30 Seo 2009 5. 30 Sep 2009
Action taken	1. NA 2. NA 3. NA 4. Medication 5. Medication
Outcome of event	1. Death 2. Death 3. Death 4. Death 5. Death
Date of death	13 Jun 2010

Relationship to study drug	Investigator's assessment	Sponsor's assessment
	1. Possible	Unknown
	2. Possible	Unrelated
	3. Possible	Unrelated
	4. Possible	NA
	5. Possible	NA

本被験者は 68 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2009 年 4 月 22 日に無作為割付けされ、2009 年 5 月 4 日から 2009 年 9 月 30 日まで BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kgを合計 6 回）を受けた。前治療は、両側精巣摘出術（2007 年 5 月 19 日）、骨に対する外部放射線療法（30Gy、2007 年 4 月 19 日）及びシプロテロン（2007 年 4 月 4 日～2008 年 12 月 4 日）であった。2009 年 4 月 22 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴は動脈性高血圧、癌性疼痛（骨痛）及びアテローム性動脈硬化症であった。併用薬は前立腺癌の骨転移に対する Clodronate（clodronate disodium）であった。また、併用療法として輸血を実施した。

2009 年 9 月 30 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与日に、被験者は血小板減少症（CTCAE グレード 1、非重篤の有害事象）と診断された。本事象は処置なく、2010 年 6 月 12 日まで持続した。BAY 88-8223 の 6 回目投与から 255 日後の 2010 年 6 月 12 日に、被験者は CTCAE グレード 4 の血小板減少症及び CTCAE グレード 4 の肺炎のために入院した。以前、3 日間の高度の疲労、呼吸困難及び PS の低下があった。入院当日の酸素飽和度は 73%で、脱水の徴候があった。肺炎に対して酸素と抗生物質（フルコナゾール 400mg 及びシプロフロキサシン 1200mg）の静脈内投与（2010 年 6 月 12 日～2010 年 6 月 13 日）による治療及び補液を実施した。脳出血の徴候はみられなかった。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。

2010 年 6 月 13 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与の 256 日後、被験者は全身状態が悪化し、肺炎により死亡した。剖検は実施しなかった。

治験責任（分担）医師は、血小板減少症及び肺炎は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験責任（分担）医師は、高度で長期間継続した血小板減少症によるもので、治験薬との関連は否定できないとした。

臨床検査の結果

	Platelets ($\times 10^9$/L)
Normal range	130 - 400
14 Apr 2009	181
04 May 2009	199
04 Jun 2009	205
01 Jul 2009	180
29 Jul 2009	153
26 Aug 2009	117
30 Sep 2009	113 CS
11 Nov 2009	74
06 Jan 2010	80
28 Apr 2010	33
12 Jun 2010[a]	15

CS: clinically significant

a: Hospital laboratory values from these dates are from CIOMS report.

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	1
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	1
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	4
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.4 被験者番号 BC1-06-035-027

Subject identifier	BC1-06-035-027
Date of birth	24 Jul 1941
Sex	Male
Height (cm)	156
Baseline weight (kg)	95.3
Race	Caucasian
Country of origin	United Kingdom
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	19 May 2010 / 16 Jun 2010
Event	1. Bowel obstruction (MedDRA: Intestinal obstruction／腸閉塞) 2. Bowel obstruction (MedDRA: Intestinal obstruction／腸閉塞)
Intensity	1. Grade 4 2. Grade 5
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes
Start / stop date of event	1. 11 Jul 2010 / 12 Jul 2010 2. 12 Jul 2010 / 12 Jul 2010
Date of last dose of study drug before event	1. 16 Jun 2010 2. 16 Jun 2010
Action taken	1. None 2. None
Outcome of event	1. Death 2. Death
Date of death	12 Jul 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Possible / Possible 2. Possible / Possible

本被験者は 68 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2010 年 4 月 22 日に無作為割付けされ、2010 年 5 月 19 日から 2010 年 6 月 16 日まで BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kgを合計 2 回）を受けた。死亡したためにこれ以上の投与はなかった。前治療は、骨に対する外部放射線療法（2009 年 4 月 7 日に 20Gy、2010 年 3 月 2 日に 20Gy）及びカソデックス（ビカルタミド）40～50mg（2008 年 12 月 4 日～2009 年 2 月 5 日）の投与であった。2010 年 4 月 22 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴及び治療歴は下部尿路症状、経尿道的前立腺切除術（下部尿路症状に対して）、白内障、インスリン非依存性糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、心筋梗塞、S 状結腸憩室症及び膀胱カテーテル留置であった。併用薬は心筋梗塞後の心臓保護のための ASA 及びエナラプリルマレイン酸塩、糖尿病に対するグリクラシド及びメトホルミン、疼痛に対する Co-codamol（panadeine Co）、胃の保護のためのオメプラゾール、前立腺癌に対するゾラデックス（ゴセレリン）、デキサメタゾン及びゾメタ（ゾレドロン酸）であった。

2010 年 7 月 11 日、BAY 88-8223 の 2 回目投与の 25 日後、腹部膨満（CTCAE グレード 4 の腸閉塞）が発現した。気分が悪く、最後の便通は 2010 年 7 月 1 日であったことを報告した。また、非重篤の便秘及び嘔吐もみられた。2010 年 7 月 8 日に糞便物質とみられる嘔吐があったことを報告した。腸音があることも明らかとなった。被験者は制吐剤（詳細は不明）の投与を受けた。

2010 年 7 月 12 日、地域巡回看護師が被験者は終末期にあり、チエーン・ストークス呼吸であることを伝えたが、被験者は入院せず、同日（2010 年 7 月 12 日）に自宅で死亡した。症例報告書の死亡欄には、死因は心筋梗塞又は腸虚血の可能性が記載された。主な死因は腸閉塞の可能性として報告された。腸閉塞は被験者が死亡する前には確認されていなかった。剖検は実施しなかった。

治験責任（分担）医師は、腸閉塞は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Pain in back (metastatic bone pain)	Bone pain	骨痛	2
Decreased appetite	Decreased appetite	食欲減退	2
Constipation	Constipation	便秘	2
Bowel obstruction	Intestinal obstruction	腸閉塞	4
Bowel obstruction	Intestinal obstruction	腸閉塞	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.5 被験者番号 BCI-06-146-004

Subject identifier	BC1-06-146-004
Date of birth	26 Sep 1933
Sex	Male
Height (cm)	180
Baseline weight (kg)	76
Race	Caucasian
Country of origin	Germany
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	26 Oct 2010 / 26 Oct 2010
Event	1. Multiple organ failure (MedDRA: Multi-organ failure／多臓器不全) 2. Multiple organ failure (MedDRA: Multi-organ failure／多臓器不全) 3. Multiple organ failure (MedDRA: Multi-organ failure／多臓器不全)
Intensity	1. Grade 3 2. Grade 4 3. Grade 5
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes 3. Yes
Start / stop date of event	1. 11 Nov 2010 / 15 Nov 2010 2. 15 Nov 2010 / 22 Nov 2010 3. 22 Nov 2010 / 22 Nov 2010
Date of last dose of study drug before event	1. 26 Oct 2010 2. 26 Oct 2010 3. 26 Oct 2010
Action taken	1. Drug permanently withdrawn 2. Drug permanently withdrawn 3. Drug permanently withdrawn
Outcome of event	1. Death 2. Death 3. Death
Date of death	22 Nov 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Unrelated / Unrelated 2. Unrelated / Unrelated 3. Unrelated / Unrelated

本被験者は 77 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2010 年 10 月 13 日に無作為割付けされ、2010 年 10 月 26 日に BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kgを合計 1 回）を受けた。前治療は、ドセタキセル及びプレドニゾン（2010 年 7 月 28 日～2010 年 9 月 8 日）であった。2010 年 10 月 11 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴及び治療歴は高血圧、裂孔ヘルニア、排尿障害、胃前庭部胃炎、心臓ペースメーカー留置、食道逆流、左腎嚢胞、肝嚢胞、胆嚢結石症及び冠動脈性心疾患であった。併用薬は高血圧に対するエナラプリル、予防として Omebeta（オメプラゾール）、排尿障害に対する Tamsublock（タムスロシン）、骨転移病変の痛みに対するイブプロフェン、プレドニゾロン及び Novalgin（メタミゾールナトリウム）、血小板減少症による骨髄破壊による多発性出血に対するクレキサン（エノキサパリンナト

リウム）並びに前立腺癌に対する Bicalutin（ビカルタミド）及び Eligard（酢酸ロイプロレリン）であった。

2010 年 11 月 11 日、BAY 88-8223 の初回投与の 16 日後に、被験者は CTCAE グレード 3 の多臓器不全のため入院した。被験者は外傷後の出血の増加及び凝固能の低下があり、CTCAE グレード 4 の血小板減少症及び CTCAE グレード 2 の貧血と診断された（両事象とも非重篤な有害事象と考えられた）。血小板減少症に対してはフィブリノゲン 1 日 2g を 2010 年 11 月 12 日から連日（終了日は不明）投与、出血に対しては Cyklokapron（トラネキサム酸）1 日 500mg を 2010 年 11 月 12 日から 2010 年 11 月 15 日まで連日投与、1.5g を 2010 年 11 月 16 日から投与した（終了日は不明）。また、2010 年 11 月 13 日に赤血球 24 単位を輸血した。2010 年 11 月 15 日、多臓器不全及び貧血は CTCAE グレード 4 に悪化し、多臓器不全のために治験薬の投与を中止した。関連する臨床検査結果を以下の表に示す。2010 年 11 月 22 日、被験者は多臓器不全により死亡した。非重篤な有害事象の血小板減少症及び貧血は死亡時まで継続した。

治験責任（分担）医師は、多臓器不全は治験薬と関連なしと判断した。治験責任（分担）医師は、また、貧血、線維素溶解及び血液凝固の症状は骨髄抑制によるものとした。これは既知の副作用として知られている前治療の化学療法（ドセタキセル）によるものである可能性が最も高いとした。

臨床検査の結果

	Hb (g/dL)	Platelet ($\times 10^9$/L)	RBC ($\times 10^{12}$/L)	WBC ($\times 10^9$/L)	Hct (%)
Normal ranges	13.5 － 17.5	150 － 450	4.50 － 5.90	4.4 － 11.3	41.5 － 50.4
11 Oct 2010	11.6	144	4.04	9.0	35.9
26 Oct 2010	11.3	75	3.97	7.6	35.7
11 Nov 2010	9.9	49	3.47	4.0	30.8
15 Nov 2010	6.0	44	2.00	4.7	17.6

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Multiple hemorrhages due to thrombocytopenia bone marrow distruction	Thrombocytopenia	血小板減少症	4
Anemia – low hemoglobin	Anaemia	貧血	2
Multiple organ failure	Multi-organ failure	多臓器不全	3
Anemia – low hemoglobin	Anaemia	貧血	4
Multiple organ failure	Multi-organ failure	多臓器不全	4
Multiple organ failure	Multi-organ failure	多臓器不全	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.6 被験者番号 BCI-06-173-008

Subject identifier	BC1-06-173-008
Date of birth	24 Sep 1942
Sex	Male
Height (cm)	170
Baseline weight (kg)	71
Race	Caucasian
Country of origin	Brazil
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	13 May 2010 / 13 Oct 2010
Event	1. Cerebral vascular accident (MedDRA: Cerebrovascular accident／脳血管発作) 2. Cerebral vascular accident (MedDRA: Cerebrovascular accident／脳血管発作)
Intensity	1. Grade 4 2. Grade 5
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes
Start / stop date of event	1. 26 Nov 2010 / 29 Nov 2010 2. 29 Nov 2010 / 29 Nov 2010
Date of last dose of study drug before event	1. 13 Oct 2010 2. 13 Oct 2010
Action taken	1. NA 2. NA
Outcome of event	1. Death 2. Death
Date of death	29 Nov 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Possible / Possible 2. Possible / Possible

本被験者は 67 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2010 年 4 月 14 日に無作為割付けされ、2010 年 5 月 13 日から 2010 年 10 月 13 日までに BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kg を合計 6 回）を受けたが、2 回目、3 回目及び 6 回目の投与は貧血のため延期された。前治療は、根治的前立腺切除術〔1996 年 5 月（日付不明）〕、前立腺癌に対する外部放射線療法〔1999 年 10 月（日付不明）〕、ジエチルスチルベストロール〔1999 年 10 月～2002 年 12 月（日付不明）〕、フルタミド〔2002 年 12 月～2004 年 1 月（日付不明）〕、シプロテロン〔2004 年 2 月～2005 年 2 月（日付不明）〕、ビカルタミド〔2005 年 3 月～2007 年 7 月（日付不明）〕、ドセタキセル〔2007 年 7 月～2007 年 12 月、2008 年 4 月～2009 年 7 月（日付不明）〕及びパクリタキセル〔2009 年 12 月～2010 年 2 月（日付不明）〕であった。2010 年 4 月 13 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴は全身動脈性高血圧、腰骨の疼痛、食欲不振、体重減少、骨盤骨並びに胸部骨の疼痛、及び貧血であった。併用薬は全身動脈性高血圧に対するエナラプリル及びヒドロクロロチアジド、骨転移に対するゾメタ（ゾレドロン酸）、腰骨、骨盤骨及び胸部骨の疼痛に対するパラセタモール、トラマドール及びジクロフェナク、腰、骨盤及び胸部の疼痛に対するコデイン、パラセタモール及びジクロフェナク、貧血に対するエリスロポエチン（エポエチンアルファ）及び硫酸鉄、腰痛に対するアミトリプチリン並びにメタドン、腰痛及び膝骨痛に対するジクロフェナク、体重減少及び食欲不振に対するエンシュア（栄養補給剤）、水分補給及び栄養補給のためのブドウ糖、塩化カリウム、食塩水（塩化ナトリウム）、消化不良

の予防のための Zylium（塩酸ラニチジン）、及び前立腺癌に対するゾラデックス（ゴセレリン）であった。

被験者は治験薬投与期間を完了し、追跡調査期間に移行した。

2010 年 11 月 26 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与の 44 日後に嘔吐及び神経反応の低下が発現した。同日、CTCAE グレード 4 の脳血管発作のために入院した。発作発現の数週間前に被験者は貧血の治療のために定期の輸血を受けていた。入院時、血小板数は 37,000/mm^3（基準値：150,000 ～ 450,000/mm^3）、白血球数は 900/mm^3（基準値：3,500 ～ 10,500/mm^3）、赤血球数は 2,810,000/mm^3（基準値：4,500,000～5,900,000/mm^3）、ヘモグロビン値は 8.5g/dL（基準値：13.5～17.5g/dL）であった。発作発現前の血小板数は 2010 年 11 月 12 日が 75,000/mm^3、2010 年 11 月 22 日が 70,000/mm^3 であった。2010 年 11 月 26 日に実施した頭部 CT の結果では、脳実質及びくも膜下腔に広範囲の出血を認めた。側頭部及び基底核（CIOMS では nuclear of base と報告）に浮腫を伴った出血域がみられた。側頭後頭部に高濃度の集積と不明瞭な左側脳室がみられた。正中部から右へ 22mm の偏りと右前部の凸面にわずかな出血が認められた。深部静脈血栓症の予防のために Liquemine（ヘパリンナトリウム）10,000UI、疼痛に対して Morfina（モルヒネ）10mg 及び Novalgina（メタミゾールナトリウム）1g を、2010 年 11 月 26 日から 2010 年 11 月 29 日まで連日投与した。また、同期間、終末期の治療として鎮静のために Dormonid（ミダゾラム）200mg を連日投与した。2010 年 11 月 29 日、BAY 88-8223 の 6 回目投与の 47 日後に、被験者は脳血管発作のために死亡した。剖検は実施しなかった。

治験責任（分担）医師は、脳血管発作は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。腫瘍は骨髄に浸潤しており、その結果出血が生じたものと考えられた。

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
Worsening anemia	Anaemia	貧血	2
Worsening increased total – ALP	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2
Worsening increased total - ALP	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1
Treatment-emergent			
Worsening anemia	Anaemia	貧血	3
Worsening anemia	Anaemia	貧血	2
Worsening anemia	Anaemia	貧血	3
Worsening anemia	Anaemia	貧血	2
Worsening hyporexia	Anorexia	食欲不振	2
Worsening anemia	Anaemia	貧血	3
Worsening hyporexia	Anorexia	食欲不振	3
Worsening lumbar pain (bone pain)	Bone pain	骨痛	3
Worsening weight loss	Weight decreased	体重減少	3
Anemia	Anaemia	貧血	3
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	1
Anemia	Anaemia	貧血	4
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	2
Neutropenia	Neutropenia	好中球減少症	4
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	3
Cerebral vascular accident	Cerebrovascular accident	脳血管発作	4
Cerebral vascular accident	Cerebrovascular accident	脳血管発作	5
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.7 被験者番号 BCI-06-233-002

Subject identifier	BC1-06-233-002
Date of birth	11 Oct 1939
Sex	Male
Height (cm)	170
Baseline weight (kg)	87
Race	Caucasian
Country of origin	United Kingdom
Study drug	BAY 88-8223
Start / stop dates of study drug	23 Dec 2009 / 23 Dec 2009
Event	Sepsis (MedDRA: Sepsis／敗血症)
Intensity	Grade 4
Serious (Yes/No)	Yes
Start / stop date of event	27 Dec 2009 / 06 Jan 2010
Date of last dose of study drug before event	23 Dec 2009
Action taken	Drug permanently withdrawn
Outcome of event	Recovered
Date of death	26 Feb 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment: Possible　Sponsor's assessment: Unrelated

本被験者は 70 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2009 年 12 月 11 日に無作為割付けされ、2009 年 12 月 23 日に BAY 88-8223 の投与（BAY 88-8223 55kBq/kgを合計 1 回）を受けた。前治療は、前立腺癌に対する外部放射線療法（線量は未報告、1999 年 10 月 22 日）、骨に対する外部放射線療法（8Gy、2007 年 7 月 11 日）、ゾラデックス（ゴセレリン）〔1999 年 7 月 15 日～2000 年 1 月（日付不明）〕、ビカルタミド（2001 年 11 月 2 日～2007 年 2 月 2 日）、スチルベステロール（ジエチルスチルベステロール）〔2007 年 2 月 2 日～2009 年 1 月（日付不明）〕、イバンドロネート（2007 年 5 月 31 日）及びドセタキセル（2007 年 11 月 7 日～2008 年 7 月 23 日）であった。2009 年 12 月 3 日の時点で ECOG-PS は 1 であった。病歴は嗜眠、高血圧、排尿障害、便秘、近位筋障害、憩室炎及びアスピリンアレルギーであった。併用薬は高血圧に対するオルメサルタンメドキソミル及びモキソニジン、高コレステロール予防としてシンバスタチン、頻尿に対するタムスロシン、利尿剤のフロセミド（予防）、疼痛に対するモルヒネ硫酸塩、Zomorph（モルヒネ硫酸塩）、パラセタモール、Solpadol（パラセタモールとリン酸コデインの合剤）及び Co-codamol（パラセタモールとリン酸コデインの合剤）、嘔吐予防として塩酸メトクロプラミド、便秘に対する Movicol（マクロゴール、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム）、胃炎予防としてランソプラゾール、前立腺癌に対するゾラデックス LA（ゴセレリン酢酸塩）、バンコマイシン及びデキサメタゾンであった。併用療法として、2009 年 12 月 29 日に尿道カテーテル留置及び輸血を行っていた。

2009 年 12 月 27 日、BAY 88-8223 初回投与の 4 日後に CTCAE グレード 4 の敗血症が発現し、2009 年 12 月 28 日に入院した。入院時は発熱を伴い過換気を呈していた。胸部の局所陰影も明らかな感染も認められなかった。息切れが悪化し、低血圧となった。弛緩熱（spike fever）の反復に伴って断続的に錯乱を呈した。2009 年 12 月 28 日の臨床検査結果では白血球数は正常（CIOMS による、日付及び数値は未報告）で、CRP は 215mg/L（基準値：6.00mg/L 未満）であった。同日の（血液）生化学検査結果は（CIOMS による）、尿素 13.3mmol/L（基準値：2.8～7.6mmol/L）、ALP 751IU/L（基準値：32～132IU/L）、重炭酸塩 21mmol/L（基準値：23～30mmol/L）、D-dimer 1000ng/mL 超（基準値：1～270ng/L）以外は正常であった。肺塞栓症によ

る血栓塞栓症の疑いと診断された。低分子ヘパリンによる抗凝固療法（CIOMS による）を実施した。肝機能は正常であった（CIOMS による）。敗血症に対して、クレキサン（エノキサパリンナトリウム）120.0mg の連日投与（2009 年 12 月 29 日～2010 年 1 月 4 日）、オーグメンチン（アモキシシリン・クラブラン酸合剤）3.6mg/日の静脈内投与（2009 年 12 月 30 日）、クラリスロマイシン 1000mg 投与（2009 年 12 月 30 日）、タゾシン（ピペラシリンナトリウム・タゾバクタム合剤）13.5mg を連日投与した（2009 年 12 月 30 日～2010 年 1 月 4 日）。高熱が続き、血液培養では明らかな感染は認められなかった。2009 年 12 月 28 日から 2009 年 12 月 31 日まで静脈内輸液（0.9%生理食塩液 2000mL）を投与した。タゾシン（ピペラシリンナトリウム・タゾバクタム合剤）の投与 24 時間後、被験者の全身状態は改善し、72 時間後は熱のない状態を維持していた。胸部 X 線検査の結果では異常は認められなかった。CT 肺アンギオグラフィーでは肺塞栓症の徴候はみられなかったが、末梢性無気肺を伴う少量の胸水が両側に認められた。2009 年 12 月 30 日、治験薬の投与は中止となり、敗血症のため治験を中止した。2010 年 1 月 6 日、被験者は敗血症から回復し、退院した。

治験責任（分担）医師は、敗血症は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験依頼者は治験薬と関連なしと判断した。

2010 年 2 月 26 日、BAY 88-8223 初回投与の 65 日後に被験者は死亡した。死因は骨転移を伴う前立腺癌であった。治験責任（分担）医師は、死亡は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者に発現したその他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
Rib pain (metastatic bone pain)	Bone pain	骨痛	2
Treatment-emergent			
Productive cough	Productive cough	湿性咳嗽	2
Shortness of breath	Dyspnoea	呼吸困難	2
Sepsis	Sepsis	敗血症	4
Post-treatment			
None reported			

2.7.6.6.a.2.8　被験者番号 BCI-06-001-038

Subject identifier	BC1-06-001-038
Date of birth	06 May 1949
Sex	Male
Height (cm)	183
Baseline weight (kg)	86
Race	Caucasian
Country of origin	Norway
Study drug	Placebo
Start / stop dates of study drug	09 Nov 2010 / 09 Nov 2010
Event	1. Anemia (MedDRA: Anaemia／貧血) 2. Hematuria (MedDRA: Haematuria／血尿) 3. Thrombocytopenia (MedDRA: Thrombocytopenia／血小板減少症)
Intensity	1. Grade 3 2. Grade 3 3. Grade 3
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes 3. Yes
Start / stop date of event	1. 12 Dec 2010 / Unknown 2. 12 Dec 2010 / Unknown 3. 12 Dec 2010 / Unknown
Date of last dose of study drug before event	1. 09 Nov 2010 2. 09 Nov 2010 3. 09 Nov 2010
Action taken	1. Drug permanently withdrawn 2. Drug permanently withdrawn 3. Drug permanently withdrawn
Outcome of event	1. Ongoing at time of death 2. Ongoing at time of death 3. Ongoing at time of death
Date of death	21 Dec 2010
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Possible / Unrelated 2. Possible / Unrelated 3. Possible / Unrelated

本被験者は 61 歳の男性の骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者で、BAY 88-8223 の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する BC1-06 試験に組入れられた。被験者は 2010 年 10 月 25 日に無作為割付けされ、2010 年 11 月 9 日にプラセボの投与（合計 1 回）を受けた。前治療は、ビカルタミド（2006 年 10 月 16 日～2007 年 2 月 15 日）、ドセタキセル（2009 年 1 月 27 日～2009 年 10 月 2 日、2010 年 5 月 12 日～2010 年 8 月 25 日）、プレドニゾン（2009 年 1 月 27 日～2009 年 10 月 2 日、2010 年 5 月 12 日～2010 年 8 月 25 日）であった。2010 年 10 月 19 日の時点で ECOG-PS は 0 であった。病歴は不眠症であった。併用薬は骨転移に対する Calcigran F（炭酸カルシウム、ビタミン D3 含有）及びゾメタ（ゾレドロン酸）、癌に関連した骨痛に対するパラセタモール、プレドニゾロンの副作用の予防としてアモバン（ゾピクロン）及びソマック（パントプラゾールナトリウム）、前立腺癌に対する Eligard（酢酸ロイプロレリン）及び癌関連の治療に対するプレドニゾロン（プレドニゾロン）であった。

2010 年 12 月 7 日に CTCAE グレード 2 の血小板減少症（非重篤）が、2010 年 12 月 9 日に CTCAE グレード 2 の尿路感染（非重篤）が発現した。尿路感染に対してシプロフロキサシン 1000mg を 2010 年 12 月 9 日から連日投与した。CTCAE グレード 2 の血小板減少症（非重篤）のために治験薬の投与を延期した。

治験責任（分担）医師は、血小板減少症は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、尿路感染は治験薬と関連なしと判断した。

2010 年 12 月 12 日、プラセボの初回投与の 34 日後に、被験者は貧血、血尿及び血小板減少症の重篤な有害事象（いずれの事象も CTCAE グレード 3）のために入院した。ヘモグロビン値及び血小板数の臨床検査データを以下の表に示す。2010 年 12 月 12 日、全血 2 単位の投与を受けた。

2010 年 12 月 14 日、貧血、血尿及び血小板減少症の重篤な有害事象により治験を中止した。尿路感染は中止時も持続していた。

治験責任（分担）医師は、貧血、血尿及び血小板減少症の重篤な有害事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験依頼者は、貧血、血尿及び血小板減少症の重篤な有害事象は治験薬と関連がないと判断した。

2010 年 12 月 21 日（治験薬の最終投与後 30 日超）、被験者は骨転移を有する前立腺癌により死亡した。治験責任（分担）医師は、被験者の死亡は治験薬とおそらく関連があると判断した。貧血、血尿及び血小板減少症の重篤な有害事象は死亡時点も持続していた。

臨床検査の結果

	Hb (g/dL)	Platelets ($\times 10^9$/L)	Neutrophils (%)	Erythrocytes ($\times 10^{12}$/L)	Leukocytes ($\times 10^9$/L)
Normal ranges	13.4 - 17.0	145 - 348	38.0 - 71.0	4.3 - 5.7	3.6 - 9.3
19 Oct 2010	12.2	156	67.0	3.9	7.0
09 Nov 2010	10.6	78	49.0	3.4	5.2
07 Dec 2010	9.4	57 CS	38.0	3.1	5.1
12 Dec 2010[a]	6.7	33	-	-	-
13 Dec 2010[a]	7.3	29	-	-	-

CS: clinically significant

a: Hospital laboratory values from these dates are from CIOMS report.

被験者に発現した他の有害事象

Reported term for the adverse event	MedDRA Ver. 11.0 Preferred term	基本語	Adverse event toxicity (CTC Grade)
Pretreatment			
None reported			
Treatment-emergent			
Vomiting	Vomiting	嘔吐	1
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	1
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	2
Urinary infection	Urinary tract infection	尿路感染	2
Anemia	Anaemia	貧血	3
Hematuria	Haematuria	血尿	3
Therombocytopenia	Thrombocytopenia	血小板減少症	3
Post-treatment			
None reported			